

Curso 1992/93
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

CARMEN MARÍA RODRÍGUEZ PÉREZ

**Síntesis enantioselectiva de lactonas polisustituidas:
 α -hidroxilactosas, γ -lactosas y butenolidos**

Director
VÍCTOR SOTERO MARTÍN GARCÍA



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

Los trabajos que constituyen la presente Memoria fueron realizados en las dependencias del Instituto Universitario de Bio-Orgánica, Centro de Productos Naturales “Antonio González”, bajo la dirección del Dr. Víctor S. Martín García, a quien expreso mi más profundo agradecimiento por su apoyo y estímulo.

AGRADECIMIENTOS

Al Ministerio de Educación y Ciencia, por la Beca de Formación del Personal Investigador que me permitió la realización de ésta Tesis.

Al Dr. Miguel Ángel Ramírez Muñoz, por su inestimable colaboración en la realización de los Cálculos Semiempíricos que forman parte de esta Memoria.

Agradezco a todo el personal del laboratorio la ayuda que me dispensaron en aquellos momentos en que precisé de élla, así como el proporcionar un ambiente propicio para el desarrollo del trabajo. Especial mención merece el Dr. José M^a Palazón López, por su ayuda e inestimables consejos; así como para mis compañeros: Beatriz Añorbe, Marcos A. Soler, Lucía Afonso, Jesús M. Ode, Tomás Martín y José M. Padrón.

En definitiva, quiero hacer patente mi reconocimiento y agradecimiento a todas aquellas personas que han posibilitado que llegase a la culminación de este trabajo, especialmente a aquellas que han participado directamente en mi formación, no sólo profesional, sino humana.

*A José Luis,
por su tiempo,
por su dedicación
y por su amor.*

INDICE

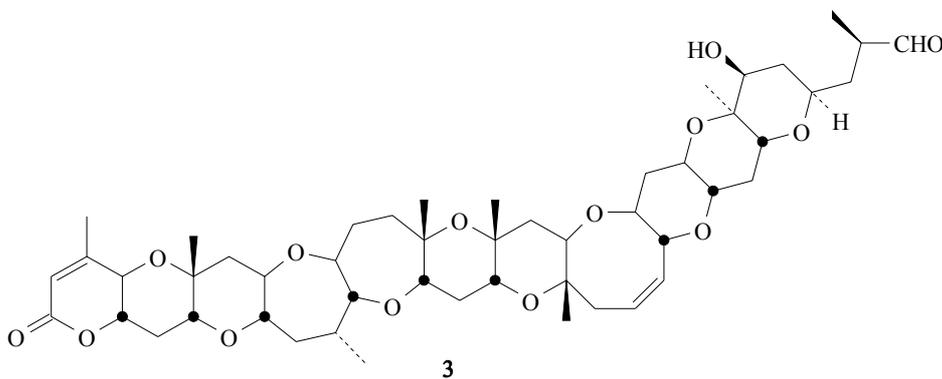
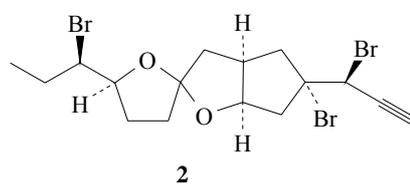
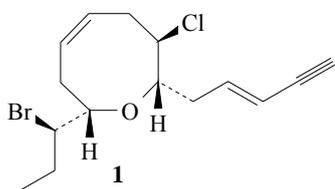
I.- INTRODUCCION	1
1) TRANSFORMACION DE LACTONAS EN ETERES CICLICOS.....	2
2) PRINCIPALES METODOS DE FORMACION DE LACTONAS	7
- Lactonizaciones de hidroxiaácidos.....	9
- Ciclaciones C-C de ésteres lineales	11
3) BIBLIOGRAFIA DE LA INTRODUCCION	15
II.- OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	20
III.- DISCUSION DE RESULTADOS	21
1) OBTENCION DE LACTONAS DE TAMAÑO MEDIO POR CICLACION DE HIDROXIACIDOS	21
2) OBTENCION DE LACTONAS POR CICLACION C-C.....	26
- Síntesis enantioselectiva de lactonas con control estereoquímico de los nuevos centros estereogénicos formados.....	26
- Reacciones de alquilación estereoselectiva de α -bencenosulfonyl - γ -lactonas polisustituidas	41
- Síntesis estereoselectiva de sistemas bicíclicos	48
3) CALCULOS SEMIEMPIRICOS.....	51
4) BIBLIOGRAFIA DE LA PARTE TEORICA.....	74
IV.- PARTE EXPERIMENTAL	78
1) TECNICAS EXPERIMENTALES.....	78
2) PARTE EXPERIMENTAL	81
V.- CONCLUSIONES	161

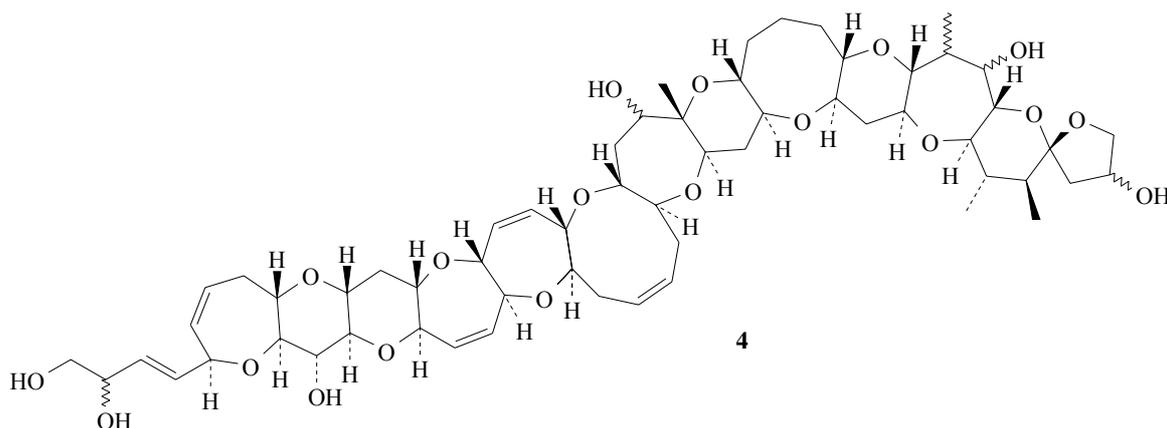
INTRODUCCION

I.- INTRODUCCION

La presencia en la Naturaleza de moléculas con heterociclos oxigenados ha atraído una considerable atención,¹ fundamentalmente debido a la capacidad de transporte o bloqueo de los iones metálicos Na⁺, K⁺ y Ca²⁺ a través de las membranas lipídicas,^{1,2} siendo ésta la propiedad responsable de la gran actividad de estas moléculas como antibióticos,¹ neurotóxicos,³ antiviruses,⁴ citotóxicos,⁵ reguladores del crecimiento,^{1,6} depresores del nivel de colesterol en sangre,⁷ etc. La diversidad estructural de este tipo de sustancias es muy amplia, pero en todas ellas la característica común es la presencia de éteres cíclicos polifuncionalizados, con una estereoquímica definida de los sustituyentes y tamaños de ciclos oscilantes entre los cinco y nueve miembros.

Tales unidades cíclicas pueden encontrarse en dichos compuestos de manera aislada, como en el caso del pinnatifidienino **1**,⁷ o adosadas, como en el caso del obtusino **2**,⁸ de la brevetoxina-B **3**,³ y la ciguatoxina **4**.⁹





La elevada complejidad estructural de estas moléculas representa un desafío importante para sus síntesis totales, habiéndose publicado hasta la fecha sólo unas cuantas, y todas ellas a partir de los años 80.¹⁰ Por otro lado, la metodología para la construcción estereocontrolada de los correspondientes heterociclos oxigenados polifuncionalizados de tamaño medio (5-9 miembros) está en su etapa emergente, y es objeto de un estudio continuo en diferentes laboratorios de todo el mundo. Es orientativo el hecho que la mayoría de las publicaciones científicas más relevantes en la materia han sido realizadas principalmente en los últimos 5 años.¹¹

1) TRANSFORMACION DE LACTONAS EN ETERES CICLICOS.

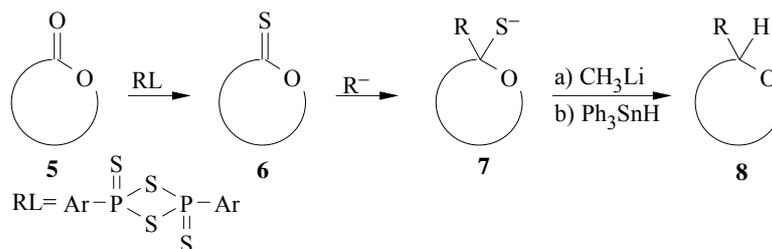
Existen diversos métodos sintéticos de éteres cíclicos, pero todos ellos presentan sus limitaciones, no sólo en cuanto a la escasez de los rendimientos, sino a la dificultad de abordarlos de manera estereocontrolada cuando existe polifuncionalización.

De entre la metodología existente es de particular interés para nuestro grupo de trabajo la transformación lactona-éter cíclico.

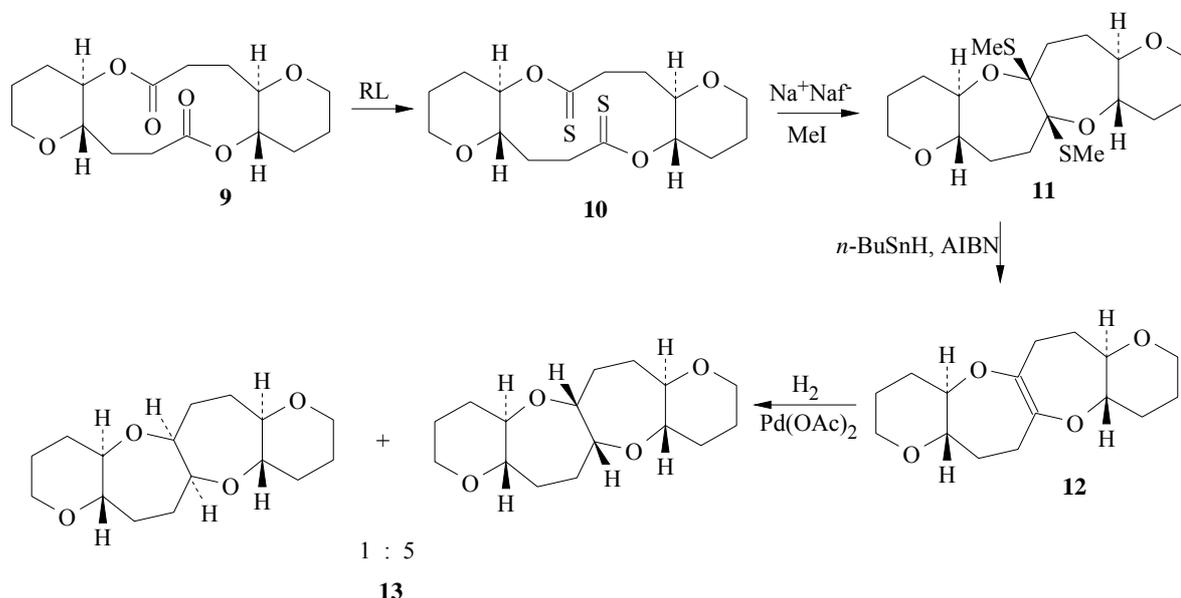
A continuación, pasaremos a hacer una breve descripción de los principales métodos existentes en la literatura para la síntesis de éteres cíclicos de tamaño medio a partir de lactonas:

-Adición nucleofílica de organometálicos a tionolactonas.

La adición nucleofílica de reactivos organometálicos, a baja temperatura, a tionolactonas de tamaño medio **5**, obtenidas a partir de las correspondientes lactonas mediante el reactivo de Lawesson, produce un tiolato intermedio estable **7**, que puede atraparse y transformarse en el éter correspondiente **8** por reducción.¹²

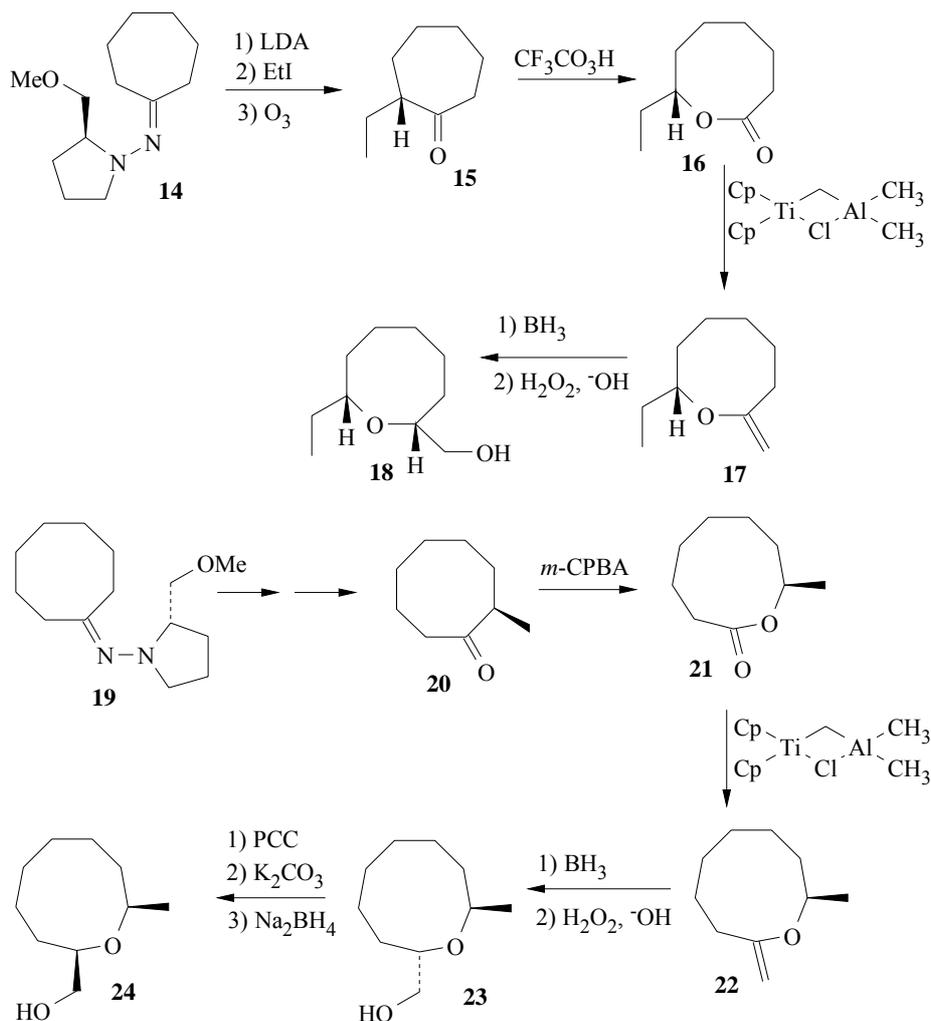


Una metodología similar ha sido aplicada por Nicolaou y col. a macroditiolactonas **10**, donde un acoplamiento radicalario de las mismas ha permitido obtener estereoselectivamente disulfuros cíclicos **11**, los cuales pueden reducirse a los correspondientes éteres cíclicos **13**.^{12c,d}

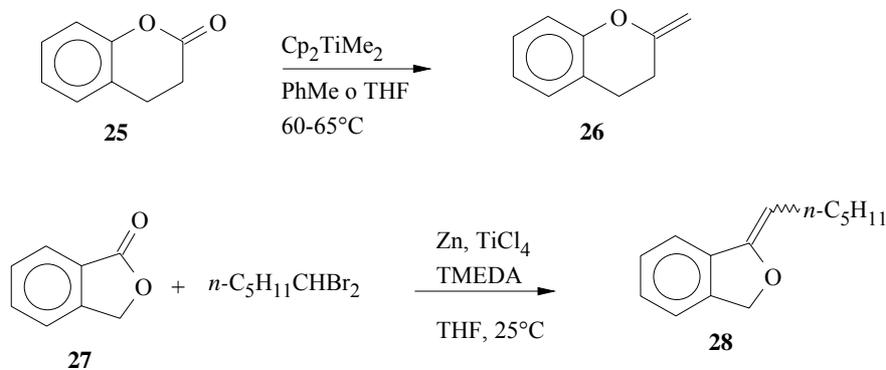


-Transformación directa de lactonas a enol-éteres cíclicos.

La transformación directa de las lactonas de tamaño medio en los correspondientes cicloéteres ha sido realizada empleando el reactivo de Tebbe.¹³ Este reactivo homologa el carbono lactónico al correspondiente metileno exocíclico, que por posterior hidroboração y oxidación transforma, por ejemplo, las lactonas de ocho miembros **16** en *cis*-oxocanos α,α' -dialquilsustituidos **18**,¹⁴ y las de nueve miembros **21** en *trans*-oxonanos α,α' -dialquilsustituidos **23**, que por oxidación y epimerización del carbono en α al aldehído, conducen a los correspondientes isómeros *cis* **24**.¹⁴

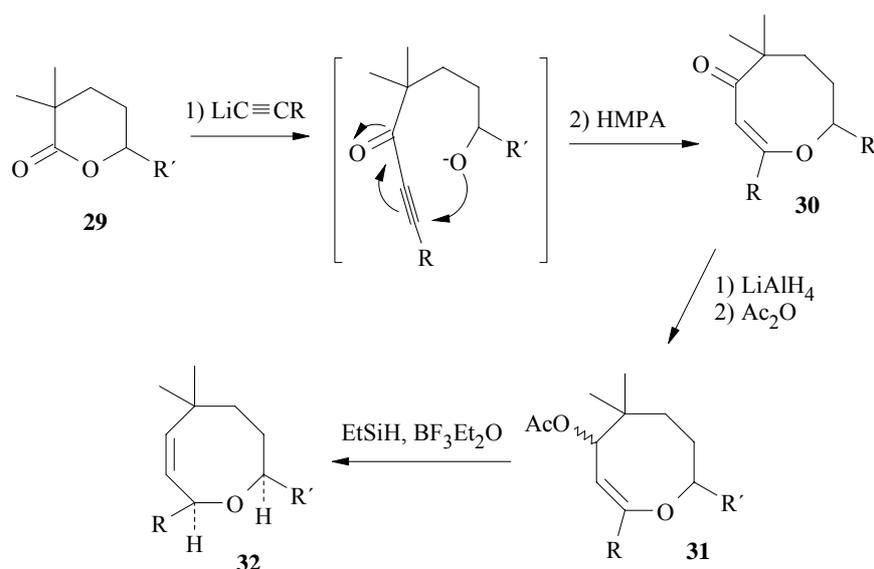


Otros reactivos, como los utilizados por Petasis y col.,¹⁵ y Takai y col.¹⁶ producen el mismo efecto que el de Tebbe, con buenos rendimientos en la transformación del carbonilo lactónico en el correspondiente alquilideno.

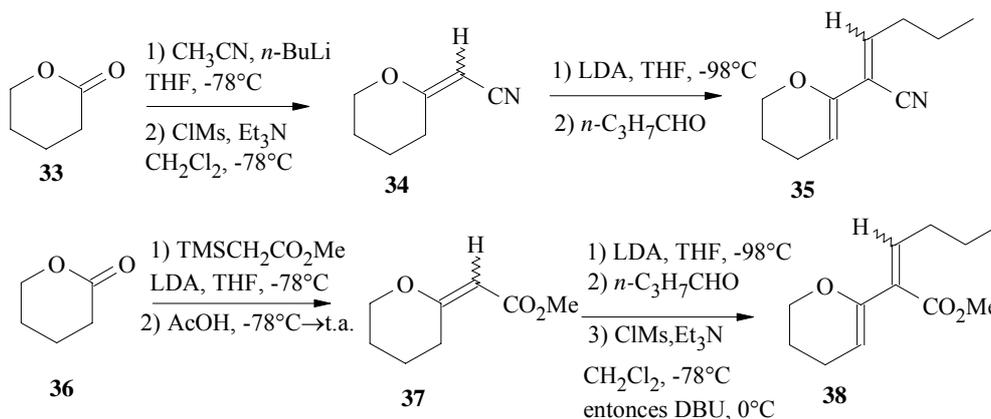


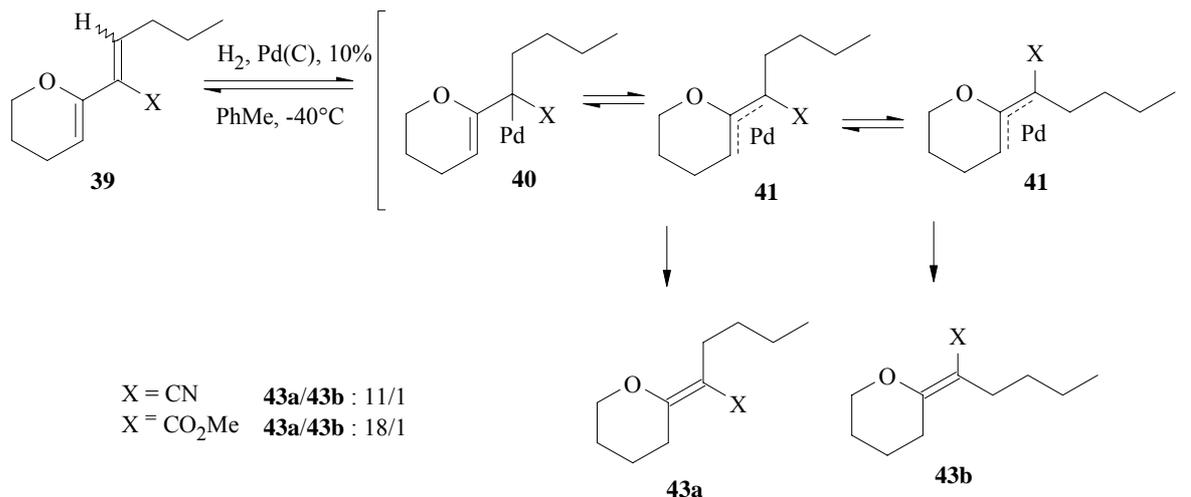
-Adición de acetiluros a lactonas no enolizables.

La adición de acetiluros a lactonas de 6 miembros no enolizables tipo **29**, produce cetonas α,β -insaturadas que, por adición intramolecular de Michael, conducen a oxocenos polisustituidos **30**.¹⁷ La reducción del enol éter **31** conduce a oxocenos α,α' -dialquilsustituidos *cis* **32**.

**-Reacciones de adición-eliminación de carbaniones a lactonas de 6 miembros.**

Un método altamente estereoselectivo de obtención de enol éteres exocíclicos tetrasustituidos a partir de lactonas es el empleado por Shibasaki y colaboradores.¹⁸

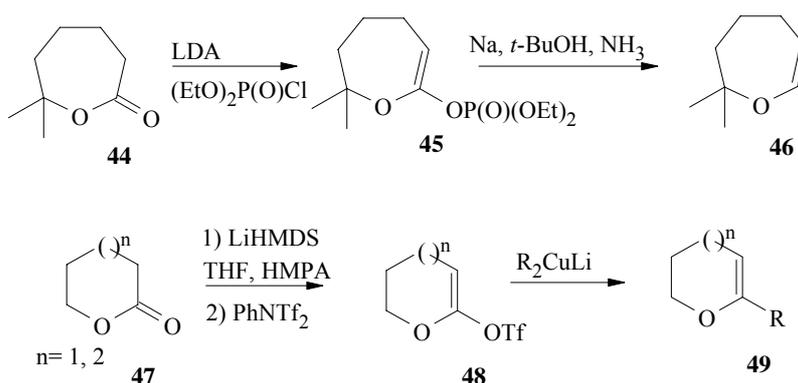




Este método de síntesis de ciano- y metoxicarbonil-enol éteres exocíclicos está basado en la isomerización controlada del enol éter endocíclico **39**, formado previamente, obteniéndose el *E*-**43** estereoselectivamente (>10:1) con excelentes rendimientos.

-Atrape de enolatos.

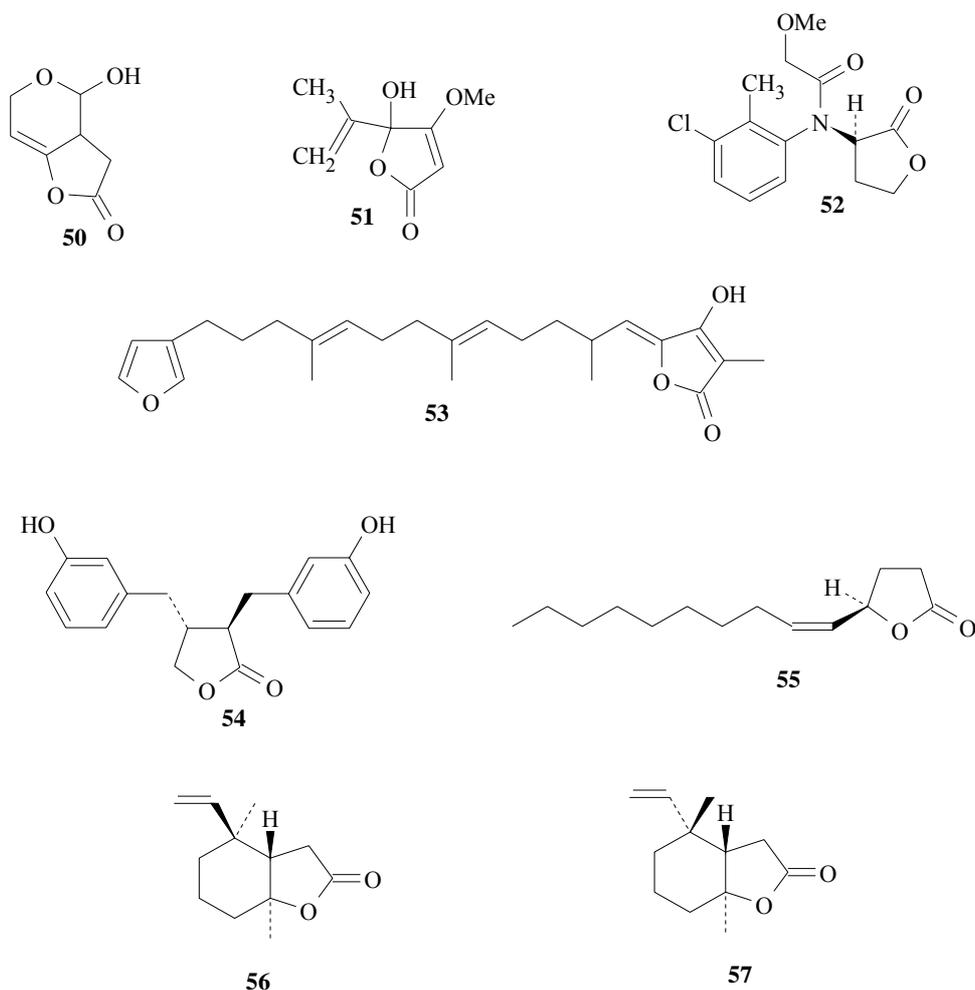
La generación de enolatos a partir de la lactona y atrape de los mismos conduce a los correspondientes enol-éteres **45** y **48**. Posterior reducción,¹⁹ o sustitución nucleofílica²⁰ con dialquil cupratos de litio, permite obtener los correspondientes éteres cíclicos **46** y **49**.



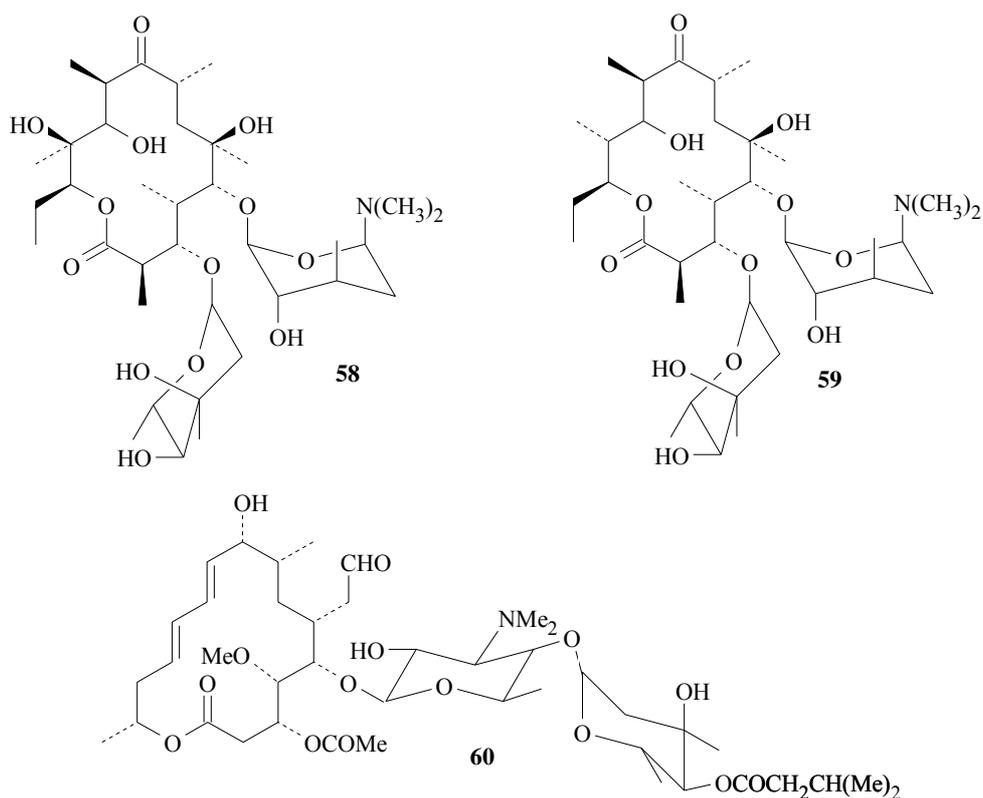
2) PRINCIPALES METODOS DE FORMACION DE LACTONAS.

Considerada la viabilidad de convertir la unidad de lactona en la de éter cíclico polifuncionalizado, la síntesis de las correspondientes lactonas sustituidas es un objetivo prioritario a perseguir. Por otro lado, las lactonas son unidades estructurales de extrema importancia en si mismas, encontrándose con gran profusión en la naturaleza en moléculas de elevada acción biológica.^{21a,b}

Así, se han encontrado butenólidos y γ -lactonas en un gran número de productos naturales, entre los que destacaremos por su acción fungicida: el patulín **50**,^{21c} el ácido penicílico **51**,^{21d} o el clozylacon **52**,^{21e} por su acción antibiótica: el estrobilin **53**,^{21f} por su acción hormonal: la enterolactona **54**,^{21g} como responsables del olor o del sabor del: melocotón,^{21h} albaricoque,²¹ⁱ fresa,^{21j} tabaco;^{21k} o por su acción como feromonas sexuales: la producida por la hembra del escarabajo japonés, *popillia japónica* **55**,^{21l} o la producida por el macho de la mosca de la fruta del Caribe, *anastrepha suspensa* **56** y **57**.^{21m}

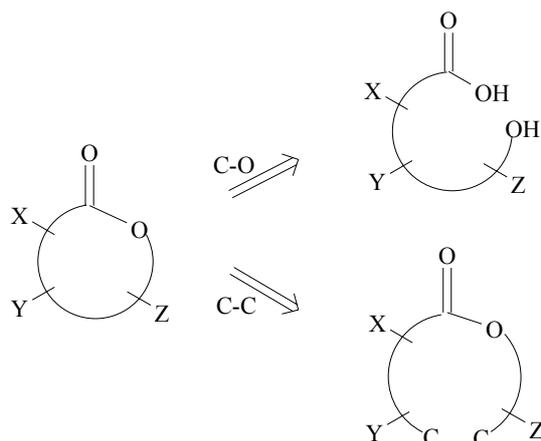


Entre los macrólidos de gran tamaño figuran algunos de los más importantes agentes terapéuticos de nuestro tiempo,²² y sus estructuras de lactonas macrocíclicas contienen anillos de 12 a 16 miembros. Destacaremos entre los de 14 miembros, la eritromicina A **58** y **59**, y entre los de 16, el leucomicin A₃ **60**.



Pasaremos a reseñar aquellos métodos más utilizados para obtener lactonas de distintos tamaños, haciendo hincapie en aquellos que nos permitan un mayor grado de polifuncionalización, y destacando si los centros estereogénicos formados previamente se conservan en la lactonización, o bien si se forman durante la reacción de ciclación, incluyendo si es o no posible su control. Podemos dividir estos métodos en dos bloques:

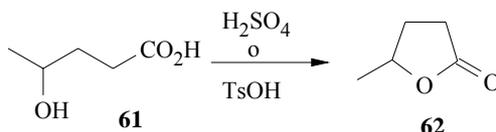
- Formación de hidroxiaácidos y su posterior lactonización (C-O), y
- formación de ésteres y su posterior ciclación, por formación de enlaces C-C.



1^o-Lactonizaciones de hidroxiácidos.

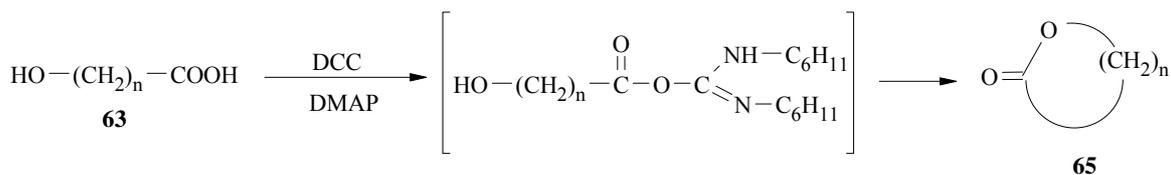
- Lactonizaciones en medio ácido.

El método más corriente de lactonización, especialmente en γ y δ -hidroxiácidos, es el tratamiento con ácidos, ya que da lugar a lactonas de 5 y 6 miembros muy estables. Sin embargo, lactonas menores ó mayores se obtienen difícilmente por este método, al disminuir enormemente la velocidad de formación. El proceso de transformación en lactona está en equilibrio con el proceso de apertura a hidroxiácido. Sólo cuando la lactona presenta un anillo de 5 ó 6 miembros, existe una cantidad sustancial de la misma presente en las condiciones de equilibrio.



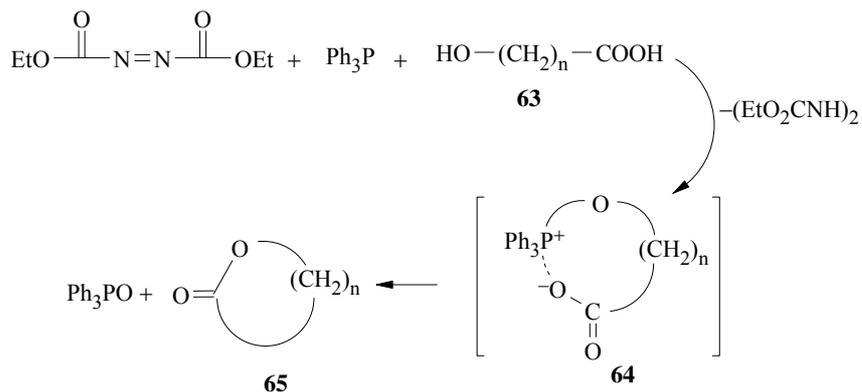
- Lactonizaciones promovidas por el método de Keck.

Keck y col.²³ consiguen la lactonización de hidroxiácidos por activación con dicitclohexilcarbodiimida y N,N-dimetilaminopiridina, obteniéndose buenos resultados en el caso de macrolactonas de 16 y 17 miembros. Sin embargo, el rendimiento disminuye en el caso de las de 14 y 15 miembros. En el transcurso de la reacción se forma también urea, la cual es fácilmente separable por métodos convencionales, como cristalización y separación cromatográfica.

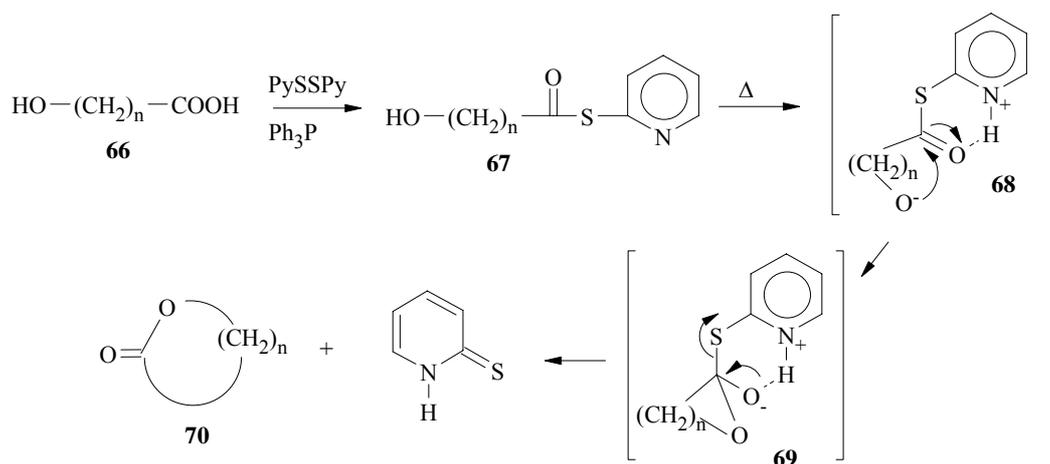


-Reacción de Mitsunobu.

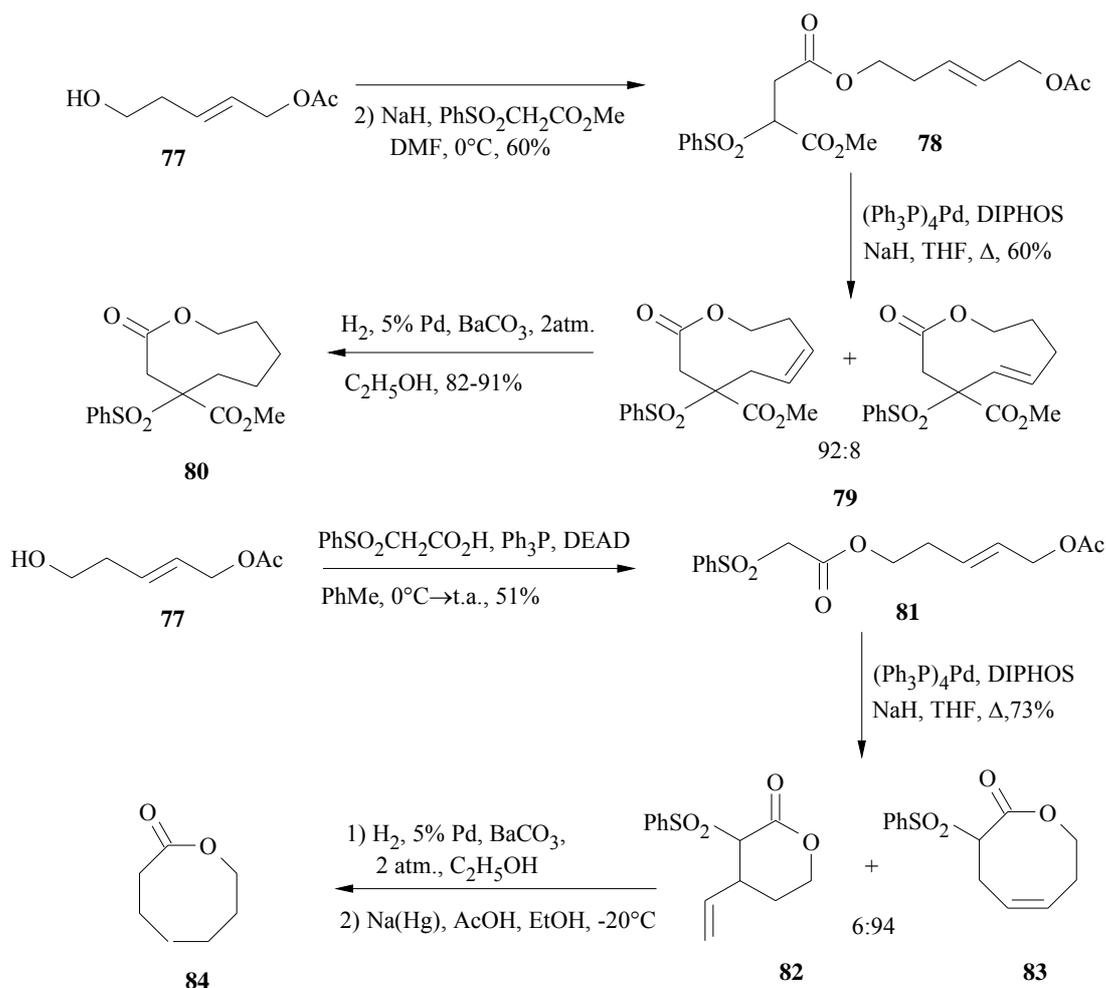
El hidroxiaácido **63** se hace reaccionar con una combinación de azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina en medio neutro, obteniéndose la lactona **65** con rendimientos variables dependiendo del disolvente empleado y, principalmente, del tamaño del anillo requerido.²⁴ La reacción puede explicarse admitiendo un intermedio dipolar, un carboxilato alcoxi-fosfonio **64**, según se observa en el esquema, que favorecería el acercamiento y ciclación.

**-Lactonizaciones promovidas por el Reactivo de Corey.**

Lactonas de diversos tamaños pueden obtenerse con buenos rendimientos por conversión de hidroxiaácidos a 2-piridintioésteres **67**, mediante el reactivo de Corey^{25,12d,e} en benceno, tolueno, o xileno a reflujo, según los casos.



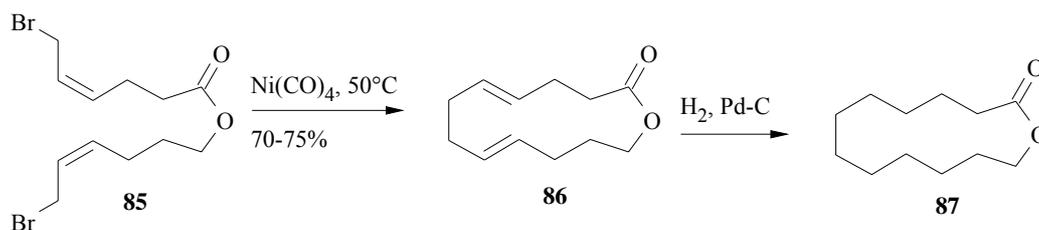
El método desarrollado por Trost y col. consiste en la reacción intramolecular entre aniones estabilizados y acetatos alílicos catalizada por complejos de Pd(0).²⁷ El proceso transcurre con alta regioselectividad, pudiendo obtenerse distintos tipos de macrólidos, difíciles de obtener por otros métodos. La ciclación controlada cinéticamente permite la obtención de las lactonas de nueve **79**, y ocho miembros **83**, en lugar de las de siete y seis alternativas.



Este método ha sido aplicado a la síntesis de diversos productos naturales: exaltólido, recifeiólido, foracantólido I, foracantólido J,²⁷ etc.

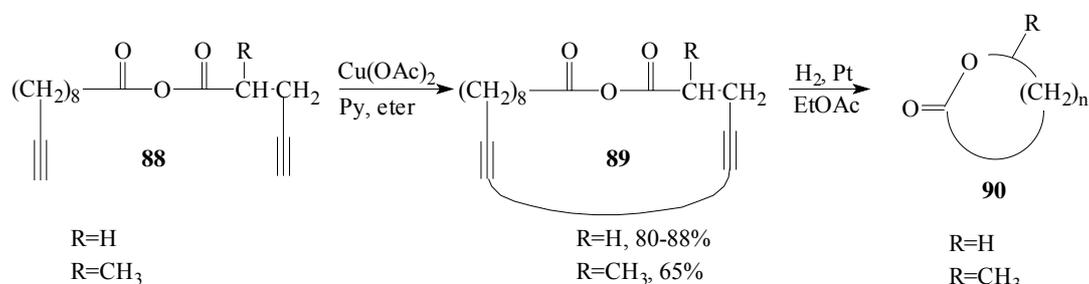
-Ciclaciones promovidas por Ni.

La ciclación de dibromuros alílicos tipo **85**, promovida por tetracarbonilniquel(0) ha sido aplicada por Corey²⁸ y col. a la síntesis de carbociclos de 9 a 18 miembros, y también de manera altamente efectiva a la formación de lactonas macrocíclicas, de gran importancia en el campo de los antibióticos macrólidos.



-Acoplamiento de acetilenos.

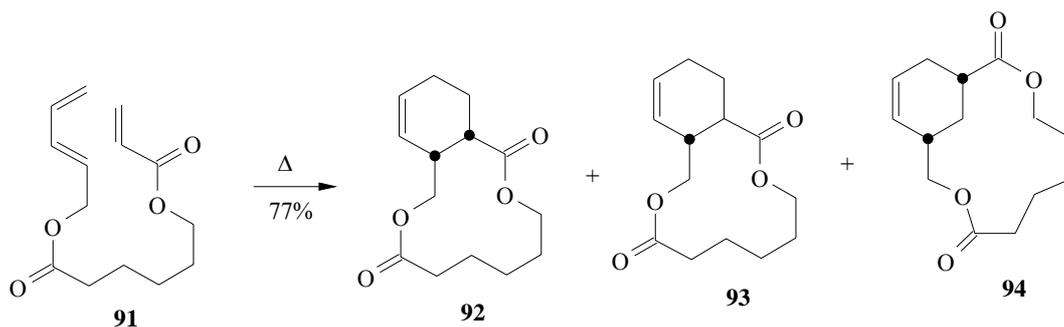
El acoplamiento oxidativo de ésteres ω, ω' -diacetilénicos **88** con acetato cúprico en piridina-éter, bajo condiciones de alta dilución, conduce a la formación de lactonas con altos rendimientos.²⁹



La hidrogenación catalítica total conduce a la lactona de 16 miembros, producto natural conocido como exaltólido **90** (R=H).

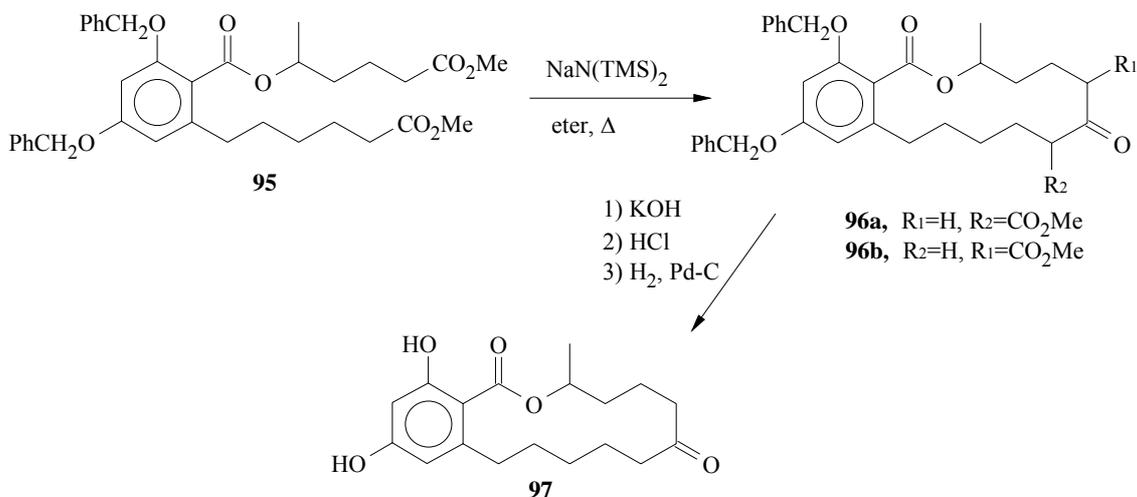
-Reacciones intramoleculares de Diels-Alder.

Esta metodología fue utilizada por Corey³⁰ y col. en la construcción de macrolactonas bicíclicas. La adición lenta del adecuado diéster insaturado de cadena abierta sobre benzonitrilo a reflujo, conduce a una mezcla de los tres productos **92**, **93** y **94**, en la proporción 6.2 : 6.8 : 1, con un 77% de rendimiento global. Este método presenta serias limitaciones, como son las altas temperaturas empleadas (190°C), y la poca estereoselectividad del proceso.



-Condensación de Dieckmann.

Hurd y Shah han aplicado la condensación de Dieckmann en la construcción de macrólidos, en la síntesis del antibiótico zearalenona.³¹ A partir del diéster **95**, mediante tratamiento con bis(trimetilsilil)amiduro de sodio en éter a reflujo, se obtiene una mezcla de **96a** y **96b** con elevado rendimiento. Hidrólisis básica, seguida por descarboxilación de los ácidos resultantes, e hidrogenólisis conducen a la zearalenona **97**.



3) BIBLIOGRAFIA DE LA INTRODUCCION.

1. Wesley, J.W.; *Poliether Antibiotics: Naturally Occurring Acid Ionophores*, Marcel Dekker, N.Y., **1982**, Vol.I y II.
2. a) Painter, G.R.; Pressman, B.C.; *Top. Curr. Chem.*, **1982**, 101, 83.
b) Still, W.C.; Hauck, P.; Kempf, D.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 25, 2817.
c) Smith, P.; Still, W.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 7917.
3. a) Shimizu, Y.; *Marine Natural Products*, Ed. por P.J. Scheuer, Academic Press, N.Y.; **1978**, Vol I, 1.
b) Ellis, S.; *Toxicon*, **1985**, 23, 469.
4. Sakemi, S.; Higa, S.; Jefford, C.W.; Bernardelli, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1329.
5. a) Suzuki, T.; Suzuki, M.; Furusaki, A.; Matsumoto, T.; Kato, A.; Imanuka, Y.; Kurosawa, E.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1329.
b) Carley, D.G.; Herb, R.; Moore, R.E.; Scheven, P.T.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3644.
6. a) Cochran, V.M.; *Physiology of Fungi*, Wiley, N.Y., **1958**.
b) Schreiber, S.L.; Kelly, S.E.; Porco, J.A.; Sanmakia, T.; Suh, E.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 6210.
7. Bioensayos realizados por la firma farmacéutica MADAUS CERAFARM, S.A., sobre el pinnatifidienino: González, A.G.; Martín, J.D.; Martín, V.S.; Norte, M.; Pérez, R. Ruano, J.Z.; Drexler, S.A.; Clardy, J.; *Tetrahedron*, **1982**, 38, 1009.
8. González, A.G.; Martín, J.D.; Norte, M.; Rivera, P.; Ruano, J.Z.; *Tetrahedron*, **1984**, 40, 3443.
9. Scheuer, P.J.; *Seafood Toxines*; Ed. Am.Chem.Soc., Washington D.C., **1984**.
10. a) **Calcimycin**: Martínez, G.R.; Grieco, P.A.; Williams, K.; Srinivasan, C.V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1436, y referencias citadas.
b) **Lasalocid-A**: Ireland, R.E.; Anderson, R.C.; Badoud, R.; Fitzsimmons, B.J.; Fitzsimmons, J.; McGarvey, G.J.; Traisrivorgs, S.; Wilcox, C.S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1988 y referencias citadas.
c) **Monensin**: Collum, D.B.; McDonald, J.H.; Still, W.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2118.
d) **Narasin y Salinomycin**: Kishi, Y.; *Aldrichimica Acta*, **1980**, 13, 4767, y referencias citadas.
e) **Acido Okadaico**: Isobe, M.; Ichikawa, Y.; Bai, D.L.; Masaki, H.; Goto, T.; *Tetrahedron*, **1987**, 43, 4767, y referencias citadas.
f) **Venustrol**: Corey, E.J.; Ha, D.C.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29; 3171.
g) **Thysiferol**: i) Hashimoto, M.; Kan, T.; Yanagiya, M.; Shirahama, H.; Matsumoto, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5665; ii) Broka, C.A.; Lin, Y.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5876.

