

Curso 1993/94
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

BEATRIZ AÑORBE DÍAZ

**Síntesis enantioselectiva
de núcleos heterocíclicos de lauroxanos.
Síntesis total enantioselectiva del srilankenino**

Directores
VÍCTOR S. MARTÍN GARCÍA
JOSÉ M.^A PALAZÓN LÓPEZ



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

Los trabajos que constituyen la presente memoria fueron realizados en las dependencias del Instituto Universitario de Bio-Organica, Centro de Productos Naturales Organicos "Antonio González", bajo la dirección de los Drs. Víctor S. Martín García y José M^a Palazón López, a los que expreso mi más profundo agradecimiento.

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas e instituciones que han participado en mi vida a lo largo de la realización de esta Tesis, a las que tengo algo que agradecer.

En primer lugar, agradezco a mi familia el apoyo que siempre he recibido de ellos, en especial de mi marido; también quiero mencionar a mi hija, que ha tenido que renunciar muchas veces a su *mami*. Estoy en deuda con Amada Ramos y con mi hermana Loreto, que amablemente se brindaron a cuidar de la niña durante la agobiante última etapa de la realización de la Tesis, para que yo pudiera disponer de más tiempo.

Los medios de vida durante estos años me los proporcionaron el Ministerio de Educación y Ciencia, con una Beca de Formación de Personal Investigador, con la que comencé la realización de esta Tesis Doctoral, y la extinguida Escuela Superior de la Marina Civil, hoy Centro Superior de Náutica y Estudios del Mar de esta Universidad. A ambas instituciones les expreso mi más sincero agradecimiento.

Quiero dar las gracias a Margarita de la Rosa y a Juan Rodríguez Sevilla por su gran ayuda en la transcripción de esta Memoria.

Ya dentro del laboratorio, agradezco a todos la ayuda que me dispensaron en aquellos momentos en que la precisé, y también el proporcionar un ambiente adecuado para el desarrollo del trabajo. Especial mención merecen mis compañeros Carmen M^a Rodríguez, Tomás Martín, José Manuel Padrón, Juan Manuel Betancort y Marcos Soler, y sobre todo, aquellos que compartieron mesa conmigo, Maite Núñez Ruano y José M^a Palazón López.

*A Rafael y a Paloma
A la memoria de mi madre
A mi padre y hermanos*

INDICE

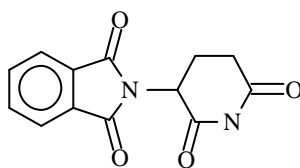
INTRODUCCIÓN	1
Eteres cíclicos C ₁₅ halogenados no terpénicos de origen marino (Lauroxanos).....	7
Oxolanos (Lauroxolanos).....	10
Oxanos (Lauroxixanos).....	17
Oxepanos (Lauroxepanos).....	21
Oxocanos (Lauroxocanos).....	23
a) <i>Microcladalenos</i>	23
b) <i>Relacionados con el laureatín</i>	24
c) <i>Relacionados con el laurencín</i>	29
Oxonanos (Lauroxonanos).....	34
Eteres cíclicos de 10 miembros.....	35
Eteres cíclicos de 12 miembros.....	36
Bibliografía de la Introducción.....	37
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	41
Sección 1 Síntesis enantiomérica de oxolanos polisustituídos por haloeterificación intramolecular estereoselectiva.....	41
Sección 2 Ensayos para la modificación de las cadenas laterales de los oxolanos halogenados.....	54
Sección 3 Síntesis estereocontrolada de halo-oxanos quirales.....	69
Sección 4 Síntesis total enantioselectiva del srilankenino.....	79
PARTE EXPERIMENTAL	94
Técnicas experimentales.....	94
Técnicas instrumentales.....	94
Técnicas cromatográficas.....	95
Disolventes y reactivos.....	96
Excesos enantioméricos.....	96
Bibliografía.....	96
Parte experimental.....	97
Sección 1.....	97
Sección 2.....	121
Sección 3.....	136
Sección 4.....	159
CONCLUSIONES	207
ABREVIATURAS	208

INTRODUCCION

La síntesis de productos naturales, fundamentalmente aquellos que presentan algún tipo de bioactividad, justifica todo el esfuerzo que se realiza por conseguir nuevos procesos sintéticos, ya que es bien conocido por todos los investigadores dedicados al aislamiento de productos naturales el problema de la poca disponibilidad de un determinado metabolito para su posible aplicación por aislamiento directo. Por tanto, si un producto natural tiene una actividad que justifica su comercialización, normalmente suele ser necesaria la síntesis del mismo para asegurar su asequibilidad. La síntesis, además, permite la rápida variación estructural, generalmente por intercambio de grupos funcionales, que posibilita la obtención de productos con características aún más deseables que el original. Un buen ejemplo es la bien conocida variación de la estructura en productos farmacéuticos para conseguir fármacos con una mejor tolerabilidad, decrecimiento de la toxicidad, aumento de la actividad farmacológica, etc...

Suele suceder, sin embargo, que desde un punto de vista de aplicación de estos productos no es suficiente con la síntesis de la mezcla racémica de los mismos, sino que, por el contrario, se hace necesario el perfecto control estereoquímico para conseguir productos ópticamente puros o, al menos, fuertemente enriquecidos en el enantiómero deseado.

De hecho, en un reciente estudio sobre la importancia de la quiralidad en el estudio de la actividad biológica,^{1a} se destaca que uno de los argumentos más empleados en contra de la comercialización de racematos es el de la talidomida (**1**):

**1**

Aunque las opiniones están divididas, algunos autores indican que el enantiómero *S* fue el culpable de los efectos teratogénicos, y que dichos efectos podrían haberse evitado si se hubiera utilizado exclusivamente el enantiómero *R*.

En el mismo estudio^{1a} se indica una serie de generalidades sobre los productos quirales que presentan actividad biológica, de las cuales se destacan las siguientes:

- 1) No existen enantiómeros inactivos.
- 2) La estereoselectividad entre receptores biológicos puede estar restringida a un único enantiómero. La estereoquímica puede ser utilizada para seleccionar entre diferentes miembros de la misma familia de receptores.
- 3) Un enantiómero puede producir la acción terapéutica, y el otro enantiómero puede ser responsable de los efectos secundarios.
- 4) El enantiómero menos afín al receptor (*distómero*) puede competir con el más afín (*eutómero*), bloqueando el receptor sin producir la respuesta deseada.
- 5) Los estereoisómeros pueden tener efectos opuestos a nivel de receptores (tales como abrir o cerrar los canales de las membranas celulares) que se reflejarán en los efectos finales en todo el ser vivo.
- 6) Los cambios conformacionales en el receptor provocados por un entorno diferente, tal como la localización en distinto tejido, pueden provocar una inversión en la estereoselectividad entre enantiómeros. Inversamente, diferentes enantiómeros pueden seleccionar entre el mismo receptor en diferentes entornos.

Las mismas consideraciones se pueden aplicar en el campo de la agroquímica: el enantiómero "*inactivo*" tiene mayor libertad para actuar con otros sistemas ecológicos, y puede ser descrito como un agente contaminante ambiental, cuya benignidad es cuestionable.

Por ello, en los últimos años el campo de la quiralidad (entendida como síntesis y aplicación de productos quirales enantioméricamente puros o, al menos, con un elevado exceso enantiomérico) ha atraído considerable interés no sólo de los científicos, sino también de los industriales y, más recientemente, de los inversores.^{1b}

Desde luego, se espera que la quiralidad tenga un impacto significativo sobre varias industrias:

- a) En la farmacéutica, tal como se ha visto, el impacto de la quiralidad será particularmente alto, y se espera que crezca la demanda de estructuras ópticamente puras. Aunque las mezclas racémicas y las moléculas sin

centros de asimetría continuarán comercializándose, las estructuras estereoquímicamente definidas pasarán a representar más del 40-50% de las entidades químicas en el mercado en torno al año 2000, en vez del actual 5-6%.

- b) En el campo de la agroquímica, debido principalmente a razones medioambientales, también se espera una creciente demanda de estructuras ópticamente puras. Desde luego, el uso de un único enantiómero en vez de la mezcla racémica se ofrece, al menos en teoría, como una elegante opción para reducir la carga total sobre el medio ambiente derivada del uso de productos agroquímicos. Sin embargo, los desarrollos en este campo pueden verse frenados por problemas prácticos, tales como consideraciones de costes.
- c) En el campo de los aditivos alimentarios, la fuerza impulsora para la comercialización de más estructuras estereoquímicamente definidas es la creciente tendencia del consumidor a utilizar productos similares a los naturales.
- e) También se espera un gran impacto en el campo de los colorantes funcionales, es decir, moléculas capaces de absorber radiaciones, utilizados por sus propiedades en algunas aplicaciones especiales, tales como el almacenaje de energía o la visualización de información (por ejemplo: en pantallas de cristal líquido). En este campo se está investigando activamente el uso de estructuras ópticamente puras para obtener algunas propiedades especiales, tales como el dicroísmo circular en las pantallas de cristal líquido.

Es importante analizar el estado actual del desarrollo tecnológico en el campo de la quiralidad. Existen cinco familias de tecnologías:

- a) resolución química clásica.
- b) resolución enzimática.
- c) síntesis química estereoselectiva.
- d) síntesis bioquímica estereoselectiva.
- e) utilización de sintones ópticamente puros (obtenidos mediante una de las técnicas mencionadas).

Estas técnicas se hallan en diferentes estadios de madurez, valorados en función del rango de aplicaciones industriales, el potencial esperado, los costes, etc... según se muestra en la figura 1.

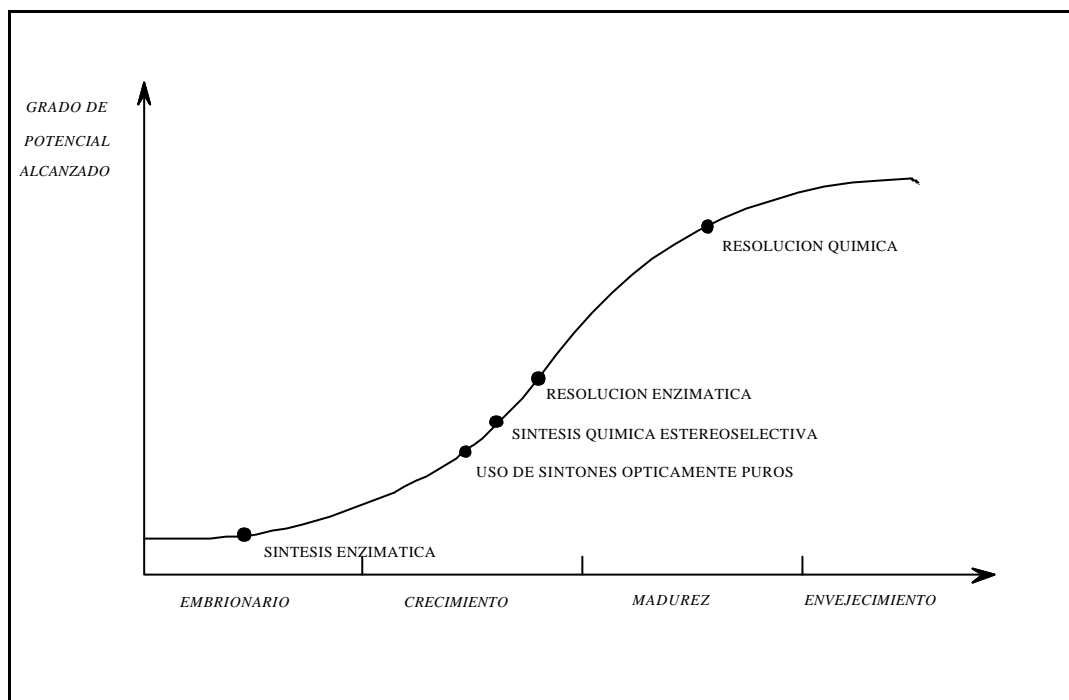


Figura 1. *Madurez de las tecnologías quirales.*

Igualmente, el nivel de impacto competitivo de estas diversas técnicas varía ampliamente, dependiendo de la aplicación industrial considerada. En la Tabla I se muestran las definiciones utilizadas para asignar el impacto competitivo.

Grado de incorporación de la tecnología a productos y procesos			
Alto		Bajo	
Rendimiento y/o diferenciación de la tecnología considerada		Rendimiento y/o diferenciación potencial de la tecnología considerada	
Bajo, pero hay que llevarla a cabo	Alto y diferenciador	Conocido y presumiblemente alto	Desconocido pero prometedor
<i>Básica</i>	<i>Clave</i>	<i>Ascendente</i>	<i>Emergente</i>

Tabla I. *Impacto competitivo de las tecnologías.*

Por ejemplo, mientras la resolución química es una técnica bien establecida que puede considerarse básica, al menos en la industria farmacéutica, el impacto de

la síntesis química estereoselectiva en el área de los polímeros de alta calidad es todavía altamente especulativo.

Este análisis, combinado con el impacto esperado de la quiralidad en varios mercados de usuarios finales, se resume en la Tabla II.

Tecnología	Sintones ópticamente puros	Síntesis enzimática estereoselectiva	Síntesis química estereoselectiva	Resolución enzimática	Resolución química
Aplicación					
Productos farmacéuticos	Emergente	Clave	Clave	Clave	Básica
Aditivos alimentarios		Ascendente	Ascendente	Ascendente	
Productos agroquímicos	Clave				Clave
Polímeros avanzados			Emergente		Emergente
Colorantes funcionales			Emergente		Emergente

Tabla II. *Impacto competitivo de las diversas tecnologías quirales en función de la aplicación considerada.*

En cuanto a la síntesis de productos naturales quirales, se realiza siempre de acuerdo con alguno de los tres esquemas fundamentales siguientes:

- a) utilización de un producto natural quiral, ópticamente puro, y fácilmente asequible, como fuente de quiralidad.²
- b) separación física de enantiómeros en alguna etapa de la síntesis.³
- c) creación de la asimetría presente en la molécula mediante un proceso adecuado.⁴

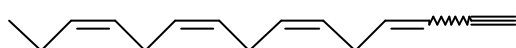
Las vías a) y b) consisten en la utilización de reacciones con estereoquímica controlada sobre el producto natural de partida o el enantiómero adecuado resultante del proceso de resolución óptica. La tercera vía necesita una reacción inductora de quiralidad utilizando un grupo funcional proquiral diseñado a tal efecto (*síntesis asimétrica*).⁴ Las ventajas de este método sobre los otros dos suelen ser la mayor posibilidad de conseguir cualquiera de los enantiómeros con el auxiliar quiral adecuado, un menor número de pasos en la síntesis y, usualmente, un mayor rendimiento global en la misma. Entre las desventajas cabe señalar la relativamente poca cantidad de reacciones enantioselectivas que permiten obtener productos fuertemente enriquecidos en un enantiómero.

En nuestro grupo de trabajo estamos interesados en una serie de metabolitos secundarios de origen marino provenientes del metabolismo de los lípidos, cuya característica principal es la presencia de un éter cíclico quiral y uno o varios átomos de halógeno (bromo, cloro). Los pocos ensayos farmacológicos realizados con estos compuestos muestran en general un buen nivel de actividad, aunque en la mayor parte de los casos los niveles de toxicidad son también altos, debido probablemente a la presencia de halógenos en la molécula. Nos ha parecido interesante abordar la síntesis enantioselectiva de este tipo de compuestos, no sólo por su interés químico intrínseco, sino para poder realizar ensayos farmacológicos completos tanto a su forma natural como a los derivados no-halogenados. A continuación se presentan los metabolitos mencionados.

ETERES CICLICOS C_{15} HALOGENADOS
NO TERPENICOS DE ORIGEN MARINO (LAUROXANOS)

En nuestro laboratorio y otros se han aislado de algas del género *Laurencia* y de moluscos hervíboros epistobranquios del género *Aplysia* una serie de éteres cíclicos halogenados de 15 átomos de carbono con una amplia gama de esqueletos y una no menos amplia diversidad de actividades farmacológicas.⁵ Puesto que estos productos son uno de los focos de nuestra atención, se presenta seguidamente una revisión de los más relevantes conocidos hasta el momento, así como las síntesis realizadas de algunos de ellos.

Estos metabolitos, procedentes del metabolismo de los ácidos grasos, se han denominado con frecuencia *eninos C_{15} halogenados*, pero, dado que muchos compuestos de estas series pierden la función enino, quedan mejor descritos como *lípidos C_{15} halogenados*. Se cree que todos ellos derivan del (3*E*)- o (3*Z*)-laurencenino (**2**), que se aísla de *Laurencia okamurai* junto con el (3*E*)- y (3*Z*)-neolaurencenino⁶ (**3**):

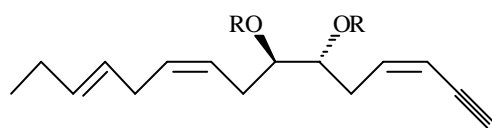


2 (E/Z)

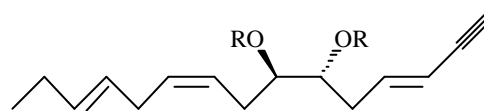


3 (E/Z)

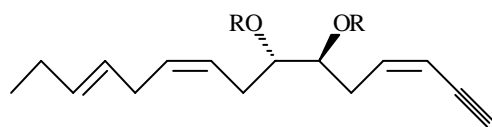
La hidroxilación del doble enlace entre C_6 y C_7 origina los lauredioles **4**, **5**, **6** y **7**, y sus correspondientes diacetatos **8**, **9**, **10** y **11**, presentes en la *Laurencia nipponica*,⁷ y que son los precursores de los demás metabolitos cíclicos encontrados en la misma alga.



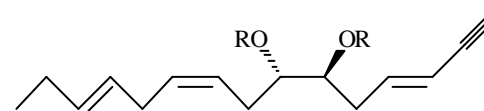
4 R = H
8 R = Ac



5 R = H
9 R = Ac

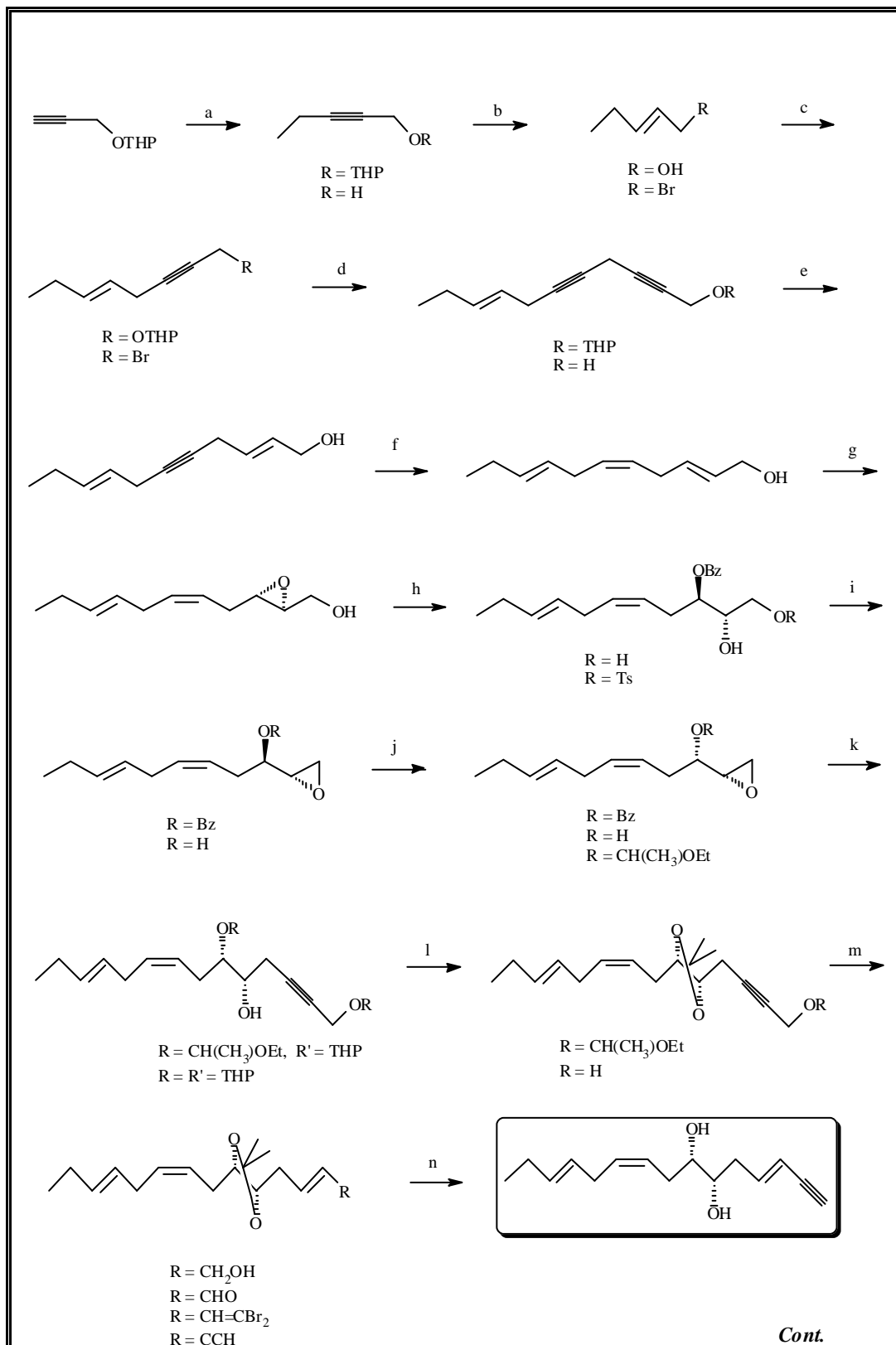


6 R = H
10 R = Ac



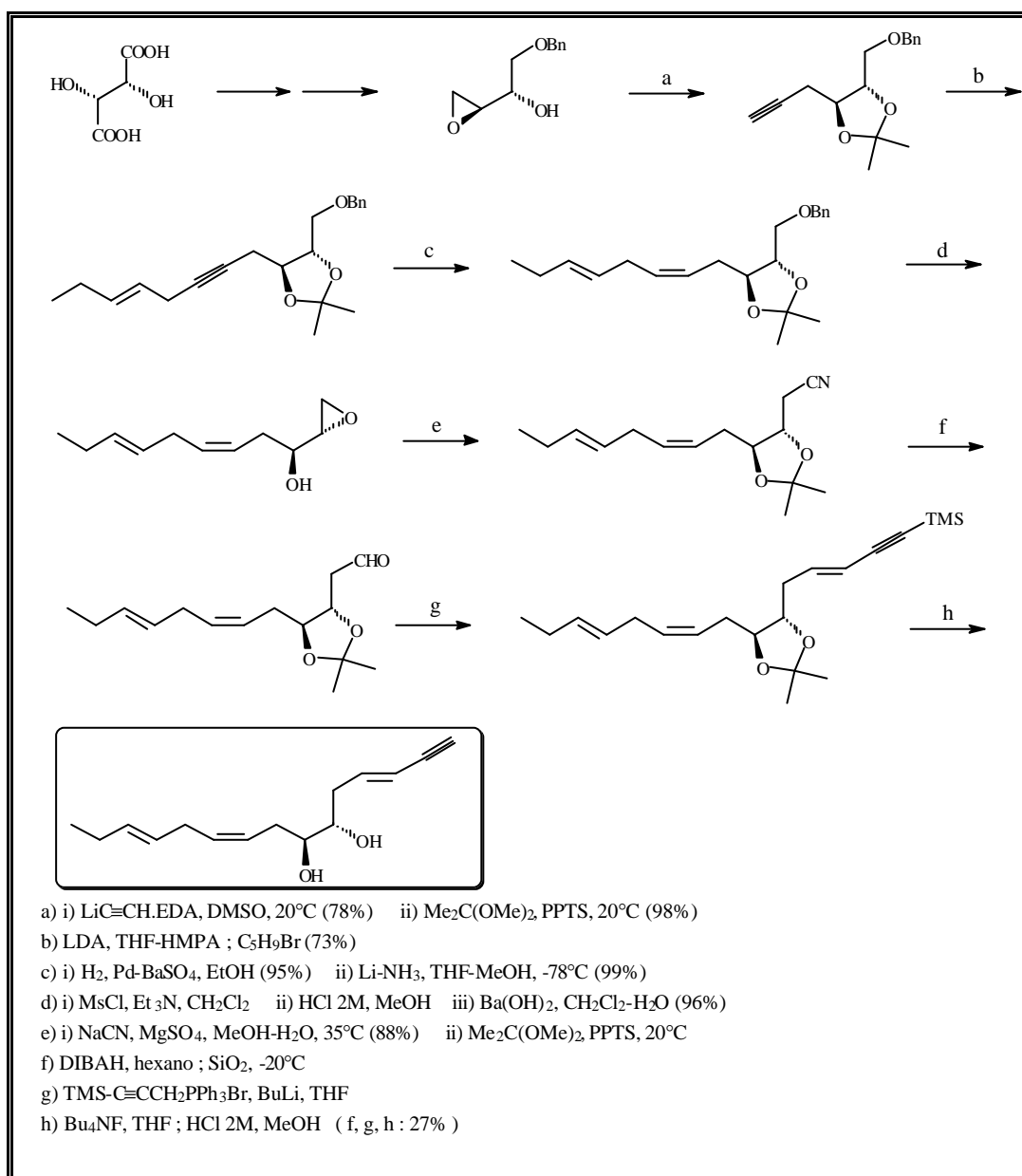
7 R = H
11 R = Ac

Estos compuestos han sido sintetizados enantioselectivamente en nuestro grupo de trabajo (esquema I)⁸ y enantiospecíficamente por el grupo de Masamune⁹ (esquema II).



- a) i) *n*-BuLi, THF, HMPA, EtBr, -78°C → r.t. ii) *p*-TsOH, MeOH
 b) i) LiAlH₄, THF, reflujo ii) Ph₃P, Br₂, CH₂Cl₂
 c) i) BrMgC≡C CH₂OTHP, Me₂S, Cu₂Cl₂, THF, reflujo. ii) Ph₃P, Br₂, CH₂Cl₂
 d) i) BrMgC≡C CH₂OTHP, Me₂S, Cu₂Cl₂, THF, reflujo. ii) *p*-TsOH, MeOH
 e) LiAlH₄, THF, reflujo
 f) H₂, Lindlar, MeOH
 g) Ti(O^{*i*}Pr)₄, (+)DET, TBHP, CH₂Cl₂, -20°C
 h) i) PhCOOH, Ti(O^{*i*}Pr)₄, DEAD, tolueno ii) CITs, Py
 i) i) NaH, CH₂Cl₂ ii) NaOMe, THF
 j) i) Ph₃P, DEAD, PhCOOH, CH₂Cl₂, 0°C ii) NaOMe, THF iii) EtOCH=CH₂, PPTS, CH₂Cl₂
 k) i) LiC≡C-CH₂OTHP, BF₃·OEt₂, THF, -78°C ii) *p*-TsOH, MeOH
 l) i) CH₃C(OCH₃)=CH₂, POCl₃, CH₂Cl₂ ii) AcOH, MeOH
 m) i) LiAlH₄, THF, 0°C ii) MnO₂, CH₂Cl₂ iii) Ph₃P, CBr₄, CH₂Cl₂
 n) i) *n*-BuLi, Et₂O ii) *p*-TsOH, MeOH

Esquema I. Síntesis enantioselectiva del laurediol.

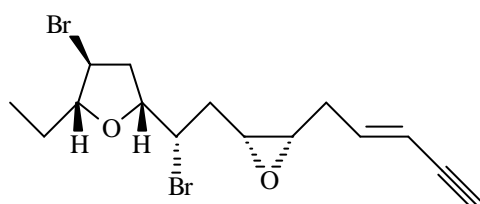


Esquema II. Síntesis enantioespecífica del laurediol (Masamune)

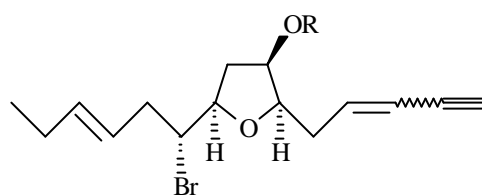
Se ha sugerido el término general "lauroxano" para estos éteres cíclicos, con nombres específicos apropiados para cada grupo, determinado por el anillo heterocíclico de mayor tamaño presente en la molécula.^{5j}

OXOLANOS (LAUROXOLANOS)

Dentro de este grupo se hallan compuestos con un único anillo de 5 miembros, tal como el laurepóxido (**12**), aislado de *L. nipponica*,¹⁰ los *cis*- y *trans*-kumausinos (**13**) y deacetilkumausinos (**14**), también de *L. nipponica*,¹¹ el graciosin (**15**) y el graciosaleno (**16**), de *L. obtusa*,¹² otro dibromo derivado similar (**17**) aislado asimismo de *L. obtusa*,¹³ un oxolano con una función epóxido (**18**), obtenido de *L. nipponica*,¹⁴ y el hurgadenino (**19**), de *L. obtusa*.¹⁵

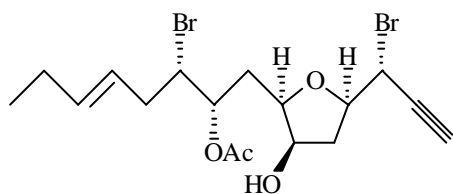


12

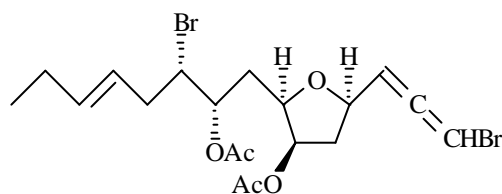


13 R = Ac (*E/Z*)

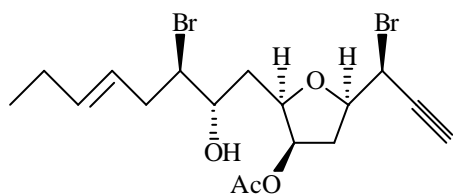
14 R = H (*E/Z*)



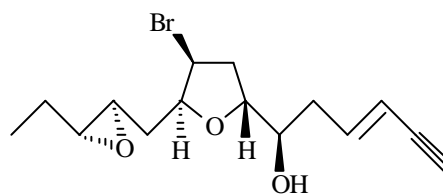
15



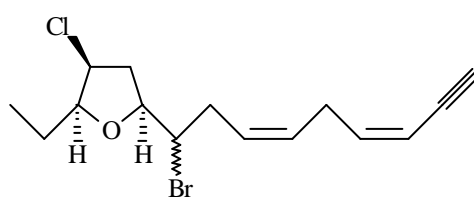
16



17

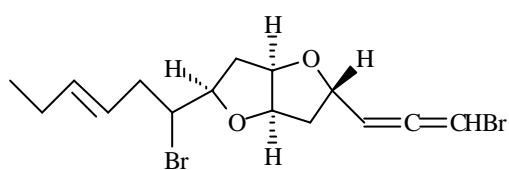


18

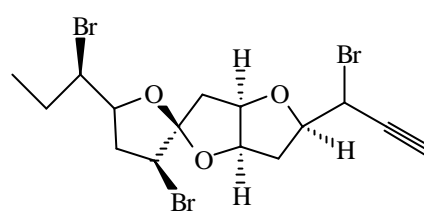


19

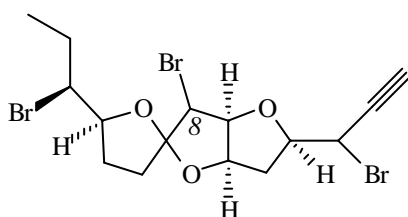
También hay un cierto número de compuestos que presentan dos anillos de cinco miembros fusionados. Son: kumausaleno (**20**), aislado de *L. nipponica*;¹⁶ obtusin (**21**), de *L. obtusa*;¹⁷ neo-obtusin (**22**), de *L. obtusa*, que presenta un átomo de bromo en una posición inusual, C-8;¹⁸ un bromo aleno (**23**), de *L. okamurai*;¹⁹ cuatro compuestos (okamuraleno (**24**), desoxiokamuraleno (**25**), isookamuraleno (**26**), y la clorhidrina del desoxiokamuraleno (**27**)) de *L. intricata*²⁰ que presentan la peculiaridad de tener un anillo ciclopropánico, y cuya elucidación estructural sirvió para reasignar el alga en que se hallaron (la primera asignación fue como *L. okamurai*), y el panaceno (**28**), de *Aplysia brasiliana*,²¹ que es el único lípido C₁₅ halogenado con un anillo aromático, y presenta propiedades ictiotóxicas.



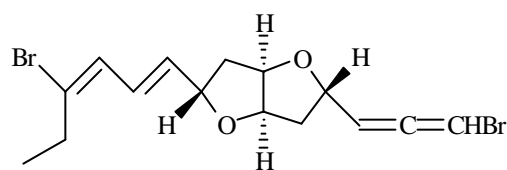
20



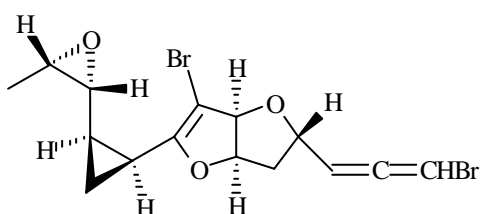
21



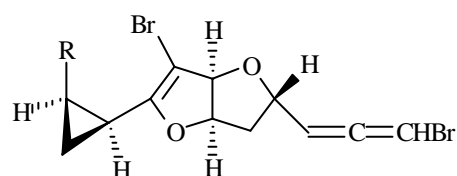
22



23



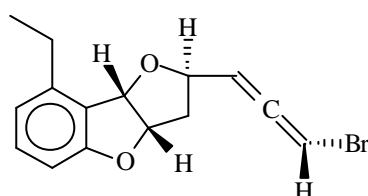
24



25 R = -CH=CHCH₃

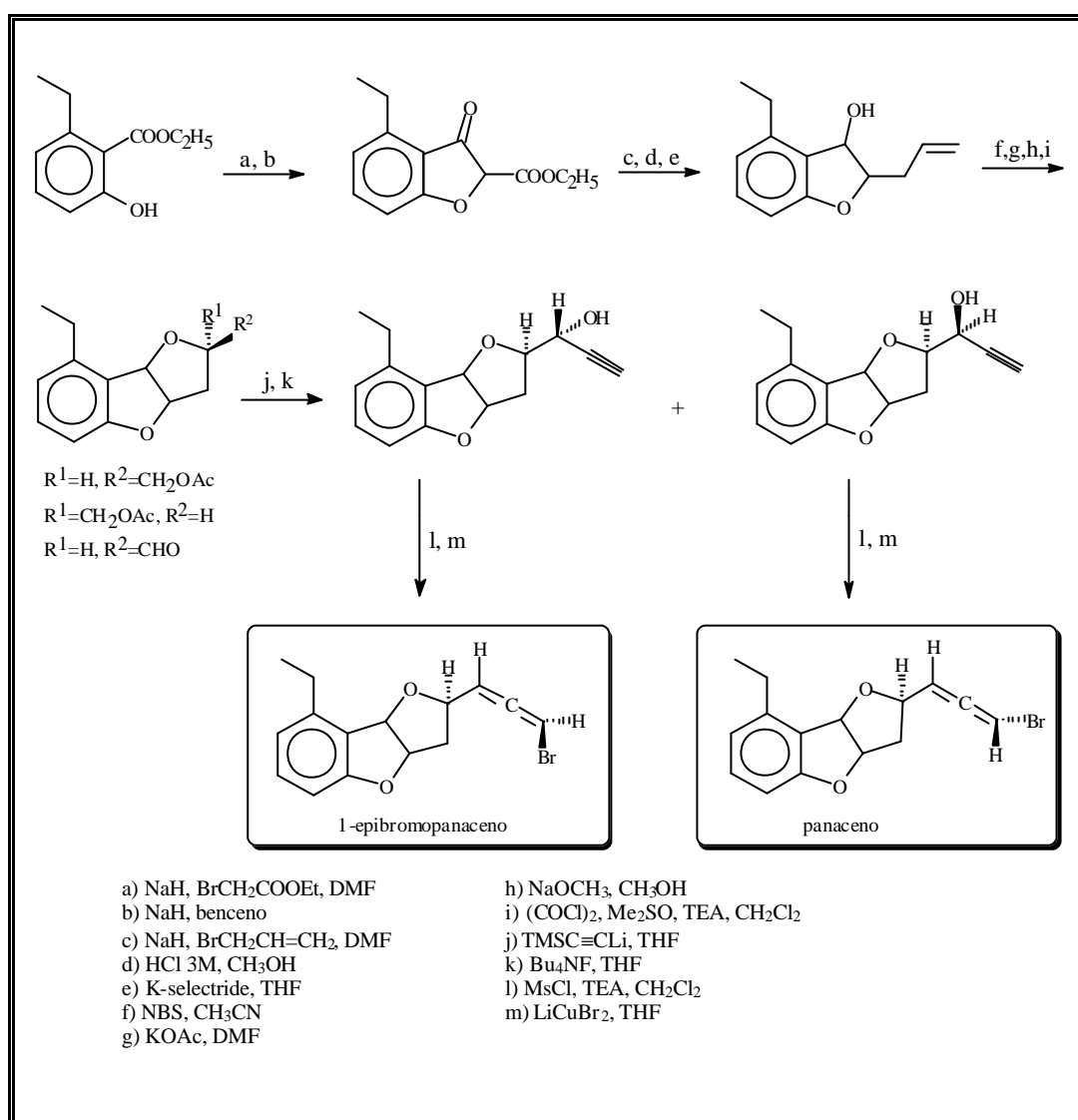
26 R = -CH₂COCH₃

27 R = -CHCl-CH(OH)CH₃

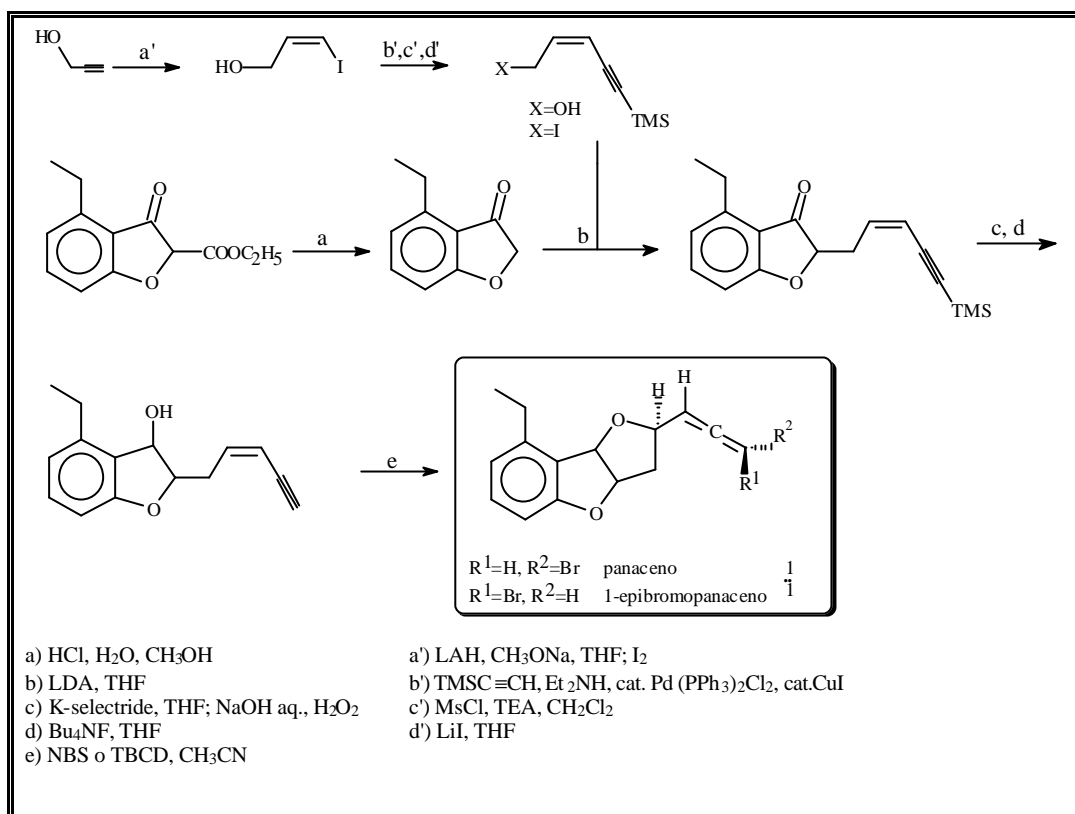


28

El (\pm)-panaceno (**28**) ha sido sintetizado mediante dos vías, una de ellas biomimética, que utilizan un intermedio común (Esquema III,²² Esquema IV²³).

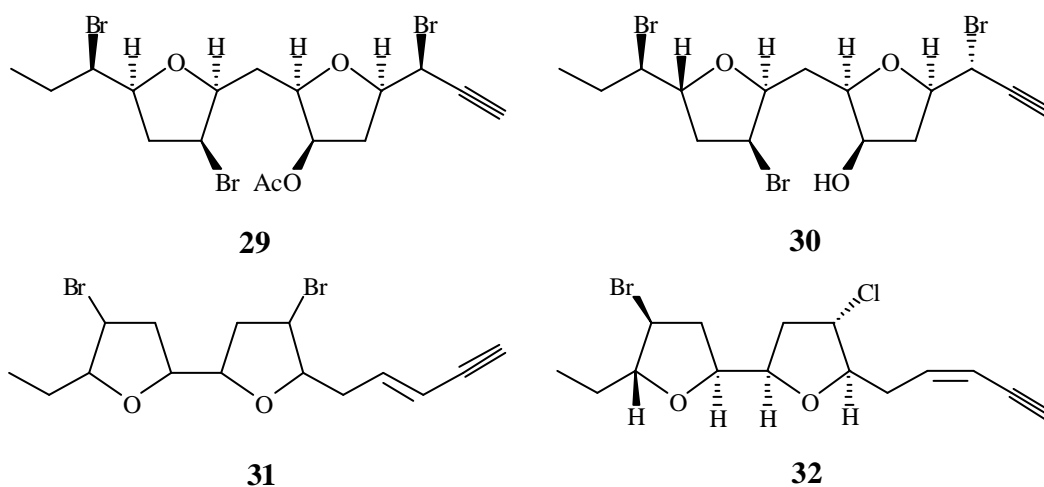


Esquema III. Síntesis total del (\pm)-panaceno.

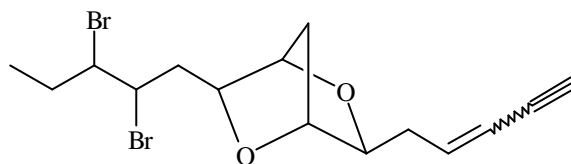


Esquema IV. Síntesis biomimética del (±)-panaceno.

Hay, además, metabolitos con dos oxolanos sin átomos comunes. Dos de ellos, aislados de *L. obtusa*, presentan un agrupamiento bromopropargílico y los anillos están unidos por un grupo metileno (**29**,¹³ **30**²⁴); otros dos contienen el sistema enino terminal y los anillos están unidos directamente: uno de ellos se aísla de *L. majuscula* (**31**),²⁵ y el otro, el notorino (**32**), de *L. nipponica*.²⁶

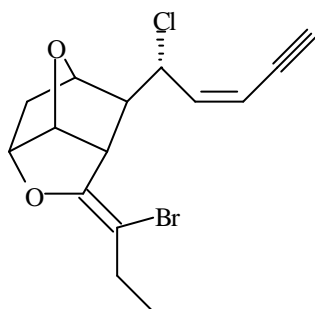


Por último, los éteres cíclicos de 5 miembros se pueden hallar formando parte de sistemas policíclicos. El *cis*- y el *trans*-ocelenino (**33**), que se aíslan de *Aplysia oculifera*,²⁷ presentan un anillo novedoso: el 2,5-dioxabicyclo [2.2.1] heptano.

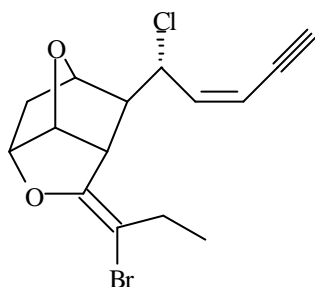


33 (*E/Z*)

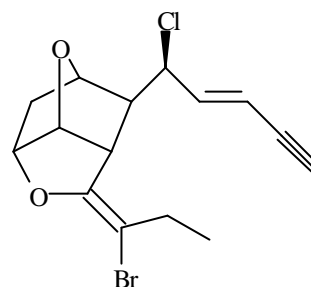
El resto de los sistemas policíclicos con oxolanos presentan un anillo de ciclohexano en su estructura. Así, de la *L. nidifica* se han aislado el *cis*-maneoneno A (**34**), el *cis*-maneoneno B (**35**) y el *trans*-maneoneno B (**36**).²⁸



34

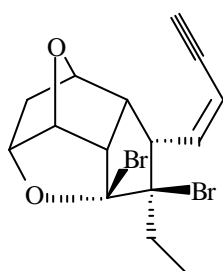


35

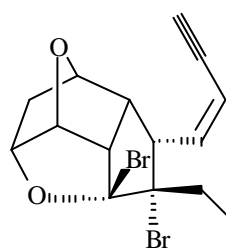


36

Del mismo alga se aíslan la isomaneonona A (**37**) y la isomaneonona B (**38**),^{28a} que poseen dos anillos carbocíclicos.

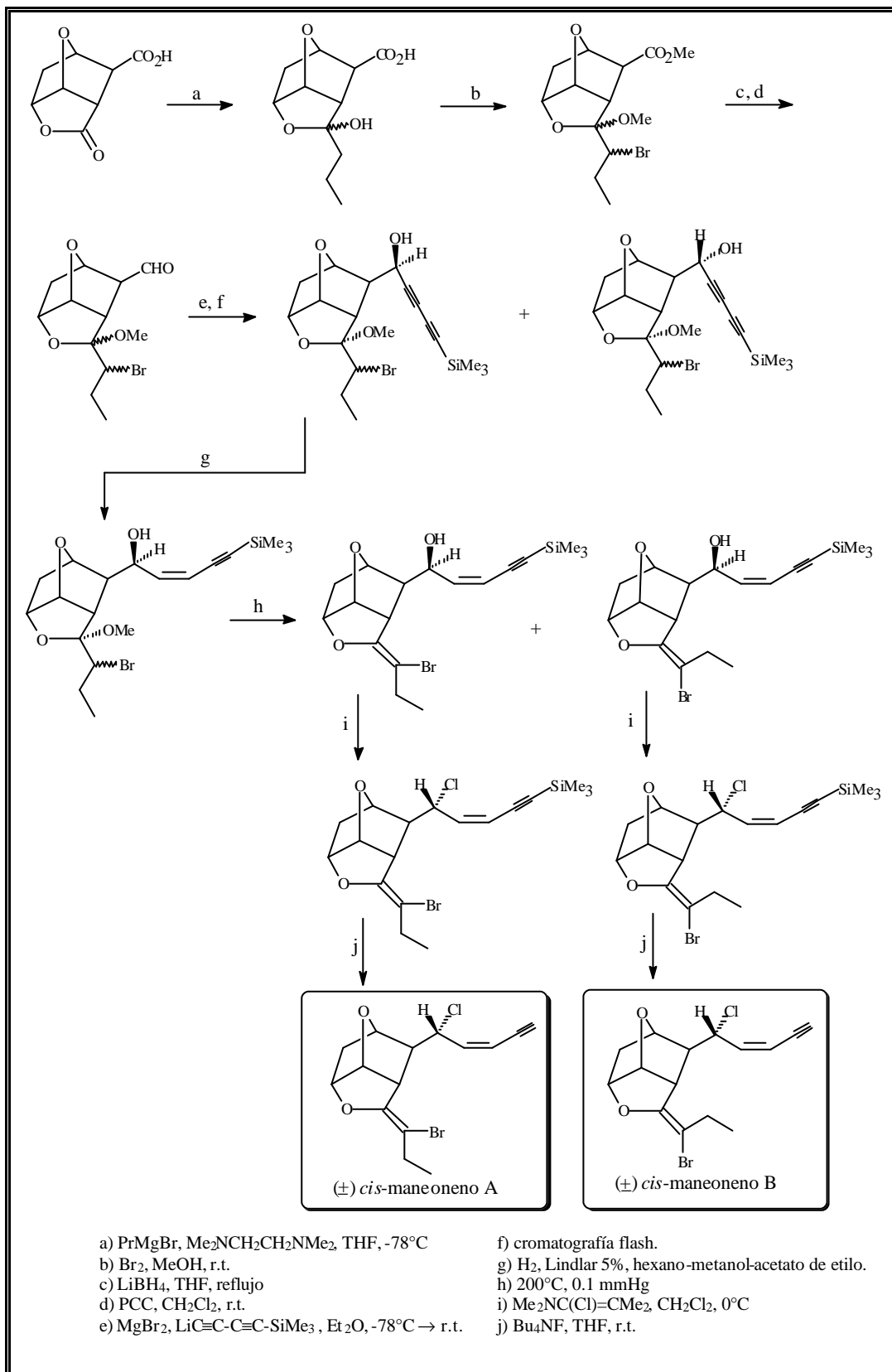


37

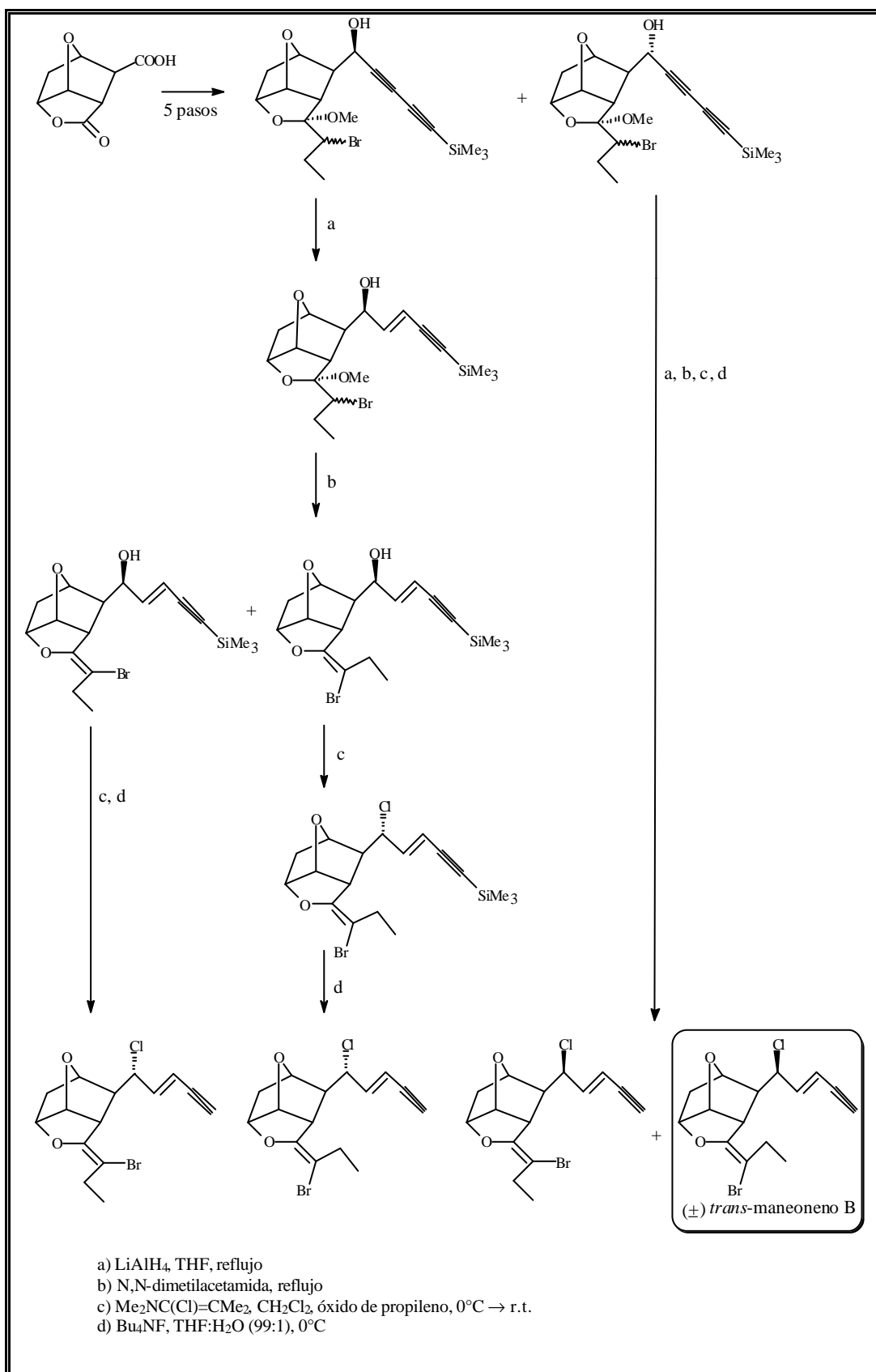


38

Se han realizado síntesis totales de los maneonenos (*cis*²⁹ y *trans*³⁰) según se indican en los esquemas **V** y **VI**. No son enantioselectivas, y el fin pretendido con ambas síntesis, idénticas entre sí salvo la reducción selectiva de un triple enlace, era establecer la estereoquímica de C-5.



Esquema V. Síntesis total de (\pm)*cis*-maneonenos A y B.

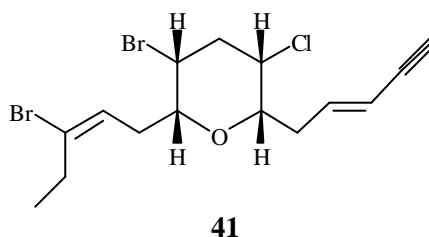
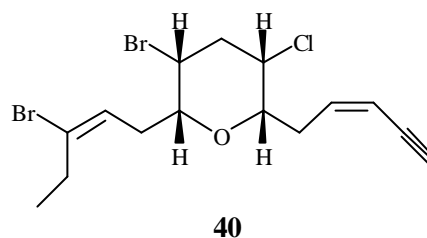
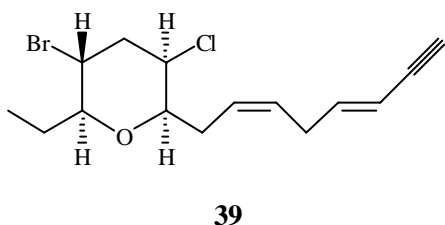


Esquema VI. Síntesis total de (±) *trans*-maneoneno B.

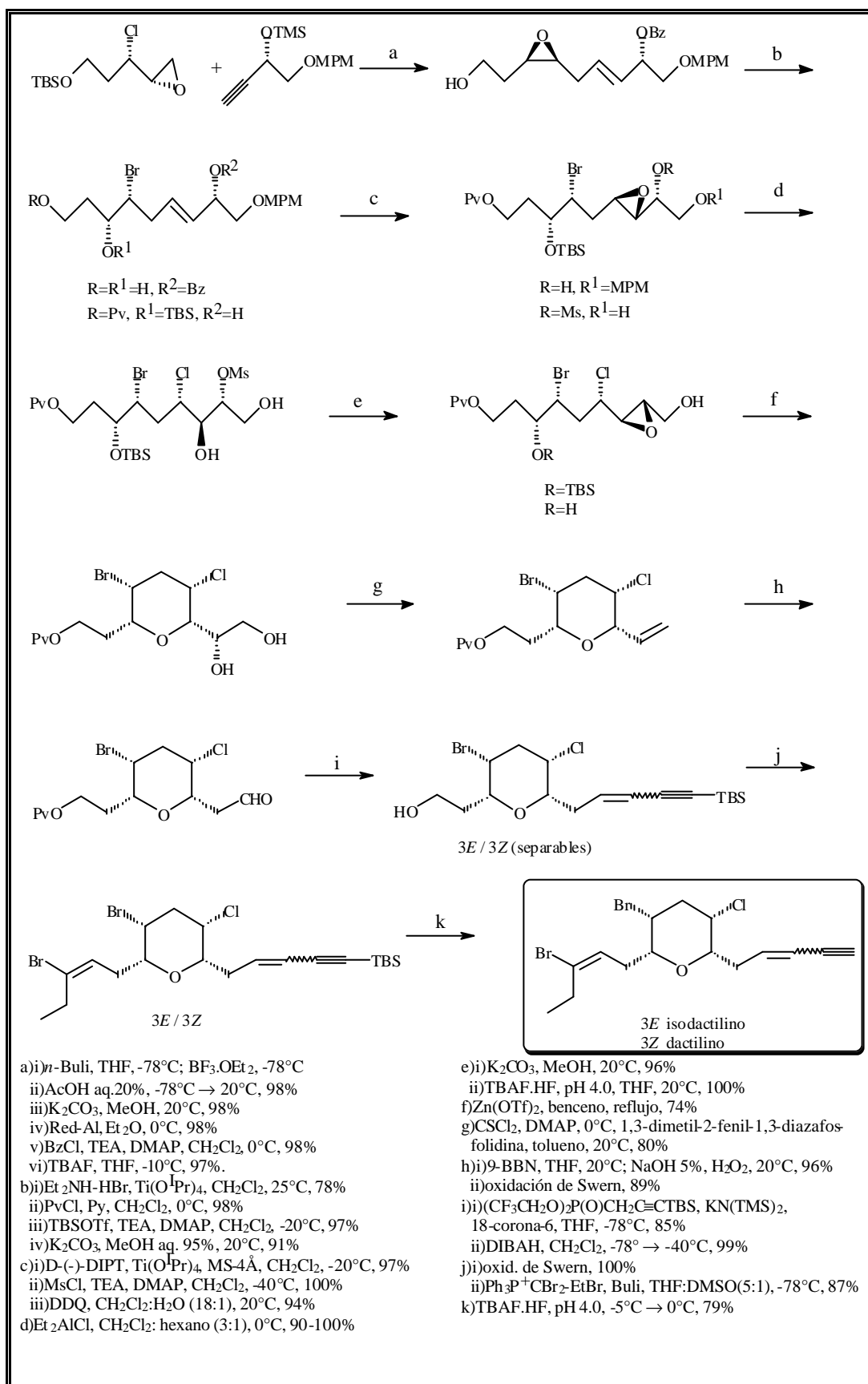
OXANOS (LAUROXIXANOS)

Se conocen pocos ejemplos de lípidos C_{15} halogenados que contengan éteres cíclicos de 6 miembros.

Con un único anillo de oxano se conocen el srilankenino (**39**) aislado de *Aplysia oculifera*,³¹ el dactilino (**40**)³² y el isodactilino (**41**),³³ aislados ambos de *Aplysia dactylomela*. Estos dos últimos compuestos son depresores del sistema nervioso central y potencian la hipnosis del pentobarbital.³⁴

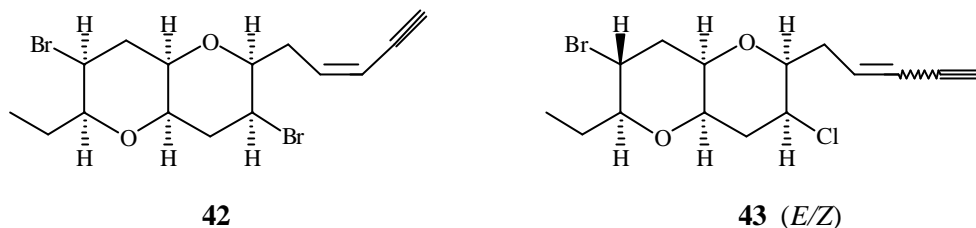


Muy recientemente se ha publicado una síntesis enantioselectiva del dactilino y del isodactilino, que se muestra en el esquema VII.³⁵ El rendimiento de la síntesis es del 9.7% para el dactilino y del 10.9% para el isodactilino. Destacan la apertura regioselectiva de 3,4- y 2,3-epoxi-alcoholes y sus derivados con halógenos nucleofílicos, y la ciclación intramolecular por un oxígeno nucleofílico sobre un epóxido.

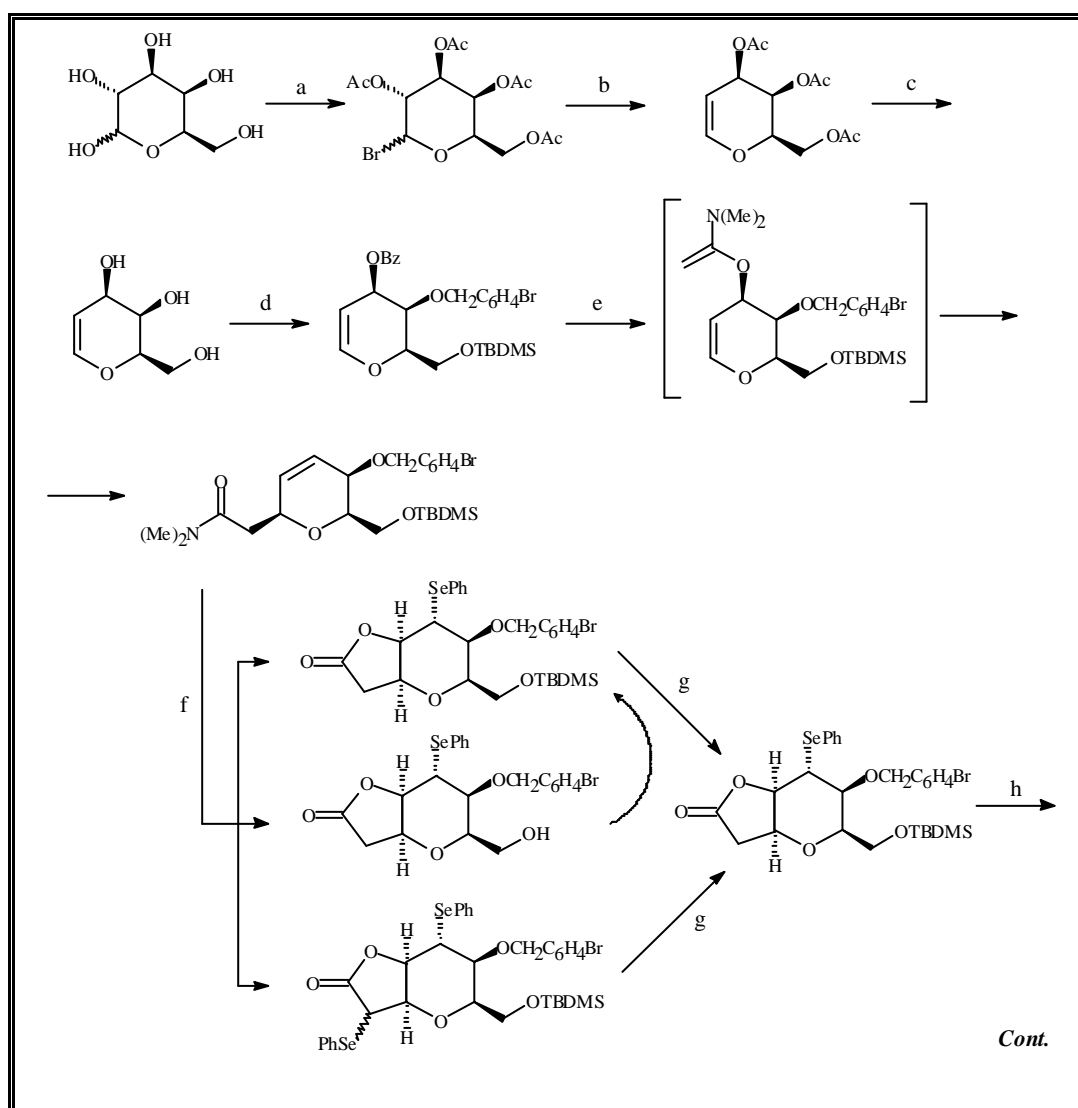


Esquema VII. Síntesis total de (-)-dactilino y (-)-isodactilino.

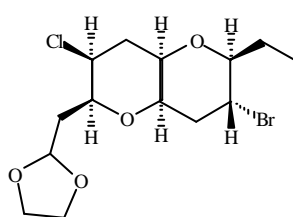
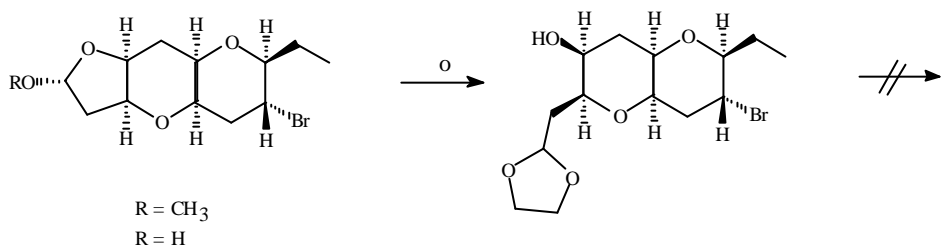
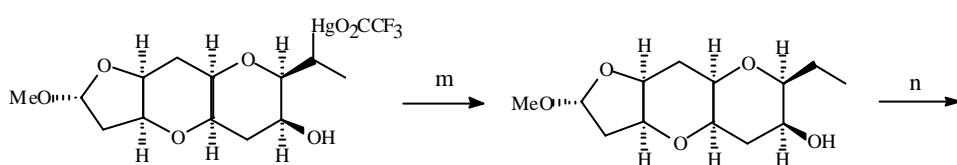
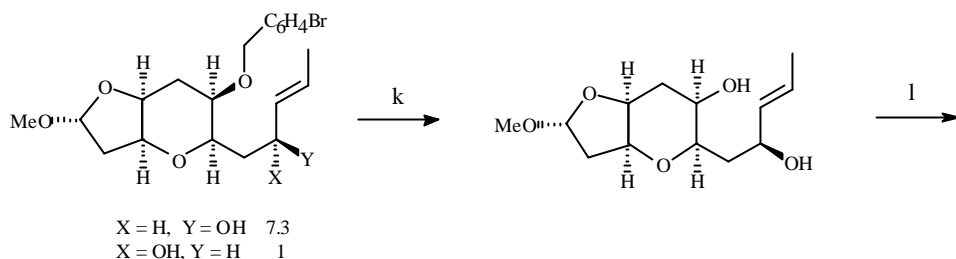
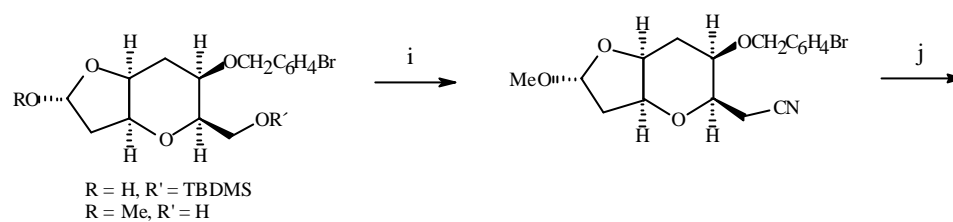
Aparecen también metabolitos con dos oxanos fusionados. En este grupo se hallan el elatenino (**42**), aislado de *L. elata*,³⁶ y el dactomelino (**43**), de *Aplysia dactylomela*.³⁷



Se ha publicado una aproximación sintética al dactomelino que se muestra en el esquema **VIII**.³⁸ Merece destacarse el alto grado de estereoselectividad observado en el proceso de piranoanulación inducido por mercurio (II); la síntesis del dactomelino no pudo ser completada debido a que fallaron todos los intentos realizados para sustituir el grupo hidroxilo por un átomo de cloro en el sistema bis-oxano fusionado final.



