

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA.  
DEPARTAMENTO DE  
QUIMICA ORGANICA**

**C.P.N.O. ANTONIO GONZALEZ  
INSTITUTO UNIVERSITARIO  
DE BIO-ORGANICA**

**SINTESIS Y REACTIVIDAD QUIMICA  
DE VINIL-ETERES CICLICOS  
ALTAMENTE TENSIONADOS**

**MEMORIA**

presentada para aspirar al Grado de Licenciada en  
Ciencias Químicas por  
**Milagros Rico Santos**

La Laguna, Septiembre de 1992.

Los trabajos que constituyen la presente Memoria fueron realizados en las dependencias del Instituto Universitario de Bio-Orgánica, Centro de Productos Naturales Orgánicos "Antonio González", bajo la dirección de los Drs. D. Julio Delgado Martín y D. Eleuterio Alvarez González a quienes expreso mi agradecimiento más profundo.

**JULIO DELGADO MARTIN, CATEDRATICO DE QUIMICA ORGANICA Y ELEUTERIO ALVAREZ GONZALEZ, PROFESOR TITULAR DE QUIMICA ORGANICA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

**CERTIFICAN:** Que el presente trabajo titulado "SINTESIS Y REACTIVIDAD QUIMICA DE VINIL-ETERES CICLICOS ALTAMENTE TENSIONADOS" ha sido realizado en los laboratorios del Instituto Universitario de Bio-Orgánica, Centro de Productos Naturales Orgánicos Antonio González, durante los cursos académicos 1990-91 y 1991-1992, constituyendo la Memoria que presenta Milagros Rico Santos para aspirar al grado de Licenciada en Ciencias Químicas.  
La Laguna, Septiembre de 1992.

Fdo.: Julio Delgado Martín      Fdo: Eleuterio Alvarez González.

## INDICE

<b>I. INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>II. PARTE TEORICA.....</b>	<b>7</b>
<b>II.1. OBJETIVOS SINTETICOS.....</b>	<b>9</b>
<b>II.2. DISCUSION DE RESULTADOS.....</b>	<b>11</b>
<b>II.2.a.</b> Expansión con yodo del anillo oxiránico en el epoxiciclononeno <b>A</b> .....	11
<b>II.2.b.</b> Doble eliminación de IH en el oxabicyclo diyodado <b>B</b> .....	13
<b>II.2.c.</b> Oxidación del ciclodieno <b>C</b> para obtener el $\alpha$ -epoxiéter <b>D</b> .....	21
<b>II.2.d.</b> Apertura regioselectiva del epoxiéter en <b>B</b> .....	26
<b>II.2.e.</b> Hidroboración-oxidación de <b>C</b> para dar <b>F</b> .....	31
<b>II.2.f.</b> Fragmentación del sistema olefínico en <b>E</b> .....	32
<b>III. CONCLUSIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>IV. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>37</b>
<b>IV.1. TECNICAS EXPERIMENTALES.....</b>	<b>39</b>
<b>IV.2. DESCRIPCION DE LAS REACCIONES.....</b>	<b>41</b>
<b>V. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>69</b>
<b>VI. APENDICE DE ESPECTROS.....</b>	<b>73</b>

A mis padres y a mis hermanos:

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al Ministerio de Educación y Ciencia por la Beca concedida para la realización de mis estudios de Tercer Ciclo.

A la doctora Carmen Rosa Fagundo por el interés mostrado en este trabajo.

Al doctor Ricardo Pérez por la realización de la espectroscopía de masas.

A Armando Sánchez por sus consejos en la elaboración de esta memoria.

A todo el Grupo de Marinos por la ayuda y el apoyo prestado en todo momento.

A Juan Ignacio Padrón.

A Alicia Regueiro.

A todos aquellos que han hecho posible la realización de esta memoria



# **INTRODUCCION**



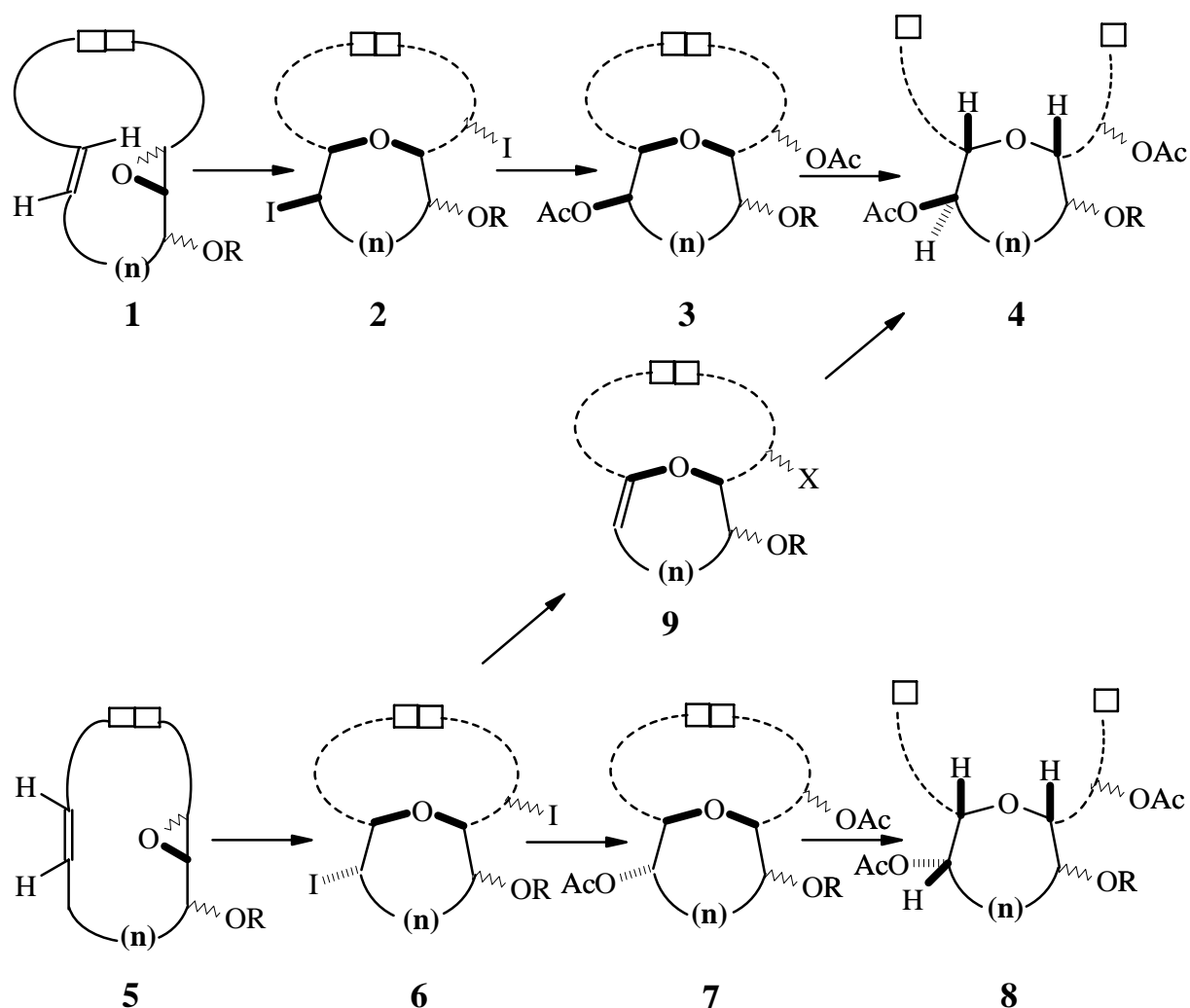


## I. INTRODUCCION

Los compuestos cíclicos de tamaño medio y grande disponen de propiedades conformacionales que los hacen útiles en reacciones sintéticas intermoleculares debido a los controles quimio-, regio-, y estereoquímicos inducidos a través de las conformaciones energéticamente más favorables.<sup>1</sup> Las reacciones transanulares pueden ocurrir en estos sistemas cíclicos también con gran selectividad,<sup>2</sup> sin embargo, estas posibilidades han sido explotadas muy raramente en síntesis específicas, y cuando éstas se han realizado, no se han establecido las bases que permiten generalizar el proceso.<sup>3</sup>

Las investigaciones realizadas en nuestro laboratorio, han demostrado que la expansión intramolecular de oxiranos en cicloalquenos de tamaño medio y grande dan lugar a sistemas oxabicyclo puentes con las heterosustituciones adecuadas para la preparación de complejas moléculas oxocíclicas.<sup>4</sup>

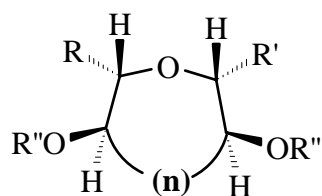
La generalidad de este proceso se resume en el *Esquema 1*, donde se pone de manifiesto que la expansión transanular del oxirano en **1** (ó en **5**) por ataque electrofílico al doble enlace presente en el cicloalqueno, conduce de manera regio y estereoselectiva a los oxabicyclos **2** y **3** (ó **6** y **7**), que pueden ser finalmente fragmentados, por desconexión de los átomos de carbono indicados en el esquema a oxociclos  $\alpha,\alpha'$ -dialquilados con heterosustituciones en las posiciones  $\beta$ . La expansión transanular del oxirano sobre un doble enlace E (secuencia **1**→**2**→**3**) conduce al oxociclo trans, sin-sustituido **4**, mientras que la expansión del oxirano sobre un doble enlace Z (secuencia **5**→**6**→**7**) da lugar al oxociclo cis, sin-sustituido **8**.



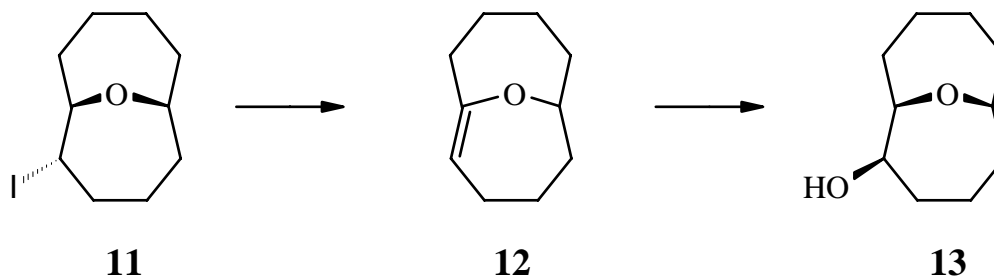
*Esquema 1*

La regio y estereoselectividad mostrada en el *Esquema 1* es el resultado de dos factores: a) reversibilidad en la reacción de ataque electrofílico al doble enlace; y b) participación del átomo de oxígeno puente del oxabicyclo en el intercambio de heteroátomo. Estos resultados han sido alcanzados mediante yodación ( $I_2$  en  $CH_2Cl_2$ ) seguido de intercambio C-I por C-OAc ( $AgOAc$ ,  $HOAc$ ). En estas condiciones es posible la inducción asimétrica mostrada en la transformación  $1 \rightarrow 4$  (ó  $5 \rightarrow 8$ ) y la creación estereoselectiva de dos nuevos centros estereogénicos generados en el proceso.

Es un objetivo prioritario de nuestro proyecto de síntesis la preparación de subunidades oxocíclicas trans, sin, trans-sustituidas del tipo indicado en la estructura **10** por lo que la estereoselección observada en el *Esquema 1* nos limita a la utilización de E-cicloalquenos, impidiendo el uso de los más accesibles Z-cicloalquenos como sustancias de partida, sobre todo en la preparación de subunidades oxo-cíclicas de 8 y 9 átomos de carbono a partir de cicloalquenos de tamaño medio (8 y 9 átomos de carbono).<sup>5</sup>

**10**

Una alternativa posible y que permite la utilización de Z-cicloalquenos es la eliminación básica de IH en **6** para dar el "anti-Bredt" vinyl eter **9** (*Esquema 1*), el cual por hidrobioración facial seguido de oxidación conduce, después de fragmentar el oxabicyclo puente, a la subunidad heterocíclica **4** trans, sin-sustituida. Esta ruta alternativa ha sido aplicada con éxito en nuestro laboratorio en sistemas endo-2-yodo-11-oxabicyclo [4.4.1] undecano (**11**), dando lugar a sistemas exo-2-hidroxi-11-oxabicyclo [4.4.1] undecano (**13**) con rendimientos sintéticamente aceptables (70-80%) (*Esquema 2*).<sup>6</sup>

*Esquema 2*

El trabajo de investigación que se describe a continuación fue proyectado con el objetivo final de preparar subunidades C<sub>9</sub> de oxepano trans, sin, trans-sustituidos (**10**, n=2), utilizando el compuesto (2Z, 6Z)-ciclononadien-1-ol<sup>5b</sup> como sustancia de partida.

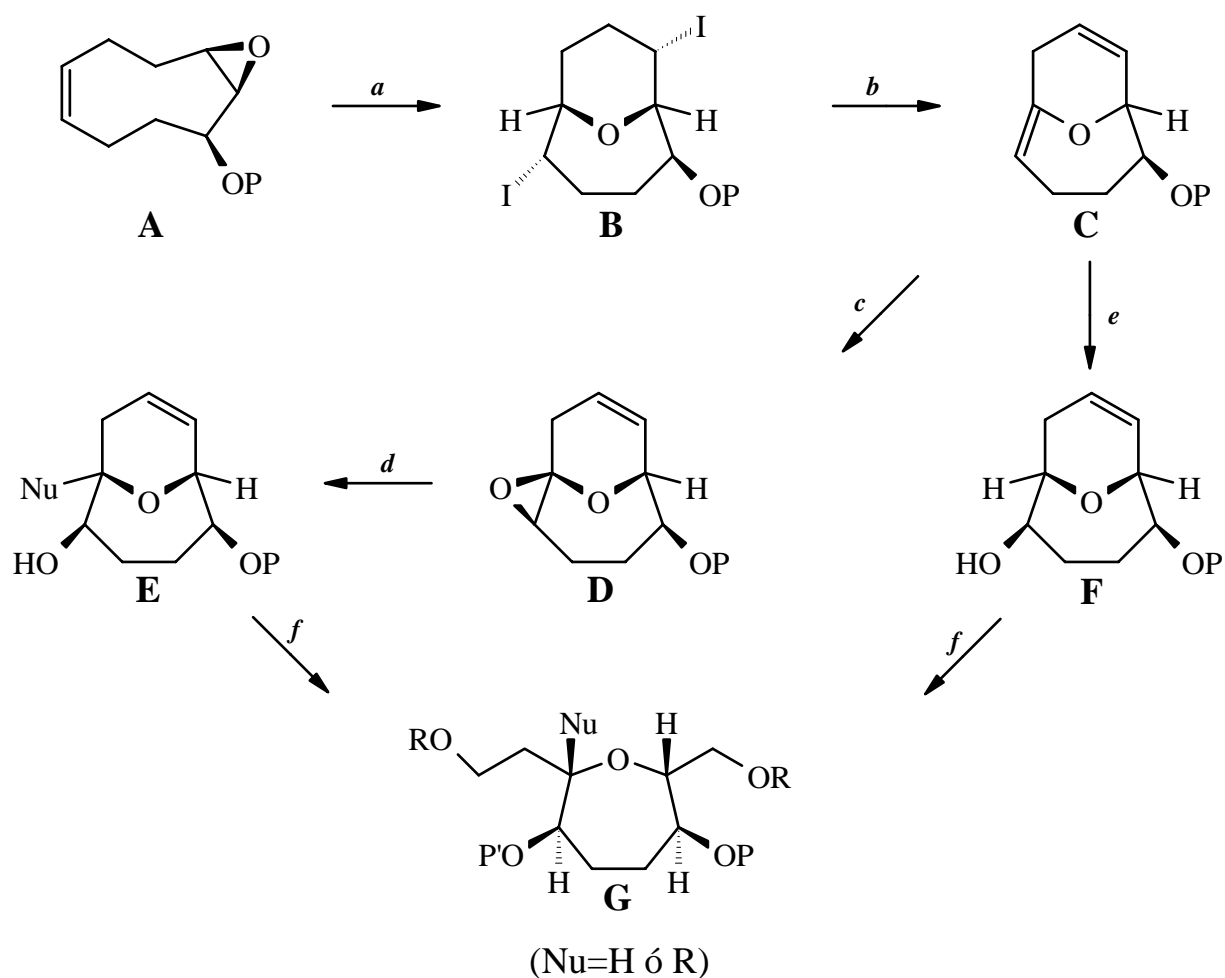


**PARTE TEORICA**



## II.1. OBJETIVOS SINTETICOS

La síntesis planteada en este trabajo se resume en la serie de objetivos indicados en el *Esquema 3*:



*Esquema 3*

La razón última de nuestro proyecto es la síntesis de subunidades oxepánicas tipo **G** (Nu=H o Nu=R), modelos útiles sobre los que ensayar reacciones de acoplamiento intermoleculares y analizar así la viabilidad de una metodología convergente para la síntesis de poliéteres naturales trans-fusionados.<sup>7</sup>

La síntesis de **G** implica, de acuerdo con el *Esquema 3*, la consecución de cada uno de los objetivos: **a**→**f**, mostrados en el esquema en condiciones sintéticamente aceptables:

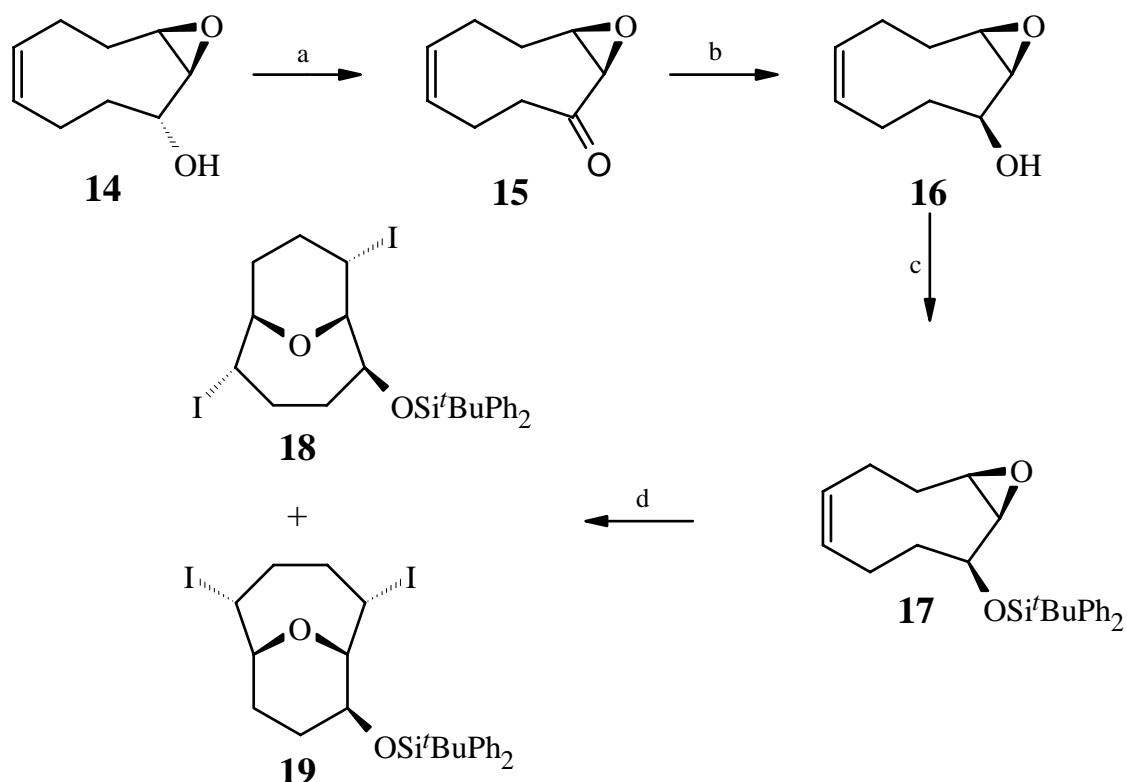
- a.** Expansión transanular regio y estereoselectiva del anillo oxiránico en **A** por ataque electrofílico del I<sub>2</sub> sobre el doble enlace **Z** del cicloalqueno.
- b.** Doble eliminación selectiva de **IH** en el oxabicyclo diyodado **B** al vinyl-alil-éter **C**
- c.** Oxidación quimio- y estereoselectiva de **C** para dar el  $\alpha$ -epoxiéter **D**.
- d.** Apertura regioselectiva del sistema  $\alpha$ -epoxiéter en **D** al 2-hidroxi oxabicyclo **E**.
- e.** Quimio-, regio- y estereoselectiva hidroboración-oxidación de **C** para generar **F**.
- f.** Fragmentación del sistema olefínico en el oxabicyclo **E** para obtener el oxepano  $\alpha,\alpha'$ -dialquilado con heterosustitución en las posiciones  $\beta$ , **G**.



