

***INSTITUTO DE PRODUCTOS
NATURALES Y AGROBIOLOGÍA***

***DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
ORGÁNICA***

***CONSEJO SUPERIOR DE
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS***

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

***RECONOCIMIENTO MOLECULAR: DISEÑO Y SÍNTESIS DE
UNA NUEVA FAMILIA DE MÓDULOS ESTRUCTURALES***

***SÍNTESIS RADICALARIA DE CARBOCICLOS EN MEDIOS NO
REDUCTIVOS***

***SÍNTESIS FORMAL DE LA (+)-PREUSINA: UN NUEVO
ACCESO A PIRROLIDINAS QUIRALES***

MEMORIA

presentada para optar el
Grado de Doctor en Química
por
Juana Robles Caycho

La Laguna, Noviembre de 1997

Los trabajos que se incluyen en esta Memoria han sido realizados en el Departamento de Biosíntesis de Productos Naturales del Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, bajo la dirección de los Dres. **D. Fernando García Tellado** y **D. Pedro de Armas González**.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ángel Gutiérrez Ravelo, por motivar la realización de la presente Tesis Doctoral y por su constante aliento durante la realización de la misma.

A la Agencia Española de Cooperación Internacional por la concesión de una beca del Instituto de Cooperación Iberoamericano para la realización de la Tesis Doctoral.

A mis directores, los Dres. Fernando García Tellado y Pedro de Armas González, y al Dr. José Juan Marrero Tellado, por su cordial acogida en su grupo de investigación, sus enseñanzas, su gran colaboración, su apoyo y su amistad.

A Conchi, Ricardo y Jose por brindarme su amistad en un momento importante de mi vida, y conjuntamente con Maritza, por su constante apoyo y aliento.

A todos los miembros del Departamento de Biosíntesis de Productos Naturales y a los miembros de las Unidades de Servicio por su gentil colaboración

A mis amigos que de alguna manera me brindaron su apoyo.

A mis padres, Hernán y María.

A la memoria de Antonio Robles Lungas.

★	Índice	<i>i</i>
★	Abreviaturas	<i>ii</i>
★	Técnicas Experimentales	<i>iv</i>
★	Capítulo 1: Reconocimiento Molecular: Diseño y Síntesis de una Nueva Familia de Módulos Estructurales	1
★	Introducción	3
★	Objetivos	8
★	Discusión de Resultados	10
★	Conclusiones	27
★	Parte Experimental	29
★	Capítulo 2: Síntesis Radicalaria de Carbociclos en Medios no Reductivos	73
★	Introducción	74
★	Objetivos	79
★	Discusión de Resultados	81
★	Conclusiones	95
★	Parte Experimental	97
★	Capítulo 3: Síntesis de (+)-Preusina: Un Nuevo Acceso a Pirrolidinas Quirales	105
★	Introducción	106
★	Objetivos	111
★	Discusión de Resultados	113
★	Conclusiones	120
★	Parte Experimental	122

Ac	Acetato
ac.	Acuoso
Ad	aparente doblete
AIBN	Azodiisobutironitrilo
Ar-H	protón aromático
Ax	Axial
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bz	Benzoílo
C	Concentración
C	Cuarteto
Ca	cuarteto ancho
CAN	nitrato de cerio (IV) y amonio
cat.	Catalítico
Cbz	Benciloxicarbonilo
COSY	espectroscopía de correlación H-H
cuant.	Cuantitativo
D	Doblete
Da	doblete ancho
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Dd	doblete de doblete
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
Ec	Ecuatorial
HMBC	correlación cuántica múltiple heteronuclear a larga distancia (correlación C-H a larga distancia)
HMQC	correlación cuántica múltiple heteronuclear (correlación directa C-H)
M	Multiplete
Me ₃ SiOTf	triflato de trimetilsililo
Meq	miliequivalente(s)
MOM	Metoximetilo
Ms	mesilo (metanosulfonilo)
MsCl	cloruro de mesilo
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOESY	espectroscopía de correlación por efecto nuclear Overhauser
p.f.	punto de fusión
PCC	clorocromato de piridinio
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
PMBCl	cloruro de <i>p</i> -metoxibencilo
PMBn	<i>p</i> -metoxibencilo
PMBz	<i>p</i> -metoxibenzoílo
PMBzCl	cloruro de <i>p</i> -metoxibenzoílo

<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Q	Quintuplete
ROESY	correlación homonuclear bidimensional nOe en sistemas de referencia rotante
S	Singulete
Sa	singulete ancho
sat.	Saturado
Si-gel	gel de sílice
T	Triplete
T _{amb}	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butil-dimetil-sililo
TBDMSCl	cloruro de <i>tert</i> -butil-dimetil-sililo
TBDMSOTf	triflato de <i>tert</i> -butil-dimetil-sililo
TBDS	<i>tert</i> -butil-dimetil-sililo
TBS	<i>tert</i> -butil-dimetil-sililo
Td	tripleto de doblete
Tf	triflato (trifluorometanosulfonilo)
Tf ₂ O	anhidrido triflico
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TIPSOTf	triflato de triisopropilsililo
(TMS) ₃ SiH	hidruro de trimetilsilil-silano
VO(acac) ₂	acetil acetonato de vanadilo

Técnicas Instrumentales

★ Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de RMN se realizaron en disolución de CDCl_3 . Se utilizó como referencia interna CHCl_3 o TMS. Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se realizaron en espectrómetros BRUKER AC 200 ó AMX2-500, según las necesidades. Los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (en partes por millón). Las constantes de acoplamiento J se indican en hercios. Se utilizaron programas COSY, DEPT, HMBC, HMQC, NOESY y ROESY convencionales suministrados por la casa BRUKER.

★ Espectrometría de Masas

Los espectros de masa de baja resolución (E.M.) se realizaron en un espectrómetro HEWLETT-PACKARD 5995 Gas Chromatograph / Mass Spectrometer. Los espectros de masa de alta resolución (E.M.A.R.) en un espectrómetro MICROMASS AUTOSPEC.

★ Análisis Elemental

Los análisis elementales se realizaron en un aparato FISIONS INSTRUMENTS EA 1108 CHN

★ Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo (IR) se efectuaron en disolución de CHCl_3 seco, en células de NaCl de 0,1 mm. Se utilizó un espectrofotómetro SHIMADZU IR-408.

★ Rotación Óptica

Las determinaciones de actividad óptica se realizaron a $25\text{ }^\circ\text{C}$ en disolución de CHCl_3 seco en células de 1 dm de longitud, usando la línea D del sodio. Se empleó un polarímetro PERKIN ELMER 241.

★ Puntos de Fusión

Los puntos de fusión (p.f.) indicados están sin corregir. Se llevaron a cabo en un aparato REICHERT THERMOVAR

Técnicas Cromatográficas

★ Cromatografía en Capa Fina

La evolución de las reacciones y de las cromatografías en columna se siguió mediante cromatofolios tipo F1500 / LS 254 de la casa SCHLEICHER & SCHÜLL y cromatofolios PL de sílicagel 60 F₂₅₄ de la casa MERCK. El revelado se efectuó por

inmersión en disoluciones de: ácido fosfomolibdico 7 % en H_2SO_4 1M, $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ / $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ / H_2SO_4 2M ó *p*-anisaldehído / CH_3COOH / H_2SO_4 / EtOH, según la necesidad, y posterior calentamiento.

☆ *Cromatografía en Columna*

Para la cromatografía en columna a mediana presión se empleó sílicagel 60 ϕ < 0,063 mm (230 mesh), suministrada por la casa MERCK. La preparación de las columnas se realizó mediante procedimientos habituales de formación de una papilla de la gel con el sistema eluyente, compactación a media presión y adición de la mezcla a separar disuelta en el mismo sistema eluyente o bien impregnada en gel de sílice de tamizado superior al usado para formar el lecho. Los eluyentes habituales fueron mezclas de n-hex : EtOAc en distintas proporciones, u otras mezclas según se indica en tal caso.

Disolventes y Reactivos

Los disolventes fueron secados y destilados mediante métodos estándares¹ y siempre bajo atmósfera de nitrógeno. Los agentes deshidratantes empleados fueron: Na / benzofenona (éter, THF, benceno), CaH_2 (CH_2Cl_2 , DMF, tolueno), KOH (Et_3N , piridina), K_2CO_3 (acetona), Mg (MeOH, EtOH).

Los reactivos se usaron normalmente en su forma comercial, excepto en los casos en que se requirió purificación adicional. Los reactivos organometálicos que se suministran en disolución fueron valorados por métodos estándares (BuLi, PhMgCl), previo a su uso.

Nomenclatura

La nomenclatura empleada en esta Memoria está dada según:

- * la proporcionada por el programa AUTONOM, - versión 2,0 -, suministrado por Beilstein Informatiossysteme GmbH 1995 - 96 para todas las moléculas del Capítulo de Reconocimiento Molecular,[§]
- * la empleada en la bibliografía para el caso de los carbociclos,
- * la empleada en la bibliografía para el caso de las pirrolidinas.

¹ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition Butterworth - Heinemann, Oxford, 1988

[§] Agradecemos al Prof. Victor Sotero Martín por permitirnos utilizar su programa AutoNom v 2,0.

CAPÍTULO 1

RECONOCIMIENTO MOLECULAR:

DISEÑO Y SÍNTESIS DE UNA NUEVA FAMILIA DE MÓDULOS ESTRUCTURALES

CAPÍTULO 1
INTRODUCCIÓN

El concepto del *Reconocimiento Molecular*² abarca un conjunto de fenómenos controlados por interacciones específicas y de naturaleza no covalente. Su campo de acción viene limitado por la forma en que las entidades químicas se reconocen e interaccionan selectivamente entre sí dentro de un entorno químico complejo. Así por ejemplo, la asociación anticuerpo-antígeno³ y la estabilización selectiva del estado de transición en las reacciones enzimáticas,⁴ son fenómenos del *Reconocimiento Molecular* que transcurren dentro de un entorno biológico complejo. En general, el fenómeno del *Reconocimiento Molecular* viene definido por la *energía* y la *información* involucradas en la *asociación* y *selección* de un sustrato y su receptor, y es algo más que la simple asociación de dos entidades químicas: implica la existencia de un conjunto bien definido de interacciones y requerimientos espaciales entre ambas especies para cumplir un propósito.⁵

En los últimos años, el diseño y la síntesis de nuevos receptores moleculares elaborados para el reconocimiento selectivo de moléculas de importancia biológica y/o química ha sufrido una eclosión espectacular.⁶ De este inmenso cúmulo de resultados, los químicos orgánicos involucrados en este campo de la química, han aprendido que un diseño debe contemplar una propiedad fundamental de este fenómeno del *Reconocimiento Molecular*: “la complementariedad espacial y química que debe existir entre el receptor y su sustrato”; esto es, el receptor debe poseer un caudal óptimo de información sobre la forma, el tamaño y la naturaleza química del sustrato que le permita reconocerlo entre un conjunto de otras moléculas, y ejecutar esa información desarrollando un conjunto de interacciones químico-físicas con el sustrato en forma perfectamente determinada y ordenada. El tipo de interacciones que el receptor debe desarrollar con el sustrato deben ser determinadas por el diseñador en función del sustrato elegido. En general, varios factores deben ser tenidos en cuenta a la hora del diseño:

² Para una excelente revisión de éste campo de la química orgánica ver el número dedicado a él en *Chem. Rev.*, **1997**, 97(5), 1231 - 1734

³ A. G. Amit, R. A. Mariuzz, S. E. V. Phillips, R. J. Poliak, *Science*, **1988**, 233, 747

⁴ J. Krant, *Science*, **1988**, 242, 533

⁵ J. M. Lehn, “*Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives*”, VCH, New York, **1995**, Capítulo 2

⁶ (1) Para una revisión de la actividad de éste campo en el último año, ver: J. J. B. Perry, J. D. Kilburn, *Contemp. Org. Synth.*, 1997, 4, 61; (2) Para revisiones generales, ver: a) A. D. Hamilton, “*Synthetic Studies on Molecular Recognition*” en *Bioorganic Chemistry Frontiers*, Springer-Verlag, **1991**, 115; b) J. Scheerder, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhdout, *Recl. Tran. Chim. Pays-Bas*, **1996**, 115, 307; c) V. Bohmer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 713; d) G. Brodesser, R. Güther, R. Hess, S. Meier, S. Ottens-Hildebrandt, J. Schmitz, F. Vögtle, *Pure and Appl. Chem.*, **1993**, 65, 2325; e) T. H. Webb, C. S. Wilcox, *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, 383; f) B. Dietrich, *Pure and Appl. Chem.*, **1993**, 65, 1457; g) J. Rebek, *J. Molec. Recog.*, **1988**, 1, 1; h) F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 362; i) J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 89; (3) Ver también los números dedicados a éste tópico en las colecciones: j) “*Supramolecular Chemistry II: Host Design and Molecular Recognition*”, *Top. Curr. Chem.*, **1994**, 175; k) “*Cyclophanes*”, *Top. Curr. Chem.*, **1994**, 172; l) *Bioorganic Chemistry Frontiers I y II*, Springer-Verlag, **1991**

- 1) *Complementariedad estérica* (forma y tamaño) entre receptor y sustrato. Esto implica la existencia de dominios cóncavos y convexos complementarios entre ambas especies.
- 2) *Complementariedad química*; esto es, la existencia de lugares de interacción complementaria, colocados adecuadamente entre ambas especies de modo que permitan:
 - a) *enlaces por puentes de hidrógeno* entre centros básicos y ácidos,
 - b) *atracción electrostática* entre centros aniónicos y catiónicos, entre dipolos, o entre dipolos y cargas,
 - c) *interacciones de apilamiento aromático* entre residuos aromáticos del receptor y regiones deslocalizadas o aromáticas del sustrato.
- 3) *Atracciones de Van der Waals* entre regiones hidrofóbicas de ambas especies.

La complementariedad depende íntima y fundamentalmente de la arquitectura tridimensional de las moléculas, la cual debe permitir el agrupamiento correcto de los sitios designados para la interacción. Así, sustrato y receptor deben entrar en contacto íntimo utilizando la mayor área posible para desarrollar el mayor número de interacciones no covalentes y atractivas; en otras palabras, deben sentir mutuamente su forma, tamaño molecular y arquitectura. Con esta idea se han diseñado numerosos receptores con cavidades intramoleculares (dominio cóncavo) que permiten fijar al sustrato en su interior. En estos receptores cóncavos o *endo-receptores*,⁴ los elementos químicos utilizados para ejercer la interacción con el sustrato convergen en forma ordenada hacia el interior de la cavidad. Desde esta perspectiva, es fácil imaginar la interacción receptor-sustrato como la de una llave con su cerradura, según se puede observar en la Figura 1.

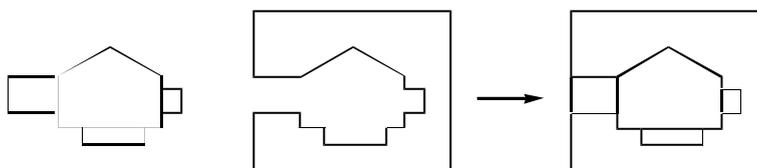


Figura 1

Aunque una rigidez en el receptor permite aumentar la eficiencia del reconocimiento (la preorganización reduce el costo entrópico relacionado con la asociación y no hay un costo adicional de energía por cambio conformacional en el receptor),⁷ en la mayoría de los sistemas biológicos existe un cierto grado de

⁷ a) D. J. Cram, en *Design and Synthesis of Organic Molecules Based on Molecular Recognition*, Springer-Verlag, 1986, 153; b) D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 1009

flexibilidad.⁸ Este balance entre rigidez y flexibilidad toma relevancia particular en los procesos de intercambio, regulación, cooperatividad y alosterismo, en los que el receptor debe presentar una flexibilidad suficiente para responder a los cambios conformacionales que se le exigen.

La arquitectura tridimensional del receptor determina la cavidad y la forma en que los grupos funcionales se dirigen y ordenan en su interior. En general, la síntesis de *endo-receptores* utiliza un módulo estructural desde el que se elabora la arquitectura global de la molécula y que permite crear una determinada cavidad, hueco o hendidura, donde el sustrato se deberá fijar y permanecer por la acción de un conjunto de interacciones positivas con los grupos funcionales ofrecidos por el receptor. La Figura 2 muestra algunos ejemplos de módulos estructurales utilizados en la construcción de endo-receptores.

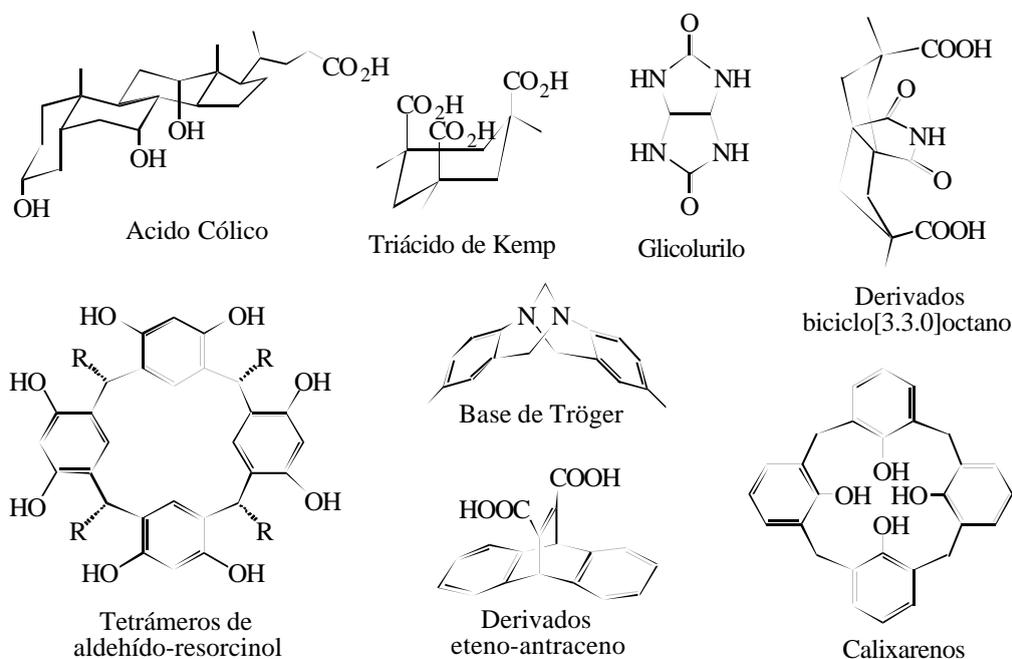


Figura 2

Con estos precedentes, hemos iniciado el diseño, la síntesis y el estudio de una nueva familia de receptores moleculares para el reconocimiento de moléculas de importancia biológica y/o química, los cuales incorporan como módulo estructural la imida tricíclica que se indica en la Figura 3.

⁸ A. J. Kirby, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 707

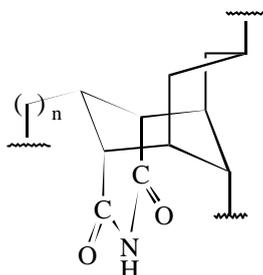


Figura 3

Este módulo se diseñó para ser incorporado en receptores moleculares con dos dominios bien diferenciados:

- a) un *dominio cóncavo* con una función imida instalada en su interior para establecer con el sustrato enlaces por puente de hidrógeno, y dos funciones oxigenadas bordeando la cavidad y dirigidas hacia la imida, susceptibles de ser transformadas en una variada gama de elementos funcionales capaces de interactuar positivamente con el sustrato, y
- b) un *dominio convexo* que lleva instalado un grupo precursor de alguna función orgánica que: incremente su solubilidad en medio orgánico (GSMO), le solubilice en medio acuoso (GSMA), o sea capaz de transformarse en un elemento de unión (EU) del receptor a un soporte sólido o alguna otra molécula en particular.

El grupo alquílico R tiene la misión de controlar la conformación de la cadena alquílica geminal, impidiendo un libre giro de la misma para valores de $n = 0, 1$ (Figura 4).

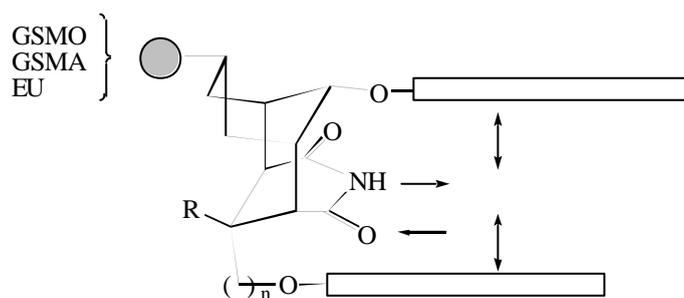


Figura 4

La naturaleza tricíclica del módulo impone una rigidez conformacional al receptor y genera una arquitectura tridimensional bien definida, con una cavidad preorganizada en forma conveniente para establecer contacto con el sustrato objetivo: mientras la función imida ofrece la posibilidad de interacción con el sustrato por formación de dos enlaces por puente de hidrógeno simultáneos y bien dirigidos, los

grupos unidos a las dos funciones oxigenadas ofrecen la posibilidad de desarrollar interacciones tipo apilamiento aromático por la introducción de anillos aromáticos,⁹ o bien, interacciones electrostáticas o hidrofóbicas por introducción de cadenas polipeptídicas del tipo de las usadas por Kelly¹⁰ y Kilburn¹¹ en sus receptores moleculares para sustratos peptídicos.

El acoplamiento de dos unidades modulares a través de dos espaciadores adecuados permite la transformación de estos receptores abiertos en ciclofanos,¹² tal como se muestra en la Figura 5. Con estos sistemas, la complementariedad estérica del receptor con el sustrato puede ser modulada en forma mucho más efectiva que con el receptor abierto, lo que permite una mayor selectividad en el reconocimiento del sustrato por el receptor. Además, el número de posibles interacciones por puente de hidrógeno aumenta de dos a cuatro y puede actuar también como un factor de selectividad con el sustrato debido a la direccionalidad de las mismas.

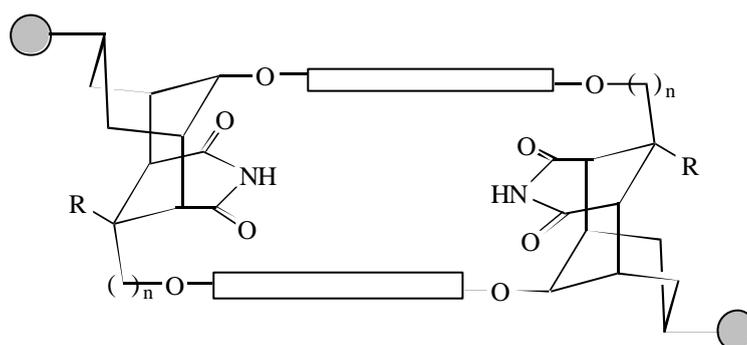


Figura 5

⁹ S. C. Zimmerman, "Molecular Tweezers: Synthetic Receptors for *p*-Sandwich Complexation of Aromatic Substrates" en *Bioorganic Chemistry Frontiers 2*, Springer-Verlag **1991**, 33

¹⁰ S. R. La Brenz, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 1655

¹¹ M. Bonnat, M. Braddy, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.*, 1996, *37*, 5409

¹² F. Vögtle, P. Newmann, *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 5847

CAPÍTULO 1

OBJETIVOS

Los objetivos planteados en este capítulo de la Memoria son los siguientes:

1. Diseño y síntesis de una primera generación de módulos estructurales. Síntesis del módulo estructural más sencillo e incorporación en un receptor para nucleósidos. Estudio del receptor.
2. Diseño y síntesis de una segunda generación de módulos estructurales. Implementación de complejidad funcional en el módulo. Síntesis del módulo cabeza de serie e incorporación en receptores moleculares para el reconocimiento de nucleósidos. Estudio del receptor.
3. Diseño y síntesis de una tercera generación de módulos estructurales solubles en medios acuosos. Síntesis del módulo cabeza de serie e incorporación en receptores moleculares para el reconocimiento de nucleótidos. Estudio del receptor.

CAPÍTULO 1
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como precursor de estos módulos estructurales se eligió la cetona tricíclica que se muestra en la Figura 6, en base a las siguientes consideraciones:

- 1) es accesible por reacción de cicloadición [4+3] de ciclopentadieno (fulvenos) y α -cloro-ciclohexanonas,¹³
- 2) posee todas las funcionalidades en forma enmascarada o protegida.

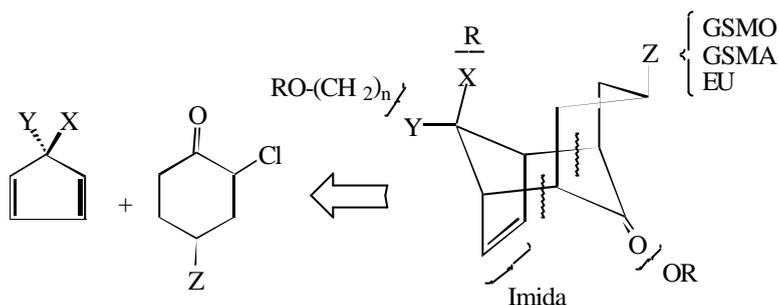


Figura 6

Diseño y Síntesis de la Primera Generación de Módulos Estructurales

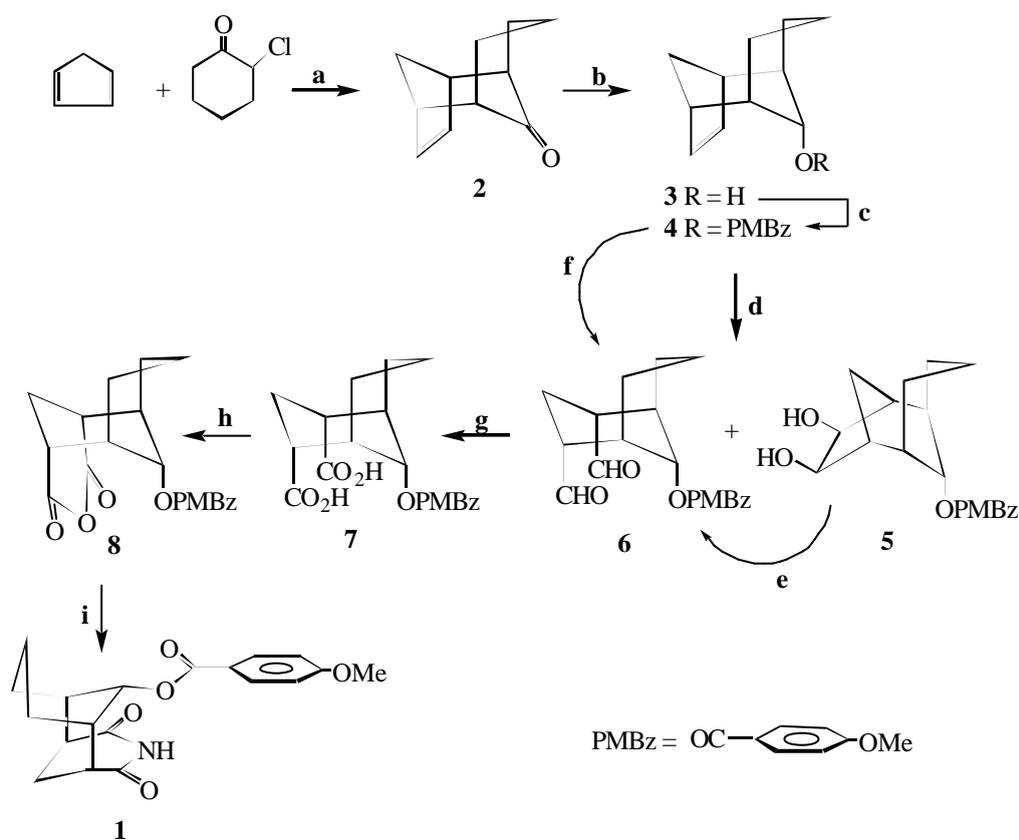
Síntesis del Receptor 3,5-Dioxo-4-aza-triciclo[5.3.1.1^{2,6}]dodec-11-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (1)

Este receptor se eligió más que por su utilidad como tal, como una prueba para estudiar la viabilidad de nuestra aproximación sintética a esta familia de módulos y para comprobar que los factores anunciados para el control del reconocimiento son reales en las estructuras generadas por la incorporación de estas unidades estructurales.

La síntesis de este primer receptor 1 es directa a partir de la cetona 2¹² tal y como se muestra en el Esquema 1. Por cicloadición [4+3] de ciclopentadieno y α -clorociclohexanona se obtuvo el cicloaducto 2 en un rendimiento del 50 %, el cual por reducción diastereoselectiva y protección del alcohol generado como su *p*-metoxibenzoato condujo al benzoato 4 en un rendimiento combinado del 96 %. Mientras que la ozonólisis del benzoato 4 condujo directamente al dialdehído 6 con un 60 % de rendimiento, éste se obtuvo en mayor proporción por oxidación con permanganato de potasio de 4 a la mezcla del diol 5 y el dialdehído 6, y la

¹³ S. Jin, J. Choi, D. Lee, J. K. Cha, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10914 y referencias citadas en esta publicación.

subsiguiente oxidación de **5** con peryodato sódico - gel de sílice al dialdehído **6**, en un rendimiento combinado del 80 %. La oxidación de Pinnick del dialdehído **6** y la deshidratación con cloruro de acetilo del diácido **7** condujo al anhídrido **8** en un rendimiento del 95 %. La apertura del anhídrido con amoníaco gaseoso y la condensación del ácido amídico resultante con cloruro de acetilo generó la imida **1** en un rendimiento del 84 %.

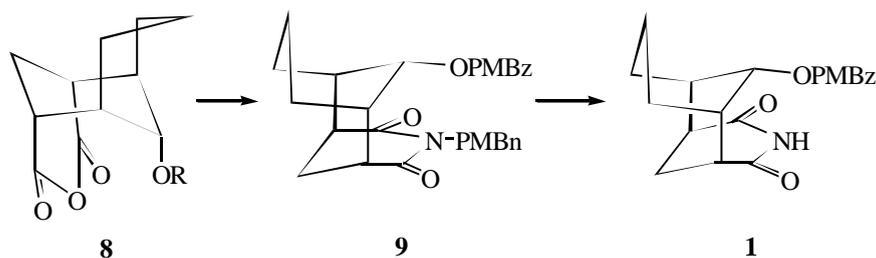


a) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, Et_3N , T_{amb} , 50%; b) LiAlH_4 , éter, 0°C , cuant.; c) PMBz-Cl , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 60°C , 96%; d) (i) KMnO_4 , BnNEt_3Cl , CH_2Cl_2 , 0°C , (ii) H_3O^+ , 80%; e) gel de sílice, $\text{NaIO}_4(\text{ac.})$, CH_2Cl_2 , cuant.; f) (i) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , (ii) Me_2S , 60%; g) $\text{NaClO}_2(\text{ac.})$, H_2O_2 , MeCN , KH_2PO_4 , cuant.; h) MeCOCl , reflujo, 95%; i) (i) $\text{NH}_3(\text{g.})$, THF , $\text{DMAP}(\text{cat.})$, (ii) MeCOCl , T_{amb} , 84%.

Esquema 1

Considerando que en la síntesis de las siguientes generaciones de módulos la función imida puede requerir protección durante alguna etapa del proceso y su liberación final, decidimos estudiar la posibilidad de esta desprotección en nuestro

modelo más sencillo. Para ello sintetizamos la *N*-(*p*-metoxibencil)-imida **9** por apertura del anhídrido **8** con *p*-metoxibencilamina y subsiguiente condensación del ácido amídico obtenido con cloruro de acetilo (95 %). El tratamiento de esta imida con exceso de nitrato de cerio (IV) y amonio liberó **1** con un rendimiento del 50 %, el cual puede ser incrementado mejorando las condiciones de reacción y purificación de la imida (Esquema 2).



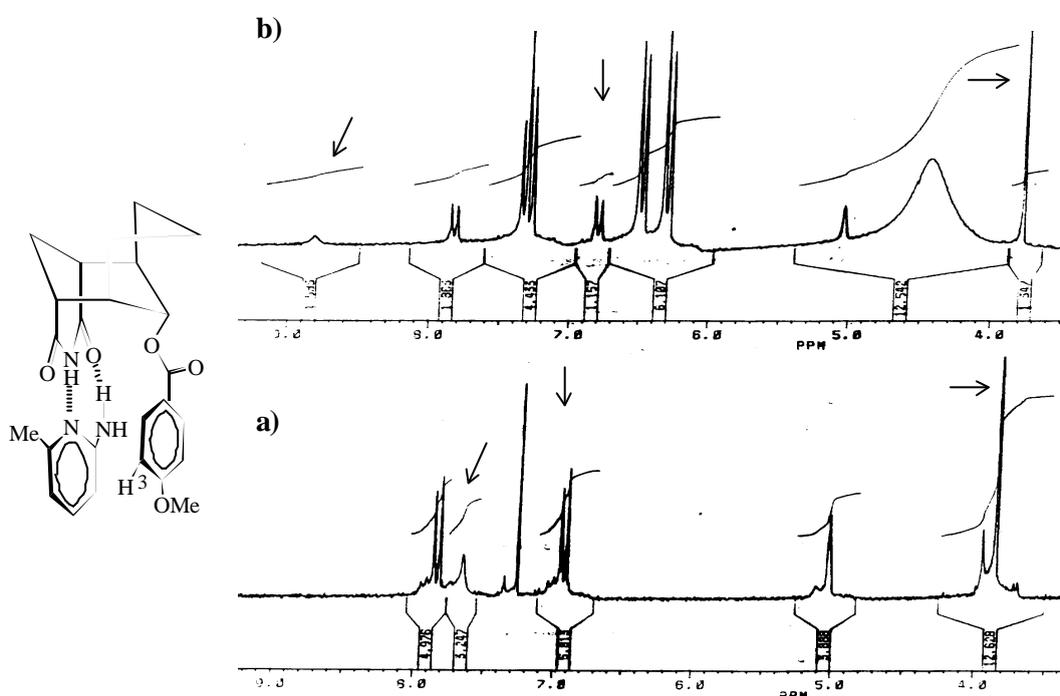
Esquema 2

Como sustrato para el estudio de las propiedades del receptor se eligió la 2-amino-6-picolina, molécula capaz de establecer dos interacciones de enlace por puente de hidrógeno con la función imida así como una interacción de apilamiento aromático con el grupo benzoato. Tal como cabría esperar, el receptor se comporta en forma similar a los miembros más simples de la familia de receptores derivados del triácido de Kemp utilizados por Rebek en el reconocimiento de nucleósidos.¹⁴ El modelo de reconocimiento entre ambas especies se estudió por resonancia magnética nuclear de protón, por adición de 2-amino-6-picolina a una solución de receptor en cloroformo deuterado. Así, la adición de un exceso de 2-amino-6-picolina produjo un desapantallamiento del hidrógeno imídico (*enlace por puente de hidrógeno*) junto con un ligero apantallamiento tanto de los hidrógenos aromáticos en posición meta al grupo carbonilo, como del resto metoxílico (*apilamiento aromático*). Los valores de los desplazamientos químicos se dan en la Tabla que acompaña a la Figura 7. Su tendencia y valor están dentro de lo observado en sistemas relacionados y están de acuerdo con la formación de un complejo con la **estructura indicada en la Figura 7**.¹³

¹⁴ a) J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 245; b) J. Rebek, *Science*, **1987**, 235, 1478; c) Para otros receptores relacionados con el nuestro ver: D. G. Lonergan, J. Riego, G. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7035

Desplazamientos Químicos Inducidos por Complejación del Receptor 1 con 2-Amino-6-picolina

Asignación	$\Delta \delta$
NH	+ 1.17
ArH ₃ , ArH ₅	- 0.13
Ar-OCH ₃	- 0.17



a) [Receptor] = $1,5 \times 10^{-3}$ M; b) [Receptor] = $1,5 \times 10^{-3}$ M, [2-Amino-6-picolina] = $10,5 \times 10^{-3}$ M

Figura 7

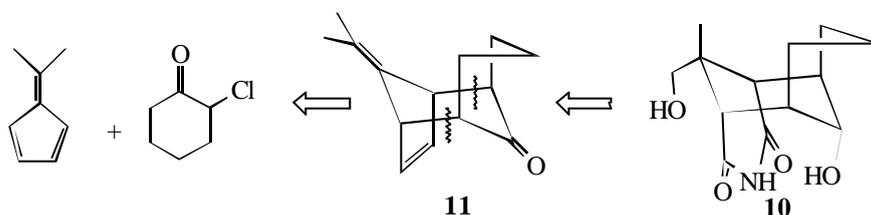
Una vez confirmado que nuestras hipótesis de trabajo iniciales tanto de síntesis como de comportamiento de este receptor son válidas, se pasó al diseño y síntesis de la segunda generación de módulos estructurales.

Diseño y Síntesis de la Segunda Generación de Módulos Estructurales

Síntesis del Módulo 11-Hidroxi-12-hidroximetil-12-metil-4-aza-triciclo [5.3.1.1^{2,6}]dodecano-3,5-diona (10)

El diseño de la segunda generación de módulos estructurales introduce en la estructura una cadena lateral convergente con la función imida, capaz de incorporar una función orgánica adecuada para el desarrollo de una interacción extra con el sustrato. Estos módulos serán incorporados en receptores tipo *pinza*⁸ como aquel indicado genéricamente en la Figura 4.

Como cabeza de serie de esta segunda generación de módulos estructurales se eligió el módulo **10**, el cual incorpora un grupo hidroximetilo en la cara cóncava de la molécula y un grupo metilo axial como elemento de control conformacional en la cara convexa. Estos elementos se encuentran presentes en forma latente en la cetona tricíclica **11**, la cual puede ser sintetizada por reacción de cicloadición [4+3] de 6,6-dimetilfulveno y α -clorociclohexanona¹² tal y como se muestra en el Esquema 3.