Cont.

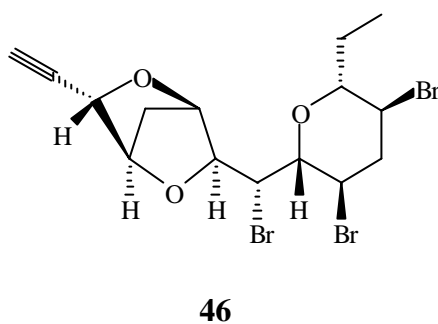
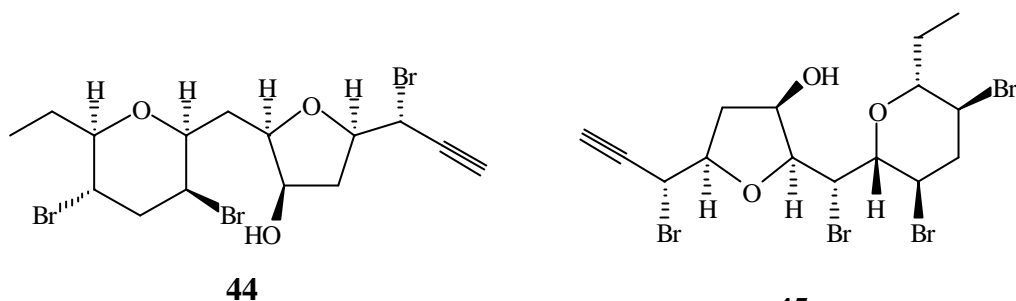


- a) i) $\text{Ac}_2\text{O}, \text{HClO}_4$
 ii) HBr, HOAc
 b) $\text{Zn}, \text{HOAc}, \text{H}_2\text{O}$
 c) NH_3, MeOH
 d) i) $\text{TBDMSCl}, \text{Pyr}, 0^\circ\text{C}$
 ii) $\text{PhCOCl}, \text{Pyr}, -35^\circ\text{C}$
 iii) $\text{KH}, p\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}, \text{HMPA}, 0^\circ\text{C}$
 e) i) $\text{NaOH aq.}, \text{MeOH}$
 ii) $\text{MeC}(\text{OMe})_2\text{N}(\text{Me})_2, p\text{-xileno}, 142^\circ\text{C}, \text{MS } 4 \text{ \AA}$
 f) $\text{PhSeCl}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}$
 g) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$

- h) i) Dibal, -78°C
 ii) $p\text{-TsOH}, \text{MeOH}$
 i) $\text{Tf}_2\text{O}, \text{Pyr}, \text{CH}_2\text{Cl}_2; \text{NaCN}, \text{HMPA}$
 j) i) Dibal, CH_2Cl_2
 ii) $(\text{MeCH}=\text{CH})_2\text{CuLiPBu}_3$
 k) $\text{NaNH}_2, \text{Li}, \text{NH}_3, \text{THF}, -78^\circ\text{C}$
 l) $\text{Hg}(\text{TFA})_2, \text{THF}$
 m) NaBH_4
 n) $\text{SOBr}_2, \text{PhH}, 5^\circ\text{C}$
 o) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{CSA}, \text{CHCl}_3$

Esquema VIII. Aproximación sintética al dactomelino.

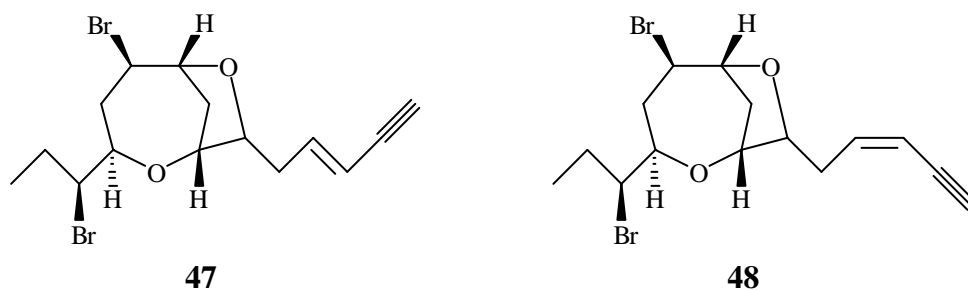
Por último, se han hallado lípidos C₁₅ halogenados que contienen además del anillo de oxano, otro de oxolano, sin átomos comunes. Así, se ha obtenido uno de estos compuestos de *L. obtusa* (**44**)²⁴ y otros dos de la esponja *Mycale rotalis* (**45**, **46**).³⁹

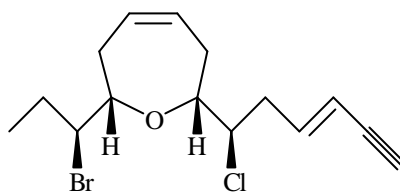


OXEPANOS (LAUROXEPANOS)

Los anillos de 7 miembros también son escasos dentro del grupo de lípidos C₁₅ halogenados, aunque recientemente se han descubierto varios de ellos.

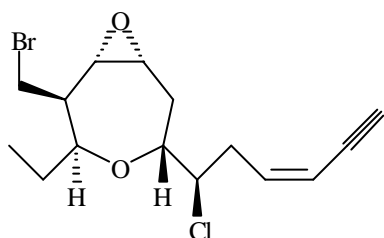
De *L. nipponica* se aíslan el (3*E*)- y (3*Z*)-isoprelaufucin (**47**, **48**),⁴⁰ y de *L. pinnata*, el isolaurepinnacin (**49**),⁴¹ que presenta propiedades insecticidas.



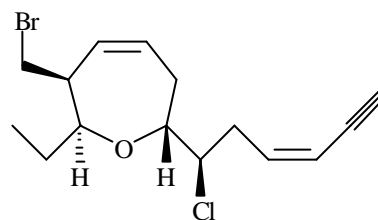


49

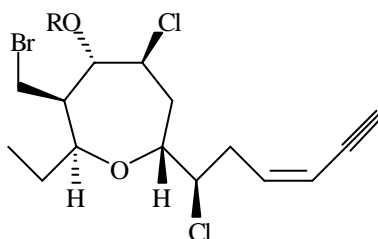
Los únicos lípidos C_{15} ramificados que se conocen se hallan dentro del grupo de los oxepanos. Son el rogiolenino-A (**50**) y el -D (**51**), aislados de *L. microcladia*,⁴² y el rogiolenino-B (**52**) y -C (**53**), de la esponja *Spongia zimocca*.⁴² Los autores proponen para este conjunto de metabolitos un biomecanismo vía ciclopropano.



50



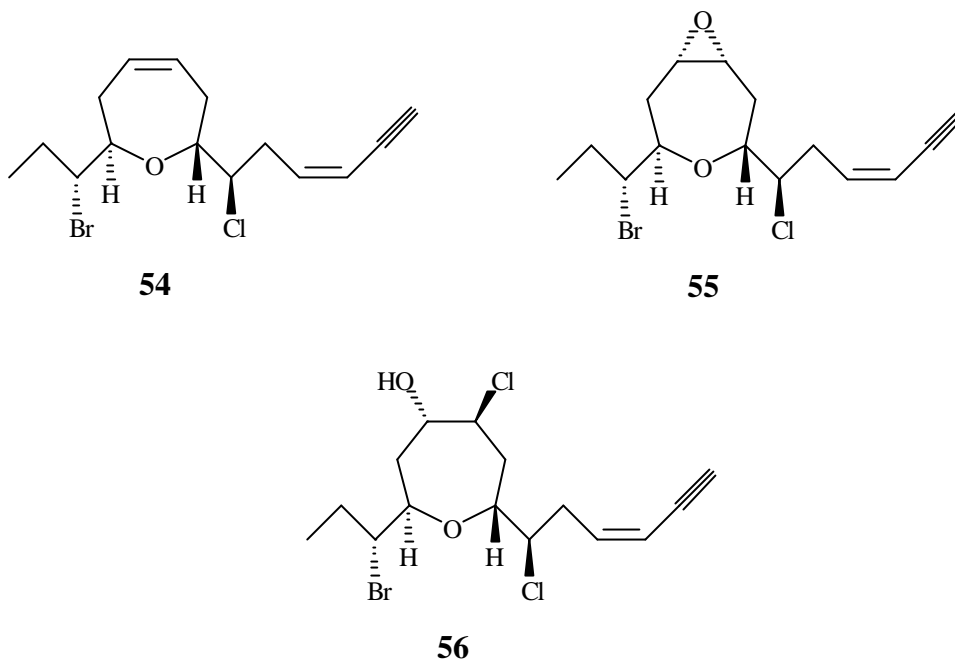
51



52 R = H

53 R = Ac

De *L. microcladia* se han obtenido también tres nuevos oxepanos no ramificados: rogioloxepano-A (**54**), que es el isómero (3*Z*) del isolaurepinnacin (**49**), rogioloxepano-B (**55**), y rogioloxepano-C (**56**).⁴³



OXOCANOS (LAUROXOCANOS)

Los oxocanos constituyen el grupo más numeroso dentro de los lípidos C_{15} halogenados. Para su descripción los dividiremos en tres subgrupos, según el punto en que se establezca el puente éter: (figura 2)

- a) microcladalenos, si está entre C-4 y C-10.
- b) relacionados con el laureatín, si está entre C-6 y C-12.
- c) relacionados con el laurencín, si está entre C-7 y C-13.

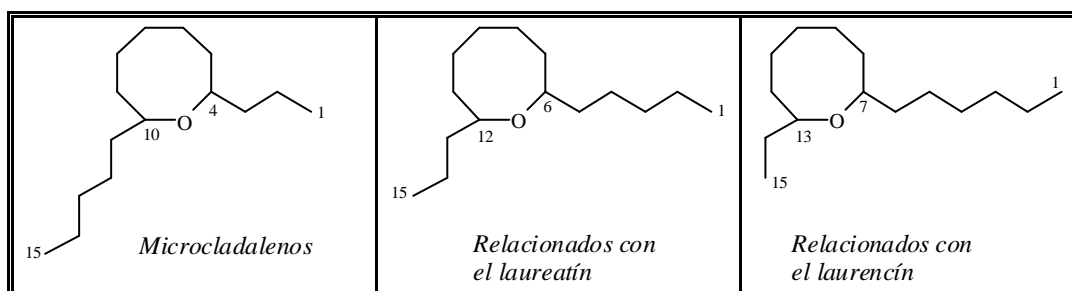
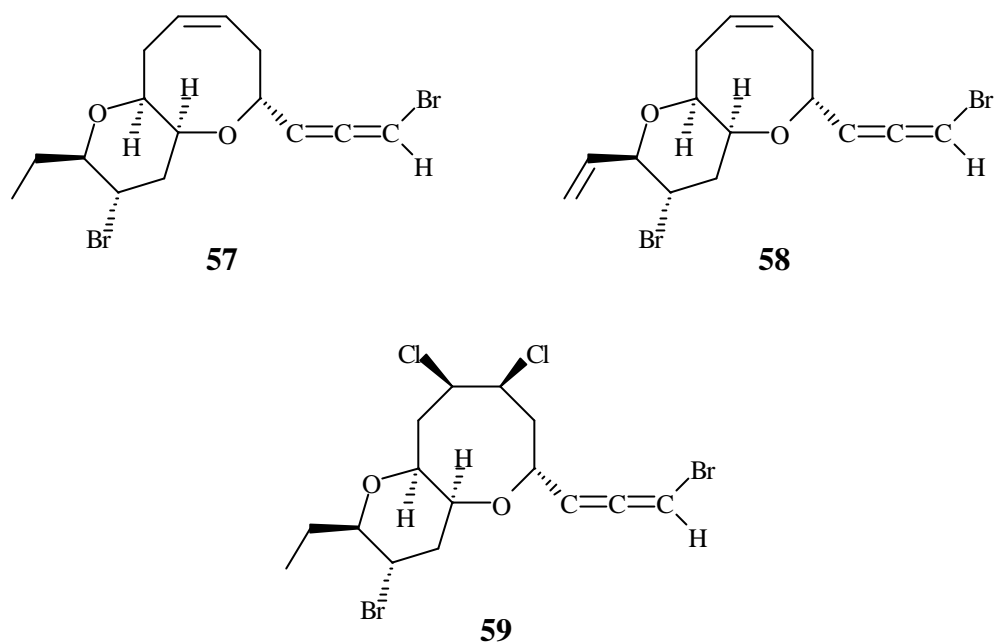


Figura 2. Tipos de unión de los oxocanos.

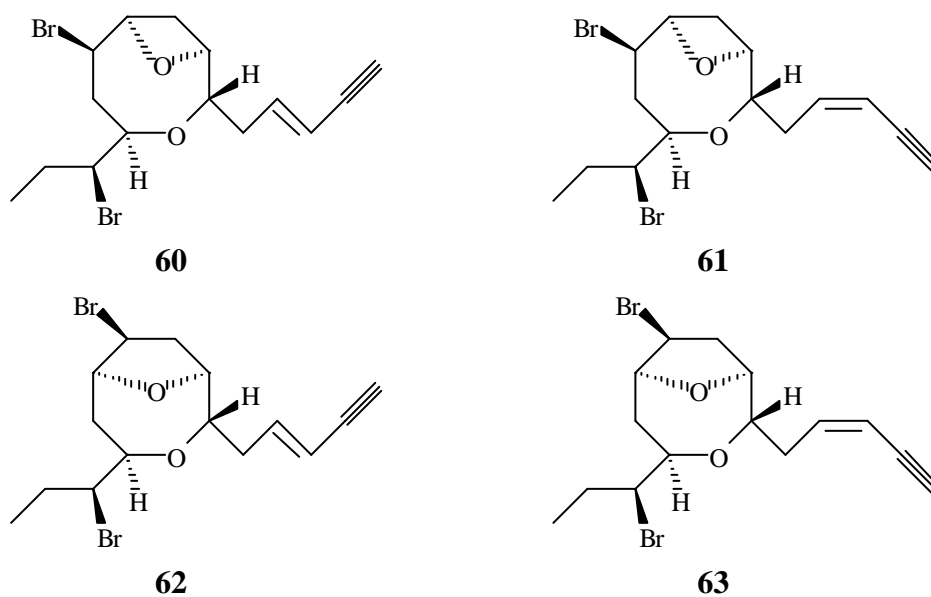
a) *Microcladalenos.*

Con este tipo de unión sólo se conocen hasta el momento tres compuestos, aislados de *L. microcladia*:⁴⁴ microcladalenos-A (**57**), -B (**58**) y -C (**59**).

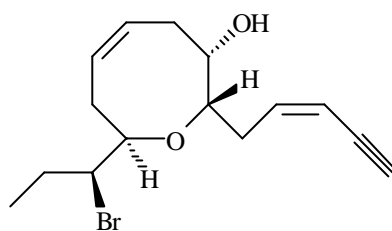


b) *Relacionados con el laureatín.*

El laureatín [(3*E*) **60**, (3*Z*) **61**], compuesto que da nombre a la serie, se aísla de *L. nipponica* junto con el isolaureatín [(3*E*) **62**, (3*Z*) **63**].⁴⁵ Ambos compuestos presentan propiedades insecticidas.⁴⁶

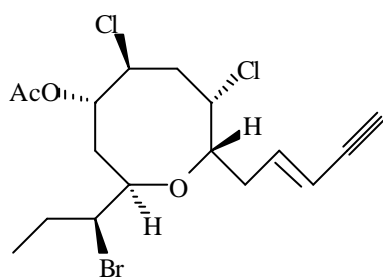


Recientemente se ha aislado, también de *L. nipponica*, el prelaureatín (**64**),⁴⁷ estrechamente relacionado con los compuestos anteriores.

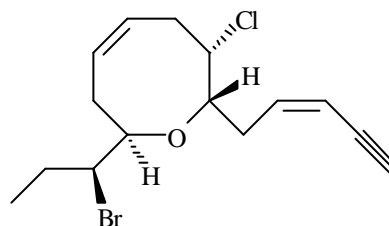


64

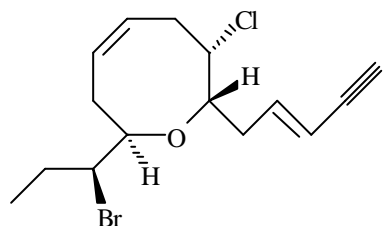
También presentan un agrupamiento similar los siguientes compuestos: laurencienino (**65**), aislado de *L. obtusa*,⁴⁸ primer lípido C₁₅ hallado con dos átomos de cloro, que presenta propiedades antibióticas; (3*Z*)-dihidrorodofitín (**66**),⁵⁸ aislado de *Aplysia brasiliiana*⁴⁹ y de *L. pinnatifida*,⁵⁰ y su isómero (3*E*)-dihidrorodofitín (**67**), de *L. pinnatifida*,⁵⁰ que son ictiotóxicos; (3*E*)-y (3*Z*)-pinnatifideninos (**68**), aislados de *L. pinnatifida*,⁵¹ cuya configuración absoluta ha sido recientemente reasignada,⁵² que son antiespasmódicos y depresores del colesterol en la sangre; y epoxi-*trans*-isodihidrorodofitín (**69**), obtenido de *L. obtusa*.⁵³



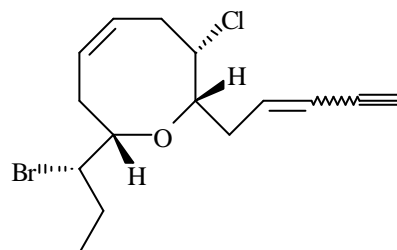
65



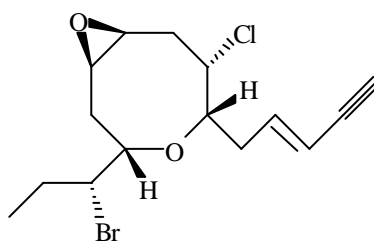
66



67

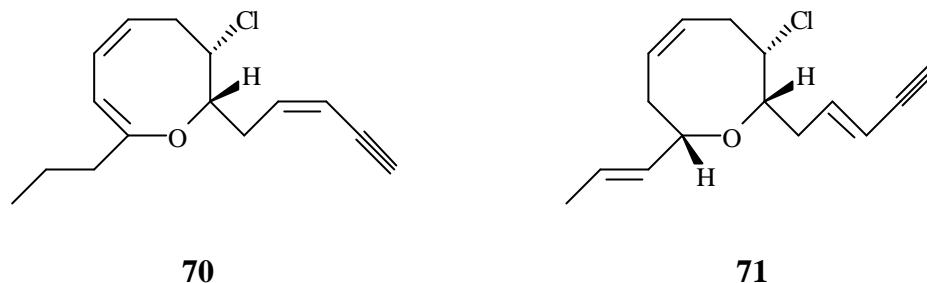


68

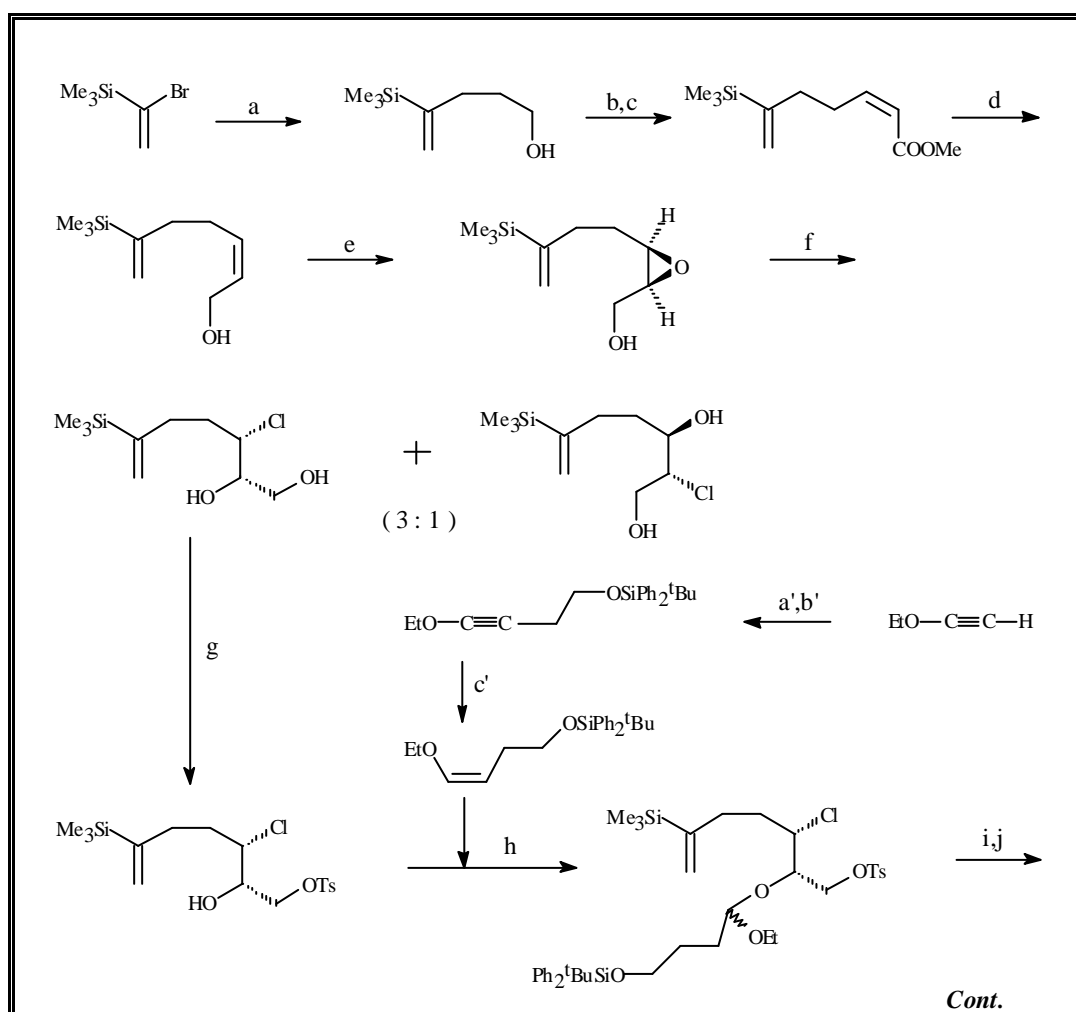


69

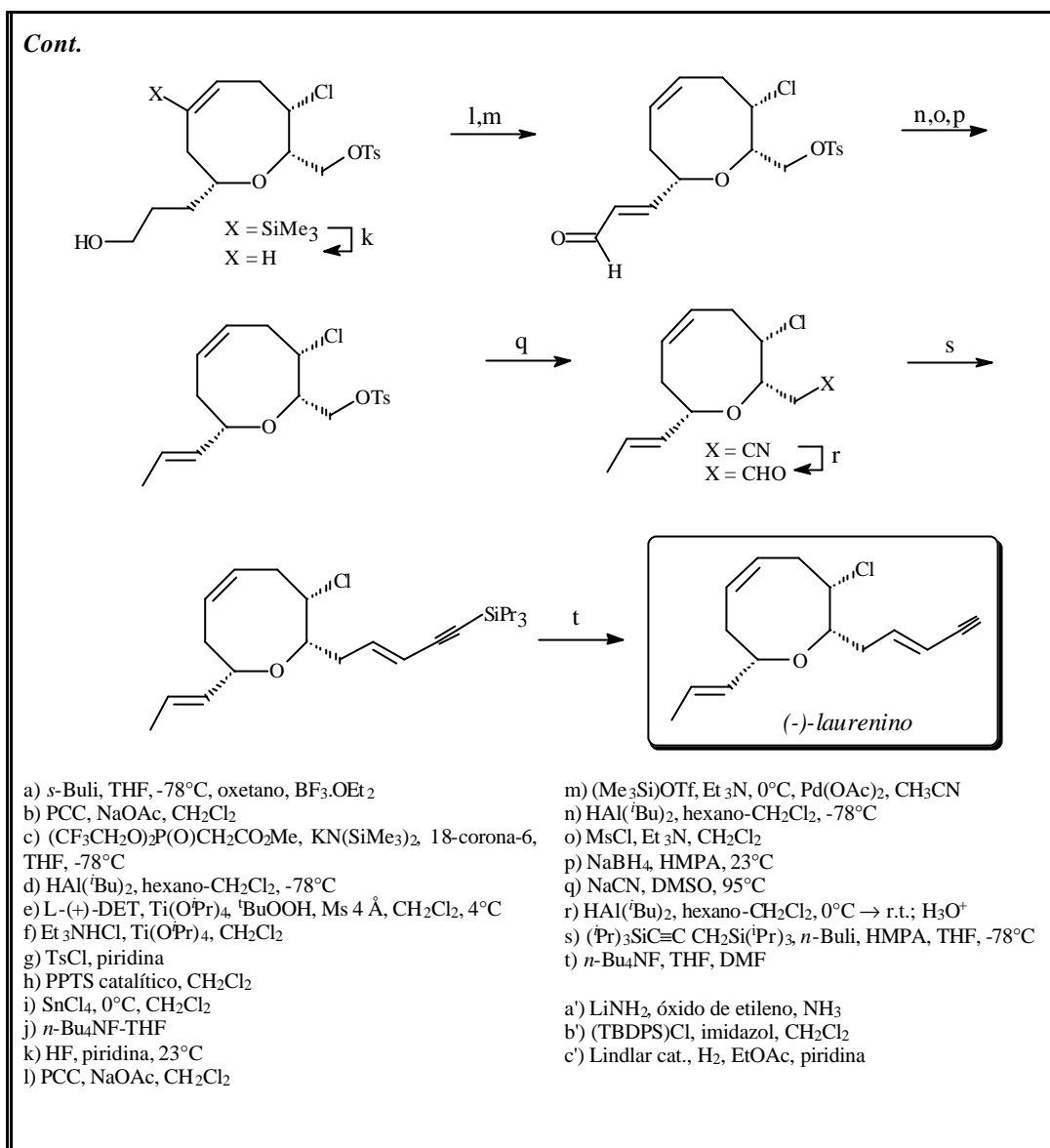
Algunos metabolitos no presentan un átomo de bromo en C-13. Así están el *cis*-venustineno (**70**), aislado de *L. venusta*,⁵⁴ y el laurenino (**71**) obtenido de *L. obtusa*.⁵⁵



El (-)-laurenino ha sido sintetizado de forma altamente estereocontrolada y enantioselectiva, tal como se muestra en el esquema **IX**.⁵⁶ El paso clave de esta síntesis es la ciclación, que no sólo forma el oxocano, sino que además introduce la insaturación del anillo y da la orientación *cis* adecuada a las cadenas laterales. La síntesis sirvió, además, para redefinir la configuración absoluta del laurenino natural.

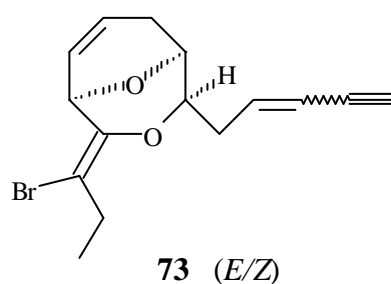
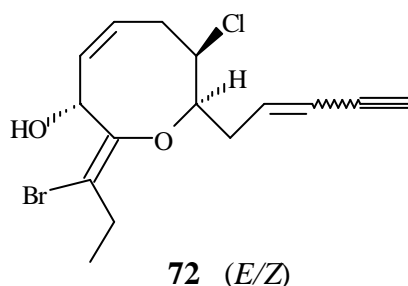


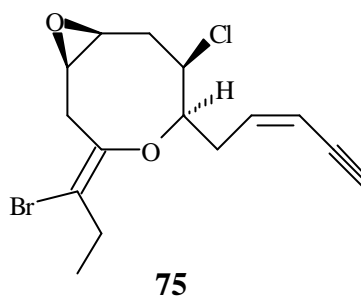
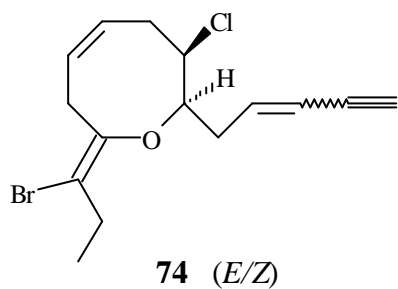
Cont.



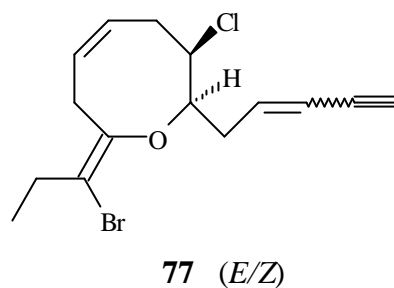
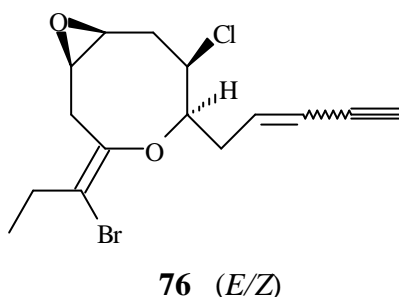
Esquema IX. Síntesis total del (-)-laurenino

Otra serie de metabolitos tienen el átomo de bromo de C-13 en posición vinílica. Dentro de este subgrupo se halla el chondriol (**72**), aislado de *L. yamada*,⁵⁷ cuya determinación estructural sirvió para reclasificar la *Chondria oppositoclada* como *L. yamada*,⁵⁸ este compuesto presenta propiedades antivirales. Relacionado con él se hallan el chondrin (**73**),^{57b} el rodofitín (**74**)^{57b, 59} y el epoxirodofitín.^{57b}

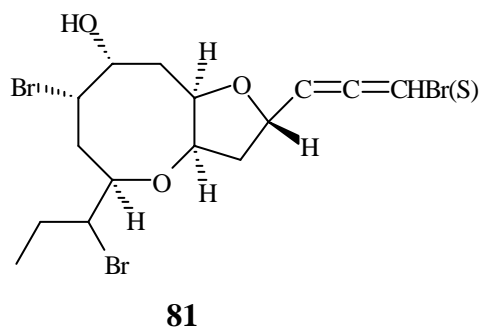
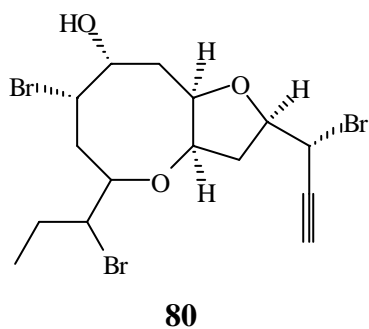
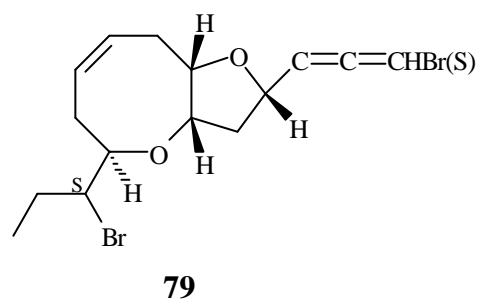
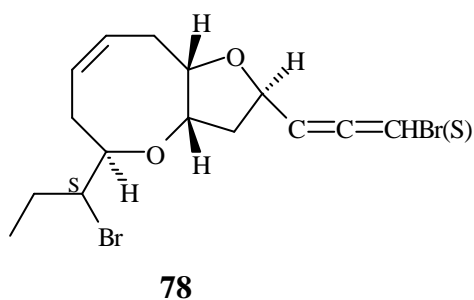


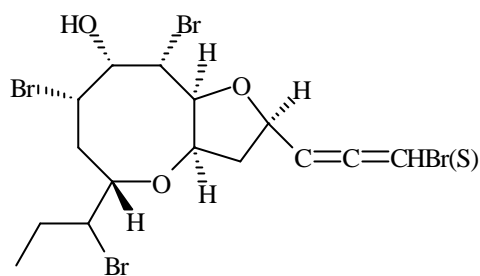


De *L. venusta* se aíslan los isómeros geométricos en C-13 del rodofitín y del epoxidodofitín, denominados venustin (**76**) y epoxivenustin (**77**).^{54, 60}



Por último, hay metabolitos con el esqueleto del laureatín que presentan dos anillos fusionados: el de oxocano y un oxolano. De *L. nipponica* se aíslan el lauraleno (**78**) y el 4-epi-lauraleno (**79**);⁶¹ otros metabolitos de esta serie se aíslan de *L. obtusa* (**80**),²⁴ de *L. intricata* (**81**)^{17c} y de la esponja *Mycale rotalis* (**82**).⁶²

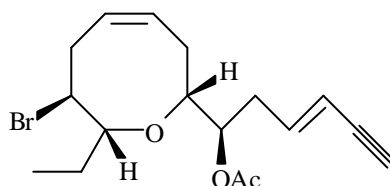




82

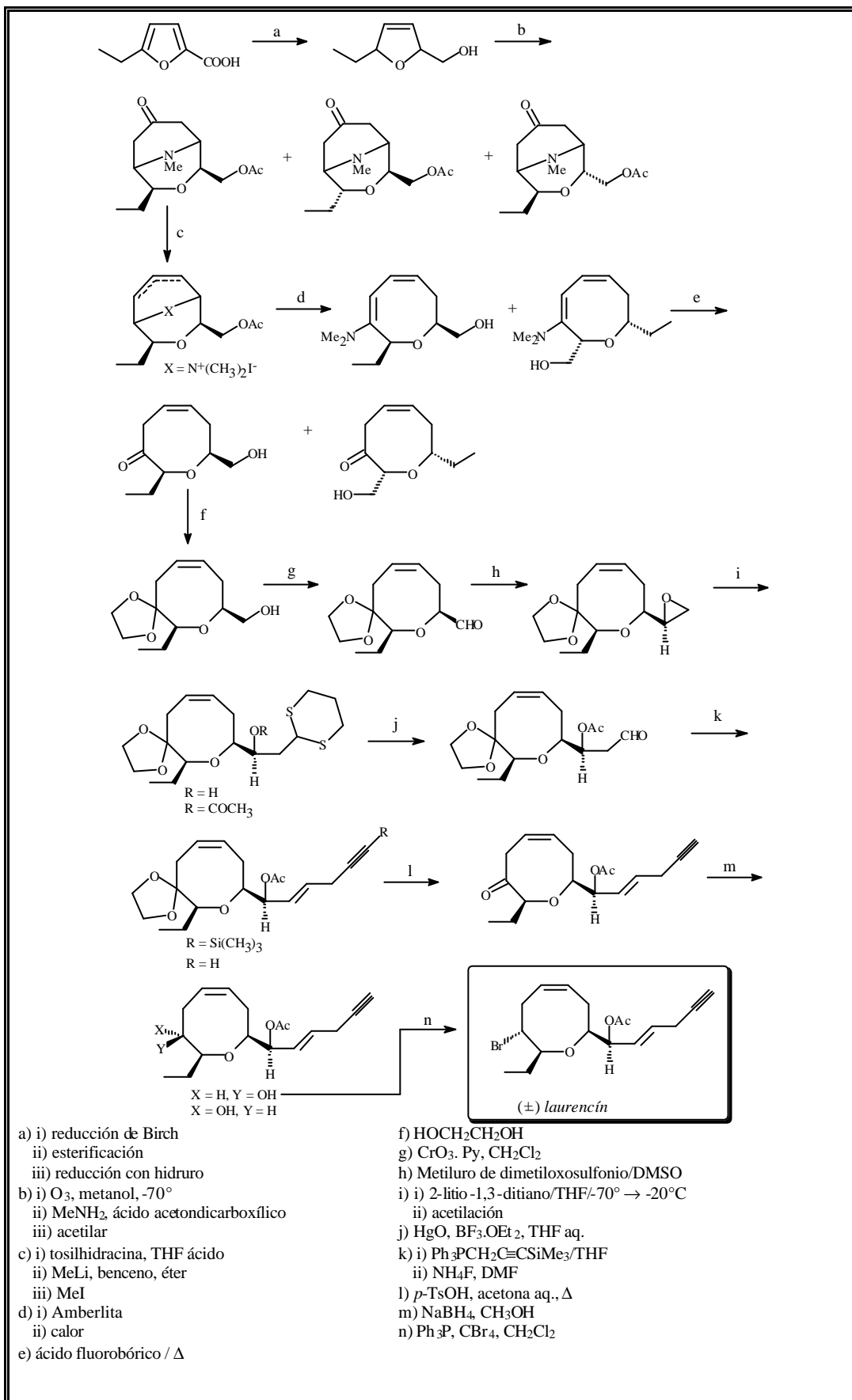
c) *Relacionados con el laurencín.*

El laurencín (83), compuesto que da nombre a la serie, se aísla de *L. glandulifera*⁶³ y de *L. nipponica*.⁶⁴

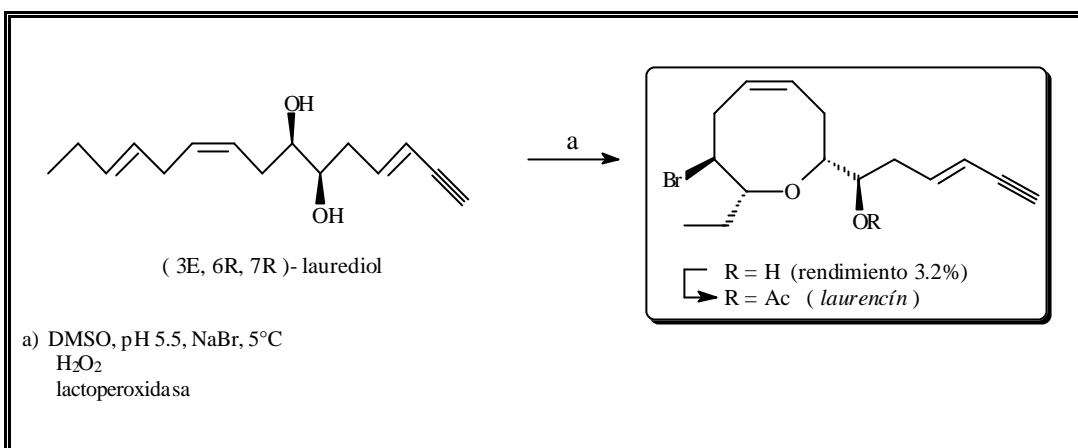


83

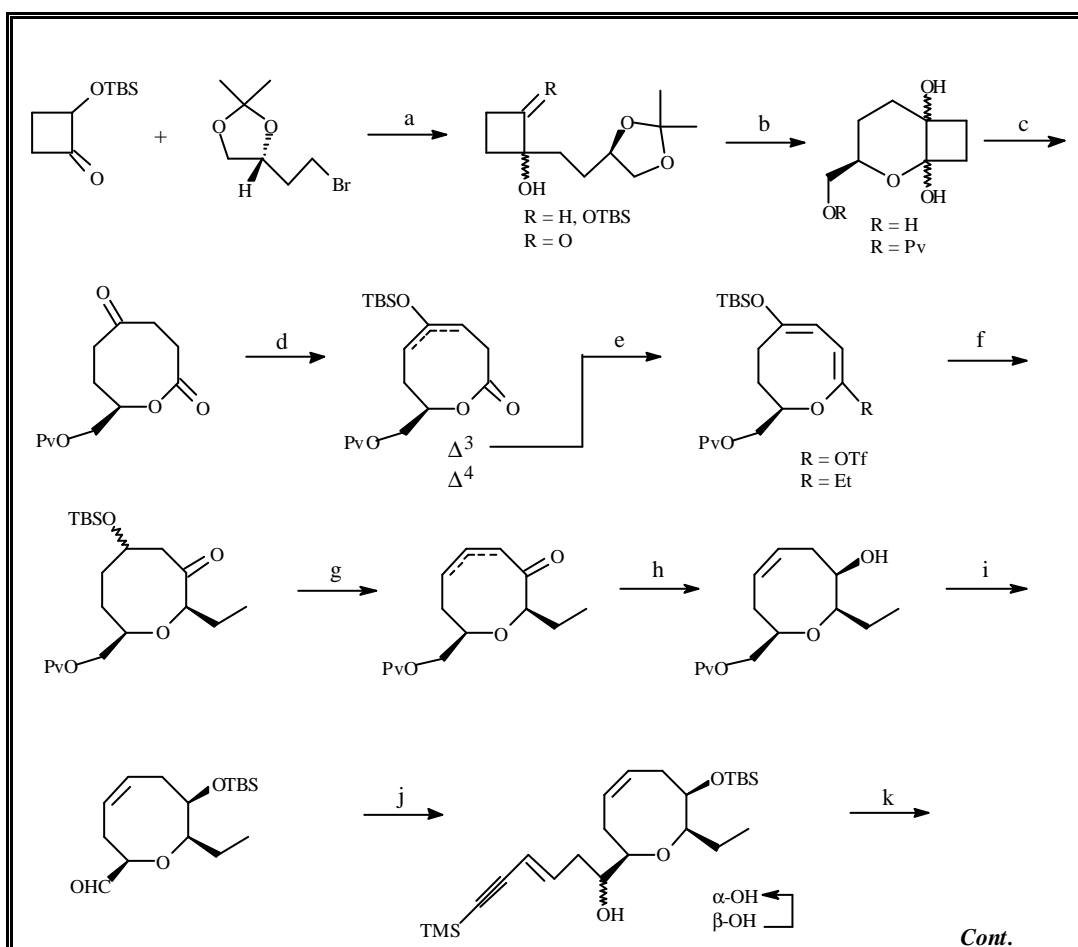
Ha sido objeto de un cierto número de estudios sintéticos. En 1977 se publicó una síntesis racémica⁶⁵ (esquema X), en 1990 una síntesis enzimática a partir del lauredio⁶⁶ (esquema XI), que avala la hipótesis de que los lauredioles son los precursores biogénicos de los lípidos C₁₅ halogenados, y en 1992, la síntesis total enantioselectiva del (+)-laurencín⁶⁷ (esquema XII). En esta última cabe destacar la obtención del anillo de oxocano, la introducción del grupo etilo transformando la lactona en éter cíclico α -alquilado, y la introducción de la cadena enino catalizada por Sm I₂.

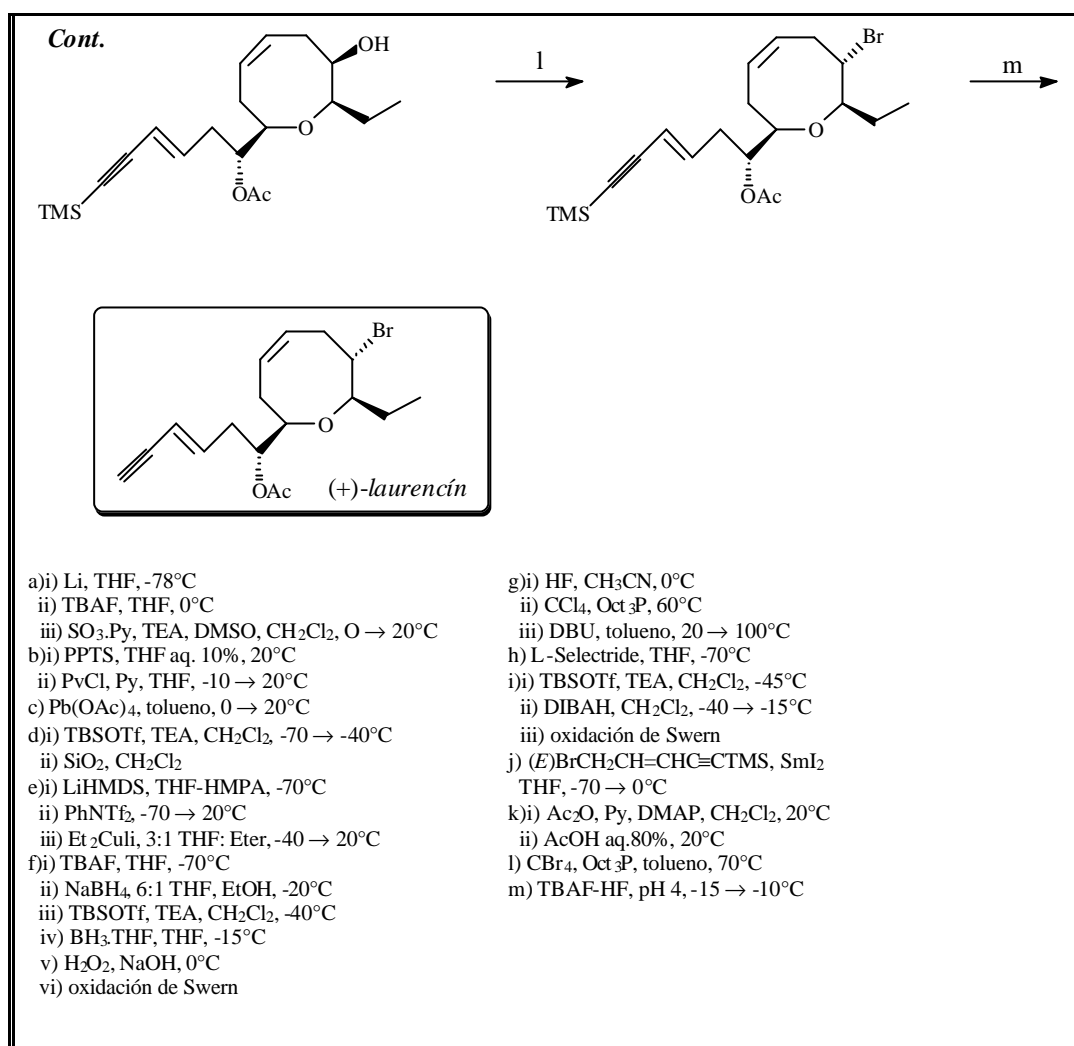


Esquema X. Síntesis racémica del laurencín.



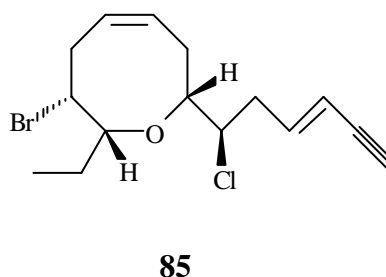
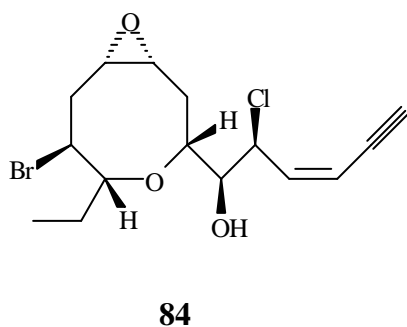
Esquema XI. Síntesis enzimática del laurencín.

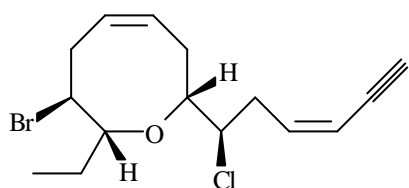




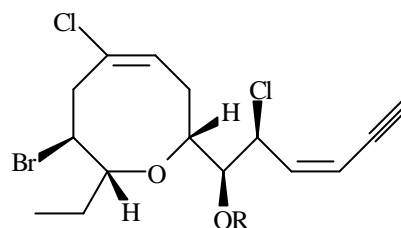
Esquema XII. Síntesis total del (+) laurencín.

Con el esqueleto del laurencín se halla una serie de compuestos clorados, entre los cuales se encuentran los siguientes: el poiteol (**84**), aislado de *L. poitei*;⁶⁸ el laurepinnacín (**85**), de *L. pinnata*,⁴¹ que presenta propiedades insecticidas; el intricenino (**86**), aislado de *L. intricata* y de *L. thyrseifera*;⁶⁹ el bermudeninol (**87**) y su acetato (**88**), de *L. intricata*;⁷⁰ y un diol (**89**) procedente de *L. thyrseifera*.⁷²



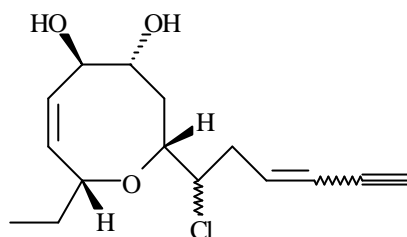


86



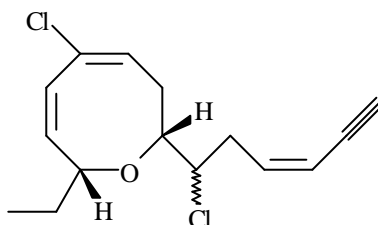
87 R = H

88 R = Ac



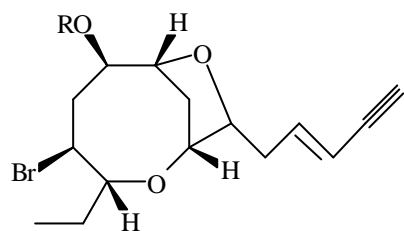
89 (E/Z)

De la *L. thyrsefera* se aísla también un metabolito de este grupo que presenta la peculiaridad de poseer dos dobles enlaces conjugados en el anillo de oxocano (**90**).^{69b}



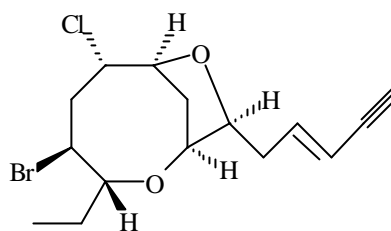
90

Finalmente, los compuestos relacionados con el laurencín pueden presentarse con estructura bicíclica. Así, de *L. nipponica* y *L. subopposita* se aíslan el laurefucín (**91**) y el acetil-laurefucín (**92**);^{40a} de *L. snyderae*, el clorofucín (**93**);⁶⁸ de *L. implicata*, un compuesto dibromado (**94**);⁷² y de *L. nipponica*, el laureoxanino (**95**),⁷³ que ha sido sintetizado enzimáticamente a partir del deacetillaurencín.

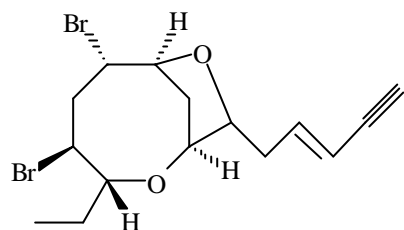


91 R = H

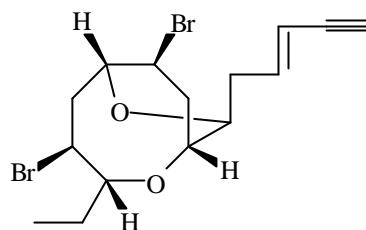
92 R = Ac



93



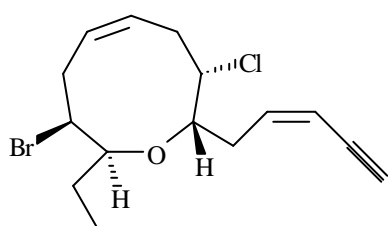
94



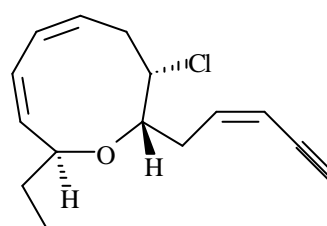
95

OXONANOS (LAUROXONANOS)

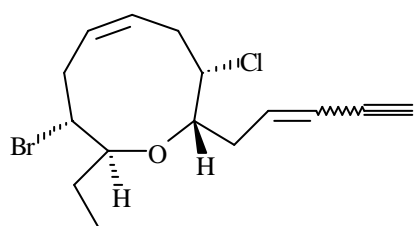
Los éteres cíclicos de nueve miembros no son demasiado frecuentes en los lípidos C_{15} halogenados. Pueden presentarse como unidades aisladas, o fusionados con oxolanos. Entre los del primer grupo se hallan el obtusenino (**96**), aislado de *L. obtusa*;^{74, 68} el brasilenino (**97**), obtenido del molusco *Aplysia brasiliiana*,⁴⁹ que es un potente ictiotóxico; el 12-epiobtusenino (**98**), de *Aplysia dactylomela*;³⁷ un dieno no conjugado (**99**) aislado de *L. implicata*;⁷² y un isómero del obtusenino aislado de *L. pinnatifida* (**100**).⁵²



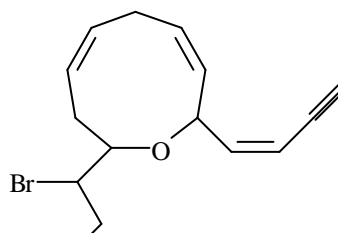
96



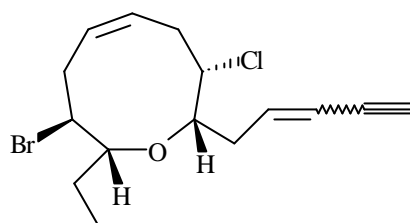
97



98 (E/Z)

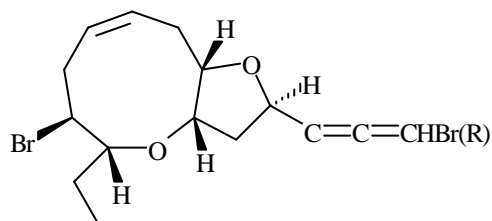


99

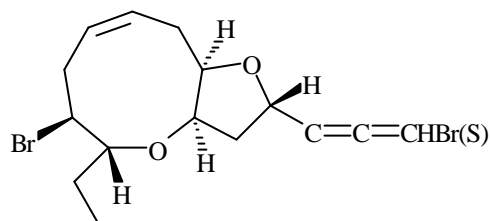


100 (E/Z)

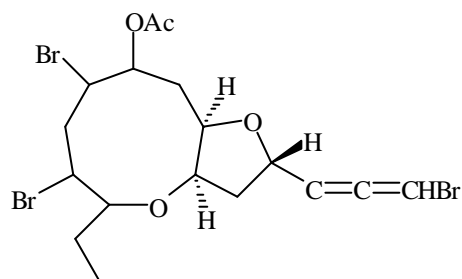
Con un oxolano fusionado están el isolauraleno (**101**), aislado de *L. nipponica*;⁷⁵ el neolauraleno (**102**), de *L. okamurai*,⁷⁶ y otro aleno (**103**) aislado de *L. implicata*.⁷²



101



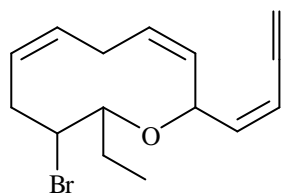
102



103

ETERES CÍCLICOS DE 10 MIEMBROS

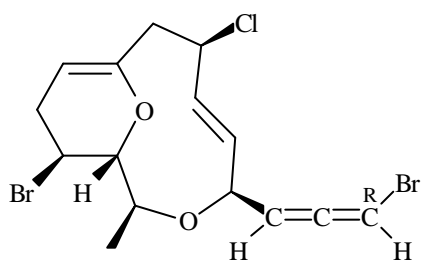
Los anillos de diez miembros son extremadamente inusuales en este tipo de metabolitos. Únicamente se ha aislado un compuesto así de *L. implicata* (**104**).⁷²



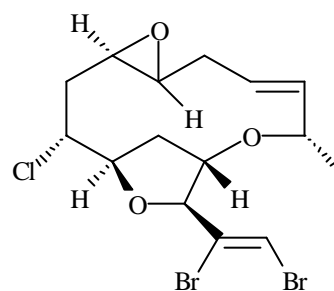
104

ETERES CÍCLICOS DE 12 MIEMBROS

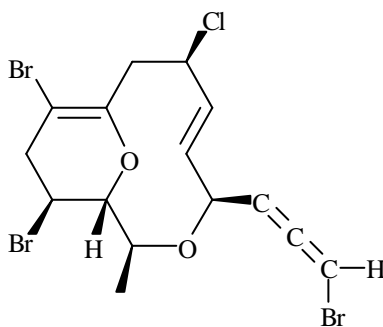
Se conocen algunos compuestos de este tipo, como el obtusaleno (**105**), aislado de *L. obtusa*;⁷⁷ el poitedieno (**106**), obtenido de *L. poitei*,⁷⁸ que presenta un grupo 1,2-dibromo-etilenil en vez del grupo acetilénico o bromoalénico habitual; y otro metabolito (**107**) aislado de *L. obtusa*.⁷⁹



105



106



107

BIBLIOGRAFIA DE LA INTRODUCCION

- 1 a) Crossley, R.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8155.
b) Polastro, E. ; *Chimica Oggi*, noviembre/diciembre **1992**, 23.
- 2 Algunos claros ejemplos se pueden encontrar en:
a) *Total Synthesis of Natural Products, The Chiron Approach*, por Hannesian, S.; Editado por Pergamon Press, **1983**.
b) Seebach, D.; Weichmann, B.; Wilder, L.; *Modern Synthetic Methods*, por Scheffold, R.; Editado por Otto Salle Verlag, Frankfurt, **1983**.
- 3 a) Johnson, C.R.; Barbachyn, M.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4290.
b) Johnson, C.R.; Stark, C.J.; *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1193.
c) Pirkle, W.H.; Simmons, K.A.; Boeder, C.W.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4891.
d) Otros procesos clásicos de resolución óptica: *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, editado por John Wiley & Sons, Inc., **1981**.
- 4 *Double Asymmetric Synthesis and a New Strategy for Stereochemical Control in Organic Synthesis*, por Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J.G.; Sita, L.R.; *Angew. Chem., Int. Engl. Ed.*, **1985**, *24*,1, y referencias citadas.
- 5 a) Faulkner, D.J.; *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 1421.
b) Faulkner, D.J.; *Nat. Prod. Rep.*, **1984**, *1*, 251.
c) Faulkner, D.J.; *Nat. Prod. Rep.*, **1984**, *1*, 551.
d) Faulkner, D.J.; *Nat. Prod. Rep.*, **1986**, *3*, 1.
e) Faulkner, D.J.; *Nat. Prod. Rep.*, **1987**, *4*, 539.
f) Faulkner, D.J.; *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, *5*, 613.
g) Faulkner, D.J.; *Nat. Prod. Rep.*, **1990**, *7*, 269.
h) Faulkner, D.J.; *Nat. Prod. Rep.*, **1991**, *8*, 97.
i) Faulkner, D.J.; *Nat. Prod. Rep.*, **1992**, *9*, 323.
j) *Marine Natural Products. Chemical and Biological Perspectives*. Vol. V. Editado por Paul J. Scheuer. Academic Press, **1983**.
- 6 Kigoshi, H.; Shizuri, Y.; Niwa, H.; Yamada, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4729.
- 7 Kurosawa, E.; Kukuzawa, A.; Irie, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2121.
- 8 a) Añorbe, B.; Martín, V.S.; Palazón, J.M.; Trujillo, J.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4991.
b) Palazón, J.M.; Añorbe, B.; Martín, V.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4987.
- 9 Fukuzawa, A.; Sato, H.; Miyamoto, M.; Masamune, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2901.
- 10 Fukuzawa, A.; Kurosawa, E.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1471.
- 11 Suzuki, T.; Koizumi, K.; Suzuki, M.; Kurosawa, E.; *Chem. Lett.*, **1983**, 1643.
- 12 Norte, M.; Fernández, J.J.; Ruano, J.Z.; Rodríguez, M.L.; Pérez, R. *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 3537.

- 13 González, A.G.; Martín, J.D.; Norte, M.; Rivera, P.; Ruano, J.Z.; *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3443.
- 14 Fukuzawa, A.; Aye, M.; Takaya, Y.; Fukui, H.; Masamune, T.; Murai, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3665.
- 15 Ayyad, S.E.N.; Dawidar, A.A.M.; Dias, H.W.; Howie, R.A.; Jakupovic, J.; Thomson, R.H.; *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 3193.
- 16 Suzuki, T.; Koizumi, K.; Suzuki, M.; Kurosama, E.; *Chem. Lett.*, **1983**, 1639.
- 17 a) Howard, B.M.; Fenical, W.; Arnold, E.V.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2841.
b) González, A.G.; Martín, J.D.; Norte, M.; Pérez, R.; Rivera, P.; Ruano, J.Z.; Rodríguez, M.L.; Fayos, J.; Perales, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4143.
- 18 Caccamese, S.; Toscano, R.M.; *Gazz. Chim. Ital.*, **1986**, *116*, 177,
- 19 Suzuki, T.; Kurosawa, E.; *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 1999.
- 20 a) Suzuki, M.; Kurosawa, E.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3835.
b) Suzuki, M.; Kurosawa, E.; *Chem. Lett.*, **1982**, 289.
c) Suzuki, M.; Sasage, Y.; Ikura, M.; Hikichi, K.; Kurosawa, E.; *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 2145.
- 21 Kinnel, R.; Duggan, A.J.; Eisner, T.; Meinwald, J.; Miura, I. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3913.
- 22 Feldman, K.S.; Mechem, C.C.; Nader, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4011.
- 23 Feldman, K.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3031.
- 24 Norte, M.; Fernández, J.J.; Ruano, J.Z.; *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5987.
- 25 Kim, I.K.; Brennan, M.R.; Erickson, K.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1757.
- 26 Kikuchi, H.; Suzuki, T.; Kurosawa, E.; Suzuki, M.; *Bull Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, *64*, 1763.
- 27 Schulte, G.R.; Chung, M.C.H.; Schever, P.J.; *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3870.
- 28 a) Waraszkiewicz, S.M.; Sun, H.H.; Erickson, K.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3021.
b) Waraszkiewicz, S.M.; Sun, H.H.; Erickson, K.L.; Finer, J.; Clardy, J.; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3194.
- 29 Holmes, A.B.; Jennigs-White, C.L.D.; Kendrick, D.A.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 415.
- 30 Holmes, A.B.; Jennigs-White, C.L.D.; Kendrick, D.A.; *J. Chem. Soc.*, **1984**, 1594.
- 31 De Silva, E.D.; Schwartz, R.E.; Schever, P.F.; Shoolery, J.N.; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 395.
- 32 McDonald, F.J.; Campbell, D.C.; Vanderah, D.J.; Schmitz, F.J.; Washecheck, D.M.; Burns, J.E.; Van der Helm, D.; *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 665.
- 33 Vanderah, D.J.; Schmitz, F.J.; *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3480.
- 34 a) Kaul, P.N.; Kulkarni, S.K.; Kurosawa, E.; *J. Phar. Pharmacol.*, **1978**, *30*, 589.
b) Kaul, P.N.; Kulkarni, S.K.; *J. Pharm. Sci.*, **1978**, *67*, 1293.
- 35 Gao, L.; Murai, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4349.
- 36 Hall, J.G.; Reiss, J.A.; *Aust. J. Chem.*, **1986**, *39*, 1401.

- 37 Gopichand, Y.; Schmitz, F.J.; Shelly, J.; Rahman, A.; Van der Helm, D.; *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5192.
- 38 Kozikowski, A.P.; Lee, J.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 863.
- 39 Giordano, F.; Mayol, L.; Notaro, G.; Piccialli, V.; Sica, D.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1559.
- 40 a) Kurosawa, E.; Fukuzawa, A.; Irie, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4135.
b) Suzuki, M.; Kurata, K.; Suzuki, T.; Kurosawa, E.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 2953.
- 41 Fukuzawa, A.; Masamune, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4081.
- 42 a) Guella, G.; Pietra, F.; *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 47.
b) Guella, G.; Mancini, I.; Chiasera, G.; Pietra, F.; *Helv. Chim. Acta*, **1992**, *75*, 303.
- 43 Guella, G.; Mancini, I.; Chiasera, G.; Pietra, F.; *Helv. Chim. Acta*, **1992**, *75*, 310.
- 44 Kennedy, D.J.; Selby, I.A.; Cowe, H.J.; Cox, P.J.; Thomson, R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 153.
- 45 a) Irie, T.; Izawa, M.; Kurosawa, E.; *Tetrahedron*, **1970**, *76*, 851.
b) Kurosawa, E.; Furusaki, A.; Izawa, M.; Fukuzawa, A.; Irie, T.; *Tetrahedron Lett.*, 1973, 3857.
c) Kurosawa, E.; Fukuzawa, A.; Irie, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2121.
d) Suzuki, M.; Kurosawa, E.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 3791.
- 46 Watanabe, K.; Umeda, K.; Miyakado, M.; *Agric. Biol. Chem.*, **1989**, *53*, 2513.
- 47 Fukuzawa, A.; Takasugi, Y.; Murai, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5597.
- 48 Caccamese, S.; Azzolina, R.; Duesler, E.N.; Paul, I.C.; Rinehart, Jr., K.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2299.
- 49 Kinnel, R.B.; Dieter, R.K.; Meinwald, J.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Eisner, T.; Stallard, M.O.; Fenical, W.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1979**, *76*, 3576.
- 50 Norte, M.; Fernández, J.J.; Cataldo, F.; González, A.G.; *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 647.
- 51 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.
- 52 Norte, M.; González, A.G.; Cataldo, F.; Rodríguez, M.L.; Brito, I.; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9411.
- 53 Imre, S.; Lotter, H.; Wagner, H.; Thomson, R.H.; *Z. Naturforsch., Sect. C*, **1987**, *42*, 507.
- 54 Suzuki, M.; Kurosawa, E.; Furusaki, A.; Matsumoto, T.; *Chem. Lett.*, **1983**, 779.
- 55 Falshaw, C.P.; King, T.J.; Imre, S.; Islimyeli, S.; Thomson, R.H.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4951.
- 56 Overman, L.E.; Thompson, A.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2248.
- 57 a) Fenical, W.; Gifkins, K.B.; Clardy, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1507.
b) Howard, B.M.; Fenical, W.; Hirotsu, K.; Solheim, B.; Clardy, J.; *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 171. Estructuras mal dibujadas (C-6 como 6S); en el texto están bien (como 6R).
- 58 Fenical, W.; Norris, J.N.; *J. Phycol.*, **1975**, *11*, 104.

