

R. 9187

X / 624

856359

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Aplicación del agrupamiento reductivo hidroxí-cetona en

la obtención de poliéteres *trans*-fusionados

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE QUÍMICA

78 Memoria de Doctoral
Capítulo 21 del libro

5/02/97

En data del suscritado de Tesis,

Rosa Rodríguez Sarmiento



Rosa Rodríguez Sarmiento

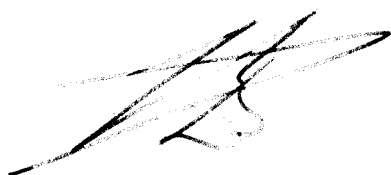
MEMORIA
Que para optar al grado de
Doctora en Ciencias Químicas
presenta

Rosa M^a Rodríguez Sarmiento
Instituto de Investigaciones Químicas
Centro de Investigaciones Científicas
Isla de La Cartuja
CSIC - Junta de Andalucía - Universidad
de Sevilla
Sevilla, Marzo de 1997.

D. JULIO DELGADO MARTÍN, Profesor de Investigación del C.S.I.C. y D. ELEUTERIO ALVAREZ GONZALEZ, Profesor Titular de Química Orgánica adscrito al C.S.I.C.

C E R T I F I C A N: Que el presente trabajo titulado "Aplicación del agrupamiento reductivo hidroxí-cetona en la obtención de poliéteres *trans*-fusionado, ha sido realizado bajo nuestra dirección en los laboratorios del Instituto Universitario de Bio-Orgánica (Universidad de La Laguna) y del Instituto de Químicas del Centro de Investigaciones Científicas Isla de La Cartuja (Sevilla), durante los años académicos 1992-1993, 1993-1994, 1994-1995, 1995-1996 y 1996-1997, constituyendo la Memoria que presenta la Lcda. Dña. Rosa M^a Rodríguez Sarmiento para aspirar al Grado de Doctora en Ciencias Químicas.

Sevilla, Febrero de 1997



Fdo.: Julio Delgado Martín



Fdo.: Eleuterio Alvarez González

El trabajo que constituye la presente Memoria se realizó bajo la dirección de los Dres. D. Julio Delgado Martín y D. Eleuterio Alvarez González, a quienes quiero expresar mi agradecimiento.

Agradezco, asimismo, al Dr. D. José Fuentes Mota, del Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de Sevilla, el haber aceptado ser tutor de esta Tesis Doctoral.

Esta Tesis se ha llevado a cabo con ayuda de una beca F.P.I del Gobierno de Canarias. El trabajo ha sido financiado por la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (Programa PB92-0487).

Agradecimientos

Quisiera expresar mi gratitud hacia aquellas personas que, desinteresadamente, me han apoyado de una u otra manera, personal y académicamente y que siempre han estado ahí cuando más lo he necesitado, que sepáis que aprecio el que me hayáis escuchado, preocupado por mí y prestado alguna que otra vez un hombro en el que apoyarme. Todas ellas han contribuido de distintas maneras a que esta memoria sea presentada, por todo esto: gracias a Esther, a Noelia, a Miguel, a Martina y a los amigos que han sido además compañeros de laboratorio en La Laguna: Juan Ignacio, Liu, Alicia, Juanma y Antonio. Un recuerdo muy especial para Alfonso.

A Tere porque siempre me ha demostrado su aprecio y su amistad.

A Mari Carmen por su ayuda y por sus ánimos.

A Mercedes por su cariño, amistad, por su apoyo y ayuda.

De manera especial a Iñaki, por su amistad incondicional, por su valiosa ayuda y por su sinceridad.

A Milagros Rico por su contribución en el trabajo que aquí se expone y por lo que más valoro, su afecto y cariño.

Hago énfasis en el agradecimiento al Dr. Ricardo Pérez ya que su valiosísima colaboración ha permitido llevar a buen término esta Tesis. Su generosidad, tanto en el trabajo como en el trato personal, hacen su ayuda inestimable. Siempre recordaré el apoyo que me ha prestado.

Por último quiero agradecer a todos los que compartieron su tiempo conmigo en el grupo de Productos Marinos, en la Universidad de La Laguna, su contribución en hacer aún mas ameno el trabajo y su amistad. También agradecer la calurosa acogida recibida en la Universidad de Sevilla y en el Centro de Investigaciones Científicas Isla de La Cartuja

	Página
RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCIÓN	3
ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LA MEMORIA	7
ANTECEDENTES	8
ESTRATEGIA SINTÉTICA	18
A) CONVERGENCIA HACIA ANILLOS DE OXANO	18
CONCLUSIONES	26
B) CONVERGENCIA HACIA ANILLOS DE OXEPANO	28
CONCLUSIONES	53
REFERENCIAS Y NOTAS	54
CONCLUSIONES GENERALES	64
SECCIÓN EXPERIMENTAL	65
A) TÉCNICAS EXPERIMENTALES	65
B) DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES	69
C) APÉNDICE DE ESPECTROS	171

RESUMEN

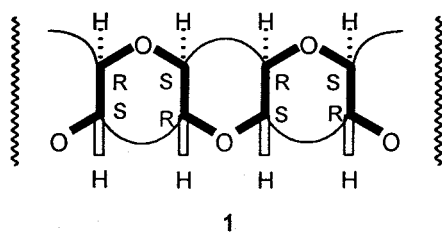
Se desarrolla una nueva estrategia convergente de interés para la síntesis de poliéteres fusionados en *trans*. Se demuestra que el control conformacional es fundamental en la evolución de reacciones de epimerización y acoplamiento para generar éteres en condiciones de ciclación reductiva, utilizando silanos y catálisis de ácidos de Lewis (SI-LA). Los resultados obtenidos demuestran que la colaboración del efecto anomérico y de enlaces por puente de hidrógeno del grupo hidroxilo hemiacetalico, con otros enlaces C-O mantenidos en relación 1,3-diaxial, predice la estructura del hemiacetal y la estereoquímica del compuesto de reducción, lo que constituye un diseño muy eficaz en la síntesis convergente hacia anillos de oxano y de general aplicación en los poliéteres fusionados en *trans* mediante condiciones de control termodinámico. Se desarrolla una estrategia de convergencia hacia anillos de oxepeno mediante acoplamiento reductivo que no resulta eficaz. Las posibilidades de acoplamiento reductivo utilizando silanos con ácidos de Lewis, se estudian en su generalidad y se analizan los detalles por los que la reacción transcurre.

SUMMARY

A Single, unified convergent strategy for the stereocontrolled synthesis of *trans*-fused polyethers was developed. It was demonstrated that the epimerization and reductive intramolecular coupling of hydroxy ketones in reactions with Silane-Lewis acids (SI-LA) to generate ethers in C-linked oxacycles is affected by its conformational preference in a predictable manner. The obtained results make evident that the concurrent influence of the anomeric effect and hydrogen bonding between a hemiketal hydroxyl and a 1,3-diaxial C-O bond proved successful and that convergent synthesis of *trans*-fused polyethers may confidently be conducted on driving ring closure to oxane rings under thermodynamic conditions. A specifically designed reductive hydroxy ketone cyclization to give oxepenyl systems was also developed, but without success. The scope and generality of these silicon-induced reductive cyclizations are also described in detail.

INTRODUCCION

Los poliéteres *trans*-fusionados que se aíslan de los dinoflagelados marinos, constituyen un importante grupo de biotoxinas con una organización estructural única y un comportamiento biológico específico.^{1,2} Tres ejemplos representativos de estas sustancias son: brevetoxina-B (2), brevetoxina-A (3) y ciguatoxina (4) (Figura1). Poseen todos los representantes naturales de esta familia de sustancias, una estructura polietérica fusionada en *trans* con alternancia *R/S* de los centros estereogénicos que constituyen el esqueleto oxacíclico, lo que condiciona una organización estérica *trans,sin,trans* que se extiende a lo largo de toda la molécula (estructura general 1):

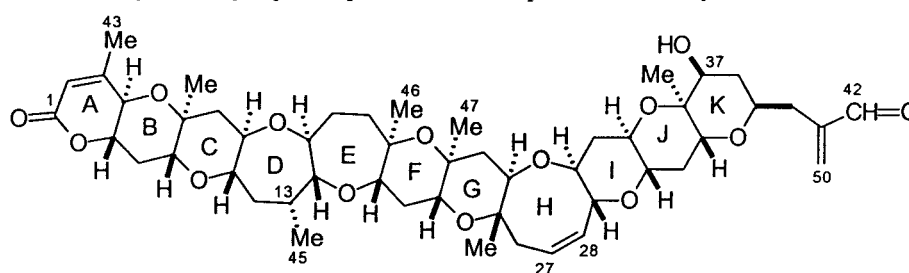


La acción biológica más importante asociada a estos compuestos, es su capacidad para interactuar con canales de Na^+ dependientes de voltaje,³ actividad que les reporta importancia en biomedicina y en todas las áreas de la bio-orgánica interesadas en comprender fenómenos biológicos a nivel molecular.⁴ La bioactividad de estas moléculas se asocia, de un lado, al tamaño de las mismas ($\sim 30 \text{ \AA}$) que les permite extenderse a lo ancho de las membranas celulares y, de otro lado, a las restricciones conformacionales con que la funcionalidad de polietilenglicol (marcada en trazo grueso sobre la estructura general 1) se organiza, con la rigidez y flexibilidad que le confiere el tamaño del anillo y la alternancia *R/S* de los centros estereogénicos. Son estos dos factores (tamaño y movilidad conformacional) los que condicionan su ordenamiento,

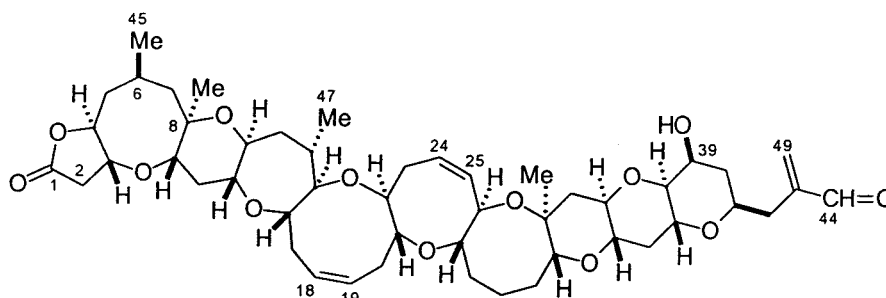
ensamblaje y autoensamblaje entre bicapas lipídicas (por su carácter hidrofóbico) o frente a cationes (átomos de oxígeno).^{3,4}

Asociar la biofuncionalidad del poliéter *trans*-fusionado al ordenamiento del polietilenglicol, abre un nuevo campo de investigación en química orgánica y bio-orgánica, que amplía lo que en su día fue, y sigue siendo hoy, la ordenación cíclica del polietilenglicol (y sus homólogos) generando cavidades.

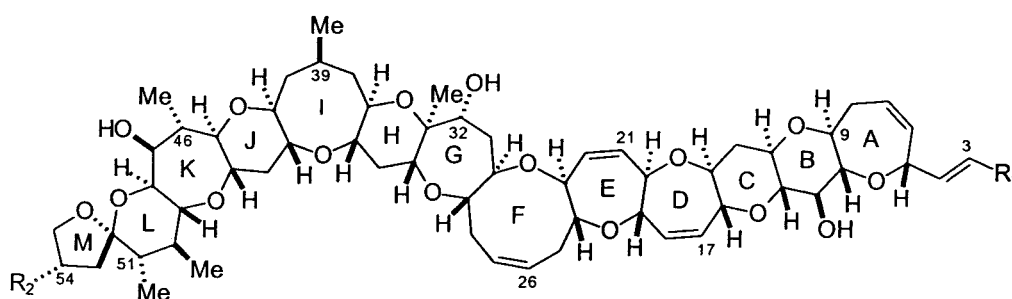
Figura 1: Ejemplos representativos de poliéteres *trans*-fusionados



2: Brevetoxina-B



3: Brevetoxina-A

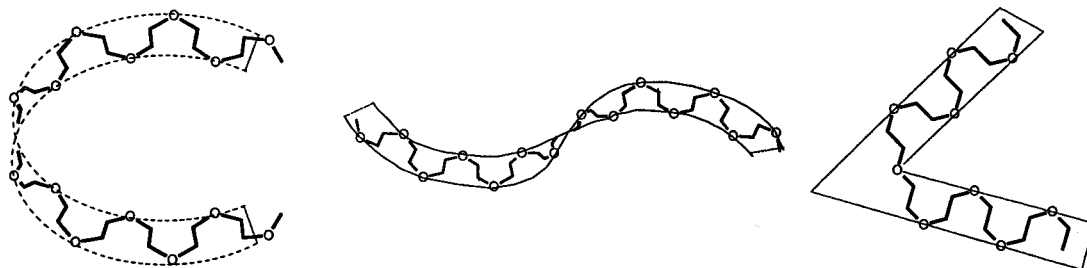


4 Ciguatoxina (CTX) ($R_1 = -CH(OH)CH_2OH$, $R_2 = OH$)

En efecto, diseñar bajo control conformacional moléculas con comportamientos espaciales como las mostradas en la Figura 2, susceptibles de reordenarse entre

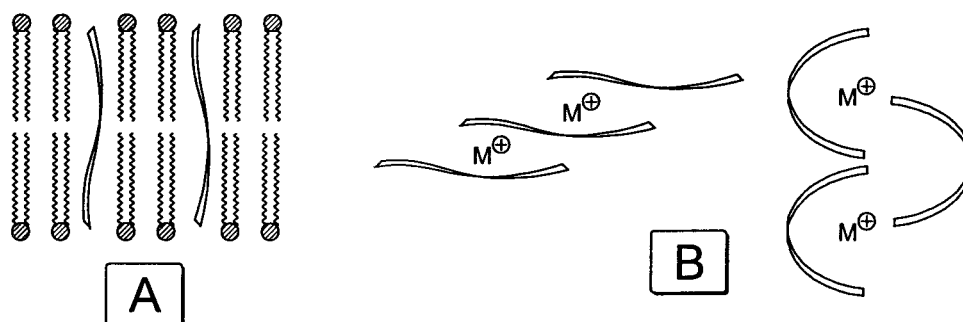
membranas lipídicas o en presencia de cationes (Figura 3), es una investigación del mayor interés en la actualidad.

Figura 2: Modelos de poliéteres *trans*-fusionados.



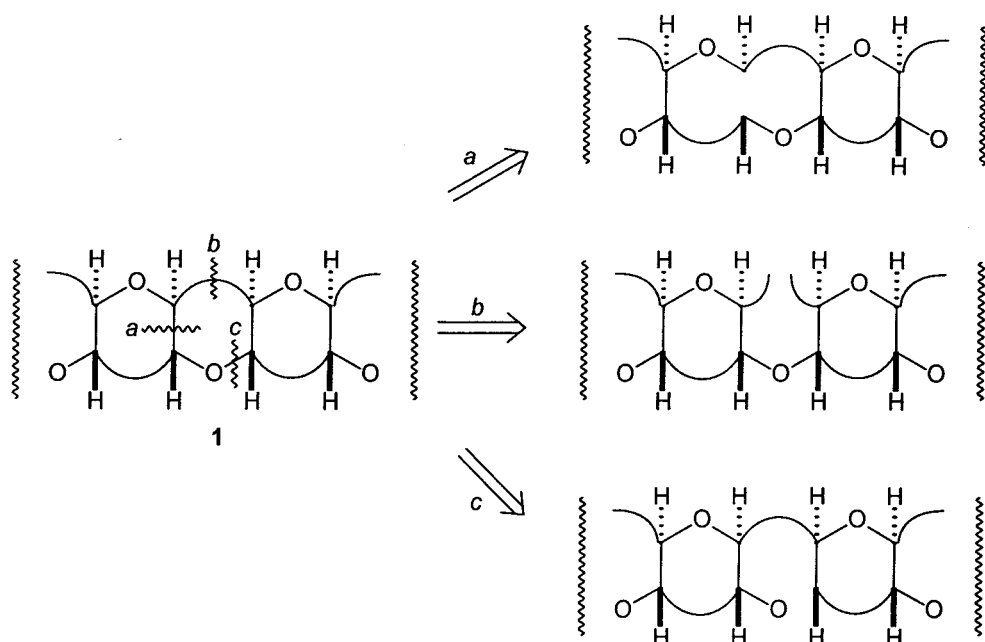
Desde el descubrimiento del primero de los éteres *trans*-fusionados, la brevetoxina-B (2, Figura 1) en 1981,¹ la investigación química dirigida hacia la síntesis de estas moléculas no ha cesado.^{5,6} Sin embargo, se han de seguir buscando nuevos métodos de síntesis ya que, unas moléculas como estas, en las que el tamaño es imprescindible para que sus propiedades se pongan de manifiesto, necesitan del desarrollo de procesos sintéticos convergentes que unan los anillos oxacíclicos con la efectividad y estereoquímica deseada.

Figura 3: Modelos hipotéticos de ensamblaje de poliéteres *trans*-fusionados entre membranas lipídicas (A), entre cationes (B).



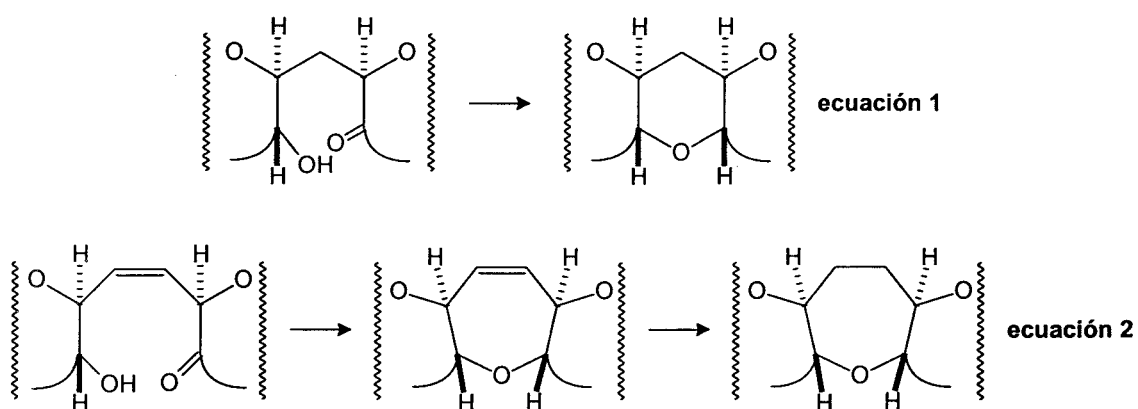
Desde la estructura general 1 es imaginable las desconexiones retrosintéticas mostradas en el Esquema 1. Todas ellas han sido investigadas y con suerte diversa, según el tamaño del anillo que se desee crear y la aplicación química utilizada.^{5,6}

Esquema 1



El trabajo que a continuación se expone, se enmarca dentro de la desconexión descrita como *c* (Esquema 1) y tiene como objetivo químico inmediato la formación de anillos de oxano y de oxepano en diseños convergentes dirigidos hacia la formación de éteres *trans*-fusionados (Esquema 2).

Esquema 2



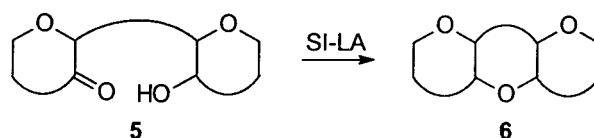
ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LA MEMORIA.

- ACS: Acido canforsulfónico.
- AMCPB: Acido m-cloroperbenzoico.
- C.C.F.: Cromatografía en capa fina.
- DIBAL: Hidruro de di-isobutil aluminio.
- DMSO: Dimetilsulfóxido.
- DBU: 1,8-Diazabicyclo [5,4,0] undecano.
- DMAP: 4-Dimetilaminopiridina.
- NMO: N-óxido de N-metilmorfolina
- PCC: Clorocromato de piridinio.
- TBAF: Fluoruro de tetrabutil amonio.
- TBAI: Ioduro de tetrabutil amonio.
- TBHP: tert-Butil hidroperóxido.
- TBSCl: Cloruro de tert-butildimetil silano.
- THF: Tetrahidrofurano.
- TMSOTf: Triflato de trimetil silano.
- TPAP: Per-rutenato de tetra-n- propilamonio.
- TsCl: Cloruro de Tosilo.

ANTECEDENTES

El acoplamiento reductivo de hidroxi-cetonas para generar éteres por tratamiento con silanos-ácidos de Lewis (SI-LA),⁷ ha demostrado ser un método útil en la síntesis de poliéteres fusionados⁸⁻¹⁰ (Esquema 3).

Esquema 3: Agrupamiento reductivo de hidroxi-cetonas (SI-LA) en la síntesis de éteres fusionados

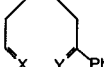

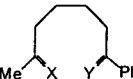
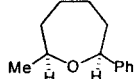
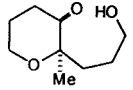
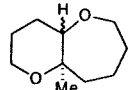
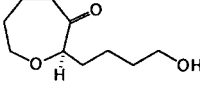
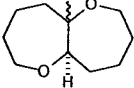
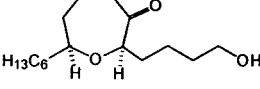
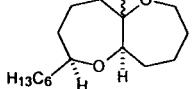
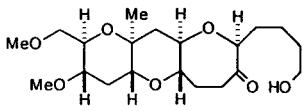
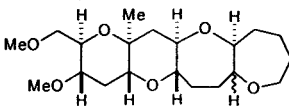
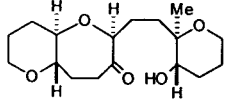
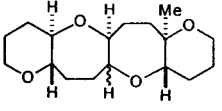


Los trabajos iniciales publicados por K.C. Nicolaou y col.⁸ sobre hidroxi-cetonas muy simples (entradas 1-5, Tabla 1) fueron muy esperanzadores ya que, al menos en la síntesis de oxepanos, la selectividad es exclusiva hacia la formación de derivados *sin*-sustituídos. Así, el oxepano α,α' -disustituído **13** se obtiene por tratamiento con Et_3SiH y TMSOTf de los precursores hidroxiketónicos **10** y **11** o de la dicetona **12** en rendimientos altos (> 80%) con completa pureza diastereomérica. Sin embargo, cuando se aplica esta reacción a la formación de sistemas fusionados *trans,sin,trans*, los rendimientos continúan siendo altos (entradas 10-12, Tabla 1) pero la estereoselectividad disminuye. En el mejor de los casos publicados, la relación *trans,sin,trans* es de 6 a 1 frente a la *trans,anti,cis* (entrada 12, Tabla 1). El resto de los ejemplos publicados es solo de 3 a 1 (entradas 10-11, Tabla 1).

La misma falta de estereoselectividad se crea cuando el anillo oxepánico se origina terminal al poliéter (entradas 6-9, Tabla 2). A pesar de esta pérdida de selectividad, el método sería válido si fuera de general aplicación; sin embargo, existen varios ejemplos en los que la reacción no ocurre o evoluciona dando productos reagrupados (Tabla 2). Así, el acoplamiento reductivo del compuesto **28** da lugar a una

mezcla del compuesto *cis,sin* **29** junto a su homólogo *cis,anti* **30** en una relación 6:1. La reacción, aunque de alto rendimiento, transcurre con epimerización en la posición α a la cetona (entrada 1, Tabla 2). Más notorio es, sin embargo, la ausencia de ciclación bajo condiciones SI-LA de los compuestos **31** y **34** (entradas 2 y 4, Tabla 2), o la conversión de **32** al producto reagrupado **33**.

Tabla 1. Ejemplos de acoplamiento reductivo de hidroxi-cetonas en la formación de anillos de oxepano

Entrada	Hidroxi-cetona	Oxepano	%	Ref.
1	 7: X = H, OH; Y = O		90	8
2	8: X = O; Y = H, OH		79	8
3	 10: X = H, OH; Y = O		83	8
4	11: X = O; Y = H, OH		85	8
5	12: X = Y = O		83	8
6	 14		50	8
7	 16		79	9
8	 18		51	9
9	 20		75	8
10	 22		81	8

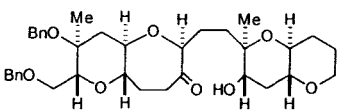
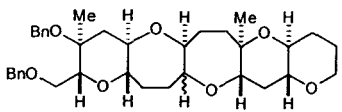
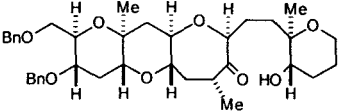
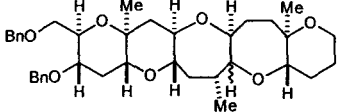
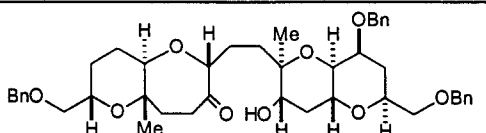
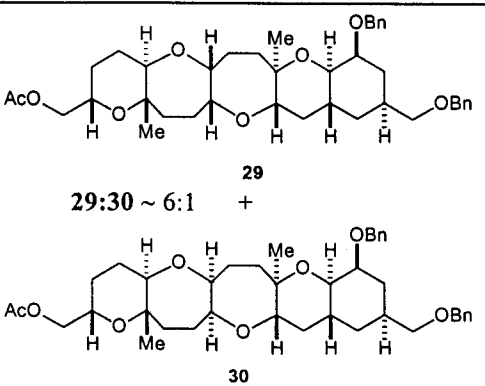
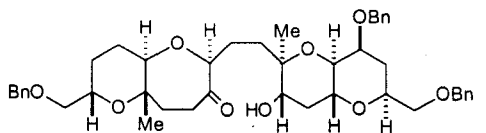
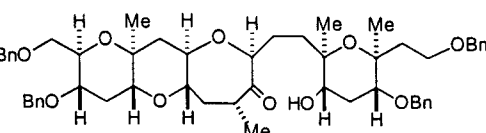
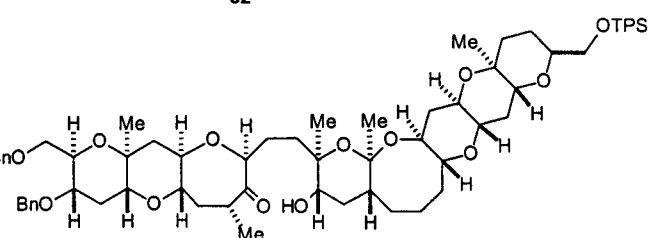
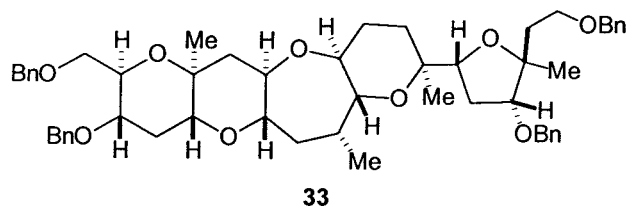
Entrada	Hidroxi-cetona	Oxepano	%	Ref.
11	 <p>24</p>	 <p>25 (<i>trans:cis</i> ca 3:1)</p>	55	8
12	 <p>26</p>	 <p>27 (<i>trans:cis</i> ca 6:1)</p>	62	8

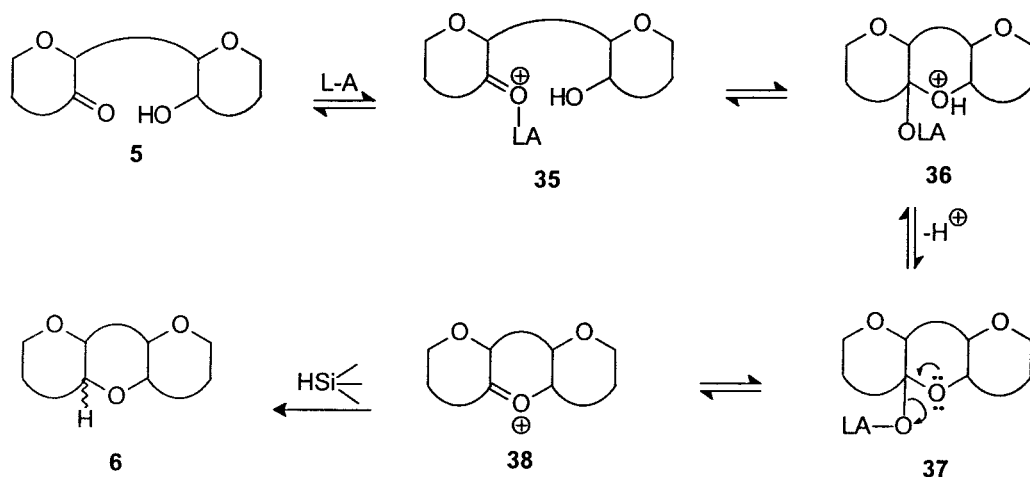
Tabla 2. Ejemplos de acoplamiento reductivo "anómalo" de hidroxi-cetonas

Entrada	Hidroxi-cetona	Oxepano	Otros	Rendimiento de oxepano	Ref.
1	 <p style="text-align: center;">28</p>	 <p style="text-align: center;">29:30 ~ 6:1 + 30</p>	-----	81%	4
2	 <p style="text-align: center;">31</p>	-----	Productos de reducción del carbonilo cetónico	0	4
3	 <p style="text-align: center;">32</p>	-----	Producto reagrupado 33	0	5
4	 <p style="text-align: center;">34</p>	-----	Productos de reducción del carbonilo cetónico	0	5



Los antecedentes expuestos en las Tablas 1 y 2 muestran que el acoplamiento reductivo de hidroxi-cetonas para formar oxepanos, puede ser una alternativa muy válida en diseños convergentes de biotoxinas polietéricas fusionadas (Tabla 1), pero que la reacción es caprichosa y puede originar resultados negativos sin justificación aparente (Tabla 2).

Esquema 4. Interpretación mecanística del proceso de ciclación reductiva bajo condiciones SI-LA.

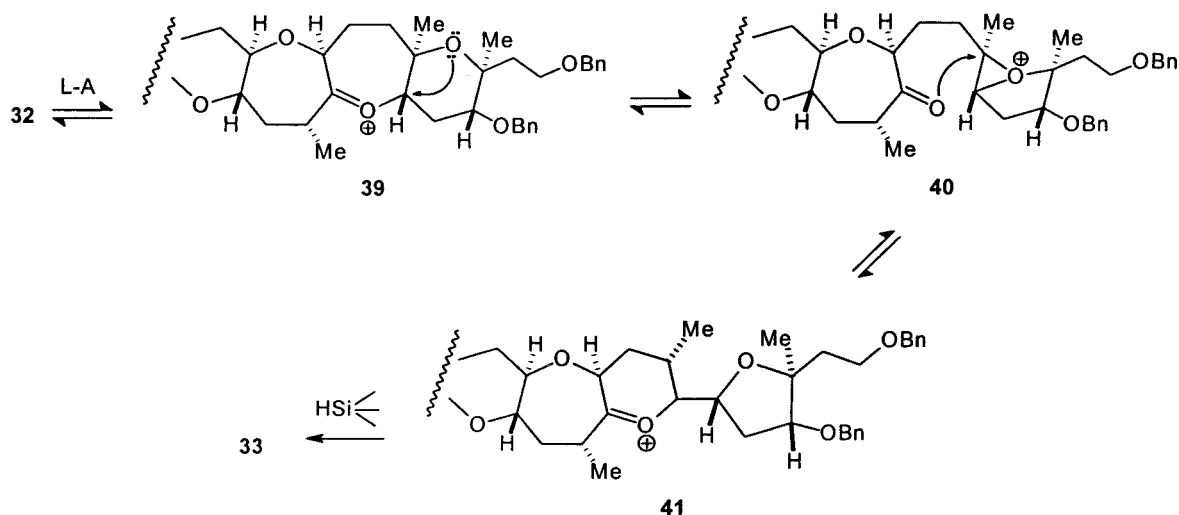


Una hipótesis generalizada de cómo transcurre el proceso de ciclación se expone en el Esquema 4. La reacción se inicia mediante catálisis ácida sobre el carbonilo cetónico que conduce al intermedio de oxocarbenio **38**. La transferencia de hidruro desde el agente reductor silano a **38** culmina irreversiblemente el acoplamiento reductivo. El proceso reversible de acción catalítica que conduce a **38** ha de ser anterior a la reducción para que el éter cíclico pueda ser generado, siendo esta la situación que ocurre en la totalidad de los ejemplos indicados en la Tabla 1. Cuando este no es el caso, y la reversibilidad del proceso ofrece la preferencia de **5** sobre **37**, la reducción ocurre

sobre el carbonilo cetónico generando mezclas de dioles no-ciclados (entradas 2 y 4, Tabla 2).

El producto reagrupado que se forma en todos los intentos de reducción del compuesto **32** se puede interpretar a través del intermedio de oxocarbenio **39** siguiendo el proceso indicado en el Esquema 5.

Esquema 5. Interpretación mecanística de la conversión **32** → **33** bajo condiciones de acoplamiento reductivo SI-LA.

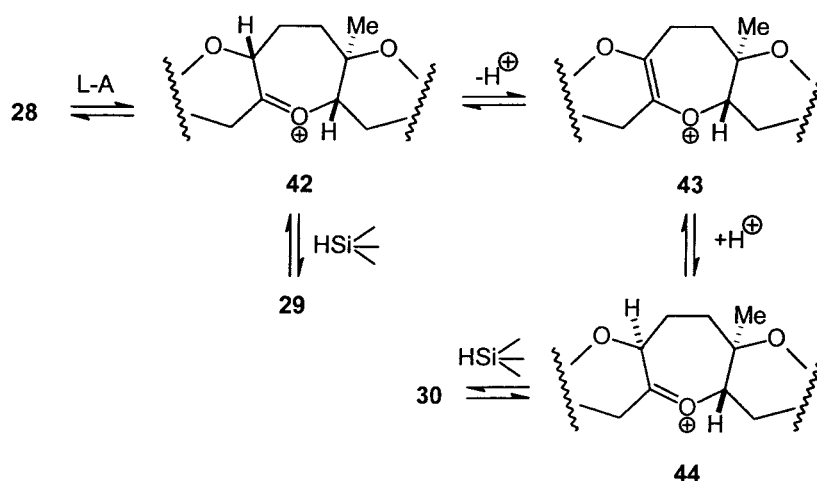


La participación del oxígeno del anillo oxano conduce vía **40** al intermedio más favorable **41**, sobre el cual ocurre la transferencia de hidruro desde el silano. La formación de intermedios de oxocarbenio tipo **40** y la favorable apertura *exo* del mismo mediante ataque nucleofílico ha sido largamente estudiada por nuestro grupo de investigación dentro de este proyecto relacionado con la síntesis de oxaciclos.¹² Las alternativas mecanísticas publicadas¹¹ del proceso de conversión **32** → **33**, no explican la rigurosa estereoselectividad con que la transformación ocurre, al hacer intervenir iones carbenio discretos.¹³

La aparente reducción anómala de **28** para dar el minoritario **30** junto al de reducción normal **29** (entrada 1, Tabla 2), se justifica de igual forma a través del

precursor de oxocarbenio **42** y equilibración a **44** mediante transferencia protónica (Esquema 6).

Esquema 6. Interpretación mecanística de la conversión de **28** a mezclas de **29** y **30** bajo condiciones de acoplamiento reductivo SI-LA.



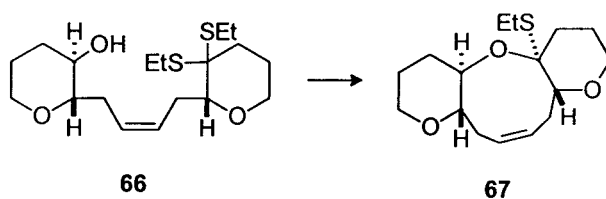
Un intento de generalizar la aplicación del acoplamiento reductivo en la síntesis de poliéteres fusionados en *trans*, implica profundizar sobre el aspecto mecanístico mostrado en el Esquema 4, de favorecer los factores que generan el intermedio **38**, que parece ser el paso ineludible para que la ciclación tenga lugar. Un segundo factor a tener en cuenta es la necesidad posterior de conocer los requerimientos estereoelectrónicos necesarios para que el proceso de transferencia de hidruro (conversión **38** → **6**, Esquema 4) ocurra con estereoselección, favoreciendo la disposición *trans,sin,trans* siempre presente en las biotoxinas polietéricas.

Relacionada con esta química, y una metodología excelente para la síntesis convergente de poliéteres vía la formación de oxocenos, consiste en el acoplamiento reductivo de hidroxidiocetales y ha sido desarrollada por Nicolaou y col.^{11,14-17} La ciclación de hidroxidiocetales inducida por Ag⁺ se produce en muy alto rendimiento y condiciones suaves, siendo el cetal mixto resultante desulfurizado mediante reducción homo- o heterolítica del enlace C-S para dar éteres cíclicos con una bien definida

estereoquímica *trans*. En la Tabla 3 se incluyen el resultado de las ciclaciones publicadas, y adjuntan los rendimientos de las ciclaciones y sustitución del enlace C-S por C-H (entradas: 1, 3-5, 8, 10 y 11) y por C-C (grupos metilo; entradas: 2, 6, 7, 9). En todas las reacciones la sustitución C-S por C-H ó C-C ocurre con retención de la configuración.

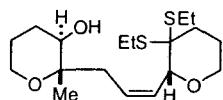
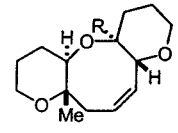
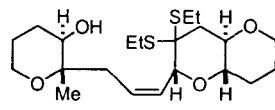
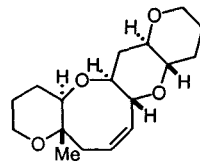
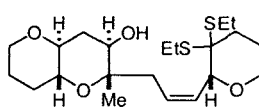
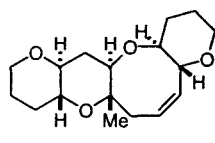
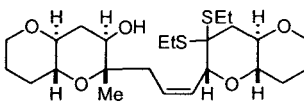
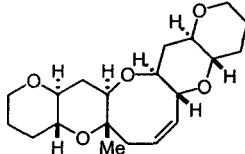
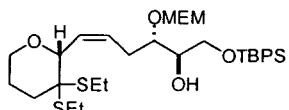
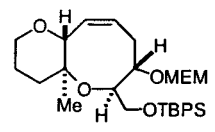
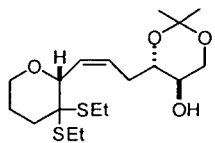
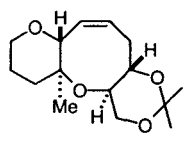
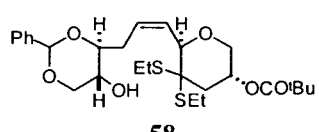
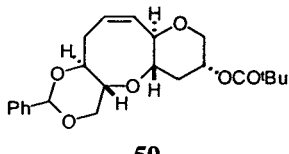
De acuerdo a estos datos, los sustratos que presentan dobles enlaces *cis* en un puente carbonado de tres átomos de carbono, pueden eficazmente ser convertidos a sistemas de oxoceno con estereoquímica *trans,sin,trans*. Los sistemas de mayor rigidez o demanda estérica debida a la presencia de anillos adicionales, ciclan a velocidades más lentas^{11,14-17} pero con rendimientos excelentes (Tabla 3, entradas: 5, 9-11), haciendo que esta metodología sea útil para la síntesis convergente de biotoxinas polietéricas fusionadas en estereoquímica *trans,sin,trans* a través de anillos de oxoceno.

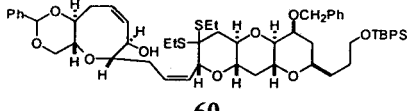
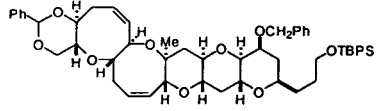
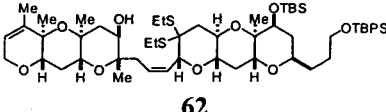
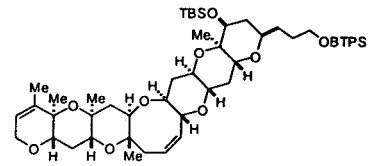
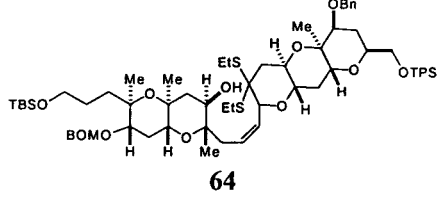
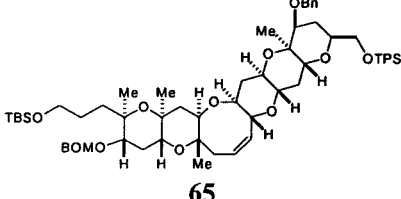
Sin embargo, cuando el doble enlace del puente carbonado en el precursor acíclico se encuentra hidrogenado, la ciclación no se produce y el resultado es simplemente la hidrólisis del ditiocetal y recuperación del carbonilo cetónico como producto mayoritario.¹⁵ Parece ser, por tanto, que el doble enlace *cis* es crucial para el éxito de esta reacción, y que la reducción de las posibilidades de rotación a lo largo de la cadena carbonada es necesaria para que la ciclación ocurra. Una ciclación interesante la da el sustrato **66**, un sistema dioxanílico unido por puente de carbono de cuatro átomos y doble enlace *cis* que cicla, aunque con escaso rendimiento (30%) al sistema oxonénico **67**.



Complementa esta metodología de ciclación reductiva de hidroxi-ditiocetales, la descrita anteriormente para hidroxi-cetonas, con la ventaja de que la requerida selectividad *trans,sin,trans*, presente en la mayoría de las biotoxinas polietéricas, se genera en exclusividad cuando la convergencia se conduce vía la formación de oxocenos.

Tabla 3. Síntesis de oxocenos vía acoplamiento reductivo de hidroxi-ditiocetales.

Entrada	Hydroxi-ditiocetal	Producto ciclado desulfurizado	(%)	Ref.
1			88	14,15
2	45	47: R = Me	86	14,15
3			76	15
4			77	15
5			83	14,15
6			55	15
7			62	15
8			63	16

Entrada	Hydroxi-ditiocetal	Producto ciclado desulfurizado	%	Ref.
9	 <p>60</p>	 <p>61</p>	88	16
10	 <p>62</p>	 <p>63</p>	72	17
11	 <p>64</p>	 <p>65</p>	72	11

ESTRATEGIA SINTETICA.

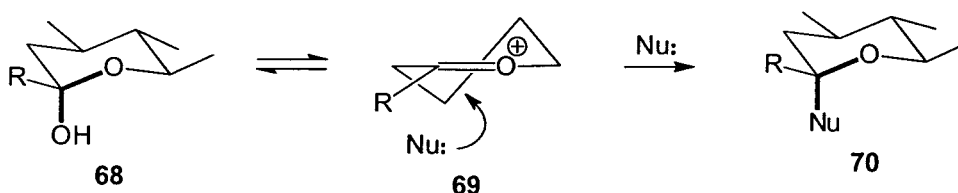
Nuestra investigación relacionada con la síntesis de modelos de biotoxinas polietéricas fusionadas en *trans*, se describe a continuación. El diseño seguido se basa en una concepción sintética de aplicación convergente y se concreta en dos vías de actuación del acoplamiento reductivo por acción de SI-LA: A) Creación de anillos oxánicos y B) Generación de anillos oxepánicos.

A) CONVERGENCIA HACIA ANILLOS DE OXANO

La propuesta de un intermedio hemiacetalico 37 como precursor del intermedio de oxocarbenio 38 puede ser clave para que el acoplamiento reductivo tenga lugar. Su formación y estabilidad puede, además, generar bases de entendimiento del control estereoquímico en la posterior transferencia de hidruro (conversión 38 → 6, Esquema 4).

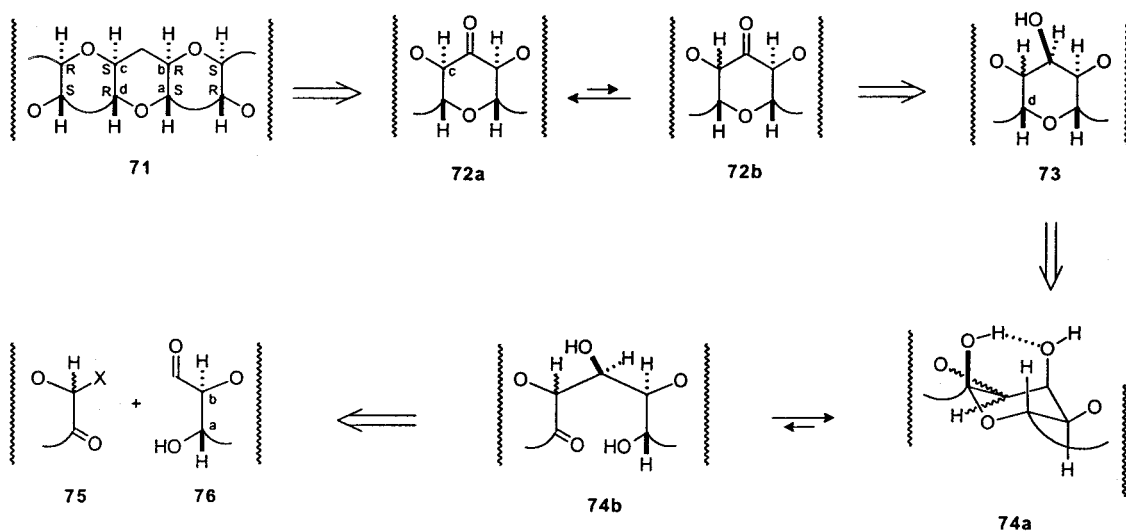
Es bien conocida, la favorable orientación *axial* del oxígeno hemiacetalico en los anillos de oxano, la estabilidad de estos sistemas y la reducción favorable mediante catálisis ácida haciendo intervenir intermedios de oxocarbenio.¹⁸ Ocurre además, que los requerimientos estereoelectrónicos¹⁹ que orientan de manera *axial* el oxígeno hemiacetalico coinciden con las que operan en la aproximación del nucleófilo y el resultado obtenido es la sustitución del enlace C-OH por C-Nu (Nu = H, R) con retención de la configuración (Esquema 7).²⁰

Esquema 7. El ion oxonio generado en anillos de pirano aceptan favorablemente nucleófilos en la dirección axial.^{18,19}



Con estas premisas postulamos una desconexión como la mostrada en el esquema retrosintético siguiente (Esquema 8). Un proceso convergente tal como el descrito, podría generar la requerida alternancia *R/S* presente en las biotoxinas polietéricas de estructural general **71**, siempre y cuando los factores estereoelectrónicos que comentamos sean operativos:

Esquema 8. Esquema general de acoplamiento estereoselectivo a anillos de oxano.

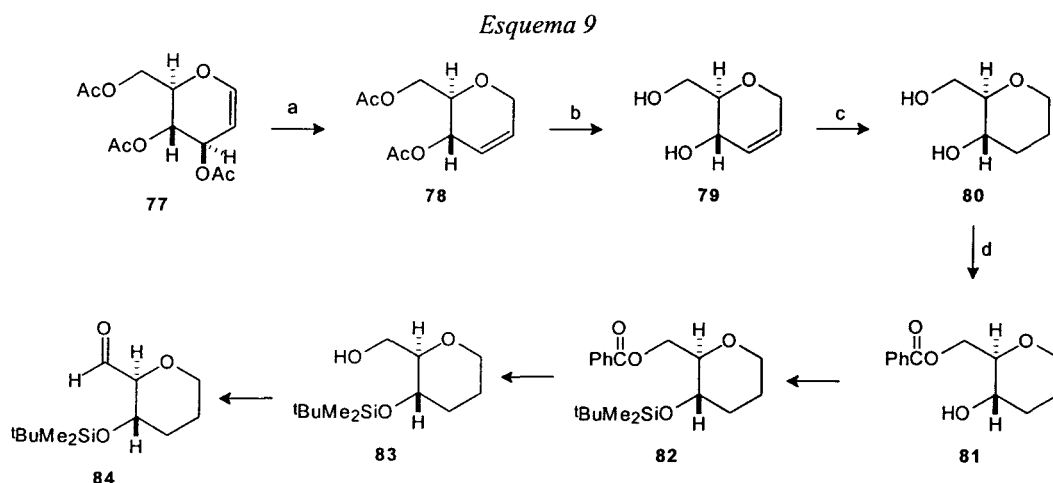


(i) mayor estabilidad termodinámica de **72a** (*trans,sin,trans*) frente a su epímero **72b** (*cis,anti,trans*), lo cual permitirá conferir configuración absoluta *S* al centro estereogénico *c* mediante establecimiento de equilibrios cetona-enol (-enolato); (ii) El esperado equilibrio hidroxil-cetona \leftrightarrow hemiacetal, formas abierta **74b** y cíclica **74a**, deberá favorecer la forma cíclica **74a**, por la conjunción del efecto anómico (orientación axial del hidroxilo sobre el carbono anómico) y la favorable cooperación de enlaces por puente de hidrógeno del hidroxilo hemiacetal con el oxígeno presente en el sistema como elemento de control (**74a**); (iii) Reducción por transferencia de hidruro siguiendo un ataque preferencial *axial*, lo cual permitirá inducir configuración *R* al centro estereogénico *d*, como se muestra en la estructura **73**; (iv) El acoplamiento

convergente de sustancias como **75** y **76**, y la inducción asimétrica que en esta condensación puede establecerse desde los centro estereogénicos *a* y *b* de **76** podría permitir la síntesis de la molécula objetivo **71**, si las pautas (i) - (iii) confirman su actuación favorable.

La confirmación experimental de estas ideas se muestran en los Esquemas sintéticos 9 -12. Las moléculas *meso*-oxatricíclicas **102**, **104** y **107**, modelos de este estudio, fueron elegidas debido a la simplificación espectroscópica (¹H y ¹³C NMR) que han de presentar debido a su inequívoca simetría cuando la estereoquímica *trans, sin, trans* está presente.

El aldehído **84** utilizado en el acoplamiento se preparó usando como sustancia de partida el tri-O-acetil-D-glucal comercial **77** que se transforma en el diol **80** por reacción con Et₃SiH y BF₃·Et₂O²¹ y posterior hidrólisis de los acetatos. Alternancia de protecciones y desprotecciones usando el éster del ácido benzoico para la diferenciación del grupo hidroxílico primario condujo al compuesto **83** que se oxidó con SO₃.py/DMSO/Et₃N para dar el aldehído **84** (Esquema 9).

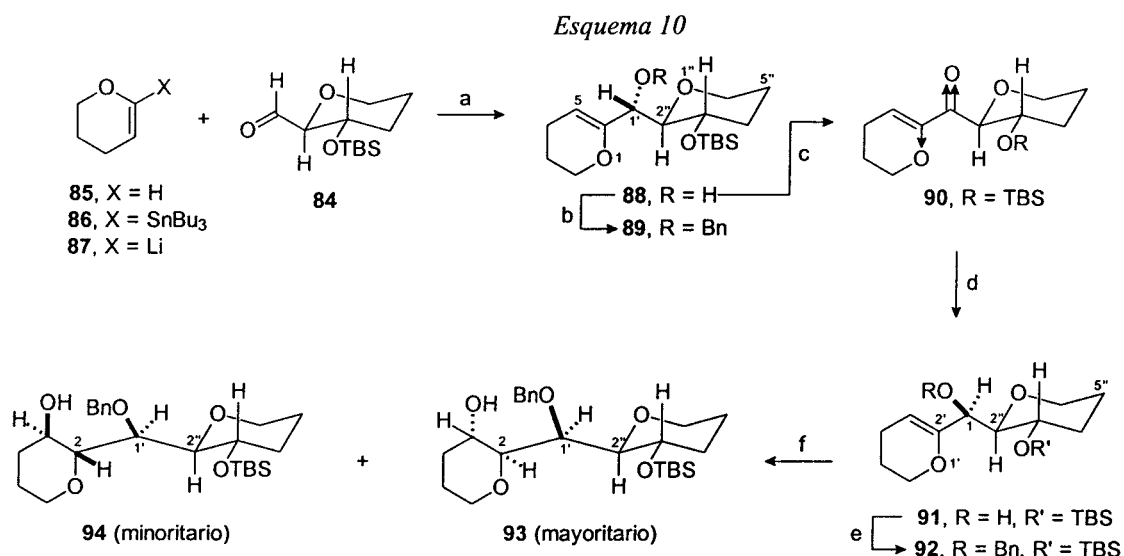


Reactivos y condiciones: a) Et₃SiH (1.2 equiv), BF₃·Et₂O (1.0 equiv), CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 99%; b) NaOMe (1.0 equiv), MeOH, 30 min, 100 %; c) H₂, Pd/C 10% catalítico, MeOH, 8h, 99%; d) Et₃N (3 equiv), BzCl (1.1 equiv), CH₂Cl₂, 98%; e) TBSCl (1.2 equiv), imidazol (2.5 eq), CH₂Cl₂, 3h, 100%; f) NaOMe (1.0 equiv), MeOH, 30 min, 100 %; g) SO₃.py (3 equiv), Et₃N (5.0 equiv), DMSO (7 equiv), CH₂Cl₂, 0°C, 2h, 85%.

El vinil estannano **86** (Esquema 10) se preparó por deprotonación del 3,4-dihidro-2H-pirano **85** con 1.2 equivalentes de *tert*-butil litio y cloruro de tri-*n*-butil estaño.²² El intercambio del estaño por el litio con *n*-butil litio procede lentamente para dar **87** que reacciona con el aldehído ópticamente activo **84** obteniéndose una mezcla 8:1 de un alcohol **88** y su epímero **91**. Estos diastereoisómeros fueron separados y sus configuraciones relativas fueron inicialmente establecidas por ¹H-NMR. La magnitud de las constantes de acoplamiento entre los protones 1' y 2'' (en **88**, $J_{1,2''} = 1.8$ Hz, en **91**, $J_{1,2''} = 7.0$ Hz) mostraron que el protón en el C₁ es gauche a H_{2''} en **88** y anti a H_{2''} en **91**. Como era de esperar ambos epímeros (**88** y **91**) tienen una única conformación en la que cada enlace C-C adopta una conformación exoanoméica.²³ Oxidación²⁴ de la mezcla de **88** y **91** dió la cetona α,β insaturada **90** en una conformación *S-cis* en la que el enlace C=O y el dipolo C-O son antiparalelos. La adición nucleofílica a la conformación preferida fue altamente estereoselectiva y tuvo lugar principalmente por el lado menos impedido del carbonilo. El protector de silicio contribuye claramente a esta selectividad. con lo que la reducción de **90** con NaBH₄ dio el alcohol **91** como único producto.

Bencilación en el C₁ de **91** permitió la obtención del bencil éter **92** que fue después hidroborado (BH₃.Me₂S), y oxidativamente convertido a una mezcla (8:1) de los alcoholes **93** y **94**, respectivamente. Análisis de las constantes de acoplamiento alrededor de cada anillo de oxano confirmaron la esperada conformación de silla.

Las constantes de acoplamiento entre los protones de los enlaces ecuatoriales en el isómero mayoritario **93** ($J_{1,2''} = 3.0$ Hz, $J_{1,2} = 3.0$ Hz) sugiere que la molécula existe bien como un confórmero que está de alguna manera distorsionado de la posición exoanoméica o como una mezcla de confórmeros en equilibrio (Esquema 10).



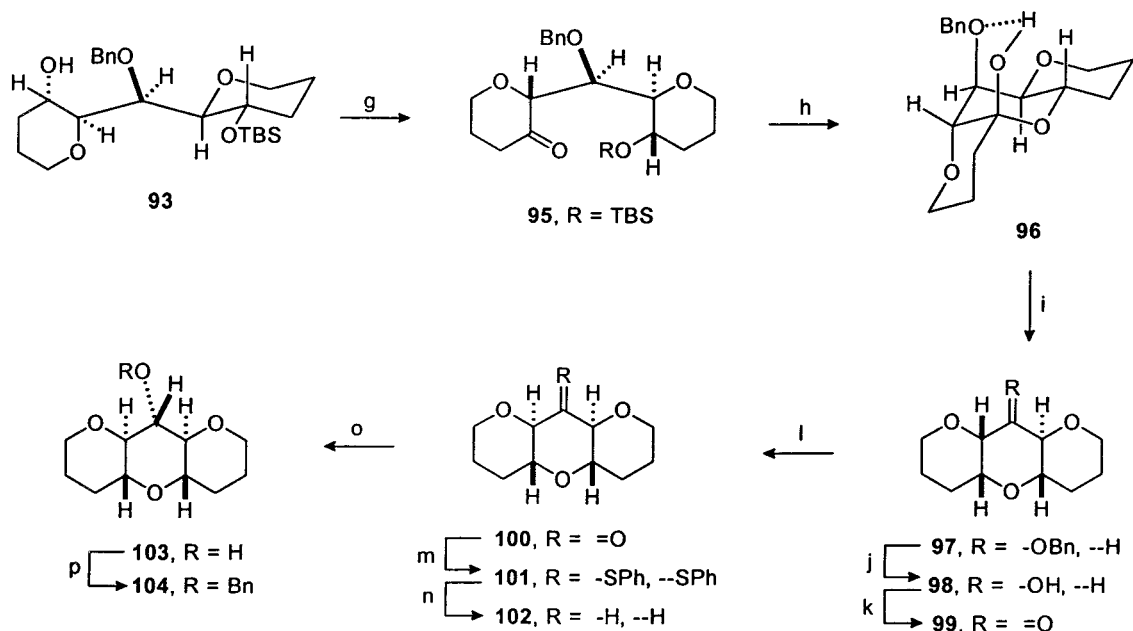
Reactivos y condiciones: (a) 1.0 equiv de *n*-BuLi, THF, -78 °C, 2 h, 86%; (b) 5.0 equiv de BnBr, 1.2 equiv de NaH, TBAI catalítico, THF, 25 °C, 12 h, 80%; (c) 5.0 equiv de SO₃·py, 5.0 equiv de Et₃N, 4:1 CH₂Cl₂:DMSO, 0 °C, 2 h, 63%; (d) 2.0 equiv de NaBH₄, MeOH, 0 °C, 30 min, 80%; (e) 5.0 equiv de BnBr, 1.2 equiv of NaH, TBAI catalítico, THF, 25 °C, 10 h, 97%; (f) 3.0 equiv of BH₃·Me₂S, THF, 0 °C to 25 °C, 12 h luego exceso de H₂O, 3.0 equiv de 3 N NaOH, 1.0 equiv de 30% H₂O₂, 30 min, 83%.

La oxidación de Swern²⁵ del grupo hidroxílico en **93** dio la cetona **95** en 89% de rendimiento (Esquema 11). La desprotección del silicio inducida por fluoruro en **95** dio el hemicetal **96** con una simple configuración en la que el grupo hemicetalico se orienta axialmente y exhibe un fuerte enlace por puente de hidrógeno intramolecular con el enlace C-O del grupo benciloxi.

La reacción de reducción usando Et₃SiH/TMSOTf²⁶ del hemicetal **96** procedió exclusivamente con retención obteniéndose el sistema trioxánico **97**.²⁷ El componente **97** fue sometido a hidrogenolisis para obtener el alcohol **98** que fue posteriormente oxidado bajo las condiciones de Swern para dar la cetona **99** con 90% de rendimiento. Tratamiento de **99** con DBU en benceno²⁸ a 25°C durante 12 horas condujo a la epimerización cuantitativa para dar la cetona *meso* **100** con esteoquímica *trans,sin,trans* que fue convertida al producto oxatricíclico **102** por reducción (Ni-Raney/EtOH)²⁹ del ditiocetal³⁰ **101** con un 30% de rendimiento en las dos etapas.

Tratamiento de la cetona con NaBH_4 en presencia de CeCl_3 ³¹ ocurrió exclusivamente mediante un ataque axial para dar el alcohol **103** que fue bencilado a **104**.

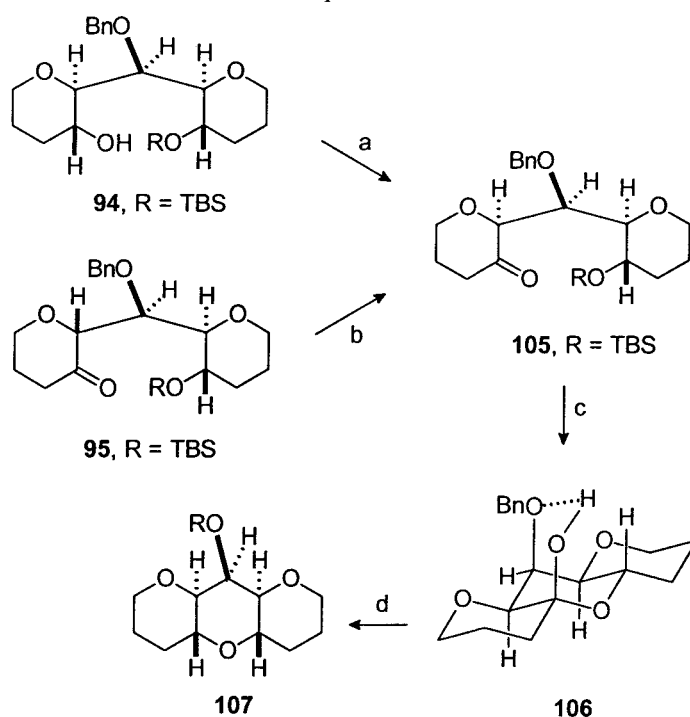
Esquema 11



Reactivos y condiciones: (g) 3.0 equiv de cloruro de oxalilo, 9.0 equiv de DMSO, 15.0 equiv de Et_3N , CH_2Cl_2 , $-60\text{ }^\circ\text{C}$ - $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 89%; (h) 1.3 equiv de TBAI, THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h, 89%; (i) 3.0 equiv de Et_3SiH , 1.5 equiv de TMSOTf, CH_3NO_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 99%; (j) $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20%-Pd) catalítico, H_2 , MeOH, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h, 98%; (k) 3.0 equiv de cloruro de oxalilo, 9.0 equiv de DMSO, 15.0 equiv de Et_3N , CH_2Cl_2 , $-60\text{ }^\circ\text{C}$ - $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 92%; (l) 10.0 equiv de DBU, benceno, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h, 97%; (m) 2.5 equiv de PhSH, 0.15 equiv de TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h, 50%; (n) W-2 Niquel Raney, EtOH, reflujo, 24 h, 60%; (o) 1.0 equiv de CeCl_3 , 2.5 equiv de NaBH_4 , MeOH:THF (1:1), $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, 93%. (p) 1.1 equiv de BnBr, 1.1 equiv de NaH, TBAI catalítico, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h, 88%.

La isomerización de la cetona 2α **95** a su epímero 2β **105** se efectuó cuantitativamente por tratamiento con DBU en benceno (ver Esquema 12). La cetona **105** se obtuvo mediante la oxidación del Swern del alcohol **94**. La desprotección del silicio con Bu_4NF dio el hemicetal **106** que fue posteriormente sujeto a condiciones reductivas en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para dar el oxatriciclo *trans,cis,trans* **107** con 87% de rendimiento. El ^1H -RMN y el ^{13}C mostraron claramente que la simetría de **107** era *meso*.

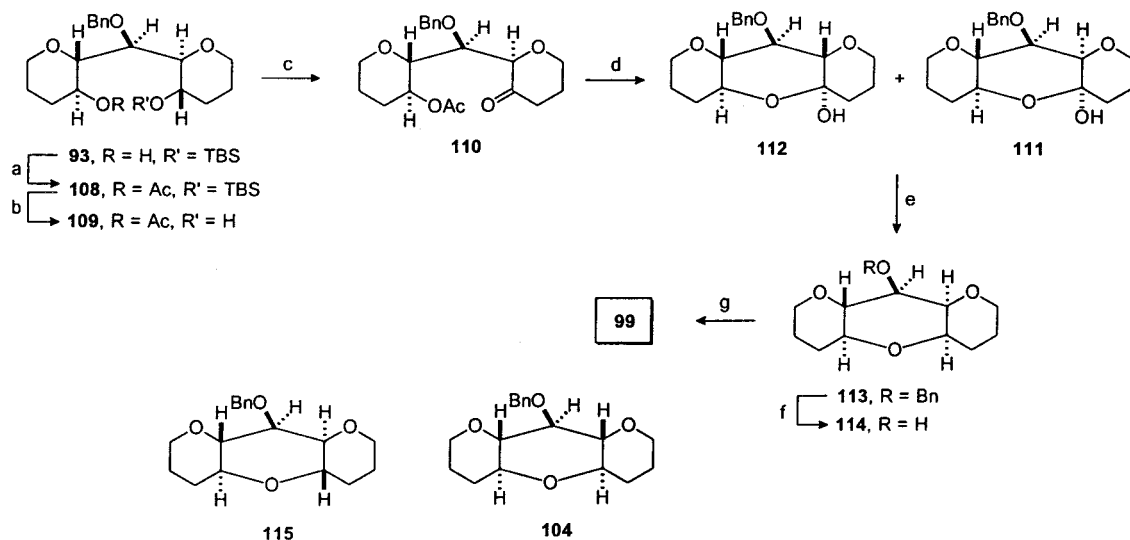
Esquema 12



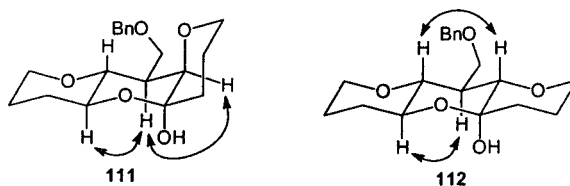
Reactivos y condiciones: (a) 3.0 equiv de cloruro de oxalilo, 9.0 equiv de DMSO, 15.0 equiv de Et_3N , CH_2Cl_2 , $-60\text{ }^\circ\text{C}$ - $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 89%; (b) 10.0 equiv de DBU, benceno, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h, 99%; (c) 1.3 equiv de TBAF, THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h, 89%; (d) 3.0 equiv de Et_3SiH , 1.5 equiv de TMSOTf, CH_3NO_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 98%.

La importancia del enlace por puente de hidrógeno intramolecular en estabilizar las conformaciones del hemicetal y en consecuencia afectar la relación de productos en las reacciones SI-LA de reducción se hace evidente de la secuencia de reacciones del Esquema 13. Se preparó la cetona **110** a partir de **93** por manipulación de los grupos protectores seguida por oxidación del alcohol **109** (77% de rendimiento total desde **93**). La hidrólisis básica del acetato en **109**, después de la extracción de la reacción dió una mezcla de hemicetales **111** y **112** en la que el enlace por puente de hidrógeno intramolecular no es posible debido a la orientación ecuatorial forzada del grupo benciloxi.

Esquema 13



Conformaciones de los hemiacetales: las flechas indican protones en los que pueden observarse efectos nOe



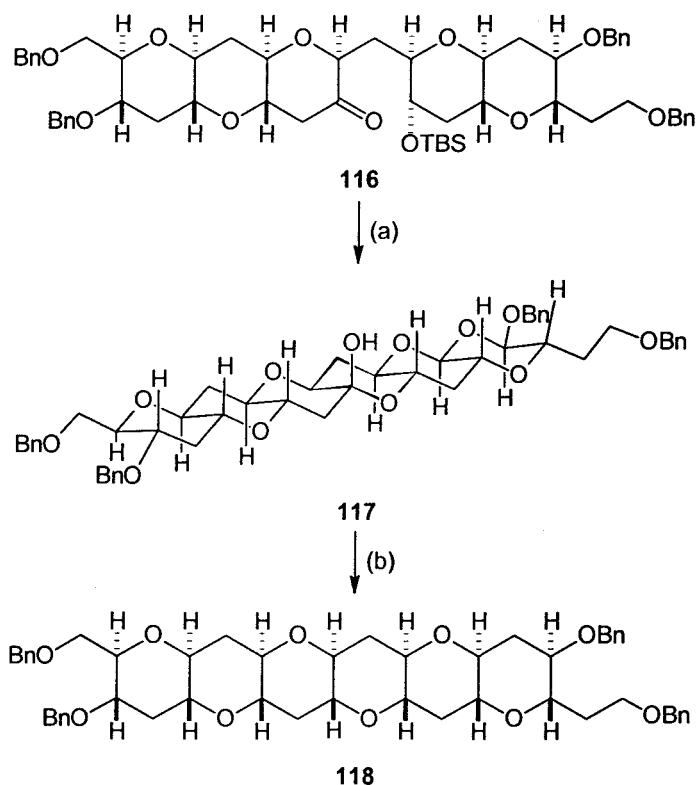
Reactivos y condiciones: (a) 3.0 equiv de Ac_2O , 2.3 equiv de Et_3N , DMAP catalítico, CH_2Cl_2 , 25 °C, 4 h, 94%; (b) 1.3 equiv de TBAF, THF, 0 °C, 3 h, 98%; (c) 3.0 equiv de cloruro de oxalilo, 9.0 equiv de DMSO, 15.0 equiv de Et_3N , CH_2Cl_2 , -78 °C to 0 °C, 2 h, 84%; (d) 0.1 equiv de K_2CO_3 , MeOH, 25 °C, 30 min, 70%; (e) 15.0 equiv de Et_3SiH , 15.0 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_3CN , 0 °C, 2 h, 87%; (f) $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% Pd) catalítico, H_2 , MeOH, 25 °C, 12 h, 89%; (g) 3.0 equiv de cloruro de oxalilo, 9.0 equiv de DMSO, 15.0 equiv de Et_3N , CH_2Cl_2 , -60 °C - 0 °C, 30 min, 25 °C, 91 %.

El tratamiento de **111** y **112** bajo condiciones de reducción ($\text{Et}_3\text{SiH/TMSOTf}$) dio una mezcla separable de los compuestos oxatricíclicos **113**, **115** y **104** (9:0.5:1) con rendimientos del 91 %. La estereoquímica del epímero mayoritario **113** fue determinada por desbencilación para formar el alcohol **114** que fue oxidado posteriormente para dar la cetona **99** que ya se había obtenido anteriormente (Esquema 11). Las constantes de acoplamiento vecinales en los anillos de oxano indican que adoptan conformaciones de silla fusionadas de forma *trans*. El ^1H -RMN y el ^{13}C de **104** muestran claramente su simetría *meso*, ocupando todos los hidrógenos metínicos orientación axial.

CONCLUSIONES

Los resultados arriba indicados demuestran que la confluencia del efecto anomérico con otros factores de estabilización y control (como la presencia de puentes de hidrógeno), pueden estabilizar hemicetales en configuración única, lo que revierte en una reducción estereoselectiva de los mismos bajo tratamientos SI-LA. A través de los modelos estudiados se confirma que la estructura del hemicetal puede predecir la estereoquímica de la reducción.

Esquema 14



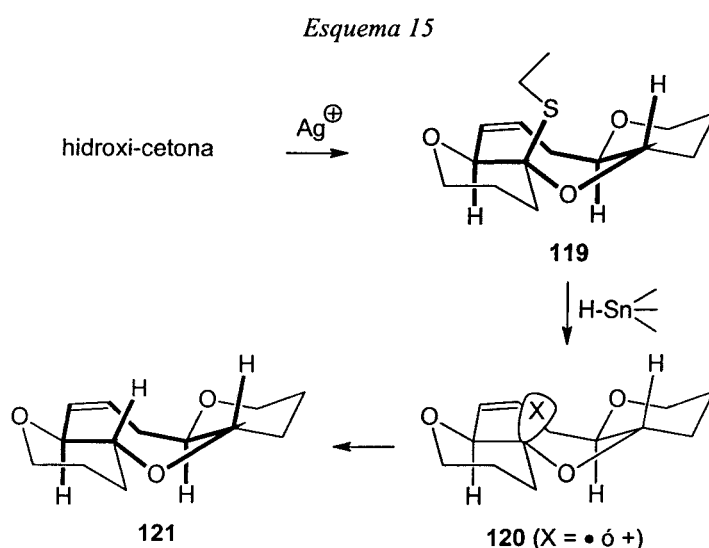
Reactivos y condiciones: (a) 1,5 equiv de TBAF, 25 °C, 8 h, 60%; (b) 20,0 equiv de Et₃SiH, 5,0 equiv de BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 91%.

Simultáneamente con esta investigación y publicación de resultados,³² ha sido publicado un acoplamiento similar con éxito de rendimiento y estereoselectividad por el grupo del Prof. K.C. Nicolaou³³ (conversión 116 → 117, Esquema 14).

La estabilidad termodinámica del sistema policíclico de oxanos *trans,sin,trans*-fusionados, estabiliza la forma hemicetálica **117** (frente a la abierta de hidroxí-cetona) lo que justifica el alto rendimiento con que la reducción ocurre para generar el compuesto **118**.

B) CONVERGENCIA HACIA ANILLOS DE OXEPANO

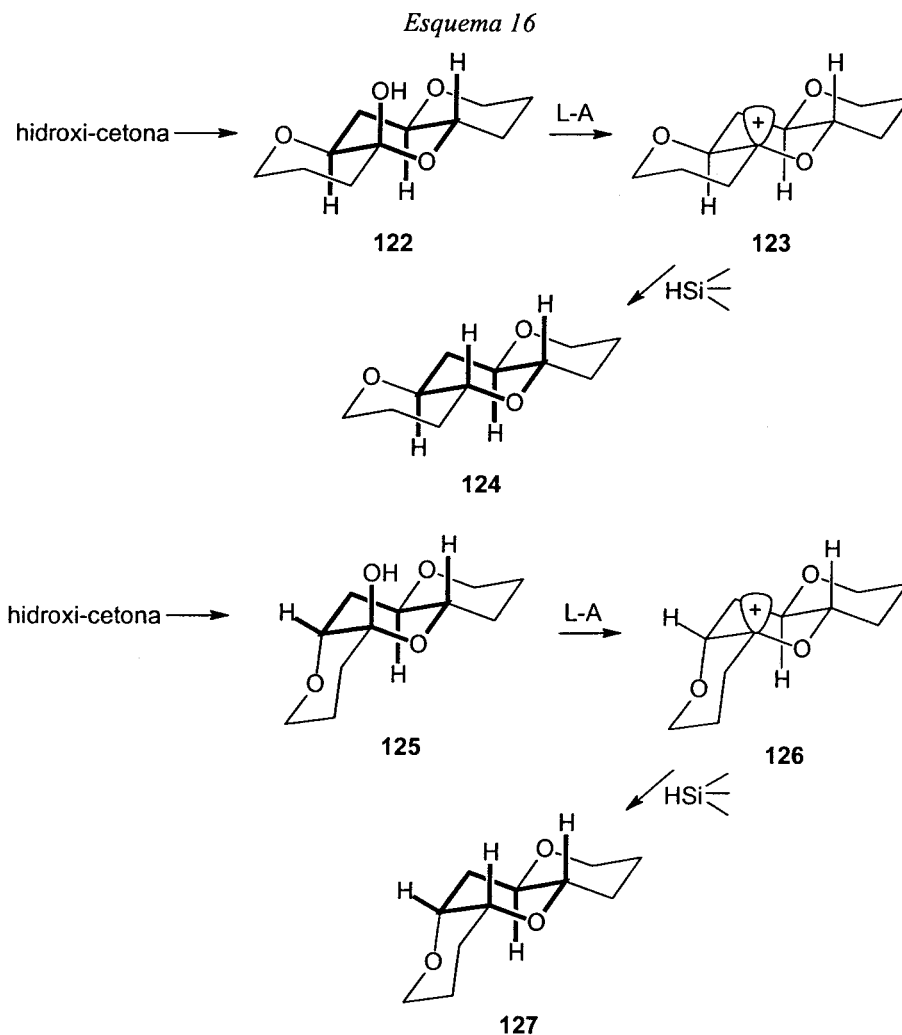
Las ciclaciones reductivas de hidroxi-ditiocetales y de hidroxi-cetonas son métodos de aplicación general en diseños convergentes de poliéteres fusionados en *trans* cuando se seleccionan, respectivamente, anillos de oxoceno (Esquema 15) y de oxano (Esquema 16). En efecto la formación única del tiocetal **119** con estereoquímica *trans,sin,trans*, permite que la ruptura homo- o heterolítica del enlace C-S se conduzca *vía* los intermedios **120** (respectivamente, X = • ó +) al producto de reducción **121**.



De igual forma, el hemiacetal favorable que se genera cuando el anillo es de oxano (orientación *axial* del hidroxilo), permite hacer la reducción selectiva con retención de configuración por transferencia, también axial, del hidruro (Esquema 16).

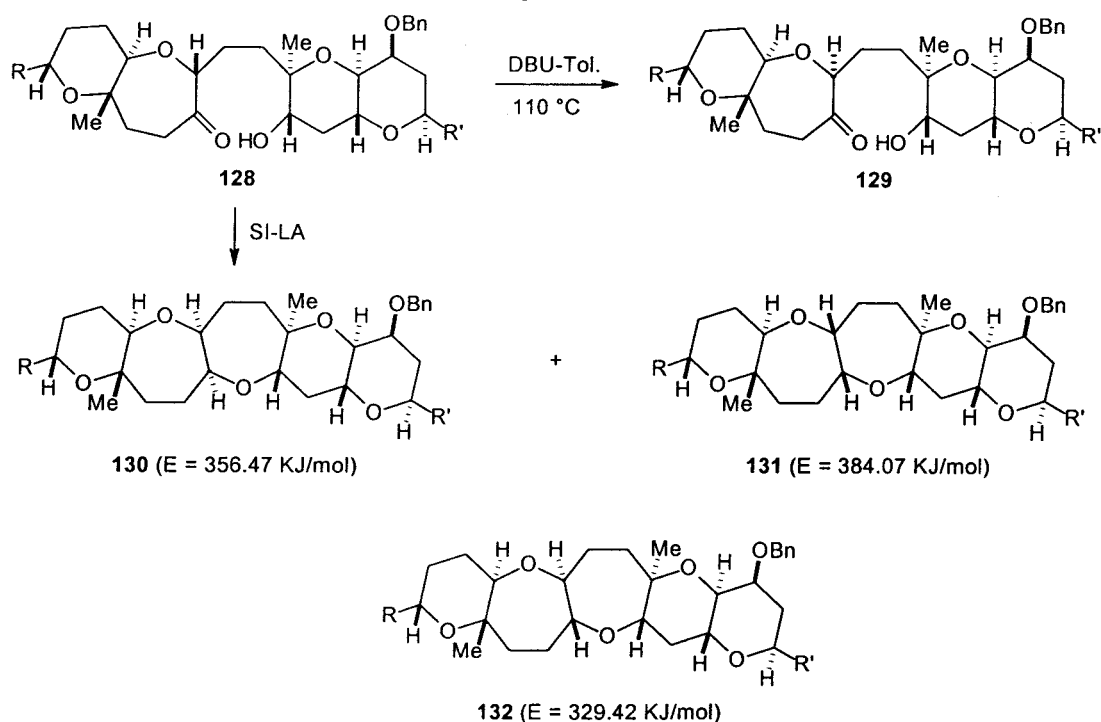
Si el acoplamiento reductivo se induce hacia la formación de un anillo oxepánico, la reacción, cuando ocurre, evoluciona con escasa selectividad (Tablas 1 y 2), lo cual indica que los factores termodinámicos y estereoelectrónicos, que tan favorablemente operan en la formación de oxanos y oxocenos, no concurren en este caso particular. Esto limita la aplicabilidad de la reacción hacia la síntesis de biotoxinas polietéricas *trans*-fusionadas, en las que se cumple una rigurosa alternancia *R/S* de los

centros estereogénicos presentes en el esqueleto carbonado, debido a la dificultad observada para dirigir la estereoselectividad hacia el epímero deseado. Por ejemplo, ha sido observado³⁴ que el acoplamiento reductivo de la hidroxi-cetona **128** bajo condiciones SI-LA, da mezclas de **130** y **131** (con configuraciones respectivas del anillo oxepánico creado: *cis,anti,trans* y *cis,sin,trans*).



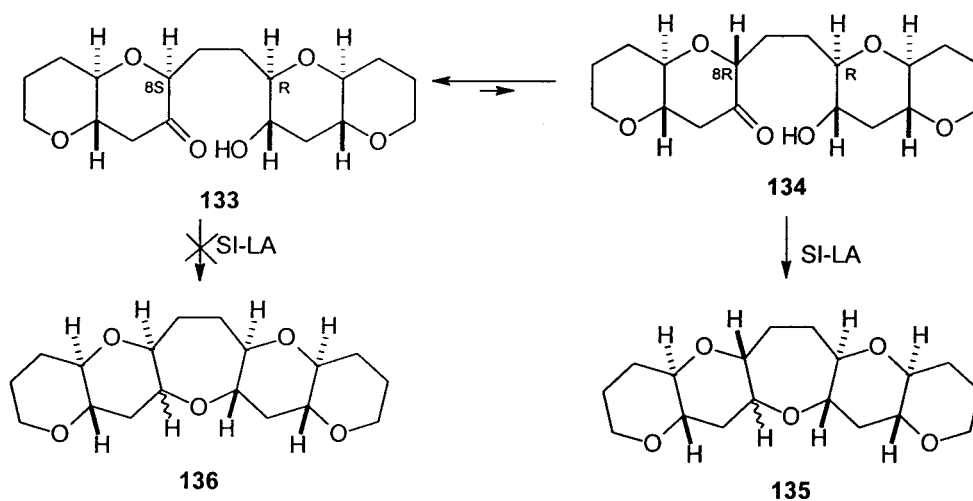
Sin embargo, el compuesto **129** bajo las mismas condiciones no produce ciclación, a pesar de que el oxaciclo **132** que se formaría (de estereoquímica *trans,sin,trans*), se corresponde al epímero energéticamente más favorecido (Esquema 17).

Esquema 17



Si aplicamos las predicciones conformacionales establecidas por Kishi y col.³⁵ para C-glicósidos en disolución a un modelo equivalente en el que todos los anillos son de oxano, estructuras **133** (*isómero δS*) y **134** (*isómero δR*), en homología con los resultados experimentales del Esquema 17, deberían esperarse las reactividades indicadas en el Esquema 18. Esto es, ciclación favorable **134** a **135** y no favorable **133** a **136**; asimismo, habría de esperarse isomerización vía enol (enolato) **134** a **133**.

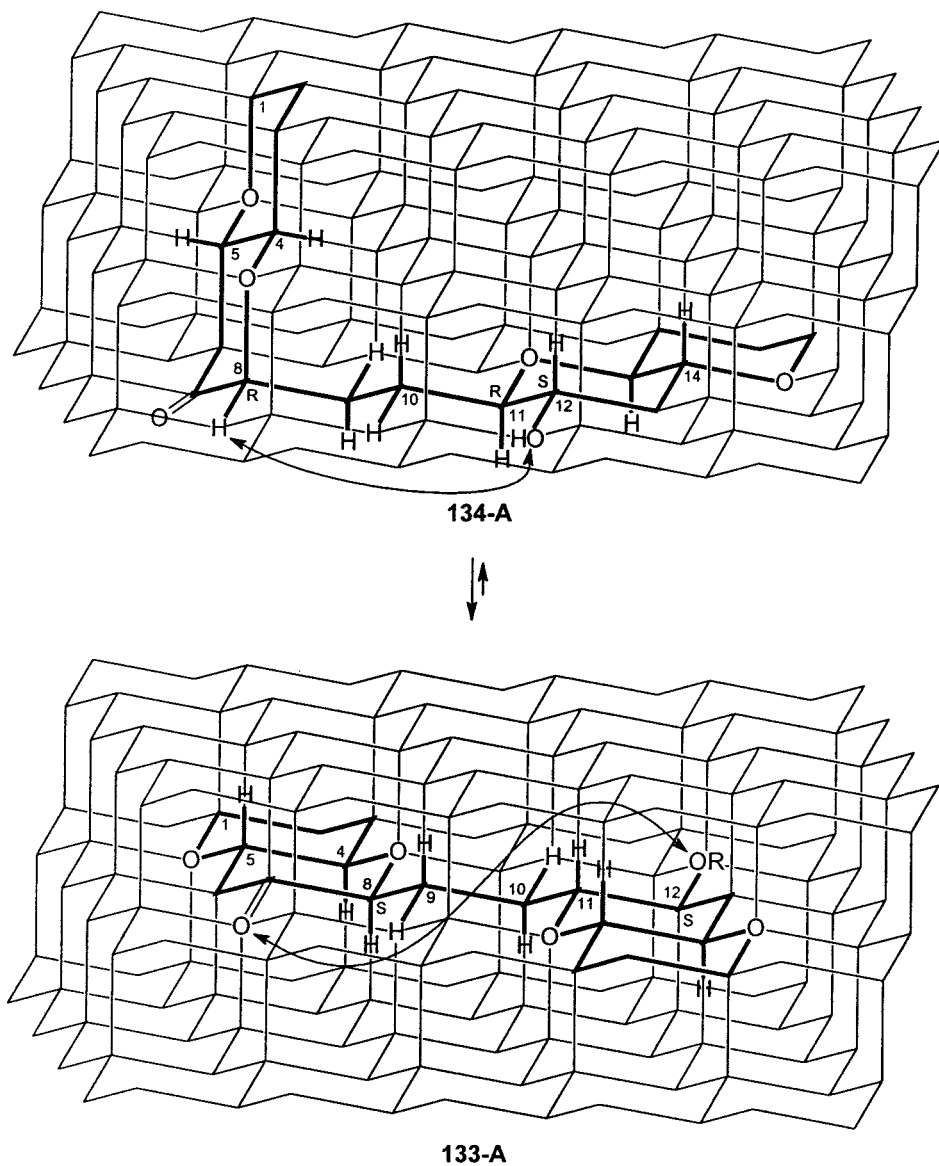
Esquema 18



En efecto, los compuestos **133** y **134**, de acuerdo con las predicciones conformacionales,³⁵ que están de acuerdo con la observación experimental³⁶ y cálculos teóricos,³⁷ adoptan las conformaciones indicadas en la Figura 4 como **133-A** y **134-A**, respectivamente. Los estudios en C-glicósidos han demostrado que el ángulo torsional equivalente a C₇-C₈-C₉-C₁₀ y C₉-C₁₀-C₁₁-C₁₂ en **133** y **134** ha de exhibir una disposición antiperiplanar.³⁵ Este comportamiento conformacional, interpretado como una manifestación directa del efecto *exo*-anomérico,³⁸ predice que las distancias de enlace para el acoplamiento reductivo hidroxí-cetona se alcanza más fácilmente en **134** (*isómero 8R*) a través de la conformación preferida **134-A** (Figura 4) para dar **135**. En el compuesto **133** (*isómero 8S*), sin embargo, la disposición de las funciones hidroxí y cetona, en la conformación más favorecida **133-A**, no es adecuada para que el acoplamiento intramolecular inducido por SI-LA ocurra, por lo que las reacciones alternativas al acoplamiento reductivo tendrán lugar con preferencia.

Las condiciones de ciclación SI-LA pueden ir acompañadas de isomerización 8R*/8S* y la estereoquímica del producto final de ciclación en ese centro, no tiene por qué corresponderse con la presente en el producto de partida. Así, se debe esperar que por tratamiento ácido (o básico) de **134** se obtenga el más estable **133** con una conformación con ocho átomos de carbono en zig-zag (**133-A**). Los resultados de la ciclación e isomerización observados por Nicolaou y col.³⁴ se pueden entender por aplicación de estas predicciones al homólogo oxepano utilizado para la síntesis convergente de la (7 α)-*epi*-hemibrevetoxina (Esquema 17).³⁴

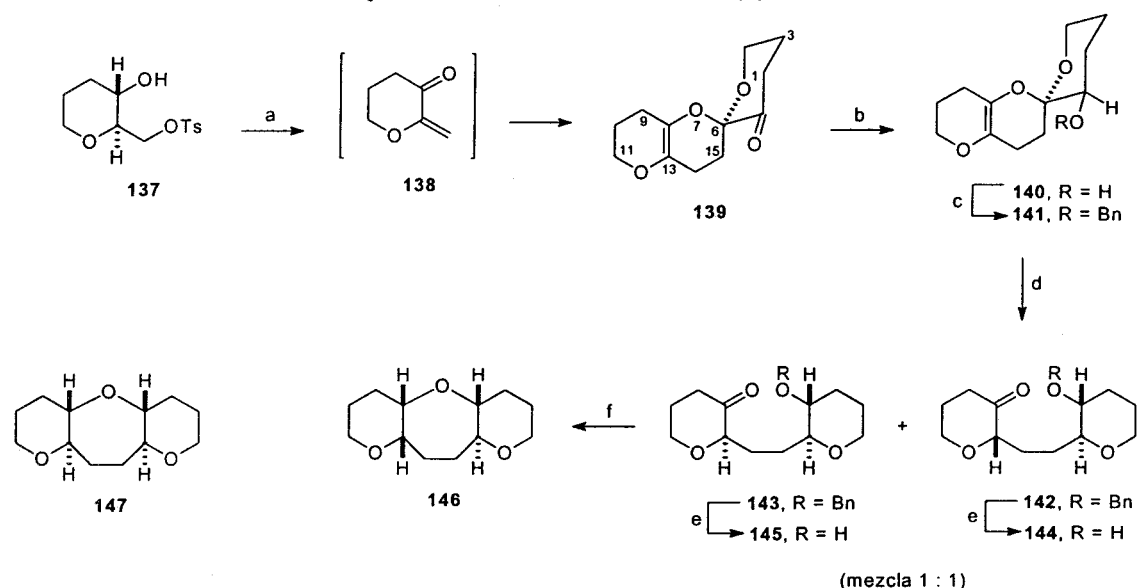
Figura 4



Con el fin de aportar un mayor fundamento experimental, en nuestro laboratorio y en una Tesis anterior,^{39,40} se prepararon las hidroxi-cetonas 144 y 145 y se estudió la ciclación reductiva (SI-LA) que condujo exclusivamente al compuesto oxatricíclico 146 con estereoquímica *cis,sin,trans* (Esquema 19). La hidroxi-cetona **d-144** se reduce al compuesto (+)-146 ópticamente activo (Esquema 20b). En ningún caso fue observado, como era de esperar haciendo operar las predicciones anteriormente descritas, el

compuesto oxatricíclico **147** de estereoquímica *trans,sin,trans*. La conversión **145** a **146** es lenta y ocurre previa enolización del centro anomérico en posición α al carbonilo. La ciclación de **144** a **146** es, por el contrario, muy rápida, lo cual demuestra la disposición favorable de **144** para que, vía el intermedio hemiacetalico, origine el acoplamiento reductivo con facilidad (Esquema 19 y 20).

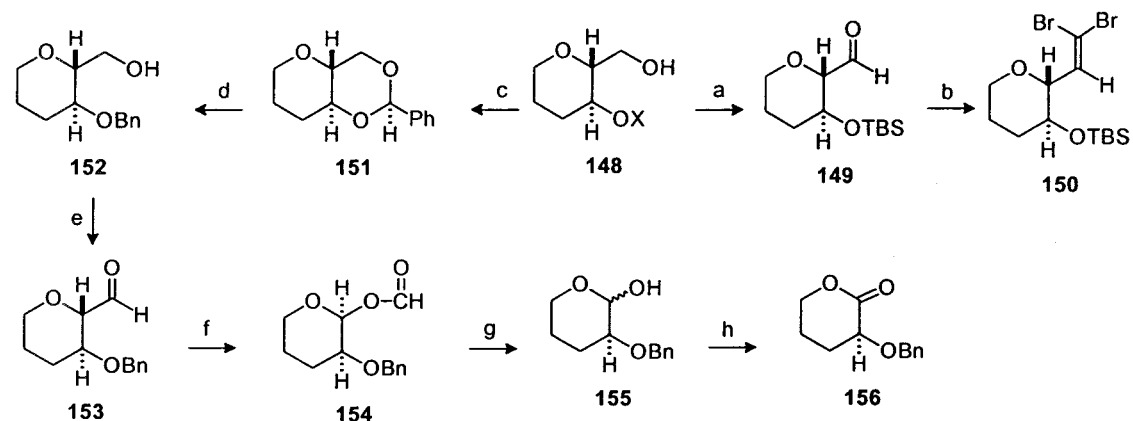
Esquema 19: Síntesis del oxatriciclo (\pm)-**146**.



Reactivos y condiciones: (a) 3.0 equiv de cloruro de oxalilo, 9.0 equiv de DMSO, 15.0 equiv de Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , 36 h, 76%; (b) 2.0 equiv de NaBH_4 , MeOH, 0°C , 30 min, 97%; (c) 1.1 equiv de BnBr, 1.1 equiv de NaH, TBAI catalítico, THF, 0°C , 12 h, 85%; (d) 4.0 equiv de Et_3SiH , 0.5 equiv de TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C , 10 min, 29%; (e) 10% Pd-C catalítico, H_2 , AcOEt, 25°C , 2 h, 85%. (f) 3.2 equiv de Ph_2MeSiH , 3.0 equiv de TMSOTf, CH_3NO_2 , 0°C , 18 h, 77%.

Esquema 20: Síntesis del oxatriciclo (+)-**146**.

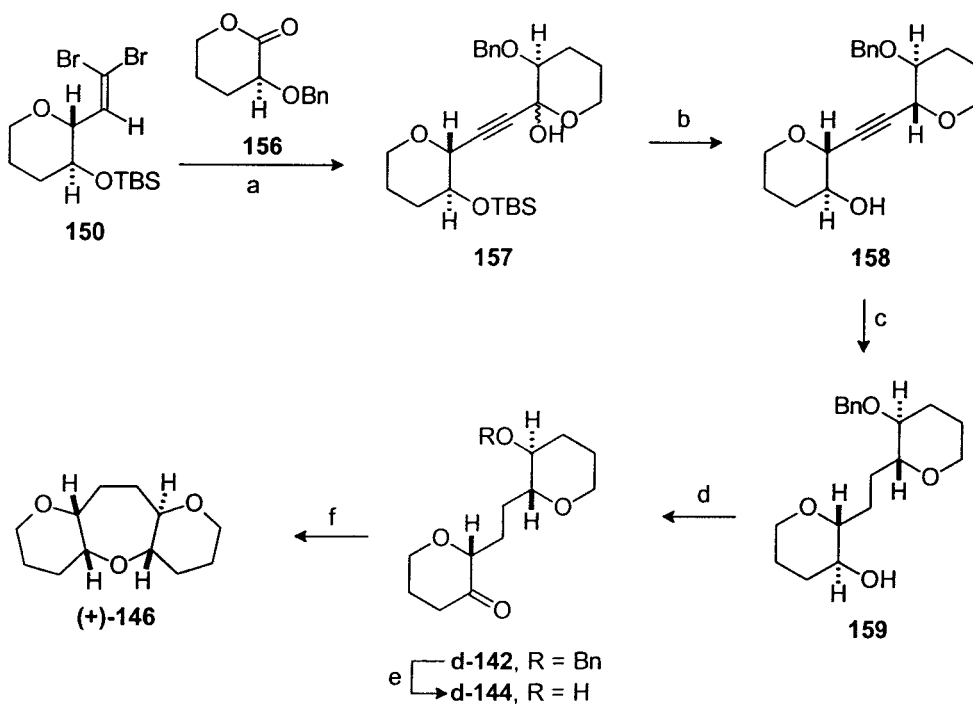
Esquema 20a: Preparación de los intermedios **150** y **156**.



Reactivos y condiciones: (a) Partiendo de **134**, X = TBS: 4.0 equiv de SO_3 :piridina, 7.0 equiv de Et_3N , 6:1 CH_2Cl_2 :DMSO, 25°C , 4 h, 84%; (b) 4.0 equiv de Ph_3P , 2.0 equiv de CBr_4 , CH_2Cl_2 , 0°C , 20

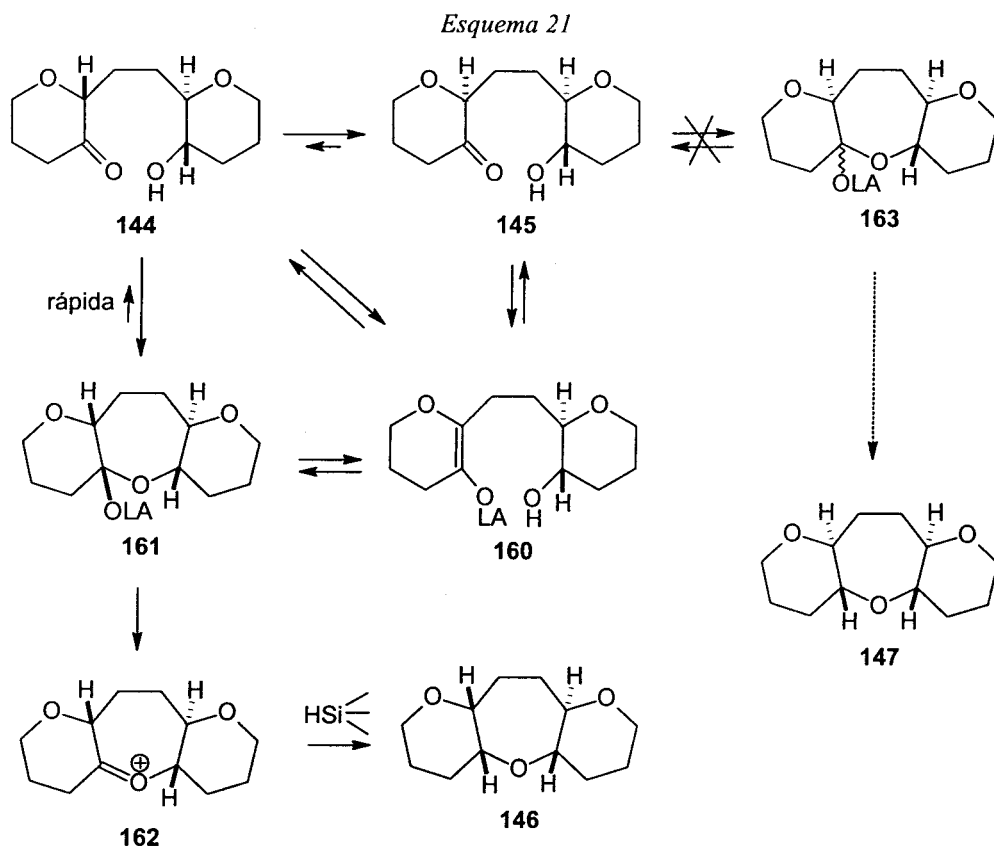
min, 76%; (c) Partiendo de **134**, X = H: 1.5 equiv de PhCH(OMe)₂, 0.01 equiv de ACS, DMF, 50 °C, 4 h, 92%; (d) 10.0 equiv de DIBAL, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 h, 94%; (e) 3.0 equiv de cloruro de oxalilo, 9.0 equiv de DMSO, 15.0 equiv de Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, 77%; (f) 4.0 equiv de AMCPB, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 77%; (g) 1.0 equiv de Na₂CO₃, MeOH, 25 °C, 30 min, 71%; (h) 1.5 equiv de PCC, 0.2 equiv de AcONa, CH₂Cl₂, 25 °C, 12 h, 68%.

Esquema 20b: Síntesis de (+)-**146**.



Reactivos y condiciones: (a) 2.0 equiv de *n*-BuLi, THF, -78 °C to -35 °C, 1 h, luego 0.96 equiv de **24**, 25 °C, 1.5 h, 90%; (b) 3.2 equiv de Et₃SiH, 1.4 equiv de BF₃·OEt₂, CH₃CN, 0 °C, 1.5 h, 88%; (c) 5% Pd-C catalítico, H₂, EtOAc, 25 °C, 2 h, 88%; (d) 3.0 equiv de cloruro de oxalilo, 5.0 equiv de DMSO, 10.0 equiv de Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, 92%; (e) 10% Pd-C catalítico, H₂, EtOAc, 25 °C, 2 h, 91%; (f) 3.2 equiv de Ph₂MeSiH, 3.2 equiv de TMSOTf, CH₃NO₂, 0 °C, 15 min, 91%.

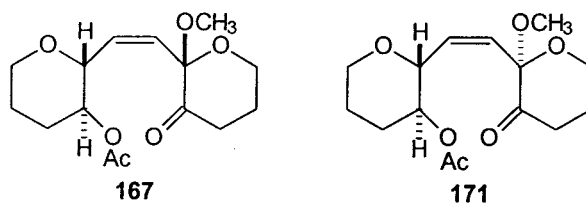
La siguiente proposición mecanística (Esquema 21) se adapta al resultado experimental obtenido. Mientras que la hidroxi-cetona **144** rápidamente forma el hemiacetal **161**, que se reduce *vía* el oxocarbenio **162** para dar el poliéter oxatricíclico **146**, de estereoquímica *cis,sin,trans*, la hidroxi-cetona epimérica **145** sufre isomerización lenta a **144**, dando lugar al mismo producto de reducción final **146** a través de idénticos intermedios.



Parece, por tanto, que la equilibración de **145** a **144** es preferente a la formación del hemicetal **163**, que debería ser el precursor necesario para que la reducción posterior finalizara en el no obtenido isómero oxatricíclico *trans,sin,trans* **147**. Este proceso únicamente puede ser entendido si se asume que la hidroxi-cetona **145** adopta una conformación extendida, muy estable, que aleja los grupos hidroxilo y cetónico evitando que la reacción evolucione a través de **163**. La lenta conversión de **145** a **146** ha de ser interpretada en base a que el equilibrio que se establece en medio ácido entre **144** y **145** se encuentra muy desplazado hacia **145**, debido a su mayor estabilidad termodinámica en homología a lo expuesto en la Figura 4.³⁵⁻³⁸

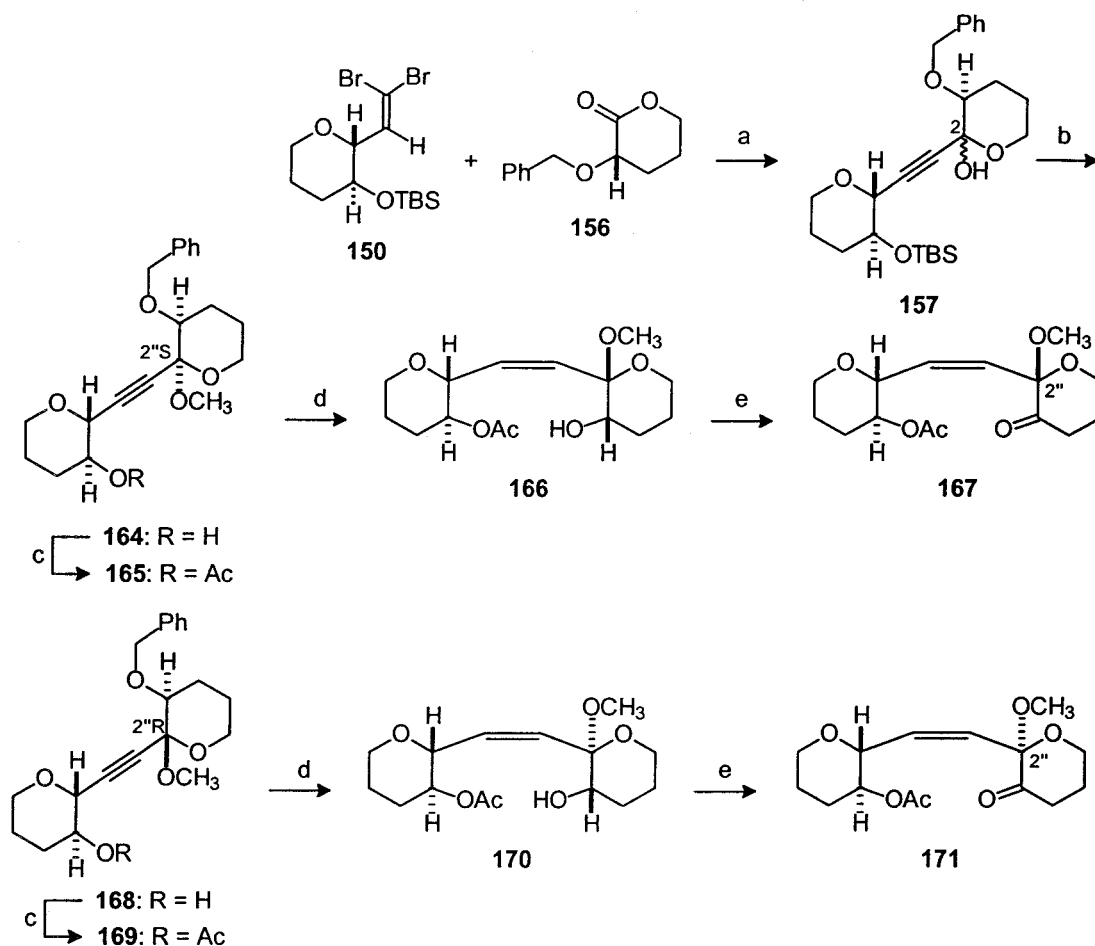
Con el fin de generar homólogos de **145** en los que los centros reaccionantes, hidroxilo y cetona, se organizaran en conformaciones que generaran un mayor

acercamiento de los mismos, se prepararon los compuestos **167** y **171**, siguiendo la secuencia de reacciones descritas en el Esquema 22.



El acoplamiento⁴¹ del acetiluro obtenido al tratar con 2 equivalentes de n-BuLi la dibromoolefina **150**,⁴² y la γ -lactona (preparada según el Esquema 20a), condujo a la mezcla de hemicetales **157**, epímeros en el carbono 2. La introducción del metoxilo en posición anomérica⁴³ con un 98% de rendimiento, se realizó por agitación de la mezcla **157** en MeOH y ACS. En este proceso se produjo la desprotección del grupo hidroxílico sililado y los compuestos cetálicos obtenidos, **164** y **168**, fueron separados y acetilados. La reducción parcial del triple enlace a doble enlace Z, que nos garantiza una geometría adecuada para que los centros implicados en el acoplamiento reductivo SI-LA, en la última etapa de síntesis, estén lo suficientemente próximos, se ensayó utilizando diferentes catalizadores, siendo el Pd/BaSO₄ al 10% el que mostró mejores resultados. La desprotección del grupo bencilo en la misma etapa de reducción, que nos dificultaba las condiciones empleadas en la misma, condujo a los hidroxacetatos **166** y **170**, que fueron oxidados por tratamiento con TPAP y NMO, para dar, respectivamente, los compuestos **167** y **171**.

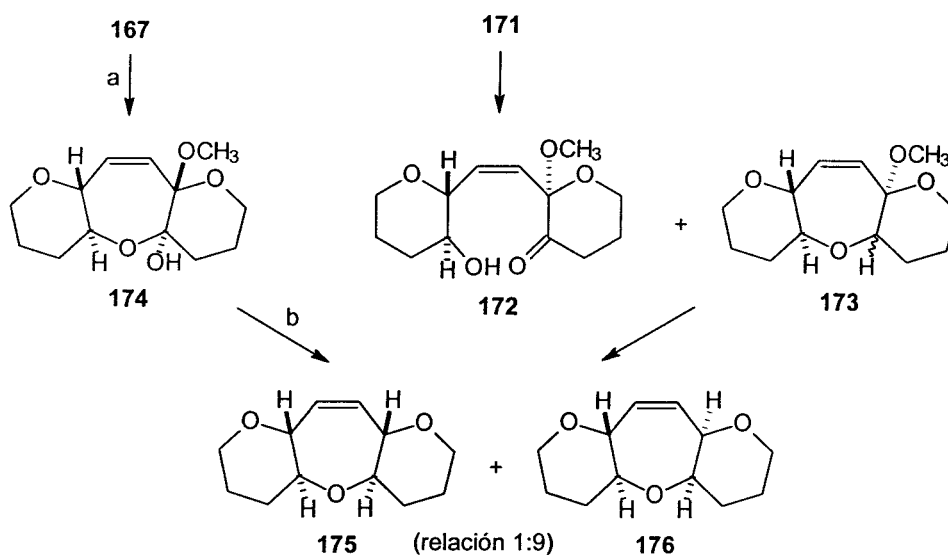
Esquema 22: Síntesis de los precursores 167 y 171



Reactivos y condiciones: (a) i) nBuLi (2 eq), THF, -78°C - 35°C , 1h; ii) **47** (1 eq), 1/2 h, 87%; b) ACS catalítico, MeOH (1eq), c) 4 equiv de Et_3N , 3 equiv de Ac_2O , DMAP catalítico, CH_2Cl_2 , 2h, 98%, d) H_2 , Pd/BaSO₄ (10%Pd) catalítico, AcOEt, 50%, e) 1/20 equiv de TPAP, 1.5 equiv de NMO, tamiz molecular de 4 Å CH_2Cl_2 , 2h, 96%.

Los compuestos **167** y **171** fueron sometidos, previa hidrólisis de los grupos acetato, a condiciones de acoplamiento reductivo. Los resultados obtenidos se exponen en el Esquema 23. La hidrólisis básica de los grupos acetato en **167** y **171** conduce, en el primero de los casos, a un único hemicetal de estructura **174**, mientras que el compuesto **171** da lugar a una mezcla de la hidroxí-cetona **172** y de hemicetales cíclicos **173**.