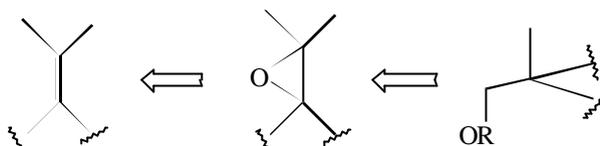
Esquema 3

La elección de la cetona **11** exige que los dos dobles enlaces presentes en la molécula puedan ser transformados en forma selectiva, a lo largo de la síntesis, en las funciones orgánicas deseadas. Precedentes en sistemas relacionados¹⁵ permiten predecir que la reactividad de ambos dobles enlaces es bien diferente y descarta, en principio, cualquier tipo de control en términos de sitioselectividad, lo cual facilita enormemente el plan sintético.

La elección del grupo isopropilideno como precursor de la cadena se hizo en base a las siguientes consideraciones:

¹⁵ P. Camps, J. Castañé, M. Feliz, M. Figueredo, *Tetrahedron*, **1984**, 5235

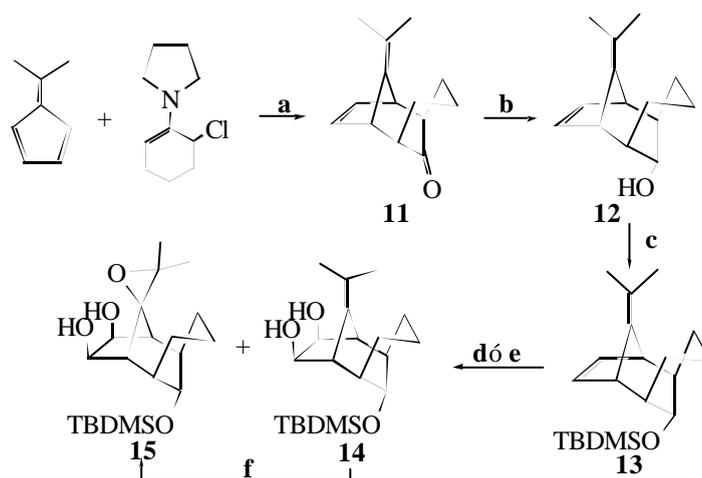
- a) el 6,6-dimetilfulveno es comercial y es un excelente dieno para estas reacciones de cicloadición,
 b) puede ser transformado en forma estereoselectiva en los elementos estructurales deseados tal y como se indica en el Esquema 4.



Esquema 4

Por último, la síntesis se diseñó de manera que el módulo pueda ser incorporado en el receptor deseado con total selectividad. Esto exige una protección diferente de las dos funciones oxigenadas que permita su liberalización selectiva e incorporación del grupo de reconocimiento sin recurrir a ningún tipo de control sitioselectivo.

Nuestro plan sintético se inicia, según el Esquema 5, con la cetona **11**, obtenida en un 77 % de rendimiento por cicloadición de 6,6-dimetilfulveno y α -clorociclohexanona catalizada por tetrafluoroborato de plata.¹² Reducción diastereoselectiva y protección del alcohol como su silil derivado generó el compuesto **13**, el cual por dihidroxilación controlada con permanganato potásico condujo a la mezcla del diol **14** y el epóxido-diolo **15** en una relación de 5 a 1 y con un rendimiento del 72 %. La dihidroxilación con OsO_4 no permitió su



a) (i) AgBF_4 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow T_{\text{amb}}$; (ii) KOH , MeOH , 77%; b) LiAlH_4 , éter, 0°C , 95%; c) TBDMSCl , imidazol, DMF , 60°C , 95%; d) (i) KMnO_4 , BnNEt_3Cl , CH_2Cl_2 , -78°C ; (ii) NaOH

3%, T_{amb} , 72%; e) (i) OsO_4 , éter- C_5H_5N , T_{amb} ; (ii) $LiAlH_4$, 88%; f) $VO(acac)_2$, $tBuOOH$, C_6H_6 , $40^\circ C$, 82%

Esquema 5

versión catalítica y tuvo que ser realizada en condiciones estequiométricas y en presencia de piridina. El osmato obtenido liberó el diol **14** por reducción con exceso de $LiAlH_4$ con un rendimiento del 88 %. Epoxidación del diol **14** con $VO(acac)_2$ / $tBuOOH$ generó el epoxi-diolo **15** con un rendimiento del 82 %.

En ambos casos, el grupo isopropilideno es inactivo frente a la dihidroxilación, pero en el caso del permanganato, su oxidación al epóxido compite con la hidroxilación. Esta epoxidación, la cual está bien documentada en medios acuosos,¹⁶ constituye el primer ejemplo en condiciones anhidras y establece la transferencia de un oxígeno desde el diéster de manganeso (V) al grupo isopropilidénico tal como se indica en la Figura 8. La naturaleza intramolecular del proceso viene confirmada por la cantidad limitante del oxidante (1 equivalente), la conversión cuantitativa del dieno en productos y la escasa reactividad del doble enlace isopropilidénico.

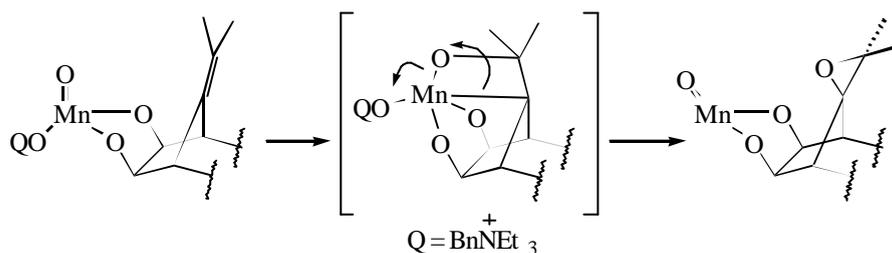


Figura 8

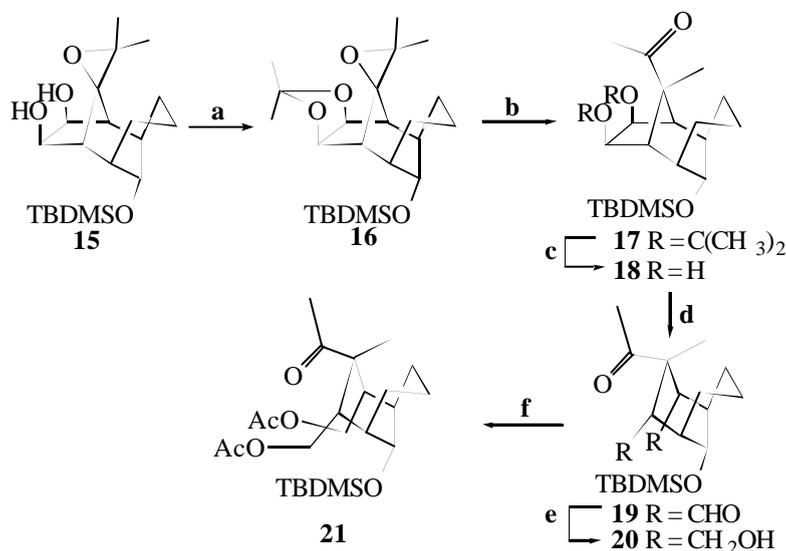
La forma por la cual se transfiere el átomo de oxígeno está por determinar, pero es probable que proceda siguiendo un mecanismo similar al de la epoxidación de alquenos catalizada por porfirinas de oxomanganeso (V) o por complejos catiónicos de manganeso (V) del tipo SALEM; esto es, formación reversible y limitante de la velocidad de un complejo de transferencia de carga entre el oxo-metal y el alqueno seguida por la transferencia intramolecular e irreversible de oxígeno desde el metal al alqueno a través de un proceso concertado, iónico o radical.¹⁷ Modelos CPK del diéster de manganeso (V) indican una orientación paralela del doble enlace oxígeno - metal y el alqueno, favoreciendo la formación de un metaloxetano intermedio que por

¹⁶ Para una revisión ver: A. J. Fatiddi, *Synthesis*, **1987**, 85

¹⁷ a) R. D. Arasaingham, G. He, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7985; b) D. Ostovic, T. C. Bruice, *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 314; c) Para una revisión general sobre epoxidaciones catalizadas por metales de transición ver: K. A. Jurgensen, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 341; d) W. Zhang, N. H. Lee, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *114*, 425; e) T. Kim, G. A. Mirafzal, J. Liu, N. L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7653

reagrupamiento genera el epóxido tal y como se indica en la Figura 8. La ausencia de productos de reagrupamiento distintos al epóxido favorece la idea de un proceso concertado de transferencia a través de un metaloxetano intermedio,¹⁸ pero los procesos alternativos por vía iónica o radicalaria no pueden ser descartados.

El epoxi-diol **15** se transformó en el diacetato **21** según se indica en el Esquema 6. Protección de **15** como su acetónido **16** y tratamiento con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ generó la metilcetona **17**. La estructura de la molécula controla el curso estereoquímico del reagrupamiento, no detectándose otros isómeros en la reacción. La estructura de la metilcetona **17** quedó confirmada por sus datos espectroscópicos: COSY, ROESY, HMQC y HMBC. Desprotección del diol y oxidación con NaIO_4 acuoso - gel de sílice condujo al dialdehído **19**, el cual, por reducción quimioselectiva con NaBH_4 en CH_2Cl_2 -EtOH y acetilación dió el diacetato **21**.



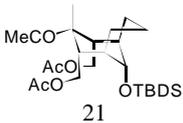
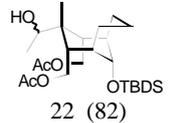
Esquema 6

¹⁸ a) J. P. Collman, J. I. Brauman, B. Meunier, T. Hayashi, T. Kodadek, S. A. Raybuck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2000; b) J. P. Collman, T. Kodadek, S. A. Raybuck, J. I. Brauman, L. M. Papazian, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4343; c) A. K. Rappe, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 448; d) A. K. Rappe, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3287; e) K. B. Sharpless, A. J. Feranishi, J. E. Backwall, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3120; f) P. Norrby, C. Linde, B. Akermark, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11035; g) T. Hamada, T. Fukuda, H. Imanishi, T. Katouki, *Tetrahedron*, **1995**, *52*, 515

La transformación de la metilcetona en la cadena hidroximetílica resultó más problemática de lo previsto. Todos los intentos de reagruparla mediante reacción de Baeyer - Villiger al metil-éster correspondiente resultaron improductivos. Bloqueada la transformación directa, se acometió la instalación de la cadena por un proceso en etapas que incluyó: reducción de la cetona, eliminación, ozonólisis y reducción. La primera etapa, reducción de la cetona, no pudo ser resuelta por el uso de los reductores convencionales. Afortunadamente, tras mucho esfuerzo experimental, se encontró que el par NaBH₄ - Amberlyst-15 (H⁺) en THF,¹⁹ efectuaba esta reducción en condiciones muy suaves y en rendimiento cuantitativo.

El poder de reducción de este par en THF resultó ser amplio, tal y como se indica en la Tabla 1. Las entradas 1 - 4 son ejemplos de cetonas poco reactivas que son reducidas en un período de tiempo que abarca desde 7 minutos a 3 horas y media para la menos reactiva. Las entradas 5 - 7 son ejemplos de cetonas reactivas y son reducidas en unos pocos minutos. Cetales, protectores de silicio, acetatos, acetatos alílicos, γ -lactonas alílicas, ésteres, haluros y dobles enlaces aislados no son afectados por el reactivo (entradas 4 - 7). La reducción es estereoselectiva en el caso de cetonas cíclicas, existiendo una marcada preferencia por el ataque axial del hidruro (entradas 5, 6 y 8). En el caso del canfor, la diastereoselectividad de la reducción es buena obteniéndose el isómero *endo* mayoritariamente (proporción *endo* / *exo* : 3 / 1). La entrada 9 es un caso de cetona tremendamente impedida y requiere 10 horas para ser reducida al alcohol correspondiente, el cual, en las condiciones de reacción, se adiciona al doble enlace del anillo para generar el éter cíclico que se indica.

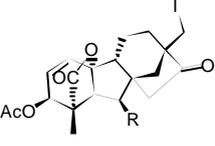
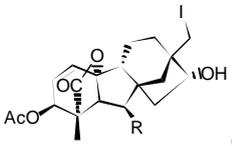
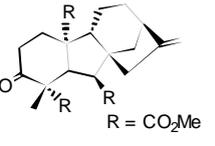
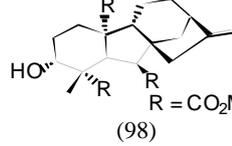
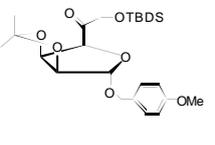
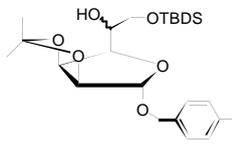
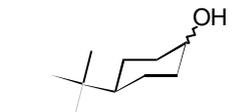
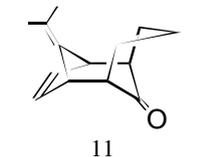
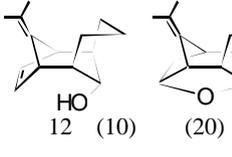
Tabla 1: Reducción de Cetonas con NaBH₄ - Amberlyst-15

	Cetona	Alcohol ^b (% rendimiento) ^c	Cetona mmol/mL	Amberlyst-15 (g/mmol cetona)	NaBH ₄ meq	Tiempo
1	Benzofenona	PhCHOHPh (98)	0.1	1	5	10 min
2	^t BuCO ^t Bu	^t Bu-CHOH- ^t Bu (98)	0.2	6	40	7 min
3	Canfor	Borneol <i>endo/exo</i> : 3/1 (80)	0.1	6	40	3:30 h
4			0.02	3	20	30 min

(continúa) ...

Tabla 1 ... (continuación)

¹⁹ J. Robles Caycho, F. García Tellado, P. de Armas, J. J. Marrero Tellado, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 277

5			0.05	3	5	3 min
6			0.05	3	5	4 min
7			0.02	3	5	8 min
8			0.05	1	5	4 min
9			0.05	6	40	10 h

^a Procedimiento representativo: cetona 21 (0,022 mmol) en THF seco (1 mL) se agitó con Ambelyst-15 (H⁺) (66 mg) y NaBH₄ (20 meq) durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró para dar el alcohol 22 (0,018 mmol). ^b Los datos analíticos y espectroscópicos de cada uno de los productos confirmaron la estructura asignada. ^c Rendimiento del producto puro.

En cuanto a las condiciones de la reacción, hay que resaltar que el tiempo de la reacción depende principalmente de la cantidad de resina utilizada, siendo la relación 6 g resina / mmol de cetona la que permite realizar la reducción de las cetonas más reacias en el menor tiempo. El número de equivalentes de borohidruro varía en relación a la reactividad de la cetona elegida y en el caso de las más reacias a la reducción, hay que usar un exceso de reductor para completar la reducción antes de que la resina destruya

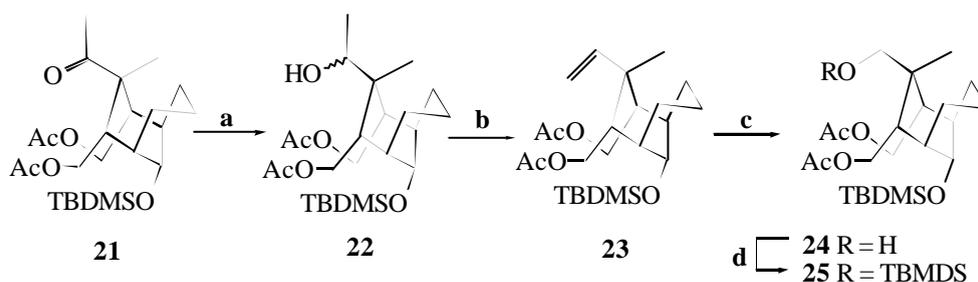
al borohidruro. La Tabla 2 muestra las variaciones en el tiempo de reducción de la benzofenona con respecto a la cantidad de resina y de borohidruro sódico.

Tabla 2: Reducción de Benzofenona con Diferentes Combinaciones de Amberlyst-15 y NaBH₄
[Benzofenona] = 0.1 M

Amberlyst-15 (gr/mmol cetona)	NaBH ₄ (meq)	Tiempo	Amberlyst-15 (gr/mmol cetona)	NaBH ₄ (meq)	Tiempo
0.2	2	18 h	0.7	3	50 min
0.2	16	18 h	0.9	3	30 min
0.4	2	4 h	1	3	20 min
0.4	20	4h	0.7	4	50 min
0.6	2	2:30 h	0.9	4	30 min
0.6	20	2:30 h	1	4	20 min
0.7	4	50 min	0.7	5	55 min
0.7	20	50 min	0.9	5	30 min
			1	5	20 min

Por lo comentado podemos decir que la combinación de borohidruro sódico y Amberlyst-15 (H⁺) en tetrahidrofurano genera un sistema reductor poderoso para cetonas impedidas y de baja reactividad. La reducción, en general, es rápida, las condiciones muy suaves y la extracción del producto es extremadamente simple: filtración de la mezcla de reacción y eliminación del disolvente. La reducción tolera muy bien la presencia de grupos funcionales de cierta sensibilidad a los ácidos.

Superado el problema de reducción de la cetona **21**, el resto del proceso de instalación de la cadena hidroximetilica transcurrió sin problemas tal y como se indica en el Esquema 7. La transformación del alcohol **22** en su mesilato y eliminación con DBU condujo al alqueno **23**, que por ozonólisis reductiva y

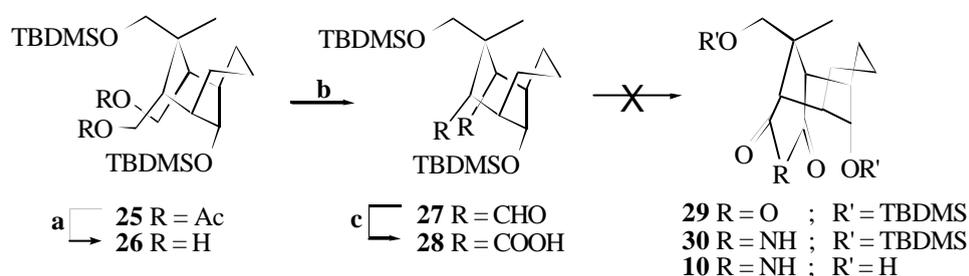


a) NaBH₄-Amberlyst-15, THF, T_{amb} >95%; b) (i) MsCl, C₅H₅N, T_{amb}; (ii) DBU, Tolueno, 85%; c) (i) O₃, MeOH-CH₂Cl₂, -78°C; (ii) Me₂S, -78°C→T_{amb}; (iii) NaBH₄-Amberlyst-15, THF, T_{amb}, 75%; d) TBDMSOTf, C₅H₅N, CH₂Cl₂, T_{amb} >95%

Esquema 7

reducción con el par NaBH_4 - Amberlyst-15 (H^+) se transformó en el alcohol **24**. En este estado, las dos funciones hidroxílicas están completamente instaladas y perfectamente diferenciadas para ser manejadas con total selectividad. Nosotros, por comodidad sintética a la hora de la desprotección final, transformamos el alcohol **24** en el derivado sililado **25**, esperando poder liberar las dos funciones hidroxílicas en un sólo paso sintético final.

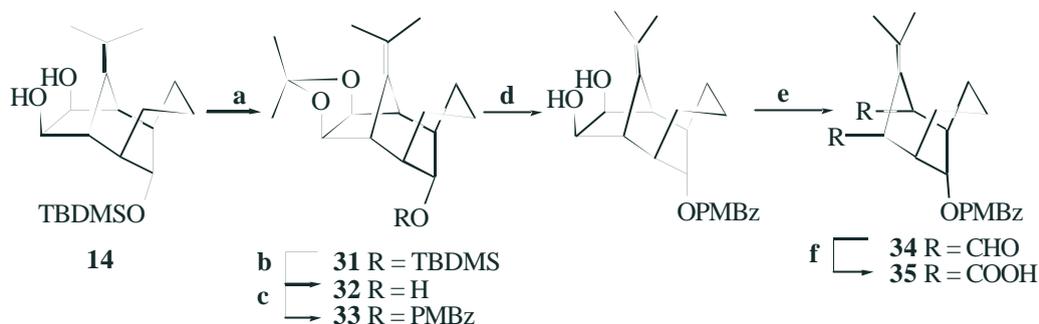
El diacetato **25** por tratamiento con potasa metanólica generó el diol **26** cuya oxidación en dos etapas condujo al diácido **28** según se indica en el Esquema 8. Todos los intentos por transformar el diácido **28** en su anhídrido **29** resultaron infructuosos.



a) KOH 3% / MeOH , T_{amb} , 90%; b) $\text{PCC-Al}_2\text{O}_3$, CH_2Cl_2 , 75%; c) NaClO_2 , $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHMe}$, $^t\text{BuOH-H}_2\text{O}$, KH_2PO_4 , T_{amb} , 90%

Esquema 8

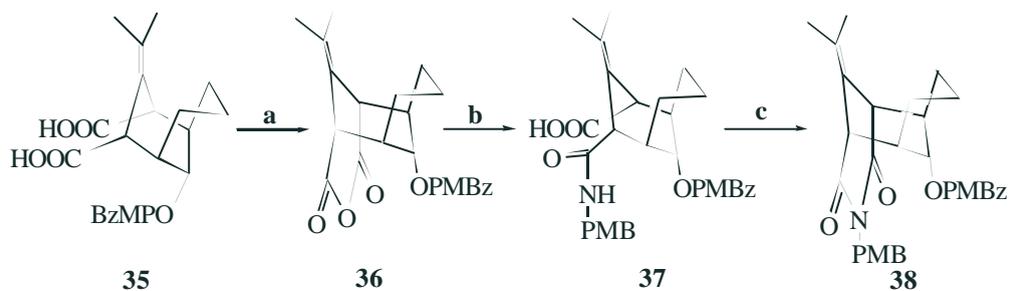
La excelente reactividad observada en nuestro primer receptor contrasta duramente con la observada en este caso. La presencia del grupo metilo angular, ausente en el primer receptor, parece ser la causa de la barrera energética impuesta a la reacción. Para confirmar esta hipótesis, se sintetizó el diácido **35**, en el cual el grupo isopropilidénico no presenta el problema estérico del grupo metilo axial y debe permitir al sistema adoptar la conformación adecuada para conducir la condensación. Para evitar problemas de desprotección del grupo alcohólico durante la condensación se procedió a su protección como su *p*-metoxibenzoato derivado. El diácido se sintetizó según se indica en el Esquema 9. La desprotección del derivado sililado necesitó de condiciones más enérgicas que las previstas, requiriendo el uso de fluoruro de tetrabutilamonio en DMF y temperatura. Este hecho debe ser tenido en consideración en sentido positivo a la hora de diferenciar las funciones hidroxílicas en la incorporación del módulo en el receptor. La desprotección del cetal **33** y oxidación en dos etapas del diol formado, condujo al diácido **35** con un rendimiento excelente.



a) DDQ, Me₂C(OMe)₂, CH₂Cl₂, T_{amb}, cuant.; b) TBAF, DMF, 40°C, cuant.; c) PMBzCl, C₅H₅N, 60°C, 95%; d) AcOH-H₂O, 100°C, 95%; e) NaIO_{4(ac.)}, Si-gel, CH₂Cl₂, cuant.; f) NaClO₂, H₂O₂, NH₂PO₄, MeCN, T_{amb}, 90%

Esquema 9

Con el diácido **35** en nuestras manos, procedimos a comprobar la bondad de nuestra hipótesis. El tratamiento del diácido con anhídrido acético y calor condujo al anhídrido **36** en forma cuantitativa, el cual en bruto y sin mayor purificación se abrió con bencilamina para dar el ácido amídico **37**. La condensación de éste para dar la bencilimida **38** resultó energéticamente desfavorecida, requiriendo condiciones energéticas de reacción (Esquema 10). El rendimiento de esta etapa no se pudo incrementar en ningún caso por encima del 15 % - 20 % ya que en estas condiciones de reacción, la descomposición del sustrato acompaña a la condensación.

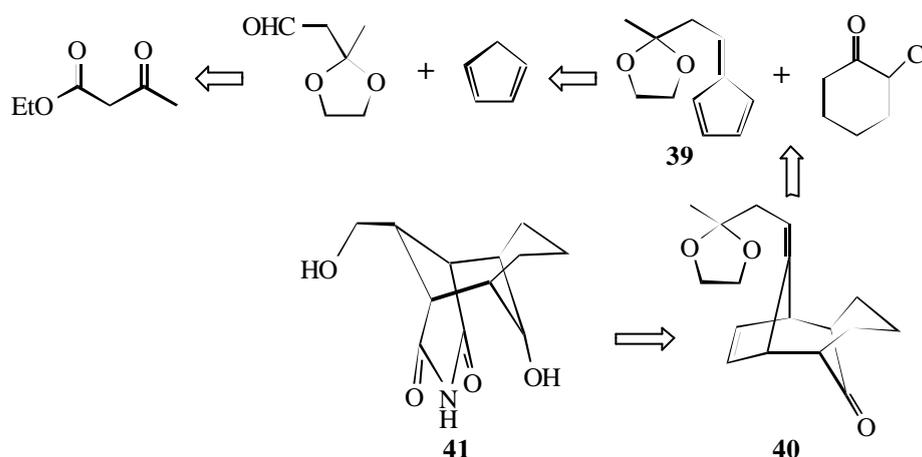


a) Ac₂O, 80°C, cuant.; b) PMBnNH₂, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 83%; c) (i) Me₂CHN=C=NCHMe₂, xileno, reflujo; ó (ii) Imid₂CO, xileno, reflujo; ó (iii) Ac₂O, xileno, reflujo; (i), (ii) ó (iii) 15% - 20%

Esquema 10

En este estado del trabajo, se procedió a rediseñar el módulo a fin de evitar la congestión estérica en la cara convexa. La eliminación del metilo axial conduce a la estructura **41** indicada en el Esquema 11, la cual mantiene todos los argumentos

expuestos anteriormente y, previsiblemente, soslaya el problema asociado con la formación de la imida. La cadena hidroximetílica puede ser generada a partir de la cadena insaturada en la cetona **40** por migración del doble enlace a la posición conjugada con el carbonilo, ruptura oxidativa del sistema conjugado y reducción al alcohol. A su vez, la cetona tricíclica **40** puede ser ensamblada por cicloadición [4+3] del fulveno **39** con la α -cloro-ciclohexanona. El fulveno **39** puede ser sintetizado por condensación de ciclopentadieno y 3,3-etiléndioxi-butanal.



Esquema 11

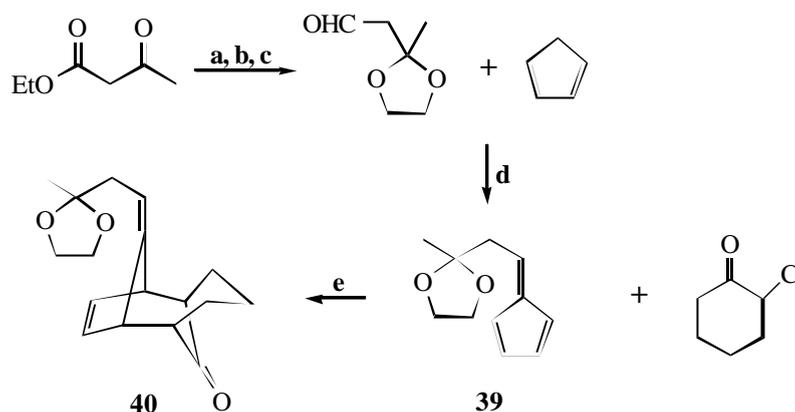
La síntesis del nuevo módulo se inició estudiando la reacción de condensación del 3,3-etiléndioxi-butanal con ciclopentadieno tal y como se indica en el Esquema 12. La síntesis de fulvenos²⁰ está bien desarrollada para los disustituidos, pero hay numerosas lagunas en el caso de los monosustituidos. La diferencia de reactividad frente a las bases de cetonas y aldehídos marca una profunda diferencia en los protocolos a seguir y es la causa de la diferencia en el número de metodologías entre ambas especies. De los escasos métodos con valor sintético para la síntesis de fulvenos monosustituidos, elegimos el procedimiento de Fujisawa y col.²¹ el cual utiliza la resina básica amberlita-IRA-400 para efectuar la condensación entre un aldehído y ciclopentadieno con un rendimiento en torno al 50 %²². Para un estudio preliminar, y por motivos de disponibilidad, elegimos la resina amberlita-IRA-410 como agente básico para la condensación. En las condiciones apuntadas en comunicación personal

²⁰ a) K. J. Stene, R. D. Little, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1849; b) M. Nevenschwander, R. Isdi, *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 1061; c) H. Alper, A. Laycock, *Synthesis*, 1980, 799; d) J. I. McLoughlin, R. D. Little, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3624

²¹ K. Sakai, T. Koburi, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 115

²² Comunicación personal del Dr. Fujisawa

del Dr. Fujisawa, pudimos obtener el fulveno **39** con un rendimiento del 20 % después de repetidas purificaciones por cromatografía en columna. Este rendimiento quizás pueda ser mejorable y queda abierta su implementación por nuestro grupo.



a) Me_2CO , *p*-TsOH, Dean-Stark, C_6H_6 , 80%; b) LiAlH_4 , éter, cuant.; c) PCC- Al_2O_3 , CH_2Cl_2 , T_{amb} , cuant.; d) Amberlita-IRA-410, MeOH , THF, 15%- 20%; e) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, Et_3N , T_{amb} , 20%

Esquema 12

Con el fulveno en nuestras manos, procedimos al ensamblaje de la cetona **40** por cicloadición [4+3] del fulveno **39** con α -cloro-ciclohexanona según el método de Föhlisch.^{12, 23} En las condiciones ensayadas, el rendimiento del cicloaducto no pudo superar la barrera del 30 %. Aunque presumiblemente la cicloadición debe ir mejor por catálisis con sales de plata y utilizando en lugar de la cetona, su enamina, la comodidad sintética del método de Föhlisch (2,2,2-trifluoroetanol - trietilamina) es un factor a tener en cuenta sobre todo en procesos a gran escala.

Aunque el rendimiento en la cicloadición es bajo, la facilidad de obtención de los materiales de partida permite obtener el cicloaducto en cantidades de gramo y permite estudiar la ruta sintética adelantada para la introducción de la función hidroximetílica y su posterior transformación en **41**. De ser ésta factible, entonces se buscaría la vía química capaz de implementar los métodos de obtención del

²³ B. Föhlisch, E. Gehrlach, R. Hester, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 137

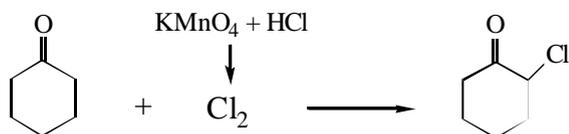
CAPÍTULO 1
CONCLUSIONES

Como conclusiones tenemos que:

1. El módulo estructural más sencillo nos permite confirmar que los factores considerados en él para el control del reconocimiento son realmente efectivos.
2. En el modelo escogido para la segunda generación de módulos estructurales, la presencia del grupo metilo geminal a la cadena hidroximetílica como elemento de control conformacional, introduce una barrera energética en la formación del anhidrido imposible de superar.

CAPÍTULO 1
PARTE EXPERIMENTAL

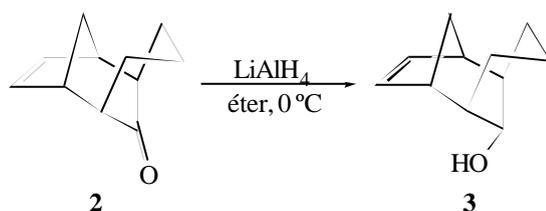
Preparación de la 2-Cloro-ciclohexanona²⁴



En un balón de dos bocas sumergido en un baño de agua, se pusieron 50 mL de ciclohexanona y 150 mL de agua. Sobre ésta mezcla en agitación, se hizo burbujear una corriente de cloro generado por goteo lento durante 2 h de 245 mL de ácido clorhídrico al 35 % sobre 39,5 g de permanganato de potasio. Una vez terminada la adición del ácido se retiró el burbujeador, agitando la mezcla de reacción durante 30 min. Se burbujeeó una corriente de aire para eliminar el cloro remanente en la disolución y se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la disolución con diclorometano, secando sobre sulfato de sodio anhidro y eliminando el disolvente a presión reducida.

La purificación se realizó por destilación a presión reducida, usando primero una bomba de agua para retirar la ciclohexanona remanente (p. eb. ~ 45 °C a 10 mmHg), y luego mediante bomba de alto vacío se destiló la 2-cloro-ciclohexanona (p. eb. ~60 °C a ~1 mmHg), conservándola bajo atmósfera de nitrógeno.

Preparación del Triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-3-en-10-ol (3)



En 200 mL de éter seco se disolvieron 2,85 g (17,58 mmol) de la cetona **2** y se enfrió a 0 °C. Se añadieron lentamente 1,8 g (47,45 mmol) de hidruro de litio y aluminio, manteniendo la mezcla en agitación durante 2 h. Se goteó disolución saturada de sulfato de amonio hasta no observar reacción y se dejó en agitación mecánica por 1 h a 0 °C. Se filtró sobre

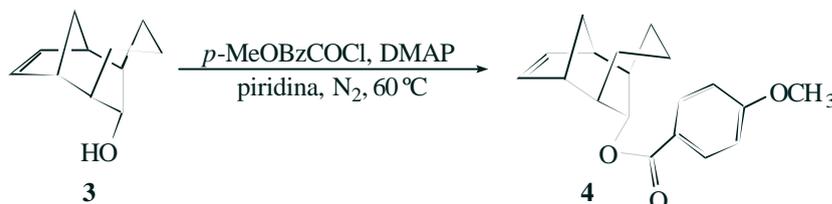
²⁴ *Organic Synthesis*, Vol. 3, 189

celita, secando el filtrado sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío, obteniéndose 2,74 g del alcohol **3** con un 95 % de rendimiento.

Datos espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 2,00 (sa, 2H, **H**₁, **H**₆); 2,60 (da, 2H, **H**₂, **H**₅, *J* = 4,6 Hz); 3,66 (s, 1H, **H**₁₀); 6,45 (s, 2H, **H**₃, **H**₄)

Preparación del Triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-3-en-10-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (4**)**



3,9 g (24 mmol) del alcohol **3** disueltos en 30 mL de piridina seca y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina, se trataron con 6 mL (47 mmol) de cloruro de *p*-metoxibenzoílo, a 60 °C durante una noche, bajo atmósfera de nitrógeno y agitación. Luego de eliminar la piridina a presión reducida se disolvió el residuo con acetato de etilo, se lavó con disolución 1N de ácido clorhídrico y disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. La purificación cromatográfica en columna de gel de sílice, usando como eluyente n-hexano : acetato de etilo 8 : 2 dió 6,7 g de **4**, de aspecto gomoso, con un rendimiento del 96 %.

Datos espectroscópicos

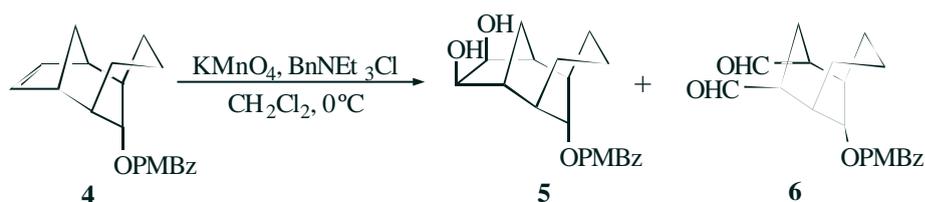
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 2,58 (sa, 2H, **H**₂, **H**₅); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 5,05 (sa, 1H, **H**₁₀); 6,25 (s, 2H, **H**₃, **H**₄); 6,92 (d, 2H, Ar-**H**₃, Ar-**H**₅, *J* = 9,0 Hz); 7,98 (d, 2H, Ar-**H**₂, Ar-**H**₆, *J* = 9,0 Hz)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) 17,63; 27,60; 33,97; 37,55; 44,20; 55,04; 76,73; 113,24; 123,38; 131,16; 137,39; 140,66; 162,84; 165,22

E.M. (70 eV, m/e) (%)	298 [M ⁺] (4,7); 152 [HOCOC ₆ H ₄ OCH ₃ ⁺] (42,9); 146 [M ⁺ - HOCOC ₆ H ₄ OCH ₃] (4,5); 135 [COC ₆ H ₄ OCH ₃] (100)
E.M.A.R.	Calculada para C ₁₉ H ₂₂ O ₃ : 298,156895. Hallada: 298,157310

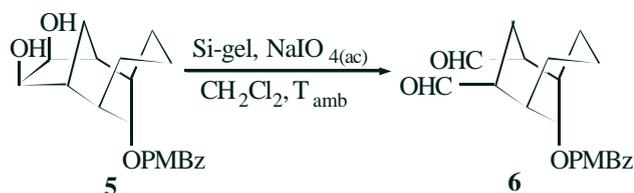
Preparación del 2,4-Diformil-biciclo[3.3.1]non-9-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (6)

a) Oxidación del Triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-3-en-10-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (4) con Permanganato de Potasio



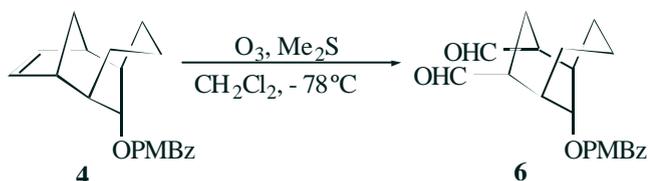
Se disolvieron 1,2 g (7,6 mmol) de permanganato de potasio y 1,8 g (7,9 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio en 100 mL de diclorometano seco y se goteó lentamente la mezcla (30 min), bajo atmósfera de nitrógeno, sobre una disolución de 2,0 g (6,6 mmol) del dieno **4** en 50 mL de diclorometano seco, previamente enfriada a 0 °C; finalizada la adición se mantuvo la agitación a 0 °C por otros 30 min y se añadieron 25 mL de disolución tampón pH 2, dejándose alcanzar la temperatura ambiente y manteniendo la agitación por toda la noche. Se extrajo con diclorometano, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice usando como eluyente n-hexano : acetato de etilo 4 : 6, obteniéndose 510 mg del diol **5** y 1,2 g del dialdehído **6**, con un rendimiento del 23 % y 55 % respectivamente.

b) Oxidación del 3,4-Dihidroxi-triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-10-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (5)



En un balón de 100 mL se colocaron 10 g de gel de sílice ($\phi < 0,063 \mu\text{m}$) y 40 mL de diclorometano. Con agitación vigorosa, se goteó lentamente 3,6 mL de una disolución acuosa 0,65M de peryodato sódico (556 mg en 4 mL de agua). Una vez formada la suspensión, se añadieron 508 mg (1,54 mmol) del diol **5** disueltos en 10 mL de diclorometano y se mantuvo la mezcla en agitación vigorosa y a temperatura ambiente durante 30 min. Luego de filtrar sobre placa porosa, se secó el filtrado sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de n-hexano - acetato de etilo para dar 544 mg del dialdehído **6** en forma cuantitativa.

c) Ozonólisis del Triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-3-en-10-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (4**)**



Se disolvieron 3,0 g (10 mmol) del alqueno **4** en 50 mL de diclorometano seco y se enfrió la disolución a -78 °C. Se pasó una corriente de ozono durante 1 h y luego nitrógeno hasta que desapareció el tono azul, manteniendo la temperatura en -78 °C. Después de añadir 0,9 mL de dimetilsulfuro se continuó agitando a -78 °C por 1 h y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se evaporó a sequedad el disolvente y el residuo se cromatografió en columna de gel de sílice con n-hexano : acetato de etilo 6 : 4 para dar 2 g del dialdehído **6** (60 % de rendimiento).