- 59 La estructura del rodofitín está incorrectamente asignada: Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5580.
- 60 Suzuki, M.; Kurosawa, E.; *Chem. Lett.*, **1980**, 1177.
- 61 a) Fukuzawa, A.; Kurosawa, E.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2797.
b) Suzuki, M.; Koizumi, K.; Kikuchi, H.; Suzuki, T.; Kurosawa, E.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 715.
- 62 Notaro, G.; Piccialli, V.; Sica, D.; Mayol, L.; Giordano, F.; *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*, 626.
- 63 a) Irie, T.; Suzuki, M.; Masamune, T.; *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 4193.
b) Cameron, A.F.; Cheung, K.K.; Ferguson, G.; Robertson, J.M.; *J. Chem. Soc. (B)*, **1969**, 559.
- 64 Irie, T.; Suzuki, M.; Masamune, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *29*, 2507.
- 65 a) Masamune, T.; Matsue, H.; *Chem. Lett.*, **1975**, 895.
b) Murai, A.; Murase, H.; Matsue, H.; Masamune, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *29*, 2507.
- 66 Fukuzawa, A.; Aye, M.; Murai, A.; *Chem. Lett.*, **1990**, 1579.
- 67 Tsushima, K.; Murai, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4345.
- 68 Howard, B.M.; Schulte, G.R.; Fenical, W.; Solheim, B.; Clardy, J.; *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1747.
- 69 a) White, R.H.; Hager, L.P.; *Phytochemistry*, **1978**, *17*, 939.
b) Blunt, J.W.; Lake, R.J.; Munro, M.H.G.; *Aust. J. Chem.*, **1984**, *37*, 1545.
- 70 Cardellina, J.H.; Horsley, S.B.; Clardy, J.; Leftow, S.R.; Meinwald, J.; *Can. J. Chem.*, **1982**, *60*, 2675.
- 71 Blunt, J.W.; Lake, R.J.; Munro, M.H.G.; Yorke, S.C.; *Aust. J. Chem.*, **1981**, *34*, 2393.
- 72 Coll, J.C.; Wright, A.D.; *Aust. J. Chem.*, **1989**, *42*, 1685.
- 73 Fukuzawa, A.; Aye, M.; Nakamura, M.; Tamura, M.; Murai, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4895.
- 74 King, T.J.; Imre, S.; Oztunç, A.; Thomson, R.H.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1453.
- 75 Kurata, K.; Furusaki, A.; Suehiro, K.; Katayama, C.; Suzuki, T.; *Chem. Lett.*, **1982**, 1031.
- 76 a) Suzuki, M.; Kurosawa, E.; Furusaki, A.; Katsuragi, S.; Matsumoto, T.; *Chem. Lett.*, **1984**, 1033.
b) Furusaki, A.; Katsuragi, S.; Suehiro, K.; Matsumoto, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 803.
- 77 Cox, P.J.; Imre, S.; Islimyeli, S.; Thomson, R.H.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 579.
- 78 Wright, A.E.; Wing, R.M.; Sims, J.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4649.
- 79 Oztunç, A.; Imre, S.; Wagner, H.; Norte, M.; Fernández, J.J.; González, R.; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2273.

DISCUSION DE RESULTADOS

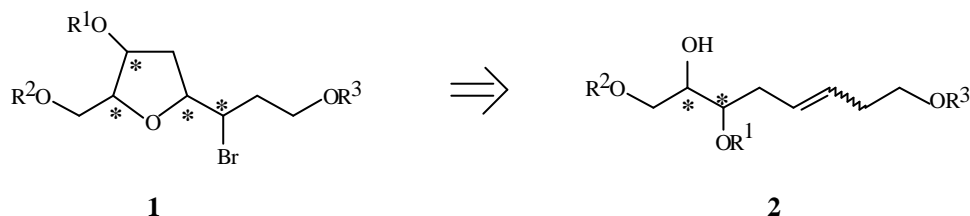
SECCION 1	SINTESIS ENANTIOMERICA DE OXOLANOS POLISUSTITUIDOS POR HALOETERIFICACION INTRAMOLECULAR ESTEREOSELECTIVA
------------------	---

BROMOETERIFICACIÓN

Como parte de nuestro programa dirigido a la síntesis total de varios lípidos C₁₅ halogenados aislados de fuentes marinas, hemos centrado nuestra atención en la serie de compuestos que contienen un éter cíclico de cinco miembros (oxolanos), expuestos en la *Introducción* de esta memoria.

En tales compuestos, el problema principal a resolver en la síntesis total es la construcción de la unidad tetrahidrofuránica con la configuración adecuada de los carbonos que poseen sustituyentes, incluyendo el carbono que porta el átomo de bromo en la cadena lineal.

Nuestra estrategia se basa en la conocida ciclación promovida por electrófilos de γ -hidroxialquenos,¹ dirigiendo nuestros esfuerzos a establecer una vía para sintetizar, con absoluto control en todos los centros quirales, el producto cíclico **1**.

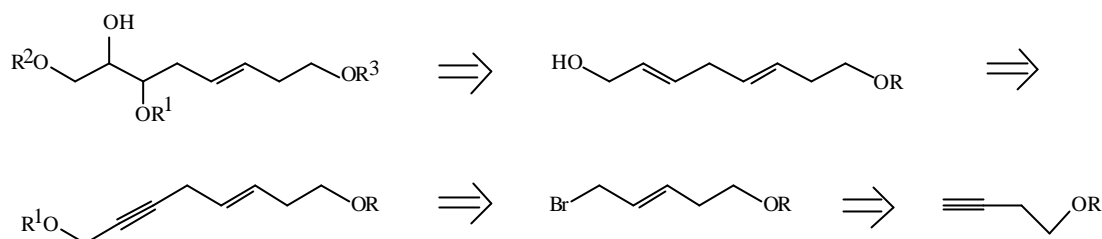


En el precursor lineal **2** se halla perfectamente definida la estereoquímica de dos centros quirales; los otros dos carbonos asimétricos del producto ciclado habrán de ser controlados durante el proceso de ciclación mediante dos factores principales:

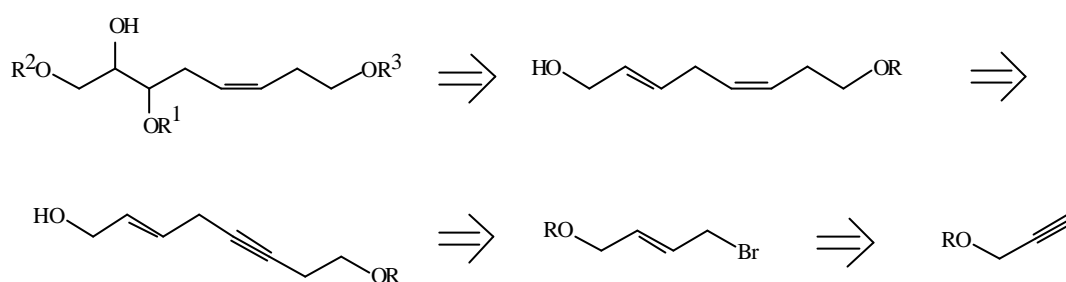
- a) la geometría del doble enlace implicado.
- b) las condiciones de reacción.

Por tanto, para realizar los ensayos de ciclación decidimos disponer de los isómeros geométricos *E* y *Z*. Basándonos en nuestra experiencia previa en la síntesis enantioselectiva de productos lineales con varios dobles enlaces y grupos hidroxilo,² aplicamos los siguientes esquemas retrosintéticos:

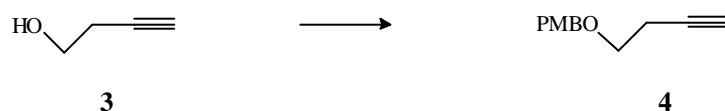
a) Isómero *E*:



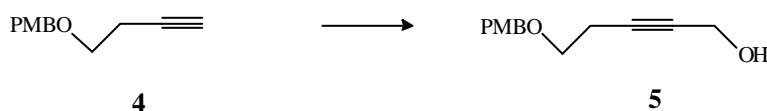
b) Isómero *Z*:



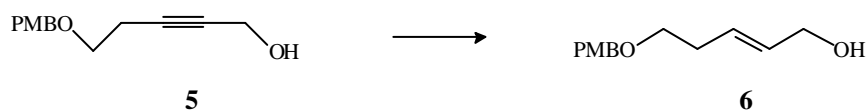
Comenzamos la síntesis del isómero *E* protegiendo 3-butin-1-ol **3** con cloruro de *p*-metoxi-bencilo, en DMF,³ a -20°C :



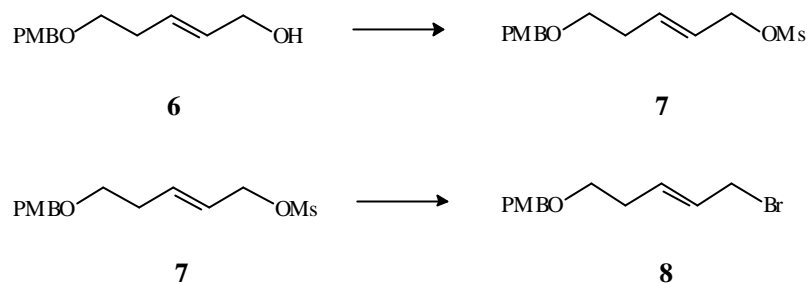
El producto protegido **4** se sometió a acoplamiento con formaldehído en THF, a -78°C , generando el alcohol propargílico **5** con un rendimiento del 89%:



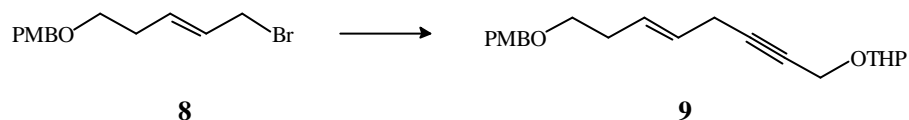
La transformación de **5** en el correspondiente alqueno **6** se llevó a cabo con LiAlH_4 en THF a reflujo.⁴



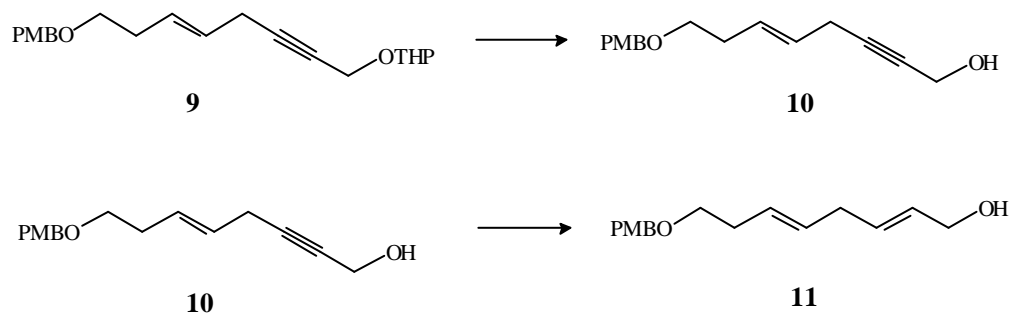
El alcohol alílico **6** se sometió a mesilación,⁵ y el mesilato **7**, sin previa purificación, se trató con LiBr⁶ en DMF, obteniéndose el bromuro alílico **8** con un 85% de rendimiento global.



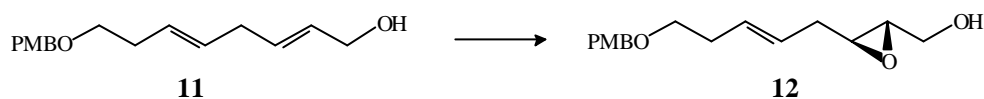
El bromuro alílico **8** se acopló con alcohol propargílico protegido como tetrahidropiranyl éter, utilizando THF como disolvente, en presencia de HMPA y sales de Cu(I).⁷ El acoplamiento se produjo con un rendimiento del 82%.



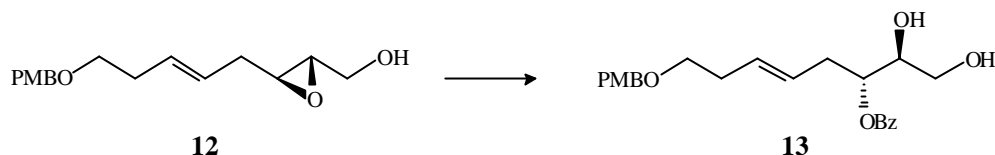
Se desprotegió el producto **9** con cantidades catalíticas de ácido *p*-toluen-sulfónico en metanol,⁸ obteniéndose el alcohol **10** con un 90% de rendimiento. A continuación, tras purificar en columna de gel de sílice, se redujo el triple enlace de **10** con LiAlH₄ en éter,⁴ obteniendo el dieno **11** con un rendimiento del 85%.



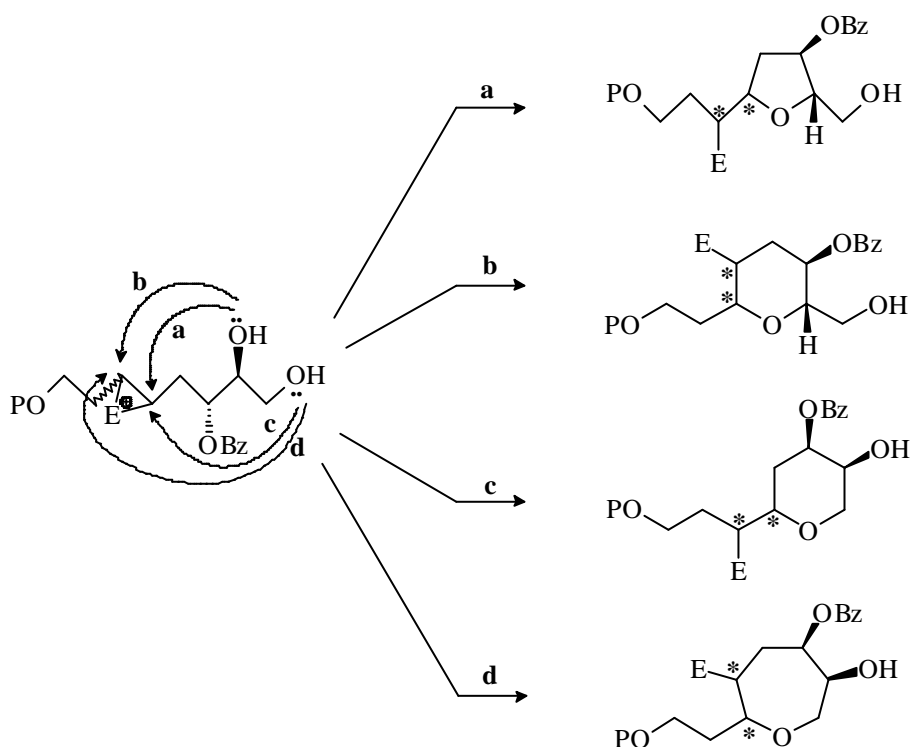
El alcohol alílico **11** se epoxidó asimétricamente⁹ bajo condiciones estequiométricas, utilizando *L*-(+)-tartrato de dietilo como auxiliar quiral. Se obtuvo el epoxialcohol **12** con un 86% de rendimiento y un exceso enantiomérico superior al 95%, detectado por análisis de RMN de su éster de Mosher.¹⁰



Se sometió el epóxido **12** a la apertura regioselectiva de 2,3-epoxialcoholes asistida por tetraisopropóxido de titanio, utilizando ácido benzoico como nucleófilo.¹¹ Se obtuvo el benzoato diol **13** como único producto detectable, con un rendimiento del 92%.

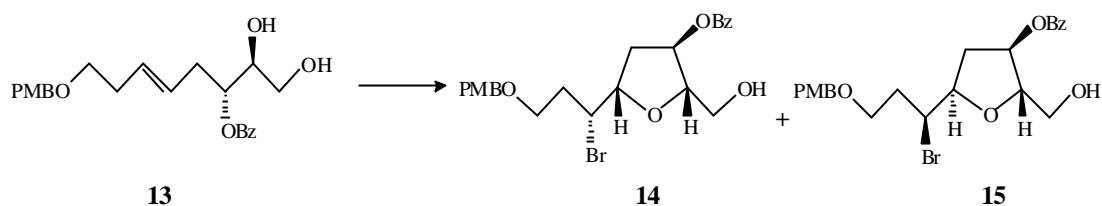


Estamos en una situación de ensayo de ciclaciones inducidas por electrófilos. *A priori*, sin ningún criterio diferenciador, podrían ocurrir varias rutas de ciclación que conducirían a diferentes tamaños de anillo:



Sin embargo, es bien conocida la tendencia de las ciclaciones inducidas por electrófilos a producir el anillo más pequeño,^{1a} siendo de esperar en nuestro caso que la formación del anillo de oxolano sea la preferida por un mejor alineamiento del orbital atacante del oxígeno y el enlace a romper C-E.¹²

Así, el producto **13** se trató con 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona (TBCD) como agente generador de ión bromonio, en distintas condiciones, obteniéndose los éteres cíclicos **14** y **15** en todos los casos, en diversas proporciones, con un 92% de rendimiento (tabla I). Cuando se utilizó N-bromosuccinimida como fuente de bromonio, las proporciones fueron similares, aunque los rendimientos fueron menores (60-70%).



		Proporción <i>cis</i> : <i>trans</i>	
Disolvente	Temperatura (°C)	14	15
Benceno	5	1	1.7
CH ₂ Cl ₂	0	1	1.25
	-60	1	4
THF	-50	1.2	1
DMF	-50	2.4	1
CH ₃ CN	-25	2.5	1
THF:HMPA (1 equiv)	-50	3	1

Tabla I

Cuando se utilizan disolventes poco polares y de baja constante dieléctrica predomina el producto termodinámicamente más estable **15**; este efecto es más acusado cuando se opera a bajas temperaturas, como puede observarse en el caso del diclorometano. A medida que aumenta la polaridad del disolvente, la tendencia se invierte, y comienza a predominar el isómero *cis* **14**, como ocurre al utilizar THF. Si el disolvente presenta una constante dieléctrica elevada, el predominio del compuesto *cis* **14** frente al *trans* **15** se hace más patente; este mismo efecto se consigue utilizando cantidades equivalentes de un disolvente de alta constante dieléctrica, como el HMPA. En la tabla II se muestran las propiedades eléctricas de algunos

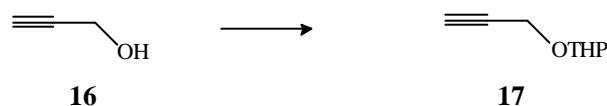
disolventes.¹³

Disolvente	Momento dipolar (μ)	Constante dieléctrica (ϵ)
Benceno	0	2.3
CHCl ₃	1.01	4.8
CH ₂ Cl ₂	1.60	8.9
THF	1.75	7.3
DMF	3.86	36.7
CH ₃ CN	3.92	37.5
HMPA	5.39	30.0

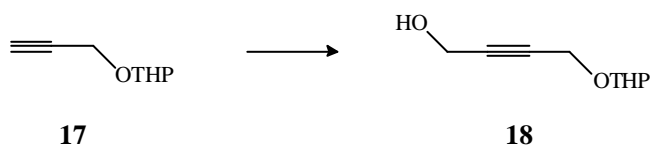
Tabla II

Como indicamos al comienzo de la sección, el control estereoquímico adicional sobre el estereocentro portador del átomo de halógeno lo haremos realizando la reacción de ciclación sobre el isómero geométrico del doble enlace.

Así, el isómero *Z* del producto lineal **2** se sintetizó partiendo de alcohol propargílico comercial **16**, protegiendo el grupo hidroxilo como tetrahidropiraniil éter,¹⁴ obteniéndose **17** con un rendimiento del 95%.

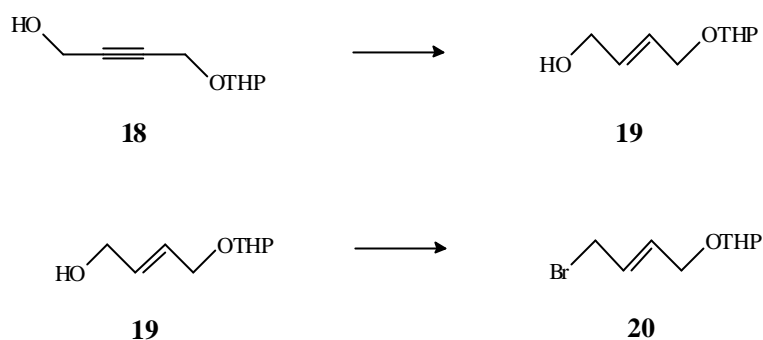


El alquino **17** se acopló con formaldehído en THF, a -78°C , generando el alcohol **18** con un 95% de rendimiento:

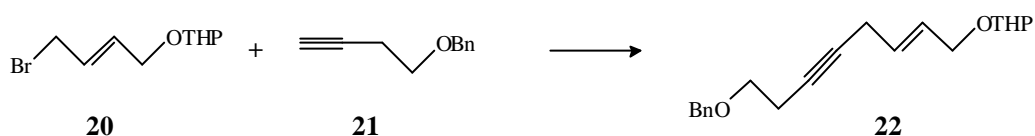


El triple enlace de **18** se redujo al correspondiente alqueno **19** utilizando LiAlH_4 en THF⁴ con un rendimiento del 97%; la reacción transcurre limpiamente, pero hay que tener la precaución de añadir 1 equiv de MeONa antes de realizar el proceso de extracción, pues si se omite este paso se genera una cierta cantidad de aleno que hace bajar apreciablemente el rendimiento. Siguiendo la metodología utilizada para generar la olefina *E* **11**, el alcohol alílico **19** se sometió a mesilación⁵ y

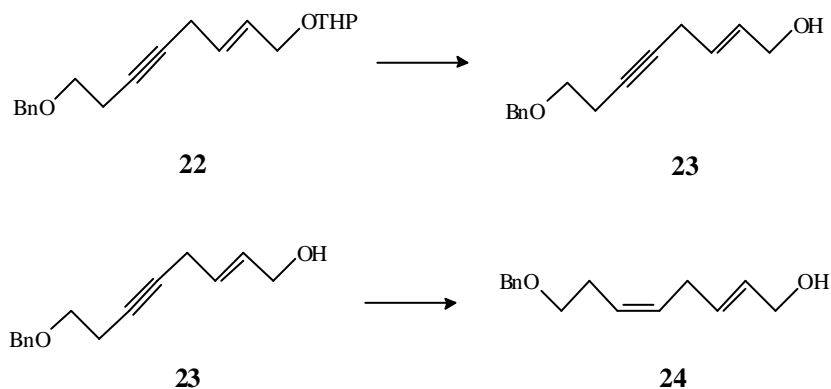
posterior tratamiento con bromuro de litio en DMF,⁶ obteniéndose el bromuro alílico **20** con un 88% de rendimiento.



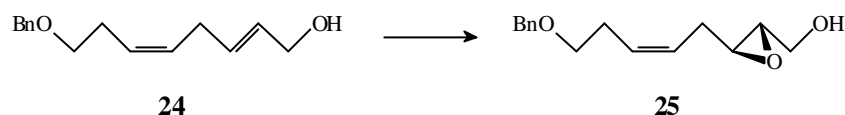
Para prolongar la cadena de **20** utilizamos 3-butin-1-ol protegido como bencil éter **21**, realizando el acoplamiento en THF, en presencia de HMPA y sales de Cu(I).⁷ El rendimiento de la reacción fue del 80%.



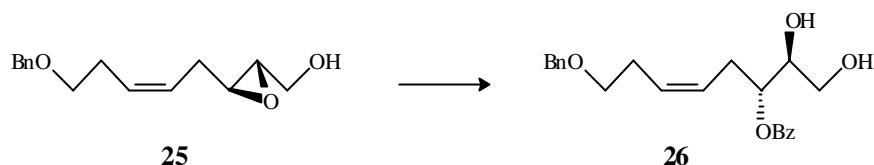
Se desprotegió **22** con cantidades catalíticas de HCl en metanol,⁸ y el alcohol resultante **23** se sometió a hidrogenación con catalizador de Lindlar,¹⁵ que produjo la olefina Z **24** con un 93% de rendimiento.



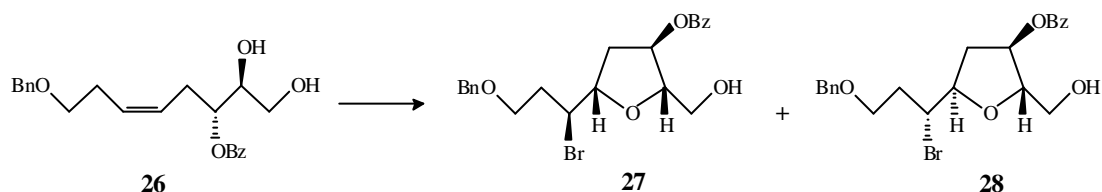
El alcohol alílico **24** se sometió a epoxidación asimétrica,⁹ utilizando (L)-(+)-tartrato de dietilo como auxiliar quiral. Se obtuvo el epoxialcohol **25** con un 80% de rendimiento y un exceso enantiomérico superior al 95%.



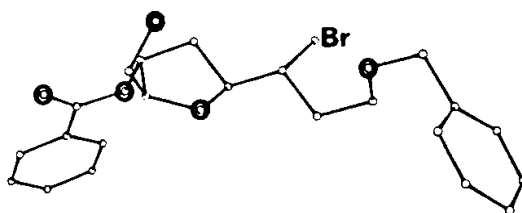
Se realizó la apertura regioselectiva de **25** con ácido benzoico y tetraisopropóxido de titanio,¹¹ obteniéndose **26** como único producto detectable, con un rendimiento del 88%.



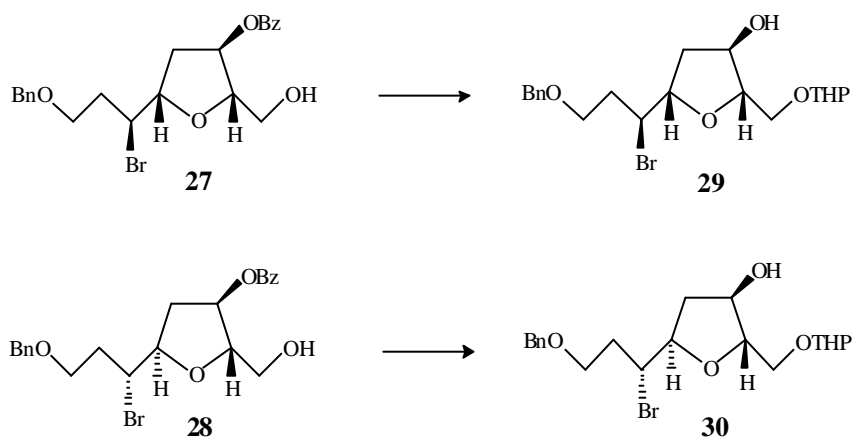
Cuando se sometió **26** a las condiciones de bromociclación con TBCD se obtuvieron resultados similares a los de la olefina *E*, tanto en rendimiento (87%) como en la proporción *cis:trans*.



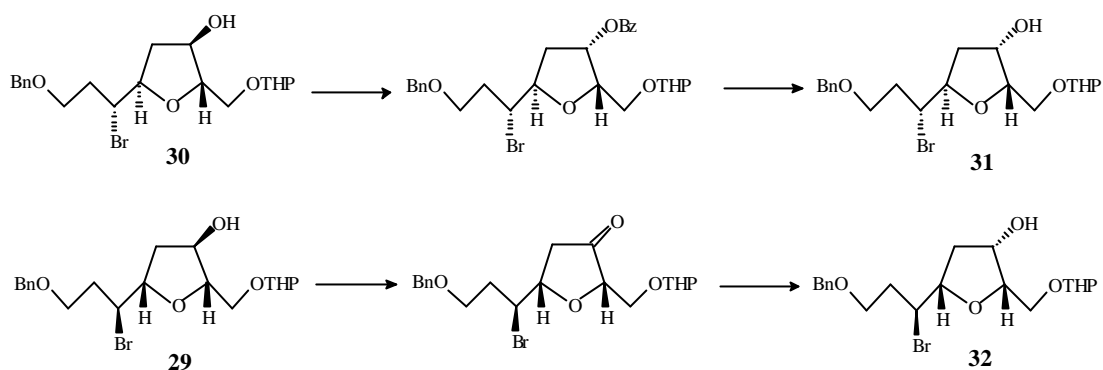
Para establecer la posición relativa de los sustituyentes se sometió el producto **14**, protegido como bencil éter en vez de *p*-metoxibencil éter, a análisis de rayos X. Este mostró una relación *cis* entre los dos grupos alquilo y la disposición R del carbono portador del átomo de Br. C₂₂H₂₅O₂Br, ortorrómbico, a = 5.063 (3), b = 20.229 (20), c = 20.495 (8) Å, V = 2099.0 Å³, grupo espacial P22₁2₁, Z = 4. Los datos se midieron en un difractómetro Siemens AED4 con radiación Cu-Kα (monocromador de grafito) utilizando ω : θ. La estructura se resolvió por el método de Patterson y síntesis de Fourier. Se calculó una corrección de absorción empírica, para los átomos distintos de hidrógeno, con el programa DIFABS (las correcciones mínima y máxima fueron 0.852 y 1.299). Se usaron factores de temperatura anisotrópica para refinar los átomos no-H. El índice de discrepancia final fue R = 0.044 para 1984 reflexiones observadas (I > 3 σ (I), 3° ≤ θ ≤ 128°).



Finalmente, quiero indicar que, realizado por otros miembros de nuestro grupo de trabajo, para completar el control en todos los centros quirales, los compuestos **27** y **28** se protegieron como tetrahidropiraniol éteres, y se eliminó el benzoato con metóxido de sodio en CH_2Cl_2 , obteniéndose los alcoholes **29** y **30** con un 85% de rendimiento.

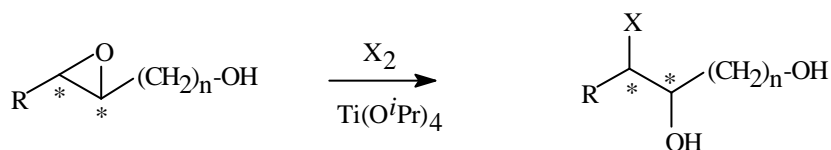


Sobre ambos alcoholes se ensayó la reacción de Mitsunobu,¹⁶ con ácido benzoico como nucleófilo. En el caso de **30** la reacción progresó adecuadamente, y la posterior hidrólisis produjo el epímero deseado **31**. Sin embargo, en el caso de **29** la reacción avanzó de forma extremadamente lenta, con bajos rendimiento y conversión, debido a que el grupo atacante, ácido benzoico, debe entrar por la misma cara en que se hallan las dos cadenas laterales. Como método alternativo, se sometió **29** a oxidación con PCC¹⁷ y posterior reducción con DIBAL,¹⁸ que produjo el epímero deseado **32** como único estereoisómero.



YODOETERIFICACIÓN

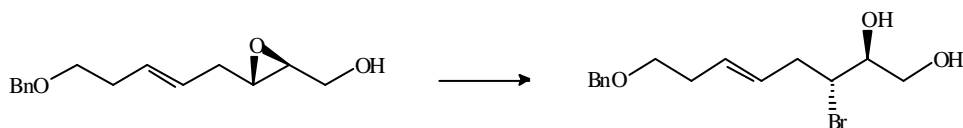
En nuestro grupo de trabajo se desarrolló un estudio para la obtención de halohidrinas quirales por apertura regioselectiva de epóxidos, utilizando un equivalente de halógeno (I_2 , Br_2) en presencia de una cantidad estequiométrica de tetrakisopropóxido de titanio:¹⁹



Se comprobó por RMN que tiene lugar la siguiente reacción redox:



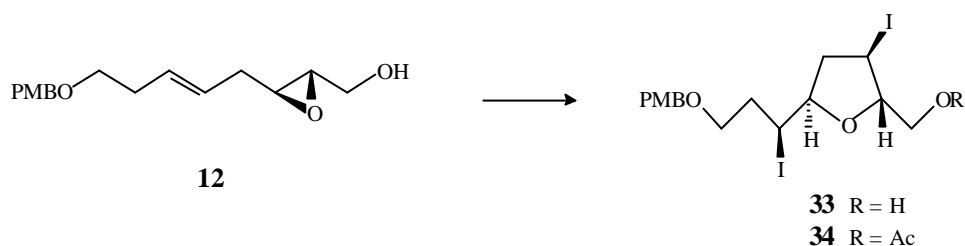
Si el halógeno es bromo, a los 10 minutos han desaparecido por completo las especies $Ti(O^iPr)_4$ y X_2 , y el compuesto generado es incapaz de adicionarse a dobles enlaces o catalizar ciclaciones electrofílicas. Esto se comprueba cuando se realiza la apertura sobre un 2,3-epoxialcohol 5,6-insaturado, donde cabría la posibilidad de obtener un producto lineal (con o sin adición de halógeno) o uno cíclico. Se obtiene exclusivamente la bromohidrina:



Sin embargo, cuando el halógeno es yodo, la reacción redox tiene lugar muchísimo más lenta, persistiendo las especies $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ y I_2 incluso después de 24 horas. Por tanto, si el sustrato epoxidado presenta una insaturación se hace posible la apertura del epóxido y la ciclación posterior o simultánea.

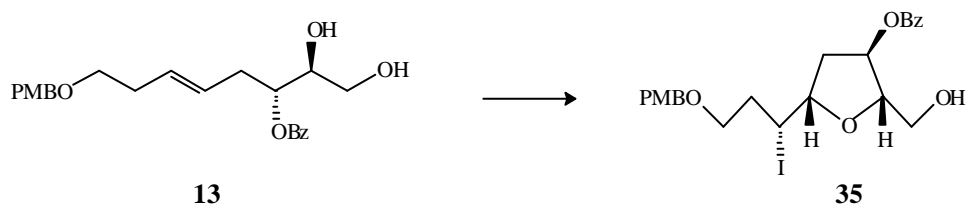
Estos hechos nos llevaron a considerar la posibilidad de utilizar la mezcla $\text{I}_2 / \text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ sobre alguno de los precursores usados para la bromoeterificación intramolecular, tratando de aumentar el stereocontrol en el proceso de ciclación.

El epóxido **12** se trató con $\text{I}_2 / \text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, y a los 5 minutos la reacción había finalizado, obteniéndose un único producto de ciclación **33** y trazas de yodohidrina altamente inestable:

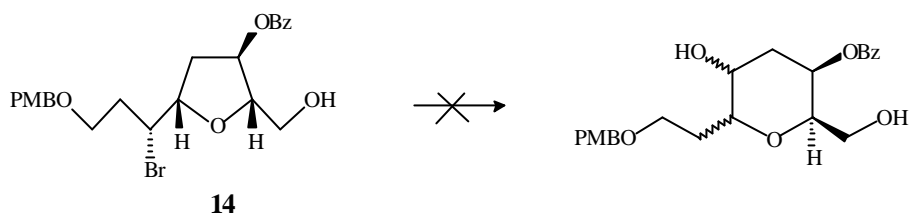


El producto **33** fue acetilado, obteniéndose **34**, para identificarlo mejor.

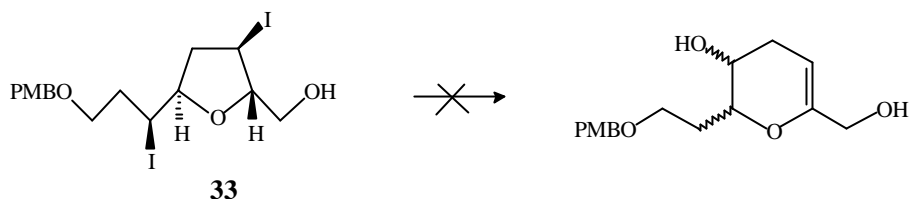
Por otro lado, cuando se sometió a tratamiento con I_2 el diolbenzoato **13**, a 0°C , cuya reacción fue más lenta, se obtuvo mayoritariamente el producto de ciclación *cis* **35** (la relación *cis:trans* fue 7:1):



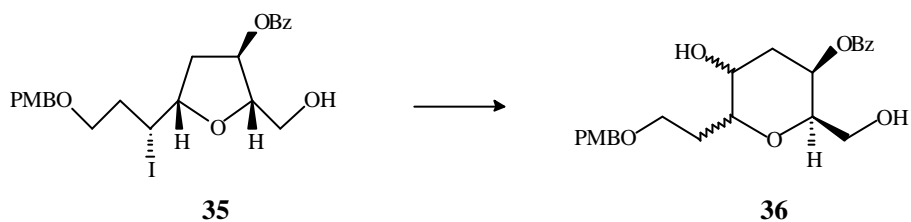
Finalmente queremos indicar que dado que los oxanos quirales constituyen otro de nuestros puntos de interés y, conocida la capacidad de reagrupamiento con ión Ag^+ de oxolanos exo-sustituídos,²⁰ nos pareció interesante hacer ensayos de expansión de anillo inducida por este catión metálico. Así, los yodocicloéteres **33** y **35**, y el bromocicloéter **14**, se sometieron a reacción con Ag^+ . Como fuente de ión plata se utilizó AgBF_4 o Ag_2CO_3 , y como disolventes, DMF o acetona : agua (5:1). El compuesto bromado **14** no reaccionó:



El oxolano diyodado **33** tampoco dió la reacción deseada, descomponiéndose al cabo de 3 días:



Finalmente, el oxolano **35** dió, al cabo de 3 días, pequeñas cantidades de oxano **36**, quedando la mayor parte como producto de partida:



Sin embargo, la reacción no es estereoselectiva, lo cual, unido a su bajo rendimiento, hace que carezca de interés sintético.

Por tanto, desechamos esta vía como ruta sintética hacia la formación de oxanos polisustituidos.

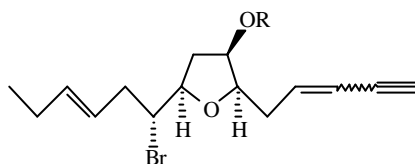
BIBLIOGRAFIA

- 1 a) Boivin, T.L.B.; *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3309, y referencias citadas.
 b) Tamaru, Y.; Hojo, M.; Kawawura, S.; Sawada, S.; Yoshida, Z.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4062, y referencias citadas.
 c) Reitz, A.B.; Nortey, S.O.; Maryanoff, B.E.; Liotta, D.; Monahan, S.O.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4191, y referencias citadas.
- 2 Añorbe, B.; Martín, V.S.; Palazón, J.M.; Trujillo, J.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4991.
- 3 a) Kamaike, K.; Tsuchiya, H.; Imai, K.; Takaku, H.; *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4701.

- b) Takaku, H.; Kamaike, K.; Tsuchiya, H.; *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 51.
- 4 a) Raphael, R.A.; *Acetylenic Compounds in Organic Synthesis*, Butterworth, London, **1955**, p. 29.
- b) Corey, E.J.; Katzenellenbogen, J.A.; Posner, G.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4245.
- c) Corey, E.J.; Katzenellenbogen, J.A.; Gilman, N.W.; Roman, S.A.; Erickson, B.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5618.
- d) Corey, E.J.; Kirst, H.A.; Katzenellenbogen, J.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6314.
- 5 Crossland, R.K.; Servis, K.L.; *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3195.
- 6 Wiberg, K.B.; Lowry, B.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3188.
- 7 Tagirachi, H.; Mathai, I.M.; Miller, S.I.; *Org. Synth.*, **1970**, *50*, 97.
- 8 Corey, E.J.; Niwa, H.; Knolle, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1942.
- 9 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 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.
- 10 Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S.; *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2543.
- 11 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*, 1560.
- 12 Baldwin, J.E.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734.
- 13 *Handbook of Chemistry and Physics*, Ed. R.C. Weast, CRC Press, **1973**.
- 14 Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P.A.; *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3772.
- 15 Lindlar, H.; *Helv. Chem. Acta*, **1952**, *35*, 446.
- 16 Mitsunobu, O.; *Synthesis*, **1981**, 1.
- 17 Corey, E.J.; Suggs, J.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647.
- 18 Winterfeldt, E.; *Synthesis*, **1975**, *51*, 515.
- 19 Alvarez, E.; Nuñez, M.T.; Martín, V.S.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3429.
- 20 a) Nakata, T.; Schmid, G.; Vranesic, B.; Okigawa, M.; Smith-Palmer, T.; Kishi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2933.
- b) Michael, J.P.; Ting, P.C.; Bartlett, P.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *50*, 2416.

**SECCION 2 ENSAYOS PARA LA MODIFICACION DE LAS CADENAS
LATERALES DE LOS OXOLANOS HALOGENADOS**

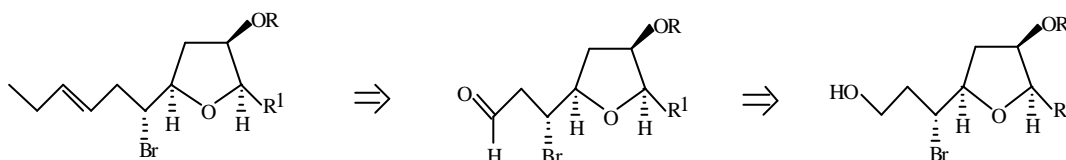
Vistos los buenos resultados obtenidos en la bromoeterificación intramolecular, expuesta en la *Sección 1* de este apartado, decidimos aplicarla a la síntesis de algunos de los oxolanos expuestos en la *Introducción*, tales como los kumausinos y deacetilkumausinos (**13** y **14** de la *Introducción*).



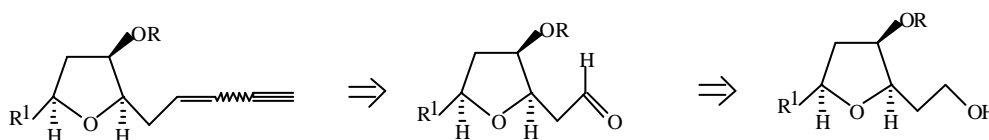
R = Ac Kumausinos
R = H Deacetilkumausinos

El esquema retrosintético que nos pareció adecuado para cada una de las cadenas laterales fue el siguiente:

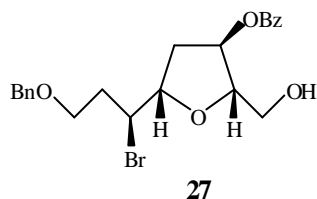
cadena halogenada



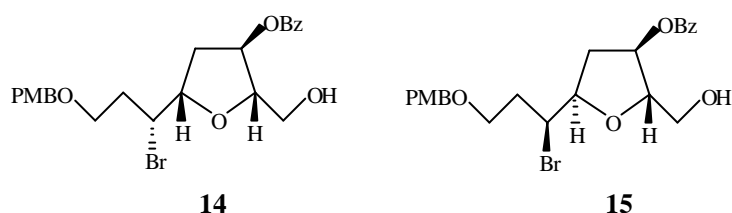
cadena enino



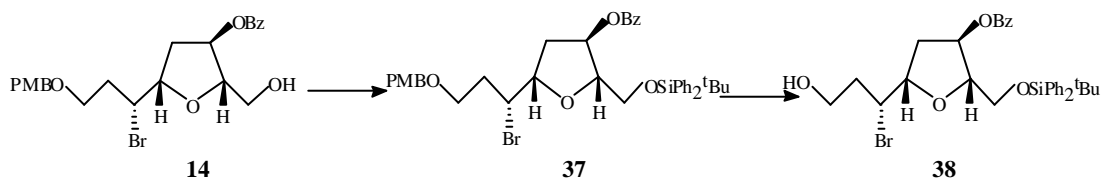
El oxolano necesario para la síntesis sería el ciclado *cis* de la olefina *Z* (**27**), con la configuración invertida en el hidroxilo del anillo.



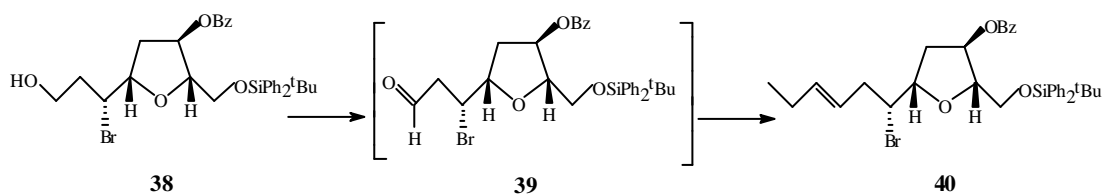
La cadena halogenada se podría obtener, en principio, liberando el alcohol que está protegido como éter bencílico, oxidándolo a aldehído y realizando una reacción de Wittig que introdujera los tres átomos de carbono necesarios. Con objeto de tener una clara idea sobre el modelo sintético propuesto, realizamos los ensayos previos con los productos de ciclación de la olefina *E* (**14** y **15**).



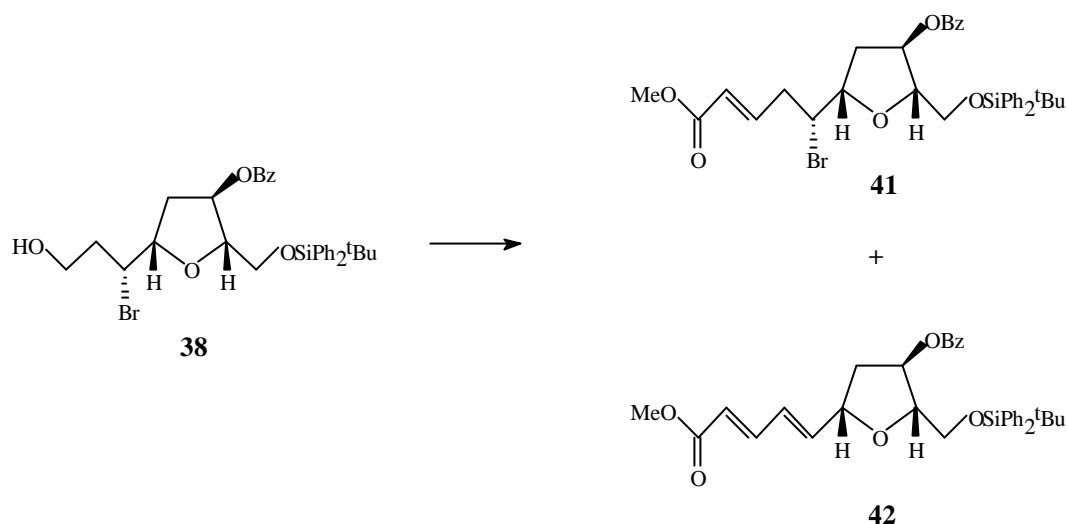
Partiendo de **14** procedimos inicialmente a proteger el alcohol libre como *t*-butildifenilsilil éter,¹ con rendimiento cuantitativo, liberando después el hidroxilo de la cadena halogenada mediante tratamiento con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en CH₂Cl₂,² con un rendimiento del 96%.



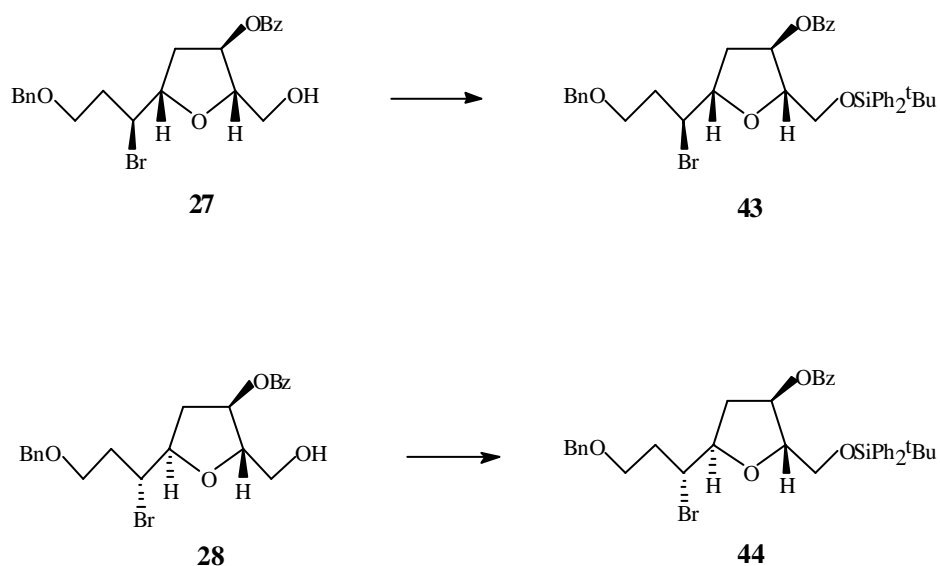
El alcohol **38** se oxidó con clorocromato de piridinio (PCC) en CH₂Cl₂,³ y el aldehído **39** se sometió inmediatamente, sin previa purificación, a reacción de Wittig con el iluro preparado a partir de CH₃CH₂CH₂PPh₃Br (bromuro de propiltrifenilfosfonio) y *n*-Buli en THF, o NaH en DMSO.⁴ Se obtuvo en ambos casos una mezcla de varios productos, entre los cuales se pudo identificar el deseado **40**, aunque con un rendimiento muy bajo (<10%).



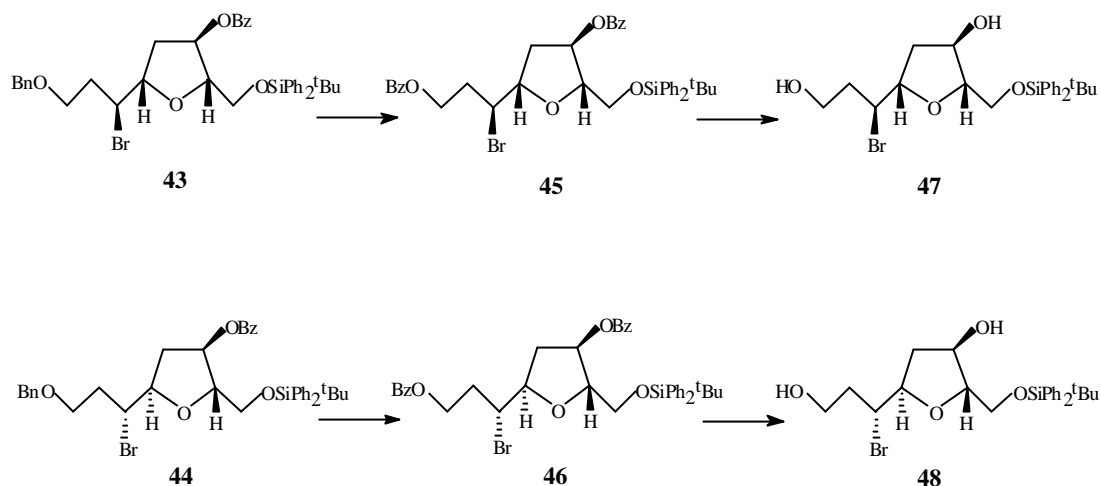
Decidimos, por tanto, realizar la secuencia de reacciones con otros reactivos. Probamos la oxidación con cloruro de oxalilo y DMSO (oxidación de Swern),⁵ y con dicromato de piridinio (PDC),⁶ pero eran bastante menos efectivos que la oxidación con PCC. Por tanto, mantuvimos este método de obtención del aldehído **39**. Una vez generado, lo sometimos a reacción de Wittig con el iluro de $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ (dimetilfosonoacetato de metilo).⁴ De nuevo, se obtuvo una mezcla de productos, de los cuales pudimos identificar **41** y **42**:



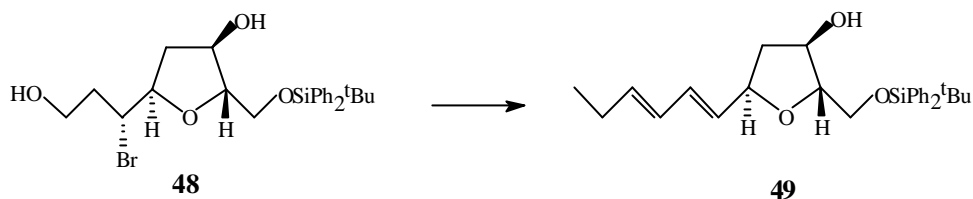
Para averiguar si la estereoquímica de los diversos centros quirales tenía alguna influencia en los malos resultados de la secuencia de reacciones, decidimos realizar ensayos similares partiendo de los productos de ciclación de la olefina *Z* (**27** y **28**), transformados en los correspondientes *t*-butildifenilsilil éteres (**43** y **44**).



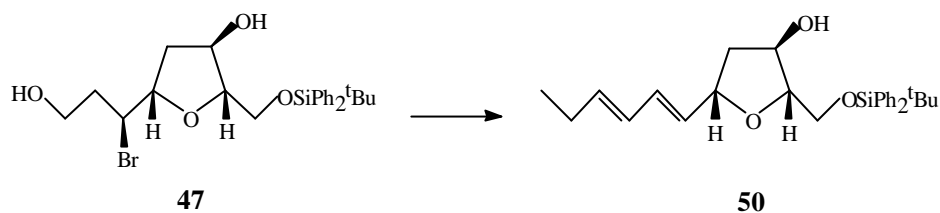
Para eliminar el grupo benílico procedimos a transformarlo en benzoato oxidando con ácido peryódico y RuCl_3 ,⁷ con un rendimiento del 90%. El tratamiento posterior con metóxido de sodio en CH_2Cl_2 nos condujo a los dioles **47** y **48** con rendimiento cuantitativo.



Como ya mencionamos al inicio de esta sección nos interesaba, en algún punto de la síntesis, invertir la configuración del hidroxilo del anillo. Además, tal como se indicó en la **Sección 1** dicha inversión debía realizarse vía oxidación-reducción en el caso del ciclado *cis*. Por tanto, en la etapa en que nos hallábamos, con los dos grupos alcohólicos libres, nos pareció adecuado someter ambos a oxidación con PCC.³ El único inconveniente que encontramos para este oxidante era que las trazas de humedad ralentizaban en gran medida la reacción. Incluso flameando el sistema, utilizando atmósfera inerte y añadiendo tamiz molecular de 4 Å, el agua contenida en el propio oxidante era capaz de desacelerar el proceso. Los métodos tradicionales de secado del PCC no parecían ser lo suficientemente efectivos, por lo que finalmente decidimos liofilizarlo. Para ello, se disolvió PCC en la mínima cantidad posible de agua y se congeló, a -78°C , formando una lámina fina; a continuación, se introdujo en el liofilizador, donde se mantuvo durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, el PCC se obtuvo como un polvo fino de color naranja claro, extremadamente efectivo, de tal manera que el tiempo de oxidación del alcohol primario se redujo de 24 horas a 5 minutos. Los ensayos iniciales los realizamos sobre el oxolano *trans* **48**, que fue sometido a oxidación con PCC y posterior reacción de Wittig a -50°C con el iluro de bromuro de propiltrifenilfosfonio; ambas reacciones fueron muy rápidas (5-10 minutos). El producto final **49** no poseía la cetona esperada, y de nuevo se había producido la eliminación del bromo.

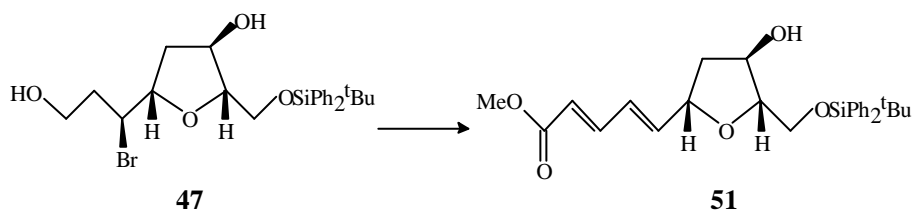


Cuando realizamos la misma secuencia de reacciones sobre el oxolano *cis* los resultados fueron absolutamente similares, obteniéndose mayoritariamente el producto de eliminación **50**.



Si se prolongaba excesivamente el tiempo de permanencia de los alcoholes **47** y **48** en el medio oxidante de PCC, para favorecer la oxidación del alcohol secundario, el producto inicialmente formado, correspondiente al aldehído, se descomponía.

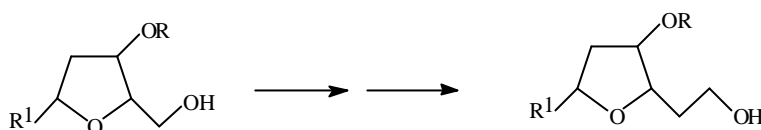
Finalmente, repetimos la secuencia de reacciones sobre **47** utilizando el iluro del dimetilfosfonoacetato de metilo, obteniendo de nuevo de forma mayoritaria el correspondiente producto de eliminación **51**.



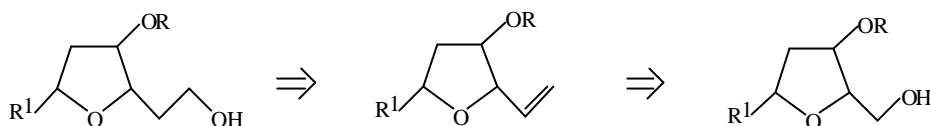
Cabe destacar que todos los ensayos de la reacción de Wittig se realizaron de las dos formas posibles; es decir, añadiendo el aldehído sobre el iluro, o añadiendo el iluro sobre el aldehído. No se observaron diferencias significativas entre ambos métodos. Sólo se consiguieron pequeñas cantidades del producto bromado deseado cuando se paraba la reacción inmediatamente después de realizada la adición del iluro o del aldehído, sin esperar ni siquiera a realizar un control por cromatografía en capa fina.

Simultáneamente a toda la serie de ensayos mencionados se realizaron los correspondientes a la obtención de la cadena enino. Tal como vimos al inicio de la

sección, para obtener el precursor adecuado del grupo enino debíamos homologar la correspondiente cadena:

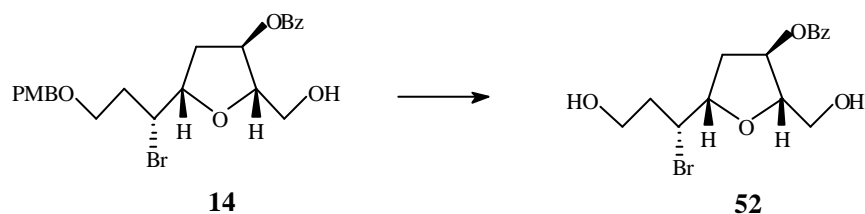


Nos pareció adecuado comprobar primeramente la viabilidad del esquema retrosintético que se expone a continuación:

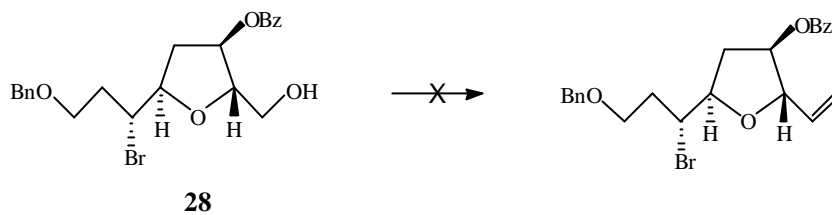


Implicaría oxidar el alcohol, realizar una reacción de Wittig para introducir el grupo metilénico y finalmente hidroborar.

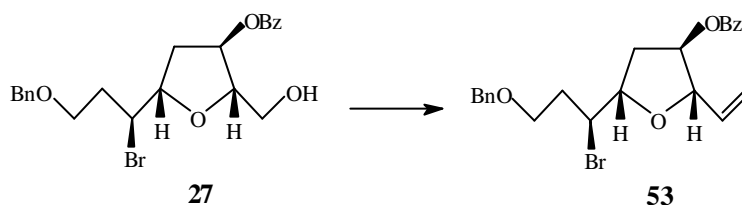
De nuevo, para no consumir el oxolano adecuado a la síntesis (**27**), comenzamos los ensayos con los productos de ciclación de la olefina *E*. Así, el producto **14** fue sometido a oxidación con cloruro de oxalilo / DMSO (Swern),⁵ y con PCC.³ En ambos casos tuvo lugar la eliminación del grupo protector del hidroxilo de la cadena lateral halogenada:



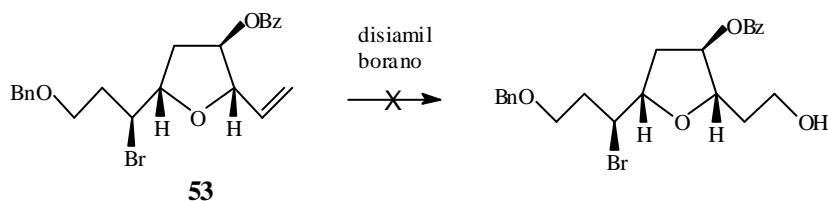
A la vista de este resultado descartamos **14** y **15** como sustratos para los ensayos, utilizando los productos de ciclación **27** y **28**, procedentes de la olefina *Z*, para tal fin. El producto *trans* **28** se sometió a tratamiento con PCC; la oxidación resultó extremadamente lenta, y tras 24 horas, los productos comenzaron a descomponerse. Por tanto, se extrajo y se sometió a la reacción de Wittig, sin previa purificación, utilizando bromuro de metiltrifenilfosfonio ($\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$) y *n*-Buli, en THF, a 0°C.⁴ La reacción fue inmediata, formándose una gran cantidad de productos, entre los cuales no pudo identificarse el deseado:



Se repitió la oxidación con PCC sobre el oxolano *cis* **27**, en condiciones de extrema sequedad tanto del material como de los disolventes y reactivos. De nuevo se observó una lentitud inusual para un alcohol primario, y tras 24 horas, no había finalizado. Se extrajo y, sin previa purificación, se sometió a la reacción de Wittig, generando el iluro esta vez con bromuro de metiltrifenilfosfonio ($\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$) y NaH, en benceno, a temperatura ambiente. Al cabo de 3 días se extrajo la reacción, aunque aún quedaba aldehído sin reaccionar, obteniendo, tras purificar por cromatografía en gel de sílice, el producto deseado **53** con un rendimiento global del 6%.



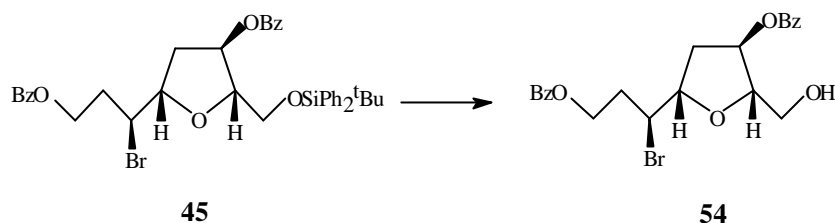
Sobre el producto **53** se intentó realizar la hidroborcación que nos conduciría al compuesto homologado de **27**. Se trató **53** con disiamilborano,⁸ en diversas condiciones; como disolventes se utilizaron THF y éter etílico, y se probaron varias temperaturas (0°C , 25°C , reflujo a 67°C) y tiempos de reacción (desde 1.30 a 24 horas) antes de adicionar H_2O_2 y NaOH. En todos los casos se recuperó únicamente el producto de partida.



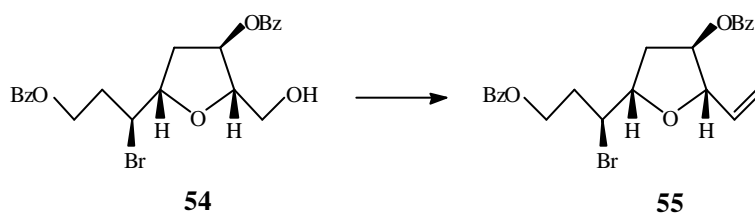
A continuación se probó con un derivado de boro menos voluminoso, el complejo borano/sulfuro de metilo ($\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$),⁹ en THF, que originó una mezcla irresoluble de productos.

Finalmente, para no descartar esta vía de homologación, realizamos nuevos ensayos para obtener el precursor de la hidroborcación con mejor rendimiento.

Partiendo de **45** eliminamos el grupo protector de silicio por tratamiento con Bu_4NF en THF;¹ la reacción debe hacerse diluída y a 0°C , ya que, en caso contrario, se produce la eliminación del bromo.



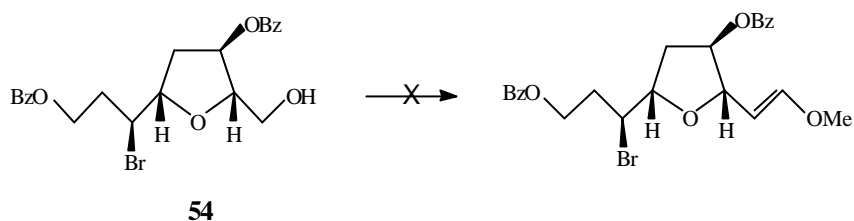
El alcohol **54** se oxidó con PCC, siendo la reacción de nuevo muy lenta, y el aldehído resultante se sometió, sin previa purificación, a reacción de Wittig con $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ en dos condiciones diferentes: generando el iluro con NaH en benceno, y con *n*-Buli en THF. Los resultados fueron similares a los obtenidos al partir de **27** y **28**; es decir, si el iluro se generaba con *n*-Buli se obtenía una mezcla de productos en la que no se hallaba el deseado, y si el iluro se generaba con NaH la reacción evolucionaba lentamente, dando varios productos, entre los cuales estaba el esperado **55**, con un rendimiento muy bajo ($\approx 5\%$).