- h) **Laurenino**: Overman, L.E.; Thompson, A.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2248.
- i) **Antibiótico X-206**: Evans, D.A.; Bender, S.L.; Morris, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2506.
- j) **Ionomycin**: i) Evans, D.A.; Dow, R.L.; Shih, T.L.; Takacs, J.M.; Zahler, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5290, ii) Hanessian, S.; Cooke, N.G.; DeHoff, B.; Sakito, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5276.
- k) **Ferensimycin-B**: Evans, D.A.; Polniaszek, P.R.; DeVries, K.M.; Guinn, D.E.; Mathre, D.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7613.
11. a) **Síntesis de tetrahidrofuranos**: i) Boivin, T.L.B.; *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3309, y referencias citadas; ii) Paterson, I.; Boddy, I.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5301; iii) Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Somers, P.K.; Hwang, C.K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5330, y referencias citadas; iv) Tamaru, Y.; Hojo, M.; Kawamura, S.; Sawada, S.; Yoshida, Z.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4062; v) Reitz, A.B.; Norty, S.O.; Maryanoff, B.E.; Liotta, D.; Monahan, R.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4062; vi) Murata, S.; Suzuki, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*; 4415; vii) Mulholland, R.L.; Chamberlin, A.R.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1082; viii) Labelle, M.; Morton, H.E.; Guinda, Y.; Springer, J.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4533, y referencias citadas; ix) Warm, A.; Vogel, P.; *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 690; x) Zárraga, M.; Rodríguez, M.L.; Ruíz-Pérez, C.; Martín, J.D.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3725; xi) Walba, D.M.; Przybyla, C.A.; Walker, C.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5624.
- b) **Síntesis de tetrahidropiranos**: i) Ref. 11a,ⁱ iii, vi ii) Nussbaumer, C.; Frater, G.; *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 396; iii) Iimori, T.; Still, W.C.; Rheingold, A.L.; Stale, D.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3439, y referencias citadas; iv) Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Somers, P.K.; Hwang, C.K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5335, y referencias citadas; v) Kim, S.; Salomon, R.G.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6279; vi) Holmes, C.P.; Bartlett, P.A.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 98, y referencias citadas; vii) Semmelhack, M.F.; Kim, C.R.; Dobler, W.; Meier, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4925; viii) Frauenrath, H.; Sawicki, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 649; ix) Suzuki, T.; Sato, O.; Hirama, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4747; x) Zárraga, M.; Martín, J.D.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2249; xi) Burke, S.D.; Rancourt, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2335; xii) Nicolaou, K.C.; Veale, C.A.; Hwang, C.K.; Hutchinson, J.; Prasad, C.V.C.; Ogilvie, W.W.; *Angew. Chem. Int. ed. Engl.*, **1991**, *30*, 299.
- c) **Síntesis de oxepanos**: i) Coppi, L.; Ricci, A.; Taddei, M.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 413; ii) Nicolaou, K.C.; Hwang, C.K.; Nugiel, D.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4136; iii) Alvarez, E.; Manta, E.; Martín, J.D.; Rodríguez, M.L.; Ruíz-Pérez, C.; Zurita, D.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2097; iv) Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Somers, P.K.; Hwang, C.K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5335; v) Hotsuki, H.; Ushio, Y.;

Kadota, I.; Ochi, M.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5153; vi) Alvarez, E.; Díaz, M.T.; Pérez, R.; Martín, J.D.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2241; vii) Suzuki, T.; Sato, O.; Hiram, M.; Yamamoto, Y.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Harada, N.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4505, y referencias citadas.

d) **Síntesis de oxocanos**: i) Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Hwang, C.K.; Duggan, M.E.; Veale, C.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5321, y referencias citadas. Se hace en esta publicación una discusión de otros métodos de síntesis de **oxocanos** (Overman y col; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1303; Holmes y col; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 565; Moody y col; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1403; Corey y col; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1662; Schreiber y col.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 1757); ii) Schreiber, S.L.; Kelly, S.E.; Porco, J.A.; Sanmakia, T.; Suh, E.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6210.; iii) Ref. 11b^{xii}; iv) Blumenkopf, T.A.; Bratz, M.; Castañeda, A.; Look, G.C.; Overman, L.E.; Rodríguez, D.; Thompson, A.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4386.

e) **Síntesis de oxonanos**: i) Nicolaou, K.C.; McGorry, D.G.; Somers, B.G.; Veale, C.A.; Furst, G.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2504; ii) Overman, L.E.; Blumenkopf, T.A.; Castañeda, A.; Thompson, A.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3516; iii) Carling, R.W.; Curtis, N.R.; Holmes, A.B.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6084.

12. a) Ref. 11eⁱ.
 b) Nicolaou, K.C.; Hwang, C.K.; Nugiel, D.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4136.
 c) Nicolaou, K.C.; Hwang, C.K.; Duggan, M.E.; Reddy, K.B.; Marron, B.E.; McGarry, D.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6800.
 d) Nicolaou, K.C.; Hwang, C.K.; Marron, B.E.; DeFrees, S.A.; Couladouros, E.A.; Abe, Y.; Carroll, P.J.; Snyder, J.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3040.
 e) Nicolaou, K.C.; McGarry, D.G.; Somers, P.K.; Kim, B.H.; Ogilvie, W.W.; Yiannikouros, G.; Prasad, C.V.C.; Veale, C.A.; Hark, R.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6263.
13. a) Tebbe, F.N.; Parshall, G.W.; Reddy, G.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3611.
 b) Pine, S.H.; Zahler, P.R.; Evans, D.A.; Gubbs, R.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3270.
 c) Clark, J.S.; Holmes, A.B.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 433.
 d) Carling, R.W.; Holmes, A.B.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1986**, 565.
 e) Philippo, C.M.G.; Vo, N.H.; Paquette, L.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2762.
14. Tsushima, K.; Araki, K.; Murai, A.; *Chem. Lett.*, **1989**, 1313.
15. Petasis, N.A.; Bzowej, E.I.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6392.
16. a) Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *52*, 4412.
 b) Takai, K.; Kataoka, Y.; Okazoe, T.; Utimoto, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1065.

17. a) Schreiber, S.L.; Kelly, S.E.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1757.
b) Ref. 11dⁱⁱ.
18. Takahashi, A.; Kirio, Y.; Sodeoka, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 643.
19. Cockerill, G.S.; Kocienski, P.; Treadgold, R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1985**, 2093.
20. Tsushima, K.; Araki, K.; Murai, A.; *Chem.Lett.*, **1989**, 1313.
21. a) Dean, F.M.; *Naturally Occurring Ring Compounds*, Butterworth, London, **1963**.
b) Nagao, Y.; Dai, W.M.; Ochiai, M.; Shiro, M.; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5211, y referencias allí citadas.
c) Sekiguchi, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 41.
d) Yeh, C.; Colwell, W.T.; DeGraw, J.I.; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 19, 3987.
e) Eckhardt, W.; Francotte, E.; Kunz, W.; Hubele, A.; EP 275523, **1988**, Ciba-Geigy.
f) Rothberg, I.; Shubiak, P.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 769.
g) Cooley, G.; Farrant, R.D.; Kirk, D.N.; Wynn, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 349.
h) Sevenants, M.R.; Jennings, W.G.; *J.Food.Sci.*, **1966**, 31, 81.
i) Tang, C.S.; Jennings, W.G.; *J. Agr. Food. Chem.*, **1968**, 16, 252.
j) Wilhelm, B.; Palloy, E.; Winter, P.; *Helv. Chim. Acta*, **1966**, 49, 65.
k) Fujimori, T.; Kasuga, R.; Matsushita, H.; Kaneko, H.; Noguchi, M.; *Agr.Biol.Chem.*, **1976**, 40, 303.
22. Celmer, W.D.; *Pure and Appl.Chem.*, **1971**, 28, 413.
23. Boden, E. P.; Keck, G. E.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2394.
24. a) Kurihara, T.; Nakajima, Y.; Mitsunobu, O.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 28, 2455.
b) Mitsunobu, O.; *Synthesis*, **1981**, 1-28.
25. a) Corey, E.J.; Nicolaou, K.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5614.
b) Corey, E.J.; Nicolaou, K.C.; Melvin, L.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 653.
c) Corey, E.J.; Nicolaou, Tom, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 2287.
d) Gerlach, H.; Thalmann, A.; *Helv. Chim. Acta*, **1974**, 57, 2661.
26. a) Hikota, M.; Sakurai, Y.; Horita, K.; Yonermitsu, O.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6367.
b) Honda, M.; Hirata, K.; Sneoka, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2679.
c) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 1989.
27. a) Trost, B.M.; Verhoever, T.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1595.
b) Trost, B.M.; Verhoever, T.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 4743.
28. Corey, E.J.; Kirst, H.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 667.
29. a) Bergelson, L.D.; molotkovsky, J.G.; Shemyakim, M.M.; *Chem. and Ind.*, **1976**, 110.

- b) Carnduff, J.; Glinton, G.E.; McCrae, W.; Raphael, R.A.; *Chem. and Ind.*, **1960**, 559.
30. Corey, E.J.; Petrzilka, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2537.
31. a) Hurd, R.N.; Shah, D.H.; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 390.
b) Hurd, R.N.; Shah, D.H.; *J. Med. Chem.*, **1973**, 16, 543.

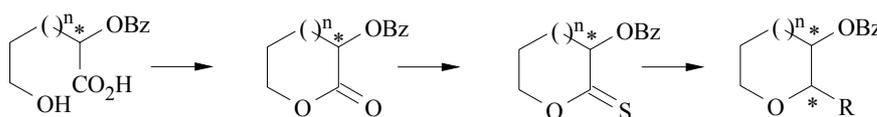
OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

II.- OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

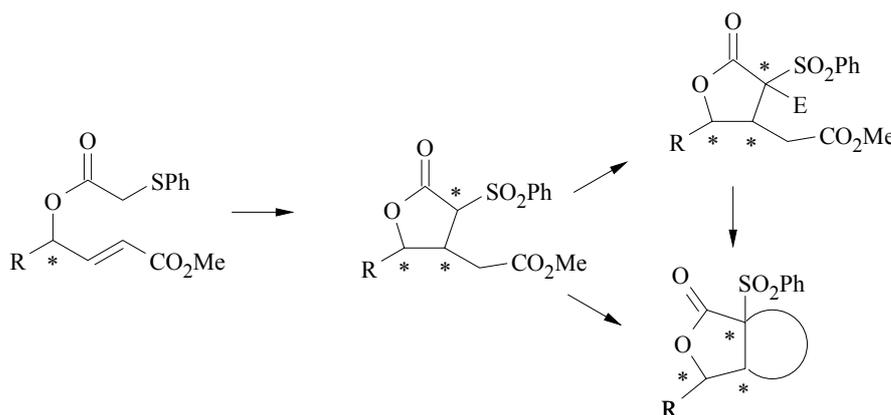
De acuerdo a los objetivos generales trazados en nuestro grupo de investigación dirigidos a la síntesis de éteres cíclicos polifuncionalizados, el plan de trabajo que nos hemos propuesto en esta memoria está centrado en el desarrollo de nuevos métodos para la obtención de lactonas polifuncionalizadas de tamaño medio, a partir de precursores lineales adecuados, dado que la interconversión lactona-éter cíclico, es una de las vías de acceder a estos últimos con garantías de éxito. De ahí que nuestros esfuerzos se hayan centrado en el desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de lactonas quirales polifuncionalizadas, enantioméricamente enriquecidas, sustancias que por otro lado, en sí mismas tienen un extremado valor biológico, como hemos visto previamente en la **Introducción** de esta memoria.

Con objeto de sistematizar el desarrollo y discusión del trabajo realizado, éste se clasifica en dos partes bien diferenciadas:

1.- Obtención de lactonas de tamaño medio por ciclación de hidroxiácidos.



2.- Obtención de lactonas polifuncionalizadas por ciclación C-C con control estereoquímico de los nuevos centros estereogénicos formados y posterior estudio de alquilaciones estereoselectivas de las mismas, incluyendo la posible explotación de éstas en la generación de sistemas bicíclicos con control estereoselectivo.

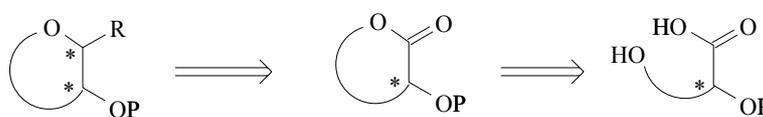


DISCUSIÓN DE RESULTADOS

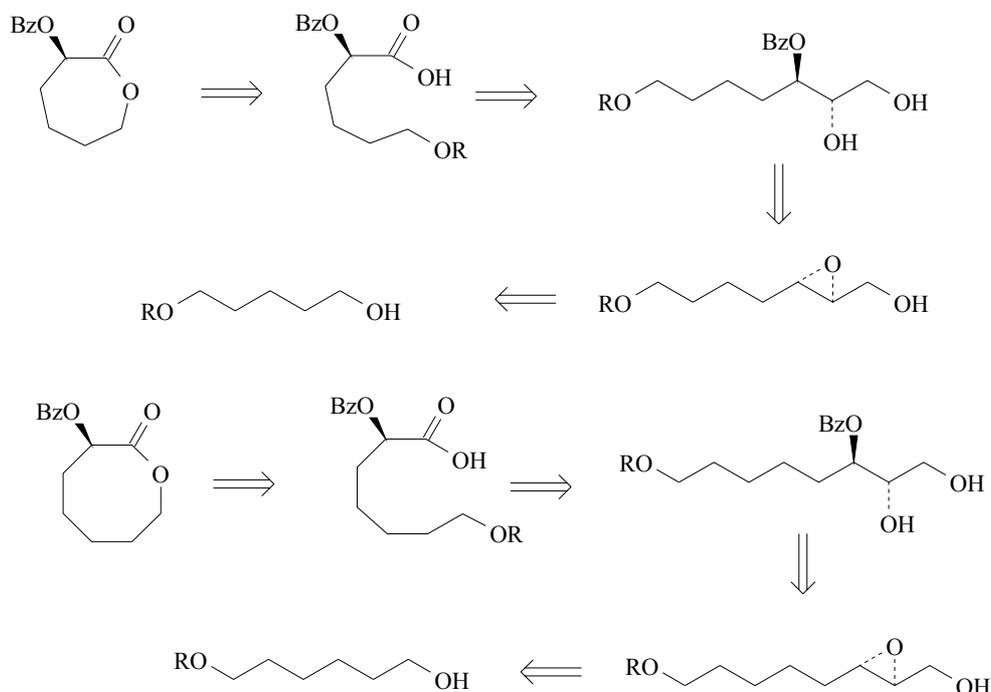
III.- DISCUSION DE RESULTADOS.

1) OBTENCION DE LACTONAS DE TAMAÑO MEDIO POR CICLACION DE HIDROXIACIDOS.

Considerados los precedentes existentes en la literatura (ver **Introducción**) para la interconversión lactona-éter cíclico, nos ha parecido oportuno considerar como un método adecuado para la síntesis de éteres cíclicos de tamaño medio (siete, ocho y nueve miembros), α -hidroxi funcionalizados, la aproximación a partir de la correspondiente lactona, que a su vez podría obtenerse del hidroxiaácido.

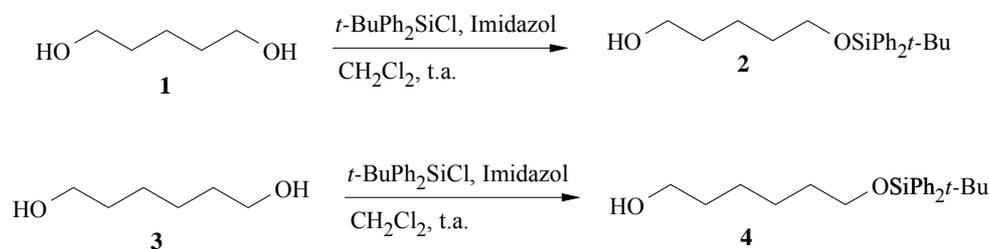


Considerando el método de síntesis de benzoatos de α -hidroxiaácidos enantioméricamente enriquecidos desarrollado en nuestro grupo de trabajo,¹ una aproximación válida para la síntesis de las unidades de siete y ocho miembros, podría ser la que se muestra en el siguiente esquema retrosintético:

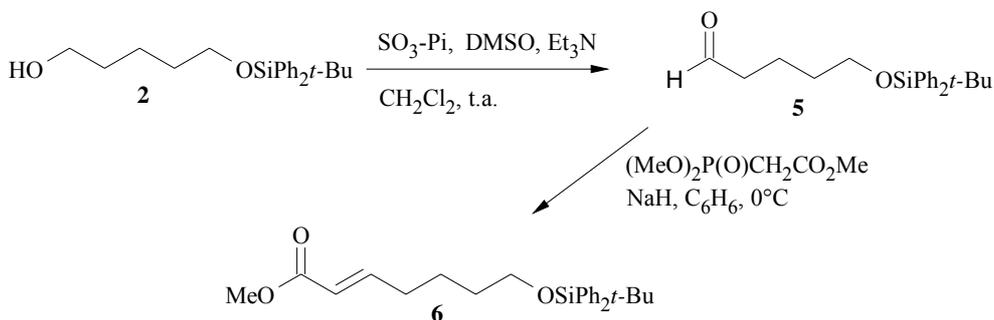


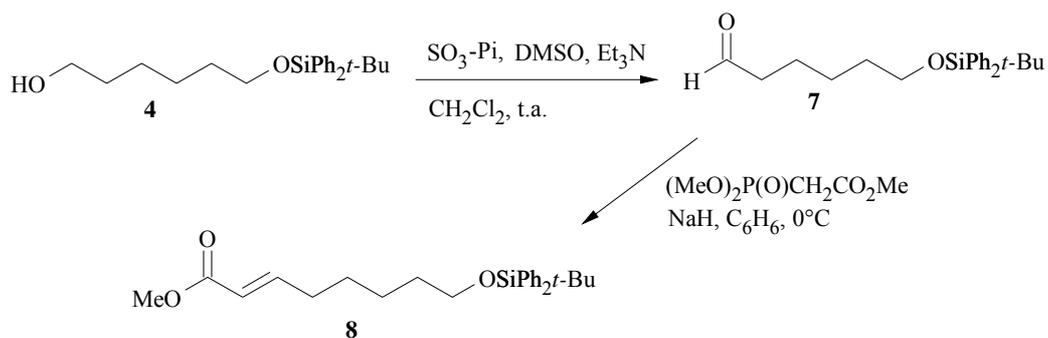
Según el esquema anterior, para la síntesis se hará uso del 1,5-pentanodiol, o del 1,6-hexanodiol monoprotegidos, para obtener los 2,3-epoxialcoholes quirales correspondientes, fácilmente accesibles utilizando la epoxidación asimétrica de Sharpless de alcoholes *E*-alílicos.² La apertura regioselectiva de los 2,3-epoxialcoholes quirales, asistida por tetraisopropóxido de titanio,¹ con ácido benzoico nos conduciría a los distintos diolbenzoatos, los cuales por oxidación con tetróxido de rutenio y periodato sódico darían los 2-benzoiloxiácidos correspondientes,³ con la pureza óptica impuesta por el proceso de epoxidación (usualmente > 95%ee).

La síntesis comenzó con la monoprotección del 1,5-pentanodiol y del 1,6-hexanodiol comerciales como *tert*-butildifenilsilil éteres utilizando cantidades equivalentes de *tert*-butilclorodifenilsilano.⁴ Los alcoholes monoprotegidos **2** y **4** se purificaron en columna cromatográfica obteniéndose con un rendimiento promedio de los ensayos realizados del 68%.

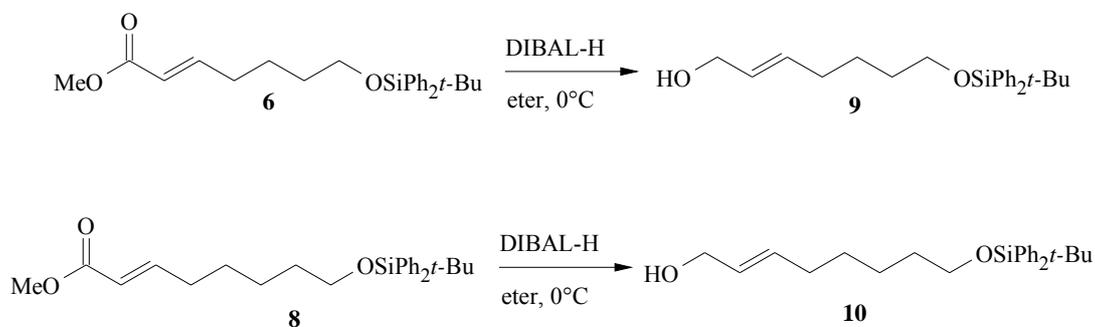


Los compuestos **2** y **4** se oxidaron empleando el complejo trióxido de azufre-piridina⁵ como agente oxidante, en las condiciones estándar para este método. Los aldehídos resultantes, relativamente inestables, se sometieron sin purificación previa a la reacción de Wittig-Horner⁶ con el iluro de dimetilfosfonoacetato de metilo, generado con hidruro sódico en benceno a 0°C. De esta forma se obtuvieron los respectivos ésteres α,β -insaturados con elevado rendimiento, y con una relación *E* : *Z* > 20 : 1.

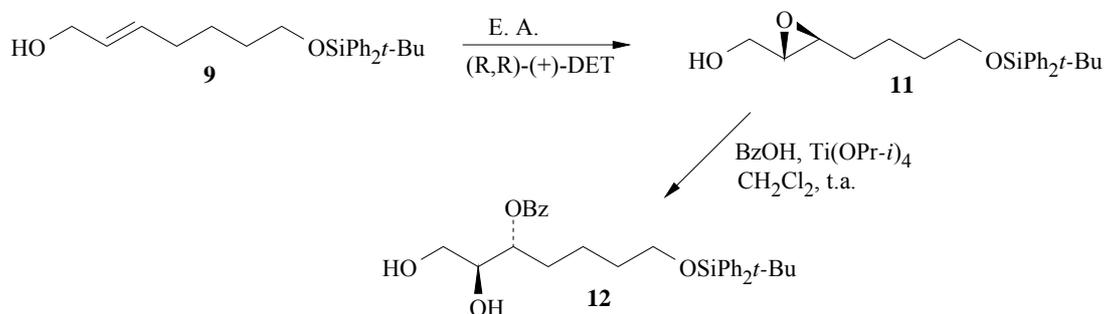


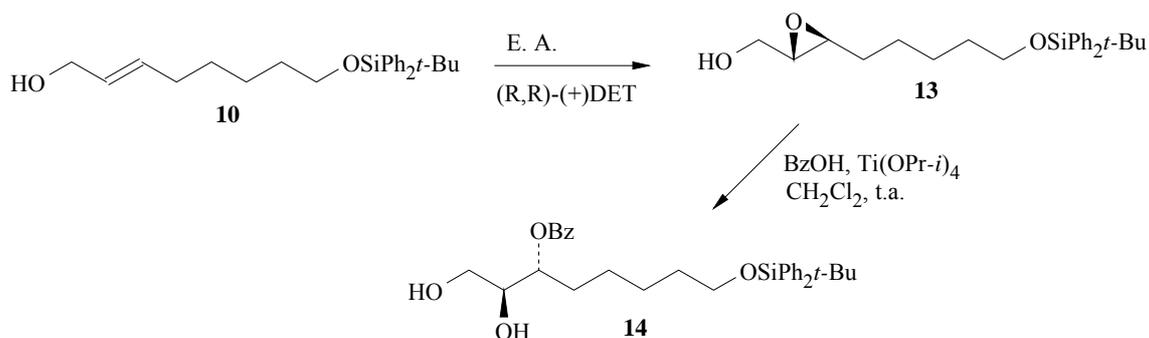


Los ésteres α,β -insaturados **6** y **8** resultantes se redujeron con DIBAL[®] en éter a 0°C ,⁷ obteniéndose los alcoholes alílicos **9** y **10**, apropiados para la epoxidación asimétrica, obteniéndose con un rendimiento promedio de los ensayos realizados del 91%.

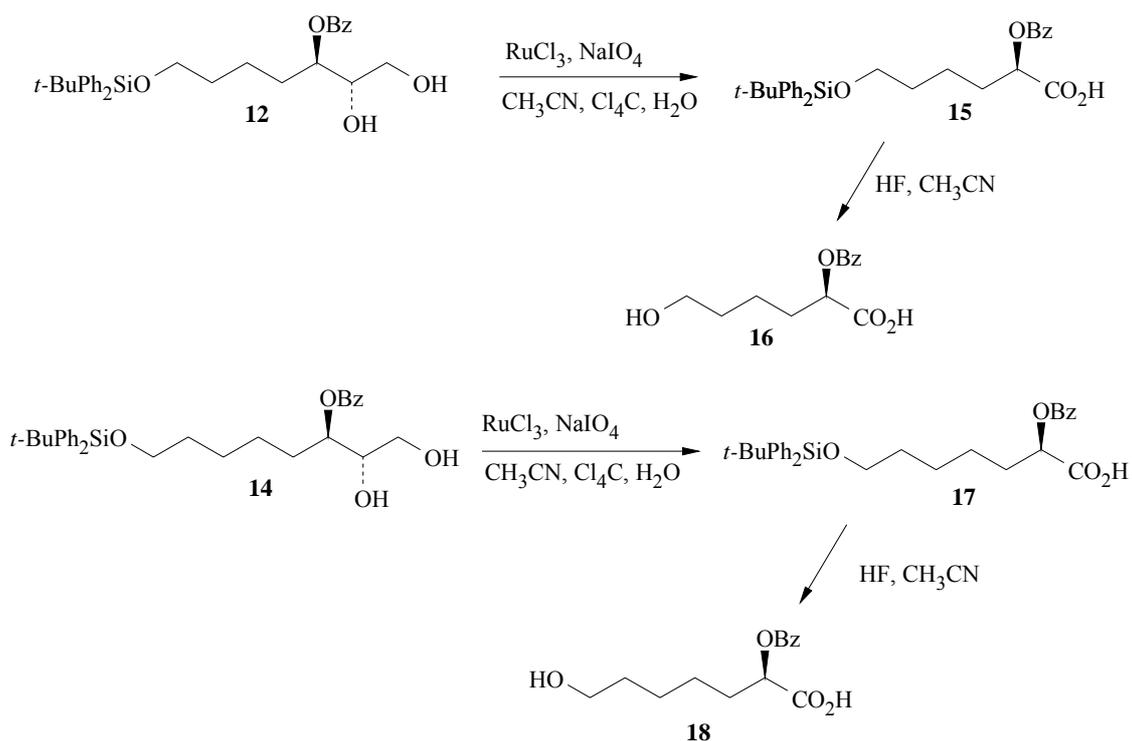


Los alcoholes alílicos **9** y **10** se epoxidaron por el método de Katsuki-Sharpley,¹ utilizando como auxiliar quiral (R,R)-(+)-tartrato de dietilo, dando lugar a los 2,3-epoxialcoholes **11** y **13**. Dichos epóxidos se hicieron reaccionar con ácido benzoico en presencia de tetraisopropóxido de titanio,¹ originando regioselectivamente (C3 : C2, > 100 : 1), los diolbenzoatos correspondientes **12** y **14** con elevado rendimiento.





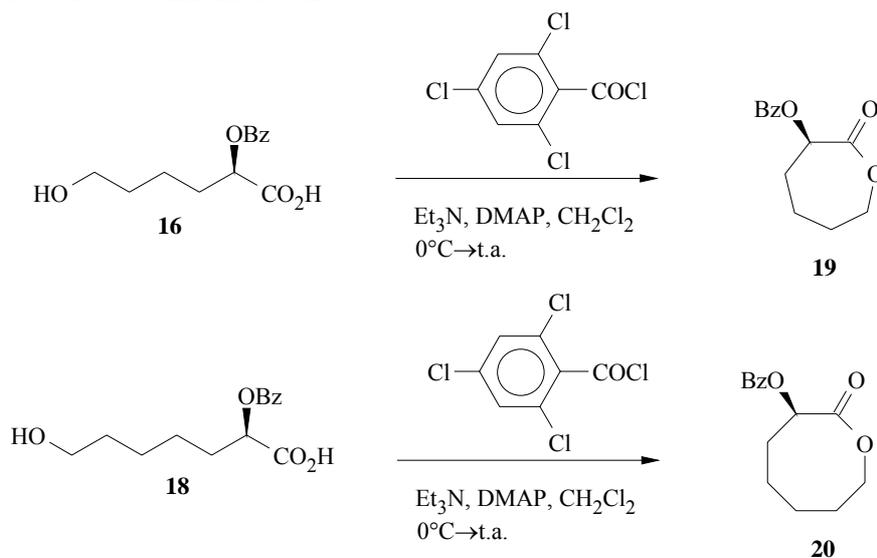
Estos últimos se oxidaron con tetróxido de rutenio y periodato sódico para dar los respectivos 2-benzoiloxiácidos **15** y **17**, sin epimerización del centro quiral, y con un rendimiento promedio de los ensayos realizados del 82%.³ La desprotección del grupo *tert*-butildifenilsililo en condiciones estándar con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio no permitió conseguir el hidroxiácido deseado, posiblemente por la interacción ácido-base entre el grupo ácido y el nitrógeno del reactivo. Afortunadamente, la desprotección utilizando ácido fluorhídrico en acetonitrilo⁸ nos condujo a los 2-benzoiloxi-hidroxiácidos **16** y **18** con excelente rendimiento.



Los 2-benzoiloxihidroxiácidos **16** y **18** se sometieron a diferentes procedimientos de ciclación, ya mencionados en la **Introducción**. De todos los procedimientos utilizados, los mejores resultados fueron conseguidos con el reactivo de Yamaguchi.⁹

Así, cuando **16** se trató con el cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, en presencia de cantidades estequiométricas de trietilamina y N,N-dimetilaminopiridina a temperatura

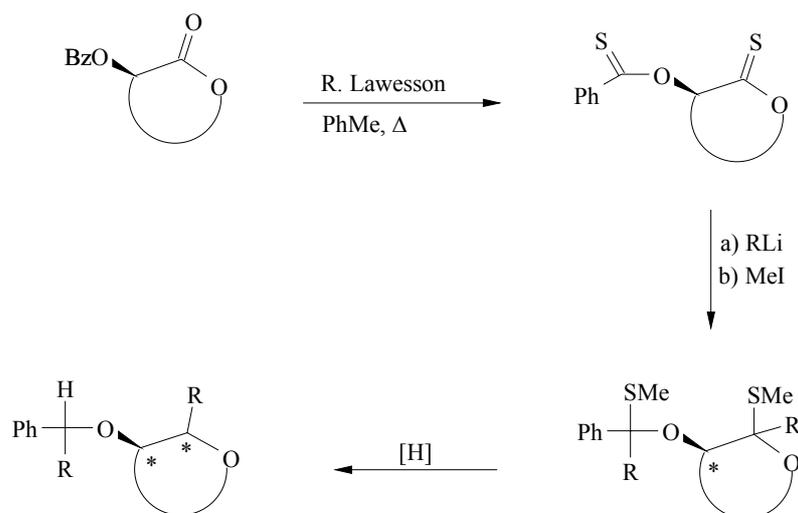
ambiente en diclorometano, se obtuvo rápidamente y con un elevadísimo rendimiento (94%), la lactona de 7 miembros **19**.



La estructura de **19** fue confirmada a través de sus datos espectroscópicos de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR, MS y HRMS.

La lactona de ocho miembros **20** fue obtenida, en las mismas condiciones de reacción, a partir del hidroxiácido **18** con un rendimiento mucho más bajo (45%). Su estructura también fue confirmada en base a sus datos espectroscópicos de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR, MS y HRMS.

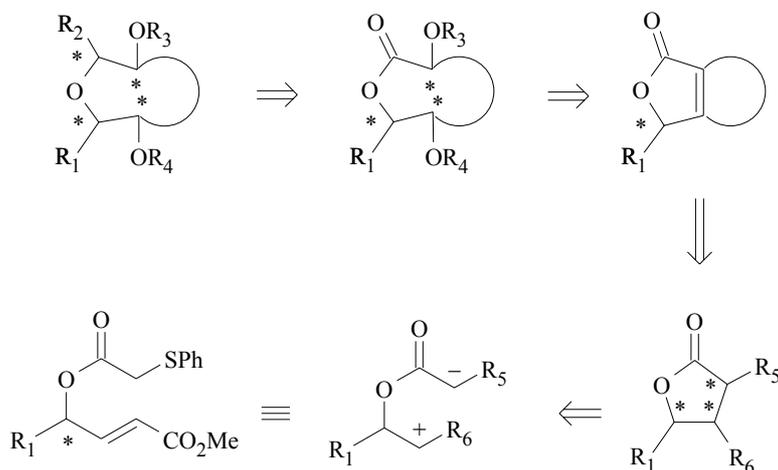
Ensayos de tiolactonización con las lactonas **19** y **20** mediante el reactivo de Lawesson,¹⁰ utilizando la metodología descrita por Nicolaou y col., están en curso en nuestro grupo de trabajo, persiguiendo como objetivo final la formación del correspondiente éter cíclico:



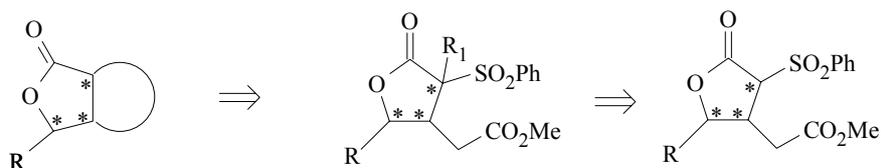
2) OBTENCION DE LACTONAS POR CICLACION C-C.

-Síntesis enantioselectiva de lactonas con control estereoquímico de los nuevos centros estereogénicos formados.

Considerada la posibilidad de transformar una lactona polisustituída en el correspondiente éter cíclico de idéntico tamaño, nos planteamos como alternativa a la metodología descrita en la sección anterior, la posibilidad de construir dichas lactonas por formación de enlaces carbono-carbono en un éster lineal polifuncionalizado ópticamente activo. Dado que las lactonas de cinco miembros son las más estables termodinámicamente, nos ha parecido adecuado considerar un programa de síntesis de este tipo de anillos, con posibilidades de formación de anillos de cualquier tamaño. El análisis retrosintético siguiente considera las características generales de esta aproximación.

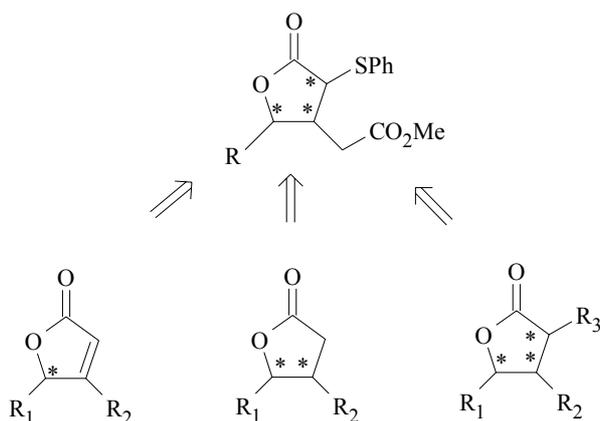


Nuestra aproximación hace uso de una ciclación de Michael intramolecular de feniltioacetatos de γ -hidroxiésteres α,β -insaturados enantioméricamente enriquecidos. La configuración de los nuevos estereocentros debe ser controlada por la del presente en el precursor lineal. Asimismo, la presencia de un centro doblemente activado en la lactona nos permitiría la alquilación estereocontrolada, con posibilidad de ciclación adosada.

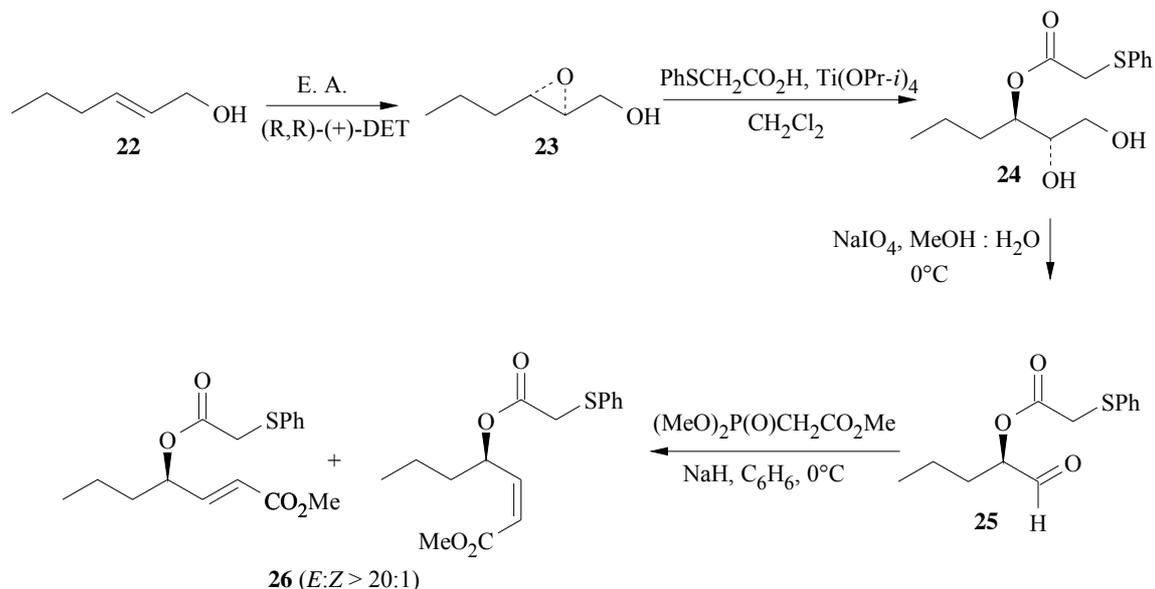


Por otro lado, la síntesis enantioselectiva de butenóidos, y γ -lactonas polisustituidas presenta un considerable interés, teniendo en cuenta la gran utilidad que tienen como sintones en la síntesis de un gran número de productos naturales.

En la presente Memoria desarrollamos un nuevo aspecto de introducción diastereoselectiva de un nucleófilo carbonado en la posición β de feniltioacetatos de γ -hidroxiésteres α,β -insaturados mediante una adición intramolecular de Michael.¹¹

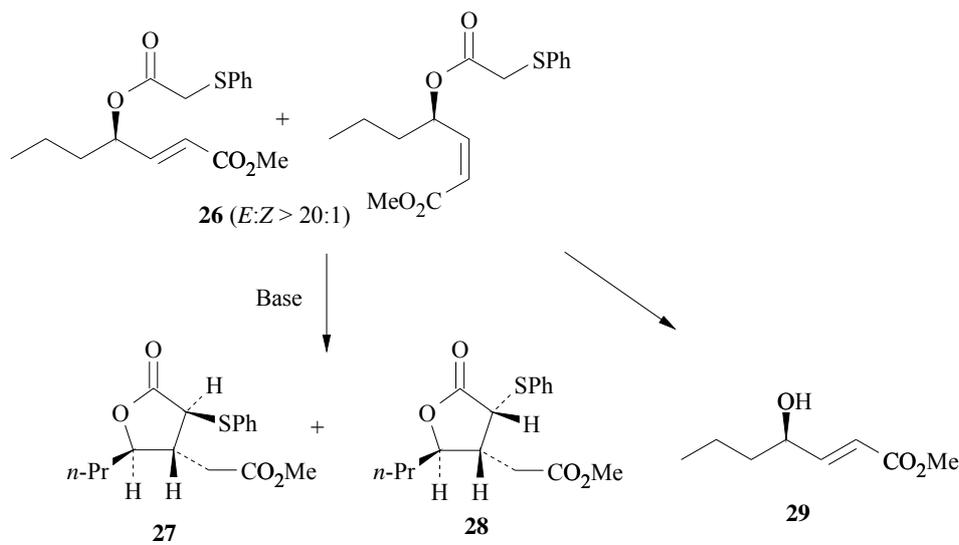


La síntesis del precursor **24** fue realizada haciendo uso del procedimiento recientemente desarrollado en nuestro grupo de trabajo para la síntesis de benzoatos de γ -hidroxiésteres α,β -insaturados a partir de 2,3-epoxialcoholes quirales.¹²



Así, partiendo del producto comercial *trans*-2-hexen-1-ol **22**, es posible obtener el 2,3-epoxialcohol **23** con alto rendimiento (80%) y elevado exceso enantiomérico (> 95% ee), utilizando la epoxidación asimétrica de Sharpless.² Dicho epóxido fue abierto regioselectivamente (>100 : 1) con ácido feniltioacético asistido por tetraisopropóxido

de titanio,¹ para dar el diol-éster **24** con un 94% de rendimiento. El diol resultante **24** se sometió a una ruptura oxidativa con periodato sódico en metanol : agua, 20 : 1, utilizando como catalizador periodato de tetra-*n*-butilamonio, obteniéndose el aldehído **25**,¹³ que sin purificación previa, debido a su inestabilidad, se trató con el iluro del dimetilfosfonoacetato de metilo generado con hidruro sódico en benceno a 0°C,¹⁴ produciéndose el éster α,β -insaturado **26** (*E* : *Z* > 20 : 1) con un 76% de rendimiento respecto del diol **24**.



La ciclación de **26** fue realizada tanto con el isómero *E*, como con el *Z*, en distintos disolventes y temperaturas, obteniéndose los resultados que a continuación pasamos a comentar:

- Isómero **26E**:

Cuando se utilizó hidruro sódico en *N,N*-dimetilformamida, o en tetrahydrofurano : hexametilfosforotriamida, 3 : 1, en un rango de temperatura entre -60°C y -30°C, se obtuvo **27** como único producto (e.d. >> 95%) con un rendimiento del 95% en 4 h. Al aumentar la temperatura en las mismas condiciones, se observa un aumento de la proporción del otro diastereoisómero. Así, a 0°C la relación de diastereoisómeros respecto al carbono-2 era de: **27** : **28**, 5 : 1, en 0.5 h, y cuando la temperatura alcanzó la ambiente, la relación se transforma en **27** : **28**, 2 : 1 en 5 min. En todos los casos fue necesario neutralizar con ácido acético al parar la reacción para evitar la hidrólisis del grupo éster. Por lo tanto, las condiciones óptimas para obtener **27** como un único producto parecen ser: hidruro sódico en *N,N*-dimetilformamida o hidruro sódico en tetrahydrofurano : hexametilfosforotriamida, 3 : 1, entre -60°C y -30°C (ver **Tabla I**).

Tabla I. Influencias de condiciones de reacción en la ciclación de **26E**

Base/Disol.	Temp.	Tiempo	Rend.	27	28	29
NaH / DMF ó	-60°→-30°	4 h.	95%	100	-	-
NaH / THF:	0°C	0.5 h.	95%	5	1	-
HMPA, 3 : 1	t.a.	5 min.	95%	2	1	-
<i>t</i> -BuOK / DMF	-60°→-30°	0.5 h.	95%	4	1	-
LiN(TMS) ₂ /DMF	-60°→-30°	2 h.	95%	8	1	-
NaH / THF	-60°→-30°	> 12 h.	-	-	-	-
	0°C	4 h.	80%	-	-	100
	t.a.	1 h.	80%	-	-	100
NaH / CH ₂ Cl ₂	-60°→-30°	> 12 h.	-	-	-	-
	0°C	> 12 h.	-	-	-	-
	t.a.	12 h.	60%	-	-	100
NaH / C ₆ H ₆	t.a.	> 12 h.	-	-	-	-

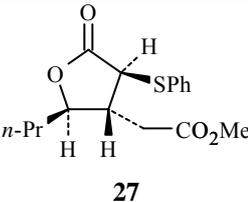
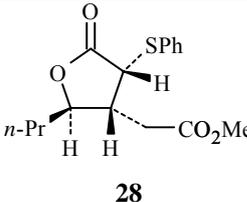
Cuando se emplearon otras bases, como por ejemplo: *terc*-butóxido de potasio o bis(trimetilsil)amido de litio en N,N-dimetilformamida, en el rango de temperaturas entre -60°C y -30°C, el rendimiento es también elevado, pero la relación de diastereoisómeros respecto al carbono-2 disminuye, siendo en el primer caso de 4 : 1 en 0.5 h.; y en el segundo de 8 : 1 en 2 h. (ver **Tabla I**).

Cuando se emplean otros disolventes, como por ejemplo, tetrahydrofurano o diclorometano, la reacción no evoluciona a bajas temperaturas, mientras que a temperatura ambiente, en ambos casos, y a 0°C sólo en tetrahydrofurano, se observa la formación del alcohol **29** como subproducto mayoritario, no observándose la formación de los deseados productos cíclicos. En disolventes no polares, tales como benceno o tolueno, la reacción no evoluciona (ver **Tabla I**).

- Isómero **26Z**:

Cuando se utilizó hidruro sódico en N,N-dimetilformamida o en tetrahydrofurano : hexametilfosforotriamida, 3 : 1, en un rango de temperatura entre -60°C y -30°C, se obtuvo **27** como un único producto (95% rendimiento, e.d. en C2 > 95%) igual que ocurría con el isómero **26E**, pero la reacción finaliza en este caso mucho más rápidamente (2 h.) (ver **Tabla II**).

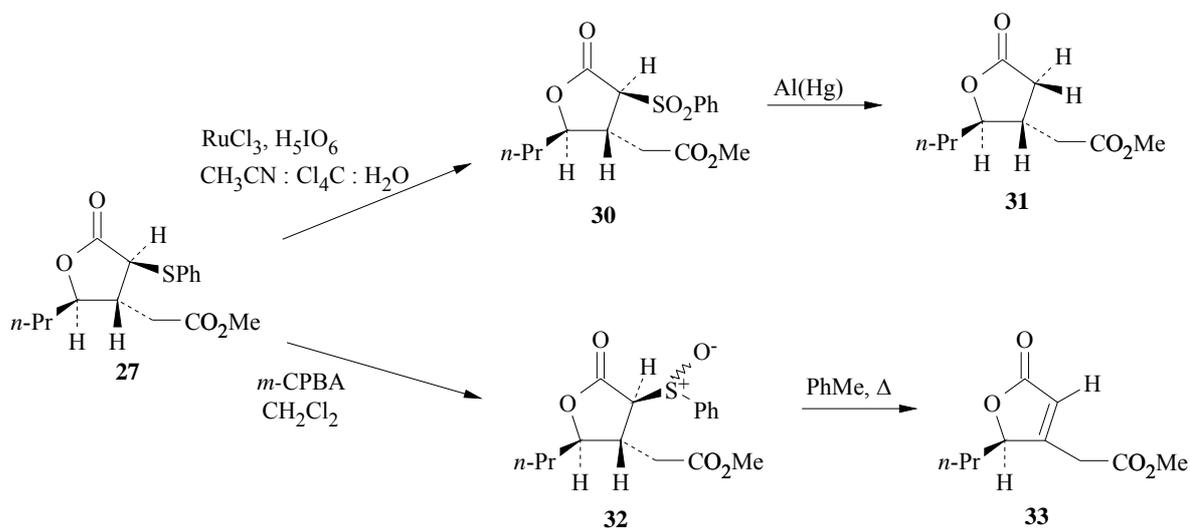
Tabla II. Influencias de condiciones de reacción en la ciclación de **26Z**

Base/ Disolv.	Temp.	Tiempo	Rend.		
				27	28
NaH / DMF	-60° → -30°	4 h.	95%	100	-
NaH / THF:	0°C	15 min.	95%	5	1
HMPA, 3 : 1	t.a.	5 min.	95%	2	1
NaH / THF	-60° → -30°	> 12 h.		-	-
	0°C	12 h.	40%	8	1
	t.a.	4 h.	80%	4	1
NaH / CH ₂ Cl ₂	-60° → t.a.	> 12 h.	-	-	-
NaH / C ₆ H ₆	0°C → t.a.	> 12 h.	-	-	-

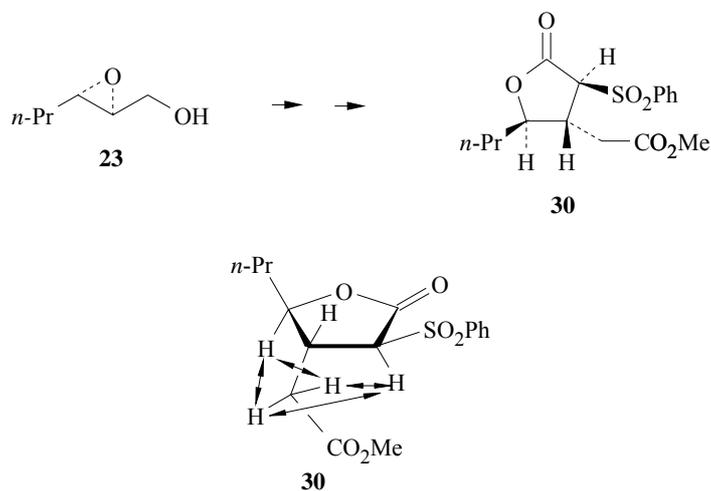
Cuando se utilizó hidruro sódico en tetrahidrofurano a 0°C se obtuvo el producto cíclico con una relación de diastereoisómeros 8 : 1, **27** : **28**, en 12 h. con un rendimiento mediocre (40%), recuperándose producto de partida. No se observa en este caso la presencia del alcohol **29**. Cuando la reacción se lleva a temperatura ambiente el rendimiento aumenta considerablemente (80%), y el tiempo de reacción disminuye (4 h.), pero en este caso la relación de diastereoisómeros es de 4 : 1, **27** : **28**. No se observa reacción en disolventes no polares, tales como benceno o tolueno, y tampoco en diclorometano (ver **Tabla II**).

Las estructuras de los productos cíclicos **27** y **28**, así como del alcohol **29** quedaron confirmadas por sus datos espectroscópicos de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, MS, HRMS e IR.

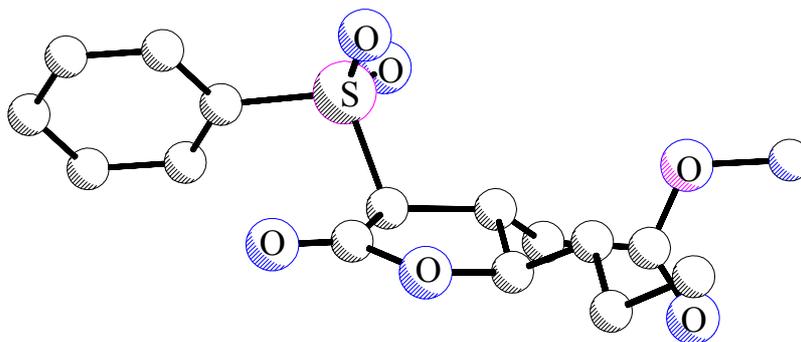
La estereoselectividad observada en la formación de los productos **27** y **28**, unida al hecho que la reacción con el éster insaturado *Z* da la misma relación de productos cíclicos es consistente con un proceso controlado termodinámicamente.



La oxidación de **27** usando tetróxido de rutenio como catalizador y ácido periódic como oxidante estequiométrico, en un sistema de disolventes bifásico: tetracloruro de carbono, acetonitrilo y agua, (ver pág. 35, ref. 20), permitió obtener la β -carbonilsulfona **30** como un sólido cristalino (p.f.: 81°C) con un 91% de rendimiento en 2 h. Su estructura fue confirmada mediante sus datos espectroscópicos: ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR, MS y HRMS. La configuración absoluta fue determinada por experimentos NOE, considerando que la configuración absoluta del carbono en el enlace C-O es **R**, de acuerdo con la estereoquímica del epoxialcohol **23**.² La anterior estructura fue confirmada por difracción de rayos-X.¹⁵ La determinación estructural de este compuesto sirvió para la de los demás compuestos de la serie.



Interacciones conducentes a incrementos NOE en ^1H -RMN.



Estructura cristalina determinada experimentalmente por rayos X.

El compuesto **30** se sometió a una reducción con aluminio amalgamado en tetrahydrofurano : agua, 20 : 1, obteniéndose la γ -lactona **31** con un 78% de rendimiento, cuya estructura quedó confirmada por sus datos de ^1H -RMN en C_6D_6 y CDCl_3 , ^{13}C -RMN, IR, MS y HRMS.

Por otro lado, la oxidación parcial de **27** con ácido *meta*-cloroperbenzoico en diclorometano nos condujo a la mezcla diastereomérica de sulfóxidos **32** con un 96% de rendimiento. La eliminación térmica de **32** en tolueno a reflujo nos permitió obtener el butenólido **33** con un 60% de rendimiento. Las estructuras de **32** y **33** quedaron confirmadas también por sus datos espectroscópicos.

Con objeto de analizar la influencia de la naturaleza del carbanión sobre la estereoquímica del proceso de ciclación, nos planteamos realizar la reacción de apertura del epóxido **23** con el ácido 2-bencenosulfonilacético.