Datos espectroscópicos de (5**)**

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 3,86 (s, 3H, OCH₃); 4,62 (sa, 2H, H₃, H₄); 4,92 (sa, 1H, H₁₀); 6,93 (d, 2H, Ar-H₃, Ar-H₅,

$J = 9,0$ Hz); 7,95 (d, 2H, Ar- H_2 , Ar- H_6 , $J = 9,0$ Hz)

Datos físicos y espectroscópicos de (6)

Cristales en forma de agujas, p.f. 124,5 °C - 125,5 °C [n-hex - EtOAc]

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 2,81 (sa, 2H, H_1 , H_5); 3,06 (da, 1H, $H_{3(ec)}$, $J = 14$ Hz); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 5,14 (t, 1H, H_9 , $J = 3,5$ Hz); 6,90 (d, 2H, Ar- H_3 , Ar- H_5 , $J = 9,0$ Hz); 7,71 (d, 2H, Ar- H_2 , Ar- H_6 , $J = 9,0$ Hz); 9,68 (s, 2H, CHO)

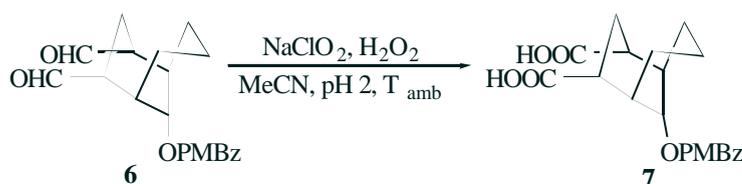
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 18,40; 19,68; 31,28; 32,44; 48,33; 55,31; 73,60; 113,57; 121,50; 131,74; 163,41; 165,00; 203,77

Análisis Elemental Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C 69,08 %; H 6,71 %. Hallado: C 69,29 %; H 6,82 %

E.M. (70 eV, m/e) (%) 330 [M^+] (1,9); 314 [$\text{M}^+ - \text{O}$] (1,3); 302 [$\text{M}^+ - \text{CO}$] (1,1); 195 [$\text{M}^+ - \text{COC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$] (2,7); 152 [$\text{HOCOC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3^+$] (53); 135 [$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$] (100)

E.M.A.R. Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$: 330,146724. Hallada: 330,152962

Preparación del Ácido 9-(4-Metoxi-benzoiloxi)-biciclo[3.3.1]nonano-2,4-dicarboxílico (7)



Una disolución de 1,55 g (4,7 mmol) del dialdehído **6** en 60 mL de acetonitrilo, 18 mL de disolución tampón de fosfato pH 2 y 2,4 mL (21 mmol) de disolución de peróxido de hidrógeno al 30 %, se trataron con 20 mL de disolución 0,625M de clorito de sodio (1,4g en 20 mL), dejando la mezcla de reacción en agitación y temperatura ambiente durante una noche. Se añadió sulfito de sodio sólido para destruir el exceso de oxidante y a continuación se añadió una disolución 1N de ácido clorhídrico. La extracción con acetato de etilo y eliminación del disolvente a presión reducida dejó un residuo sólido no cristalino, del que se obtuvo cuantitativamente el diácido **7**.

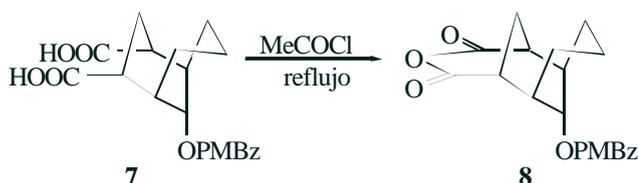
Datos físicos y espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 2,58 (sa, 2H, **H**₁, **H**₅); 2,72 (sa, 2H, **H**₂, **H**₄); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 4,98 (t, 1H, **H**₉, *J* = 2,8 Hz); 6,83 (d, 2H, Ar-**H**₃, Ar-**H**₅, *J* = 9,0 Hz); 7,88 (d, 2H, Ar-**H**₂, Ar-**H**₆, *J* = 9,0 Hz)

E.M. (70 eV, m/e) (%) 362 [M⁺] (6,5); 344 [M⁺ - H₂O] (8); 192 [M⁺ - COC₆H₄OCH₃] (5,3); 164 [M⁺ - COC₆H₄OCH₃ - CO] (4); 152 [COC₆H₄OCH₃] (64); 135 [C₆H₄OCH₃] (100)

E.M.A.R. Calculada para C₁₉H₂₂O₇: 362,136553.
Hallada: 362,139931

Preparación del 3,5-Dioxo-4-oxa-triciclo[5.3.1.1^{2,6}]dodec-11-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (8)



250 mg (0,69 mmol) del diácido **7** en 5 mL de cloruro de acetilo se reflujaaron bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La eliminación del disolvente a presión reducida y destilación azeotrópica con tolueno dejó un

residuo de donde cristalizó cuantitativamente el anhidrido **8** (diclorometano/hexano).

Datos físicos y espectroscópicos

Cristales en forma de prismas, p.f. 183,5 °C - 185,5 °C [n-hex - CH₂Cl₂]

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 2,61 (sa, 2H, **H**₁, **H**₇); 2,70 (dt, 1H, **H**_{12(ec)}, $J_{12,12'} = 14$ Hz, $J_{2,12} = J_{6,12} = 3$ Hz); 3,09 (sa, 2H, **H**₂, **H**₆); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 5,14 (sa, 1H, **H**₁₁); 6,95 (d, 2H, Ar-**H**₃, Ar-**H**₅, $J = 9,0$ Hz); 7,98 (d, 2H, Ar-**H**₂, Ar-**H**₆, $J = 9,0$ Hz)

Análisis Elemental

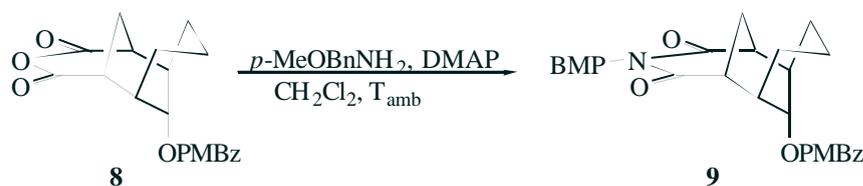
Calculado para C₁₉H₂₀O₆: C 66,27 %; H 5,85 % . Hallado: C 66,27 %; H 5,94 %

E.M. (70 eV, m/e) (%) 344 [M⁺] (18); 152 [HOCOC₆H₄OCH₃⁺] (11); 135 [C₆H₄OCH₃] (100)

E.M.A.R. Calculada para C₁₉H₂₀O₆: 344,125989. Hallada: 344,125664

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 1807; 1754; 1713

Preparación del 4-(4-Metoxi-bencil)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.3.1.1^{2,6}] dodec-11-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (9)



107 mg de **8** disueltos en 2 mL de diclorometano, una porción catalítica de dimetilaminopiridina y 45 μL (0,34 mmol) de *p*-metoxibencilamina, se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en 5 mL de cloruro de acetilo, manteniéndolo en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La eliminación del disolvente a presión reducida,

destilación azeotrópica con tolueno y purificación cromatográfica en columna de gel de sílice con eluyente de n-hexano : acetato de etilo 6 : 4 dió 146 mg del producto **9** (97 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos

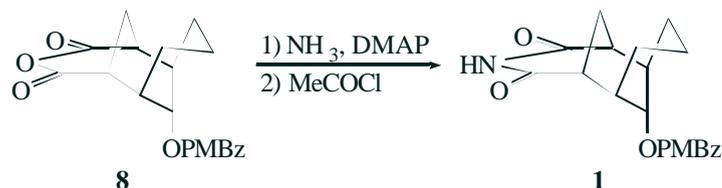
Cristales en forma de prismas, p.f. 174 °C - 175 °C [n-hex - EtOAc]

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 2,60 (dt, 1H, **H**_{12(ec)}, $J_{12,12'} = 14$ Hz, $J_{2,12} = J_{6,12} = 3,0$ Hz); 2,65 (sa, 2H, **H**₁, **H**₇); 2,92 (da, 2H, **H**₂, **H**₆, $J_{2,12} = J_{6,12} = 3,0$ Hz); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 4,69 (s, 2H, NCH₂); 4,96 (sa, 1H, **H**₁₁); 6,77 (d, 2H, CH₂Ar-**H**₃, CH₂Ar-**H**₅, $J = 9,0$ Hz); 6,91 (d, 2H, COAr-**H**₃, COAr-**H**₅, $J = 9,0$ Hz); 7,18 (d, 2H, CH₂Ar-**H**₂, CH₂Ar-**H**₆, $J = 9,0$ Hz); 7,83 (d, 2H, COAr-**H**₂, COAr-**H**₆, $J = 9,0$ Hz)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) 38,40; 42,68; 48,88; 54,16; 60,94; 62,62; 74,63; 74,82; 95,06; 133,01; 141,30; 146,95; 149,20; 151,31; 178,00; 183,00; 184,88; 195,07

Análisis Elemental Calculado para C₂₇H₂₉O₆N: C 65,44 %; H 5,90 %; N 2,83 %. Hallado: C 65,50 %; H 6,01 %; N 2,82 %

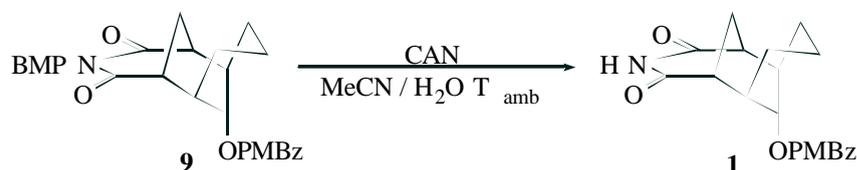
Preparación del 3,5-Dioxo-4-aza-triciclo[5.3.1.1^{2,6}]dodec-11-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (1**)**



87 mg (0,25 mmol) del anhidrido **8** disueltos en 2 mL de tetrahidrofurano y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina se

trataron con amoníaco gaseoso durante 15 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en 2 mL de cloruro de acetilo, manteniéndolo en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La eliminación del disolvente a presión reducida y destilación azeotrópica con tolueno dió un residuo sólido, el cual se cristalizó de hexano/acetato de etilo, obteniéndose 72 mg del producto **1** (84 % de rendimiento).

Desprotección del 4-(4-Metoxi-bencil)-3,5-dioxo-4-aza-triciclo[5.3.1.1^{2,6}]dodec-11-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (9)



En 8 mL de una mezcla de acetonitrilo : agua (3 : 1) se disolvieron 140 mg (0,28 mmol) de la imida **9** y se añadieron 660 mg (1,2 mmol) de nitrato de cerio(IV) y amonio, dejándose la mezcla heterogénea en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano, se filtró, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo sólido se cristalizó de acetato de etilo, para obtener 50 mg del producto **1** (52 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos

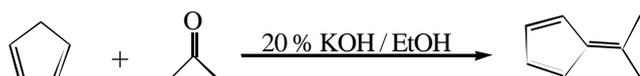
Cristales en forma de agujas finas, p.f. 257 °C - 258 °C [n-hex - EtOAc]

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 2,62 (sa, 2H, **H**₁, **H**₇); 2,73 (dt, 1H, **H**_{12(ec)}, $J_{12,12'} = 14$ Hz, $J_{2,12} = J_{6,12} = 3,0$ Hz); 2,87 (sa, 2H, **H**₂, **H**₆); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 5,02 (sa, 1H, **H**₁₁); 6,92 (d, 2H, Ar-**H**₃, Ar-**H**₅, $J = 9,0$ Hz); 7,61 (sa, 1H, NH); 7,83 (d, 2H, Ar-**H**₂, Ar-**H**₆, $J = 9,0$ Hz)

Análisis Elemental Calculado para C₁₉H₂₁O₅N: C 66,46 %; H 6,16 %; N 4,08 %. Hallado: C 66,34 %; H 6,18 %; N 4,08%

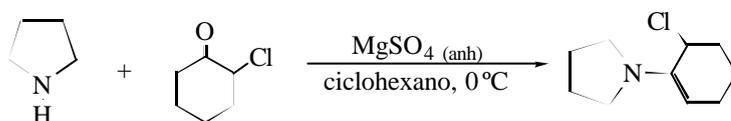
IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 1707; 1607

Preparación del Dimetilfulveno²⁵

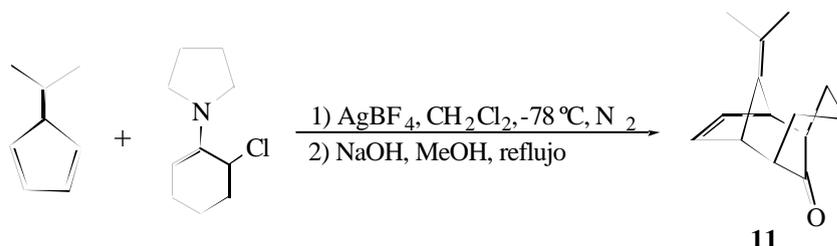


Sobre una mezcla en agitación de 105 mL (1,83 mmol) de ciclopentadieno y 101 mL (1,4 mmol) de acetona, se gotearon 36 mL de disolución etanólica de hidróxido de potasio al 20 %, y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0 °C durante una noche. Se añadieron 800 mL de agua helada y se extrajo con éter (3 veces con 250 mL). La fase éterea se lavó con disolución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el producto por destilación a presión reducida, 80 °C - 85 °C a 65 mmHg, conservándolo en atmósfera de nitrógeno y refrigerado.

Preparación de la anti-11-Isopropilideno-triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-3-en-10-ona (11)



A 2,6 mL (22,87 mmol) de 2-cloro-ciclohexanona destilada en 20 mL de ciclohexano seco, se añadieron 15,7 g de sulfato de magnesio anhidro y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se gotearon 5,7 mL (68 mmol) de pirrolidina y se mantuvo en agitación la mezcla de reacción a 0 °C y en condiciones anhidras durante 8 h. Luego de filtrar sobre celita, se eliminó el disolvente a presión reducida, la cloro-enamina formada se usó directamente en la siguiente reacción.



²⁵ a) *J. Org. Chem.* **1945**, 67, 1237; b) *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1816

Se preparó una suspensión con 5 g (25,64 mmol) de tetrafluoroborato de plata en 100 mL de diclorometano seco, protegiéndola de la luz, y se enfrió a -78 °C bajo agitación y atmósfera de nitrógeno. Se gotearon 5,9 mL (48,72 mmol) de dimetilfulveno y luego, lentamente, el crudo de la preparación de la cloro-enamina disuelta en 8 mL de diclorometano seco. Se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante toda la noche. Después de filtrar sobre celita y concentrar al vacío, se disolvió el residuo en 168 mL de agua lavándolo 3 veces con benceno. A la fase acuosa, se le añadieron 84 mL de metanol y 3,4 g de hidróxido de sodio, manteniendo la reacción en reflujo durante 21 h. Luego de evaporar el metanol a presión reducida, se extrajo con diclorometano y se cromatografió en columna de gel de sílice usando como eluyente n-hexano : acetato de etilo 9 : 1. Se obtuvieron 3,55 g de la cetona **11** (77 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos

Cristales en forma de agujas, p.f. 119,5 °C - 121,5 °C [n-hex - EtOAc]

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,80 (s, 6H, **H**₁₃, **H**₁₄); 2,53 (m, 2H, **H**₁, **H**₆); 3,46 (dt, 2H, **H**₂, **H**₅, $J_{12} = J_{56} = 4,7$ Hz, $J_{23} = J_{45} = 1,4$ Hz); 6,24 (t, 2H, **H**₃, **H**₄, $J_{23} = J_{45} = 1,4$ Hz)

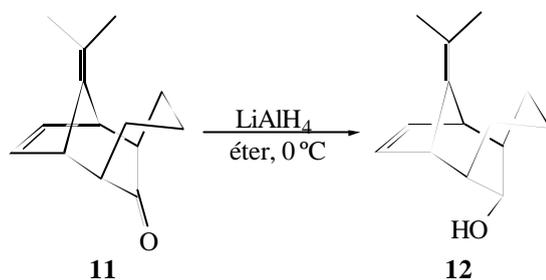
¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) 18,61; 19,90; 29,46; 46,99; 51,72; 118,02; 137,69; 139,39; 218,87

Análisis Elemental Calculado para C₁₄H₁₈O: C 83,20 %; H 8,97 % . Hallado: C 83,58 %; H 8,80 %

E.M. (70 eV, m/e) (%) 202 [M⁺] (52); 187 [M⁺ - CH₃] (41); 174 [M⁺ - CO] (13); 159 [M⁺ - CH₃ - CO] (56)

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 3381; 1729

Preparación del anti-11-Isopropilideno-triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-3-en-10-ol (12)



En 400 mL de éter seco se disolvieron 7,10 g (35,15 mmol) de la cetona **11** y se enfrió a 0 °C. Se añadieron lentamente 3,6 g (94,9 mmol) de hidruro de litio y aluminio, manteniendo la mezcla en agitación durante 2 h a 0 °C. Se goteó disolución saturada de sulfato de amonio hasta no observar reacción y se dejó en agitación mecánica por 1 h a 0 °C. Se filtró sobre celita, secando el filtrado sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío, obteniéndose 6,83 g del alcohol **12**, un sólido blanco amorfo, con un 95 % de rendimiento.

Datos físicos y espectroscópicos

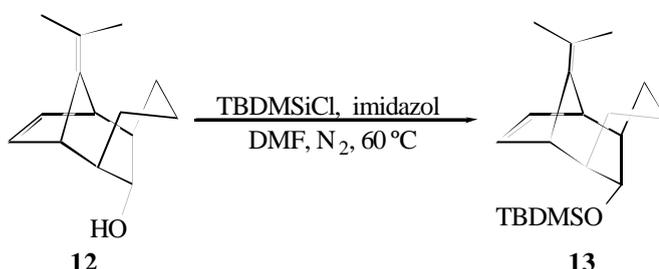
¹ H-RMN (CDCl ₃ , δ ppm)	1,65 (s, 6H, H ₁₃ , H ₁₄); 2,23 (sa, 2H, H ₁ , H ₆); 3,37 (da, 2H, H ₂ , H ₅ , <i>J</i> = 3,8 Hz); 3,62 (s, 1H, H ₁₀); 6,55 (s, 2H, H ₃ , H ₄)
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , δ ppm)	16,80; 19,39; 29,27; 42,11; 46,46; 77,64; 113,16; 140,21; 143,60

Análisis Elemental Calculado para C₁₄H₂₀O: C 82,30 %; H 9,87 %.
 Hallado: C 82,28 %; H 9,91 %

E.M. (70 eV, m/e) (%) 204 [M⁺] (17); 189 [M⁺ - CH₃] (34); 186 [M⁺ - H₂O] (16); 171 [M⁺ - CH₃ - H₂O] (52)

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 3412

Preparación del anti-tert-Butil-(11-isopropilideno-triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-3-en-10-iloxi)-dimetil-silano (13)



En 200 mL de dimetilformamida seca se disolvieron 6,83 g (33,48 mmol) del alcohol **12** y se añadieron 9,11 g (133,92 mmol) de imidazol y 6,06 g (40,18 mmol) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo, dejando la mezcla de reacción en agitación y atmósfera de nitrógeno a 60 °C por 17 h. Después de añadir agua se extrajo con éter, y se lavó la fase etérea con ácido clorhídrico 1M y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice con n-hexano : diclorometano 3 : 2 y 1 : 4 para obtener 9,05 g de alcohol protegido **13**, con un rendimiento del 85 %.

Datos físicos y espectroscópicos

Cristales en forma de agujas, p.f. 81 °C - 82 °C [n-hex]

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) -0,01 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,88 (s, 9H, Si^tBu); 1,65 (s, 6H, H₁₃, H₁₄); 1,96 (sa, 2H, H₁, H₆); 3,26 (da, 2H, H₂, H₅, J = 3,5 Hz); 3,71 (s, 1H, H₁₀); 6,13 (sa, 2H, H₃, H₄)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) -0,49; 17,01; 17,90; 19,51; 25,80; 28,99; 41,78; 46,22; 76,93; 111,65; 136,84; 144,71

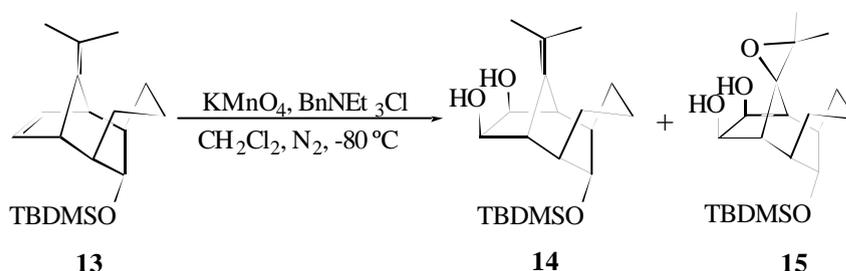
Análisis Elemental Calculado para C₂₀H₃₄OSi: C 75,40 %; H 10,76 %. Hallado: C 75,49 %; H 10,85 %

E.M. (70 eV, m/e) (%) 318 [M⁺] (15); 303 [M⁺ - CH₃] (9); 276 [M⁺ - C(CH₃)₂] (1); 261 [M⁺ - ^tBu] (71); 187 [M⁺ - OTBDMS] (42)

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 1255; 1106; 1079

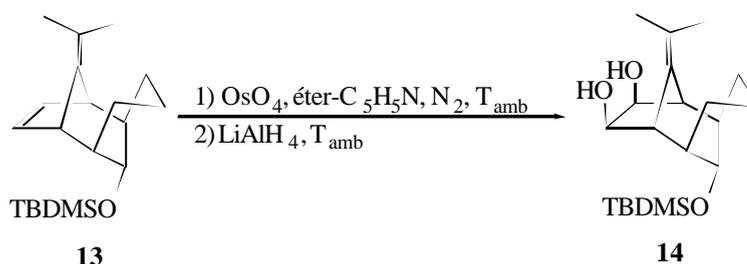
Preparación del anti-10-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-11-isopropilideno-triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undecano-3,4-diol (14) y el anti-10-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-12,12-dimetil-11,12-epoxi-triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undecano-3,4-diol (15)

a) Oxidación del anti-tert-Butil-(11-isopropilideno-triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-3-en-10-iloxi)-dimetil-silano (13) con Permanganato de Potasio



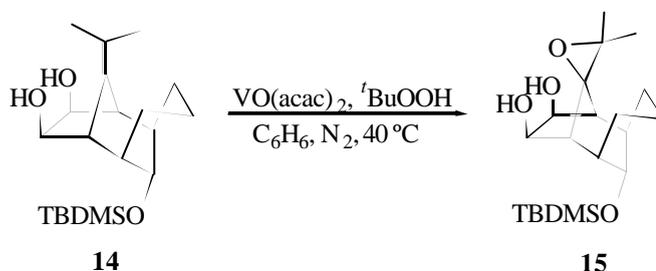
Se disolvieron 2,58 g (16,354 mmol) de permanganato de potasio y 3,73 g (16,354 mmol) de cloruro de benciltrietilamonio en 400 mL de diclorometano seco y se goteó lentamente la mezcla (3:45 h), bajo atmósfera de nitrógeno, sobre una disolución de 4,0 g (12,579 mmol) del dieno **13** en 200 mL de diclorometano seco, previamente enfriada a -80 °C; finalizada la adición se mantuvo la agitación a -80 °C por 1 h y se añadieron 200 mL de disolución de hidróxido sódico al 3 %, dejándose alcanzar la temperatura ambiente y manteniendo la agitación por toda la noche. Se extrajo con diclorometano, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatógrafió en columna de gel de sílice usando como eluyente n-hexano : acetato de etilo 8 : 2, dando 2,67 g del diol **14** y 560 mg del epoxidol **15**, con un rendimiento del 60,3 % y 12,1 % respectivamente.

b) Oxidación del anti-tert-Butil-(11-isopropilideno-triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-3-en-10-iloxi)-dimetil-silano (13) con tetraóxido de Osmio



170 mg (0,53 mmol) del dieno **13** se disolvieron en 5 mL de éter seco y se añadieron 0,2 mL (2,5 mmol) de piridina seca y 162 mg (0,64 mmol) de tetraóxido de osmio, manteniendo en agitación la mezcla heterogénea de color marrón durante 96 h, bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 260 mg de hidruro de litio y aluminio y se continuó la agitación por 30 min. Después de gotear agua, se filtró a través de celita, diluyendo el filtrado con acetato de etilo y lavándolo con disolución 1N de ácido clorhídrico. Se obtuvieron así 180 mg del producto **14** (88 % de rendimiento).

c) Oxidación del anti-10-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-11-isopropilideno-triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undecano-3,4-diol (14**) con Acetilacetato de Vanadilo**



Se disolvieron 216 mg (0,61 mmol) del compuesto **14** en 2 mL de benceno seco, se añadieron 0,6 mL (1,8 mmol) de disolución 3M de hidroperóxido de *tert*-butilo en tolueno y 1,7 mg (6,6 μmol) de acetilacetato de vanadilo y se agitó en atmósfera de nitrógeno, a 40 °C durante 6 h. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, la purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice con n-hexano : acetato de etilo 8 : 2 dió 185 mg del producto **15** (82 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 14

Cristales en forma de agujas, p.f. 108 °C - 109 °C [n-hex]

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,05 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,91 (s, 9H, Si^tBu); 1,72 (s, 6H, H₁₃, H₁₄); 2,05 (sa, 2H, H₁, H₆); 2,79 (da, 2H, H₂, H₅, J = 4,6 Hz); 3,58 (sa, 1H, H₁₀); 4,73 (s, 2H, H₃, H₄)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) -0,30; 17,05; 18,08; 20,51; 25,89; 30,56; 42,80; 51,73; 72,13; 76,36; 122,60; 136,71

Análisis Elemental Calculado para C₂₀H₃₆O₃Si: C 68,13 %; H 10,29 %. Hallado: C 68,45 %; H 10,11 %

E.M. (70 eV, m/e) (%) 352 [M⁺] (0,2); 337 [M⁺ - CH₃] (0,1); 291 [M⁺ - CHO] - (CHOH₂)⁺ (22); 277 [M⁺ - 2(CHOH) - CH₃] (6,3)

E.M.A.R. Calculada para [M⁺ - CH₃ - 2(CHOH)] C₁₇H₂₉OSi: 277,198769. Hallada: 277,191414

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 3540; 1257; 1088

Datos físicos y espectroscópicos de 15

Cristales en forma de agujas, p.f. 170 °C - 171 °C [n-hex]

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,06 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,91 (s, 9H, Si^tBu); 1,46 (s, 6H, H₁₃, H₁₄); 2,08 (d, 2H, H₂, H₅, J = 4,7 Hz); 2,17 (sa, 2H, H₁, H₆); 3,53 (s, 1H, H₁₀); 4,91 (s, 2H, H₃, H₄)

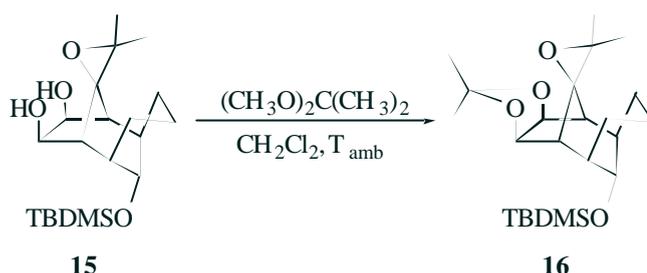
¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) -5,08; 16,38; 18,01; 22,09; 25,82; 29,58; 41,91; 50,97; 61,67; 73,94; 75,29; 77,87

Análisis Elemental Calculado para C₂₀H₃₆O₄Si: C 65,17 %; H 9,84 %. Hallado: C 65,31 %; H 9,83 %

E.M. (70 eV, m/e) (%) 351 [M⁺ - OH] (1); 293 [M⁺ - 2(CHOH) - CH₃] (7); 237 [M⁺ - TBDMSO] (10)

IR (CHCl₃, $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹) 3500; 1517; 1221

Preparación del anti-10-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-12,12-dimetil-11,12-epoxi-3,4-isopropilidéndioxi-triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undecano (16)



En 34 mL de diclorometano seco se disolvieron 528 mg (1,43 mmol) del epoxidol **15** y se añadieron 0,9 mL (7,3 mmol) de 2,2-dimetoxipropano y 162 mg (0,70 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h; se evaporó el disolvente al vacío y se cromatografió el residuo obtenido en columna de gel de sílice con n-hexano : acetato de etilo 6 : 4 como eluyente para obtener 473 mg del epoxicetal **16**, con un rendimiento del 81 % .

Datos físicos y espectroscópicos

Cristales en forma de agujas, p.f. 186 °C - 188 °C [n-hex]

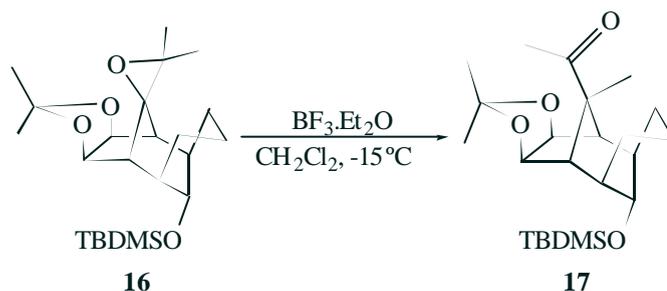
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,07 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,93 (s, 9H, Si^tBu); 1,32 (s, 3H, OC(CH₃)₂O); 1,43 (s, 6H, C(CH₃)₂); 1,60 (s, 3H, OC(CH₃)₂O); 2,10 (sa, 2H, H₁, H₆); 2,19 (d, 2H, H₂, H₅, J = 4,5 Hz); 3,54 (sa, 1H, H₁₀); 5,20 (s, 2H, H₃, H₄)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) -5,09; 15,99; 17,96; 22,75; 24,21; 25,82; 29,23; 41,76; 48,35; 57,20; 73,90; 75,78; 81,41; 109,47

Análisis Elemental Calculado para C₂₃H₄₀O₄Si: C 67,60 %; H 9,87 %. Hallado: C 67,72 %; H 9,78 %

E.M. (70 eV, m/e) (%)	393 [M ⁺ - CH ₃] (34); 275 [M ⁺ - OC(CH ₃) ₂ O - (CH ₃) ₂ CO ⁺ H] (25)
E.M.A.R.	Calculada para [M ⁺ - CH ₃] C ₂₂ H ₃₇ O ₄ Si: 393,246113. Hallada: 393,245415
IR (CHCl ₃ , ν _{máx} cm ⁻¹)	1432; 1221; 1039; 929

Preparación de la 1-[anti-10-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-3,4-isopropilidéndioxi-11-metil-triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-11-il]-etanona (17)



En 286 mL de diclorometano seco se disolvieron 2,86 g (7,01 mmol) del epoxicetal **16** y se enfrió la disolución a -15 °C. Bajo una corriente de nitrógeno se añadieron 86,3 μL (0,701 mmol) de trifluoro boro dietil eterato y se agitó durante 10 min. Seguidamente se agregó bicarbonato de sodio sólido y se agitó la mezcla por 10 minutos. Se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación en columna de gel de sílice, usando como eluyente n-hexano : acetato de etilo 8 : 2 dió 2,49 g de la cetona **17** (87 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos

Cristales en forma de agujas, p.f. 169,5 °C - 170,5 °C [n-hex - CH₂Cl₂]

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,10 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,95 (s, 9H, Si^tBu); 1,36 (s, 3H, C₁₁CH₃); 1,53 (s, 3H, OC(CH₃)₂O); 1,61 (s, 3H, OC(CH₃)₂O); 2,02

(m, 1H, \mathbf{H}_1 ó \mathbf{H}_6); 2,10 (m, 1H, \mathbf{H}_1 ó \mathbf{H}_6);
 2,34 (s, 3H, COCH_3); 2,66 (dd, 1H, \mathbf{H}_2 ó \mathbf{H}_5 ,
 $J = 2,6$ Hz, $J = 4,0$ Hz); 2,84 (dd, 1H, \mathbf{H}_2 ó
 \mathbf{H}_5 , $J = 2,5$ Hz, $J = 4,4$ Hz); 3,64 (sa, 1H,
 \mathbf{H}_{10}); 5,17 (d, 1H, \mathbf{H}_3 ó \mathbf{H}_4 , $J = 6,0$ Hz); 5,28
 (d, 1H, \mathbf{H}_3 ó \mathbf{H}_4 , $J = 6,0$ Hz)

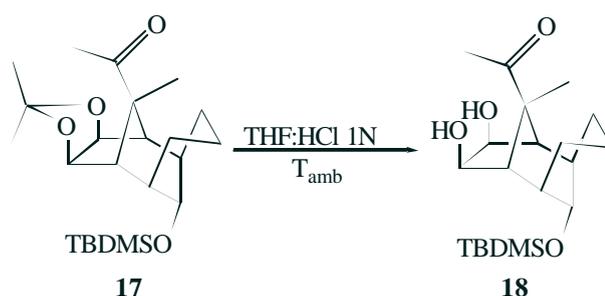
^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm) -5,22; -5,12; 13,78; 18,08; 23,69; 24,89;
 25,87; 27,35; 27,97; 29,08; 41,01; 41,56;
 47,56; 50,47; 59,91; 75,84; 81,96; 82,82;
 109,72; 207,19

Análisis Elemental Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$: C 67,60 %; H
 9,87 %. Hallado: C 67,84 %; H 9,85 %

E.M. (70 eV, m/e) (%) 407 [$\text{M}^+ - 1$] (1); 393 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] (4); 351 [M^+
 - $t\text{Bu}$] (2); 335 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO} - 2 \text{CH}_3$] (10);
 275 [$\text{M}^+ - \text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O} - (\text{CH}_3)_2\text{CO}^+\text{H}$] (20)

IR (CHCl_3 , $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1}) 2891; 1523 ; 1421; 1221; 1046; 933

Preparación de la 1-[anti-10-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-3,4-dihidroxi-11-metil-triciclo[4.3.1. $I^{2,5}$]undec-11-il]-etanona (18)



2,02 g (4,94 mmol) del cetal **17** disueltos en 300 mL de una mezcla de tetrahidrofurano : ácido clorhídrico 1N 1 : 1 se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo

sólido. La cristalización de diclorometano : n-hexano dejó 1,72 g de la diolcetona **18** con un rendimiento del 95 %.

Datos físicos y espectroscópicos

Cristales en forma de agujas, p.f. 128 °C - 129 °C [n-hex]

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,05 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,90 (s, 9H, Si^tBu); 1,51 (s, 3H, C₁₁CH₃); 2,33 (s, 3H, COCH₃); 2,50 (t, 1H, H₂ ó H₅, J = 3,5 Hz); 2,63 (t, 1H, H₂ ó H₅, J = 3,8 Hz); 3,58 (sa, 1H, H₁₀); 5,00 (d, 1H, H₃ ó H₄, J = 6,9 Hz); 5,09 (d, 1H, H₃ ó H₄, J = 6,9 Hz)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) -5,08; 13,74; 18,01; 25,89; 26,48; 27,22; 28,33; 29,09; 41,19; 41,75; 51,67; 54,43; 60,06; 73,06; 74,21; 75,86; 208,64

Análisis Elemental Calculado para C₂₀H₃₆O₄Si: C 65,17 %; H 9,84 %. Hallado: C 64,96 %; H 9,90 %

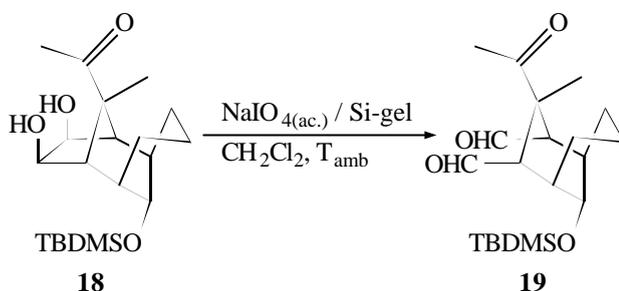
E.M. (70 eV, m/e) (%) 353 [M⁺ - CH₃] (14); 335 [M⁺ - CH₃ - H₂O] (34); 308 [M⁺ - CH₃CO - OH] ó [M⁺ - HOCH-CHOH] (8); 293 [M⁺ - CH₃CO - CH₃ - OH] (34)

E.M.A.R. Calculada para [M⁺ - CH₃] C₁₉H₃₃O₄Si: 353,214813. Hallada: 353,215279

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 3628; 3538; 1691

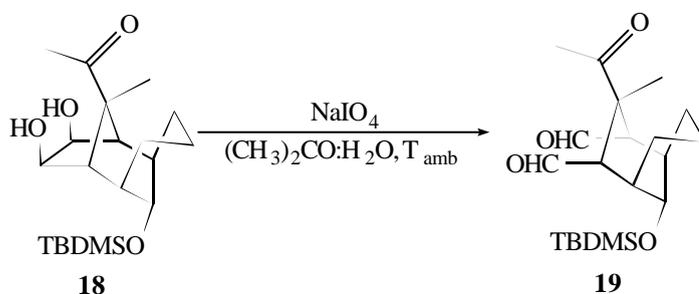
Preparación del 3-Acetil-9-(tert-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-biciclo [3.3.1]nonano-2,4-dicarbaldéido (19)

Método A:



En un balón de 100 mL se colocaron 10 g de gel de sílice ($\phi < 0,063 \mu\text{m}$) y 40 mL de diclorometano. Con agitación vigorosa, se goteó lentamente 3,6 mL de una disolución acuosa 0,65M de peryodato sódico (556 mg en 4 mL de agua). Una vez formada la suspensión, se añadieron 570 mg (1,55 mmol) de la diolcetona **18** disuelta en 10 mL de diclorometano y se mantuvo la mezcla en agitación vigorosa y a temperatura ambiente durante 30 min. Luego de filtrar sobre placa porosa, se secó el filtrado sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía del residuo en columna de gel de sílice usando diclorometano dió 538,6 mg del producto **19** con el 95 % de rendimiento.