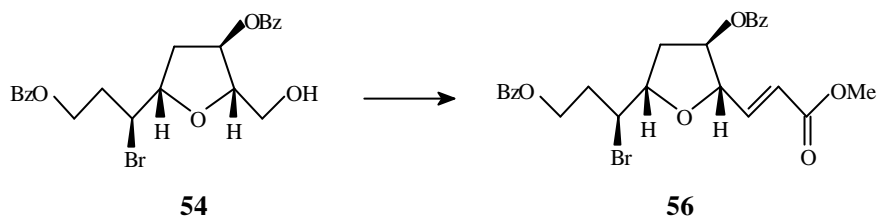
Por tanto, no insistimos más en esta vía, y procedimos a ensayar nuevos iluros. También, aunque la oxidación con PCC era efectiva, probamos otros agentes oxidantes sobre **54** para ver si lográbamos acelerar el proceso: con $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ en DMSO ¹⁰ apenas se observó la formación del aldehído tras varios días, y con la oxidación de Swern (ClCOCOCl , DMSO , Et_3N)⁵ la reacción no sólo era lenta sino que daba varios productos. Así pues, el método de oxidación que demostró ser más efectivo fue el tratamiento con PCC liofilizado.

Una vez oxidado **54** lo sometimos a reacción con diversos iluros:

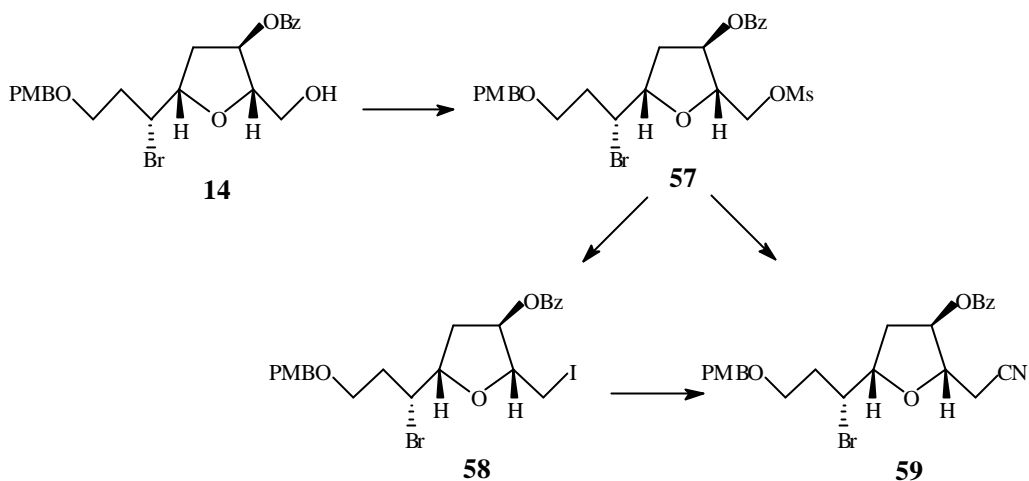
- a) cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio ($\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMeCl}$) tratado con $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ en THF y HMPA,¹¹ a las temperaturas de -78°C , 25°C (5 horas) y reflujo: se generó una mezcla compleja de productos, entre los cuales no se hallaba el esperado.



- b) la misma sal de fosfonio ($\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMeCl}$) tratada con NaH en THF: no se observó evolución transcurridas 48 horas.
- c) dimetilfosfonoacetato de metilo ($(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$) tratado con NaH en THF: tras 7 horas se observó la formación de pequeñas cantidades de un producto que se aisló y purificó, resultando ser el éster α,β -insaturado **56**. Si se prolongaba más el tiempo de reacción los productos se descomponían.



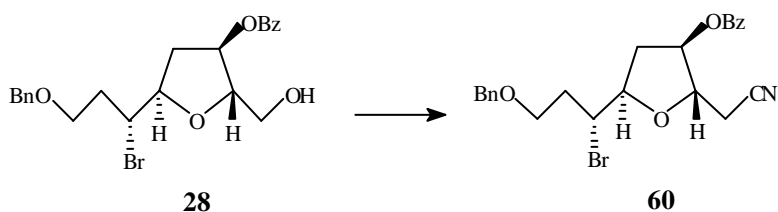
También intentamos la homologación de la cadena lateral por transformación del grupo hidroxilo en un buen grupo saliente, susceptible de ser desplazado por ataque de un nucleófilo. Así, el producto **14** se trató con cloruro de mesilo y trietilamina en CH_2Cl_2 ,¹² obteniéndose el compuesto **57**, que sin previa purificación se sometió, por un lado, a tratamiento con NaI en acetona, y por otro, a reacción con KCN en DMSO. En ambos casos, al igual que ocurría al tratar de oxidar el carbono en α al C-1 del oxolano, la reacción transcurrió con lentitud. La yodación se mantuvo 24 horas a temperatura ambiente y otras 24 horas a reflujo, sin completarse; algo similar, aún más acusado, ocurrió en la sustitución del grupo mesilo por cianuro. La yodación se extrajo, y sin purificar, se sometió a tratamiento con KCN en DMSO; se observó la formación de **59**, aunque tras 24 horas la reacción no se había completado, y comenzaba a producirse descomposición. El rendimiento global de **14** a **59**, vía yodación, fue del 53%.



Buscando mejorar el rendimiento de la obtención del nitrilo, ensayamos otros métodos para generar el yodado **58**, y también la transformación del grupo hidroxilo en otros grupos salientes, así como nuevas vías de sustitución con CN⁻:

- a) el tratamiento de **14** con ClPPh₂, I₂ e imidazol en tolueno¹³ produjo su conversión en **58**, pero el rendimiento y la limpieza de la reacción fueron sensiblemente menores que cuando se realizaba vía mesilado.
- b) se convirtió el alcohol en el correspondiente triflato,¹⁴ utilizando como sustrato el oxolano **28**, y sin previa purificación se sometió a tratamiento con KCN en DMSO, con resultados negativos.
- c) se convirtió el alcohol de **28** en el correspondiente tosilato,¹⁵ que se trató con KCN en distintas condiciones:
 - * con Bu₄NI en DMSO¹⁶
 - * con 18-corona-6 en benceno¹⁶
 - * en DMSO a reflujo¹⁷
 - * con NaI en DMSO a reflujo.¹⁷

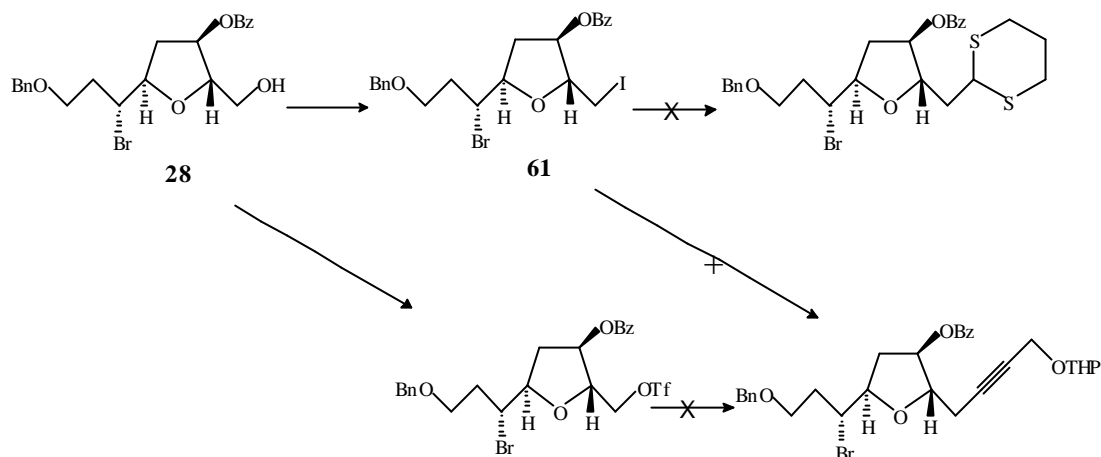
En todas, tras 5 días, apenas se observaron indicios del nitrilo **60**.



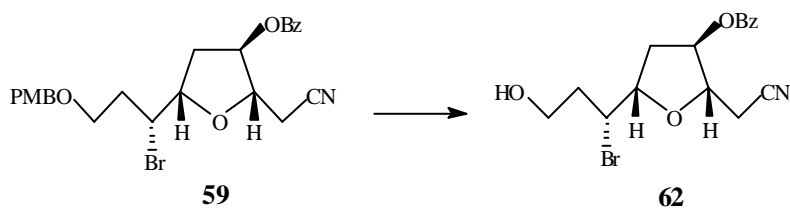
A efectos comparativos se transformó **28** en **60** por la mencionada secuencia (mesilar/NaI/KCN en DMSO), obteniéndose con un rendimiento del 50%. Por tanto, esta vía demostró ser la mejor.

Además, tratamos de introducir otros nucleófilos carbonados distintos del CN⁻. Para ello, generamos el yodado **61** a partir de **28**, y lo sometimos a 1,3-ditiano tratado con *n*-Buli en THF, a -20°C, dejándolo evolucionar hasta temperatura ambiente; se generó una mezcla irresoluble de productos.

También se trató **61** con LiC≡C-CH₂OTHP, en THF, con CuI como catalizador, de nuevo con resultados negativos, al igual que cuando hicimos este mismo tratamiento sobre el triflato de **28**.



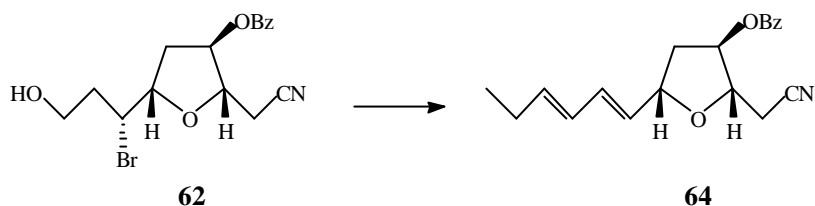
En definitiva, la única vía de homologación relativamente aceptable que encontramos fue la transformación del alcohol en el correspondiente nitrilo. En este punto, aún teníamos pendiente la formación de la cadena halogenada, por lo que decidimos retomar los ensayos conducentes a ésta, trabajando sobre el nitrilo **59**. Desprotegimos con DDQ² el alcohol protegido como *p*-metoxibencil éter obteniendo **62** con un 92% de rendimiento.



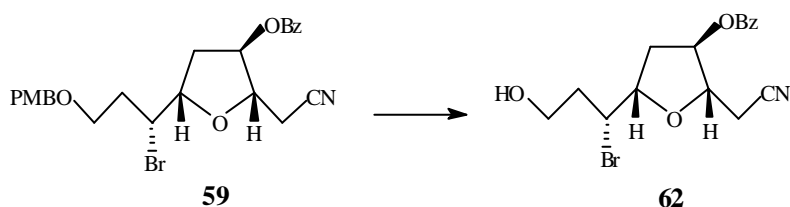
El producto **62** se transformó en el correspondiente aldehído ensayando diversos oxidantes (oxidación de Swern,⁵ PDC,⁶ PCC³), obteniéndose los mejores resultados con PCC. El aldehído se sometió a reacción de Wittig⁴ sin previa purificación. Cuando se trató con el iluro de dimetilfosonoacetato de metilo, generado con NaH en benceno a 5°C, se obtuvo exclusivamente el producto **63**, resultante del acoplamiento y de la eliminación del bromo.



Cuando el aldehído procedente de **62** se trató con el iluro del bromuro de propiltrifilfosfonio ($n\text{-PrPPh}_3\text{Br}$), generado con $n\text{-Buli}$ en THF, a -78°C , también se obtuvo el correspondiente producto de eliminación **64**.

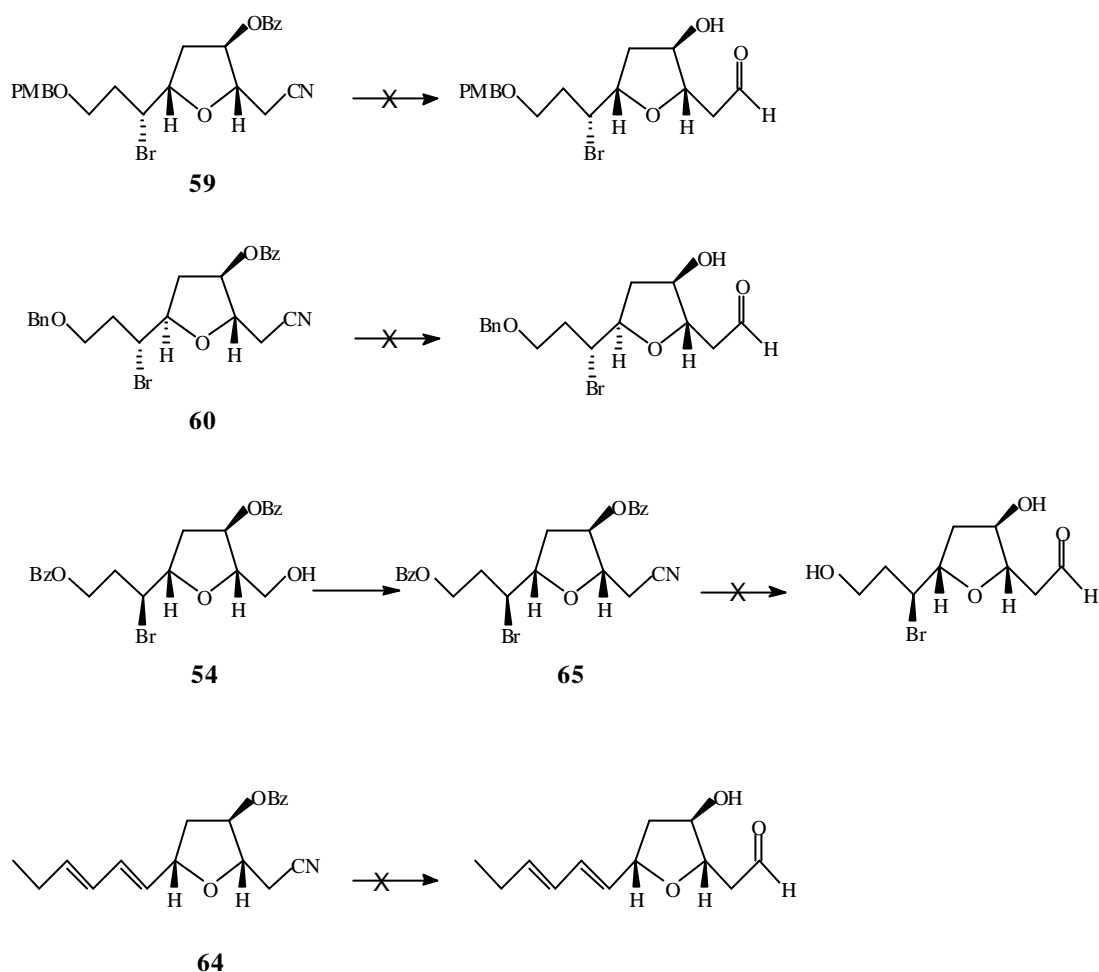


Por último, continuando con los ensayos para lograr la cadena enino, intentamos transformar el nitrilo en un aldehído o un éster, que nos permitieran realizar una posterior reacción de Peterson.¹⁸ El tratamiento de **59** con ácido canforsulfónico en metanol únicamente produjo la eliminación del grupo p -metoxibencilo, generando el alcohol **62**, sin que afectara en absoluto al grupo nitrilo.



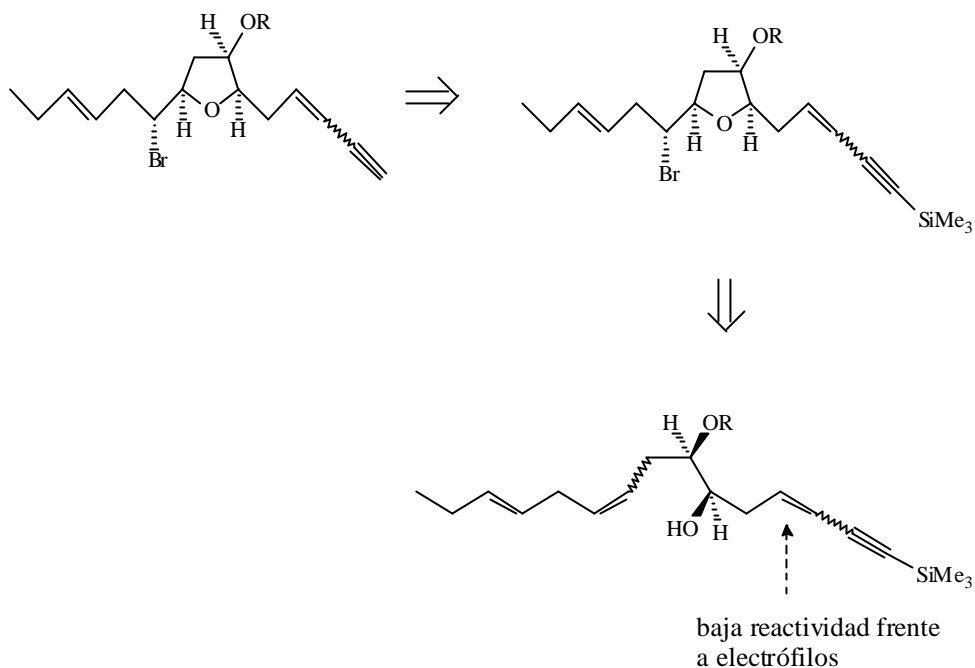
Lo mismo ocurrió al tratar **59** con trietiloxonio tetrafluoroborato ($\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$) y trietilsilano (Et_3SiH) en CH_2Cl_2 .¹⁹

Los intentos de transformar el nitrilo en aldehído con DIBAL²⁰ fracasaron con todos los sustratos ensayados (**59**, **60**, **65**, **64**).



En definitiva, se combinaron distintos factores que hicieron imposibles las transformaciones deseadas; por un lado, la extrema labilidad del átomo de bromo frente a las reacciones de Wittig, por otro, la resistencia del carbono en α al C-1 del oxolano a sufrir ataques nucleofílicos y a oxidarse, y finalmente, la imposibilidad de transformar adecuadamente el único grupo, el nitrilo, que consiguió sustituir al hidroxilo.

Así pues, aunque hemos descrito una metodología altamente efectiva para construir el anillo oxolánico de los productos naturales reseñados en la **Introducción**, no hemos podido culminar su síntesis total a partir de estos sintones. Creemos, sin embargo, que una vez desarrollada la metodología de control estereoquímico de las ciclaciones es posible una vía alternativa en la que, construyendo la cadena lineal, se induce la ciclación en las etapas últimas de la síntesis. Esta línea de trabajo está en estudio en nuestro grupo, y supone una alternativa biogénica a la presentada en esta memoria.



BIBLIOGRAFÍA

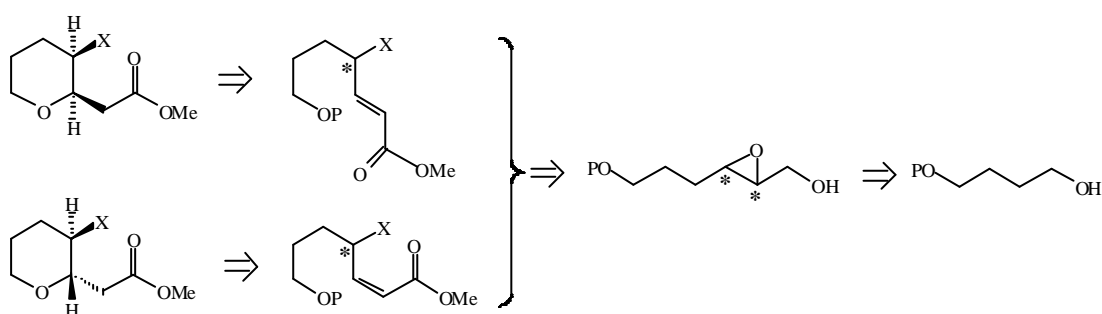
- 1 a) Hanessian, S.; Lavalley, P.; *Can. J. Chem.*, **1975**, 53, 2975.
- 1 b) Hanessian, S.; Lavalley, P.; *Can. J. Chem.*, **1977**, 55, 562.
- 2 a) Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O.; *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3021.
- 2 b) Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Hamada, T.; Yonemitsu, O.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3651.
- 2 c) Oikawa, Y.; Tanaka, T.; Horita, K.; Yonemitsu, O.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5397.
- 2 d) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 885.
- 3 Corey, E.J.; Suggs, J.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647.
- 4 a) Katsuki, T.; Lee, A.W.M.; MA, P.; Martín, V.S.; Masamune, S.; Sharpless, K.B.; Tuddenham, D.; Walker, F.J.; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1373.
- 4 b) Beastmamm, H.J.; *Pure Appl. Chem.*, **1979**, 51, 515.
- 4 c) Zhdanov, Y.I.; Alexeev, V.G.; *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1982**, 27, 222.
- 5 a) Omura, K.; Swern, D.; *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1651.
- 5 b) Mancuso, A.J.; Huang, S.-L.; Swern, D.; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2480.
- 6 Coates, R.M.; Corrigan, L.; *Chem. Ind. (London)*, **1969**, 1594.
- 7 Carlsen, P.H.J.; Katsuki, T.; Martin, V.S.; Sharpless, K.B.; *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3936.
- 8 a) Brown, H.C.; Bigley, D.B.; Arora, S.K.; Yoon, N.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 7161.
- 8 b) Brown, H.C.; Heim, P.; Yoon, N.M.; *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2942.
- 9 Lane, C.F.; *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1437.

- 10 Parikh, J.; Doering, von E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5505.
- 11 Stork, G.; Zhao, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2173.
- 12 Fürst, A.; Koller, F.; *Helv. Chim. Acta*, **1947**, 30, 1454.
- 13 Classon, B.; Liu, Z.; Samuelsson, B.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 6126.
- 14 a) Berry, J.M.; Hall, L.D.; *Carbohydr. Res.*, **1976**, 47, 307.
b) Ambrose, M.G.; Binkley, R.W.; *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 674.
- 15 Fieser, L.F.; Fieser, M.; *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley, New York, **1967**, p.1179
- 16 Caron, M.; Sharpless, K.B.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1557.
- 17 Overman, L.E.; Thompson, A.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2248.
- 18 Ager, D. J.; *Synthesis*, **1984**, 384 y referencias citadas.
- 19 Fry, J.L.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 45.
- 20 Zakharkin, L.I.; Khorlina, I.M.; *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1957**, 116, 422 (*Chem. Abstr.*, **1958**, 52, 8 040f).

Considerando los productos de origen marino reseñados en la *Introducción* de esta memoria, otro de nuestros focos de atención lo constituye el grupo de oxanos halogenados expuestos.

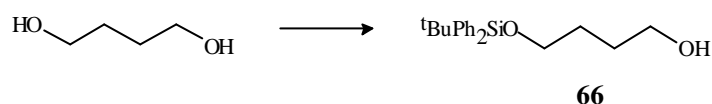
Las características estructurales de tales compuestos, junto con las actividades biológicas desconocidas, los hacen objetivos muy atractivos para estudios dirigidos a su síntesis total. Un aspecto a considerar es la introducción estereoselectiva del halógeno adecuado (Cl, Br) en las unidades de oxano. Hasta el momento, este problema sintético no ha sido resuelto satisfactoriamente.¹

Recientemente,² nuestro grupo ha desarrollado un procedimiento para sintetizar oxanos enriquecidos enantioméricamente, funcionalizados con un éster en la posición C-3, utilizando una adición intramolecular tipo Michael de un éster α,β -insaturado adecuado, controlando la estereoquímica del cierre del anillo mediante la elección adecuada de la geometría del doble enlace. Ello nos llevó a considerar la posibilidad de obtener halo-oxanos utilizando una metodología similar. Partimos del siguiente esquema retrosintético:

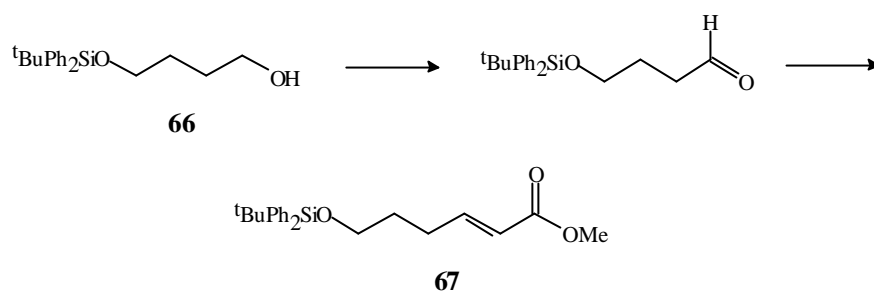


Como puede apreciarse, el inicio de la síntesis es común para las unidades de *cis*- y *trans*-halo-oxano. Se parte de 1,4-butanodiol monoprotegido y se transforma en un 2,3-epoxialcohol quiral, a partir del cual se procede de distinta manera dependiendo de la estereoquímica del halo-oxano que interese en cada caso.

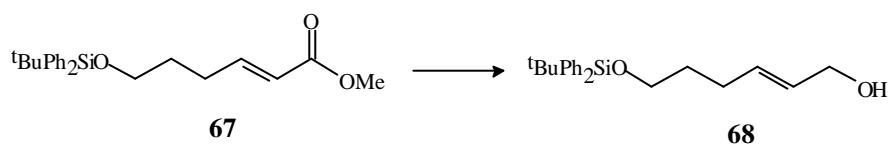
La síntesis comenzó con la monoprotección de 1,4-butanodiol comercial como *t*-butildifenilsilil éter utilizando cantidades equimolares de *t*-butilclorodifenilsilano,³ obteniéndose **66** con un rendimiento del 78%.



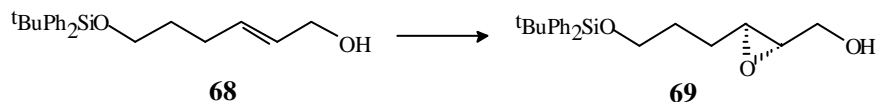
El alcohol **66** se oxidó a aldehído utilizando el complejo $\text{SO}_3\text{-Py}$,⁴ y el aldehído resultante, relativamente inestable, se sometió, sin previa purificación, a reacción de Wittig-Horner con el iluro de dimetilfosfonoacetato de metilo generado con NaH en benceno a 0°C .⁵ Así se obtuvo el éster *E* **67** con un rendimiento global del 90%, siendo la proporción *E:Z* superior a 20:1.



El éster α,β -insaturado **67** se redujo con DIBAL en éter a 0°C , obteniéndose el alcohol alílico *E* **68** con un rendimiento del 92%.⁶



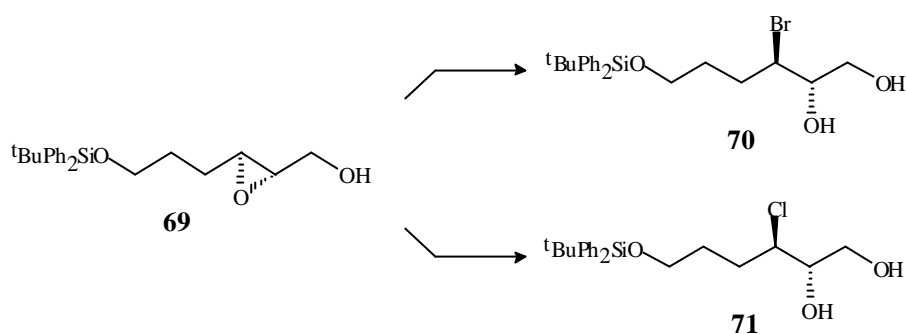
El alcohol alílico *E* **68** se epoxidó por el método de Katsuki-Sharpless,⁷ utilizando como auxiliar quiral L-(+)-tartrato de dietilo, dando lugar al 2,3-epoxialcohol **69** con un 94% de rendimiento y un exceso enantiomérico superior al 95%.



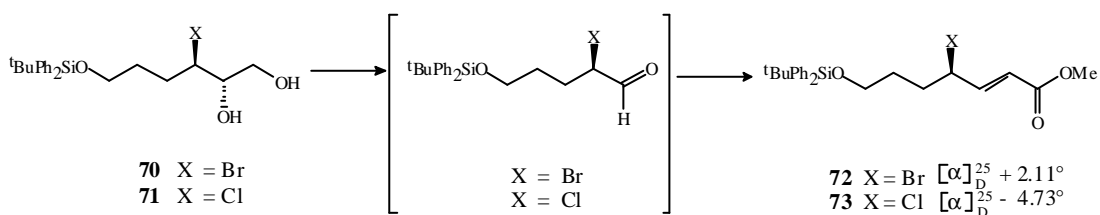
Llegados a este punto seguimos caminos diferentes para obtener las unidades *cis* o *trans*-halo-oxánicas.

Síntesis de las unidades de *cis*-halo-oxano

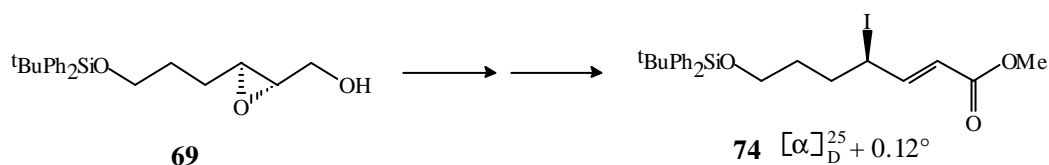
El 2,3-epoxialcohol **69** se sometió a una apertura regioselectiva con halógeno⁸. Para la obtención del bromodiol **70** se utilizó Br₂ y Ti(O^{*i*}Pr)₄ en CH₂Cl₂,^{8m} dando un rendimiento del 86% y una regioselectividad superior a 20:1. Para obtener el clorodiol **71** se usó una mezcla de Ti(O^{*i*}Pr)₄: TiCl₄ (3:1) en CH₂Cl₂, generando *in situ* TiCl(O^{*i*}Pr)₃, con un rendimiento del 89%.⁸ⁿ



Los bromo- y clorodiolos **70** y **71** se sometieron a ruptura oxidativa con NaIO₄ en THF-H₂O,⁹ utilizando, como transferidor de fase, una cantidad catalítica de *n*-Bu₄N⁺IO₄⁻, obteniéndose los correspondientes α-bromo- y α-cloroaldehídos que, sin previa purificación, se sometieron a reacción de Wittig-Horner en las condiciones descritas anteriormente,⁵ dando lugar a los correspondientes haloésteres α,β-insaturados **72** y **73**, con geometría *E*.



También se sintetizó el yodoéster **74** siguiendo la misma metodología, utilizando Ti(O^{*i*}Pr)₄ y I₂.^{8m}



Este compuesto presentó una actividad óptica casi nula, lo que nos indujo a pensar que en el paso del diol al éster (ruptura oxidativa seguida de reacción de Wittig-Horner) se estaba produciendo una epimerización en el centro quiral halogenado. Por tanto, procedimos a cambiar algunas de las condiciones de reacción: eliminamos el transferidor de fase en la ruptura oxidativa del halodiol, y realizamos la reacción de Wittig-Horner en tolueno, a -78°C . Así se obtuvieron nuevamente los haloésteres **72** y **73** con rendimientos del 87% (Br) y del 85% (Cl). Con las nuevas condiciones se apreció un aumento en los valores de las actividades ópticas de los bromo y cloroésteres (Tabla III), lo cual apoyó nuestra sospecha de que se estaba produciendo epimerización en los centros quirales halogenados al emplear las condiciones iniciales descritas para la síntesis de los haloésteres **72** y **73**.

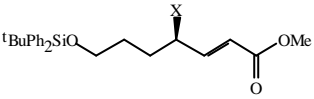
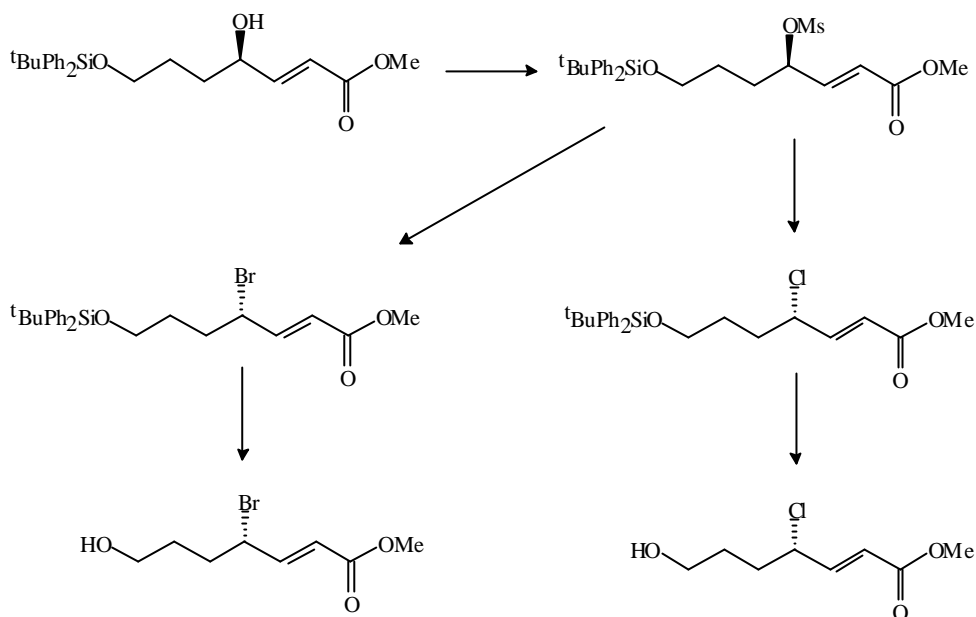
	$[\alpha]_D^{25}$	
	benceno, 0°C	tolueno, -78°C
x = Cl	-4.73°	-7.4°
x = Br	$+2.11^{\circ}$	$+3.2^{\circ}$
x = I	$+0.12^{\circ}$	-

Tabla III

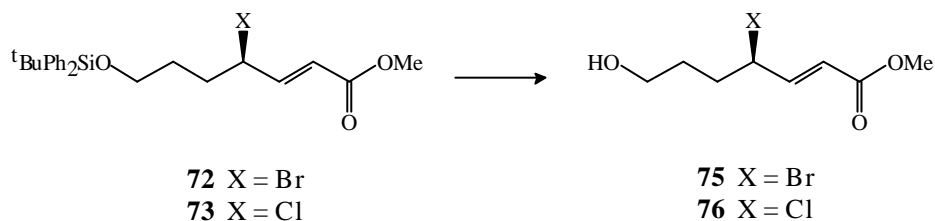
Sin embargo, este aumento en las actividades ópticas no nos garantizaba que no se estuviera produciendo todavía una cierta epimerización. Por tanto, decidimos obtener de forma inequívoca los enantiómeros de los haloésteres, de tal modo que pudiéramos medir los excesos enantioméricos.

Para ello partimos del hidroxieéster α,β -insaturado mostrado en el esquema I, sintetizado en nuestro laboratorio, y lo mesilamos,¹⁰ tratándolo a continuación con LiBr¹¹ o LiCl¹² en DMF, obteniendo así los bromo y cloroésteres α,β -insaturados enantiómeros de los iniciales. Eliminamos el protector de silicio mediante HF en CH_3CN en ambos haloésteres,¹³ dado que las condiciones normales de desprotección ($n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ en THF) producían mezclas de productos.



Esquema I

También se desprotegeron con HF en CH_3CN ¹³ los haloésteres **72** y **73**, con un rendimiento del 89% (para el producto bromado) y del 94% (para el producto clorado).



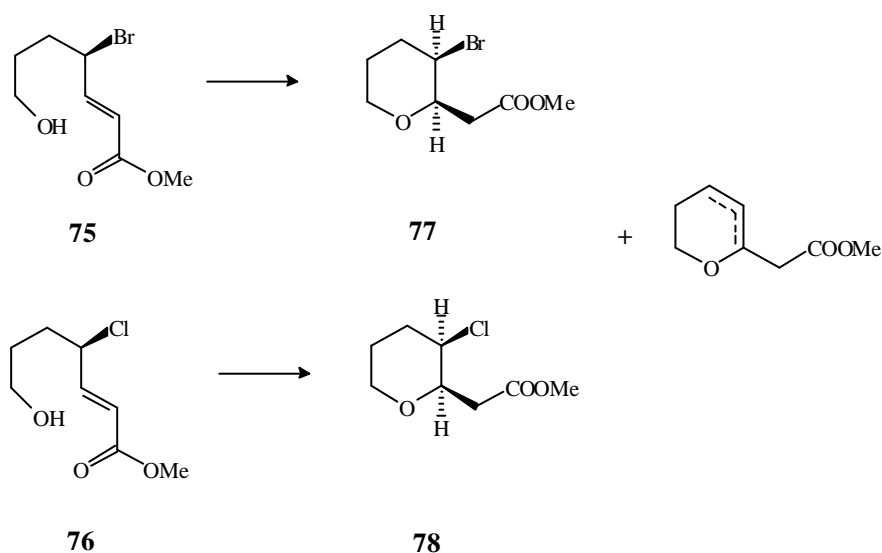
De este modo pudimos obtener los ésteres de Mosher¹⁴ de ambas series de enantiómeros, que analizamos por RMN (400 MHz). Este análisis nos confirmó que la reacción de Wittig-Horner en benceno a 0°C producía racemización parcial, mientras que, afortunadamente, en tolueno a -78°C ésta no se producía, manteniéndose prácticamente idéntico el exceso enantiomérico al obtenido en la epoxidación (Tabla IV).

	% ee	
	0°C	-78°C
X = Cl	71	> 94
X = Br	62	> 94

Tabla IV

Por otra parte, no consideramos los compuestos yodados debido a que se descomponían fácilmente y no son compuestos de gran incidencia en el campo de los productos naturales.

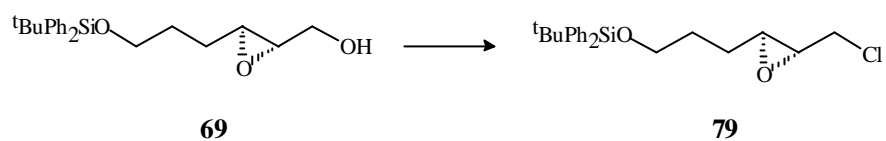
Llegados a este punto ya disponíamos de los sustratos lineales quirales apropiados para ensayar la reacción de ciclación. Esta se llevó a cabo en THF o tolueno, a -78°C , con NaH, dado que estas son las condiciones idóneas encontradas en nuestro grupo de trabajo para ciclaciones relacionadas. Se obtuvieron los *cis*-halo-oxanos **77** (rendimiento del 81%) y **78** (rendimiento del 90%), sin contaminación del isómero *trans*. En esta etapa es fundamental utilizar disolventes totalmente anhidros y secar los sustratos por destilación azeotrópica con benceno, pues en caso contrario se genera una cierta cantidad ($< 5\%$) de los productos de eliminación.



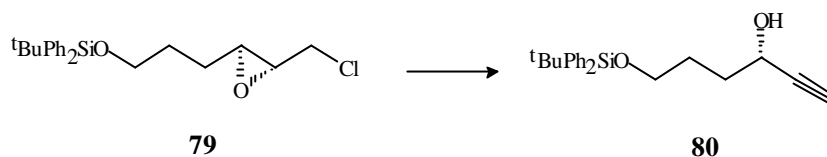
Síntesis de las unidades de *trans*-halo-oxano

Con objeto de sintetizar los ésteres precursores (*Z*)- α,β -insaturados recurrimos a una vía alternativa, dado que las condiciones de la reacción de Wittig utilizadas para la síntesis de dichos isómeros geométricos ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, MeOH) producían descomposición del precursor α -halo-aldehído.

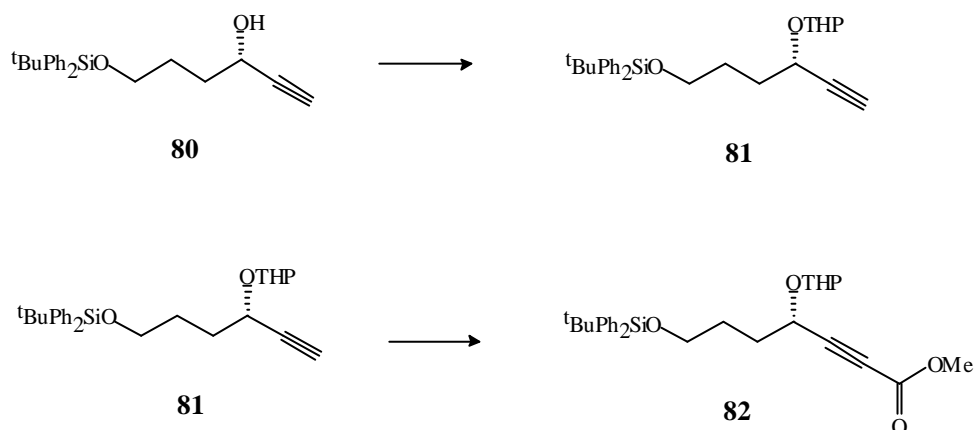
Para sintetizar los isómeros geométricos *Z* de los ésteres α,β -insaturados partimos del epoxialcohol **69**, que fue sometido a mesilación y a posterior tratamiento con LiCl en DMF, obteniéndose el correspondiente cloroepóxido **79** con un rendimiento del 83%.



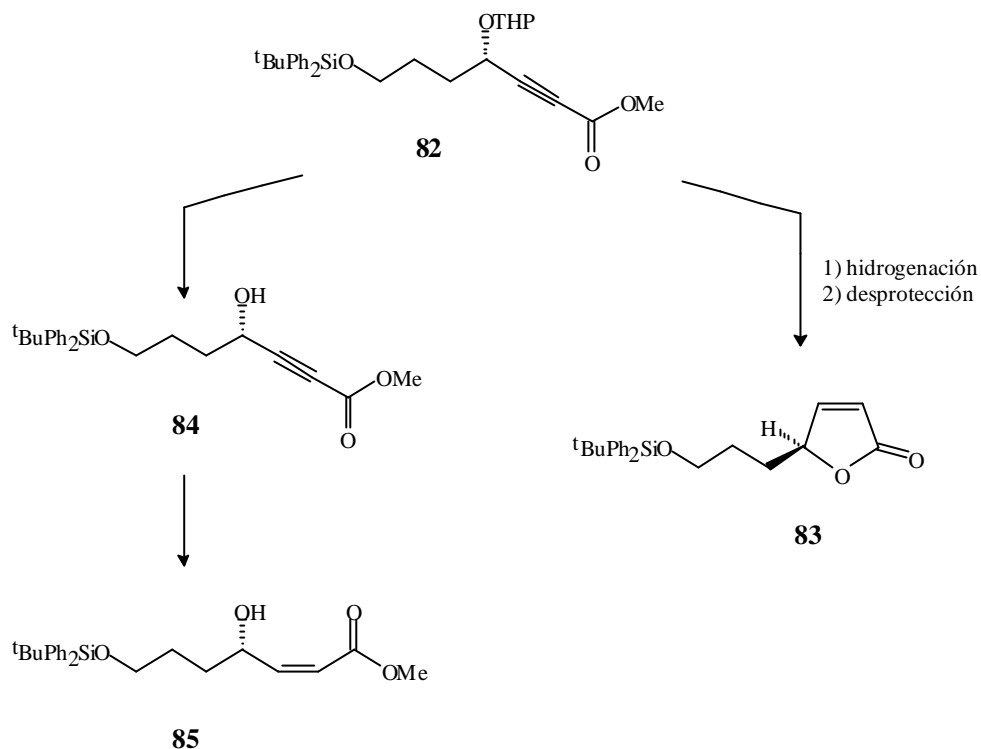
El cloroepóxido **79** se trató con *n*-Buli, a -35°C , en THF, dando lugar al alquino terminal **80** con un grupo hidroxilo en posición α al triple enlace,¹⁵ con un rendimiento del 85%.



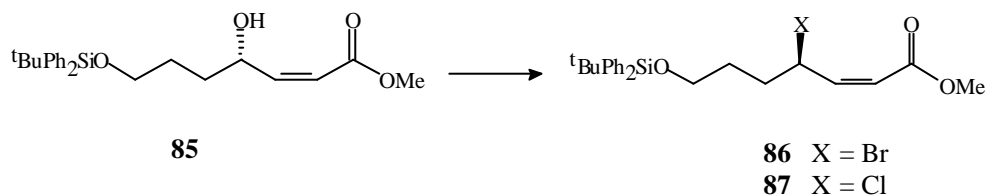
El alcohol **80** se transformó en el correspondiente tetrahidropiranyléter **81**, que se sometió a tratamiento con *n*-Buli y cloroformiato de metilo, obteniéndose el éster **82** con un rendimiento del 83%.



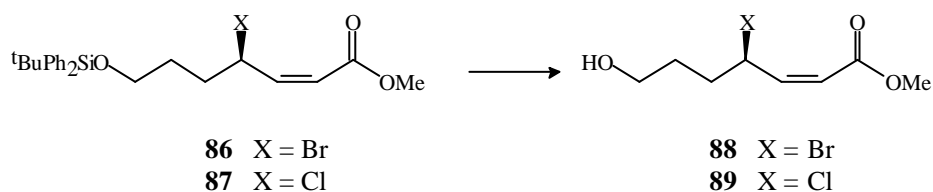
Los siguientes pasos a dar debían ser la transformación del alquino en alqueno *Z* y la recuperación del grupo hidroxilo protegido como tetrahidropiranyléter. Es muy importante elegir la secuencia adecuada de reacciones; si se hidrogena primero **82** con catalizador de Lindlar¹⁶ y luego se elimina el tetrahidropiranyléter¹⁷ se obtiene una γ -lactona α,β -insaturada (**83**).¹⁸ Sin embargo, si se invierte la secuencia, es decir, primero desproteger para obtener **84** y luego hidrogenar, se obtiene el éster α,β -insaturado **85** adecuado para continuar el esquema sintético.



El γ -hidroxiéster α,β -insaturado **85** se transformó en los correspondientes derivados bromado (**86**) y clorado (**87**), previa mesilación, por tratamiento con LiBr o LiCl, respectivamente.

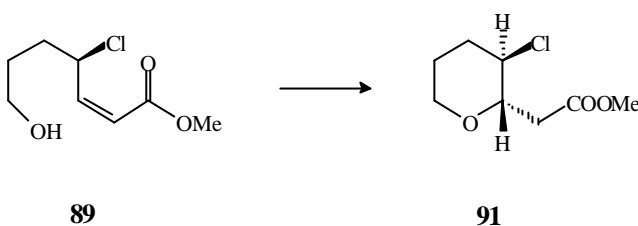
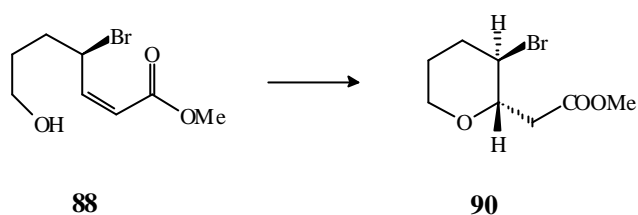


Seguidamente los haloésteres **86** y **87** se trataron con HF en CH_3CN para obtener los alcoholes **88** y **89** con un rendimiento del 94% y del 89%, respectivamente.



Finalmente, los alcoholes **88** y **89** se sometieron a las condiciones básicas utilizadas para la obtención de los *cis*-oxanos (NaH , THF, -78°C), generando los *trans*-oxanos **90** y **91**, sin trazas de los isómeros *cis*. De nuevo se requieren

condiciones de extrema sequedad para evitar la generación de los productos de eliminación.



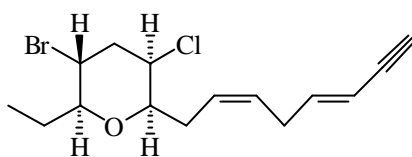
Al igual que con los oxolanos, aportamos una metodología general de construcción de las unidades halo-oxánicas endo-sustituídas, utilizable en la síntesis de alguno de los metabolitos marinos halogenados reseñados en la **Introducción**.

BIBLIOGRAFIA

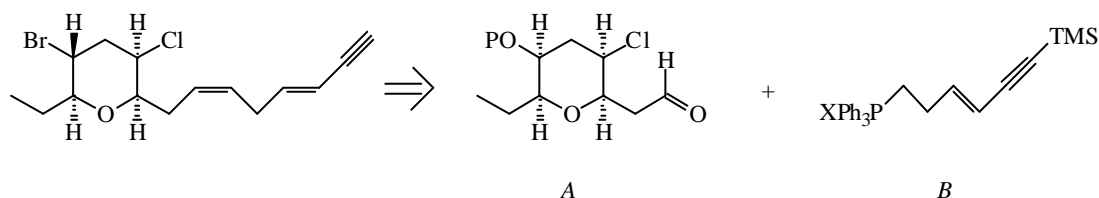
- 1 Kozikowski, A.P.; Lee, J.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 863.
- 2 Nuñez, M.T.; Rodríguez, M.L.; Martín, V.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 681.
- 3 a) Klebe, J.F.; *Advances in Organic Chemistry, Methods and Results*, Vol. 8, Ed. por E.C. Taylor, Wiley-Interscience, N.Y., **1972**, 97-108.
b) Pierce, A.E.; *Silylation of Organic Compounds*, Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois, **1968**.
c) Hannesian, S.; Lavalley, P.; *Can. J. Chem.*, **1975**, *53*, 2975.
d) Hannesian, S.; Lavalley, P.; *Can. J. Chem.*, **1977**, *89*, 5505.
- 4 Parikh, J.; Doering, von E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5505.
- 5 a) Katsuki, T.; Lee, A.W.M.; MA, P.; Martín, V.S.; Masamune, S.; Sharpless, K.B.; Tuddenham, D.; Walker, F.J.; *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1373.
b) Beastmamm, H.J.; *Pure Appl. Chem.*, **1979**, *51*, 515.
c) Zhdanov, Y.I.; Alexeev, V.G.; *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1982**, *27*, 222.
- 6 Winterfeldt, E.; *Synthesis*, **1975**, *51*, 515.
- 7 a) Katsuki, T.; Sharpless, K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974.
b) Martín, V.S.; Woodward, S.S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6237.
c) Sharpless, K.B.; Behsens, C.H.; Katsuki, T.; Lee, A.W.; Martín, V.S.; Takatami, M.; Viti, S.M.; Walker, F.; Woodward, S.S.; *Pure 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.
- 8 a) Caron, M.; Sharpless, K.B.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1560.
b) Sakurai, H.; Sasaki, K.; Hosomi, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2329.
c) Denis, J.N.; Krief, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1429.
d) Antonioletti, R.; D'Auria, De Mico, A.; Piancaticelli, G.; Scettri, A.; *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 1765.
e) Palumbo, G.; Ferreri, C.; Caputo, R.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1307.
f) Dawe, R.D.; Molinsky, T.F.; Turner, J.V.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2061.
g) Caputo, R.; Chianese, C.; Ferrari, C.; Palumbo, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2011.
h) Einhorn, C.; Luche, J.L.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1368.
i) Ciaccio, J.A.; Addes, K.J.; Bell, T.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3697 y referencias citadas.
j) Spawn, C.L.; Drtina, G.J.; Wiener, D.F.; *Synthesis*, **1986**, 1368.
k) Onaka, M.; Sugita, K.; Takeuchi, H.; Izumi, Y.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1173.
l) Gao, L.; Murai, A.; *Chem. Lett.*, **1989**, 357.
m) Alvarez, E.; Nuñez, M.T.; Martín, V.S.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3429.
n) Lu, L.D.; Johnson, R.A.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B.; *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 731.
- 9 a) Bunton, C.A.; *Oxidation in Organic Chemistry, Part. A*, Ed. por K.B. Wiberg, Academic Press, N.Y., **1965**, 367-388.
b) Perlin, S.A.; *Oxidation, Vol. 1*, Ed. por R.L. Augustine, Marcel Dekker, N.Y., **1969**, 189-204.
- 10 Crossland, R.K.; Servis, K.L.; *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3195.
11 Wiberg, K.B.; Lowry, B.R.; *J. Org. Chem.*, **1963**, *85*, 3188.
12 Collington, E.W.; Meyers, A.I.; *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3044.
13 Newton, R.F.; Reynolds, D.P.; Finch, M.A.W.; Kelly, D.R.; Roberts, S.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *41*, 3981.
14 Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S.; *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2543.
15 Takano, S.; Samizu, K.; Sugihara, T.; Ogasawara, K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1344.
16 Lindlar, H.; *Helv. Chem. Acta*, **1952**, *35*, 446.
17 a) Parham, W.E.; Anderson, E.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 4187.
b) Van Boom, J.H.; Herschied, J.D.M.; Reese, C.B.; *Synthesis*, **1973**, 169.
c) Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, J.; *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3772.
18 Vigneron, J.P.; Méric, R.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5051.

A la vista de los buenos resultados conseguidos en la obtención de halooxanos (*Sección 3*) decidimos aplicar la metodología a la síntesis total de alguno de los oxanos halogenados de origen marino expuestos en la *Introducción*. En concreto, centramos nuestra atención en el srilankenino (figura 39 de la *Introducción*):

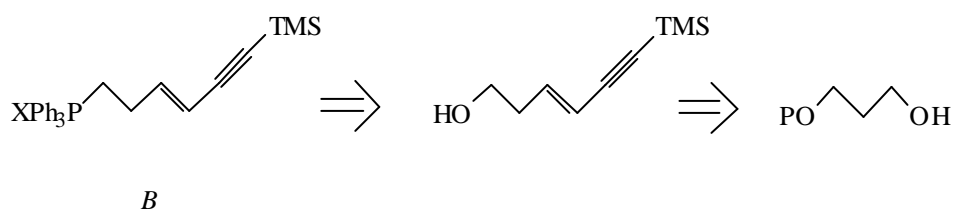


Considerando la demostrada dificultad de introducir un átomo de cloro estereoselectivamente en una unidad de oxano con grandes impedimentos estéricos, y que un carbono sustituido en dicho anillo por un átomo de bromo se puede obtener con inversión de configuración a partir del correspondiente hidroxilo,^{1a} el esquema retrosintético que nos pareció adecuado para abordar la síntesis de este producto natural fue el siguiente:

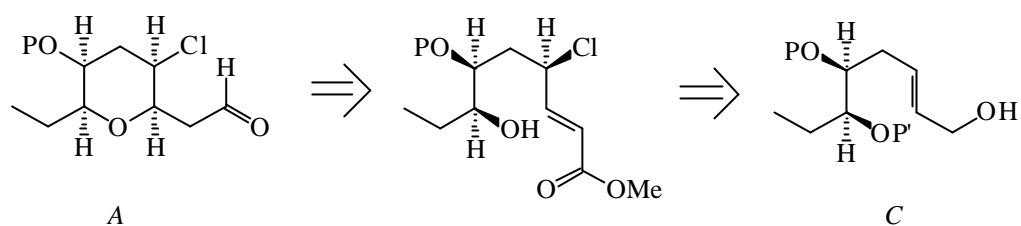


El sintón A nos obliga a la construcción estereoselectiva del anillo oxolánico con el átomo de cloro ya definido y a una introducción de la cadena lateral compatible con la funcionalidad presente:

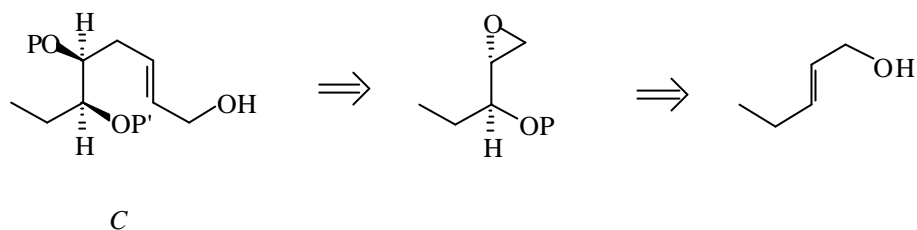
Fragmento B



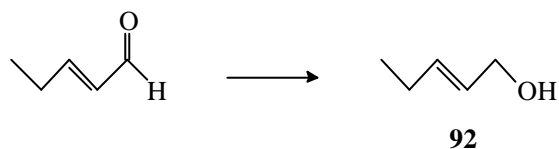
Fragmento A



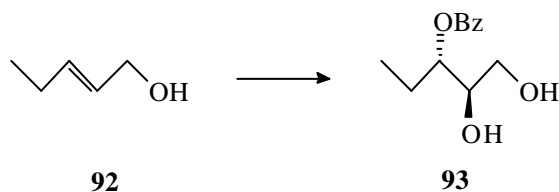
Para obtener el sintón C consideramos inicialmente el esquema retrosintético que se muestra a continuación:



Por tanto, comenzamos la síntesis del fragmento C reduciendo *trans*-2-pentenal comercial con DIBAL en éter,^{1b} obteniendo el alcohol alílico **92** con un 85% de rendimiento:

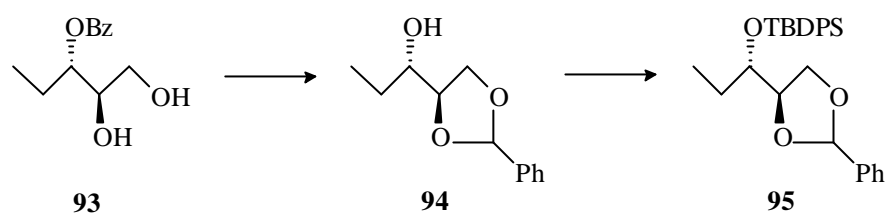


Este fue sometido a epoxidación asimétrica catalítica,² utilizando (-)-tartrato de dietilo como auxiliar quiral, seguida de apertura regioselectiva en C-3 (>20:1) con ácido benzoico.³ De esta forma se obtuvo el benzoato diol **93** con un rendimiento del 82% y un exceso enantiomérico superior al 92%.

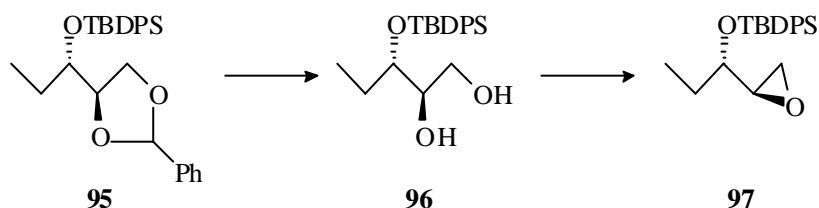


Con el fin de introducir en el O de C-3 un grupo protector adecuado procedimos a formar el bencilidén acetal⁴ del diol **93** y a eliminar el benzoato

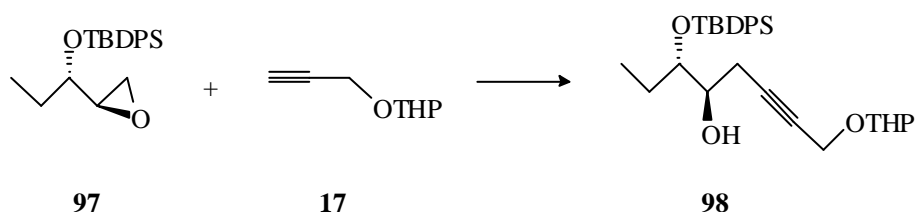
generando *in situ* metóxido de sodio. De este modo obtuvimos el producto **94**, con un 95% de rendimiento, que protegimos como *t*-butildifenilsililéter.⁵



Seguidamente procedimos a ensayar las condiciones adecuadas para transformar el diol en el correspondiente epóxido. Cuando sometimos **95** a la reacción de Hanessian-Hullar⁶ (NBS, CCl₄), con intención de obtener la bromhidrina con el halógeno primario, y posterior tratamiento básico obtuvimos una mezcla irresoluble de productos. Por tanto, decidimos desproteger el diol con ácido canforsulfónico en metanol,⁷ obteniendo **96** con un rendimiento del 94%; monosilamos el alcohol primario y tratamos el tosilado, sin previa purificación, con hidruro de sodio,^{3a} obteniendo así el epóxido **97** con un rendimiento del 86%.

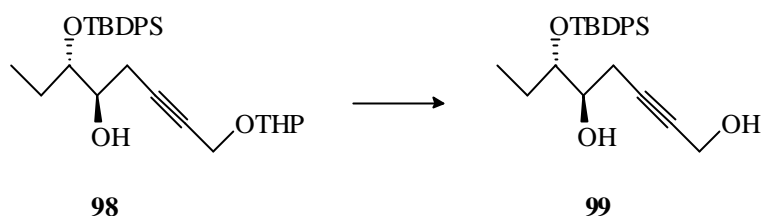


Sometimos el epóxido **97** a apertura regioselectiva en C-1 con propargiltetrahidropiraniéter **17**, utilizando *n*-BuLi en THF para generar el acetiluro. Como catalizador de la reacción de apertura ensayamos LiClO₄,⁸ que no dió buenos resultados, y BF₃·OEt₂,⁹ que condujo al producto **98** con un 87% de rendimiento.



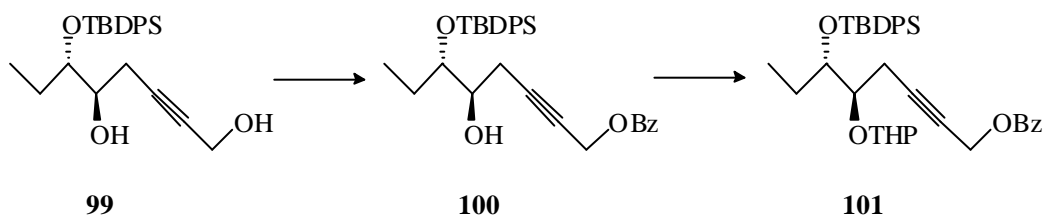
Nuestra intención era proteger el hidroxilo libre de **98** como bencil éter, pero la generación del alcóxido con hidruro de sodio producía, tanto en THF como en DMF, la eliminación del protector de silicio antes de que el producto llegara a bencilarse. Probamos por tanto condiciones más suaves para la bencilación (PhCH₂Br, Ag₂O, DMF),¹⁰ pero en tal caso no se producía ningún tipo de reacción.

Decidimos descartar los grupos protectores que necesitan bases para su introducción, y elegimos el tetrahidropiranyl éter. Por tanto, procedimos inicialmente a eliminar el THP presente en **98**, utilizando un medio ácido, obteniendo **99** con rendimiento cuantitativo.

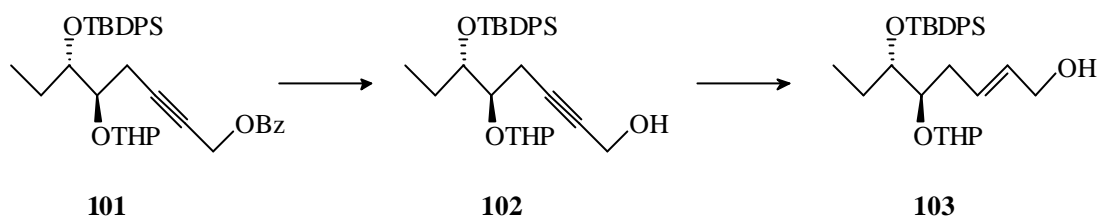


Al intentar la reducción del triple enlace de **99** al correspondiente alqueno *trans* con LiAlH_4 ¹¹ se observaba de nuevo la ruptura del silil éter. Este hecho no es frecuente en la literatura, pero sí se conocen algunos casos aislados.¹²

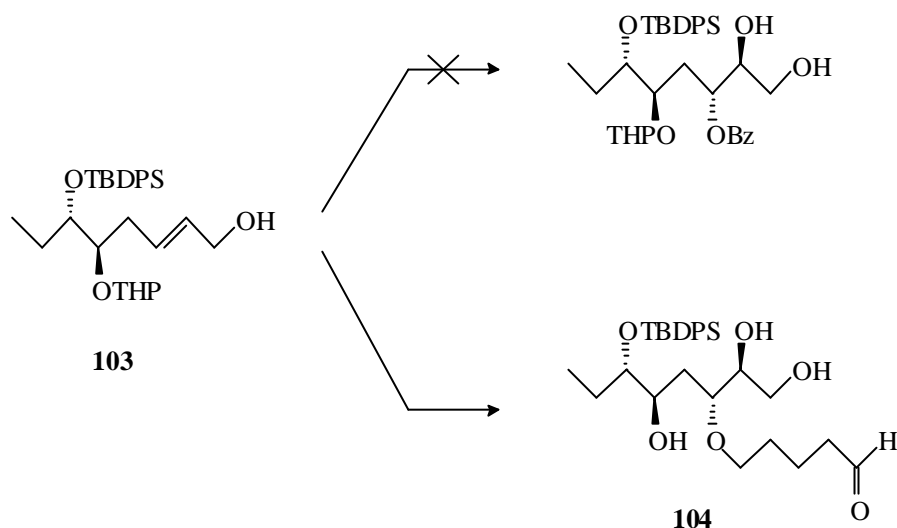
Para proteger el hidroxilo secundario de **99** procedimos a formar el correspondiente monobenzoato **100**, con rendimiento cuantitativo,¹³ que se trató con dihidropirano en CH_2Cl_2 , utilizando PPTS como catalizador,¹⁴ para obtener **101**.