## II.2. DISCUSION DE RESULTADOS

### II.2.a. Expansión con yodo del anillo oxiránico en A, Esquema 3.

Las reacciones de expansión de oxiranos en trans-epoxialcoholes de sistemas cicloalquénicos C<sub>9</sub> han sido estudiadas en nuestro laboratorio con resultados excelentes de regio- y estereoselectividad. La transformación del cis-epoxialcohol **A** en el oxabicyclo **B** se realizó con la efectividad y rendimientos indicados en el *Esquema 4*, a partir del epoxialcohol **14**.<sup>5b-c</sup>



*Esquema 4*

Reactivos y condiciones de reacción: (a) PCC (1.5 equiv.) / NaOAc (0.3 equiv.) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1M) / 14h / (77%), (b) i) Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (1.1 equiv.) / THF (0.22M) / 24h, ii) 160 mL H<sub>2</sub>O/mmol Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> / 480 mL NaOH 3M / 160 mL H<sub>2</sub>O / (87%), (c) <sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>SiCl (1.1 equiv.) / imidazol (2.0 equiv.) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1M) / 12h. / (95.8%), (d) I<sub>2</sub> (1.1

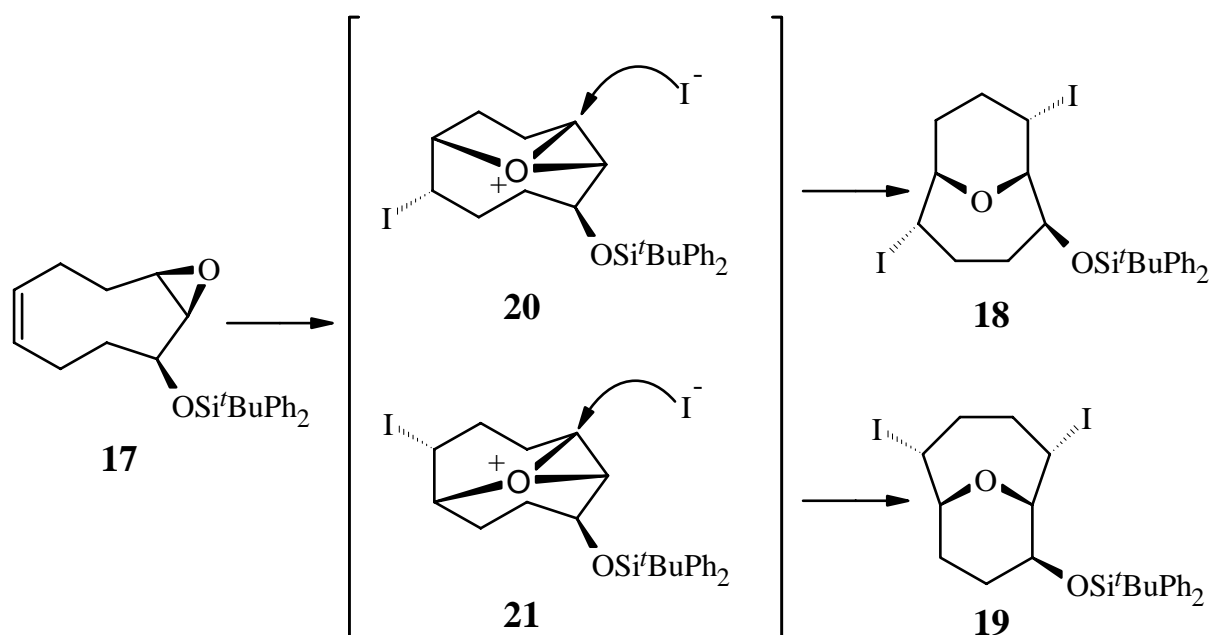
equiv.) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 25°C / 1h / (65%). La preparación del compuesto **14** está descrita en la literatura (ref:5b-c).

Con objeto de optimizar la reacción del compuesto **17** con yodo se estudió esa reacción en diferentes condiciones de dilución obteniéndose los resultados recogidos en la **Tabla 1**. Se observa a partir de estos resultados que se puede aumentar la estereoselectividad en el compuesto diyodado requerido **18** al disminuir la concentración en disolución.

**Tabla 1**

Concentración de I <sub>2</sub> (mmol/mL)	Rendimiento (%)	Proporciones de <b>18:19</b>
0.5	28.5	2.0:1
0.1	63	3.8:1
0.03	65	10:1
0.005	65	10.1:1

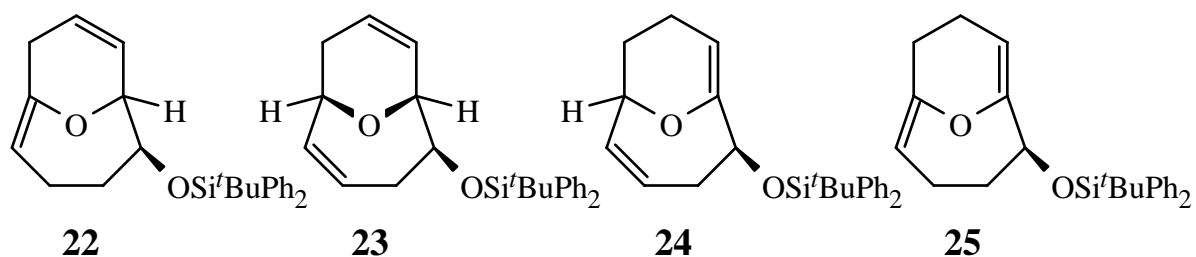
Se supone que la reacción transcurre a través de los dos intermedios oxonio **20** y **21**, cuya apertura es totalmente regioselectiva en posición β respecto al grupo *terc*butildifenilsililoxi-, como se indica en el **Esquema 5**.



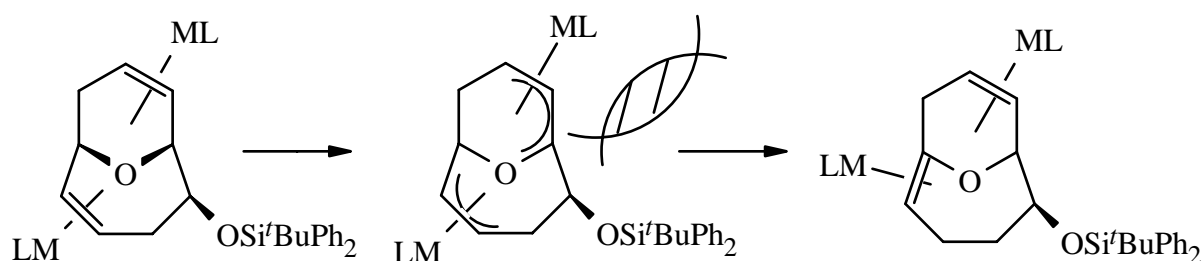
*Esquema 5*

**II.2.b. Doble eliminación de IH en el oxabicyclo diyodado B, Esquema 3.**

La generación preferente del sistema vinil-alil éter **C** mediante tratamiento por base del compuesto diyodado **B** se basa en los siguientes supuestos. La doble eliminación por base de IH en el compuesto **18**, debe conducir preferentemente al dieno **22** debido al difícil acceso por parte de la base al protón C<sub>6</sub>-H de acidez equivalente al C<sub>1</sub>-H en el diyodado **18**. Esta dificultad está asociada a la imposibilidad de abstracción debida a la presencia del grupo voluminoso siliéter con orientación exo en C<sub>5</sub>. Esta misma razón hace desfavorables las alternativas de eliminación representadas por las estructuras **24** y **25**.



La especie divinílica **25** debe ser en principio descartada por ser un sistema "doble" anti-Bredt para el que hay que suponer una gran inestabilidad, y ser originado a través de un estado de transición altamente energético. En el hipotético supuesto que la doble eliminación de IH en **18** originara el sistema dialílico representado en la estructura **23**, este dieno podría ser reagrupado a **22** mediante la siempre favorable isomerización alil-éter→vinil-éter catalizada por complejos de metales de transición.<sup>8</sup> El desfavorable acceso al C<sub>6</sub>-H, y por tanto la imposibilidad de formación del necesario complejo  $\pi$ -alil-M-H intermedio<sup>9</sup> en el proceso de isomerización por la cara exo del sistema oxabicciclo, impedirá la isomerización  $\Delta^7 \rightarrow \Delta^6$  (*Esquema 6*), quedando como única isomerización probable  $\Delta^2 \rightarrow \Delta^1$ .



*Esquema 6*

En la *Tabla 2* se muestra una selección de resultados obtenidos por tratamiento del oxabicciclo diyodado **18** con base.

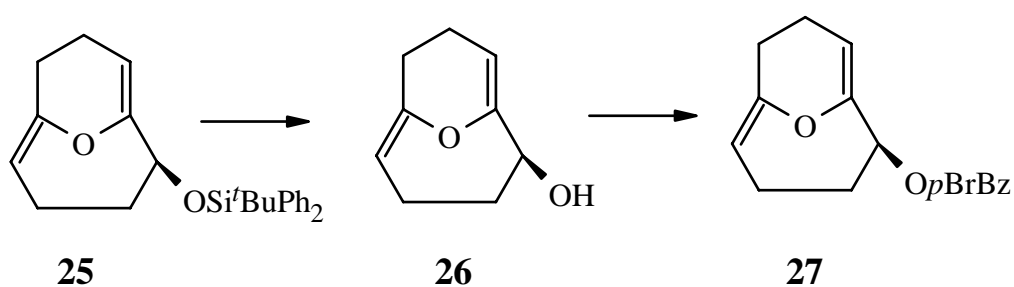
*Tabla 2*

Entrada	Condiciones de reacción	Rendimiento %	Dienos formados (%)			
			<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>
1	DBU/PhH/80°C/6h	60	51	8	—	41
2	DBU/PhH/80°C/8h	62	18	—	—	82

3	DBU/PhH/80°C/12 h	67	—	—	—	100
4	DBN/PhH/40°C/4h	61	48	—	—	52
5	DBN/PhH/40°C/6h	66	61	—	—	39
6	<i>t</i> BuOK/THF/0°C/6h	87	100	—	—	—

Las condiciones indicadas en las entradas 1, 4 y 6 se refieren a los requerimientos mínimos necesarios para la total desaparición de la sustancia de partida. En el esquema de síntesis propuesto, las condiciones utilizadas son las indicadas en la entrada 6 de la **Tabla 2**.

Los resultados obtenidos directamente del tratamiento básico de **18**, y sobre todo por la inesperada formación del sistema "doble" anti Bredt de divinil-éter presente en el compuesto **25** y su aparente estabilidad térmica, hacen necesario un análisis más profundo de estas reacciones de eliminación. Con objeto de estudiar más a fondo su conformación se intentó determinar su estructura por Difracción de Rayos X. Dado que el compuesto **25** es un aceite, se hidrolizó el protector de silicio al alcohol **26** y éste se transformó en el *parabromobenzoato* **27**. (**Esquema 7**).



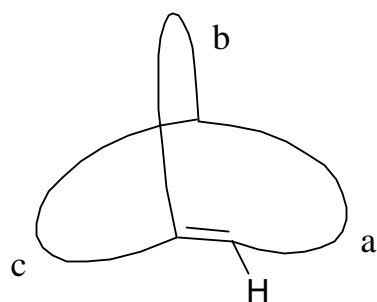
**Esquema 7**

La regla de Bredt, enunciada hace 90 años<sup>10</sup>, en términos cualitativos puede ser interpretada como la imposibilidad de situar un doble enlace en cabeza

de puente de un sistema bicíclico, a menos que el tamaño de los anillos permita acomodar el doble enlace sin introducir una tensión excesiva. Los resultados de la tensión producida por las fuerzas torcionales actúan sobre el doble enlace de un sistema anti-Bredt impidiendo que los orbitales  $p_z$  de los carbonos  $sp^2$  involucrados adquieran el paralelismo requerido para que exista un máximo solapamiento, lo que origina una reactividad diferenciada sobre otros dobles enlaces C-C libres de torción existentes en la misma molécula bicíclica, lo cual, puede ser explotado sintéticamente como se verá a continuación en este trabajo.

Los límites de la regla de Bredt fueron establecidos por Fawcett,<sup>11</sup> quien propone que la suma de los átomos situados en los puentes de un sistema bicíclico, número que define como  $S$ , determina qué sistemas pueden acomodar dobles enlaces en cabeza de puente. Fawcett hace la generalización de que los compuestos con dobles enlaces en cabeza de puente pueden sintetizarse y ser aislados siempre que  $S \geq 9$ , y existir sólo como intermedios o detectables en condiciones muy extremas cuando  $S \leq 7$ .

Wiseman, hace con posterioridad su generalización sobre el tema basado en el criterio de que los tres puentes del sistema bicíclico forman tres anillos (ab, ac y bc). Si el doble enlace ocupa una posición cabeza de puente será exocíclico respecto a uno de los anillos (bc en la **Figura 1**) y endocíclico con respecto a los otros dos (ab y ac), teniendo además una geometría Z respecto a uno de ellos [ab] y E con respecto al otro [ac]. Wiseman<sup>12</sup> asocia la tensión de un doble enlace cabeza de puente a la tensión del E-cicloalqueno de la especie bicíclica; y así, la estabilidad de una molécula bicíclica [a.b.c] está asociada a la estabilidad del E-cicloalqueno [ac] (**Figura 1**, trazo grueso). Aplicando esta generalización a los sistemas oxabicíclicos puentes, podrían establecerse las equivalencias indicadas en la **Tabla 3**, y que afectan a los sistemas oxocíclicos objeto de nuestro estudio.



$$a+b+c=S \geq 9 \text{ (estables)}$$

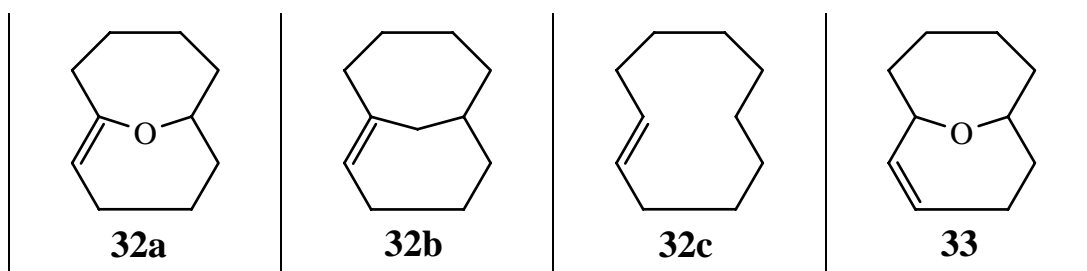
$$a+b+c=S \leq 7 \text{ (inestables)}$$

**Figura 1**

La eliminación de IH en condiciones termodinámicas en un compuesto 2-yodo oxobicíclico [4.n.1] conducirá a un sistema olefínico anti-Bredt o a su homólogo alílico dependiendo de la estabilidad del E-cicloalqueno correspondiente. Así, la formación de **28a**, **30a** y **32a** dependerá respectivamente de las estabilidades de **28c**, **30c** y **32c** (*Tabla 3*).

**Tabla 3**

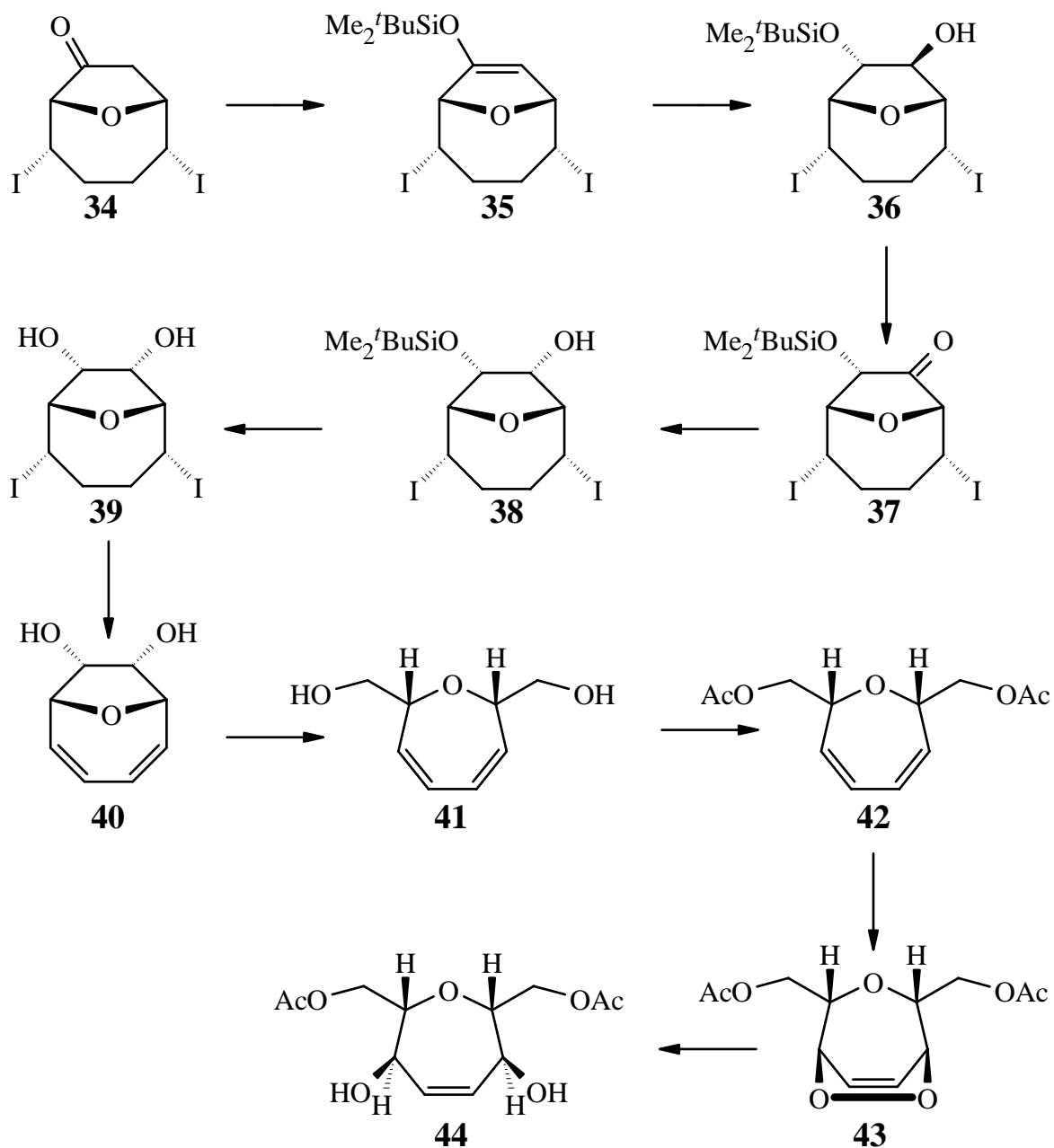
<p><b>28a</b></p>	<p><b>28b</b></p>	<p><b>28c</b></p>	<p><b>29</b></p>
<p><b>30a</b></p>	<p><b>30b</b></p>	<p><b>30c</b></p>	<p><b>31</b></p>



La gran tensión observada para el E-cicloocteno **28c**<sup>13</sup> y en su homólogo biciclo [4.2.1] non-1(2)-eno (**28b**),<sup>14</sup> (S=7), predicen la desfavorable formación de **28a** frente a **29** mediante eliminación de IH en el precursor 2-yodo-9-oxabicyclo [4.2.1] nonano, regioselectividad que ha sido comprobada en nuestro laboratorio ya utilizada sintéticamente en la formación de subunidades C<sub>8</sub> de oxepanos