Método B:

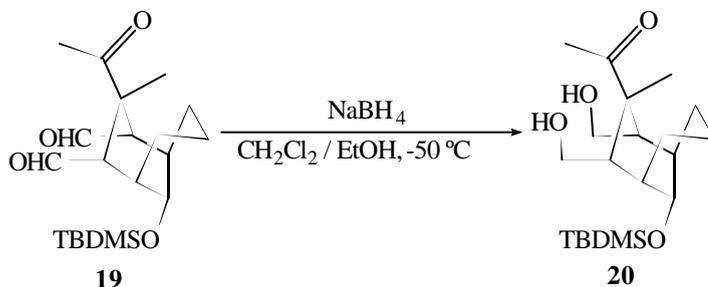


40 mg (0,109 mmol) de la cetoniol **18** disueltos en 4 mL de acetona y 0,6 mL de agua se agitaron con 139,6 mg (0,652 mmol) de peryodato sódico a temperatura ambiente durante 1h. Luego de evaporar al vacío la acetona, se añadió disolución salina saturada y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 37,98 mg de cetoniolaldehído **19**, un sólido amorfo, con un rendimiento del 95 %.

Datos físicos y espectroscópicos

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm)	0,08 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,87 (s, 9H, Si^tBu); 1,60 (s, 3H, C_3CH_3); 2,34 (s, 3H, COCH_3); 2,53 (sa, 2H, $\mathbf{H}_1, \mathbf{H}_5$); 2,99 (t, 2H, $\mathbf{H}_2, \mathbf{H}_4$, $J = 2,13$ Hz); 3,71 (t, 1H, \mathbf{H}_9 , $J = 3,0$ Hz); 9,72 (s, 1H, CHO); 9,73 (s, 1H, CHO)
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm)	-5,12; 16,53; 18,27; 19,24; 25,81; 26,33; 32,22; 35,53; 48,20; 54,26; 72,91; 202,48; 211,61
E.M. (70 eV, m/e) (%)	367 [$\text{M}^+ + 1$] (0,4); 349 [$\text{M}^+ - \text{OH}$] (0,6); 323 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$] (5); 309 [$\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$] (31); 235 [$\text{M}^+ - \text{TBDMSO}$] (24)
IR (CHCl_3 , $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1})	2931; 2860; 1716; 1360; 1256; 1093

Preparación de la 1-[9-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-2,4-bis-hidroxi-3-metil-biciclo[3.3.1]non-3-il]-etanona (20)

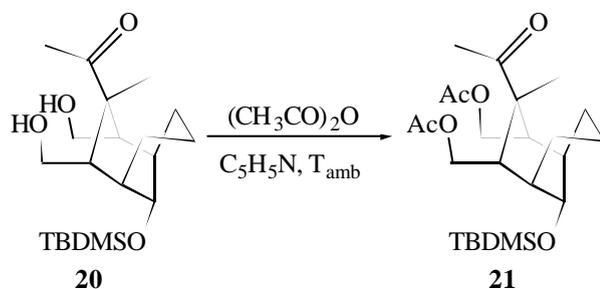


A una disolución de 1,14 g (3,11 mmol) de cetonaldéhido **19** en 82 mL de diclorometano seco se le añadieron 33 mL de etanol seco y se enfrió la disolución a $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Se agregaron 118 mg (3,11 mmol) de borohidruro sódico y se agitó la mezcla a $-50\text{ }^\circ\text{C}$, en condiciones anhidras, durante 40 min. Se goteó ácido clorhídrico 1N para destruir el exceso de reactivo y se agitó por otros 15 min; se añadió disolución salina saturada y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con n-hexano : acetato de etilo 1:1, para dar 1,09 g del diol **20**, como un sólido amorfo, con un rendimiento del 95 %.

Datos físicos y espectroscópicos

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm)	0,06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,90 (s, 9H, Si^tBu); 1,66 (s, 3H, C_3CH_3); 2,23 (m, 2H, H_1 , H_5); 2,37 (s, 3H, C_3COCH_3); 3,52 (sa, 2H, H_2 , H_4); 3,58 (s, 1H, H_9); 3,59 (dd, 4H, CH_2OH , $J = 10,7$ Hz)
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm)	-0,36; 14,01; 16,38; 18,11; 25,79; 28,14; 34,27; 38,30; 47,82; 49,47; 65,93; 75,33; 205,38
Análisis Elemental	Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$: C 64,82 %; H 10,33 %. Hallado: C 64,55 %; H 10,36 %
E.M. (70 eV, m/e) (%)	371 [$\text{M}^+ + 1$] (10); 353 [$\text{M}^+ - \text{OH}$] (4); 327 [$\text{M}^+ - \text{COCH}_3$] (8)

Preparación del 3-Acetil-4-acetoximetil-9-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-biciclo[3.3.1]non-2-ilmetil Éster del Ácido Acético (21)



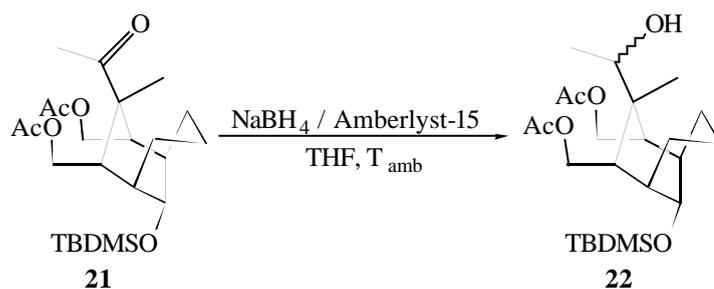
1,133 g (3,063 mmol) del diol **20** disueltos en 10 mL de piridina y 5 mL de anhídrido acético se agitaron a temperatura ambiente durante 3:15 h. Se añadió bicarbonato de sodio sólido y después de agitar la mezcla 15 min se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 1,38 g del diacetato **21** con un rendimiento del 99 %.

Datos físicos y espectroscópicos

Cristales en forma de agujas, p.f. 93,5 °C - 95,5 °C [n-hex]

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm)	0,05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,88 (s, 9H, Si^tBu); 1,60 (s, 3H, C_3CH_3); 2,00 (s, 3H, OCOCH_3); 2,34 (s, 3H, C_3COCH_3); 3,54 (t, 1H, H_9 , $J = 2,8$ Hz); 3,98 (2dd, 4H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, $J = 8,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz)
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm)	-0,36; 13,89; 15,98; 17,89; 20,60; 25,62; 27,51; 33,70; 38,34; 43,34; 48,95; 66,58; 74,64; 170,25; 217,78
E.M. (70 eV, m/e) (%)	454 [M^+]; 453 [$\text{M}^+ - 1$]; 437 [$\text{M}^+ - \text{OH}$] (0,4); 411 [$\text{M}^+ - \text{COCH}_3$] (1); 397 [$\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$] (2); 395 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COO}$] (70)
E.M.A.R.	Calculada para [$\text{M}^+ - 1$] $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{Si}$: 453,267243. Hallada: 453,265991
IR (CHCl_3 , $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1})	2930; 2858; 1736; 1694

Preparación del 4-Acetoximetil-9-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(1-hidroxi-etil)-3-metil-biciclo[3.3.1]non-2-ilmetil Éster del Ácido Acético (22)



A una disolución de 1,38 g (3,039 mmol) de la cetona **21** en 69 mL de tetrahidrofurano seco se le añadió 1,38 g (47,8 meq) de borohidruro sódico y 2,07 g de Amberlyst-15 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla sobre celita y se concentró al vacío. El residuo fué cromatografiado en columna de gel de sílice, usando

como eluyente n-hexano : acetato de etilo 7 : 3, para dar 1,32 g del producto **22** (95 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos

Cristales en forma de agujas, p.f. 68 °C - 69,5 °C [n-hex]

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,08 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,90 (s, 9H, Si^tBu); 1,11 (s, 3H, C₃CH₃); 1,32 (d, 3H, CH(OH)CH₃, *J* = 6,5 Hz); 2,05 (2s, 6H, COCH₃); 3,58 (t, 1H, H₉, *J* = 3,0 Hz); 3,80 (c, 1H, CH(OH)CH₃, *J* = 6,5 Hz); 3,80 (t, 1H, CH₂OCOCH₃, *J* = 10,3 Hz); 3,82 (t, 1H, CH₂OCOCH₃, *J* = 10,3 Hz); 4,43 (dd, 1H, CH₂OCOCH₃, *J* = 3,8 Hz, *J* = 10,3 Hz); 4,53 (dd, 1H, CH₂OCOCH₃, *J* = 3,8 Hz, *J* = 10,3 Hz)

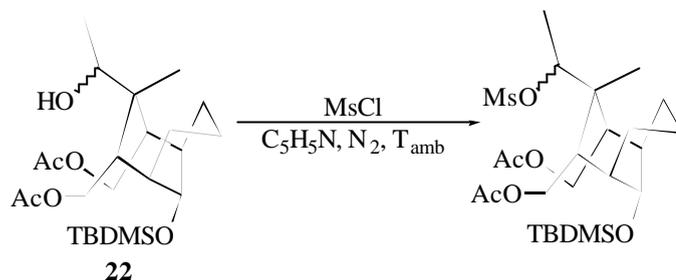
¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) -0,34; 13,99; 16,49; 18,25; 18,35; 21,08; 25,83; 25,93; 34,38; 34,45; 38,33; 39,26; 39,59; 39,68; 40,42; 69,61; 70,60; 74,73; 76,92; 171,51; 171,76

E.M. (70 eV, m/e) (%) 455 [M⁺ - 1] (0,8); 439 [M⁺ - OH]; 423 [M⁺ - CH₃ - H₂O] (0,5); 411 [M⁺ - CH₃CHOH] (1,3); 399 [M⁺ - ^tBu] (0,7); 351 [M⁺ - CH₃COOCH₂ - CH₃ - OH] (2,8); 295 [M⁺ - TBDMSO - 2CH₃] (7,2)

E.M.A.R. Calculada para [M⁺ - 1] C₂₄H₄₃O₆Si: 455,282893. Hallada: 455,283813

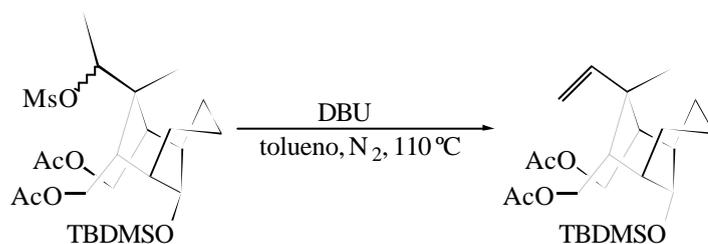
IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 3496; 2930; 1732

Preparación del 4-Acetoximetil-9-(tert-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-3-vinil-biciclo[3.3.1]non-2-ilmetil Éster del Ácido Acético (23)



22

1,3 g (2,84 mmol) del alcohol **22** disueltos en 10 mL de piridina seca se trataron con 0,7 mL (9,0 mmol) de cloruro de mesilo con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno durante toda una noche. Se añadió acetato de etilo y se lavó con disolución 1N de ácido clorhídrico, disolución saturada de bicarbonato de sodio y disolución salina saturada; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice con eluyente n-hexano : acetato de etilo 7 : 3 para dar 1,44 g del derivado mesilado (95 % de rendimiento).



23

1,5 g (2,80 mmol) del derivado mesilado en 50 mL de tolueno seco y 5 mL (33,5 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se refluxaron bajo atmósfera de nitrógeno durante 70 h. Se diluyó la reacción con diclorometano y se lavó con disolución 1N de ácido clorhídrico; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego de purificar cromatográficamente en columna de gel de sílice con n-hexano : acetato de etilo 7 : 3 se obtuvieron 1,04 g del alqueno **23**, con un 85 % de rendimiento.

Datos físicos y espectroscópicos

Cristales en forma de agujas, p.f. 46 °C - 47 °C [n-hex - CH₂Cl₂]

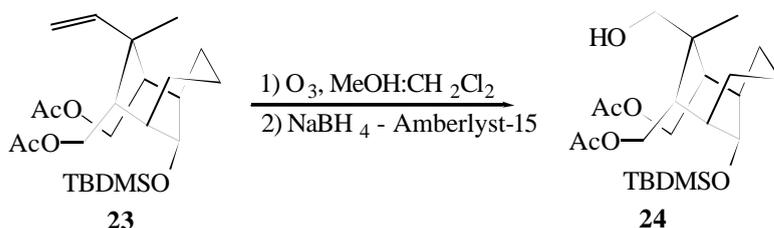
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,07 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,90 (s, 9H, Si^tBu); 1,30 (s, 3H, C₃CH₃); 1,62 - 1,69 (2m, 2H, H₂, H₄); 2,02 (s, 6H, COCH₃); 3,54 (t, 1H, H₉, J = 2,5 Hz); 3,90 (t, 2H, CH₂OCOCH₃, J = 10,2

Hz); 4,06 (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, $J = 4,6$ Hz, $J = 10,2$ Hz); 5,03 (d, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$, $J_{trans} = 17,1$ Hz); 5,07 (d, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$, $J_{cis} = 10,6$ Hz); 5,80 (dd, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$, $J_{trans} = 17,1$ Hz, $J_{cis} = 10,6$ Hz)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm) -5,03; 14,60; 16,32; 18,12; 21,04; 25,84; 34,24; 37,50; 38,97; 43,89; 67,91; 75,32; 112,37; 150,57; 171,27

E.M. (70 eV, m/e) (%) 438 [M^+]; 381 [$\text{M}^+ - \text{tBu}$] (1); 322 [$\text{M}^+ - \text{COCH}_3 - \text{CH}_2\text{COOCH}_3$]

Preparación del 4-Acetoximetil-9-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3-hidroximetil-3-metil-biciclo[3.3.1]non-2-ilmetil Éster del Ácido Acético (24)

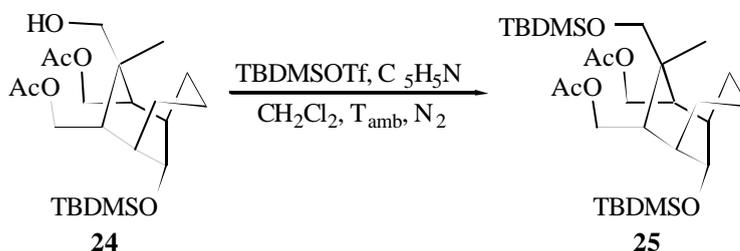


Sobre una disolución de 400 mg (0,91 mmol) del alqueno-diacetato **23** en 60 mL de mezcla metanol : diclorometano 2 : 1, enfriada a -78°C , se burbujeó una corriente de ozono hasta que el control por cromatografía de capa fina mostró que se había completado la reacción. Se pasó una corriente nitrógeno hasta desaparición del tono azul y se agregó 0,5 mL de dimetilsulfuro, manteniendo la agitación y dejando alcanzar la temperatura ambiente. A las 4 h, se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el crudo de la reacción en 20 mL de tetrahidrofurano seco y se añadieron 400 mg de borohidruro sódico y 600 mg de Amberlyst-15, agitando la mezcla de reacción en condiciones anhidras y a temperatura ambiente durante 45 min. Filtración sobre celita, eliminación del disolvente a vacío y cromatografía en columna del residuo dió 300 mg del producto **24**, un sólido gomoso, con un rendimiento del 75 %.

Datos físicos y espectroscópicos

¹ H-RMN (CDCl ₃ , δ ppm)	0,06 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂); 0,88 (s, 9H, Si ^t Bu); 1,03 (s, 3H, C ₃ CH ₃); 1,49 (sa, 6H); 1,49 (sa, 2H, H ₁ , H ₅); 1,91 (2m, 2H, H ₂ , H ₄); 2,04 (s, 6H, COCH ₃); 2,55 (sa, 1H, CH ₂ OH); 3,49 (s, 2H, C ₃ CH ₂ OH); 3,52 (t, 1H, H ₉ , J = 2,8 Hz); 3,80 (t, 2H, CH ₂ OCOCH ₃ , J = 10,0 Hz); 4,31 (dd, 2H, CH ₂ OCOCH ₃ , J = 4,7 Hz, J = 10,4 Hz)
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , δ ppm)	-5,00; 15,30; 16,24; 18,22; 21,12; 25,88; 34,25; 36,25; 38,86; 39,52; 68,82; 70,72; 74,92; 171,64
Análisis Elemental	Calculado para C ₂₃ H ₄₂ O ₆ Si: C 62,41 %; H 9,56 %. Hallado: C 62,35 %; H 9,87 %
E.M. (70 eV, m/e) (%)	325 [M ⁺ - ^t Bu - CH ₃ CO - OH] (1); 291 [M ⁺ - 2OCOCH ₃ - CH ₃ - H ₂ O] (11); 265 [M ⁺ - 2CH ₂ OCOCH ₃ - CH ₂ OH] (9)
IR (CHCl ₃ , ν _{máx} cm ⁻¹)	3514; 2930; 2868; 1732

Preparación del 4-Acetoximetil-9-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-metil-biciclo[3.3.1]non-2-ilmetil Éster del Ácido Acético (25)



129 mg (0,29 mmol) del alcohol **24** disueltos en 4 mL de diclorometano seco y 90 μL (1,11 mmol) de piridina seca se trataron con 120 μL (0,52 mmol) de triflato de *tert*-butildimetilsililo bajo atmósfera de

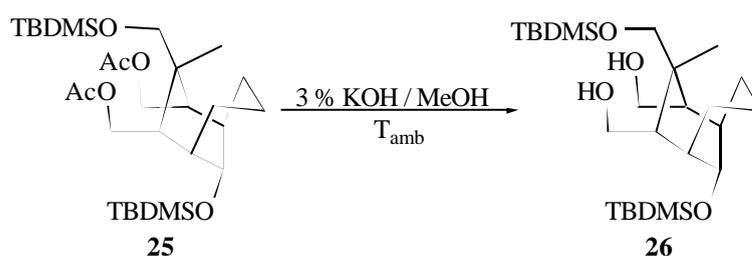
nitrógeno y agitación por 30 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con disolución 1N de ácido clorhídrico y disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego de una purificación cromatográfica en columna de gel de sílice se obtuvieron 153 mg del derivado **25** (95 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,06 (s, 12H, Si(CH₃)₂); 0,89 (s, 9H, Si^tBu); 0,90 (s, 9H, Si^tBu); 1,00 (s, 3H, C₃CH₃); 2,05 (s, 6H, COCH₃); 2,10 (2m, 2H, H₂, H₄); 3,40 (s, 2H C₃CH₂); 3,52 (t, 1H, H₉, J = 3,0 Hz); 3,90 (t, 2H, CH₂OCOCH₃, J = 9,8 Hz); 4,18 (dd, 2H, CH₂OCOCH₃, J = 5,5 Hz, J = 10,4 Hz)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) -0,33; 0,27; 15,62; 16,06; 18,20; 18,25; 21,01; 25,63; 25,79; 34,23; 36,42; 38,50; 39,20; 68,40; 70,03; 74,94; 171,01

Preparación del [9-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroximetil-3-metil-biciclo[3.3.1]non-2-il]-metanol (26)



En 10 mL de una disolución al 3 % de hidróxido de potasio en metanol se disolvieron 240 mg (0,43 mmol) del compuesto **25**, manteniéndose la reacción en agitación y a temperatura ambiente durante 4 h. Se neutralizó la reacción pasándola a través de un lecho de Amberlite-IR120 (+) (H⁺), se eliminó el metanol a presión reducida y el residuo en agua se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y disolución salina, se secó sobre sulfato

de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 184 mg del diol **26** (rendimiento 90 %).

Datos físicos y espectroscópicos

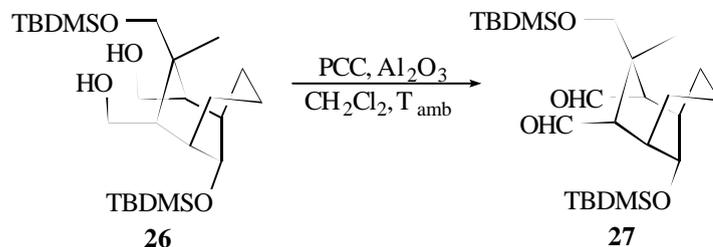
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,08 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,10 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,90 (s, 9H, Si^tBu); 0,92 (s, 9H, Si^tBu); 1,28 (s, 3H, C₃CH₃); 3,07 (sa, 2H, OH); 3,43 (s, 2H C₃CH₂); 3,46 (dd, 2H, CH₂OH, J = 5,0 Hz, J = 9,7 Hz) 3,55 (t, 1H, H₉, J = 3,0 Hz); 3,67 (dd, 2H, CH₂OH, J = 7,1 Hz, J = 10,4 Hz)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) -5,59; -4,93; 15,36; 16,35; 18,27; 25,97; 34,04; 37,32; 38,82; 45,36; 66,14; 73,94; 75,05

Análisis Elemental Calculado para C₂₅H₅₂O₄Si₂: C 63,50 %; H 11,08 %. Hallado: C 63,70 %; H 11,37 %

E.M. (70 eV, m/e) (%) 473 [M⁺ + 1] (4); 397 [M⁺ - ^tBu - H₂O] (1); 341 [M⁺ - TBDMSO] (1); 323 [M⁺ - TBDMSO - H₂O] (5)

Preparación del 9-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-metil-biciclo[3.3.1]nonano-2,4-dicarbaldehído (27)



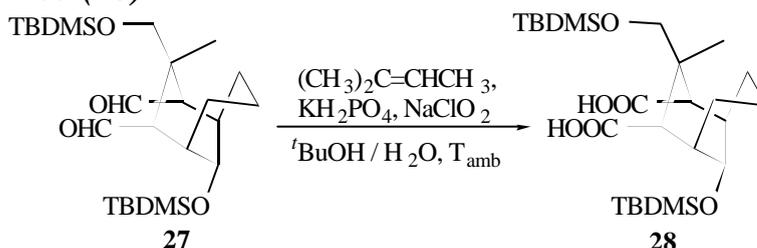
93 mg (0,20 mmol) del diol **26** en 5 mL de diclorometano se trataron con 872 mg (0,87 mmol) de clorocromato de piridinio sobre alúmina (1

mmol / g Al₂O₃) con agitación y a temperatura ambiente. Filtración sobre celita, concentración a sequedad y cromatografía del residuo en columna de gel de sílice con eluyente n-hexano : acetato de etilo 95 : 5 dió 70 mg del dialdehído **27** (75 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,11 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,13 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,81 (s, 9H, Si^tBu); 0,93 (s, 9H, Si^tBu); 1,25 (s, 3H, C₃CH₃); 2,50 (sa, 2H, H₁, H₅); 2,65 (sa, 2H, H₂, H₄); 3,60 (s, 2H C₃CH₂); 3,65 (t, 1H, H₉, J = 3,0 Hz); 9,27 (s, 1H, CHO); 9,28 (s, 1H, CHO)

Preparación del Ácido 9-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-metil-biciclo[3.3.1]nonano-2,4-dicarboxílico (28)



En 2,4 mL de una mezcla *tert*butanol : agua 3 : 2 se disolvieron 70 mg (0,15 mmol) del dialdehído **27** y se le añadieron 1 mL (2 mmol) de disolución 2M de 2-metil-2-buteno en tetrahidrofurano y 162 mg (1,2 mmol) de fosfato monobásico de potasio. La disolución se agitó a temperatura ambiente por 15 min y se agregaron 102 mg (0,9 mmol) de clorito sódico. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente toda una noche. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se añadió disolución tampón pH 2 y se extrajo con éter. La fase etérea se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad, obteniéndose 70 mg del diácido **28**, con un rendimiento del 93 %.

Datos físicos y espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,17 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,27 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,95 (s, 18H, Si^tBu); 1,23 (s, 3H, C₃CH₃);

2,75 (sa, 2H, **H**₂, **H**₄); 3,70 (s, 2H C₃CH₂);
3,87 (t, 1H, **H**₉, *J* = 3,0 Hz)

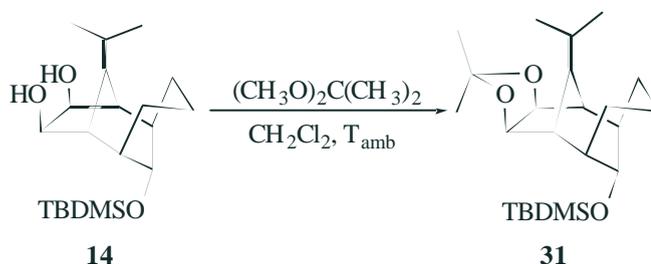
¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) -5,53; -5,12; 16,01; 18,40; 18,62; 21,12;
25,84; 25,92; 29,68; 31,99; 33,12; 35,02;
35,79; 48,65; 71,32; 73,79

Análisis Elemental Calculado para C₂₅H₄₈O₆Si₂: C 59,96 %; H
9,66 %. Hallado: C 60,11 %; H 9,78 %

E.M. (70 eV, m/e) (%) 468 [M⁺ - OH - CH₃] (1); 443 [M⁺ - 'Bu]
(29); 425 [M⁺ - 'Bu - H₂O] (45); 369 [M⁺ -
TBDMSO] (2); 351 [M⁺ - TBDMSO - H₂O]
(17)

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 2931; 1743; 1708

**Preparación del anti-10-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-11-
isopropilideno-3,4-isopropilidéndioxi-triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undecano
(31)**



3,09 g (8.79 mmol) del diol **14** disueltos en 150 mL de diclorometano seco se agitaron con 4,2 mL (34,09 mmol) de 2,2-dimetoxipropano y (0,852 mmol) de ác. p-toluensulfónico anhidro a temperatura ambiente y en condiciones anhidras durante 1:30 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó y concentró al vacío para obtener 3,41 g del cetal **31**, con un rendimiento del 99 %.

Datos físicos y espectroscópicos

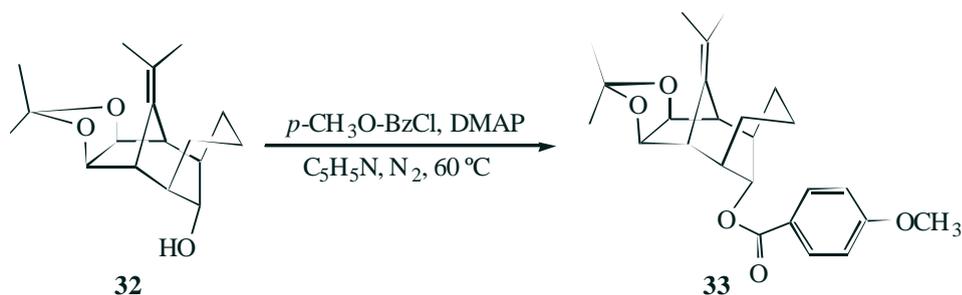
Cristales en forma de agujas, p.f. 98 °C - 99,5 °C [n-hex]

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm)	0,05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,92 (s, 9H, Si^tBu); 1,24 (s, 6H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$); 1,68 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,95 (m, 2H, H_1 , H_6); 2,86 (da, 2H, H_2 , H_5 , $J = 4,2$ Hz); 3,56 (sa, 1H, H_{10}); 4,98 (s, 2H, H_3 , H_4)
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm)	-5,04; 17,22; 17,98; 20,44; 24,89; 25,85; 26,00; 30,44; 41,78; 48,78; 76,36; 81,04; 108,46; 122,63; 135,82
Análisis Elemental	Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$: C 70,36 %; H 10,27 %. Hallado: C 70,30 %; H 9,99 %
E.M. (70 eV, m/e) (%)	392 [M^+] (1); 377 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] (13); 335 [$\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$] (38)
IR (CHCl_3 , $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1})	1258; 1210; 1079; 1031

Preparación del anti-11-Isopropilideno-3,4-isopropilidéndioxitriciclo [4.3.1.1^{2,5}]undec-10-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (33)



En 10 mL de dimetilformamida seca se disolvieron 460 mg (1,17 mmol) del compuesto **31** y se añadieron 2 mL (2 mmol) de disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. La disolución se agitó a 40 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 1 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con éter; la fase etérea se lavó sucesivamente con soluciones 1N de ácido clorhídrico y 2N de hidróxido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 324 mg de **32**.



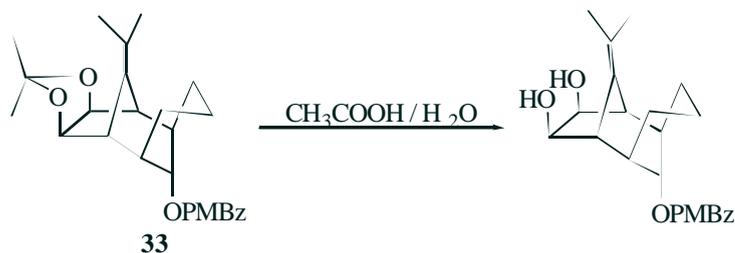
211 mg (0,77 mmol) del compuesto **32** disueltos en 1,5 mL de piridina seca y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina, se trataron con 0,3 mL (2,3 mmol) de cloruro de *p*-metoxibenzoílo, a 60 °C durante 24 h, bajo atmósfera de nitrógeno y en agitación continua. Luego de diluir la reacción con acetato de etilo, se lavó con disolución 1N de ácido clorhídrico y disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. La purificación cromatográfica en columna de gel de sílice, usando como eluyente n-hexano : acetato de etilo 8 : 2, dió 300 mg de **33**, con un rendimiento del 95 %.

Datos físicos y espectroscópicos

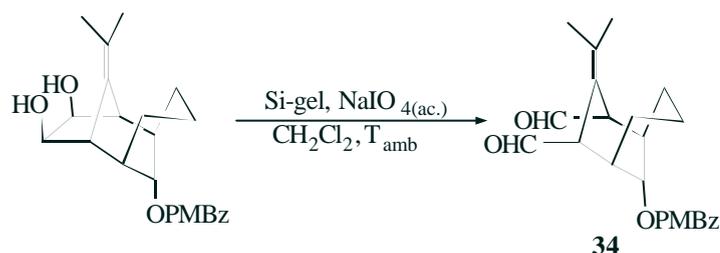
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,28 (s, 6H, C(CH₃)₂); 1,73 (s, 6H, C₃=C(CH₃)₂); 2,26 (m, 2H, **H**₁, **H**₆); 2,95 (d, 2H, **H**₂, **H**₅, *J* = 4,1 Hz); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 4,92 (s, 2H, **H**₃, **H**₄); 4,92 (t, 1H, **H**₁₀); 6,92 (d, 2H, Ar-**H**, *J* = 8,8 Hz); 8,02 (d, 2H, Ar-**H**, *J* = 8,8 Hz)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) 17,15; 20,48; 24,94; 25,95; 30,21; 38,45; 48,41; 55,48; 77,88; 81,14; 109,07 ; 113,80; 123,93; 131,39; 134,53; 165,52

Preparación del 2,4-Diformil-3-isopropilideno-biciclo[3.3.1]non-9-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (34)



250 mg (0,61 mmol) del compuesto **33** en una mezcla 5 : 2 de ácido acético : agua se agitaron a 100 °C durante una noche. Después de diluir con acetato de etilo y agua, se añadió carbonato de sodio sólido y tras unos minutos de agitación, se lavó la fase orgánica con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo fué cromatografiado en columna de gel de sílice con eluyente de n-hexano : acetato de etilo 6 : 4, obteniéndose 212 mg del diol (93 % de rendimiento).



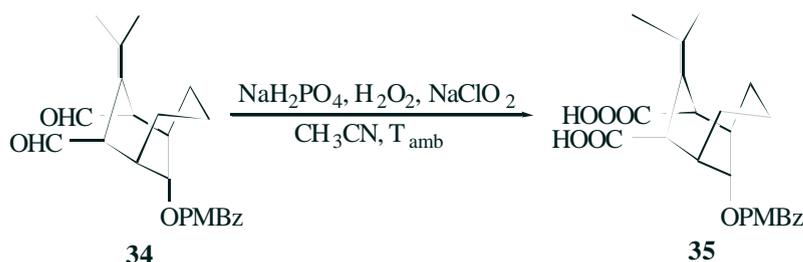
En un balón de 50 mL se colocaron 3,5 g de gel de sílice ($\phi < 0,063 \mu\text{m}$) y 14 mL de diclorometano. Con agitación vigorosa, se goteó lentamente 1,2 mL de una disolución acuosa 0,65M de peryodato sódico (278 mg en 2 mL de agua). Una vez formada la suspensión, se añadieron 200 mg (0,538 mmol) del diol disuelto en 3,5 mL de diclorometano y se mantuvo la mezcla en agitación vigorosa y a temperatura ambiente durante 30 min. Luego de filtrar sobre placa porosa, se secó el filtrado sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía del residuo en columna de gel de sílice usando diclorometano como eluyente dió 198 mg del producto **34**.

Datos espectroscópicos

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 1,80 (s, 6H, $\text{C}_3=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,91 (d, 2H, H_1 , H_5 , $J = 2,7$ Hz); 3,41 (s, 2H, H_2 , H_4); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 5,20 (t, 1H, H_6 , $J = 3,6$ Hz); 6,88

(d, 2H, Ar-**H**, $J = 8,8$ Hz); 7,70 (d, 2H, Ar-**H**, $J = 8,8$ Hz); 9,58 (s, 2H, CHO)

Preparación del Ácido 3-Isopropilideno-9-(4-metoxi-benzoiloxi)-biciclo [3.3.1]nonano-2,4-dicarboxílico (35)



Una disolución de 269 mg (0,73 mmol) del dialdehído **34** en 20 mL de acetonitrilo, 3,5 mL de disolución tampón de fosfato pH 2 y 460 μL (4,2 mmol) de disolución de peróxido de hidrógeno al 30 %, se trató con 3,6 mL de disolución 0,625M de clorito de sodio, a temperatura ambiente y con agitación durante 3 h. Se añadió sulfito de sodio sólido para destruir el exceso de oxidante y a continuación se añadió una disolución 1N de ácido clorhídrico. La extracción con acetato de etilo y eliminación del disolvente a presión reducida dejó un residuo cristalino, del que se obtuvo el diácido **35** por cristalización de n-hexano (225 mg, 77 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos

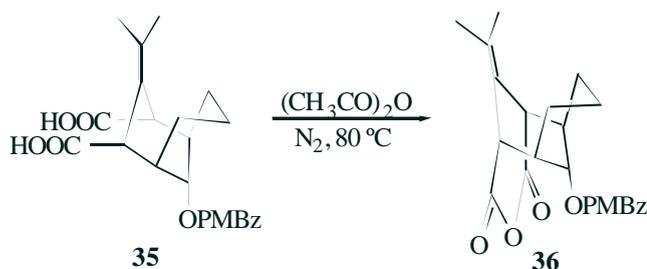
Cristales, p.f. 263 °C - 265 °C [n-hex]

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,79 (s, 6H, C(CH₃)₂); 3,02 (da, 2H, **H**₁, **H**₅, $J = 2,9$ Hz); 3,63 (s, 2H, **H**₂, **H**₄); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 5,20 (t, 1H, **H**₉, $J = 3,0$ Hz); 6,87 (d, 2H, Ar-**H**, $J = 8,6$ Hz); 7,89 (d, 2H, Ar-**H**, $J = 8,6$ Hz)

Análisis Elemental

Calculado para C₂₂H₂₆O₇: C 65,66 %; H 6,51 % . Hallado: C 65,87 %; H 6,62 %

Preparación del 12-Isopropilideno-3,5-dioxo-4-oxatriciclo[5.3.1.1^{2,6}] dodec-11-il Éster del Ácido 4-Metoxi-benzoico (36)



185 mg (0,46 mmol) del diácido **35** en 2 mL de anhídrido acético se calentaron a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, durante una noche. La eliminación del disolvente a presión reducida dejó un residuo que se utilizó directamente en la siguiente reacción. Una muestra analítica se obtuvo por cristalización de n-hexano - acetato de etilo.