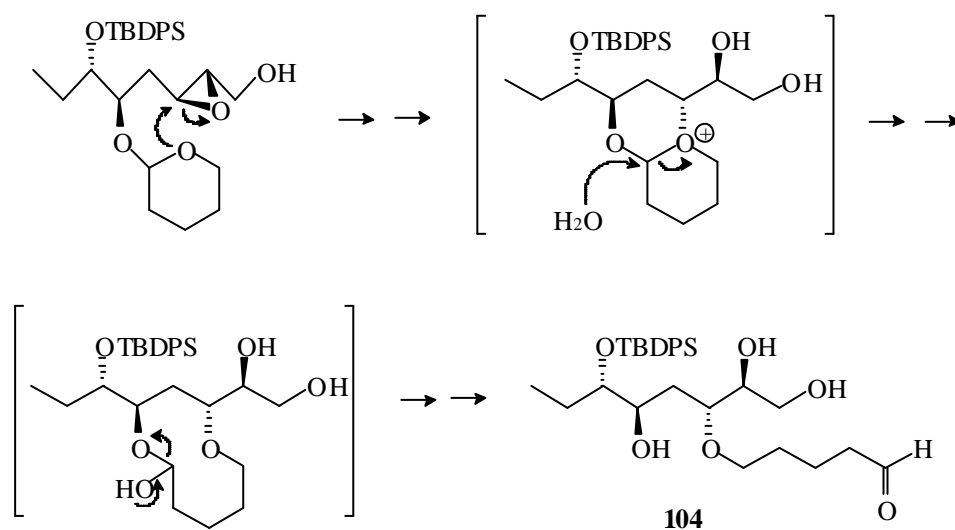
El tratamiento de **101** con LiAlH_4 en THF o en éter etílico produjo la reducción instantánea del benzoato, y la reducción más lenta del triple enlace al correspondiente alqueno **103**.¹¹ Los tiempos de reacción prolongados producían de nuevo la ruptura del silil éter, por lo que era preferible extraer la reacción antes de que finalizara, separar los productos por cromatografía y volver a someter el alquino a reducción. Se nos presentó un problema adicional al cromatografiar el alqueno, pues su R_f coincidía exactamente con el del alcohol bencílico, lo que impedía la correcta purificación del producto. Por tanto, procedimos primero a eliminar el grupo benzoato con metóxido de sodio y luego a reducir con LiAlH_4 , observando las mismas precauciones respecto a los tiempos prolongados de reacción.



Sometimos **103** a epoxidación asimétrica catalítica con (+)-tartrato de dietilo como auxiliar quiral,² seguido de tratamiento con ácido benzoico y tetraisopropóxido de titanio para producir la apertura regioselectiva del epóxido en C-3,³ observando por cromatografía de capa fina la formación de un solo producto, excesivamente polar. La espectroscopía de dicho producto nos indicó que se trataba del aldehído **104**, obtenido con un rendimiento del 76%, en lugar del diol benzoato esperado.

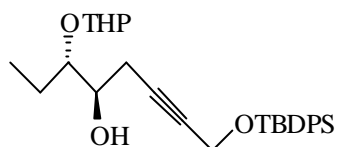


Un posible origen del producto **104** sería debido a la participación intramolecular del oxígeno del anillo oxánico en la apertura del epóxido, asistida por el $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$:

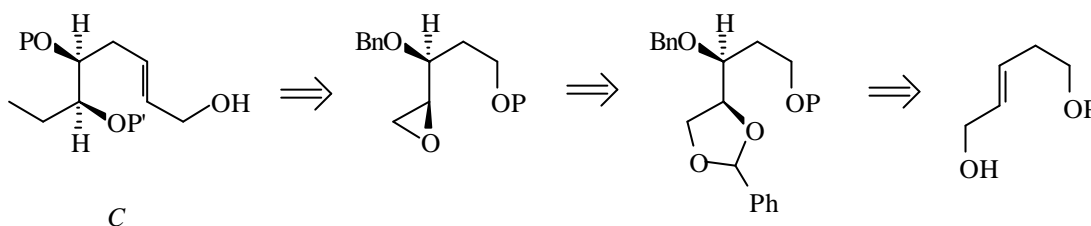


Esta transformación es nueva en la literatura y su completo alcance sintético está en estudio en nuestro laboratorio.

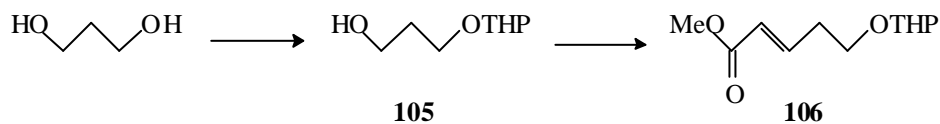
A la vista de este resultado tuvimos que revisar nuestro esquema retrosintético. Los ensayos realizados sobre sustratos con los grupos protectores cambiados de hidroxilo, del tipo



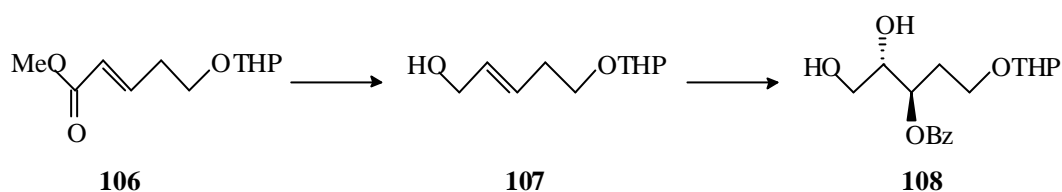
nos produjeron los mismos problemas con los hidruros (ruptura de los silil éteres), por lo que decidimos obtener el sintón *C* mediante otra vía que introdujera los grupos hidroxilos en etapas posteriores de la síntesis y en otro orden. Aplicamos el siguiente esquema retrosintético:



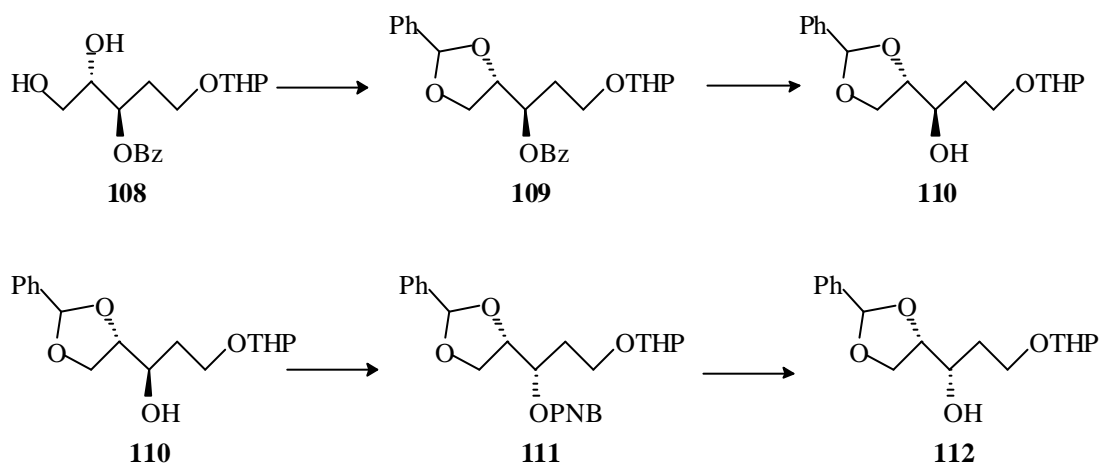
Comenzamos monoprotegiendo 1,3-propanodiol como tetrahidropiranyl éter,¹⁴ obteniendo el producto **105** con un rendimiento del 87%. Seguidamente oxidamos el alcohol con el complejo $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ ¹⁵ al correspondiente aldehído, que sin previa purificación fue sometido a reacción de Wittig-Horner con el iluro de dimetilfosonoacetato de metilo,¹⁶ obteniendo el éster *E* α, β -insaturado **106** (*E/Z* : >20/1).



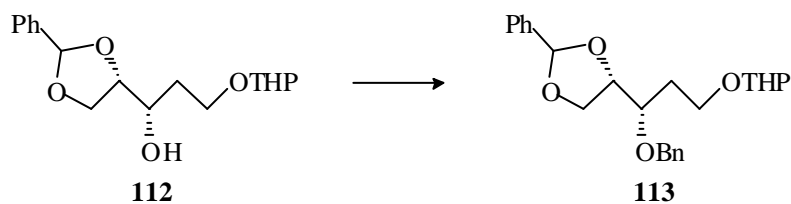
A continuación redujimos **106** a alcohol alílico **107**, utilizando DIBAL en éter.¹ La epoxidación asimétrica catalítica de **107**, utilizando (+)-tartrato de dietilo como auxiliar quiral, seguida *in situ* de apertura regioselectiva en C-3 con ácido benzoico, nos permitió obtener el benzoato diol **108** con un rendimiento del 87% y un exceso enantiomérico >92%.

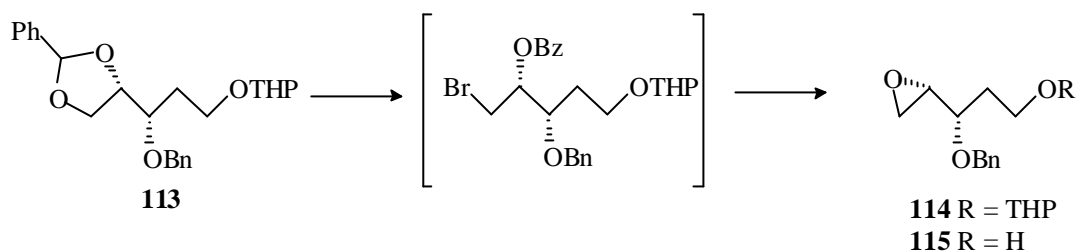


Procedimos a proteger el diol de **108** como bencilidén acetal, obteniendo **109** con un 93% de rendimiento. El tratamiento de **109** con metóxido de sodio produjo el alcohol **110**, que fue sometido a la reacción de Mitsunobu, para invertir el carbono hidroxílico, utilizando ácido *p*-nitrobenzoico como componente ácido.¹⁷ De este modo obtuvimos el producto **111** con un rendimiento del 91% y, tras tratarlo con metóxido de sodio, el alcohol **112**, epímero de **110**.



Protegimos el alcohol **112** como éter bencilico y procedimos a transformar el bencilidén acetal de **113** en epóxido. Para ello lo tratamos con NBS en CCl_4 a reflujo, en presencia de exceso de BaCO_3 (reacción de Hanessian-Hullar),⁶ con lo cual se formó el derivado bromobenzoato con el bromo primario, que sin previa purificación fue tratado con metóxido de sodio para generar el epóxido **114**, contaminado con el producto desprotegido **115**.

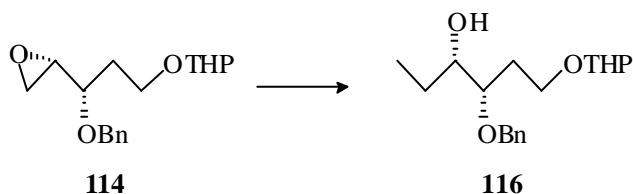




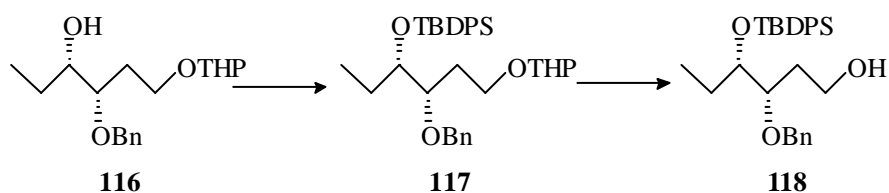
En este proceso hay que destacar varios hechos:

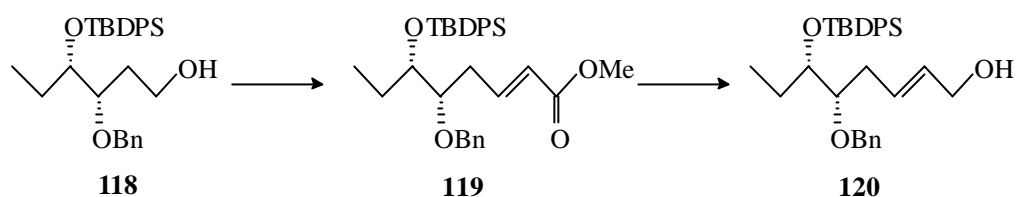
- la presencia del BaCO_3 es absolutamente necesaria, pues en su ausencia se forma gran cantidad de subproductos; la utilización de piridina como alternativa no da buenos rendimientos
- si la mezcla no se somete a reflujo la reacción se ralentiza mucho, y se generan también diversos subproductos
- en ausencia de luz el rendimiento disminuye en torno al 50%
- la NBS utilizada debe estar purificada recientemente, pues así se obtienen los mejores rendimientos, que alcanzan valores del 97% en la transformación global
- los tiempos de reacción excesivamente prolongados favorecen la formación del producto desprotegido **115**, que puede transformarse en **114** por tratamiento con DHP/PPTS.

Para producir la apertura regioselectiva del epóxido **114** en C-1 ensayamos con $\text{MeLi}/\text{CuI}(\text{cat})$ y con $\text{MeMgCl}/\text{LiCl}$, $\text{CuCl}_2(\text{cat})$.¹⁸ Ambos condujeron al producto **116**, siendo mejor el rendimiento con el magnesiano (86%).

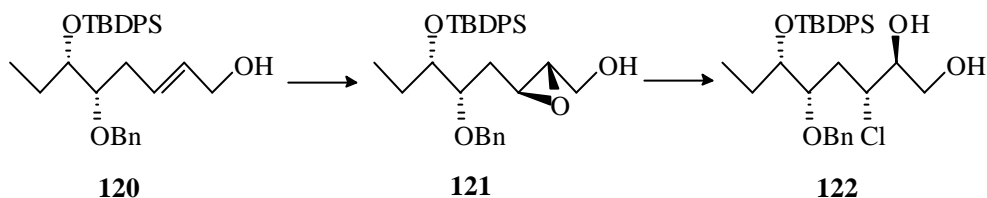


Protegimos **116** como *t*-butildifenilsililéter,⁵ y tratamos **117** con ácido canforsulfónico para obtener el alcohol **118**. Este fue oxidado al correspondiente aldehído, que sin previa purificación fue sometido a reacción de Wittig-Horner con el iluro de dimetilfosonoacetato de metilo,¹⁶ generando el éster α,β -insaturado *E* **119** con un rendimiento del 81%. El tratamiento de **119** con DIBAL produjo el alcohol alílico *E* **120**.

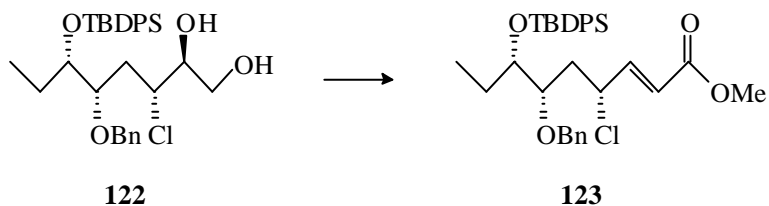




Epoxidamos asimétricamente **120**, utilizando (+)-tartrato de dietilo como auxiliar quiral. Los ensayos de apertura del epóxido **121** con $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3\text{Cl}$ ¹⁹ se mostraron poco regioselectivos, además de generar otros subproductos. Por tanto, probamos con $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2/(\text{+})\text{DET}$ y con $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2/(\text{-})\text{DET}$ en CH_2Cl_2 ,¹⁹ a -30°C , obteniendo en ambos casos el clorodiol **122** con un 85% de rendimiento. La única diferencia entre ambas reacciones era la velocidad con que transcurrían, que era más lenta cuando utilizábamos (+)DET.

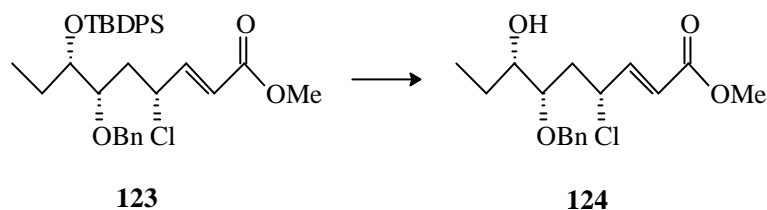


Tratamos el clorodiol **122** con NaIO_4 en $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ para generar el aldehído de la degradación oxidativa,²⁰ que sin previa purificación fue sometido a reacción de Wittig-Horner con el iluro de dimetilfosfonoacetato de metilo, en tolueno a -40°C .

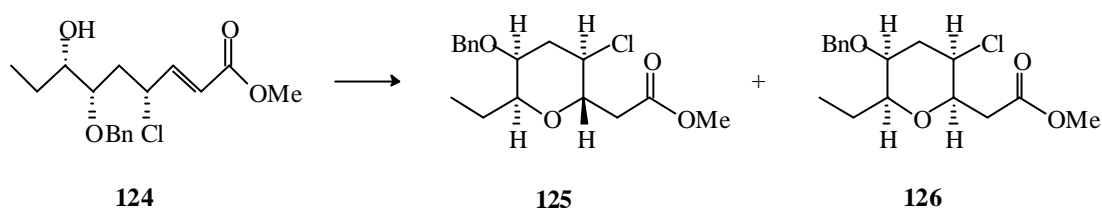


Si la reacción de Wittig se llevaba a cabo a -78°C se producía una cantidad apreciable del isómero geométrico *Z* ($E/Z : 7/3$); realizada a -40°C dicho isómero era inapreciable, y tampoco se observaba epimerización en el carbono portador del átomo de cloro.

El tratamiento de **123** con HF aq en CH_3CN generó, al cabo de 2 días, el alcohol **124**, precursor de la reacción de ciclación.²¹



Llegados a este punto procedimos a ensayar diversas condiciones de ciclación sobre **124**, que podría generar los ciclos *trans* **125** y *cis* **126**, siendo éste último el que nos interesaba para la síntesis del srilankenino.

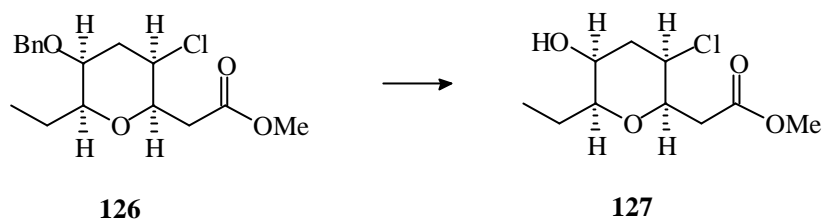


Dados los precedentes vistos en la **Sección 3**, realizamos los primeros ensayos en THF o tolueno con NaH como base. A temperatura ambiente se formaba exclusivamente el ciclo *trans* **125**, como era de esperar, pero nuestra sorpresa fue constatar que al realizar la ciclación a -78°C apenas se formaba un 20% de ciclo *cis* **126** (proporción 4:1 de **125**:**126**). Esto nos llevó a buscar nuevas condiciones para la reacción, especialmente otro tipo de base. Cuando utilizamos $\text{KN}(\text{TMS})_2$ en THF a -60°C no observamos evolución, recuperando únicamente producto de partida; como el problema parecía ser la insolubilidad de la base decidimos añadir un éter corona para solventarlo. Probamos con $\text{KN}(\text{TMS})_2/18\text{-corona-6}$ y con $\text{NaN}(\text{TMS})_2/15\text{-corona-5}$, a -60°C , y en ambos casos obtuvimos casi exclusivamente el deseado ciclo *cis* **126**, aunque con la base de potasio se generaban diversos subproductos que disminuían el rendimiento. Los resultados obtenidos se resumen en la **Tabla I**.

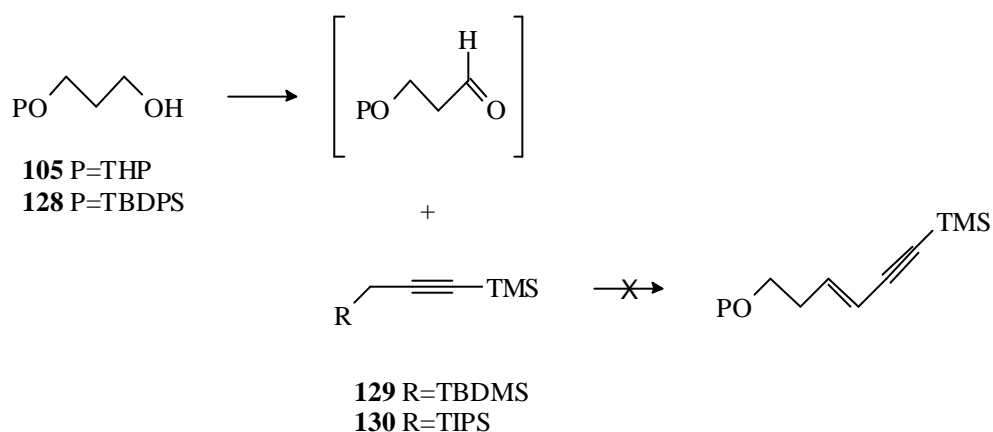
Disolvente	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	Base	<i>trans</i> 125 : <i>cis</i> 126
Tolueno	20	NaH	100 : 0
THF	20	NaH	100 : 0
THF	-78	NaH	4 : 1
THF	-60	$\text{KN}(\text{TMS})_2$	no evoluciona
THF	-60	$\text{KN}(\text{TMS})_2/18\text{-corona-6}$	1 : >20
THF	-60	$\text{NaN}(\text{TMS})_2/15\text{-corona-5}$	1 : >20

Tabla I

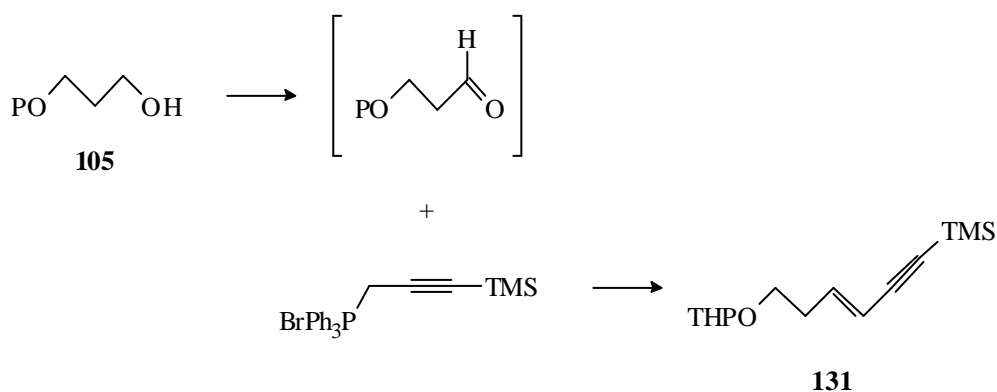
A continuación eliminamos el grupo bencilo de **126** utilizando H₂, con Pd(OH)₂ como catalizador. La reacción transcurrió limpiamente en 15 minutos, con rendimiento cuantitativo.



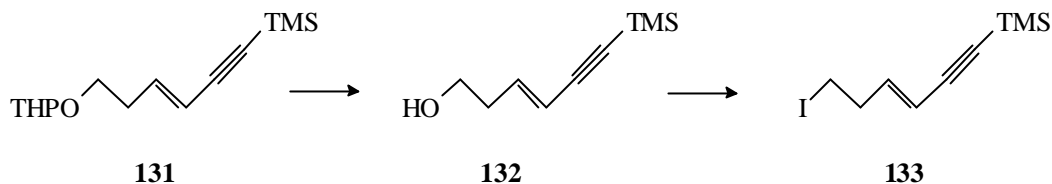
Llegados a este punto, dado que **127** es el precursor inmediato del fragmento A, comenzamos la síntesis del fragmento B. Inicialmente ensayamos reacciones de tipo Peterson²² sobre el aldehído generado a partir de 1,3-propanodiol monoprotectado, pero en todos los casos obtuvimos mezclas irresolubles de productos, tanto si el anión se generaba con *n*-BuLi como con NaN(TMS)₂:



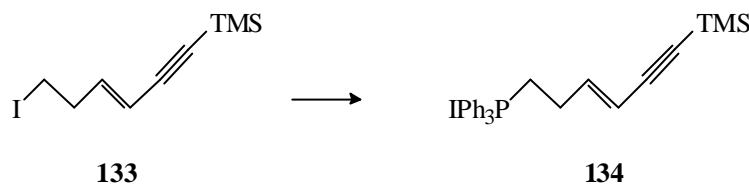
Por tanto, decidimos ensayar una reacción de Wittig sobre el aldehído de **105** utilizando el iluro generado a partir del bromuro de (3-trimetilsilil-2-propinil)trifenilfosfonio, con *n*-BuLi en THF.²³ Obtuvimos el producto **131** con un rendimiento del 88%.



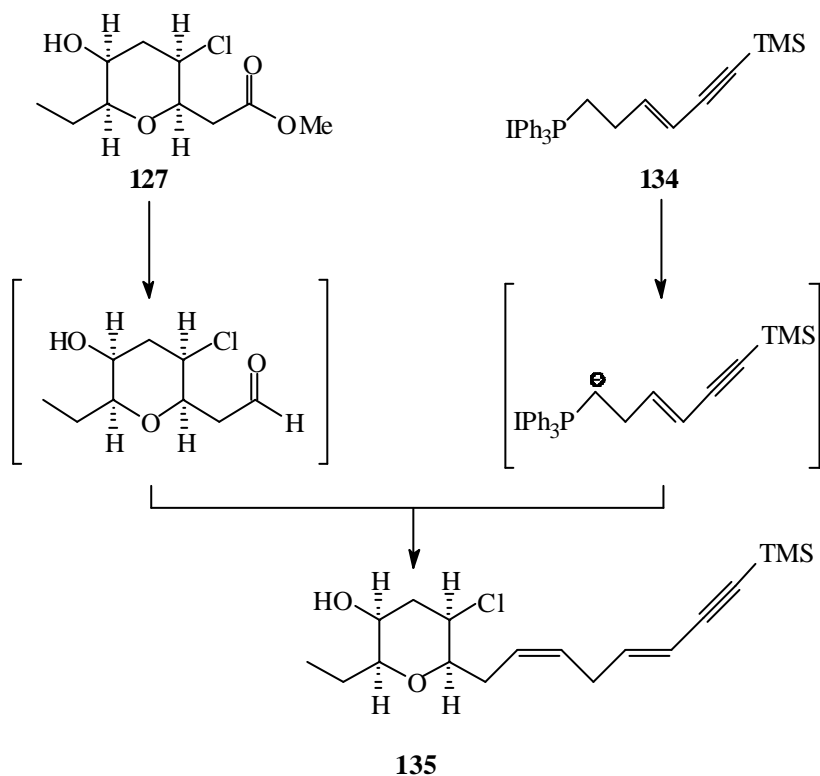
El tratamiento de **131** con ácido canforsulfónico en metanol²⁴ nos condujo al alcohol **132**. Este fue mesilado²⁵ y, sin previa purificación, tratado con NaI en acetona a reflujo, obteniendo así el yodado **133** con un rendimiento del 78%.



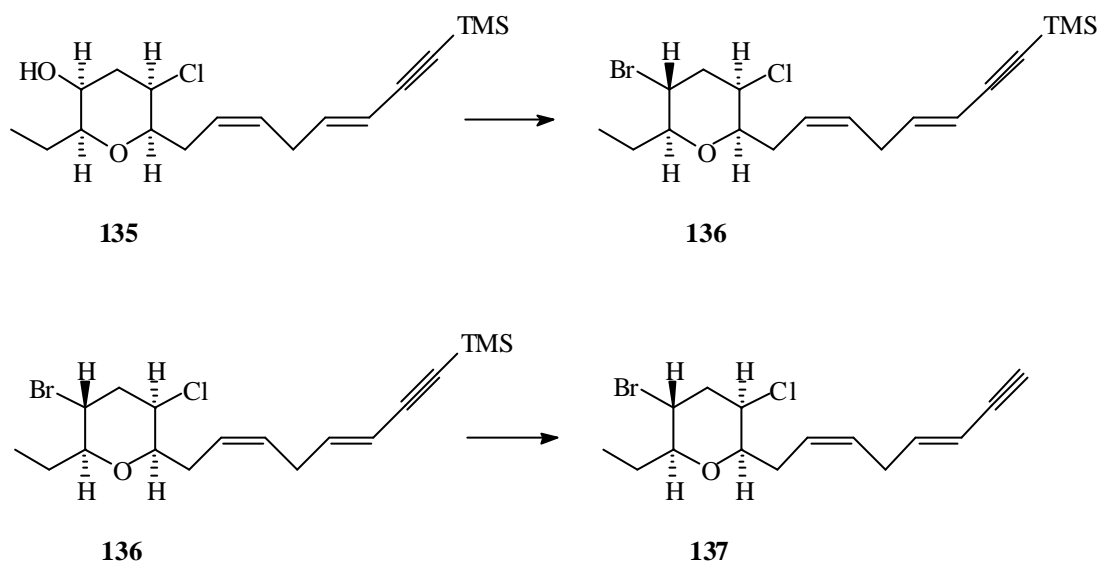
A continuación obtuvimos la sal de fosfonio **134** con un 95% de rendimiento por tratamiento de **133** con trifenilfosfina en acetonitrilo a reflujo.



Seguidamente procedimos a realizar el acoplamiento de **127** y **134**. Para ello, tratamos el éster **127** con DIBAL en éter a -70°C , y el aldehído obtenido se añadió, también a -70°C , al iluro generado a partir de **134** y *n*-BuLi. De este modo obtuvimos el producto **135** con un rendimiento del 75%.



El tratamiento de **135** con $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Br}_2^{26}$ a -10°C produjo la sustitución del hidroxilo por un átomo de bromo, con inversión de la configuración, aunque con un bajo rendimiento (35%). Finalmente, eliminamos el grupo trimetilsilil mediante HF^{27} , obteniendo así el producto **137**, cuyos datos experimentales coinciden con los del srilankenino.



BIBLIOGRAFIA

- 1 a) Kozikowski, A.P.; Lee, J.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 863.
b) Winterfeldt, E.; *Synthesis*, **1975**, *51*, 515.
- 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 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 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*, 1560.
- 4 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Wiley Interscience, 2^a edición, **1991**, pág. 128.

- 5 a) Hanessian, S.; Lavalley, P.; *Can. J. Chem.*, **1975**, *53*, 2975.
b) Hanessian, S.; Lavalley, P.; *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 562.
- 6 a) Failla, D.L.; Hullar, T.L.; Siskin, S.B.; *Chem. Commun.*, **1966**, 716.
b) Hanessian, S.; *Carbohydr. Res.*, **1966**, *2*, 86.
c) Hanessian, S.; Plessas, N.R.; *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1035.
- 7 Hann, R.M.; Richtmyer, N.K.; Diehl, H.W.; Hudson, C.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 561.
- 8 Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6617.
- 9 Yamaguchi, M.; Hirao, I.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 391.
- 10 a) Kuhn, R.; Löw, I.; Trishmann, H.; *Chem. Ber.*, **1957**, *90*, 203.
b) Van Hijfte, L.; Little, R.D.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3940.
- 11 a) Raphael, R.A.; *Acetylenic Compounds in Organic Synthesis*, Butterworth, London, **1955**, p. 29.
b) Corey, E.J.; Katzenellenbogen, J.A.; Posner, G.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4245.
c) Corey, E.J.; Katzenellenbogen, J.A.; Gilman, N.W.; Roman, S.A.; Erickson, B.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5618.
d) Corey, E.J.; Kirst, H.A.; Katzenellenbogen, J.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6314.
- 12 Rajashekhar, B.; Kaiser, E.T.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5480.
- 13 Schlessinger, R.H.; Lopes, A.; *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5252.
- 14 Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P.A.; *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3772.
- 15 Parikh, J.; Doering, von E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5505.
- 16 a) Katsuki, T.; Lee, A.W.M.; Ma, P.; Martín, V.S.; Masamune, S.; Sharpless, K.B.; Tuddenham, D.; Walker, F.J.; *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1373.
b) Beastmamm, H.J.; *Pure Appl. Chem.*, **1979**, *51*, 515.
c) Zhdanov, Y.I.; Alexeev, V.G.; *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1982**, *27*, 222.
- 17 a) Mitsunobu, O.; *Synthesis*, 1981, 1.
b) Martin, S.F.; Dodge, J.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3017.
- 18 Hanson, R.M.; *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 437 y referencias citadas.
- 19 Lu, L.D.; Johnson, R.A.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B.; *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 731.
- 20 a) Bunton, C.A.; *Oxidation in Organic Chemistry, Part. A*, Ed. por K.B. Wiberg, Academic Press, N.Y., **1965**, 367-388.
b) Perlin, S.A.; *Oxidation*, Vol. 1, Ed. por R.L. Augustine, Marcel Dekker, N.Y., **1969**, 189-204.
- 21 Ogawa, Y.; Nunomoto, M.; Shibasaki, M.; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1625.
- 22 a) Ager, D.J.; *Synthesis*, **1984**, 384.
b) Corey, E.J.; Rücker, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 719.
- 23 Corey, E.J.; Ruden, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1495.
- 24 Corey, E.J.; Niwa, H.; Knolle, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1942.

- 25 Fürst, A.; Koller, F.; *Helv. Chim. Acta*, **1947**, *30*, 1454.
- 26 Welch, S.C.; Kim, J.H.; *Synthetic Comm.*, **1976**, *6*, 27.
- 27 a) Gao, L.; Murai, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4349.
b) Tsushima, K.; Murai, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4345.

PARTE EXPERIMENTAL

TÉCNICAS INSTRUMENTALES

Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de R.M.N. fueron realizados en disolución de CDCl_3 o C_6D_6 según se indica en cada caso. Se utilizó como referencia interna CHCl_3 o TMS. Estos espectros, tanto de ^1H como de ^{13}C , fueron realizados en espectrómetros BRUKER AC 200 ó AMX 400 MHz, según la conveniencia. Se utilizaron programas COSY,¹ DEPT,² ^{13}C - ^1H (HETCOR),³ HMQC,⁴ NOEDIFF⁵ y ROESY⁶ convencionales, proporcionados 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. Los puntos de fusión indicados están sin corregir.

TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS

Cromatografía en capa fina

La evolución de las reacciones y de las cromatografías en columna se monitorizó mediante placas tipo F-1500/LS254 de la casa SCHLEICHER & SCHULL. El revelado se realizó con luz ultravioleta de 254 nm y pulverización posterior con disolución de ácido fosfomolibdico en etanol (10%) o con disolución de H₂SO₄:H₂O:AcOH (1:4:20), y calentamiento a 140°C.

Cromatografía en capa fina preparativa

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

Cromatografía en columna

Se empleó gel de sílice 60, tamaño de partícula 0.015-0.040 µm, suministrada por la casa MERCK. La preparación de las columnas se realizó mediante los procedimientos habituales de compactación en seco a vacío, o mezcla previa de la gel de sílice con el eluyente y compactación mediante bomba de presión. Los eluyentes habituales fueron mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo en distintas proporciones.

Para H.P.L.C. se usó una bomba HPLC PUMP LKB, modelo 2248, con un detector 2MD RAPID SPECTRAL LKB, de longitud de onda variable, fijada a 254 nm., y a una columna µPorasil de 15 cm de longitud y 19 nm DI de WATERS, siendo el sistema isocrático de disolventes utilizado *n*-hexano/acetato de etilo .

Cromatografía de gases

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

DISOLVENTES Y REACTIVOS

Los disolventes fueron secados y destilados mediante métodos estándar, y siempre bajo atmósfera de argón. El tetrahidrofurano (THF) y el éter dietílico fueron secados y destilados sobre sodio metálico, así como la trietilamina. El diclorometano (CH_2Cl_2), libre de metanol, fue secado y destilado sobre CaH_2 y almacenado sobre tamiz molecular de 3 Å. La dimetilformamida (DMF), el dimetilsulfóxido (DMSO) y la hexametilfosfortriamida (HMPA) fueron secados y destilados sobre hidruro de calcio y almacenados sobre tamiz molecular de 4 Å. El cloroformo (CHCl_3) fue secado sobre alúmina básica antes de su uso como disolvente para las medidas de actividades ópticas e infrarrojo. El hidroperóxido de *terc*-butilo (TBHP) fue preparado por el método de Sharpless y col.⁷ Los reactivos se usaron normalmente en su forma comercial sin purificación, excepto cuando las condiciones de extrema sequedad de la reacción lo requerían. Los reactivos organometálicos que se suministran en disolución (por ejemplo: *n*-BuLi) fueron valorados antes de su uso, por adición de una cantidad de ácido difenil-acético, o por adición de una disolución de isopropanol en xileno, utilizando 2,2'-diquinolina como indicador.

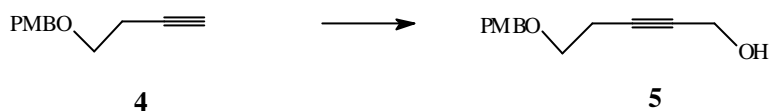
EXCESOS ENANTIOMÉRICOS

Cuando en el texto nos referimos a excesos enantioméricos superiores al 95% queremos indicar que el éster de Mosher⁸ del otro enantiómero no es detectable por RMN.

BIBLIOGRAFIA

- 1 a) Aue, W.P., Bartholdi, E., Ernst, R.R.; *J. Chem. Phys.*, **1976**, *64*, 2229.
b) Nagayama, K. y col.; *J. Magn. Reson.*, **1980**, *40*, 321.
- 2 Pegg, D.T., Doddrell, D.M., Bendall, M.R.; *J. Chem. Phys.*, **1982**, *77*, 2745.
- 3 a) Bodenhausen, G., Freeman, R.; *J. Mag. Reson.*, **1977**, *28*, 471-476.
b) Bax, A., Morris, G.A.; *J. Mag. Reson.*, **1981**, *42*, 501-505.
- 4 Muller, L.; *J. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4481-4484.
- 5 a) Noggle, J.H., Schimer, R.E., *The Nuclear Overhauser Effect, Chemical Applications*, Academic Press, New York, **1971**.
b) Jeener, J., Meier, B.H., Bachman, P., Ernst, R.R.; *J. Chem. Phys.*, **1979**, *71*, 4546.
- 6 Bax, A., Davis, D.G.; *J. Mag. Reson.*, **1985**, *63*, 207-213.
- 7 Gao, Y., Hanson, R.M., Klunder, J.M., Ko, S.Y.; Masamune, H., Sharpless, K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5765.
- 8 Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S.; *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2543.

OBTENCIÓN DE 5



Se disolvió el alquino **4** (20 g, 105 mmol) en THF (1 L), y se enfrió a -78°C . Se goteó lentamente *n*-BuLi (58 mL 2.0 M; 116 mmol), y tras 15 minutos se adicionó formaldehído (3.5 g, 116 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Tras 45 minutos se añadió disolución saturada de NaCl y se extrajo con éter (3 x 300 mL). Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 89%.

Datos experimentales de 5

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.50 (ttt, $J=6.9, 2.2, 2.2, 2.2$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.21 (t, $J=2.2$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.88 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H).

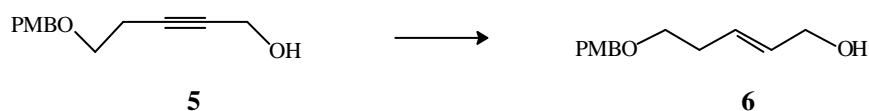
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 20.57 (t), 51.73 (t), 55.70 (q), 68.32 (t), 73.04 (t), 83.59 (s), 114.24 (d), 129.79 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3690.8, 3608.6, 3448.1, 2936.6, 2838.4, 1612.2, 1248.4, 1093.7.

EM m/z (int. relativa): 220 [M^+] (2), 202 (2), 189 (33), 135 (16), 121 (100), 107 (5), 91 (13), 77 (26), 51 (14).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 220.1099
observada 220.1103.

OBTENCIÓN DE 6



Se suspendió LiAlH_4 (3.54 g, 93.3 mmol) en THF seco (1 L), y se enfrió a 0°C . Lentamente, se goteó el alquino **5** (20.5 g, 93.3 mmol). Finalizada la adición, se sometió la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió de nuevo a 0°C y se adicionó metóxido de sodio (5.04 g, 93.3 mmol); tras 15 minutos se gotearon 3.54 mL de agua, 3.54 mL de NaOH al 15% y 10.62 mL de agua. Cuando la suspensión adquirió color blanco se filtró sobre celita, lavando el precipitado con éter. Rendimiento: 90%.

Datos experimentales de **6**

Aceite

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 2.33 (m, 2H), 3.47 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.69 (m, 2H), 6.86 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2H).

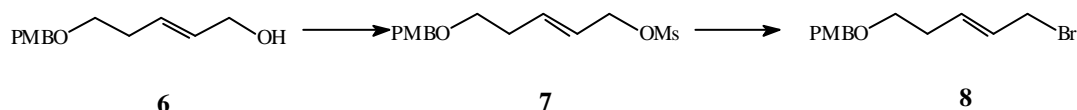
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3) 33.03 (t), 55.68 (q), 63.99 (t), 69.70 (t), 72.97 (t), 114.24 (d), 129.74 (d), 130.79 (s), 131.33 (d), 159.60 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3) : 3610.3, 3456.0, 2936.3, 2862.6, 1611.9, 1513.0, 1216.2, 1089.1.

EM m/z (int. relativa): 223[M^++1](1), 222[M^+](8), 204(3), 150(48), 137(28), 121(100), 107(11), 91(28), 77(64), 51(25).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 222.1256
observada 222.1256.

OBTENCIÓN DE **8**



Se disolvió el alcohol alílico **6** (18.5 g, 83.4 mmol) en CH_2Cl_2 (840 mL), y se enfrió a 0°C . Se adicionó Et_3N (23.3 mL, 167 mmol) y, tras 5 minutos, cloruro de mesilo (9.7 mL, 125 mmol). Tras 30 minutos se añadió agua y se extrajo de la forma habitual. El producto obtenido **7** se adicionó a una disolución de LiBr (10.9 g, 125 mmol) en DMF (280 mL), enfriada a 0°C . Tras la adición se dejó que la mezcla

alcanzara temperatura ambiente. La reacción de bromación finalizó en 30 minutos; se añadió agua (300 mL) y éter (200 mol) y se extrajo lavando la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto **8** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 85%.

Datos experimentales de **8**

Aceite

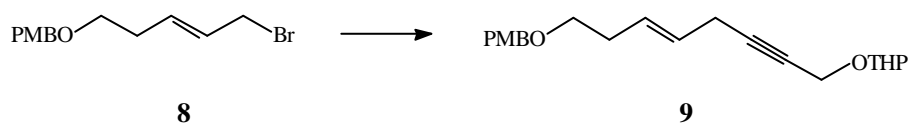
¹H-RMN (δ, CDCl₃): 2.37 (m, 2H), 3.49 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.75 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 32.54(t), 32.92(t), 55.28(q), 68.96(t), 72.59(t), 113.88 (d), 128.13(d), 129.19(d), 130.55(s), 132.82(d), 159.31 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3020, 3000, 2960, 2840, 1660, 1610, 1580, 1510, 1245, 830.

EM m/z (int. relativa): 205[M⁺-Br](95), 137(51), 121(100), 91(19), 77(39), 51(16).

OBTENCIÓN DE **9**



Se disolvió alcohol propargílico protegido como tetrahidropiranyl éter **17** (9.1 mL, 70.2 mmol) en THF (700 mL), y se enfrió a -78°C. Se goteó *n*-Buli (28.1 mL 2.5 M; 70.2 mmol), y tras 5 minutos, HMPA (36.7 mL, 211 mmol). Se llevó la mezcla a temperatura ambiente, se añadió el bromuro alílico **8** (20 g, 70.2 mmol) y se adicionó una cantidad catalítica de CuI (1.33 g, 7 mmol). Tras 1 hora se añadió disolución saturada de NaCl y se extrajo con éter lavando la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto **9** por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 82%.

Datos experimentales de **9**

Aceite

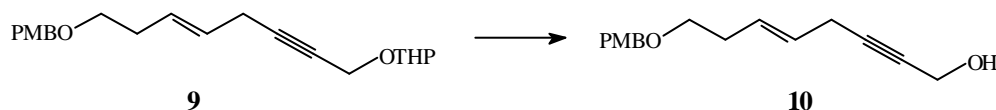
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.61 (m, 6H), 2.32 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.52 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.30 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.11 (t), 22.01 (t), 25.46 (t), 30.33 (t), 32.61 (t), 50.94 (t), 54.09 (t), 55.19 (q), 69.45 (t), 72.52 (t), 80.50 (s), 83.33 (s), 96.95 (d), 113.89 (d), 125.90 (d), 128.48 (d), 129.32 (d), 130.50 (s), 159.21 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3020, 3000, 2940, 2860, 1610, 1580, 1510, 1245, 1100, 1020.

EM m/z (int. relativa): 259 $[\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}]$ (7), 137(11), 121(100), 101(2), 91(21), 85(34), 77(26), 55(16), 51(10).

OBTENCIÓN DE **10**



Se disolvió **9** (19.5 g, 56.7 mmol) en metanol (570 mL) y se agregaron cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico (980 mg, 5.7 mmol). Tras 45 minutos se añadió Et_3N hasta pH neutro, y se concentró. Se purificó el alcohol **10** por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 90%.

Datos experimentales de **10**

Aceite

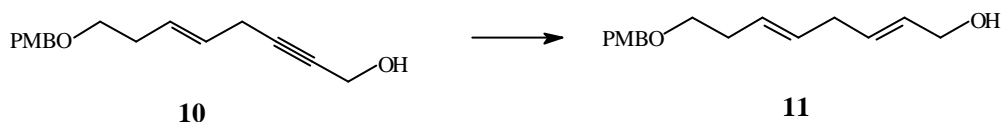
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.30 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.45 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.45 (m, 1H), 5.68 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 7.28 (m, 2H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 21.97 (t), 32.58 (t), 50.88 (t), 55.17 (q), 69.33 (t), 72.40 (t), 80.40 (s), 83.14 (s), 113.73 (d), 125.81 (d), 128.42 (d), 129.26 (d), 130.34 (s), 159.10 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3600, 3400, 3020, 3000, 2940, 2830, 2280, 2220, 1610, 1580, 1510, 1245, 830.

EM m/z (int. relativa): 242 $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}]$ (1), 229(31), 187(2), 137(13), 135(34), 122(30), 121(100), 107(14), 91(35), 77(67), 55(18), 51(25).

OBTENCIÓN DE 11



Se suspendió LiAlH_4 (1.9 g, 50.4 mmol) en éter seco (450 mL), y se enfrió a 0°C . Se goteó el alcohol propargílico **10** (13.1 g, 50.4 mmol) disuelto en éter (50 mL) y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Tras 24 horas se enfrió a 0°C y se goteó HCl al 5%. Se filtró, lavando el precipitado con éter. El alcohol alílico **11** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 85%.

Datos experimentales de 11

Aceite

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 2.31 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.46 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.44 (m, 2H), 5.66 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 7.26 (m, 2H).

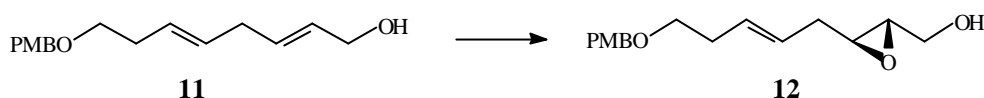
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 13.11 (t), 35.33 (t), 55.38 (q), 63.69 (t), 69.82 (t), 77.59 (t), 113.88 (d), 127.96 (s), 129.37 (d), 129.79 (d), 131.27 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3600, 3440, 3020, 3000, 2950, 2830, 1610, 1580, 1510, 1245, 820.

EM m/z (int. relativa): 263[M⁺+1](1), 262[M⁺](4), 245(1), 203(52), 190(40), 137(16), 121(100), 107(9), 91(26), 77(50), 65(16), 51(15).

EM (A.R.) calculada para C₆H₂₂O₃: 262.1569
observada 262.1559.

OBTENCIÓN DE 12



Se enfrió a -20°C una suspensión de tamiz molecular de 4 Å en CH₂Cl₂ (420 mL), y se adicionó, secuencialmente, Ti(O^{*i*}Pr)₄ (15 mL, 50.4 mmol), L-(+)-DET (10 mL, 58.8 mmol) y el alcohol alílico **11** (11 g, 42 mmol). Tras 15 minutos se añadió *tert*-butilhidroperóxido (13.1 mL 6.4 M, 84 mmol). La temperatura de -20°C se mantuvo hasta que la reacción finalizó (1.30 horas). Se añadió ácido tartárico al 15%, manteniendo la mezcla en agitación hasta que se aclaró la fase orgánica. Se extrajo la reacción de la forma habitual, y el producto obtenido se disolvió en éter (300 mL), adicionando NaOH al 15% (100 mL). Tras 1 hora se añadió agua (300 mL) y se extrajo con éter, lavando la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El epóxido **12** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento : 86%.

Datos experimentales de 12

Aceite

[α]_D²⁵ -12.4° (c 1.64, CHCl₃)

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 2.22 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.40 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 5.45 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.18 (m, 2H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 33.04 (t), 34.53 (t), 55.19 (d), 55.24 (q), 57.90 (d), 61.72 (t), 69.57 (t), 72.49 (t), 113.64 (d), 126.04 (d), 129.16 (d), 130.10 (d), 159.24 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3580, 3440, 3020, 3000, 2950, 2830, 1610, 1580, 1510, 1245, 820.

EM m/z (int. relativa): 203(2), 190(87), 137(18), 121(100), 107(8), 91(24), 77(48), 65(15), 51(15).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 278.1518
observada 278.1528.

OBTENCIÓN DE 13



Se disolvió el epóxido **12** (9.9 g, 35.6 mmol) en CH_2Cl_2 (360 mL), y se añadió, secuencialmente, ácido benzoico (5.2 g, 42.7 mmol) y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (11.7 mL, 39.2 mmol). Tras 30 minutos se añadió ácido tartárico al 15% y se mantuvo la mezcla en agitación hasta que se aclaró la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con éter, y se lavaron las fases orgánicas con NaHCO_3 (sat.). El benzoato diol **13** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 92%.

Datos experimentales de 13

Aceite

$[\alpha]_D^{25} -27.0^\circ$ (c 0.8, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.29 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.88 (s.a., 2H), 3.37 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.60 (dd, $J=11.8, 5.2$ Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 5.56 (m, 2H), 6.86 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.5$ Hz, 2H).

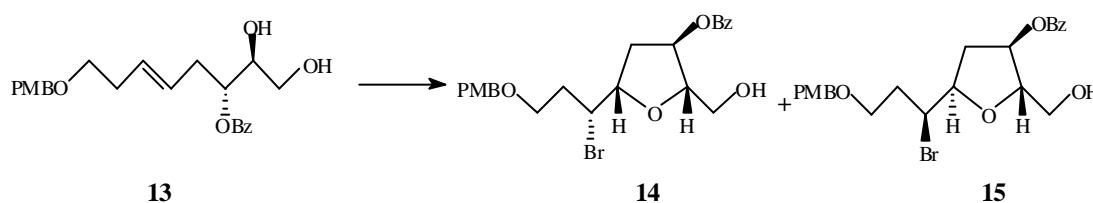
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 33.44 (t), 34.67 (t), 55.68 (q), 63.05 (t), 69.93 (t), 72.88 (t), 72.89 (d), 74.52 (d), 114.18 (d), 127.04 (d), 128.76 (s), 128.88 (d), 129.70 (d), 130.15 (d), 130.80 (s), 131.15 (s), 133.76 (d), 159.56 (s), 167.26 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3) : 3670.1, 3466.1, 2936.9, 2861.2, 1712.1, 1612.3, 1513.1, 1277.4, 1176.4, 1035.9.

EM m/z (int. relativa): 400 $[\text{M}^+]$ (1), 369(1), 203(10), 190(70), 137(17), 121(100), 105(65), 91(13), 77(54), 51(12).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$: 400.1886
observada 400.1930.

CICLACIÓN DE **13** PARA OBTENER **14** Y **15**



Se disolvió el benzoato diol **13** (500 g, 1.25 mmol) en el disolvente elegido (12 mL), y se enfrió a la temperatura indicada en la Tabla **I** del apartado *Discusión de resultados*. Se agregó 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona (565 mg, 1.38 mmol), manteniendo la temperatura hasta que se observó el final de la reacción por cromatografía en capa fina. Se añadió disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con éter o CH_2Cl_2 , lavando las fases orgánicas con disolución saturada de cloruro de sodio. Los productos **14** y **15** se separaron por cromatografía en gel de sílice. Los rendimientos de la ciclación estuvieron en todos los casos en torno al 92%, y las proporciones de **14** y **15** fueron las indicadas en la Tabla **I**.

Datos experimentales de **14**

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5.7^\circ$ (c 0.7, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3):	1.92 (m, 1H), 2.66 (m, 3H), 3.66 (dd, $J=7.4$, 4.3 Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.41 (m, 1H), 6.87 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.8$ Hz, 1H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3):	36.79 (t), 37.67 (t), 55.52 (q), 55.96 (d), 63.53 (t), 67.91 (t), 72.88 (t), 76.50 (d), 81.39 (d), 85.67 (d), 114.02 (d), 128.31 (d), 128.54 (d), 129.89 (s), 129.72 (d), 130.05 (s), 132.85 (d), 159.56 (s), 167.28 (s).
I.R. (cm^{-1} , CHCl_3) :	3605, 3018, 2937, 1711, 1470, 1273, 1098.
EM m/z (int. relativa):	480 $[\text{M}^+](1)$, 478 $[\text{M}^+](1)$, 399(2), 368(1), 262(3), 137(17), 121(100), 105(65), 91(14), 77(54).
EM (A.R.)	calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_6^{79}\text{Br}$: 478.0984 observada 478.1011 calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_6^{81}\text{Br}$: 480.0963 observada 480.1004

Datos experimentales de 15

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25-6.1^\circ}$ (c 1.1, CHCl_3)

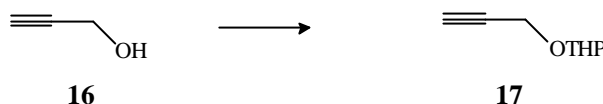
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3):	1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.66 (dd, $J=7.4$, 4.3 Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 5.39 (m, 1H), 6.81 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.8$ Hz, 2H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3):	35.64 (t), 36.25 (t), 55.38 (q), 55.69 (d), 62.86 (t), 67.93 (t), 72.45 (t), 77.48 (d), 81.72 (d), 84.51 (d), 113.88 (d), 128.01 (d), 128.20 (d), 129.64 (s), 129.49 (d), 130.01 (s), 132.35 (d), 159.48 (s), 167.07 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃) : 3594, 3015, 2980, 1713, 1466, 1270, 1100.

EM m/z (int. relativa): 480 [M⁺](1), 478 [M⁺](1), 399(1), 278(2), 262(2), 137(19), 121(100), 105(54), 91(15), 77(56).

EM (A.R.) calculada para C₂₃H₂₇O₆⁷⁹Br : 478.0984
observada 478.1018
calculada para C₂₃H₂₇O₆⁸¹Br : 480.0963
observada 480.1007

OBTENCIÓN DE 17



Se mezcló alcohol propargílico comercial previamente destilado (54°C, 57 mmHg) (200 g, 3.57 mol) con dihidropirano (325 mL, 3.57 mol), y se añadió una cantidad catalítica (10 µL) de oxitricloruro de fósforo. Se agitó la mezcla vigorosamente, y se controló el proceso exotérmico resultante mediante un baño de acetona/nitrógeno líquido, a -80°C, de tal manera que la temperatura de la reacción se mantuviera en el rango de 25° a 50°C. Una vez finalizada la reacción (3 min.) se añadió trietilamina hasta pH neutro. El crudo obtenido se destiló a presión reducida (63-65°C/9 mmHg). Rendimiento: 95%.

Datos experimentales de 17

Aceite

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.52 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.54 (m, 1H)
3.82 (m, 1H), 4.80 (t, J=3.52 Hz, 1H).

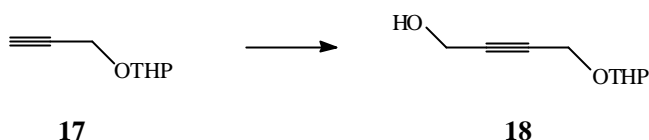
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.00 (t), 25.34 (t), 30.22 (t), 53.87 (t), 62.95 (t), 73.97 (d), 80.41(s), 96.97 (d).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3600, 3400, 2900, 2850, 1560, 1450, 1440, 1380, 1340, 1110, 1070, 1010, 900, 865.

EM m/z (int. relativa): 140 [M⁺](11), 139(29), 98(100), 85(16), 57(54).

EM (A.R.) calculada para C₈H₁₂O₂: 140.0915
observada 140.0918.

OBTENCIÓN DE 18



Se disolvió alcohol propargílico protegido como tetrahidropiranyl éter **17** (43.2 g, 308 mmol) en THF (1 L), y se enfrió a -78°C. Se goteó *n*-BuLi (157 mL, 2.165 M, 340 mmol), y, tras 15 minutos, se añadió paraformaldehído (18.51 g, 616 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Tras 12 horas se adicionó una disolución saturada de NH₄Cl (500 mL) y éter (300 mL). La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 300 mL), y las fases orgánicas se lavaron con disolución saturada de NaCl (2 x 300 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, tras lo cual se purificó el alcohol **18** por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 95%.

Datos experimentales de 18

Aceite

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.40-1.65 (s.c., 4H), 1.70-1.75 (s.c, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.24 (m, 4H), 4.81 (t, J=3.24 Hz, 1H).

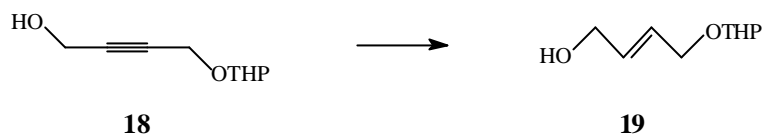
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 18.91 (t), 25.26 (t), 30.14 (t), 50.42 (t), 54.27 (t), 60.39 (t), 80.93 (s), 84.76 (s), 96.78 (d).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3600, 3400, 2900, 2850, 1560, 1450, 1440, 1380, 1340, 1110, 1070, 1010, 900, 865.

EM m/z (int. relativa): 169[M⁺ -1](4), 143(3), 115(4), 101(31), 85(100).

EM (A.R.) calculada para C₉H₁₄O₃: 170.0943
observada 170.0922.

OBTENCIÓN DE 19



Se preparó una suspensión de LiAlH_4 (11 g, 291 mmol) en THF (900 mL) y se enfrió a -20°C . Se goteó lentamente el alcohol propargílico **18** (49.5 g, 291 mmol) disuelto en THF (100 mL). Finalizada la adición se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Tras 30 minutos se enfrió de nuevo a -20°C y se añadió metóxido de sodio (15.7 g, 291 mmol); diez minutos más tarde se goteó lentamente 11 mL de H_2O , 11 mL de NaOH al 15% y 33 mL de H_2O . Se mantuvo la mezcla con agitación vigorosa a temperatura ambiente hasta que el precipitado formado se tornó blanco. Se añadió entonces MgSO_4 y se filtró sobre celita, lavando el precipitado con éter. El producto **19** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 97%.

Datos experimentales de 19

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.61 (m, 6H), 2.71 (s, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.13 (m, 3H), 4.58 (t, $J=3.24$ Hz, 1H), 5.81 (m, 2H).

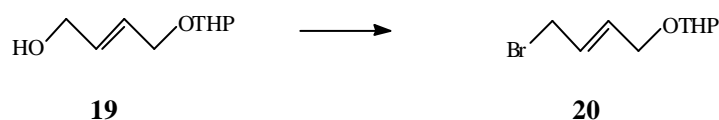
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.60 (t), 25.60 (t), 30.76 (t), 62.38 (t), 63.22 (t), 67.15 (t), 98.22 (d), 128.09 (d), 132.04 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3436.2, 3002.5, 2946.2, 2870.1, 1725.0, 1454.3, 1352.0, 1118.3, 1076.2, 1023.0.

EM m/z (int. relativa): 173[M^++1], 155[M^+-OH], 101(23), 85(100), 71(16), 67(17), 56(62).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$: 141.0915
observada 141.0918.

OBTENCIÓN DE 20



Se disolvió el alcohol propargílico **19** (22.5 g, 131 mmol) en CH_2Cl_2 (1 L) y se enfrió a 0°C . Se adicionó Et_3N (36.5 mL, 262 mmol), y tras 10 minutos, cloruro de mesilo (12.1 mL, 156 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Tras 30 minutos se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 300 mL) y disolución saturada de cloruro de sodio (600 mL). Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró.

Mientras tanto, se disolvió LiBr (16.8 g, 194 mmol) en DMF (350 mL), y se enfrió a 0°C . Se goteó el producto procedente de la mesilación anterior y se dejó que la temperatura evolucionara a la ambiental. Tras una hora se añadió éter (300 mL) y agua (300 mL) y se extrajo, lavando las fases orgánicas con disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar **20**. Rendimiento: 88%.

Datos experimentales de 20

Aceite

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.57 (m, 6H), 3.41 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.91 (m, 3H), 4.16 (m, 1H), 4.53 (t, $J=3.20$ Hz, 1H), 5.83 (m, 2H).

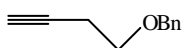
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 19.32 (t), 25.40 (t), 30.49 (t), 31.63 (t), 61.97 (t), 66.19 (t), 97.95 (d), 128.09 (d), 131.76 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3011.9, 2946.0, 2835.5, 1441.9, 1352.8, 1345.7, 1251.5, 1124.9, 1023.6.

EM m/z (int. relativa): 235[M^+](1), 155(9), 135(18), 101(6), 85(100), 62(19).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2$: 155.1055
observada 155.1072.

OBTENCIÓN DE 21



21

Se suspendió NaH (14.12 g al 80% en aceite mineral, 471 mmol) en DMF (1 L) y se enfrió a 0°C. Se goteó 3-butin-1-ol comercial (32.4 mL, 428 mmol), y tras 15 minutos, se añadió lentamente cloruro de bencilo (54.2 mL, 471 mmol), observándose la formación de un precipitado blanquecino. Tras 3 horas se añadió HCl al 5% (20 mL) y agua (200 mL) y se extrajo con éter (3 x 300 mL), lavando las fases orgánicas con NaHCO₃ (sat.). Después de secar con MgSO₄ se purificó **21** por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 93%.

Datos experimentales de **21**

Aceite

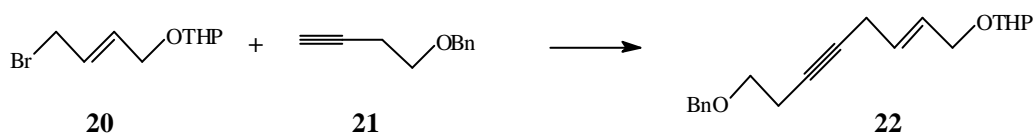
¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.99 (t, J=2.7 Hz, 1H), 2.50 (ddd, J=6.9, 6.9, 2.7 Hz, 2H), 3.60 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.33 (m, 5 H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 20.01 (t), 68.30 (t), 69.44 (d), 73.12 (t), 81.42 (s), 127.81 (d), 128.53 (d), 138.18 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3300, 3060, 3000, 2910, 2860, 2110, 1720, 1450, 1360, 1100, 700.

EM m/z (int. relativa): 160 [M⁺] (21), 159 (34), 91 (100), 77(66), 65 (54).

OBTENCIÓN DE **22**



Se disolvió el bencil éter del 3-butin-1-ol **21** (20.15 g, 126 mmol) en THF (1 L), se enfrió a -78°C y se goteó lentamente *n*-BuLi (58.2 mL, 2.15 M, 126 mmol). Se adicionó una cantidad catalítica de CuI, y después el bromado **20** disuelto en THF (50 mL). Finalizada la adición se llevó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 12 horas se añadió H₂O (500 mL) y se extrajo con éter (3 x 300 mL), lavando las fases orgánicas con disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre MgSO₄ y se purificó **22** por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 80%.

Datos experimentales de 22

Aceite

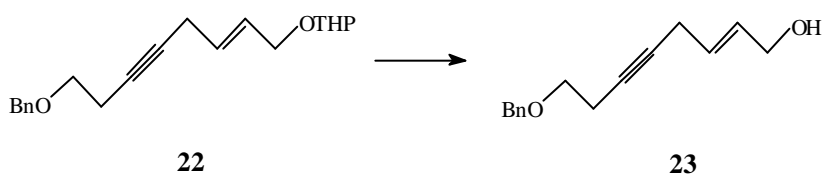
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.72 (m, 6H), 2.51 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 3.58 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.94 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.34 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 20.61 (t), 22.27 (t), 25.85 (t), 31.00 (t), 62.57 (t), 67.58 (t), 68.64 (t), 69.16 (t), 73.32 (t), 78.41 (s), 79.51 (s), 98.27 (d), 128.10 (d), 128.55 (d), 128.80 (d), 138.57 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3032.3, 2945.6, 2869.2, 1454.0, 1119.5, 1028.6.

EM m/z (int. relativa): 314 [M^+] (1), 229(6), 213 (1), 207 (15), 223 (1), 159 (49), 107 (29), 105 (54), 91 (100), 85 (98).

OBTENCIÓN DE 23



Se disolvió **22** (28.5 g, 90.8 mmol) en metanol (900 mL) y se añadió unas gotas de HCl concentrado. Tras 1 hora se añadió Et_3N hasta pH neutro y se concentró. El alcohol alílico **23** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento cuantitativo.

Datos experimentales de 23

Aceite

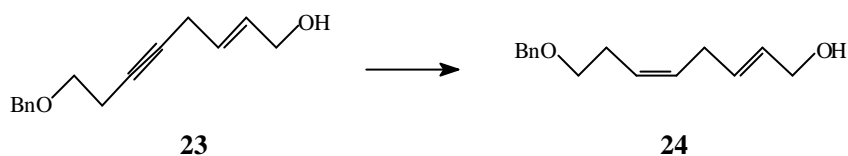
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.75 (s.a., 1H), 2.51 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.59 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.68 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.30 (m, 5H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 20.60 (t), 22.17 (t), 63.56 (t), 69.15 (t), 73.35 (t), 78.38 (s), 79.66 (s), 127.33 (d), 128.09 (d), 128.82 (d), 130.87 (d), 138.56 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3601.9, 3389.9, 3018.2, 2871.0, 1601.7, 1454.0, 1097.6, 828.4.

EM m/z (int. relativa): 229 [M^+-1](1), 212(1), 159(75), 146(14), 107(28), 105(50), 91(100), 77(64), 65(56).