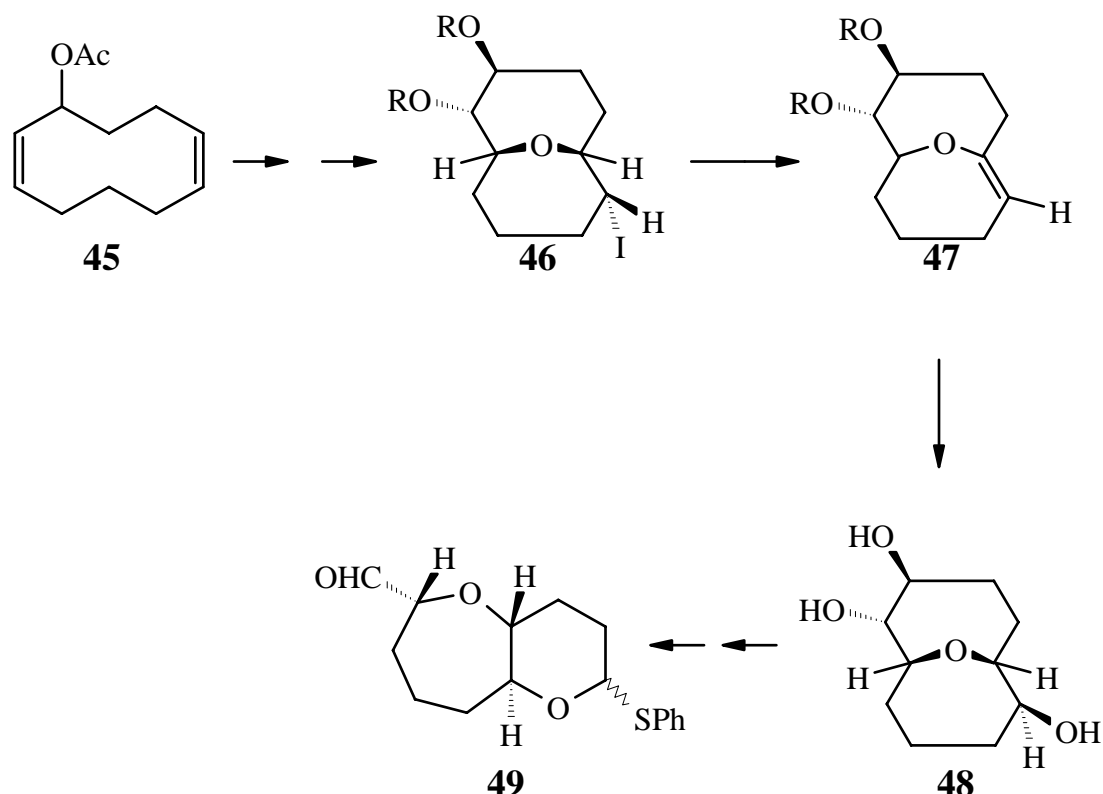
trans, sin, trans-sustituidos (*Esquema 8*).<sup>4a</sup> La doble eliminación de IH en **39** para dar el dieno **40** se obtiene con DBU (6.0 equiv.), THF, 60°C, 12h en un 75% de rendimiento.





*Esquema 8*

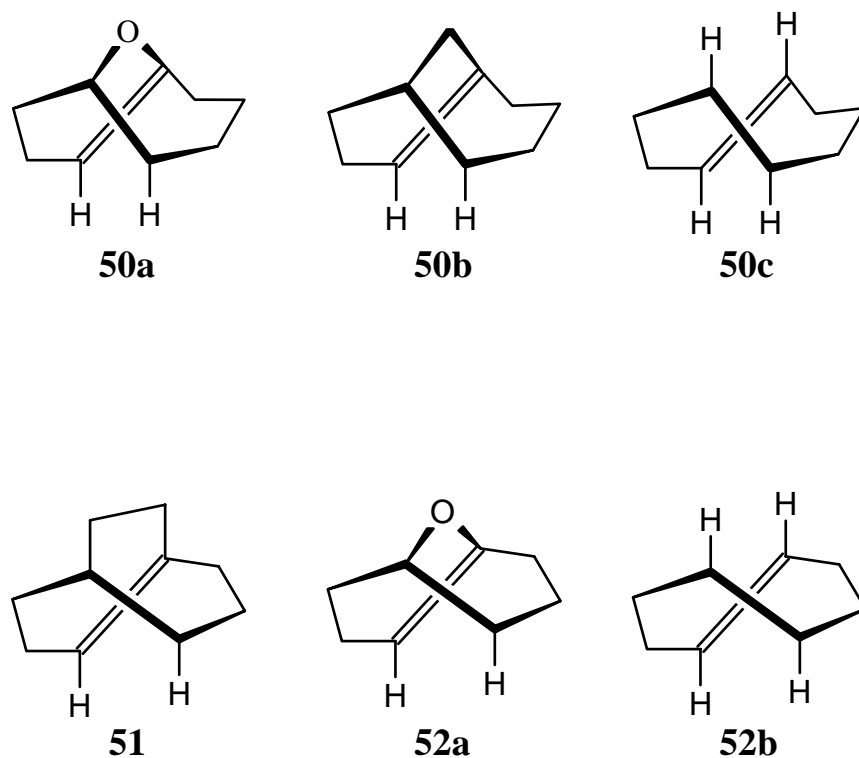
La gran estabilidad termodinámica de **32c** y su homólogo bicíclico **32b** (S=9), permiten predecir la formación de **32a** frente a **33** en la eliminación de IH de sistemas 2-yodo-11-oxabicyclo [4.4.1] undecanos, reactividad que ha sido también utilizada en nuestro laboratorio para la preparación de subunidades C<sub>10</sub> de oxano-oxepano trans-fusionadas (*Esquema 9*).<sup>6</sup>



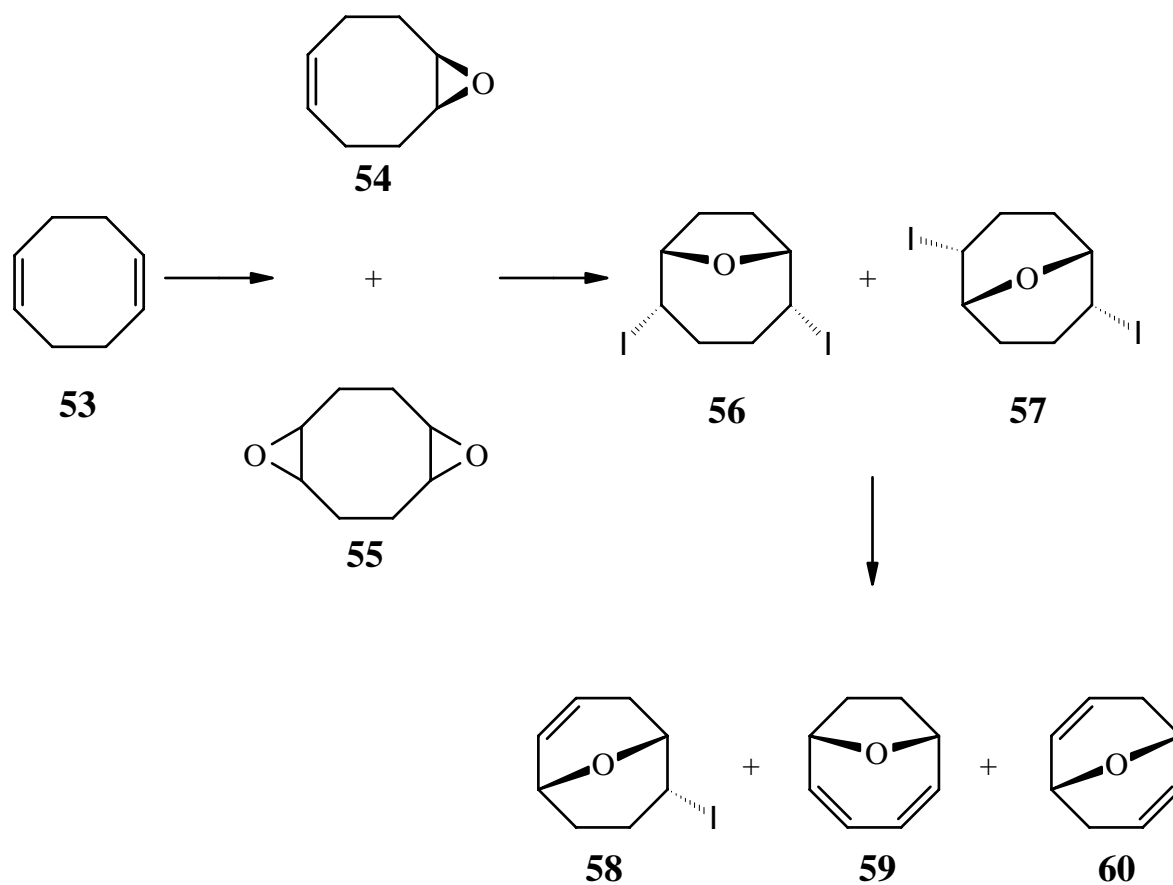
*Esquema 9*

La estabilidad del E-ciclononeno (**30c**) así como la facilidad de formación del bicyclo [4.3.1] deca-1-eno (**30b**), (S=8), permiten predecir la fácil formación de **30a** frente a su isómero alílico **31**, lo que está de acuerdo con la mayoritaria eliminación de IH en **18** al dieno **22**. Sorprende, sin embargo, la estabilidad térmica mostrada por el doble "anti-Bredt" **25** que llega a ser el único compuesto que se aísla trabajando en las condiciones DBU / PhH / 80°C, 12h (72%) (*Tabla 2*).

Aún cuando no hemos encontrado nada en la bibliografía que permita correlacionar la estabilidad de **50a** con sus homólogos **50b** y **50c** (ya que la síntesis de estos dos últimos compuestos no ha sido publicada), es de resaltar la existencia, aunque efímera debida a su inestabilidad, del compuesto **51**<sup>15</sup>, y del propio E,E-cicloocta-1,5-dieno **52b**<sup>16</sup>, por lo que hay que presuponer que el no sintetizado E,E-ciclonona-1,5-dieno sea también un producto aislable y de factible formación.



Se intentó en nuestro laboratorio la síntesis del oxabicyclo **52a** homólogo del compuesto **52b**, a pesar de que la regla de Fawcett predecía la no viabilidad del método, ( $S=7$ ). Para ello se sometió la mezcla de **56** y **57** (cuya separación nos resultó imposible por cromatografía) a eliminación de  $\text{IH}$  con bases según el *Esquema 10*. La reacción llevada a cabo en condiciones suaves (reflujo en benceno durante 24 horas) produce sólo los compuestos monoeliminados **58** y dieliminados **59**. Para obtener el compuesto dieliminado **60** procedente de **57**, hay que realizar la reacción en condiciones más enérgicas, (reflujo en xileno durante cinco días). En ningún caso se obtuvo el compuesto **52a** tal como habíamos previsto.

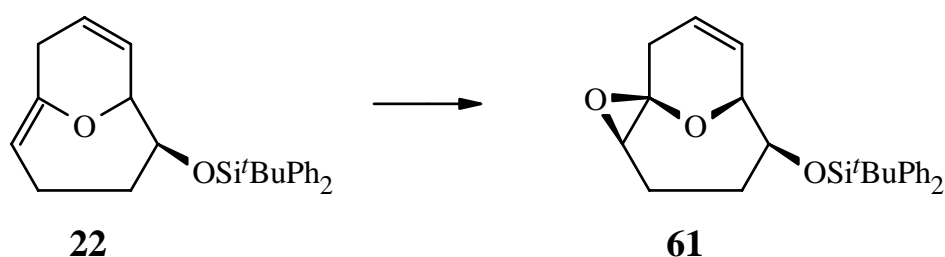


*Esquema 10*

---

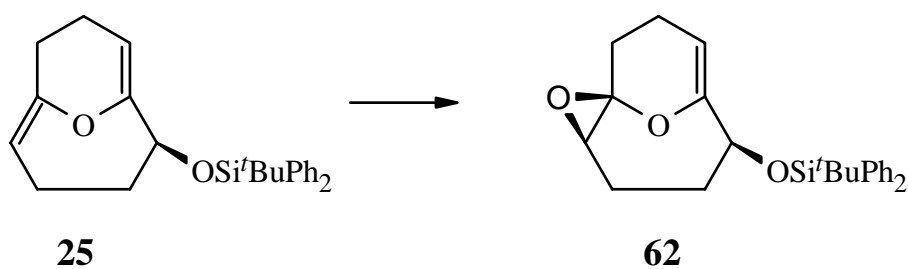
**II.2.c. Oxidación del ciclodieno C para obtener el epoxiéter D, Esquema 3.**

La epoxidación cuantitativa del dieno **22** al epoxi-eno **61** tiene lugar con un 100% de quimio- y estereoselectividad por tratamiento de **22** con MCPBA (1.2 equiv.), MeOH, NaHCO<sub>3</sub> (5.0 equiv.), 0°C. Se pretendía que el metanol produjera la apertura del epóxido, que preveíamos muy reactivo, una vez que éste se hubiera formado.



El obligado ataque facial del perácido impide la formación del endo-epóxido, al tiempo que la mayor reactividad del vinil-éter tensionado permite que la reacción ocurra con la prevista quimioselectividad.

Es de resaltar la epoxidación también quimioselectiva del divinil-éter **25** al monoepóxido **62** en las condiciones de reacción anteriormente mencionadas. La selectividad en este caso hay que entenderla como una efectiva protección del grupo silil-éter al ataque facial del perácido sobre el doble enlace alílico.



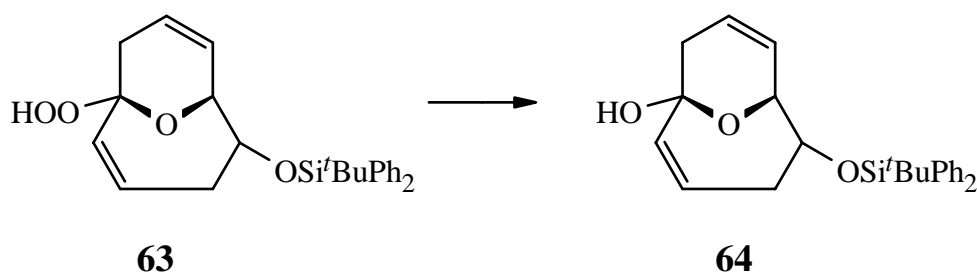
Los compuestos **22** y **25**, sometidos a autooxidación por burbujeo de oxígeno gas en disoluciones de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  conducen de manera exclusiva y en 100% de rendimiento hacia la formación respectiva de los epóxidos **61** y **62**. Esta reacción puede llevarse a término en un tubo de RMN; así, soluciones de **22** (ó **24**) en  $\text{CDCl}_3$  saturadas previamente con oxígeno se convierten después de dos o tres días en los epóxidos **61** (ó **62**). Más interesante es el hecho de que muestras purificadas de **22** (ó **25**), después de un normal almacenaje por varios meses a  $-10^\circ\text{C}$  y en la oscuridad, terminan conteniendo cantidades significativas de **61** (ó **62**). El dialil éter **23**, bajo estas condiciones es estable y no experimenta oxidación alguna.

Las condiciones de adición de oxígeno singlete son tan específicas que los ejemplos de adición espontánea de oxígeno a un doble enlace son de difícil comprensión. Es, sin embargo sabido, y tema de investigación muy actual,<sup>17</sup> el hecho de que ciertas olefinas altamente tensionadas reaccionen con oxígeno triplete sin la ayuda de iniciador. Es ésta, por tanto, una etapa analizada con mayor detalle.

La reactividad de los dobles enlaces hacia el  $\text{O}_2$  es conocida desde hace tiempo, y responde a dos modelos perfectamente diferenciados. Uno es la autoxidación de olefinas<sup>18</sup> (oxígeno triplete :  $^3\text{O}_2$ ,  $^3\text{S-g}$ ) que da lugar a una reacción en cadena iniciada por un radical libre, generalmente un peróxido o un compuesto azo térmicamente inestable, y que dependiendo del modelo olefínico elegido puede originar a través de los sucesivos pasos de la reacción : hidroperóxidos alílicos, productos carbonílicos resultantes de fragmentaciones, epóxidos y otros productos relacionados con la reactividad de radicales oxigenados. Un segundo modelo<sup>19</sup> es la reacción concertada del oxígeno singlete con la olefina para dar, cuando la estabilidad lo hace posible, hidroperóxidos alílicos y/o oxetanos y sus productos de fragmentación. Las condiciones de formación del oxígeno singlete y su reactividad son tan específicas y generalizables; que los aspectos estructurales de las olefinas, su carácter exocíclico, endocíclico, acíclico y la naturaleza de sus sustituyentes: alquil, aril, heteroátomos (enoléteres, enolésteres, vinilsulfuros, enaminas), la capacidad de acceso a los átomos de hidrógeno alílico, la tensión del doble enlace, factores estéricos por otros sustituyentes hacia el ataque de  $^1\text{O}_2$  al sistema  $\text{C}=\text{C}$  o al H

alílico etc, ..., así como la naturaleza del disolvente (aprótico, prótico, polaridad,...) y la temperatura de las reacciones son determinantes únicamente de la extensión en que se producen la cicloadición del oxígeno singlete [2+2] (formación de oxetanos) y la alternativa reacción énica de formación del hidroperóxido alílico.<sup>20</sup> Los vinil éteres endocíclicos no son excepción a esta generalidad según se confirma en un excelente estudio recientemente publicado por Gollnick,<sup>21</sup> en el que demuestra que la reacción de compuestos de hidrofurano y hidropirano reaccionan con oxígeno singlete para dar exclusivamente intermedios hidroperóxidos alílico y dioxetano muy inestables.

La reacción del compuesto **22** con oxígeno singlete es de esperar que transcurra de forma similar, generando especies oxidadas resultado de cicloadición 1,2 de oxígeno y/o hidroperóxidos alílicos como consecuencia de la alternativa reacción énica. Fotooxigenación de **22** usando tetrafenilporfina como sensibilizador y lámpara de halógeno de 500W a 15°C en cloruro de metileno da lugar al epóxido **61** como producto mayoritario (62%) juntamente al hidroperóxido alílico **63** en 11% de rendimiento. Estos resultados pueden ser interpretados suponiendo que la reacción énica y formación del hidroperóxido alílico **63** es el resultado normal de la reacción de **22** con oxígeno singlete, reacción que ocurre en las condiciones citadas en competencia con la epoxidación observada en la reacción con oxígeno molecular en estado no excitado.