Datos físicos y espectroscópicos

Cristales, p.f. 183,5 °C - 184 °C [n-hex - EtOAc]

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,79 (s, 6H, C(CH₃)₂); 2,75 (sa, 2H, H₁, H₇); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 4,01 (d, 2H, H₂, H₆, J = 3,6 Hz); 5,16 (t, 1H, H₁₁, J = 2,3 Hz); 6,96 (dd, 2H, Ar-H, J = 9,0 Hz); 8,00 (dd, 2H, Ar-H, J = 9,0 Hz)

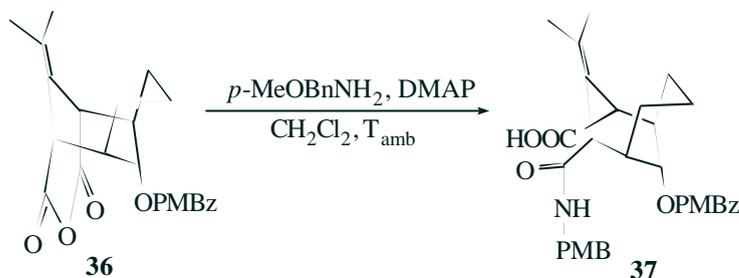
E.M. (70 eV, m/e) (%) 385 [M⁺ + 1] (1,2); 384 [M⁺] (5)

E.M.A.R. Calculada para C₂₂H₂₄O₆: 384,157289. Hallada: 384,156532

Análisis Elemental Calculado para C₂₂H₂₄O₆: C 68,74 %; H 6,29 %. Hallado: C 68,75 %; H 6,33 %

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 1800; 1750; 1700; 1600

Preparación del Ácido 3-Isopropilideno-9-(4-metoxibenzoiloxi)-4-(4-metoxibencilcarbamoil)-biciclo[3.3.1]nonano-2-carboxílico (37)

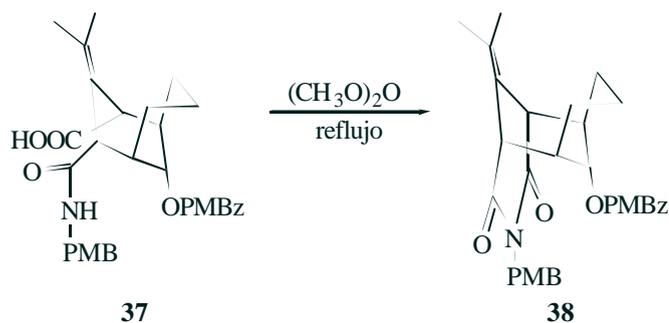


El crudo de la preparación de **36** disuelto en 5 mL de diclorometano, una porción catalítica de dimetilaminopiridina y 90 μL (0,67 mmol) de *p*-metoxibencilamina, se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. Después de diluir la mezcla de reacción con diclorometano, se lavó con disolución 1N de ácido clorhídrico y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se cromatografió el residuo en columna de gel de sílice con *n*-hexano : acetato de etilo 6 : 4 y 4 : 6, obteniéndose 200 mg (83 % de rendimiento) de la amida-ácido **37**.

Datos físicos y espectroscópicos

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 1,65 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,74 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,86 (sa, 1H, H_1 ó H_5); 2,92 (sa, 1H, H_1 ó H_5); 3,46 (s, 1H, H_2 ó H_4); 3,61 (sa, 1H, H_2 ó H_4); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 3,95 (dd, 1H, NCH_2 , $J = 14$ Hz, $J = 5,0$ Hz); 5,11 (t, 1H, H_9 , $J = 3,6$ Hz); 6,76 (d, 2H, Ar-H, $J = 9,0$ Hz); 6,84 (d, 2H, Ar-H, $J = 9,0$ Hz); 7,01 (d, 2H, Ar-H, $J = 9,0$ Hz); 7,90 (d, 2H, Ar-H, $J = 9,0$ Hz)

Preparación del 12-Isopropilideno-4-(4-metoxibencil)-3,5-dioxo-4-aza-triciclo[5.3.1.1^{2,6}]dodec-11-il Éster del Ácido 4-Metoxibenzoico (38)



Método A

92 mg (0,18 mmol) de la amida-ácido **37** en 1 mL de anhídrido acético y 4 mL de xileno seco se calentaron a reflujo durante 44 h. Una destilación al vacío dejó un residuo que fué purificado por cromatografía en columna de gel de sílice. Elución con n-hexano : acetato de etilo 4 : 2 dió 13,6 mg de la imida **38** (sólido gomoso, 15 % de rendimiento).

Método B

10 mg (0,019 mmol) de la amida-ácido **37** en 0,7 mL de xileno seco y 10 mg (0,062 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 1,2 mL de tetrahidrofurano se calentaron a reflujo durante 66 h. Una destilación al vacío dejó un residuo que fué purificado por cromatografía en columna de gel de sílice. Elución con n-hexano : acetato de etilo 4 : 2 dió 1,4 mg de la imida **38** (15 % de rendimiento).

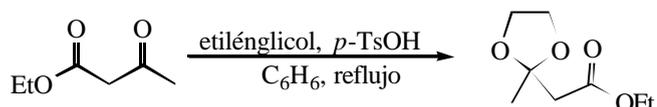
Método C

10 mg (0,019 mmol) de la amida-ácido **37** en 0,5 mL de xileno seco y 5,3 μL (0,034 mmol) de *N,N*-diisopropilcarbonimida se calentaron a reflujo durante una noche. La destilación al vacío dejó un residuo que fué purificado por cromatografía en columna de gel de sílice. Elución con n-hexano : acetato de etilo 4 : 2 dió 13,6 mg de la imida **38** (15 % de rendimiento).

Datos espectroscópicos

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 1,68 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,80 (m, 2H, H_1 , H_7); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 3,88 (d, 2H, H_2 , H_6 , $J = 3,7$ Hz); 4,65 (s, 2H, NCH_2); 4,96 (t, 1H, H_{11} , $J = 3,0$ Hz); 6,72 (d, 2H, Ar-H, $J = 8,7$ Hz); 6,92 (d, 2H, Ar-H, $J = 8,8$ Hz); 7,05 (d, 2H, Ar-H, $J = 8,7$ Hz); 7,84 (d, 2H, Ar-H, $J = 8,8$ Hz)

Preparación del Etil Éster del Ácido (2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il)-acético

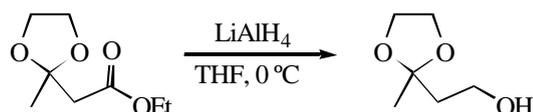


5,2 mL (42,9 mmol) de acetoacetato de etilo, 5 mL (85,8 mmol) de etilénglicol y 300 mg (1,6 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico en 30 mL de benceno se refluxaron en aparato Dean-Stark durante 4 h. Se añadió disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con éter. El extracto etéreo se secó sobre sulfato anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 6 g del cetal (80 % de rendimiento).

Datos espectroscópicos

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 1,26 (t, 3H, CH_2CH_3 , $J = 7,0$ Hz); 1,29 (s, 3H, C_2CH_3); 2,65 (s, 2H, C_2CH_2); 3,98 (s, 4H, H_4 , H_5); 4,15 (c, 2H, CH_2CH_3 , $J = 7,0$ Hz)

Preparación del 2-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il)-etanol



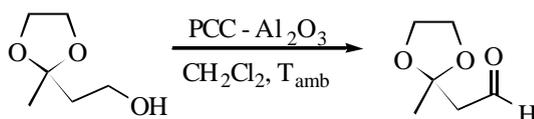
Se enfrió a 0°C una mezcla de 1,73 g (180 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 48 mL de tetrahidrofurano y se le añadió gota a gota, una

disolución de 4,4 g (25,3 mmol) del cetal disueltos en 24 mL de tetrahidrofurano, manteniendo la agitación a 0 °C durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso del hidruro se destruyó con disolución saturada de sulfato de amonio. Se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo el alcohol cuantitativamente.

Datos espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,34 (s, 3H, C₂CH₃); 1,93 (t, 2H, C₂CH₂, J = 5,5 Hz); 3,74 (t, 2H, CH₂OH, J = 5,5 Hz); 3,97 (s, 4H, H₄, H₅)

Preparación del (2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il)-acetaldehído

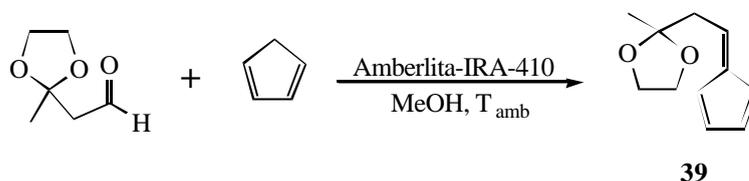


2,8 g (21,2 mmol) del alcohol en 40 mL de diclorometano se trataron con 5,5 g (5,5 mmol) de clorocromato de piridinio sobre alúmina (0,6 mmol / g Al₂O₃), manteniendo la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró sobre celita y el residuo se usó directamente en el siguiente paso de reacción.

Datos espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,44 (s, 3H, C₂CH₃); 2,72 (d, 2H, C₂CH₂, J = 2,3 Hz); 4,00 (s, 4H, H₄, H₅); 9,76 (t, 1H, CHO, J = 2,3 Hz)

Preparación del 2-(2-Ciclopenta-2,4-dienilideno-etil)-2-metil-[1,3]dioxolano (39)

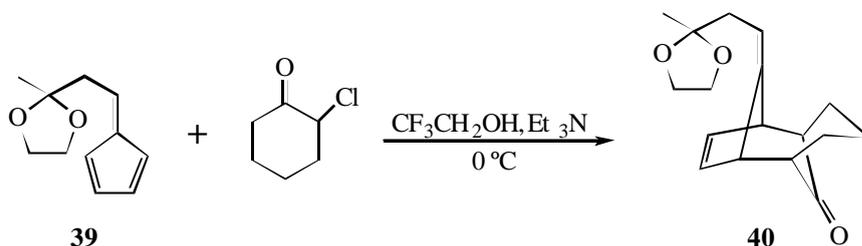


2 g (15,4 mmol) del aldehído y 2 mL (26 mmol) de ciclopentadieno en 4 mL de metanol seco y 2 mL de tetrahidrofurano seco se agitaron con 1,7 g de Amberlita-IRA-410 (pre-tratada con hidróxido de potasio al 20 % y secada al vacío), a temperatura ambiente durante 2 h. Filtración, concentración y cromatografía en alúmina neutra con n-hexano : acetato de etilo 9 : 1, dió el fulveno contaminado con impurezas coloreadas que no pudieron separarse. Debido a la inestabilidad del fulveno, el producto obtenido después de una separación rápida se utilizó en el siguiente paso.

Datos físicos y espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl ₃ , δ ppm)	1,37 (s, 3H, C ₂ CH ₃); 2,86 (d, 2H, C ₂ CH ₂ , J = 8,0 Hz); 3,97 (s, 4H, H ₄ , H ₅); 6,20 (m, 1H, H ₂ (Cp)); 6,50 (m, 3H, H ₃ (Cp), H ₄ (Cp), H ₆ (Cp)); 6,60 (m, 1H, H ₅ (Cp))
¹³C-RMN (CDCl ₃ , δ ppm)	43,85; 60,10; 84,23; 128,76; 138,65; 145,03; 150,62; 152,30; 153,04; 155,82; 167,45
E.M. (70 eV, m/e) (%)	178 [M ⁺] (3,1); 163 [M ⁺ - CH ₃] (6,6); 91 [C ₅ H ₄ CHCH ₂] (24,4); 87 [M ⁺ - C ₅ H ₄ CHCH ₂] (100)
E.M.A.R.	Calculado para C ₁₁ H ₁₄ O ₂ : 178,099380. Hallado: 178,097855

Preparación del 11-[2-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il)-etilideno]-tricyclo [4.3.1.1^{2,5}]undec-3-en-10-ona (40)



430 mg (< 2,4 mmol) del fulveno en 2 mL de 2,2,2-trifluoroetanol se agitaron a 0 °C con 436 mg (3,2 mmol) de 2-clorociclohexanona y se añadieron lentamente 0,45 mL de trietilamina. Terminada la adición se retiró el baño y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron nuevas porciones de 2-clorociclohexanona (un total de 4 g, 30 mmol) cada 15 min, manteniendo la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminaron los disolventes al vacío y el residuo se cromatografió en columna de gel de sílice. Elución con n-hexano - acetato de etilo 8 : 2, dió 160 mg del cicloaducto **40**.

Datos físicos y espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,29 (s, 3H, C₁₄CH₃); 2,47 (dd, 1H, H₁₃, J = 8,0 Hz, J_{H,H'} = 14,6 Hz); 2,55 (sa, 2H, H₁, H₆); 2,61 (dd, 1H, H_{13'}, J = 8,0 Hz, J_{H,H'} = 14,6 Hz); 3,04 (sa, 1H, H₂ ó H₅); 3,40 (sa, 1H, H₂ ó H₅); 3,97 (s, 4H, OCH₂CH₂O); 5,31 (t, 1H, H₁₂, J = 8,0 Hz); 6,24 (dd, 2H, H₃, H₄, J = 6,0 Hz, J = 2,5 Hz)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) 18,75; 24,04; 29,52; 37,70; 45,88; 50,94; 51,16; 51,91; 64,72; 64,80; 109,85; 112,48; 137,07; 137,69; 148,56; 218,44

E.M. (70 eV, m/e) (%) 274 [M⁺] (0,7); 259 [M⁺ - CH₃] (1,1); 230 [M⁺ - CO₂] (0,7); 212 (1,1); 87 (100)

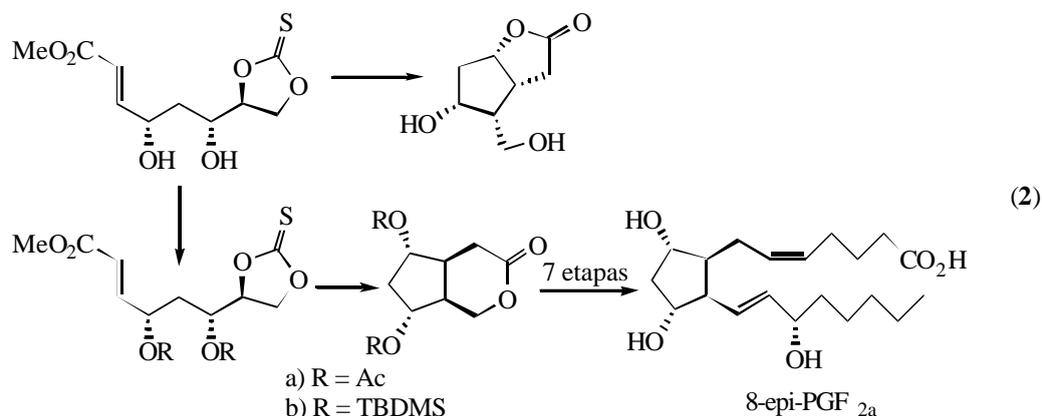
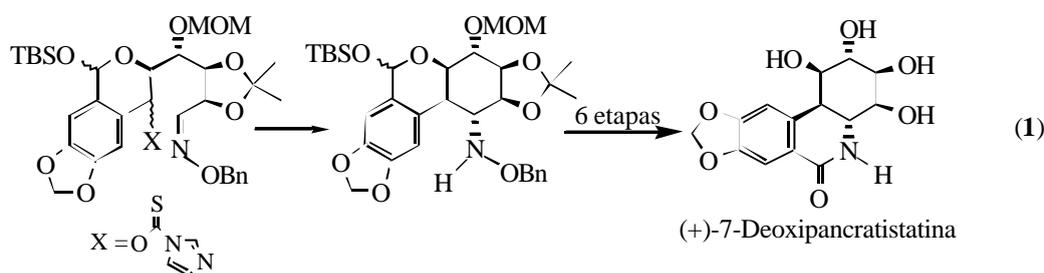
E.M.A.R. Calculado para C₁₇H₂₂O₃: 274,156895.
Hallado: 274,157532

CAPÍTULO 2

SÍNTESIS RADICALARIA DE CARBOCICLOS EN MEDIOS NO REDUCTIVOS

CAPÍTULO 2
INTRODUCCIÓN

Las reacciones radicalarias son una de las herramientas más poderosas de las que se dispone actualmente en la química orgánica sintética. Estas son tan eficientes como sus homólogas las reacciones iónicas (o en algunos casos mejores). Poseen numerosas ventajas sintéticas, especialmente en la formación de enlaces carbono-carbono, debido a que transcurren en condiciones suaves y selectivas,^{26, 27, 28} y de ahí su gran aplicación en la síntesis de productos naturales complejos,^{29, 30} tal como se puede observar en las Ecuaciones (1) y (2).



²⁶ a) D. P. Curran, *Synthesis*, **1988**, 417; b) D. P. Curran, *Synthesis*, **1988**, 489; c) D. J. Hart, *Science*, **1984**, 223, 883; d) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**; e) W. B. Motherwell; D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1992**; f) B. Giese, Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Verlag, Stuttgart, **1989**; g) D. P. Curran, "Radical Addition Reactions" en *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1991**, 4, 715; h) D. P. Curran, "Radical Cyclization Reactions and Sequential Radical Reactions" en *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1991**, 4, 779

²⁷ M. Ramaiah, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 3541

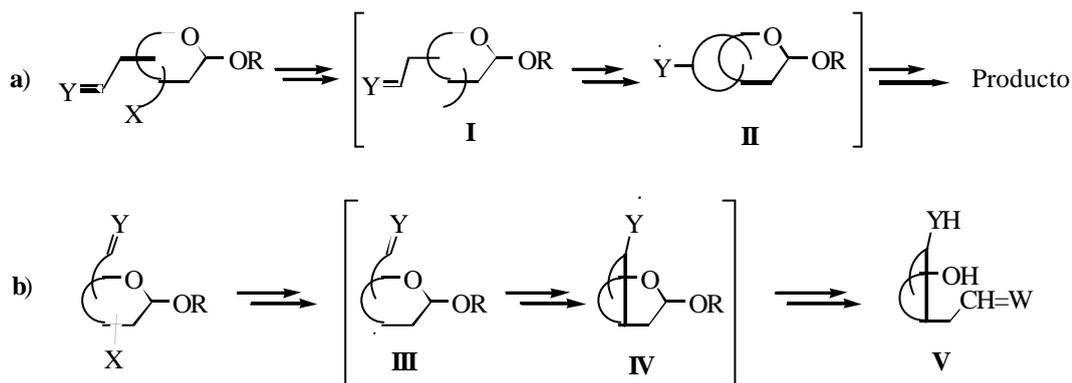
²⁸ A. L. J. Beckwith, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 3073

²⁹ G. A. Keck; S. F. McHardy; J. A. Murry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7289

³⁰ J. Rokach; S. Woo Hwang; M. Adiyaman; S. Khanapure; L. Schio, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 10829

Otra característica importante de la química radicalaria para la formación de enlaces carbono-carbono, es su compatibilidad con una gama amplia de grupos funcionales sensibles a procesos iónicos; esto la convierte en una alternativa sintética para la obtención de carbocíclicos quirales polifuncionalizados^{2, 31, 32, 33} a partir de una adecuada conversión de cadenas carbonadas acíclicas, no ramificadas, quirales y altamente funcionalizadas, que se obtienen fácilmente a partir de carbohidratos.^{34, 35}

En el Esquema 1 se detallan las estrategias generales³⁶ que se aplican en la formación de enlaces carbono-carbono intramoleculares; en el caso **a**, las cadenas funcionalizadas están unidas al esqueleto del carbohidrato, donde se genera el radical **I** que cicla al radical bicíclico **II**, el cual puede ser reducido o reaccionar en otra secuencia. En el caso **b**, el radical **III** puede ciclarse dando lugar al radical bicíclico **IV**, donde el tamaño del anillo carbocíclico puede controlarse con la longitud de la cadena olefínica. La reducción e hidrólisis de **IV** conduce a



Esquema 1

³¹ A. J. Clark; P. C. Taylor, "One or More CC Bond(s) Formed by Addition" en *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Pergamon, Oxford, **1995**, 1, 319

³² P. A. Bartlett; K. L. McLaren; P. C. Ting, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 1633

³³ J. Marco-Contelles; A. Martínez-Grau; M. Martínez-Ripoll; H. Cano; C. Foces-Foces, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 403

³⁴ C. S. Wilcox; J. J. Gaudino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 3102

³⁵ a) C. S. Wilcox; L. M. Thomasco, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 546; b) N. S. Simpkins; S. Stokes; A. Whittle, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 793; c) J. Marco-Contelles; L. Martínez; A. Martínez-Grau, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 961; d) R. J. Ferrier; S. Middleton, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2779; e) T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 609; f) T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4522; g) T. V. RajanBabu; T. Fukanaga; G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 1759; h) M. F. Jones; S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 2927; i) J. J. Gaudino; C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4374; j) D. H. R. Barton; J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2619

³⁶ B. Fraser-Reid; R. A. Alonso; G. D. Vite; R. E. McDevitt, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 573

V, cuyo grupo funcional en C₁ se encuentra como un aldehído protegido y listo para una posterior modificación. Para que la ciclación sea efectiva será necesario que la cadena olefínica adopte la posición axial necesaria para la ciclación.

Aunque existe una variedad de métodos para generar alquil-radicales, son pocos los que cumplen los requisitos necesarios para su aplicación sintética en la formación de enlaces carbono-carbono.¹ Dentro de estos métodos, los más utilizados son: el método de los hidruros metálicos (método de Giese, en particular el de los hidruros de estaño), el método de fragmentación, el método del éster tiohidroxamato (método de Barton) y el método de transferencia de átomo (método de Kharasch). Estos procedimientos emplean el n-Bu₃SnH y un sustrato orgánico que posee un adecuado precursor de radicales para generar el proceso en cadena que se describe en el Esquema 2.^{1a, 37}

Iniciación:



Propagación:



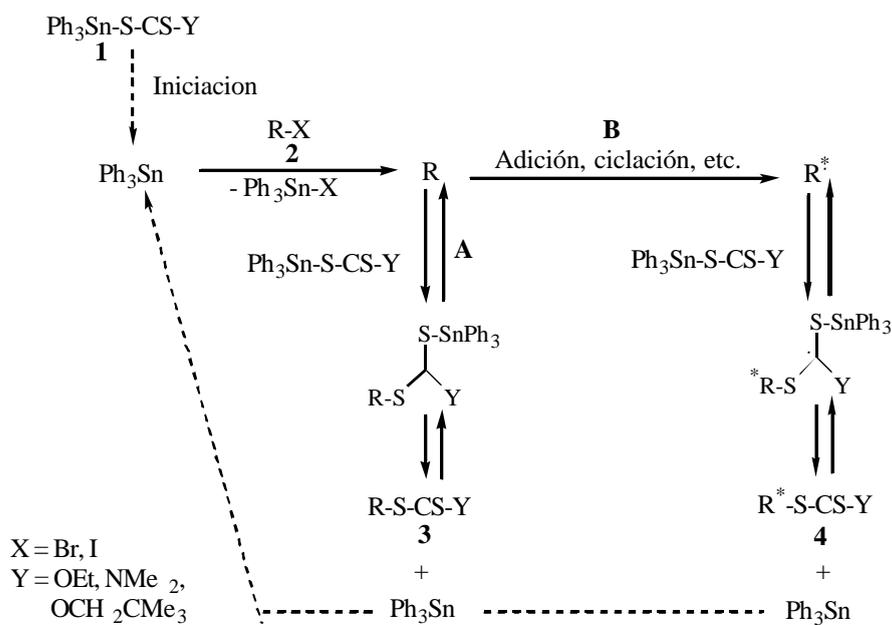
Esquema 2

Una gran limitación de este procedimiento es el poder controlar el curso del radical alquilo formado en el primer paso, el cual está determinado por la velocidad relativa de la reacción de primer orden (k_c) que conduce al nuevo radical producto de la ciclación (paso 3), y la de la reacción de segundo orden ($k_H[\text{n-Bu}_3\text{SnH}]$) que lleva a la hidrogenación (paso 2); puesto que k_c y k_H tienen un valor fijo, ha de ser la concentración del hidruro de estaño quien determine el producto formado, es decir,

³⁷ C. P. Jasperse; D. P. Curran; T. L. Fevig, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1237

se requerirán bajas concentraciones a fin de conseguir que $k_c > k_H[n\text{-Bu}_3\text{SnH}]$. Este inconveniente puede solucionarse usando condiciones de alta dilución, o añadiendo muy lentamente el hidruro de estaño para mantener baja su concentración. Como alternativas se puede usar $n\text{-Bu}_3\text{GeH}$ o $(\text{TMS})_3\text{SiH}$, donores de átomos de hidrógeno ligeramente más pobres,^{1a, 12, 38, 39} lo que reduce el valor intrínseco de k_H .

Zard y colaboradores utilizan O-alquilditiocarbonatos de estaño^{40, 41} como reactivos para eliminar este problema, basándose en el hecho de que la adición de radicales de estaño al grupo tiocarbonilo de un xantato es un proceso reversible, por lo que no es necesario preocuparse por tener que trabajar con altas diluciones en los casos en que la formación de R^* (ruta **B**) sea relativamente lenta, ya que siempre es posible volver a R^\bullet por acción de los radicales estannilo sobre el xantato **3** (inverso de la ruta **A**), según se puede observar en el Esquema 3.



Esquema 3

³⁸ K. U. Ingold; J. Luszyk; B. Maillard; D. A. Lindsay, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 3578

³⁹ K. U. Ingold; L. J. Johnston; J. Luszyk; D. D. M. Wayner; A. N. Abeywickreyma; A. L. J. Beckwith; J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4594

⁴⁰ S. Z. Zard; J. Boivin; J. Camara, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7909

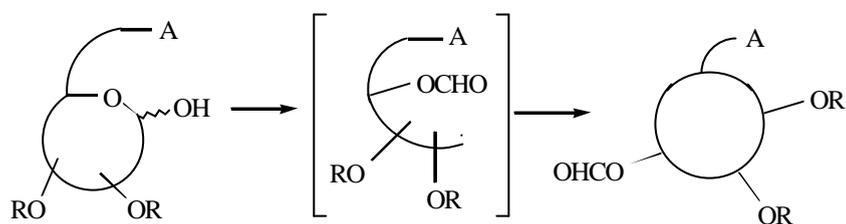
⁴¹ S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 672

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

Los objetivos de este capítulo de la Memoria son:

Desarrollo de una nueva metodología para la formación de enlaces carbono-carbono vía un proceso radicalario no reductivo. Aplicación a la síntesis de carbociclos de cinco miembros.



Esquema 4

CAPÍTULO 2
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este capítulo de la Memoria describiremos los resultados preliminares de nuestra aproximación a la síntesis de carbociclos,⁴² empleando un método oxidativo, en el cual se evitan los problemas asociados al n-Bu₃SnH.

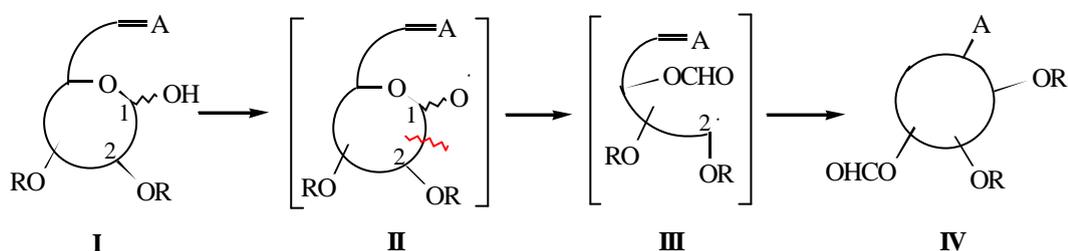
En el diseño de una nueva metodología para la formación de enlaces carbono-carbono vía procesos radicalarios con utilidad sintética, se deben tener en cuenta dos factores:

- a) que el radical formado sea estable, con suficiente vida media para que reaccione, y
- b) que sea atrapado por un buen aceptor de radicales. De éste depende en gran medida la eficacia de la ciclación.

A pesar de la existencia en la literatura de diferentes grupos funcionales que se han usado como aceptores de radicales (alquinos,⁴³ alenos,⁴⁴ iminas,⁴⁵ hidrazonas,⁴⁶ oximas⁴⁷), nos decidimos a usar ésteres α,β -insaturados, siguiendo los criterios de Giese.⁴⁸

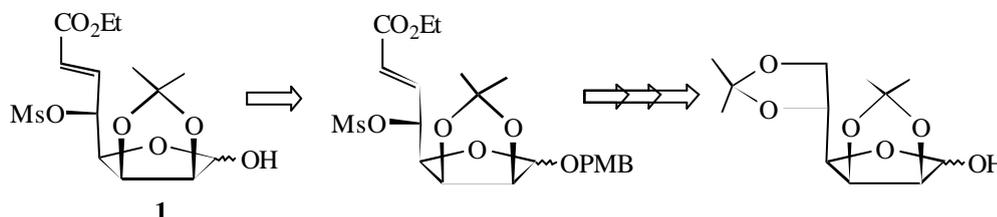
- ⁴² P. de Armas, F. García Tellado, J.J. Marrero Tellado, J. Robles C., *Tetrahedron Lett.*, en prensa
- ⁴³ a) D. L. J. Clive, P. L. Beaulieu, L. Set *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1313; b) I. Rochigneux, M-L. Fontanel, J. C. Malanda, A. Doutheau *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2017; c) D. L. J. Clive, H. W. Manning, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 666; d) D. L. J. Clive, Y. Tao, A. Khodabocus, Y. J. Wu, A. G. Angoh, S. M. Bennett, C. N. Boddy, L. Bordeleau, D. Kellner, G. Kleiner, D. S. Middleton, C. J. Nichols, S. R. Richardson, P. G. Vernon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11275; e) ver también referencias 1a, 1b, 1d, 2, 10i
- ⁴⁴ a) M. Apparau, J. K. Crandall *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2125; b) J. K. Crandall, T. A. Ayers, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3659; c) C. B. Ziegler Jr, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2983
- ⁴⁵ a) M. J. Tomaszewski, J. Warkentin, N. H. Werstiuk *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 291; b) W. R. Bowman, P. T. Stephenson, A. R. Young *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5623; c) W. R. Bowman, P. T. Stephenson, A. R. Young *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11445
- ⁴⁶ a) C. D. Bernardhenriet, J. R. Grimaldi, J. M. Hatem *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3699; b) W. R. Bowman, P. T. Stephenson, N. K. Terrett, A. R. Young *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6369; c) W. R. Bowman, P. T. Stephenson, N. K. Terrett, A. R. Young *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7959; d) C. F. Sturino, A. G. Fallis *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6514; e) S. Kim, J. H. Cheong, K. S. Yoon *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6069; f) S. Kim, I. S. Kee *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4213; g) C. F. Sturino, A. G. Fallis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7447
- ⁴⁷ a) E. J. Corey, S. G. Pyne *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2821; b) N. S. Simpkins, S. Stokes, A. J. Whittle *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2471; c) J. Marco-Contelles, P. Ruiz, B. Sánchez, M. L. Jimeno *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5261; d) Sunggak Kim, Ill Young Lee, Joo-Yong Yoon, Dong Hyun Oh *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138; e) E. J. Enholm, J. A. Burroff, L. Jaramillo *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3731; f) E. W. Della, A. M. Knill, *Aust. J. Chem.*, **1994**, *47*, 1833; g) J. Hatem, C. Henriët-Bernard, J. Grimaldi, R. Maurin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1057; h) J. Marco-Contelles; C. Destabel, J. L. Chiara, M. Bernabé, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1547; i) T. Naito, K. Tajiri, T. Harimoto, I. Ninomiya, T. Kiguchi, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2205; j) ver también referencias 7, 10c
- ⁴⁸ a) B. Giese, J.A. González-Gómez, T. Witzel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 69; b) B. Giese, S. Lachhein, J. Meixner, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2505

En nuestra estrategia, ilustrada en el Esquema 5, la generación del carbono radical está basada en la reacción de β -fragmentación de Suárez⁴⁹ en carbohidratos. El lactol carbohidrato **I** sufre β -fragmentación del radical alcóxido anomérico **II**, generado por un reactivo de yodo hipervalente y yodo, dando lugar al radical en C₂, **III**. Éste podría ser atrapado intramolecularmente por un aceptor de radicales convenientemente situado en una cadena lateral, conduciendo así a la formación del derivado cíclico **IV**.



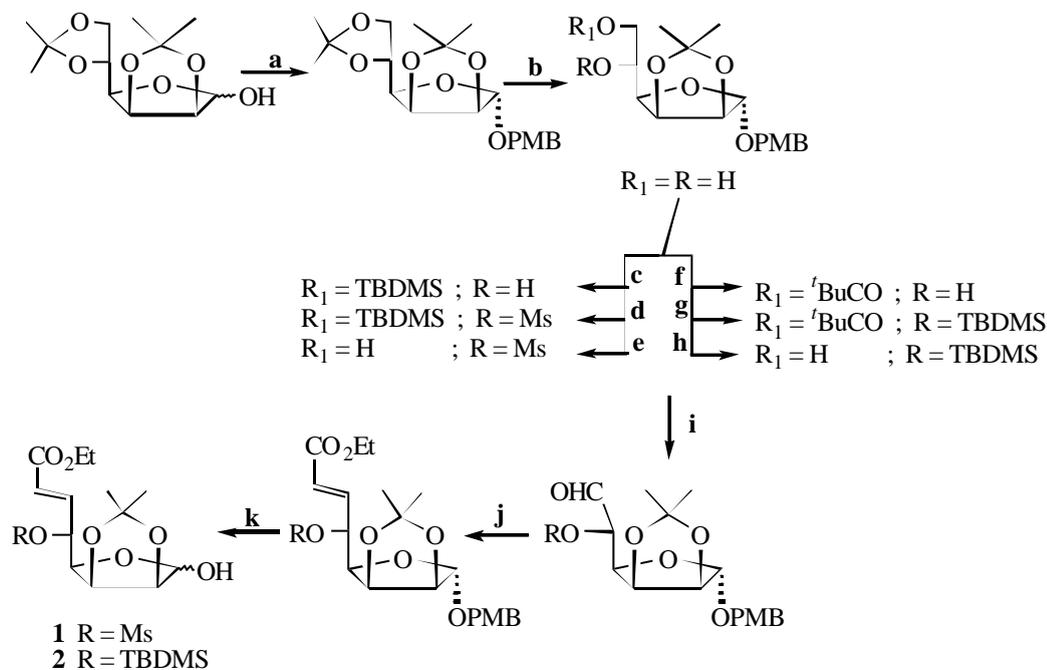
Esquema 5

Como modelo para el estudio de la estrategia, elegimos el compuesto **1** (Esquema 6). Este modelo cumple con el requisito de estabilidad del radical carbono resultante ya que la β -fragmentación daría lugar a un radical dioxanilo. Además es configuracionalmente rígido, lo que podría producir un mayor control en la ciclación. El modelo **1** fue preparado siguiendo secuencias sintéticas rutinarias (Esquema 7).



Esquema 6

49 a) P. de Armas, C. G. Francisco, E. Suárez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 772; b) P. de Armas, C. G. Francisco, E. Suárez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8865; c) P. de Armas, C. G. Francisco, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7331

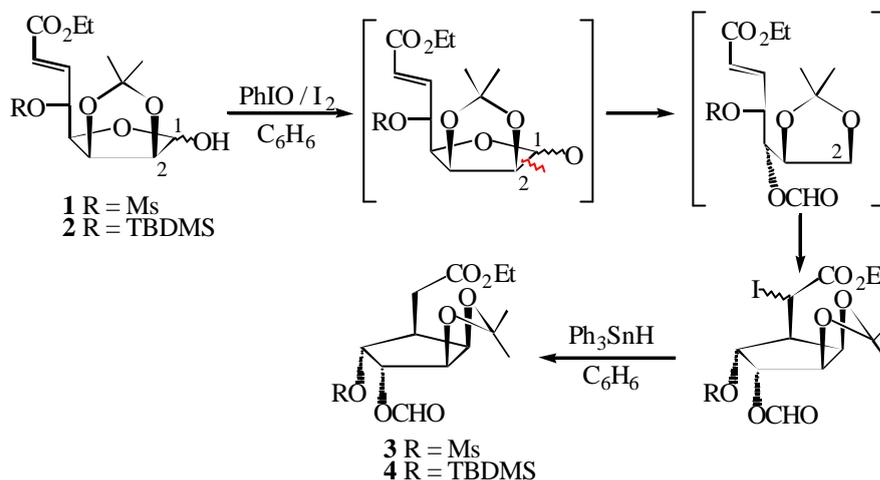


a) NaH (1,2 meq), PMBCl (1,5 meq), DMF, $0^\circ\text{C} \rightarrow T_{\text{amb}}$; **b)** Dioxano: $\text{CF}_3\text{COOH}:\text{H}_2\text{O}$ 5:1:2, T_{amb} ; **c)** TBDMSCl (1,2 meq), Et_3N (1,5 meq), DMAP (0,1 meq), CH_2Cl_2 , T_{amb} ; **d)** Et_3N (3 meq), MsCl (1 meq), CH_2Cl_2 , $-10^\circ\text{C} \rightarrow T_{\text{amb}}$; **e)** TBAF (1,2 meq), THF, T_{amb} ; **f)** ${}^t\text{BuCOCl}$ (1,2 meq), Et_3N (1,3 meq), DMAP (0,1 meq), CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow T_{\text{amb}}$; **g)** TBDMSCl (3 meq), imidazol (6 meq), DMF, 60°C ; **h)** DIBAL-H (3 meq), CH_2Cl_2 , -78°C ; **i)** Swern; **j)** $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (1,5 meq), THF, T_{amb} ; **k)** DDQ (3 meq), $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ 19:1, T_{amb}

Esquema 7

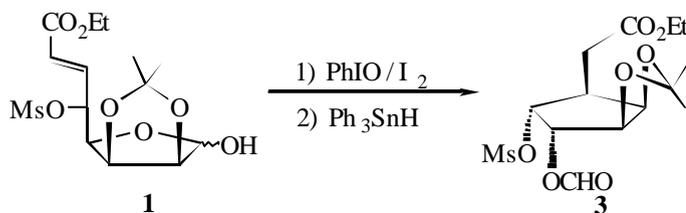
El compuesto **1** fue tratado en las condiciones que se muestran en la Tabla 1 con yodosil-benceno y yodo. El radical alcóxido anomérico así generado sufre β -fragmentación (Esquema 8), produciendo un radical en C_2 , el cual es atrapado intramolecularmente por un éster insaturado convenientemente situado en la cadena lateral, dando lugar a una mezcla

de yoduros cíclicos, los cuales resultaron ser inestables.⁵⁰ La reducción de esta mezcla con Ph_3SnH condujo al ciclopentano derivado **3**.