El ácido 2-bencenosulfonilacético es un producto comercial, pero de precio relativamente elevado y sólo disponible en unas pocas casas comerciales. De ahí que nos planteáramos la oxidación del ácido 2-feniltioacético, (más fácilmente accesible), como un método de síntesis de dicho ácido. Desafortunadamente todos los intentos realizados con los métodos descritos en la literatura resultaron infructuosos: ácido *meta*-cloroperbenzoico,¹⁶ ozono,¹⁷ peróxido de hidrógeno-ácido acético,¹⁸ etc..

El desarrollo en nuestro grupo de trabajo de un proceso de oxidación de alcoholes, dobles enlaces, dioles y anillos aromáticos, usando tetróxido de rutenio y ácido periódico como oxidante estequiométrico, en un sistema bifásico de disolventes: tetracloruro de carbono, acetonitrilo y agua,¹⁹ nos sugirió el aplicar dicho método a la oxidación del ácido citado anteriormente, planteándonos como línea de trabajo la realización de la oxidación en condiciones de alta concentración, tratando de obviar la gran solubilidad acuosa del ácido 2-bencenosulfonilacético, posible causa de los pésimos resultados obtenidos con los otros oxidantes.

En la gran mayoría de los casos ensayados se obtuvieron excelentes rendimientos, tiempos cortos de reacción, y extrema simplicidad del procedimiento experimental, no requiriéndose atmósfera inerte. La gran solubilidad del ácido periódico posibilita realizar la reacción en disoluciones muy concentradas (> 0.8M), lo que permite la oxi-

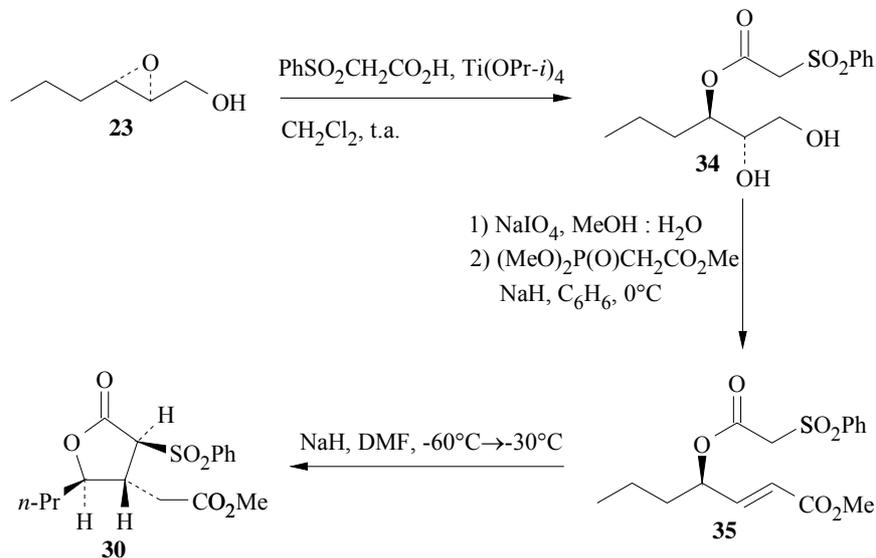
dación de sulfuros a sulfonas muy solubles en medio acuoso, junto con una extrema simplificación del proceso de extracción, siendo en la mayoría de los casos suficiente una sencilla filtración de las sales y el ácido iódico producidos.

Tal como se puede observar en la **Tabla III**, el método es aplicable para la oxidación de una amplísima gama de sulfuros, poniéndose como única limitación la presencia de grupos sensitivos a la oxidación con tetróxido de rutenio.²⁰

Tabla III. Oxidación de sulfuros con RuO₄-H₅IO₆

Sulfuro de partida	Tiempo de reacción (h).	Producto	Rendimiento %
Ph-S-CH ₂ -COOH	0.5	Ph-SO ₂ -CH ₂ -COOH	92
$\begin{array}{c} \text{PHS} \quad \text{COOH} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1.5	$\begin{array}{c} \text{PHSO}_2 \quad \text{COOH} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{CH}_3 \end{array}$	88
Et-S-CH ₂ -COOH	1	Et-SO ₂ -CH ₂ -COOH	90
Ph-S-Ph	3	Ph-SO ₂ -Ph	76
Ph-S-CH ₂ -COOEt	1	Ph-SO ₂ -CH ₂ -COOEt	89
$\begin{array}{c} \text{PHS} \quad \text{COOEt} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{CH}_3 \end{array}$	1.5	$\begin{array}{c} \text{PHSO}_2 \quad \text{COOEt} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{CH}_3 \end{array}$	86
Et-S-CH ₂ -COOEt	1	Et-SO ₂ -CH ₂ -COOEt	90
(CH ₃) ₃ C-S-CH ₂ -COOEt	2	(CH ₃) ₃ C-SO ₂ -CH ₂ -COOEt	84
$\begin{array}{c} n\text{-C}_4\text{H}_9 \quad \text{SPh} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{OAc} \end{array}$	2	$\begin{array}{c} n\text{-C}_4\text{H}_9 \quad \text{SO}_2\text{Ph} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{OAc} \end{array}$	86
$\begin{array}{c} n\text{-C}_4\text{H}_9 \quad \text{SPh} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{OH} \end{array}$	2	Mezcla irresoluble	—

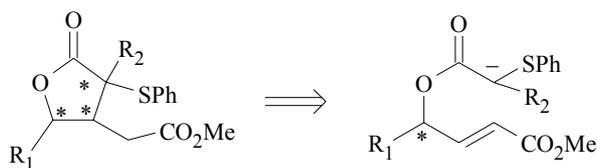
Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Sólo en los casos donde el procedimiento se realiza a gran escala, (> 30 mmol), es necesario controlar la temperatura, siempre óptima en un rango entre 20° y 40°C, para evitar sobrecalentamientos incontrolados.



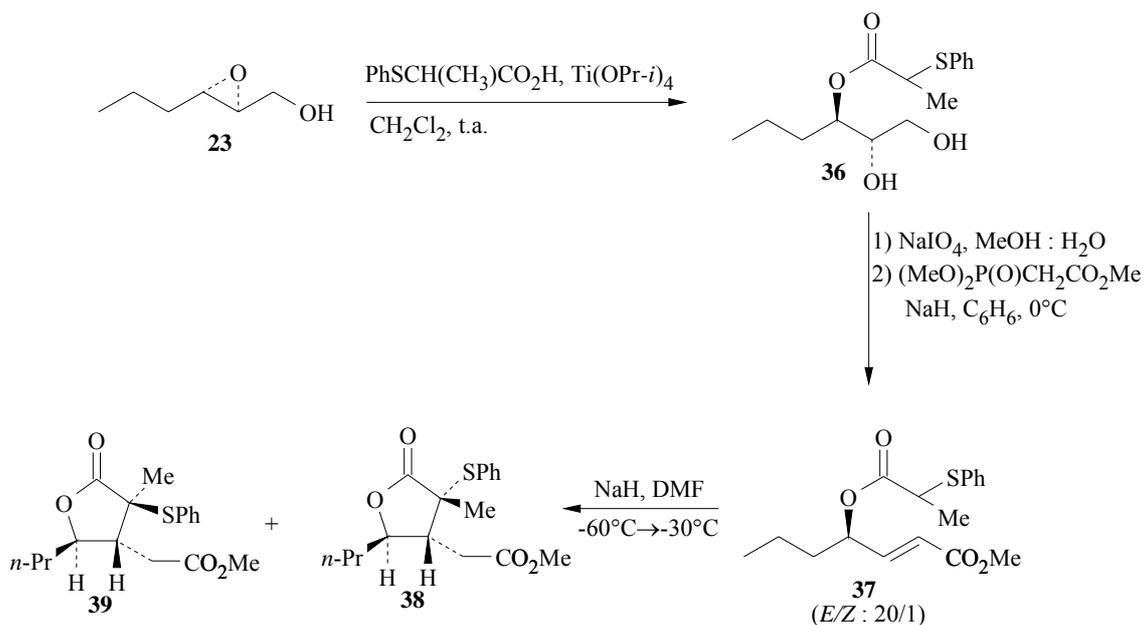
Así pues, el epoxialcohol **23** se trató con el ácido 2-bencenosulfonilacético y tetraisopropóxido de titanio,¹ originando por apertura regioselectiva el diol-éster **34** con un 74% de rendimiento, inferior éste al obtenido por apertura del epóxido con el ácido 2-feniltioacético. Hay que destacar que la regioselectividad también disminuye en este caso (apertura en 3 : apertura en 2, 10 : 1). El diol resultante **34** se sometió a ruptura oxidativa con periodato sódico en metanol : agua, (20 : 1),¹³ seguida por el tratamiento con el iluro de dimetilfosfonoacetato de metilo generado con hidruro sódico en benceno a 0°C,¹⁴ para dar el éster α,β -insaturado **35**, (*E* : *Z*, 20 : 1), con un rendimiento del 76%. La ciclación de **35E** fue realizada en las condiciones ya consideradas como óptimas: hidruro sódico en N,N-dimetilformamida en un rango de temperaturas entre -60°C a -30°C, obteniéndose la sulfona **30**, cuya estructura coincidía con la del producto de oxidación de la γ -lactona **27**, en base a sus datos espectroscópicos. Tal y como se observa, es preferible por tanto, obtener la lactona **30** mediante la primera vía, es decir, la obtención de la γ -tiolactona, y posterior oxidación.

La estereoselectividad detectada en la formación de los productos de ciclación (**27** y **28**), unida al hecho que la reacción sobre los ésteres insaturados *Z* da la misma relación de productos cíclicos, es consistente con un proceso controlado termodinámicamente. Estudios comparativos de las estructuras **27** y **28**, por mecánica molecular,²¹ y cálculos semiempíricos AM1 y PM3, nos corroboran tal suposición: el compuesto **27** es más estable termodinámicamente. Considerando estos hechos, pensamos que un posible camino para obtener γ -lactonas con mayor grado de

funcionalización en "α" de una manera estereoselectiva podría ser a partir de la ciclación de α-alkil-feniltioacetatos, dado que la evolución al producto más estable termodinámicamente controlaría el estereocentro creado en α al carbonilo.



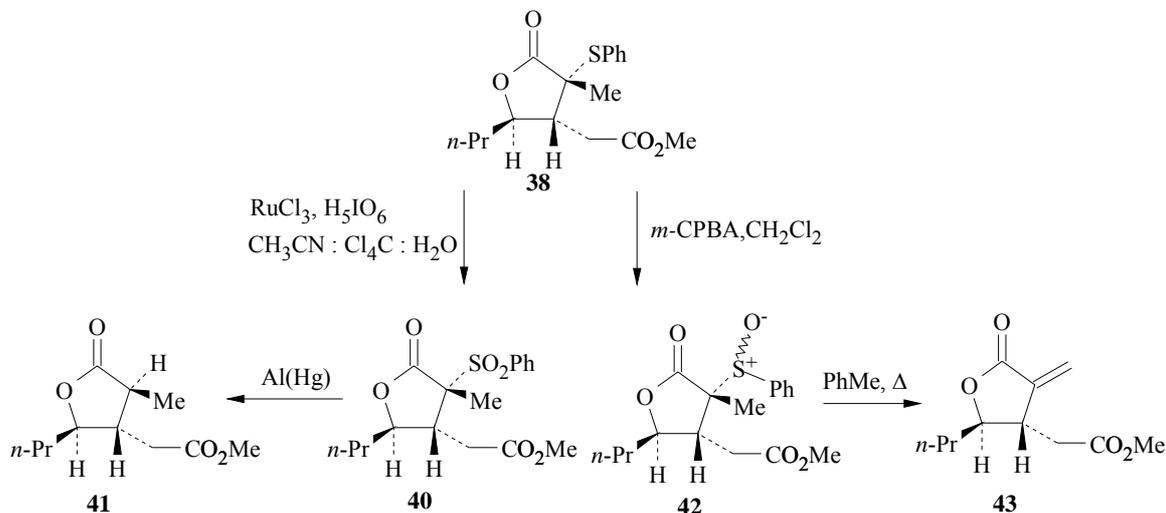
Así, el epóxido **23** fue abierto regioselectivamente, (>50 : 1), con el ácido 2-metil-2-feniltioacético asistido por tetraisopropóxido de titanio,¹ para dar la mezcla diastereoisomérica del diol-éster **36** con un 88% de rendimiento. Dicha mezcla se sometió a una ruptura oxidativa con periodato sódico en metanol : agua, utilizando periodato de tetra-*n*-butilamonio como catalizador,¹³ obteniéndose el aldehído correspondiente, que se trató inmediatamente con el iluro de dimetilfosfonoacetato de metilo en benceno a 0°C,¹⁴ generando el éster α,β-insaturado **37** con un 76% de rendimiento, (*E* : *Z* > 20 : 1).



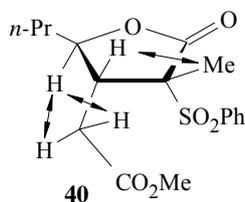
La ciclación de **37E** en las condiciones anteriormente mencionadas (hidruro sódico, dimetilformamida, -60°C a -30°C) permitió obtener la lactona **38** como único producto con un 95% de rendimiento, (e.d. >> 95%). Como se observa, la estereoquímica del grupo tioenilo situado en α al carbonilo es inversa respecto a la de la lactona **27**. Este resultado, sin embargo, es consistente con la idea de un proceso controlado termodinámicamente, considerando los resultados obtenidos mediante

cálculos de campos de fuerza MMX por el programa PC Model²¹ sobre las estructuras **38** y **39**, dado que el producto aislado coincidió con el compuesto de menor energía.

La estructura de **38** fue confirmada por sus datos de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR, MS y HRMS.



La oxidación de **38** con tetróxido de rutenio y ácido periódico, según la metodología anteriormente descrita, condujo a la sulfona **40**,²⁰ cuya estructura fue confirmada por sus datos espectroscópicos, y su configuración absoluta quedó determinada inequívocamente por experimentos NOE.



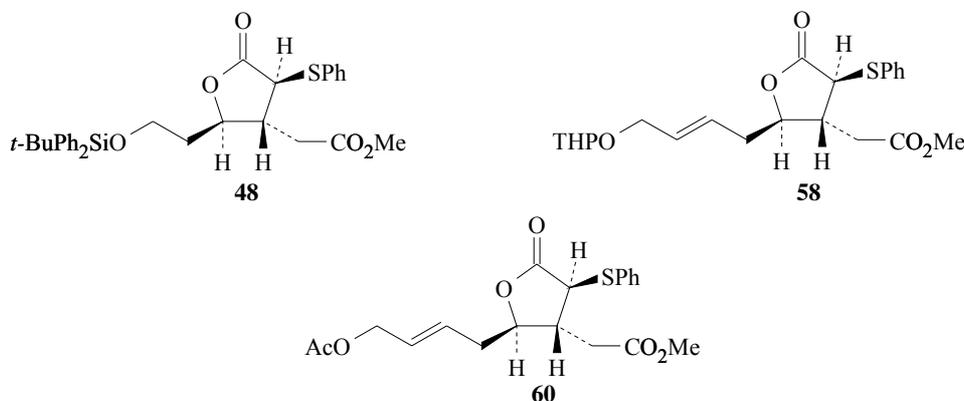
Interacciones conducentes a incrementos NOE en ¹H-RMN.

El producto **40** se sometió a una reducción con aluminio amalgamado en tetrahidrofurano : agua, (20 : 1), obteniéndose la α -metil- γ -lactona con un 78% de rendimiento. Su estructura quedó confirmada mediante los datos espectroscópicos usuales.

Por otro lado, la oxidación parcial de **38** con ácido *meta*-cloroperbenzoico en diclorometano condujo a la mezcla diastereoisomérica de sulfóxidos **42** con un 96% de rendimiento. La eliminación térmica de **42** en tolueno permitió obtener la lactona que presenta un metileno exocíclico, **43**, con un 60% de rendimiento, en lugar de la *endo*-lactona α,β -insaturada.

Las estructuras, tanto de **42** como de **43**, quedaron perfectamente confirmadas por sus datos espectroscópicos.

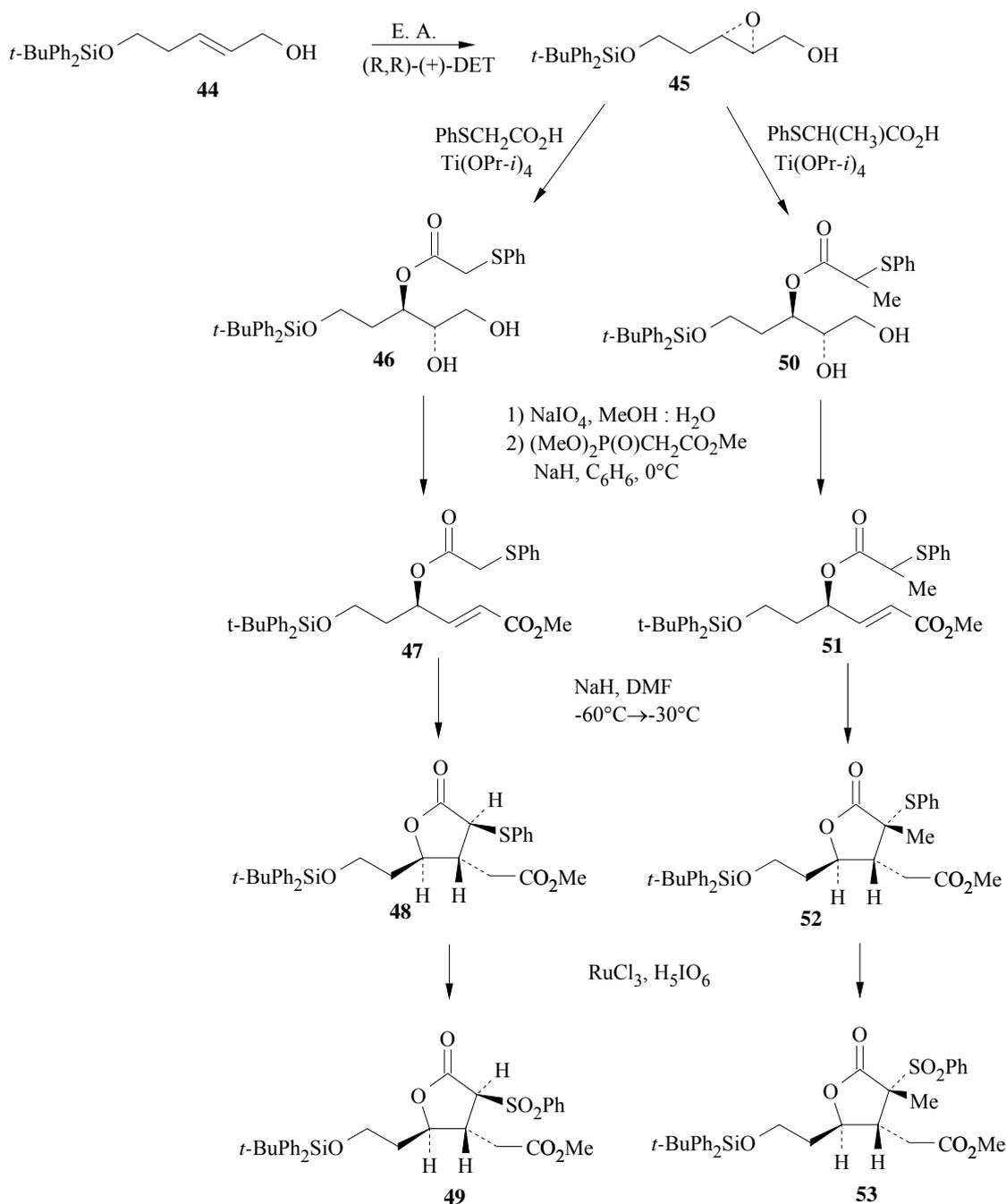
Las reacciones de ciclación fueron también llevadas a cabo con sustratos donde el grupo en γ a la lactona en lugar de ser *n*-Pr, era alguno de los siguientes: TBDPSO-(CH₂)₂-, (E)-THPO-CH₂-CH=CH-CH₂- y (E)-AcO-CH₂-CH=CH-CH₂-. En todos los casos se encontró que las lactonas obtenidas, **48**, **58** y **60**, respectivamente, presentaban los mismos resultados estereoquímicos.



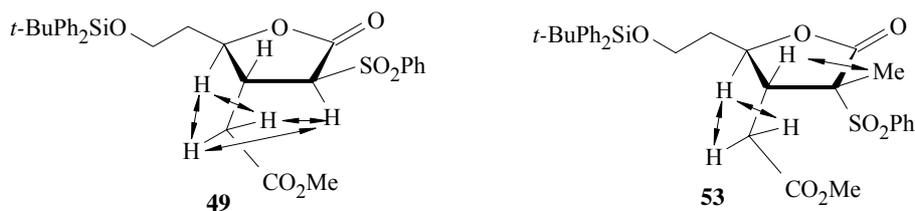
Así, cuando se somete el alcohol alílico **44**, preparado previamente en nuestro laboratorio,²² a una epoxidación asimétrica de Sharpless,² se obtuvo el 2,3-epoxialcohol **45** con elevado rendimiento, (80%), y alto exceso enantiomérico, (> 95%). Dicho epóxido fue abierto regioselectivamente utilizando los ácidos 2-feniltioacético y 2-metil-2-feniltioacético, obteniéndose **46**, (94%), con una regioselectividad C-3 : C-2 > 100 : 1, y la mezcla diastereoisomérica **50**, (90%), con una regioselectividad C-3 : C-2 > 50 : 1.

Los dioles resultantes **46** y la mezcla **50** se sometieron a sendas rupturas oxidativas seguidas por reacción de Wittig-Horner, en las condiciones vistas anteriormente, conduciendo a los ésteres α,β -insaturados **47** y a la mezcla **51**, respectivamente, (*E* : *Z* > 20 : 1), con un de rendimiento promedio de los ensayos realizados del 76%.

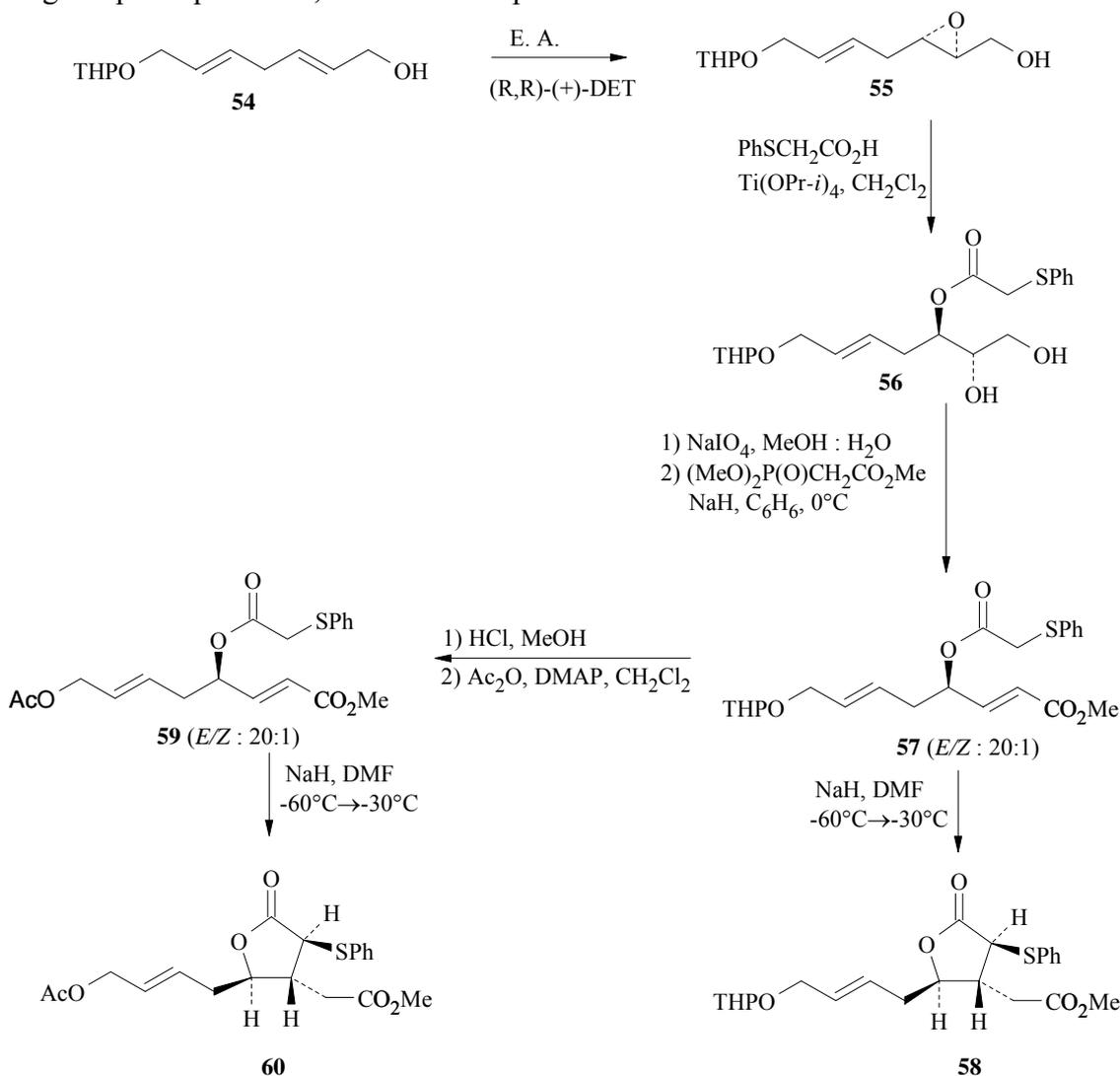
Los *E*-ésteres **47** y **51** se sometieron a las condiciones más favorables de ciclación, (hidruro sódico en N,N-dimetilformamida, en un rango entre -60°C y -30°C), para dar como únicos productos de ciclación las γ -lactonas **48** y **52**, respectivamente, con un 95% de rendimiento en ambos casos (e.d. en C-2 > 95%). Al coincidir la configuración absoluta con la de los casos anteriores, (**27** y **38**), se confirma que los resultados estereoquímicos de la ciclación son independientes del grupo alquilo que ocupa la posición " γ " de la lactona.



Mediante oxidación con tetróxido de rutenio y ácido periódico, según las condiciones ya comentadas anteriormente, se pudieron obtener las sulfonas **49** y **53**. Sus estructuras quedaron confirmadas por sus datos espectroscópicos y sus configuraciones absolutas fueron determinadas por experimentos NOE.

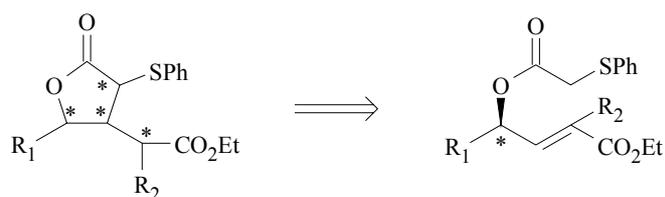
Interacciones conducentes a incrementos NOE en ¹H-RMN.

El esquema general de síntesis es igualmente aplicable a sustratos mucho más elaborados, en consonancia con la independencia de la naturaleza del γ -sustituyente de la lactona a obtener. Así, a partir del alcohol alílico **54**, preparado previamente en nuestro laboratorio,²³ y previa epoxidación asimétrica de Sharpless,² se iteró el proceso general anteriormente indicado, utilizando el ácido 2-feniltioacético como reactivo de apertura, obteniéndose la lactona **58** con la estereoquímica y los rendimientos previstos. La demostración de la total compatibilidad del método con protectores sensibles tanto a los ácidos como a las bases, se completó al aplicar la secuencia al acetato **59** que, sin ningún tipo de problema, se cicló a la esperada lactona **60**.

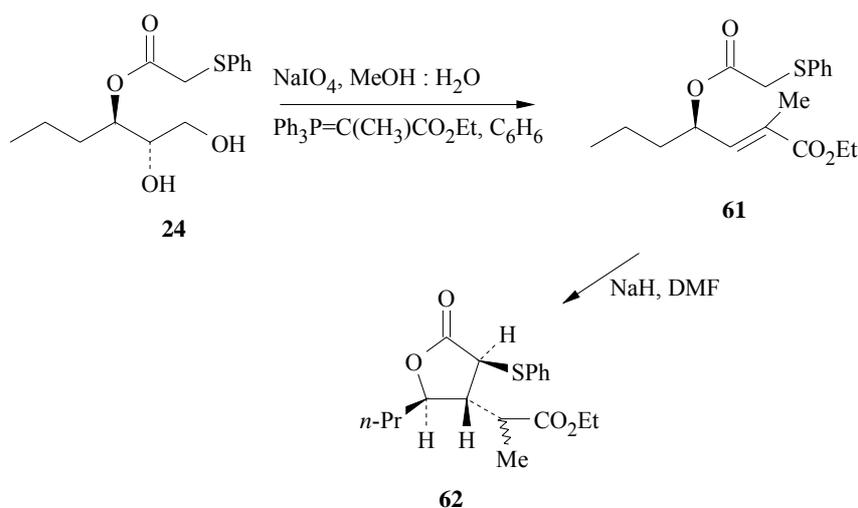


Las estructuras de **58** y **60** quedaron confirmadas por sus datos espectroscópicos de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR, MS y HRMS.

En todos los casos vistos anteriormente, a partir del centro quiral presente en el éster α,β -insaturado, generado en la epoxidación asimétrica, en la reacción de ciclación se crean dos nuevos centros controlados estereoquímicamente. En nuestro deseo de extender el control estereoquímico a los centros α' de los sustituyentes alquilo presentes en el anillo lactónico, pensamos como una posible alternativa la ciclación de un éster α,β -insaturado convenientemente funcionalizado.

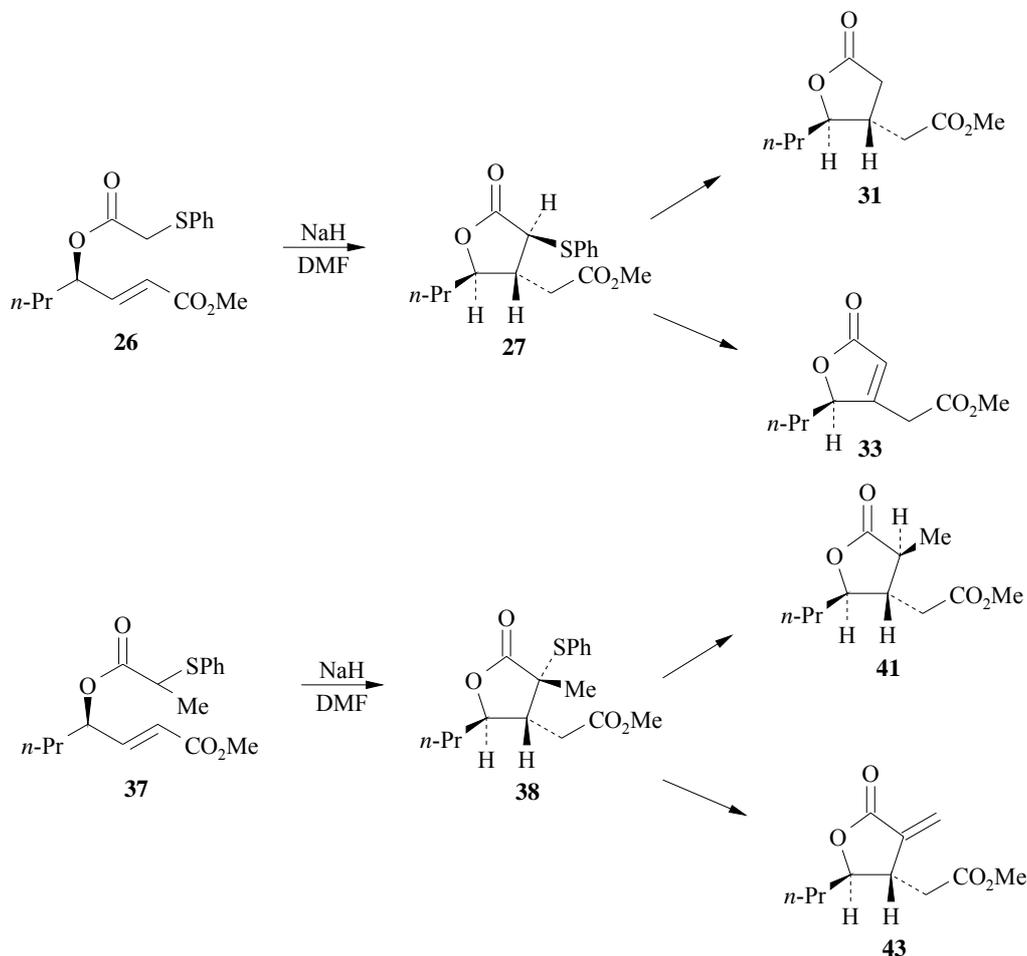


Así, cuando el diol **24**, anteriormente descrito, se sometió a una ruptura oxidativa en las condiciones usuales, y posterior reacción de Wittig en presencia del carboetoxi-etiliden-trifenilfosforano, disponible comercialmente, en benceno, de 0°C a temperatura ambiente, se obtuvo el éster insaturado **61** con un 72% de rendimiento, (*E* : *Z*, 12 : 1). Cuando el *E*-éster **61** se sometió a las condiciones de ciclación, (hidruro sódico en *N,N*-dimetilformamida, en un rango entre -60°C y -30°C), se obtuvo la γ -lactona **62** con un 92% de rendimiento, como un par de diastereoisómeros (**62a** : **62b**, 1 : 1). Como se observa, en este caso, no es posible controlar la estereoquímica de la posición α' del grupo alquilo situado en β a la lactona.



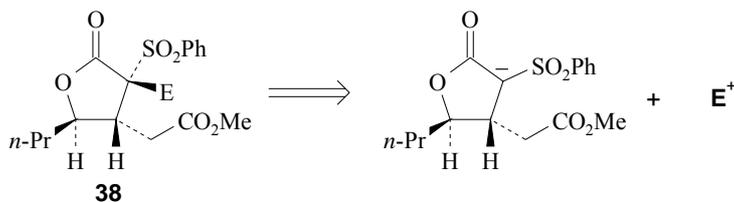
-Reacciones de alquilación estereoselectiva de α -bencenosulfonil- γ -lactonas.

Hasta este momento, hemos descrito nuestra aproximación a la síntesis de γ -lactonas y butenólidos, basada en la ciclación intramolecular de Michael de feniltioacetatos y feniltiopropiolatos de γ -hidroxiésteres α,β -insaturados.

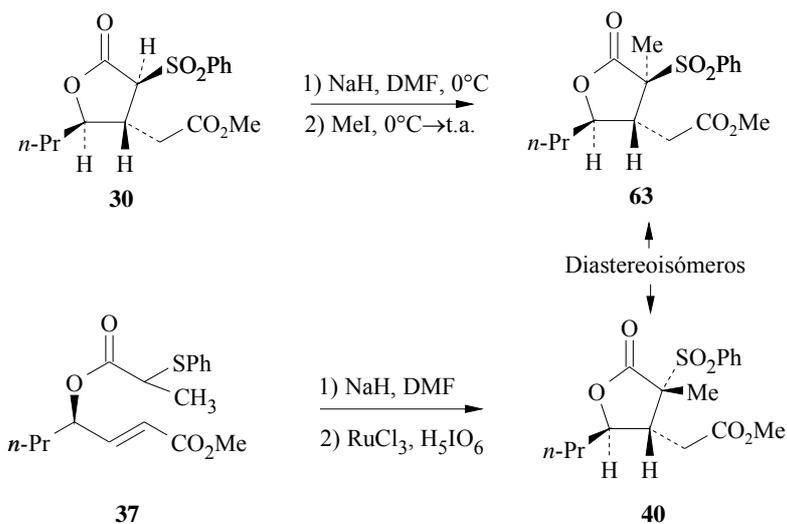


De acuerdo a las directrices trazadas, el siguiente objetivo planteado fue lograr un mayor control sobre los sustituyentes en posición " α " al carbonilo de la lactona. Nuestra aproximación se fundamentó en desarrollar un proceso de alquilación, con distintos electrófilos, del carbanión generado a partir del sistema β -carbonil sulfona. Esperabamos cierto grado de estereoselectividad en la reacción, debido a los centros estereogénicos localizados en las proximidades.²⁴

De acuerdo a los precedentes encontrados en la literatura,²⁴ suponíamos que a través de la adición de electrófilos al carbanión podríamos lograr una alternativa sintética a las moléculas del tipo **38**.



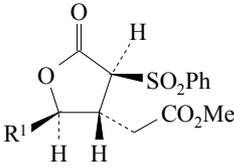
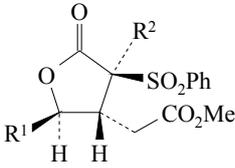
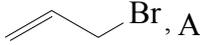
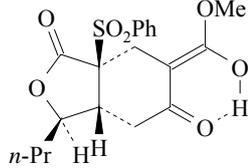
Sorprendentemente, cuando procedimos a la alquilación del anión generado a partir de la correspondiente α -bencenosulfonil- γ -lactona con hidruro sódico en N,N-dimetilformamida a 0°C, por adición de yoduro de metilo, se obtuvo el diastereoisómero de la sulfona obtenida a partir de la reacción de ciclación.



En todos los casos de adición de distintos electrófilos sobre el anión de la sulfona **30** se obtuvieron idénticos resultados estereoquímicos.

En la **Tabla IV** se muestran algunos ejemplos donde se pone de manifiesto la validez del método.

Tabla IV. Alquilación estereoselectiva de α -bencenosulfonil- γ -lactonas

Sustrato	Condiciones de reacción ^{a)}	Productos	Rendimientos %
			
R ¹ = <i>n</i> -Pr	MeI, A	R ¹ = <i>n</i> -Pr, R ² = Me 63	88
R ¹ = <i>n</i> -Pr	 Br, A	R ¹ = <i>n</i> -Pr; R ² = CH ₂ =CHCH ₂ 64	97
R ¹ = <i>n</i> -Pr	PhCH ₂ Br, A	R ¹ = <i>n</i> -Pr; R ² = PhCH ₂ 65	94
R ¹ = <i>n</i> -Pr	<i>n</i> -BuBr, A	R ¹ = <i>n</i> -Pr; R ² = <i>n</i> -Bu 66	83
R ¹ = <i>n</i> -Pr	 CO ₂ Me, B	R ¹ = <i>n</i> -Pr; R ² = CH=CHCO ₂ Me (<i>E</i> : <i>Z</i> , 5 : 1) 67	78
R ¹ = <i>n</i> -Pr	CH ₂ =CHCO ₂ Me, B	R ¹ = <i>n</i> -Pr; R ² = CH ₂ -CH ₂ CO ₂ Me 68	85
R ¹ = <i>n</i> -Pr	CH ₂ =CHCO ₂ Me, C	 69	88

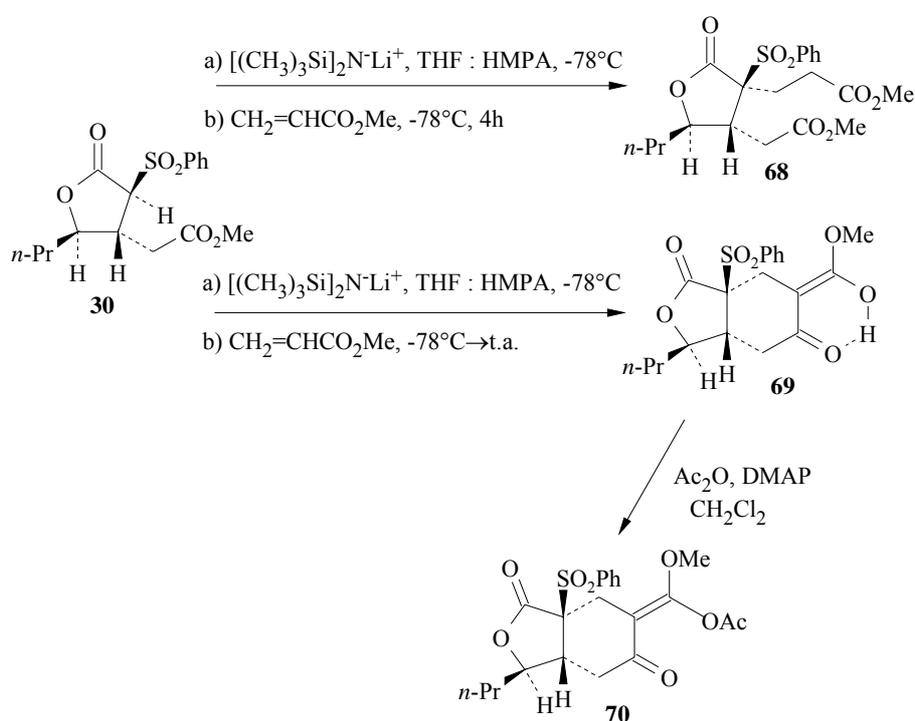
a) Método A: i) NaH, DMF, 0 °C, ii) Electrífido, 0°C → t.a.;

Método B: i) [(CH₃)₃Si]₂N⁻Li⁺, THF : HMPA, 1 : 1, -78°C, ii) Electrífido, -78°C;

Método C: i) [(CH₃)₃Si]₂N⁻Li⁺, THF : HMPA, 1 : 1, -78°C, ii) Electrífido, -78°C → t.a..

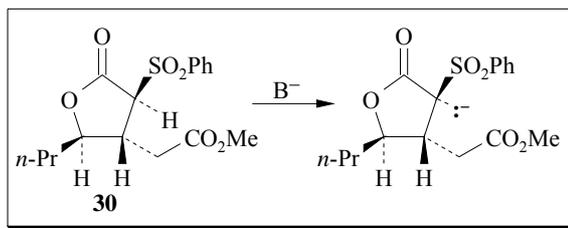
Así, cuando se trató la sulfona **30** con hidruro sódico en N,N-dimetilformamida a 0°C, seguido de la adición de diferentes agentes alquilantes, tales como: bromuro de alilo, bromuro de bencilo y bromuro de *n*-butilo, y se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se obtuvieron las sulfonas alquiladas en "α", **64**, **65** y **66**, respectivamente, con elevados rendimientos (83-97%), observándose en todos los casos un único estereoisómero. Las estructuras de todos los productos quedaron perfectamente establecidas por sus datos espectroscópicos, y la configuración absoluta fue

determinada, en todos los casos, por experimentos ROESY. Las anteriores condiciones de reacción no fueron efectivas cuando se intentó la adición de olefinas electrofílicas, persiguiendo una adición intermolecular de Michael. Afortunadamente, cuando se trató la sulfona **30** con bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tetrahidrofurano : hexametilfosfortriamida, (1 : 1), a -78°C , seguido por el electrófilo, acrilato de metilo ó propiolato de metilo, se produjo con buenos rendimientos la esperada adición conjugada. En el caso del propiolato de metilo se obtuvo el compuesto **67**, (78% de rendimiento), como una mezcla de isómeros, *E* : *Z*, 5 : 1. En el caso del acrilato de metilo se obtuvo el compuesto **68**, (85% de rendimiento), como un único isómero, cuando se mantuvo la temperatura a -78°C , mientras que, cuando se permitió alcanzar la ambiente, se obtuvo el enol **69** como único producto, (88% de rendimiento).

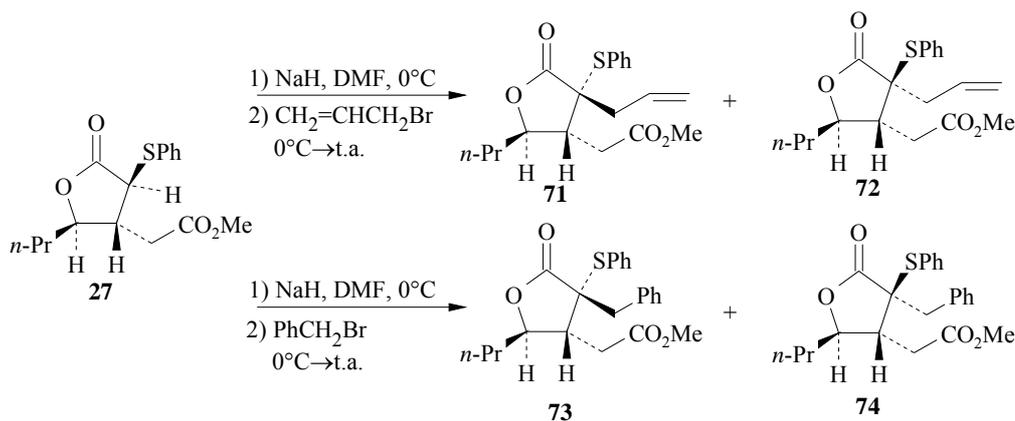


Sus estructuras fueron igualmente establecidas por sus datos espectroscópicos, y su configuración determinada por experimentos ROESY. La estructura de enol en **69** quedó también confirmada químicamente, al someter el compuesto a acetilación, (anhídrido acético y N,N-dimetilaminopiridina, en diclorometano), para obtener el acetato **70** con un 92% de rendimiento.

Este resultado es consistente con un carbanión generado de **30** con retención de la configuración.²⁵

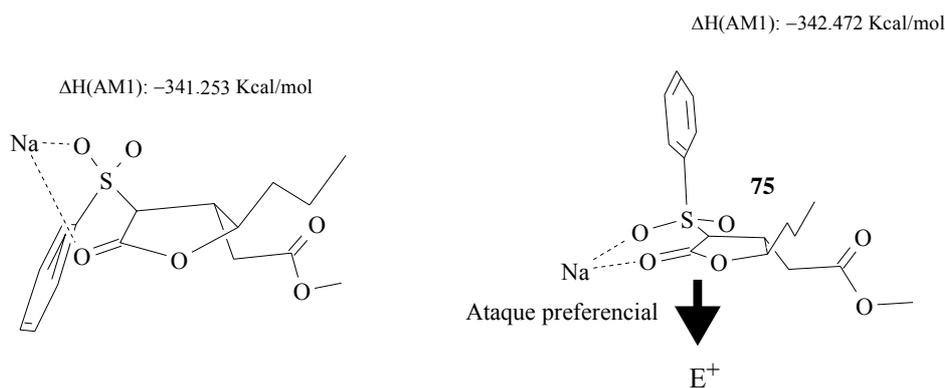


La presencia del grupo sulfona es esencial para lograr tan alto grado de estereoselectividad, ya que cuando se generó el carbanión a partir del sulfuro **27**, se obtuvieron mezclas de diastereoisómeros en C2.

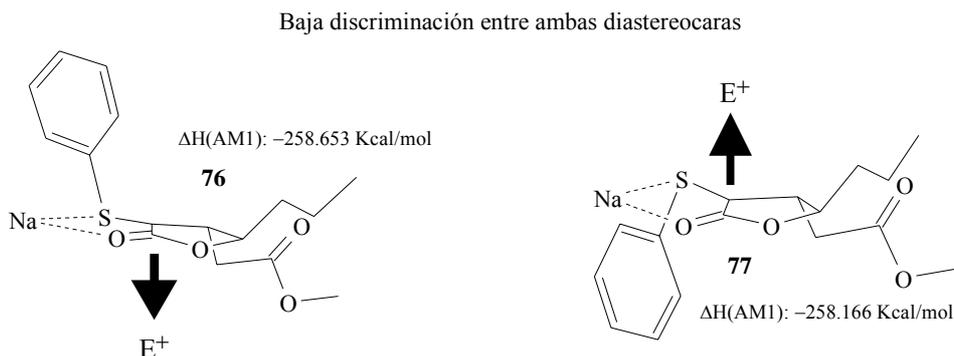


Así, cuando la lactona **27** se trató con hidruro sódico en dimetilformamida a 0°C, seguido por la adición de bromuro de alilo, y se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se obtuvieron mezclas de diastereoisómeros en C-2, (**71** : **72**, 55 : 45), con un 95% de rendimiento. Cuando el electrófilo fue bromuro de bencilo, también se obtuvieron mezclas, (**73** : **74**, 58 : 42), con un 93% de rendimiento.

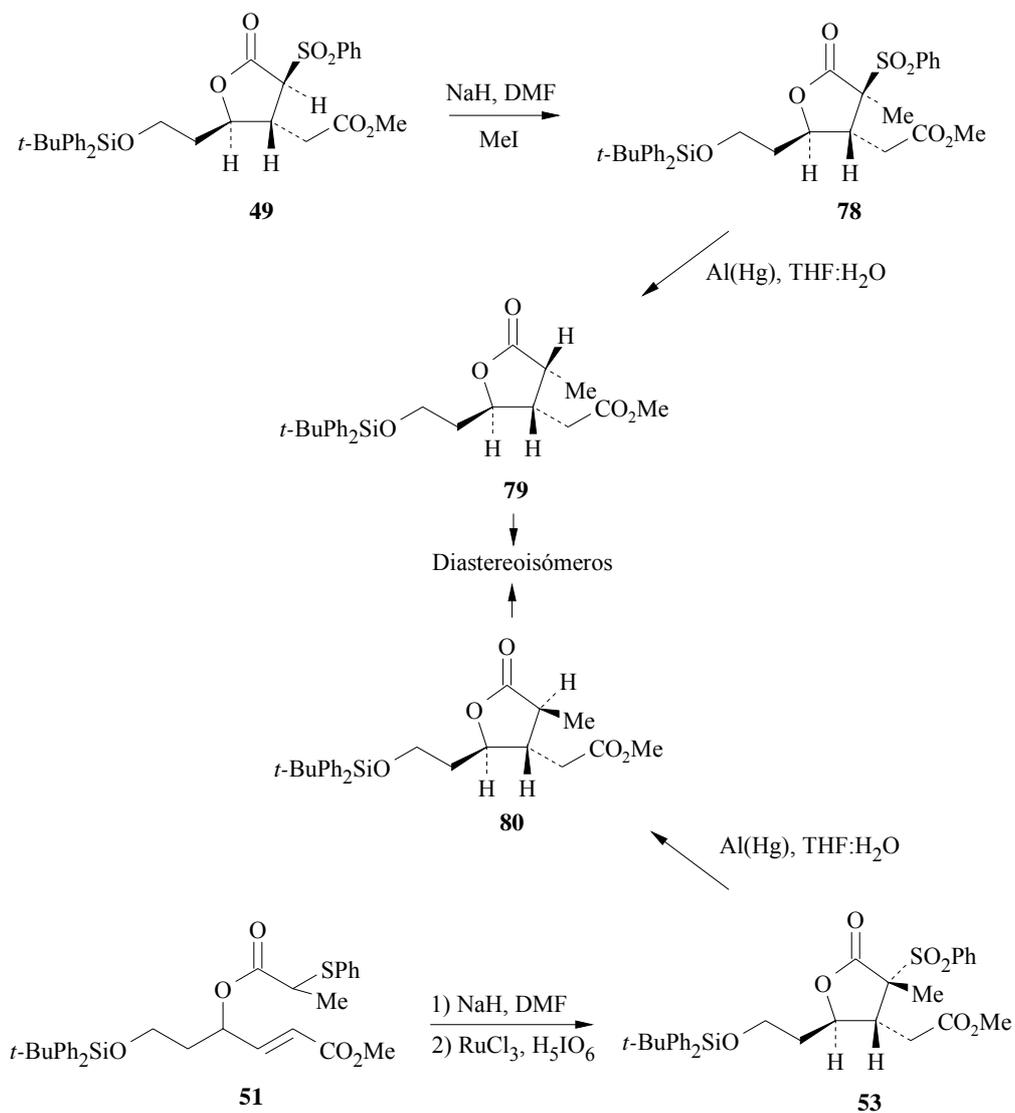
Con objeto de comprender mejor estos resultados se llevaron a cabo cálculos semiempíricos sobre la estructura del carbanión, considerando la presencia del metal quelante. La estructura **75** presentó el mínimo energético, dando una explicación razonable al curso estereoquímico de la reacción. Uno de los átomos de oxígeno de la sulfona interacciona con el catión metálico, obligando al anillo aromático a adoptar una conformación perpendicular al plano de la molécula, por lo que esta cara estará desfavorecida para el ataque electrofílico por impedimento estérico.



Cuando los mismos cálculos se llevaron a cabo con el anión que se genera del sulfuro **27**, existen dos estructuras, **76** y **77**, que presentan niveles de estabilidad similares, por lo que la discriminación estérica entre ambas caras por parte del electrófilo es mucho menor, obteniéndose mezclas de diastereoisómeros.