OBTENCIÓN DE 24



Se disolvió **23** (17.8 g, 77.4 mmol) en *n*-hexano, se filtró a través de papel de filtro Whatman nº 42 y se concentró. A continuación se disolvió en metanol (400 mL), se adicionaron 8 gotas de quinoleína y cantidades catalíticas de catalizador de Lindlar. Se purgó el sistema con vacío e hidrógeno, dejando finalmente atmósfera de H_2 . La evolución de la reacción se siguió bien por cromatografía en capa fina. En caso de que la reacción se detuviera sin finalizar era conveniente filtrar, concentrar y repetir el lavado inicial con *n*-hexano, volviendo a ponerla en marcha. Una vez finalizada se paró filtrando en papel Whatman nº 42 y concentrando. Rendimiento: 93%.

Datos experimentales de 24

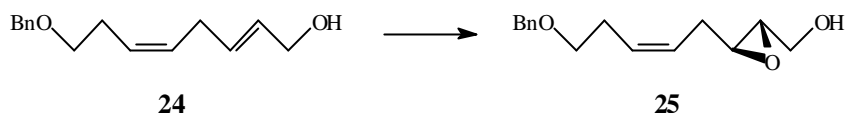
Aceite

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 2.49 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.59 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.65 (m, 4H), 7.30 (m, 5H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 26.58 (t), 27.81 (t), 62.02 (t), 69.74 (t), 73.37 (t), 125.42 (d), 127.37 (d), 128.05 (d), 128.80 (d), 129.61 (d), 130.82 (d), 138.65 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3423.6, 3032.4, 2934.0, 2872.0, 1602.7, 1452.8, 1277.6, 1097.9.

OBTENCIÓN DE 25



Se suspendió tamiz molecular de 4 Å, finamente pulverizado, en CH₂Cl₂ (700 mL), y se enfrió a -20°C. Se adicionó, secuencialmente, Ti(O^{*i*}Pr)₄ (25.4 mL, 85.2 mmol), L-(+)-DET (17.1 mL, 99.4 mmol) y el alcohol **24** (16.5 g, 71.1 mmol). Tras 15 minutos se añadió TBHP (31.6 mL, 142 mmol). Cuatro horas después se añadió ácido tartárico al 15%, se llevó la mezcla a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación hasta que la fase orgánica quedó clara. Se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) y se concentró. El concentrado se disolvió en éter (400 mL) y se añadió NaOH al 15% (200 mL). Tras 1 hora se añadió H₂O (200 mL) y se extrajo con éter, lavando las fases orgánicas con disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el epóxido **25** por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 80%.

Datos experimentales de 25

Aceite

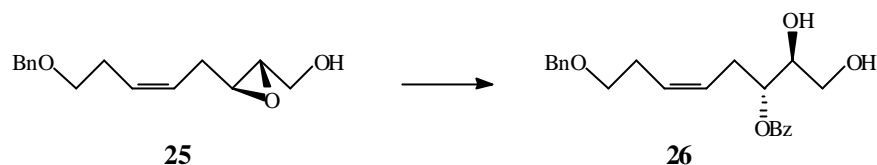
[α]_D²⁵ -9.5° (c 1.5, CHCl₃)

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 2.39 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 3.50 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.59 (dd, J=12.6, 4.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, J= 12.6, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 5.55 (m, 2H), 7.33 (m, 5H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 28.57 (t), 29.79 (t), 55.51 (d), 58.33 (d), 61.97 (t), 70.07 (t), 73.38 (t), 125.46 (d), 128.00(d), 128.06 (d), 128.78 (d), 128.82 (d), 129.61 (d), 138.79 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃) 3689.7, 3596.0, 3422.5, 3022.0, 2863.9, 1602.3, 1454.0, 1094.7.

OBTENCIÓN DE 26



Se disolvió el epóxido **25** (13.2 g, 53.2 mmol) en CH_2Cl_2 (500 mL) y se adicionó, secuencialmente, ácido benzoico (7.8 g, 63.8 mmol) y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (17.5 mL, 58.5 mmol). Tras 30 minutos se añadió ácido tartárico al 15% y se mantuvo la mezcla en agitación hasta que se aclaró la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con éter, y se lavaron los combinados orgánicos con NaHCO_3 (sat.). El benzoato diol **26** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 88%.

Datos experimentales de 26

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 25.0^\circ$ (c 0.9, CHCl_3)

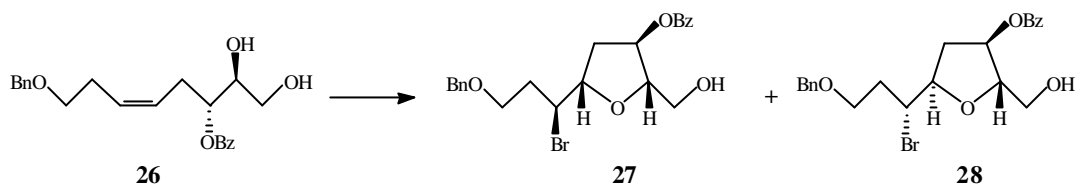
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.30 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.75 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 5.11 (m, 1H), 5.58 (m, 2H), 7.41 (m, 8H), 8.02 (d, $J=7.4$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 28.55 (t), 28.90 (t), 63.50 (t), 70.07 (t), 72.01 (d), 72.91 (d), 73.66 (t), 74.17 (d), 77.68 (d), 126.11 (d), 127.36 (d), 128.30 (d), 128.48 (d), 128.81 (d), 130.06 (d), 130.49 (d), 133.38 (d), 133.70 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3676.0, 3432.5, 3022.4, 2960.0, 1715.8, 1452.0, 1274.8, 1115.7, 1026.4.

EM m/z (int. relativa): 265 [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_5\text{O}$](1), 247(4), 195(11), 160(47), 122 (53), 105(100), 91(100), 77(100), 65(48), 51(96).

CICLACIÓN DE **26** PARA OBTENER **27** Y **28**



Se disolvió el benzoato diol **26** (1.0 g, 2.7 mmol) en el disolvente elegido (27 mL), y se enfrió a la temperatura indicada en la Tabla **I** del apartado **Discusión de resultados**. Se agregó 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona (1.22 mg, 2.97 mmol), manteniendo la temperatura constante hasta que se observó el final de la reacción por cromatografía en capa fina. Se añadió disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con éter o CH_2Cl_2 , lavando las fases orgánicas con disolución saturada de cloruro de sodio. Los productos **27** y **28** se separaron por cromatografía en gel de sílice. Los rendimientos medios de la ciclación estuvieron en torno al 87%.

Datos experimentales de 27

Aceite

$[\alpha]_D^{25} +4.5^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.73 (s.a., 1H), 2.28 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.42 (ddd, $J=9.3, 3.9, 3.9$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 5.45 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.46 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.5$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 36.88 (t), 37.75 (t), 55.97 (d), 63.70 (t), 67.93 (t), 73.65 (t), 77.45 (d), 81.39 (d), 85.87 (d), 128.13 (d), 128.88 (d), 130.04 (d), 133.74 (d), 138.58 (s), 166.59 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3546.0, 3017.2, 2871.1, 1716.0, 1452.1, 1273.7, 1098.2, 908.9.

EM m/z (int. relativa): 369 [M^+-Br](1), 217(47), 125(13), 123(9), 105(61), 99(19), 91(100), 81(13), 79(16), 77(36), 65(21).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4^{81}\text{Br}$ [$\text{M}^+-\text{CH}_3\text{O}$]: 419.06810
observada 419.06437

Datos experimentales de 28

Aceite

$[\alpha]_D^{25} -4.8^\circ$ (c 1.2, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.67 (s.a., 1H), 2.09 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.66 (ddd, $J=13.6, 7.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 4.34 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 5.44 (m, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.43 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=7.3$ Hz, 2H).

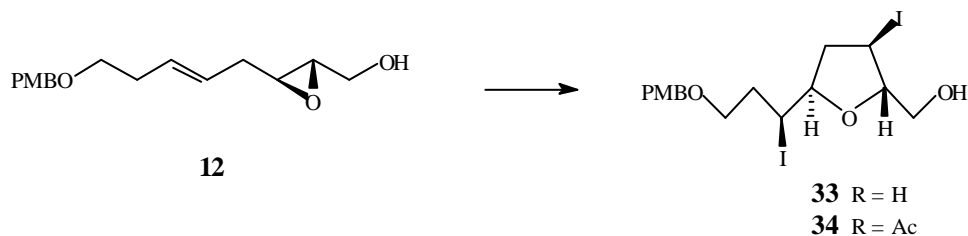
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 35.54 (t), 36.22 (t), 55.71 (d), 62.88 (t), 67.93 (t), 73.63 (t), 75.47 (d), 81.70 (d), 84.48 (d), 128.10 (d), 128.84 (d), 128.89 (d), 130.11 (d), 133.77 (d), 138.50 (s), 166.50 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3600, 3020, 3000, 2980, 2860, 1720, 1710, 1280, 1100.

EM m/z (int. relativa): 450 $[\text{M}^+](1)$, 448 $[\text{M}^+](1)$, 369(1), 222(3), 220(3), 125(6), 123(6), 105(54), 99(25), 91(100), 81(14), 79(12), 77(35), 69(32), 65(18).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5^{79}\text{Br}$: 448.08854;
observada 448.09082.
calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5^{81}\text{Br}$: 450.08648;
observada 450.10195.

OBTENCIÓN DE 33



Se disolvió $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (202 μL , 0.68 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y se añadió I_2 (172 mg, 0.68 mmol). Tras 10 minutos se adicionó el epoxialcohol **12** (171 mg, 0.62 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (1.2 mL). La reacción finalizó en 5 minutos, al cabo de los cuales se añadió una disolución saturada de NaHSO_3 hasta que se observó

decoloración, y ácido tartárico al 15% (8 mL), manteniendo la mezcla en agitación hasta que se aclaró la fase orgánica. Se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 8 mL), lavando la fase orgánica con disolución saturada de NaHCO_3 y de NaCl . Se secaron los combinados orgánicos sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto **33** por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 70%.

Datos experimentales de 33

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -23.16° (c 2.9, CHCl_3)

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.88 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.85 (ddd, $J=12.6, 6.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 6.89 (m, 2H), 7.26 (m, 2H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 15.62 (d), 36.23 (t), 38.20 (d), 45.62 (t), 55.44 (q), 60.18 (t), 73.00 (t), 82.59 (d), 87.75 (d), 113.99 (d), 129.49 (d), 130.88 (s), 159.42 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3560, 3000, 2950, 2850, 1600, 1500, 1240, 1090, 1030.

EM m/z (int. relativa): 532 [M^+](4), 405(2), 393(29), 387(2), 197(4), 137(60), 121(100).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{I}_2$: 531.9607, observada 531.9622.

Datos experimentales de 34

Aceite

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.60 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.32 (ddd, $J=12.8, 5.8, 5.8$ Hz; 1H), 3.31 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.96 (dd, $J=11.5, 4.4$ Hz; 1H), 4.17 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 6.79 (m, 2H), 7.19 (m, 2H).

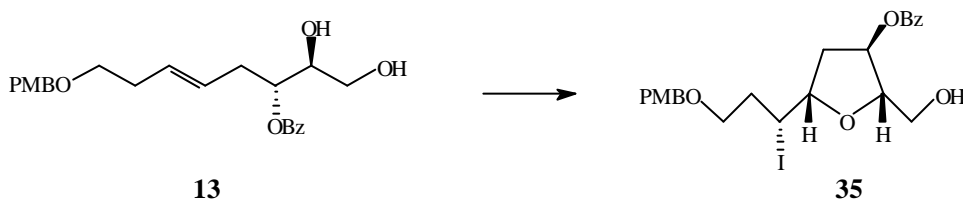
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 15.44 (d), 20.98 (q), 36.37 (t), 38.03 (d), 45.61 (t), 55.43 (q), 62.52 (t), 69.08 (t), 72.97 (t), 82.57 (d), 85.30 (d), 113.99 (d), 129.48 (d), 130.42 (s), 159.42 (s), 170.76 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3000, 2950, 2860, 1740, 1610, 1510, 1250, 1100, 1030, 910.

EM m/z (int. relativa): 574 [M^+](3), 447(3), 311(6), 197(4), 137(52), 121(100), 78(13), 77(13).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{I}_2$: 573.9713, observada 573.9705.

OBTENCIÓN DE 35



Se disolvió el diol benzoato **13** (489 mg, 1.2 mmol) en CH_2Cl_2 (12 mL) y se enfrió a 0°C . Se adicionó I_2 (310 mg, 1.2 mmol). Tras 30 minutos a la misma temperatura la reacción finalizó; se adicionó NaHSO_3 (sat.) hasta que la mezcla se decoloró, y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Los combinados orgánicos se lavaron con NaHCO_3 (sat.) (20 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto **35** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 80%.

Datos experimentales de 35

Aceite

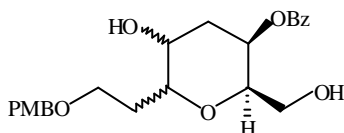
^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.97 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.33 (dd, $J=13.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (m, 3H), 4.24 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 5.42 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.58 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 36.99 (t), 38.26 (d), 39.36 (t), 55.69 (d), 63.65 (t), 69.23 (t), 73.31 (t), 76.99 (d), 81.94 (d), 86.50 (d), 114.23 (d), 128.92 (d), 129.77 (d), 130.18 (d), 130.56 (d), 133.74 (d), 133.95(d), 159.71 (s), 166.64 (s).

MÉTODO GENERAL PARA LOS ENSAYOS DE EXPANSIÓN DE OXOLANOS CON Ag^+

El yodo- o bromoxolano (1 mmol) se disolvió en DMF (10 mL) o en una mezcla acetona: agua (5:1, 10 mL), y se adicionó el reactivo de Ag^+ (AgBF_4 o Ag_2CO_3 , 1.1 mmol; 2.2 mmol en el caso de **33**). La evolución de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Para extraerla se diluyó con éter (20 mL), se secó sobre MgSO_4 y se filtró.

Datos experimentales de **36**



36

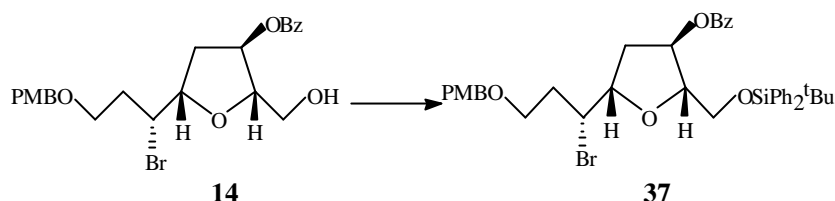
Mezcla de estereoisómeros

Aceite

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.96 (m, 4H), 2.59 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.77 (m, 6H), 4.35 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.02 (m, 2H).

Dado el carácter de ensayo sintético de las reacciones descritas en esta sección no se hizo hincapié en la descripción espectroscópica completa de los productos.

OBTENCIÓN DE 37



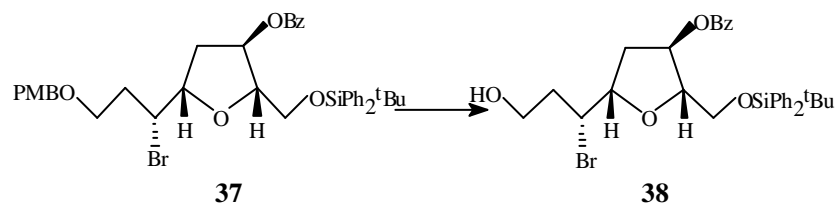
Se adicionó imidazol (82 mg, 1.2 mmol) a una disolución del alcohol **14** (287 mg, 0.6 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL), y se goteó lentamente ${}^t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$ (187 μL , 0.72 mmol). Se formó inmediatamente un precipitado blanco. Tras 20 minutos se añadió agua (6 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto **37** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento cuantitativo.

Datos experimentales de 37

Aceite

${}^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.11 (s, 9H), 2.31 (m, 4H), 3.82 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.11 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.59 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.39 (m, 7H), 7.70 (m, 6H), 8.02 (m, 2H).

OBTENCIÓN DE 38



A una disolución de **37** (429 mg, 0.6 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se le adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (150 mg, 0.66 mmol). Tras 1 hora se

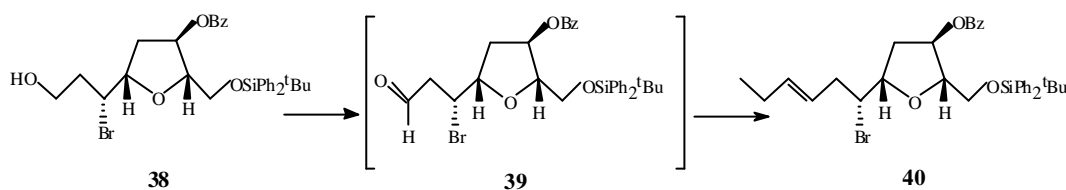
adicionó disolución saturada de NaHCO_3 (6 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica con MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el alcohol **38** por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 96%.

Datos experimentales de 38

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.10 (s, 9H), 1.61 (s, 1H), 2.30 (m, 4H), 3.82 (m, 4H), 4.13 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 5.60 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.42 (m, 7H), 7.71 (m, 6H), 8.00 (m, 2H).

OBTENCIÓN DE 40



Se pusieron 50 mg de tamiz molecular de 4 Å en un balón de 15 mL provisto de salida de gases, y se flameó el sistema bajo corriente de argón. Se añadió clorocromato de piridinio (75 mg, 0.34 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (2 mL), y tras 15 minutos, se adicionó **38** (136 mg, 0.23 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 . Al cabo de 15 minutos se añadió éter etílico (5 mL), se realizó un percolado sobre gel de sílice, eluyendo con éter, y se concentró.

Aparte, se preparó el iluro de una de las dos formas siguientes:

- se disolvió $n\text{-PrPPh}_3\text{Br}$ (176 mg, 0.46 mmol) en THF (2 mL), y se goteó lentamente $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 184 μL , 0.46 mmol).
- se suspendió NaH (13.2 mg al 80% en aceite mineral, 0.46 mmol) en DMSO (3 mL) y se añadió $n\text{-PrPPh}_3\text{Br}$ (176 mg, 0.46 mmol).

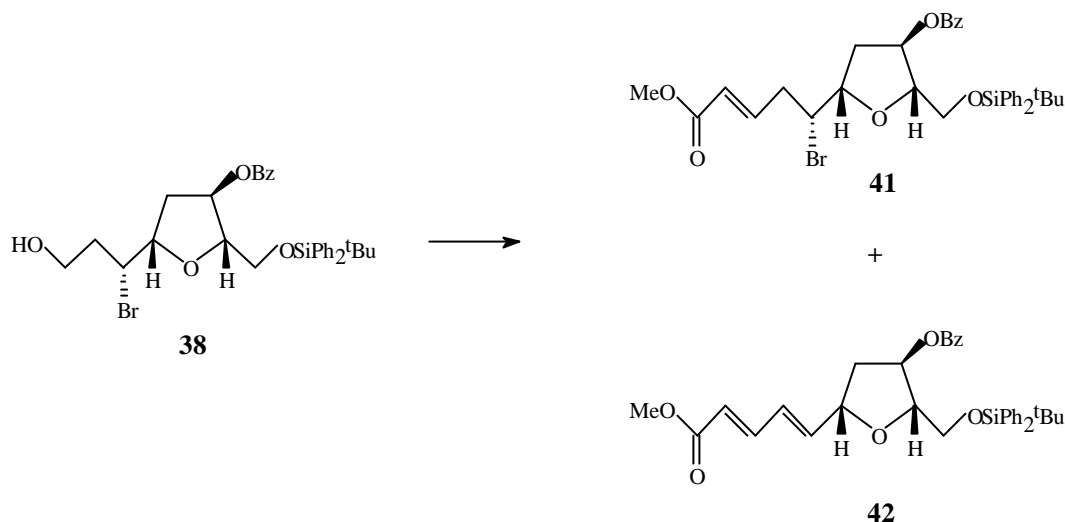
Cualquiera de las dos mezclas se mantuvo en agitación durante 30 minutos antes de añadir el aldehído disuelto en THF o DMSO, respectivamente. Tras 1 hora se añadió agua (6 mL) y se extrajo con éter. Se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró, purificando **40** por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 9 %.

Datos experimentales de 40

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.98 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 2.45 (m, 6H), 3.82 (m, 2H), 3.96 (dd, $J=8.4$, 3.6 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 5.40 (m, 2H), 5.56 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.42 (m, 7H), 7.72 (m, 6H), 8.05 (m, 2H).

OBTENCIÓN DE 41 Y 42



Se oxidó **38** (153.2 mg, 0.26 mmol) con PCC (83 mg, 0.39 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL), según se indica en la **OBTENCIÓN DE 40**.

Mientras, se suspendió NaH (15.4 mg al 80% en aceite mineral, 0.52 mmol) en benceno (5 mL) y se enfrió a 5°C . Se adicionó dimetilfosonoacetato de metilo (83 μL , 0.52 mmol), y tras 15 minutos, se añadió el aldehído. Al cabo de 24 horas se añadió agua (5 mL) y se extrajo con éter. Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificaron **41** y **42** por cromatografía en gel de sílice.

Datos experimentales de 41

Aceite

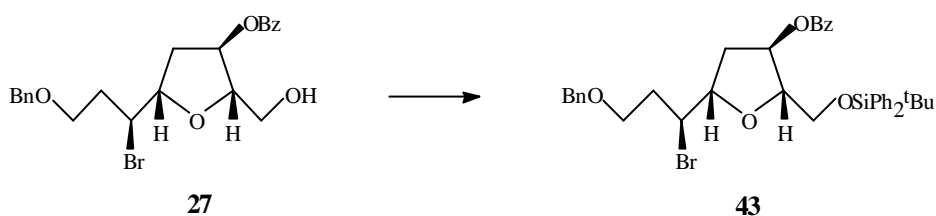
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.07 (s, 9H), 2.20 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.57 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.48 (m, 13H), 8.05 (m, 2H).

Datos experimentales de 42

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.06 (s, 9H), 2.19 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 5.63 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J=15.2, 6.2$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J=15.2, 10.9$ Hz, 1H), 7.47 (m, 13H), 8.04 (m, 2H).

OBTENCIÓN DE 43



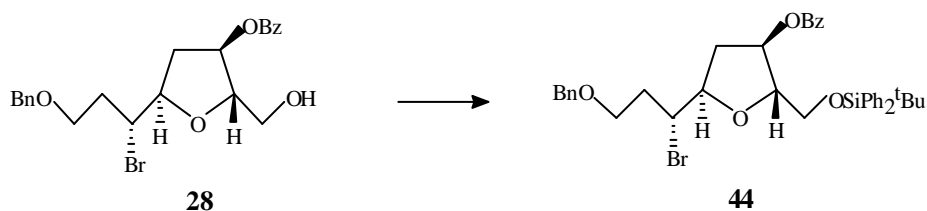
Se disolvió **27** (8.33 g, 18.56 mmol) en CH_2Cl_2 (180 mL) y se adicionó imidazol (2.53 g, 37.11 mmol). Una vez disuelto se goteó lentamente $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$ (5.8 mL, 22.27 mmol). Se formó un precipitado blanco. Tras 10 minutos se añadió agua (200 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto **43** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: cuantitativo.

Datos experimentales de 43

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.02 (s, 9H), 2.23 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 5.64 (m, 1H), 7.63 (m, 18H), 8.03 (m, 2H).

OBTENCIÓN DE 44



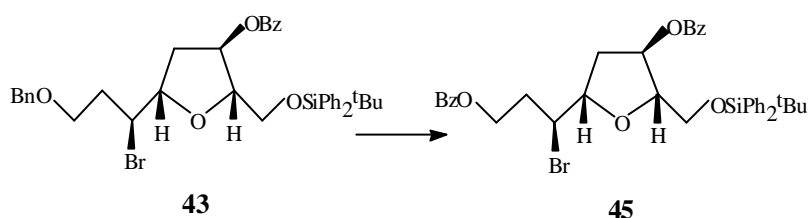
Se siguió el mismo procedimiento de **OBTENCIÓN DE 43**. Rendimiento: cuantitativo.

Datos experimentales de 44

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.05 (s, 9H), 2.27 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.60 (m, 3H), 5.66 (m, 1H), 7.55 (m, 18H), 8.02 (m, 2H).

OBTENCIÓN DE 45



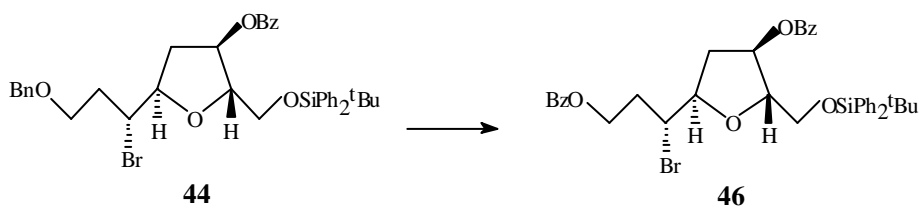
Se disolvió **43** (12.7 g, 18.5 mmol) en una mezcla 2:2:3 de $\text{CCl}_4:\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (54 mL: 54 mL: 81 mL), y se adicionó H_5IO_6 (8.6 g, 37 mmol). Tras 5 minutos se añadió $\text{RuCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ en cantidades catalíticas. Al cabo de 24 horas se vertió la mezcla sobre agua/éter, y se extrajo la fase acuosa con éter. Los combinados orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto **45** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 90%.

Datos experimentales de 45

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.05 (s, 9H), 2.24 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.52 (m, 3H), 5.61 (m, 1H), 7.62 (m, 16H), 8.03 (m, 4H).

OBTENCIÓN DE 46



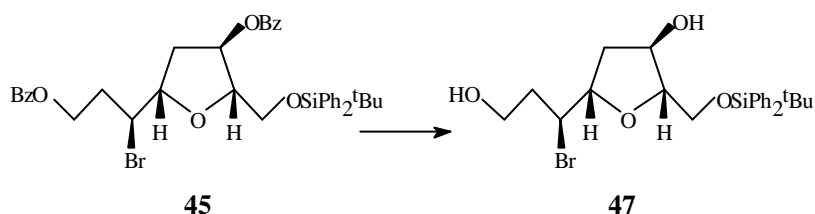
Se siguió el procedimiento indicado en **OBTENCIÓN DE 45**.

Datos experimentales de 46

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.06 (s, 9H), 2.27 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.86 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.57 (m, 3H), 5.67 (m, 1H), 7.42 (m, 10H), 7.55 (m, 2H), 7.68 (m, 4H), 8.00 (m, 4H).

OBTENCIÓN DE 47



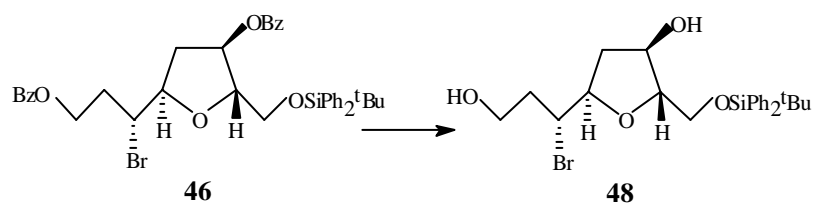
Se disolvió **45** (2.0 g, 2.85 mmol) en CH_2Cl_2 (29 mL), se agregó NaH (214 mg al 80% en aceite mineral, 7.2 mmol) y se goteó lentamente exceso de metanol (2 mL). Al cabo de 30 minutos se adicionó agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter. Rendimiento: cuantitativo.

Datos experimentales de 47

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.06 (s, 9H), 2.00 (m, 4H), 3.65 (dd, $J=10.5, 6.5$ Hz, 2H), 3.81 (dd, $J=10.5, 4.3$ Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.67 (m, 4H).

OBTENCIÓN DE 48



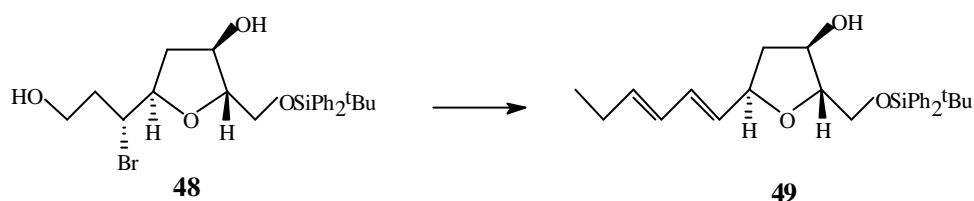
Se siguió el procedimiento descrito en **OBTENCIÓN DE 47**.

Datos experimentales de 48

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.05 (s, 9H), 1.54 (m, 2H), 1.69 (s, 2H), 3.35 (dd, $J=10.9, 7.4$ Hz, 1H), 3.6 (dd, $J=10.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.74 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.63 (m, 4H).

OBTENCIÓN DE 49



Se oxidó **48** (200 mg, 0.406 mmol) con PCC siguiendo el procedimiento indicado en **OBTENCIÓN DE 40**.

Aparte, se disolvió $n\text{-PrPPh}_3\text{Br}$ (313 mg, 0.812 mmol) en THF (16 mL), se enfrió a 0°C , y se goteó lentamente $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 0.33 mL, 0.812 mmol). Se bajó la temperatura a -50°C y se añadió el aldehído. Tras 10 minutos se adicionó agua y se extrajo con éter. Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 72 %.

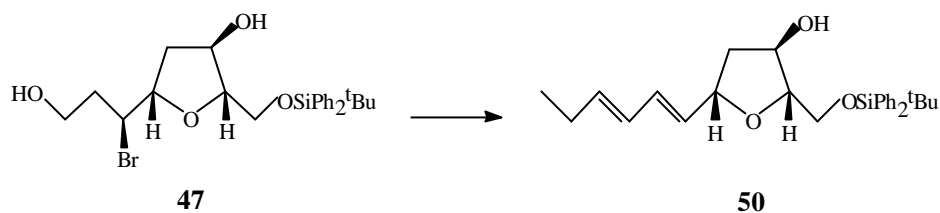
Datos experimentales de 49

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.66 (dd, $J=10.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J=10.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.76 (dd, $J=15.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.95 (t, $J=15.1, 11.1$ Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.67 (m, 4H).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3660, 3300, 3060, 2960, 2920, 2870, 1470, 1280, 1170, 1120, 820.

OBTENCIÓN DE 50



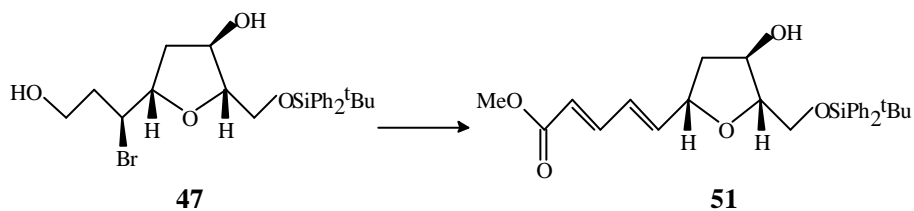
Se siguió el procedimiento descrito en **OBTENCIÓN DE 49**.

Datos experimentales de 50

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.01 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.93 (m, 4H), 3.61 (dd, $J=10.5, 6.1$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J=10.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.60 (dd, $J=15.1, 7.4$ Hz, 1H), 5.92 (dd, $J=11.1, 11.1$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=15.1, 11.1$ Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.68 (m, 4H).

OBTENCIÓN DE 51



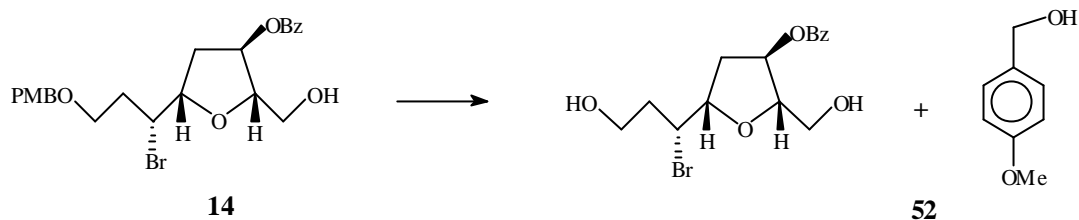
Se siguió el procedimiento descrito en **OBTENCIÓN DE 41** y **42**. Rendimiento: 65 %.

Datos experimentales de 51

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.05 (s, 9H), 2.00 (m, 2H), 3.63 (dd, $J=10.7, 5.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (dd, $J=10.7, 3.8$ Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.84 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J=15.3, 6.2$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J=15.3, 11.1$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=15.3, 11.1$ Hz, 1H), 7.44 (m, 6H), 7.67 (m, 4H).

OBTENCIÓN DE 52



a) Con PCC: se siguió el procedimiento descrito en **OBTENCIÓN DE 40**.

b) Oxidación de Swern: se disolvió cloruro de oxalilo (18 μL , 0.208 mmol) en CH_2Cl_2 (0.5 mL) y se enfrió a -50°C . Se añadió despacio DMSO (30 μL , 0.416 mmol), y al cabo de 15 minutos, el producto **14** (50 mg, 0.104 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (0.5 mL). Se llevó la mezcla a -20°C . Tras 2 horas se añadió trietilamina (80 μL , 0.52 mmol), y al cabo de 10 minutos, se adicionó agua (1 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con HCl al 1%, NaHCO_3 (sat.) y NaCl (sat.). Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró.

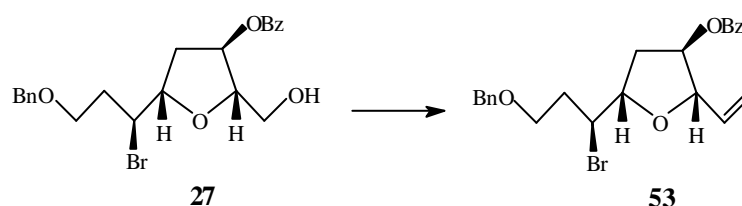
Se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 82%.

Datos experimentales de 52

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 3.77 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.84 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.7$ Hz, 2H).

OBTENCIÓN DE 53



Se oxidó **27** (392 mg, 0.87 mmol) con PCC siguiendo el procedimiento descrito en **OBTENCIÓN DE 40**.

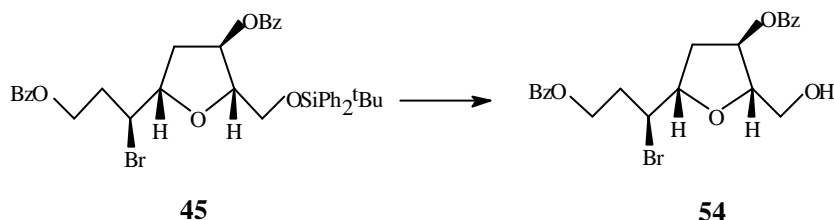
Aparte, se suspendió NaH (52.4 mg al 80% en aceite mineral, 1.74 mmol). Tras 45 minutos se adicionó el aldehído disuelto en benceno (3 mL). Tres días después se añadió agua (10 mL) y se extrajo con éter. Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto **53** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 6%.

Datos experimentales de 53

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.15 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.70 (dd, $J=7.3, 4.7$ Hz, 2H), 4.21 (dd, $J=5.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.89 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J=17.3, 17.3$ Hz; 1H), 6.16 (dd, $J=17.3, 11.1$ Hz, 1H), 7.40 (m, 7H), 7.70 (m, 1H), 8.05 (m, 2H).

OBTENCIÓN DE 54



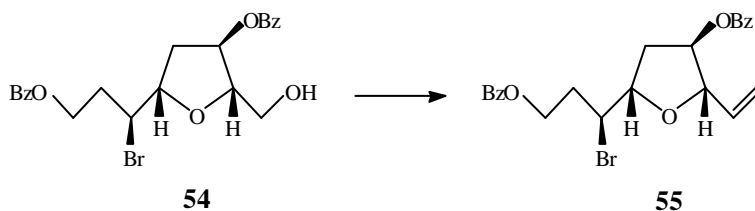
Se disolvió **45** (3.71 g 5.3 mmol) en THF (53 mL) y se enfrió a 0°C . Se añadió lentamente fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 5.3 mL, 5.3 mmol). Tras 24 horas se añadió agua (50 mL) y se extrajo con éter. Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El compuesto **54** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 91 %.

Datos experimentales de 54

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.35 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 4.21 (m, 3H), 4.58 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 8.01 (m, 4H).

OBTENCIÓN DE 55



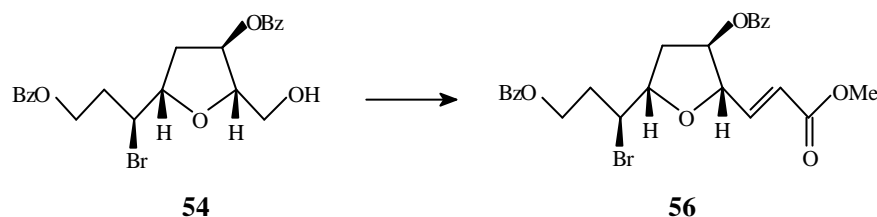
Se siguió el procedimiento indicado en **OBTENCIÓN DE 53**. Rendimiento: 5 %.

Datos experimentales de 55

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.23 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.48 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 5.18 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J=17.7, 17.7$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J=17.7, 10.7$ Hz, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 8.03 (m, 4H).

OBTENCIÓN DE 56



Se oxidó **54** (124 mg, 0.27 mmol) con PCC siguiendo el procedimiento descrito en **OBTENCIÓN DE 40**.

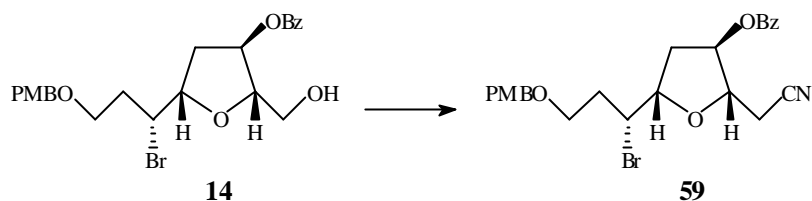
Se suspendió NaH (12 mg al 80% en aceite mineral, 0.36 mmol) en THF (2 mL), y se enfrió a 0°C. Se goteó dimetilfosfonoacetato de metilo (65 μL , 0.36 mmol), y se llevó a temperatura ambiente. Tras 20 minutos se añadió el aldehído disuelto en THF (1 mL). Al cabo de 7 horas se añadió *tert*-butanol (0.5 mL) y agua (3 mL) y se extrajo con éter. Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto **56** se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 20 %.

Datos experimentales de 56

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.26 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.50 (m, 3H), 4.73 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 6.31 (dd, $J=15.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=15.6, 4.7$ Hz, 1H), 7.46 (m, 6H), 8.04 (m, 4H).

OBTENCIÓN DE 59



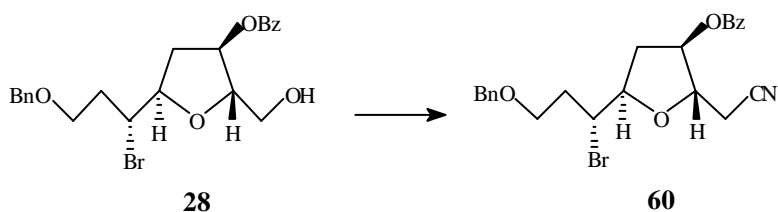
Se añadió Et₃N (145 μ L, 1.04 mmol) a una disolución de **14** (310.6 mg, 0.65 mmol) en CH₂Cl₂ (6.5 mL). Tras 10 minutos se adicionó lentamente cloruro de mesilo (75 μ L, 0.98 mmol). Al cabo de 30 minutos se añadió disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se disolvió el concentrado en acetona (6.5 mL) y se adicionó NaI (146 mg, 0.98 mmol). Se puso la mezcla a reflujo durante 48 horas, al cabo de las cuales se añadió agua (7 mL) y éter (10 mL) y se extrajo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se añadió DMSO (1 mL) al concentrado y exceso de KCN (422 mg, 6.5 mmol). Tras 24 horas se adicionó agua (7 mL) y éter (7 mL), y se extrajo de la forma habitual. El producto **59** se purificó por cromatografía en gel de sílice.

Datos experimentales de 59

Aceite

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.95 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 2.82 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.64 (dd, J=7.2, 4.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.32 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 5.39 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.44 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J=7.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.5 Hz, 2H).

OBTENCIÓN DE 60



Se siguió el procedimiento descrito en **OBTENCIÓN DE 59**.

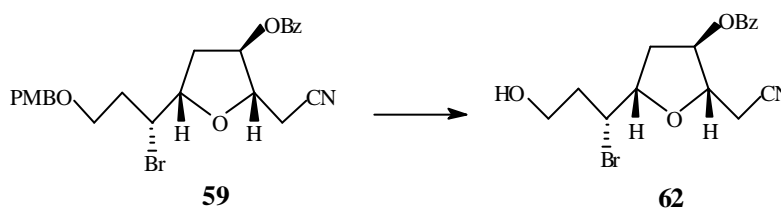
Datos experimentales de 60

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.23 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.82 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.71 (dd, $J=6.9, 4.5$ Hz, 2H), 4.39 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 5.56 (m, 1H), 7.39 (m, 7H), 7.56 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.3$ Hz, 2H).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3690, 3400, 3060, 3010, 2920, 2860, 2220, 1710, 1600, 1270, 1100.

OBTENCIÓN DE 62



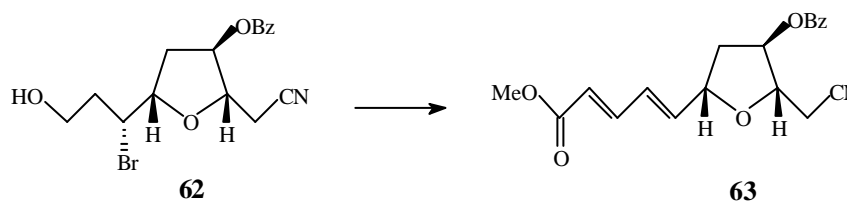
Se realizó por el procedimiento descrito en **OBTENCIÓN DE 38**.

Datos experimentales de 62

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.94 (m, 1H), 2.42 (m, 3H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.34 (m, 3H), 5.31 (m, 1H), 7.49 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.3$ Hz, 2H).

OBTENCIÓN DE 63



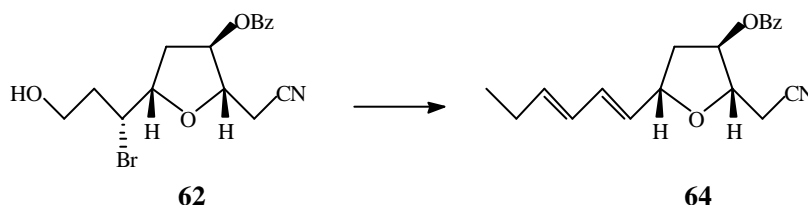
Se siguió el procedimiento descrito en **OBTENCIÓN DE 41 y 42**.

Datos experimentales de 63

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.21 (dddd, $J=14.0, 5.2, 1.1$ Hz, 1H), 2.42 (dddd, $J=14.0, 10.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=4.7, 1.8$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.24 (ddd, $J=4.7, 4.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.76 (ddd, $J=10.7, 6.4, 5.2$ Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.95 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J=15.4, 6.4$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=15.4, 11.0$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=15.4, 11.0$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.3$ Hz, 2H).

OBTENCIÓN DE 64



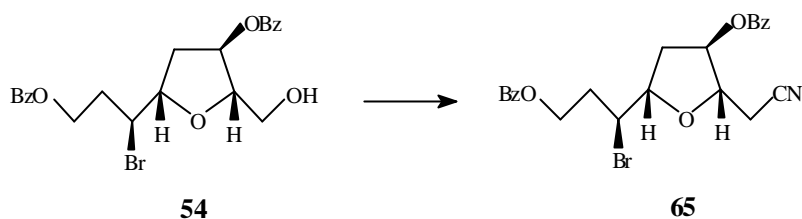
Se siguió el procedimiento descrito en **OBTENCIÓN DE 40**, utilizando *n*-BuLi y THF.

Datos experimentales de 64

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.84 (dd, $J=4.7, 1.7$ Hz, 2H), 4.21 (ddd, $J=4.7, 4.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.71 (dd, $J=15.3, 7.6$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J=11.0, 11.0, 11.0$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J=15.3, 11.0$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=7.3$ Hz, 2H).

OBTENCIÓN DE 65



Se siguió el procedimiento descrito en **OBTENCIÓN DE 59**.

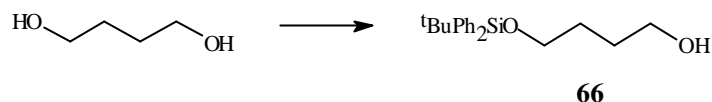
Datos experimentales de 65

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.48 (m, 4H), 2.87 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.46 (m, 5H), 5.31 (m, 1H), 7.48 (m, 6H), 8.02 (m, 4H).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2960, 2250, 1720, 1710, 1450, 1270, 1110, 1025.

OBTENCIÓN DE 66



En un balón seco, bajo atmósfera inerte, se disolvió el 1,4-butanodiol (32.2 mL, 0.36 mol) en 1 L de CH_2Cl_2 seco. Se enfrió a 0°C y a esta temperatura se añadió imidazol (24.5 g, 0.36 mol). Cuando el imidazol estuvo completamente disuelto, se añadió *t*-butilclorodifenilsilano (0.18 mol, 47.30 mL). Se dejó evolucionar la temperatura hasta que se alcanzó la temperatura ambiente. La reacción finalizó a los treinta minutos. Se lavó entonces la fase orgánica con H_2O (2 x 300 mL) y disolución saturada de NaCl (3 x 300 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice. Rendimiento: 78%.

Datos experimentales de 66

Aceite

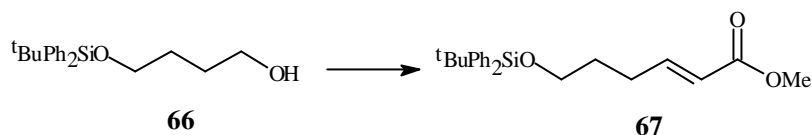
^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.14 (s, 9H), 1.73 (m, 4H), 2.70 (s, 1H), 3.69 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 7.45 (m, 6H), 7.76 (m, 4H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 19.05 (s), 26.74 (q), 29.11 (t), 29.53 (t), 62.46 (t), 63.88 (t), 127.55 (d), 129.53 (d), 133.56 (s), 135.43 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3637.8, 3449.1, 3072.1, 3052.6, 2931.7, 2858.5, 1956.2, 1887.9, 1821.5, 1472.2, 1428.7, 1390.2, 1112.0, 1021.3, 823.3.

EM m/z (int. relativa): 297, 271 (15), 255, 251, 239, 199 (100), 174, 139 (18), 105 (11), 77 (10), 57 (5).

OBTENCIÓN DE 67



Se enfrió una disolución del producto **66**, (31.87 g , 97.03 mmol) en 500 mL de CH_2Cl_2 seco, a 0°C en un baño de hielo. Luego se añadieron sucesivamente 64 mL de DMSO (0.66 mL / mmol), TEA (65 mL, 0.48 mol) y finalmente el complejo $\text{SO}_3\text{-Py}$ (21 g, 0.19 mol). Se dejó evolucionar la temperatura hasta que se alcanzó la ambiental. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina y se completó en 30 minutos. Se extrajo con H_2O (2 x 250 mL), y luego con disolución saturada de NaCl (2 x 250 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró. El crudo de la reacción se añadió al iluro del dimetilfosfonoacetato de metilo obtenido al gotear a 0°C , bajo atmósfera de argón, el dimetilfosfonoacetato de metilo (1.8 equiv, 28 mL) sobre una suspensión de NaH (4.65 g, 0.19 mol), en 1 L de benceno seco. La cromatografía en capa fina indicó el final de la reacción a los 10 minutos. Luego se añadió disolución saturada de NaCl y se extrajo con éter (3 x 700 mL). El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró. Se purificó en columna de gel de sílice. Rendimiento: 90%.

Datos experimentales de 67

Aceite

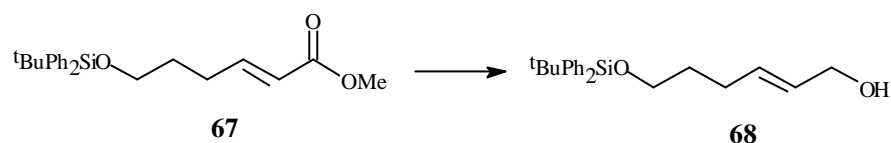
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.11 (s, 9H), 1.77 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.74 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.88 (dd, $J=15.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.71 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.62 (s), 27.36 (q), 29.11 (t), 31.36 (t), 51.78 (q), 63.33 (t), 121.52 (d), 128.08 (d), 130.07 (d), 134.22 (s), 135.97 (d), 149.67 (d), 167.49 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3016.5, 2952.2, 2859.0, 1964.3, 1910.7, 1839.3, 1718.0, 1658.3, 1521.3, 1472.5, 1428.7, 1228.0, 1209.9, 1111.5.

EM m/z (int. relativa): 351 (4), 339 (2), 325 (88), 293 (5), 283 (1), 225 (3), 213 (100), 187 (47), 105 (25).

OBTENCIÓN DE 68



El producto **67** (28.46 g , 77.22 mmol), se disolvió en éter seco (775 mL) y se enfrió a 0°C. Bajo atmósfera de argón se le gotearon 2.2 equiv de DIBAL (170 mL de disolución 1M en hexano) durante treinta minutos. Se siguió la reacción por cromatografía en capa fina. Cuando finalizó (prácticamente al acabar la adición) se gotearon 25 mL de H₂O, 25 mL de disolución de NaOH al 15% y por último, otros 75 mL de H₂O. Se agitó la mezcla y se filtró el precipitado de alúmina, que se lavó repetidas veces con éter. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Rendimiento: 92%.

Datos experimentales de 68

Aceite

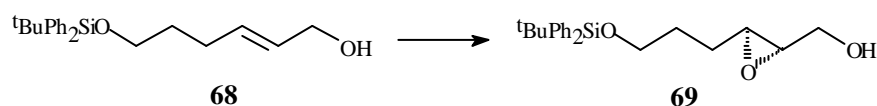
¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.12 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.73 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.11 (m, 2H), 5.70 (m, 2H), 7.46 (m, 6H), 7.73 (m, 4H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.20 (s), 26.64 (t), 27.36 (q), 31.92 (t), 63.12 (t), 63.75 (t), 127.57 (d), 129.19 (d), 129.52 (d), 132.60 (d), 134.00 (s), 135.55 (d).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3616.1, 3465.1, 3018.0, 2932.1, 2859.1, 1928.6, 1892.8, 1821.4, 1767.8, 1671.3, 1521.1, 1472.5, 1428.6, 1228.0, 1203.0, 1111.7.

EM m/z (int. relativa): 337 [M⁺-OH], 297 [M⁺-C₄H₉], 279 (1), 271 (1), 229 (4), 211 (2), 200 (6), 199 (31), 139 (9), 81 (100).

OBTENCIÓN DE 69



En un balón previamente flameado, y bajo atmósfera de argón, se añadió tamiz molecular activado de 3 Å (2 g), y 400 mL de CH₂Cl₂. Se enfrió a -20°C y a esta temperatura se añadió secuencialmente Ti(OⁱPr)₄, (22 mL, 73.29 mmol), L-(+)-DET, (14.5 mL, 85.50 mmol), y el alcohol alílico **68**, (21.65 g, 61.08 mmol). Se dejó agitar durante 15 min. y se añadieron 1.8 equiv (20 mL) de TBHP 5.7 M en iso-octano. Se siguió la reacción por cromatografía en capa fina. Cuando finalizó se añadieron 400 mL de una disolución de ácido tartárico al 15% y se dejó agitar hasta que las dos fases estuvieron claras. Se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) y se concentró. El residuo se diluyó con éter (250 mL) y se enfrió a 0°C. A esta temperatura se añadió disolución de NaOH al 15% y se dejó agitando media hora. Se extrajo con éter (3 x 100 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó en columna de gel de sílice. Rendimiento: 94%.

Datos experimentales de **69**

Aceite

$[\alpha]_D^{25}$ -10.3° (c 2.02, CHCl₃).

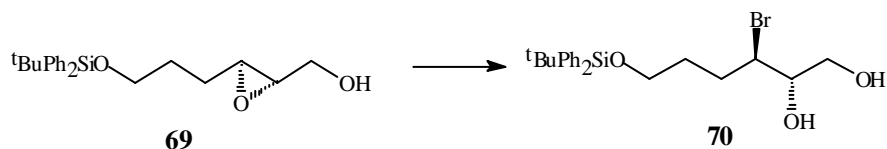
¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.19 (s, 9H), 1.76 (m, 4H), 1.97 (s, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.76 (t, J=4.2 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.72 (m, 4H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.41 (s), 27.25 (q), 28.46 (t), 29.23 (t), 56.13 (d), 58.89 (d), 62.10 (t), 63.66 (t), 128.05 (d), 130.05 (d), 134.85 (s), 135.96 (d).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3619.4, 3481.9, 3023.9, 2931.5, 2859.4, 1964.3, 1875.0, 1821.4, 1750.0, 1521.2, 1472.5, 1428.5, 1228.0, 1202.0, 1111.8.

EM m/z (int. relativa): 339, 313 (2), 269 (3), 241 (14), 223 (5), 205 (15), 199 (100), 139 (35), 105 (15), 77 (27).

OBTENCIÓN DE **70**



A una disolución de Br₂ (1.1 equiv, 675 µL) en 120 mL de CH₂Cl₂ se le añadió Ti(O^{*i*}Pr)₄ (4.63 mL, 15.54 mmol) y después de 30 min., el epoxialcohol **69** (4.43 g, 11.95 mmol), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Se agitó y se siguió la reacción por cromatografía en capa fina. Una vez terminada (aproximadamente 1 h.) se adicionó disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (200 mL). Se diluyó con éter etílico (360 mL) y se decantó. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 50 mL) y después con disolución saturada de NaCl (50 mL). Se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó en columna de gel de sílice. Rendimiento: 86%.

Datos experimentales de **70**

Aceite

[α]_D²⁵ +5.60° (c 3.04, CHCl₃).

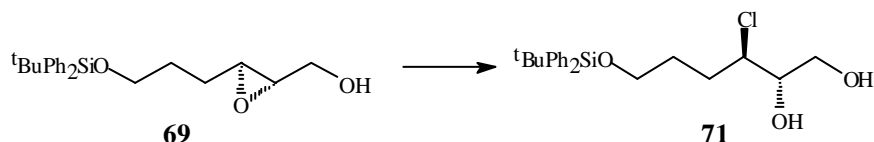
¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.11 (s, 9H), 1.77 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 3.76 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.85 (m, 3H), 4.16 (m, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.72 (m, 4H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.62 (s), 27.29 (q), 30.65 (t), 30.94 (t), 58.46 (d), 63.46 (t), 64.60 (t), 74.96 (d), 128.07 (d), 130.09 (d), 134.14 (s), 135.98 (d).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3430.1, 3072.4, 2959.6, 2931.8, 2858.7, 1955.4, 1890.0, 1825.3, 1740.2, 1589.5, 1462.7, 1428.6, 1383.1, 1112.4.

EM m/z (int. relativa): 377, 375 (10, 9), 373, 371, 263, 261 (79, 77), 199 (100), 197 (74), 139 (73), 77 (6).

OBTENCIÓN DE **71**



A 90 mL de CH₂Cl₂ seco, bajo atmósfera de argón, se añadieron 3.60 mL de TiCl₄ y 2.92 mL de Ti(O^{*i*}Pr)₄, (mezcla 3:1) para formar 1.2 equiv de Ti(O^{*i*}Pr)₃Cl. A los 15 min. se adicionó el epoxialcohol **69** (4.03 g, 10.89 mmol) disuelto en 20 mL

de CH_2Cl_2 seco. Se siguió la reacción por cromatografía en capa fina, finalizando al cabo de una hora. El procedimiento de extracción fue idéntico al efectuado para la **OBTENCIÓN DE 70**. Rendimiento: 89%.

Datos experimentales de 71

Aceite

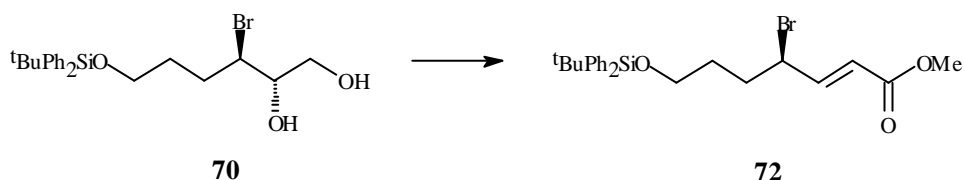
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5.46^\circ$ (c 2.7, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.13 (s, 9H), 1.80 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.14 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 3.78 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.85 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 7.47 (m, 6H), 7.75 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.65 (s), 27.33 (q), 29.53 (t), 30.58 (t), 63.71 (t), 63.97 (t), 75.11 (d), 128.31 (d), 130.61 (d), 135.73 (s), 136.02 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3414.3, 3072.2, 3051.5, 2958.0, 2931.2, 2858.4, 1956.0, 1902.6, 1822.8, 1462.7, 1428.7, 1112.0, 765.7.

OBTENCIÓN DE 72



El bromodiol **70** (2.32 g , 5.15 mmol) se disolvió en 26 mL de una mezcla de THF: H_2O (5:1) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte. Se añadió NaIO_4 (4.40 g , 20.60 mmol). La reacción se completó en dos horas. Se diluyó con éter (200 mL) y se lavó con disolución saturada de NaCl (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó y se concentró. Sin purificar, el crudo de reacción disuelto en 15 mL de tolueno seco, se goteó lentamente sobre el iluro de dimetilfosfonoacetato de metilo preparado por adición sobre una suspensión de NaH (263 mg , 0.87 mmol) en 100 mL de tolueno seco enfriada a -78°C , de 1.8 equiv de dimetilfosfonoacetato de metilo (1.32 mL, 8.18 mmol). Cuando finalizó la reacción (prácticamente al terminar la adición) se añadió disolución saturada de NaCl (50 mL) y se extrajo con éter (3 x 100 mL).

La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. Luego se purificó en columna de gel de sílice. Rendimiento: 87%.

Datos experimentales de 72

Aceite

$[\alpha]_D^{25} +3.2^\circ$ (c 2.5, CHCl_3).

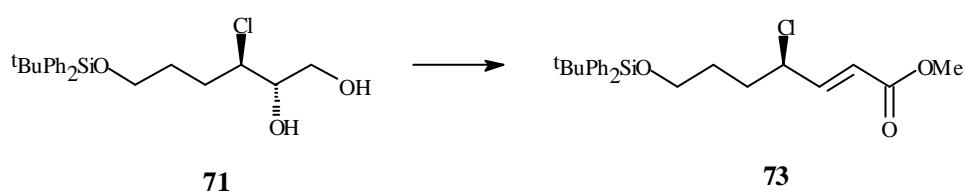
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.07 (s, 9H), 1.68 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.68 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 5.91 (dd, $J=15.3, <1$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=15.3, 9.1$ Hz, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.66 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.26 (s), 26.97 (q), 30.35 (t), 34.58 (t), 51.09 (d), 51.79 (q), 62.85 (t), 121.62 (d), 127.79 (d), 129.77 (d), 133.75 (s), 135.61 (d), 146.81 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3072.1, 3021.1, 2954.1, 2931.4, 2858.9, 1721.5, 1657.8, 1602.3, 1428.3, 1282.1, 1219.9, 1111.2, 978.6 .

EM m/z (int. relativa): 445, 443 (1, 1), 419, 417 (8, 8), 397 (1), 339 (7), 263, 261 (14, 14), 183, 181 (15, 14), 139 (42), 79 (100).

OBTENCIÓN DE 73



Utilizando 3.94 g (9.68 mmol) del clorodiol **71** se repitió el proceso experimental descrito para la **OBTENCIÓN DE 72**. (NaIO_4 : 9.3 g , THF- H_2O : 110 mL, NaH: 525 mg , dimetilfosfonoacetato de metilo: 3 mL, tolueno: 220 mL). Rendimiento: 85%

Datos experimentales de 73

Aceite

$[\alpha]_D^{25} -7.4^\circ$ (c 0.69, CHCl_3).

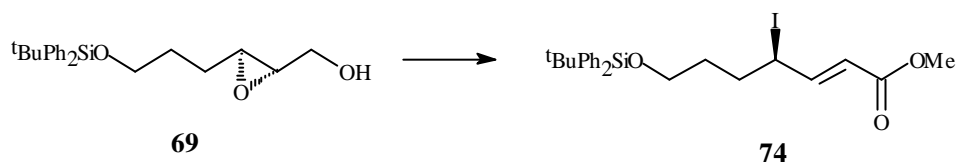
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.05 (m, 9H), 1.69 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 3.69 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 6.00 (dd, $J=15.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=15.5, 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.66 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.27 (s), 28.96 (q), 29.08 (t), 34.32 (t), 51.79 (q), 59.70 (d), 62.98 (t), 122.16 (d), 127.77 (d), 129.76 (d), 133.78 (s), 135.61 (d), 146.52 (d), 166.28 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2953.8, 2931.5, 2859.9, 1722.8, 1428.3, 1315.2, 1282.0, 1170.5, 1111.4, 978.0.

EM m/z (int. relativa): 401 (1), 375, 373 (4, 10), 297, 295 (4, 9), 263 (2), 219, 217 (11, 28), 139 (57), 79 (100).

OBTENCIÓN DE 74



Se siguieron los procedimientos descritos para la **OBTENCIÓN DE 70 y 72**, utilizando I_2 en vez de Br_2 . Rendimiento: 82%.

Datos experimentales de 74

Aceite

$[\alpha]_D^{25} +0.12^\circ$ (c 1.07, CHCl_3).

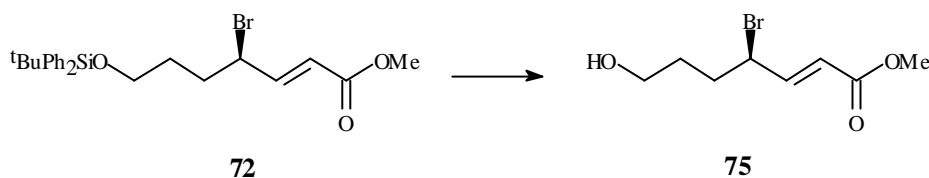
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.06 (s, 9H), 1.63 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.67 (t, $J=5.97$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 5.80 (dd, $J=15.5, <1$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=15.5, 9.75$ Hz, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.65 (m, 4H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 19.29 (s), 27.00 (q), 29.55 (d), 32.48 (t), 35.81 (t), 51.84 (q), 62.64 (t), 119.42 (d), 127.82 (d), 129.81 (d), 133.76 (s), 135.65 (d), 149.06 (d), 166.29 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3018.5, 2952.5, 2859.2, 1718.5, 1436.9, 1282.1, 1170.9, 1111.5, 978.4, 823.9.

EM m/z (int. relativa): 491 (1), 465 (32), 433 (1), 338 (10), 309 (21), 283 (9), 199 (40), 139 (47), 91 (22), 79 (100).

OBTENCIÓN DE 75



A una disolución del producto **72** (850 mg, 1.78 mmol) en 18 mL de CH_3CN se añadieron a temperatura ambiente 900 μL de HF al 95%. Se agitó y se siguió la reacción por cromatografía en capa fina. Cuando finalizó (2 horas), se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y se lavó con H_2O (2 x 20 mL). Luego se extrajo con disolución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Rendimiento: 89%.

Datos experimentales de 75

Aceite

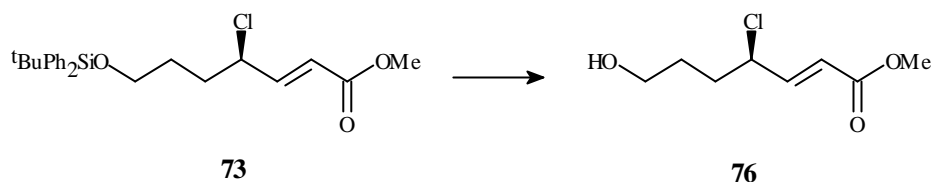
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +4.31^\circ$ (c 1.90, CHCl_3).

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.73 (m, 2H), 1.81 (s, 1H), 2.04 (m, 2H), 3.68 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 5.95 (dd, $J=15.6, 0.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 5.95 (dd, $J=15.6, 0.7$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=15.6, 9.1$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 29.88 (t), 31.45 (t), 50.86 (d), 51.77 (q), 61.37 (t), 121.67 (d), 146.55 (d), 166.21 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3566.6, 3026.2, 2953.2, 1717.7, 1602.2, 1506.2, 1436.8, 1265.1, 1224.1, 1173.7, 997.0

OBTENCIÓN DE 76



Se partió de 525 mg (1.2 mmol) del producto **73** y se procedió de igual manera que para la **OBTENCIÓN DE 75** (CH_3CN : 12 mL, HF 45%: 600 μL). Rendimiento: 94%.

Datos experimentales de 76

Aceite

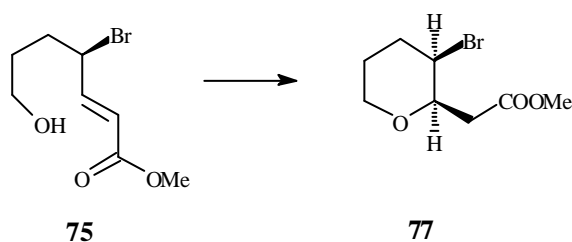
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -8.4^\circ$ (c 0.61, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.36 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 3.69 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 6.05 (dd, $J=15.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=15.4, 7.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 28.98 (t), 34.00 (t), 51.71 (q), 59.54 (d), 61.45 (t), 121.99 (d), 146.34 (d), 166.31 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3592.0, 3629.3, 3019.2, 2953.0, 1723.3, 1437.3, 1217.2, 978.1.