Esquema 8

Tabla 1: Efecto de la Temperatura y el Cambio de Disolvente sobre el Rendimiento de la Reacción



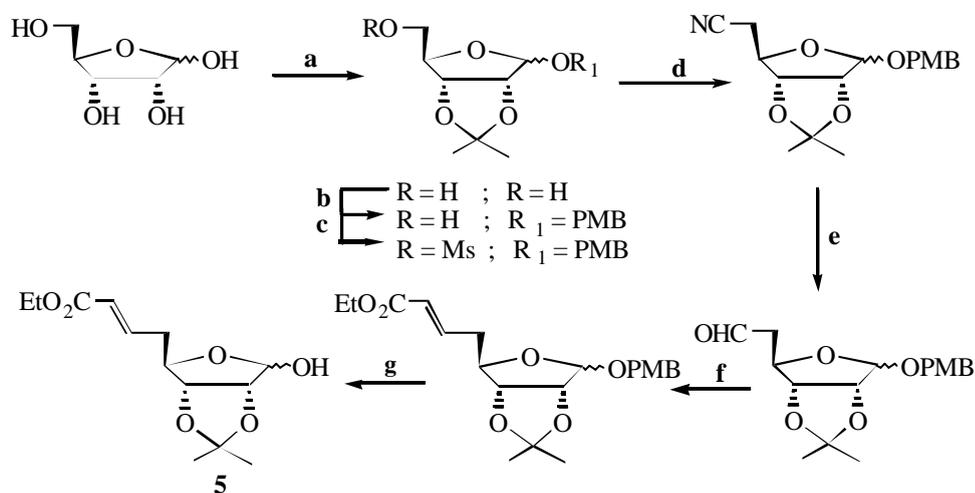
	Disolvente	PhIO	I ₂	Temp. °C	Rendim. (%)
1	C ₆ H ₆	3 meq	1 meq	80	40
2	C ₆ H ₆	3 meq	1 meq	60	20
3	C ₆ H ₆	3 meq	1 meq	T _{amb}	11
4	CH ₂ Cl ₂	3 meq	1 meq	40	-
5	CH ₂ Cl ₂	3 meq	1 meq	T _{amb}	-

⁵⁰ Los yoduros cíclicos son inestables a la purificación cromatográfica sobre gel de sílice; sin embargo, la cantidad obtenida fue suficiente para permitir su identificación. Por ejemplo, para el caso de R = Ms en el Esquema 8 se tiene: δ (CHI) = 4,47 ppm y $J_{5,H} = 10,6$ Hz (isómero mayoritario).

De los resultados expuestos en la Tabla 1 se deduce que las mejores condiciones para la reacción son aquellas en las que se utiliza benceno como disolvente y temperatura de reflujo, obteniéndose el derivado de ciclopentano con un rendimiento del 40 %. El uso de un disolvente más polar no conduce al producto de ciclación **3**, produciéndose la descomposición del sustrato **1**.

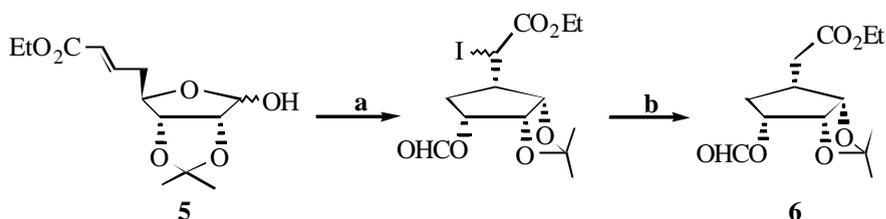
El compuesto **2** fue preparado según el Esquema 7, y su ciclación (Esquema 8) se realizó en las condiciones que pueden considerarse estándares (Tabla 1, entrada 1), obteniendo el derivado de ciclopentano **4**, después de reducir la mezcla de yoduros con Ph_3SnH , con un rendimiento del 45 %.

Se estudió también la reacción de ciclación de los derivados de carbohidratos **5** y **7**, los cuales tienen la configuración del C_2 invertida y que se sintetizaron, con alto rendimiento, usando como sustratos de partida ribosa y glucosa, según se indica en los Esquemas 9 y 11 respectivamente.



a) Me_2CO , H_2SO_4 , $0^\circ\text{C} \rightarrow T_{\text{amb}}$; **b)** NaH (1,2 meq), PMBCl (1,3 meq), DMF , $-10^\circ\text{C} \rightarrow -5^\circ\text{C}$; **c)** MsCl (1 meq), Et_3N (3 meq), CH_2Cl_2 , 0°C ; **d)** KCN (3 meq), DMSO , 60°C ; **e)** DIBAL-H , CH_2Cl_2 , -78°C ; **f)** $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (1,5 meq), THF , T_{amb} ; **g)** DDQ (3 meq), $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ 19:1, T_{amb}

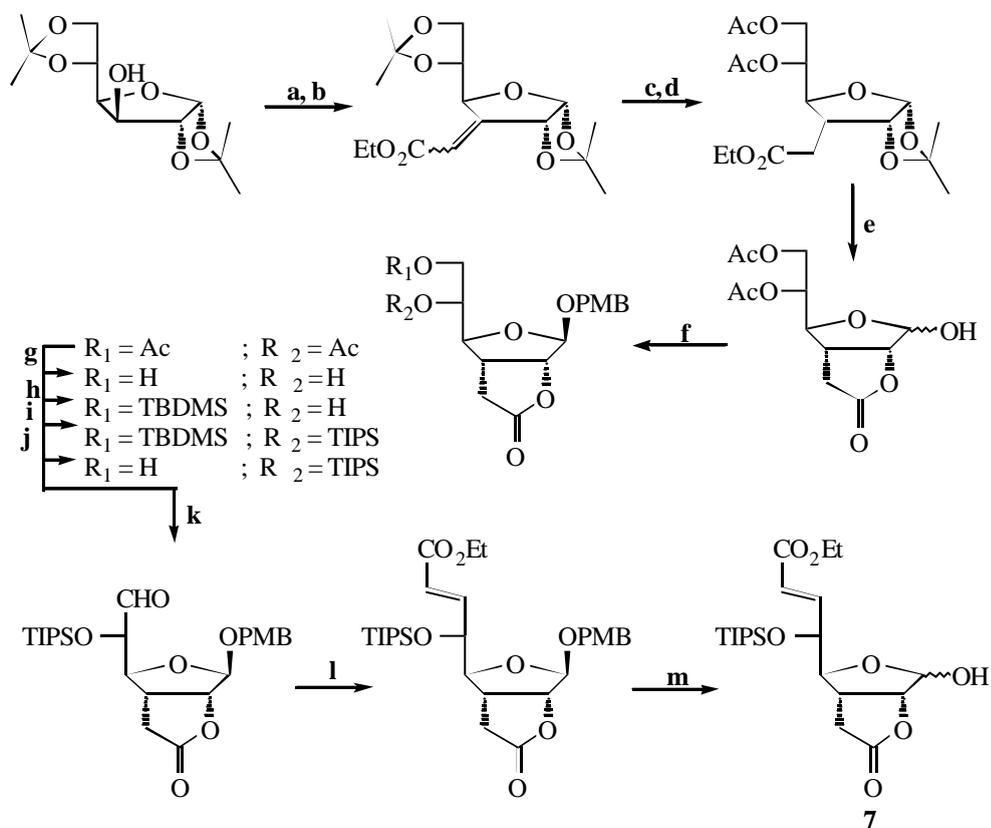
Esquema 9



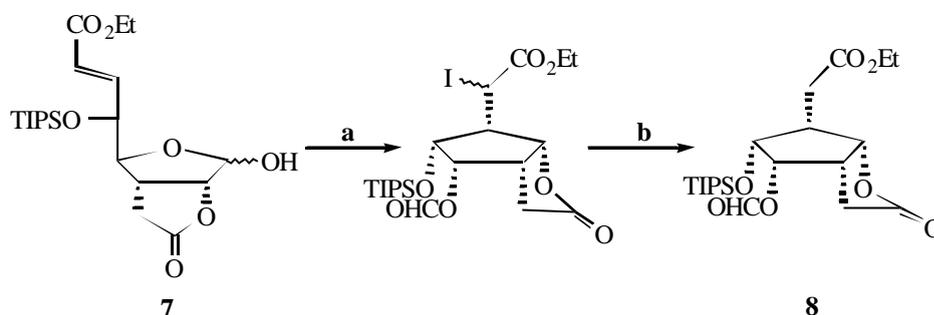
a) PhIO (3 meq), I₂ (1 meq), C₆H₆, 80°C; **b)** Ph₃SnH (1,5 meq), AIBN (0,02 meq), C₆H₆, 80°C

Esquema 10

La ciclación del producto **5** se realizó en las condiciones mencionadas anteriormente, (Tabla 1, entrada 1), obteniéndose el derivado ciclopentano **6** con un 42 % de rendimiento (Esquema 10). La reacción no dió buen resultado cuando la realizamos con la lactona **7**, obteniéndose sólo trazas del producto ciclado **8** (Esquema 12) y produciéndose en mayor medida la descomposición del sustrato.



Esquema 11



a) PhIO (3 meq), I_2 (1 meq), C_6H_6 , $80^\circ C$; b) Ph_3SnH (1,5 meq), AIBN (0,02 meq), C_6H_6 , $80^\circ C$

Esquema 12

Discusión Estereoquímica

En todos los casos estudiados, sólo se detectó el estereoisómero 1,5-*cis*. La estereoquímica del cierre se dió en base a la observación de la presencia de un triplete de casi 6 Hz para el protón H^* (Figura 1). En el caso del isómero 1,5-*trans*, este protón forma un ángulo diedro de 90° con H^* , como se puede comprobar de un examen de los modelos Dreiding.



Figura 1

Este resultado es el esperado en la formación de biciclos [3.3.0] y corresponde al cierre radicalario que transcurre a través de un estado de transición tipo silla^{10g} (Figura 2). Generalmente, éste está favorecido por

condicionamientos estereoelectrónicos³ y estéricos.⁵¹ La diferencia en energía entre los estados de transición tipo silla y tipo bote es del orden de 0,5 kcal⁵² y transcurren a través de éste último cuando quien gobierna el curso de la reacción es la conformación más estable de la cadena evitando las interacciones 1,3-alílicas.^{10e}

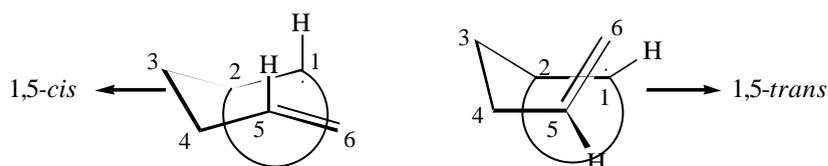


Figura 2

En nuestro caso, y a falta de hacer un estudio más exhaustivo, podemos decir que el resultado estereoquímico de la reacción está influenciado principalmente por el sustituyente en C₄ (numeración del radical), en el caso de los derivados de manosa, y por aquel en C₃, para los derivados de ribosa. Así por ejemplo, en el caso de la manosa (Figura 3), de las conformaciones que puede adoptar el radical en el estado de transición, el confórmero **A** (que conduce al producto 1,5-*cis*) es más estable que el otro confórmero tipo silla **B** (que daría el 1,5-*trans*) debido a que en éste existe una interacción 1,3-alílica entre el protón vinílico y el sustituyente en el C₄. De los dos confórmeros tipo bote, el **C** (que daría lugar al 1,5-*trans*) y **D** (que produciría el 1,5-*cis*) son energéticamente menos favorecidos; en el primer caso, el protón vinílico H₅ eclipsa al protón H₄ y existe una compresión estérica entre el α,β-éster y el sustituyente en C₃; en el segundo caso, el protón vinílico H₅ eclipsa al sustituyente OR en C₄.

⁵¹ D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *Selectivity and Synthetic Applications of Radical Reactions, Tetrahedron: Symposia*, N° 22, 3943

⁵² D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 959

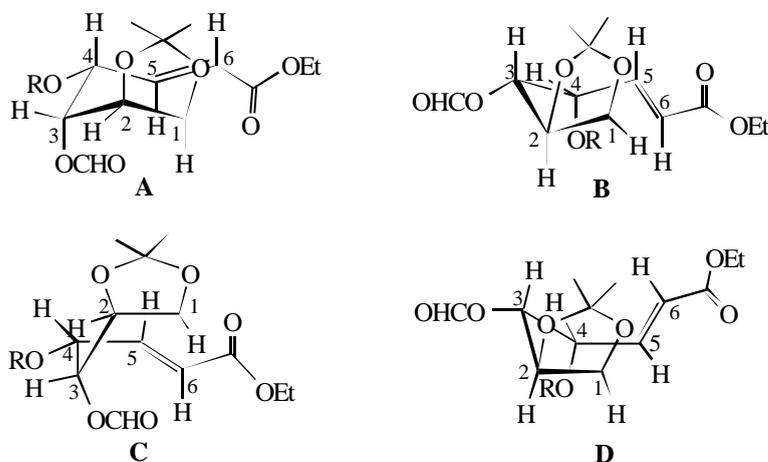


Figura 3

En el caso de la ribosa (Figura 4), para que el curso estereoquímico dependa del sustituyente en C₃, el confórmero **E** (que conduce al 1,5-*cis*), sería en este caso más estable, ya que situaría al sustituyente en posición *pseudo*-ecuatorial, mientras que el confórmero **F** (que conduciría al 1,5-*trans*) ubicaría axialmente al sustituyente en C₃. Los dos confórmeros tipo bote **G** y **H** están energéticamente desfavorecidos debido a que el protón vinílico H₅ eclipsa a uno de los protones del C₄. Para confirmar este punto habría que cambiar la configuración del sustituyente en C₃ partiendo del epímero en C₄ de la ribosa, y en el caso de la manosa, la configuración del C₄, tomando como sustrato de partida el compuesto epímero en el C₅ de nuestro sustrato de partida.

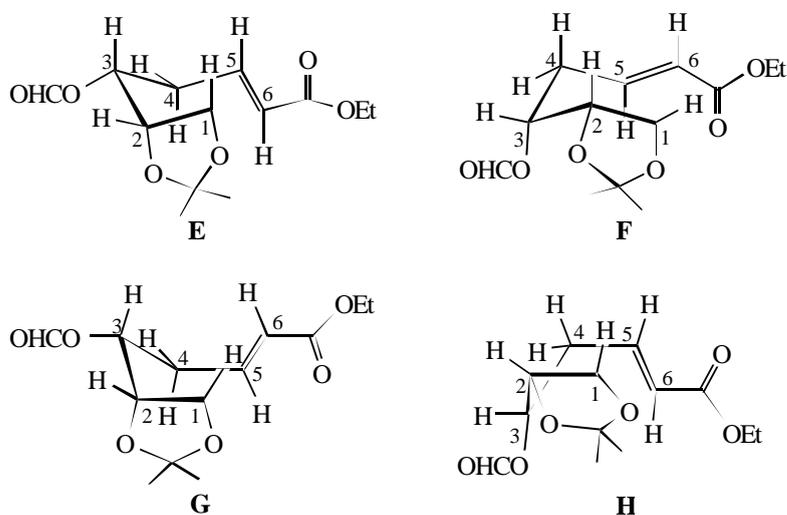
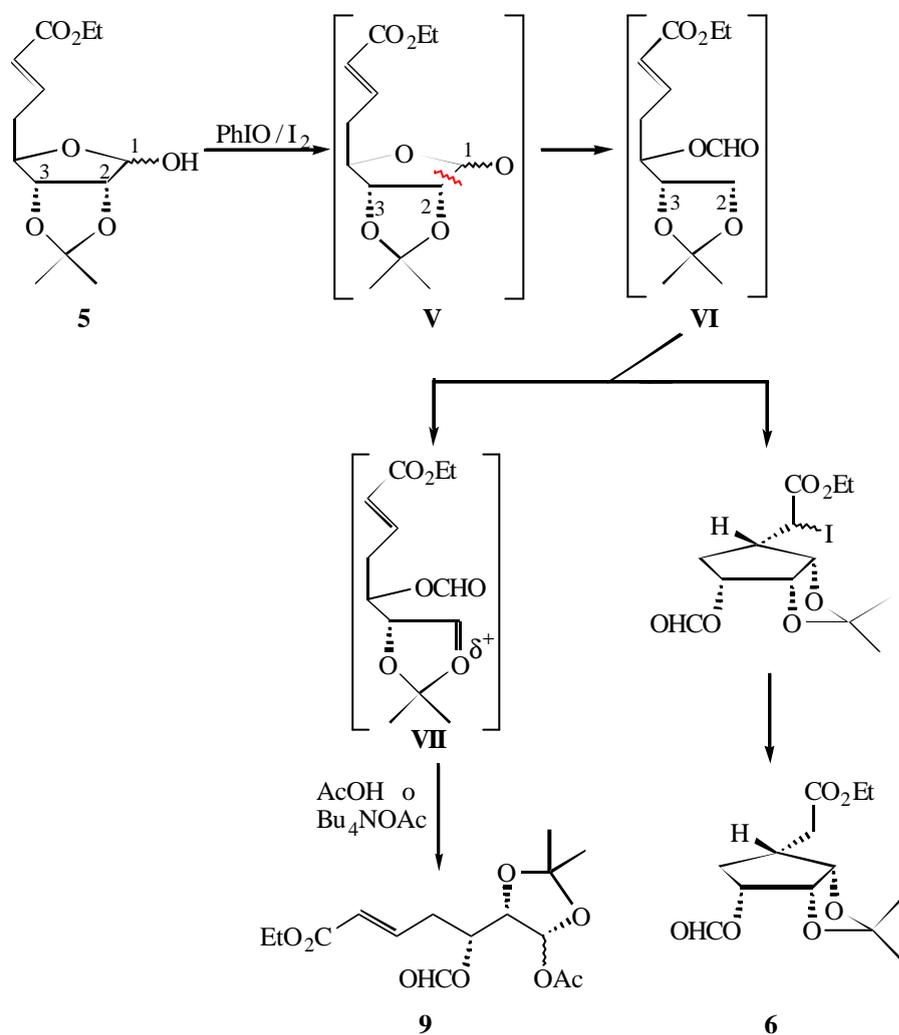


Figura 4

Discusión del Mecanismo

Los rendimientos moderados obtenidos se pueden explicar en base al mecanismo que se muestra en el Esquema 13. El radical alcóxido anomérico **V** formado por reacción del derivado **5** con PhIO y I₂ sufre β-fragmentación conduciendo al radical C₂ **VI**, que es atrapado por el éster α,β-insaturado, convenientemente situado en la cadena. También este dioxanil radical altamente estabilizado puede ser oxidado⁵³ a un ión oxonio **VII**.

⁵³ Para oxidaciones de radicales terciarios estabilizados por yodo ver: D. P. Curran, Chi-Tai Chang, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3140

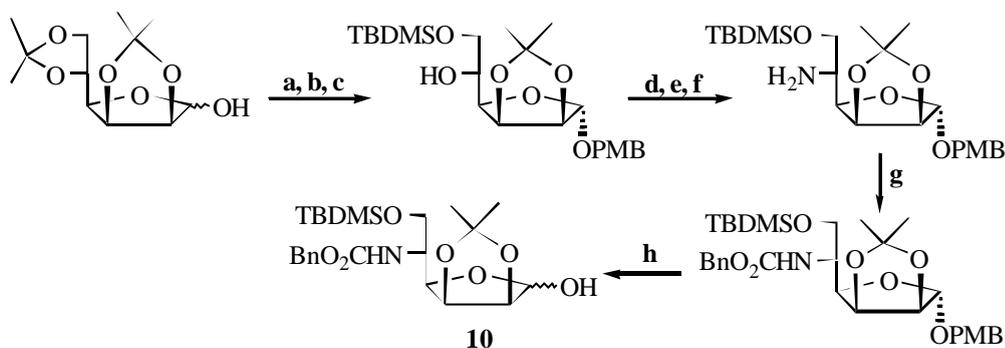


Esquema 13

Varios hechos experimentales ponen de manifiesto la existencia de este ión oxonio intermedio:

- 1° Cuando la reacción de ciclación se realiza en presencia de un nucleófilo externo, 1,5 equiv de AcOH o $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{OAc}$, el rendimiento del carbociclo disminuye formándose en mayor cantidad el producto **9** (Esquema 13).
- 2° Cuando se pone un nucleófilo interno, adecuadamente situado, como puede ser un carbamato (por ejemplo **10**, preparado según el Esquema 14) y se utilizan las condiciones empleadas en la reacción de

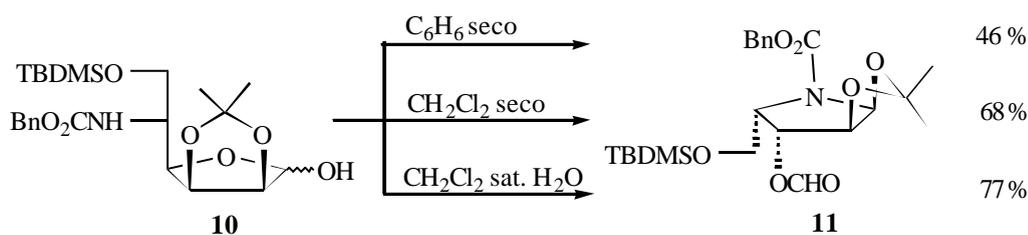
carbociclación, se obtiene el producto **11** en moderado rendimiento⁵⁴ (Esquema 15).



- a) NaH (1,2 meq), PMBCl (1,5 meq), DMF, 0°C→T_{amb}; b) Dioxano:CF₃COOH:H₂O 5:1:2, T_{amb}; c) TBDMSCl (1,2 meq), Et₃N (1,5 meq), DMAP (0,1 meq), CH₂Cl₂, T_{amb}; d) O(SO₂CF₃)₂ (2,1 meq), 2,6-lutidina (3 meq), CH₂Cl₂, -30 °C; e) NaN₃ (3 meq), DMF, T_{amb}; f) Bu₃SnH (3 meq), AIBN (0,05 meq), C₆H₆, 80 °C; g) BnOCOCl (1 meq), Na₂CO₃ 0,23 M, CH₂Cl₂, T_{amb}; h) DDQ (3 meq), CH₂Cl₂:H₂O 19:1, T_{amb}

Esquema 14

Los rendimientos de la reacción mejoran cuando se pasa del benceno al CH₂Cl₂ saturado con H₂O. Esta dependencia de la polaridad del disolvente pone de manifiesto la presencia de un intermedio iónico, excluyendo en éste caso el proceso radicalario.



Esquema 15

⁵⁴ El espectro de ¹H-RMN de **11** es complicado debido al isomerismo conformacional del carbamato, sin embargo, la desprotección del alcohol en C₄ permitió una mejor resolución.

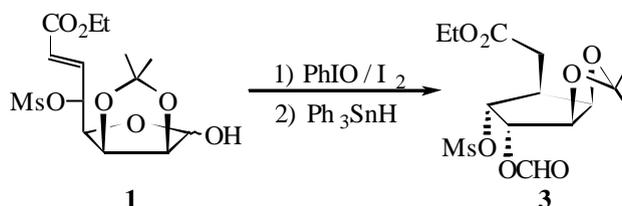
CAPÍTULO 2
CONCLUSIONES

Como conclusión podemos decir que cuando en la β -fragmentación se genera un radical alquilo geminal a un oxígeno, y en general a cualquier otro centro donador de electrones, la oxidación de este radical al ión oxonio correspondiente es un proceso competitivo con la ciclación radicalaria, y en las condiciones adecuadas llega a ser el proceso determinante del curso de la reacción. Experimentos preliminares indican que el proceso de oxidación es más rápido cuando se incrementa la polaridad del disolvente.

CAPÍTULO 2

PARTE EXPERIMENTAL

Preparación del [1R-(1a,2a,3b,4b,5b)]-5-Etoxicarbonilmetil-2-formiloxi-3,4-isopropilidéndioxi-1-metanosulfoniloxi-ciclopentano (3)



Se preparó una disolución de 100 mg (0,273 mmol) del compuesto **1** en 8 mL de benceno seco, a la que se le añadieron 180 mg (0,819 mmol) de yodosil-benceno y 69 mg (0,273 mmol) de yodo. Después de desoxigenar el sistema, colocándolo bajo atmósfera de nitrógeno y enfriándolo a -78°C , se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Posteriormente se refluxó la mezcla de reacción durante 3 horas. Una vez que se diluyó con éter, se lavó la fase orgánica con agua y disolución saturada de tiosulfato sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío.

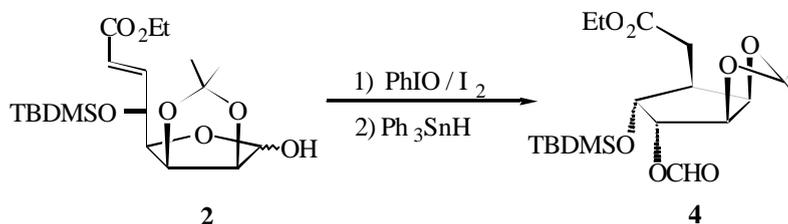
El crudo de la reacción anterior fue disuelto en 1 mL de benceno seco y se añadieron 0,112 mL (0,436 mmol) de hidruro de trifenil estaño y 0,6 mg (0,004 mmol) de azodiisobutironitrilo, sumergiendo la mezcla de reacción en un baño precalentado a 80°C . La mezcla de reacción se mantuvo en agitación bajo atmósfera de nitrógeno y a esa temperatura durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó con éter y se agregó aproximadamente 1 mL de disolución de fluoruro potásico al 15 %, manteniendo la agitación durante una noche. Se filtró y se extrajo con éter. La fase etérea se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. Mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice, eluyendo primero con n-hexano y luego con benceno : acetato de etilo 8 : 2, se obtuvieron 40 mg del producto **3** como un aceite incoloro (40 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 1,29 (t, 3H, CH_2CH_3 , $J = 7,14$ Hz); 1,29 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,46 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,63 - 2,77 (m, 3H, H_5 y C_5CH_2); 3,06 (s, 3H, OSO_2CH_3); 4,18 (c, 2H, CH_2CH_3 , $J = 7,16$ Hz); 4,49 (d, 1H, H_3 , $J_{3,4} = 6,0$ Hz); 4,79 - 4,85 (m, 2H, H_4 y H_1); 5,41 (d, 1H, H_2 , $J_{1,2} = 4,6$ Hz); 8,12 (s, 1H, CHO)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm)	14,13; 23,48; 25,79; 30,20; 38,26; 40,70; 60,70; 73,41; 76,04; 79,39; 80,34; 111,15; 159,33; 171,86
Análisis Elemental	Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{S}$: C 45,90 %; H 6,05 %; S 8,75 %. Hallado: C 46,05 %; H 6,01 %; S 8,07 %
E.M. (70 eV, m/e) (%)	367 [$\text{M}^+ + 1$] (1); 351 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] (99); 323 [($\text{M}^+ + 1$) - $\text{CH}_2\text{CH}_3 - \text{CH}_3$] (17); 309 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{C}(\text{CH}_3)_2$] (3)
IR (CHCl_3 , $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1})	1731
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (CHCl_3) (c)	- 13,13° (1,18)

Preparación del [1R-(1a,2a,3b,4b,5b)]-1-(tert-Butil-dimetil-siloxi)-5-etoxicarbonilmetil-2-formiloxi-3,4-isopropilidéndioxi-ciclopentano (4)



165 mg (0,410 mmol) del compuesto **2** fueron disueltos en 14 mL de benceno seco y se le añadieron 269 mg (1,22 mmol) de yodosil-benceno y 103 mg (0,408 mmol) de yodo. Después de desoxigenar el sistema se reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora, aplicando luego el mismo procedimiento para la obtención del yoduro cíclico que en el caso de **3**.

En 3 mL de benceno seco se disolvió el crudo de la reacción anterior y se añadieron 0,126 mL (0,49 mmol) de hidruro de trifenilestaño y 1,0 mg (0,0065 mmol) de azodiisobutironitrilo, realizándose la reacción en las mismas condiciones que en el caso de **3**. La cromatografía en columna de gel de sílice usando benceno como eluyente dió 74 mg del producto **4** como un aceite incoloro (45 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,08 (s, 3H, Si(CH₃)₂); 0,09 (s, 3H, Si(CH₃)₂); 0,89 (s, 9H, ^tBuSi); 1,27 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,30 (t, 3H, CH₂CH₃, *J* = 7,1 Hz); 1,42 (s, 3H, C(CH₃)₂); 2,52 (m, 3H, **H**₅ y C₅CH₂); 3,96 (dd, 1H, **H**₁, *J*_{1,2} = 4,2 Hz, *J* = 9,9 Hz); 4,17 (c, 2H, CH₂CH₃, *J* = 7,1 Hz); 4,38 (d, 1H, **H**₃, *J*_{3,4} = 6,2 Hz); 4,73 (dd, 1H, **H**₄, *J* = 4,6 Hz, *J*_{3,4} = 6,1 Hz); 5,15 (d, 1H, **H**₂, *J*_{1,2} = 4,2 Hz); 8,10 (s, 1H, CHO)

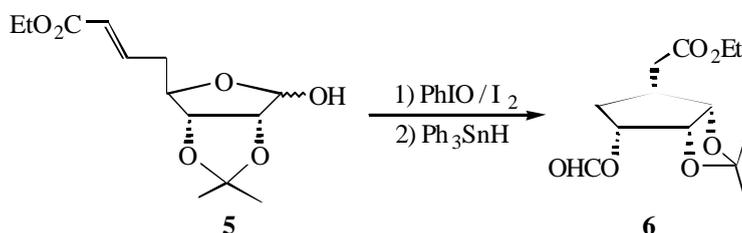
¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) -5,09; -4,83; 14,17; 17,93; 23,58; 25,68; 25,93; 31,06; 42,41; 60,44; 73,40; 75,59; 76,89; 80,52; 110,51; 159,76; 172,52

Análisis Elemental Calculado para C₁₉H₃₄O₇Si: C 56,69 %; H 8,51 %.
Hallado: C 57,85 %; H 8,44 %

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 1728

[α]_D²⁵ (CHCl₃) (c) +58,3° (0,3)

Preparación del [1R-(1a,2a,3a,4a)]-4-Etoxicarbonilmetil-1-formiloxi-2,3-isopropilidéndioxi-ciclopentano (6)



El procedimiento descrito para la preparación del yoduro cíclico, previo a la obtención de **3**, fue empleado con 100 mg del compuesto **5** (0,368 mmol) en 9 mL de benceno, 303 mg (1,38 mmol) de yodosil-benceno y 117 mg (0,460 mmol) de yodo, refluendo la mezcla durante 1:50 horas.

Posteriormente se disolvió el crudo de la reacción en 2 mL de benceno y se añadieron 0,10 mL (0,555 mmol) de hidruro de trifenilestaño y 1,2 mg (0,007 mmol) de azodiisobutironitrilo. Siguiendo el mismo procedimiento descrito para **3**, se obtuvieron 42 mg del producto **6** como un aceite incoloro, con un rendimiento del 42 %.

Datos físicos y espectroscópicos:

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,27 (t, 3H, CH₂CH₃, *J* = 7,3 Hz); 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,49 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,72 (dda, 2H, H₅, *J* = 11,2 Hz); 1,97 - 2,20 (m, 1H, H₄); 2,42 (dd, 1H, C₅CH₂, *J*_{5,H} = 6,8 Hz, *J*_{H,H'} = 16,3 Hz); 2,64 (dd, 1H, C₅CH₂, *J*_{5,H} = 7,7 Hz, *J*_{H,H'} = 16,6 Hz); 4,15 (c, 2H, CH₂CH₃, *J* = 7,1 Hz); 4,62 (at, 1H, H₃, *J* = 5,0 Hz); 4,69 (at, 1H, H₂, *J* = 5,1 Hz); 4,84 (m, 1H, H₁); 8,09 (d, 1H, CHO, *J* = 1,1 Hz)

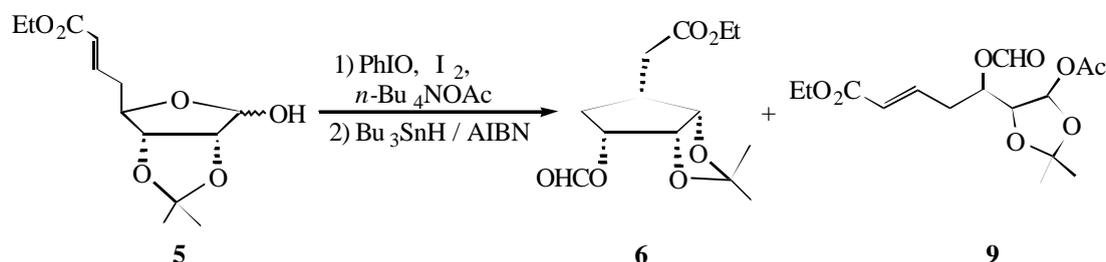
¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) 14,17; 24,07; 25,63; 31,43; 33,04; 34,54; 60,44; 73,02; 77,49; 79,63; 110,85; 160,44; 172,49

Análisis Elemental Calculado para C₁₃H₂₀O₆: C 57,34 %; H 7,40 %.
Hallado: C 57,53 %; H 7,55 %

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 1727

[α]_D²⁵ (CHCl₃) (c) - 3,92° (1,3)

Mecanismo Aditivo con n-Bu₄N⁺OAc: Obtención del Etil Éster del Ácido 5-(5-Acetoxi-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-5-formiloxi-pent-2-enoico (9)



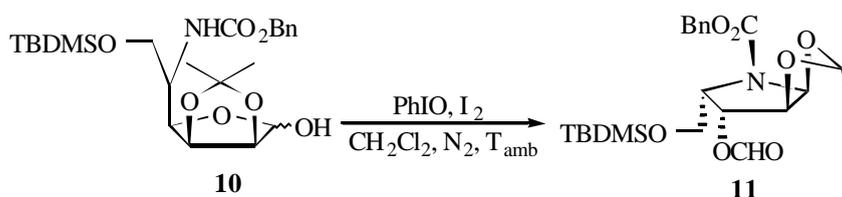
Se disolvieron 207 mg (0,69 mmol) de acetato de tetrabutilamonio en 5 mL de benceno seco y se añadieron 100 mg (0,368 mmol) del compuesto **5**, 243 mg (1,103 mmol) de yodosil-benceno y 93 mg (0,368 mmol) de yodo. Se desoxigenó el sistema y se reflujo la mezcla de reacción durante 1:50 horas. Se añadió éter, la fase orgánica se lavó con disolución saturada de tiosulfato sódico y después de secar sobre sulfato de sodio anhidro se concentró a vacío.

El crudo de la reacción fue disuelto en 2 mL de benceno seco y se añadieron 0,15 mL (0,55 mmol) de hidruro de tributilestaño y 1,2 mg (0,007 mmol) de azodiisobutironitrilo. La mezcla de reacción se sumergió en un baño a 80 °C y se mantuvo en agitación durante 3 h a esta temperatura. Se diluyó con éter, lavando la fase orgánica con H₂O, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 15 mg (0,055 mmol) del producto ciclado **6** y 25 mg (0,076 mmol) del producto de adición **9**, con un rendimiento del 15 % y 21 % respectivamente.

Datos Espectroscópicos:

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,28 (t, 3H, OCH₂CH₃, *J* = 7,2 Hz); 1,47 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,49 (s, 3H, C(CH₃)₂); 2,10 (s, 3H, OCOCH₃); 2,61 (at, 2H, H₄, *J* = 5,6 Hz, *J* = 7,3 Hz); 4,19 (c, 2H, OCH₂CH₃, *J* = 7,2 Hz); 4,26 (dd, 1H, H_{4'}, *J*_{4',5'} = 2,3 Hz, *J*_{4',5} = 5,9 Hz); 5,19 (ac, 1H, H₅, *J* = 5,8 Hz); 5,91 (dt, 1H, H₂, *J*_{2,4} = 1,4 Hz, *J*_{2,3} = 15,6 Hz); 6,20 (d, 1H, H_{5'}, *J*_{4',5'} = 2,3 Hz); 6,86 (dt, 1H, H₃, *J*_{3,4} = 7,6 Hz, *J*_{2,3} = 15,3 Hz); 8,07 (s, 1H, CHO)

Preparación de la (2S,3S,4R,5S)-1-Benciloxycarbonil-5-(tert-butildimetil-silaniloximetil)-4-formiloxi-2,3-isopropilidéndioxi-pirrolidina (11)

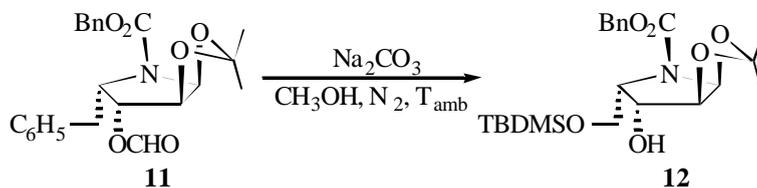


A una disolución de 34,6 mg (0,074 mmol) del compuesto **10** en 3 mL de diclorometano seco se le añadieron 49 mg (0,223 mmol) de yodosil-benceno y 18,9 mg (0,074 mmol) de yodo, la mezcla se mantuvo en agitación bajo atmósfera de nitrógeno y temperatura ambiente durante 2:20 h. Después de diluir con éter, se añadió disolución saturada de tiosulfato sódico agitando la mezcla durante unos minutos, se decantó la fase etérea, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, usando como eluyente primero n-hexano y luego n-hexano : acetato de etilo 7 : 3, se obtuvieron así 23,46 mg del producto **11** como un aceite incoloro (68 % de rendimiento).

Datos Espectroscópicos:

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) -0,05 (s, 3H, Si(CH₃)₂); -0,01 (s, 3H, Si(CH₃)₂); 0,85 (s, 9H, Si^tBu); 1,26 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,53 (s, 3H, C(CH₃)₂); 3,81 (m, 2H, C₅CH₂); 4,41 (m, 1H, H₅, J = 2,4 Hz, J = 4,0 Hz); 4,77 (sa, 1H, H₃); 5,23 (sa, 2H, CO₂CH₂Ph); 5,37 (at, 1H, H₄); 5,86 (d, 1H, H₂, J₂₃ = 5,6 Hz); 7,36 (m, 5H, Ar-H); 8,10 (s, 1H, CHO)

Preparación de la (2S,3S,4R,5S)-1-Benciloxycarbonil-5-(tert-butildimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxi-pirrolidina (12)



10 mg (0,022 mmol) del compuesto **11** fueron disueltos en 0,5 mL de metanol y se le agregó una punta de espátula de carbonato de sodio sólido, agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez evaporado el metanol a presión reducida, se disolvió en éter, se lavó con ácido clorhídrico 1M y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y después de concentrar a vacío se obtuvo el compuesto **12** como un aceite incoloro.