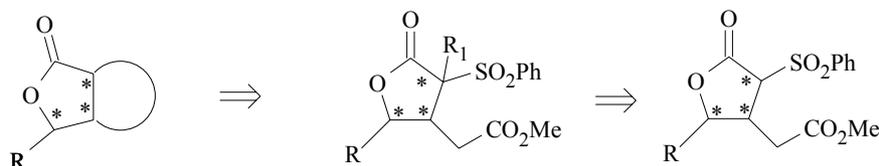


El proceso en conjunto puede ser considerado como una sustitución electrofílica del protón α en el sistema β -carbonilsulfona con retención de la configuración en el carbono asimétrico de dicho sistema. Así, cuando se obtuvo la lactona **49**, y se trató con hidruro sódico en N,N-dimetilformamida a 0°C , seguido de yoduro de metilo, se formó **78** como único producto con un 88% de rendimiento. La reducción con amalgama de aluminio en tetrahidrofurano : agua, (4 : 1),²⁶ permitió obtener **79**. Este producto es el diastereoisómero en C-2 de **80**, obtenido por la secuencia de ciclación termodinámica del correspondiente α -feniltiopropiolato del γ -hidroxiéster α,β -insaturado **51**, posterior oxidación, según el método ya mencionado,²⁰ a la sulfona **53**, y reducción con amalgama de aluminio. La configuración absoluta de los productos de reducción es consistente con los datos obtenidos de los correspondientes experimentos ROESY.

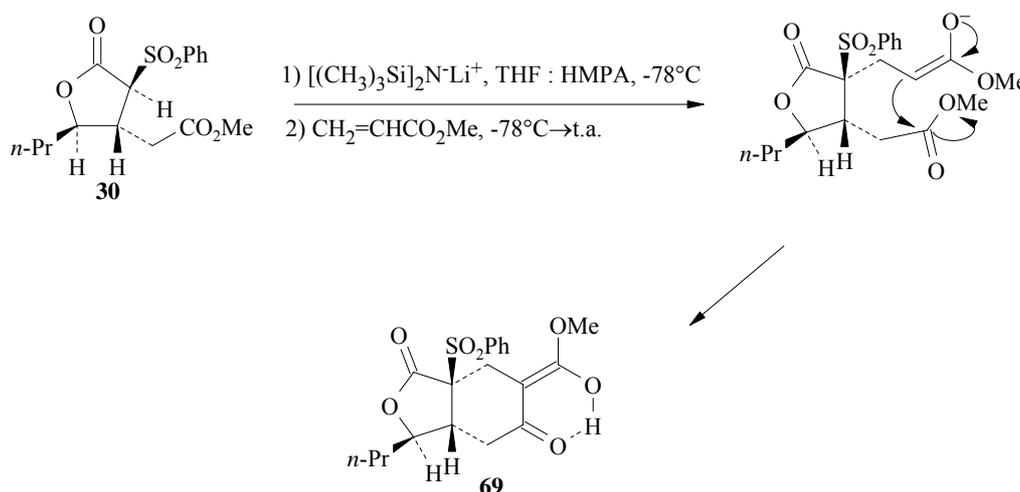


-Síntesis estereoselectiva de sistemas bicíclicos.

De acuerdo al esquema originalmente propuesto, una vez desarrollado un método de síntesis de lactonas polisustituidas, y un proceso de alquilación estereocontrolada, la próxima meta a alcanzar era la búsqueda de una metodología para la síntesis de sintones bicíclicos de manera estereocontrolada.

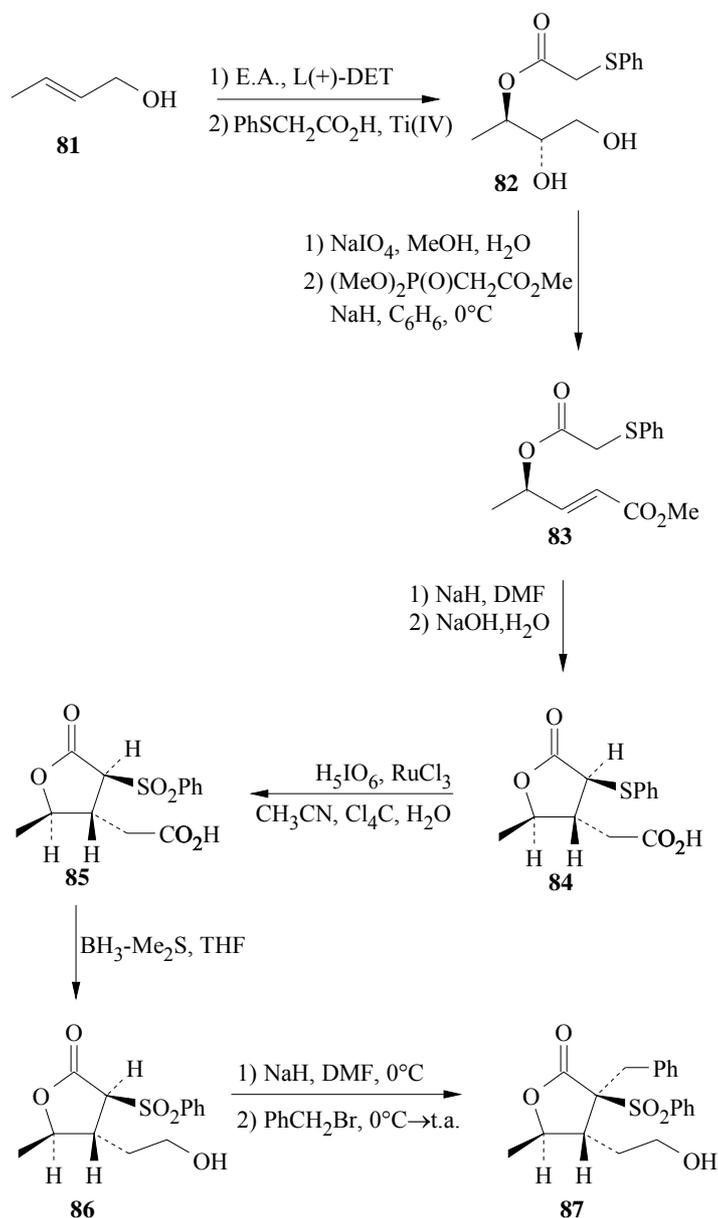


En la sección anterior se describió un método de obtención de ciclohexanos polisustituidos adosados al anillo de γ -lactona, por una adición estereocontrolada de acrilato de metilo y sustitución nucleofílica intramolecular.



Dado que la ciclación anterior es un proceso termodinámico, el tamaño del anillo queda determinado por la naturaleza de dicho proceso (5 ó 6 miembros). A fin de conseguir un método que nos permitiera acceder a ciclos de diferente tamaño, procedimos a diferenciar químicamente los sustituyentes del sistema γ -lactónico básico.

A tal fin, partimos del alcohol crotonico comercial **81**, que sometido a una epoxidación de Sharpless catalítica,²⁷ seguida de una apertura regioselectiva "in situ" del epóxido, con ácido 2-feniltioacético asistido por tetraisopropóxido de titanio, nos permitió obtener el diol **82** con un 75% de rendimiento. Al actuar de esta manera, optimizamos la conversión y el rendimiento del proceso. Esta metodología aprovecha la principal ventaja de la epoxidación asimétrica catalítica: la posibilidad de generar derivados "in situ".



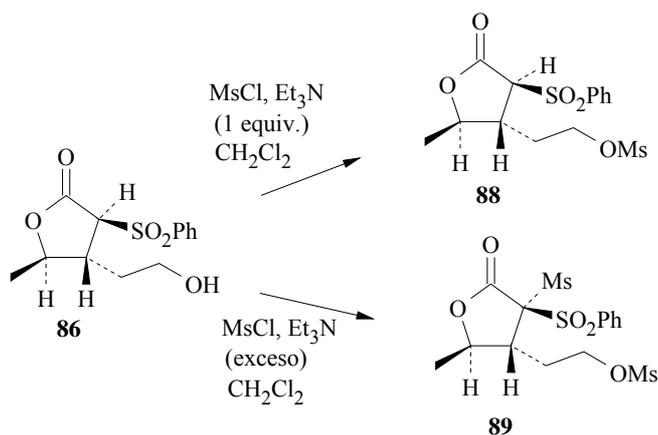
El diol **82** se sometió a una ruptura oxidativa, y el aldehído resultante, sin purificación previa, se sometió a una reacción de Wittig-Horner con el iluro del dimetilfosfonoacetato de metilo generado con hidruro sódico en benceno, a 0°C, para dar el éster α,β -insaturado **83** como una mezcla *E* : *Z* > 20 : 1, con un 76% de rendimiento.

El éster **83** fue sometido a las condiciones de ciclación más favorables, (hidruro sódico en *N,N*-dimetilformamida en un rango de temperaturas entre -60°C y -30°C), para obtener la γ -lactona que, sin purificación previa, se hidrolizó con hidróxido sódico en tetrahidrofurano : agua para dar, después de extraído y purificado en las condiciones habituales, el ácido **84** con un 92% de rendimiento. Este ácido se oxidó con tetróxido de rutenio y ácido periódico en las condiciones discutidas anteriormente,²⁰ para dar con elevado rendimiento, (91%), la sulfona **85**, como un sólido cristalino de p.f. 240°C.

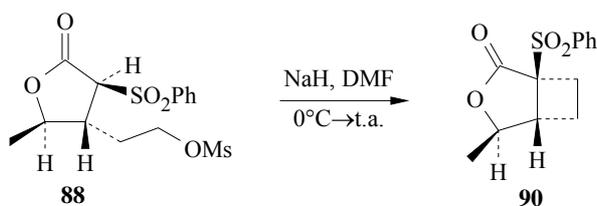
El ácido **85** se sometió a una reducción con el complejo diborano-dimetilsulfuro en tetrahidrofurano,²⁸ obteniéndose el alcohol **86**, como un sólido cristalino de p.f. 73.4°C, con un 88% de rendimiento. Su estructura quedó confirmada por sus datos espectroscópicos.

Hay que destacar que al intentar proteger el grupo hidroxilo del compuesto **86** como su bencil éter, se obtuvo el producto de adición carbono-carbono **87**, cuando se utilizó 1 equiv. del bromuro de bencilo, y como base el hidruro sódico.²⁹ Esta reacción es otra prueba de la gran nucleofilia del anión del sistema β-carbonilsulfona. La configuración absoluta de este producto quedó establecida mediante experimentos ROESY.

Afortunadamente, el alcohol **86** fue monofuncionalizado como su metanosulfonato utilizando 1 equiv. de cloruro de mesilo en diclorometano, y empleando como base trietilamina³⁰ a -20°C, obteniéndose el producto monomesilado **88** con un 96% de rendimiento. Hay que destacar que el uso de exceso de cloruro de mesilo produjo el producto dimesilado **89** con un 91% de rendimiento.



Cuando el producto monomesilado **88** se trató con hidruro sódico en N,N-dimetilformamida entre 0°C y temperatura ambiente, se obtuvo el biciclo **90**, con un 86% de rendimiento, quedando su estructura confirmada por sus datos de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR, MS y HRMS. Su configuración absoluta se determinó por experimentos ROESY.



3) CÁLCULOS SEMIEMPÍRICOS.

1º- Objetivos y métodos.

El análisis de los resultados obtenidos en nuestra investigación sobre nuevos métodos sintéticos de γ -lactonas polisustituídas quirales tiene dos puntos principales en los que centrar nuestra atención :

a) Los resultados estereoquímicos de la ciclación, tipo Michael, conducente a la formación del anillo lactónico.

b) El estudio de los carbaniones generados por tratamiento con HNa sobre los mismos y posterior alquilación.

Con objeto de intentar justificar los resultados obtenidos y de proveer un método de análisis que nos permita orientar una investigación ulterior, se efectuaron cálculos semiempíricos haciendo uso del paquete MOPAC v. 6.0 (QCPE n° 455), en su versión para AIX.

La elección de un método de cálculo semiempírico puede ser especialmente adecuada en nuestro tratamiento. Dewar³¹ ha puesto de manifiesto que las geometrías obtenidas mediante AM1,³² para una gran variedad de compuestos, son similares, y en algunos casos mejores, a las obtenidas minimizando las energías mediante el método 'ab initio' más corrientemente empleado, el 3-21G, seguido de un cálculo sencillo con una base de nivel superior. Más recientemente, C. Carmona³³ ha observado resultados equivalentes en el estudio estructural de compuestos β -carbolínicos en una comparación con la base, más económica, STO-3G. Los métodos semiempíricos llevan incluidos en su parametrización los efectos de correlación electrónica, y el tiempo de cálculo es mucho menor.

Las hamiltonianas seleccionadas fueron la AM1³² (parametrizada por primera vez, en esta versión, para el azufre), y la PM3.³⁴ En principio, se considera que estas hamiltonianas muestran resultados más acordes con los experimentales que la original MNDO³⁵ en aquellos casos en los que se encuentran involucrados enlaces de hidrógeno y cargas negativas.^{33,36,37} Sin embargo, hemos tenido que incluir también esta última por un problema de parametrización de los metales que comentaremos posteriormente. En principio estas tres hamiltonianas no son muy diferentes. La AM1 difiere de la original MNDO sólo en las funciones que regulan las repulsiones del 'core', que contienen nuevas funciones gaussianas atractivas y repulsivas. Esta corrección permite reproducir de un modo eficaz el enlace de hidrógeno, lo que resulta imposible en el MNDO. El PM3 utiliza las mismas funciones que el AM1 para el 'core' pero reparametriza todos los

elementos. Las ventajas e inconvenientes relativos del AM1 y PM3 son objeto de continua controversia por lo que analizaremos conjuntamente los resultados obtenidos con ambos métodos.

2º- Análisis de las sulfonas lactónicas.

La sulfona alifática posee un centro quiral, generándose otros dos después de la ciclación. Cabe, por tanto, la posibilidad de formación de cuatro estereoisómeros diferentes según se dispongan R ó S el grupo fenilsulfonilo y R ó S la cadena correspondiente al ester metilo. El grupo propilo mantendrá en todo momento la configuración definida R. De este modo, las cuatro sulfolactonas posibles serán SRR, SSR, RRR y RSR, respectivamente. Los calores de formación deducidos para las mismas se muestran en la **Tabla V**.

Puede observarse que tanto si se emplea la hamiltoniana AM1 como si se utiliza la PM3 el producto más estable es el todo trans de configuración SRR, coincidiendo con los resultados experimentales. Igualmente, el orden de estabilidad de las distintas sulfonas coincide en ambos métodos (SRR > RSR > RRR > SSR) poniendo de manifiesto que los dos grupos más voluminosos el fenilsulfonil y el metoxycarbonilmetil prefieren la orientación relativa trans, que los aleja al máximo. Las principales diferencias observadas se refieren al menor calor de formación cuando se efectúa el cálculo con la PM3. Esto se justifica por la diferente parametrización de los elementos que origina longitudes de enlace mayores para este último procedimiento. En la **Tabla VI** se destaca las fuertes diferencias existentes en las longitudes de los enlaces que involucran al átomo de azufre. También se encuentran referencias en la literatura que muestran este tratamiento diferente del enlace C-S. : Buemi³⁸ lo pone de manifiesto en su investigación sobre los derivados azufrados del malonaldehído y más recientemente F. Muñoz y col.³⁹ en un estudio sobre varias penicilinas.

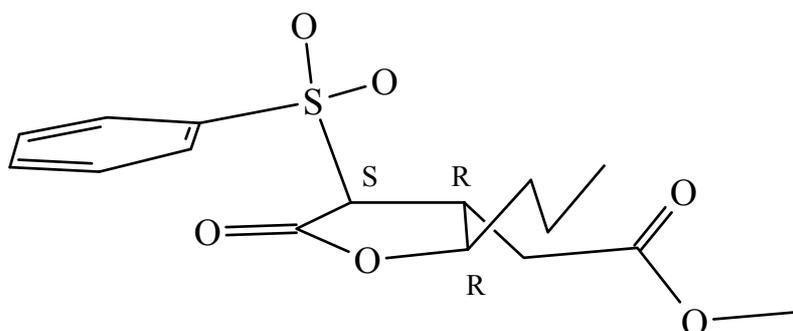


Fig. 1. Estructura de la sulfona de configuración SRR según MOPAC/AM1

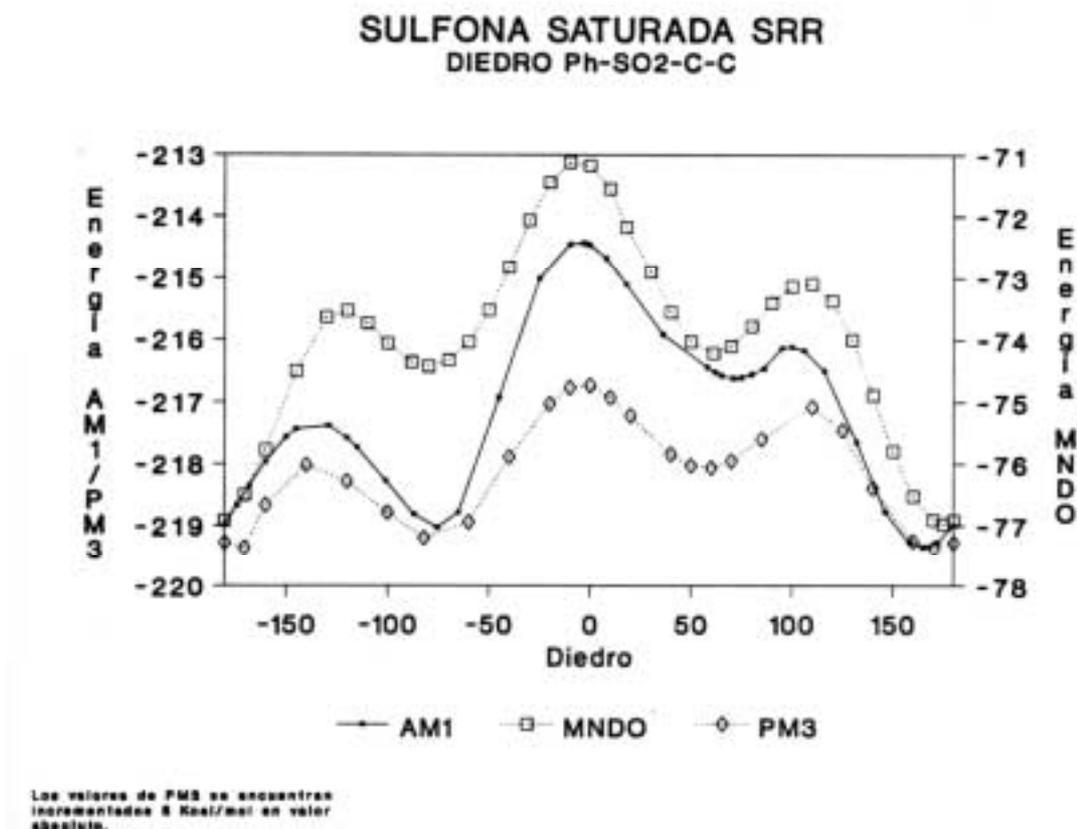
Tabla V. Estabilidad relativa de las posibles sulfonas generadas en la ciclación según el MOPAC/AM1 y MOPAC/PM3

SULFONA	AM1		PM3	
	ΔH	GNORM	ΔH	GNORM
SRR	-219.352	0.010	-211.368	0.007
SSR	-212.452	0.009	-205.160	0.009
RRR	-215.807	0.014	-207.153	0.007
RSR	-217.262	0.018	-208.925	0.015

Tabla VI. Principales diferencias observadas en las longitudes de enlace derivadas del AM1 y PM3 para las sulfonas

	AM1		PM3	
	Long. media	Desviación st.	Long. media	Desviación st.
S-C _{sp3}	1.7626	0.0058	1.8715	0.0048
S-Ar	1.6559	0.0010	1.7701	0.0009
C _{sp3} -C _{sp3}	1.5224	0.0171	1.5309	0.0187
C _{sp2} -C _{sp2}	1.3970	0.0060	1.3934	0.0044
C _{sp2} -O	1.3936	0.0022	1.3668	0.0016

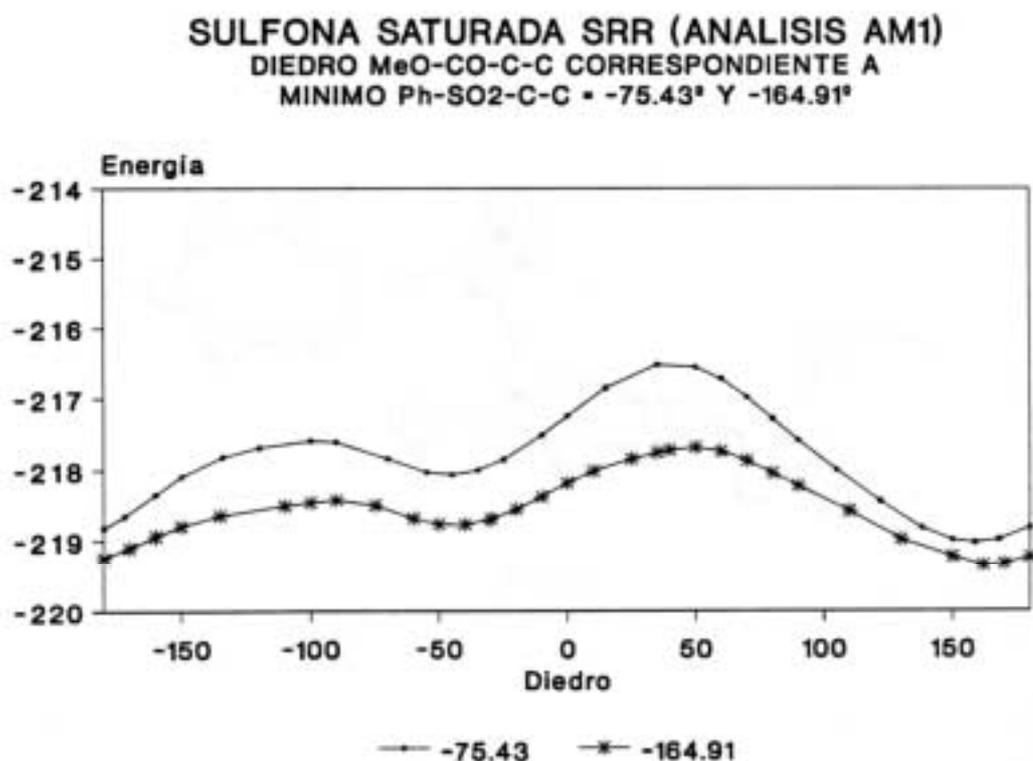
En la **Gráfica I** mostramos un análisis más detallado de la sulfona SRR. En la misma analizamos el calor de formación de la sulfona (en kcal/mol) en función de la orientación relativa del grupo fenilsulfonilo respecto del anillo lactónico. Se aprecia un comportamiento similar para las tres hamiltonianas analizadas, poniéndose de manifiesto tres mínimos a unos -80° , 60° y 170° . Aunque la posición de éstos es similar en los tres casos, no ocurre lo mismo con sus energías relativas. El mínimo absoluto es siempre el situado a unos 170° que aleja al máximo el fenilo del anillo lactónico; sin embargo, La PM3 y AM1 destacan la importancia del mínimo próximo a 80° cuya diferencia de energía con el de 170° es mínima. En cualquier caso, la energía de rotación de este enlace no es muy grande, por lo que cabe esperar una contribución significativa de los tres conformeros citados en ausencia de otros factores externos (caso del estado gaseoso).



Gráfica I

Podemos igualmente observar en la **Gráfica I**, que los calores de formación obtenidos mediante el MNDO son netamente superiores a los obtenidos vía AM1 o PM3.

En principio hemos considerado que los principales confórmeros se deben a distintas orientaciones del grupo fenilsulfonilo con prioridad a las de las otras cadenas alifáticas. Por este motivo dispusimos inicialmente el éster de un modo transoide y, fijando el diedro anteriormente citado, procedimos a la optimización automática de la geometría del sistema. Se procedió a minimizar las estructuras utilizando los mínimos energéticos más importantes obtenidos para el grupo fenilsulfonilo mediante AM1 y, manteniéndolos fijos se llevó a cabo un análisis rotacional de la cadena éster, como se indica en la **Gráfica II**. Se confirmó que los mínimos obtenidos correspondían a una conformación transoide en la que la cadena se aleja al máximo del anillo lactónico, y eran idénticos a los generados automáticamente en el proceso de optimización anterior. Disponemos de este modo de una confirmación razonable de que el mínimo absoluto obtenido corresponde realmente al confórmero más estable predicho por nuestro sistema de cálculo.



Gráfica II

La sulfona obtenida se sometió también a un análisis de cristalografía de Rayos X⁴⁰ observándose la **Fig. 2b**, en formato PLUTO, se representa en la página siguiente. Se aprecia que el grupo fenilsulfonilo, en su conjunto, adopta aproximadamente la misma disposición espacial, aunque el grupo fenilo se encuentra de un modo más coplanar al anillo lactónico en la sulfona teórica (AM1) que en la cristalina. De un modo más notable destaca la diferente disposición espacial del grupo ester que, en el cristal, adopta una conformación más replegada hacia el anillo, aunque ello puede significar simplemente que la inestabilidad que supone esta orientación se ve muy compensada por un empaquetamiento más eficaz en la red cristalina. Las principales analogías y diferencias se ponen de manifiesto en la **Tabla VII**.

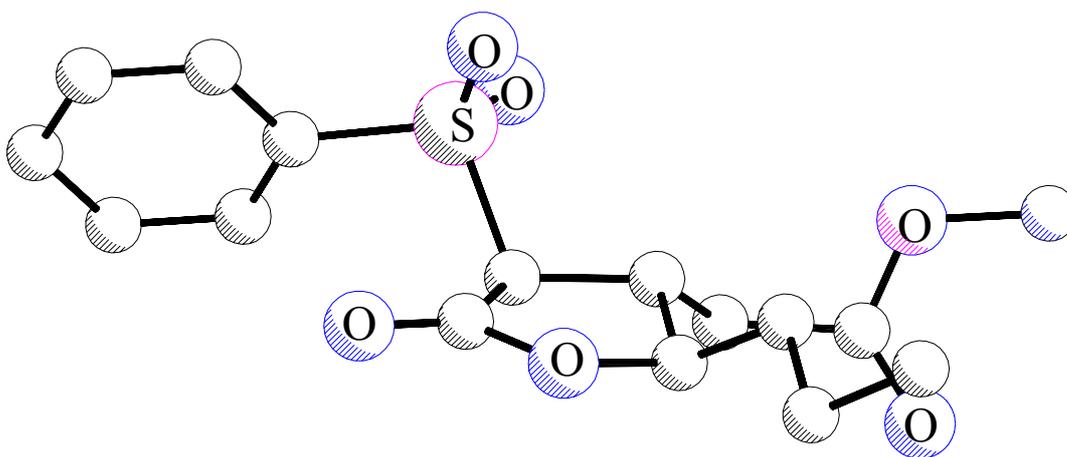


Fig. 2a

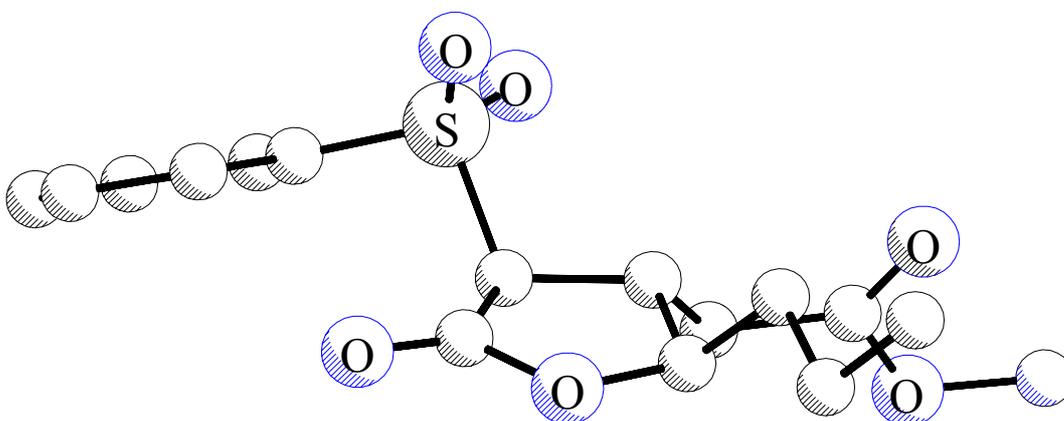


Fig. 2b

Comparación entre las estructuras correspondientes a la sulfona SRR : **Fig.2a:** Estructura cristalina determinada experimentalmente por Rayos X **Fig.2b:** Estructura calculada mediante MOPAC/AM1. Para simplificar, las figuras no muestran los átomos de hidrógeno.

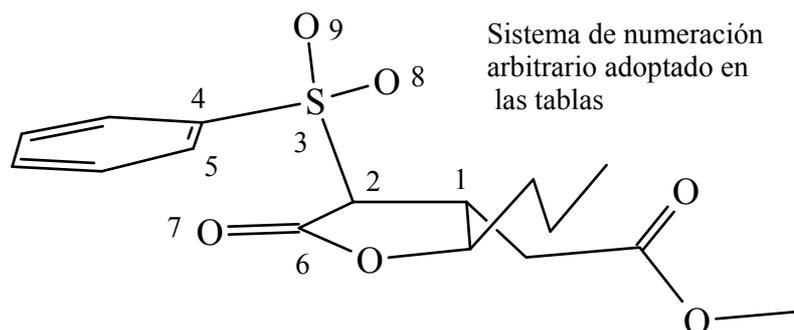


Tabla VII. Comparación entre los datos cristalográficos y los calculados mediante MNDO, AM1 y PM3.

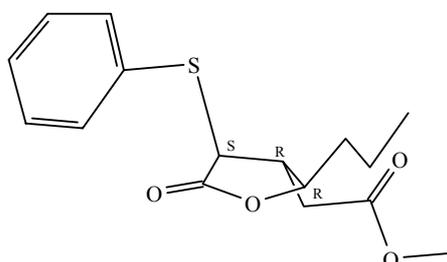
	Cristal	MNDO	AM1	PM3
Energía (Kcal/mol)		-76.975	-219.352	-211.363
Momento dipolar (D)		5.422	5.040	4.700
Potencial ionización		10.298	10.373	10.379
C1-C2 (Å)	1.532	1.558	1.538	1.544
C2-S3 (Å)	1.792	1.854	1.758	1.867
S3-C4 (Å)	1.761	1.765	1.657	1.769
S3-O8 (Å)	1.425	1.529	1.394	1.456
S3-O9 (Å)	1.428	1.530	1.404	1.464
C4-S3-C2 (°)	105.33	106.11	101.06	100.54
C4-S3-C2-C1 (°)*	-176.83	174.37	164.91	170.37
C5-C4-S3-C2 (°)*	-123.53	104.68	81.72	99.06
O-CO-C-C1 (°)*	77.92	120.42	161.80	159.56

(*). La definición de los ángulos diedros está basada en la regla de la mano derecha, según Klyne y Prelog⁴¹

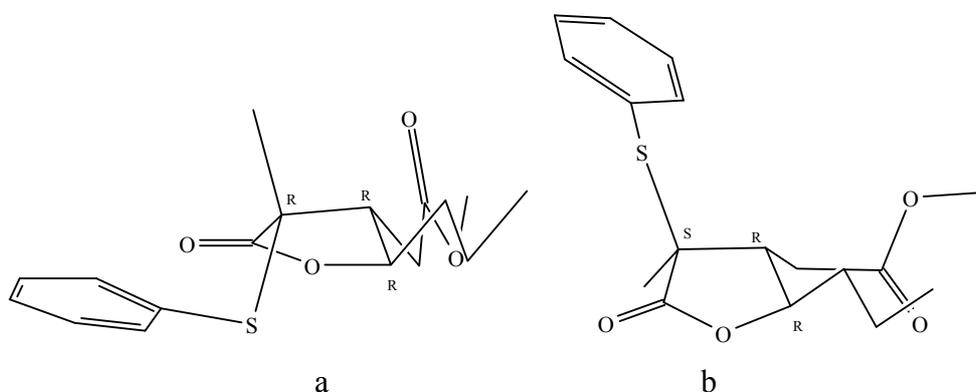
3º- Análisis de los sulfuros lactónicos.

Se ha realizado un análisis similar al comentado para las sulfolactonas, sobre los sulfuros **4** y **5**, obteniéndose los resultados que se resumen en la **Tabla VIII**.

En este caso los resultados obtenidos con las dos hamiltonianas son diferentes. Ambas predicen como producto más estable el SRR para el sulfuro **4**, de acuerdo con la observación experimental, sin embargo el AM1 prevee que el producto de ciclación debe ser el RRR para el sulfuro **5**, en perfecto acuerdo con el resultado del laboratorio, mientras que el PM3 concluye, incorrectamente, que el producto más estable es el SRR. Las mayores longitudes de enlace C-S obtenidas mediante el PM3 pueden ser responsables de esta diferencia, minimizando la interacción entre el anillo aromático y la lactona. Los trabajos de Buomi y col.³⁸ y F. Muñoz y col.³⁹, anteriormente citados, ponen de manifiesto la idoneidad del AM1 para la descripción de los compuestos azufrados, si bien es conocido que su longitudes de enlace C-S pueden ser algo más pequeñas que las experimentales (ver **Tabla IX**). Un estudio 'ab initio'⁴² sobre el dimetilsulfuro usando la base 3-21G* da una longitud de enlace de 1.8161 Å, intermedia entre la obtenida por el AM1 y PM3.



Estructura del sulfuro **4** de configuración SRR según MOPAC/AM1



Estructuras más estables para el sulfuro **5** según a:) MOPAC/AM1 b) MOPAC/PM3

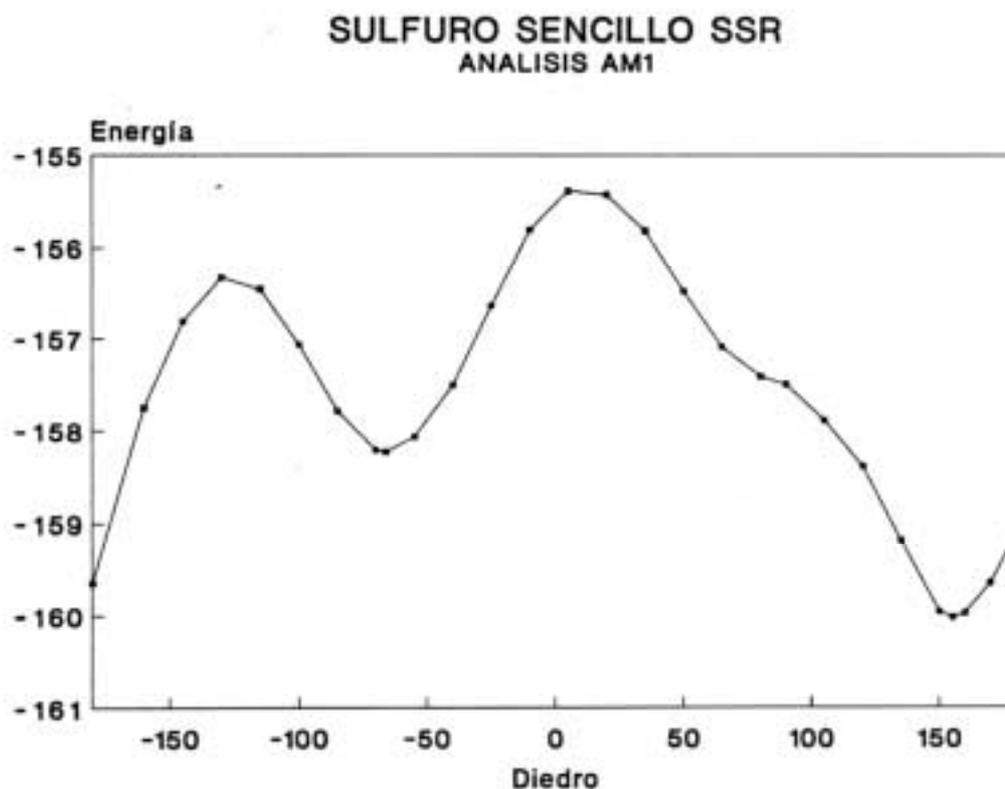
Tabla VIII. Estabilidad relativa de los distintos sulfuros generados en las ciclaciones según el MOPAC/AM1 y MOPAC/PM3

		AM1		PM3	
SULFURO		ΔH	GNORM	ΔH	GNORM
1	SRR	-160.021	0.010	-148.404	0.010
	SSR	-155.281	0.016	-144.285	0.008
	RRR	-157.396	0.009	-145.302	0.008
	RSR	-157.823	0.008	-145.720	0.012
2	SRR	-156.510	0.009	-148.498	0.009
	SSR	-154.791	0.019	-144.470	0.009
	RRR	-158.703	0.007	-147.542	0.008
	RSR	-154.635	0.019	-145.887	0.010

Tabla IX. Principales diferencias observadas en las longitudes de enlace derivadas del AM1 y PM3 para los sulfuros 4 y 5

		AM1		PM3	
Enlace		Long. media	Desviación st.	Long. media	Desviación st.
S-C _{sp3}		1.7824	0.0122	1.8514	0.0131
S-Ar		1.7018	0.0024	1.7667	0.0016
C ₃ -Me		1.5101	0.0011	1.5192	0.0010
C _{sp3} -C _{sp3}		1.5249	0.0150	1.5374	0.0183
C _{sp2} -C _{sp2}		1.3963	0.0032	1.3928	0.0031
C _{sp2} -O		1.3724	0.0048	1.3679	0.0015

En la **Gráfica III**, se muestra un análisis de los distintos rotámeros del grupo fenilsulfonilo en el sulfuro sencillo de configuración SRR llevado a cabo mediante AM1. La variación de la energía con el ángulo diedro es similar al caso, ya comentado de la sulfona SSR. Destacan dos mínimos a $-66,16^\circ$ y $155,19^\circ$, que se diferencian mucho más que en el caso anterior. Como en éste, el conformero más estable corresponde a la disposición que aleja al grupo fenilo del anillo lactónico, pero la energía de rotación es bastante pequeña.



Gráfica III

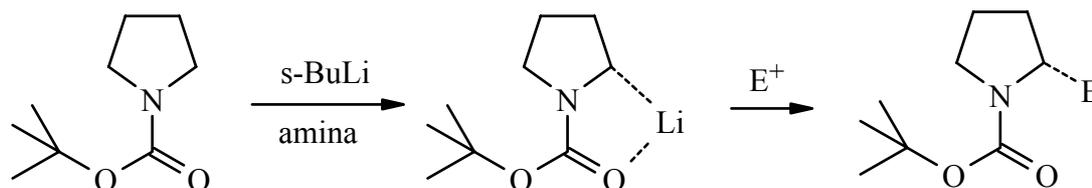
4º- Estructura y estabilidad de los carbaniones.

- Precedentes bibliográficos.

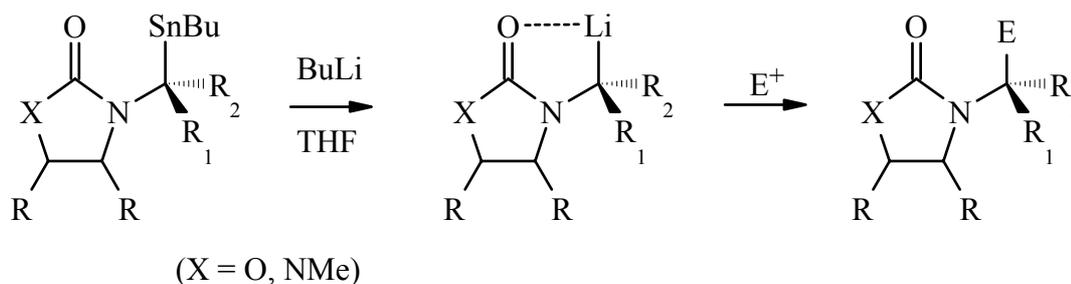
Existen muy pocos precedentes de un control estereoquímico en la alquilación de un carbanión. La alquilación estereoselectiva vía una especie carbaniónica se encuentra centrada en la reactividad de las posiciones adyacentes a un oxígeno de un éster o nitrógeno amídico que dan lugar a **carbaniones estabilizados por dipolo**. Los carbaniones litiados han mostrado ser piramidales^{43,44} y los cálculos 'ab initio'⁴⁵ sobre los mismos ponen de manifiesto que la estructura más estable para los aniones libres es la anti, que se justifica por la interacción atractiva del extremo positivo del dipolo carbonílico y la carga negativa. La contribución de las formas resonantes con separación de cargas ha mostrado ser mínima.

Resultados sintéticos análogos a los comentados son los siguientes^{47,48,49}:

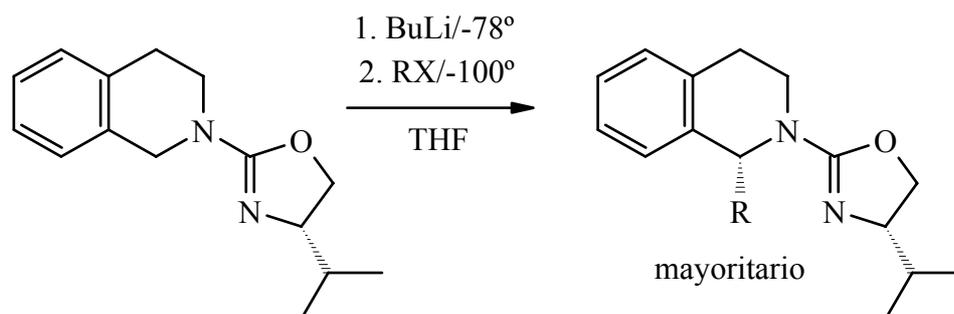
P. Beak y col. 1991.



W.H. Pearson y col., 1991

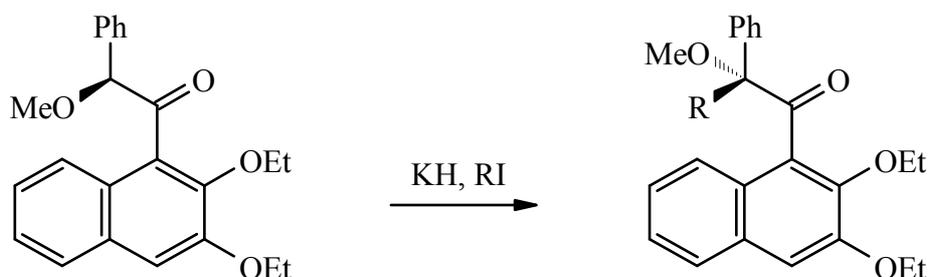


R. E. Gawley y col., 1989



Debe destacarse que, en el trabajo de Gawley el producto mostrado es sólo mayoritario y que, cambiando el disolvente, los autores obtienen el resultado opuesto. En este caso el mecanismo se complica al aparecer un anión bencílico, y los autores indican que, aunque parece que la estructura del derivado organolítico intermedio juega un papel primordial en la interpretación de los resultados obtenidos, no son capaces de postular una estructura razonable para el mismo.

En un ámbito distinto al comentado de la deprotonación asimétrica se encuentra el reciente trabajo de K. Fuji⁵⁰ en el que se conserva la quiralidad en un carbono en α a un grupo carbonilo como quiralidad axial transitoria del enolato intermedio, y se regenera de nuevo la quiralidad en el producto de reacción. Los autores denominan ésto 'memoria de la quiralidad' :



Con todo lo anteriormente expuesto queremos mostrar que estamos ante un campo nuevo, muy poco conocido teóricamente, y de gran interés sintético.

- Análisis del anión de la sulfolactona.

El problema que se nos plantea es bastante diferente del que acabamos de tratar. Sólo existe un protón ácido que puede ser abstraído por la base y, por otro lado, la previsible estabilización por resonancia de la carga negativa hace pensar en un carbanión plano. Este efecto debería observarse incluso si se considera el contraión metálico, puesto que el único caso de carbaniones piramidales constatado es el de compuestos de alquil-litio muy poco o nada estabilizados por resonancia.

Iniciamos la investigación con un estudio estructural, AM1 y PM3, del anión de la sulfolactona, considerado como anión libre y como un par iónico que incluía el correspondiente ión Na^+ , en una aproximación que no tiene en cuenta ningún efecto de solvatación. En el caso del par iónico, se colocó el átomo de oxígeno en la posición que inicialmente ocupaba el hidrógeno ácido, y se dejó evolucionar libremente el sistema.

El empleo del contraión sodio en el MOPAC exige algunos comentarios. A excepción del MNDO, que dispone de parametrización para el litio, ni el AM1 ni el PM3 tienen parametrizados los metales alcalinos; sin embargo, las tres hamiltonianas permiten el uso del Na, K y Rb como 'sparkles'. Los átomos definidos como tales tienen las siguientes propiedades :

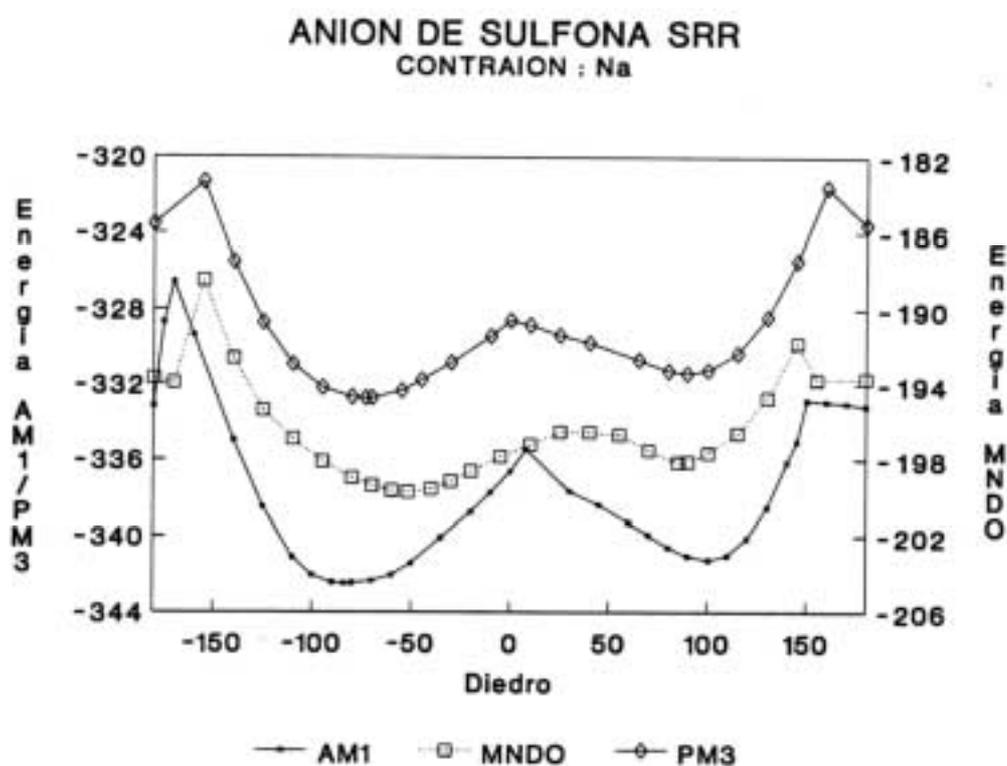
- a) Su carga nuclear es un número entero. Aquí , +1.
- b) Todos tienen un radio iónico de 0.7 Å.
- c) Su calor de atomización es cero, no tienen orbitales y tampoco potencial de ionización.

Por este motivo, deberemos ser cuidadosos en las interpretaciones cuantitativas derivadas del uso de este ión.

Cabe, ciertamente, la posibilidad de utilizar un análisis con el ión litio empleando las hamiltonianas AM1 ó PM3 y los parámetros del MNDO. Sin embargo,

Stewart advierte, en el manual del MOPAC, que este método no se encuentra probado. Por este motivo incluimos la hamiltoniana MNDO en nuestro análisis de la sulfona SRR. Un estudio de su anión litiado con MNDO y con AM1 permitirá establecer, en cierta medida, los errores que puede introducir una parametrización externa en el AM1. Con un metal bien parametrizado será más fácil introducir moléculas de disolvente en nuestro estudio y fijar un modelo más realista de reactividad en solución. Esta investigación es uno de nuestros objetivos inmediatos y, aunque disponemos de algunos datos, no formará parte de esta memoria.

Al igual que en el caso del compuesto neutro, analizamos los rotámeros correspondientes al giro del grupo fenilsulfonilo en el anión quelado con sodio y el anión libre, mostrándose los resultados en la **Gráfica IV**.



Gráfica IV



Gráfica V

El anión quelado muestra dos mínimos, el primero entre -85 y -50° y el segundo entre 85 y 100° , dependiendo de la hamiltoniana utilizada. En todos los casos el anión más estable corresponde al primero, en el que se muestra un plegamiento del grupo fenilsulfonilo por la misma cara que el grupo propilo, y en contra de la conformación dominante para la sulfona neutra. Sólo se analizaron estos rotámeros para el anión libre mediante AM1, y los resultados de este análisis se ponen de manifiesto en la **Gráfica V**, en la que se observa un comportamiento muy similar en los dos casos. Sólo se aprecian diferencias en la barrera de rotación en la zona exterior al intervalo $-100\dots 100^\circ$ en la que la posible pérdida de la quelación aumenta la energía del anión sodiado respecto del anión libre. La diferencia energética entre los dos mínimos disminuye para el anión libre (ver **Tabla X**) y se modifican un poco sus posiciones relativas. Las **Fig. 20** y **21** muestran los conformeros más estables para el anión libre y quelado (AM1).

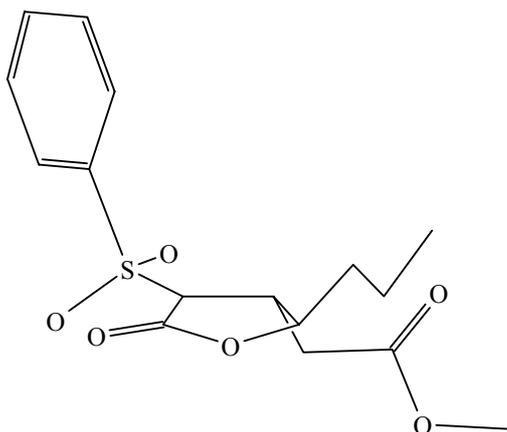


Fig. 20

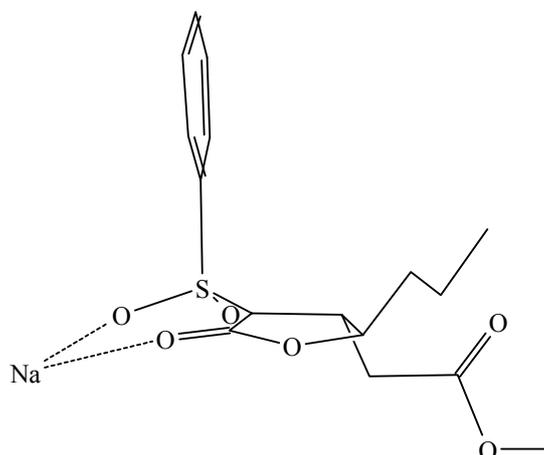


Fig. 21

Tabla X. Posición y energía de los mínimos observados para los aniones derivados de la sulfona de configuración SRR.

Contraión	Hamiltoniana	Diedro PhSO ₂ CC (°)	Energía (Kcal/mol)	ΔE (Kcal/mol)
Na	MNDO	-51.78	-199.538	
		85.00	-198.153	1.385
Na	PM3	-73.27	-332.722	
		89.40	-331.396	1.326
Na	AM1	-84.10	-342.472	
		100.43	-341.235	1.237
---	AM1	-106.50	-279.751	
		117.67	-279.395	0.356

Cuando el anión se encuentra asociado al Na⁺ se aprecia un mayor plegamiento del grupo fenilsulfonilo sobre el anillo lactónico como consecuencia de un aplanamiento en la zona O9-S3-C2-C6-O7. Este aplanamiento se origina por la quelación del ión sodio en la que interviene el oxígeno carbonílico (O7) y uno de los oxígenos del grupo sulfona (O9). Ya se ha señalado en la bibliografía⁵¹⁻⁵⁶ la participación de un oxígeno de la sulfona en la estabilización, por quelación, de un α-sulfonilcarbanión y aquí se pone también de manifiesto por la disminución del orden de enlace S-O, que pasa de 1.281 en la sulfona saturada a 1.173 en la sulfona libre y a 1.096 en el anión coordinado con el Na⁺, mientras que el otro enlace S-O no se ve sustancialmente modificado (1.252, 1.219 y 1.220, respectivamente). Aunque los valores absolutos deben tomarse con

precaución, por los motivos de parametrización anteriormente citados, las diferencias parecen ser suficientemente claras para tomar este efecto en consideración. El uso de la disminución del orden de enlace como método de constatar la presencia de un sistema metálico coordinado tiene varios antecedentes en la literatura.⁵⁷⁻⁵⁹ Las magnitudes del orden de enlace ponen de manifiesto, igualmente, la ausencia de participación del grupo éster de la cadena en la estabilización de esta especie.

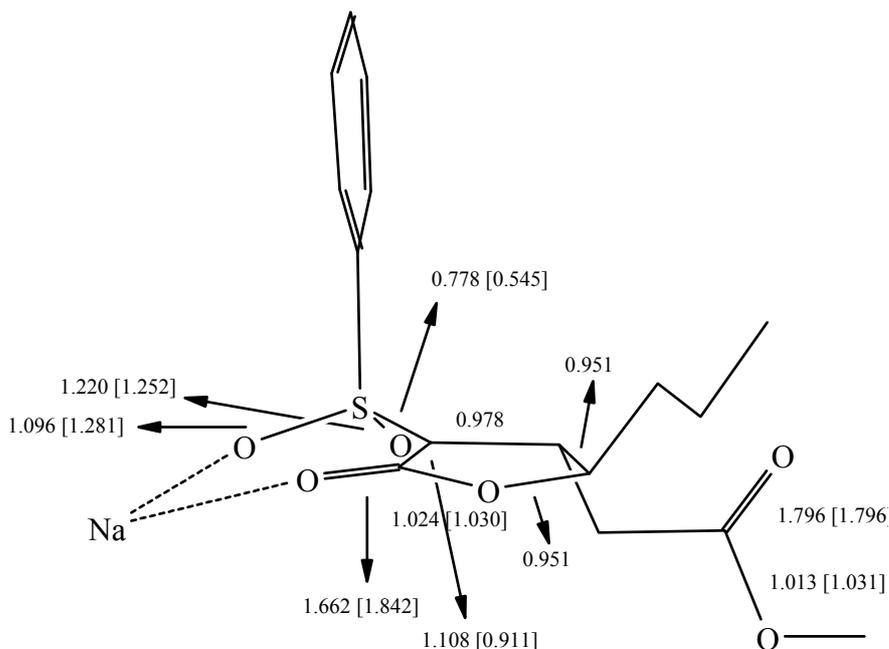


Fig. 22. Ordenes de enlace para el anión de la sulfolactona. Se citan entre corchetes los valores correspondientes a la sulfolactona neutra.(AM1)

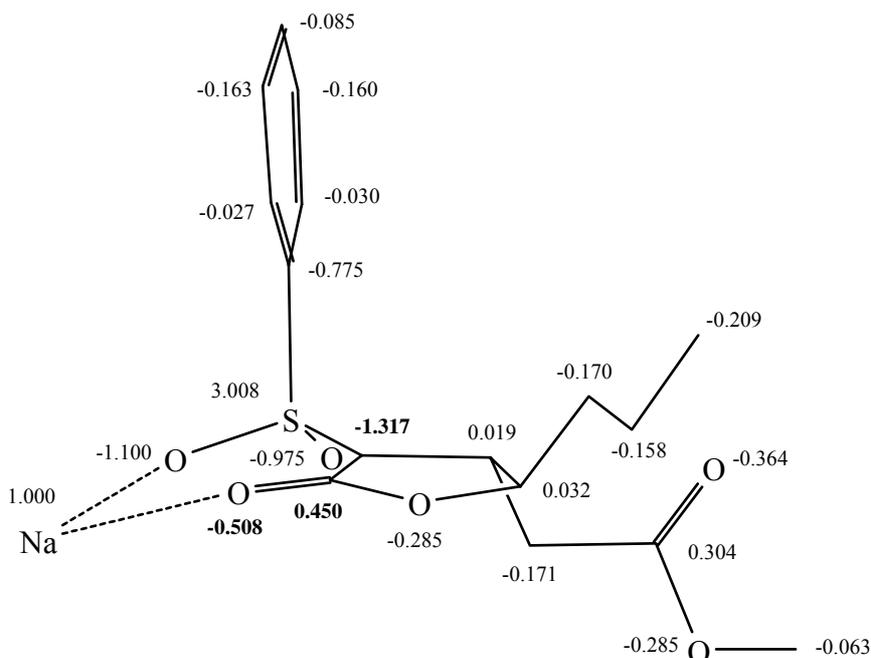


Fig.23. Distribuciones de carga para el anión de la sulfolactona (AM1)

La **Fig.23** muestra las distribuciones de carga en el anión quelado. Estas cargas atómicas son la suma de la carga positiva del 'core' (para el H, C y O estos valores son 1.0, 4.0 y 6.0, respectivamente) y la negativa del número de electrones de valencia o densidad electrónica atómica. De la observación de esta figura y de los valores comparativos que se muestran en la **Tabla XI**, se pone de manifiesto que la carga se concentra particularmente sobre el átomo C2, siendo la deslocalización de la misma muy poco efectiva. Existe, por tanto un alto grado de carácter carbaniónico en este sistema. Lo que, en cierto sentido puede ser más sorprendente es que, en gran medida, este carácter se encontraba ya presente en la sulfona neutra.

Tabla XI. Valores comparativos de las densidades de carga de la lactona neutra y de su anión quelado.

Lactona		Anión	
Atomo	Carga	Atomo	Carga
S3	2.858	S3	3.008
C2	-0.810	C3	-1.317
C6	0.344	C6	0.450
O7	-0.288	O7	-0.508

La figura **24** muestra las contribuciones más significativas al HOMO del anión de la sulfolactona (AM1), haciéndose mención a los coeficientes de los orbitales atómicos implicados.

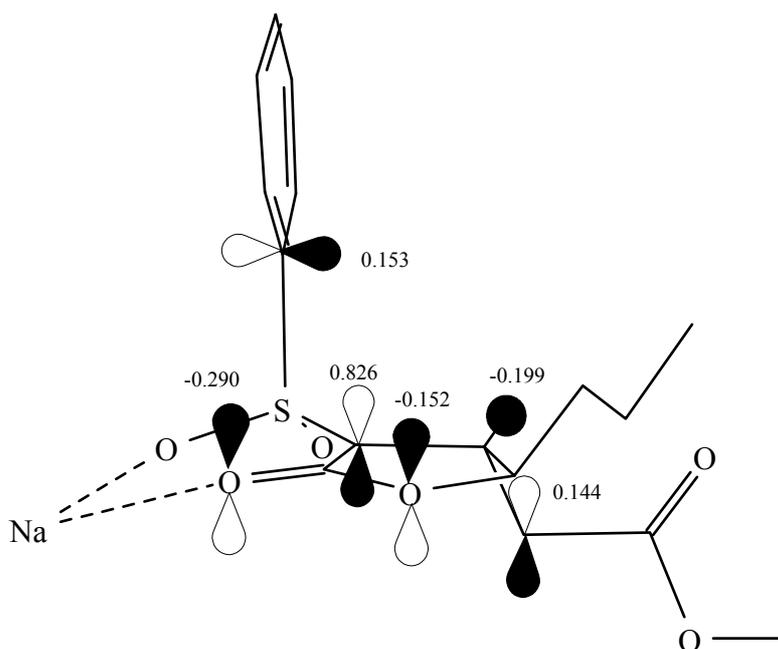


Fig. 24

De acuerdo con la Teoría de los Orbitales Frontera será este orbital el principal responsable de la reactividad del anión. Las magnitudes de los coeficientes muestran de otro modo lo que comentábamos sobre las cargas y sólo queda por destacar la contribución del orbital p_z del carbono aromático C4. Este puede contribuir a estabilizar esta conformación específica del sulfoanión.

- Análisis del anión sulfuro.

Se llevó a cabo un análisis similar al comentado sobre el fenilsulfuro poniéndose de manifiesto que existen para el mismo dos conformaciones, prácticamente isoenergéticas, que emplazan al anillo bencénico sobre una u otra de las diastereocaras del anillo lactónico, como se aprecia en las **Fig. 25** y **26**. Se destaca también en las mismas que la geometría de los aniones libre y quelado se encuentran mucho más próximas entre sí que lo que observábamos para las sulfonas correspondientes (ver **Tabla XII**). Estos resultados se mantienen tanto si utilizamos como hamiltoniana la AM1 como la PM3.

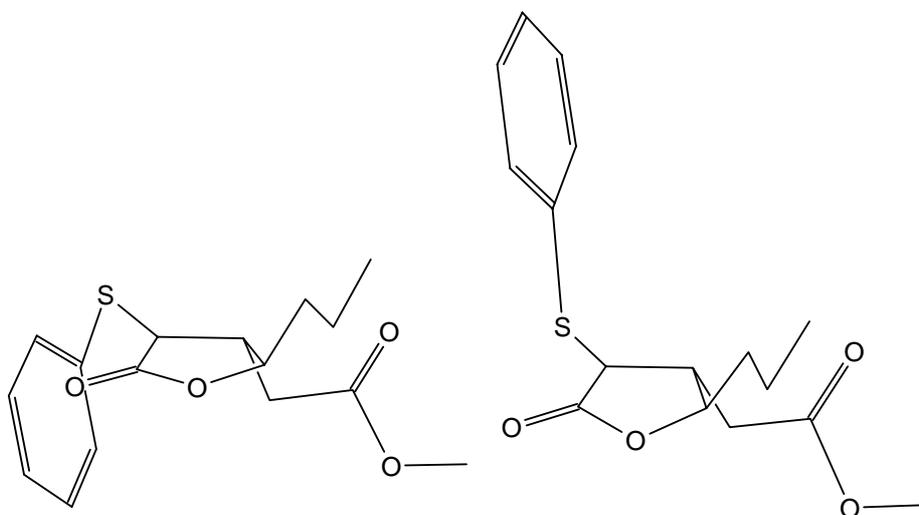


Fig. 25a

Fig. 25b

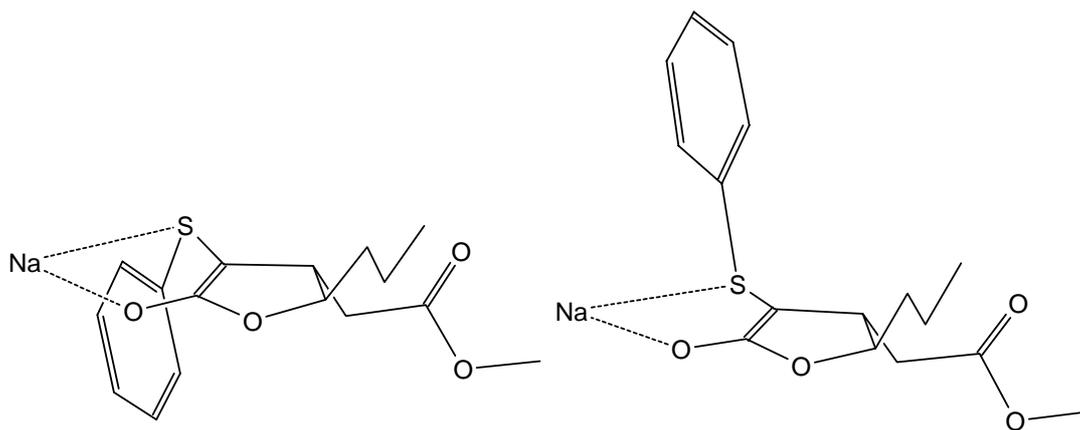


Fig. 26a

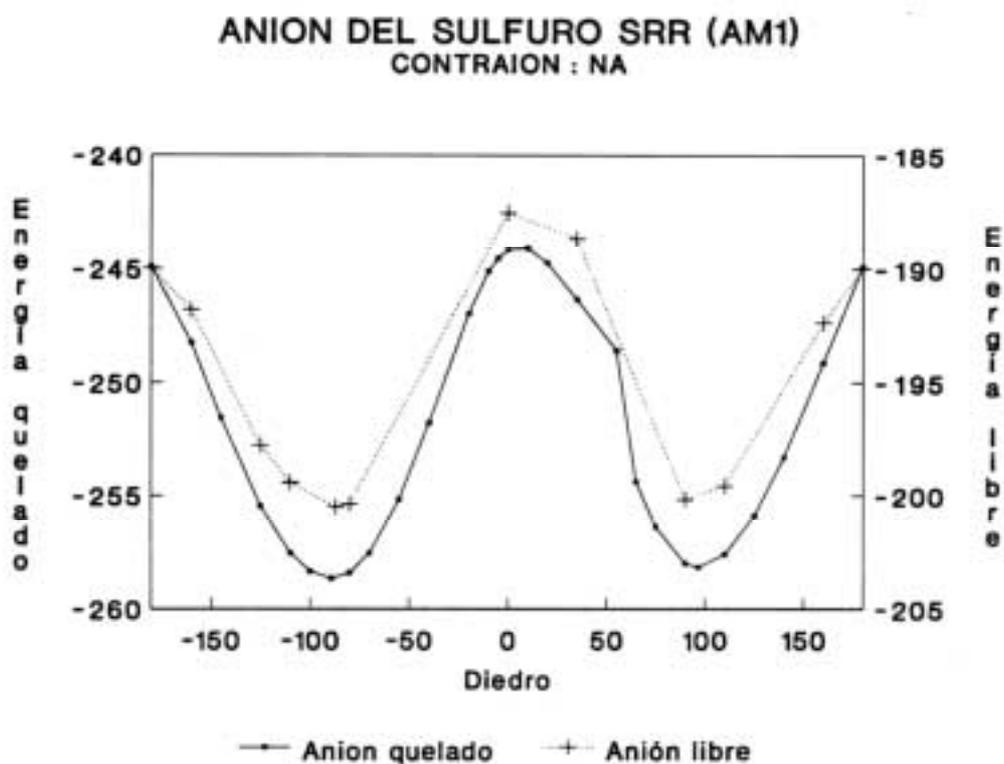
Fig. 26b

Confórmeros de menor energía para los aniones, libre y quelado, de la feniltiolactona (MOPAC/AM1)

Tabla XII. Posición y energía de los mínimos observados en el análisis del anión derivado del sulfuro SRR

Contraión	Hamiltoniana	Diedro PhSO ₂ CC(°)	Energía (Kcal/mol)	ΔH
Na	AM1	-89.19	-258.653	
		96.64	-258.166	0.487
---	AM1	-87.15	-200.491	
		94.47	-200.233	0.258
Na	PM3	-83.87	-253.312	
		94.28	-252.451	0.761
---	PM3	-86.38	-191.877	
		97.88	-191.239	0.638

En la **Gráfica VI** se muestra un análisis rotacional más completo obtenido mediante AM1. Destaca ahora la alta barrera existente para la interconversión de los dos confórmeros de menor energía citados, tanto en su forma libre como quelada. Esta barrera es de unas 14 Kcal/mol en ambos casos (AM1).



Gráfica VI

A continuación, mostramos los órdenes de enlace y distribución de cargas obtenidos para el conformero menos energético **26b**, correspondiente al anión quelado (Fig. 27 y 28).

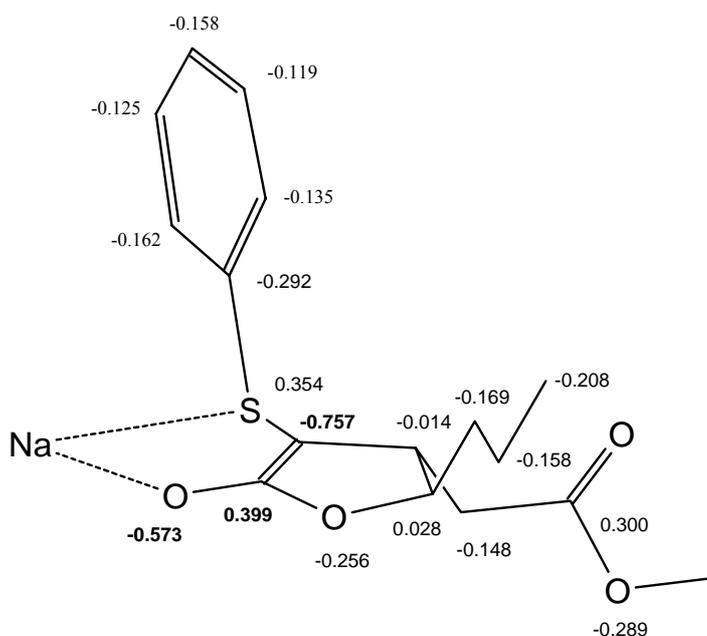


Fig. 27. Distribuciones de carga para el anión del sulfuro (AM1)

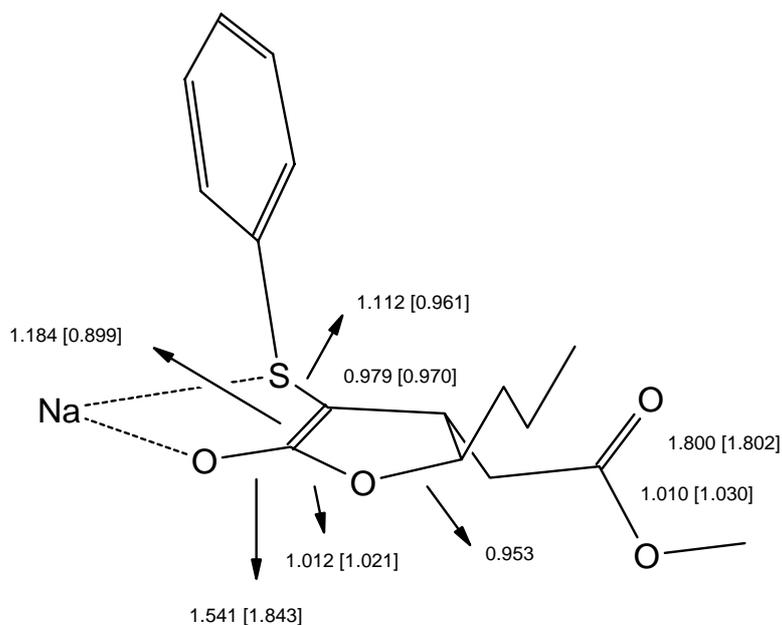


Fig. 28. Ordenes de enlace para el anión del sulfuro. Se citan entre corchetes los valores correspondientes al sulfuro neutro (AM1)

Se observa, en ambos casos, que la carga negativa se encuentra mucho más repartida que en la sulfolactona. El anión se comporta, claramente, como un enolato.

El análisis del HOMO del anión es mucho más complejo que en el caso de la sulfona puesto que intervienen - entre otros, y de un modo neto en el mismo -, varios orbitales del carbono C4 aromático, así como del azufre.

5º- Resumen.

Los análisis llevados a cabo sobre todos los posibles productos originados en las ciclaciones tipo Michael sobre un tiofenilacetato de γ -hidroxiésteres α,β -insaturados o sobre el fenilsulfonilacetato correspondiente indican que el producto menos energético corresponde al único compuesto observado experimentalmente. Las diferencias entre los calores de formación de los estereoisómeros son netas, y los resultados experimentales pueden justificarse como debidos a un control termodinámico del proceso.

La distereoselección observada en la alquilación de la fenilsulfona y la ausencia de la misma para el caso del fenilsulfuro resulta, sin duda, más difícil de justificar. De un modo tentativo y a falta de ulteriores comprobaciones, parece ser que el grupo fenilsulfonilo se dispone principalmente plegado sobre la misma cara del grupo propilo, dificultando el ataque de ésta a un electrófilo. La diferencia de energía entre las dos conformaciones principales del fenilsulfuro, que mantienen a éste plegada hacia una u otra de las diastereocaras del sistema lactónico, son mucho menores y el ataque puede producirse, casi con igual facilidad, por cualquiera de ellas.

No nos pasa desapercibido la importancia de los efectos de disolvente en la reactividad de un anión cualquiera. Por este motivo, el trabajo teórico presentado en esta memoria es sólo un primer paso hacia el estudio de un sistema más complejo que intentará incluir estos efectos. Estos resultados preliminares parecen indicar que la herramienta elegida es lo suficientemente correcta y esperamos poder hacer frente a este reto.

4) BIBLIOGRAFIA DE LA PARTE TEORICA.

1. a) Palazón, J.M.; Añorbe, B.; Martín, V.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4987.
b) Caron, M.; Sharpless, K.B.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1557.
2. a) Katsuki, T.; Sharpless, K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5974.
b) Martín, V.S.; Woodard, S.S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 6237.
c) Sharpless, K.B.; Behrens, C.H.; Katsuki, T.; Lee, A.W.M.; Martín, V.S.; Takatani, M.; Viti, S.M.; Walker, F.; Woodard, S.S.; *Pure and Appl.Chem.*, **1983**, 55, 589.
d) Gao, Y.; Hanson, R.M.; Klunder, J.M.; Ko, S.Y.; Masamune, H.; Sharpless, K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5765.
3. Martín, V.S.; Nuñez, M.T.; Tonn, C.E.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 22, 2701.
4. a) Hanessian, S.; Lavalley, P.; *Can.J.Chem.*, **1975**, 53, 2975.
b) Hanessian, S.; Lavalley, P.; *Can.J.Chem.*, **1975**, 55, 562.
5. Parikh, J.; Doering, von E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5505.
6. Thompson, S.K.; Heathcock, C.H.; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3386, y referencias allí citadas.
7. Winterfeldt, E.; *Synthesis*, **1975**, 51, 515.
8. Newton, R.F.; Reynolds D.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 41, 3981.
9. a) Hikota, M.; Sakurai, Y.; Horita, K.; Yonemitsu, O.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6367.
b) Handa, M.; Hirata, K.; Sneoka, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2679.
c) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 1989.
10. a) Pedersen, B.S.; Scheibye, S.; Nilsson, N.H.; Lawesson, S.O.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1978**, 87, 223.
b) Cara, M.P.; Levinson, M.I.; *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5087.
11. Rodríguez, C.M.; Martín, V.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2165.
12. Martín, V.S.; Nuñez, M.T.; Ramírez, M.A.; Soler, M.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 763.
13. a) Bunton, C.A.; *Oxidation in Organic Chemistry, Part.A*, Ed. by Wiberg, K.B.; Academic Press, N.Y., **1965**, 367-388.

- b) Perlin, S.A.; *Oxidation*, Vol.1, Ed. by Augustine, R.L.; Marcel Dekker, N.Y. **1969**, 189-204.
14. a) Katsuki, T.; Lee, A.W.M.; Ma, P.; Martín, V.S.; Massamune, S.; Sharpless, K.B.; Tuddenham, D.; Walker, F.J.; *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1373.
b) Bestmamm, H.J.; *Pure and Appl.Chem.*, **1979**, *51*, 515.
c) Zhdanar, Y.I.; Alexeer, V.G.; *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1982**, *27*, 222.
15. Ruiz-Pérez, C.; Rodríguez, V.; resultados no publicados.
16. a) Vemura, S.; *Oxidation of Sulfur, Selenium and Tellurium in Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M.; Ed.Pergaman Press, **1991**, Vol.7, 766-769, y referencias allí citadas.
b) Van den Broek, L.A.G.M.; In't Veld, P.J.A.; Colstee, J.H.; Ottenheijm, H.C.J.; *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3397.
c) Temary A.L.; Ens, L.; Herrmam, J.; Evans, S.; *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 940.
17. a) Trost, B.M.; Curran, D.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1287.
b) Trost, B.M.; Blaslau, R.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 532.
18. a) Szmat, H.H.; Afonso, L.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 205.
b) Szmat, H.H.; Afonso, L.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 1064.
19. Nuñez, M.T.; Martín, V.S.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1955.
20. Rodríguez, C.M.; Ode, J.M.; Palazón, J.M.; Martín, V.S.; *Tetrahedron.*, **1992**, en prensa.
21. PCModel-PI Versión 3.3, publicada por Serena Software, P.O. Box 3076, Bloomington 47402-3076, U.S.A.
22. Palazón, J.M.; Martín, V.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, en prensa.
23. Afonso Hanna, L.; Tesina de Licenciatura **1991**.
24. a) Boeckman, R.K.; Heckendorn, D.K.; Chinn, R.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3551.
b) Evans, D.A.; "Asymmetric Synthesis", Morrison, J.D.; Ed. Academic Press, Orlando, **1985**, Vol.3, Chapter 1, pp.37-45, y referencias allí citadas.
25. Para otros ejemplos de generación de a-carbaniones heterosustituídos con retención de configuración ver:
a) Pearson, W.H.; Lindbeck, A.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8546 y referencias allí citadas.
b) Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5390.
c) Kawabata, T.; Yahiro, K.; Fuji, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9694.

- d) Kerrick, S.T.; Beak, P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9708.
26. Corey, E.J.; Chaykovsky, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1345.
27. Gao, Y.; Hanson, R.M.; Klunder, J.M.; Ko, S.Y.; Massamune, S.; Sharpless, K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5765.
28. Yoou, N.M.; Pak, C.S.; Brown, H.C.; Kvishnamurthy, S.; Stocky, T.P.; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2786.
29. Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *39*, 3535.
30. Crossland, R.K.; Servis, K.L.; *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3195.
31. Dewar, M. J. S.; Holder, A. J.; Healy, E. F.; Olivella, S.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1989**, 1452-1454.
32. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3902-3909.
33. Hidalgo, J.; Balon, M.; Carmona, C.; Muñoz, M.; Pappalardo, R. R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1990**, 65-71.
34. Stewart, J. J. P.; *J. Comp. Chem.*, **1989**, *10*, 221-264.
35. a) Dewar, M. J. S.; Thiel, W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4899-4907.
b) Dewar, M. J. S.; Thiel, W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4907-4917.
36. Dewar, M. J. S.; Dieter, K. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 8075-8086.
37. Dewar, M. J. S.; Storch, D. M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1989**, 855-877.
38. Buemi, G.; *J. Molec. Struct. (Theochem)*, **1990**, *208*, 253-260.
39. Frau, J.; Coll, M.; Donoso, J.; Muñoz, F., Garcia Blanco, F.; *J. Molec. Struct. (Theochem)*, **1991**, 109-123.
40. Ruiz-Pérez, C.; Rodríguez, V.; resultados no publicados.
41. Klyne, W.; Prelog, V.; *Experientia*, **1960**, *16*, 54.
42. Yadav, V. K.; Yadav, A.; Poirier, R. A.; *J. Molec. Struct. (Theochem)*, **1989**, *186*, 101-116.
43. Peoples, P. R.; Grutzner, J. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4709-4715.
44. Hoell, D.; Lex, J.; Müllen, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5983-5991.
45. Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Beak, P.; Zajdel, W. J.; Chandrasekhar, J.; Scheyer, P. V. R.; *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4108-4110.
46. Bach, R. D.; Braden, M. L.; Wolber, G. J.; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1509-1514.
47. Kerrick, S. T.; Beak, P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9708-9710.
48. Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8546-8548.

49. Rein, K.; Goicoechea-Pappas, M.; Anklekar, T. V.; Hart, G. C.; Smith, G. A.; Gawley, R. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2211-2217.
50. Kawabata, T.; Yahiro, K.; Fuji, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9694-9696.
51. Wolfe, S.; LaJohn, L. A.; Weaver, D. F.; *Tetrahedron Letters*, **1984**, *25*, 2863.
52. Bors, D. A.; Streitwieser, A. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1397.
53. Boche, G.; Marsch, M.; Harms, K.; Sheldrick, G. M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 573.
54. Gais, H.-J.; Lindner, H. J.; Volhardt, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 859.
55. Gais, H.-J.; Volhardt, J.; Lindner, H. J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 939.
56. Grossert, J. S.; Hoyle, J.; Cameron, T. S.; Roe, S. P.; Vicent, B. R.; *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 1407.
57. Bauer, W.; Feigel, E.; Müller, G.; Ragué Scheyer, P. von; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6033-6046.
58. Bauer, W.; Ragué Schleyer, P. von; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7191-7198.
59. Suñer, G. A.; Deyá, P. M.; Saá, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1467-1471.

PARTE EXPERIMENTAL

V.- PARTE EXPERIMENTAL.**1) TECNICAS EXPERIMENTALES.****1º- Técnicas instrumentales.****Resonancia Magnética Nuclear:**

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

Infrarrojo:

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

Espectrometría de Masas:

Los espectros de Masas de baja resolución fueron realizados en el espectrómetro HEWLETT-PACKARD modelo 5930. Los de alta resolución, en el espectrómetro, VG MICROMASS modelo ZAB-2F.

Rotación óptica:

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

Puntos de fusión:

Se realizaron en un aparato BUCHI modelo 535.

Cálculos:

Los cálculos semiempíricos se efectuaron haciendo uso del paquete MOPAC v. 6.0 (QCPE n° 455), en su versión para AIX, sobre un ordenador IBM Risc 6000 Mod. 520.

2º- Técnicas cromatográficas.

Cromatografía de gases:

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

Cromatografía en capa fina:

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

Cromatografía en capa fina preparativa:

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

Cromatografía en columna:

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

3º- Disolventes y reactivos.

Los disolventes fueron secados y destilados mediante métodos estándar, y siempre bajo atmósfera de argón. Los reactivos se usaron normalmente en su forma comercial sin purificación, excepto cuando las condiciones de extremada sequedad de la

reacción lo requerían. Los reactivos organometálicos que son suministrados en disolución (por ejemplo: *n*-BuLi, BH₃-Me₂S, etc.) fueron valorados antes de su uso, por adición de una cantidad de ácido difenil-acético, ó por adición de disolución de isopropanol en xileno, utilizando 2,2'-diquinolina como indicador.

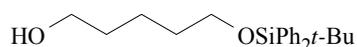
4º- Cálculos semiempíricos.

Los cálculos semiempíricos se efectuaron haciendo uso del paquete MOPAC v. 6.0 (QCPE n° 455), en su versión para AIX.

Las geometrías, para estos cálculos, fueron optimizadas mediante la rutina de minimización estandar del programa (BFGS) con la condición PRECISE e imponiendo una norma del gradiente (en las tablas GNORM), $[\sum(\delta E/\delta r)^2]^{0.5}$, inferior o igual a 0.01 kcal/Å⁻¹. Esta última es una medida idónea del grado de refinamiento de los datos obtenidos. Cuando la minimización no fué capaz de proveer resultados con normas de gradiente suficientemente bajas, se utilizó el "método del vector propio" (EF), usualmente empleado en análisis de estado de transición, como rutina alternativa. Se utilizaron varias geometrías de entrada para cada caso, por rotación de los enlaces alifáticos, con objeto de garantizar que los mínimos obtenidos sean mínimos absolutos. Esto se confirmó efectuando el correspondiente cálculo de fuerzas en la estructura optimizada, observando la inexistencia de valores propios negativos en la matriz Hessiana o la de frecuencias de vibración negativas en el estado fundamental.

2) PARTE EXPERIMENTAL.

Preparación de 5-*tert*-butildifenilsililoxi-1-pentanol **2**.



A una disolución del 1,5-pentanodiol **1** (10 g, 0.096 mol) en CH₂Cl₂ seco (96 mL, 1M) se adicionó imidazol (3.27 g, 0.048 mol), a 0°C y bajo atmósfera de argón. Transcurridos 15 min. de vigorosa agitación se goteó el cloruro de *tert*-butildifenilsililo (8.33 mL, 0.032 mol) (relación en equiv. 3 : 1.5 : 1, respectivamente). La reacción se permitió alcanzar la temperatura ambiente, siguiéndose por cromatografía en capa fina (8 h). Entonces se extrajo en CH₂Cl₂ (50 mL) lavando la capa orgánica con disolución saturada de cloruro sódico (100 mL). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El crudo resultante se purificó en columna de gel de sílice, obteniéndose el producto monoprotectado **2** (22.03 g, 67%), junto con algo del diprotectado (4%) y producto de partida (29%):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.09 (s, 9H), 1.58 (m, 6H), 3.64 (t, J=6.16 Hz, 2H), 3.71 (t, J=6.23 Hz, 2H), 7.42 (m, 6H), 7.72 (m, 4H).

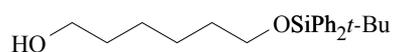
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.12 (s), 22.0 (t), 26.92 (q), 32.29 (t), 32.45 (t), 62.90 (t), 63.83 (t), 127.64 (d), 129.57 (d), 133.99 (s), 135.60(d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3435, 2933, 2859, 1472, 1428, 1390, 1362, 1111, 998.

MS *m/z* (intensidad relativa): 285 (M⁺-57) (8), 267 (2), 256 (1), 229 (6), 199 (100).

HRMS calcd. para C₁₇H₂₁O₂Si: 285.1311, obsd. 285.1304.

Preparación de 6-*tert*-butildifenilsililoxi-1-hexanol **4**.

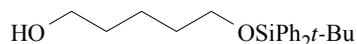


reacción lo requerían. Los reactivos organometálicos que son suministrados en disolución (por ejemplo: *n*-BuLi, BH₃-Me₂S, etc.) fueron valorados antes de su uso, por adición de una cantidad de ácido difenil-acético, ó por adición de disolución de isopropanol en xileno, utilizando 2,2'-diquinolina como indicador.

4º- Cálculos semiempíricos.

Los cálculos semiempíricos se efectuaron haciendo uso del paquete MOPAC v. 6.0 (QCPE n° 455), en su versión para AIX.

Las geometrías, para estos cálculos, fueron optimizadas mediante la rutina de minimización estandar del programa (BFGS) con la condición PRECISE e imponiendo una norma del gradiente (en las tablas GNORM), $[\sum(\delta E/\delta r)^2]^{0.5}$, inferior o igual a 0.01 kcal/Å⁻¹. Esta última es una medida idónea del grado de refinamiento de los datos obtenidos. Cuando la minimización no fué capaz de proveer resultados con normas de gradiente suficientemente bajas, se utilizó el "método del vector propio" (EF), usualmente empleado en análisis de estado de transición, como rutina alternativa. Se utilizaron varias geometrías de entrada para cada caso, por rotación de los enlaces alifáticos, con objeto de garantizar que los mínimos obtenidos sean mínimos absolutos. Esto se confirmó efectuando el correspondiente cálculo de fuerzas en la estructura optimizada, observando la inexistencia de valores propios negativos en la matriz Hessiana o la de frecuencias de vibración negativas en el estado fundamental.

2) PARTE EXPERIMENTAL.**Preparación de 5-*tert*-butildifenilsiloxi-1-pentanol 2.**

A una disolución del 1,5-pentanodiol **1** (10 g, 0.096 mol) en CH₂Cl₂ seco (96 mL, 1M) se adicionó imidazol (3.27 g, 0.048 mol), a 0°C y bajo atmósfera de argón. Transcurridos 15 min. de vigorosa agitación se goteó el cloruro de *tert*-butildifenilsililo (8.33 mL, 0.032 mol) (relación en equiv. 3 : 1.5 : 1, respectivamente). La reacción se permitió alcanzar la temperatura ambiente, siguiéndose por cromatografía en capa fina (8 h). Entonces se extrajo en CH₂Cl₂ (50 mL) lavando la capa orgánica con disolución saturada de cloruro sódico (100 mL). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El crudo resultante se purificó en columna de gel de sílice, obteniéndose el producto monoprotegido **2** (22.03 g, 67%), junto con algo del diprotegido (4%) y producto de partida (29%):

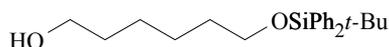
¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.09 (s, 9H), 1.58 (m, 6H), 3.64 (t, J=6.16 Hz, 2H), 3.71 (t, J=6.23 Hz, 2H), 7.42 (m, 6H), 7.72 (m, 4H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.12 (s), 22.0 (t), 26.92 (q), 32.29 (t), 32.45 (t), 62.90 (t), 63.83 (t), 127.64 (d), 129.57 (d), 133.99 (s), 135.60(d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3435, 2933, 2859, 1472, 1428, 1390, 1362, 1111, 998.

MS *m/z* (intensidad relativa): 285 (M⁺-57) (8), 267 (2), 256 (1), 229 (6), 199 (100).

HRMS calcd. para C₁₇H₂₁O₂Si: 285.1311, obsd. 285.1304.

Preparación de 6-*tert*-butildifenilsiloxi-1-hexanol 4.

El método experimental es el seguido para el compuesto **1**, donde el 1,6-hexanodiol **3** (10 g, 0.085 mol) es monoprotegido con cloruro de *tert*-butildifenilsililo

en presencia de imidazol para obtener, después de purificación, **4** (20.82 g, 69% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.37 (s, 9H), 1.44 (m, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.91 (bs, 1H), 3.64 (t, J=6.47 Hz, 2H), 3.73 (t, J=6.35 Hz, 2H), 7.43 (m, 6H), 7.74 (m, 4H).

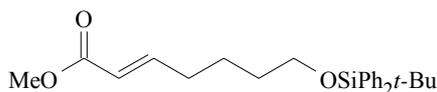
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.12 (s), 25.38 (t), 25.50 (t), 26.79 (q), 32.41 (t), 32.59 (t), 62.68 (t), 63.76 (t), 127.49 (d), 129.42 (d), 133.99 (s), 135.46(d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3442, 2933, 2859, 1472, 1428, 1390, 1111, 998.

MS *m/z* (intensidad relativa): 299 (M⁺-57) (11), 281 (4), 221 (10), 199 (100).

HRMS calcd. para C₁₈H₂₃O₂Si: 299.1467, obsd. 299.1476.

Preparación de 2(E)-7-*terc*-butildifenilsililoxi-2-heptenoato de metilo **6**.



A una disolución del diol monoprotegido **2** (5 g, 0.015 mol) en CH₂Cl₂ seco (48.7 mL, 0.3 M) se adicionaron, a 0°C y bajo atmósfera de argón, 7 equiv. de Et₃N (14.26 mL, 0.102 mol) y 0.66 mL/ mmol de producto de DMSO (9.65 mL), sucesivamente. Después de unos minutos de agitación, se añadieron 4 equiv. del complejo trióxido de azufre-piridina (9.3 g, 0.058 mol). La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 h, entonces se extrajo en éter (60 mL), lavando la capa orgánica con agua (2 x 40 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (40 mL). Se secó, concentró y utilizó sin previa purificación.

A una suspensión de 2 equiv. de hidruro sódico al 80% en aceite mineral (877.2 mg, 0.029 mol) en benceno seco (200 mL) a 0°C, se adicionaron, gota a gota, 2 equiv. de dimetilfosfonoacetato de metilo (4.73 mL, 0.029 mol). Después de finalizada la adición, se agitó durante 5 min, y se adicionó el aldehído obtenido **5** disuelto en benceno (92 mL) muy lentamente. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 min, después de lo cual cromatografía en capa fina mostró la completa conversión al éster α,β-insaturado **6**. Se neutralizó la reacción con ácido acético, y se adicionó agua (200 mL). Se decantaron ambas fases, y la capa acuosa fue extraída con éter (2 x 100 mL). El

combinado orgánico se secó, se concentró y el producto obtenido se purificó en columna cromatográfica, para dar **6** (4.98 g, 86% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.09 (s, 9H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.70 (t, J=5.87 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.84 (dd, J=15.63, 1.49 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=15.63, 6.87 Hz, 1H), 7.44 (m, 6H), 7.70 (m, 4H).

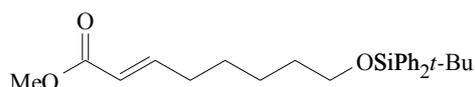
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.21 (s), 24.38 (t), 26.90 (q), 31.85 (t), 31.94 (t), 51.25 (q), 63.49 (t), 121.05 (d), 127.60 (d), 129.53 (d), 134.07 (s), 135.56 (d), 149.33 (d), 176.2 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2932, 2859, 1716, 1657, 1462, 1438, 1317, 1281, 1163, 1111.

MS *m/z* (intensidad relativa): 365 (M⁺-31) (3), 339 (71), 307 (7), 213 (100).

HRMS calcd. para C₂₃H₂₉O₂Si: 365.1937, obsd. 365.1935.

Preparación de 2(E)-8-*terc*-butildifenilsililoxi-2-octenoato de metilo **8**.



El método experimental descrito para el compuesto **6**, se utilizó con el compuesto **4** (5 g, 0.014 mol), que por oxidación con el complejo trióxido de azufre-piridina, y reacción de Wittig condujo, después de purificación en columna de gel de sílice, a **8** (4.95 g, 86% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.11 (s, 9H), 1.45 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 3.71 (t, J=6.32 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.86 (dd, J=1.51 Hz, J=15.63 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=6.9 Hz, J=15.63 Hz, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.72 (m, 4H).

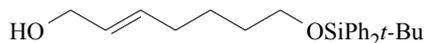
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.24 (s), 25.35 (t), 26.92 (q), 27.77 (t), 32.13 (t), 32.27 (t), 51.27 (q), 63.76 (t), 121.02 (d), 127.59 (d), 129.52 (d), 134.18 (s), 135.58 (d), 149.43 (d), 176.2 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2933, 2859, 1716, 1657, 1438, 1315, 1285, 1160, 1111.

MS *m/z* (intensidad relativa): 379 (M⁺-31) (2), 353 (66), 321 (6), 213 (59), 199 (100).

HRMS calcd. para C₂₄H₃₁O₂Si: 379.2093, obsd. 379.2140.

Preparación del 7-*terc*-butildifenilsililoxi-2-hepten-1-ol **9**.



En un balón perfectamente seco bajo atmósfera de argón, se disolvió el metiléster α,β -insaturado **6** (4.5 g, 0.011 mol) en éter seco (0.1 M, 113.64 mL), y a 0°C, se gotearon lentamente 2.2 equiv. de DIBAL[®] 1M en hexano (25 mL, 0.025 mol). Se dejó agitando la mezcla de reacción a dicha temperatura hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la misma (0.5 h). Entonces la reacción se paró con H₂O, NaOH al 15% y H₂O en la proporción x, x, 3x, (donde x es un volumen en mL, igual al número de gramos de DIBAL[®]). Se agitó vigorosamente mientras la temperatura alcanzó la ambiente, se adicionó MgSO₄ para secar, y se filtró a través de una capa de celita, lavando el crudo resultante con éter (2 x 50 mL). El conjunto de filtrados se concentró, y el crudo obtenido se purificó en columna de gel de sílice dando lugar al alcohol alílico **9** (3.805 g, 91% de rendimiento):

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.15 (s, 9H), 1.63 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.25 (bs, 1H), 3.76 (t, J=6.14 Hz, 2H), 4.11 (m, 2H), 5.70 (m, 2H), 7.45 (m, 6H), 7.77 (m, 4H).

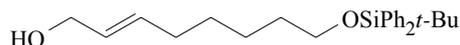
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 19.12 (s), 25.77 (t), 27.32 (q), 32.36 (t), 32.47 (t), 64.17 (t), 64.21 (t), 128.04 (d), 129.48 (d), 129.98 (d), 133.65 (d), 135.97 (s), 136.01(d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3436, 2932, 2859, 1668, 1478, 1389, 1362, 1111, 972.

MS *m/z* (intensidad relativa): 311 (M⁺-57) (2), 293 (3), 229 (3), 199 (81).

HRMS calcd. para C₁₉H₂₃O₂Si: 311.1467, obsd. 311.1475.

Preparación del 8-*terc*-butildifenilsililoxi-2-octen-1-ol **10**.



El método experimental descrito para el compuesto **9**, se utilizó con el compuesto **8** (4.5 g, 0.0109 mol) que por reducción con DIBAL[®] condujo en 0.5 h, después de purificación en columna de gel de sílice, a **10** (3.82 g, 91% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.11 (s, 9H), 1.42 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.79 (bs, 1H), 2.08 (m, 2H), 3.72 (t, J=6.35 Hz, 2H), 4.09 (m, 2H), 5.68 (m, 2H), 7.44 (m, 6H), 7.73 (m, 4H).

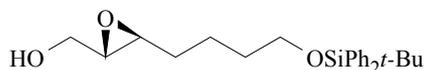
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.66 (s), 25.75 (t), 27.30 (q), 29.25 (t), 32.59 (t), 32.81 (t), 64.25 (t), 64.30 (t), 128.02 (d), 129.37 (d), 129.95 (d), 133.79 (d), 135.95 (s), 136.01 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3435, 2932, 2858, 1668, 1462, 1389, 1362, 1111, 972.

MS m/z (intensidad relativa): 325 (M⁺-57) (6), 307 (2), 199 (100), 109 (84).

HRMS calcd. para C₂₀H₂₅O₂Si: 325.1624, obsd. 325.1605.

Preparación del (2S,3S)-7-*terc*-butildifenilsililoxi-2,3-epoxi-1-heptanol **11**.



A un balón seco bajo argón que contenía CH₂Cl₂ seco (67.9 mL, 0.15 M) se adicionó tamiz molecular de 3 Å molido y activado (20% en peso). El balón se enfrió a -20°C, y 1.2 equiv. de Ti(OPr-*i*)₄ (3.64 mL, 0.012 mol), 1.4 equiv. de L(+)-DET (2.44 mL, 0.014 mol) y el alcohol alílico **9** (3.75 g, 0.010 mol) se adicionaron secuencialmente con continua agitación. Esta se mantuvo durante 20 min, entonces se gotearon 1.8 equiv. de hidroperóxido de *terc*-butilo (3.22 mL, 5.7 M en *iso*-octano, 0.018 mol). Después de la adición, la mezcla fue mantenida a dicha temperatura durante 2 h. Entonces se vertió sobre igual volumen de disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (65 mL) y se agitó hasta que ambas fases se aclararon (30 min). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). El combinado orgánico se concentró, y el residuo obtenido se diluyó con éter (60 mL) y se trató con una disolución acuosa de NaOH al 15% (40 mL), pre-enfriada (0°C). Una vez agitada la mezcla (5-10 min), se separaron las fases, y la orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (40 mL), la capa acuosa se extrajo con éter nuevamente (2 x 20 mL). El combinado etéreo se secó sobre MgSO₄, se evaporó y cromatografió en columna de gel de sílice, obteniéndose el epóxido **11** (3.4 g, 87% de rendimiento, > 95%ee):

[α]_D²⁵ -13.32° (c 2.41, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.07 (s, 9H), 1.27 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 3.65 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.92 (m, 2H), 7.42 (m, 6H), 7.73 (m, 4H).

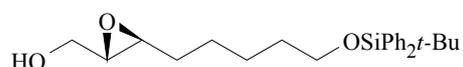
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.2 (s), 22.23 (t), 26.82 (q), 31.21 (t), 32.16 (t), 55.90 (d), 58.46 (d), 61.66 (t), 63.54 (t), 127.56 (d), 129.51 (d), 133.5 (s), 135.51(d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3434, 2932, 2859, 1471, 1462, 1390, 1362, 1111, 998.

MS *m/z* (intensidad relativa): 327 (M⁺-57) (6), 309 (1), 241 (24), 199 (100).

HRMS calcd. para C₁₉H₂₃O₃Si: 327.1416, obsd. 327.1410.

Preparación del (2S,3S)-8-*terc*-butildifenilsililoxi-2,3-epoxi-1-octanol **13**.



El método experimental descrito para el compuesto **11**, se utilizó con **10** (3.75 g, 0.0098 mol), que por epoxidación asimétrica de Sharpless condujo (2 h), después de la extracción habitual para estas reacciones y de purificación, al epóxido **13** (3.4 g, 87% de rendimiento, > 95%ee):

[α]_D²⁵ -5.03° (c 5.72, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.07 (s, 9H), 1.27 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.68 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.92 (m, 2H), 7.40 (m, 6H), 7.69 (m, 4H).

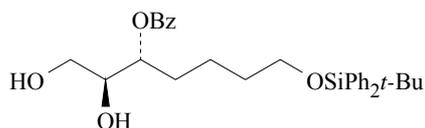
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.1 (s), 25.55 (t), 25.60 (t), 26.62 (q), 31.47 (t), 32.34 (t), 55.88 (d), 58.47 (d), 61.67 (t), 63.70 (t), 127.53 (d), 129.47 (d), 134.0 (s), 135.50(d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3426, 2932, 2859, 1462, 1390, 1362, 1316, 1111, 998.

MS *m/z* (intensidad relativa): 341 (M⁺-57) (2), 325 (1), 241 (22), 199 (100).

HRMS calcd. para C₂₀H₂₅O₃Si: 341.1573, obsd. 341.1568.

Preparación del (2S,3R)-7-*terc*-butildifenilsililoxi-3-benzoiloxi-1,2-heptanodiol **12**.



A una disolución del epoxialcohol **11** (3.3 g, 8.59 mmol) en CH₂Cl₂ seco (85.9 mL, 0.1 M), bajo atmósfera de argón, se adicionaron 1.5 equiv. del ácido benzoico (1.57 g, 12.89 mmol) y 1.2 equiv. de Ti(OPr-*i*)₄ (3.07 mL, 10.31 mmol) a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (4 h), se vertió sobre igual volumen de disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (80 mL), se agitó durante 0.5 h hasta que ambas fases se aclararon. Se decantaron las fases, y la orgánica se lavó con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (40 mL) y cloruro sódico (40 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró, y el crudo obtenido se purificó, mediante columna cromatográfica, obteniéndose **12** (4.09 g, 94% de rendimiento):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +15.68^{\circ}$ (c 1.25, CHCl₃)

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.03 (s, 9H), 1.60 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 3.65 (t, J=6.17 Hz, 2H), 3.73 (m, 3H), 5.15 (m, 1H), 7.42 (m, 9H), 7.66 (m, 4H), 8.07 (m, 2H).

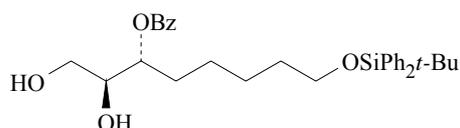
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 22.31 (t), 23.0 (s), 27.28 (q), 31.08 (t), 32.75 (t), 62.91 (t), 63.98 (t), 73.55 (d), 75.36 (d), 128.05 (d), 128.99 (d), 129.99 (d), 130.27 (d), 131.5 (s), 133.91 (d), 136.02 (d), 136.5 (s), 181.7 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3468, 2932, 2859, 1702, 1462, 1384, 1360, 1276, 1112.

MS *m/z* (intensidad relativa): 449 (M⁺-57) (1), 327 (33), 303 (81), 199 (98), 105 (100).

HRMS calcd. para C₂₆H₂₉O₅Si: 449.1784, obsd. 449.1766.

Preparación del (2S,3R)-9-*tert*-butildifenilsililoxi-3-benzoiloxi-1,2-octanodiol **14**.



El método experimental descrito para el compuesto **12**, se empleó con el epoxialcohol **13** (3.3 g, 8.29 mmol), que por apertura con ácido benzoico (1.52 g, 12.44

mmol) en presencia de Ti(IV) llevó, después de cromatografía en columna, al diol **14** (4.05 g, 94% de rendimiento):

$[\alpha]_D^{25} +17.06^\circ$ (c 1.85, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.04 (s, 9H), 1.42 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 3.63 (t, J=6.17 Hz, 2H), 3.68 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 7.42 (m, 9H), 7.66 (m, 4H), 8.06 (m, 2H).

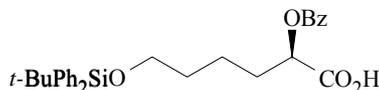
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 23.0 (s), 25.26 (t), 25.65 (t), 26.84 (q), 30.85 (t), 32.36 (t), 62.41 (t), 63.73 (t), 73.08 (d), 74.94 (d), 127.55 (d), 128.51 (d), 129.48 (d), 129.77 (d), 131.5 (s), 133.43 (d), 135.53 (d), 136.5 (s), 181.71 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3412, 2932, 2859, 1698, 1360, 1316, 1278, 1112.

MS m/z (intensidad relativa): 463 (M⁺-57) (1), 263(1), 199 (69), 181 (20), 105 (84).

HRMS calcd. para C₂₇H₃₁O₅Si: 463.1941, obsd. 463.1966.

Preparación del ácido (2R)-2-benzoiloxi-6-*terc*-butildifenilsililoxi-hexanoico **15**.



A una disolución del diol-benzoato **12** (3.9 g, 7.71 mmol) en el sistema bifásico de disolventes: CH₃CN : Cl₄C : H₂O, en la proporción 2 : 2 : 3 mL/ mmol de producto, se adicionaron, a temperatura ambiente, 4.2 equiv. de periodato sódico (6.92 g, 32.37 mmol) y 2% en peso de tricloruro de rutenio pentahidratado (31.96 mg, 0.15 mmol). La reacción se mantuvo con agitación vigorosa hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la misma (2 h). Entonces se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), lavando con disolución saturada de cloruro sódico (30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó en columna de gel de sílice, obteniéndose el ácido **15** (3.097 g, 82% de rendimiento):

$[\alpha]_D^{25} +4.38^\circ$ (c 1.89, éter) y $[\alpha]_D^{25} +1.13^\circ$ (c 1.51, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.04 (s, 9H), 1.67 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 3.72 (t, J=6.04 Hz, 2H), 5.28 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.45 (m, 9H), 7.67 (m, 4H), 8.09 (m, 2H), 9.1 (bs, 1H).

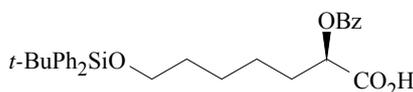
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.21 (s), 21.72 (t), 26.90 (q), 30.96 (t), 32.04 (t), 63.41 (t), 72.27 (d), 127.63 (d), 128.43 (d), 129.56 (d), 129.88 (d), 133.32 (d), 134.01 (s), 135.57 (d), 166.05 (s), 175.49 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3392, 2932, 2858, 1722, 1360, 1316, 1112, 973.

MS *m/z* (intensidad relativa): 433 (M⁺-57) (17), 325 (1), 283 (4), 199 (15), 105 (100).

HRMS calcd. para C₂₅H₂₅O₅Si: 433.1471, obsd. 433.1478.

Preparación del ácido (2R)-2-benzoiloxi-7-*terc*-butildifenilsililoxi-heptanoico **17**.



El método experimental descrito para **15**, se utilizó con el diol-benzoato **14** (3.9 g, 7.5 mmol) que por oxidación condujo, después de cromatografía en columna, al ácido **17** (3.1 g, 82% de rendimiento):

[α]_D²⁵ +3.17° (c 1.76, éter)

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.08 (s, 9H), 1.60 (m, 6H), 2.06 (m, 2H), 3.72 (t, J=6.04 Hz, 2H), 5.29 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.45 (m, 9H), 7.71 (m, 4H), 8.11 (m, 2H).

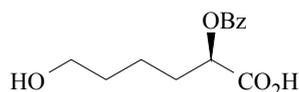
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 21.7 (s), 25.04 (t), 25.42 (t), 26.66 (q), 31.11 (t), 32.23 (t), 63.66 (t), 72.27 (d), 127.59 (d), 128.44 (d), 129.53 (d), 129.65 (d), 133.38 (d), 133.9 (s), 135.54 (d), 165.6 (s), 176.2 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3391, 2931, 2849, 1719, 1360, 1316, 1277, 1112.

MS *m/z* (intensidad relativa): 447 (M⁺-57) (3), 337 (1), 297 (1), 199 (18), 105 (100).

HRMS calcd. para C₂₆H₂₇O₅Si: 447.1628, obsd. 447.1622.

Preparación del ácido (2R)-2-benzoiloxi-6-hidroxihexanoico **16**.



Una disolución del ácido **15** (3 g, 6.12 mmol) en una mezcla 5 : 95, HF : CH₃CN (0.1 M), se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h, hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. Entonces se diluyó en CH₂Cl₂ (40 mL), se lavó con agua (30 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (30 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó, mediante columna de gel de sílice, obteniéndose el ácido desprotegido **16** (1.37 g, 89% de rendimiento).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 8.04^{\circ}$ (c 0.97, éter).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.59 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 3.65 (t, J=5.73 Hz, 2H), 5.24 (t, J=6.09 Hz, 1H), 6.24(bs, 1H), 7.44 (m, 3H), 8.04 (m, 2H).

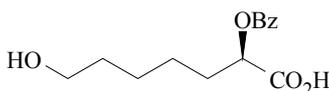
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 21.46 (t), 30.88 (t), 31.93 (t), 62.42 (t), 76.98 (d), 128.42 (d), 129.5 (s), 129.85 (d), 133.34 (d), 166.05 (s), 175.19 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3409, 2940, 2864, 1721, 1353, 1318, 1115, 1072.

MS m/z (intensidad relativa): 253 (M⁺+1) (1), 222 (1), 180 (1), 130 (7), 105 (100).

HRMS calcd. para C₁₃H₁₇O₅: 253.1076, obsd. 253.1075.

Preparación del ácido (2R)-2-benzyloxi-7-hidroxiheptanoico **18**.



El método experimental descrito para **16** fue utilizado para desproteger con HF : CH₃CN el compuesto **17** (3 g, 5.95 mmol), y obtener después de purificar **18** (1.41 g, 89% de rendimiento):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 10.79^{\circ}$ (c 1.71, éter).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.52 (m, 6H), 1.98 (m, 2H), 3.64 (t, J=5.75 Hz, 2H), 4.11(bs, 1H), 5.23 (t, J=6.07 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 8.04 (m, 2H).

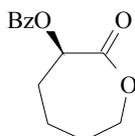
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 24.87 (t), 25.28 (t), 31.08 (t), 32.29 (t), 62.63 (t), 76.98 (d), 128.42 (d), 129.5 (s), 129.84 (d), 133.29 (d), 166.05 (s), 175.19 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3408, 2938, 2862, 1720, 1352, 1318, 1276, 1115, 1072.

MS *m/z* (intensidad relativa): 220 (M⁺-46) (1), 205 (1), 122 (19), 105 (100).

HRMS calcd. para C₁₃H₁₆O₃: 220.1099, obsd. 220.1100.

Preparación de la (2R)-2-benzoiloxi-6-hexanolactona **19**.



En un balón perfectamente seco bajo atmósfera de argón, se disolvió el hidroxilácido **16** (1 g, 3.97 mmol) en CH₂Cl₂ seco (39.7 mL, 0.1 M). A 0°C, se adicionaron 1.5 equiv. de trietilamina (829.6 μ l, 5.95 mmol) y 2 equiv. de N,N-dimetilaminopiridina (969.6 mg, 7.94 mmol), sucesivamente. Después de 15 min. de agitación, se gotearon lentamente 1.5 equiv. de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (930.1 μ l, 5.95 mmol). La reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente (1 h). Se extrajo en éter (40 mL), lavando con disolución acuosa de HCl al 5% (30 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (30 mL) y cloruro sódico (30 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó para obtener la lactona de 7 miembros **19** como un sólido cristalino de p.f. 115°C (879.36 mg, 94.7% de rendimiento):

[α]_D²⁵ -22.15° (c 1.49, CHCl₃).

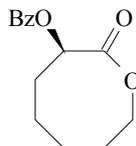
¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.86 (m, 2H), 2.12 (m, 4H), 4.39 (m, 2H), 5.58 (dd, J=10.97,2.58 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 8.09 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 25.35 (t), 28.55 (t), 29.41 (t), 68.71 (t), 71.53 (d), 128.37 (d), 129.5 (s), 129.91 (d), 133.32 (d), 170.77 (s), 176.89 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2941, 1754, 1723, 1453, 1397, 1364, 1316, 1275, 1110, 1049.

MS *m/z* (intensidad relativa): 234 (M⁺) (1), 123 (4), 105 (100), 77 (94).

HRMS calcd. para C₁₃H₁₄O₄: 234.0892, obsd. 234.0890.

Preparación de la (2R)-2-benzoiloxi- 7-heptanolactona 20.

En un balón perfectamente seco bajo atmósfera de argón, se disolvió el hidroxiaácido **18** (1 g, 3.76 mmol) en CH₂Cl₂ seco (37.6 mL, 0.1 M). A 0°C, se adicionaron 1.5 equiv. de trietilamina (785.98 µl, 5.64 mmol) y 2 equiv. de N,N-dimetilaminopiridina (918.57 mg, 7.52 mmol), sucesivamente. Después de 15 min. de agitación, se gotearon lentamente 1.5 equiv. de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (848.6 µl, 5.64 mmol). La reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente (1 h). Se extrajo en éter (40 mL), lavando con disolución acuosa de HCl al 5% (30 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (30 mL) y cloruro sódico (30 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó para obtener la lactona de 8 miembros **20** (419.55 mg, 45% de rendimiento):

$[\alpha]_D^{25}$ -23.1° (c 2.09, CHCl₃).

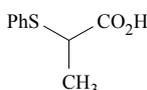
¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.22 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 8.07 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 24.88 (t), 25.51 (t), 28.26 (t), 31.06 (t), 65.07 (t), 72.45 (d), 127.98 (s), 128.42 (d), 129.79 (d), 133.32 (d), 170.23 (s), 178.1 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3019, 1754, 1723, 1424, 1271, 1210, 1114.

MS *m/z* (intensidad relativa): 249 (M⁺+1) (1), 143 (2), 123 (5), 105 (100), 77 (48).

HRMS calcd. para C₁₄H₁₇O₄: 249.1127, obsd. 249.1161.

Obtención del ácido 2-feniltiopropiónico.

A una disolución del 2-feniltiopropionato de etilo (240 mg, 1.14 mmol) en MeOH (2.28 mL, 0.5M) se adicionó carbonato potásico en exceso, a temperatura ambiente. Después de 2 h. de agitación, cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. Entonces se extrajo en éter (10 mL), lavando la capa orgánica con ácido clorhídrico al 5% (10 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (10 mL) y cloruro sódico (10 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró, y el crudo obtenido se purificó en columna de gel de sílice, para dar el ácido 2-feniltiopropiónico (188.3 mg, 90% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.48 (d, J=7.08 Hz, 3H), 3.77 (q, J=7.08 Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.49 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 17.3 (q), 45.22 (d), 128.15 (d), 129.0 (d), 132.02 (s), 133.02 (d), 169.85 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3379, 3063, 2982, 2934, 1709, 1584, 1455, 1286, 1068.

MS m/z (intensidad relativa): 182 (M⁺) (56), 137 (100), 109 (51).

HRMS calcd. para C₉H₁₀O₂S: 182.0401, obsd. 182.0397.

Obtención del ácido 2-etiltioacético.



A una disolución del 2-etiltioacetato de etilo (157 mg, 1.06 mmol) en MeOH (2.12 mL, 0.5 M) se adicionó carbonato potásico en exceso. Después de 2 h. de agitación a temperatura ambiente, cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. Entonces se extrajo en éter (10 mL), lavando la capa orgánica con ácido clorhídrico al 5% (10 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (10 mL) y cloruro sódico (10 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró, y el crudo obtenido se purificó en columna de gel de sílice, para dar el ácido 2-etiltioacético (115 mg, 90% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.29 (t, J=7.4 Hz, 3H), 2.70 (q, J=7.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 11.04 (s, 1H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.98 (q), 26.64 (t), 33.08 (t), 176.42 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3332, 2977, 2930, 1711, 1428, 1297, 1140.

MS *m/z* (intensidad relativa): 120 (M⁺) (44), 75 (57), 61 (100).

HRMS calcd. para C₄H₈O₂S: 120.0245, obsd. 120.0240.

Obtención del feniltioacetato de etilo.



En un balón perfectamente seco bajo atmósfera de argón, se suspendieron 1.1 equiv. de hidruro sódico (197.2 mg, 6.58 mmol) en THF seco (30 mL, 0.2M). A 0°C se gotearon 1.1 equiv. de tiofenol (672 µl, 6.58 mmol). Después de 15 min. de agitación, se adicionó 1 equiv. de bromoacetato de etilo (666.6 µl, 5.98 mmol). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, finalizando en 1h. Se extrajo en éter (50 mL), lavando la capa orgánica con ácido clorhídrico al 5% (40 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (40 mL) y cloruro sódico (40 mL). Se secó, se concentró, y el crudo obtenido se purificó para dar el feniltioacetato de etilo (1.15 mg, 98% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.20 (t, J=7.13 Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.14(q, J=7.13 Hz), 7.26 (m, 3H), 7.39 (m, 2H).

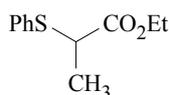
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 14.03 (q), 36.62 (t), 61.42 (t), 126.94 (d), 128.97 (d), 130.14 (d), 135.16 (s), 169.56 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2984, 2938, 1731, 1482, 1289, 1131, 1025.

MS *m/z* (intensidad relativa): 196 (M⁺) (62), 168 (1), 151 (1), 123 (100).

HRMS calcd. para C₁₀H₁₂O₂S: 196.0558, obsd. 196.0497.

Obtención del 2-feniltiopropionato de etilo.



En un balón perfectamente seco bajo atmósfera de argón, se suspendieron 1.1 equiv. de hidruro sódico (182.2 mg, 6.07 mmol) en THF seco (27 mL, 0.2M). A 0°C se gotearon 1.1 equiv. de tiofenol (619.85 µl, 6.07 mmol). Después de 15 min. de

agitación, se adicionó 1 equiv. de 2-bromopropionato de etilo (717.3 μ l, 5.52 mmol). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, finalizando en 1h. Se extrajo en éter (50 mL), lavando la capa orgánica con ácido clorhídrico al 5% (40 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (40 mL) y cloruro sódico (40 mL). Se secó, se concentró, y el crudo obtenido se purificó obteniéndose el 2-feniltiopropionato de etilo (1.1 g, 95% de rendimiento):

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.22 (t, J=7.18 Hz, 3H), 1.45 (d, J=7.14 Hz, 3H), 3.79(q, J=7.14 Hz, 1H), 4.11(q, J=7.18 Hz, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.45 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 13.98 (q), 17.38 (q), 45.27 (d), 61.03 (t), 127.86 (d), 128.84 (d), 129.01 (s), 132.98 (d), 172.48 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2983, 2934, 1727, 1453, 1324, 1161, 1067, 1025.

MS *m/z* (intensidad relativa): 210 (M⁺) (43), 137 (100), 109 (28).

HRMS calcd. para C₁₁H₁₄O₂S: 210.0714, obsd. 210.0715.

Obtención del 2-etiltioacetato de etilo.



En un balón perfectamente seco bajo atmósfera de argón, se suspendieron 1.1 equiv. de hidruro sódico (197.5 mg, 6.58 mmol) en THF seco (30 mL, 0.2M). A 0°C se gotearon 1.1 equiv. de etanotiol (487.26 μ l, 6.58 mmol). Después de 15 min. de agitación, se adicionó 1 equiv. de 2-bromoacetato de etilo (666.6 μ l, 5.98 mmol). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, finalizando en 1h. Se extrajo en éter (50 mL), lavando la capa orgánica con ácido clorhídrico al 5% (40 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (40 mL) y cloruro sódico (40 mL). Se secó, concentró, y el crudo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el 2-etiltioacetato de etilo (868.45, 98% de rendimiento):

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.28 (t, J=7.36 Hz, 3H), 1.29 (t, J=7.18 Hz, 3H), 2.66 (q, J=7.36 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 4.19 (q, J=7.18 Hz, 2H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.04 (q), 14.08 (q), 26.53 (t), 33.31 (t), 61.04 (t), 167.02 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2986, 2928, 1725, 1460, 1367, 1279, 1137, 1025.

MS *m/z* (intensidad relativa): 148 (M⁺) (40), 88 (59), 75 (100).

HRMS calcd. para C₆H₁₂O₂S: 148.0558, obsd. 148.0548.

Obtención del 2-*terc*-butiltioacetato de etilo.



En un balón perfectamente seco bajo atmósfera de argón, se suspendieron 1.1 equiv. de hidruro sódico (197.5 mg, 6.58 mmol) en THF seco (30 mL, 0.2M). A 0°C se gotearon 1.1 equiv. de 2-metil-2-propanotiol (742.5 μl, 6.58 mmol). Después de 15 min. de agitación, se adicionó 1 equiv. de 2-bromoacetato de etilo (666.6 μl, 5.98 mmol). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, finalizando en 1h. Se extrajo en éter (50 mL), lavando la capa orgánica con ácido clorhídrico al 5% (40 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (40 mL) y cloruro sódico (40 mL). Se secó, concentró, y el crudo obtenido se cromatografía en columna, obteniéndose 2-*terc*-butiltioacetato de etilo (969.5 mg, 92% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.22 (t, J=7.08 Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 3.28 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.08 Hz, 2H).

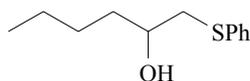
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.70 (q), 30.31 (q), 30.98 (t), 42.45 (s), 60.65 (t), 161.99 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2954, 2919, 1725, 1460, 1367, 1278, 1137, 1026.

MS *m/z* (intensidad relativa): 176 (M⁺) (13), 149 (3), 57 (100).

HRMS calcd. para C₈H₁₆O₂S: 176.0871, obsd. 176.0874.

Obtención del (2'-hidroxi)-hexil-feniltioéter.



Bajo atmósfera de argón se disolvió 1 equiv. de 1-hexeno (4.208 g, 0.05 mol) en CH₂Cl₂ seco (50 mL, 0.1M). La mezcla se enfrió a 0°C, adicionándose 1.1 equiv. de ácido *meta*-cloroperbenzoico (12.65 g, 0.055 mol). La reacción se siguió por cromatografía de gases, finalizando en 2 h. Se extrajo en CH₂Cl₂ (50 mL), lavando la capa orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (40 mL) y cloruro

sódico (40 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró con cuidado ya que el producto es volátil, obteniéndose el éoxido, el cual fué utilizado inmediatamente.

A una disolución 0.2 M de hidróxido sódico (0.88 g, 1.1 equiv.) en *terc*-butanol : agua (1:1), se goteó lentamente 1.2 equiv. de tiofenol (2.5 mL). Después de 5 min. de agitación, se adicionó el epóxido recién obtenido (2 g, 0.02 mol). La reacción finalizó en 2 h. Entonces se extrajo con éter (30 mL), lavando la capa orgánica con agua (20 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró para dar, después de cromatografía en columna, (2'-hidroxi)-hexil-feniltioéter (4.70 g, 90% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.89 (t, J=7.04 Hz, 3H), 1.36 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 2.40 (d, J=3.38 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=13.66, 8.76 Hz, 1H), 3.16 (dd, J=13.66, 3.38 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.35 (m, 2H).

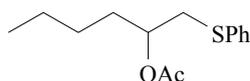
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.97 (q), 22.68 (t), 27.60 (t), 35.91 (t), 42.17 (t), 69.66 (d), 126.42 (d), 129.0 (d), 129.91 (d), 135.84 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3483, 2954, 2930, 1578, 1478, 1296, 1272, 1084.

MS *m/z* (intensidad relativa): 210 (M⁺) (28), 193 (2), 153 (1), 124 (100).

HRMS calcd. para C₁₂H₁₈OS: 210.1078, obsd. 210.1093.

Obtención del (2'-acetoxi)-hexil-feniltioéter.



A una disolución del (2'-hidroxi)-hexil-feniltioéter (4.7 g, 0.0028 mol) en CH₂Cl₂ seco (28.9 mL, 1M), se adicionaron 1.5 equiv. de N,N-dimetilaminopiridina (5.3 g, 0.043 mol). Después de unos minutos de agitación, se adicionó 1.1 equiv. de anhídrido acético (3 mL, 0.031 mol). La reacción finaliza en 2 h. Entonces se extrajo en éter (40 mL), lavando la fase orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (30 mL) y cloruro sódico (30 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se purificó mediante columna de gel de sílice para dar el (2'-acetoxi)-hexil-feniltioéter (5.35 g, 95% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (t, J=6.5 Hz, 3H), 1.28 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.37 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.82 (q), 20.85 (q), 22.42 (t), 27.30 (t), 32.84 (t), 37.67 (t), 72.97 (d), 126.27 (d), 128.89 (d), 129.79 (d), 136.19 (s), 170.37 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2958, 2930, 1732, 1374, 1246, 1205, 1025.

MS *m/z* (intensidad relativa): 252 (M⁺) (10), 192 (100), 149 (84).

HRMS calcd. para C₁₄H₂₀O₂S: 252.1184, obsd. 252.1191.

Procedimiento general de oxidación de sulfuros. Oxidación del ácido 2-feniltioacético al ácido 2-bencenosulfonilacético.



En un balón de 100 mL se disolvió el ácido comercial 2-feniltioacético (5 g, 0.03 mol) en un sistema bifásico de disolventes: tetracloruro de carbono (9.8 mL, 0.33 mL/mmol), acetonitrilo (9.8 mL, 0.33 mL/mmol) y agua (14.85 mL, 0.5 mL/mmol). A temperatura ambiente se adicionó ácido periódico (14.25 g, 0.062 mol, 2.1 equiv). El balón de reacción se agitó hasta que ambas fases quedaron claras, entonces se adicionó tricloruro de rutenio pentahidratado (123.46 mg, 0.59 mmol, 0.02 equiv), se agitó vigorosamente durante 0.5 h. Se diluyó con eter (175 mL), se adicionó MgSO₄ para secar, y se filtró a través de papel Whatman n^o2. El residuo sólido se lavó con eter (3 x 30 mL). El combinado orgánico se concentró y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, obteniéndose el ácido 2-bencenosulfonilacético (5.48 g, 92% de rendimiento), como un sólido blanco de p.f. 113°C:

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 4.15 (s, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.97 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 60.45 (t), 128.5 (d), 129.36 (d), 134.47 (d), 135.58 (s), 192.28 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2950, 2850, 1700, 1340, 1290, 1180, 960, 870, 780.

MS *m/z* (intensidad relativa): 200 (M⁺) (6), 156 (19), 141 (45).

HRMS calcd. para C₈H₈O₄S: 200.0143, obsd. 220.0162.

Oxidación del ácido 2-feniltiopropiónico al ácido 2-bencenosulfonilpropiónico.

El procedimiento general se utilizó para oxidar el ácido 2-feniltiopropiónico (1 g, 5.49 mmol) en 1.5 h para dar, después de purificar mediante cromatografía, el ácido 2-bencenosulfonilpropiónico (1.03 g, 88% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.53 (d, J=7 Hz, 3H), 3.50 (q, J=7 Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.88 (m, 2H), 10.5 (s, 1H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 11.86 (q), 65.26 (d), 129.20 (d), 129.33 (d), 134.46 (d), 136.68 (s), 169.85 (s).

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3169, 2986, 2943, 1725, 1380, 1325, 1222, 1153, 1084.

MS m/z (intensidad relativa): 214 (M⁺) (5), 170 (6), 141 (15), 77 (97).

HRMS calcd. para C₉H₁₀O₄S: 214.0299, obsd. 214.0304.

Oxidación del ácido 2-etiltioacético al ácido 2-etilsulfonilacético.

El procedimiento general se empleó para oxidar el ácido 2-etiltioacético (1 g, 8.33 mmol) en 1 h, obteniéndose después de cromatografía en columna el ácido 2-etilsulfonilacético (1.14 g, 90% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.43 (t, J=7.4 Hz, 3H), 3.31 (q, J=7.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 9.09 (s, 1H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 6.35 (q), 48.28 (t), 56.33 (t), 165.24 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3203, 2985, 2945, 1739, 1457, 1326, 1142, 1105, 903.

MS m/z (intensidad relativa): 152 (M⁺) (4), 135 (4), 108 (4), 60 (100).

HRMS calcd. para C₄H₈O₄S: 152.0143, obsd. 152.0156.

Oxidación de difenilsulfuro a difenilsulfona.



El procedimiento general se utilizó para oxidar difenilsulfuro comercial (1 g, 5.38 mmol) en 3 h para dar, después de cromatografiar y recrystalizar, difenilsulfona (890.7 mg, 76% de rendimiento), p.f. 126°C:

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 7.50 (m, 6H), 7.95 (m, 4H).

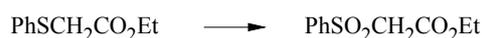
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 127.60 (d), 129.26 (d), 133.16 (d), 141.71 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2985, 1319, 1309, 1157, 1107, 1071.

MS *m/z* (intensidad relativa): 218 (M⁺) (15), 141 (4), 77(70).

HRMS calcd. para C₁₂H₁₀O₂S: 218.0401, obsd. 218.0411.

Oxidación del 2-feniltioacetato de etilo al 2-bencenosulfonilacetato de etilo.



El procedimiento general se empleó para oxidar 2-feniltioacetato de etilo (1 g, 5.1 mmol) en 1 h, obteniéndose después de purificar 2-bencenosulfonilacetato de etilo (1.03 g, 89% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.21 (t, J=7.16 Hz, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.14 (q, J=7.16 Hz, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.95 (m, 2H).

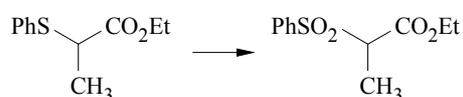
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.74 (q), 60.96 (t), 62.15 (t), 128.41 (d), 129.14 (d), 134.15 (d), 138.0 (s), 162.27 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2985, 2940, 1736, 1448, 1331, 1282, 1084, 1025.

MS *m/z* (intensidad relativa): 229 (M⁺⁺¹) (10), 183 (8), 141 (30).

HRMS calcd. para C₁₀H₁₂O₄S: 228.0456, obsd. 228.0492.

Oxidación del 2-feniltiopropionato de etilo al 2-bencenosulfonilpropionato de etilo.



El procedimiento general se utilizó para oxidar 2-feniltiopropionato de etilo (1 g, 4.76 mmol) en 1.5 h, obteniéndose después de cromatografía en columna 2-bencenosulfonilpropionato de etilo (991 mg, 86% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.70 (t, J=7.16 Hz, 3H), 1.57 (d, J=7.08 Hz, 3H), 3.48 (q, J=7.08 Hz, 1H), 4.10 (q, J=7.16 Hz, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.90 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 11.52 (q), 13.68 (q), 62.0 (t), 65.34 (d), 128.97 (d), 129.16 (d), 132.86 (s), 134.10 (d), 166.03 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2986, 2940, 1736, 1448, 1325, 1150, 1085, 1020.

MS m/z (intensidad relativa): 243 (M⁺+1) (23), 197 (18), 77 (100).

HRMS calcd. para C₁₁H₁₄O₄S: 242.0613, obsd. 242.0657.

Oxidación del 2-etiltioacetato de etilo al 2-etilsulfonilacetato de etilo.



El procedimiento general se empleó para oxidar 2-etiltioacetato de etilo (1 g, 5.55 mmol) en 1 h para dar, después de purificar mediante cromatografía en columna, 2-etilsulfonilacetato de etilo (1.09 g, 90% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.32 (t, J=7.12 Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.45 Hz, 3H), 3.29 (q, J=7.45 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.28 (q, J=7.12 Hz, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 6.41 (q), 13.84 (q), 48.09 (t), 56.71 (t), 62.47 (t), 162.97 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2986, 2928, 1740, 1368, 1321, 1150, 1104, 1023.

MS m/z (intensidad relativa): 180 (M⁺) (11), 153 (55), 135 (72), 88 (51).

HRMS calcd. para C₆H₁₂O₄S: 180.0456; calcd. 180.0452.

Oxidación del 2-*tert*-butiltioacetato de etilo al 2-*tert*-butilsulfonilacetato de etilo.



El procedimiento general se utilizó para oxidar 2-*tert*-butiltioacetato de etilo (1 g, 5.68 mmol) en 2 h, obteniéndose después de cromatografía en columna 2-*tert*-butilsulfonilacetato de etilo (983.2 mg, 84% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 3.92 (s, 2H), 4.22 (q, J=7.2 Hz, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.78 (q), 23.19 (q), 52.72 (t), 61.38 (s), 62.18 (t), 162.54 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2980, 2938, 1742, 1462, 1368, 1313, 1289, 1125.

MS *m/z* (intensidad relativa): 209 (M⁺+1) (11), 193 (4), 135 (16), 57 (100).

HRMS calcd. para C₈H₁₆O₄S: 208.0628, obsd. 208.0612.

Oxidación del 2-acetoxi-1-feniltiohexano al 2-acetoxi-1-bencenosulfonilhexano.



El procedimiento general se utilizó para oxidar 2-acetoxi-1-feniltiohexano (1 g, 3.96 mmol) en 2 h para dar, después de purificar, 2-acetoxi-1-bencenosulfonilhexano (969.2 mg, 86% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.82 (t, J=6.66 Hz, 3H), 1.20 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 3.24 (dd, J=14.8, 3.36 Hz, 1H), 3.44 (dd, J=14.8, 8.02 Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.87 (m, 2H).

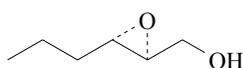
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.67 (q), 20.57 (q), 22.11 (t), 26.70 (t), 33.74 (t), 59.25 (t), 68.11 (d), 128.07 (d), 129.23 (d), 133.71 (d), 139.70 (s), 169.72 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2957, 2934, 1737, 1374, 1242, 1148, 1085, 1025.

MS *m/z* (intensidad relativa): 285 (M⁺+1) (6), 225 (9), 185 (15), 143 (61).

HRMS calcd. para C₁₄H₂₁O₄S: 285.1160, obsd. 285.1166.

Preparación del (2S,3S)-2,3-epoxi-1-hexanol 23.



A una suspensión de tamiz molecular de 3Å (20% en peso), molido y activado, en CH₂Cl₂ (600 mL), se gotearon secuencialmente, 1.2 equiv. de Ti(OP*r*-i)₄ (35 mL,

0.119 mol), 1.4 equiv. de L(+)-DET (23.9 mL, 0.139 mol), y 1 equiv. del (E)-2-hexen-1-ol comercial (11.80 mL, 0.099 mol) disuelto en CH₂Cl₂ (65 mL), a -20°C y bajo atmósfera de argón. Se agitó durante 15 min., y se adicionaron 2 equiv. de hidroperóxido de *terc*-butilo (39.7 mL, 4.5 M in *iso*-octano, 0.179 mol). La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la misma (4 h). Entonces se vertió sobre igual volumen de disolución de ácido tartárico al 15% (600 mL), y se agitó durante aproximadamente media hora hasta que ambas fases quedaron claras. Se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 mL). La fase orgánica se concentró y el residuo se diluyó en etér (400 mL), y se trató con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 15% (200 mL), enfriada previamente (0°C), se agitó durante 10 min. Se extrajo lavando con una disolución saturada de cloruro sódico (200 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El crudo obtenido se purificó en columna de gel de sílice, ó bien por destilación bulbo a bulbo, para obtener **23** (9.28 g, 80% rendimiento).

$[\alpha]_D^{25}$ -40.17° (c 2.93, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.95 (t, J=7.09 Hz, 3H), 1.46 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 3.72 (m, 2H).

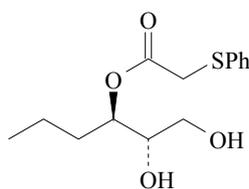
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.76 (q), 19.16 (t), 33.53 (t), 55.83 (d), 58.41 (d), 61.83(t).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3524, 2972, 2963, 2873, 1460, 1370, 1264, 1103.

MS *m/z* (intensidad relativa): 115 (M⁺-1) (27), 99 (14), 81 (25), 73 (81), 57 (100).

HRMS calcd. para C₁₆H₁₁O₂: 115.0759, obsd. 115.0741.

Preparacion del (2S, 3R)-3-feniltioacetoxi-1,2-hexanodiol **24**.



A una disolución del 2,3-epoxi-1-hexanol **23** (5 g, 0.043 mol) en CH₂Cl₂ (430 mL, 0.1 M) se adicionaron 1.5 equiv. del ácido feniltioacético (10.8 g, 0.065 mol) y 1.2 equiv. de Ti(OP*r*-i)₄ (12.2 mL, 0.0517 mol), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina hasta su finalización (2

h). Entonces se vertió sobre igual volumen de disolución de ácido tartárico al 15% (400 mL), y se agitó hasta que ambas fases quedaron claras (30 min). Se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). El combinado orgánico se lavó con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (200 mL) y cloruro sódico (200 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice, obteniéndose **24** (11.5 g, 94% rendimiento):

$[\alpha]_D^{25} +11.08^\circ$ (c 1.32, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CHCl₃): 0.85 (t, J=7.21 Hz, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.39 (m, 2H).

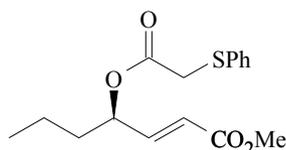
¹³C-RMN (δ, CHCl₃): 13.78 (q), 18.41 (t), 32.32 (t), 36.68 (t), 62.56 (t), 72.83 (d), 75.66 (d), 127.08 (d), 129.09 (d), 129.91 (d), 134.80 (s), 170.08 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3555, 2962, 2934, 2874, 1727, 1463, 1281, 1129, 1069.

MS *m/z* (intensidad relativa): 284 (M⁺) (25), 253 (2), 168 (61), 123 (100).

HRMS calcd. para C₁₄H₂₀O₄S: 284.1082, obsd. 284.1078.

Preparación del (2E)-(4R)-4-feniltioacetoxi-2-heptenoato de metilo **26**.



A una disolución del 3-feniltioacetoxi-1,2-hexanodiol **24** (10 g, 35.2 mmol) en una mezcla MeOH : H₂O (20 : 1) (35 mL, 1 M), se adicionaron, a temperatura ambiente, 2.5 equiv. de NaIO₄ (18.8 g, 88.03 mol) y una cantidad catalítica de *n*-Bu₄NIO₄. La reacción se completó en 1 h, entonces se filtró sobre una delgada capa de celita, se lavó con éter (3 x 30 mL). La disolución resultante se concentró obteniéndose un crudo aceitoso, el cual se utilizó sin previa purificación.

A una suspensión de hidruro sódico (2 g, 70.4 mmol, 80% en aceite mineral) en benceno (500 mL), se adicionaron lentamente 2 equiv. de dimetilfosfonoacetato de metilo (11.4 mL, 70.4 mmol) en benceno (50 mL) a 0°C. Una vez se completa la adición, se agitó durante 5 min., y se adicionó muy lentamente el aldehído **25**, obtenido

previamente, disuelto en benceno (150 mL). Se agitó durante 30 min, periodo en el que se observó el final de la misma. Se neutralizó con ácido acético a 0°C, se vertió sobre éter (500 mL), y se extrajo lavando con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (400 mL) y cloruro sódico (400 mL), se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el éster **26** (8.24 g, 76% rendimiento, relación *E* : *Z*, 20 : 1):

4E: $[\alpha]_D^{25} +19.95^\circ$ (c 1.24, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CHCl₃): 0.84 (t, J=7.19 Hz, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.37 (m, 1H), 5.90 (dd, J=15.7, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=15.7, 5.35 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.38 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ, CHCl₃): 13.35 (q), 17.70 (t), 35.39 (t), 36.29 (t), 51.23 (q), 72.96 (d), 121.08 (d), 126.75 (d), 128.73 (d), 129.77 (d), 134.44 (s), 144.71 (d), 165.87 (s), 166.40 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2962, 2875, 1725, 1719, 1659, 1438, 1316, 1279, 1129.

MS *m/z* (intensidad relativa): 308 (18), 168 (6), 141 (54), 123 (100).

HRMS calcd. para C₁₆H₂₀O₄S: 308.1082, obsd. 308.1093.

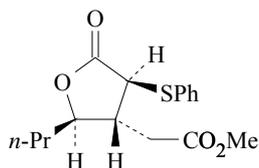
4Z: $[\alpha]_D^{25} 3.35^\circ$ (c 2.6, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CHCl₃): 0.88 (t, J=7.24 Hz, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.77 (dd, J=11.59, 0.86 Hz, 1H), 5.95 (dd, J=11.59, 7.74, 1H), 6.22 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.36 (m, 3H).

¹³C-RMN (δ, CHCl₃): 13.39 (q), 17.72 (t), 35.50 (t), 36.21 (t), 51.16 (q), 72.24 (d), 119.84 (d), 126.75 (d), 128.48 (d), 129.54 (d), 134.79 (s), 146.84 (d), 165.25 (s), 168.61 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2942, 2933, 2873, 1730, 1719, 1659, 1457, 1282, 1130, 901.

Ciclación del (2E)-(4R)-4-feniltioacetoxi-2-heptenoato de metilo **26 a la (2S,3R,4R)-2-feniltio-3-metoxycarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona **27**.**



(a) NaH / DMF (-60°C, -30°C) o NaH / THF : HMPA, 3 : 1

A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (10.7 mg, 80% en aceite mineral, 0.357 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (1.6 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv. del metiléster **26E** (100 mg, 0.325 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (1.6 mL) a -60°C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, cuando hubo finalizado (4 h) se neutralizó con ácido acético, se diluyó en éter (5 mL) y se extrajo, lavando la capa orgánica con agua (5 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (5 mL) y cloruro sódico (5 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró, obteniéndose, después de purificar mediante cromatografía en columna, **27** (95 mg, 95% rendimiento, d.e. >> 95%).

(b) NaH / DMF (0°C) ó NaH / THF : HMPA, 3 : 1.

La ciclación se llevó a cabo según el método experimental descrito anteriormente. La reacción finalizó en 0.5 h., obteniéndose **27** (95% rendimiento, d.e. en C-2, 5 : 1).

(c) NaH / DMF (temperatura ambiente) ó NaH / THF : HMPA, 3 : 1.

La ciclación se llevó a cabo según el método experimental descrito anteriormente. La reacción finalizó en 5 min, para dar **27** (95% rendimiento, d.e. en C-2, 2 : 1).

(d) *t*-BuOK / DMF (-60°C, -30°C)

A una suspensión de 1.1 equiv. de *terc*-butóxido de potasio (40.08 mg, 0.357 mmol) en DMF (1.6 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó lentamente 1 equiv. del metiléster **26E** (100 mg, 0.325 mmol) en DMF (1.6 mL) a -60°C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Cuando finalizó (0.5 h), se neutralizó con ácido acético. Se diluyó con éter etílico (5 mL) y se extrajo, lavando la capa orgánica con agua (5 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (5 mL) y cloruro sódico (5 mL). Se secó, se concentró y se cromatografió en columna para dar **27** (95 mg, 95% rendimiento, d.e. en C-2, 4 : 1).

(e) Li(Me₃Si)₂N / DMF (-60°C, -30°C).

A una suspensión de 1.1 equiv. de bis-(trimetilsilil)amiduro de litio 1M en THF (357 µl, 0.357 mmol) en DMF (1.6 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó lentamente 1 equiv. del metiléster **26E** (100 mg, 0.325 mmol) en DMF (1.6 mL) a -60°C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Cuando hubo finalizado (2 h), se neutralizó con ácido acético, se diluyó con éter etílico (5 mL) y se extrajo, lavando la capa orgánica con agua (5 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (5 mL) y cloruro sódico (5 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se cromatografió en columna para dar **27** (95 mg, 95% rendimiento, d.e. en C-2, 8 : 1).

27: [α]_D²⁵ +7.11° (c 1.39, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.86 (t, J=7.05 Hz, 3H), 1.35 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.56 (d, J=5.82 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.75 (d, J=10.28 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.55 (m, 2H).

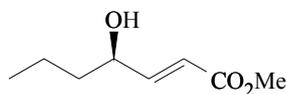
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 3.64 (q), 18.39 (t), 34.67 (t), 36.01 (t), 43.11 (d), 51.28 (d), 51.79 (q), 82.24 (d), 128.74 (d), 129.16 (d), 131.53 (s), 134.10 (d), 171.05 (s), 173.5 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2960, 2934, 2875, 1770, 1735, 1438, 1172, 974.

MS m/z (intensidad relativa): 308 (M⁺) (86), 277 (3), 249 (7), 168 (32), 109 (96).

HRMS calcd. para C₁₆H₂₀O₄S: 308.1082, obsd. 308.1083.

Preparación del (2E)-(4R)-4-hidroxi-2-heptenoato de metilo **29**.



(a) NaH / THF (0°C).

A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (10.7 mg, 80% en aceite mineral, 0.357 mmol) en THF (1.6 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv. del metiléster **26E** (100 mg, 0.325 mmol) en DMF (1.6 mL) a 0°C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Cuando hubo finalizado (4 h), se neutralizó con ácido acético, se diluyó en éter (5 mL) y se extrajo, lavando la capa orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (5 mL) y cloruro sódico (5 mL). Se secó

sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose, después de purificar mediante cromatografía en columna, **29** (41 mg, 80% rendimiento). A -78°C la reacción no evolucionó.

(b) NaH / THF (temperatura ambiente)

La reacción se llevó a cabo de acuerdo al método experimental descrito anteriormente, finalizando en 1 h, para dar **29** (41 mg, 80% rendimiento).

(c) NaH / CH₂Cl₂ (temperatura ambiente).

La reacción se llevó a cabo de acuerdo al método experimental descrito anteriormente, finalizando en 12 h, para dar **29** (30.78 mg, 60% rendimiento). A -78°C y a 0°C la reacción no evolucionó.

(d) NaH / C₆H₆

En un rango de temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente no se observa evolución de la reacción durante un periodo de 12 h.

29: [α]_D²⁵ +33.59° (c 3.55, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.94 (t, J=7.08 Hz, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.20 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 6.0 (dd, J=15.64, 1.58 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=15.64, 4.9 Hz, 1H).

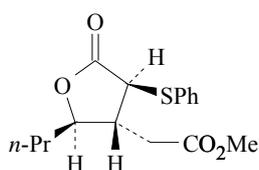
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 13.78 (q), 18.37 (t), 38.73 (t), 51.45 (q), 70.70 (d), 119.57 (d), 150.72 (d), 167.0 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3555, 2972, 2963, 2874, 1725, 1665, 1454, 1370, 1103.

MS *m/z* (intensidad relativa): 159 (M⁺+1) (1), 141 (2), 129 (24), 115 (41).

HRMS calcd. para C₈H₁₅O₃ : 159.0943, obsd. 159.0945.

Ciclación del (2Z)-(4R)-4-feniltioacetoxi-2-heptenoato de metilo 26 a la (2S,3R,4R)-2-feniltio-3-metoxicarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona 27.



(a) NaH / DMF ó NaH / THF : HMPA, 3 : 1 (-60°C, -30°C).

A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (10.7 mg, 80% en aceite mineral, 0.357 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (1.6 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv. del metiléster **26Z** (100 mg, 0.325 mmol) en DMF o THF : HMPA (3 : 1) (1.6 mL) a -60°C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Cuando hubo finalizado (2 h), se neutralizó con ácido acético, se diluyó en éter (5 mL) y se extrajo, lavando la capa orgánica con agua (5 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (5 mL) y cloruro sódico (5 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró obteniéndose, después de purificar mediante cromatografía en columna, **27** (95 mg, 95% rendimiento, d.e. >> 95%).

(b) NaH / DMF (0°C) ó NaH / THF : HMPA, 3 : 1

La ciclación se llevó a cabo según el método experimental descrito anteriormente. La reacción finalizó en 15 min, obteniéndose **27** (95 mg, 95% rendimiento, d.e. en C-2, 5 : 1).

(c) NaH / DMF (temperatura ambiente) ó NaH / THF : HMPA, 3 : 1

La ciclación se llevó a cabo según el método experimental descrito anteriormente. La reacción finalizó en 15 min, obteniéndose **27** (95 mg, 95% rendimiento, d.e. en C-2, 2 : 1).

(d) NaH / THF (0°C).

A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (10.7 mg, 80% en aceite mineral, 0.357 mmol) en THF (1.6 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv. del metiléster **26Z** (100 mg, 0.325 mmol) en THF (1.6 mL) a 0°C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina y cuando no evolucionó más (12 h), se neutralizó con ácido acético, se diluyó en éter (5 mL) y se extrajo, lavando la capa orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (5 mL) y cloruro sódico (5 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró obteniéndose, después de purificar mediante cromatografía en columna, **27** (40 mg, 40% rendimiento, d.e. en C-2, 8 : 1), recuperándose producto de partida (60%). A -78°C no se observó ninguna transformación después de 12 h.

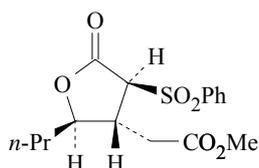
(e) NaH / THF (temperatura ambiente).

La ciclación se llevó a cabo según el método experimental descrito anteriormente. La reacción finalizó en 4 h., obteniéndose **27** (80 mg, 80% rendimiento, d.e. en C-2, 4 : 1).

(f) NaH / CH₂Cl₂ (temperatura ambiente) ó NaH / C₆H₆.

No se produjo ningún tipo de variación, después de 12 h a temperatura ambiente en dichos disolventes.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-bencenosulfonil-3-metoxicarbonilmetil-4-n-propil-4-butirolactona **30**.



A una disolución de 1 equiv. de la lactona **27** (100 mg, 0.325 mmol) en un sistema bifásico de disolventes (0.33 mL de CH₃CN, 0.33 mL de CCl₄, 0.5 mL de H₂O/ mmol de producto) se adicionaron 2.1 equiv. de ácido periódico como oxidante estequiométrico (155.4 mg, 0.682 mmol), y 2% en peso de tricloruro de rutenio pentahidratado como oxidante catalítico (1.35 mg, 0.0065 mmol), a temperatura ambiente. La reacción se agitó vigorosamente durante 2 h. Entonces se vertió en un volumen de éter cinco veces mayor, adicionándose MgSO₄ para secar. La disolución se filtró mediante papel Whatman n^o 2 y el sólido resultante se lavó con éter (3 x 3 mL). El combinado orgánico se concentró, y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose **30** (100.45 mg, 91% rendimiento), como un sólido cristalino de p.f. 80-82°C:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 8.23^\circ$ (c 1.75, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.91 (t, J=7.16 Hz, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.72 (dd, J=16.86, 4.75 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=16.86, 5.77 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 4.39 (d, J=8.26 Hz, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.98 (m, 2H).

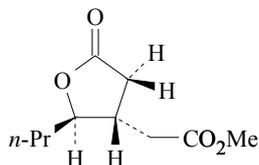
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.53 (q), 16.46 (t), 35.16 (t), 36.46 (t), 38.22 (d), 51.99 (q), 67.65 (d), 82.41 (d), 129.08 (d), 129.55 (d), 134.55 (d), 136.77 (s), 166.72 (s), 170.93 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2944, 2935, 2875, 1774, 1733, 1323, 1220, 1150.

MS m/z (intensidad relativa): 341 (M⁺+1) (49), 309 (20), 199 (43), 77 (100).

HRMS calcd. para C₁₆H₂₁O₆S: 341.1059, obsd. 341.1041.

Preparación de la (3R,4R)-3-metoxicarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona **31**.



A una disolución de 1 equiv. de la sulfona **30** (100 mg, 0.294 mmol) en un sistema bifásico de disolventes THF : H₂O (20 : 1) (1.61 mL, 84 μ L) se adicionó un exceso de aluminio amalgamado en pequeñas láminas (se tomó una tira de papel de aluminio y se agitó vigorosamente en una disolución de HgCl₂ al 2%, en etanol y éter. Una vez realizada esta operación, se cortó en láminas delgadas). La mezcla heterogénea se agitó vigorosamente hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción (4 h). Se diluyó en éter (4 mL) y se filtró a través de una pequeña capa de celita, lavando con éter (3 x 3 mL). El conjunto de los filtrados se concentró, y el crudo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice, obteniéndose **31** (45.88 mg, 78% de rendimiento):

$[\alpha]_D^{25} +21.52^\circ$ (c 0.92, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.79 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.45 (m, 4H), 2.16 (dd, J=17.06, 7.0 Hz, 1H), 2.37 (m, 3H), 2.64 (dd, J=17.06, 7.81Hz), 1H), 3.53 (s, 3H), 4.03 (m, 1H).

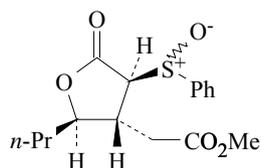
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 13.57 (q), 18.61 (t), 34.55 (t), 36.31 (t), 36.79 (t), 37.02 (d), 51.57 (q), 84.39 (d), 171.36 (s), 175.39 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2961, 2935, 2876, 1768, 1730, 1438, 1180.

MS *m/z* (intensidad relativa): 169 (M⁺-31) (12), 157 (68), 140 (8), 127 (48).

HRMS calcd. para C₉H₁₃O₃ : 169.0865, obsd. 169.0865.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-bencenosulfinil-3-metoxicarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona **32**.



A una disolución de la lactona **27** (100 mg, 0.325 mmol) en CH₂Cl₂ (3.25 mL) se adicionaron 1.1 equiv. de ácido *meta*-cloroperbenzoico (88 mg, 0.357 mmol) a 0°C. La reacción finalizó en 1 h, entonces se adiciaron 2 equiv. de fluoruro potásico (37.73 mg, 0.649 mmol), y se agitó vigorosamente durante 30 min. Se diluyó en CH₂Cl₂ (16 mL). La mezcla de reacción se filtró sobre una delgada capa de celita, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna, dando lugar a **32** (100.99 mg, 96% rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en el centro azufrado.

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.69 (t, J=6.98 Hz, 3H), 0.86 (t, J=7.18 Hz, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.91 (dd, J=17.02, 3.85 Hz, 2H), 2.62 (d, J=2.3 Hz, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.89 (d, J=7.98 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 7.5 (m, 6H), 7.59 (m, 4H).

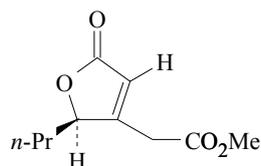
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.58 (q), 18.53 (t), 35.18 (t), 36.53 (t), 38.25 (d), 52.06 (q), 67.68 (d), 82.40 (d), 129.12 (d), 129.64 (d), 134.59 (d), 136.86 (s), 166.73 (s), 170.95 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2961, 2936, 1765, 1736, 1444, 1362, 1086, 1052.

MS *m/z* (intensidad relativa): 293 (M⁺-31) (6), 199 (100), 125 (89).

HRMS calcd. para C₁₅H₁₇O₄S : 293.0847, obsd. 293.0842.

Preparación del (4R)-3-metoxicarbonilmetil-4-*n*-propil-2-butenólido **33**.



Una disolución de la mezcla de sulfóxidos **32** (100 mg, 0.309 mmol) en tolueno seco (3.09 mL, 0.1 M) se calentó a reflujo por varias horas (6 a 8 h), observándose mediante cromatografía en capa fina, completa conversión al butenólido. El disolvente

se evaporó, y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, obteniéndose **33** (36.67 mg, 60% de rendimiento):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2.19^{\circ}$ (c 2.78, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.95 (t, J=7.11 Hz, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 3.30 (dd, J=17.25, 1.49 Hz, 1H), 3.51 (d, J=17.25 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 6.03 (d, J=1.49 Hz, 1H) .

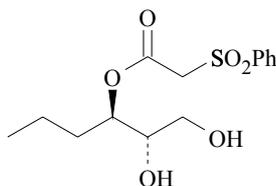
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.55 (q), 17.83 (t), 33.40 (t), 33.91 (t), 52.43 (q), 83.43 (d), 119.08 (d), 129.08 (s), 163.51 (s), 168.27 (s) .

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3018, 2962, 1747, 1644, 1438, 1163.

MS *m/z* (intensidad relativa): 199 (M⁺) (65), 167 (11), 155 (26), 139 (20), 127 (100).

HRMS calcd. para C₁₀H₁₄O₄ : 198.0892, obsd. 198.0891.

Preparación del (2S,3R)-3-(bencenosulfonil)-acetoxi-1,2-hexanodiol **34**.



A una disolución del (2S,3S)-2,3-epoxi-1-hexanol **23** (1 g, 8.62 mmol) en CH₂Cl₂ (86.2 mL, 0.1 M) se adicionaron 1.5 equiv del ácido 2-bencenosulfonil-acético (2.58 g, 12.93 mmol) y 1.2 equiv de Ti(iPrO)₄ (1.13 mL, 3.80 mmol) sucesivamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (6 h), se vertió la mezcla sobre igual volumen de una disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (80 mL), agitándose durante 30 min hasta que ambas fases quedaron claras. Se decantó la parte orgánica, y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). El combinado orgánico se lavó con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (80 mL) y cloruro sódico (80 mL), se secó sobre MgSO₄, se concentró, purificándose el crudo obtenido mediante columna de gel de sílice, para dar el diol **34** (2.01 g, 74% de rendimiento):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +18.3^{\circ}$ (c 2.42, CHCl₃);

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.92 (t, J=7.34 Hz, 3H), 1.52 (m, 4H), 3.74 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.95 (m, 2H).

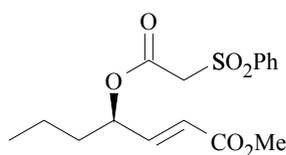
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 14.39 (q), 19.38 (t), 35.12 (t), 61.60 (t), 67.74 (t), 72.47 (d), 79.94 (d), 128.75 (d), 129.88 (d), 132.0 (s), 134.99 (d), 162.79 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3534, 3018, 2958, 1744, 1327, 1282, 1160, 1084.

MS *m/z* (intensidad relativa): 285 (M⁺-31) (2), 255 (4), 201 (49), 182 (87), 141 (100), 77 (98)

HRMS calcd. para C₁₃H₁₇O₅S: 285.0797, obsd. 285.0816.

Preparación del (2E)-(4R)-4-(2'-bencenosulfonil)-acetoxi-2-heptenoato de metilo 35.



A una disolución del (2S,3R)-3-(bencenosulfonil)-acetoxi-1,2-hexanodiol **34** (1 g, 3.16 mmol) en una mezcla MeOH : H₂O (20 : 1) (3.16 mL, 1 M) se adicionó a temperatura ambiente, 2.5 equiv de NaIO₄ (3.43 g, 7.91 mmol) y una cantidad catalítica de *n*-Bu₄NIO₄. La reacción finalizó en 1 h., entonces se diluyó en éter (15 mL) y se filtró sobre una delgada capa de celita, el residuo resultante se lavó con éter (2 x 5 mL). El conjunto de filtrados se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (15 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró siendo el producto obtenido utilizado sin previa purificación.

A una suspensión de 2 equiv. de hidruro sódico (189.6 mg, 80% en aceite mineral, 6.32 mmol) en benceno seco (25 mL), se adicionaron lentamente 2 equiv de dimetil fosfonoacetato de metilo (1.023 mL, 6.32 mmol) en benceno (7 mL) a 0°C. Una vez se completó la adición, se agitó durante 5 min., y se goteó el aldehído, obtenido previamente, disuelto en benceno (10 mL) durante un periodo de 10 min. La reacción finalizó en 1 h., entonces se neutralizó con ácido acético, se diluyó en éter (50 mL), y se extrajo, lavando la capa orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (40 mL) y cloruro sódico (40 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó mediante

cromatografía en columna, obteniéndose **35** (817.7 mg, 76% de rendimiento, relación *E* : *Z*, 20 : 1).

$[\alpha]_D^{25} +21.02^\circ$ (c 2.24, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.91 (t, J=7.16 Hz, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 5.65 (m, 1H), 6.12 (dd, J=8.11, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.11, 4.86 Hz, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.95 (m, 2H).

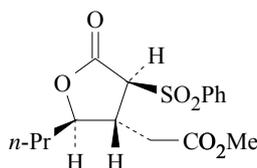
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 14.05 (q), 18.99 (t), 35.65 (t), 36.97 (t), 51.99 (d), 53.47 (q), 119.94 (d), 129.28 (d), 129.68 (d), 134.74 (d), 139.01 (s), 147.92 (d), 163.26 (s), 167.41 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3028, 2954, 1745, 1668, 1329, 1283, 1154, 1096.

MS *m/z* (intensidad relativa): 341 (M⁺+1) (2), 309 (9), 199 (21), 183 (22), 141 (63), 77 (100).

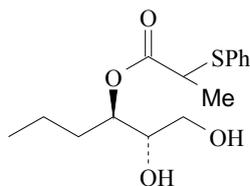
HRMS calcd. para C₁₆H₂₁O₆S: 341.1059, obsd. 341.1041.

Preparación de la (2*S*,3*R*,4*R*)-2-bencenosulfonil-3-metoxicarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona **30**.



A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (48.53 mg, 80% en aceite mineral, 1.62 mmol) en DMF seca (735 μl), bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv del éster-sulfona **35** (500 mg, 1.47 mmol) en DMF (735 μl), a -60°C. La reacción se agitó durante 4 h, tras las cuales, cromatografía en capa fina mostró conversión total. La reacción se neutralizó con ácido acético, se vertió sobre éter (3 mL), y se lavó con agua (3 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (3 mL) y cloruro sódico (3 mL), se secó sobre MgSO₄, concentró y purificó para dar **30** (410 mg, 82% de rendimiento).

Preparación de la mezcla (2'*R*)- y (2'*S*)-(2*S*,3*R*)-3-(2'-metil)-feniltioacetoxi-1,2-hexanodiol **36**.



A una disolución de 1 equiv. del (2S,3S)-2,3-epoxi-1-hexanol **23** (5 g, 0.043 mol) en CH₂Cl₂ (430 mL, 0.1 M) se adicionaron 1.5 equiv. del ácido 2-metil-feniltioacético (11.75 g, 0.0646 mol) y 1.2 equiv. de Ti(OPr-*i*)₄ (15.4 mL, 0.0517 mol) sucesivamente, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 2 h., tras las cuales cromatografía en capa fina mostró el final. Entonces se vertió sobre igual volumen de una disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (400 mL) y se agitó hasta que ambas fases quedaron claras (30 min.). Se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). El combinado orgánico se lavó con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (200 mL) y cloruro sódico (200 mL). Se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró, purificando el residuo obtenido, mediante cromatografía en gel de sílice, para dar **36** (11.30 g, 88% rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, J=7.09 Hz, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.46 (d, J=7.16 Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 3.46 (m, 3H), 3.89(q, J=7.16 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.38 (m, 2H).

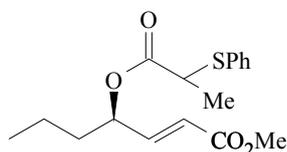
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.81(q) , 17.46 (q), 18.39 (t), 32.43 (t), 45.17 (d), 62.58 (t), 72.88(d) , 75.20 (d), 127.84 (d), 127.91 (s), 128.77 (d), 132.49 (d), 173.04 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3548, 2934, 2874, 1732, 1377, 1358, 1070.

MS *m/z* (intensidad relativa): 298 (M⁺) (14), 182 (25), 137 (100), 109 (27).

HRMS calcd. para C₁₅H₂₂O₄S: 298.1239, obsd. 298.1227.

Preparación de la mezcla (2'R)- y (2'S)-(2E)-(4R)-4-(2'metil)-feniltioacetoxi-2-heptonoato de metilo **37.**



A una disolución de 1 equiv. de la mezcla (2'R)- y (2'S)-(2S,3R)-3-(2'-metil)-feniltioacetoxi-1,2-hexanodiol **36** (10 g, 33.56 mol) en MeOH : H₂O (20 : 1) (33.5 mL, 1 M), se adicionaron, a temperatura ambiente, 2.5 equiv. de NaIO₄ (17.94 g, 83.89 mol) y una cantidad catalítica de *n*-Bu₄NIO₄. La reacción se completó en 1 h., entonces se filtró sobre una delgada capa de celita y el sólido obtenido se lavó con éter (3 x 30 mL). El conjunto de filtrados se secó sobre MgSO₄, se concentró, obteniéndose un residuo aceitoso el cual se utilizó sin previa purificación.

A una suspensión de 2 equiv. de hidruro sódico (2 g, 67.11 mol, 80% en aceite mineral) en benceno seco (500 mL), se adicionaron lentamente 2 equiv. de dimetilfosonoacetato de metilo (10.86 mL, 67.11 mmol) en benceno (50 mL), a 0°C. Una vez finalizada la adición, se agitó durante 5 min., se adicinó muy lentamente el aldehido obtenido previamente disuelto en benceno (150 mL). La reacción se agitó durante 30 min, periodo en el que se observó el final de la misma. Entonces se neutralizó con ácido acético a 0°C, se vertió sobre éter (500 mL) y se extrajo, lavando con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (400 mL) y cloruro sódico (400 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó, mediante cromatografía en columna, para dar el éster **37** (8.21 g, 76% de rendimiento, relación *E* : *Z*, 20 : 1).

¹HRMN (δ, CDCl₃): 0.74 (t, J=7.25 Hz, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.32 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 3.33 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 5.22 (m, 1H), 5.74 (dd, J=15.82, 1.58 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=15.82, 5.39 Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.30 (m, 2H).

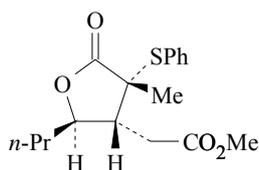
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.65 (q), 17.36 (q), 18.01 (t), 37.79 (t), 45.26 (d), 51.49 (q), 72.95 (d), 121.43 (d), 127.75 (d), 127.95 (s), 128.91 (d), 132.72 (d), 145.18 (d), 166.24 (s), 171.64 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2960, 2933, 2874, 1722, 1663, 1454, 1313, 1163, 1068.

MS *m/z* (intensidad relativa): 322 (M⁺) (6), 182 (2), 137 (100).

HRMS calcd. para C₁₇H₂₂O₄S: 322.1239, obsd. 322.1243.

Preparación de la (2R,3R,4R)-2-metil-2-tiofenil-3-metoxicarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona **38.**



A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (10.25 mg, 80% en aceite mineral, 0.342 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (1.55 mL), bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv. del metiléster **37** (100 mg, 0.310 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (1.55 mL) a -60°C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, cuando hubo finalizado (4 h), se neutralizó con ácido acético, se diluyó en éter (5 mL) y se extrajo, lavando la capa orgánica con agua (5 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (5 mL) y cloruro sódico (5 mL). Se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose, después de purificar mediante cromatografía en columna, **38** (95 mg, 95% rendimiento, d.e. >> 95%).

$[\alpha]_D^{25} +64.13^\circ$ (c 0.82, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.93 (t, J=6.91 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.5 (m, 4H), 2.54 (dd, J=16.01, 6.35 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J=9.96, 6.22, 6.22 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=16.01, 5.86 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.52 (m, 2H).

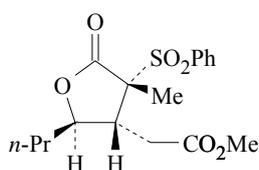
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.71 (q), 18.85 (t), 22.08 (q), 31.25 (t), 35.12 (t), 49.33 (d), 51.98 (q), 55.00 (s), 81.03 (d), 128.27 (s), 128.89 (d), 129.99 (d), 137.40 (d), 171.63 (s), 174.74 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2944, 2932, 2874, 1763, 1736, 1378, 1208, 1096, 992.

MS m/z (intensidad relativa): 322 (M⁺) (100), 291 (12), 263 (6), 213 (31).

HRMS calcd. para C₁₇H₂₂O₄S: 322.1239, obsd. 322.1229.

Preparación de la (2R,3R,4R)-2-metil-2-bencenosulfonil-3-metoxycarbonilmetil-4-n-propil-4-butirolactona **40.**



A una disolución de 1 equiv. de la lactona **38** (100 mg, 0.310 mmol) en un sistema bifásico de disolventes (0.33 mL de CH₃CN, 0.33 mL de CCl₄, 0.5 mL of H₂O/ mmol de producto) se adicionaron 2.1 equiv. de ácido periódico (148.65 mg, 0.652 mmol), como oxidante estequiométrico, y 2% en peso de tetróxido de rutenio (1.29 mg, 0.0062 mmol), como oxidante catalítico, a temperatura ambiente. La reacción se agitó vigorosamente durante 2 h., vertiéndose a continuación sobre un volumen de éter cinco veces mayor, adicionándose MgSO₄ para secar. La disolución se filtró mediante papel Whatman n^o2 y el residuo resultante se lavó con éter (3 x 5 mL). El combinado orgánico se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose **40** (100.04 mg, 91% rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} +66.7^\circ$ (c 0.54, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.96 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.55 (m, 4H), 2.76 (dd, J=17.04, 5.84 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J=7.9, 5.94, 5.94 Hz, 1H), 3.5 (dd, J=17.04, 7.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.78 (m, 2H).

¹H-RMN (δ, C₆D₆): 0.73 (t, J=6.92 Hz, 3H), 1.18 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 2.43 (dd, J=17.5, 5.42 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J=9.15, 5.2, 5.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.62 (dd, J=17.5, 9.15 Hz, 1H), 4.67 (ddd, J=9.6, 9.6, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (m, 3H), 7.74 (m, 2H).

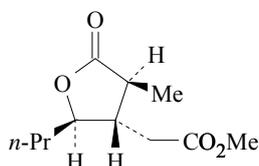
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.71 (q), 18.92 (t), 20.57 (q), 31.31 (t), 35.79 (t), 48.48 (d), 52.01 (q), 70.59 (s), 82.71 (d), 128.57 (d), 130.60 (d), 134.86 (d), 135.45 (s), 171.14 (s), 171.63 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2959, 2876, 1769, 1736, 1383, 1310, 1148.

MS *m/z* (intensidad relativa): 354 (M⁺) (2), 323 (23), 213 (100), 181 (67).

HRMS calcd. para C₁₇H₂₂O₆S: 354.1137, obsd. 354.1139.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-metil-3-metoxycarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butiro-lactona **41.**



A una disolución de 1 equiv. de la sulfona **40** (100 mg, 0.282 mmol) en un sistema bifásico de disolventes THF : H₂O (20 : 1) (2.69 mL : 134 μl), se adicionó un exceso de aluminio amalgamado en pequeñas láminas (se tomó una tira de papel de aluminio y se agitó vigorosamente en una disolución de HgCl₂ al 2%, en etanol y éter. Una vez realizada esta operación, se cortó en láminas delgadas). La mezcla heterogénea se agitó vigorosamente hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción (4 h). Se diluyó en éter (8 mL) y se filtró a través de una pequeña capa de celita, lavando el sólido resultante con éter (3 x 4 mL). Se concentró y el crudo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice, obteniéndose **41** (47.15 mg, 78% de rendimiento):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +21.18^{\circ}$ (c 2.7, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.93 (t, J=6.98 Hz, 3H), 1.25 (d, J=5.83 Hz, 3H), 1.59 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.65 (d, J=7.66 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.08 (ddd, J=8.23, 8.23, 3.12 Hz, 1H).

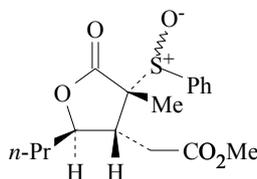
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.72 (q), 14.14 (q), 18.92 (t), 35.65 (t), 36.14 (t), 41.24 (d), 45.56 (d), 51.80 (q), 82.49 (d), 171.39 (s), 177.95 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2962, 1767, 1737, 1439, 1181, 908.

MS *m/z* (intensidad relativa): 214 (M⁺) (4), 186 (16), 183 (25), 171 (89), 141 (90).

HRMS calcd. para C₁₁H₁₈O₄: 214.1205, obsd. 214.1195.

Preparación de la (2R,3R,4R)-2-metil-2-bencenosulfinil-3-metoxicarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona **42**.



A una disolución de la lactona **38** (100 mg, 0.310 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3.10 mL) se adicionaron 1.1 equiv. de ácido *meta*-cloroperbenzoico (84.2 mg, 0.342 mmol) a 0°C. La reacción finalizó en 1 h, entonces se adicionaron 2 equiv. de fluoruro potásico (36.09 mg, 0.621 mmol) y se agitó vigorosamente durante 30 min. La mezcla de

reacción se diluyó en CH₂Cl₂ (10 mL), se filtró sobre una delgada capa de celita, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna, dando lugar a **42** (100.77 mg, 96% rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en el centro azufrado.

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, J=7.16 Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.16 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.42 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 2.33 (dd, J=15.79, 8.72 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=15.79, 4.25 Hz, 1H), 2.89 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 7.63 (m, 6H), 7.98 (m, 4H).

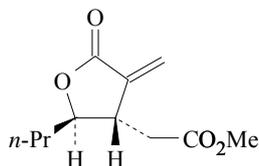
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.62 (q), 14.37 (q), 18.32 (t), 33.17 (t), 35.52 (t), 40.70 (d), 52.12 (q), 69.85 (s), 82.27 (d), 128.83 (d), 131.37 (d), 134.60 (d), 134.70 (s), 170.96 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2934, 2876, 1774, 1738, 1310, 1218, 1085.

MS *m/z* (intensidad relativa): 323 (M⁺-15) (7), 213 (89), 181 (61).

HRMS calcd. para C₁₆H₁₉O₅S: 323.0953, obsd. 323.0956.

Preparación de la (3R,4R)-2-*exo*-metilén-3-metoxicarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona **43**.



Una disolución de los sulfóxidos **42** (100 mg, 0.296 mmol) en tolueno seco (2.96 mL, 0.1 M) se calentó a reflujo durante varias horas (6 a 8 h.). Cuando cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción, se evaporó el disolvente y el crudo obtenido se purificó mediante columna de gel de sílice, obteniéndose **43** (37.63 mg, 60% rendimiento):

[α]_D²⁵ +13.72° (c 2.39, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.93 (t, J=6.99 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.58 (d, J=6.92 Hz, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 5.63 (d, J=2.49 Hz, 1H), 6.27 (d, J=2.49 Hz, 1H).

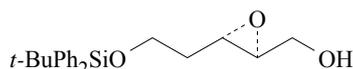
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.65 (q), 18.24 (t), 37.71 (t), 38.23 (t), 40.83 (d), 51.84 (q), 82.57 (d), 122.79 (t), 138.29 (s), 169.38 (s), 171.17 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2934, 2874, 1746, 1738, 1640, 1124, 972.

MS *m/z* (intensidad relativa): 212 (M⁺) (2), 180 (28), 169 (65), 141 (68).

HRMS calcd. para C₁₁H₁₆O₄: 212.1048, obsd. 212.1033.

Preparación del (2S,3S)-2,3-epoxi-5-*terc*-butildifenilsililoxi-1-pentanol **45**.



A una suspensión de tamiz molecular de 3 Å, molido y activado, en CH₂Cl₂ (180 mL) se gotearon, secuencialmente, 1.2 equiv. de Ti(OPr-*i*)₄ (10.5 mL, 0.035 mol), 1.4 equiv. de L(+)-DET (7.05 mL, 0.041 mol), y 1 equiv. del 2-(E)-5-*terc*-butildifenilsililoxi-2-penten-1-ol **44** (10 g, 0.029 mol) en CH₂Cl₂ (16 mL), a -20°C y bajo atmósfera de argón. Se agitó durante 15 min., y se adicionaron 2 equiv. de hidroperóxido de *terc*-butilo (13.11 mL, 4.5 M en *iso*-octano, 0.059 mol). La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la misma (8 h). Entonces se vertió sobre igual volumen disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (200 mL), agitándose durante aproximadamente media hora hasta que ambas fases quedaron claras. Se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). El combinado orgánico se concentró, y el residuo resultante se diluyó en éter (200 mL), y se trató con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 15% (100 mL) enfriada previamente (0°C), agitándose durante 10 min. Se extrajo en éter (2 x 50 mL), lavando con disolución saturada de cloruro sódico (100 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El crudo obtenido se purificó, en columna de gel de sílice ó bien por destilación bulbo a bulbo, para obtener **45** (8.38 g, 80% rendimiento):

[α]_D²⁵ -9.69° (c 1.28, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.06 (s, 9H), 1.69 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.81 (t, J=6.56 Hz, 2H), 7.41 (m, 6H), 7.66 (m, 4H).

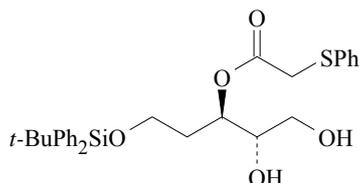
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.05 (s), 26.86 (q), 34.83 (t), 53.70 (d), 58.50 (d), 60.80 (t), 61.74 (t), 127.68 (d), 129.67 (d), 134.10 (s), 135.53 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3485, 2972, 2859, 1460, 1370, 1200, 1091.

MS *m/z* (intensidad relativa): 299 (M⁺-57) (1), 269 (15), 225 (6), 199 (100)

HRMS calcd. para C₁₇H₁₉O₃Si: 299.1103, obsd. 299.1080.

Preparación del (2S,3R)-3-feniltioacetoxi-5-*terc*-butildifenilsiloxi-pentan-1,2-diol 46.



A una disolución del (2S,3S)-2,3-epoxi-5-*terc*-butildifenilsiloxi-1-pentanol **45** (5 g, 0.014 mol) en CH₂Cl₂ (140.5 mL, 0.1 M) se adicionaron 1.5 equiv. del ácido feniltioacético (3.54 g, 0.021 mol) y 1.2 equiv. de Ti(OPr-*i*)₄ (3.97 mL, 0.017 mol) secuencialmente, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 3 h. Entonces se vertió sobre igual volumen disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (150 mL), y se agitó hasta que ambas fases quedaron claras (30 min). Se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). El combinado orgánico se lavó con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (200 mL) y cloruro sódico (200 mL). Se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, obteniéndose **46** (6.92 g, 94% de rendimiento):

[α]_D²⁵ -2.86° (c 2.17, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.09 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.09 (bs,1H), 3.21 (bs,1H), 3.54 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.69 (m, 3H), 5.11 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.43 (m, 8H), 7.67 (m, 4H).

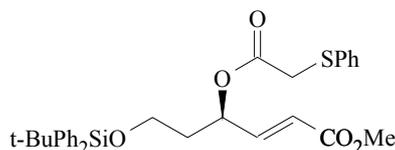
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.05 (s), 26.79 (q), 33.19 (t), 36.58 (t), 59.86 (t), 62.64 (t), 72.53 (d), 73.12 (d), 127.12 (d), 127.76 (d), 129.08 (d), 129.81 (d), 129.94 (d), 133.14 (s), 135.54 (d), 169.69 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3562, 2932, 2859, 1730, 1391, 1285, 1120.

MS *m/z* (intensidad relativa): 449 (M⁺-75) (3), 269 (16), 199 (100), 123 (64).

HRMS calcd. para C₂₅H₂₅O₄SiS: 449.1243, obsd. 449.1251.

Preparación del (2E)-(4R)-4-feniltioacetoxi-6-*terc*-butildifenilsiloxi-2-hexenoato de metilo 47.



A una disolución del (2S,3R)-3-feniltioacetoxi-5-*terc*-butildifenilsiloxi-pentan-1,2-diol **46** (5 g, 9.54 mmol) en una mezcla MeOH : H₂O (20 : 1) (9.54 mL, 1 M), se adicionaron 2.5 equiv. de NaIO₄ (5.10 g, 23.85 mmol) y una cantidad catalítica de *n*-Bu₄NIO₄, a 0°C. La reacción finalizó en 1 h., entonces se diluyó en éter (30 mL) y se filtró sobre una delgada capa de celita, el residuo obtenido se lavó con éter (3 x 100 mL). El combinado orgánico resultante se concentró obteniéndose un residuo aceitoso, el cual se utilizó sin previa purificación.

A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (572.5 mg, 19.08 mmol, 80% en aceite mineral) en benceno seco (100 mL), se adicionaron lentamente 2 equiv. de dimetilfosfonoacetato de metilo (3.09 mL, 19.08 mmol) en benceno (20 mL), a 0°C. Una vez finalizada la adición, se agitó durante 5 min. y se adicionó muy lentamente el aldehído, obtenido previamente, disuelto en benceno (70 mL). La reacción se agitó durante 30 min, periodo en el cual se observó el final de la misma. La reacción se neutralizó con ácido acético a 0°C, vertiéndose sobre éter (200 mL). Se extrajo con éter, lavando la fase orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (150 mL) y cloruro sódico (150 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó, mediante cromatografía en columna, para dar el éster **47** (3.97 g, 76% rendimiento, relación *E* : *Z*, 20 : 1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +9.56^{\circ}$ (c 2.86, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.89 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.50 (t, J=6.01 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 5.50 (m, 1H), 5.77 (dd, J=15.7, 1.51 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=15.7, 5.40 Hz, 1H), 7.11 (m, 3H), 7.22 (m, 8H), 7.49 (m, 4H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.16 (s), 26.68 (q), 36.59 (t), 36.73 (t), 51.54 (q), 59.44 (t), 71.04 (d), 121.59 (d), 127.02 (d), 127.75 (d), 129.08 (d),

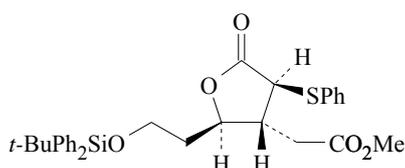
129.75 (d), 130.08 (s), 130.24 (d), 133.54 (s), 135.58 (d),
144.98 (d), 166.18 (s), 168.53 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2952, 2930, 2857, 1726, 1713, 1663, 1462, 1279.

MS *m/z* (intensidad relativa): 491 (M⁺-57) (27), 413 (2), 349 (68), 309 (11), 199 (93),
123 (100).

HRMS calcd. para C₂₇H₂₇O₅SSi: 491.1348, obsd. 491.1354.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-tiofenil-3-metoxicarbonilmetil-4-(2'-*terc*-butildifenil sililoxi)etil-4-butirolactona **48.**



A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (6.02 mg, 80% en aceite mineral, 0.2 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (912 μ l) bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv. del metiléster **47** (100 mg, 0.182 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (912 μ l) a -60°C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, cuando hubo finalizado (4 h) se neutralizó con ácido acético, se diluyó en éter (4 mL) y se extrajo lavando la capa orgánica con agua (4 mL) y diluciones saturadas de bicarbonato sódico (4 mL) y cloruro sódico (4 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró obteniéndose después de purificar, mediante cromatografía en columna, **48** (95 mg, 95% rendimiento, d.e. >> 95%):

$[\alpha]_D^{25} +5.56^\circ$ (c 2.01, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.04 (s, 9H), 1.81 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.63 (d, J=5.98 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (t, J=6.10 Hz, 2H), 3.82 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.47 (ddd, J=8.7, 8.7, 3.13 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.39 (m, 8H), 7.60 (m, 4H).

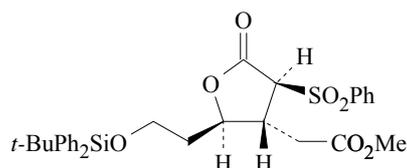
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 19.17 (s), 26.87 (q), 34.44 (t), 37.21 (t), 43.38 (d), 51.21 (d), 51.90 (q), 59.72 (t), 79.22 (d), 127.75 (d), 128.84 (d), 129.23 (d), 129.77 (d), 133.41 (s), 134.15 (d), 134.82 (s), 135.50 (d), 171.03 (s), 173.55 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2954, 2931, 2858, 1771, 1736, 1361, 1215, 1112.

MS *m/z* (intensidad relativa): 491 (M⁺-57) (10), 255 (100), 199 (81), 77 (35).

HRMS calcd. para C₂₇H₂₇O₅SSi: 491.1348, obsd. 491.1344.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-bencenosulfonil-3-metoxycarbonilmetil-4-(2'-*terc*-butildifenilsiloxi)-etil-4-butirolactona **49.**



A una disolución de 1 equiv de la lactona **48** (100 mg, 0.192 mmol) en un sistema bifásico de disolventes Cl₄C : CH₃CN : H₂O (0.33 : 0.33 : 0.5 mL / mmol de producto), se adicionaron 2.1 equiv. de ácido periódico (87.35 mg, 0.383 mmol) y un 2% en peso de tricloruro de rutenio hidratado (0.76 mg, 0.003 mmol), a 0°C. La reacción finalizó en 2 h, entonces se diluyó en un volumen de éter etílico cinco veces mayor (5 mL), se adicionó MgSO₄ para secar, agitándose vigorosamente. La mezcla de reacción se filtró sobre papel Whatman n°2, lavando con éter (3 x 3 mL) el residuo resultante. El conjunto de las fases orgánicas se concentró, y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar **49** (96.31 mg, 91% de rendimiento):

[α]_D²⁵ +14.61° (c 2.19, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.07 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.75 (dd, J=17.01, 4.68 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=17.01, 5.58 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.82 (t, J=6.10 Hz, 2H), 4.45 (d, J=8.12 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.65 (m, 7H), 7.98 (m, 2H).

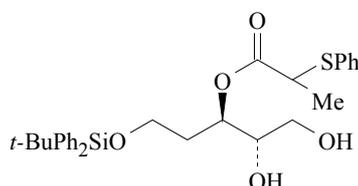
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.57 (s), 27.15 (q), 32.25 (t), 37.81 (t), 38.53 (d), 52.55 (q), 59.99 (t), 68.02 (d), 79.84 (d), 128.20 (d), 129.59 (d), 130.10 (d), 130.24 (d), 133.72 (s), 135.09 (d), 135.90 (d), 137.26 (s), 167.19 (s), 171.46 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2980, 2890, 1780, 1735, 1475, 1452, 1385, 1325, 1155, 1115, 1085, 1010.

MS *m/z* (intensidad relativa): 523 (M⁺-57) (43), 522 (100), 492 (8), 380 (8), 322 (23).

HRMS calcd. para C₂₇H₂₈O₇SSi: 524.1325, obsd. 523.1342.

Preparación de la mezcla (2'R)- y (2'S)-(2S,3R)-3-(2'-metil)-feniltioacetoxi-5-*terc*-butildifenilsililoxi-pentan-1,2-diol 50.



A una disolución del (2S,3S)-2,3-epoxi-5-*terc*-butildifenilsililoxi-1-pentanol **45** (3 g, 5.58 mmol) en CH₂Cl₂ (55.8 mL, 0.1 M) se adicionaron 1.5 equiv. del ácido 2-metil-feniltioacético (1.52 g, 8.36 mol) y 1.2 equiv. de Ti(OPr-*i*)₄ (1.99 mL, 6.69 mmol) sucesivamente, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 3 h., vertiéndose sobre igual volumen de una disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (100 mL), se agitó hasta que las fases quedaron claras (30 min). Se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). El combinado orgánico se lavó con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (200 mL) y cloruro sódico (200 mL). Se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró, purificando el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice, para dar **50** (4.46 g, 94% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.06 (s, 9H), 1.43 (d, J=7.16 Hz, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.59 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.79 (q, J=7.16 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.39 (m, 8H), 7.65 (m, 4H).

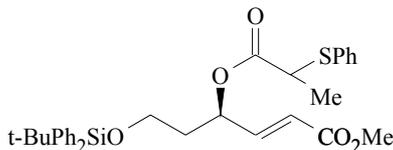
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 17.21 (q), 19.11 (s), 26.85 (q), 33.29 (t), 45.01 (d), 60.17 (t), 63.67 (t), 72.74 (d), 72.83 (d), 127.75 (d), 127.94 (d), 129.0 (d), 129.79 (d), 132.54 (d), 133.31 (s), 135.56 (d), 172.67 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3591, 2932, 2859, 1732, 1589, 1391, 1112.

MS m/z (intensidad relativa): 481 (M⁺-57) (1), 269 (22), 199 (93), 137 (100).

HRMS calcd. para C₂₆H₂₉O₅SSi: 481.1505, obsd. 481.1479.

Preparación de la mezcla (2'R)- y (2'S)-(2E)-(4R)-4-(2'-metil)-feniltioacetoxi-6-*terc*-butildifenilsililoxi-2-hexenoato de metilo **51.**



A una disolución de la la mezcla (2'R)- y (2'S)-(2S,3R)-3-(2'-metil)-feniltioacetoxi-5-*terc*-butildifenilsililoxi-pentan-1,2-diol **50** (2.5 g, 4.65 mmol) en una mezcla MeOH : H₂O (20 : 1) (4.65 mL, 1 M), se adicionaron 2.5 equiv. de NaIO₄ (2.48 g, 11.62 mmol) y una cantidad catalítica de *n*-Bu₄NIO₄, a 0°C. La reacción se completó en 1 h, entonces se diluyó en éter (20 mL) y se filtró sobre una delgada capa de celita, lavándose el residuo obtenido con éter (3 x100 mL). La disolución resultante se concentró, obteniéndose un residuo aceitoso el cual se utilizó sin previa purificación.

A una suspensión de 1.1 equiv. hidruro sódico (278.8 mg, 9.29 mmol, 80% en aceite mineral) en benceno (100 mL), se adicionaron lentamente 2 equiv. de dimetilfosfonoacetato de metilo (1.5 mL, 9.29 mmol) en benceno (35 mL) a 0°C. Una vez finalizada la adición, se agitó durante 5 min y se adicionó muy lentamente el aldehído, obtenido previamente, disuelto en benceno (50 mL). La reacción se agitó durante 30 min, periodo en el que se observó el final de la misma. La reacción se neutralizó con ácido acético a 0°C, vertiéndose sobre éter (200 mL), se extrajo con éter (2 x 50 mL), lavando la capa orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (150 mL) y cloruro sódico (150 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna, para dar el éster **51** (1.98 g, 76% rendimiento, relación *E* : *Z*, 20 : 1).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.08 (s, 9H), 1.47 (d, J=7.16 Hz, 3H), 1.87 (m, 2H), 3.67 (t, J=6.01 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.82 (q, J=7.16 Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.98 (dd, J=15.96, 1.56 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=15.96, 5.33 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.42 (m, 8H), 7.68 (m, 4H).

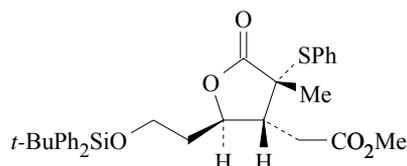
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 17.37 (q), 19.18 (s), 26.89 (q), 36.75 (t), 45.13 (d), 51.55 (q), 59.48 (t), 70.64 (d), 121.52 (d), 127.76 (d), 128.96 (d), 129.75 (d), 132.83 (d), 133.02 (d), 133.50 (s), 135.57 (d), 145.16 (d), 166.22 (s), 171.43 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2953, 2932, 2858, 1726, 1665, 1315, 1282, 1112.

MS *m/z* (intensidad relativa): 505 (M⁺-57) (100), 363 (53), 199(29), 137 (43).

HRMS calcd. para C₂₈H₂₉O₅SSi: 505.1505, obsd. 505.1489.

Preparación de la (2R,3R,4R)-2-metil-2-tiofenil-3-metoxicarbonilmetil-4-(2'-terc-butildifenilsililoxi)etil-4-butirolactona **52.**



A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (29.36 m g, 80% en aceite mineral, 0.979 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (4.45 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv. del metiléster **51** (500 mg, 0.890 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (4.45 mL) a -60°C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, cuando hubo finalizado (4 h) se neutralizó con ácido acético, a 0°C. Se diluyó en éter (12 mL) y se extrajo, lavando la capa orgánica con agua (10 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (10 mL) y cloruro sódico (10 mL). Se secó sobre MgSO₄ y se concentró, obteniéndose después de purificar **52** (475 mg, 95% de rendimiento, d.e. en C2 >> 95%):

$[\alpha]_D^{25} +46.07^\circ$ (c 3.56, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.08 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.54 (dd, J=16.14, 5.94 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J=6.31, 5.94, 5.94 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=16.14, 6.31 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (t, J=6.10 Hz, 2H), 4.50 (ddd, J=9.69, 9.69, 2.56 Hz, 1H), 7.39 (m, 9H), 7.60 (m, 6H).

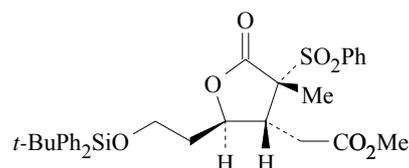
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.21 (s), 22.34 (q), 26.93 (q), 31.18 (t), 36.38 (t), 49.52 (d), 52.01 (q), 55.12 (s), 60.10 (t), 78.05 (d), 127.33 (d), 128.97 (d), 129.72 (d), 130.05 (d), 133.57 (s), 135.51 (d), 137.40 (d), 171.63 (s), 174.64 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2954, 2931, 2858, 1766, 1737, 1379, 1292, 1112.

MS *m/z* (intensidad relativa): 531 (M⁺-31) (11), 505 (M⁺-57) (78), 255 (100), 183 (24), 109 (17).

HRMS calcd. para C₂₈H₂₉O₅SSi: 505.1505, obsd. 505.1508.

Preparación de la (2R,3R,4R)-2-metil-2-bencenosulfonil-3-metoxycarbonilmetil-4-(2'-*terc*-butuidifenilsililoxi)-etil-4- butirolactona **53.**



A una disolución de 1 equiv. de la lactona **52** (100 mg, 0.176 mmol) en un sistema bifásico de disolventes (0.33 mL de CH₃CN, 0.33 mL de CCl₄, 0.5 mL of H₂O/ mmol de producto), se adicionaron 2.1 equiv. de ácido periódico como oxidante estequiométrico (84.27 mg, 0.370 mmol), y 2% en peso de tetróxido de rutenio como oxidante catalítico (0.71 mg, 0.003 mmol), a temperatura ambiente. La reacción se agitó vigorosamente durante 2 h, vertiéndose en un volumen de éter cinco veces mayor, se adicionó MgSO₄ para secar. La disolución se filtró mediante papel Whatman n^o2 y el residuo resultante se lavó con éter (3 x 10 mL). El combinado orgánico se concentró, y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose **53** (96.18 mg, 91% de rendimiento):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +43.03^\circ$ (c 2.54, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.09 (s, 9H), 1.60 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.78 (dd, J=17.44, 5.52 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J=8.44, 5.52, 5.52 Hz, 1H), 3.54 (dd, J=17.44, 8.44 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (t, J=6.09 Hz, 2H), 4.99 (ddd, J=9.86, 9.86, 2.44 Hz, 1H), 7.44 (m, 6H), 7.58 (m, 3H), 7.69 (m, 4H), 7.82 (m, 2H).

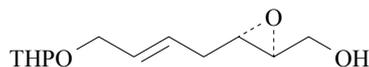
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.18 (q), 20.71 (s), 26.67 (q), 33.28 (t), 36.76 (t), 48.92 (d), 52.14 (q), 60.08 (t), 69.77 (s), 79.85 (d), 127.74 (d), 128.80 (d), 129.74 (d), 130.68 (d), 131.39 (d), 134.32 (s), 134.64 (s), 135.58 (d), 170.86 (s), 171.66 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2956, 2932, 1772, 1738, 1448, 1310, 1214, 1112, 1082.

MS *m/z* (intensidad relativa): 563 (M⁺-31) (6), 537 (93), 395 (93), 365 (25), 323 (48), 199 (70).

HRMS calcd. para C₃₁H₃₅O₆SSi: 563.1923, obsd. 563.1914.

Preparación del (5E)-(2S,3S)-2,3-epoxi-7-tetrahidropiraniloxi-5-hepten-1-ol **55.**



A una suspensión de tamiz molecular de 3Å, molido y activado, en CH₂Cl₂ (140 mL) se gotearon, secuencialmente, 1.2 equiv. de Ti(OPr-*i*)₄ (8.42 mL, 28.3 mmol), 1.4 equiv. de L(+)-DET (5.65 mL, 33.02 mmol), y 1 equiv. del (2E,5E)-7-tetrahidropiraniloxi-2,5-dien-1-heptenol **54** (5 g, 23.58 mmol) disueltos en CH₂Cl₂ (17 mL), a -20°C y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, adicionándose 2 equiv. de hidroperóxido de *tert*-butilo (10.48 mL, 4.5 M en *iso*-octano, 47.16 mmol). La reacción se mantuvo a dicha temperatura, hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la misma (6 h). Entonces se vertió sobre igual volumen de disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (200 mL), agitándose durante aproximadamente media hora hasta que ambas fases quedaron claras. Se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). el combinado orgánico se concentró, y el residuo se diluyó en éter (200 mL) y se trató con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 15% (150 mL), enfriada previamente (0°C). Se agitó durante 10 min. y se extrajo en éter, lavando con una disolución saturada de cloruro sódico (100 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El crudo obtenido se purificó, en columna de gel de sílice, ó bien por destilación bulbo a bulbo, para obtener **55** (4.30 g, 80% rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.53 (m, 6H), 2.30 (t, J=4.33 Hz, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.85 (m, 3H), 4.14 (dd, J=12.92, 2.51 Hz, 1H), 4.58 (t, J=3.35 Hz, 1H), 5.67 (m, 2H).

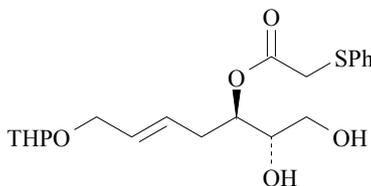
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.35 (t), 25.30 (t), 30.48 (t), 34.17 (t), 54.76 (d), 58.00 (d), 61.54 (t), 62.12 (t), 67.36 (t), 97.67 (d), 127.57 (d), 129.47(d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3448, 2945, 2890, 1602, 1352, 1117, 1075, 1022.

MS *m/z* (intensidad relativa): 141 (M⁺-87) (1), 127 (2), 109 (4), 101 (10), 85 (100).

HRMS calcd. para C₈H₁₃O₂: 141.0915, obsd. 141.0895.

Preparación del (5E)-(2S,3R)-3-feniltioacetoxi-7-tetrahidropirani-oxi-5-hepten-1,2-diol **56.**



A una disolución del (5E)-(2S,3S)-2,3-epoxi-7-tetrahidropirani-oxi-5-hepten-1-ol **55** (4 g, 0.0175 mol) en CH₂Cl₂ (175 mL, 0.1 M) se adicionó 1.5 equiv. del ácido feniltioacético (4.43 g, 0.026 mol) y 1.2 equiv. de Ti(OPr-*i*)₄ (4.97 mL, 0.021 mol), secuencialmente, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 3 h., vertiéndose sobre igual volumen de disolución acuosa ácido tartárico al 15% (150 mL), se agitó hasta que las fases quedaron claras (30 min). Se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). El combinado orgánico se lavó con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (200 mL) y cloruro sódico (200 mL). Se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró, purificando el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice, obteniéndose **56** (6.53 g, 94% rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.54 (m, 6H), 2.42 (m, 2H), 3.58 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.85 (m, 3H), 4.13 (dd, J=13.36, 2.27 Hz, 1H), 4.59 (t, J=3.35 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.64 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.39 (m, 2H).

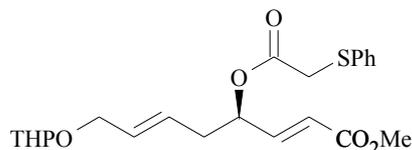
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.46 (t), 25.40 (t), 30.61 (t), 33.38 (t), 36.56 (t), 62.24 (t), 62.34 (t), 67.44 (t), 72.08 (d), 74.69 (d), 97.99 (d), 127.13 (d), 127.84 (d), 129.13 (d), 129.86 (d), 130.11 (d), 130.33 (s), 169.78 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3452, 2944, 2875, 1732, 1690, 1454, 1216, 1072, 1025.

MS *m/z* (intensidad relativa): 312 (M⁺-84) (5), 294 (11), 168 (26), 123 (66).

HRMS calcd. para C₁₅H₂₀O₅S: 312.1031, obsd. 312.1036.

Preparación del (2E,6E)-(4R)-4-feniltioacetoxi-8-tetrahidropiraniloxi-2,6-dien-octanoato de metilo 57.



A una disolución del (5E)-(2S,3R)-3-feniltioacetoxi-7-tetrahidropiraniloxi-5-hepten-1,2-diol **56** (5 g, 12.63 mmol) en una mezcla MeOH : H₂O (20 : 1) (12.6 mL, 1 M), se adicionaron 2.5 equiv. de NaIO₄ (6.75 g, 31.56 mmol) y una cantidad catalítica de *n*-Bu₄NIO₄, a 0°C. La reacción se completó en 1 h., entonces se diluyó en éter (25 mL), se filtró sobre una delgada capa de celita, y el residuo resultante se lavó con éter (3 x 15 mL). Se extrajo lavando la capa orgánica con disolución saturada de cloruro sódico (10 mL). La disolución resultante se concentró, obteniéndose un crudo aceitoso el cual se utilizó sin previa purificación.

A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (757.6 mg, 25.25 mmol, 80% en aceite mineral) en benceno (150 mL), se adicionaron lentamente 2 equiv. de dimetil fosfonoacetato de metilo (4.09 mL, 25.25 mmol) en benceno (32 mL) a 0°C. Una vez finalizada la adición, se agitó durante 5 min. y se adicionó lentamente el aldehído obtenido previamente disuelto en benceno (70 mL). La reacción se agitó durante 30 min, periodo en el que se observó el final de la misma. La reacción se neutralizó con ácido acético a 0°C, vertiéndose sobre éter (200 mL). Se extrajo con éter, lavando con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (150 mL) y cloruro sódico (150 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó, mediante cromatografía en columna, para dar el ester **57** (4.03 g, 76% de rendimiento):

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.52 (m, 6H), 2.40 (t, J=6.14 Hz, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 4.15 (dd, J=11.88, 4.45 Hz, 1H), 4.60 (t, J=3.87 Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 5.92 (dd, J=15.75, 1.53 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=15.75, 5.16 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.40 (m, 2H).

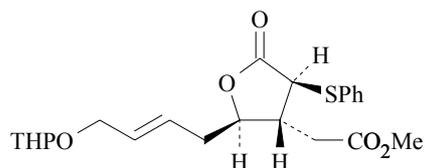
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.46 (t), 25.45 (t), 30.61 (t), 36.70 (t), 36.74 (t), 51.58 (q), 62.16 (t), 67.08 (t), 72.75 (d), 97.85 (d), 121.97 (d), 126.36 (d), 127.13 (d), 129.07 (d), 130.18 (d), 131.14 (d), 134.73 (s), 144.09 (d), 166.09 (s), 168.57 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2948, 2885, 2853, 1725, 1665, 1438, 1281, 1218, 1128, 1023.

MS *m/z* (intensidad relativa): 336 (M⁺-84) (7), 318 (15), 168 (19), 123 (65), 85 (100).

HRMS calcd. para C₁₇H₂₀O₅S: 336.1031, obsd. 336.1030.

Preparación de la (2'E)-(2S,3R,4R)-2-tiofenil-3-metoxicarbonilmetil-4-(2'-en-4'-tetrahidropiranioloxi)-butil-4-butirolactona 58.



A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (7.86 mg, 80% en aceite mineral, 0.262 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (1.19 mL) bajo atmósfera de argón, se adiciona 1 equiv. del metiléster **57** (100 mg, 0.238 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (1.19 mL) a -60°C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, cuando hubo finalizado (4 h), se neutralizó con ácido acético, se diluyó en éter (5 mL) y se extrajo, lavando la capa orgánica con agua (5 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (5 mL) y cloruro sódico (5 mL). Se secó sobre MgSO₄ y se concentró, obteniéndose después de purificar, mediante cromatografía en columna, **58** (95 mg, 95% de rendimiento, d.e. >> 95%).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.59 (m, 6H), 2.39 (m, 3H), 2.61 (d, J=5.95 Hz, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.77 (d, J=10.44 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.16 (dd, J=11.88, 4.45 Hz, 1H), 4.59 (t, J=3.33 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.72 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.54 (m, 2H).

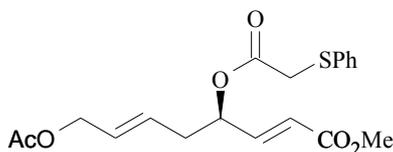
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.34 (t), 25.28 (t), 30.45 (t), 34.32 (t), 36.33 (t), 42.17 (d), 51.02 (q), 51.83 (d), 62.10 (t), 65.37 (t), 81.21 (d), 97.89 (d), 126.16 (d), 128.82 (d), 129.11 (d), 131.10 (d), 132.85 (s), 134.17 (d), 170.91 (s), 173.31 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2948, 2884, 1772, 1734, 1640, 1352, 1158, 1130, 1024.

MS *m/z* (intensidad relativa): 336 (M⁺-84) (55), 318 (12), 287 (6), 205 (19), 149 (33), 85 (100).

HRMS calcd. para C₁₇H₂₀O₅S: 336.1031, obsd. 336.1039.

Preparación del (2E,6E)-(4R)-4-feniltioacetoxi-8-acetoxi-2,6-dien-octanoato de metilo 59.



A una disolución del éster **57** (2 g, 4.76 mmol) en MeOH (47 mL, 0.1 M) se adicionó cantidades catalíticas de HCl conc.. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h., hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la misma. Entonces se adicionó Et₃N hasta neutralidad, se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se diluyó en éter (100 mL) y se lavó con agua (80 mL). Se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró y utilizó sin previa purificación.

A una disolución del alcohol obtenido anteriormente (1.52 g, 4.76 mmol) en CH₂Cl₂ seco (23.8 mL, 0.2M), se adicionó una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina y anhídrido acético en exceso. La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 h., tiempo en el cual cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. Entonces se adicionó, secuencialmente, agua (40 mL), éter (30 mL) y bicarbonato sódico hasta neutralizar el exceso de ácido. La fase orgánica se decantó, y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 15 mL). El combinado orgánico se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (20 mL), se secó y se concentró. Purificación mediante cromatografía en columna conduce a **59** (1.8 g, 91% de rendimiento):

$[\alpha]_D^{25} -1.04^\circ$ (c 1.73, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 2.04 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.46 (d, J=4.5 Hz, 2H), 5.44 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 5.93 (dd, J=15.76, 1.59 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=15.76, 5.20 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.41 (m, 2H).

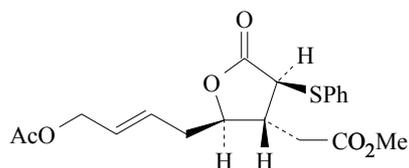
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 20.61 (q), 36.54 (t), 36.64 (t), 51.65 (q), 64.31 (t), 72.42 (d), 122.0 (d), 127.13 (d), 128.40 (d), 128.51 (d), 129.06 (d), 130.05 (d), 134.0 (s), 143.8 (d), 166.05 (s), 168.57 (s), 170.5 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2951, 1729, 1665, 1364, 1282, 1213, 1126.

MS *m/z* (intensidad relativa): 378 (M⁺) (6), 318 (6), 279 (16), 211 (13), 123 (100).

HRMS calcd. para C₁₉H₂₂O₆S: 378.1137, obsd. 378.1124.

Preparación de la (2'E)-(2S,3R,4R)-2-tiofenil-3-metoxicarbonilmetil-4-(2'-en-4'-acetoxi)-butil-4-butirolactona 60.



A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (8.73 mg, 80% en aceite mineral, 0.291 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (1.32 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv. del metiléster **59** (100 mg, 0.264 mmol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (1.32 mL), a -60°C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, cuando hubo finalizado (4 h), se neutralizó con ácido acético y se diluyó en éter (5 mL). Se extrajo, lavando la capa orgánica con agua (5 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (5 mL) y cloruro sódico (5 mL). Se secó sobre MgSO₄, y se concentró, obteniéndose después de purificar, mediante cromatografía en columna, **60** (95 mg, 95% rendimiento, d.e. >> 95%).

$[\alpha]_D^{25} +5.41^\circ$ (c 1.72, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 2.04 (s, 3H), 2.38 (m, 3H), 2.60 (d, J=5.68 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (d, J=10.26 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.41 (d, J=4.55 Hz, 2H), 5.59 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.54 (m, 2H).

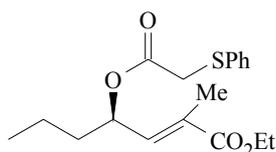
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 20.82 (q), 34.40 (t), 36.16 (t), 41.98 (d), 51.12 (q), 51.95 (d), 64.32 (t), 81.08 (d), 128.06 (d), 128.64 (d), 129.02 (d), 129.21 (d), 130.99 (s), 134.43 (d), 170.5 (s), 170.97 (s), 173.24 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2959, 1759, 1734, 1646, 1362, 1221, 1084.

MS *m/z* (intensidad relativa): 378 (M⁺) (51), 347 (3), 318 (57), 149 (100), 109 (73).

HRMS calcd. para C₁₉H₂₂O₆S: 378.1137, obsd. 378.1130.

Preparación del (2E)-(4R)-2-metil-4-feniltioacetoxi-2-heptenoato de etilo 61.



A una disolución del (2S,3R)-3-feniltioacetoxi-1,2-hexanodiol **24** (1 g, 3.52 mmol) en una mezcla MeOH : H₂O (20 : 1) (3.52 mL, 1 M) se adicionaron, a 0°C, 2.5 equiv de NaIO₄ (1.13 g, 5.28 mmol) y una cantidad catalítica de *n*-Bu₄NIO₄. La reacción finaliza en 1 h, entonces se diluyó en éter (15 mL), se filtró sobre una delgada capa de celita, lavando el residuo resultante con éter (2 x5 mL). El combinado orgánico, se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (15 mL). Se secó sobre MgSO₄ y se concentró, siendo el producto obtenido utilizado sin previa purificación.

En un balón perfectamente seco bajo argón, se disolvió el aldehído recién obtenido en benceno seco (35.2 mL, 0.1 M), y a 0°C se adicionaron 2 equiv. de carboetoxietiliditriphenil fosforano (2.55 g, 7.04 mmol). La reacción se mantuvo a dicha temperatura durante 12 h, vertiéndose entonces sobre éter (50 mL). Se extrajo, lavando la fase orgánica con agua (40 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó mediante cromatografía en columna, obteniéndose **61** (816.3 mg, 72% de rendimiento, relación *E* : *Z*, 12 : 1).

$[\alpha]_D^{25} +2.44^\circ$ (c 2.42, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.3 (t, J=7.16 Hz, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.89 (d, J=1.45 Hz, 3H), 3.63 (s, 2H), 4.20 (q, J=7.16 Hz, 2H), 5.52 (ddd, J=9.08, 5.96, 5.96 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=9.08, 1.45 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.38 (m, 2H).

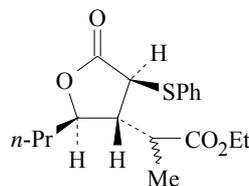
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.02 (q), 13.76 (q), 14.21 (q), 18.07 (t), 35.86 (t), 36.79 (t), 60.67 (t), 71.99 (d), 127.02 (d), 128.0 (s), 129.0 (d), 130.1 (d), 137.87 (d), 172.3 (s), 174.6 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2962, 2935, 2874, 1715, 1657, 1466, 1368, 1271, 1152, 1085.

MS *m/z* (intensidad relativa): 336 (M⁺) (1), 169 (19), 123 (100), 77 (21).

HRMS calcd. para C₁₈H₂₄O₄S: 336.1395, obsd. 336.1409.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-feniltio-3-(2'-metil)etoxicarbonilmethyl-4-n-propil-4-butirolactona 62.



A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (51.24 mg, 80% en aceite mineral, 1.71 mmol) en DMF seca (750 μ l) bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv. del éster **61** (500 mg, 1.55 mmol) en DMF (750 μ l), a -60°C . La reacción se agitó durante 4 h, tras las cuales cromatografía en capa fina mostró completa conversión a la lactona. La reacción se neutralizó con ácido acético, vertiéndose sobre éter (3 mL). Se lavó con agua (3 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (3 mL) y cloruro sódico (3 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , concentró y purificó para dar **62** (460 mg, 92% de rendimiento), como una mezcla de diastereoisómeros (relación **62a** : **62b**, 1 : 1).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.77 (t, $J=6.7$ Hz, 6H), 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.35 (m, 8H), 2.25 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 3.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 4.09 (m, 2H), 7.24 (m, 6H), 7.49 (m, 4H).

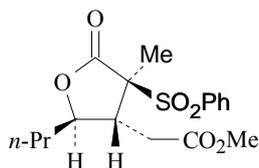
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.09 (q), 14.33 (q), 14.45 (q), 18.75 (t), 37.74 (t), 41.26 (d), 48.45 (d), 49.50 (d), 61.35 (t), 81.63 (d), 129.60 (d), 132 (s), 134.54 (d), 134.81 (d), 174 (s), 174.6 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2963, 2937, 2876, 1774, 1719, 1474, 1371, 1268, 1182, 1100, 1025.

MS m/z (intensidad relativa): 336 (M^+) (1), 169 (19), 123 (100), 77 (21).

HRMS calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$: 336.1395, obsd. 336.1409.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-metil-2-bencenosulfonil-3-metoxicarbonilmethyl-4-n-propil-4-butirolactona 63.



A una disolución de 1.2 equiv. de hidruro sódico (10.59 mg, 80% en aceite mineral, 0.353 mmol) en DMF seca (1 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó, gota a gota, 1 equiv. de la lactona **30** (100 mg, 0.294 mmol) en DMF seca (0.47 mL), a 0°C. Después de 15 min de agitación se adicinaron 1.2 equiv. de yodometano (21.97 μ l, 0.353 mmol). La reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente, y tras 8 h de agitación, cromatografía en capa fina mostró el final de la misma, entonces se neutralizó con ácido acético, vertiéndose sobre éter (3 mL). Se lavó con agua (3 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (3 mL) y cloruro sódico (3 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 3 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y cromatografió en columna de gel de sílice, para dar **63** (91.62 mg, 88% de rendimiento):

$[\alpha]_D^{25} +22.16^\circ$ (c 1.79, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.90 (t, J=7.15 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.53 (m, 4H), 2.39 (dd, J=15.74, 8.72 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=15.74, 4.29 Hz, 1H), 3.44 (ddd, J=8.72, 8.72, 4.29 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.09 (ddd, J=8.44, 8.44, 3.17 Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.99 (m, 2H).

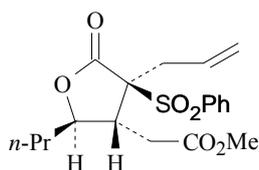
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 13.66 (q), 14.35 (q), 18.33 (t), 33.15 (t), 35.48 (t), 40.64 (d), 52.20 (q), 70.59 (s), 82.29 (d), 128.85 (d), 131.37 (d), 134.10 (s), 134.66 (d), 171.14 (s), 171.63 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2955, 2928, 2854, 1774, 1738, 1379, 1349, 1311, 1154, 1085.

MS *m/z* (intensidad relativa): 355 (M⁺+1) (32), 323 (11), 281 (13), 213 (100), 141 (50).

HRMS calcd. para C₁₇H₂₂O₆S: 354.1137, obsd. 354.1139.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-alil-2-bencenosulfonil-3-metoxicarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona **64.**



A una disolución de 1.2 equiv. de hidruro sódico (10.59 mg, 80% en aceite mineral, 0.353 mmol) en DMF seca (1 mL), bajo atmósfera de argón, se adicionó, gota a gota, 1 equiv. de la lactona **30** (100 mg, 0.294 mmol) en DMF seca (0.47 mL), a 0°C. Después de 15 min de agitación, se adicionaron 1.2 equiv. de bromuro de alilo (30.54 μ l, 0.353 mmol). La reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente, y tras 4 h de agitación cromatografía en capa fina mostró el final de la misma. Entonces se neutralizó con ácido acético, vertiéndose sobre éter (3 mL). Se lavó con agua (3 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (3 mL) y cloruro sódico (3 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 3 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y cromatografió en columna de gel de sílice, para dar **64** (108.41 mg, 97% de rendimiento):

$[\alpha]_D^{25} +24.6^\circ$ (c 1.85, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.83 (t, J=6.99 Hz, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.50 (dd, J=15.86, 8.85 Hz, 1H), 2.79 (dd, J=15.86, 8.76 Hz, 1H), 2.95 (d, J=12.48 Hz, 2H), 3.49 (ddd, J=9.11, 9.11, 3.72 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.02 (ddd, J=8.82, 8.82, 2.78 Hz, 1H), 5.24 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.98 (m, 2H).

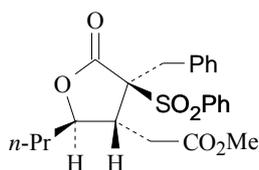
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.11 (q), 18.33 (t), 32.66 (t), 33.83 (t), 35.99 (t), 41.15 (d), 52.67 (q), 73.77 (s), 83.34 (d), 122.90 (t), 129.42 (d), 130.09 (d), 131.84 (d), 134.63 (s), 135.18 (d), 170.50 (s), 171.71 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2960, 2935, 2876, 1772, 1738, 1672, 1438, 1324, 1312, 1153, 1082.

MS *m/z* (intensidad relativa): 349 (M⁺-31) (11), 265 (8), 239 (88), 141 (17), 125 (36).

HRMS calcd. para C₁₈H₂₁O₅S: 349.1109, obsd. 349.1095.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-bencil-2-bencenosulfonil-3-metoxycarbonilmetil-4-n-propil-4-butirolactona **65.**



En un balón perfectamente seco se disolvió la lactona **30** (100 mg, 0.294 mmol) en DMF seca (1.47 mL, 0.2 M). A 0°C se adicionaron 1.2 equiv. de hidruro sódico (10.59 mg, 0.353 mmol, 80% en aceite mineral) bajo atmósfera de argón. Después de 15 min de agitación, se adicionaron, gota a gota, 1.2 equiv. de bromuro de bencilo (41.98 μ L, 0.353 mmol). La reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se siguió por cromatografía en capa fina, hasta su finalización (4 h). Se neutralizó con ácido acético, se extrajo con éter (5 mL), se lavó con agua (5 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (5 mL) y cloruro sódico (5 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 5 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó, mediante cromatografía en columna, obteniéndose **65** (118.88 mg, 94% de rendimiento):

$[\alpha]_D^{25} +34.6^\circ$ (c 2.08, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.67 (t, J=7.14 Hz, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 2.38 (dd, J=16.44, 8.56 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J=8.56, 8.56, 2.94 Hz, 1H), 3.12 (dd, J=16.44, 2.94 Hz, 1H), 3.30 (d, J=14.06 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J=8.88, 8.88, 2.62 Hz, 1H), 3.63 (d, J=14.06 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 7.27 (m, 5H), 7.65 (m, 3H), 8.05 (m, 2H).

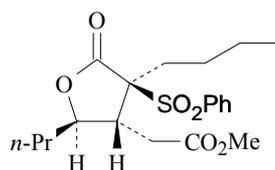
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 13.88 (q), 18.01 (t), 32.31 (t), 34.78 (t), 35.17 (t), 41.27 (d), 52.68 (q), 75.45 (s), 83.01 (d), 128.58 (d), 129.34 (d), 129.56 (d), 130.54 (d), 133.28 (d), 134.68 (s), 135.0 (s), 135.18 (d), 171.40 (s), 171.84 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2990, 2950, 1770, 1740, 1450, 1315, 1175, 1155, 1085, 1020.

MS *m/z* (intensidad relativa): 430 (12), 399 (M⁺-31), 398 (7), 288 (100), 91 (46).

HRMS cald. para C₂₂H₂₃O₅S: 399.1266, obsd. 399.1254.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-butil-2-bencenosulfonil-3-metoxicarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona **66.**



A una suspensión de 1.2 equiv. de hidruro sódico (10.59 mg, 80% en aceite mineral, 0.353 mmol) en DMF seca (1 mL), bajo atmósfera de argón, se adicionó, gota a gota, 1 equiv. de la lactona **30** (100 mg, 0.294 mmol) en DMF seca (0.47 mL), a 0°C. Después de 15 min de agitación, se adicionaron 1.2 equiv. de bromuro de butilo (37.90 μ l, 0.353 mmol). La reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente, y tras 6 h de agitación, cromatografía en capa fina mostró el final de la misma. Entonces se neutralizó con ácido acético, vertiéndose sobre éter (3 mL), se lavó con agua (3 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (3 mL) y cloruro sódico (3 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 3 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y cromatografió en columna de gel de sílice, para dar **66** (96.87 mg, 83% de rendimiento):

$[\alpha]_D^{25} +30.54^\circ$ (c 1.66 CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.34 (m, 6H), 1.64 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.41 (dd, J=15.74, 8.81 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=15.74, 3.98 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J=8.81, 8.81, 3.98 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.05 (ddd, J=8.44, 8.44, 2.58 Hz, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.98 (m, 2H).

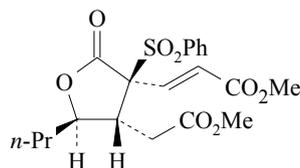
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 13.56 (q), 13.70 (q), 17.92 (t), 22.96 (t), 27.27 (t), 28.49 (t), 32.46 (t), 35.89 (t), 44.63 (d), 52.25 (q), 73.65 (s), 83.08 (d), 128.92 (d), 131.38 (d), 134.58 (d), 134.63 (s), 170.5 (s), 171.71 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2961, 2934, 2875, 1771, 1738, 1349, 1311, 1151, 1082.

MS *m/z* (intensidad relativa): 397 (M⁺⁺¹) (37), 365 (10), 279 (23), 255 (100), 149 (86).

HRMS calcd. para C₂₀H₂₉O₆S: 397.1685, obsd. 397.1665.

Preparación de la (2′)-(2S,3R,4R)-2-bencenosulfonil-2-(2′-metoxicarbonil-1′-etenil)-3-metoxicarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona **67.**



En un balón perfectamente seco bajo atmósfera de argón, se disolvió la lactona **30** (100 mg, 0.294 mmol) en THF : HMPA, 1 : 1 (0.1 M), y a -78°C se gotearon lentamente 1.1 equiv de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (323.53 μl , 0.323 mmol) 1 M en THF. Trás 15 min de agitación, se adicionaron 1.5 equiv de propiolato de metilo (39.25 μl , 0.441 mmol). La reacción se mantuvo a esta temperatura, después de 2 h cromatografía en capa fina mostró el final de la misma. Entonces se diluyó en éter (5 mL) lavando con disolución saturada de cloruro amónico (5 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 5 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 , concentró y purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, obteniéndose **67** (97.27 mg, 78% de rendimiento, relación *E* : *Z*, 5 : 1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +26.32^{\circ}$ (c 1.75, CHCl_3)

¹H-RMN (δ , CDCl_3): 0.94 (t, $J=6.57$ Hz, 3H), 1.67 (m, 4H), 2.45 (dd, $J=15.99$, 8.70 Hz, 1H), 3.01 (dd, $J=15.99$, 4.05 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.10 (ddd, $J=5.83$, 2.96, 2.96 Hz, 1H), 5.89 (d, $J=16.03$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=16.03$ Hz, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.89 (m, 2H).

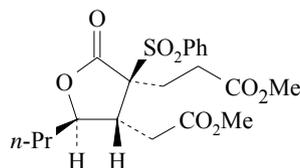
¹³C-RMN (δ , CDCl_3): 13.67 (q), 18.49 (t), 33.39 (t), 35.17 (t), 42.50 (d), 52.20 (q), 52.28 (q), 67.5 (s), 82.35 (d), 128.69 (d), 129.67 (d), 130.88 (s), 131.38 (d), 133.78 (d), 135.22 (d), 164.55 (s), 167.62 (s), 170.60 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3020, 2954, 1773, 1732, 1650, 1325, 1294, 1219, 1151, 1082, 988.

MS *m/z* (intensidad relativa): 425 (M^{+1}) (53), 424 (20), 393 (30), 293 (45), 251 (96), 141 (32), 77 (100).

HRMS calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{S}$: 424.1191, obsd. 424.1192.

Preparación de la (2*S*,3*R*,4*R*)-2-bencenosulfonil-2-metoxycarboniletil-3-metoxycarbonil metil-4-*n*-propil-4-butirolactona **68.**



En un balón perfectamente seco bajo atmósfera de argón, se disolvió la lactona **30** (100 mg, 0.294 mmol) en THF : HMPA, 1 : 1 (0.1 M), y a -78°C se gotearon lentamente 1.1 equiv de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (323.53 μl , 0.323 mmol) 1M en THF. Trás 15 min de agitación, se adicionaron 1.5 equiv. de acrilato de metilo (39.73 μl , 0.441 mmol). La reacción se mantuvo a esta temperatura, después de 4 h cromatografía en capa fina mostró la desaparición del producto de partida. Entonces se diluyó en éter (5 mL) y se extrajo, lavando con disolución acuosa de cloruro amónico (5 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 5 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 , concentró y purificó, mediante cromatografía en columna, para dar **68** (100.50 mg, 85% de rendimiento):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +21.11^{\circ}$ (c 1.93, CHCl_3).

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 0.84 (t, $J=6.94$ Hz, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.36 (dd, $J=16.1, 8.8$ Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.94 (dd, $J=16.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.36 (ddd, $J=8.8, 8.8, 3.2$ Hz), 3.67 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.12 (ddd, $J=8.6, 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.66 (m, 3H), 8.01 (m, 2H).

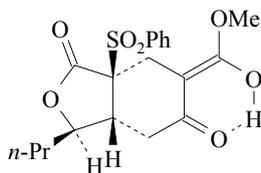
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 13.66 (q), 17.85 (t), 22.64 (t), 29.10 (t), 31.63 (t), 34.92 (t), 42.08 (d), 52.0 (q), 52.31 (q), 71.37 (s), 82.20 (d), 129.10 (d), 131.39 (d), 134.38 (s), 134.87 (d), 169.37 (s), 171.21 (s), 172.38 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3019, 2975, 1772, 1735, 1522, 1438, 1389, 1210, 1150, 1046.

MS m/z (intensidad relativa): 396 (M^+-30) (1), 395 (6), 285 (11), 253 (48), 77 (100).

HRMS calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$: 396.1243, obsd. 396.1247.

Preparación del biciclo (1S,6R,7R)-1-bencenosulfonil-3-(1'-hidroxi-1'-metoxi)-*exo*-metilen-7-*n*-propil-8-oxa-[4,3,0]-4,9-nonanodiona **69 a partir de la (2S,3R,4R)-2-bencenosulfonil-3-metoxicarbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona **30**.**



En un balón perfectamente seco bajo atmósfera de argón, se disolvió la lactona **30** (100 mg, 0.294 mmol) en THF : HMPA, 1 : 1 (0.1 M), y a -78°C se gotearon lentamente 1.1 equiv de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (323.53 μl , 0.323 mmol) 1 M en THF. Después de 15 min de agitación, se adicionaron 1.5 equiv de acrilato de metilo (39.73 μl , 0.441 mmol). Una vez finalizada la adición se retiró el baño frío, permitiendo que la reacción alcanzara la temperatura ambiente, completándose en 1 h. Se diluyó en éter (5 mL) y se lavó con disolución saturada de cloruro amónico (5 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 5 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 , se concentró y purificó, mediante columna de gel de sílice, obteniéndose **69** como un único producto (101.98 mg, 88% de rendimiento), no observándose nada de **68**, ya que al incrementar la temperatura en el medio de reacción, **68** evoluciona espontáneamente a **69**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -36.0^{\circ}$ (c 1.5, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.94 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.61 (m, 4H), 2.40 (dd, $J=15.71$, 2.14 Hz, 1H), 2.66 (d, $J=14.35$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J=15.71$, 6.03 Hz, 1H), 2.94 (d, $J=14.35$ Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J=6.03$, 6.03, 2.14 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.93 (m, 2H).

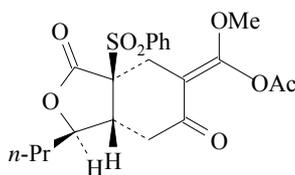
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.10 (q), 19.09 (t), 26.12 (t), 32.20 (t), 37.30 (t), 41.67 (d), 52.32 (q), 73.38 (s), 83.47 (d), 94.10 (s), 129.39 (d), 131.55 (d), 134.68 (s), 135.32 (d), 170.82 (s), 171.79 (s), 172.84 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3302, 2991, 2935, 1769, 1661, 1621, 1354, 1310, 1149, 1098.

MS m/z (intensidad relativa): 395 (M^{+1}) (32), 363 (39), 330 (4), 252 (100), 190 (85).

HRMS calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$: 394.1086, obsd. 394.1096.

Preparación del biciclo (1S,6R,7R)-1-bencenosulfonil-3-(1'-acetoxi-1-metoxi)-exo-metilen-7-n-propil-8-oxa-[4,3,0]-4,9-nonanodiona **70.**



A una disolución del enol **69** (80 mg, 0.203 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 mL, 0.1 M), se adicionó una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina (43.45 mg, 0.406 mmol) y 1.5 equiv. de anhídrido acético (30 μ l, 0.304 mmol), a temperatura ambiente. La reacción finaliza en 30 min. Se añade, secuencialmente, agua (2 mL), éter (4 mL) y bicarbonato sódico hasta neutralizar el exceso de ácido. Se decantó la capa orgánica, y se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (4 mL). La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 4 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó, mediante columna cromatográfica, para dar **70** (81.44 mg, 92% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25}$ -20.98° (c 2.64, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.96 (t, J=7.18 Hz, 3H), 1.56 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (dd, J=16.25, 2.11 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=16.25, 6.36 Hz, 1H), 2.86 (d, J=15.83 Hz, 1H), 3.03 (d, J=15.83 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J=6.36, 6.36, 2.11 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.28 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.96 (m, 2H).

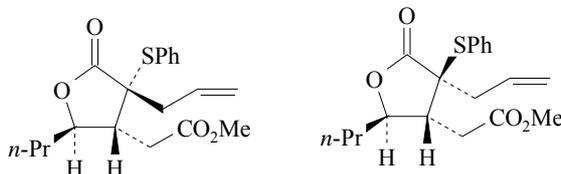
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.06 (q), 19.11 (t), 21.16 (q), 28.43 (t), 32.41 (t), 37.12 (t), 41.99 (d), 52.55 (q), 72.39 (s), 83.19 (d), 114.35 (s), 129.40 (d), 131.70 (d), 134.44 (s), 135.40 (d), 156.81 (s), 161.25 (s), 163.75 (s), 168.58 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3020, 2952, 1769, 1722, 1652, 1367, 1311, 1289, 1149, 1084.

MS *m/z* (intensidad relativa): 436 (M⁺) (1), 295 (3), 252 (100), 125 (24), 77 (31).

HRMS calcd. para C₂₁H₂₄O₈S: 436.1192, obsd. 436.1184.

Preparación de la mezcla (2S)- y (2R)-(3R,4R)-2-alil-2-tiofenil-3-metoxicarbonil-metil-4-*n*-propil-4-butirolactona **71 y **72**.**



A una disolución de la lactona **27** (100 mg, 0.325 mmol) en DMF seca (1.62 mL, 0.2 M) bajo atmósfera de argón, se adicionaron 1.2 equiv. de hidruro sódico (11.69 mg, 80% en aceite mineral, 0.39 mmol) a 0°C. Después de 15 min de agitación se gotearon 1.2 equiv. de bromuro de alilo (42.14 µl, 0.49 mmol). La reacción se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente, agitándose hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la misma (4 h). Entonces se neutralizó con ácido acético, vertiéndose sobre éter (3 mL), se lavó con agua (3 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (3 mL) y cloruro sódico (3 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 3 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y cromatografió en columna de gel de sílice, obteniéndose **71** y **72**, como una mezcla de diastereoisómeros en C2 (107.3 mg, 95% de rendimiento, relación **71** : **72**, 55 : 45).

71: $[\alpha]_D^{25} +21.12^\circ$ (c 2.14, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.96 (t, J=7.04 Hz, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 5.21 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.57 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.74 (q), 18.78 (t), 31.39 (t), 35.11 (t), 38.25 (t), 43.99 (d), 52.03 (q), 57.88 (s), 81.38 (d), 120.82 (t), 128.96 (d), 129.08 (s), 130.17 (d), 131.74 (d), 137.39 (d), 171.67 (s), 173.52 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3017, 2990, 2954, 1764, 1738, 1634, 1348, 1314, 1125, 997.

MS m/z (intensidad relativa): 348 (M⁺) (77), 289 (12), 239 (100), 197 (63), 110 (52).

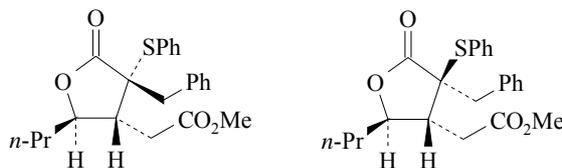
HRMS calcd. para C₁₉H₂₄O₄S: 348.1395, obsd. 348.1399.

72: $[\alpha]_D^{25} +14.49^\circ$ (c 2.57, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.83 (t, J=7.04 Hz, 3H), 1.24 (m, 4H), 2.40 (dd, J=14.68, 8.28 Hz, 1H), 2.58 (d, J=7.24 Hz, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.77 (dd, J=14.68, 5.24 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 5.27 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.61 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.69 (q), 17.85 (t), 31.34 (t), 35.5 (t), 37.04 (t), 43.84 (d), 51.96 (q), 59.31 (s), 81.49 (d), 120.28 (t), 129.05 (d), 129.35 (s), 129.88 (d), 131.45 (d), 137.21 (d), 171.64 (s), 174.5 (s).

Preparación de la mezcla (2S)- y (2R)-(3R,4R)-2-bencil-2-tiofenil-3-metoxi-carbonilmetil-4-*n*-propil-4-butirolactona **73 y **74**.**



A una disolución de la lactona **27** (100 mg, 0.325 mmol) en DMF seca (1.62 mL, 0.2 M) bajo atmósfera de argón, se adicionaron 1.2 equiv. de hidruro sódico (11.69 mg, 80% en aceite mineral, 0.39 mmol) a 0°C. Después de 15 min de agitación, se gotearon 1.2 equiv. de bromuro de bencilo (58.3 μ l, 0.49 mmol). La reacción se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente, agitándose hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la misma (4 h). Entonces se neutralizó con ácido acético, vertiéndose sobre éter (3 mL), se lavó con agua (3 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (3 mL) y cloruro sódico (3 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 3 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y cromatografió en columna de gel de sílice, obteniéndose **73** y **74** como una mezcla de diastereoisómeros en C2 (120.17 mg, 93% de rendimiento, relación **73** : **74**, 58 : 42).

73: $[\alpha]_D^{25} +30.53^\circ$ (c 2.26, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.82 (t, J=6.94 Hz, 1H), 1.20 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 2.47 (dd, J=16.0, 8.0 Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.82 (dd, J=16.0, 4.24 Hz, 1H), 3.02 (d, J=13.86 Hz, 1H), 3.27 (d, J=13.86 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 7.26 (m, 5H), 7.44 (m, 3H), 7.62 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.12 (q), 18.79 (t), 32.26 (t), 35.43 (t), 40.55 (t), 43.43 (d), 52.46 (q), 59.93 (s), 82.17 (d), 127.67 (d), 128.55 (s), 128.89 (d), 129.48 (d), 130.61 (d), 131.13 (d), 135.49 (s), 138.07 (d), 172.15 (s), 174.08 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3020, 2990, 2934, 1761, 1738, 1674, 1347, 1315, 1124, 1093, 1002.

MS *m/z* (intensidad relativa): 398 (M⁺) (44), 367 (3), 307 (49), 289 (60), 109 (18), 91 (81).

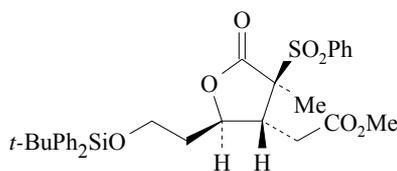
HRMS calcd. para C₂₃H₂₆O₄S: 398.1552, obsd. 398.1557.

74: $[\alpha]_D^{25} +18.42^\circ$ (c 2.4, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.73 (t, J=7.14 Hz, 3H), 1.15 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 2.47 (dd, J=15.06, 8.46 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.92 (dd, J=15.06, 4.84 Hz, 1H), 3.05 (d, J=14.24 Hz, 1H), 3.27 (d, J=14.24 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 7.36 (m, 5H), 7.44 (m, 3H), 7.65 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.50 (q), 17.62 (t), 30.96 (t), 34.98 (t), 38.89 (t), 44.09 (d), 52.02 (q), 61.26 (s), 81.18 (d), 127.63 (d), 128.61 (d), 129.05 (s), 129.30 (d), 129.93 (d), 130.12 (d), 134.70 (s), 137.42 (d), 172.15 (s), 174.08 (s).

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-bencenosulfonil-2-metil-3-metoxycarbonilmetil-4-(2'-*terc*-butildifenilsililoxi)-etil-4-butirolactona **78.**



En un balón perfectamente seco bajo atmósfera de argón, se disolvió la lactona **49** (90 mg, 0.155 mmol) en DMF seca (775.8 μl, 0.2 M). A 0°C se adicionaron 1.2 equiv. de hidruro sódico (5.59 mg, 80% en aceite mineral, 0.186 mmol). Después de 15 min de agitación, se gotearon 1.2 equiv. de yoduro de metilo (11.59 μl, 0.186 mmol). La reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente, se siguió por cromatografía en capa fina hasta su finalización (8 h). Entonces se neutralizó con ácido acético a 0°C, vertiéndose sobre éter (3 mL), se lavó con agua (3 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (3 mL) y cloruro sódico (3 mL). Se secó sobre MgSO₄, concentró y purificó en columna de gel de sílice, para dar **78** (81.11 mg, 78% de rendimiento):

$[\alpha]_D^{25} +26.29^\circ$ (c 2.51, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.03 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.42 (dd, J=16.04, 8.51 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=16.04, 4.53 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H),

3.73 (s, 3H), 3.78 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.64 (m, 7H), 7.95 (m, 2H).

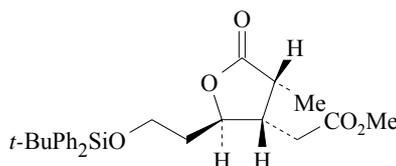
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 14.50 (q), 19.08 (s), 26.73 (q), 33.15 (t), 36.96 (t), 40.62 (d), 52.18 (q), 59.59 (t), 69.77 (s), 79.21 (d), 127.66 (d), 128.77 (d), 129.70 (d), 131.26 (d), 133.27 (s), 134.65 (d), 135.68 (d), 170.0 (s), 170.89 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2956, 2932, 2859, 1772, 1738, 1448, 1384, 1310, 1112, 1082, 986.

MS *m/z* (intensidad relativa): 563 (M⁺-31), (6), 537 (93), 395 (93), 365 (25), 323 (48), 199 (70).

HRMS calcd. para C₃₁H₃₅O₆Si: 563.1923, obsd. 563.1914.

Preparación de la (2R,3R,4R)-2-metil-3-metoxycarbonilmetil-4-(2'-*terc*-butildifenil-sililoxi)-etil-4-butirolactona **79.**



A una disolución de la sulfona **78** (50 mg, 0.084 mmol) en un sistema bifásico de disolventes THF : H₂O (20 : 1) (799.9 μl, 42.1 μl) se adicionó un exceso de aluminio amalgamado en pequeñas láminas (se tomó una tira de papel aluminio y se agitó fuertemente en una disolución de cloruro mercúrico al 2%, en etanol y en éter. Una vez realizada la operación, se cortó en láminas delgadas). La mezcla heterogénea se agitó duramente varias horas (4 h), hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. Se diluyó en éter (5 mL) y se filtró sobre una delgada capa de celita, lavando varias veces con éter (4 x 5 mL) el residuo resultante. El conjunto de los filtrados se concentró y purificó mediante columna de gel de sílice, obteniéndose **79** (29.8 mg, 78% de rendimiento):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +24.26^\circ$ (c 2.42, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.05 (s, 9H), 1.25 (d, J=7.04 Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.48 (dd, J=15.52, 6.68 Hz,

1H), 2.55 (dd, J=15.52, 5.84 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.34 (ddd, J=9.22, 9.22, 2.68 Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.65 (m, 4H).

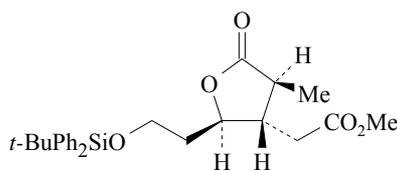
¹³C-RMN (δ,CDCl₃): 14.53 (q), 19.59 (s), 27.25 (q), 35.77 (t), 37.45 (t), 41.61 (d), 45.97 (d), 52.33(q), 60.40 (t), 79.70 (d), 128.15 (d), 130.16 (d), 134.0 (s), 135.92 (d), 168.2 (s), 171.9 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2943, 2919, 2849, 1766, 1737, 1360, 1314, 1114, 973.

MS *m/z* (intensidad relativa): 423 (M⁺-31) (15), 397 (100), 381 (20), 367 (52), 199 (82).

HRMS calcd. para C₂₅H₃₁O₄Si: 423.1992, obsd. 423.2000.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-metil-3-metoxycarbonilmetil-4-(2'-*tert*-butildifenil-sililoxi)-etil-4-butirolactona **80.**



A una disolución de 1 equiv. de la sulfona **53** (50 mg, 0.084 mmol) en un sistema bifásico de disolventes THF : H₂O, 20 : 1 (780 μl : 42 μl) se adicionó un exceso de aluminio amalgamado en pequeñas láminas (se tomó una tira de papel de aluminio y se agitó vigorosamente en una disolución de HgCl₂ al 2%, en etanol y éter. Una vez realizada esta operación, se cortó en láminas delgadas). La mezcla heterogénea se agitó vigorosamente hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción (4 h). Se diluyó en éter (6 mL) y se filtró a través de una pequeña capa de celita, lavando el residuo resultante con éter (2 x 4 mL). El conjunto de los filtrados se concentró, y el crudo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice, obteniéndose **80** (29.81 mg, 78% rendimiento):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +46.01^\circ$ (c 1.91, CHCl₃).

¹H-RMN (δ,CDCl₃): 1.07 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.54 (dd, J=16.56, 6.04 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.96 (dd, J=16.56, 6.56 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.83 (t, J=6.09 Hz,

2H), 4.5 (ddd, J=9.76, 9.76, 2.24 Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.65 (m, 4H).

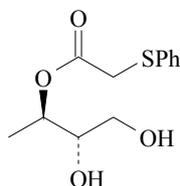
¹³C-RMN (δ,CDCl₃): 14.14 (q), 19.18 (s), 26.86 (q), 35.40 (t), 37.13 (t), 41.19 (d), 45.60 (d), 52.14 (q), 60.07 (t), 79.33 (d), 127.71 (d), 129.71 (d), 133.62 (s), 135.50 (d), 171.32 (s), 171.90 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2942, 2919, 2849, 1766, 1737, 1360, 1314, 1114.

MS *m/z* (intensidad relativa): 423 (M⁺-31) (15), 397 (100), 381 (20), 367 (52), 199 (82).

HRMS calcd. para C₂₅H₃₁O₄Si: 423.1992, obsd. 423.2000.

Preparación del (2S,3R)-3-feniltioacetoxi-1,2-butanodiol **82**.



A una suspensión de tamiz molecular de 3Å, molido y activado, en CH₂Cl₂ (500 mL) se goteó, secuencialmente, Ti(OPr-*i*)₄ (1.24 mL, 4.16 mmol), L-(+)-DET (998.9 μL, 5.83 mmol) y 1 equiv. de alcohol crotónico comercial **81** (5 g, 0.069 mol) disueltos en CH₂Cl₂ (194 mL), a -20°C y bajo atmósfera de argón. Se agitó durante 15 min, y se adicionaron 2 equiv. de hidroperóxido de *terc*-butilo (30.66 mL, 4.5 M in *iso*-octano, 0.138 mol). La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la misma (4 h).

Entonces se adicionaron 1.5 equiv. de ácido feniltioacético comercial (17.5 g, 0.104 mol) y 1.2 equiv de Ti(OPr-*i*)₄ (24.8 mL, 0.083 mol), secuencialmente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente. La reacción se agitó vigorosamente hasta que cromatografía en capa fina, mostró el final de la misma (2 h). Entonces se vertió sobre igual volumen de una disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (600 mL), agitándose durante aproximadamente media hora hasta que ambas fases quedaron claras. Se decantó la parte orgánica, y se lavó con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (400 mL) y cloruro sódico (400 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El crudo

obtenido se purificó, en columna de gel de sílice, ó bien por destilación bulbo a bulbo, para obtener **82** (13.3 g, 75% rendimiento):

$[\alpha]_D^{25}$ -3.5° (c 2.03, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.15 (d, J=6.51 Hz, 3H), 3.59 (m, 3H), 3.61 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.36 (m, 2H).

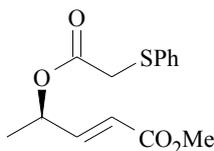
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 14.32 (q), 35.16 (t), 61.39 (t), 71.17 (d), 72.38 (d), 125.85 (d), 127.85 (d), 128.75 (d), 133.52 (s), 168.32 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3462, 2984, 2939, 1728, 1275, 1129, 1050.

MS *m/z* (intensidad relativa): 256 (M⁺) (16), 239 (7), 168 (28), 123 (100), 77 (24).

HRMS calcd. para C₁₂H₁₆O₄S: 256.0774, obsd. 256.0774.

Preparación del (2E)-(4R)-4-feniltioacetoxi-2-pentenoato de metilo **83**.



A una disolución del 3-feniltioacetoxi-1,2-butanodiol **82** (5 g, 0.019 mol) en una mezcla MeOH : H₂O (20 : 1) (19.5 mL, 1 M), se adicionaron, a 0°C, 2.5 equiv. de NaIO₄ (10.44 g, 0.049 mol) y una cantidad catalítica de *n*-Bu₄NIO₄. La reacción se completó en 1 h, entonces se diluyó en éter (35 mL) y se filtró sobre una delgada capa de celita, el residuo resultante se lavó con éter (3 x 30 mL). El conjunto de filtrados se concentró, obteniéndose un crudo aceitoso el cual fué utilizado sin previa purificación.

A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (1.17 g, 0.039 mol, 80% en aceite mineral) en benceno (300 mL), se adicionaron, lentamente, 2 equiv. de dimetil fosfonoacetato de metilo (6.32 mL, 0.039 mol) en benceno (50 mL), a 0°C. Una vez finalizada la adición, se agitó durante 5 min y se adicionó, muy lentamente, el aldehído obtenido previamente disuelto en benceno (50 mL). La reacción se agitó durante 30 min, periodo en el que se observó el final de la misma. Entonces se neutralizó con ácido acético, a 0°C, vertiéndose sobre éter (500 mL). La fase orgánica se extrajo lavando con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (300 mL) y cloruro sódico (300 mL). Se

secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó, mediante cromatografía en columna, para dar el éster **83** (5.47 g, 76% de rendimiento, relación *E* : *Z*, 20 : 1):

$[\alpha]_D^{25} +9.28^\circ$ (c 1.25, CHCl₃);

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.31 (d, J=6.67 Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 5.47 (m, 1H), 5.92 (dd, J=15.74, 1.61 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=15.74, 4.98 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.41 (m, 2H).

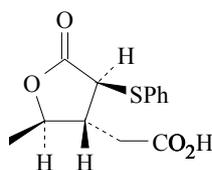
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.46 (q), 36.92 (t), 51.62 (q), 69.98 (d), 121.10 (d), 127.23 (d), 129.07 (d), 130.46 (d), 133.5 (s), 145.71 (d), 166.5 (s), 168.53 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2952, 1726, 1665, 1439, 1316, 1279, 1129, 1047.

MS *m/z* (intensidad relativa): 280 (M⁺) (43), 221 (1), 168 (s), 123 (100), 77 (10).

HRMS calcd. para C₁₄H₁₆O₄S: 280.0769, obsd. 280.0773.

Preparación de la (2*S*,3*R*,4*R*)-2-tiofenil-3-carboximetil-4-metil-4-butirolactona **84**.



A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (589.3 mg, 80% en aceite mineral, 0.019 mol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (89.3 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv. del metiléster **83** (5 g, 0.018 mol) en DMF ó THF : HMPA (3 : 1) (89.3 mL) a -60°C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, cuando hubo finalizado (4 h), se neutralizó con ácido acético. La fase orgánica se diluyó en éter (250 mL) y se extrajo, lavando con agua (200 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (200 mL) y cloruro sódico (200 mL). Se secó sobre MgSO₄ y se concentró, siendo la lactona obtenida utilizada sin previa purificación.

La lactona obtenida anteriormente se diluyó en THF : H₂O (4 : 1) (89.3 mL, 0.2 M), y a temperatura ambiente, se adicionó NaOH en exceso. Después de 1 h. de agitación, cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. Se aciduló con HCl conc. a 0°C, se extrajo en éter (150 mL) y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (100 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 50 mL). El combinado

orgánico se secó sobre MgSO₄ y se concentró, obteniéndose **84**, después de purificar, como un único producto (4.37 g, 92% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} +22.18^\circ$ (c 2.48, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.26 (d, J=6.16 Hz, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.62 (dd, J=16.32, 7.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, J=16.32, 5.08 Hz, 1H), 3.79 (d, J=10.68 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 10.98 (bs, 1H).

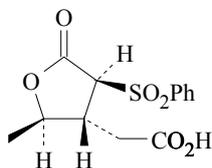
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 20.01 (q), 34.52 (t), 45.10 (d), 51.98 (d), 79.72 (d), 129.32 (d), 129.73 (d), 131.56 (s), 134.50 (d), 174.60 (s), 176.30 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3399, 2983, 2934, 1774, 1714, 1440, 1388, 1298, 1174, 1059.

MS m/z (intensidad relativa): 266 (M⁺) (100), 221 (13), 207 (10), 110 (68), 77 (22).

HRMS calcd. para C₁₃H₁₄O₄S: 266.0612, obsd. 266.0603.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-bencenosulfonil-3-carboximetil-4-metil-4-butirolactona **85.**



A una disolución de 1 equiv. de la lactona **84** (2 g, 7.52 mmol) en un sistema bifásico de disolventes (0.33 mL de CH₃CN, 0.33 mL de CCl₄, 0.5 mL de H₂O/ mmol de producto) se adicionaron 2.1 equiv. de ácido periódico como oxidante estequiométrico (3.60 g, 15.79 mmol), y 2% en peso de tricloruro de rutenio pentahidratado como oxidante catalítico (31.19 mg, 0.0015 mmol), a temperatura ambiente. La reacción se agitó vigorosamente durante 2 h., entonces se vertió en un volumen de éter cinco veces mayor, se adicionó MgSO₄ para secar. La disolución se filtró mediante papel Whatman n°2, y el residuo resultante se lavó con éter (3 x 30 mL). El combinado orgánico se concentró, y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose **85** como un sólido cristalino con un p.f. 240°C (2.04 g, 91% de rendimiento):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +24.65^{\circ}$ (c 1.29, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.53 (d, J=6.24 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=17.36, 4.36 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=17.36, 6.24 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.41 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 5.09 (bs, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.97 (m, 2H).

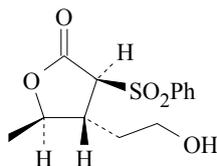
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 20.01 (q), 34.61 (t), 39.74 (d), 67.73 (d), 79.04 (d), 129.24 (d), 129.48 (s), 129.70 (d), 134.81 (d), 174.60 (s), 177.01 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3399, 3018, 2988, 1776, 1716, 1360, 1323, 1151, 1024.

MS *m/z* (intensidad relativa): 239 (M⁺-59) (2), 157 (5), 141 (19), 77 (100).

HRMS calcd. para C₁₁H₁₁O₄S: 239.0378, obsd. 239.0377.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-bencenosulfonil-3-(2'-hidroxi)-etil-3-metil-4-butirolactona **86**.



A una disolución del producto cristalino **85** (2 g, 6.71 mmol) en THF seco (33.5 mL, 0.2 M), bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv del complejo diborano-dimetil sulfuro 1.2 M en THF (5.59 mL, 6.71 mmol), a -10°C. La mezcla de reacción se permitió alcanzar la temperatura ambiente, y se mantuvo con agitación por un periodo de 6-8 h., hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la misma. Entonces la mezcla se enfrió a 0°C, adicionándose igual volumen de H₂O (33.5 mL). La fase acuosa se trató con carbonato potásico sólido (con objeto de disminuir la solubilidad del alcohol-lactona en H₂O). La capa orgánica se decantó, y la acuosa se extrajo con éter (3 x 30 mL). El combinado etéreo se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (30 mL). Se secó sobre MgSO₄ y se purificó, mediante cromatografía en columna, para dar el alcohol cristalino **86**, de p.f. 73.5°C (1.85 g, 88% de rendimiento):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +25.13^{\circ}$ (c 1.89, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.48 (d, J=6.26 Hz, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.87 (t, J=5.58 Hz, 2H), 4.21 (d, J=7.27 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.98 (m, 2H).

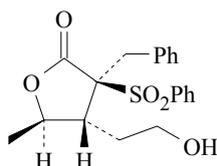
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 20.47 (q), 35.04 (t), 40.98 (d), 59.47 (t), 69.49 (d), 80.54 (d), 129.17 (d), 129.54 (d), 134.59 (t), 136.92 (s), 167.52 (s).

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3547, 2936, 1772, 1354, 1321, 1149, 1084.

MS m/z (intensidad relativa): 285 (M⁺+1) (3), 267 (2), 254 (2), 399 (2), 141 (17), 77 (100).

HRMS calcd. para C₁₃H₁₇O₅S: 285.0797, obsd. 285.0814.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-bencil-2-bencenosulfonil-3-(2'-hidroxi)-etil-4-metil-4-butirolactona **87**.



A una suspensión de 1.5 equiv. de hidruro sódico (79.2 mg, 80% en aceite mineral, 2.64 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5.87 mL, 0.3 M), bajo atmosfera de argón, se adicionó el alcohol-lactona **86** (500 mg, 1.76 mmol), a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, y entonces se gotearon, lentamente, 1.2 equiv de bromuro de bencilo (251.29 µl, 2.11 mmol). La reacción se permitió alcanzar la temperatura ambiente. Se agitó hasta que cromatografía en capa fina mostró el final de la misma (4 h). Se extrajo en eter (10 mL) lavando con disolución saturada de cloruro amónico (10 mL). La capa acuosa fue extraída con eter (2 x 10 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, concentró y cromatografió, obteniéndose el compuesto alquilado en "α" **87**, como único producto (605.8 mg, 92% rendimiento):

[α]_D²⁵ +27.89° (c 2.08, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.28 (d, J=5.88 Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.62 (bs, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.73 (m, 3H), 8.08 (m, 2H).

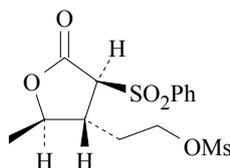
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.87 (q), 30.37 (t), 35.31 (t), 43.85 (d), 60.82 (t), 76.80 (s), 79.96 (d), 127.96 (d), 128.81 (d), 128.95 (d), 130.07 (d), 131.75 (d), 133.24 (s), 134.67 (d), 171.48 (s).

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3531, 2984, 2937, 2888, 1769, 1448, 1309, 1189, 1148, 1081, 1024.

MS *m/z* (intensidad relativa): 375 (M⁺+1) (1), 233 (30), 215 (28), 187 (9), 143 (21), 91 (100).

HRMS calcd. para C₂₀H₂₃O₅S: 375.1266, obsd. 375.1230.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-bencenosulfonil-3-(2'-metanosulfoniloxi)-etil-4-metil-4-butirolactona **88.**



A una disolución del alcohol **86** (500 mg, 1.76 m mol) en CH₂Cl₂ seco (17.6 mL, 0.1 M), bajo atmósfera de argón, se adicionaron 1.2 equiv. de Et₃N (294.46 μl, 2.11 mmol) a -20°C. Después de 15 min de agitación, se goteó lentamente 1 equiv. de cloruro de metanosulfonilo (173.12 μl, 1.76 mmol). Cuando cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción (15 min). Se extrajo con éter (2 x 30 mL) y se lavó con agua (25 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (25 mL). Se secó sobre MgSO₄, concentró y purificó, mediante columna de gel de sílice, obteniéndose **88** (611.8 mg, 96% de rendimiento):

[α]_D²⁵ 19.20° (c 1.37, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.43 (d, J=6.24 Hz, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 4.09 (d, J=7.64 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.38 (t, J=5.97 Hz, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.93 (m, 2H).

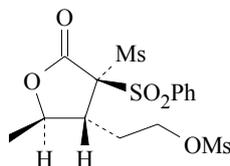
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 20.36 (q), 32.45 (t), 37.11 (q), 40.66 (d), 67.08 (t), 69.58 (d), 80.01 (d), 129.27 (d), 129.61 (d), 134.78 (d), 136.75 (s), 166.87 (s).

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 2933, 1772, 1375, 1320, 1220, 1175, 1084, 966.

MS *m/z* (intensidad relativa): 298 (M⁺-64) (15), 239 (9), 141 (45), 77 (100).

HRMS calcd. para C₁₄H₁₈O₅S: 298.0875, obsd. 298.0877.

Preparación de la (2S,3R,4R)-2-metanosulfonil-2-bencenosulfonil-3-(2'-metanosulfoniloxi)-etil-4-metil-4-butirolactona **89.**



A una disolución de **86** (200 mg, 0.704 mmol) en CH₂Cl₂ seco (7.04 mL, 0.1 M), bajo atmósfera de argón, se adicionaron 2.2 equiv. de Et₃N (215.94 µl, 1.55 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 min de agitación, se gotearon lentamente 2 equiv. de cloruro de metanosulfonilo (138.5 µl, 1.408 mmol). Cuando cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción (15 min), se extrajo con éter (2 x20 mL), y se lavó con agua (20 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (20 mL). Se secó sobre MgSO₄, concentró y purificó, mediante columna de gel de sílice, obteniéndose **89** (281.97 mg, 91% de rendimiento):

[α]_D²⁵ +22.33° (c 2.23, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.25 (d, J=6.24 Hz, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.5 (t, J=5.97 Hz, 2H), 7.68 (m, 3H), 8.07 (m, 2H).

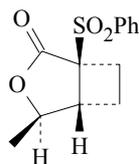
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.64 (q), 26.34 (t), 31.54 (s), 37.33 (q), 43.82 (q), 46.69 (d), 67.75 (t), 80.32 (d), 129.58 (d), 130.79 (s), 131.89 (d), 136.02 (d), 166.67 (s).

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3029, 2989, 1767, 1331, 1175, 1141, 1081.

MS *m/z* (intensidad relativa): 345 (M⁺-95) (2), 299 (1), 253 (2), 204 (7), 149 (78), 141 (30), 77 (100).

HRMS calcd. para C₁₄H₁₇O₆S₂: 345.0388, obsd. 345.0405.

Preparación del biciclo (1S,4R,5R)-1-bencenosulfonil-3-oxa-4-metil-[3,2,0]-2-heptanona **90.**



A una disolución del producto mono-mesilado **88** (500 mg, 1.38 mmol) en DMF seca (13.8 mL, 0.1 M), bajo atmósfera de argón, se adicionaron 1.2 equiv. de hidruro sódico (49.72 mg, 80% en aceite mineral, 1.66 mmol) a 0°C. La reacción se permitió alcanzar la temperatura ambiente, se siguió por cromatografía en capa fina hasta total desaparición del producto de partida (4 h). Entonces se neutralizó con ácido acético a 0°C, se diluyó en eter (30 mL) y se extrajo, lavando la capa orgánica con agua (25 mL) y disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (25 mL) y cloruro sódico (25 mL). Se secó sobre MgSO₄, concentró y purificó para dar **90** (315.97 mg, 86% de rendimiento):

$[\alpha]_D^{25} +26.98^\circ$ (c 1.06, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.35 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 4.48 (q, J=6.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.86 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 20.87 (q), 21.18 (t), 25.56 (t), 30.10 (s), 43.18 (d), 81.91 (d), 129.43 (d), 130.59 (d), 135.0 (d), 135.61 (s), 171.76 (s).

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3019, 2989, 1770, 1634, 1311, 1153, 1086.

MS *m/z* (intensidad relativa): 267 (M⁺⁺¹) (19), 239 (1), 223 (1), 167 (9), 125 (100), 77 (33).

HRMS calcd. para C₁₃H₁₅O₄S: 267.0691, obsd. 267.0692.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- Se realiza la síntesis enantioselectiva de lactonas α -funcionalizadas de tamaño medio (siete y ocho miembros) por ciclación de hidroxiácidos quirales.
- 2.- Se demuestra que la oxidación de sulfuros a sulfonas con tetróxido de rutenio y ácido periódico como co-oxidante estequiométrico, en un sistema bifásico de disolventes (Cl_4C , CH_3CN , H_2O), es un proceso de excelentes rendimientos, tiempos cortos de reacción y extremada simplicidad experimental.
- 3.- Se desarrolla una nueva metodología de síntesis enantioselectiva de γ -lactonas y butenólidos polifuncionalizados, haciendo uso de una ciclación intramolecular de Michael de feniltioacetatos y feniltiopropiolatos de γ -hidroxiésteres α,β -insaturados, estando controlada la estereoquímica de los nuevos estereocentros generados por la del centro ya existente en el precursor lineal.
- 4.- Se demuestra mediante cálculos semiempíricos AM1 y PM3, que el proceso de ciclación está controlado termodinámicamente, en consonancia con los resultados obtenidos químicamente.
- 5.- Se comprueba que, independientemente de la naturaleza del γ -sustituyente presente en la lactona, las reacciones de ciclación presentan los mismos resultados estereoquímicos.
- 6.- Se realiza un estudio de alquilaciones estereoselectivas de α -bencenosulfonil- γ -lactonas polisustituidas.
- 7.- Mediante cálculos semiempíricos, se propone un modelo que explica el alto grado de estereoselectividad con que transcurren las alquilaciones en " α " a sistemas β -carbonilsulfona; así como, la baja discriminación estereoquímica cuando el sistema es β -carbonilsulfuro.
- 8.- Haciendo uso del proceso de alquilación estereocontrolada, se desarrolla una metodología para sintetizar sistemas bicíclicos de manera estereoselectiva.