OBTENCIÓN DE 77



En un balón previamente flameado y bajo atmósfera de argón se introdujo el producto **75** (305 mg, 1.46 mmol), previamente desprovisto de humedad por destilación azeotrópica con benceno seco (2 x 15 mL) en el evaporador rotatorio, disuelto en 15 mL de THF seco. Se enfrió la disolución a -78°C y se agregaron 1.5 equiv de NaH (65 mg). La reacción se completó en 16 horas. Se añadió un exceso de AcOH a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura de -78°C . Se diluyó con éter etílico (80 mL) y se lavó con disoluciones saturadas de NaHCO_3 (3 x 40 mL) y NaCl (50 mL). Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice. Rendimiento: 81%.

Datos experimentales de 77

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +7.1^{\circ}$ (c 1.32, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , C_6D_6): 0.86 (H_5 , m, $J_{55'}=14.1$ Hz, $J_{54}=7.0$ Hz, $J_{54'}=7.0$ Hz), 1.54 (H_4 , m, $J_{4'4}=16.4$ Hz, $J_{4'5}=7.0$ Hz, $J_{4'5'}=7.0$ Hz, $J_{4'3}=7.0$ Hz), 1.90 (H_4 , m, $J_{44'}=16.4$ Hz, $J_{45}=7.0$ Hz, $J_{45'}=7.0$ Hz), 2.06 (H_5 , m, $J_{55'}=10.1$ Hz, $J_{54}=7.0$ Hz, $J_{54'}=7.0$ Hz), 2.50 (H_7 , dd, $J_{7'7}=16.0$ Hz, $J_{7'2}=4.7$ Hz), 2.83 (H_7 , dd, $J_{77'}=16.0$ Hz, $J_{72}=7.0$ Hz), 3.14 (H_6 , m, $J_{6'6}=11.7$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.61 (H_2 , m, $J_{23}=2.3$ Hz, $J_{27}=7.0$ Hz, $J_{27'}=4.6$ Hz), 3.77 (H_6 , m, $J_{66'}=11.7$ Hz), 4.06 (H_3 , m, $J_{32}=2.3$ Hz, $J_{34}=7.0$ Hz, $J_{34'}=7.0$ Hz).

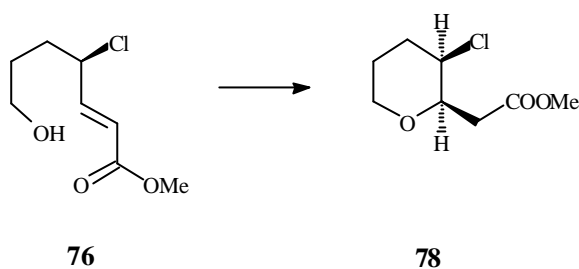
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , C_6D_6): 20.74 (t), 32.71 (t), 40.76 (t), 51.33 (q), 55.18 (d), 68.44 (t), 75.58 (d), 171.04 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2970, 2860, 1730, 1440, 1290, 1085, 1000, 880.

EM m/z (int. relativa): 157 [$\text{M}^+ - \text{Br}$] (100), 125 (50), 97 (86), 83 (24), 55 (60), 39 (18).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3^{81}\text{Br}$: 238.00276
observada: 238.00439

OBTENCIÓN DE 78



Se siguió el procedimiento experimental descrito en la precedente reacción de ciclación. Se emplearon 360 mg (1.87 mmol) del producto **76** en 19 mL de THF seco y 115 mg de NaH. Rendimiento: 90%.

Datos experimentales de 78

Aceite

$[\alpha]_D^{25} +5.3^\circ$ (c 1.9, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , C_6D_6): 0.86 ($\text{H}_{5'}$, m, $J_{5'5}=14.1$ Hz, $J_{5'4}=4.7$ Hz, $J_{5'4}=4.7$ Hz), 1.40 ($\text{H}_{4'}$, $J_{4'4}=16.4$ Hz, $J_{4'5}=9.4$ Hz, $J_{4'5}=4.7$ Hz, $J_{4'3}=7.0$ Hz), 1.77 (H_4 , m, $J_{44}=16.4$ Hz, $J_{45}=7.0$ Hz, $J_{45}=4.7$ Hz, $J_{43}=7.0$ Hz), 1.96 (H_5 , m, $J_{55}=14.1$ Hz, $J_{54}=7.0$ Hz, $J_{54}=9.4$ Hz), 2.49 ($\text{H}_{7'}$, dd, $J_{7'7}=16.4$ Hz, $J_{7'2}=4.7$ Hz), 2.80 (H_7 , dd, $J_{77}=16.4$ Hz, $J_{72}=7.0$ Hz), 3.09 ($\text{H}_{6'}$, m, $J_{6'6}=11.7$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.73 (H_6 , m, $J_{66}=11.7$ Hz), 3.82 (H_2 , m, $J_{23}=2.3$ Hz, $J_{27}=7.0$ Hz, $J_{27}=4.7$ Hz), 3.86 (H_3 , m, $J_{32}=2.3$ Hz, $J_{34}=7.0$ Hz, $J_{34}=7.0$ Hz).

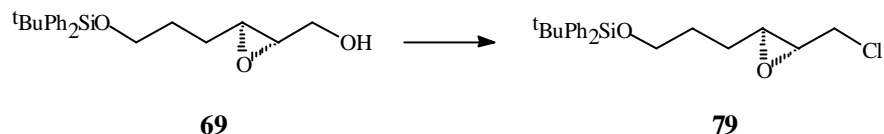
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , C_6D_6): 20.00 (t), 31.99 (t), 38.92 (t), 51.29 (q), 59.79 (d), 68.32 (t), 75.59 (d), 171.12 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2970, 2870, 1730, 1610, 1440, 1300, 1080, 880.

EM m/z (int. relativa): 157 (19), 156 (100), 119 (58), 97 (70), 96 (88), 83 (18), 82 (50), 55 (96), 43 (34).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ [M^+-HCl]: 156.07864
observada: 156.08211

OBTENCIÓN DE 79



Se disolvieron 582 mg (1.57 mmol) del epoxialcohol **69** en 15 mL de CH_2Cl_2 seco bajo atmósfera de argón. Se enfrió a 0°C , se añadió Et_3N (660 μL , 4.71 mmol) y seguidamente MsCl (135 μL , 1.73 mmol). La reacción fue prácticamente instantánea. Se diluyó entonces con éter (50 mL) y se lavó con disoluciones de HCl al 5% (2 x 50 mL), saturada de NaHCO_3 (3 x 50 mL) y de NaCl (50 mL). Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El crudo de reacción disuelto en DMF (2 mL) se agregó a una disolución de LiCl (5 equiv, 335 mg) en 8 mL de DMF que se enfrió previamente a 0°C . La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Se completó en 16 h. Se diluyó en éter (50 mL) y se lavó con disolución saturada de NaCl (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó, se concentró y el producto de reacción se purificó en columna de gel de sílice. Rendimiento: 83%.

Datos experimentales de 79

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -7.3^\circ$ (c 2.43, CHCl_3).

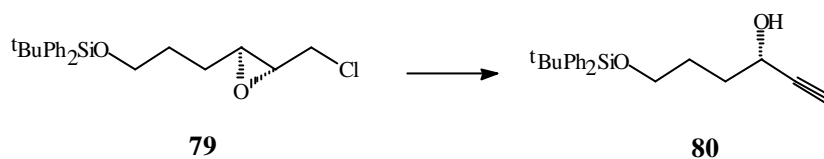
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.10 (s, 9H), 1.74 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.52 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 7.45 (m, 6H), 7.71 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.62 (s), 27.27 (q), 28.41 (t), 45.11 (t), 57.59 (d), 59.19 (d), 63.53 (t), 66.26 (t), 128.07 (d), 130.04 (d), 134.21 (s), 135.97 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3072.0, 3009.9, 2932.0, 2859.0, 1589.2, 1472.9, 1427.9, 1389.9, 1362.0, 1263.7, 1220.0, 1111.4, 998.2.

EM m/z (int. relativa): 331 (20), 301 (6), 297, 253 (15), 217 (100), 199 (83), 181 (30), 157 (83), 91 (24).

OBTENCIÓN DE 80



Se disolvieron 457.5 mg (1.18 mmol) del producto **79** en 12 mL de THF seco. Bajo atmósfera inerte y a -35°C se le goteó una disolución de *n*-BuLi 2M en hexano (1.8 mL, 3.54 mmol). La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Cuando finalizó (prácticamente instantánea) se vertió la mezcla sobre éter (50 mL), disolución saturada de NH_4Cl (20 mL) y hielo picado. Se decantó y se extrajo con éter (2 x 25 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución saturada de NaCl (25 mL). Finalmente, se secó sobre MgSO_4 y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Rendimiento : 76%.

Datos experimentales de 80

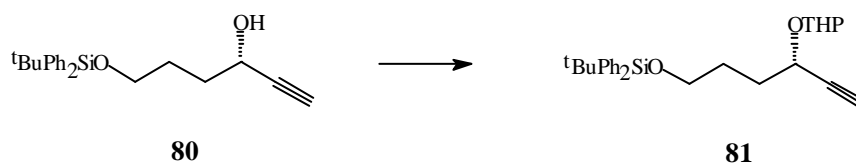
Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.44^{\circ}$ (c 3.33, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.10 (s, 9H), 1.78 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 7.44 (m, 6H), 7.72 (m, 4H).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3375.0, 3306.5, 3072.4, 3011.4, 2932.1, 2859.3, 1589.4, 1558.9, 1472.1, 1427.9, 1389.8, 1362.3, 1221.9, 1111.4, 1016.8, 822.9.

OBTENCIÓN DE 81



Se disolvió el producto **80** (314.5 mg , 0.89 mmol) en 9 mL de CH_2Cl_2 seco bajo atmósfera inerte. Se añadió entonces DHP (112 μL , 1.07 mmol) y una cantidad catalítica de PPTS. Cuando finalizó la reacción (3 h.) se añadió éter (50 mL) y se

lavó con disoluciones saturadas de NaHCO₃ (2 x 25 mL) y de NaCl (25 mL). Se cromatografió en columna de gel de sílice. Rendimiento: 95%.

Datos experimentales de 81

Aceite

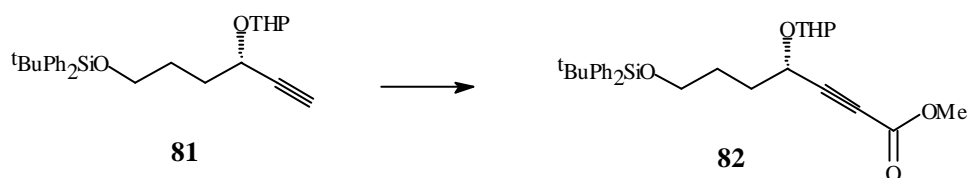
¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.05 (m, 9H), 1.75 (m, 10H), 3.48 (m, 1H), 3.70 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.72 (t, J=5.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.55 (m, 4H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.27 (t), 25.43 (t), 26.84 (q), 28.42 (t), 30.42 (t), 32.17 (t), 62.27 (t), 63.54 (t), 64.59 (d), 95.53 (d), 127.58 (d), 129.50 (d), 133.96 (s), 135.55 (d).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3306.4, 3072.0, 3010.7, 2949.8, 2858.3, 1589.1, 1471.9, 1427.8, 1389.9, 1212.3, 1112.0, 1021.5.

EM m/z (int. relativa): 379 (35), 335 (6), 283 (31), 253 (9), 212 (3), 199 (100), 139 (55), 101 (2), 85 (100).

OBTENCIÓN DE 82



Se disolvieron 368.5 mg (0.84 mmol) del producto **81** en 9 mL de THF seco bajo atmósfera de argón. Se enfrió la disolución a -78°C y a esta temperatura se goteó disolución de *n*-BuLi 2M en hexano (465 μL, 0.93 mmol). Finalizada la adición se goteó ClCOOMe (80 mL, 1.01 mmol). La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Cuando finalizó (30 min.) se añadió éter (50 mL) y se lavó con disolución saturada de NaCl (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró y el producto **82** se purificó en columna de gel de sílice. Rendimiento: 83%.

Datos experimentales de 82

Aceite

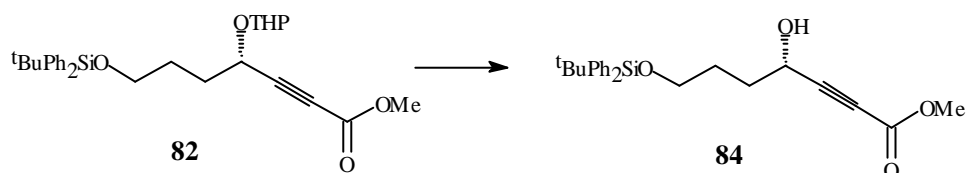
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.10 (s, 9H), 1.57 (m, 6H), 1.80 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 3.75 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.64 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.71 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.19 (s), 25.33 (t), 26.84 (q), 28.30 (t), 30.27 (t), 31.58 (t), 52.70 (q), 61.92 (t), 62.36 (t), 63.35 (t), 64.32 (d), 76.81 (s), 86.73 (s), 95.95 (d), 127.62 (d), 129.58 (d), 133.87 (s), 135.55 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3022.3, 2952.6, 2858.2, 1713.8, 1601.7, 1471.5, 1435.6, 1260.7, 1111.6, 1021.3, 904.9.

EM m/z (int. relativa): 437 (14), 393 (6), 353 (9), 309 (16), 275 (38), 199 (100), 154 (4), 139 (32), 85 (67), 57 (9).

OBTENCIÓN DE 84



El producto **82** (340 mg, 0.68 mmol) se disolvió en 7 mL de MeOH y se añadió una cantidad catalítica de HCl conc. a temperatura ambiente. La reacción se completó en una hora. Cuando finalizó se añadió Et_3N (2 mL) y se llevó a sequedad. Luego se diluyó con éter (25 mL) y se lavó con disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó en columna de gel de sílice. Rendimiento: 94%.

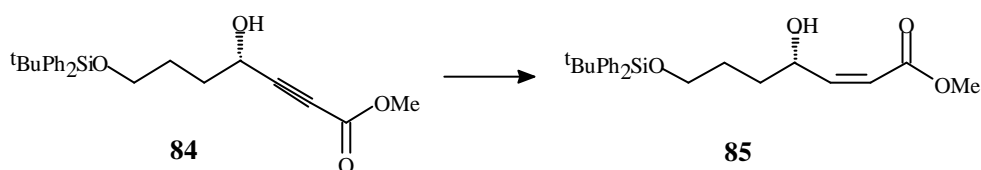
Datos experimentales de 84

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +7.9^\circ$ (c 0.84, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3):	1.11 (s, 9H), 1.77 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 3.29 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.72 (m, 4H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3):	19.54 (s), 27.20 (q), 28.35 (t), 34.76 (t), 53.15 (q), 62.25 (d), 64.20 (t), 76.70 (s), 88.64 (s), 128.10 (d), 130.19 (d), 133.62 (s), 135.97 (d), 154.25 (s).
I.R. (cm^{-1} , CHCl_3):	3597.9, 3349.3, 3072.3, 3011.5, 2932.2, 2859.3, 1713.8, 1472.0, 1428.1, 1391.0, 1362.4, 1261.0, 1111.7, 1017.3, 909.3.
EM m/z (int. relativa):	379, 353 (24), 351 (2), 321 (7), 283 (1), 269 (38), 199 (100), 171 (1), 155 (11), 154 (6), 139 (38), 105 (26).

OBTENCIÓN DE 85



Se disolvió el producto **84** (97.2 mg, 0.24 mmol) en 2 mL de AcOEt. Se añadió a la disolución una gota de quinoleína y 10 mg de catalizador de Lindlar. Se sometió a atmósfera de hidrógeno y se agitó vigorosamente. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina y por cromatografía de gases. Cuando acabó (30 min) se filtró sobre celita lavando repetidas veces con éter. Se concentró y el producto de reacción se purificó en columna de gel de sílice. Rendimiento: 89%.

Datos experimentales de 85

Aceite

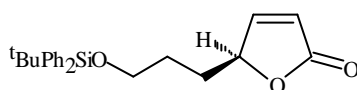
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +37.5^\circ$ (c 0.14, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.04 (m, 9H), 1.70 (m, 3H), 3.71 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 6.09 (dd, $J=5.7$, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.64 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 27.27 (q), 28.21 (t), 30.28 (t), 53.15 (q), 63.45 (t), 83.54 (d), 122.05 (d), 128.11 (d), 130.11 (d), 135.94 (d), 156.59 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3620.8, 3482.1, 3012.2, 2974.7, 2932.2, 2894.8, 1752.7, 1601.9, 1560.0, 1472.2, 1446.6, 1427.9, 1390.6, 1166.2, 1111.5, 1046.1, 877.4.

Datos experimentales de 83



83

Aceite

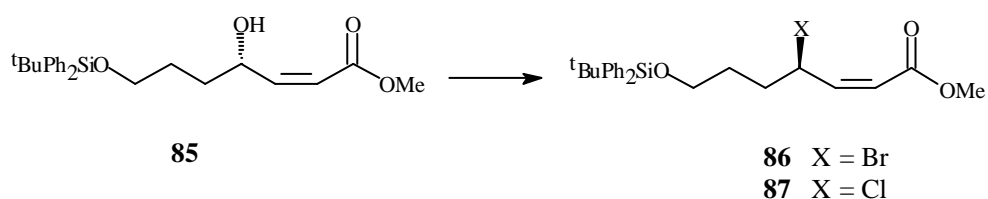
$[\alpha]_D^{25} +24.8^\circ$ (c 1.01, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.10 (s, 9H), 1.77 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 3.76 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 5.09 (m, 2H), 6.15 (dd, $J=5.7$, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.71 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.62 (s), 27.28 (q), 28.33 (t), 30.26 (t), 63.46 (t), 83.59 (d), 122.02 (d), 129.03 (d), 134.06 (s), 135.94 (d), 156.66 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3019.2, 2931.3, 2858.8, 1752.4, 1428.1, 1111.6, 822.6.

OBTENCIÓN DE 86 Y 87



El producto **85** (985 mg, 2.39 mmol; 574 mg, 1.4 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (24 mL y 14 mL) y se enfrió a 0°C bajo atmósfera de argón. A esta temperatura se añadió Et_3N (1 mL y 600 μL) y se agitó durante diez minutos. Luego se agregó MsCl (225 μL y 110 μL). La reacción finalizó a los cinco minutos. Se diluyó entonces con éter y se lavó con disoluciones de HCl al 5%, y saturadas de NaHCO_3 y de NaCl . Se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El crudo de la reacción se sometió sin purificar a la reacción de bromación o cloración que consiste en añadir el producto mesilado a una disolución de 5 equiv de LiBr o LiCl en DMF a 0°C y bajo atmósfera inerte y dejar luego agitando a temperatura ambiente. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Cuando terminó (16 h.) se diluyó en éter y se lavó con H_2O y disolución saturada de NaCl . Finalmente, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. Rendimientos: Cl 78%, Br 74%.

Datos experimentales de 86

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -84.7^\circ$ (c 1.42, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.10 (s, 9H), 1.72 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.74 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.75 (dd, $J=11.3$, <1 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.35 (dd, $J=11.3$ Hz, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.71 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.20 (s), 26.81 (q), 30.42 (t), 35.13 (t), 47.39 (q), 51.48 (d), 62.92 (t), 118.77 (d), 127.77 (d), 129.65 (d), 133.80 (s), 135.55 (d), 147.77 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3072.2, 3054.6, 2953.2, 2932.0, 2858.7, 1960.0, 1887.9, 1821.5, 1719.3, 1645.1, 1589.1, 1462.9, 1438.7, 1428.1, 1111.8.

EM m/z (int. relativa): 445, 443 (1, 1), 419, 417 (8, 8), 397 (1), 339 (7), 263, 261 (14, 14), 183, 181 (15, 14), 139 (42), 79 (100).

Datos experimentales de 87

Aceite

$[\alpha]_D^{25}$ -16.1° (c 0.83, CHCl₃).

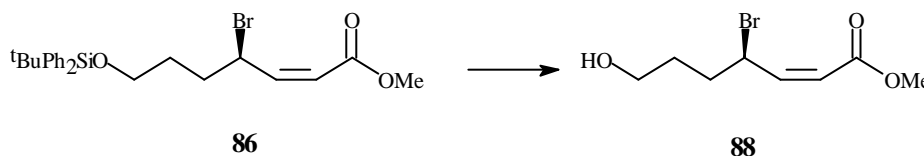
¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.04 (s, 9H), 1.68 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 3.68 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.68 (m, 1H), 5.78 (dd, J=11.3, <1 Hz, 1H), 6.18 (dd, J=11.3, 10.9 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.65 (m, 4H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.64 (s), 27.42 (q), 29.61 (t), 35.05 (t), 51.95 (q), 56.39 (d), 63.52 (t), 119.81 (d), 128.13 (d), 130.06 (d), 134.24 (s), 136.05 (d), 148.25 (d).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3072.2, 3010.1, 2953.7, 2931.8, 2858.5, 1960.0, 1911.8, 1838.2, 1720.1, 1651.6, 1589.1, 1472.1, 1293.7, 1111.8, 998.2.

EM m/z (int. relativa): 339 (6), 395, 339 (69), 255 (2), 239 (7), 217 (100), 191 (5), 183 (80), 175 (5), 139 (78), 79 (99), 77 (30).

OBTENCIÓN DE 88



Se siguió el procedimiento experimental descrito en la **OBTENCIÓN DE 75**. Se partió de 167 mg (0.351 mmol) de **86** y se emplearon 8 mL de CH₃CN y 400 μL de HF 45%. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó en columna de gel de sílice. Rendimiento: 94%.

Datos experimentales de 88

Aceite

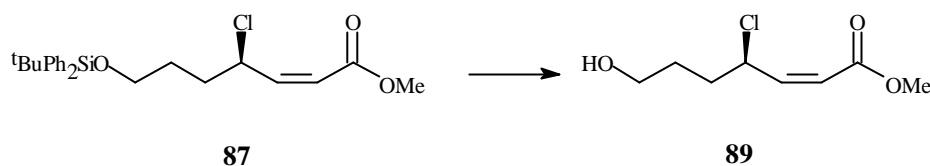
$[\alpha]_D^{25}$ -179.4° (c 1.26, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.84 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.74 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.77 (dd, J=11.3, 0.6 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.39 (dd, J=11.2, 11.2 Hz, 1H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 30.73 (t), 35.27 (t), 47.67 (d), 52.01 (q), 62.23 (t), 119.20 (d), 148.45 (d), 166.37 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3628.0, 3011.2, 2952.3, 1718.5, 1647.2, 1438.7, 1406.2, 1181.2, 1055.7, 912.3.

OBTENCIÓN DE 89



Se partió de 356 mg (0.825 mmol) del derivado clorado **87**. Se procedió de igual manera que para la **OBTENCIÓN DE 75**. Rendimiento: 89%.

Datos experimentales de 89

Aceite

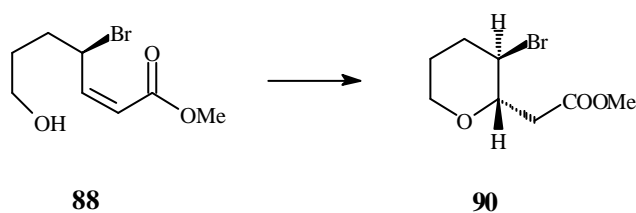
[α]_D²⁵ +66.6° (c 0.64, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.78 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.72 (m, 1H), 5.84 (dd, J=11.4, 0.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J=11.4, 9.8 Hz, 1H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 29.35 (t), 52.01 (q), 56.21 (d), 61.96 (t), 119.68 (d), 148.50 (d), 166.37 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3628.0, 3009.4, 2952.4, 1718.4, 1651.3, 1438.7, 1404.0, 1228.3, 1198.0, 1181.1, 1057.8, 995.9, 916.5.

OBTENCIÓN DE 90



En un balón previamente flameado y bajo atmósfera de argón se introdujeron 5 mL de THF seco, y a continuación se añadió el producto **88** (115 mg, 0.485 mmol), previamente desprovisto de humedad por destilación azeotrópica con benceno seco (2 x 10 mL) en el evaporador rotatorio, disuelto en 5 mL de THF seco. Se enfrió la disolución a -78°C y se agregaron 1.5 equiv de NaH (30 mg). La reacción se completó en 16 horas. Se añadió un exceso de AcOH a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura (-78°C). Se diluyó con éter etílico (50 mL). Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Rendimiento: 83%.

Datos experimentales de 90

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -6.8^{\circ}$ (c 1.40, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , C_6D_6): 0.82 (H_5 , m), 1.17 (H_5 , m), 1.54 (H_4 , m), 1.92 (H_4 , m), 2.44 (H_7 , dd, $J_{77}=15.5$ Hz, $J_{72}=8.8$ Hz), 2.96 (H_7 , m, $J_{77}=15.5$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.49 (H_6 , m), 3.49 (H_3 , m, $J_{32}=7.0$ Hz), 3.84 (H_2 , m, $J_{23}=7.0$ Hz).

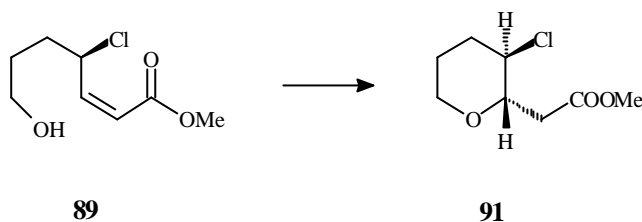
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , C_6D_6): 28.19 (t), 35.75 (t), 39.47 (t), 51.21 (q), 51.35 (d), 67.92 (t), 79.52 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3020.1, 2855.1, 2360.0, 1732.0, 1438.7, 1205.5, 1106.5, 986.3.

EM m/z (int. relativa): 237 [M^+] (6), 157 [M^+-Br] (95), 125 (59), 97 (100), 83 (67), 81 (20), 79 (25), 59 (92), 55 (100).

EM (A.R.)
calculada para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3^{79}\text{Br}[\text{M}^+-1]$: 234.99698
observada: 234.99275
calculada para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3[\text{M}^+-\text{Br}]$: 157.08647
observada: 157.09009

OBTENCIÓN DE 91



Se repitió el proceso experimental descrito para la **OBTENCIÓN DE 90**. Se emplearon 110 mg (0.573 mmol) de **89** en 6 mL de THF seco y 35 mg de NaH. Rendimiento: 89%.

Datos experimentales de 91

Aceite

$[\alpha]_D^{25} -12.1^\circ$ (c 0.65, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , C_6D_6): 1.00 ($\text{H}_{5'}$, m, $J_{5'5}=14.1$ Hz, $J_{5'6}=7.0$ Hz, $J_{5'6}=4.7$ Hz), 1.26 (H_5 , m, $J_{55}=14.1$ Hz), 1.46 ($\text{H}_{4'}$, m, $J_{4'4}=14.1$ Hz, $J_{4'3}=11.7$ Hz), 1.94 (H_4 , m, $J_{44'}=14.1$ Hz, $J_{45}=9.4$ Hz, $J_{45'}=7.0$ Hz, $J_{43}=7.0$ Hz), 2.53 (H_7 , dd, $J_{77}=16.4$ Hz, $J_{72}=9.4$ Hz), 3.03 (H_6 , m, $J_{65'}=7.0$ Hz), 3.03 (H_7 , m, $J_{72}=4.7$ Hz, $J_{77}=16.4$ Hz), 3.43 (3H, s), 3.43 (H_3 , m, $J_{32}=7.0$ Hz, $J_{34}=7.0$ Hz, $J_{34'}=11.7$ Hz), 3.60 (H_6 , m, $J_{65'}=7.0$ Hz), 3.84 (H_2 , m, $J_{23}=7.0$ Hz, $J_{27}=4.7$ Hz, $J_{27'}=9.4$ Hz).

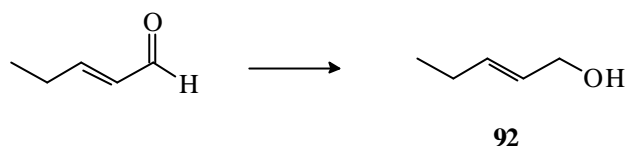
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , C_6D_6): 27.21 (t), 34.87 (t), 38.67 (t), 51.35 (q), 58.67 (d), 67.85 (t), 79.81 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3018.7, 2953.7, 2856.9, 1735.4, 1438.7, 1091.8.

EM m/z (int. relativa): 157 (19), 156 (100), 119 (65), 97 (70), 96 (69), 74 (45), 55 (94), 39 (36).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ [M^+]: 192.05532
observada: 192.05836

OBTENCIÓN DE 92



Bajo atmósfera de argón se disolvió *trans*-2-pental (23.6 g, 280.6 mmol) en éter seco (1 L) y se enfrió a 0°C. Se goteó lentamente DIBAL (310 mL de disolución 1M en hexano, 310 mmol). La reducción fue prácticamente instantánea. Se añadió 44 mL de agua, 44 mL de disolución acuosa de NaOH al 15% y 132 mL de agua. Tras agitar vigorosamente durante 15 minutos se añadió MgSO₄ y se filtró la suspensión sobre celita, lavando el precipitado abundantemente con éter. Tras concentrar, el producto se purificó por cromatografía. Rendimiento: 85%.

Datos experimentales de 92

Aceite

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.00 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.60 (s.a., 1H), 2.06 (m, 2H), 4.09 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.63 (m, 1H), 5.74 (m, 1H).

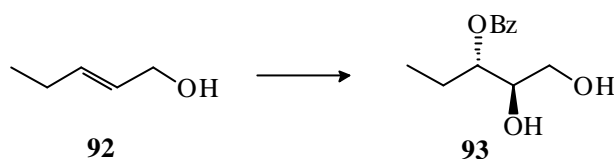
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.35 (q), 25.19 (t), 63.84 (t), 127.87 (d), 135.02 (d).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3465.2, 3010.5, 2945.8, 2870.1, 1464.3, 1118.6, 1075.6.

EM m/z (int. relativa): 87 [M⁺-1](3), 86 (1), 85 (8), 71 (21), 69 (39), 55 (100).

EM (A.R.) calculada para C₅H₉O [M⁺-1] : 85.06534
observada: 85.06435

OBTENCIÓN DE 93



Bajo atmósfera de argón se suspendió tamiz molecular de 4 Å en CH_2Cl_2 (1 L) y se enfrió a -20°C . Se adicionó $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (2.2 mL, 7.44 mmol) y (-)-tartrato de dietilo (1.78 mL, 10.42 mmol); tras 15 minutos se añadió el alcohol **92** (10.66 g, 124 mmol). Treinta minutos después se adicionó *t*-butilhidroperóxido (33.3 mL de disolución 6.7 M en isooctano, 223 mmol), y se mantuvo la mezcla a -20°C durante la noche. Tras comprobar que la epoxidación se había completado se añadió ácido benzoico (30.3 g, 198.4 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente, añadiéndose entonces $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (44.3 mL, 149 mmol). La reacción se paró adicionando disolución acuosa al 15% de ácido tartárico (800 mL), manteniendo una agitación vigorosa hasta que la fase orgánica se aclaró. Se extrajo de la forma habitual, lavando los extractos orgánicos con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Tras concentrar se purificó el producto **93** mediante cromatografía. Rendimiento : 82%.

Datos experimentales de 93

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -7.6^\circ$ (c 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.82 (m, 2H), 3.59 (dd, $J=11.8$, 5.96 Hz, 1H), 3.69 (dd, $J=11.8$, 2.8 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=7.6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 10.05 (q), 24.08 (t), 63.26 (t), 73.20 (d), 76.49 (d), 128.84 (d), 130.13 (d), 133.65 (d), 167.41 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3479.9, 3022.3, 2973.3, 2882.0, 1702.1, 1277.6, 1118.2, 1069.6.

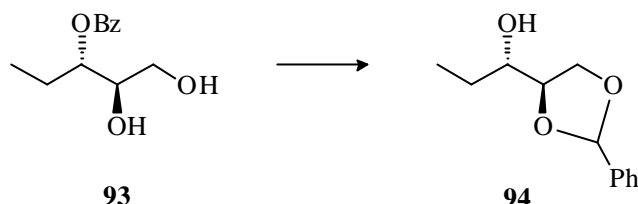
EM m/z (int. relativa): 225 [M^{++1}] (1), 207 (1), 193 (57), 164 (58), 123 (100), 105 (100), 77 (100), 61 (11).

EM (A.R.)

calculada para $C_{12}H_{17}O_4$ $[M^{++1}]$: 225.11268

observada: 225.11267

OBTENCIÓN DE 94



Se disolvió el benzoatodiol **93** (21 g, 93.8 mmol) en CH_2Cl_2 (940 mL) y se añadió dimetilacetalbenzaldehído (α,α -dimetoxitolueno, 21.1 mL, 140.7 mmol) y cantidades catalíticas de ácido canforsulfónico (2 g, 9.4 mmol). Tras 30 minutos se enfrió la mezcla a $0^\circ C$ y se neutralizó el ácido con NaH (0.28 g al 80% en aceite mineral, 9.4 mmol), adicionándose después más NaH (4.22 g del mismo, 140.7 mmol) y goteando exceso de metanol seco. Cinco minutos más tarde se añadió agua (800 mL) y se extrajo de la forma habitual. El producto **94** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 95%.

Datos experimentales de 94

Aceite

Mezcla de diastereoisómeros

1H -RMN (δ , $CDCl_3$): 1.02 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.43 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 2.39 (s.a., 1H), 2.49 (s.a., 1H), 3.76 (m, 2H), 4.09 (m, 6H), 5.80 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.49 (m, 4H).

^{13}C -RMN (δ , $CDCl_3$): 10.49 (q), 10.53 (q), 26.44 (t), 66.48 (t), 66.75 (t), 73.14 (d), 79.12 (d), 79.82 (d), 104.45 (d), 104.49 (d), 126.79 (d), 127.05 (d), 128.78 (d), 128.82 (d), 129.65 (d), 129.93 (d), 137.66 (s), 138.62 (s).

I.R. (cm^{-1} , $CHCl_3$): 3588.4, 3487.1, 3015.7, 2968.5, 2881.2, 1954.9, 1899.4, 1812.6, 1224.0, 1090.8, 909.2, 766.0, 698.5.

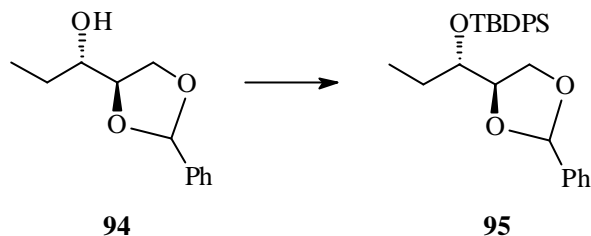
EM m/z (int. relativa): 209 $[M^{++1}]$ (2), 208 $[M^+]$ (15), 207 (27), 190 (1), 149 (73), 107 (95), 105 (87), 91 (100), 77 (81), 59 (40).

EM (A.R.)

calculada para C₁₂H₁₆O₃ : 208.10994

observada: 208.10967

OBTENCIÓN DE **95**



Bajo atmósfera de argón se disolvió el alcohol **94** (11.6 g, 55.7 mmol) en CH₂Cl₂ (560 mL) y se añadió imidazol (7.59 g, 111.4 mmol). Se enfrió la mezcla a 0 °C y se goteó *t*-butilclorodifenilsilano (15.93 mL, 61.27 mmol). Se llevó a temperatura ambiente y tras 24 horas se adicionó disolución acuosa saturada de NaCl (500 mL) y se extrajo de la forma usual. El producto **95** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 91%.

Datos experimentales de 95

Aceite

Mezcla de diastereoisómeros

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.81 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.87 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.12 (s, 9H), 1.54 (m, 4H), 3.99 (m, 5H), 4.22 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.37 (m, 18H), 7.73 (m, 12H).

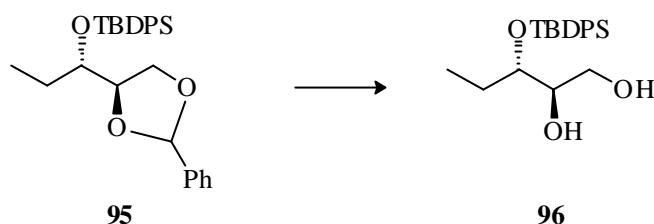
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 8.88 (q), 9.40 (q), 19.87 (s), 27.10 (t), 27.29 (q), 27.55 (q), 67.81 (t), 68.22 (t), 74.89 (d), 74.92 (d), 78.32 (d), 78.95 (d), 104.15 (d), 104.34 (d), 126.77 (d), 127.08 (d), 127.97 (d), 128.04 (d), 128.61 (d), 128.73 (d), 129.43 (d), 129.54 (d), 129.92 (d), 130.09 (d), 134.12 (s), 134.52 (s), 135.97 (d), 136.38 (d), 136.42 (d), 137.66 (s), 138.62 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3072.1, 3019.6, 2932.3, 2859.0, 1427.8, 1111.2, 821.6.

EM m/z (int. relativa): 389 [M⁺-C₄H₉](7), 283 (53), 255 (2), 239 (10), 225 (82), 205 (97), 199 (59), 183 (100), 123 (37), 105 (100), 91 (97), 77 (100), 57 (100).

EM (A.R.) calculada para C₂₈H₃₃O₃Si [M⁺-1] : 445.21990
observada: 445.21832

OBTENCIÓN DE **96**



El producto **95** (22.63 g, 50.75 mmol) se disolvió en metanol (600 mL) y se añadió una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico. Tras 2 horas se adicionó trietilamina hasta alcanzar pH neutro y se concentró a vacío. El diol **96** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 94%.

Datos experimentales de 96

Aceite

$[\alpha]_D^{25} +1.8^\circ$ (c 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.75 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.54 (m, 2H), 2.40 (s.a., 2H), 3.74 (m, 4H), 7.42 (m, 6H), 7.70 (m, 4H).

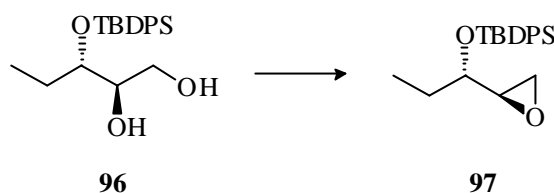
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 9.78 (q), 19.87 (s), 26.32 (t), 27.48 (q), 63.50 (t), 73.52 (d), 77.08 (d), 128.05 (d), 128.26 (d), 129.95 (d), 130.26 (d), 130.38 (d), 134.12 (s), 134.52 (s), 136.00 (d), 136.33 (d).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3568.1, 3072.6, 3019.6, 2932.6, 2859.6, 1427.9, 1111.6, 821.3.

EM m/z (int. relativa): 283 [M⁺-C₄H₉-H₂O](2), 239 (2), 223 (27), 199 (99), 181 (65), 139 (43), 119 (6), 105 (39), 91 (25), 77 (63) 57 (100).

EM (A.R.) calculada para C₁₇H₁₉O₂Si [M⁺-C₄H₉-H₂O]: 283.11543
observada: 283.11481

OBTENCIÓN DE 97



Bajo atmósfera de argón se disolvió el diol **96** (15.3 g, 42.78 mmol) en piridina (300 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de tosilo (8.97 g, 47.06 mmol). Tras 24 horas se vertió la mezcla sobre HCl (aq 10%)/hielo/éter y se extrajo, lavando los extractos orgánicos con CuSO₄ (aq sat.), NaHCO₃ (aq sat.) y agua. Tras secar sobre MgSO₄, filtrar y concentrar a vacío, el producto bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (430 mL), bajo atmósfera de argón. Se añadió NaH (al 80% en aceite mineral, 1.93 g, 64.17 mmol). Tras 24 horas se añadió agua (400 mL) y se extrajo de la forma habitual. El epóxido **97** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 86%.

Datos experimentales de 97

Aceite

[α]_D²⁵ +5.5° (c 2.46, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.97 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.65 (m, 2H), 2.14 (dd, J=5.1, 2.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, J=5.1, 4.0 Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.37 (q, J=11.2, 5.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.70 (m, 4H).

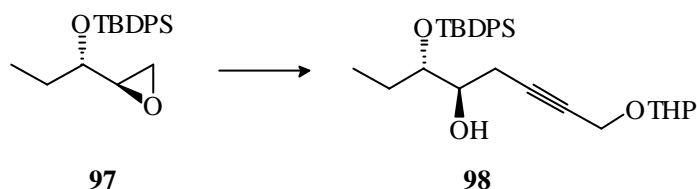
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 9.19 (q), 19.83 (s), 27.41 (q), 28.57 (t), 46.60 (t), 54.38 (d), 74.67 (d), 127.92 (d), 128.05 (d), 130.09 (d), 130.15 (d), 134.34 (s), 134.42 (s), 136.28 (d), 136.33(d).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3134.3, 3072.1, 3017.8, 2932.2, 2858.8, 1427.8, 1217.7, 1111.4, 822.0.

EM m/z (int. relativa): 283 [M⁺-C₄H₉](22), 255 (2), 239 (3), 205 (100), 183 (90), 139 (32), 105 (38), 91 (21), 77 (44), 57 (98).

EM (A.R.) calculada para C₁₇H₁₉O₂Si[M⁺-C₄H₉] : 283.11543
observada: 283.11558

OBTENCIÓN DE 98



Bajo atmósfera de argón se disolvió propargiltetrahidropiraniléter **17** (6.94 mL, 53.6 mmol) en THF seco (360 mL) y se añadió trifenilmetano (20 mg). Se enfrió a 0°C y se goteó *n*-BuLi hasta que la disolución adquirió color rojo. Tras 10 minutos se enfrió a -78°C y se adicionó BF₃·OEt₂ (7.02 mL, 57.17 mmol). Quince minutos después se añadió el epóxido **97** (12.148 g, 35.73 mmol) disuelto en THF (20 mL). Tras 30 minutos se añadió disolución acuosa saturada de NH₄Cl (300 mL) y se llevó la mezcla a temperatura ambiente, extrayéndose de la forma habitual. El producto **98** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 87%.

Datos experimentales de 98

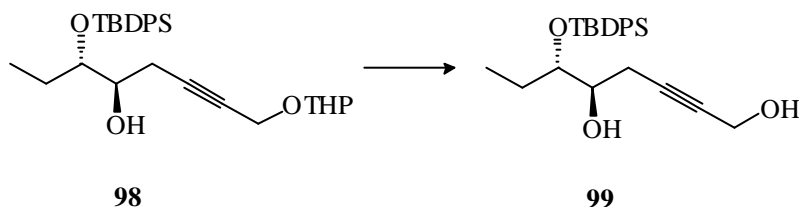
Aceite

Mezcla de diastereoisómeros

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.76 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.63 (m, 8H), 2.46 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.80 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 4.76 (t, J=3.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.69 (m, 4H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3):	9.87 (q), 19.52 (t), 19.91 (s), 23.17 (t), 25.34 (t), 25.77 (t), 27.52 (q), 30.71 (t), 55.06 (t), 62.40 (t), 72.39 (d), 76.97 (d), 78.45 (s), 83.35 (s), 97.31 (d), 127.93 (d), 127.97 (d), 128.03 (d), 128.07 (d), 130.09 (d), 130.18 (d), 134.12 (s), 134.52 (s), 136.29 (d), 136.36 (d), 136.40 (d).
I.R. (cm^{-1} , CHCl_3):	3568.0, 3024.3, 2944.2, 2859.4, 1427.8, 1228.8, 1111.7, 820.6.
EM m/z (int. relativa):	339 [$\text{M}^++1-\text{C}_4\text{H}_9-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$](17), 297 (14), 269 (69), 239 (10), 199 (97), 191 (70), 139 (55), 135 (85), 105 (32), 101 (6), 91 (20), 85 (100), 77 (47), 57 (100).
EM (A.R.)	calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}[\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2]$: 379.20933 observada: 379.20714

OBTENCIÓN DE **99**



Se disolvió el producto **98** (14.0 g, 29.17 mmol) en metanol (300 mL) y se añadió una gota de HCl conc. Tras 30 minutos se añadió trietilamina hasta pH neutro y se concentró a vacío. El producto **99** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 95%.

Datos experimentales de 99

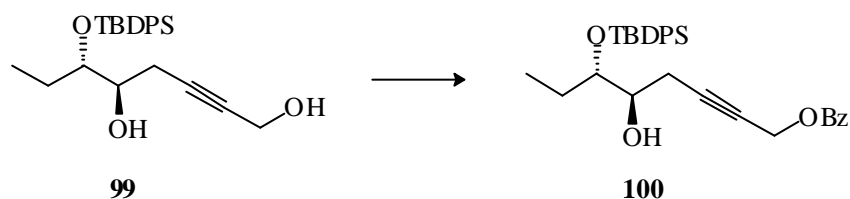
Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +6.5^\circ$ (c 1.2, CHCl_3).

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 0.77 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.49 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.18 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.42 (m, 6H), 7.69 (m, 4H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3):	9.87 (q), 19.90 (s), 22.95 (t), 25.28 (t), 27.52 (q), 51.63 (t), 72.47 (d), 76.91 (d), 80.76 (s), 83.20 (s), 127.95 (d), 128.10 (d), 130.14 (d), 130.23 (d), 133.94 (s), 134.33 (s), 136.38 (d).
I.R. (cm^{-1} , CHCl_3):	3676.1, 3608.1, 3072.6, 3019.1, 2859.4, 1427.8, 1111.0, 821.2.
EM m/z (int. relativa):	339 [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$](1), 321 (3), 303 (1), 297 (4), 269 (24), 239 (5), 199 (97), 181 (32), 135 (56), 105 (37), 91 (23), 77 (54), 57(100).
EM (A.R.)	calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$] : 339.14165 observada: 339.14164

OBTENCIÓN DE **100**



Bajo atmósfera de argón se disolvió el diol **99** (9.1 g, 22.98 mmol) en CH_2Cl_2 (230 mL) y se añadió trietilamina (5.76 mL, 41.36 mmol). Se enfrió a 0°C y se adicionó cloruro de benzoilo (4.0 mL, 34.47 mmol). Tras 24 horas se añadió agua (200 mL) y se extrajo de la forma habitual, purificando **100** por cromatografía. Rendimiento cuantitativo.

Datos experimentales de 100

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.8^\circ$ (c 0.72, CHCl_3).

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 0.77 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.86 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 7.41 (m, 8H), 7.58 (m, 1H), 7.69 (m, 4H), 8.06 (m, 2H).

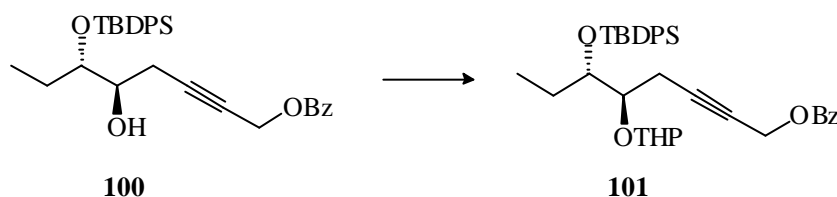
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 9.92 (q), 19.91 (s), 23.06 (t), 25.31 (t), 27.53 (q), 53.57 (t), 72.32 (d), 76.52 (s), 77.00 (d), 84.56 (s), 127.91 (d), 127.95 (d), 128.09 (d), 128.80 (d), 130.09 (d), 130.12 (d), 130.19 (d), 130.22 (d), 130.26 (d), 133.60 (d), 133.92 (s), 134.34 (s), 136.35 (d), 166.37 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3568.0, 3072.4, 3020.1, 2859.3, 2238.9, 1720.1, 1270.9, 1110.0, 821.6.

EM m/z (int. relativa): 444 [$\text{M}^++1-\text{C}_4\text{H}_9$](1), 443 (2), 297 (6), 269 (46), 243 (39), 239 (8), 199 (88), 191 (70), 135 (72), 121 (16), 105 (100), 91 (16), 77 (100), 57 (69).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M}^++1-\text{C}_4\text{H}_9$]: 444.17569
observada: 444.17594

OBTENCIÓN DE **101**



Se disolvió **100** (11.3 g, 22.6 mmol) en CH_2Cl_2 , se añadió dihidropirano (3.1 mL, 33.9 mmol) y se adicionó una cantidad catalítica de PPTS. Tras 24 horas se agregó agua (200 mL) y se extrajo de la forma usual. El producto **101** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 96%.

Datos experimentales de **101**

Aceite

Mezcla de diastereoisómeros

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 0.73 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.11 (s, 18 H), 1.63 (m, 16H), 2.68 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.90 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 4.67 (t, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.91 (m, 4H), 4.97 (t, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.41 (m, 16 H), 7.58 (m, 2H), 7.76 (m, 8H), 8.09 (m, 4H).

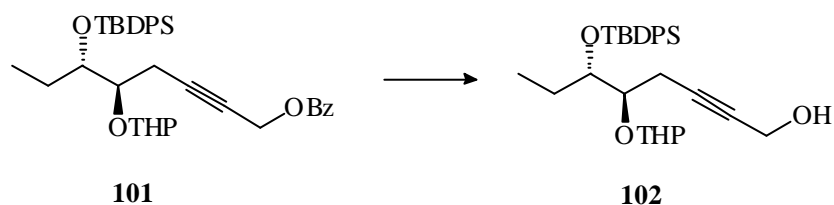
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 10.06 (q), 10.52 (q), 19.57 (t), 19.61 (t), 19.95 (s), 19.99 (s), 20.14 (t), 21.83 (t), 25.96 (t), 26.00 (t), 26.41 (t), 27.49 (q), 31.09 (t), 53.69 (t), 53.74 (t), 62.34 (t), 62.40 (t), 75.43 (d), 75.53 (d), 75.57 (s), 76.65 (d), 77.51 (d), 77.84 (d), 86.02 (s), 86.06 (s), 97.99 (d), 98.27 (d), 127.78 (d), 127.81 (d), 128.79 (d), 129.87 (d), 130.23 (d), 133.55 (d), 134.11 (s), 135.01 (s), 135.27 (s), 136.38 (d), 136.71 (d), 136.78 (d), 166.33 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3072.1, 2942.7, 2858.0, 2240.0, 1720.0, 1427.8, 1271.3, 1111.2, 821.9.

EM m/z (int. relativa): 443 [M^+ - C_4H_9 - $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$](32), 347 (5), 303 (60), 269 (39), 255 (3), 239 (13), 199 (56), 135 (65), 123 (30), 105 (100), 85 (100), 77 (46), 57 (93).

EM (A.R.) calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{Si}$ [M^+ - C_4H_9 - $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$]: 443.16786
observada: 443.16817

OBTENCIÓN DE **102**



Bajo atmósfera de argón se disolvió **101** (11.9 g, 20.4 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) y se añadió NaH (al 80% en aceite mineral, 735 mg, 24.5 mmol). Se goteó lentamente exceso de metanol. Se adicionó NaCl (aq sat.) (200 mL) y se extrajo de la forma habitual, purificando el alcohol **102** por cromatografía. Rendimiento : 92%.

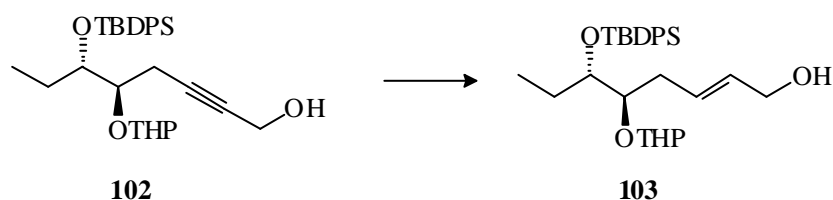
Datos experimentales de 102

Aceite

Mezcla de diastereoisómeros

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3):	0.71 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.08 (s, 18H), 1.59 (m, 16H), 2.60 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 4.01 (m, 1H), 4.17 (m, 4H), 4.64 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 7.34 (m, 12H), 7.72 (m, 8H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3):	9.94 (q), 10.42 (q), 19.45 (t), 19.88 (s), 19.98 (t), 21.88 (t), 25.92 (t), 26.19 (t), 27.47 (q), 31.04 (t), 31.19 (t), 51.77 (t), 62.26 (t), 62.80 (t), 75.61 (d), 76.40 (d), 77.21 (d), 78.61 (d), 79.89 (s), 79.96 (s), 84.68 (s), 84.74 (s), 97.59 (d), 98.82 (d), 127.74 (d), 127.78 (d), 127.81 (d), 129.84 (d), 129.89 (d), 129.93 (d), 130.01 (d), 134.15 (s), 134.96 (s), 135.22 (s), 136.41 (d), 136.63 (d), 136.73 (d).
I.R. (cm^{-1} , CHCl_3):	3610.6, 3072.5, 3020.0, 2858.2, 1427.8, 1224.0, 1111.7, 821.6.
EM m/z (int. relativa):	423 [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$] (1), 405 (3), 339 (74), 321 (41), 255 (3), 243 (22), 239 (33), 199 (100), 183 (62), 137 (97), 105 (32), 101 (3), 85 (100), 77 (23), 57 (56).
EM (A.R.)	calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$] : 423.19916 observada: 423.19970

OBTENCIÓN DE 103



Bajo atmósfera de argón se suspendió LiAlH_4 (351 mg, 9.25 mmol) en éter seco (130 mL) y se goteó el producto **102** (7.4 g, 15.42 mmol) disuelto en éter (20 mL). Se siguió la evolución de la reacción por cromatografía de capa fina (eluyente: acetato de etilo-*n*-hexano (4:6)) y en cuanto comenzó a observarse desililación se añadió agua (0.35 mL), NaOH (aq al 15%, 0.35 mL) y agua (1.05 mL). Se filtró la suspensión sobre celita, lavando abundantemente el precipitado con éter. Tras

concentrar a vacío se sometió la mezcla a separación cromatográfica. El producto de partida recuperado se llevó de nuevo a reducción. Rendimiento global : 75%.

Datos experimentales de 103

Aceite

Mezcla de diastereoisómeros

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.71 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.08 (s, 18H), 1.59 (m, 16H), 2.42 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.84 (m, 2H), 4.02 (d, $J=4.1$ Hz, 4H), 4.63 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.63 (m, 4H), 7.38 (m, 12H), 7.69 (m, 8H).

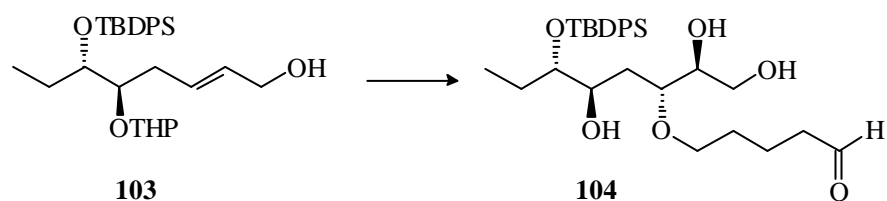
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 9.83 (q), 10.38 (q), 19.14 (t), 19.54 (s), 19.82 (t), 25.54 (t), 25.82 (t), 26.85 (t), 27.07 (q), 29.68 (t), 30.59 (t), 30.92 (t), 32.28 (t), 33.83 (t), 61.82 (t), 62.64 (t), 63.72 (t), 75.84 (d), 77.17 (d), 77.71 (d), 79.07 (d), 97.30 (d), 98.09 (d), 127.28 (d), 127.39 (d), 129.36 (d), 129.40 (d), 129.50 (d), 129.56 (d), 130.11 (d), 130.62 (d), 130.71 (d), 130.95 (d), 134.52 (s), 134.97 (s), 135.99 (d), 136.03 (d), 136.21 (d), 136.34 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3628.5, 3022.4, 3010.5, 2982.6, 1637.1, 1452.3, 1390.1, 1230.0, 1111.8, 821.9.

EM m/z (int. relativa): 325 [$\text{M}^++1-\text{C}_4\text{H}_9-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$] (1), 324 (2), 211 (1), 199 (23), 154 (1), 101 (5), 85 (100), 77 (14), 57 (94).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$] : 425.21481
observada: 425.21591

OBTENCIÓN DE 104



Bajo atmósfera de argón se suspendió tamiz molecular de 4Å, finamente pulverizado, en CH₂Cl₂ (2.7 mL) y se enfrió a -20°C. Se adicionó Ti(O^{*i*}Pr)₄ (96 µL, 0.32 mmol) y (+)-tartrato de dietilo (64 µL, 0.38 mmol); tras 15 minutos se añadió el alcohol **103** (129 mg, 0.27 mmol). Treinta minutos después se adicionó *t*-butilhidroperóxido (76 µL de disolución 6.4 M en isooctano, 0.49 mmol), y se mantuvo la mezcla a -20°C durante la noche. Se adicionó, a -20°C, NaOH al 10% w/v en NaCl (aq sat., 0.57 mL) y éter (0.27 mL), y se dejó subir la temperatura hasta 10°C, añadiéndose entonces MgSO₄ y celita. Tras 15 minutos se filtró la mezcla sobre celita y se concentró. Se disolvió en CH₂Cl₂ (2.7 mL), bajo atmósfera de argón, y se adicionó ácido benzoico (39 mg, 0.32 mmol) y Ti(O^{*i*}Pr)₄ (88 µL, 0.3 mmol). Tras 24 horas se añadió disolución acuosa al 15% de ácido tartárico (3 mL) y se mantuvo la mezcla con agitación vigorosa hasta que la fase orgánica se aclaró. Se extrajo de la forma habitual, purificando el producto **104** por cromatografía. Rendimiento : 76%.

Datos experimentales de 104

Aceite

[α]_D²⁵ -2.8° (c 1.4, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.77 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.54 (m, 8H), 2.42 (dt, J=7.1, 1.3 Hz, 2H), 3.46 (m, 3H), 3.69 (m, 4H), 3.77 (m, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.69 (m, 4H), 9.74 (s, 1H).

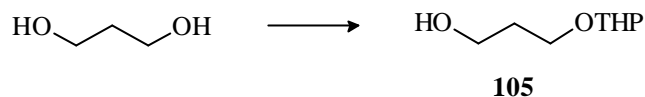
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 10.40 (q), 19.19 (t), 19.91 (s), 25.17 (t), 27.54 (q), 29.97 (t), 33.28 (t), 43.93 (t), 63.93 (t), 70.74 (t), 71.52 (d), 73.59 (d), 78.38 (d), 79.33 (d), 128.02 (d), 128.15 (d), 130.19 (d), 130.27 (d), 134.17 (s), 134.21 (s), 136.28 (d), 136.35 (d), 202.70 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3689.7, 3568.1, 3072.3, 3020.6, 2859.9, 2730.3, 1724.1, 1224.1, 1111.1, 821.7.

EM m/z (int. relativa): 375 [M⁺+1-C₄H₉-C₅H₉O] (1), 357 (1), 337 (11), 297 (16), 277 (3), 255 (3), 239 (12), 199 (100), 135 (45), 105 (11), 101 (16), 85 (29), 61 (7), 57 (28).

EM (A.R.) calc. para $C_{20}H_{21}O_3Si$ [$M^{+1}-C_4H_9-C_5H_9O-2H_2O$] :
337.12600
observada: 337.12498

OBTENCIÓN DE 105



Se suspendió 1,3-propanodiol (100 mL, 1.38 mol) en CH_2Cl_2 (1 L) y se añadió dihidropirano (63 mL, 690 mmol) y una cantidad catalítica de PPTS. Tras dejar la mezcla agitando vigorosamente durante 24 horas se adicionó disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo de la forma habitual. El producto **105** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 87%.

Datos experimentales de 105

Aceite

1H -RMN (δ , $CDCl_3$): 1.44 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 3.35 (s, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.48 (t, $J=2.8$ Hz, 1H).

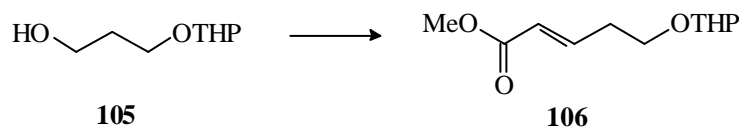
^{13}C -RMN (δ , $CDCl_3$): 19.94 (t), 25.65 (t), 30.95 (t), 32.60 (t), 60.66 (t), 62.78 (t), 65.71 (t), 99.38 (d).

I.R. (cm^{-1} , $CHCl_3$): 3452.7, 2949.9, 2875.6, 1466.1, 1118.8.

EM m/z (int. relativa): 160 [M^+](2), 159 (21), 101 (10), 87 (100), 85 (17), 59 (22).

EM (A.R.) calculada para $C_8H_{16}O_3$: 160.10994
observada: 160.10962

OBTENCIÓN DE 106



EL alcohol **105** (61.87 g, 386.7 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (2 L) y se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (377 mL, 2.7 mol) y DMSO (255 mL, 0.66 mL/mmol de alcohol) y, por último, SO₃·Py (231 g al 80%, 1.16 mol). Tras 45 minutos se añadió HCl aq al 5% (1 L) y se extrajo de la forma habitual, lavando bien los extractos orgánicos con disolución saturada de NaCl.

Mientras, se preparó en dos balones una suspensión de NaH (2x8.7 g al 80% en aceite mineral, 2x290 mmol) en benceno (2x2 L), bajo atmósfera de argón, y se enfrió en baño de hielo. Se goteó lentamente dimetilfosfonoacetato de metilo (2x50.1 mL, 2x309.4 mmol), manteniendo una vigorosa agitación, y tras 30 minutos se añadió lentamente en cada balón la mitad del aldehído generado en la oxidación anterior, disuelto en benceno. Pasada 1 hora, se adicionó disolución saturada de NaCl (2x1 L) y se extrajo de la forma habitual. El éster **106** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 87%.

Datos experimentales de 106

Aceite

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.66 (m, 6H), 2.51 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.60 (t, J=2.8 Hz, 1H), 5.91 (ddd, J=15.7, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J=15.7, 6.9, 6.9 Hz, 1H).

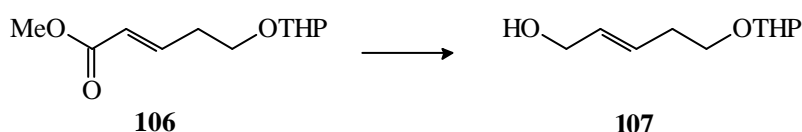
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.80 (t), 25.78 (t), 30.94 (t), 33.00 (t), 51.75 (q), 62.62 (t), 65.86 (t), 99.19 (d), 122.81 (d), 146.46 (d), 167.25 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 2950.2, 2873.0, 1717.8, 1658.7, 1121.1.

EM m/z (int. relativa): 215 [M⁺+1](7), 183 (1), 129 (1), 114 (50), 113 (58), 101 (8), 85 (100), 71 (52), 59 (47).

EM (A.R.) calculada para C₁₁H₁₈O₄ : 214.12051
observada: 214.12125

OBTENCIÓN DE 107



Bajo atmósfera de argón se disolvió el éster **106** (21.06 g, 98.4 mmol) en éter seco (1 L) y se enfrió a 0°C. Se goteó lentamente DIBAL (217 mL de disolución 1M en hexano, 216.5 mmol). Transcurridos 10 minutos se añadió lentamente, con agitación vigorosa, 31 mL de agua, 31 mL de NaOH aq al 15% y 93 mL de agua (proporción x:x:3x, donde $x = (\text{mL DIBAL} \cdot \text{PM DIBAL})/1000$). Cuando se formó una suspensión blanca fina se añadió MgSO_4 y se filtró a vacío sobre arena y celita, lavando el precipitado con varias porciones de éter. Se repitió la reacción dos veces más, con cantidades similares. El alcohol alílico **107** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 89%.

Datos experimentales de **107**

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.59 (m, 6H), 2.29 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.68 (m, 2H).

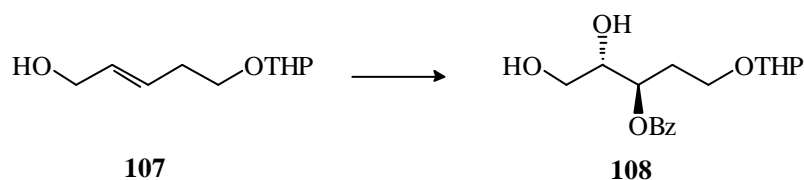
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 20.82 (t), 27.25 (t), 31.90 (t), 33.63 (t), 64.02 (t), 65.68 (t), 66.11 (t), 100.94 (d), 129.08 (d), 129.27 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3610.8, 3459.2, 3009.2, 2946.0, 2872.3, 1120.2.

EM m/z (int. relativa): 187 $[\text{M}^+ + 1]$ (2), 186 (2), 185 (4), 169 (26), 168 (6), 142 (2), 115 (12), 101 (57), 85 (100), 67 (100), 57 (98).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3[\text{M}^+ - 1]$:185.11777
observada: 185.11990

OBTENCIÓN DE **108**



Bajo atmósfera de argón se suspendió tamiz molecular de 4\AA , finamente pulverizado, en CH_2Cl_2 (1.1 L) y se enfrió a -20°C . Se adicionó $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (3 mL,

10.1 mmol) y (+)-tartrato de dietilo (2.42 mL, 14.1 mmol), y 15 minutos más tarde, el producto **107** (31.24 g, 168 mmol). Tras 30 minutos se añadió *t*-butilhidroperóxido (42 mL de disolución 7.2 M en isooctano, 302 mmol). Una vez finalizada la epoxidación (12 horas) se agregó, a -20°C, ácido benzoico (32.8 g, 269 mmol) y se llevó la mezcla a temperatura ambiente, añadiéndose entonces Ti(O^{*i*}Pr)₄ (60 mL, 202 mmol). Tras 30 minutos se adicionó disolución acuosa al 15% de ácido tartárico (800 mL), manteniendo agitación vigorosa hasta que la fase orgánica quedó clara. Se extrajo de la forma habitual, purificando el diol **108** por cromatografía. Rendimiento: 87%.

Datos experimentales de 108

Aceite

Mezcla de diastereoisómeros

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.47 (m, 8H), 1.66 (m, 4H), 2.13 (m, 4H), 3.09 (s.a., 2H), 3.65 (m, 14H), 4.49 (d. J=3.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.22 (m, 2H), 7.40 (t, J=7.6 Hz, 4H), 7.53 (t, J=7.6 Hz, 2H), 8.01 (d, J=7.6 Hz, 4H).