Datos Espectroscópicos:

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,01 (s, 3H, Si(CH₃)₂); 0,06 (s, 3H, Si(CH₃)₂); 0,86 (s, 9H, Si^tBu); 1,25 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,37 (s, 3H, C(CH₃)₂); 4,08 (m, 1H, H₅); 4,18 (m, 1H, C₅CH₂); 4,29 (m, 1H, C₅CH₂); 4,39 (dd, 1H, H₄, J_{3,4} = 2,3 Hz, J_{4,5} = 5,3 Hz); 4,49 (dd, 1H, H₃, J_{3,4} = 2,4 Hz, J_{2,3} = 4,9 Hz); 5,21 (sa, 2H, CO₂CH₂Ph); 5,94 (d, 1H, H₂, J_{2,3} = 4,9 Hz); 7,35 (m, 5H, Ar-H)

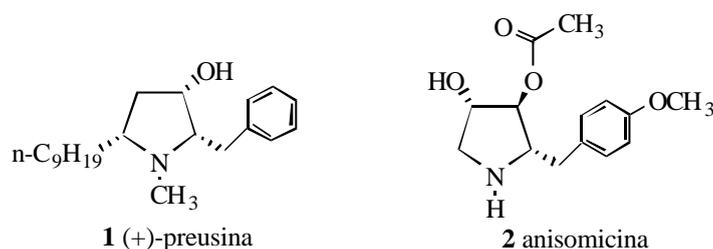
CAPÍTULO 3

SÍNTESIS FORMAL DE LA (+)- PREUSINA:

UN NUEVO ACCESO A PIRROLIDINAS QUIRALES

CAPÍTULO 3
INTRODUCCIÓN

La (+)-Preusina (L-657,398) **1** es un alcaloide pirrolidínico de origen natural aislado de los microorganismos *Preussia* sp. y *Aspergillus ochraceus* ATCC 22947.⁵⁵ Tanto **1** como su derivado acilado poseen importante actividad antifúngica con un amplio espectro antibiótico contra levaduras y hongos filamentosos; es de resaltar, que **1** posee un rango de actividades más amplio que el antibiótico anisomicina **2**.



Debido a sus interesantes propiedades, así como a la nueva estructura pirrolidínica, se han descrito seis aproximaciones a la síntesis de éste antibiótico, algunas de las cuales requieren muchos pasos de reacción o incluyen rutas no estereoselectivas.

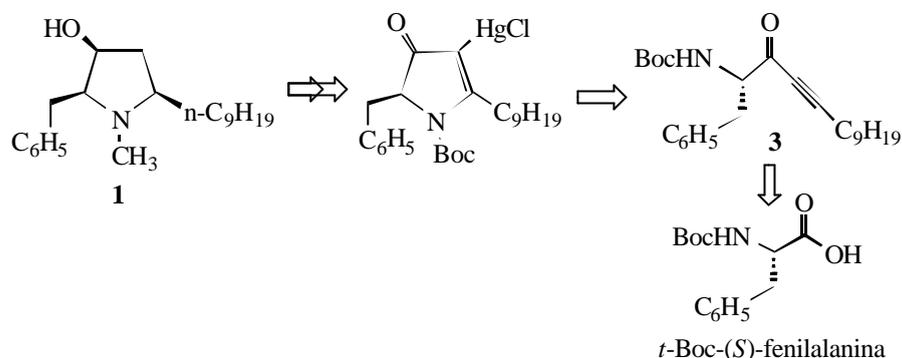
Hecht,⁵⁶ Overman⁵⁷ y Livinghouse⁵⁸ utilizan como sustrato de partida la (*S*)-fenilalanina, donde la quiralidad del carbono C₂ de ésta es transferida al carbono C₂ de la preusina, y la configuración *R* de C₅ se introduce a través de distintos procedimientos sintéticos; así: Hecht emplea un proceso de ciclación δ -endo-digonal por tratamiento de la inona **3** (Esquema 1) con Hg(OAc)₂.

⁵⁵ a) R. E. Schwartz, J. Liesch, O. Hensens, L. Zitano, S. Honeycutt, G. Garrity, R. A. Fromtling, *J. Antibiot.*, **1988**, *41*, 1774; b) J. H. Johnson, D. W. Phillipson, A. D. Kahle, *J. Antibiot.*, **1989**, *42*, 1184

⁵⁶ M. Overhand, S. M. Hecht, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4721

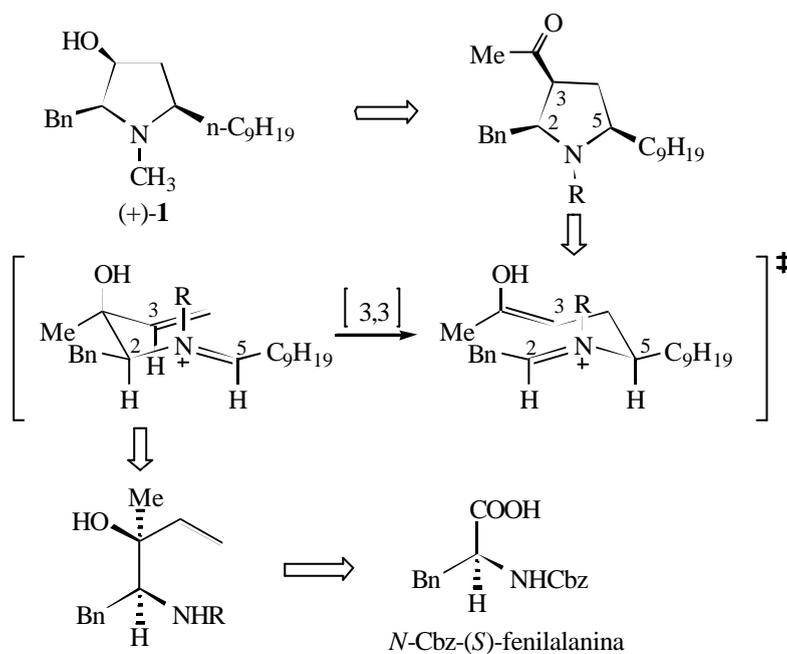
⁵⁷ W. Deng, L.E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11241

⁵⁸ P. L. McGrane, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11485



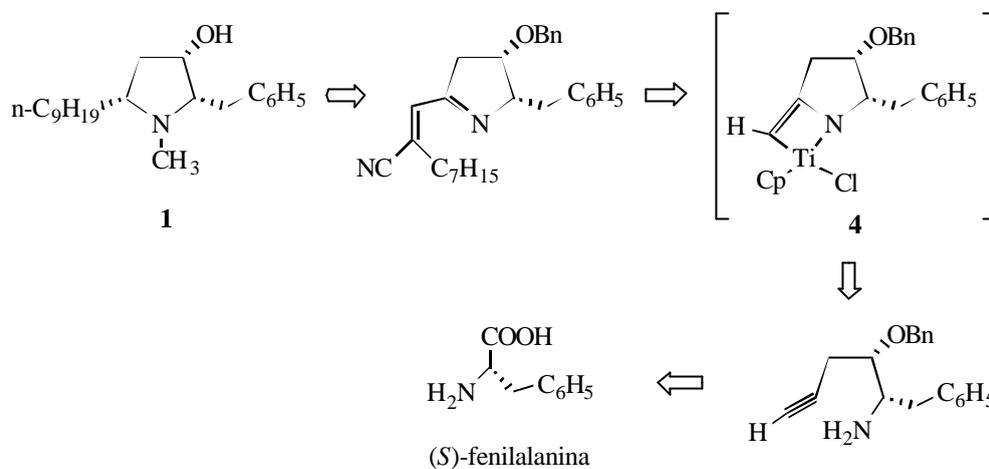
Esquema 1

La estrategia sintética de Overman hace uso de un reagrupamiento aza-Cope-Mannich (Esquema 2).



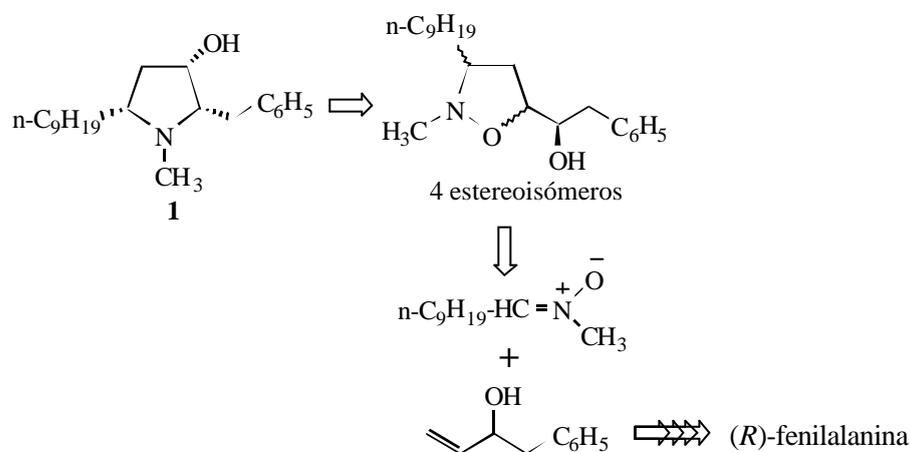
Esquema 2

Livinghouse utiliza como paso clave en su síntesis, una cicloadición [2+2] de un alquino-imidotitanio intermedio **4** y su posterior condensación con un nucleófilo adecuado (Esquema 3).



Esquema 3

En su síntesis Ohta⁵⁹ utiliza una cicloadición asimétrica 1,3-dipolar para la introducción del C₅, aunque con mucho menos éxito desde el punto de vista estereoquímico, ya que se producen 4 cicloaductos (Esquema 4).



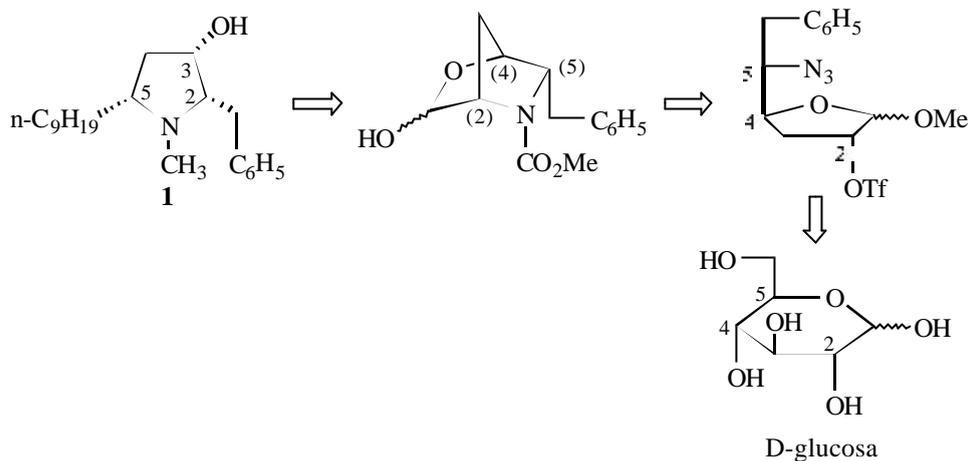
Esquema 4

Dos estrategias sintéticas hacen uso de carbohidratos como material de partida; en su síntesis Pak⁶⁰ utiliza D-glucosa como sustrato, donde la quiralidad

⁵⁹ M. Shimazaki, F. Okazaki, F. Nakajima, Y. Ishikawa, A. Ohta, *Heterocycles*, **1993**, 36, 1823

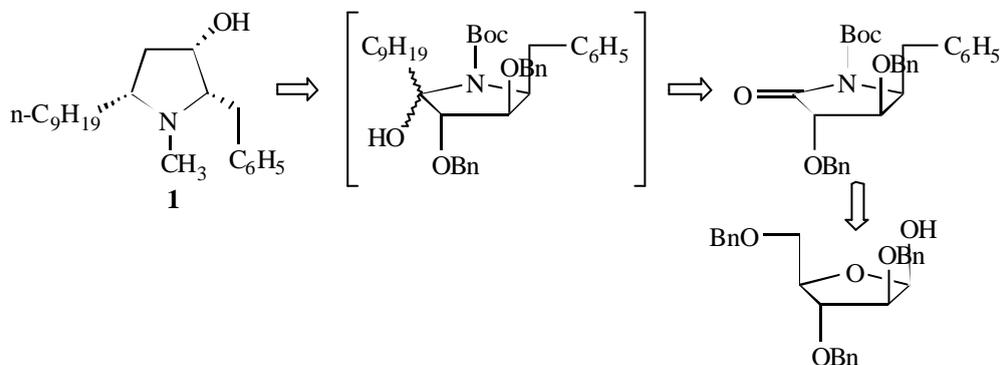
⁶⁰ C. S. Pak, G. H. Lee, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1128

de los carbonos C₂, C₄ y C₅ de la glucosa son transferidos con la estereoquímica respectiva a los centros C₅, C₃ y C₂ de la preusina (Esquema 5).



Esquema 5

Yoda y Takabe⁶¹ emplean una deoxigenación reductiva y estereocontrolada de un hidroxilo sobre un carbono cuaternario obtenido por adición nucleofílica de bromuro de nonilmagnesio a una lactama elaborada a partir de un derivado de la D-arabinofuranosa (Esquema 6).



Esquema 6

⁶¹ H. Yoda, H. Yamazaki, K. Takabe, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 373

CAPÍTULO 3

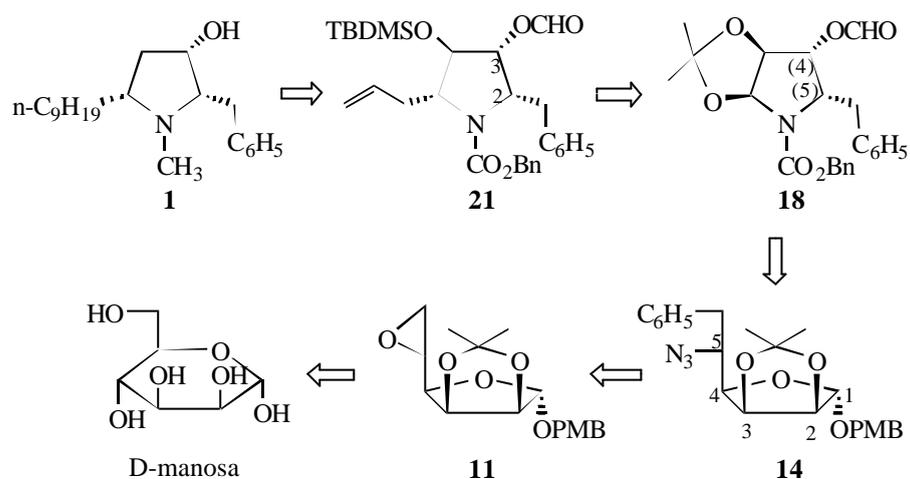
OBJETIVOS

Los objetivos de este capítulo de la Memoria son:

1. Alilación diastereoselectiva de acetales bicíclicos rígidos.
2. Aplicación a la síntesis formal de la (+)-Preusina

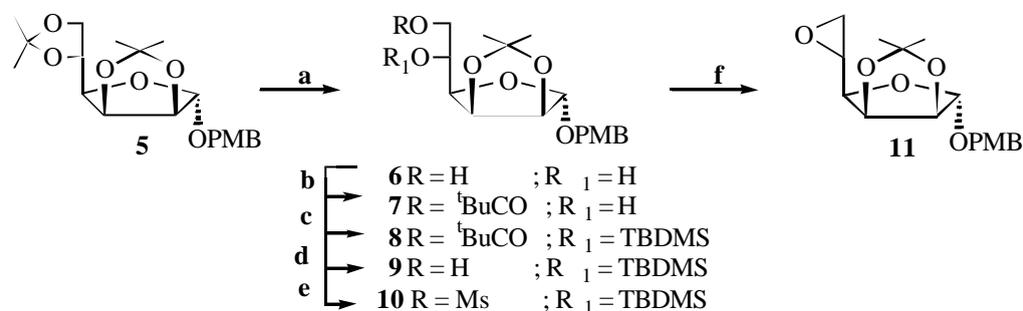
CAPÍTULO 3
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En nuestro planteamiento retrosintético mostrado en el Esquema 7, el paso clave es la alilación del compuesto **18**, donde la presencia del acetal nos podría permitir la introducción, con un alto nivel de estereoselección, de la cadena alquímica con la adecuada configuración *5R*. Además las configuraciones *S* en C_2 y C_3 de la (+)-preusina derivan respectivamente de los centros C_5 y C_4 de la manosa.



Esquema 7

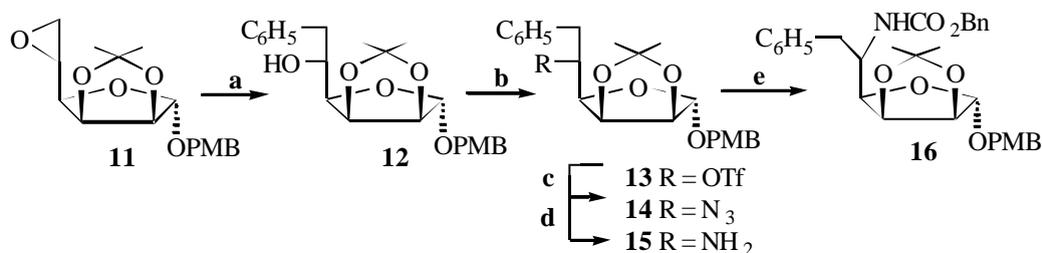
Nuestra síntesis comienza con el epóxido **11**, obtenido directamente en la desprotección del derivado **10** (Esquema 8). Ésta secuencia reiterativa de protección y desprotección del alcohol primario resultó ser de mayor rendimiento (un 59 % respecto al compuesto **5**), que la tosilación selectiva del mencionado alcohol.



a) Dioxano : $\text{CF}_3\text{COOH} : \text{H}_2\text{O}$, T_{amb} ; b) $^t\text{BuCOCl}$, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , N_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow T_{\text{amb}}$; c) TBDMSCl, imidazol, DMF, N_2 , $60\text{ }^\circ\text{C}$; d) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , N_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; e) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , N_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow T_{\text{amb}}$; f) TBAF 1M / THF, THF, N_2 , T_{amb}

Esquema 8

La apertura del epóxido **11** se realizó mediante una reacción de Grignard catalizada por CuI con cloruro de fenilmagnesio⁶² (Esquema 9) para dar el alcohol secundario **12** como único producto. La conversión del alcohol en el triflato **13**, seguida por tratamiento con azida sódica en dimetilformamida dió el producto de sustitución **14**, con un rendimiento del 74 %. La reducción de la azida con LiAlH_4 seguida del tratamiento de la amina **15** con cloroformiato de bencilo, condujo al carbamato **16**, con un de rendimiento combinado del 39 %.

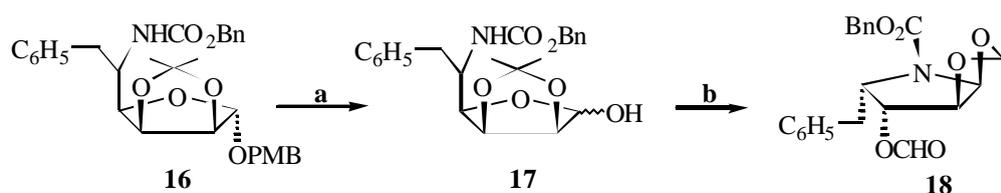


a) PhMgCl , CuI, THF, N_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$; b) Ti_2O , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, CH_2Cl_2 , N_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; c) NaN_3 , DMF, N_2 , T_{amb} ; d) LiAlH_4 , THF, N_2 ; e) BnOCOCl , DMAP, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, N_2

Esquema 9

⁶² C. Huynh, F. Derguini-Boumechal, G. Binstrumelle, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 17, 1503

La desprotección del *p*-metoxi-bencil glucósido **16** por reacción con DDQ en diclorometano : agua generó el compuesto **17**, el cual fue sometido a las condiciones de la reacción de ciclación descritas en el Capítulo 2 de ésta Memoria, para dar el derivado pirrolidínico **18**, con un rendimiento del 78 % (Esquema 10).



a) DDQ, CH₂Cl₂ : H₂O, N₂, T_{amb}; b) PhIO, I₂, CH₂Cl₂ / H₂O, T_{amb}

Esquema 10

Introducción de la Cadena Alifática con la Configuración 5R

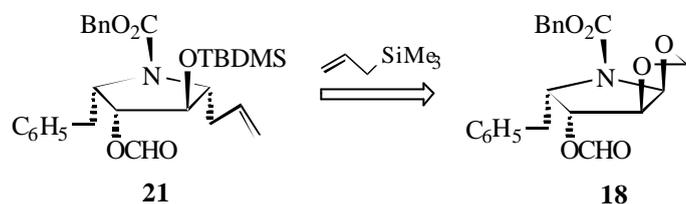
Aunque la adición de nucleófilos de silicio⁶³ (alilsilanos, enolsilanos) y otros⁶⁴ a iones iminio cíclicos para obtener pirrolidinas sustituidas en C₅ es un procedimiento bastante empleado, los niveles de diastereoselección no son buenos y en general están gobernados por factores estéricos;⁶⁵ sin embargo, no es clara la influencia de los sustituyentes en C₂ y C₄ sobre la adición estereoselectiva del nucleófilo.⁶⁶

⁶³ H. Hiemstra, W. Nico Speckamp, "Additions to *N*-Acyliminium Ions" en *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1991**, 2, 1047

⁶⁴ S. F. Martin, K. J. Barr, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 3299

⁶⁵ M. Thaning, L-G. Wistrand, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1406

⁶⁶ a) A. G. M. Barrett, D. Pilipauskas, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2787; b) T. Katoh; Y. Nagata, Y. Kobayashi; K. Arai, J. Minami, S. Terashima, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 6221



Esquema 11

Nosotros pensamos que acetales del tipo **18** (Esquema 11) podrían proporcionarnos un alto grado de diastereoselectividad, ya que existen evidencias⁶⁷ de que en determinadas condiciones, la apertura de acetales puede transcurrir a través de un mecanismo⁶⁸ del tipo S_N2 (Figura 1), lo cual implicaría un ataque del nucleófilo por la cara opuesta a la del grupo saliente, produciendo así la requerida inversión en la configuración del centro involucrado.

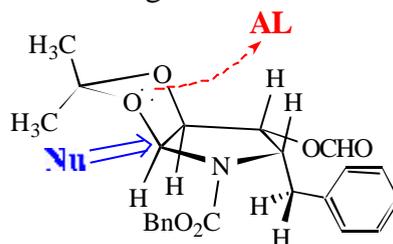
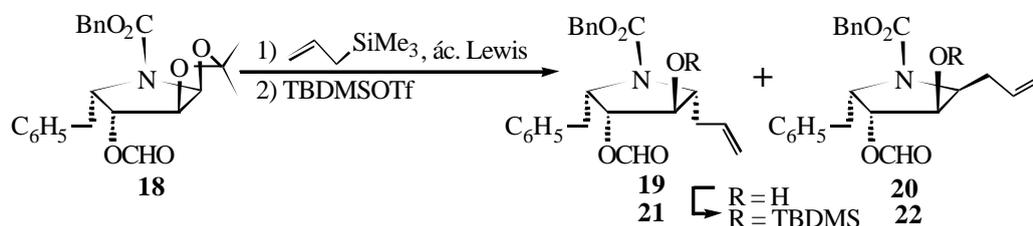


Figura 1

Cuando tratamos el compuesto **18** con un exceso de aliltrimetilsilano¹⁰ (Esquema 12) en presencia de BF₃·OEt₂, obtuvimos el compuesto **21** con un rendimiento del 62 % y una diastereoselectividad mayor que 95 : 5, después de proteger el alcohol con TBDMSOTf. El rendimiento global de la reacción mejoró (92 %) cuando usamos una mezcla de ácidos de Lewis BF₃·OEt₂ / Me₃SiOTf, pero sin embargo, la diastereoselectividad de la reacción decayó a un 70 : 30.

⁶⁷ a) S. E. Denmark, T. M. Willson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3475; b) S. E. Denmark, B. R. Henke, E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2512; c) S. E. Denmark, T. M. Willson en *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*, D. Schinzer Ed., Kluwer Academic Publishers: Boston, **1989**, 247

⁶⁸ a) V. M. F. Choi, J. D. Elliott, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 591; b) A. Mori, K. Ishihara, I. Arai, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 755; c) H. Matsutani, S. Ichikawa, J. Yaruva, T. Kusumoto, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 454



BF ₃ ·OEt ₂ : aliltrimetilsilano : Me ₃ SiOTf				
2 meq	4 meq	-	> 95 %	< 5 %
2 meq	4 meq	10 %	70 %	30 %

Esquema 12

La estereoquímica *trans* del estereoisómero mayoritario **21**, se asignó en base a los experimentos NOESY, que muestran conectividades de los protones bencílicos en 2,7 ppm con los protones en 2,5 ppm correspondientes al metileno alílico, y éstos a su vez con H₂; no se detecta ninguna correlación entre H₂ y H₃ pero se puede observar relación entre H₄ y H₅ (Figura 2); de otro lado, en el espectro de ¹H-RMN se observa la presencia de un singlete ancho correspondiente al H₃, lo que nos indica que la constante de acoplamiento^{10, 69} entre H₂ y H₃ es pequeña.

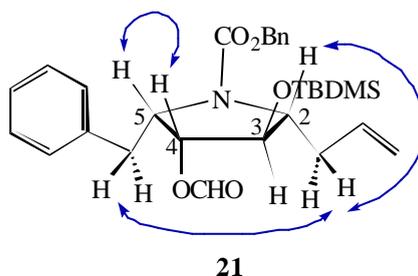
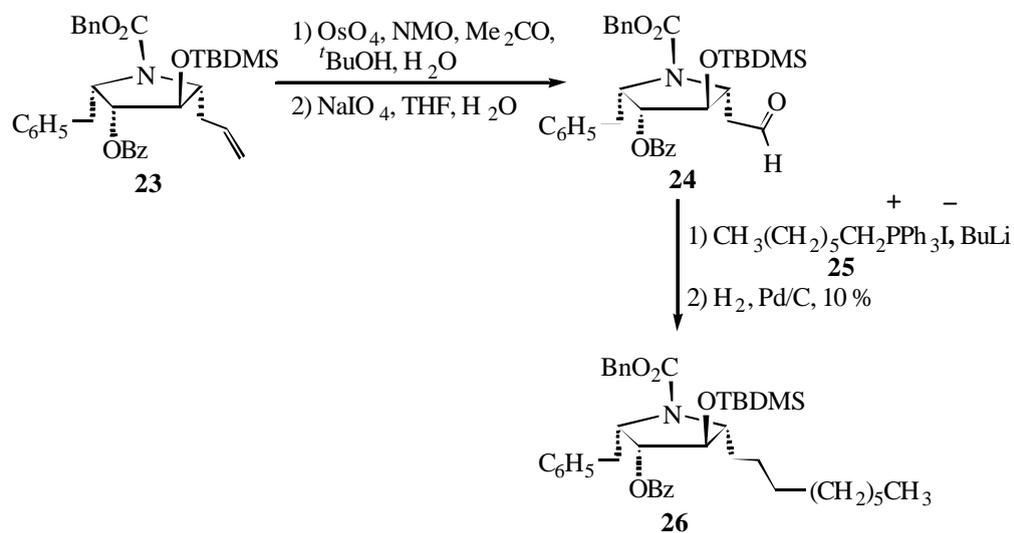


Figura 2

La extensión de la cadena carbonada (Esquema 13) se realizó por ruptura oxidativa del alqueno terminal **23** y posterior reacción de Wittig con el aldehído

⁶⁹ a) M. Thaning, L-G. Wistrand, *Helv. Chim. Acta*, **1986**, 69, 1711; b) A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21, 200; c) D. Schinzer, *Synthesis*, **1988**, 263

resultante **24** y la sal de fosfonio **25**, seguido de hidrogenación para dar lugar a **26**, con un rendimiento global del 55 %.



Esquema 13

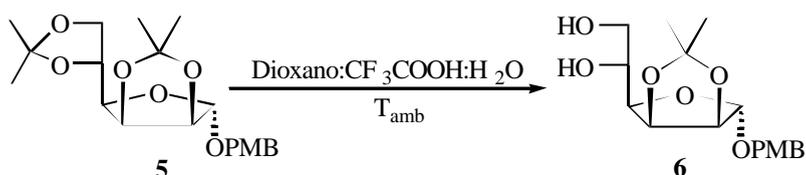
CAPÍTULO 3
CONCLUSIONES

Mediante la adición estereocontrolada de aliltrimetilsilano al compuesto **18**, logramos una síntesis formal diastereoselectiva de la (+)-preusina. Ésta metodología nos abre un amplio espectro de posibilidades para la síntesis diastereoselectiva de antibióticos pirrolidínicos y pirrolicidínicos análogos.

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

Preparación del 4-Metoxibencil 2,3-O-Isopropiledén- α -D-manofuranósido (6)



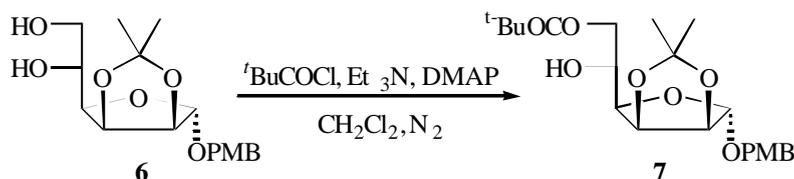
Se disolvieron 3,51 g (9,231 mmol) del sustrato **5** en 40 mL de una mezcla dioxano : ácido trifluoroacético : agua, 5 : 1 : 2 y se agitó a temperatura ambiente durante 4:30 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, lavando la fase orgánica con disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. La purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice usando como eluyente n-hexano : acetato de etilo 6 : 4 dió 2,03 g del producto **6** como un aceite incoloro (78 % de rendimiento).

Datos espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,47 (s, 3H, C(CH₃)₂); 2,50 (sa, 2H, OH); 3,70 (dd, 1H, H_{6'}, J_{5,6'} = 5,4 Hz, J_{6,6'} = 11,4 Hz); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,86 (dd, 1H, H₆, J_{5,6} = 3,0 Hz, J_{6,6'} = 11,4 Hz); 4,01 (m, 2H, H₄, H₅); 4,42 (d, 1H, OCH₂PhOCH₃, J_{H,H'} = 11,4 Hz); 4,57 (d, 1H, OCH₂PhOCH₃, J_{H,H'} = 11,4 Hz); 4,63 (d, 1H, H₂, J_{2,3} = 5,9 Hz); 4,85 (dd, 1H, H₃, J_{2,3} = 5,9 Hz, J_{3,4} = 3,4 Hz); 5,09 (s, 1H, H₁); 6,88 (d, 2H, Ar-H, J = 8,7 Hz); 7,25 (d, 2H, Ar-H, J = 8,7 Hz)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) 24,59; 25,90; 55,28; 64,47; 68,78; 70,36; 79,23; 80,11; 84,82; 105,10; 112,65; 113,88; 129,30; 129,75; 159,37

Preparación del 4-Metoxibencil 2,3-O-Isopropilidén-6-O-pivaloil- α -D-manofuranósido (7)



3,58 g (10,52 mmol) del compuesto **6** fueron disueltos en 35 mL de diclorometano seco y se enfrió la disolución a 0 °C. Se añadieron 1,6 mL (13,57 mmol) de trietilamina, 128,3 mg (1,05 mmol) de dimetilaminopiridina y 1,6 mL (12,62 mmol) de cloruro de pivaloilo y se agitó la reacción bajo atmósfera de nitrógeno y 0 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente 1 h más. Se diluyó con diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico 1M y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Cromatografió en columna de gel de sílice del crudo de la reacción con n-hexano : acetato de etilo 8 : 2, dió 4,43 g del producto **7** como un aceite incoloro (99 % de rendimiento).

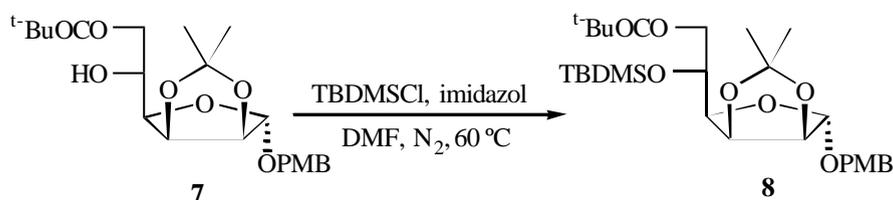
Datos espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,23 (s, 9H, **t**Bu); 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,47 (s, 3H, C(CH₃)₂); 2,56 (sa, 1H, OH); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,95 (dd, 1H, **H**₄, J_{3,4} = 3,6 Hz, J_{4,5} = 7,2 Hz); 4,20 (m, 2H, **H**₆); 4,36 (m, 1H, **H**₅); 4,39 (d, 1H, OCH₂PhOCH₃, J_{H,H'} = 11,5 Hz); 4,57 (d, 1H, OCH₂PhOCH₃, J_{H,H'} = 11,5 Hz); 4,63 (d, 1H, **H**₂, J_{2,3} = 5,9 Hz); 4,86 (dd, 1H, **H**₃, J_{2,3} = 5,9 Hz, J_{3,4} =

3,6 Hz); 5,08 (s, 1H, **H**₁); 6,87 (d, 2H, Ar-**H**, $J = 8,5$ Hz); 7,23 (d, 2H, Ar-**H**, $J = 8,5$ Hz)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) 24,55; 25,92; 27,12; 38,89; 55,24; 66,35; 68,60; 68,71; 78,71; 80,00; 84,92; 105,00; 112,67; 113,81; 129,12; 129,70; 159,37; 178,87

Preparación del 4-Metoxibencil 5-O-(tert-Butil-dimetil-silil)-2,3-O-isopropilidén-6-O-pivaloil-α-D-manofuranósido (8)



Se preparó una disolución de 3,86 g (9,09 mmol) del compuesto **7** en 30 mL de dimetilformamida seca y se le añadieron 3,71 g (54,62 mmol) de imidazol y 4,12 g (27,31 mmol) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Después de diluir la reacción con éter y lavar varias veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Columna cromatográfica de gel de sílice con n-hexano : acetato de etilo 8 : 2 dió 4,89 g de **8** como un aceite incoloro (rendimiento cuantitativo).

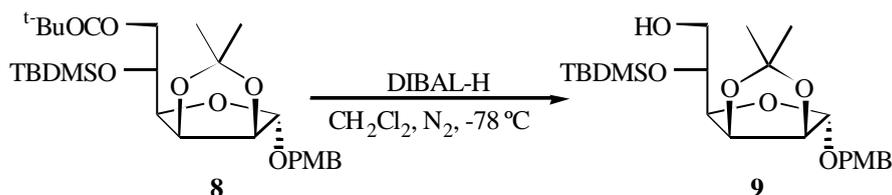
Datos espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,11 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,88 (s, 9H, Si^tBu); 1,23 (s, 9H, CO^tBu); 1,30 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,45 (s, 3H, C(CH₃)₂); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,09 (dd, 1H, **H**₄, $J_{3,4} = 3,3$ Hz, $J_{4,5} = 5,9$ Hz); 4,20 (m, 2H, **H**₆); 4,36 (d, 1H, OCH₂PhOCH₃, $J_{H,H'} = 11,4$ Hz); 4,41 (dd, 1H,

\mathbf{H}_5 , $J = 9,5$ Hz); 4,57 (d, 1H, $\text{OCH}_2\text{PhOCH}_3$, $J_{\text{H,H}'} = 11,4$ Hz); 4,60 (d, 1H, \mathbf{H}_2 , $J_{2,3} = 5,9$ Hz); 4,73 (dd, 1H, \mathbf{H}_3 , $J_{2,3} = 5,9$ Hz, $J_{3,4} = 3,2$ Hz); 5,00 (s, 1H, \mathbf{H}_1); 6,87 (d, 2H, Ar- \mathbf{H} , $J = 8,7$ Hz); 7,24 (d, 2H, Ar- \mathbf{H} , $J = 8,7$ Hz)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm) -5,15; -4,77; 18,03; 24,63; 25,69; 26,03; 27,29; 38,89; 55,24; 66,52; 68,27; 68,27; 79,11; 79,42; 85,01; 105,10; 112,06; 113,83; 129,22; 129,64; 159,31; 178,42

Preparación del 4-Metoxibencil 5-O-(tert-Butil-dimetil-silil)-2,3-O-isopropilidén- α -D-manofuranósido (9)



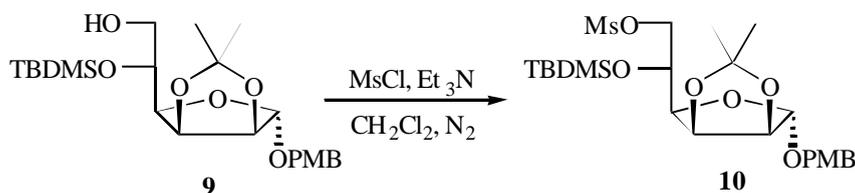
Una disolución de 4,89 g (9,09 mmol) del compuesto **8** en 60 mL de diclorometano seco se enfrió a -78 °C y bajo una corriente de nitrógeno se añadieron 22,73 mL (22,725 mmol) de disolución 1M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno. Se mantuvo la agitación a -78 °C durante 1 h y se diluyó con diclorometano. Se goteó metanol hasta no observar reacción y se retiró el baño. Se goteó ácido clorhídrico 1M con una agitación vigorosa de la mezcla y se filtró sobre celita. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografió en columna de gel de sílice con n-hexano : acetato de etilo 9 : 1 para dar 3,85 g del producto **9** como un aceite incoloro (93 % de rendimiento).

Datos espectroscópicos

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 0,13 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,90 (s, 9H, Si^tBu); 1,30 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,44 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,05 (sa, 1H, OH); 3,75 (ad, 2H, H_6 , $J = 3,0$ Hz); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 4,07 (m, 2H, H_4 , H_5); 4,40 (d, 1H, $\text{OCH}_2\text{PhOCH}_3$, $J_{\text{H,H}'} = 11,5$ Hz); 4,59 (d, 1H, H_2 , $J_{2,3} = 5,9$ Hz); 4,60 (d, 1H, $\text{OCH}_2\text{PhOCH}_3$, $J_{\text{H,H}'} = 11,5$ Hz); 4,71 (dd, 1H, H_3 , $J_{2,3} = 5,9$ Hz, $J_{3,4} = 2,6$ Hz); 5,03 (s, 1H, H_1); 6,88 (d, 2H, Ar-H, $J = 8,7$ Hz); 7,26 (d, 2H, Ar-H, $J = 8,7$ Hz)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) -5,06; -4,65; 18,06; 24,64; 25,78; 26,10; 55,25; 64,94; 68,52; 69,76; 79,51; 79,94; 84,90; 105,29; 112,08; 113,86; 129,31; 129,81; 159,33

Preparación del 4-Metoxibencil 5-O-(tert-Butil-dimetil-silil)-2,3-O-isopropilidén-6-metanosulfonyl- α -D-manofuranósido (10)



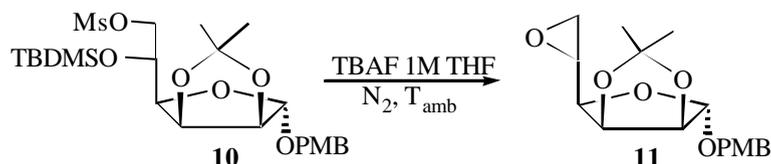
En 3 mL de diclorometano seco se disolvieron 500 mg (1,101 mmol) del compuesto **9** y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 460 μL (3,304 mmol) de trietilamina y 171 μL (2,203 mmol) de cloruro de mesilo y se agitó la disolución bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C por unos minutos y luego a temperatura ambiente por 1 h. A continuación se diluyó la reacción con diclorometano, se lavó con agua y disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo aceitoso se usó directamente en la siguiente reacción.

Datos espectroscópicos

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 0,11 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,14 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,89 (s, 9H, Si^tBu); 1,29 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,44 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3,02 (s, 3H, OSO_2CH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 3,94 (dd, 1H, H_4 , $J_{3,4} = 3,2$ Hz, $J_{4,5} = 8,3$ Hz); 4,21 (dd, 2H, H_6 , $J = 2,7$ Hz, $J = 4,0$ Hz); 4,25 (ad, 1H, H_5 , $J = 1,2$ Hz); 4,40 (d, 1H, $\text{OCH}_2\text{PhOCH}_3$, $J_{\text{H,H}'}$ = 11,4 Hz); 4,56 (d, 1H, $\text{OCH}_2\text{PhOCH}_3$, $J_{\text{H,H}'}$ = 11,4 Hz); 4,59 (d, 1H, H_2 , $J_{2,3} = 5,8$ Hz); 4,71 (dd, 1H, H_3 , $J_{2,3} = 5,8$ Hz, $J_{3,4} = 3,2$ Hz); 5,02 (s, 1H, H_1); 6,88 (d, 2H, Ar-H, $J = 8,8$ Hz); 7,25 (d, 2H, Ar-H, $J = 8,8$ Hz)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) -5,05; -4,67; 18,08; 24,58; 25,76; 26,00; 37,.; 55,26; 68,37; 68,78; 72,19; 79,18; 84,90; 105,44; 112,30; 113,88; 129,76; 130,02; 159,37

Preparación del 4-Metoxibencil 5-O-(tert-Butil-dimetil-silil)-5,6-epoxi-2,3-O-isopropilidén- α -D-manofuranósido (11)

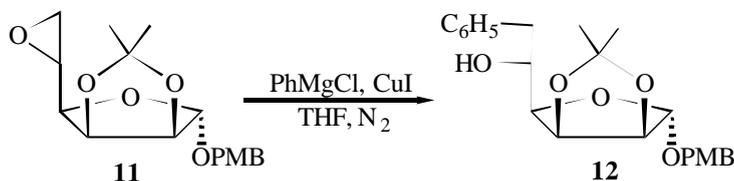


Se disolvieron 5,46 g (10,271 mmol) del compuesto **10** en 50 mL de tetrahydrofurano seco y bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron 13,4 mL (13,352 mmol) de disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano, y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2:30 h. Después de diluir con éter, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con n-hexano : acetato de etilo 8 : 2 se obtuvieron 2,51 g del epóxido **11** como un aceite incoloro (rendimiento: 76 %).

Datos físicos y espectroscópicos

¹ H-RMN (CDCl ₃ , δ ppm)	1,30 (s, 3H, C(CH ₃) ₂); 1,45 (s, 3H, C(CH ₃) ₂); 2,73 (dd, 1H, H _{6'} , <i>J</i> _{5,6'} = 2,6 Hz, <i>J</i> _{6,6'} = 5,2 Hz); 2,89 (dd, 1H, H ₆ , <i>J</i> _{5,6} = 4,0 Hz, <i>J</i> _{6,6'} = 5,2 Hz); 3,29 (ddd, 1H, H ₅ , <i>J</i> _{4,5} = 6,2 Hz, <i>J</i> _{5,6} = 4,0 Hz, <i>J</i> _{5,6'} = 2,6 Hz); 3,67 (dd, 1H, H ₄ , <i>J</i> _{4,5} = 6,2 Hz, <i>J</i> _{3,4} = 3,7 Hz); 3,78 (s, 3H, OCH ₃); 4,40 (d, 1H, OCH ₂ PhOCH ₃ , <i>J</i> _{H,H'} = 11,5 Hz); 4,54 (d, 1H, OCH ₂ PhOCH ₃ , <i>J</i> _{H,H'} = 11,5 Hz); 4,62 (d, 1H, H ₂ , <i>J</i> _{2,3} = 5,9 Hz); 4,81 (dd, 1H, H ₃ , <i>J</i> _{2,3} = 5,9 Hz, <i>J</i> _{3,4} = 3,7 Hz); 5,07 (s, 1H, H ₁); 6,85 (d, 2H, Ar- H , <i>J</i> = 8,7 Hz); 7,21 (d, 2H, Ar- H , <i>J</i> = 8,7 Hz)
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , δ ppm)	24,63; 25,98; 46,25; 48,88; 55,27; 68,79; 80,05; 80,31; 85,05; 105,33; 112,75; 113,87; 113,93; 129,23; 129,68
E.M. (70 eV, m/e) (%)	322 [M ⁺] (9); 307 [M ⁺ - CH ₃] (7); 279 [M ⁺ - C ₂ H ₃ O] (1); 201 [M ⁺ - <i>p</i> -MeOBn] (24); 143 [M ⁺ - <i>p</i> -MeOBn - C ₂ H ₃ O - CH ₃] (14); 121 [<i>p</i> -MeOBn] (100)
E.M.A.R.	Calculada para [M ⁺] C ₁₇ H ₂₂ O ₆ : 322,141639. Hallada: 322,143822
IR (CHCl ₃ , ν _{máx} cm ⁻¹)	3000; 2950; 1615; 1515; 1250; 1080
[α] _D ²⁵ (CHCl ₃) (c)	+72,44° (0,20)

Preparación del 4-Metoxibencil 6-Deoxi-6-fenil-2,3-O-isopropilidén-α-D-manofuranósido (12)



Una suspensión de 1,2 g (6,182 mmol) de CuI en 10 mL de tetrahidrofurano seco y 30,9 mL (61,823 mmol) de disolución 2M de cloruro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano, se enfrió a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 35 minutos. Se añadieron 2,0 g (6,182 mmol) del compuesto **11** disueltos en 20 mL de tetrahidrofurano seco y se mantuvo la agitación hasta que alcanzó los $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; entonces, se añadió éter y disolución saturada de cloruro de amonio y se agitó por unos minutos. Se decantó la fase orgánica lavándola varias veces con agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Cromatografía en columna sobre gel de sílice del residuo (n-hexano : acetato de etilo 8 : 2) proporcionó 2,47 g de **12** como un aceite incoloro (rendimiento cuantitativo).

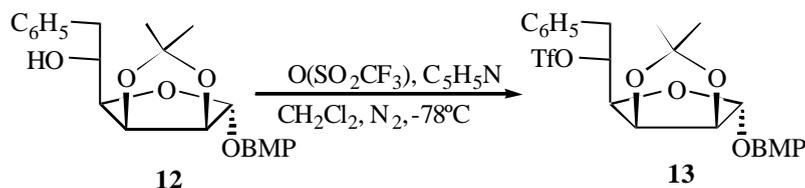
Datos físicos y espectroscópicos

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 1,32 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,06 (s, 1H, OH); 2,83 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{5,6'} = 8,4$ Hz, $J_{6,6'} = 14,0$ Hz); 3,11 (dd, 1H, H_6 , $J_{5,6} = 3,8$ Hz, $J_{6,6'} = 14,0$ Hz); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 3,86 (dd, 1H, H_4 , $J_{3,4} = 3,8$ Hz, $J_{4,5} = 7,9$ Hz); 4,17 (td, 1H, H_5 , $J = 3,7$ Hz, $J = 8,1$ Hz); 4,45 (d, 1H, $\text{OCH}_2\text{PhOCH}_3$, $J_{\text{H,H}'} = 11,4$ Hz); 4,63 (d, 1H, $\text{OCH}_2\text{PhOCH}_3$, $J_{\text{H,H}'} = 11,4$ Hz); 4,64 (d, 1H, H_2 , $J_{2,3} = 6,0$ Hz); 4,85 (dd, 1H, H_3 , $J_{2,3} = 6,0$ Hz, $J_{3,4} = 3,8$ Hz); 5,14 (s, 1H, H_1); 6,88 (d, 2H, Ar-H, $J = 8,6$ Hz); 7,25 (d, 2H, Ar-H, $J = 8,6$ Hz); 7,33 (m, 5H, Ar-H)

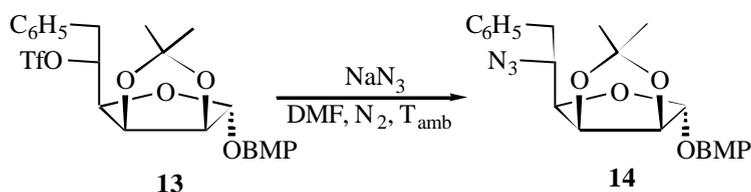
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 24,55; 25,93; 40,66; 55,28; 68,72; 70,87; 80,04; 81,35; 84,94; 105,02; 112,57; 113,58; 113,88; 126,45; 128,40; 129,33; 129,60; 129,83; 138,10

E.M. (70 eV, m/e) (%)	400 [M ⁺] (1); 385 [M ⁺ - CH ₃] (3); 279 [M ⁺ - <i>p</i> -MeOBn] (8); 221 [M ⁺ - <i>p</i> -MeOBn - OC(CH ₃) ₂] (6); 203 [M ⁺ - <i>p</i> -MeOBn- OC(CH ₃) ₂ - H ₂ O] (2); 121 [<i>p</i> -MeOBn] (100)
E.M.A.R.	Calculada para [M ⁺] C ₂₃ H ₂₈ O ₆ : 400,188589. Hallada: 400,188545
IR (CHCl ₃ , ν _{máx} cm ⁻¹)	3600; 3000; 2950; 1610; 1513; 1245; 1080
[α] _D ²⁵ (CHCl ₃) (c)	+59,28° (0,22)

Preparación del 4-Metoxibencil 5-Azido-5,6-dideoxi-6-fenil-2,3-O-isopropilidén-α-L-gulofuranósido (14)



2,85 g (7,115 mmol) del compuesto **12** fueron disueltos en 84 mL de diclorometano seco y se añadieron 1,74 mL (21,332 mmol) de piridina seca. Se enfrió la mezcla a -30 °C y se agregaron 2,71 mL (14,223 mmol) de anhídrido triflico, agitando la reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h a -30 °C. Después de diluir con diclorometano, se añadieron 24 mL de ácido clorhídrico 2M. La fase orgánica se decantó y se lavó con agua helada y 24 mL de disolución saturada fría de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente reacción.



El crudo de la reacción anterior fue disuelto en 40 mL de dimetilformamida seca y se agregaron 2,43 mg de azida sódica, manteniendo la mezcla en agitación y bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1:30 h. Después de añadir éter, se lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo fue purificado en columna cromatográfica de gel de sílice con benceno : acetato de etilo 8 : 2, para dar 2,22 g de **14** como un aceite incoloro (74 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,34 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,51 (s, 3H, C(CH₃)₂); 2,61 (dd, 1H, **H**_{6'}, *J*_{5,6'} = 9,4 Hz, *J*_{6,6'} = 13,8 Hz); 3,08 (dd, 1H, **H**₆, *J*_{5,6} = 2,8 Hz, *J*_{6,6'} = 13,8 Hz); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,96 (td, 1H, **H**₅, *J* = 2,8 Hz, *J* = 9,2 Hz); 4,01 (dd, 1H, **H**₄, *J*_{3,4} = 3,5 Hz, *J*_{4,5} = 9,1 Hz); 4,45 (d, 1H, OCH₂PhOCH₃, *J*_{H,H'} = 11,4 Hz); 4,64 (d, 1H, OCH₂PhOCH₃, *J*_{H,H'} = 11,4 Hz); 4,65 (d, 1H, **H**₂, *J*_{2,3} = 6,0 Hz); 4,76 (dd, 1H, **H**₃, *J*₂₃ = 6,0 Hz, *J*_{3,4} = 3,5 Hz); 5,11 (s, 1H, **H**₁); 6,88 (d, 2H, Ar-**H**, *J* = 8,6 Hz); 7,31 (m, 7H, Ar-**H**)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) 24,79; 26,03; 36,84; 55,27; 63,36; 68,60; 79,65; 82,37; 85,30; 104,55; 113,00; 113,83; 113,89; 126,76; 128,46; 129,00; 129,37; 129,96; 137,58

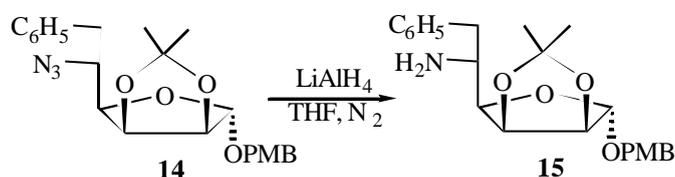
E.M. (70 eV, m/e) (%) 425 [M⁺] (4); 410 [M⁺ - CH₃] (2); 322 [M⁺ - OC(CH₃)₂OH - N₂] (2); 306 [M - Bn- N₂] (2); 121 [*p*-MeOBn] (100)

E.M.A.R. Calculada para [M⁺] C₂₃H₂₇O₅N₃: 425,195071. Hallada: 425,195419

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 3000; 2950; 2120; 1610; 1512

[α]_D²⁵ (CHCl₃) (c) +44,72° (0,20)

Preparación del 4-Metoxibencil 5-Amino-5,6-dideoxi-6-fenil-2,3-O-isopropilidén-α-L-gulofuranósido (15)



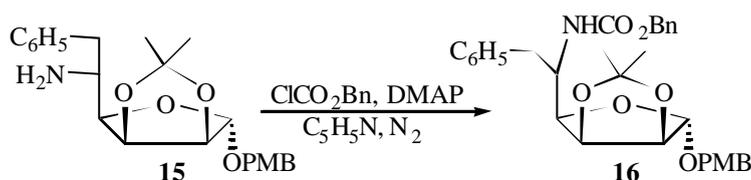
Se disolvieron 2,46 g (5,784 mmol) del compuesto **14** en 50 mL de tetrahidrofurano seco y se enfrió la disolución a 0 °C. Se añadieron 1,32 g (34,737 mmol) de hidruro de litio y aluminio en pequeñas porciones. Después de agitar la mezcla unos minutos a 0 °C, se retiró el baño y se mantuvo la agitación bajo una corriente de nitrógeno y temperatura ambiente durante 1 h. Después de añadir un volumen pequeño de disolución saturada de sulfato de amonio, se filtró sobre celita y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice con n-hexano : acetato de etilo 8 : 2 para dar 1,0 g de **15** como un polvo blanquecino amorfo (43 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,30 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,50 (s, 3H, C(CH₃)₂); 2,89 (dd, 1H, **H**_{6'}, J_{5,6'} = 8,1 Hz, J_{6,6'} = 13,1 Hz); 3,02 (dd, 2H, **NH**₂, J = 5,8 Hz); 3,10 (dd, 1H, **H**₆, J_{5,6} = 5,7 Hz, J_{6,6'} = 13,2 Hz); 3,61 (ca, 1H, **H**₅, J = 6,3 Hz, J = 12,7 Hz); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,91 (ca, 1H, **H**₄, J_{3,4} = 3,5 Hz, J_{4,5} = 5,9 Hz); 4,41 (d, 1H, OCH₂PhOCH₃, J_{H,H'} = 11,0 Hz); 4,61 (d, 1H, **H**₂, J_{2,3} = 5,8 Hz); 4,64 (d, 1H, OCH₂PhOCH₃, J_{H,H'} = 11,0 Hz); 4,71 (dd, 1H, **H**₃, J_{2,3} = 5,9 Hz; J_{3,4} = 3,6 Hz); 5,10 (s, 1H,

	H₁); 6,87 (d, 2H, Ar- H , <i>J</i> = 8,7 Hz); 7,25 (m, 7H, Ar- H)
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , δ ppm)	24,65; 26,05; 39,52; 52,07; 55,26; 68,56; 79,87; 82,95; 85,45; 104,55; 112,38; 113,57; 113,85; 126,42; 128,51; 129,41; 129,77; 129,94; 138,69
E.M. (70 eV, m/e) (%)	400 [M+1] ⁺ (0,4); 384 [M ⁺ - CH ₃] (0,8); 322 [M ⁺ - Ph] (0,2); 308 [M ⁺ - Bn] (34); 278 [M ⁺ - <i>p</i> -MeOBn] (2,4); 121 [<i>p</i> -MeOBn] (100); 91 [Bn] (7,7)
E.M.A.R.	Calculada para [M+1] ⁺ C ₂₃ H ₃₀ O ₅ N: 400,212398. Hallada: 400,208076
IR (CHCl ₃ , ν _{máx} cm ⁻¹)	3350; 2930; 1605; 1510
[α] _D ²⁵ (CHCl ₃) (c)	+54,33° (0,21)

Preparación del 4-Metoxibencil 5-Benciloxicarbonilamino-5,6-dideoxi-6-fenil-2,3-O-isopropilidén-α-L-gulofuranósido (16)



A una disolución de 1,0 g (2,506 mmol) del compuesto **15** en 15 mL de piridina seca, se añadieron 30 mg (0,25 mmol) de dimetilaminopiridina y se enfrió a 0 °C. Bajo una atmósfera de nitrógeno se agregaron 3 mL (34,412 mmol) de cloroformiato de bencilo recién destilado y se mantuvo en agitación la mezcla de reacción a 0 °C por 30 min. Se retiró el baño y se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico 1M. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Al cromatografiar el residuo en columna de gel de sílice

con n-hexano : acetato de etilo 75 : 25 como sistema eluyente, se obtuvieron 1,2 g del compuesto **16** como un sólido blanco amorfo (90 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 1,28 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,42 (s, 3H, C(CH₃)₂); 3,00 (da, 2H, H₅, J = 6,3 Hz); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,95 (sa, 1H, H₄); 4,25 (q, 1H, H₆, J = 6,6 Hz); 4,40 (d, 1H, OCH₂PhOCH₃, J_{H,H'} = 11,4 Hz); 4,53 (d, 1H, OCH₂PhOCH₃, J_{H,H'} = 11,4 Hz); 4,59 (d, 1H, H₂, J_{2,3} = 5,9 Hz); 4,68 (dd, 1H, H₃, J_{2,3} = 5,9 Hz, J_{3,4} = 3,7 Hz); 5,01 (da, 1H, NH, J = 6,4 Hz); 5,08 (d, 1H, CO₂CH₂Ph, J_{H,H'} = 12,3 Hz); 5,09 (s, 1H, H₁); 5,13 (d, 1H, CO₂CH₂Ph, J_{H,H'} = 12,3 Hz); 6,85 (d, 2H, Ar-H, J = 8,5 Hz); 7,29 (m, 12H, Ar-H)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) 24,49; 25,79; 38,32; 51,62; 55,24; 66,45; 68,88; 78,50; 79,92; 85,18; 104,71; 112,60; 113,88; 126,49; 127,96; 128,04; 128,43; 128,51; 129,41; 129,52; 129,65; 136,79; 137,84; 155,88; 159,34

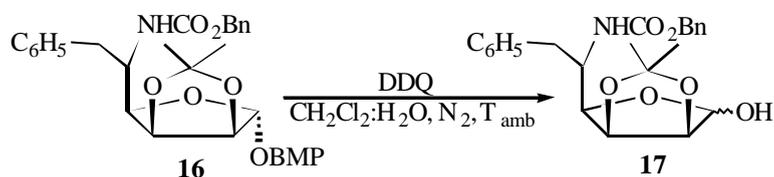
E.M. (70 eV, m/e) (%) 533 [M⁺] (0,04); 518 [M⁺ - CH₃] (0,07); 442 [M⁺ - Bn] (2,1); 425 [M⁺ - OBn - H] (1,37); 412 [M⁺ - p-MeOBn] (0,08); 121 [p-MeOBn] (100); 91 [Bn] (31,8)

E.M.A.R. Calculada para [M⁺] C₃₁H₃₅O₇N: 533,241353.
Hallada: 533,243073

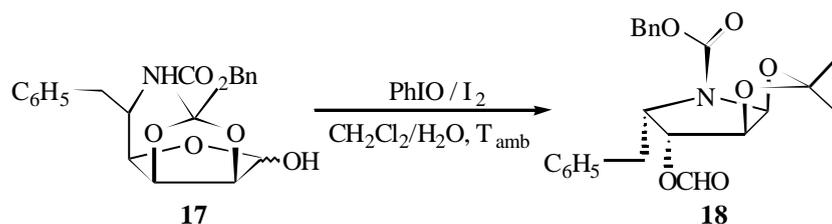
IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 3450; 1710; 1510

[α]_D²⁵ (CHCl₃) (c) +30,54° (0,29)

Preparación de la (2S,3S,4R,5S)-5-Bencil-1-benciloxicarbonil-2,3-isopropilidéndioxi-4-formiloxi-pirrolidina (18)



912 mg (1,711 mmol) del compuesto **16** fueron disueltos en 38 mL de diclorometano y 2 mL de agua, con agitación vigorosa se añadieron 778 mg de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona. Se agitó la disolución en atmósfera de nitrógeno durante 1:30 h y se agregó aproximadamente 1 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico manteniendo la agitación por 1 h más; seguidamente se filtró sobre celita, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Mediante columna cromatográfica de gel de sílice con eluyente de n-hexano : acetato de etilo 1 : 1 se obtuvieron 600 mg del compuesto **17**, con un rendimiento del 85 %.



Se disolvieron 452 mg (1,094 mmol) del compuesto **17** en 35 mL de diclorometano saturado con agua y se añadieron 722,3 mg (3,283 mmol) de yodosil-benceno y 278 mg (1,094 mmol) de yodo, agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Después de diluir con 86 mL de diclorometano, se añadieron 17 mL de disolución saturada de tiosulfato sódico y se extrajo la fase orgánica. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Una cromatografía en columna de gel de sílice con n-hexano : acetato de etilo 8 : 2 permitió obtener 349 mg del producto **18** como un aceite incoloro (78 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 1,30 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,44 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,83 (dd, 2H, $\text{C}_5\text{CH}_2\text{Ph}$, $J = 9,8$ Hz, $J_{\text{H,H}'} = 13,6$); 4,27

(dd, 1H, **H**₃, $J_{2,3} = 4,8$ Hz, $J_{3,4} = 2,6$ Hz); 4,50 (m, 1H, **H**₅); 5,03 (m, 1H, **H**₄); 5,26 (dd, 2H, CO₂CH₂Ph, $J_{H,H'} = 16,2$ Hz); 5,78 (d, 1H, **H**₂, $J_{2,3} = 4,8$ Hz); 7,25 (m, 10H, Ar-**H**); 8,06 (s, 1H, CHO)

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) 26,45; 27,37; 32,98; 60,51; 67,26; 74,90; 79,90; 89,02; 112,85; 126,74; 128,11; 128,41; 128,58; 128,70; 129,33; 136,25; 137,10; 154,80; 159,47

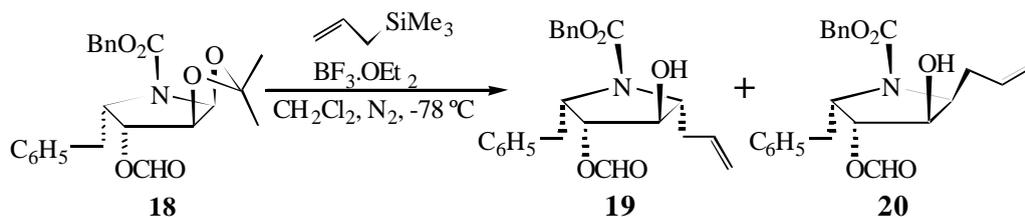
E.M. (70 eV, m/e) (%) 411 [M⁺] (0,5); 352 [M⁺ - C(CH₃)₂OH] (1,6); 320 [M⁺ - Bn] (18,4); 276 [M⁺ - CO₂Bn] (21,6); 91 [Bn] (100)

E.M.A.R. Calculada para [M⁺] C₂₃H₂₅O₆N: 411,168188.
Hallada: 411,166458

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 1725; 1700; 1405

[α]_D²⁵ (CHCl₃) (c) +36,76° (0,26)

Preparación de la (2R,3R,4R,5S)-2-Alil-5-bencil-1-benciloxycarbonil-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-formiloxi-pirrolidina (21)

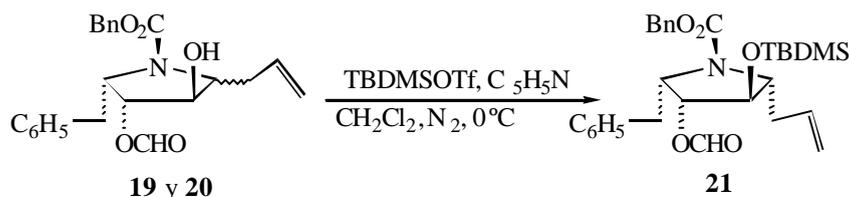


Método A:

A una disolución de 40 mg (0,097 mmol) del compuesto **18** en 1 mL de diclorometano seco se le añadieron 61,5 μL (0,388 mmol) de aliltrimetilsilano. Se enfrió la mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo una atmósfera de nitrógeno se agregaron 24,6 μL (0,195 mmol) de trifluoro boro dietil eterato y 7 μL (0,039 mmol) de triflato de trimetilsililo. Se agitó durante 5 min y se retiró el baño manteniendo la agitación por 50 min. A continuación se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico al 10 %, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Cromatografía del residuo en columna de gel de sílice, usando como eluyente n-hexano : acetato de etilo 7 : 3, dió 36 mg de una mezcla inseparable de los productos **19** y **20**.

Método B:

En 7 mL de diclorometano seco se disolvieron 206 mg (0,633 mmol) del compuesto **18** y se añadieron 0,8 mL (5,046 mmol) de aliltrimetilsilano. Se enfrió la mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron lentamente 0,16 mL (1,265 mmol) de trifluoro boro dietil eterato. Se agitó durante 5 min y se retiró el baño manteniendo la agitación por 50 min. Cromatografía de capa fina reveló la formación de dos productos. Después de diluir con diclorometano se siguió el mismo procedimiento usado en el Método A, obteniendo 155 mg de una mezcla inseparable de los productos **19** y **20** (62 % de rendimiento) y 65 mg de una mezcla de productos menos polares.



143 mg (0,362 mmol) de la mezcla de **19** y **20** fueron disueltos en 0,17 mL (1,448 mmol) de piridina y 6 mL de diclorometano seco. Se enfrió la mezcla a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 0,21 mL (0,905 mmol) de triflato de *tert*-butildimetilsililo, dejándose la mezcla de reacción en agitación durante 2:30 h. Después de diluir con diclorometano, se lavó la fase orgánica con disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Mediante cromatografía de

columna sobre gel de sílice, usando como eluyente benceno : n-hexano 7 : 3, se obtuvieron 142 mg del producto **21** como un aceite incoloro (rendimiento: 77 %).

Los 36 mg de la mezcla producto del Método A, fueron sililados en las mismas condiciones. El crudo se separó por cromatografía rotativa en benceno : n-hexano 93 : 7, obteniendo 25 mg del producto **21** con la esteoquímica deseada (rendimiento del 51 % respecto al compuesto **18**), y 11 mg de otro menos polar que parece ser el epímero **22** impurificado con otro producto no identificado.

Datos físicos y espectroscópicos

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) 0,03 (s, 3H, Si(CH₃)₂); 0,04 (s, 3H, Si(CH₃)₂); 0,82 (s, 9H, Si^tBu); 2,54 (m, 2H, CH₂CH=CH₂); 2,78 (dd, 2H, C₅CH₂, J_{5,H} = 10,3 Hz, J_{H,H'} = 13,5 Hz); 3,81 (m, 1H, H₂); 4,07 (sa, 1H, H₃); 4,49 (m, 1H, H₅); 4,91 (dd, 1H, H₄, J_{3,4} = 3,5 Hz, J_{4,5} = 6,1 Hz); 5,10 (m, 4H, CH=CH₂, OCH₂Ph); 5,76 (m, 1H, CH=CH₂); 7,19 (sa, 6H, Ar-H); 7,35 (sa, 4H, Ar-H); 7,92 (s, 1H, CHO)

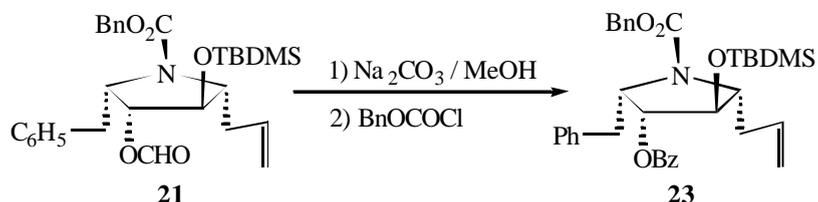
¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm) -4,32; -3,89; 18,38; 26,20; 36,00; 37,23; 60,90; 65,96; 67,65; 76,09; 78,26; 118,47; 118,56; 126,99; 128,41; 128,62; 128,98; 129,11; 129,65; 134,89; 138,58; 156,41; 159,95; 160,02

E.M. (70 eV, m/e) (%) 468 [M⁺ - CH₂CH=CH₂]

E.M.A.R. Calculada para [M⁺ - CH₂CH=CH₂] C₂₆H₃₄O₅NSi: 468,220627. Hallada: 468,224472

IR (CHCl₃, ν_{máx} cm⁻¹) 2925, 2885, 1725, 1690, 1105

Preparación de la (2R,3R,4R,5S)-2-Alil-5-bencil-1-benciloxicarbonil-4-benzoiloxi-3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidina (23)



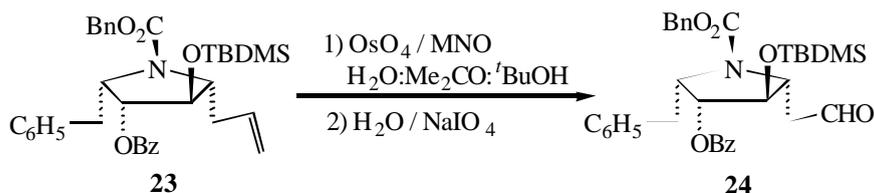
En 4 mL de metanol fueron disueltos 118 mg (0,232 mmol) del compuesto **21** y se añadieron 2 mg (0,023 mmol) de carbonato sódico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico al 10 %, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío.

El crudo de la reacción se disolvió en 2 mL de piridina, se añadió una porción catalítica de dimetilaminopiridina y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se agregaron 0,08 mL (0,69 mmol) de cloruro de benzoilo y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Después de diluir con éter, se lavó la fase orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico al 10 %, disolución saturada de bicarbonato sódico y finalmente con agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. Purificación en columna cromatográfica de gel de sílice usando como eluyente n-hexano : acetato de etilo 85 : 15, dió 135 mg del derivado **23** como un aceite incoloro (rendimiento cuantitativo).

Datos espectroscópicos

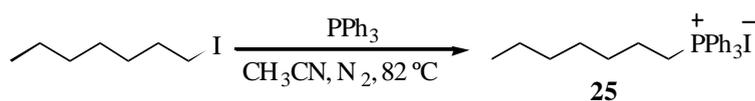
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 0,07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,83 (s, 9H, Si^tBu); 2,59 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2,94 (at, 2H, C_5CH_2 , $J = 10$ Hz); 3,88 (sa, 1H, H_2); 4,18 (sa, 1H, H_3); 4,57 (c, 1H, H_5 , $J = 5$ Hz); 4,86 - 5,10 (m, 3H); 5,21 (ad, 2H, $J = 12$ Hz); 5,79 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7,00 - 7,38 (m, 10H, Ar-H); 7,50 (t, 2H, Ar-H, $J = 7,5$ Hz); 7,70 (t, 1H, Ar-H, $J = 7,5$ Hz); 8,17 (d, 2H, Ar-H, $J = 7,5$ Hz)

Preparación de la (2S,3R,4R,5R)-2-Bencil-1-benciloxycarbonil-3-benzoiloxi-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(2-oxo-etil)-pirrolidina (24)



A una disolución de 48 mg (0,082 mmol) del compuesto **23** y 10 mg (0,086 mmol) de *N*-óxido de 4-metilmorfolina en 3,5 mL de una mezcla 4 : 2 : 1 de acetona : agua : *tert*-butanol, se añadieron 1,5 mg (0,006 mmol) de tetraóxido de osmio. Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con 1 mL de agua y se agregaron 53 mg (0,25 mmol) de peryodato sódico, agitando vigorosamente la mezcla heterogénea durante 1 h. Se filtró sobre celita, lavando el filtro con éter y la fase orgánica con 5 mL de disolución saturada de bisulfito de sodio. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío, usando el crudo del producto **24** en la siguiente reacción.

Preparación del Yoduro de Heptil-trifenil-fosfonio (25)

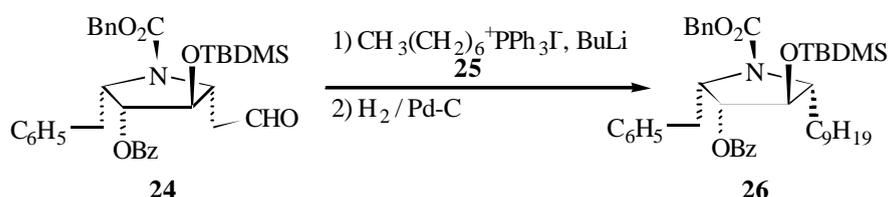


En 2 mL de acetonitrilo se disolvieron 100 mg (0,44 mmol) de yodoheptano y se agregaron 230 mg (0,88 mmol) de trifenilfosfina, manteniendo la reacción en reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío y se purificó el residuo en columna de gel de sílice, usando como eluyente benceno y diclorometano : metanol 95 : 5, obteniéndose 216 mg de la sal de fosfonio **25** como un aceite incoloro (rendimiento cuantitativo).

Espectroscopía

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 0,81 (t, 3H, H_7); 1,20 (m, 8H); 1,61 (m, 2H, H_6); 3,61 (m, 2H, H_1); 7,72 (m, 15H)

Preparación de la (2S,3R,4R,5R)-2-Bencil-1-benciloxycarbonil-3-benzoiloxi-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-nonilo-pirrolidina (27)



Bajo atmósfera de nitrógeno, 204 mg (0,418 mmol) de la sal de fosfonio **25** fueron disueltos en 3 mL de tetrahidrofurano seco y se enfrió la disolución a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se agregaron gota a gota, 0,15 mL (0,96 mmol) de butillitio y la disolución resultante, de color amarillo ocre, se agitó durante 10 min a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Entonces se añadió el crudo de la preparación del compuesto **24** disuelto en 1 mL de tetrahidrofurano seco y la mezcla se mantuvo en agitación 10 min más. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio y se retiró el baño dejándose alcanzar la temperatura ambiente. Después de extraer con éter, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. La purificación en columna cromatográfica de gel de sílice usando como eluyente n-hexano : acetato de etilo 85 : 15, dió 26 mg del alqueno, el cual fue disuelto en 1 mL de etanol seco y se le agregó 5 mg de paladio sobre carbono al 10 %, manteniendo la mezcla en agitación bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida, purificando el producto en columna de gel de sílice. Elución con n-hexano : acetato de etilo 85 : 15, dió **26** como un aceite incoloro (rendimiento cuantitativo).

Datos físicos y espectroscópicos

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm) 0,07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,83 (s, 9H, Si^tBu); 0,88 (t, 3H, $J = 6,5\text{ Hz}$); 1,15 - 1,82 (m, 16H); 2,95 (d, 1H, $\text{C}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J_{\text{H,H}'} = 10\text{ Hz}$); 2,92 (dd, 1H, $\text{C}_2\text{CH}_2\text{Ph}$,

	$J_{\text{H,H}'} = 10 \text{ Hz}$); 3,83 (sa, 1H, \mathbf{H}_5); 4,10 (sa, 1H, \mathbf{H}_4); 4,55 (aq, 1H, \mathbf{H}_2 , $J = 5 \text{ Hz}$); 5,03 (sa, 1H, \mathbf{H}_3); 5,19 (ad, 2H, OCH_2Ph , $J_{\text{H,H}'} = 10 \text{ Hz}$); 7,05 - 7,38 (m, 10H, Ar- \mathbf{H}), 7,48 (t, 2H, $J = 7,5 \text{ Hz}$); 7,62 (t, 1H, $J =$ 7,5 Hz); 8,05 (d, 2H, $J = 7,5 \text{ Hz}$)
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm)	-5,11; -4,63; 14,08; 17,82; 22,64; 23,06; 25,60; 26,36; 28,91; 29,37; 29,67; 31,83; 32,96; 38,66; 42,71; 61,54; 67,00; 76,68; 78,15; 125,21; 126,17; 127,91; 128,27; 128,60; 128,92; 129,59; 130,86; 133,36; 138,11; 164,92; 174,99
E.M. (70 eV, m/e) (%)	656 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] (0,3); 614 [$\text{M}^+ - \text{tBu}$] (29); 580 [$\text{M}^+ -$ Bn] (20,8); 536 [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Bn}$] (16,5); 105 [Bz] (35,6); 91 [Bn] (100); 57 [tBu] (6,5)
E.M.A.R.	Calculada para [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{NSi}$: 656,377128. Hallada: 656,382919
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (CHCl_3) (c)	+16,13° (0,07)