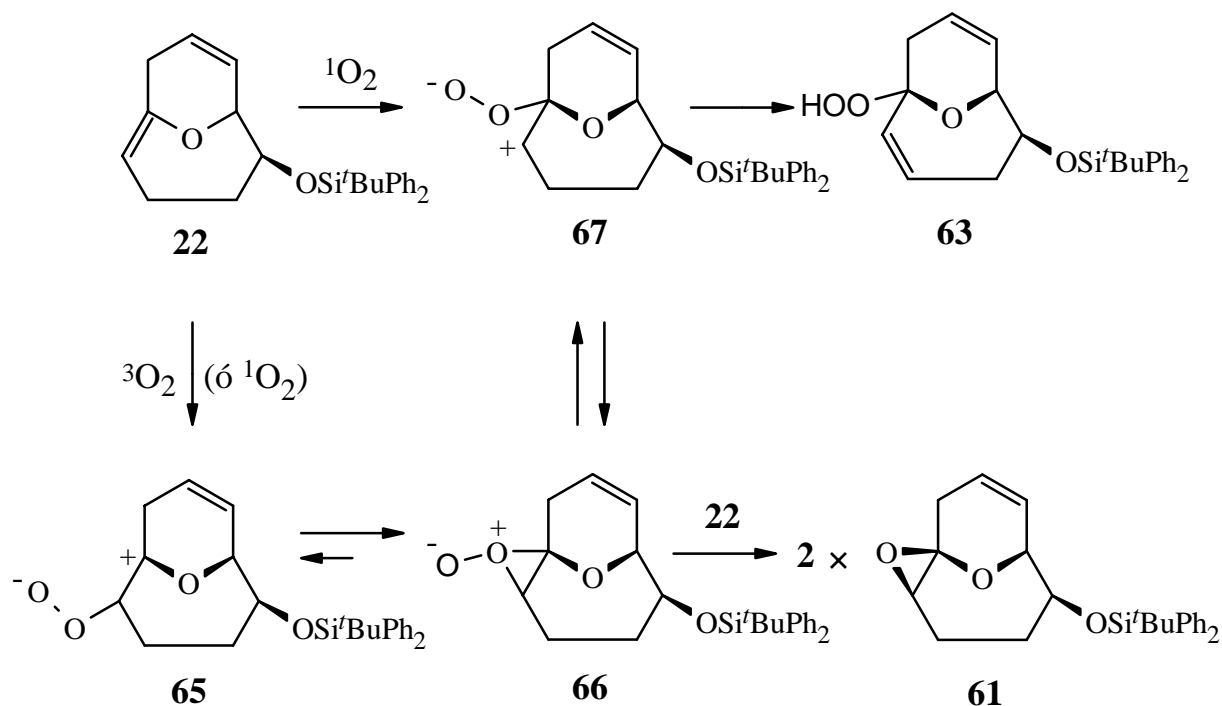


El hidroperóxido **63** es estable a temperatura ambiente y puede ser aislado de la mezcla de la reacción como un sólido incoloro y cristalino. El ion molecular a  $m/z$  422 ( $M^+$ , 76%) se detectó por FDMS y FIMS, y en el último espectro asociado con el pico de deshidratación a  $m/z$  404 (36 %). El espectro de  $^1\text{H-RMN}$  muestra cuatro protones vinílicos a  $\delta$ : 5.73 ( $\text{C}_3\text{H}$ , ddd,  $J= 11.5, 7.6, 5.1$

Hz), 5.56 (C<sub>8</sub>H, dddd, J= 10.1, 6.1, 2.0 Hz), 5.41 (C<sub>2</sub>H, dd, J= 11.5 y 2.1 Hz) y 5.20 (C<sub>7</sub>H, ddd, J= 5.10,3.0,3.0 Hz) indican la estructura diénica mostrada en **63**. El protón hidroperóxido es observado en el **<sup>1</sup>H-RMN** como un singlete intercambiable con D<sub>2</sub>O a d: 8.76 lo que es característico de una señal debida a la funcionalidad -OOH no enlazada por puentes de hidrógeno. El espectro de **<sup>13</sup>C-RMN** confirma la estructura **60**, cuatro carbonos vinílicos a d: 130.9 (C<sub>2</sub>), 129.9 (C<sub>3</sub>), 127.8 (C<sub>7</sub>), 121.4 (C<sub>8</sub>), demuestran la existencia de dos dobles enlaces, tres átomos de carbono sp<sup>3</sup> unidos a átomos de oxígeno, d: 148.7 (C<sub>1</sub>), 81.0 (C<sub>6</sub>), 74.4 (C<sub>5</sub>), y dos carbonos metilénicos a d: 33.3 (C<sub>4</sub>) y 31.8 (C<sub>9</sub>). Además el compuesto **60** por tratamiento con tiourea/MeOH se reduce cuantitativamente al hemiacetal cíclico estable **64**, el cual fue caracterizado por sus datos espectroscópicos (ver parte experimental). En resumen podemos concluir que la reacción del compuesto **22** con <sup>3</sup>O<sub>2</sub> y <sup>1</sup>O<sub>2</sub> es similar en cuanto a la quimioselectividad observada y a la exclusiva reactividad del doble enlace tensionado de vinil-éter frente al no tensionado alil-éter, así como en la ausencia de mezclas complejas en los productos de reacción.<sup>22</sup>

El que la reacción de autooxidación transcurra mediante la interconversión catalítica de <sup>3</sup>O<sub>2</sub> a <sup>1</sup>O<sub>2</sub>,<sup>23, 24</sup> o via transferencia electrónica al epóxido seguida de acoplamiento radicalario y ciclación, no queda clara con la experimentación hasta ahora realizada. Con los datos que disponemos, y sobre todo con la exclusividad con que la reacción de adición de <sup>3</sup>O<sub>2</sub> ocurre, la mejor interpretación de los resultados obtenidos puede ser en los términos de intermedios Zwitteriónicos **65** y **67** mostrados en el *Esquema 11* y que se basa en el mecanismo propuesto por Turro<sup>24</sup> para interpretar la reacción de <sup>3</sup>O<sub>2</sub> con cetenas. El intermedio Zwitteriónico **65** se alcanza por directa interacción del muy reactivo doble enlace vinil-éter con oxígeno molecular en estado triplete. La observación de que **61** sea el producto predominante indica que los intermedios **65** y **67** se equilibran con el perepóxido intermedio **66**, el cual también puede epoxidar a **22** para dar simultáneamente dos moléculas de **61**.

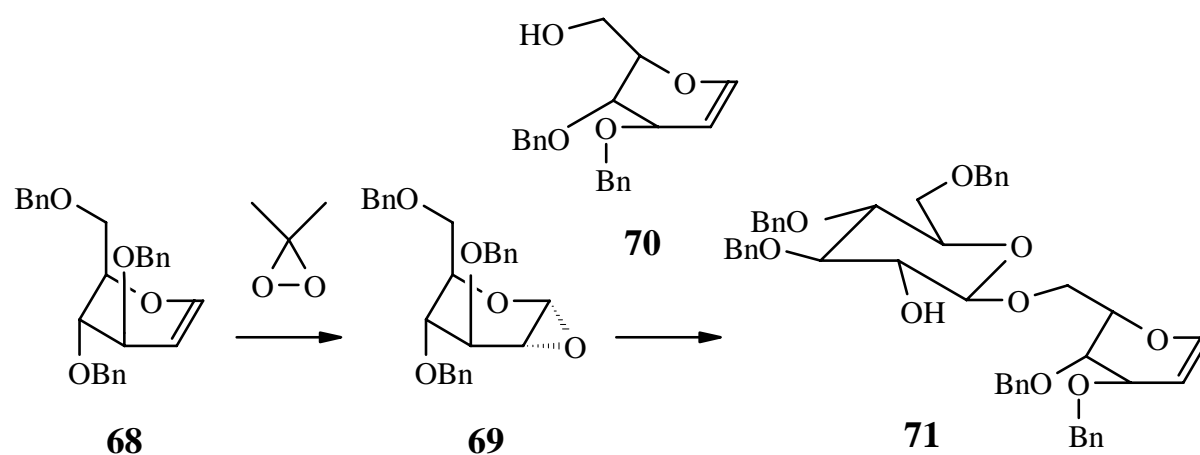




*Esquema 11*

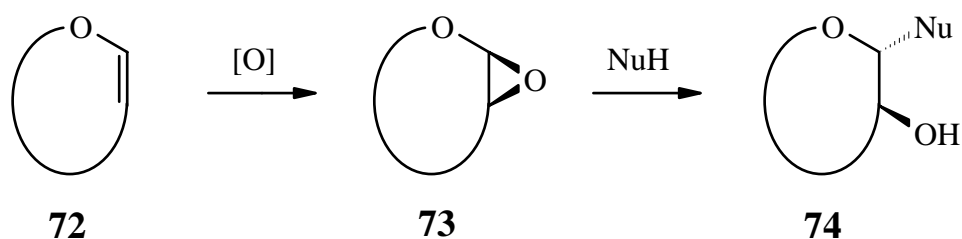
**II.2.d. Apertura regioselectiva del epoxiéter en D, *Esquema 3*.**

Recientemente, Danishefsky y colaboradores<sup>25</sup> han demostrado las posibilidades sintéticas de los epoxi-glicoles generados en medio neutro por la metodología desarrollada por Murray<sup>26</sup> en la síntesis de oligosacáridos. Así, por ejemplo, el tri-*o*-bencilglucal **68** fue epoxidado a **69** y tratado mediante catalisis de cloruro de zinc anhidro en THF a  $-78^\circ\text{C}$  con el glucal diferenciado **70** para dar en rendimiento óptimo el disacárido **71** (*Esquema 12*).



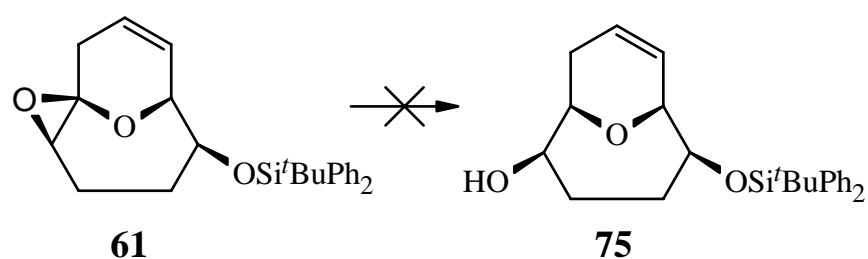
*Esquema 12*

Esta excelente metodología que permite el acoplamiento oxidativo de glicoles y que tiene la posibilidad de ser aplicado de manera reiterada en la generación de polisacáridos, está basado en la enorme reactividad de la funcionalidad epoxiéter y la excelente regio- y estereoselectividad con que el oxirano reacciona por la acción de especies NuH, reacción que puede simplificarse en el *Esquema 13*.



*Esquema 13*

Contrasta la inestabilidad de los epoxiéteres de estructura general **73**, cuya preparación ha sido posible únicamente en medios rigurosamente neutros por acción del dimetiloxirano, con la gran estabilidad del epoxiéter **61** preparado en este trabajo. Un elevado número de intentos de apertura reductiva del epóxido **61** para dar **75**, recogidos en la *Tabla 4*, en las diferentes condiciones indicadas en la parte experimental, resultaron ser totalmente infructuosos, recuperándose en la mayoría de los casos el producto de partida.



*Tabla 4*

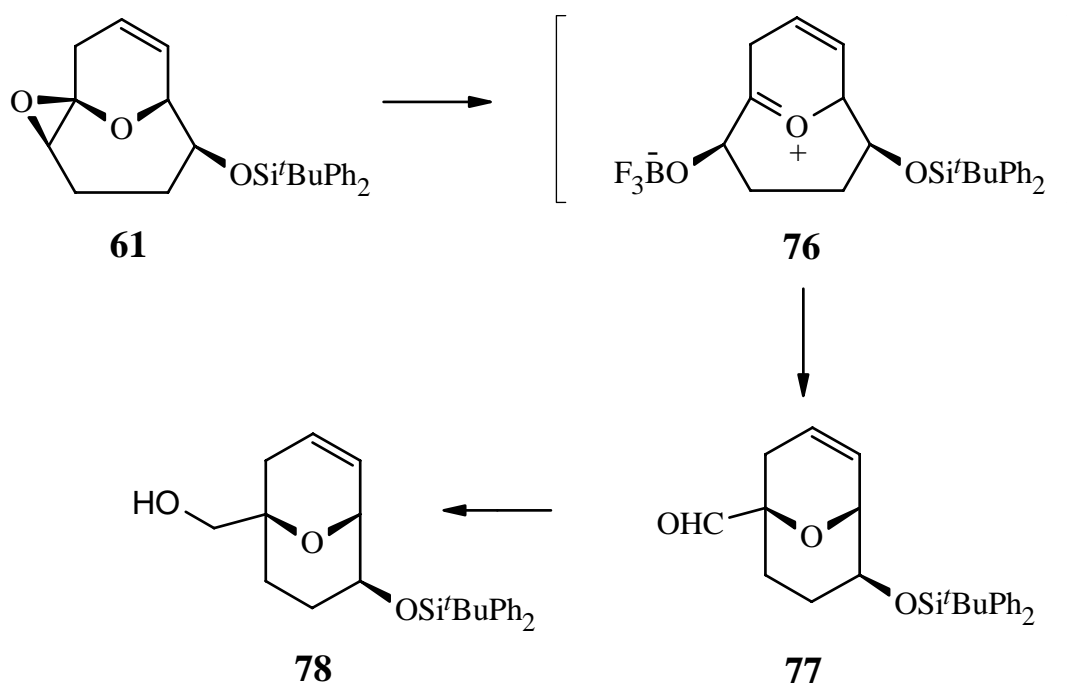
Reactivos	Disolvente	Temperatura
Zn(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	THF	25°C
LiAlH <sub>4</sub>	THF	25°C
BF <sub>3</sub> / LiBH <sub>4</sub>	THF	25°C
BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub> / BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	THF	-78°C
TBTH / AIBN	Benceno	60°C
TBTH / AIBN	Xileno	120°C
TPTH / AIBN	Xileno	120°C
Al-Hg	THF	25°C
Na-Hg	EtOH	25°C

La razón de la estabilidad del sistema en **61** estriba muy probablemente en la imposibilidad de que el reactivo nucleófilo pueda operar desde el interior de la cavidad molecular siendo así imposible la aproximación del mismo, en los casos estudiados del hidruro, en una dirección anti al enlace C-O y en el ángulo requerido para que la ruptura del oxirano concluya con éxito. La apertura reductiva del oxirano puede realizarse, sin embargo, mediante la acción catalítica de ácidos de Lewis (*Tabla 5*), pero en todos los casos estudiados la reacción ocurre con reagrupamiento para producir finalmente el derivado hidroximetilénico **78**, resultado que puede ser convincentemente racionalizado en términos iónicos: acortamiento del anillo-reducción del aldehído **77** resultante (*Esquema 14*).

*Tabla 5*

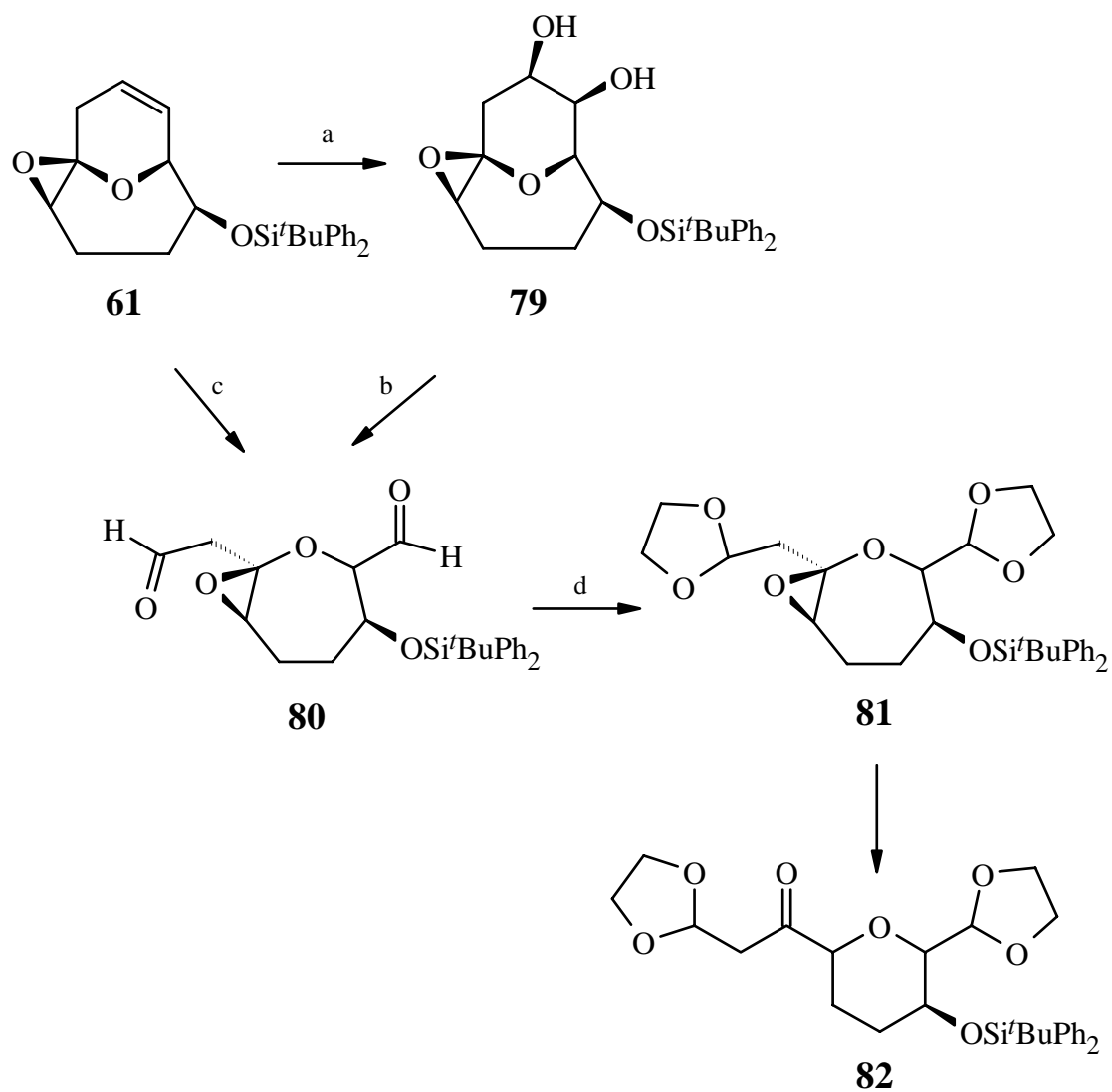
Entrada	Reactivos	Disolvente	Temperatura
A	Et <sub>3</sub> SiH/BF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78°C
B	Et <sub>3</sub> SiH/Me <sub>3</sub> SiOSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20°C
C	1. nBu <sub>4</sub> NF	THF	25°C
	2. Ac <sub>2</sub> O/Et <sub>3</sub> N/DMAP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25°C
	3. EtSiH/F <sub>3</sub> B·Et <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78°C

El compuesto **78**, que puede tener interés en la síntesis de moléculas funcionalizadas que contengan anillos de oxano, carece de interés para nuestro proyecto de trabajo. En la entrada C de la *Tabla 5* se hace un cambio del sustituyente de silicio por un grupo acetato, con el objeto de comprobar si influye la presencia de ese grupo voluminoso de alguna manera, pero también en este caso se produce reagrupamiento, (*Esquema 14*).



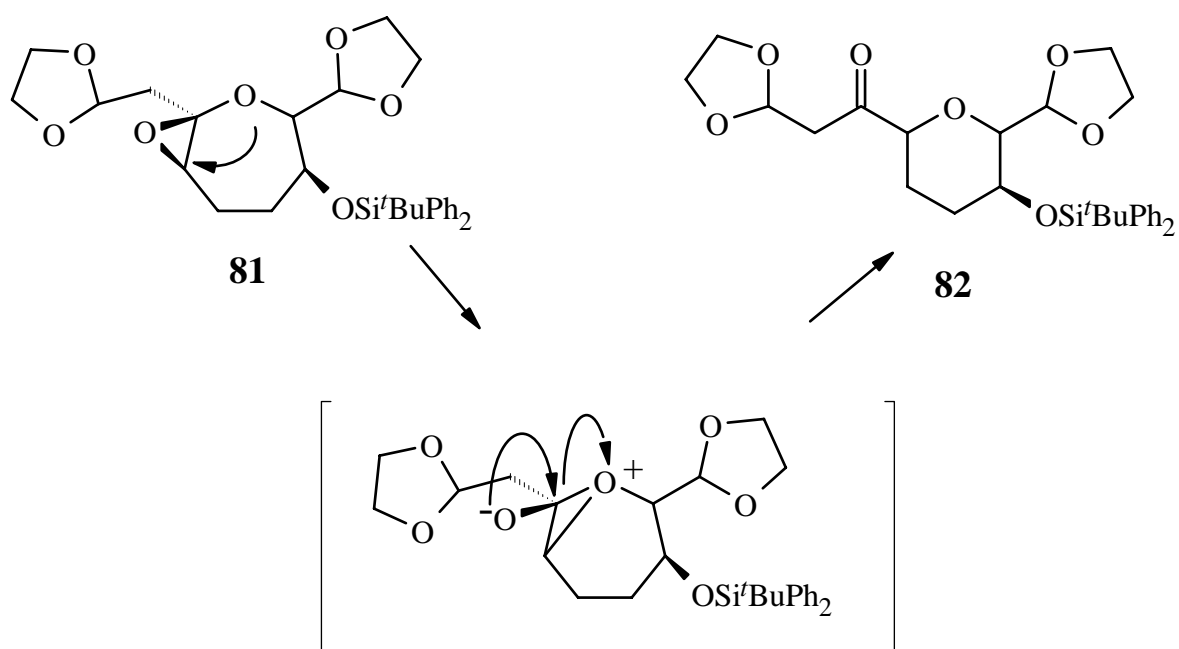
*Esquema 14*

Dado que la apertura del epóxido no ocurrió en ningún caso en la dirección deseada, se intentó la fragmentación previa del doble enlace cis sobre la estructura **61** por los dos métodos señalados en el *Esquema 15*, con el objeto de llegar a la estructura **81**, en donde el epóxido suponíamos que sería muy reactivo y de fácil apertura. Tanto es así, que el único producto aislado por uno y otro método es la cetona **82**, resultado del reagrupamiento (*Esquema 16*) del epóxido **80** ó **81** (desconocemos en qué etapa se produce ese reagrupamiento ya que ninguna de esas dos estructuras pudieron ser aisladas por su elevada reactividad). Hay que señalar que los rendimientos en que se obtuvo la cetona **82** por los dos métodos son muy bajos.



**Esquema 15**

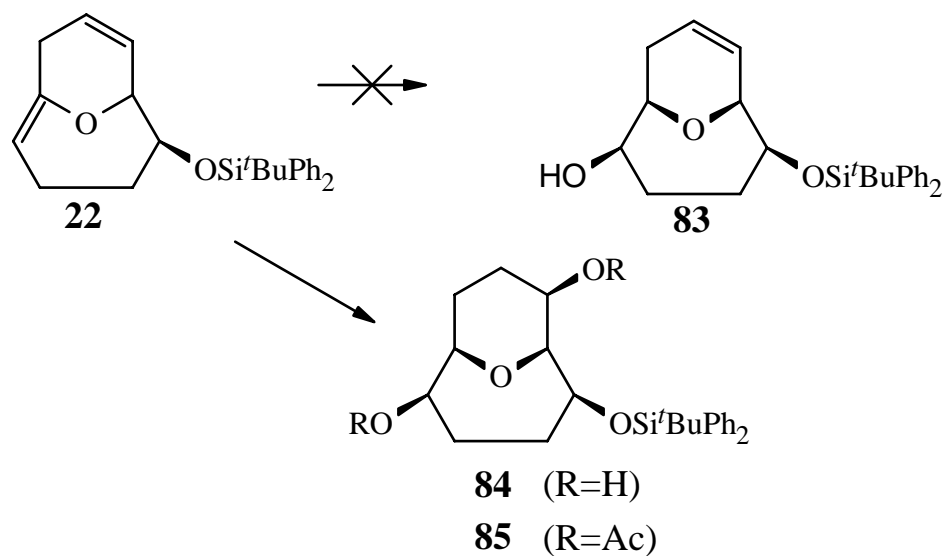
Reactivos y condiciones de reacción: (a)  $\text{OsO}_4$  / NMO (33.8 equiv.) / THF:Acetona: $\text{H}_2\text{O}$  (1:1:1, 0.01M) /  $25^\circ\text{C}$  / 24h, / (65%), (b)  $\text{NaIO}_4$  (1.5 equiv.) / THF:MeOH: $\text{H}_2\text{O}$  (2:2:1, 0.1M) /  $25^\circ\text{C}$  / 20h, (c) i)  $\text{O}_3$  /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (2:1, 0.1M) /  $-78^\circ\text{C}$  / 30 min. ii)  $\text{Me}_2\text{S}$  (0.3 mL/mmol) (d)  $(\text{HOCH}_2)_2$  (4 equiv.) / CSA (catalítico) / Benceno (0.1M) /  $80^\circ\text{C}$  / 24h.



*Esquema 16*

**II.2.e. Hidroboración-oxidación de C para dar F, *Esquema 3*.**

La diferente reactividad mostrada por el vinyl-éter frente al doble enlace alílico en el compuesto **22** en las reacciones de oxidación estudiadas no es generalizable a las reacciones de hidroboración. Así, todos los intentos de síntesis del compuesto **83** (*Esquema 17*) por hidroboración-oxidación de **22**, dieron como único resultado el diol **84**, sin que hasta el momento se hayan podido encontrar condiciones de hidroboración-oxidación que transcurran con la deseada quimioselectividad.



*Esquema 16*

**II.2.f. Fragmentación del sistema olefínico en F, *Esquema 3.***

El hecho de no haber podido resolver con éxito la apertura del epóxido, nos impidió estudiar esa fragmentación. Sin embargo en el apartado **II.2.e** se discutió cómo a partir del compuesto **61** se obtuvo el compuesto **81** por fragmentación del doble enlace.





**PARTE EXPERIMENTAL**



## IV.1. TECNICAS EXPERIMENTALES

### TECNICAS INSTRUMENTALES:

#### Resonancia Magnética Nuclear:

Los espectros de R.M.N. fueron realizados en disolución de  $\text{CDCl}_3$  ó de  $\text{C}_6\text{D}_6$  según se indica en cada caso. Se utilizó como referencia interna  $\text{CHCl}_3$  o TMS. Estos espectros, tanto de  $^1\text{H}$  como de  $^{13}\text{C}$  fueron realizados en espectrómetros BRUKER AC 200 ó AMX 400 MHz. según las necesidades. Se utilizaron programas de COSY, DEPT, y  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  (HETCOR), HMQC convencionales, suministrados por la casa BRUKER.

#### Infrarrojo:

Los espectros de infrarrojo se llevaron a cabo en disolución de cloroformo seco, en células de NaCl de 0.1 mm.. Se utilizó un espectrofotómetro PERKIN ELMER, modelo 1605 (F.T.I.R.).

#### Espectrometría de masas:

Los espectros de masas fueron realizados en los espectrómetros HEWLETT-PACKARD, modelo 5930 o VG MICROMASS, modelo ZAB-2F.

#### Puntos de fusión:

Se obtuvieron por medio de un aparato BUCHI, modelo 535, y están sin corregir.

### TECNICAS CROMATOGRAFICAS:

#### Cromatografía en capa fina:

La evolución de las reacciones y de las cromatografías se observó mediante placas de tipo F-1500/LS254 de la casa SCHLEICHER&SCHULL. El revelado se realizó mediante luz ultravioleta de 254 nm. y por pulverización con disolución de  $\text{H}_2\text{O}:\text{H}_2\text{SO}_4:\text{EtOAc}$  (1:4:20) o disolución de ácido fosfomolibdico en etanol (10%), y por posterior calentamiento a  $140^\circ\text{C}$ .

#### Cromatografía en Columna:

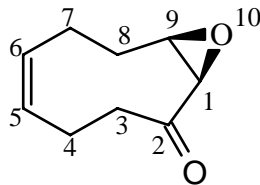
Se utilizó gel de sílice 60, tipos G y H (casa MERK), de distintos tamizados según las necesidades. La preparación de las columnas se hizo mediante los procedimientos habituales de compactación en seco a vacío, o compactación mediante una bomba de presión de la mezcla de gel y eluyente.

**DISOLVENTES Y REACTIVOS:**

Los disolventes utilizados fueron destilados y secados mediante los métodos tradicionales (reflujo sobre Na, CaH, CuSO<sub>4</sub> ...). Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argon.

## IV.2. DESCRIPCION DE LAS REACCIONES

### Preparación del compuesto (1R\*,9R\*)-10-oxa-biciclo [7.1.0] deca-5-en-2-ona. (15).



**15**

A) En un matraz de fondo redondo a 0°C se añadió 308 mg (2 mmol) del compuesto 14 en 10 mL de DMF anhidra. A esta disolución se le añadieron 5.3 gr de PDC (16 mmol) de una sola vez, bajo atmósfera de argón. Se agitó a temperatura ambiente y se siguió la reacción por CCF ( $R_f$  14:0.3;  $R_f$  15: 0.6; EtOAc/n-Hexano al 30%). A las 32 horas se comprobó que la reacción había terminado, se le añadió éter y se filtró sobre celita. Se concentró a vacío y el residuo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de EtOAc/n-Hexano al 20%. Se obtuvieron 237 mg (1.5 mmol) del compuesto 15. (Rendimiento: 77%).

B) En un matraz de fondo redondo se flameó a vacío 5 gr de molecular sieves (zeolita) en polvo. Se enfrió bajo argón y se añadieron 750 mg (9.2 mmol) de NaOAc, 300 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> destilado y anhidro y 4.7 gr (30.52 mmol) del compuesto 14. A temperatura ambiente con agitación se le añadió en una sola vez 9.9 gr (45.78 mmol) de PCC. Se siguió la reacción por CCF. Después de agitar durante dos horas la reacción no se había completado y se dejó agitando durante una noche. Se añadieron 400 mL de Et<sub>2</sub>O, se filtró sobre celita y el residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O. Se concentraron los disolventes en el rotavapor y el residuo se cromatografió en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla EtOAc/n-Hexano al 20%. Se obtuvieron 3.2 gr del compuesto 15. (Rendimiento: 68%).

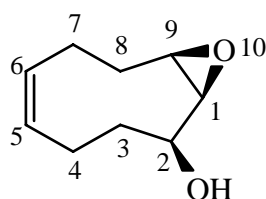
#### Datos físicos y espectroscópicos de 15:

##### Aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.66 (C<sub>6</sub>H, ddd, J=10.8, 8.4, 8.4 Hz), 5.36 (C<sub>5</sub>H, ddd, J=10.7, 10.3, 6.0 Hz), 3.68 (C<sub>1</sub>H, d, J=5.0 Hz), 3.36 (C<sub>9</sub>H, ddd, J=9.7, 5.0, 4.7 Hz), 2.8 (C<sub>3</sub>H, C<sub>4</sub>H, 2H, m), 2.1 (C<sub>3</sub>H, C<sub>4</sub>H, C<sub>7</sub>H y C<sub>8</sub>H, 4H, m), 1.0 (C<sub>7</sub>H, C<sub>8</sub>H, 2H, m).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 206.1 (C<sub>2</sub>), 131.4 y 128.9 (C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>), 59.6 (C<sub>1</sub>), 58.6 (C<sub>9</sub>), 41.5, 27.7, 24.4 y 19.5 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>).

**Preparación del compuesto (1S\*,2S\*,9R\*)-10-oxa-biciclo [7.1.0] deca-5-en-2-ol. (16).**



**16**

En un matraz, bajo atmósfera de argón, se disolvieron 170 mg (1.12 mmol) del compuesto 15 en 1 mL de THF. A 0°C se le añadió 4 mL de una disolución 0.3M de  $Zn(BH_4)_2$  en THF. Se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0.2 mL de  $H_2O$ , 0.6 mL de NaOH 3M y 0.2 mL de  $H_2O$  agitando la mezcla durante una hora. Se filtró sobre celita y el conjunto de fases orgánicas se secó con  $MgSO_4$  que a su vez fue eliminado por filtración, y se concentró en el rotavapor. El residuo se cromatografió con EtOAc/n-Hexano al 20%, (CCF,  $R_f$  16: 0.2), obteniéndose 147 mg (0.95 mmol) del epoxialcohol cis. (Rendimiento 87%).

**Datos físicos y espectroscópicos de 16:**

**Sólido amorfo.**

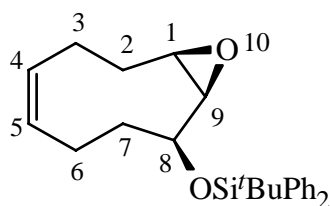
$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.61 ( $C_5H$ ,  $C_6H$ , 2H br s), 4.50 ( $C_2H$ , br s), 2.88 ( $C_1H$ ,  $C_9H$ , 2H, m).

$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 133.3 y 127.1 ( $C_5$  y  $C_6$ ), 67.3 ( $C_2$ ), 58.6 y 58.4 ( $C_1$  y  $C_9$ ), 30.2, 26.1, 21.8 y 21.2 ( $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_7$  y  $C_8$ ).

E.M. a  $m/z$  (int. rel.): 154 [M] (1), 136 [ $M^+ - OH$ ] (8).

I.R.  $\lambda_{max}$ . ( $CHCl_3$ ): 3350, 2900, 1045  $cm^{-1}$ .

**Preparación del compuesto: (1R\*,8S\*,9R\*)-8-difenil*terc*butilsiloxi-10-oxa-biciclo [7.1.0]deca-4-eno. (17).**



**17**

En un matraz de fondo redondo previamente flameado, se disolvieron 2.5 gr. (16 mmol) del compuesto 16 en 16 mL de  $CH_2Cl_2$  destilado y anhidro. Se añadieron a continuación 2.5 gr (32 mmol) de imidazol y 4.57 mL (17.6 mmol) de  $Ph_2^tBuSiCl$  (Janssen Chemical) en ese orden. Al cabo de 12 horas se comprobó por CCF ( $R_f$  16: 0.2,  $R_f$  17: 0.8; EtOAc/n-Hexano 20%) que la reacción había terminado. Se añadieron 7 mL de disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las fases orgánicas una vez reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  primero y de  $NaCl$  a continuación. Se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y después de filtrar y concentrar a vacío se

obtuvo 5.9 gr (15.2 mmol) del compuesto 17 por cromatografía en columna de gel de sílice. (Rendimiento: 95.8%).

#### Datos físicos y espectroscópicos de 17:

Sólido blanco cristalino. P.f.: 78-80°C.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.56 ( $\text{C}_4\text{H}$ ,  $\text{C}_5\text{H}$ , 2H, m), 4.54 ( $\text{C}_8\text{H}$ , ddd,  $J=4.8$ , 2.3, 2.3 Hz), 2.84 ( $\text{C}_1\text{H}$ , ddd,  $J=10.0$ , 4.8, 3.6 Hz), 2.70 ( $\text{C}_9\text{H}$ , dd,  $J=3.6$ , 2.3 Hz).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 132.8 y 129.6 ( $\text{C}_4$  y  $\text{C}_5$ ), 68.6, 58.3 y 57.2 ( $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_8$  y  $\text{C}_9$ ), 31.3, 25.6, 21.6 y 21.2 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_6$  y  $\text{C}_7$ ).

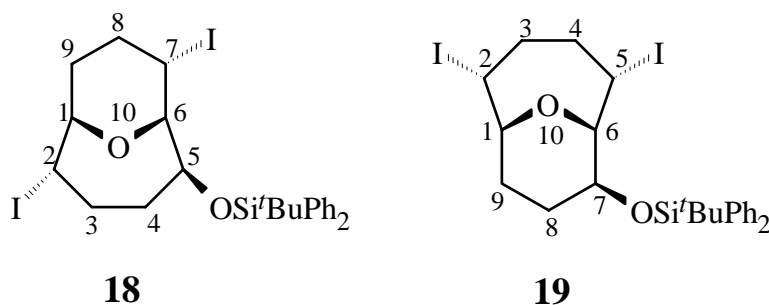
E.M. a  $m/z$  (int. rel.): 335 [ $\text{M}^t\text{Bu}$ ] (3), 139 [ $\text{M}-2\times\text{Ph}-^t\text{Bu}-\text{C}_2\text{OH}_2$ ] (47), 137 [ $\text{M}-^t\text{BuPh}_2\text{SiO}$ ] (4), 57 [ $\text{M}-\text{C}_{21}\text{O}_2\text{SiH}_{23}$ ] (63).

I.R.  $\lambda_{\text{max}}$ . ( $\text{CHCl}_3$ ): 3050, 3000, 1540, 1460, 1240, 1220, 1130  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Preparación de los compuestos:

(1*S*\*,2*S*\*,5*S*\*,6*S*\*,7*S*\*)-5-difenil*terc*butilsililoxi-2,7-diyodo-10-oxa-biciclo [4.3.1] decano. (18).

(1*R*\*,2*R*\*5*S*\*,6*S*\*,7*S*\*)-7-difenil*terc*butilsililoxi-2,5-diyodo-10-oxa-biciclo [4.3.1] decano. (19).



Se realizaron varios ensayos, pero se utilizó el método A en nuestra ruta sintética:

A) Se disolvieron 10gr (25 mmol) del compuesto 17 en 0.8 litros (0.03M) de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco en un matraz flameado. Se añadieron a continuación 7 gr (27.5 mmol) de yodo bajo atmósfera inerte. La evolución de la reacción se siguió por CCF ( $R_f$  17: 0.3;  $R_f$  18 :0.75;  $R_f$  19: 0.65; EtOAc/n-Hexano 10%) completándose en una hora. Se añadió disolución acuosa al 10% de  $\text{NaS}_2\text{O}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas se reunieron y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se concentró a vacío después de filtrar y se obtuvo, por cromatografía en columna de gel de sílice del residuo resultante, utilizando como eluyente una mezcla de benceno/n-Hexano al 20% , 10.7 gr (16.5 mmol) de una mezcla de los compuestos 18 y 19 en una proporción 10:1. (Rendimiento: 65%).

En los métodos B, C y D el procedimiento es el mismo y también el tiempo de reacción, sólo varía el volumen del disolvente.

Métodos	Compuesto 17	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Rendimiento (%)	Proporciones 18:19
B	1 gr	5 mL	28	2.1 : 1
C	1 gr	25 mL	63	3.8 : 1
D	1 gr	500 mL	65	10.0 : 1

**Propiedades físicas y espectroscópicas de:**

**Compuesto 18:**

Sólido cristalino blanco. P.f.: 138-140°C.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.44 (2H, m), 4.32 (3H, m).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 81.2, 76.5 y 73.9 (C<sub>1</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>), 35.6 y 25.0 (C<sub>2</sub> y C<sub>7</sub>), 36.2, 34.1, 30.2 y 26.9 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub> y C<sub>9</sub>).

E.M. a m/z (int. rel.): 589 [M-<sup>t</sup>Bu] (12), 519 [M-I] (2), 335 [M-2×I-<sup>t</sup>Bu] (18), 181 [M-2×I-<sup>t</sup>Bu-2×Ph] (44), 136 [M-2×I-H-<sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>SiO] (21), 57 [M-C<sub>21</sub>O<sub>2</sub>SiI<sub>2</sub>H<sub>23</sub>] (73).

I.R. λ<sub>max</sub>. (CHCl<sub>3</sub>): 3050, 2950, 1450, 1420, 1125, 1060 cm<sup>-1</sup>.

**Compuesto 19:**

Sólido blanco cristalino. P.f.: 88-90°C.

<sup>1</sup>H-RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 3.3 (C<sub>5</sub>H, ddd, J=11.6, 5.4, 4 Hz), (C<sub>6</sub>H, dd, J=5.7, 3.8 Hz), 4.1 (C<sub>2</sub>H, C<sub>7</sub>H, m).

<sup>13</sup>C-RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 80.3 (C<sub>6</sub>), 74.5 (C<sub>7</sub>), 73.6 (C<sub>1</sub>), 46.6 (C<sub>5</sub>), 36.6 (C<sub>2</sub>), 36.2 (C<sub>3</sub>), 27.9 y 21.9 (C<sub>4</sub> y C<sub>9</sub>).

E.M. a m/z (int. rel.): 462 [M-I-<sup>t</sup>Bu] (28), 461 [M-I-H-<sup>t</sup>Bu] (94), 181 [M-2×I-<sup>t</sup>Bu-2×Ph] (15), 153 [M-<sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>Si-2×I] (10), 137 [M-2×I-<sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>SiO] (9), 57 [M-C<sub>21</sub>O<sub>2</sub>SiI<sub>2</sub>H<sub>23</sub>] (100).

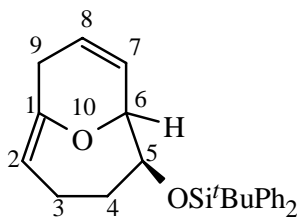
**Preparación de los compuestos:**

(5S\*,6R\*)-5-difenil*terc*butilsililoxi-10-oxa-biciclo [4.3.1] deca-1, 7-dieno. (22).

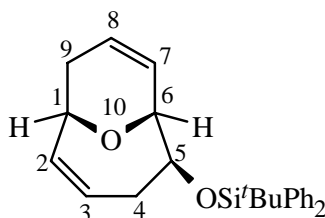
(1S\*,5S\*,6R\*)-2-difenil*terc*butilsililoxi-10-oxa biciclo [4.3.1] deca-1(9), 4-dieno.

(23).

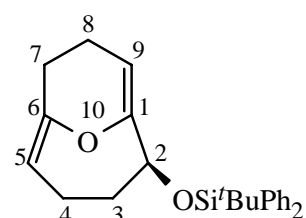
2-difenil*terc*butilsililoxi-10-oxa-biciclo [4.3.1] deca-1(9), 5-dieno. (25).



**22**



**23**



**25**

Se realizó mediante varios métodos:



A) Se añadieron 0.5 gr (0.77 mmol) del compuesto diyodado 18 a una disolución de 0.46 mL de DBU (3.09 mmol) en 1.54 mL de benceno. Esto se hizo por triplicado y se reflujo de forma independiente a 80°C durante 6, 8 y 12 horas respectivamente, al cabo de las cuales se hidrolizó a temperatura ambiente con disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se extrajo con éter y las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con disoluciones acuosas saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  primero y de  $\text{NaCl}$  después, y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ .

Cromatografía en columna de gel de sílice, del residuo resultante al concentrar al vacío, utilizando una mezcla de benceno y n-Hexano al 20% como eluyente, dió los compuestos 22, 23 y 25 en las proporciones reflejadas en la *Tabla 2* de la parte teórica.

B) Se añadieron 0.5 gr del compuesto 18 a una disolución de 1.54 mL de benceno que contenía 0.38 mL de DBN (3.09 mmol). Esto se hizo por duplicado y se reflujo cada una de estas reacciones por separado a 80°C durante 4 y 6 horas respectivamente. Se hidrolizaron una vez frías como en el caso anterior. Los resultados están recogidos en la *Tabla 2*.

C) Se disolvió 1 gr del compuesto diyodado en 15.5 mL de THF seco en un matraz previamente flameado y se introdujo en un baño de hielo. Se añadió 1.13 gr de  $\text{KO}^t\text{Bu}$  y al cabo de 6 horas comprobamos por CCF que la reacción había terminado. Hidrolizamos con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$  y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a vacío después de filtrar.

Cromatografía en columna de gel de sílice dió únicamente el compuesto 22 y el alcohol resultante de la desprotección del grupo de silicio en el mismo dieno. Ese alcohol se vuelve a proteger en las condiciones ya descritas para el compuesto 15. (Rendimiento: 80%).

### Datos físicos y espectroscópicos:

#### Compuesto 22:

**Aceite denso.**

$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :	5.91 ( $\text{C}_8\text{H}$ , dd, $J=9.5, 5.4$ Hz), 5.55 ( $\text{C}_7\text{H}$ , br d, $J=9.5$ Hz), 5.11 ( $\text{C}_2\text{H}$ , dd, $J=7.1, 4.5$ Hz), 4.39 ( $\text{C}_6\text{H}$ , br s), 4.00 ( $\text{C}_5\text{H}$ , dd, $J=7.2, 3.7$ Hz), 2.96 ( $\text{C}_3\text{H}$ , m), 2.89 ( $\text{C}_9\text{H}$ , br d, $J=16.4$ Hz), 2.48 ( $\text{C}_9\text{H}$ , dd, $J=16.4, 5.4$ Hz), 2.12 ( $\text{C}_4\text{H}$ , m), 1.63 ( $\text{C}_3\text{H}, \text{C}_4\text{H}$ , m).
$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :	154.7 ( $\text{C}_1$ ), 129.6, 127.5 y 113.6 ( $\text{C}_2, \text{C}_7$ y $\text{C}_8$ ), 83.3 ( $\text{C}_6$ ), 75.7 ( $\text{C}_5$ ), 32.1 y 19.4 ( $\text{C}_3, \text{C}_4$ y $\text{C}_9$ ).
E.M. a $m/z$ (int. rel.):	309 [M] (1), 333 [M- $^t\text{Bu}$ ] (77), 256 [M- $t\text{Bu-Ph}$ ] (4), 179 [M- $^t\text{Bu-2}\times\text{Ph}$ ] (3), 135 [M- $^t\text{BuPh}_2\text{SiO}$ ] (26), 57 [M- $\text{C}_{21}\text{O}_2\text{SiH}_{21}$ ] (28).

**Compuesto 23:**

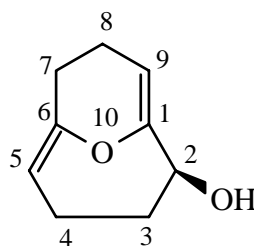
Aceite denso.

$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :	5.46 ( $\text{C}_8\text{H}$ , m), 5.36 ( $\text{C}_3\text{H}$ , m), 5.24 ( $\text{C}_2\text{H}$ , m), 5.16 ( $\text{C}_7\text{H}$ , m), 4.80 ( $\text{C}_1\text{H}$ , br dd, $J=6.9$ , 2.2 Hz), 4.31 ( $\text{C}_6\text{H}$ , dd, $J=3.0$ , 2.2 Hz), 3.90 ( $\text{C}_5\text{H}$ , ddd, $J=10.0$ , 4.8, 2.2 Hz), 2.99 ( $\text{C}_4\text{H}$ , ddd, $J=14.0$ , 12.0, 4.8, 2.5 Hz), 2.34 ( $\text{C}_9\text{H}$ , m), 2.07 ( $\text{C}_4\text{H}$ , $J=14.0$ , 10.0, 4.6 Hz), 1.77 ( $\text{C}_9\text{H}$ , ddd, $J=17.2$ , 6.3, 1.0 Hz).
$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :	134.3, 129.2, 124.2 y 121.1 ( $\text{C}_2$ , $\text{C}_3$ , $\text{C}_7$ y $\text{C}_8$ ), 78.5, 75.8 y 71.1 ( $\text{C}_1$ , $\text{C}_5$ y $\text{C}_6$ ), 32.7 y 29.1 ( $\text{C}_4$ y $\text{C}_9$ ).
E.M. a $m/z$ (int. rel.):	333 [ $\text{M}^t\text{Bu}$ ] (100), 256 [ $\text{M}^t\text{Bu-Ph}$ ] (3), 179 [ $\text{M}^t\text{Bu-2}\times\text{Ph}$ ] (3), 151 [ $\text{M}^t\text{BuPh}_2\text{Si}$ ] (2), 135 [ $\text{M}^t\text{BuPh}_2\text{SiO}$ ] (40), 57 [ $\text{M-C}_{21}\text{O}_2\text{SiH}_{21}$ ] (32).

**Compuesto 25:**

Aceite denso.

$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :	( $\text{C}_5\text{H}$ , ddd, $J=7.0$ , 6.3, 1.9 Hz), 5.02 ( $\text{C}_9\text{H}$ , dd, $J=7.0$ , 2.7 Hz), 4.57 ( $\text{C}_2\text{H}$ , dd, $J=3.1$ , 2.8), 3.53 ( $\text{C}_4\text{H}$ , dddd, $J=13.8$ , 13.8, 6.3, 2.3 Hz), 2.80 ( $\text{C}_7\text{H}$ , ddd, $J=10.8$ , 18.0, 1.0 Hz), 2.56 ( $\text{C}_8\text{H}$ , dddd, $J=10.0$ , 10.8, 5.0, 2.7 Hz), 2.34 ( $\text{C}_7\text{H}$ , ddd, $J=10.8$ , 8.8, 5.0 Hz), 2.14 ( $\text{C}_8\text{H}$ , dddd, $J=10.8$ , 8.8, 7.0, 1.8 Hz), 1.96 ( $\text{C}_3\text{H}$ , ddd, $J=14.0$ , 3.1, 2.3 Hz), 1.76 ( $\text{C}_4\text{H}$ , ddd, $J=13.8$ , 7.0, 3.0 Hz), 1.43 ( $\text{C}_3\text{H}$ , dddd, $J=14.0$ , 13.8, 3.0, 2.8 Hz).
$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :	163.9 y 163.1 ( $\text{C}_1$ y $\text{C}_6$ ), 114.4 ( $\text{C}_5$ ), 110.4 ( $\text{C}_9$ ), 71.8 ( $\text{C}_2$ ), 38.9 ( $\text{C}_3$ ), 27.2 ( $\text{C}_7$ ), 22.0 ( $\text{C}_8$ ), 20.5 ( $\text{C}_4$ ).
E.M. a $m/z$ (int. rel.):	333 [ $\text{M}^t\text{Bu}$ ] (23), 179 [ $\text{M}^t\text{Bu-2}\times\text{Ph}$ ] (2), 151 [ $\text{M}^t\text{BuPh}_2\text{Si}$ ] (2), 135 [ $\text{M}^t\text{BuPh}_2\text{SiO}$ ] (12), 57 [ $\text{M-C}_{21}\text{O}_2\text{SiH}_{21}$ ] (30).

**Preparación del compuesto 10-oxa-biciclo [4.3.1] deca-1(9), 5-dien-2-ol. (26).****26**

En un matraz flameado se introdujeron 160 mg del compuesto 25 (0.37 mmol) bajo atmósfera inerte de argón y 3.9 mL de THF anhidro. A continuación se añadieron 308 mg (1.18 mmol) de *n*Bu<sub>4</sub>NF a las 20.15 horas. Al cabo de 14 horas la reacción había terminado y se procedió a diluir con éter y lavar con una disolución acuosa saturada de NaCl. Se extrajo con éter y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtró sobre celita y se concentró en el rotavapor. Se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice 33 mg (0.2 mmol) del compuesto 26. (Rendimiento 53%).

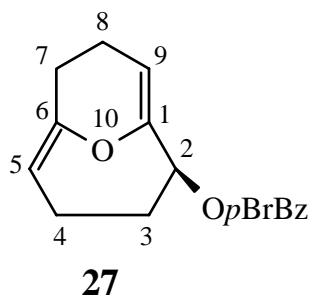
#### Propiedades físicas y espectroscópicas de 26:

##### Aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.29 (C<sub>9</sub>H, dd, J=7.0, 2.7 Hz), 5.06 (C<sub>5</sub>H, ddd, J=6.0, 5.8, 1.9 Hz), 4.50 (C<sub>2</sub>H, dd, J=3.0, 3.0 Hz), 3.12 (C<sub>4</sub>H, dddd, 14.6, 13.6, 5.8, 3.0 Hz), 2.78 (C<sub>7</sub>H, ddd, J=11.0, 11.0, 2.0 Hz), 2.60 (C<sub>8</sub>H, ddd, 11.0, 10.6, 5.0 2.7 Hz), 2.36 (C<sub>7</sub>H, ddd, J=11.0, 7.0, 5.0 Hz), 2.24 (C<sub>8</sub>H, dddd, J=10.6, 7.0, 7.0, 1.8 Hz), 2.03 (C<sub>3</sub>H, dddd, J=14.0, 4.1, 3.0, 1.9 Hz), 1.78 (C<sub>4</sub>H, dddd, J=14.6, 7.3, 4.4, 2.8 Hz), 1.58 (C<sub>3</sub>H, ddd, J=14.0, 13.6, 3.1, 3.0 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 114.4 (C<sub>5</sub>), 110.4 (C<sub>9</sub>), 71.8 (C<sub>2</sub>), 38.9 (C<sub>3</sub>), 27.2 (C<sub>7</sub>), 22.0 (C<sub>8</sub>), 20.5 (C<sub>4</sub>).

#### Preparación del ester del ácido benzoico del 10-oxa-biciclo [4.3.1] deca-1(9), 5-dien-2-il. (27).

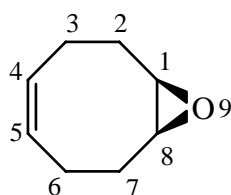
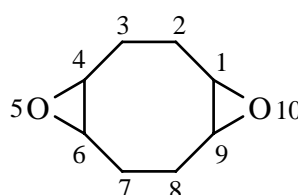


En un matraz flameado se añadieron 50 mg del compuesto 26 (0.36 mmol), 0.15 mL de piridina anhidra, DMAP en cantidades catalíticas, 0.025 mL de DMF anhidra y 48 mg de *p*BrBzOCl (0.22 mmol). 24 Horas después se observó por CCF que la reacción había concluido. Se añadió disolución acuosa saturada de CuSO<sub>4</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reuniéndose las fases orgánicas para ser lavadas con otra disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>4</sub> primero y de NaCl después. Se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al rotavapor los disolventes. Por cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvieron 51 mg del compuesto 27 (0.17 mmol) utilizando como eluyente una mezcla de EtOAc/*n*-Hexano al 5%. (Rendimiento: 48%).

**Datos físicos y espectroscópicos de 27:****Sólido amorfo.**

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.80 ( $\text{C}_2\text{H}$ , dd,  $J=3.0, 3.0$  Hz), 5.55 ( $\text{C}_9\text{H}$ , dd,  $J=7.0, 3.0$  Hz), 5.11 ( $\text{C}_5\text{H}$ , ddd,  $J=6.0, 6.0, 2.0$  Hz), 3.40 ( $\text{C}_4\text{H}$ , dddd,  $J=14.5, 14.0, 7.0, 3.0$  Hz), 2.77 ( $\text{C}_7\text{H}$ , ddd,  $J=12.0, 12.0, 2.0$  Hz), 2.65 ( $\text{C}_8\text{H}$ , dddd,  $J=12.0, 10.5, 6.0, 3.0$  Hz), 2.37 ( $\text{C}_7\text{H}$ , ddd,  $J=12.0, 7.0, 5.0$  Hz), 2.25 ( $\text{C}_8\text{H}$ , dddd,  $J=11.0, 7.0, 7.0, 2.0$  Hz), 2.19 ( $\text{C}_3\text{H}$ , dddd,  $J=14.5, 3.0, 2.0, 2.0$  Hz), 1.86 ( $\text{C}_4\text{H}$ , dddd,  $J=14.5, 7.0, 3.0$  Hz), 1.74 ( $\text{C}_3\text{H}$ , ddd,  $J=14.5, 14.5, 3.0, 3.0$  Hz).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 164.3 ( $\text{C}_6$ ), 159.6 ( $\text{C}_1$ ), 114.2 ( $\text{C}_5$ ), 114.0 ( $\text{C}_9$ ), 74.5 ( $\text{C}_2$ ), 35.8 ( $\text{C}_3$ ), 26.4 ( $\text{C}_7$ ), 22.0 ( $\text{C}_8$ ), 21.7 ( $\text{C}_4$ ).

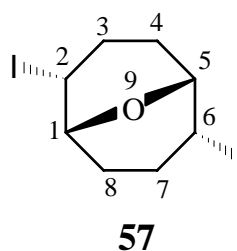
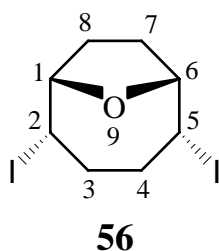
**Preparación de los compuestos:****9-oxa-biciclo [6.1.0] non-4-eno. (54).****5, 10-dioxatriciclo [7.1.0.0<sup>4,6</sup>] decano. (55).****54****55**

Se disolvieron 37 mL (0.3 mmol) de 1,5-ciclooctadieno comercial (Janssen Chemical) en 25 mL de  $\text{CHCl}_3$  y se enfriaron bajo atmósfera inerte a  $0^\circ\text{C}$  en un baño de hielo. Se añadieron, gota a gota, 25 gr (0.12 mol) de MCPBA (80 %) disueltos en 100 mL de  $\text{CHCl}_3$ . Después de 40 horas a temperatura ambiente, se comprobó por cromatografía de gases que la reacción había terminado. Se añadieron 10 mL de una disolución acuosa al 10% de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  y después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente se extrajo con (3x50 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa al 10% de  $\text{NaOH}$  (2x10 mL). Se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y, después de filtrar, se concentró a vacío. Por destilación fraccionada se separó el ciclooctadieno en exceso del monoepóxido 54, obteniéndose de este último 12.2 gr (0.1 mol). (Rendimiento 80%). El residuo de destilación se cromatografió y se obtuvo 0.5 gr del diepóxido 55.

**Datos físicos y espectroscópicos:****Compuesto 54:****Aceite.**

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.55 ( $\text{C}_4\text{H}$ ,  $\text{C}_5\text{H}$ , 2H, m), 3.02 ( $\text{C}_1\text{H}$ ,  $\text{C}_8\text{H}$ , 2H, m), 2.41 ( $\text{C}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}$ , 2H, m), 2.05 ( $\text{C}_2\text{H}_2$ ,  $\text{C}_3\text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}$ ,  $\text{C}_7\text{H}_2$ , 6H, m).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 128.04 ( $\text{C}_4$  y  $\text{C}_5$ ), 55.57, 55.47 ( $\text{C}_1$  y  $\text{C}_8$ ), ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_6$  y  $\text{C}_7$ ).

**Compuesto 55:****Aceite.** $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.52 (4H, m), 4.02 (4H, m), 2.34 (16H, m).**Preparación de los compuestos :****(1S\*,2S\*,5R\*,6R\*)-2,5 diyodo-9-oxa-biciclo [4.2.1] nonano. (56).****(1R\*,2R\*,5R\*,6R\*)-2,6-diyodo-9-oxa-biciclo [3.3.1] nonano. (57).**

En un balón flameado se disolvieron 6 gr (48.4 mmol) del epóxido 51 en 480 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro bajo atmósfera de argón. Se añadió a continuación 12.5 gr de  $\text{I}_2$ . La reacción se siguió por CCF ( $R_f$  54: 0.65;  $R_f$  56 y 57: 0.8, EtOAc/n-Hexano 10%) y se observó que culminó en 30 minutos. Se obtuvo una mezcla de 56 y 57 en una proporción (4:1) por  $^1\text{H-RMN}$  respectivamente y en un rendimiento global del 96%. Esa mezcla nos resultó imposible de separar por cromatografía.

**Propiedades físicas y espectroscópicas:****Compuestos 56 y 57:****Sólido amorfo.** $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.55 (4H, m ); 4.02 (4H; m); 2.34 (16H, m).

E.M. a m/z (int. rel.): 378 [M] (0.12), 251 [M-I] (100), 123 [M-I-HI] (27).

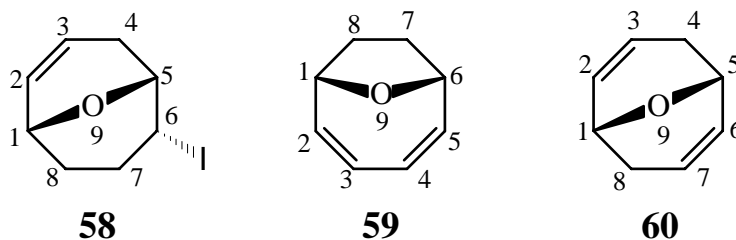
Los espectros de  $^{13}\text{C-RMN}$  de 56 y 57 se obtuvieron a partir del espectro mezcla ya que se encuentran en una proporción 56/57=4/1.

**Compuesto 56:** $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 82.99 ( $\text{C}_1$ ); 35.64, 30.75 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ ); 34.59 ( $\text{C}_2$ ).**Compuesto 57:** $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 70.16 ( $\text{C}_1$ ); 32.94, 28.74 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ ); 29.88 ( $\text{C}_2$ ).**Preparación de los compuestos:**

**(1R\*,5R\*,6R\*)-6-yodo-9-oxa-biciclo [3.3.1] non-2-eno. (58).**

**(1S\*,6R\*)-9-oxa-biciclo [4.2.1] nona-2,4-dieno. (59).**

**(1R\*,5R\*)-9-oxa-biciclo [3.3.1] nona-2,6-dieno. (60).**



A) Se disolvieron 500 mg (1.3 mmol) de mezcla de los compuestos 56 (100 mg) y 57 (400 mg) en 13 mL de benceno anhidro en un sistema provisto de refrigerante y exento de humedad. Se añadió 1.43 mL de DBU (1.43 mmol). Se reflujo a 80°C durante 22 horas. Por CCF ( $R_f$  56 y 57: 0.6;  $R_f$  58: 0.5;  $R_f$  59: 0.4; EtOAc/n-Hexano: 5%) se comprobó que la reacción había terminado y una vez fría, se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , para extraer posteriormente con EtOAc. Las fases orgánicas, una vez reunidas se lavaron con disoluciones acuosas saturadas de  $\text{NaHCO}_3$ , y de  $\text{NaCl}$  en ese orden y después de filtrar se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ .

Por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla al 2.5% de EtOAc en n-Hexano, se obtuvieron 190 mg (0.75 mmol) del compuesto 58 y 25 mg (0.2 mmol) del compuesto 59. El rendimiento global fue del 73%.

B) Se disolvieron 500 mg (1.3 mmol) de la mezcla de compuestos 56 y 57 en 13 mL de xileno anhidro y se añadieron 1.1 mL de DBU (7.8 mmol). Se reflujo a 120°C durante 5 días hasta comprobar por CCF ( $R_f$  60: 0.45; EtOAc/n-Hexano: 5%) que habían desaparecido los productos de partida y también el compuesto 58. Entonces dejó enfriar y se hidrolizó siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente. Se obtuvo una mezcla de los compuestos 59 y 60 en un rendimiento global del 60%.

#### Datos físicos y espectroscópicos :

##### Compuesto 58:

**Aceite denso.**

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.0 ( $\text{C}_3\text{H}$ , ddd,  $J=10.2, 3.7, 3.4$  Hz), 5.75 ( $\text{C}_2\text{H}$ , ddd,  $J=10.2, 4.4, 2.2$  Hz), 4.6 ( $\text{C}_6\text{H}$ , ddd,  $J=13.1, 4.8, 4.8$  Hz), 4.45 ( $\text{C}_1\text{H}$ , br dd;  $J=4.3$  Hz), 4.22 ( $\text{C}_5\text{H}$ , dd,  $J=7.3, 5.1$  Hz), 2.73 ( $\text{C}_4\text{H}$ , ddd,  $J=17.6, 3.7, 1.9$  Hz), 2.52 ( $\text{C}_4\text{H}$ , br dd,  $J=17.6, 8.4$  Hz), 2.4 ( $\text{C}_7\text{H}$ , dd,  $J=13.0, 4.4$  Hz), 2.15 ( $\text{C}_7\text{H}$  y  $\text{C}_8\text{H}$ , 2H, m), 1.5 ( $\text{C}_7\text{H}$ , br d;  $J=13.3$  Hz).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 127.9 ( $\text{C}_3$ ), 127.1 ( $\text{C}_2$ ), 71.6 ( $\text{C}_5$ ), 66.6 ( $\text{C}_1$ ), 33.7 ( $\text{C}_6$ ), 31.6 ( $\text{C}_8$ ), 28.9 ( $\text{C}_7$ ), 25.8 ( $\text{C}_4$ ).

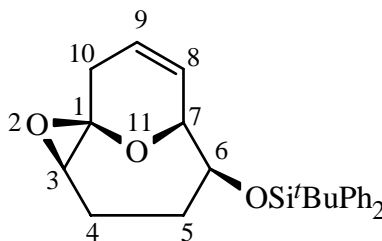
##### Compuesto 59:

**Aceite denso.**  
 $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.1 ( $\text{C}_2\text{H}$ , m), 5.78 ( $\text{C}_3\text{H}$ , ddd,  $J=6.8, 5.7, 3.6$  Hz), 4.65 ( $\text{C}_1\text{H}$ , m), 2.2 ( $\text{C}_8\text{H}$ , 2H, m).

**Compuesto 60:**

**Aceite denso.**  
 $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.8 ( $\text{C}_2\text{H}$ ,  $\text{C}_3\text{H}$ , 2H, m), 4.45 ( $\text{C}_1\text{H}$ , br dd,  $J=5.4, 2.7$  Hz), 2.55 ( $\text{C}_4\text{H}$ , m), 1.75 ( $\text{C}_4\text{H}$ , dd,  $J=17.6, 5.2$  Hz).  
 $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 130.1 ( $\text{C}_3$ ), 123.1 ( $\text{C}_2$ ), 66.7 ( $\text{C}_1$ ), 28.7 ( $\text{C}_4$ )

**Preparación del compuesto (1S\*,3R\*,6S\*,7R\*)-6-difenil*tert*-butilsiloxi-2,11-dioxatriciclo [5.3.1.0.1,3] undeca-8-eno. (61).**



**61**

Desde un embudo de adición se añadió una disolución de 263 mg (1.07 mmol) de MCPBA (Janssen Chemical) en 2.5 mL de MeOH a la disolución de 200 mg del compuesto 22 (0.51 mmol) en 2.5 mL de MeOH a 0°C. La temperatura se dejó subir a temperatura ambiente, y al cabo de 2 horas la reacción había terminado. Se hidrolizó con una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  y se concentró al vacío para eliminar el MeOH, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y otra de NaCl posteriormente. Se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío.

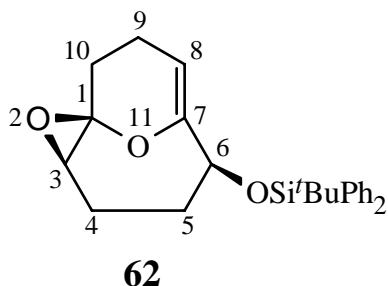
Cromatografía en columna de gel de sílice dió un único producto en un rendimiento del 95% utilizando como eluyente una mezcla de EtOAc/n-Hexano al 5%. CCF ( $R_f$  22: 0.7;  $R_f$  61: 0.3).

**Datos físicos y espectroscópicos de 61:**

**Sólido amorfo.**  
 $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.92 ( $\text{C}_9\text{H}$ , dddd,  $J=9.8, 6.0, 2.1, 2.0$  Hz), 5.42 ( $\text{C}_8\text{H}$ , dddd,  $J=9.8, 3.0, 3.0, 1.2$  Hz), 4.57 ( $\text{C}_7\text{H}$ , br s), 3.95 ( $\text{C}_6\text{H}$ , ddd,  $J=3.9, 3.9, 2.0$  Hz), 2.92 ( $\text{C}_{10}\text{H}$ , ddd,  $J=16.7, 3.0, 2.0$  Hz), 2.86 ( $\text{C}_3\text{H}$ , dd,  $J=7.6, 6.7$  Hz), 2.36 ( $\text{C}_4\text{H}$ , ddd,  $J=13.6, 12.6, 7.6$  Hz), 1.93 ( $\text{C}_4\text{H}$ , ddd,  $J=13.6, 13.6, 6.7$  Hz), 1.74 ( $\text{C}_{10}\text{H}$ ,  $\text{C}_5\text{H}$ , m), 1.64 ( $\text{C}_5\text{H}$ , ddd,  $J=13.6, 12.6, 3.9$  Hz).  
 $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 126.8 ( $\text{C}_8, \text{C}_9$ ), 83.8 ( $\text{C}_7$ ), 83.3 ( $\text{C}_1$ ), 73.3 ( $\text{C}_6$ ), 63.5 ( $\text{C}_3$ ), 31.0 ( $\text{C}_{10}$ ), 29.0 ( $\text{C}_5$ ), 21.7 ( $\text{C}_4$ ).

E.M. a m/z (int. rel.): 406 [M] (5), 349 [M-*t*Bu] (30), 272 [M-*t*Bu-Ph] (10), 195 [M-*t*Bu-2×Ph] (6), 167 [M-*t*BuPh<sub>2</sub>Si] (5), 157 [M-C<sub>21</sub>O<sub>3</sub>SiH<sub>21</sub>] (20).

Preparación del compuesto (1*S*\*,3*R*\*,6*S*\*)-6-difenil*tert*butilsililoxi-2,11-dioxa-triciclo [5.3.1.0<sup>1,3</sup>] undeca-7-eno. (62).



Se repitió el mismo procedimiento anterior para el compuesto 25 utilizando 65.7 mg de MCPBA (0.26 mmol, Janssen Chemical), 0.6 mL de MeOH anhidro y 50 mg del compuesto 25 (0.2 mmol). El tiempo que tardó en completarse la reacción por CCF ( $R_f$  25: 0.65;  $R_f$  62: 0.28, EtOAc/n-Hexano: 5%) fue de 15 minutos y el rendimiento del 90%.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

##### Aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.19 (C<sub>8</sub>H, dd, J=7.2, 2.8 Hz), 4.44 (C<sub>6</sub>H, dd, J=3.0, 3.0 Hz), 2.78 (C<sub>3</sub>H, dd, J=6.0, 5.7 Hz), 2.65 (C<sub>10</sub>H, dd, J=10.5, 10.3 Hz), 2.50 (C<sub>9</sub>H, ddd, J=12.0, 10.3, 7.2 Hz), 2.42 (C<sub>4</sub>H, ddd, J=14.5, 6.0, 1.6 Hz), 2.03 (C<sub>9</sub>H, C<sub>4</sub>H, m), 1.86 (C<sub>5</sub>H, ddd, J=14.2, 14.2, 3.0, 2.0 Hz), 1.58 (C<sub>10</sub>H, ddd, J=12.0, 10.5, 7.1 Hz), 1.45 (C<sub>5</sub>H, dddd, J=14.2, 14.2, 3.0, 2.0 Hz).

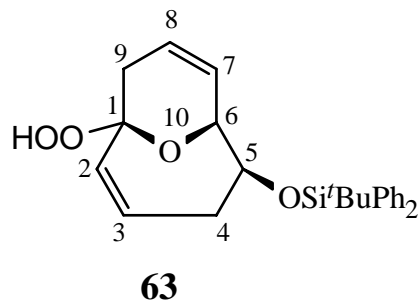
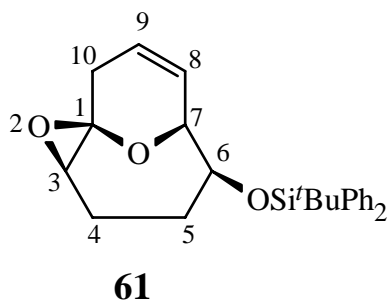
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 159.2 (C<sub>7</sub>), 111.9 (C<sub>8</sub>), 91.3 (C<sub>1</sub>), 71.3 (C<sub>6</sub>), 63.2 (C<sub>3</sub>), 35.1 (C<sub>5</sub>), 27.5 (C<sub>10</sub>), 24.8 (C<sub>9</sub>), 20.0 (C<sub>4</sub>).

#### Preparación de los compuestos:

(1*S*\*,3*R*\*,6*S*\*,7*R*\*)-6-difenil*tert*butilsililoxi-2,11-dioxa-triciclo [5.3.1.0.1,3] undeca-8-eno. (61).



**(1R\*,5S\*,6R\*)-5-difenil*terc*butilsililoxi-10-oxa-biciclo [4.3.1] deca-2,7-dien-1-il-hidroperóxido. (63).**



Se disolvieron 200 mg (0.51 mmol) del compuesto 22 en 100 mL de  $\text{CHCl}_3$  anhidro. La reacción se llevó a cabo en un tubo de vidrio refrigerado exteriormente con corriente de agua. Se añadió una cantidad catalítica de TPP (Tetrafenilporfina) y se dejó con agitación bajo atmósfera de oxígeno e iluminada con dos lámparas de 500W. Se siguió la evolución de la reacción por CCF ( $R_f$  22: 0.8;  $R_f$  63: 0.4; EtOAc/n-Hexano 20%), y una vez que ésta finalizó se concentró al vacío y se cromatografió el residuo en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla al 20% de EtOAc/n-Hexano. Se obtuvieron 144 mg del compuesto 61 (rendimiento: 62%) y 26 mg del compuesto 63 (rendimiento: 11%).

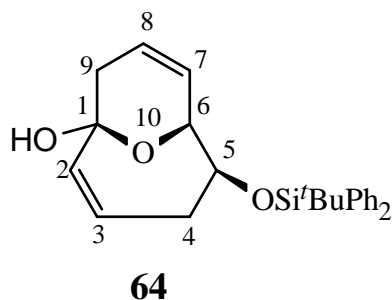
**Propiedades físicas y espectroscópicas del compuesto 63:**

**Aceite.**

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.73 ( $\text{C}_3\text{H}$ , ddd,  $J=11.5, 7.6, 5.1$  Hz), 5.56 ( $\text{C}_8\text{H}$ , dddd,  $J=10.1, 6.1, 6.1, 2.0$  Hz), 5.41 ( $\text{C}_2\text{H}$ , dd,  $J=11.5, 2.1$  Hz), 5.20 ( $\text{C}_7\text{H}$ , ddd,  $J=10.1, 3.0, 3.0$  Hz), 4.67 ( $\text{C}_6\text{H}$ , dd,  $J=3.0, 2.6$  Hz), 3.95 ( $\text{C}_5\text{H}$ , ddd,  $J=9.2, 4.4, 2.6$  Hz), 3.00 ( $\text{C}_4\text{H}$ , dddd,  $J=14.4, 9.2, 5.1, 2.2$  Hz), 2.44 ( $\text{C}_9\text{H}$ , ddd,  $J=17.0, 6.1, 3.0$  Hz), 2.27 ( $\text{C}_4\text{H}$ , ddd,  $J=14.4, 7.6, 4.5$  Hz), 2.04 ( $\text{C}_9\text{H}$ , dd,  $J=17.0, 6.1$  Hz).

$^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$ : 130.9 ( $\text{C}_2$ ), 129.9 ( $\text{C}_3$ ), 127.8 ( $\text{C}_7$ ), 121.4 ( $\text{C}_8$ ), 148.7 ( $\text{C}_1$ ), 81.0 ( $\text{C}_6$ ), 74.4 ( $\text{C}_5$ ), 33.3 ( $\text{C}_4$ ), 31.8 ( $\text{C}_9$ ).

**Preparación del compuesto (1S\*,5S\*,6R\*)-5-difenil*terc*butilsililoxi-10-oxa-biciclo [4.3.1] deca-2,7-dien-1-ol. (64).**



Se introdujeron 26 mg del compuesto 63 (0.05 mmol) en 0.1 mL de MeOH. Se añadió 3.8 mg de tiourea (0.05 mmol). Al cabo de una hora de agitación la reacción había finalizado por CCF ( $R_f$  63: 0.5;  $R_f$  64: 0.4; EtOAc/n-Hexano 20%). Se concentró y el residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de EtOAc/n-Hexano al 10%. Se obtuvo 20 mg del compuesto 64. (Rendimiento: 90%)

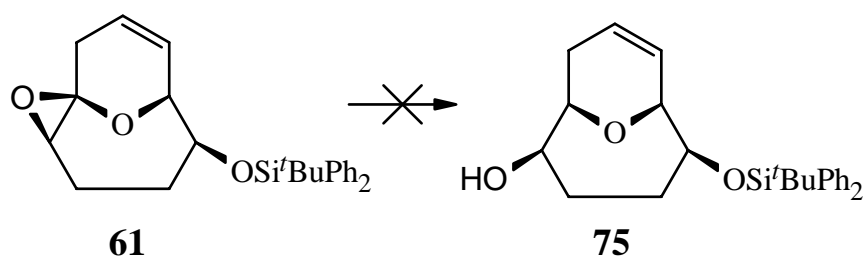
#### Propiedades físicas y espectroscópicas del compuesto 64:

##### Aceite.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.52 ( $\text{C}_7\text{H}$ ,  $\text{C}_3\text{H}$ , 2H, m), 5.37 ( $\text{C}_2\text{H}$ , ddd,  $J=11.5$ , 2.5, 2.0 Hz), 5.13 ( $\text{C}_8\text{H}$ , ddd,  $J=10.2$ , 3.0, 2.0 Hz), 4.63 ( $\text{C}_6\text{H}$ , br s), 3.89 ( $\text{C}_5\text{H}$ , ddd,  $J=9.5$ , 5.0, 3.0 Hz), 3.04 ( $\text{C}_4\text{H}$ , ddd,  $J=14.5$ , 9.5, 5.1 Hz), 2.80 (br s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ -intercambiable), 2.32 ( $\text{C}_9\text{H}$ , ddd,  $J=17.0$ , 6.5, 3.0 Hz), 2.17 ( $\text{C}_4\text{H}$ ,  $\text{C}_9\text{H}$ , 2H, m)

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 134.4 ( $\text{C}_2$ ), 128.5 ( $\text{C}_8$ ), 126.8 ( $\text{C}_7$ ), 121.6 ( $\text{C}_3$ ), 96.8 ( $\text{C}_1$ ), 81.7 ( $\text{C}_6$ ), 74.6 ( $\text{C}_5$ ), 36.1 ( $\text{C}_9$ ), 32.9 ( $\text{C}_4$ ).

#### Intentos de apertura reductiva del compuesto 61 para obtener el compuesto 75.



Todos los ensayos relacionados a continuación se llevaron a cabo en matraces previamente flameados, y bajo atmósfera inerte de argón. En todos los casos se recuperó el compuesto de partida.

##### 1) $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2/\text{THF}/25^\circ\text{C}$

Se disolvieron 100 mg del compuesto 58 (0.25 mmol) en 3 mL de THF anhidro, y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Desde un embudo de adición se añadió una disolución de 86.8 mg de  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$

(0.72 mmol) en 3 mL de THF. La reacción se siguió por capa fina y no se observó evolución. Se subió la temperatura a 23°C y la situación no cambió, recuperando el epóxido después de hidrolizar, extraer y cromatografiar.

#### 2) $\text{LiAlH}_4/\text{THF}/25^\circ\text{C}$

Se disolvieron 100 mg del compuesto 58 (0.25 mmol) en 1 mL de THF anhidro y se canuló una dispersión de 28 mg (0.74 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  en 1.5 mL de THF anhidro preparada previamente. Al cabo de 20 horas y tras comprobar que la reacción no había evolucionado se subió la temperatura a 60°C. 6 Horas después la situación era la misma y se recuperó el producto de partida.

#### 3) $\text{BEt}_3/\text{LiBH}_4/\text{THF}/25^\circ\text{C}$

Se añadieron 5.4 mg de  $\text{LiBH}_4$  (0.25 mmol) a 1 mL de THF seco y a continuación 0.065 mL de una disolución 1M de  $\text{BEt}_3$  en THF. Finalmente se añadieron, gota a gota, 100 mg del compuesto 58 (0.25 mmol) disueltos en 1.5 mL de THF. La reacción se siguió por capa fina, viéndose que no evolucionaba. Se recuperó el compuesto de partida.

#### 4) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}/-78^\circ\text{C}$

En un matraz se añadieron 0.14 mL (0.27 mmol) de  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  (2M en THF) y 0.006 mL (0.05 mmol) de  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (Aldrich). Esta mezcla se introdujo en el "cryocool" enfriando a  $-78^\circ\text{C}$ , para añadir, gota a gota, 100 mg del compuesto 58 (0.25 mmol) disuelto en 2.5 mL de THF. Al cabo de dos horas la reacción, seguida por capa fina, no había evolucionado y se subió la temperatura a  $-20^\circ\text{C}$  primero y más tarde a temperatura ambiente. Se recuperó el epóxido de partida.

#### 5-A) $\text{TBTH}/\text{AIBN}/\text{Benceno}/60^\circ\text{C}$ .

Se disolvieron 100 mg del compuesto 58 (0.25 mmol) en 4 mL de benceno y se desgasificó la disolución mediante una toma de vacío y otra de argón que se abren alternativamente, con fuerte agitación, para eliminar el oxígeno. Se añadieron 0.13 mL de TBTH (0.5 mmol) y AIBN catalítico, se desgasificó nuevamente la reacción y se dejó bajo atmósfera de argón. Al cabo de 3 horas y por CCF se comprobó que no se producía reacción y se elevó la temperatura a 60°C calentando el matraz de reacción, provisto de un refrigerante, en un baño de glicerina. 12 Horas después se recuperó el compuesto 58 y se repitió el proceso utilizando tolueno para reflujo a 110°C. No se produjo reacción en estas condiciones.

#### 5-B) $\text{TBTH}/\text{AIBN}/\text{Tolueno}/120^\circ\text{C}$ .

Se repitió el mismo procedimiento anterior.

#### 6) $\text{TPTH}/\text{AIBN}/\text{Tolueno}/110^\circ\text{C}$

Se repitió el procedimiento anterior cambiando el TBTH por TPTH (170 mg=0.5 mmol). Al cabo de 48 horas reflujo a 110°C la reacción no había evolucionado. Se recuperó nuevamente el producto de partida.

#### 7) $\text{Al-Hg}$

Se disolvieron 200 mg del compuesto 58 (0.25 mmol) en 4.75 mL de THF y 0.5 mL de H<sub>2</sub>O. Se añadió a esta mezcla 82.5 mg de papel aluminio sometido previamente al siguiente proceso:

1. inmersión 30 segundos en una disolución acuosa de HgCl<sub>2</sub> al 2%,
2. lavado en EtOH,
3. lavado en Et<sub>2</sub>O.

Se comprobó por CCF que al cabo de 38 horas la reacción no había evolucionado.

#### 8) Na-Hg

A) Se preparó una amalgama de Na al 2%, calentando el sodio a la llama con el mercurio.

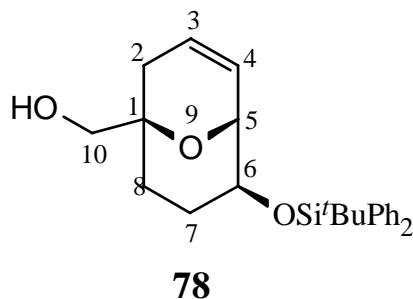
Se añadió a una disolución de 100 mg del compuesto 58 (0.25 mmol) en EtOH. La reacción no había evolucionado por capa fina al cabo de 24 horas. Se recuperó el epóxido de partida.

B) Se preparó una amalgama de sodio al 12% y se repitió el procedimiento A. Después de 24 horas se recuperó el producto de partida.

#### 9) DIBAL-H

Se añadieron 100 mg (0.25 mmol) del compuesto 58 en 0.1 mL de THF anhidro. Se añadieron 0.75 mL de DIBAL-H (1M en n-Hexano). Se dejó reaccionar durante 24 horas, pero no se observó evolución de la reacción por CCF.

### Preparación del compuesto (1R\*,5R\*,6S\*)-6-difenil*tert*butilsililoxi-9-oxa-biciclo [3.3.1] non-3-en-1-il-metanol. (78).



A) A una disolución de 100 mg del compuesto 61 (0.25 mmol) y 0.061 mL de Et<sub>3</sub>SiH (0.37 mmol) en 0.75 mL de THF enfriada a -78°C en un "cryocool" se añadió lentamente 0.034 mL de BF<sub>3</sub> (0.27 mmol). Al cabo de 20 minutos se comprobó por capa fina que la reacción había terminado. Se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> primero y con otra disolución de NaCl. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío después de filtrar para eliminar el disolvente. Cromatografía en columna de gel de sílice dió 77 mg del compuesto 78, lo que supone un rendimiento del 77%.

B) A una disolución de 100 mg del compuesto 61 (0.25 mmol) y 0.12 mL de Et<sub>3</sub>SiH (0.75 mmol) en 0.75 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> enfriada a -78°C se le añadieron 0.058 mL de Me<sub>3</sub>SiOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (0.3 mmol). Al cabo de una hora se comprobó que la reacción había terminado por CCF (R<sub>f</sub> 61: 0.6; R<sub>f</sub> 78: 0.2; EtOAc/n-Hexano: 10%) y se hidrolizó como en el caso anterior. Se obtuvo 64 mg del compuesto 78 por cromatografía. (Rendimiento: 68%).

**Datos físicos y espectroscópicos del compuesto 78:**

Aceite.

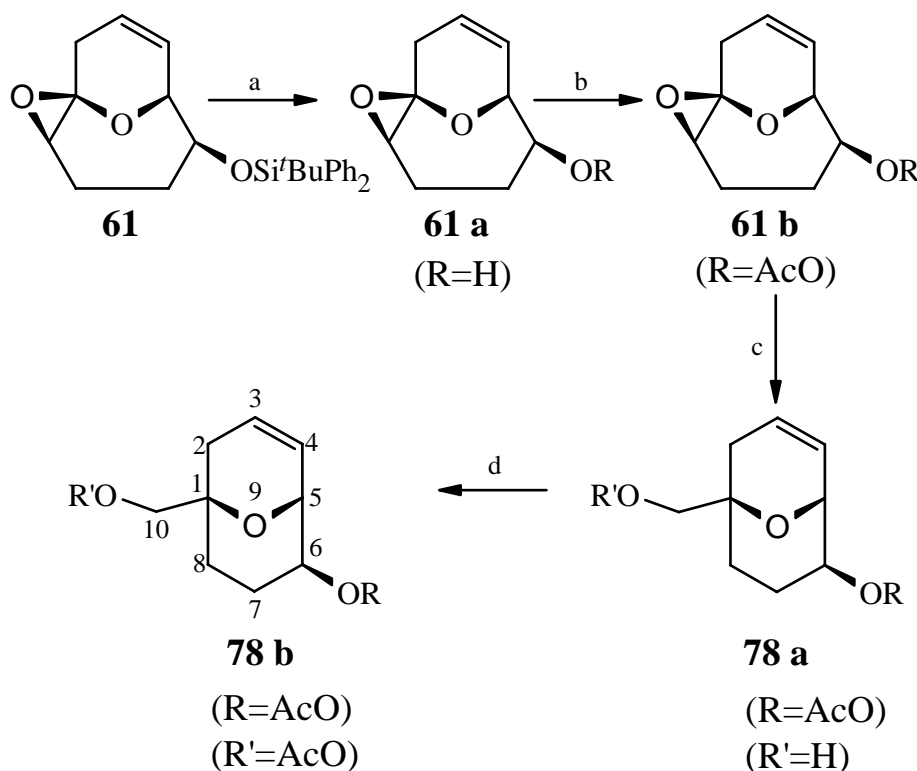
$^1\text{H-RMN}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$ : 5.90 ( $\text{C}_3\text{H}$ , ddd,  $J=10.1, 3.3, 3.3$  Hz), 5.58 ( $\text{C}_4\text{H}$ , dd,  $J=10.1, 2.3$  Hz), 3.71 ( $\text{C}_5\text{H}$ , br d,  $J=7.4, 2.3$  Hz), 3.50 ( $\text{C}_{10}\text{H}_2$ , q,  $J=11.2$  Hz), 2.48 ( $\text{C}_2\text{H}$ , dd,  $J=14.0, 3.3$  Hz), 2.27 ( $\text{C}_7\text{H}$ , m), 2.02 ( $\text{C}_8\text{H}$ , m), 1.80 ( $\text{C}_2\text{H}$ , dd,  $J=14.0, 3.3$  Hz), 1.62 ( $\text{C}_8\text{H}$ , m), 1.25 ( $\text{C}_7\text{H}$ , m).

$^{13}\text{C-RMN}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$ : 129.7 y 127.5 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ ), 73.9 y 67.3 ( $\text{C}_1$  y  $\text{C}_5$ ) 71.6 ( $\text{C}_{10}$ ), 31.1, 27.7 y 23.6 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_7$  y  $\text{C}_8$ )

E.M. a  $m/z$  (int. rel.): 351 [ $\text{M}^+ - \text{tBu}$ ] (59), 333 [ $\text{M}^+ - \text{tBu} - \text{OH}$ ] (11), 135 [ $\text{M}^+ - \text{tBuPh}_2\text{SiO} - \text{OH}$ ] (29), 57 [ $\text{M} - \text{C}_{21}\text{O}_3\text{SiH}_{23}$ ] (13).

I.R.  $\lambda_{\text{max}}$ . ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3100, 2950, 1450, 1130, 1060  $\text{cm}^{-1}$ .

El grupo voluminoso  $\text{tBuPh}_2\text{SiO}$  se cambió por acetato según se describe en el *Esquema 18* para analizar el efecto del protector del OH en posición 6 en la orientación de la reacción de apertura del epóxido hacia el producto reagrupado 78 y no al alcohol requerido 75.

**(a) Desprotección del grupo silicio en el compuesto 61:**

Se trataron 200 mg del compuesto 61 (0.5 mmol) con 144 mg de  $\text{Bu}_4\text{NF}$  (0.55 mmol) en 5 mL de THF anhidro, con el fin de eliminar el protector de silicio. Se diluyó con EtOAc y

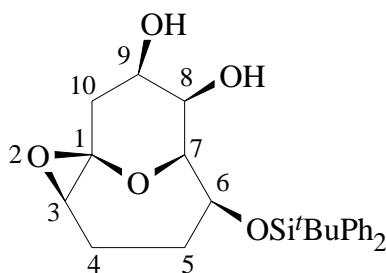
se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío después de filtrar sobre celita. Por cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvieron 77 mg del alcohol libre. (Rendimiento: 92%).

**(b) Acetilación del alcohol 61a:**

Los 77 mg (0.46 mmol) del alcohol se disolvieron en 0.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A esta disolución se añadió 0.19 mL de Et<sub>3</sub>N (1.38 mmol), 0.07 mL de Ac<sub>2</sub>O (0.69 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. Al cabo de media hora la reacción había terminado y se procedió a la hidrólisis y posterior extracción. Se obtuvieron 92 mg de acetato.

(c) Con el compuesto acetilado 61b se llevó a cabo el mismo procedimiento descrito en el apartado A anterior (Et<sub>3</sub>SiH/BF<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y el producto obtenido se acetiló nuevamente para obtener el compuesto reagrupado 78b homólogo al compuesto sililado 78. Se comprobó mediante <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.0 (C<sub>3</sub>H, m), 5.9 (C<sub>4</sub>H, m), 4.7 (C<sub>5</sub>H, m), 4.4 (C<sub>6</sub>H, br s), 4.0 (C<sub>10</sub>H<sub>2</sub>, 2H, m) 2.0 (2×COCH<sub>3</sub>)

**Preparación del compuesto (1R\*´2R\*,6S\*,7R\*,8R\*,9R\*)-6-difenil*tert*butilsililoxi-2,11-dioxa-triciclo [5.3.1.0<sup>1,3</sup>] undeca-8,9-diol, (79).**



**79**

Se disolvieron 400 mg del compuesto 61 (1 mmol) en 50 mL de una mezcla de THF:Acetona en la misma proporción (25 mL:25 mL). Se añadió a esta disolución otra de 4.5 gr de NMO (33.8 mmol) y un cristal de OsO<sub>4</sub> en 25 mL de H<sub>2</sub>O. Por CCF (R<sub>f</sub> 58: 0.9; R<sub>f</sub> 79: 0.6, EtOAc/n-Hexano 75%) se comprobó que al cabo de 14 horas la reacción había terminado. Se adicionó disolución acuosa saturada de NaHSO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc varias veces. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> primero y NaCl después. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío después de filtrar sobre celita. Por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla al 50% de EtOAc en n-Hexano se obtuvieron 286 mg del diol 79. (Rendimiento: 65%).

**Datos físicos y espectroscópicos:**

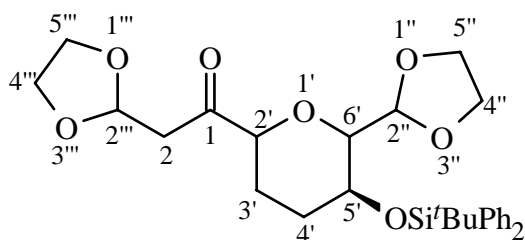
**Sólido cristalino. P.f.: 165-169°C**

<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ:	3.9 (2H, m), 3.7 (2H, br s), 2.7 (2 OH, br s) 2.6 (C <sub>3</sub> H, dd, J=3.7, 6.2 Hz), 2.3 (C <sub>10</sub> H, dd, J=13.1, 8.0 Hz), 2.0 (2H, m), 1.6 (3H, m).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ:	96.7 (C <sub>1</sub> ), 84.1, 71.2, 68.2, 68.0 y 60.0 (C <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> , C <sub>7</sub> , C <sub>8</sub> y C <sub>9</sub> ), 35.4, 28.2 y 22.7 (C <sub>4</sub> , C <sub>5</sub> y C <sub>10</sub> ).
E.M. a m/z (int. rel.):	406 [M-2×OH] (1), 383 [M- <sup>t</sup> Bu] (2), 365 [M-OH-H- <sup>t</sup> Bu] (13), 349 [M-2×OH- <sup>t</sup> Bu] (3), 195 [M-2×OH- <sup>t</sup> Bu-2×Ph] (26), 185

[M-<sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>SiO] (17), 151 [M-<sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>SiO-2×OH] (7), 57 [M-C<sub>21</sub>O<sub>5</sub>SiH<sub>23</sub>] (62).

**Preparación del compuesto 1-(5'-difenil*terc*butilsiloxi-6'-[1,3] dioxolan-2''-il-tetrahidropiran-2''-il)-2-[1,3] dioxolan-2'''-il-etanona. (82).**

Dos procedimientos diferentes dieron como resultado la cetona 82:



**82**

A) Se disolvieron 200 mg del compuesto 61 (0.5 mmol) en 5 mL de una disolución 2:1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) a -78°C y se burbujeó O<sub>3</sub> en el seno de la disolución hasta que ésta tomó coloración azul. Se añadieron entonces 0.75 mL de Me<sub>2</sub>S para reducir el ozónido. Después de agitar durante una hora se concentró al vacío para eliminar el disolvente y se disolvió el residuo en 5 mL de benceno. Se añadió a esa disolución 0.11 mL (2 mmol) de etilenglicol y CSA en cantidades catalíticas. Se reflujo durante 24 horas a 80°C separando el agua producida en la reacción mediante un "Dean-Stark". Finalmente se concentró a vacío para eliminar el benceno, una vez que se había neutralizado el CSA y se cromatografió en columna de gel de sílice para obtener 22.5 mg de la cetona (0.04 mmol) (Rendimiento: 8%).

En la ozonólisis se utilizaron indicadores del tipo SUDAN RED 7B ó SUDAN III (Fluka) que señalaban el final de la reacción de ozonólisis, pero también en esos casos los rendimientos fueron bajos.

B) Se disolvieron 200 mg del compuesto 79 (0.46 mmol) en 4.6 mL de una mezcla de THF, MeOH y H<sub>2</sub>O en unas proporciones 2:2:1 y se añadieron 148 mg de NaIO<sub>4</sub> (0.68 mmol). Se dejó reaccionar durante 20 horas. Al finalizar se filtró y se concentró al vacío para eliminar el disolvente. Ese residuo se trató como en el caso anterior con etilenglicol y CSA en benceno a reflujo eliminando el agua producida del mismo modo. Los rendimientos finales fueron los mismos. CCF (R<sub>f</sub> 82: 0.45; EtOAc/n-Hexano: 50%).

**Datos físicos y espectroscópicos de 82:**

**Aceite.**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.2 (C<sub>2''</sub>H y C<sub>2'''</sub>H, 2H, m), 4.9 (C<sub>6'</sub>H, dd, J=4.6, 4.6 Hz), 4.6 (C<sub>2'</sub>H, ddd, J=5.4, 5.4, 3.2 Hz), 4.0 (C<sub>5'</sub>H, m), 3.7 (C<sub>4''</sub>H<sub>2</sub>, C<sub>5''</sub>H<sub>2</sub>, C<sub>4'''</sub>H<sub>2</sub>, C<sub>5'''</sub>H<sub>2</sub>, 8H), 2.6 (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, 2H, d, J=5.2 Hz), 1.6 (C<sub>3'</sub>H<sub>2</sub>, C<sub>4'</sub>H<sub>2</sub>, 4H, m).

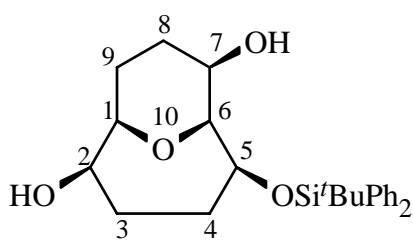
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.4 ( $\text{C}_1$ ), 101.4, 101.0 ( $\text{C}_2'$ ,  $\text{C}_2''$ ,  $\text{C}_2'''$ ), 74.3, 72.2 ( $\text{C}_5'$ ,  $\text{C}_6'$ ), 65.2, 65.0, 64.9, 64.5 ( $\text{C}_4''$ ,  $\text{C}_4'''$ ,  $\text{C}_5''$ ,  $\text{C}_5'''$ ), 39.9 ( $\text{C}_2$ ), 29.2, 27.2 ( $\text{C}_3'$ ,  $\text{C}_4'$ ).

I.R.  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2931, 2890, 1742, 1392, 1362, 1264, 1112  $\text{cm}^{-1}$ .

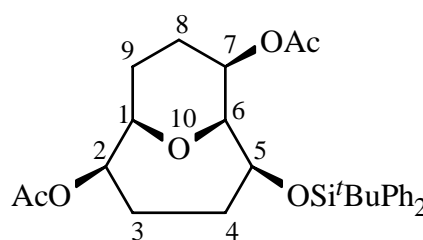
#### Preparación de los compuestos:

(1*S*\*,2*R*\*,5*S*\*,6*R*\*,7*R*\*)-5-difenil*terc*butilsililoxi-10-oxa-biciclo [4.3.1] dec-7-en-2-ol. (**84**).

Acetato de (1*S*\*,2*R*\*,5*S*\*,6*R*\*,7*R*\*)-2-acetoxi-5-difenil*terc*butilsililoxi-10-oxa-biciclo [4.3.1] deca-7-il. (**85**).



**84**



**85**

A) En un matraz flameado se introdujeron 200 mg del compuesto 22 (0.5 mmol) y 1 mL de THF anhidro. Se enfrió el matraz en un baño de hielo a 0°C y se añadieron 0.25 mL de  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (2M en THF) (0.5 mmol).

Se dejó reaccionando durante 12 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se añadieron 0.75 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , 1.5 mL de disolución acuosa 3M en NaOH y 1.75 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% en ese orden de mención. 30 Minutos después se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se cromatógrafió en columna de gel de sílice para dar 397 mg del compuesto 84. (Rendimiento: 57%).

B) Se preparó una disolución de diisoamilborano según el procedimiento relatado a continuación.

En un matraz flameado y con corriente de argón se añadieron 3.17 mL (30 mmol) de 2-metil-2-buteno en 2 mL de THF seco. Se sumergió el matraz en un baño de agua-hielo y se añadieron lentamente 50 mL de THF que contenían 15 mmol de  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (15 mmol). Se dejó reaccionar durante 6 horas y se obtuvo una disolución 0.28M en THF de diisoamilborano.

A una disolución de 200 mg del compuesto 22 en THF se le añadieron, gota a gota, 5 mL (0.28M) de diisoamilborano (1.5 mmol) manteniendo el matraz de reacción a 0°C de temperatura durante la adición. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas y se añadieron 0.22 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.22 mL de NaOH y 0.45 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  en ese orden. El resto de procesos se hizo como en el apartado A. Se obtuvieron 84 mg del compuesto 84. (Rendimiento: 40%).

El compuesto 84 se acetiló en las condiciones ya descritas para el compuesto 61a para obtener el compuesto **85** cuyas señales en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN aparecen mejor resueltas.

#### Datos físicos y espectroscópicos de:



**Compuesto 84:****Sólido blanco cristalino. P.f.: 147°C..** **$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.63 ( 2H, m ), 3.41 ( 3H, m ).** **$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 84.5, 76.8, 73.9, 71.5, 67.6 ( $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$  y  $\text{C}_7$ ), 28.8, 28.7, 24.0 y 20.6 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_8$  y  $\text{C}_9$ ).****E.M. a m/z (int. rel.): 369 [ $\text{M}^{\text{-}t}\text{Bu}$ ] (1), 291 [ $\text{M}^{\text{+}}\text{-}^t\text{Bu-Ph}$ ] (100), 273 [ $\text{M}^{\text{+}}\text{-}^t\text{Bu-Ph-H}_2\text{O}$ ] (19), 57 [ $\text{M-C}_{21}\text{O}_4\text{SiH}_{25}$ ] (23).****Compuesto 85:****Aceite.** **$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 4.79 ( $\text{C}_7\text{H}$ , br dd,  $J=4.7$ , 4.7 Hz), 4.68 ( $\text{C}_2\text{H}$ , ddd,  $J=8.5$ , 4.0, 4.0 Hz), 4.19 ( $\text{C}_6\text{H}$ , br d,  $J=4.7$  Hz), 3.93 ( $\text{C}_1\text{H}$ , br dd,  $J=10.2$ , 4.0 Hz), 3.78 ( $\text{C}_5\text{H}$ , ddd,  $J=6.4$ , 6.4, 2.5 Hz), 2.15 ( $\text{C}_4\text{H}$ , m), 1.96 ( $\text{C}_3\text{H}$ , m), 1.23 ( $\text{C}_3\text{H}$ , m), 0.93 ( $\text{C}_9\text{H}$ , m).**