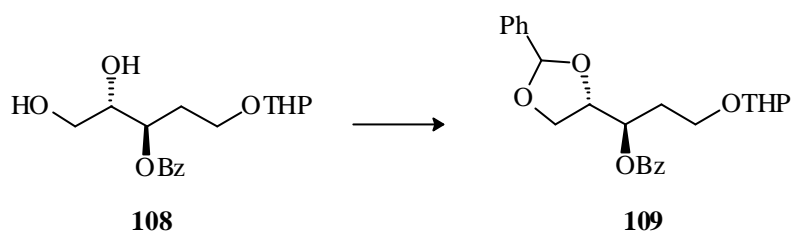
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.75 (t), 19.83 (t), 25.64 (t), 30.84 (t), 30.94 (t), 31.13 (t), 31.29 (t), 62.60 (t), 62.80 (t), 63.34 (t), 63.37 (t), 64.18 (t), 72.82 (d), 73.01 (d), 73.18 (d), 73.34 (d), 99.37 (d), 99.71 (d), 128.81 (d), 130.08 (d), 130.24 (s), 133.63 (d), 166.89 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3690.2, 3482.2, 3020.0, 2947.6, 2878.4, 1715.8, 1274.4.

EM m/z (int. relativa): 223[M⁺⁺²-C₅H₉O](68), 221 (5), 191 (13), 123 (38), 105 (100), 101 (57), 85 (100), 77 (92), 61 (6).

EM (A.R.) calculada para C₁₂H₁₅O₄ [M⁺⁺²-C₅H₉O] : 223.09703
observada: 223.09748

OBTENCIÓN DE 109



El diol **108** (42.0 g, 129.6 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (1 L) y se agregó dimetilacetalbenzaldehído (29.1 mL, 194.4 mmol) y una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico (300 mg, 1.3 mmol). Tras 1 hora se añadió trietilamina hasta pH neutro y se concentró. El producto **109** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 93%.

Datos experimentales de 109

Aceite

Mezcla de 4 estereoisómeros

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.49 (m, 8H), 1.65 (m, 4H), 2.11 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 4.14 (m, 4H), 4.52 (m, 4H), 5.29 (s, 1H), 5.51 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 7.29 (m, 6H), 7.43 (m, 8H), 7.55 (m, 2H), 8.04 (d, $J=7.6$ Hz, 4H).

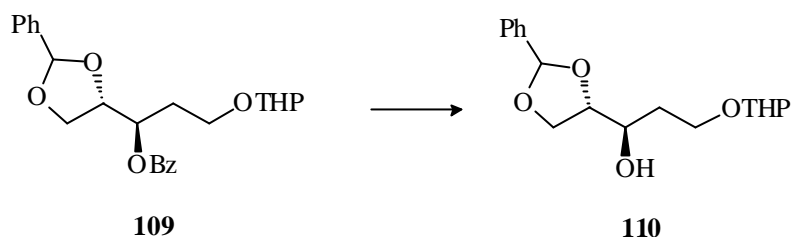
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.62 (t), 19.90 (t), 25.80 (t), 30.91 (t), 30.97 (t), 31.32 (t), 62.28 (t), 62.71 (t), 63.93 (t), 64.03 (t), 67.38 (t), 67.45 (t), 72.14 (d), 72.50 (d), 77.90 (d), 98.93 (d), 99.67 (d), 104.94 (d), 127.10 (d), 128.65 (d), 128.73 (d), 129.77 (d), 130.14 (d), 130.95 (s), 133.42 (d), 133.46 (d), 137.25 (s), 166.32 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3069.9, 3036.7, 2946.4, 2879.3, 1718.1, 1272.3, 1069.5.

EM m/z (int. relativa): 412 [M^+](1), 327 (4), 205 (19), 149 (20), 122 (4), 121 (17), 105 (100), 101 (3), 91 (32), 85 (58), 83 (15), 77 (48).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6$: 412.18859
observada: 412.18796

OBTENCIÓN DE 110



Bajo atmósfera de argón se disolvió el producto **109** (49.1 g, 119.2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 L) y se añadió NaH (5.7 g al 60% en aceite mineral, 143 mmol), enfriando la mezcla a 0°C . Se goteó lentamente exceso de metanol seco y 10 minutos después se añadió disolución saturada de NaCl (500 mL) y se extrajo de la forma habitual. El alcohol **110** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 95%.

Datos experimentales de 110

Aceite

Mezcla de 4 estereoisómeros

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.50 (m, 8H), 1.73 (m, 6H), 1.96 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.01 (m, 10H), 4.56 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.44 (m, 4H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 19.82 (t), 20.06 (t), 20.10 (t), 25.64 (t), 30.88 (t), 31.06 (t), 33.16 (t), 33.36 (t), 33.39 (t), 62.66 (t), 63.08 (t), 63.17 (t), 65.81 (t), 65.88 (t), 66.16 (t), 66.25 (t), 67.73 (t), 67.83 (t), 67.89 (t), 71.19 (d), 71.45 (d), 71.90 (d), 72.03 (d), 79.02 (d), 79.46 (d), 99.41 (d), 99.54 (d), 99.66 (d), 104.29 (d), 104.55 (d), 126.75 (d), 127.00 (d), 128.70 (d), 129.49 (d), 129.72 (d), 137.72 (s), 138.53 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3478.9, 3091.4, 3036.4, 2949.0, 2878.4, 1251.5, 1069.7.

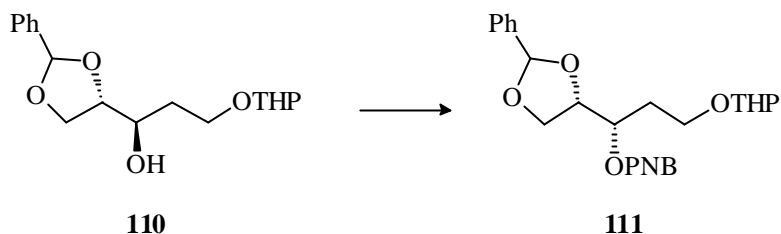
EM m/z (int. relativa): 225 [$\text{M}^{+2}\text{-C}_5\text{H}_9\text{O}$](7), 223 (5), 206 (2), 159 (10), 149 (17), 122 (2), 105 (50), 101 (15), 91 (95), 85 (100), 77 (58).

EM (A.R.)

calculada para $C_{17}H_{23}O_5$ $[M^+-1]$: 307.15455

observada: 307.15403

OBTENCIÓN DE 111



Bajo atmósfera de argón se disolvió **110** (34.0 g, 110.4 mmol) en benceno seco y se añadió trifenilfosfina (57.9 g, 220.8 mmol) y ácido *p*-nitrobenzoico (33.2 g, 198.7 mmol). Tras 5 minutos se goteó dietil azodicarboxilato (34.8 mL, 220.8 mmol). Transcurridos 90 minutos se añadió disolución saturada de NaCl y se extrajo de la forma habitual, lavando bien los extractos orgánicos con disolución saturada de $NaHCO_3$. Se purificó **111** por cromatografía. Rendimiento : 91%.

Datos experimentales de 111

Aceite

Mezcla de 4 estereoisómeros

1H -RMN (δ , $CDCl_3$): 1.50 (m, 8H), 1.72 (m, 4H), 2.15 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 4.06 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.55 (m, 4H), 5.54 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.39 (m, 10H), 8.20 (m, 8H).

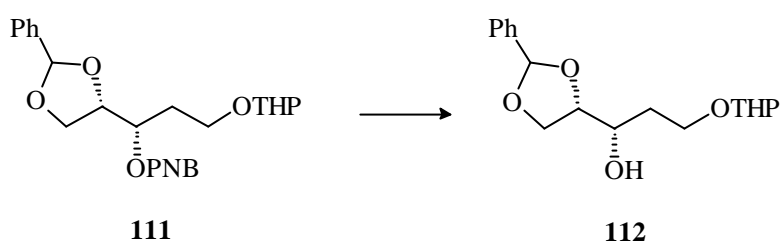
^{13}C -RMN (δ , $CDCl_3$): 19.70 (t), 19.98 (t), 20.02 (t), 25.75 (t), 30.94 (t), 31.44 (t), 31.60 (t), 31.77 (t), 62.44 (t), 62.91 (t), 62.95 (t), 63.62 (t), 63.73 (t), 63.80 (t), 63.86 (t), 67.26 (t), 67.33 (t), 67.36 (t), 73.06 (d), 73.19 (d), 73.35 (d), 73.55 (d), 77.53 (d), 77.56 (d), 77.66 (d), 77.69 (d), 99.09 (d), 99.80 (d), 104.45 (d), 104.79 (d), 123.82 (d), 123.95 (d), 126.78 (d), 127.02 (d), 128.73 (d), 128.77 (d), 129.25 (d), 129.71 (d), 129.80 (d), 131.25 (d), 136.67 (s), 136.70 (s), 137.50 (s), 137.95 (s), 151.08 (s), 151.11 (s), 164.79 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3037.6, 2946.1, 2878.0, 1720.2, 1530.0, 1349.4, 1272.8, 1069.8.

EM m/z (int. relativa): 372 [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}$](3), 250 (12), 222 (1), 150 (89), 122 (2), 105 (55), 101 (3), 91 (76), 85 (100), 77 (31).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_8$: 457.17367
observada: 457.17477

OBTENCIÓN DE 112



Se siguió el procedimiento indicado en **OBTENCIÓN DE 110**, utilizando 34.9 g de éster de partida (98.9 mmol). Rendimiento : 95%.

Datos experimentales de 112

Aceite

Mezcla de 4 estereoisómeros

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.52 (s.a., 8H), 1.74 (m, 8H), 3.49 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.99 (m, 10H), 4.20 (m, 2H), 4.57 (s.a., 2H), 5.80 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.48 (m, 4H).

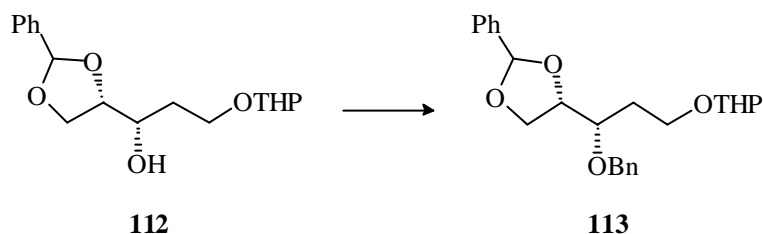
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 19.97 (t), 20.01 (t), 20.09 (t), 20.18 (t), 25.72 (t), 30.97 (t), 31.11 (t), 33.26 (t), 33.37 (t), 33.45 (t), 33.51 (t), 62.84 (t), 62.98 (t), 63.15 (t), 64.84 (t), 64.95 (t), 65.14 (t), 65.28 (t), 67.29 (t), 67.32 (t), 67.39 (t), 70.30 (d), 70.51 (d), 70.54 (d), 79.71 (d), 80.00 (d), 80.06 (d), 99.41 (d), 99.57 (d), 99.64 (d), 104.39 (d), 104.64 (d), 126.83 (d), 127.03 (d), 128.71 (d), 128.76 (d), 129.56 (d), 129.80 (d), 137.53 (s), 137.58 (s), 138.35 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3575.5, 3492.4, 3037.3, 2946.9, 2878.9, 1248.4, 1073.3.

EM m/z (int. relativa): 309 [M⁺+1](2), 308 (1), 307 (1), 223 (13), 206 (3), 159 (25), 149 (30), 122 (2), 105 (60), 101 (46), 91 (82), 85 (100), 77 (36).

EM (A.R.) calculada para C₁₇H₂₄O₅ :308.16237
observada: 308.16322

OBTENCIÓN DE **113**



Bajo atmósfera de argón se suspendió NaH (4.4 g al 60% en aceite mineral, 109.9 mmol) en THF (900 mL) y se enfrió a 0°C. Se goteó el alcohol **112** (28.2 g, 91.6 mmol) disuelto en THF, y tras 15 minutos, cloruro de bencilo (14.75 mL, 128.2 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (3.37 g, 9.16 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Tres días más tarde se añadió NaCl sat. (500 mL) y se extrajo de la forma habitual. El producto **113** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 84%.

Datos experimentales de 113

Aceite

Mezcla de 4 estereoisómeros

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.71 (m, 16H), 3.49 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.85 (m, 8H), 4.08 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.39 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.71 (m, 6H), 5.85 (s, 1H), 6.00 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.38 (m, 20H).

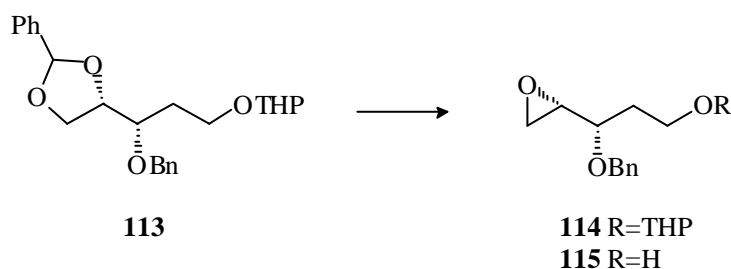
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 20.11 (t), 20.17 (t), 25.83 (t), 25.86 (t), 31.13 (t), 31.19 (t), 31.47 (t), 31.57 (t), 31.63 (t), 31.77 (t), 62.58 (t), 62.83 (t), 62.90 (t), 63.99 (t), 64.06 (t), 64.10 (t), 67.20 (t), 67.54 (t), 73.33 (t), 73.38 (t), 73.44 (t), 76.61 (d), 76.83 (d), 77.46 (d), 77.66 (d), 79.21 (d), 79.34 (d), 79.93 (d), 80.08 (d), 99.26 (d), 99.38 (d), 99.66 (d), 104.33 (d), 104.71 (d), 126.81 (d), 126.85 (d), 127.08 (d), 127.12 (d), 127.15 (d), 127.18 (d), 127.97 (d), 128.01 (d), 128.04 (d), 128.31 (d), 128.44 (d), 128.53 (d), 128.65 (d), 128.72 (d), 129.32 (d), 129.48 (d), 129.66 (d), 129.82 (d), 136.85 (s), 137.92 (s), 138.65 (s), 139.04 (s), 139.07 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3033.7, 2945.6, 2876.2, 1221.4, 1075.0.

EM m/z (int. relativa): 313 [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}$] (14), 249 (5), 207 (16), 178 (18), 149 (13), 107 (10), 105 (9), 101 (10), 91 (100), 85 (51).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$: 398.20932
observada: 398.20922

OBTENCIÓN DE 114 Y 115



Bajo atmósfera de argón se disolvió el producto **113** (28.5 g, 71.6 mmol) en CCl_4 (700 mL) y se añadió BaCO_3 (141 g, 716 mmol) y NBS (15.29 g, 85.9 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante 90 minutos, al cabo de los cuales se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a vacío, se concentró, se diluyó con CH_2Cl_2 (500 mL) y se lavó con NaCl aq sat. Tras secar los extractos orgánicos con MgSO_4 y filtrar, se concentró de nuevo. El producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 seco (700 mL) y se enfrió a 0°C . Se añadió NaH (3.44 g al 60% en aceite mineral, 85.9 mmol) y lentamente se goteó exceso de metanol seco. Al cabo de 30 minutos se añadió NaCl

aq sat. y se extrajo de la forma habitual. El producto bruto se sometió a cromatografía. El rendimiento global depende del grado de pureza de la NBS; si está purificada recientemente se puede obtener un 97% (de **114** + **115**, cuya proporción oscila de 6:4 a >20:1).

Datos experimentales de 114

Aceite

Mezcla de diastereoisómeros

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.69 (m, 16H), 2.54 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 4.44 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.59 (m, 3H), 4.85 (dd, $J=11.7, 4.0$ Hz, 2H), 7.33 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.96 (t), 20.16 (t), 25.81 (t), 25.84 (t), 31.11 (t), 33.06 (t), 43.53 (t), 55.40 (d), 55.46 (d), 62.67 (t), 62.98 (t), 63.93 (t), 64.01 (t), 72.19 (t), 72.29 (t), 77.82 (d), 78.54 (d), 99.13 (d), 99.74 (d), 127.89 (d), 127.92 (d), 128.19 (d), 128.25 (d), 128.69 (d), 138.99 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3032.4, 3015.4, 2946.7, 2872.0, 1231.4, 1033.5.

EM m/z (int. relativa): 207 [$\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$](53), 178 (42), 161 (10), 143 (10), 117 (22), 107 (73), 101 (51), 91 (100), 85 (100), 77 (43).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3$ [$\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$]: 207.10212
observada: 207.10208

Datos experimentales de 115

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -23.8^\circ$ (c 1.47, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.79 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.18 (s.a., 1H), 2.50 (dd, $J=4.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J=4.5$ Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.78 (s.a., 2H), 4.62 (d, $J=11.76$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=11.76$ Hz, 1H), 7.33 (m, 5H).

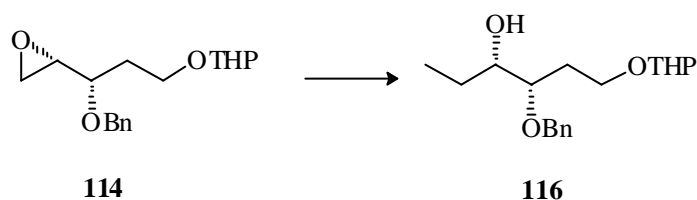
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 34.81 (t), 43.33 (t), 55.12 (t), 60.48 (t), 72.31 (t), 79.80 (d), 128.35 (d), 128.41 (d), 128.87 (d), 138.50 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3515.9, 3015.3, 2946.0, 2877.3, 1069.0.

EM m/z (int. relativa): 209 [M^+](2), 208 (6), 207 (2), 177 (3), 165 (1), 134 (10), 117 (16), 107 (97), 91 (100), 77 (44).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 208.10994
observada: 208.10994

OBTENCIÓN DE 116



Bajo atmósfera de argón se suspendió LiCl (462 mg, 10.9 mmol) y CuCl_2 (733 mg, 5.45 mmol) en THF seco (500 mL) y se enfrió a 0°C . Se añadió MeMgCl (54.5 mL de disolución 3 M en THF, 163.5 mmol). Tras 30 minutos se adicionó el epóxido **114** (15.91 g, 54.5 mmol) disuelto en THF, y cinco minutos después se agregó disolución saturada de NH_4Cl (300 mL) y éter (200 mL), extrayéndose de la forma habitual. El alcohol **116** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 86%.

Datos experimentales de 116

Aceite

Mezcla de diastereoisómeros

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.73 (m, 10H), 3.52 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 4.55 (m, 2H), 4.69 (dd, $J=16.0, 11.4$ Hz, 1H), 7.32 (m, 5H).

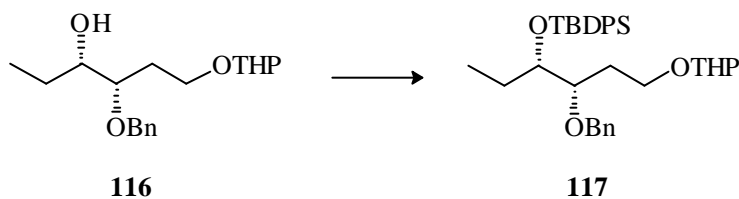
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 10.63 (q), 20.02 (t), 20.09 (t), 25.81 (t), 26.67 (t), 26.73 (t), 31.13 (t), 31.27 (t), 31.38 (t), 62.80 (t), 62.92 (t), 64.31 (t), 72.96 (t), 73.08 (t), 75.00 (d), 79.64 (d), 79.85 (d), 99.44 (d), 128.14 (d), 128.27 (d), 128.82 (d), 138.92 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3583.9, 3032.8, 2945.9, 2876.2, 1031.7.

EM m/z (int. relativa): 309 [M^++1](1), 249 (17), 223 (32), 205 (2), 163 (10), 147 (34), 115 (20), 107 (29), 101 (17), 91 (100), 85 (100), 77 (28), 59 (68).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3$ [$\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$]: 223.13342
observada: 223.13433

OBTENCIÓN DE **117**



Bajo atmósfera de argón se disolvió el alcohol **116** (14.1 g, 45.78 mmol) en CH_2Cl_2 (450 mL) y se añadió imidazol (6.23 g, 91.56 mmol). Se enfrió a 0°C y se goteó *t*-butilclorodifenilsilano (14.4 mL, 55.36 mmol). Tras 48 horas se añadió disolución acuosa saturada de NaCl (300 mL) y se extrajo de la forma habitual. El producto **117** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 85%.

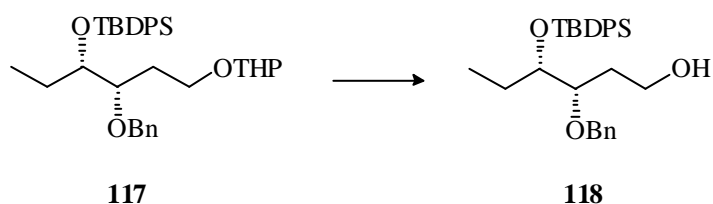
Datos experimentales de 117

Aceite

Mezcla de diastereoisómeros

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3):	0.84 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.14 (s, 18H), 1.69 (m, 16H), 2.18 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.55 (m, 5H), 3.87 (m, 6H), 4.13 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.26 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.29 (m, 6H), 7.46 (m, 12H), 7.77 (m, 10H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3):	11.38 (q), 19.89 (s), 19.97 (t), 24.75 (t), 25.98 (t), 26.02 (t), 27.64 (q), 29.63 (t), 29.66 (t), 31.16 (t), 62.39 (t), 62.43 (t), 64.87 (t), 65.14 (t), 72.23 (t), 72.36 (t), 74.64 (d), 74.67 (d), 78.83 (d), 79.59 (d), 99.02 (d), 99.24 (d), 127.78 (d), 127.90 (d), 127.99 (d), 128.14 (d), 128.28 (d), 128.67 (d), 129.99 (d), 130.01 (d), 130.09 (d), 134.52 (s), 134.77 (s), 134.88 (s), 136.49 (d), 136.53 (d), 136.58 (d), 139.35 (s).
I.R. (cm^{-1} , CHCl_3):	3003.9, 2964.4, 2877.6, 1389.6, 1110.7, 1050.2, 877.0.
EM m/z (int. relativa):	405 [$\text{M}^++1\text{-C}_4\text{H}_9\text{-C}_5\text{H}_9\text{O}$](10), 297 (46), 255 (7), 249 (8), 239 (47), 199 (74), 165 (11), 135 (100), 107 (7), 101 (4), 91 (100), 85 (100), 57 (90).
EM (A.R.)	calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}^++1\text{-C}_4\text{H}_9\text{-C}_5\text{H}_9\text{O}$]:405.18860 observada: 405.18791

OBTENCIÓN DE 118



El producto **117** (21.0 g, 38.5 mmol) se disolvió en metanol (380 mL) y se añadió una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico. Tras 2 horas se adicionó trietilamina hasta pH neutro y se concentró la mezcla a vacío. El alcohol **118** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 95%.

Datos experimentales de 118

Aceite

$[\alpha]_D^{25} -33.8^\circ$ (c 2.04, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.89 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.55 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.29 (s.a., 1H), 3.55 (m, 1H), 3.70 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.14 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.46 (m, 6H), 7.76 (d, $J=6.9$ Hz, 4H).

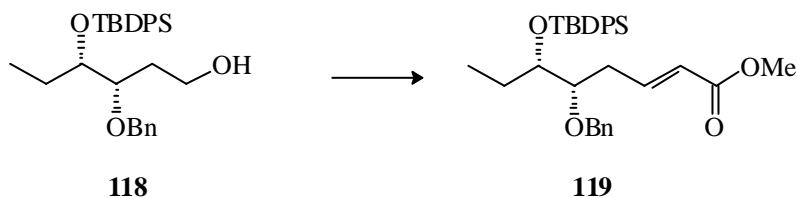
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 11.41 (q), 19.85 (s), 24.74 (t), 27.64 (q), 31.61 (t), 61.84 (t), 72.13 (t), 74.37 (d), 81.61 (d), 127.98 (d), 128.07 (d), 128.76 (d), 130.18 (d), 130.28 (d), 134.42 (s), 136.53 (d), 138.71 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3475.5, 3019.1, 2974.6, 2932.2, 2893.6, 1390.3, 1110.5, 1047.4, 877.0.

EM m/z (int. relativa): 387 [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_4\text{H}_9$](1), 297 (45), 255 (4), 239 (31), 199 (87), 181 (59), 165 (13), 135 (100), 107 (10), 91 (100), 77 (39), 57 (51).

EM (A.R.) calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_4\text{H}_9$] : 387.17803
observada: 387.17793

OBTENCIÓN DE 119



Se disolvió el alcohol **118** (15.9 g, 34.4 mmol) en CH_2Cl_2 (344 mL) y se enfrió a 0°C . Se añadió trietilamina (33.6 mL, 240.8 mmol), DMSO (22.7 mL, 0.66 mL/mmol de alcohol) y $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ (27.4 g al 80%, 137.6 mmol). Tras 40 minutos se adicionó HCl aq al 5% (200 mL) y se extrajo de la forma habitual.

Mientras se preparó una suspensión de NaH (2.06 g al 60% en aceite mineral, 51.6 mmol) en benceno (690 mL) y se enfrió a 0°C. Se goteó lentamente dimetilfosfonoacetato de metilo (8.9 mL, 55.0 mmol). Treinta minutos después se agregó el producto bruto de la oxidación, disuelto en benceno. La reacción fue prácticamente instantánea, por lo que se añadió NaCl aq sat. y se extrajo de la forma habitual. El producto **119** se purificó por cromatografía. Rendimiento: 81%.

Datos experimentales de 119

Aceite

$[\alpha]_D^{25}$ -57.1° (c 1.54, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.82 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.45 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.65 (dd, J=14.0, 6.3 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 5.85 (d, J=15.7 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J=15.7, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.42 (m, 6H), 7.69 (t, J=6.3 Hz, 4H).

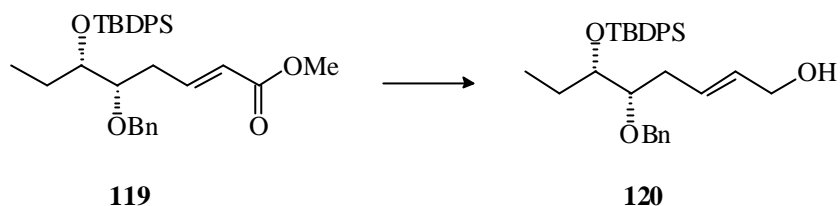
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 11.34 (q), 19.81 (s), 24.58 (t), 27.46 (q), 32.61 (t), 51.75 (q), 72.37 (t), 74.77 (d), 81.10 (d), 122.84 (d), 127.98 (d), 128.08 (d), 128.61 (d), 130.09 (d), 130.22 (d), 134.33 (s), 136.42 (d), 138.74 (s), 147.64 (d), 167.27 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3019.3, 2974.8, 2894.0, 1720.2, 1390.3, 1210.3, 1110.2, 1047.0, 877.1.

EM m/z (int. relativa): 460 (1), 459 [M⁺-C₄H₉](2), 428 (1), 297 (14), 255 (1), 239 (11), 199 (28), 181 (32), 135 (73), 107 (4), 91 (100), 59 (4), 57 (21).

EM (A.R.) calculada para C₂₈H₃₁O₄Si [M⁺-C₄H₉] : 459.19916
observada: 459.19896

OBTENCIÓN DE 120



Se siguió el procedimiento indicado en la **OBTENCIÓN DE 107**, utilizando 13.2 g (25.6 mmol) del éster **119**. Rendimiento : 89%.

Datos experimentales de 120

Aceite

$[\alpha]_D^{25}$ -48.0° (c 1.5, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.45 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.50 (dd, J=14.1, 6.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.01 (d, J=4.7 Hz, 2H), 4.11 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.21 (d, J=11.8 Hz, 1H), 5.59 (m, 2H), 7.12 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.41 (m, 6H), 7.70 (m, 4H).

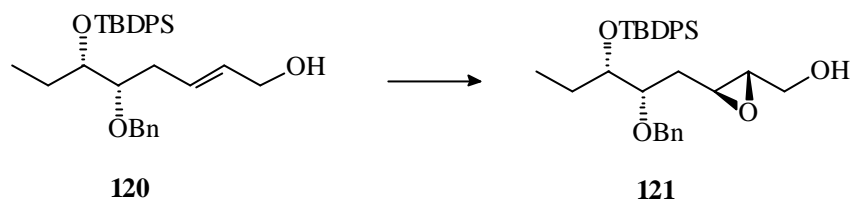
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 11.29 (q), 19.84 (s), 24.68 (t), 27.50 (q), 32.32 (t), 64.16 (t), 72.24 (t), 75.01 (d), 81.85 (d), 127.77 (d), 127.93 (d), 128.14 (d), 128.52 (d), 130.04 (d), 130.89 (d), 131.09 (d), 134.55 (s), 136.46 (d), 139.18 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3621.1, 3019.8, 2974.4, 2932.3, 2893.7, 1390.1, 1248.3, 1109.7, 1048.0, 877.0.

EM m/z (int. relativa): 414 (1), 413 [M⁺-H₂O-C₄H₉](2), 297 (45), 269 (100), 255 (5), 239 (39), 209 (100), 199 (96), 181 (57), 135 (100), 107 (9), 91 (100), 77 (23), 57 (40).

EM (A.R.) calculada para C₂₇H₂₉O₂Si [M⁺-H₂O-C₄H₉]: 413.19368
observada: 413.19615

OBTENCIÓN DE 121



Bajo atmósfera de argón se suspendió tamiz molecular de 4Å, finamente pulverizado, en CH_2Cl_2 (220 mL) y se enfrió a -20°C . Se adicionó $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (7.9 mL, 26.56 mmol) y (+)-tartrato de dietilo (5.3 mL, 30.98 mmol), y 15 minutos más tarde, el producto **120** (10.8 g, 22.13 mmol). Tras 30 minutos se añadió *t*-butilhidroperóxido (7.2 mL de disolución 5.5 M en isooctano, 39.83 mmol). Una vez finalizada la epoxidación (6 horas) se adicionó ácido tartárico al 15% (200 mL), manteniendo una agitación vigorosa hasta que la fase orgánica quedó clara. Se extrajo de la forma habitual, purificando **121** por cromatografía. Rendimiento : 88%.

Datos experimentales de 121

Aceite

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -46.8^\circ$ (c 1.43, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.80 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.41 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.11 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.43 (m, 6H), 7.70 (m, 4H).

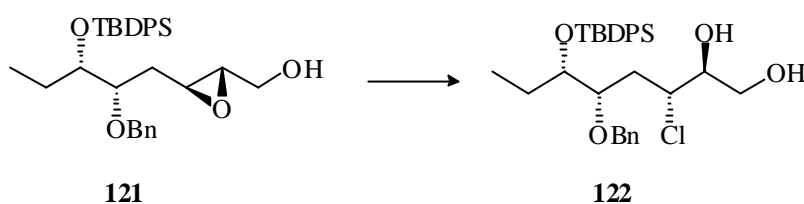
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 11.32 (q), 19.78 (s), 24.53 (t), 27.48 (q), 31.98 (t), 54.43 (d), 59.53 (d), 62.01 (t), 72.41 (t), 74.32 (d), 79.74 (d), 128.01 (d), 128.04 (d), 128.19 (d), 128.66 (d), 130.05 (d), 130.18 (d), 134.29 (s), 134.47 (s), 136.48 (d), 136.52 (d), 138.94 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3618.9, 3467.4, 2974.8, 2894.0, 1390.5, 1109.8, 1047.6, 877.2.

EM m/z (int. relativa): 359 [M⁺-C₄H₉-C₄H₈O₂](9), 269 (77), 255 (3), 239 (33), 209 (71), 199 (100), 191 (65), 181 (72), 135 (100), 107 (15), 91 (100), 77 (31), 57 (58).

EM (A.R.) calc. para C₂₃H₂₃O₂Si [M⁺-C₄H₉-C₄H₈O₂] : 359.14673
observada: 359.14651

OBTENCIÓN DE 122



Bajo atmósfera de argón, a 0°C, se disolvió TiCl₄ (2.55 mL, 23.2 mmol) y Ti(OⁱPr)₄ (6.9 mL, 23.2 mmol) en CH₂Cl₂ (170 mL). Tras 30 minutos se enfrió la mezcla a -20°C y se añadió (-)-tartrato de dietilo (3.2 mL, 18.55 mmol). Después de 15 minutos se añadió el epóxido **121** (8.5 g, 16.86 mmol) y se dejó la reacción a -20°C durante la noche. Se adicionó disolución saturada de Na₂SO₄ (150 mL) y se extrajo de la forma habitual. El producto **122** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 85%.

Datos experimentales de 122

Aceite

[α]_D²⁵ -47.7° (c 1.2, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.76 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.47 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 4.10 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.43 (m, 6H), 7.73 (m, 4H).

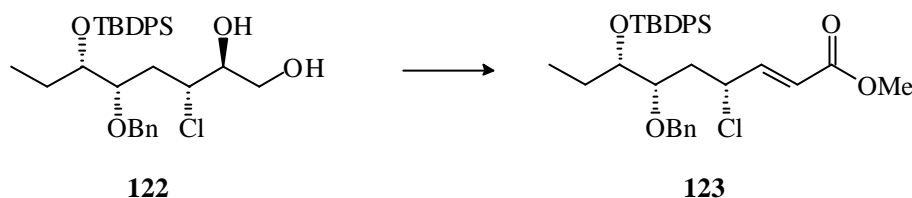
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 11.46 (q), 19.77 (s), 24.83 (t), 27.50 (q), 32.50 (t), 59.33 (d), 64.15 (t), 72.14 (t), 72.91 (d), 74.22 (d), 78.67 (d), 127.94 (d), 128.05 (d), 128.45 (d), 128.49 (d), 128.94 (d), 130.14 (d), 130.29 (d), 133.98 (s), 134.35 (s), 136.50 (d), 136.68 (d), 137.51 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3618.0, 3466.0, 2975.4, 2932.0, 2894.2, 1390.1, 1110.7, 1047.2, 877.0.

EM m/z (int. relativa): 387 [M⁺-C₄H₉-Cl-C₂H₅O₂](2), 297 (27), 255 (3), 239 (18), 199 (68), 191 (10), 181 (38), 125 (3), 123 (8), 107 (4), 91 (100), 57 (14).

EM (A.R.) calc. para C₂₇H₃₁O₃Si³⁵Cl [M⁺-C₄H₉-OH] : 466.17310
observada: 466.17728

OBTENCIÓN DE 123



Se disolvió el clorodiol **122** (7.0 g, 12.95 mmol) en THF (110 mL) y se añadió agua (22 mL) y NaIO₄ (11.08 g, 51.8 mmol). Tras 1 hora se filtró la mezcla sobre celita, lavando bien el precipitado con éter; los extractos orgánicos se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío.

Mientras se preparó una suspensión de NaH (777 mg al 60% en aceite mineral, 19.4 mmol) en tolueno seco (260 mL), bajo atmósfera de argón y se enfrió a 0°C. Se goteó dimetilfosfonoacetato de metilo (3.35 mL, 20.7 mmol) y tras 30 minutos se enfrió a -78°C. Se añadió el aldehído de la degradación oxidativa, disuelto en tolueno. Tras 10 minutos se añadió NaCl aq sat. (200 mL) y éter (200 mL) y se extrajo de la forma habitual. El éster **123** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 86%.

Datos experimentales de 123

Aceite

[α]_D²⁵ -52.5° (c 1.7, CHCl₃).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.82 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.50 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.85 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.65 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=15.5, 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.53 (m, 6H), 7.71 (m, 5H).

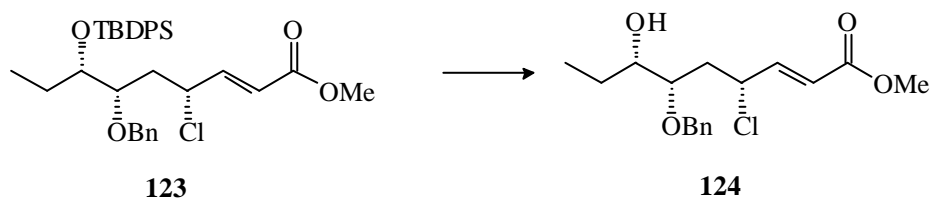
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 11.43 (q), 19.76 (s), 24.75 (t), 27.45 (q), 38.13 (t), 52.07 (q), 57.63 (d), 71.65 (t), 73.52 (d), 78.93 (d), 122.94 (d), 127.97 (d), 128.04 (d), 128.77 (d), 130.18 (d), 130.32 (d), 133.97 (s), 134.29 (s), 136.46 (d), 136.52 (d), 138.54 (s), 146.44 (d), 166.30 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3019.1, 2974.8, 2931.3, 2895.8, 1717.1, 1219.9, 1111.1, 1046.4, 877.1.

EM m/z (int. relativa): 325 [$\text{M}^+ - \text{SiPh}_2\text{tBu}$](2), 308 (1), 299 (1), 297 (8), 255 (3), 239 (5), 167 (46), 149 (100), 135 (43), 91 (100), 57 (99).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}^{35}\text{Cl}$ [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$]: 507.17584
observada: 507.17615

OBTENCIÓN DE 124



Se disolvió el producto **123** (5.9 g, 10.45 mmol) en CH_3CN (57 mL) y se añadió disolución acuosa de HF al 45% (47 mL). Tras 2 días se adicionó agua (100 mL) y éter (100 mL), y se extrajo de la forma habitual, lavando los extractos orgánicos con disolución saturada de NaHCO_3 . El alcohol **124** se purificó por cromatografía. Rendimiento: 88%.

Datos experimentales de 124

Aceite

$[\alpha]_D^{25} -7.6^\circ$ (c 1.45, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.85 (s.a., 1H), 2.20 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.56 (m, 3H), 5.95 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=15.4, 7.7$ Hz, 1H), 7.35 (m, 5H).

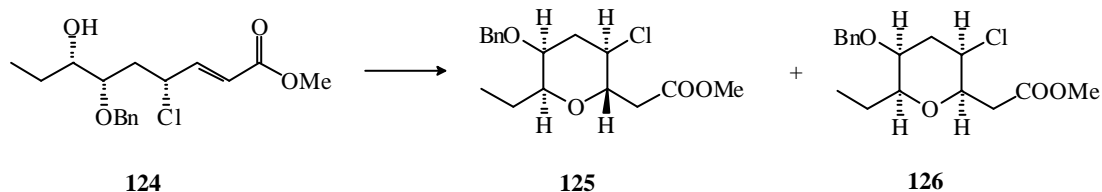
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 10.69 (q), 26.95 (t), 39.03 (t), 52.22 (q), 57.05 (d), 72.90 (t), 74.20 (d), 78.61 (d), 122.70 (d), 128.40 (d), 128.92 (d), 138.19 (s), 146.36 (d), 166.54 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3619.2, 3460.4, 3015.8, 2974.9, 2911.8, 2895.7, 1719.8, 1393.6, 1046.7.

EM m/z (int. relativa): 329 $[\text{M}^++1]$ (1), 327 (2), 291 (1), 273 (1), 269 (2), 267 (5), 192 (2), 136 (6), 134 (19), 107 (11), 91 (100), 77 (13), 72 (2), 59 (58).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $[\text{M}^+-\text{HCl}]$: 290.15181
observada: 290.15150

OBTENCIÓN DE 125 Y 126



a) Con NaH:

Bajo atmósfera de argón se disolvió el alcohol **124** (326.5 mg, 1 mmol) en tolueno o THF secos (10 mL) y se llevó a la temperatura requerida. Se añadió NaH (40 mg al 60% en aceite mineral, 1 mmol). Una vez completa la reacción se vertió sobre una mezcla de éter/hielo/HCl al 5%, y se extrajo de la forma usual, lavando los extractos orgánicos con disolución acuosa saturada de NaCl.

b) Con $\text{MN}(\text{TMS})_2$:

Bajo atmósfera de argón se disolvió el alcohol **124** (326.5 mg, 1 mmol) en THF seco (10 mL) y se enfrió a la temperatura requerida. Se añadió la base (91.69 mg de $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ o 1 mL de disolución 0.5 M de $\text{KN}(\text{TMS})_2$ en tolueno, 0.5 mmol) y seguidamente el éter corona (99.3 μL de 15-corona-5 o 132.16 mg de 18-corona-6, 0.5 mmol). Una vez completa la reacción se vertió sobre una mezcla de éter/hielo/HCl al 5%, y se extrajo de la forma usual, lavando los extractos orgánicos con disolución acuosa saturada de NaCl.

Los productos **125** y **126** se purificaron por cromatografía en gel de sílice.

Datos experimentales de 125

Aceite

$[\alpha]_D^{25} -26.0^\circ$ (c 0.34, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.96 (dd, $J=24.3, 12.3$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J=15.2, 9.4$ Hz, 1H), 2.44 (ddd, $J=12.3, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J=15.2, 2.6$ Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 4.52 (dd, $J=18.3, 11.9$ Hz, 2H), 7.32 (m, 5H).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , C_6D_6): 1.04 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.90 (dd, $J=24.1, 12.2$ Hz, 1H), 2.22 (ddd, $J=12.2, 4.6, 4.6$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J=15.4, 9.4$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=15.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 4.02 (ddd, $J=9.4, 9.4, 2.5$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J=22.2, 12.0$ Hz, 2H), 7.16 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 9.33 (q), 16.50 (t), 35.50 (t), 38.04 (t), 51.76 (q), 56.24 (d), 70.19 (d), 70.96 (t), 74.25 (d), 76.34 (d), 127.49 (d), 127.81 (d), 128.46 (d), 137.94 (s), 171.33 (s).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , C_6H_6): 9.48 (q), 16.52 (t), 35.46 (t), 37.83 (t), 50.88 (q), 56.34 (d), 70.18 (d), 70.40 (t), 74.35 (d), 76.15 (d), 126.53 (d), 127.07 (d), 127.74 (d), 138.48 (s), 170.55 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3019.0, 2975.6, 2895.9, 1734.3, 1423.0, 1216.0, 1046.5.

EM m/z (int. relativa): 326 [M⁺](1), 295 (1), 290 (1), 255 (1), 253 (2), 222 (1), 220 (2), 184 (26), 141 (56), 109 (32), 91 (100), 77 (23), 65 (89).

EM (A.R.) calculada para C₁₆H₂₀O₃³⁷Cl [M⁺-OCH₃]: 297.10715
observada: 297.10746

Datos experimentales de 126

Aceite

[α]_D²⁵ +23.2° (c 0.42, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.63 (dd, J=15.6, 5.1 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=15.6, 8.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (ddd, J=10.5, 4.1, 4.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.50 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.8 Hz, 1H).

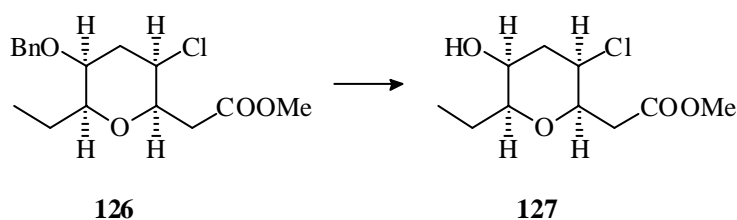
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 9.78 (q), 18.73 (t), 33.12 (t), 36.05 (t), 51.76 (q), 58.09 (d), 68.55 (d), 71.19 (t), 71.59 (d), 75.49 (d), 127.57 (d), 127.77 (d), 128.39 (d), 138.10 (s), 171.31 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3020.3, 2978.6, 2897.1, 1731.2, 1423.0, 1215.8, 1047.8.

EM m/z (int. relativa): 326 [M⁺](1), 291 (1), 253 (1), 222 (1), 220 (2), 184 (9), 141 (40), 107 (4), 91 (100), 77 (16), 65 (59).

EM (A.R.) calculada para C₁₇H₂₃O₄³⁷Cl : 328.12554
observada: 328.12452
calculada para C₁₇H₂₃O₄³⁵Cl : 326.12849
observada: 326.12731

OBTENCIÓN DE 127



Se disolvió el producto **126** (326.5 mg, 1 mmol) en acetato de etilo seco (10 mL) y se añadió Pd(OH)₂ (32 mg). La mezcla se sometió a atmósfera de H₂, con agitación vigorosa, purgando previamente el sistema con vacío. Tras 15 minutos se filtró la suspensión a través de papel Whatman n° 2, lavando el sólido con acetato de etilo. La eliminación a vacío del disolvente condujo a la obtención de **127** puro. Rendimiento cuantitativo.

Datos experimentales de 127

Sólido blanco. Punto de fusión : 72°C

[α]_D²⁵ +18.0° (c 0.43, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (t, J=7.4 Hz, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.64 (dd, J=15.36, 4.92 Hz, 1H), 2.72 (dd, J=15.36, 9.24 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.40 (m, 1H).

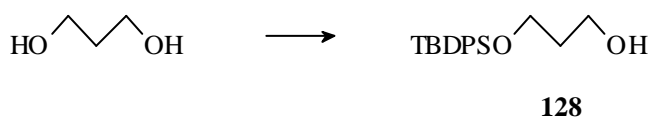
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 9.80 (q), 20.23 (t), 34.25 (t), 36.23 (t), 51.88 (q), 55.99 (d), 65.77 (d), 70.17 (d), 75.20 (d), 171.47 (s).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3610.1, 3015.8, 2975.8, 2912.6, 1729.9, 1418.4, 1216.1, 1046.7.

EM m/z (int. relativa): 205 [M⁺-OCH₃] (1), 183 (1), 165 (1), 163 (2), 129 (5), 111 (5), 82 (7), 71 (26), 59 (100).

EM (A.R.)
 calculada para C₁₀H₁₈O₄³⁷Cl [M⁺+1] : 239.08641
 observada : 239.08616
 calculada para C₁₀H₁₈O₄³⁵Cl [M⁺+1] : 237.08936
 observada : 237.08937

OBTENCIÓN DE 128



Se disolvió 1,3-propanodiol (5 mL, 69.2 mmol) en CH₂Cl₂ (700 mL), bajo argón, y se añadió imidazol (9.42 g 138.4 mmol). Se enfrió la mezcla a 0°C y se

goteó *t*-butilclorodifenilsilano (18 mL, 69.2 mmol). Se llevó la mezcla a temperatura ambiente y, tras 15 minutos, se añadió disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo de la forma habitual. El producto **128** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 82%.

Datos experimentales de 128

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.09 (s, 9H), 1.83 (m, $J=5.68$ Hz, 2H), 2.46 (s.a., 1H), 3.86 (m, 4H), 7.45 (m, 6H), 7.71 (m, 4H).

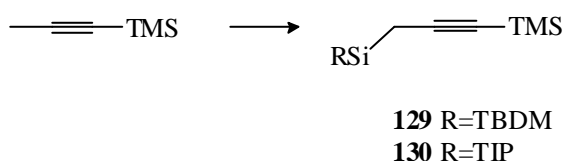
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 19.11 (s), 26.89 (q), 34.34 (t), 61.82 (t), 63.17 (t), 127.64 (d), 129.75 (d), 133.31 (s), 135.60 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3629.4, 3510.2, 3072.4, 3016.0, 2958.9, 2932.0, 2859.4, 1960.5, 1890.6, 1825.8, 1472.0, 1427.9, 1391.7, 1112.1, 1063.3, 822.3.

EM m/z (int. relativa): 258 (1), 257 [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$] (6), 199 (61), 179 (41), 105 (22), 91 (23), 77 (50), 57 (100).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$] : 257.09978
observada: 257.09998

OBTENCIÓN DE 129 Y DE 130



Bajo atmósfera de argón se disolvió 1-(trimetilsilil)-1-propino (5.0 g, 44.54 mmol) en THF (450 mL) y se enfrió a -20°C . Se goteó *n*-BuLi (37 mL de disolución 1.2 M en hexano, 44.54 mmol) y, tras 15 minutos, se enfrió a -78°C y se añadió $^i\text{Pr}_3\text{ClSi}$ (10.5 mL, 49 mmol) o $^t\text{BuMe}_2\text{ClSi}$ (7.4 g, 49 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Tras 24 horas se vertió sobre éter/hielo/agua y se extrajo de la forma habitual. El producto final puede purificarse por cromatografía en gel de sílice o por destilación ($96-97^\circ\text{C}$ a 0.1 mmHg para **130**). Rendimiento : 92%.

Datos experimentales de 129

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.07 (s, 6H), 0.12 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.57 (s, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): -6.21 (q), 0.56 (q), 5.23 (t), 17.31 (s), 26.65 (q), 83.65 (s), 106.63 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3018.7, 2975.8, 2895.4, 2252.8, 2152.7, 1423.0, 1392.6, 1219.9, 1046.0.

EM m/z (int. relativa): 169 [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$] (2), 153 (1), 139 (1), 115 (6), 111 (3), 73 (100), 58 (6), 57 (47).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{Si}_2$ [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$] : 169.08688
observada: 169.08618

Datos experimentales de 130

Aceite

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.11 (s, 9H), 1.09 (s, 18H), 1.16 (m, 3H), 1.60 (s, 2H).

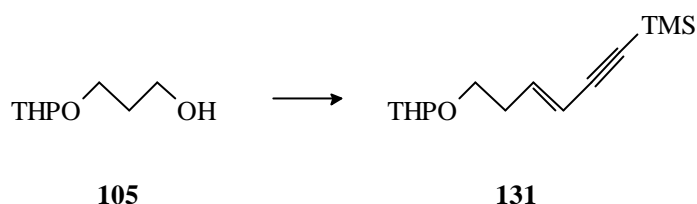
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.09 (q), 0.63 (t), 11.04 (d), 18.51 (q), 83.60 (s), 106.51 (s).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3001.8, 2959.7, 2944.1, 2891.5, 2866.4, 2153.1, 2070.1, 1463.9, 1384.2, 1250.4, 1147.6, 842.8.

EM m/z (int. relativa): 269 [M^{+1}] (1), 268 (2), 226 (25), 225 (94), 183 (43), 157 (29), 139 (10), 115 (64), 111 (6), 97 (24), 77 (63), 73 (100), 59 (100).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{Si}_2$ [M^{+1}] : 269.21208
observada: 269.21238

OBTENCIÓN DE 131



El alcohol **105** (1.44 g, 9.0 mmol) se oxidó a aldehído siguiendo el procedimiento indicado en la **OBTENCIÓN DE 106**.

Mientras, se disolvió bromuro de (3-trimetilsilil-2-propinil)trifenilfosfonio (2.5 g, 5.5 mmol) en THF seco (30 mL), bajo atmósfera de argón, y se enfrió a -78°C . Se añadió *n*-BuLi (3.13 mL de disolución 1.76 M en *n*-hexano, 5.5 mmol) y se llevó la mezcla a -40°C durante 30 minutos. Se enfrió a -90°C y se adicionó el aldehído generado en la oxidación anterior, disuelto en THF (20 mL). Se dejó la mezcla a 0°C durante 4 horas y se añadió disolución acuosa saturada de NaCl (70 mL). Se extrajo con pentano (3 x 50 mL), se secó la fase orgánica con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto **131** se purificó por cromatografía. Rendimiento: 88%.

Datos experimentales de 131

Aceite

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 0.16 (s, 9H), 1.67 (m, 6H), 2.37 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 5.56 (dt, $J=16.0, 1.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.21 (dt, $J=16.0, 7.0, 7.0$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): -0.09 (q), 19.50 (t), 25.42 (t), 30.61 (t), 33.47 (t), 62.28 (t), 66.11 (t), 93.09 (s), 98.78 (d), 103.83 (s), 111.41 (d), 142.25 (d).

EM m/z (int. relativa): 179 [$\text{M}^+ - \text{SiMe}_3$](1), 167 (1), 135 (24), 122 (10), 94 (2), 85 (100), 73 (39), 67 (62), 57 (69).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$: 252.15456
observada: 252.15454

OBTENCIÓN DE 132



Se disolvió el producto **131** (1.2 g, 4.76 mmol) en metanol (50 mL) y se añadió una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico. Tras 45 minutos se adicionó trietilamina hasta pH neutro y se concentró a vacío. El alcohol **132** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 90%.

Datos experimentales de 132

Aceite

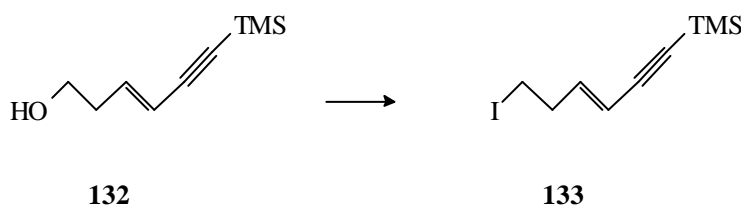
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.17 (s, 9H), 2.36 (m, 2H), 3.67 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.60 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.19 (dt, $J=16.0, 7.3, 7.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): -0.12 (q), 36.35 (t), 61.41 (t), 93.05 (s), 103.91 (s), 112.47 (d), 141.61 (d).

EM m/z (int. relativa): 170 [M^{++2}] (1), 169 (2), 168 (13), 153 (85), 151 (1), 109 (14), 97 (9), 95 (15), 85 (8), 83 (21), 78 (13), 75 (100), 73 (55), 71 (4), 59 (29).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{OSi}$: 168.09704
observada: 168.09678

OBTENCIÓN DE 133



Bajo atmósfera de argón se disolvió el alcohol **132** (618 mg, 3.63 mmol) en CH_2Cl_2 (36 mL) y se añadió trietilamina (810 μL , 5.8 mmol). Seguidamente se goteó

cloruro de mesilo (422 μL , 5.4 mmol). Tras 15 minutos se añadió disolución acuosa saturada de NaCl (35 mL) y se extrajo de la forma habitual, lavando los extractos orgánicos con HCl aq al 5% y H_2O .

El producto bruto se disolvió en acetona seca (18 mL), bajo atmósfera de argón, se añadió NaI (817 mg, 5.4 mmol) y se sometió la mezcla a reflujo durante 24 horas. Se adicionó H_2O (20 mL) y se extrajo de la forma habitual. El producto **133** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 78%.

Datos experimentales de 133

Aceite

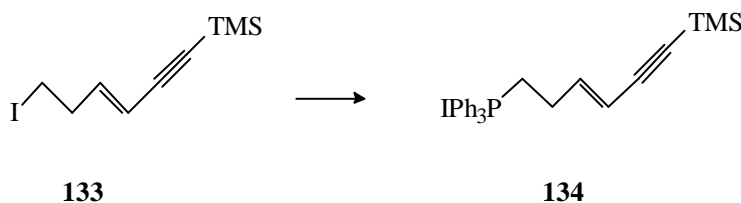
^1H -RMN (δ , CDCl_3): 0.19 (s, 9H), 2.68 (dddd, $J=7.1, 7.1, 1.2$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.59 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.11 (dt, $J=15.9, 7.1, 7.1$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): -0.13 (q), 2.97 (t), 36.91 (t), 94.68 (s), 103.05 (s), 112.18 (d), 142.97 (d).

EM m/z (int. relativa): 279 [M^++1](9), 150 (9), 149 (84), 104 (10), 77 (6), 70 (28), 57 (100).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_9\text{H}_5\text{ISi}$. 277.99878
observada: 277.99487.

OBTENCIÓN DE 134



Se disolvió el yodado **133** (755 mg, 2.7 mmol) en acetonitrilo (3 mL), se añadió trifenilfosfina (784 mg, 3 mmol) y se sometió la mezcla a reflujo durante 24 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó repetidas veces con pentano para eliminar los restos de trifenilfosfina. Se obtuvo el producto **134** con un rendimiento del 95%.

Datos experimentales de 134

Espuma

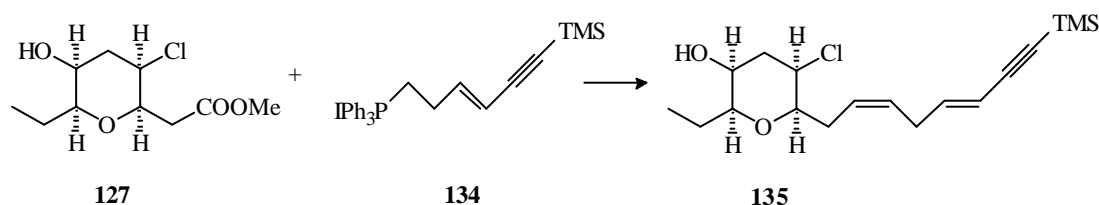
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.14 (s, 9H), 2.56 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 5.50 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 6.23 (dt, $J=15.8, 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.57 (m, 15H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): -0.18 (q), 22.57 (t), 25.96 (t), 95.23 (s), 102.55 (s), 121.91 (d), 117.25 (s), 118.11 (s), 130.54 (d), 130.62 (d), 133.73 (d), 135.30 (d), 140.69 (d).

EM m/z (int. relativa): 413 [M^+-I](1), 262 (100), 152 (18), 127 (5), 78 (6), 77 (14).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P}$: 262.09114
observada: 262.09141

OBTENCIÓN DE 135



Bajo atmósfera de argón se disolvió **127** (168 mg, 0.71 mmol) en éter seco (7 mL) y se enfrió a -70°C . Se goteó DIBAL (1.78 mL 1 M en hexano, 1.78 mmol) muy lentamente (≈ 30 minutos). Tras 2 horas se añadió agua (253 μL , 142.22 μL agua / mL DIBAL 1 M) en frío y se llevó la mezcla a temperatura ambiente, agitando vigorosamente hasta que se formó un precipitado blanco fino. Se adicionó MgSO_4 , se filtró y se concentró.

Mientras, se disolvió la sal de fosfonio **134** (959 mg, 1.78 mmol) en THF (5 mL), bajo argón, y se enfrió a -78°C . Se adicionó $n\text{-BuLi}$ (1.0 mL 1.7 M en THF, 1.74 mmol), con lo cual la disolución adquirió un intenso color rojo oscuro, y se llevó la mezcla a -40°C durante 30 minutos, al cabo de los cuales se enfrió a -70°C y se adicionó el aldehído obtenido anteriormente, disuelto en THF (2 mL). Tras 2 horas se añadió agua (7 mL) y se extrajo de la forma habitual. El producto **135** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 75%.

Datos experimentales de 135

Aceite

$[\alpha]_D^{25} +15.1^\circ$ (c 0.38, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.17 (s, 9H), 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.88 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.22 (dt, $J=15.9, 6.5$ Hz, 1H).

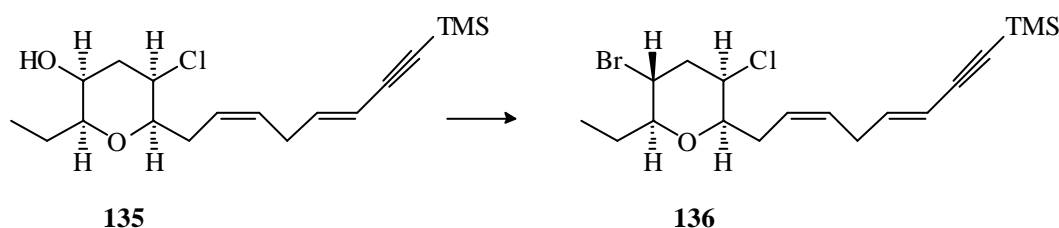
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): -0.12 (q), 9.97 (q), 29.10 (t), 30.94 (t), 35.81 (t), 36.45 (t), 56.20 (d), 66.17 (d), 72.91 (d), 74.75 (d), 93.41 (s), 103.80 (s), 110.15 (d), 126.95 (d), 127.64 (d), 143.29 (d).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3611.2, 3021.8, 2972.1, 2860.4, 2101.3, 1468.2, 1260.0, 1100.4, 840.5.

EM m/z (int. relativa): 343 (1), 341 (3), 325 (3), 323 (7), 305 (7), 232 (1), 166 (3), 164 (11), 128 (13), 105 (100), 81 (72), 73 (13).

EM (A.R.) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_2^{35}\text{ClSi}$: 340.16254
observada: 340.16274

OBTENCIÓN DE 136



Se disolvió trifenilfosfina (68 mg, 0.253 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL), bajo atmósfera de argón, y se enfrió a 0°C . Se añadió Br_2 (13 μL , 0.253 mmol) y se llevó la mezcla a temperatura ambiente, observándose la formación de un precipitado blanco. Tras 20 minutos se enfrió la mezcla a -10°C y se añadió **135** (79.6 mg, 0.023 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (0.5 mL). Al cabo de 2 horas se añadió agua (2 mL) y se extrajo de la forma habitual. El producto **136** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 35%.

Datos experimentales de 136

Aceite

$[\alpha]_D^{25}$ 6.7° (c 0.33, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.17 (s, 9H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.88 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 5.49 (m, 3H), 6.22 (dt, J=15.9, 6.5 Hz, 1H).

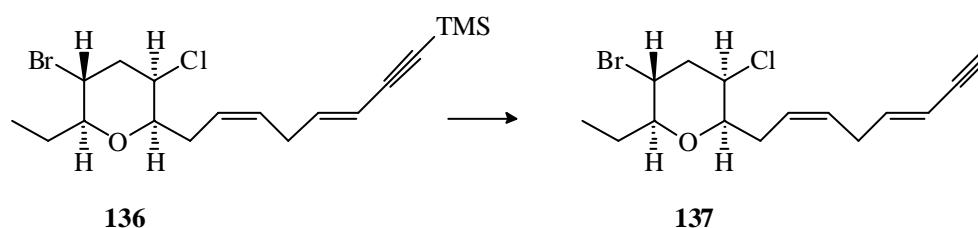
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): -0.15 (q), 9.62 (q), 26.72 (t), 30.97 (t), 32.06 (t), 44.01 (t), 46.82 (d), 61.53 (d), 78.21 (d), 84.14 (d), 93.28 (s), 103.79 (s), 109.71 (d), 126.22 (d), 128.04 (d), 143.62 (d).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3022.1, 2971.9, 2859.3, 2109.6, 1470.0, 1263.3, 1102.0, 840.8.

EM m/z (int. relativa): 406 (1), 404 (4), 402 (3), 333 (2), 331 (9), 329 (5), 295 (3), 293 (9), 229 (2), 227 (10), 225 (7), 215 (17), 199 (5), 177 (1), 105 (100), 81 (65), 73 (11).

EM (A.R.) calculada para C₁₈H₂₈O⁸¹Br³⁵ClSi : 404.07609
observada: 404.07592

OBTENCIÓN DE 137



Se disolvió **136** (21 mg, 0.052 mmol) en acetonitrilo (0.5 mL) y se añadió disolución acuosa de HF al 45% (0.5 mL). Tras 12 horas se adicionó agua (1 mL) y éter (1 mL) y se extrajo de la forma habitual, lavando los extractos orgánicos con

disolución saturada de NaHCO₃. El producto **137** se purificó por cromatografía. Rendimiento : 86%.

Datos experimentales de 137

Aceite

$[\alpha]_{D^{25}} +6.3^{\circ}$ (c 0.30, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.53 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.82 (d, J=2.2 Hz, 1H), 2.90 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.50 (m, 3H), 6.23 (dt, J=15.9, 6.7 Hz, 1H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 9.33 (q), 26.61 (t), 30.87 (t), 31.41 (t), 44.02 (t), 46.49 (d), 60.74 (d), 76.13 (d), 79.01 (d), 83.95 (d), 82.80 (s), 109.63 (d), 126.48 (d), 128.12 (d), 143.50 (d).

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3302.8, 3020.6, 2969.1, 2857.6, 2120.0, 1469.5, 1261.8, 1101.7, 841.3, 815.0.

EM m/z (int. relativa): 334 (1), 332 (3), 330 (2), 306 (2), 304 (7), 302 (3), 297 (2), 295 (7), 229 (2), 227 (10), 225 (7), 215 (14), 105 (100), 81 (68).

EM (A.R.) calculada para C₁₅H₂₀O⁸¹Br³⁵Cl : 332.03656
observada: 332.03664

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1 Se desarrolla un nuevo método de obtención de oxolanos polisustituídos quirales por haloeterificación intramolecular estereoselectiva.
- 2 Se demuestra que el control de la ciclación se lleva a cabo mediante la geometría del doble enlace implicado y las condiciones de reacción.
- 3 Se ensayan diversas reacciones sobre los oxolanos obtenidos y se demuestra la dificultad de obtener transformaciones adecuadas para la síntesis de lauroxolanos.
- 4 Se obtienen de forma estereocontrolada halo-oxanos disustituídos quirales por ciclación hetero-Michael.
- 5 Se demuestra que se controla la estereoquímica del cierre del anillo oxánico mediante la elección adecuada de la geometría del doble enlace.
- 6 Se observa que el método anterior no es totalmente extrapolable al caso de oxanos tetrasustituídos y se desarrollan nuevas condiciones de reacción.
- 7 Se aplica el método anterior a la síntesis total del srilankenino.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Ac	acetil
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
Bn	bencil
Bz	benzoil
CSA	ácido canforsulfónico
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	dietil azodicarboxilato
DET	tartrato de dietilo
DIBAH, DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DIPT	tartrato de diisopropilo
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
HMPA	hexametilfosforamida
K-selectride	tri- <i>sec</i> -butilborohidruro de potasio
LAH	hidruro de aluminio y litio
LDA	diisopropilamiduro de litio
L-selectride	tri- <i>sec</i> -butilborohidruro de litio
Ms	mesilato (metanosulfonato)
MS	tamiz molecular
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
PCC	clorocromato de piridinio
PDC	dicromato de piridinio
PMB	<i>p</i> -metoxibencil
PNB	<i>p</i> -nitrobenzoato
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
Pv	pivaloato (trimetilacetato)
Py	piridina
Red-Al, REDAL	hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBCD	2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona
TBDMS, TBS	<i>t</i> -butildimetilsilil
TBDPS	<i>t</i> -butildifenilsilil
TBHP	hidroperóxido de <i>t</i> -butilo
TEA	triethylamina
Tf	triflato (trifluorometanosulfonato)
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TIPS	triisopropilsilil
TMS	trimetilsilil
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico