

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

FACULTAD DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



**ADICIÓN RADICALARIA A ENLACES C=N:  
SÍNTESIS DEL ESQUELETO BÁSICO DE LA  
TETRODOTOXINA Y DE DERIVADOS DE  
 $\alpha$ -AMINOÁCIDOS**

**Marta Fernández González**

Santiago, Marzo 2005



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

FACULTAD DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

**ADICIÓN RADICALARIA A ENLACES C=N:  
SÍNTESIS DEL ESQUELETO BÁSICO DE LA  
TETRODOTOXINA Y DE DERIVADOS DE  
 $\alpha$ -AMINOÁCIDOS**

Memoria que para optar al grado de Doctora  
por la Universidad de Santiago, presenta:

**Marta Fernández González**  
Santiago, Marzo 2005



D. RICARDO ALONSO ALONSO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

**CERTIFICA:** Que la memoria adjunta, titulada “*Adición radicalaria a enlaces C=N: síntesis del esqueleto básico de la tetrodotoxina y de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos*”, que para optar al grado de Doctora en Química presenta D<sup>a</sup> Marta Fernández González, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica.

Considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autoriza su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste expide el presente certificado en Santiago de Compostela a catorce de Enero del dos mil cinco.

Fdo: Ricardo Alonso Alonso



## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer su apoyo a las personas que más han contribuido a la realización de mi tesis:

A Ricardo Alonso por todo el tiempo dedicado, por sus buenas ideas y consejos, y sobre todo por su gran entusiasmo.

A mis compañeros de laboratorio, con los que he compartido tan buenos momentos: Bertiña (por esos cafés y conciertos), David, Sonia O., Fernanda, Fernando, Juan Carlos, Paco, Jesús, Susana y a las nuevas promesas (Loreto, Carlos M., Silvia, Javi, Pili, Ana) por amenizar diariamente el laboratorio; Alberto y Silvia M. por echarme una mano; a mis pupilos Abigail, Juanjo, Manuel y Pablo; a mis compañeros de fiesta (Rebe, Carlos G., Diego, Armando, Chuck, Tolda, Pablo...) y de churrascadas (J. M., Félix, Rosa...); es difícil nombraros a todos.

A Lidia mi compañera de grupo por ser algo más que mi maestra en los primeros años de laboratorio, una gran amiga.

A Ramón y Mencha, por estar siempre dispuestos a echarme un cable.

A Vicenç Branchadell por acogerme en su grupo y por su ayuda en el campo de la química teórica. A los chicos de la UAB por hacer tan agradable la temporada que pasé con ellos. A Raúl, mi otra familia, por sentirme como en casa.

A mis compis de piso oficiales y oficiosos: Yoli (la mamá), Elena, Montse, Jesús, Alex, Óscar...por ser mi familia adoptiva en Santiago.

En especial, a Sonia; sabes que no hay palabras para darte mi agradecimiento por ser una buena amiga, por hacerme pasar tan buenos momentos y porque ésta tesis está acabada gracias a tu ayuda.

A toda mi familia, especialmente a mis padres y a María, gracias por apoyarme siempre en todo lo que me propuse; sin vosotros no llegaría tan lejos.

A Juan, porque sé que siempre puedo contar contigo.



*A mi familia*



<b>1. SÍNTESIS DE COMPUESTOS NITROGENADOS</b>	<b>17</b>
<b>1.1. MÉTODOS NO RADICALARIOS</b>	<b>7</b>
<b>1.2. MÉTODOS RADICALARIOS</b>	<b>12</b>
1.2.1. FORMACIÓN DE CENTROS CUATERNARIOS NITROGENADOS MEDIANTE CICLACIONES RADICALARIAS 6-EXO.	16
1.2.2. ADICIÓN RADICALARIA INTERMOLECULAR A ENLACES C=N.	18
1.2.2.1. Síntesis asimétrica de compuestos nitrogenados mediante adiciones radicalarias intermoleculares a enlaces C=N.	18
1.2.2.2. Aportaciones de nuestro grupo.	23
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
<b>3. SÍNTESIS DEL ESQUELETO BÁSICO DE LA TETRODOTOXINA</b>	<b>33</b>
<b>3.1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>35</b>
3.1.1. TETRODOTOXINA: ESTRUCTURA, PROPIEDADES Y ESTUDIOS SINTÉTICOS.	37
3.1.2. APORTACIONES DE NUESTRO GRUPO.	41
<b>3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>43</b>
3.2.1. PREPARACIÓN DE LOS PRECURSORES DE CICLACIÓN	45
3.2.1.1. Precursores derivados de la diacetona-D-glucosa.	45
3.2.1.2. Precursores derivados de la D-glucurono- $\gamma$ -lactona.	51
3.2.2. ESTUDIO DE LAS CICLACIONES RADICALARIAS	59
3.2.2.1. Ciclación de los $\gamma$ -alquínileteres 109.	59
3.2.2.2. Ciclación del $\delta$ -alquínileter 177.	65
3.2.3. ESTUDIOS EXPLORATORIOS DE LA REACTIVIDAD DE LOS PRODUCTOS DE CICLACIÓN	68
<b>3.3. CONCLUSIONES</b>	<b>73</b>
<b>4. ADICIÓN INTERMOLECULAR DE RADICALES DE CARBONO</b>	
<b><math>\alpha</math>-OXIGENADOS: SÍNTESIS DE DERIVADOS DE <math>\alpha</math>-AMINOÁCIDOS</b>	<b>77</b>
<b>4.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>79</b>
4.1.1. ADICIÓN INTERMOLECULAR DE RADICALES DE CARBONO $\alpha$ -OXIGENADOS A ÉTERES DE OXIMA NO ACTIVADOS	81
4.1.2. ESTUDIO DE LA UTILIZACIÓN DE OTROS DERIVADOS DE BENZOFENONA COMO SENSIBILIZADORES	82
4.1.2.1. Derivados ácidos de benzofenona.	82
4.1.2.2. Derivados poliméricos de benzofenona.	84
4.1.3. ADICIÓN DIASTEREOSELECTIVA A <i>N</i> -ACILHIDRAZONAS DERIVADAS DE LA ( <i>S</i> )-4-BENCIL-1,3-OXAZOLAN-2-ONA	87
4.1.3.1. Síntesis estereoselectiva de $\alpha$ -aminoácidos.	90
4.1.3.2. Aplicabilidad del método a la síntesis asimétrica de $\alpha$ -aminoácidos a partir de aldehídos.	93

4.1.3.3. Adición a <i>N</i> -acilcetoimidrazonas.	97
4.1.4. ESTUDIO DE ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA	99
<b>4.2. CONCLUSIONES</b>	<b>101</b>
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>105</b>
<b>5.1. PRECURSORES DE CICLACIÓN</b>	<b>109</b>
1,2:5,6- <i>O</i> -Diisopropiliden- $\alpha$ -D- <i>ribo</i> -hexofuranos-3-ulosos (146).	109
3-Benciloxiimino-3-desoxi-1,2:5,6- <i>O</i> -diisopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (147).	110
3-Benciloxiimino-3-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (148).	111
5,6-Anhidro-3-benciloxiimino-3-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (145).	111
3-Benciloxiimino-3,6-didesoxi-6-(3,3-dietoxi-prop-1-inil)-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (151).	113
3-Benciloxiimino-3,6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden-6-(2-metoxi(carbonil)-et-1-inil)- $\alpha$ -D-glucofuranosa (152).	114
3-Benciloxiimino-3,6-didesoxi-6-(2-fenil-et-1-inil)-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (153).	115
Adición del (1-trimetilsilil)-1-propino a 145.	116
3-Benciloxiimino-6-cloro-3,6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (156).	117
1,2- <i>O</i> -Isopropilidenglucurono- $\gamma$ -lactona (160).	118
1,2- <i>O</i> -Isopropiliden-5- <i>O</i> -metoximetil-glucurono- $\gamma$ -lactona (161).	118
Hemicetal 164.	119
Adición de cloruro de metilmagnesio a 164.	120
Protección del grupo hidroxilo en C3 de 164.	121
1,2- <i>O</i> -Isopropiliden-5- <i>O</i> -metoximetil-6-(3-trimetilsilil-prop-2-inil)- $\alpha$ -D-glucofuranosa (168).	121
Hemicetal 173.	122
1,2- <i>O</i> -Isopropiliden-6-(3-trimetilsilil-prop-2-inil)- $\alpha$ -D-glucofuranosa (169).	123
Obtención de los acetales 170, 171 y 172.	124
(6 <i>R</i> )-1,2:5,6- <i>O</i> -Diisopropiliden-6-(3-trimetilsilil-prop-2-inil)- $\alpha$ -D- <i>ribo</i> -hexofuranos-3-ulosos (174).	126
(6 <i>R</i> )-3-Benciloxiimino-3-desoxi-1,2:5,6- <i>O</i> -diisopropiliden-6-(3-trimetilsilil-prop-2-inil)- $\alpha$ -D-glucofuranosa (175).	127
(6 <i>R</i> )-3-Benciloxiimino-3-desoxi-1,2:5,6- <i>O</i> -diisopropiliden-6-(prop-2-inil)- $\alpha$ -D-glucofuranosa (177).	128
	128
<b>5.2. CICLACIONES RADICALARIAS</b>	<b>129</b>
Ciclación de 152 promovida por PhS $\cdot$ en condiciones térmicas.	129
Ciclación de 153 promovida por PhS $\cdot$ en condiciones fotoquímicas.	130
Ciclación de 152 promovida por el radical 1,3-dioxolanilo en condiciones fotoquímicas.	132
Ciclación radicalaria de 177 promovida por tributilestannano.	133
Ciclación radicalaria de 177 promovida por PhS $\cdot$ .	134
<b>5.3. REACTIVIDAD DE LOS PRODUCTOS DE CICLACIÓN</b>	<b>135</b>
Intento de guanilación de 186- <i>E</i> .	135
Ioduro vinílico 190.	135
Bromuro vinílico 191.	136
Hidrólisis de 187- <i>E</i> .	137
Hidrólisis de 183.	137

<b>5.4. ADICIÓN RADICALARIA A ÉTERES DE OXIMA</b>	<b>139</b>
<i>N</i> -(Benciloxi)(ciclohexil)metanimina (194).	139
<i>N</i> -(Benciloxi)(ciclohexil)(1,3-dioxolan-2-il) metanimina (195b).	139
2-( <i>O</i> -Bencilhidroxilamino)-2-(1,3-dioxolan-2-il) propanoato de metilo (98a).	140
2-( <i>O</i> -Bencilhidroxilamino)-2,3-dimetil-3-hidroxi-butanoato de metilo (98b).	141
<b>5.5. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE AMINOÁCIDOS</b>	<b>142</b>
( <i>S</i> )-3-amino-4-bencil-1,3-oxazolan-2-ona (200- <i>S</i> )	142
5.5.1. PREPARACIÓN DE LAS <i>N</i> -ACIL HIDRAZONAS	143
2-{[(4 <i>S</i> )-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]imino} acetato de etilo (201).	143
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[( <i>E</i> )-propilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (85).	144
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[( <i>E</i> )-(ciclopropil)metilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (210b).	144
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[( <i>E</i> )-2,2-dimetoxietiliden]amino]-1,3-oxazolan-2-ona (210d).	145
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[( <i>E</i> )-(4-nitrofenil)metilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (210f).	146
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[( <i>E</i> )-(furan-2-il)metilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (242g).	146
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[( <i>E</i> )-(4-metoxifenil)metilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (210h).	147
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[( <i>E</i> )-(piridin-2-il)metilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (210i).	148
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[( <i>E</i> )-(4-piridinil)metilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (210j).	148
5.5.2. ADICIÓN INTERMOLECULAR A <i>N</i> -ACILHIDRAZONAS	149
2-{[(4 <i>S</i> )-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]amino}-3-hidroxiopropanoato de etilo (202a).	149
2-{[(4 <i>S</i> )-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]amino}-3-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (202b).	150
2-{[(4 <i>S</i> )-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]amino}-2-(1,3-dioxolan-2-il)etanoato de etilo (202c).	151
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[[1-(1,3-dioxolan-2-il)-2,2-dimetoxietil]amino]-1,3-oxazolan-2-ona (203d).	152
5.5.3. PROCEDIMIENTO EN <i>ONE-POT</i> DE LA ADICIÓN DEL RADICAL	
1,3-DIOXOLANILO A ALDEHIDOS	153
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[[1-(1,3-dioxolan-2-il)-propil]amino]-1,3-oxazolan-2-ona (203a).	154
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[[1-ciclopropil-1-(1,3-dioxolan-2-il)-metil]amino]-1,3-oxazolan-2-ona (203b).	155
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[[1-(1,3-dioxolan-2-il)-2,2-(dimetil)-propil]amino]-1,3-oxazolan-2-ona (203c).	155
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[[1-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(furan-2-il)metil]amino]-1,3-oxazolan-2-ona (203g).	157
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[[1-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-metoxifenil)metil]amino]-1,3-oxazolan-2-ona (203h).	158
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[[1-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(2-piridinil)metil]amino]-1,3-oxazolan-2-ona (203i).	159
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[[1-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-piridinil)metil]amino]-1,3-oxazolan-2-ona (203j).	160
5.5.4. PREPARACIÓN DEL <i>N</i> -BENZOIL AMINOÁCIDO 209	161
(4 <i>S</i> )-4-Bencil-3-[[1-(1 <i>R</i> )-1-(1,3-dioxolan-2-il)propil](fenil)carboxamido]-2-oxo-1,3-oxazolano (205).	161
2-[(1 <i>R</i> )-1-(fenilcarboxamido)propil]-1,3-dioxolano (206).	161
(2 <i>R</i> )-2-(Fenilcarboxamido) butanoato de 2-hidroxietilo (207).	162
Ácido ( <i>R</i> )-2-(fenilcarboxamido) butanoico (209)	163
5.5.5. ADICIÓN A <i>N</i> -ACILCETOHIDRAZONAS	164
2-{[(4 <i>S</i> )-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]imino} propanoato de etilo (201).	164
2-{[(4 <i>S</i> )-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]amino}-2-(1,3-dioxolan-2-il)propanoato de etilo (212a).	164
2-{[(4 <i>S</i> )-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]amino}-2-(hidroximetil)propanoato de etilo (212b).	165
5.5.6. ESTUDIO ENANTIOSELECTIVO	166
<i>N</i> -(Benciloxi)-3-iminopropanoato de etilo (213).	166
3-( <i>O</i> -Benciloxiamino)-3-(1,3-dioxolan-2-il) propanoato de etilo (214).	167
<b>6. ESPECTROS</b>	<b>169</b>



Å	Amstrong	Dra.	Doctora
Ac	acetil	DRLFP	<i>Diffuse-Reflectance Laser-Flash Photolysis</i>
Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético		
ADN	ácido desoxirribonucleico	e.e.	exceso enantiomérico
AIBN	azo-bis-isobutironitrilo	EM	espectrometría de masas
AMCPB	ácido metacloroperbenzoico	Et	etilo
Ar	aromático	eV	electronvoltio
AR	alta resolución	FAB	<i>Fast Atom Bombardment</i>
BINAP	[2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil	g	gramo
Bn	bencil	h	hora
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil	HIPT	hexaisopropilterfenil
BR	baja resolución	HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
Bu	butil	HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
Bz	benzoil		
c	cuadruplete	hν	condiciones fotoquímicas
°C	grado centígrado	Hz	hertzio
cat.	Catalítico	IE	impacto electrónico
Cbz	benciloxycarbonil	Im	Imidazol
c.c.f.	cromatografía en capa fina	IPHOS	2,2'-bis[di(3,5-trifluorometil-fenil)fosfinometil]-1,1'-binaftil
CG	cromatografía de gases		
cuant.	Cuantitativo		
cod	ciclooctadieno	IQ	ionización química
d	doblete	IR	espectroscopía infrarroja
δ	desplazamiento químico	<i>J</i>	constante de acoplamiento
Δ	calor	KHMDS	hexametildisililamiduro de litio
DAG	diacetona-D-glucosa	LDA	diisopropilamiduro de litio
dba	trans,trans-dibencilidenacetato	m	multiplete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	M	molar
dd	doble doblete	M <sup>+</sup>	ión molecular
ddd	doble doblete de dobletes	Me	metil
DEAD	dietoxiazadicarbonilo	min	minuto
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>	mmol	milimol
DM	reactivo de Dess-Martin	MOM	metoximetil
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina	Ms	metanosulfonil
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	m/z	relación masa/carga
DMSO	dimetilsulfóxido	N	normal
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
		NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
		nOe	Efecto Nuclear Overhauser

## Abreviaturas y símbolos

---

Nu	nucleófilo
pág.	página
PDC	dicromato de piridinio
p.f.	punto de fusión
Ph	fenil
PhH	benceno
PhMe	tolueno
ppm	partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
pi	piridina
Pr	propil
psi	libras por pulgada cuadrada
rac	racémico
r.d.	relación diastereomérica
rdto.	rendimiento
ref	referencia
R <sub>f</sub>	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
s ancha	señal ancha
sat	saturada
t	tripleto
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	<i>t</i> -butildimetilsilil
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil- piperidiniloxi
tfc	trifluorometilhidroximetilen- d-camforato
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsilil
Ts	<i>p</i> -toluensulfonil
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
TTX	tetrodotoxina
UV	ultravioleta
W	vatio

# **1. SÍNTESIS DE COMPUESTOS NITROGENADOS**



De entre todos los compuestos conocidos hasta la fecha, los compuestos nitrogenados constituyen, sin duda, uno de los grupos más numerosos e importantes. Por un lado, el nitrógeno está presente en moléculas esenciales para la vida tales como las proteínas y los ácidos nucleicos. Se encuentra además, en otros muchos productos naturales que sorprenden por su extraordinaria variedad estructural y sus interesantes propiedades, que son también muy diversas (Figura 1).<sup>1</sup> Asimismo, un gran número de agentes farmacológicos incorporan nitrógeno en sus estructuras (Figura 2),<sup>2</sup> al igual que lo hacen otros compuestos sintéticos de interés en el ámbito industrial y en el desarrollo de nuevos materiales.

<sup>1</sup> Antramycin y familia: a) Kamal, A.; Armes, G.; Ramulu, P.; Srinivas, O.; Rehana, T.; Sheelu, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3451-3454. b) Hurley, L.H.; Gairola, C.; Das, N.V. *Biochem.* **1976**, *15*, 3760-3769. c) Leimgruber, W.; Stefanovic, V.; Schenker, F.; Karr, A.; Berger, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5791-5793. (-)-Hupercina A: a) Kozikowski, A. P.; Tückmantel, W. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 641-650. b) Yamada, F.; Kozikowski, A. P.; Reddy, E. R.; Pang, Y.; Miller, J. H.; McKinney, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4695-4696. c) Qian, L.; Ji, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2089-2090. Homoharringtonina y familia: a) Keller, L.; Dumas, F.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1911-1913. b) Kantarjian, H.; Talpaz, M.; Santini, V.; Murgu, A.; Cheson, B.; O'Brien, S. M. *Cancer* **2001**, *92*, 1591-1605. c) Kim, S.-H.; Cha, J.K. *Synthesis* **2000**, 2113-2116. d) Tietze, L. F.; Schirok, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10264-10269. e) Isono, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 115-119. (-)-FR901486: a) Ousmer, M.; Braun, N.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 765-767. b) Scheffler G.; Seike, H.; Sorensen, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4593-4596. c) Snider, B.; Lin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7778-7786. Vancomicina: Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J.; Jain, N. F.; Winssinger, N.; Hughes, R.; Bando, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 240-244 y referencias allí citadas.

<sup>2</sup> Rosiglitazona y análogos: a) Li, X.; Abell, C.; Warrington, B. H.; Ladlow, M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4392-4395. b) Oguchi, M.; Wada, K.; Honma, H.; Tanaka, A.; Kaneko, T.; Sakakibara, S.; Ohsumi, J.; Serizawa, N.; Fujiwara, T.; Horikoshi, H.; Fujita, T. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305-3066. c) Cantello, B. C. C.; Cawthorne, M. A.; Haigh, D.; Hindley, R. M.; Smith, S. A.; Thurlby, P. L. *Biomed. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1181-1184. Linezolid y análogos: a) Perrault, W. R.; Pearlman, B. A.; Godrej, D. B.; Jeganathan, A.; Yamagata, K.; Chen, J. J.; Lu, C. V.; Herrinton, P. M.; Gadwood, R. C.; Chan, L.; Lyster, M. A.; Maloney, M. T.; Moeslein, J. A.; Greene, M. L.; Barbachyn, M. R. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 533-546. b) Selvakumar, N.; Srinivas, D.; Khera, M. K.; Kumar, M. S.; Mamidi, R. N. V. S.; Sarnaik, H.; Charavaryamath, C.; Rao, B. S.; Raheem, M. A.; Das, J.; Iqbal, J.; Rajagopalan, R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3953-3962. c) Weidner-Wells, M. A.; Boggs, C. M.; Foleno, B. D.; Melton, J.; Bush, K.; Goldschmidt, R. M.; Hlasta, D. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2345-2351. d) Brickner, S.; Hutchinson, D.; Barbachyn, M.; Manninen, P.; Ulanowicz, D.; Garmon, S.; Grega, K.; Hendges, S.; Toops, D.; Ford, C.; Zurenko, G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 673. Imatinib: a) Lydon, N. B.; Druker, B. J. *Leukemia Res.* **2004**, *28S1*, S29-S38. b) Zimmermann, J.; Buchdunger E.; Mett, H.; Meyer, T.; Lydon, N. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 187-192. Adefovir y Tenofovir: Bömmel, F.; Wünsche, T.; Mauss, S.; Reinke, P.; Bergk, A.; Schürmann, D.; Wiedenmann, B.; Berg, T. *Hepatology* **2004**, *40*, 1421-1425. b) Danta, M.; Dusheiko, G. *Int. J. Clin. Pract.* **2004**, *58*, 877-886. c) McColl, D. J.; Miller, M. D. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *51*, 219-223. d) Ballatore, C.; McGuigan, C.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1053-1056.

Figura 1

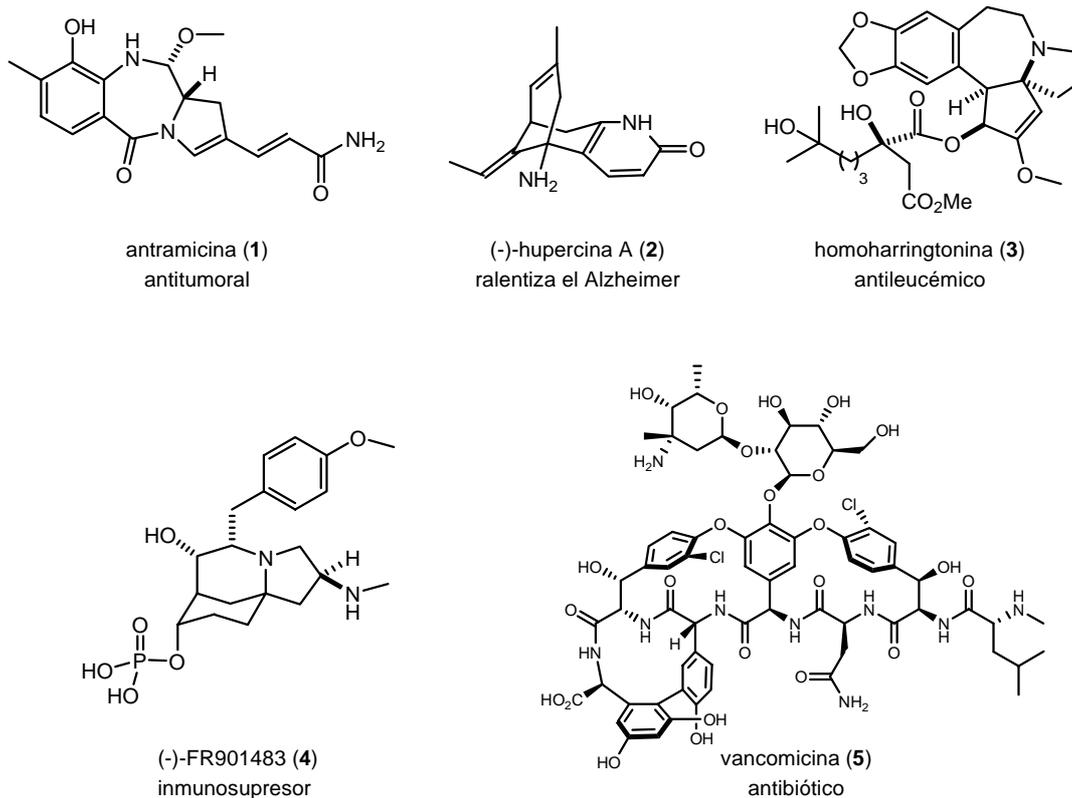
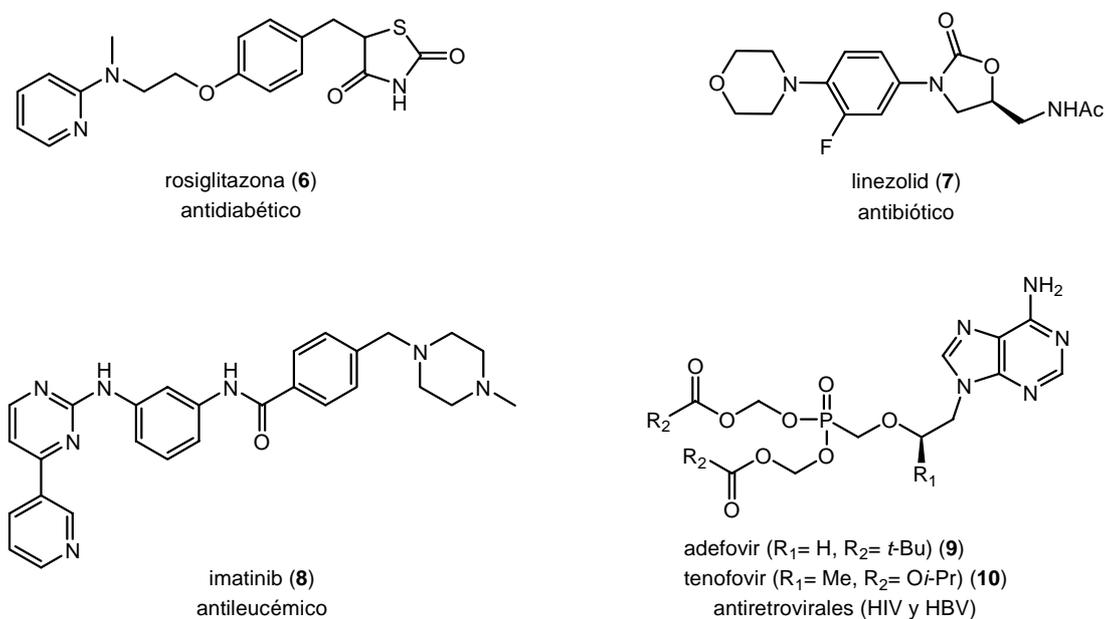


Figura 2



Por este motivo el estudio de todos aquellos procesos en los que se forman enlaces en los que participan átomos de nitrógeno ha venido acaparando la atención de especialistas de diferentes disciplinas de modo ininterrumpido.

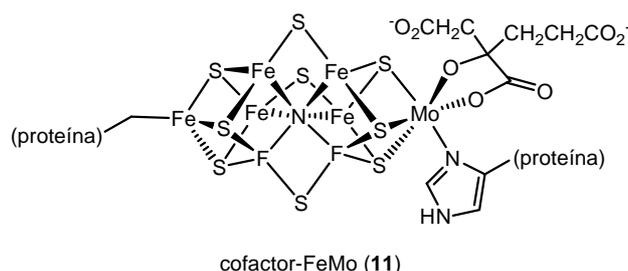
La fijación biológica de nitrógeno, esto es, la reducción y protonación enzimática de nitrógeno molecular a amoníaco catalizada por las nitrogenasas (Ecuación 1), constituye el proceso fundamental por el que el nitrógeno atmosférico se transforma para sustentar a continuación todas las formas de vida conocida.

*Ecuación 1*



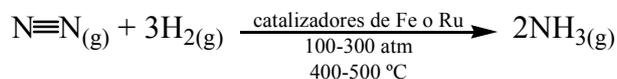
El descubrimiento en el año 2002<sup>3</sup> de la presencia de un átomo hexacoordinado intersticial, probablemente nitrógeno, un elemento estructural que había pasado desapercibido en las determinaciones estructurales previas del centro activo de las nitrogenasas de FeMo (Figura 3), constituye un hallazgo muy significativo tanto para el avance en la comprensión del proceso biológico como para el progreso de la química inorgánica fundamental, especialmente en lo que se refiere a los aspectos sintéticos y funcionales de los clusters metálicos.<sup>4</sup>

*Figura 3*



La fijación de nitrógeno atmosférico también se lleva a cabo en nuestros días industrialmente mediante el proceso Haber-Bosch (Ecuación 2).

*Ecuación 2*



Los esfuerzos por desarrollar métodos de fijación alternativos más suaves, que durante muchos años han dado poco fruto, han culminado recientemente con éxito. Concretamente, en los años 2003 y 2004 los equipos de R. Schrock (MIT, EEUU),<sup>5</sup> S. Gambarotta (Ottawa, Canadá),<sup>6</sup> y P. Chirik (Cornell, EEUU),<sup>7</sup> han conseguido la

<sup>3</sup> Einsle, O.; Tezcan, F. A.; Andrade, S. L. A.; Schmid, B.; Yoshida, M.; Howard, J. B.; Rees, D. C. *Science* **2002**, *297*, 1696-1700.

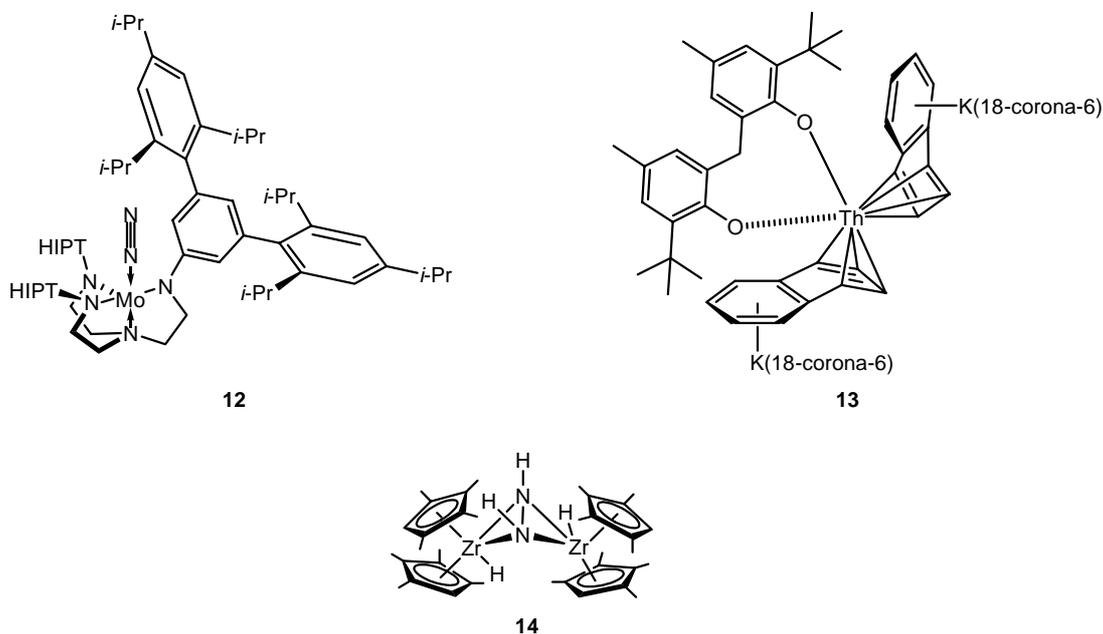
<sup>4</sup> MacKay, B. A.; Fryzuk, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 385-401.

<sup>5</sup> Yandulov, D. V.; Schrock, R. R. *Science* **2003**, *301*, 76-78.

<sup>6</sup> Korobkov, I.; Gambarotta, S.; Yap, G. P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4958-4961.

reducción suave, en algún caso catalítica, de  $N_2$  a  $NH_3$  empleando los complejos de Mo, Th y Zr **12**, **13** y **14**, respectivamente (Figura 4).

Figura 4



Aunque los procesos de fijación de nitrógeno molecular constituyen un aspecto fundamental, importantísimo y básico en lo que se refiere al ciclo del nitrógeno, a los compuestos nitrogenados en su conjunto y en definitiva al mantenimiento de la vida tal y como se ha desarrollado en nuestro planeta, su estudio ha atraído más la atención de los químicos inorgánicos dado: 1) el tipo de especies implicadas, el  $N_2$  y  $NH_3$ , 2) la naturaleza del centro catalítico enzimático, en su forma más común un cluster de hierro, molibdeno y azufre, y 3) el tipo de enlaces formados, enlaces sencillos N-H.

El interés de los químicos orgánicos se ha centrado, por su parte, en el estudio de aquellos otros procesos en los que se incorpora nitrógeno por formación de enlaces C-N. La extraordinaria actividad investigadora dedicada a tal menester en el pasado ha conducido al desarrollo de un elevadísimo número de metodologías útiles para la preparación de compuestos nitrogenados. La intensidad de la investigación en este área no ha hecho sino aumentar de modo exponencial en los últimos años. Ello hace muy difícil, y en cualquier caso, desde un punto de vista práctico, casi inabordable todo intento serio y riguroso de exponer los avances conseguidos en los últimos años.<sup>8</sup>

<sup>7</sup> Pool, J. A.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *Nature* **2004**, *427*, 527-530.

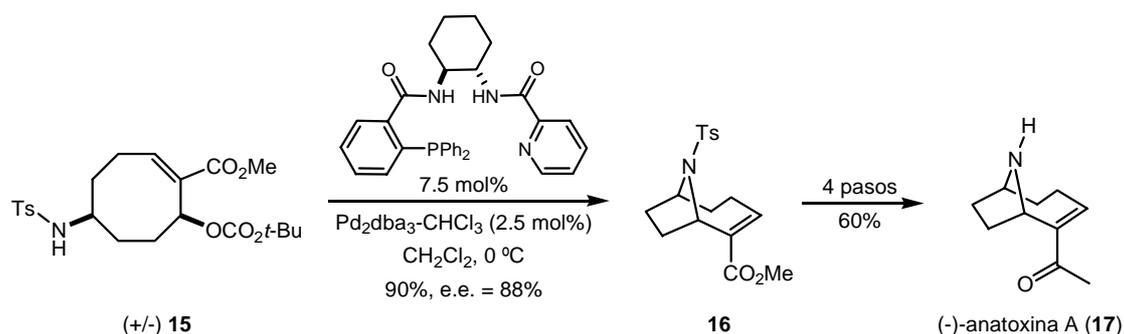
<sup>8</sup> Para una muestra de métodos novedosos de aminación, véase: *Modern Amination Methods*, 1ª ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; Ricci, A. ed.

Sin embargo, nos gustaría destacar, de entre las aportaciones más recientes, algunas que a nuestro parecer son especialmente sobresalientes. Concretamente, en los apartados 1.1 y 1.2 que siguen, describimos algunas metodologías no radicalarias y radicalarias, respectivamente; las primeras las tratamos de modo muy sucinto y las segundas en mayor detalle, pues constituyen el objeto principal de estudio de este trabajo.

## 1.1. MÉTODOS NO RADICALARIOS

Aún para los métodos de formación de compuestos nitrogenados más clásicos, como aquellos basados en el *ataque nucleófilo* de aminas y sus derivados, o de iones cianuro, azida y nitronatos,<sup>9</sup> debemos indicar que continúan realizándose aportaciones muy significativas y de gran relevancia en la actualidad. Destacaremos, por ejemplo, los procesos de adición enantioselectiva de amino derivados a sistemas alílicos catalizados por Pd desarrollados por Trost,<sup>10</sup> como el que se ilustra para la síntesis de la (-)-anatoxina A.<sup>11</sup>

Esquema 1



En cuanto a la *aminación reductora*, tanto de derivados imino como enamino, que también se ha venido utilizado ampliamente en la síntesis de compuestos nitrogenados, continúa desarrollándose igualmente con éxito.

Así, en una de las aportaciones más recientes, de relevancia industrial, la aminación reductora se ha combinado con otras etapas previas de isomerización e hidroformilación, todas ellas catalizadas por la misma especie de Rh, lo que permite la transformación de olefinas internas en las correspondientes aminas en un único paso

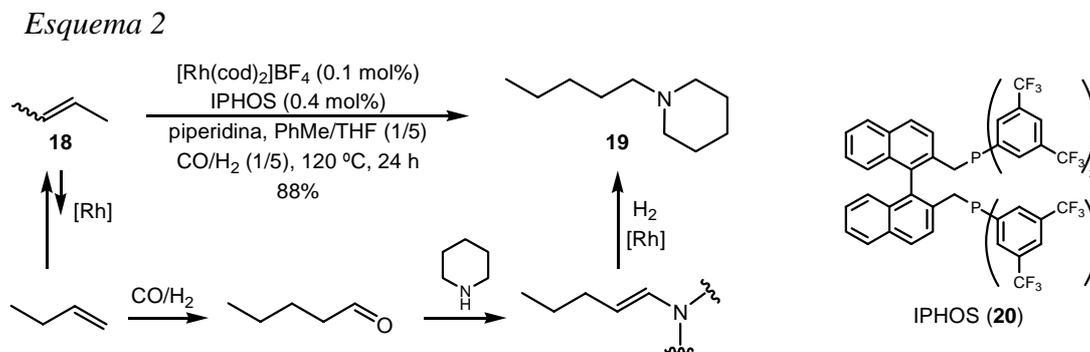
<sup>9</sup> Mitsunobu, O. pág. 65-101 en *Comprehensive organic synthesis*, Vol. 6, 1<sup>a</sup> ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Trost, B. M. ed.

<sup>10</sup> Para una revisión de alquilaciones alílicas enantioselectivas con nucleófilos de C, O, N y S, véase: Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.

<sup>11</sup> Trost, B. M.; Oslob, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3057-3064.

(Esquema 2). El proceso de hidroformilación seguido de la aminación reductora constituye de hecho una hidroaminometilación de la olefina.<sup>12</sup>

Se continúan desarrollando también los procesos de aminación reductora partiendo de aldehidos y cetonas especialmente en su versión directa sin aislar la imina o enamina intermedia, lo que potencia su utilidad industrial.<sup>13</sup>



Además de los dos casos citados, hemos seleccionado otros métodos, atendiendo a su novedad, potencial y relevancia, que se ilustran brevemente a continuación y se nombran de acuerdo con sus etapas clave.

**Adiciones no radicalarias a enlaces C=N.** La adición de nucleófilos carbonados muy diversos a sistemas con enlaces C=N también ha sido utilizada en numerosas ocasiones como procedimiento sintético.<sup>14</sup>

Merecen especial atención la alilación, como método efectivo para introducir un grupo amino en esqueletos carbonados (Esquema 3);<sup>15</sup> y la hidrocianación (reacción de Strecker), ampliamente estudiada en su versión enantioselectiva para la síntesis de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos.<sup>16</sup> Esto ha supuesto el desarrollo de nuevos catalizadores tanto metálicos como orgánicos, como la sal de amonio quiral **26** publicada por Corey (Esquema 4).<sup>17</sup>

<sup>12</sup> Seayad, A.; Ahmed, M.; Klein, H.; Jackstell, R.; Gross, T.; Beller, M. *Science* **2002**, 297, 1676-1678.

<sup>13</sup> Para una comparación de aminación reductora directa frente a la indirecta, véase: Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Fischer, C.; Börner, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 561-565.

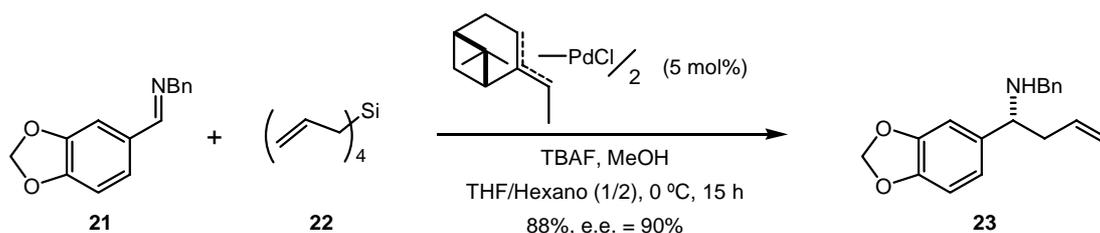
<sup>14</sup> Para una revisión de adiciones no radicalarias enantioselectivas catalíticas a iminas, véase: Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069-1094.

<sup>15</sup> Fernandes, R. A.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 735-738.

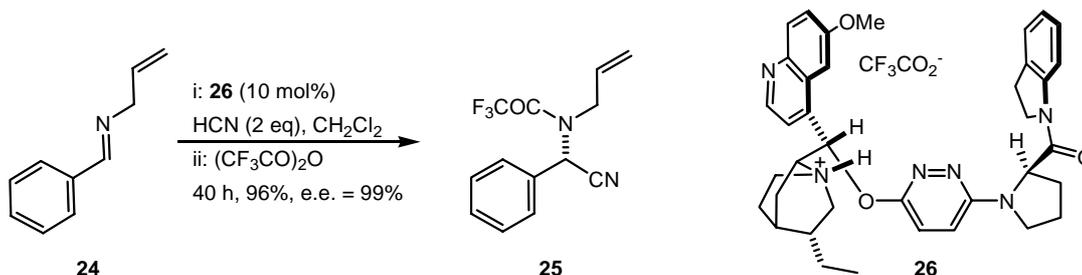
<sup>16</sup> a) Gröger, H. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795-2828. b) Yet, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 875-877.

<sup>17</sup> Huang, J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 5027-5029.

Esquema 3

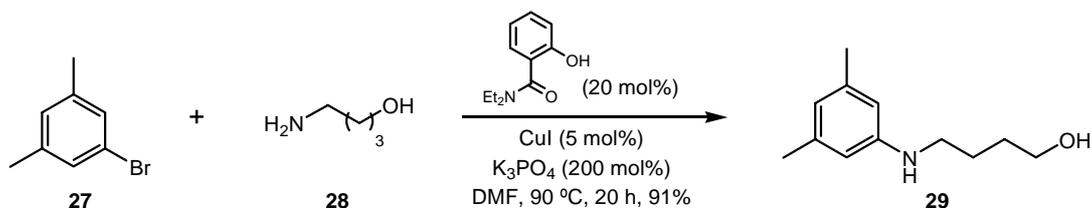


Esquema 4

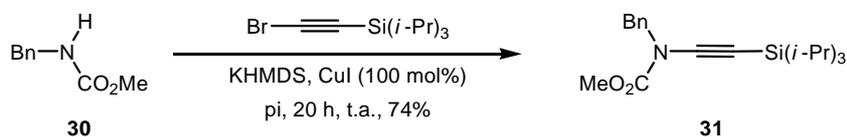


**Los acoplamientos C-N** catalizados por metales, fundamentalmente por Pd<sup>18</sup> y Cu,<sup>19</sup> son procesos en los que se unen aminas a derivados halogenados arílicos y vinílicos, y que recientemente se ha aplicado para aminas alifáticas (Esquema 5).<sup>20</sup> Otra variante aplicada a derivados alquinílicos permite acceder eficientemente a inamidas (Esquema 6).<sup>21</sup>

Esquema 5



Esquema 6



<sup>18</sup> Para una revisión de *N*-arilación catalizada por paladio, véase: a) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818. b) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046-2067.

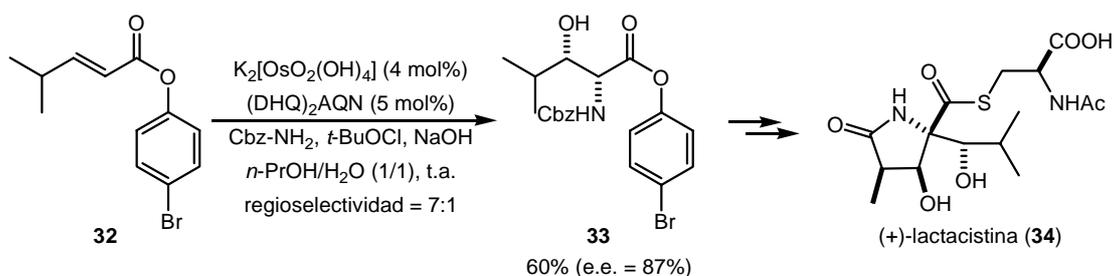
<sup>19</sup> a) Antilla, J. C.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684-11688. b) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727-7729.

<sup>20</sup> Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793-796.

<sup>21</sup> Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4011-4014. Para una revisión de la síntesis de inamidas, véase: Mulder, J. A.; Kurtz, K. C. M.; Hsung, R. P. *Synlett* **2003**, 1379-1390.

**La aminohidroxilación** de Sharpless,<sup>22</sup> permite mediante el empleo de catalizadores de osmio y ligandos derivados del alcaloide *Cinchona*, la síntesis enantioselectiva de aminoalcoholes vecinales protegidos a partir de una simple olefina en un único paso; se ilustra su aplicación sobre el ester  $\alpha,\beta$ -insaturado **32**, que condujo al derivado de hidroxileucina **33**, intermedio clave en varias síntesis de la (+)-lactacistina (**34**).<sup>23</sup>

Esquema 7



**Las hidroaminaciones de alquenos y alquinos** constituyen procesos muy atractivos por transcurrir con total eficiencia atómica, permitiendo la síntesis de aminas primarias, secundarias y terciarias, iminas y enaminas en un único paso,<sup>24</sup> y han sido catalizados, bien por metales alcalinos (aplicado por Trost<sup>25</sup> en su versión intramolecular en la síntesis del anillo de piperidina presente en la (-)-morfina y (-)-codeína, Esquema 8) o bien por metales de transición (ilustrado por Hartwig<sup>26</sup> en su versión intermolecular para una serie de vinilarenos, Esquema 9).

Esquema 8



<sup>22</sup> Para una revisión de la aminohidroxilación de Sharpless, véase: Bodkin, J. A.; McLeod, M. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2733-2746.

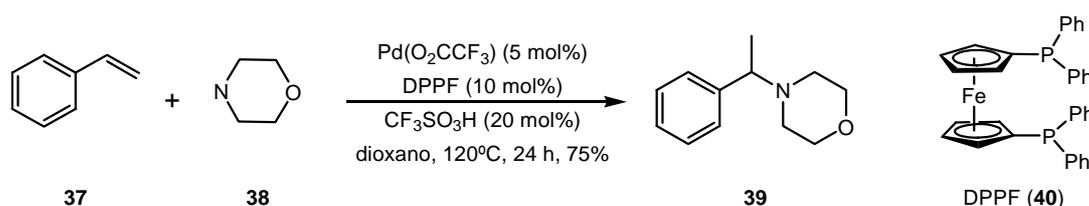
<sup>23</sup> a) Masse, C. E.; Morgan, A. J.; Adams, J.; Panek, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2513-2528. b) Morgan, A. J.; Masse, C. E.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **1999**, 1949-1952.

<sup>24</sup> Para una revisión de la hidroaminación de sistemas insaturados, véase: a) Roesky, P. W.; Müller, T. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2708-2710. b) Bytschkov, I.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 935-946. c) Seayad, J.; Tillack, A.; Hartung, C. G.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795-813. d) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-703.

<sup>25</sup> Trost, B. M.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14542-14543.

<sup>26</sup> Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14286-14287.

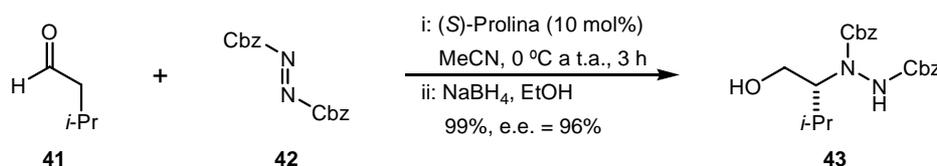
## Esquema 9



**Las aminaciones electrófilas** son procesos en los que un nucleófilo de carbono, se atrapa mediante un reactivo electrófilo de nitrógeno, comúnmente azodicarboxilatos (RO<sub>2</sub>C-N=N-CO<sub>2</sub>R) e hidroxilaminas (las más utilizadas son del tipo Ar<sub>2</sub>PONH<sub>2</sub>).<sup>27</sup>

Un ejemplo reciente, que además ilustra el extraordinario desarrollo que actualmente está experimentando la organocatálisis, lo constituye la  $\alpha$ -aminación directa de aldehídos catalizada por (*S*)-prolina.<sup>28</sup>

## Esquema 10



**La inserción vía nitreno**, tiene lugar generalmente con iminoiodanos del tipo PhI=NSO<sub>2</sub>R, que se insertan en un enlace C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H y está catalizada fundamentalmente por Cu (también utilizada para la aziridinación de olefinas).<sup>29</sup>

Son especialmente relevantes las variantes introducidas por Du Bois,<sup>30</sup> tanto en la formación de nitrenos a partir de carbamatos y sulfamatos (en lugar de las más extendidas sulfonamidas), como en la introducción de catalizadores de Rh (en lugar de Cu), como por ejemplo el catalizador 46, sintetizado recientemente, y que es muy eficiente tanto para procesos intra como intermoleculares.

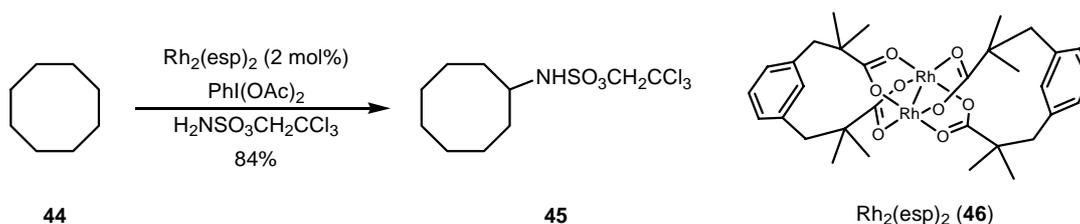
<sup>27</sup> Para una amplia recopilación de ejemplos de aminación electrófila a carbaniones, véase: Erdik, E.; Ay, M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1947-1980.

<sup>28</sup> a) Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975-978. b) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656-5657.

<sup>29</sup> Para una revisión reciente, véase: a) Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett*, **2003**, 1571-1586. b) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2919.

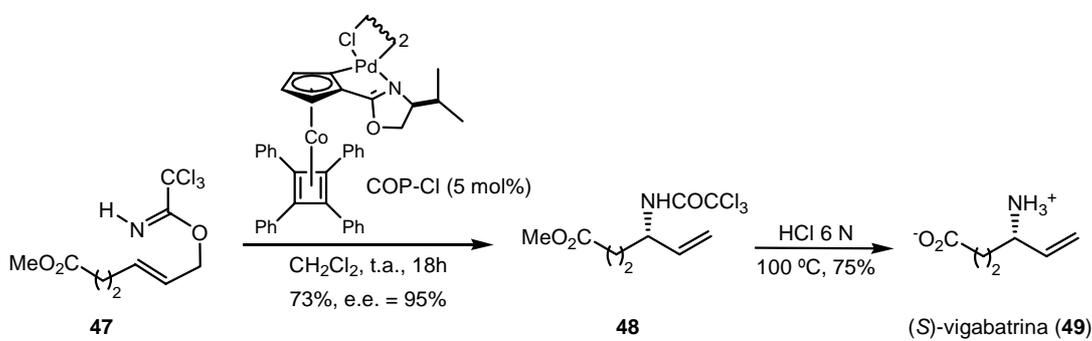
<sup>30</sup> Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378-15379.

## Esquema 11



La *transposición de Overman* permite la síntesis de acetamidas alílicas a partir del correspondiente acetimidato alílico, para la que, en su versión enantioselectiva, se han desarrollado nuevos catalizadores de Pd como por ejemplo el dímero COP-Cl.<sup>31</sup>

## Esquema 12



## 1.2. MÉTODOS RADICALARIOS

El desarrollo que la aplicación sintética de las reacciones radicalarias ha experimentado en las últimas dos décadas,<sup>32</sup> también se ha hecho notar en lo que se refiere a la preparación de compuestos nitrogenados. En este sentido, las características de este tipo de reacciones, que generalmente transcurren de modo altamente selectivo y en condiciones neutras y muy suaves, las hacen especialmente útiles para la síntesis de moléculas nitrogenadas altamente funcionalizadas (Figura 5),<sup>33</sup> y en todo caso muy competitivas en comparación con otras metodologías, tales como la hidroaminación,

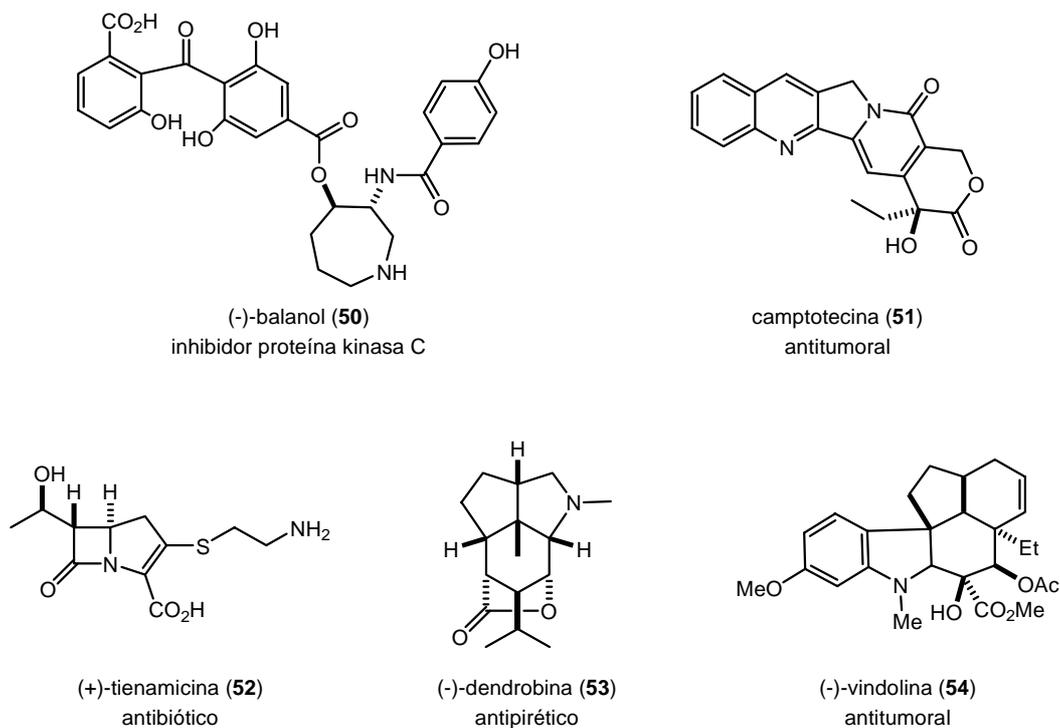
<sup>31</sup> Anderson, C. E.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12412-12413.

<sup>32</sup> a) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, 1<sup>a</sup> ed.; Oxford University Press: Oxford; New York, **2003**; Compton, R. G.; Davies, S. G.; Evans, J. eds. b) *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1 y 2, 1<sup>a</sup> ed.; Wiley-VCH: Weinheim; **2001**; Renaud, P.; Sibi, M.P. eds. c) *Stereochemistry of Radical Reactions*, 1<sup>a</sup> ed.; Wiley-VCH: Weinheim; New York, **1996**; Curran, D.P.; Porter, N.A.; Giese, B. eds.

<sup>33</sup> (-)-Balanol: a) Riber, D.; Hazell, R.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5382-5390. b) Miyabe, H.; Torieda, M.; Inoue, K.; Tajiri, K.; Kiguchi, T.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4397-4407. Camptotecina y familia: Curran, D. P.; Ko, S.-B.; Josien, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2683-2684. (+)-Tienamicina: Ishibashi, H.; Kodama, K.; Kawanami, H.; Ikeda, M. *Tetrahedron* 1996, *52*, 13867-13880. (-)-Dendrobina: a) Cassayre, J.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6072-6073. b) Sha, C.-K.; Chiu, R.-T.; Yang, C.-F.; Yao, N.-T.; Tseng, W.-H.; Liao, F.-L.; Wang, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4130-4135. (+)-Vindolina: Zhou, S.; Bommeziijn, S.; Murphy, J. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 443-445.

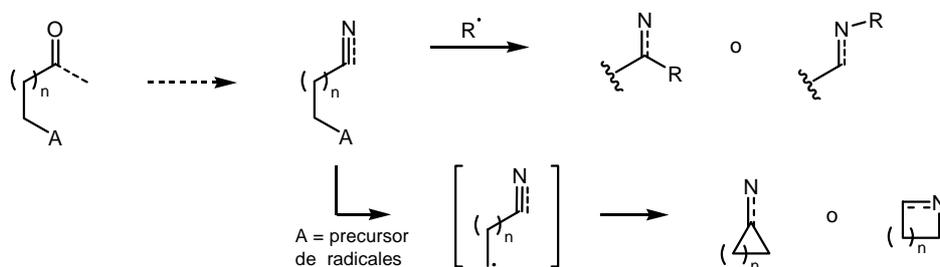
que, aunque en principio pudieran aparecer como más atractivas, solamente se han aplicado a sustratos muy sencillos y aparecen a priori, como problemáticas en su aplicación a sustratos poseyendo heteroátomos, al menos en su estado actual de desarrollo.

Figura 5



En lo que a la síntesis de compuestos nitrogenados mediante reacciones radicalarias se refiere, el tipo de metodología más utilizada es, sin duda, aquella en la que la etapa clave es una reacción de adición de un radical de carbono a un enlace múltiple carbono-nitrógeno (Esquema 13).<sup>34</sup>

Esquema 13



<sup>34</sup> También se han descrito reacciones de adición de radicales de carbono a enaminas; véase por ejemplo: Fidalgo, J.; Castedo, L.; Domínguez, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7317-7318.

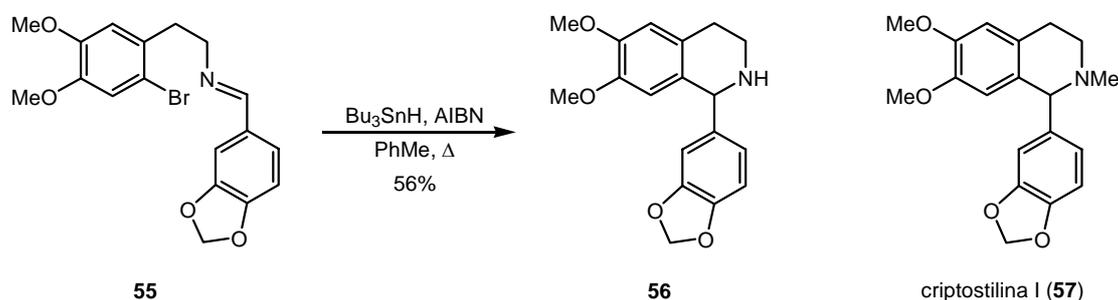
Además de las ventajas ya citadas, el proceso es especialmente ventajoso, entre otros factores:

a) por la fácil y eficiente preparación de los sustratos de partida, que en general se obtienen a partir de los compuestos carbonílicos correspondientes, y

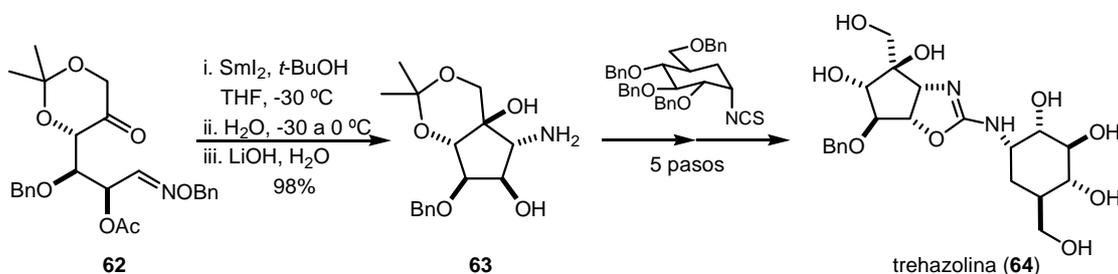
b) por la elevada regioselectividad que en general conduce de modo casi exclusivo a los aductos resultado de la adición al átomo de C del enlace C=N, y no a los productos alternativos de ataque al átomo de nitrógeno, si bien estos últimos se pueden preparar eficientemente en algunos casos.<sup>35</sup>

Los ejemplos seleccionados (Esquemas 14-17) ponen de manifiesto la posibilidad de utilizar distintos grupos aceptores (iminas, éteres de oxima, hidrazonas, etc) y variados precursores radicalarios (haluros de alquilo y arilo, triples enlaces, grupos carbonilo, etc), así como la posibilidad de realizar la reacción de forma, tanto intramolecular para formar hetero y carbociclos de distinto tamaño, como intermolecular, bien de modo independiente o bien ligada a otras reacciones radicalarias en procesos tandem.

*Esquema 14:* El primer ejemplo descrito de adición radicalaria sobre una imina con utilidad sintética se debe a Tacano.<sup>36</sup>



*Esquema 15:* La etapa clave en la síntesis de trehazolina descrita por Chiara (14 pasos desde la D-manosa, 34%) es una ciclación 5-exo del radical cetilo sobre un éter de oxima.<sup>37</sup>

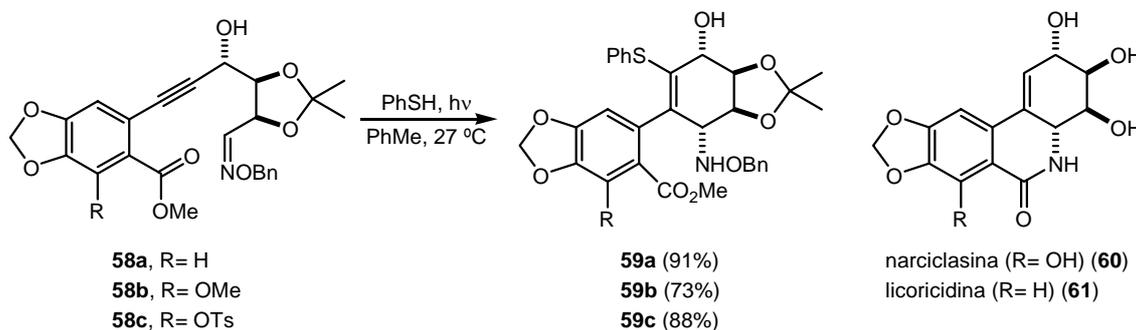


<sup>35</sup> Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N.; Plotkin, M. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 163 y referencias incluidas.

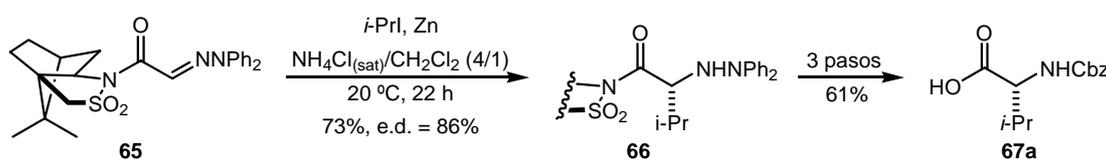
<sup>36</sup> Tacano, S.; Suzuki, M.; Kijima, A.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1990**, 315-316.

<sup>37</sup> Storch de Gracia, I.; Bobo, S.; Martín-Ortega, M.; Chiara, J. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1705-1708.

*Esquema 16:* Keck utilizó diversas reacciones tandem para la construcción del esqueleto de los alcaloides tipo pancratistatina, narciclasina y compuestos similares.<sup>38</sup>



*Esquema 17:* Naito llevó a cabo adiciones intermoleculares de radicales de carbono sobre oximas e hidrazonas quirales, que permitieron la síntesis diastereoselectiva de  $\alpha$ -aminoácidos.<sup>39</sup>



Otros muchos ejemplos de reacciones de adición a enlaces C=N pueden encontrarse en varias de las revisiones bibliográficas recientes que se han publicado en el área.<sup>40</sup>

De todos modos, y en relación con los objetivos de este trabajo de tesis, tratamos explícitamente a continuación:

a) algunos aspectos acerca de la utilización de ciclaciones radicalarias sobre enlaces C=N totalmente sustituidos en el átomo de C, en especial las ciclaciones 6-exo, para formar centros cuaternarios nitrogenados (apartado 1.2.1),

b) algunos aspectos de las adiciones radicalarias intermoleculares a enlaces C=N, en particular, su eficiencia y utilización en síntesis asimétrica (apartado 1.2.2), así como

c) algunas de las aportaciones previas de nuestro grupo en este área (apartado 1.2.2.2).

<sup>38</sup> Keck, G. E.; Wager, T. T.; Duarte Rodriguez, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5176-5190.

<sup>39</sup> Ueda, M.; Miyabe, H.; Nishimura, A.; Supino, H.; Naito, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2857-2859.

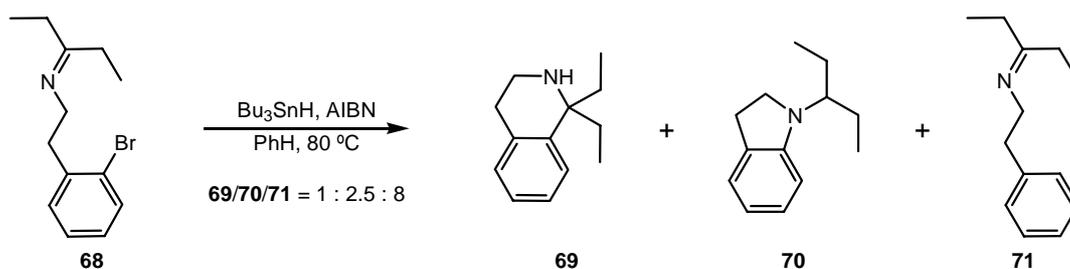
<sup>40</sup> a) Friestad, G. K. "Addition of carbon-centered radicals to imines and related compounds", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5461-5496. b) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. "Free radical cyclization involving nitrogen", *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543-17594. c) Giese, B.; Kopping, B.; Göbel, T.; Dickhaut, J.; Thoma, G.; Kulicke, K.J.; Trach, F. "Radical Cyclization reactions" pág. 301-856 en *Organic Reactions*, Vol. 48, John Wiley & Sons, Inc.; New York; **1996**; Paquette L. A. ed.

### 1.2.1. FORMACIÓN DE CENTROS CUATERNARIOS NITROGENADOS MEDIANTE CICLACIONES RADICALARIAS 6-EXO.

Aunque conocidas, las adiciones radicalarias intramoleculares 6-exo sobre enlaces C=N completamente sustituidos en el átomo de nitrógeno, esto es, adiciones a sistemas imino derivados, al menos formalmente de cetonas, constituyen sin embargo, en comparación con las del tipo 5-exo, un grupo muy reducido. A continuación se describen los ejemplos más significativos:

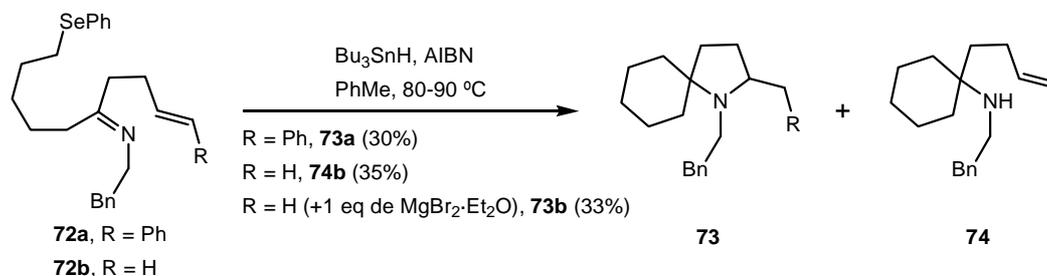
En lo que se refiere a adiciones a cetiminas, Warkentin y colaboradores,<sup>41</sup> han observado que los radicales arilo generados a partir de iminas de 3-pentanona derivadas de fenetilaminas bromadas en orto, condujeron en bajo rendimiento tanto a la ciclación 6-endo como a la 5-exo sobre el N, siendo el derivado reducido no ciclado el producto mayoritario.

Esquema 18



Más recientemente, Bowman y colaboradores,<sup>42</sup> describieron dos ciclaciones-tandem, una primera 6-exo de un radical alquílico sobre un carbono de una imina, seguida de una segunda ciclación por adición 5-exo del radical aminilo generado a una olefina, ciclación que precisó de la presencia de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  cuando la olefina era terminal y carecía de un sustituyente fenilo en su extremo.

Esquema 19

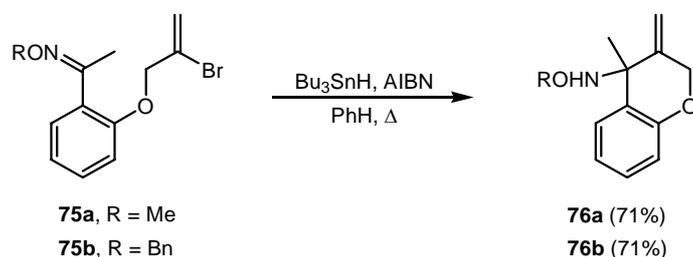


<sup>41</sup> Tomaszewski, M. J.; Warkentin, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2123-2126.

<sup>42</sup> Bowman, W. R.; Stephenson, P. T.; Young, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5623-5626.

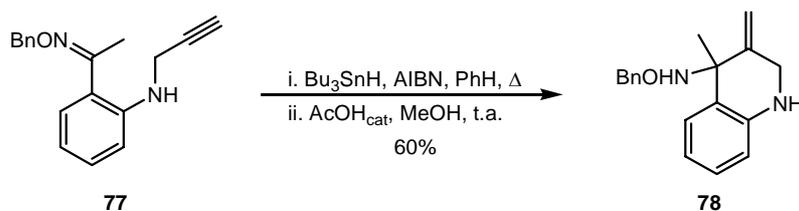
Se han descrito también ciclaciones 6-exo a éteres de cetoxima. Así, Jenkins y colaboradores<sup>43</sup> estudiaron dos casos en los que, de modo análogo a la ciclación 6-endo descrito por Warkentin (Esquema 18) se formaba un heterociclo fusionado a un anillo bencénico. En este caso, sin embargo, el efecto del anillo bencénico, en lo que se refiere a la preorganización de los centros reaccionantes, es mucho más eficiente. Este efecto, unido al hecho probado de que los éteres de oxima son mejores atrapantes de radicales carbonados que las iminas y que los procesos exo suelen estar favorecidos sobre los endo por efectos estereoelectrónicos, contribuye sin duda al mayor rendimiento del proceso de ciclación 6-exo en comparación con el caso anterior.

Esquema 20



Enholm<sup>44</sup> publicó un caso muy similar al de Jenkins en el que el radical vinílico que experimenta la ciclación 6-exo se generó a partir de un alquino terminal por adición intermolecular de un radical tributilestaño.

Esquema 21



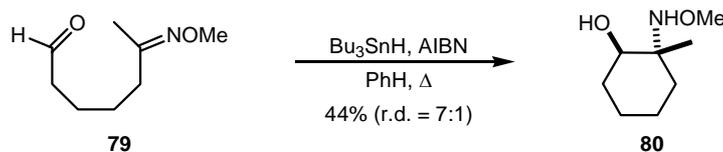
Por último, Fu<sup>45</sup> describió el único ejemplo conocido de adición reductora de un radical cetilo a un éter de cetoxima, formando un ciclo de 6 miembros.

<sup>43</sup> a) Booth, S. E.; Jenkins, P. R.; Swain, C. J.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3499-3508. b) Booth, S. E.; Jenkins, P. R.; Swain, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1248-1249.

<sup>44</sup> Enholm, E. J.; Burroff, J. A.; Jaramillo, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 26, 3727-3730.

<sup>45</sup> Tormo, J.; Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 201-202.

## Esquema 22



## 1.2.2. ADICIÓN RADICALARIA INTERMOLECULAR A ENLACES C=N.

Así como la ciclación radicalaria al átomo de carbono del enlace C=N es efectiva y ha sido ampliamente utilizada para la formación de ciclos y derivados nitrogenados, la versión intermolecular de esta adición es mucho menos conocida. En un principio se observó que la adición intermolecular solamente tenía lugar para éteres de formaldoxima.<sup>46, 47</sup> Posteriormente se demostró que la adición de radicales carbonados a enlaces C=N monosustituidos se podía llevar a cabo cuando el sustituyente era un atractor de electrones,<sup>48</sup> o alternativamente cuando el enlace C=N se activaba mediante ácidos de Lewis.<sup>49</sup>

## 1.2.2.1. Síntesis asimétrica de compuestos nitrogenados mediante adiciones radicalarias intermoleculares a enlaces C=N.

## 1.2.2.1.1. Adición diastereoselectiva.

En las adiciones intramoleculares, la diastereoselectividad viene determinada en gran medida por factores conformacionales. En cambio, en las adiciones intermoleculares, donde el sistema es más “flexible”, el control estereoquímico es en general más difícil.

<sup>46</sup> El primer ejemplo de una adición intermolecular reductiva a C=N fue publicado por Hart y colaboradores: Hart, D. J.; Seely, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1631-1633.

<sup>47</sup> Otros ejemplos de adición intermolecular a éteres de formaldoxima: a) Bhat, B.; Swayze, E. E.; Wheeler, P.; Dimock, S.; Perbost, M.; Sanghvi, Y. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8186-8199. b) Hart, D. J.; Krishnamurthy, R.; Pook, L. M.; Seely, F. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7819-7822. c) Hammoto, T.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3555-3556.

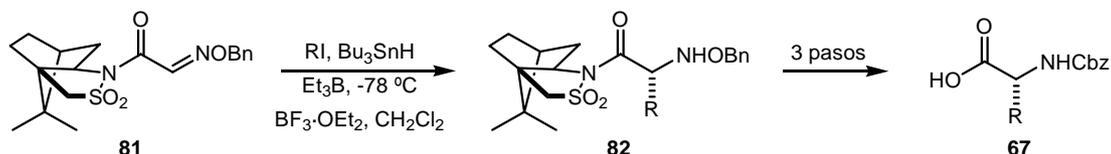
<sup>48</sup> Compuestos activados por un sustituyente deficiente en electrones, incluyen: Sulfonil oximas: a) Kim, S.; Song, H.-J.; Choi, T.-L.; Yoon, J.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2524-2526. b) Kim, S.; Yoon, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5982-5983. c) Kim, S.; Lee, I. Y.; Yoon, J.-Y.; Oh, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138-5139. N-sulfoniliminas: d) Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1531-1534. e) Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Chem. Commun.* **2000**, 2059-2060. Aldoximas glioxílicas: f) Miyabe, H.; Ueda, M.; Yoshioka, N.; Yamakawa, K.; Naito, T. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2413-2420. Aldiminas glioxílicas: g) Bertrand, M. P.; Coantic, S.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3951-3961. Aldonitronas glioxílicas: h) Ueda, M.; Miyabe, H.; Teramachi, M.; Miyata, O.; Naito, T. *Chem. Commun.* **2003**, 426-427.

<sup>49</sup> Para una revisión de los efectos de los ácidos de Lewis en reacciones radicalarias, véase: a) Guérin, B.; Ogilvie, W. W.; Guindon, Y. pág. 441-460 en *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1, 1ª ed.; Wiley-VCH: Weinheim; New York, **2001**; Renaud, P.; Sibi, M.P. eds. b) Renaud, P.; Gerster, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2562-2579.

Para favorecer la formación preferente de uno de los posibles estereoisómeros, se ha recurrido al empleo de auxiliares quirales combinados o no con la adición de ácidos de Lewis.

De entre los ejemplos de sistemas auxiliares quirales utilizados en la adición intermolecular de radicales a sistemas C=N, son de especial interés los derivados de iminas de glioxilato, ya que sus aductos son derivados de  $\alpha$ -aminoácidos. En concreto, Naito<sup>50</sup> empleó derivados que presentaban la sultama de Oppolzer como auxiliar quiral,<sup>51</sup> consiguiendo buenas diastereoselectividades en la adición de radicales carbonados (Esquema 23), aunque la presencia de Et<sub>3</sub>B en la reacción, producía un pequeño porcentaje de adición del radical etilo, y en todo caso limita el método a la adición de radicales carbonados secundarios y terciarios.

Esquema 23



R	Rdto. (%)	r.d.
<i>i</i> -Pr	80 (71)	96:4 (96:4)
Et	80 (54)	95:5 (96:4)
<i>t</i> -Bu	83 (25)	98:2 (98:2)
<i>i</i> -Bu	83 (39)	97:3 (97:3)
<i>c</i> -hexil	86 (74)	96:4 (96:4)

Los datos entre paréntesis corresponden a la adición en Et<sub>2</sub>O y en ausencia de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>

La efectividad de este sistema activado fue explorada en otras condiciones, consiguiendo resultados similares en disolución acuosa empleando indio<sup>52</sup> ó zinc,<sup>39</sup> e incluso en síntesis en fase sólida.<sup>53</sup>

<sup>50</sup> Para una revisión completa del trabajo de T. Naito en adiciones radicalarias a enlaces C=N, véase: Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Synlett* **2004**, 1140-1157.

<sup>51</sup> Miyabe, H.; Ushiro, C.; Naito, T. *Chem. Commun.* **1997**, 1789-1790.

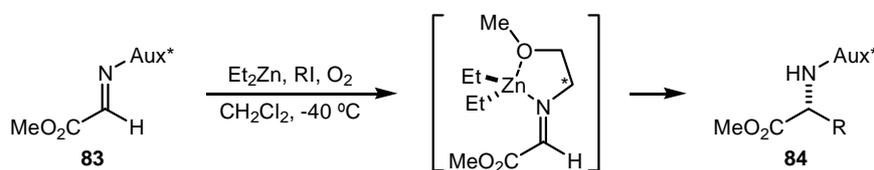
<sup>52</sup> Miyabe, H.; Nishimura, A.; Ueda, M.; Naito, T. *Chem. Commun.* **2002**, 1454-1455.

<sup>53</sup> a) Miyabe, H.; Konishi, C.; Naito, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 540-544. b) Miyabe, H.; Konishi, C.; Naito, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1443-1445.

Bertrand<sup>48g,54</sup> y colaboradores simultáneamente estudiaron dicha adición de varios yoduros de alquilo sobre aldiminas derivadas de glioxilato, tanto cíclicas como acíclicas, que presentaban el auxiliar quiral sobre el nitrógeno. En general, obtuvieron bajas diastereoselectividades para las aldiminas acíclicas y elevadas para las cíclicas, si bien, estas últimas presentaron una menor quimioselectividad generándose un mayor porcentaje del producto de adición del radical etilo (proveniente del iniciador Et<sub>3</sub>B).

La quimio y diastereoselectividad de la adición mejoraron considerablemente al emplear aldiminas acíclicas derivadas de alcoxiaminas quirales (derivados de norefedrina y valinol) y el dietilzinc como fuente de radicales, que actuaba además como complejante bidentado (Esquema 24).

Esquema 24



Aux*	R	Rdto. (%)	r.d.
	<i>t</i> -Bu	67	2:98
	<i>c</i> -Hex	66	13:87
	<i>t</i> -Bu	69	93:7
	<i>c</i> -Hex	62	87:13

Un modelo novedoso de auxiliar quiral es la *N*-acilhidrazona diseñada por Friestad,<sup>55</sup> con la que consiguió una excelente diastereoselectividad en la adición de radicales alquilo secundarios y terciarios, aunque con rendimientos moderados (Esquema 25).

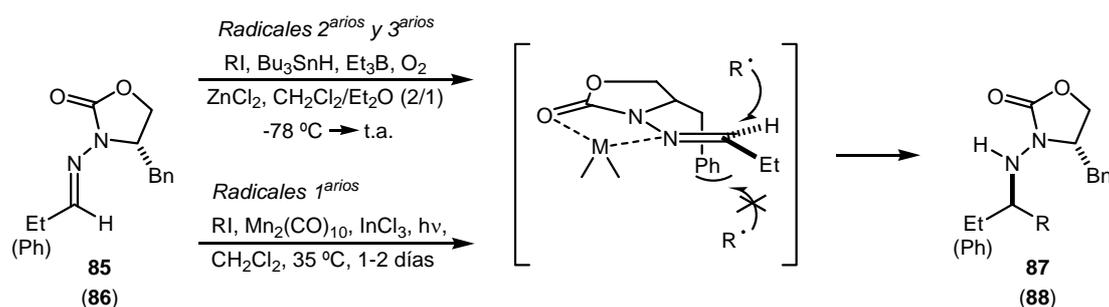
La presencia de un metal quelatante adecuado (los mejores fueron ZnCl<sub>2</sub> y InCl<sub>3</sub>) y del grupo bencilo del auxiliar parecen favorecer la conformación indicada en la que la cara *Re* de la hidrazona está bloqueada para el ataque. Finalmente, el empleo de Mn<sub>2</sub>(CO)<sub>10</sub> en condiciones fotoquímicas, aunque resultó ser un proceso muy lento, le permitió la adición de radicales primarios.<sup>56</sup>

<sup>54</sup> a) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nouguier, R.; Perfetti, P. *Synlett* **1999**, 1148-1150. b) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nouguier, R.; Stella, L. *Synlett* **1998**, 780-782.

<sup>55</sup> Friestad, G. K.; Qin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8329-8330.

<sup>56</sup> Friestad, G. K.; Qin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9922-9923.

## Esquema 25



<i>Radicales 2<sup>arios</sup> y 3<sup>arios</sup></i>			<i>Radicales 1<sup>arios</sup></i>		
R	Rdto. (%)	r.d.	R	Rdto. (%)	r.d.
<i>i</i> -Pr	60 (42)	99:1 (99:1)	<i>n</i> -Pr	66	94:6
<i>t</i> -Bu	54 (83)	95:5 (93:7)	<i>n</i> -pentil	79	96:4
<i>c</i> -pentil	59 (59)	96:4 (96:4)	<i>i</i> -Bu	54	95:5
<i>c</i> -hexil	28 (30)	97:3 (99:1)	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	55	96:4

Los datos entre par\u00e9ntesis corresponden a las adiciones sobre la hidrazona arom\u00e1tica **86**.

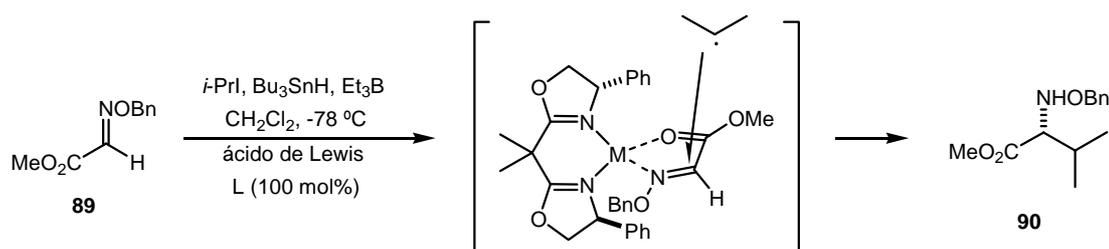
## 1.2.2.1.2. Adici\u00f3n enantioselectiva.

Mucho menos conocidas son las adiciones enantioselectivas de radicales, que se han desarrollado en esta \u00faltima d\u00e9cada.<sup>57</sup> Concretamente, existen contados ejemplos en los que se describe la adici\u00f3n intermolecular a sistemas C=N en presencia de \u00e1cidos de Lewis quirales. En el primer ejemplo descrito por Naito,<sup>58</sup> se emplearon cantidades equimolares de \u00e1cidos de Zn(II), Yb(III) o Mg(II) modificados con un ligando quiral de bisoxazolina para llevar a cabo la adici\u00f3n del radical isopropilo. Los rendimientos fueron buenos pero los excesos enantiom\u00e9ricos bajos o moderados.

<sup>57</sup> Sibi, M.P.; Rheault, T. R. p\u00e1g. 461-478 en *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1, 1<sup>a</sup> ed.; Wiley-VCH: Weinheim; New York, **2001**; Renaud, P.; Sibi, M. P. eds.

<sup>58</sup> Miyabe, H.; Ushiro, C.; Ueda, M.; Yamakawa, K.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 176-185.

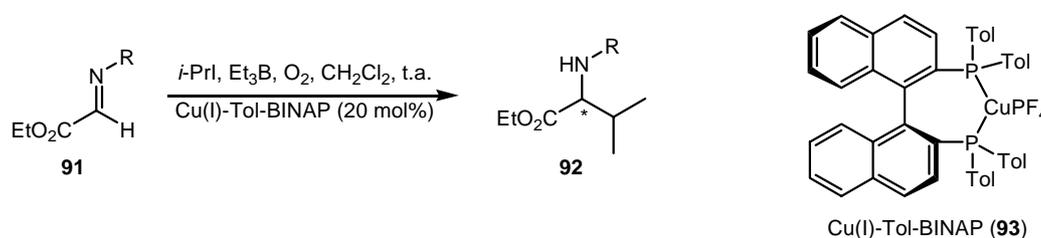
## Esquema 26



Ácido Lewis	Rdto. (%)	e.e. (%)
Zn (OTf) <sub>2</sub>	73	10
Yb(OTf) <sub>3</sub>	92	24
Mg(OTf) <sub>2</sub>	85	2
MgBr <sub>2</sub>	97	52

En un estudio realizado por Jørgensen<sup>59</sup> sobre la influencia de los ácidos de Lewis en las adiciones a iminas, intentó una adición catalítica enantioselectiva sobre derivados glioxílicos, utilizando el complejo Cu(I)-Tol-BINAP (**93**), aunque los procesos transcurrieron con moderados rendimientos y bajos e.e.

## Esquema 27



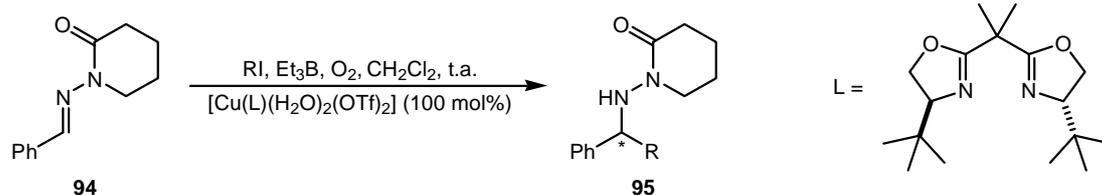
91 (R)	Rdto. (%)	e.e. (%)
91a (BnO)	56	15
91b (p-MeOPh)	40	33

Recientemente, Friestad<sup>60</sup> publicó la primera adición sobre *N*-acilhidrazonas aromáticas en la que se lograban altos e.e. Los mejores resultados los consiguieron empleando un complejo quiral de cobre preformado con un ligando de bisoxazolina. Cuando emplearon sólo un 10 mol% del complejo en la adición del radical isopropilo, el e.e. se redujo al 46%, pero demostraba la existencia de un ciclo catalítico.

<sup>59</sup> Halland, N.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1290-1295.

<sup>60</sup> Friestad, G. K.; Shen, Y.; Ruggles, E. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5061-5063.

## Esquema 28



R	Rdto. (%)	e.e. (%)
Et	88	83
<i>c</i> -Hex	84	89
ClCH <sub>2</sub>	44 <sup>a</sup>	95
<i>i</i> -Pr	66 (74) <sup>b</sup>	95 (46) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Se recuperó 56% de sustancia de partida. <sup>b</sup> Se empleó 10 mol% de catalizador.

## 1.2.2.2. Aportaciones de nuestro grupo.

En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una metodología eficaz de adición intermolecular de radicales de carbono  $\alpha$ -oxigenados a sistemas C=N. Se ha demostrado, no sólo la capacidad de adición entre otros, de los radicales 1,3-dioxolano, hidroximetilo y 1-hidroxi-1-metiletilo a éteres de aldoximas, sino también para el caso más difícil de adición a éteres de oxima completamente sustituidos derivados de cetonas. El procedimiento consistió en generar el radical del disolvente correspondiente (1,3-dioxolano, metanol e isopropanol) empleando benzofenona como sensibilizador y una lámpara de mercurio de media presión de 450 W como fuente luminosa. Esta reacción, que constituyó el primer caso de adición intermolecular de radicales carbonados a sistemas C=N completamente sustituidos en el átomo de carbono,<sup>61</sup> permite el acceso a derivados de  $\alpha$ -aminoácidos cuaternarios oxigenados en posición  $\beta$  (Tabla 1). Asimismo se ha aplicado con gran eficiencia a la preparación de un intermedio sintético de la (+)-miriocina (Esquema 29), lo que constituye una síntesis formal que se compara muy favorablemente con las previamente existentes de la misma.<sup>62</sup>

<sup>61</sup> Torrente, S.; Alonso, R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1985-1987.

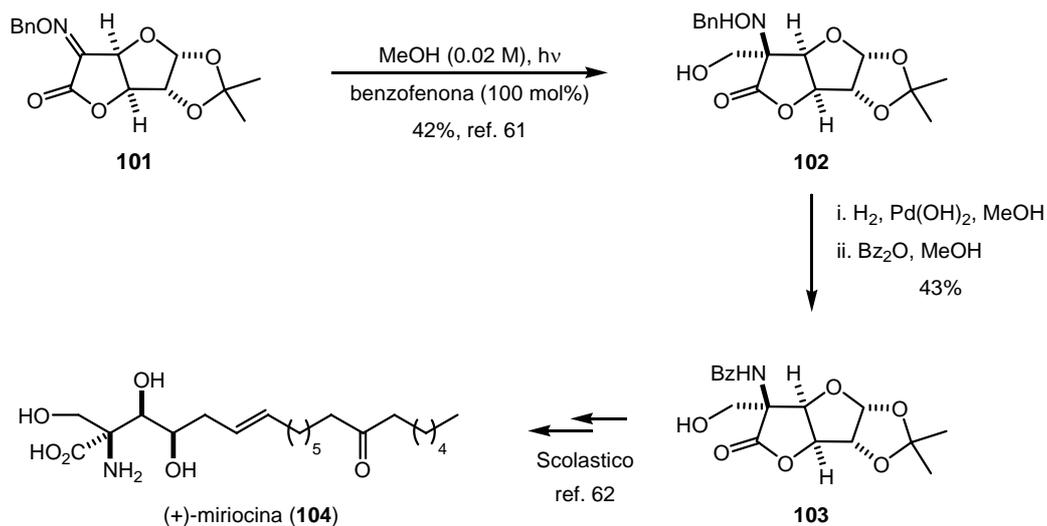
<sup>62</sup> a) Banfí, L.; Beretta, M. G.; Colombo, L.; Gennari, C.; Scolastico, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1983**, 1613-1619. b) Banfí, L.; Beretta, M. G.; Colombo, L.; Gennari, C.; Scolastico, C. *Chem. Commun.* **1982**, 488-490.

Tabla 1: Adición de radicales  $\alpha$ -oxigenados  $R_3^\cdot$  a éteres de oxima.

s.p. ( $R_1, R_2$ )	Radical ( $R_3$ )	Producto (%)
<b>96</b> (Me, Me)		<b>98a</b> (74, 85 <sup>c</sup> )
		<b>98b</b> (58)
<b>97</b> (-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -)		<b>99a</b> (73)
		<b>99b</b> (73)
<b>91a</b> (H, Et)		<b>100a</b> (82)
		<b>100c</b> (52)
		<b>100d</b> (67)

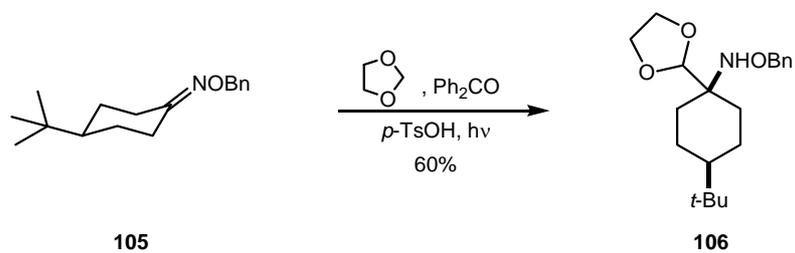
<sup>a</sup> El disolvente fue desoxigenado por burbujeo de argón (10 min). <sup>b</sup> Se empleó una lámpara de Hg de media presión Hanovia de 450 W. <sup>c</sup> Se añadió *p*-TsOH (50 mol%).

Esquema 29



Además se ha comprobado también que, en presencia de *p*-TsOH, es posible realizar la adición del radical 1,3-dioxolanilo a éteres de cetoxima derivados de cetonas alifáticas no activadas, tal como **105**.<sup>63</sup>

Esquema 30



<sup>63</sup> Tesis Doctoral de Susana Torrente Vilasánchez, Santiago de Compostela, Octubre 2001.



## **2. OBJETIVOS**



Los objetivos del presente trabajo de tesis se enmarcan en el estudio, desarrollo y aplicación de procesos radicalarios a la síntesis de compuestos nitrogenados.

Concretamente nos planteamos el estudio de:

1) la construcción del esqueleto carbonado básico de la tetrodotoxina (**107**) a partir de la diacetona-D-glucosa (**108**) y la glucurono- $\gamma$ -lactona (**112**) (Esquema 31).

2) la síntesis asimétrica de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos (Esquema 32).

En ambos casos las etapas claves consistirían en sendos procesos de adición de radicales de carbono a enlaces C=N.

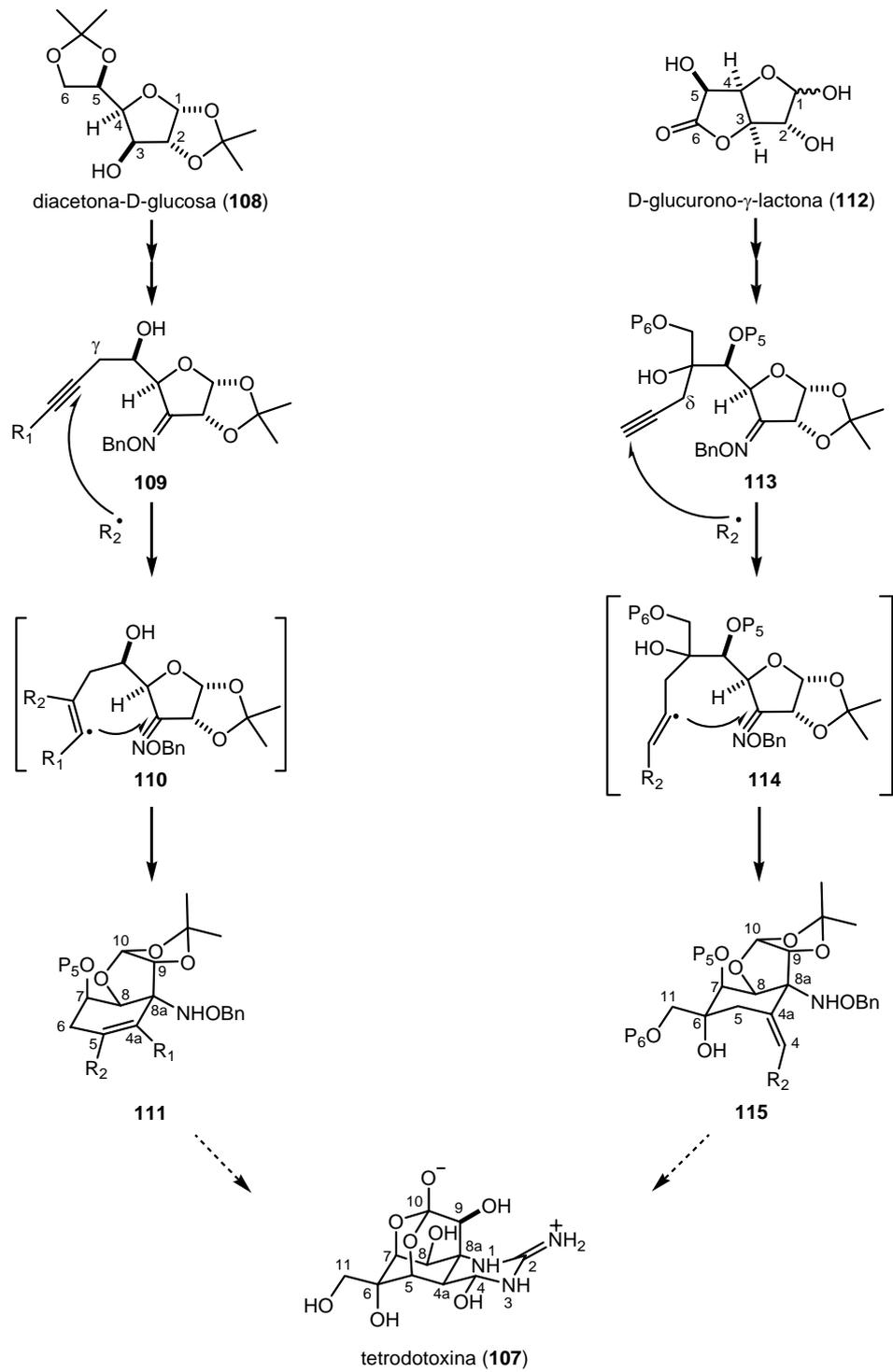
A tales efectos y en colación con el primer objetivo, en primer lugar diseñaríamos rutas sintéticas que a partir de los compuestos comerciales **108** y **112** nos permitiesen acceder de forma rápida y eficaz a las cetoximas  $\gamma$  y  $\delta$ -alquinil sustituidas del tipo **109** y **113**.

A continuación estudiaríamos la ciclación radicalaria de los sistemas **109** y **113**, que tras un primer ataque intermolecular de una especie  $R_2^{\bullet}$  y de transcurrir del modo señalado en el esquema 31, permitiría la construcción simultánea del anillo ciclohexánico y del centro cuaternario nitrogenado presentes en la tetrodotoxina.

Los compuestos del tipo **111** son de interés como potenciales intermedios sintéticos de análogos de la tetrodotoxina que poseen la posición 6 sin funcionalizar, mientras que los compuestos del tipo **115** lo serían de análogos desoxigenados en C5.

Debemos además resaltar que la reacción de ciclación de los alquinos no terminales del tipo **109** carece de precedentes por lo que presenta un interés metodológico adicional.

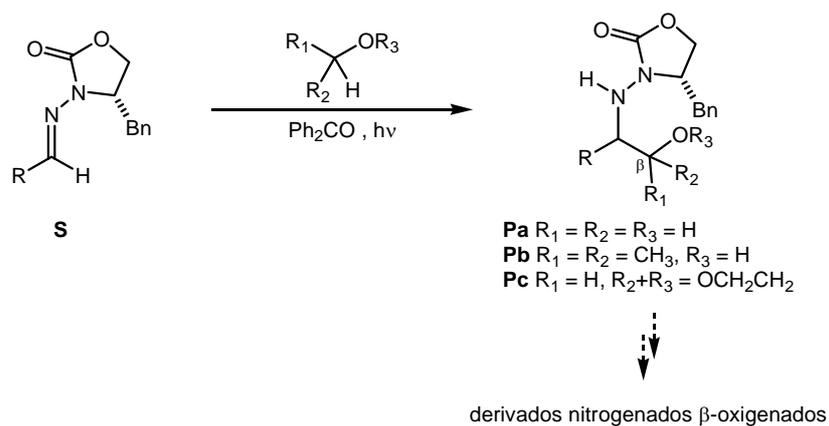
Esquema 31



En relación con el segundo objetivo, el estudio de una síntesis asimétrica de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos basada en la adición radicalaria a enlaces C=N, evaluaríamos en primer lugar la aplicabilidad y las limitaciones de las adiciones intermoleculares de radicales de carbono  $\alpha$ -oxigenados a éteres de aldoxima y aldohidrazonas en las condiciones previamente desarrolladas en el grupo para la adición a los correspondientes sistemas cetona, así como la posibilidad de utilizar como agentes sensibilizadores compuestos derivados de la benzofenona que faciliten la separación de los aductos deseados de los productos secundarios.

A continuación, estudiaríamos dicha adición radicalaria a las acilhidrazonas del tipo **S**, con el fin de acceder a los derivados nitrogenados del tipo **P**, precursores entre otros, de  $\alpha$ -aminoácidos y aminoalcoholes.

Esquema 32





### **3. SÍNTESIS DEL ESQUELETO BÁSICO DE LA TETRODOTOXINA**



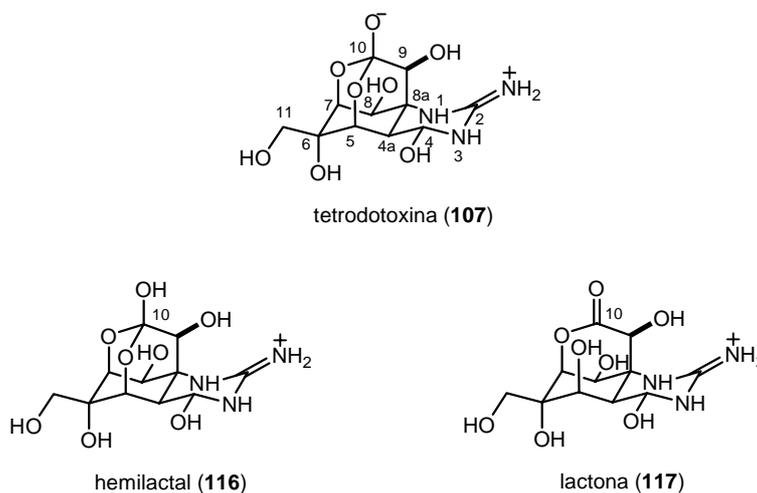
### **3.1. INTRODUCCIÓN**



### 3.1.1. TETRODOTOXINA: ESTRUCTURA, PROPIEDADES Y ESTUDIOS SINTÉTICOS.

La tetrodotoxina (TTX, **107**) es una neurotoxina de origen natural aislada por primera vez en el hígado de la familia de los tetraodóntidos, concretamente en el conocido *pez globo* o *fugu*. La estructura<sup>64</sup> en estado sólido cristalino se estableció en 1964 como la de un zwitterión (**107**), aunque a pH fisiológico se encuentra fundamentalmente en forma de hemilactal **116** ( $pK_a$  del protón C10-OH = 8.7), en equilibrio con un pequeño porcentaje de la lactona **117**.<sup>65</sup> Contiene un número elevado de heteroátomos (ocho átomos de oxígeno y 3 de nitrógeno, cuya suma coincide con el número de átomos de carbono) y 8 centros estereogénicos.

Figura 6



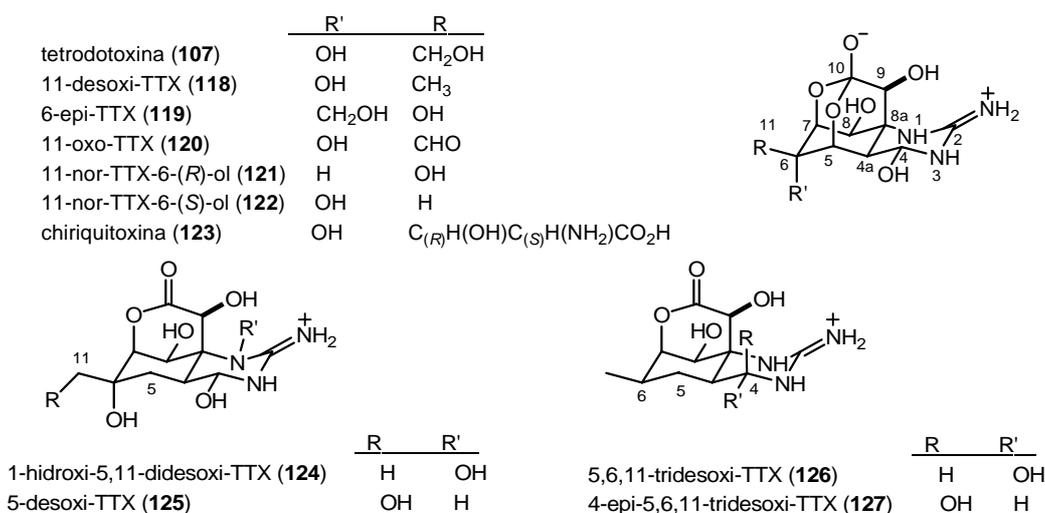
En cuanto a sus propiedades físico-químicas, la TTX es prácticamente insoluble en disolventes orgánicos comunes (DMF, DMSO) por lo que no puede extraerse fácilmente de disoluciones acuosas. Su bajo peso molecular hace que tampoco pueda ser separada por diálisis de otras sales en disoluciones tamponadas en las que es estable. Es estable en estado sólido y bastante estable en medio ácido diluido, pero se descompone a valores de pH superiores a ocho.

<sup>64</sup> Cuatro grupos propusieron la misma fórmula estructural para la TTX: a) Goto, t.; Kishi, Y.; Takahashi, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2059-2088. b) Tsuda, K.; Ikuma, S.; Kawamura, M.; Tachikawa, R.; Sakai, K.; Tamura, C.; Amakasu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1357-1374. c) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 49-74. d) Mosher, H. S.; Fuhrman, F. A.; Buchwald, H. D.; Fisher, H. G. *Science* **1964**, *144*, 1100-1110.

<sup>65</sup> Fuhrman, F. A. "Tetrodotoxin, Tarichatoxin and Chiriquitoxin: Historical Perspectives" Parte 1, capítulo 1, pág. 1 en *Tetrodotoxin, Saxitoxin & the Molecular Biology of the Sodium Channel*, Vol. 479, Annals of the New York Academy of Sciences, **1986**, Kao, C. Y.; S. R. Levison, Ed.

En la actualidad se conocen varios análogos naturales de la tetrodotoxina.<sup>66</sup> La mayoría de ellos presentan variaciones únicamente en las posiciones 6 y 11 (compuestos **118-123**), aunque se han aislado otros cuatro análogos que están desoxigenados en la posición 5 (compuestos **124-127**), por lo que aparecen como lactonas bicíclicas. Otra característica común a los compuestos **124**, **126** y **127** es que están desoxigenados en la posición 11; además el compuesto **125** presenta la particularidad de que el átomo de nitrógeno de la posición 1 está hidroxilado.

Figura 7



En cuanto a su acción biológica, la tetrodotoxina es una potente neurotoxina que actúa bloqueando la transmisión del impulso nervioso. La generación de las señales eléctricas en las células nerviosas se basa principalmente en la apertura y cierre de los canales iónicos de sodio y potasio dependientes del voltaje, y la afinidad de la toxina por los primeros es tan elevada que bastan concentraciones muy bajas (del orden de nM) para que se interrumpa la transmisión de las señales. Por este motivo, la ingestión de la

<sup>66</sup> En los siguientes artículos se describe el aislamiento a partir de sus fuentes naturales y la determinación estructural de los análogos de tetrodotoxina indicados:

a) 11-desoxi-TTX y 6-epi-TTX: Yasumoto, T.; Yotsu, M.; Murata, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2344-2345. b) 11-nor-TTX-6-(R)-ol: Endo, A.; Khora, S. S.; Murata, M.; Naoki, H.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4127-4128. c) 11-nor-TTX-6-(S)-ol: Yotsu, M.; Hayashi, Y.; Khora, S. S.; Sato, S.; Yasumoto, T. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, *56*, 370-371. d) 11-oxo-TTX: Khora, S. S.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4393-4394. e) Chiriquitoxina (CHTX): Yotsu, M.; Yasumoto, T.; Kim, Y. H.; Naoki, H.; Kao, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3187-3190. f) 1-hidroxi-5,11-didesoxi-TTX: Kotaki, Y.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 827-830. g) 5,6,11-tridesoxi-TTX y 4-epi-5,6,11-tridesoxi-TTX: Yotsu-Yamashita, M.; Yamagishi, Y.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9329-9332. h) 5-desoxi-TTX: Yotsu-Yamashita, M.; Schimmele, B.; Yasumoto, T. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1999**, *63*, 961-963.

toxina en pequeñas dosis (la dosis letal LD<sub>50</sub> en ratones es de 10 µg/Kg) origina la muerte por parada cardiorrespiratoria.

Estos canales son glicoproteínas transmembranales que están presentes en las neuronas y otras células sensibles a estímulos eléctricos. Constituyen una pieza fundamental en la transmisión de las señales nerviosas mediante *potenciales de acción*.<sup>67</sup> En la membrana celular, en ausencia de estímulos, existe una separación de cargas: positiva en el exterior y negativa en el interior lo que origina un *potencial de reposo* cuyo valor es negativo por convenio (para la mayoría de las neuronas oscila entre -40 y -75 mV). Diversos estímulos producen una desviación del potencial de membrana de su valor constante de reposo: decimos que la membrana está *excitada*. La propagación de la excitación es lo que se conoce como *impulso*. Existen dos tipos de impulsos: *potenciales locales* y *potenciales de acción*. Los primeros disminuyen en intensidad al alejarse del lugar del estímulo. En los potenciales de acción, sin embargo la señal se propaga sin variación desde el lugar de excitación hasta el final del axón de la neurona. La apertura de los canales de sodio en el lugar de excitación y la consiguiente entrada de iones en las regiones de la membrana adyacentes a aquellas en la que se originó el estímulo provoca a su vez la despolarización de estas regiones, la apertura de canales de sodio adicionales y un nuevo influjo de iones en las zonas de membrana vecinas. La repetición de este proceso conduce a la propagación del estímulo en ambas direcciones a partir de su lugar de origen.

Los ensayos de actividad biológica realizados hasta la fecha con la molécula de tetrodotoxina<sup>68</sup> indican que el anillo de guanidina y los grupos hidroxilo de los átomos C4, C8, C9 y C10 son fundamentales en la interacción con el canal: cualquier alteración en alguna de estas posiciones conduce a pérdidas drásticas de actividad que, sin embargo, apenas se ve afectada en aquellos análogos modificados en los centros C6 y/o C11.

Además de la tetrodotoxina, existen otras neurotoxinas que interactúan con los canales de sodio y producen efectos específicos sobre ellos, bloqueándolos o alterando el mecanismo de activación o desactivación.<sup>69,70</sup>

---

<sup>67</sup> Kandel, E. R.; Schwartz, J. H. pág 13-86 en *Principles of Neuronal Science*, 2<sup>nd</sup> Ed.; Elsevier: New York, 1985.

<sup>68</sup> Kao, C. Y.; Walter, S. E. *J. Physiol.* **1982**, 323, 619.

<sup>69</sup> Gordon, R. D. "Sodium Channel Specific Neurotoxins: Recent Advances in the Understanding of their Molecular Mechanisms" *Handb. Exp. Pharmacol.* **1992**, 102, 719-737.

<sup>70</sup> Hucho, F. "Toxins as Tools in Neurochemistry" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 39-50.

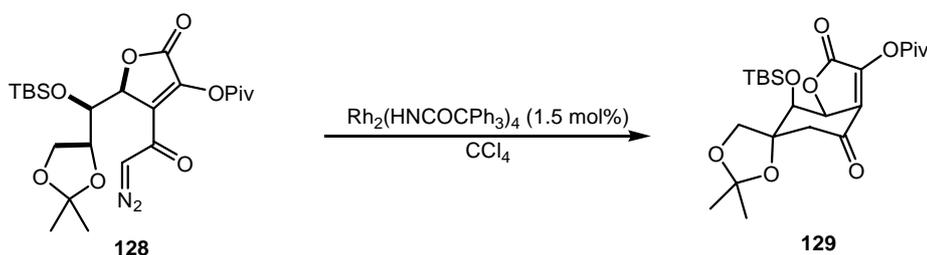
La utilización de estas toxinas puede ser de gran ayuda para conocer aspectos funcionales de estos canales, como por ejemplo la localización de los lugares de acción y el conocimiento detallado de las interacciones de unión.

Asimismo, para conocer bien la funcionalidad responsable de la actividad biológica de la TTX y estas neurotoxinas, es indispensable utilizar análogos. Pero, concretamente la derivatización de la tetrodotoxina es extraordinariamente difícil por su estructura y propiedades, por eso es de gran importancia llegar a derivados de la toxina mediante síntesis total.

Diversos grupos de investigación han trabajado en su síntesis; entre ellos cabe destacar al grupo de Y. Kishi<sup>71</sup> por lograr la primera síntesis total de la tetrodotoxina en forma racémica en el año 1972. El hecho de que hasta tres décadas después no se lograra sintetizarla en forma enantioméricamente pura, pone de manifiesto las dificultades que conlleva la preparación de una molécula tan altamente funcionalizada. M. Isobe<sup>72</sup> ha desarrollado la primera síntesis asimétrica de la tetrodotoxina utilizando el 2-acetoxi-tri-*O*-acetil-D-glucal como material de partida, en un elevado número de pasos (70 pasos, rdto. global = 0.17%), que consiguió reducir a 39 en una 2ª síntesis mejorada<sup>73</sup> publicada recientemente (rdto. global a partir de levoglucosenona = 0.13 %).

Paralelamente, J. Du Bois<sup>74</sup> publicó la segunda síntesis enantioméricamente pura, desarrollada de forma lineal en 33 pasos a partir del ácido *D*-isoascórbico (rdto. global = 1.09%). El aspecto más destacado en esta síntesis es la eficiente utilización de las reacciones de inserción catalizadas por rodio, tanto para la formación del ciclohexano (décima etapa de la síntesis) como para la reacción de aminación (vigésima quinta etapa, Esquema 33).

Esquema 33

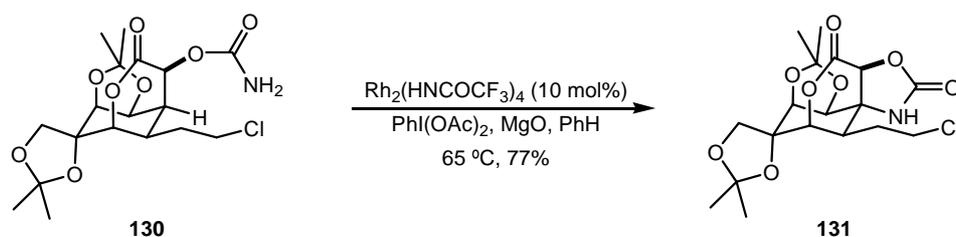


<sup>71</sup> a) Kishi, Y.; Aratani, M.; Tanino, H.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 335-338. b) Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217-9219 y 9219-9222. c) Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H.; Sugiura, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5127-5128 y 5129-5132.

<sup>72</sup> Ohyaabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805.

<sup>73</sup> Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4782-4785.

<sup>74</sup> Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.



Recientemente V. Koert ha publicado una revisión crítica de las tres síntesis totales referidas más arriba.<sup>75</sup>

### 3.1.2. APORTACIONES DE NUESTRO GRUPO.

En los estudios sintéticos realizados en el grupo hacia una síntesis de la tetrodotoxina en forma enantioméricamente pura, se ha utilizado la D-manosa como material de partida, ya que los átomos de carbono C2-C4-C5 poseen la funcionalización y estereoquímica requeridas por C9-C8-C7 de la toxina. En los estudios llevados a cabo por las Doctoras Noya, Paredes y Ozores se llegaron a las siguientes conclusiones (Esquema 34):<sup>76</sup>

- La cicloadición 1,3 dipolar de cetonitronas tipo **135** permitió acceder eficazmente al cicloaducto **136** que posee el centro cuaternario nitrogenado C8a con la estereoquímica adecuada, así como una unidad de tres átomos de carbono precursora de C4, C4a y C5.

- La ciclación radicalaria intramolecular de los éteres de cetoxima del tipo **138** condujo a los intermedios sintéticos **140** de la toxina, en los que se generó el centro nitrogenado C8a y, simultáneamente, se introdujo una unidad de dos átomos de carbono precursora de C4 y C4a.

- Los aductos nitrogenados así obtenidos, **136** y **140** fueron susceptibles de posteriores modificaciones en la ruta hacia la síntesis de la tetrodotoxina. De esta forma se consiguió por ejemplo, llegar a la lactona **141**, que posee todos los átomos de carbono presentes en la toxina, a excepción de C11. Contiene además el centro cuaternario nitrogenado C8a y las posiciones C9, C8 y C7 con la estereoquímica correcta.

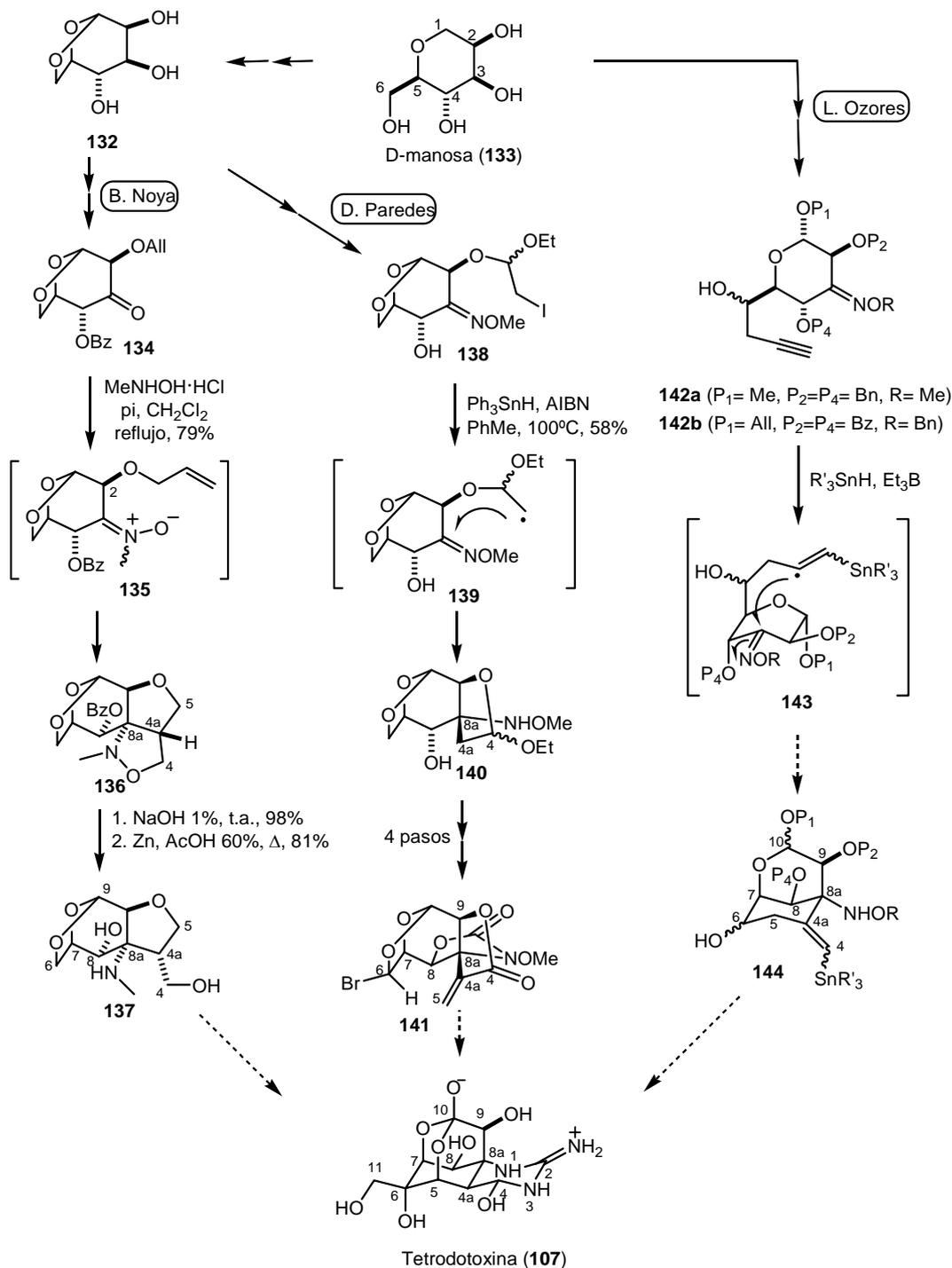
- A pesar de ello, todos los intentos de formación del anillo ciclohexánico que se realizaron en los intermedios sintéticos obtenidos, como por ejemplo el atrapado de un radical generado en la posición C6 de **141** por el carbono C5, resultaron infructuosos.

<sup>75</sup> Koert, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5572-5576.

<sup>76</sup> a) Ozores, L.; Cagide, F.; Alonso, R. *Synlett*, **2004**, 2746-2750. a) Noya, B.; Paredes, M. D.; Ozores, L.; Alonso, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5960-5968. b) Noya, B.; Alonso, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2745-2748.

- Asimismo, todos los intentos de ciclación radicalaria 6-exo realizados sobre los éteres de cetoxima **142a** y **142b** resultaron igualmente infructuosos. Ello podría estar relacionado, tanto con la dificultad de acceder a la conformación reactiva **143**, como a la mayor energía de activación que podría estar asociada a la formación de los sistemas bicíclicos [3.3.1] del tipo **144** en comparación con la ciclación de sistemas tales como **139** que conducen a biciclos fusionados.

Esquema 34



## **3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



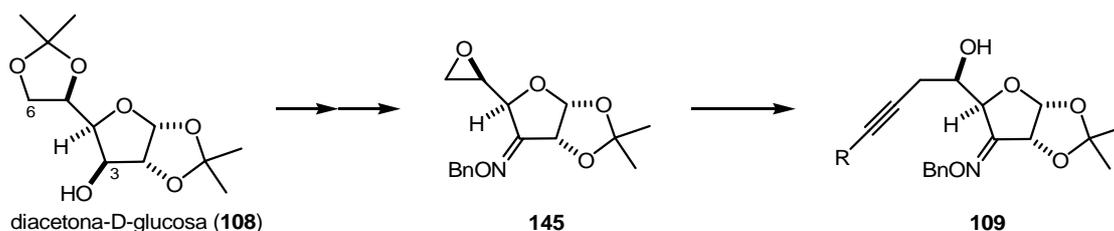
### 3.2.1. PREPARACIÓN DE LOS PRECURSORES DE CICLACIÓN

La síntesis del esqueleto básico de la tetrodotoxina de acuerdo con el plan ya indicado (Esquema 31) requería en primer lugar de la síntesis de los precursores de la reacción clave de ciclación radicalaria, los sistemas del tipo **109** y **113**, a partir de los materiales de partida elegidos: la diacetona-D-glucosa y la D-glucurono- $\gamma$ -lactona, ambos comerciales y baratos.

#### 3.2.1.1. Precursores derivados de la diacetona-D-glucosa.

La preparación de los sistemas del tipo **109** a partir de la diacetona-D-glucosa requiere esencialmente de la formación de un éter de oxima en C3 y la elongación de la cadena carbonada en C6. El compuesto **145** nos pareció un intermedio adecuado sobre el que realizar esta última operación por apertura del epóxido que **145** posee en C5-C6.

Esquema 35



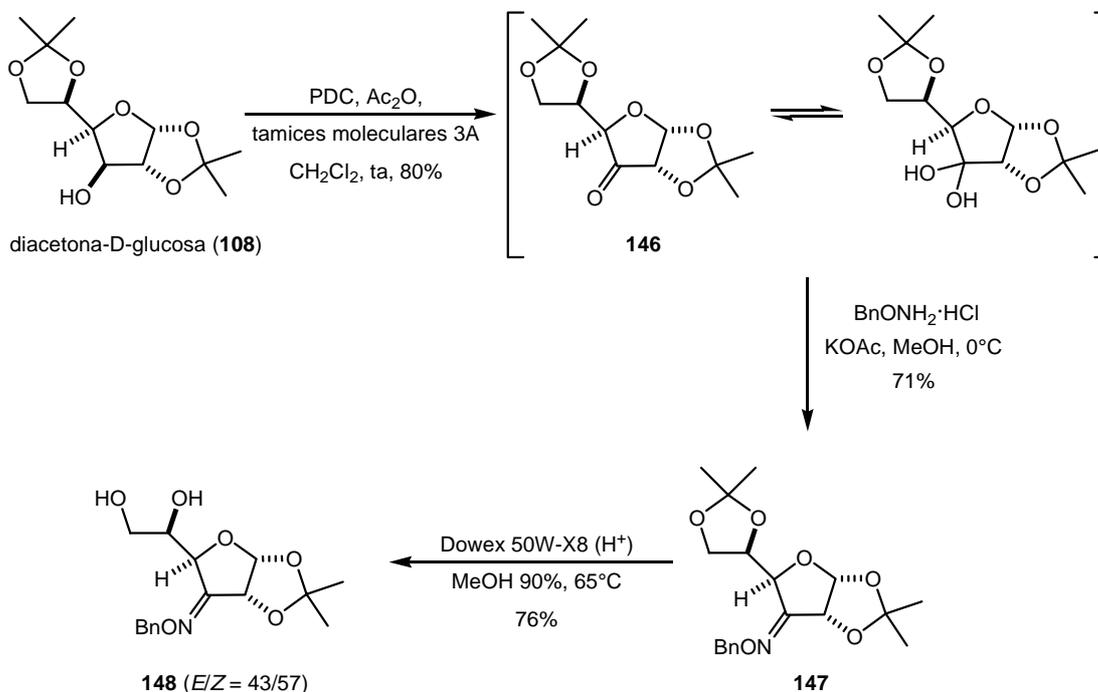
En primer lugar, la DAG **108** fue oxidada en la posición C3, por tratamiento con PDC, anhídrido acético y tamices moleculares en cloruro de metileno,<sup>77</sup> lo que condujo a la cetona **146** con un rendimiento del 80%. De acuerdo con su RMN de carbono (señal de carbono cuaternario a 100.7 ppm) y su espectro de masas (presencia de un pico a 261 que corresponde a  $M_{\text{hidrato}}-\text{CH}_3$ ), la cetona **146** se encuentra parcialmente en forma hidratada (10%).

A continuación, la cetona **146** se transformó en el éter de oxima **147** por tratamiento con hidrocloreuro de *O*-bencil hidroxilamina y acetato potásico en metanol. Aunque durante la reacción se observó la formación de dos productos (c.c.f., presumiblemente los dos isómeros geométricos *E* y *Z*), el éter de oxima **147** se aisló como un único

<sup>77</sup> Para una recopilación de métodos de oxidación de la DAG, véase: a) Hodosi, G. *Carbohydr. Res.* **1994**, 252, 291-296. b) Chaudhuri, M. K.; Chettri, S. K.; Lyndem, S.; Paul, P. C.; Srinivas, P. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 1894-1898. c) Tadano, K.; Idogaki, Y.; Yamada, H.; Suami, T. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1201-1210. d) Czennecki, B.; Ceorcoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumapae, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1699-1702. e) Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'auria, M. *Synthesis* **1982**, 245-258. f) Beynon, P. J.; Collins, P. M.; Doganges, P. T.; Overend, W. G. *J. Chem. Soc.* **1966**, 1131-1136.

isómero con un rendimiento del 71% por sucesivas cristalizaciones del crudo de reacción en hexano.

Esquema 36



La desprotección selectiva del grupo acetal entre las posiciones C5 y C6 resultó ser más problemática que en otros sustratos similares descritos en la bibliografía,<sup>78</sup> observándose en nuestro caso, que difiere fundamentalmente de los descritos, en que el carbono C3 es sp<sup>2</sup> en lugar de tetraédrico, una mayor labilidad del grupo isopropilideno en C1-C2 en las condiciones habitualmente empleadas: AcOH(ac) 30%, condiciones en las que el diol deseado **148** se obtuvo únicamente con un 34% de rendimiento (Tabla 2, entrada 1). Por su parte el tratamiento con tiourea<sup>79</sup> en MeOH a reflujo condujo en su mayoría al éter de oxima **147** inalterado, aislándose **148** con un 24%. Los mejores resultados se obtuvieron empleando la resina ácida Dowex 50W-X8,<sup>80</sup> que además permitió una fácil elaboración: un simple filtrado. Se obtuvo así el diol **148**, como una mezcla aproximadamente equimolar de isómeros *E* y *Z* del éter de oxima, con un 76%.

<sup>78</sup> Verheyden, J. P. H.; Richardson, A. C.; Bhatt, R. S.; Grant, B. D.; Fitch, W. L.; Moffatt, J. G. *Pure & Appl. Chem.* **1978**, *50*, 1363-1383: se describe la hidrólisis selectiva en C5-C6 de derivados de la 1,2:5,6-O-diisopropiliden- $\alpha$ -D-alofuranosa que presentan diferente sustitución en C3 ( TsO- y H-; Me- y HO-; BnOCH<sub>2</sub>- y HO-) empleando AcOH del 60 a 80% (rdtos = 86 a 95%).

<sup>79</sup> Majumdar, S; Bhattacharjya, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5682-5685: se describe la hidrólisis selectiva en C5-C6 de derivados de la 1,2:5,6-O-diisopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa que presentan diferentes grupos en C3 (MsO-, BnO-, Alil<sub>2</sub>N-) empleando tiourea (rdtos = 75 a 95%).

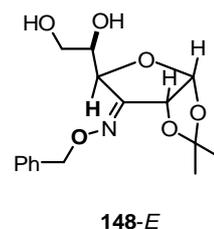
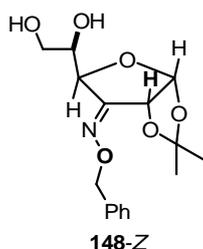
<sup>80</sup> Park, K. H.; Yoon, Y. J.; Lee, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9737-9740.

Tabla 2: Pruebas de desprotección del diol en C5 y C6 de la oxima **147**.

Condiciones	Resultados
AcOH 30%, THF, $\Delta$	<b>148</b> (34%)
Tiourea (5 eq), MeOH 90%, $\Delta$ , 60 h	<b>147</b> (65%) + <b>148</b> (24%)
Dowex 50W-X8 (H <sup>+</sup> ), MeOH 90%, $\Delta$	<b>148</b> (76%)

Tentativamente asignamos las señales en el espectro de RMN de protón a uno u otro isómero (*E* ó *Z*) basándonos en el desapantallamiento anisotrópico que ejercería el átomo de oxígeno del éter de oxima sobre los protones unidos a los átomos de C en posición  $\alpha$ .<sup>81</sup> En el caso de la oxima **148-Z**, el protón H2 resonaría a campo más bajo, mientras que en la oxima **148-E**, este efecto se produciría sobre H4 (Esquema 37).

Esquema 37



H	$\delta$ (ppm), J (Hz)
H2 <sub>Z</sub>	5.22 (dd, $J_{2-1}=4.3$ , $J_{2-4}=1.0$ )
H4 <sub>Z</sub>	4.71 (dd, $J_{4-5}=6.0$ , $J_{4-2}=1.0$ )

H	$\delta$ (ppm), J (Hz)
H2 <sub>E</sub>	5.05 (dd, $J_{2-1}=4.5$ , $J_{2-4}=1.3$ )
H4 <sub>E</sub>	5.11 (dd, $J_{4-5}=3.7$ , $J_{4-2}=1.3$ )

De la comparación de los  $\delta$  de H2 y H4 en **148-Z** y **148-E** con los que presentaba el diacetal **147** que aislamos ( $\delta$  de H2 y H4 son 5.17 y 4.85 ppm, respectivamente), parece deducirse que la configuración del doble enlace en este último sería *Z*.

Una vez obtenidos los dioles **148** (*E/Z* = 43/57) se procedió a su transformación en los correspondientes epóxidos. En las condiciones descritas por Rao<sup>82</sup> para este tipo de conversión (Esquema 38 y Tabla 3, entrada 2), en las que se forma selectivamente el tosilato del grupo hidroxilo terminal que a continuación es desplazado por ataque

<sup>81</sup> Fraser, R. R.; Capoor, R.; Bovenkamp, J. W.; Lacroix, B. V.; Pagotto, J. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 2616-2620.

<sup>82</sup> Murthy, V. S.; Gaitonde, A. S.; Rao, S. P. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 285-289: el tratamiento de la 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa con NaH (2.2 equiv, 0 °C) en THF seguido de TsCl (1.2 equiv, porciones en 2 h) condujo a la formación del correspondiente epóxido (60%).

intramolecular del grupo hidroxilo secundario, se formaron los epóxidos deseados **145** (25%), pero mezclados con el epóxido **149** epímero en C5 (16%), y con el compuesto ditosilado **150** (25%). Los intentos de optimización de esta reacción (variando el disolvente: THF/ DMF/piridina; la base: NaH/piridina; el agente sulfonilante: TsCl/MsCl, y las condiciones de reacción: modo y tiempo de adición y la temperatura, Tabla 3, entradas 1-6) no condujeron a mejores resultados.

Esquema 38

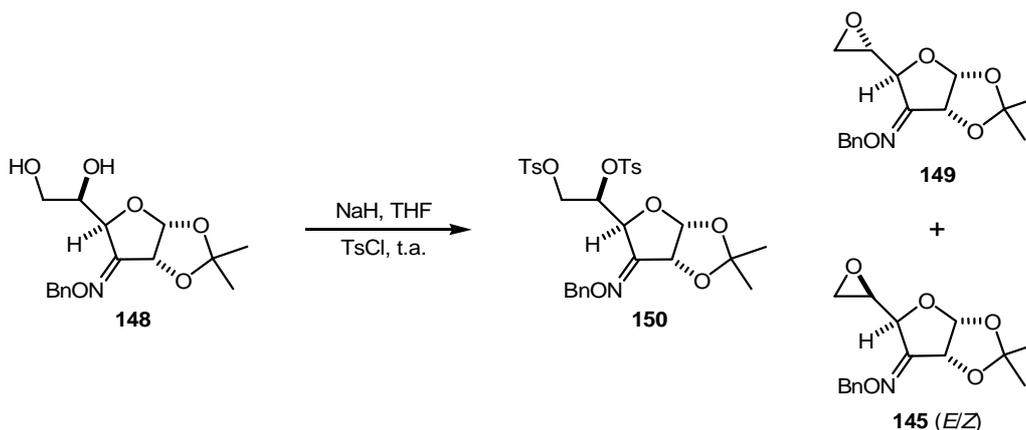


Tabla 3: Condiciones probadas para la epoxidación de **148**.

Entrada	Condiciones	Resultados
1	NaH, THF, 0 °C; TsCl (una porción), t.a.	<b>150</b> (47%)
2	NaH (2 eq), THF, 0 °C; TsCl (1.2 eq, porciones en 2 h), t.a.	<b>150</b> (25%) + <b>149</b> (16%) + <b>145</b> (25%)
3	NaH, DMF, 0 °C; TsCl/THF (en 2 h), t.a.	<b>148</b> (mayoritario por c.c.f.)
4	NaH, DMF, 0 °C; TsCl/THF (en 2.5 h), Δ	<b>148</b> (77%)
5	i: MsCl, pi, t.a.; ii: NaOMe/MeOH	Productos no identificados
6	TsCl, pi, ta	<b>148</b> + <b>150</b> (c.c.f.)
7	DBU, CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> F, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C → t.a.	<b>149</b> (13%, <i>E/Z</i> = 61/39) + <b>145</b> (59%, <i>E/Z</i> = 37/63)
8	Ph <sub>3</sub> P (2 eq), DEAD (2 eq), PhH, tamices moleculares 3Å, Δ	<b>149</b> (4%, <i>E</i> ) + <b>145</b> (66%, <i>E/Z</i> = 50/50)

Por tratamiento de **148** con DBU y fluoruro de *n*-perfluorobutananosulfonilo<sup>83</sup> se consiguió un rendimiento mejorado y aceptable de **145** (59%, *E/Z* = 37/63), aunque

<sup>83</sup> Klar, U.; Neef, G.; Vorbrüggen, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7497-7498.

acompañado de una proporción importante de su epímero en C5, **149** (13%,  $E/Z = 61/39$ , Tabla 3, entrada 7).

Finalmente, en las condiciones de Mitsunobu, en las que el diol **148** se trató inicialmente con trifenilfosfina en benceno a reflujo en presencia de tamices moleculares 3Å y a continuación con DEAD durante una hora, condujo a los mejores resultados: el epóxido deseado **145** como una mezcla de isómeros *E* y *Z* con un 66% de rendimiento acompañado de solamente un 4% de su epímero en C5.

Hemos asignado al epóxido **145** la estructura con retención de configuración en C5, de acuerdo con los precedentes bibliográficos de este tipo de epoxidación.<sup>84</sup> En cuanto a sus isómeros geométricos, la asignación de señales en los espectros de RMN de protón de las mezclas **145-E** y **145-Z** a cada uno de los isómeros, así como a las de su epímero en C5, **149** y de los del ditosilato **150**, se realizó de modo análogo a las asignaciones de señales a cada uno de los isómeros geométricos de los dioles precursores **148-E** y **148-Z** (Esquema 37 y Tabla 4).

Tabla 4: Asignación de la geometría de los compuestos **145**, **149** y **150**.

Compuesto	H2 [ $\delta$ (ppm), J (Hz)]	H4 [ $\delta$ (ppm), J (Hz)]
<b>145-E</b>	4.93 (dd, $J_{2-1} = 4.4$ , $J_{2-4} = 1.3$ )	5.33 (m)
<b>145-Z</b>	5.18 (dd, $J_{2-1} = 4.4$ , $J_{2-4} = 1.3$ )	4.81 (dd, $J_{4-5} = 2.7$ , $J_{4-2} = 1.3$ )
<b>149-E</b>	5.00 (dd, $J_{2-1} = 4.1$ , $J_{2-4} = 1.3$ )	5.22 (m)
<b>150-Z</b>	5.07 (dd, $J_{2-1} = 4.3$ , $J_{2-4} = 1.3$ )	4.81 (dd, $J_{4-5} = 1.9$ , $J_{4-2} = 1.3$ )

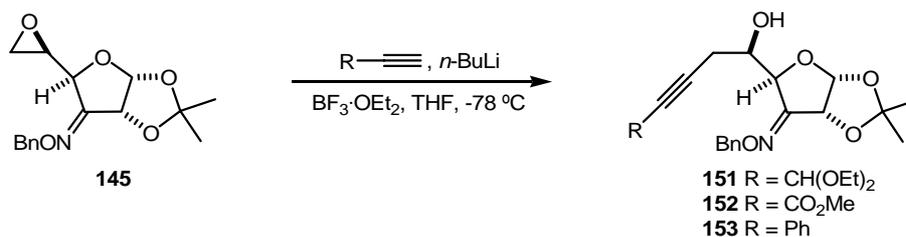
Habiendo instalado el éter de oxima en la posición C3 y el epóxido en las posiciones C5-C6, procedimos al estudio de la apertura del epóxido de **145** por ataque de los aniones derivados de los alquinos 3,3-dietoxi-1-propino, propiolato de metilo y fenilacetileno. Si bien el primero de ellos aparecía como el más atractivo desde el punto de vista sintético, pues su grupo acetal constituiría un precursor directo y adecuado de la función de hemiaminal de la tetrodotoxina, decidimos proceder también a la derivatización de **145** con los otros dos aniones, obtenibles por otro lado directamente a

<sup>84</sup> Los artículos que se citan a continuación describen la formación de epóxidos a partir de diferentes dioles terminales, con retención de la configuración en el C secundario, por tratamiento con Ph<sub>3</sub>P-DEAD (rtdos= 60 a 90%): a) Mikkilineni, A. B.; Kumar, P.; Abushanab, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6005-6009. b) Abushanab, E.; Bessodes, M.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3841-3844. c) Robinson, P. L.; Barry, C. N.; Bass, S. W.; Jarvis, S. E.; Evans, S. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5396-5398. d) Takano, S.; Seya, K.; Goto, E.; Hirama, M.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1983**, 116-117. e) Achab, S.; Das, B. C. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 931-938.

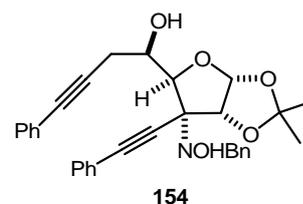
partir de compuestos comerciales, pues ello nos permitiría el estudio de la influencia de la sustitución en el alquino en la etapa clave de ciclación radicalaria. El procedimiento general de elongación de la cadena carbonada en C6 de **145** consistió en adicionar sucesivamente sobre el anión alquínico recién formado (por tratamiento del correspondiente alquino terminal con *n*-BuLi, en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), el epóxido **145** y  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ . Se obtuvieron de este modo los correspondientes alquinos **151**, **152** y **153** con buenos rendimientos en todos los casos y como mezclas de composición variable de sus isómeros *E* y *Z*, un hecho que no se estudió en detalle y que podría estar relacionado con la utilización de mezclas *E/Z* de composición variable del epóxido de partida, como resultado de un proceso de enriquecimiento en alguno de los isómeros geométricos durante la purificación cromatográfica.

Para el caso en el que utilizamos el anión derivado del fenilacetileno, también observamos la formación de **154**, como resultado de un doble ataque del anión al epóxido y al éter de oxima en C3.

Esquema 39



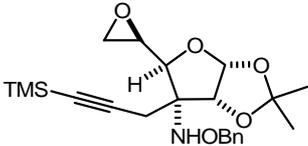
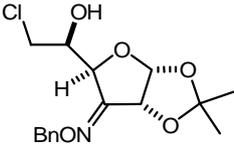
Alquino	Productos ( <i>E</i> : <i>Z</i> , %)
(EtO) <sub>2</sub> HC—C≡C—	<b>151</b> (34:66, 75%)
MeO <sub>2</sub> C—C≡C—	<b>152</b> (56:44, 85%)
Ph—C≡C—	<b>153</b> (70:30, 63 a 82%) + <b>154</b> (5 a 37%)



Finalmente, ensayamos la adición de una unidad propargílica al epóxido **145**, un proceso que podría conducir a precursores del tipo **113**. Sin embargo, el intento de apertura realizado con el anión litiado del 1-(trimetilsilil)-1-propino resultó en la formación del aducto **155** (53%) como resultado del ataque del anión al éter de oxima y en la de otros productos minoritarios cuya estructura no conseguimos elucidar (Tabla 5, entrada 1).

Por su parte, el intento de adición de un magnesiano propargílico, sí condujo a la apertura del epóxido pero por el ión cloruro.

Tabla 5: Adición de una unidad propargílica a **145**.

Condiciones		Resultados
1	TMS—C≡C—, <i>n</i> -BuLi, BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , THF, -70 °C	 <p><b>155</b> (53%)</p>
2	 , Mg, HgCl <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, Δ	 <p><b>156</b> (77%, <i>E/Z</i> = 63/37)</p>

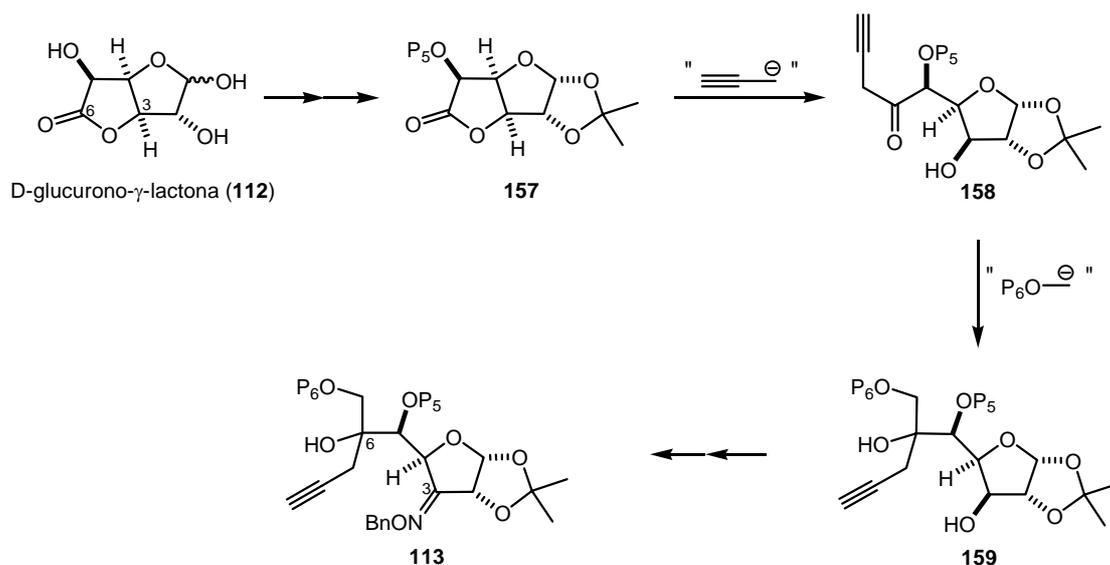
Si bien estos últimos resultados son de interés, tanto en lo que se refiere al mejor conocimiento de la reactividad relativa de epóxidos y éteres de cetoxima frente a nucleófilos de distinta naturaleza y/o condiciones, como en lo que afecta a la apertura de nuevas rutas sintéticas a partir de los derivados obtenidos por monoataque al éter de oxima o por doble ataque, no se estudiaron en mayor detalle en favor del plan inicialmente previsto.

### 3.2.1.2. Precursores derivados de la D-glucurono- $\gamma$ -lactona.

La D-glucurono- $\gamma$ -lactona (**112**), además de ser un compuesto comercial relativamente barato al igual que lo es la diacetona-D-glucosa, presenta como material de partida la ventaja adicional de que su posición C6 se encuentra en un estado de oxidación, no solamente diferenciado del de C5, sino, lo que es más importante, adecuado para construir en él, mediante dos adiciones sucesivas, la funcionalidad de alcohol terciario que la toxina final requiere en dicha posición.<sup>85</sup> Estas operaciones serían además, a priori, compatibles con la instalación de un éter de oxima en la posición C3, permitiendo así el acceso a los precursores de la ciclación radicalaria del tipo **113**.

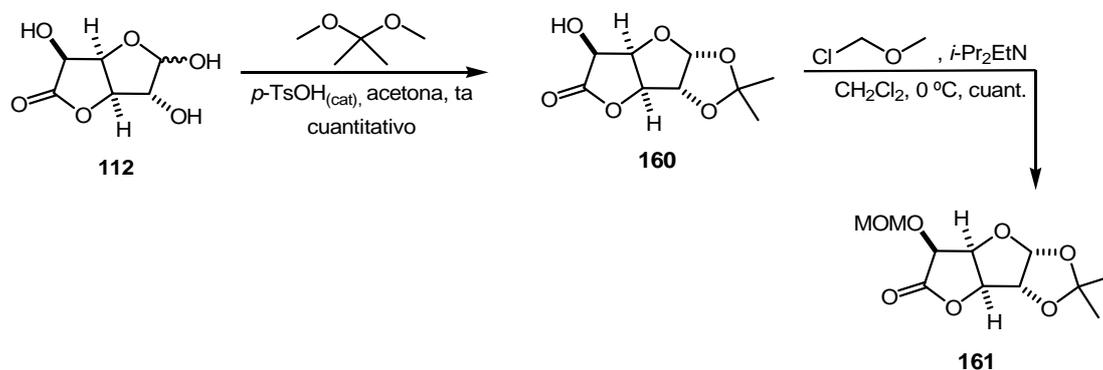
<sup>85</sup> Además se ha descrito la preparación en gran escala de su epímero en C2, la D-manurono- $\gamma$ -lactona, aunque todos nuestros intentos realizados hasta la fecha de reproducir dichas condiciones resultaron infructuosos (proyecto de Licenciatura de Pablo Pintor, Santiago de Compostela, Julio 2004): Watterson, M. P.; Martin, A.; Krulle, T. M.; Estevez, J. C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 4111-4120.

Esquema 40



En primer lugar, procedimos a proteger de modo diferencial los tres grupos hidroxilo libres de **112** mediante la formación del acetal en C1-C2 y de un éter (MOM) en C5.

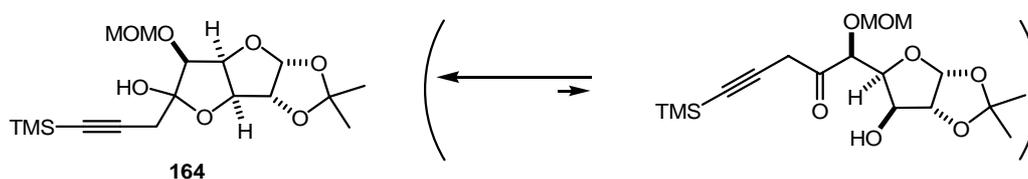
Esquema 41



A continuación, estudiamos la adición a C6 de una cadena propargílica precursora de las posiciones C4, C4a y C5 de la TTX. Los ensayos realizados con los compuestos organometálicos de Zn, Mg o In derivados de los bromuros propargílicos **162** y **163** (Tabla 6, entradas 1-4), no condujeron al resultado deseado. Finalmente, se consiguió el ataque en C6 con el anión litiado del 1-(trimetilsilil)-1-propino (Tabla 6, entrada 5) que condujo al aislamiento del hemicetal **164** como una mezcla de epímeros en C6 con un rendimiento del 75% (mezcla de epímeros = 86/14).

Tabla 6: Estudios de adición de una cadena propargílica a la lactona **161**.

Agente propargílico	Condiciones	Resultado
1	Zn, THF/NH <sub>4</sub> Cl, ta <sup>86</sup>	<b>161</b> (RMN)
2	Mg, HgCl <sub>2</sub> (cat), Et <sub>2</sub> O, 0 °C → Δ <sup>87</sup>	<b>161</b> (c.c.f.)
3	In, tolueno/H <sub>2</sub> O, ta <sup>88</sup>	<b>160</b> + <b>161</b>
4	Zn, HgCl <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O, THF, Δ <sup>89</sup>	<b>161</b> (c.c.f.)
5	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C	<b>164</b> (75%)



Intentamos a continuación el segundo ataque a dicha posición C6, presumiendo que **164** podría estar en equilibrio con al menos una pequeña cantidad de cetona en el medio de reacción. Sin embargo, en todos los intentos de adición realizados utilizando derivados organometálicos, tanto del bencil clorometil éter como del benciloximetiltributylestannano,<sup>90</sup> la sustancia de partida se recuperó prácticamente inalterada (Tabla 7).

<sup>86</sup> Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1411-1414.

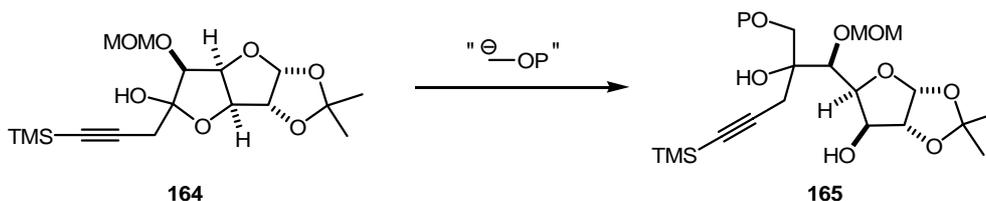
<sup>87</sup> Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1969-1980.

<sup>88</sup> Isaac, M. B.; Chan, T.-H. *Chem. Commun.* **1995**, 1003-1004.

<sup>89</sup> a) Graßberger, V.; Berger, A.; Dax, K.; Fechter, M.; Gradnig, G.; Stütz, A. E. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 379-390. b) Daniels, R.G.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1579-1582.

<sup>90</sup> Kaufman, T. S. *Synlett* **1997**, 1377-1378.

Tabla 7: Intentos de adición de una unidad alcoximetilo al hemiacetal **164**.

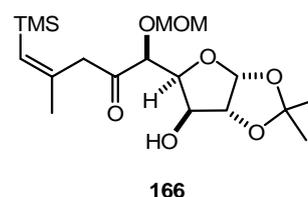


Reactivo	Condiciones	Resultado
	$\text{SmI}_2$ , THF, ta <sup>91</sup>	<b>164</b>
	i) Mg, I <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, Δ; ii) <b>164</b> /Et <sub>2</sub> O, 0 °C → t.a. <sup>92</sup>	Mezcla compleja
	i) SnCl <sub>2</sub> , LiBr, THF, t.a.; ii) n-BuLi, -78 °C;	<b>164</b>
	iii) <b>164</b> /THF, -30 °C → t.a. <sup>93</sup>	
	n-BuLi, THF, -78 °C	<b>164</b>
	n-BuLi, tolueno, -78 °C → t.a.	<b>164</b>
	n-BuLi, MgBr <sub>2</sub> , THF, -78 °C → 0 °C	<b>164</b>
	n-BuLi, MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> , THF, -78 °C → t.a.	Mezcla compleja

Para confirmar que la escasa reactividad de **164**, no se debía a problemas relacionados con la estabilidad y/o la reactividad de los aniones utilizados, decidimos probar con aniones más sencillos (Tabla 8).

Tabla 8: Otros intentos de adición a **164**.

Condiciones	Resultado
PhMgBr, THF, Δ	<b>164</b>
MeMgCl, CeCl <sub>3</sub> , THF, Δ <sup>94</sup>	<b>166</b> (27%)
MePPh <sub>3</sub> Br, n-BuLi, THF, Δ <sup>95</sup>	Descomposición



<sup>91</sup> Imamoto, T.; Hatajima, T.; Takiyama, N.; Takeyama, T.; Kamiya, Y.; Yoshizawa, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 3127-3135.

<sup>92</sup> Raadt, A.; Stütz, A. C. *Carbohydr. Res.* **1991**, 101-115: se describe el doble ataque del magnesiano del (clorometil)trimetilsilano a la 5-*O*-*t*-butildimetilsilil-1,2-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucurono- $\gamma$ -lactona (62%).

<sup>93</sup> Corey, E. J.; Eckrich, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3163-3164.

<sup>94</sup> Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4763-4766.

<sup>95</sup> Thompson, H. W.; Wong, J. K.; Lalancette, R. A.; Boyko, J. A.; Robertiello, A. M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2115-2121.

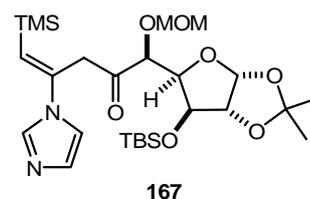
Únicamente en el caso en el que utilizamos cloruro de metilmagnesio pudimos aislar de la mezcla compleja de reacción un nuevo producto al que asignamos tentativamente la estructura del alqueno **166**.

Tampoco dio buen resultado el intento de derivatización de **164** por tratamiento con el iluro derivado del bromuro de metiltrifenilfosfonio.

Decidimos cambiar de táctica, y proceder en primer lugar a la apertura del ciclo de hemicetal antes de llevar a cabo la adición. Para ello, intentamos proteger la cetona latente en C6 de **164** por tratamiento con etilenglicol, aunque sin resultado (Tabla 9, entradas 1 y 2). A continuación intentamos proteger el alcohol en C3; la única prueba en la que conseguimos aislar algún producto de reacción al que le asignamos tentativamente la estructura **167** fue aquella en la que tratamos **164** con cloruro de *t*-butildimetilsililo e imidazol en dimetilformamida (Tabla 9, entrada 6). Aunque en **167** se habría producido la protección del alcohol, probablemente este proceso habría tenido lugar posteriormente al ataque del imidazol al alquino, ya que al modificar las condiciones de sililación utilizando DMAP y trietilamina la sustancia de partida **164** permaneció inalterada.

Tabla 9: Intentos de apertura del hemicetal.

Condiciones	Resultados
HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, PPTS, benceno	<b>164</b> (c.c.f.)
HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, TMSCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Δ	Mezcla compleja
Ac <sub>2</sub> O, pi, Δ	Descomposición
TBSTf, Et <sub>3</sub> N, ta	Mezcla compleja
TBSCl, Im, DMF, 60 °C	<b>167</b> (43%)
TBSCl, DMAP, Et <sub>3</sub> N, ta	<b>164</b> (c.c.f.)

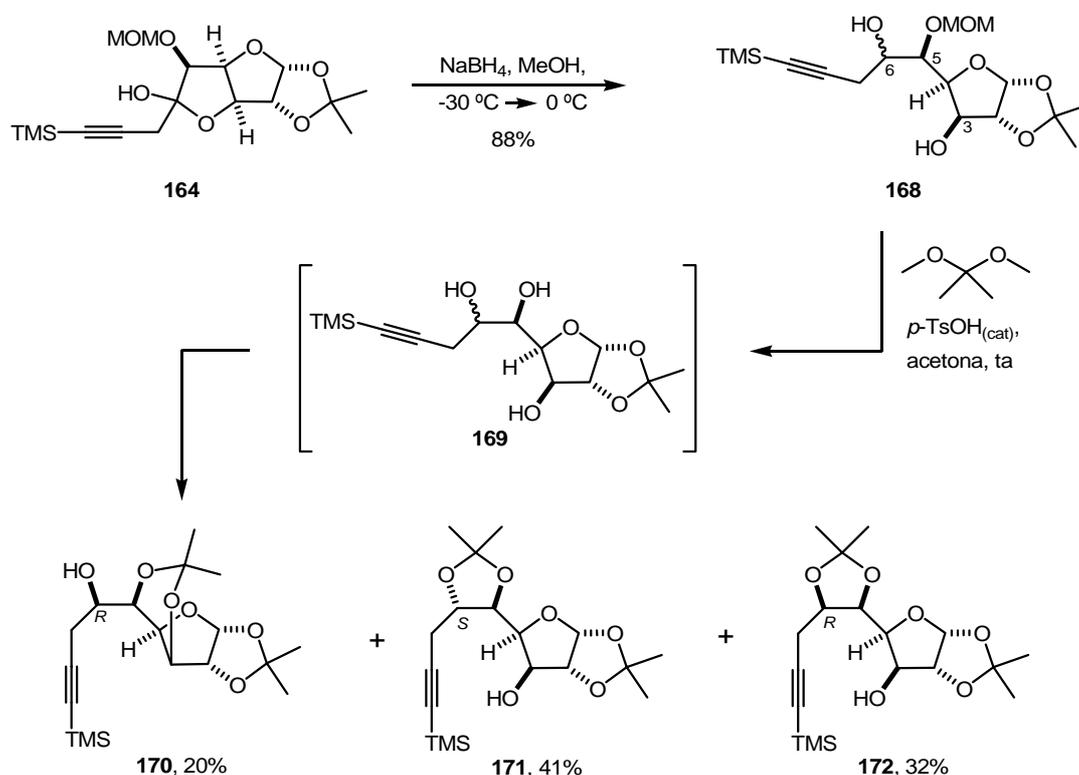


Dada la dificultad que encontramos para llevar a cabo adiciones de nucleófilos de carbono y de oxígeno al grupo carbonilo en C6 de **164** enmascarado en forma hemicetálica, decidimos intentar su reducción con hidruros metálicos. En este caso la reacción sí procedió con normalidad: el tratamiento de **164** con borohidruro sódico en metanol, condujo al diol **168** como una mezcla de epímeros (aprox. 62/38) con un rendimiento del 88% (Esquema 42).

Partiendo del compuesto **168** estudiamos el proceso de diferenciación de los grupos hidroxilo con el fin último de formar el éter de oxima en C3. Para ello procedimos a la desprotección del grupo MOM en C5 y a la subsiguiente reprotcción in situ del triol **169** así formado en condiciones de acetalización con 2,2-dimetoxipropano. Ello condujo mayoritariamente a los diastereoisómeros **171** y **172** deseados que poseen el grupo hidroxilo en C3 libre, además de a **170** (20%), un compuesto en el que se habría formado un acetal cíclico de seis eslabones entre los grupos hidroxilo en C3 y C5.

La asignación de la configuración en C6 correspondiente a cada uno de los acetales se hizo a posteriori relacionando la de **172** con la del cicloaducto **186** (pag 66) que se determinó inequívocamente por nOe, así como teniendo en cuenta que **170** y **172** son interconvertibles entre sí, pero no con **171**, en medio ácido.

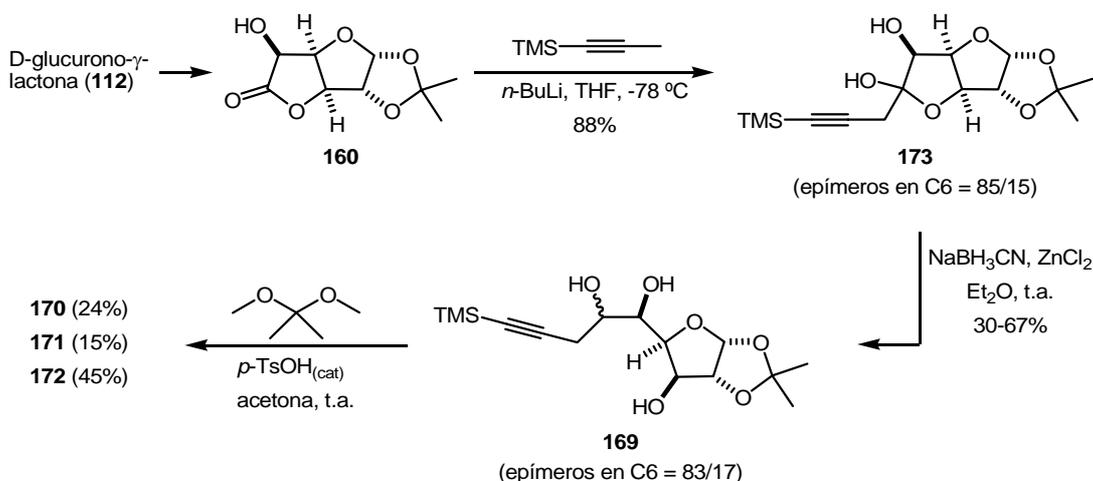
Esquema 42



Para el estudio de esta ruta sintética dirigida a la formación del esqueleto básico de la tetrodotoxina decidimos continuar con **172**, pues se podía separar cromatográficamente con mayor facilidad de los otros dos, **171** y **170**, y además se podían obtener cantidades adicionales del mismo por tratamiento de la mezcla de estos últimos en condiciones de acetalización.

El acetal **172** se pudo preparar también a partir de la D-glucurono- $\gamma$ -lactona sin proceder a la protección de su grupo hidroxilo en C5. La secuencia preparativa (Esquema 43), aunque más corta que la anterior resultó sin embargo problemática en lo que se refirió a la reducción del hemicetal **173** que, si bien procedió de modo más selectivo (C6R/C6S = 83/17 en el diol **169**) en comparación con la de su análogo **164** (Esquema 42, C6R/C6S = 62/38), transcurrió con rendimientos moderados y/o difíciles de reproducir a pesar de nuestros intentos de mejora (Tabla 10).

Esquema 43

Tabla 10: Estudios de reducción del hemicetal **173**.

Condiciones	Resultados
NaBH <sub>4</sub> , MeOH, -20 °C → 0 °C	<b>173</b> (16%) + <b>169</b> (27%)
LiAlH <sub>4</sub> , Et <sub>2</sub> O, 0 °C	Mezcla compleja
NaBH <sub>3</sub> CN, ZnCl <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, t.a.	<b>173</b> (5-35%) + <b>169</b> (30-67%)
NaBH <sub>4</sub> , CeCl <sub>3</sub> , MeOH, 0 °C → t.a.	<b>173</b> (5%) + <b>169</b> (16%) + otros pdtos.

La oxidación del acetal **172** con el reactivo de Dess-Martin procedió cuantitativamente a la cetona **174**. El tratamiento de **174** con el hidrocloreuro de la *O*-bencilhidroxilamina y acetato potásico en metanol resultó en la formación del éter de oxima **175**, acompañada del hemiaminal **176**. Fue necesario llevar a cabo la reacción en tolueno a reflujo y en presencia de tamices moleculares para desplazar completamente el proceso a la formación de **175**.

Esquema 44

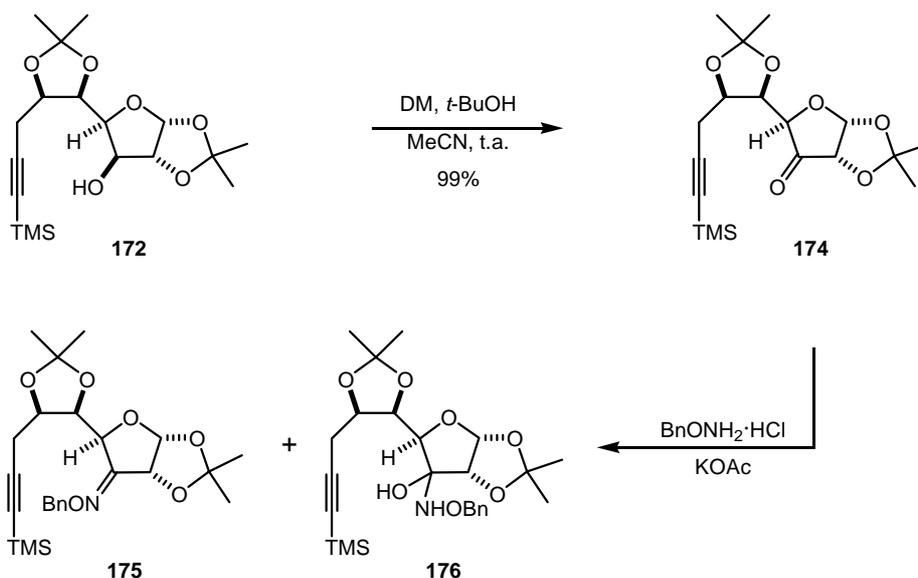
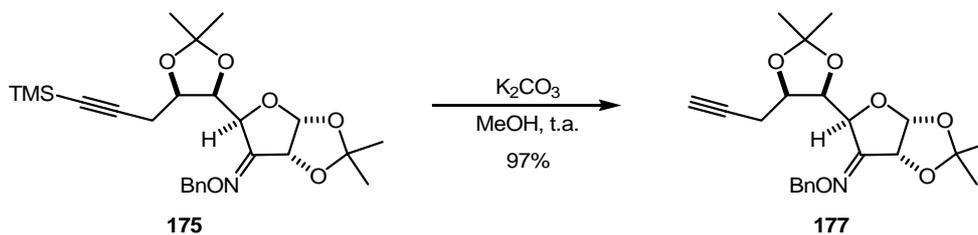


Tabla 11: Formación del éter de benciloxima **175**.

Condiciones	<b>175</b> (%)	<b>176</b> (%)
MeOH, 0 °C	32	50
MeOH, t.a.	40	36
PhMe, tamices 4Å, Δ	82	0

Finalmente desprotegimos el alquino terminal tratando **175** con carbonato potásico en metanol, lo que condujo con excelente rendimiento al precursor deseado **177**.

Esquema 45



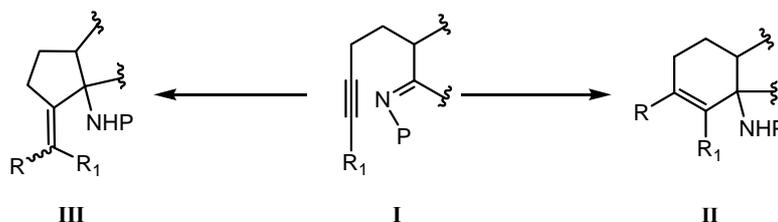
### 3.2.2. ESTUDIO DE LAS CICLACIONES RADICALARIAS

Una vez preparados los éteres de cetoxima  $\gamma$  y  $\delta$ -alquil sustituidos del tipo **109** y **177**, respectivamente, se llevaron a cabo los estudios de ciclación correspondientes.

#### 3.2.2.1. Ciclación de los $\gamma$ -alquiléteres **109**.

Si bien ambos procesos de ciclación, los de **109** y **177**, eran atractivos de cara al desarrollo de una síntesis del esqueleto básico de la tetrodotoxina, los estudios de ciclación de los primeros, los  $\gamma$ -alquiléteres **109** presentaban un interés adicional puesto que se desconocía, tanto si sus ciclaciones podrían ser factibles como si, en el caso de serlo, podrían modularse para obtener sistemas fusionados 5-5 (tipo III) ó 6-5 (tipo II).

Esquema 46

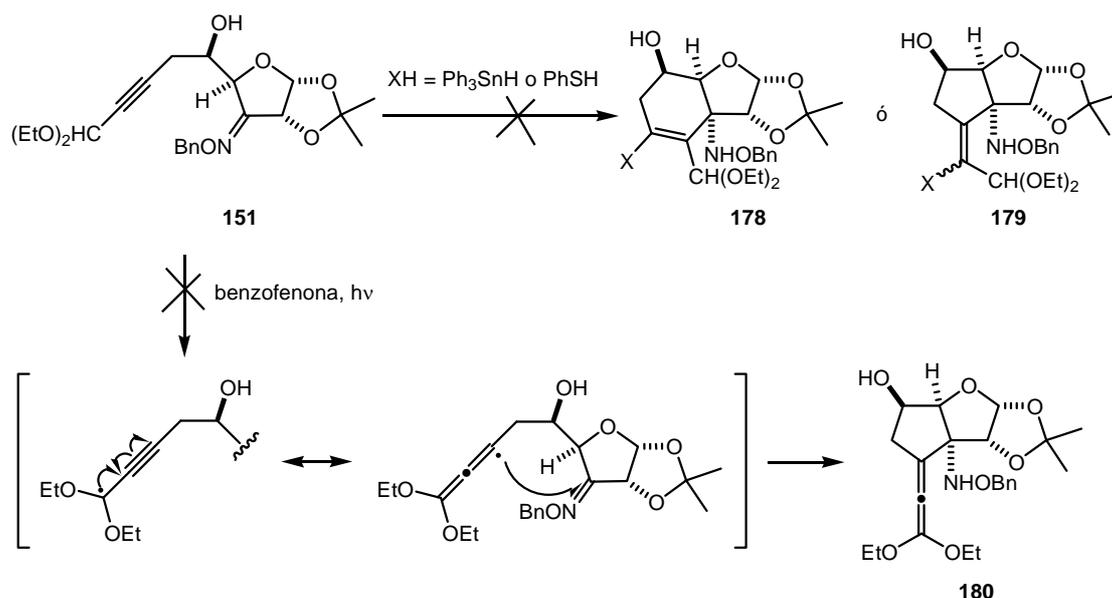


Comenzamos nuestros ensayos con el alquino **151** empleando dos fuentes diferentes de radicales:  $\text{Ph}_3\text{SnH}$  y  $\text{PhSH}$ . En las pruebas con el estannano, utilizamos AIBN y  $\text{Et}_3\text{B}$  como iniciadores, pero la reacción no evolucionó en ningún caso. En las pruebas con tiofenol tampoco observamos evolución en el seguimiento por c.c.f. cuando empleamos AIBN; y obtuvimos una mezcla compleja cuando irradiamos con una lámpara de filamento de wolframio de 300 W (Tabla 12). Intentamos también la abstracción hemolítica del hidrógeno acetálico propargílico, mediante irradiación fotoquímica en presencia de benzofenona, pero sólo recuperamos la sustancia de partida **151**.

Tabla 12: Ensayos de ciclación radicalaria realizados con el alquino **151**.

Condiciones	Resultados
$\text{Ph}_3\text{SnH}$ (1.6 eq en 1 h), $\text{Et}_3\text{B}$ (1.1), $\text{PhMe}$ (0.01 M), $\Delta$ , 22 h	<b>151</b>
$\text{Ph}_3\text{SnH}$ (1.6 + 0.9 eq), AIBN (1.3), $\text{PHMe}$ (0.01 M), $\Delta$ , 29 h	<b>151</b>
$\text{PhSH}$ (1.2 eq, en 3.5 h), AIBN (0.1), $\text{PHMe}$ (0.06 M), $\Delta$ , 6 h	<b>151</b>
$\text{PhSH}$ (3 eq), $\text{PhMe}$ (0.02 M), $h\nu$ (lámpara de W de 300W), 6.5 h	Mezcla compleja

Esquema 47

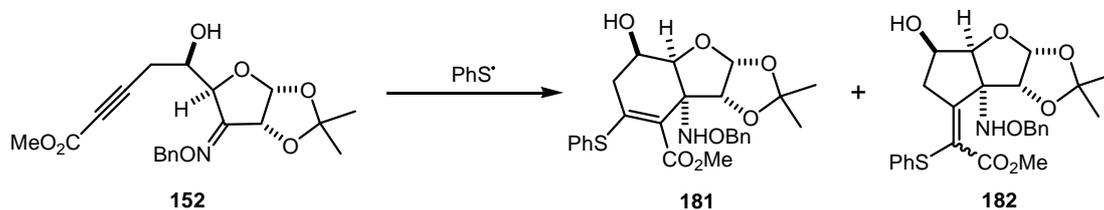


A continuación, estudiamos el comportamiento de **152**, el cual poseía un grupo metoxicarbonilo en lugar del acetal presente en **151**. Los intentos de ciclación utilizando  $Ph_3SnH$ , tanto en presencia de  $Et_3B$  como de AIBN fueron igualmente infructuosos: no observamos evolución alguna (análisis del crudo de reacción por RMN de protón, Tabla 13, entradas 1 y 2, respectivamente). En este caso sin embargo, la utilización de tiofenol como fuente de radicales fue exitosa (Tabla 13, entradas 3-6). Tanto en condiciones térmicas (entrada 3) como por irradiación con luz visible (entrada 4), se observó la formación del derivado ciclohexénico **181** y también del derivado ciclopentánico **182** con rendimientos algo mayores (del 52% y el 68%, respectivamente). En estos casos y a pesar de los largos tiempos de reacción, no se consumió totalmente la sustancia de partida.

Al utilizar como fuente de irradiación una lámpara ultravioleta de Hg de 450W de media presión (entradas 5 y 6), se redujeron considerablemente los tiempos de reacción; sin embargo, la cantidad de derivado **182** aislado (20% y 12% respectivamente) disminuyó sensiblemente. Atribuimos esta disminución en el rendimiento a la inestabilidad de **182** en esas condiciones de reacción, lo que se relacionó con la aparición en el medio de reacción de un sólido anaranjado, cuya estructura no logramos determinar. El derivado **181** parece sin embargo estable a la irradiación UV en las condiciones de reacción a tenor de la similitud de los rendimientos corregidos en las diversas condiciones empleadas (entradas 3 a 6: 18%, 26%, 24% y 21%).

La utilización alternativa de PhSSPh como fuente de radicales PhS<sup>•</sup> (entrada 7), no produjo un cambio sustancial en los resultados.

Tabla 13: Ensayos de ciclación con **152**.

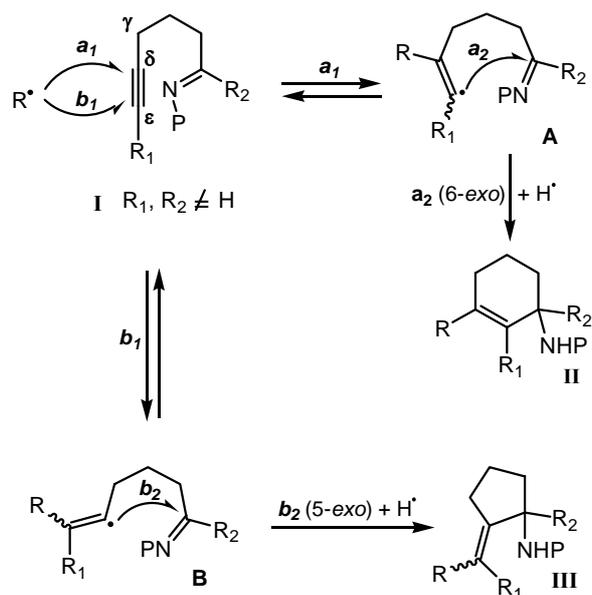


	Condiciones					181 %	182 %	152 %
	RH (eq, t <sub>adición</sub> )	Inicia. (eq)	Fuente de energía	Disolvente <sup>a</sup> [M]	t <sub>reacción</sub> (h)			
1	Ph <sub>3</sub> SnH (2.6, 2.5 h)	Et <sub>3</sub> B (1)	reflujo	PhMe [0.015]	14	-	-	RMN
2	Ph <sub>3</sub> SnH (1.5, 3.5 h)	AIBN <sup>c</sup> (2)	reflujo	PhMe [0.015]	14	-	-	RMN
3	PhSH (1.3, 3.5 h)	AIBN <sup>c</sup> (0.2)	reflujo	PhMe [0.08]	9.5	14 (18)	41 (52)	21
4	PhSH <sup>d</sup> (0.6+0.6)	AIBN <sup>c</sup> (0.6)	Lámpara de W (300W)	PhMe [0.08]	19	11 (26)	29 (68)	58
5	PhSH <sup>d</sup> (1.1+0.4)	-	Lámpara de Hg (450W)	PhH [0.04]	6	24	20	-
6	PhSH (1.1)	-	Lámpara de Hg (450W)	PhH [0.02]	3	16 (21)	12 (16)	23
7	PhSSPh (0.7)	-	Lámpara de Hg (450W)	PhH [0.027]	5	22 (25)	5.7 (6.4)	10

<sup>a</sup> El disolvente fue desoxigenado por burbujeo de argón (10 min), excepto para la entrada 1. <sup>b</sup> Rendimientos corregidos respecto a la sustancia de partida **152** recuperada. <sup>c</sup> El AIBN se adicionó en porciones a lo largo de la reacción. <sup>d</sup> El PhSH se adicionó en dos porciones, la segunda a las 16 h de reacción (entrada 4) o a las 4 h (entrada 5).

La formación de los sistemas cíclicos **181** y **182** a partir del alquiniléter **152** podría explicarse de acuerdo con el proceso tandem indicado en el esquema 48. Concretamente la adición de PhS<sup>•</sup> al carbono δ de **152** (camino a<sub>1</sub>), seguida de la ciclación 6-exo del vinil radical resultante **A** habría dado **181** (ciclo del tipo II), mientras que **182** (ciclo del tipo III) se habría formado por adición del radical PhS<sup>•</sup> al carbono ε (camino b<sub>1</sub>) y la subsiguiente ciclación 5-exo del radical intermedio **B**.

Esquema 48



Asumiendo:

1º) que las etapas de adición intermolecular del radical  $PhS^{\bullet}$  al alquino son reversibles; una suposición que además en nuestro caso parece estar sustentado por el hecho de que, i) incluso después de 19 horas de irradiación con luz visible (Tabla 13, entrada 4) no se forman sulfuros vinílicos producto de la adición de  $PhSH$  al alquino e, ii) únicamente se recupera alquino de partida (58%) además de los alquenos **181** y **182** (11% y 29%, respectivamente) lo que supone un balance global de masa del 98%.

2º) que los productos de reacción no se interconvierten en las condiciones de reacción, lo que a priori parece razonable.

Entonces debemos concluir que la obtención de **182** como producto mayoritario sería el reflejo de una mayor velocidad de ciclación del radical vinílico intermedio **B** comparada con la de **A**.

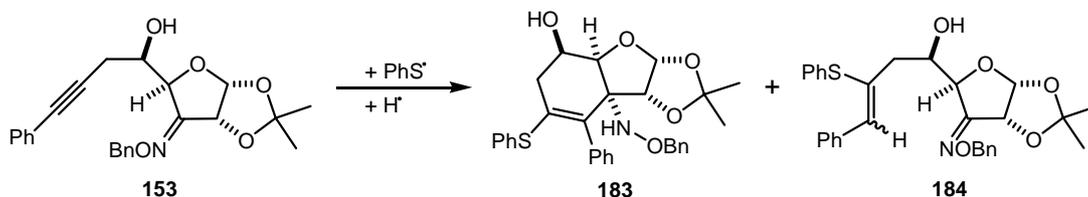
Como quiera que la ciclación 5-exo de **B** en comparación con la 6-exo de **A** debería ser más lenta si tuviésemos en cuenta los efectos estéricos ( $R$  y  $R_1 \neq H$ ), pero más rápida desde un punto de vista electrónico (**B** posee un carácter marcadamente más nucleófilo que **A**) e incluso stereoelectrónico (en general las ciclaciones 5-exo son, debido fundamentalmente a este último factor, más rápidas que las 6-exo),<sup>96</sup> parece pues que son estos dos últimos factores, los electrónicos y los stereoelectrónicos, los que en último término determinan el curso de la ciclación de **152**.

<sup>96</sup> Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925-3941.

Esta línea argumental parece estar apoyada por los resultados obtenidos en el caso del fenil alquiniléter **153** que, tanto en condiciones térmicas como fotoquímicas (Tabla 14, entradas 1-3) experimentó una ciclación tandem inducida por el radical  $\text{PhS}^\bullet$  en la que exclusivamente aislamos el producto de ciclación 6-exo, el ciclohexeno **183**, en claro contraste con el caso del metoxicarbonil alquiniléter **152**, en el que el ciclohexeno análogo **181** era el producto minoritario.

El grupo fenilo terminal en **153**, en comparación con el grupo metoxicarbonilo en **152**, habría ralentizado por un lado la ciclación 5-exo al aumentar el impedimento estérico, mientras que habría acelerado la ciclación 6-exo del radical intermedio correspondiente, ahora claramente no electrófilo (en  $\alpha$  al grupo fenilo y no en  $\alpha$  al grupo  $\text{CO}_2\text{Me}$ ) y por tanto mucho más reactivo con un aceptor tal como el enlace  $\text{C}=\text{N}$ .

Tabla 14: Reactividad de **153** frente el radical  $\text{PhS}^\bullet$ .



	PhSH eq / $t_{\text{adición}}^a$	AIBN (eq) <sup>b</sup>	Inicia.	Aditivos (eq)	Disolvente <sup>c</sup> [M]	$t_{\text{reacc.}}$ (h)	<b>183</b> (%)
1	1.3 (3 h)	0.1	reflujo	-	PhMe [0.08]	9	50
2	1.28 (3 h)	0.45	300 W	-	PhMe [0.075]	7.5	45
3	1.28 (3 p)	0.4	300 W	-	PhMe [0.08]	7	54
4	1.5 (3 p)	0.3	300 W	<i>p</i> -TsOH (0.2)	PhMe [0.08]	9	36
5	1.44 (2 p)	0.45	300 W	Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.2)	PhMe [0.08]	11.5	42
6	1.8 (3 p)	0.45	300 W	MgBr <sub>2</sub> (0.4)	PhMe [0.08]	15.5	45
7	1.5 (3 p)	0.5	300 W	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (0.6)	PhMe [0.08]	19	40
8	1.45 (1 p)	-	$h\nu^d$	-	PhH [0.045]	2	63
9	1.05 (1 p)	-	$h\nu^d$	-	PhH [0.02]	3	75
10	1.28 (4 h)	0.1	reflujo	-	<i>o</i> -xileno [0.077]	5.5	38 <sup>e</sup>
11	2.1 (2 p)	0.66	))) <sup>f</sup>	-	PhMe [0.036]	9.5	61

<sup>a</sup> El PhSH se adicionó lentamente o en porciones (p) según se indica. <sup>b</sup> El AIBN se adicionó en porciones a lo largo de la reacción. <sup>c</sup> El disolvente fue desoxigenado por burbujeo de argón (10-20 min). <sup>d</sup> Se empleó una lámpara Hanovia de media presión de Hg de 450 W y matraces de reacción de Pyrex® provistos de un dedo frío, lo que permitió mantener la  $T < 40^\circ\text{C}$ . <sup>e</sup> Se recuperó sustancia de partida (24%). <sup>f</sup> La mezcla de reacción se sonicó introduciendo el matraz en un baño de agua de ultrasonidos.

Se realizaron estudios adicionales de la ciclación tandem del alquiniléter **153** (Tabla 14, entradas 4-11) de los que se concluye que:

1º) La adición de diferentes ácidos<sup>97</sup> (entradas 4-7) no supuso una variación apreciable en el rendimiento.

2º) Al disminuir la concentración de la sustancia de partida **153** de 0.08 a 0.04 M y utilizar irradiación UV con una lámpara de Hg de 450 W, en lugar de irradiación visible, el rendimiento se incrementó a un 63% y la reacción transcurrió de modo mucho más limpia (entrada 8) lo que permitió incluso el aislamiento de los productos reducidos **184** (20%).

3º) Una disminución adicional de la concentración de la sustancia de partida de 0.04 a 0.02 M, se tradujo en la disminución del producto de reducción **184** (12%) en favor del ciclado **183** (75%).

4º) Otras fuentes de iniciación, como la utilización de ultrasonidos,<sup>98</sup> aunque más lenta resultó casi tan efectiva como la irradiación UV. En cambio, la iniciación térmica de la reacción a mayor temperatura en *o*-xileno (entrada 10) condujo a un 51% corregido de **183**.

Además de la influencia que la sustitución en la posición terminal del alquino ejerce sobre el proceso de ciclación de los  $\gamma$ -alquiniléteres **109**, decidimos evaluar también alguno de los efectos que podría tener la variación del radical inductor R<sup>•</sup> (Esquema 48). Concretamente nos pareció interesante estudiar la posibilidad de controlar el curso global seguido por el proceso tandem, bien hacia el biciclo 6-5 o hacia el 5-5, no modulando las velocidades relativas de la segunda etapa de ciclación, lo que habíamos conseguido variando la sustitución del alquino, sino realizando tal control a nivel de la primera etapa: la adición intermolecular. Este tipo de control podría ser factible, por ejemplo, siempre que esta primera adición intermolecular fuese regioselectiva, esto es tuviese lugar preferentemente en uno de los dos extremos del alquino, y fuese además, irreversible. Estas dos condiciones deberían cumplirse, concretamente, para el caso de la adición intermolecular de un radical de carbono nucleofílico, tal como por ejemplo el 1,3-dioxolanilo, al alquino **152**. Además, como quiera que la regioselectividad de esta adición debiera ser muy elevada a favor de un ataque en la posición  $\beta$  al grupo metoxicarbonilo, el producto final mayoritario del proceso tandem debería ser en este

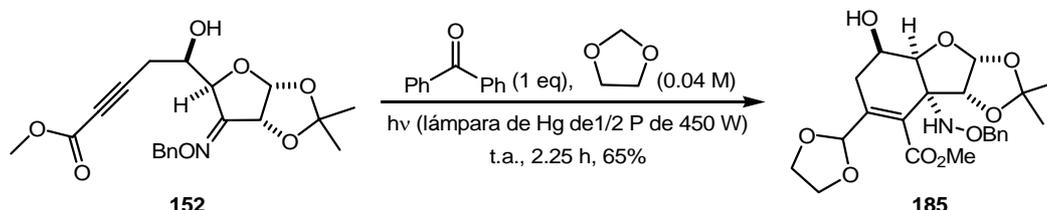
---

<sup>97</sup> La utilización de ácidos próticos y de Lewis habían previamente favorecido la adición radicalaria a éteres de cetoxima; ver referencia 61.

<sup>98</sup> Nakamura, E.; Machii, D.; Inubushi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6849-6850.

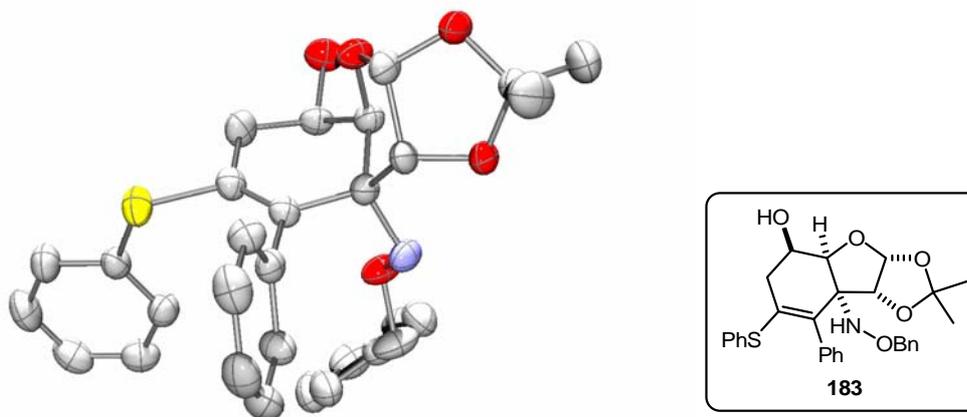
caso el bicyclo 6-5 y no el 5-5, el cual había sido obtenido mayoritariamente cuando la reacción tandem se había promovido por el radical  $\text{PhS}^\bullet$ . Efectivamente éste resultó ser el caso: el único producto aislado de la irradiación de **152** en 1,3-dioxolano y en presencia de benzofenona fue el bicyclo **185** (65%, Esquema 49).

Esquema 49



Si bien la determinación estructural de los productos de ciclación obtenidos en estos estudios se basan en las señales de RMN de protón (señal de NH) y carbono (señal de tres C cuaternarios de los ciclohexenos), el bicyclo **183** pudo ser cristalizado y su estructura inequívocamente establecida mediante difracción de rayos X.

Figura 8

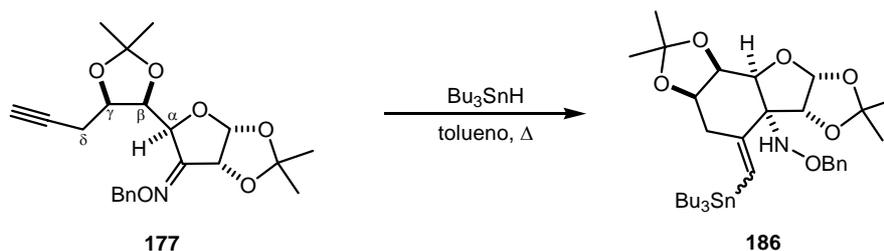
Estructura de Rayos X del bicyclo **183**

### 3.2.2.2. Ciclación del $\delta$ -alquililéter **177**.

Los ensayos de ciclación llevados a cabo con **177** se iniciaron utilizando tributilestannano como fuente de radicales, en este caso los radicales de estaño sí fueron capaces de promover la ciclación en claro contraste con lo observado para los  $\gamma$ -alquililéters **109** (Tabla 15). Concretamente el tratamiento de **177** en tolueno a reflujo con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2 eq) y AIBN (1 eq) condujo al isómero *E* del compuesto ciclado **186** con un rendimiento del 61% (entrada 1). En un intento por mejorar este rendimiento repetimos la prueba, esta vez, adicionando lentamente el estannano (entrada 2); sin

embargo tras la adición de 2 equivalentes de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en 2.5 horas, por c.c.f. observamos principalmente el alquino de partida, junto con un nuevo producto, que en un análisis posterior, resultó ser el isómero **186-Z**. Finalmente, la adición en una porción de 1.3 equivalentes del estannano produjo la evolución completa de la reacción, aislándose **186-E** (54%) y **186-Z** (17%). Un último ensayo, en el que empleamos  $\text{Et}_3\text{B}$  como iniciador (entrada 3), condujo a resultados similares (55% de **186-E** y 5% de **186-Z**).

Tabla 15: Ensayos de ciclación de **177** promovida por  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

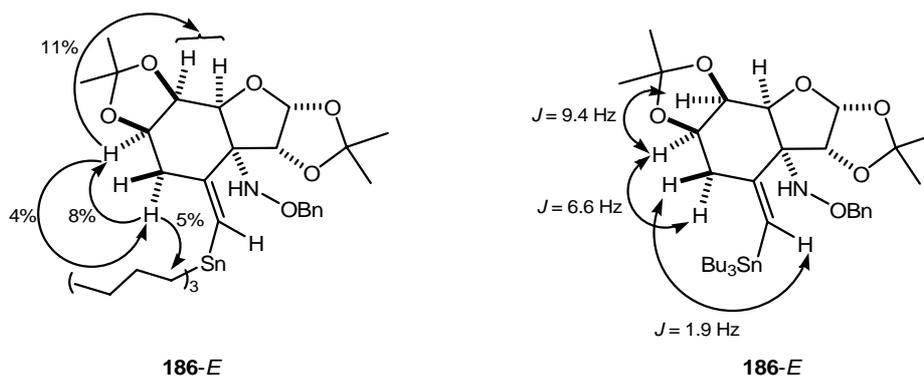


Condiciones		Resultado
1	$\text{Bu}_3\text{SnH}$ (2 eq), AIBN (1 eq), $\text{PhMe}^a$ (0.02 M), $\Delta$ , 2 h	<b>186-E</b> (61%)
2	$\text{Bu}_3\text{SnH}$ (2 eq en 2.5 h + 1.3 eq en una porción), AIBN <sup>b</sup> (1.9 eq), $\text{PhMe}^a$ (0.02 M), $\Delta$ , 2.5 h	<b>186-E</b> (54%) + <b>186-Z</b> (17%)
3	$\text{Bu}_3\text{SnH}$ (2.4 eq), $\text{Et}_3\text{B}$ (1.37 eq), $\text{PhMe}$ (0.02 M), $\Delta$ , 6.25 h	<b>186-E</b> (55%) + <b>186-Z</b> (5%)

<sup>a</sup> El disolvente fue previamente desoxigenado por burbujeo con argón (15 min). <sup>b</sup> La adición de AIBN se realizó en porciones, a lo largo de la reacción.

La estereoquímica en C6 del compuesto ciclado **186-E** así como la geometría de la olefina, se confirmaron en base a los efectos nOe y a las constantes de acoplamiento indicados en la figura.

Figura 9

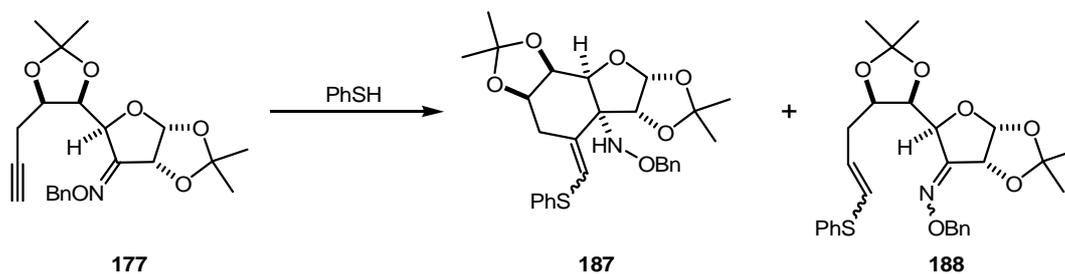


Continuamos nuestros estudios utilizando tiofenol como fuente de radicales y llevamos a cabo la reacción en las mejores condiciones que habíamos encontrado en los estudios de ciclación de los  $\gamma$ -alquilésteres.

Al irradiar con la lámpara Hanovia una disolución de **177** y tiofenol (1 eq) en tolueno previamente desoxigenado (0.02 M en **177**), obtuvimos el producto ciclado **187** ( $E/Z = 60/40$ ) con un 33% de rendimiento, acompañado del derivado reducido **188** (mezclas  $E/Z$ , 15%). Los isómeros  $E$  y  $Z$  de **187** presentan  $R_f$  muy similares, aunque fue posible separar una fracción del isómero  $E$  para su completa caracterización. Los cuatro isómeros geométricos **188**, sin embargo, se aislaron como una única fracción cromatográfica, por lo que se les asignó su estructura basándose en las señales de los protones más característicos, especialmente los protones vinílicos.

Para tratar de reducir la proporción de **188** disminuimos la concentración molar de **177** en la reacción (benceno, 0.014 M), notando una ligera mejoría en la proporción relativa de producto ciclado (55% de **187** y 15% de **188**).

Tabla 16: Ensayos de ciclación de **177** promovida por tiofenol.



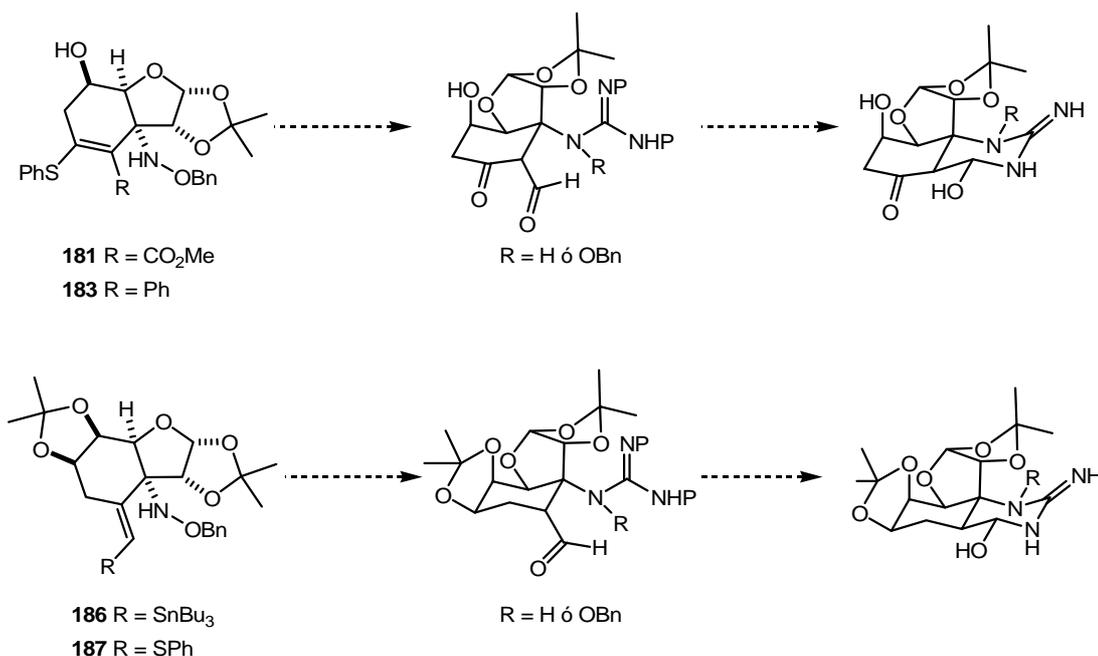
Condiciones	Resultados
PhSH (1 eq), PhMe <sup>a</sup> (0.02 M), hv <sup>b</sup> , 2.5 h	<b>187</b> (33%, $E/Z = 60/40$ ) + <b>188</b> (15%)
PhSH (1.3 eq), PhH <sup>a</sup> (0.014 M), hv <sup>b</sup> , 5.5 h	<b>187</b> (55%, $E/Z = 56/44$ ) + <b>188</b> (15%)

<sup>a</sup> En todas las pruebas el disolvente fue previamente desoxigenado por burbujeo con argón. <sup>b</sup> Se empleó una lámpara Hanovia de media presión de Hg de 450 W.

### 3.2.3. ESTUDIOS EXPLORATORIOS DE LA REACTIVIDAD DE LOS PRODUCTOS DE CICLACIÓN

Una vez comprobado que las ciclaciones tandem de  $\gamma$  y  $\delta$ -alquiléteres de cetoxima eran factibles y de utilidad para la preparación de sistemas ciclohexénicos tales como **181** y **183** y de sistemas exometilenciclohexánicos tales como **186** y **187**, pasamos a realizar un primer estudio exploratorio de la reactividad de los biciclos así obtenidos para comenzar a entrever su potencial sintético como precursores de la tetrodotoxina y/o análogos de la misma. Concretamente decidimos estudiar aquellas modificaciones que pudiesen resultar de utilidad para la formación del anillo de guanidina entre las posiciones 1 y 4, tales como la guanilación del átomo de nitrógeno, la ruptura del enlace N-O del éter de hidroxilamina y la conversión de los estannanos y sulfuros vinílicos en un grupo aldehído en la posición C4.

Esquema 50

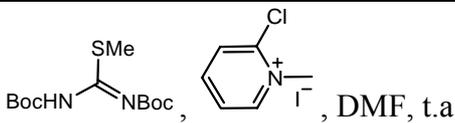
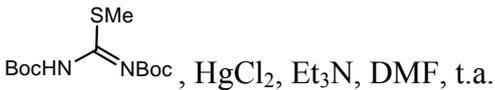


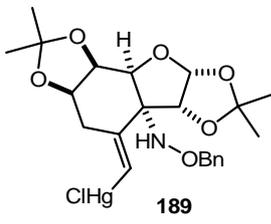
Para llevar a cabo la guanilación de **186**, elegimos como reactivo guanilante la *N,N'*-di-(*t*-butoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea, que había sido utilizada previamente con éxito para la guanilación de éteres de hidroxilamina congestionados similares a **186** en nuestro grupo,<sup>99</sup> así como también en las etapas de guanilación de las síntesis de la tetrodotoxina desarrolladas tanto por Isobe<sup>72,73</sup> como por Du Bois.<sup>74</sup> Cuando utilizamos el reactivo de Mukaiyama como activante, la sustancia de partida permaneció inalterada

<sup>99</sup> Tesis Doctoral de Lidia Ozores Viturro, Santiago de Compostela, Junio 2004.

(c.c.f.). Al cambiar el agente activante por  $\text{HgCl}_2$ , el único producto que pudimos aislar fue el compuesto **189**, fruto de una transmetalación.

Tabla 17: Intentos de introducción de una guanidina en el nitrógeno de **186-E**.

Condiciones	Resultados
 $\text{BocHN}-\text{C}(\text{SMe})=\text{NBoc}$ , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+\text{Cl}^- \text{I}^-$ , DMF, t.a.	<b>186-E</b> (c.c.f.)
 $\text{BocHN}-\text{C}(\text{SMe})=\text{NBoc}$ , $\text{HgCl}_2$ , $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, t.a.	<b>189</b> (27%)


  
**189**

Si el problema en la guanilación estuviese relacionado con la congestión estérica en torno al átomo de nitrógeno de **186**, la conversión del éter de hidroxilamina en amina podría facilitar la reacción al hacerlo más accesible. Intentamos pues la ruptura reductora del enlace N-O. Sin embargo, en las pruebas de hidrogenación realizadas utilizando hidróxido de paladio como catalizador,<sup>100</sup> tanto a presión atmosférica como a 900 psi, recuperamos **186-E** inalterado. Igual resultado obtuvimos en su tratamiento con hexacarbonilo de molibdeno a reflujo<sup>101</sup> (Tabla 18).

Tabla 18: Intentos de ruptura del enlace N-O de **186-E**.

Condiciones	Resultados
$\text{H}_2$ , $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.27 eq), 1 atm, MeOH/PhMe, t.a.	<b>186-E</b> (RMN)
$\text{H}_2$ , $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.29 eq), 900 psi, MeOH, t.a.	<b>186-E</b> (RMN)
$\text{Mo}(\text{CO})_6$ (0.8 eq), MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ (15/1), $\Delta$	<b>186-E</b> (RMN)

Algunos de los estudios de reactividad del estannano vinílico presente en **186** realizados hasta la fecha se recogen en la tabla 19. Los intentos de conversión en un tioacetal utilizando etanoditiol así como su oxidación en condiciones radicalarias (TEMPO) o por tratamiento con una fuente de oxígeno electrófilo (AMCPB) fueron infructuosos. Sin embargo, sí fue posible transformarlo en el sulfuro vinílico correspondiente **187** por reacción con radicales  $\text{PhS}^\bullet$  y en el yoduro **190** y el bromuro

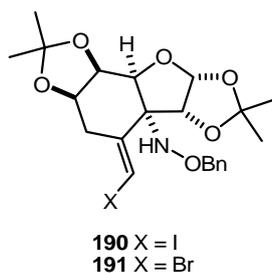
<sup>100</sup> DeShong, P.; Dicken, M.; Leginus, J. M.; Whittle, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5598-5602.

<sup>101</sup> Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A.; Guarna, A.; De Sarlo, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351-3354.

**191** por reacción con NIS y NBS, respectivamente, si bien con bajos rendimientos en todos los casos.

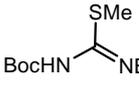
Tabla 19: Intentos de sustitución del grupo estannano en **186-E**.

Condiciones	Resultados
1 HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -SH, AIBN, PhH, Δ	Mezcla compleja
2 TEMPO, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Δ	<b>186-E</b> (c.c.f.)
3 TEMPO, PhMe, Δ	<b>186-E</b> (c.c.f.)
4 AMCPB, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a.	Mezcla compleja
5 PhSH (1.3 eq), PhMe (0.02 M), hv (450W)	<b>187-E</b> (7%) + <b>187-Z</b> (13%)
6 NIS (1.3 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C	<b>190</b> (21%) + otros pdtos
7 NIS (1.5 eq), THF, -78 °C	<b>190</b> (15%) + <b>186-E</b> (28%)
8 NBS (2.1 eq), THF -78 °C → 0 °C	<b>191</b> (24%) + <b>186-E</b> (24%)



En cuanto a los estudios de reactividad preliminares del sulfuro **187** realizamos en primer lugar un intento de guanilación en las condiciones ya descritas, pero recuperamos la sustancia de partida. Tampoco se consiguió la ruptura del enlace N-O en las pruebas realizadas (Tabla 20, entradas 2 y 3).

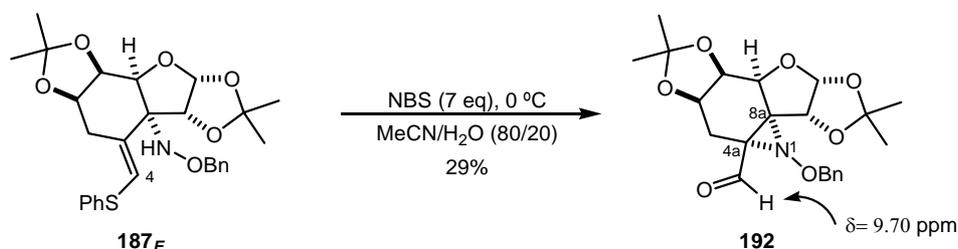
Tabla 20: Intentos de manipulación sobre el nitrógeno de **187(E/Z)**.

Condiciones	Resultados
 BocHN-C(SMe)=NBoc, HgCl <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N, DMF, t.a.	<b>187</b> (RMN)
H <sub>2</sub> , Pd/C (0.14 eq), 1 atm, MeOH, t.a.	<b>187</b> (c.c.f.)
Mo(CO) <sub>6</sub> (0.9 eq), MeCN/H <sub>2</sub> O (15/1), Δ	<b>187</b> (RMN)

Finalmente, intentamos transformar el sulfuro de vinilo terminal de **187** en el correspondiente aldehído. El tratamiento de una fracción pura del isómero **187-E** con *N*-

bromosuccinimida<sup>102</sup> en una mezcla de acetonitrilo/agua (80/20), condujo a un producto mayoritario al que le hemos asignado la estructura de **192**. Ésta presenta como característica estructural más relevante, además del grupo aldehído deseado en C4, un anillo de aziridina entre las posiciones N1-C4a y C8a.

Esquema 51



En el caso de los derivados ciclohexénicos tipo **111**, estudiamos también la hidrólisis del sulfuro vinílico. Concretamente para **183**, realizamos una primera prueba con  $\text{HgCl}_2$  en una mezcla de acetonitrilo y agua a reflujo.<sup>103</sup> Sin embargo, la reacción fue muy difícil de seguir por c.c.f. ya que la presencia del mercurio provocaba la erosión de la capa de sílice. Tras un lavado del crudo con bicarbonato sódico, se aisló principalmente sustancia de partida y otros productos que no conseguimos identificar (Tabla 21, entrada 1). El tratamiento con una disolución acuosa de  $\text{TiCl}_4$  en diclorometano,<sup>104</sup> condujo a una mezcla compleja de productos (entrada 2), y con yoduro de metilo<sup>105</sup> en acetona/agua (95/5) en presencia de carbonato sódico no provocó reacción alguna (entrada 3). Finalmente, en las mismas condiciones utilizadas para el caso de **187**, es decir, la hidrólisis con *N*-bromosuccinimida en acetonitrilo/agua (80/20) se observó para **183** un comportamiento análogo a pesar de las diferencias estructurales existentes entre ambos sulfuros vinílicos. Concretamente se aisló el compuesto **193** con un rendimiento del 73%. Además del grupo carbonilo correspondiente a la cetona en C5 (señales a 200.0 y 199.6 ppm en  $^{13}\text{C}$ -RMN y banda a  $1723\text{ cm}^{-1}$  en IR), **193** presenta un anillo de aziridina entre las posiciones N1-C4 a C8a (señales de carbonos cuaternarios a 60.6, 59.9, 59.7 y 57.6 ppm). La duplicidad de las señales espectroscópicas las hemos atribuido, en principio, a la existencia de rotámeros.<sup>106</sup>

<sup>102</sup> Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553-3560.

<sup>103</sup> Corey, E. J.; Shulman, J. I. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 777-780.

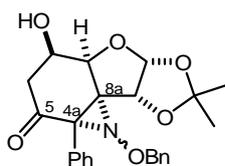
<sup>104</sup> Mukaiyama, T.; Kamio, K.; Kobayashi, S.; Takei, H. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1972**, *45*, 3723.

<sup>105</sup> Fetizon, M.; Jurion, M. *Chem Commun.* **1972**, 382-383.

<sup>106</sup> a) Wright, D. L.; McMills, M. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 667-670. b) Schurig, V.; Leyrer, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 865-868. c) Atkinson, R. S.; Williams, P. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 205-211.

Tabla 21: Hidrólisis del sulfuro de vinilo **183**.

Condiciones	Resultado
HgCl <sub>2</sub> (2.7 eq), MeCN/H <sub>2</sub> O (3/1), Δ	<b>183</b> + otros pdtos
TiCl <sub>4</sub> (2 eq), H <sub>2</sub> O (4 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ta	Mezcla compleja
MeI (10 eq), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4 eq), acetona/H <sub>2</sub> O (95/5), Δ	<b>183</b> (c.c.f.)
NBS (7.8 eq), MeCN/H <sub>2</sub> O (80/20), 0 °C → t.a.	<b>193</b> (73%, R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub> = 56/44)



**193**

### **3.3. CONCLUSIONES**

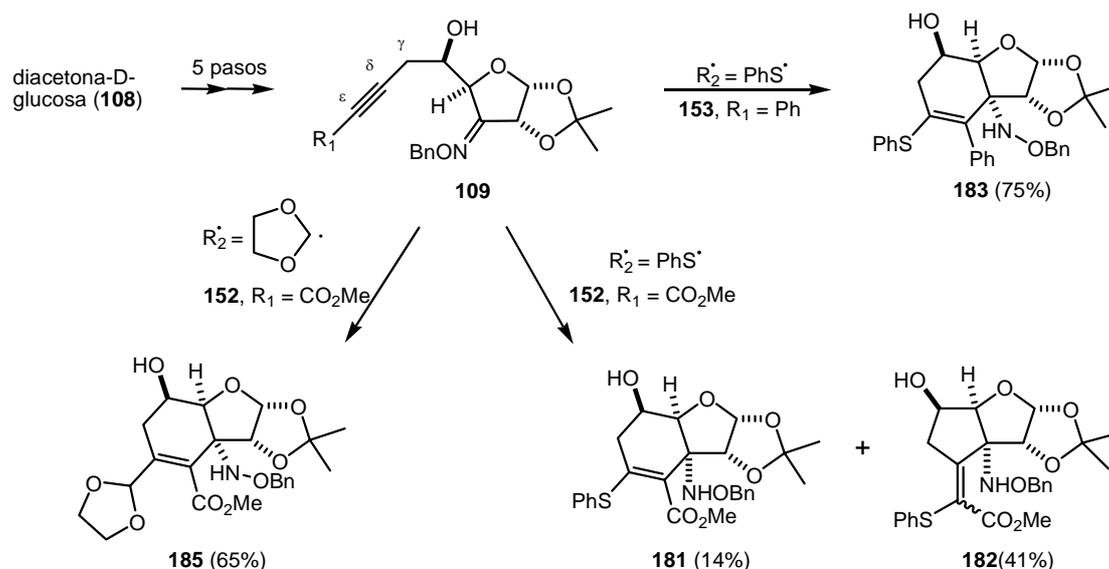


Se han desarrollado secuencias sintéticas relativamente cortas (5 y 7 pasos) y eficientes (22 y 21%) para la instalación de un éter de oxima en la posición C3, así como para la elongación de la cadena carbonada en la posición de C6 de derivados comerciales y baratos de glucopiranosas.

Los alquínil éteres así formados experimentan novedosos procesos radicalarios tandem de adición intermolecular-ciclación.

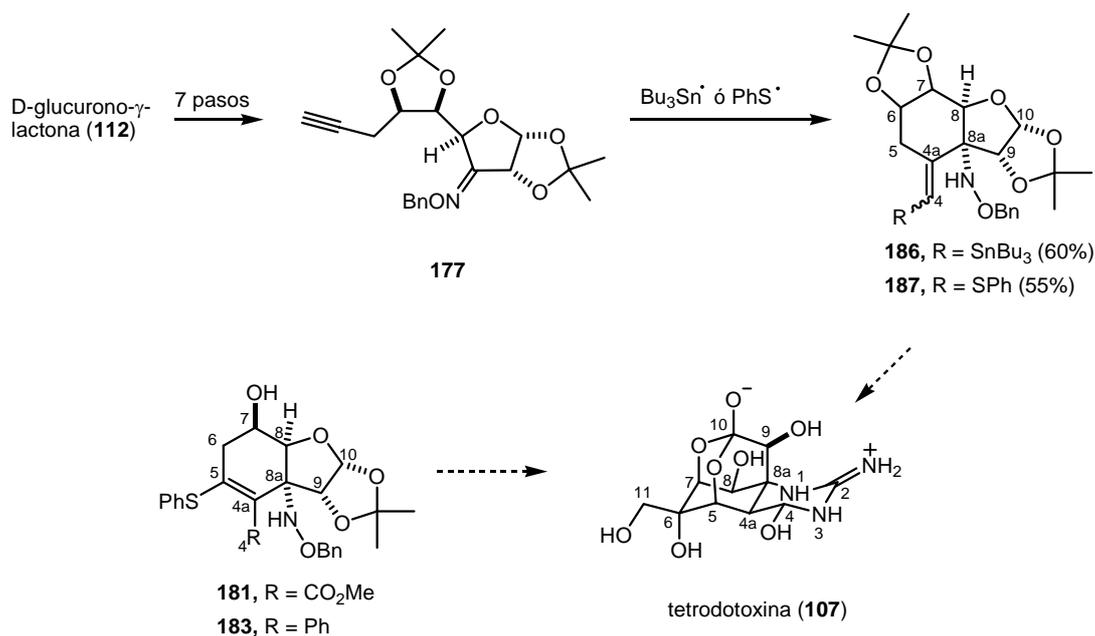
Para el caso de los éteres de cetoxima  $\gamma$ -alquínil sustituidos (**109**) dicho proceso, en el que los factores polares y estereoelectrónicos parecen jugar un papel importante, puede modularse hacia la formación de sistemas fusionados, bien ciclohexénicos o bien exometilenociclohexénicos, variando la naturaleza del sustituyente terminal del alquino ( $R_1$ ) y/o la del radical ( $R_2^{\cdot}$ ) que se adiciona intermolecularmente al mismo.

Esquema 52



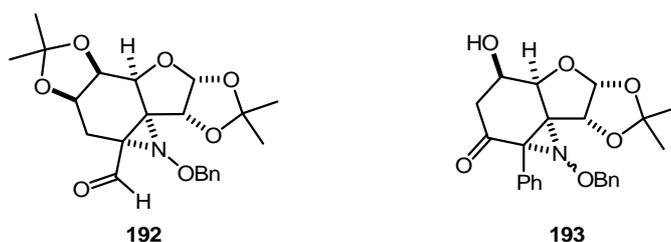
Para el éter de cetoxima  $\delta$ -alquínil sustituido (**177**), en el que el triple enlace es terminal, el proceso tandem se produjo eficazmente tanto promovido por el radical  $\text{Bu}_3\text{Sn}^{\cdot}$  como por el  $\text{PhS}^{\cdot}$ , para formar los correspondientes sistemas exometilenociclohexánicos fusionados (**186** y **187**).

Esquema 53



Estas estrategias de adición-ciclación radicalaria, tanto por sus rendimientos (55%-75% para los casos estudiados) como por las condiciones tan suaves como diversas en las que se pueden llevar a cabo, constituyen una metodología útil para la obtención de sistemas nitrogenados cuaternarios alílicos cíclicos. Es además, especialmente apropiada para su aplicación a la síntesis de especies altamente funcionalizadas, tal y como se ha demostrado con la preparación de los compuestos **181**, **183**, **186** y **187** que poseen el esqueleto carbonado básico de la tetrodotoxina y aparecen por lo tanto, como intermedios sintéticos avanzados de análogos de la misma. La consecución de las etapas finales requerirá de un estudio que se prevee no exento de sorpresas; la formación de aziridinas carboniladas a partir de alquenos 1-feniltio-3-amino sustituidos por tratamiento con NBS (Figura 10), un tipo de reacción para la que no hemos hallado precedentes hasta la fecha, es buena prueba de ello.

Figura 10



**4. ADICIÓN INTERMOLECULAR DE RADICALES  
DE CARBONO  $\alpha$ -OXIGENADOS: SÍNTESIS DE  
DERIVADOS DE  $\alpha$ -AMINOÁCIDOS**



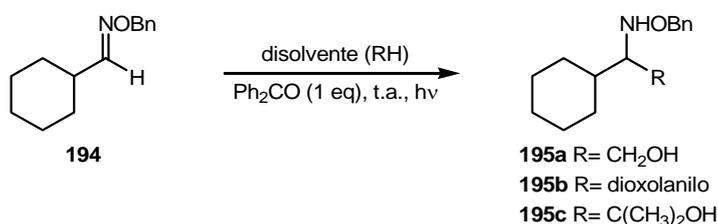
## **4.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



#### 4.1.1. ADICIÓN INTERMOLECULAR DE RADICALES DE CARBONO $\alpha$ -OXIGENADOS A ÉTERES DE OXIMA NO ACTIVADOS

Como ya hemos indicado previamente (Tabla 1, pág. 24) en nuestro grupo de investigación se demostró que la adición intermolecular de radicales de carbono  $\alpha$ -oxigenados generados fotoquímicamente ( $h\nu$ ,  $\text{Ph}_2\text{CO}$ ) a éteres de oxima activados por un grupo alcoxycarbonilo tenía lugar con buenos rendimientos.<sup>61</sup> Para estudiar la viabilidad del proceso en el caso de éteres de oxima no activados elegimos el benciléter **194**.

Tabla 22: Adición de radicales  $\alpha$ -oxigenados al éter de oxima no activado **194**.



Condiciones		Resultados
1	MeOH (0.02 M en <b>194</b> ), $\text{Ph}_2\text{CO}$ (1 porción), 3h	<b>194</b>
2	MeOH (0.7 M), $\text{Ph}_2\text{CO}$ (en 1 h), 2.75 h	<b>194</b>
3	<i>i</i> -PrOH (0.02 M), $\text{Ph}_2\text{CO}$ (1 porción), 2.5 h	<b>195c</b> (impuro)
4	1,3-dioxolano (0.7 M), $\text{Ph}_2\text{CO}$ (en 1 h), 3.5 h	<b>195b</b> (37%) + <b>194</b> (26%)
5	1,3-dioxolano (0.02 M), $\text{Ph}_2\text{CO}$ (1 porción), 4.25 h	<b>195b</b> (trazas) + <b>194</b> (may.)

Utilizando metanol como disolvente en las condiciones habituales [0.02 M,  $\text{Ph}_2\text{CO}$  (1 eq), lámpara UV], no observamos la formación del aducto deseado. Sí detectamos la formación de 1,1-difeniletano-1,2-diol, lo que confirmaba que el radical hidroximetilo sí se generaba y se acoplaba con el radical  $\text{Ph}_2\text{C}^{\bullet}\text{-OH}$  derivado de la benzofenona en lugar de adicionarse al éter **194**. Tampoco conseguimos la adición intermolecular utilizando una mayor concentración molar de la oxima (0.7 M en lugar de 0.02 M) y adicionando lentamente la benzofenona (Tabla 22, entradas 1 y 2). Aunque la adición del radical 1-hidroxi-1-metiletilo sí pareció tener lugar, la caracterización estructural del aducto no pudo llevarse a cabo de modo adecuado ya que siempre se aisló contaminado con derivados de benzofenona (Tabla 22, entrada 3). Finalmente, comprobamos que el proceso de adición sí tenía lugar de modo satisfactorio, aunque con rendimientos moderados (37%, 51% corregido teniendo en cuenta la recuperación parcial de la

sustancia de partida) en el caso del radical 1,3-dioxolanilo generado a partir de 1,3-dioxolano, si bien solamente cuando utilizamos una [sustrato] = 0.7M y añadimos lentamente la benzofenona (Tabla 22, entrada 4). De hecho, cuando empleamos las condiciones previamente utilizadas para éteres activados por un grupo alcóxicarbonilo ([sustrato]<sub>inicial</sub> = [benzofenona]<sub>inicial</sub>  $\approx$  0.02M) solamente se generan trazas de aducto (Tabla 22, entrada 5).

#### **4.1.2. ESTUDIO DE LA UTILIZACIÓN DE OTROS DERIVADOS DE BENZOFENONA COMO SENSIBILIZADORES<sup>107</sup>**

Un problema que a veces nos encontrábamos en algunas de las reacciones de adición intermolecular de radicales de carbono  $\alpha$ -oxigenados generados fotoquímicamente ( $h\nu$ , Ph<sub>2</sub>CO) a sistemas con enlaces C=N, era la dificultad en el aislamiento y purificación de aquellos aductos cuyo comportamiento cromatográfico era similar al de los derivados de benzofenona formados durante la reacción. Para intentar resolver este problema, decidimos estudiar como sensibilizador, en lugar de la benzofenona, derivados de la misma que pudieran ser fácilmente eliminables tras la reacción, bien mediante una extracción o una filtración.<sup>108</sup>

##### **4.1.2.1. Derivados ácidos de benzofenona.**

Los primeros sensibilizadores que elegimos fueron derivados de la benzofenona que presentaban un grupo ácido en una de las tres posibles posiciones aromáticas: los ácidos 2-, 3- y 4-benzoilbenzoicos (Figura 11). Ellos, y los derivados de los mismos generados durante la reacción fotoquímica deberían poder ser separados de los aductos mediante una extracción en medio básico tras la reacción. Para evaluar el funcionamiento de estos compuestos como sensibilizadores, se eligió como sustrato, el éter de cetoxima **96**, cuya reactividad como atrapante de radicales 1-hidroxi-1-metiletilo y 1,3-dioxolanilo generados mediante irradiación UV en presencia de benzofenona ya conocíamos (Tabla 1).

---

<sup>107</sup> Proyecto de Licenciatura de Manuel Gómez García, Santiago de Compostela, Julio **2002**, bajo la supervisión de Ricardo Alonso y Marta Fernández.

<sup>108</sup> En el grupo ya se habían probado reacciones de adición sobre la cetoxima **96** empleando derivados que poseían grupos polares: 3- y 4-hidroxibenzofenona, xantona, 4,4'-dimetoxibenzofenona, 4-dimetilaminobenzofenona, pero ninguno dio un resultado satisfactorio (rendimientos de 0 a 30%). Proyecto de Erasmus de Marteen Vliegen, Santiago de Compostela, Mayo **1999**; y Proyecto de Licenciatura de Abigail Lucena Vázquez, Santiago de Compostela, Septiembre **2000**.

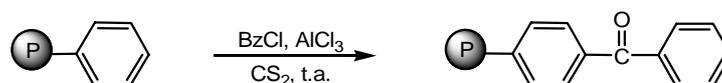


En todos los casos, la elaboración consistió en un lavado del crudo con una disolución acuosa de NaOH (1.25 M), con la que se eliminaron la mayoría de los derivados del sensibilizador. De esta forma, la posterior purificación del aducto final mediante cromatografía en columna se simplificó considerablemente.

#### 4.1.2.2. Derivados poliméricos de benzofenona.

Por otro lado pensamos en el uso como sensibilizadores de derivados de benzofenona unidos covalentemente a un polímero insoluble, pues de este modo todos sus derivados (tipo bencidrol, benzopinacol, etc) constituirían parte integral de la matriz polimérica, facilitando su separación final por filtración. Font, Bourdelande y colaboradores,<sup>109</sup> han desarrollado una familia de polímeros de benzofenona, sintetizados por benzoilación de poliestireno entrecruzado con un 2% de divinilbenceno, con cloruro de benzoilo, en disulfuro de carbono y en presencia de  $AlCl_3$ . Variando las cantidades del  $BzCl$  y  $AlCl_3$ , consiguen distintos grados de funcionalización de los grupos fenilo del poliestireno original.

Tabla 24: Grado de funcionalización de grupos carbonilo en los polímeros.



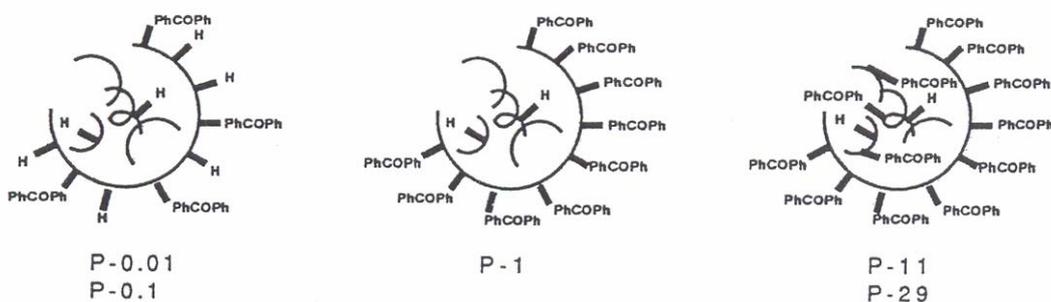
Polímero	meq carbonilo/ g de polímero	Grupos fenilo del poliestireno benzoilados (%)
P-50	3.2	50
P-29	2.2	29
P-11	0.95	11
P-1	0.1	1
P-0.1	0.0096	0.1
P-0.01	0.00096	0.01

Mediante una técnica de fotólisis de destello láser (*Diffuse Reflectance Laser Flash Photolysis*, DRLFP) comprobaron que sólo en el caso del polímero P-1, los tránsitos de absorción y emisión coincidían con los de la benzofenona monomérica y presentaban

<sup>109</sup> a) Bourdelande, J. L.; Font, J.; Wilkinson, F.; Willsher, C. J. *Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1994**, *84*, 279-282. b) Bourdelande, J. L.; Font, J. *Trends in Photochemistry & Photobiology* **1994**, *3*, 481-487. c) Bourdelande, J. L.; Font, J.; Sánchez-Ferrando, F. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1007-1016.

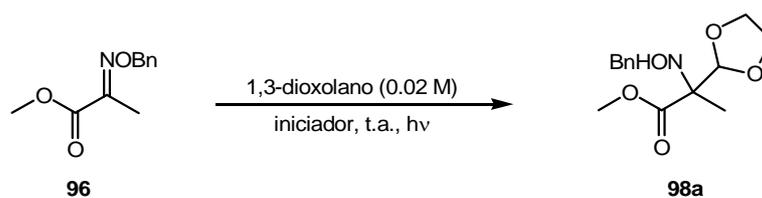
tiempos de vida media del mismo orden. Esto lo interpretaron asumiendo que todas las unidades de benzofenona presentes en dicho polímero P-1 estaban en su superficie accesible exterior, o lo que es lo mismo, que la superficie accesible de las perlas de polímero alberga un 1% de los grupos fenilo totales presentes en el mismo. En los casos más funcionalizados (mucho más del 1% de grupos fenilo del polímero funcionalizado P-11, P-29 y P-50), la mayoría de los grupos benzoilo se habrían incorporado a grupos fenilo internos del polímero, un lugar en el que reaccionarían preferentemente capturando átomos de hidrógeno del propio polímero en lugar de hacerlo de un sustrato presente en la disolución que rodease al polímero.

Figura 12



Ensayamos el funcionamiento de P-1 y P-29<sup>110</sup> como sensibilizadores en la adición del radical 1,3-dioxolanilo al éter de oxima **96**. Para ello, en el caso de P-29, añadimos una cantidad de polímero equivalente a 104 mol% de grupos carbonilo respecto a **96**. Tras 3 h de irradiación, eliminamos el polímero por simple filtración en una placa filtrante, aislando fácilmente mediante cromatografía un 32% de **98a** (Tabla 25, entrada 2), un rendimiento sensiblemente menor que el obtenido utilizando benzofenona (74%, Tabla 25, entrada 1).

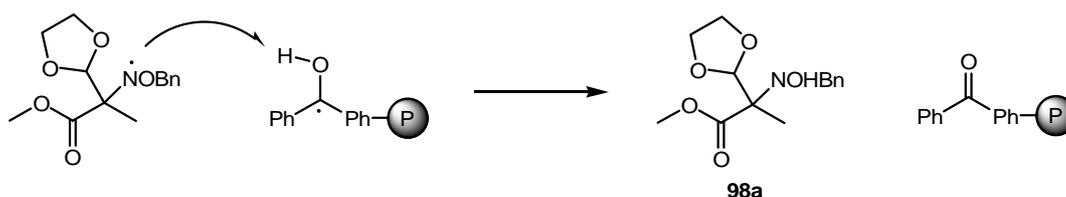
<sup>110</sup> Las benzofenonas poliméricas P-1 y P-29 nos fueron amablemente suministradas por J. L. Bourdelande y J. Font.

Tabla 25: Adición del radical 1,3-dioxolanilo al éter de oxima **96**.

Iniciador (mol%)	Tiempo (h)	Resultados
Ph <sub>2</sub> CO (100)	2	<b>98a</b> (74%) + <b>96</b> (5%) <sup>61</sup>
P-29 (104)	3	<b>98a</b> (32%) + <b>96</b> (20%)
P-1 (4)	3	<b>98a</b> (40%) + <b>96</b> (6%)
P-1 reciclada (4)	3.5	<b>98a</b> (30%) + <b>96</b> (11%)

Para utilizar una relación estequiométrica de grupos carbonilo en el caso de P-1, necesitábamos una cantidad de polímero que ni teníamos (30 mg de **96** implicaría 1.55 g de polímero), ni permitiría una buena agitación del sistema dada la elevada cantidad a utilizar del mismo en relación con la dilución normalmente utilizada. Así que decidimos realizar un ensayo con cantidades subestequiométricas, concretamente utilizamos un 4 mol% de P-1 con relación a **96**. De nuevo, el seguimiento de la reacción como la purificación se vio muy facilitada por la utilización del polímero confirmando así sus ventajas. En cuanto al rendimiento obtuvimos un sorprendente 40% del aducto deseado **98a** después de 3 h de irradiación, lo que parece indicar que el polímero pudiera estar funcionando, al menos en parte, de modo catalítico regenerándose probablemente por transferencia de un átomo de hidrógeno a la especie resultante de la adición (Esquema 54). Si esto fuese así, el polímero recuperado por filtración debería ser todavía activo, lo cual comprobamos en una nueva reacción de adición sin realizarle ningún tratamiento especial (el polímero se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó a vacío); efectivamente, tras 3.5 h de irradiación sí se aisló el aducto con un rendimiento de todavía un 30%.

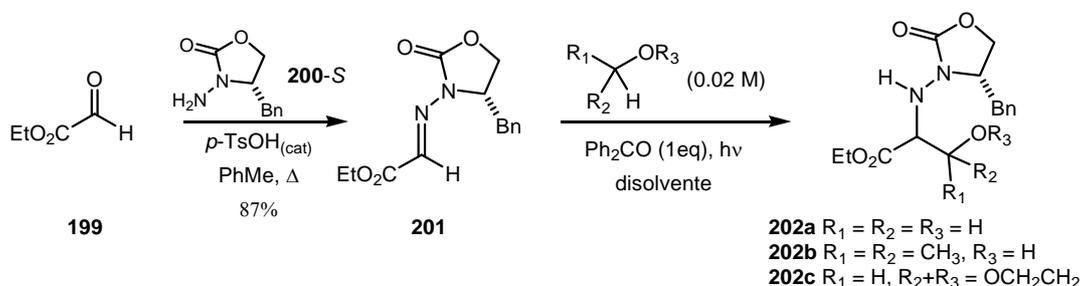
Esquema 54



### 4.1.3. ADICIÓN DIASTEREOSELECTIVA A *N*-ACILHIDRAZONAS DERIVADAS DE LA (*S*)-4-BENCIL-1,3-OXAZOLAN-2-ONA

Para el estudio de adiciones diastereoselectivas de radicales de carbono  $\alpha$ -oxigenados a sistemas con enlaces C=N, elegimos como auxiliar a la (*S*)-4-bencil-1,3-oxazolan-2-ona, que previamente había mostrado una gran efectividad como inductor quiral en presencia de metales quelatantes.<sup>55,56</sup> Concretamente comenzamos nuestro estudio con la hidrazona **201** un sustrato muy atractivo pues las reacciones de adición a la misma conducirían a derivados de  $\alpha$ -aminoácidos. Su preparación se llevó a cabo por tratamiento de glioxalato de etilo (**199**) con el derivado aminado (*S*)-3-amino-4-bencil-1,3-oxazolan-2-ona (**200-S**) con catálisis ácida.

Esquema 55

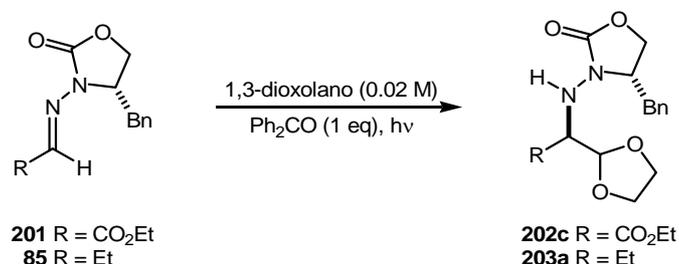


Disolvente	Tiempo (h)	Resultado (%)
MeOH	0.5	<b>202a</b> (31%)
i-PrOH	2	<b>202b</b> (55%)
1,3-dioxolano	<0.25	<b>202c</b> (88%)

Una vez preparada la hidrazona **201** estudiamos su comportamiento enfrentándola a los radicales generados a partir de metanol, isopropanol y 1,3-dioxolano, por irradiación UV (lámpara de Hg de media presión de 450W) en presencia de benzofenona. Observamos que las adiciones habían tenido lugar en tiempos muy cortos de reacción, claramente relacionados con la presencia del grupo etoxicarbonilo y la nucleoficidad de los radicales, y con rendimientos de moderados (31% y 55% para  $\cdot CH_2OH$  y  $(CH_3)C\cdot OH$ ) a buenos (88% para el radical 1,3-dioxolanilo). En cuanto a la diastereoselectividad ésta se estudió en detalle solamente para la adición del radical 1,3-dioxolanilo, la más atractiva de entre las ensayadas desde el punto de vista sintético por su elevado rendimiento. A temperatura ambiente fue muy pequeña obteniéndose una mezcla diastereomérica 1.5:1 de la hidrazina **202c** (Tabla 26, entrada 1).

Al llevar a cabo la misma adición a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la relación diastereomérica aumentó ligeramente (r.d. = 4.1:1); sin embargo, al adicionar en el medio de reacción el agente quelatante  $\text{InCl}_3$ , no se observó mejoría adicional alguna en la relación.

Tabla 26



Entrada	Sustrato	T ( $^{\circ}\text{C}$ )	$\text{InCl}_3$	t (h)	Producto (%)	r.d.
1	<b>201</b>	t.a.	-		<b>202c</b> (88%)	1.5:1
2	<b>201</b>	$-78$	-	0.25	<b>202c</b> (cuant.)	4.1:1
3	<b>201</b>	$-78$	2 eq	0.5	<b>202c</b> (63-72%)	4.1:1
4	<b>85</b>	t.a.	-	0.5	<b>203a</b> (cuant.)	1.8:1
5	<b>85</b>	$-78$	-	4.5	<b>203a</b> (68%)	4.6:1
6	<b>85</b>	$-78$	2 eq	1.25	<b>203a</b> (87%)	10.1:1

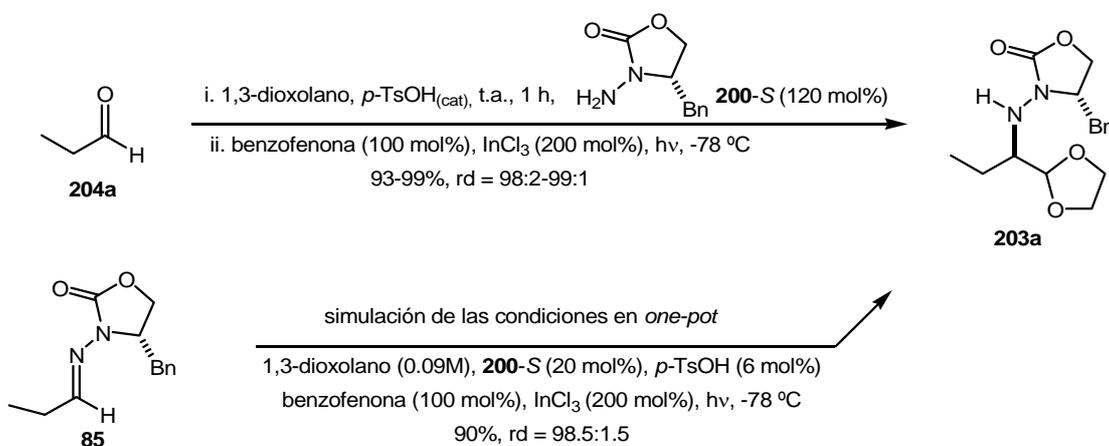
A la vista de la moderada diastereoselectividad observada en la adición del radical 1,3-dioxolanilo a la hidrazona **201** a baja temperatura ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y a la invariabilidad de la misma en presencia de  $\text{InCl}_3$  (2 equiv), decidimos estudiar la adición del mismo radical a hidrazonas careciendo del grupo etoxicarbonilo y poseyendo en su lugar una cadena alquílica. Este proceso de adición podría constituir una alternativa a la síntesis asimétrica de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos por adición a **201** planteada anteriormente (Esquema 55), pues los aductos ahora obtenidos utilizando una alquilhidrazona poseen un grupo 1,3-dioxolano que a priori sería susceptible de ser transformado en un grupo alcoxi- o hidroxycarbonilo.

Concretamente continuamos nuestro estudio con la hidrazona no activada **85**. En las condiciones de reacción previamente utilizadas y tanto a t.a. como a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la hidrazona **85** resultó ser menos reactiva que la **201** como cabía esperar precisándose tiempos de reacción mayores (Tabla 26, entradas 4 y 5). En cuanto a la estereoselectividad observamos a ambas temperaturas un comportamiento similar al

mostrado por **201**. Sin embargo, en presencia del  $\text{InCl}_3$ , se observó una reducción del tiempo de reacción y un incremento apreciable en la relación diastereomérica (10.1:1).

Para estos estudios la síntesis de la hidrazona **85** se había realizado por adición de la (*S*)-3-amino-4-bencil-1,3-oxazolan-2-ona (**200-S**) (120 mol%) a una disolución de propionaldehído (**204a**) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en presencia de *p*-TsOH (6%). Sin embargo, aunque por c.c.f. y CG-EM se observó la completa conversión del aldehído, la inestabilidad de **85** durante su purificación cromatográfica redujo considerablemente el rendimiento (29%). Por ello, decidimos estudiar el proceso de adición radicalaria sin aislamiento de la hidrazona intermedia (Esquema 56). Para ello, llevamos a cabo la formación de la hidrazona en el reactor de fotoquímica utilizando 1,3-dioxolano como disolvente. Tras desaparecer **204a** (aproximadamente en 1 h), se adicionaron benzofenona y  $\text{InCl}_3$  y se desoxigenó la disolución con una corriente de argón. Tras enfriar el reactor a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (se sumergió en un baño de  $\text{CO}_2$ -acetona), se irradió externamente con una lámpara de mercurio de media presión. Satisfactoriamente, aislamos el aducto **203a** (en escala de 241-681 mg), con mejor rendimiento (93-99% en lugar de 87%) e incluso para nuestra sorpresa, con una mayor diastereoselectividad (98:2-99:1 en lugar de 91:9).

Esquema 56



Parecía pues que la presencia adicional en el medio de reacción de ácido *p*-toluensulfónico, adicionado para la 1ª etapa de formación de la hidrazona, tenía un efecto muy beneficioso durante la 2ª etapa de adición radicalaria, tanto en el rendimiento como en la estereoselectividad de la misma. Efectivamente, cuando realizamos la adición del radical 1,3-dioxolanilo sobre la hidrazona **85** aislada, pero en presencia de *p*-TsOH (6%) y **200-S** (20 mol%) es decir simulando en lo posible las

condiciones en las que transcurría en el proceso en *one-pot*, obtuvimos resultados muy similares: aislamos el aducto con un 90% de rendimiento, y un r.d. = 98.5:1.5.

A continuación, decidimos estudiar las limitaciones y la aplicabilidad del método a otros sustratos (apartado 4.1.3.2.), así como su utilidad como paso clave en la síntesis asimétrica de  $\alpha$ -aminoácidos. A tal fin era necesario demostrar la transformación del aducto **203a** en el correspondiente  $\alpha$ -aminoácido (apartado 4.1.3.1.). Además realizamos una primera evaluación de la adición sobre cetohidrazonas (apartado 4.1.3.3.).

#### 4.1.3.1. Síntesis estereoselectiva de $\alpha$ -aminoácidos.

La transformación de **203a** en su correspondiente  $\alpha$ -aminoácido requería la eliminación del auxiliar quiral y la transformación del acetal en un grupo ácido. En primer lugar, para facilitar el manejo de los derivados, decidimos proteger el átomo de nitrógeno con un grupo Boc. Sin embargo, el tratamiento con di-*t*-butil-dicarbonato en diversas condiciones no condujo al producto deseado.

Tabla 27: Intentos de protección de la hidrazina **203a** con Boc.

Condiciones
NaOH (2N), Boc <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ta
NaHCO <sub>3</sub> , Boc <sub>2</sub> O, MeOH, ))) <sup>111</sup>
NH <sub>2</sub> OH·HCl, NaOH, Boc <sub>2</sub> O, dioxano/H <sub>2</sub> O, 0 °C <sup>112</sup>
NaH, Boc <sub>2</sub> O, THF, 0 °C <sup>113</sup>
[(Me) <sub>4</sub> NOH]·5H <sub>2</sub> O, Boc <sub>2</sub> O, MeCN, ta <sup>114</sup>

Por el contrario, el tratamiento con cloruro de benzoílo nos permitió obtener la benzamida **205** como un sólido blanco, que purificamos por cristalización. A continuación, para romper el enlace N-N,<sup>115</sup> intentamos una hidrogenación catalítica en presencia de Ni Raney, en metanol y con ultrasonidos. Pero la sustancia de partida permaneció inalterada. Sí funcionó, y con excelente rendimiento, el tratamiento con

<sup>111</sup> Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J.-L. *Synlett* **1991**, 37-38.

<sup>112</sup> Harris, R. B.; Wilson, I. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 231-232.

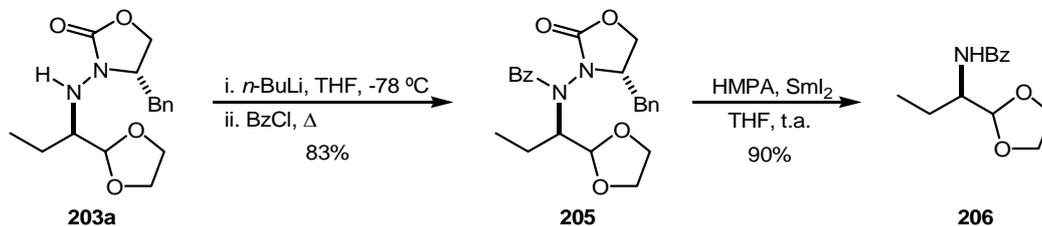
<sup>113</sup> Iwanowicz, E. J.; Poss, M. A.; Lin, J. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1443-1445.

<sup>114</sup> Khalil, E. M.; Subasinghe, N. L.; Johnson, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3441-3444.

<sup>115</sup> Existen numerosos métodos para la ruptura reductiva de enlaces N-N: Enders, D.; Lochtman, R.; Meiers, M.; Müller, S.; Lazny, R. *Synlett* **1998**, 1182-1184 y referencias incluidas.

yoduro de samario en presencia de HMPA, lo que condujo a **206** y a la recuperación del auxiliar quiral.

Esquema 57



Para la oxidación del grupo 1,3-dioxolano, utilizamos el reactivo Oxone® (2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en las condiciones descritas por Odera,<sup>116</sup> en las que en un único paso lo transforman en un carboxilo libre. Sin embargo, ni estas, ni otras condiciones de oxidación probadas con el mismo reactivo<sup>117</sup> condujeron al resultado esperado.

Tabla 28: Intentos de oxidación del acetal **206** con Oxone®.

Condiciones	Resultado
Oxone®, THF/H <sub>2</sub> O, $\Delta$ <sup>116</sup>	<b>206</b>
Oxone®, Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> act., CHCl <sub>3</sub> , $\Delta$ <sup>117</sup>	<b>206</b>
Oxone®, 18-corona-6, CHCl <sub>3</sub> , $\Delta$	<b>206</b>

Finalmente, por tratamiento con ozono<sup>118</sup> a -78 °C en acetato de etilo, obtuvimos un crudo cromatográficamente limpio que por RMN de protón resultó ser el éster **207**. Pero su posterior tratamiento con yoduro de trimetilsililo,<sup>119</sup> no condujo al ácido esperado, sino al derivado **208** (RMN de protón y CG-EM). Realizamos pruebas de hidrólisis de **207** purificado cromatográficamente, por tratamiento con hidróxido de litio en metanol/agua, obteniéndose el deseado aminoácido *N*-benzoilado **209**, aunque también detectamos la formación del correspondiente éster metílico (CG-EM). La reacción fue

<sup>116</sup> Odera, J. *Jpn. Kokai Tokyo Koho*, 2000351741, 19 Dec 2000.

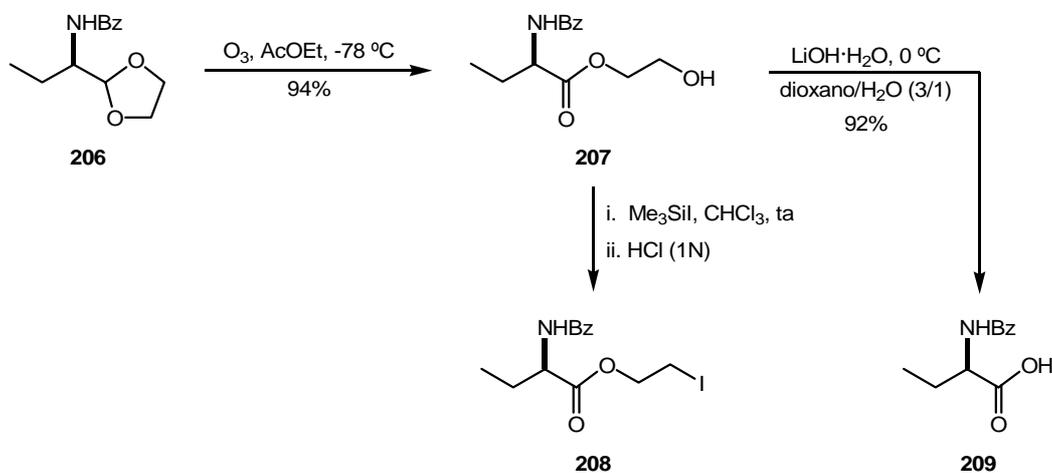
<sup>117</sup> Se describe la oxidación de acetales con Oxone® para dar los correspondientes ésteres: Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Synlett* **1999**, 777-779. Para métodos adicionales, véanse las referencias allí citadas.

<sup>118</sup> Primer ejemplo de la transformación de acetales de aldehído en ésteres por tratamiento con ozono, con buen rendimiento: Deslongchamps, P.; Moreau, C. *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 2465-2467.

<sup>119</sup> a) Enders, D.; Klatt, M.; Funk, R. *Synlett*, **1993**, 226-228. b) Enders, D.; Funk, R.; Klatt, M.; Raabe, G.; Hovestreydt, E. R. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 418-421.

fácilmente optimizada al cambiar el medio de reacción a dioxano/agua (3/1) evitando así la transesterificación parcial previamente observada de **207** por el metanol.

Esquema 58

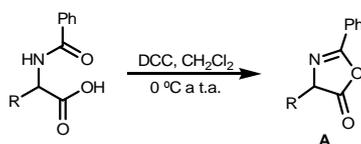


Las propiedades espectroscópicas ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN) y físicas (p. fusión) de **209** coincidieron con las de una muestra auténtica preparada a partir del ácido (R)-2-aminobutírico.

Para la determinación del exceso enantiomérico, derivatizamos con el alcohol quiral (S)-(-)- $\alpha$ -metil-1-naftalenometanol<sup>120</sup> muestras auténticas de los ácidos (R) y (S)-(fenilcarboxamido)butanoico. Sin embargo, en el análisis por RMN se observó la racemización de los derivados, probablemente por formación de una azalactona intermedia y su subsiguiente epimerización en  $\alpha$ .<sup>121</sup> Tampoco los intentos de separación de mezclas preparadas de los dos enantiómeros por HPLC y CG-EM quirales dieron resultado. Finalmente, confirmamos la pureza enantiomérica de **209**, por medición de su rotación óptica.<sup>122</sup>

<sup>120</sup> La esterificación se realizó siguiendo los procedimientos descritos por: a) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2915-2925. b) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374. c) Sheehan, J. C.; Preston, J.; Cruickshank, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2492-2493.

<sup>121</sup> Se ha descrito la transformación de  $\alpha$ -benzoilaminoácidos en azalactonas del tipo **A** activada por DCC: Obrecht, D.; Altorfer, M.; Lehmann, C.; Schönholzer, P.; Müller, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4080-4086.



<sup>122</sup> Para todos los detalles de síntesis de las muestras auténticas, intentos de determinación del e.e. y datos de **209**, véase la parte experimental.

#### 4.1.3.2. Aplicabilidad del método a la síntesis asimétrica de $\alpha$ -aminoácidos a partir de aldehidos.

Una vez demostrada la eficacia del método para obtener el  $\alpha$ -aminoácido **209** enantioméricamente puro a partir del propionaldehido, estudiamos el paso clave del proceso, la adición radicalaria intermolecular del radical 1,3-dioxolanilo a *N*-acilhidrazonas, pero partiendo de otros aldehidos relevantes, desde el punto de vista sintético o biológico. En primer lugar, elegimos los aldehidos **204b**, **204c** y **204d** para estudiar la influencia de la sustitución en  $\alpha$ , tanto con sustituyentes alquilo como oxigenados. En el caso de **204b**, observamos un resultado similar que para el propionaldehido (R = Et), obteniéndose un excelente rendimiento y una elevada diastereoselectividad, lo que demuestra la aplicabilidad del método a la síntesis de  $\alpha$ -ciclopropil-aminoácidos.<sup>123</sup> Como cabía esperar, para el caso completamente sustituido **204c** la adición del radical fue muy lenta, y ni siquiera dejando que alcanzara t.a., se consiguió aislar más que un 3% de **203c**, recuperándose la hidrazona correspondiente **210c** con un 57%.

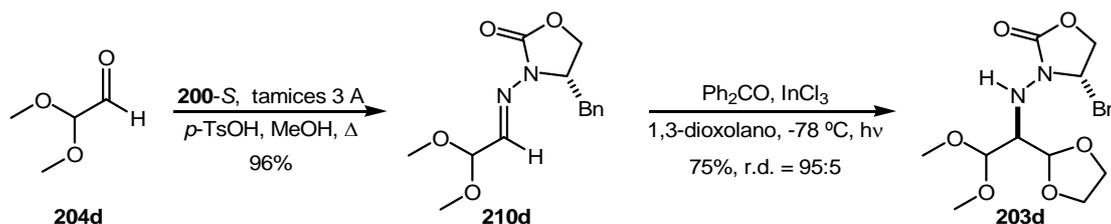
Tabla 29: Conversión en one-pot de aldehidos en las aminas **203**.

RCHO	T (°C)	Tiempo (h)	Producto (%)	r.d.
<b>204a</b>	-78	1	<b>203a</b> (93-99)	98:2
<b>204b</b>	-78	2.25	<b>203b</b> (85)	97:3
<b>204c</b>	-78 → t.a.	3	<b>203c</b> (3) + <b>210c</b> (57)	3:1

<sup>123</sup> Recientemente se ha publicado la primera síntesis estereocontrolada de (S)-cleonina y  $\alpha$ -ciclopropil aminoácidos relacionados: Esposito, A.; Piras, P. P.; Ramazzotti, D.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3273-3275.

Para el aldehído **204d**, fue necesario previamente sintetizar la hidrazona en condiciones especiales, pues en las condiciones previamente utilizadas se producía la desprotección del acetal. En metanol a reflujo y en presencia de tamices moleculares, se consiguió reducir a menos de un 5% la presencia de (*S*)-(4-Bencil-2-oxo-oxazolidin-3-ilimino) acetaldehído (**210e**), el cual coeluyó en la columna con **210d**. A continuación, el tratamiento de la mezcla de ambos en las condiciones habituales para la adición del radical dioxolanilo condujo a **203d** con un rendimiento (75%) y una diastereoselectividad (95:5) ligeramente inferiores que para el caso de **203b**, aunque suficientemente buenos para validar la metodología como apropiada para la preparación de sistemas nitrogenados secundarios poseyendo grupos acetales en  $\beta$ .<sup>124</sup> Aunque no lo hemos comprobado, es de esperar que la oxidación del anillo de dioxolano debería poder realizarse en presencia del acetal dimetoxilado para conducir finalmente a los correspondientes  $\alpha$ -aminoácidos  $\beta$ -acetalizados.<sup>125</sup>

## Esquema 59



Por último, seleccionamos a los aldehídos aromáticos **204f**, **204g** y **204h**, como precursores potenciales de  $\alpha$ -aminoácidos aromáticos o heteroaromáticos. Su preparación en forma enantioméricamente pura, no sólo es de gran importancia a nivel biológico,<sup>126</sup> sino también desde el punto de vista sintético,<sup>128a</sup> ya que en la bibliografía su preparación se describe como problemática debido a la fácil epimerización del protón  $\alpha$ -metino debido a su carácter relativamente más ácido.

En el caso de la hidrazona derivada del furfural, la adición se produjo con excelente rendimiento, aunque **203g** se aisló con baja diastereoselectividad (4:1).

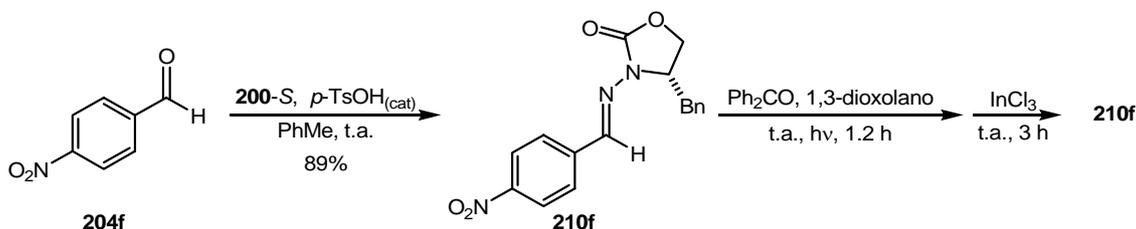
<sup>124</sup> Para la primera síntesis asimétrica de los ácidos (*R*) y (*S*)- 2-amino-3,3-dimetoxipropanoico, véase: DeMong, D. E.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2355-2357.

<sup>125</sup> La oxidación de los dialcoxiacetales acíclicos es mucho más lenta que la de los cíclicos debido a control estereoelectrónico: a) Deslongchamps, P.; Atlani, P.; Fréhel, D.; Malaval, A.; Moreau, C. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3651-3664. Véase también: b) Plesničar, B.; Cerkovnik, J.; Tuttle, T.; Kraka, E.; Cremer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11260-11261. c) Sueda, T.; Fukuda, S.; Ochiai, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2387-2390. d) Shigui, L.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7759-7762.

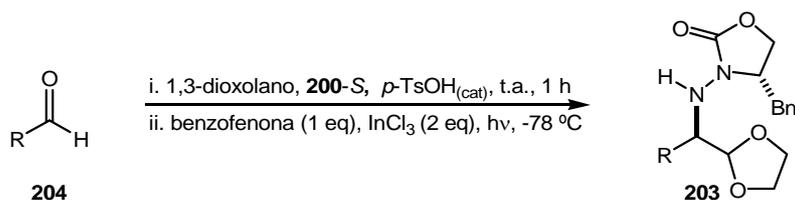
<sup>126</sup> Para una revisión de la utilización de  $\alpha$ -aminoácidos aromáticos en la síntesis de moléculas con actividad biológica, véase: a) Sardina, F. J.; Rappoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825-1872. b) Zhou, W.-S.; Lu, Z.-H.; Xu, Y.-M.; Liao, L.-X.; Wang, Z.-M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11959-11983.

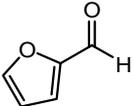
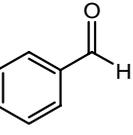
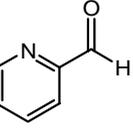
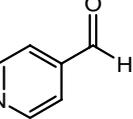
En cuanto a la hidrazona derivada del 4-nitrobenzaldehído la reacción de adición no tuvo lugar, ni siquiera tras adicionar al medio  $\text{InCl}_3$ , lo que podría deberse al menos en parte a la elevada insolubilidad observada para dicha hidrazona **210f** en 1,3-dioxolano.

Esquema 60



Partiendo de 4-metoxibenzaldehído, aunque también se observó la adición del 1,3-dioxolanilo a la hidrazona correspondiente con buen rendimiento, en este caso el aducto resultó ser una mezcla equimolar de diastereoisómeros, que fueron cromatográficamente separables.

Tabla 30: Conversión en one-pot de los aldehídos aromáticos **236** en las aminas **234**

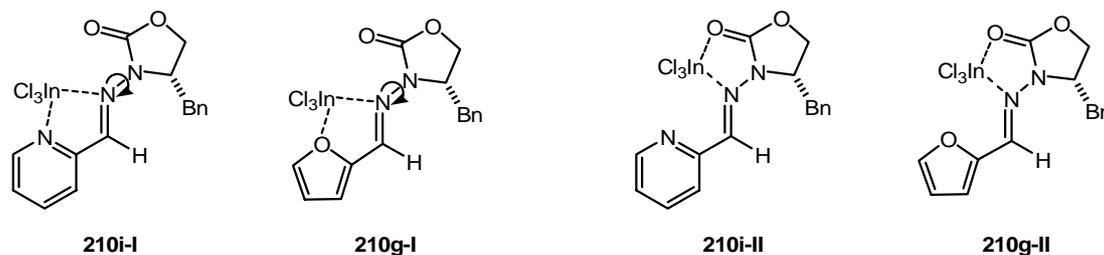
RCHO	$\text{InCl}_3$ (eq)	Tiempo (h)	Producto	r.d.
<b>204g</b> 	2	2.8	<b>203g</b> (93%)	4:1
<b>204h</b> 	2	3.8	<b>203h</b> (88%)	1:1
<b>204i</b> 	1	1.75	<b>203i</b> (67%)	3.8:1
<b>204j</b> 	1	1.25	<b>203j</b> (64%)	89:11

Para descartar la posible epimerización en el carbono  $\alpha$  del aducto **203h** durante el proceso de adición como agente causante de la falta de diastereoselectividad observada, sometimos a uno de los diastereoisómeros de **203h** a las condiciones de reacción (se irradió durante 1 h en 1,3-dioxolano, con benzofenona a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) en presencia y en ausencia de ácido *p*-toluensulfónico en cantidad catalítica: por RMN de protón no se observó ningún cambio apreciable.

Finalmente decidimos estudiar la posible influencia que la posición del heteroátomo en hidrazonas heteroaromáticas pudiese tener en el proceso. Elegimos para ellos las hidrazonas derivadas del 2-piridincarboxaldehído y del 4-piridincarboxaldehído, que sometimos a las condiciones habituales de adición, si bien en presencia de un único equivalente de  $\text{InCl}_3$ . Observamos, que la formación del aducto **203i** derivado de la 2-piridincarboxaldehído transcurría con baja diastereoselectividad (3.8:1) muy similar por otro lado, a la obtenida para el furano en el que la posición del heteroátomo del anillo aromático es similar; en cambio el aducto derivado de la 4-piridincarboxaldehído **203j** se aisló con una elevada diastereoselectividad 89:11.

Estos resultados podrían apuntar a una quelación preferente del  $\text{InCl}_3$  en la que participase el heteroátomo del anillo aromático tal como las indicadas en **210g-I** y **210i-I** sobre quelaciones alternativas **210g-II** y **210i-II** para hidrazonas derivadas de sistemas heteroaromáticos poseyendo un grupo formilo en posición orto (furfural y 2-piridincarboxaldehído).

Esquema 61

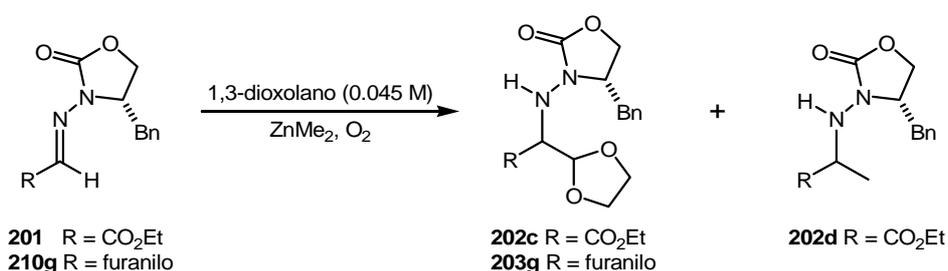


Dado la baja o nula diastereoselectividad observada para la adición a las hidrazonas derivadas del furfural y del 4-metoxibenzaldehído, respectivamente, decidimos estudiar la adición en condiciones no fotoquímicas a fin de evaluar su posible influencia en el proceso.

Sin embargo, la adición del radical 1,3-dioxolanilo a **210g** generado por tratamiento con  $\text{Me}_2\text{Zn}$  y  $\text{O}_2$ ,<sup>127</sup> no se produjo a pesar de los largos tiempos de reacción. La adición si tuvo lugar, aunque en bajo rendimiento (14%), a la hidrazona no aromática más reactiva **201**. En este caso, aislamos principalmente la hidracina **202d**, fruto de la adición de un radical metilo.

Lejos pues de ayudarnos a aumentar la diastereoselectividad de las hidrazonas aromáticas, las nuevas condiciones de reacción no son operativas para este tipo de sustratos.

Tabla 31: Adición de 1,3-dioxolanilo a *N*-acilhidrazonas iniciada por dimetilzinc.



R	Condiciones	Resultados
	$\text{ZnMe}_2$ (11 eq), $\text{O}_2$ (3-10 mL/h), t.a., 8 h	<b>210g</b>
	$\text{ZnMe}_2$ (5 eq), $\text{O}_2$ (8 mL/h), hv (300 W), 4 h	<b>210g</b>
	$\text{ZnMe}_2$ (6 eq), $\text{O}_2$ (8 mL/h), $\text{InCl}_3$ (2 eq), t.a., 2 h	<b>202c</b> (14%, r.d. = 9.7:1) + <b>202d</b> (44%, r.d. = 5:1)

#### 4.1.3.3. Adición a *N*-acilceto-hidrazonas.

Tras el exitoso resultado obtenido en la adición intermolecular del radical 1,3-dioxolanilo a diferentes aldohidrazonas, decidimos ampliar el estudio a hidrazonas completamente sustituidas, con el fin de realizar una primera evaluación de la capacidad de la metodología para la formación estereoselectiva de centros cuaternarios nitrogenados.

Para ello elegimos la hidrazona **211** activada por la presencia en su posición alfa de un grupo etoxicarbonilo. Llevamos a cabo su síntesis a partir de piruvato de etilo de modo análogo al empleado para las *N*-acilaldohidrazonas, obteniéndola como una mezcla de isómeros *E* y *Z*, que conseguimos separar cromatográficamente. El isómero

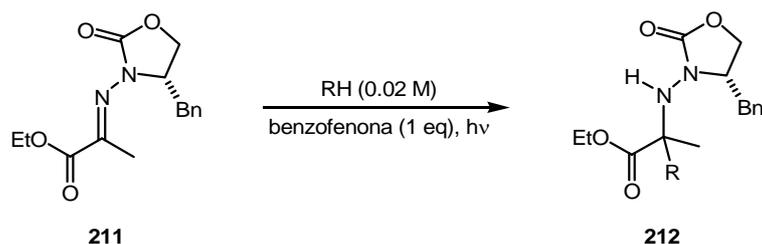
<sup>127</sup> a) Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1797-1799. b) Yamada, K.; Fujihara, H.; Yamamoto, Y.; Miwa, Y.; Taga, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3509-3511.

mayoritario *E*, lo sometimos a las condiciones de adición radicalaria en 1,3-dioxolano y aunque sí observamos la formación del correspondiente aducto **212a** con buen rendimiento (83%), el aducto se aisló como una mezcla de los dos diastereoisómeros en una proporción muy similar (1.2:1). La disminución de la temperatura (de t.a. a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y la adición al medio de reacción de 2 equivalentes de  $\text{InCl}_3$  contribuyeron a un leve aumento de la relación diastereomérica (2.5:1).

Con el fin de evaluar la posible influencia negativa de una isomerización de la hidrazona de partida en la estereoselectividad del proceso, irradiamos una disolución de la hidrazona *E* en acetonitrilo. Si observamos la formación de una pequeña cantidad del isómero *Z* pero que, en principio, no parece justificar la baja diastereoselectividad observada.

Decidimos evaluar también la adición del radical hidroximetilo, y aunque sí fue posible aislar el aducto **212b**, la adición tuvo lugar en un tiempo mayor y con un rendimiento más bajo.

Tabla 32: Adición de radicales  $\alpha$ -oxigenados a la cetohidrazona **211-E**.

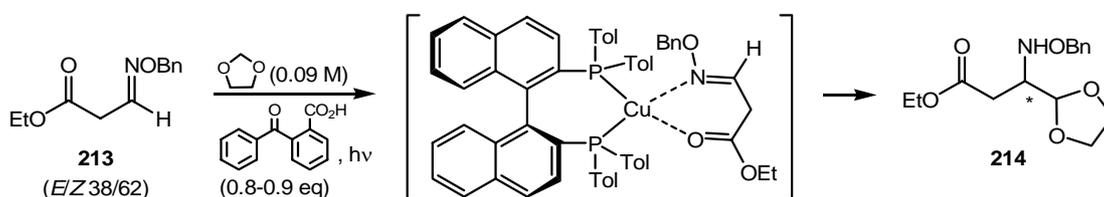


Radical (R')	T	$\text{InCl}_3$	Tiempo (h)	<b>212</b> (% , r.d.)
	t.a.	-	0.7	<b>212 a</b> (83, 1.2:1)
	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	-	1.25	<b>212 a</b> (93, 2.3:1)
	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	2 eq	0.75	<b>212a</b> (44, 2.5:1)
$\cdot\text{—OH}$	t.a.	-	2	<b>212b</b> (36)

#### 4.1.4. ESTUDIO DE ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA

Hemos realizado también un estudio previo del proceso de adición enantioselectiva de la reacción del radical 1,3-dioxolanilo a éteres de oxima, empleando un ácido de Lewis quiral, concretamente un complejo de cobre del 2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo **93**, ampliamente utilizado en reacciones con iminas glioxílicas.<sup>128</sup> Para ello, elegimos el éter de oxima no activado **213**, que posee dos centros de anclaje para el metal a una distancia de 4 enlaces. En primer lugar, comprobamos el comportamiento del sustrato frente al radical dioxolanilo en ausencia del complejo y empleando uno de los sensibilizadores ácidos derivados de la benzofenona (concretamente, el ácido 2-benzoilbenzoico) para facilitar la purificación de la mezcla de reacción.

Esquema 62



En las condiciones radicalarias habituales, la adición tuvo lugar con un 80% de rendimiento (Tabla 33, entrada 1). La repetimos a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y como era de esperar la reacción, aunque transcurrió de modo limpio (29% de aducto y 71% de sustancia de partida, entrada 2), se ralentizó notablemente, ofreciendo así la posibilidad de estudiar la aceleración y la inducción de enantioselectividad del proceso por quelatación. Para ello repetimos los experimentos en presencia del complejo catalizador; sin embargo, la reacción sufrió inhibición, tanto fue así que a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  no se observó adición alguna (Tabla 33, entrada 3), y a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y t.a. el producto de adición se aisló con rendimientos comparativamente más bajos, del 17% y 40%, respectivamente en relación con el proceso en ausencia del complejo (entradas 4 y 5).

Aunque desconocemos cuál es el origen de la inhibición de la reacción de adición que tiene lugar en presencia del complejo Cu(I)-Tol-BINAP, comprobamos que dicha inhibición no se produce en ausencia de la fosfina. Así cuando realizamos la adición en

<sup>128</sup> Para el uso de complejos de Cu(I) con (*R*) y (*S*)-Tol-BINAP, como catalizadores, véase: a) Sabih, S.; Bayón, P.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4352-4361. b) Ferraris, D.; Dudding, T.; Young, B.; Drury III, W. J.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2168-2169. c) Yao, S.; Fang, X.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **1998**, 2547-2548. d) Drury III, W. J.; Ferraris, D.; Cox, C.; Young, B.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11006-11007. e) Ferraris, D.; Young, B.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548-4549.

presencia de CuCl a -78 °C obtuvimos resultados comparables a la reacción de adición en ausencia de cualquier aditivo (entrada 6).

Tabla 33: Adición del radical 1,3-dioxolanilo al éter de oxima **213**.

Entrada	Aditivos (eq)	T (°C)	t (h)	214 (%), $\alpha^a$	213 (%)
1	-	t.a.	3.75	80	5
2	-	-78	3	29	71
3	Cu(I)-Tol-BINAP (0.17)	-78	3	-	100 <sup>b</sup>
4 <sup>c</sup>	Cu(I)-Tol-BINAP (0.17)	t.a.	3.25	40 (+4.6)	-
5	Cu(I)-Tol-BINAP (0.17)	0	9	17 (+15.6)	68
6	CuCl (0.5)	-78	3	39	52

<sup>a</sup> Dato de  $[\alpha]_D^{22}$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>b</sup> Por c.c.f. no se observó evolución de la reacción. <sup>c</sup> Se empleó 1 eq de benzofenona como iniciador.

En cuanto a la selectividad de la adición producida por el complejo quiral, no fuimos capaces de determinar la pureza enantiomérica de **214** ni utilizando HPLC (columnas Chiralcel OJ y Chiralcel AS, hexano/isopropanol 90/10) ni realizando experimentos de 1H-RMN en presencia de una sal de Eu quiral (Eu(tfc)<sub>3</sub>).<sup>129</sup> Sin embargo, las mediciones de su rotación óptica nos indican que sí se produjo inducción quiral, y aunque no sabemos en qué grado, si pudimos comprobar que el valor de  $[\alpha]_D$  del aducto obtenido se triplicó (de +4.6 a +15.6) al disminuir la temperatura (de t.a. a 0 °C) lo que podría estar relacionado con un aumento de la enantioselectividad del proceso.

<sup>129</sup> Gawley, R.E.; Aubé, J. pg 51-64 en *Principles of Asymmetric Synthesis*, 1<sup>a</sup> ed.; Pergamon: Oxford, 1996; Gawley & Aubé Eds.

## **4.2. CONCLUSIONES**



De los estudios de adición intermolecular de radicales carbonados  $\alpha$ -oxigenados a oximas e hidrazonas podemos concluir:

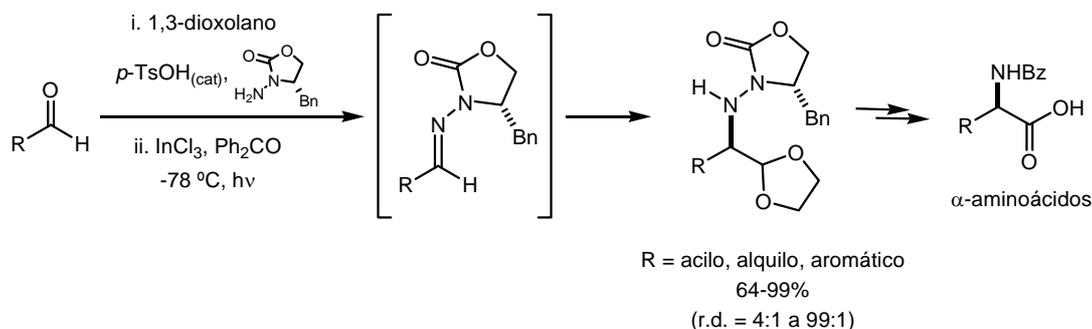
1º) La adición intermolecular del radical 1,3-dioxolanilo generado fotoquímicamente ( $h\nu$ ,  $\text{Ph}_2\text{CO}$ ) a éteres de aldoxima no activados es factible cuando se utilizan una concentración del éter de 0.7 M y se añade lentamente (1 h) la benzofenona (1 equiv), aunque transcurre con rendimientos moderados.

2º) Los ácidos 3- y 4-benzoilbenzoico son sensibilizadores menos eficientes que la benzofenona para la generación de radicales carbonados  $\alpha$ -oxigenados incluso para el caso del radical 1,3-dioxolanilo. El ácido 2-benzoilbenzoico por su parte promovió la reacción de adición intermolecular de este radical de modo incluso más eficiente que la benzofenona, un hecho que unido a la fácil separación del mismo y de sus derivados de los productos de reacción mediante una extracción básica acuosa, lo convierte en una alternativa válida especialmente útil para aquellos casos en que la purificación del aducto final sea complicada.

3º) El derivado polimérico de benzofenona P-1 es también capaz de promover la generación y adición intermolecular del radical 1,3-dioxolanilo. La reacción es catalítica y el polímero reutilizable si bien con una ligera pérdida de efectividad.

4º) Se ha desarrollado un método expeditivo y eficiente para la síntesis asimétrica de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos. El paso clave es la adición intermolecular del radical 1,3-dioxolanilo a las *N*-acilhidrazonas generadas in situ a partir de aldehidos de diferente naturaleza por adición de la (*S*)-3-amino-4-bencil-1,3-oxazolan-2-ona. En general, la adición transcurre de modo rápido y con excelentes rendimientos; la diastereoselectividad es elevada para los derivados alifáticos y  $\beta$ -heterosustituidos, pero baja para los derivados aromáticos y sustituidos con un grupo alcoxicarbonilo.

Esquema 63





## **5. PARTE EXPERIMENTAL**



### Procedimientos generales

Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron bajo atmósfera inerte utilizando argón desoxigenado y seco. Su secado se realizó mediante torres de material desecante (potasa, cloruro sódico anhidro, pentóxido de fósforo y tamices moleculares).

Los disolventes utilizados o bien se adquirieron secos (sobre tamices moleculares,  $\geq 99.7\%$  CG, para THF, Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, PhMe y DMF); o bien se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado, inmediatamente antes de su uso, en atmósfera de argón. Los agentes desecantes utilizados fueron Na/benzofenona (para THF, Et<sub>2</sub>O, benceno y tolueno) y CaH<sub>2</sub> (para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeCN, Et<sub>3</sub>N, piridina y *i*-Pr<sub>2</sub>NH).<sup>130</sup>

Las reacciones fotoquímicas se realizaron desoxigenando previamente las disoluciones con una corriente de argón. Como fuente luminosa se utilizaron una lámpara solar de filamento de wolframio de 300 W o una lámpara de mercurio de media presión Hanovia de 450 W, de acuerdo con lo indicado en cada caso. Los reactores empleados, provistos de un dedo frío, fueron de Pyrex®.

Las reacciones a baja temperatura se llevaron a cabo en baños de hielo seco y un disolvente adecuado.

Las reacciones de ozonólisis se llevaron a cabo en un generador de ozono Trailigaz, tipo 5LOX.

Las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo en un hidrogenador Parr.

En las cromatografías en capa fina se emplearon placas de aluminio con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> Merck. Las manchas se visualizaron con luz UV (254 y 360 nm) o por tratamiento con vapores de yodo, o con diversas disoluciones reveladoras: ácido fosfomolibdico en etanol, 2,4-dinitrofenilhidracina en etanol, *p*-anisaldehído en etanol o molibdato amónico tetrahidratado y sulfato de cerio (IV) en ácido sulfúrico acuoso (10%) [2.5:1 (en peso)/500 ml]. En las cromatografías en placa preparativa se emplearon placas de vidrio con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> Merck, de 0.5 mm y 2 mm de espesor. En las cromatografías en columna a presión se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM) Merck.<sup>131</sup>

En el seguimiento de las reacciones se utilizó un equipo de Agilent de cromatografía de gases HP-6890N acoplado a un detector de masas HP-5973N, empleando las columnas DB-35MS y HP-5MS para el CG y una fuente de ionización química para el EM.

<sup>130</sup> Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* 3ª Ed., Pergamon Press: Oxford, **1988**.

<sup>131</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker DPX-250 MHz, AMX-300 MHz, Varian Mercury 300 MHz, Varian Inova 400 MHz y Bruker WM-500 MHz, indicados en cada caso. Se utilizaron como disolventes deuterados  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{CD}_3\text{OD}$  indicándose en cada caso. Los desplazamientos químicos se expresaron en unidades  $\delta$ , en ppm a campo bajo con respecto al tetrametilsilano o a la señal característica del disolvente y las constantes de acoplamiento  $J$  en Hz.

En la descripción experimental de los datos de RMN aquellas asignaciones señaladas con un asterisco no lo están inequívocamente y podrían estar intercambiadas entre si.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Micromass Autospec, TRACE MS y HP-5988-A empleando impacto electrónico (70 eV), FAB (matriz de disulfuro) o ionización química.

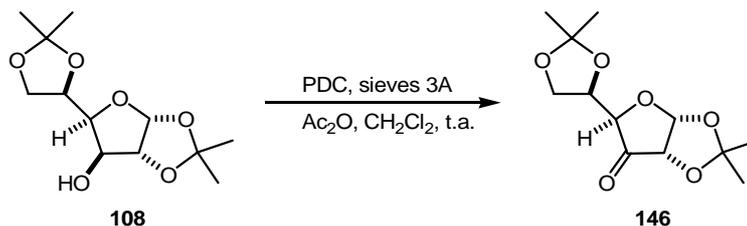
Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro BIO RAD FTS135 y MATTSON CYGNUS-100.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi.

Las rotaciones ópticas  $[\alpha]_D$  se registraron en un polarímetro digital JASCO DIP-370.

Las difracciones de rayos X se llevaron a cabo en la Unidad de Rayos X de la Universidad de Santiago de Compostela.

## 5.1. PRECURSORES DE CICLACIÓN

1,2:5,6-*O*-Diisopropiliden- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranos-3-ulososa (**146**).<sup>77</sup>

Una suspensión de tamices moleculares de 3Å (27 g, 227% en peso) y PDC (19.08 g, 46.69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (76 mL), se agitó magnéticamente a t.a., en atmósfera de argón. Se le adicionó vía jeringa una disolución de la 1,2:5,6-*O*-diisopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa<sup>132</sup> **108** (11.88 g, 44.73 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (115 mL, 0.4 M) y finalmente Ac<sub>2</sub>O (3 mL, 31.79 mmol). Tras la desaparición completa de la sustancia de partida (el curso de la reacción se siguió por c.c.f.: AcOEt/hexano 30/70, R<sub>f</sub><sub>146</sub>= 0.25), la mezcla de reacción se filtró a vacío a través de celita, se eliminó el disolvente en el rotavapor y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 30/70), lo que condujo a la cetona **146** (9.47 g, 80%) como un sólido blanco.

Datos espectroscópicos de la cetona (c) **146** y su hidrato (h):

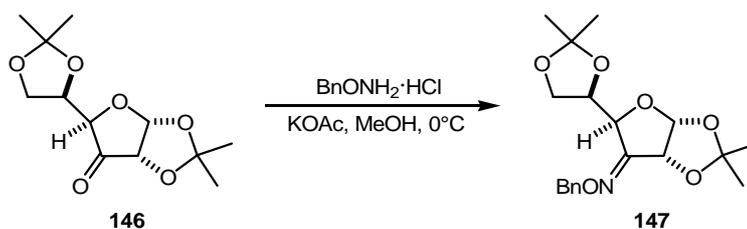
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 6.14 (d,  $J = 4.4$ , 1H, H<sub>1c</sub>), 5.84 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H<sub>1h</sub>), 4.44-4.33 (m, 5H, H<sub>2c</sub>, H<sub>4c y h</sub>, H<sub>6c y h</sub>\*), 4.26 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H<sub>2h</sub>), 4.04-3.91 (m, 4H, H<sub>5c y h</sub>, H<sub>6'c y h</sub>\*), 1.58 (s, 3H, CH<sub>3h</sub>), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3h</sub>), 1.46 (s, 3H, CH<sub>3c</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3c</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3h</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3h</sub>), 1.34 (s, 6H, 2×CH<sub>3c</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 208.7 (C=O), 114.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2c</sub>), 113.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2h</sub>), 110.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2c</sub>), 109.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2h</sub>), 104.1 (C<sub>1h</sub>), 102.9 (C<sub>1c</sub>), 100.7 (HO-C-OH), 83.6 (C<sub>2h</sub>), 78.8 (C<sub>2c</sub>\*), 78.7 (C<sub>5h</sub>), 77.1 (C<sub>5c</sub>\*), 76.2 (C<sub>4c</sub>\*), 73.7 (C<sub>4h</sub>), 66.6 (C<sub>6h</sub>), 64.1 (C<sub>6c</sub>), 27.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2c</sub>), 27.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2c</sub>), 26.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2h</sub>), 26.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2h</sub>), 26.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2h</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2c</sub>), 25.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2c</sub>), 24.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2h</sub>).

EMBR (IE)  $m/z$  (%): 261 [0.6, (M<sub>h</sub>-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 244 [0.9, (M<sub>c</sub>+1-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 243 [7, (M<sub>c</sub>-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 185 [0.5, (M<sub>c</sub>-CH<sub>3</sub>-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 157 [3, (M<sub>c</sub>-CHCH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 143 [3, (M<sub>h</sub>-CHCH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2H-2CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>].

<sup>132</sup> La 1,2:5,6-*O*-diisopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa se obtuvo de Fluka o se preparó a partir de  $\alpha$ -D-glucosa: Murray, D. H.; Prokop, J. J. *Pharm. Sci.* **1965**, *54*, 1468-1473.

**3-Benciloxiimino-3-desoxi-1,2:5,6-O-diisopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (147).**<sup>133</sup>



A una disolución de la cetona **146** (9.47 g, 36.68 mmol), en metanol (74 mL, 0.5 M), agitada magnéticamente a 0°C y bajo argón, se le adicionó acetato pótasio (8.28 g, 84.40 mmol) e hidrocloreuro de *O*-bencilhidroxilamina<sup>134</sup> (7.03 g, 43.59 mmol). Al finalizar la reacción (c.c.f.: AcOEt/hexano 40/60,  $R_{f147} = 0.72$ ), la mezcla se concentró casi hasta sequedad, se diluyó con una disolución acuosa de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$  y se extrajo tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos etéreos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo así obtenido se cristalizó sucesivas veces de  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano, obteniéndose **147** (9.58 g, 71%) como un sólido blanco (p.f. = 128-129 °C).

**<sup>1</sup>H-RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.36-7.29 (m, 5H, ArH), 5.96 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, H1), 5.19 (ABq, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 5.17 (dd,  $J = 4.3$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H, H2), 4.85 (m, 1H, H4), 4.37 (ddd,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H5), 3.85 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H6), 3.78 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H6'), 1.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

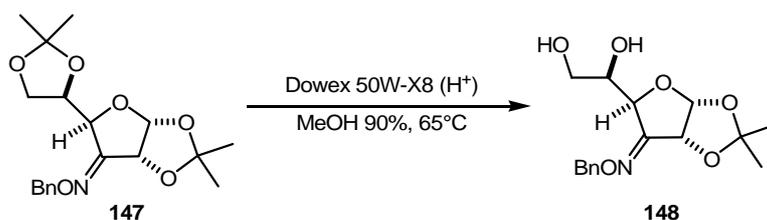
**<sup>13</sup>C-RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 156.7 (C=N), 138.1 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 128.3, 128.1, 127.9 (ArH), 113.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 109.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 104.7 (C1), 76.9 (C2\*), 76.9 (C5\*), 76.7 (ArCH<sub>2</sub>), 74.7 (C4\*), 64.1 (C6), 27.3, 27.2, 26.3, 25.8 (4 $\times$ CH<sub>3</sub>).

**EMBR** (IE)  $m/z$  (%): 348 [0.5, (M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 263 [5, (M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 245 [6, (M-CHCH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2H-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 101 [89, (CHCH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 91 [100, (PhCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>].

**Análisis Elemental** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ : C, 62.80; H, 6.93; N, 3.85. Encontrado: C, 62.65; H, 6.96; N, 3.87.

<sup>133</sup> A) Denmark, S. E.; Dappen, M. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 798-806. b) Pleniewicz, J.; Szarek, W. A.; Sipos, P. A.; Phibbs, M. K. *Synthesis* **1974**, 56-58.

<sup>134</sup> El  $\text{BnONH}_2\cdot\text{HCl}$  se adquirió de Aldrich o se preparó a partir de: Bonaccorsi, F.; Giorgi, R. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1143-1147.

**3-Benciloxiimino-3-desoxi-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (148).**

Una suspensión del éter de benciloxima **147** (5.37 g, 14.78 mmol) y de resina Dowex 50W-X8 (1.09 g, 20% en peso) en metanol/agua (90/10), se agitó magnéticamente a 65 °C durante un día. La mezcla de reacción (c.c.f.: AcOEt/hexano 50/50,  $R_{f148}$  = 0.33) se enfrió a t.a., se filtró a vacío para eliminar la resina, y el filtrado se concentró en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó cromatográficamente (gradiente AcOEt/hexano 35/65 a 45/55). Se obtuvo **148** (3.67 g, 76%,  $E/Z$  = 43/57) como un aceite amarillo pálido.

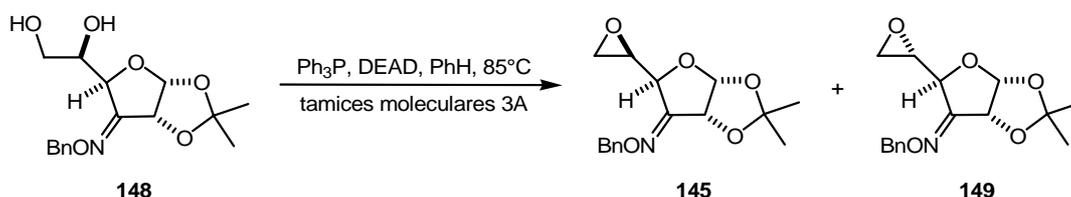
**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.35-7.30 (m, 10H,  $\text{ArH}_{E\text{y}Z}$ ), 5.95 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H,  $\text{H1}_E$ ), 5.90 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H,  $\text{H1}_Z$ ), 5.22 (dd,  $J$  = 4.3 Hz,  $J$  = 1.0 Hz, 1H,  $\text{H2}_Z$ ), 5.19 (ABq, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 5.17 (ABq, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 5.11 (dd,  $J$  = 3.7 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1H,  $\text{H4}_E$ ), 5.05 (dd,  $J$  = 4.5 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1H,  $\text{H2}_E$ ), 4.71 (dd,  $J$  = 6.0 Hz,  $J$  = 1.0 Hz, 1H,  $\text{H4}_Z$ ), 4.01 (m, 1H,  $\text{H5}_E$ ), 3.75 (m, 1H,  $\text{H5}_Z$ ), 3.67 (m, 2H,  $\text{H6}_{E\text{y}Z}$ ), 3.50 (m, 2H,  $\text{H6}'_{E\text{y}Z}$ ), 3.45-3.25 (s ancha, 2H,  $2\times\text{OH}$ ), 2.80-2.30 (s ancha, 2H,  $2\times\text{OH}$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 159.0 ( $\text{C}=\text{N}_{E\text{y}Z}$ ), 137.0 y 136.3 ( $\text{C}_{\text{ipso } E\text{y}Z}$ ), 128.5, 128.4, 128.4, 128.3 y 128.1 ( $\text{ArH}_{E\text{y}Z}$ ), 113.8 y 113.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2_{E\text{y}Z}$ ), 104.5 y 104.4 ( $\text{C1}_{E\text{y}Z}$ ), 78.9 y 78.8 ( $\text{C2}_{E\text{y}Z}^*$ ), 77.3 y 76.9 ( $\text{ArCH}_2_{E\text{y}Z}$ ), 76.7 y 74.0 ( $\text{C4}_{E\text{y}Z}^*$ ), 72.8 y 72.6 ( $\text{C5}_{E\text{y}Z}$ ), 62.9 y 62.5 ( $\text{C6}_{E\text{y}Z}$ ), 27.4, 27.3, 27.2 y 27.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2_{E\text{y}Z}$ ).

**EMBR (IE)  $m/z$  (%)**: 308 [0.1,  $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$ ], 263 [1.7,  $(\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{H}-\text{OH})^+$ ], 91 [100,  $(\text{PhCH}_2)^+$ ].

**EMBR (FAB $^+$ )  $m/z$  (%)**: 324 [100,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

**EMAR (FAB $^+$ )**: calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_6$   $(\text{M}+\text{H})^+$  324.1447, encontrado 324.1459.

**5,6-Anhidro-3-benciloxiimino-3-desoxi-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (145).**

A una disolución de los dioles **148** (613 mg, 1.89 mmol) en benceno seco (19 mL, 0.1 M en **148**), en presencia de tamices moleculares de 3 Å (1.13 g, 184% en peso), agitada magnéticamente y bajo argón, se le añadió trifenilfosfina (1.02 g, 3.79 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C en un montaje con refrigerante y seguidamente se adicionó gota a gota DEAD (597 µL, 3.79 mmol) en el intervalo de 1 hora, dejándolo a reflujo 7 horas adicionales. La mezcla de reacción (c.c.f.: AcOEt/hexano 30/70, R<sub>f</sub><sub>149</sub>= 0.68, R<sub>f</sub><sub>145</sub>= 0.62) se dejó a 0 °C toda la noche. Los tamices se eliminaron por filtración a vacío, y tras evaporar el disolvente, el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 15/85) lo que condujo a la mezcla de epóxidos **149** (21 mg, 4%) y **145** (388 mg, 67%, *E/Z* = 50/50).

Datos espectroscópicos del epóxido **149-E**:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS) δ: 7.36-7.32 (m, 5H, ArH), 5.82 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H1), 5.23-5.22 (m, 3H, H4 y ArCH<sub>2</sub>), 5.00 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H2), 3.42 (m, 1H, H5), 2.91 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H6<sub>trans</sub>), 2.70 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, H6<sub>cis</sub>), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 158.0 (C=N), 136.7 (C<sub>ipso</sub>), 128.4, 128.2, 128.1 (ArH), 114.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 105.1 (C1), 78.2 (C2), 77.2 (ArCH<sub>2</sub>), 74.8 (C4), 50.9 (C5), 43.8 (C6), 27.7, 27.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

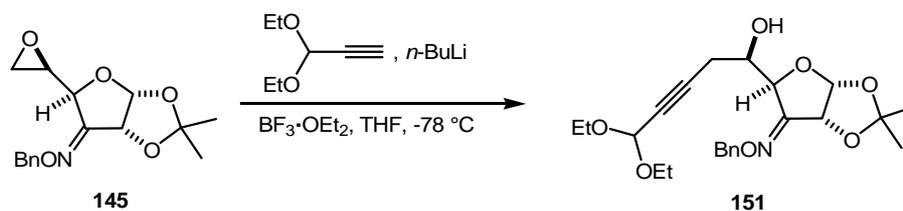
Datos espectroscópicos del epóxido **145** (*E/Z*=50/50):

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS) δ: 7.35-7.28 (m, 10H, ArH<sub>*E* y *Z*</sub>), 5.96 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H1<sub>*E*</sub>), 5.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H1<sub>*Z*</sub>), 5.33 (m, 1H, H4<sub>*E*</sub>), 5.21 (ABq, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 5.18 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H2<sub>*Z*</sub>), 5.16 (ABq, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.93 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H2<sub>*E*</sub>), 4.81 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H4<sub>*Z*</sub>), 3.26 (m, 1H, H5<sub>*E*</sub>), 3.14 (m, 1H, H5<sub>*Z*</sub>), 2.69 (m, 1H, H6<sub>*cis,E*</sub>), 2.65 (m, 1H, H6<sub>*cis,Z*</sub>), 2.60 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, H6<sub>*trans,Z*</sub>), 2.50 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, H6<sub>*trans,E*</sub>), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 156.7 y 156.0 (C=N<sub>*E* y *Z*</sub>), 137.5 y 136.7 (C<sub>ipso *E* y *Z*</sub>), 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0 y 127.9 (ArH<sub>*E* y *Z*</sub>), 114.4 y 113.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2 *E* y *Z*</sub>), 104.8 y 104.6 (C1<sub>*E* y *Z*</sub>), 77.2 y 76.8 (ArCH<sub>2 *E* y *Z*</sub>), 78.4, 77.0, 76.7 y 74.8 (C2<sub>*E* y *Z*</sub> y C4<sub>*E* y *Z*</sub>), 51.9 y 51.2 (C5<sub>*E* y *Z*</sub>), 45.2 y 43.7 (C6<sub>*E* y *Z*</sub>), 27.6, 27.4, 27.4 y 27.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2 *E* y *Z*</sub>).

EMBR (IE) *m/z* (%): 290 [0.6, (M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 247 [0.1, (M-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 188 [0.3, (M-O<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCH)<sup>+</sup>], 91 [100, (PhCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 77 [7, (Ph)<sup>+</sup>].

### 3-Benciloxiimino-3,6-didesoxi-6-(3,3-dietoxi-prop-1-inil)-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (**151**).



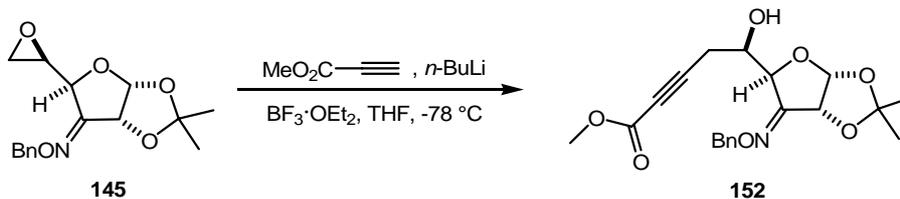
Sobre una disolución del 3,3-dietoxi-1-propino (94  $\mu$ L, 0.63 mmol) en THF seco (0.9 mL) mantenida bajo argón a  $-78$   $^{\circ}$ C, se adicionó *n*-BuLi (1.6 M en hexanos, 0.42 mL, 0.63 mmol). Después de 1 h, se adicionó una disolución del epóxido **145** (64.5 mg, 0.21 mmol, mezcla *E/Z*) en THF seco (1.5 mL, 0.14 M) e inmediatamente,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.81 mL, 0.63 mmol). A las 5 horas, aún a  $-78$   $^{\circ}$ C, se añadió una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$  (1 mL) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la t.a. Se realizaron dos extracciones con  $\text{Et}_2\text{O}$ , y las fases etéreas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ , se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y finalmente se filtraron y concentraron en el rotavapor. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente  $\text{AcOEt}$ /hexano 10/90 a 30/70), obteniéndose la mezcla de alquinos **151** (c.c.f.:  $\text{AcOEt}$ /hexano 30/70,  $R_{f151} = 0.39$ ) como un aceite anaranjado (68.7 mg, 75%, *E/Z* = 34/66).

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.34-7.30 (m, 10H,  $\text{ArH}_{E/Z}$ ), 6.00 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H1}_E$ ), 5.90 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H1}_Z$ ), 5.23 (d,  $J = 4.3$  Hz,  $\text{H2}_Z$ ), 5.20 (ABq,  $\text{ArCH}_2$ ), 5.19 (s,  $\text{CH}(\text{OEt})_2$ ), 5.19 (s,  $\text{CH}(\text{OEt})_2$ ), 5.17 (ABq,  $\text{ArCH}_2$ ), 5.14 (dd,  $J = 3.3$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{H4}_E$ ), 5.09 (dd,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{H2}_E$ ), 4.68 (dd,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1H,  $\text{H4}_Z$ ), 4.2 (m, 1H,  $\text{H5}_E$ ), 3.8 (m, 1H,  $\text{H5}_Z$ ), 3.75-3.62 (m, 4H,  $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.59-3.51 (m, 4H,  $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2.56 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H6}$ ), 2.52 (dd,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H6}$ ), 2.40 (m, 2H,  $\text{H6}'_{E/Z}$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (t,  $J = 6.7$  Hz, 6H,  $\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 1.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 158.2 y 158.1 ( $\text{C}=\text{N}_{E/Z}$ ), 137.1 y 136.5 ( $\text{C}_{\text{ipso } E/Z}$ ), 128.4, 128.3, 128.3, 128.1 y 128.0 ( $\text{ArH}_{E/Z}$ ), 113.7 y 113.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2_{E/Z}$ ), 104.6 y 104.5 ( $\text{C1}_{E/Z}$ ), 91.2 y 91.1 ( $\text{CH}(\text{OEt})_2_{E/Z}$ ), 81.8 y 81.7 ( $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}_{E/Z}$ ), 80.0 y 79.4 ( $\text{C2}_{E/Z}^*$ ), 78.8 y 74.2 ( $\text{C4}_{E/Z}^*$ ), 78.0 y 77.6 ( $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}_{E/Z}$ ), 77.1 y 76.8 ( $\text{ArCH}_2_{E/Z}$ ), 71.1 y 70.4 ( $\text{C5}_{E/Z}$ ), 60.8, 60.6, 60.6 y 60.5 ( $\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2_{E/Z}$ ), 27.3, 27.2 y 27.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2_{E/Z}$ ), 23.1 y 22.6 ( $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}_{E/Z}$ ), 14.9 ( $\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2_{E/Z}$ ).

**EMBR** ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (%): 434 [1.2, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ], 388 [100, ( $\text{M}-\text{OEt}$ ) $^+$ ].

**3-Benciloxiimino-3,6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden-6-(2-metoxi(carbonil)-et-1-inil)- $\alpha$ -D-glucofuranosa (152).**



Siguiendo un procedimiento análogo al de la preparación del alquino **151**, a partir del propiolato de metilo (89  $\mu$ L, 0.99 mmol) en THF seco (1.45 mL), *n*-BuLi (1.6 M en hexanos, 0.63 mL, 1.0 mmol), una disolución del epóxido **145** (102 mg, 0.33 mmol, mezcla *E/Z*) en THF (2.4 mL, 0.14 M) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (127  $\mu$ L, 1.0 mmol), se obtuvo **152** (c.c.f.: AcOEt/hexano 30/70,  $R_{f152} = 0.25$ ) como un aceite anaranjado (113.8 mg, 87%, *E/Z* = 56/44).

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.32 (m, 10H,  $\text{ArH}_{E/Z}$ ), 5.97 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H1}_E$ ), 5.89 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H1}_Z$ ), 5.21 (dd,  $J = 4.3$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1H,  $\text{H2}_Z$ ), 5.18 (ABq,  $\text{ArCH}_2$ ), 5.17 (ABq,  $\text{ArCH}_2$ ), 5.11 (dd,  $J = 3.3$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{H4}_E$ ), 5.06 (dd,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{H2}_E$ ), 4.64 (dd,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1H,  $\text{H4}_Z$ ), 4.21 (m, 1H,  $\text{H5}_E$ ), 3.88 (m, 1H,  $\text{H5}_Z$ ), 3.73 (s, 6H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3_{E/Z}$ ), 3.15-3.01 (s ancha, 2H,  $\text{OH}_{E/Z}$ ), 2.60 (m, 2H,  $\text{H6}_{E/Z}$ ), 2.45 (m, 2H,  $\text{H6}'_{E/Z}$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

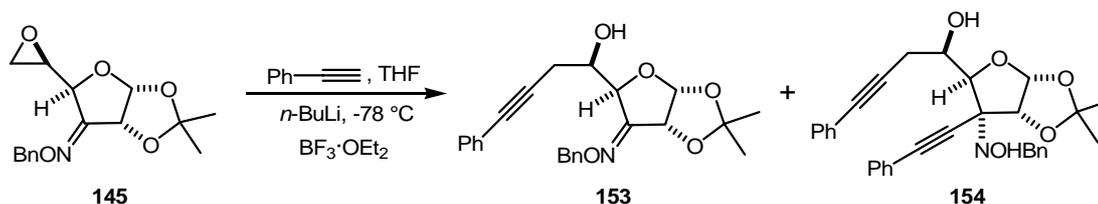
**$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 158.1 y 157.7 ( $\text{C}=\text{N}_{E/Z}$ ), 153.7 y 153.2 ( $\text{C}=\text{O}_{E/Z}$ ), 136.8 y 136.2 ( $\text{C}_{\text{ipso } E/Z}$ ), 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1 y 128.0 ( $\text{ArH}_{E/Z}$ ), 113.8 y 113.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2_{E/Z}$ ), 104.6 y 104.3 ( $\text{C1}_{E/Z}$ ), 85.4 y 85.4 ( $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}_{E/Z}$ ), 79.8, 78.8, 77.9 y 74.4 ( $\text{C2}_{E/Z}$  y  $\text{C4}_{E/Z}$ ), 77.4 y 77.0 ( $\text{ArCH}_2_{E/Z}$ ), 74.4 y 74.3 ( $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}_{E/Z}$ ), 70.7 y 69.9 ( $\text{C5}_{E/Z}$ ), 52.7 y 52.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3_{E/Z}$ ), 27.5, 27.5, 27.3 y 27.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2_{E/Z}$ ), 23.4 y 22.8 ( $\text{C6}_{E/Z}$ ).

**EMBR** ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (%): 390 [66, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

**EMAR** ( $\text{FAB}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_7$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  390.1553, encontrado 390.1552.

**IR** (CsI): 3476 (baja, ancha), 3032-2991-2939 (baja, múltiple ancha), 2241 (media, estrecha,  $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1715 (intensa, estrecha,  $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3-Benciloxiimino-3,6-didesoxi-6-(2-fenil-et-1-inil)-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (**153**).



Siguiendo un procedimiento análogo al de la preparación del alquino **151**, a partir del fenilacetileno (0.33 mL, 2.94 mmol) en THF seco (4.2 mL), *n*-BuLi (1.6 M en hexanos, 1.85 mL, 2.96 mmol), una disolución del epóxido **145** (301 mg, 0.98 mmol, mezcla *E/Z*) en THF (7 mL, 0.14 M) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (375  $\mu\text{L}$ , 2.96 mmol), se obtuvo **153** (c.c.f.: AcOEt/hexano 30/70,  $R_{f153} = 0.44$ ) como un aceite amarillo (294 mg, 73%, *E/Z* = 67/33) y **154** como una espuma amarilla (130 mg, 25%,  $R_{f154} = 0.65$ ).

Datos espectroscópicos de **153**:

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.40-7.23 (m, 20H,  $2 \times \text{ArH}_{E \text{ y } Z}$ ), 6.01 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H1}_E$ ), 5.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H1}_Z$ ), 5.25 (m, 1H,  $\text{H4}_E$ ), 5.22 (dd,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H,  $\text{H2}_Z$ ), 5.19 (ABq, 4H,  $\text{ArCH2}_{E \text{ y } Z}$ ), 5.07 (dd,  $J = 4.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{H2}_E$ ), 4.81 (m, 1H,  $\text{H4}_Z$ ), 4.31 (ddd,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, 1H,  $\text{H5}_E$ ), 3.96 (m, 1H,  $\text{H5}_Z$ ), 3.00 (s ancha, 2H,  $\text{OH}_{E \text{ y } Z}$ ), 2.69 (dd,  $J = 13.3$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{H6}_E$ ), 2.64-2.51 (m, 3H,  $\text{H6}'_E$ ,  $2 \times \text{H6}_Z$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 158.2 ( $\text{C}=\text{N}_{E \text{ y } Z}$ ), 137.1 y 136.6 ( $\text{C}_{\text{ipso } E \text{ y } Z}$ ), 131.5, 131.3, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8 y 127.6 ( $2 \times \text{ArH}_{E \text{ y } Z}$ ), 123.2 y 122.9 ( $\equiv\text{C}_{\text{ipso } E \text{ y } Z}$ ), 113.7 y 113.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2_{E \text{ y } Z}$ ), 104.7 y 104.6 ( $\text{C1}_{E \text{ y } Z}$ ), 85.5, 85.4, 82.6 y 82.5 ( $\text{C}\equiv\text{C}_{E \text{ y } Z}$ ), 80.3, 78.8, 78.5 y 74.4 ( $\text{C2}_{E \text{ y } Z}$  y  $\text{C4}_{E \text{ y } Z}$ ), 77.1 y 76.8 ( $\text{ArCH2}_{E \text{ y } Z}$ ), 71.6 y 70.5 ( $\text{C5}_{E \text{ y } Z}$ ), 27.3, 27.3, 27.2 y 27.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2_{E \text{ y } Z}$ ), 23.7 y 23.1 ( $\text{C6}_{E \text{ y } Z}$ ).

**EMBR** ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (%): 408 [6,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

**EMAR** ( $\text{FAB}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_5$   $(\text{M}+\text{H})^+$  408.1824, encontrado 408.1811.

Datos espectroscópicos de **154**:

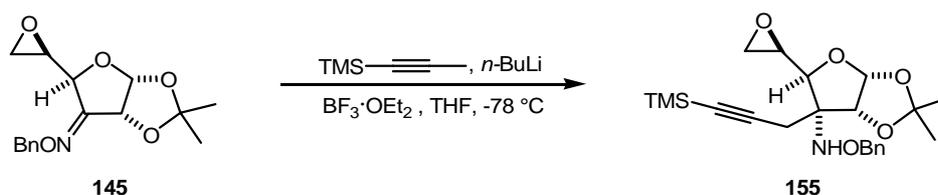
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.50-7.23 (m, 15H,  $3 \times \text{ArH}$ ), 6.25 (s ancha, 1H, NH), 5.93 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H1), 4.95 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.89 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.86 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H2), 4.33 (m, 1H, H5), 3.80 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H4), 3.56 (s ancha, 1H, OH), 2.91 (dd,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H6), 2.74 (dd,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H,  $\text{H6}'$ ), 1.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 136.6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 131.9, 131.7, 129.0, 128.9, 128.3, 128.1, 128.0 y 127.5 (ArH), 123.6 ( $\equiv\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 121.7 ( $\equiv\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 113.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 104.4 (C1), 88.4, 85.8, 83.8 y 82.3 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 83.3 ( $\text{C}2^*$ ), 79.7 ( $\text{C}4^*$ ), 77.9 (ArCH<sub>2</sub>), 69.8 (C3), 68.8 (C5), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 24.8 (C6).

EMBR (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 510 [69, (M+H)<sup>+</sup>].

EMAR (FAB<sup>+</sup>): calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{NO}_5$  (M+H)<sup>+</sup> 510.2280, encontrado 510.2280.

#### Adición del (1-trimetilsilil)-1-propino a **145**.



Sobre una disolución de 1-(trimetilsilil)-1-propino (195  $\mu\text{L}$ , 1.32 mmol) en THF seco (2 mL) mantenida bajo argón a  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó *n*-BuLi (1.6 M en hexanos, 0.8 mL, 1.28 mmol). Después de 1 h, se adicionó una disolución de **145** (137 mg, 0.45 mmol, mezcla *E/Z*) en THF seco (3.1 mL, 0.14 M) y seguidamente  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (165  $\mu\text{L}$ , 1.30 mmol). A las 2 horas, tras la desaparición de la sustancia de partida (c.c.f.: ACOEt/hexano 30/70,  $\text{Rf}_{155}=0.72$ ), se añadió una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ , y se agitó hasta alcanzar t.a. A continuación, se extrajo dos veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ , las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ , se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y finalmente se filtraron y concentraron en el rotavapor. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente ACOEt/hexano 5/95 a 40/60) obteniéndose **155** (99 mg, 53%) como un aceite amarillo pálido.

Datos espectroscópicos de **155**:

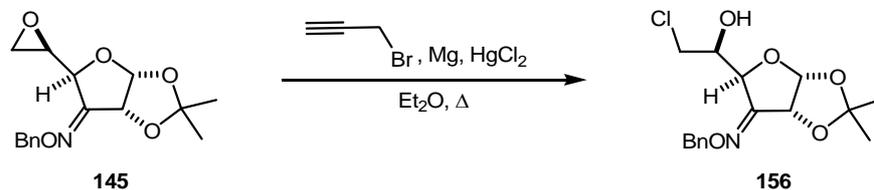
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.38-7.28 (m, 5H, ArH), 6.20 (s ancha, 1H, NH), 5.81 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H1), 4.76 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.50 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H2), 3.84 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H4), 3.28 (m, 1H, H5), 2.92 (dd,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H6<sub>trans</sub>), 2.83 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-}\equiv$ ), 2.79 (dd,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1H, H6<sub>cis</sub>), 2.58 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-}\equiv$ ), 1.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.16 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 137.2 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 128.6, 128.3, 127.9 (ArH), 112.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 104.6 (C1), 101.8 ( $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$ ), 88.0 ( $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$ ), 83.0 ( $\text{C}2^*$ ), 79.0 ( $\text{C}4^*$ ), 77.4 (ArCH<sub>2</sub>), 70.8 (C3), 50.1 (C5), 44.8 (C6), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_2\text{-}\equiv$ ), -0.2 (TMS).

EMBR (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 418 [56, (M+H)<sup>+</sup>], 344 [78, (M-TMS)<sup>+</sup>].

**EMAR (FAB<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>5</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> 418.2050, encontrado 418.2051.

**3-Benciloxiimino-6-cloro-3,6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (156).**



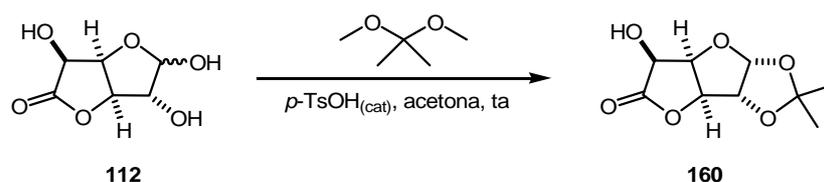
A una suspensión de Mg (15 mg, 0.62 mmol) y HgCl<sub>2</sub> en Et<sub>2</sub>O seco (1 mL) se le adicionó bromuro propargílico (2  $\mu$ L, 0.026 mmol), manteniéndola a reflujo y bajo argon. A los 40 min se enfrió a 0 °C y se adicionó el resto de bromuro propargílico (17  $\mu$ L, 0.22 mmol), dejando 30 min más de agitación. Pasado ese tiempo se adicionó **145** (36 mg, 0.12 mmol, mezcla *E/Z*) disuelto en Et<sub>2</sub>O (0.5 mL, 0.23 M), y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la t.a. Tras la desaparición de la sustancia de partida (c.c.f.: AcOEt/hexano 30/70, R<sub>f156</sub>= 0.47), se adicionó una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl<sub>(sat)</sub> y se extrajo dos veces con Et<sub>2</sub>O. Las fases etéreas se lavaron con una disolución acuosa de NaCl<sub>(sat)</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron, purificándose el residuo resultante mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 10/90 a 20/80), lo que condujo a **156** (35 mg, 86%, *E/Z* = 63/37) como un aceite amarillo.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.35 (m, 10H, ArH<sub>*E* y *Z*</sub>), 5.98 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H1<sub>*E*</sub>), 5.91 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H1<sub>*Z*</sub>), 5.22 (m, 1H, H2<sub>*Z*</sub>), 5.20 (Abq, 2H, ArCH<sub>2</sub> *Z*), 5.19 (ABq, 2H, ArCH<sub>2</sub> *E*), 5.15 (dd, *J* = 3.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H4<sub>*E*</sub>), 5.08 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H2<sub>*E*</sub>), 4.73 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H4<sub>*Z*</sub>), 4.16 (m, 1H, H5<sub>*E*</sub>), 3.89 (m, 1H, H5<sub>*Z*</sub>), 3.67 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, H6<sub>*Z*</sub>), 3.58 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, H6<sup>'</sup><sub>*Z*</sub>), 3.54 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H, H6<sub>*E*</sub>), 3.43 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, H6<sup>'</sup><sub>*E*</sub>), 3.15 (s ancha, 1H, OH<sub>*Z*</sub>), 2.90 (s ancha, 1H, OH<sub>*E*</sub>), 1.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub> *Z*), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub> *E*), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub> *Z*), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub> *E*).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 158.4 y 158.0 (C=N<sub>*E* y *Z*</sub>), 137.0 y 136.3 (C<sub>ipso</sub> *E* y *Z*), 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2 y 128.2 (ArH<sub>*E* y *Z*</sub>), 114.0 y 113.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> *E* y *Z*), 104.7 y 104.5 (C1<sub>*E* y *Z*</sub>), 78.8 y 78.5 (C2<sub>*E* y *Z*</sub>), 77.5 y 77.1 (ArCH<sub>2</sub> *E* y *Z*), 76.4, 74.0 y 72.8 (C4<sub>*E* y *Z*</sub> y C5<sub>*E* y *Z*</sub>), 45.8 y 45.0 (C6<sub>*E* y *Z*</sub>), 27.4, 27.4, 27.3 y 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> *E* y *Z*).

**EMBR (IQ<sup>+</sup>) *m/z* (%)**: 344 [11, (M+3)<sup>+</sup>], 342 [33, (M+1)<sup>+</sup>], 286 [14, (M+3-O(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 284 [41, (M+1-O(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 205 [87, (M+1-O(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-ClCH<sub>2</sub>CHOH)<sup>+</sup>], 149 (98), 91 [100, (PhCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>].

**1,2-*O*-Isopropilidenglucurono- $\gamma$ -lactona (160).**<sup>135</sup>



Una disolución de la D-glucurono- $\gamma$ -lactona **112** (10 g, 56.8 mmol), 2,2-dimetoxipropano (14 mL, 113.8 mmol) y *p*-TsOH (331 mg, 1.74 mmol) en acetona seca (150 mL, 0.38 M) se agitó magnéticamente a t.a. y bajo argón. Tras la desaparición de la sustancia de partida (c.c.f.: AcOEt/hexano 50/50,  $R_{f160}$  = 0.35), la mezcla de reacción se neutralizó con Et<sub>3</sub>N y se evaporó el disolvente, obteniéndose un sólido anaranjado (14.4 g). Tras sucesivas cristalizaciones en Et<sub>2</sub>O se obtuvo **160** como un sólido blanquecino (p.f. = 120-121 °C).

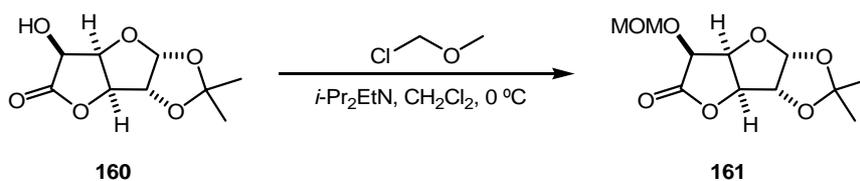
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 6.00 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, H1), 4.95 (dd,  $J$  = 4.4 Hz,  $J$  = 2.9 Hz 1H, H4), 4.84 (m, 2H, H2 y H3), 4.52 (dd,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 4.4 Hz, H5), 2.99 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, OH), 1.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 173.5 (C=O), 113.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 106.5 (C1), 82.8, 81.2, 78.0 y 70.6 (C2, C3, C4 y C5), 27.0 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>).

EMBR (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 217 [25, (M+H)<sup>+</sup>], 201 [20, (M-Me)<sup>+</sup>].

**Análisis Elemental** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>: C, 50.00; H, 5.59. Encontrado: C, 50.06; H, 5.84.

**1,2-*O*-Isopropiliden-5-*O*-metoximetil-glucurono- $\gamma$ -lactona (161).**



A una disolución de **160** (2.11 g, 9.76 mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (3.5 mL, 20.44 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (19.5 mL, 0.5 M) agitada magnéticamente a 0 °C y bajo argón, se le adicionó lentamente clorometil metil éter (2.6 mL, 34.18 mmol). La mezcla de reacción se dejó a t.a. hasta la desaparición de la sustancia de partida (c.c.f.: AcOEt/hexano 50/50,  $R_{f161}$  = 0.59), se evaporó el disolvente y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 20/80 a 30/70) obteniéndose **161** (2.54 g, 100%) como un sólido blanco (p.f. = 62-63 °C, cristalizado de Et<sub>2</sub>O/hexano).

<sup>135</sup> a) Yoda, H.; Nakaseko, Y.; Takabe, K. *Synlett* 2002, 1532-1534. b) Gurjar, M. K.; Pawar, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 1327-1328.

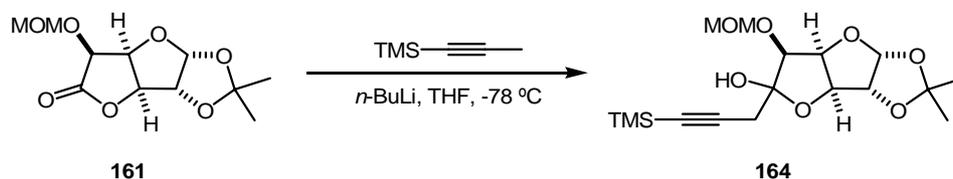
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 6.00 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H1), 4.96 (dd,  $J = 4.2$  Hz,  $J = 3.1$  Hz 1H, H4), 4.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.80 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.78 (m, 2H, H2 y H3), 4.50 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H5), 3.47 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 171.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 113.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 106.9 (C1), 96.4 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 82.5, 81.7, 77.7 y 72.9 (C2, C3, C4 y C5), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ).

EMBR ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (%) 261 [22,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 229 [28,  $(\text{M}-\text{OCH}_3)^+$ ].

Análisis Elemental calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_7$ : C, 50.77; H, 6.20. Encontrado: C, 50.72; H, 6.35.

### Hemicetal 164.



Sobre una disolución de 1-(trimetilsilil)-1-propino (2.1 mL, 14.18 mmol) en THF seco (40 mL) mantenida bajo argón a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó  $n\text{-BuLi}$  (1.6 M en hexanos, 9 mL, 14.40 mmol). Después de 1 h se adicionó una disolución de **161** (2.44 g, 9.37 mmol) en THF seco (64 mL, 0.15 M), dejando la reacción a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  hasta la desaparición de la sustancia de partida (c.c.f.:  $\text{ACOEt}/\text{hexano}$  30/70,  $R_{f164} = 0.45$ ). A continuación se añadió una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ , se agitó hasta alcanzar t.a. y se extrajo dos veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Tras lavar las fases orgánicas combinadas con una disolución acuosa de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ , se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y finalmente se filtraron y concentraron en el rotavapor. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente  $\text{ACOEt}/\text{hexano}$  13/87 a 20/80) obteniéndose la mezcla de epímeros **164** (2.62 g, 75%, mezcla de epímeros en el centro hemicetálico = 86/14) como un aceite amarillo pálido.

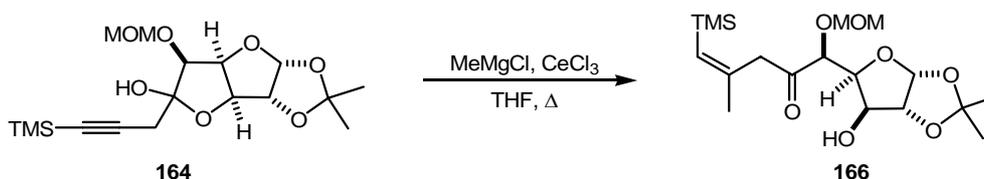
Datos espectroscópicos del epímero mayoritario:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 6.01 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H1), 4.90 (m, 1H, H4), 4.84 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.77 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.71 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H3), 4.47 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H2), 4.24 (d,  $J = 4.1$  Hz, H5), 3.94 (s ancha, 1H, OH), 3.44 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.74 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-}\equiv$ ), 2.62 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-}\equiv$ ), 1.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.12 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  112.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 106.9 (C1), 102.6 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ -TMS), 100.9 (C6), 95 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 87.0 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ -TMS), 84.7, 83.8, 80.6 y 76.8 (C2, C3, C4 y C5), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2\text{-}\equiv$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), -0.3 (TMS).

EMBR ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%) 355 [57, ( $\text{M-OH}$ ) $^+$ ], 261 (66), 229 (100).

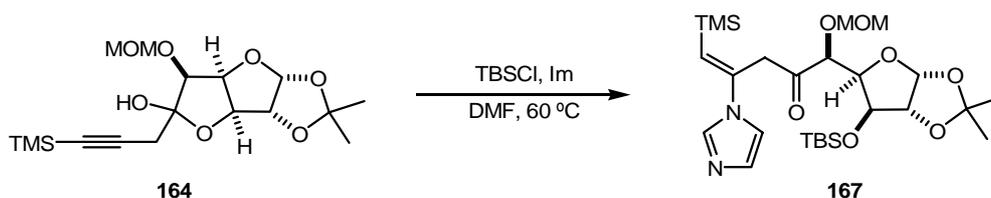
#### Adición de cloruro de metilmagnesio a **164**.



Una suspensión de  $\text{CeCl}_3$  anhidro (170 mg, 0.69 mmol; deshidratado por calefacción de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  a  $130\text{ }^\circ\text{C}$  y a vacío) en THF seco (1 mL) se agitó durante 3 h a t.a. Tras enfriar a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se le adicionó  $\text{MeMgCl}$  (145  $\mu\text{L}$ , 0.43 mmol). Después de 2 h, se le adicionó una disolución de **164** (63 mg, 0.17 mmol) en THF (2 mL), permitiendo que alcanzase t.a. Finalmente, al no observar evolución, la mezcla de reacción se refluyó durante 3 h (c.c.f.:  $\text{AcOEt}$ /hexano 40/60,  $\text{Rf}_{166}=0.40$ ). A continuación, se añadió una disolución acuosa de ácido acético al 4% (4 mL) y se extrajo tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Las fases etéreas se lavaron con disoluciones acuosas de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ , se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente  $\text{AcOEt}$ /hexano 18/82 a 30/70) obteniéndose **166** (18 mg, 27%) como un aceite amarillo.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 6.79 (s, 1H, TMS- $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.94 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H1), 4.76 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.65 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.51 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H2), 4.37 (m, 1H, H4), 4.29 (m, 2H, H3 y H5), 3.41 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.60 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.65 (s ancha, 1H, OH), 1.47 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), -0.01 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

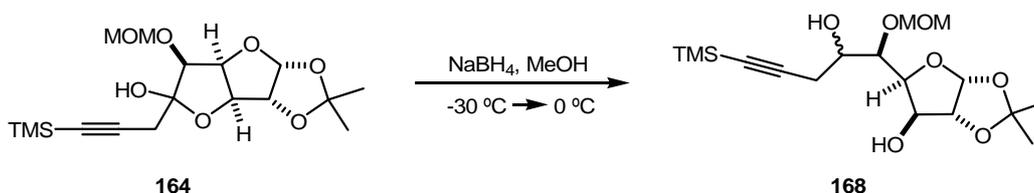
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 196.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 155.1 (TMS- $\text{CH}=\text{C}$ ), 122.6 (TMS- $\text{CH}=\text{C}$ ), 112.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 105.1 (C1), 97.5 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 84.8 (C2), 80.7, 79.7, 75.3 (C3, C4 y C5), 56.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ), 24.8 ( $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$ ), 0.0 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

**Protección del grupo hidroxilo en C3 de 164.**

Sobre una disolución de **164** (69 mg, 0.18 mmol) en DMF (1.6 mL, 0.1 M), se adicionó imidazol (32 mg, 0.47 mmol) y TBSCl (38 mg, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C y bajo argón hasta la desaparición de la sustancia de partida (c.c.f.: AcOEt/hexano 40/60,  $R_{f167} = 0.12$ ). A continuación se añadió agua, se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O y se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución acuosa de NaCl<sub>(sat)</sub>. Tras su secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado y concentrado, se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente ACOEt/hexano 15/85 a 50/50) obteniéndose **167** (44 mg, 43%) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS) δ: 7.90 (s, 1H, N=CH-N), 7.26 (s, 1H, ImH), 7.12 (s, 1H, ImH), 6.53 (s, 1H, TMS-CH=C), 5.85 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H1), 4.66 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.61 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.34 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H2), 4.27 (dd,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H4), 4.22 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H5), 4.12 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, H3), 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.15, 0.08, -0.02 (3s, Si-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 198.3 (C=O), 147.2 (TMS-CH=C), 135.7 (N=CH-N), 131.3 (ImH), 116.9 (ImH), 112.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 112.2 (TMS-CH=C), 105.4 (C1), 98.3 (OCH<sub>2</sub>O), 85.1 (C2), 81.4, 81.0 y 75.6 (C3, C4 y C5), 56.9 (OCH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>CO), 27.2 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3, 0.3, -4.1, -4.6 (Si-CH<sub>3</sub>).

**1,2-O-Isopropiliden-5-O-metoximetil-6-(3-trimetilsilil-prop-2-inil)-α-D-glucofuranosa (168).**

Sobre una disolución de **164** (185 mg, 0.49 mmol) en metanol (1.65 mL, 0.3 M) mantenida bajo argón a -30 °C, se adicionó NaBH<sub>4</sub> (21 mg, 0.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a 0 °C hasta la desaparición de la sustancia de partida

(c.c.f.: AcOEt/hexano 40/60,  $R_{f168} = 0.48$ ) y se le adicionó una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$  a 0 °C. Tras extraer dos veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ , las fases etéreas se lavaron con una disolución acuosa de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ , se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó el disolvente. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 20/80 a 30/70) condujo a **168** (165 mg, 88%, mezcla de epímeros en C6 = 62/38) como un aceite amarillo pálido.

Datos espectroscópicos del epímero mayoritario:

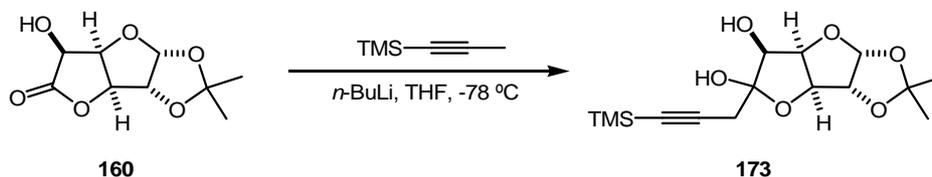
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 5.91 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H1), 4.88 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.70 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.50 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H2), 4.28 (m, 1H, H4), 4.10 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H3), 4.01-3.91 (m, 2H, H5 y H6), 3.42 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.84 (s ancha, OH), 2.64-2.51 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-}\equiv$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.15 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 111.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 105.0 (C1), 102.9 ( $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$ ), 98.6 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 87.6 ( $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$ ), 84.5 (C2), 79.8, 77.8, 75.0, 70.8 (C3, C4, C5 y C6), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2\text{-}\equiv$ ), 0.1 (TMS).

**EMBR** ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (%): 375 [7,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 343 [12,  $(\text{M}-\text{OCH}_3)^+$ ].

**EMAR** ( $\text{FAB}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{Si}$   $(\text{M}+\text{H})^+$  375.1839, encontrado 375.1843.

### Hemicetal 173.



Sobre una disolución de 1-(trimetilsilil)-1-propino (6.8 mL, 45.10 mmol) en THF seco (100 mL) mantenida bajo argón a  $-78$  °C, se adicionó  $n\text{-BuLi}$  (1.6 M en hexanos, 28.2 mL, 45.12 mmol). Después de 1 h, se adicionó una disolución de **160** (4.93 g, 22.80 mmol) en THF seco (130 mL, 0.17 M). A las 3 h (c.c.f.: AcOEt/hexano 40/60,  $R_{f173} = 0.55$ ), aún a  $-78$  °C, se añadió AcOH hasta neutralización y se dejó que alcanzara t.a. Tras evaporar parcialmente el disolvente, se añadió una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y se extrajo tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ , se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y finalmente se filtraron y concentraron en el rotavapor. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 20/80) obteniéndose **173** (6.60 g, 88%, mezcla de epímeros en el centro hemicetalico = 85/15) como un sólido blanco brillante (p.f. =  $95.5\text{-}97$  °C, cristalizado de  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano).

Datos espectroscópicos del epímero mayoritario:

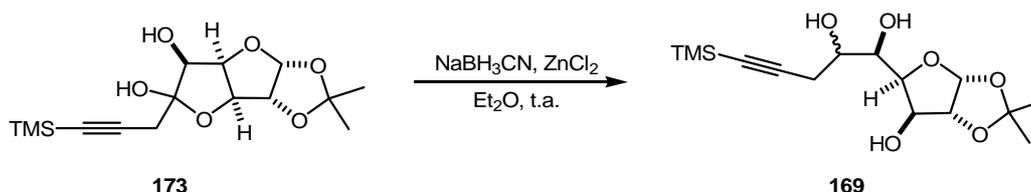
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS) δ: 6.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H1), 4.86 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H4), 4.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H2), 4.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H3), 3.94 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 5.1 Hz, H5), 3.47 (s, 1H, OH), 2.91 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, OH), 2.78 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-≡), 2.59 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-≡), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.17 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 113.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 107.1 (C1), 101.7 (C≡C-TMS), 99.8 (C6), 89.1 (C≡C-TMS), 86.1, 83.5, 81.3, 74.6 (C2, C3, C4, C5), 30.3 (CH<sub>2</sub>-≡), 27.6 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 0.2 (TMS).

EMBR (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (%): 329 [1.3, (M+H)<sup>+</sup>], 311 [100, (M-OH)<sup>+</sup>].

Análisis Elemental calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>Si: C, 54.85; H, 7.37. Encontrado: C, 55.07; H, 7.49.

### 1,2-*O*-Isopropiliden-6-(3-trimetilsilil-prop-2-inil)-α-D-glucofuranosa (**169**).



Sobre una suspensión de NaBH<sub>3</sub>CN (53 mg, 0.84 mmol) y ZnCl<sub>2</sub> (67 mg, 0.49) en Et<sub>2</sub>O seco (3.6 mL) mantenida bajo argón a t.a., se adicionó una disolución de **173** (305 mg, 0.93) en Et<sub>2</sub>O seco (4.2 mL). Tras agitación magnética durante una noche (c.c.f.: AcOEt/hexano 50/50, R<sub>f169</sub>=0.33), se añadió una disolución acuosa de NaHCO<sub>3(sat)</sub>, se hizo una partición entre agua y Et<sub>2</sub>O y se extrajo dos veces. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaCl<sub>(sat)</sub>, y tras secarla sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 20/80 a 35/65) obteniéndose **169** (207 mg, 67%, mezcla de epímeros en C6 = 83/17) como un sólido blanco (p.f. = 148-151 °C, cristalizado de Et<sub>2</sub>O), junto con la recuperación parcial de **173** (48 mg, 15%).

Datos espectroscópicos del epímero mayoritario:

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ: 5.91 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H1), 4.47 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H2), 4.25 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H3), 4.13 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.7 Hz, H4), 3.98 (m, 1H, H5), 3.90-3.82 (m, 1H, H6), 2.60 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-≡), 2.50 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-≡), 1.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.15 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

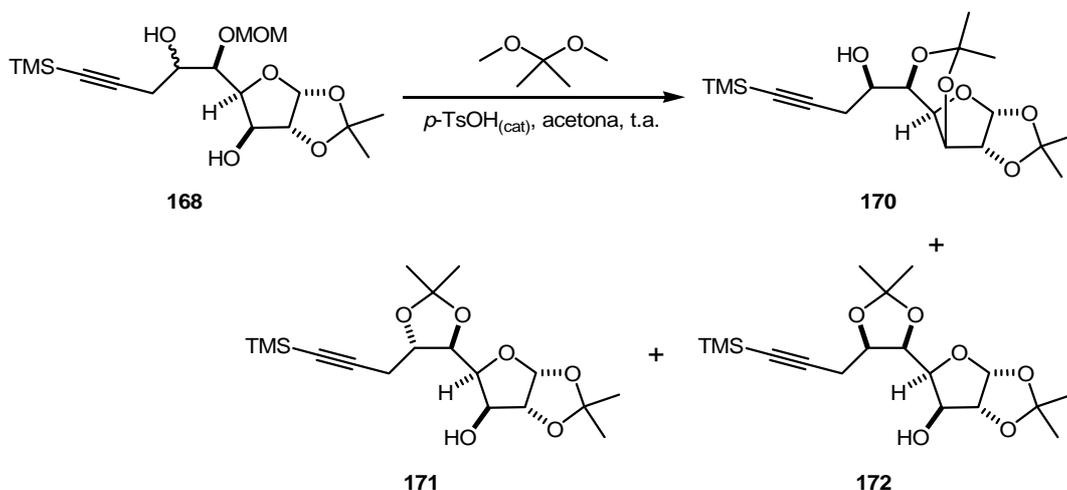
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz)  $\delta$ : 112.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 106.2 (C1), 105.6 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ -TMS), 86.3 (C2), 86.2 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ -TMS), 80.8, 76.1, 72.8, 72.1 (C3, C4, C5, C6), 27.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 0.3 (TMS).

EMBR (FAB $^+$ )  $m/z$  (%): 331 [35, (M+H) $^+$ ].

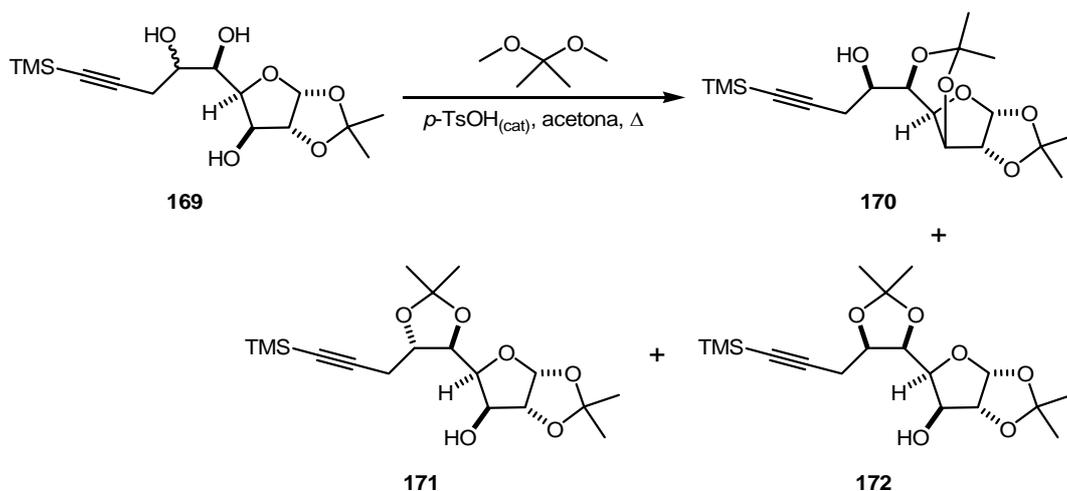
Análisis Elemental calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Si}$ : C, 54.52; H, 7.93. Encontrado: C, 54.30; H, 7.70.

### Obtención de los acetales **170**, **171** y **172**.

- Mediante acetalización de **168**.



Una disolución de **168** (34 mg, 0.09 mmol), 2,2-dimetoxipropano (24  $\mu\text{L}$ , 0.19 mmol) y  $p$ -TsOH (3 mg, 0.01 mmol) en acetona seca (0.4 mL) se agitó magnéticamente a t.a. y bajo argón. Tras la desaparición de la sustancia de partida (c.c.f.: AcOEt/hexano 30/70,  $R_{f170}$ = 0.66,  $R_{f171}$ = 0.51,  $R_{f172}$ = 0.37), la mezcla de reacción se neutralizó con  $\text{Et}_3\text{N}$ , se añadió una disolución de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$  y se extrajo dos veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporó el disolvente. La purificación cromatográfica (gradiente AcOEt/hexano 15/85 a 20/80) condujo a **170** (7 mg, 20%), **171** (14 mg, 41%), **172** (11 mg, 32%) como sólidos blancos.

- Mediante acetalización del triol **169**.

Una disolución de **169** (390 mg, 1.18 mmol), 2,2-dimetoxipropano (0.3 mL, 2.39 mmol) y *p*-TsOH (24 mg, 0.12 mmol) en acetona seca (6 mL), se agitó magnéticamente a reflujo y bajo argón. Tras la desaparición de la sustancia de partida (c.c.f.: AcOEt/hexano 30/70,  $R_{f170} = 0.66$ ,  $R_{f171} = 0.51$ ,  $R_{f172} = 0.37$ ), la mezcla de reacción se neutralizó con  $\text{Et}_3\text{N}$ , se añadió agua y se extrajo tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporó el disolvente, purificándose cromatográficamente el residuo así obtenido (gradiente AcOEt/hexano 10/90 a 25/75) para obtener **170** (106 mg, 24%), como un aceite amarillo pálido, **171** (66 mg, 15%), como un sólido blanco (p.f. = 131-132 °C,  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano) y **172** (197 mg, 45%) como un sólido blanco (p.f. = 122-123 °C,  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano).

El tratamiento de **170** y **171** (172 mg) con 2,2-dimetoxipropano (115  $\mu\text{L}$ ) y *p*-TsOH (9 mg) en acetona seca (2.4 mL), condujo tras la separación cromatográfica a **170** (29 mg), **171** (64 mg) y **172** (49 mg).

Datos espectroscópicos de **170**:

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 5.96 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H1), 4.52 (m, 2H, H2 y H4\*), 4.14 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, H3\*), 3.81 (m, 1H, H6\*), 3.55 (m, 1H, H5\*), 2.51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, OH), 1.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 1.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.13 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 111.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 106.3 (C1), 102.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 100.7 ( $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$ ), 87.3 ( $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$ ), 83.5 (C2), 79.4, 75.2, 73.2 y 70.5 (C3, C4, C5 y C6), 27.1, 26.5, 24.0 y 23.8 ( $4 \times \text{CH}_3$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2-\equiv$ ), 0.1 (TMS).

**EMBR** ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (%): 371 [39, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ]; 355 [67,  $\text{M}-\text{CH}_3$ ] $^+$ ].

**EMAR** ( $\text{FAB}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  371.1890, encontrado 371.1891.

Datos espectroscópicos de **171**:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS) δ: 5.96 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H1), 4.52 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H2), 4.34 (m, 1H, H4\*), 4.22-4.18 (m, 1H, H3\*), 4.13-4.08 (m, 2H, H5 y H6\*), 2.94 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, OH), 2.73 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H7), 2.59 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, H7'), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.14 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 111.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 109.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 105.1 (C1), 101.9 (C≡C-TMS), 87.3 (C≡C-TMS), 85.0 (C2), 80.3, 77.7, 77.2, 75.5, (C3, C4, C5, C6), 27.1, 26.9, 26.8, 26.0 (4×CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>-≡), 0.0 (TMS).

EMBR (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (%): 371 [29, (M+H)<sup>+</sup>]; 355 [63, (M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>].

Análisis Elemental calculado para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>Si: C, 58.35; H, 8.16. Encontrado: C, 58.54; H, 8.34.

Datos espectroscópicos de **172**:

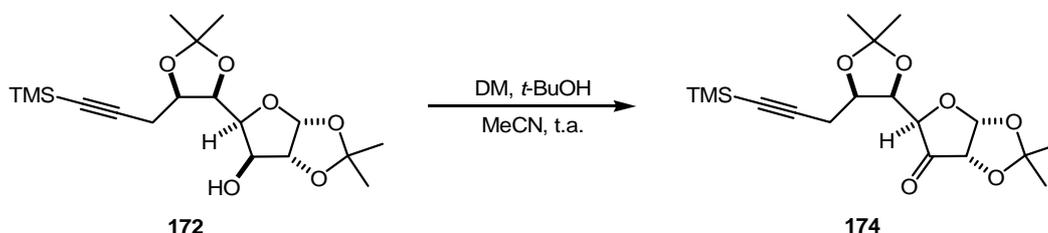
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS) δ: 5.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H1), 4.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H2), 4.34 (m, 1H, H4\*), 4.29 (m, 1H, H3\*), 4.26-4.25 (m, 2H, H5 y H6\*), 2.69 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 4.3 Hz, H7), 2.51 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 7.1 Hz, H7'), 2.37 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, OH), 1.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 111.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 109.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 105.5 (C1), 103.4 (C≡C-TMS), 86.3 (C≡C-TMS), 84.6 (C2), 77.6, 76.0, 75.7, 75.2, (C3, C4, C5, C6), 27.6, 27.1, 26.3, 25.3 (4×CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>-≡), 0.0 (TMS).

EMBR (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (%): 371 [34, (M+H)<sup>+</sup>]; 355 [14, (M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>].

Análisis Elemental calculado para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>Si: C, 58.35; H, 8.16. Encontrado: C, 58.11; H, 7.78.

**(6*R*)-1,2:5,6-*O*-Diisopropiliden-6-(3-trimetilsilil-prop-2-inil)-α-*D*-ribohexofuranos-3-ulososa (174).**



Una disolución de **172** (792 mg, 2.14 mmol), *t*-BuOH (0.39 mL, 4.10 mmol) y el reactivo de Dess Martin (1225 mg, 2.89 mmol) en MeCN seco (42 mL, 0.05 M), se agitó magnéticamente a t.a. y bajo argón. Tras la desaparición de la sustancia de partida

(c.c.f.: AcOEt/hexano 30/70,  $R_{f174} = 0.18$ ), se añadió una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1/1) y se extrajo dos veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Tras secar los extractos etéreos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 15/85 a 20/80) obteniéndose la cetona **174** parcialmente hidratada (786 mg, 99%) como un sólido blanco (pf = 88-90 °C, cristalizado de  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano).

Datos espectroscópicos de la cetona (c) **174** y su hidrato (h):

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 6.14 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H1}_c$ ), 5.82 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H,  $\text{H1}_h$ ), 4.82 (m, 1H,  $\text{H4}_c$ ), 4.44-4.39 (m, 3H,  $\text{H2}$ ,  $\text{H5}$  y  $\text{H6}_c$ ), 4.38-4.32 (m, 1H,  $\text{H6}_h$ ), 4.26 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H,  $\text{H2}_h$ ), 4.10 (m, 1H,  $\text{H5}_h$ ), 3.88 (m, 1H,  $\text{H4}_h$ ), 3.07 (s ancha, 1H,  $\text{OH}_h$ ), 3.02-2.91 (m, 1H,  $\text{H7}_c$ ), 2.82-2.75 (m, 1H,  $\text{H7}'_c$ ), 2.76 (dd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H7}_h$ ), 2.54 (dd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H7}'_h$ ), 1.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3_h$ ), 1.57 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3_h$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3_c$ ), 1.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3_c$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3_h$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3_c$ ), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3_c$ ), 0.17 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3_h$ ), 0.16 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3_c$ ).

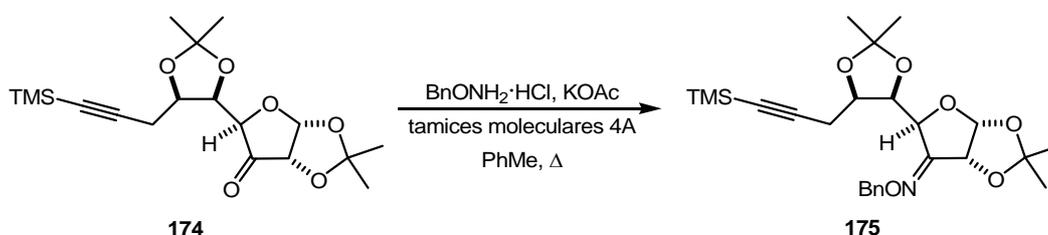
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 208.6 ( $\text{C}=\text{O}$ )<sub>c</sub>, 114.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )<sub>c</sub>, 113.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )<sub>h</sub>, 109.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )<sub>h</sub>, 108.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )<sub>c</sub>, 104.4 ( $\text{C1}$ )<sub>h</sub>, 103.2 ( $\text{C}(\text{OH})_2$ )<sub>h</sub>, 102.8 ( $\text{C1}$ )<sub>c</sub>, 101.7 ( $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$ )<sub>c</sub>, 101.2 ( $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$ )<sub>h</sub>, 87.6 ( $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$ )<sub>c</sub>, 86.2 ( $\text{C}\equiv\text{C-TMS}$ )<sub>h</sub>, 83.3 ( $\text{C2}$ )<sub>h</sub>, 79.2, 79.0 y 77.4 ( $\text{C2}$ ,  $\text{C4}$  y  $\text{C5}$ )<sub>c</sub>, 75.9, 75.7 y 75.2 ( $\text{C4}$ ,  $\text{C5}$  y  $\text{C6}$ )<sub>h</sub>, 74.5 ( $\text{C6}$ )<sub>c</sub>, 27.6 ( $\text{CH}_3$ )<sub>c</sub>, 27.5 ( $\text{CH}_3$ )<sub>h</sub>, 27.3 ( $\text{CH}_3$ )<sub>h</sub>, 27.2 ( $\text{CH}_3$ )<sub>c</sub>, 26.8 ( $\text{CH}_3$ )<sub>h</sub>, 26.3 ( $\text{CH}_3$ )<sub>c</sub>, 25.3 ( $\text{CH}_3$ )<sub>h</sub>, 24.4 ( $\text{CH}_3$ )<sub>c</sub>, 21.9 ( $\text{CH}_2$ )<sub>c</sub>, 21.5 ( $\text{CH}_2$ )<sub>h</sub>, 0.1 (TMS)<sub>h</sub>, 0.0 (TMS)<sub>c</sub>.

**EMBR** (IE)  $m/z$  (%): 385 [3, ( $\text{M}_h\text{-H}$ )<sup>+</sup>], 353 [8, ( $\text{M}_c\text{-CH}_3$ )<sup>+</sup>], 257 (19), 231 (37), 100 [100, ( $\text{CHCHO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )<sup>+</sup>], 73 [95, (TMS)<sup>+</sup>].

**EMBR** ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (%): 369 [20, ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>].

**EMAR** ( $\text{FAB}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 369.1733, encontrado 369.1728.

**(6R)-3-Benciloxiimino-3-desoxi-1,2:5,6-O-diisopropiliden-6-(3-trimetilsilil-prop-2-inil)- $\alpha$ -D-glucofuranosa (175).**



A una disolución de **174** (786 mg, 2.13 mmol) en tolueno seco (21 mL, 0.1 M) mantenida bajo argón, se le adicionaron tamices moleculares de 4Å (848 mg, 107% en peso), acetato potásico (458 mg, 4.66 mmol) e hidrocloreuro de *O*-bencilhidroxilamina

(418 mg, 2.59 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 4 h (c.c.f.: AcOEt/hexano 20/80,  $R_{f175} = 0.70$ ), se filtró en placa filtrante y se evaporó el disolvente hasta casi sequedad. El crudo se lavó con una disolución acuosa de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$  y se extrajo tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Las fases etéreas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron en el rotavapor. Tras purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 5/95) se obtuvo **175** (830 mg, 82%, isómero *Z*) como un sólido blanco (p.f. = 104 °C, MeOH).

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.36-7.30 (m, 5H, ArH), 5.95 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H1), 5.21 (ABq, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 5.18 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H2), 5.09 (m, 1H, H4), 4.32 (m, 2H, H5 y H6), 2.89 (dd,  $J = 16.4$  Hz,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-}\equiv$ ), 2.62 (dd,  $J = 16.4$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-}\equiv$ ), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.14 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

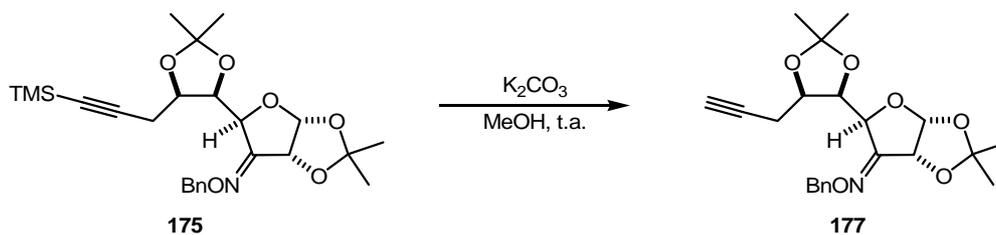
**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 157.1 (C=N), 137.6 (C<sub>ipso</sub>), 128.4, 128.2, 127.8 (ArH), 113.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 108.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 104.5 (C1), 102.8 (C $\equiv$ C-TMS), 86.6 (C $\equiv$ C-TMS), 79.2, 77.1 (C2, C5\*), 76.8 (ArCH<sub>2</sub>), 75.4, 74.9 (C4, C6\*), 27.4, 27.3, 26.5, 24.9 (4 $\times$ CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>- $\equiv$ ), 0.0 (TMS).

**EMBR** (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 474 [47, (M+H)<sup>+</sup>], 458 [56, (M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>].

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>6</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> 474.2312, encontrado 474.2320.

**Análisis Elemental** calculado para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>6</sub>Si: C, 63.40; H, 7.45; N, 2.96. Encontrado: C, 63.40; H, 7.72; N, 2.98.

**(6*R*)-3-Benciloxiimino-3-desoxi-1,2:5,6-*O*-diisopropiliden-6-(prop-2-inil)- $\alpha$ -D-glucofuranosa (**177**).**



Una disolución de **175** (830 mg, 1.75 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (296 mg, 2.14 mmol) en metanol (35 mL, 0.05 M) se agitó a t.a. durante 7 h (c.c.f.: AcOEt/hexano 20/80,  $R_{f177} = 0.54$ ). A continuación, la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de HCl 1N, y se evaporó el disolvente. Se adicionó una disolución acuosa de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$  y se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Tras secar los extractos orgánicos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía

en columna (AcOEt/hexano 8/92) obteniéndose **177** (687 mg, 97%, isómero *Z*) como un aceite amarillo.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS) δ: 7.39-7.28 (m, 5H, ArH), 5.93 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H1), 5.20 (ABq, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 5.17 (dd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H2), 5.02 (m, 1H, H4), 4.33-4.27 (m, 2H, H5 y H6), 2.73 (ddd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-≡), 2.58 (ddd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-≡), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-≡), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

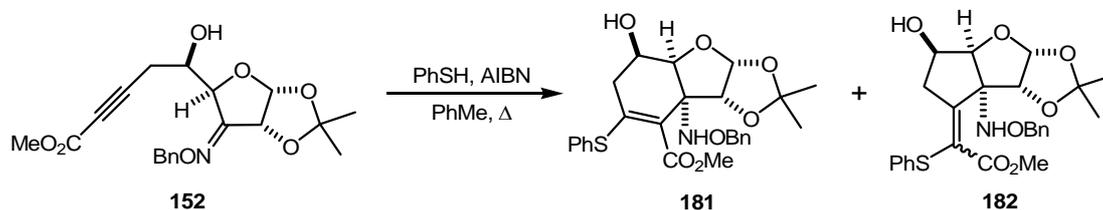
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 157.0 (C=N), 137.5 (C<sub>ipso</sub>), 128.4, 128.2, 127.9 (ArH), 113.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 108.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 104.5 (C1), 80.5 (C≡C-H), 78.6(C2), 76.8 (ArCH<sub>2</sub>), 76.7, 75.1, 75.0 (C4, C5 y C6), 70.0 (C≡C-H), 27.3, 27.3, 26.7, 25.0 (4×CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>-≡).

**EMBR** (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (%): 402 [42, (M+H)<sup>+</sup>], 386 [53, (M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>].

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> 402.1917, encontrado 402.1932.

## 5.2. CICLACIONES RADICALARIAS

### Ciclación de **152** promovida por PhS<sup>•</sup> en condiciones térmicas.



Sobre una disolución de **152** (50.3 mg, 0.13 mmol) y AIBN (2.1 mg, 0.02 mmol) en tolueno (0.9 mL), previamente desoxigenada (burbujeo de argón durante 10 min) y mantenida bajo argón a reflujo, se adicionó vía jeringa una disolución de tiofenol (17.25 μL, 0.17 mmol) en tolueno (0.7 mL) durante 3.5 h. Al final de la adición, se añadió una segunda porción de AIBN (2.1 mg, 0.02 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo 9.5 h más (c.c.f.: AcOEt/hexano 40/60, R<sub>f182</sub> = 0.51, R<sub>f181</sub> = 0.31). Tras evaporar el disolvente, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 5/95 a 35/65), obteniéndose **152** (10.5 mg, 21%), **181** (9 mg, 14%) y **182** (26.6 mg, 41%) como aceites.

Datos espectroscópicos de **181**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS) δ: 7.29-7.21 (m, 10H, ArH), 6.29 (s, 1H, NH), 5.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H1), 5.09 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H2), 4.66 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.63 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H4), 4.38 (m, 1H, H5), 3.46 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.09 (dd, *J* = 18.4 Hz,

$J = 7.5$  Hz, 1H, H6), 2.75 (dd,  $J = 18.4$  Hz,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H6'), 2.10 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, OH), 1.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 165.7 (C=O), 151.5 (C=C-CO<sub>2</sub>Me), 136.8 (C<sub>ipso</sub>), 135.1 (C<sub>ipso</sub>), 129.7, 129.1, 128.7, 128.4, 128.1 y 127.0 (ArH), 127.5 (C=C-CO<sub>2</sub>Me), 113.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 105.8 (C1), 88.1 y 83.8 (C2 y C4), 78.7 (C3), 77.4 (ArCH<sub>2</sub>), 72.0 (C5), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 41.0 (C6), 27.2 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>3</sub>).

EMBR (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 500 [33, (M+H)<sup>+</sup>], 442 [40, (M+H-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>].

EMAR (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>7</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 500.1743, encontrado 500.1755.

IR (CsI): 3486 (media, ancha), 3272 (hombro, NH), 3061-2988-2950 (media, múltiple ancha), 1720 (intensa, estrecha, C=O), 1583 (baja, estrecha) cm<sup>-1</sup>.

Datos espectroscópicos de **182** (mezcla 55:45 de los isómeros geométricos):

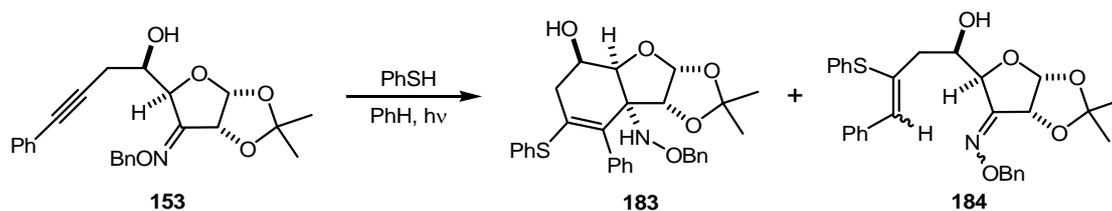
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.40-7.21 (m, 20H, ArH), 6.53 (s ancha, 1H, NH<sub>a</sub>), 6.30 (s ancha, 1H, NH<sub>b</sub>), 5.81 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, H1<sub>a</sub>), 5.79 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, H1<sub>b</sub>), 5.18 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, H2<sub>b</sub>), 5.05 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, H2<sub>a</sub>), 4.77-4.55 (m, 5H, H4<sub>a</sub>, ArCH<sub>2 a y b</sub>), 4.40 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H4<sub>b</sub>), 4.30 (m, 1H, H5<sub>a</sub>), 4.08 (m, 1H, H5<sub>b</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3 b</sub>), 3.54 (s, 3H, OCH<sub>3 a</sub>), 3.22 (dd,  $J = 17.7$  Hz,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H6<sub>a</sub>), 3.42-2.31 (m, 2H, H6<sub>a y b</sub>), 2.21 (dd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.4$  Hz, 1H, H6<sub>b</sub>), 2.12 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, OH), 1.75 (s ancha, 1H, OH), 1.54 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 168.0 y 166.3 (C=O<sub>a y b</sub>), 142.2 (C=C-SPh<sub>a y b</sub>), 137.0, 136.9, 133.4 y 131.7 (2×C<sub>ipso a y b</sub>), 133.0, 130.1, 129.6, 129.2, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 127.8 y 127.1 (2×ArH<sub>a y b</sub>), 126.3 (C=C-SPh<sub>a y b</sub>), 113.7 y 113.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2 a y b</sub>), 105.6 y 104.2 (C1<sub>a y b</sub>), 88.6 y 86.1 (C2<sub>a y b</sub>), 82.6 y 82.2 (C4<sub>a y b</sub>), 77.9 y 72.4 (C3<sub>a y b</sub>), 77.2 y 76.9 (ArCH<sub>2 a y b</sub>), 71.4, y 67.5 (C5<sub>a y b</sub>), 52.3 y 52.1 (OMe<sub>a y b</sub>), 40.5 y 34.1 (C6<sub>a y b</sub>), 27.4, 27.3, 27.2 y 26.8 (2×CH<sub>3 a y b</sub>).

EMBR (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 500 [28, (M+H)<sup>+</sup>].

IR (CsI): 3484 (media, ancha), 3276 (hombro, NH), 3061-2988-2936 (media, múltiple ancha), 1723 (intensa, estrecha, C=O), 1582 (baja, estrecha) cm<sup>-1</sup>.

### Ciclación de **153** promovida por PhS<sup>•</sup> en condiciones fotoquímicas.



Una disolución del éter de oxima **153** (76.6 mg, 0.18 mmol) en benceno seco (9.4 mL, 0.02 M) se desoxigenó por burbujeo de argón durante 10 min. A continuación, se adicionó tiofenol (20.5  $\mu$ L, 0.19 mmol) y la mezcla de reacción, mantenida a  $T < 40$  °C, se irradió con una lámpara de mercurio de media presión Hanovia de 450 W, hasta la desaparición del producto de partida ( $t_{\text{hv}} = 3$  h; c.c.f.: AcOEt/hexano 30/70,  $R_{f184\text{may.}} = 0.58$ ,  $R_{f184\text{men.}} = 0.48$ ,  $R_{f183} = 0.39$ ). La purificación cromatográfica (gradiente AcOEt/hexano 10/90 a 20/80) del crudo de reacción obtenido tras eliminar el disolvente en el rotavapor, condujo al éter de amina **183** (73 mg, 75%) como un sólido blanco (pf = 168-170 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ ) junto con **184** (dos fracciones cromatográficas, 2 isómeros cada una; fracción  $R_f$  mayor: 6.1 mg, 6%, fracción  $R_f$  menor: 6.3 mg, 6%) como dos aceites.

Datos espectroscópicos de **183**:

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.43-7.16 (m, 15H, ArH), 6.06 (s, 1H, NH), 5.85 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H1), 4.95 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4.81 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4.62 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H4), 4.4-4.3 (m, 1H, H5), 4.34 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H2), 2.51 (dd,  $J = 16.8$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, 1H, H6), 2.35 (dd,  $J = 16.8$  Hz,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H6'), 1.81 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, OH), 1.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 137.5, 136.7, 134.9, 134.5, 133.5 ( $C_{\text{ipso}}$ ,  $C_{\text{ipso}}$ ,  $C_{\text{ipso}}$ , C=C-Ar, C=C-Ar), 131.8, 130.3, 128.9, 128.5, 128.3, 128.0, 127.7, 127.1 (ArH), 113.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 104.0 (C1), 83.2, 82.9 (C2 y C4), 76.2 (ArCH<sub>2</sub>), 72.3 (C3), 67.4 (C5), 34.4 (C6), 27.2, 26.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**EMBR** (IE)  $m/z$  (%): 517 [0.05,  $\text{M}^+$ ], 395 [7, (M-NHOBn)<sup>+</sup>], 352 [3, (M-Bn-O<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 91 [100, (PhCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 77 [15, (Ph)<sup>+</sup>].

**EMBR** (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 518 [28, (M+H)<sup>+</sup>], 395 [100, (M-NHOBn)<sup>+</sup>].

Datos espectroscópicos de **184** ( $R_f$  mayor, mezcla *E/Z*):

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.43-7.16 (m, 30H, ArH<sub>*E* y *Z*</sub>), 6.88 (s, 1H, H=<sub>*Z*</sub>), 6.85 (s, 1H, H=<sub>*E*</sub>), 5.80 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H, H1<sub>*E* y *Z*</sub>), 5.16 (dd,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1H, H2<sub>*Z*</sub>), 5.00-4.94 (m, 5H, H4<sub>*E*</sub> y ArCH<sub>2</sub> <sub>*E* y *Z*</sub>), 4.93 (dd,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1H, H2<sub>*E*</sub>), 4.53 (dd,  $J = 5.3$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1H, H4<sub>*Z*</sub>), 4.45 (m, 1H, H5<sub>*Z*</sub>), 4.21 (m, 1H, H5<sub>*E*</sub>), 3.01 (dd,  $J = 14.5$  Hz,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H6<sub>*Z*</sub>), 2.88 (dd,  $J = 14.5$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, 1H, H6<sub>*E*</sub>), 2.76 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, OH<sub>*Z*</sub>), 2.53 (dd,  $J = 14.5$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H6<sub>*Z*</sub>), 2.41 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, OH<sub>*E*</sub>), 2.30 (dd,  $J = 14.5$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H6<sub>*E*</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

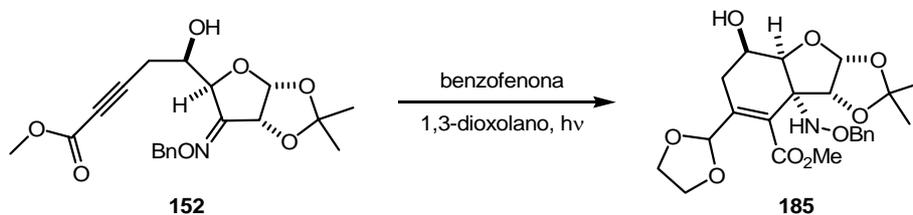
**EMBR** (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 518 [10, (M+H)<sup>+</sup>], 517 [13, (M)<sup>+</sup>], 391 [41, (M-SPh-OH)<sup>+</sup>].

Datos espectroscópicos de **184** (Rf menor, mezclas *E/Z*):

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS) δ: 7.36-7.25 (m, 30H, ArH<sub>E</sub> y *Z*), 6.74 (s, 2H, H- = *E* y *Z*), 5.86 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H1<sub>Z</sub>), 5.86 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H1<sub>E</sub>), 5.19-5.16 (m, 3H, H4<sub>E</sub> y ArCH<sub>2</sub>), 5.13 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.98 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H4<sub>Z</sub>), 4.92 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.3 Hz 1H, H2<sub>Z</sub>), 4.52 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H2<sub>E</sub>), 4.32 (m, 1H, H5<sub>Z</sub>), 4.08 (m, 1H, H5<sub>E</sub>), 2.57 (dd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, H6), 2.44-2.37 (m, 2H, 2×H6), 2.28 (dd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 9.7 Hz, 1H, H6), 2.18 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, OH), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

EMBR (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (%): 518 [1.7, (M+H)<sup>+</sup>], 391 [9, (M-SPh-OH)<sup>+</sup>].

### Ciclación de **152** promovida por el radical 1,3-dioxolanilo en condiciones fotoquímicas.



Una disolución de **152** (40 mg, 0.10 mmol) y benzofenona (19 mg, 0.10 mmol) en 1,3-dioxolano (2.5 mL, 0.04 M) se desoxigenó por burbujeo con argón durante 10 min. La mezcla, mantenida a *T* < 40 °C, se irradió externamente con una lámpara de mercurio de media presión Hanovia de 450 W, hasta la desaparición de la sustancia de partida (*t*<sub>hv</sub> = 2.25 h; c.c.f.: AcOEt/hexano 50/50, R<sub>f185</sub> = 0.29). Tras evaporar el disolvente, el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 35/65), obteniéndose **75** (31 mg, 65%) como un aceite incoloro.

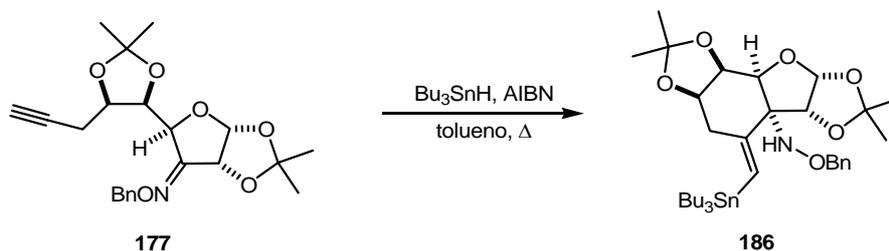
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS) δ: 7.34-7.27 (m, 5H, ArH), 6.19 (s, 1H, NH), 5.77 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H1), 5.42 (s, 1H, OCHO), 5.25 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H2), 4.72 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4.56 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H4), 4.13-4.09 (m, 1H, H5), 4.05-3.89 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.54 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, H6), 2.26 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H, H6'), 1.90 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, OH), 1.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 168.6 (C=O), 141.6 (C=C-CO<sub>2</sub>Me), 137.1 (C<sub>ipso</sub>), 128.9 (C=C-CO<sub>2</sub>Me), 128.5, 128.2, 127.7 (ArH), 113.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 104.2 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 101.6 (C1), 82.5, 82.2 (C2, C4), 76.8 (ArCH<sub>2</sub>), 71.9 (C3), 67.1 (C5), 65.7 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 52.1 (OCH<sub>3</sub>), 27.2, 26.8 (2×CH<sub>3</sub>), 26.7 (C6).

EMBR (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (%): 464 [8, (M+H)<sup>+</sup>], 391 [22, (M+H-dioxolanilo)<sup>+</sup>].

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>9</sub> (M+H)<sup>+</sup> 464.1920, encontrado 464.1924.

**Ciclación radicalaria de 177 promovida por tributilestannano.**



Sobre una disolución de **177** (53 mg, 0.13 mmol) y AIBN (22 mg, 0.13 mmol) en PhMe seco (6.6 mL, 0.02 M) previamente desoxigenada (Ar), se adicionó Bu<sub>3</sub>SnH (71 μL, 0.26 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo y bajo argón. Después de 2 h (c.c.f.: AcOEt/hexano 20/80, R<sub>f186</sub> = 0.35), se dejó que alcanzase t.a., se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente hexano a AcOEt/hexano 5/95) obteniéndose **186-E** (56 mg, 61%) como un sólido blanco (p.f. = 68-69 °C, Et<sub>2</sub>O/hexano).

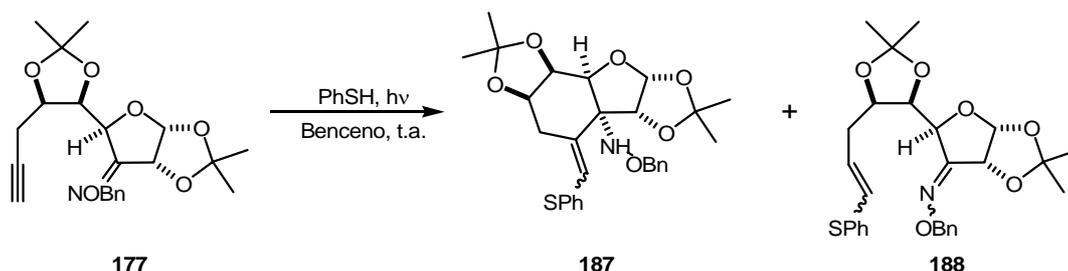
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS) δ: 7.34-7.23 (m, 5H, ArH), 6.71 (d, *J* = 1.9 Hz, *J*<sub>Sn-H</sub> = 61.2 Hz, 1H, H-), 6.03 (s ancha, 1H, NH), 5.74 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H1), 4.63 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4.58 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4.56-4.53 (m, 2H, H4 y H5), 4.34 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H2), 4.27-4.20 (m, 1H, H6), 2.72 (ddd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 9.4 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-), 2.64 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-), 1.56-1.48 (m, 12 H, Sn(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y 2×CH<sub>3</sub>), 1.36-1.26 (m, 12 H, Sn(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y 2×CH<sub>3</sub>), 1.07-0.94 (m, 6H, Sn(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, Sn(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 149.7 (CH<sub>2</sub>-C=CH), 137.3 (C<sub>ipso</sub>), 131.5 (CH<sub>2</sub>-C=CH), 128.3, 128.1, 127.8 (ArH), 113.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 108.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 103.7 (C1), 88.1 (C2), 81.8 (C4), 77.4 (ArCH<sub>2</sub>), 74.2, (C5), 73.5 (C6), 72.0 (C3), 38.9 (CH<sub>2</sub>-C=CH), 29.2 (Sn(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.3 (Sn(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9, 26.6, 26.4, 24.5 (4×CH<sub>3</sub>), 13.7 (Sn(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 10.3 (Sn(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**EMBR** (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (%): 694 [78, (M+H)<sup>+</sup>], 636 [87, (M-Bu)<sup>+</sup>], 578 [45, (M-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Bu)<sup>+</sup>]. (Valores respecto al isótopo mayoritario del Sn = 120).

**Análisis Elemental** calculado para C<sub>34</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>6</sub>Sn: C, 58.97; H, 8.01; N, 2.02. Encontrado: C, 59.08; H, 8.26; N, 2.09.

**Ciclación radicalaria de 177 promovida por PhS•.**



A una disolución de **177** (95 mg, 0.23 mmol) en benceno seco (17 mL, 0.014 M), previamente desoxigenada (corriente de argón durante 15 min), se le adicionó tiofenol (14  $\mu$ L) y se irradió con una lámpara Hanovia de 450 W, manteniendo la temperatura inferior a 40 °C y atmósfera de argón. A las 1.5 h y 2.5 h de reacción, se adicionó nuevamente tiofenol (total<sub>3</sub> adiciones= 32  $\mu$ L, 0.31 mmol), siguiendo la reacción por c.c.f. hasta consumirse la sustancia de partida ( $t_{hv}$  = 5.5 h; c.c.f.: Et<sub>2</sub>O/hexano 30/70, Rf<sub>187Z</sub> = 0.28, Rf<sub>187E</sub> = 0.31, Rf<sub>188</sub> = 0.38). Tras evaporar el disolvente, el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O/hexano 15/85), obteniéndose **187** (67.7 mg, 55%, E/Z =56/44) como un sólido blanco y **188** (19 mg, 15%) como mezcla de 4 isómeros.

Datos espectroscópicos del isómero **187-E**:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.40-7.24 (m, 10H, 2 $\times$ ArH), 6.97 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H=), 6.06 (s ancha, 1H, NH), 5.79 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, H1), 4.69 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4.62 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4.52-4.49 (m, 2H, H4 y H5), 4.42 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, H2), 4.33-4.27 (m, 1H, H6), 3.16 (dd,  $J$  = 14.1 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=), 2.54 (ddd,  $J$  = 14.1 Hz,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=), 1.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 137.0 (CH<sub>2</sub>-C=CH), 135.4, 132.9 (2 $\times$ C<sub>ipso</sub>), 129.7, 129.1, 128.4, 128.2, 128.0, 127.0, 126.9 (2 $\times$ ArH y CH<sub>2</sub>-C=CH), 113.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 109.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 103.9 (C1), 87.2 (C2), 81.2 (C4), 77.3 (ArCH<sub>2</sub>), 74.1, 72.3 (C5 y C6), 71.3 (C3), 31.5 (CH<sub>2</sub>-C=CH), 26.8, 26.7, 26.4, 24.7 (4 $\times$ CH<sub>3</sub>).

Datos espectroscópicos de la mezcla **187-E** y **Z**:

**EMBR** (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 512 [11, (M+H)<sup>+</sup>], 454 [15, (M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 393 (38), 322 (64).

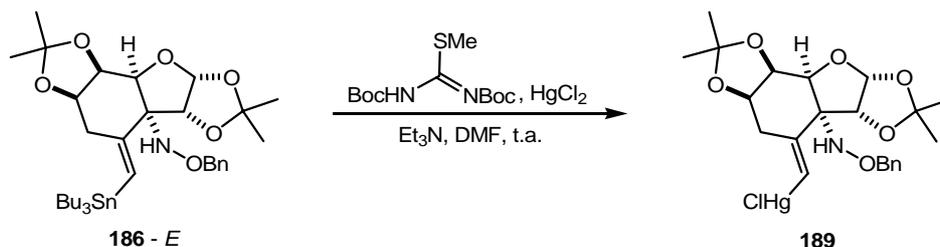
**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 512.2107, encontrado 512.2097.

Datos espectroscópicos de **188**:

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : Corresponde a una mezcla de 4 isómeros geométricos de difícil asignación; sólo se indican las señales de H vinílicos, 6.29 (dt,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-C=CH}$ ), 6.14 (dt,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 1.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-C=CH}$ ).

### 5.3. REACTIVIDAD DE LOS PRODUCTOS DE CICLACIÓN

#### Intento de guanilación de **186-E**.

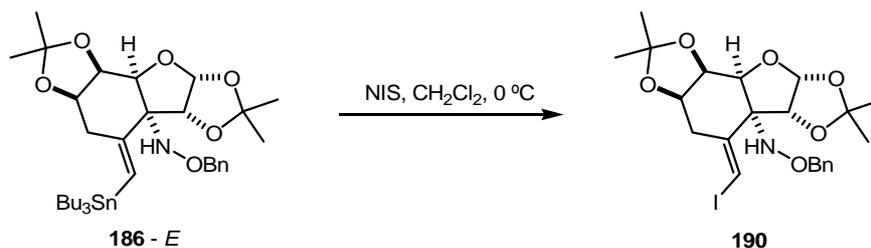


Sobre una disolución de **186-E** (8.3 mg, 0.012 mmol) en DMF seca (0.5 mL, 0.02 M) mantenida bajo argón, se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (5  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol), *N,N'*-di-(*t*-butoxicarbonil)-*S*-metilisotiourea (5.9 mg, 0.020 mmol) y  $\text{HgCl}_2$  (5.2 mg, 0.019 mmol). Después de 1 h de agitación a t.a. (c.c.f.: AcOEt/hexano 30/70,  $R_{f189} = 0.32$ ), la mezcla de reacción se filtró a través de celita eluyendo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró en el rotavapor. La purificación cromatográfica en placa preparativa (espesor sílice = 5 mm; AcOEt/hexano 30/70) condujo a **189** (2.1 mg, 27%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.37-7.26 (m, 5H, ArH), 6.20 (s, 1H, H=), 6.05 (s, 1H, NH), 5.77 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H1), 4.65 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, Ar $\text{CH}_2$ ), 4.58-4.53 (m, 3H, Ar $\text{CH}_2$ , H4 y H5), 4.39 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H2), 4.31 (m, 1H, H6), 2.80 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{=}$ ), 2.64 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{=}$ ), 1.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**EMBR** ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (%): 640 [4, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ], 581 [5, ( $\text{M}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ) $^+$ ], 474 [16, ( $\text{M}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-\text{OBn}$ ) $^+$ ]. (Valores respecto al isótopo mayoritario del Hg = 202).

#### Ioduro vinílico **190**.



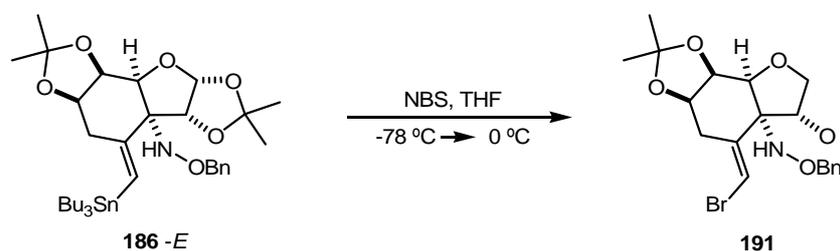
A una disolución de **186-E** (15 mg, 0.021 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (0.4 mL, 0.05 M) mantenida bajo argón a 0 °C y protegida de la luz, se le adicionó NIS (6.7 mg, 0.029 mmol). Tras 2.5 h de reacción, se adicionó una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (sat) y se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron, purificando el residuo resultante mediante cromatografía en placa preparativa (espesor sílice = 5 mm; AcOEt/hexano 20/80) lo que condujo a **190** (2.4 mg, 21%) como un sólido blanco.

Datos espectroscópicos de **190**:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS) δ: 7.35-7.26 (m, 5H, ArH), 7.00 (s, 1H, H-), 6.01 (s, 1H, NH), 5.78 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H1), 4.60 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.50-4.43 (m, 3H, H2, H4 y H5), 4.24 (m, 1H, H6), 3.11 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-), 2.55 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-), 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

EMBR (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (%): 530 [2.2, (M+H)<sup>+</sup>], 514 [5, (M-Me)<sup>+</sup>], 472 [5.3, (M+H-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 471 [3.8, (M-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>],

#### Bromuro vinílico **191**.



A una disolución de **186-E** (11.6 mg, 0.017 mmol) en THF seco (0.4 mL, 0.04 M) mantenida bajo argón a -78 °C, se le adicionó NBS (6.6 mg, 0.036 mmol) y se agitó magnéticamente a 0 °C durante 1.5 h. A continuación se añadió una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (sat) y se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron, purificando el residuo resultante mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 25/75). Las dos fracciones mayoritarias aisladas resultaron ser **186-E** (2.8 mg, 24%) y **191** (2 mg, 24%) ambas como sólidos blancos.

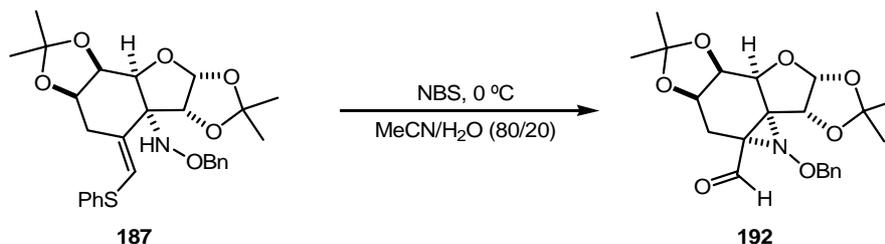
Datos espectroscópicos de **191**:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS) δ: 7.36-7.27 (m, 5H, ArH), 6.87 (d, *J* = 1.4 Hz, H-), 6.02 (s, 1H, NH), 5.78 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H1), 4.62 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.50-4.42 (m, 3H, H2, H4 y H5), 4.25 (m, 1H, H6), 3.22 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-),

2.48 (ddd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ), 1.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ).

**EMBR** ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (%): 484 [34,  $(\text{M}+\text{H}+2)^+$ ], 482 [41,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 426 [31,  $(\text{M}+\text{H}+2-\text{OC}(\text{CH}_3)_2)^+$ ], 425 [48,  $(\text{M}+2-\text{OC}(\text{CH}_3)_2)^+$ ], 424 [33,  $(\text{M}+\text{H}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2)^+$ ], 423 [44,  $(\text{M}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2)^+$ ].

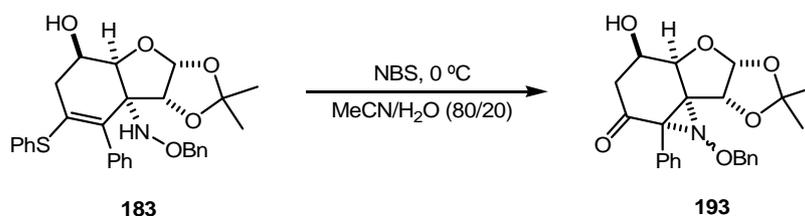
### Hidrólisis de **187-E**.



Sobre una disolución de NBS (21 mg, 0.114 mmol) en MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (80/20, 0.1 mL) mantenida a  $0^\circ\text{C}$  y bajo argón, se añadió una disolución de **187-E** (8.5 mg, 0.016 mmol) en MeCN (0.45 mL). Después de 45 min de agitación a  $0^\circ\text{C}$  (c.c.f.: AcOEt/hexano 20/80,  $\text{Rf}_{192} = 0.23$ ), se añadió una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (sat) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos se lavaron con disoluciones acuosas de  $\text{NaHCO}_3$  (sat) y  $\text{NaCl}$  (sat), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron en rotavapor. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en placa preparativa (espesor sílice = 5 mm; AcOEt/hexano 25/75) obteniéndose **192** (2 mg, 29%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 9.70 (s, 1H,  $\text{HC}=\text{O}$ ), 7.32 (m, 5H, ArH), 6.18 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H1), 5.25 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H2), 4.89 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.75 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.28 (m, 2H, H4 y H5), 4.05 (m, 1H, H6), 2.89 (m, 1H, H7), 2.82 (m, 1H, H7'), 1.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

### Hidrólisis de **183**.



Sobre una disolución de NBS (70.2 mg, 0.39 mmol) en MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (80/20, 1.3 mL) mantenida a  $0^\circ\text{C}$  y bajo argón, se adicionó gota a gota una disolución del éter de bencilhidroxilamina **183** (26 mg, 0.05 mmol) en MeCN (0.5 mL, 0.1 M), permitiendo, a

continuación, que alcanzase t.a. Tras la desaparición del producto de partida, se adicionó una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (sat) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$  (1/1). Seguidamente se lavó la mezcla de reacción con una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5%, se recogió la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ ; y finalmente la combinación de los extractos orgánicos se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y una disolución acuosa de  $\text{NaCl}$  (sat). Tras secar los extractos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrarlos y evaporar el disolvente, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente  $\text{AcOEt}/\text{hexano}$  12/88 a 20/80) obteniéndose el producto de hidrólisis **193** (15.7 mg, 73%, rotámetros  $R_1/R_2=56/44$ ) como un sólido amarillo.

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.34-7.26 (m, 16H, ArH), 7.17-7.14 (m, 4H, ArH), 6.08 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H,  $\text{H1}_{R1}$ ), 5.96 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H,  $\text{H1}_{R2}$ ), 5.04 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_{R2}$ ), 4.96 (ABq, 2H,  $\text{ArCH}_2_{R1}$ ), 4.93 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H4}_{R2}$ ), 4.90 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_{R2}$ ), 4.68 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H4}_{R1}$ ), 4.55 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H,  $\text{H2}_{R1}$ ), 4.37 (m, 1H,  $\text{H5}_{R2}$ ), 4.26 (m, 1H,  $\text{H5}_{R1}$ ), 3.84 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H,  $\text{H2}_{R2}$ ), 2.80 (dd,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H,  $\text{H6}_{R2}$ ), 2.70 (s, 1H,  $\text{OH}_{R1}$ ), 2.60-2.53 (m, 2H,  $\text{H6}$  y  $\text{H6}'_{R1}$ ), 2.34 (dd,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H6}'_{R2}$ ), 1.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3_{R2}$ ), 1.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3_{R1}$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3_{R2}$ ), 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3_{R1}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 200.0 y 199.6 ( $\text{C}=\text{O}_{R1}$  y  $R_2$ ), 137.2, 135.6 y 133.0 ( $2\times\text{C}_{\text{ipso}}_{R1}$  y  $R_2$ ), 131.4, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.1 y 127.8 ( $\text{ArH}_{R1}$  y  $R_2$ ), 114.1 y 113.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2_{R1}$  y  $R_2$ ), 106.5 y 105.6 ( $\text{C1}_{R1}$  y  $R_2$ ), 81.6, y 80.6 ( $\text{C2}_{R1}$  y  $R_2$ ), 76.7 y 75.3 ( $\text{C4}_{R1}$  y  $R_2$ ), 76.2 y 76.1 ( $\text{ArCH}_2_{R1}$  y  $R_2$ ), 68.6 y 66.5 ( $\text{C5}_{R1}$  y  $R_2$ ), 60.6, 59.9, 59.7 y 57.6 ( $\text{CNC}_{R1}$  y  $R_2$ ), 44.0 y 38.7 ( $\text{C6}_{R1}$  y  $R_2$ ), 27.8, 27.6, 27.3 y 27.0 ( $2\times\text{CH}_3_{R1}$  y  $R_2$ ).

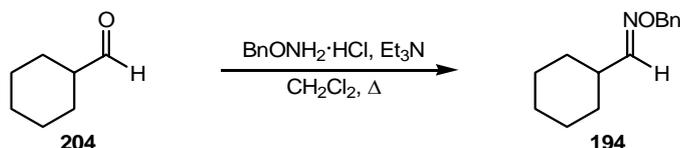
**EMBR** ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (%): 424 [19,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 366 [10,  $(\text{M}+\text{H}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2)^+$ ].

**Análisis Elemental** calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ : C, 68.07; H, 5.95; N, 3.31. Encontrado: C, 67.96; H, 5.72; N, 3.28.

**IR** ( $\text{NaCl}$ ): 3494 (media, ancha), 2957-2923-2853 (intensa, múltiple ancha), 1724 (intensa, estrecha,  $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

## 5.4. ADICIÓN RADICALARIA A ÉTERES DE OXIMA

### *N*-(Benciloxi)(ciclohexil)metanimina (**194**).



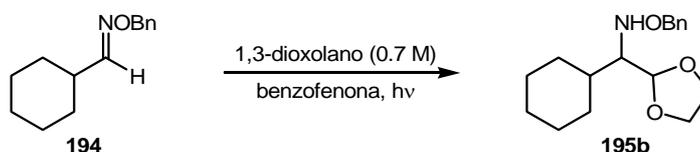
Sobre una disolución de ciclohexanocarbaldehído **204** (0.6 mL, 4.85 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5.5 mL) se adicionó  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.75 mL, 5.27 mmol) y  $\text{BnONH}_2 \cdot \text{HCl}$  (852 mg, 5.28 mmol) y se agitó a reflujo bajo atmósfera de argón. A las 3 h, se adicionó  $\text{H}_2\text{O}$ , se extrajó tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , las fases orgánicas se lavaron con una disolución saturada de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ , y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Tras filtrar y evaporar el disolvente, se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{AcOEt}/\text{hexano}$  15/85) obteniéndose **194** (941 mg, 89%,  $E/Z = 78/22$ ) como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.36-7.25 (m, 11H,  $\text{ArH}_{E,Z}$ ,  $\text{HC}=\text{N}_E$ ), 6.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{HC}=\text{N}_Z$ ), 5.07 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2_Z$ ), 5.03 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2_E$ ), 2.93 (m, 1H,  $\text{CH}_Z$  *c*-hexil), 2.20 (m, 1H,  $\text{CH}_E$  *c*-hexil), 1.78-1.62 (m, 10H, *c*-hexil $_{E,Z}$ ), 1.35-1.10 (m, 10H, *c*-hexil $_{E,Z}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 156.2, 155.3 ( $\text{C}=\text{N}_{E,Z}$ ), 138.2, 137.6 ( $\text{C}_{\text{ipso } E,Z}$ ), 128.3, 128.2, 127.7, 127.5 ( $\text{ArH}_{E,Z}$ ), 75.5, 75.4 ( $\text{ArCH}_2_{E,Z}$ ), 38.4, 34.4 ( $\text{CH}_{E,Z}$  *c*-hexil), 30.3, 29.5, 25.8, 25.7, 25.3, 25.1 ( $\text{CH}_2_{E,Z}$  *c*-hexil).

**EMBR** ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 218 [100,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 110 [29,  $(\text{M}-\text{OBn})^+$ ], 107 [28,  $(\text{OBn})^+$ ], 91 [68,  $(\text{Bn})^+$ ], 83 [48,  $(\text{c-hexil})^+$ ].

### *N*-(Benciloxi)(ciclohexil)(1,3-dioxolan-2-il) metanimina (**195b**).



Una disolución del éter de oxima **194** (79.6 mg, 0.36 mmol) en 1,3-dioxolano (0.36 mL) previamente desoxigenada con una corriente de argón, fue irradiada a t.a. mientras se le adicionaba una disolución desoxigenada de benzofenona (67 mg, 0.36 mmol) en 1,3-dioxolano (0.15 mL) durante 1 h. Finalizada la adición, se irradió 2.5 h más. La evaporación del disolvente seguida de purificación mediante cromatografía en columna (gradiente  $\text{AcOEt}/\text{hexano}$  5/95 a 20/80), condujo a **195b** (40 mg, 37%) recuperándose parte de **194** (21 mg, 26%).

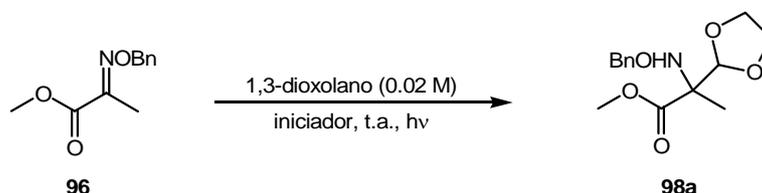
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.36-7.27 (m, 5H, ArH), 5.99 (s ancha, 1H, NH), 4.99 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, OCHO), 4.70 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.98-3.82 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.80 (dd,  $J = 4.6$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, CHN), 1.85-1.63 (m, 6H, *c*-hexil), 1.25-1.11 (m, 5H, *c*-hexil).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 138.0 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 128.3, 128.2, 127.6 (ArH), 103.2 (OCHO), 76.1 (ArCH<sub>2</sub>), 66.8 (CHN), 64.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 37.7 (CH *c*-hexil), 30.1, 29.5, 26.6, (CH<sub>2</sub> *c*-hexil).

**EMBR** ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 292 [18, (M+H)<sup>+</sup>], 186 (51), 184 [20, (M-OBn)<sup>+</sup>], 107 [42, (OBn)<sup>+</sup>], 91 [100, (Bn)<sup>+</sup>], 73 [33, (dioxolano)<sup>+</sup>].

**EMAR** ( $\text{IQ}^+$ ): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 292.1913, encontrado 292.1902.

### 2-(O-Bencilhidroxilamino)-2-(1,3-dioxolan-2-il) propanoato de metilo (**98a**).



Exp. 1: Una disolución de *N*-(benciloxi)-2-iminopropanoato de metilo **96** (51 mg, 0.24 mmol) y ácido 2-benzoilbenzoico (52 mg, 0.22 mmol) en 1,3-dioxolano (12 mL, 0.02 M) previamente desoxigenada, se irradió a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa de NaOH (5 mL, 1.25 M) y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 15/85) obteniéndose **98a** (64 mg, 92%) y recuperando **96** (2 mg, 4%).

Exp. 2: Siguiendo el procedimiento del exp. 1, se irradió una disolución de **96** (57 mg, 0.27 mmol) y ácido 3-benzoilbenzoico (55 mg, 0.24 mmol) en 1,3-dioxolano (12 mL, 0.02 M) durante 2.75 h. Tras el lavado básico y la purificación cromatográfica, se obtuvieron **98a** (51 mg, 66%) y **96** (4 mg, 7%).

Exp. 3: Siguiendo el procedimiento del exp. 1, se irradió una disolución de **96** (50 mg, 0.24 mmol) y ácido 4-benzoilbenzoico (52 mg, 0.22 mmol) en 1,3-dioxolano (12 mL, 0.02 M) durante 3 h. Tras el lavado básico y la purificación cromatográfica, se obtuvieron **98a** (35 mg, 51%) y **96** (5 mg, 10%).

Exp. 4: Sobre una disolución de **96** (34 mg, 0.16 mmol) en 1,3-dioxolano (8 mL, 0.02 M) se adicionó el polímero P-29 (76 mg, 0.167 meq carbonilo). La suspensión formada, se desoxigenó y se irradió a t.a. durante 3 h, manteniendo una buena agitación. Tras eliminar el polímero por filtración en placa filtrante y evaporar el disolvente, el

crudo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 15/85) obteniéndose **98a** (14.8 mg, 32%) y recuperando **96** (6.8 mg, 20%).

Exp. 5: Siguiendo el procedimiento del exp. 4, se irradió una suspensión de **96** (36 mg, 0.17 mmol) y P-1 (73 mg, 0.007 meq carbonilo) en 1,3-dioxolano (8.5 mL, 0.02 M) durante 3 h. Tras el filtrado y la purificación cromatográfica, se obtuvieron **98a** (19.9 mg, 40%) y **96** (2.2 mg, 6%).

Exp. 6: Siguiendo el procedimiento del exp. 4, se irradió una suspensión de **96** (35 mg, 0.169 mmol) y P-1 reciclado (67.6 mg, 0.0067 meq carbonilo) en 1,3-dioxolano (8.5 mL, 0.02 M) durante 3.5 h. Tras el filtrado y la purificación cromatográfica, se obtuvieron **98a** (14.2 mg, 30%) y **96** (3.9 mg, 11%).

Datos espectroscópicos de **98a**:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS) δ: 7.31 (m, 5H, ArH), 6.29 (s ancha, 1H, NH), 5.06 (s, 1H, OCHO), 4.71 (ABq, *J* = 11.6 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.95-3.84 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 172.4 (C=O), 137.4 (C<sub>ipso</sub>), 128.3, 128.2 y 127.7 (ArH), 104.0 (OCHO), 77.1 (ArCH<sub>2</sub>), 68.4 (CN), 65.6 y 65.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>).

EMBR (IE) *m/z* (%): 281 [14, M<sup>+</sup>], 149 [100, CH<sub>3</sub>CNHOBn]<sup>+</sup>.

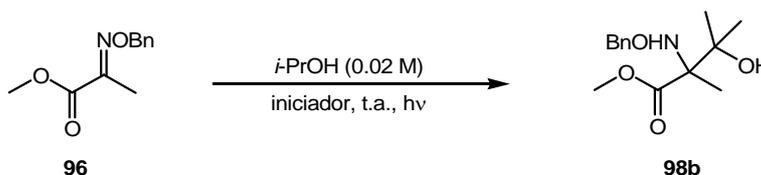
Datos espectroscópicos de **96**:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS) δ: 7.38-7.32 (m, 10H, ArH<sub>E<sub>y</sub>Z</sub>), 5.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub> E), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub> Z), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> E), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> Z), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub> E), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub> Z).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 164.1 (C=O<sub>E<sub>y</sub>Z</sub>), 149.1 (C=N<sub>E<sub>y</sub>Z</sub>), 136.5 (C<sub>ipso</sub> E<sub>y</sub>Z), 128.4, 128.2, 128.1, 127.64 y 127.58 (ArH<sub>E<sub>y</sub>Z</sub>), 77.5 y 76.1 (CH<sub>2</sub> E<sub>y</sub>Z), 52.6 y 52.0 (OCH<sub>3</sub> E<sub>y</sub>Z), 16.9 y 11.5 (CH<sub>3</sub> E<sub>y</sub>Z).

EMBR (IQ<sup>+</sup>) *m/z* (%): 208 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 91 [67, (Bn)<sup>+</sup>].

### 2-(O-Bencilhidroxilamino)-2,3-dimetil-3-hidroxi-butanoato de metilo (**98b**).



Exp.1: Una disolución de **96** (52 mg, 0.25 mmol) y ácido 3-benzoilbenzoico (53 mg, 0.23 mmol) en *i*-PrOH (12 mL, 0.02 M) se desoxigenó con una corriente de argón, seguida de irradiación manteniendo T < 40 °C. Al seguir detectando sustancia de partida

(c.c.f.) adicionamos tres porciones más de sensibilizador (155 mg, 0.67 mmol) a las 3, 5 y 8 h de iniciar la irradiación ( $t_{\text{hv}} = 10.5$  h). La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa de NaOH (5 mL, 1.25 M) y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 20/80) obteniéndose **98b** (16 mg, 24%) y recuperándose **96** (10 mg, 19%).

Exp. 2: Siguiendo el procedimiento anterior, se irradió una disolución de **96** (51 mg, 0.24 mmol) y ácido 4-benzoilbenzoico (54 mg, 0.24 mmol) en *i*-PrOH (12 mL, 0.02 M) durante 2.75 h. Tras el lavado básico y la purificación cromatográfica, se obtuvieron **98b** (3 mg, 5%) y **96** (35 mg, 68%).

Datos espectroscópicos de **98b**:

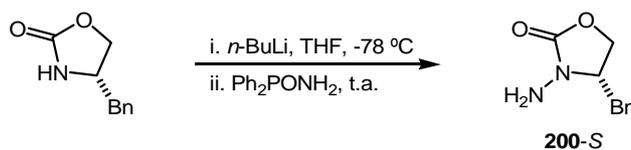
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.32 (m, 5H, ArH), 6.62 (s ancha, 1H, NH), 4.69 (ABq,  $J = 11.7$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.95 (s ancha, 1H, OH), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 1.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 175.8 (C=O), 137.5 (C<sub>ipso</sub>), 128.5, 128.2 y 127.7 (ArH), 77.2 (ArCH<sub>2</sub>), 73.6 (CN), 71.3 (C), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>), 16.2 (CH<sub>3</sub>).

EMBR (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 268 [100, (M+H)<sup>+</sup>].

## 5.5. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE AMINOÁCIDOS

### (*S*)-3-amino-4-bencil-1,3-oxazolan-2-ona (**200-S**)<sup>136</sup>



A una disolución de (*S*)-4-bencil-1,3-oxazolan-2-ona (3.89 g, 21.74 mmol) en THF seco (380 mL) a  $-78$  °C, se le adicionó *n*-BuLi (1.6 M en hexanos, 17.8 mL, 28.54 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción durante 1 h, se adicionó *O*-(difenilfosfinil)hidroxilamina<sup>137</sup> (6.66 g, 28.54 mmol) continuando la agitación durante 6 h más a t.a. Tras filtración en una placa filtrante (para eliminar el ácido difenilfosfínico), evaporación del disolvente y purificación mediante cromatografía en

<sup>136</sup> Friestad, G. K.; Qin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8329-8330. Para una comparación de reactivos aminantes para la *N*-aminación de 2-oxazolidinonas, véase: Shen, Y.; Friestad, G. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6236-6239.

<sup>137</sup> Preparado de acuerdo con: Colvin, E. W.; Kirby, G. W.; Wilson, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3835-3836.

columna (gradiente AcOEt/hexano 40/60 a 60/40) se obtuvo **200-S** como un aceite amarillo pálido (3.39 g, 80%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS) δ: 7.32-7.25 (m, 3H, ArH), 7.16 (m, 2H, ArH), 4.16 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H5), 4.00-3.93 (m, 2H, H4 y H5'), 3.79 (s ancha, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.28 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.71 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 159.1 (C=O), 135.5 (C<sub>ipso</sub>), 129.0, 128.7, 126.9 (ArH), 66.0 (C5), 59.5 (C4), 37.3 (ArCH<sub>2</sub>).

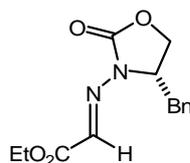
EMBR (IQ<sup>+</sup>) *m/z* (%): 193 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 178 [22, (M+2-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 117 [4, (M+2-Ph)<sup>+</sup>].

### 5.5.1. PREPARACIÓN DE LAS N-ACIL HIDRAZONAS

#### Procedimiento general

Una disolución de (*S*)-3-amino-4-bencil-1,3-oxazolan-2-ona **200-S** (120 mol%), el aldehído correspondiente y *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (6 mol%) en el disolvente indicado en cada caso (0.15 M), se agitó a t.a. o a la temperatura indicada hasta la desaparición de la sustancia de partida (c.c.f.). Tras la evaporación del disolvente y purificación mediante cromatografía en columna (mezclas de AcOEt/hexano) se obtuvo la correspondiente hidrazona (por RMN de protón sólo se observó el isómero *E*).

#### 2-[[*(4S)*-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]imino]acetato de etilo (**201**).



**201**

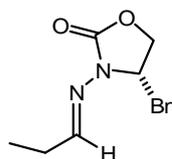
A una disolución de **200-S** (102 mg, 0.53 mmol) en tolueno seco (0.15 M) se le adicionaron *p*-TsOH (6 mg, 0.03 mmol) y glioxalato de etilo **199** (118 μL, 0.59 mmol, ~50% en tolueno). Tras mantener la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h, se evaporó el disolvente y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 25/75) obteniendo **201** (128 mg, 87%) como un aceite amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS) δ: 8.40 (s, 1H, HC=N), 7.37-7.27 (m, 3H, ArH), 7.19-7.15 (m, 2H, ArH), 4.56-4.46 (m, 1H, H4), 4.36 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.33 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, H5), 4.21 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H, H5'), 3.32 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.89 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 163.1 (C=O), 152.3 (C=O), 138.5 (C=N), 134.3 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 129.2, 128.8, 127.3 (ArH), 65.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 61.5 (C5), 57.1 (C4), 37.0 ( $\text{ArCH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ).

EMBR ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 277 [81, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ], 231 [100, ( $\text{M}-\text{OEt}$ ) $^+$ ].

**(4S)-4-Bencil-3-[(E)-propilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (85).**<sup>136</sup>



85

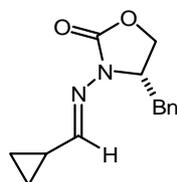
A una disolución de **200-S** (494 mg, 2.57 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (13 mL) se le adicionaron *p*-TsOH (100 mg, 0.51 mmol) y propionaldehído **204a** (95  $\mu\text{L}$ , 12.79 mmol). Tras agitar la mezcla a t.a. durante 6 h, se evaporó el disolvente y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 15/85 a 20/80) obteniendo **85** (172 mg, 28%) como un aceite anaranjado.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 8.05 (dd,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1H, HC=N), 7.36-7.27 (m, 3H, ArH), 7.18-7.14 (m, 2H, ArH), 4.40-4.30 (m, 1H, H4), 4.25 (dd,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H5), 4.08 (dd,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H5'), 3.23 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.79 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 8.7$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.47-2.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.15 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 157.3 (C=N), 154.3 (C=O), 135.2 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 129.1, 128.7, 127.0 (ArH), 65.6 (C5), 57.5 (C4), 37.0 ( $\text{ArCH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 10.5 ( $\text{CH}_3$ ).

EMBR ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 233 [100, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ], 178 (11).

**(4S)-4-Bencil-3-[(E)-(ciclopropil)metilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (210b).**



210b

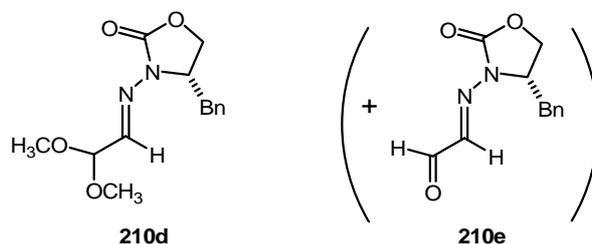
Preparado a partir de ciclopropanocarbaldéhído **204b** (31.5  $\mu\text{L}$ , 0.41 mmol), **200-S** (95 mg, 0.49 mmol) y *p*-TsOH (5 mg, 0.02 mmol) en 1,3-dioxolano (2.7 mL) siguiendo el procedimiento general. Tras la purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 18/82) se obtuvo **210b** (93 mg, 92%) como un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, HC=N), 7.32-7.24 (m, 3H, ArH), 7.16-7.13 (m, 2H, ArH), 4.34-4.25 (m, 1H, H4), 4.20 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H5), 4.04 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 5.8$  Hz, 1H, H5'), 3.25 (dd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.79 (dd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.83-1.71 (m, 1H, CH<sub>c-Pr</sub>), 1.01-0.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.80-0.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 160.1 (C=N), 154.3 (C=O), 135.2 (C<sub>ipso</sub>), 129.0, 128.6, 126.9 (ArH), 65.5 (C5), 58.1 (C4), 37.4 (ArCH<sub>2</sub>), 14.6 (CH<sub>c-Pr</sub>), 6.7, 6.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

EMBR ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 245 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 153 [10, (M-Bn)<sup>+</sup>], 109 (6), 91 [2, (Bn)<sup>+</sup>].

**(4S)-4-Bencil-3-[(E)-2,2-dimetoxietiliden]amino}-1,3-oxazolan-2-ona (210d).**

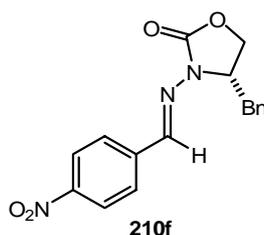


Sobre una disolución de dimetoxiacetaldehído **204d** (175  $\mu\text{L}$ , 0.91 mmol) en metanol (6 mL, 0.15 M) en presencia de tamices moleculares (242 mg), se adicionó **200-S** (209 mg, 1.09 mmol) y *p*-TsOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O (10 mg, 0.05 mmol) a t.a. Tras mantener la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h, se filtró, se evaporó el disolvente y se cromatografió (AcOEt/hexano 30/70) obteniendo la hidrazona **210d** como un aceite amarillo (242 mg, 95%) conteniendo <5% de (*S*)-(4-Bencil-2-oxo-oxazolidin-3-ilimino) acetaldehído **210e**.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.88 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, HC=N), 7.37-7.27 (m, 3H, ArH), 7.18-7.14 (m, 2H, ArH), 4.89 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, OCHO), 4.45-4.35 (m, 1H, H4), 4.27 (dd,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1H, H5), 4.15 (dd,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 4.7$  Hz, 1H, H5'), 3.46 (s, 6H, 2 $\times$ OCH<sub>3</sub>), 3.25 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 3.4$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.80 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 8.9$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  153.5 (C=O), 147.7 (C=N), 134.7 (C<sub>ipso</sub>), 129.2, 128.9, 127.3 (ArH), 102.7 (OCHO), 65.7 (C5), 56.7 (C4), 54.0 (OCH<sub>3</sub>), 53.9 (OCH<sub>3</sub>), 36.4 (ArCH<sub>2</sub>).

EMBR ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 247 [100, (M-OMe)<sup>+</sup>], 178 (16).

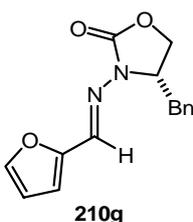
**(4S)-4-Bencil-3-[(E)-(4-nitrofenil)metilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (210f).**

Preparado a partir de 4-nitrobenzaldehído **204f** (119 mg, 0.77 mmol), **200-S** (178 mg, 0.93 mmol) y *p*-TsOH (9 mg, 0.05 mmol) en tolueno (5.1 mL) siguiendo el procedimiento general. Durante la reacción se formó un precipitado que se purificó por filtración y lavados con tolueno, obteniéndose **210f** (224 mg, 89%) como un sólido amarillo brillante.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 8.88 (s, 1H, HC=N), 8.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, ArH), 7.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, ArH), 7.35-7.28 (m, 3H, ArH), 7.22-7.20 (m, 2H, ArH), 4.56 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.38 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.21 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 4.9$  Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.27 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.00 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 153.4 (C=O), 148.8 (CNO<sub>2</sub>), 146.3 (C=N), 140.9 (C<sub>ipso</sub>), 135.5 (C<sub>ipso</sub>), 129.6, 129.1, 128.0, 127.7, 124.1 (ArH), 66.3 (C<sub>5</sub>), 58.0 (C<sub>4</sub>), 37.9 (ArCH<sub>2</sub>).

EMBR (IQ<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 326 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 296 (16), 234 [3, (M-Bn)<sup>+</sup>].

**(4S)-4-Bencil-3-[(E)-(furan-2-il)metilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (210g).**

Preparado a partir de furfural **204g** (87  $\mu$ L, 1.04 mmol), **200-S** (241 mg, 1.25 mmol) y *p*-TsOH (12 mg, 0.06 mmol) en tolueno (7 mL) siguiendo el procedimiento general. Tras purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 25/75) se obtuvo **210g** (267 mg, 95%) como un sólido anaranjado.

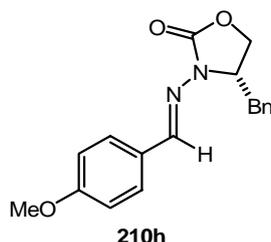
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 8.92 (s, 1H, HC=N), 7.52 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, OCH<sub>furano</sub>), 7.32-7.23 (m, 3H, ArH), 7.18-7.15 (m, 2H, ArH), 6.75 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, CH<sub>furano</sub>), 6.48 (dd,  $J = 3.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H, CH<sub>furano</sub>), 4.45 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.27 (dd,

$J = 8.5$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H5), 4.10 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 6.0$  Hz, 1H, H5'), 3.32 (dd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.90 (dd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 153.5 (C=O), 149.4 (C<sub>furano</sub>), 144.6 (C=N), 141.0 (OCH<sub>furano</sub>), 134.9 (C<sub>ipso</sub>), 129.2, 128.7, 127.1 (ArH), 114.3, 111.8 (CHCH<sub>furano</sub>), 65.5 (C5), 58.6 (C4), 37.8 (ArCH<sub>2</sub>).

EMBR (IQ<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 271 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 179 [8, (M-Bn)<sup>+</sup>], 94 [1.5, (M-oxazolanona)<sup>+</sup>].

**(4S)-4-Bencil-3-[(E)-(4-metoxifenil)metilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (210h).**

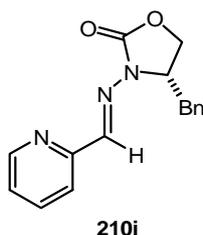


Preparado a partir de 4-metoxibenzaldehído **204h** (96  $\mu$ L, 0.77 mmol), **200-S** (178 mg, 0.93 mmol) y *p*-TsOH (9.3 mg, 0.05 mmol) en tolueno (5.1 mL) siguiendo el procedimiento general. Tras purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 20/80 a 30/70) se obtuvo **210h** (226 mg, 94%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 8.78 (s, 1H, HC=N), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, ArH), 7.31-7.24 (m, 3H, ArH), 7.18-7.16 (m, 2H, ArH), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, ArH), 4.45 (m, 1H, H4), 4.28 (dd,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H5), 4.12 (dd,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H5'), 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.30 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.90 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 8.7$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 161.3 (COCH<sub>3</sub>), 153.8 (C=O), 150.8 (C=N), 135.2 (C<sub>ipso</sub>), 129.2, 128.9, 128.7, 127.0 (ArH), 126.9 (C<sub>ipso</sub>), 114.0 (ArH), 65.6 (C5), 58.3 (C4), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 37.7 (ArCH<sub>2</sub>).

EMBR (IQ<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 311 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 219 [6, (M-Bn)<sup>+</sup>], 134 [5, (M-oxazolanona)<sup>+</sup>], 91 [2, (Bn)<sup>+</sup>].

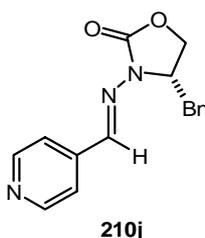
**(4S)-4-Bencil-3-[(E)-(piridin-2-il)metilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (210i).**

Preparado a partir de 2-piridincarboxaldehído **204i** (64  $\mu$ L, 0.67 mmol), **200-S** (153 mg, 0.80 mmol) y *p*-TsOH (7.8 mg, 0.04 mmol) en 1,3-dioxolano (4.4 mL) siguiendo el procedimiento general. Tras purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 50/50) y posterior cristalización (AcOEt/hexano) se obtuvo **210i** (137 mg, 73%) como un sólido amarillo verdoso.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 8.61 (m, 2H, CH<sub>pi</sub> y HC=N), 8.02 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, CH<sub>pi</sub>), 7.73 (ddd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H, CH<sub>pi</sub>), 7.34-7.25 (m, 4H, ArH y CH<sub>pi</sub>), 7.20-7.17 (m, 2H, ArH), 4.58 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.33 (dd,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.21 (dd,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.31 (dd,  $J = 13.9$  Hz,  $J = 3.4$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.91 (dd,  $J = 13.9$  Hz,  $J = 8.7$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 153.2, 153.0 (C<sub>pi</sub> y C=O), 149.3, 147.7 (CH<sub>pi</sub> y C=N), 136.4 (CH<sub>pi</sub>), 134.6 (C<sub>ipso</sub>), 129.1, 128.8, 127.2 (ArH), 124.2 (CH<sub>pi</sub>), 120.8 (CH<sub>pi</sub>), 65.7 (C<sub>5</sub>), 56.3 (C<sub>4</sub>), 36.4 (ArCH<sub>2</sub>).

EMBR (IQ<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 282 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 190 [3, (M-Bn)<sup>+</sup>], 146 (7).

**(4S)-4-Bencil-3-[(E)-(4-piridinil)metilidenamino]-1,3-oxazolan-2-ona (210j).**

Preparado a partir de 4-piridincarboxaldehído **204j** (65  $\mu$ L, 0.66 mmol), **200-S** (153 mg, 0.80 mmol) y *p*-TsOH (7.8 mg, 0.04 mmol) en 1,3-dioxolano (4.4 mL) siguiendo el procedimiento general. Tras purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 55/45 a 58/42) se obtuvo **210j** (186 mg, cuant.) como un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 8.86 (s, 1H, HC=N), 8.63 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H, CHNCH<sub>pi</sub>), 7.53 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H, CHCCH<sub>pi</sub>), 7.34-7.25 (m, 3H, ArH), 7.18-7.16 (m, 2H, ArH), 4.51 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.34 (dd,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.17 (dd,

$J = 8.9$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1H, H5'), 3.29 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.94 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 8.2$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 153.0 (C=O), 150.0 (C=N), 146.6 (CHNCH<sub>pi</sub>), 141.3 (CHCCH<sub>pi</sub>), 134.7 (C<sub>ipso</sub>), 129.0, 128.7, 127.1 (ArH), 120.8 (CHCCH<sub>pi</sub>), 65.8 (C5), 57.9 (C4), 37.7 (ArCH<sub>2</sub>).

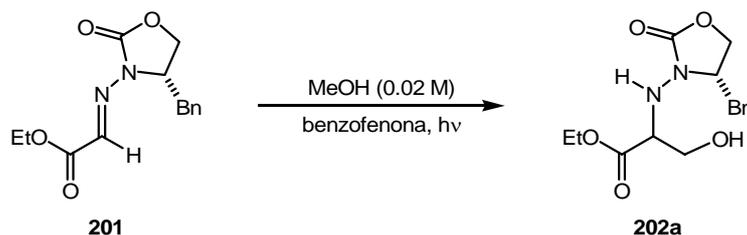
EMBR (IQ<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 282 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 190 [3, (M-Bn)<sup>+</sup>], 105 [2, (M-oxazolanona)<sup>+</sup>].

## 5.5.2. ADICIÓN INTERMOLECULAR A N-ACILHIDRAZONAS

### Procedimiento general

Una disolución 0.02 M de la hidrazona, benzofenona (100 mol%) y algún otro aditivo (donde se indique) en el disolvente apropiado (metanol, isopropanol ó 1,3-dioxolano) fue desoxigenada por burbujeo con argon durante 20 min. La mezcla de reacción, mantenida a t.a. con un sistema de circulación de agua (o a baja temperatura, donde se indique, usando un baño apropiado), fue externamente irradiada con una lámpara de mercurio de media presión Hanovia de 450 W hasta la desaparición de la sustancia de partida (c.c.f. y CG-EM). La evaporación del disolvente seguida de purificación mediante cromatografía, condujo a los aductos correspondientes como mezclas de diastereoisómeros. La relación diastereomérica se determinó mediante RMN de protón.

### 2-[[*(4S)*-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]amino]-3-hidroxiopropanoato de etilo (202a).



Preparado a partir de la hidrazona **201** (79 mg, 0.28 mmol) en metanol siguiendo el procedimiento general. Tiempo de irradiación: 0.5 h. Tras purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 15/85 a 35/65) se obtuvo **202a** (28 mg, 31%) como un aceite amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.37-7.28 (m, 3H, ArH), 7.20-7.17 (m, 2H, ArH), 4.75 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NH), 4.26 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.18-4.01 (m, 3H, H4,

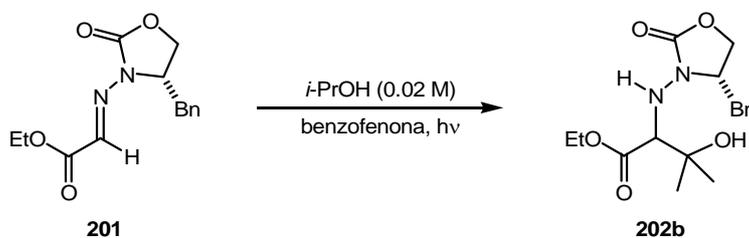
H5 y H5'), 3.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.80 (m, 1H, CHN), 3.37 (dd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 3.4$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.68 (dd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 9.4$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 170.3 (C=O), 159.4 (C=O), 135.3 (C<sub>ipso</sub>), 129.1, 129.0, 127.2 (ArH), 66.3 (C5), 63.2 (CHN), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 58.1 (C4), 36.8 (ArCH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

EMBR (IQ<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 309 [1.4, (M+H)<sup>+</sup>], 116 [14, (HOCH<sub>2</sub>CCO<sub>2</sub>Et)<sup>+</sup>], 177 [50, (oxazolanona+H)<sup>+</sup>].

EMAR (IQ<sup>+</sup>): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 309.1450, encontrado 309.1438.

## 2-{[(4S)-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]amino}-3-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (**202b**).



Preparado a partir de la hidrazona **201** (80 mg, 0.29 mmol) en isopropanol siguiendo el procedimiento general. Tiempo de irradiación: 2 h. Tras purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt /hexano 25/75 a 30/70) se obtuvo **202b** (54 mg, 55%, r.d. = 2.3:1) como un aceite amarillo pálido. La relación diastereomérica se determinó por integración de las señales correspondientes al protón metino en  $\alpha$  al grupo NH: a  $\delta$  4.85 para el diastereoisómero mayoritario (2S) y a  $\delta$  4.92 para el diastereoisómero minoritario en el espectro de protón de 250 MHz.

Datos espectroscópicos de la mezcla diastereomérica:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.35-7.20 (m, 6H, ArH<sub>R y S</sub>), 7.17-7.15 (m, 4H, ArH<sub>R y S</sub>), 4.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CHN<sub>R</sub>), 4.85 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, CHN<sub>S</sub>), 4.38-3.94 (m, 10H, CH<sub>2</sub>O<sub>R y S</sub>, H<sub>4 R y S</sub>, H<sub>5 R y S</sub> y H<sub>5' R y S</sub>), 3.52 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, NH<sub>S</sub>), 3.49 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, NH<sub>R</sub>), 3.37 (m, 1H, ArCH<sub>2 S</sub>), 3.26 (dd,  $J = 13.1$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H, ArCH<sub>2 R</sub>), 2.74-2.62 (m, 2H, ArCH<sub>2 R y S</sub>), 1.40 (s, 6H, CH<sub>3 R y S</sub>), 1.34 (t,  $J = 6.1$  Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3 R y S</sub>), 1.27 (s, 6H, CH<sub>3 R y S</sub>).

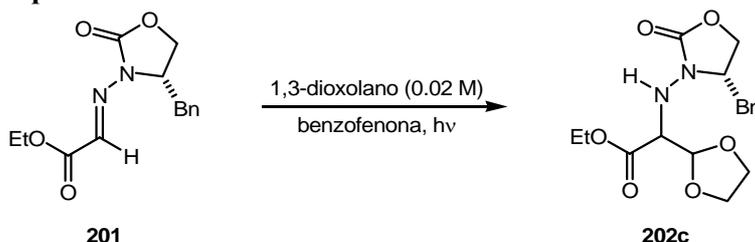
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 172.0 (C=O<sub>R y S</sub>), 158.0 (C=O<sub>R y S</sub>), 135.6 y 135.3 (C<sub>ipso R y S</sub>), 128.9, 128.8, 128.7 y 127.0 (ArH<sub>R y S</sub>), 71.7 y 71.3 (CHN<sub>R y S</sub>), 71.1 y 71.0 (C<sub>R y S</sub>), 66.3 y 66.3 (C5<sub>R y S</sub>), 61.5 y 61.4 (CH<sub>2 R y S</sub>), 58.4 y 58.2 (C4<sub>R y S</sub>), 37.8 y 37.2 (ArCH<sub>2 R y S</sub>), 27.1, 26.5, 25.6 y 25.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2 R y S</sub>), 14.2 y 14.2 (CH<sub>3 R y S</sub>).

**EMBR** ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 337 [4, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ], 319 [4, ( $\text{M}-\text{OH}$ ) $^+$ ], 245 [5, ( $\text{M}-\text{Bn}$ ) $^+$ ], 178 (41), 91 [65, ( $\text{Bn}$ ) $^+$ ], 59 [100, ( $\text{HO}(\text{CMe}_2)$ ) $^+$ ].

**EMAR** ( $\text{IQ}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  337.1763, encontrado 337.1780.

**2-{[(4S)-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]amino}-2-(1,3-dioxolan-2-il)etanoato de etilo (202c).**

**- Método fotoquímico**



Preparado a partir de la hidrazona **201** (65 mg, 0.23 mmol) en 1,3-dioxolano siguiendo el procedimiento general. Tiempo de irradiación: 1 h. Tras purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 20/80 a 35/65) se obtuvo **202c** (73 mg, 88%, r.d. = 1.5:1) como un aceite amarillo pálido. La relación diastereomérica se determinó por integración de las señales correspondientes al protón acetálico: a  $\delta$  4.73 para el diastereoisómero mayoritario y a  $\delta$  4.90 para el diastereoisómero minoritario en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 250 MHz.

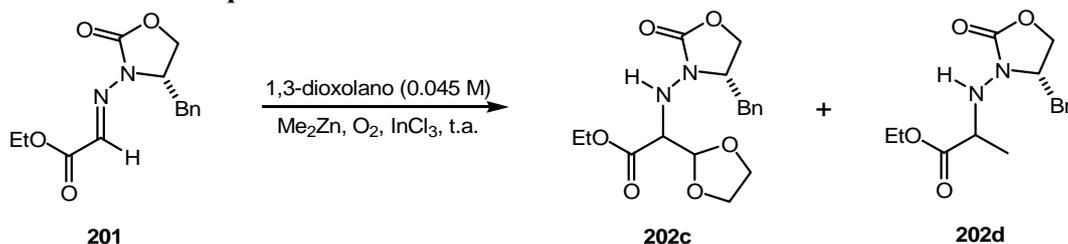
Datos espectroscópicos de la mezcla 2R-2S:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.35-7.14 (m, 10H,  $\text{ArH}_{R y S}$ ), 5.27 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}_R$ ), 5.26 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}_S$ ), 4.90 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H,  $\text{NH}_R$ ), 4.73 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H,  $\text{NH}_S$ ), 4.29 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3_R$ ), 4.28 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3_S$ ), 4.14-3.87 (m, 16H,  $\text{CHN}_{R y S}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{R y S}$ ,  $\text{H}_{4 R y S}$ ,  $\text{H}_{5 R y S}$  y  $\text{H}_{5' R y S}$ ), 3.44 (dd,  $J = 15.3$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_S$ ), 3.36 (dd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_R$ ), 2.67-2.54 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2_{R y S}$ ), 1.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3_S$ ) 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3_R$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 169.4 y 169.1 ( $\text{OC}=\text{O}_{R y S}$ ), 157.9 ( $\text{NC}=\text{O}_{R y S}$ ), 135.8 ( $\text{C}_{\text{ipso } R y S}$ ), 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 126.9 y 126.8 ( $\text{ArH}_{R y S}$ ), 102.6 y 102.0 ( $\text{OCHO}_{R y S}$ ), 66.3, 66.0, 65.7, 65.5 y 65.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{R y S}$  y  $\text{CH}_2\text{CH}_3_{R y S}$ ), 65.0 ( $\text{CHN}_{R y S}$ ), 61.7 y 61.4 ( $\text{C}_{5 R y S}$ ), 58.7 y 58.4 ( $\text{C}_{4 R y S}$ ), 37.2 y 36.7 ( $\text{ArCH}_2_{R y S}$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3_{R y S}$ ).

**EMBR** ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 351 [2.7, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ], 178 (100), 174 [11, ( $\text{M}-\text{oxazolanona}$ ) $^+$ ], 73 [77, ( $\text{dioxolanilo}$  ó  $\text{CO}_2\text{Et}$ ) $^+$ ].

**EMAR** ( $\text{IQ}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  351.1556, encontrado 351.1572.

**- Método no fotoquímico**

Una disolución de **201** (46 mg, 0.16 mmol),  $\text{InCl}_3$  (76 mg, 0.33 mmol) y  $\text{ZnMe}_2$  (0.48 mL, mmol, 1 M en heptano) bajo argón y a t.a. se burbujeó con aire (8 mL/h). Transcurrida 1 h de reacción se adicionó una nueva porción de  $\text{ZnMe}_2$  (0.5 mL, mmol), manteniendo el burbujeo durante 1 h adicional. A continuación, se adicionó una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (sat), se extrajo 4 veces con  $\text{AcOEt}$ , y las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron. El residuo orgánico obtenido se purificó cromatográficamente (gradiente  $\text{AcOEt}$  /hexano 25/75 a 40/60) obteniéndose **202c** (8.4 mg, 14%, r.d. = 9.7:1) y **202d** (21.7 mg, 44%, r.d. = 5:1) como aceites amarillos.

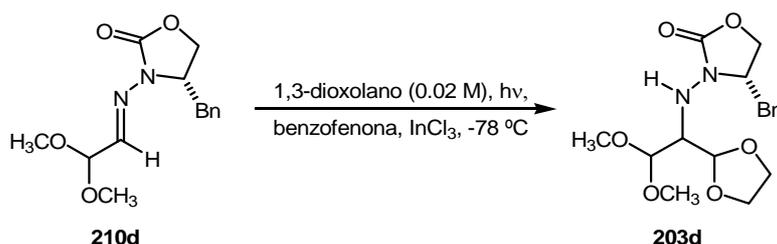
Datos espectroscópicos de **202d**:

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.35-7.25 (m, 6H,  $\text{ArH}_{R y S}$ ), 7.20-7.15 (m, 4H,  $\text{ArH}_{R y S}$ ), 4.59 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H,  $\text{NH}_R$ ), 4.31 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H,  $\text{NH}_S$ ), 4.26-4.16 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$   $R y S$ ), 4.14-4.00 (m, 6H,  $\text{H}_{4R y S}$ ,  $\text{H}_{5R y S}$  y  $\text{H}_{5'R y S}$ ), 3.97-3.89 (m, 2H,  $\text{CHN}_{R y S}$ ) 3.39 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2$   $R y S$ ), 2.61 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2$   $R y S$ ), 1.39 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$   $R y S$ ) 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$   $R y S$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 173.1 ( $\text{OC}=\text{O}_{R y S}$ ), 158.4 ( $\text{NC}=\text{O}_{R y S}$ ), 135.8 y 135.7 ( $\text{C}_{\text{ipso}} R y S$ ), 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 127.03 y 126.99 ( $\text{ArH}_{R y S}$ ), 66.1 y 66.08 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$   $R y S$ ), 61.1 y 61.0 ( $\text{C}_{5R y S}$ ), 59.6, 58.8, 57.8 y 57.6 ( $\text{CHN}_{R y S}$  y  $\text{C}_{4R y S}$ ), 37.0 y 37.9 ( $\text{ArCH}_2$   $R y S$ ), 16.6 y 16.5 ( $\text{CH}_3$   $R y S$ ), 14.15 y 14.11 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$   $R y S$ ).

**EMBR** (IE)  $m/z$  (%): 291 [47,  $(\text{M}-\text{H})^+$ ], 201 [19,  $(\text{M}-\text{Bn})^+$ ], 178 (26), 116 [87,  $(\text{M}-\text{oxazolanona})^+$ ], 91 [78,  $(\text{Bn})^+$ ].

**(4S)-4-Bencil-3-{[1-(1,3-dioxolan-2-il)-2,2-dimetoxietil]amino}-1,3-oxazolan-2-ona (203d).**



Preparado a partir de la hidrazona **210d**<sup>138</sup> (71 mg, 0.24 mmol), benzofenona (47 mg, 0.25 mmol) y InCl<sub>3</sub> (115 mg, 0.50 mmol) en 1,3-dioxolano (3 mL), siguiendo el procedimiento general. Tiempo de irradiación: 2 h a -78 °C. Tras purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt /hexano 25/75 a 30/70) se obtuvo **203d** (65 mg, 75%, r.d. = 95:5) como un aceite amarillo pálido. La relación diastereomérica se determinó por integración de las señales correspondientes al protón dimetilacetálico (y el protón NH): a  $\delta$  4.54 (4.63) para el diastereoisómero mayoritario y a  $\delta$  4.56 (4.68) para el diastereoisómero minoritario en el espectro de RMN de protón de 500 MHz.

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario (4*S*,1*S*):

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.33-7.20 (m, 3H, ArH), 7.17-7.14 (m, 2H, ArH), 5.08 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, OCHO), 4.63 (s ancha, 1H, NH), 4.54 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, OCHO), 4.15-3.85 (m, 7H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, H4, H5 y H5'), 3.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.44-3.35 (m, 2H, CHN y ArCH<sub>2</sub>), 2.66-2.57 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 157.8 (C=O), 136.1 (C<sub>ipso</sub>), 129.0, 128.7, 126.8 (ArH), 104.4 (OCHO), 102.1 (OCHO), 66.0 (C5), 65.1, 64.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 60.5, 58.2 (CHN y C4), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 36.9 (ArCH<sub>2</sub>).

EMBR (IQ<sup>+</sup>) *m/z* (%): 353 [0.6, (M+H)<sup>+</sup>], 321 [6, (M-OMe)<sup>+</sup>], 178 (10), 91 [33, (PhCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 75 [47, (MeOCHOMe)<sup>+</sup>], 73 [100, (dioxolanilo)<sup>+</sup>].

EMAR (IQ<sup>+</sup>): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> 353.1712, encontrado 353.1715.

### 5.5.3. PROCEDIMIENTO EN ONE-POT DE LA ADICIÓN DEL RADICAL 1,3-DIOXOLANILO A ALDEHIDOS

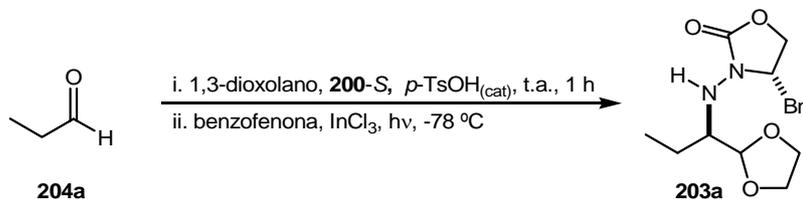
#### Procedimiento general

Sobre una disolución de **200-S** (120 mol%) en 1,3-dioxolano (0.09 M respecto del aldehído) se adicionaron el aldehído correspondiente y *p*-TsOH (6 mol%). Después de 1 h de agitación a t.a., se adicionaron benzofenona (100 mol%) y InCl<sub>3</sub> (200 mol%), y la disolución se desoxigenó mediante burbujeo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C (baño de hielo seco en acetona) y se irradió externamente con una lámpara de mercurio de media presión Hanovia de 450 W. Tras la conversión completa (seguimiento por c.c.f. y CG-EM), la mezcla se particionó entre agua y AcOEt, y los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (mezclas de

<sup>138</sup> La hidrazona **210d** purificada, contiene <5% de 2-[[4*S*]-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]imino}acetaldehído (**210e**): ver procedimiento experimental de **210d**.

AcOEt/hexano) obteniéndose la correspondiente *N*-acilhidrazina como mezcla de diastereoisómeros. La relación diastereomérica se determinó por el análisis de las señales adecuadas en el espectro de protón.

**(4*S*)-4-Bencil-3-{[1-(1,3-dioxolan-2-il)-propil]amino}-1,3-oxazolan-2-ona (203a).**



Preparado a partir de propionaldehído **204a** (57  $\mu$ L, 0.76 mmol) siguiendo el procedimiento general. Tiempo de irradiación: 1 h. Tras purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 20/80 a 25/75) se obtuvo **203a** (241 mg, 99%, r.d. = 98.5:1.5) como un aceite amarillo pálido. La relación diastereomérica se determinó por integración de las señales correspondientes al protón acetálico: a  $\delta$  4.95 para el diastereoisómero mayoritario y a  $\delta$  4.89 para el diastereoisómero minoritario en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 500 MHz.

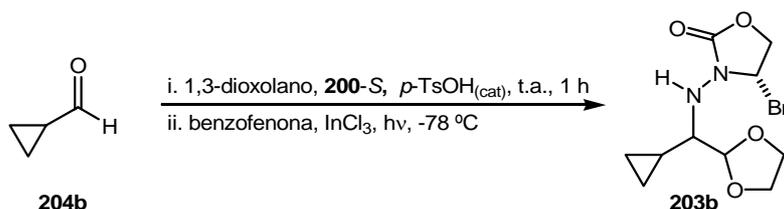
Datos espectroscópicos del isómero mayoritario (4*S*,1*R*):

$^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.36-7.22 (m, 3H, ArH), 7.18-7.15 (m, 2H, ArH), 4.95 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H, OCHO), 4.38 (s ancha, 1H, NH), 4.13 (dd,  $J$  = 16.0 Hz,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.06-3.85 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, H4, H5 y H5'), 3.35 (dd,  $J$  = 13.5 Hz,  $J$  = 3.4 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.12 (m, 1H, CHN), 2.63 (dd,  $J$  = 13.5 Hz,  $J$  = 9.7 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 158.6 (C=O), 136.4 (C<sub>ipso</sub>), 129.5, 129.3, 127.4 (ArH), 104.3 (OCHO), 66.0 (C5), 65.5, 65.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 62.2 (CHN), 59.5 (C4), 37.1 (ArCH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 10.3 (CH<sub>3</sub>).

EMBR (IQ<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 307 [10, (M+H)<sup>+</sup>], 193 (14), 115 [16, (M-amino oxazolanona)<sup>+</sup>], 73 [19, (dioxolanilo)<sup>+</sup>], 29 [100, (Et)<sup>+</sup>].

EMAR (IQ<sup>+</sup>): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 307.1658, encontrado 307.1653.

**(4S)-4-Bencil-3-([1-ciclopropil-1-(1,3-dioxolan-2-il)-metil]amino)-1,3-oxazolan-2-ona (203b).**

Preparado a partir de ciclopropanocarbaldéhid **204b** (38  $\mu$ L, 0.50 mmol) siguiendo el procedimiento general. Tiempo de irradiación: 2.25 h. Tras purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt /hexano 15/85 a 20/80) se obtuvo **203b** (136 mg, 85%, r.d. = 97:3) como un aceite amarillo pálido. La relación diastereomérica se determinó por integración de las señales correspondientes al protón metino en  $\alpha$  grupo NH: a  $\delta$  2.53 para el diastereoisómero mayoritario y a  $\delta$  2.45 para el diastereoisómero minoritario en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 300 MHz.

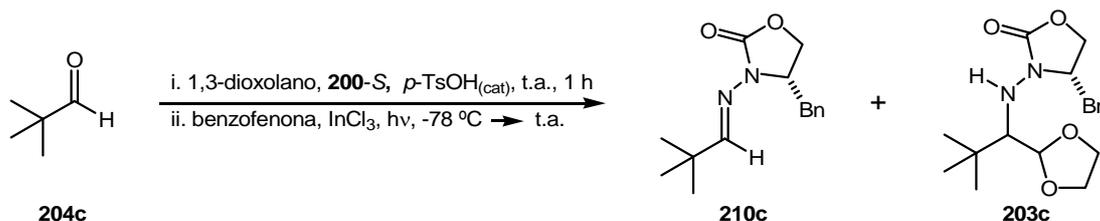
Datos espectroscópicos del isómero mayoritario (4S,1R):

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 7.36-7.22 (m, 3H, ArH), 7.19-7.15 (m, 2H, ArH), 5.02 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, OCHO), 4.58 (s ancha, 1H, NH), 4.21-3.84 (m, 7H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , H4, H5 y H5'), 3.35 (dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.67 (dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 9.1$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.53 (dd,  $J = 9.7$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1H, CHN), 0.95-0.81 (m, 1H  $\text{CH}_{c\text{-Pr}}$ ), 0.64-0.51 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{c\text{-Pr}}$ ), 0.38-0.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{c\text{-Pr}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 157.7 (C=O), 135.9 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 129.0, 128.7, 126.8 (ArH), 104.4 (OCHO), 65.9 (C5), 65.2, 64.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 64.8 (CHN), 59.3 (C4), 37.2 ( $\text{ArCH}_2$ ), 10.3 ( $\text{CH}_{c\text{-Pr}}$ ), 3.0, 1.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2_{c\text{-Pr}}$ ).

EMBR ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 319 [17, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ], 245 [19, ( $\text{M}$ -dioxolanilo) $^+$ ], 127 [72, ( $\text{M}$ -amino oxazolanona) $^+$ ], 91 [38, ( $\text{PhCH}_2$ ) $^+$ ], 73 [100, (dioxolanilo) $^+$ ].

EMAR ( $\text{IQ}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  319.1658, encontrado 319.1657.

**(4S)-4-Bencil-3-([1-(1,3-dioxolan-2-il)-2,2-(dimetil)-propil]amino)-1,3-oxazolan-2-ona (203c).**

Sobre una disolución de **200-S** (109 mg, 0.57 mmol) en 1,3-dioxolano (5 mL) se adicionaron trimetilacetaldehid **204c** (44 mg, 0.49 mmol) y *p*-TsOH (6.3 mg,

0.03 mmol). Después de 1 h de agitación a t.a., se adicionaron benzofenona (89 mg, 0.48 mmol) y  $\text{InCl}_3$  (221 mg, 0.98 mmol), y la disolución se desoxigenó mediante burbujeo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se irradió externamente con la lámpara de mercurio Hanovia. A las 1.5 h, tras observar sólo **210c** (c.c.f. y CG-EM), se continuó irradiando a t.a. otras 1.5 h. La evaporación del disolvente seguida de purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 18/82 a 50/50), condujo a la hidracina **203c** (5.5 mg, 3%, r.d. = 3:1) junto con la recuperación de hidrazona **210c** (72 mg, 57%).

La relación diastereomérica de **203c** se determinó por integración de las señales correspondientes a uno de los protones bencílicos (y el protón NH): a  $\delta$  3.42 (5.12) para el diastereoisómero mayoritario y a  $\delta$  3.33 (5.02) para el diastereoisómero minoritario en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de MHz.

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario (4*S*,1*R*) de **203c**:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.34-7.29 (m, 3H, ArH), 7.17-7.15 (m, 2H, ArH), 5.12 (s ancha, 1H, NH), 4.93 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, OCHO), 4.36-3.70 (m, 7H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , H4, H5 y H5'), 3.42 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.75 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, CHN), 2.60 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 10.2$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 1.09 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 156.8 (C=O), 136.4 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 129.3, 128.8, 126.9 (ArH), 102.5 (OCHO), 68.7 (CHN), 65.7 (C5), 64.4, 64.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 58.3 (C4), 35.2 ( $\text{ArCH}_2$ ), 33.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

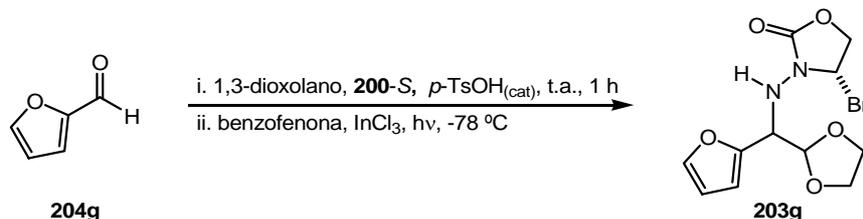
EMBR ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 335 [76, (M+H) $^+$ ], 273 (69), 261 [33, (M-dioxolanilo) $^+$ ], 193 (67), 143 [100, (M-amino oxazolanona) $^+$ ], 73 [56, (dioxolanilo) $^+$ ].

Datos espectroscópicos de la hidrazona **210c**:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 8.05 (s, 1H, HC=N), 7.33-7.24 (m, 3H, ArH), 7.16-7.15 (m, 2H, ArH), 4.34 (m, 1H, H4), 4.23 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H5), 4.06 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 5.9$  Hz, 1H, H5'), 3.20 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.82 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 1.15 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 163.8 (C=N), 154.3 (C=O), 135.4 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 129.2, 128.7, 127.0 (ArH), 65.5 (C5), 58.1 (C4), 37.3 ( $\text{ArCH}_2$ ), 35.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

EMBR ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 260 [100, (M+H) $^+$ ], 178 (10), 84 [20, (M-oxazolanona) $^+$ ].

**(4S)-4-Bencil-3-{{1-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(furan-2-il)metil}amino}-1,3-oxazolan-2-ona (203g).**

Preparado a partir de furfural **204g** (37  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol) siguiendo el procedimiento general. Tiempo de irradiación: 2.8 h. Tras purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 20/80 a 25/75) se obtuvo **203g** (142 mg, 93%, r.d. = 4:1) como un aceite amarillo pálido. La relación diastereomérica se determinó por integración de las señales correspondientes a uno de los protones bencílicos: a  $\delta$  2.55 para el diastereoisómero mayoritario y a  $\delta$  1.97 para el diastereoisómero minoritario en el espectro de RMN de protón de 300 MHz.

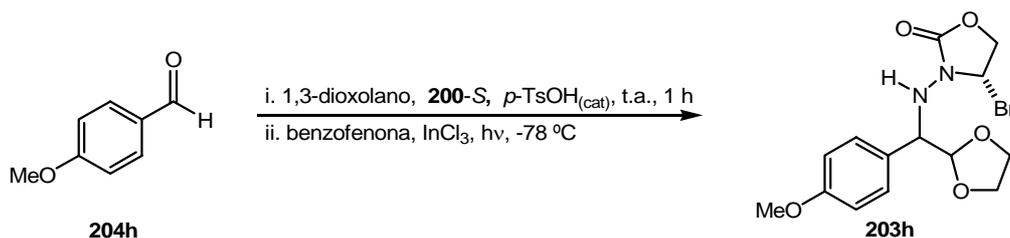
Datos espectroscópicos de la mezcla de isómeros 1R-1S:

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.48 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_R$  furano), 7.44 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_S$  furano), 7.32-7.19 (m, 6H,  $\text{ArH}_R$  y  $S$ ), 7.06 (m, 4H,  $\text{ArH}_R$  y  $S$ ), 6.46-6.37 (m, 4H,  $\text{CHCH}_R$  y  $S$  furano), 5.36 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}_S$ ), 5.32 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}_R$ ), 4.76 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H,  $\text{NH}_R$ ), 4.72 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{NH}_S$ ), 4.44 (dd,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, 1H,  $\text{CHN}_R$ ), 4.42 (m, 1H,  $\text{CHN}_S$ ), 4.12-3.85 (m, 14H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_R$  y  $S$ ,  $\text{H}_{4R}$  y  $S$ ,  $\text{H}_{5R}$  y  $S$  y  $\text{H}_{5'R}$  y  $S$ ), 3.24 (dd,  $J = 13.0$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_R$ ), 3.02 (dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_S$ ), 2.55 (dd,  $J = 13.0$  Hz,  $J = 9.4$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_R$ ), 1.97 (dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 9.1$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_S$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 158.8 y 157.4 ( $\text{C}=\text{O}_R$  y  $S$ ), 150.4 y 150.1 ( $\text{C}_R$  y  $S$  furano), 142.7 ( $\text{CH}_R$  y  $S$  furano), 135.9 y 135.8 ( $\text{C}_{\text{ipso } R}$  y  $S$ ), 129.1, 128.8, 128.8, 128.7 y 126.9 ( $\text{ArH}_R$  y  $S$ ), 110.7, 110.6, 110.5 y 110.3 ( $\text{CHCH}_R$  y  $S$  furano), 102.9 y 102.7 ( $\text{OCHO}_R$  y  $S$ ), 66.9, 65.9, 65.3, 65.2 y 65.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_R$  y  $S$  y  $\text{C}_{5R}$  y  $S$ ), 59.6, 59.3, 59.1 y 57.9 ( $\text{CHN}_R$  y  $S$  y  $\text{C}_{4R}$  y  $S$ ), 37.1 y 36.7 ( $\text{ArCH}_2_R$  y  $S$ ).

**EMBR** ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 345 [2, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ], 271 [5, ( $\text{M}$ -dioxolanilo) $^+$ ], 168 [24, ( $\text{M}$ -oxazolanona) $^+$ ], 153 [100, ( $\text{M}$ -amino oxazolanona) $^+$ ], 73 [35, (dioxolanilo) $^+$ ].

**EMAR** ( $\text{IQ}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  345.1450, encontrado 345.1437.

**(4S)-4-Bencil-3-{[1-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-metoxifenil)metil]amino}-1,3-oxazolan-2-ona (203h).**

Preparado a partir de 4-metoxibenzaldehído **204h** (54  $\mu\text{L}$ , 0.43 mmol) siguiendo el procedimiento general. Tiempo de irradiación: 3.8 h. Tras purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 25/75) se obtuvo **203h** (148 mg, 88%, r.d. = 1:1) como un aceite amarillo pálido. La relación diastereomérica se determinó por integración de las señales correspondientes a uno de los protones bencílicos: a  $\delta$  2.54 para uno de los diastereoisómeros (**203h<sub>a</sub>**) y a  $\delta$  2.16 para el otro diastereoisómero (**203h<sub>b</sub>**) en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 300 MHz.

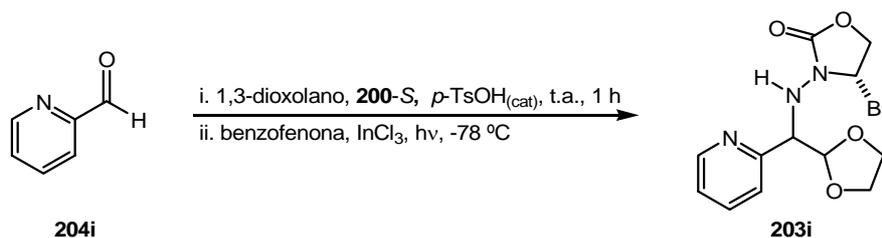
Datos espectroscópicos de la mezcla de diastereoisómeros:

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.40-7.34 (m, 4H,  $\text{ArH}_{a\ y\ b}$ ), 7.28-7.20 (m, 6H  $\text{ArH}_{a\ y\ b}$ ), 7.07-7.00 (m, 4H,  $\text{ArH}_{a\ y\ b}$ ), 6.91-6.86 (m, 4H,  $\text{ArH}_{a\ y\ b}$ ), 5.15 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H,  $\text{CHN}_b$ ), 5.07 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H,  $\text{CHN}_a$ ), 4.82 (s ancha, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 4.54 (s ancha, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 4.28 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}_a$ ), 4.22 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}_b$ ), 4.12-3.77 (m, 20H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{a\ y\ b}$ ,  $\text{OCH}_3_{a\ y\ b}$ ,  $\text{H}_{4\ a\ y\ b}$ ,  $\text{H}_{5\ a\ y\ b}$  y  $\text{H}_{5'}_{a\ y\ b}$ ), 3.23 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2_a$ ), 3.07 (dd,  $J = 13.1$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_b$ ), 2.54 (dd,  $J = 13.1$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_a$ ), 2.16 (dd,  $J = 13.1$  Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_b$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 159.3 y 159.2 ( $\text{COCH}_3_{a\ y\ b}$ ), 158.1 y 157.2 ( $\text{C}=\text{O}_{a\ y\ b}$ ), 135.7 y 135.6 ( $\text{C}_{\text{ipso}\ a\ y\ b}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 129.9, 129.6, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 126.6, 113.6 y 113.5 ( $\text{ArH}_{a\ y\ b}$ ), 104.8 y 104.4 ( $\text{OCHO}_{a\ y\ b}$ ), 66.3, 65.5, 65.0 y 64.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{a\ y\ b}$  y  $\text{C}_5_{a\ y\ b}$ ), 64.6 ( $\text{CHN}_{a\ y\ b}$ ), 58.3 y 58.1 ( $\text{C}_{4\ a\ y\ b}$ ), 55.1 y 55.0 ( $\text{OCH}_3_{a\ y\ b}$ ), 37.4 y 36.5 ( $\text{ArCH}_2_{a\ y\ b}$ ).

**EMBR** ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 385 [3, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ], 311 [11, ( $\text{M}$ -dioxolanilo) $^+$ ], 193 [100, ( $\text{M}$ -amino oxazolanona) $^+$ ].

**EMAR** ( $\text{IQ}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  385.1763, encontrado 385.1749.

**(4S)-4-Bencil-3-([1-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(2-piridinil)metil]amino)-1,3-oxazolan-2-ona (203i).**

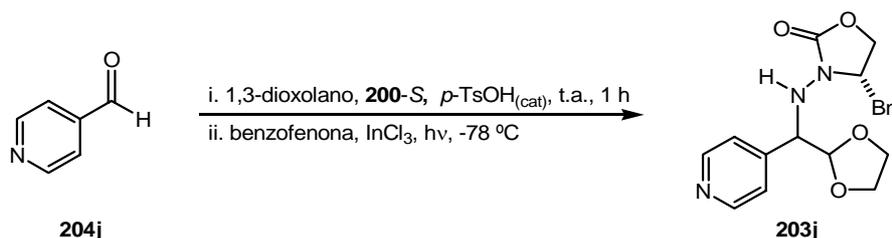
Preparado a partir de 2-piridincarboxaldehído **204i** (47  $\mu\text{L}$ , 0.49 mmol) y  $\text{InCl}_3$  (110 mg, 0.49 mmol) siguiendo el procedimiento general. Tiempo de irradiación: 1.75 h. Tras purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 20/80 a 25/75) se obtuvo **203i** (117 mg, 67%, r.d. = 3.8:1) como un aceite amarillo pálido. La relación diastereomérica se determinó por integración de las señales correspondientes al protón metino en  $\alpha$  al grupo NH: a  $\delta$  4.45 para el diastereoisómero mayoritario y a  $\delta$  4.33 para el diastereoisómero minoritario en el espectro de protón de 400 MHz.

Datos espectroscópicos de la mezcla de isómeros 1R-1S:

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 8.68 (m, 1H,  $\text{CH}_R$  pi), 8.63 (m, 1H,  $\text{CH}_S$  pi), 7.74-7.68 (m, 2H,  $\text{CH}_R$  y  $\text{CH}_S$  pi), 7.51-7.48 (m, 2H,  $\text{CH}_R$  y  $\text{CH}_S$  pi), 7.29-7.19 (m, 8H,  $\text{CH}_R$  y  $\text{CH}_S$  pi y  $\text{ArH}_{R y S}$ ), 7.09 (m, 2H,  $\text{ArH}_S$ ), 7.05 (m, 2H,  $\text{ArH}_R$ ), 5.36 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}_S$ ), 5.34 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}_R$ ), 5.03 (d,  $J = 2.9$  Hz, 2H,  $\text{NH}_{R y S}$ ), 4.45 (dd,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, 1H,  $\text{CHN}_R$ ), 4.33 (dd,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{CHN}_S$ ), 4.10-3.81 (m, 14H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{R y S}$ ,  $\text{H}_{4R y S}$ ,  $\text{H}_{5R y S}$  y  $\text{H}_{5'R y S}$ ), 3.32 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2R$ ), 3.13 (dd,  $J = 13.1$  Hz,  $J = 3.4$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2S$ ), 2.58 (dd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 10.1$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2R$ ), 2.15 (dd,  $J = 13.1$  Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2S$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 158.1, 157.6, 157.1 y 156.6 ( $\text{C}=\text{O}_{R y S}$  y  $\text{C}_{R y S}$  pi), 149.4 y 149.2 ( $\text{CHN}_{R y S}$  pi), 136.4 y 136.3 ( $\text{CH}_{R y S}$  pi), 135.8 y 135.7 ( $\text{C}_{\text{ipso } R y S}$ ), 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 126.8 y 126.8 ( $\text{ArH}_{R y S}$ ), 124.2 y 123.9 ( $\text{CH}_{R y S}$  pi), 123.1 y 123.0 ( $\text{CH}_{R y S}$  pi), 104.6 y 104.0 ( $\text{OCHO}_{R y S}$ ), 67.1 y 66.7 ( $\text{CHN}_{R y S}$ ), 66.3, 65.5, 65.1 y 65.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{R y S}$  y  $\text{C}_{5R y S}$ ), 58.3 y 58.0 ( $\text{C}_{4R y S}$ ), 37.2 y 36.5 ( $\text{ArCH}_2R y S$ ).

**EMBR** ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 356 [100,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 282 [10,  $(\text{M-dioxolanilo})^+$ ], 179 [5,  $(\text{M-oxazolanona})^+$ ], 164 [4,  $(\text{M-amino oxazolanona})^+$ ], 73 [10,  $(\text{dioxolanilo})^+$ ].

**(4S)-4-Bencil-3-([1-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-piridinil)metil]amino)-1,3-oxazolan-2-ona (203j).**

Preparado a partir de 4-piridincarboxaldehído **204j** (46  $\mu\text{L}$ , 0.47 mmol) y  $\text{InCl}_3$  (105 mg, 0.46 mmol) siguiendo el procedimiento general. Tiempo de irradiación: 1.25 h. Tras purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 55/45 a 70/30) se obtuvo **203j** (106 mg, 64%, r.d. = 89:11) como un aceite amarillo. La relación diastereomérica se determinó por integración de las señales correspondientes a uno de los protones bencílicos (y el protón acetálico): a  $\delta$  2.59 (5.06) para el diastereoisómero mayoritario y a  $\delta$  2.15 (5.16) para el diastereoisómero minoritario en el espectro de RMN de protón de 300 MHz.

Datos espectroscópicos de la mezcla de isómeros 1*R*-1*S*:

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 8.62 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H,  $\text{CHNCH}_{R\text{ pi}}$ ), 8.59 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{CHNCH}_{S\text{ pi}}$ ), 7.42 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H,  $\text{CHCCH}_{R\text{ pi}}$ ), 7.39 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H,  $\text{CHCCH}_{R\text{ pi}}$ ), 7.33-7.19 (m, 6H,  $\text{ArH}_{R\text{ y }S}$ ), 7.06-7.03 (m, 4H,  $\text{ArH}_{R\text{ y }S}$ ), 5.16 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}_S$ ), 5.06 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}_R$ ), 4.85 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H,  $\text{NH}_R$ ), 4.63 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{NH}_S$ ), 4.35 (dd,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H,  $\text{CHN}_R$ ), 4.29 (dd,  $J = 5.5$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{CHN}_S$ ), 4.17-3.81 (m, 14H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{R\text{ y }S}$ ,  $\text{H}_{4R\text{ y }S}$ ,  $\text{H}_{5R\text{ y }S}$  y  $\text{H}_{5'R\text{ y }S}$ ), 3.28 (dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 3.4$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_R$ ), 3.06 (dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_S$ ), 2.59 (dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 9.5$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_R$ ), 2.15 (dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_S$ ).

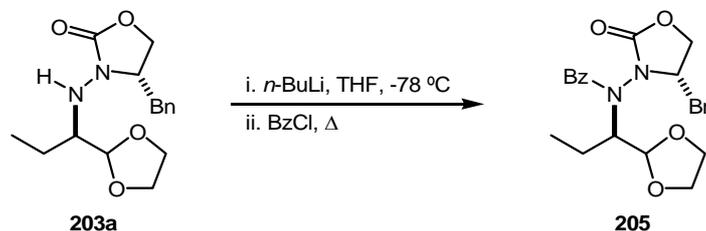
**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 157.5 ( $\text{C}=\text{O}_{R\text{ y }S}$ ), 149.6 y 149.7 ( $\text{CHNCH}_{R\text{ y }S\text{ pi}}$ ), 146.6 y 145.8 ( $\text{C}_{R\text{ y }S\text{ pi}}$ ), 135.4 y 135.4 ( $\text{C}_{\text{ipso }R\text{ y }S}$ ), 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 127.0 y 126.9 ( $\text{ArH}_{R\text{ y }S}$ ), 124.1 y 123.8 ( $\text{CHCCH}_{R\text{ y }S\text{ pi}}$ ), 104.0 y 103.6 ( $\text{OCHO}_{R\text{ y }S}$ ), 66.4, 65.4, 65.4, 65.1, 65.0 y 65.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{R\text{ y }S}$  y  $\text{C}_{5R\text{ y }S}$ ), 65.3 y 64.7 ( $\text{CHN}_{R\text{ y }S}$ ), 58.4 y 58.4 ( $\text{C}_{4R\text{ y }S}$ ), 37.4 y 34.4 ( $\text{ArCH}_2_{R\text{ y }S}$ ).

**EMBR** ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 356 [100,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 282 [15,  $(\text{M-dioxolanilo})^+$ ], 179 [23,  $(\text{M-oxazolanona})^+$ ], 164 [40,  $(\text{M-amino oxazolanona})^+$ ], 73 [16,  $(\text{dioxolanilo})^+$ ].

**EMAR** ( $\text{IQ}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$   $(\text{M}+\text{H})^+$  356.1610, encontrado 356.1612.

## 5.5.4. PREPARACIÓN DEL N-BENZOIL AMINOÁCIDO 209

(4S)-4-Bencil-3-[[1(1R)-1-(1,3-dioxolan-2-il)propil](fenil)carboxamido]-2-oxo-1,3-oxazolano (205).



A una disolución de **203a** (278 mg, 0.91 mmol) en THF seco (9 mL, 0.1 M) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le adicionó *n*-BuLi (1.6 M en hexanos, 1.12 mL, 1.79 mmol). Tras agitación durante 40 min, adición de cloruro de benzoilo (0.21 mL, 1.79 mmol) y calentamiento a reflujo durante 4 horas, sobre la mezcla de reacción se adicionó una disolución acuosa de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos se secaron, concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 15/85 a 25/75) obteniéndose **205** (309 mg, 83%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, TMS): es complejo debido a la presencia de rotámeros.

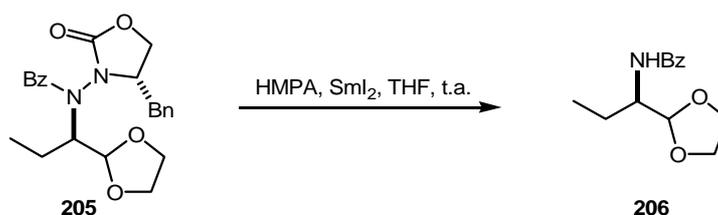
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 170.8 (C=O), 155.9 (C=O), 136.4 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 134.8 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 129.9, 129.0, 128.7, 128.3, 127.2, 126.7 (ArH), 103.4 (OCHO), 66.1 (C5), 65.7 (C4), 65.4, 64.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 60.0 (CHN), 36.2 ( $\text{ArCH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 10.7 ( $\text{CH}_3$ ).

EMBR ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 411 [5, ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ], 236 (81), 178 (83), 176 [100, ( $\text{oxazolanona}$ ) $^+$ ], 105 [89, ( $\text{Bz}$ ) $^+$ ], 73 [90, ( $\text{dioxolanilo}$ ) $^+$ ].

**Análisis elemental** calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 67.30; H, 6.38; N, 6.82. Encontrado: C, 66.95; H, 6.46; N, 6.88.

Tras cristalización de  $\text{Et}_2\text{O}$  se obtuvo **205** cristalizado (p.f. =  $166\text{-}169\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) el cual se transformó en **206**.

## 2-[(1R)-1-(fenilcarboxamido)propil]-1,3-dioxolano (206).



A una disolución de **205** (203 mg, 0.49 mmol) y HMPA (0.26 mL, 1.48 mmol) en THF seco (6 mL) a t.a., se le adicionó  $\text{SmI}_2$  (0.1 M en THF) gota a gota hasta que la mezcla de reacción permaneció azul oscura. Tras 15 min (conversión completa por

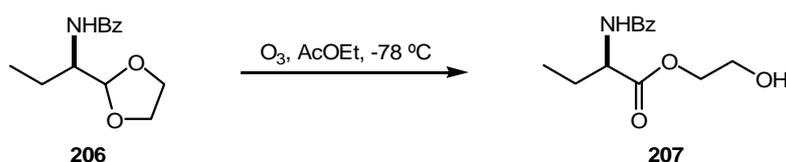
c.c.f.), el disolvente se evaporó a un volumen menor y la mezcla se particionó entre una disolución acuosa de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$  y  $\text{AcOEt}$ . Los extractos orgánicos se secaron, concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna (gradiente  $\text{AcOEt}$ /hexano 20/80 a 50/50) obteniéndose **206** (105 mg, 90%) como un sólido blanco. Asimismo, se aisló el auxiliar (*S*)-4-bencil-1,3-oxazolan-2-ona (79 mg, 90%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.80-7.77 (m, 2H, ArH), 7.51-7.41 (m, 3H, ArH), 6.16 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, NH), 4.97 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, OCHO), 4.43-4.36 (m, 1H, CHN), 4.05-3.85 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.83-1.73 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.60-1.49 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 167.4 (C=O), 134.6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 131.3, 128.5, 126.9 (ArH), 103.9 (OCHO), 65.4, 65.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 52.2 (CHN), 23.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 10.4 ( $\text{CH}_3$ ).

EMBR ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 236 [100,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 162 [5,  $(\text{M-dioxolanilo})^+$ ], 105 [16,  $(\text{Bz})^+$ ].

**(2*R*)-2-(Fenilcarboxamido) butanoato de 2-hidroxi etilo (207).**



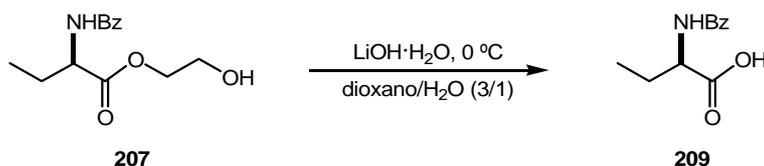
Sobre una disolución de **206** (90.5 mg, 0.38 mmol) en  $\text{AcOEt}$  (25 mL) a  $-78$  °C, se burbujó ozono durante 7 min. Tras pasar una corriente de argón durante 10 min, se evaporó el disolvente y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente  $\text{AcOEt}$ /hexano 30/70 a 60/40), obteniéndose **207** (90.9 mg, 94%) como un sólido blanco (p.f. =  $61-63.5$  °C,  $\text{AcOEt}$ /hexano).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.82-7.78 (m, 2H, ArH), 7.55-7.39 (m, 3H, ArH), 6.75 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, NH), 4.73 (m, 1H, CH), 4.40-4.24 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.85 (t,  $J = 4.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.67 (s ancha, 1H, OH), 2.13-1.98 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.98-1.78 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.01 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 172.4 (C=O), 167.4 (C=O), 133.5 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 131.6, 128.4, 126.9 (ArH), 66.8, 60.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 54.1 (CH), 25.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis elemental** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ : C, 62.20; H, 6.92; N, 5.61. Encontrado: C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57.

### Ácido (*R*)-2-(fenilcarboxamido) butanoico (**209**)



A una disolución de **207** (30.7 mg, 0.12 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (3/1, 0.6 mL) a 0 °C, se le adicionó LiOH·H<sub>2</sub>O (15.3 mg, 0.36 mmol). Después de 2.5 h, se le añadió una disolución acuosa de NaCl<sub>(sat)</sub> y la mezcla reacción, primero se acidificó hasta pH=3 por adición de disolución acuosa de HCl al 5% y luego se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos se secaron, filtraron y concentraron obteniéndose **209** cromatográfica y espectroscópicamente puro (23.5 mg, 92%) como un sólido blanco (p.f. = 106-108 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS) δ: 10.42 (s ancha, 1H, OH), 7.79 (m, 2H, ArH), 7.53-7.39 (m, 3H, ArH), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 4.78 (m, 1H, CH), 2.15-2.01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.97-1.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 175.7 (C=O), 167.7 (C=O), 133.4 (C<sub>ipso</sub>), 131.8, 128.5, 127.0 (ArH), 53.9 (CH), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 9.6 (CH<sub>3</sub>).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +4.28$  (c = 0.7, MeOH).<sup>139</sup>

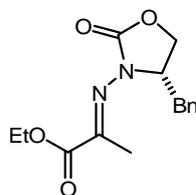
Se prepararon muestras auténticas de los ácidos (*R*) y (*S*)-2-(fenilcarboxamido) butanoico a partir de los ácidos (*R*) y (*S*)-2-aminobutanoico (>99%).<sup>140</sup>

El producto **209** presentó idénticas propiedades a la muestra de (*R*)-2-fenilcarboxamido preparada.

Todos nuestros esfuerzos para determinar la pureza enantiomérica de **209** utilizando CG-EM (columnas beta-DEX<sup>TM</sup> 120 y gamma-DEX<sup>TM</sup> 120, ambas de 25 m × 0.25 mm) y HPLC (columnas Chiralpack WH, 0.25 mM CuSO<sub>4</sub>(aq); y Chiralcel OJ, hexano/isopropanol 95/5, 90/10, 85/15) fueron infructuosos, ya que en las condiciones probadas, los dos ácidos (*S*) y (*R*)-2-(phenylcarboxamido)butanoico (de mezclas independientemente preparadas) coeluyeron.

<sup>139</sup> Ligeramente mayor que la de la muestra preparada a partir del ácido (*R*)-2-aminobutanoico (>99%):  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +4.0$  (c = 0.7, MeOH).

<sup>140</sup> Ambos ácidos (*R*)- and (*S*)-2-aminobutanoico (>99%) son comercialmente asequibles. Fueron transformados en **209** y su isómero respectivamente, de acuerdo con el procedimiento de: Noshio, Y.; Seki, T.; Kondo, M.; Ohfujii, T.; Tamura, M.; Okai, H. *J. Agric. Food Chem.* **1990**, *38*, 1368-1373.

5.5.5. ADICIÓN A *N*-ACILCETOHIDRAZONAS2-{[(4*S*)-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]imino}propanoato de etilo (**211**).**211**

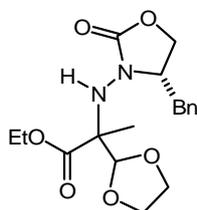
A una disolución de **200-S** (310 mg, 1.62 mmol) en tolueno seco (10.4 mL) se le adicionaron *p*-TsOH (20 mg, 0.10 mmol) y piruvato de etilo (0.2 mL, 1.79 mmol). Tras mantener la mezcla de reacción a reflujo durante 5 h, se evaporó el disolvente y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 20/80) obteniendo **211-E** (314 mg, 67%) y **211-Z** (16 mg, 3%) como aceites amarillo pálido.

Datos espectroscópicos de **211-E**:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.35-7.26 (m, 3H, ArH), 7.16-7.13 (m, 2H, ArH), 4.64-4.52 (m, 1H, H4), 4.41-4.27 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y H5'), 4.12 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, H5), 3.21 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.82 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 163.5 (C=O), 162.1 (C=N), 152.3 (C=O), 134.7 (C<sub>ipso</sub>), 129.0, 128.6, 127.0 (ArH), 66.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.1 (C5), 60.7 (C4), 38.0 (ArCH<sub>2</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

EMBR (IQ<sup>+</sup>) *m/z* (%): 291 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 245 [45, (M-OEt)<sup>+</sup>], 217 [15, (M-CO<sub>2</sub>Et)<sup>+</sup>].

2-{[(4*S*)-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]amino}-2-(1,3-dioxolan-2-il)propanoato de etilo (**212a**).**212a**

Una disolución de **211** (76.8 mg, 0.26 mmol) y benzofenona (46 mg, 0.25 mmol) en 1,3-dioxolano (13.2 mL, 0.02 M) fue desoxigenada por burbujeo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción fue irradiada a -78 °C durante 1.25 h. La evaporación del disolvente seguida de purificación mediante cromatografía (gradiente AcOEt/hexano

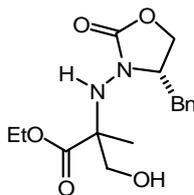
25/75 a 30/70) condujo a **212a** (90 mg, 93%, r.d. = 2.3:1) como un aceite amarillo pálido. La relación diastereomérica se determinó por integración de las señales correspondientes al protón acetálico (y el protón NH): a  $\delta$  5.21 (4.73) para el diastereoisómero mayoritario y a  $\delta$  5.12 (5.07) para el diastereoisómero minoritario en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 250 MHz.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.35-7.25 (m, 6H,  $\text{ArH}_{R y S}$ ), 7.21-7.15 (m, 4H,  $\text{ArH}_{R y S}$ ), 5.21 (s, 1H,  $\text{OCHO}_S$ ), 5.12 (s, 1H,  $\text{OCHO}_R$ ), 5.07 (s, 1H,  $\text{NH}_R$ ), 4.73 (s, 1H,  $\text{NH}_S$ ), 4.26 (c,  $J = 7.1$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3_{R y S}$ ), 4.16-3.91 (m, 14H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{R y S}$ ,  $\text{H}_{4R y S}$ ,  $\text{H}_{5R y S}$  y  $\text{H}_{5'R y S}$ ), 3.47 (dd,  $J = 13.3$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_S$ ), 3.37 (dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 3.1$  Hz, 1H  $\text{ArCH}_2_R$ ), 2.59 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2_R$ ), 2.54 (dd,  $J = 13.3$  Hz,  $J = 10.2$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2_S$ ), 1.42 (s, 6H,  $\text{CH}_3_{R y S}$ ), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3_{R y S}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 171.7 y 171.6 ( $\text{OC}=\text{O}_{R y S}$ ), 158.7 y 158.5 ( $\text{NC}=\text{O}_{R y S}$ ), 136.0 y 135.9 ( $\text{C}_{\text{ipso } R y S}$ ), 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 126.9 y 126.8 ( $\text{ArH}_{R y S}$ ), 105.4 y 104.9 ( $\text{OCHO}_{R y S}$ ), 67.2 y 66.7 ( $\text{CN}_{R y S}$ ), 65.7, 65.6 y 65.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_{R y S}$  y  $\text{CH}_2\text{CH}_3_{R y S}$ ), 61.7 y 61.5 ( $\text{C}_{5R y S}$ ), 59.8 y 59.2 ( $\text{C}_{4R y S}$ ), 35.7 y 35.4 ( $\text{ArCH}_2_{R y S}$ ), 15.5, 15.2, 14.0 y 13.9 ( $\text{CH}_3_{R y S}$  y  $\text{CH}_2\text{CH}_3_{R y S}$ ).

EMBR ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 365 [100,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 291 [28,  $(\text{M}-\text{dioxolanilo})^+$ ], 178 (53), 116 [60,  $(\text{MeC}(\text{NH})\text{CO}_2\text{Et}+\text{H})^+$ ].

## 2-{[(4S)-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]amino}-2-(hidroximetil)propanoato de etilo (**212b**).



**212b**

Una disolución de **211** (80 mg, 0.27 mmol) y benzofenona (51 mg, 0.27 mmol) en metanol (13.8 mL, 0.02 M) fue desoxigenada por burbujeo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción fue irradiada a t.a. durante 2 h. La evaporación del disolvente seguida de purificación mediante cromatografía (gradiente AcOEt/hexano 5/95 a 25/75) condujo a **212b** (32 mg, 36%) como un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.34-7.24 (m, 3H, ArH), 7.20-7.19 (m, 2H, ArH), 4.54 (s ancha, 1H, NH), 4.30 (s ancha, 1H, OH), 4.22 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.13-4.08 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  y  $\text{H}_{5'}$ ), 3.78 (dd,  $J = 12.3$  Hz,  $J = 5.8$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.63

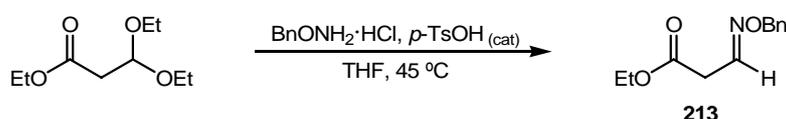
(dd,  $J = 12.3$  Hz,  $J = 9.0$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.46 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.58 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 172.9 (C=O), 161.3 (C=O), 135.6 (C<sub>ipso</sub>), 129.1, 128.9, 127.0 (ArH), 66.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.0 (C), 63.2 (C<sub>5</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>OH), 60.2 (C<sub>4</sub>), 36.2 (ArCH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

EMBR (IE)  $m/z$  (%): 291 [50, (M-CH<sub>2</sub>OH)<sup>+</sup>], 249 [54, (M-CO<sub>2</sub>Et)<sup>+</sup>], 231 [9, (M-Bn)<sup>+</sup>], 116 [84, (MeC(NH)CO<sub>2</sub>Et+H)<sup>+</sup>], 91 [74, (Bn)<sup>+</sup>].

### 5.5.6. ESTUDIO ENANTIOSELECTIVO

#### N-(Benciloxi)-3-iminopropanoato de etilo (**213**).<sup>141</sup>



Una disolución de BnONH<sub>2</sub>·HCl (2047 mg, 12.69 mmol), 3,3-dietoxipropanoato de etilo (2.3 mL, 10.64 mmol) y *p*-TsOH anhidro (205 mg, 1.16 mmol) en THF seco (32 mL) se mantuvo en agitación bajo argón a 45 °C durante 1 día. Tras evaporar el disolvente, se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 5/95) obteniéndose la mezcla de isómeros **213** (2173 mg, 92%, E/Z = 38/62) como un aceite incoloro.

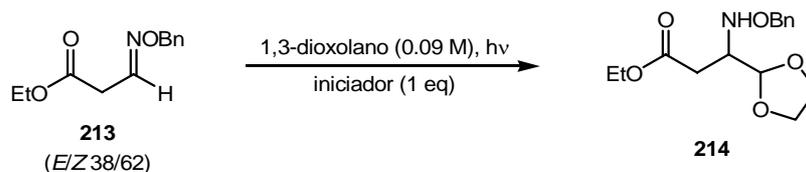
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.54 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, HC=N<sub>E</sub>), 7.32 (m, 10H, ArH), 7.01 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H, HC=N<sub>Z</sub>), 5.11 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub><sub>Z</sub>), 5.07 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub><sub>E</sub>), 4.16 (c,  $J = 7.1$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sub>E y Z</sub>), 3.40 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>Z</sub>), 3.23 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>E</sub>), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub><sub>E</sub>), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub><sub>Z</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 169.0 (C=O<sub>E y Z</sub>), 144.2 y 143.7 (C=N<sub>E y Z</sub>), 137.3 y 137.1 (C<sub>ipso</sub><sub>E y Z</sub>), 128.2, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7 y 127.7 (ArH<sub>E y Z</sub>), 76.0 y 75.9 (ArCH<sub>2</sub><sub>E y Z</sub>), 61.2 y 61.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sub>E y Z</sub>), 35.2 y 31.6 (CH<sub>2</sub>CO<sub>E y Z</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub><sub>E y Z</sub>).

EMBR (IQ<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 222 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 176 [2, (M-OEt)<sup>+</sup>], 114 [4, (M-OBn)<sup>+</sup>], 91 [39, (Bn)<sup>+</sup>].

EMAR (IQ<sup>+</sup>): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 222.1130, encontrado 222.1131.

<sup>141</sup> Preparado de acuerdo con: Macchia, M.; Menchini, E.; Nencetti, S.; Orlandini, E.; Rossello, A. *II Farmaco* **1996**, *51*, 255-260.

**3-(O-Benciloxiamino)-3-(1,3-dioxolan-2-il) propanoato de etilo (214).**

Exp. 1: Una disolución desoxigenada (corriente de argón durante 20 min) de **213** (105 mg, 0.47 mmol) y ácido 2-benzoilbenzoico (**196**, 102 mg, 0.44 mmol) en 1,3-dioxolano (5.2 mL, 0.09 M) se irradió manteniendo  $T < 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Tras desaparecer la sustancia de partida (c.c.f. y CG-EM;  $t_{\text{hv}} = 3.25\text{ h}$ ), se añadió una disolución acuosa de NaOH (5 mL, 1.5 M) y se extrajo con AcOEt ( $2 \times 10\text{ mL}$ ). Las fases orgánicas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (8 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtraron y concentraron. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 7/93 a 10/90) obteniéndose **214** (112 mg, 80%) como un sólido blanco y recuperándose **213** (5.5 mg, 5%).

Exp. 2: Siguiendo el procedimiento del exp. 1, se irradió una disolución de **213** (110 mg, 0.49 mmol) y **196** (104 mg, 0.45 mmol) en 1,3-dioxolano (5.5 mL, 0.09 M) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. Tras la elaboración básica, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 5/95 a 10/90) obteniéndose **214** (43 mg, 29%) y recuperando **213** (78 mg, 71%).

Exp. 3: Siguiendo el procedimiento del exp. 1, se irradió una disolución de **213** (111 mg, 0.50 mmol), CuCl (26.8 mg, 0.27 mmol) y **196** (105 mg, 0.45 mmol) en 1,3-dioxolano (5.6 mL, 0.09 M) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. Tras la elaboración básica, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 7/93 a 10/90) obteniéndose **214** (58 mg, 39%) y recuperando **213** (58 mg, 52%).

Exp. 4: En un reactor de fotoquímica, flameado y seco, se introdujo (*R*)-Tol-BINAP (59 mg, mmol) y  $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}$  (30 mg, mmol) y se mantuvo a vacío durante 1 h. A continuación, bajo atmósfera de argón, se adicionó 1,3-dioxolano seco (4.4 mL), y tras 1 h de agitación, se adicionó una disolución de **213** (103 mg, 0.46 mmol) en 1,3-dioxolano (0.6 mL) y benzofenona (85 mg, 0.46 mmol). La mezcla de reacción se irradió con la lámpara Hanovia, y transcurridas 3.25 h, se añadió una disolución acuosa de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ , y se extrajo dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron, purificándose mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 5/95 a 10/90) lo que condujo a **214** (55 mg, 40%).

Exp. 5: siguiendo el procedimiento del exp. 4, se preparó el complejo metálico con (R)-Tol-BINAP (59 mg, mmol),  $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}$  (29.5 mg, mmol) en 1,3-dioxolano (4.2 mL), seguidos de **213** (103 mg, 0.46 mmol) en 1,3-dioxolano (0.8 mL) y ácido 2-benzoilbenzoico (**196**, 89.5 mg, 0.38 mmol). La mezcla de reacción se irradió con la lámpara Hanovia, manteniéndola a 0 °C. Tras 9 h de irradiación, se añadió una disolución acuosa de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ , se extrajo con AcOEt ( $2 \times 10$  mL), y las fases orgánicas se lavaron con NaOH (20 mL, 1.5 M) y  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). Tras secarlas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrarlas y concentrarlas, se purificaron mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/hexano 5/95 a 10/90) lo que condujo a **214** (24.5 mg, 17%) y a la recuperación de **213** (70 mg, 68%).

Datos espectroscópicos de **214**:

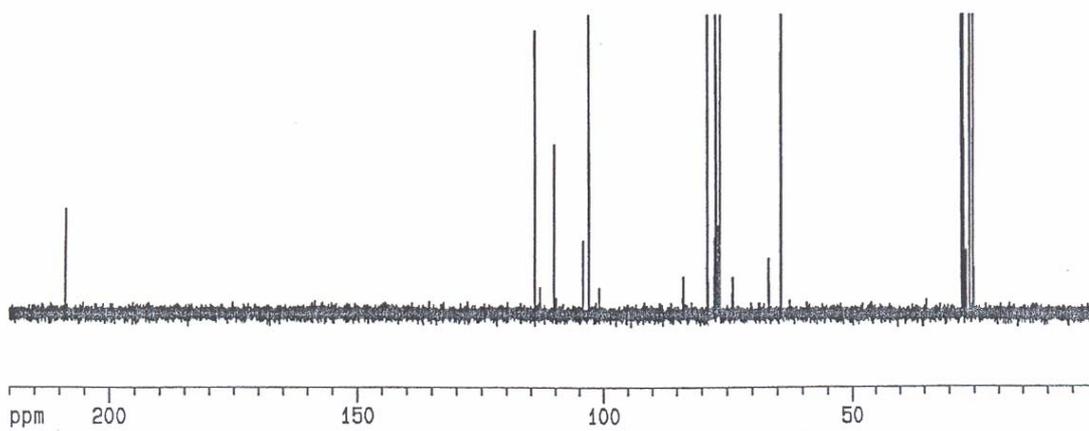
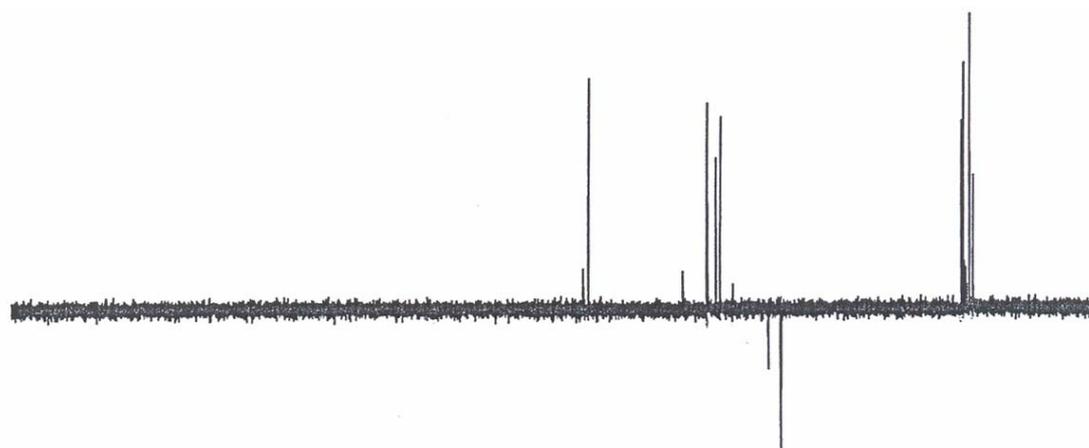
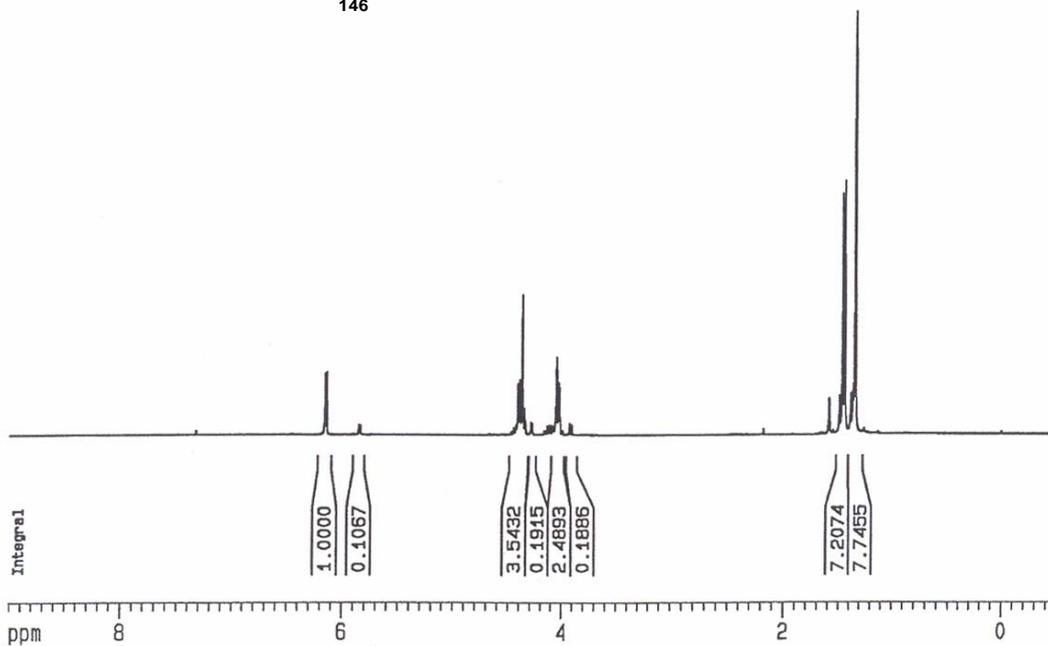
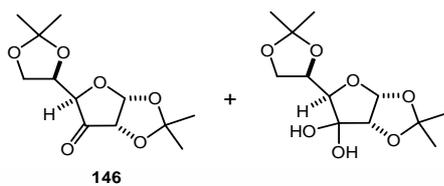
**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.35-7.28 (m, 5H, ArH), 5.07 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, OCHO), 4.70 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.13 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.98-3.85 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.51 (m, 1H, CHN), 2.58 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

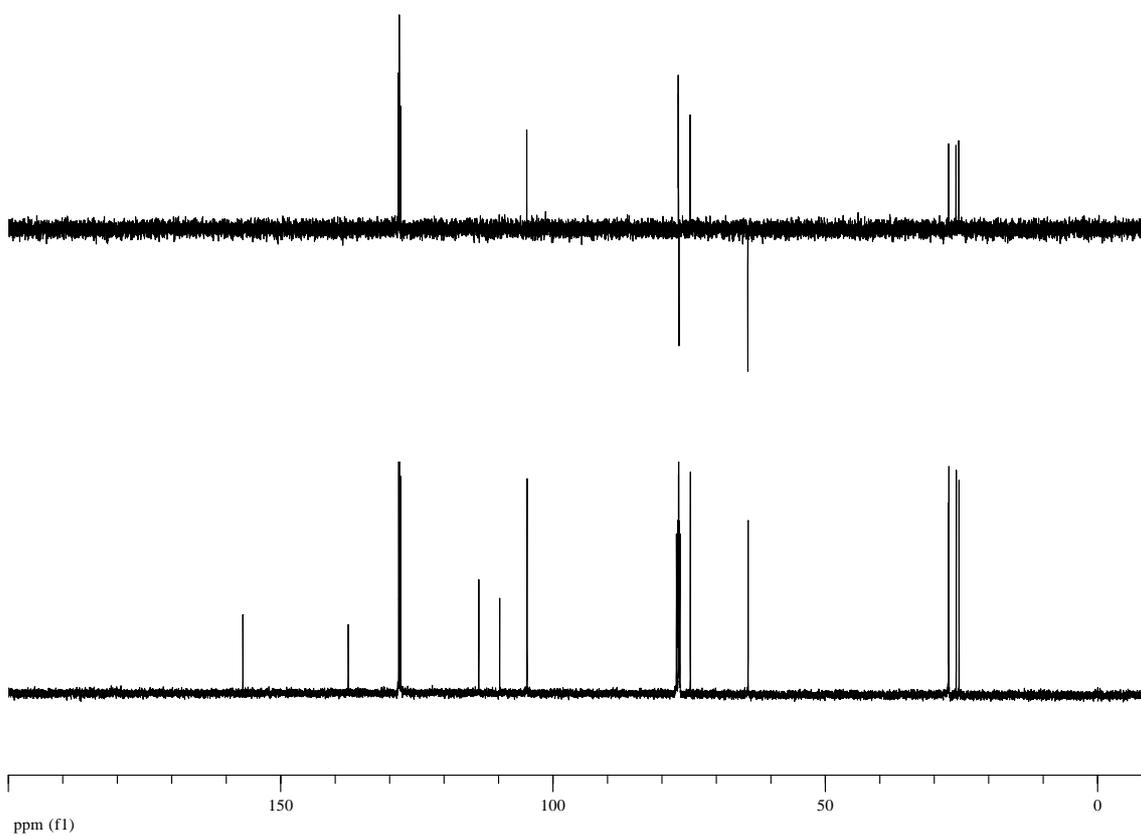
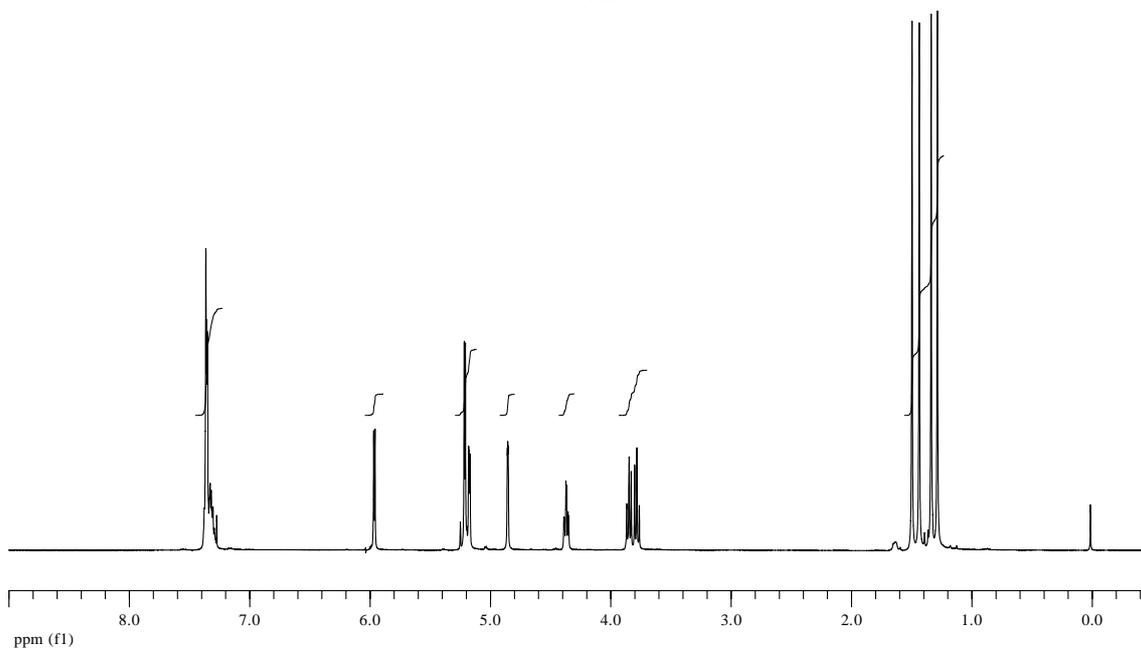
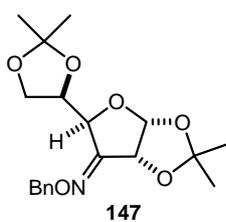
**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 172.0 (C=O), 137.5 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 128.4, 128.2, 127.7 (ArH), 102.5 (OCHO), 76.6 ( $\text{ArCH}_2$ ), 65.2, 65.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 60.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 59.9 (CHN), 32.1 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

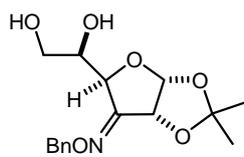
**EMBR** ( $\text{IQ}^+$ )  $m/z$  (%): 296 [89, (M+H)], 250 [13, (M-OEt)], 222 [13, (M-dioxolanilo) $^+$ ], 107 [27, (OBn) $^+$ ], 91 [65, (Bn) $^+$ ], 73 [100, (dioxolanilo) $^+$ ].

## **6. ESPECTROS**

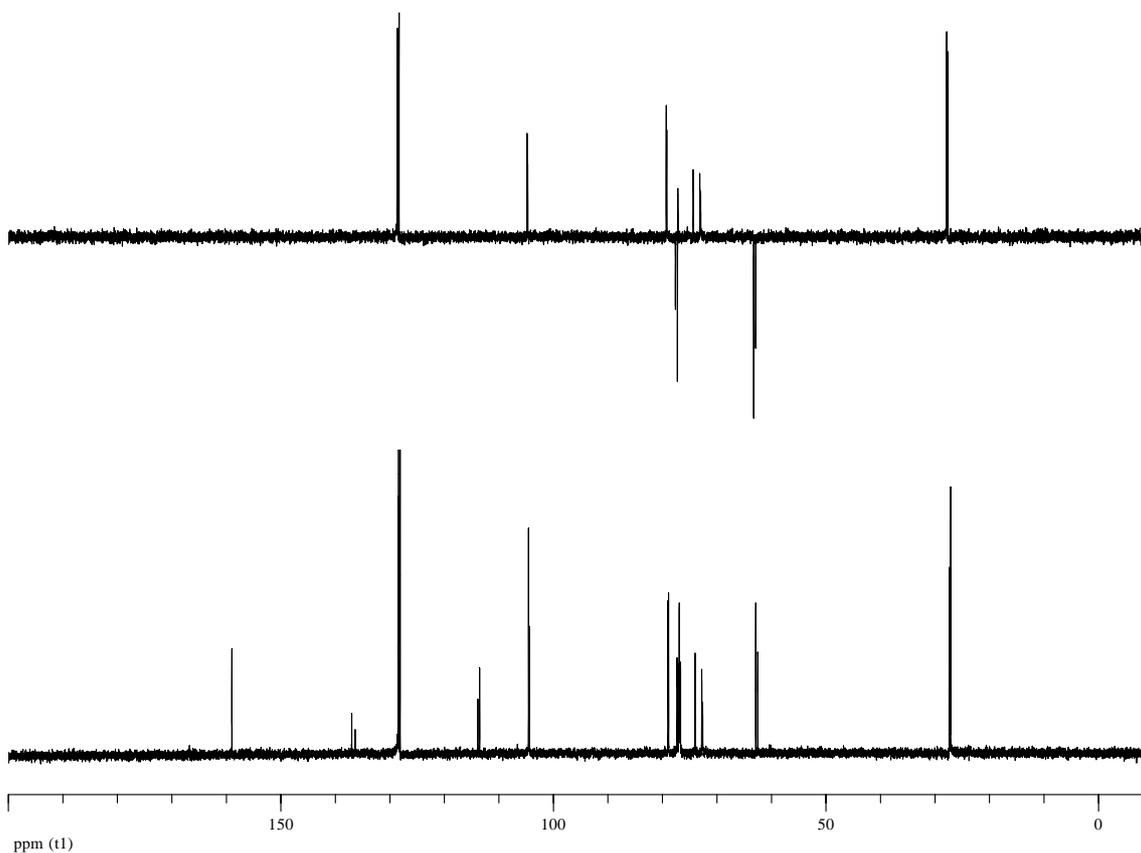
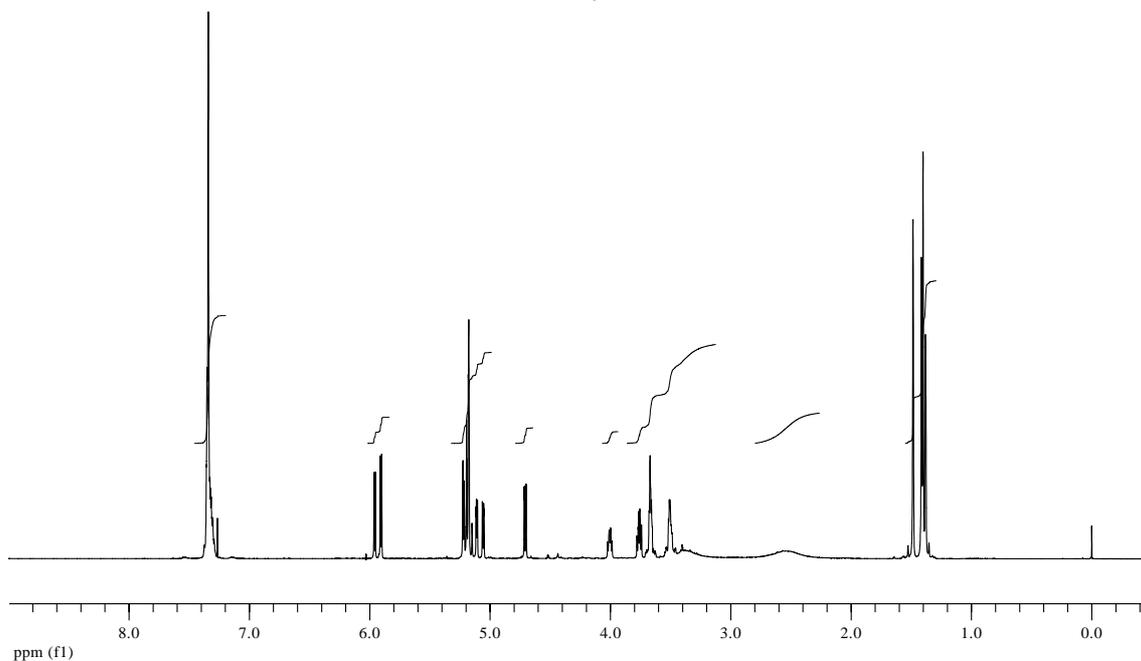


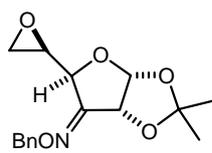




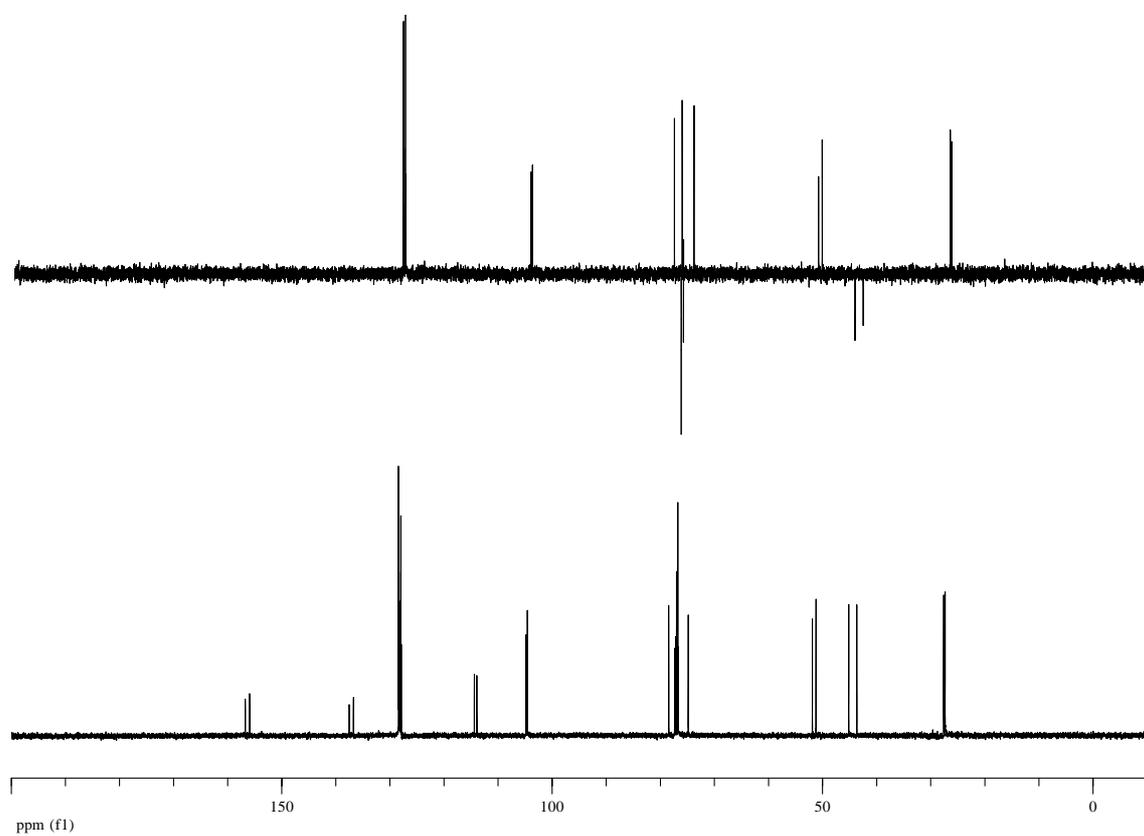
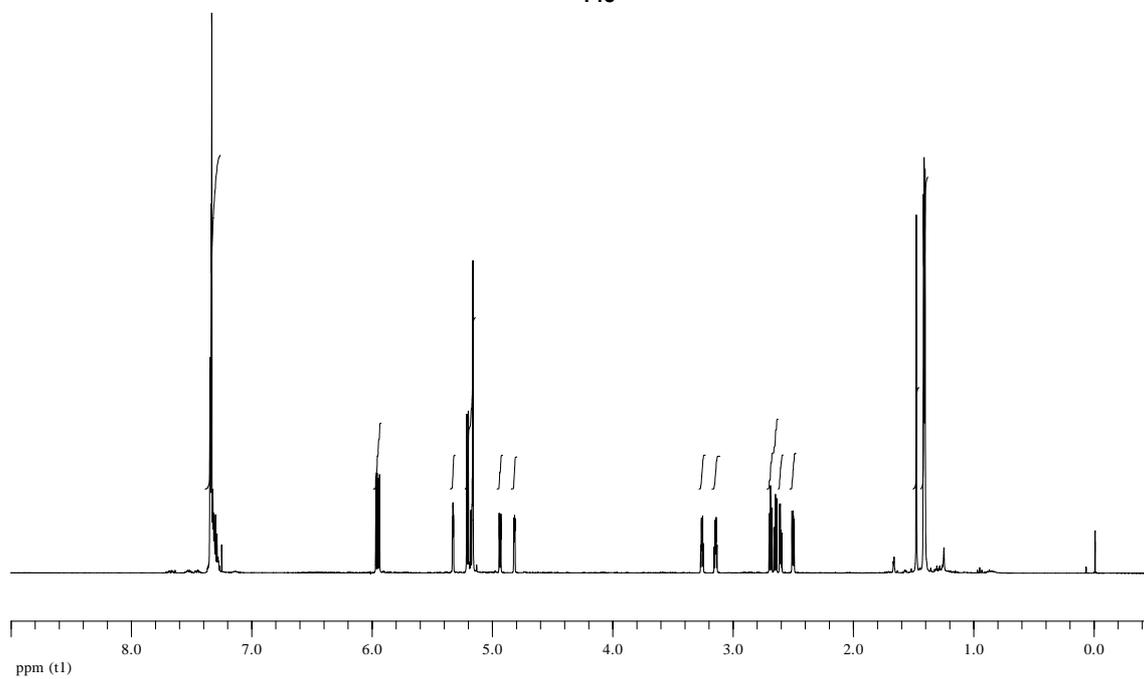


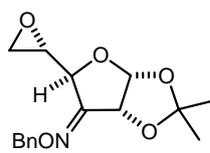
**148**



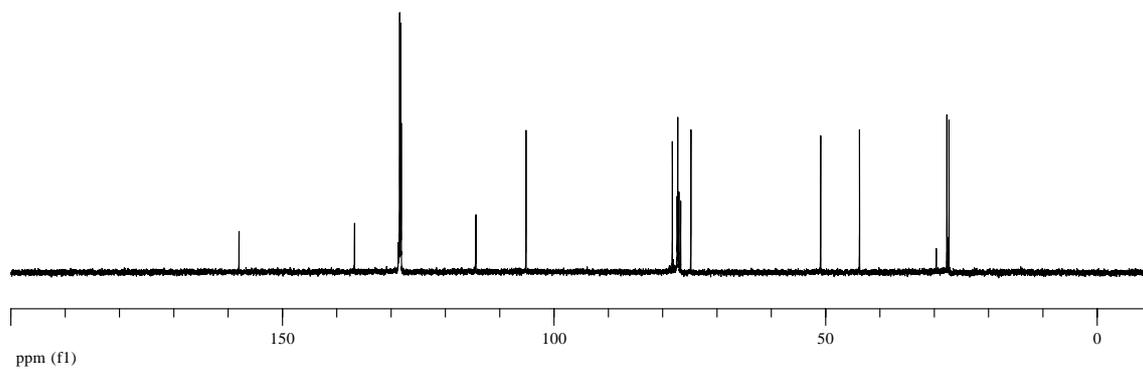
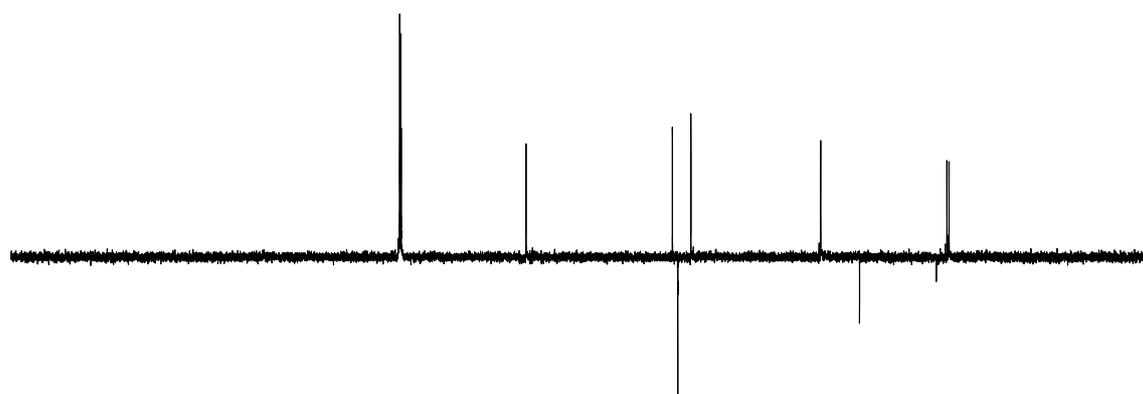
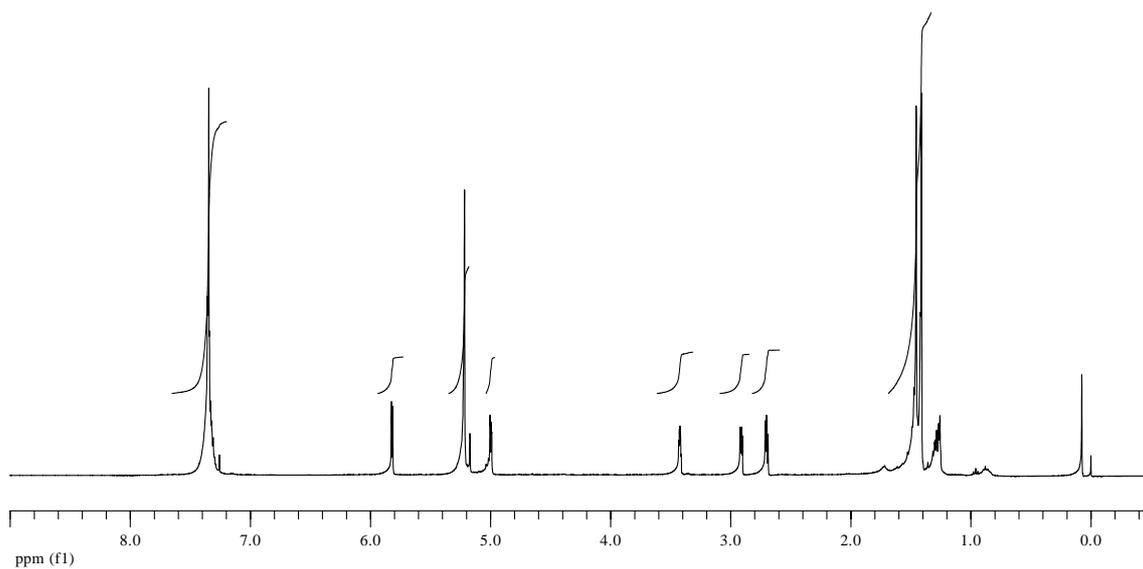


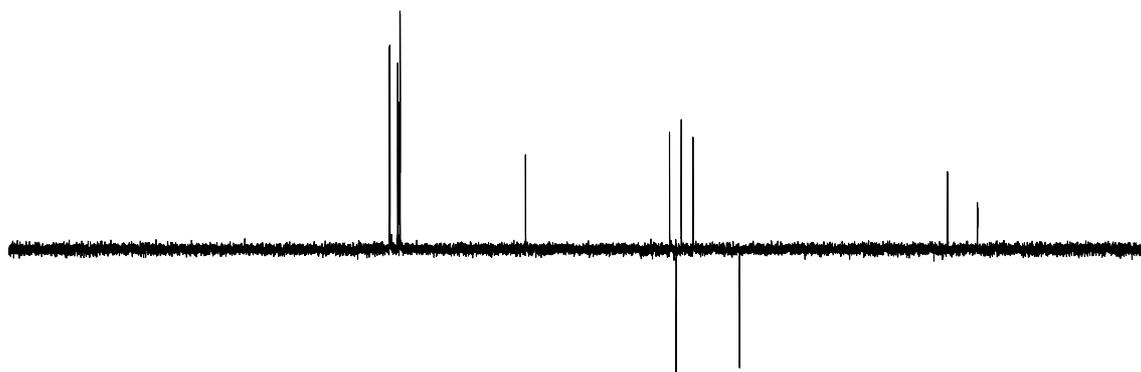
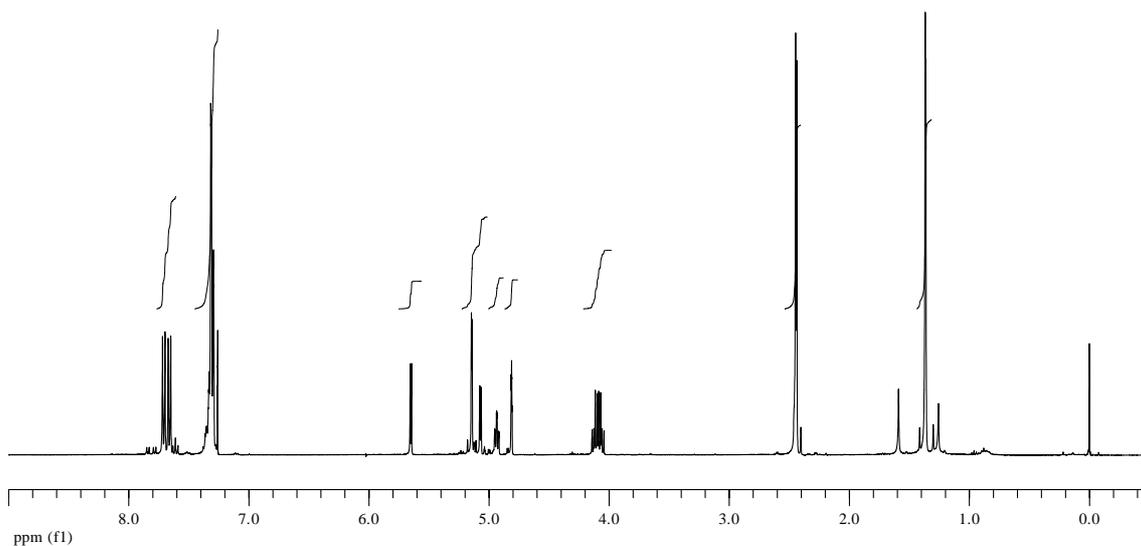
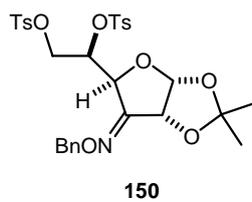
145

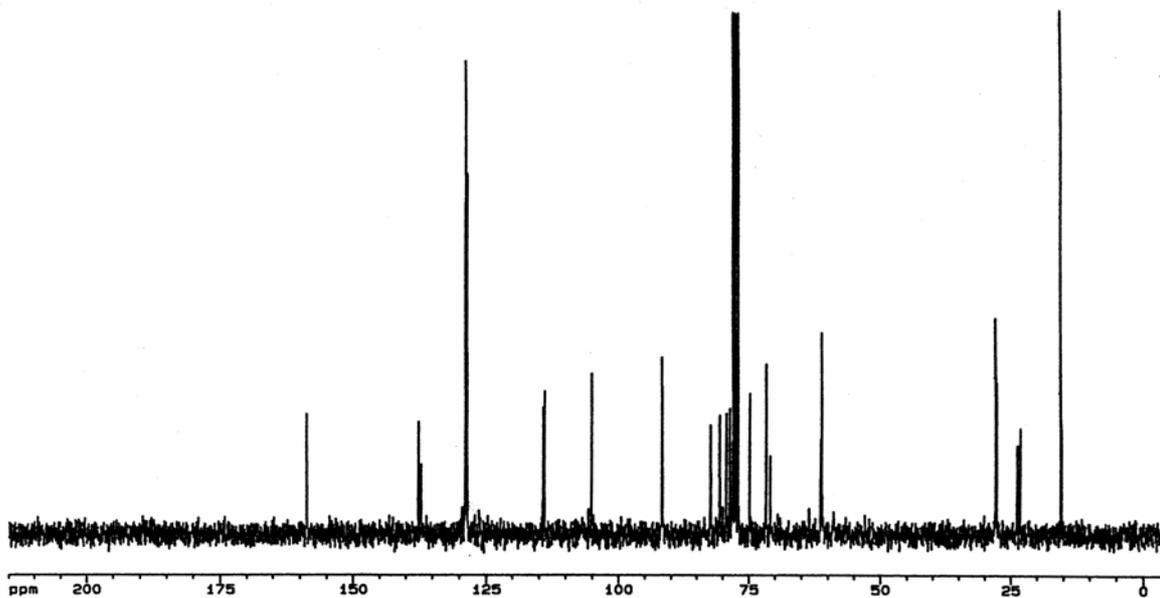
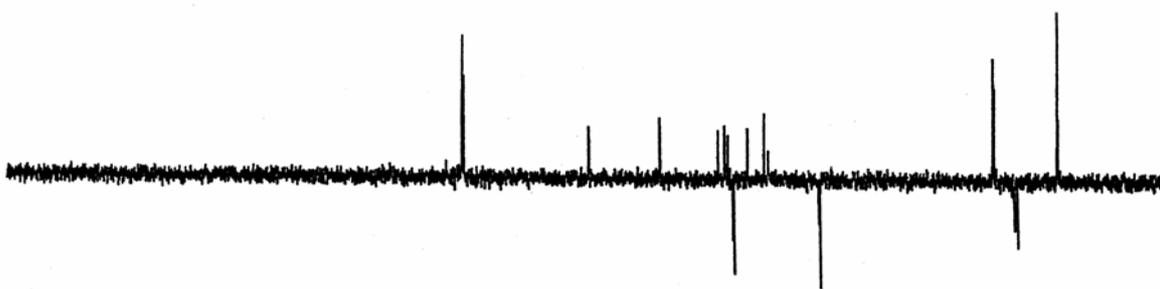
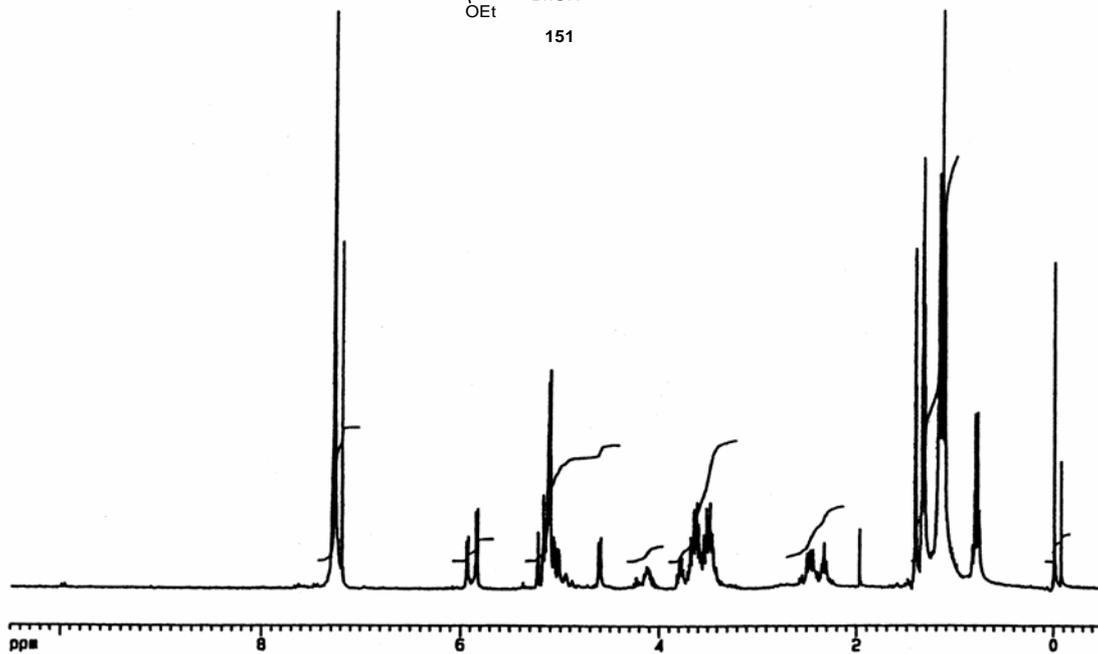
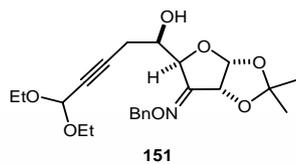


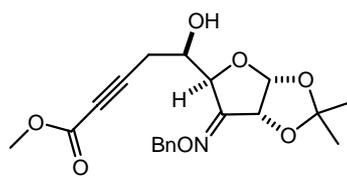


149

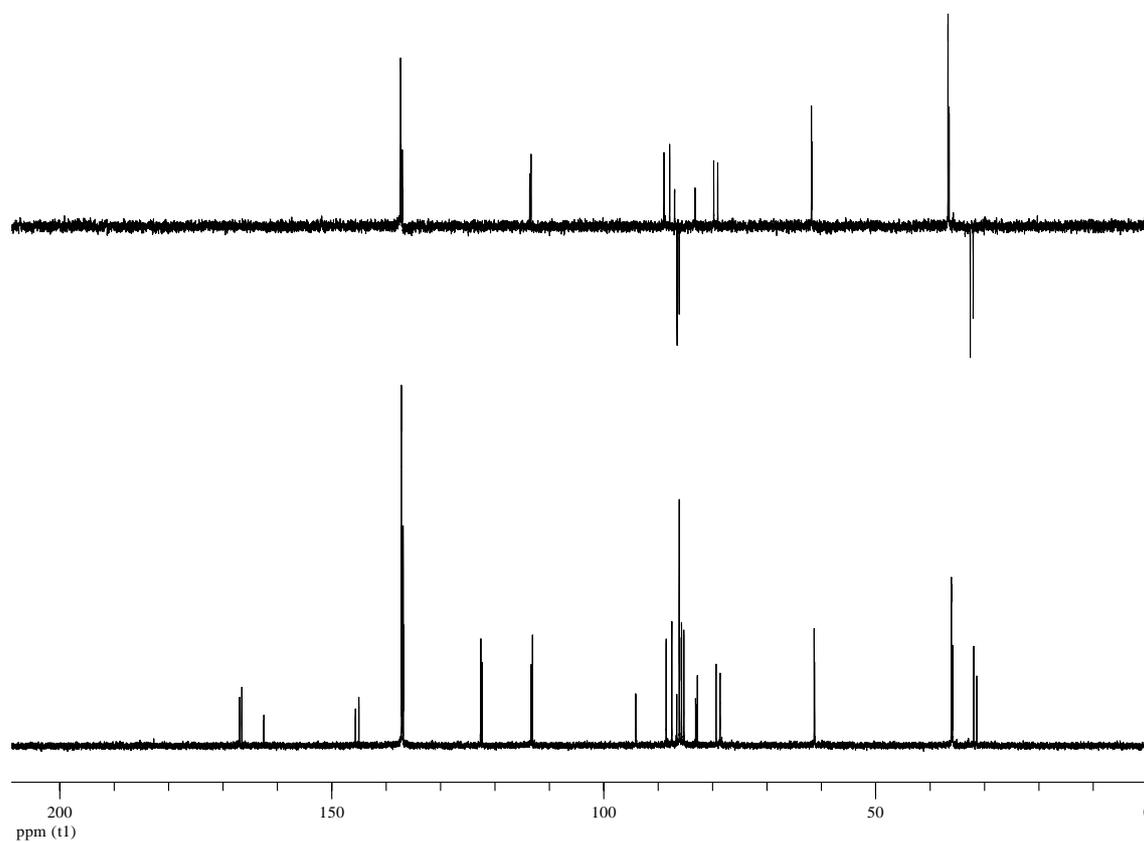
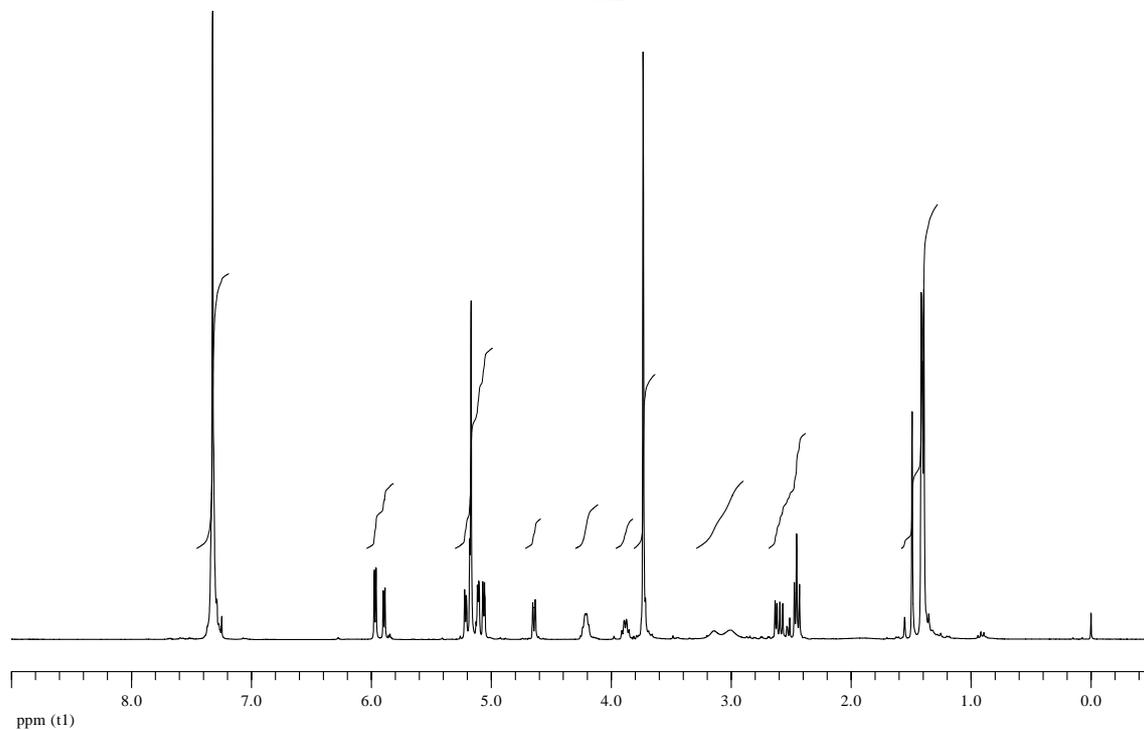


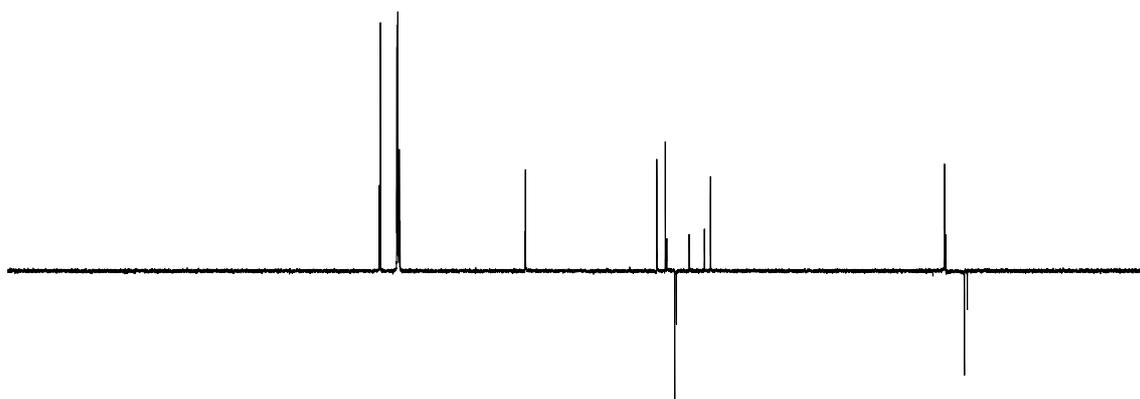
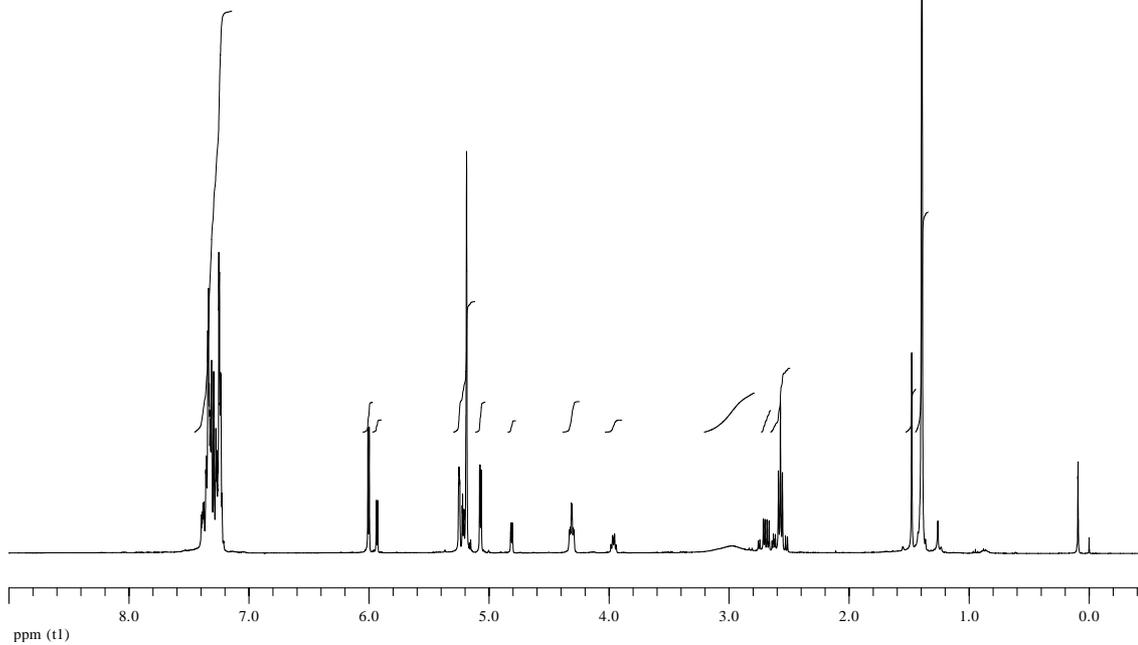
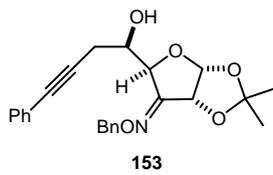


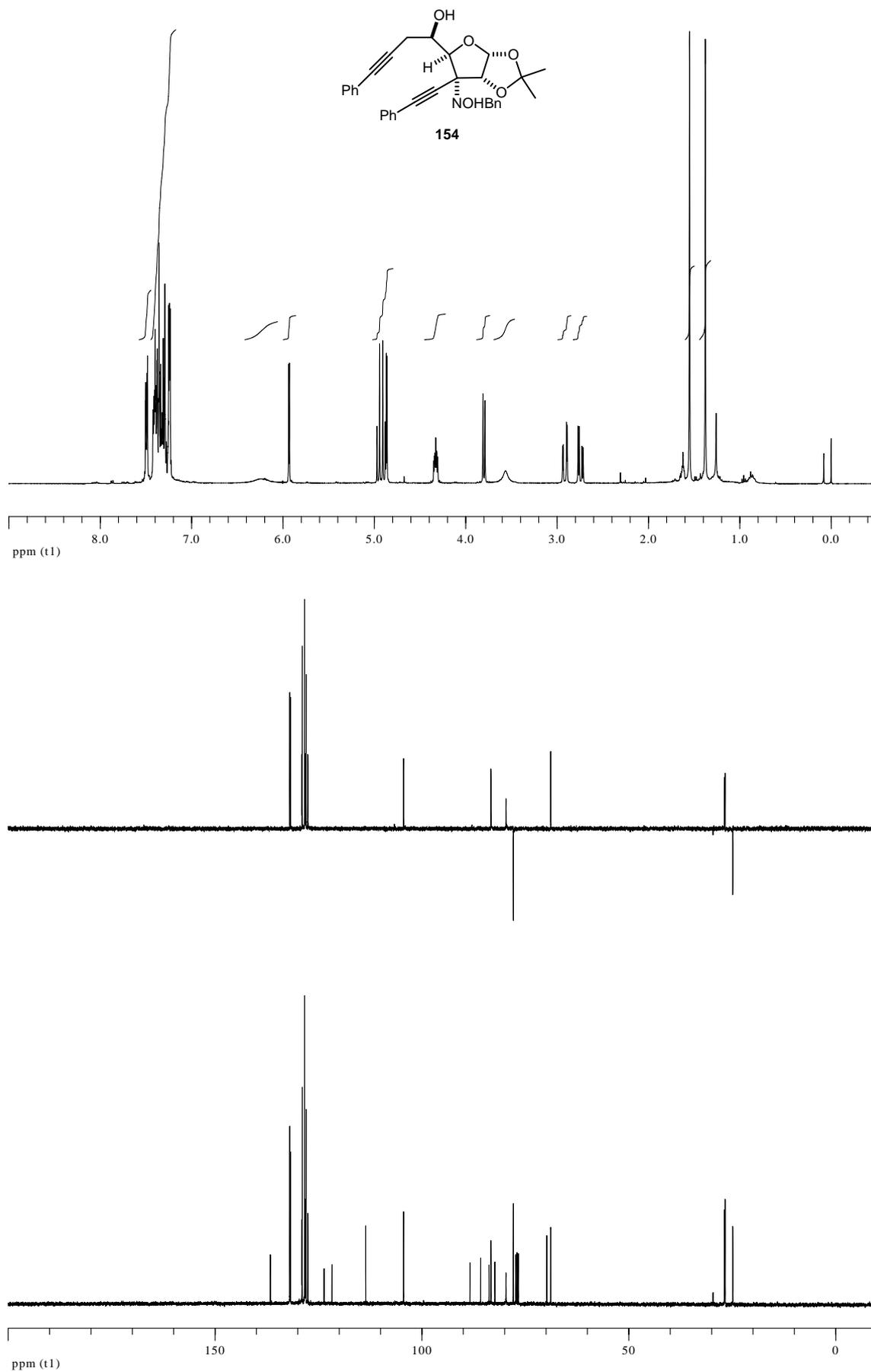


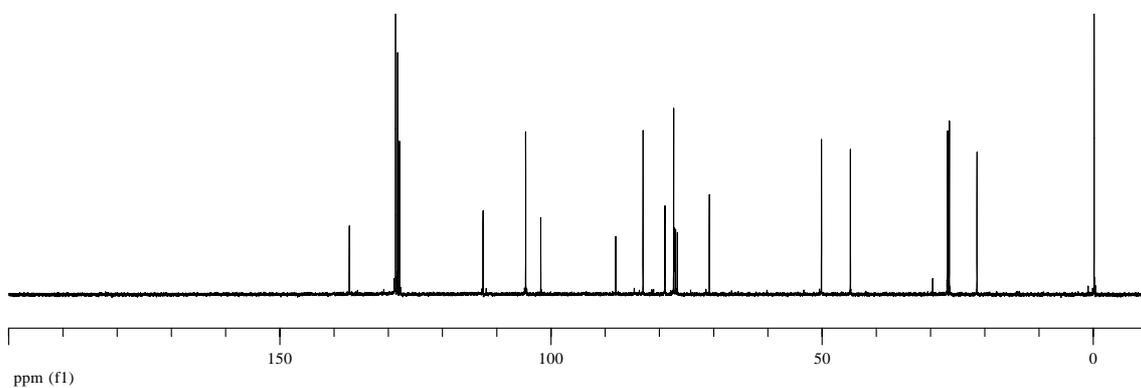
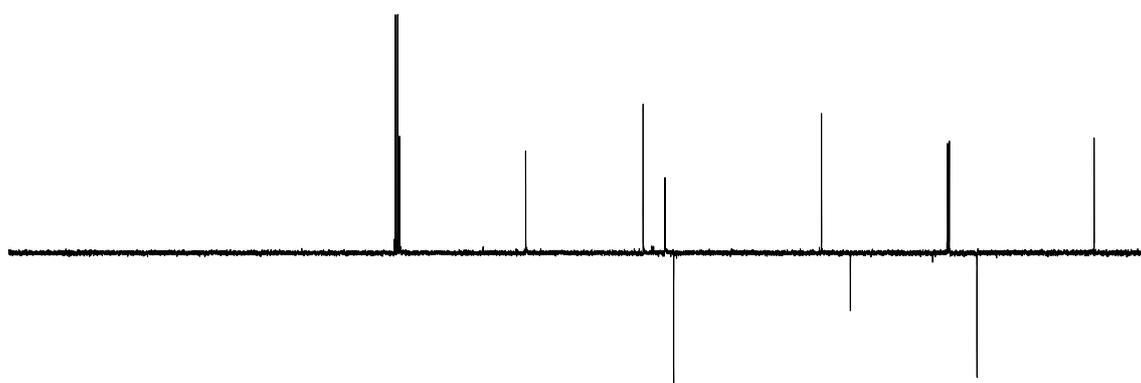
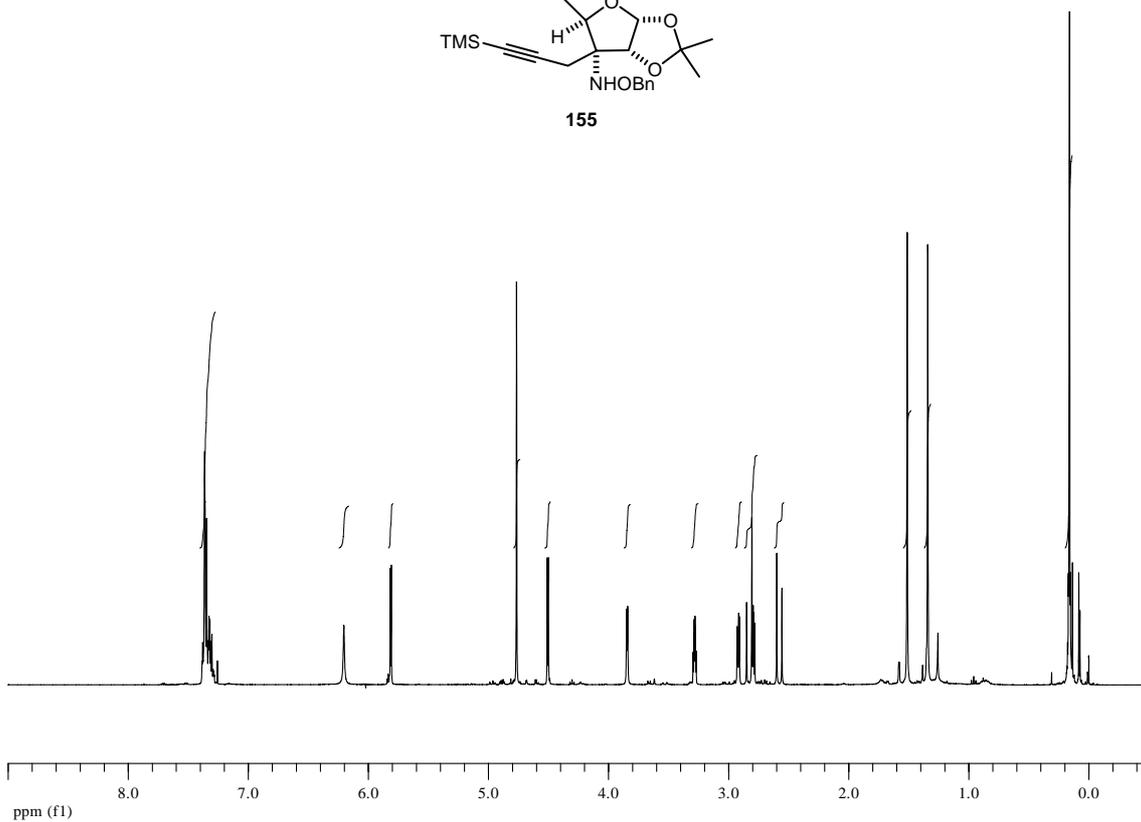
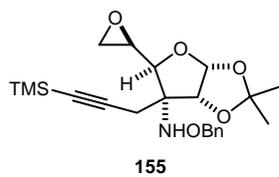


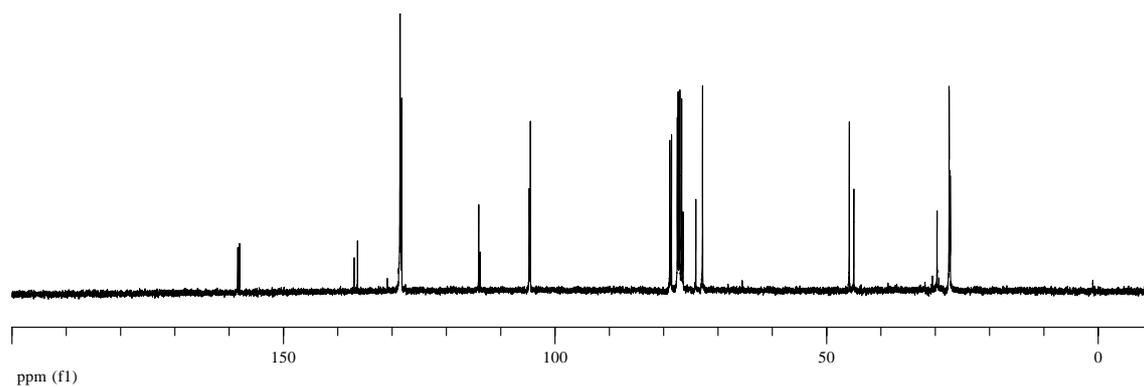
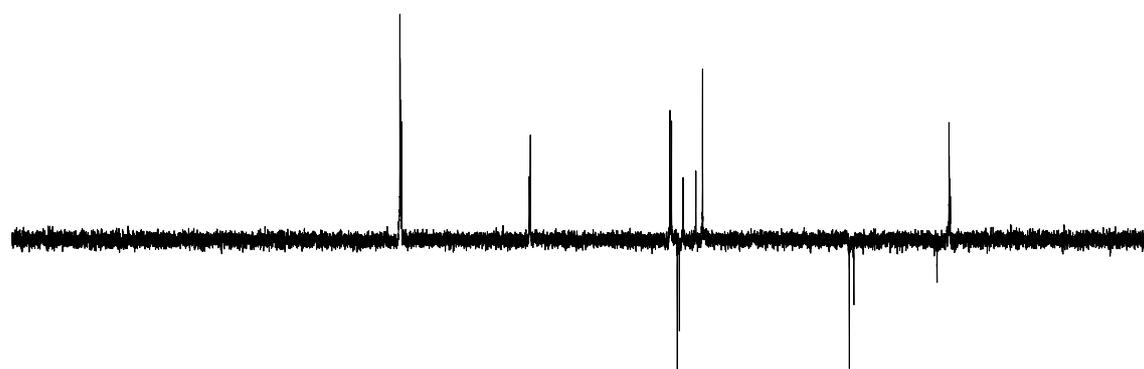
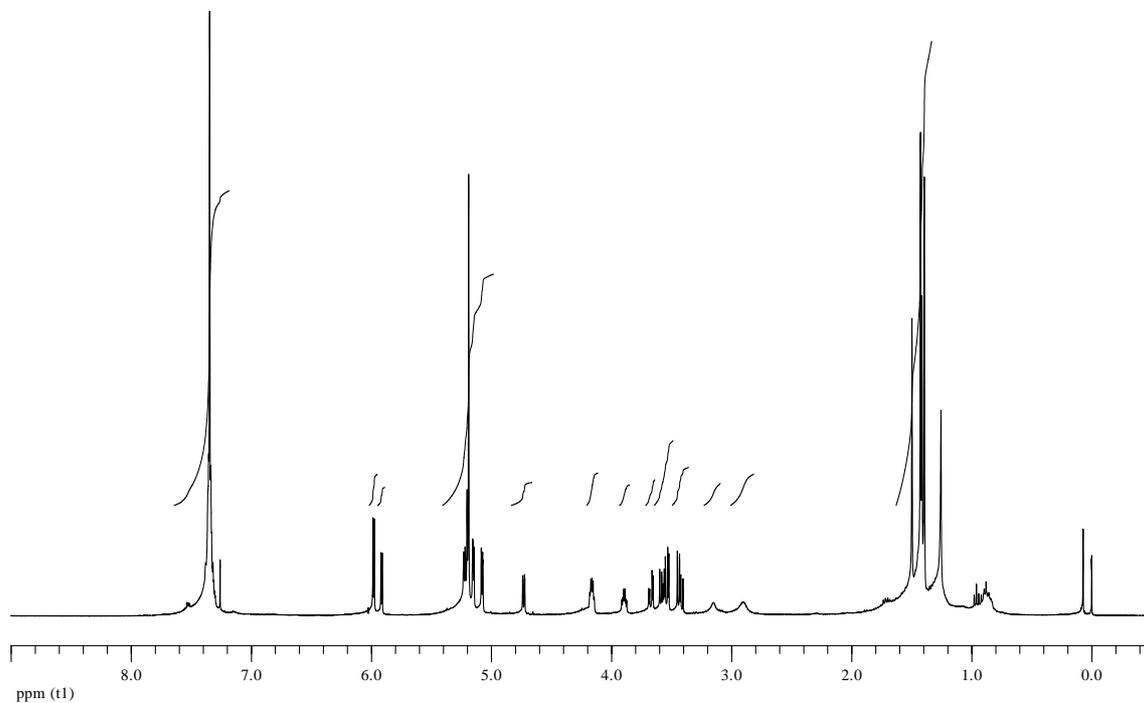
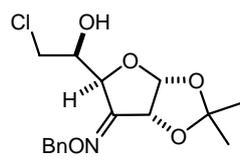
152

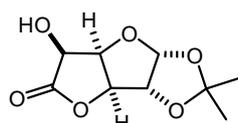




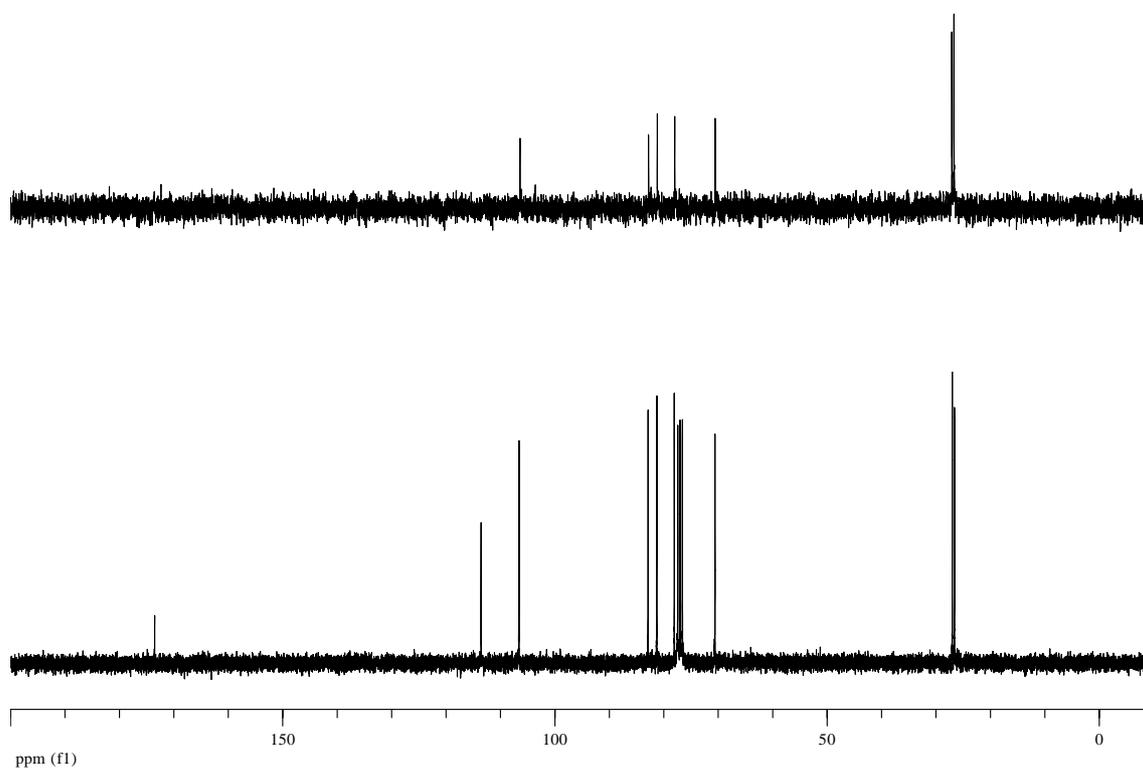
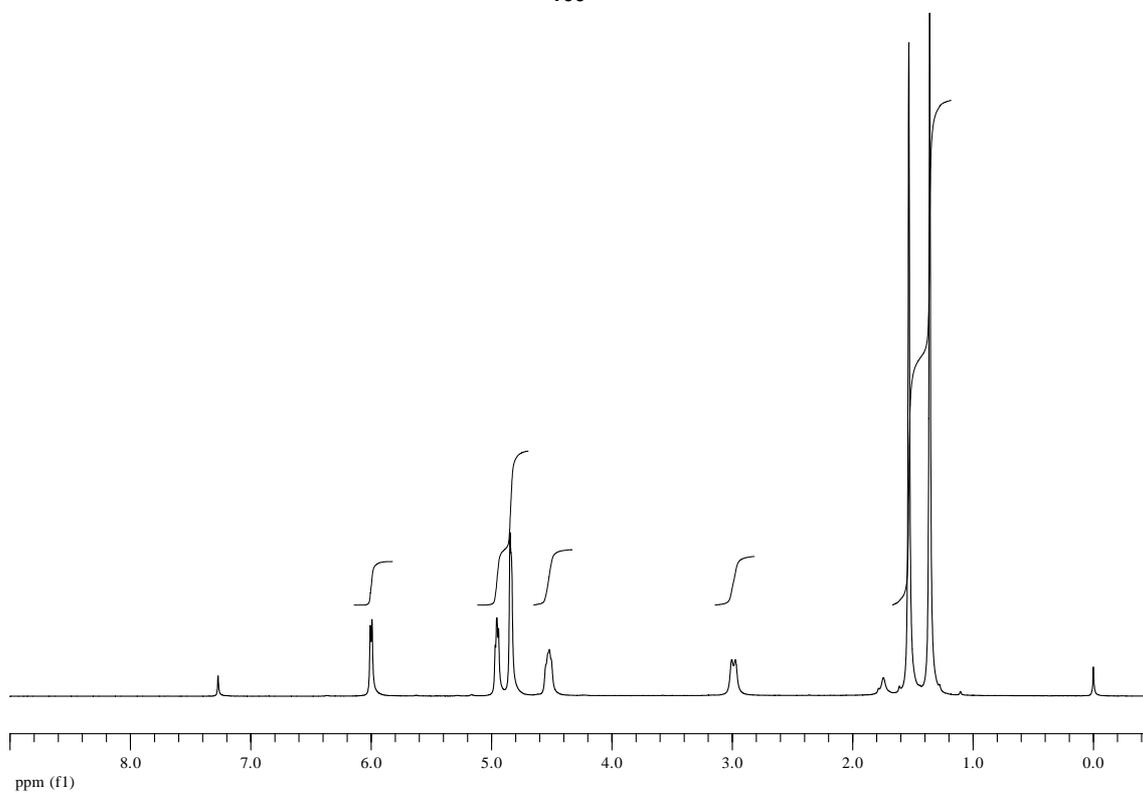


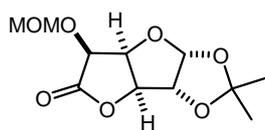




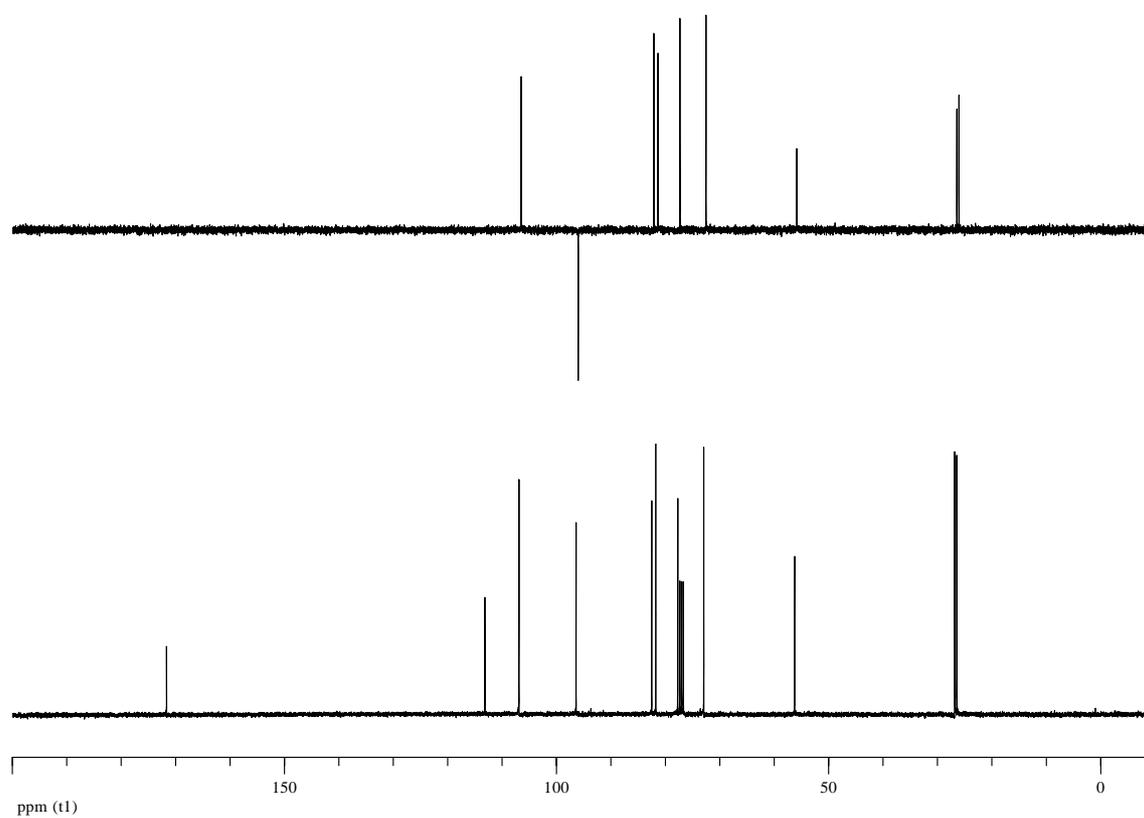
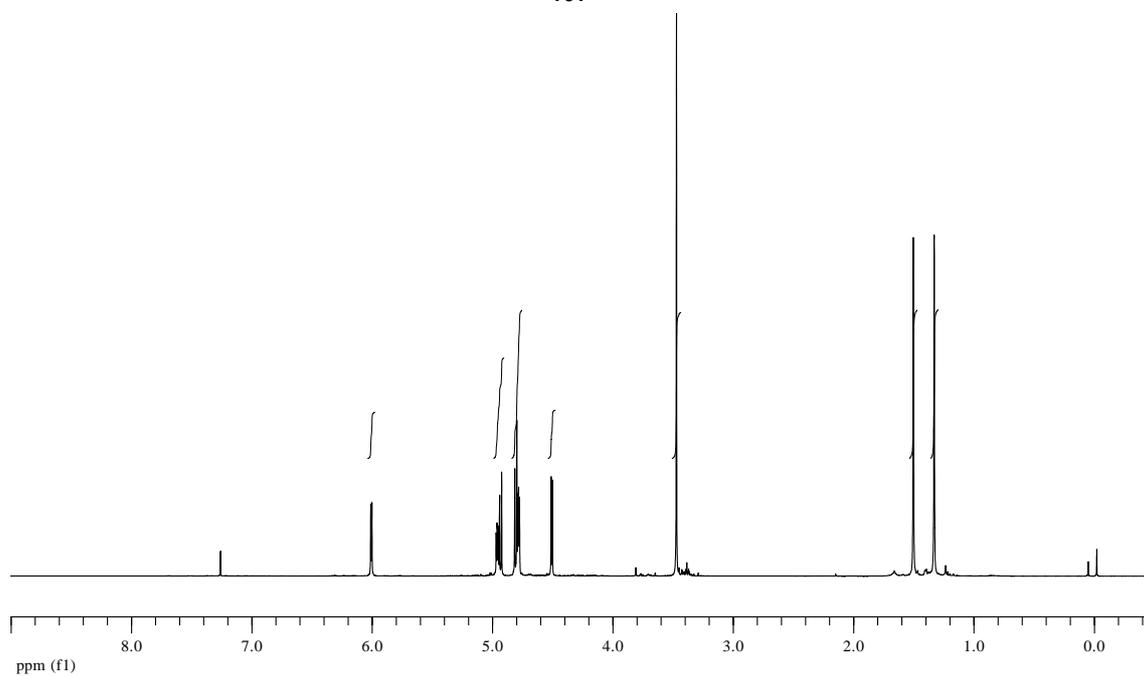


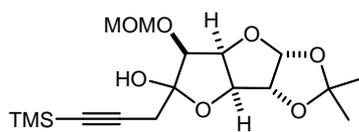
**160**



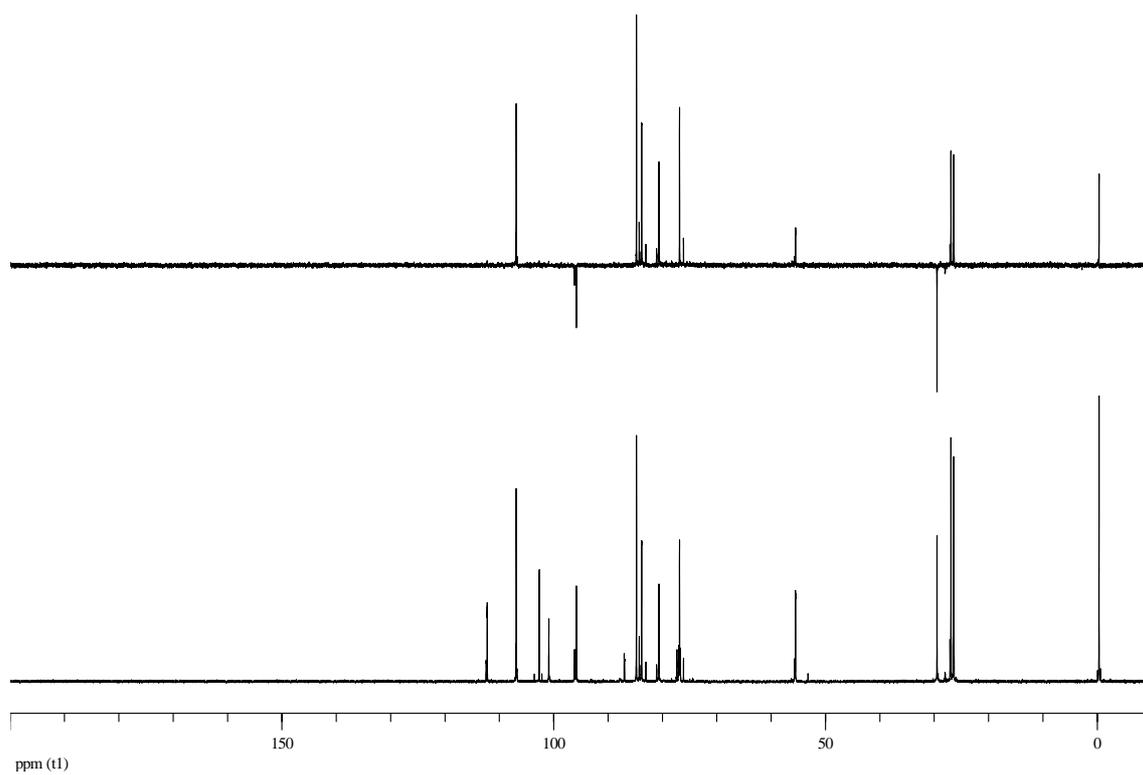
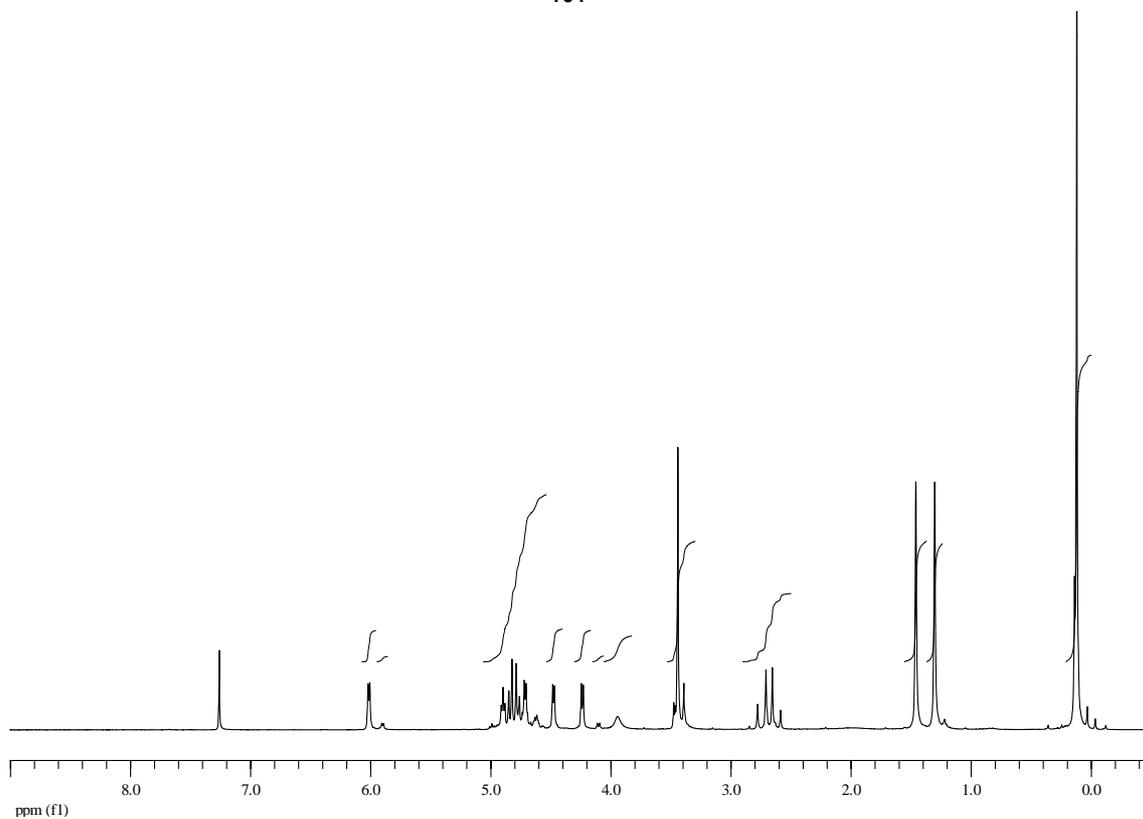


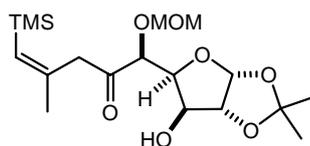
161



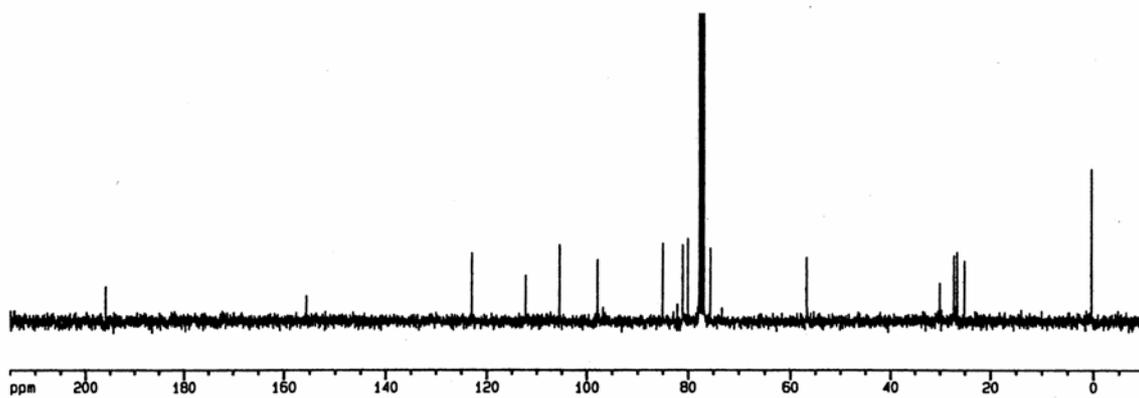
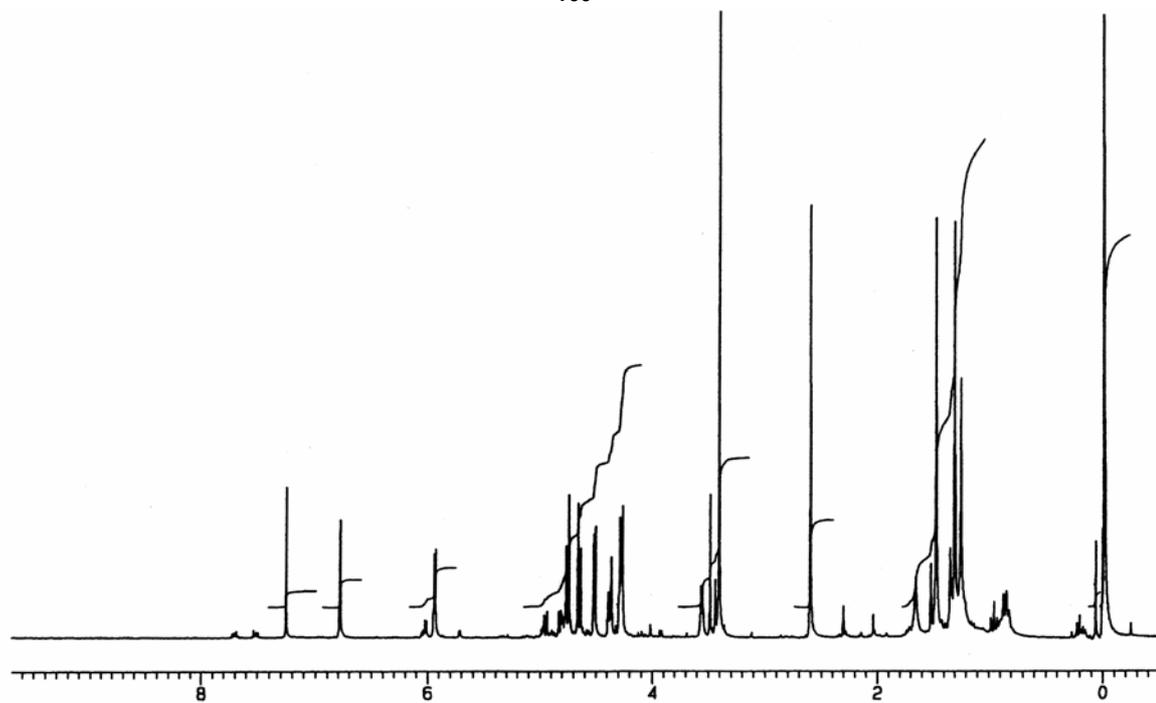


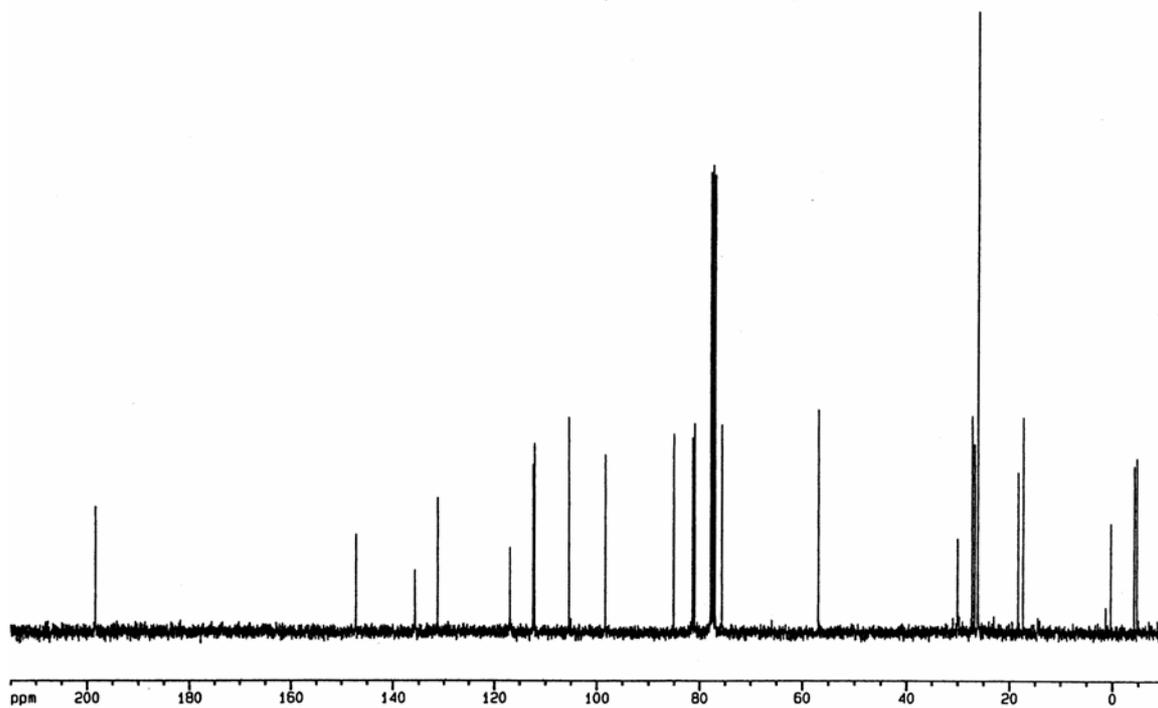
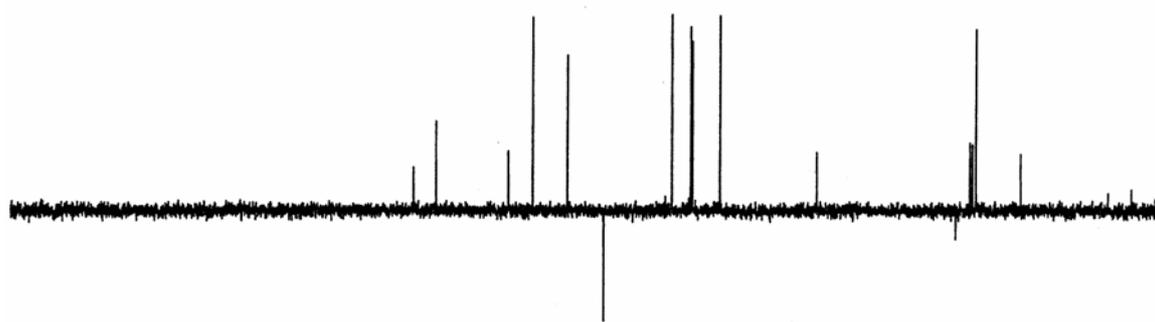
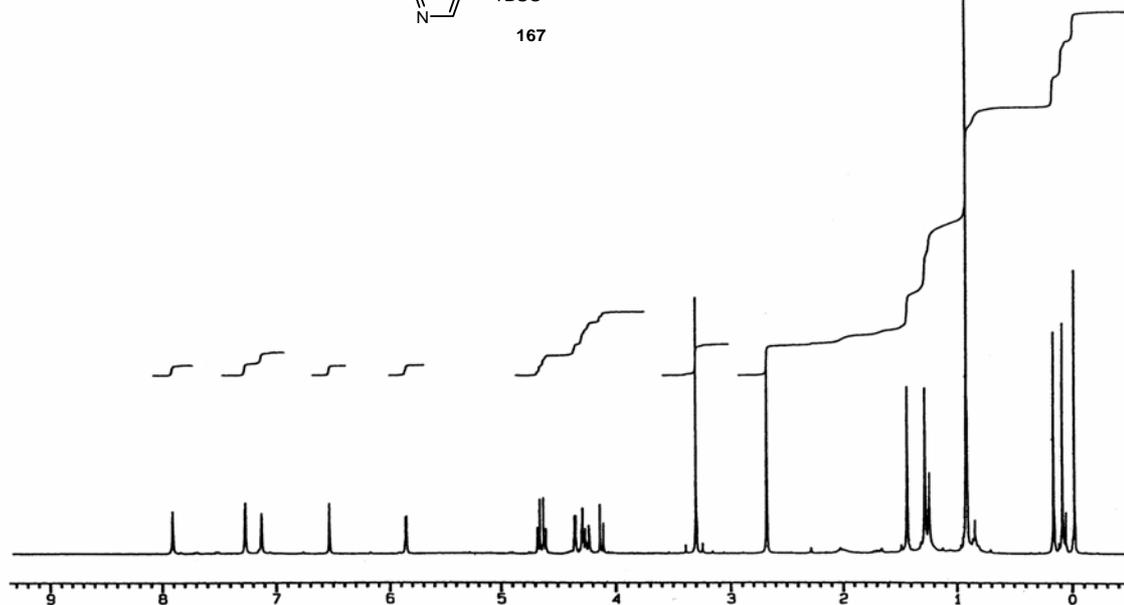
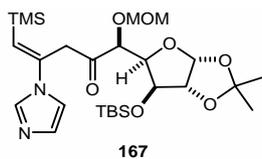
164

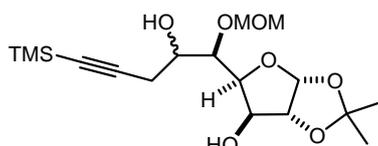




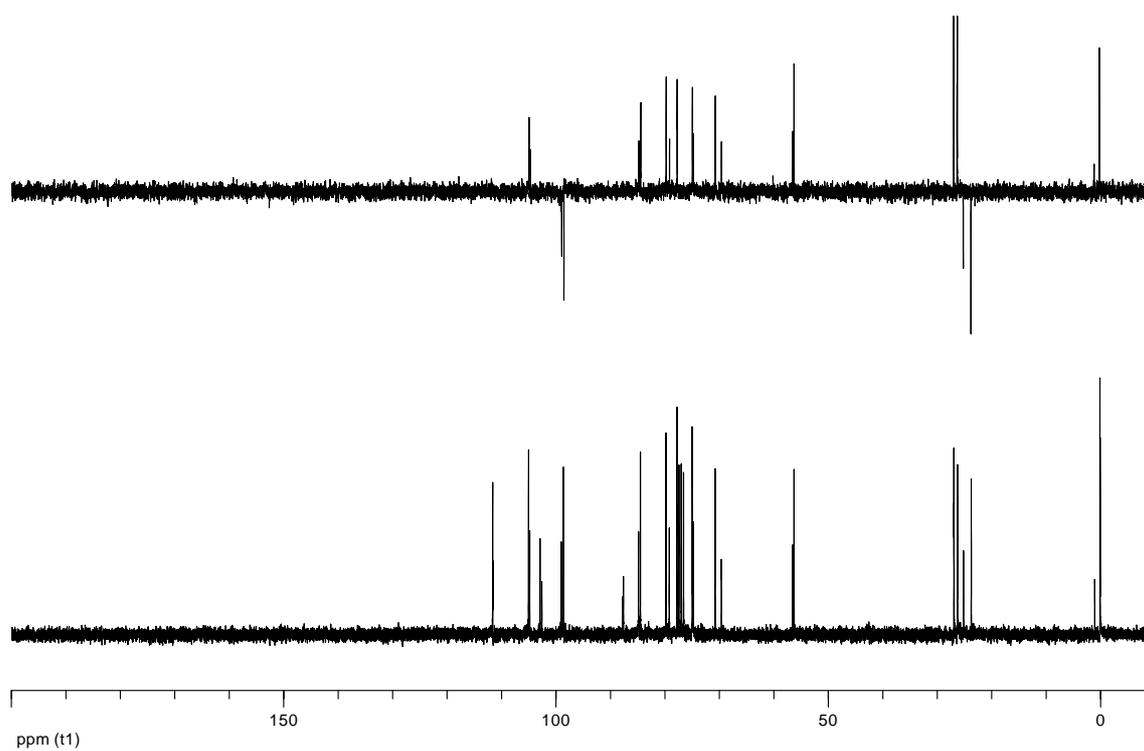
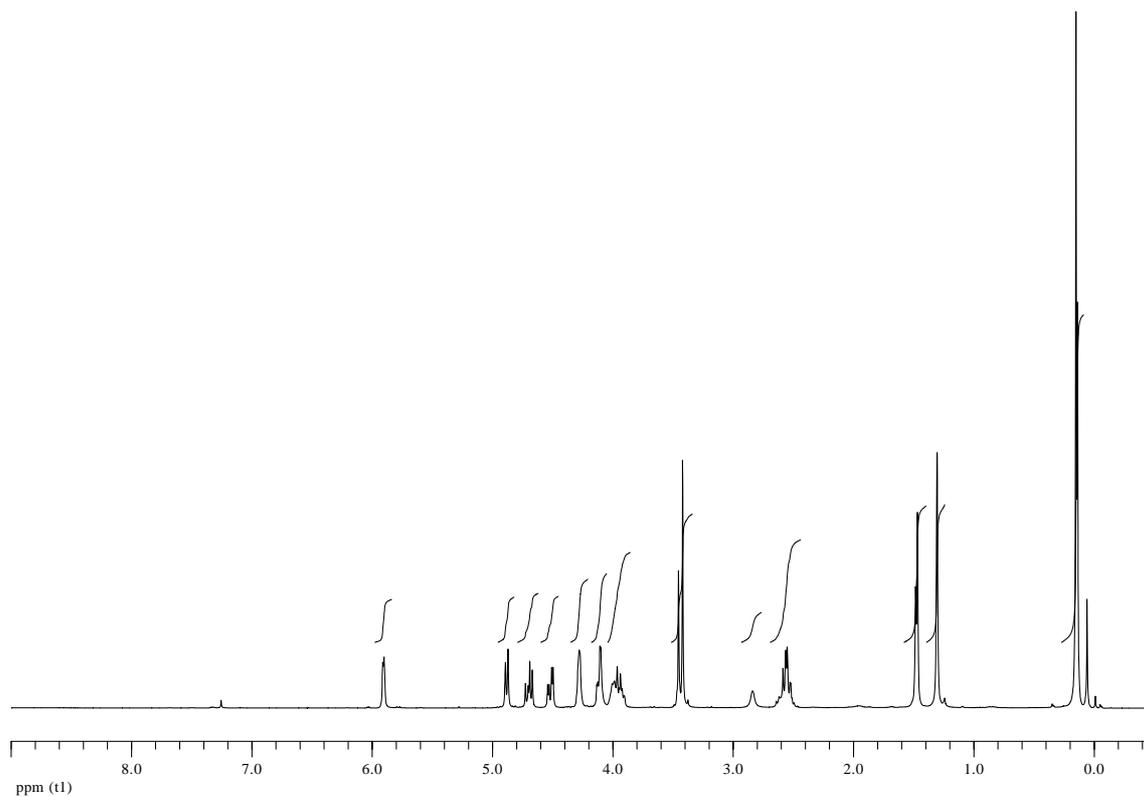
166

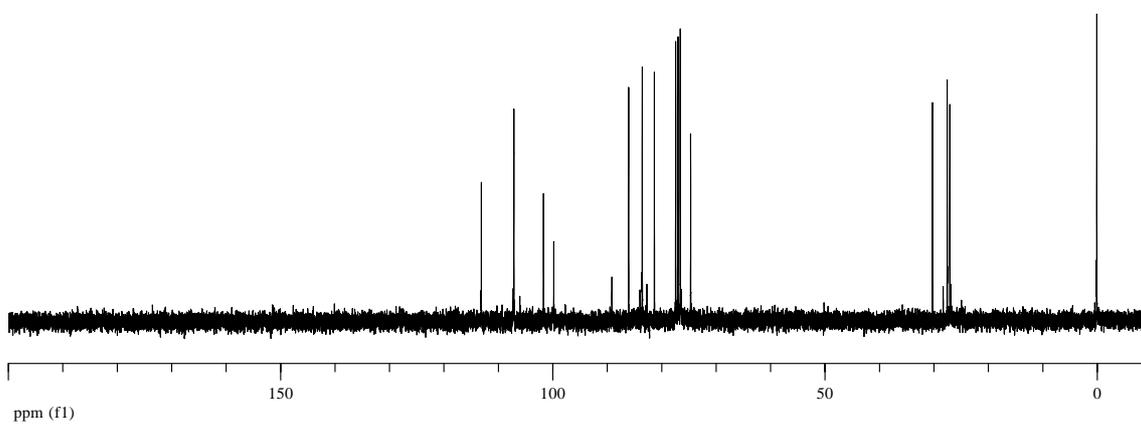
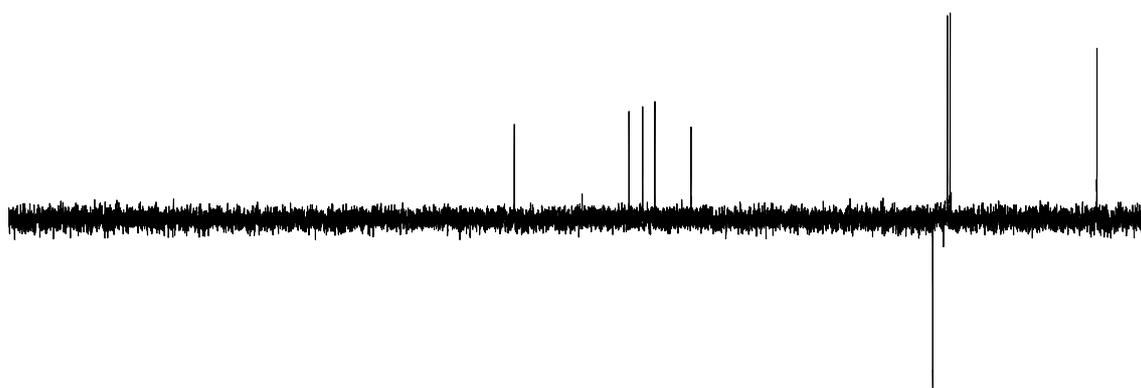
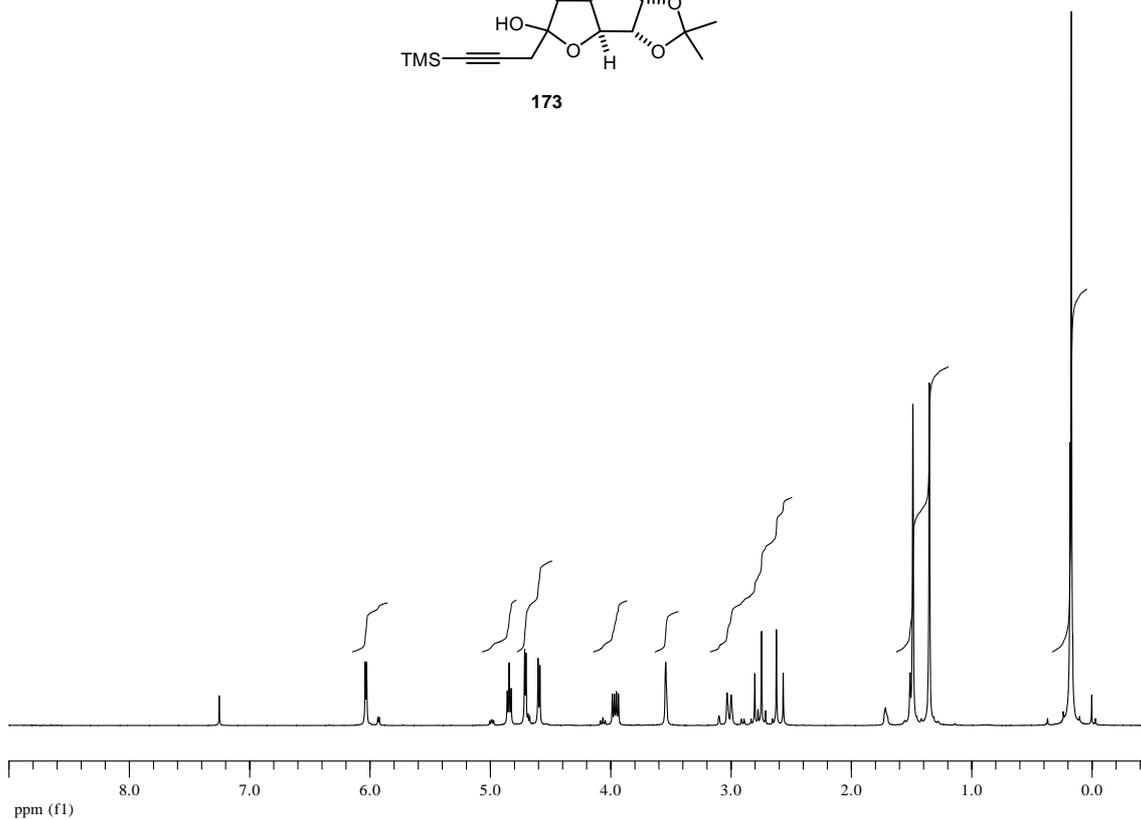
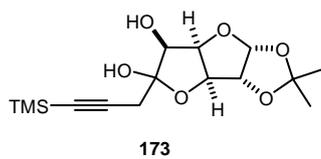


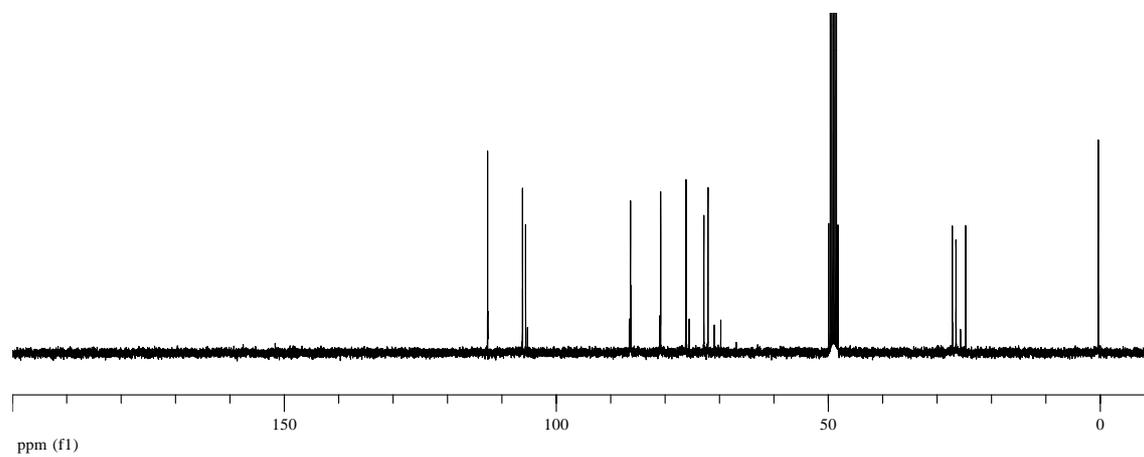
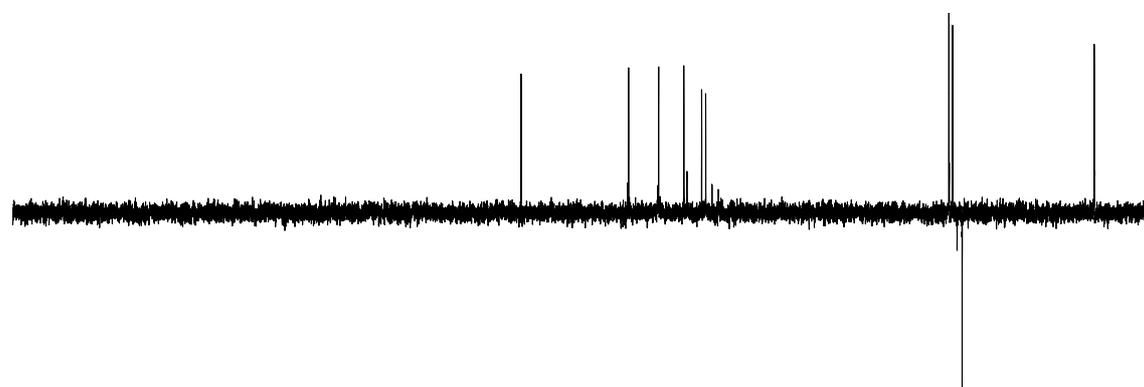
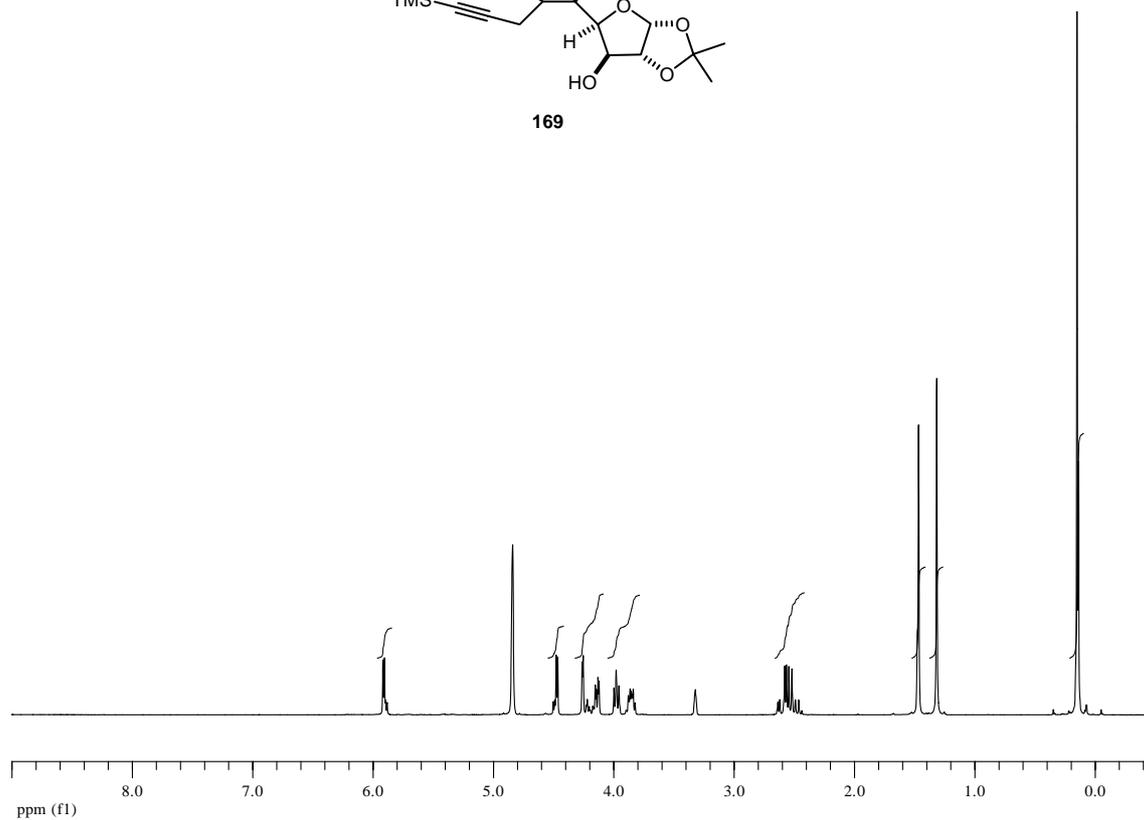
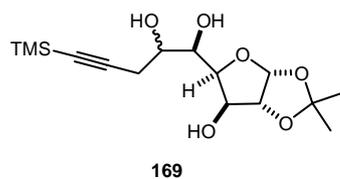


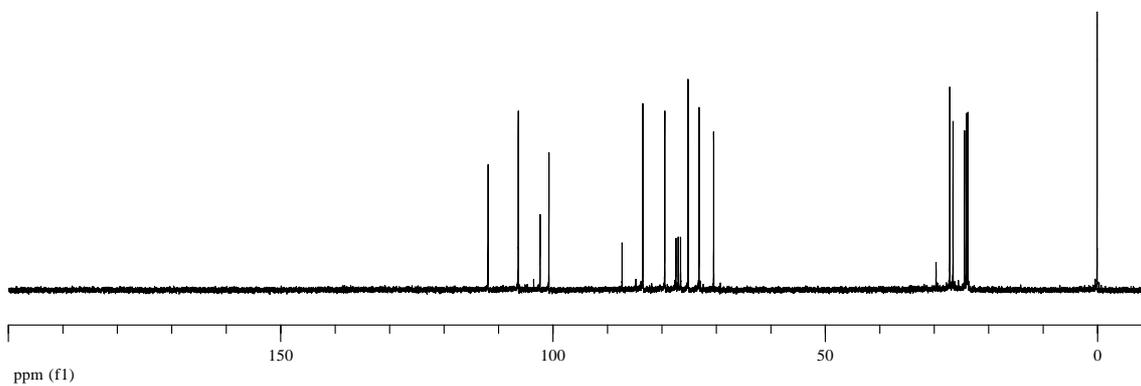
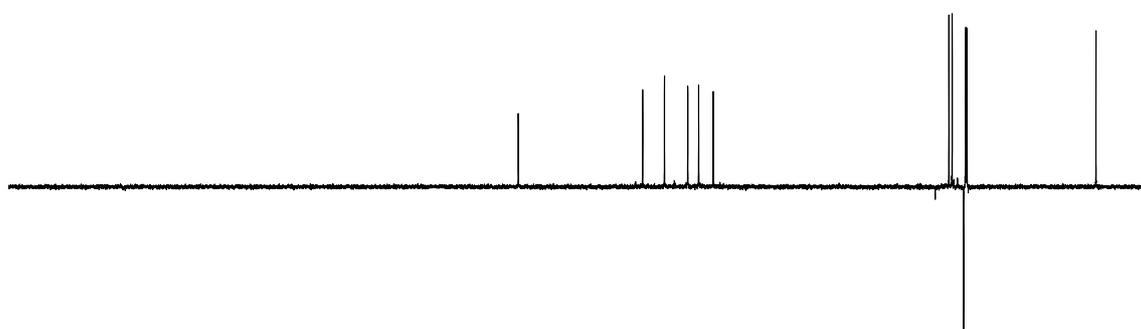
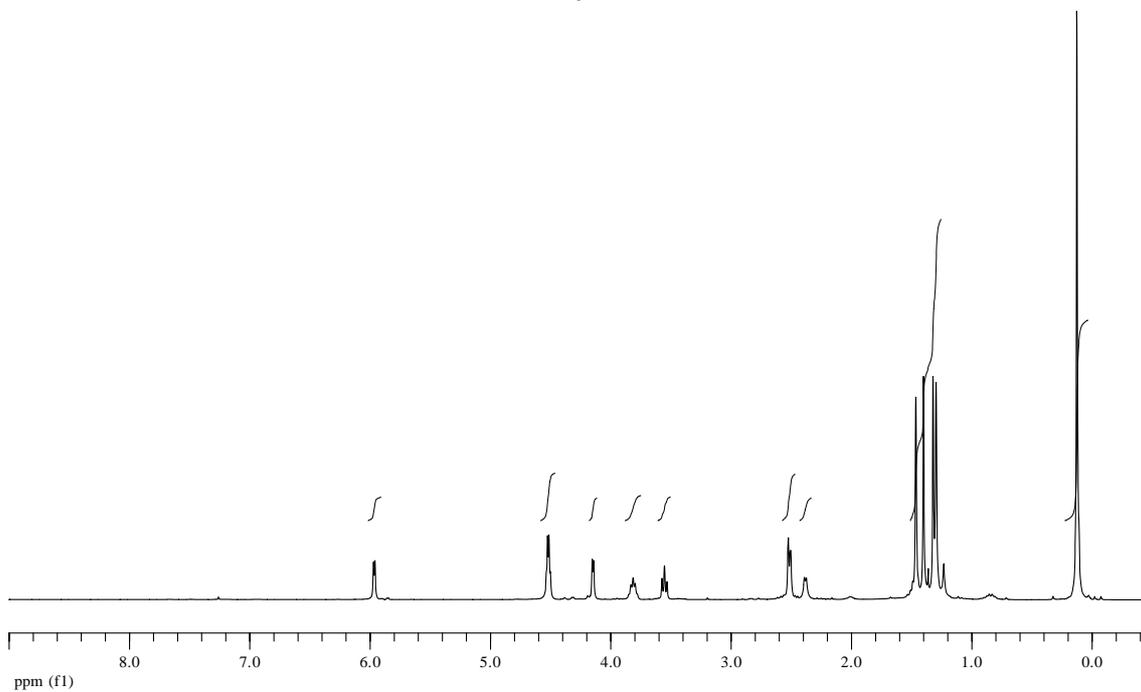
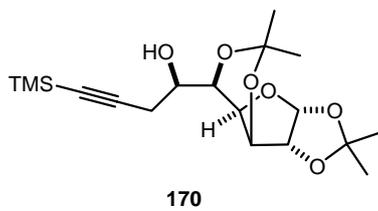


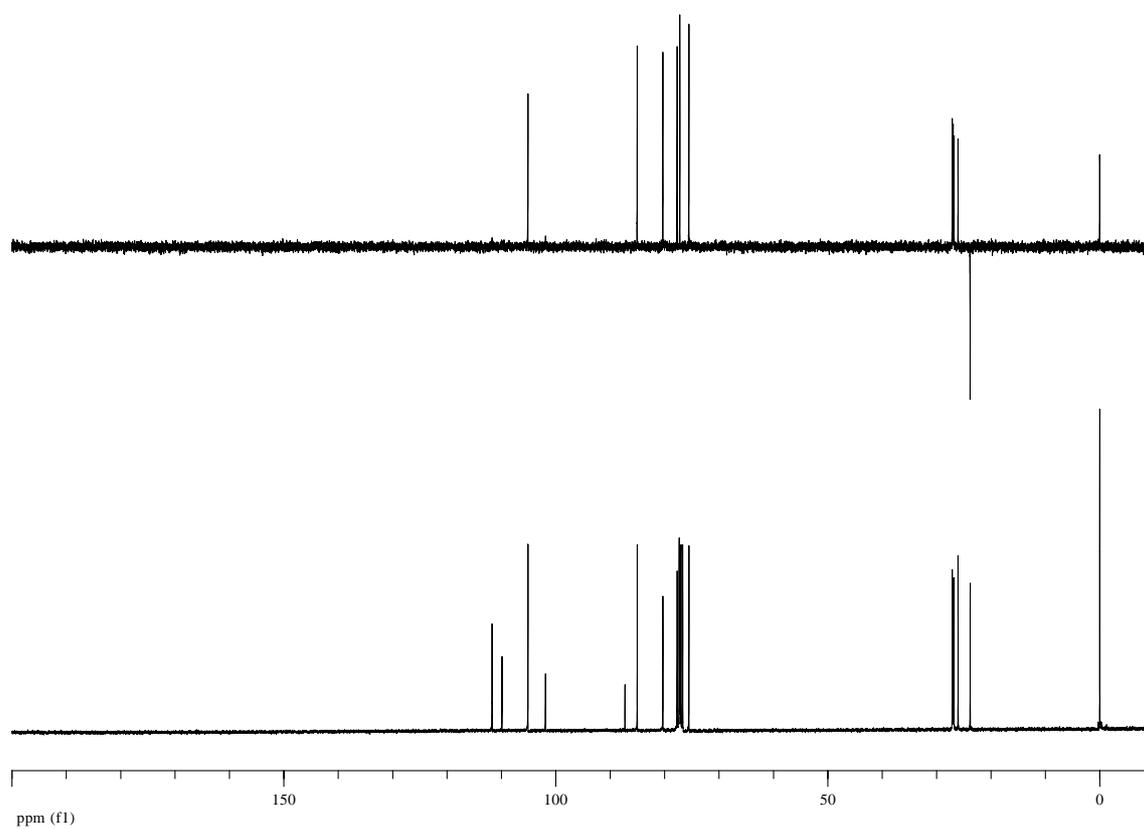
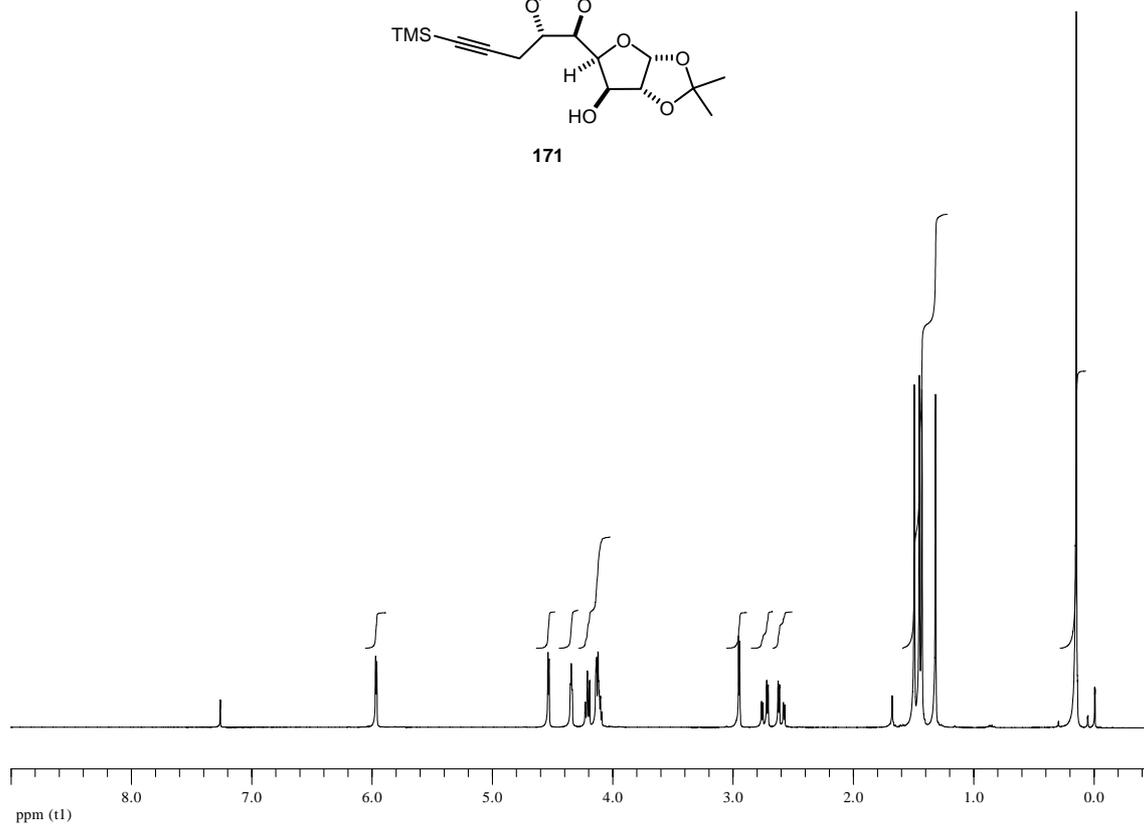
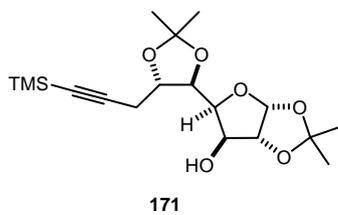
168

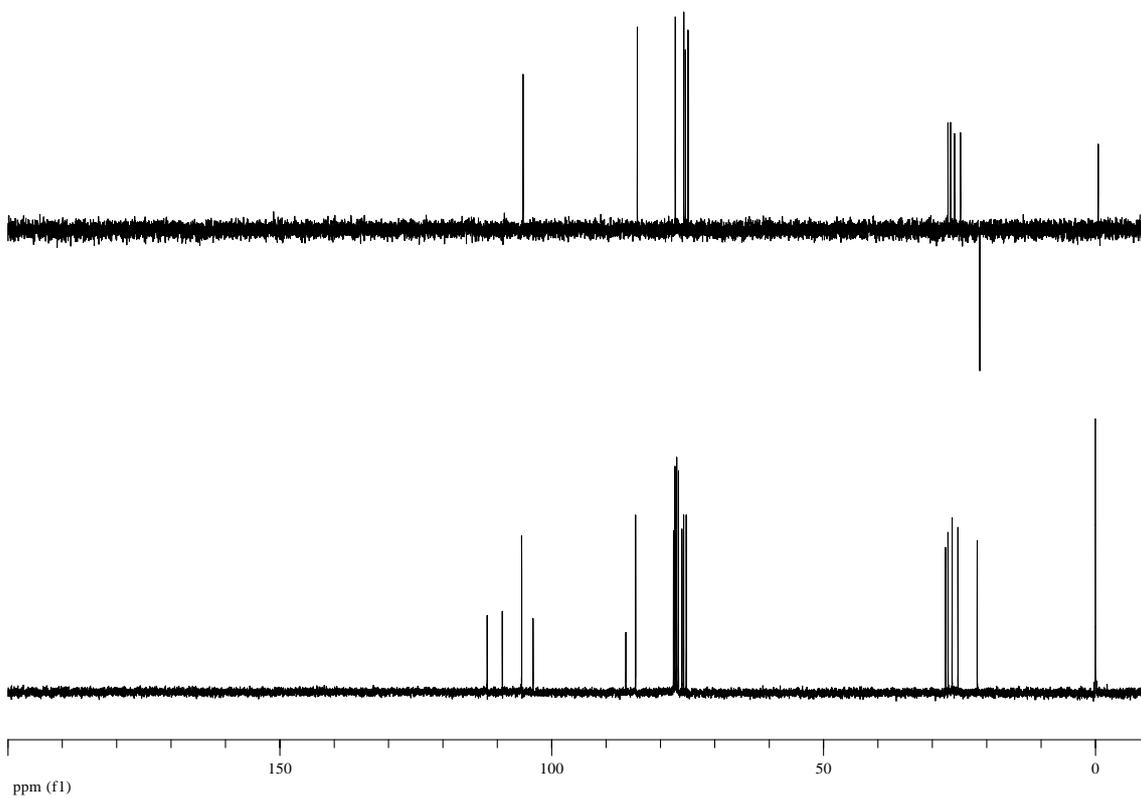
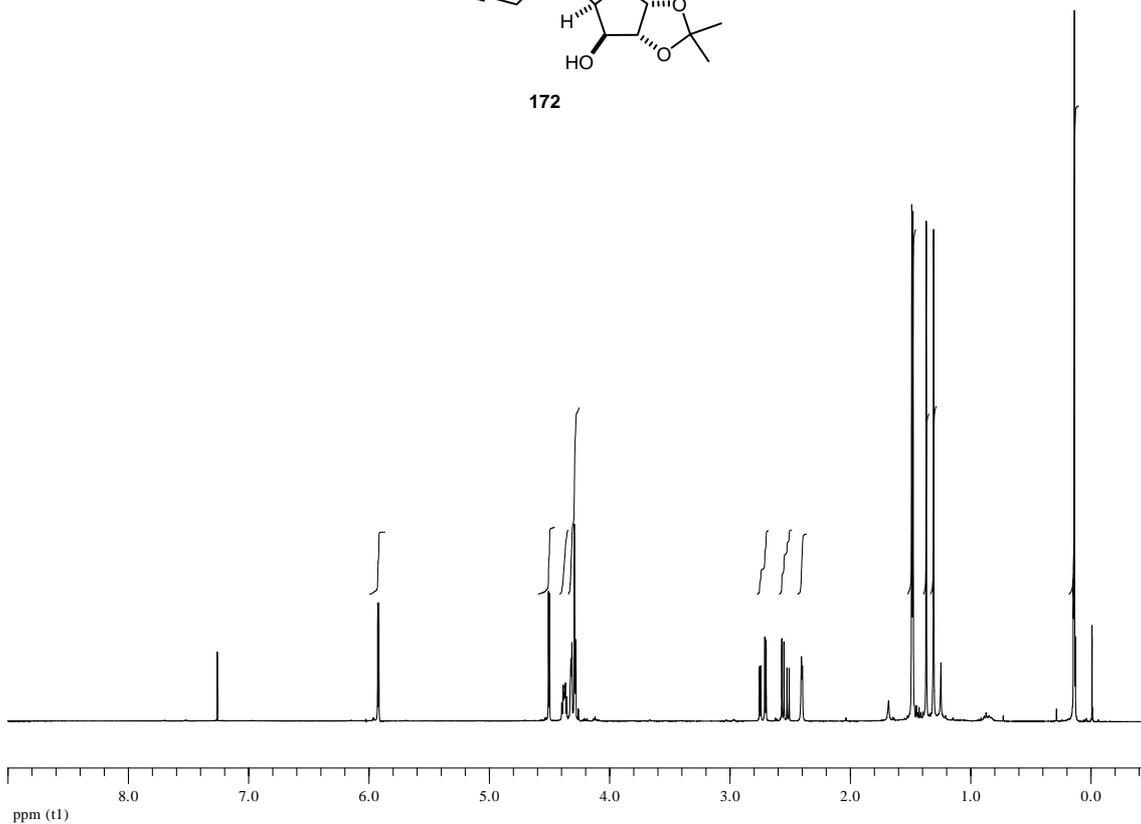
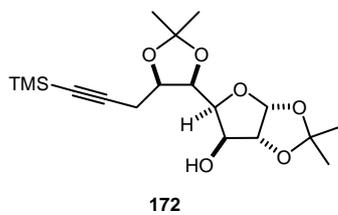


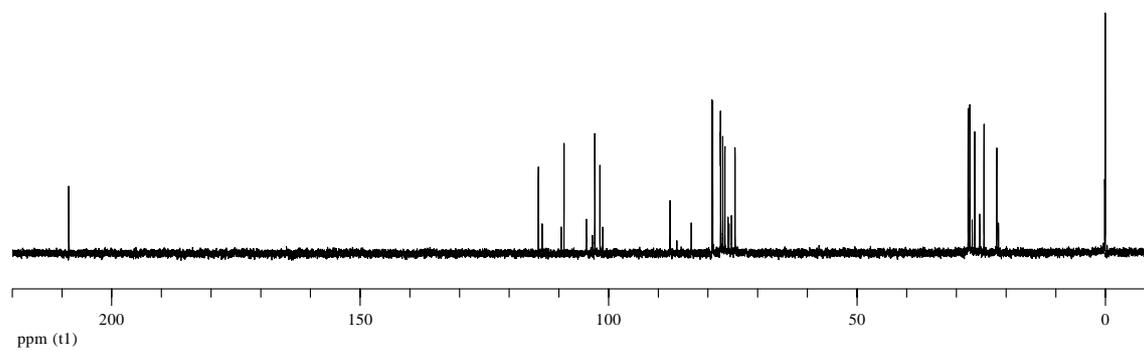
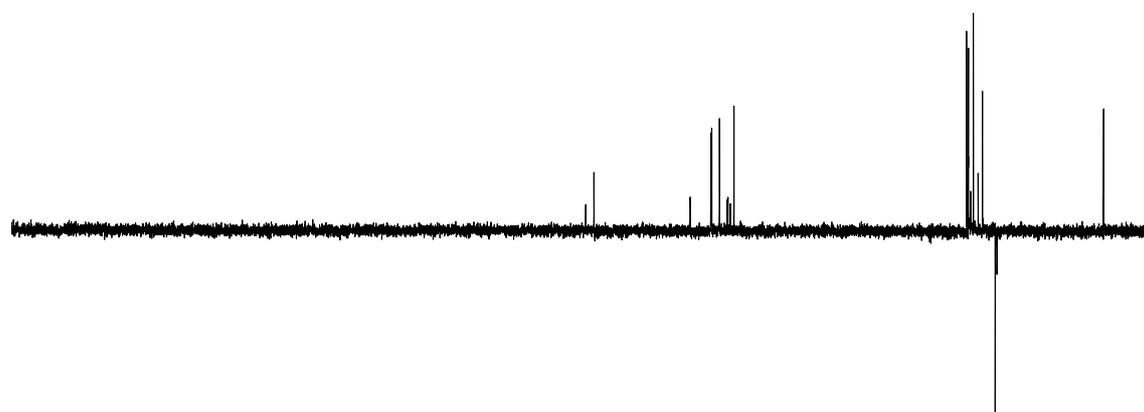
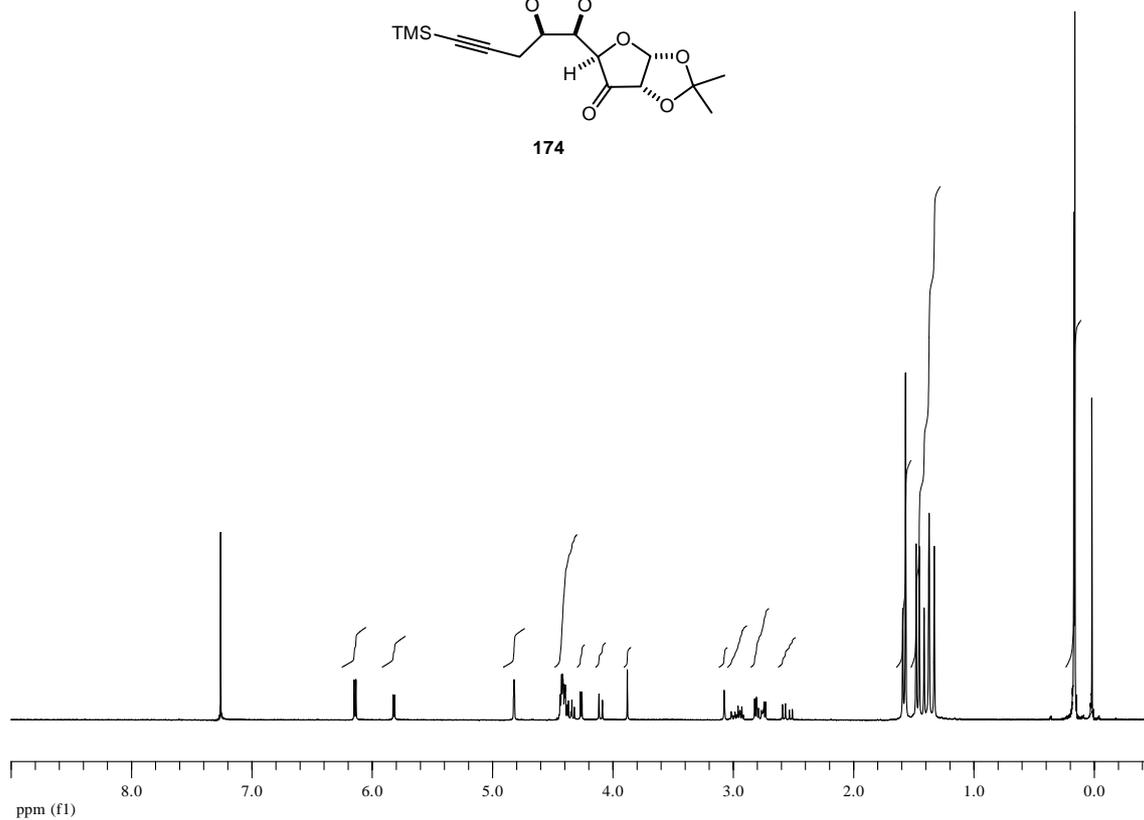
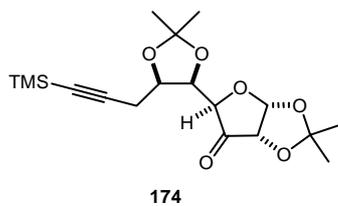


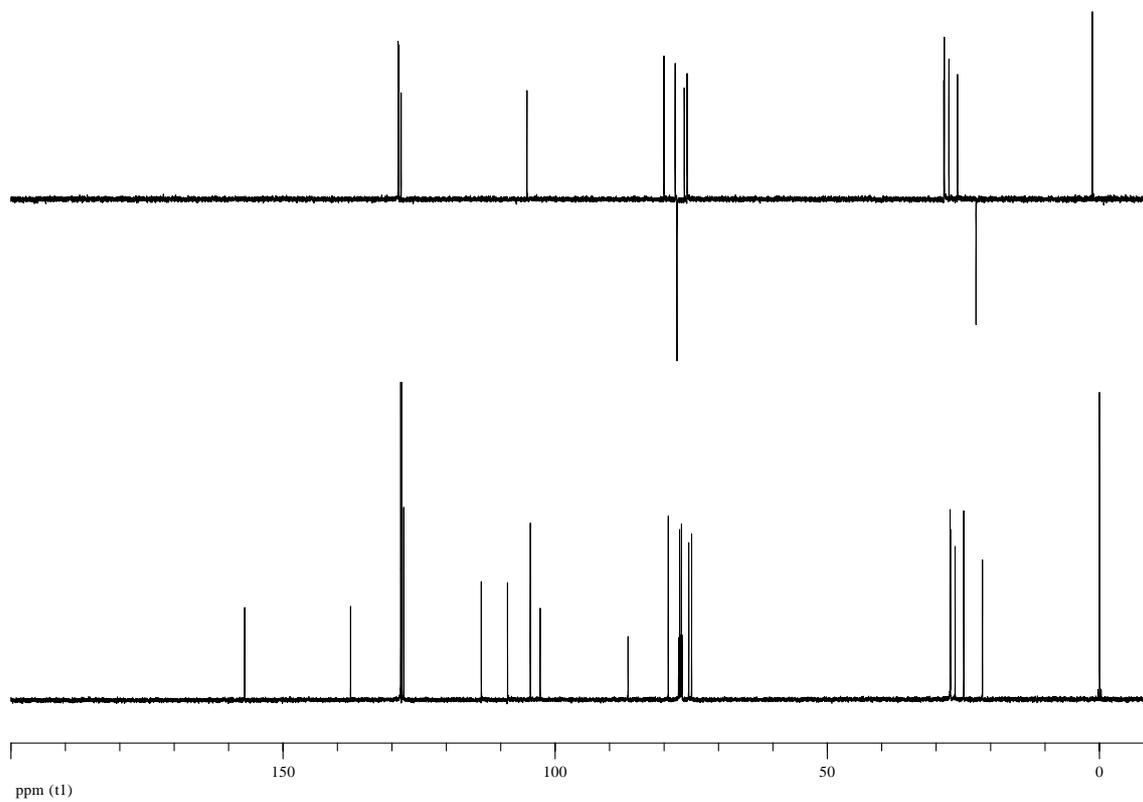
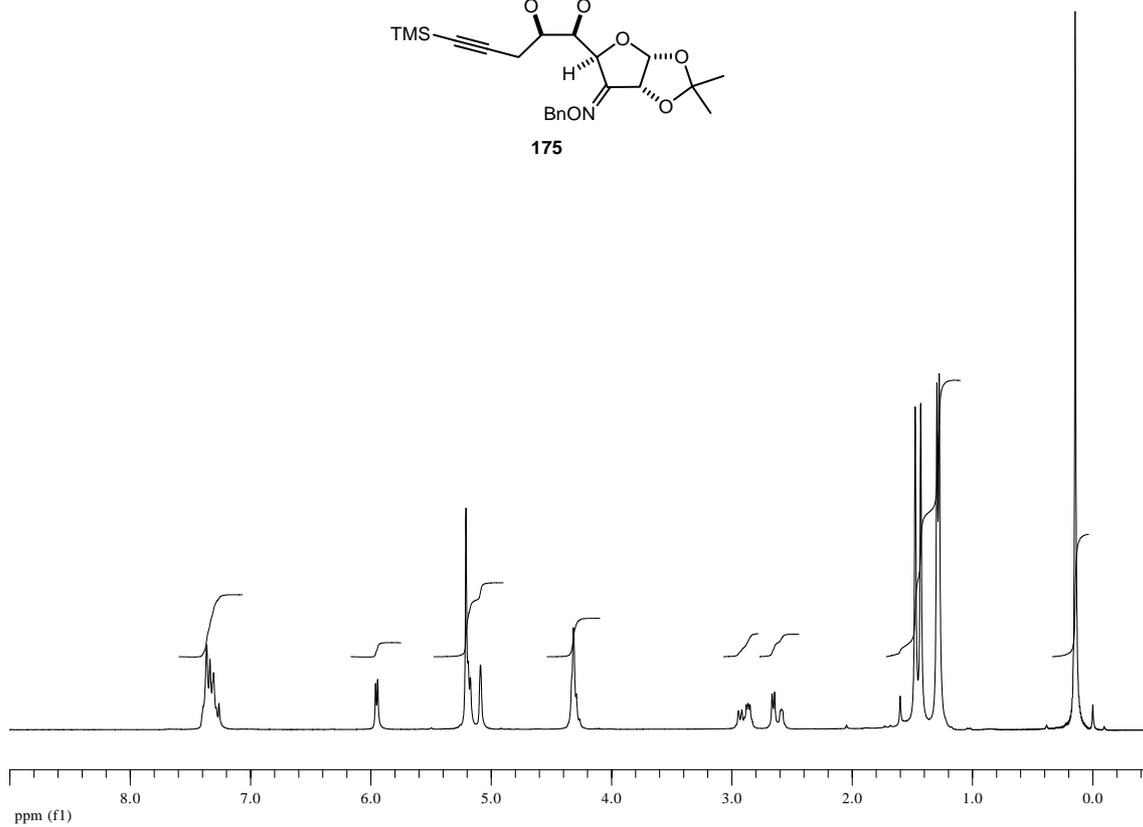
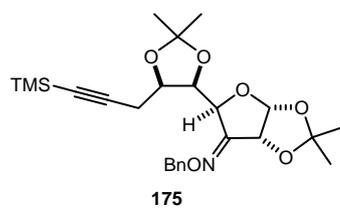


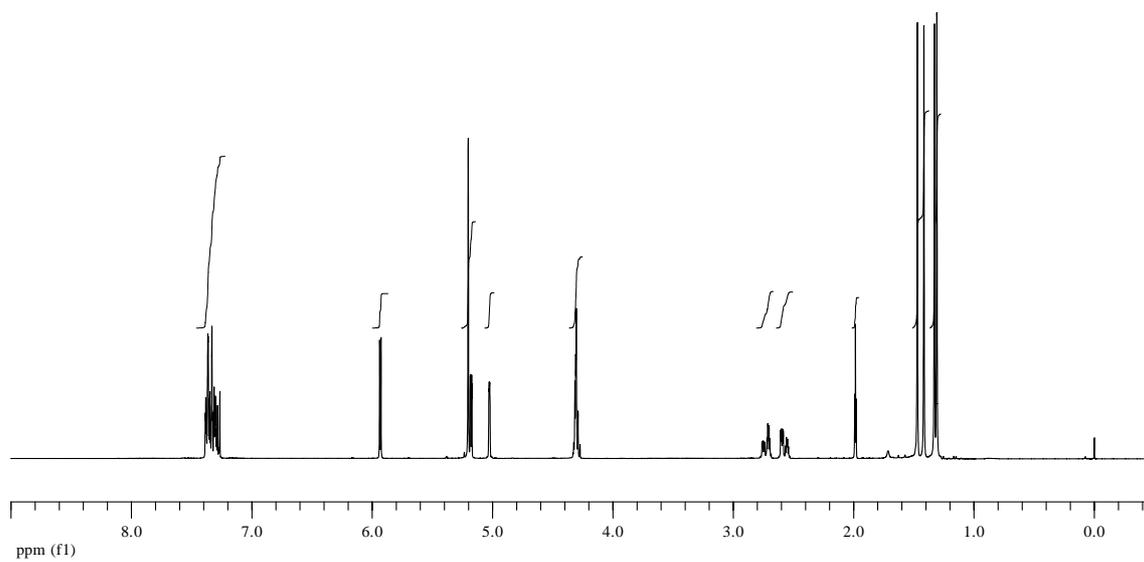
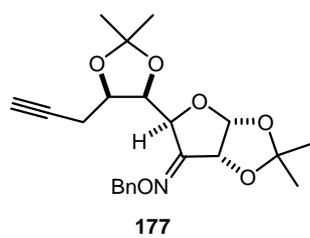


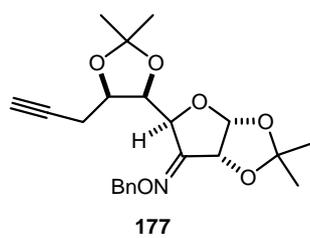




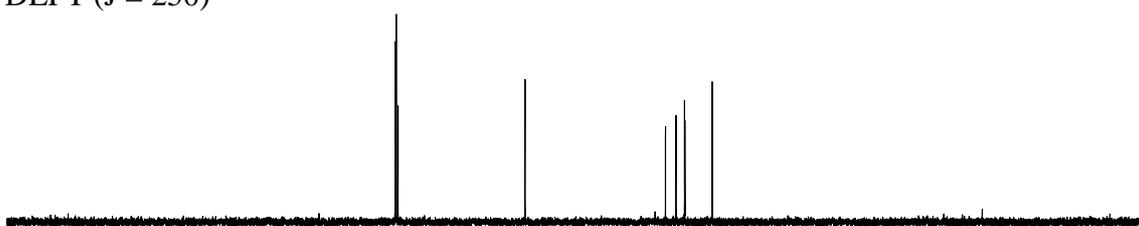




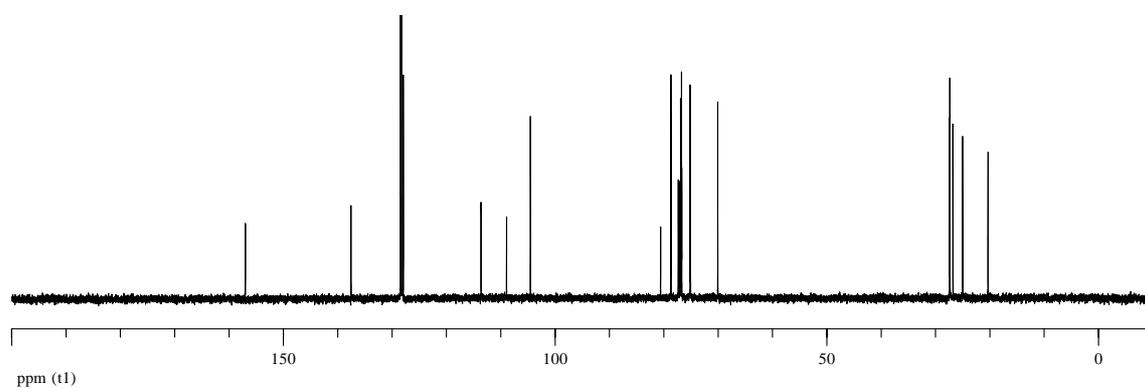
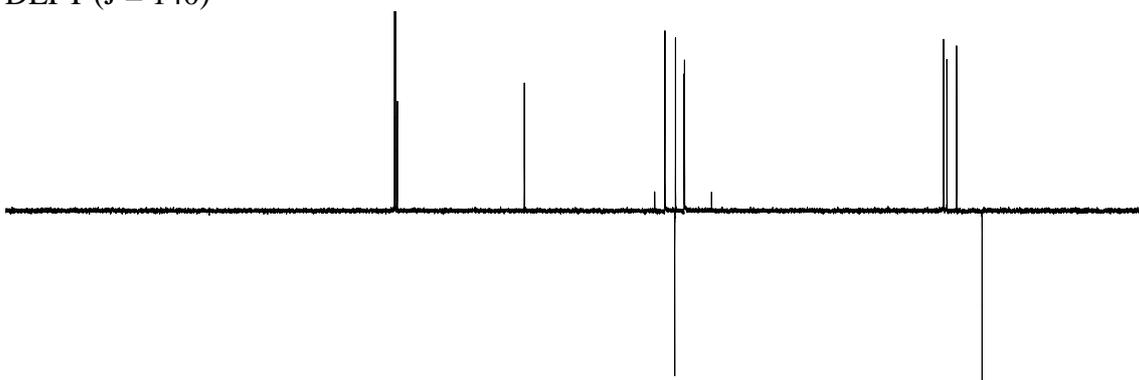


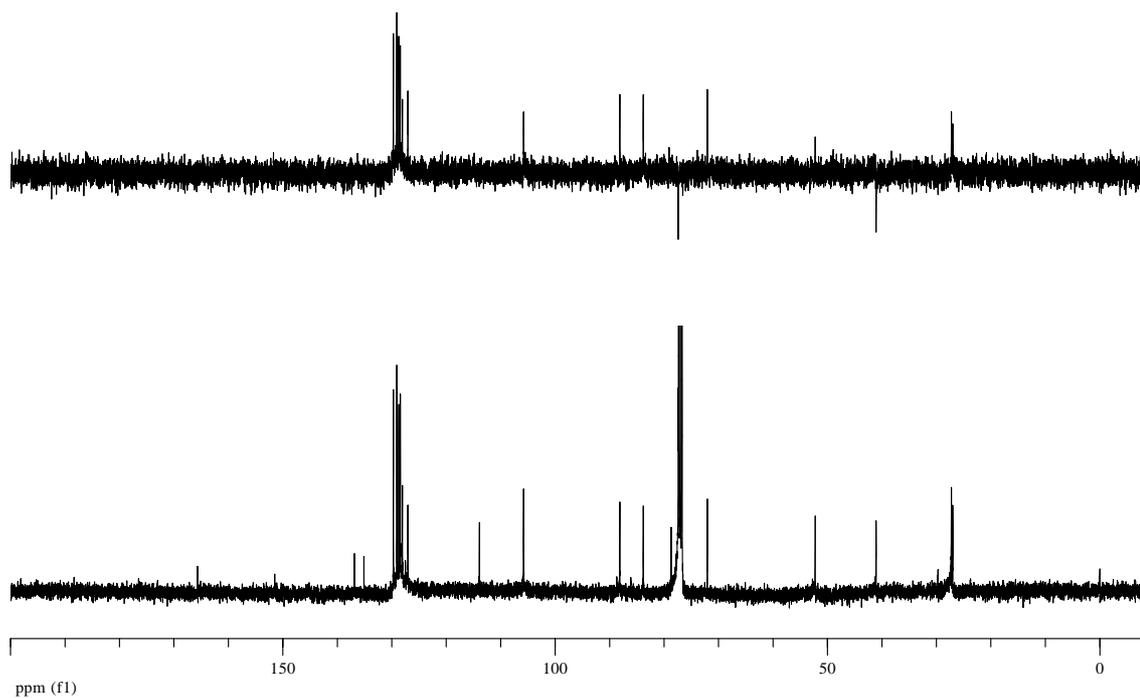
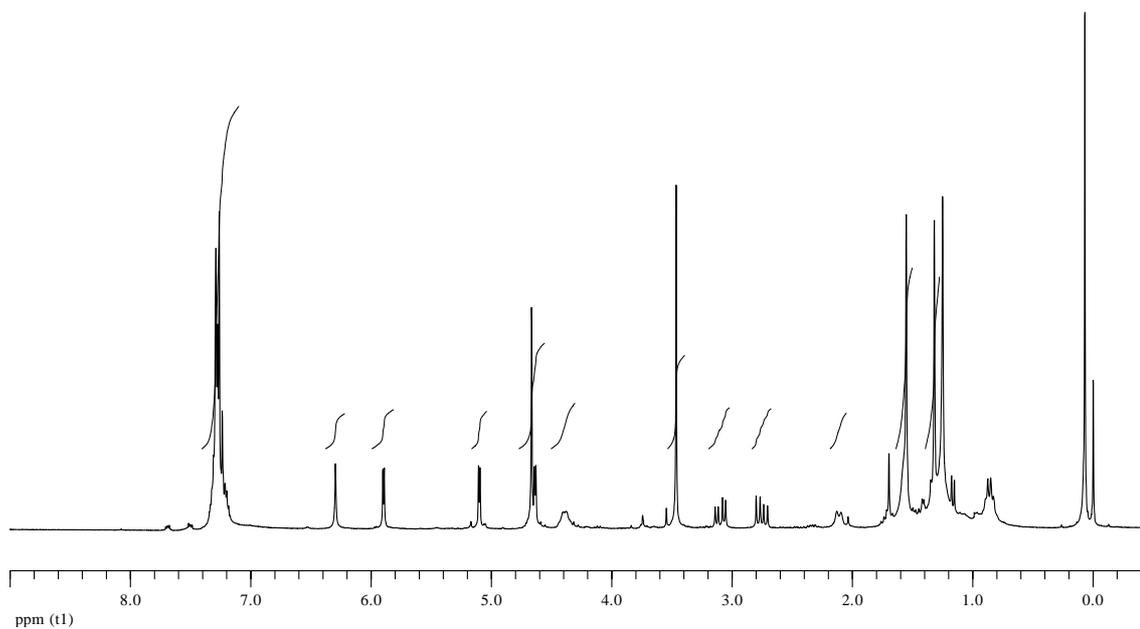
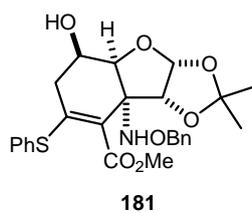


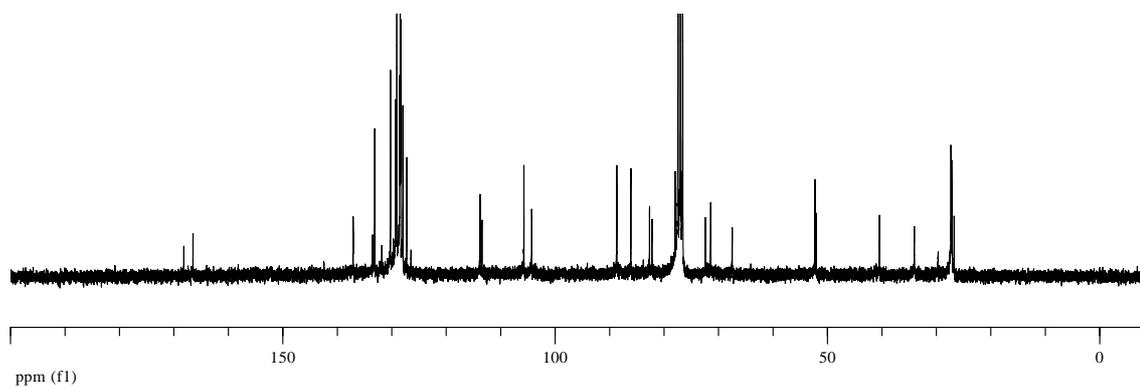
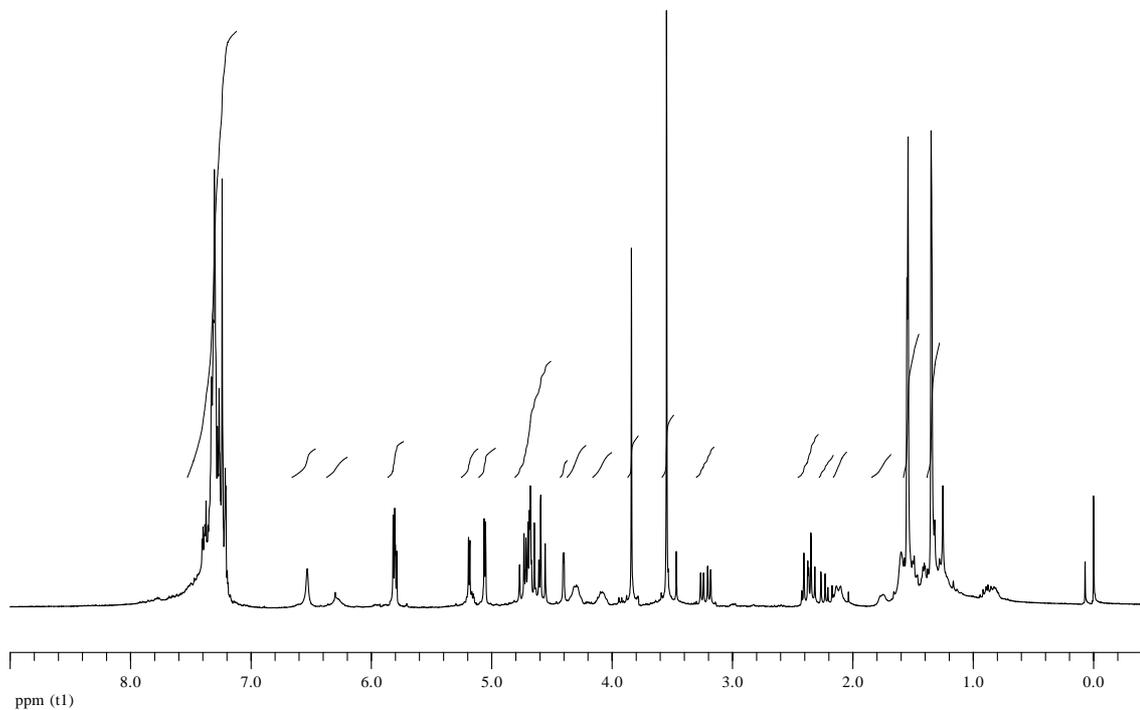
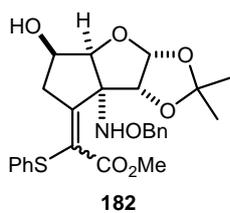
DEPT (J = 250)

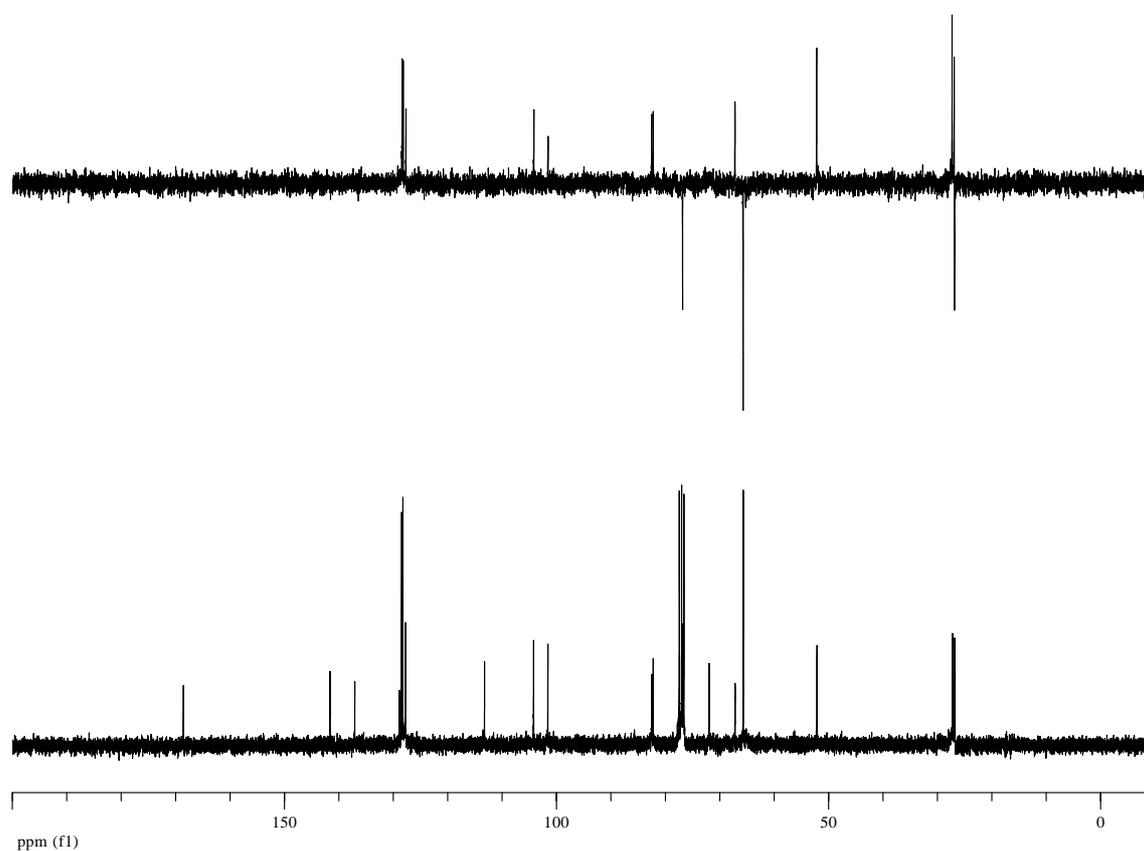
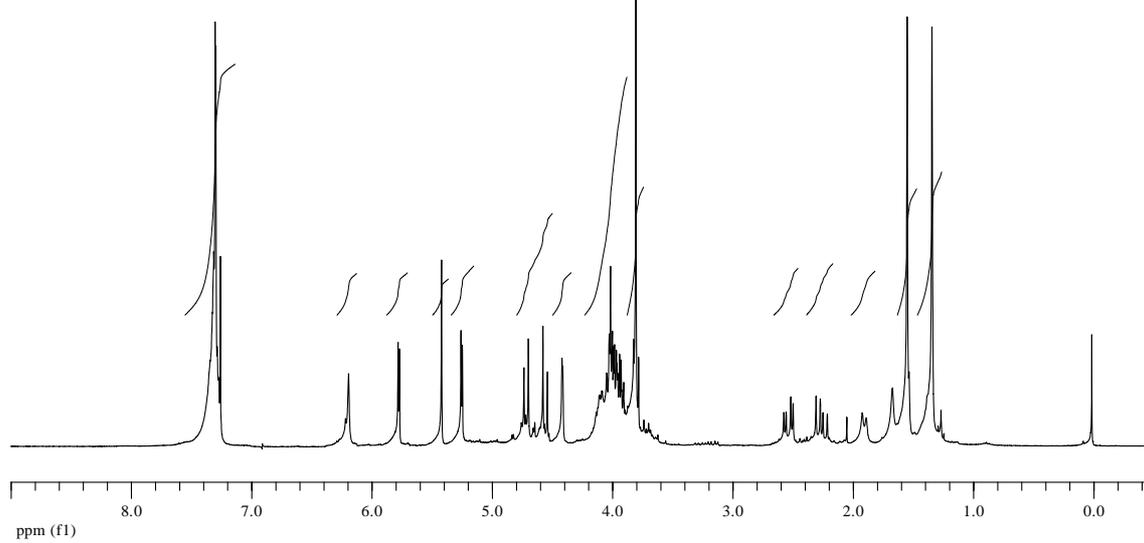
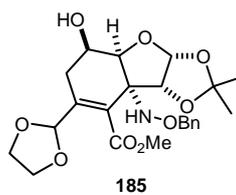


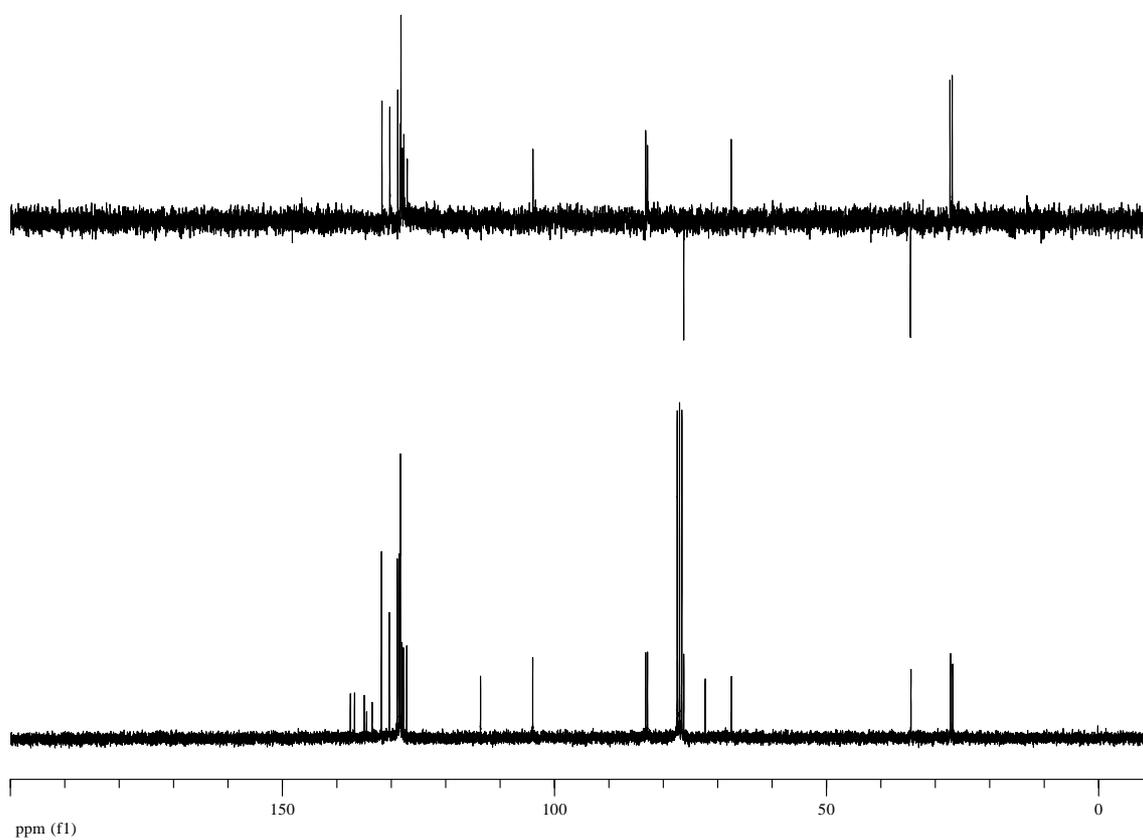
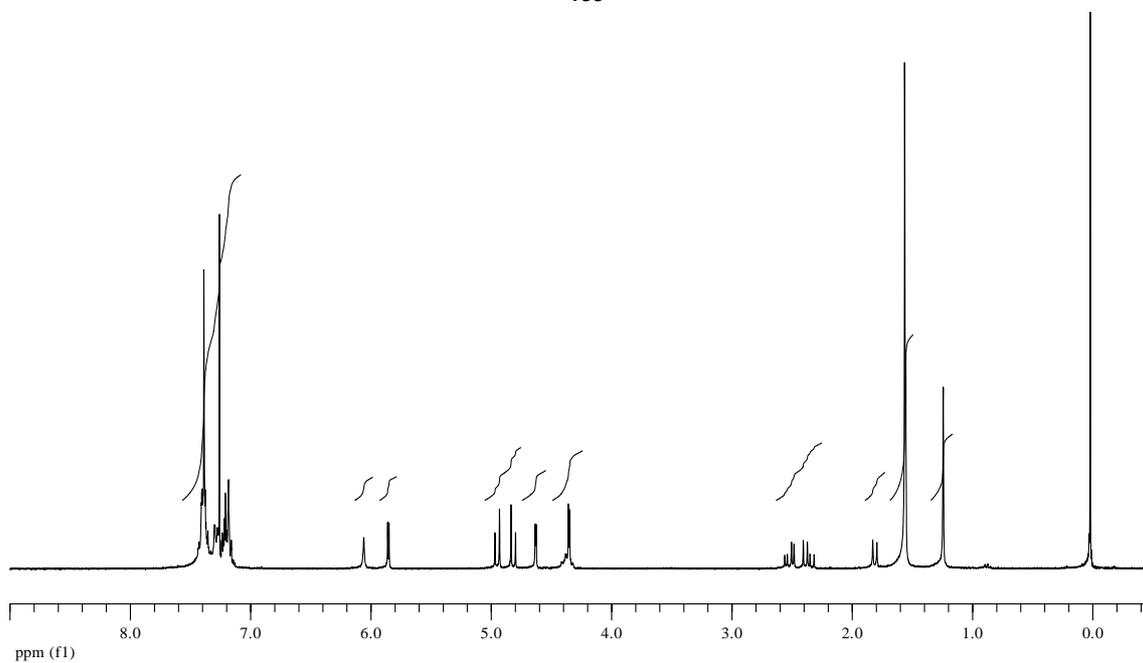
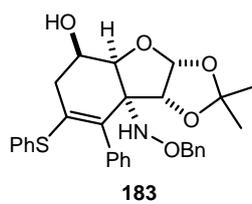
DEPT (J = 140)

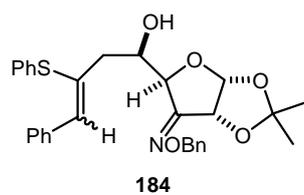




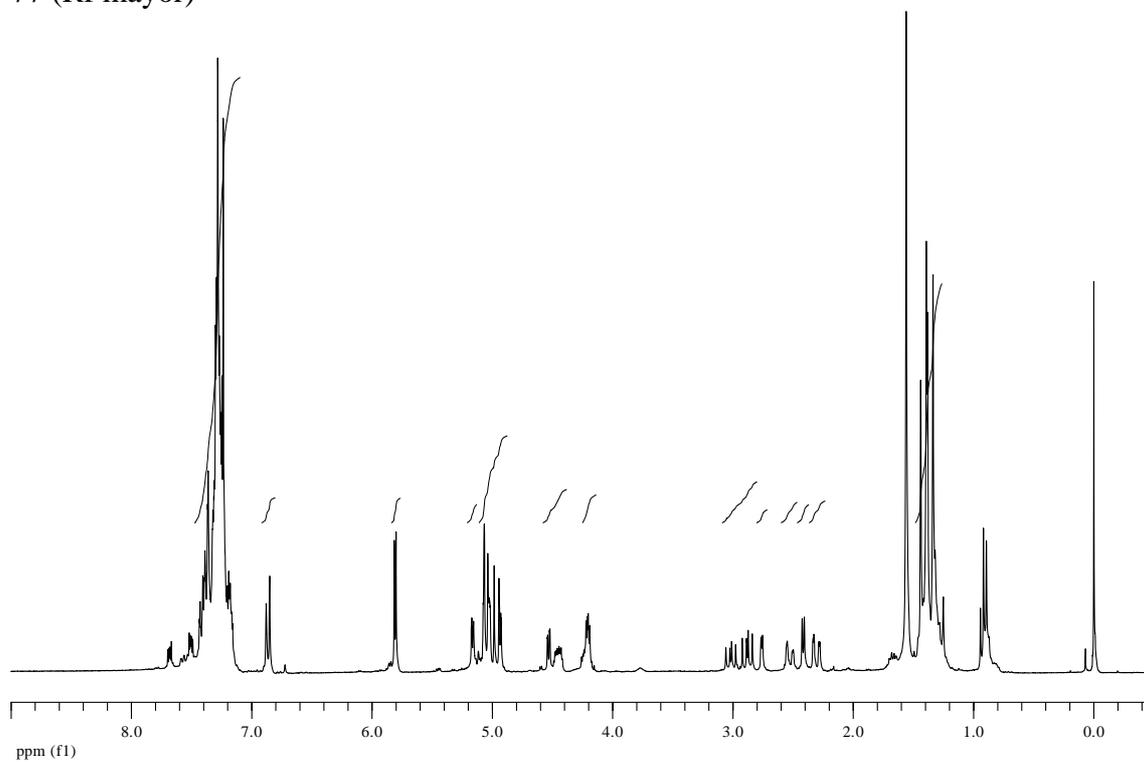




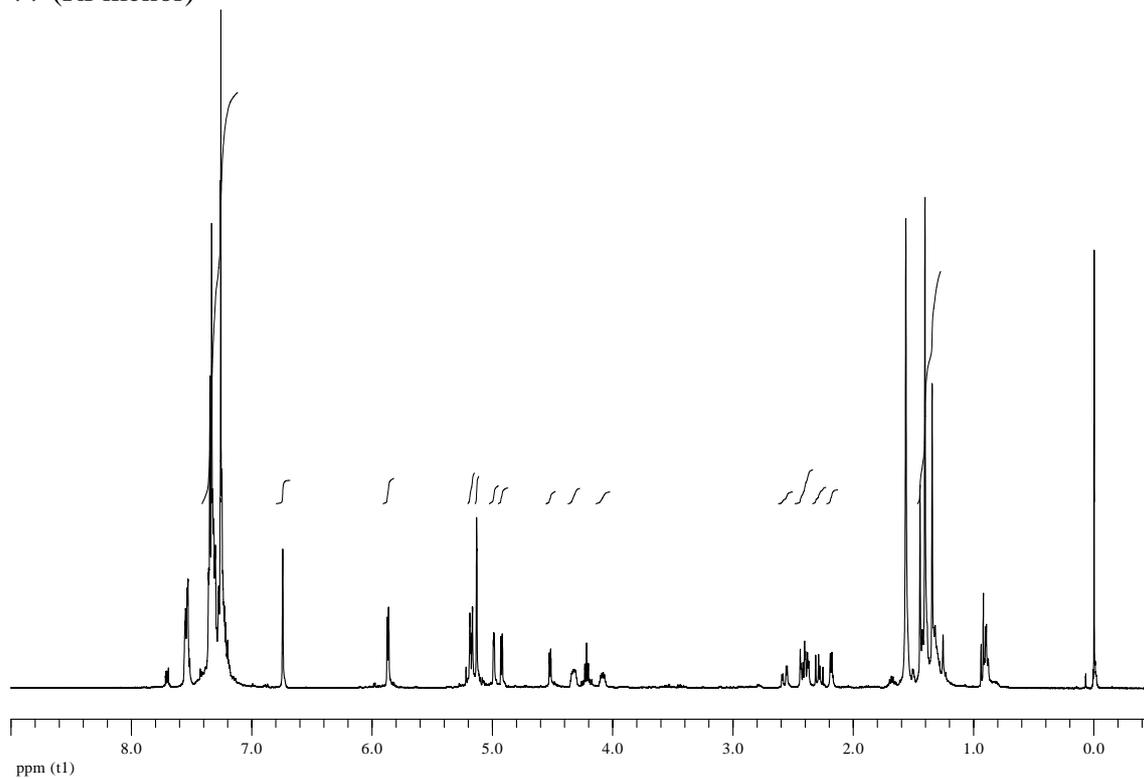


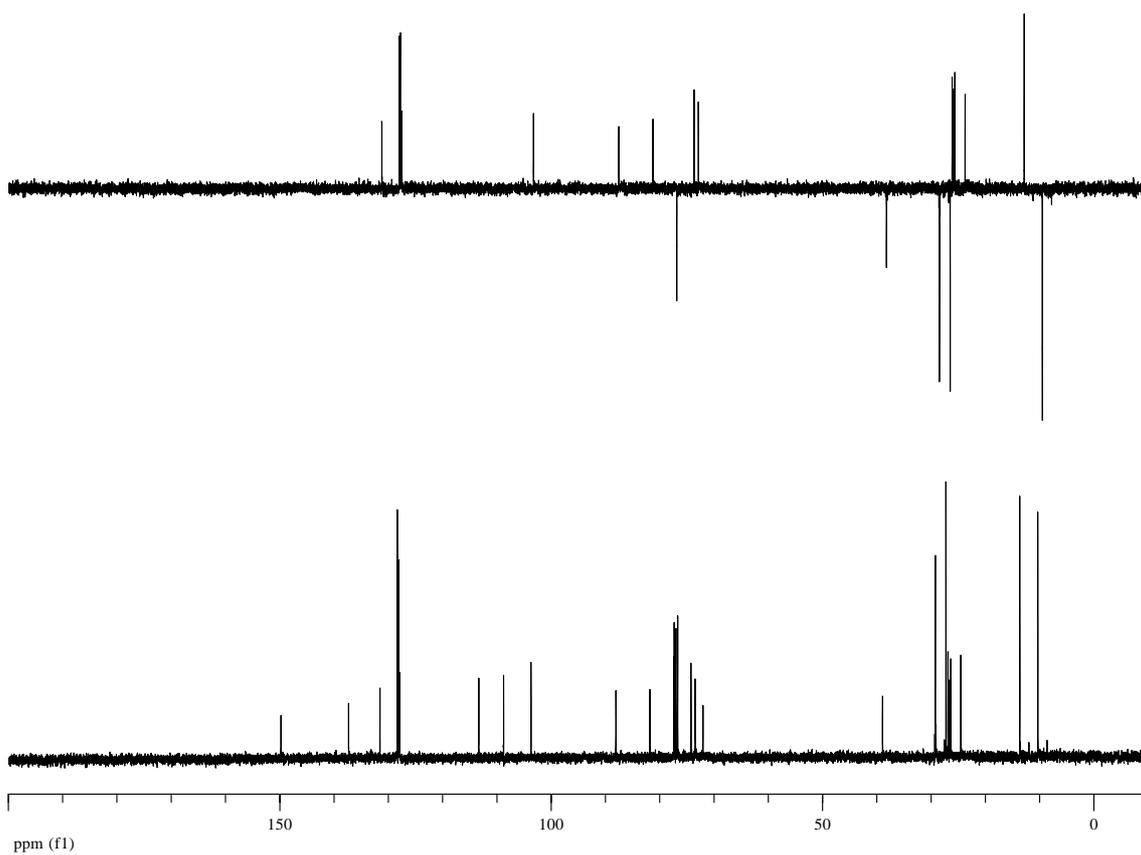
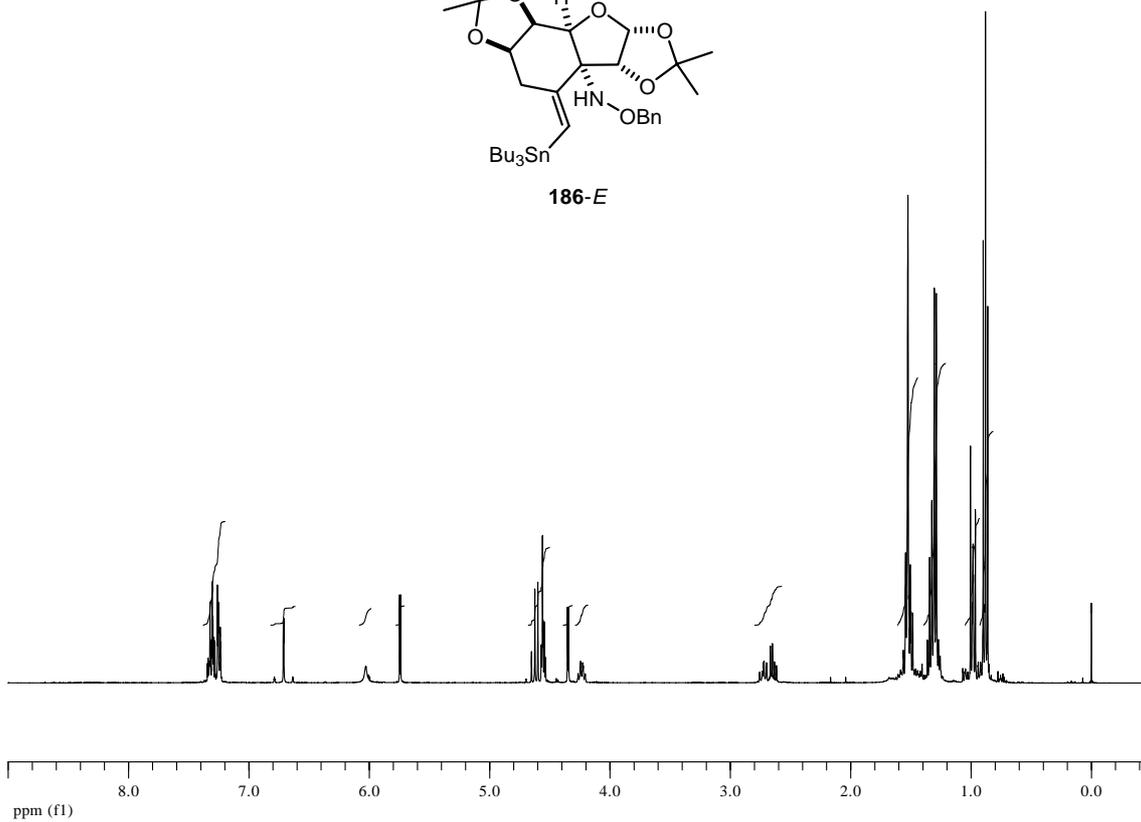
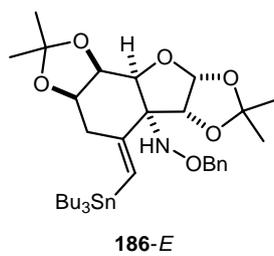


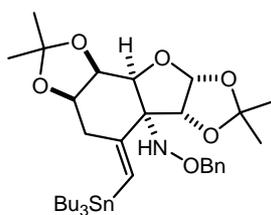
77 (Rf mayor)



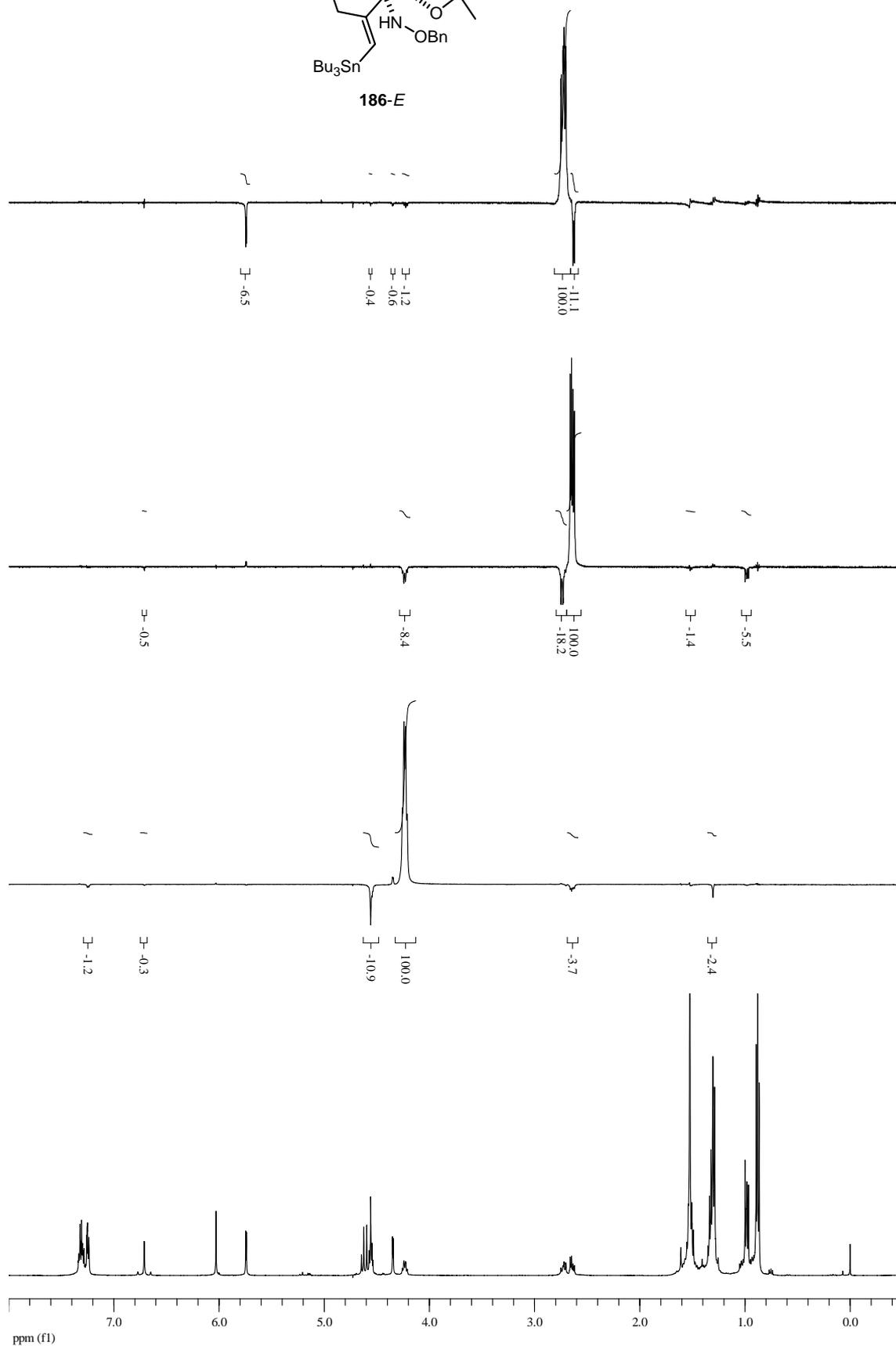
77 (Rf menor)

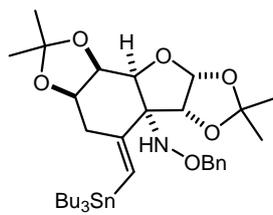




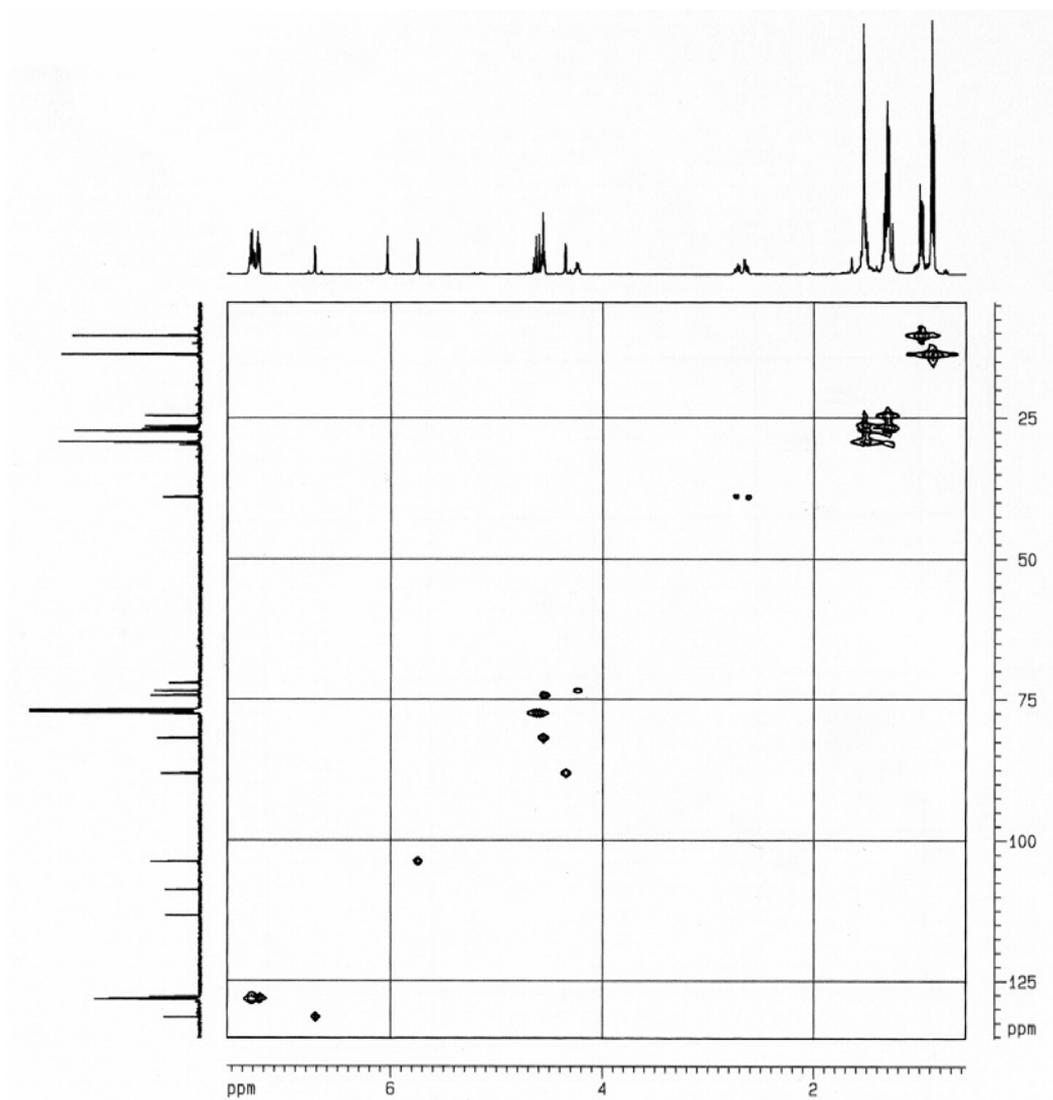


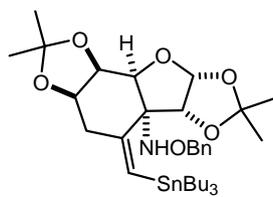
186-E



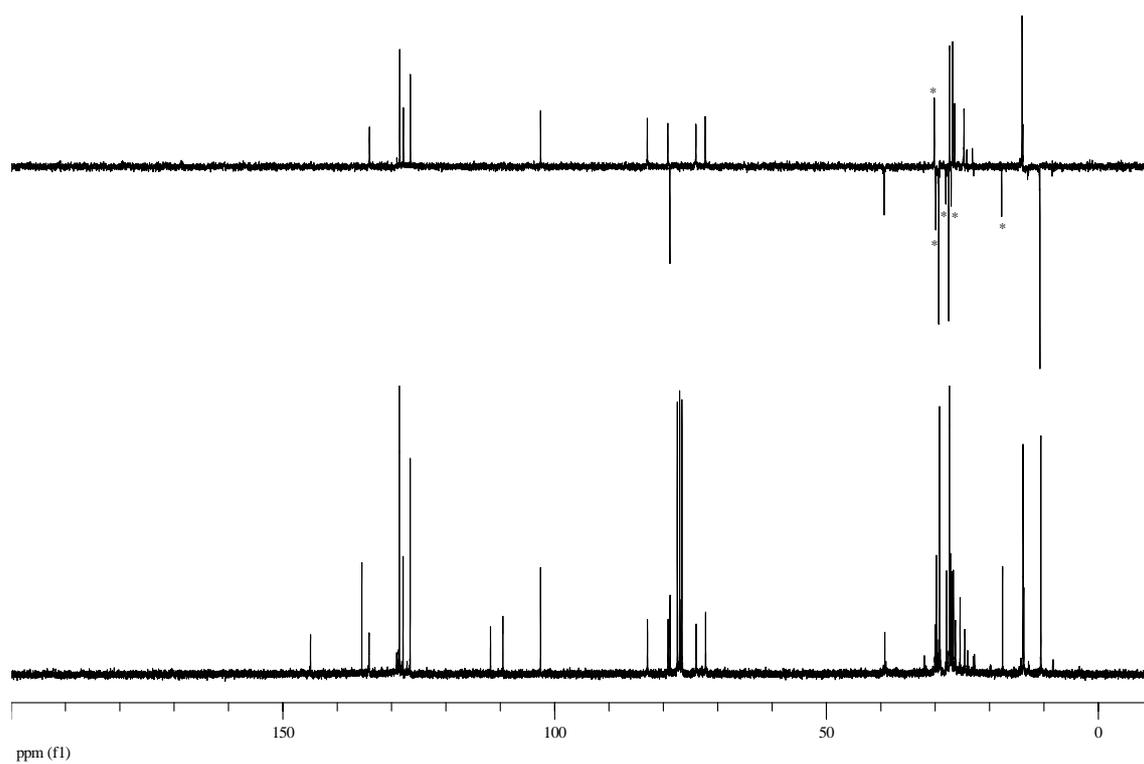
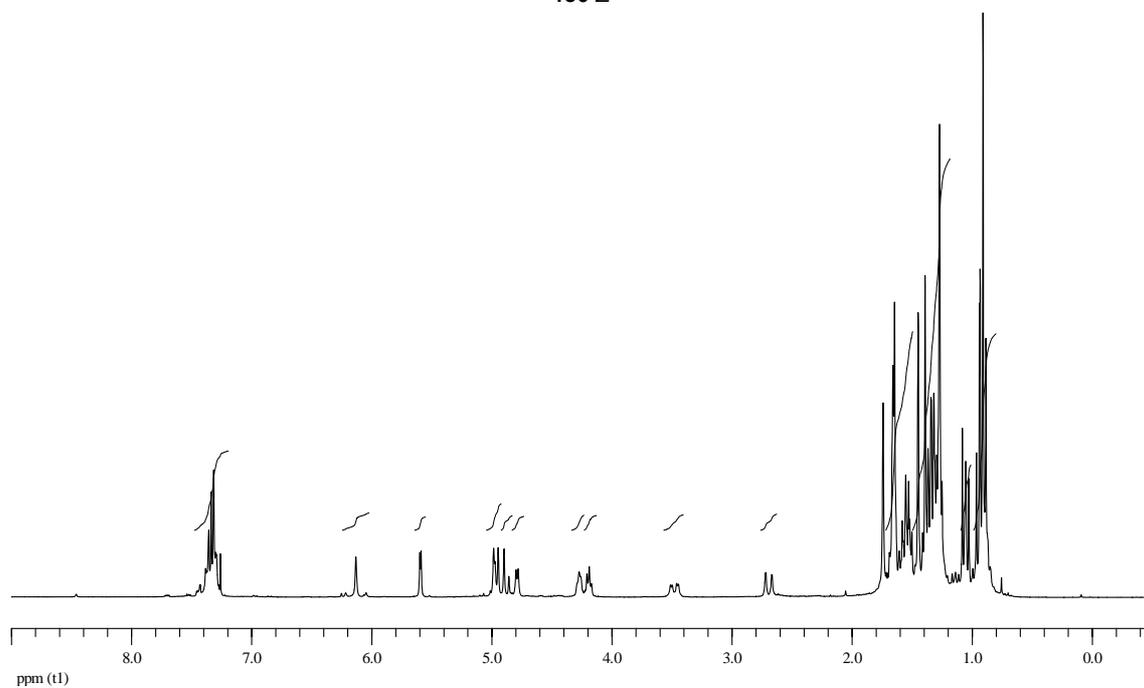


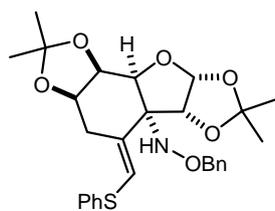
186-E



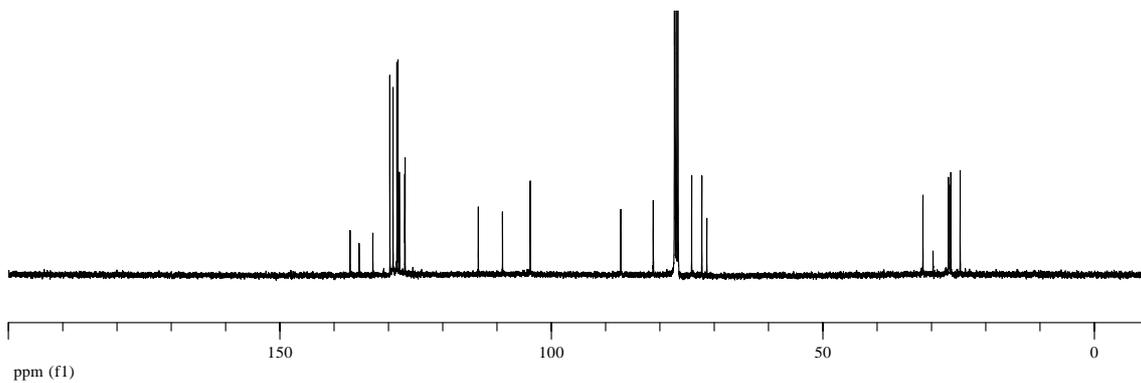
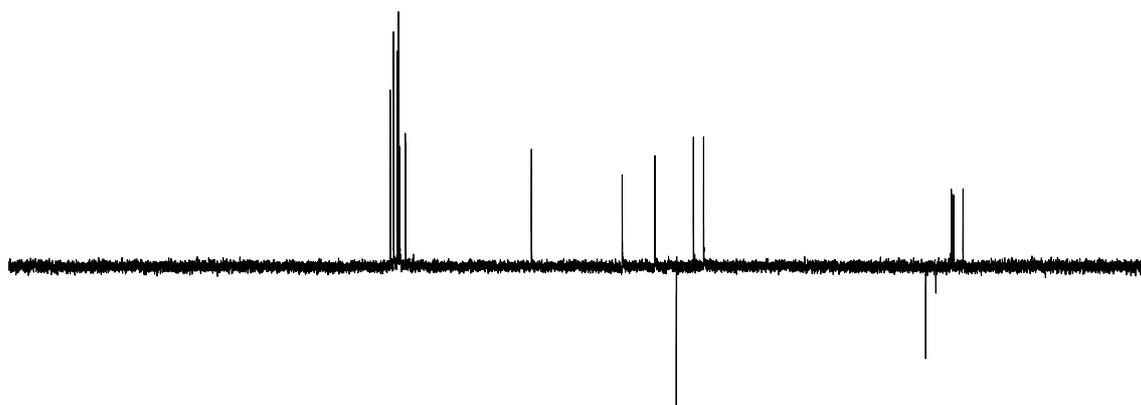
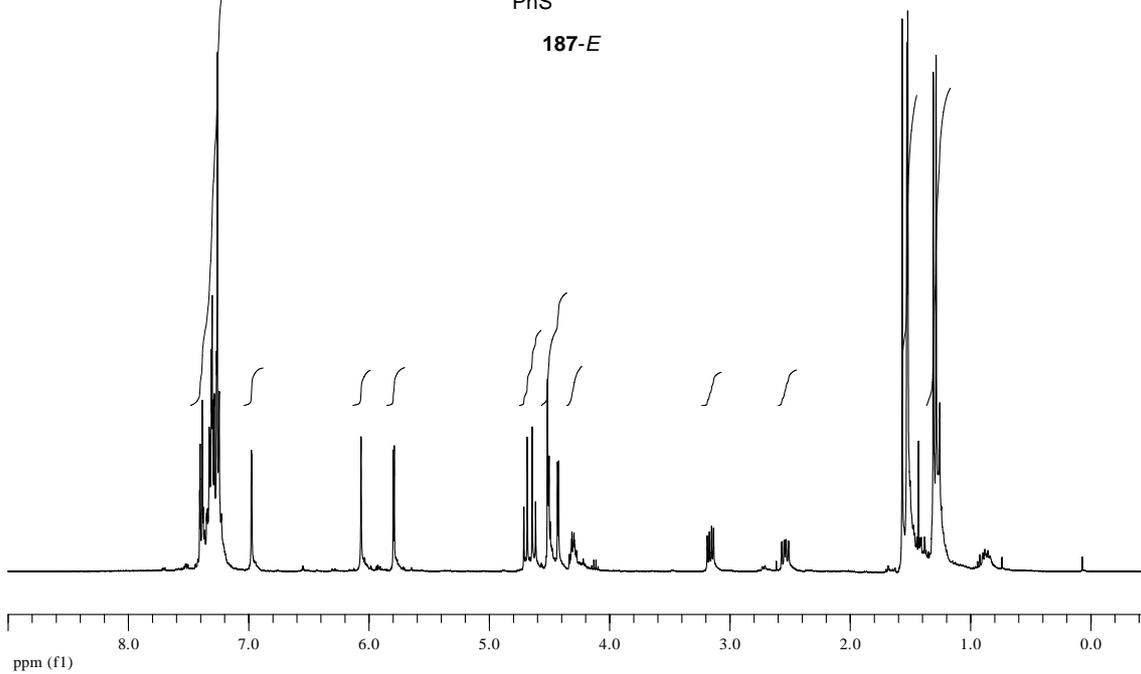


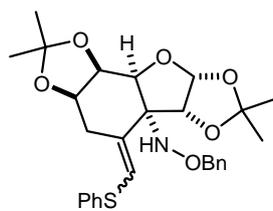
186-Z



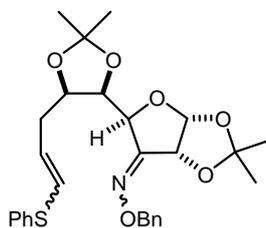
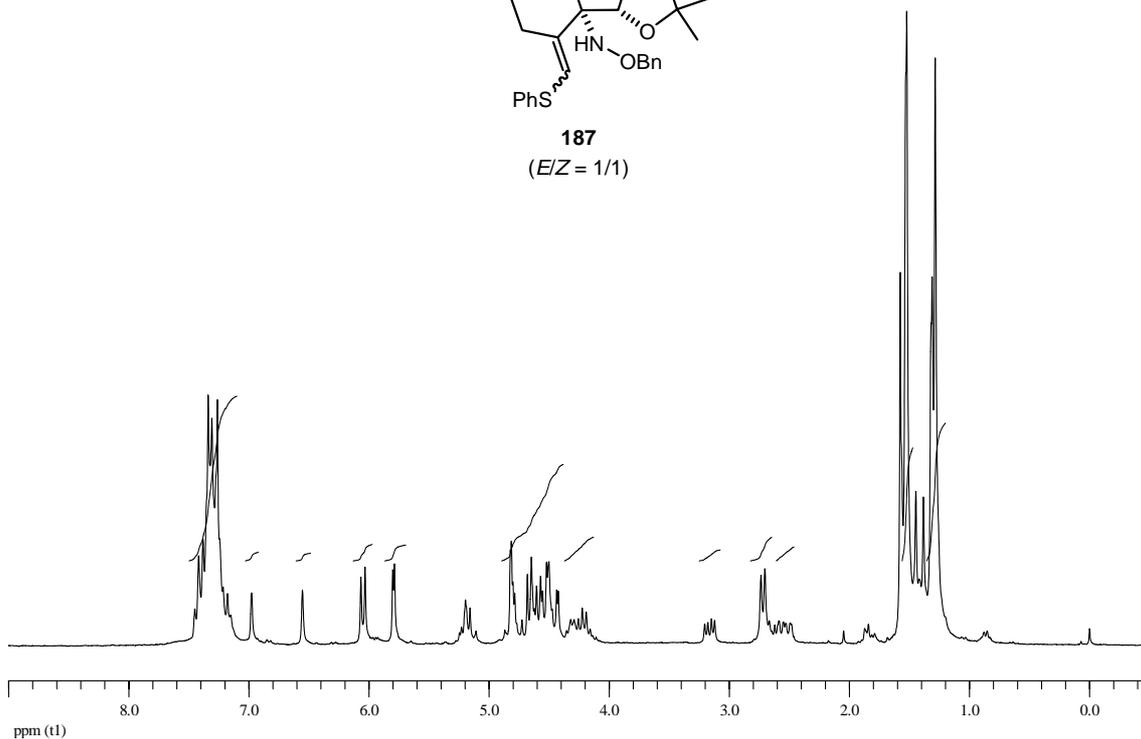


**187-E**

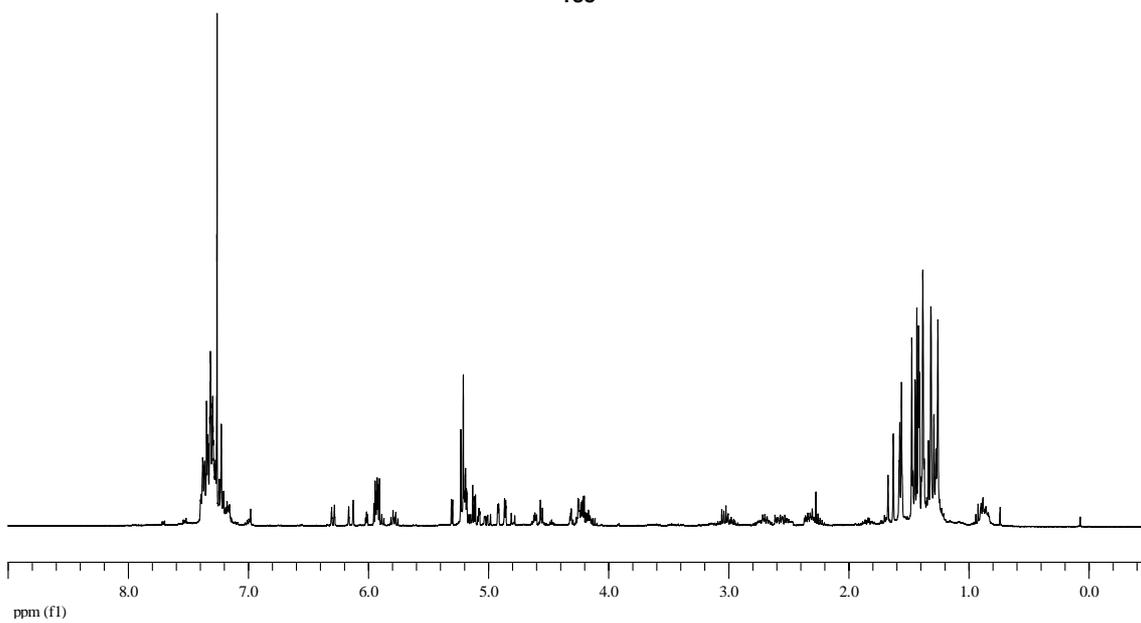


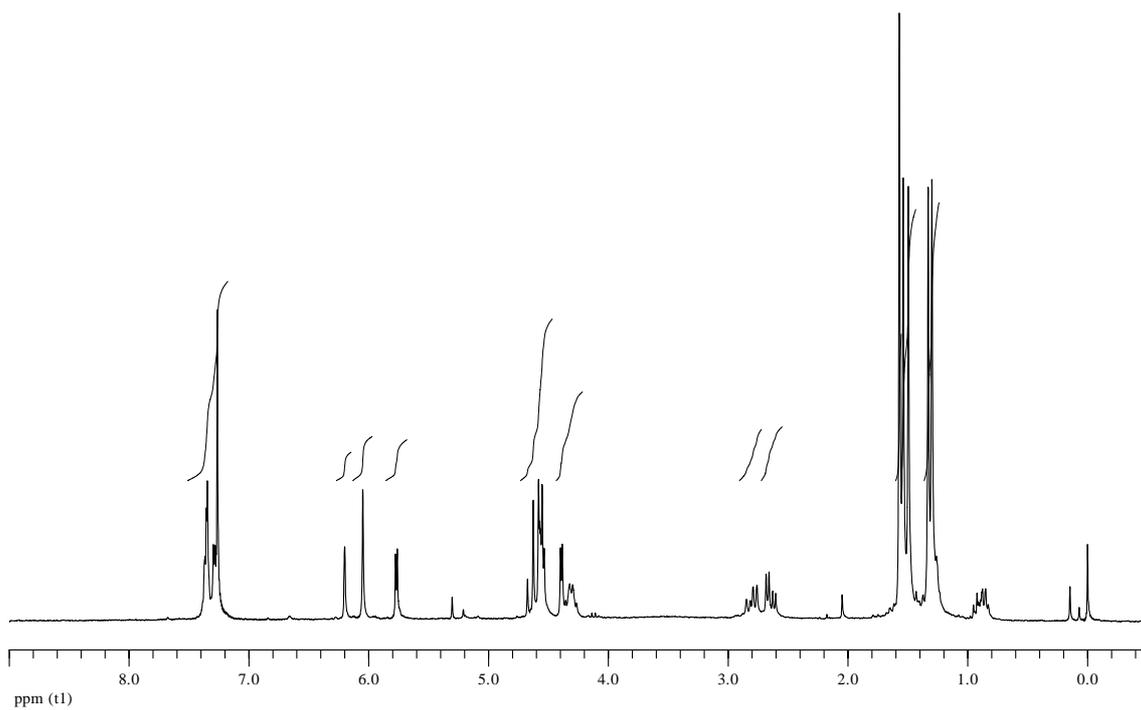
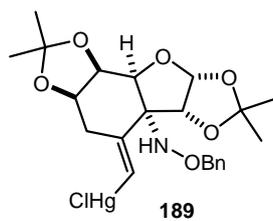


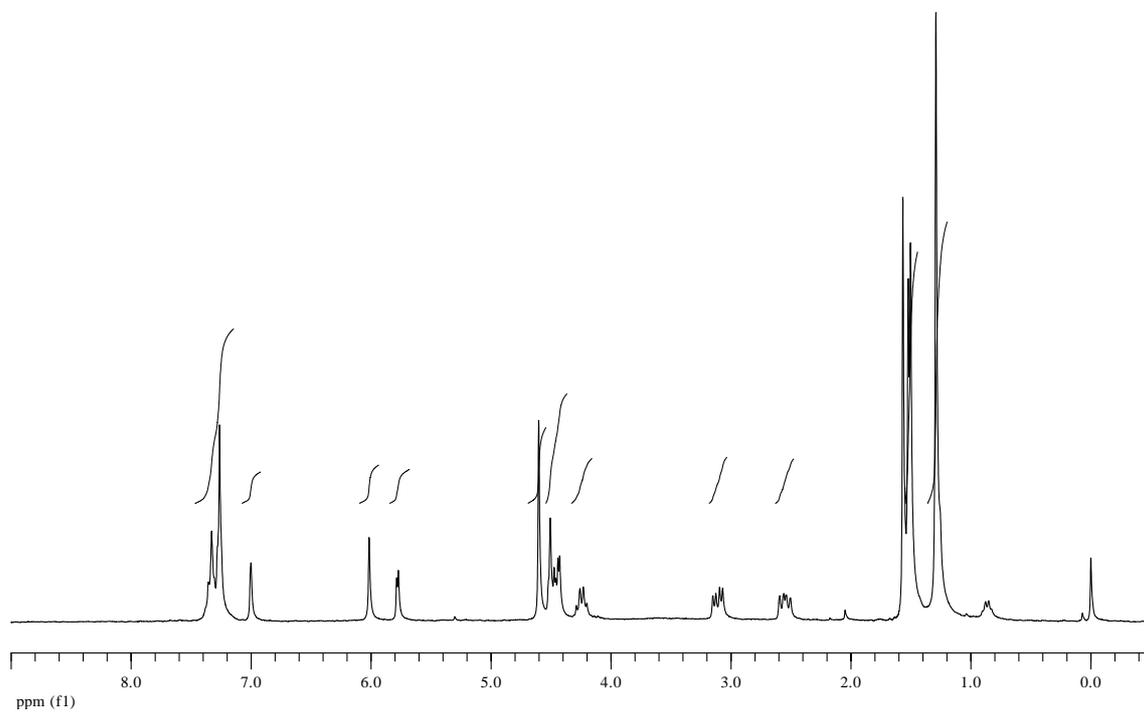
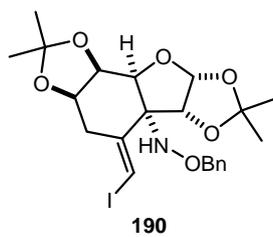
**187**  
(E/Z = 1/1)

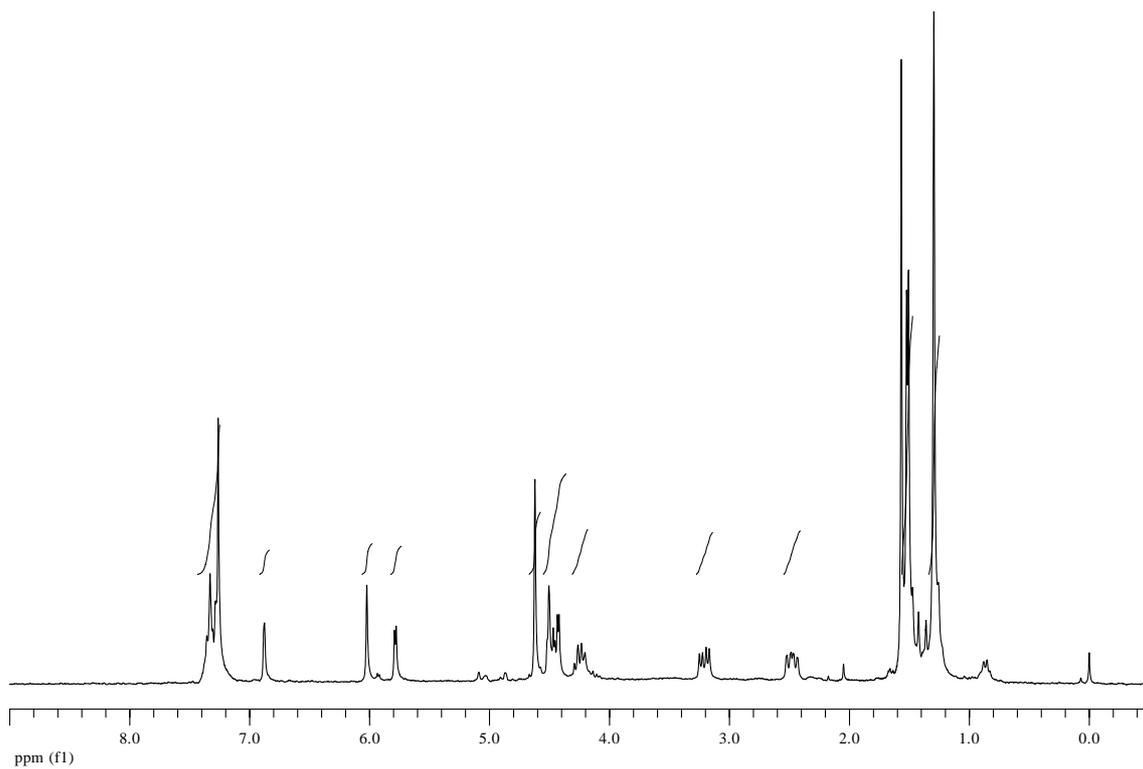
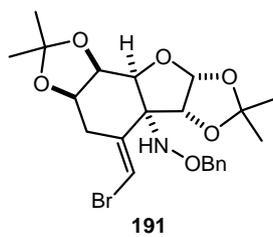


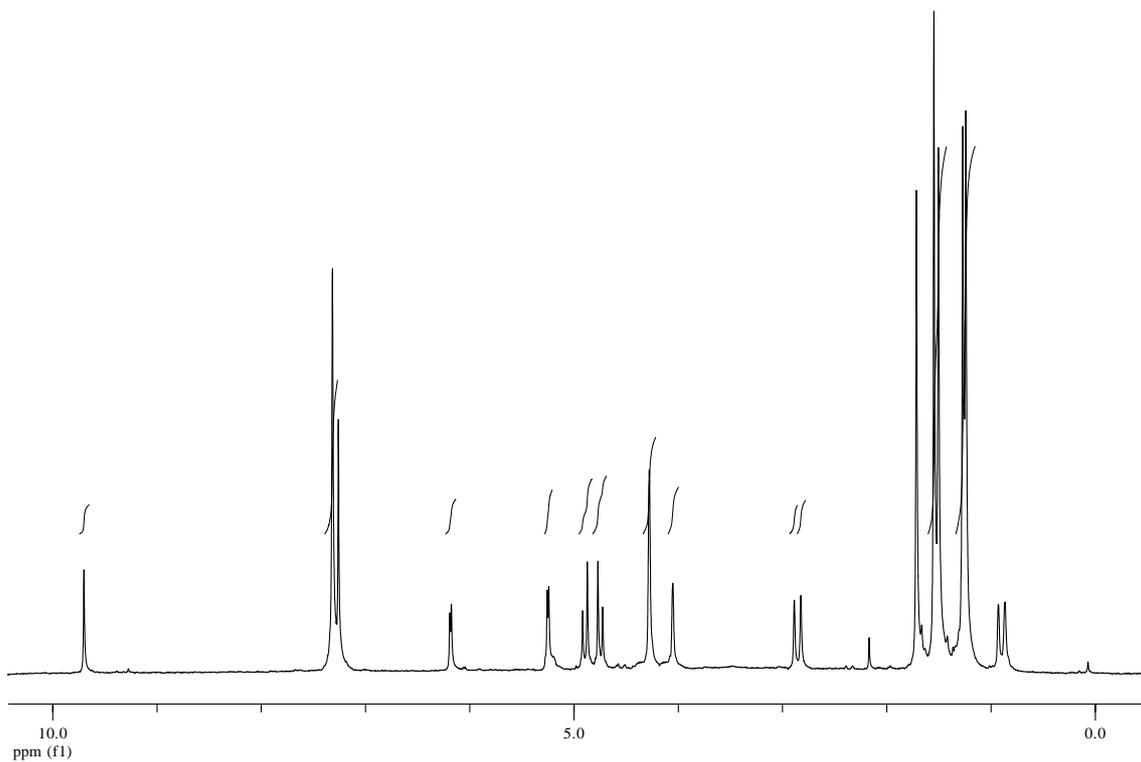
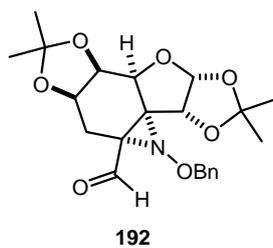
**188**

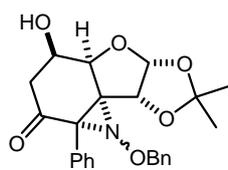




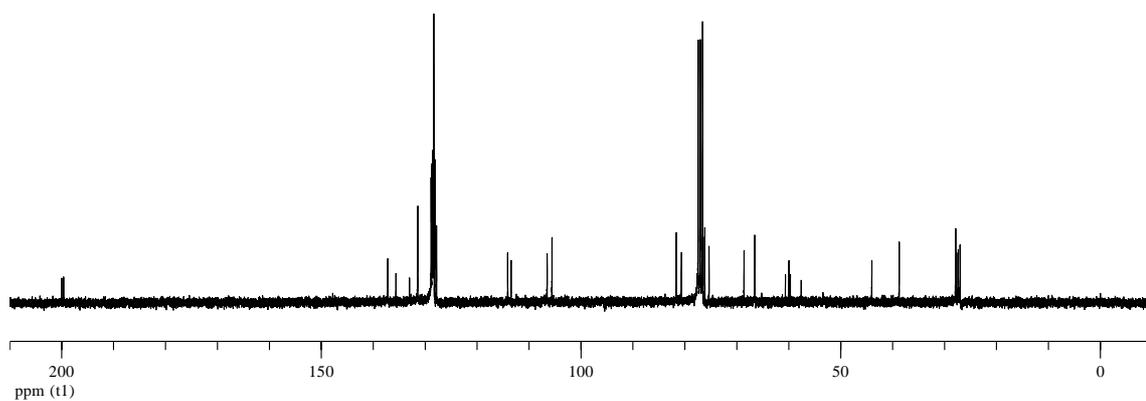
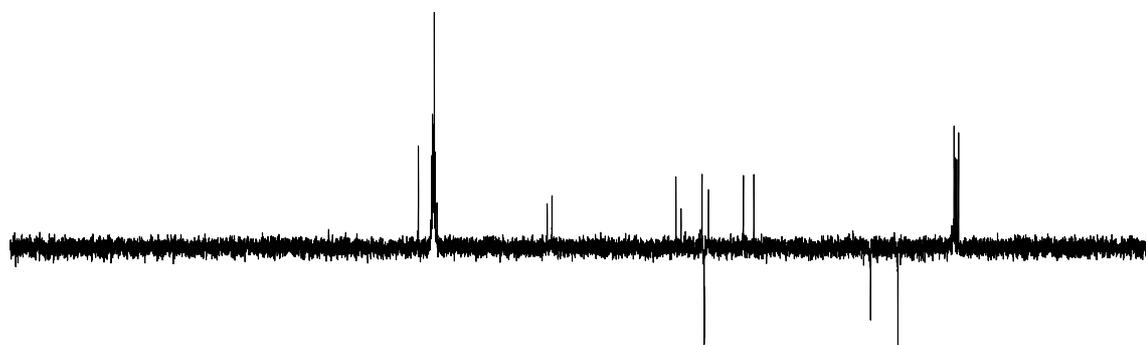
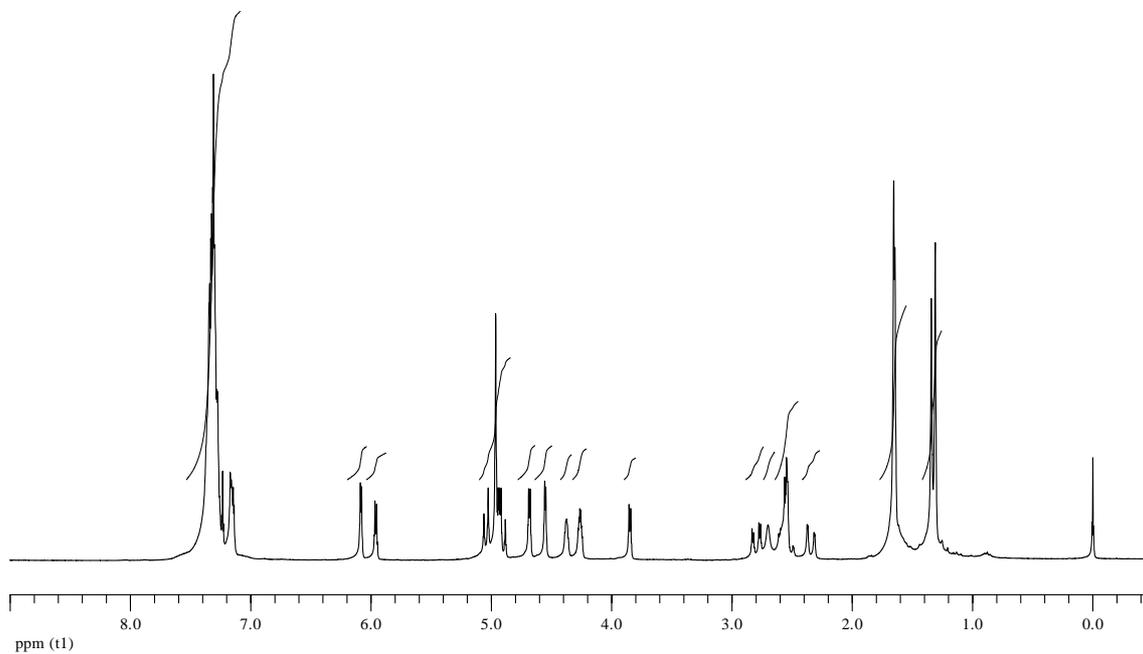




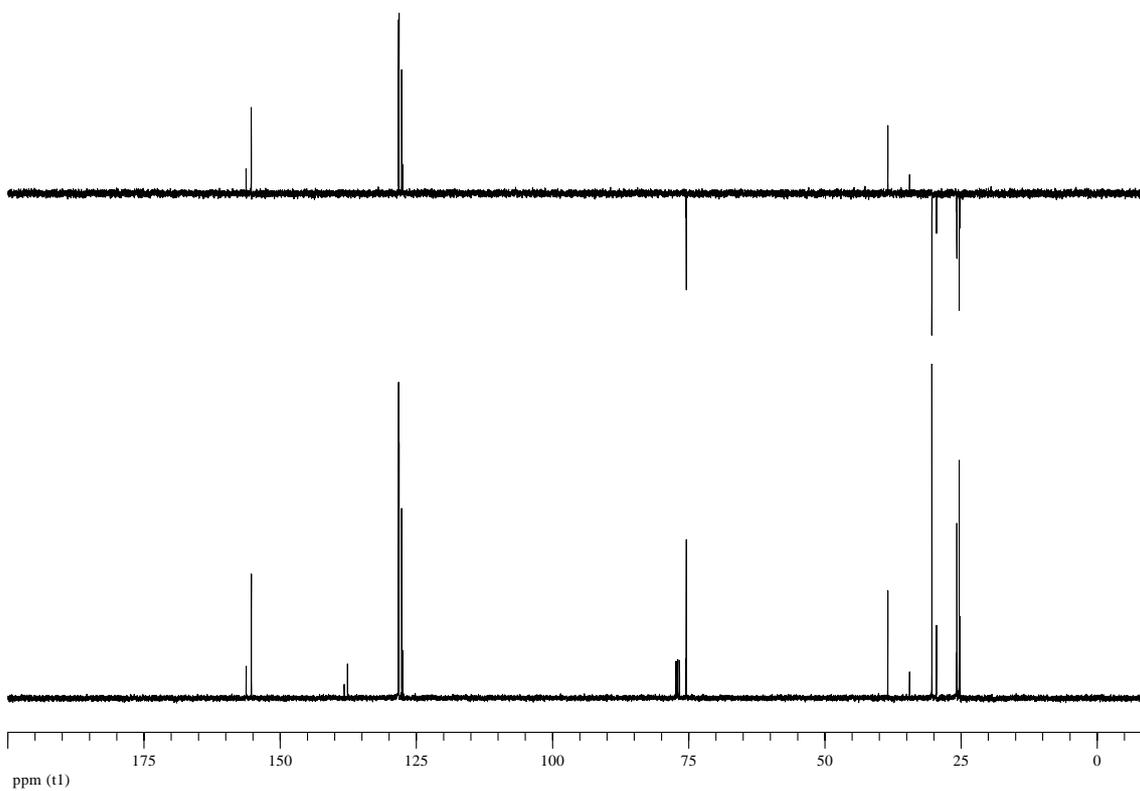
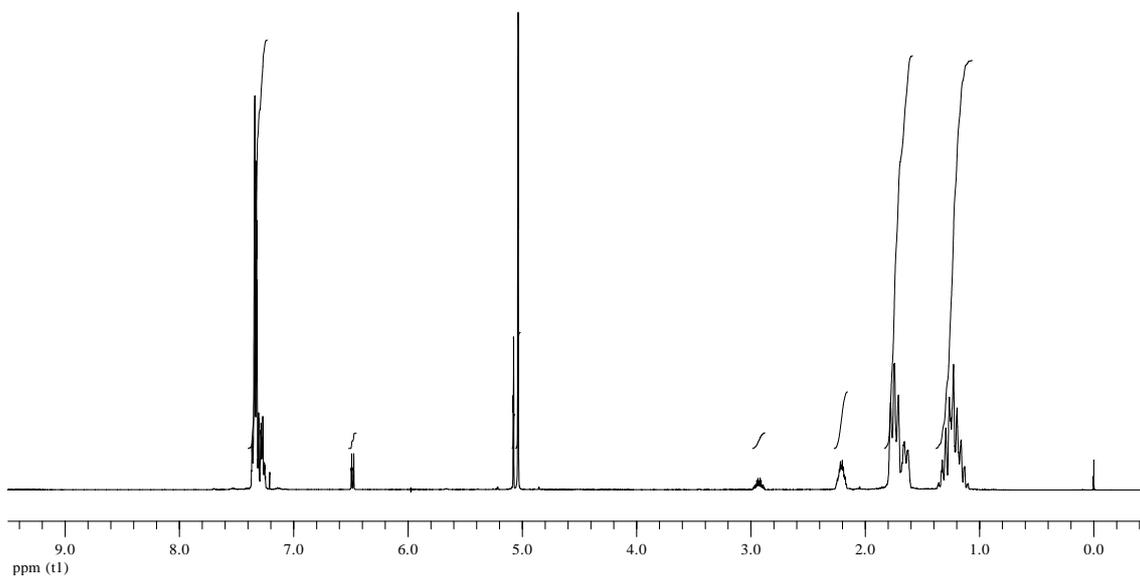
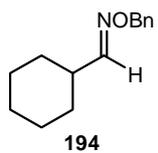


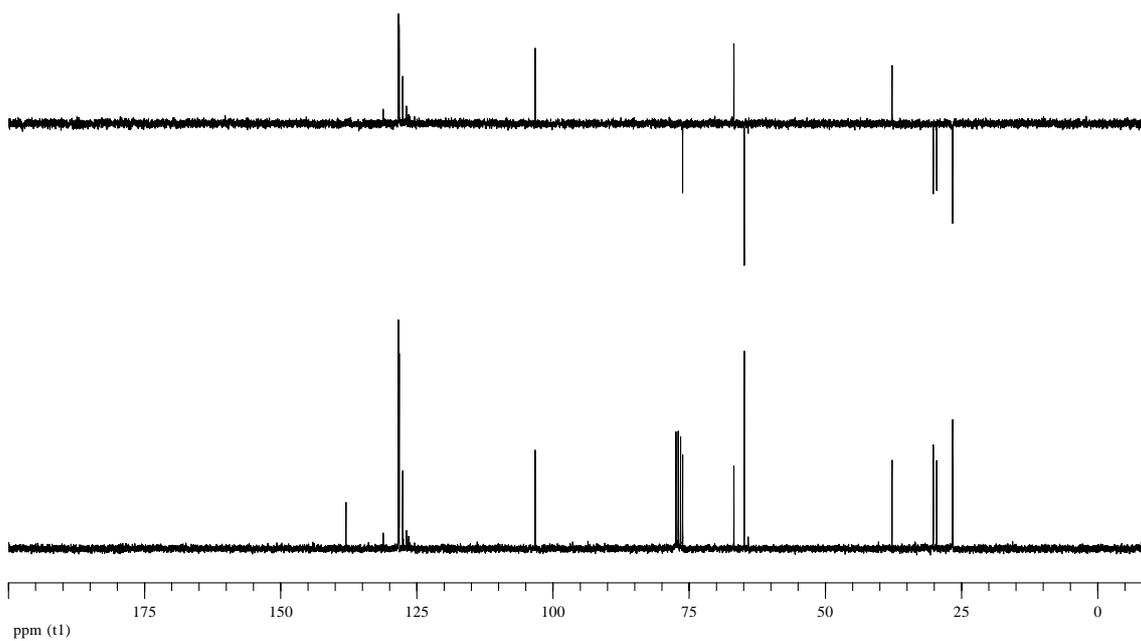
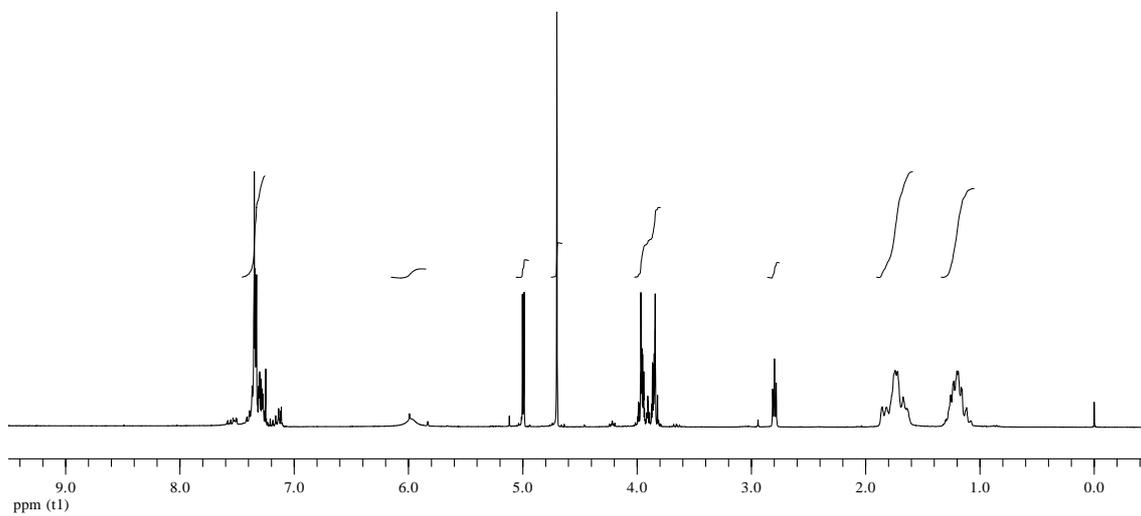
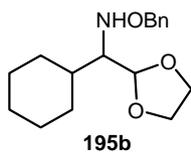


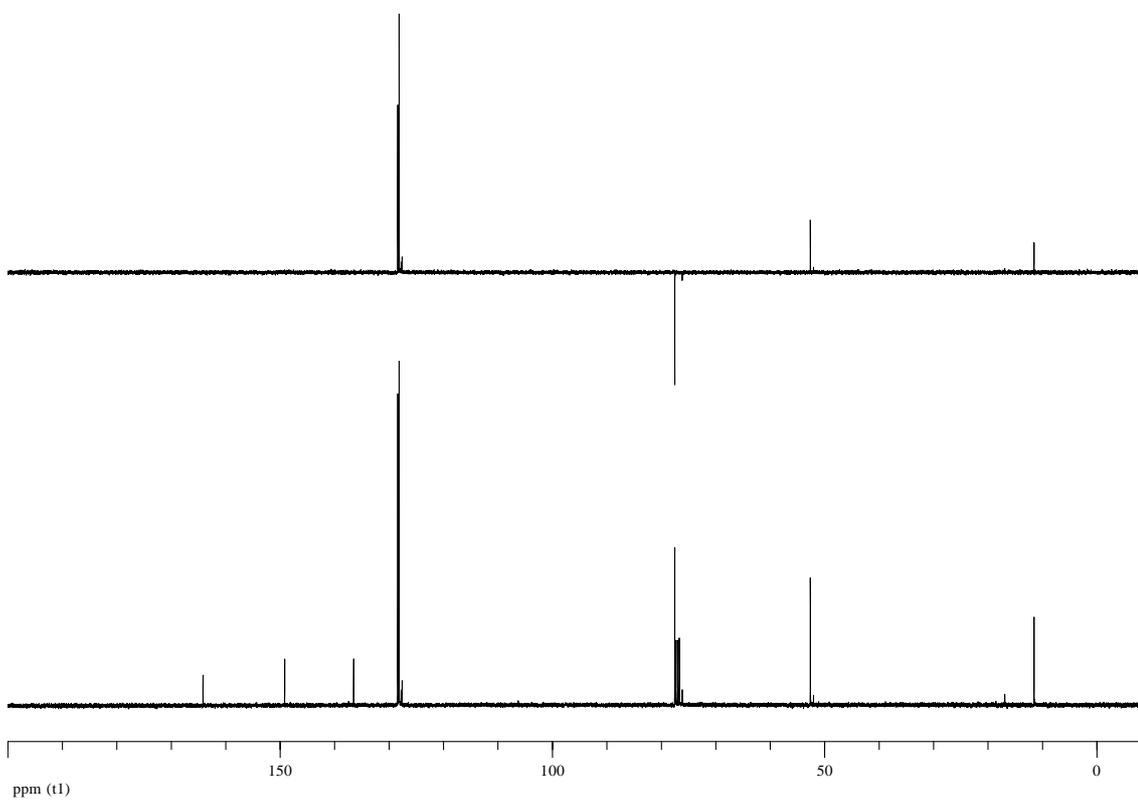
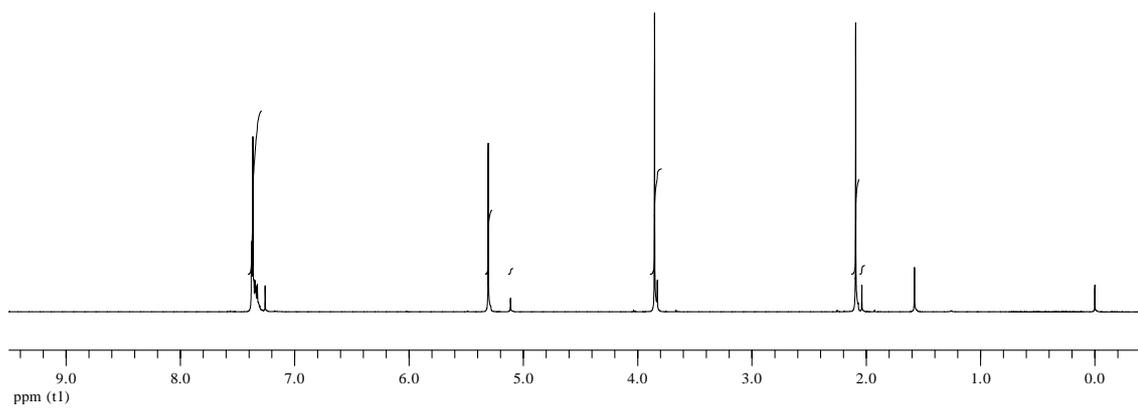
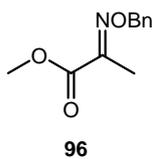
**193**

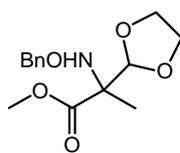




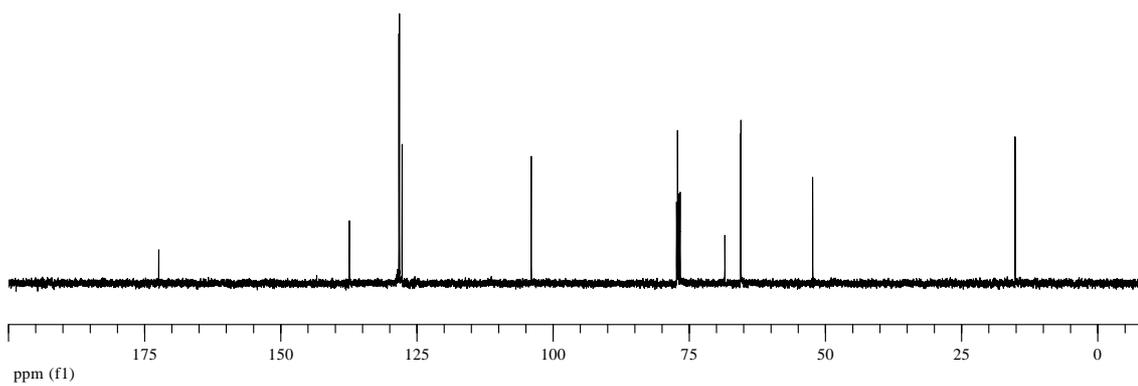
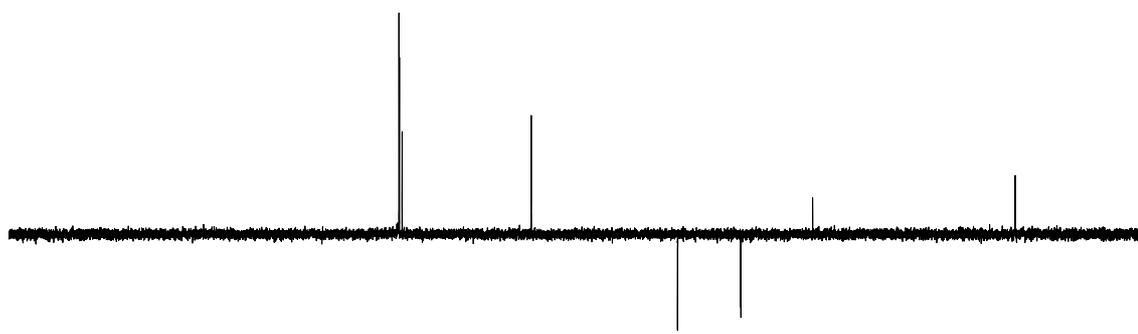
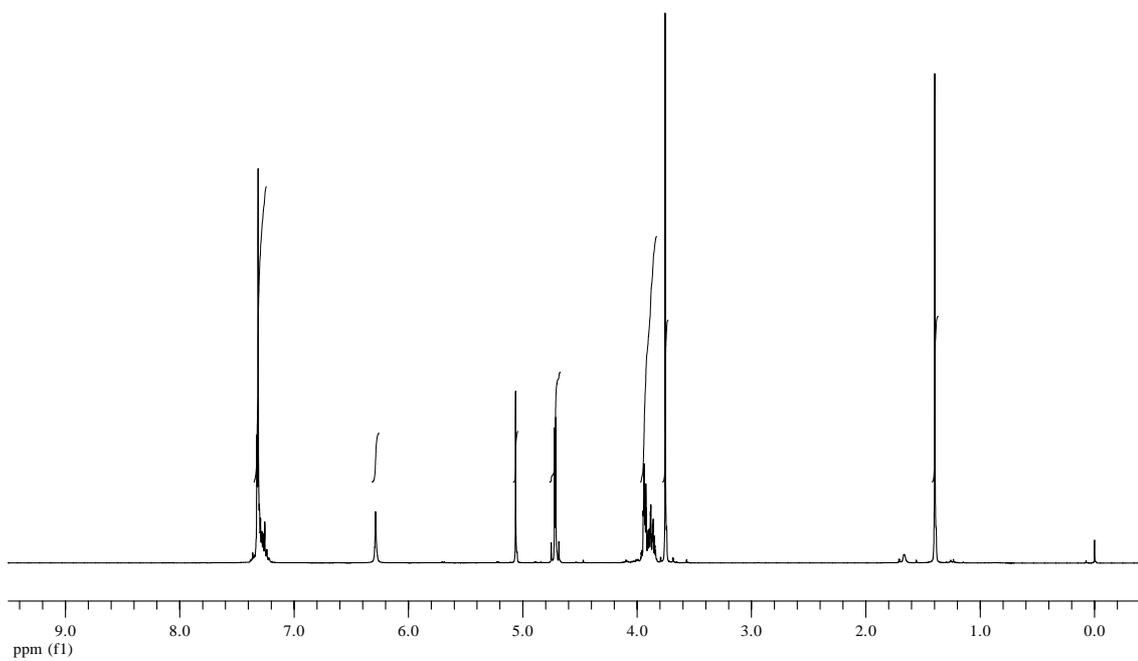


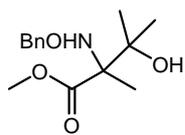




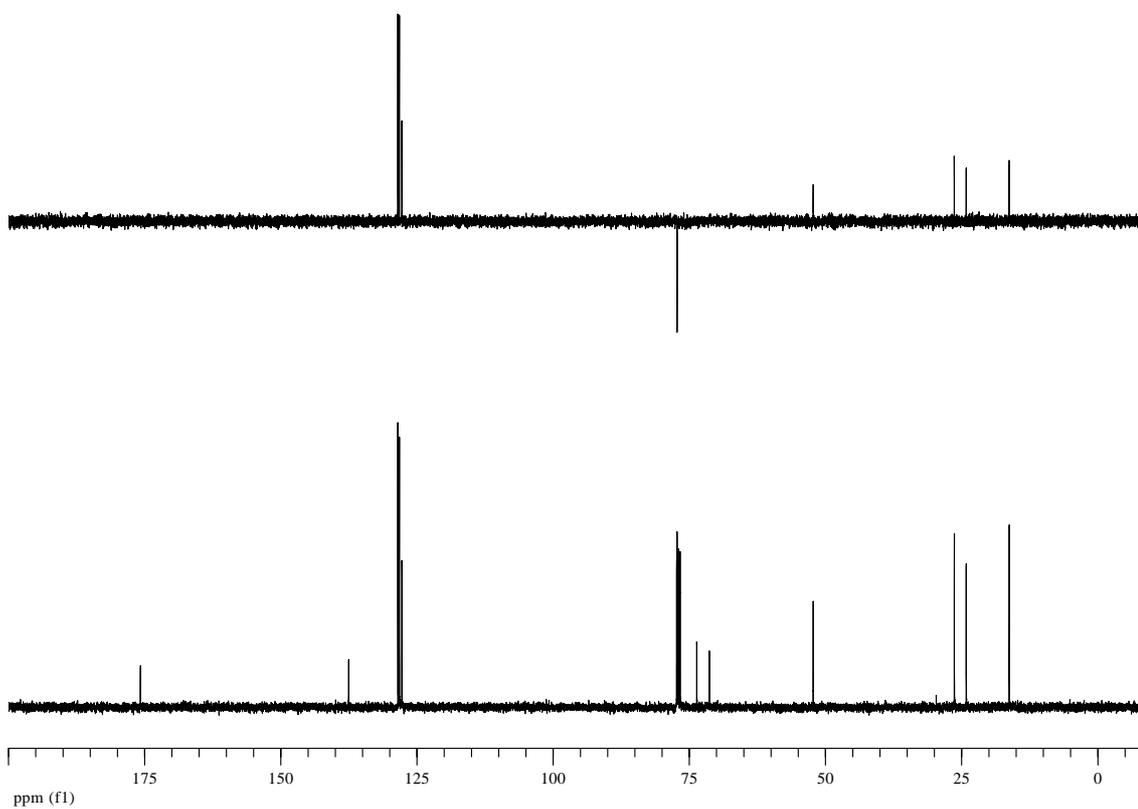
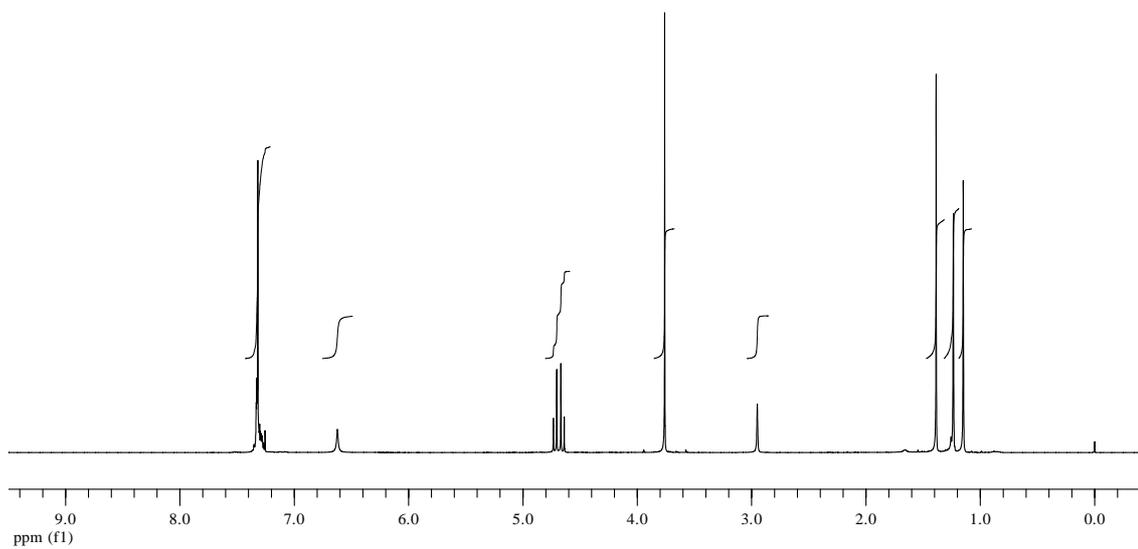


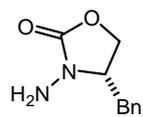
98a



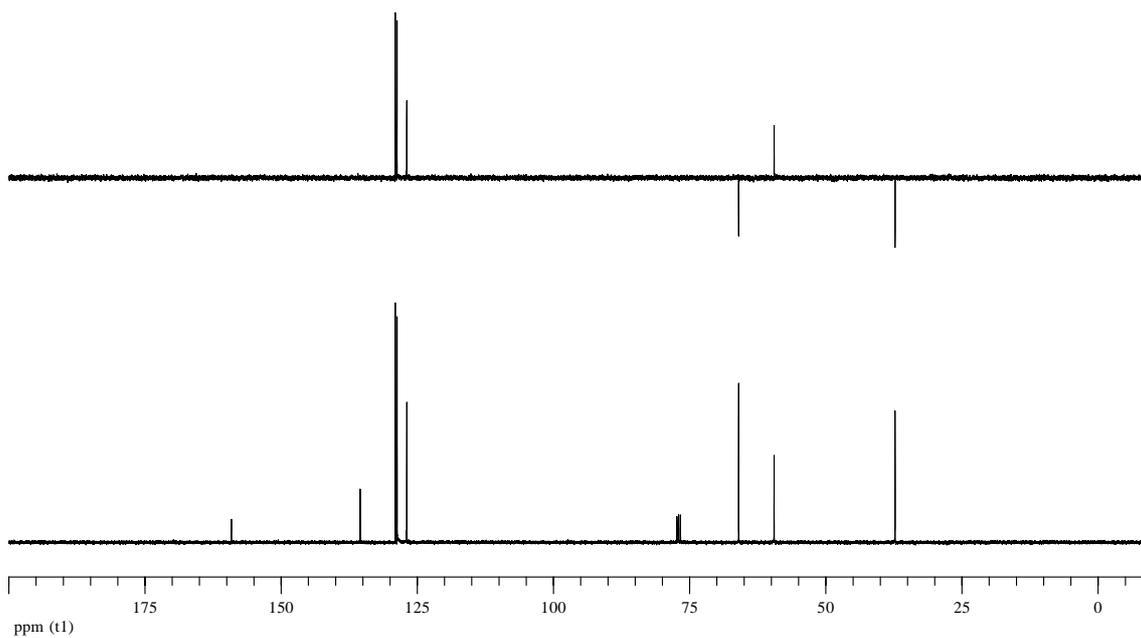
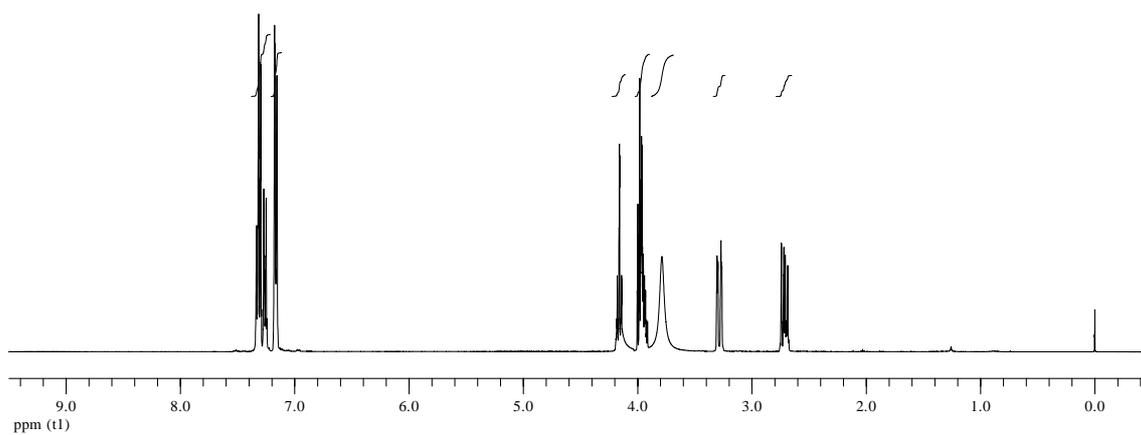


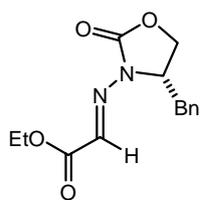
98b



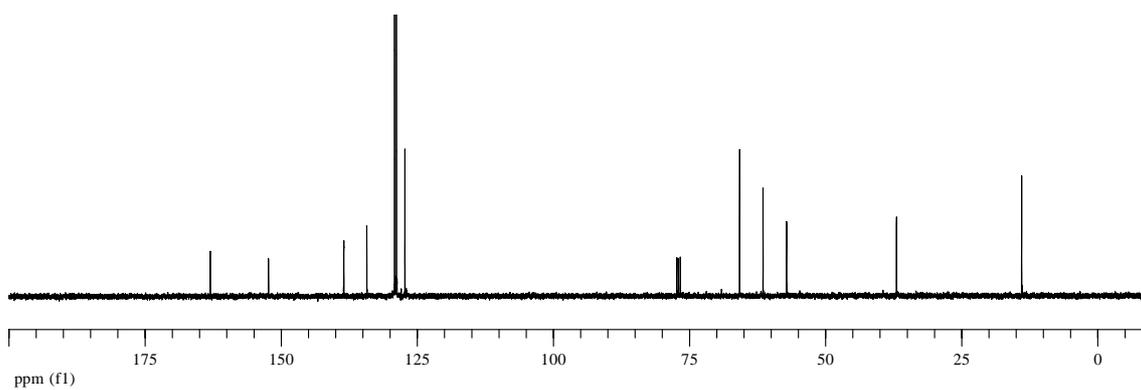
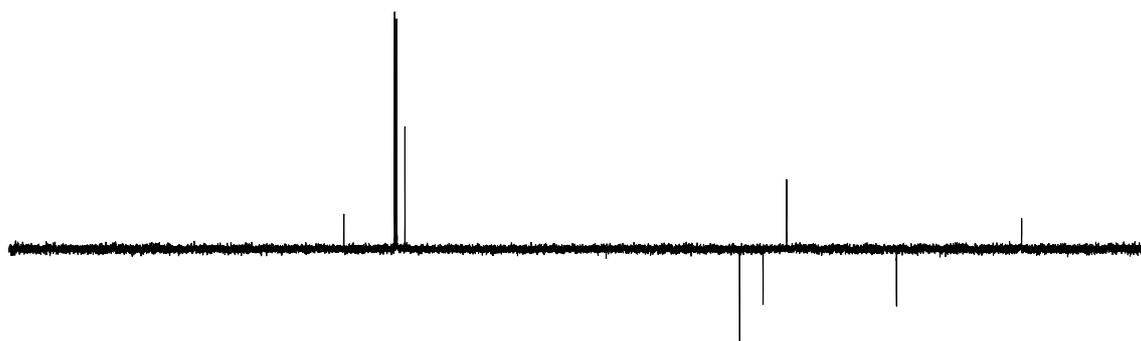
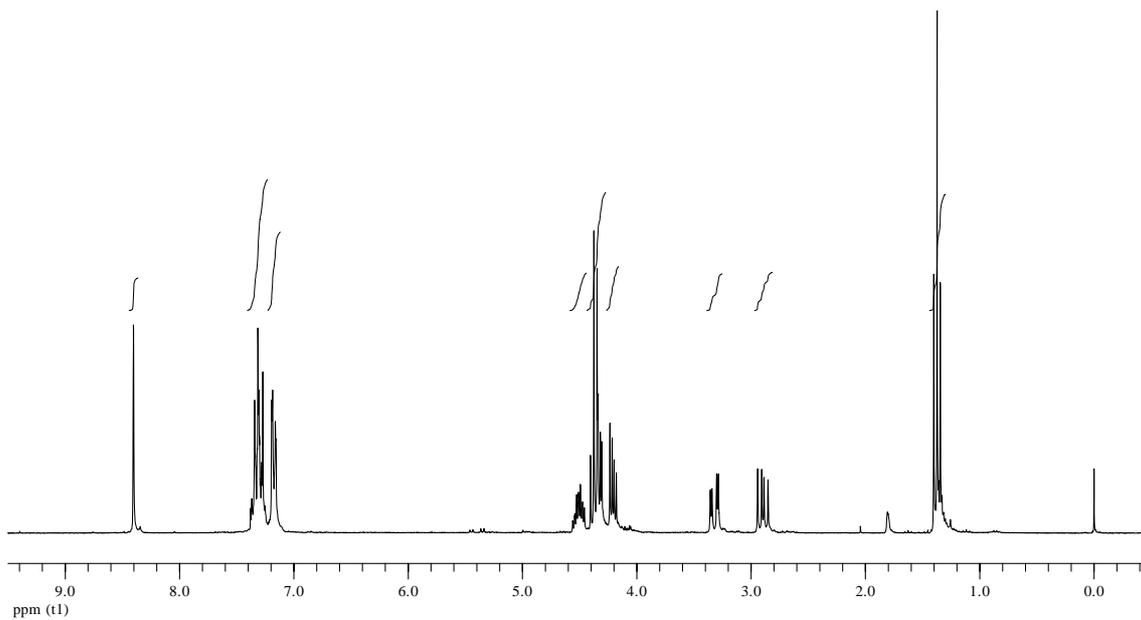


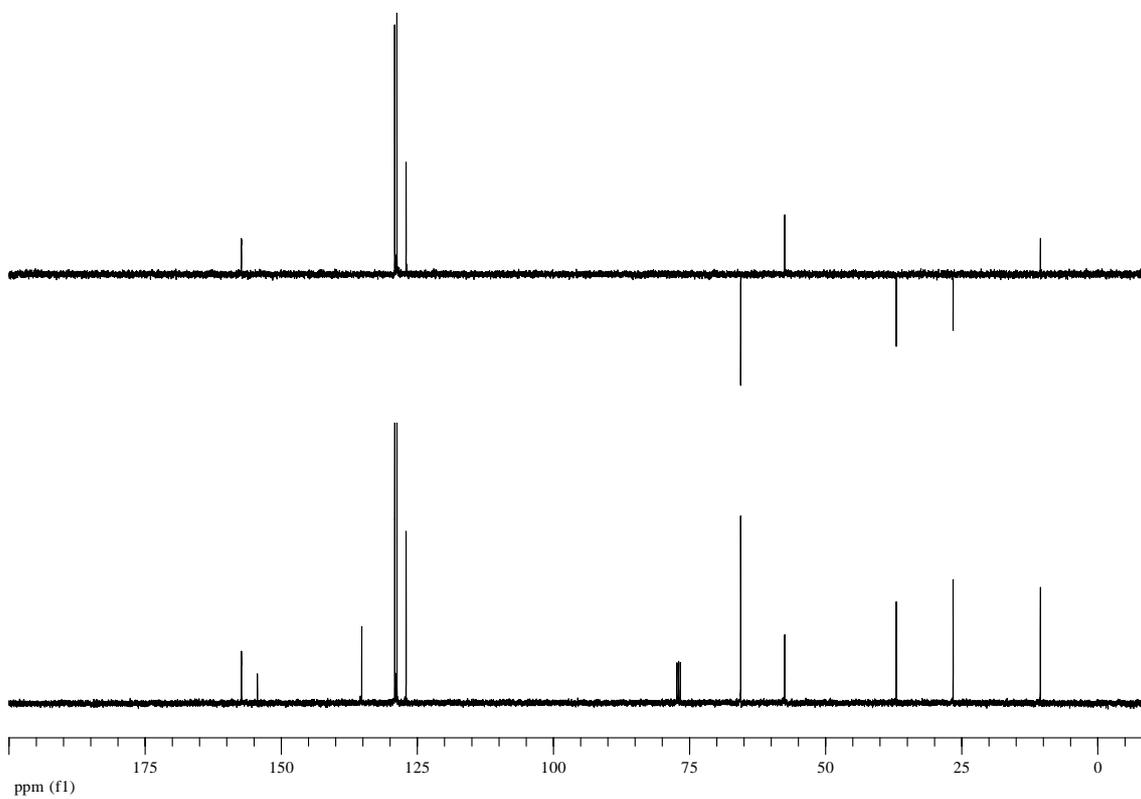
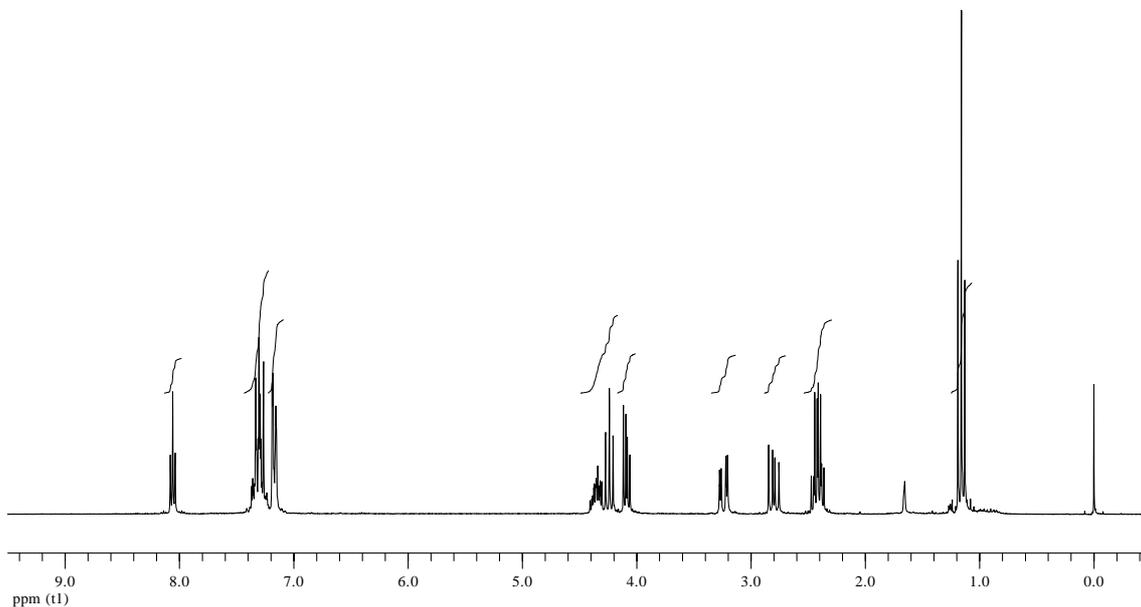
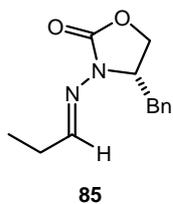
**200-S**

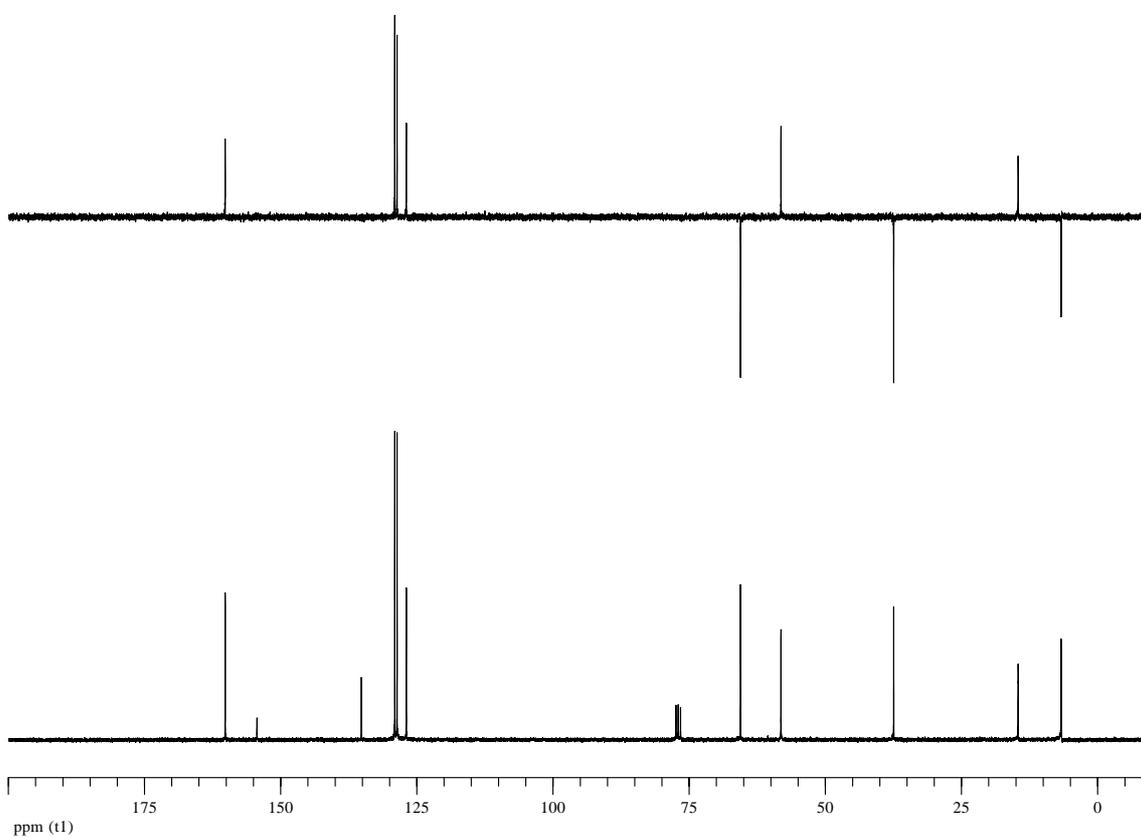
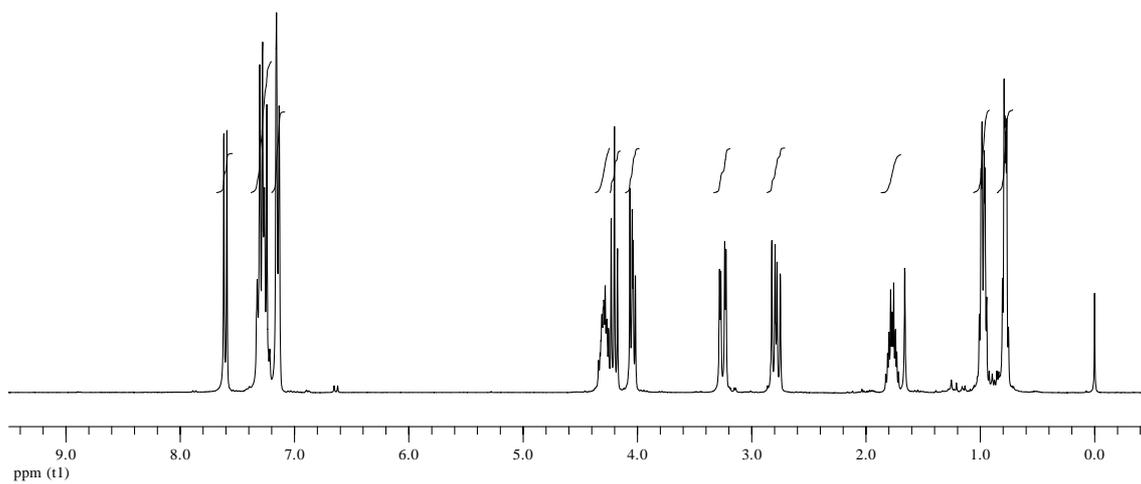
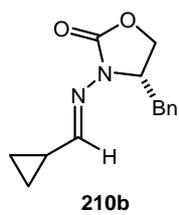


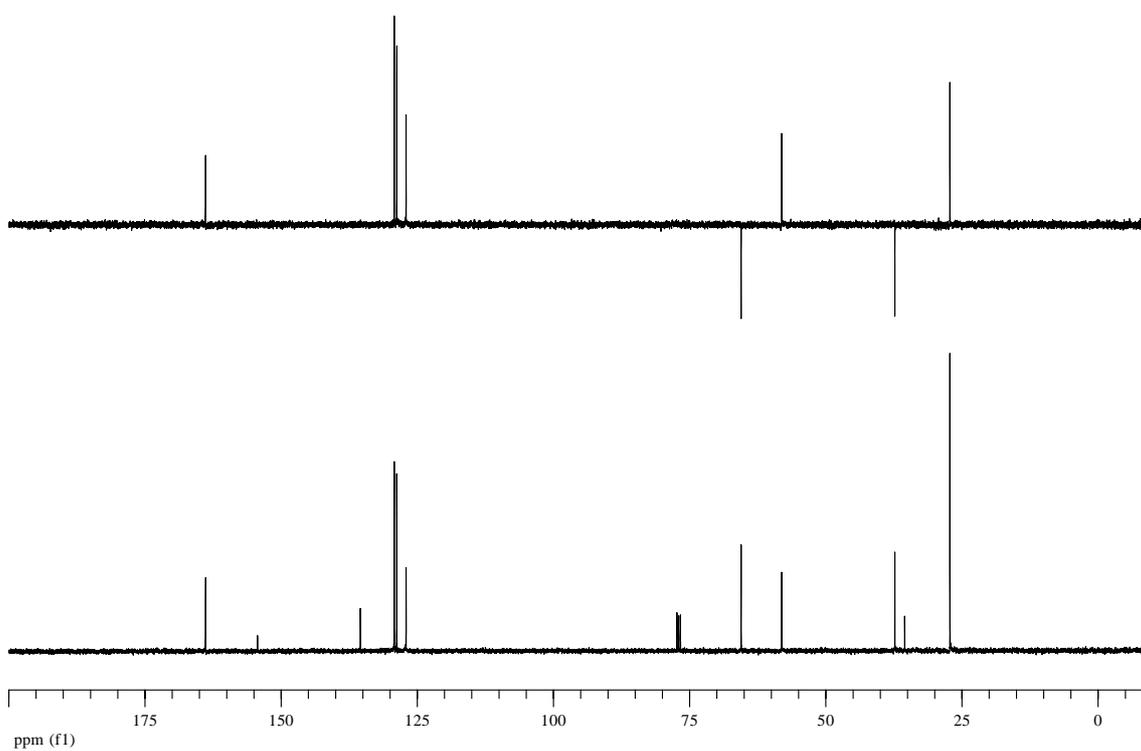
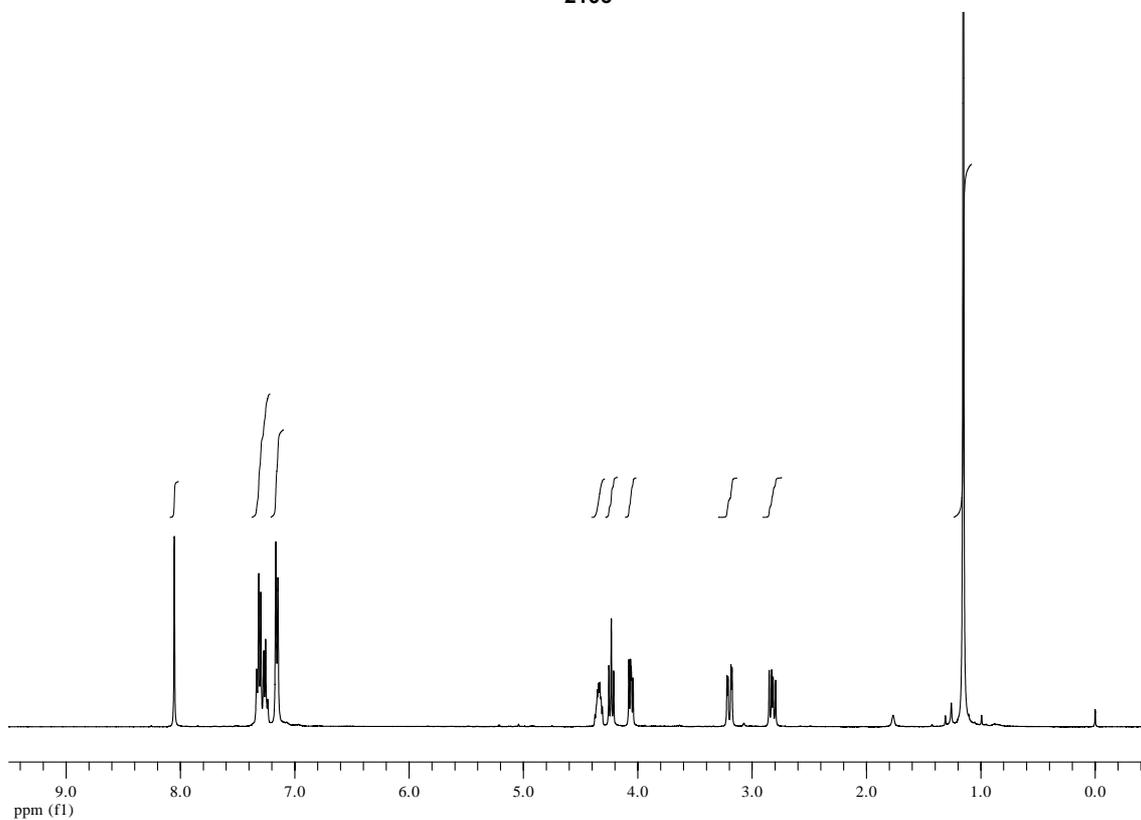
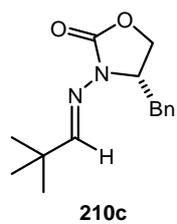


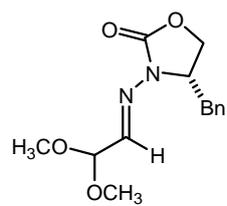
**201**



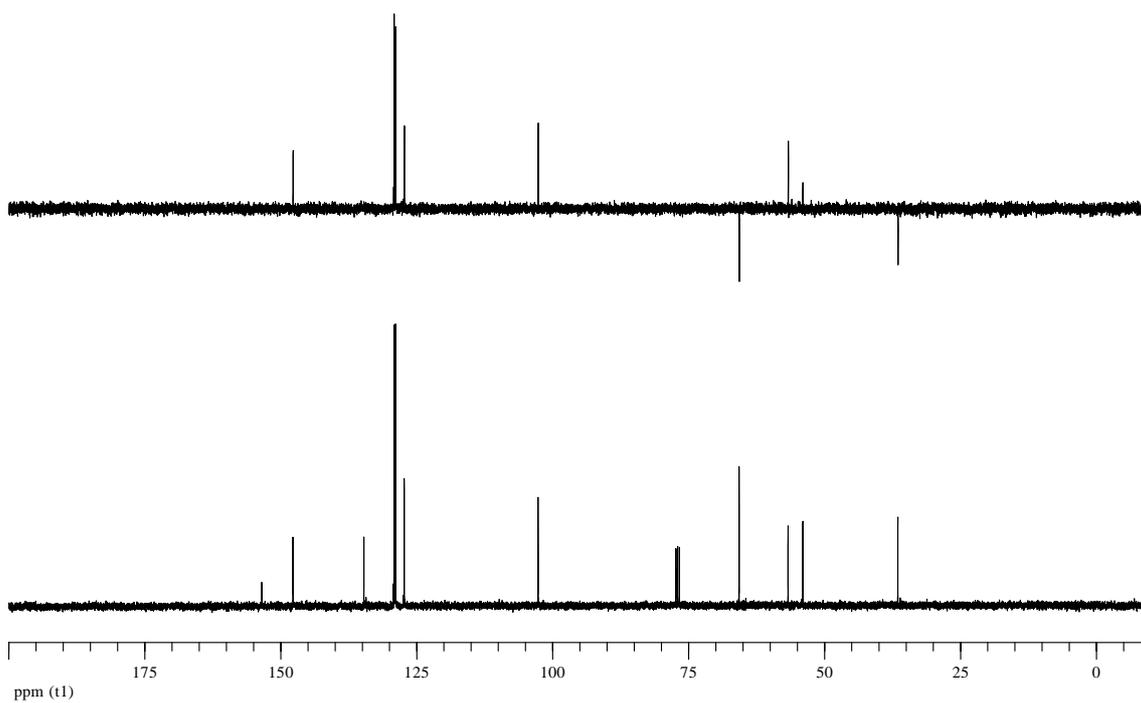
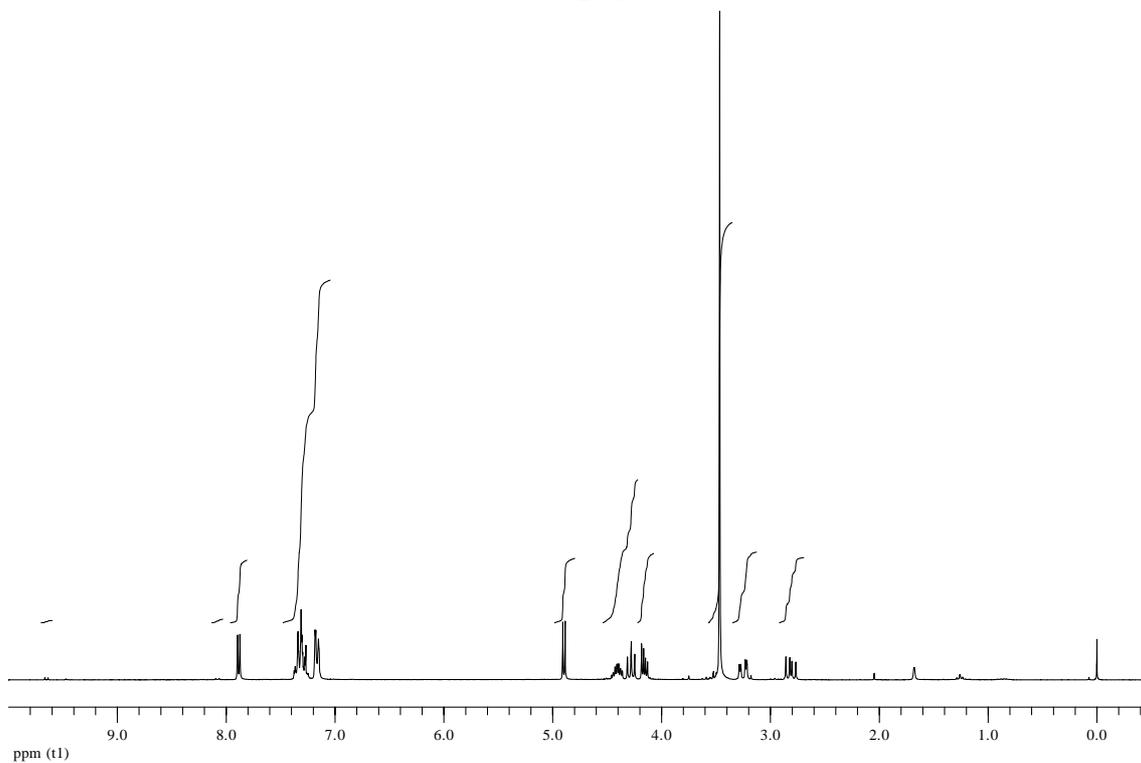


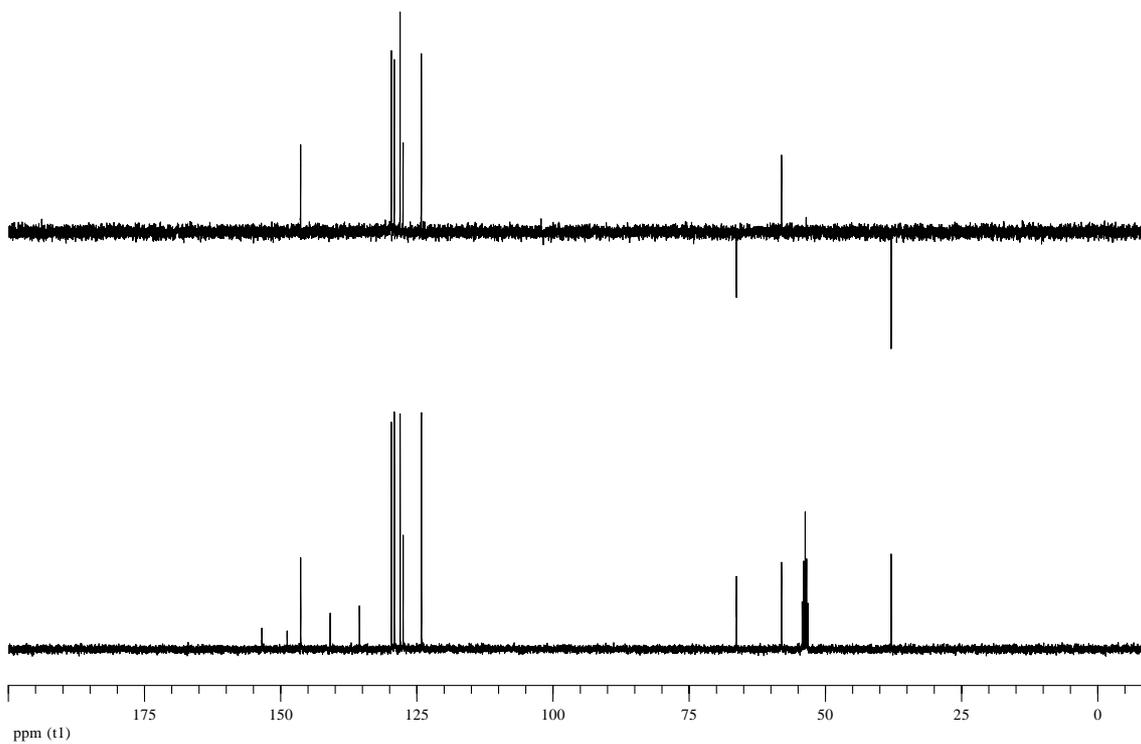
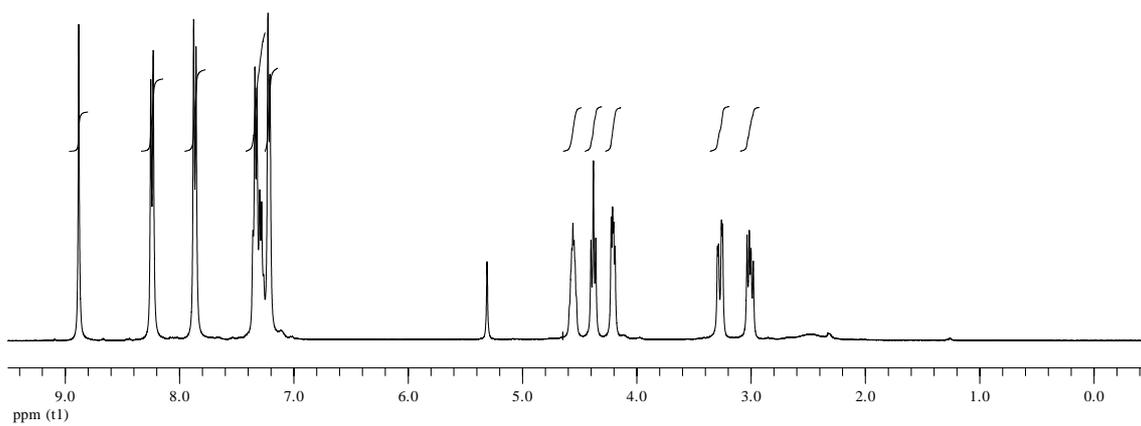
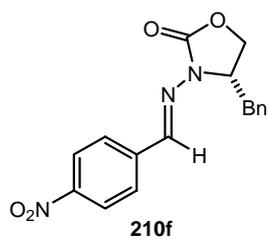


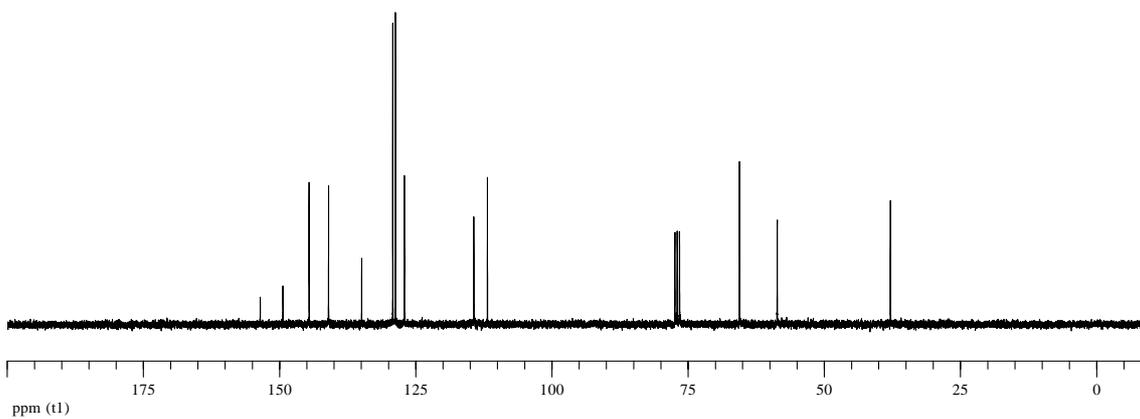
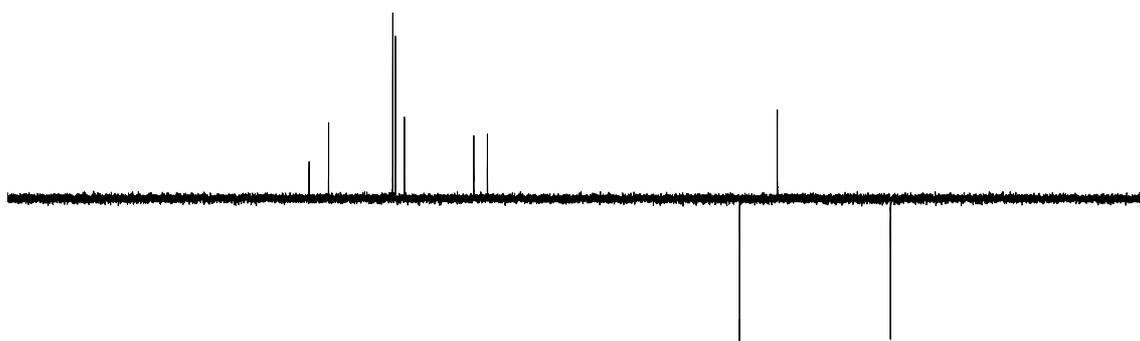
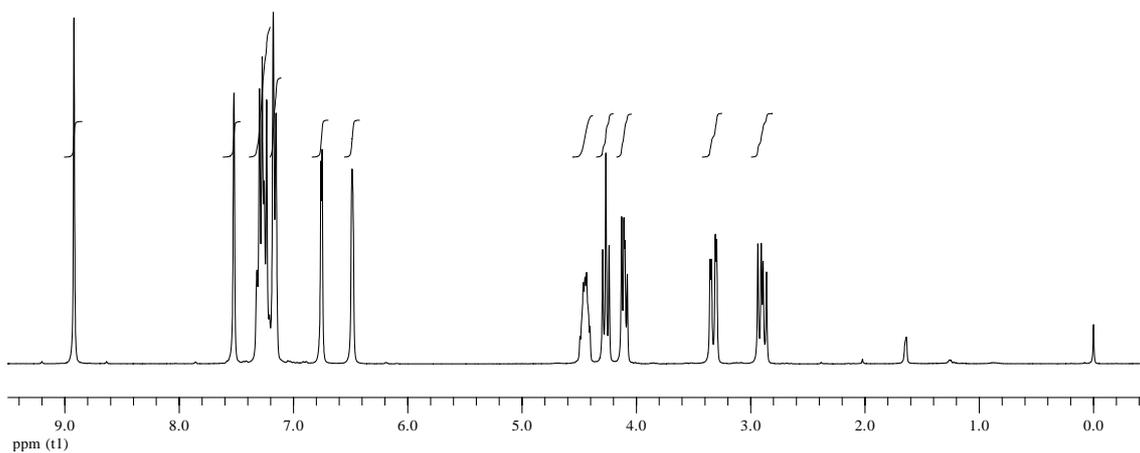
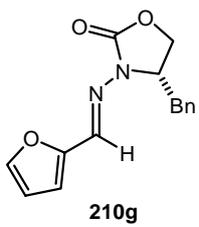


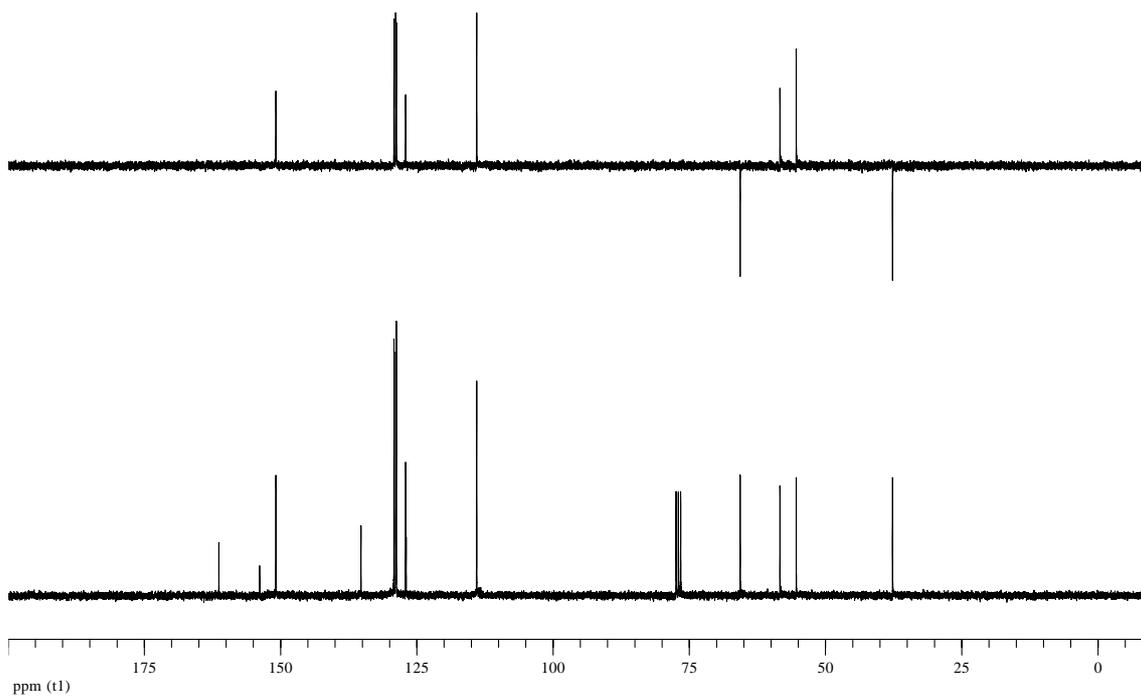
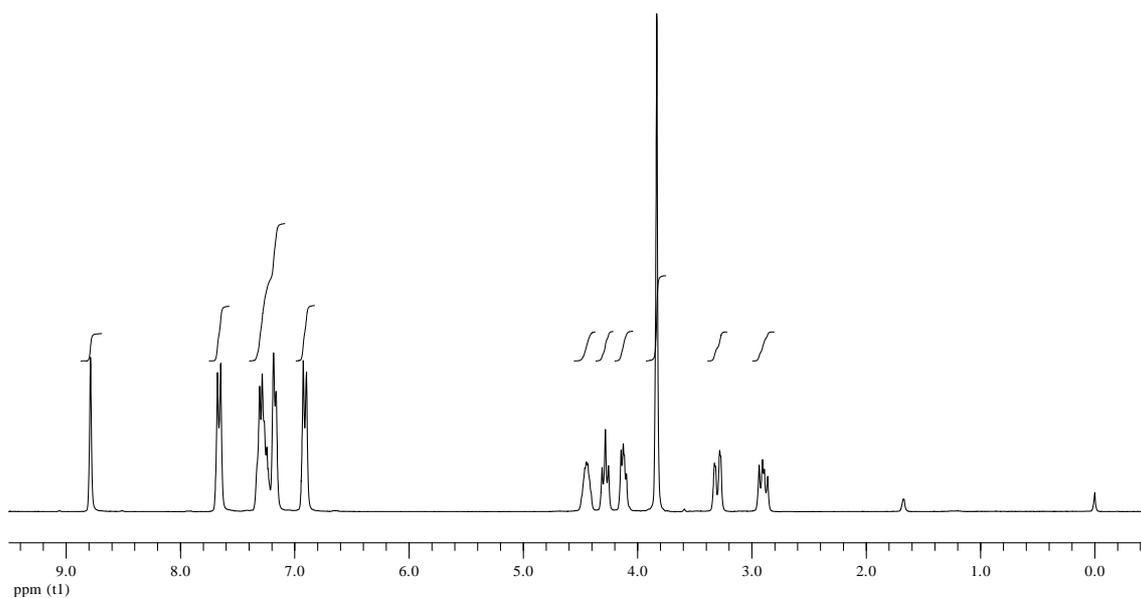
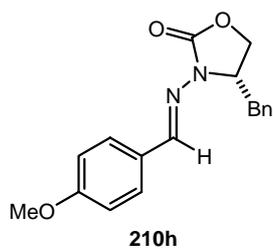


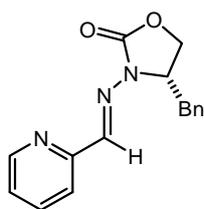
210d



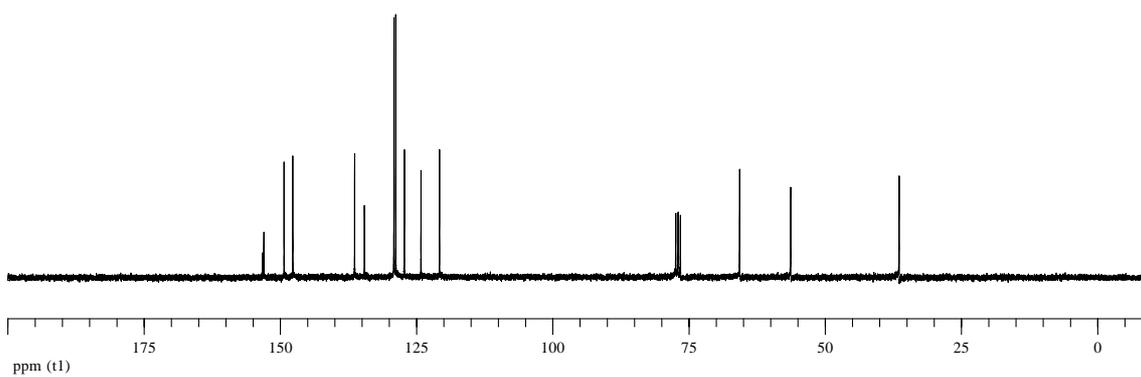
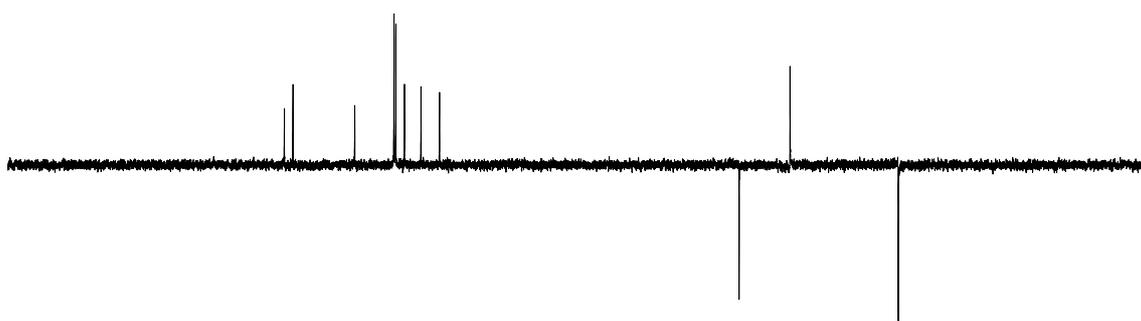
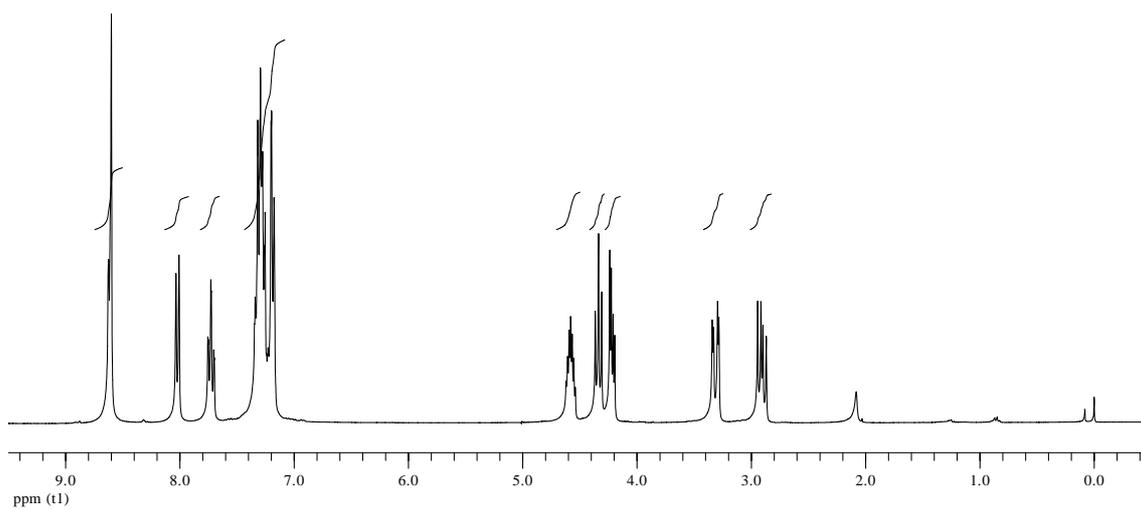


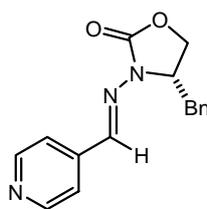




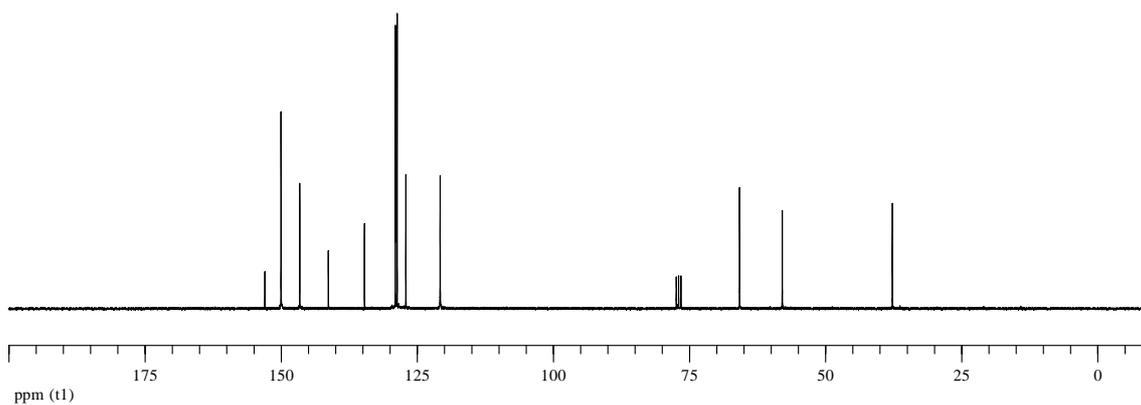
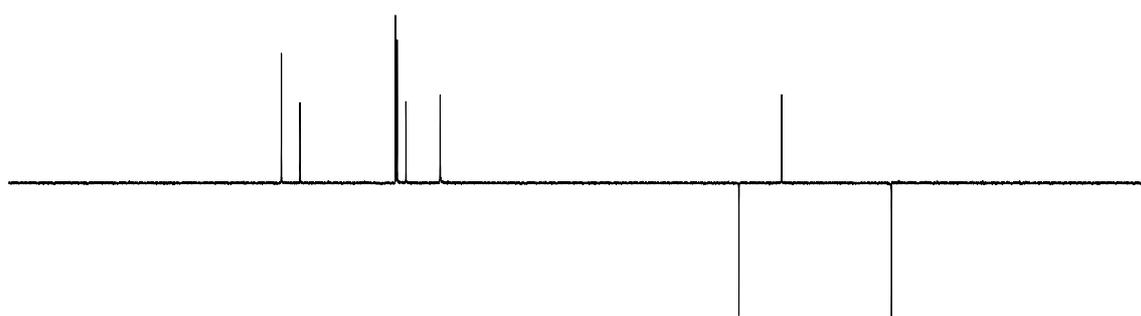
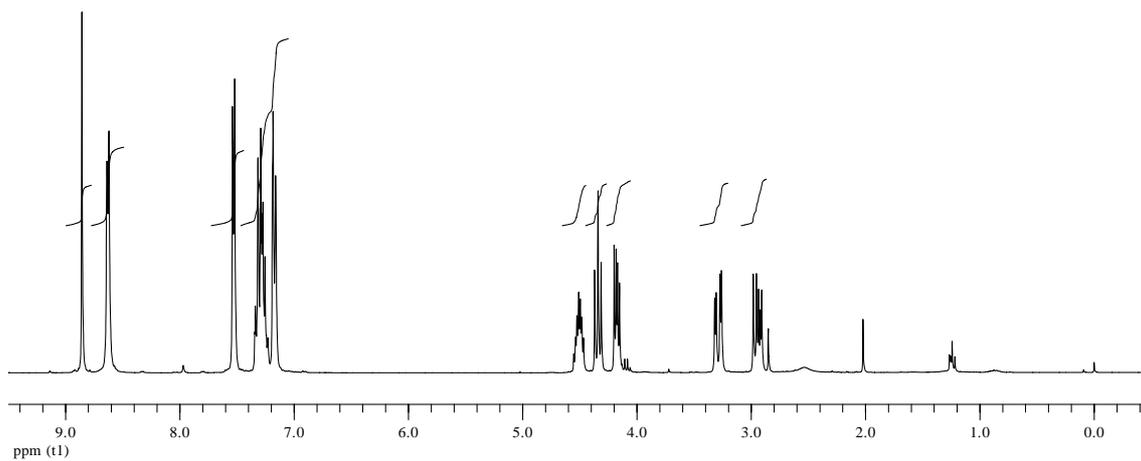


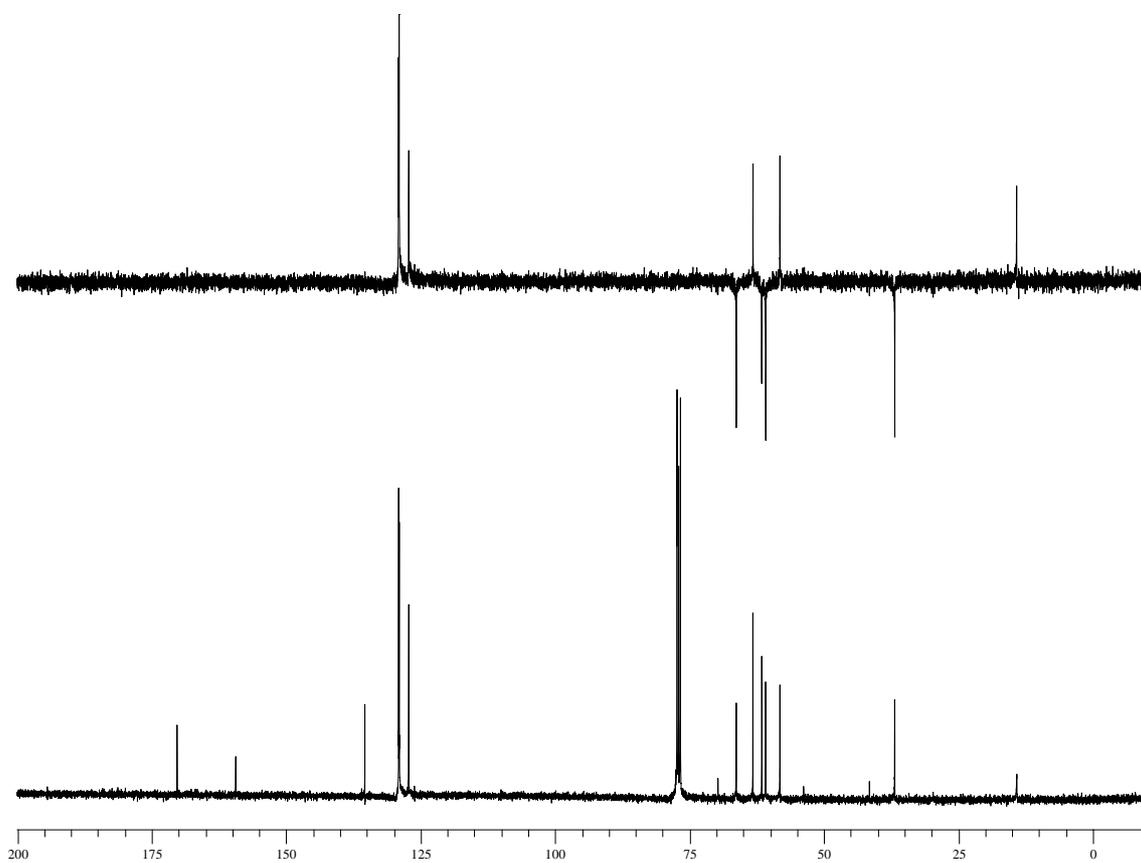
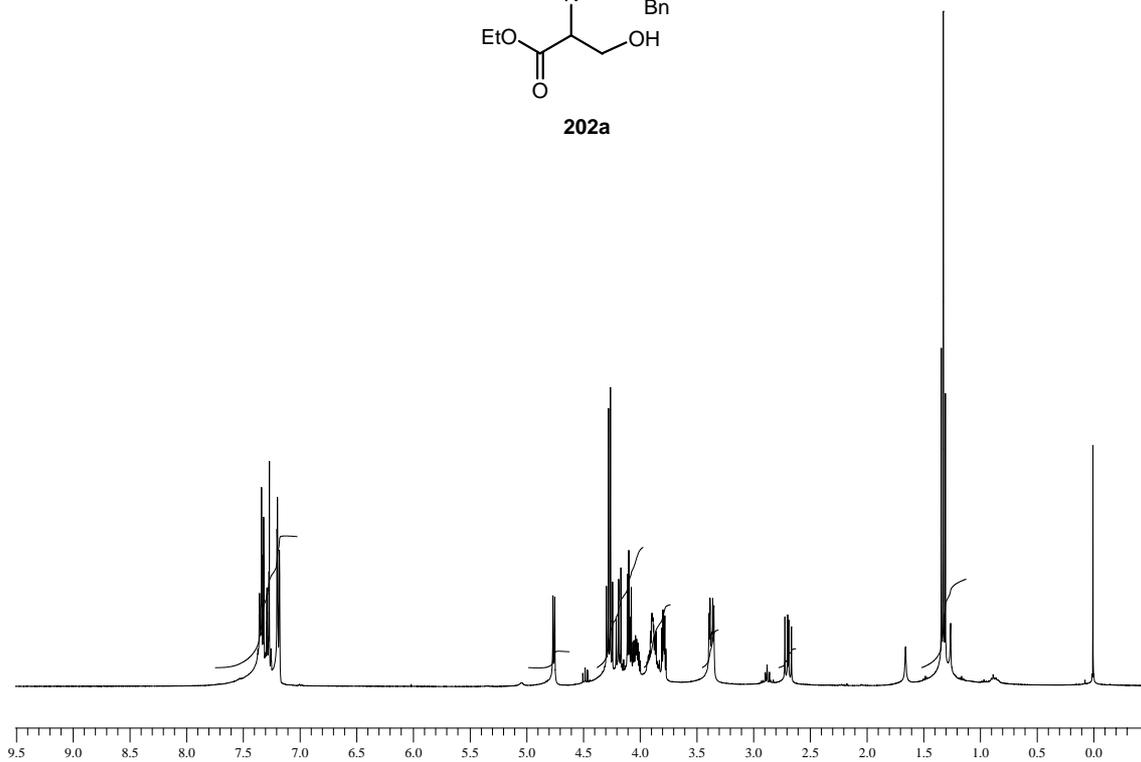
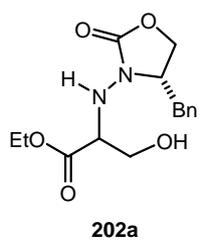
**210i**

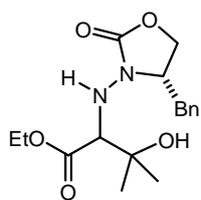




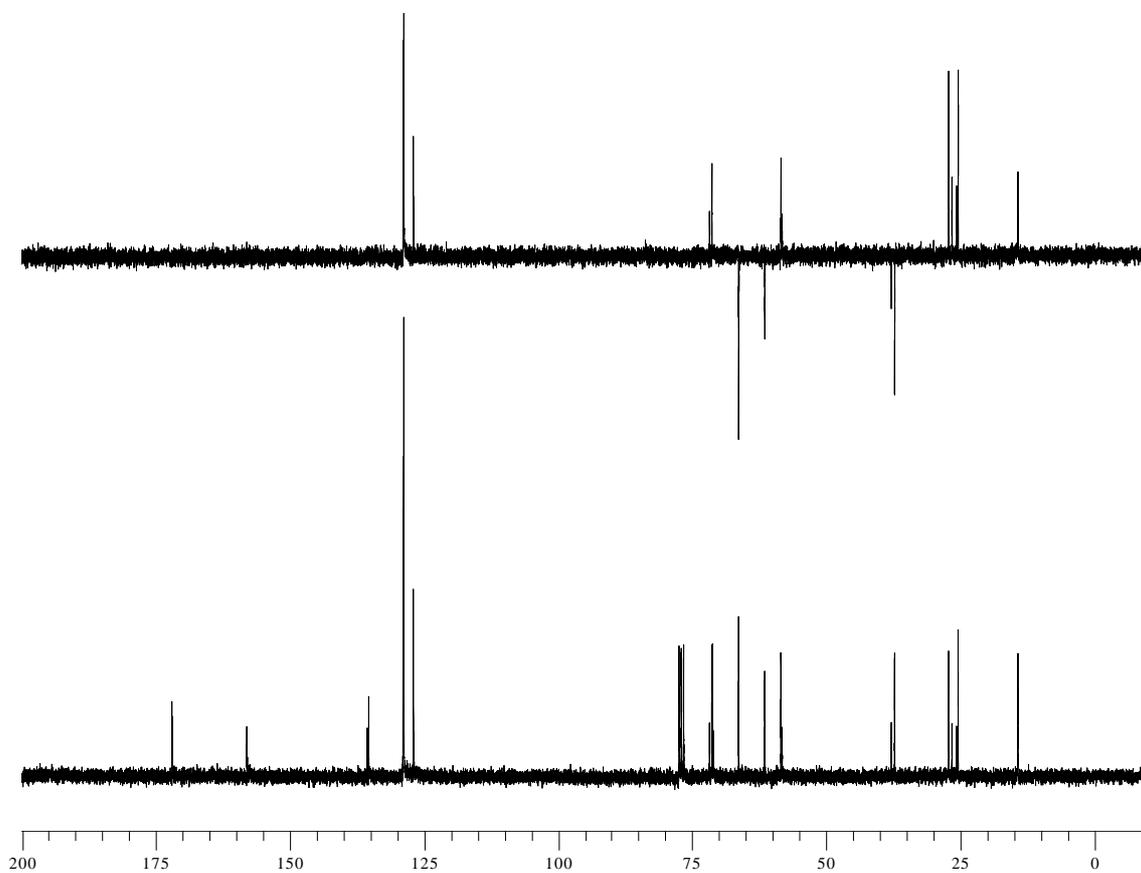
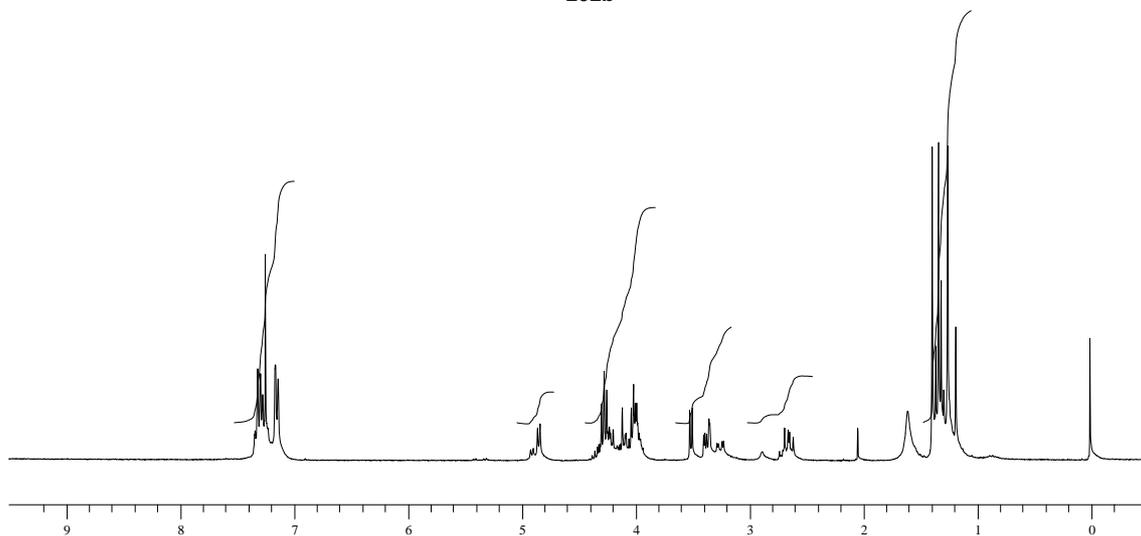
210j

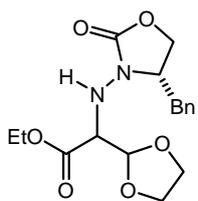




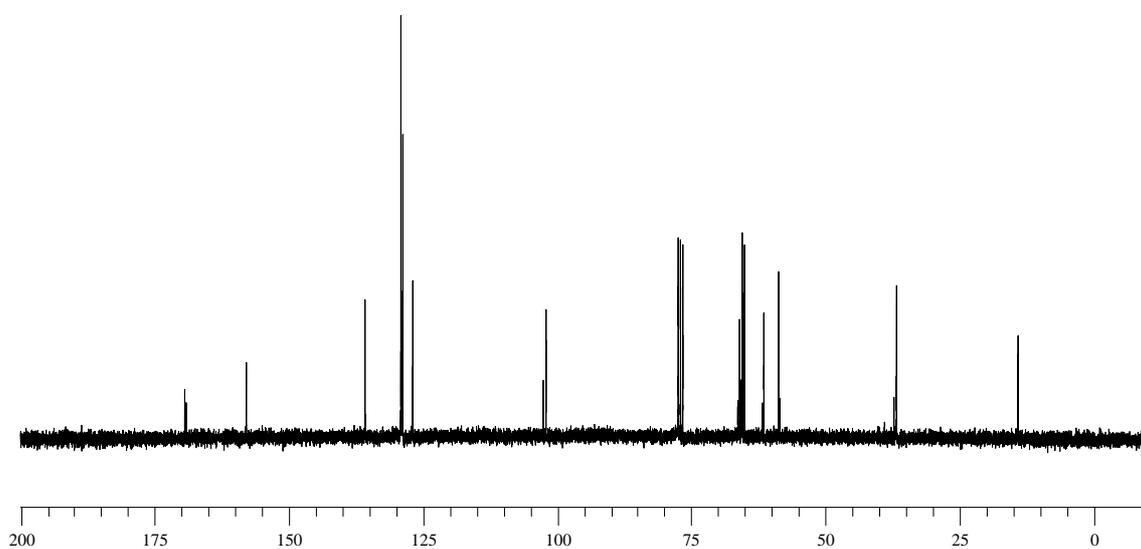
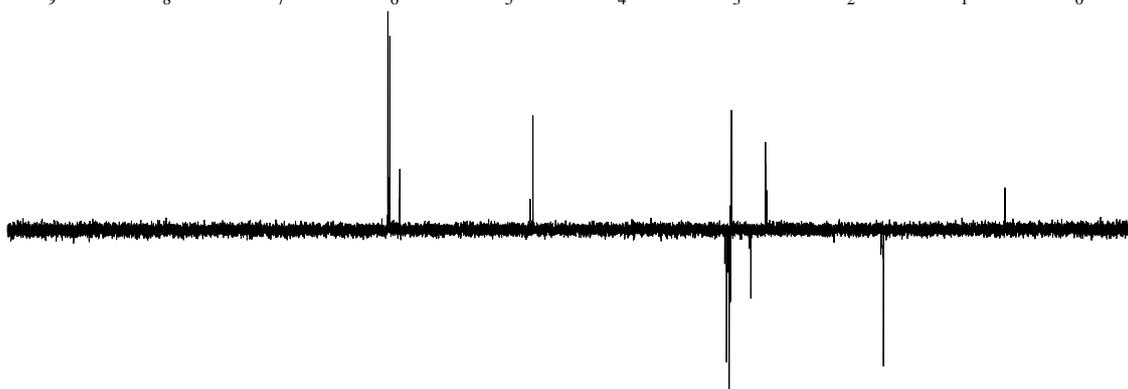
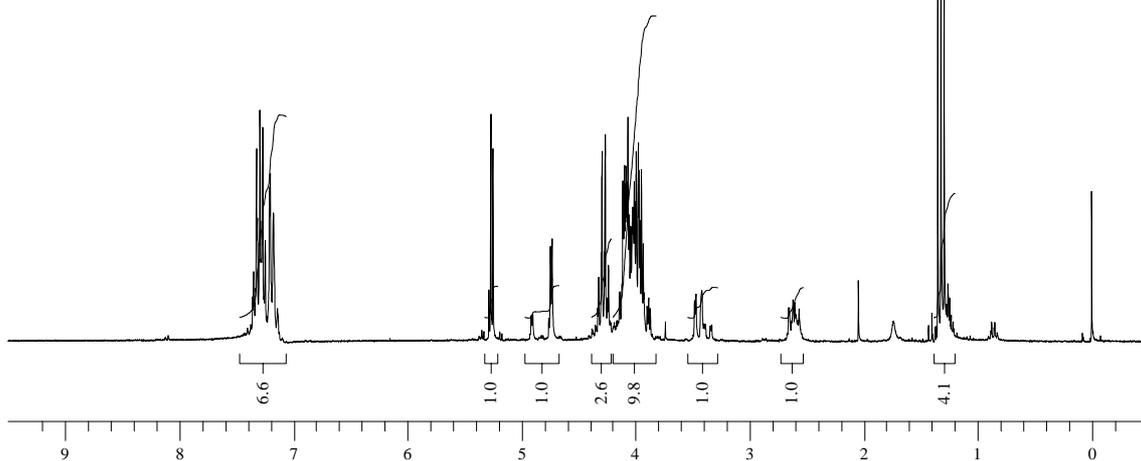


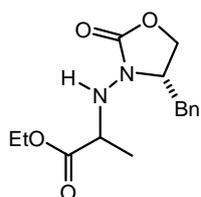
202b



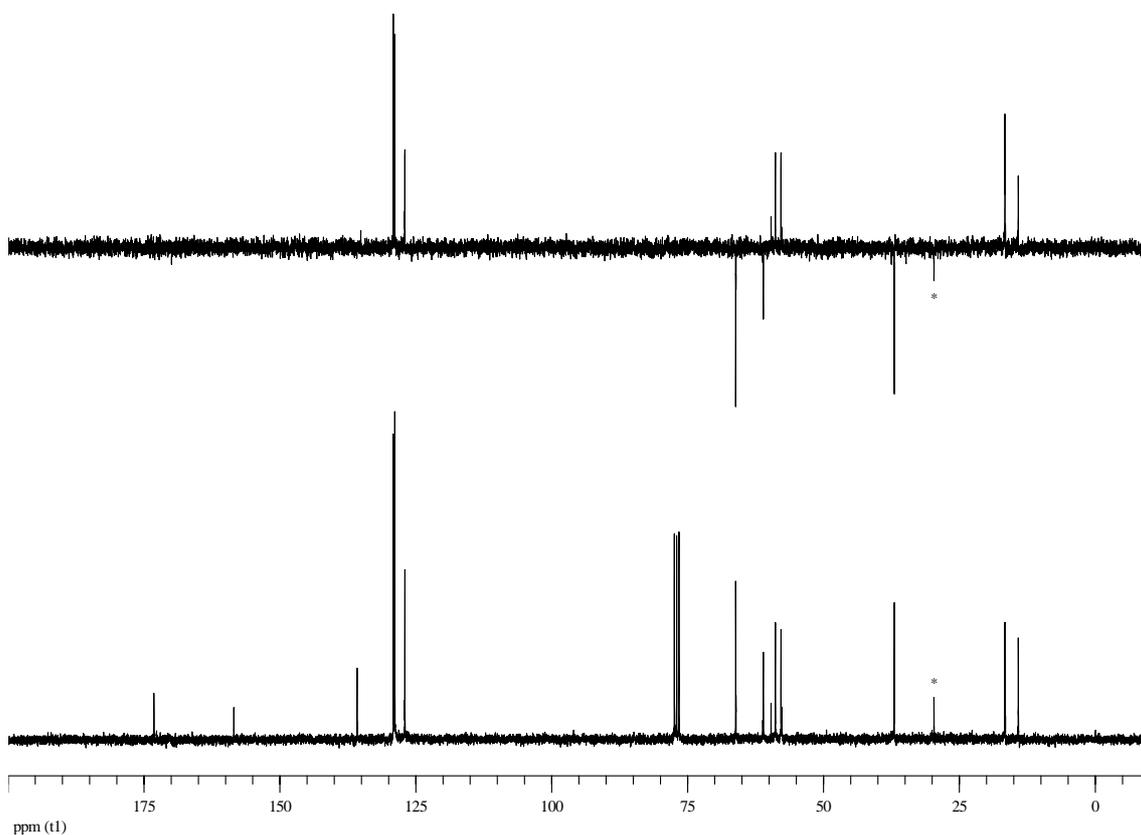
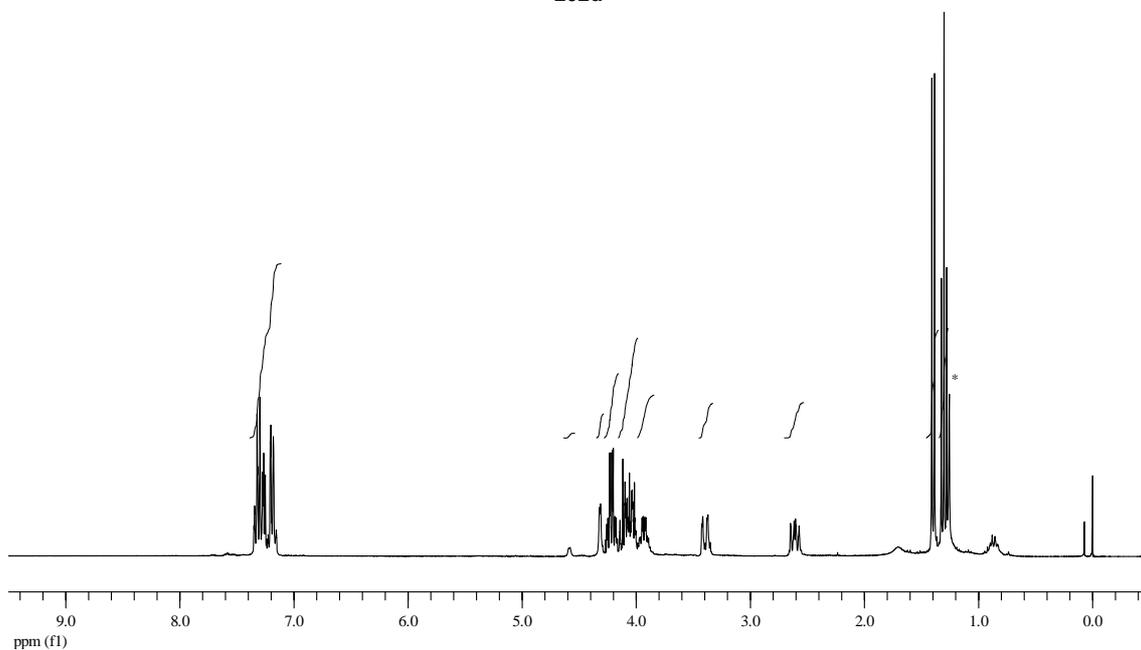


**202c**

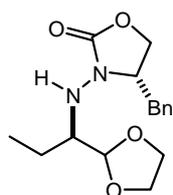




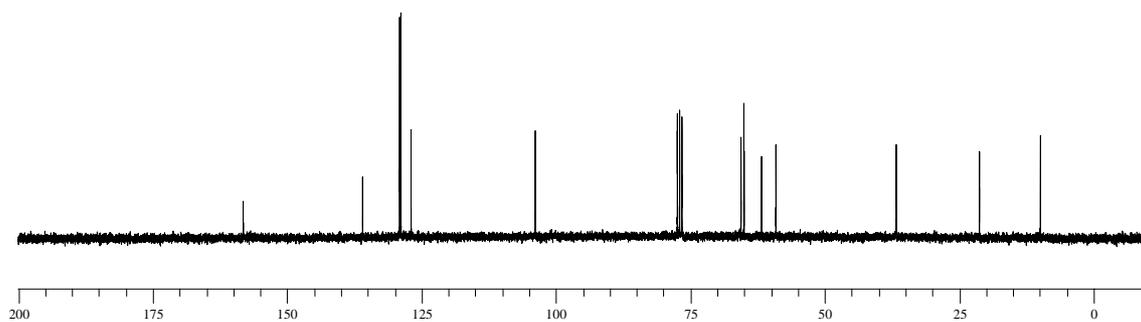
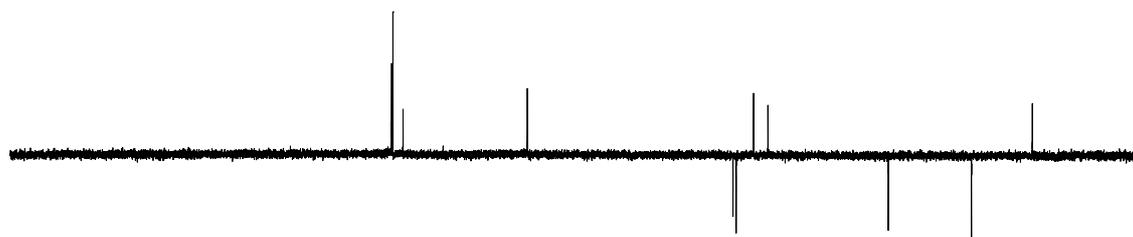
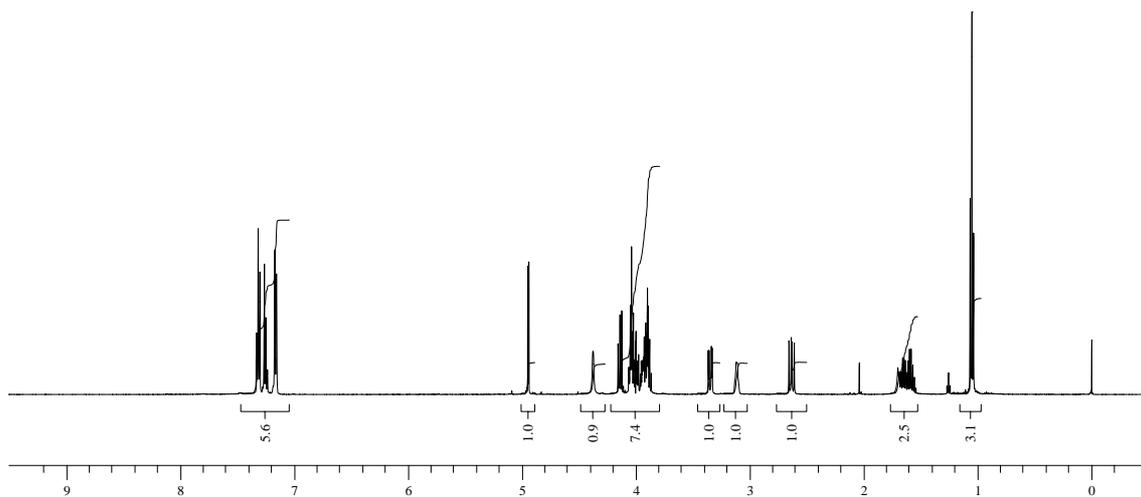
202d

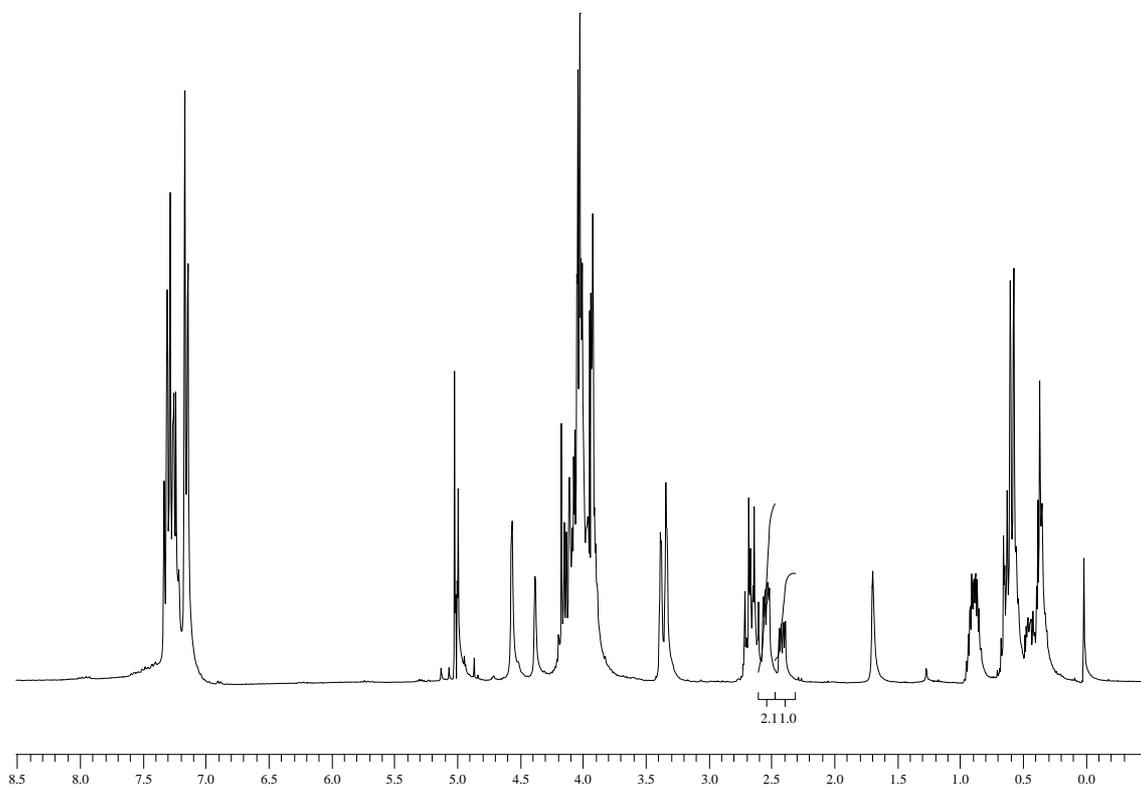
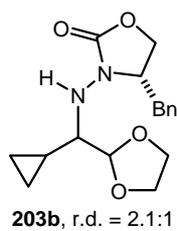




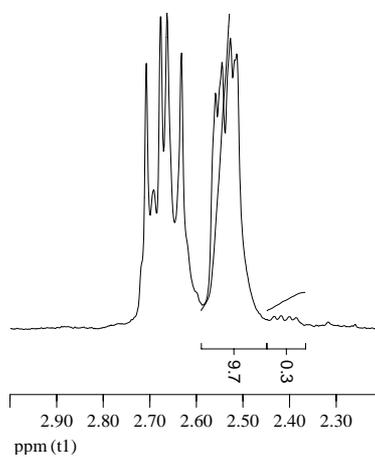


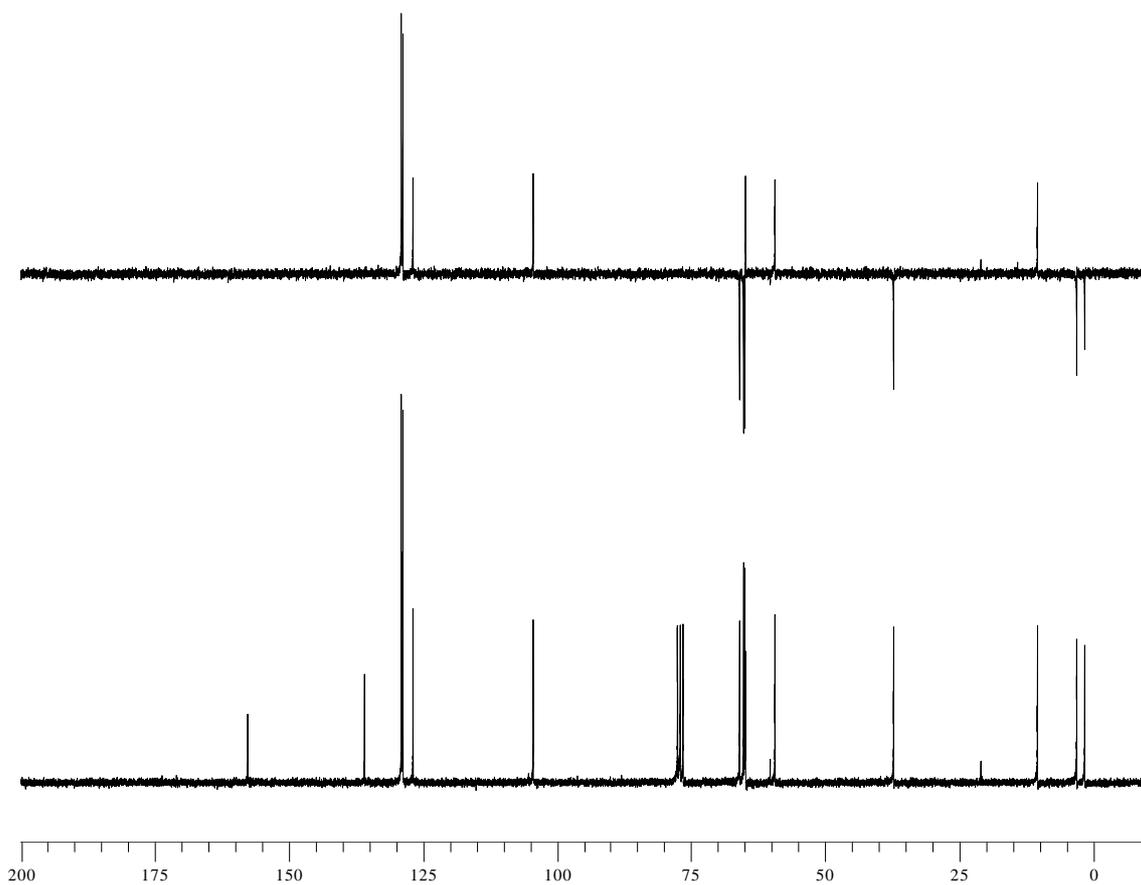
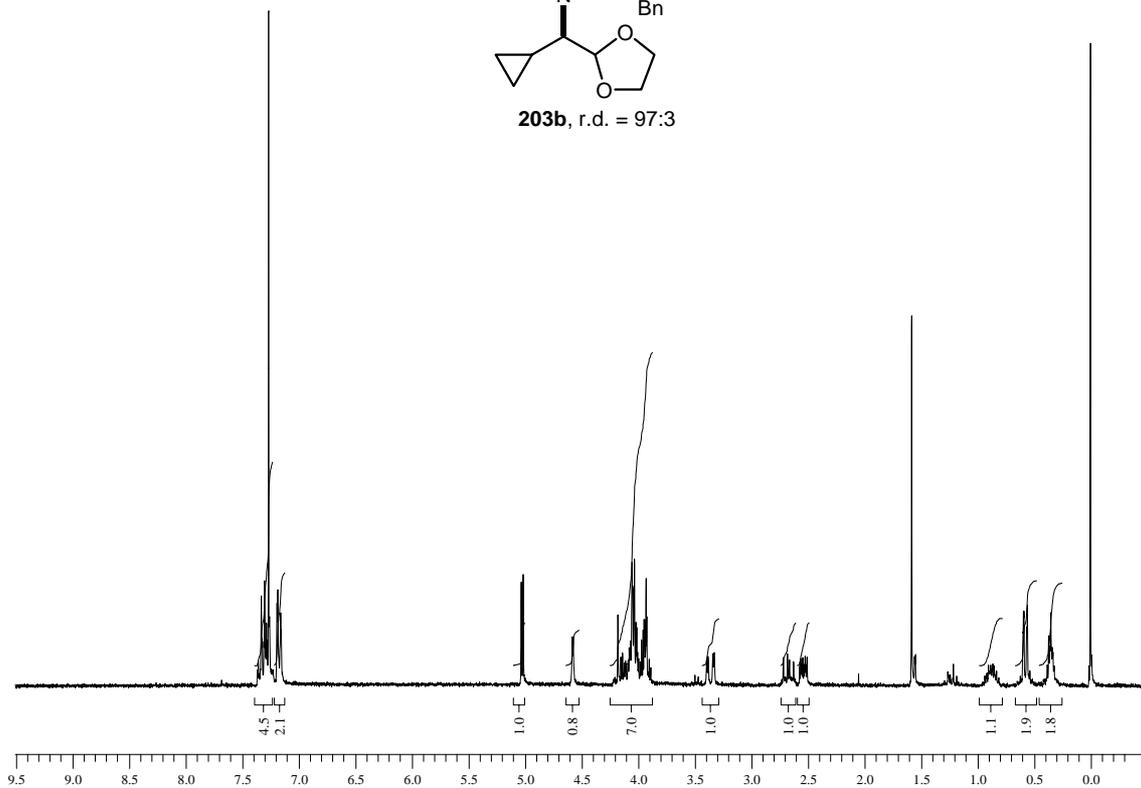
203a, r.d. = 98:2

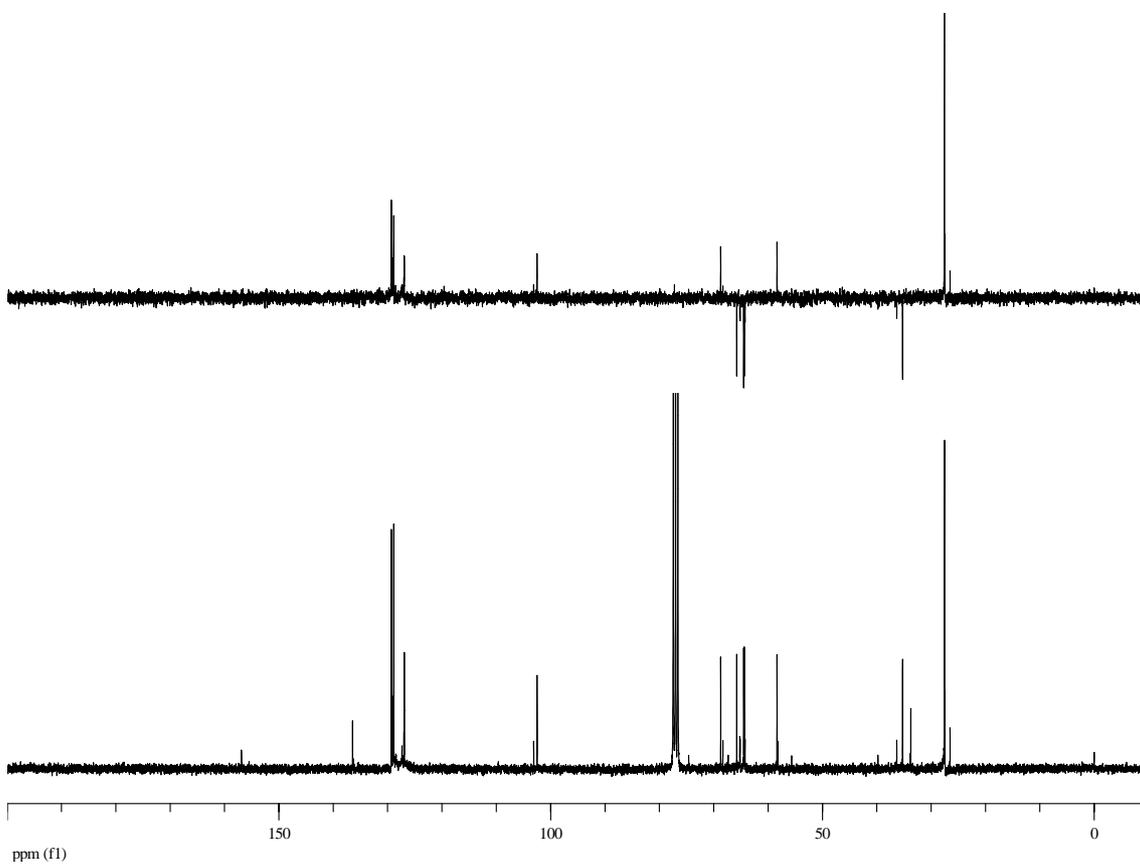
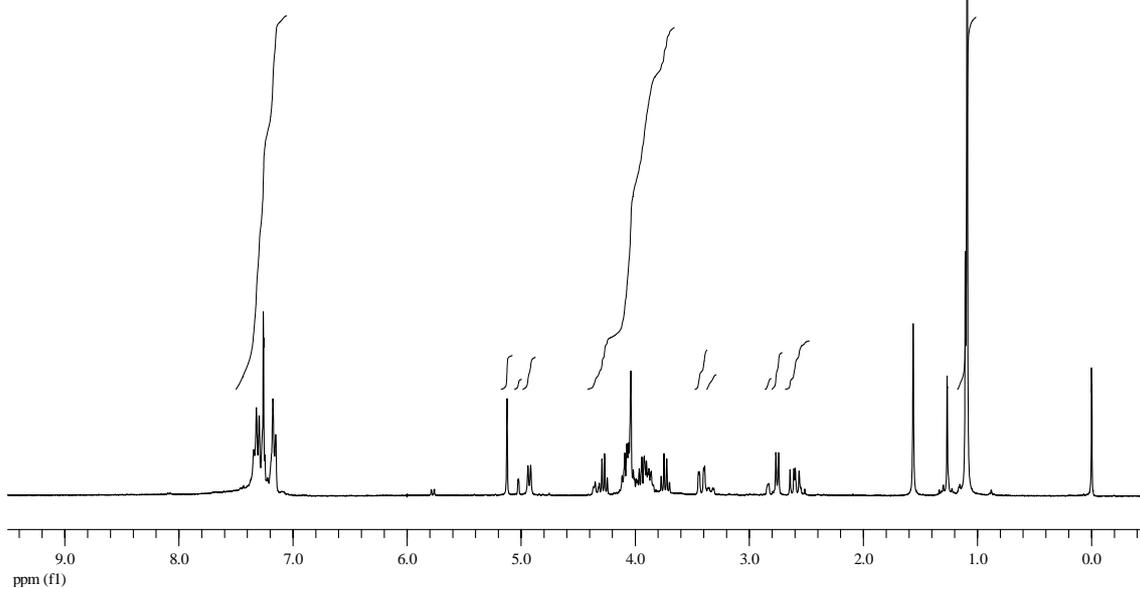
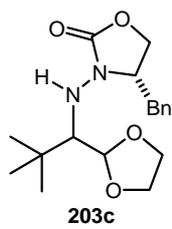


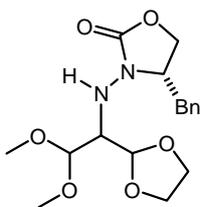


Determinación de la relación diastereomérica por integración de las señales del protón en  $\alpha$  al NH en el espectro de 1H-RMN de 300 MHz:

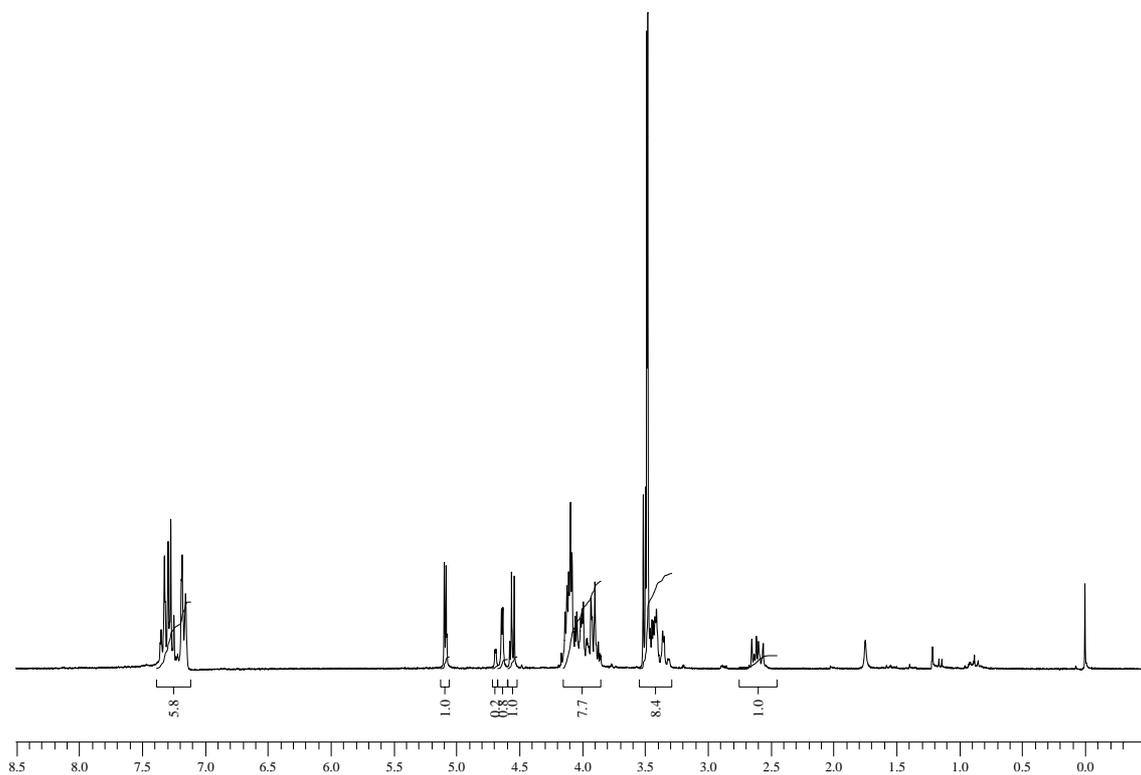


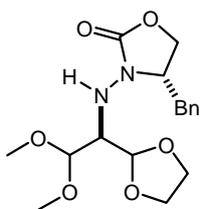




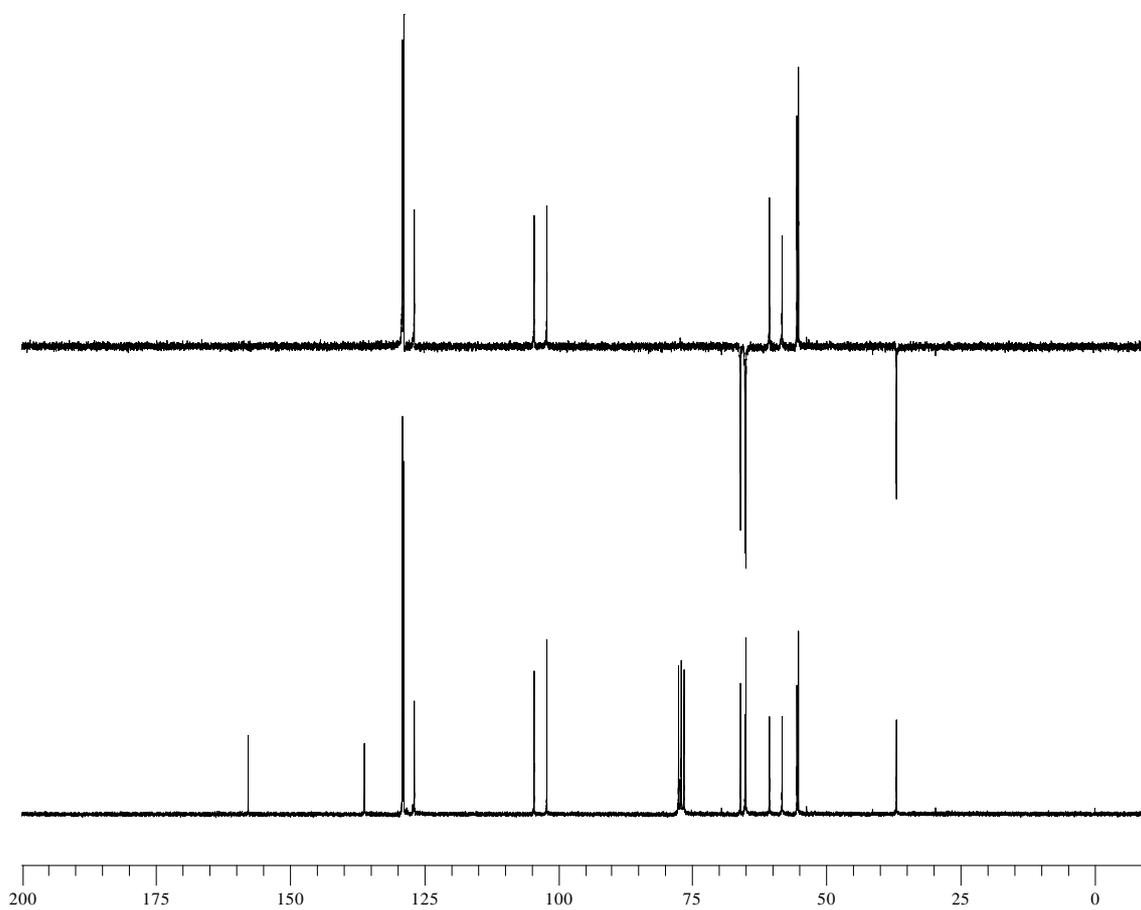
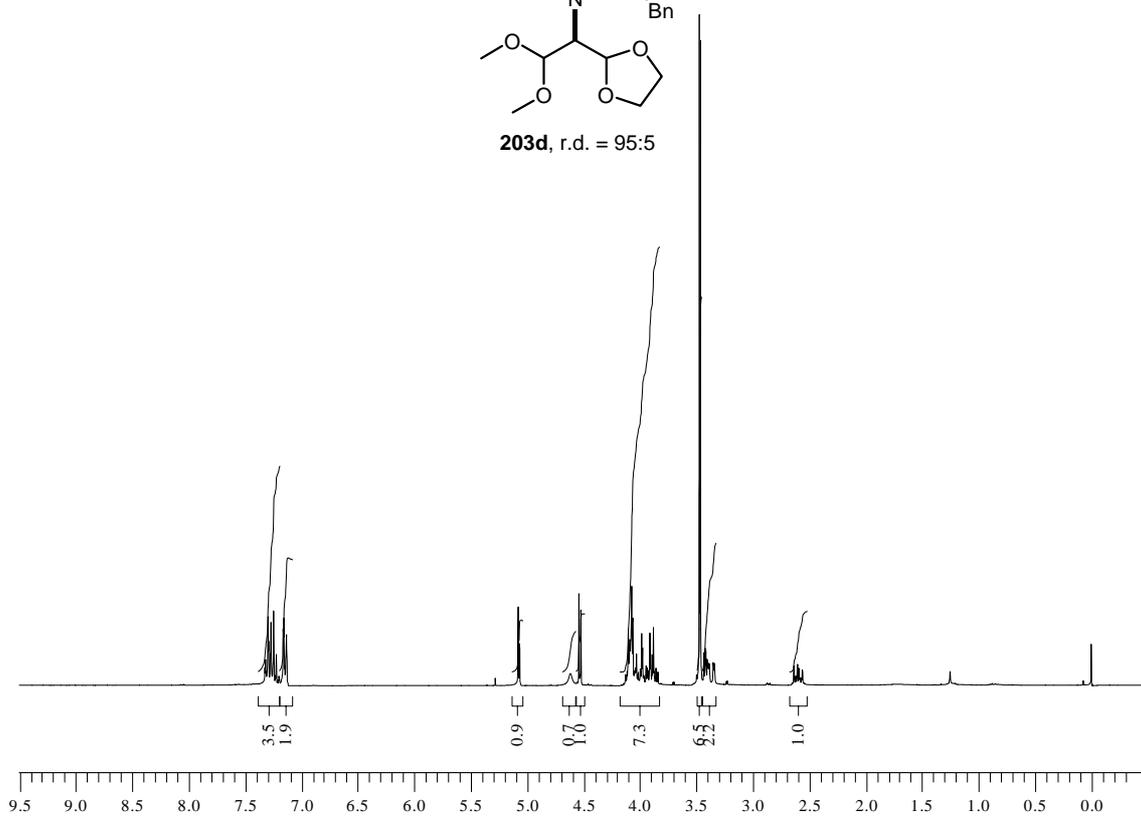


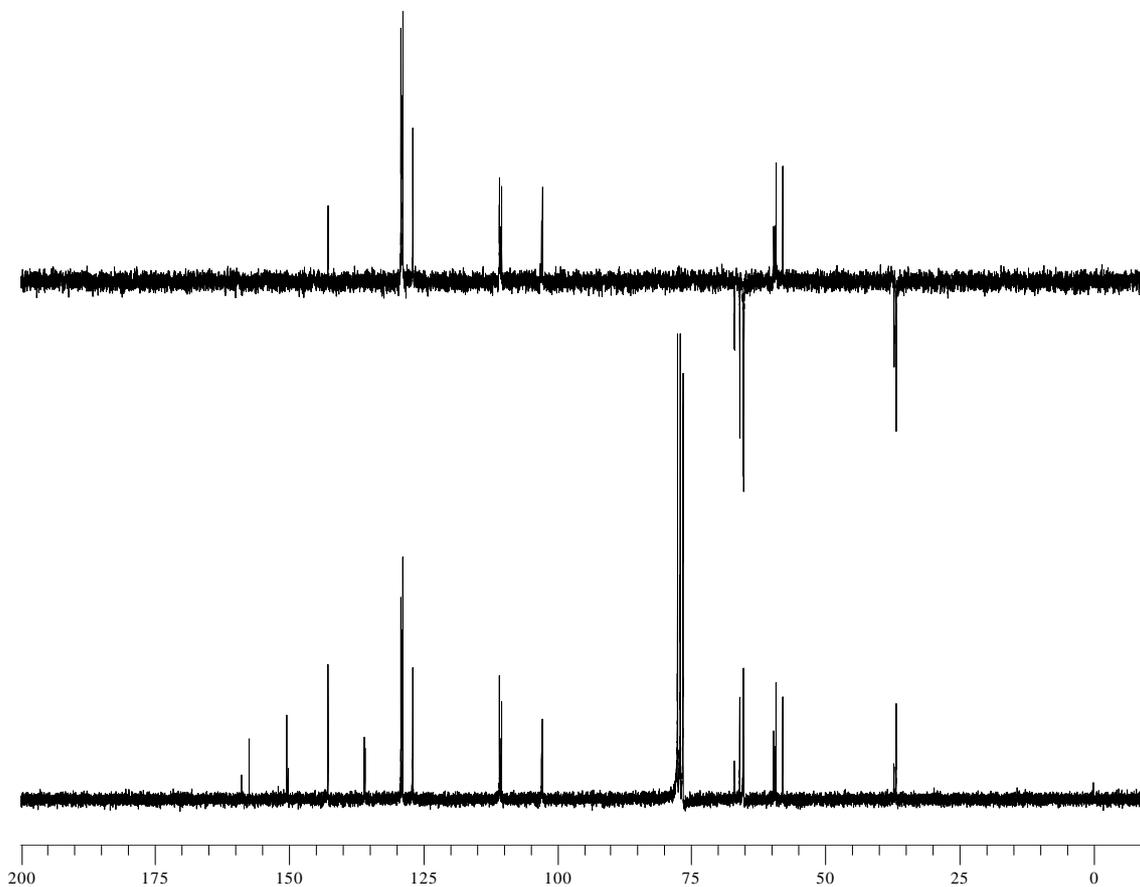
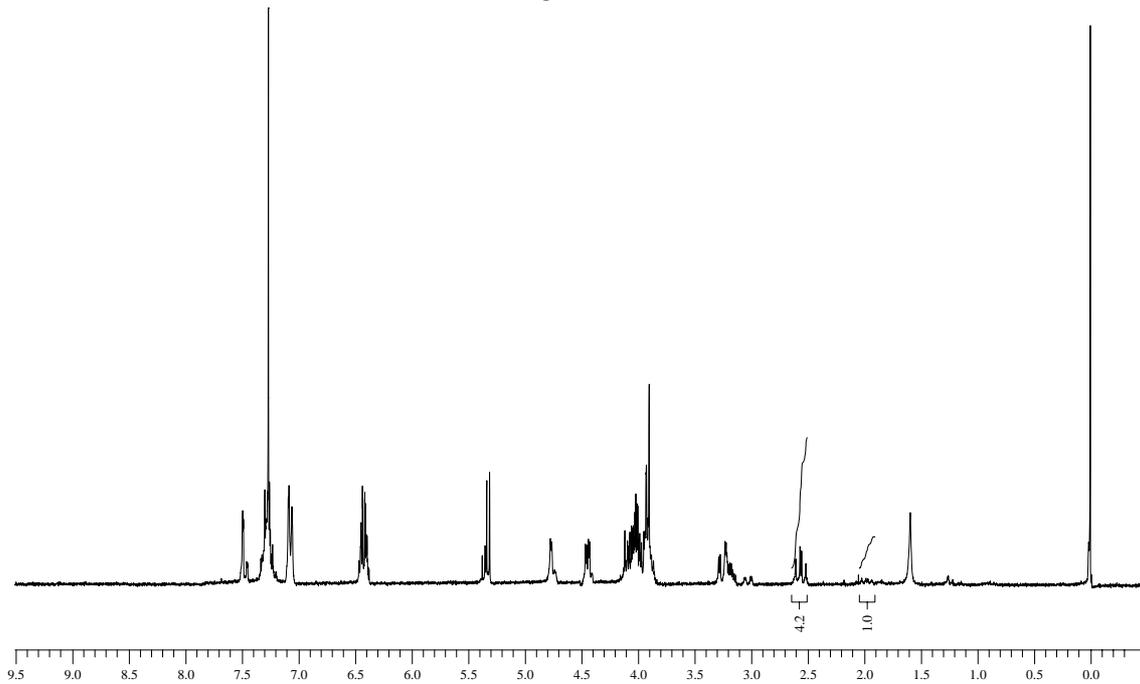
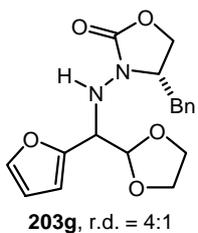
**203d**, r.d. = 4:1

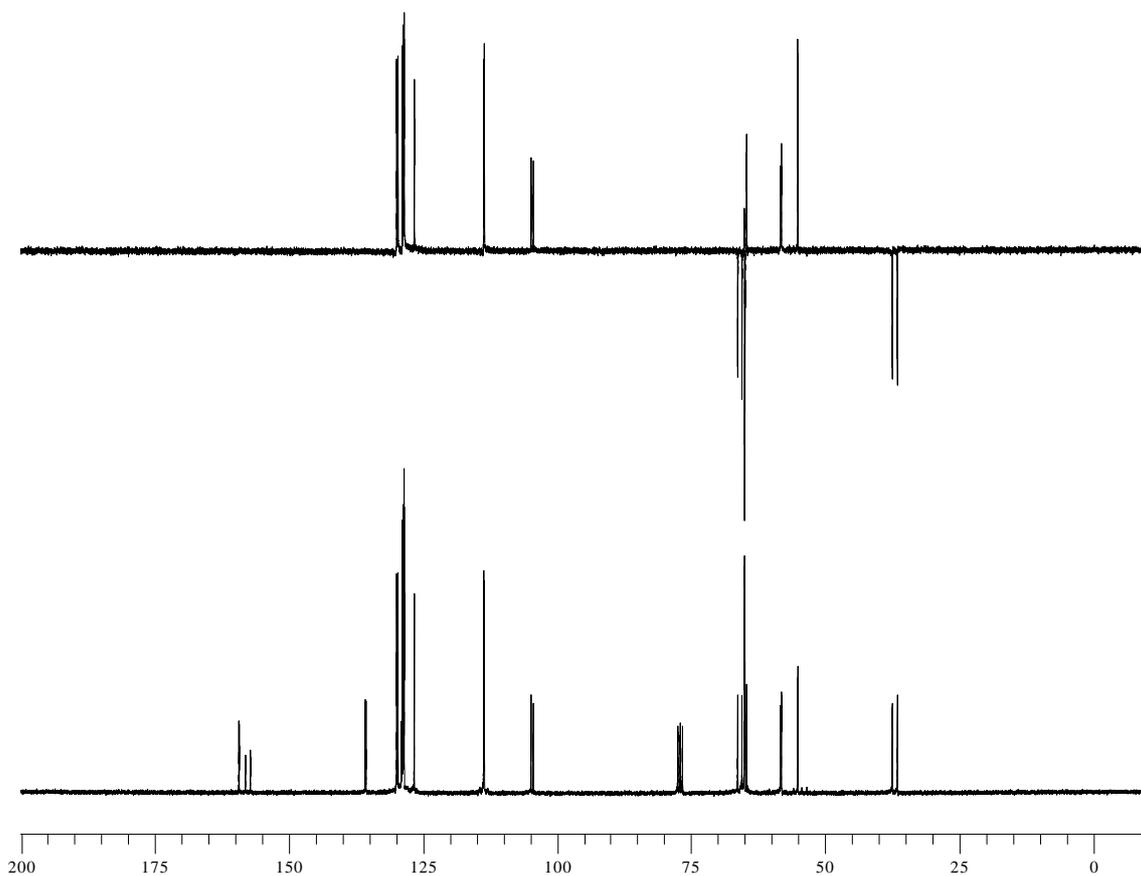
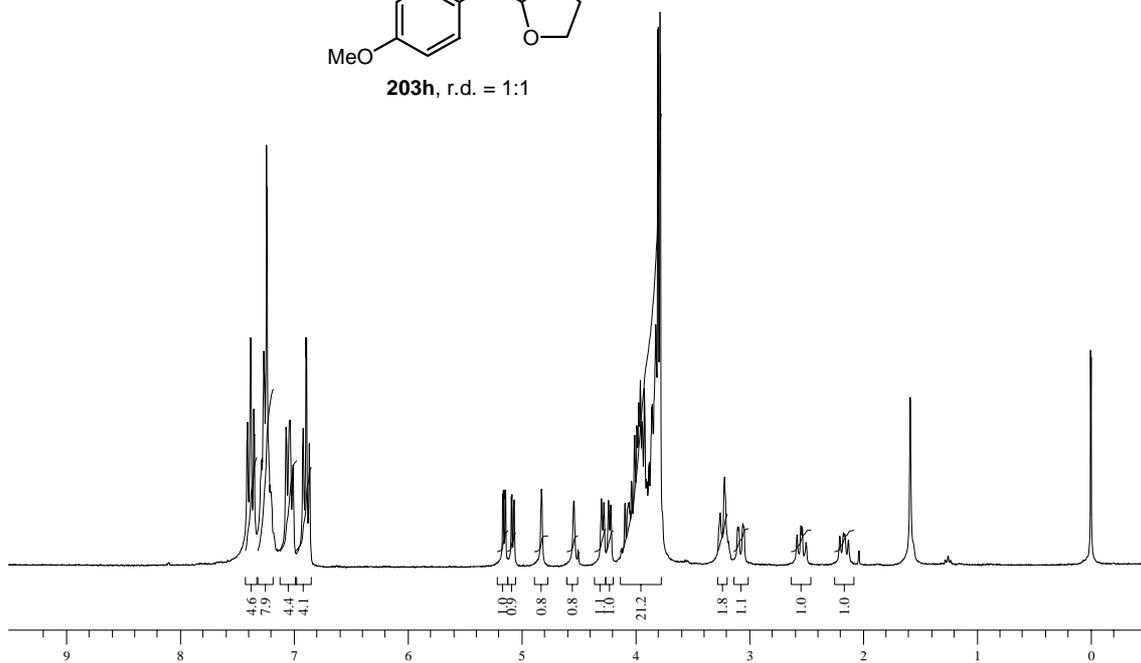
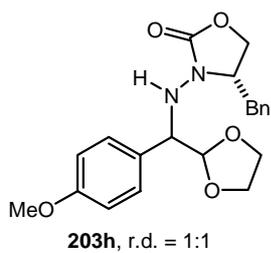


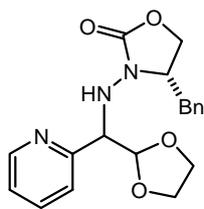


**203d**, r.d. = 95:5

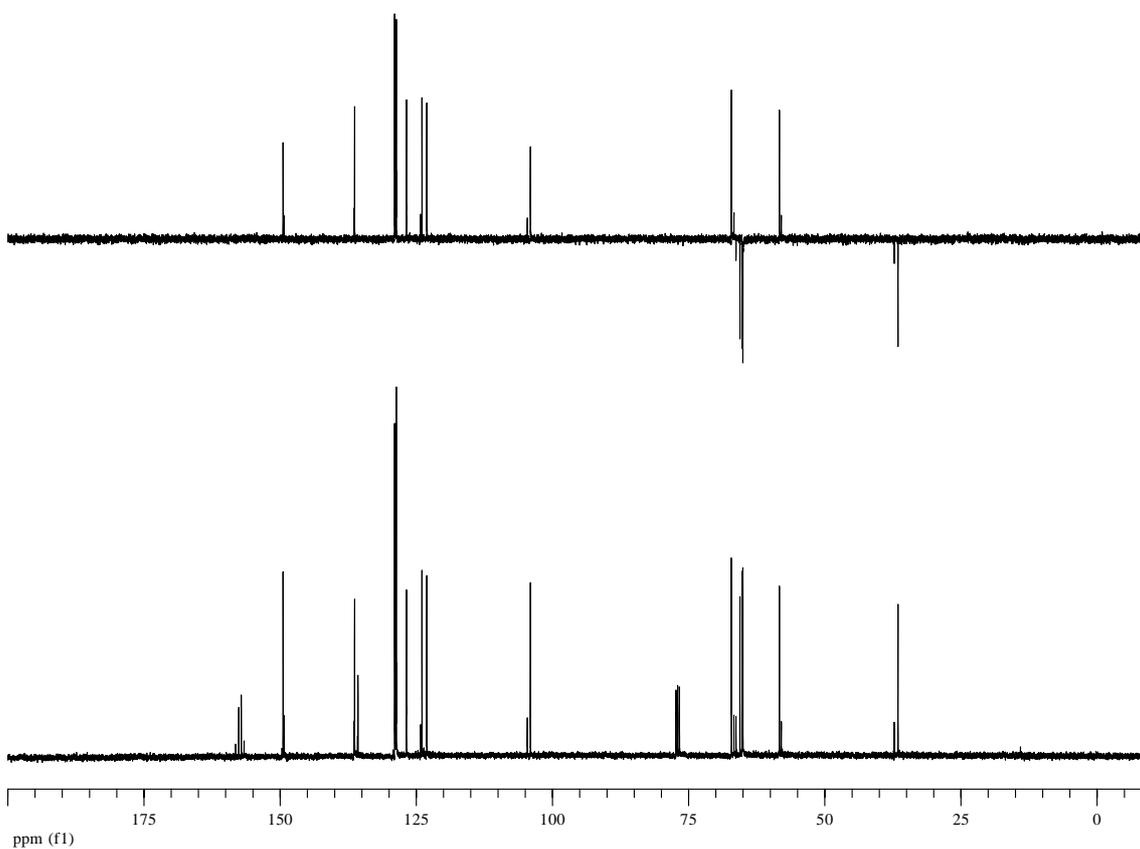
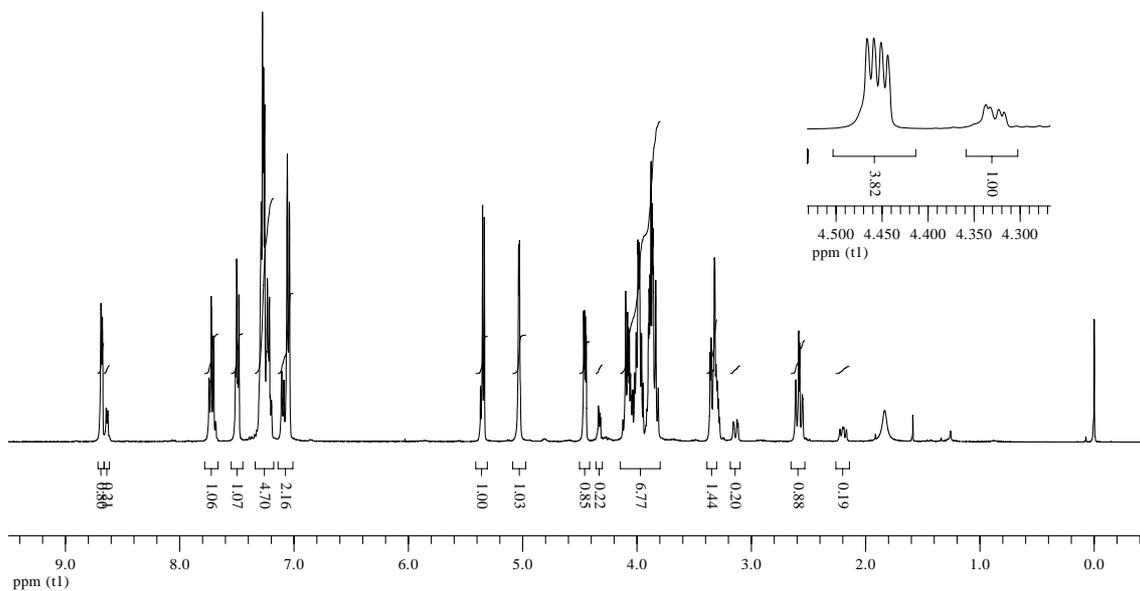


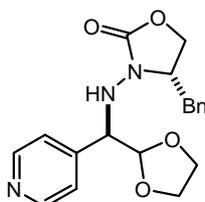




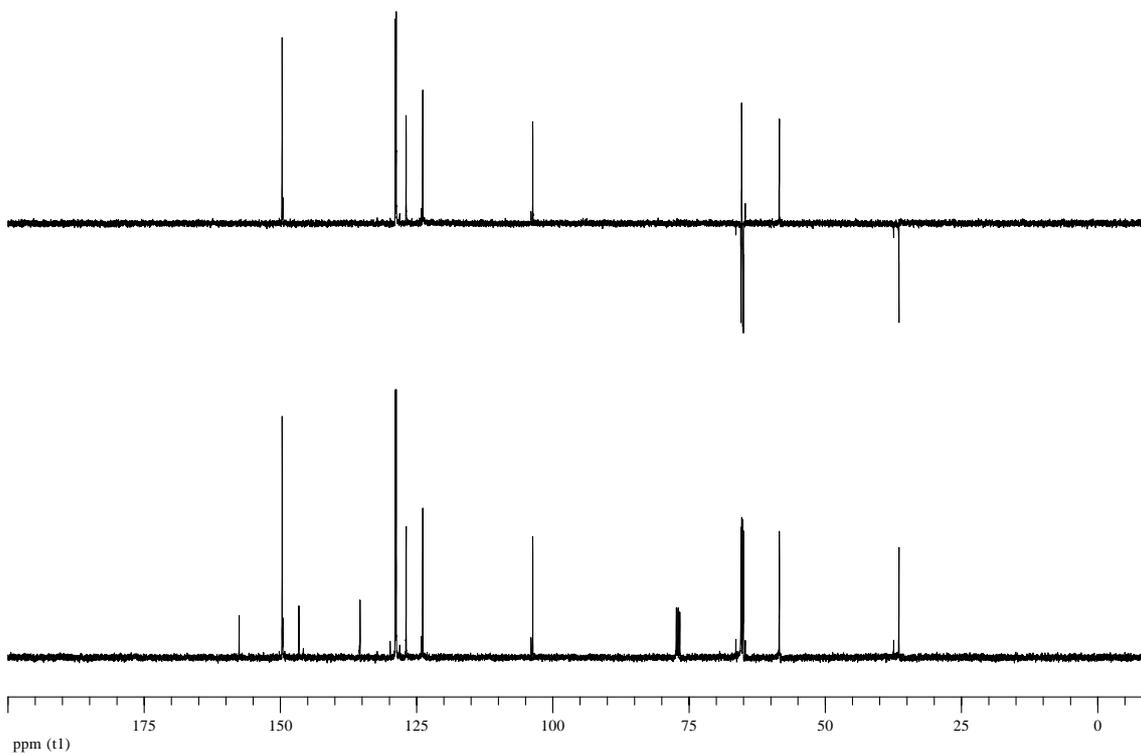
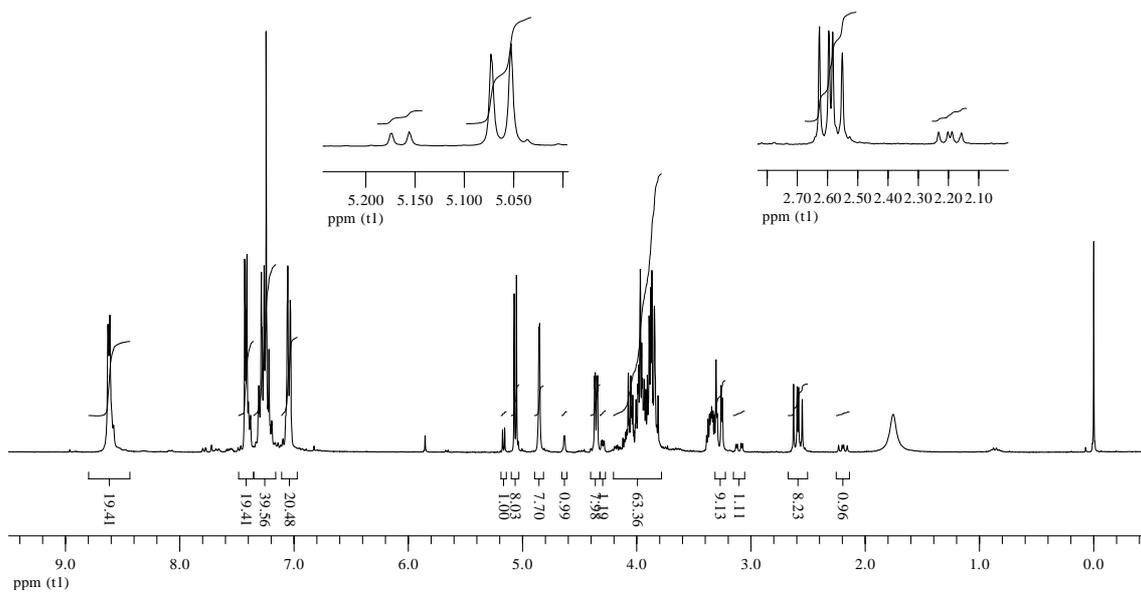


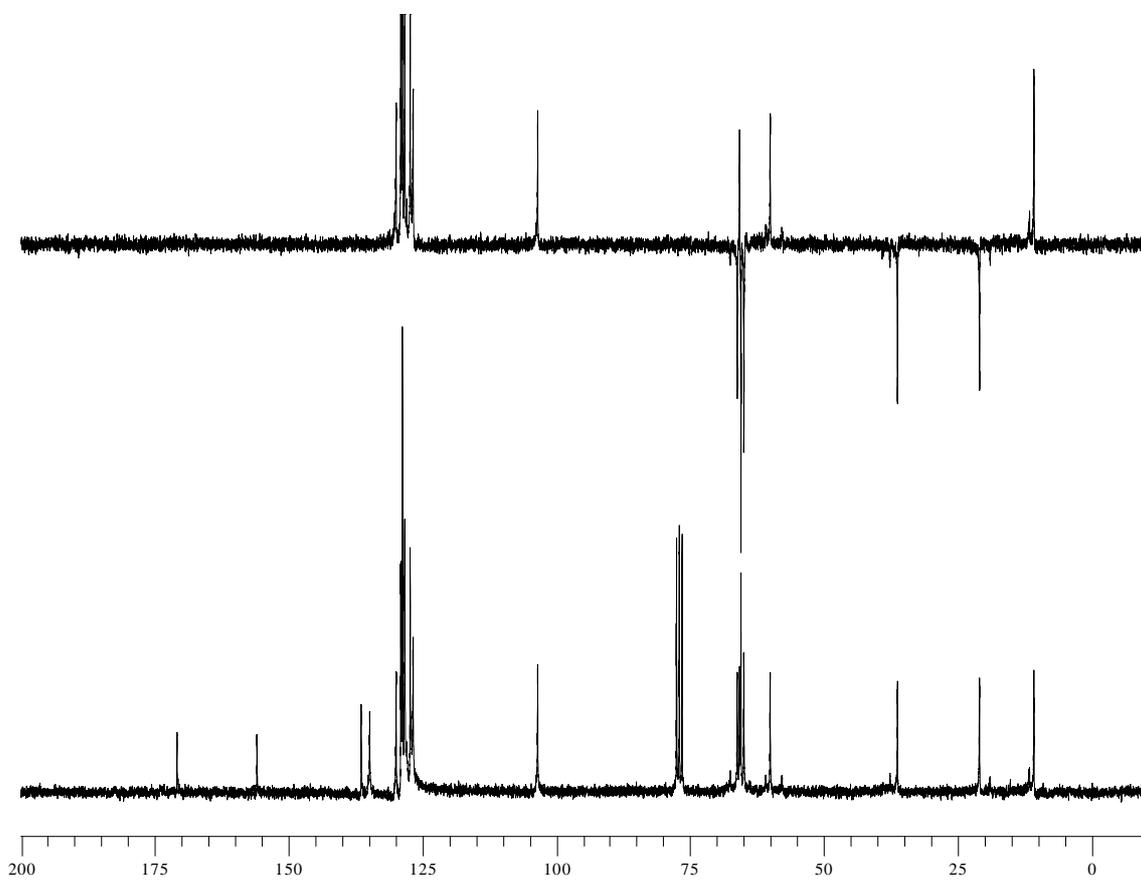
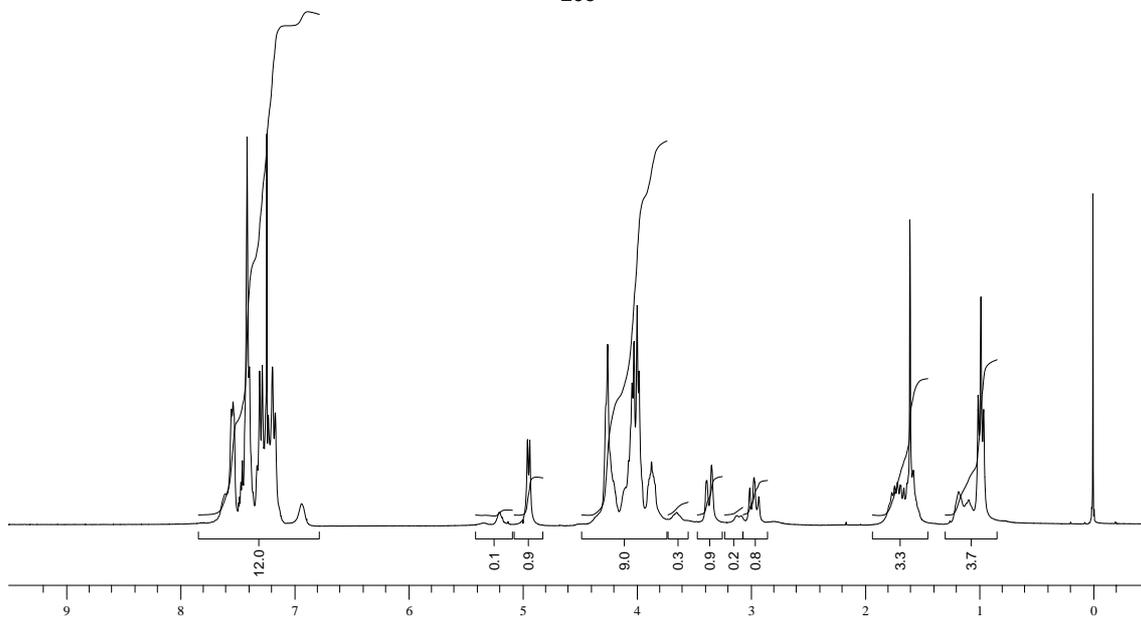
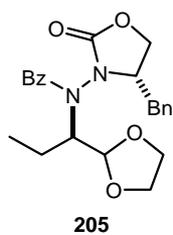
**203i**, r.d. = 3.8:1

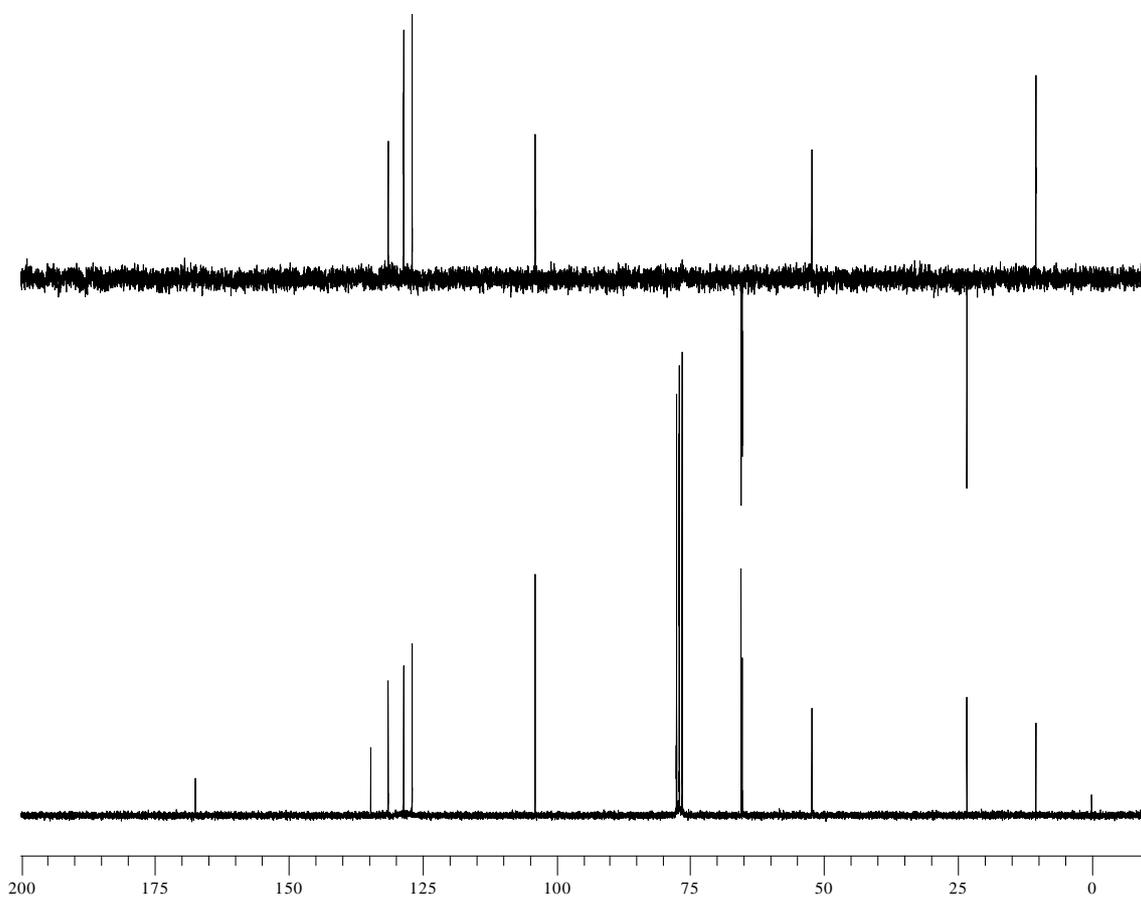
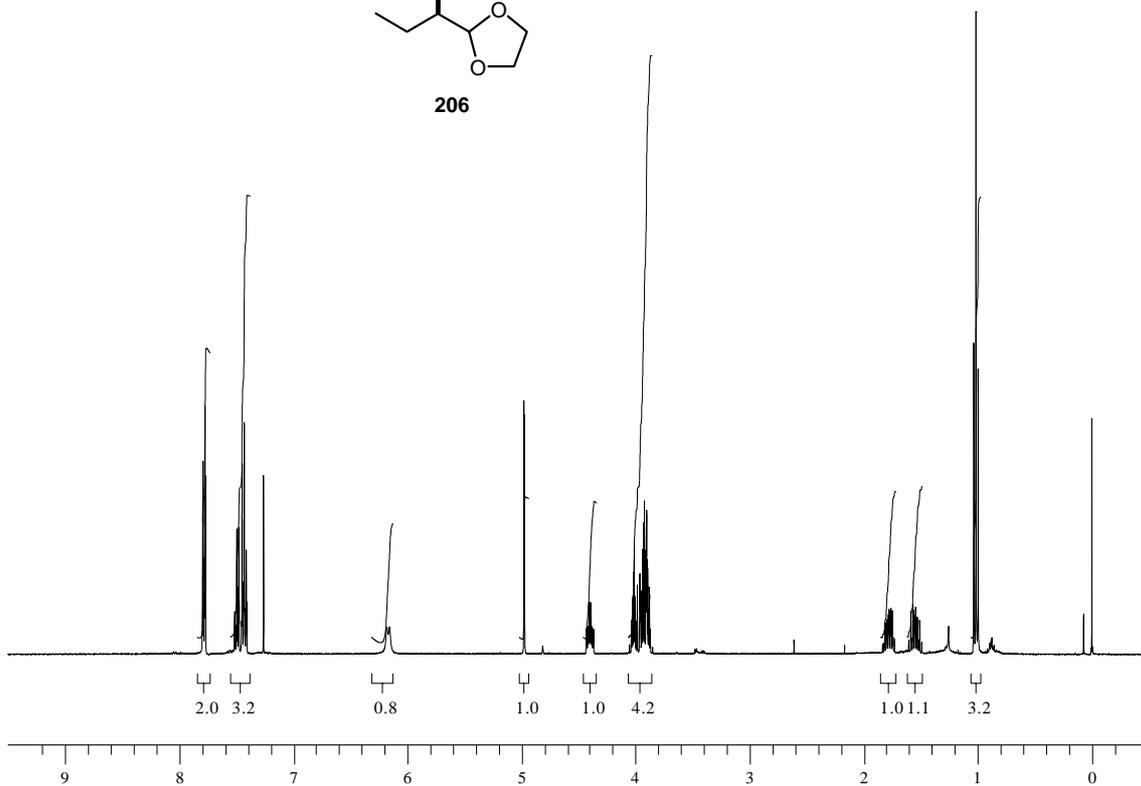
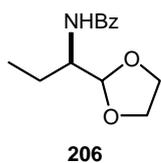


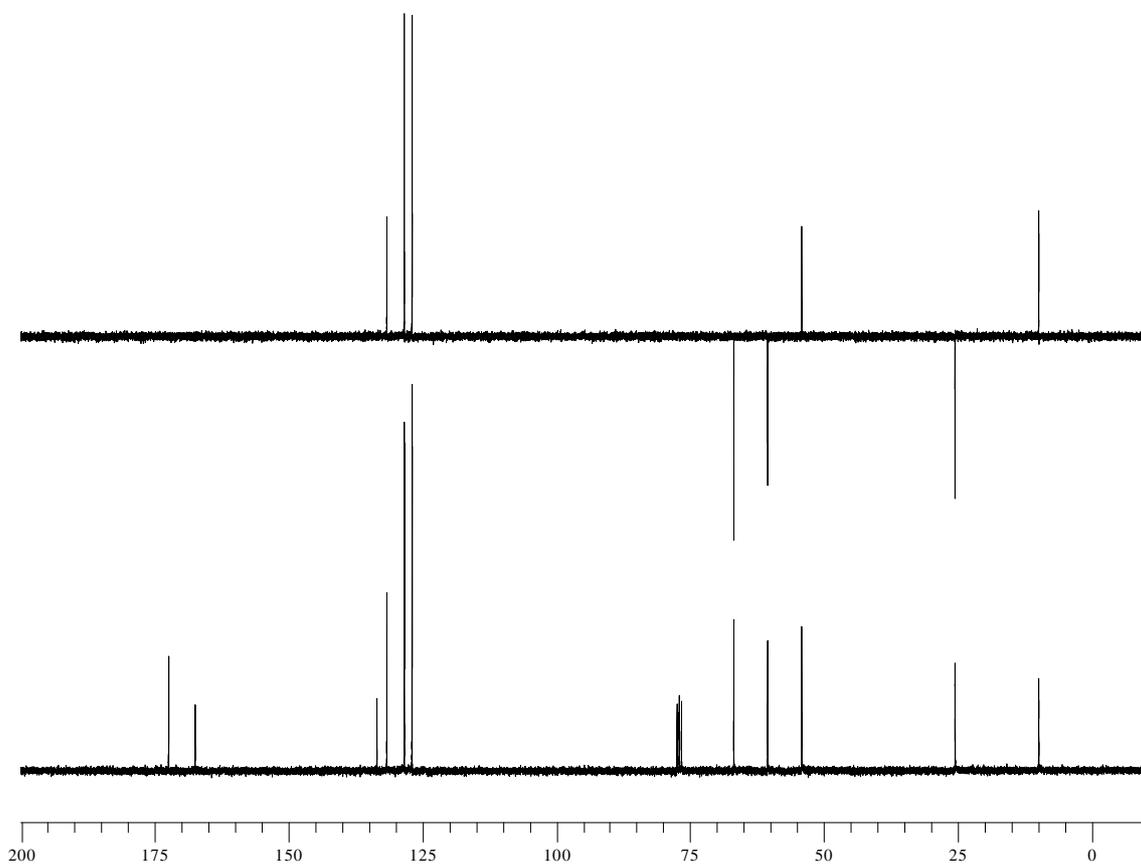
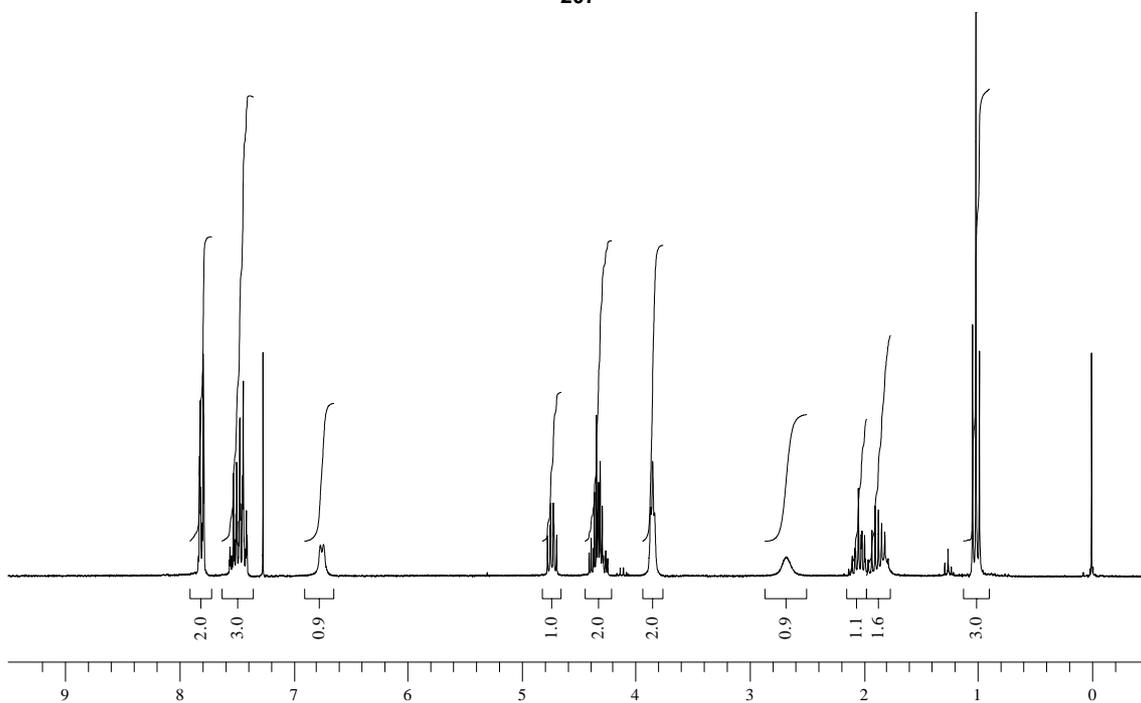
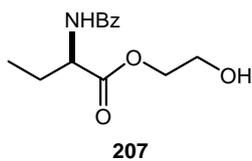


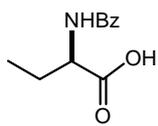
**203j**, r.d. = 8:1



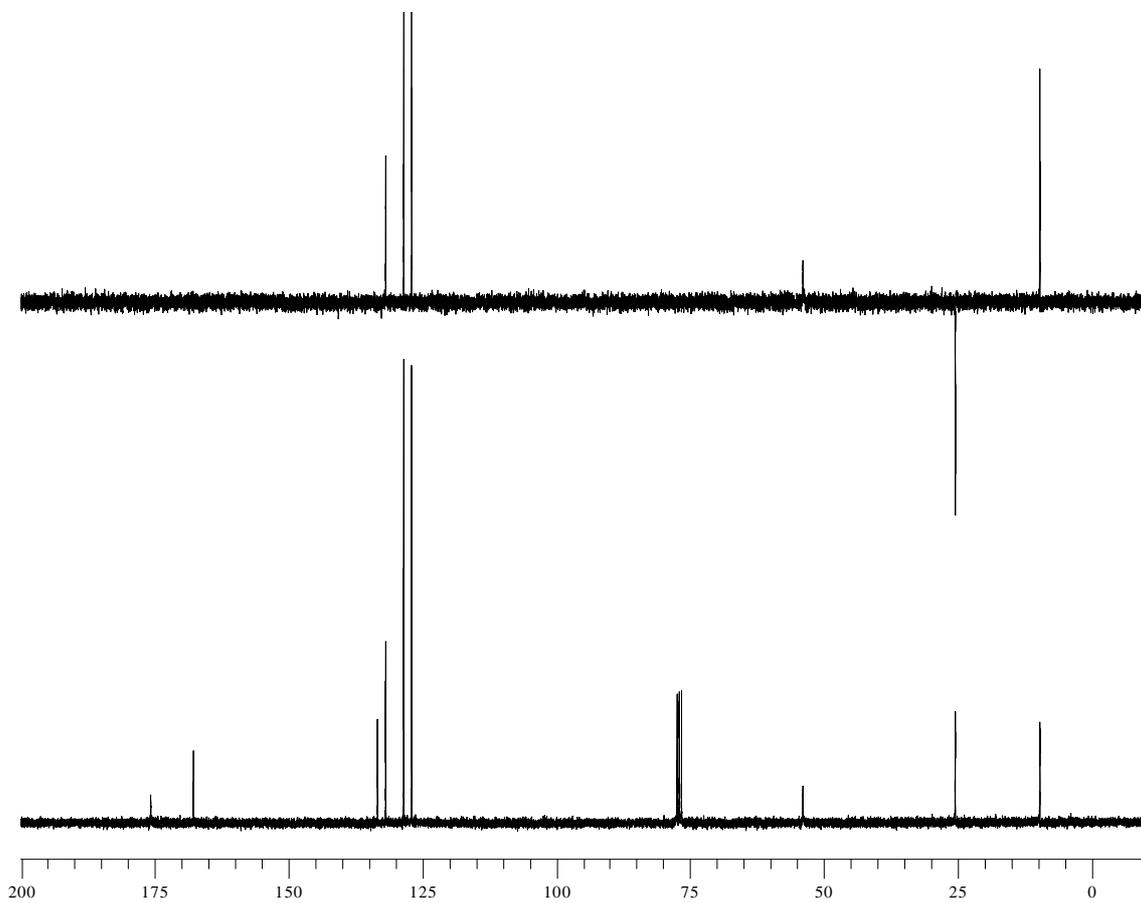
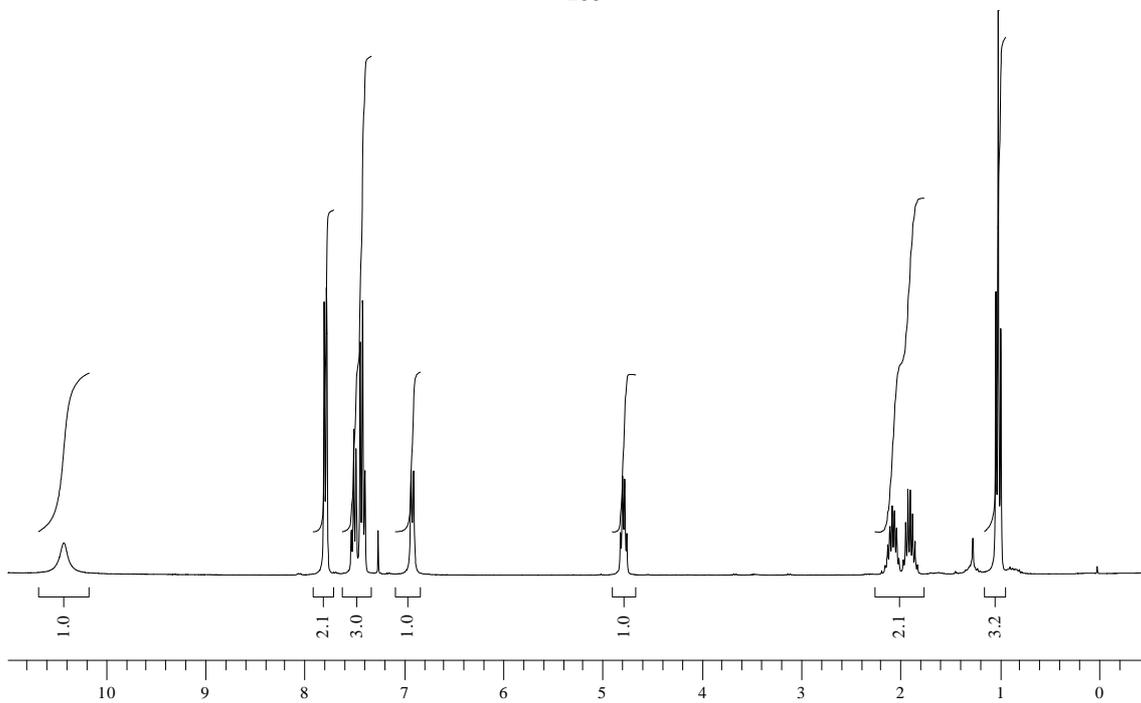


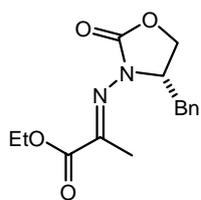




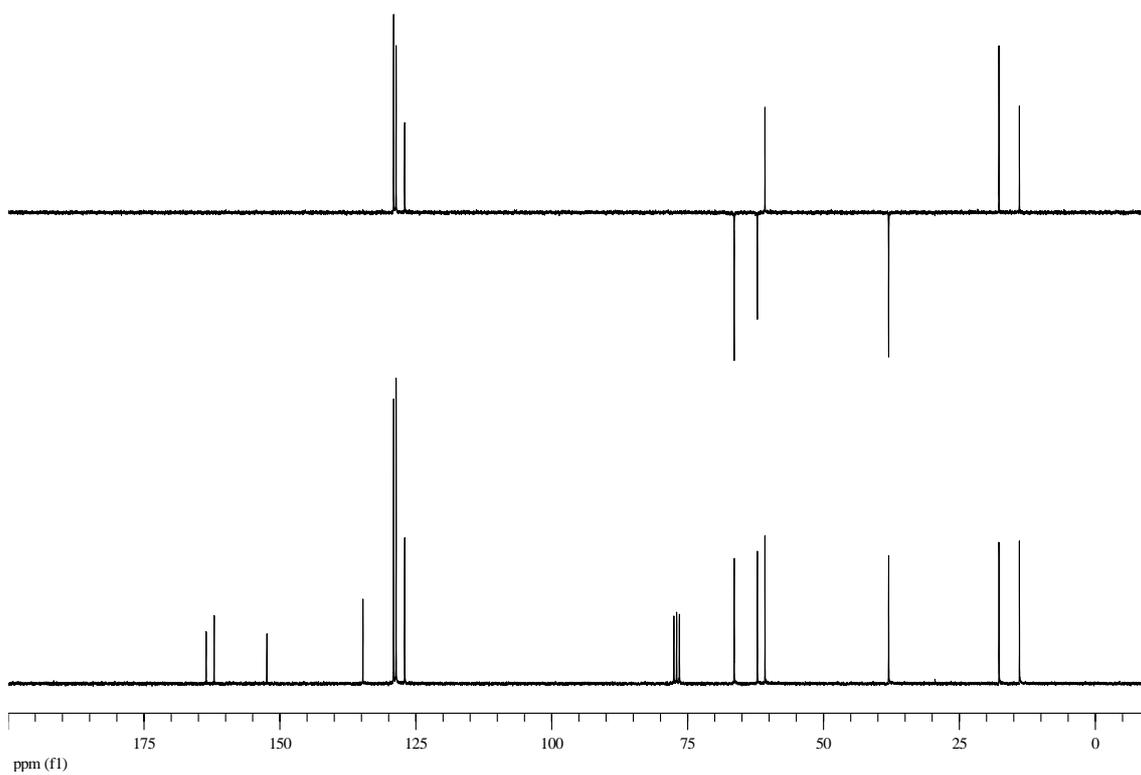
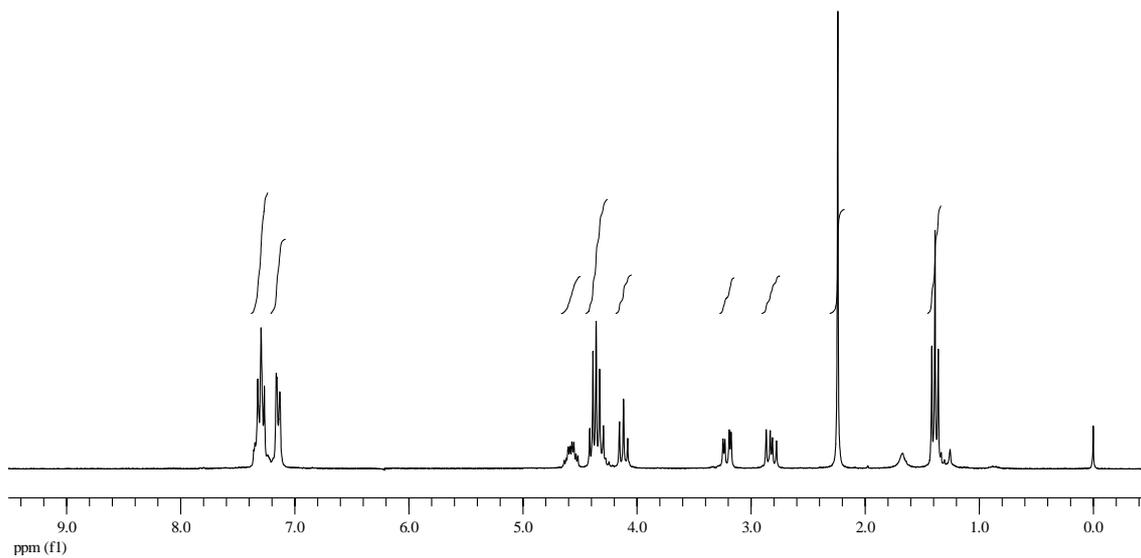


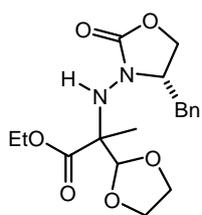
**209**



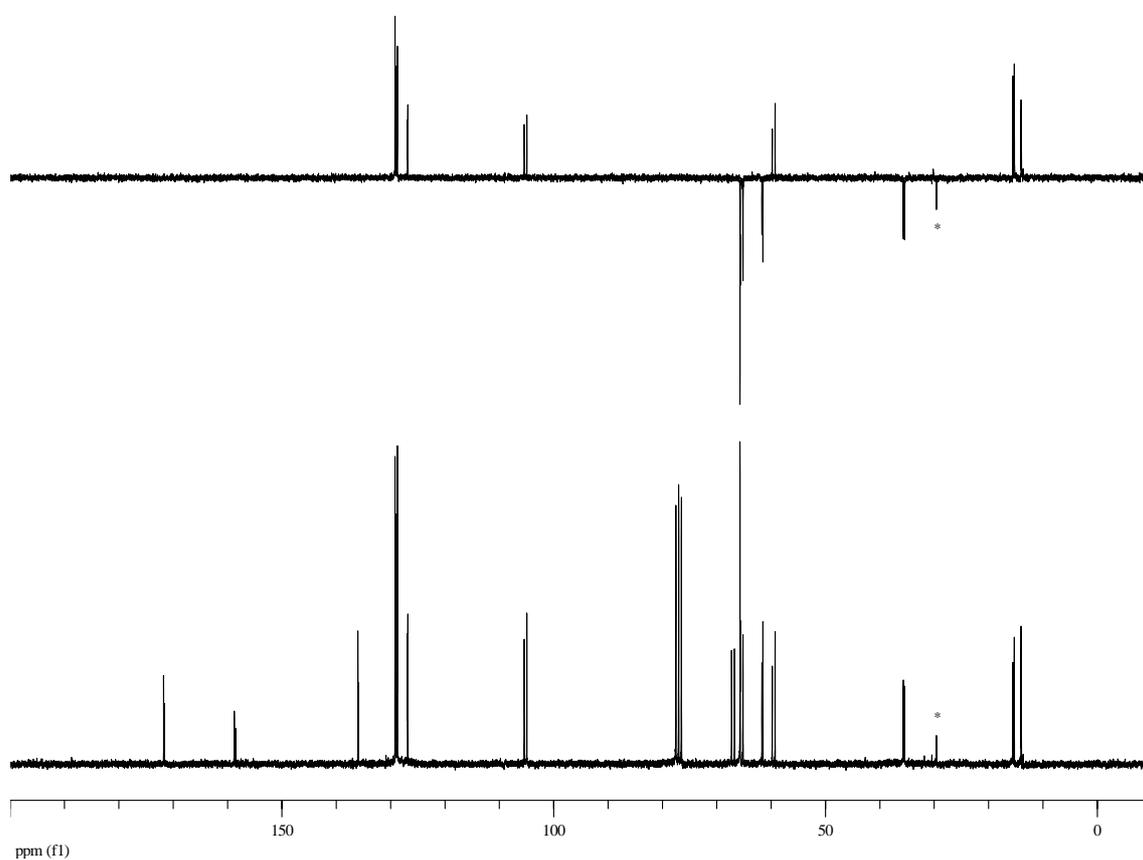
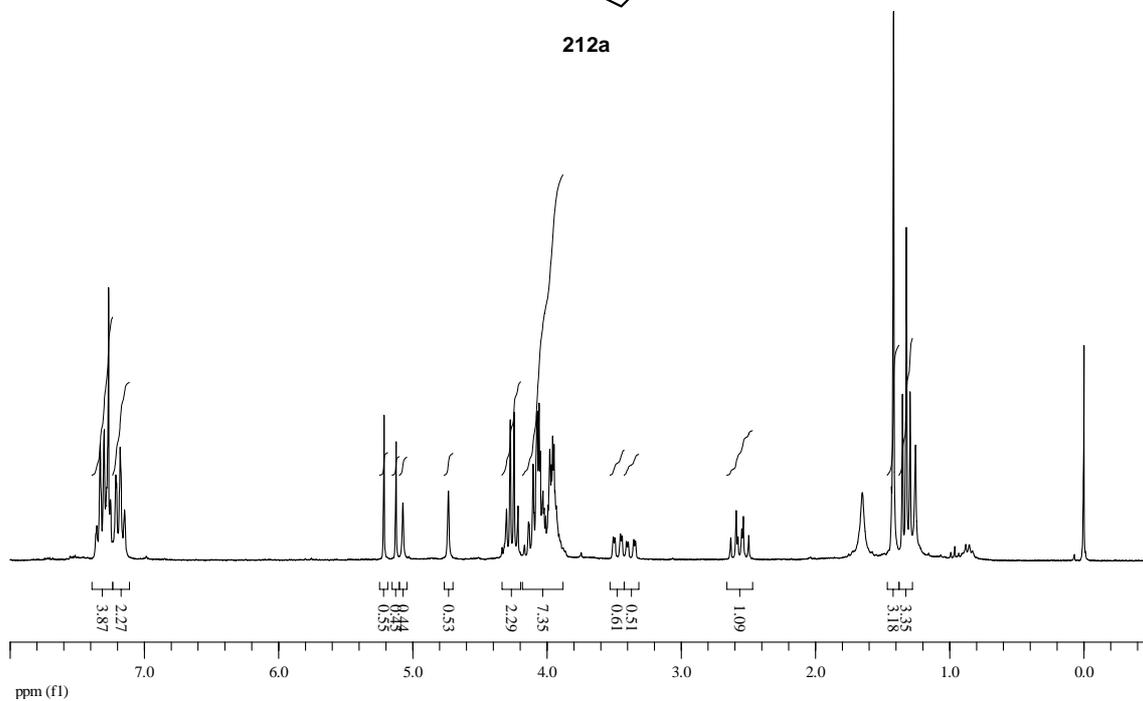


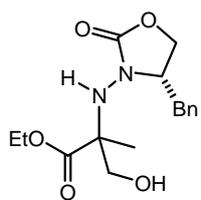
211



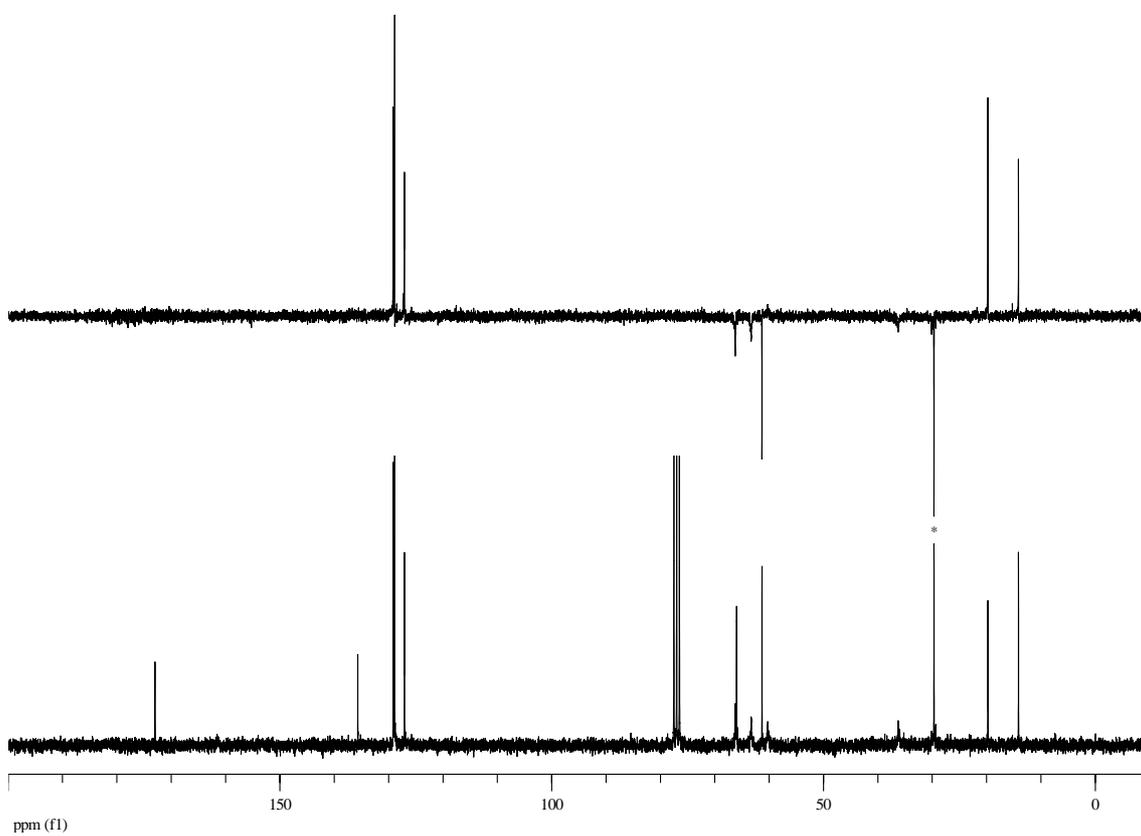
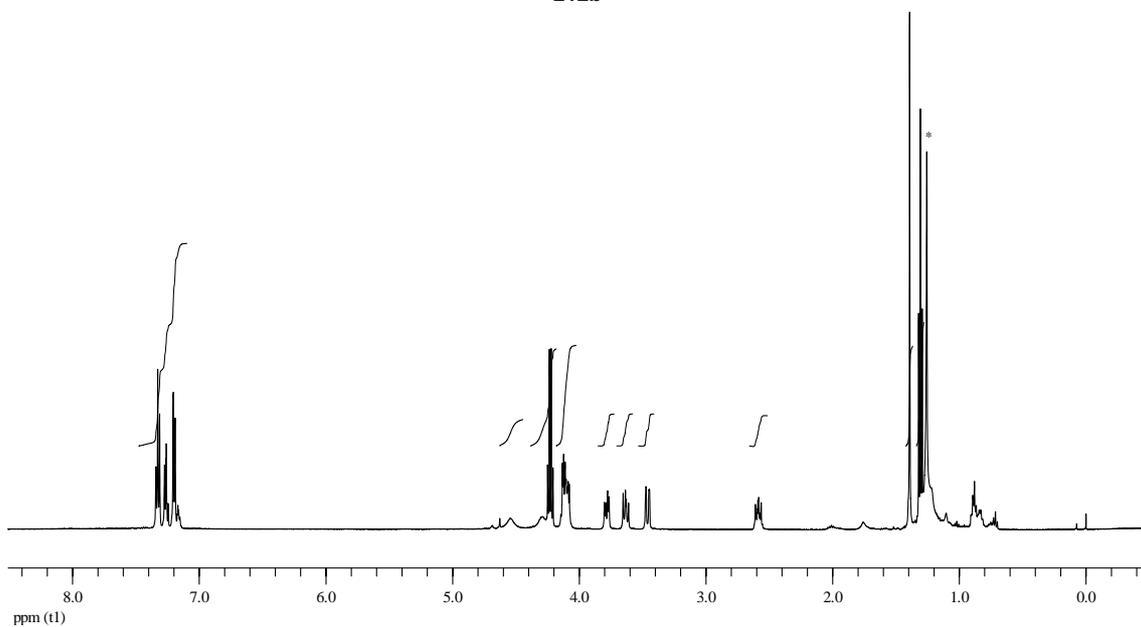


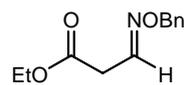
**212a**



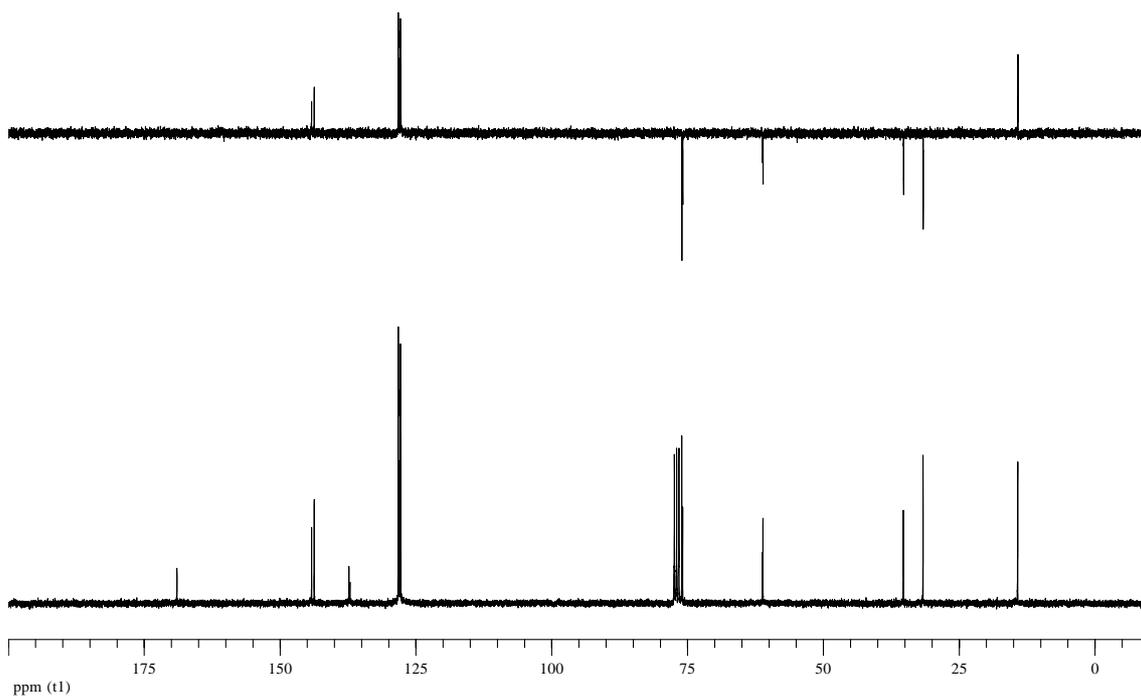
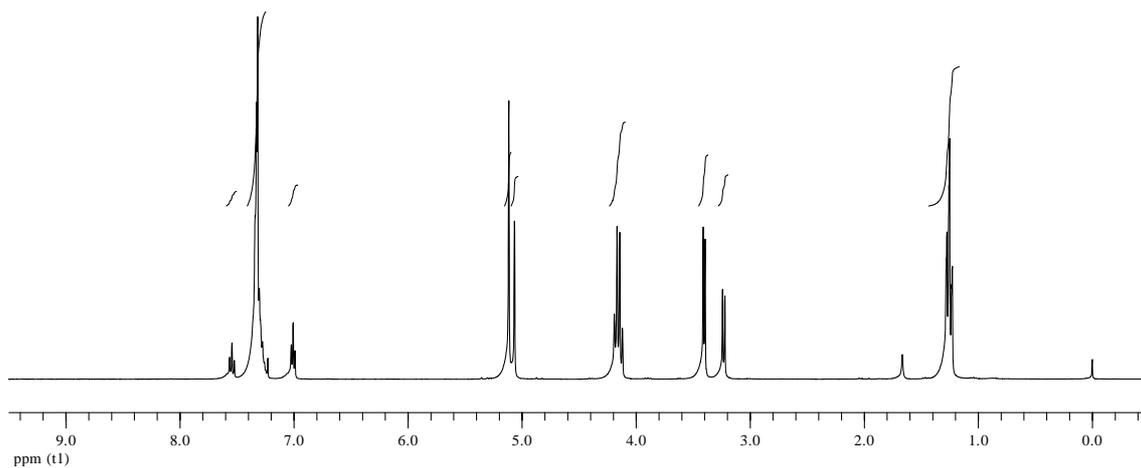


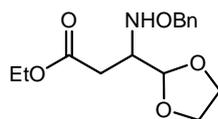
212b



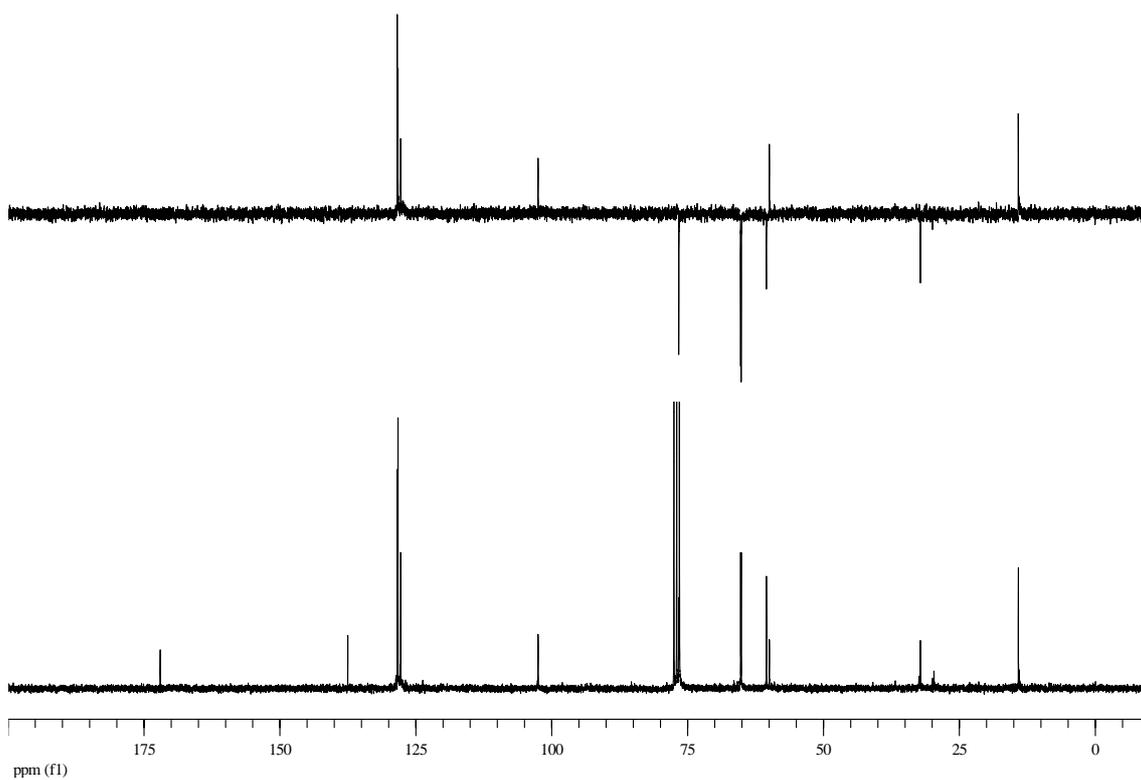
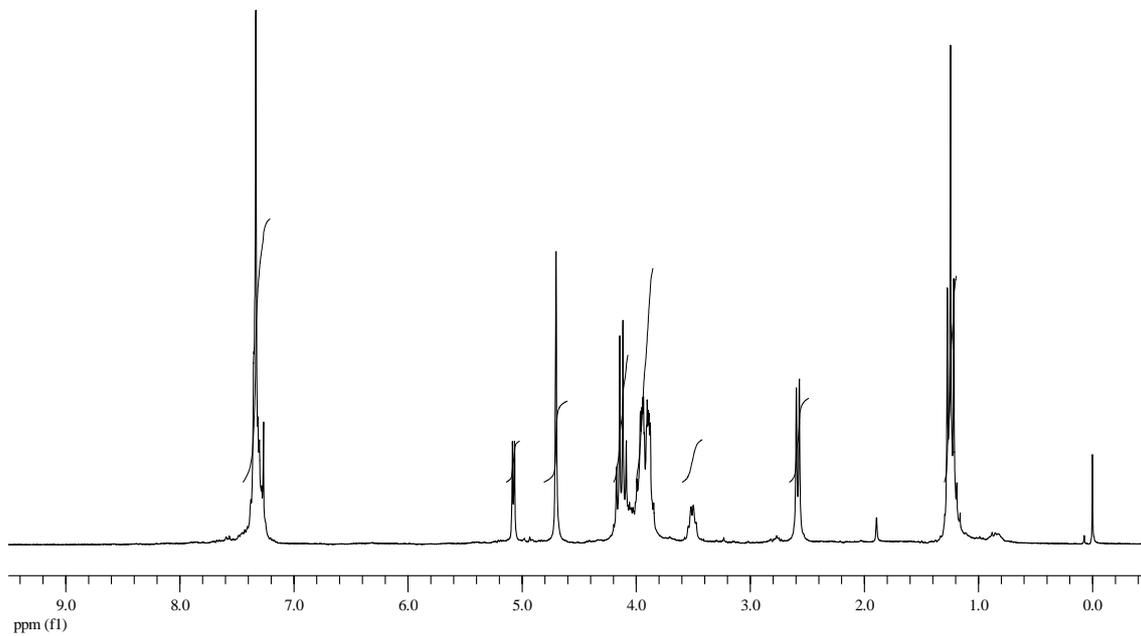


**213**  
(*E/Z* = 38/62)





214



**ANEXO A: Datos cristalográficos para 183.**

Identification code	2000ra01mz01	
Empirical formula	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N O <sub>5</sub> S	
Formula weight	517.62	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 <sub>1</sub>	
Unit cell dimensions	a = 10.9050(6) Å	α = 90°
	b = 9.0569(7) Å	β = 92.194(5)°
	c = 13.2693(7) Å	γ = 90°
Volume	1309.59(14) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.313 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	1.433 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	548	
Crystal size	0.40 x 0.12 x 0.06 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.33 to 74.91°	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 0, -11 ≤ k ≤ 0, -16 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	3024	
Independent reflections	2872 [R(int) = 0.1206]	
Completeness to theta = 74.91°	100.0 %	
Absorption correction	Psi-scan	
Max. and min. transmission	0.9190 and 0.5980	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	2872 / 1 / 338	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.077	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0466, wR2 = 0.1192	
R indices (all data)	R1 = 0.0707, wR2 = 0.1325	
Absolute structure parameter	-0.01(3)	
Extinction coefficient	0.0009(8)	
Largest diff. peak and hole	0.464 and -0.451 e.Å <sup>-3</sup>	

**ANEXO B: Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) para 183.****Bond distances** (Angstrom)

C1-O13	1.428(4)	C18-H18A	0.970
C1-C2	1.511(4)	C18-H18B	0.970
C1-C12	1.517(5)	C19-C20	1.375(6)
C1-H1	0.980	C19-C24	1.385(7)
C2-O3	1.439(4)	C20-C21	1.383(7)
C2-C9	1.543(4)	C20-H20	0.930
C2-H2	0.980	C21-C22	1.374(9)
O3-C4	1.405(4)	C21-H21	0.930
C4-O5	1.409(5)	C22-C23	1.358(8)
C4-C8	1.547(5)	C22-H22	0.930
C4-H4	0.980	C23-C24	1.361(7)
O5-C6	1.426(4)	C23-H23	0.930
C6-O7	1.432(4)	C24-H24	0.930
C6-C14	1.503(6)	C25-C30	1.388(5)
C6-C15	1.506(6)	C25-C26	1.390(5)
O7-C8	1.428(4)	C26-C27	1.386(6)
C8-C9	1.532(4)	C26-H26	0.930
C8-H8	0.980	C27-C28	1.376(6)
C9-N16	1.468(4)	C27-H27	0.930
C9-C10	1.536(5)	C28-C29	1.380(7)
C10-C11	1.326(5)	C28-H28	0.930
C10-C25	1.500(5)	C29-C30	1.384(5)
C11-C12	1.506(5)	C29-H29	0.930
C11-S31	1.789(4)	C30-H30	0.930
C12-H12A	0.970	S31-C32	1.765(4)
C12-H12B	0.970	C32-C33	1.385(5)
O13-H13	0.820	C32-C37	1.398(5)
C14-H14A	0.960	C33-C34	1.391(6)
C14-H14B	0.960	C33-H33	0.930
C14-H14C	0.960	C34-C35	1.381(6)
C15-H15A	0.960	C34-H34	0.930
C15-H15B	0.960	C35-C36	1.384(7)
C15-H15C	0.960	C35-H35	0.930
N16-O17	1.445(4)	C36-C37	1.380(6)
N16-H16	0.860	C36-H36	0.930
O17-C18	1.417(5)	C37-H37	0.930
C18-C19	1.502(6)		

**Bond angles** (deg)

O13-C1-C2	108.0(3)	C10-C11-C12	125.4(3)
O13-C1-C12	110.6(3)	C10-C11-S31	119.8(3)
C2-C1-C12	111.7(3)	C12-C11-S31	114.5(2)
O13-C1-H1	108.8	C11-C12-C1	113.4(3)
C2-C1-H1	108.8	C11-C12-H12A	108.9
C12-C1-H1	108.8	C1-C12-H12A	108.9
O3-C2-C1	109.7(3)	C11-C12-H12B	108.9
O3-C2-C9	103.9(3)	C1-C12-H12B	108.9
C1-C2-C9	114.0(3)	H12A-C12-H12B	107.7
O3-C2-H2	109.7	C1-O13-H13	109.5
C1-C2-H2	109.7	C6-C14-H14A	109.5
C9-C2-H2	109.7	C6-C14-H14B	109.5
C4-O3-C2	109.1(2)	H14A-C14-H14B	109.5
O3-C4-O5	112.1(3)	C6-C14-H14C	109.5
O3-C4-C8	107.2(3)	H14A-C14-H14C	109.5
O5-C4-C8	105.0(3)	H14B-C14-H14C	109.5
O3-C4-H4	110.8	C6-C15-H15A	109.5
O5-C4-H4	110.8	C6-C15-H15B	109.5
C8-C4-H4	110.8	H15A-C15-H15B	109.5
C4-O5-C6	109.7(3)	C6-C15-H15C	109.5
O5-C6-O7	104.4(3)	H15A-C15-H15C	109.5
O5-C6-C14	109.3(4)	H15B-C15-H15C	109.5
O7-C6-C14	109.0(4)	O17-N16-C9	107.3(2)
O5-C6-C15	110.8(4)	O17-N16-H16	126.4
O7-C6-C15	109.7(4)	C9-N16-H16	126.4
C14-C6-C15	113.2(4)	C18-O17-N16	108.2(3)
C8-O7-C6	106.8(3)	O17-C18-C19	107.2(3)
O7-C8-C9	110.4(3)	O17-C18-H18A	110.3
O7-C8-C4	102.7(3)	C19-C18-H18A	110.3
C9-C8-C4	103.8(3)	O17-C18-H18B	110.3
O7-C8-H8	113.1	C19-C18-H18B	110.3
C9-C8-H8	113.1	H18A-C18-H18B	108.5
C4-C8-H8	113.1	C20-C19-C24	118.6(4)
N16-C9-C8	107.9(3)	C20-C19-C18	121.6(4)
N16-C9-C10	109.9(3)	C24-C19-C18	119.7(4)
C8-C9-C10	110.2(3)	C19-C20-C21	120.0(5)
N16-C9-C2	116.2(3)	C19-C20-H20	120.0
C8-C9-C2	100.3(3)	C21-C20-H20	120.0
C10-C9-C2	111.9(3)	C22-C21-C20	120.7(5)
C11-C10-C25	122.3(3)	C22-C21-H21	119.6
C11-C10-C9	121.4(3)	C20-C21-H21	119.6
C25-C10-C9	116.3(3)	C23-C22-C21	118.7(5)

C23-C22-H22	120.7	C29-C30-C25	120.3(4)
C21-C22-H22	120.7	C29-C30-H30	119.8
C22-C23-C24	121.5(5)	C25-C30-H30	119.8
C22-C23-H23	119.2	C32-S31-C11	102.84(16)
C24-C23-H23	119.2	C33-C32-C37	119.1(4)
C23-C24-C19	120.4(5)	C33-C32-S31	123.7(3)
C23-C24-H24	119.8	C37-C32-S31	116.9(3)
C19-C24-H24	119.8	C32-C33-C34	120.0(4)
C30-C25-C26	119.2(3)	C32-C33-H33	120.0
C30-C25-C10	119.8(3)	C34-C33-H33	120.0
C26-C25-C10	121.1(3)	C35-C34-C33	120.5(4)
C27-C26-C25	120.0(4)	C35-C34-H34	119.7
C27-C26-H26	120.0	C33-C34-H34	119.7
C25-C26-H26	120.0	C34-C35-C36	119.5(4)
C28-C27-C26	120.5(4)	C34-C35-H35	120.2
C28-C27-H27	119.8	C36-C35-H35	120.2
C26-C27-H27	119.8	C37-C36-C35	120.4(4)
C27-C28-C29	119.7(4)	C37-C36-H36	119.8
C27-C28-H28	120.1	C35-C36-H36	119.8
C29-C28-H28	120.1	C36-C37-C32	120.4(4)
C28-C29-C30	120.3(4)	C36-C37-H37	119.8
C28-C29-H29	119.9	C32-C37-H37	119.8
C30-C29-H29	119.9		