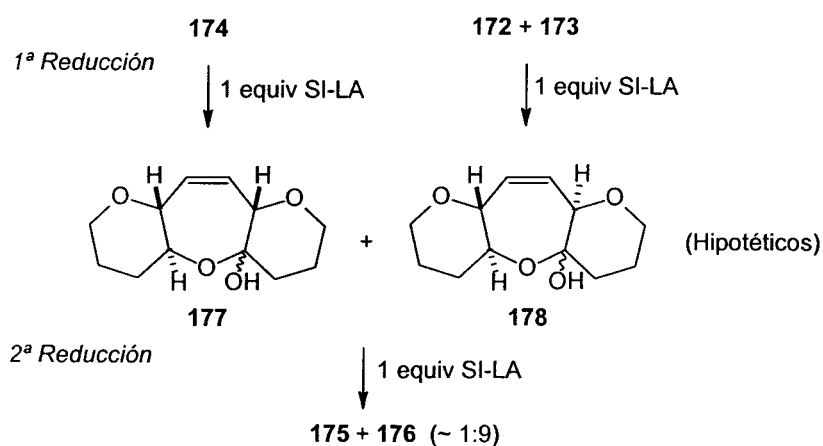
Esquema 23: Síntesis de los oxatriciclos 175 y 176.



Reactivos y condiciones: (a) MeONa catalítico, MeOH, 1 h, 98%. (b) BF₃·Et₂O (5 equiv), Et₃SiH (8 equiv), CH₃CH, -30 °C, 15 min, 75%.

La reducción de **174** (SI-LA) conduce a una mezcla de los éteres **175** y **176** en una relación de 1:9. El acoplamiento reductivo realizado sobre la mezcla **172** + **173** da lugar a las mismas sustancias (**175** y **176**) y en la misma proporción de 1:9.

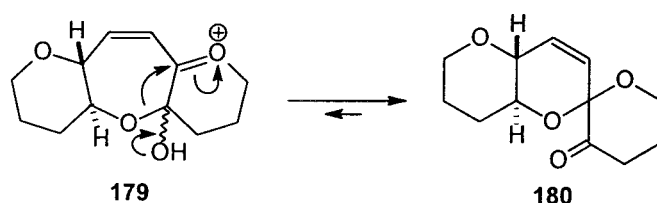
Esquema 24: Propuesta de reducción secuencial de los compuestos **174** y **172**+**173** a los éteres oxatricíclicos **175** y **176**.



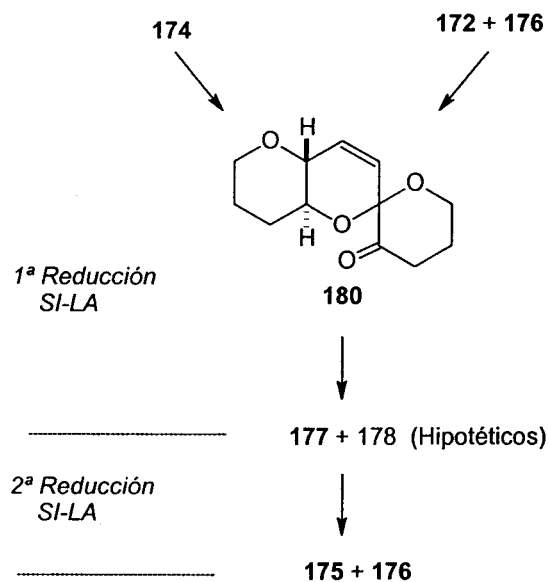
El hecho de que los productos de reducción sean idénticos y se formen en las mismas proporciones, con independencia de la estereoquímica en la que se oriente el

grupo metoxilo en el precursor acíclico, demuestra que la doble reducción que conduce a los productos finales ocurre de manera secuencial siendo el grupo metoxilo el primero en ser eliminado lo que permite que, al desaparecer el grupo diferenciador, la reacción continúe a través de intermedios comunes (Esquema 24).

Si lo expresado en el Esquema 24 fuera válido y la reacción ocurriera a través de los intermedios comunes 177 y 178 (junto a sus formas abiertas de hidroxil-cetona), implicaría la formación, en primer lugar, de la especie iónica 179 como precursor de estos intermedios, el cual sería detectable como la sustancia neutra dioxaspiránica 180, producto susceptible de ser aislado como resultado de la catálisis ácida, con lo que el proceso reductivo habría de pasar por el intermedio común 180 (Esquema 25).

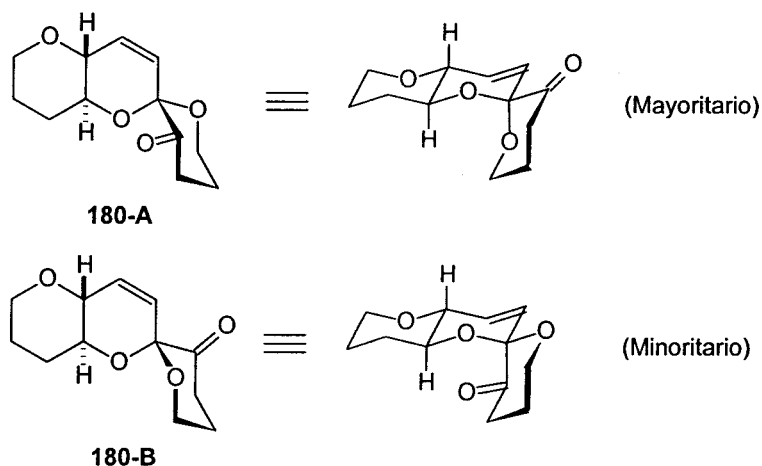


Esquema 25: Propuesta del intermedio dioxaspiránico 180 como intermedio común en el proceso reductivo hacia la formación de los compuestos 175 y 176.



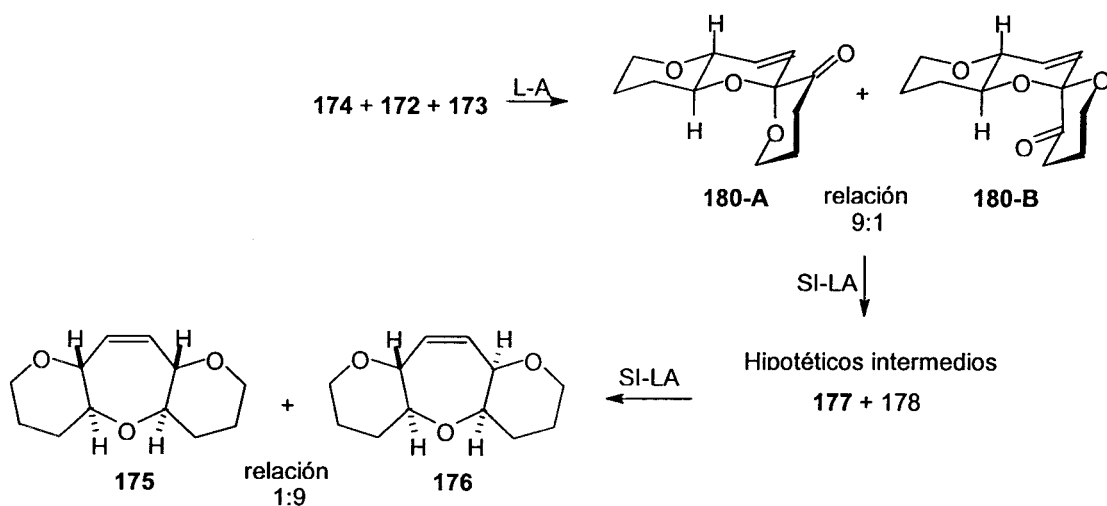
Efectivamente, el tratamiento independiente de los compuestos **174** y mezcla **172+173** en catálisis ácida conduce a los dioxaespiranos **180-A** y **180-B** que se generan en la proporción 9:1, respectivamente.

El tratamiento independiente de cualquiera de los isómeros en condiciones (SI-LA) produce la mezcla de **175** y **176** en la proporción de 1:9.



Haciendo actuar a las sustancias dioxaespiránicas **180-A** y **180-B** como verdaderos intermedios en el acoplamiento reductivo de **174** y **172+173** para dar los oxotriciclos **175** y **176**, la secuencia sintética ocurriría de acuerdo con lo indicado en el Esquema 26.

*Esquema 26: Secuencia sintética en el acoplamiento reductivo de los compuestos de hidrólisis de los acetatos **167** y **171** con indicación de los intermedios aislados **180-A** y **180-B**.*

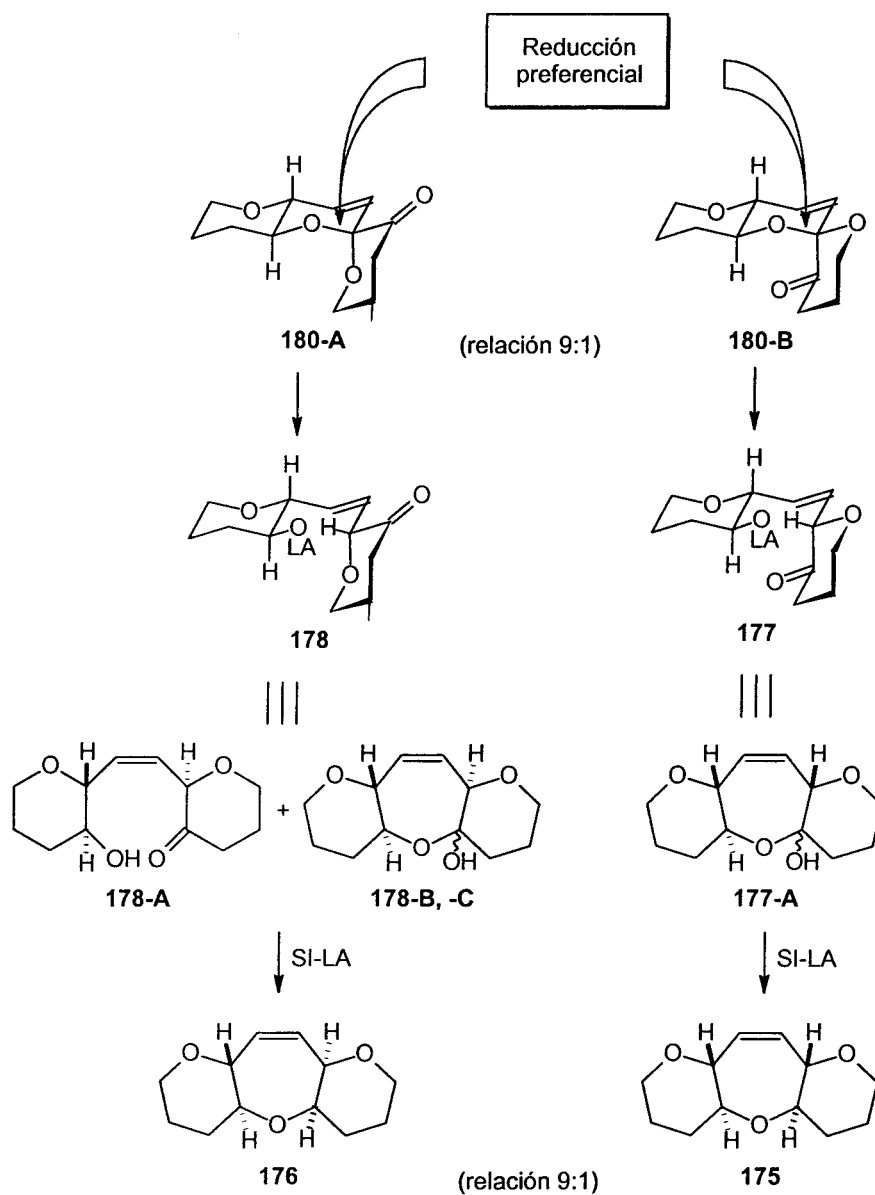


Aún cuando los espirociclos **180-A** y **180-B** se interconvierten en el medio ácido en el que transcurre la reacción y la proporción relativa en que se forman es perfectamente justificable,⁴⁵ mayor estabilidad de **180-A**, debido a la doble orientación axial⁴⁶ de los átomos de oxígeno involucrados en el dioxaspirano, frente a **180-B** (donde el oxígeno afectado de la piranona dispone de orientación ecuatorial con respecto al anillo dihidropiránico), la selectividad con que transcurren los pasos siguientes de reducción y mantenimiento en la proporción (9:1) en los productos de reducción final, requiere un detallado análisis.

Efectivamente, la reducción de dioxaspiranos para generar éteres está bien recogida en la literatura química,⁴⁷ aún cuando la selectividad del proceso es motivo de continua discusión. Está químicamente comprobado que de los dos oxígenos que constituyen el agrupamiento de dioxaspirano, bajo condiciones SI-LA la reducción transcurre como si ocurriera preferentemente sobre el oxígeno que *orienta axial y con retención de la configuración*.⁴⁸ Este hecho experimental, dispone del sustento de la equivalencia con el carbono anomérico en monosacáridos y la confluencia de los factores estereoelectrónicos que en ambos modelos concurren. Hemos de tener presente, sin embargo, que el proceso reductivo SI-LA ocurre bajo unas condiciones de reacción en las que la interconversión dioxaspiránica es posible, por lo que la consideración diferenciada de reducción en cada uno de los isómeros por separado no ha de considerarse como una interpretación mecanística rigurosa del proceso.

Sin embargo, y centrándonos en nuestro caso concreto, una visualización grosera del proceso bien podría ser la mostrada en el Esquema 27; esto es, suponer que **176** es el resultado de la reducción selectiva de **180-A** y que **175** se genera específicamente de **180-B**, por las siguientes razones:

Esquema 27

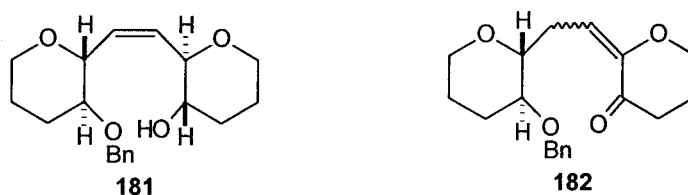


(i) La relación entre los productos iniciales y finales se mantiene (9:1); (ii) La reducción ocurre sobre el enlace C-O del dioxaspirociclo que se mantiene axial; (iii) En el caso de **180-A**, aún cuando los dos oxígenos del agrupamiento dioxaspiránico son axiales, el perteneciente al dihidropirano ha de ser más accesible al agente reductor: a) la mayor planaridad del dihidropirano, b) la unión *trans* evita movilidad conformacional, c) factores que no se dan en la subunidad piranónica del sistema por lo que su enlace C-

O, aunque axial, será menos accesible; (iv) La reducción ocurre con retención de la configuración; (v) Los estudios de reducción realizados sobre el homólogo hidrogenado de **178** (compuesto **d-144**, Esquema 20b), muestran que la ciclación reductiva es rápida y altamente selectiva dando el oxatriciclo de estereoquímica *trans,sin,cis*, **(+)-146** como es el caso de **176**.

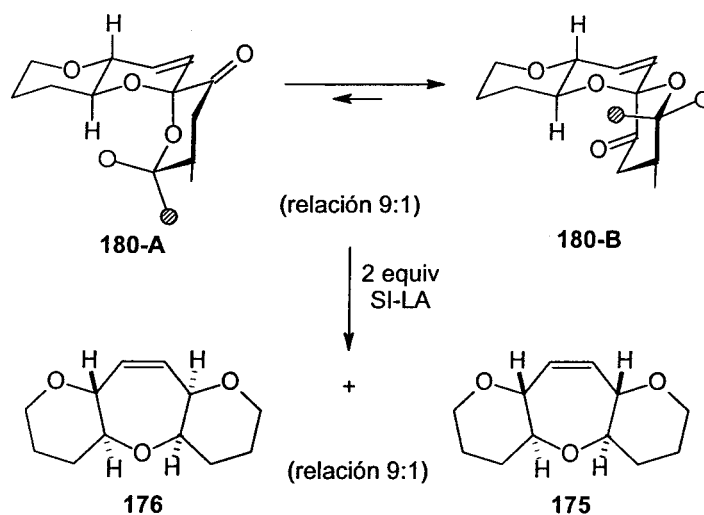
La confluencia de estos factores nos permiten razonar el proceso reductivo *como si* de una reducción diferenciada de los precursores espirocetálicos se tratara, por lo que los intermedios (recordemos que no detectables) **177** y **178** deberían ser verdaderos intermedios en la secuencia reductiva. En homología con equivalente metoxilados (**174**, **172** y **173**, Esquema 23) los hemos descrito diferenciando las formas “abiertas” (hidroxi-cetona) o “cicladas” (hemicetales) como **177-A**, **178-A**, **-B**, **-C**.

Una forma rápida de comprobar la existencia de estos intermedios sería su síntesis. Para ello hemos sintetizado el compuesto **181** por hidrogenación parcial del compuesto **158** del Esquema 20b, aunque hemos fracasado en todos los intentos de oxidación del grupo hidroxilo a cetona. Bajo las condiciones de oxidación ensayadas, la reacción ocurre con conjugación del doble enlace dando la cetona α,β -insaturada **182**.³⁹



Hasta la fecha, por tanto, la ruta reductiva mostrada en el Esquema 27, mantiene las incertidumbres mencionadas que deberían en un futuro despejarse.

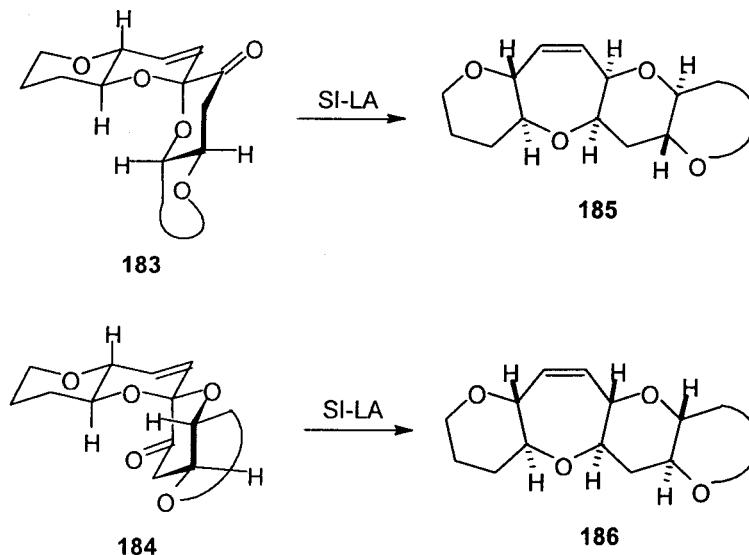
Esquema 28



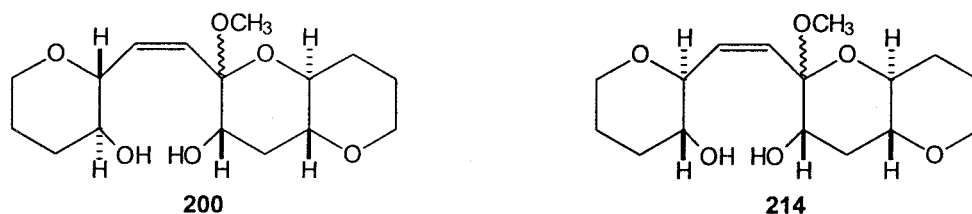
Desde la certeza de que la reacción ocurre a través de los intermedios dioxaspiránicos **180-A** y **180-B**, se pueden razonar conceptos y aplicaciones de interés en la síntesis de poliéteres *trans*-fusionados y que pasamos a describir a continuación. Lo conocido del proceso reductivo que exponemos en el Esquema 28 nos permite hacer el siguiente razonamiento: Si la interconversión entre **180-A** y **180-B** ocurre porque el anillo de piranona puede existir en dos conformaciones de silla, lo cual se expresa en el esquema diferenciando los hidrógenos del sistema $-\text{CH}_2-\text{O}$ de la piranona, debería esperarse que si este intercambio conformacional se “congelara”, p. ejemplo, fusionando el anillo de la piranona *trans* con otro anillo, la interconversión entre **180-A** y **180-B** no sería posible y la reducción SI-LA debería de ocurrir diferenciada y con resultados estereoquímicos diversos, no concurrentes. Además, si lo que hemos especulado es correcto, esto es: **180-A** \rightarrow **176** y **180-B** \rightarrow **175**, sería factible la secuencia sintética que exponemos en el Esquema 29. Es decir, los compuestos dioxaspiránicos **183** y **184** tendrían la información necesaria para que el proceso reductivo fuera estereoselectivo en la generación de éteres fusionados. De particular interés sintético sería la conversión

reductiva **184** a **186**, debido a que genera la orto-condensación *trans,sin,trans* presente en las biotoxinas polietéricas fusionadas en *trans*.

Esquema 29: Hipótesis de trabajo en la reducción de los dioxaespiranos de estructura general **183** y **184**.



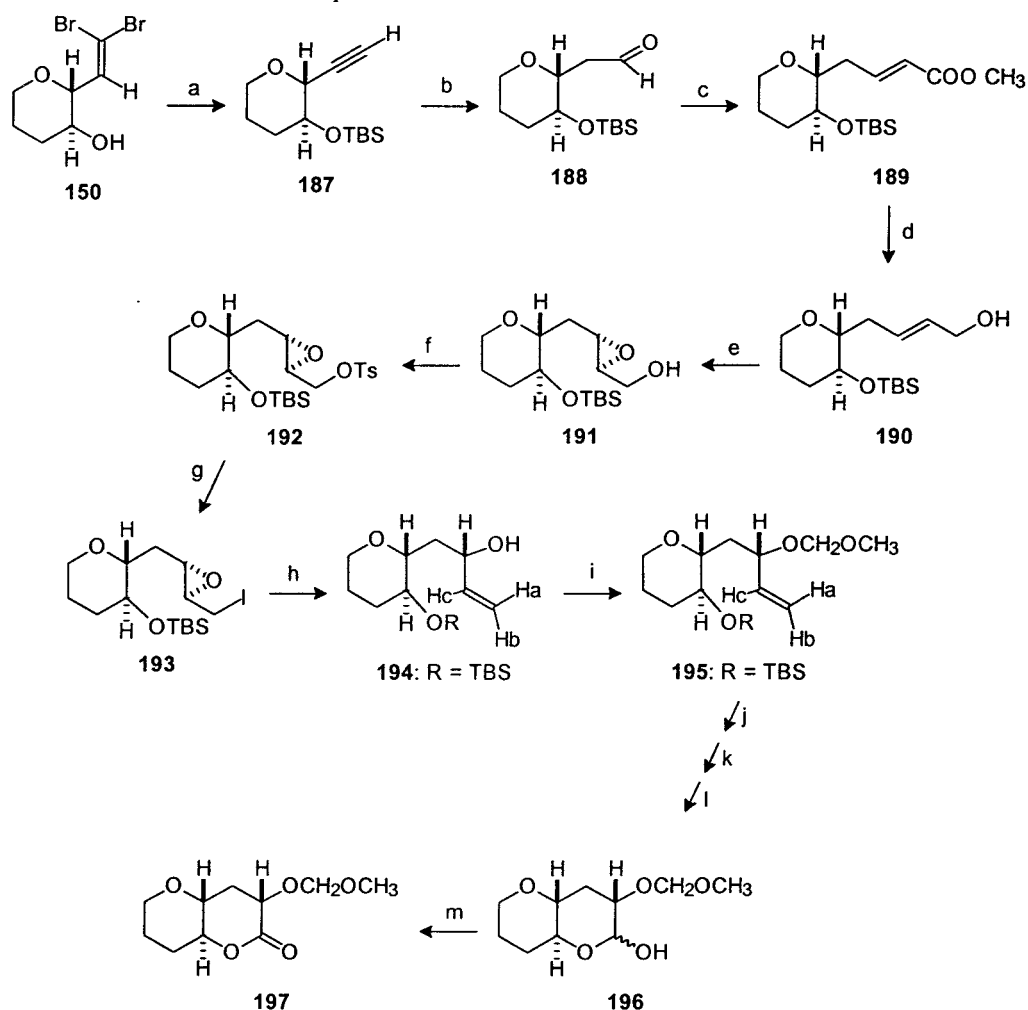
Con el fin de desarrollar químicamente la hipótesis de trabajo mostrada en el Esquema 29, se sintetizaron los compuestos **200** (Esquemas 30 y 31) y **214** (Esquemas 32 y 33).



La dibromoolefina **150**, preparada a partir del glucal (Esquema 20a) por tratamiento con 2 equivalentes de *n*-BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ genera un carbanión acetiluro que reacciona a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, con la lactona **197** (ver preparación en el Esquema 31). El acoplamiento entre el acetiluro de litio y la lactona dió una mezcla de hemicetales, **198** de difícil separación y la cetalización de los mismos procedió lentamente mediante catálisis ácida usando ACS en MeOH a temperatura ambiente y con un 98% de

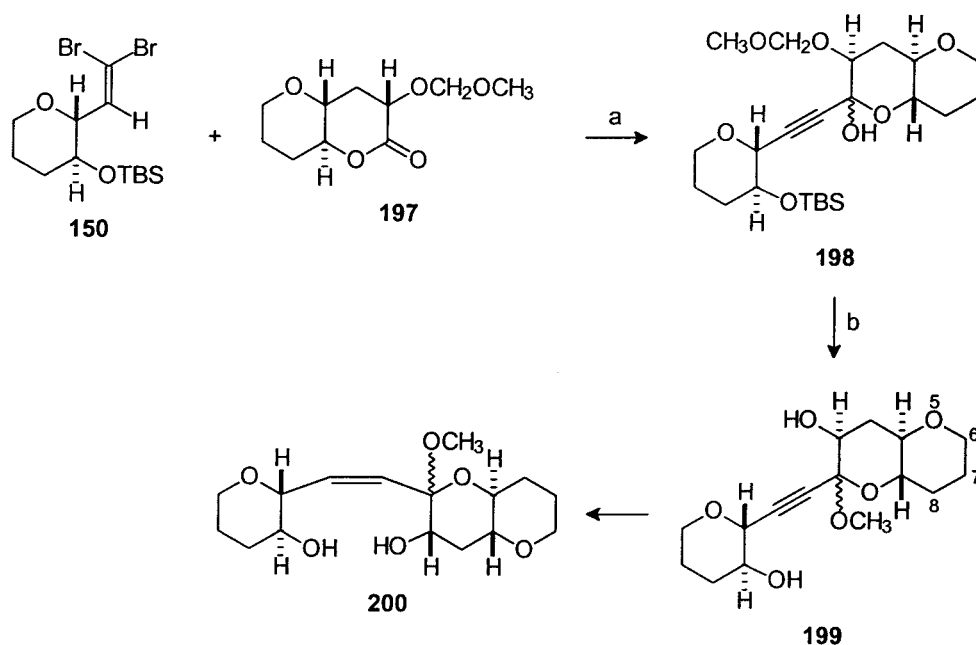
rendimiento (Esquema 31). En esta reacción la mezcla de **198** fue convertida a **199** con la pérdida simultánea de los grupos protectores de los hidroxilos secundarios. La reducción parcial del triple enlace a doble enlace Z, se ensayó utilizando diferentes catalizadores, siendo el catalizador de Pd/C al 10% en Pd el que mejor condujo a los resultados deseados (50% de rendimiento, Esquema 31).

Esquema 30: Síntesis de la lactona **197**.



Reactivos y condiciones:⁴⁹ (a) i) 2 equiv de n-BuLi, -78°C, THF, 1/2 h; ii) H₂O, 89%; (b) equiv de (Sia)₂BH (recién preparado), THF, 0°C, 12h, ii) H₂O (150 µl/ mmol borano), NaOH (350 µl/mmol borano), H₂O₂ (350µl/mmol borano), 87%; (c) 1.2 equiv. de trimetilfosonoacetato , 1.1 equiv. de NaH, benceno, 88%; (d) 2 equiv. de DIBAL, Et₂O , 0°C, 1h, 98%; (e) 0.36 equiv de (+) DET, 0.3 equiv. de (iPrO)₄Ti, 1.8 equiv. de TBHP, tamiz molecular de 4 Å, CH₂Cl₂, 20°C, 94 %; (f) 1.1 equiv de TosCl , DMAP catalítico, CH₂Cl₂, 98% (g) 2.3 equiv de NaI, 2 equiv de NaHCO₃, butanona, Δ, 98%, (h) 2 equiv de ^tBuLi, Et₂O, 98%; (i) 2 equiv de CH₃OCH₂Cl , 4 equiv de (iPrO)₂EtN, CH₂Cl₂ ;(j) OsO₄ catalítico, 3 equiv. de NMO, THF:H₂O:acetona (1:1.1), 12 h, (k) 1.2 equiv de n-Bu₄NF, THF; (l) 2 equiv de NBu₄IO₄, MeOH: H₂O (4:1), 15 min, 70% en los 3 pasos, (m) AcONa catalítico, 1.5 equiv de PCC, tamiz molecular de 3 Å, CH₂Cl₂, 66%.

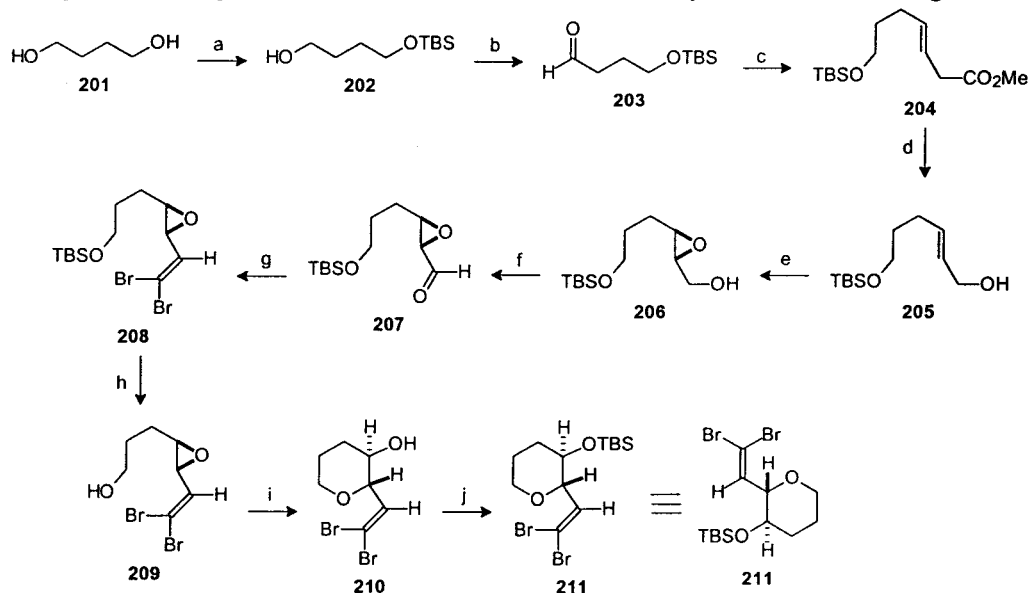
Esquema 31: Obtención de 200.



Reactivos y condiciones: (a) i) nBuLi (2 equiv), THF, -78°C - 35°C , 1h; ii) 197 (1 equiv), 1/2 h, 87%; (b) ACS catalítico, MeOH, (c) H_2 , Pd/C (10%Pd) catalítico, MeOH, 50%.

En la síntesis de 214 se utilizó el dibromovinilo 211, enantiómero de 150, que se preparó siguiendo la secuencia indicada en el Esquema 32.

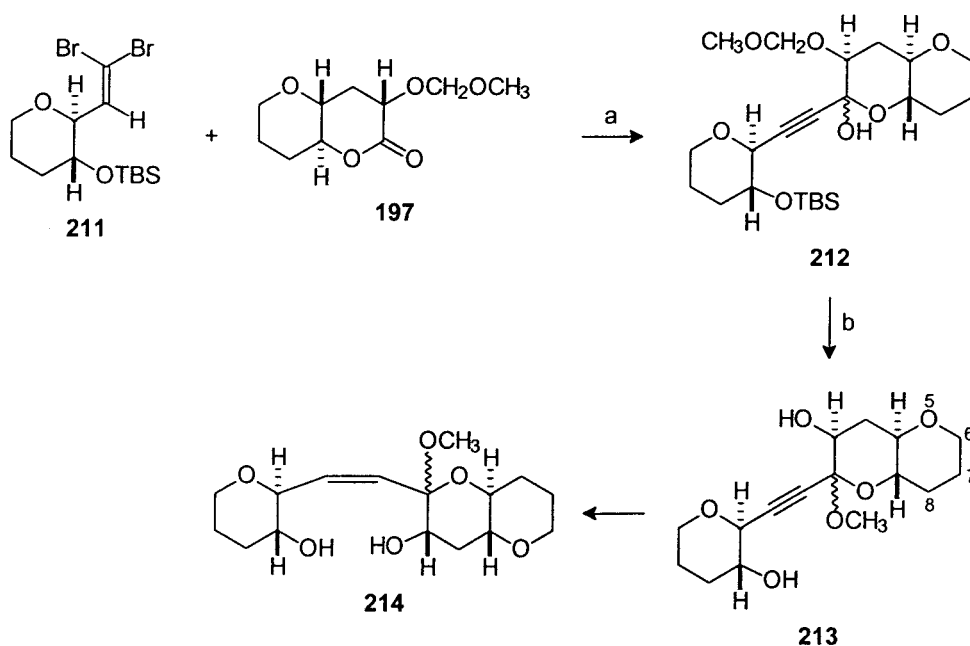
Esquema 32: Preparación del enantiómero de la dibromo olefina 150 obtenida del glucal.



Reactivos y condiciones:⁵⁰ (a) $\text{tBuMe}_2\text{SiCl}$ (0.3 equiv), imidazol (0.3 equiv), CH_2Cl_2 , 94%, (b) $\text{SO}_3\cdot\text{py}$ (3 equiv), Et_3N (7 equiv), $\text{DMSO}:\text{CH}_2\text{Cl}_2(1:1)$, 3h, 98%, (c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ (1.2 equiv.), NaH (1 equiv), benceno, 1h, 95%, (d) DIBAL (2 equiv), THF, 2h, 82%, (e) -DET(0.12 equiv), $(\text{iPrO})_4\text{Ti}$ (0.1equiv), tBuOOH (1.8 equiv), CH_2Cl_2 , 3h, 90%.⁵¹ (f) NMO (1.5 equiv), TPAP catalítico, CH_2Cl_2 .⁵² (g)

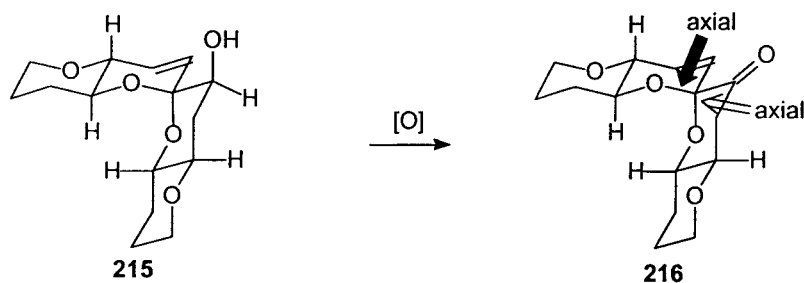
PPh_3 (4 equiv), Br_4C (2 equiv), Et_3N (1 equiv), CH_2Cl_2 , (h) Bu_4NF (1.5 equiv), THF, 3h, 98%; (i) ACS catalítico, 0°C -t.a., CH_2Cl_2 .⁵³ (j) $^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ (1.5 equiv), imidazol (1.5 equiv), CH_2Cl_2 , 94%,

Esquema 33. Obtención de 214.

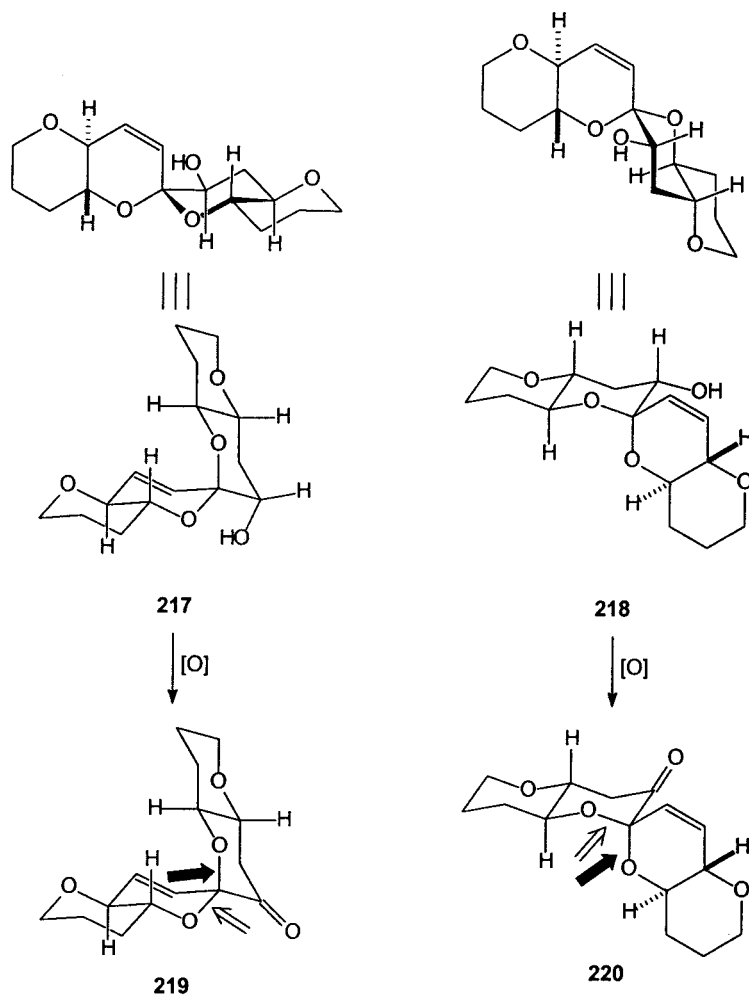


Reactivos y condiciones: (a) i) $n\text{-BuLi}$ (2 equiv), THF, -78°C - 35°C , 1h; ii) 197 (1 equiv), 1/2 h, 87%; (b) ACS catalítico, MeOH, (c) H_2 , Pd/CaCO_3 catalítico, AcOEt, 50%.

Tras el acoplamiento del acetiluro obtenido de 211 con la lactona 197 (Esquema 33), la mezcla de hemiacetales 212 se trató con MeOH en ACS para introducir el metoxilo en el posición anomérica. La mezcla de cetales obtenida, 213, también presentaba, como en la síntesis de 200, los grupos hidroxílicos secundarios desprotegidos. El empleo de Pd/C , como en el caso anterior, nos condujo a la hidrogenación total del doble enlace, en este caso el catalizador apropiado fue el catalizador de Lindlar (~ 50% de rendimiento).



El compuesto **200** se trató en medio ácido ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) para dar cuantitativamente el dioxaspirano **215** que oxidó a la cetona **216**, en la que los dos átomos de oxígeno del agrupamiento dioxaspiránico se encuentran en orientación axial. La estabilidad de **215** y **216** frente a ácidos es muy alta, no sufriendo epimerización en el agrupamiento espirocetálico, como era de esperar.⁴⁵

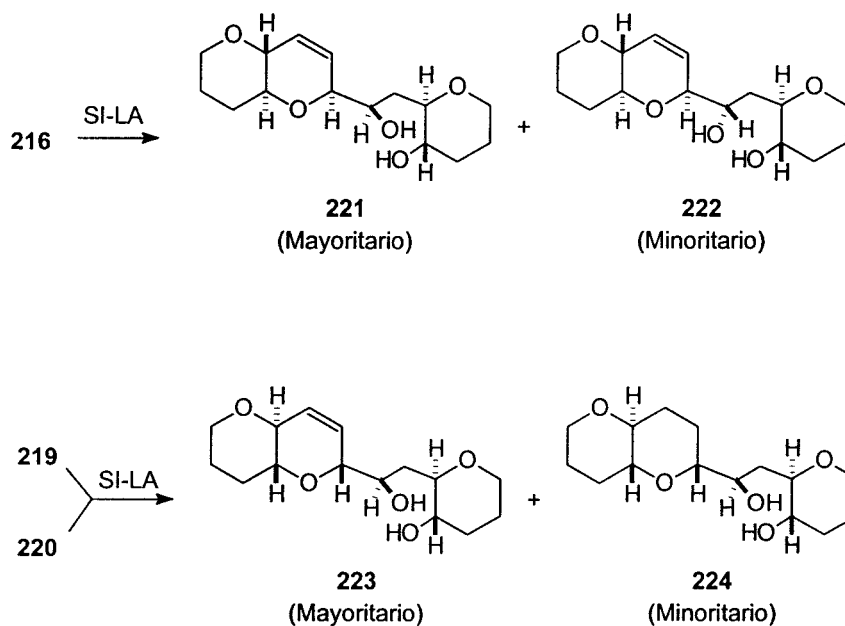


El tratamiento en medio ácido ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) del compuesto **214** conduce, en cambio, a una mezcla (1:1) de los espirociclos **217** y **218**, que fueron aislados e independientemente oxidados para dar, respectivamente, los compuestos cetónicos **219** y **220**. Los alcoholes **217** y **218**, así como las cetonas **219** y **220**, se equilibran en medio ácido. La formación de dos compuestos espirocíclicos en el tratamiento de **214** en medio

ácido, es también previsible ya que al no ser posible una disposición conformacional diaxial entre los oxígenos de la función dioxaspiránica, la estabilidad se alcanza entre epímeros en los que uno de los oxígenos es axial (\Rightarrow) y el otro es ecuatorial (\Leftarrow), por lo que han de coexistir las posibilidades **217** y **218** como situaciones de menor energía, susceptibles de ser aisladas.

El tratamiento independizado de los compuestos carbonílicos espirocíclicos **216**, **219** y **220** bajo diversas condiciones SI-LA,⁵⁴ dan como resultado único los compuestos oxotricíclicos mostrados en el Esquema 34.

Esquema 34: Productos de reducción (SI-LA) de los compuestos **216**, **219** y **220**.

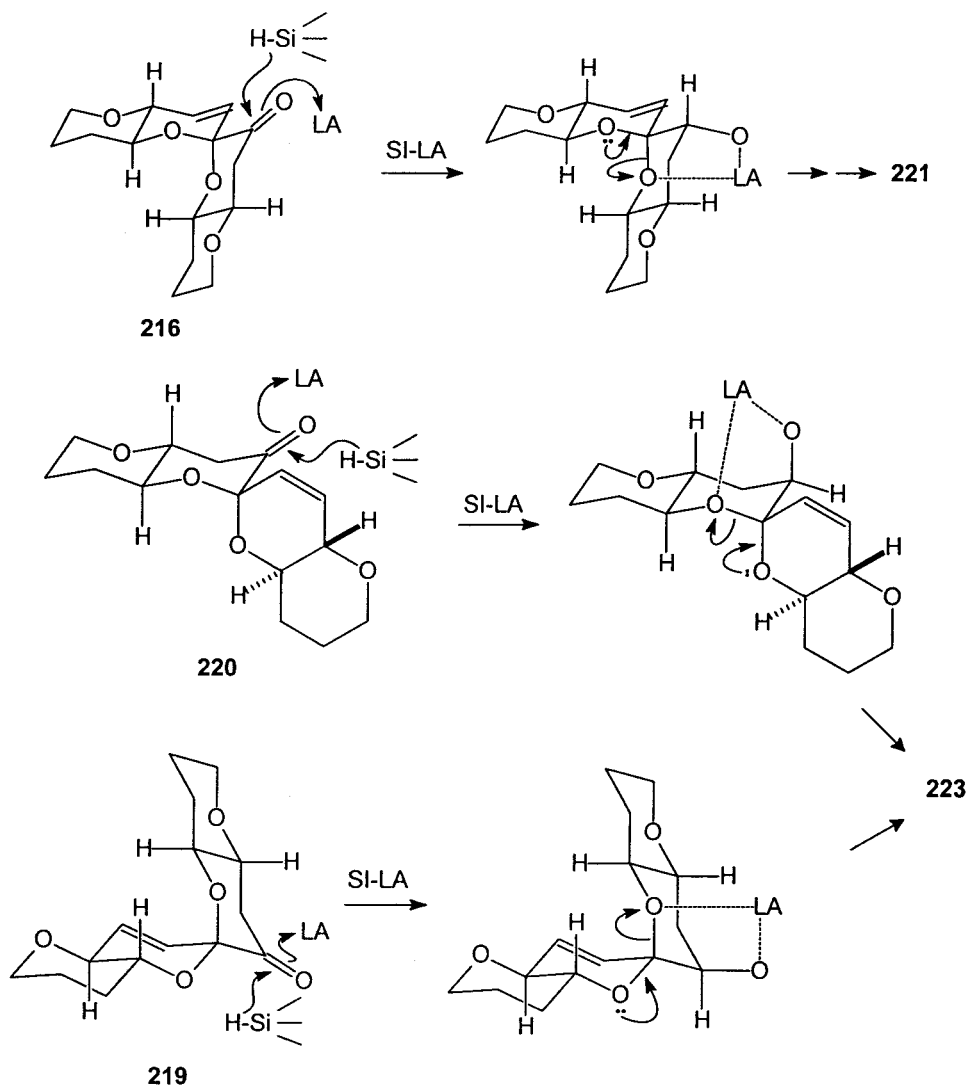


La reacción de reducción no se inicia, en cualquiera de los tres casos, por reducción del enlace C-O correspondiente al anillo dihidropiránico, sino que, contrariamente a lo observado en las reducciones precedentes, ocurre sobre el enlace C-O del anillo de piranona. Esta circunstancia hace que el acoplamiento reductivo no pueda ocurrir.

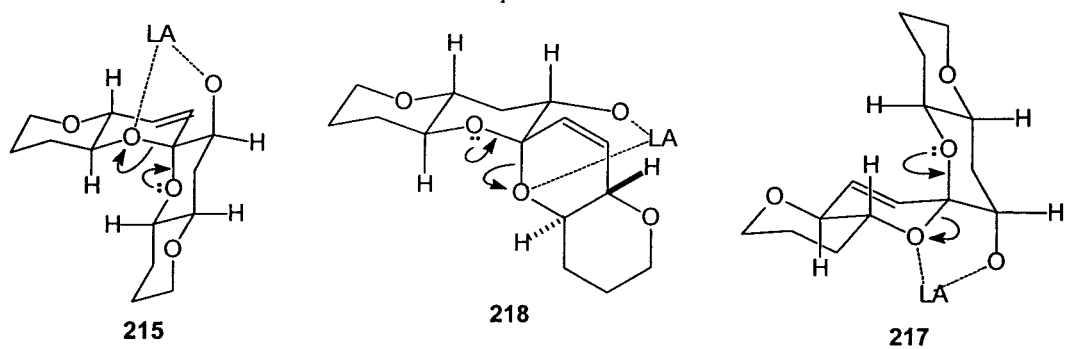
Otro factor de interés es la estereoselectividad con que el grupo carbonilo se reduce para formar un grupo hidroxilo secundario sobre la cadena de unión de los anillos oxánicos.⁵⁵ Este hecho hace pensar que la reducción del carbonilo debe de ocurrir en reacción previa a la reducción del sistema dioxaespiránico y que sean los controles estéricos del agrupamiento espiránico lo que permite que la reducción del carbonilo sea selectiva. Bajo esta consideración previa, podría pensarse que el hidroxilo axial que se genera en el primer paso de reducción dirige la ruptura del agrupamiento dioxaespiránico por el camino no deseado (Esquema 35). Existen precedentes bibliográficos de que la reducción del agrupamiento dioxaespiránico en catálisis ácida, puede ser dirigida desde grupos hidroxilo que se encuentren presentes sobre el sistema cíclico.^{47,56}

El trabajo continúa en la actualidad estudiando la reacción de reducción sobre los compuestos oxatricíclicos **215**, **217** y **218**. La orientación ecuatorial de estos grupos hidroxilo deberían propiciar la reducción de los anillos espirocíclicos sobre el anillo dihidropiránico (Esquema 36). En el caso de que así fuera existe el problema añadido de la necesidad posterior de oxidar selectivamente uno de los grupos hidroxilo, problema de difícil solución y que inhabilita este diseño como método eficaz de síntesis de sistemas polietéricos orto-condensados.

Esquema 35: Propuesta de reacción de reducción de los compuestos 216, 219 y 220 hacia los productos mayoritarios observados 221 y 223

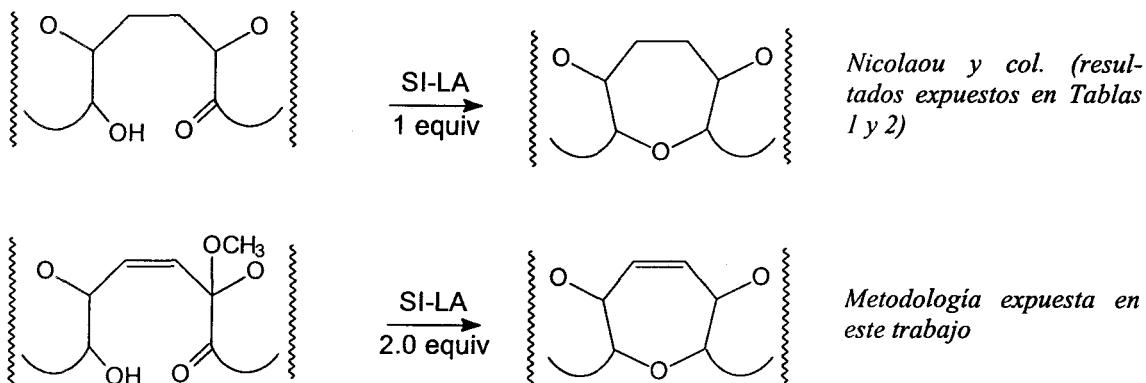


Esquema 36



CONCLUSIONES

Se diseña un método complementario al desarrollado por Nicolaou y col. sobre acoplamiento reductivo hacia la formación de oxepanos:



La experimentación realizada demuestra que es una buena aproximación en la síntesis de modelos sencillos, pero que al complicarse el tamaño de los sustratos, tanto siguiendo una metodología como la otra, la ciclación ocurre con mayor dificultad o no ocurre en absoluto. A la vista de estos resultados podemos afirmar que no son posibles diseños siguiendo cualquiera de estos dos rutas que pretendan aproximación convergente de sustratos preorganizados a menos que se introduzcan controles, no encontrados hasta la fecha, que consigan que la reacción opere de manera general.

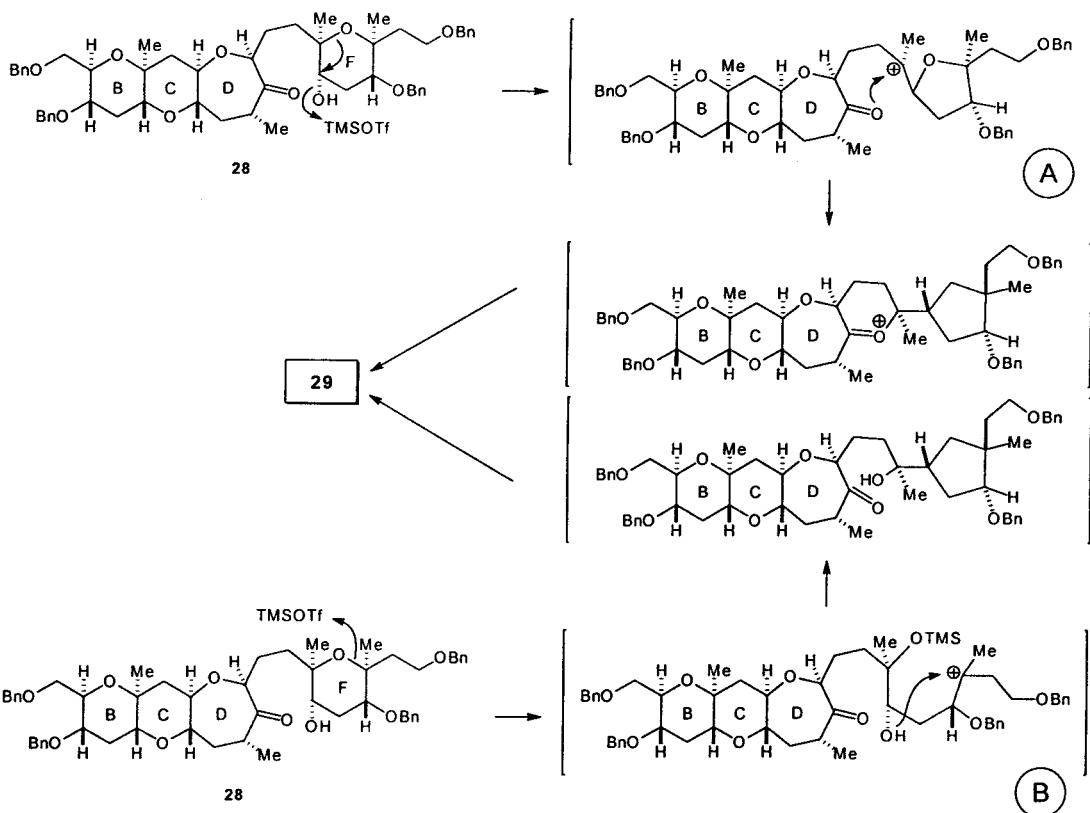
La diferente secuencia de reducción observada entre los modelos tricíclicos (180) y tetracíclicos (216, 219 y 220), quizás pueda deberse a la mayor rigidez y estabilidad de estos últimos, lo que permite que la reducción se inicie sobre el carbonilo cetónico en preferencia al agrupamiento dioxaspiránico.

REFERENCIAS Y NOTAS

1. Para una excelente recopilación bibliográfica de los poliéteres encontrados en dinoflagelados, ver: Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897.
2. Publicaciones recientes y no recogidas en la ref. 1 relacionadas con aspectos estructurales de poliéteres fusionados marinos de dinoflagelados, son: (a) Murata, M.; Naoki, H.; Matsunaga, S.; Satake, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7098. (b) Scheuer, P.J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1. (c) Satake, M.; Ishida, S.; Yasumoto, T.; Murata, M.; Utsumi, H.; Hinomoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7019. (d) Crouch, R.C.; Martín, G.E.; Musser, S.M.; Grenade, H.R.; Dickey, R.W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6827. (e) Morohashi, A.; Satake, M.; Murata, K.; Naoki, H.; Kaspar, H.F.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8995. (f) Satake, M.; Terasawa, K.; Kadowaki, Y.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5955. (g) Takahashi, H.; Kusumi, T.; Kan, H.; Satake, M.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7087.
3. Un excelente trabajo relativo a la biofuncionalidad de las brevetoxinas en relación con canales de sodio, es: Gawley, R.E.; Rein, K.S.; Jeglitsch, G.; Adams, D.J.; Theodorakis, E.A.; Tiebes, J.; Nicolaou, K.C.; Baden, D.G. *Chemistry and Biology* **1995**, *2*, 533.
4. Matile, S.; Berova, N.; Nakanishi, K. *Chemistry and Biology* **1996**, *3*, 379.
5. Para una recopilación de la metodología sintética relacionada con la síntesis de poliéteres fusionados en *trans*, ver: Alvarez, E.; Candenias, M.L.; Pérez, R.; Ravelo, J.L.; Delgado-Martín, J. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1953.
6. Trabajos sintéticos relacionados aparecidos con posterioridad a los recopilados en la ref. 5, son: (a) Nicolaou, K.C.; Theodorakis, E.A.; Rutjes, F.P.J.T.; Tiebes, J.;

Sato, M.; Untersteller, E.; Xiao, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171. (b) Nicolaou, K.C.; Rutjes, F.P.J.T.; Theodorakis, E.A.; Tiebes, J.; Sato, M.; Untersteller, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1173. (c) Fei, F.; Murai, A. *Synlett* **1995**, 863. (d) Oguri, H.; Hishiyaama, S.; Oishi, T.; Hirama, M. *Synlett* **1995**, 1252. (e) Sasaki, M.; Nonomura, T.; Murata, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9007. (f) Kadota, I.; Jung-Youl, P.; Koumura, N.; Polland, G.; Matsukawa, Y.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5777. (g) Sasaki, M.; Matsumori, N.; Murata, M.; Tachibana, K.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9011. (h) Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M.E.; Nugiel, D.A.; Abe, Y.; Reddy, K.K.; DeFrees, S.A.; Reddy, D.R.; Awartani, R.A.; Conley, S.R.; Rutjes, F.P.J.T.; Theodorakis, E.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10227. (i) Nicolaou, K.C.; Theodorakis, E.A.; Rutjes, F.P.J.T.; Sato, M.; Tiebes, J.; Xiao, X.-Y.; Hwang, C.-K.; Duggan, M.E.; Yang, Z.; Bleckman, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10239. (j) Nicolaou, K.C.; Rutjes, F.P.J.T.; Theodorakis, E.A.; Tiebes, J.; Sato, M.; Untersteller, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10252. (k) Ishihara, J.; Murai, A. *Synlett* **1996**, 363. (l) Hosokawa, S.; Isobe, M. *Synlett* **1996**, 351. (m) Nicolaou, K.C.; Postema, M.H.D.; Yue, E.W.; Nadin A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565. (n) Nicolaou, K.C.; Postema, M.H.D.; Yue, E.W.; Nadin A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10335. (o) Alvarez, E.; Pérez, R.; Rico, M.; Rodríguez, R.M.; Martín, J.D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3003. (p) Alvarez, E.; Delgado, M.; Díaz, M.T.; Hanxing, L.; Pérez, R.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2865. (q) Alvarez, E.; Regueiro, A.; Rodríguez, E.; De Vera, J.; Martín, J.D.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2869. (r) Kadota, I.; Hatakeyama, D.; Seki, K.; Yamamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3059. (s) Nakata, T. Nomura, S.;

- Matsukura, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 213. (t) Nakata, T.; Nomura, S.; Matsukamura, H.; Morimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 217. (u) Clark, J.S.; Kettle, J.G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 123. (v) Clark, J.S.; Kettle, J.G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 127.
7. (a) Sassaman, M.B.; Kotian, K.D.; Prakash, G.K.S.; Olah, G.A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4314. (b) Sassaman, M.B.; Prakash, G.K.S.; Olah, G.A. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3371.
 8. Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Nugiel, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4136.
 9. Moody, C.J.; Sie, E.-R.H.B.; Kulagowski, J. *Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1994**, 501.
 10. Nicolaou, K.C.; Reddy, K.R.; Skokotas, G.; Sato, F.; Xiao, X.-Y.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3558.
 11. Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M.E.; Nugiel, D.A.; Abe, Y.; Bal Reddy, K.; De Frees, S.A.; Reddy, D.R.; Awartani, R.A.; Conley, S.R.; Rutjes, F.P.J.T.; Theodorakis, E.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10227.
 12. Alvarez, E.; Rodríguez, M.L.; Zurita, D.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2253.
 13. Los dos mecanismos propuestos por K.C. Nicolaou y col. (ref. 11) para justificar el reagrupamiento no justifican la estereoselectividad observada al hacer intervenir los iones carbenio A y/o B.



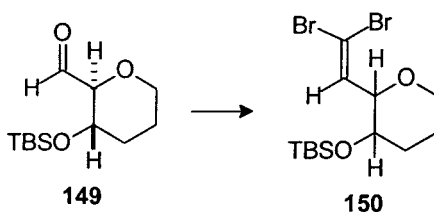
14. Nicolaou, K.C.; Duggan, M.E.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2468.
15. Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M.E.; Veale, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5321.
16. Nicolaou, K.C.; Veale, C.A., Hwang, C.-K.; Hutchinson, J.; Prasad, C.V.C.; Ogilvie, W.W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 299.
17. Nicolaou, K.C.; Tiebes, J.; Theodorakis, E.A.; Rutjes, F.P.J.T.; Koide, K.; Sato, M.; Untersteller, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9371.
18. Para algunos ejemplos ver: (a) Lewis, M.D.; Cha, J.K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976; (b) Brückner, C.; Lorey, H.; Reissig, H.-V. *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 556; (c) Babirad, S.A.; Wang, Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1370; (d) Bruckner, C.; Holzinger, C.; Reissig, H.V. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2450; (e) Daly, S.M.; Armstrong, R.W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5713; (f) Satherlin, D.P.; Armstrong, R.W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4897.



19. Ver, p. ejemplo, *Anomeric Effect: Origin and Consequences*; Szarek, W.A.; Horton, D., Eds.; ACS Symposium Series 87, American Chemical Society: Washington, D.C., 1979. Kirby, A.J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effect at Oxygen*; Springer-Verlag: New York, 1983. Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press: New York, 1983.
20. En los casos de inversión de configuración han de hacerse efectivos factores estéricos *inter e intramoleculares*: Alvarez, E.; Pérez, R.; Rico, M.; Rodríguez, R.M.; Suárez, M.C.; Martín, J.D. *Synlett* **1996**, 1082 y referencias allí citadas.
21. Ferrier, R.J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 570
22. Friesen, R.W.; Sturino, C.F.; Daljeet, A.K.; Kolaczewska, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1944.
23. Para el análisis conformacional de los análogos de la C-trehalosa ver: Wei, A.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 88. Duda, C.A.; Stevens, E.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8487.
24. Parikh, J.R.; Doering, W.; Von E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
25. Huang, S.L.; Mancuso, A.J.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.
26. La reducción se realizó con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 / \text{Et}_3\text{SiH}$ en la mayoría de los casos pero el TMSOTf mostraba mejores resultados.
27. Era de esperar que el control estereoquímico se consiguiese por la adición del hidruro al ion oxonio del pirano derivado del hemicetal, que acepta nucleófilos preferentemente de la dirección axial del anillo de oxano debido al efecto anomérico: ver ref. 19.

28. Se intentaron otras condiciones (CF_3COOH , CH_2Cl_2 ; ó ${}^i\text{PrOH}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{N}$ (1:1) ó MeONa , MeOH) que tuvieron menos éxito.
29. Paquette, L.A.; Ham, W.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3025.
30. (a) Vijai Kumar, SuKn Dey *Tetrahedron Lett.* **1982**, *24*, 1289. (b) Beng S. Ong *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4225.
31. Luche, J.-L.; Gemal, A.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5848.
32. Alvarez E.; Pérez, R.; Rico, M.; Rodríguez, R.M.; Martín, J.D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3003.
33. Nicolaou, K.C.; Postema, M.H.D.; Clairborne, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1573.
34. Nicolaou, K.C.; Reddy, K.R.; Skokotas, G.; Sato, F.; Xiao, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3558.
35. Goekjian, P.G.; Wu, T.-C.; Kang, H.-Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6422.
36. Martin, O.R.; Lai, W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 176. Ver también ref. 5
37. López-Herrera, F.J.; Pino-González, M.S.; Planas-Ruiz, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 473.
38. Para un tratamiento teórico del efecto *exo*-anomérico, ver: (a) Jeffrey, G.A.; Pople, J.A.; Binkley, J.S.; Vishveshwara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 373. (b) Thorgensen, H.; Lermieux, R.V.; Bock, K.; Meyer, B. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 44. (c) Tvaroska, I. *Carbohydr. Res.* **1984**, *125*, 155 y referencias ahí citadas.
39. Tesis Doctoral de Milagros Rico Santos, Instituto Universitario de Bio-Organica, Universidad de La Laguna, **1994**.
40. Alvarez, E.; Pérez, R.; Rico, M.; Rodríguez, R.M.; Martín, J.D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3003.

41. M. Daly, R. Armstrong. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5713.
42. La dibromoolefina se obtuvo por bromolefinación del aldehído **149** cuya preparación se describe en el Esquema 6a de esta Memoria Ver : Corey, E.J; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769-3772. Un nuevo método ha sido recientemente publicado: S. Müller; B. Liepold; Gerald J. Roth ; H. J. Bestmann. *Synlett* **1996**, 521.

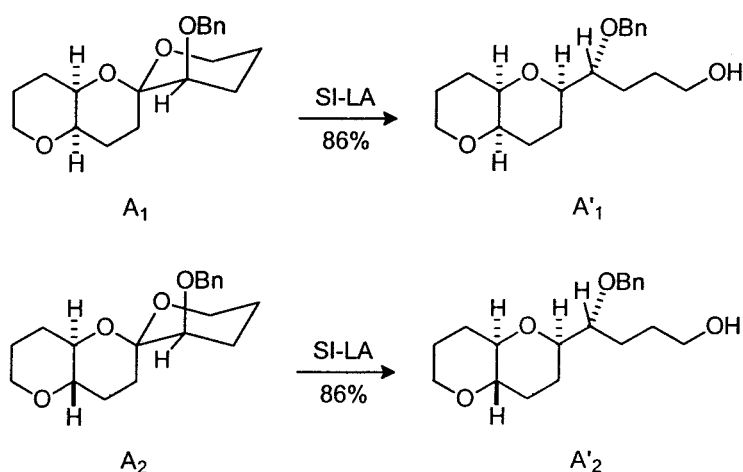


43. Trost, B.M.; Edstrom E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29* 520.
44. Griffith, W.P.; Ley, S.V.; Whitcombe, G.P.; White, A.D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625.
45. Para una excelente revisión bibliográfica relacionada con la reactividad, estructura y síntesis de espirocetales, ver: Perron, F.; Albizati, K.F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617.
46. Publicaciones interesantes en las que se habla de la existencia de una sola conformación en espirocetales, en las que los enlaces C-O se disponen axiales a los respectivos anillos como consecuencia de los efectos anomérico y exo-anomérico : Deslongchamps, P; Rowand, D. D.; Pothier, N.; Sauvé, G.; Saunders, J. K. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1105. (b) Pothier, N.; Rowand, D. D.; Deslongchamps, P. Saunders, J.K. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1132. (c) Deslongchamps, P.; Pothier, N., *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 597.
47. Algunos ejemplos recientes relacionados con la reducción del carbono anomérico en espirocetales para generar éteres, ver: (a) Crimmins, M.T.; Rafferty, S.W.

- Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5649. (b) Oikawa, M.; Veno, T.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5048. (c) Albizati, K.F.; Zhao, Y.-b. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 575. (d) Zhao, Y.-b.; Pratt, N.E.; Heeg, M.J.; Albizati, K.F. *J. Org. Chem.* **1993**, *38*, 1300. (e) Kotsuki, H.; Ushio, Y.; Kadota, I.; Ochi, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5153. Ver también los ejemplos recogidos en la ref. 45.
48. (a) H. Oikawa; M. Oikawa; A. Ichihara. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 5303. (b) Ishihara, K.; Mori, A.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4595. (c) Ishihara, K.; Hanaki, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7074.
49. Horita, K.; Sakuraki, Y.; Nasagawa, M.; Hachiya, S.; Yonemitsu, O. *Synlett* **1994**, 43.
50. Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Marron, B.E.; DeFrees, S.A.; Coladouros, E.A.; Abe, Y.; Carroll, P.J.; Snyder, J.P.. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3040.
51. Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976
52. Para un review sobre la TPAP oxidación ver : Ley, S.V.; Norman, J.; Griffith, W.P.; Marsden, S.P. *Synthesis*, **1994**, 639.
53. Para apertura de epóxidos via formación de enlaces C-O ver: Nicolaou, K.C.; Duggan, M.E.; Hwang, C.K.; Somers, P.K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1985**, 1359. Rao, A.S.; Paknikar, S.K.; Kirtane, J.G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323.
54. (a) Denmark, S. E.; Almstead N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8089, (b) Mori, I.; Ishihara, K.; Flippin, L.A.; Nozaki, K.; Yamamoto, H.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6107.
55. Aún cuando la estereoquímica de los grupos hidroxilo secundarios sobre la cadena carbonada puente entre anillos de oxano, no ha sido químicamente confirmada,

hemos supuesto las mostradas en **221 - 224** suponiendo que la reducción ocurre sobre el precursor espirocíclico siguiendo la aproximación estérica más favorable del grupo reductor.

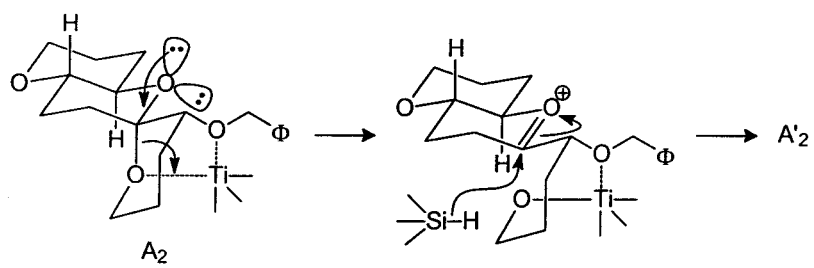
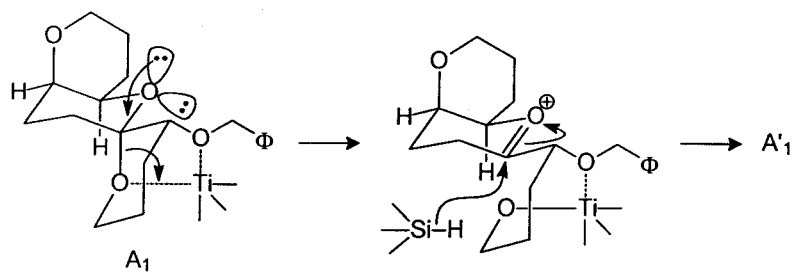
56. En un trabajo paralelo realizado en nuestro laboratorio (ver ref. 39), se han estudiado las reducciones (SI-LA) de los compuesto dioxaspiránicos A1 y A2, las cuales ocurren con regio y estereoselectividad para dar, respectivamente, los productos de reducción A'1 y A'2.



Reactivos y condiciones: Et₃SiH (4.0 equiv), TiCl₄ (1.1 equiv), 0 °C, 30 min.

La selectividad en la apertura del agrupamiento espirocíclico se explica mediante participación del oxígeno del grupo benciloxi para generar el correspondiente oxocarbenio el cual se reduce mediante transferencia axial de hidruro.

Una intervención similar es la que se muestra en el Esquema 35, que justifica, no sólo la regioselectividad en la apertura del dioxaspirociclo, sino también la posterior transferencia axial de hidruro desde el silano.



v

CONCLUSIONES GENERALES

Con el objetivo de encontrar aplicaciones de uso general para la síntesis convergente de poliéteres orto-condensados de estereoquímica *trans,sin,trans*, se diseñaron modelos de convergencia hacia anillos de oxano y oxepano, aplicando metodología de acoplamiento reductivo de hidroxí-cetonas con los resultados siguientes:

- El acoplamiento reductivo hacia anillos de oxano es favorable, tanto en rendimiento como estereoselectividad, generando fusión *trans,sin,trans* en rendimientos iguales o superiores al 90%.
- Cuando se introducen elementos de control estabilizadores del intermedio hemiacetalico que cooperan con el efecto anomérico; por ejemplo, enlaces por puente de hidrógeno, la estereoselectividad y rendimiento del proceso reductivo es excelente, con rendimientos iguales o superiores al 98%.
- El doble acoplamiento reductivo hacia la formación de anillos de oxepano, cuando se trata de modelos tricíclicos, ocurre con rendimientos favorables ($\geq 75\%$), pero con selectividad desfavorable hacia la formación *trans,sin,trans* (relación 9:1).
- Cuando se incrementa el número de anillos del precursor dioxaespiránico, la ciclación reductiva no ocurre en absoluto.

El diseño seguido en esta Memoria, se sustenta sobre la base mecanística en la que se supone que la ciclación reductiva tiene lugar. Se trata de utilizar con rigor las ventajas que los intermedios propuestos u observables puedan ofrecer, tanto para que la reacción ocurra con eficacia como para entender la falta de reactividad.

TECNICAS EXPERIMENTALES

Resonancia Magnética Nuclear:

Los espectros de RMN fueron realizados en disolución de CDCl_3 ó C_6D_6 según se indica en cada caso. Se utilizó como referencia interna CDCl_3 , C_6D_6 ó TMS. Estos espectros, tanto de ^1H como de ^{13}C fueron realizados en espectrómetros BRUKER AC 200 ó AMX 400 Mz. Se utilizaron programas de COSY, DEPT, HMQC, HMBC, NOEDIFF y ROESY convencionales, suministrados por la casa BRUKER.

En los experimentos de ^{13}C -RMN se asocia una letra a cada señal, que indica el número de átomos de hidrógeno a que se encuentra unido dicho carbono: $\text{CH}_3 = \text{q}$; $\text{CH}_2 = \text{t}$; $\text{CH} = \text{d}$; $\text{C} = \text{s}$.

Infrarrojo:

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

Espectrometría de masas:

Los espectros de masas de baja y alta resolución fueron realizados en los espectrómetros HEWLETT-PACKARD modelo 5930 y VG MICROMASS modelo ZAB-2F, respectivamente.

Ultravioleta-visible:

Los espectros de UV fueron realizados en un espectrofotómetro PERKIN-ELMER, modelo 402, en disolución de etanol, con células de 1 cm.

Rotación óptica:

La determinación de la actividad óptica se realizó en un polarímetro PERKIN-ELMER modelo 241, a 25 °C, usando la línea D del sodio y en disolución de cloroformo seco con células de 1 dm de longitud.

Puntos de fusión:

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

Técnicas cromatográficas.

Cromatografía en capa fina:

La evolución de las reacciones y de las cromatografías en columna se siguió mediante placas de tipo F-1500/LS254 de la casa SCHLEICHER & SCHUELL. Para el revelado se utilizaron varios procedimientos:

- a) Exposición a luz ultravioleta de 254 nm.
- b) Pulverización con una disolución de H₂O:H₂SO₄:AcOH en las proporciones 1:4:20 y posterior calentamiento a 140 °C.
- c) Pulverización con 10% de ácido fosfomolibdico en etanol y calentamiento a 140 °C.
- d) Impregnación de la placa con I₂.

Cromatografía en columna:

Las cromatografías en columna fueron realizadas usando gel de sílice 60, tipos G y H, de diferentes tamizados, de la casa MERCK. La preparación de las columnas se realizó por dos procedimientos:

a) Aplicando vacío por el extremo inferior de la columna, se vierte la gel en su interior. Luego se añade la mezcla de elución hasta que humedezca totalmente el lecho. Cuando se ha eliminado todo el aire de la sílice, se adiciona la mezcla a separar, ya sea disuelta en el mismo eluyente o bien impregnada en gel de sílice de tamizado superior al utilizado para formar el lecho.

b) Se forma una papilla con la gel de sílice y el eluyente a utilizar. Una vez formada una mezcla homogénea, se vierte en la columna y se deja depositar por gravedad. A continuación se aplica presión con aire comprimido, suministrado por una bomba KNF tipo N75 KN.18, hasta lograr el flujo deseado, dejando estabilizar la columna durante media hora a dicho flujo. El producto se deposita bien disuelto en la

cantidad mínima de eluyente o disolvente en polaridad parecida, o bien impregnado en gel de sílice.

En algunos casos se utilizaron también las columnas pre-empaquetadas LOBAR GRÖBE B (310-25) LICHROPREP Si 60 (40-63 μm), de la casa MERCK y bombas de media presión, de émbolo, de la casa FLUID METERING, INC., modelo RP-SY.

Para HPLC se utilizaron los siguientes sistemas:

a) Una bomba HPLC PUMP LKB modelo 2248, con un detector 2MD RAPID SPECTRAL, LKB de longitud de onda variable, fijada a 254 nm y una columna μ -Porasil de 15 cm de longitud y 19 mm DI de Waters, siendo el sistema isocrático de disolventes utilizado mezclas de acetato de etilo y n-hexano.

b) HPLC-PROCHROM LC-50 VE., con detectores de índice de refracción ERMA 7562/7562-32 y ultravioleta-visible SPECTRA-Physic, Spectra-100 de longitud de onda variable, con una columna de empaquetado hidráulico de 40 cm de longitud y 6 cm de diámetro (gel de sílice 60, tamaño de partícula 0.015-0.040 mm, suministrada por la casa MERCK).

Cromatografía de gel-filtración:

Para este tipo de cromatografía se usó Sephadex LH-20, de PHARMACIA FINE CHEMICALS, y las columnas se montaron siguiendo las instrucciones del fabricante. Como eluyente se utilizó una mezcla de n-hexano-cloroformo-metanol (2:1:1, v/v/v).

Cromatografía de gases:

Los análisis de cromatografía de gases fueron realizados en un equipo HEWLETT-PACKARD, HP 5790-A con una columna capilar OV-1 de 25 m, a temperatura de horno variable según los casos.

Disolventes y reactivos:

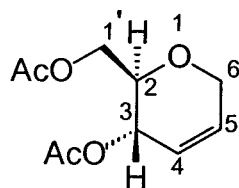
Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de argón, usando disolventes recién destilados y en sistemas de vidrio flameados, excepto en aquellos casos que no requerían condiciones anhidras.

Los disolventes fueron secados y destilados, siempre bajo atmósfera de argón. El THF y éter dietílico se destilaron sobre sodio metálico, usando benzofenona como indicador. El diclorometano, benceno y DMSO fueron destilados sobre CaH_2 , así como la trietilamina. La DMF se secó utilizando cloruro de trifenilsilano.

Los reactivos fueron usados normalmente en su forma comercial y sólo se purificaron, mediante métodos estándar, en aquellos casos en que las condiciones de extrema sequedad de la reacción o su propia inestabilidad lo requerían (por ejemplo, PDC, cloruro de oxalilo, AMCPB, etc.).

Los reactivos organometálicos que se suministran en disolución, así como los boranos, fueron valorados antes de su uso.

Preparación del (2R, 3S) 3 Acetoxi-2-acetoximetil-3,6-dihidro-2H-pirano (78):



78

Se disolvieron 30 g (110.2 mmoles) de tri-O-acetil-D-glucal comercial **77** en 390 mL de CH_2Cl_2 seco y, a 0°C , se añadió 21 mL (132.2 mmoles) de Et_3SiH y, gota a gota, 13.5 mL (110.2 mmoles) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ recién destilado. Se siguió la reacción por cromatografía de gases y, al cabo de 2 horas, ya había terminado. Se vertió entonces la reacción en 100 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 y se siguió añadiendo NaHCO_3 hasta neutralizar completamente. A continuación se filtró y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con una disolución de NaCl (2 x 100 mL). Se cromatografió el producto (30% AcOEt / n-hexano) y se obtuvieron 22.8 g del diacetato **78** (107 mmoles, 97%).

Datos físicos y espectroscópicos del compuesto acetilado 78 :

Aceite.

$R_f = 0.48$ (sílica, 30% AcOEt /n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +91.34^\circ$ (c 4.79, CHCl_3)

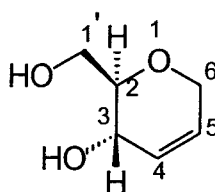
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.92 (ddd, $J = 10.3, 2.5, 2.2$ Hz, 1H, H_4 ó H_5), 5.74 (ddd, $J = 10.3, 2.2, 2.2$ Hz, 1H, H_4 ó H_5), 5.23 (ddd, $J = 8.5, 2.2, 2.2$ Hz, 1H, H_3), 4.17 (m, 4H, 2 x H_6 , 2 x H_1), 3.7 (ddd, $J = 8.5, 5.8, 3.0$ Hz, H_2), 2.07 (s, 3H, CH_3COO), 2.05 (s, 3H, CH_3COO).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 171.2 (s, CH_3COO), 170.8 (s, CH_3COO), 129.8 (d, C_4 ó C_5), 124.4 (d, C_4 ó C_5), 73.9 (d, C_2), 65.4 (d, C_3), 65.1 (t, C_6), 63.4 (t, C_1), 20.9 (q, CH_3COO), 20.7 (q, CH_3COO).

IR (CHCl_3) ν_{max} 3009, 2951, 2840, 1737, 1371, 1236, 1049, 1026 cm^{-1} .

EM a <i>m/z</i> (int. rel)	215 ([M+1] ⁺ , 3), 155 ([M-CH ₃ COO] ⁺ , 100), 112 (100), 95 (100), 81 (100), 70 (100).
EM (A.R)	Calculada para C ₈ H ₁₁ O ₃ (M-CH ₃ COO) ⁺ 155.07082, observada 155.06820.

Preparación del (2R, 3S)-2- hidroximetil-3, 6-dihidro-2H-piran-3-ol (79):



79

Se disolvieron 22.8 g (106.5 mmoles) del diacetato **78** en 106 mL de MeOH y se añadieron 5.7 g de (0.5 eq., 106.5 mmoles) de NaOMe. En media hora la reacción había acabado. Se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH, se disolvió el concentrado en CH₂Cl₂ y se filtró. La cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó 13.7 g del diol **79** (99% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 79:

Aceite.

R_f = 0.36 (sílica, AcOEt).

[α]_D²⁵ = +30.15° (c 9.6, CH₂Cl₂)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.79 (d, J = 11.8 Hz, 1H, H₄ ó H₅), 5.76 (d, J = 11.8, Hz, 1H, H₄, ó H₅), 4.15 (m, 3H, H₃, 2 x H₆), 3.85 (dd, J = 11.8, 3.4 Hz, 1H, H₁), 3.75 (dd, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H, H₁), 3.65 (br s, OH), 3.42 (br s, OH), 3.32 (ddd, J = 8.5, 5.4, 3.4 Hz, 1H, H₂).

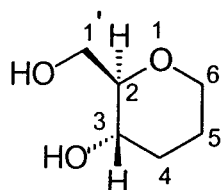
¹³C RMN (CDCl₃) δ: 129.1 (d, C₄ ó C₅), 127.6 (d, C₄ ó C₅), 79.2 (d, C₂), 65.5 (t, C₆), 63.6 (d, C₃), 62.8 (t, C₁).

IR (CHCl₃) ν_{max} 3588, 3412, 3018, 2938, 2884, 1449, 1381, 1232, 1121, 1087, 1059, 1008, 963 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel) 131 ($[M+1]^+$, 1), 113 ($[M-OH]^+$, 19), 83 (40), 71 (39), 70(100), 67 (39), 55 (85), 53 (78).

EM (A.R) Calculada para $C_6H_{10}O_3$ (M)⁺ 130.06299, observada 130.06653.

Preparación del (2R, 3S)-2-hidroximetil-tetrahidropiran-3-ol (80):



80

A 13.65 g del diol **79** (105 mmoles) en 105 mL de MeOH se le añadió una punta de espátula de Pd/C al 10% y se dejó agitando bajo atmósfera de hidrógeno. La reacción se completó después de 6 horas de agitación y se filtró con celita para después concentrar a presión reducida y eliminar el MeOH. Se hizo una corta y rápida columna cromatográfica en AcOEt y se obtuvieron 13.8 g del diol hidrogenado **80** (98% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de **80** :

Aceite.

$R_f = 0.34$ (sílica, AcOEt).

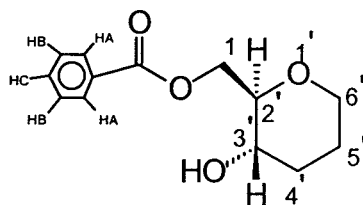
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.84(m, 1H, H_{e_6}), 3.74 (dd, $J = 11.8, 3.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 3.68 (dd, $J = 11.8, 4.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 3.44 (ddd, $J = 10.3, 9.2, 4.6$ Hz, 1H, H_3), 3.29 (br dd, $J = 14.9, 10.8$ Hz, 1H, H_{a_6}), 3.04(ddd, $J = 9.2, 4.8, 3.1$ Hz, 1H, H_2), 2.02 (br dd, $J = 11.5, 2.8$ Hz, 1H, H_{e_4}), 1.58 (br s, 2H, 2 x H_5), 1.36 (dddd, $J = 11.5, 10.3, 7.2, 3.8$ Hz, 1H, H_{a_4}).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 82.5 (d, C_2), 68.0 (t, C_6), 67.1 (d, C_3), 63.1 (t, $\text{C}_{1'}$), 32.7 (t, C_4), 25.8 (t, C_5).

IR (CHCl_3) ν_{max} 3580, 3412, 3018, 2938, 2884, 1449, 1381, 1232, 1121, 1087, 1059, 1008 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel)	133 ($[M+1]^+$, 1), 114 ($[M-H_2O]^+$, 8), 83 (13), 71(100), 55 (85).
EM (A.R)	Calculada para $C_6H_{13}O_3$ ($M+1$) ⁺ 133.08647, observada 133.08647.

Preparación del (2'R, 3'S)- Acido benzoico-3'-hidroxi tetrahidropiran-2'-il metil éster (81):



81

Se enfrió a 0°C una disolución del diol **80** (3.75 g, 104.2 mmoles) en 208 mL de CH_2Cl_2 seco y se añadieron 43.5 mL de Et_3N (312 mmoles), cloruro de benzoílo (13.3 mL, 114.6 mmoles) y DMAP en cantidad catalítica. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente la reacción había terminado, y se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 mL). Tras la cromatografía (40% AcOEt/n-hexano), se obtuvieron 24.2 g del compuesto **81** (98% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 81:

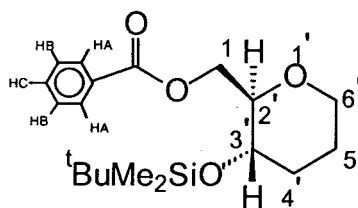
Aceite.

$R_f = 0.41$ (sílica, 40% AcOEt/n-hexano).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (br dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 2H, PhH_A), 7.53 (dddd, $J = 7.5, 7.5, 1.5, 1.5$ Hz, 1H, PhH_C), 7.41 (br dd, $J = 8.3, 7.5$ Hz, 2H, PhH_B), 4.78 (dd, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 1H, H_1), 4.41 (dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 1H, H_1), 3.93 (dddd, $J = 11.5, 4.0, 2.0, 2.0$ Hz, 1H, He_6), 3.42 (m, 1H, H_3), 3.35 (m, 1H, Ha_6), 3.3 (ddd, $J = 9.3, 4.0, 2.2$ Hz, 1H, H_2), 3.04 (br d, $J = 4.0$, 1H, OH), 2.11 (br dd, $J = 12.5, 4.5$ Hz, 1H, He_4), 1.64 (m, 2H, 2 x H_5), 1.45 (m, 1H, Ha_4).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ :	167.7 (s, PhCOO), 133.3 (d, PhH_C), 129.9 (d, 2 x PhH_A), 129.7 (s, Ph), 128.4 (d, 2 x PhH_B), 81.2 (d, C_2), 67.9 (t, C_6), 66.1 (d, C_3), 64.8 (t, C_1), 31.9 (t, C_4), 25.4 (t, C_5).
IR (CHCl_3) ν_{max}	3580, 3412, 3018, 2938, 2884, 1449, 1381, 1232, 1121, 1059, 1008, 960 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel)	236 (M^+ , 1), 114 ($[\text{M}-\text{PhCO}_2\text{H}]^+$, 28), 105 (44), 77 (21), 71 (100).
EM (A.R)	Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (M^+) 236.10486, observada 236.10713.
AE	Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 66.1, H, 6.8. Observado: C, 65.8, H, 7.09.

Preparación del (2'R, 3'S)-Acido benzóico-3'-(tert- butildimetilsilanilo)-tetrahidropiran-2'-il metil éster (82):



82

Se agitó a temperatura ambiente y durante 3 horas la mezcla de 24.1 g del compuesto monobenzoilado **81** (102.1 mmoles), imidazol (17.2 g, 255.25 mmoles) y TBSCl ((17 g, 112.3 mmoles) en CH_2Cl_2 (204 mL). Se paró la reacción añadiendo 100 mL de H_2O y a continuación se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Se purificó el producto en una cromatografía rápida eluyendo con una mezcla al 5-10% de AcOEt/n-hexano. Se obtuvieron 33.9 g del producto **82**. Rendimiento: 97%.

Datos físicos y espectroscópicos de 82:

Aceite.

$R_f = 0.41$ (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (br d, $J = 8.0$, Hz, 2H, PhH_A), 7.52 (br dd, $J = 7.5$, 7.5 Hz, 1H, PhH_C), 7.41 (br dd, $J = 8.0$, 7.5 Hz, 2H, PhH_B),

4.59(dd, $J = 11.7, 2.0$ Hz, 1H, H_1), 4.36 (dd, $J = 11.7, 5.5$ Hz, 1H, H_1), 3.92 (br dd, $J = 11.7, 4.6$, Hz, 1H, H_{e_6}), 3.63 (ddd, $J = 10.0, 9.8, 4.7$ Hz, 1H, H_3), 3.38 (m, 1H, H_2), 3.36 (ddd, $J = 11.7, 11.7, 2.6$ Hz, 1H, H_{a_6}), 2.07 (br dd, $J = 12.5, 4.7$ Hz, 1H, H_{e_4}), 1.67 (m, 2H, 2 x H_5), 1.48 (dddd, $J = 12.5, 12.5, 10.0, 4.7$ Hz, 1H, H_{a_4}), 0.84 (s, 9H, $(CH_3)_3CSi$), 0.05 (s, 3H, CH_3Si), , 0.03 (s, 3H, CH_3Si).

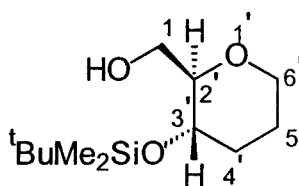
^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ : 166.6 (s, $PhCOO$), 132.8 (d, PhH_C), 130.3 (s, Ph), 129.7 (d, 2 x PhH_A), 128.3 (d, 2 x PhH_B), 80.7 (d, C_2), 67.9 (t, C_6), 67.5 (d, C_3), 64.8 (t, C_1), 33.5 (t, C_4), 25.7 (q, $(CH_3)_3CSi$), 25.4 (t, C_5), 17.9 (s, $(CH_3)_3CSi$), -3.9 (q, CH_3Si), -4.9 (q, CH_3Si).

IR ($CHCl_3$) ν_{max} 3018, 2938, 2884, 1449, 1381, 1232, 1121, 1059, 1008, 960 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel) 293 ($[M-tBu]^+$, 14), 179 (55), 105 (100), 73 (12).

EM (A.R) Calculada para $C_{15}H_{21}O_4Si$ ($M-tBu$) $^+$ 293.12091, observada 293.12121.

Preparación del (2'R, 3'S)-[3'-(tert-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2'-il] metanol (83):



83

Se disolvieron 33.8 g del compuesto **82** (96.6 mmoles) en 500 mL de MeOH y se añadieron 2.6 g de MeONa (48.3 mmoles). Se siguió la reacción por C.C.F. y acabó en 1 hora . Se concentró para eliminar el MeOH y se hizo una columna (20 % AcOEt/n-hexano) para obtener 23.4 g del alcohol **83** (95 mmoles, 98% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 83:

Aceite.

$R_f = 0.6$ (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +50.9^\circ$ (c 1.6, CHCl_3).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.83 (dddd, $J = 11.1, 3.8, 2.0, 1.7$ Hz, 1H, H_{e_6}), 3.73 (dd, $J = 11.4, 2.6$ Hz, 1H, H_1), 3.52 (dd, $J = 11.4, 5.9$ Hz, 1H, H_1), 3.41 (ddd, $J = 10.6, 9.1, 4.7$ Hz, 1H, H_3), 3.28 (dddd $J = 11.1, 11.1, 5.0, 3.7$ Hz, 1H, H_{a_6}), 3.05 (ddd, $J = 9.1, 5.9, 2.6$ Hz, 1H, H_2), 2.57 (br s, 1H, OH), 1.94 (dddd, $J = 12.3, 4.7, 3.2, 3.2$ Hz, 1H, H_{e_4}), 1.57 (m, 2H, 2 x H_5), 1.37 (dddd, $J = 12.3, 10.6, 6.8, 5.4$ Hz, 1H, H_{a_4}), 0.79 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.01 (s, 6H, 2 x CH_3Si).

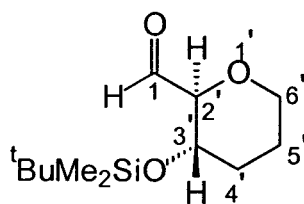
$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 83.1 (d, C_2), 67.9 (t, C_6), 67.9 (d, C_3), 63.1 (t, C_1), 33.6 (t, C_4), 26.1 (q, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.8 (t, C_5), 21.8 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -3.9 (q, CH_3Si), -4.9 (q, CH_3Si).

IR (CHCl_3) ν_{max} 3450, 2952, 2930, 2858, 1472, 1253, 1099, 1073, 1026, 960 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel) 189 ($[\text{M}-\text{tBu}]^+$, 14), 171 (22), 131 (10), 115 (96), 87 (100).

EM (A.R) Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$ $(\text{M}+1)^+$ 247.12290, observada 247.17370.

Preparación del (2'R, 3'S)-3'-(tert-butil dimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2' carbaldehído (84):



84

En atmósfera inerte se enfrió hasta 0°C una disolución de 21.1 g (86 mmoles) del alcohol **83** en 204 mL de CH_2Cl_2 seco y se añadieron 54.9 mL (9 eq., 774 mmoles) de DMSO, 60 mL (5 eq., 430 mmoles) de Et_3N y 430 mmoles de complejo $\text{SO}_3\cdot\text{py}$ (68 g). A las 2 horas la reacción se había completado. Se paró añadiendo H_2O (100 mL) y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 mL). Una cromatografía rápida (20% AcOEt/n-hexano) proporcionó 15.9 g del aldehído **84** (75% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 84:

Aceite.

$R_f = 0.4$ (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +58.8^\circ$ (c 0.67, CHCl_3).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.75 (s, H_1), 3.95 (ddd, $J = 11.3, 3.3, 2.5$ Hz, 1H, H_6), 3.69 (ddd, $J = 9.1, 9.1, 4.4$ Hz, 1H, H_3), 3.65 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H_2), 3.35 (ddd, $J = 11.3, 6.6, 3.9$ Hz, 1H, H_6), 2.04 (m, 1H, H_4), 1.62 (m, 2H, 2 x H_5), 1.54 (m, 1H, H_4), 0.84 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.04 (s, 3H, CH_3Si), 0.01 (s, 3H, CH_3Si).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 199.9 (d, C_1), 85.9 (d, C_2), 68.2 (d, C_3), 67.7 (t, C_6), 33.9 (t, C_4), 26.1 (q, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 24.8 (t, C_5), 18.2 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -3.7 (q, CH_3Si), -4.6 (q, CH_3Si).

IR (CHCl_3) ν_{max} 2955, 2930, 2858, 1738, 1388, 1362, 1253, 1100, 1079, 1026, 960 cm^{-1} .

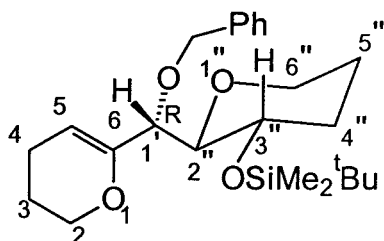
$\text{EM a } m/z$ (int. rel) 215 ($[\text{M}-\text{COH}]^+$, 17), 187 (100), 185 (59), 173 (57).

EM (A.R) Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}-1$)⁺ 243.14165, observada 243.14068.

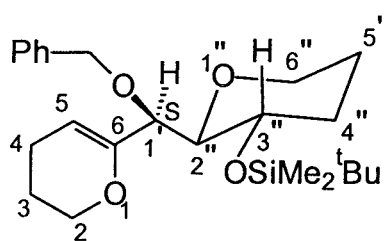
Preparación del

(2''R, 3''S, 1'R)-6- [(Benciloxi)-[3''-(tert-butildimetilsilaniloxi) tetrahidropirán-2''-il]-1'-metil] -3,4-dihidro-2H-pirán (89)

y (2''R, 3''S, 1'S)-6- [(Benciloxi)-[3''-(tert-butildimetilsilaniloxi) tetrahidropirán-2''-il]-1'-metil] -3, 4-dihidro-2H-pirán (92):



89



92

A una disolución de **86** (2.77 g, 7.44 mmoles) en 1.5 mL de THF seco a 78°C se añadió *n*-BuLi (1.1M en ciclohexano, 6.76 mL, 7.44 mmoles). Después de 15 minutos de agitación, se añadió gota a gota el aldehído **84** (2.15 g, 8.8 mmoles) disuelto en THF (2mL). La reacción se agitó durante 2 horas y entonces se diluyó con Et₂O y se añadió H₂O, extrayéndose de la forma habitual. Tras una rápida y corta columna en gel de sílice (20-30% AcOEt/*n*-hexano) se obtuvo una mezcla de alcoholes alílicos **88** y **91** (2.1 g, 6.4 mmoles, 86%) que fueron usados sin ninguna purificación posterior en la siguiente secuencia de reacciones.

Una mezcla de dichos alcoholes (111.5 mg, 0.34 mmoles) en 3.4 mL de THF seco, a 0°C bajo argón, se trató con HNa (16.4 mg de una dispersión en aceite al 60%, 0.41 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se añadió BnBr (0.62 mL, 89 mg, 1.7 mmoles) y yoduro de tetrabutil amonio (ITBA) (3.7 mg, 0.01 mmol) y se agitó la mezcla durante 12 horas. La reacción se paró añadiendo 2 mL de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O (3 x 4 mL). Tras la cromatografía (10-15% AcOEt/*n*-hexano) se obtuvo el bencil éter **89** (100.2mg, 0.24 mmoles, 71%) y su epímero **92** (12.5 mg, 0.03 mmoles, 9%).

Datos físicos y espectroscópicos de 89:

Sólido blanco cristalino.

P.f. = 64-66 °C.

$R_f=0.60$ (sílica,20% AcOEt/n- hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +36.3^\circ$ (c 1.5, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.31 (m, 5H, PhH), 4.89 (dd, J = 3.6, 3.6 Hz, 1H, H₅), 4.73 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.42 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.11 (br s, 1H, H₁), 4.07 (ddd, J = 10.5, 5.4, 4.3 Hz, 1H, H₂), 3.94 (m, 2H, H₂, He₆), 3.87 (ddd, J = 10.2, 8.6, 4.7 Hz, 1H, H₃), 3.30 (ddd, J = 11.2, 11.2, 2.9 Hz, 1H, Ha₆), 3.25 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H, H₂), 2.07 (m, 3H, 2 x H₄, He₄), 1.84 (m, 2H, 2 x H₃), 1.64 (m, 2H, 2 x H₅), 1.45 (m, 1H, Ha₄), 0.87 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.06 (s, 3H, CH₃Si), 0.01 (s, 3H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 151.5 (s, C₆), 139.2 (s), 128.5 (d), 128.5 (d), 128.1 (d), 128.1 (d), 127.6 (d), [Ph], 97.8 (d, C₅), 83.3 (d, C₂), 77.0 (d, C₁), 72.5 (t, OCH₂Ph), 68.3 (t, C₆), 67.2 (d, C₃), 66.5 (t, C₂), 33.9 (t, C₄), 26.3 (q, (CH₃)₃CSi), 25.4 (t, C₅), 23.0 (t, C₃), 20.4 (t, C₄), 18.4 (s, (CH₃)₃CSi), -3.1 (q, CH₃Si), -4.3 (q, CH₃Si).

IR (CHCl₃) ν_{\max} 3003, 2950, 2930, 2856, 1497, 1471, 1362, 1258, 1066, 884 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.) 418 (M⁺, 1), 361 ([M-^tBu]⁺, 8), 255 (52), 215 (99), 204 (67), 179 (68), 145 (39), 91 (100), 83 (88), 75 (99), 73 (100), 71 (46), 55 (45).

EM (A.R) Calculada para C₂₄H₃₈O₄Si (M⁺) 418.25394, observada 418.25466; calculada para C₂₀H₂₉O₄Si (M-^tBu)⁺ 361.18352, observada 361.18742.

Datos físicos y espectroscópicos de 92:

Sólido blanco.

P.f.= 30-31 °C.

$R_f=0.66$ (sílica, 20% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -22.8^\circ$ (c 0.38, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.30 (m, 5H, PhH), 4.88 (dd, J = 3.6, 3.6 Hz, 1H, H₅), 4.71 (d, J = 12.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.45 (d, J = 12.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.04 (m, 1H, H₂), 4.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H₁), 3.93 (m, 2H, He₆), 3.61 (ddd, J = 13.2, 9.3, 4.6 Hz, 1H, H₃), 3.39 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H, H₂), 3.35 (ddd, J = 10.9, 10.9, 2.8 Hz, 1H, Ha₆), 2.09 (m, 2H, 2 x H₄), 1.94 (m, 1H, He₄), 1.84 (m, 2H, 2xH₃), 1.61 (m, 2H, 2 x H₅), 1.34 (m, 1H, Ha₄), 0.78 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.01 (s, 3H, CH₃Si), -0.03 (s, 3H, CH₃Si).

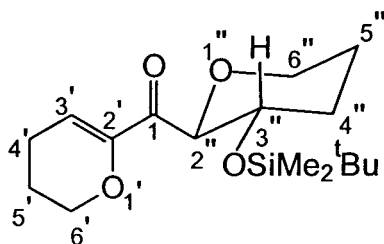
¹³C NMR (CDCl₃) δ 150.7 (s, C₆), 139.0 (s), 128.6 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 127.7 (d), [Ph], 100.1 (d, C₅), 84.2 (d, C₂), 77.1 (d, C₁), 71.2 (t, OCH₂Ph), 67.7 (t, C₆), 67.6 (d, C₃), 66.1 (t, C₂), 33.5 (t, C₄), 26.2 (q, (CH₃)₃CSi), 25.0 (t, C₅), 23.0 (t, C₃), 20.5 (t, C₄), 18.3 (s, (CH₃)₃CSi), -3.4 (q, CH₃Si), -4.6 (q, CH₃Si).

IR (CHCl₃) ν_{max} 3003, 2955, 2930, 2856, 1676, 1496, 1463, 1362, 1258, 1219, 1136, 1068, 916, 862, 838 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.) 361 ([M-^tBu]⁺, 4), 215 (33), 179 (27), 149 (30), 117 (16), 97 (14), 91 (100).

EM (A.R.) Calculada para C₂₄H₃₈O₄Si (M⁺) 418.25394, observada 418.25283; calculada para C₂₀H₂₉O₄Si (M-^tBu)⁺ 361.18351, observada 361.18436.

Preparación del (2''S, 3''R) [-3''-(tert-butil dimetil silanilo) tetrahidropiran-2''-il]-(5',6'-dihidro-4'H-piran-2'il) metanona (90):



90

El complejo $\text{SO}_3\cdot\text{py}$ (5.92 g, 37.2 mmoles) fue añadido a una mezcla de los alcoholes **88** y **91** (preparados a partir de 7.44 mmoles de **86**), Et_3N (5.18 mL, 37.2 mmoles), DMSO seco (4.7 mL, 66.9 mmoles) y CH_2Cl_2 (17.7 mL) a 0°C . Después de 2 horas de reacción, la mezcla se diluyó con Et_2O (80 mL), se lavó con H_2O (3 x 20 mL) y NaCl . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Cromatografía del residuo en sílica gel (20% $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$) dió la cetona **90** (1.22g, 3.75 mmoles, 50% de rendimiento total a partir de **86**).

Datos físicos y espectroscópicos de **90**:

Aceite.

$R_f = 0.54$ (sílica, 20% $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$).

$[\alpha]_D^{25} = +60.6^\circ$ (c 2.32, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.14 (dd, $J = 4.3, 4.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 4.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{2''}$), 4.09 (m, 2H, 2 x $\text{H}_{6'}$), 3.97 (ddd, $J = 11.5, 3.0, 1.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.83 (br ddd, $J = 10.4, 8.6, 4.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{3''}$), 3.38 (ddd, $J = 11.5, 11.5, 2.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 2.24 (m, 2H, 2x $\text{H}_{4'}$), 2.06 (m, 1H, $\text{H}_{4''}$), 1.84 (m, 2H, 2x $\text{H}_{5'}$), 1.75 (m, 1H, $\text{H}_{5''}$), 1.66 (m, 1H, $\text{H}_{5''}$), 1.54 (m, 1H, $\text{H}_{4''}$), 0.82 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.02 (s, 3H, CH_3Si), -0.05 (s, 3H, CH_3Si).

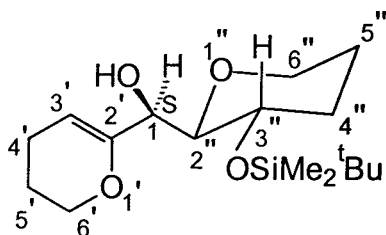
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 193.9 (s, C_1), 151.7 (s, $\text{C}_{2'}$), 114.4 (d, $\text{C}_{3'}$), 80.6 (d, $\text{C}_{2''}$), 69.6 (d, $\text{C}_{3''}$), 68.2 (t, $\text{C}_{6''}$), 66.6 (t, $\text{C}_{6'}$), 33.7 (t, $\text{C}_{4''}$), 26.0 (q, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.1 (t, $\text{C}_{5''}$), 21.8 (t, $\text{C}_{5'}$), 21.4 (t, $\text{C}_{4'}$), 18.2 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -4.1 (q, CH_3Si), -4.8 (q, CH_3Si).

IR (CHCl_3) ν_{max} : 3016, 2954, 2886, 2858, 1738, 1681, 1471, 1464, 1441, 1290, 1254, 1126, 952, 933, 913 cm^{-1} .

$\text{EM } m/e$ (int. rel.): 326 (M^+ , 3), 269 (100), 185 (58), 117 (41), 155 (58), 129 (58), 111(32), 101 (31), 83 (88), 75 (100), 73 (100), 59 (64), 55 (100).

EM (A.R) Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}^+\text{-}^t\text{Bu}$)⁺ 269.12091, observada 269.11898.

Preparación del (S)-[(2''R, 3''S)-3''-(tert-butil dimetil silanilo) tetrahidropiran-2''-il]-(5', 6'-dihidro-4'H-piran-2'il) metanol (91):



91

A partir de la cetona 90:

Se disolvió la cetona (1.22 g, 3.75 mmoles) en MeOH (37 mL), se bajó la temperatura a 0°C y se añadió NaBH₄ (283 mg, 7.5 mmoles). Después de 30 minutos de vigorosa agitación, se eliminó el disolvente concentrando a presión reducida. Se diluyó con Et₂O (60 mL) y se lavó con H₂O (2 x 30 mL) y una disolución acuosa saturada de NaCl (25 mL). Después de secar la fase orgánica sobre MgSO₄, se concentró y se hizo una columna en gel de sílice (10% AcOEt/n-hexano conteniendo 1mL/L de piridina) obteniéndose el alcohol **91** (984 mg, 3.0 mmoles, 80%).

Nota: La bencilación del alcohol **91** (525 mg, 1.6 mmoles) para dar **92** (650 mg, 1.55 mmoles, 97% de rendimiento) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento ya descrito anteriormente (ver preparación de **89** y **92**).

Datos físicos y espectroscópicos de 91:

Líquido blanco.

R_f = 0.30 (silica, 20% EtOAc/n-hexano).

[α]_D²⁵ = +37.6° (c 0.41, CHCl₃).

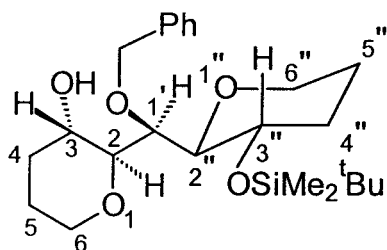
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.85 (dd, J = 3.7, 3.7 Hz, 1H, H_{3'}), 4.08 (dd, J = 6.4, 4.2 Hz, 1H, H_{1'}), 4.03 (m, 2H, 2 x H_{6'}), 3.94 (ddd, J = 13.2, 2.4, 2.0 Hz, 1H, H_{6''}), 3.66 (ddd, J = 10.5, 9.0, 4.5 Hz, 1H, H_{3''}), 3.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H, OH), 3.33 (m, 1H, H_{4''}), 3.28 (dd, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H, H_{2''}), 2.06 (m, 3H, H_{4'}, 2 x H₄), 1.83 (m, 2H, 2 x H_{5'}), 1.65 (m, 2H, 2 x H_{5''}), 1.52 (m, 1H, H_{4'}), 0.88 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.12 (s, 3H, CH₃Si), 0.07 (s, 3H, CH₃Si).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ :	152.9 (s, $\text{C}_{2'}$), 100.7 (d, $\text{C}_{3'}$), 82.2 (d, $\text{C}_{2''}$), 75.2 (d, C_1), 72.3 (d, $\text{C}_{3''}$), 68.5 (t, $\text{C}_{6''}$), 66.6 (t, $\text{C}_{6'}$), 34.2 (t, $\text{C}_{4''}$), 26.1 (q, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.7 (t, $\text{C}_{5''}$), 22.8 (t, $\text{C}_{5'}$), 20.5 (t, C_4), 18.3 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -3.11 (q, CH_3Si), -4.4 (q, CH_3Si).
IR (CHCl_3) ν_{max}	3460, 3025, 2954, 2858, 1678, 1391, 1257, 1224, 1168, 1098 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.):	328 (M^+ , 1), 271 ($[\text{M}-\text{tBu}]^+$, 12), 215 (72), 214 (87), 201 (41), 197 (79), 173 (55), 145 (95), 83 (98), 75 (100), 73 (100).
EM (A.R.)	Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$ (M^+) 328.20699, observada 328.20670.

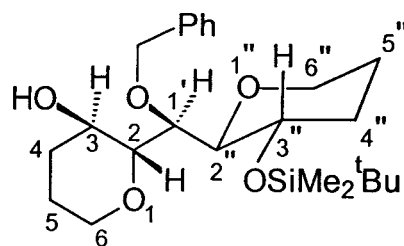
Preparación de:

(2S, 3S, 1'R, 2''R, 3''S)-2-[(benciloxi)-3''-(tert butil dimetilsilaniloxi) tetrahidropiran-2''-il]-metil] dihidropiran-3-ol (93)

y (2R, 3R, 1'R, 2''R, 3''S)-2-[(benciloxi)-3''-(tert-butil dimetil silaniloxi) tetrahidropiran-2''-il]-metil] dihidropiran-3-ol (94):



93



94

A una disolución del vinil éter **91** (536 mg, 1.28 mmoles) en THF seco (13 mL) a 0°C se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.9 mL, 3.83 mmoles 2M en THF) gota a gota, en un período de 5 minutos. Entonces la mezcla se agitó durante 12 horas a 25°C y el exceso de borano se eliminó cuidadosamente con H_2O (0.57 mL). Después se adicionó gota a gota NaOH 3N (1.3 mL, 4.02 mmoles) y 30% H_2O_2 (1.15 mL) y se continuó agitando 30 minutos en los que se formó una pasta blanca que se diluyó con Et_2O (100 mL). Se lavó con H_2O (2 x 80 mL) y una disolución saturada de NaCl (80 mL) y se secó con MgSO_4 .

Después de concentrar y hacer la columna en gel de sílice (15-30% AcOEt/n-hexano) se obtuvo el alcohol **93** (418.6 mg, 0.96 mmoles, 75%) y su diastereoisómero menos polar **94** (43.6 mg, 0.01 mmol, 8%).

Datos físicos y espectroscópicos de 93 (mayoritario):

Sólido blanco.

P.f. = 71 - 73 °C.

R_f = 0.23 (sílica, 20% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵ = +9.7° (c 0.47, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (m, 5H, Ph), 4.66 (d, J = 12.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.66 (d, J = 12.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.95 (dd, J = 3.0, 3.0 Hz, 1H, H₁), 3.89 (m, 4H, He₆, H₃, H₃, He₆), 3.57 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H, H₂), 3.44 (br s, 1H, OH), 3.36 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H, H₂), 3.30 (m, 2H, Ha₆, Ha₆), 2.09 (m, 1H, He₄), 1.97 (m, 1H, He₄), 1.61 (m, 4H, 2xH₅, 2xH₅), 1.38 (m, 2H, Ha₄, Ha₄), 0.82 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.03 (s, 3H, CH₃Si), 0.01 (s, 3H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 138.3 (s), 128.3 (d), 128.3 (d), 128.0 (d), 128.0 (d), 127.5 (d), (PhH), 82.8 (d, C₂), 82.6 (d, C₂), 78.0 (d, C₁), 72.2 (t, OCH₂Ph), 68.0 (d, C₃), 67.9 (t, C₆), 67.5 (t, C₆), 66.4 (d, C₃), 33.5 (t, C₄), 32.4 (t, C₄), 25.8 (q, (CH₃)₃CSi), 25.5 (t, C₅), 24.7 (t, C₅), 17.9 (s, (CH₃)₃CSi), -4.2 (q, CH₃Si), -4.9 (q, CH₃Si).

IR (CHCl₃) ν_{max} 3674, 3506, 3088, 2949, 2857, 1602, 1496, 1471, 1254, 1094, 1007, 923, 838 cm⁻¹.

EM a m/z(int. rel.) 379 ([M-^tBu]⁺, 1), 271 (8), 187 (27), 129 (22), 107 (29), 101 (62), 97 (39), 92 (41), 91 (100), 71 (100).

EM (A.R) Calculada para C₂₄H₄₁O₅Si (M+H)⁺ 437.27233, observada 437.27189; calculada para C₂₀H₃₁O₅Si (M-^tBu)⁺ 379.19408, observada 379.19376.

Datos físicos y espectroscópicos de 94 (minoritario):

Aceite.

$R_f = 0.4$ (sílica, 20% EtOAc/n-hexano)

$[\alpha]_D^{25} = +13.2^\circ$ (c 0.61, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (m, 5H, PhH), 4.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 3.98 (dd, $J = 4.3, 2.0$ Hz, 1H, H_1), 3.97 (m, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.88 (ddd, $J = 10.9, 2.0, 2.0$ Hz, 1H, H_6), 3.66 (m, 2H, $\text{H}_{3''}, \text{H}_3$), 3.37 (m, 3H, $\text{H}_{6''}, \text{H}_{2''}, \text{H}_2$), 3.24 (ddd, $J = 10.9, 10.9, 3.6$ Hz, 1H, H_6), 2.14 (br dd, $J = 12.6, 3.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$ ó H_4), 2.04 (br d, $J = 12.4, 3.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$ ó H_4), 1.64 (m, 4H, $2 \times \text{H}_{5''}, 2 \times \text{H}_5$), 1.40 (m, 2H, $\text{H}_{4''}, \text{H}_4$), 0.86 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.04 (s, 3H, CH_3Si), 0.03 (s, 3H, CH_3Si).

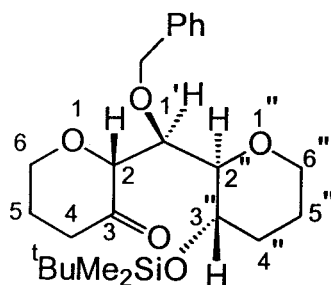
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 138.1 (s), 128.3 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.1 (d), 127.7 (d) [Ph], 82.6 (d, C_2 ó $\text{C}_{2''}$), 81.7 (d, C_1), 80.3 (d, C_2 ó $\text{C}_{2''}$), 73.3 (t, CH_2Ph), 68.1 (t, $\text{C}_{6''}$), 67.5 (t, C_6), 67.4 (d, $\text{C}_{3''}$), 66.7 (d, C_3), 33.8 (t, $\text{C}_{4''}$), 31.7 (t, C_4), 25.8 (q, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.1 (t, $\text{C}_{5''}$), 25.1 (t, C_5), 17.8 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -4.0 (q, CH_3Si), -5.0 (q, CH_3Si).

IR (CHCl_3) ν_{max} 3385, 3019, 2930, 2857, 1602, 1463, 1253, 1212, 1140, 1094, 839 cm^{-1} .

$\text{EM } m/z$ (int. rel.) 379 ($[\text{M}-^t\text{Bu}]^+$, 1), 187 (20), 171 (21), 145 (24), 129 (18), 105 (23), 97 (62), 91 (100), 75 (100), 71 (100), 57 (72), 53 (56).

EM (A.R.) Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Si}$ ($\text{M}-^t\text{Bu}$) $^+$ 379.19408, observada 379.19542.

Preparación del compuesto (2R, 1'S, 2''R, 3''S) -2-[(benciloxi)-3''-(tert-butildimetilsilaniloxi) tetrahidropiran-2''-il]-metil] dihidropiran-3-ona (95):



95

El alcohol obtenido en mayor cantidad, **93**, se oxidó a cetona por el procedimiento usual de la Swern: el cloruro de oxalilo (1.6 mL, 18 mmol) en 30 mL de CH_2Cl_2 , se enfrió a -60°C y se añadió DMSO (3.83 mL, 54.0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, tras los cuales, se añadió el alcohol **93** (2.62 g, 6.0 mmoles) en 6 mL de CH_2Cl_2 . Después de 30 minutos se añadió, gota a gota, la Et_3N (12.5 mL, 90.0 mmoles). Se dejó subir la temperatura y, una hora después se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, extrayéndose de la forma habitual. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró, obteniéndose un crudo que fue purificado por columna de gel de sílice (20% AcOEt/n-hexano) para obtener la cetona **95** (2.32 g, 89% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de **95**:

Aceite.

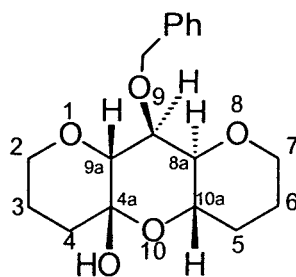
$R_f = 0.54$ (sílice, 30% EtOAc/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +58.1^\circ$ (c 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (m, 5H, PhH), 4.55 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.54 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.29 (dd, $J = 3.8, 3.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 4.19 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_2), 4.16 (ddd, $J = 10.7, 5.0, 5.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'}$), 3.85 (dd, $J = 10.7, 4.0, 3.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.69 (m, 2H, $\text{H}_{3''}$, H_{a_6}), 3.50 (dd, $J = 7.4, 3.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{2''}$), 3.35 (ddd, $J = 11.3, 11.3, 3.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{a_6''}$), 2.64 (ddd, $J = 16.2, 6.7, 6.7$ Hz, 1H, H_{e_4}), 2.45 (ddd, $J = 16.2, 8.5, 7.4$ Hz, 1H, H_{a_4}), 2.21 (dddd, $J = 15.0, 13.7, 8.5, 6.7$ Hz, 1H, H_3), 1.97 (m, 2H, $\text{H}_{e_2''}$, H_5), 1.71 (m, 1H, $\text{H}_{e_5''}$), 1.56 (m, 1H, $\text{H}_{a_5''}$), 1.43 (m, 1H, $\text{H}_{a_4''}$), 0.87 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.04 (s, 6H, 2 x CH_3Si).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ :	210.4 (s, C_3), 138.8 (s), 128.5 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 128.3 (d), 127.8 (d) [Ph], 82.5 (d, C_2), 81.8 (d, $\text{C}_{2'}$), 77.4 (d, C_1), 73.5 (t, OCH_2Ph), 67.6 (d, $\text{C}_{3'}$), 67.3 (t, $\text{C}_{6'}$), 65.6 (t, C_6), 38.0 (t, C_4), 32.7 (t, $\text{C}_{4'}$), 26.2 (q, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.0 (t, C_5), 24.4 (t, $\text{C}_{5'}$), 18.3 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -3.5 (q, CH_3Si), -4.3 (q, CH_3Si).
IR (CHCl_3) ν_{max}	3019, 2952, 2857, 1723, 1471, 1362, 1253, 1136, 1099, 1007, 946, 837 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel)	377 ($[\text{M}-t\text{Bu}]^+$, 3), 355 (35), 285 (38), 269 (24), 229 (10), 215 (15), 203 (31), 199 (23), 190 (88), 185 (91), 173 (17), 157 (27), 145 (74), 129 (35), 114 (33), 91 (100).
EM	Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}$ ($\text{M}-t\text{Bu}$) $^+$ 377.17843, observada 377.17977.

Preparación del compuesto (9S, 4aR, 8aR, 9aR, 10aS)-9-(benciloxi) octahidro-1, 8, 10-trioxaantracen-4 a -ol (96):



96

Una mezcla de **95** (2.3 g, 5.3 mmoles), $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (2.17 g, 6.9 mol) y THF (53 mL) se agitó a 25°C durante 12 horas. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una disolución saturada de NaCl (150 mL), H_2O (150 mL) y se secó con MgSO_4 . Se concentró y se cromatografió (20% AcOEt/ n -hexano) obteniéndose 1.51 g de **96** (4.72 mmoles, 89%).

Datos físicos y espectroscópicos de 96:

Sólido cristalino.

P.f.: = 71 - 73 °C

R_f = 0.33 (sílica, 20% AcOEt / n-hexano).

[α]_D²⁵ = +5.15° (c 0.66, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (m, 5H, PhH), 5.52 (s, 1H, OH), 4.95 (d, J = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.99 (dd, J = 11.0, 4.5 Hz, 1H, He₇), 3.93 (m, 3H, H_{10a}, H₉, He₂), 3.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H_{9a}), 3.46 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H, H_{8a}), 3.43 (ddd, J = 11.0, 11.0, 3.0 Hz, 1H, Ha₇), 3.35 (ddd, J = 13.0, 11.0, 2.1 Hz, 1H, Ha₂), 2.08 (br dd, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H, He₅), 2.01 (br dd, J = 13.4, 1.6 Hz, 1H, He₄), 1.86 (m, 1H, Ha₃), 1.74 (m, 2H, 2 x H₆), 1.58 (m, 2H, Ha₅, Ha₄), 1.46 (m, 1H, He₃).

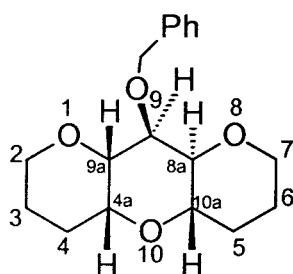
¹³C NMR (CDCl₃) δ: 138.1 (s), 129.0 (d), 128.9 (d), 128.4 (d), 128.2 (d), 127.4 (d) [Ph], 93.4 (s, C_{4a}), 77.7 (d, C_{8a}), 77.5 (d, C₉), 76.9 (d, C_{9a}), 74.9 (t, OCH₂Ph), 68.9 (t, C₇), 68.3 (t, C₂), 64.9 (d, C_{10a}), 35.3 (t, C₄), 29.8 (t, C₅), 26.0 (t, C₆), 23.3 (t, C₃).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ: 7.19 (m, 5H, PhH), 5.73 (s, 1H, OH), 4.86 (d, J = 11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 (d, J = 11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.25 (ddd, J = 10.2, 10.2, 4.5 Hz, 1H, H_{10a}), 4.09 (dd J = 3.6, 3.1 Hz, 1H, H₆), 3.75 (dd, J = 10.2, 3.1 Hz, 1H, H_{8a}), 3.75 (m, 2H, He₂He₇), 3.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H_{9a}), 3.11 (ddd, J = 12.2, 12.2, 2.2 Hz, 1H, Ha₇), 3.05 (ddd, J = 13.1, 11.5, 2.2 Hz, 1H, Ha₂), 2.32 (br d, J = 13.1 Hz, 1H, He₄), 2.06 (m, 1H, He₅), 2.00 (dddd, J = 13.5, 13.5, 11.5, 4.5, 4.3 Hz, 1H, Ha₃), 1.66 (ddd, J = 13.5, 13.5, 4.5 Hz, 1H, Ha₄), 1.56 (br dddd, J = 11.8, 10.2, 10.2, 4.0 Hz, 1H, Ha₅), 1.47 (br dddd, J = 13.5, 12.2, 10.2, 4.5, 4.0 Hz, 1H, Ha₆), 1.20 (br d, J = 13.5 Hz, 1H, He₆), 1.09 (dddd, J = 13.5, 4.5, 2.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H, He₃).

¹³C NMR (C₆D₆) δ: 138.5 (s), 128.9 (d), 128.8 (d), 128.4 (d), 128.2 (d), 128.0 (d) [Ph], 93.5 (s, C_{4a}), 78.1 (d, C_{8a}), 77.8 (d, C₉), 77.5 (d, C_{9a}), 74.8 (t, OCH₂Ph), 68.6 (t, C₇), 68.0 (t, C₂), 64.9 (d, C_{10a}), 35.7 (t, C₄), 30.1 (t, C₅), 25.9 (t, C₆), 23.4 (t, C₃).

IR (CHCl ₃) ν_{\max} ,	3458, 3030, 3009, 2951, 2856, 1636, 1209, 1157, 1102, 1032, 974, 950, 859 cm ⁻¹ .
EM a m/z (int. rel.)	302 ([M-H ₂ O] ⁺ , 3), 212 (76), 126 (100), 113 (60), 98 (91), 91 (97), 71 (65).
EM (A.R.)	Calculada para C ₁₈ H ₂₂ O ₄ (M-H ₂ O) ⁺ 302.15181, observada 302.14683.
AE.	Calculado para C ₁₈ H ₂₄ O ₅ : C, 67.50; H, 7.50. Observado: C, 67.49; H, 7.52.

Preparación del compuesto (9S, 4aR, 8aR, 9aR, 10aS)-9-(benciloxy) decahidro-1, 8, 10-trioxaantraceno (97):



97

A una disolución del compuesto **96** (1.22 g, 3.81 mmoles) en CH₃CN (38 mL) a -78°C se añadieron sucesivamente Et₃SiH (9.13 mL, 57.2 mmoles) y BF₃·Et₂O (7.21 mL, 57.2 mmoles) y se dejó que la temperatura subiese a 0°C. La reacción se siguió por C.C.F. y, a las 2 horas a 0°C, había finalizado. Se diluyó con Et₂O (100 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) y NaCl(50 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío. Después de cromatografiado en columna (20% AcOEt/n-hexano) se obtuvo **97** (822 mg, 2.7 mmoles, 71% de rendimiento).

Cuando se usó TMSOTf (29 μ l, 33.4 mg, 0.15 mmoles) como catalizador en CH₃NO₂, **96** (32.2 mg, 0.1 mmol), se convirtió a **97** con un 97% de rendimiento (30.1 mg).

Datos físicos y espectroscópicos de 97:

Sólido cristalino.

P.f.= 62 - 63 °C

R_f = 0.65 (sílica, 20% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +7.1^\circ$ (c 0.68, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (m, 5H, PhH), 4.89 (d, J = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.62 (d, J = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.97 (m, 2H, He₇, He₂), 3.80 (br s, 1H, H_{4a}), 3.76 (dd, J = 3.3, 3.0 Hz, 1H, H₉), 3.72 (ddd, J = 10.8, 10.0, 4.5 Hz, 1H, H_{10a}), 3.49 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H_{9a}), 3.41 (m, 3H, Ha₇, H_{8a}, Ha₂), 2.06 (m, 1H, He₅), 1.97 (m, 2H, He₄, Ha₃), 1.72 (m, 2H, 2 x H₆), 1.55 (m, 2H, Ha₅, Ha₄), 1.29 (m, 1H, He₃).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 139.5 (s), 128.6 (d), 128.6 (d), 127.8 (d), 127.8 (d), 127.7 (d) [Ph], 78.5 (d, C_{8a}), 76.7 (d, C_{9a}), 76.2 (d, C₉), 73.7 (t, OCH₂Ph), 71.1 (d, C_{10a}), 68.7 (t, C₇), 68.7 (t, C₂), 68.4 (d, C_{4a}), 30.1 (t, C₅), 28.4 (t, C₄), 25.8 (t, C₆), 21.3 (t, C₃).

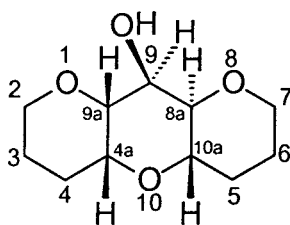
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ: 7.30 (m, 5H, PhH), 5.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.03 (dd, J = 3.0, 3.0 Hz, 1H, H₉), 3.93 (ddd, J = 10.2, 9.7, 5.0 Hz, 1H, H_{10a}), 3.90 (br s, 1H, H_{4a}), 3.86 (br d, J = 11.3 Hz, 1H, He₂), 3.79 (br d, J = 11.3 Hz, 1H, He₇), 3.75 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H, H_{8a}), 3.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_{9a}), 3.17 (ddd, J = 11.3, 11.3, 3.2 Hz, 2H, Ha₇, Ha₂), 2.16 (dddd, J = 13.5, 11.3, 11.3, 4.5, 4.5 Hz, 1H, Ha₃), 2.09 (br d, J = 14.5 Hz, 1H, He₅), 1.97 (br d, J = 13.8 Hz, 1H, He₄), 1.50 (m, 2H, Ha₆, Ha₅), 1.29 (dddd, J = 13.8, 11.3, 4.3, 3.5 Hz, 1H, Ha₄), 1.21 (br d, J = 12.2 Hz, 1H, He₆), 0.97 (br dd, J = 13.5, 3.5 Hz, 1H, He₃).

¹³C NMR (C₆D₆) δ: 140.1 (s), 128.6 (d), 128.4 (d), 128.1 (d), 127.9 (d), 127.6 (d) [Ph], 79.3 (d, C_{8a}), 77.3 (d, C_{9a}), 76.4 (d, C₉), 74.0 (t, CH₂Ph), 71.3 (d, C_{10a}), 68.5 (d, C_{4a}), 68.4 (t, C₇), 68.3 (t, C₂), 30.3 (t, C₅), 28.4 (t, C₄), 25.9 (t, C₆), 21.4 (t, C₃).

IR (CHCl₃) ν_{max} 3005, 2855, 1603, 1497, 1464, 1264, 1215, 1103, 978, 898 cm⁻¹.

EM a <i>m/z</i> (int. rel.)	304 (M ⁺ , 50), 198 (26), 154 (20), 139 (42), 113 (47), 111 (25), 101 (26), 97 (34), 91 (100), 84 (51), 83 (32), 71 (100), 67 (30), 65 (58), 57 (56), 55 (75).
EM (A.R.)	Calculada para C ₁₈ H ₂₄ O ₄ (M ⁺) 304.16746, observada 304.16657.

Preparación del compuesto (9S, 4aR, 8aR, 9aR, 10aS)- Decahidro-1, 8, 10-trioxaantracen-9-ol (98).



98

Se disolvió el producto a desproteger **97** (800.0 mg, 2.63 mmoles), en MeOH (3 mL) y, a temperatura ambiente, se añadió el catalizador Pd(OH)₂ (20%Pd) (10 mg). La reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno 12 horas y luego, se filtró el catalizador y se eliminó el disolvente concentrando a vacío. Tras la cromatografía (75% AcOEt/n-hexano) se obtuvieron 551 mg de **98** (2.58 mmoles, 98% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 98.

Sólido blanco.

P.f = 128 - 130 °C

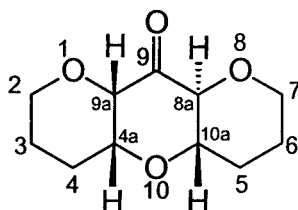
R_f = 0.18 (sílica, 20% AcOEt/n-hexano);

[α]_D²⁵ = -4.4° (c 0.34, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.00 (br d, J = 11.4 Hz, 1H, He₂), 3.96 (br d, J = 3.0 Hz, 1H H₉), 3.93 (br d, J = 11.0 Hz, 1H, He₇), 3.79 (br s, 1H, H_{4a}), 3.56 (ddd, J = 10.8, 9.9, 4.5 Hz, 1H, H_{10a}), 3.51 (br d, J = 3.0 Hz, 1H, H_{9a}), 3.46 (ddd, J = 12.3, 11.5, 2.0 Hz, 2H, Ha₂, Ha₇), 3.32 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H, H_{8a}), 2.31 (br s, 1H, OH), 2.06 (br d, J = 12.1 Hz, 1H, He₅), 2.01 (br d, J =

	10.3 Hz, 1H, He ₄), 1.96 (m, 1H, Ha ₃), 1.63 (m, 4H, 2xH ₆ , Ha ₅ , Ha ₄), 1.34 (br d, J = 13.5 Hz, 1H, He ₃).
¹³ C NMR (CDCl ₃) δ:	77.6 (d, C _{8a}), 77.5 (d, C _{9a}), 71.0 (d, C _{10a}), 69.0 (d, C ₉), 69.0 (d, C _{4a}), 68.8 (t, C ₂), 68.7 (t, C ₇), 29.7 (t, C ₅), 28.2 (t, C ₄), 26.0 (t, C ₆), 21.4 (t, C ₃).
IR (CHCl ₃) ν _{max}	3584, 3020, 2856, 1464, 1213, 1107, 1045, 958, 900 cm ⁻¹ .
EM a m/z (int. rel.)	214 (M ⁺ , 20), 196 (12), 113 (44), 101 (32), 100 (27), 85 (20), 84 (100), 71 (92).
EM (A.R.)	Calculada para C ₁₁ H ₁₈ O ₄ (M ⁺) 214.12051, observada 214.12019; calculada para C ₁₁ H ₁₆ O ₃ (M-H ₂ O) ⁺ 196.10994, observada 196.11065.
AE	Calculado C ₁₁ H ₁₈ O ₄ : C, 61.68; H, 8.41. Observado: C, 61.72; H, 8.39.

Preparación del compuesto (4aR, 8aS, 9aS, 10aS)- Decahidro-1, 8, 10-trioxaantracen-9-ona (99):



99

El compuesto fue preparado como se describe en la Swern anterior (conversión de **93** a **95**) usando 0.348 mL (3.93 mmoles) de cloruro de oxalilo en 6.5 mL de CH₂Cl₂, 0.836 mL (11.8 mmoles) de DMSO, 280 mg (1.31mmol) del compuesto **98** en 1 mL de CH₂Cl₂ y 2.74 mL (19.65 mmoles) de Et₃N.

De la cromatografía en la columna de gel de sílice (80% AcOEt/n-hexano) se obtuvieron 255 mg (1.2 mmoles, 92% de rendimiento) de **99**.

Datos físicos y espectroscópicos de 99:

Sólido cristalino.

P.f. = 171 - 173 °C.

R_f = 0.43 (sílica, AcOEt).

[α]_D²⁵ = +6.6° (c 1.6, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.25 (d, J = 9.7 Hz, 1H, H_{8a}), 4.01 (ddd, J = 10.0, 2.4, 2.0 Hz, 1H, H_{e7}), 3.96 (ddd, J = 11.5, 2.5, 2.0 Hz, 1H, H_{e2}), 3.80 (br s, 1H, H_{9a}), 3.61 (br s, 1H, H_{4a}), 3.39 (ddd, J = 11.5, 11.5, 2.5 Hz, 1H, H_{a2}), 3.37 (ddd, J = 10.0, 9.3, 3.0 Hz, 1H, H_{a7}), 3.26 (ddd, J = 10.0, 9.7, 4.5 Hz, 1H, H_{10a}), 2.14 (m, 1H, H_{e5}), 2.04 (m, 2H, H_{e4}, H_{a3}), 1.69 (m, 4H, 2 x H₆, H_{a5}, H_{a4}), 1.34 (br d, J = 11.3 Hz, 1H, H_{e3}).

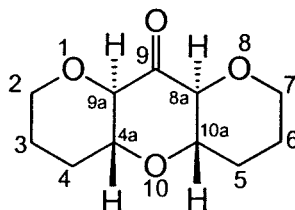
¹³C NMR (CDCl₃) δ: 201.2 (s, C₉), 83.8 (d, C_{9a}), 82.6 (d, C_{8a}), 79.1 (d, C_{10a}), 74.8 (d, C_{4a}), 68.3 (t, C₂), 68.2 (t, C₇), 30.6 (t, C₅), 27.5 (t, C₄), 25.1 (t, C₆), 20.5 (t, C₃).

IR (CHCl₃) ν_{max} 3020, 2953, 2858, 1738, 1464, 1441, 1214, 1114, 1057, 994, 964 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.) 212 (M⁺, 28), 168 (17), 100 (24), 84 (100), 71 (45), 55 (42).

EM (A.R.) Calculada C₁₁H₁₆O₄ (M⁺) 212.10486, observada 212.10566.

Preparación del compuesto Meso-(4aR, 8aS, 9aR, 10aS)- Octahidro-1, 8, 10-trioxaantracen-9-ona (100):



100

A una disolución de la cetona **99** (109.0 mg, 0.52 mmoles) en benceno seco (5.5 mL) a 25°C se le añadió, gota a gota, DBU (0.8 mL, 5.14 mmoles). Después de agitar durante 12 horas se evaporó el disolvente y el residuo se cromatografió (75% AcOEt/n-hexano) para obtener 107 mg, (0.5 mmoles, 97% de rendimiento) de **100**.

Datos físicos y espectroscópicos de 100:

Sólido cristalino.

P.f = 202 - 204 °C .

R_f = 0.41 (sílica, AcOEt);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.09 (br d, J = 11.6 Hz, 2H, He₇, He₂), 3.77 (d, J = 9.2 Hz, 2H, H_{9a}, H_{8a}), 3.44 (ddd, J = 10.0, 9.2, 4.2 Hz, 2H, H_{10a}, H_{4a}), 3.40 (m, 2H, Ha₇, Ha₂), 2.25 (br d, J = 11.6 Hz, 2H, He₅, He₄), 1.68 (m, 6H, 2 x H₆, 2 x H₃, Ha₅, Ha₄).

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 198.5 (s, C₉), 83.7 (d, C_{9a}, C_{8a}), 79.5 (d, C_{10a}, C_{4a}), 68.4 (t, C₇, C₂), 30.6 (t, C₅, C₄), 25.1 (t, C₆, C₃).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ: 3.76 (br dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H, He₇, He₂), 3.31 (d, J = 9.3 Hz, 2H, H_{9a}, H_{8a}), 3.10 (ddd, J = 9.6, 9.3, 4.2 Hz, 2H, H_{10a}, H_{4a}), 2.92 (br dd, J = 11.4, 11.4 Hz, 2H, Ha₇, Ha₂), 1.87 (m, 2H, He₅, He₄), 1.31 (m, 4H, Ha₆, Ha₃, Ha₅, Ha₄), 1.08 (m, 2H, He₆, He₃).

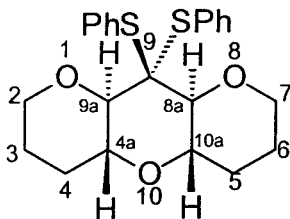
¹³C NMR (C₆D₆) δ: 195.9 (s, C₉), 83.9 (d, C_{9a}, C_{8a}), 79.0 (d, C_{10a}, C_{4a}), 67.6 (t, C₇, C₂), 30.6 (t, C₅, C₄), 25.1 (t, C₆, C₃).

IR (CHCl₃) ν_{max} 3024, 2941, 2860, 1740, 1466, 1445, 1219, 1119, 1096, 1056, 996, 955 cm⁻¹.

EM m/z (int. rel.) 212 (M⁺, 34), 168 (27), 123 (45), 113 (17), 100 (40), 85 (49), 84 (100), 71 (94), 69 (51), 57 (82), 56 (68), 55 (97).

EM (A. R.) Calculada para C₁₁H₁₆O₄ (M⁺) 212.10486, observada 212.10437.

Preparación del compuesto meso-(4aR, 8aS, 9aR, 10aS)- 9,9-bis(phenylsulfonil)- decahidro -1, 8, 10- trioxaantraceno (101):



101

A un balón previamente flameado se añadió la cetona **100** (61 mg, 0.29 mmoles) disuelta en CH_2Cl_2 (1 mL) destilado con CaH_2 bajo argón. A la mezcla se añadió tiofenol (0.074 mmoles, 0.72 mmoles) a 0°C y se agitó durante 5 minutos bajo argón. Se añadió lentamente el TiCl_4 (0.005 mL, 0.045 mmoles) y se dejó subir la temperatura. Después de 12 horas, se vertió la reacción en una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (0.5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 0.5 mL) y una disolución saturada de NaCl (0.5 mL) y se secó con MgSO_4 . Tras la evaporación del disolvente a presión reducida y la columna cromatográfica (20% AcOEt/n-hexano) se obtuvo **101** (60 mg, 50%).

Datos físicos y espectroscópicos de 101:

Sólido cristalino.

P. f: = 125 - 127 $^\circ\text{C}$.

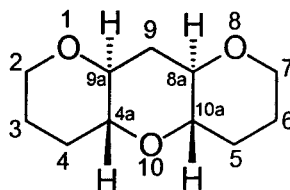
R_f = 0.66 (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H, SPh), 7.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H, SPh), 7.32 (m, 6H, SPh), 3.99 (ddd, J = 11.3, 9.0, 4.6 Hz, 2H, H_{10a} , H_{4a}), 3.94 (br d, J = 11.5 Hz, 2H, H_{e7} , H_{e2}), 3.16 (ddd, J = 11.5, 11.5, 3.0 Hz, 2H, H_{a7} , H_{a2}), 2.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_{9a} , H_{8a}), 2.06 (br d, J = 10.3 Hz, 2H, H_{e5} , H_{e4}), 1.67 (m, 4H, 2 x H_6 , 2 x H_3), 1.23 (dddd, J = 11.3, 10.3, 9.0, 4.6 Hz, 2H, H_{a5} , H_{a4}).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 138.9 (d), 138.9 (d), 138.5 (d), 138.5 (d), 130.9 (s), 130.7 (s), 130.0 (d), 129.3 (d), 129.1 (d), 129.1 (d), 128.1 (d), 128.1 (d) [2 x SPh], 81.1 (d, C_{9a} , C_{8a}), 72.9 (d, C_{10a} , C_{4a}), 68.4 (t, C_7 , C_2), 67.6 (s, C_9), 30.0 (t, C_5 , C_4), 25.4 (t, C_6 , C_3).

IR (CHCl ₃) ν_{\max}	3060, 3002, 2948, 2853, 1582, 1487, 1439, 1215, 1122, 1091, 1025, 992, 955 cm ⁻¹ .
EM a m/z (int. rel.)	305 ([M-SC ₆ H ₅] ⁺ , 100), 287 (19), 205 (97), 195 (83), 109 (64), 87 (25), 71 (97).
EM (A.R.)	Calculada para C ₁₇ H ₂₁ O ₃ S (M-SC ₆ H ₅) ⁺ 305.12114, observada 305.12461.
AE	Calculado para C ₂₃ H ₂₆ O ₃ S ₂ : C, 66.67; H, 6.28; S, 15.46. Observado: C, 66.58; H, 6.18; S, 15.50.

Preparación del compuesto meso-(4aR, 8aR, 9aS, 10aS)- Decahidro -1, 8, 10- trioxaantraceno (102):



102

Una mezcla de **101** (50 mg, 0.12 mmoles), W-2 Níquel Raney (1 g) y EtOH absoluto (1 mL) se calentó a reflujo durante 24 horas. El níquel se eliminó por filtración y lavado con EtOH. El filtrado se concentró y se hizo una columna en gel de sílice (30% AcOEt/n-hexano) para obtener **102** (14.3 mg, 0.07 mmoles, 60%).

Datos físicos y espectroscópicos de 102:

Sólido cristalino blanco.

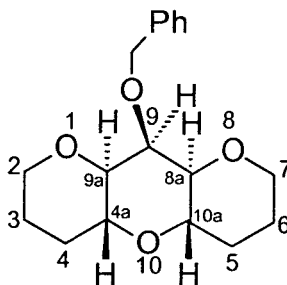
P.f = 81 - 83 °C.

R_f = 0.29 (sílice, 30% AcOEt/n-hexano).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.91 (ddd, J = 11.5, 2.0, 1.5 Hz, 2H, He₇, He₂), 3.38 (ddd, J = 11.5, 10.5, 4.0 Hz, 2H, Ha₇, Ha₂), 3.06 (m, 4H, H_{9a}, H_{8a}, H_{4a}, H_{10a}), 2.27 (ddd, J = 11.3, 4.0, 4.0 Hz, 1H, He₉), 2.06 (br dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 2H, He₅, He₄), 1.74 (m, 4H, 2 x H₆, 2 x H₃), 1.52 (ddd, J = 11.3, 10.5, 10.5 Hz, 1H, Ha₉), 1.44 (ddd, J = 12.0, 11.5, 5.5 Hz, 2H, Ha₅, Ha₄).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ :	78.2 (d, $\text{C}_{10\text{a}}$, $\text{C}_{4\text{a}}$), 77.4 (d, $\text{C}_{9\text{a}}$, $\text{C}_{8\text{a}}$), 67.9 (t, C_7 , C_2), 36.0 (t, C_9), 29.3 (t, C_5 , C_4), 25.6 (t, C_6 , C_3).
IR (CHCl_3) ν_{max}	3020, 2931, 2856, 1464, 1439, 1215, 1100, 1076, 1022, 998, 975, 886 cm^{-1} .
EM a m/e (int. rel.)	198 (M^+ , 10), 175 (20), 111 (35), 101 (33), 99 (26), 97 (30), 91 (80), 84 (33), 83 (39), 81 (36), 71 (84), 70 (23), 69 (46), 57 (57), 55 (100).
EM (A.R.)	Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (M^+) 198.12559, observada 198.12663.
AE	Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 66.67; H, 9.09. Observado: C, 66.63; H, 9.15.

Preparación del compuesto meso-(9S, 4aR, 8aR, 9aS, 10aS)-9-(benciloxy) decahidro-1, 8, 10-trioxaantraceno (104):



104

Se añadió cloruro de cerio (III) (49.3 mg, 0.2 mmoles) a una disolución de **100** (42.4 mg, 0.2 mmoles) en MeOH:THF (1:1) (10 mL). La mezcla se enfrió a -20°C y entonces se añadió NaBH_4 (19 mg 0.5 mmoles). La agitación se continuó durante 15 minutos tras los cuales se comprobó por C.C.F. que la reacción había terminado. El exceso de NaBH_4 se destruyó con acetona (2 mL) y la mezcla se diluyó entonces con Et_2O (20 mL) y se extrajo con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL), H_2O (2 x 10 mL) y NaCl (10 mL). La fase orgánica se secó, concentró y se cromatógrafió (20% AcOEt/n-hexano) obteniéndose 39.8 mg de **103** (93%).

La bencilación de **103** (39.8 mg, 0.19 mmoles) para dar **104** (51 mg, 88%) se llevó a cabo según el procedimiento anteriormente descrito para la obtención de **89** y **92**.

Datos físicos y espectroscópicos de 104:

Sólido cristalino.

P.f. = 101 - 102 °C

R_f = 0.61 (sílica, 40% AcOEt/n-hexano).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (m, 5H, PhH), 4.85 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.97 (br d, J = 11.5 Hz, 2H, He_7 , He_2), 3.50 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 1H, H_9), 3.36 (ddd, J = 11.5, 11.0, 4.0 Hz, 2H, Ha_7 , Ha_2), 3.17 (ddd, J = 10.4, 9.3, 4.2 Hz, 2H, H_{10a} , H_{4a}), 3.12 (dd, J = 9.3, 8.7 Hz, 2H, H_{9a} , H_{8a}), 2.08 (br d, J = 12.0 Hz, 2H, He_5 , He_4), 1.72 (m, 4H, 2 x H_6 , 2 x H_3), 1.47 (m, 2H, Ha_5 , Ha_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 139.7 (s), 128.5 (d), 128.5 (d), 128.1 (d), 128.1 (d), 127.6 (d) [Ph], 83.1 (d, C_{9a} , C_{8a}), 81.3 (d, C_9), 76.3 (d, C_{10a} , C_{4a}), 74.8 (t, OCH_2Ph), 68.2 (t, C_7 , C_2), 29.7 (t, C_5 , C_4), 25.7 (t, C_6 , C_3).

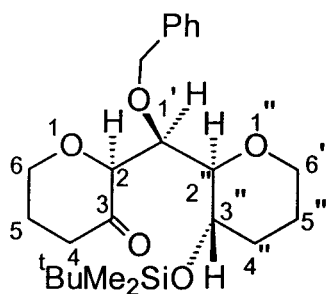
IR (CHCl_3) ν_{max} 3006, 2947, 2857, 1602, 1496, 1454, 1439, 1374, 1343, 1228, 1086, 984 cm^{-1} .

$\text{EM a } m/z$ (int. rel.) 304 (M^+ , 12), 198 (23), 154 (21), 97 (99), 91 (100).

EM (A.R.) Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (M^+) 304.16746, observada 304.16898.

AE Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 71.05; H, 7.90. Observado: C, 71.00; H, 7.94.

Preparación del compuesto (2S, 1'S, 2''R, 3''S)-2-[(Benciloxi)-3''-(tert - butil dimetil silaniloxi) tetrahidropiran-2''-il]-metil dihidropiran -3-ona (105):



105

A partir de 95

A una disolución agitada de la cetona **95** (520 mg, 1.2 mmoles) en benceno seco (12 mL) a temperatura ambiente se añadió DBU (1.79 mL, 12.0 mmoles) lentamente. Después de agitar durante 12 horas se eliminó el disolvente y el residuo se cromatografió (20% AcOEt/n-hexano) obteniéndose 514.8 mg (1.2 mmoles, 99%) de la nueva cetona **105** (epímera de **95**).

A partir de 94

Se preparó como se describe en las Swern anteriores (empleadas en la obtención de **95** y **99**) usando 0.18 mL (1.98 mmoles) de cloruro de oxalilo en 3.32 mL de CH₂Cl₂, 0.42 mL (5.94 mmoles) de DMSO, 288 mg (0.66 mmoles) del alcohol **94** y 1.45 mL (9.9 mmoles) de Et₃N. Tras la columna cromatográfica (10-20% AcOEt/n-hexano) se obtuvieron 255 mg, (0.59 mmoles) de la cetona **105** (89% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 105:

Aceite.

R_f = 0.68 (silica, 30% AcOEt/n-hexano).

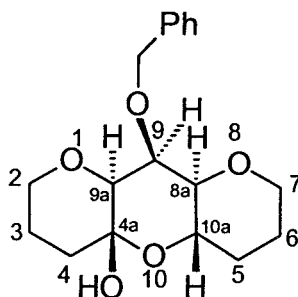
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.7^{\circ}$ (*c* 1.2, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.30 (m, 5H, PhH), 4.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 (d, J = 11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 1H, H₂), 4.12 (dd, J = 6.2, 4.1 Hz, 1H, H₁), 4.02 (ddd, J = 10.0, 4.5, 4.5 Hz, 1H, He₆), 3.84 (ddd, J = 8.0, 6.8, 3.5 Hz, 1H, H₃), 3.69 (m, 2H, He₆, Ha₆), 3.58 (dd, J = 6.8, 4.1 Hz, 1H, H₂), 3.32 (ddd, J = 11.4, 11.4, 2.3 Hz, 1H, Ha₆), 2.54 (m, 1H, H₄), 2.43 (m, 1H, H₄), 2.14 (m, 1H, H₅), 2.02 (m, 1H, H₅), 1.74 (m, 2H, He₄, He₅), 1.45 (m, 2H, Ha₄, Ha₅), 0.88 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.04 (s, 6H, 2 x CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 207.4 (s, C₃), 138.6 (s), 128.7 (d), 128.6 (d), 128.6 (d), 128.5 (d), 127.9 (d) [Ph], 81.7 (d, C₂), 80.8 (d, C₂), 77.1 (d, C₁), 72.7 (t, OCH₂Ph), 67.4 (d, C₃), 66.6 (t, C₆), 65.7

	(t, C ₆), 38.4 (t, C ₄), 32.2 (t, C _{4'}), 27.1 (t, C ₅), 26.3 (s, (CH ₃) ₃ CSi), 24.0 (t, C _{5''}), 18.4 (q, (CH ₃) ₃ CSi), -3.92 (q, CH ₃ Si), -4.07 (q, CH ₃ Si).
IR (CHCl ₃) ν_{\max}	3007, 2955, 2942, 2857, 1728, 1463, 1371, 1252, 1136, 1085, 1073, 1020, 838 cm ⁻¹ .
EM a <i>m/z</i> (int. rel.):	377 ([M- ^t Bu] ⁺ , 6), 285 (18), 269 (15), 195 (20), 187 (20), 185 (43), 129 (17), 92 (22), 91 (100), 75 (37), 73 (55), 71 (56).
EM (A.R.)	Calculada para C ₂₀ H ₂₉ O ₅ Si (M- ^t Bu) ⁺ 377.17843, observada 377.17855.

Preparación del compuesto (9S, 4aR, 8aR, 9aS, 10aS)-9-(benciloxy) decahidro-1, 8, 10-trioxaantracén -4 a-ol (106):



106

Se siguió el mismo procedimiento descrito para obtener **96** a partir de **95** con 200 mg, (0.46 mmoles) de **105**, n-Bu₄NF (175 mg, 0.553 mmoles) y THF (5 mL). Tras la columna (10% AcOEt/CHCl₃) se obtuvo **106** (131.2 mg, 0.41 mmoles, 89% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 106:

Sólido cristalino.

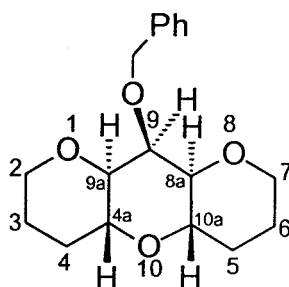
P.f. = 115 - 117 °C.

R_f = 0.44 (sílica, 10% AcOEt/CHCl₃)

[α]_D²⁵ = -19.1° (c 1.5, CHCl₃).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :	7.34 (m, 5H, PhH), 5.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, OH), 4.88 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.80 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.16 (dd, $J = 2.4, 2.4$ Hz, 1H, H_9), 4.08 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H, H_{e_2}), 3.99 (m, 2H, $\text{H}_{e_7}, \text{H}_{10a}$), 3.46 (ddd, $J = 13.0, 11.5, 2.5$ Hz, 1H, H_{a_2}), 3.39 (ddd, $J = 11.5, 11.5, 3.3$ Hz, 1H, H_{a_7}), 3.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{9a}), 3.13 (dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 1H, H_{8a}), 2.14 (m, 2H, $\text{H}_{a_5}, \text{H}_{a_3}$), 1.91 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H_{e_4}), 1.73 (m, 2H, $2 \times \text{H}_6$), 1.52 (m, 3H, $\text{H}_{e_3}, \text{H}_{e_5}, \text{H}_{a_4}$).
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ :	138.4 (s), 128.7 (d), 128.7 (d), 128.6 (d), 128.1 (d), 128.1 (d) [PhH], 95.5 (s, C_{4a}), 80.7 (d, C_{8a}), 78.4 (d, C_{9a}), 78.0 (d, C_9), 75.2 (t, OCH_2Ph), 69.4 (t, C_2), 68.7 (t, C_7), 65.1 (d, C_{10a}), 35.1 (t, C_4), 29.6 (t, C_5), 25.8 (t, C_6), 24.3 (t, C_3).
IR (CHCl_3) ν_{max}	3684, 3450, 3019, 2855, 2400, 1522, 1476, 1425, 1212, 1087, 1062, 982, 929, 849 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.)	303 ($[\text{M-OH}]^+$, 1), 212 (51), 126 (100), 113 (41), 98 (63), 91 (93), 71 (51).
EM (A.R.)	Calculada $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4$ (M-OH) $^+$ 303.15963, observada 303.15966; calculada $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ($\text{M-OH-C}_7\text{H}_7$) $^+$ 212.10486, observada 212.10688.

Preparación del compuesto meso-(9R, 4aR, 8aR, 9aS, 10aS)-9-(benciloxy) decahidro-1, 8, 10-trioxaantraceno (107):



107

La transformación de **106** (130 mg, 0.41 mmoles) a **107** (88 mg, 0.29 mmoles, 71% de rendimiento) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **97** usando 6.15 mmoles de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6.15 mmoles, 0.773 mL) y Et_3SiH (6.15

mmoles, 0.982 mL) en 4 mL de CH₃CN. Cuando se usó TMSOTf (0.3 μL, 33.5 mg, 0.15 mmoles) como catalizador, en CH₃NO₂, **106** (32.1 mg, 0.1 mmol) se convirtió a **107** (29.8 mg) con un 98% de rendimiento.

Datos físicos y espectroscópicos de **107**:

Sólido cristalino.

P.f. = 144 - 146 °C

R_f = 0.35 (sílica, 10% AcOEt/CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (m, 5H, PhH), 4.87 (br s, 2H, OCH₂Ph), 4.05 (br s, 1H, H₉), 3.96 (ddd, J = 11.5, 2.3, 2.0 Hz, 2H, He₇, He₂), 3.73 (ddd, J = 11.2, 9.4, 4.6 Hz, 2H, H_{10a}, H_{4a}), 3.35 (ddd, J = 11.5, 11.3, 3.1 Hz, 2H, Ha₇, Ha₂), 3.05 (dd, J = 9.4, 2.3 Hz, 2H, H_{9a}, H_{8a}), 2.10 (br dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 2H, He₅, He₄), 1.68 (m, 4H, 2 x H₃, 2 x H₆), 1.41 (dddd, J = 12.0, 12.0, 11.2, 4.8 Hz, 2H, Ha₅, Ha₄).

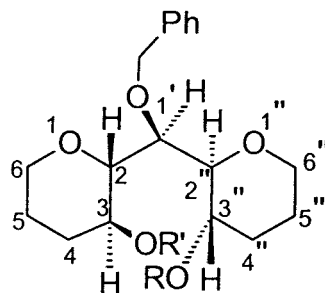
¹³C NMR (CDCl₃) δ: 141.4 (s), 128.9 (d), 128.5 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 127.3 (d) [Ph], 81.2 (d, C_{9a}, C_{8a}), 76.1 (d, C₉), 74.1 (t, OCH₂Ph), 71.5 (d, C_{10a}, C_{4a}), 68.5 (t, C₇, C₂), 29.9 (t, C₄, C₅), 25.6 (t, C₃, C₆).

IR (CHCl₃) ν_{max} 3008, 2948, 2856, 1602, 1464, 1439, 1338, 1216, 1177, 1086, 1028, 992 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.) 304 (M⁺, 35), 212 (23), 198 (30), 100 (23), 97 (26), 91 (100), 84 (92), 71 (97), 65 (29), 57 (28), 55 (58).

EM (A.R.) Calculada para C₁₈H₂₄O₄ (M⁺) 304.16746, observada 304.16828.

Preparación del (2R, 3S, 1'R, 2''R, 3''S)-Acido acético -2-[(Benciloxi)-3''-(tert -butil dimetil silaniloxi) tetrahidropiran-2''-il]-metil] tetrahidropiran -3-il-éster (108**):**



108

Se añadió en un balón el alcohol **93** (2.33 g, 5.35 mmoles), Ac₂O (1.52 mL, 16.05 mmoles), Et₃N (2.98 mL, 12.4 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP en CH₂Cl₂ seco (53 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se paró con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 50 mL) y se secó con MgSO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se cromatografió el residuo en una columna de sílica gel (20% AcOEt/n-hexano) para dar **108** (2.4 g, 5.02 mmoles, 94% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de **108**:

Aceite.

R_f = 0.43 (silica, 40% AcOEt/n-hexano).

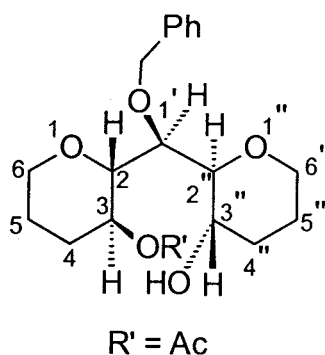
[α]_D²⁵ = +58.2° (c 2.3, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.29 (m, 5H, PhH), 4.95 (ddd, J = 10.2, 10.2, 4.6 Hz, 1H, H₃), 4.57 (d, J = 11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.46 (d, J = 11.8, 1H, OCH₂Ph), 3.98 (br dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H, He₆), 3.88 (ddd, J = 11.3, 4.0, 3.5 Hz, 1H, He₆), 3.84 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H, H₁), 3.71 (ddd, J = 8.5, 8.0, 4.0 Hz, 1H, H₃), 3.57 (m, 2H, H₂, H₂), 3.29 (br dd, J = 11.3, 11.0 Hz, 2H, Ha₆, Ha₆), 2.30 (m, 1H, He₄), 1.98 (m, 1H, He₄), 1.87 (s, 3H, CH₃COO), 1.78 (br d, J = 12.6 Hz, 1H, He₅), 1.72 (m, 1H, He₅), 1.69 (m, 2H, Ha₅, Ha₅), 1.45 (m, 1H, Ha₄), 1.35 (m, 1H, Ha₄), 0.85 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.06 (s, 6H, 2 x CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 170.2 (s, CH₃COO), 138.5 (s), 128.9 (d), 128.9 (d), 128.6 (d), 128.6 (d), 127.9 (d) [Ph], 79.8 (d, C₂), 77.7 (d, C₂),

	73.2 (d, C ₁), 71.9 (t, OCH ₂ Ph), 69.0 (t, C ₃), 68.3 (t, C ₆), 68.2 (t, C ₃), 67.3 (t, C ₆), 33.1 (t, C ₄), 29.9 (t, C ₄), 26.2 (q, (CH ₃) ₃ CSi), 25.1 (t, C ₅), 24.5 (t, C ₅), 21.6 (q, CH ₃ COO), 18.3 (s, (CH ₃) ₃ CSi), -3.0 (q, CH ₃ Si), -4.2 (q, CH ₃ Si).
IR (CHCl ₃) ν _{max}	3020, 2930, 2857, 1728, 1469, 1464, 1375, 1251, 1219, 1097, 1037, 948, 860, 838 cm ⁻¹ .
EM a m/z (int. rel.)	479 ([M-1] ⁺ , 1), 421 ([M-Bu] ⁺ , 6), 271 (21), 187 (55), 179 (32), 145 (22), 143 (35), 129 (22), 117 (25), 101 (26), 91 (100), 75 (50), 71 (98).
EM (A.R.)	Calculada para C ₂₂ H ₃₃ O ₆ Si (M-Bu) ⁺ 421.20464, observada 421.20534.

Preparación del (2R, 3S, 1'S, 2''S, 3''S)-Acido acético -2-[(Benciloxi)-3''-hidroxitetrahidropirano -2''-il]-metil] tetrahidropiran -3-il-éster (109):



109

A una disolución de **108** (2.4 g, 5.02 mmoles) en 51 mL de THF a 0°C se añadió n-Bu₄NF x 3H₂O (2.06 g, 6.53 mmoles) y la mezcla se agitó durante 5 horas, tras las cuales se concentró para eliminar el disolvente. La cromatografía del residuo obtenido (40% AcOEt/n-hexano) proporcionó el compuesto **109** (1.8 g, 4.92 mmoles, 98% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 109:

Aceite.

R_f = 0.24 (sílica, 40% AcOEt/n-hexano).

$$[\alpha]_D^{25} = +64.4^\circ (c 1.6, \text{CHCl}_3).$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.31 (m, 5H, PhH), 4.78 (ddd, J = 10.2, 10.2, 4.6 Hz, 1H, H₃), 4.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (s, 1H, OH), 4.55 (d, J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.01 (br dd, J = 11.1, 3.7 Hz, 1H, He₆), 3.94 (br dd, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H, He₆), 3.78 (br s, 1H, H₁), 3.73 (ddd, J = 10.3, 9.8, 5.0 Hz, 1H, H₃), 3.38 (m, 2H, Ha₆, H₂), 3.27 (ddd, J = 11.3, 11.3, 4.6 Hz, 1H, Ha₆), 3.25 (br d, J = 9.8 Hz, 1H, H₂), 2.32 (m, 1H, He₄), 2.20 (br d, J = 12.4 Hz, 1H, He₄), 1.86 (s, 3H, CH₃COO), 1.82 (m, 1H, He₃), 1.65 (m, 3H, Ha₃, 2 x H₅), 1.38 (m, 2H, Ha₄, Ha₄).

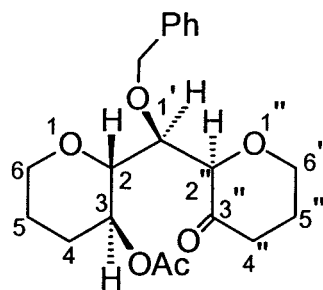
¹³C NMR (CDCl₃) δ: 169.9 (s, CH₃COO), 137.7 (s), 129.5 (d), 129.5 (d), 128.8 (d), 128.8 (d), 128.3 (d) [PhH], 85.2 (d, C₂), 80.8 (d, C₂), 78.5 (d, C₁), 74.8 (t, OCH₂Ph), 69.0 (t, C₆), 68.5 (d, C₃), 68.4 (t, C₆), 65.8 (d, C₃), 31.9 (t, C₄), 29.6 (t, C₄), 25.5 (t, C₅), 24.8 (t, C₅), 21.5 (q, CH₃COO).

IR (CHCl₃) ν_{max}: 3392, 3023, 3008, 2948, 2863, 2358, 1733, 1602, 1496, 1455, 1376, 1243, 1221, 1090, 1070, 996, 974 cm⁻¹.

EM a m/z (int.rel.): 364 (M⁺, 1), 221 (28), 198 (68), 196 (40), 143 (64), 128 (20), 101 (29), 91 (100), 71 (93).

EM (A.R.): Calculada para C₂₀H₂₈O₆ (M⁺) 364.18859, observada 364.19012; calculada C₁₈H₂₄O₄ (M-AcOH)⁺ 304.16746, observada 304.17029.

Preparación del (2R, 3S, 1'R, 2''R)-Acido acético -2-[(Benciloxi)-3''-oxotetrahidropirano -2''-il]-metil] tetrahidropiran -3-il-éster (110):



110

A una disolución de cloruro de oxalilo (1.4 mL, 14.7 mmoles) a -78°C en CH_2Cl_2 seco (25 mL), se añadieron 3.15 mL de DMSO (44.1 mmoles). A los 15 minutos, se introdujo el alcohol **109** (1.8 g, 4.92 mmoles) en CH_2Cl_2 (6 mL) y se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos, tras los cuales se añadió gota a gota la Et_3N (10.34 mL, 74.18 mmoles) y se dejó que la temperatura subiese a 0°C . Después de 2 horas de agitación la reacción había acabado y se vertió en una disolución saturada de NH_4Cl (50 mL) y se diluyó la mezcla con Et_2O (100 mL). Se extrajo de la forma habitual y, después de la evaporación del disolvente y la purificación en columna de gel de sílice (40% AcOEt/n-hexano), se obtuvieron 1.5 g de **35** (4.14 mmoles, 84% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de **110**:

Sólido blanco.

P.f = $98 - 99^{\circ}\text{C}$

$R_f = 0.41$ (sílice, 40% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +82.7^{\circ}$ (c 2.7, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (m, 5H, PhH), 4.88 (ddd, $J = 10.2, 10.2, 4.6$ Hz, 1H, H_3), 4.83 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.37 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.06 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_2), 4.06 (m, 1H, He_6), 3.95 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_1), 3.95 (m, 1H, He_6), 3.77 (ddd, $J = 11.0, 11.0, 3.4$ Hz, 1H, Ha_6), 3.54 (br d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H_2), 3.32 (ddd, $J = 11.6, 10.2, 1.6$ Hz, 1H, Ha_6), 2.56 (m, 2H, $2 \times \text{H}_4$), 2.35 (m, 1H, He_4), 2.15 (m, 2H, $2 \times \text{H}_5$), 2.02 (s, 3H, CH_3COO), 1.75 (m, 1H, Ha_5), 1.61 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H, He_5), 1.41 (m, 1H, Ha_4).

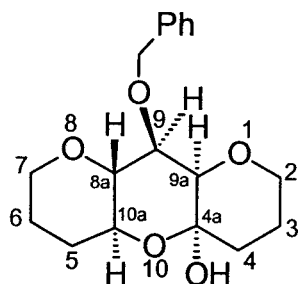
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 207.8 (s C_3), 170.3 (s, CH_3COO), 138.3 (s), 129.1 (d), 129.1 (d), 128.6 (d), 128.6 (d), 128.0 (d) [Ph], 81.2 (d, C_2), 78.0 (d, C_2), 74.5 (t, OCH_2Ph), 74.4 (d, C_1), 68.5 (d, C_3), 68.5 (t, C_6), 67.4 (t, C_6), 39.7 (t, C_4), 29.8 (t, C_4), 29.1 (t, C_5), 25.3 (t, C_5), 21.6 (q, CH_3COO).

IR (CHCl_3) ν_{max} : 3015, 2956, 2861, 1730, 1728, 1603, 1453, 1374, 1243, 1085, 1037, 912 cm^{-1} .

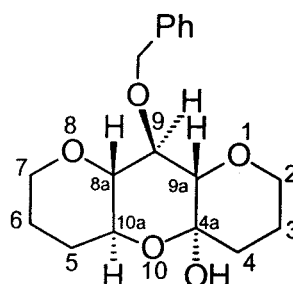
EM a m/z (int. rel.) 344 ($[M-H_2O]^+$, 3), 203 (16), 143 (65), 97 (27), 92 (48), 91 (100), 71 (99), 65 (58).

EM (A.R.) Calculada para $C_{20}H_{24}O_5$ ($M-H_2O$)⁺ 344.16237, observada 344.16233.

Preparación de la mezcla de epímeros (9R/S, 4aR, 8aR, 9aR/S, 10aS)-9-(benciloxy) octahidro-1, 8, 10-trioxaantracén -4 a-ol (111 y 112):



111



112

Una mezcla del acetato anterior 110 (1.5 g, 4.14 mmoles), K_2CO_3 (57.4 mg, 0.41 mmoles) y MeOH (41 mL) se agitó a 25°C durante media hora. La eliminación del disolvente seguida por una columna cromatográfica (40%) dio una mezcla de los hemicetales 111 y 112 (927 mg, 2.9 mmoles, 70%). Se separó una pequeña cantidad de la mezcla de hemicetales, que resultó ser de proporciones (112/111= 3/1), mediante una columna de media presión (AcOEt/ $CHCl_3$) para determinar su composición y luego se cromatografiaron los productos en HPLC.

Datos físicos y espectroscópicos de 111 (9R, 4aR, 8aR, 9aR, 10aS) (el componente mayoritario de la mezcla):

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = -18.5^\circ$ (c 0.8, $CHCl_3$)

$R_f = 0.17$ (sílica, 40% AcOEt/n-hexano);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.33 (m, 5H, PhH), 4.84 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.69 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.03 (ddd, $J = 12.0, 2.8, 1.7$ Hz, 1H, He_2), 3.99 (ddd, $J = 11.5, 3.0, 2.2$ Hz, 1H, He_7), 3.92 (dd, $J = 9.8, 3.2$ Hz, 1H, H_9), 3.68 (m, 1H, H_{10a}),

	3.58 (dd, J = 9.8, 9.6 Hz, 1H, H _{8a}), 3.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H _{9a}), 3.43 (m, 1H, Ha ₇), 3.25 (m, 1H, Ha ₂), 2.06 (s, 1H, OH), 1.92 (m, 3H, Ha ₃ , Ha ₄ , H ₅), 1.73 (m, 2H, 2 x H ₆), 1.61 (m, 2H, He ₄ , H ₅), 1.47 (m, 1H, He ₃).
¹³ C NMR (CDCl ₃) δ:	139.4 (s), 128.6 (d), 128.6 (d), 128.2 (d), 128.1 (d), 127.7 (d) [Ph], 94.3 (s, C _{4a}), 79.3 (d, C _{8a}), 77.8 (d, C _{9a}), 75.9 (d, C ₉), 72.7 (t, OCH ₂ Ph), 69.8 (d, C _{10a}), 68.4 (t, C ₇), 68.1 (t, C ₂), 37.4 (t, C ₄), 29.5 (t, C ₅), 26.1 (t, C ₆), 23.9 (t, C ₃).
I.R (CHCl ₃) ν _{max}	3587, 3020, 2948, 2858, 2360, 1496, 1455, 1360, 1279, 1217, 1164, 1112, 1079, 1056, 1039, 984, 932 cm ⁻¹ .
EM a m/z (int. rel.)	320 (M ⁺ , 3), 302 ([M-H ₂ O] ⁺ , 9), 214 (14), 126 (68), 125 (23), 97 (32), 91 (100), 87 (73), 85 (56), 83 (83), 71 (100), 65 (67), 55 (79).
EM (A.R)	Calculada para C ₁₈ H ₂₄ O ₅ (M ⁺) 320.16237, observada 320.16326; calculada para C ₁₈ H ₂₂ O ₄ (M-H ₂ O) ⁺ 302.15181, observada 302.15181.

Datos físicos y espectroscópicos de 112 (9S, 4aR, 8aR, 9aS, 10aS) (el componente minoritario de la mezcla):

Aceite.

R_f = 0.17 (sílica, 40% AcOEt/n-hexano);

[α]_D²⁵ = -15.1° (c 0.54, CHCl₃)

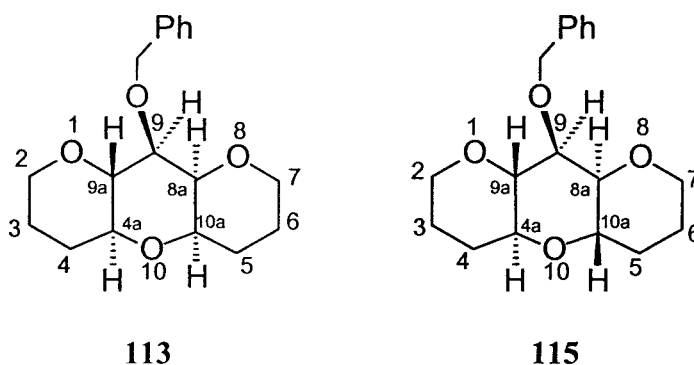
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (m, 5H, PhH), 4.83 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.07 (br dd, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H, He₂), 3.98 (br dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H, He₇), 3.85 (br ddd, J = 10.5, 9.3, 4.2 Hz, 1H, H_{10a}), 3.74 (dd, J=9.3, 9.3, Hz 1H, H₉), 3.47 (ddd, J = 13.0, 11.8, 2.5 Hz, 1H, Ha₂), 3.39 (ddd, J = 11.5, 10.4, 4.7 Hz, 1H, Ha₇), 3.21 (d, J=9.3 Hz, 1H, H_{9a}), 3.11 (dd, J=9.3, 9.3 Hz, 1H, H_{8a}), 2.49 (s, 1H, OH), 2.04 (m, 2H, Ha₃, H₅), 1.84(m, 1H, H₄), 1.74 (m, 2H, 2 x H₆), 1.66 (m, 2H, H₄, H₃), 1.48 (m, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 139.4 (s), 128.6 (d), 128.6 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.7 (d) [Ph], 94.6 (s, C_{4a}), 83.4 (d, C_{9a}), 83.3 (d, C_{8a}), 77.7 (d,

	C ₉), 74.9 (t, OCH ₂ Ph), 69.1 (d, C _{10a}), 68.9 (t, C ₂), 68.4 (t, C ₇), 35.9 (t, C ₄), 29.5 (t, C ₅), 25.9 (t, C ₆), 23.9 (t, C ₃).
I.R (CHCl ₃) ν_{\max}	3385, 3020, 2948, 2857, 1463, 1360, 1252, 1212, 1139, 1094, 984, 932 cm ⁻¹ .
EM a <i>m/z</i> (int. rel.)	320 (M ⁺ , 3), 302 ([M-H ₂ O] ⁺ , 19), 127 (21), 126 (74), 97 (21), 91 (100), 87 (57), 85 (19), 71 (100), 69 (27), 65 (41), 57 (44), 55 (48).
EM (A.R)	Calculada para C ₁₈ H ₂₄ O ₅ (M ⁺) 320.16237, observada 320.16214; calculada para C ₁₈ H ₂₂ O ₄ (M-H ₂ O) ⁺ 302.15181, observada 302.15215.

Preparación de los compuestos:

(9R, 4aS, 8aR, 9aR, 10aR)-9-(benciloxy) decahidro-1, 8, 10-trioxaantraceno (113),
(4aS, 8aR, 9aR, 10aS)-9-(benciloxy) decahidro-1,8,10-trioxaantraceno (115) y
meso-(9S, 4aS, 8aS, 9aR, 10aR)-decahidro-1, 8, 10-trioxaantraceno (104).



A una disolución de los compuestos **111** y **112** (mezcla de isómeros) (700 mg, 2.18 mmoles) en CH₃CN (21 mL) a -78°C se añadieron Et₃SiH (5.2 mL, 32.5 mmoles) y luego BF₃·Et₂O (4.13 mL, 32.5 mmoles) y se dejó que la temperatura subiese a 0°C. La reacción se siguió por C.C.F. y, a las 2 horas a 0°C, había finalizado. Se diluyó con Et₂O (50 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL) y NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío.

Tras cromatografía en columna (30% AcOEt/n-hexano) se obtuvo **113** (352 mg, 1.16 mmoles, 53%) y una mezcla de **115** y **104** (226mg de la mezcla, 0.74 mmoles,

34%). La mezcla de **115** y **104** se separó por HPLC (elución 20% AcOEt/n-hexano) y se obtuvieron **115** (159 mg, 24%) y **104** (66 mg, 10%).

Datos físicos y espectroscópicos de **113**:

Sólido cristalino.

P.f. = 84 - 85 °C .

$R_f = 0.47$ (sílica, 40% EtOAc/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +15.3^\circ$ (c 1.3, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.30 (m, 5H, PhH), 4.79 (d, J = 12.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.06 (br dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H, He₇), 3.95 (br d, J = 11.5 Hz, 1H, He₂), 3.57 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H_{8a}), 3.51 (dd, J = 9.4, 9.2 Hz, 1H, H_{9a}), 3.42 (dd, J = 9.4, 3.4 Hz, 1H, H₉), 3.37 (m, 3H, H_{10a}, Ha₂, Ha₇), 3.04 (ddd, J = 10.5, 9.2, 4.2 Hz, 1H, H_{4a}), 2.02 (m, 1H, He₄), 1.94 (m, 2H, Ha₆, H₅), 1.7 (m, 2H, 2 x H₃), 1.56 (m, 2H, Ha₄, H₅), 1.27 (m, 1H, He₆)

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 139.2 (s), 128.6 (d), 128.6 (d), 128.2 (d), 128.1 (d), 127.8 (d) [Ph], 79.3 (d, C_{9a}), 78.9 (d, C₉), 76.4 (d, C_{4a}), 75.8 (d, C_{8a}), 72.1 (t, OCH₂Ph), 72.0 (d, C_{10a}), 68.7 (t, C₇), 68.2 (t, C₂), 29.6 (t, C₄), 28.8 (t, C₅), 25.9 (t, C₃), 21.2 (t, C₆).

IR (CHCl₃) ν_{\max} 3023, 3006, 2949, 2856, 1602, 1496, 1454, 1347, 1280, 1227, 1100, 1040, 971 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.) 304 (M⁺, 4), 198 (22), 180 (46), 154 (39), 139 (33), 111 (31), 97 (98), 91 (100), 71 (100), 65 (62), 57 (57).

EM Calculada para C₁₈H₂₄O₄ (M⁺) 304.16746, observada 304.16797.

Datos físicos y espectroscópicos de **115**

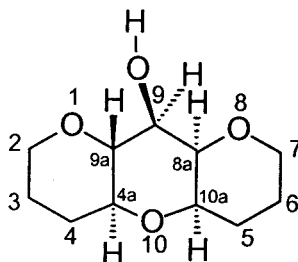
Aceite .

$R_f = 0.63$ (sílica, 40% EtOAc/n-hexano)

$[\alpha]_D^{25} = -21.6^\circ$ (c 1.9, CHCl₃).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :	7.33 (m, 5H, PhH), 4.87 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.71 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.02 (br dd, $J = 11.3$, 4.6 Hz, 1H, He_7), 3.86 (m, 3H, H_{10a} , H_2 , H_9), 3.68 (dd, $J = 10.5$, 5.4 Hz, 1H, H_{8a}), 3.48 (m, 2H, H_{4a} , H_{9a}), 3.37 (ddd, $J = 12.0$, 11.3, 2.3 Hz, 1H, Ha_7), 3.32 (m, 1H, H_2), 2.15 (br dd, $J = 12.1$, 3.2 Hz, 1H, He_5), 2.06 (br d, $J = 10.5$, 1H, He_4), 1.68 (m, 4H, 2 x H_6 , 2 x H_3), 1.38 (m, 2H, Ha_5 , H_4).
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ :	139.3 (s), 128.5 (d), 128.5 (d), 128.1 (d), 128.1 (d), 127.7 (d) [Ph], 84.4 (d, C_{9a}), 77.3 (d, C_9), 77.3 (d, C_{8a}), 73.2 (t, OCH_2Ph), 68.7 (t, C_7), 68.3 (t, C_2), 67.9 (d, C_{4a}), 67.6 (d, C_{10a}), 31.7 (t, C_5), 31.3 (t, C_4), 25.4 (t, C_3 ó C_6), 25.0 (t, C_3 ó C_6).
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ :	7.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, PhH), 7.35 (m, 3H, PhH), 5.10 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.86 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.05 (ddd, $J = 10.5$, 10.5, 4.8 Hz, 1H, H_{10a}), 4.04 (dd, $J = 4.7$, 4.7 Hz, 1H, H_9), 3.77 (dddd, $J = 11.3$, 1.6, 1.5, 1.5 Hz, 1H, He_7), 3.70 (dddd, $J = 12.0$, 1.7, 1.5, 1.5 Hz, 1H, He_2), 3.65 (dd, $J = 10.6$, 4.7 Hz, 1H, H_{9a}), 3.54 (dd, $J = 10.5$, 5.2 Hz, 1H, H_{8a}), 3.40 (ddd, $J = 10.6$, 10.3, 4.5 Hz, 1H, H_{4a}), 3.05 (ddd, $J = 12.0$, 11.3, 2.2 Hz, 2H, Ha_2 , Ha_7), 2.09 (br dd, $J = 12.0$, 3.1 Hz, 1H, He_5), 1.99 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H, He_4), 1.39 (m, 5H, Ha_6 , Ha_5 , 2 x H_3 , Ha_4), 1.15 (br dd, $J = 13.1$, 1.0 Hz, 1H, He_6).
$^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6) δ :	140.0 (s), 128.4 (d), 128.3 (d), 128.0 (d), 127.8 (d), 127.3 (d), [Ph], 84.8 (d, C_{9a}), 78.0 (d, C_{8a}), 77.9 (d, C_9), 73.8 (t, OCH_2Ph), 67.9 (t, C_7), 67.9 (t, C_2), 67.5 (d, C_{4a}), 67.4 (d, C_{10a}), 31.8 (t, C_5), 31.4 (t, C_4), 25.3 (t, C_3), 25.0 (t, C_6).
IR (CHCl_3) ν_{max}	3006, 2947, 2857, 1602, 1496, 1454, 1439, 1374, 1343, 1226, 1212, 1163, 1086, 1055, 1028, 984, 946 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.)	418 (M^+ , 1), 361 ($[\text{M}-^t\text{Bu}]^+$, 8), 255 (52), 215 (99), 204 (67), 179 (68), 91 (100), 83 (88), 75 (99), 73 (100).
EM (A.R.)	Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ (M^+) 418.25394, observada 418.25466; calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}-^t\text{Bu}^+$) 361.18351, observada 361.18742.

Preparación del compuesto (9R, 4aS, 8aR, 9aR, 10aR)- Decahidro-1, 8, 10-trioxaantracen-9-ol (114):



114

Se disolvió el producto 113 a desproteger (250.0 mg, 0.82 mmoles) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente y se añadió el catalizador Pd(OH)₂ (20%Pd) (10 mg). La reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno 12 horas y luego se filtró el catalizador y se eliminó el disolvente concentrando a vacío. Tras esto se obtuvieron 172 mg de 114 (0.8 mmoles, 98% de rendimiento).

Datos espectroscópicos de 114:

Sólido cristalino.

P.f. = 38 - 39 °C .

R_f = 0.36 (sílica, AcOEt).

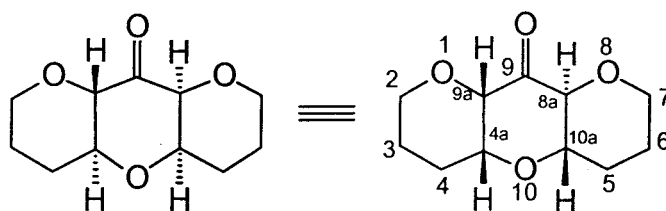
[α]_D²⁵ = +53.5° (c 2.1, CHCl₃);.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.97 (br d, J = 10.3 Hz, 1H, H_{e7}), 3.88 (br d, J = 11.4 Hz, 1H, H_{e2}), 3.56 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H_{8a}), 3.50 (dd, J = 9.5, 3.5 Hz, 1H, H₉), 3.41 (br s, 1H, H_{10a}), 3.33 (m, 2H, H_{a2}, H_{a7}), 3.18 (dd, J = 9.5, 9.5 Hz, 1H, H_{9a}), 2.95 (dd, J = 11.0, 9.5 Hz, 1H, H_{4a}), 2.91 (br s, 1H, OH), 1.90 (m, 3H, H₄, H₅, H_{a6}), 1.61 (m, 2H, 2 x H₃), 1.49 (m, 2H, H₄, H₅), 1.25 (br d, J = 13.5 Hz, 1H, H_{e6}).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 79.9 (d, C_{9a}), 77.1 (d, C_{8a}), 75.8 (d, C_{4a}), 72.6 (d, C₉), 71.9 (d, C_{10a}), 68.6 (t, C₇), 68.2 (t, C₂), 29.4 (t, C₄), 28.5 (t, C₅), 25.8 (t, C₃), 21.3 (t, C₆).

IR (CHCl ₃) ν_{\max}	3566, 3030, 2951, 2860, 1465, 1439, 1404, 1336, 1279, 1240, 1212, 1098, 1049 cm ⁻¹ .
EM a m/z (int. rel.)	214 (M ⁺ , 4), 196 ([M-H ₂ O] ⁺ , 8), 126 (94), 97 (61), 84 (97), 71 (100), 57 (43), 55 (94).
EM (A.R.)	Calculada para C ₁₁ H ₁₈ O ₄ (M ⁺) 214.12051, observada 214.12004; calculada para C ₁₁ H ₁₆ O ₃ (M-H ₂ O) ⁺ 196.10994, observada 196.10962.

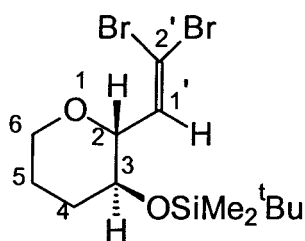
Preparación del compuesto (4aR, 8aS, 9aS, 10aS)- Decahidro-1, 8, 10-trioxaantracen-9-ona (99) partir de 114:



99

La transformación del alcohol 114 (500 mg, 0.23 mmoles) a la cetona **99** (44.5 mg, 0.21 mmoles, 91%) se llevó a cabo mediante la conocida oxidación de Swern siguiendo el mismo procedimiento ya descrito anteriormente empleado para convertir **98** a **99**.

Preparación del compuesto (2R, 3S)-2-(2', 2'-dibromovinil)-3-(tert-butildimetisilaniloxi) tetrahidropirano (150):



150

8 g del aldehído **84** (32.8 mmoles) en CH_2Cl_2 (109 mL) fueron añadidos a una disolución de Ph_3P (34.4 g., 131 mmoles) y CBr_4 (21.8 g., 65.6 mmoles) en CH_2Cl_2 (218 mL) a 0°C . La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y se adicionó Et_3N (22.8 mL, 164 mmoles) y n-hexano (329 mL). Al cabo de una hora de agitación, la mezcla se filtró sobre celite y se obtuvo un residuo que se cromatografió en una columna de gel de sílice basificada (10% AcOEt/ n-hexano). Se obtuvieron 11 g (27.2 mmoles) del compuesto dibromado. Rendimiento: 83%.

Datos físicos y espectroscópicos de 150:

Aceite

$R_f = 0.75$ (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -3.4^\circ$ (c 3.2, CHCl_3)

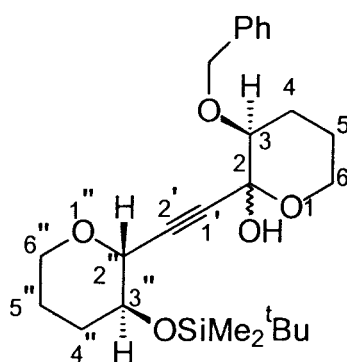
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 3.89 (br dd, $J = 9.5, 1.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'}$), 3.78 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H, H_2), 3.39 (m, 2H, $\text{H}_3, \text{H}_{a6}$), 2.04 (br d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H_4), 1.67 (m, 2H, 2 x H_5), 1.5 (dddd, $J = 12.5, 12.5, 12.5, 2.2$ Hz, 1H, H_{a4}), 0.9 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.06 (s, 6H, 2 x CH_3Si).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 137.4 (d, $\text{C}_{1'}$), 94.2 (s, $\text{C}_{2'}$), 82.7 (d, C_2), 70.4 (d, C_3), 67.5 (t, C_6), 33.3 (t, C_4), 25.7 (q, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.2 (t, C_5), 17.9 (s, CH_3CSi), -4.4 (q, CH_3Si), -4.7 (q, CH_3Si).

IR (CHCl_3) ν_{max} 2940, 2930, 2858, 1258, 1226, 1116, 1004, 1079, 856 cm^{-1} .

EM a <i>m/z</i> (int. rel.)	343([M- ^t Bu] ⁺ , 41), 341 (20), 199 (16), 183 (21), 139 (18), 137 (16), 131 (16), 101 (38), 75 (94), 73 (100), 59 (50), 57 (50).
EM (A.R.)	Calculado para C ₁₃ H ₂₃ O ₂ SiBr ₂ (M ⁺) 402.99496. Observado: 402.99130.

Preparación de los compuestos (2R/2S, 3S, 2''R, 3''S)-3-benciloxi-2-{3''-(tert butil dimetil silanilo)-tetrahidropiran-2''-il-etinil}-tetrahidro piran-2-lo (157):



157

En un balón flameado, bajo atmósfera de argón, se disolvió el compuesto dibromado **150** (1 g, 2.48 mmoles) en THF seco (15 mL) y se enfrió la disolución a -78°C. Se añadió n-BuLi (2.16 mL, 2.3 M en THF, 4.9 mmoles) y se dejó subir la temperatura a -35°C (se esperó aproximadamente 40 minutos). Cuando desapareció el producto de partida, se adicionó la lactona **156** (500 mg, 2.4 mmoles) disuelta en THF (10 mL) y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de 10 minutos se comprobó por C.C.F. que la reacción había terminado, se añadió H₂O y se extrajo varias veces con Et₂O (3 × 50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (30% AcOEt/n-hexano) para obtener una mezcla de compuestos **157**, epímeros en el C₂ (871mg, 79%).

Datos físicos y espectroscópicos de la mezcla de epímeros:

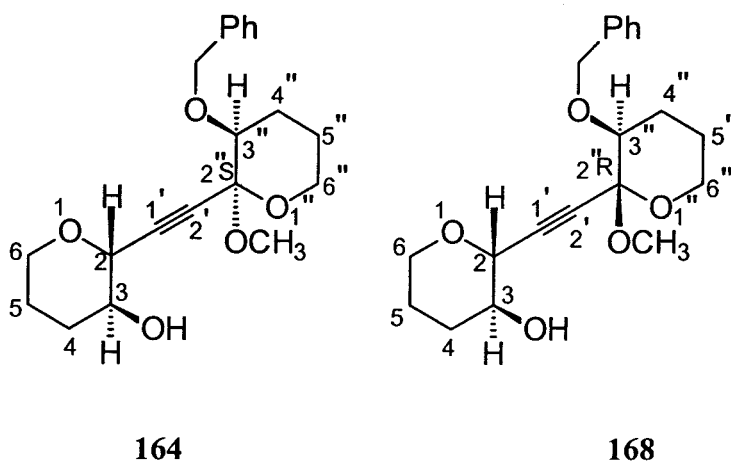
Aceite.

R_f = 0.32 (sílice, 30%, AcOEt/ nhexano).

La espectroscopía de ^1H RMN y ^{13}C RMN de la mezcla es, debido a su complejidad, de difícil resolución, pero aparece recogida en el apéndice de espectros donde se indican algunas señales características.

IR (CHCl_3) ν_{max}	2854, 2929, 2858, 1471, 1455, 1362, 1321, 1260, 1220, 1128, 1105, 1027 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.)	389 ($[\text{M}^{-t}\text{Bu}]^+$, 33), 371 (0.1), 297 (17), 209 (4), 105 (45), 91 (100).
EM (A.R.)	Calculada $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}$ (M^{-t}Bu) $^+$ 389.17843. Observada 389.1785.

Preparación de los compuestos (2R, 3S, 2''R/2''S, 3''S)-2-{3''-benciloxi-2'' metoxi-tetrahidropiran-2''-iletinil }-tetrahidropiran-3-ol (164 y 168):



En un balón se disolvió el compuesto **157** (800 mg., 1.79 mmoles) en MeOH (18 mL) y se añadió el ACS en cantidad catalítica. Después de 12 horas la reacción había terminado y se concentró el MeOH. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50%-60% AcOEt/n-hexano) para obtener una mezcla separable de los epímeros **164/168** (608 mg., 98%) en proporciones (1: 1).

Datos físicos y espectroscópicos de 164 (2''S):

Aceite.

$R_f = 0.46$ (sílice, 50% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -42.68^\circ$ (c 0.8, CHCl_3)

¹H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ:	7.3 (m, 5H, PhH), 4.78 (d, J= 12.2 Hz, 1H, OCH ₂ Ph), 4.66 (d, J= 12.2 Hz, 1H, OCH ₂ Ph), 4.07 (d, J = 7 Hz, 1H, H ₂), 3.94 (ddd, J = 11.8, 4.4, 4.4 Hz, 1H, He ₆), 3.73 (m, 2H, 2 x H _{6''}), 3.61 (ddd, J = 11.0, 7.0, 3.9 Hz, 1H, H ₃), 3.49 (s, 3H, OCH ₃), 3.44 (ddd, J= 11.8, 9.1, 2.4 Hz, 1H, Ha ₆), 3.37 (dd, J=7.8, 3.9 Hz, 1H, H _{3''}), 3.09 (br s, 1H, OH), 2.1 (m, 1H, He ₄), 1.89 (m, 1H, He _{4''}), 1.75 (m, 3H, He ₅ , H _{5''} , Ha _{4''}), 1.6 (m, 1H, Ha ₅), 1.48 (m, 2H, H ₄ , H _{5''}).
¹³C RMN (CDCl ₃) δ:	138.4 (s), 128.3 (d), 128.6 (d), 127.9(d), 127.9(d), 127.6(d), [Ph], 99.1 (s, C _{2''}), 85.1 (s, C ₂), 81.5 (s, C _{1'}), 77.4 (d, C _{3''}), 72.7 (d, C ₂), 72.7 (t, OCH ₂ Ph), 69.5 (d, C ₃), 66.3 (t, C ₆), 62.8 (t, C _{6''}), 51.2 (q, OCH ₃), 29.5 (t, C ₄), 26.1 (t, C _{4''}), 23.4 (t, C ₅), 22.3 (t, C _{5''}).
IR (CHCl ₃) ν_{\max}	3604, 3019, 2947, 2867, 1453, 1464, 1110, 1232, 1159, 1117, 1087, 1031, 985, 950 cm ⁻¹ .
EM a m/z (int. rel.)	346 (M ⁺ , 2), 314 ([M-CH ₃ OH] ⁺ , 19), 136 (37), 105 (56), 92 (62), 91 (100), 77 (64), 71 (100), 69 (48), 65 (91), 55 (46), 53 (43).
AE	Calculado para C ₂₀ H ₂₆ O ₅ : C, 69.34; H, 7.56. Observado: C, 69.17; H, 7.73.

Datos físicos y espectroscópicos de 168 (2''R):

Aceite.

R_f = 0.24 (sílica, 50% AcOEt/n-hexano).

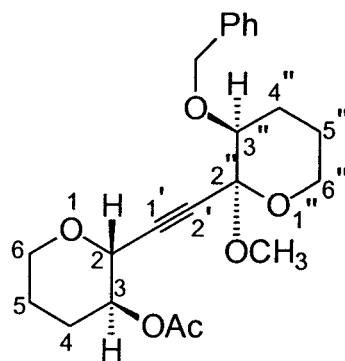
[α]_D²⁵ = -23.88° (c 1.33, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.33 (m, 5H, PhH), 4.73 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H, H₂), 3.94 (ddd, J = 11.7, 5.2, 2.8, 1H, He₆), 3.59 (m, 4H, H₃, 2 x H_{6''}, H_{3''}), 3.47 (br s, 3H, OCH₃), 3.46 (ddd, J = 11.7, 8.5, 3.2 Hz, 1H, Ha₆), 2.66 (br s, 1H, OH), 2.11 (m, 1H, He₄), 1.80 (m, 3H, H_{5''}, H_{4''}, H₅), 1.45 (m, 4H, H_{5''}, H_{4''}, Ha₄, H₅).

¹³C RMN (CDCl₃)δ: 138.2 (s), 128.3 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 128.1 (d), 127.6 (d) [Ph], 95.8 (s, C_{2''}), 83.8 (s, C₂ ó C_{1'}), 82.3 (s, C₂ ó

	C ₁), 79.0 (d, C _{3''}), 72.3 (d, C ₂), 72.2 (t, OCH ₂ Ph), 69.2 (d, C ₃), 65.9 (t, C ₆), 60.5 (t, C _{6''}), 50.8 (q, OCH ₃), 29.3 (t, C ₄), 24.5 (t, C _{5''}) 24.5 (t, C _{4''}), 23.1 (t, C ₅).
IR (CHCl ₃) _v _{max}	3604, 3019, 2947, 2867, 1453, 1464, 1110, 1232, 1159, 1117, 1087, 1031, 985, 950 cm ⁻¹ .
EM a <i>m/z</i> (int. rel.)	315 ([M-CH ₃ O] ⁺ , 14), 314 ([M ⁺ -CH ₃ OH], 8) 136 (33), 105 (59), 92 (42), 91 (100), 77 (57), 71 (100), 65 (961), 55 (54), 53 (46).
AE	Calculado para C ₂₀ H ₂₆ O ₅ : C, 69.34; H, 7.56. Observado: C, 69.29; H, 7.8.

Preparación del compuesto (2R, 3S, 2''S, 3''S)- Acido acético-2-(3''-benciloxi-2''-metoxi-tetrahidropiran-2''-iletinil)-tetrahidropiran-3-il éster (165):



165

Se disolvió el producto **164** (250 mg, 0.72 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (7 mL) y se añadió Et₃N (0.4 mL, 2.89 mmoles), Ac₂O (0.20 mL, 2.16 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 20 mL), se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (30% AcOEt/n-hexano) para dar **165** (270 mg., 98%).

Datos físicos y espectroscópicos de 165:

Aceite.

$R_f = 0.66$ (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +5.70^\circ$ (c 0.84, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.29 (m, 5H, PhH), 4.83 (m, 1H, H_3), 4.77 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.63 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H_2), 3.95 (ddd, $J = 11.6, 9.1, 2.9$ Hz, 1H, Ha_6), 3.70 (m, 1H, He_6), 3.66 (ddd, $J = 14.8, 11.6, 3.4$ Hz, 1H, Ha_6), 3.57 (ddd, $J = 11.6, 4.4, 4.4$ Hz, 1H, He_6), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.35 (dd, $J = 7.7, 3.8$ Hz, 1H, H_3), 2.10 (m, 1H, He_4), 2.04 (s, 3H, CH_3COO), 1.81 (m, 4H, H_5 , 2 x H_4 , H_5), 1.65 (m, 1H, Ha_4), 1.45 (m, 2H, H_5, H_5).

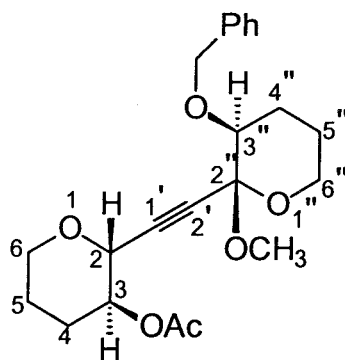
$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 170.1 (s, CH_3COO), 138.7 (s), 128.2 (d), 128.2 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 127.4 (d) [Ph], 98.9 (s, C_2), 83.1 (s, C_1 ó C_2), 82.5 (s, C_1 ó C_2), 77.5 (d, C_3), 72.6 (t, OCH_2Ph), 70.2 (d, C_3), 68.2 (d, C_2), 64.3 (t, C_6), 62.7 (t, C_6), 51.0 (q, OCH_3), 25.9 (t, C_4), 25.6 (t, C_4), 22.2 (t, C_5 ó C_5), 21.8 (t, C_5 ó C_5), 21.1 (q, CH_3COO).

IR (CHCl_3) ν_{max} 3019, 2957, 2942, 2870, 1734, 1445, 1376, 1245, 1209, 1092, 1074, 1049, 968 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel.) 329 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{COO}]^+$, 6), 223 (29), 222 (27), 194 (20), 91 (100), 71 (58).

AE Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$: C, 68.02; H, 7.27. Observado: C, 68.01; H, 7.38.

Preparación del compuesto (2R, 3 S, 2''R , 3''S)- Acido acético-2-(3''-benciloxi-2''-metoxi-tetrahidropiran-2''-iletinil)-tetrahidropiran-3-il éster (169):



169

Se repitió el procedimiento anterior para el producto **168** (250 mg., 0.72 mmoles), con 7 mL de CH_2Cl_2 seco y se añadió Et_3N (0.4 mL, 2.89 mmoles), Ac_2O (0.20 mL., 2.16 mmoles) y DMAP (catalítico). Se obtuvieron 262 mg. de **169** (94% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 169:

Aceite.

$R_f = 0.52$ (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +15.21^\circ$ (c 1.05, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (m, 5H, PhH), 4.83 (br dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H, H_3), 4.72 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H_2), 3.95 (ddd, $J = 11.7, 8.9, 2.9$ Hz, 1H, Ha_6''), 3.59 (m, 4H, He_6'' , H_3'' , 2 x H_6), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 2.11 (m, 1H, H_4), 2.07 (s, 3H, CH_3COO), 1.84 (m, 3H, H_5'' , H_4'' , Ha_5), 1.67 (m, 3H, H_5'' , H_4'' , H_4), 1.51 (m, 1H, He_5).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 170.1 (s, CH_3COO), 138.3 (s), 128.2 (d), 128.2 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 127.6 (d), [Ph], 95.8 (s, C_2''), 84.4 (s, C_1 ó C_2), 80.8 (s, C_1 ó C_2), 79.0 (d, C_3''), 72.4 (t, OCH_2Ph), 70.1 (d, C_3), 68.1 (d, C_2), 64.3 (t, C_6''), 60.6 (t, C_6), 50.8 (q, OCH_3), 25.5 (t, C_4), 24.6 (t, C_4'' ó C_5''), 24.3 (t, C_4'' ó C_5''), 21.8 (t, C_5), 21.1 (q, CH_3COO).

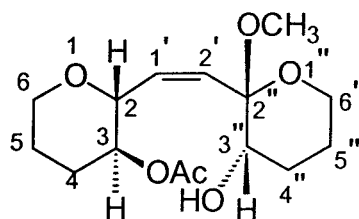
IR (CHCl_3) ν_{max} 3019, 2957, 2870, 1734, 1455, 1376, 1245, 1209, 1114, 1027, 968 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel.) 329 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{COO}]^+$, 3), 223 (12), 222 (13), 194 (13), 135 (19), 91 (100), 71 (100), 65 (31)

AE

Calculado para C₂₂H₂₈O₆: C, 68.02; H, 7.27. Observado:
C, 68.05; H, 7.68.

Preparación de (2R, 3S, 2''S, 3''S) -Acido acético-2-[-2'-(-3''-hidroxi-2''-metoxi-tetrahidropiran-2''-il)-vinil]-tetrahidropiran-3-il-éster (166):



166

El compuesto **165** (250 mg., 0.64 mmoles) se disolvió en AcOEt (10 mL) y se añadió como catalizador Pd-BaSO₄ al 10%. Se dejó la reacción bajo atmósfera de hidrógeno y se siguió por C.C.F.. Cuando se comprobó que se había desprotegido el alcohol bencílico (hay un cambio de color de marrón a gris), tras hidrogenarse el acetileno, se filtró la reacción a través de celite. Se concentró en el rotavapor y se cromatografió el residuo en columna de gel de sílice (50% AcOEt/n-hexano). Se obtuvo el compuesto **166** (123 mg., 64% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 166:

Aceite.

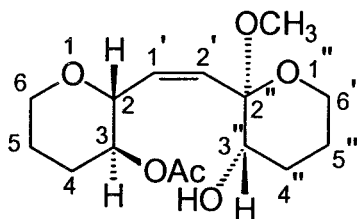
R_f = 0.21 (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵ = +8.33° (c 1.42, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.63 (dd, J = 11.9, 9.0 Hz, 1H, H₁), 5.43 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H₂), 4.56 (ddd, J = 10.0, 10.0, 4.5 Hz, 1H, H₃), 4.43 (dd, J = 10.0, 9.0, 1H, H₂), 3.91 (ddd, J = 11.2, 2.2, 2.2 Hz, 1H, H₆), 3.65 (m, 2H, 2 x H_{6''}), 3.57 (br s, 1H, H_{3''}), 3.41 (ddd, J = 11.2, 11.2, 3.0 Hz, 1H, H₆), 3.2 (s, 3H, OCH₃), 2.73 (br s, 1H, OH), 2.15 (br ddd, J = 12.0, 4.5, 3.6 Hz, 1H, H₄), 1.99 (s, 3H, CH₃COO), 1.96 (m, 2H, H_{5''}, H_{4''}), 1.7 (m, 3H, 2 x H₅, H₄), 1.48 (dddd, J = 12.0, 11.0, 10.0, 4.6 Hz, 1H, H₄), 1.29 (m, 1H, H_{5''}).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ :	170.1 (s, CH_3COO), 134.3 (d, C_2), 132.8 (d, C_1), 100.7 (s, C_2''), 74.5 (d, C_2), 71.7 (d, C_3), 68.5 (d, C_3''), 67.2 (t, C_6), 60.6 (t, C_6''), 49.2 (q, OCH_3), 29.1 (t, C_4), 25.5 (t, C_4''), 25.0 (t, C_5), 21.0 (q, CH_3CO), 18.4 (t, C_5'').
IR (CHCl_3) ν_{max}	3400, 3026, 3013, 2950, 2857, 1734, 1375, 1288, 1247, 1211, 1216, 1123, 1088, 1089, 1001, 984, 948 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.)	300 (M^+ , 1), 269 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 12), 209 (51), 170 (53), 169 (19), 137 (46), 111 (32), 97 (37), 84 (53), 71 (100), 57 (40), 55 (85).
AE	Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6$: C, 59.98; H, 8.05. Observado: C, 59.86; H, 8.05

Preparación de (2R, 3S, 2''R, 3''S) -Acido acético-2-[-2'-(-3-hidroxi-2''-metoxi-tetrahidropiran-2''-il)-vinil]-tetrahidropiran-3-il-éster (170):



170

Se siguió el procedimiento anterior para el producto **169** (250 mg., 0.64 mmoles), en 10 mL de AcOEt y Pd-BaSO₄ al 10% catalítico y se obtuvieron 115 mg. de **170** (60% de rendimiento).

Se observó que la hidrogenación de **169** es más rápida que la de **165**.

Datos físicos y espectroscópicos de 170:

Aceite.

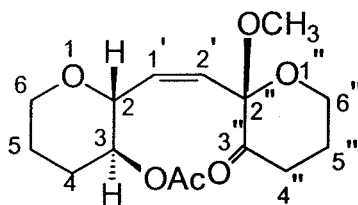
$R_f = 0.66$ (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -69.34^\circ$ (c 1.01, CHCl_3)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.61 (dd, $J = 12.1, 9.0$ Hz, 1H, H_1), 5.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H_2), 4.65 (ddd, $J = 10.5, 9.0, 4.5$ Hz, 1H, H_3),

	4.43 (dd, $J = 9.0, 9.0$, 1H, H_2), 3.87 (ddd, $J = 10.8, 2.5, 1.9$, 1H, He_6), 3.55 (ddd, $J = 11.1, 3.0, 1.6$ Hz, 1H, He_6), 3.46 (m, 3H, Ha_6 , Ha_6 , H_3), 3.34 (br s, 1H, \underline{OH}), 3.24 (s, 3H, $\underline{OCH_3}$), 2.13 (br ddd, $J = 12.1, 4.5, 3.4$ Hz, 1H, He_4), 1.83 (s, 3H, $\underline{CH_3COO}$), 1.73 (m, 6H, 2 x H_4 , 2 x H_5 , 2 x H_5), 1.5 (dddd, $J = 12.1, 11.2, 10.5, 5.0$ Hz, 1H, Ha_4)
^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ :	169.9 (s, $\underline{CH_3COO}$), 135.1 (d, C_2), 131.7 (d, C_1), 100.4 (s, C_2), 73.9 (d, C_2), 72.1 (d, C_3), 71.2 (d, C_3), 67.2 (t, C_6), 59.8 (t, C_6), 48.8 (q, $\underline{OCH_3}$), 28.8 (t, C_4), 26.6 (t, C_4 ó C_5), 25.1 (t, C_5), 24.8 (t, C_4 ó C_5), 21.0 (q, $\underline{CH_3COO}$).
IR ($CHCl_3$) ν_{max}	3400, 2949, 1732, 1246, 1088 1071, 1047 1022, cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.)	300 (M^+ , 1), 269 ($[M-OCH_3]^+$, 13), 209 (54), 208 (45), 170 (57), 143 (100), 138 (43), 95 (35), 83 (47), 71 (100), 67 (42), 57 (45) 55 (96).
AE	Calculado para $C_{15}H_{24}O_6$: C, 59.98; H, 8.05. Observado: C, 60.1; H, 8.24.

Preparación de (2R, 3S, 2''S)-Acido acético-2-[-2'-(2''-metoxi-3''-oxo-tetrahidropiran-2''-il) vinil]-tetrahidropiran-3-il-éster (167):



167

El compuesto **166** (104 mg., 0.347 mmoles) se añadió disuelto en CH_2Cl_2 seco (3.5 mL) y bajo atmósfera de argón a un balón previamente flameado y que contenía tamiz molecular de 4Å, NMO (70 mg., 0.52 mmoles) y TPAP en cantidad catalítica. El color verde inicial de la reacción se oscureció mientras avanzaba. Tras 3 horas se comprobó que la reacción había terminado y se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL.) y entonces se lavó con una disolución acuosa de sulfito sódico (10 mL.) y NaCl (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el residuo se purificó en una columna cromatográfica (30% AcOEt/n-hexano) para obtener **167** (79 mg., 76%).

Datos físicos y espectroscópicos de 167:

Aceite.

$R_f = 0.57$ (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -1.32^\circ$ (c 0.71, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.76 (dd, $J = 12.0, 9.0$ Hz, 1H, H_1), 5.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H_2), 4.66 (ddd, $J = 10.2, 9.0, 4.5$ Hz, 1H, H_3), 4.27 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1H, H_2), 3.99 (ddd, $J = 11.7, 11.7, 3.0$ Hz, 1H, Ha_6), 3.87 (br d, $J = 11.2$ Hz, 1H, He_6), 3.76 (ddd, 11.7, 3.1, 2.0 Hz, 1H, He_6), 3.37 (ddd, $J = 11.2, 11.2, 4.2$, 1H, Ha_6), 3.30 (s, 3H, OCH_3) 2.84 (ddd, $J = 14.3, 12.3, 6.6$ Hz, 1H, Ha_4), 2.43 (dddd, $J = 14.3, 4.9, 3.2, 1.6$ Hz, 1H, He_4), 2.19 (dddd, $J = 13.4, 12.3, 11.7, 4.9, 3.1$ Hz, 1H, Ha_5), 2.07 (s, 3H, CH_3COO), 2.06 (m, 2H, He_5 , He_4) 1.71 (m, 2H, 2 x H_5), 1.54 (dddd, $J = 11.2, 10.2, 10.2, 5.5, 1.6$ Hz, 1H, Ha_4)

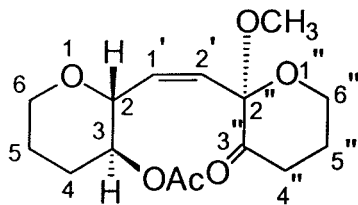
$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 201.7 (s, C_3), 170.5 (s, CH_3COO), 134.4 (d, C_1), 128.9 (s, C_2), 101.3 (s, C_2), 74.9 (d, C_3), 71.4 (d, C_2), 66.7 (t, C_6), 59.6 (t, C_6), 49.5 (q, OCH_3), 35.6 (t, C_4), 28.7 (t, C_4), 27.9 (t, C_5), 24.8 (t, C_{12}), 21.2 (q, CH_3COO).

IR (CHCl_3) ν_{max} 3026, 3018, 2950, 2859, 1733, 1446, 1375, 1248, 1218, 1164, 1129, 1080, 1028, 986, 951 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel.) 239 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{COO}]^+$, 8), 137 (59), 127 (100), 116 (53), 109 (48), 95 (60), 85 (56), 84 (69), 83 (90), 81 (60), 79 (47), 71 (100), 68 (50), 67 (46), 59 (78), 57 (98), 56 (48), 55(100), 53 (57).

AE Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 60.39; H, 7.93. Observado: C, 60.58; H, 7.71.

Preparación de (2R, 3S, 2''R)-Acido acético-2-[-2'-(2''-metoxi-3''-oxo-tetrahidropiran-2''-il) vinil]-tetrahidropiran-3-il-éster (171):



171

Se repitió el procedimiento anterior con **170** (129 mg., 0.43 mmoles) en 4.3 mL de CH_2Cl_2 , 8.6 mg. de NMO (0.64 mmoles) y TPAP en cantidad catalítica. Se lavó con sulfito sódico (11 mL) y NaCl (3 x11 mL) para obtener **171** (101mg., 79%).

Datos físicos y espectroscópicos de **171**:

Aceite.

$R_f = 0.45$ (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -57.16^\circ$ (c 0.77, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.71 (dd, $J = 12.2, 9.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 5.6 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 4.55 (ddd, $J = 11.8, 8.9, 4.3$ Hz, 1H, H_3), 4.46 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 1H, H_2), 4.01 (ddd, $J = 11.5, 11.5, 2.9$ Hz, 1H, $\text{Ha}_{6''}$), 3.97 (ddd, $J = 11.3, 1.9, 1.9$ Hz, 1H, He_6), 3.84 (ddd, $J = 11.5, 2.5, 2.5$ Hz, 1H, $\text{He}_{6''}$), 3.38 (ddd, 11.3, 11.3, 3.7 Hz, 1H, Ha_6), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 2.84 (ddd, $J = 14.8, 12.2, 6.6$ Hz, 1H, $\text{Ha}_{4''}$), 2.44 (ddd, $J = 14.8, 3.4, 3.4$ Hz, 1H, $\text{He}_{4''}$), 2.16 (m, 1H, $\text{Ha}_{5''}$), 2.07 (m, 2H, $\text{He}_4, \text{H}_{5''}$), 1.95 (s, 3H, CH_3COO), 1.71 (m, 2H, 2 x H_5), 1.47 (bddd, $J = 17.3, 12.1, 11.8, 5.1$ Hz, 1H, Ha_4).

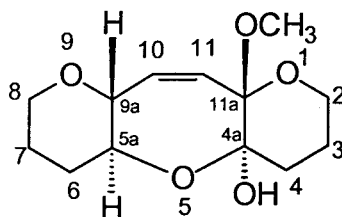
$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 202.3 (s, $\text{C}_{3''}$), 170.2 (s, CH_3COO), 134.4 (d, $\text{C}_{1'}$), 128.9 (s, $\text{C}_{2'}$), 100.9 (s, $\text{C}_{2''}$), 75.2 (d, C_2), 71.6 (d, C_3), 66.8 (t, C_6), 59.7 (t, $\text{C}_{6''}$), 49.4 (q, OCH_3), 35.6 (t, $\text{C}_{4''}$), 28.9 (t, C_4), 27.4 (t, $\text{C}_{5''}$), 24.9 (t, C_5), 21.2 (q, CH_3COO).

IR (CHCl_3) ν_{max} 3031, 2948, 1733, 1602, 1374, 1247, 1163, 1129, 1091, 1027, 986, 952 cm^{-1} .

EM a *m/z* (int. rel.) 239 ([M-CH₃COO]⁺, 3), 207 ([M-C₃H₇O₃]⁺, 19), 127 (100), 114 (26), 95 (18), 83 (19), 81 (15), 71 (99), 55 (48).

AE Calculado para C₁₅ H₂₂ O₆: C, 60.39; H, 7.93. Observado: C, 60.51; H, 7.61.

Preparación del (4aR, 5aS, 9aR, 11aS)- 11a-Metoxi-3, 4, 5a, 6, 7, 8, 9a , 11a-octahidro-2H-1, 5, 9- trioxa-dibenzo [a,d] ciclohepten-4a-ol (174):



174

A una disolución de 167 (50 mg., 0.17 mmoles) en MeOH se añadió MeONa catalítico. Transcurridas 3 horas la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. Entonces se concentró el MeOH y el producto se purificó en columna de gel de sílice (30% AcOEt/n-hexano) para dar 174 (35 mg, 80% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 174:

Sólido blanco cristalino.

P._f = 140-142 °C.

R_f = 0.29 (sílice, 30% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵ = -24.27° (c 0.74, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.92 (dd, J = 12.2, 2.5 Hz, 1H, H₁₁), 5.38 (dd, J = 12.2, 2.5, 1H, H₁₀), 4.07 (ddd, J = 9.5, 2.5, 2.5 Hz, 1H, H_{9a}), 3.84 (m, 2H, H_{5a}, H_{e8}), 3.6 (m, 2H, 2 x H₂), 3.3(m, 1H, H_{a8}), 3.22 (s, 3H, OCH₃), 2.03 (s, 1H, OH), 1.95 (m, 3H, H₃, H₆, H₄), 1.6 (m, 4H, H₆, H₄, 2 x H₇), 1.49 (m, 1H, H₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 139.9 (d, C₁₁), 127.9 (d, C₁₀), 100.6 (s, C_{11a}), 94.4 (s, C_{4a}), 79.3 (d, C_{9a}), 68.0 (d, C_{5a}), 67.1 (t, C₈), 59.8 (t, C₂), 49.0

(q, OCH₃), 32.1 (t, C₄), 30.7 (t, C₆), 25.3 (t, C₇), 22.9 (t, C₃).

¹H RMN (400 MHz, C₆ D₆) δ: 6.02 (dd, J = 12.2, 2.5 Hz, 1H, H₁₁), 5.40 (dd, J = 12.2, 2.5, 1H, H₁₀), 4.24 (ddd, J = 9.5, 2.5, 2.5 Hz, 1H, H_{9a}), 3.98 (ddd, J = 13.0, 9.5, 4.6 Hz, 1H, H_{5a}), 3.68 (br d, J = 12.0 Hz, 1H, H_{e8}), 3.47 (ddd, J = 11.0, 11.0, 2.5 Hz, 1H, H_{a2}), 3.4 (m, 1H, H_{e2}), 3.13 (s, 3H, OCH₃), 3.01 (ddd, J = 13.0, 12.0, 2.0 Hz, 1H, H_{a8}), 2.75 (s, 1H, OH), 2.28 (ddd, J = 13.3, 13.3, 4.5 Hz, 1H, H_{a4}), 1.97 (m, 2H, H_{e3}, H_{e6}), 1.83 (br d, J = 13.3 Hz, 1H, H_{e4}), 1.59 (dddd, 13.4, 13.4, 13.0, 4.1 Hz, 1H, H_{a6}), 1.44 (dddd, J = 13.4, 13.0, 13.0, 4.0, 4.0 Hz, 1H, H_{a7}), 1.15 (m, 2H, H_{e7}, H_{a3}).

¹³C RMN (C₆ D₆) δ: 140.0 (d, C₁₁), 128.1 (d, C₁₀), 100.8 (s, C_{11a}), 94.4 (s, C_{4a}), 79.6 (d, C_{9a}), 68.1 (d, C_{5a}), 66.1 (t, C₈), 59.5 (t, C₂), 48.4 (q, OCH₃), 32.3 (t, C₄), 31.1 (t, C₆), 25.4 (t, C₇), 23.0 (t, C₃).

IR (CHCl₃) ν_{max} 3400, 3010, 2934, 2883, 2856, 1719, 1463, 1376, 1306, 1262, 1222, 1211, 1120, 1078, 1027, 985, 968 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.) 256 (M⁺, 2), 239 (14), 225 (15), 137 (48), 111 (40), 83 (19), 87 (100), 84 (100), 71 (100), 69 (60), 55 (97).

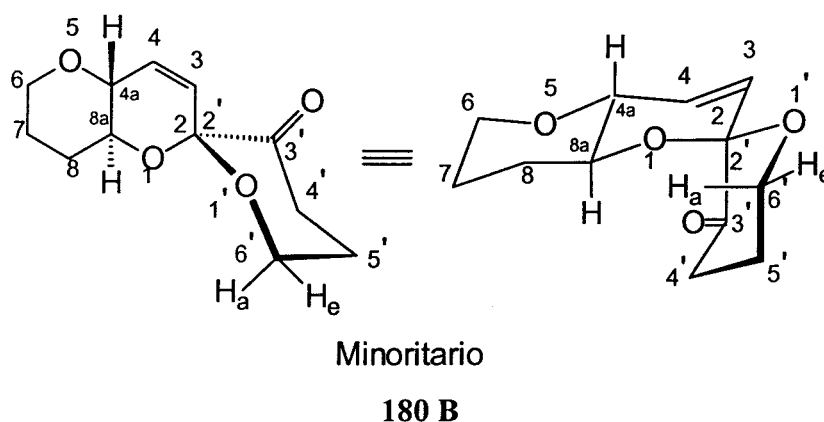
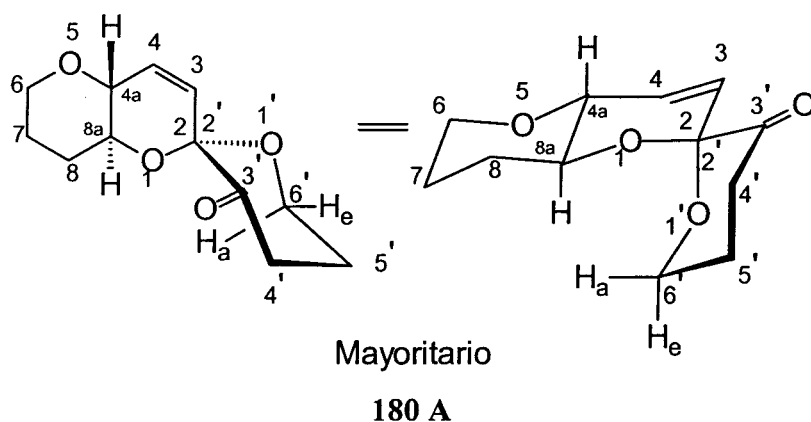
AE Calculado para C₁₃H₂₀O₅: C, 60.92; H, 7.87. Observado: C, 60.66; H, 7.97.

Cuando se repitió el procedimiento con **171** se obtuvo una mezcla de varios productos ciclados (los distintos hemicetales) y el producto abierto (**172**+ **173**).

Preparación de:

(2S, 4aR, 8aS)-Espiró | 2, 4a, 6, 7, 8, 8a- hexahidropirano [3,2-b] pirano-2, 2'-tetrahidropiran-3'-ona | (180 A mayoritario)

y (2R, 4aR, 8aS)-Espiró | 2, 4a, 6, 7, 8, 8a- hexahidropirano [3,2-b] pirano-2, 2'-tetrahidropiran-3'-ona | (180 B minoritario):



A partir de 174:

A una disolución de **174** (32 mg, 0.13 mmoles) en CH_3CN recién destilado (1.3 mL), a -30°C , se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.033 mL, 0.26 mmoles). La disolución resultante se agitó durante media hora. La mezcla entonces se diluyó en Et_2O (7 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 5 mL) y NaCl (5 mL). La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La columna cromatográfica (30% $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$) proporcionó una mezcla de **180 A** y **180 B** (9:1), (27 mg, 90%).

A partir de la mezcla 172 + 173:

La mezcla de productos de **172** + **173** (78 mg., 0.3 mmoles) se disolvió en CH_3CN recién destilado (3 mL) bajo argón. Tras esto y, siguiendo el procedimiento anterior, se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.038 mL, 0.3 mmoles). Una vez terminada la reacción, se añadió 15 mL de Et_2O y se siguió el procedimiento anterior con 2 x 10 mL y 10 mL de disoluciones acuosas saturadas de NaHCO_3 y NaCl respectivamente. El combinado

orgánico se purificó (30% AcOEt/n-hexano) para dar los dos productos 180 A y 180 B en la misma proporción de antes (9:1), (60 mg, 90%).

Datos físicos y espectroscópicos de 180 A:

Aceite..

$R_f = 0.52$ (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -63.93^\circ$ (c 1.02, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.08 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H_3), 5.69 (dd, $J = 10.4, 2.4$, 1H, H_4), 4.20 (ddd, $J = 12.0, 11.5, 2.8$ Hz, 1H, Ha_6), 3.94 (br d, $J = 11.3$, Hz, 1H, He_6), 3.73 (br dd $J = 11.5, 4.7$ Hz, 1H, He_6), 3.66 (ddd, $J = 11.5, 8.9, 4.1$ Hz, 1H, H_{8a}), 3.59 (ddd, $J = 8.9, 2.4, 2.0$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.43 (ddd, $J = 11.3, 11.3, 3.8$ Hz, 1H, Ha_6), 2.88 (ddd, $J = 14.0, 13.4, 6.7$ Hz, 1H, Ha_4), 2.42 (dddd, $J = 14.2, 4.4, 2.1, 2.1$ Hz, 1H, He_4), 2.17 (dddd, $J = 13.4, 13.4, 12.0, 4.7, 4.4$ Hz, 1H, Ha_5), 2.07 (m, 2H, He_5, He_8), 1.77 (m, 2H, 2 x H_7), 1.57 (dddd, $J = 12.0, 12.0, 11.5, 5.5$, Hz, 1H, Ha_8).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 202.6 (d, C_3), 132.9 (d, C_3), 125.4 (s, C_4), 96.9 (s, C_2), 75.2 (d, C_{4a}), 70.4 (d, C_{8a}), 68.3 (t, C_6), 60.2 (t, C_6), 35.7 (t, C_4), 28.8 (t, C_8), 28.4 (t, C_5), 25.7 (t, C_7).

IR (CHCl_3) ν_{max} 3019, 2953, 2932, 2872, 2857, 1732, 1306, 1271, 1267, 1222, 1210, 1092, 1068, 1004, 962 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel.) 225 ($\text{M}^+ + 1$, 86), 207 (40), 196 (100), 153 (52), 137 (73), 126 (51), 100 (58), 97 (100), 85 (64), 84 (100), 71 (100), 55 (100).

AE Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 64.27; H, 7.19. Observado: C, 64.15; H, 7.14.

Datos físicos y espectroscópicos de 180 B:

Aceite.

$R_f = 0.52$ (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +11.4^\circ$ (c 0.22, CHCl_3)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.15 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H_3), 5.69 (dd, $J = 10.3, 2.5$, 1H, H_4), 4.36 (ddd, $J = 11.8, 11.8, 2.6$ Hz, 1H, Ha_6), 3.93 (br d, $J = 11.5$, Hz, 1H, He_6), 3.78 (dddd $J = 11.8, 5.0, 2.5, 2.0$ Hz, 1H, He_6), 3.73 (ddd, $J = 8.6, 2.5, 1.5$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.45 (m, 1H, Ha_6), 3.32 (ddd, $J = 10.7, 8.6, 4.5$ Hz, 1H, H_{8a}), 2.94 (ddd, $J = 15.0, 13.1, 6.5$ Hz, 1H, Ha_4), 2.45 (ddd, $J = 15.0, 2.5, 2.5$ Hz, 1H, He_4), 2.16 (dddd, $J = 18.1, 13.1, 11.8, 5.0, 5.0$ Hz, 1H, Ha_5), 2.09 (m, 1H, He_5), 1.98 (br d, $J = 11.5$ Hz, 1H, He_8), 1.73 (m, 2H, 2 x H_7 .) 1.71 (m, 1H, Ha_8).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 202.6 (d, C_3), 132.9 (d, C_3), 125.4 (s, C_4), 96.9 (s, C_2), 75.2 (d, C_{4a}), 70.4 (d, C_{8a}), 68.3 (t, C_6), 60.2 (t, C_6), 35.7 (t, C_4) 28.8 (t, C_8), 28.4 (t, C_5), 25.7 (t, C_7)

IR (CHCl_3) ν_{max} 3019, 2953, 2932, 2872, 2857, 1732, 1306, 1271, 1267, 1222, 1210, 1092, 1068, 1004, 962 cm^{-1} .

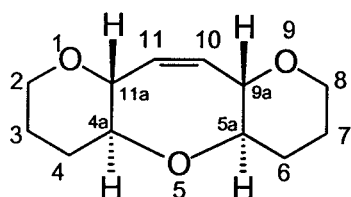
EM a m/z (int. rel.) 223, ($\text{M}^+ - 1$, 2), 196 (15), 149 (24), 97 (62), 84 (35), 71 (100), 55 (45).

AE Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 64.27; H, 7.19. Observado: C, 64.1; H, 7.14.

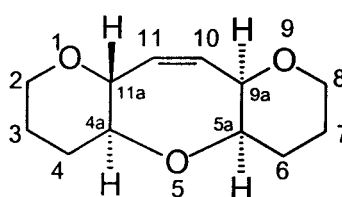
Preparación de los compuestos:

meso- (4aS, 5aR, 9aS, 11aR)-2, 3, 4a, 5a, 6, 7, 8, 9a, 11a-decahidro-1, 5, 9-trioxa-dibenzo [a,d] ciclohepteno (175)

y (4aS, 5aR, 9aR, 11aR)- 2, 3, 4a, 5a, 6, 7, 8, 9a, 11a-decahidro-1, 5, 9-trioxa-dibenzo [a,d] ciclohepteno (176):



175



176

A partir de los espiros 180 A y 180 B:

A partir de una disolución de **180 A** y **180 B** (40 mg ,0.152 mmoles) en CH₃CN (2 mL) recién destilado a 0°C se añadieron Et₃SiH (0.364 mL, 2.28 mmoles) y luego BF₃·Et₂O (0.194 mL, 1.52mmoles). La disolución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó entonces con éter (6 mL) y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL) y NaCl (3 mL) y se completó la extracción con éter de forma habitual. El residuo resultante de secar, filtrar y concentrar se cromatografió en columna de gel de sílice (20%-30% AcOEt/n-Hexano) y se obtuvo una mezcla de **175** y **176** en proporciones 1/9 (2.6 y 24 mg, 81% de rendimiento).

A partir de 174:

Se repite el procedimiento anterior con **174** (16 mg, 0.062 mmoles) en CH₃CN (1 mL), Et₃SiH (0.074 mL, 0.62 mmoles) y BF₃·Et₂O (0.078 mL, 0.62 mmoles) y se obtienen **175** y **176** en iguales proporciones a las anteriormente citadas (1/9) (1.3 mg, 9 mg), (10 mg, 77% de rendimiento).

A partir de 172 +173:

También **175** y **176** fueron obtenidos en las mismas proporciones a partir de la mezcla de **172** + **173**.

Datos físicos y espectroscópicos de meso- (4aS, 5aR, 9aS, 11aR)-2, 3, 4a, 5a, 6, 7, 8, 9a, 11a-decahidro-1, 5, 9- trioxa-dibenzo [a,d] ciclohepteno (175):

Aceite.

R_f = 0.39 (sílica, 20% AcOEt/n-hexano).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.57 (s, 2H, H₁₀, H₁₁), 3.89 (br d, J = 10.5, 2H, He₂, He₈), 3.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{11a}, H_{9a}), 3.31 (ddd, J = 11.0, 10.5, 4.0, Hz, 2H, Ha₂, Ha₈), 3.24 (ddd, J = 11.5, 8.2, 4.5 Hz, 2H, H_{4a}, H_{5a}), 2.05 (br d, J = 9.0, 2H, He₄, He₆), 1.66 (m, 4H, 2 x H₃, 2 x H₇), 1.46 (m, 2H, Ha₄, Ha₆).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 132.1 (d, C₁₀, C₁₁), 81.2 (d, C_{9a}, C_{11a}), 79.2 (d, C_{4a}, C_{5a}), 67.4 (t, C₈, C₂), 31.2 (t, C₆, C₄), 25.4 (t, C₇, C₃).

IR (CHCl ₃) ν_{\max}	3011, 2950, 2930, 2856, 1263 1220, 1093, 1040, 1029 cm ⁻¹ .
EM a m/z (int. rel.)	209 (M ⁺ +1, 1), 167 (29), 149 (100), 91 (50), 71 (94), 57 (65), 55 (38).
AE	Calculado para C ₁₂ H ₁₈ O ₃ : C, 68.53; H, 8.7. Observado: C, 68.43; H, 9.1.

Datos físicos y espectroscópicos de (4aS, 5aR, 9aR, 11aR)- 2, 3, 4a, 5a, 6, 7, 8, 9a, 11a-decahidro-1, 5, 9- trioxa-dibenzo [a,d] ciclohepteno (173):

Aceite.

R_f = 0.45 (sílica, 3 0% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -26.0^\circ$ (c 0.58, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.92 (br d, J = 10.4 Hz, 1H, H₁₀), 5.66 (ddd, J = 10.4, 2.1, 2.1 Hz, 1H, H₁₁), 4.28 (ddd, J = 4.0, 2.1, 2.1 Hz, 1H, H_{9a}), 3.94 (br dd, J = 11.5, 4.5, Hz, 1H, H_{e2}), 3.88 (m, 2H, H_{5a}, H_{e8}), 3.79 (ddd, J = 14.4, 13.6, 7.0, Hz, 1H, H_{a8}), 3.6 (br d, J = 8.2, Hz, 1H, H_{11a}), 3.47 (ddd, J = 11.5, 11.5, 4.0 Hz, 1H, H_{a2}), 3.24 (ddd, J = 11.5, 8.2, 4.0 Hz, 1H, H_{4a}), 2.10 (dddd, J = 12.0, 4.0, 4.0, 4.0 Hz, 1H, H_{e4}), 1.89 (m, 3H, 2 x H₇, H₆), 1.73 (m, 3H, 2 x H₃, H₆), 1.56 (m, 1H, H_{a4}).

¹³C RMN (CDCl₃) δ : 129.7 (d, C₁₀), 127.5 (d, C₁₁), 80.4 (d, C_{5a}), 78.1 (d, C_{9a}), 75.6 (d, C_{11a}), 75.0 (d, C_{4a}), 68.6 (t, C₈), 68.2 (t, C₂), 29.4 (t, C₄), 27.3 (t, C₇), 25.8 (t, C₃), 25.8 (t, C₆).

IR (CHCl₃) ν_{\max}

3011, 2950, 2930, 2856, 1263 1220, 1093, 1040, 1029 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.)

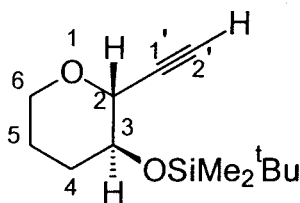
211 (M⁺+1, 1), 167 (29), 149 (100), 91 (50), 71 (94), 57 (65).

AE

Calculado para C₁₂H₁₈O₃: C, 68.53; H, 8.7. Observado: C, 68.43; H, 9.0.

Obtención de la lactona bicíclica 197

Preparación del compuesto (2R, 3S)-2-etinil-3-tert-butildimetilsilaniloxi-tetrahidropirano (187):



187

Se disolvió el derivado dibromado **150** (23.4 g, 0.058 moles) en THF seco (580 mL) y se enfrió la disolución a -78°C . Se añadió, bajo atmósfera inerte, nBuLi (0.116 moles, 1.6M en n-hexano) y, al cabo de 20 minutos, se paró la reacción añadiendo H_2O (300 mL) y se dejó subir la temperatura. Se extrajo la mezcla con AcOEt (3 x 400 mL) y se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 . El residuo obtenido después de filtrar y concentrar se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/n-hexano) para proporcionar el compuesto **187** (11.3 g, 81%).

Datos físicos y espectroscópicos del compuesto 187:

Aceite.

$R_f = 0.40$ (sílica, 5% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +29.3^{\circ}$ (c 1.18, CHCl_3)

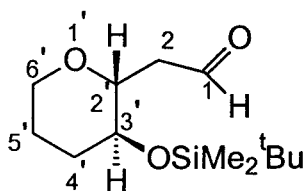
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (dddd, $J = 11.4, 4.2, 3.8, 1.2$ Hz, 1H, Ha_6), 3.87 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H, H_2), 3.61 (ddd, $J = 9.1, 7.7, 4.2$ Hz, 1H, H_3), 3.39 (ddd, $J = 11.4, 10.1, 2.8$ Hz, 1H, He_6), 2.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_2), 2.04 (dddd, $J = 13.1, 5.1, 4.2, 3.8, 1.1$ Hz, 1H, He_4), 1.72 (br ddd, $J = 11.8, 4.2, 3.8$ Hz, 1H, He_5), 1.62 (m, 1H, Ha_5), 1.45 (dddd, $J = 13.1, 11.2, 9.1, 4.2$ Hz, 1H, Ha_4), 0.89 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.10 (s, 3H, CH_3Si), 0.08 (s, 3H, CH_3Si).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 82.1 (d, C_2), 73.7 (s, C_1), 72.8 (C_2), 70.3 (C_3), 66.8 (t, C_6), 32.1 (t, C_4), 25.7 (q, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 24.0 (t, C_5), 18.0 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -4.47 (q, CH_3Si), -4.6 (q, CH_3Si).

IR (CHCl_3) ν_{max} : 3014, 2956, 2856, 2885, 1472, 1362, 1320, 1258, 1130, 1088, 1026, 950, 861, 840 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel.)	183([M- ^t Bu] ⁺ , 66), 141 (100), 101 (77), 75 (100), 73 (100), 71 (46), 59 (97), 57 (51).
EM (A. R.)	Calculada para C ₁₃ H ₂₃ O ₂ Si (M+1) ⁺ 239.14638. Observada: 239.14359.

Preparación del (2'R, 3'S)-[3'-(tert-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2'-il] acetaldehído (188):



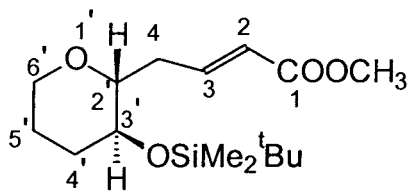
188

Para formar el *diisoamil borano* se añadió, a 0°C, 21.3 mL (4 eq., 200 mmoles) de 2-metil-2-buteno sobre 50.2 mL (2 eq., 100 mmoles) de una disolución 2M de BH₃·SMe₂ en THF.

Se dejó agitando a 0°C durante 3 horas y transcurrido ese tiempo, se añadieron gota a gota 12 g (50.2 mmoles) del acetileno **187** disueltos en 100 mL de THF seco. Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, se llevó a cabo la oxidación añadiendo lentamente, y en este orden, 15 mL de H₂O, 35 mL de una disolución de NaOH 3M y 15 mL de H₂O₂ (al 30%). Se mantuvo la agitación 2 horas y, a continuación, se filtró y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 150 mL). Se secó la fase orgánica y se concentró. Tras una rápida cromatografía en una columna de gel de sílice, se obtuvo el acetaldehído **188** (11.3 g, 87% de rendimiento) que se usó, sin ninguna purificación posterior, en la siguiente reacción.

Cuando se emplean más de tres horas en la formación del *diisoamil borano* los rendimientos de la reacción disminuyen considerablemente.

Preparación del (2'R, 3'S)-4-[3'-(tert-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2'-il] ácido buten-2-oico metil éster (189):



189

Tras añadir el fosfonoacetato (8.3 mL, 51.2 mmoles) en un balón que contenía HNa (1.4 g, 56.3 mmoles) en benceno (563 mL) a 0°C para formar el iluro, se añadió lentamente, después de esperar unos 30 minutos, el acetaldehído (11g, 42.6mmoles). La reacción se completó en 15 minutos tras los cuales se paró añadiendo 200 mL de H₂O, y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 300mL). Después de una columna en gel de sílice (10-20% AcOEt/n-hexano) se obtuvo el éster 189 (11.8 g, 88%).

Datos físicos y espectroscópicos de 189:

Aceite.

R_f = 0.38 (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵ = +31.86° (c 4.31, CHCl₃)

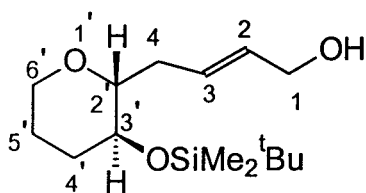
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.99 (dddd, J = 15.6, 7.5, 6.8, 1.1 Hz, 1H, H₃), 5.86 (dd, J = 15.6, 1.4 Hz, 1H, H₂), 3.83 (ddd, J = 10.5, 2.0, 2.0 Hz, 1H, He₆), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (m, 1H, H₃), 3.25 (ddd, J = 11.0, 10.5, 5.0 Hz, 1H, Ha₆), 3.11 (ddd, J = 8.6, 8.6, 2.8 Hz, 1H, H₂), 2.67 (br dd, J = 15.1, 6.8 Hz, 1H, H₄), 2.23 (dddd, J = 15.1, 8.6, 7.5, 1.1 Hz, 1H, H₄), 1.98 (br dd, J = 12.1, 3.0, 1H, He₄), 1.62 (m, 2H, 2 x H₅), 1.40 (m, 1H, Ha₄), 0.89 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.06 (s, 6H, 2 x CH₃Si).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 166.8 (s, C₁), 146.6 (s, C₃), 122.5 (d, C₂), 81.4 (d, C₂), 70.9 (d, C₃), 67.8 (t, C₆), 51.2 (q, OCH₃), 35.5 (t, C₄), 33.5 (t, C₄), 25.7 (q, (CH₃)₃CSi), 25.5 (t, C₅), 17.8 (s, (CH₃)₃C_{Si}), -3.9 (q, CH₃Si), -4.8 (q, CH₃Si).

IR (CHCl₃) ν_{max}: 3006, 2953, 2931, 2885, 2858, 1716, 1661, 1438, 1324, 1279, 1260, 1127, 1097, 871, 838 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.)	257 ($[M-tBu]^+$, 66), 173 (61), 157 (55), 129 (22), 105 (27), 100 (34), 89 (47), 75 (46), 59 (53), 57 (46).
AE	Calculado para $C_{16}H_{30}O_4Si$: C, 61.11; H, 9.62. Observado: C, 61.40; H, 9.95.

Preparación del (2'R, 3'S)-4-{3'-(tert-butildimetilsilaniloxi) tetrahidropirán-2'-il}-2-buten-1-ol (190):



190

El éster de partida (11.7 g, 37.3 mmoles) fue disuelto en 373 mL de Et_2O y, a $0^\circ C$, se añadieron lentamente 74.6 mL de DIBAL (1M en hexano) y se dejó agitando la mezcla a temperatura ambiente. Transcurrida una hora después de la adición se comprobó por C.C.F. que la reacción había terminado, entonces se enfrió a $0^\circ C$ y se añadieron lentamente 100 mL de H_2O y, posteriormente 100 mL de una disolución acuosa 3M de NaOH. Se diluyó la pasta blanca que se formó con 300 mL de H_2O y se extrajo con Et_2O (3 x 300 mL) de la forma habitual. Las fases etéreas se concentraron y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/n-hexano) para proporcionar el alcohol alílico **190** (10.5 g, 98% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 190:

Aceite.

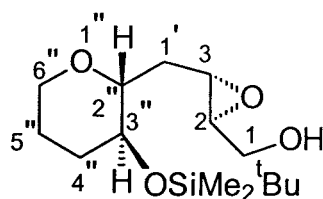
$R_f = 0.25$ (sílica, 20% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +41.85^\circ$ (c 4.21, $CHCl_3$)

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.67 (m, 2H, H_2, H_3), 4.04 (br s, 2H, 2 x H_1), 3.82 (ddd, $J = 12.5, 2.0, 1.5$ Hz, 1H, He_6'), 3.26 (m, 2H, H_3, Ha_6'), 3.04 (ddd, $J = 8.7, 8.7, 2.6$ Hz, 1H, H_2'), 2.56 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H_4), 2.27 (br s, 1H, OH), 2.06 (ddd, $J = 14.5, 8.1, 6.0$ Hz, 1H, H_4), 1.96 (br dd, $J = 12.2, 2.8$ Hz,

	1H, He ₄), 1.61 (m, 2H, 2 x H ₅), 1.39 (dddd, J = 12.2, 11.7, 11.0, 5.4 Hz, 1H, Ha ₄), 0.85 (s, 9H, (CH ₃) ₃ CSi), 0.03 (s, 6H, 2 x CH ₃ Si).
¹³ C RMN (CDCl ₃) δ:	131.1 (d, C ₃), 129.4 (d, C ₂), 82.4 (d, C ₂ '), 70.9 (d, C ₃ '), 67.8 (t, C ₆ '), 63.5 (t, C ₁ '), 34.9 (t, C ₄ '), 35.5 (t, C ₄ '), 25.8 (q, (CH ₃) ₃ CSi), 25.6 (t, C ₅ '), 17.9 (s, (CH ₃) ₃ C _{Si}), -3.9 (q, CH ₃ Si), -4.7 (q, CH ₃ Si).
IR (CHCl ₃) ν _{max}	3500, 3006, 2955, 2930, 2858, 1472, 1463, 1259, 1127, 1097, 1006, 971, 878, 860 cm ⁻¹ .
EM a m/z (int. rel.)	285 ([M-1]) ⁺ , 1), 229 ([M-'Bu] ⁺ , 6), 175 (73), 157 (94), 137 (51), 129 (52), 101 (37), 83 (100), 75 (100), 57 (51), 55 (42).
AE	Calculado para C ₁₅ H ₃₀ O ₃ Si: C, 62.89; H, 10.55. Observado: C, 62.81; H, 10.85.

Preparación del (2S, 3S, 2''R, 3''S)-{3-[3''-(tert-butildimetilsilanilo) tetrahidropiran-2''-il-metil]-oxiran-2il}-metanol (191):



191

Se flameó un balón con tamiz molecular de 4 Å y, bajo atmósfera de argón, se introdujo el CH₂Cl₂ (130 mL) y el (+)DET (2.14 mL, 12.53 mmoles) y, después de enfriar la mezcla a -20°C, el (iPrO)₄Ti (3.1 mL, 10.44 mmoles) y se agitó durante 15 minutos para introducir, a continuación, el alcohol alílico 191 (9.96 g, 34.8 mmoles) disuelto en CH₂Cl₂ (100 mL). Después de media hora de agitación a -20°C se añadió el ^tBuOOH (11.38 mL, 5.5M, 62.6 mmoles) y se siguió la reacción por C.C.F. Con 12 horas de agitación a -20°C se observó la desaparición del producto de partida. La reacción se paró añadiendo ácido tartárico (al 10%, 150 mL) y se agitó unos 30 minutos tras los que se pudo observar la perfecta separación entre la fase orgánica y la acuosa. Se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 150 mL) y se concentró. El residuo se diluyó en Et₂O (300 mL), se añadió NaOH 3M (200 mL) y se extrajo de nuevo con Et₂O (2 x

300mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se cromatografió (30% AcOEt/n-hexano) para dar el epoxi-alcohol **191** (9.98 g, 95% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de **191**:

Aceite.

R_f = 0.42 (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵ = +32.38° (c 2.56, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.89 (br d, J = 12.1 Hz, 1H, H₁), 3.86 (br d, J = 14.0 Hz, 1H, H₆), 3.60 (ddd, J = 12.1, 6.4, 4.6 Hz, 1H, H₁), 3.31 (m, 2H, H₆, H₃), 3.13 (ddd, J = 8.8, 8.8, 2.8 Hz, 1H, H₂), 3.12 (m, 1H, H₃), 2.9 (ddd, J = 4.6, 2.5, 2.5 Hz, 1H, H₂), 2.1 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 1H, OH), 1.98 (m, 2H, H₄, H₁), 1.83 (ddd, J = 14.3, 8.8, 5.7 Hz, 1H, H₁), 1.68 (m, 2H, 2 x H₅), 1.62 (dddd, J = 12.0, 11.0, 11.0, 5.4 Hz, 1H, H₄), 0.85 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.04 (s, 6H, 2 x CH₃Si).

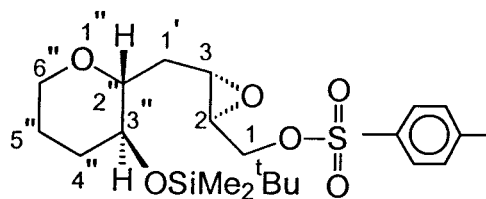
¹³C RMN (CDCl₃) δ: 80.7 (d, C₂), 70.8 (d, C₃), 67.7 (t, C₆), 61.8 (t, C₁), 57.8 (d, C₂), 53.8 (d, C₃), 34.1 (t, C₁), 33.5 (t, C₄), 25.8 (q, (CH₃)₃CSi), 25.5 (t, C₅), 17.9 (s, (CH₃)₃CSi), -3.9 (q, CH₃Si), -4.8 (q, CH₃Si).

IR (CHCl₃) ν_{max} 3500, 3041, 3002, 2954, 2931, 2858, 1253, 1215, 1100, 838 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.) 303 ([M+1]⁺, 3), 245 ([M-^tBu]⁺, 2), 157 (26), 145 (52), 117 (38), 97 (49), 74 (100), 71 (100), 57 (47), 55 (32).

AE Calculado para C₁₅H₃₀O₄Si: C, 59.56; H, 10.00. Observado C, 59.45; H, 10.26.

Preparación del (2S, 3S, 2''R, 3''S)- Acido p-toluensulfónico-3-{3''-(tert-butildimetilsilaniloxi) tetrahidropiran-2''-il-metil}-oxiran-2-il-metil-éster (192**):**



192

En un balón se disolvió el producto **191** (9.7 g, 32.12 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (321 mL) y se añadieron sucesivamente Et_3N (11.2 mL, 80.3 mmoles), TosCl (6.7g, 35.33 mmoles) y DMAP (5%). Después de 8 horas se añadió NH_4Cl (200 mL) y se extrajo de la forma habitual con CH_2Cl_2 (3 x 300 mL). Por cromatografía en gel de sílice (25% AcOEt/n-hexano) se obtuvo 13.6 g de **192** (93% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de **192**:

Aceite.

$R_f = 0.61$ (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +8.79^\circ$ (c 1.51, CHCl_3)

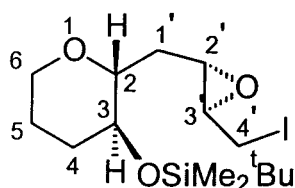
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.8 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, PhH), 7.3 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, PhH), 4.22 (dd, $J = 11.3, 3.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 3.94 (dd, $J = 11.3, 6.0$ Hz, 1H, $\text{Ha}_{1'}$), 3.85 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H, $\text{He}_{6''}$), 3.29 (m, 2H, $\text{H}_{3''}$, $\text{Ha}_{6''}$), 3.1 (ddd, $J = 8.6, 8.6, 2.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{2''}$), 2.9 (m, 2H, H_3, H_2), 2.45 (s, 3H, CH_3Ph), 1.98 (br d, $J = 14.3$, 1H, $\text{H}_{1'}$), 1.92 (dddd, $J = 11.3, 2.8, 2.8, 2.8$ Hz, 1H, $\text{He}_{4''}$), 1.68 (ddd, $J = 14.3, 8.6, 5.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 1.63 (br d, $J = 11.5$ Hz, 2H, 2 x $\text{H}_{5''}$), 1.4 (m, 1H, $\text{Ha}_{4''}$), 0.83 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.05 (s, 3H, CH_3Si), 0.03 (s, 3H, CH_3Si).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 144.9 (s), 132.8 (s), 129.9 (d), 129.9 (d), 127.9 (d), 127.9(d) [Ph], 80.3 (d, $\text{C}_{2''}$), 70.8 (d, $\text{C}_{3''}$), 70.4(t, C_1), 67.7 (t, $\text{C}_{6''}$), 54.3 (d, C_2), 53.9 (d, C_3), 33.8 (t, $\text{C}_{1'}$), 33.5 (t, $\text{C}_{4''}$), 25.7 (q, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.5 (t, $\text{C}_{5''}$), 21.6 (q, CH_3Ph) 17.9 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -3.9 (q, CH_3Si), -4.8(q, CH_3Si).

IR (CHCl_3) ν_{max} 3021, 3007, 2955, 2931, 2858, 1463, 1365, 1254, 1225, 1206, 1190, 1177, 1098, 969, 860 cm^{-1} .

EM a <i>m/z</i> (int. rel.)	229 ([M- ^t Bu-OSO ₂ Ph] ⁺ , 100), 155 (25), 129 (19), 91 (71), 75 (51), 73 (58), 71 (68), 65 (22), 59 (22), 57 (22).
AE	Calculado para C ₂₂ H ₃₆ O ₆ SSi: C, 57.87; H, 7.95. Observado: C, 57.74; H, 7.81.

Preparación de (2R, 3S, 2'S, 3'R)-3-(tert-butildimetilsilaniloxi)-2-(3'-iodometil-oxiran-2'-ilmetil) tetrahidropirano (193):



193

A 11 g del tosilato **192** (24 mmoles) disueltos en butanona recién destilada (120 mL) le fueron añadidos NaHCO₃ (4 g, 48 mmoles) y NaI (8.16 g, 5.52 mmoles) y se refluxó la mezcla una hora a unos 60°C, tras lo que se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/n-hexano) dió **193** (10 g, 97% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 193:

Aceite.

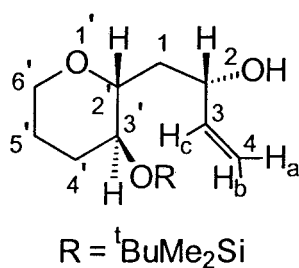
R_f = 0.33 (sílice, 5% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵ = +41.86° (c 1.09, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.9 (ddd, J = 11.2, 2.0, 2.0 Hz, 1H, H_{e6}), 3.34 (m, 2H, H_{a6}, H₃), 3.26 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H, H_{4'}), 3.17 (ddd, J = 8.8, 8.8, 3.0 Hz, 1H, H₂), 3.06 (m, 3H, H_{4'}, H_{2'}, H_{3'}), 2.01 (br dd, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H, H_{e4}), 1.91 (dddd, J = 14.3, 5.8, 3.0 Hz, 1H, H_{1'}), 1.76 (br d, J = 14.3, 8.8, 5.5 Hz, 1H, H_{1'}), 1.66 (m, 2H, 2 x H₅), 1.42 (dddd, J = 12.4, 11.0, 11.0, 5.3 Hz, 1H, H_{a4}), 0.9 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.06 (s, 6H, 2 x CH₃Si).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ :	80.7 (d, C_2), 70.9 (d, C_3), 67.7 (t, C_6), 60.4 (d, C_3), 57.7 (d, C_2), 34.4 (t, C_1), 33.5 (t, C_4), 25.8 (q, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.5 (t, C_5), 17.9 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 5.1 (t, C_4), -4.0 (q, CH_3Si), -4.8 (q, CH_3Si).
IR (CHCl_3) ν_{max}	3019, 3010, 2955, 2930, 2858, 1602, 1463, 1256, 1224, 1208, 1130, 1100, 943, 894, 877 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.)	355 ($[\text{M}-\text{tBu}]^+$, 4), 227 (27), 185 (29), 155 (11), 127 (42), 101 (43), 75 (100), 73 (82), 71 (41), 59 (42), 57 (47).
AE	Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Si}$: C, 43.68; H, 7.09. Observado: C, 43.39; H, 7.05

Preparación del (2'R, 3'S, 2S)-1-{3'-(tert-butildimetilsilanilo)-tetrahidropiran-2'-il} but-3-en-2-ol (194):



194

El compuesto **193** (10 g, 23.5 mmoles) se disolvió en Et_2O (235 mL) y la disolución se llevó a -78°C para añadir el tBuLi (1.2M en n-hexano, 39 mL, 47 mmoles). Se siguió la reacción por C.C.F. y, al cabo de dos horas, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (200 mL) y se extrajo varias veces con Et_2O (3 x 300 mL). Se secó la fase orgánica con MgSO_4 y se concentró en el rotavapor. Después de la columna en gel de sílice (20% $\text{AcOEt}/\text{n-hexano}$) se obtuvieron 6.7 g de **194** (99% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 194:

Aceite

$R_f = 0.68$ (sílica, 30% $\text{AcOEt}/\text{n-hexano}$).

$[\alpha]_D^{25} = +51.1^\circ$ (c 2.43, CHCl_3)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.84 (ddd, J = 17.0, 10.5, 6.0 Hz, 1H, H₃), 5.24 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H_{4trans}), 5.05 (d, J = 10.5, 1H, H_{4cis}), 4.32 (m, 1H, H₂), 3.89 (ddd, J = 11.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H, H_{e6}), 3.4 (s, 1H, OH), 3.35 (ddd, J = 11.0, 11.0, 3.8 Hz, 1H, H_{a6}), 3.26 (m, 2H, H₂, H₃), 2.1 (br d, J = 14.3, 1H, H₁), 1.98 (br d, J = 10.5 Hz, 1H, H_{e4}), 1.66 (m, 2H, 2 x H₅), 1.47 (m, 2H, H₁, H₄), 0.86 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.04 (s, 6H, 2 x CH₃Si).

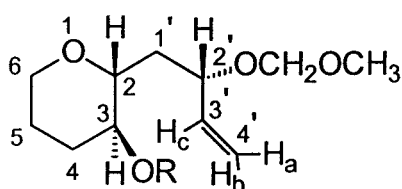
¹³C RMN (CDCl₃) δ: 140.7 (d, C₃), 113.9 (t, C₄), 83.7 (d, C₂), 72.8 (d, C₂), 71.3 (d, C₃), 67.6 (t, C₆), 39.1 (t, C₁), 33.2 (t, C₄), 25.7 (q, (CH₃)₃CSi), 25.5 (t, C₅), 17.9 (s, (CH₃)₃C_{Si}), -4.1 (q, CH₃Si), -4.7 (q, CH₃Si).

IR (CHCl₃) ν_{max} 3490, 3009, 2955, 2884, 2857, 1439, 1278, 1257, 1212, 1125, 1096, 1060, 944, 924, 850 cm⁻¹.

EM a *m/z* (int. rel.) 285 ([M⁺-1], 2), 229 ([M-¹Bu])⁺, 3), 175 (51), 157 (61), 101 (38), 83 (99), 75 (100), 73 (78), 57 (84), 55 (47).

AE Calculado para C₁₅H₃₀O₃Si; C, 62.89.; H, 10.56 .
Observado: C, 62.57; H, 10.84.

Preparación del (2R, 3S, 2'S)-3-(tert-butildimetilsilanilo)-2-(2'-metoxi-metoxi-but-3'-enil)-tetrahidropirano (195):



195

Se disolvieron 6.4 g (22.38 mmoles) de **194** en CH₂Cl₂ (224 mL) y se añadieron sucesivamente la diisopropiletilamina (15.59 mL, 89.5 mmoles) y el cloruro de metoximetano (3.40 mL, 44.8 mmoles). Se siguió la reacción por C.C.F. y, tras 5 horas, se paró añadiendo una disolución saturada de NH₄Cl (150 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl y

se secó sobre MgSO₄. La purificación se llevó a cabo en columna de gel de sílice (10% AcOEt/n-hexano) para obtener O (7 g, 95% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 195:

Aceite

R_f = 0.40 (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵ = -3.56° (c 1.72, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.65 (ddd, J = 17.1, 10.4, 8.7 Hz, 1H, H₃'), 5.22 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H_{4'}trans), 5.21 (d, J = 10.4, 1H, H_{4'}cis), 4.7 (d, J = 6.6 Hz, 1H, OCH₂O), 4.55 (d, J = 6.6 Hz, 1H, OCH₂O), 4.22(ddd, J = 8.7, 8.7, 5.0 Hz, 1H, H₂'), 3.84 (ddd, J = 11.1, 2.0, 2.0 Hz, 1H, H₆'), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.3 (ddd, J = 10.4, 9.0, 4.5 Hz, 1H, H₃), 3.22 (ddd, J = 11.1, 11.1, 3.3 Hz, 1H, H_{a6}'), 2.99 (ddd, J = 10.4, 10.4, 2.1 Hz, 1H, H₂'), 2.01(m, 2H, H_{a4}, H₁'), 1.65 (m, 3H, H₁'), 2 x H₅), 1.39 (br dd, J = 10.7, 4.5 Hz, 1H, H_{e4}'), 0.87 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.05 (s, 6H, 2 x CH₃Si).

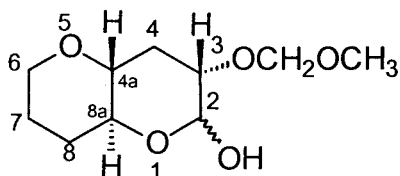
¹³C RMN (CDCl₃) δ: 138.1, (d, C₃'), 117.8 (t, C₄'), 93.7 (t, OCH₂O), 79.6 (d, C₂'), 75.2 (d, C₂'), 71.3 (d, C₃'), 67.5 (t, C₆'), 55.3 (q, OCH₃), 37.8 (t, C₁'), 33.6 (t, C₄'), 25.7 (q, (CH₃)₃CSi), 25.6 (t, C₅'), 17.9 (s, (CH₃)₃C₃Si), -3.9 (q, CH₃Si), -4.7 (q, CH₃Si).

IR (CHCl₃) ν_{max} 3019, 3010, 2955, 2887, 2857, 1439, 1256, 1216, 1210, 1131, 1097, 1067, 994, 933 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.) 285 ([M-OCH₃]⁺, 4), 269 ([M-OCH₂OCH₃]⁺, 23), 211 (43), 157 (73), 137 (71), 101 (47), 89 (64), 75 (96), 73 (94), 71 (100), 57 (63).

AE Calculado para C₁₇H₃₄O₄Si: C, 61.77; H, 10.37. Observado: C, 61.67; H, 10.47.

Preparación de los compuestos (2R/2S, 3S, 4aR, 8aS)-3-metoximetoxi-octahidro pirano [3-2-b] piran-2-ol (196):



196

En 66 mL de H₂O se disolvieron 8.6 g (3 eq., 63.57 mmoles) de NMO y un cristal de OsO₄. Después de agitar durante 15 minutos se añadieron 7 g (21.2 mmoles) del alqueno **195** disueltos en THF y acetona (1:1) (132 mL). La evolución de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina completándose en 24 horas. Al cabo de ese tiempo se añadió una disolución saturada de bisulfito sódico (Na₂ S₂O₃), se agitó unos 10 minutos y continuación se extrajo con AcOEt (3 x 200 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y, después de filtrar y concentrar, el crudo (5.8 g, 75%) se utilizó en la siguiente reacción sin posterior purificación:

Se disolvió el crudo (5.8 g, 15.93 mmoles) en THF (160 mL) , se añadió (nBu)₄NF (5 g, 19.12 mmoles) y se agitó la mezcla durante 6 horas tras las cuales se concentró sin extraer.

Para la siguiente reacción se disolvió en una mezcla de MeOH:H₂O (4:1) (160 mL) el concentrado anterior y se añadió 13.8 g (31.9 mmoles) de (NBu)₄IO₄. Tras unas 3 horas se comprobó por C.C.F. que la reacción había terminado y se concentró para eliminar el MeOH. Se extrajo de la forma habitual con AcOEt (3 x 200 mL). Se cromatografió en columna de gel de sílice (100% AcOEt) para obtener 2.8 g (12.9 mmoles) de la mezcla de lactoles **196**. Rendimiento global en los 3 pasos: 60.8%.

Datos físicos y espectroscópicos de 196:

Sólido blanco.

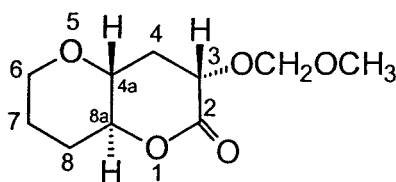
P_f = 49-51 °C.

R_f = 0.58 (sílice, AcOEt).

H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: Mezcla de isómeros, se describen únicamente algunas señales características: 5.15 (br s, 1H, H_{e2}), 4.78 (d, J = 6.7Hz, 1H, H_{a2}), 4.66 (d, J = 6.5 Hz, 4H, 2 x OCH₂O), 4.56 (brd, J = 6.7 Hz, 1H, H₃), 4.50 (br s, 1H, H₃), 3.87 (br d, J 0 11.6 Hz, 2H,), 3.69 (m, 1H,), 3.62 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.35 (m, 3H, OCH₃), 3.34 (m, 3H, OCH₃).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ :	98.2 (d, C_2), 96.3 (t, OCH_2O), 95.4 (t, OCH_2O), 91.3 (d, C_2), 67.8 (t, C_6), 67.7 (t, C_6).
IR (CHCl_3) ν_{max}	3600, 3406, 3019, 2951, 2895, 2858, 1463, 1440, 1282, 1221, 1152, 1091, 1039, 986, 914 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.)	201 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 40), 173(62), 157 (32), 129 (96), 127 (99), 101 (66), 97 (67), 84 (100), 81 (95), 71 (99), 57 (79), 55 (98).
AE	Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5$: C, 55.03%; H, 8.31. Observado: C, 55.04%; H, 8.56.

Preparación de (3S, 4aR, 8aS)-3-metoximetoxi-hexahidro pirano [3-2b] piran-2-ona (197):



197

Se disolvió la mezcla de lactoles **196** (2.75 g, 12.6mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (12.6 mL) en un balón previamente flameado que contenía tamíz molecular de 3 Å y AcONa (207 mg, 2.52 mmoles). Se añadió PCC, (4 g, 18.9 mmoles) previamente liofilizado y almacenado bajo argón, y se dejó la reacción agitando durante 12 horas. Se diluyó la mezcla con Et_2O , se filtró a través de celita y se concentró en el rotavapor. Purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (50% AcOEt/n -hexano) proporcionó la lactona **197** pura (1.8 g, 66% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 197:

Aceite

$R_f = 0.55$ (sílica, 50% AcOEt/n -hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -124.3^\circ$ (c 2.77, CHCl_3)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.9 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.27 (dd, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 1H, H_3), 4.1 (ddd,

$J = 11.0, 9.5, 4.0$ Hz, 1H, H_{8a}), 3.92 (br d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H_{e_6}), 3.39 (m, 1H, H_{a_6}), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.31 (br ddd, $J = 11.0, 10.6, 5.6$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.49 (ddd, $J = 12.7, 7.0, 5.6$ Hz, 1H, H_4), 2.20 (br dd, $J = 12.0, 4.0$, 1H, H_{e_8}), 1.93 (ddd, $J = 12.7, 10.6, 8.5$ Hz, 1H, H_4), 1.73 (m, 2H, 2 x H_7), 1.57 (m, 1H, H_{a_8}).

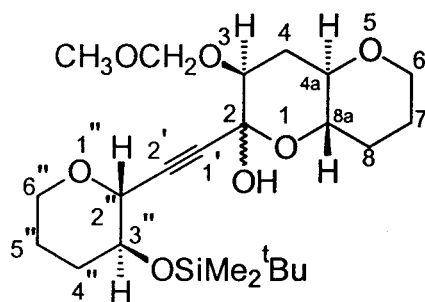
^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ : 169.7 (s, C_2), 96.0 (t, OCH_2O), 77.9 (d, C_{8a}), 74.2 (d, C_{4a}), 70.2 (d, C_3), 67.9 (t, C_6), 55.9 (q, OCH_3), 34.1 (t, C_4), 29.2 (t, C_8), 24.7 (t, C_7).

IR ($CHCl_3$) ν_{max} 3031, 3010, 2954, 2854, 1752, 1464, 1441, 1264, 1232, 1187, 1153, 1092, 1072, 1057, 1035, 964, 922 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel.) 217 ($[M+1]^+$, 4), 185 (18), 127 (21), 97 (17), 84 (41), 71 (100), 57 (20), 55 (51).

AE Calculado para $C_{10}H_{16}O_5$: C, 55.53; H, 7.46. Observado: C, 55.26; H, 7.81.

Preparación de los compuestos (2R/2S, 3S, 4aR, 8aS, 2''R, 3''S)-2-{3''-(tert-butildimetilsilanilo)-tetrahidropiran-2''-iletinil}-3-metoximetoxi-octahidropirano [3,2-b] piran-2-ol (198):



198

En un balón flameado y, bajo atmósfera de argón, fue disuelto el compuesto dibromado **150** (2.85 g, 7.09 mmoles) en 60 mL de THF perfectamente seco y se enfrió la disolución a $-78^\circ C$. Se añadió el n-BuLi (9.45 mL, 1.5M en n-hexano, 14.1 mmoles) y se esperó a que la temperatura subiese a $-35^\circ C$ comprobándose que el producto de partida había desaparecido. Se adicionó entonces la lactona **197** (1.5 g,

6.75 mmoles) disuelta en THF (11 mL) y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se siguió la reacción por C.C.F. y, cuando se comprobó que había terminado poco tiempo después de adicionar la lactona **197**, se añadió H₂O (20 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 150 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y, el residuo resultante de filtrar y concentrar, se cromatografió en columna de gel de sílice (30% AcOEt/n-hexano) para obtener los compuestos **198** como una mezcla de epímeros en el C₂ anomérico (2.35 g, 77%).

Datos físicos y espectroscópicos de la mezcla de hemicetales (198) (1.5 :1):

Aceite.

R_f = 0.36 (sílica, 40% AcOEt/n-hexano).

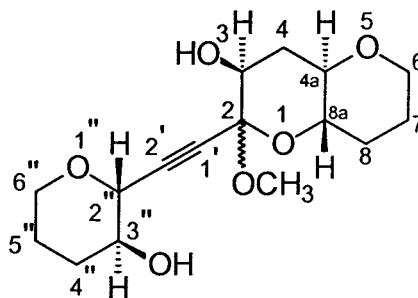
La espectroscopía de ¹H RMN y ¹³C RMN es de difícil resolución debido a la complejidad de la mezcla, pero aparece recogida en el apéndice de espectros .

IR (CHCl₃) ν_{max} 3017, 2953, 2992, 2857, 1215, 1205, 1210, 1129, 1104, 1089, 1067, 1037 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.) 399 ([M-^tBu]⁺, 1), 157 (31), 145 (20), 127 (79), 101 (42), 97 (53), 83 (26), 75 (58), 73 (100), 71 (86), 57 (24), 55 (34).

AE Calculado para C₂₃H₄₀O₇Si: C, 60.50; H, 8.83. Observado: C, 60.57; H, 8.97.

Preparación de los compuestos (2R/2S, 3S, 4aR, 8aS, 2''R, 3''S)-2-(3''-hidroxi tetrahidropiran-2''-iletinil)-2-metoxi octahidropirano [3,2-b] piran -3-ol (199):



199

Se disuelve la mezcla de compuestos **198** (2 g, 4.42 mmoles) en MeOH (442 mL) y se añade una punta de espátula de ACS. Después de 24 horas se comprobó que la reacción había terminado. Se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH y se cromatografió el residuo resultante (100% AcOEt) obteniéndose la mezcla de dioles **199** (1.1 g, 80% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de la mezcla de cetales (199**) (1.3 :1):**

Aceite amarillo pálido.

$R_f = 0.40$ (sílica, 100% AcOEt).

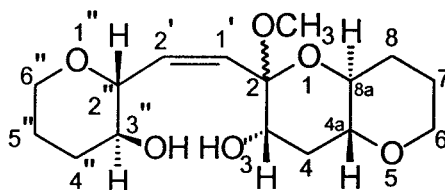
La espectroscopía de la mezcla de ^1H RMN y ^{13}C RMN aparece recogida en el apéndice de espectros, donde se indican algunas señales características.

IR (CHCl_3) ν_{max} 3587, 3020, 2947, 2858, 1331, 1266, 1231, 1221, 1216, 1170, 1086 1059, 1036, 961, 949 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel.) 312 (M^+ , 2), 280 ($[\text{M}-\text{HOCH}_3]^+$, 26), 210 (23), 167 (16), 135 (30), 127 (90), 97 (59), 84 (100), 81 (37), 71 (100), 55 (58).

AE Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6$: C, 61.54; H, 7.7. Observada: C, 61.64; H, 8.0.

Preparación de (2R/2S, 3S, 4aR, 8aS, 2''R, 3''S)-2-[2'-(3''-hidroxi tetrahidropiran-2''-il) vinil]-2-metoxi octahidro pirano [3,2-b] piran-3-ol.



200

La mezcla de dioles **199** (1 g, 3.2 mmoles) fue disuelta en MeOH (320 mL) y se añadió Pd/C al 10% en Pd en una cantidad catalítica. Después de 2 horas de agitación, bajo atmósfera de hidrógeno, la reducción parcial del acetileno al doble enlace Z, se había completado y la reacción se filtró a través de celita y se concentró en

el rotavapor. Tras la cromatografía (100% AcOEt/n-hexano) se obtuvo la mezcla de epímeros en **C₂, 200** (650 mg, 65%).

Datos físicos y espectroscópicos de la mezcla de cetales (200) (1.2 : 1):

Aceite.

$R_f = 0.44$ (sílica, 100% AcOEt/n-hexano).

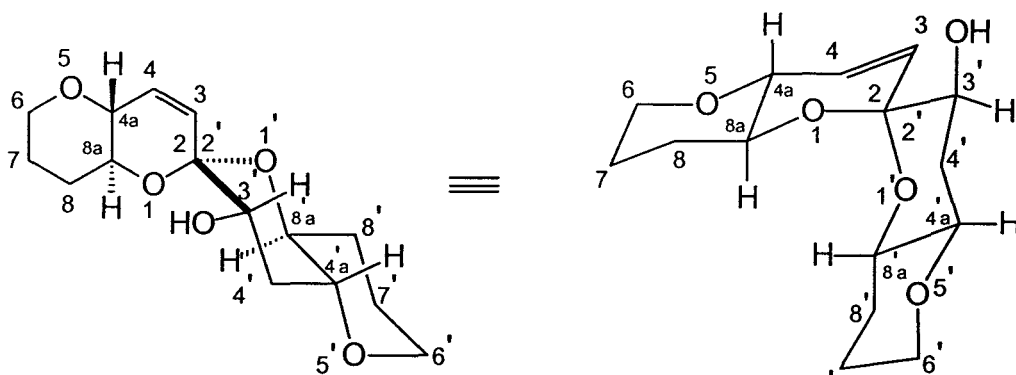
La espectroscopía de ¹H RMN y ¹³C RMN es de difícil resolución debido a la complejidad de la mezcla, pero aparece recogida en el apéndice de espectros .

IR (CHCl₃) ν_{max} 3469, 2946, 2857, 1234, 1217, 1209, 1086, 1076, 1040, 1021, cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.) 283 ([M-CH₃OH]⁺, 12), 226 (28), 155 (20), 127 (61), 97 (44), 84 (83), 71 (100), 55 (37).

AE Calculado para C₁₆H₂₆O₆: C, 61.14; H, 8.30. Observado: C, 61.10; H, 8.47.

Preparación del (2S, 4aR, 8aS, 3'S, 4'aR, 8'aS)- Espiro|(2, 4a, 6, 7, 8, 8a)- hexahidro pirano [3,2-b] pirano-2, 2'- octahidropirano [3,2-b] piran-3'-ol|(215):



215

Se disolvieron 630mg de **200** (2mmoles) en 200 mL de CH₃CN recién destilado. Se enfrió la mezcla a -30°C y se añadió BF₃·Et₂O recién destilado (0.35 mL, 2.20 mmoles). Después de 20 minutos, la reacción había finalizado y se diluyó con Et₂O (300 mL). Se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 200 mL) y NaCl (200 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró a presión

reducida. La columna cromatográfica (100% AcOEt/n-hexano) proporcionó 500mg del espiro alcohol **215** (88% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de **215**:

Aceite muy denso.

$R_f = 0.59$ (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -33.8^\circ$ (c 2.61, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.06 (d, $J = 10.2$, 1H, H_3), 5.53 (d, $J = 10.2$, 2.1 Hz, 1H, H_4), 3.94 (br d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H_{e_6}), 3.88 (br d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H_{e_6}), 3.58 (m, 3H, H_{8a} , H_{4a} , H_3), 3.45 (ddd, $J = 10.7$, 9.7, 4.1 Hz, 1H, H_{a_6}), 3.41 (ddd, $J = 11.5$, 11.5, 4.1 Hz, 1H, $\text{H}_{8'a}$), 3.36 (m, 1H, H_{a_6}), 2.98 (ddd, $J = 11.5$, 9.5, 4.1 Hz, 1H, $\text{H}_{4'a}$), 2.2 (m, 1H, H_4), 1.99 (m, 3H, H_{e_8} , H_{e_7}), 1.73 (m, 4H, 2 x H_7 , H_7 , H_4), 1.55 (dddd, $J = 11.5$, 11.5, 11.5, 5.8 Hz, 1H, H_{a_8}), 1.41 (dddd, $J = 11.6$, 11.6, 10.6, 5.8 Hz, 1H, H_{a_8}).

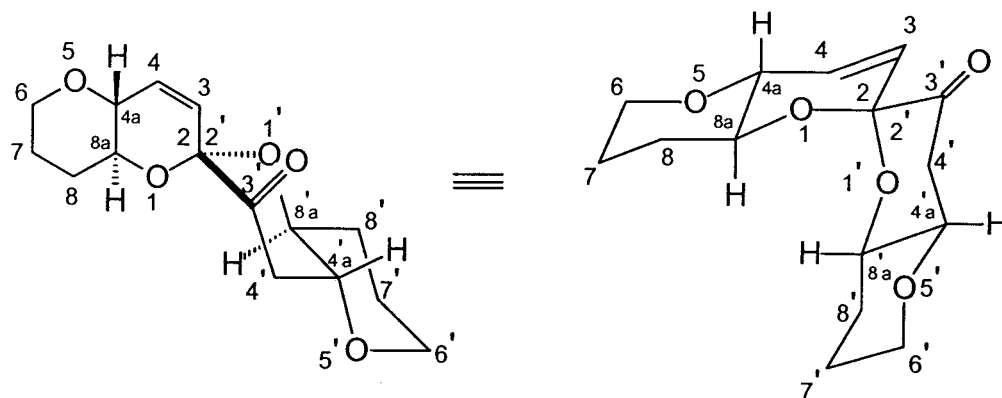
$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 133.5(d, C_3), 128.3 (d, C_4), 96.5 (s, C_2), 76.7 (d, $\text{C}_{4'a}$), 75.5 (d, C_{4a}), 70.7 (d, C_3), 70.0 (d, C_{8a}), 69.6 (d, $\text{C}_{8'a}$), 68.3 (t, C_6), 67.8 (t, C_6), 34.1 (t, C_4), 29.0 (t, C_8), 28.9 (t, C_8), 25.6 (t, C_7 ó C_7), 25.5 (t, C_7 ó C_7).

IR (CHCl_3) ν_{max} 3692, 3587, 3022, 3012, 2950, 2857, 1602, 1493, 1395, 1353, 1223, 1184, 1116, 1020, 980, 960 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel.) 282 (M^+ , 9), 155 (83), 97 (26), 84 (95), 83 (16), 81 (17), 71 (100), 55 (49).

AE Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 63.81; H, 7.85. Observado: C, 63.83; H, 7.99.

Preparación del (2S, 4aR, 8aS, 4'aR, 8'aS)-Espiró|(2, 4a, 6, 7, 8, 8a)-hexahidropirano [3,2-b] pirano-2, 2'- octahidropirano [3,2-b] piran-3'-ona |(216):



216

El espiro alcohol **215** (500 mg, 1.77 mmoles) se añadió disuelto en CH_2Cl_2 (18 mL) a un balón que contenía tamiz molecular de 4 Å y NMO (359.5 mg, 2.66 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió después TPAP en cantidad catalítica. Transcurridas 2 horas se comprobó por C.C.F. que la reacción había terminado, se diluyó con CH_2Cl_2 (60 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de sulfito sódico (Na_2SO_3) (40 mL) y con otra de NaCl (3 x 40mL). La fase orgánica se secó, filtró y el residuo se purificó en columna cromatográfica (50% AcOEt/n-hexano) para obtener **216** (400 mg) con un 81% de rendimiento.

Datos físicos y espectroscópicos de 216:

Sólido blanco.

$P_f = 119^\circ\text{C}$.

$R_f = 0.78$ (sílica, 75% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -18.27^\circ$ (c 1.95, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.1(d, $J = 10.4$, 1H, H_3), 5.6 (dd, $J = 10.4$, 2.0 Hz, 1H, H_4), 3.90 (m, 3H, H_{e_6} , H_{e_7} , $\text{H}_{8'a}$), 3.64 (ddd, $J = 9.0$, 9.0, 4.0 Hz, 1H, H_{8a}), 3.57 (dd, $J = 9.0$, 2.0 Hz, 1H, H_{4a}), 3.39 (m, 2H, H_{a_6} , H_{a_6}), 3.24 (ddd, $J = 12.1$, 9.4, 5.0 Hz, 1H, $\text{H}_{4'a}$), 2.87 (dd, $J = 13.4$, 12.2 Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 2.8 (dd, $J = 13.4$, 5.0 Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 2.08 (dd, $J = 8.5$, 3.5 Hz, 1H, H_{e_8}), 2.02 (br dd, $J = 12.0$, 3.0 Hz, 1H, H_{e_8}), 1.78 (m, 4H, 2 x H_7 , 2 x H_7), 1.51 (m, 2H, H_{a_8} , H_{a_8}).

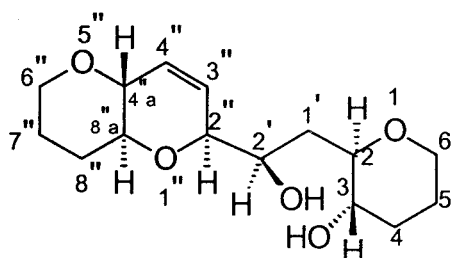
$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 199.5 (s, C_3), 133.3(d, C_3), 124.8 (d, C_4), 96.7 (s, C_2), 78.0 (d, $\text{C}_{4'a}$), 75.1 (d, C_{4a}), 70.5 (d, C_{8a}), 70.1 (d, $\text{C}_{8'a}$), 68.3 (t,

	C_6 ó C_6'), 67.8 (t, C_6' ó C_6), 42.8 (t, C_4'), 28.9 (t, C_8 ó C_8), 28.9 (t, C_8 ó C_8'), 25.6 (t, C_7 ó C_7), 25.3 (t, C_7 ó C_7).
IR ($CHCl_3$) ν_{max}	3020, 3012, 2951, 2857, 1729, 1283, 1223, 1216, 1159, 1113, 1092, 1077, 1040, 1002, 984, 962 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.)	281(M^++1 , 3), 252 (26), 155 (41), 148 (34), 98 (100), 97 (63), 84 (75), 83 (100), 71 (100), 69 (41), 57 (55), 56 (98), 55 (99).
AE	Calculado para $C_{15}H_{20}O_5$: C, 64.27; H, 7.19. Observado: C, 64.18; H, 7.32.

Preparación de los compuestos:

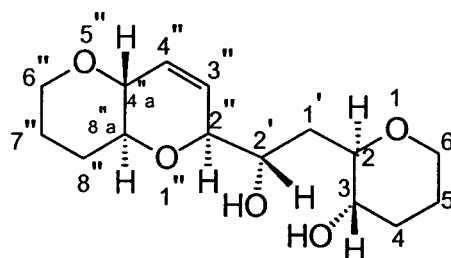
(2R, 3S, 2'R, 2''S, 4''aR, 8''aS)- 2-[2'-(2'', 4''a, 6'', 7'', 8'', 8''a)-hexahidropirano [3,2-b] piran-2''-il]-2'-hidroxietil]-tetrahidropirano-3-ol (221)

y (2R, 3S, 2'S, 2''S, 4''aR, 8''aS)- 2-[2'-(2'', 4''a, 6'', 7'', 8'', 8''a)-hexahidropirano [3,2-b] piran-2''-il]-2'-hidroxietil]-tetrahidropirano-3-ol (222):



mayoritario

221



minoritario

222

Se disolvieron en 12.7 mL de CH_3CN recién destilado 355 mg de **216** (1.27 mmoles) y se bajó la temperatura a $-15^\circ C$ para añadir 1.63 mL de Et_3SiH (10.16 mmoles) y 0.79 mL de $BF_3 \cdot Et_2O$ (6.35 mmoles). Después de 20 minutos de agitación la reacción había terminado y se lavó con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 40 mL) y $NaCl$ (40 mL), después de haber diluido con Et_2O (60 mL). La capa orgánica se secó entonces sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. La columna cromatográfica (100% $AcOEt$) permitió obtener los productos **221** y **222** en proporciones 30:1 (245 mg de **221** y 8 mg de **222**) con un 71% de rendimiento.

Datos físicos y espectroscópicos de (2R, 3S, 2'R, 2''S, 4''aR, 8''aS)- 2-[2'-(2'', 4''a, 6'', 7'', 8'', 8''a)-hexahidropirano [3,2-b] piran-2''-il)-2'-hidroxietil]-tetrahidropiran-3-ol (221):

Sólido blanco.

$P_f = 148-150\text{ }^\circ\text{C}$.

$R_f = 0.28$ (sílica, 75% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -46.33^\circ$ (c 0.6, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.87 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{3''}$), 5.69 (ddd, $J = 10.4, 2.0, 2.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 4.24 (br s, 1H, $\text{H}_{2''}$), 3.89 (br d, $J = 11.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.84 (m, 2H, $\text{H}_{2''}, \text{H}_{6''}$), 3.41 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''a}$), 3.27 (ddd, $J = 11.1, 11.1, 3.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.21 (m, 4H, $\text{H}_{6''}, \text{H}_3, \text{H}_{8''a}, \text{H}_2$), 2.07 (br dd, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 2.01 (br dd, $J = 12.1, 3.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{8''}$), 1.9 (ddd, $J = 14.8, 9.8, 5.1$ Hz, 1H, H_1), 1.72 (m, 3H, $\text{H}_1, 2 \times \text{H}_{7''}$), 1.63 (m, 2H, $2 \times \text{H}_5$), 1.48 (dddd, $J = 12.0, 12.0, 12.0, 5.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{8''}$), 1.35 (br ddd, $J = 12.4, 12.0, 11.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 129.6 (d, $\text{C}_{3''}$), 127.1 (d, $\text{C}_{4''}$), 80.7 (d, C_2), 78.8 (d, $\text{C}_{2''}$), 75.6 (d, $\text{C}_{4''a}$), 75.2 (d, $\text{C}_{8''a}$), 70.8 (d, C_2), 70.5 (d, C_3), 68.2 (t, $\text{C}_{6''}$), 67.7 (t, C_6), 35.7 (t, C_1), 32.6 (t, C_4), 29.3 (t, $\text{C}_{8''}$), 25.7 (t, $\text{C}_{7''}$), 25.6 (t, C_5).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, C_6D_6) δ : 5.98 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{3''}$), 5.68 (ddd, $J = 10.5, 2.2, 2.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 4.16 (br s, 1H, $\text{H}_{2''}$), 3.93 (br s, 1H, H_2), 3.75 (ddd, $J = 11.5, 4.7, 3.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.7 (br d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.5 (br s, 1H, $\text{H}_{4''a}$), 3.2 (m, 4H, $\text{H}_{8''a}, \text{H}_{6''}, \text{H}_2, \text{H}_3$), 3.1 (br dd, $J = 11.9, 10.1$, 1H, $\text{H}_{6''}$), 2.88 (br s, 1H, OH), 2.48 (br s, 1H, OH), 2.02 (ddd, $J = 14.2, 9.6, 4.5$ Hz, 1H, H_1), 1.87 (m, 3H, $\text{H}_{8''}, \text{H}_4, \text{H}_1$), 1.49 (m, 2H, $2 \times \text{H}_5$), 1.36 (m, 3H, $2 \times \text{H}_{7''}, \text{H}_{8''}$), 1.22 (m, 1H, H_4).

$^{13}\text{C RMN}$ (C_6D_6) δ : 129.5 (d, $\text{C}_{3''}$), 127.3 (d, $\text{C}_{4''}$), 80.8 (d, C_2), 78.9 (d, $\text{C}_{2''}$), 75.8 (d, $\text{C}_{4''a}$), 75.2 (d, $\text{C}_{8''a}$), 70.9 (d, C_2), 70.5 (d, C_3), 67.8 (t, $\text{C}_{6''}$), 67.4 (t, C_6), 35.9 (t, C_1), 32.8 (t, C_4), 29.4 (t, $\text{C}_{8''}$), 25.8 (t, $\text{C}_{7''}$ ó C_5), 25.6 (t, $\text{C}_{7''}$ ó C_5).

IR (CHCl ₃) ν_{\max}	3460, 3011, 2947, 2857, 1456, 1272, 1232, 1216, 1094, 1057, 967 cm ⁻¹ .
EM a m/z (int. rel.)	266([M-H ₂ O] ⁺ , 1), 248(1), 140 (36), 127 (36), 101 (31), 81 (100), 71 (66), 57 (15), 55 (28).
AE	Calculado para C ₁₅ H ₂₄ O ₅ : C, 63.36; H, 8.51. Observado: C, 63.24; H, 8.54.

Datos físicos y espectroscópicos de (2R, 3S, 2'S, 2''S, 4''aR, 8''aS)- 2-[2'-(2'', 4''a, 6'', 7'', 8'', 8''a-hexahidropirano [3,2-b] piran-2''-il)-2'-hidroxietil]-tetrahidropiran-3-ol (222):

Aceite.

$R_f = 0.36$ (sílica, 75% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -4.76^\circ$ (c 0.55, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.90 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H_{3''}), 5.79 (ddd, $J = 10.5, 2.0, 2.0$ Hz, 1H, H_{4''}), 4.25 (br s, 1H, H_{2''}), 3.92 (m, 3H, H_{2'}, He_{6''}, He₆), 3.59 (br d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H_{4''a}), 3.46 (ddd, $J = 11.6, 11.0, 3.6$ Hz, 1H, Ha_{6''}), 3.37 (m, 2H, Ha₆, H₃), 3.25 (m, 2H, H₂, H_{8''a}), 2.07 (m, 3H, H_{1'}, He_{8''}, H₄), 1.70 (m, 5H, H_{1'}, 2 x H_{7''}, 2 x H₅), 1.53 (dddd, $J = 11.7, 11.7, 11.7, 5.3$ Hz, 1H, Ha_{8''}) 1.41 (m, 1H, Ha₄).

¹³C RMN (CDCl₃) δ : 129.3 (d, C_{3''}), 127.6 (d, C_{4''}), 82.4 (d, C₂), 77.9 (d, C_{2''}), 75.6 (d, C_{4''a}), 75.1 (d, C_{8''a}), 72.4 (d, C_{2'}), 70.2 (d, C₃), 68.2 (t, C_{6''}), 67.7 (t, C₆), 34.2 (t, C_{1'}), 32.4 (t, C₄), 29.3 (t, C_{8''}), 25.8 (t, C_{7''} ó C₅), 25.5 (t, C₅ ó C_{7''}).

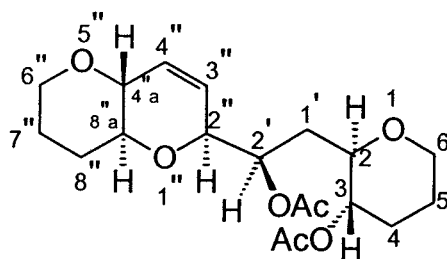
¹H RMN (400 MHz, C₆D₆) δ : 6.08 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H_{3''}), 5.93 (ddd, $J = 10.4, 2.0, 2.0$ Hz, 1H, H_{4''}), 4.43 (ddd, $J = 5.1, 2.0, 2.0$ Hz, 1H, H_{2''}), 4.17 (ddd, $J = 9.1, 5.1, 2.0$ Hz, 1H, H_{2'}), 3.75 (dd, $J = 11.4, 4.7$ Hz, 1H, He_{6''}), 3.57 (m, 2H, H_{4''a}, He₆), 3.25 (m, 2H, H_{8''a}, H₃), 3.15 (m, 2H, Ha_{6''}, H₂), 2.94 (ddd, $J = 12.3, 2.0, 2.0$ Hz, 1H, Ha₆), 2.32 (ddd, $J = 14.5, 2.3, 2.0$ Hz, 1H, H_{1'}), 1.85 (m, 3H, H_{8''}, H₄, H_{1'}), 1.43 (m, 3H, H₅, H_{7''}, H_{8''}), 1.36 (m, 3H, H_{7''}, H₄, H₅).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ :	129.6 (d, $\text{C}_{3''}$), 128.0 (d, $\text{C}_{4''}$), 82.8 (d, C_2), 78.2 (d, $\text{C}_{2''}$), 75.9 (d, $\text{C}_{4''a}$), 75.3 (d, $\text{C}_{8''a}$), 72.6 (d, C_2), 70.0 (d, C_3), 67.7 (t, $\text{C}_{6''}$), 67.2 (t, C_6), 34.3 (t, C_1), 32.6 (t, C_4), 29.5 (t, $\text{C}_{8''}$), 25.8 (t, $\text{C}_{7''}$ ó C_5), 25.5 (t, C_5 ó $\text{C}_{7''}$).
IR (CHCl_3) ν_{max}	3476, 3022, 3011, 2947, 2857, 1456, 1369, 1264, 1223, 1211, 1094, 1049, 1011, 968 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.)	285 ($[\text{M}+1]^+$, 1), 266($[\text{M}-18]^+$, 2), 145 (44), 140 (100), 127 (78), 101 (33), 83 (20), 81 (73), 71 (46), 55 (19).
AE	Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_5$: C, 63.36.; H, 8.51. Observado: C, 63.41; H, 8.68.

Para corroborar la posición de los alcoholes en la molécula estos fueron acetilados, comprobándose el desplazamiento de las señales.

Compuesto 221 (diacetato):

Datos espectroscópicos del compuesto 221 acetilado: (2R, 3S, 2'R, 2''S, 4''aR, 8''aS)- Acido acético 2-[2'-(2'', 4''a, 6'', 7'', 8'', 8''a-hexahidropirano [3,2-b] piran-2''-il)-2'-acetoxietil]-tetrahidropiran-3-il- éster:



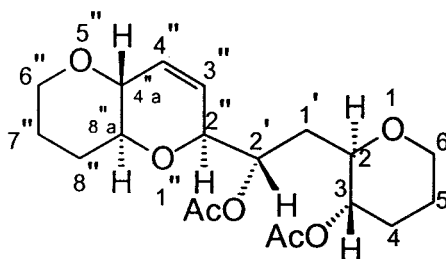
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.86 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{3''}$), 5.54 (ddd, $J = 10.4, 1.9, 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 5.1 (ddd, $J = 10.5, 2.4, 2.4$ Hz, 1H, H_2), 4.39 (m, 2H, $\text{H}_3, \text{H}_{2''}$), 3.86 (br dd, $J = 11.4, 4.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.82 (ddd, $J = 11.6, 2.1, 2.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.5 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''a}$), 3.39 (ddd, $J = 11.4, 11.4, 4.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.20 (ddd, $J = 11.6, 11.6, 2.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.13 (m, 2H, $\text{H}_{8''a}, \text{H}_2$), 2.1 (br ddd, $J = 12.6, 3.5, 3.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 2.05 (s, 3H, CH_3COO), 1.99 (s, 3H, CH_3COO), 1.98 (m, 1H, $\text{H}_{8''}$), 1.87 (ddd, $J = 14.8, 10.5, 1.8$ Hz, 1H,

H₁), 1.67 (m, 2H, 2 x H₇), 1.59 (m, 2H, 2 x H₅), 1.49 (dddd, J = 12.5, 11.9, 11.6, 6.0 Hz, 1H, Ha₈), 1.43 (ddd, J = 14.8, 10.8, 2.4 Hz, 1H, H₁), 1.34 (br ddd, J = 12.6, 12.6, 4.6 Hz, 1H, Ha₄).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 170.7 (s, CH₃C=O), 170.4 (s, CH₃C=O), 129.9 (d, C₃), 126.9 (d, C₄), 76.7 (d, C₂), 75.6 (d, C₂), 75.3 (d, C_{4a}), 75.2 (d, C_{8a}), 72.1 (d, C₂), 71.7 (d, C₃), 68.2 (t, C₆), 67.6 (t, C₆), 31.1 (t, C₁), 29.4 (t, C₄ ó C₈), 29.3 (t, C₄ ó C₈), 25.8 (t, C₇), 25.1 (C₅), 21.4 (q, CH₃COO), 21.3 (q, CH₃COO).

Compuesto 222 (diacetato):

Datos espectroscópicos del compuesto acetilado: (2R, 3S, 2'S, 2''S, 4''aR, 8''aS)- Acido acético 2-[2'-(2'', 4''a, 6'', 7'', 8'', 8''a-hexahidropirano [3,2-b] piran-2''-il)-2'-acetoxietil]-tetrahidropiran-3-il-éster .



¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.89 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H₃), 5.66 (ddd, J = 10.3, 2.0, 2.0 Hz, 1H, H₄), 5.21 (m, 1H, H₂), 4.48 (m, 1H, H₃), 4.35 (m, 1H, He₂), 3.9 (m, 2H, He₆, He₆), 3.58 (br d, J = 7.0 Hz, 1H, H_{4a}), 3.43 (ddd, J = 11.5, 9.8, 3.2 Hz, 1H, Ha₆), 3.36 (ddd, J = 10.5, 8.8, 3.1 Hz, 1H, H₂), 3.28 (m, 1H, Ha₆), 3.21 (m, 1H, H_{8a}), 2.14 (m, 1H, He₄), 2.09 (m, 1H, He₈), 2.03 (m, 1H, H₁), 2.01 (s, 6H, 2 x CH₃COO), 1.73 (m, 6H, H₁, 2 x H₇, 2 x H₅, Ha₈), 1.43 (m, 1H, Ha₄).

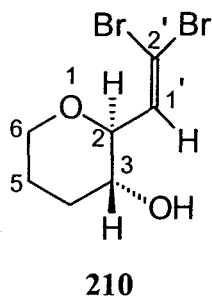
¹³C RMN (CDCl₃) δ: 170.2 (s, CH₃C=O), 166.7 (s, CH₃C=O), 129.8 (d, C₃), 127.2 (d, C₄), 77.2 (d, C₂ ó C₂), 75.6 (d, C₂ ó C₂), 75.4 (d, C_{4a}), 75.1 (d, C_{8a}), 72.1 (d, C₃), 71.7 (d, C₂), 68.2 (t, C₆), 67.4 (t, C₆), 32.1 (t, C₁), 29.3 (t, C₄ ó C₈), 29.2 (t,

C₄ ó C₈), 25.7 (t, C₇), 24.9 (C₅), 21.2 (q, CH₃COO),
21.1 (q, CH₃COO).

*Preparación del dibromo vinilo 211, enantiómero de la dibromoolefina 150
obtenida del glucal, a partir del compuesto 209 :*

Para una mejor comprensión se aconseja ver la secuencia indicada en el Esquema 22, el resto de las reacciones no son descritas pues ya han sido publicadas ((i) Nicolaou, K.C.; Duggan, M.E.; Hwang, C.-K.; Sommers, P.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7260. (ii) Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Marron, B.E.; DeFrees, S.A.; Couladouros, E.A.; Abe, Y.; Carrol, P.J.; Snyder, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3040).

Preparación del compuesto (2S, 3R)-2-(2',2'-dibromo vinil) tetrahidropiran-3-ol (210):



Se disolvió el epóxido **209** (3.92 g, 13.7 mmoles) en 137 mL de CH₂Cl₂ y se añadió 317 mg de ACS (1.37 mmoles, 0.1 eq). Después de 1 hora, la reacción había acabado por C.C.F. Se paró la misma añadiendo una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y, a continuación, se extrajo con CH₂Cl₂ de la forma habitual. Tras la cromatografía en una columna de media presión de gel de sílice (1% acetona/ CH₂Cl₂) se obtuvieron 3.65 g del producto ciclado **210** (93 % de rendimiento)

Datos físicos y espectroscópicos de 210:

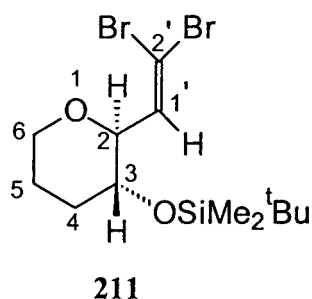
Aceite

R_f = 0.34 (sílica, 1% Acetona/CH₂Cl₂).

[α]_D²⁵ = +9.16° (c 2.08, CHCl₃)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ :	6.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 3.90 (br d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H_{e_6}), 3.78 (dd, $J = 8.6, 8.3$ Hz, 1H, H_2), 3.42 (m, 2H, $\text{H}_{a_6}, \text{H}_3$), 2.16 (ddd, $J = 12.5, 4.8, 3.2$ Hz, 1H, H_{e_4}), 1.98 (s, 1H, OH), 1.69 (m, 2H, 2 x H_5), 1.47 (dddd, $J = 12.5, 12.5, 10.7, 6.3$ Hz, 1H, H_{a_4}).
^{13}C RMN (CDCl_3) δ :	136.5 (d, $\text{C}_{1'}$), 94.9 (s, $\text{C}_{2'}$), 82.4 (d, C_2), 69.6 (d, C_3), 67.4 (t, C_6), 31.9 (t, C_4), 25.1 (t, C_5).
IR (CHCl_3) ν_{max}	3500, 3012, 2946, 2930, 2858, 1212, 1087, 1057, 1028, 970 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.)	286 (M^+ , 3), 216 (98), 215 (100), 199 (27), 119 (54), 117 (45), 107 (65), 100 (64), 71 (100), 57 (85), 55 (67), 53 (50).
AE	Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}_2$: C, 29.40; H, 3.52. Observado: C, 29.58; H, 3.60.

Preparación del compuesto (2S, 3R)-2-(2',2'-dibromo vinil)-3-(tert butil dimetil silanilo) tetrahidropirano (211):



Se añadió TBSCl (1.73 g) a una disolución del producto **210** (3 g, 10.4 mmoles) en CH_2Cl_2 (104 mL) e imidazol (1.06 g, 15.6 mmoles) y se agitó la mezcla durante 5 horas. Se añadió 40 mL de una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró para obtener, tras la purificación del residuo en una columna cromatográfica al 5% en AcOEt/n-hexano , 4 g del producto sililado **211** (96% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de 211:

Aceite

$R_f = 0.75$ (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +3.38^\circ$ (c 1.45, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 3.89 (br dd, $J = 9.5, 1.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'}$), 3.78 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H, H_2), 3.39 (m, 2H, $\text{H}_3, \text{H}_{6'}$), 2.04 (br d, $J = 12.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 1.67 (m, 2H, 2 x H_5), 1.5 (dddd, $J = 12.5, 12.5, 12.5, 2.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 0.9 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.06 (s, 6H, 2 x CH_3Si).

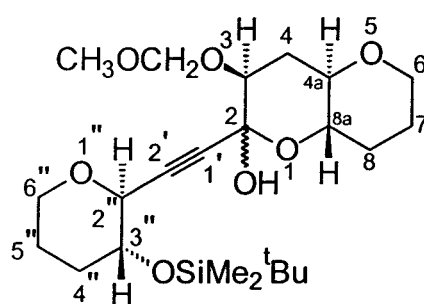
$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 137.4 (d, $\text{C}_{1'}$), 94.2 (s, C_2), 82.7 (d, C_2), 70.4 (d, C_3), 67.5 (t, C_6), 33.3 (t, C_4), 25.7 (q, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.2 (t, C_5), 17.9 (s, CH_3CSi), -4.4 (q, CH_3Si), -4.7 (q, CH_3Si).

IR (CHCl_3) ν_{max} 2953, 2930, 2858, 1258, 1226, 1116, 1004, 1079, 856 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel.) 343($[\text{M}-\text{tBu}]^+$, 15), 199 (11), 139 (20), 137 (18), 101 (48), 75 (100), 73 (100), 71 (89), 59 (54), 57 (49).

AE Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{SiBr}_2$: C, 39.01; H, 6.04. Observado: C, 39.02; H, 6.24.

Preparación de los compuestos (2R/2S, 3S, 4aR, 8aS, 2''S, 3''R)-2-{3''-(tert-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2''-iletinil}-3-metoximetoxi-octahidropirano [3,2-b] piran-2-ol (212):



212

En un balón flameado y, bajo atmósfera de argón, se disolvió el compuesto dibromado 211 (890 mg, 2.21 mmoles) en 15 mL de THF perfectamente seco y se enfrió la disolución a -78°C . Se añadió el n-BuLi (2.95 mL, 1.5M en n-hexano, 4.42 mmoles) y se esperó a que la temperatura subiese a -35°C comprobándose que el producto de partida había desaparecido. Se adicionó entonces la lactona 197 (453 mg,

2.1 mmoles) disuelta en THF (6 mL) y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se siguió la reacción por C.C.F. y, cuando se comprobó que había terminado, poco tiempo después de adicionar la lactona **197**, se añadió H₂O (6 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y, el residuo resultante de filtrar y concentrar, se cromatógrafió en una columna de gel de sílice (40% AcOEt/n-hexano) para obtener los compuestos **212** como una mezcla de epímeros en el C₂ anomérico (779 mg, 78% de rendimiento).

Se ensayó el acoplamiento con el compuesto dibromado sin el protector de silicio, es decir, con el alcohol libre, y los rendimientos fueron pésimos.

Datos físicos y espectroscópicos de la mezcla (**212**) (1.2 : 1):

Aceite amarilloso.

R_f = 0.48 (sílica, 40% AcOEt).

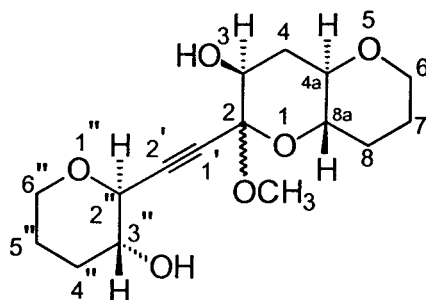
La espectroscopía de ¹H RMN y ¹³C RMN de la mezcla aparece recogida en el apéndice de espectros, donde se indican algunas señales características.

IR (CHCl₃) ν_{max} 3692, 3593, 3012, 2953, 2931, 2896, 2858, 1253, 1222, 1129, 1104, 1067, 1036, 987, 839 cm⁻¹.

EM a m/z (int. rel.) 400 ([M-^tBu]⁺, 1), 337 (10), 157 (24), 145 (16), 127 (56), 101 (38), 97 (42), 75 (56), 73 (100), 71 (70), 55 (29).

AE Calculado para C₂₃H₄₀O₇Si: C, 60.50; H, 8.83.
Observado: C, 60.57; H, 8.97.

Preparación del (2R/2S, 3S, 4aR, 8aS, 2''S, 3''R)-2-(3''-hidroxi tetrahidropiran-2''-iletinil)-2-metoxi octahidropirano [3,2-b] piran -3-ol (**213**):



213

Se disuelve la mezcla de compuestos **212** (760 mg, 1.68 mmoles) en MeOH (17 mL) y se añade una punta de espátula de ACS (ácido cánfor sulfónico). Después de 24 horas se comprobó que la reacción había terminado. Se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH y se cromatografió el residuo resultante (100% AcOEt) obteniéndose la mezcla de dioles **214** epímeros en el C₂ (430 mg, 82% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de la mezcla de epímeros **213**:

Aceite amarillo pálido.

R_f = 0.39 (sílica, 100% AcOEt).

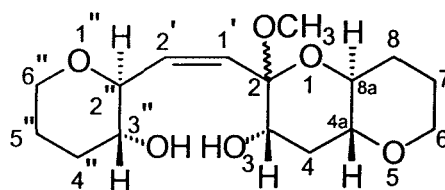
La espectroscopía de la mezcla de ¹H RMN y ¹³C RMN aparece recogida en el apéndice de espectros.

IR (CHCl₃) ν_{max} 3595,3455, 3020, 2947, 2858, 1331, 1266, 1231, 1221, 1216, 1170, 1086 1059, 1036, 989, 949 cm⁻¹.

EM a *m/z* (int. rel.) 312 (M⁺, 3), 167 (16), 135 (38), 127 (99), 97 (74), 84 (100), 83 (67), 81 (66), 71 (100), 69 (65), 67 (50), 57 (37), 56 (43), 55 (98), 53 (57).

AE Calculado para C₁₆H₂₄O₆: C, 61.54; H, 7.7. Observado: C, 61.35; H, 8.02.

Preparación de (2R/2S, 3S, 4aR, 8aS, 2''S, 3''R) -2-[2'-(3''-hidroxi tetrahidropirano-2''-il) vinil]-2-metoxi octahidropirano [3,2-b] piran-3-ol (214**):**



214

La mezcla de dioles **213** (420 mg, 1.35 mmoles) fue disuelta en AcOEt (14 mL) y se añadió Pd/CaCO₃ (Lindlard) envenenado con quinoleina. Se siguió la reacción por ¹H RMN y, después de 10 horas de agitación bajo atmósfera de hidrógeno, la reducción parcial del acetileno se había completado. Se filtró a través de celita y se concentró en el rotavapor. Después de la cromatografía en AcOEt se obtuvo **214** como una mezcla de epímeros en C₂ (224 mg, 53%) que se usó en la obtención de los espiros.

Datos físicos y espectroscópicos de los cetales 214:

Aceite amarillo pálido.

$R_f = 0.39$ (sílica, 100% AcOEt).

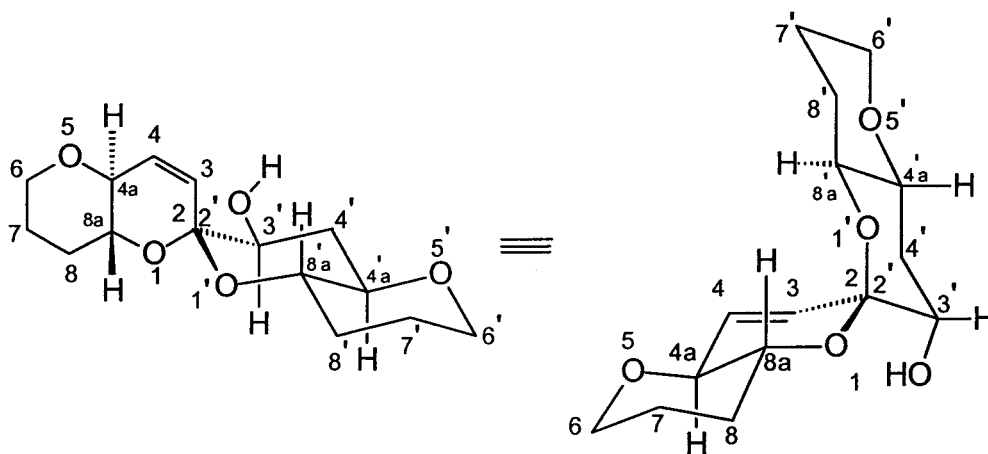
La espectroscopía de la mezcla de ^1H RMN y ^{13}C RMN aparece recogida en el apéndice de espectros .

IR (CHCl_3) ν_{max} 3455, 3020, 2946, 2857, 1234, 1217, 1209, 1086, 1076, 1040, 1021, cm^{-1} .

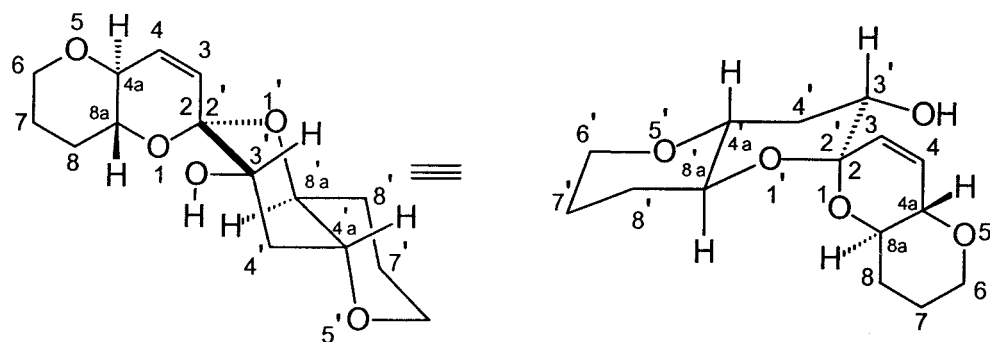
EM a m/z (int. rel.) 283 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 13), 226 (28), 155 (20), 127 (66), 97 (44), 84 (83), 71 (100), 55 (39).

AE Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6$: C, 61.14; H, 8.30. Observado: C, 61.1; H, 8.48.

Preparación de los compuestos (2S/2R, 4aS, 8aR, 3'S, 4'aR, 8'aS)-
Espiro | (2, 4a, 6, 7, 8, 8a)- hexahidro pirano [3,2-b] pirano-2,2'- octahidropirano
[3,2-b] piran-3'-ol | 217 (2R) y 218 (2S):



217 (2R)



218 (2S)

Se disolvieron 200 mg de la mezcla **214** (0.64 mmoles) en 6.4 mL de CH_3CN recién destilado. Se enfrió a -30°C y se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ recién destilado (0.7 mmoles, 0.112 mL). Después de 20 minutos la reacción había finalizado y se diluyó con Et_2O (10 mL). Se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 5 mL) y NaCl (5 mL). La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró a presión reducida. Tras la columna cromatográfica (100% AcOEt) se obtuvo 150 mg de una mezcla (1:1) de espiros **217** (más polar) y **218** (menos polar) (150 mg, 83% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos de (2R, 4aS, 8aR, 3'S, 4'aR, 8'aS)-Espiro [(2, 4a, 6, 7, 8, 8a)- hexahidro pirano [3,2-b] pirano-2,2'- octahidropirano [3,2-b] piran-3'-ol] (217):

Aceite.

$R_f = 0.57$ (sílica, AcOEt).

$[\alpha]_D^{25} = -13.26^\circ$ (c 0.44, CHCl_3).

¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.22 (dd, $J = 10.7, 1.6$ Hz, 1H, H_4), 6.19 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H_3), 3.97 (br dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H, H_{e_6}), 3.92 (br dd, $J = 14.1, 1.8$ Hz, 1H, H_{e_6}), 3.82 (ddd, $J = 11.5, 9.1, 4.1$ Hz, 1H, H_{8a}), 3.68 (dd, $J = 12.3, 4.7$ Hz, 1H, H_3), 3.61 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.46 (ddd, $J = 11.5, 11.5, 3.5$ Hz, 1H, H_{a_6}), 3.38 (m, 1H, H_{a_6}), 3.27 (ddd, $J = 10.8, 9.3, 4.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{8'a}$), 3.12 (ddd, $J = 11.6, 9.3, 4.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'a}$), 2.28 (ddd, $J = 12.3, 4.7, 4.4$ Hz, 1H, H_{e_4}), 2.1 (br dd, $J = 12.3, 4.1$ Hz, 1H, H_{e_8}), 2.00 (br dd, $J = 12.0, 4.8$ Hz, 1H, H_{e_8}), 1.73 (m, 5H, H_{a_4} , 2 x H_7 , 2 x H_7), 1.63 (m, 1H, H_{a_8}), 1.54 (m, 1H, H_{a_8}).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ :	134.5 (d, C_3), 122.8 (d, C_4), 98.7 (s, C_2), 76.9 (d, $\text{C}_{4'a}$), 75.9 (d, C_{4a}), 73.1(d, $\text{C}_{8'a}$), 71.9 (d, C_3'), 70.9 (d, C_{8a}), 68.4(t, C_6), 68.0 (t, C_6'), 33.9 (t, C_4'), 29.7 (t, C_8'), 28.9 (t, C_8), 25.6 (C_7 ó C_7'), 25.4 (C_7 ó C_7').
IR (CHCl_3) ν_{max}	3600, 3013, 2950, 2857, 1468, 1356, 1298, 1210, 1193, 1078, 1033, 1014, 971 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.)	282 (M^+ , 1), 155(47), 97 (11), 84 (69), 83 (13), 81 (9), 71 (100), 55 (24).
AE	Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 63.81; H, 7.85. Observado: C, 63.83; H, 7.9.

Datos físicos y espectroscópicos de (2S, 4aS, 8aR, 3'S, 4'aR, 8'aS)-Espiro|(2, 4a, 6, 7, 8, 8a)- hexahidro pirano [3,2-b] pirano-2,2'- octahidropirano [3,2-b] piran-3'-ol|(218):

Aceite.

$R_f = 0.67$ (sílica, AcOEt).

$[\alpha]_D^{25} = +2.7^\circ$ (c 1.58, CHCl_3).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.23 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H_3), 5.6 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H, H_4), 3.92 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H_{e_6}), 3.88 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{e_6'}$), 3.7 (m, 3H, H_{4a} , H_3' , $\text{H}_{8'a}$), 3.43 (ddd, $J = 11.0, 9.5, 5.0$ Hz, 1H, H_{a_6}), 3.38 (m, 1H, H_{8a}), 3.36 (ddd, $J = 11.0, 11.0, 4.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{a_6'}$), 2.98 (ddd, $J = 11.6, 9.4, 4.2$, 1H, $\text{H}_{4'a}$), 2.13 (m, 2H, H_8 , H_4'), 1.98 (m, 1H, H_8'), 1.87 (m, 1H, H_4'), 1.72 (m, 4H, 2 x H_7 , 2 x H_7'), 1.57 (m, 1H, H_8), 1.36 (m, 1H, H_8').

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 135.6 (d, C_3), 128.1 (d, C_4), 96.3 (s, C_2), 76.9 (d, $\text{C}_{4'a}$), 76.5 (d, C_{4a}), 74.7(d, $\text{C}_{8'a}$), 72.6 (d, C_3'), 69.7 (d, $\text{C}_{8'a}$), 68.2 (t, C_6 ó C_6'), 67.9 (t, C_6 ó C_6'), 33.9 (t, C_4'), 29.2 (t, C_8), 29.1 (t, C_8'), 25.6 (C_7 ó C_7'), 25.5 (C_7 ó C_7').

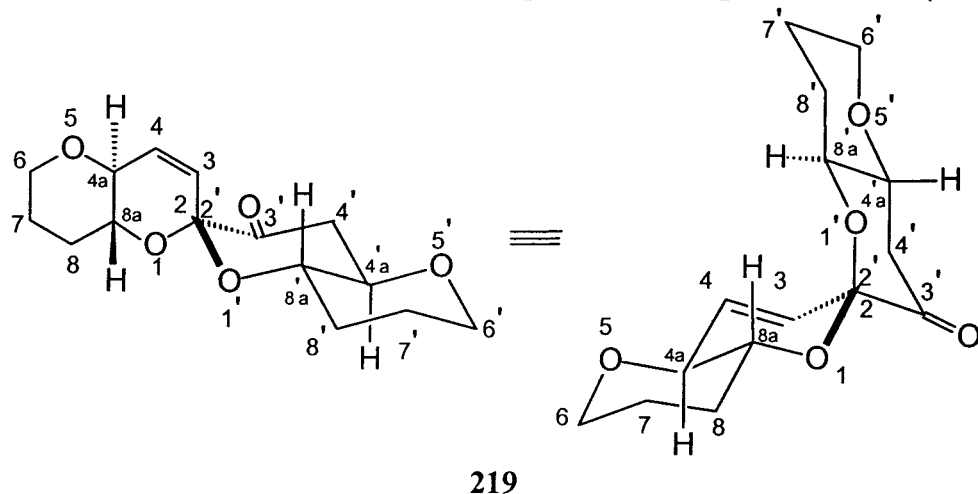
IR (CHCl_3) ν_{max} 3599, 3017, 2949, 2857, 1468, 1267, 1223, 1216, 1167, 1078, 1042, 1018, 961 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel.) 282 (M^+ , 15), 155(100), 97 (40), 84 (96), 83 (36), 81 (23), 71 (99), 56 (18), 55 (61), 53(16).

AE

Calculado para $C_{15}H_{22}O_5$: C, 63.81; H, 7.85. Observado:
C, 63.63; H, 7.82.

Preparación del (2R, 4aS, 8aR, 4'aR, 8'aS)-Espiró|(2, 4a, 6, 7, 8, 8a)-hexahidropirano [3,2-b] pirano-2,2'- octahidropirano [3,2-b] piran-3'-ona |(219):



El espiro alcohol **217** (60 mg, 0.219 mmoles) se añadió disuelto en CH_2Cl_2 (2.1 mL) a un balón que contenía tamiz molecular de 4 Å y NMO (44 mg, 0.329 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió después TPAP en cantidad catalítica. Transcurridas 2 horas, se comprobó por C.C.F. que la reacción había terminado. Se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL). Se lavó con una disolución acuosa saturada de sulfito sódico ($NaSO_3$) (8 mL) y con otra de NaCl (3 x 8 mL). La fase orgánica se secó, filtró y el residuo se purificó en columna cromatográfica (50% AcOEt/n-hexano) para obtener **219** (49 mg, 79% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos del compuesto 219:

Aceite.

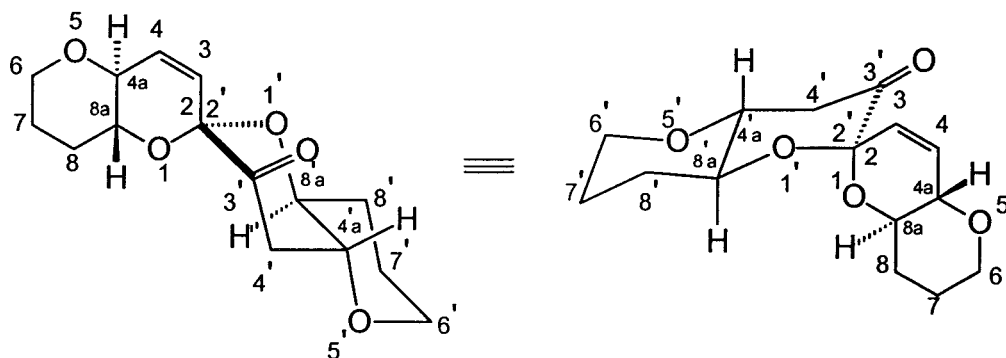
$R_f = 0.77$ (sílica, 75% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = -13.65^\circ$ (c 0.46, $CHCl_3$)

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H_3), 5.77 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H, H_4), 3.9 (m, 3H, $H_6, H_6', H_{4'a}$), 3.72 (ddd, $J = 11.3, 9.0, 4.1$ Hz, 1H, H_{8a}), 3.58 (ddd, $J = 9.0, 2.4, 1.8$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.48 (ddd, $J = 10.7, 10.7, 4.2$ Hz, 1H, $H_{8'a}$), 3.39 (m, 2H, H_6, H_6'), 3.04 (dd, $J = 17.2, 6.4$ Hz, 1H,

	H_4), 2.39 (dd $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H, H_4), 2.18 (br dd, $J = 12.2., 3.0$, 1H, H_8), 2.02 (br dd, $J = 12.3, 3.4$ Hz, 1H, H_8), 1.75 (m, 4H, 2 x H_7 , 2 x H_7), 1.55 (m, 2H, H_{8a} , H_8).
^{13}C RMN (CDCl_3) δ :	199.6 (s, C_3), 134.2 (d, C_3), 123.9 (d, C_4), 96.8 (s, C_2), 74.9 (d, C_{4a}), 74.3 (d, $C_{4'a} + C_{8'a}$), 70.7 (d, C_{8a}), 68.3 (t, C_6 ó C_6'), 67.7 (t, C_6 ó C_6'), 42.2 (t, C_4), 30.8 (t, C_8), 28.9 (t, C_8), 25.6 (C_7 ó C_7'), 25.3 (C_7 ó C_7').
IR (CHCl_3) ν_{max}	3025, 3014, 2950, 2932, 2857, 1740, 1283, 1223, 1213, 1145, 1118, 1088, 1040, 1031, 1000, 960 cm^{-1} .
EM a m/z (int. rel.)	281 ($[\text{M}+1]^+$, 1), 252 (23), 155 (53), 149 (41), 98 (100), 97 (85), 84 (79), 83 (92), 71 (100), 56 (62), 55 (76).
AE	Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C, 64.26.; H, 7.20. Observado: C, 64.32; H, 7.45.

Preparación del (2S, 4aS, 8aR, 4'aR, 8'aS)-Espiró|(2, 4a, 6,7, 8, 8a)-hexahidropirano [3,2-b] pirano-2,2'- octahidropirano [3,2-b] piran-3'-ona|(220):



220

El espiró alcohol **218** (60 mg, 0.219 mmoles) fue puesto a reaccionar en las mismas condiciones anteriores con tamíz molecular de 4 Å, NMO (44 mg, 0.329 mmoles) y TPAP en cantidad catalítica. Se obtuvo **220** (44 mg, 71%).

Datos físicos y espectroscópicos de 220:

Aceite.

$R_f = 0.78$ (sílica, 75% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +2.93^\circ$ (c 0.61, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.14 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H_3), 5.4 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H, H_4), 4.03 (ddd, $J = 11.7, 10.0, 4.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{8'a}$), 3.9 (br d, $J = 11.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{e_6}, \text{H}_{e_6'}$), 3.7 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.4 (m, 2H, $\text{H}_{a_6}, \text{H}_{a_6'}$), 3.29 (m, 2H, $\text{H}_{8a}, \text{H}_{4'a}$), 2.9 (dd $J = 14.0, 12.3$ Hz, 1H, H_4), 2.73 (dd, $J = 14.0, 4.9$, 1H, H_4), 2.11 (br dd, $J = 11.7, 4.5$, 1H, H_{e_8}), 1.94 (br dd, $J = 11.9, 4.5$ Hz, 1H, H_{e_8}), 1.74 (m, 4H, 2 x H_7 , 2 x H_7), 1.63 (dddd, $J = 11.9, 11.1, 11.1, 5.9$ Hz, 1H, H_{a_8}), 1.47 (dddd, $J = 11.7, 11.7, 11.7, 5.5$ Hz, 1H, H_{a_8}).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 200.7 (s, C_3), 134.1 (d, C_3), 125.0 (d, C_4), 97.5 (s, C_2), 77.4 (d, $\text{C}_{4'a}$), 74.8 (d, C_{4a}), 74.3 (d, C_{8a}), 69.9 (d, $\text{C}_{8'a}$), 68.1 (t, C_6 ó $\text{C}_{6'}$), 67.6 (t, C_6 ó $\text{C}_{6'}$), 42.3 (t, C_4), 28.9 (t, $\text{C}_8+\text{C}_{8'}$), 25.3 ($\text{C}_7+\text{C}_{7'}$).

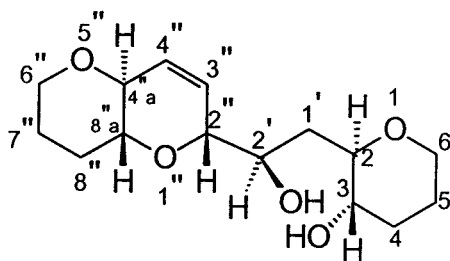
IR (CHCl_3) ν_{max} 3020, 3012, 2951, 2857, 1729, 1283, 1223, 1216, 1159, 1113, 1092, 1077, 1040, 1002, 984, 962, 928 cm^{-1} .

$\text{EM a } m/z$ (int. rel.) 280 (M^+ , 1), 252 (36), 155 (32), 98 (100), 97 (27), 84 (32), 83 (43), 71 (74), 56 (26), 55 (34).

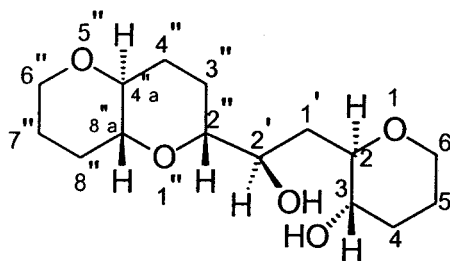
AE Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C, 64.26; H, 7.20. Observado: C, 64.43; H, 7.29

Preparación de los compuestos:

(2R, 3S, 2'R, 2''R, 4''aS, 8''aR)-2-[2'-(2'', 4''a, 6'', 7'', 8'', 8''a-hexahidropirano [3,2-b] piran-2''-il)-2'-hidroxietil]-tetrahidropiran-3-ol (223)
y (2R, 3S, 2'R, 2''R, 4''aS, 8''aR)- 2-[2'-octahidropirano [3,2-b] piran-2''-il-2'-hidroxietil]-tetrahidropiran-3-ol (224):



223



224

A partir del espiro 220:

Se disolvieron en 1.1 mL de CH₃CN recién destilado, 30.5 mg de **220** (0.108 mmoles) y se bajó la temperatura a -15° C para añadir 0.139 mL de Et₃SiH (0.871 mmoles) y 0.068 mL de BF₃·Et₂O (0.54 mmoles). Después de 20 minutos de agitación, la reacción había terminado y, después de haber diluido con Et₂O (5 mL), se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x3 mL) y NaCl (3 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La columna cromatográfica (100% AcOEt) permitió obtener los productos **223** y **224** en proporciones 2:1 respectivamente (15 y 7 mg, 72% de rendimiento).

A partir del espiro 219:

Se hizo la reacción en idénticas condiciones a las anteriormente citadas con 40 mg de **219** (0.143 mmoles) en 1.14 mmol de Et₃SiH (0.183 mL), 0.09 mL de BF₃·Et₂O (0.714 mmoles) y CH₃CN (1.43 mL). Se obtuvieron 29.5 mg de una mezcla de dioles (**223** + **224**) en iguales proporciones a las anteriores (73% de rendimiento).

Obtención de 224 a partir de 223:

Para corroborar la relación estructural entre **223** y **224**, se realizó la reducción del doble enlace en **223** sobre una pequeña cantidad del compuesto con Pt(OH)₂ como catalizador, en MeOH y bajo atmósfera de hidrógeno. El producto obtenido coincidió con **224** lo que nos demostró que ambos compuestos solo se diferencian en el doble enlace

Datos físicos y espectroscópicos de (2R, 3S, 2'R, 2''R, 4''aS, 8''aR)-2-[2'-(2'', 4''a, 6'', 7'', 8'', 8''a-hexahidropirano [3,2-b] piran-2''-il)-2'-hidroxi-etil]-tetrahidropirano-3-ol. (223):

Aceite.

$R_f = 0.55$ (sílica, 100% AcOEt)

$[\alpha]_D^{25} = +63.96^\circ$ (c 0.93, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.89 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{3''}$), 5.78 (ddd, $J = 10.5, 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 4.19 (br s, 1H, $\text{H}_{2''}$), 3.92 (m, 3H, $\text{H}_{6''}$, $\text{H}_{6''}$, H_2), 3.59 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''a}$), 3.45 (ddd, $J = 11.4, 11.4, 4.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{a6''}$), 3.37 (m, 2H, $\text{H}_{a6''}$, H_3), 3.25 (m, 2H, $\text{H}_{8''a}$, H_2), 2.08 (m, 3H, H_{e4} , $\text{H}_{1''}$, $\text{H}_{e8''}$), 1.72 (m, 5H, 2 x H_5 , 2 x $\text{H}_{7''}$, $\text{H}_{1''}$), 1.54 (dddd, $J = 11.8, 11.8, 11.8, 5.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{a8''}$), 1.40 (dddd, $J = 12.1, 12.1, 11.0, 5.8$ Hz, 1H, H_{a4}).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 129.2 (d, $\text{C}_{3''}$), 127.5 (d, $\text{C}_{4''}$), 80.7 (d, C_2), 78.8 (d, $\text{C}_{2''}$), 75.6 (d, $\text{C}_{4''a}$), 75.1 (d, $\text{C}_{8''a}$), 72.7 (d, $\text{C}_{2''}$), 70.0 (d, C_3), 68.2 (t, $\text{C}_{6''}$), 67.7 (t, C_6), 33.8 (t, $\text{C}_{1''}$), 32.4 (t, C_4), 29.3 (t, $\text{C}_{8''}$), 25.8 (t, $\text{C}_{7''}$ ó C_5), 25.5 (t, C_5 ó $\text{C}_{7''}$).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, C_6D_6) δ : 6.08 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$, $\text{H}_{4''}$), 4.24 (br s, 1H, $\text{H}_{2''}$), 4.05 (ddd, $J = 9.3, 6.5, 2.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{2''}$), 3.76 (br dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H, H_{e6}), 3.63 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''a}$), 3.55 (br dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{e6''}$), 3.22 (m, 4H, $\text{H}_{8''a}$, H_3 , H_6 , H_2), 2.95 (ddd, $J = 12.2, 11.2, 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{a6''}$), 2.46 (ddd, $J = 14.8, 2.3, 2.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''}$), 1.93 (br dd, $J = 11.5, 3.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{e8''}$), 1.82 (m, 2H, H_{a4} , $\text{H}_{1''}$), 1.53 (dddd, $J = 13.0, 12.7, 12.2, 4.6, 4.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{a7''}$), 1.41 (m, 2H, $\text{H}_{a8''}$, H_5), 1.27 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{e7''}$), 1.17 (m, 2H, H_{e4} , H_{e5}).

$^{13}\text{C RMN}$ (C_6D_6) δ : 128.2 (d, $\text{C}_{3''}$ ó $\text{C}_{4''}$), 128.2 (d, $\text{C}_{3''}$ ó $\text{C}_{4''}$), 83.1 (d, C_2), 79.1 (d, $\text{C}_{2''}$), 75.9 (d, $\text{C}_{4''a}$), 75.3 (d, $\text{C}_{8''a}$), 73.2 (d, $\text{C}_{2''}$), 69.9 (d, C_3), 67.7 (t, C_6), 67.3 (t, $\text{C}_{6''}$), 35.0 (t, $\text{C}_{1''}$), 32.5 (t, C_4), 29.5 (t, $\text{C}_{8''}$), 25.8 (t, $\text{C}_{7''}$ ó C_5), 25.5 (t, $\text{C}_{7''}$ ó C_5).

IR (CHCl_3) ν_{max} 3483, 3013, 2947, 2857, 1463, 1439, 1328, 1264, 1239, 1214, 1171, 1091, 1043, 968, 950 cm^{-1} .

EM a m/z (int. rel.) 285 ($[M+1]^+$, 3), 248 (1), 145 (45), 140 (98), 127 (98), 101 (63), 84 (60), 81 (100), 71 (100), 55 (61).

AE Calculado para $C_{15}H_{24}O_5$: C, 63.36; H, 8.51. Observado: C, 63.31; H, 8.72

Datos físicos y espectroscópicos de (2R, 3S, 2'R, 2''R, 4''aS, 8''aR)- 2-[2'-octahidropirano [3,2-b] piran-2''-il-2'-hidroxietil]-tetrahidropiran-3-ol(224):

Aceite.

$R_f = 0.44$ (sílica, 100% AcOEt)

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.88 (m, 2H, $He_{6''}$, He_6), 3.84 (ddd, $J = 5.2, 5.2, 1.6$ Hz, 1H, H_2), 3.7 (brs, 1H, OH), 3.40 (m, 3H, $Ha_{6''}$, H_3 , Ha_6), 3.28 (ddd, $J = 9.4, 9.4, 5.2$ Hz, 1H, $H_{2''}$), 3.24 (ddd, $J = 9.0, 9.0, 3.0$ Hz, 1H, H_2), 3.05 (ddd, $J = 8.8, 8.8, 2.7$ Hz, 1H, $H_{8''a}$), 2.95 (ddd, $J = 10.9, 8.8, 4.1$ Hz, 1H, $H_{4''a}$), 2.13 (br s, 1H, OH), 2.10 (m, 2H, H_4 , H_1), 2.00 (m, 2H, $H_{8''}$, $H_{4''}$), 1.86 (br d, $J = 12.9$ Hz, 1H, $H_{3''}$), 1.67 (m, 5H, 2 x $H_{7''}$, 2 x H_5 , $H_{3''}$), 1.56 (m, 1H, H_1), 1.44 (m, 3H, H_4 , $H_{4''}$, $H_{8''}$).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ : 82.9 (d, C_2), 80.2 (d, $C_{2''}$), 78.5 (d, $C_{4''a}$), 78.1 (d, $C_{8''a}$), 72.6 (d, C_2), 70.0 (d, C_3), 67.9 (t, $C_{6''}$ ó C_6), 67.7 (t, $C_{6''}$ ó C_6), 34.7 (t, $C_{1'}$), 32.4 (t, C_4), 29.7 (t, $C_{8''}$ ó $C_{4''}$), 29.1 (t, $C_{8''}$ ó $C_{4''}$), 25.7 (t, $C_{3''}$), 25.6 (t, C_5 ó $C_{7''}$), 25.6 (t, C_5 ó $C_{7''}$).

IR ($CHCl_3$) ν_{max} 3502, 3156, 2947, 2858, 2254, 1464, 1380, 1214, 1092, 990, 963, 909 cm^{-1} .

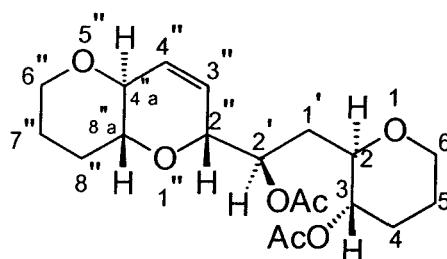
EM a m/z (int. rel.) 287 ($[M+1]^+$, 7), 170(35), 141 (36), 127 (57), 99 (63), 97 (100), 81 (50), 71 (81), 55 (47).

AE Calculado para $C_{15}H_{26}O_5$: C, 62.91; H, 9.15. Observado: C, 62.61; H, 9.00.

Para corroborar que la posición de los grupos alcohólicos en el compuesto es la mencionada se realizó la acetilación del mismo y se comprobó el desplazamiento de las señales en los datos espectroscópicos

Compuesto 223 (diacetato)

Datos espectroscópicos del compuesto 223 acetilado: (2R, 3S, 2'R, 2''R, 4''aS, 8''aR) Acido acético-2-[2'-(2'', 4''a, 6'', 7'', 8'', 8''a-hexahidropirano [3,2-b] piran-2''-il)-2'-acetoxietil]-tetrahidropiran-3-il éster:

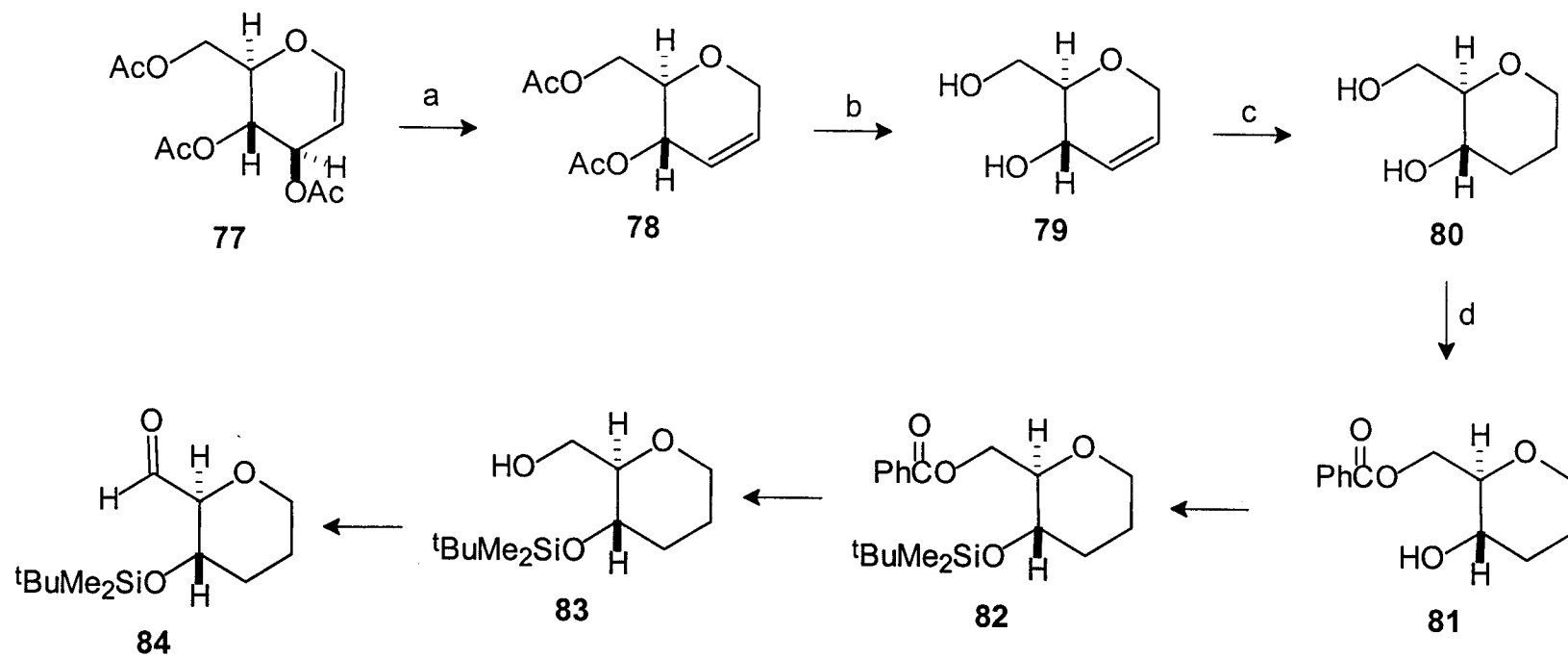


$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.89 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{3''}$), 5.66 (ddd, $J = 10.4, 2.2, 2.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 5.11 (ddd, $J = 8.2, 4.2, 4.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{2''}$), 4.44 (ddd, $J = 10.4, 10.4, 5.0$ Hz, 1H, H_3), 4.35 (br s, 1H, $\text{H}_{2''}$), 3.94 (ddd, $J = 11.0, 2.0, 2.0$, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.85 (ddd, $J = 11.4, 2.8, 2.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.55 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''a}$), 3.45 (ddd, $J = 11.0, 11.0, 4.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.36 (ddd, $J = 12.0, 10.4, 4.2$ Hz, 1H, H_2), 3.28 (ddd, $J = 11.4, 11.4, 2.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 3.20 (ddd, $J = 11.0, 8.2, 4.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{8''a}$), 2.15 (br dd, $J = 12.0, 3.3$ Hz, 1H, H_{e_4}), 2.05 (m, 7H, $\text{H}_{e_8''}$, 2 x CH_3COO), 1.94 (ddd, $J = 15.0, 4.2, 4.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 1.75 (m, 3H, 2 x $\text{H}_{7''}$, $\text{H}_{1'}$), 1.65 (m, 2H, 2 x H_5), 1.51 (dddd, $J = 12.0, 11.7, 11.7, 5.6$ Hz, 1H, H_{a_4}), 1.38 (dddd, $J = 12.4, 10.8, 10.8, 4.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{a_8''}$).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 170.6 (s, CH_3COO), 170.1 (s, CH_3COO), 129.5 (d, $\text{C}_{3''}$), 127.0 (d, $\text{C}_{4''}$), 77.3 (d, C_2), 76.7 (d, $\text{C}_{2''}$), 75.4 (d, $\text{C}_{4''a}$), 75.1 (d, $\text{C}_{8''a}$), 72.9 (d, $\text{C}_{2'}$), 72.0 (d, C_3), 68.2 (t, $\text{C}_{6''}$), 67.4 (t, C_6), 31.7 (t, $\text{C}_{1'}$), 29.3 (t, $\text{C}_{8''}$), 29.3 (t, C_4), 25.7 (t, $\text{C}_{7''}$), 24.9 (t, C_5), 21.3 (q, CH_3COO), 21.2 (q, CH_3COO).

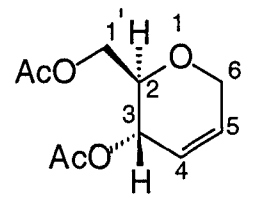
APENDICE DE ESPECTROS

Esquema 9

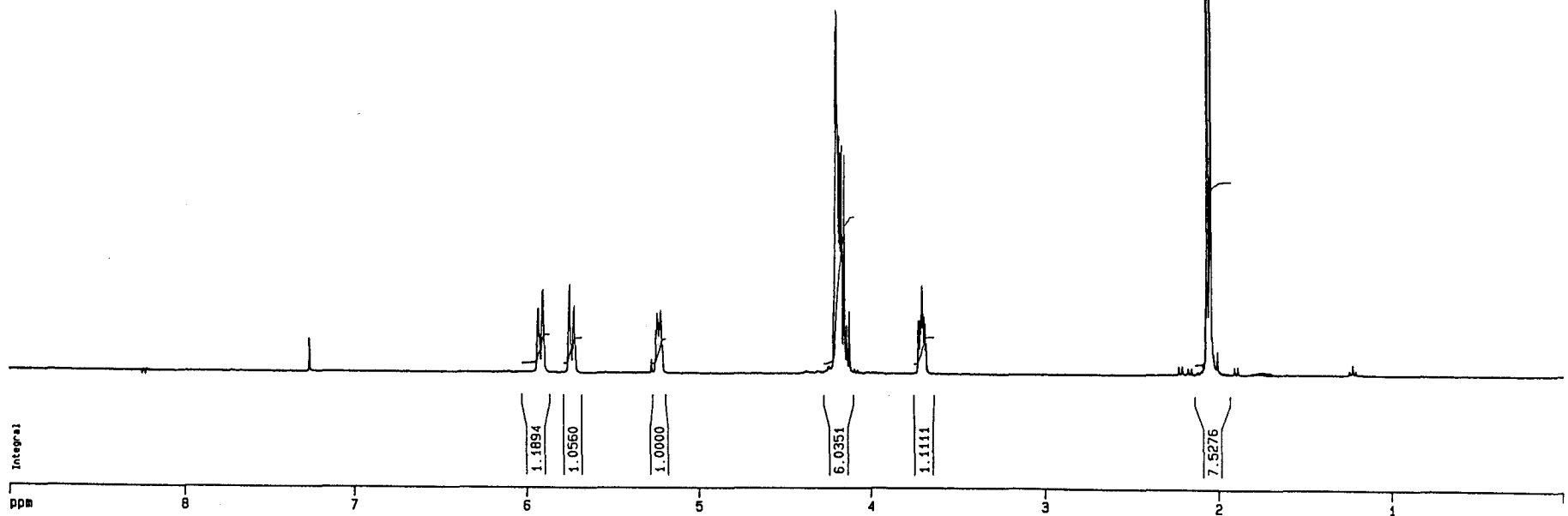


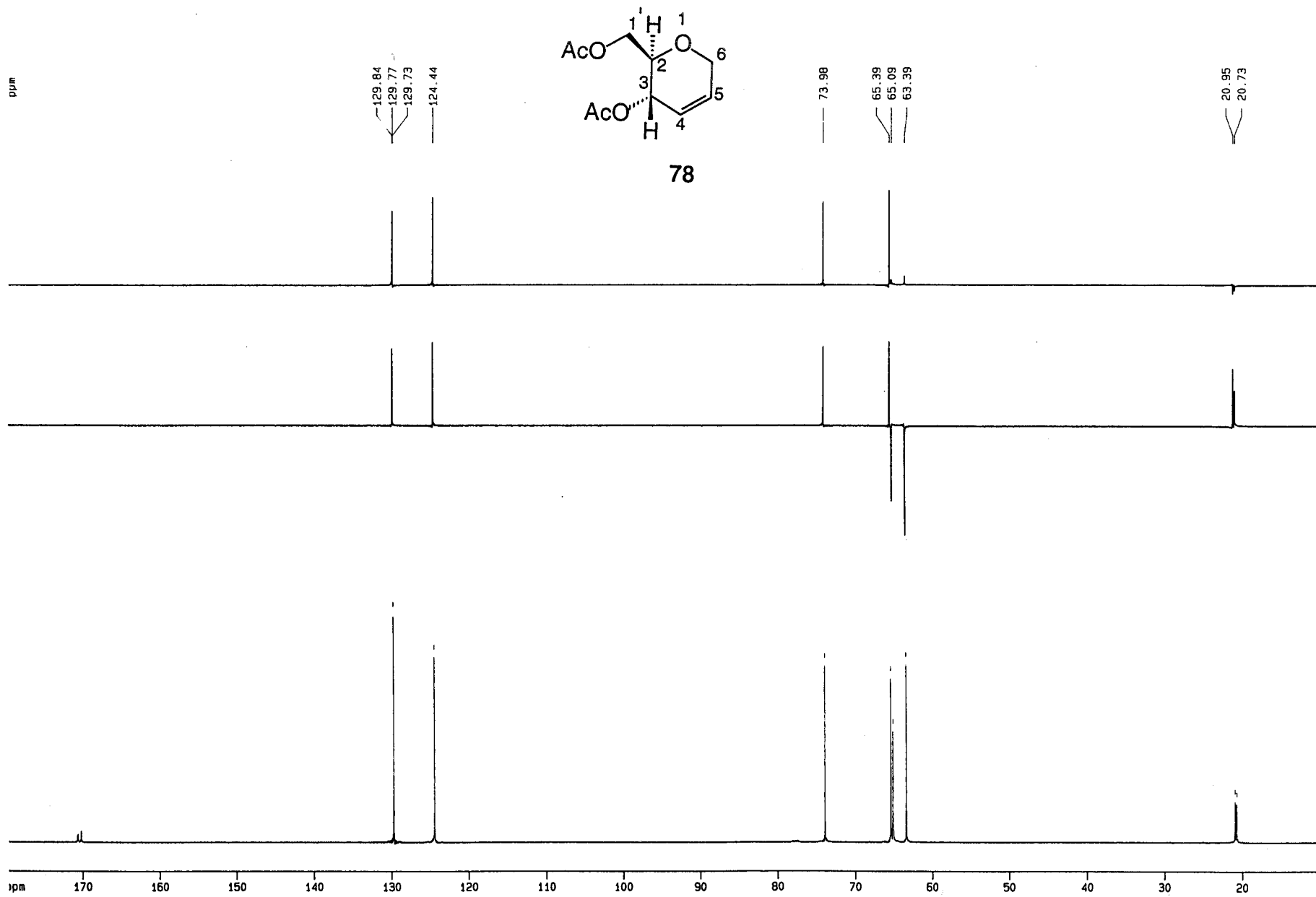
ppm

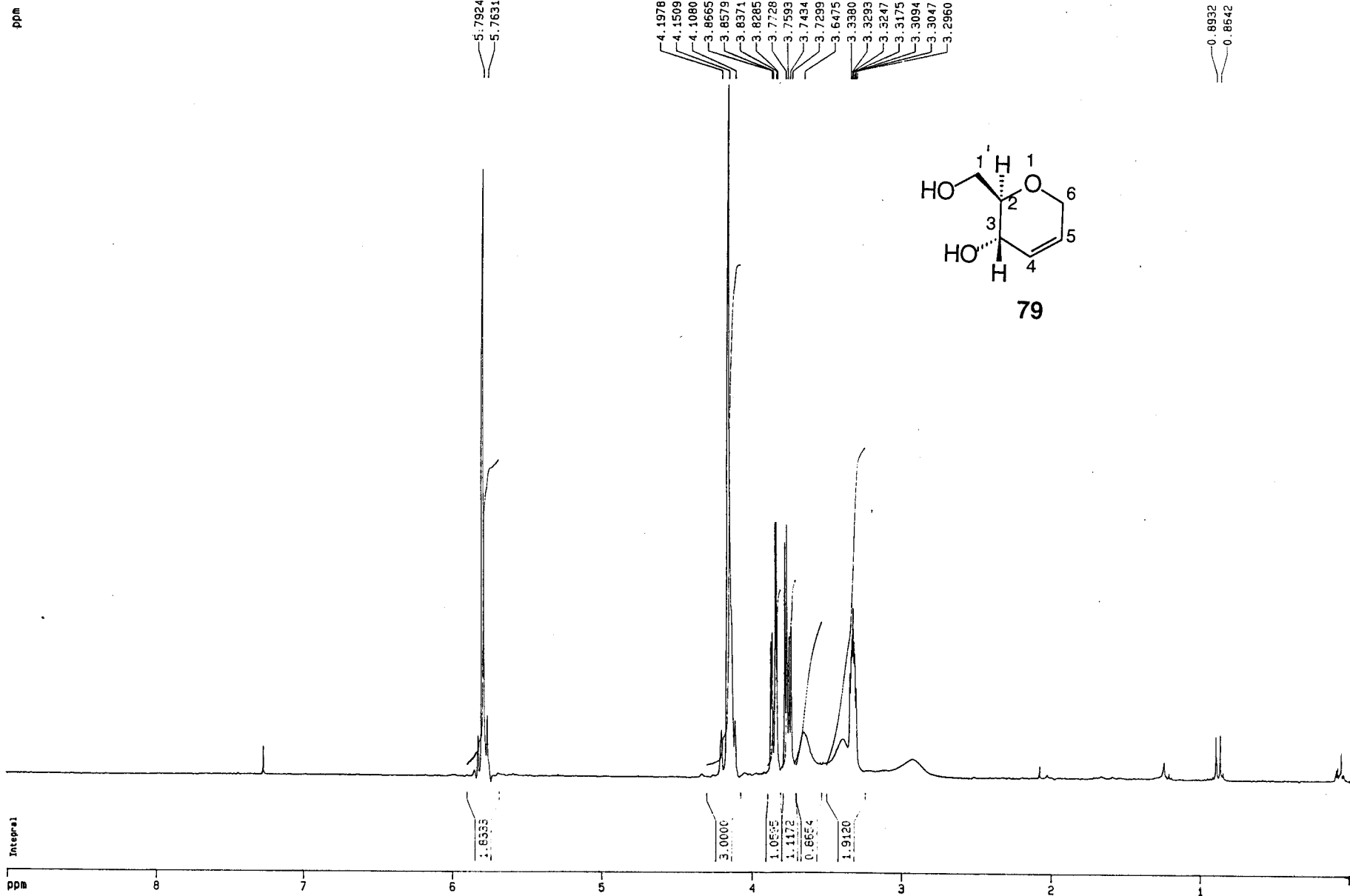
7.2647
5.9435
5.9372
5.9331
5.9272
5.9177
5.9113
5.9071
5.9012
5.7622
5.7567
5.7512
5.7363
5.7308
5.7253
5.2383
5.2287
5.2236
5.2186
4.2190
4.2080
4.2021
4.1893
4.1816
4.1739
4.1594
4.1437
4.1293
3.7252
3.7177
3.7109
3.7039
3.6974
3.6905
3.6828
2.0729
2.0557



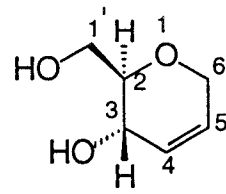
78







ppm

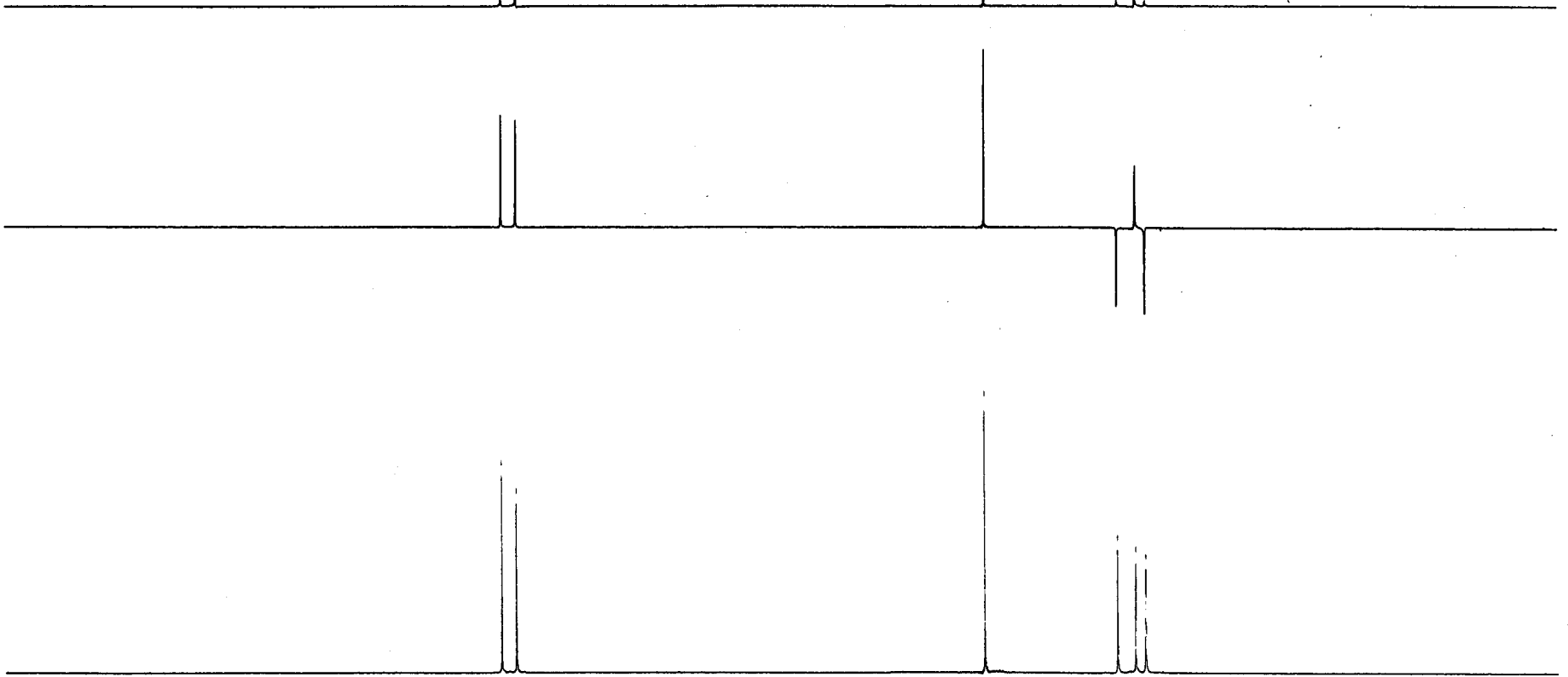


79

129.06
127.57

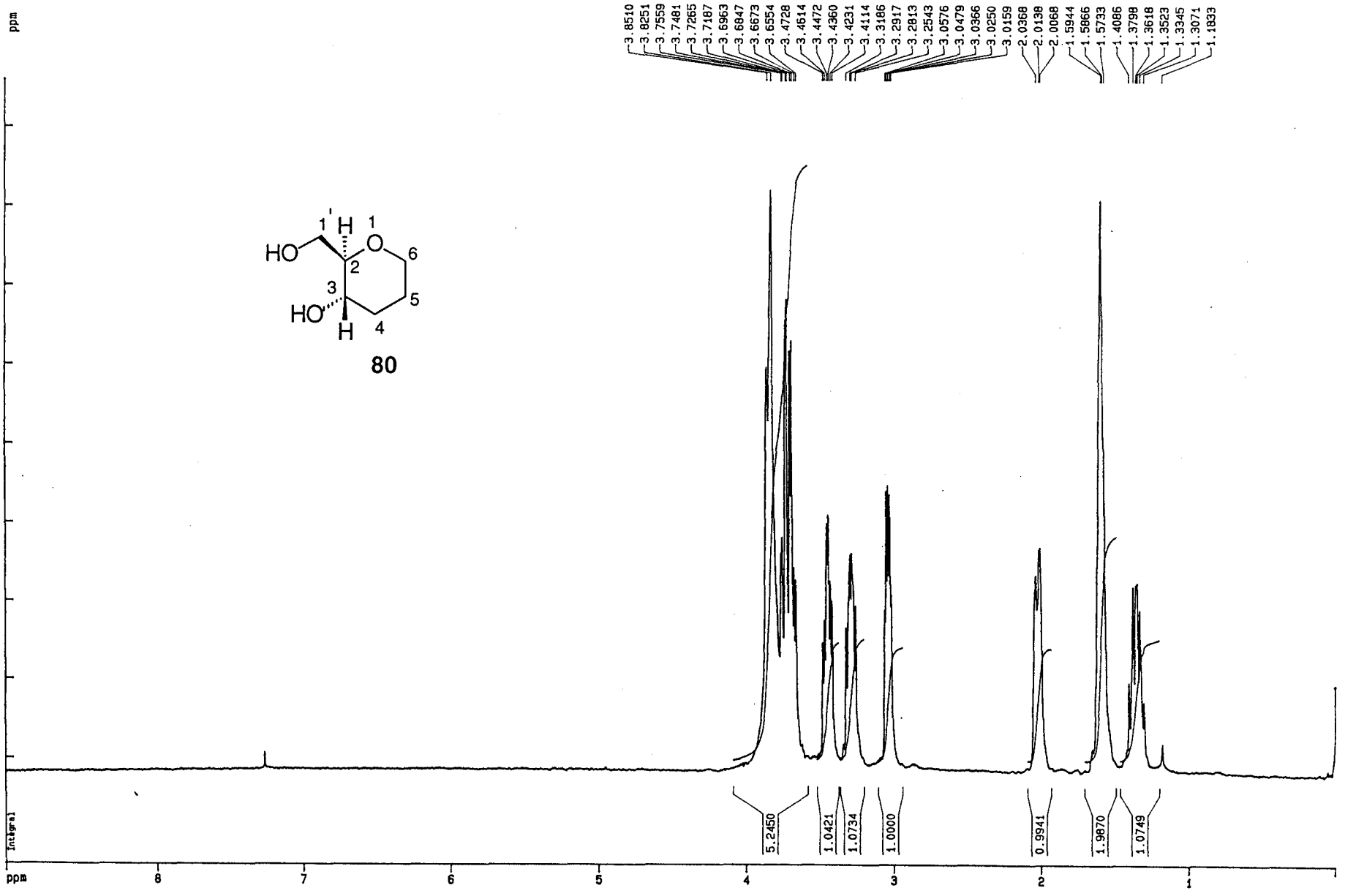
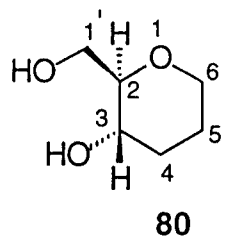
79.25
79.22

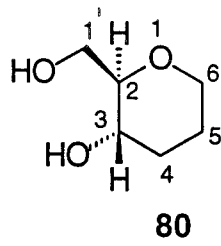
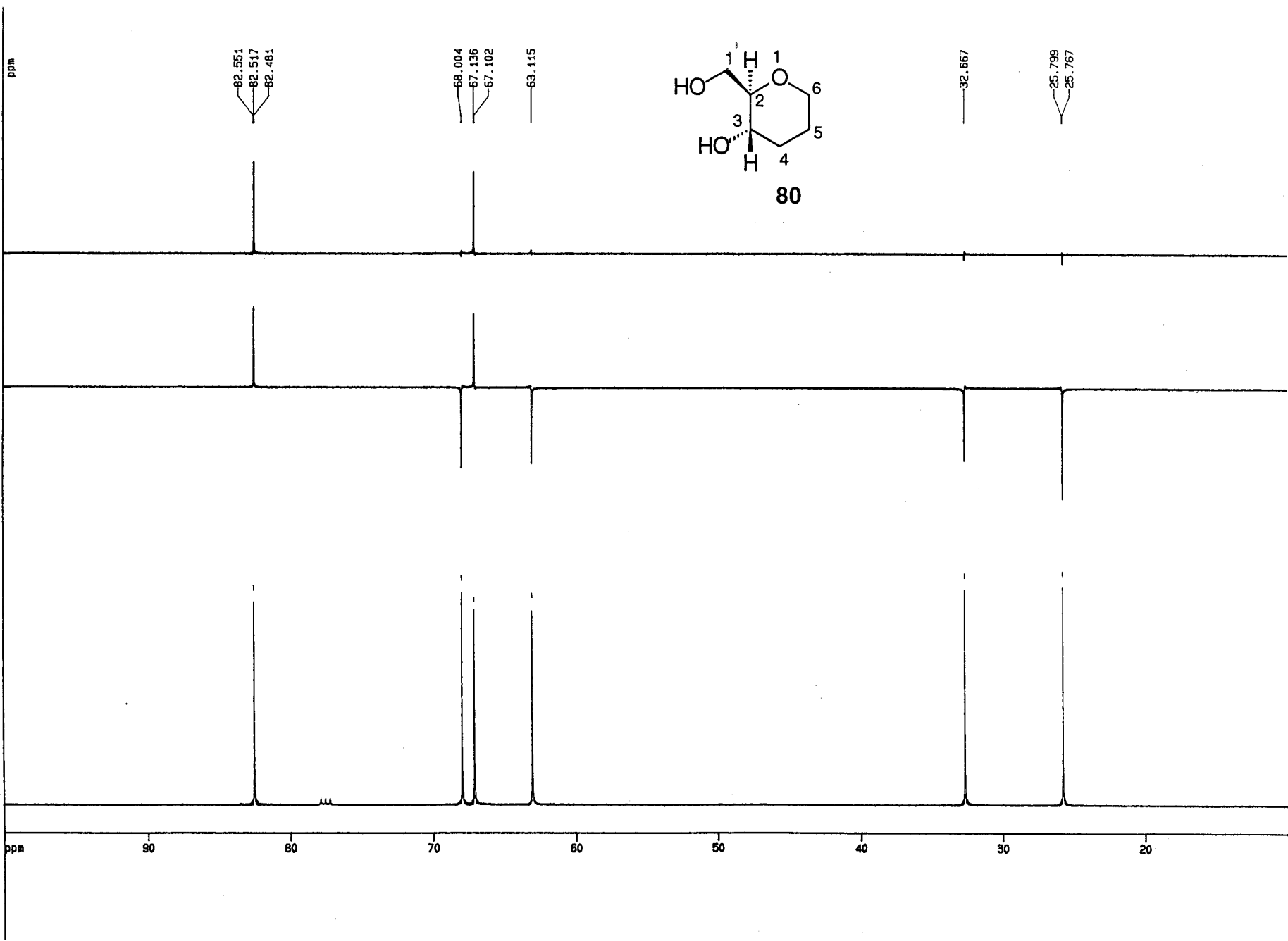
65.52
63.62
62.58



ppm 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30

ppm





82.551
82.517
82.481

68.004
67.136
67.102

63.115

32.667

25.799
25.767

ppm 90 80 70 60 50 40 30 20

Integrals

ppm

1.9143

1.0400

2.1603

1.5169

1.4718

1.5051

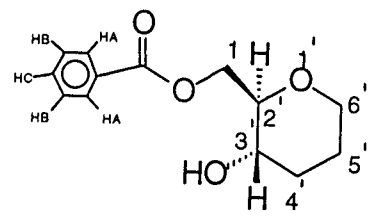
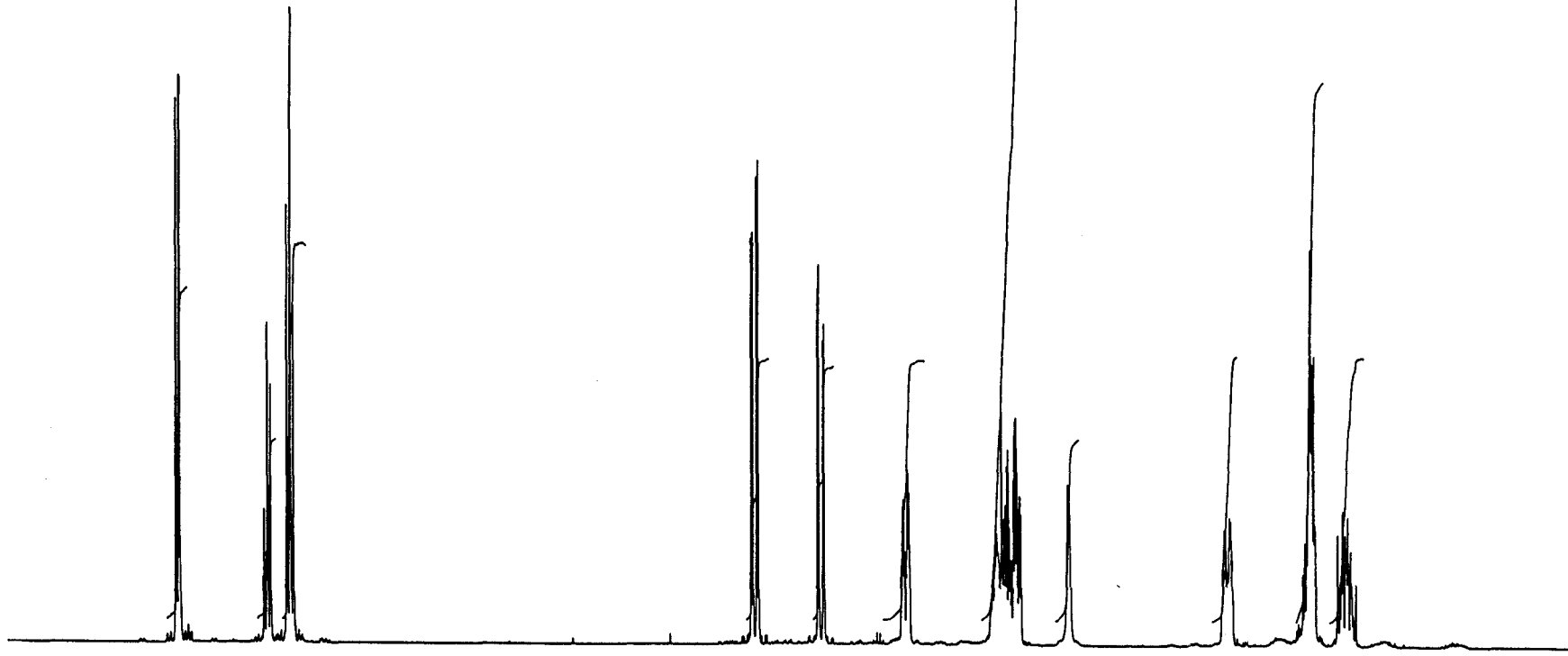
4.1874

1.0501

1.5387

3.1203

1.5339



81

ppm
8.06784
8.06644
8.06456
8.06185
8.06058
8.05184
8.04680
8.04342
7.54321
7.53861
7.52798
7.52465
7.52127
7.43327
7.43234
7.42845
7.41506
7.41250
7.40935
7.39404
7.39260

4.80706
4.79701
4.77659
4.76657
4.43155
4.42601
4.40111
4.39557
3.94855
3.94458
3.92426
3.91937
3.91411
3.88936
3.87537
3.86903
3.85993
3.85153
3.84885
3.82312
3.81801
3.81238
3.80801
3.80240
3.29474
3.28912
3.28475
3.27915
3.01786
3.00822
2.12846
2.10541
2.09749
1.66949
1.66287
1.65915
1.65460
1.65013
1.64083
1.63054
1.62476
1.62139
1.47081
1.46707
1.43996

ppm

167.7

133.3
129.9
129.6
128.4

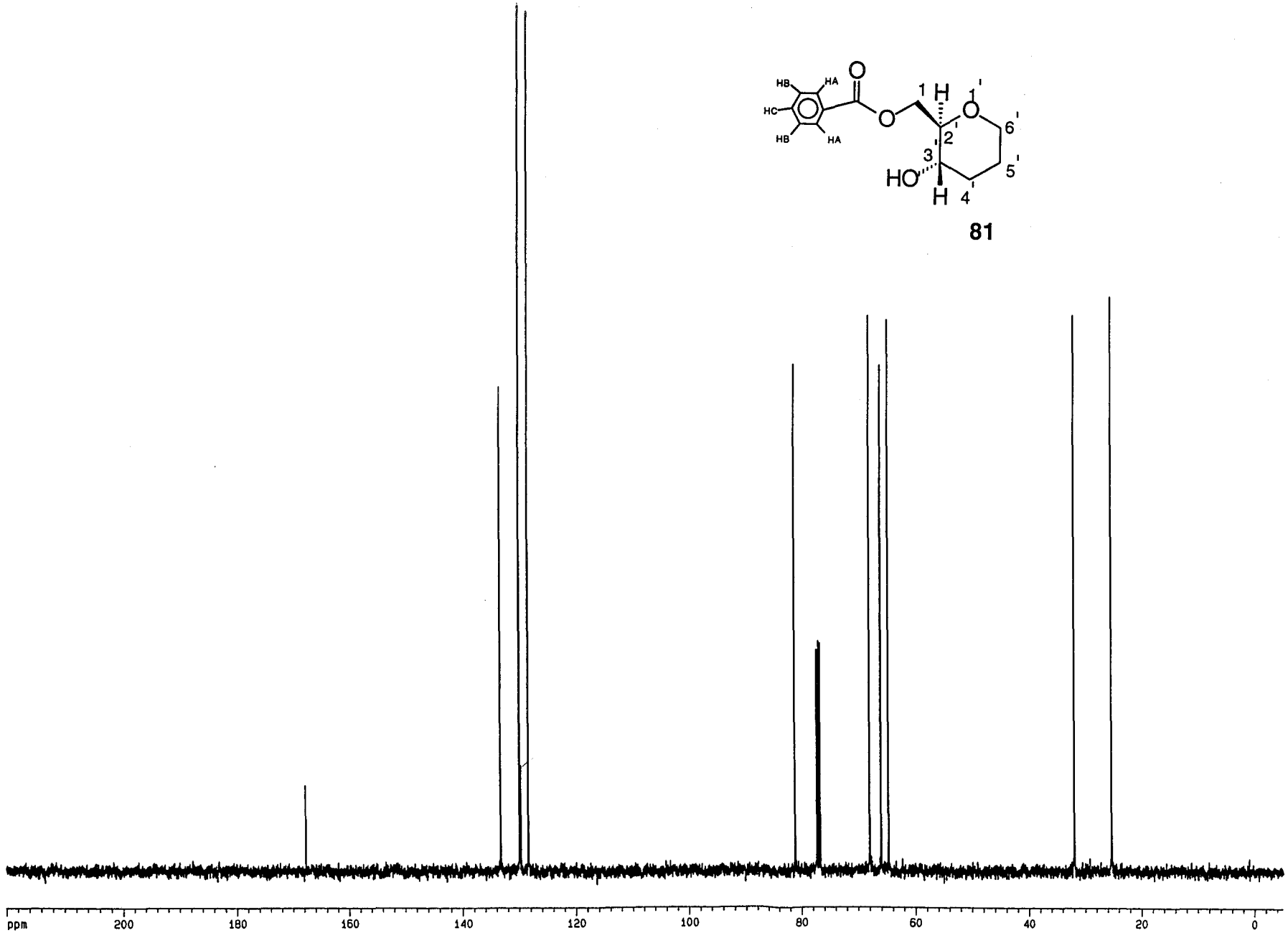
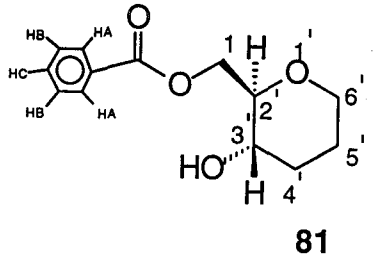
107.4

81.1
77.3
77.0
76.7
68.0
67.8
66.1
64.8

31.9
29.2
25.3

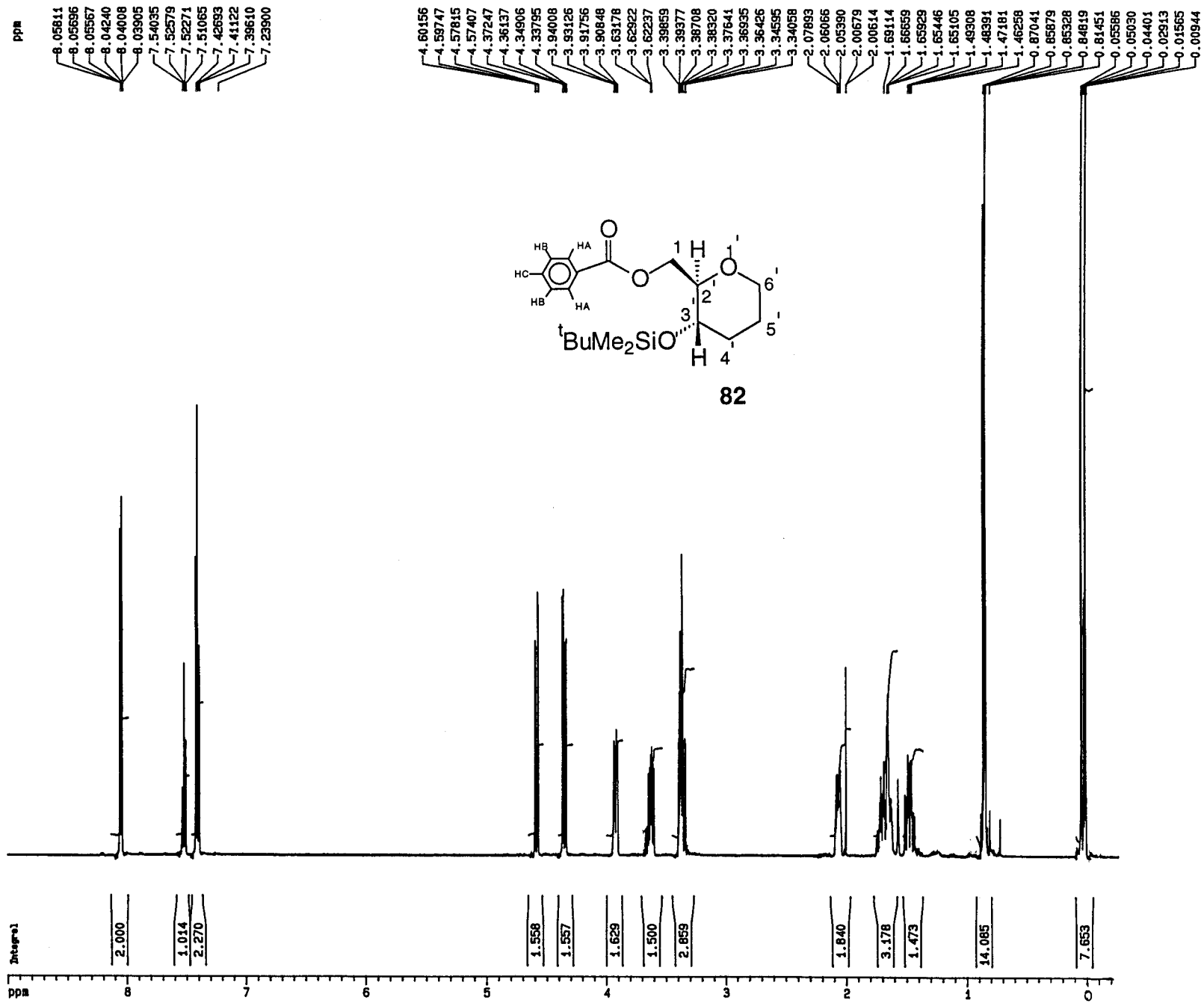
1.03

degrees



Integrals

ppm



ppm

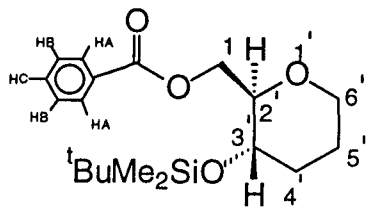
166.61

132.848
130.328
129.709
128.271

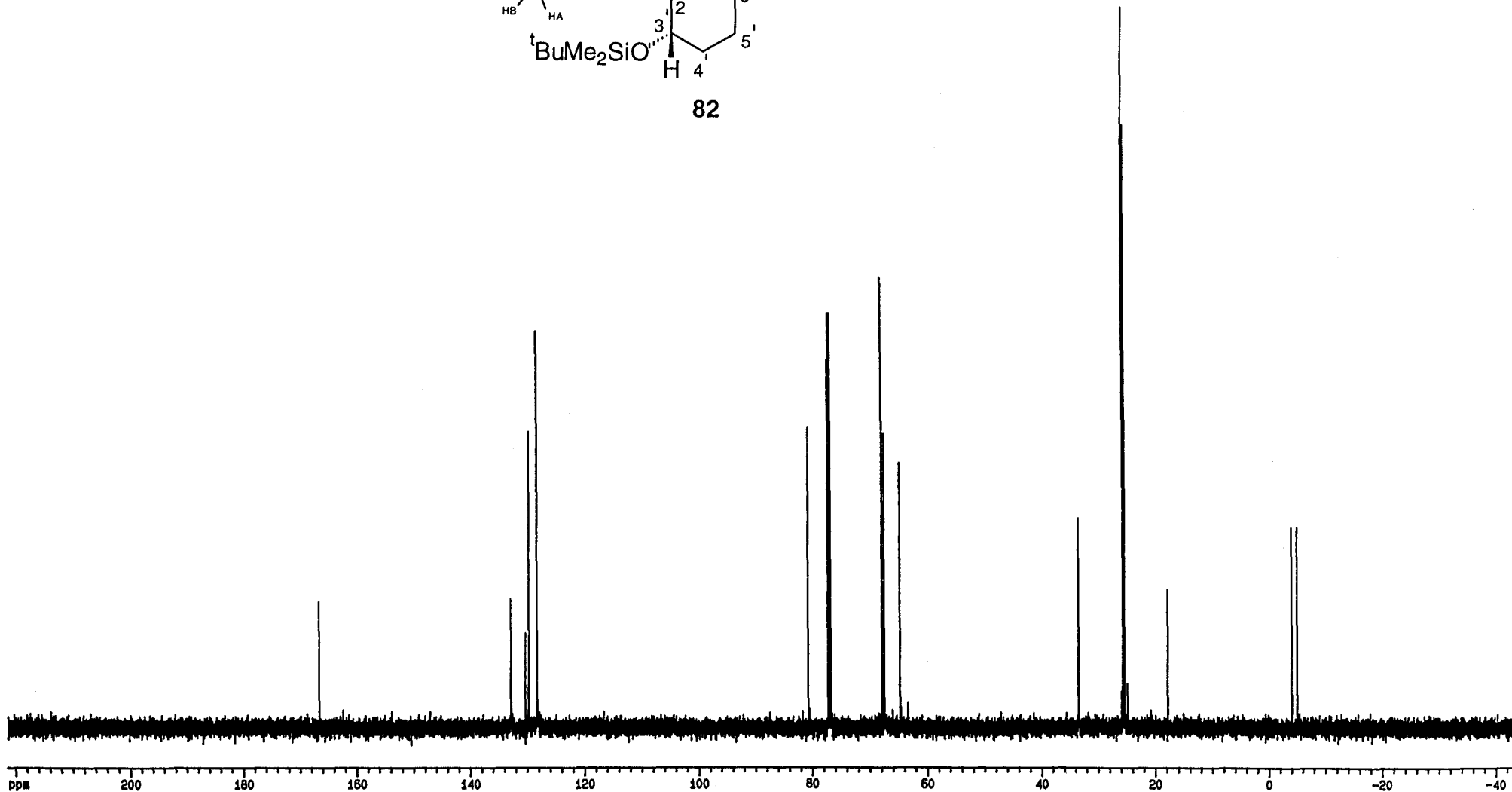
80.70
80.50
77.28
77.03
76.78
67.944
67.93
67.90
67.89
67.66
67.49
64.78
64.59
63.42

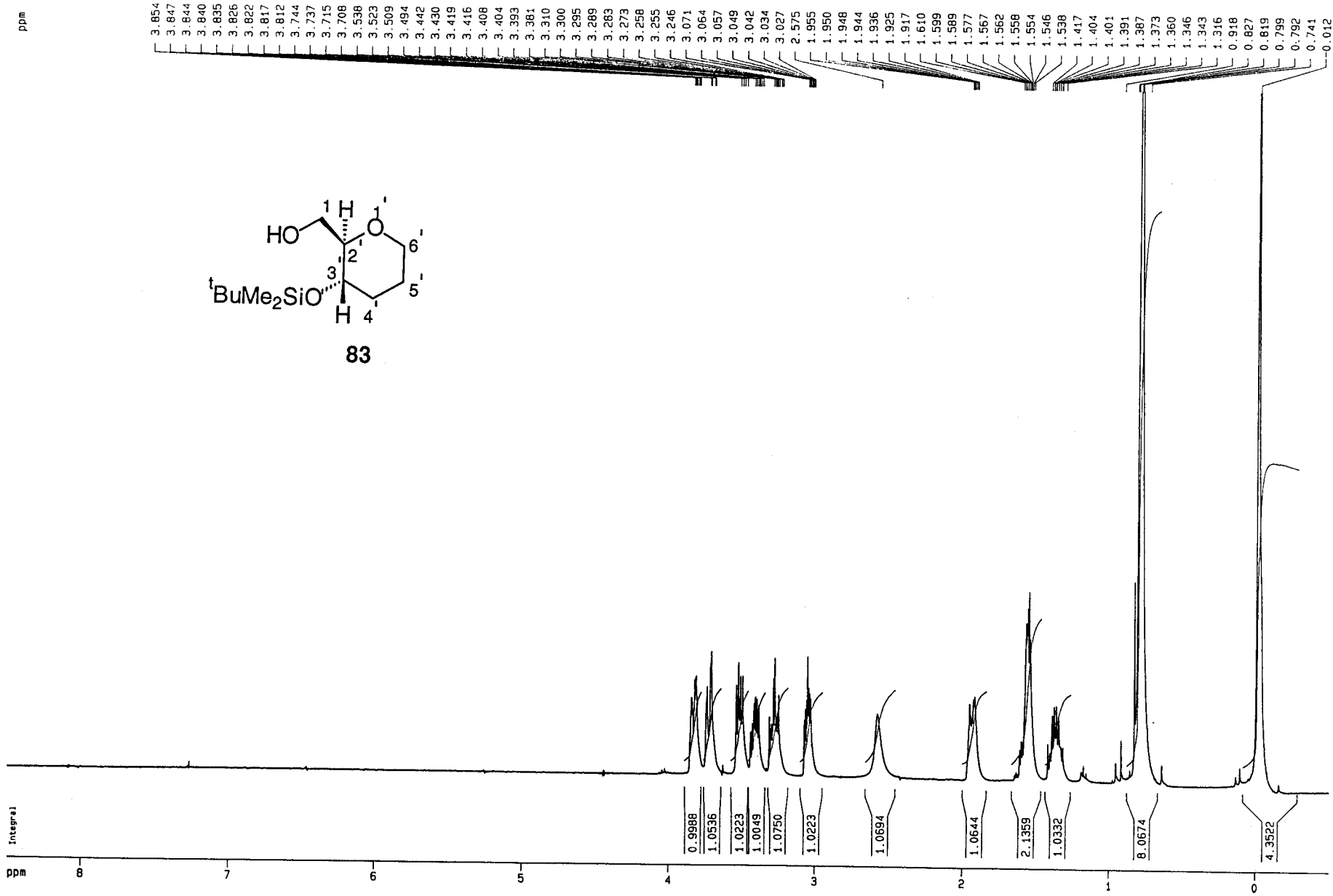
33.522
25.993
25.94
25.79
25.73
25.66
25.52
25.41
24.94
17.89

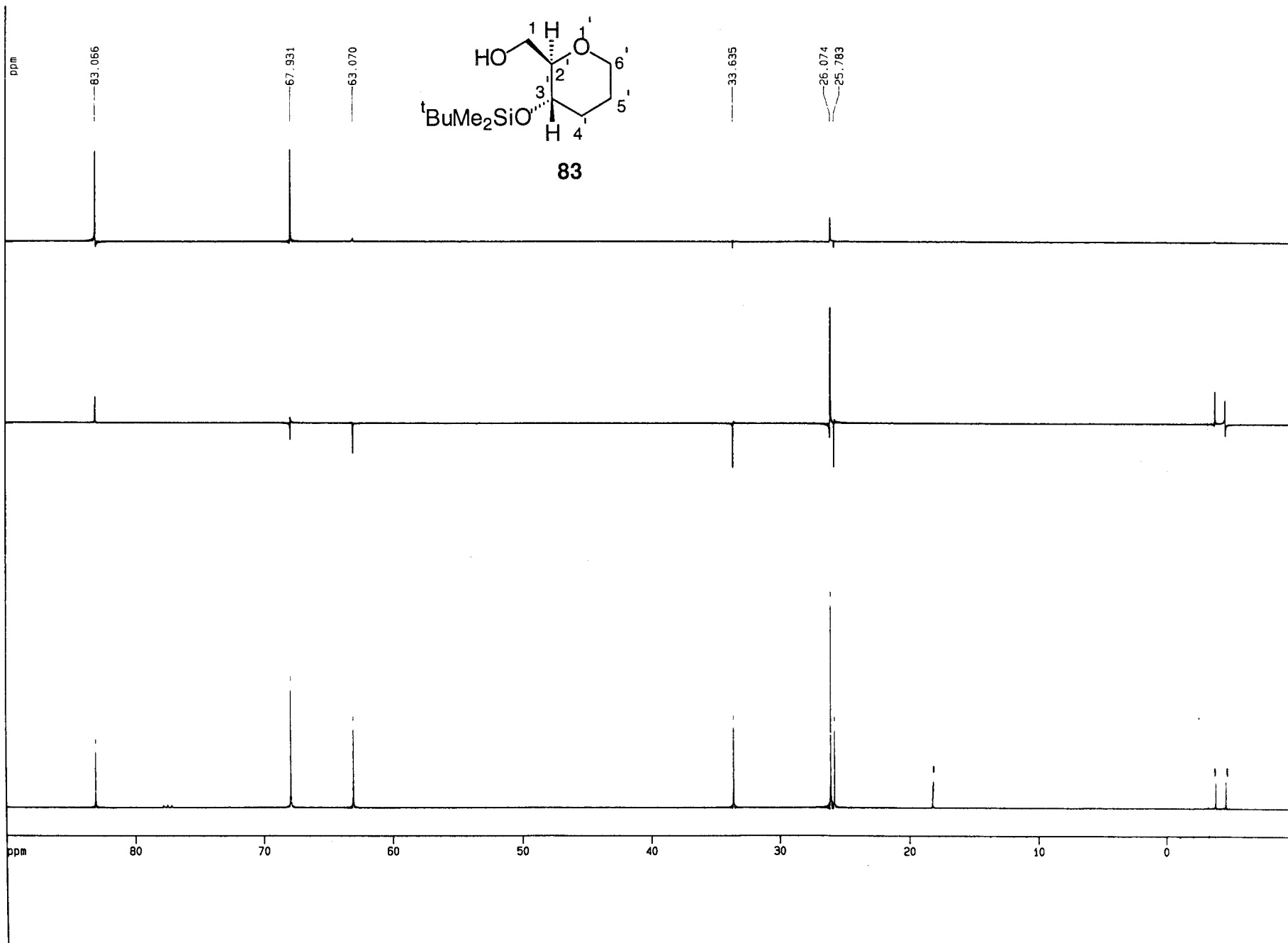
-3.98
-4.94

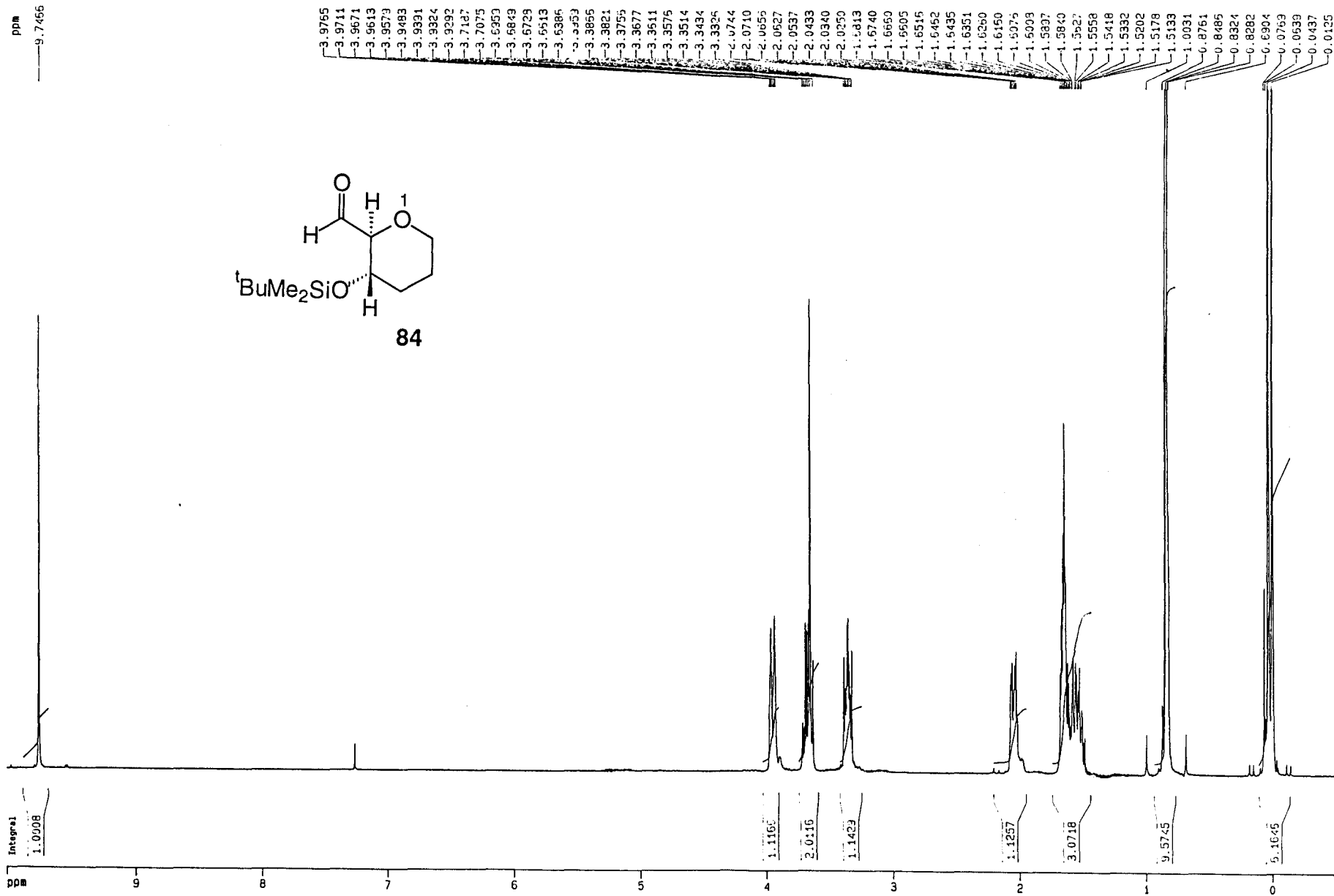


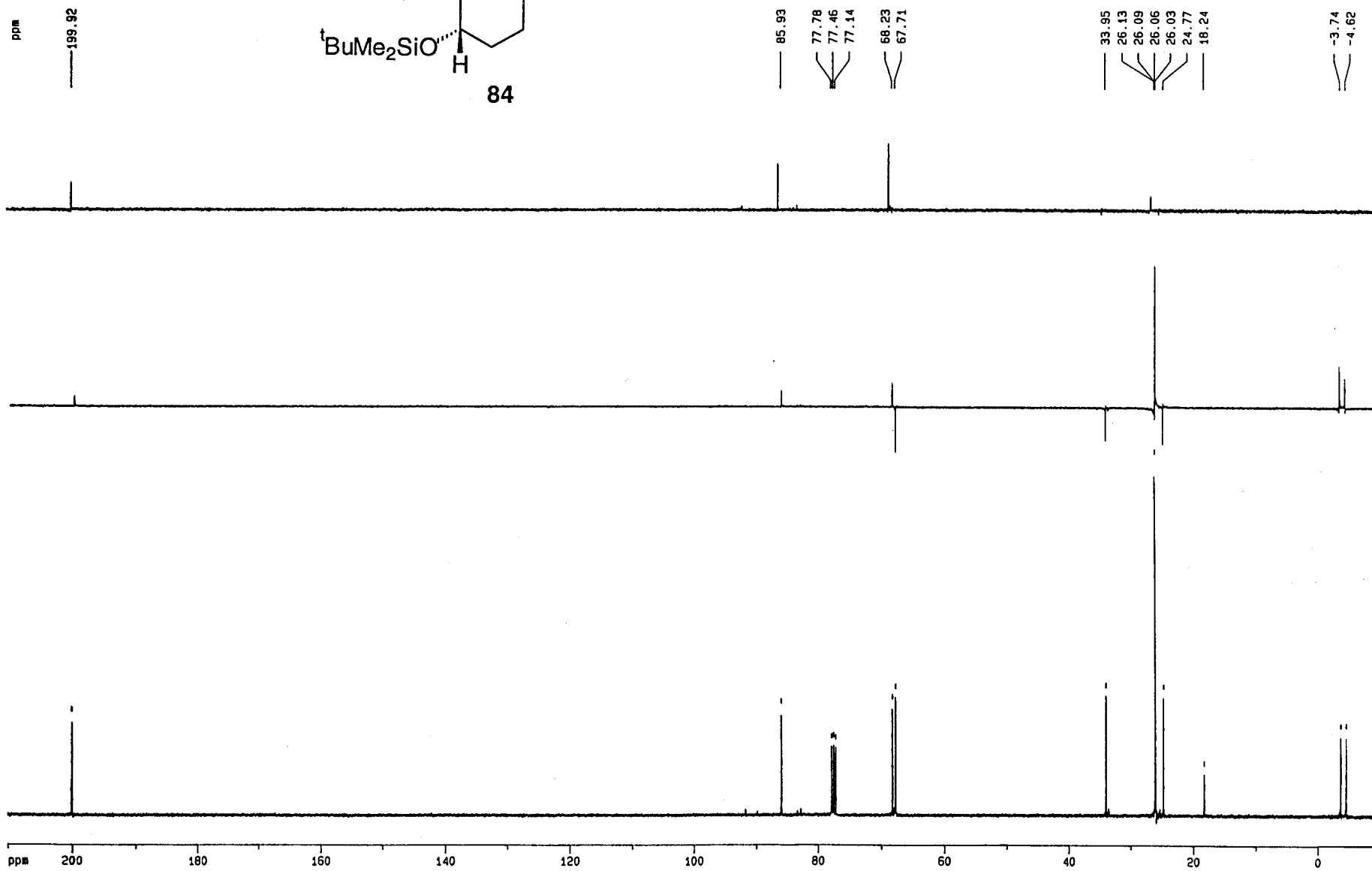
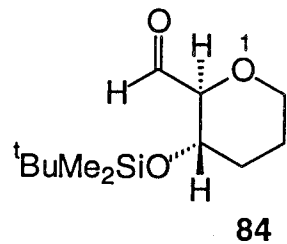
82



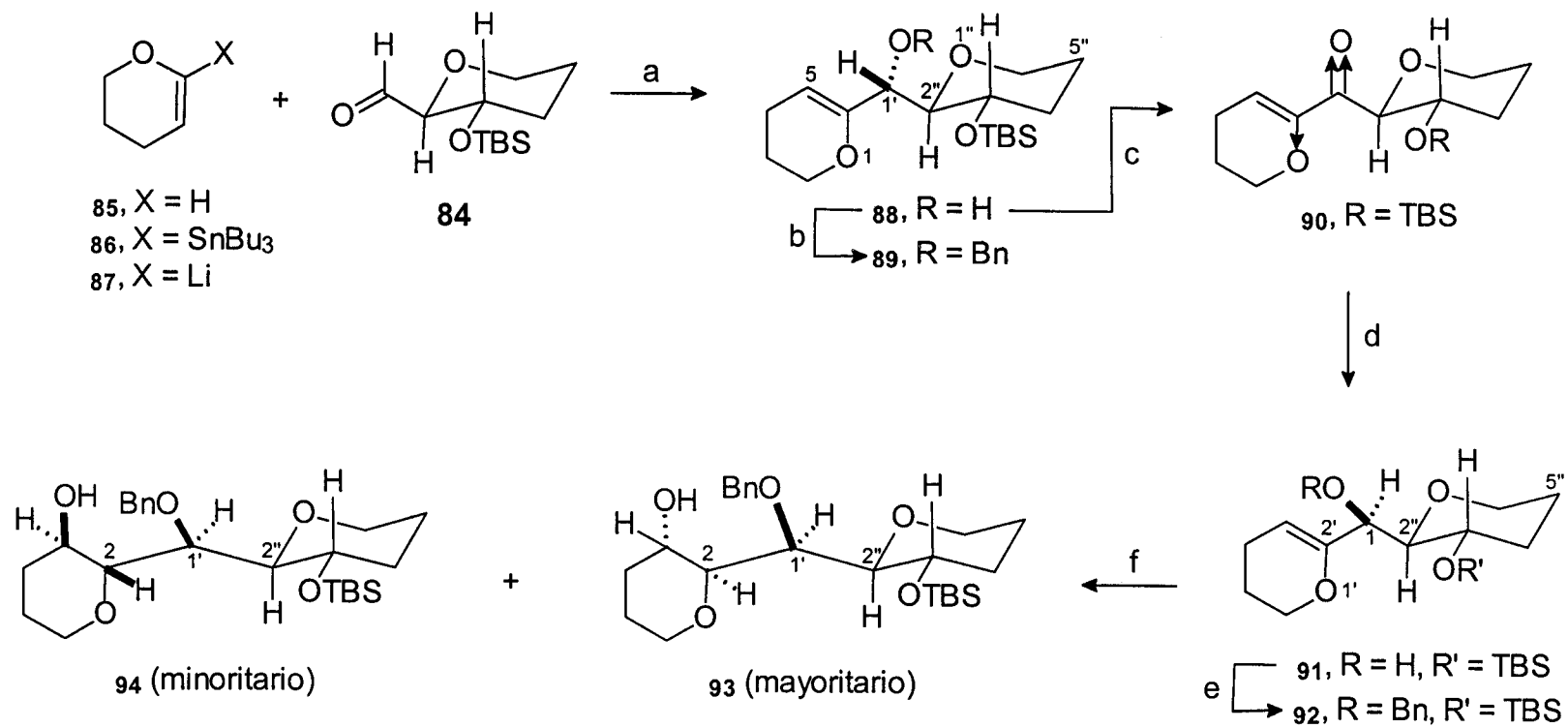


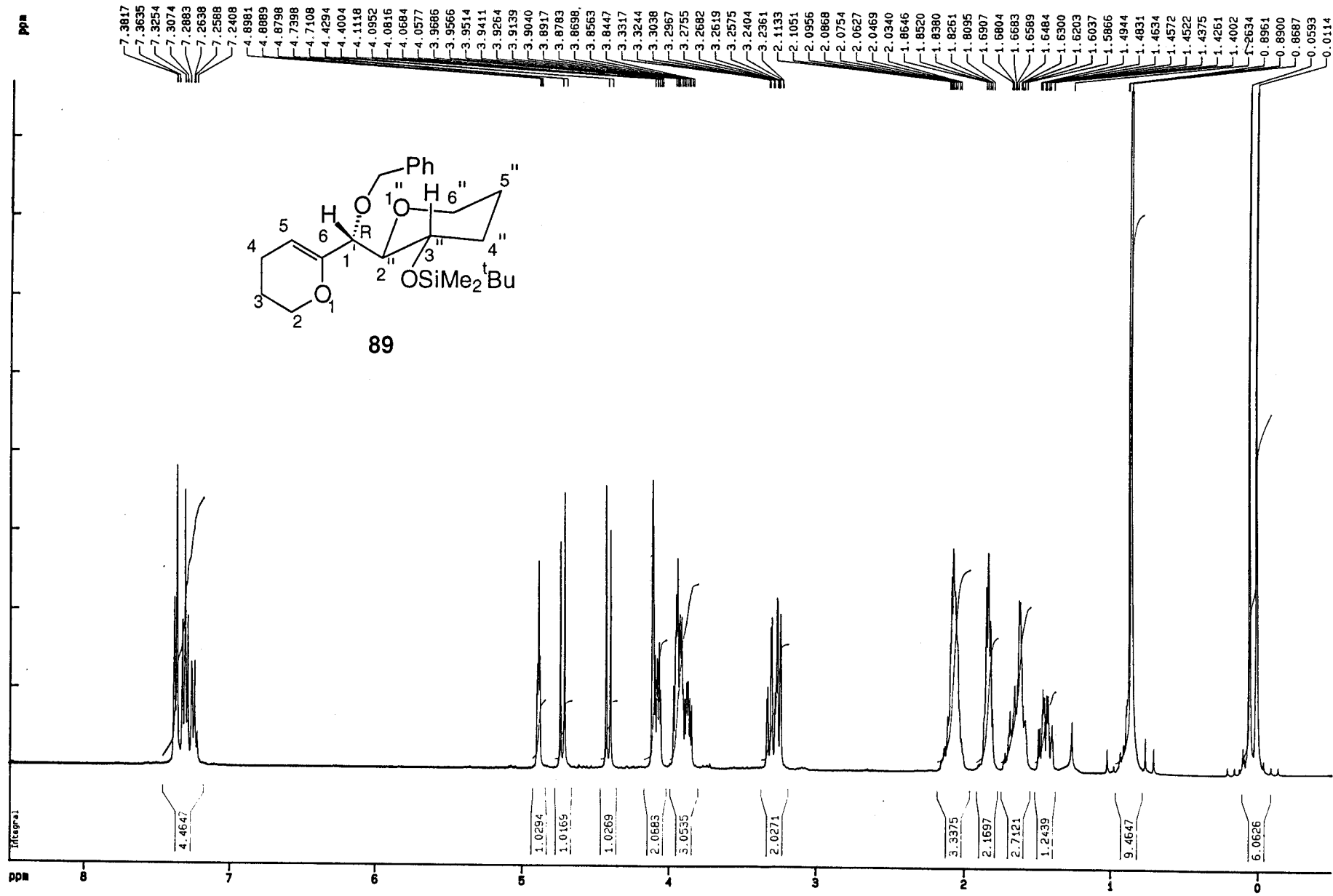


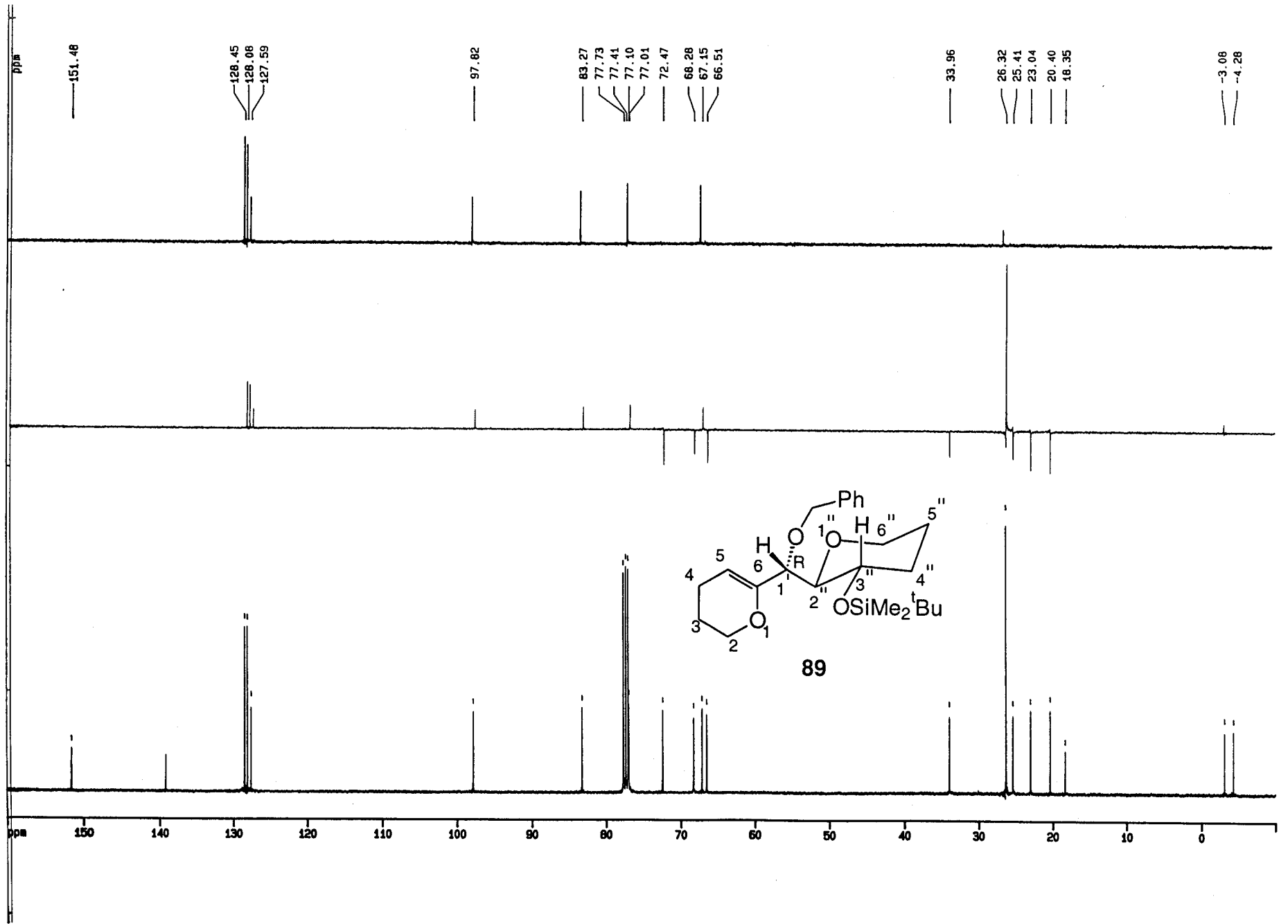


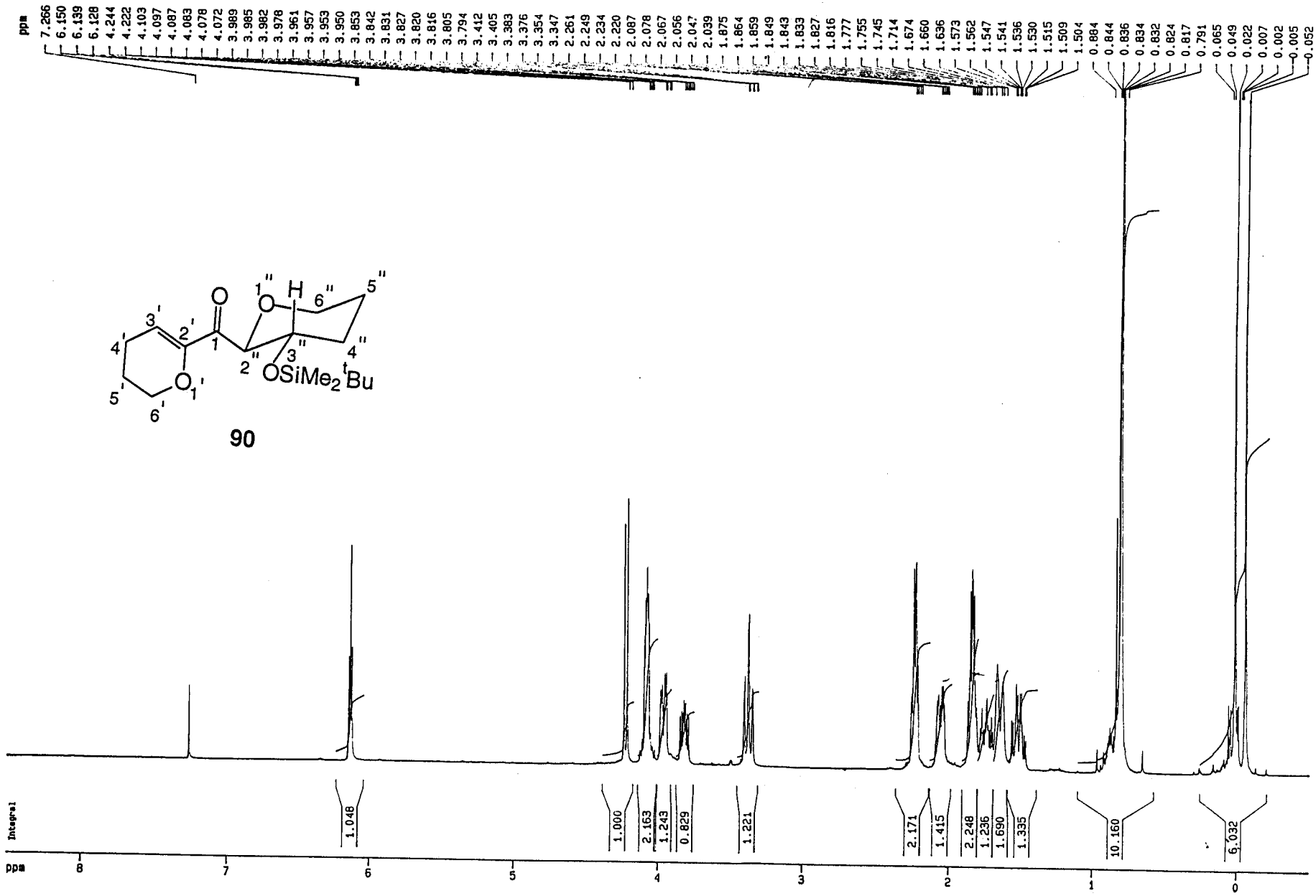


Esquema 10









ppm
-193.92

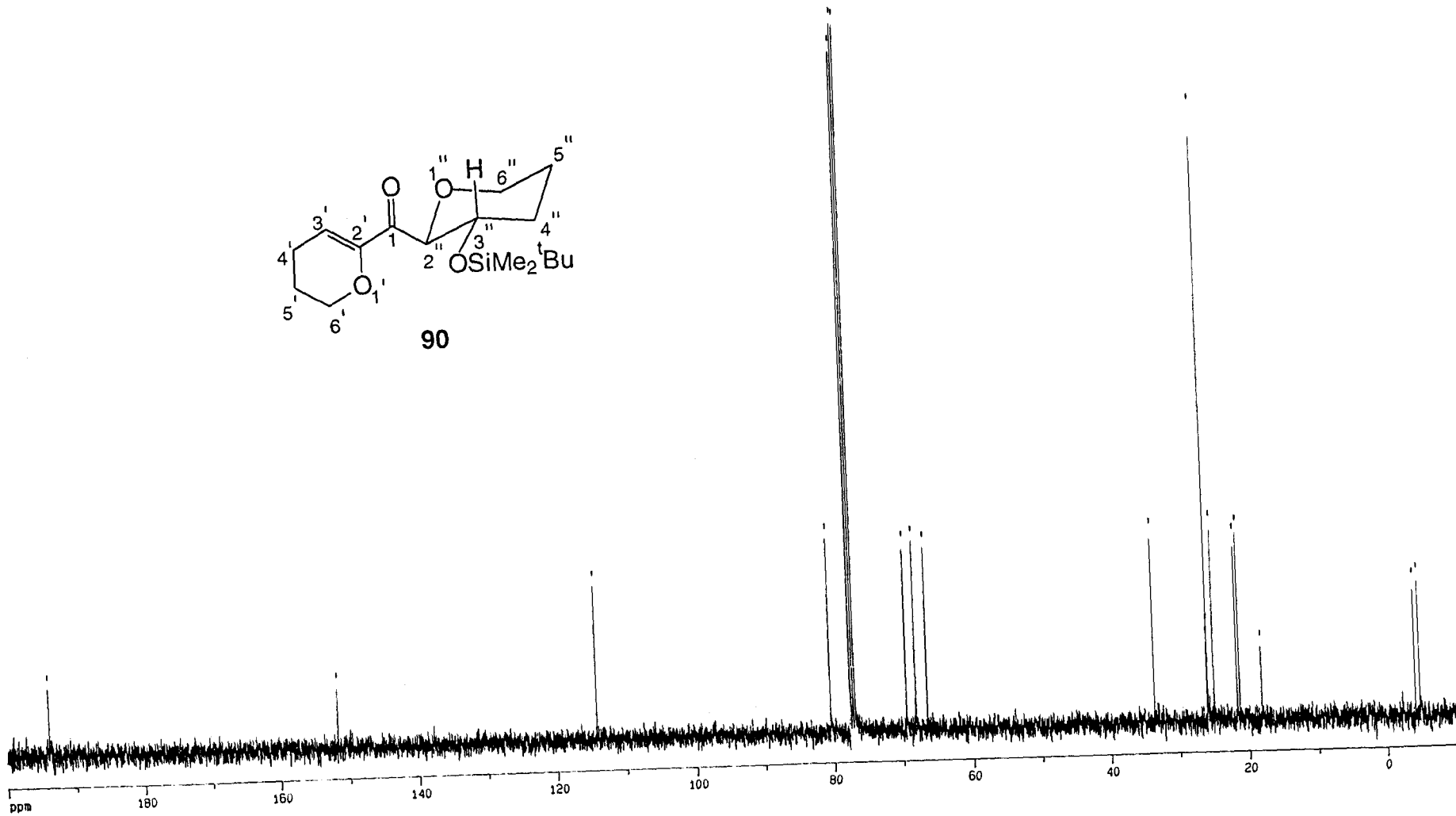
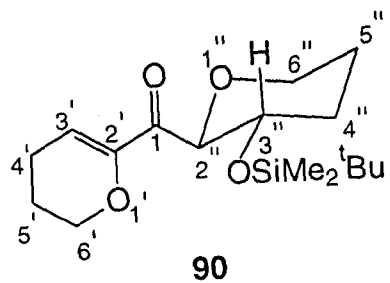
-151.71

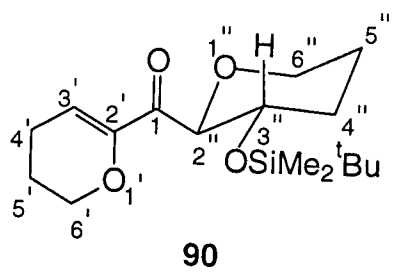
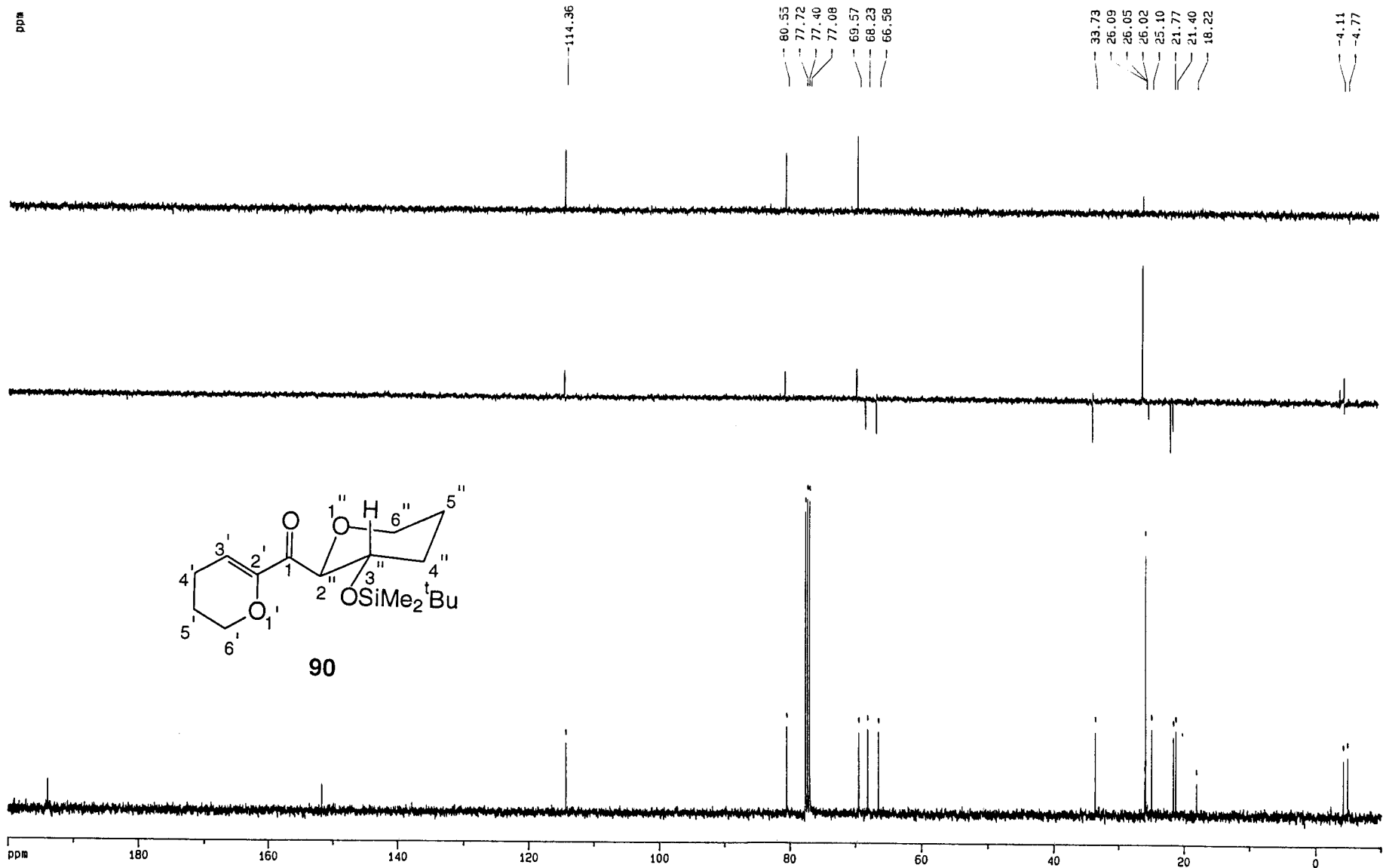
-114.36

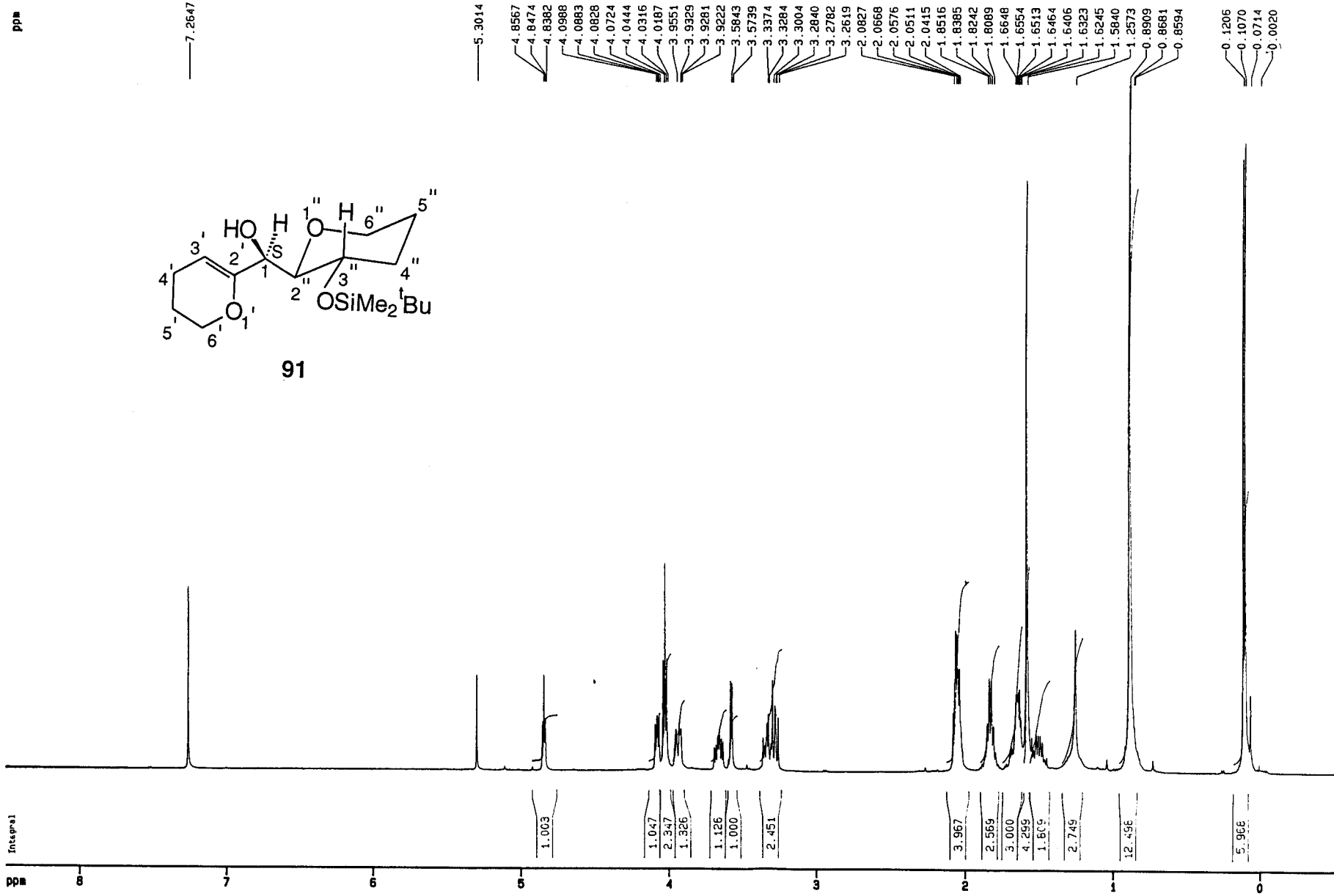
80.55
77.72
77.66
77.62
69.57
68.23
66.58

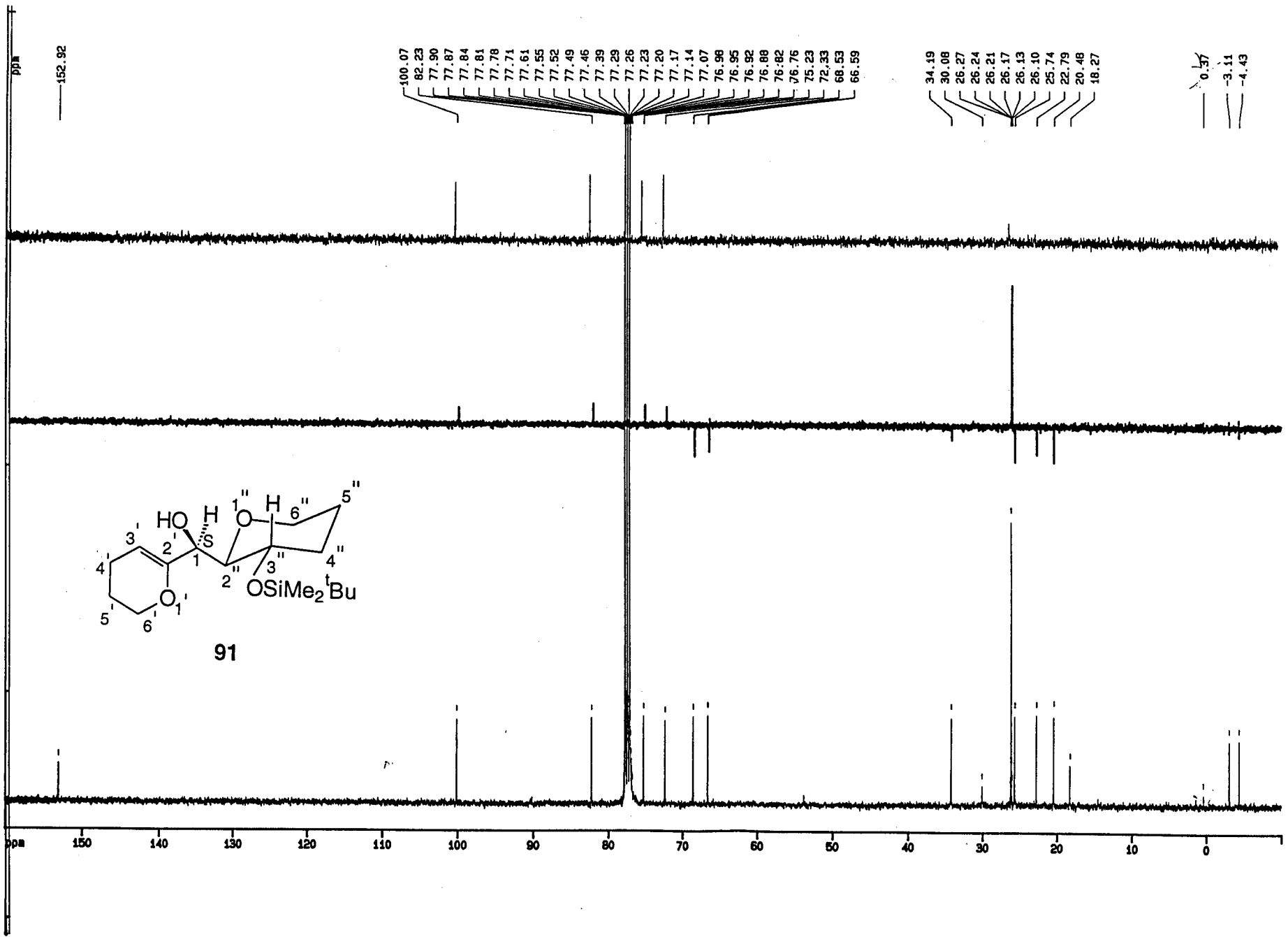
33.73
26.09
26.05
26.02
25.98
21.77
21.40
18.22

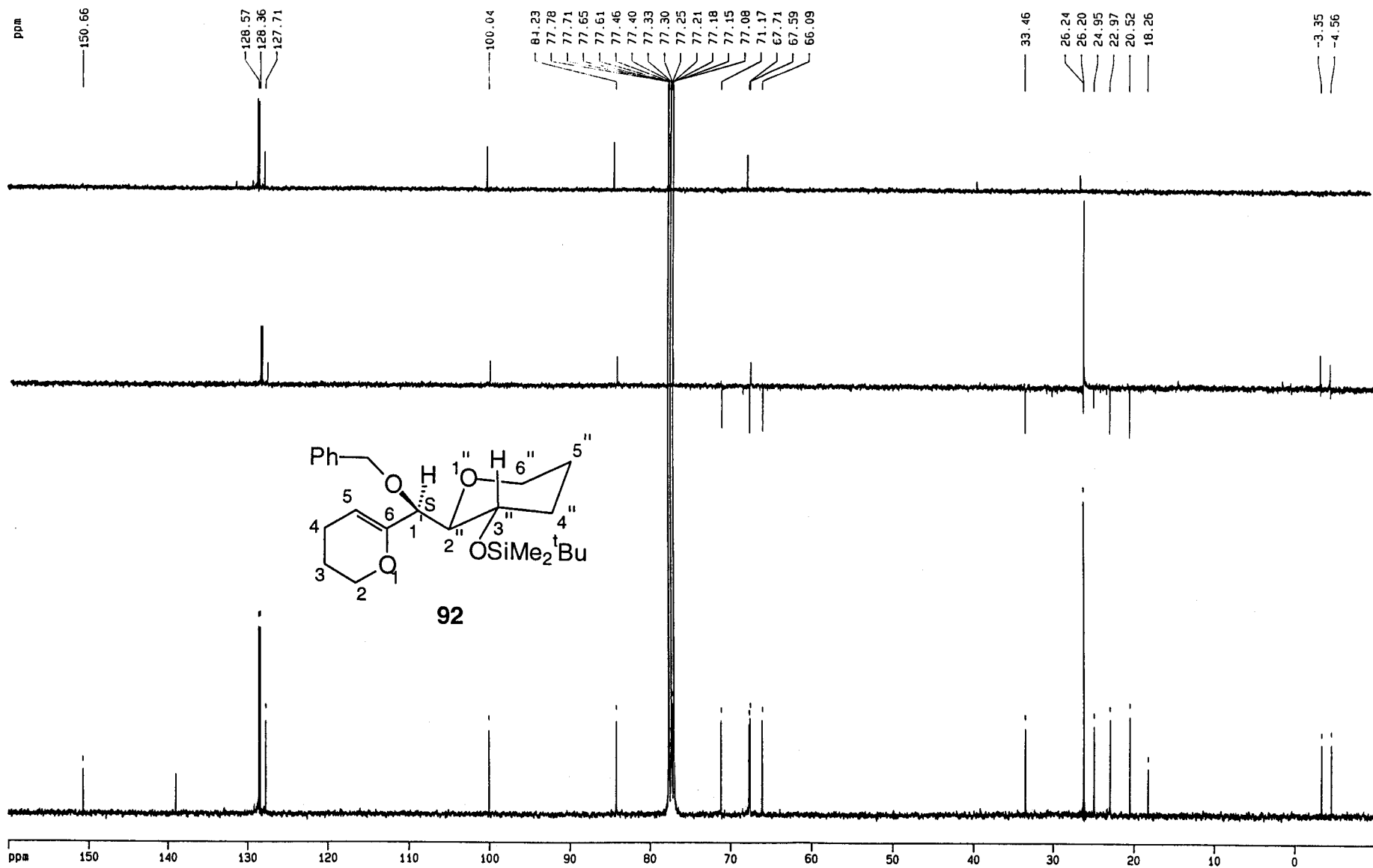
-4.11
-4.77

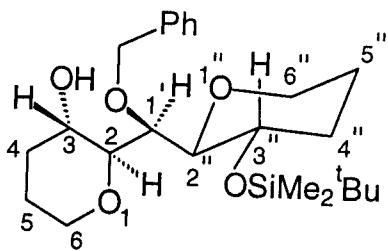
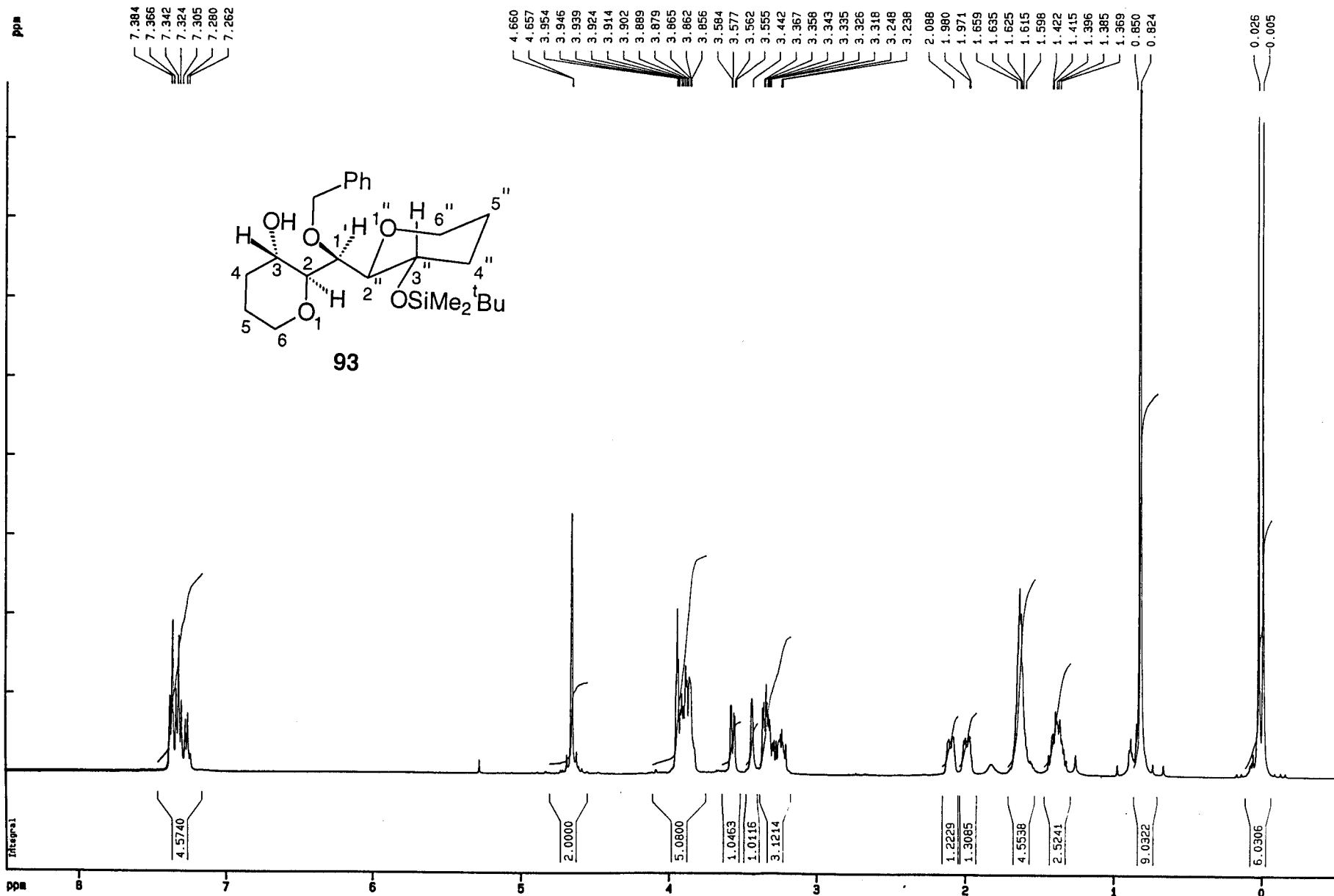


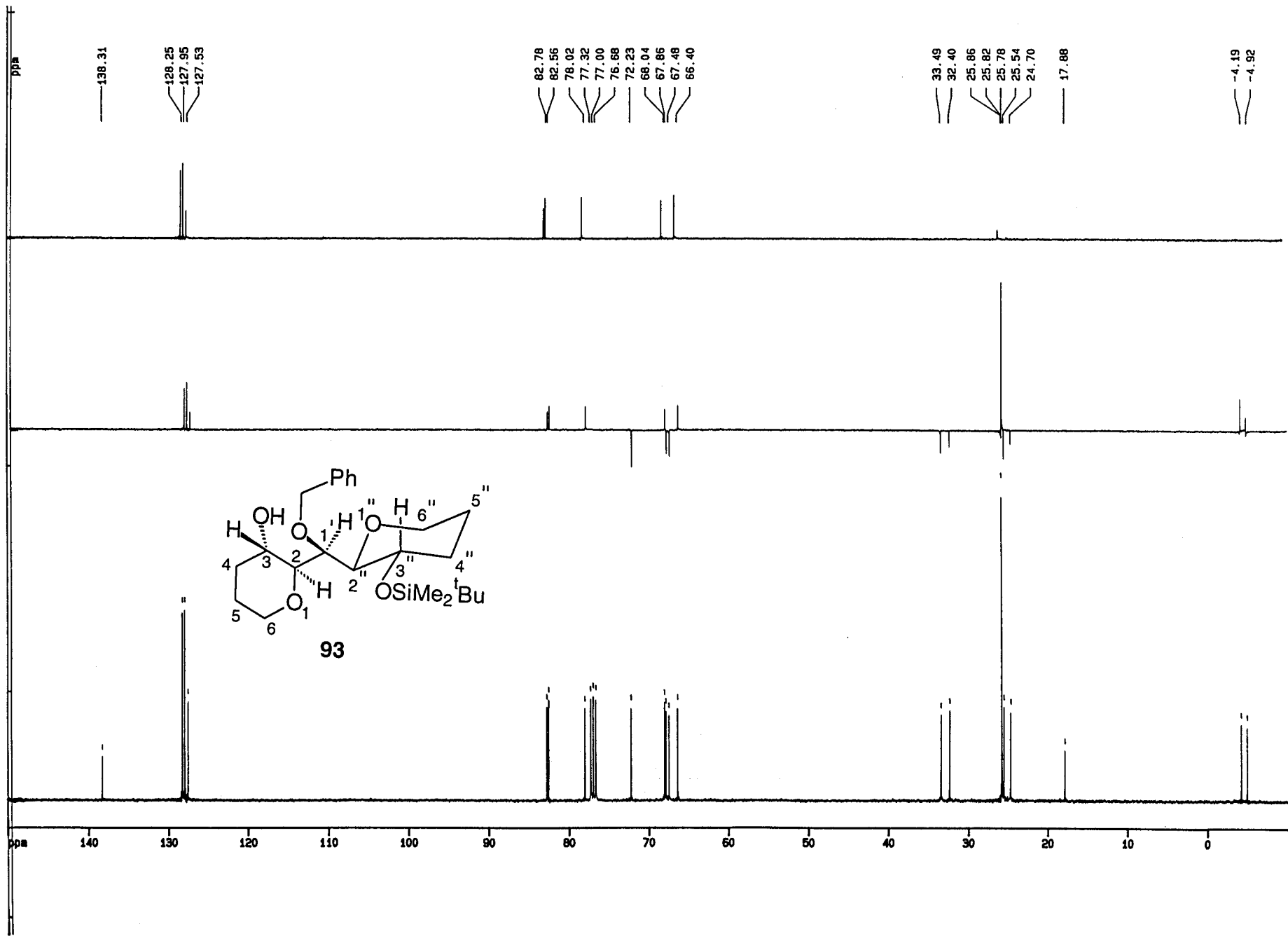


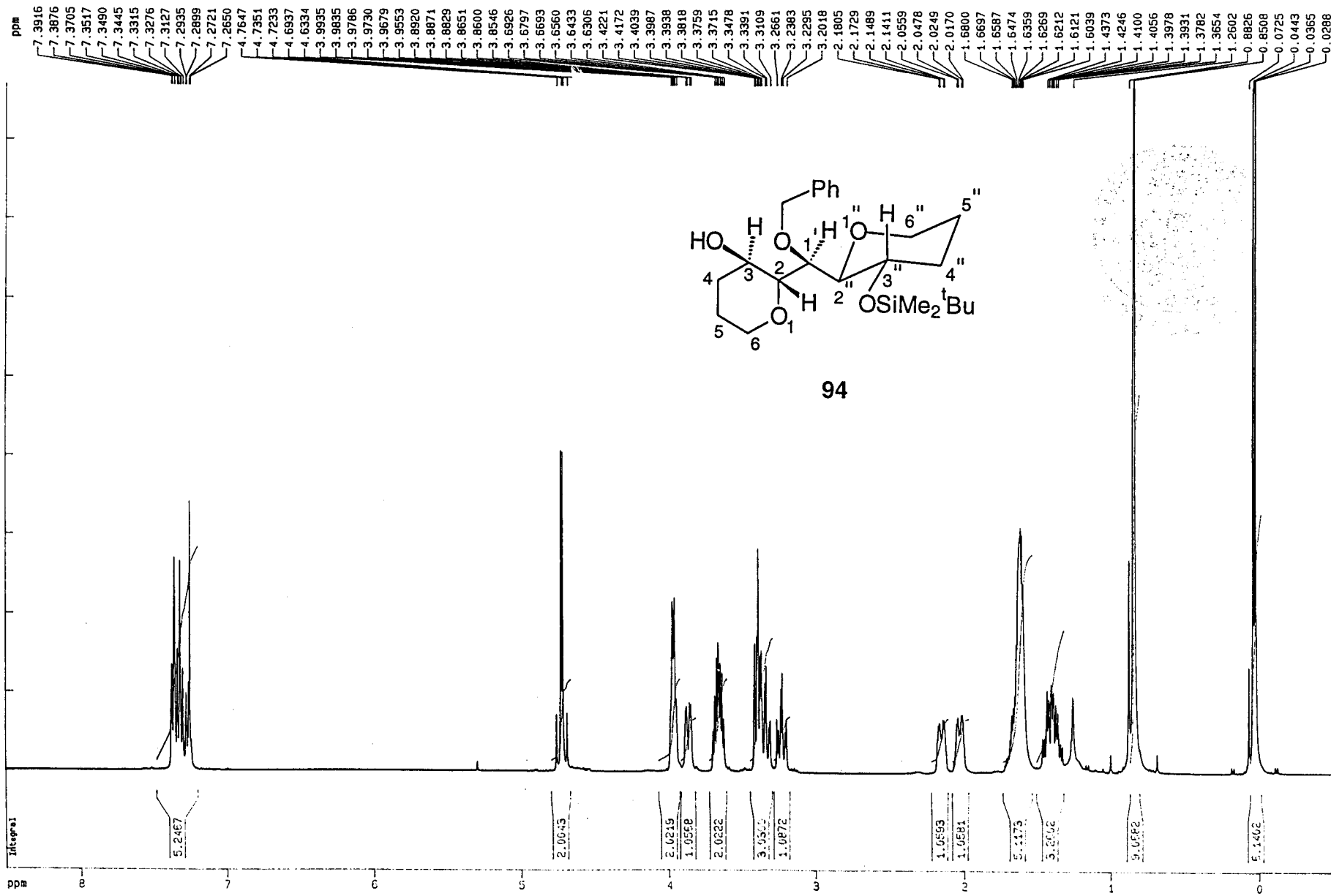


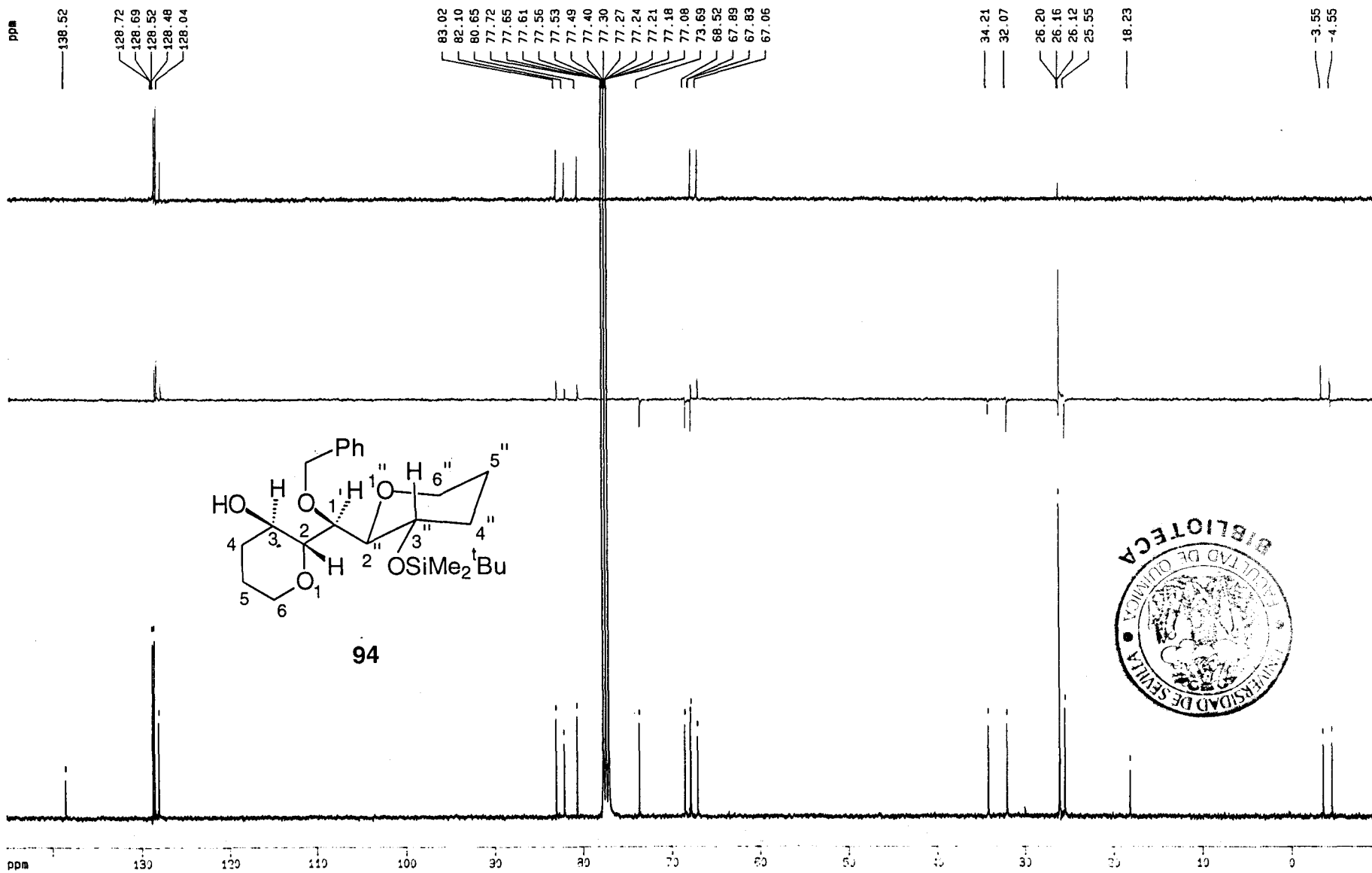




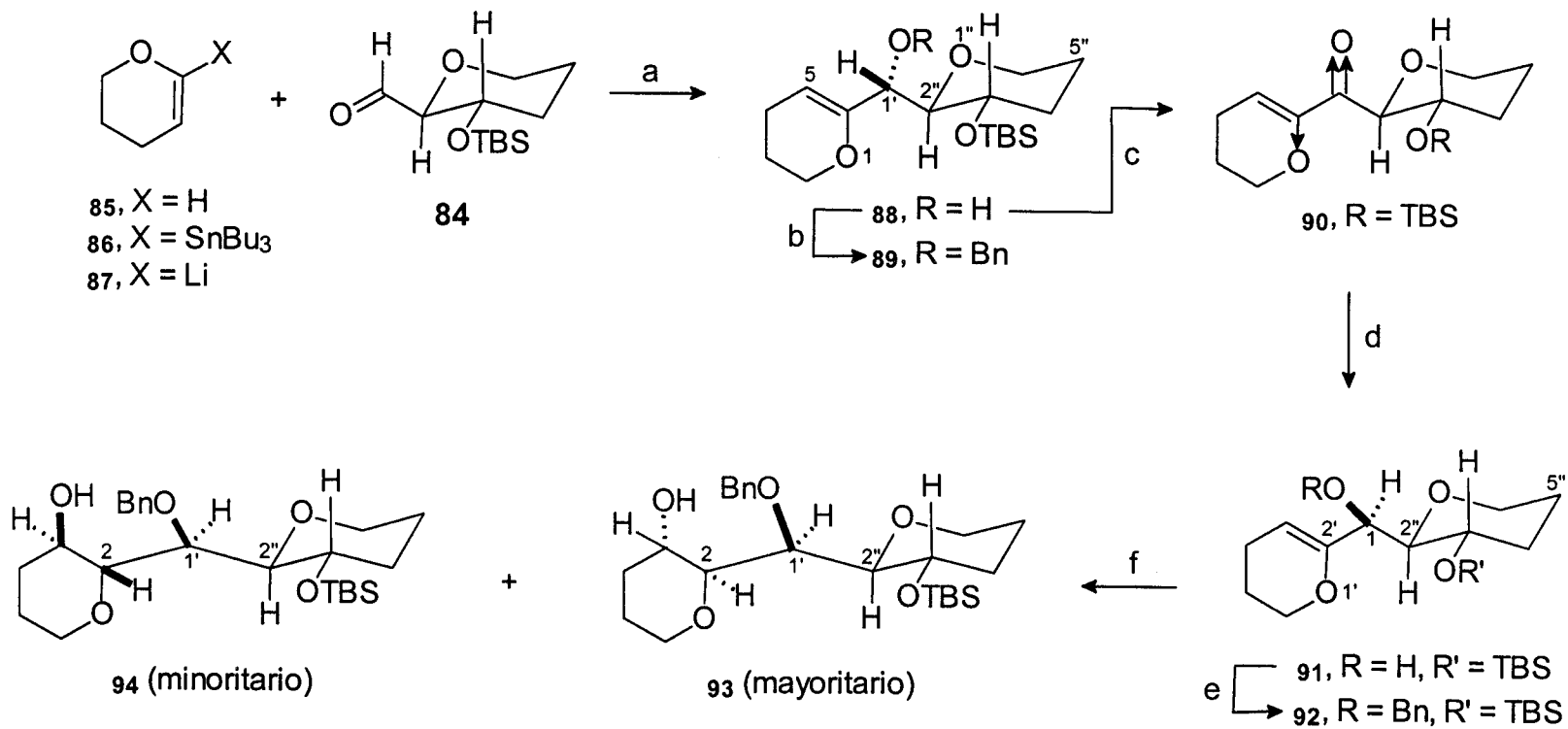


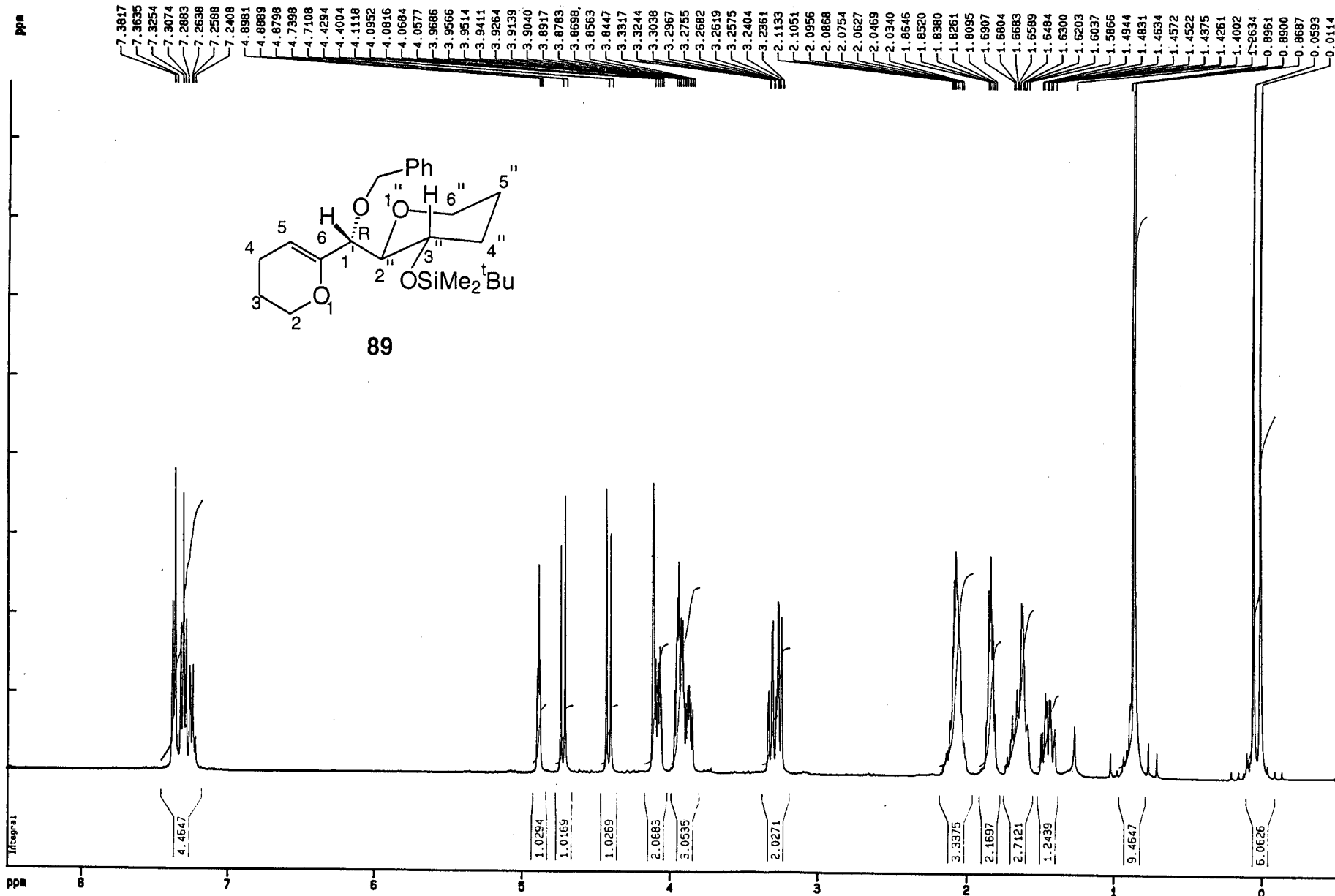


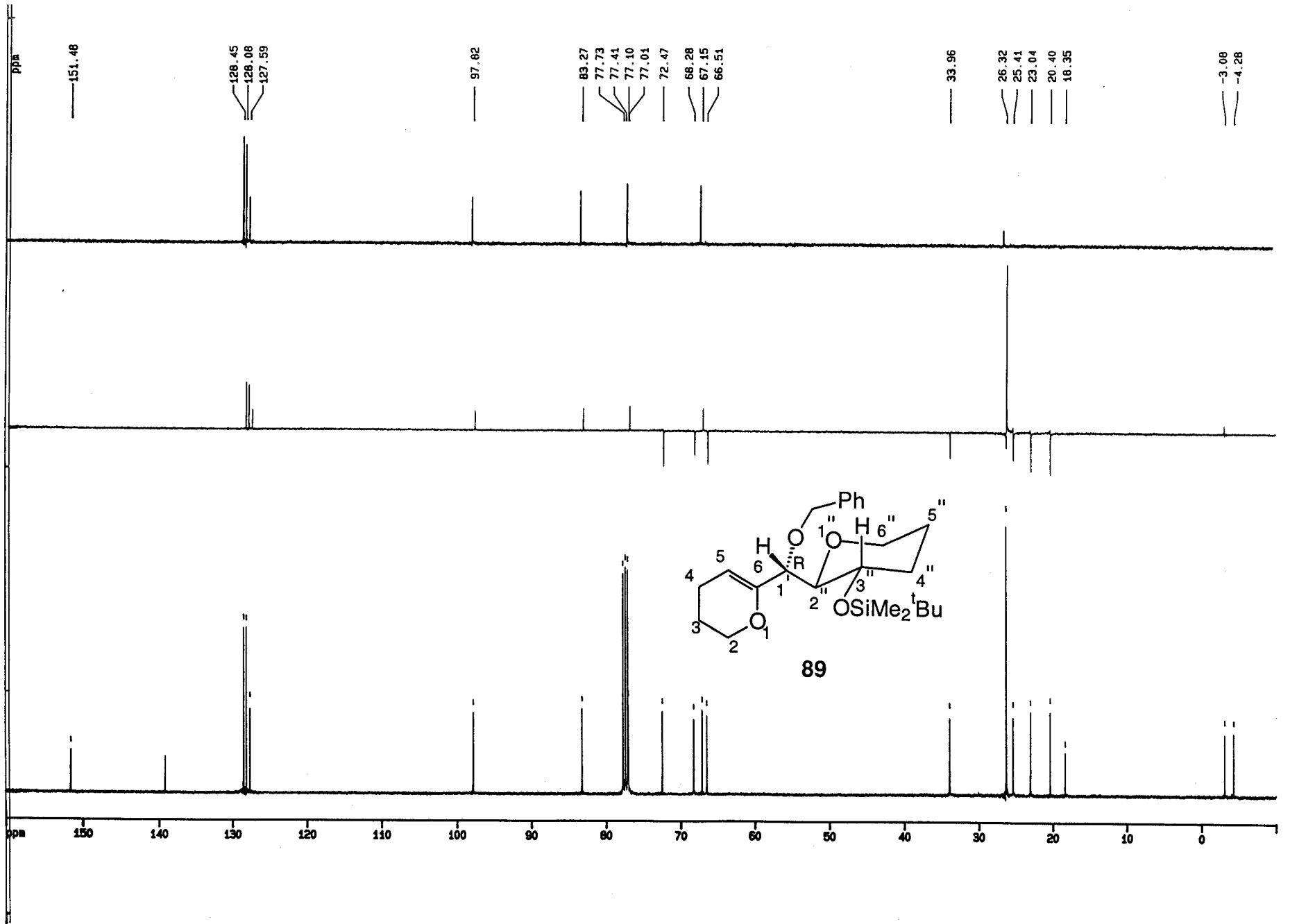


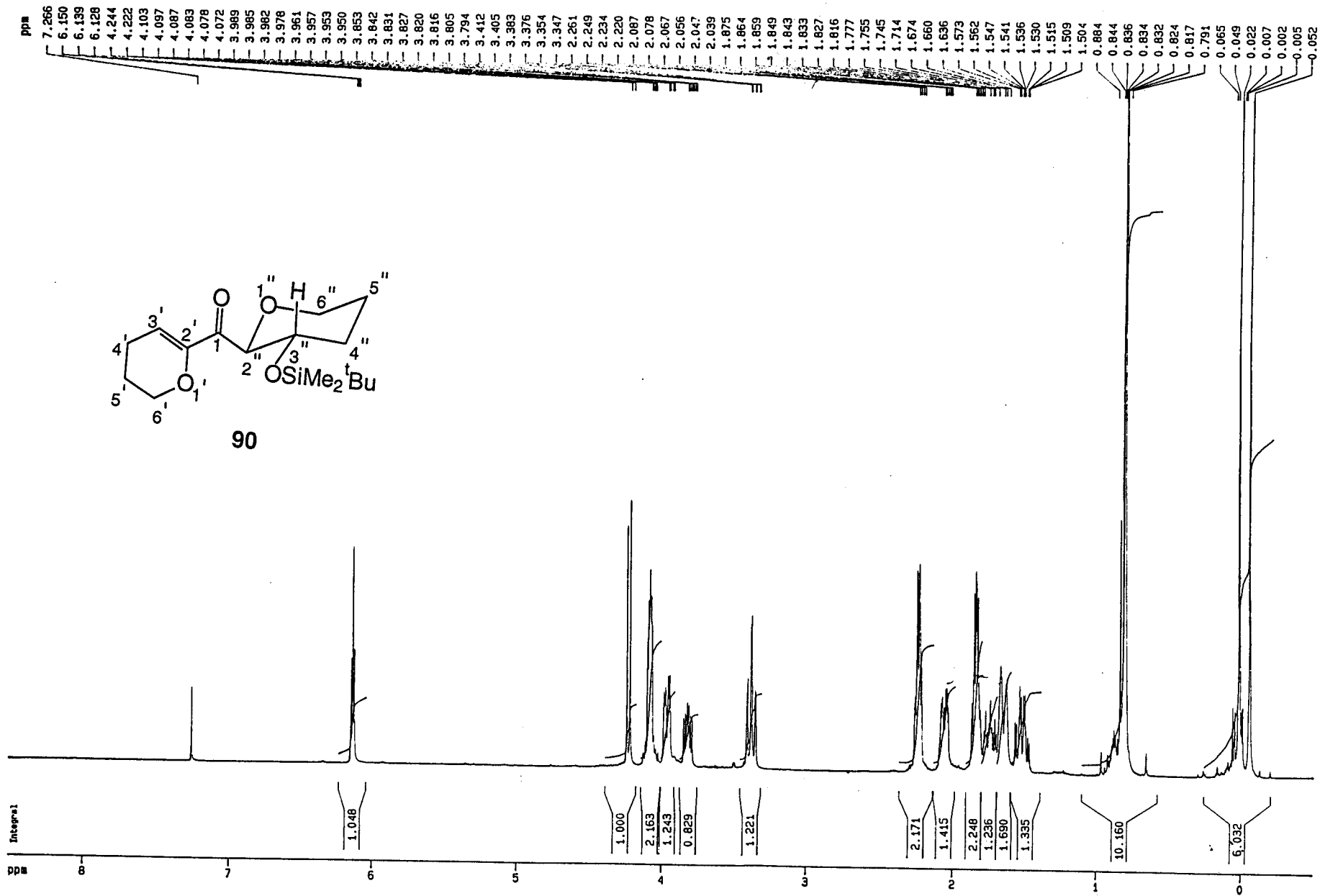


Esquema 10









ppm
-193.92

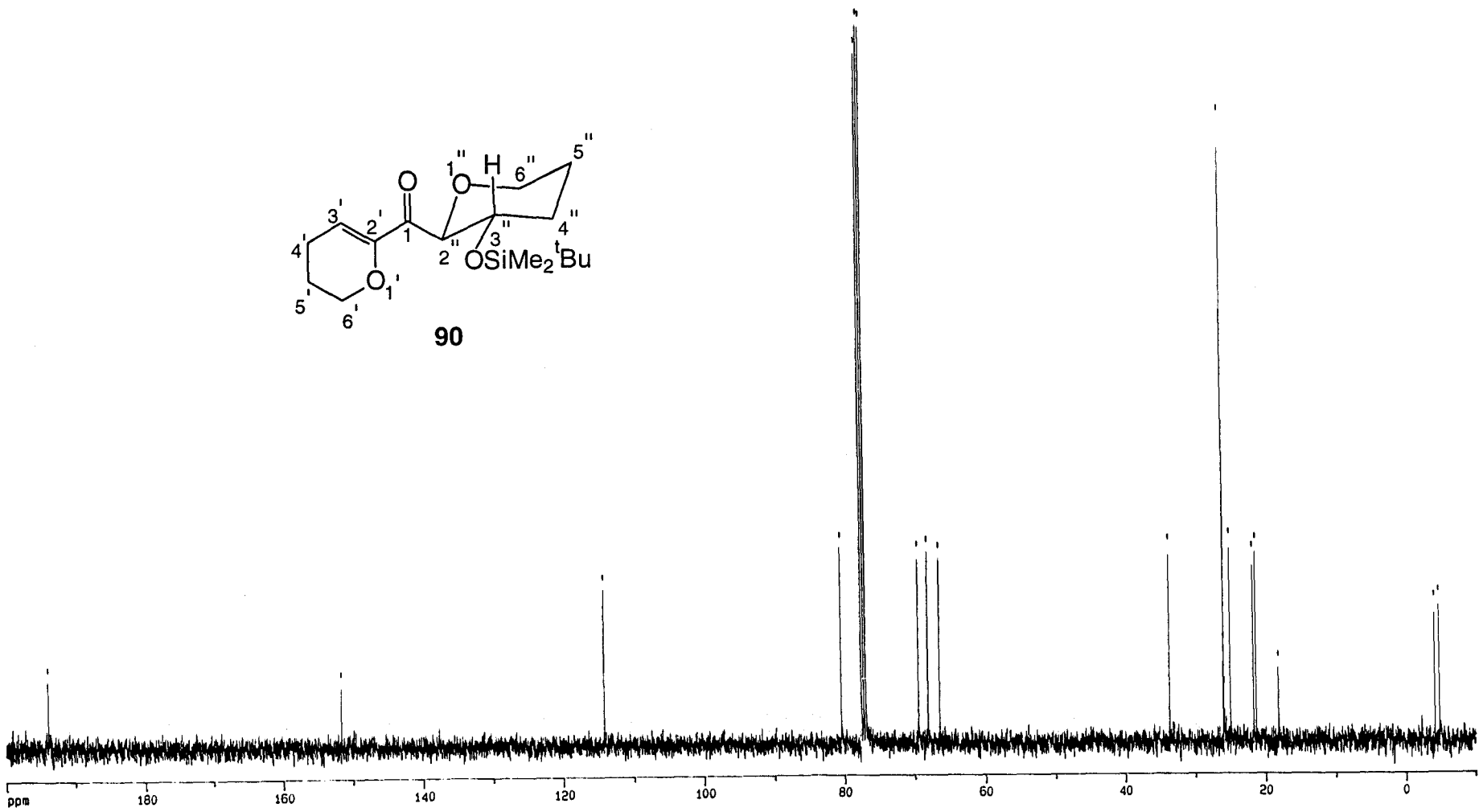
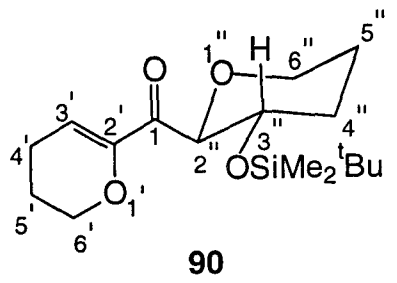
-151.74

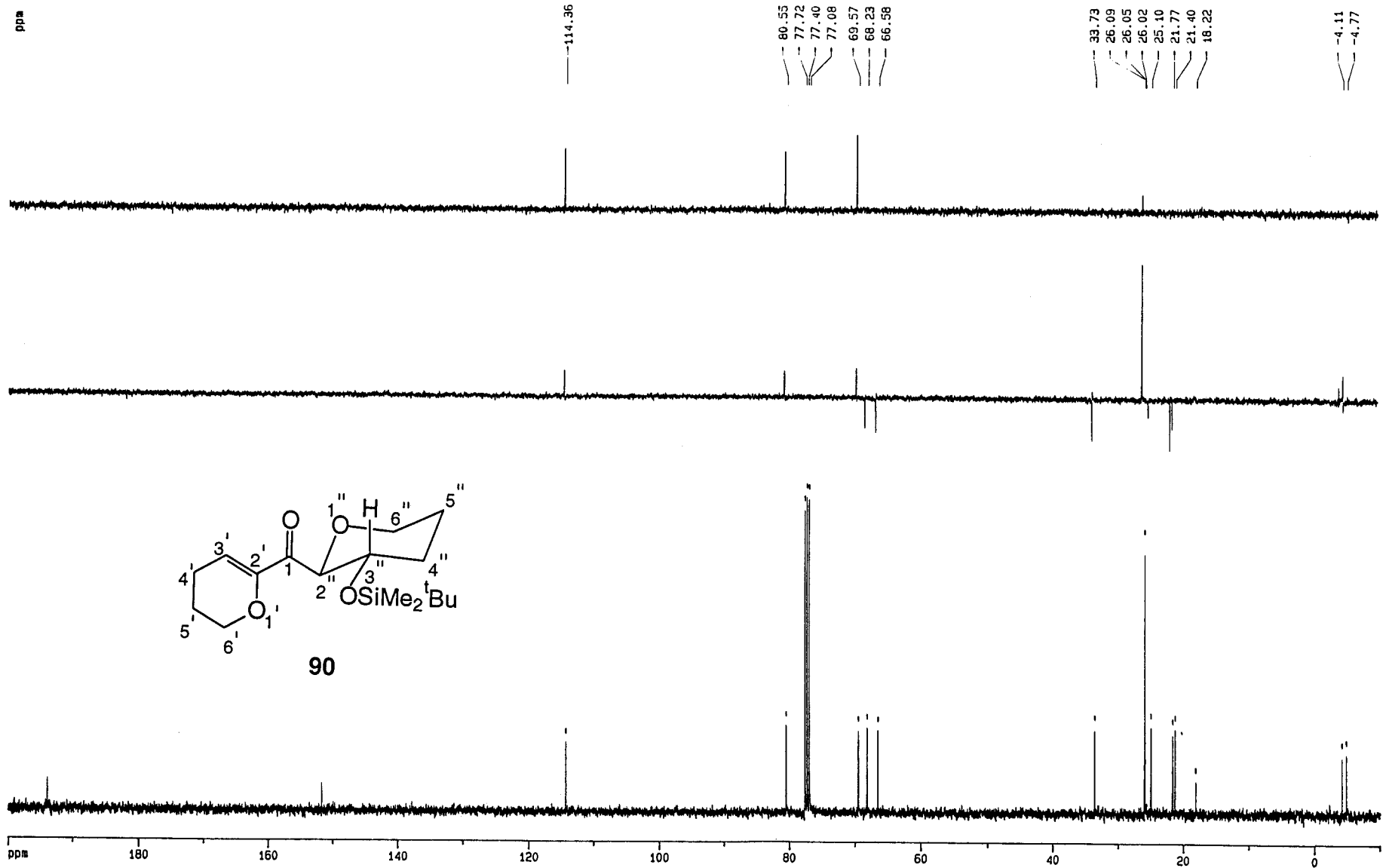
-114.36

-80.55
-77.72
-77.46
-77.08
-69.57
-68.23
-66.58

-39.73
-26.09
-26.65
-26.02
-25.98
-25.10
-21.77
-21.40
-18.22

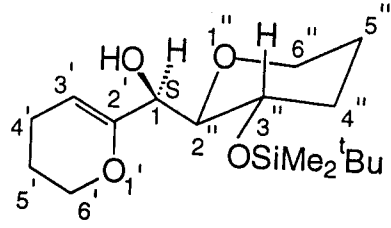
-4.11
-4.77



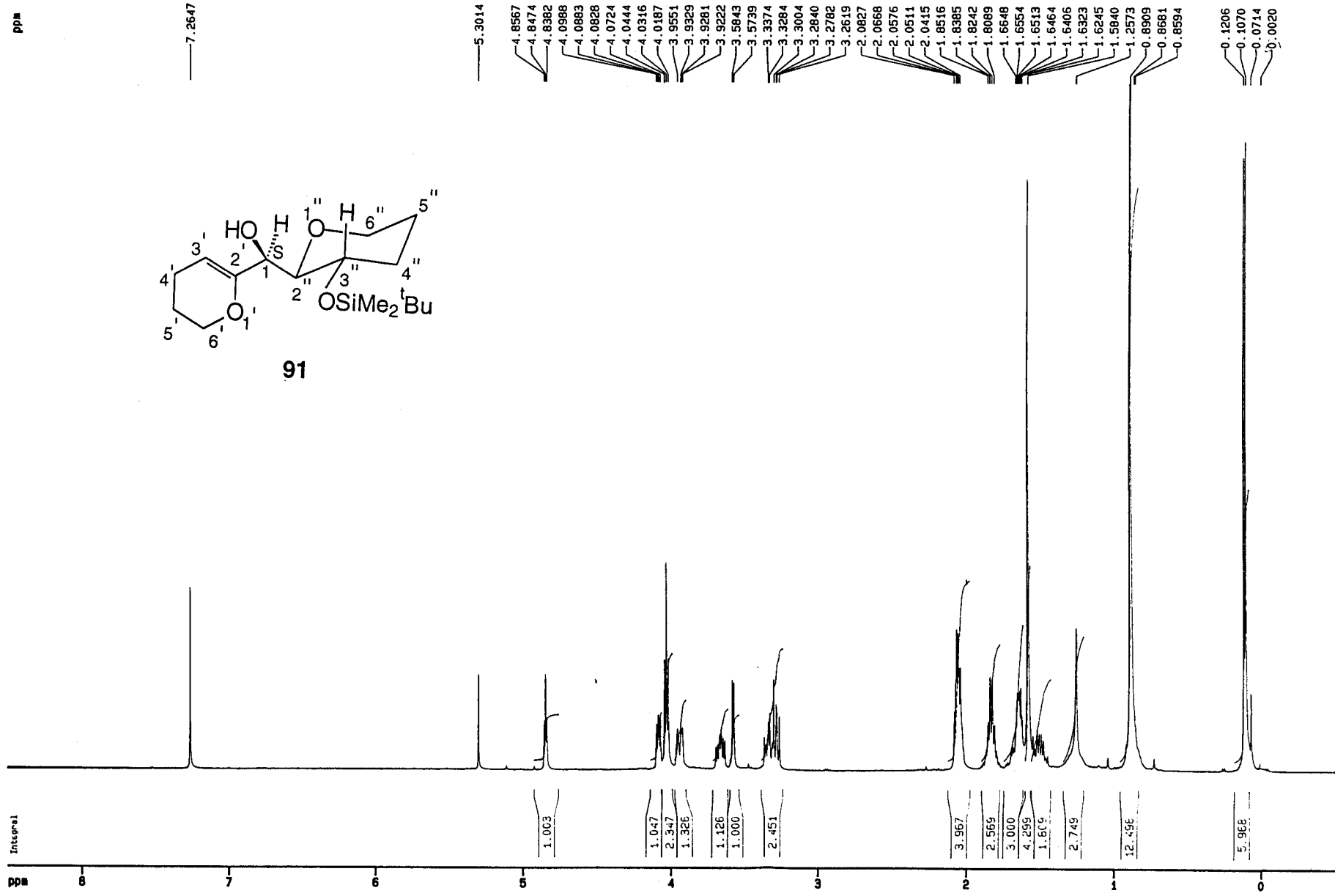


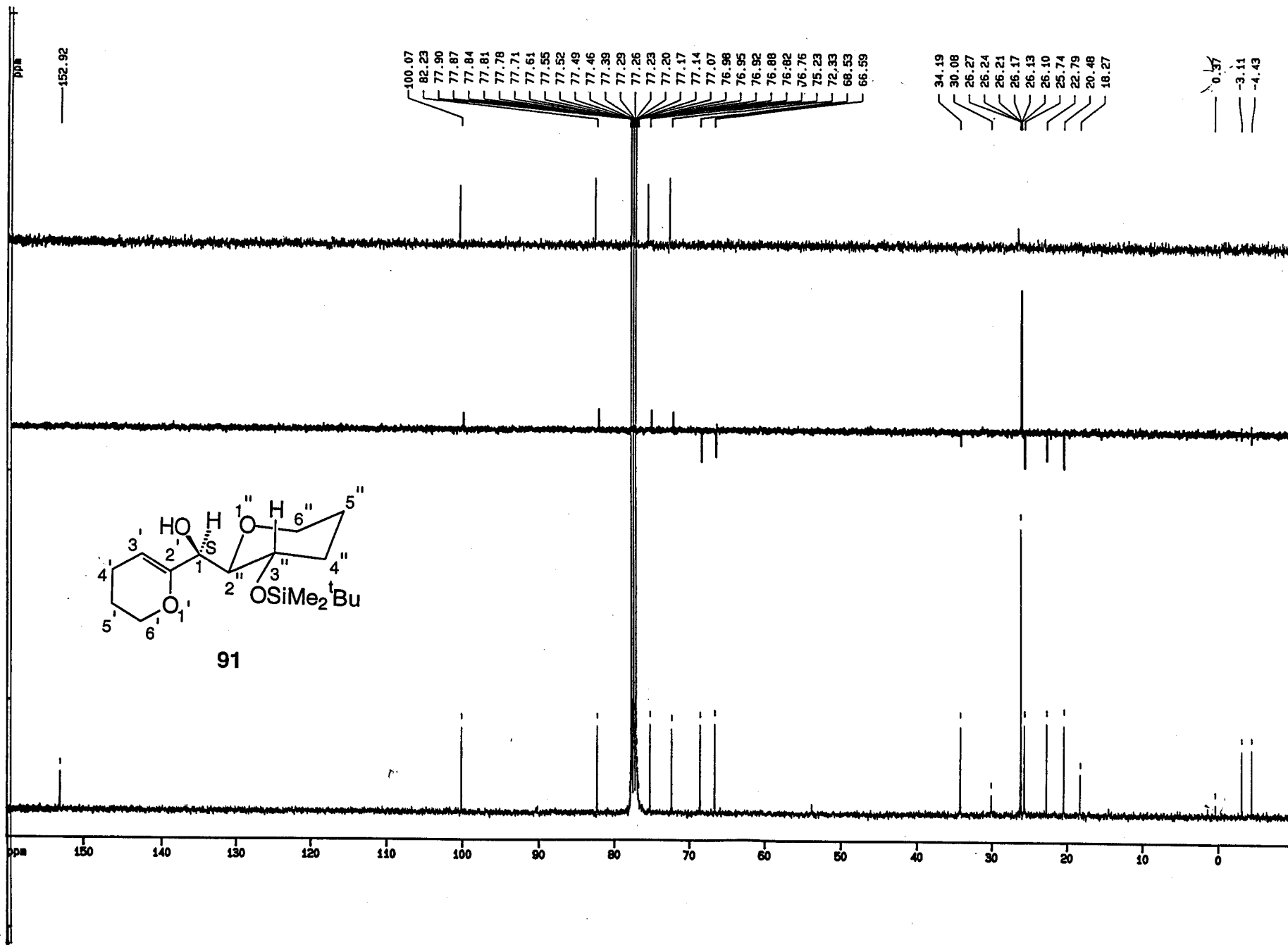
ppm

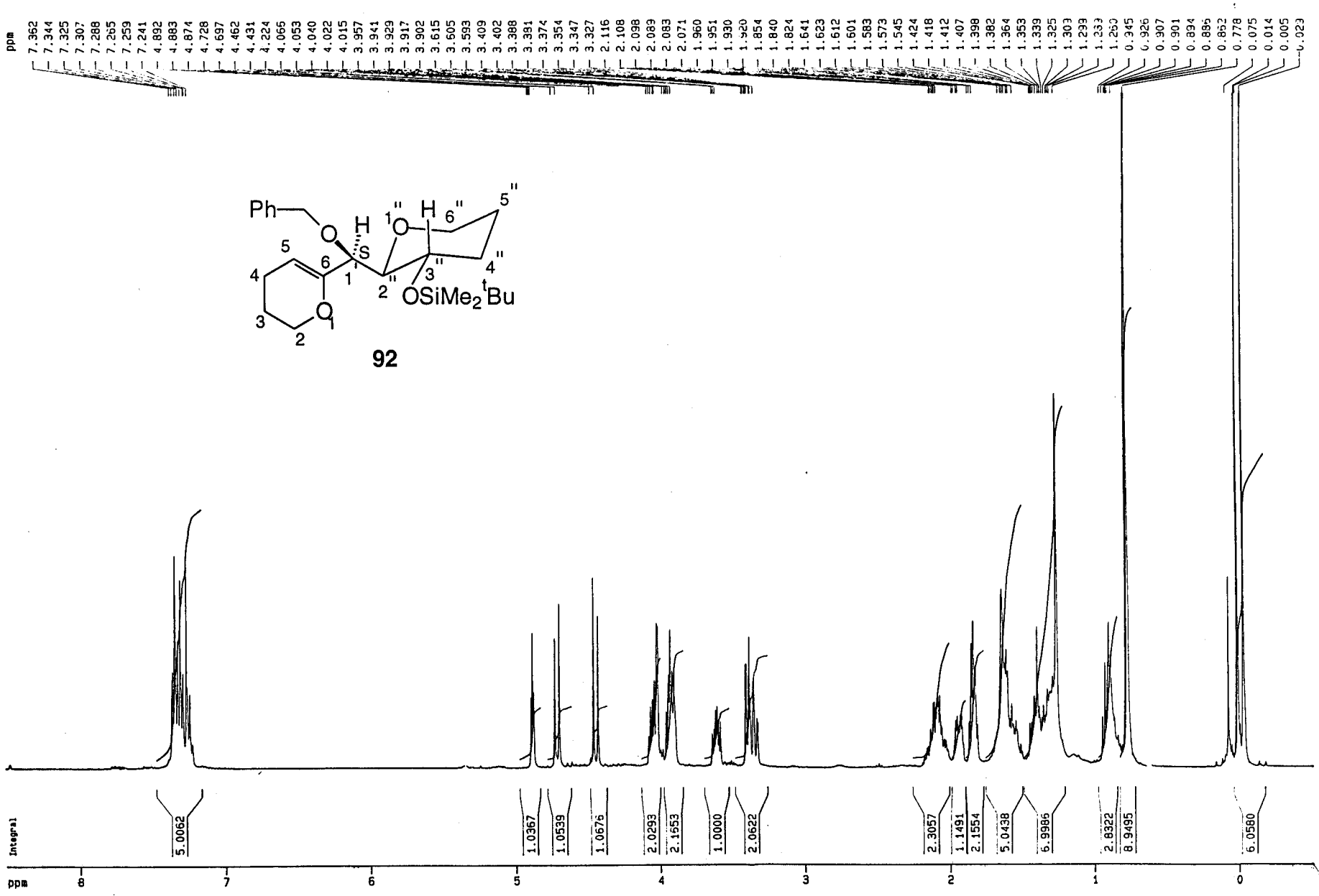
7.2647



91







Integral

5.0062

1.0367

1.0539

1.0676

2.0293

2.1553

1.0000

2.0622

2.3057

1.1491

2.1554

5.0438

6.9986

2.6322

8.9495

6.0580

ppm

8

7

6

5

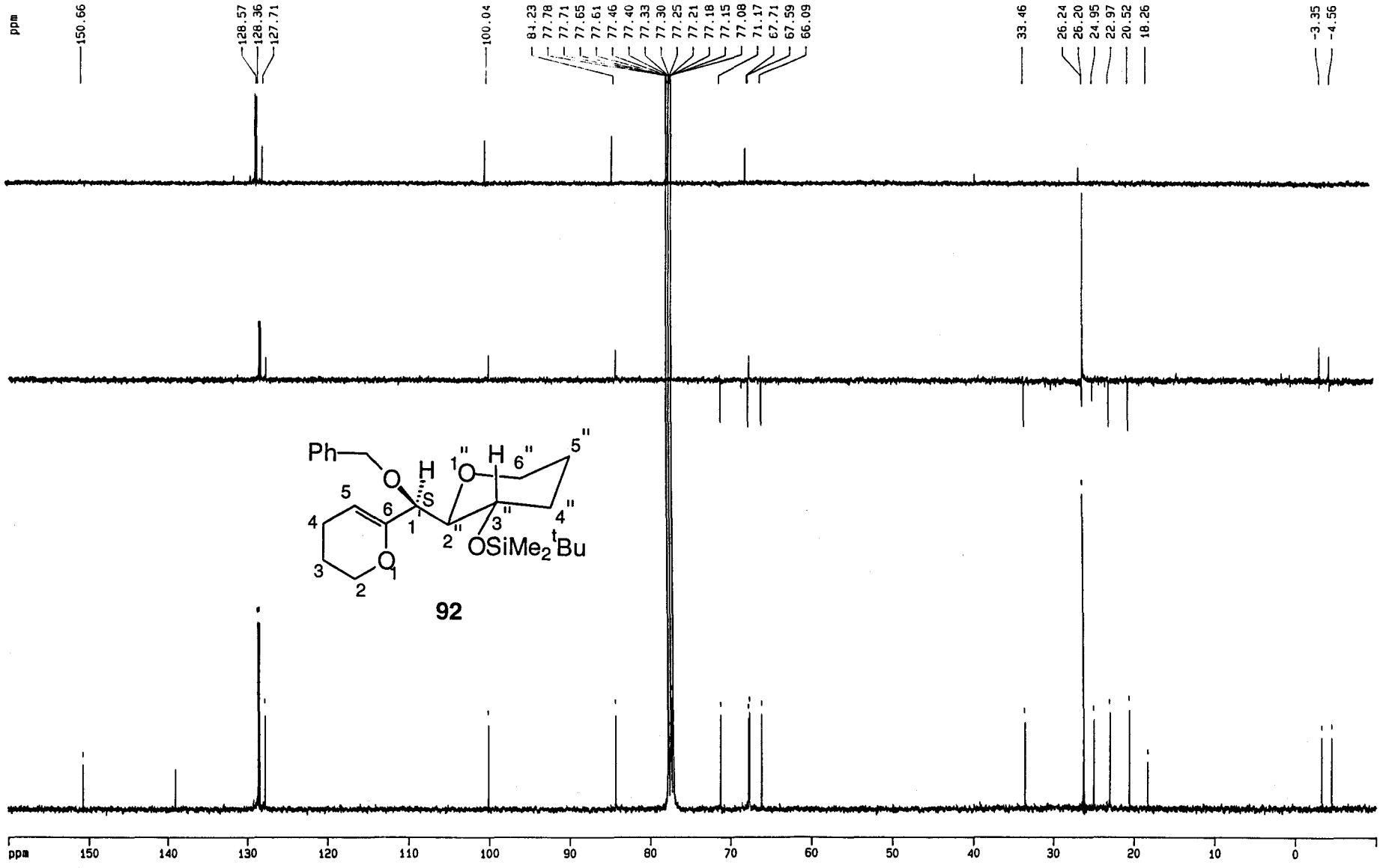
4

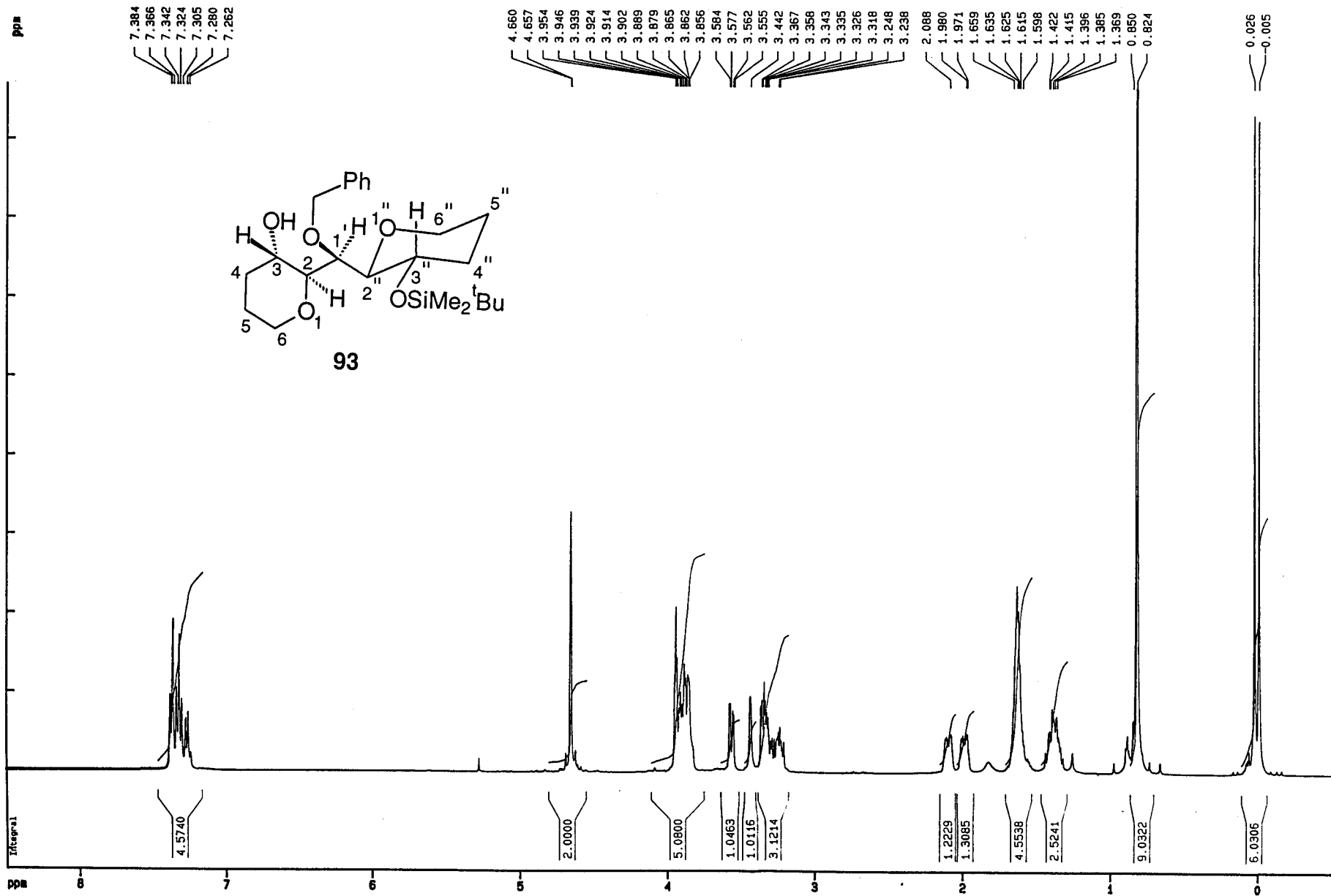
3

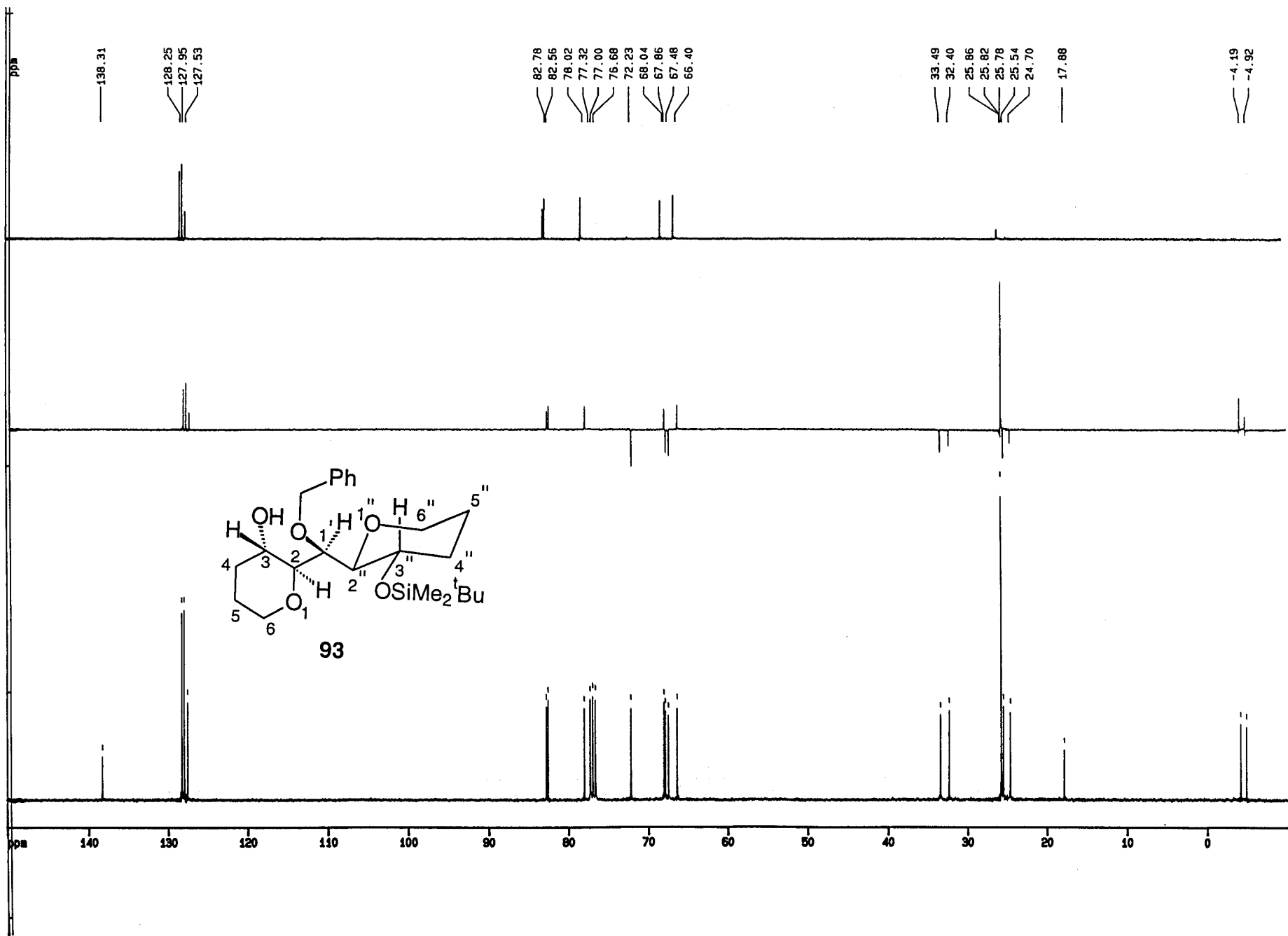
2

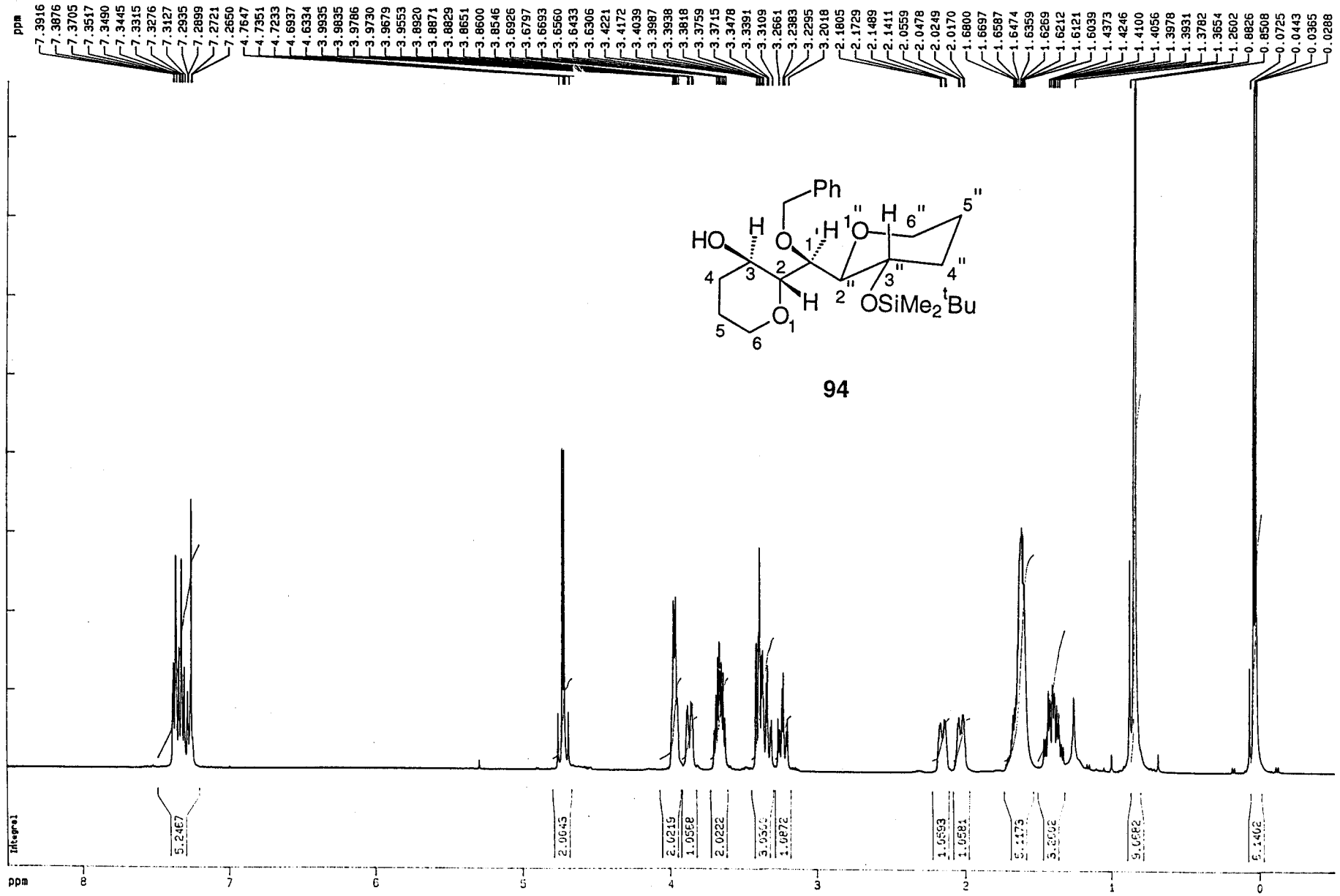
1

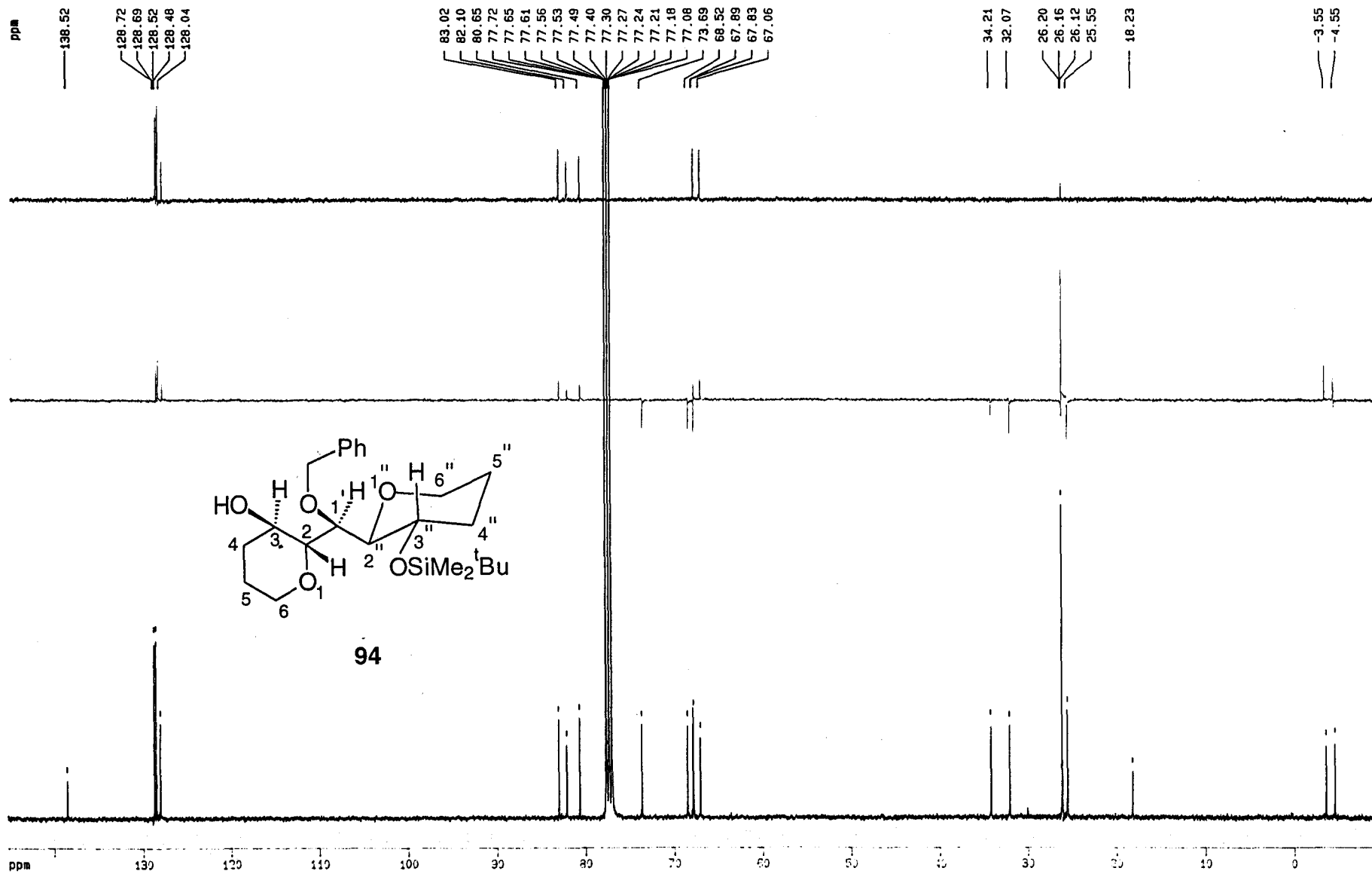
0



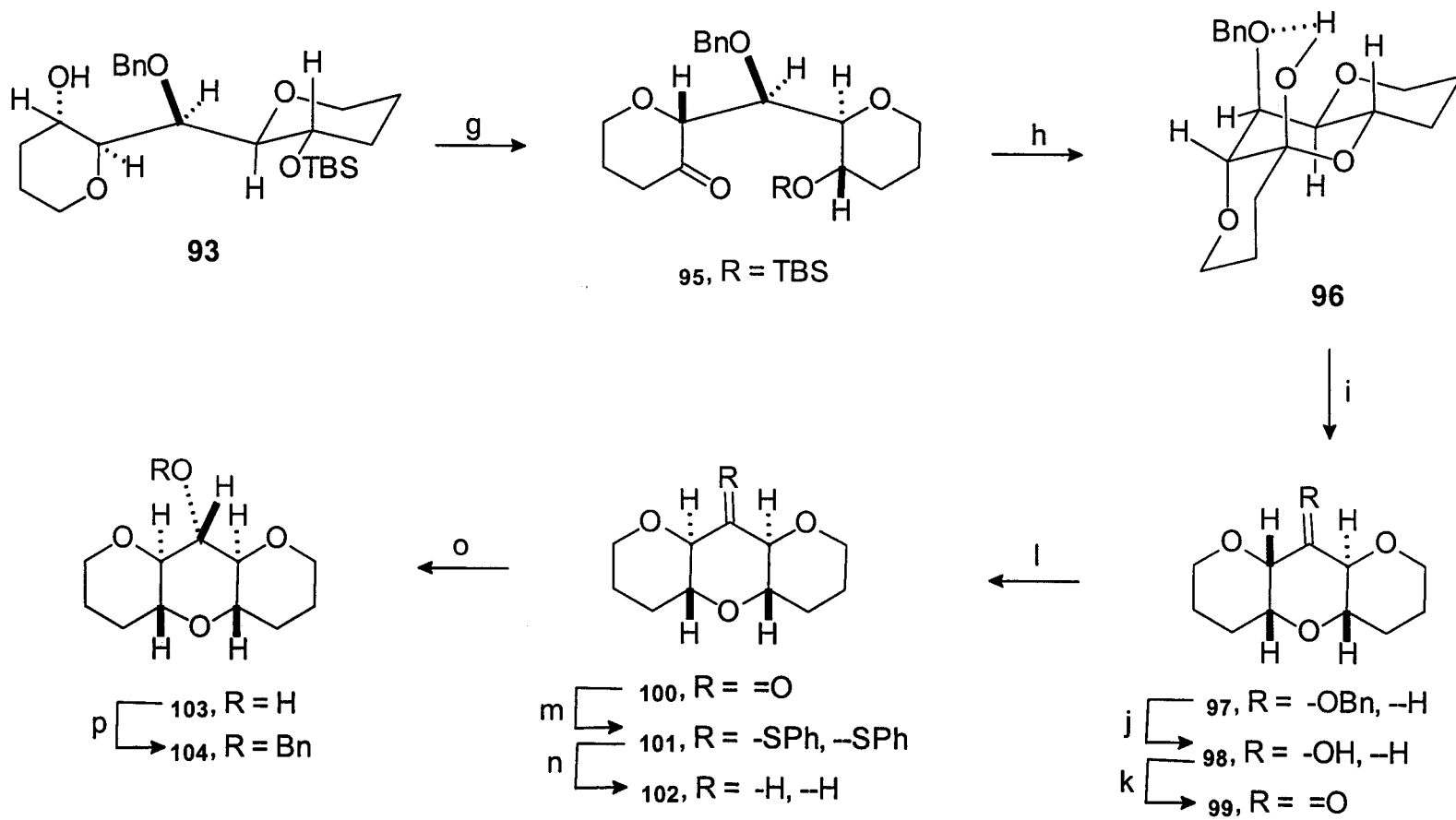


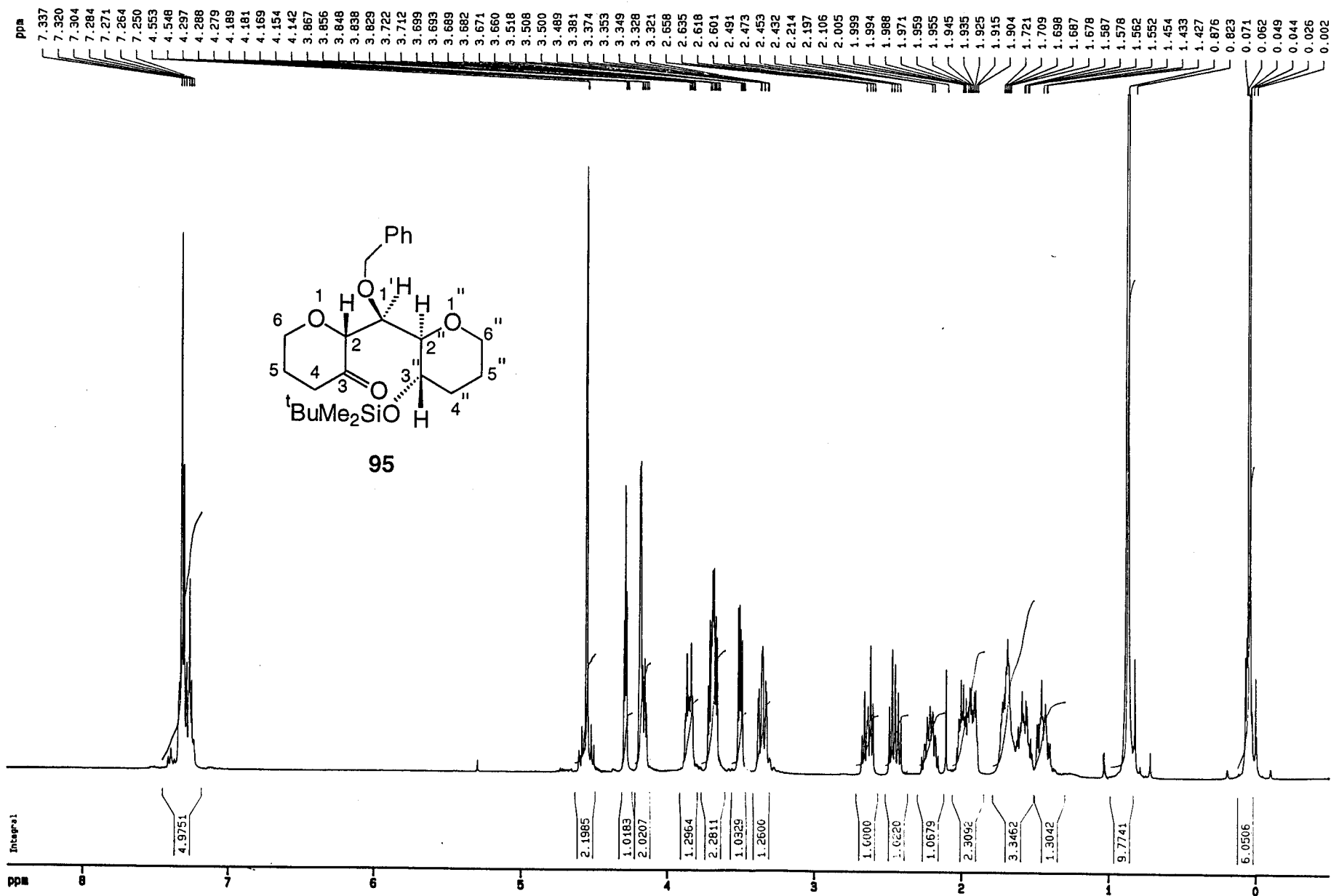


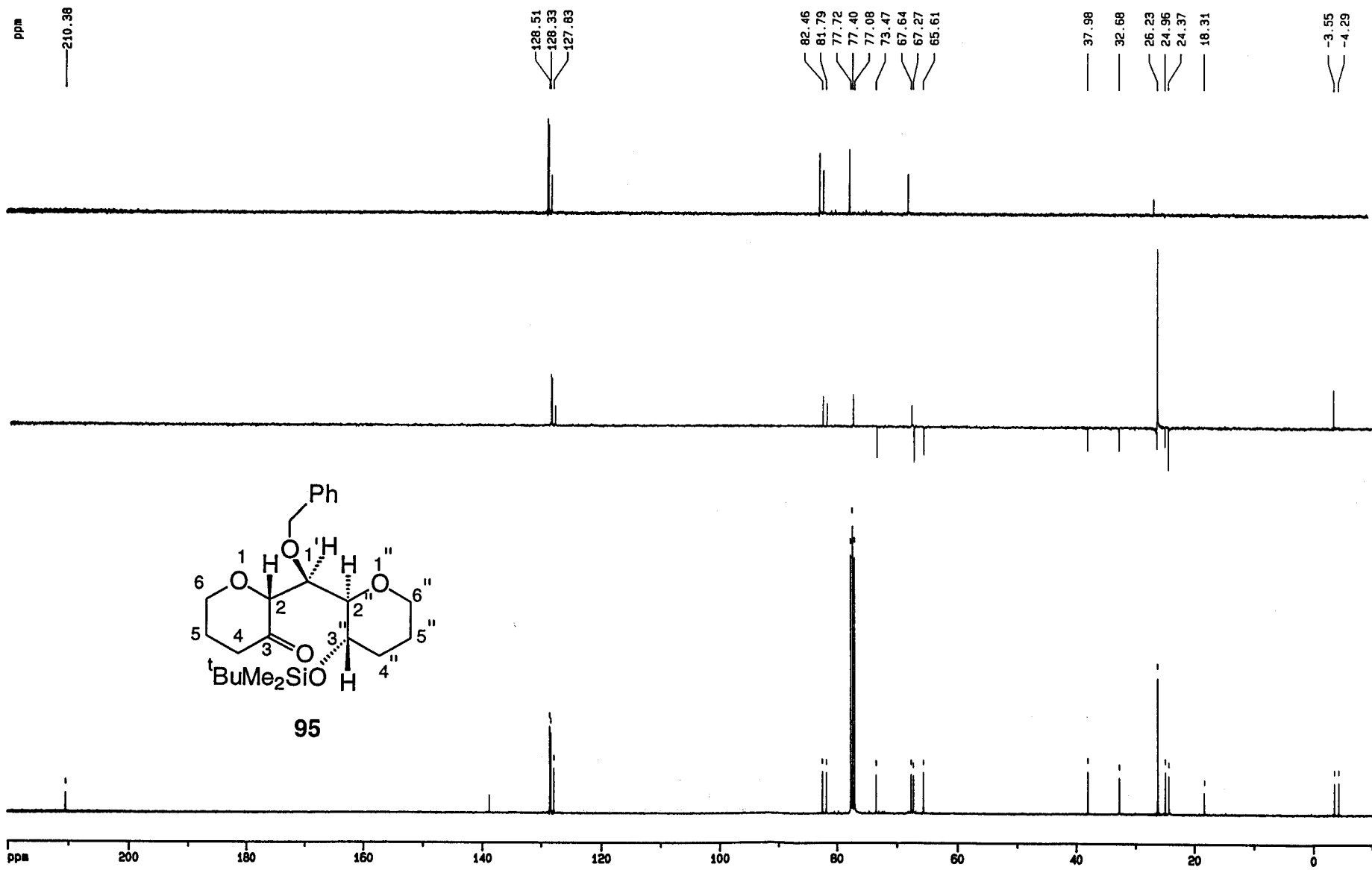


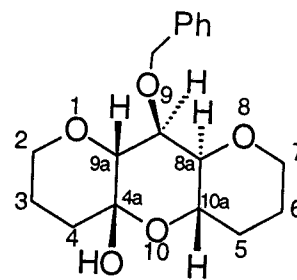
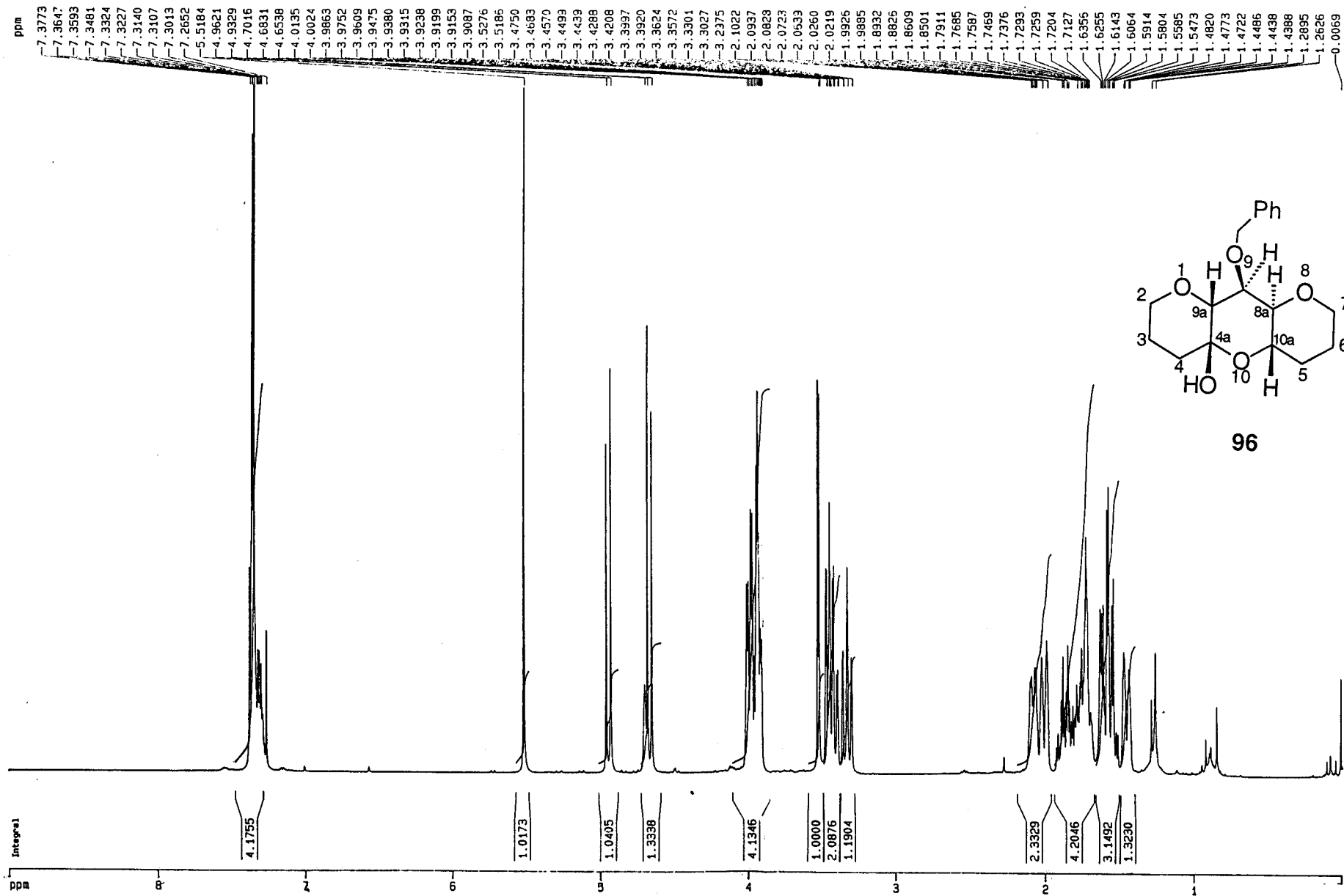


Esquema 11

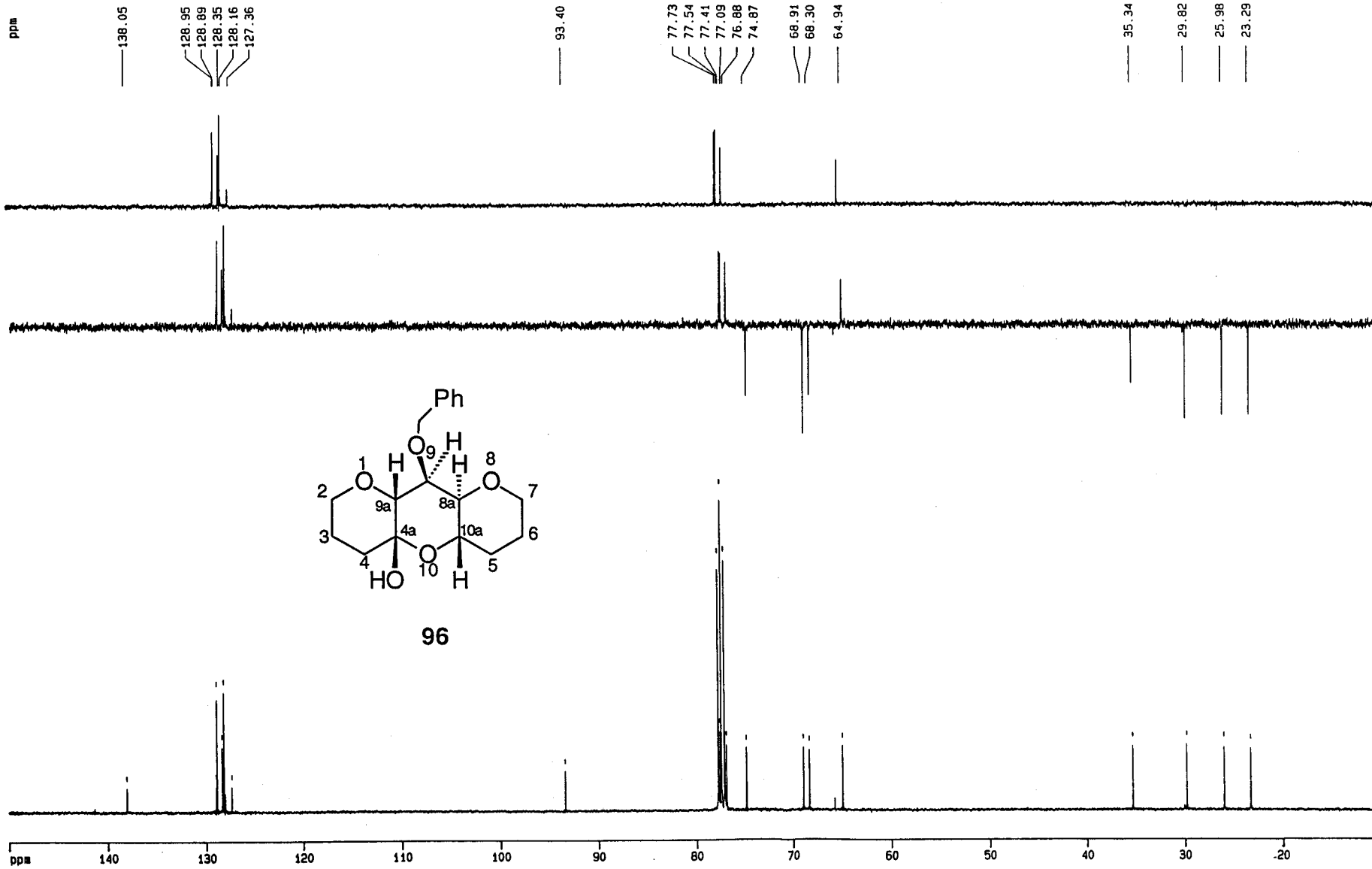


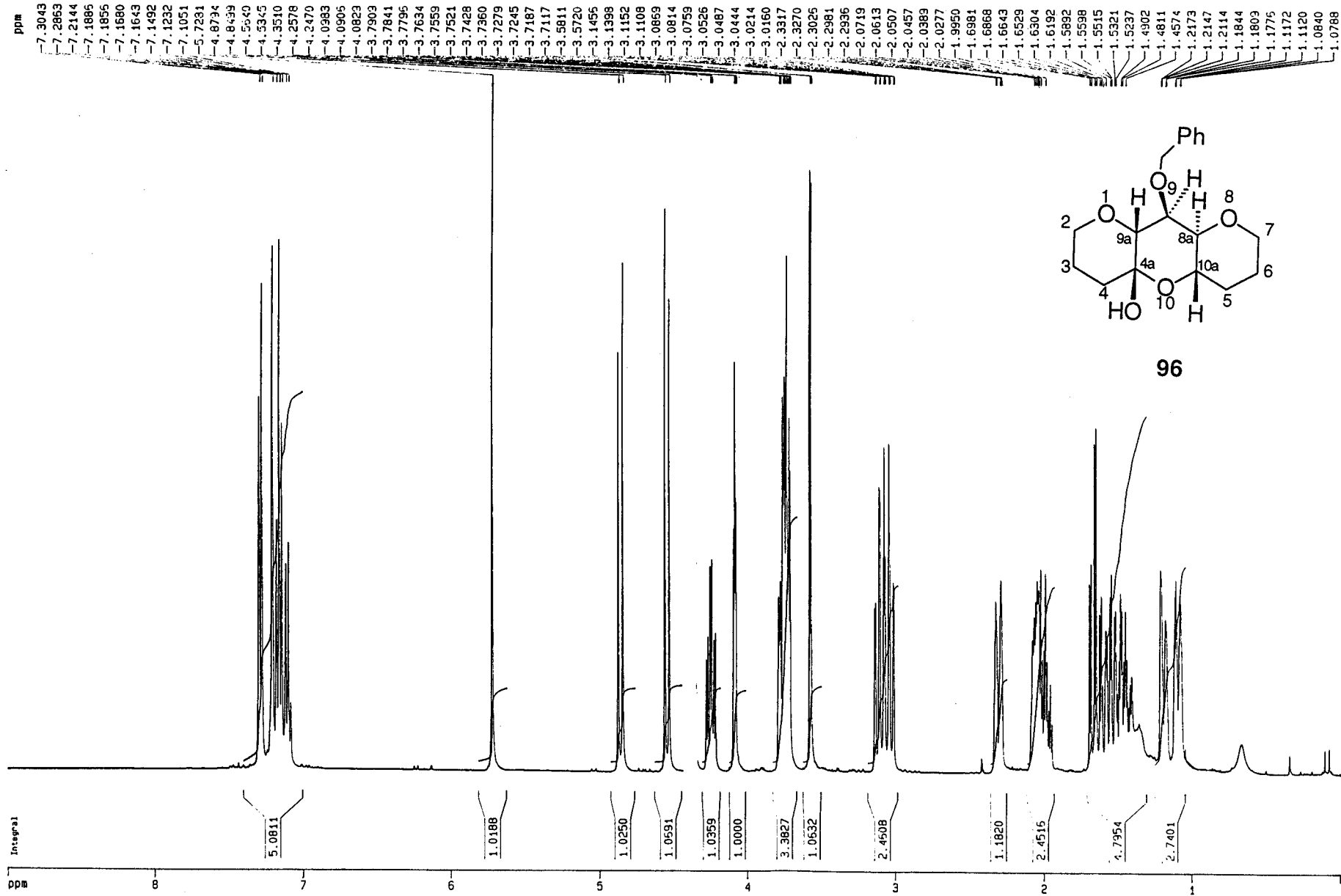


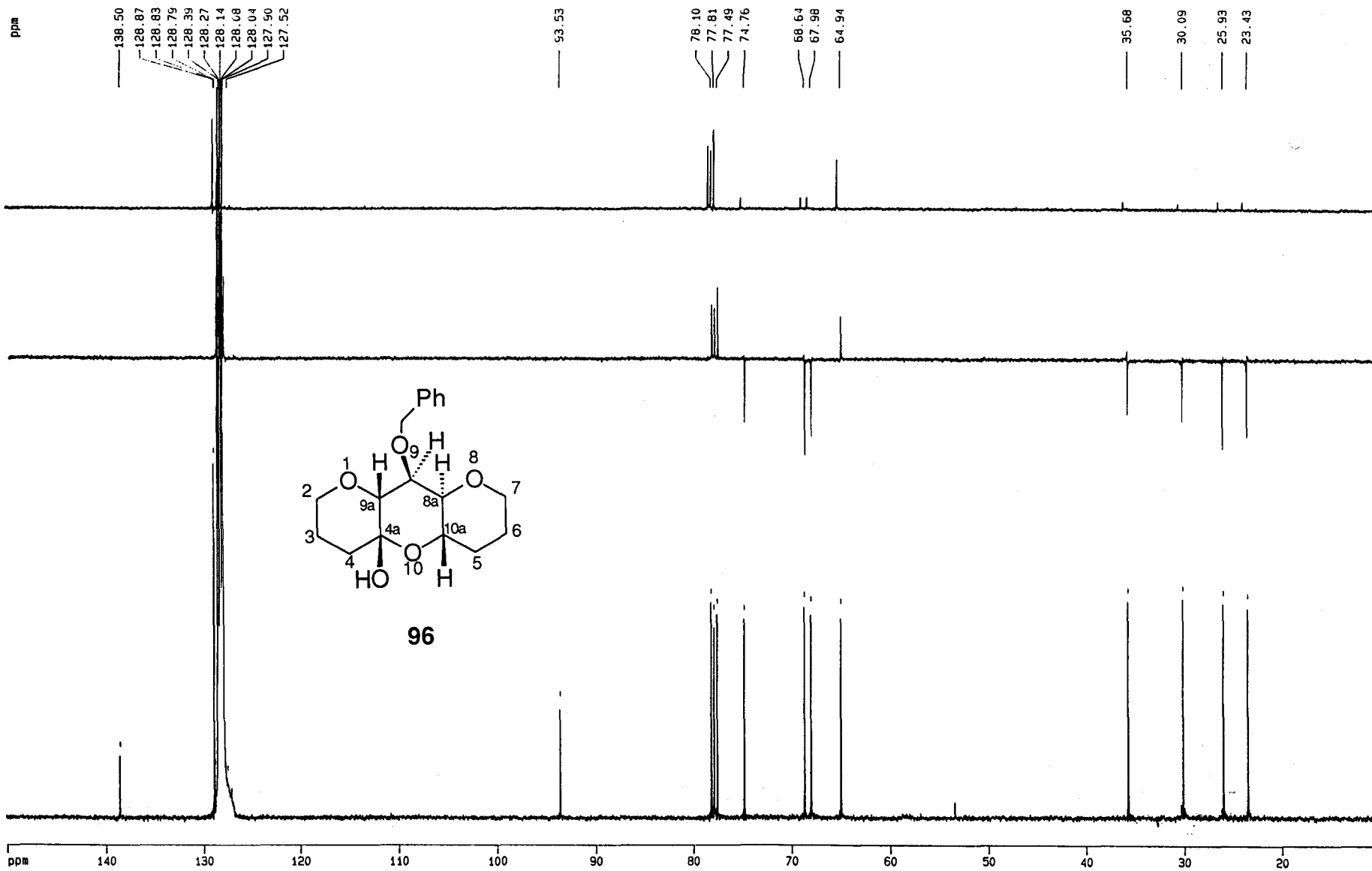


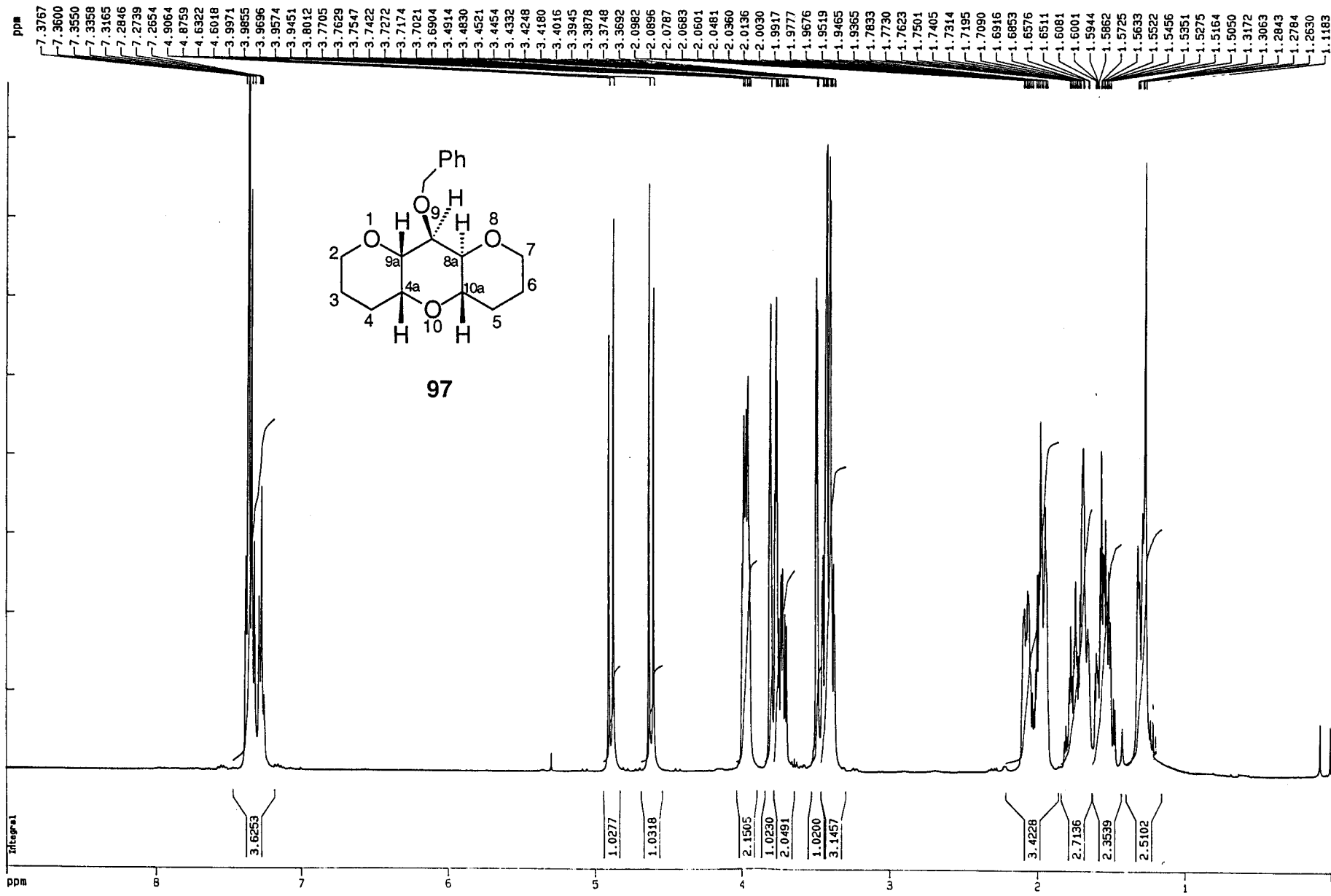


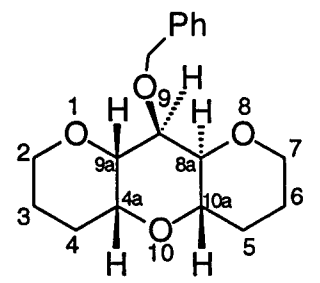
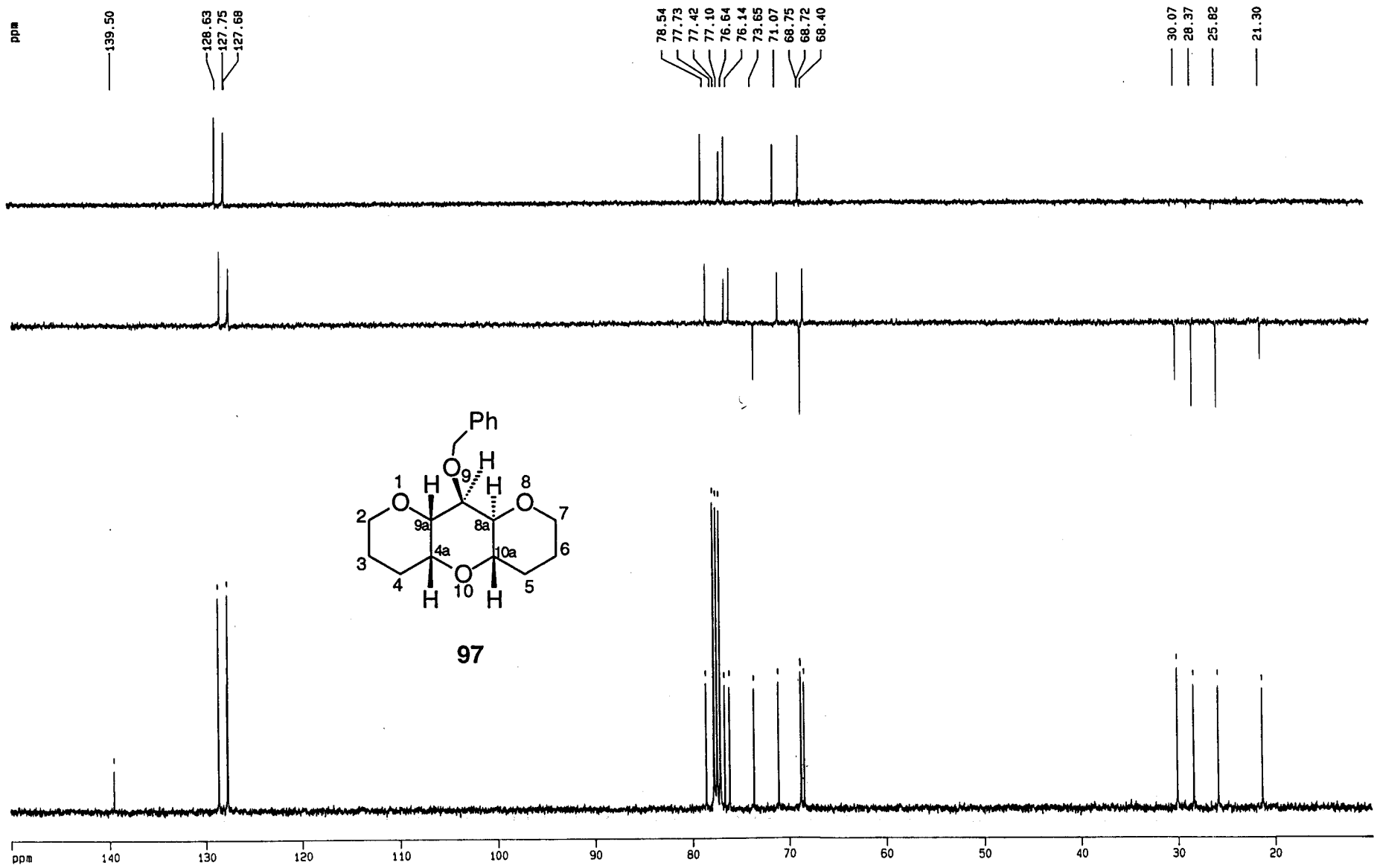
96



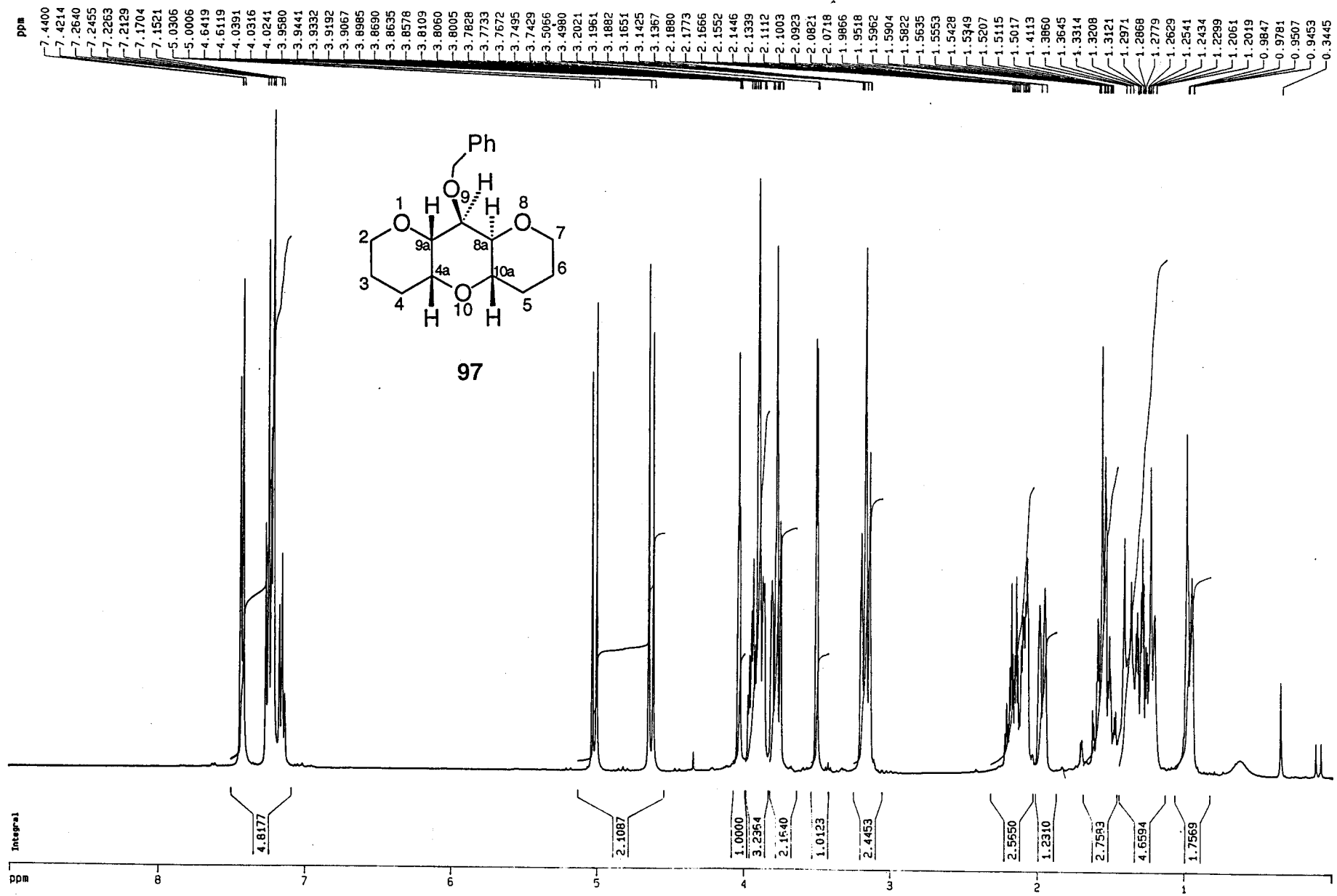


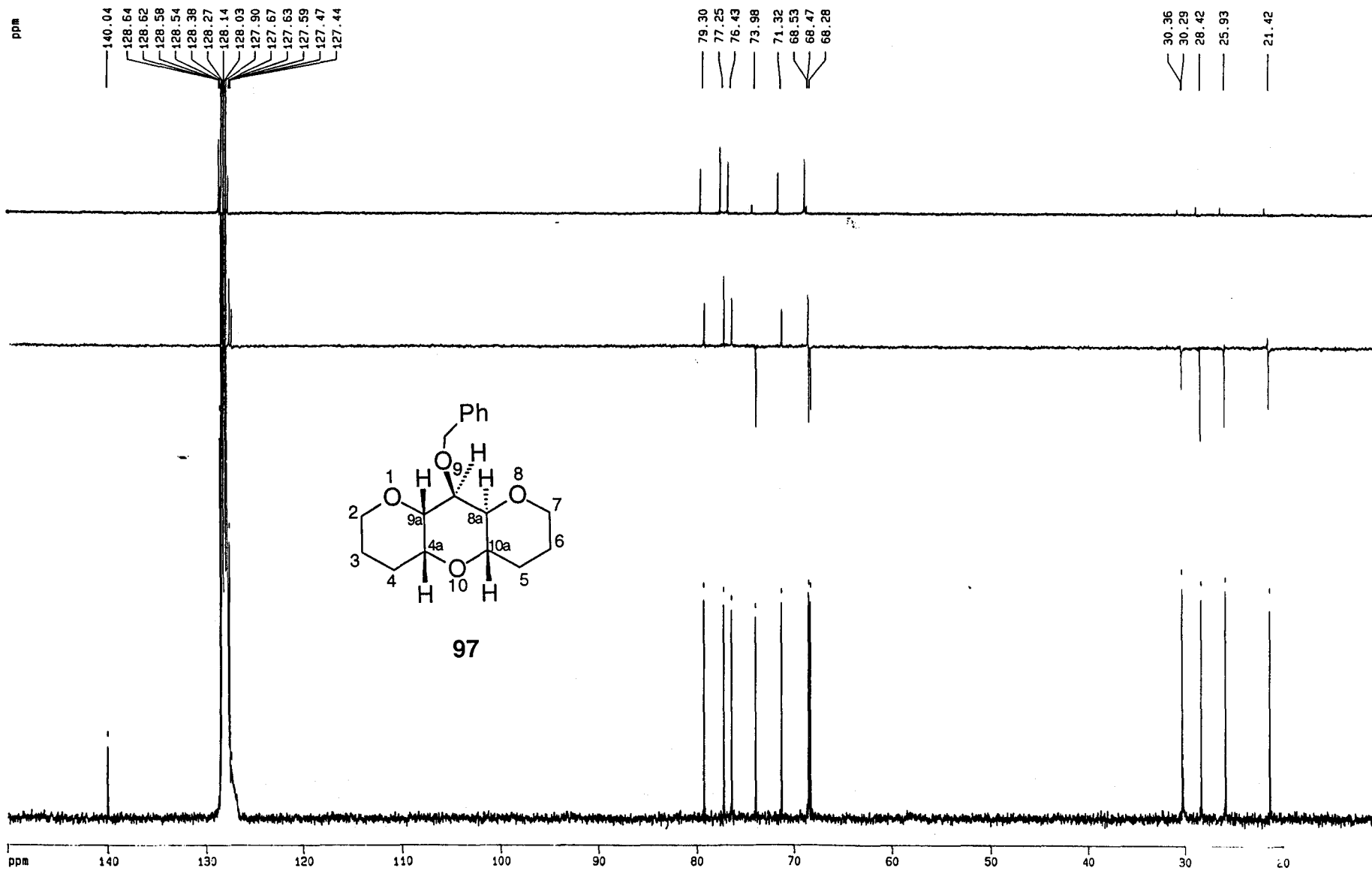


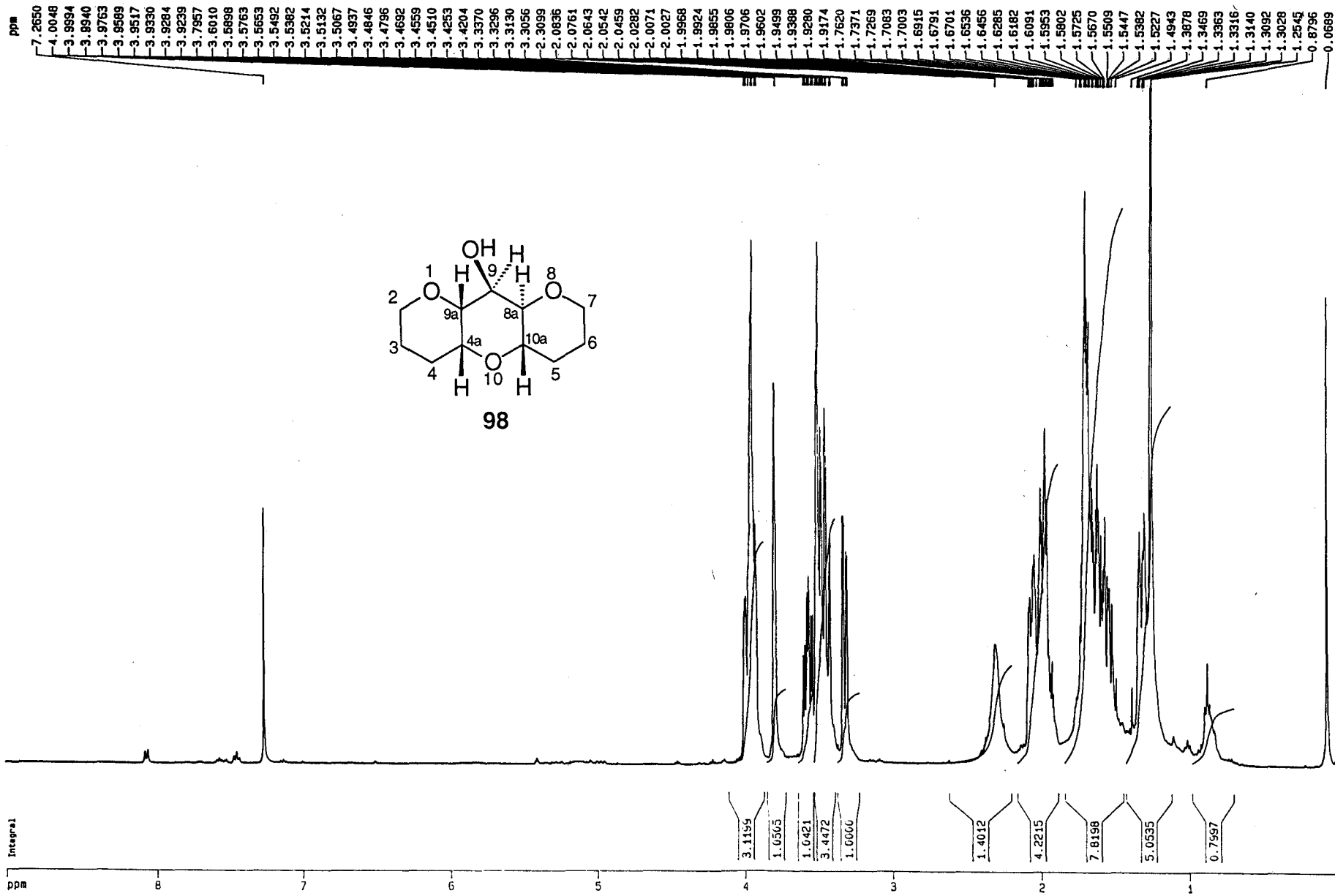


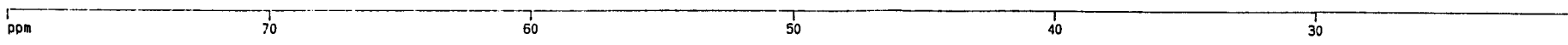
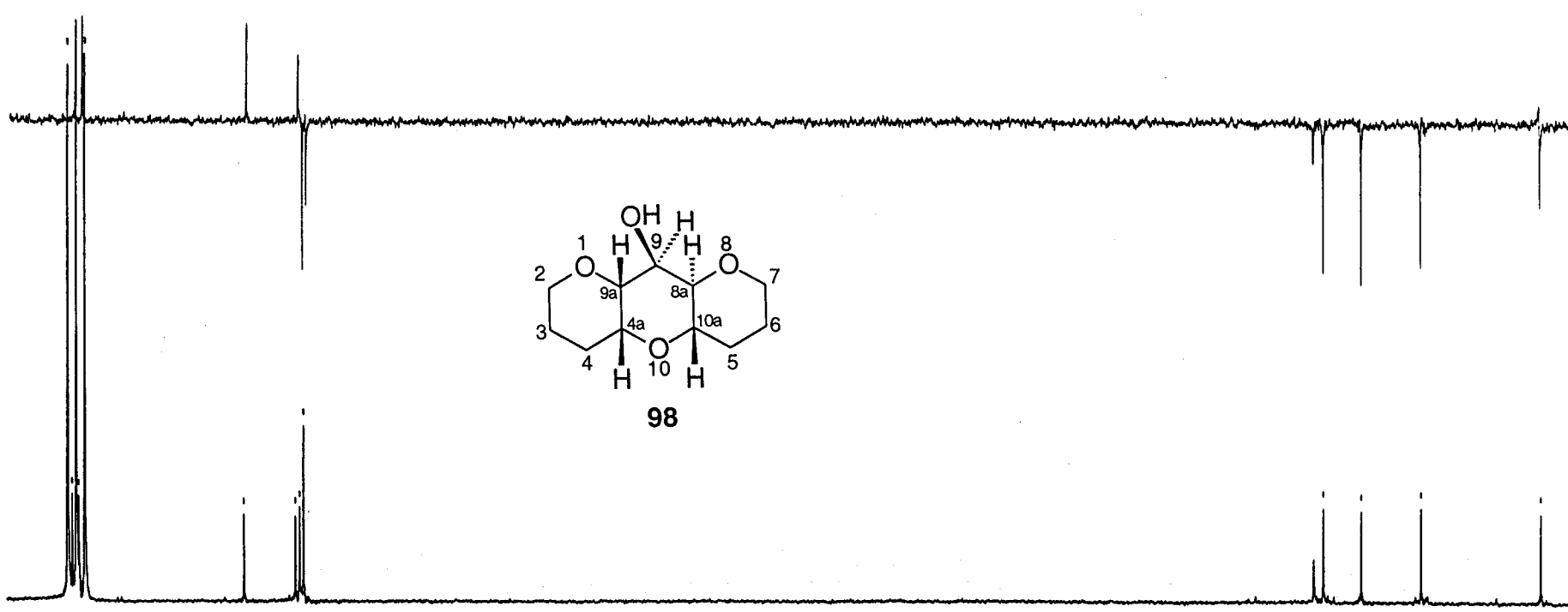


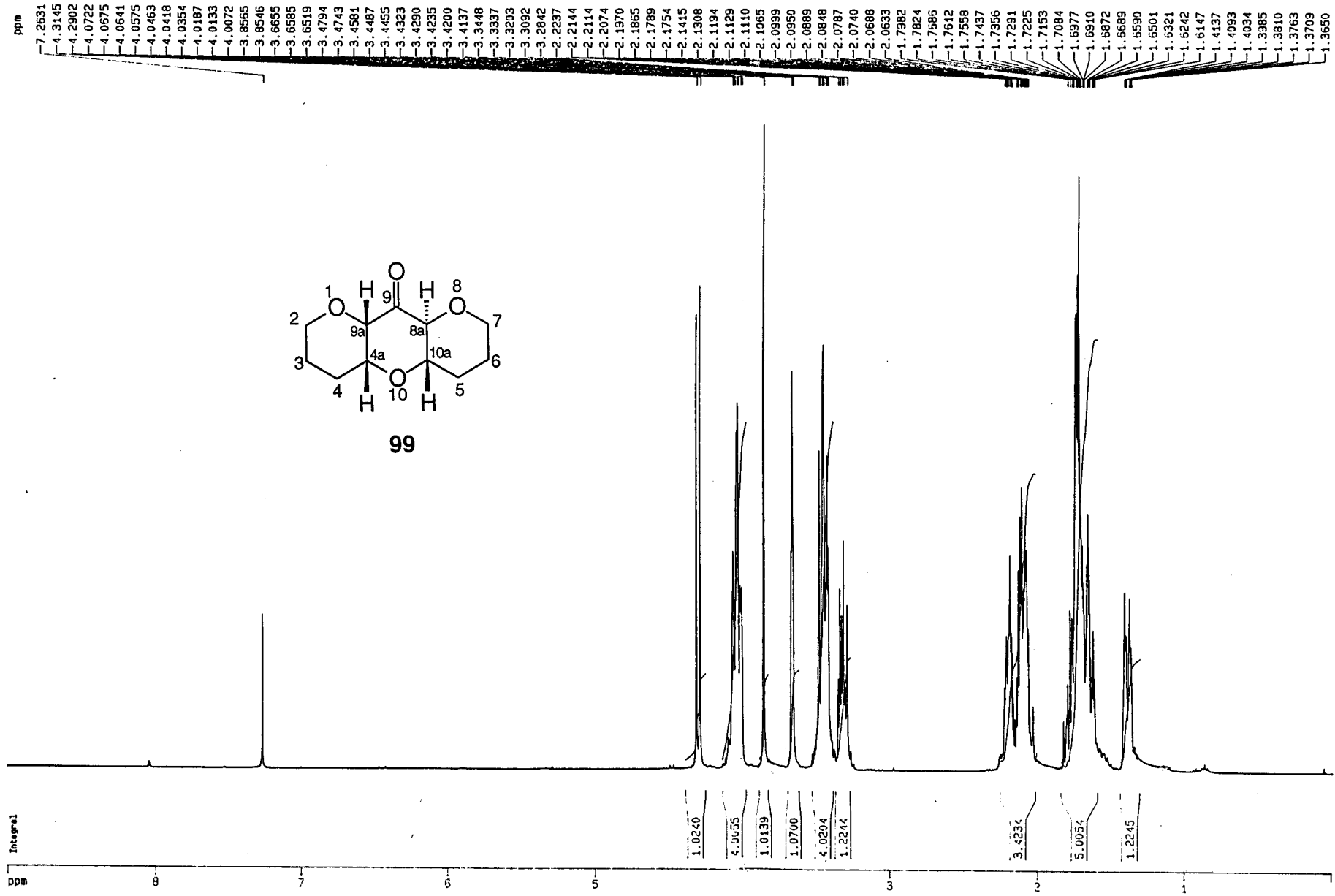
97







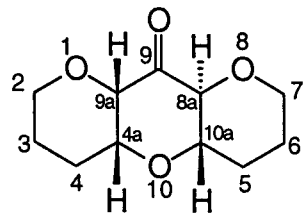




ppm
—201.18

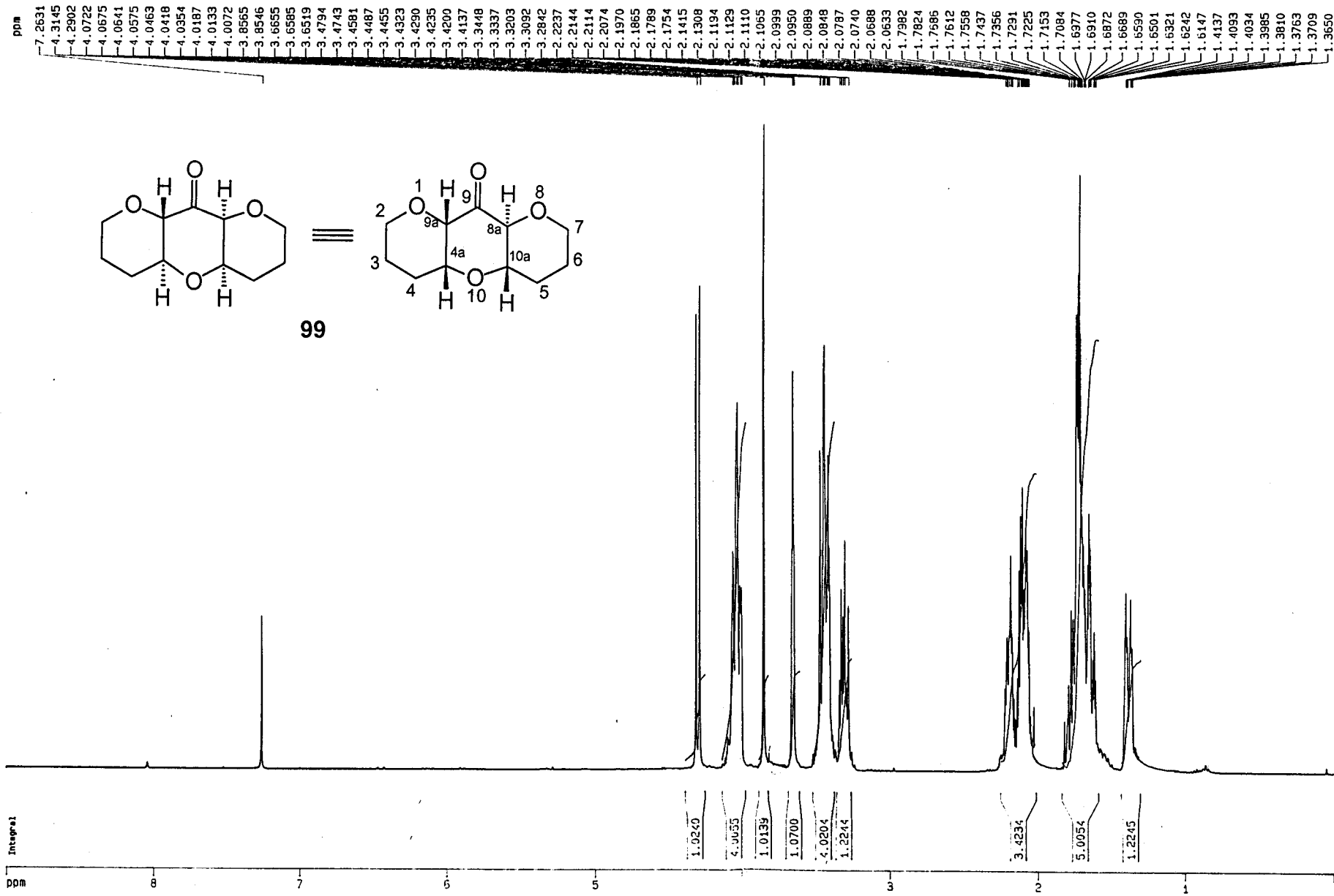
83.79
82.62
79.14
77.84
77.52
77.20
74.75
68.36
68.30
68.17

30.61
27.53
25.14
20.50



99

ppm 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20

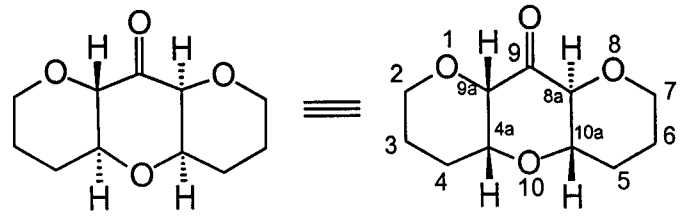


ppm

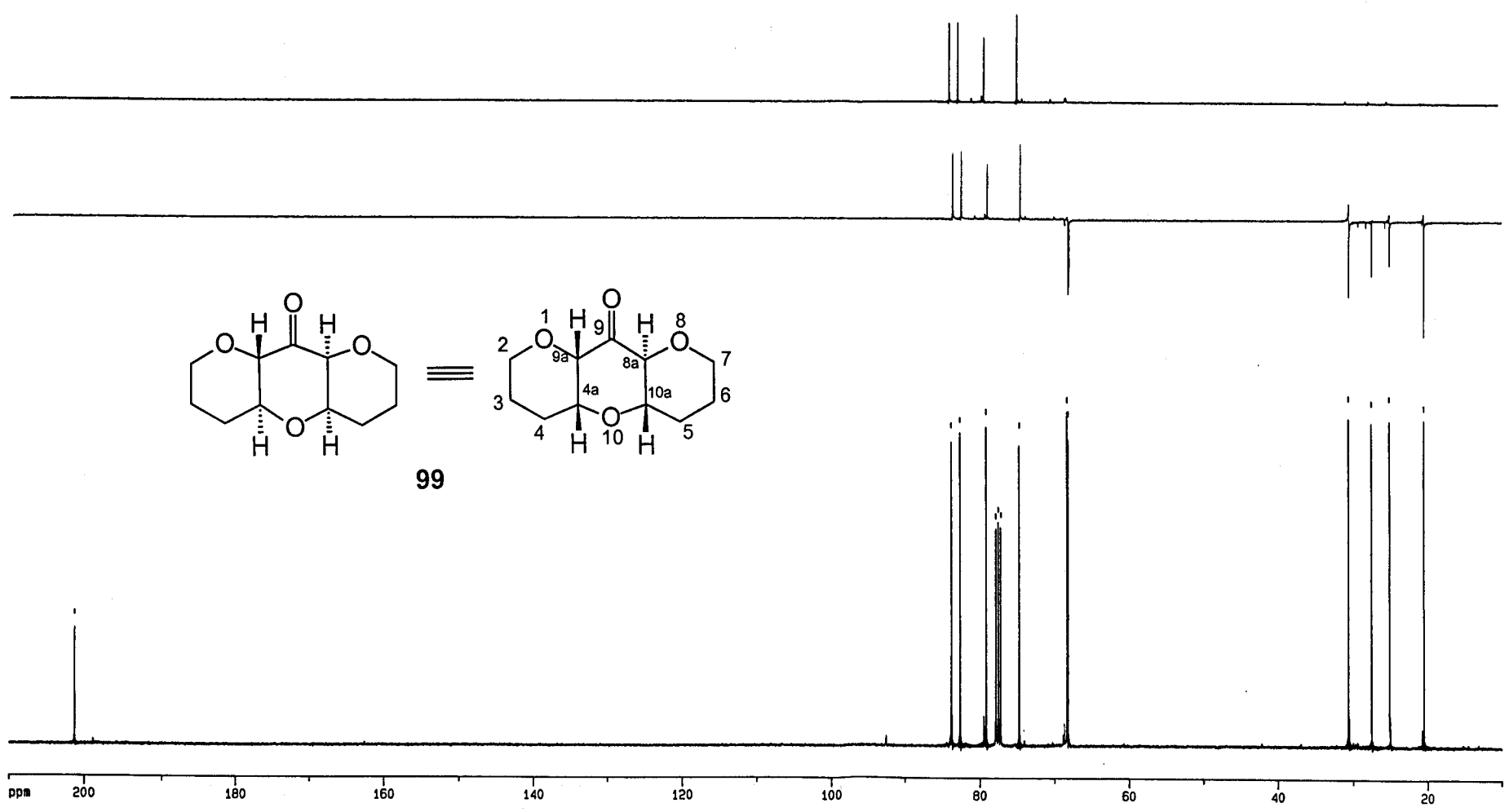
—201.18

83.79
82.62
79.14
77.84
77.52
77.20
74.75
68.36
68.30
68.17

30.61
27.53
25.14
20.50

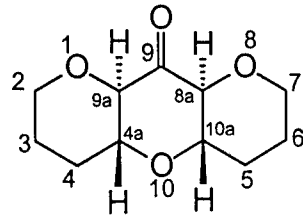


99



ppm

7.2640



100

4.1103
4.0813
3.7805
3.7575
3.4580
3.4475
3.4334
3.4267
3.4207
3.4113
3.4006
3.3831
2.2695
2.2630
2.2504
2.2404
2.2335
1.7835
1.7736
1.7537
1.7463
1.7378
1.7270
1.7185
1.7009
1.6854
1.6715
1.6583
1.6432
1.6149
1.5824

Integrat

ppm

8

7

6

5

4

3

2

1

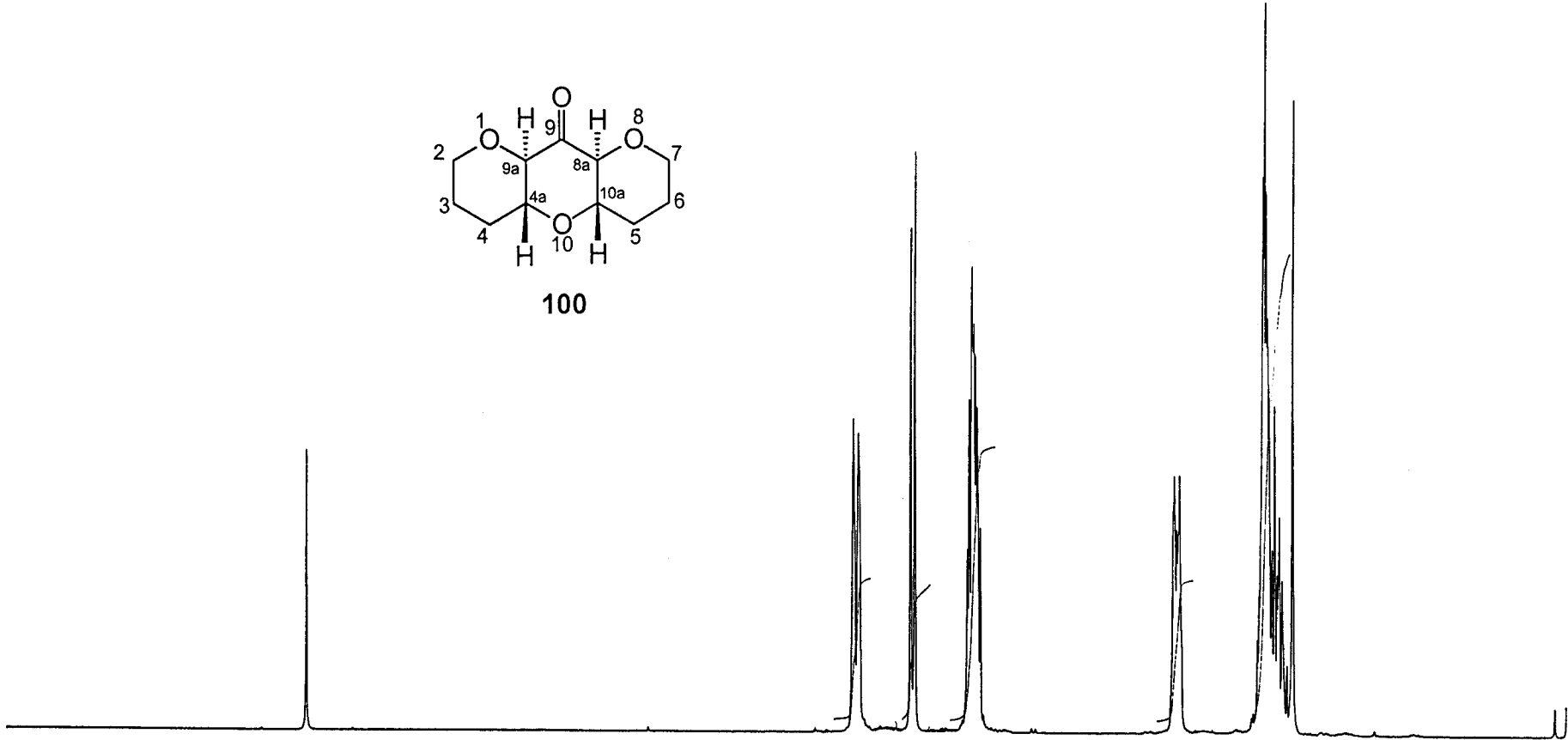
1.0395

1.0000

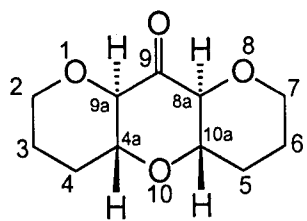
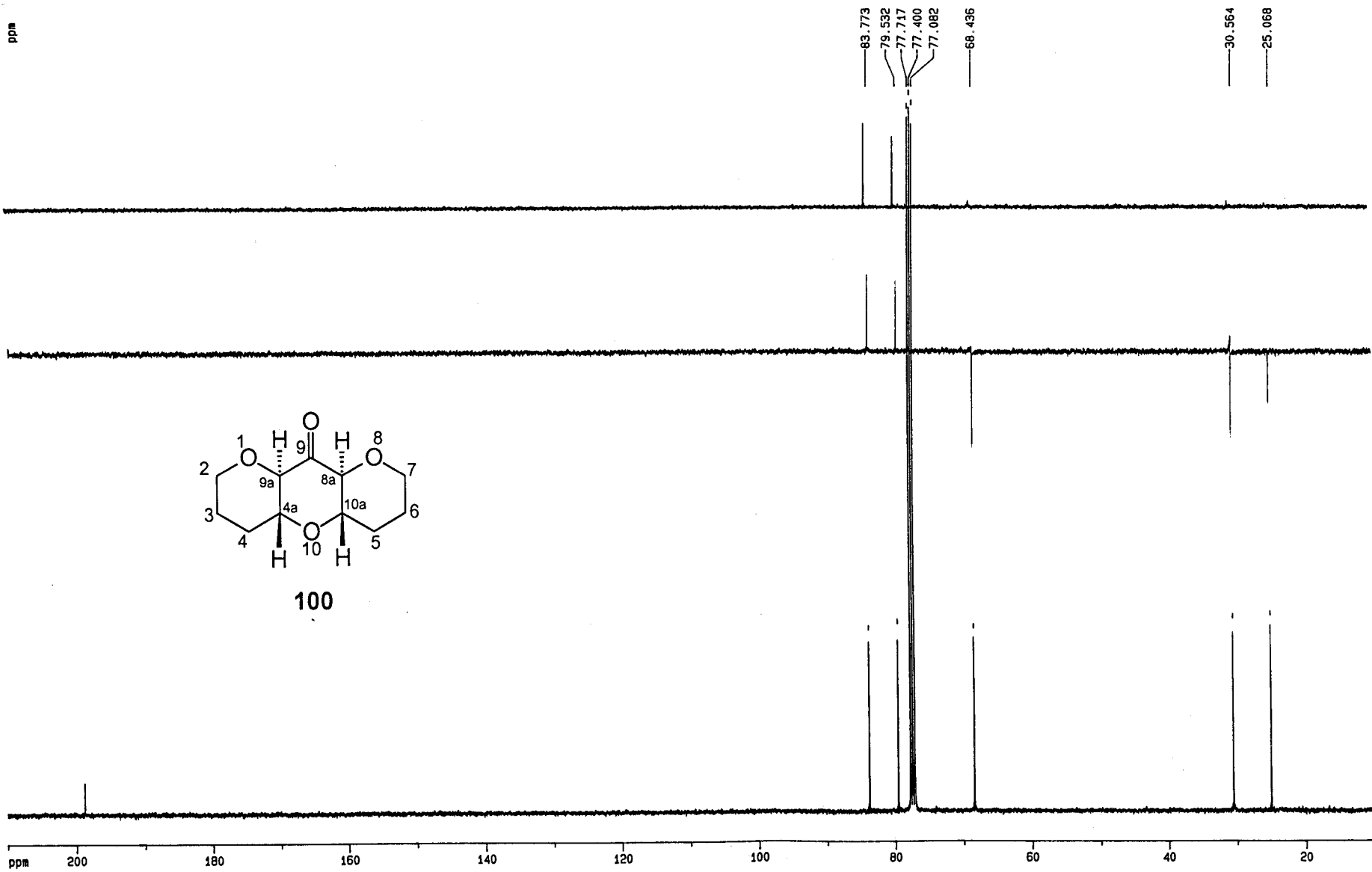
2.0105

1.0463

3.4389



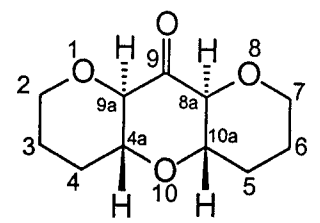
ppm



100

ppm

7.2123



100

- 3.7719
- 3.7633
- 3.7434
- 3.3275
- 3.3047
- 3.1354
- 3.1242
- 3.1114
- 3.1010
- 3.0272
- 3.0771
- 2.9540
- 2.9257
- 2.9103
- 1.8332
- 1.8740
- 1.2633
- 1.3748
- 1.3557
- 1.3418
- 1.3245
- 1.3064
- 1.2855
- 1.2785
- 1.2533
- 1.2458
- 1.1214
- 1.0317
- 1.0711
- 1.0381
- 0.6145

Integral

ppm

8

7

6

5

4

3

2

1



1.0666

1.0350

1.0187

1.0204

1.0388

2.1736

1.0620

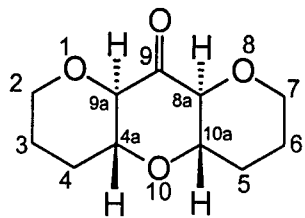
ppm
195.89

128.38
128.14
127.90
127.47

83.92
83.88
83.84
79.04
79.00

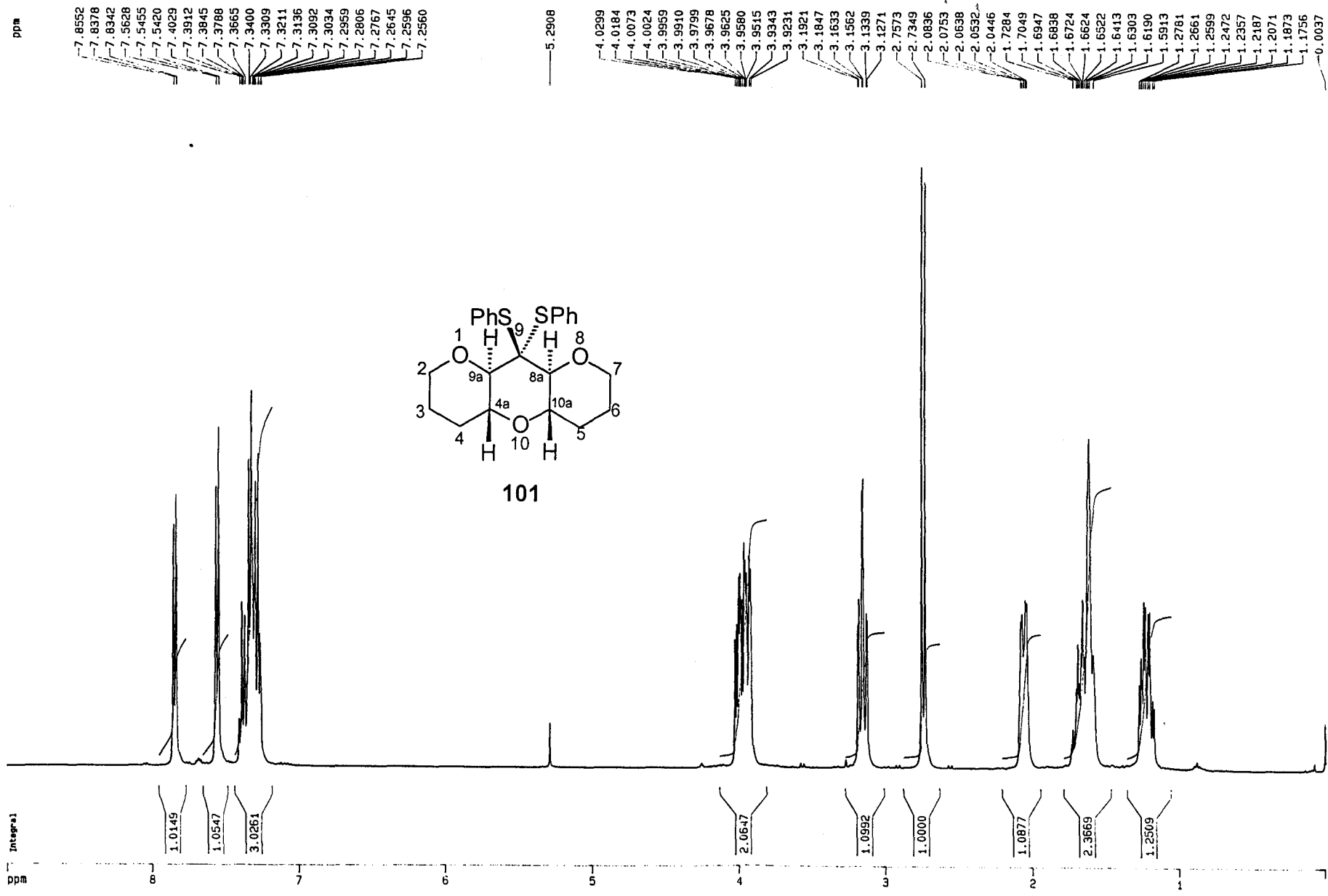
67.59
67.56

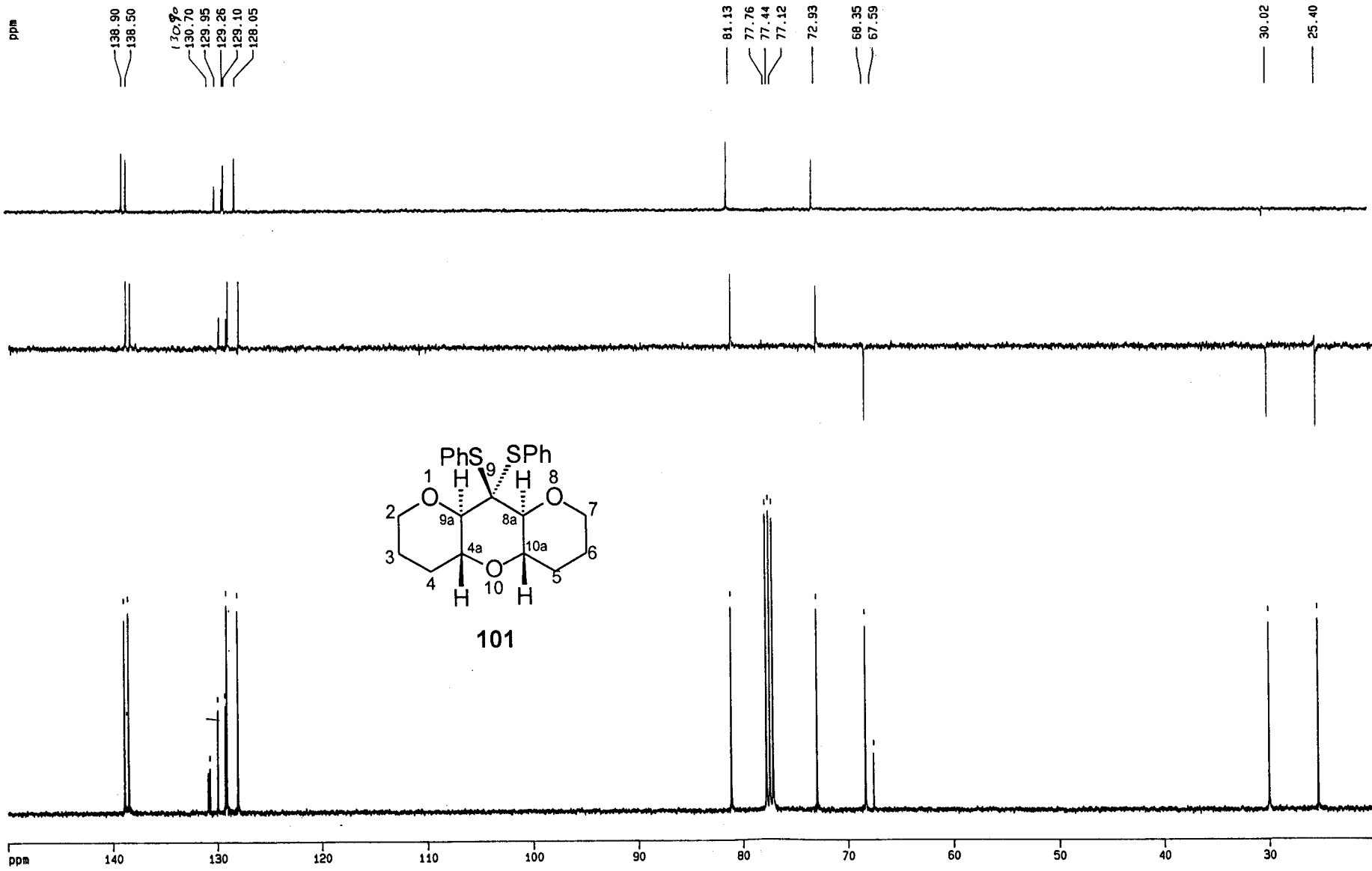
30.60
30.57
25.10
25.06

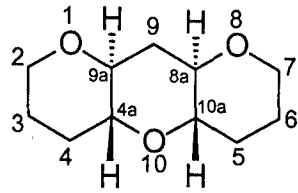


100

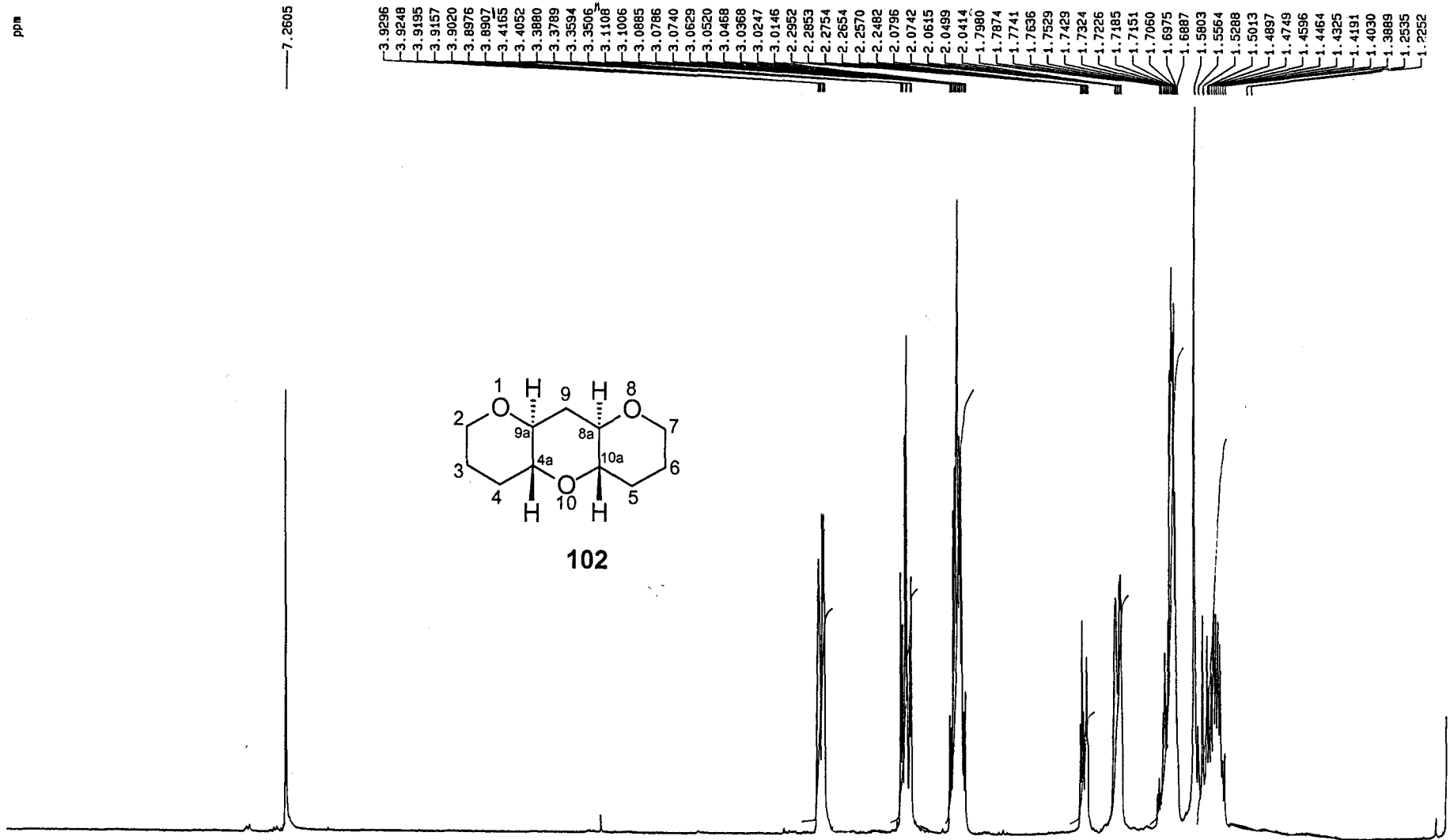
ppm 180 160 140 120 100 80 60 40





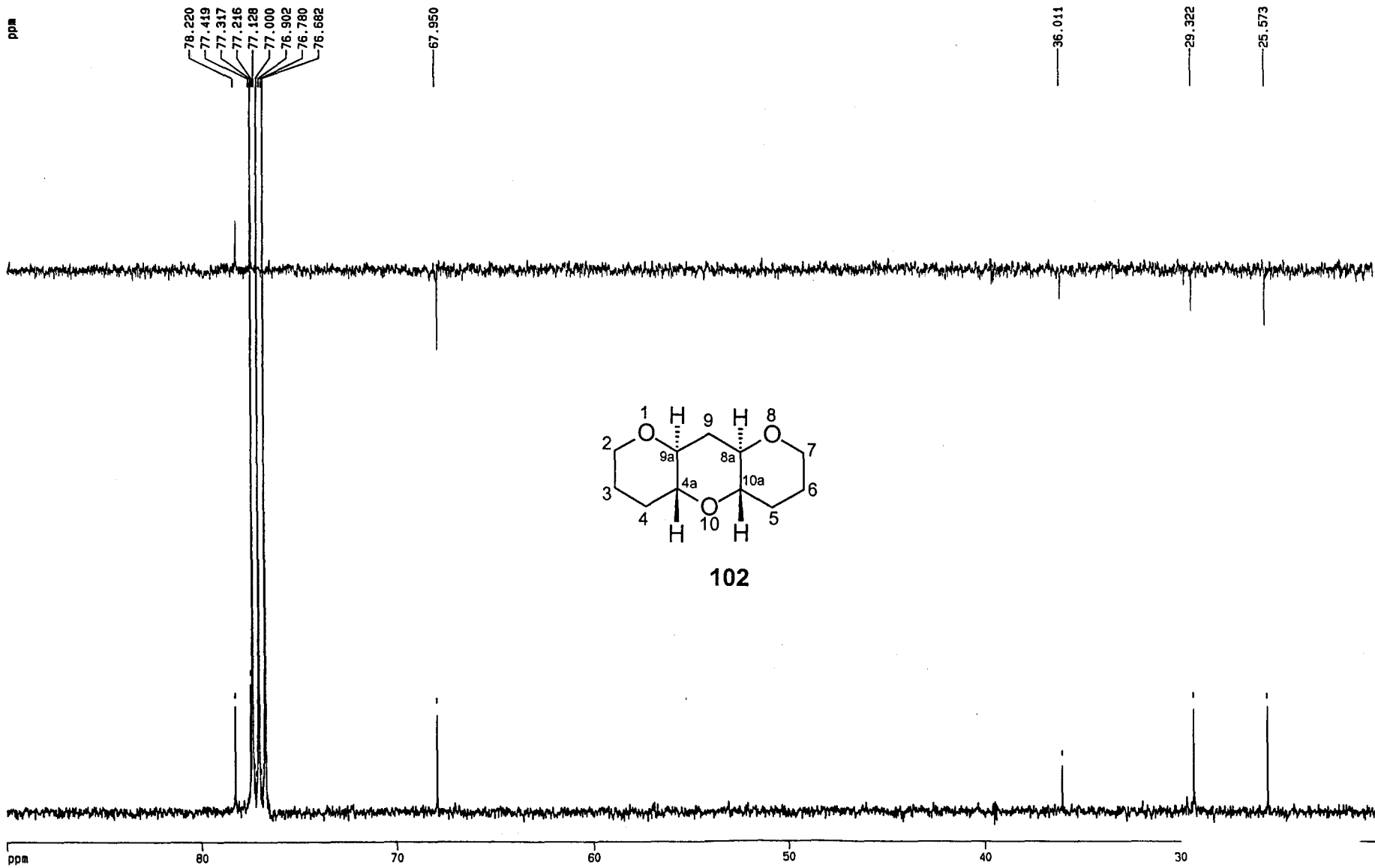


102



ppm

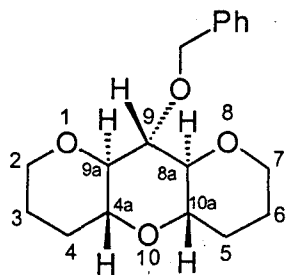
7.2605



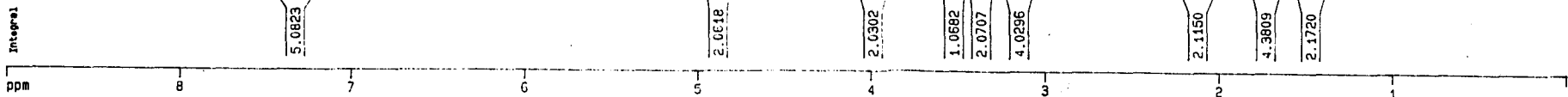
ppm

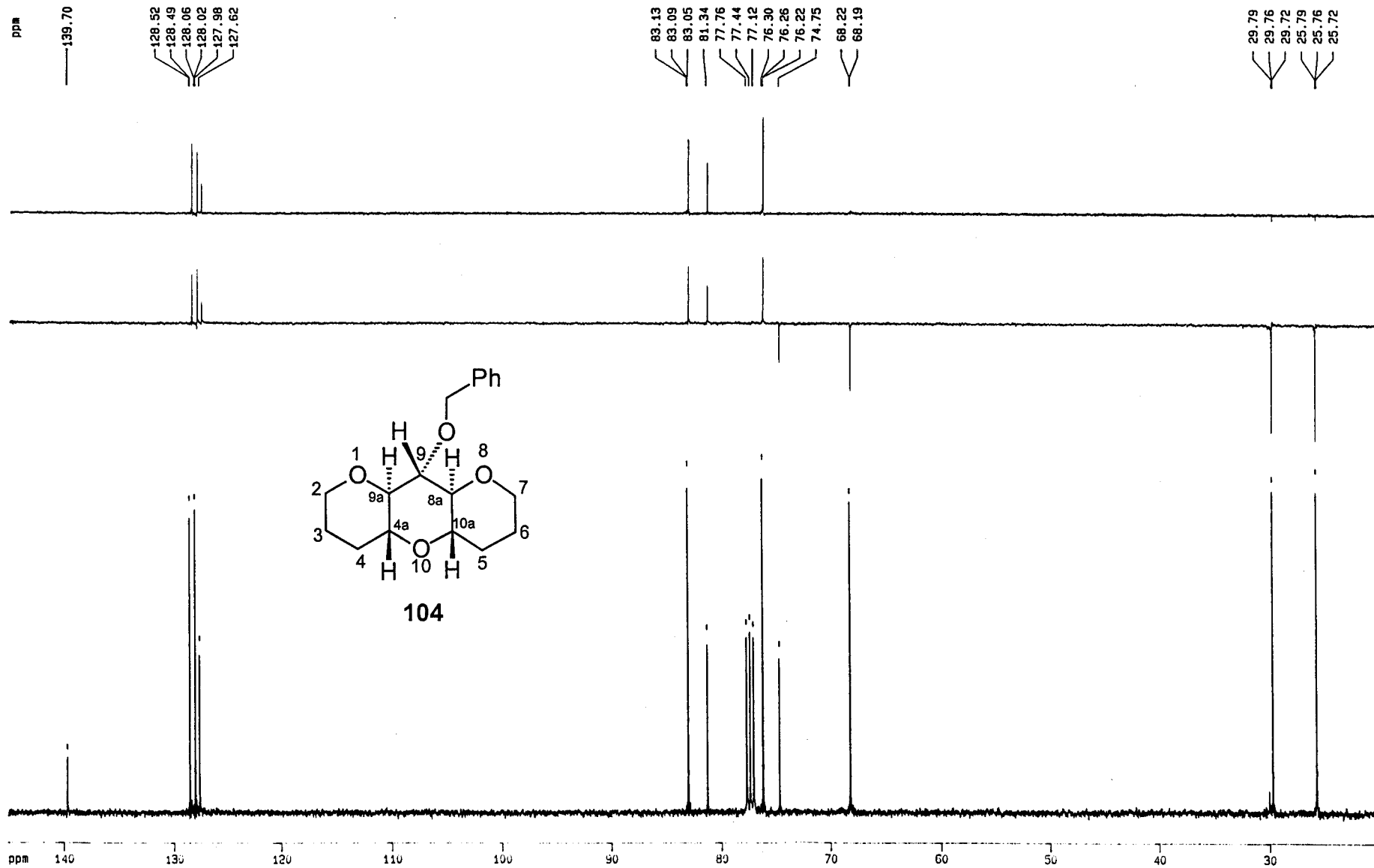
7.4229
7.4045
7.3393
7.3351
7.3215
7.3181
7.3024
7.2650
7.2629
7.2445

4.8572
3.9925
3.9857
3.9826
3.9784
3.9740
3.9637
3.9597
3.9552
3.9490
3.5295
3.5079
3.4863
3.4102
3.3985
3.3933
3.3816
3.3722
3.3678
3.3573
3.3539
3.3438
3.2078
3.1972
3.1846
3.1810
3.1741
3.1576
3.1475
3.1326
3.1108
3.0879
2.1089
2.1028
2.0895
2.0904
2.0792
2.0723
2.0696
2.0641
1.7583
1.7477
1.7373
1.7275
1.7181
1.7132
1.7080
1.7047
1.6961
1.6879
1.5256
1.5113
1.5070
1.4985
1.4957
1.4814
1.4685
1.4542
1.4518
1.4244
1.2650

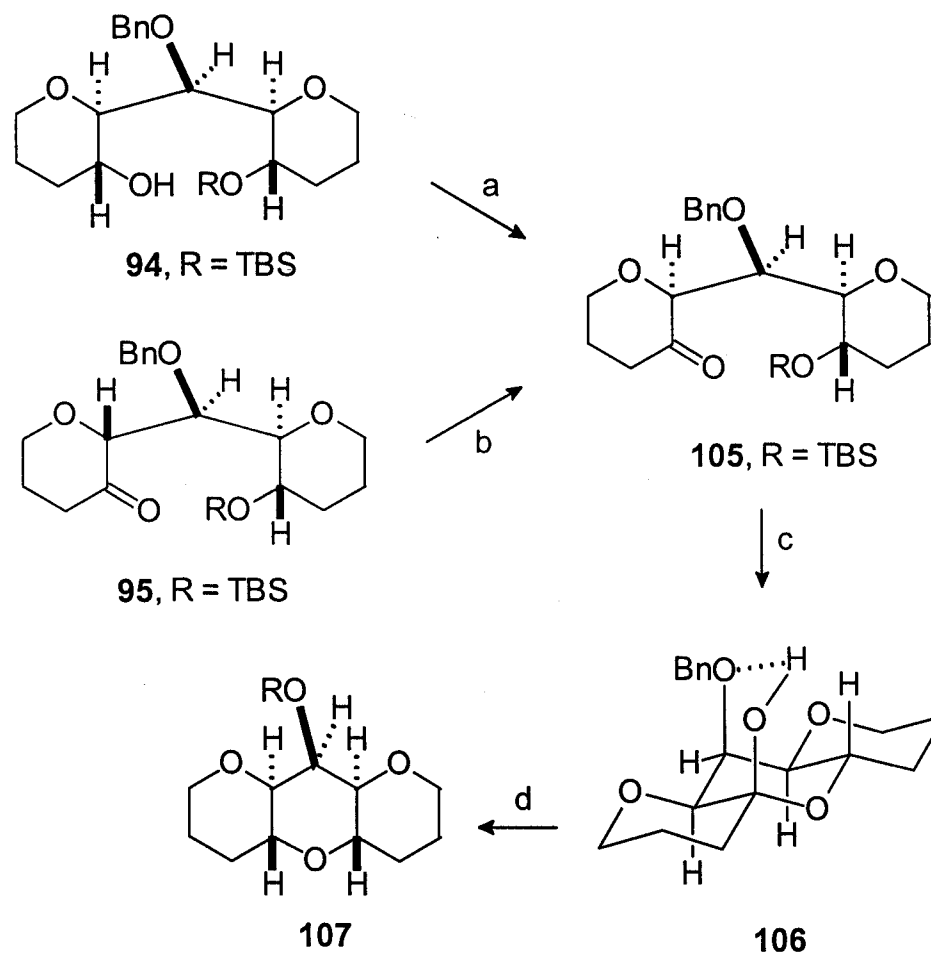


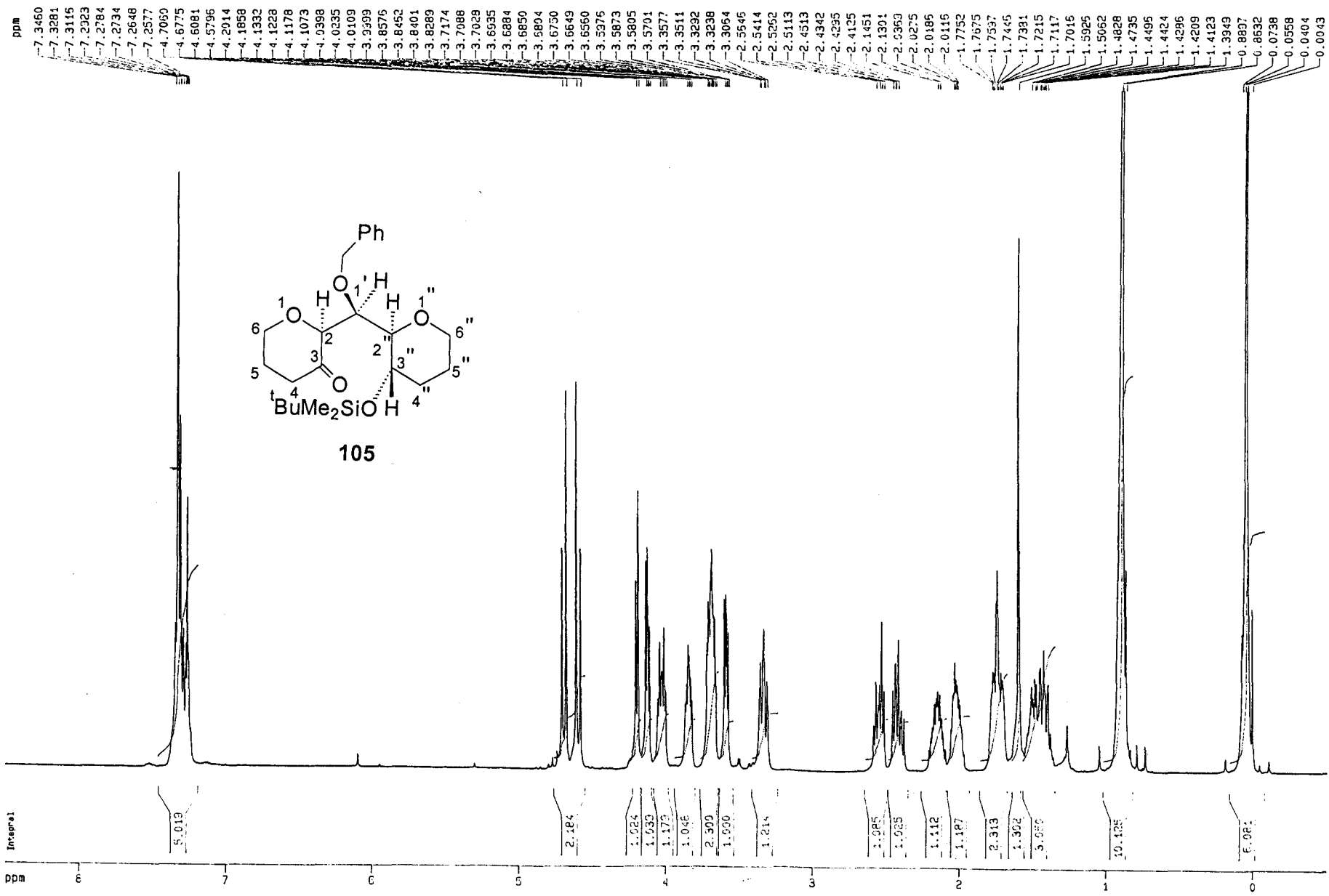
104

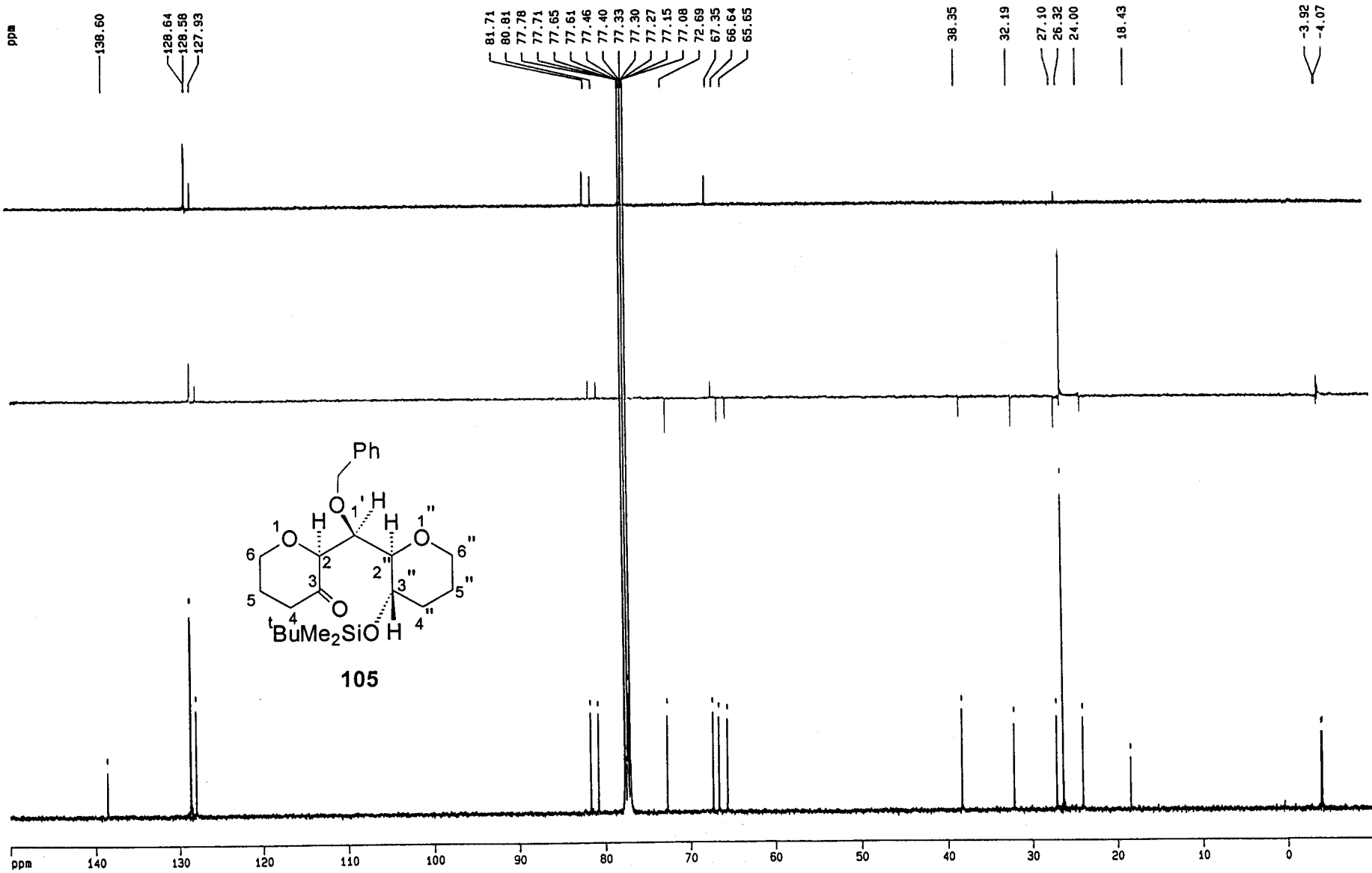


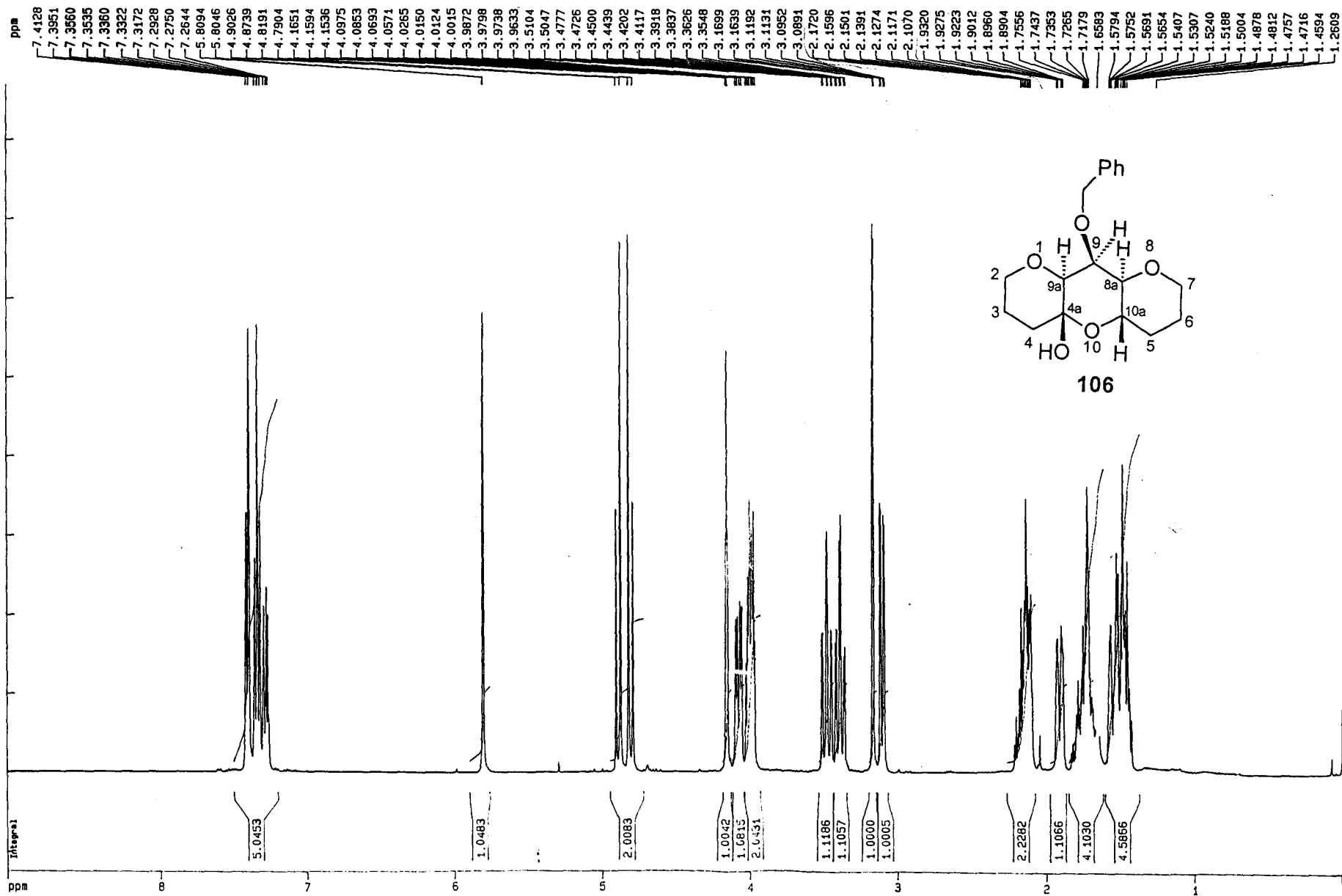


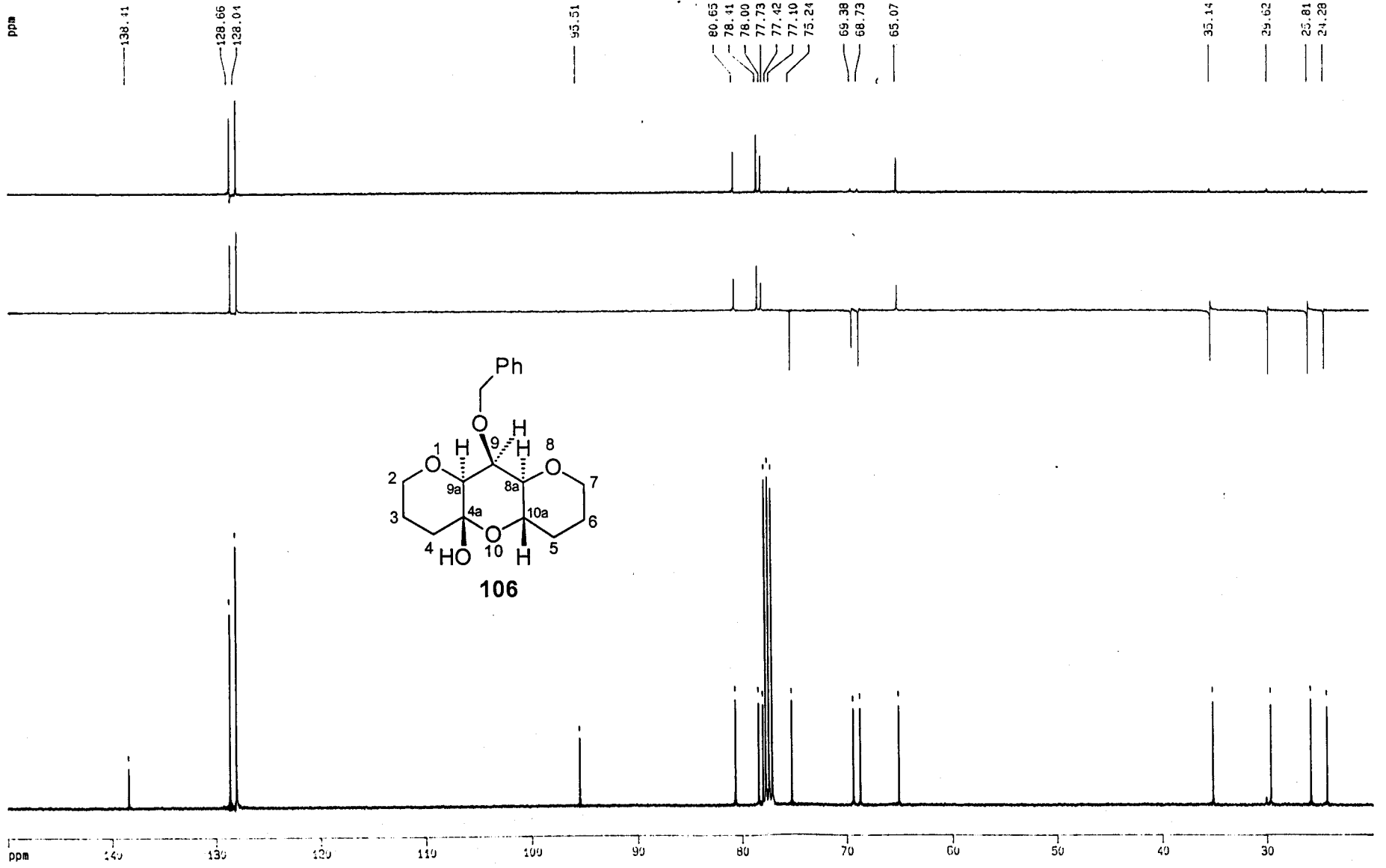
Esquema 12

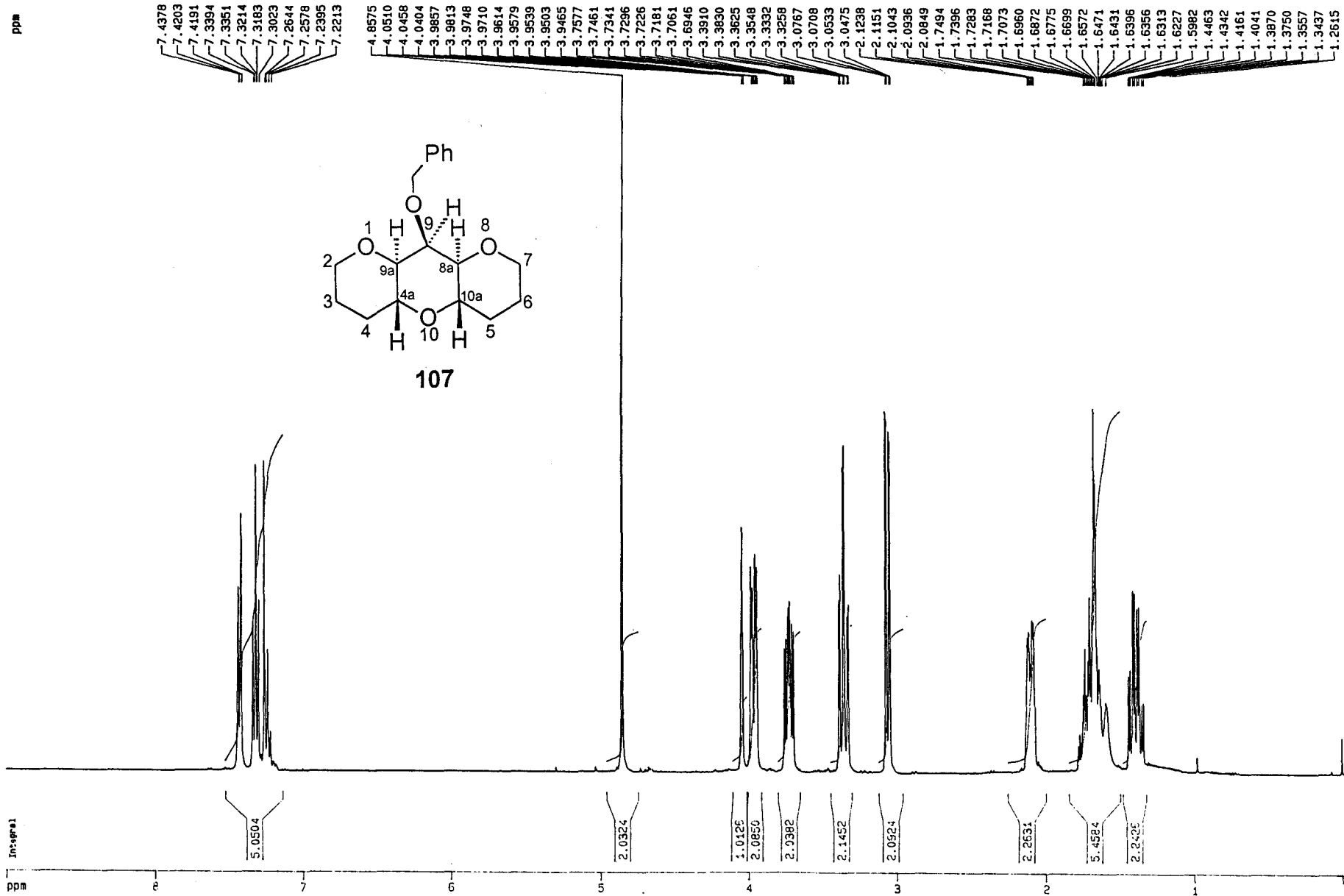


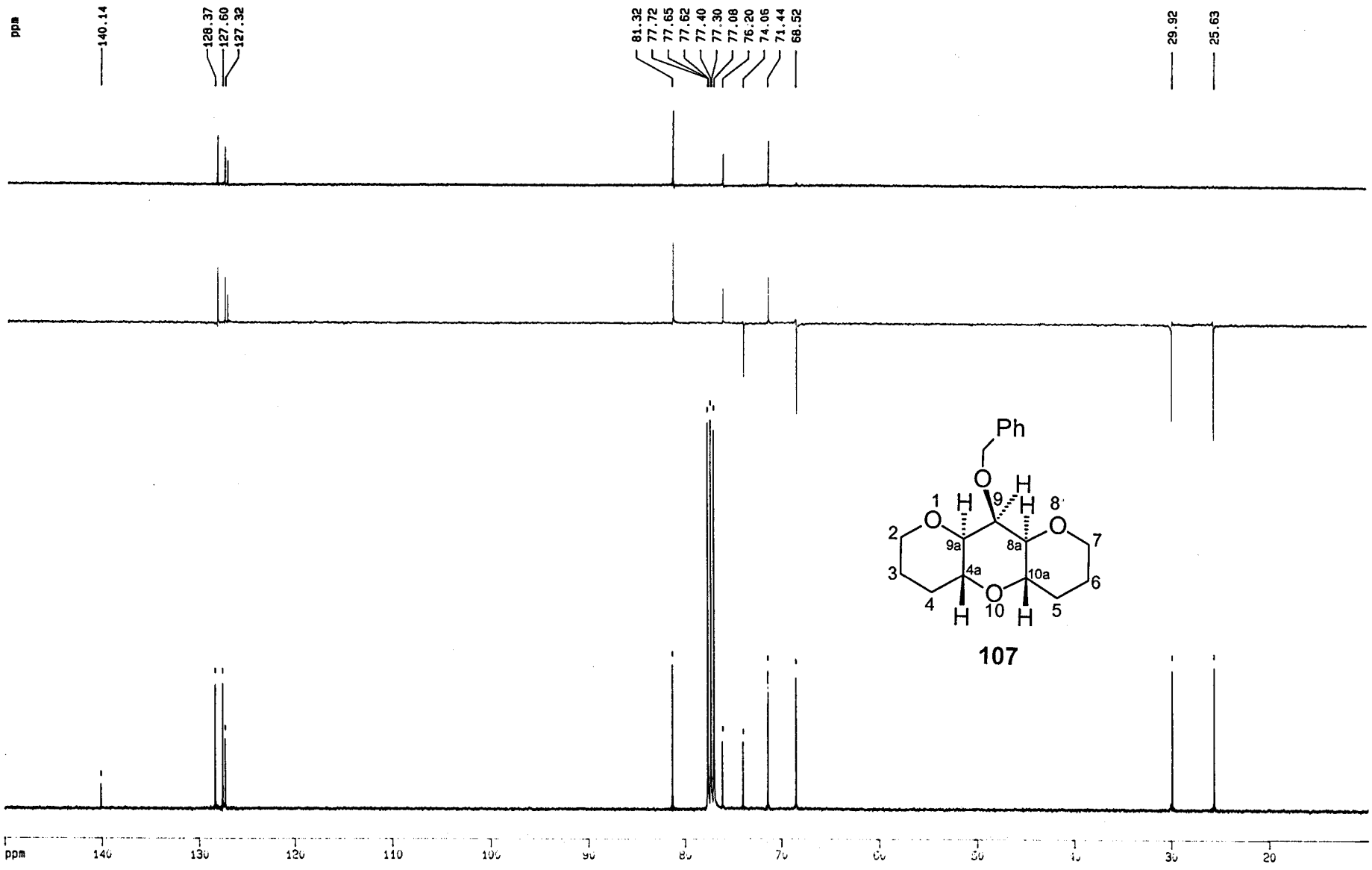




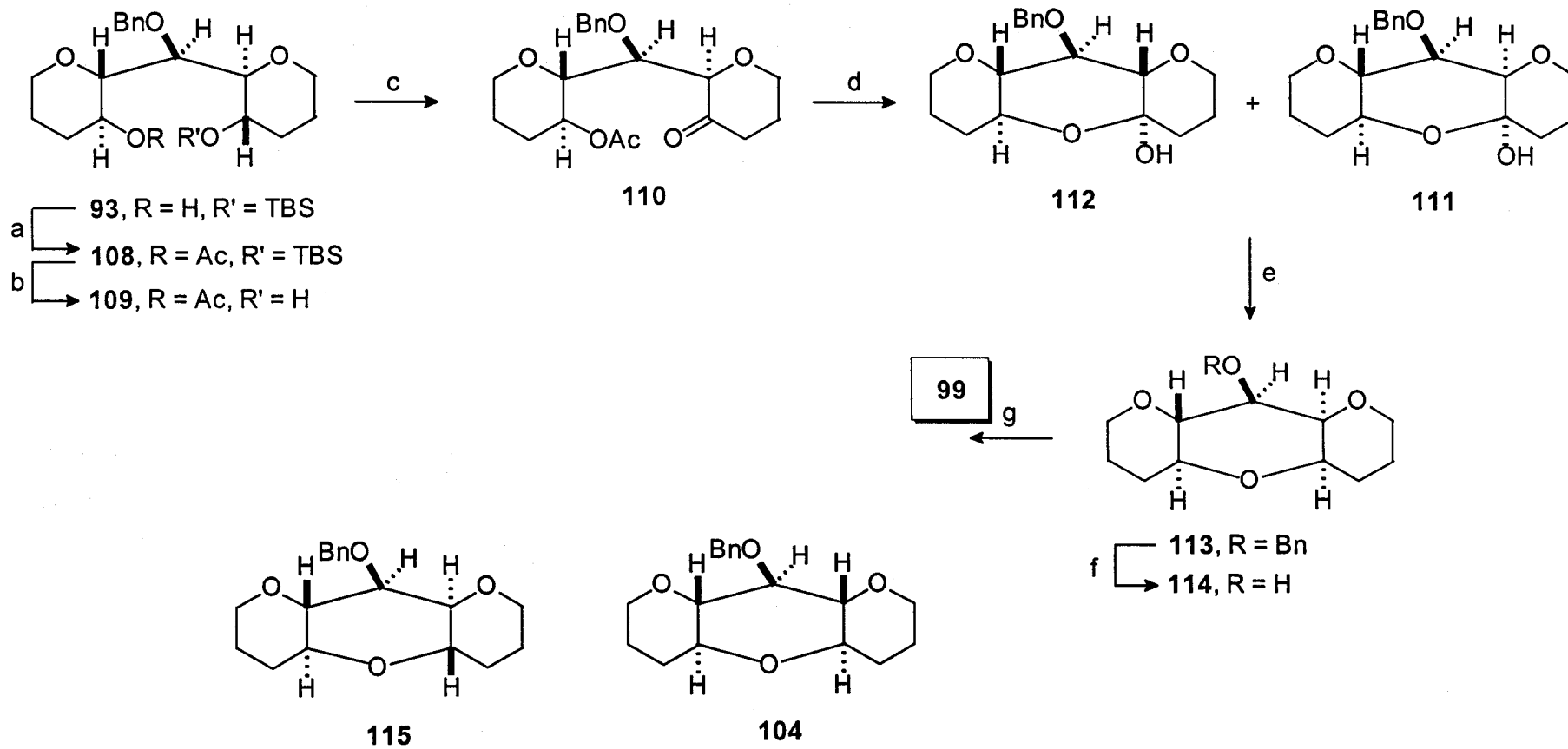


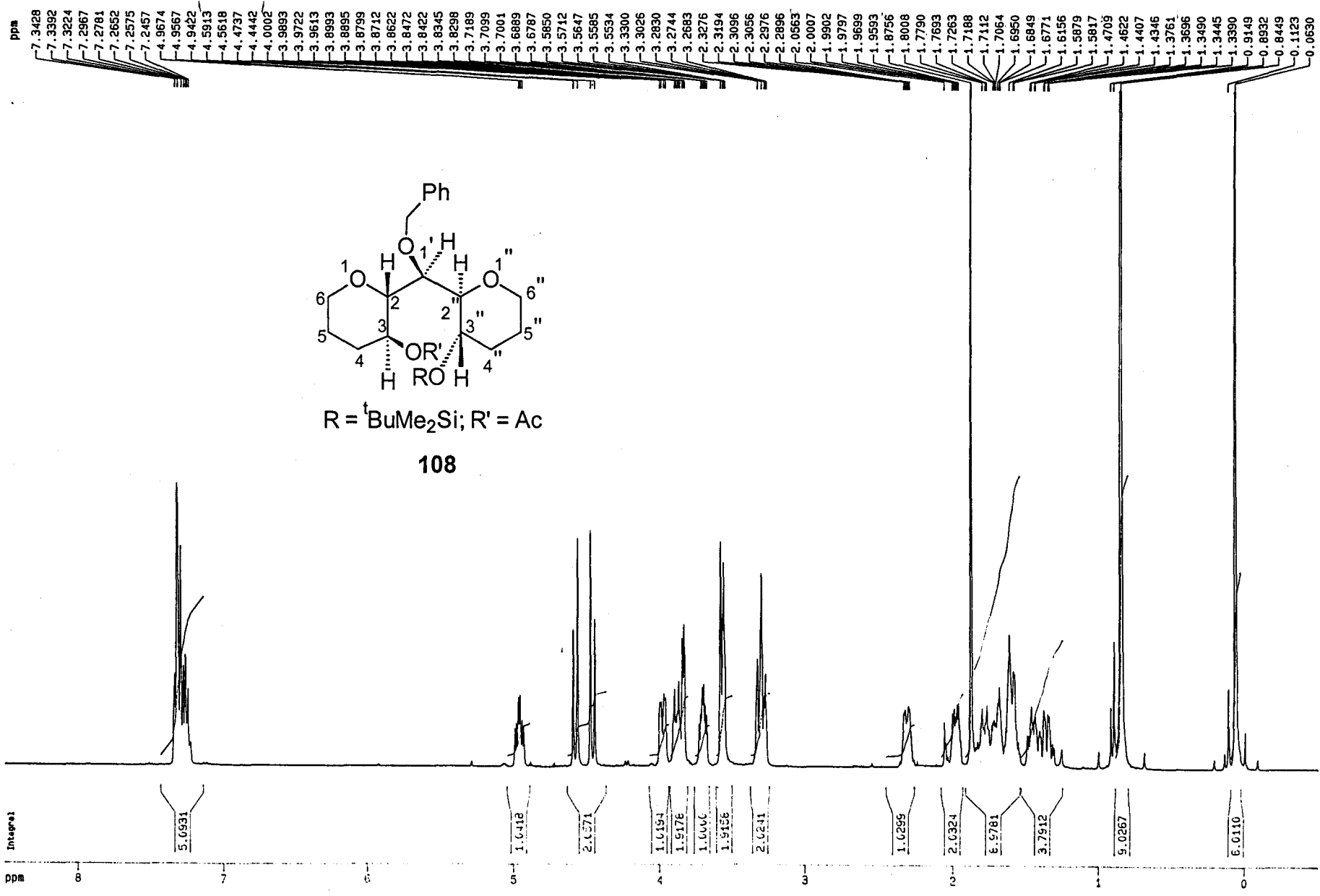


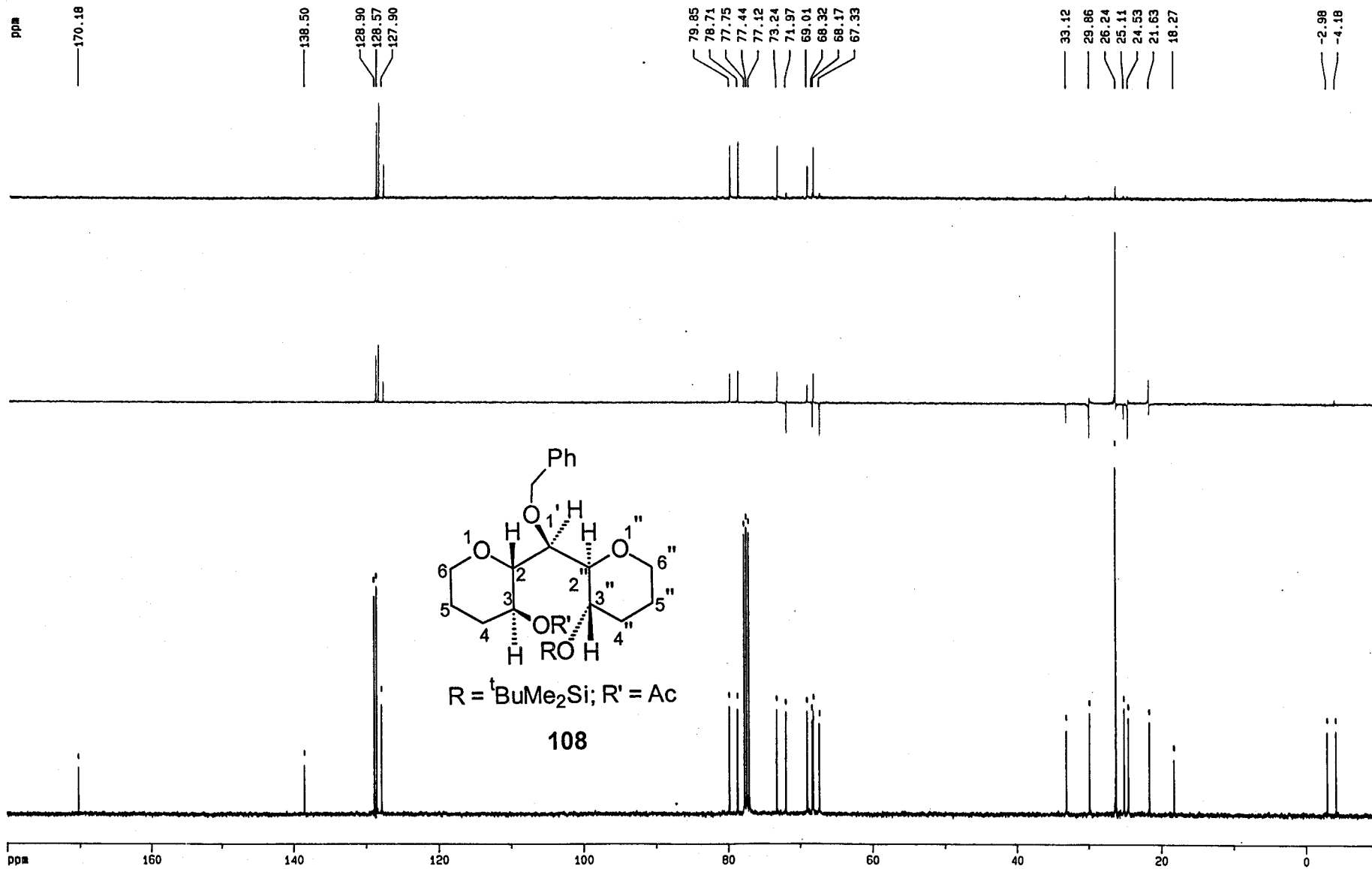




Esquema 13



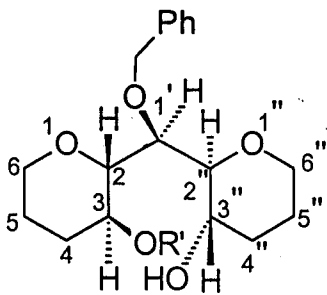




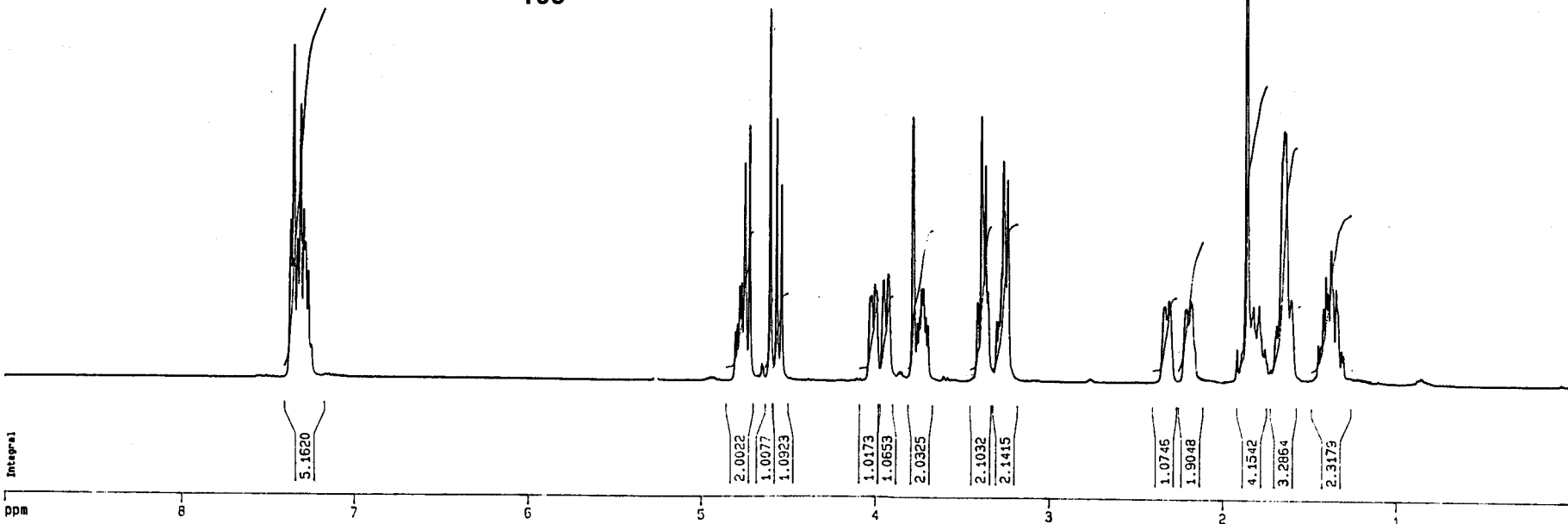
ppm

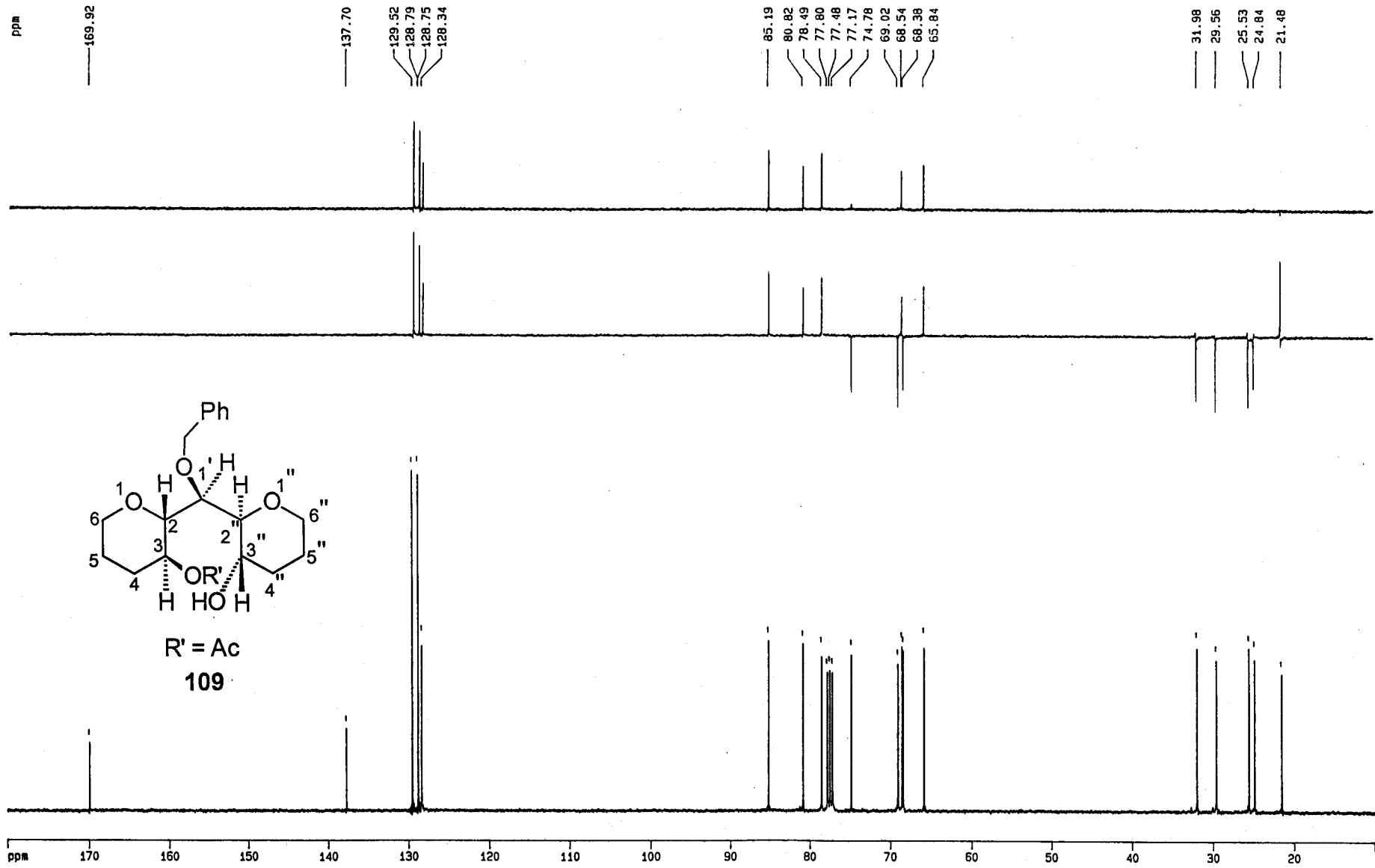
7.3609
7.3439
7.3227
7.3058
7.2867
7.2770
7.2617

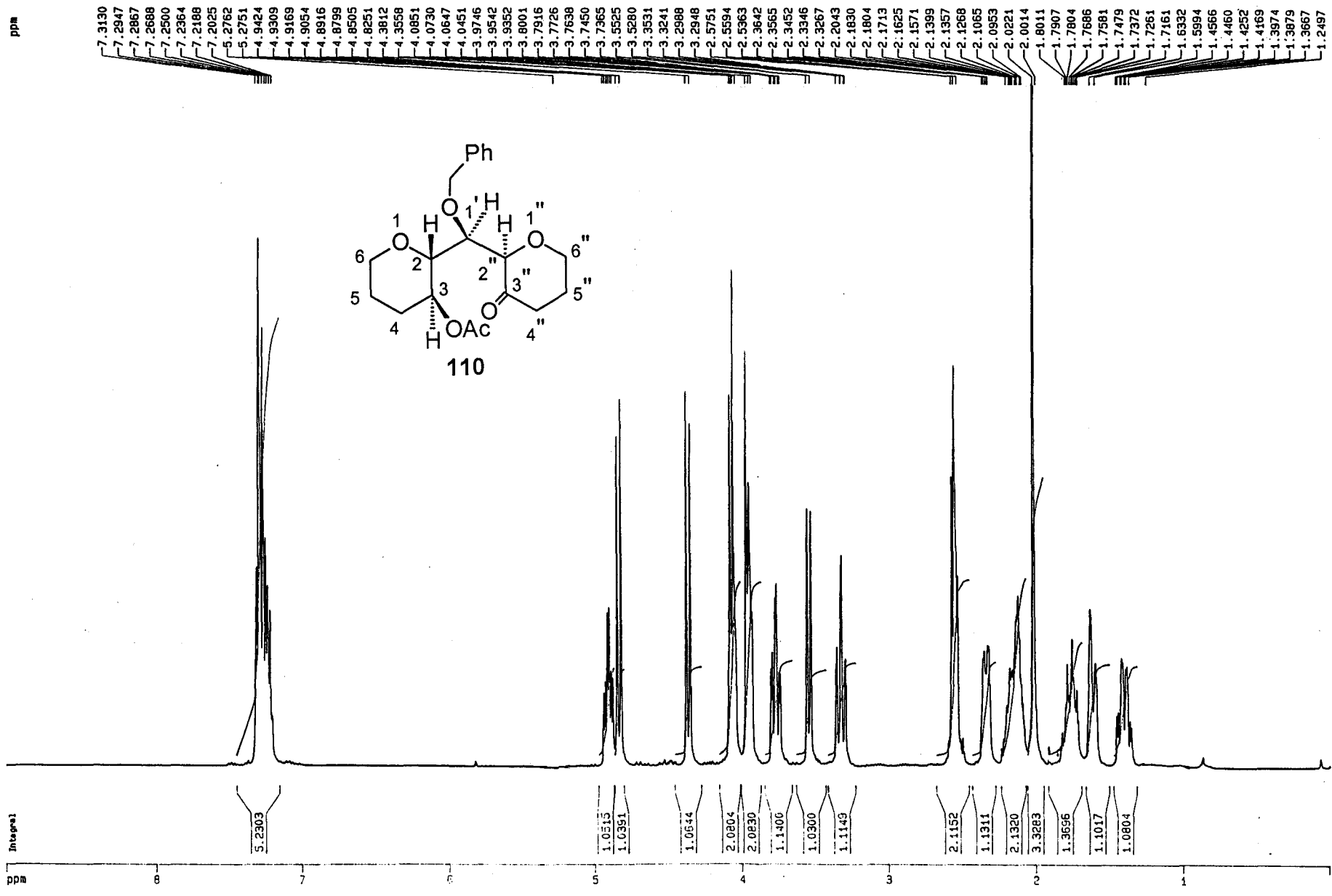
4.8048
4.7931
4.7792
4.7680
4.7476
4.7201
4.6010
4.5643
4.5367
4.0298
4.0208
4.0022
3.9929
3.9530
3.9281
3.9241
3.7813
3.7569
3.7444
3.7324
3.7214
3.7078
3.6956
3.4117
3.4086
3.3886
3.3650
3.3535
3.3015
3.2898
3.2732
3.2616
3.2552
3.2379
2.3357
2.3115
2.2163
2.2109
2.1853
1.8604
1.8328
1.8240
1.8131
1.7904
1.5902
1.6447
1.6372
1.6059
1.4222
1.4067
1.3948
1.3769
1.3475
1.3380

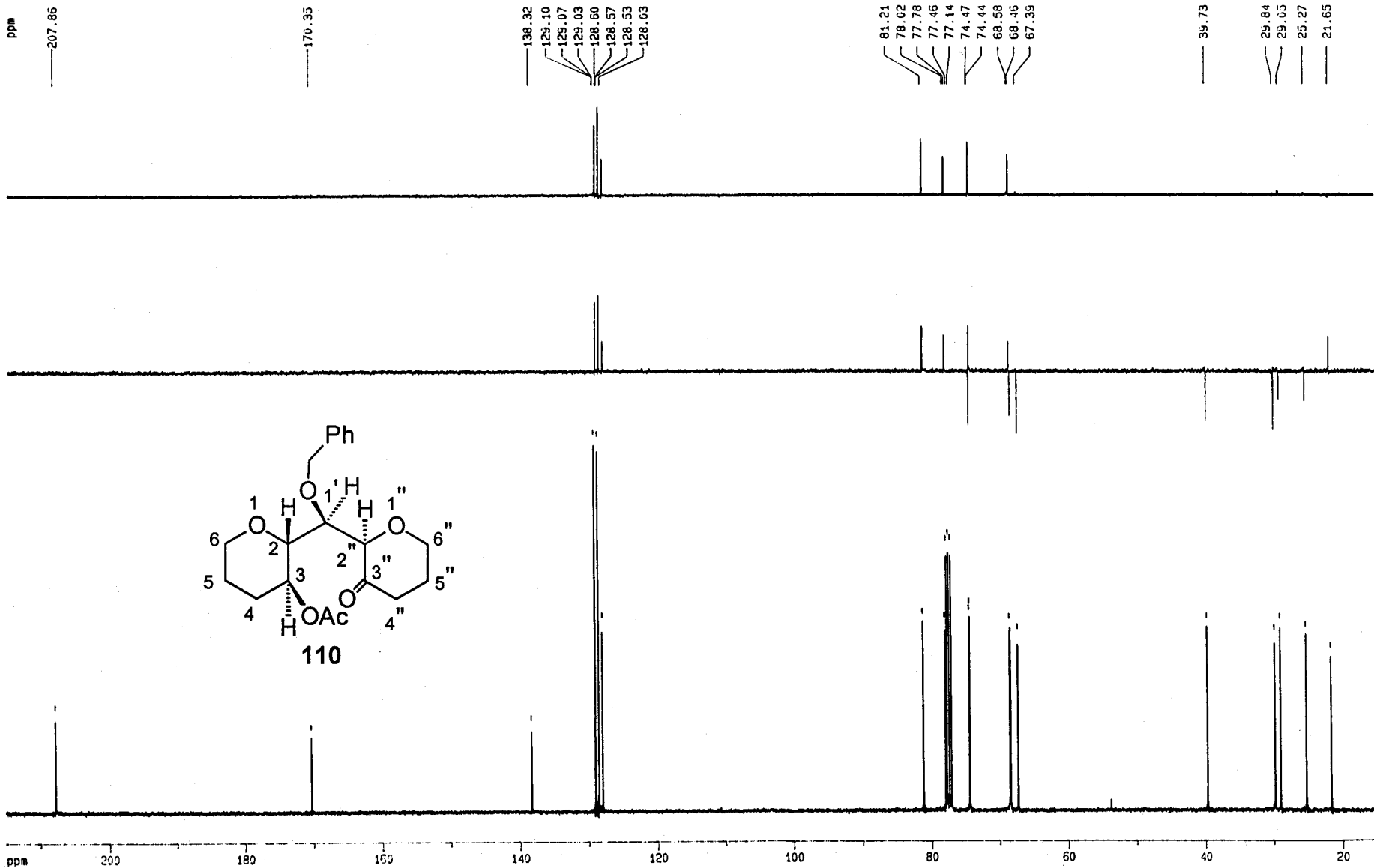


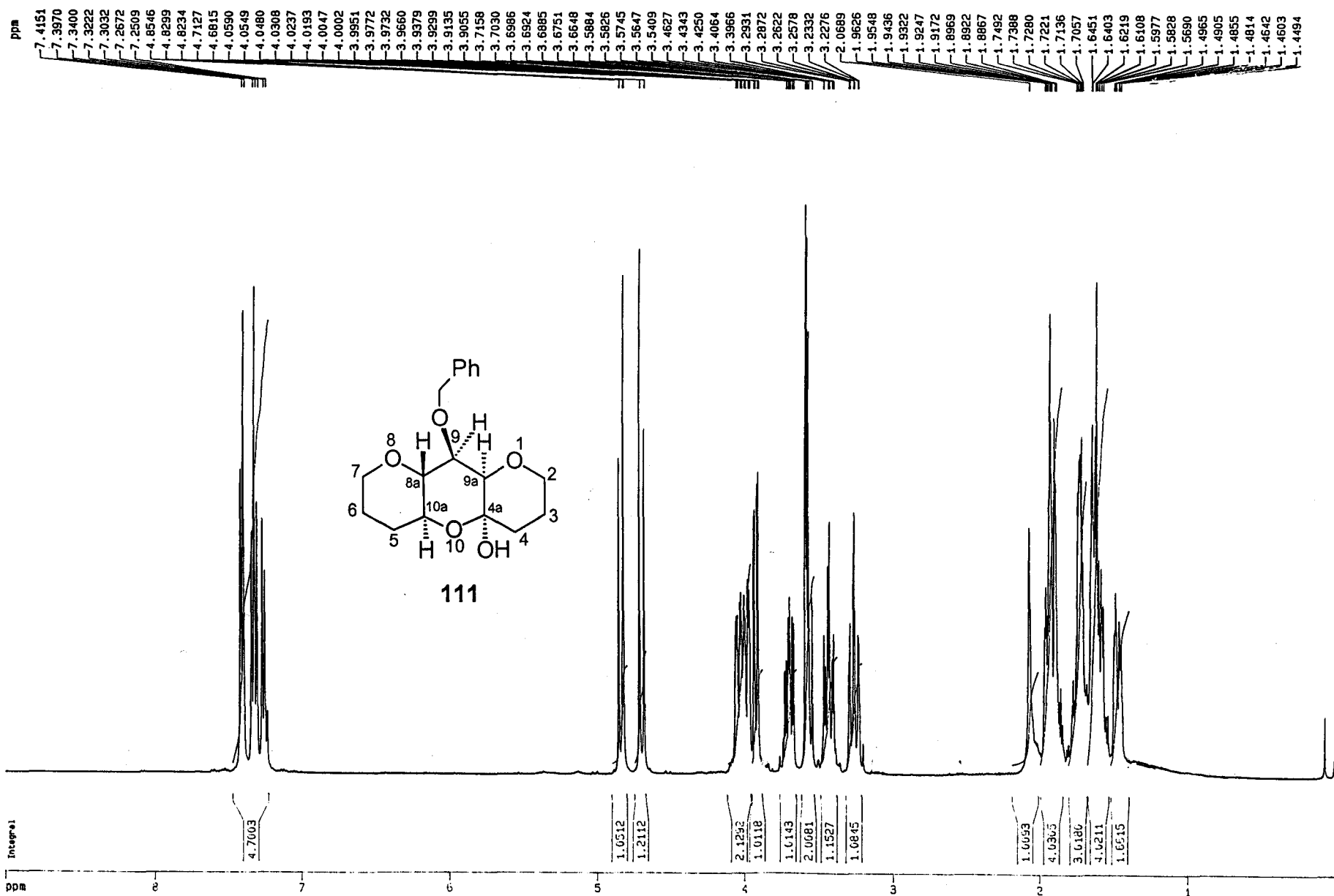
R' = Ac
109

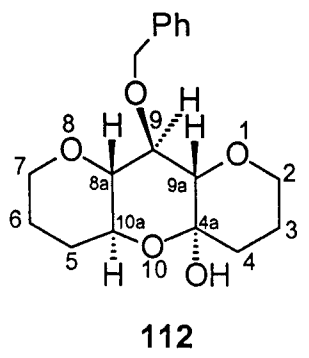
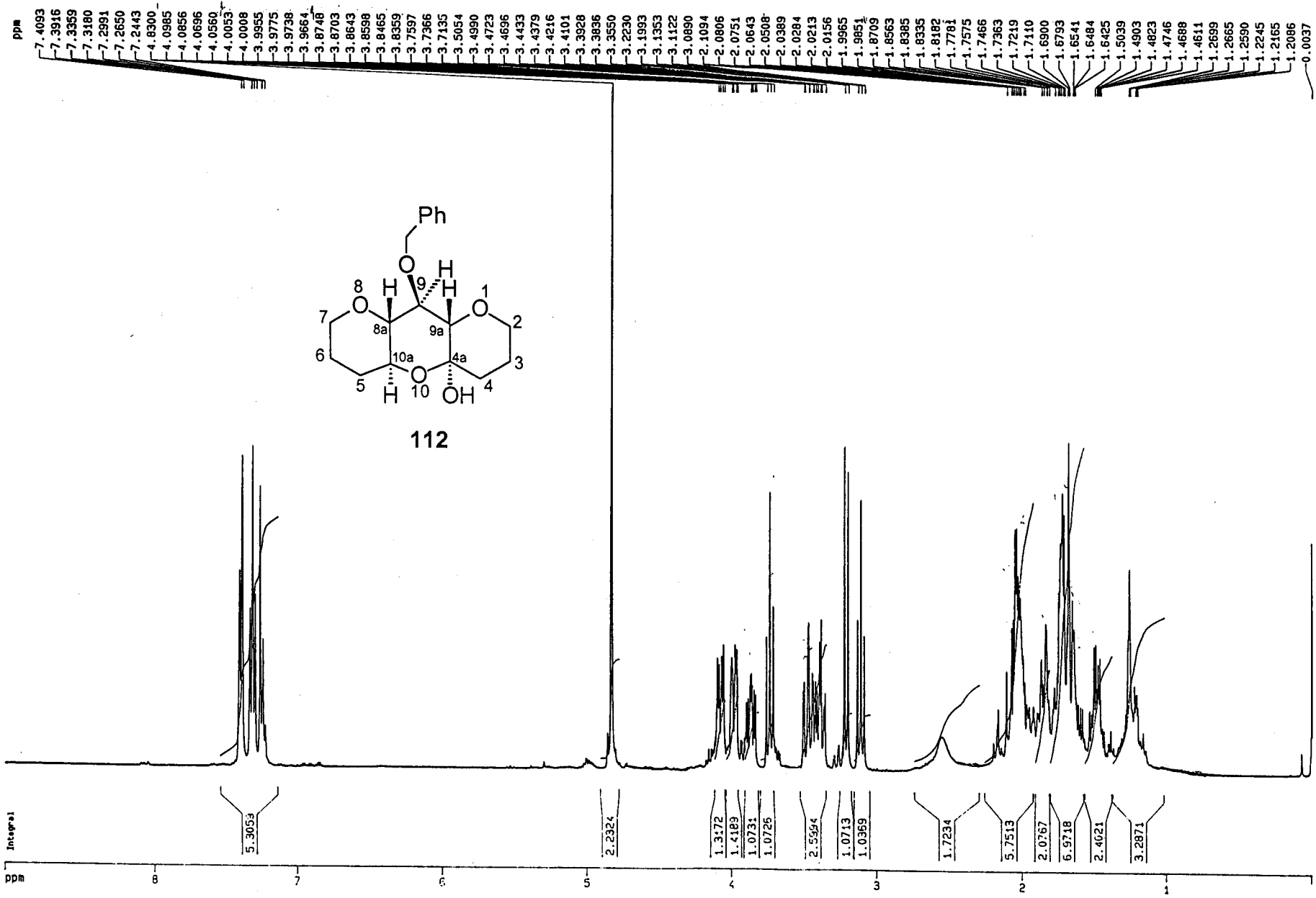


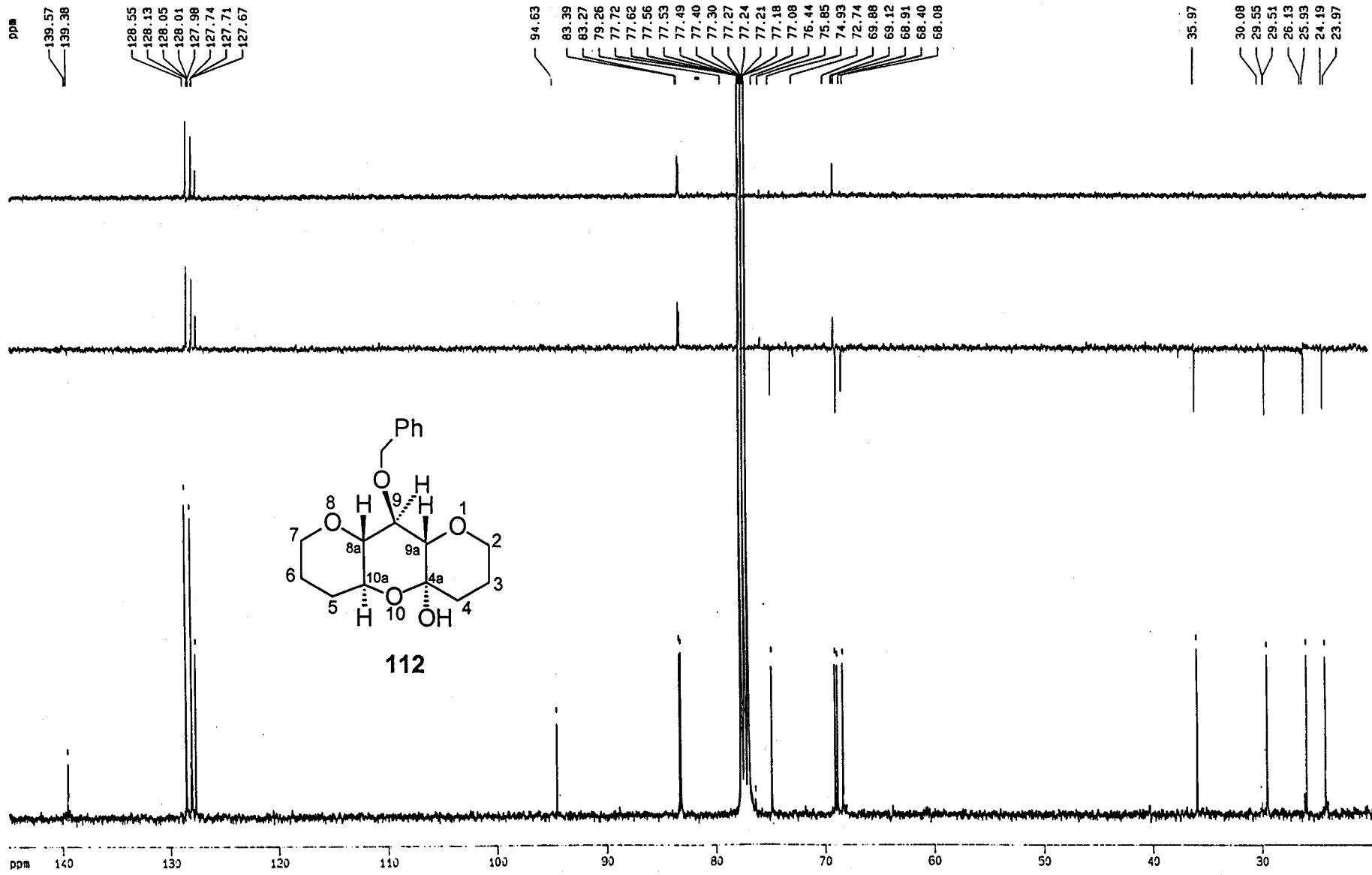


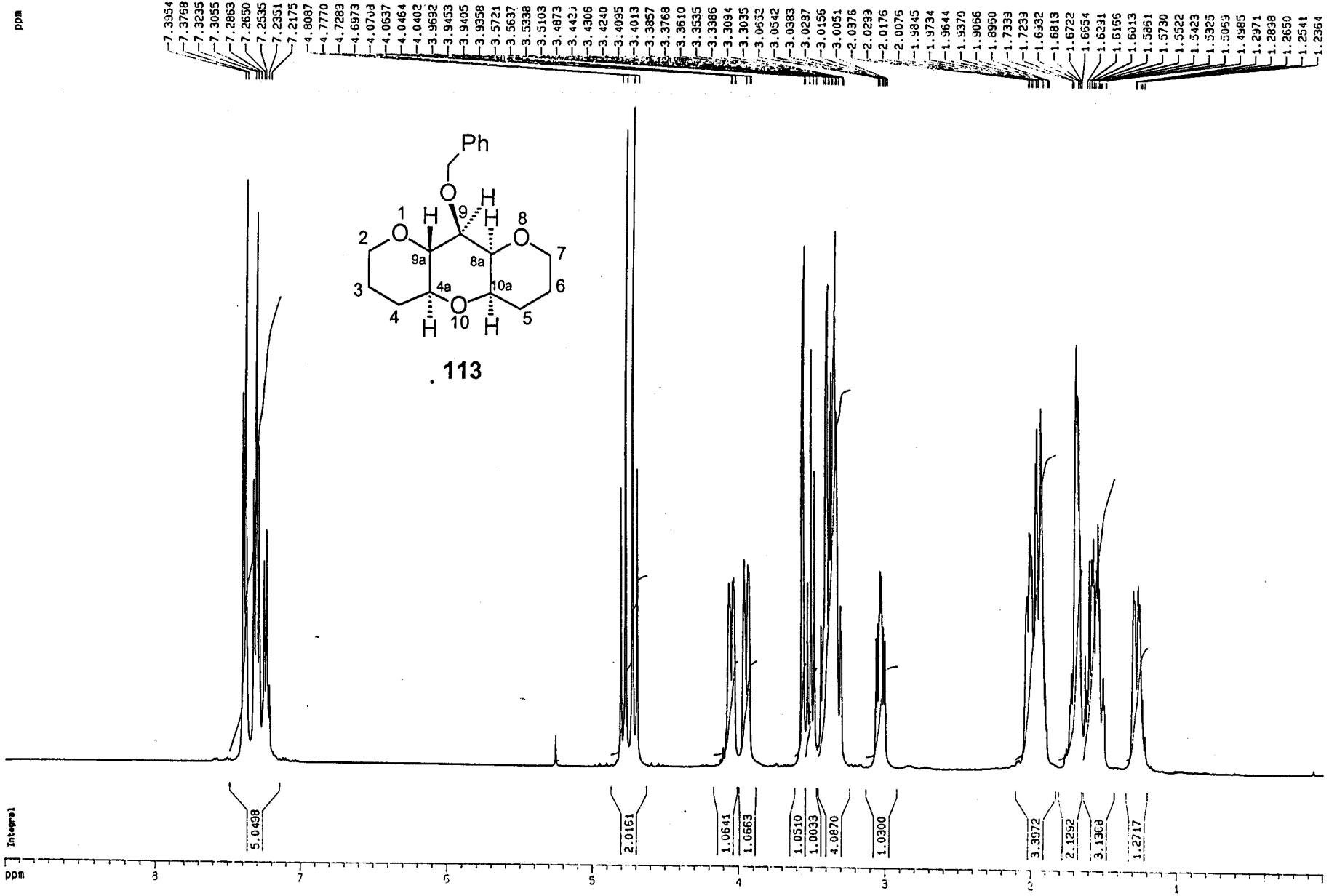


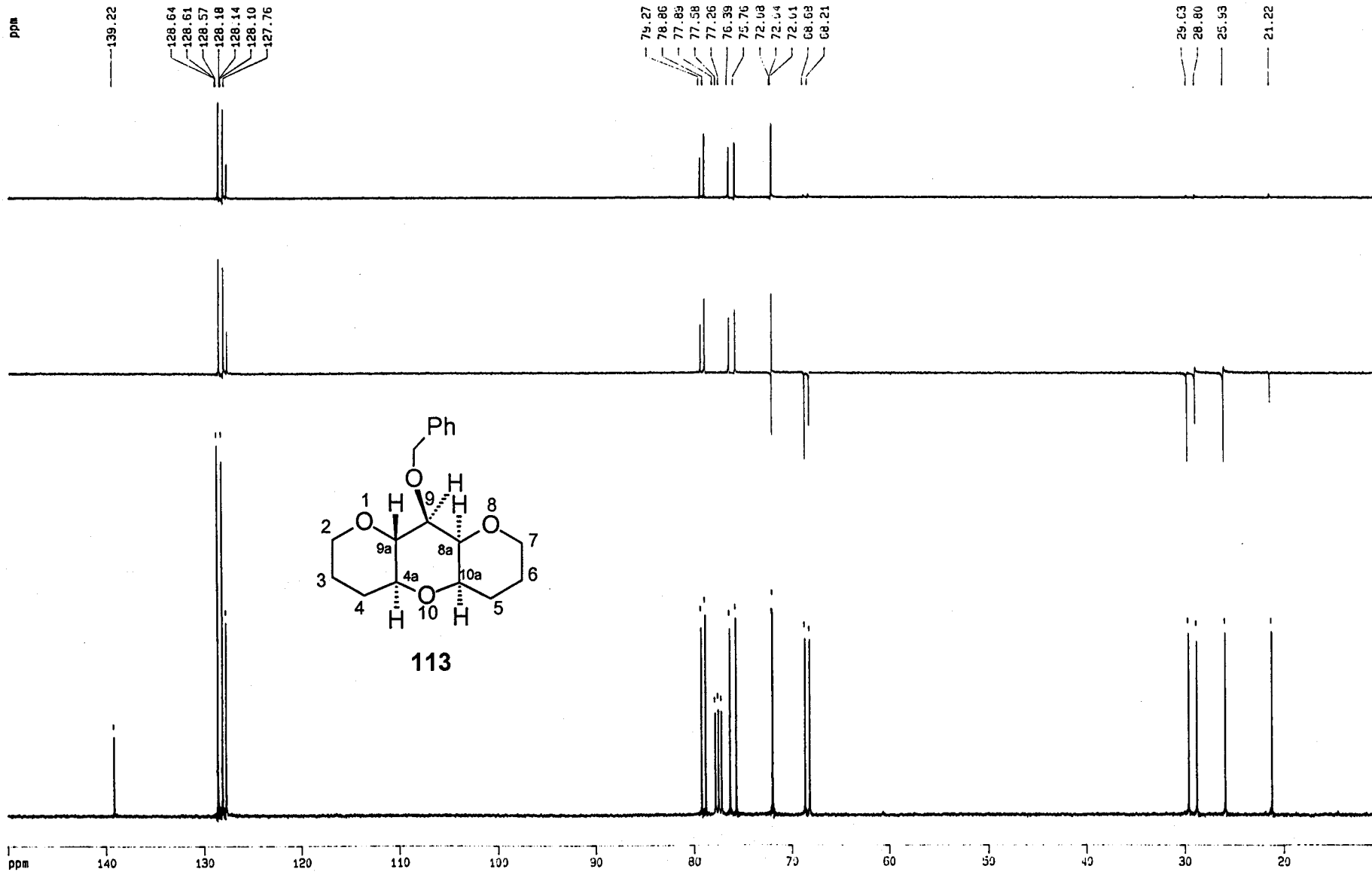






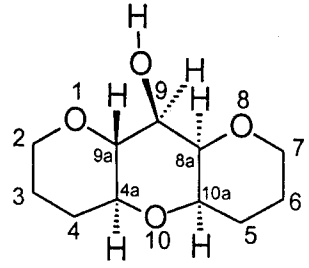
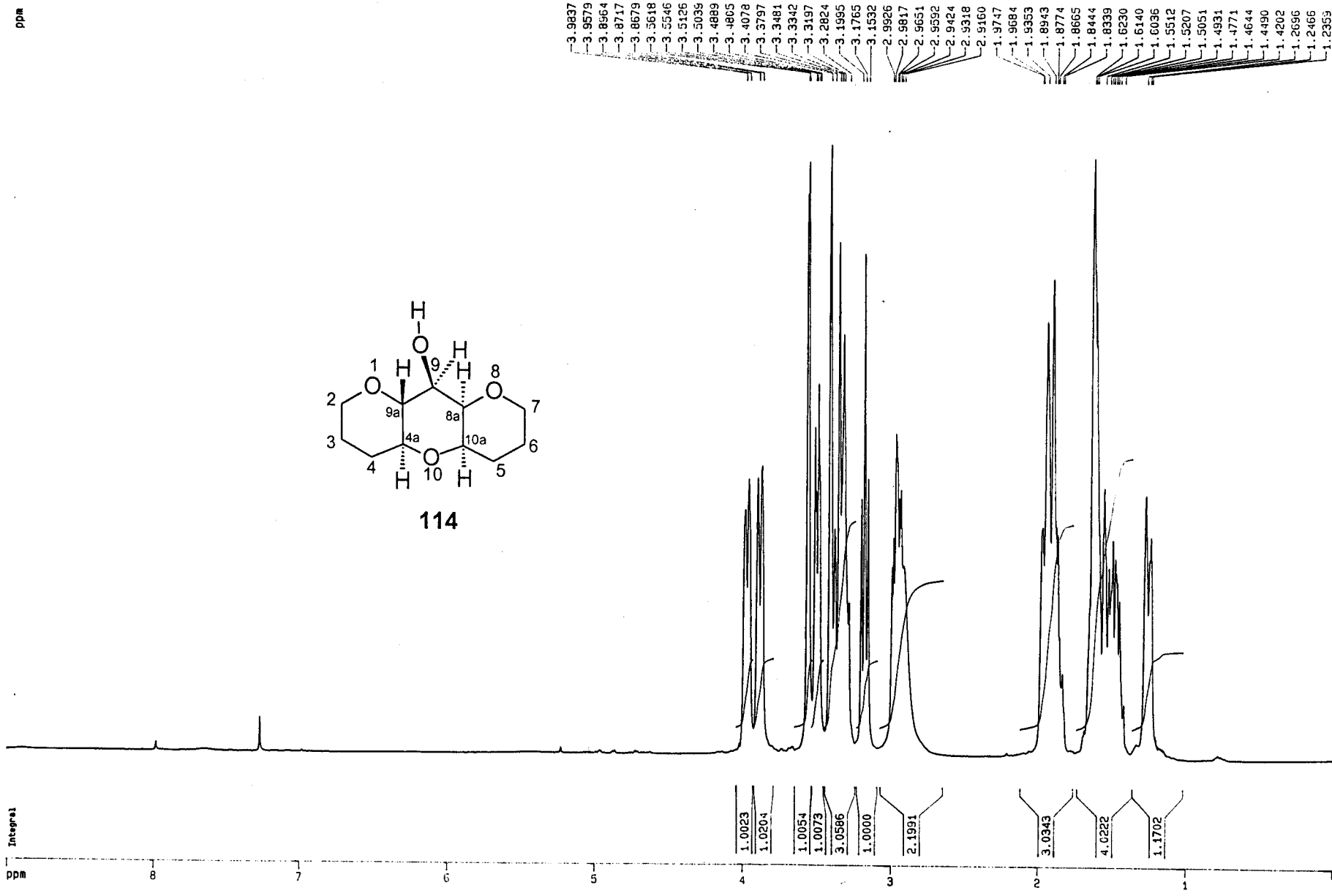


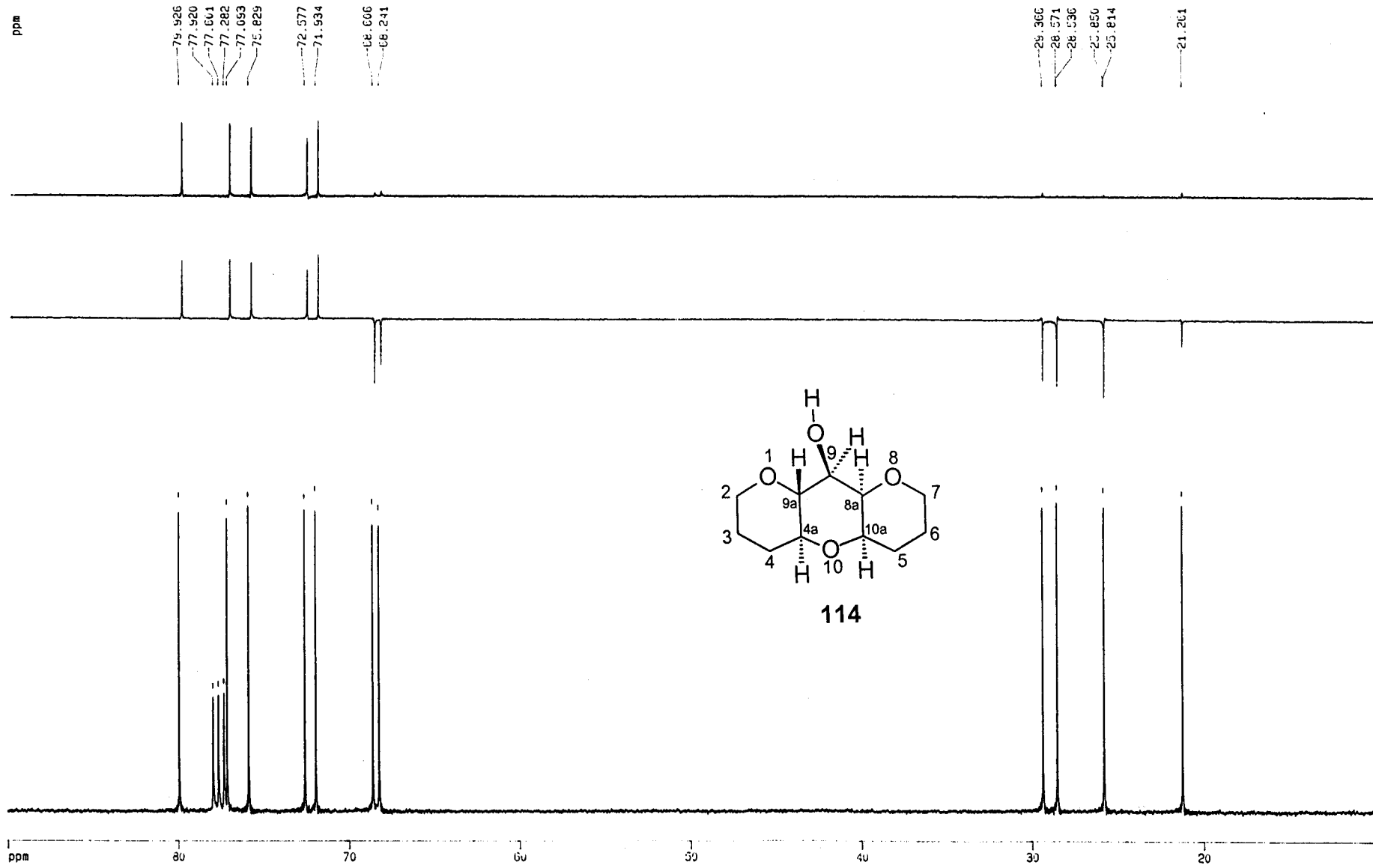


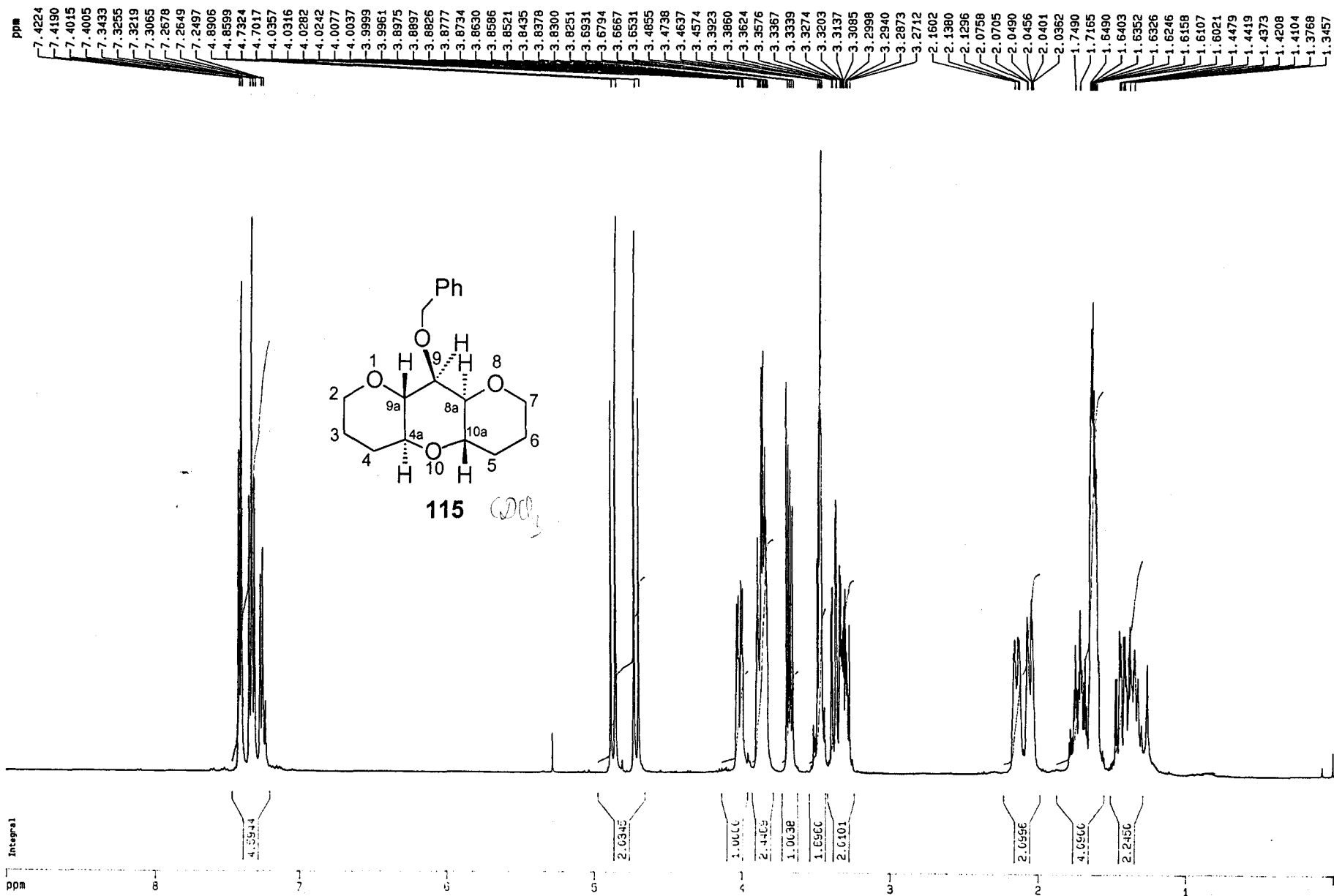


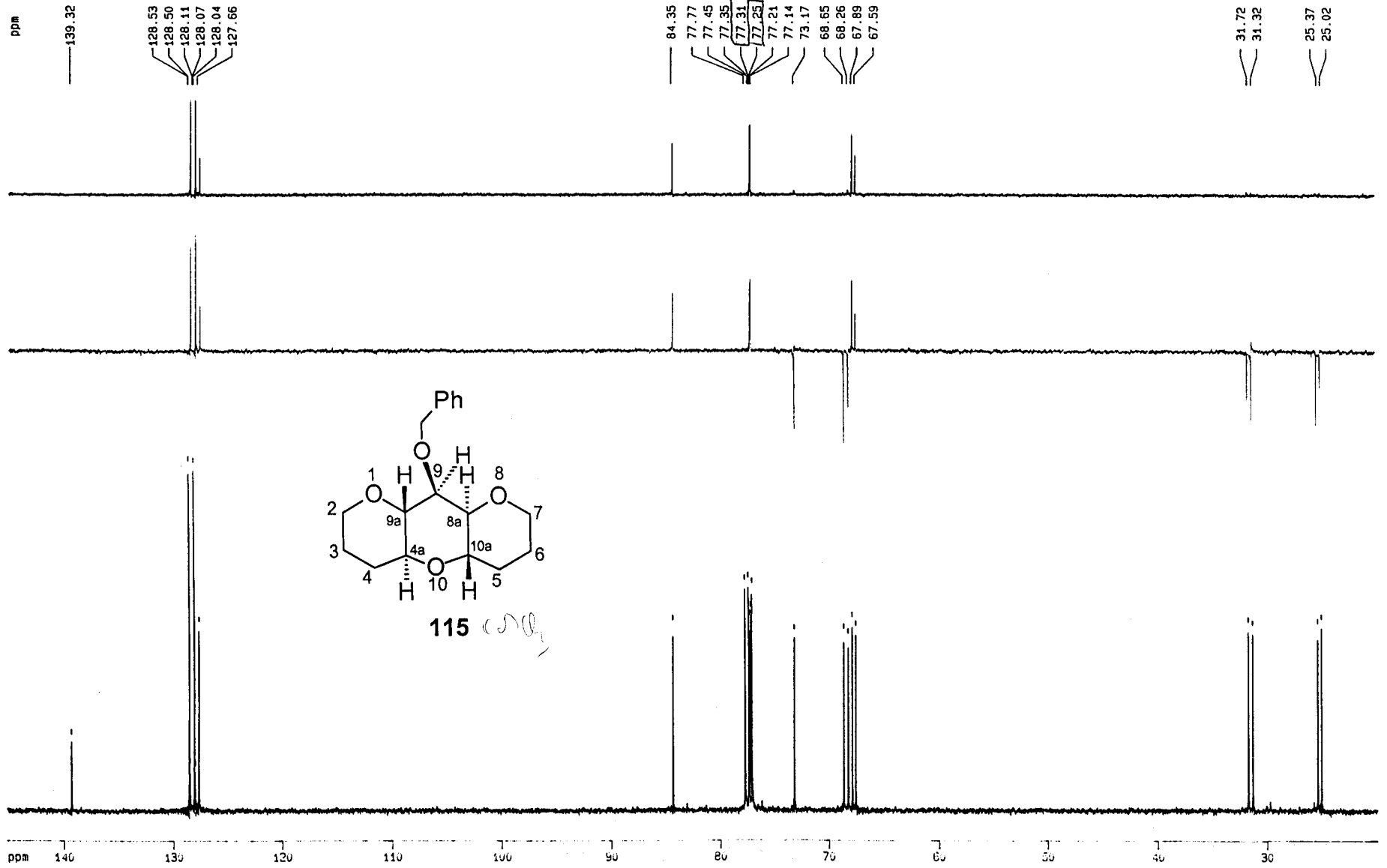
Integrals

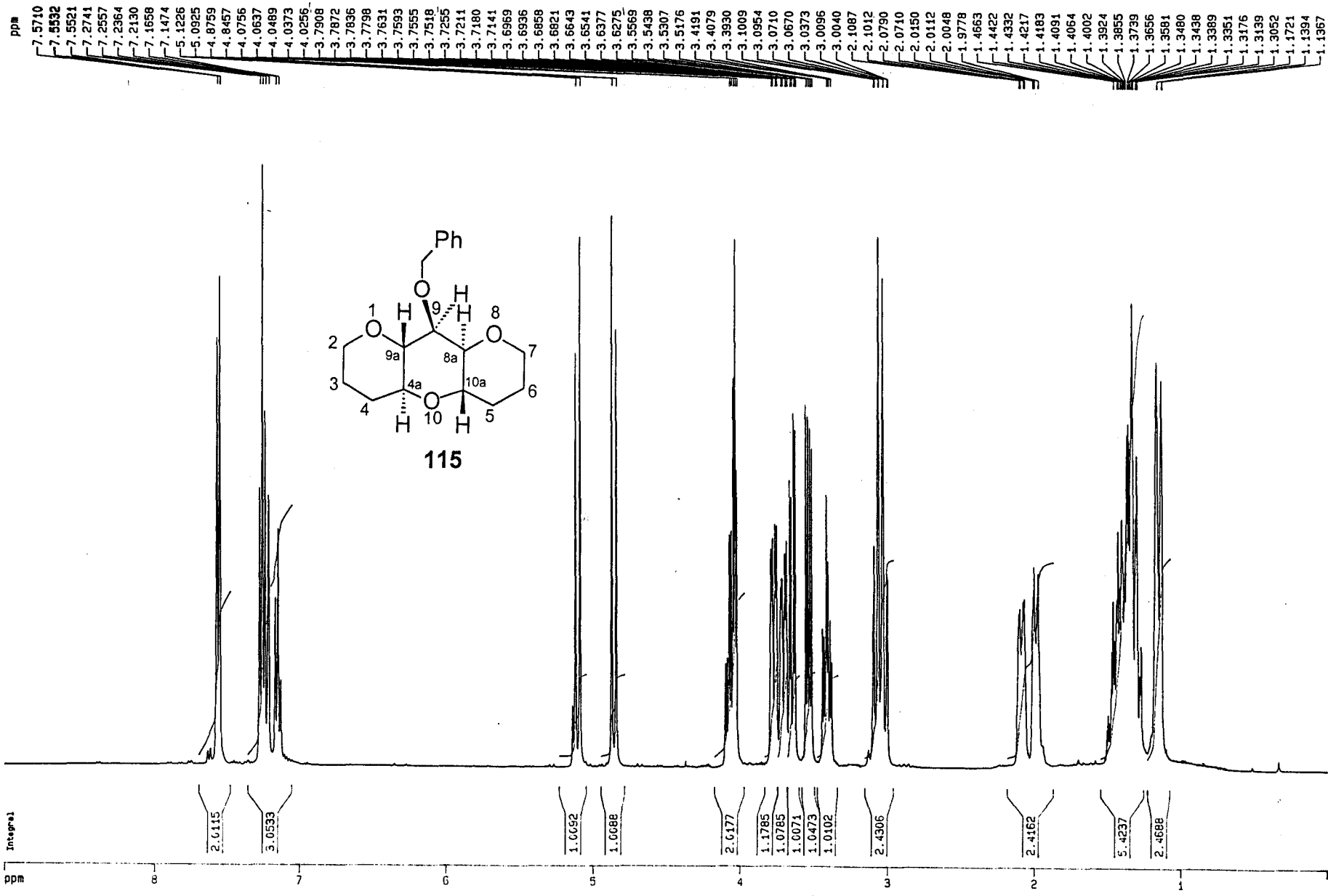
ppm

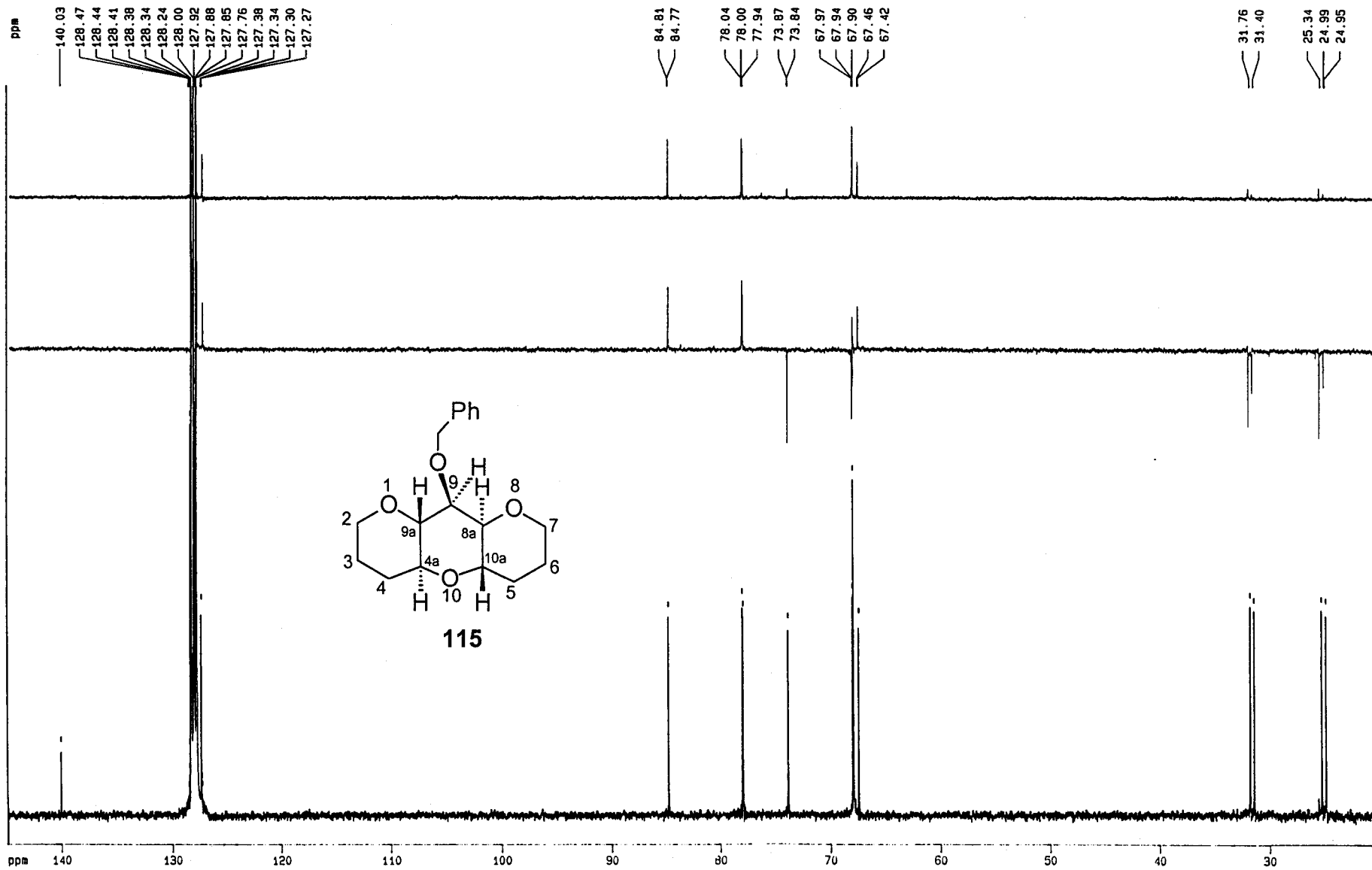




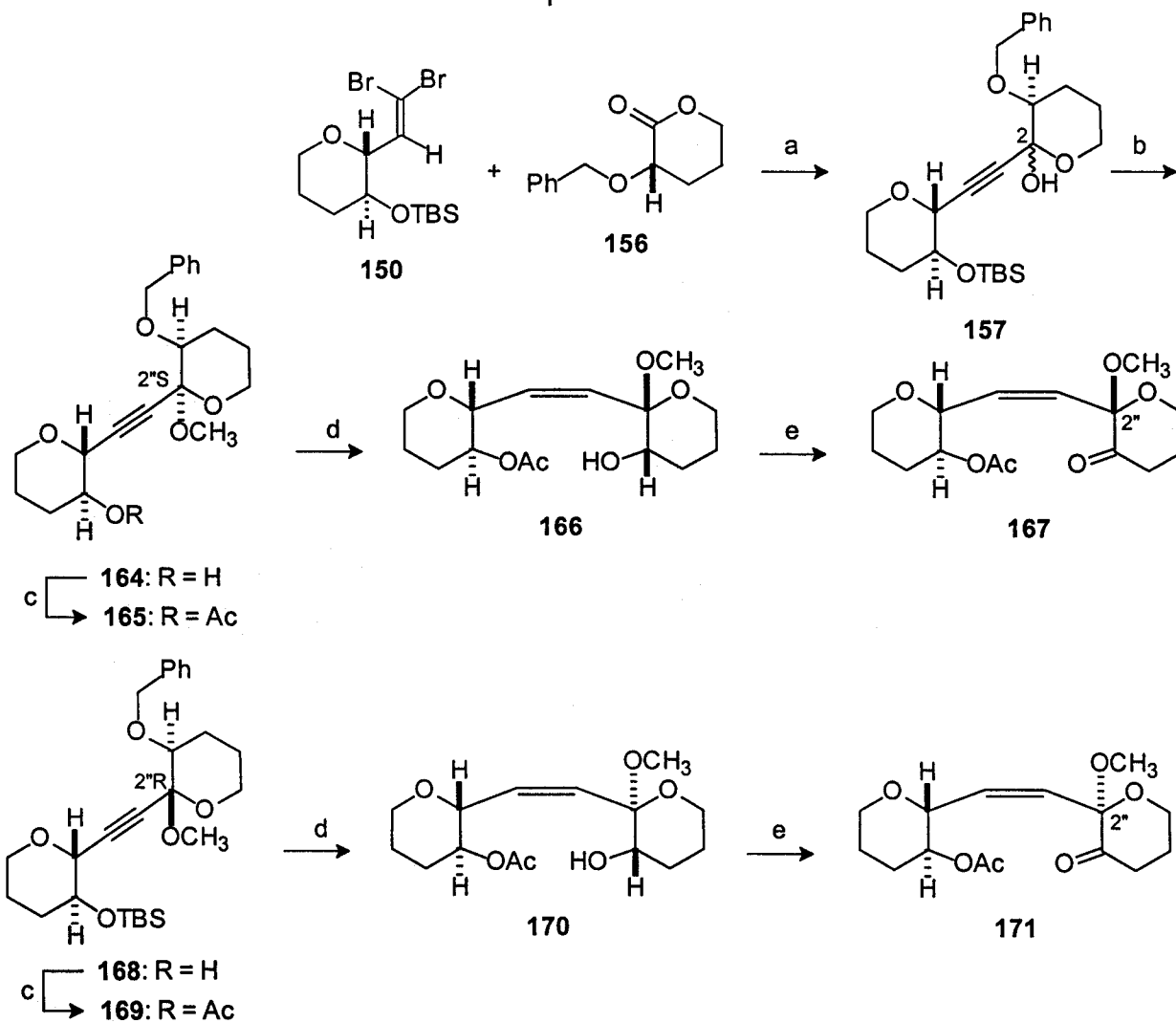




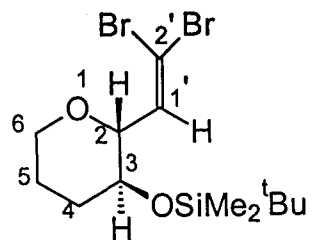




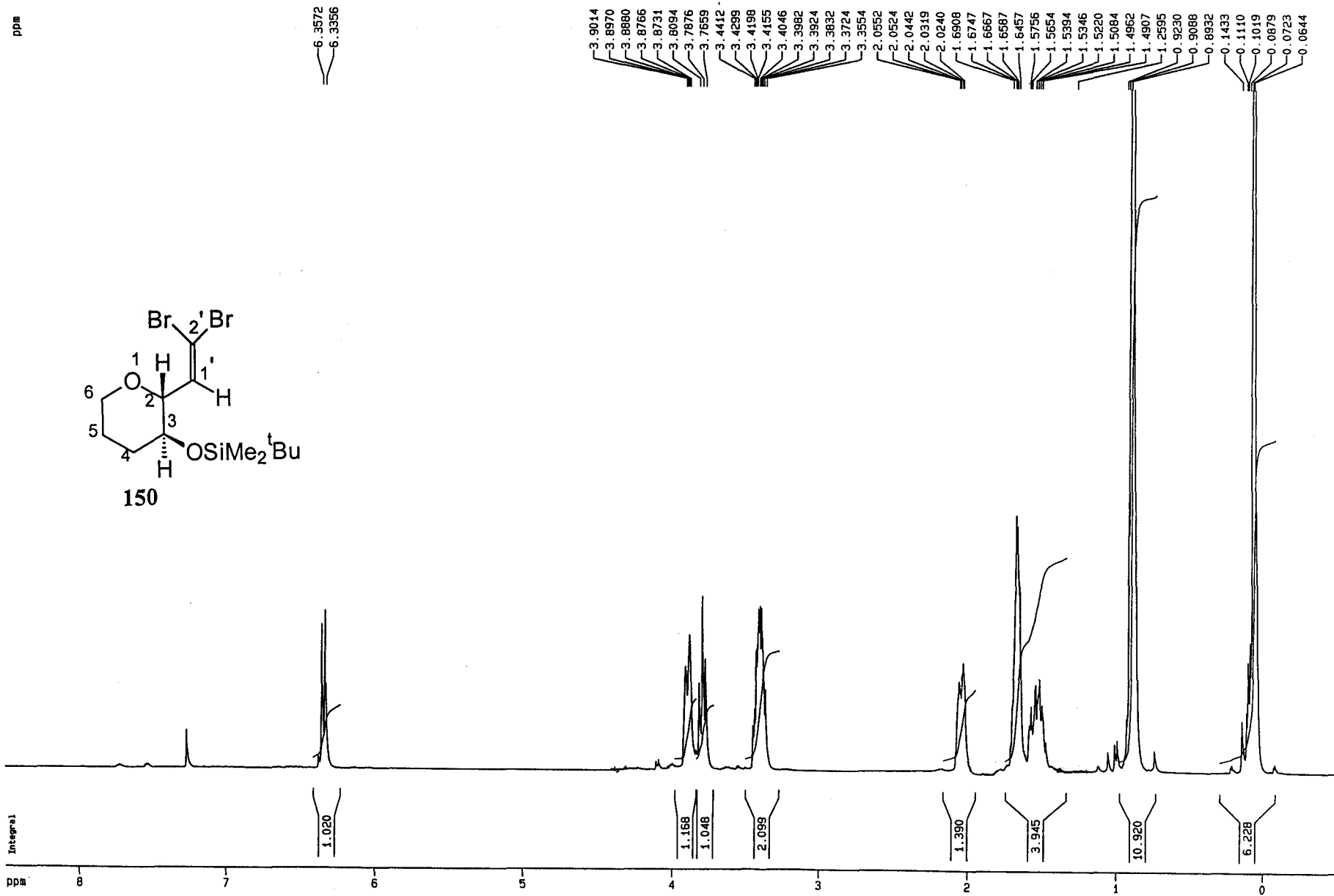
Esquema 22

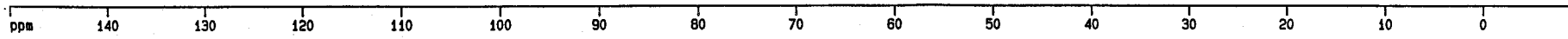
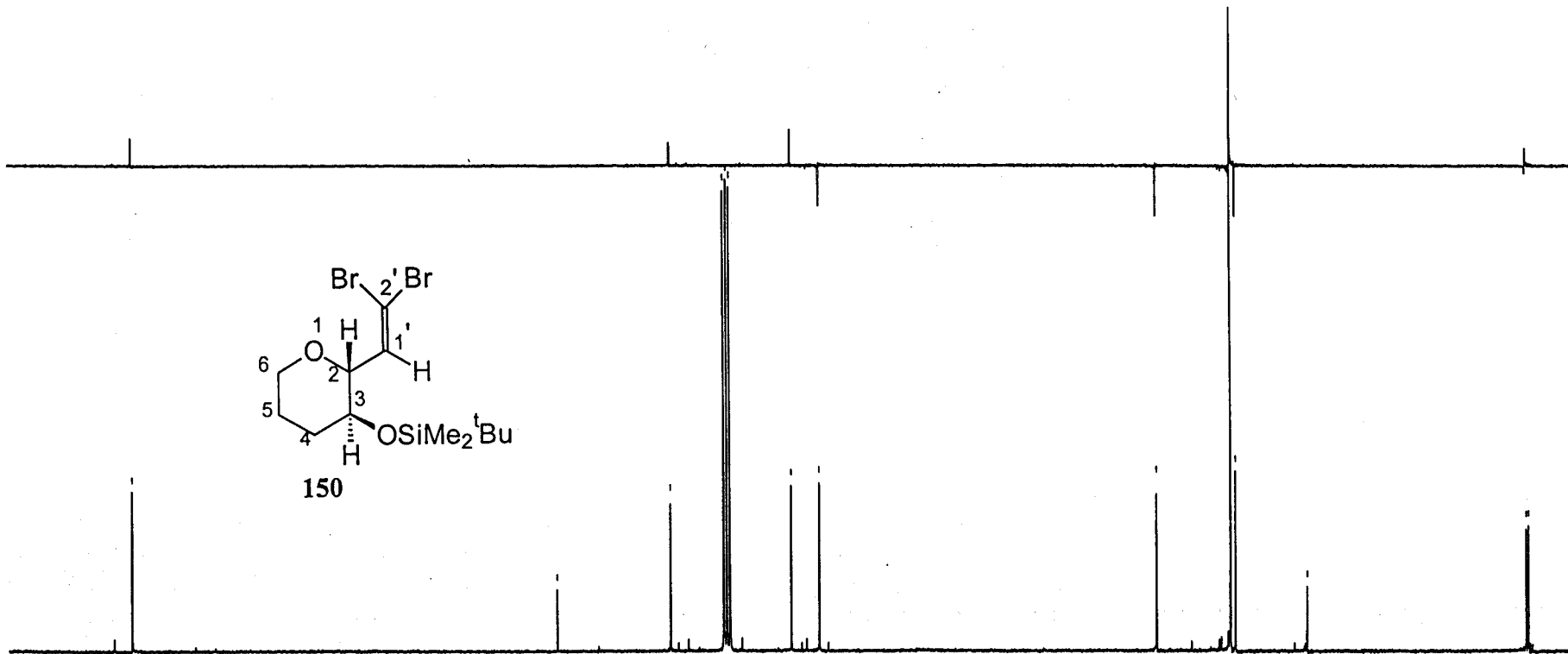
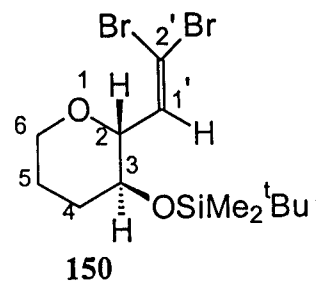
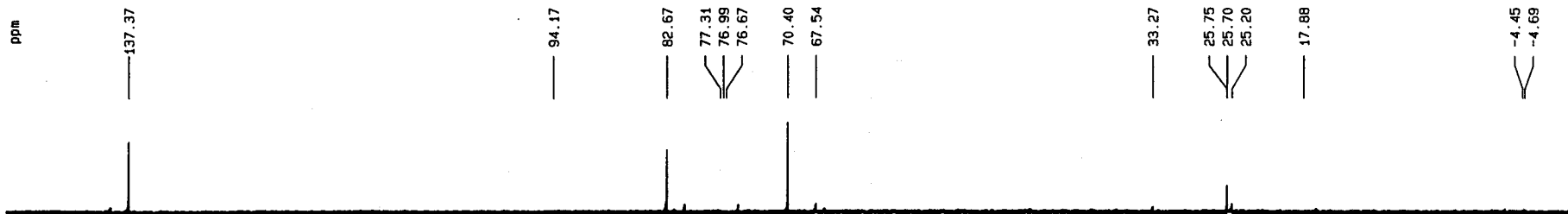


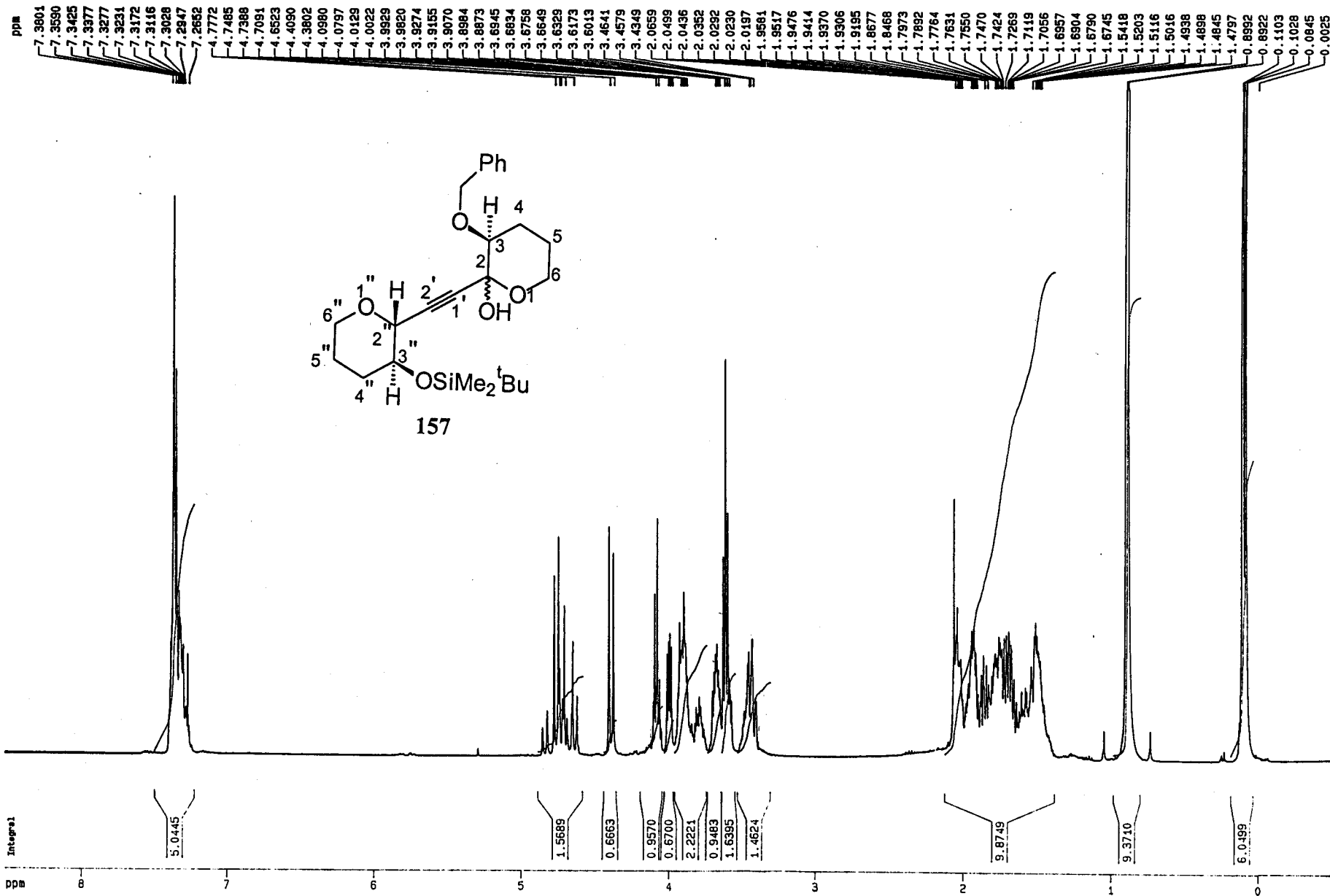
ppm

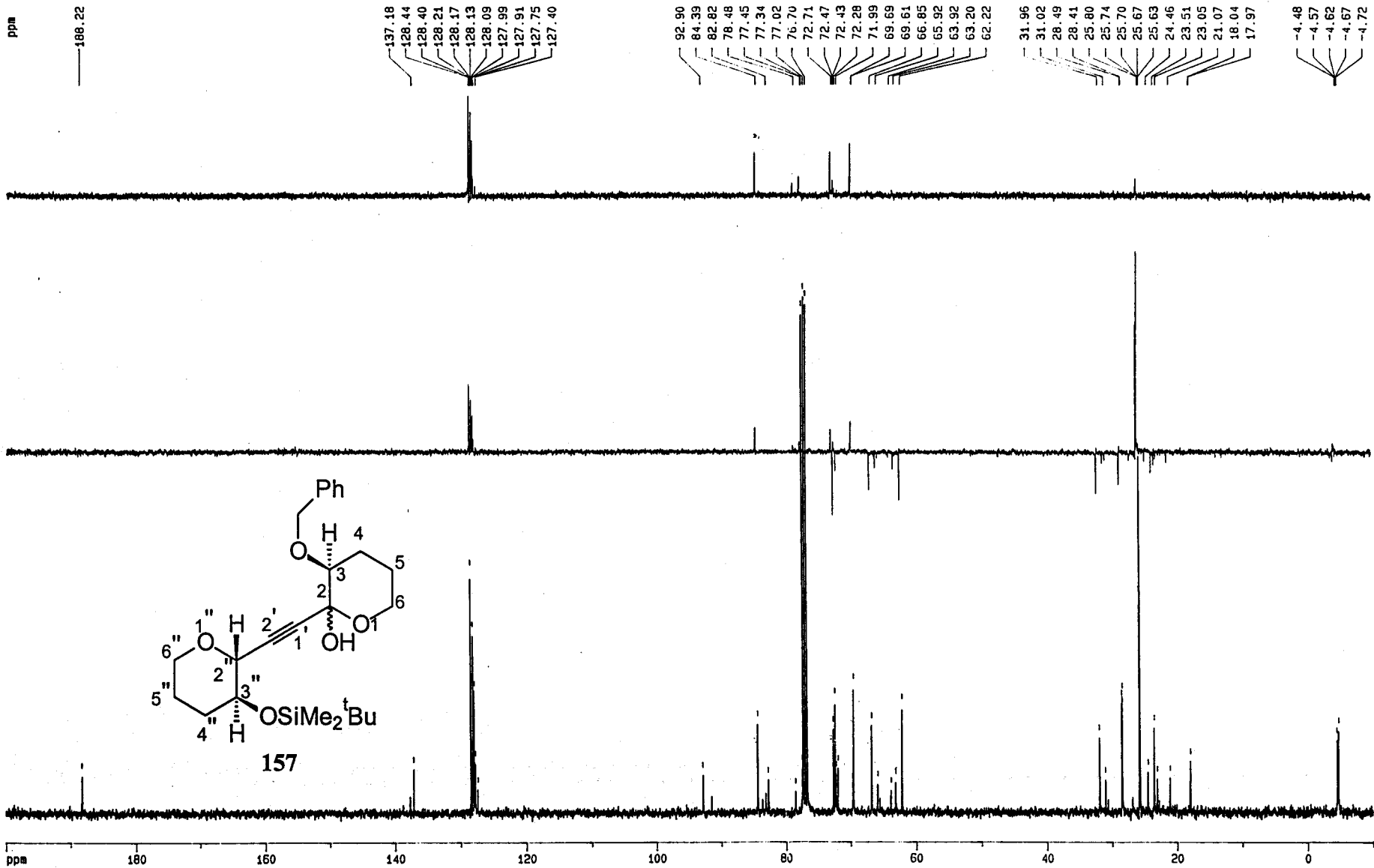


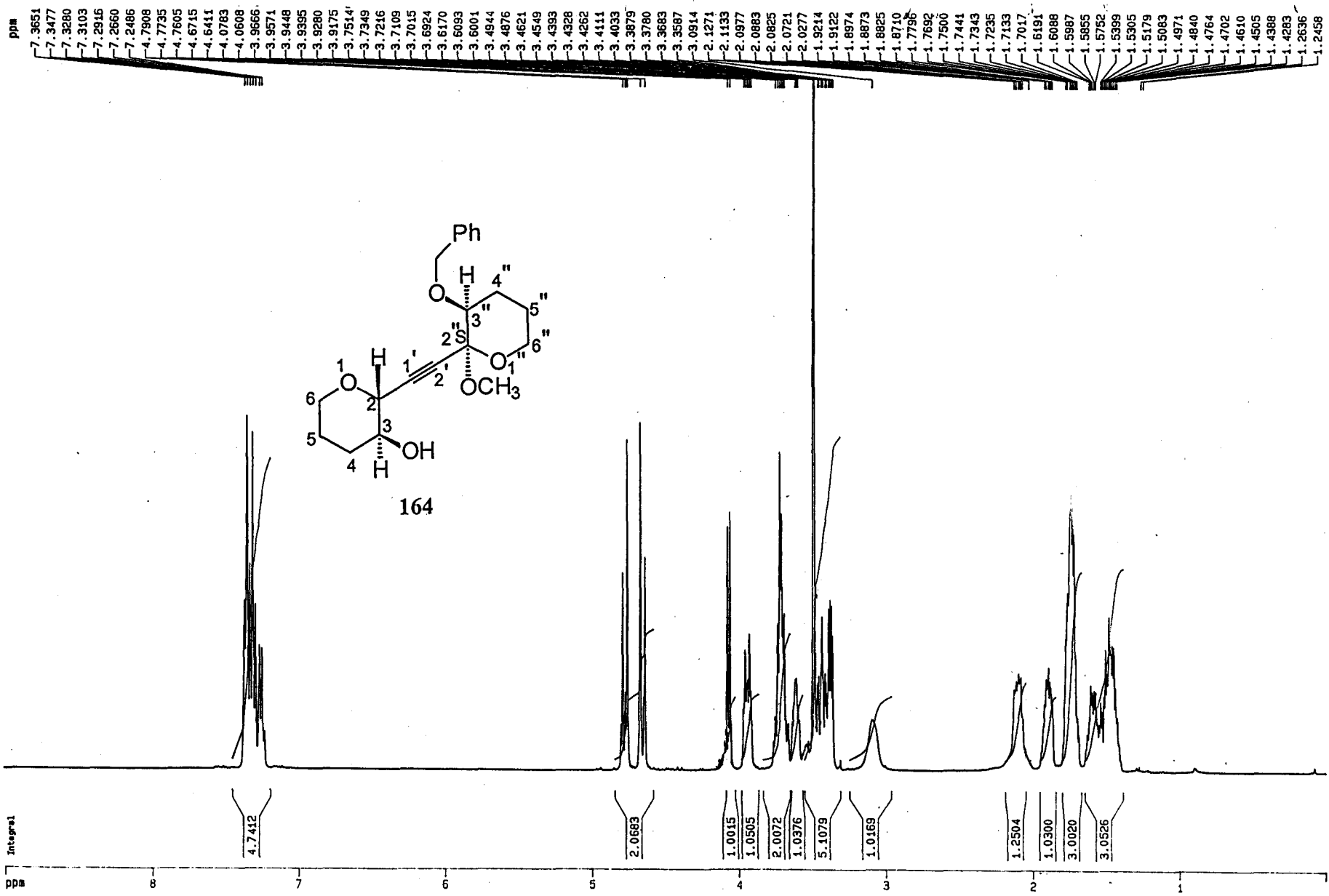
150

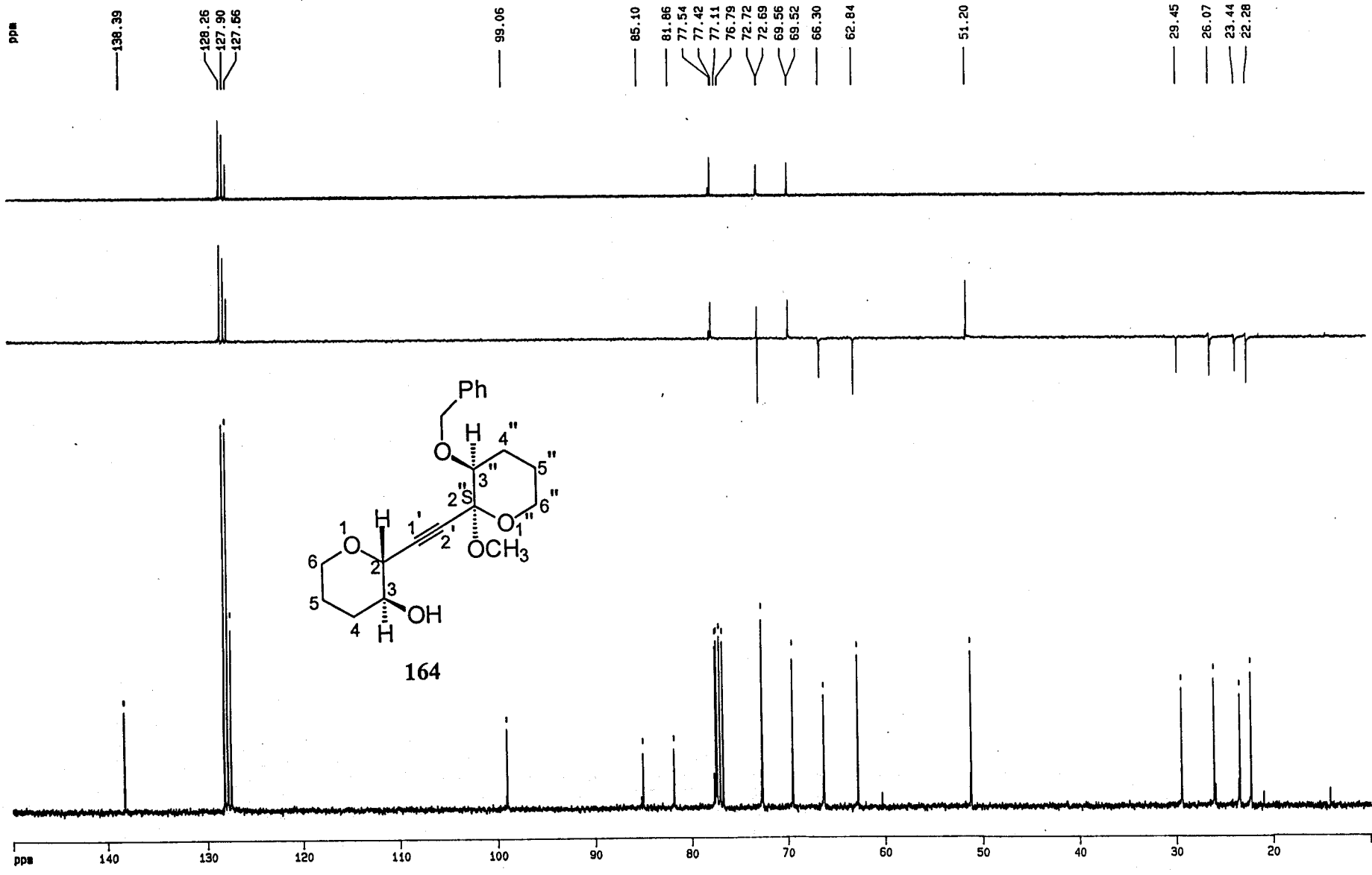


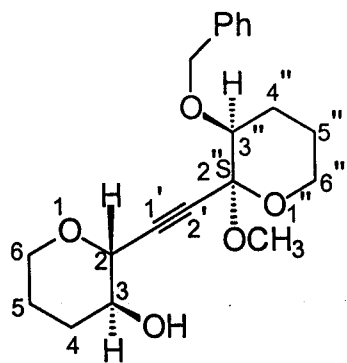
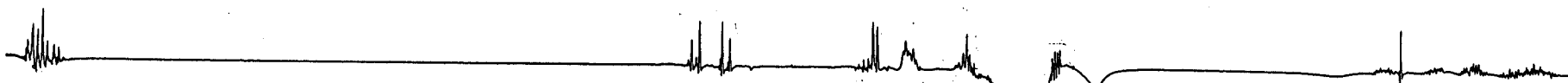
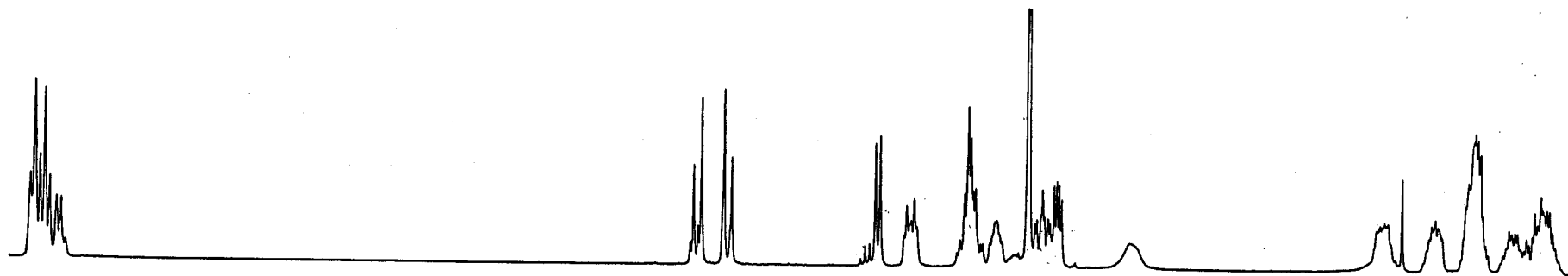










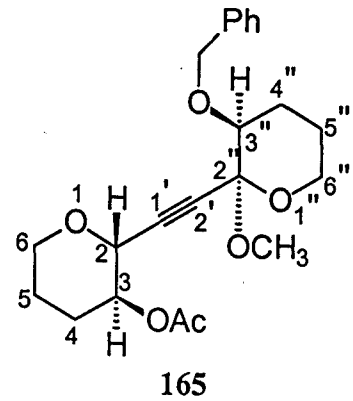


164

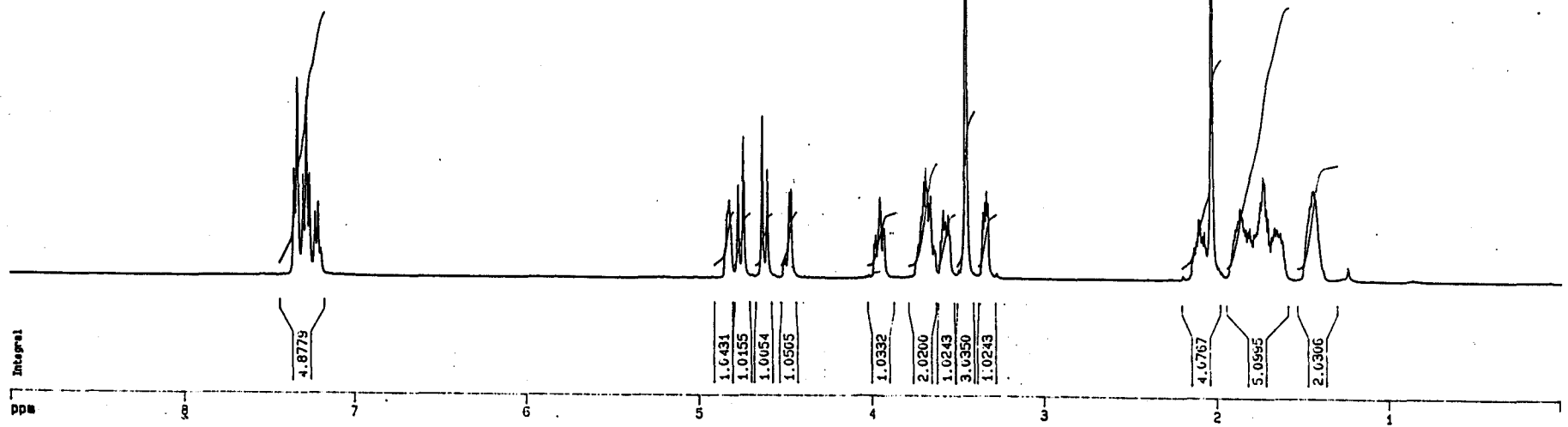
ppm 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5

ppm

7.3609
7.3420
7.3080
7.2901
7.2710
7.2384
7.2206



4.8455
4.8358
4.8257
4.7860
4.7559
4.6464
4.6163
4.4903
4.4791
3.9630
3.9567
3.9413
3.9339
3.7169
3.7039
3.6914
3.6839
3.6727
3.6638
3.5902
3.5756
3.5614
3.4619
3.3607
3.3510
3.3412
3.3321
2.1158
2.1060
2.0815
2.0448
1.9001
1.8866
1.8745
1.8609
1.8495
1.8388
1.8263
1.8158
1.7915
1.7823
1.7751
1.7657
1.7567
1.7400
1.7322
1.7214
1.7103
1.6717
1.6588
1.6376
1.4680
1.4552
1.4454
1.4357
1.4260



Integral

ppm

4.8779

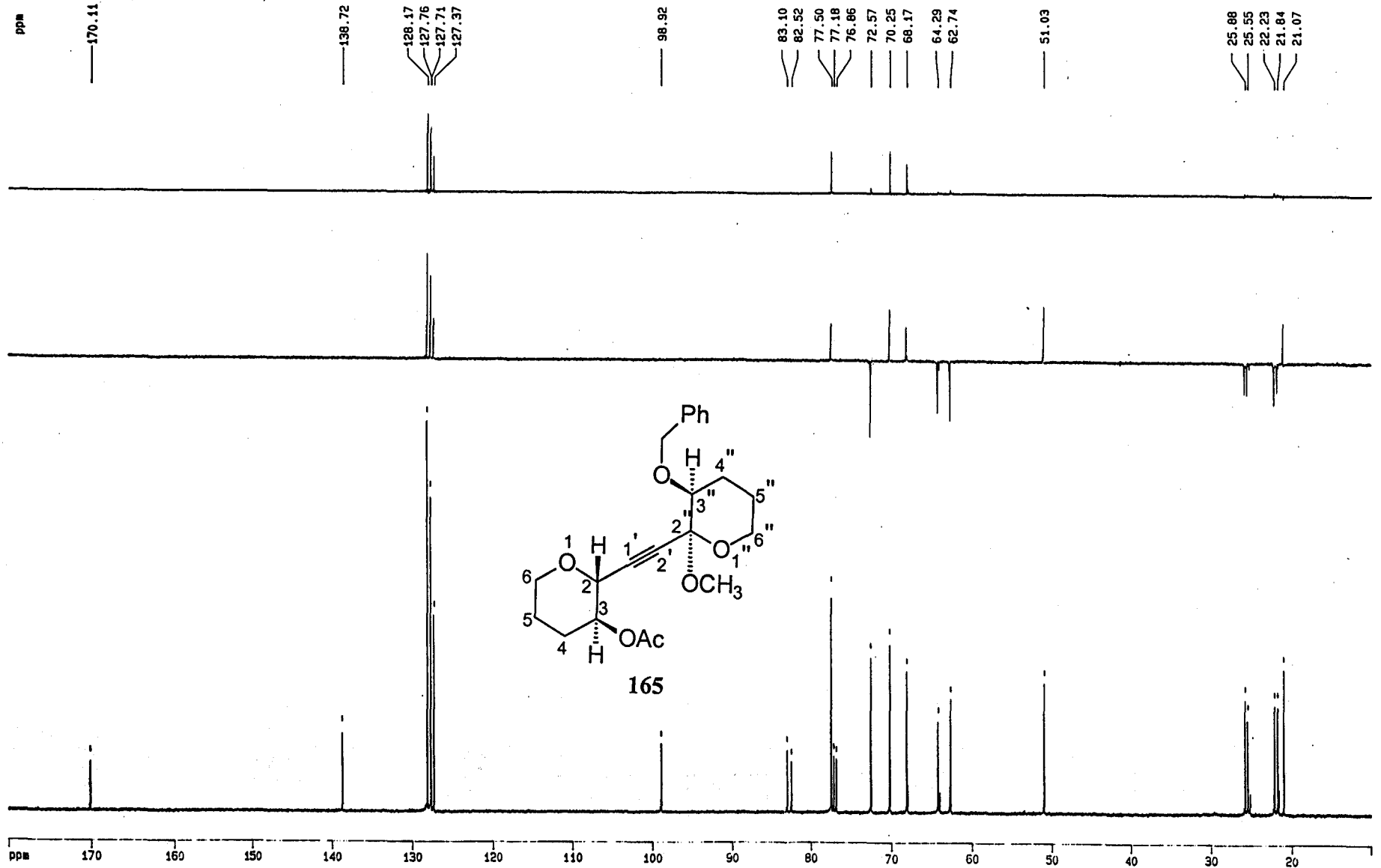
1.6431
1.0155
1.0054
1.0505

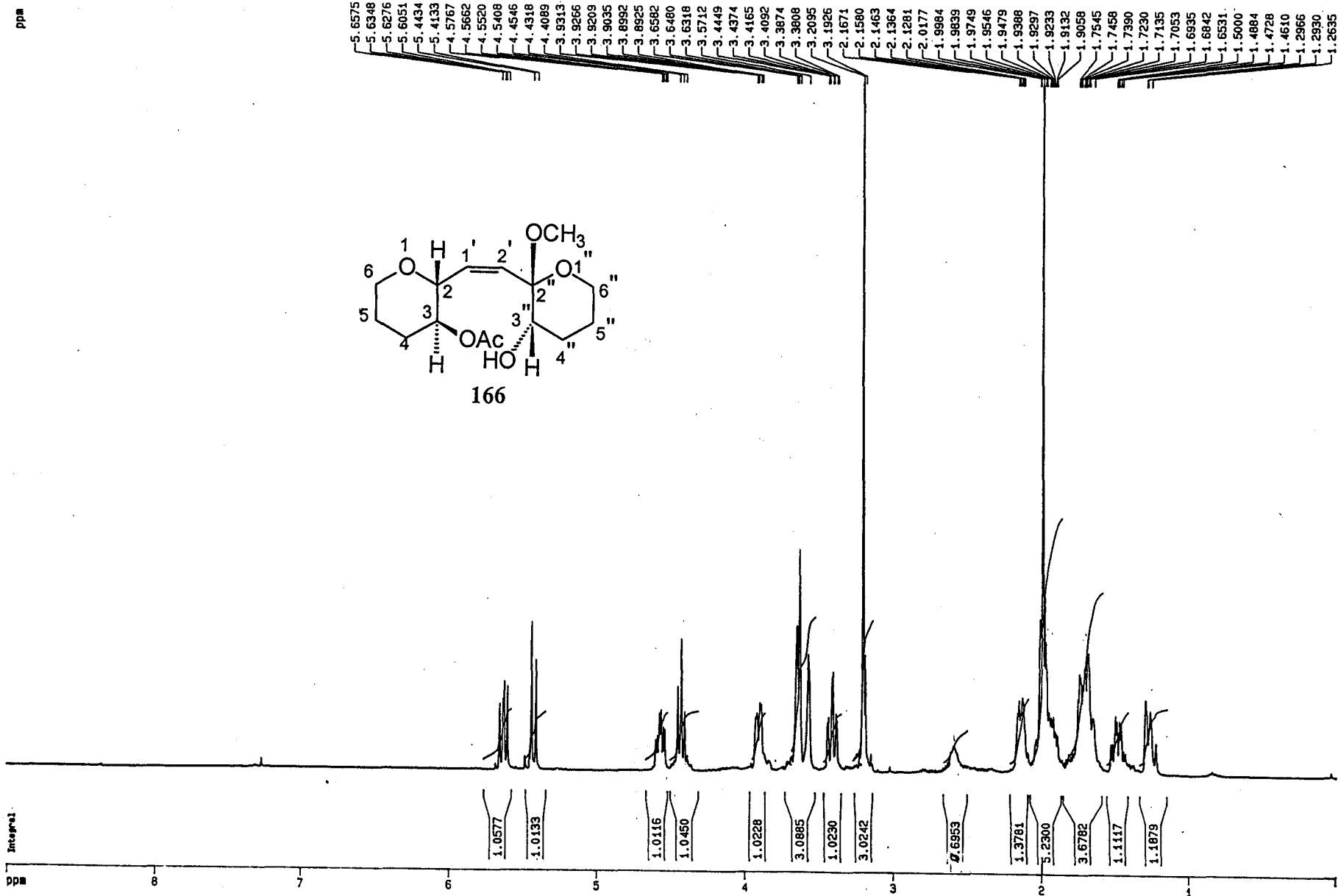
1.0332
2.0200
1.0243
3.0350
1.0243

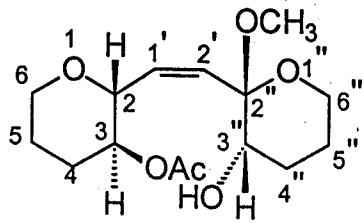
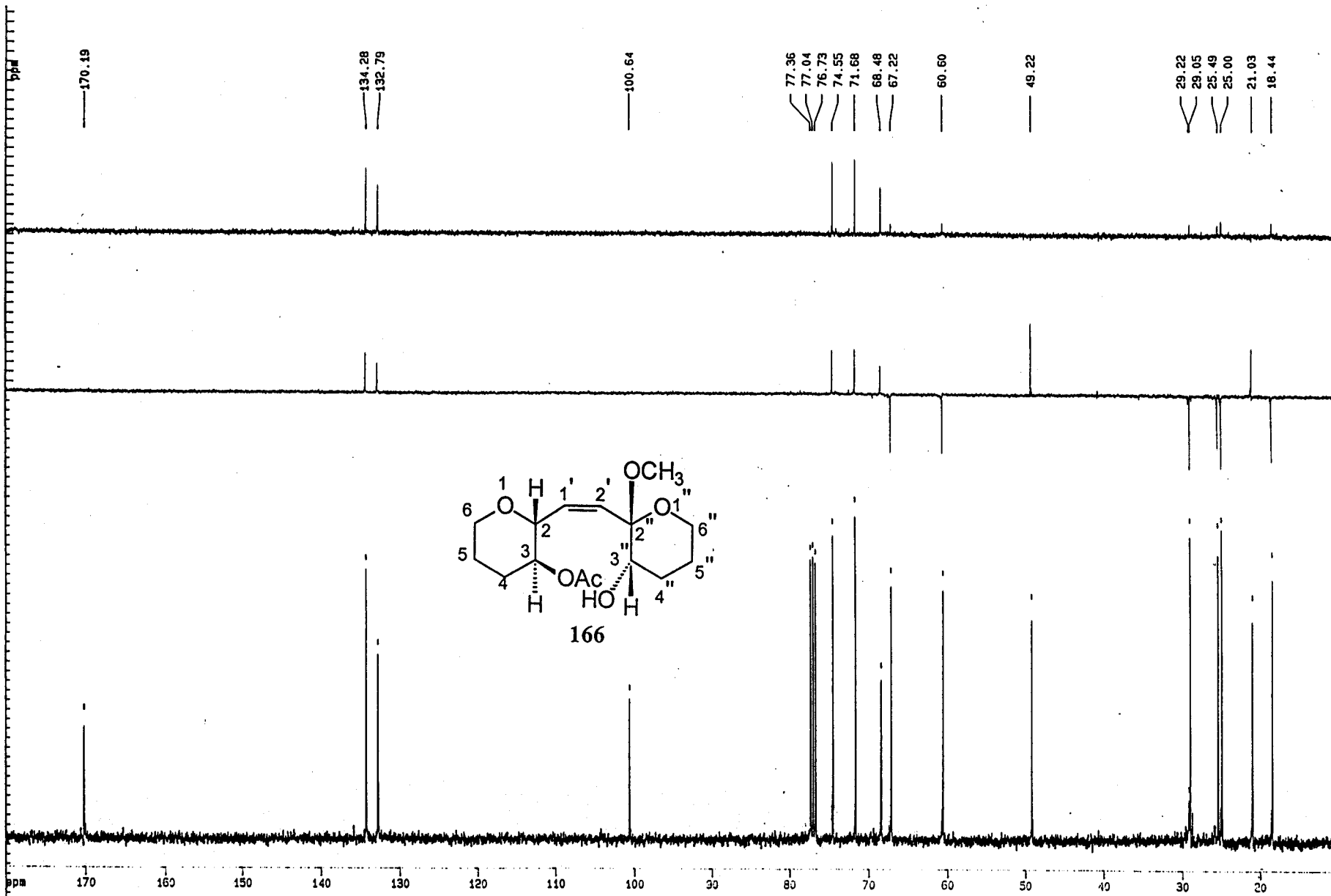
4.0767

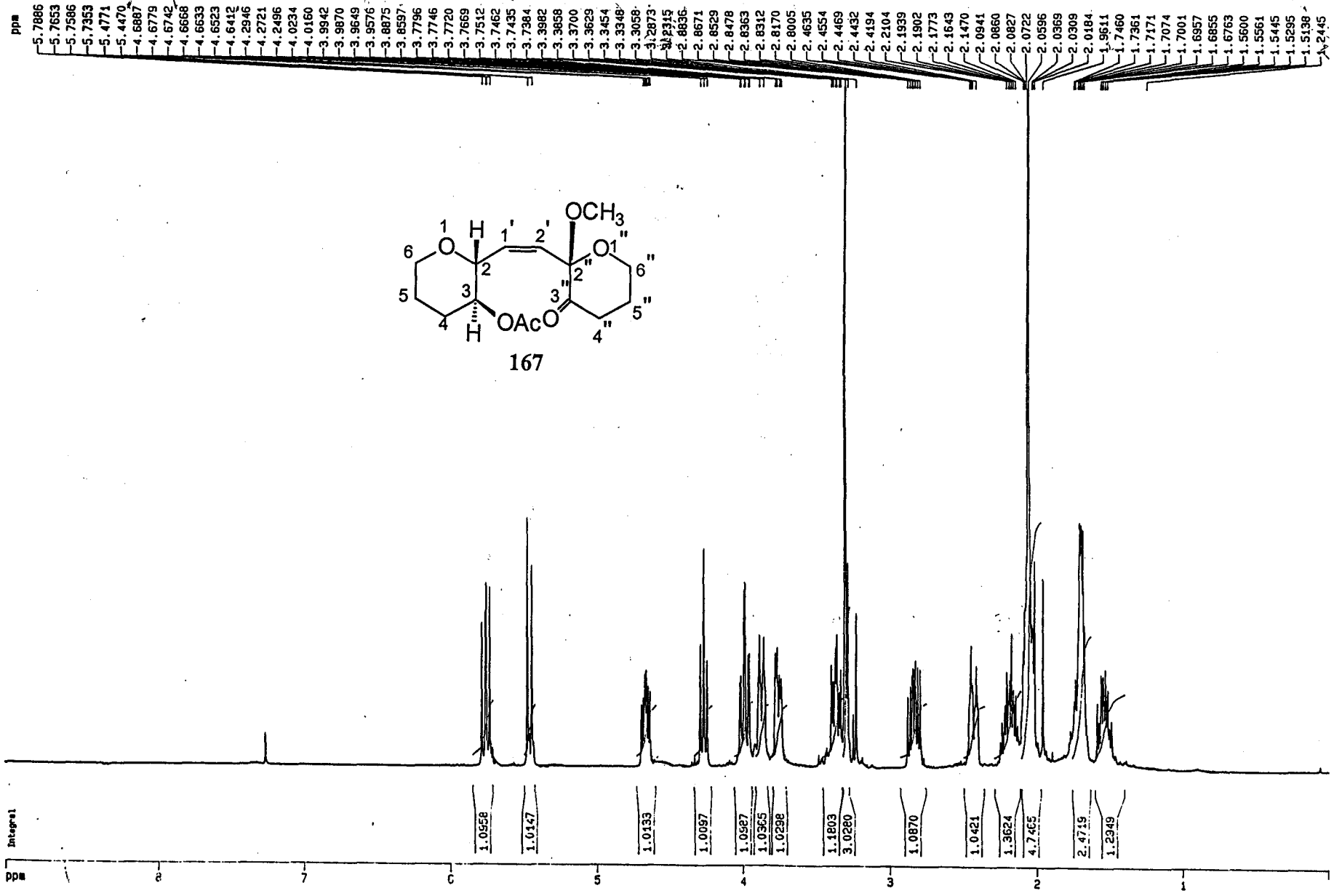
5.0955

2.0306

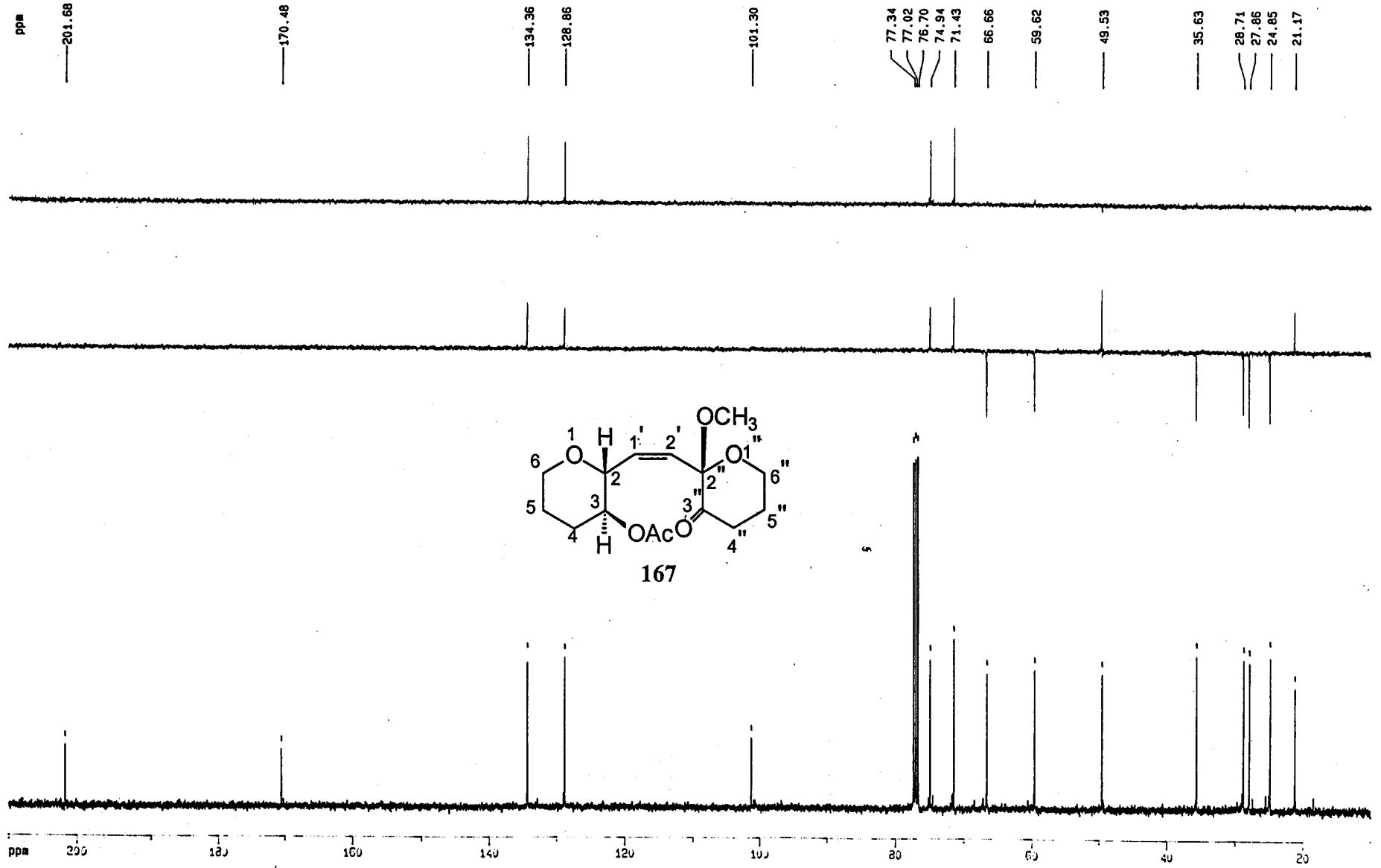






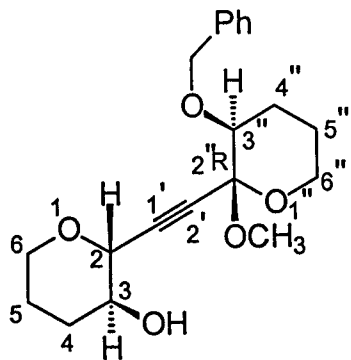


167



ppm

7.3901
7.3725
7.3353
7.3179
7.2990
7.2785
7.2646
7.2610



168

4.7280
4.4035
4.0867
3.9611
3.9466
3.9404
3.9312
3.9182
3.6286
3.6039
3.5803
3.5716
3.5650
3.5458
3.4918
3.4837
3.4702
3.4553
3.4473
3.4342
3.4262
2.1257
2.1167
2.1112
2.0951
2.0861
2.0356
1.8608
1.8425
1.8283
1.8172
1.8027
1.7894
1.7819
1.7717
1.7647
1.7574
1.7508
1.7440
1.6666
1.6553
1.6504
1.6388
1.6218
1.6043
1.5947
1.5828
1.5710
1.5637
1.5569
1.5428
1.5356
1.5136
1.2514
0.0681

Integral
ppm

4.8618

2.0705

1.0590

1.0507

4.0572

4.0279

1.0517

1.0876

3.1519

4.0209

ppm

8

7

6

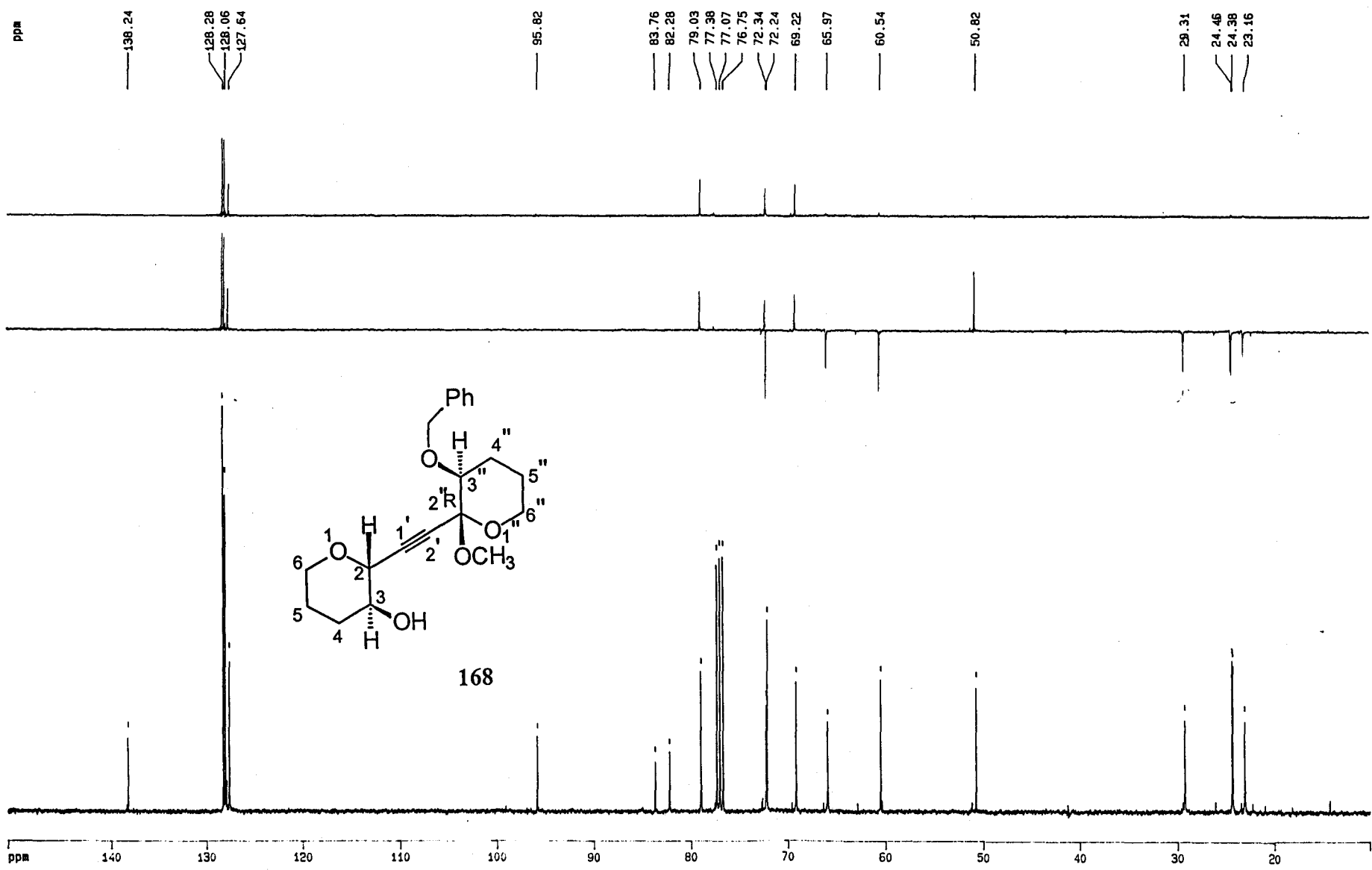
5

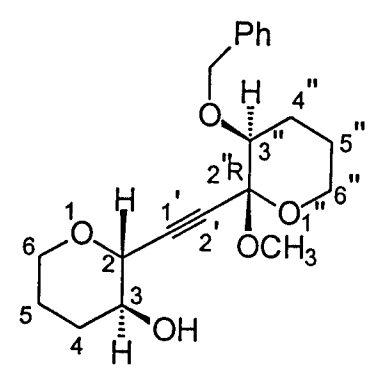
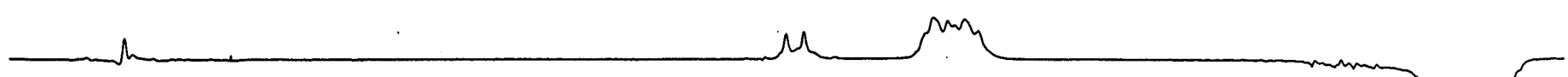
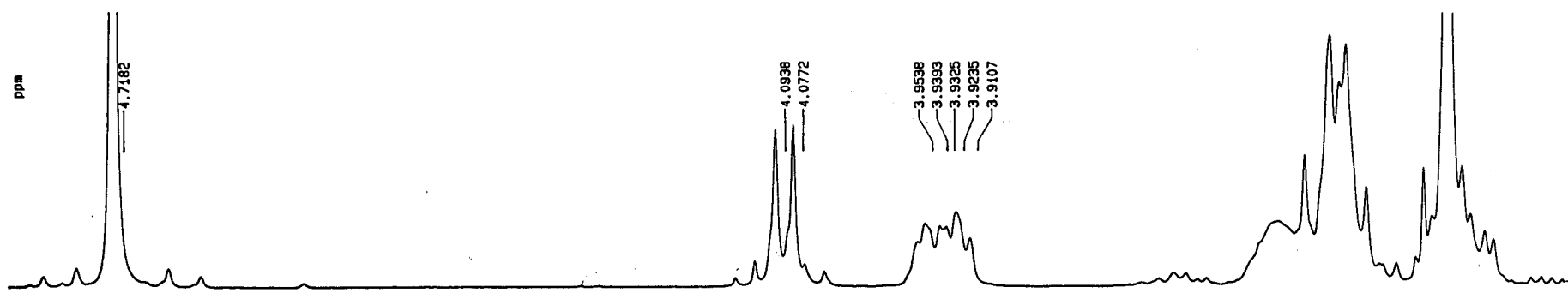
4

3

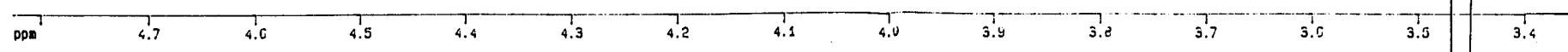
2

1





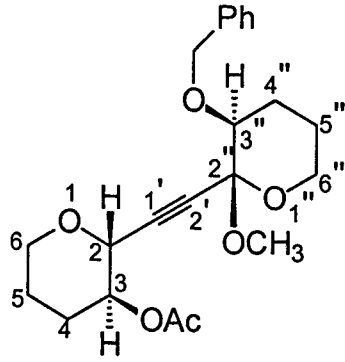
168



ppm

7.3801
7.3620
7.3280
7.3100
7.2912
7.2634
7.2450

5.2739
4.8439
4.8327
4.8208
4.7223
4.7132
4.4788
4.4677
3.9675
3.9609
3.9540
3.9390
3.9316
3.6276
3.6163
3.5999
3.5803
3.5698
3.5598
3.5475
3.4596
2.4348
2.4253
2.1005
2.0741
1.8758
1.8655
1.8543
1.8423
1.8358
1.8239
1.8115
1.7979
1.7064
1.6947
1.6716
1.6618
1.6502
1.6404
1.6285
1.5159
1.5055



169

Integral
ppm

5.0371

1.0504

2.0917

1.0209

1.0575

4.0690

3.0107

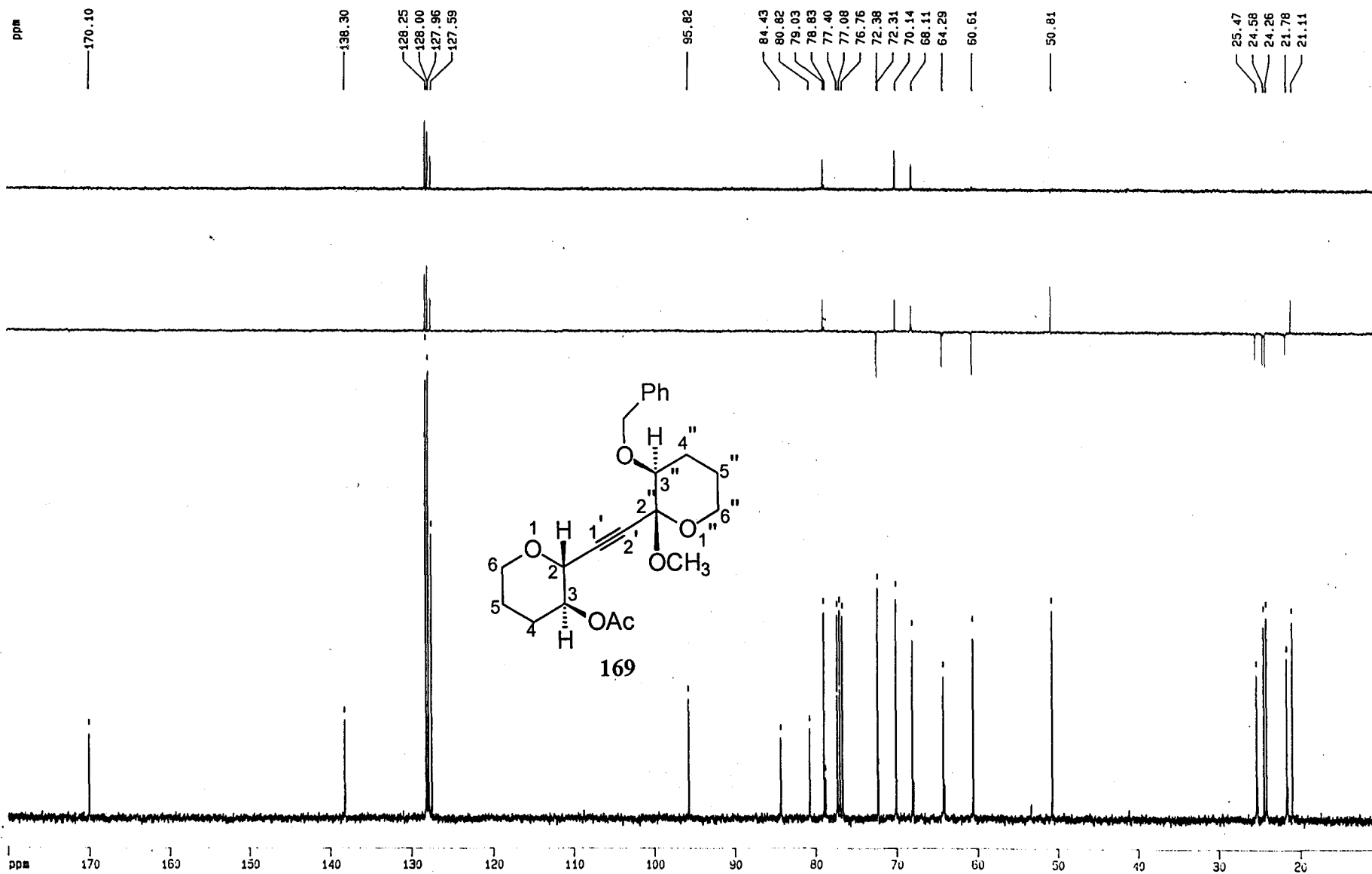
4.0240

3.8736

3.4474

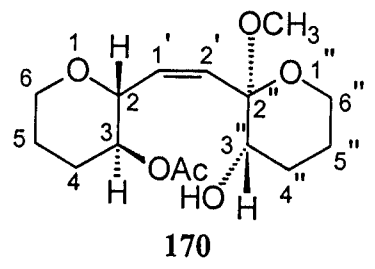
1.0663

3 7 5 5 4 3 2 1



ppm

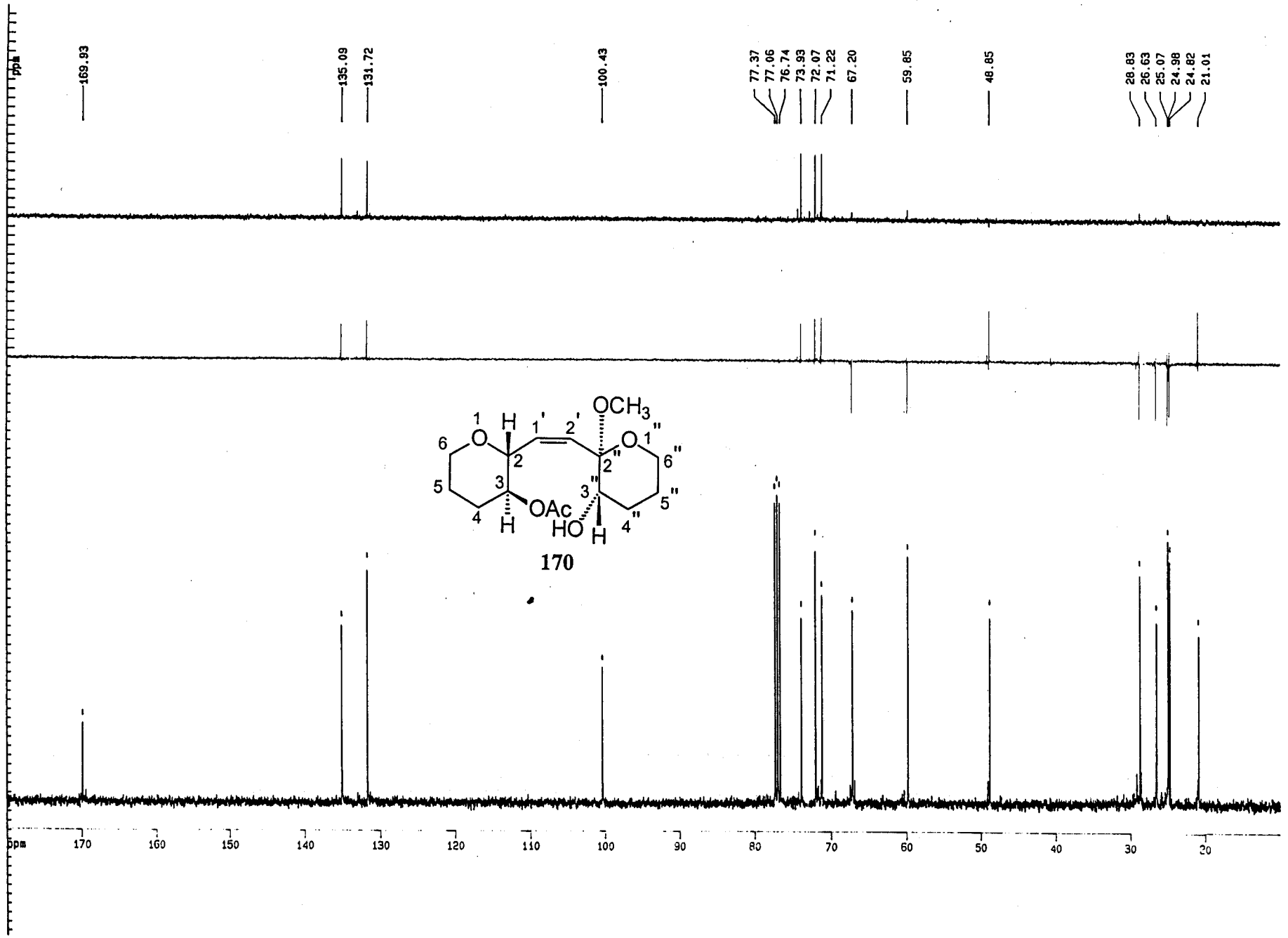
5.6372
5.6148
5.6088
5.5846
5.5619
5.5314
4.6513
4.6360
4.6248
4.4309
4.4082
4.3857
3.8973
3.8931
3.8878
3.8701
3.8654
3.8593
3.5758
3.5594
3.5519
3.5480
3.5313
3.5237
3.5032
3.4950
3.4755
3.4672
3.4472
3.4389
3.3456
3.3350
3.2709
3.2423
3.2218
2.1546
2.1461
2.1366
2.1242
2.1158
2.0282
2.0229
2.0083
1.9976
1.9768
1.8306
1.8032
1.7915
1.7747
1.7639
1.7462
1.7276
1.7233
1.7105
1.7064
1.7020
1.6960
1.6649
1.6299
1.5554
1.5429
1.5250
1.5126
1.4971
1.4846
1.2360

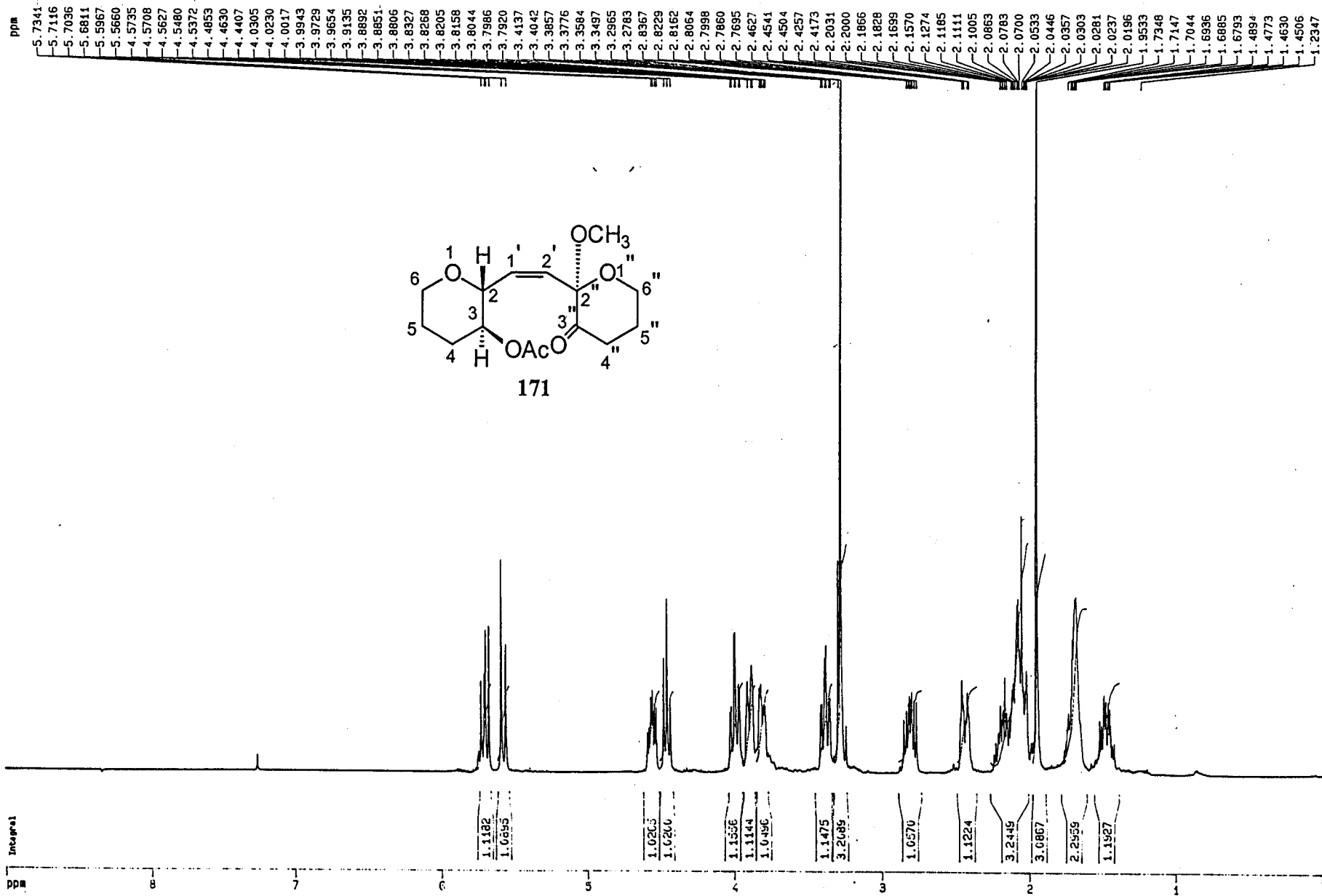


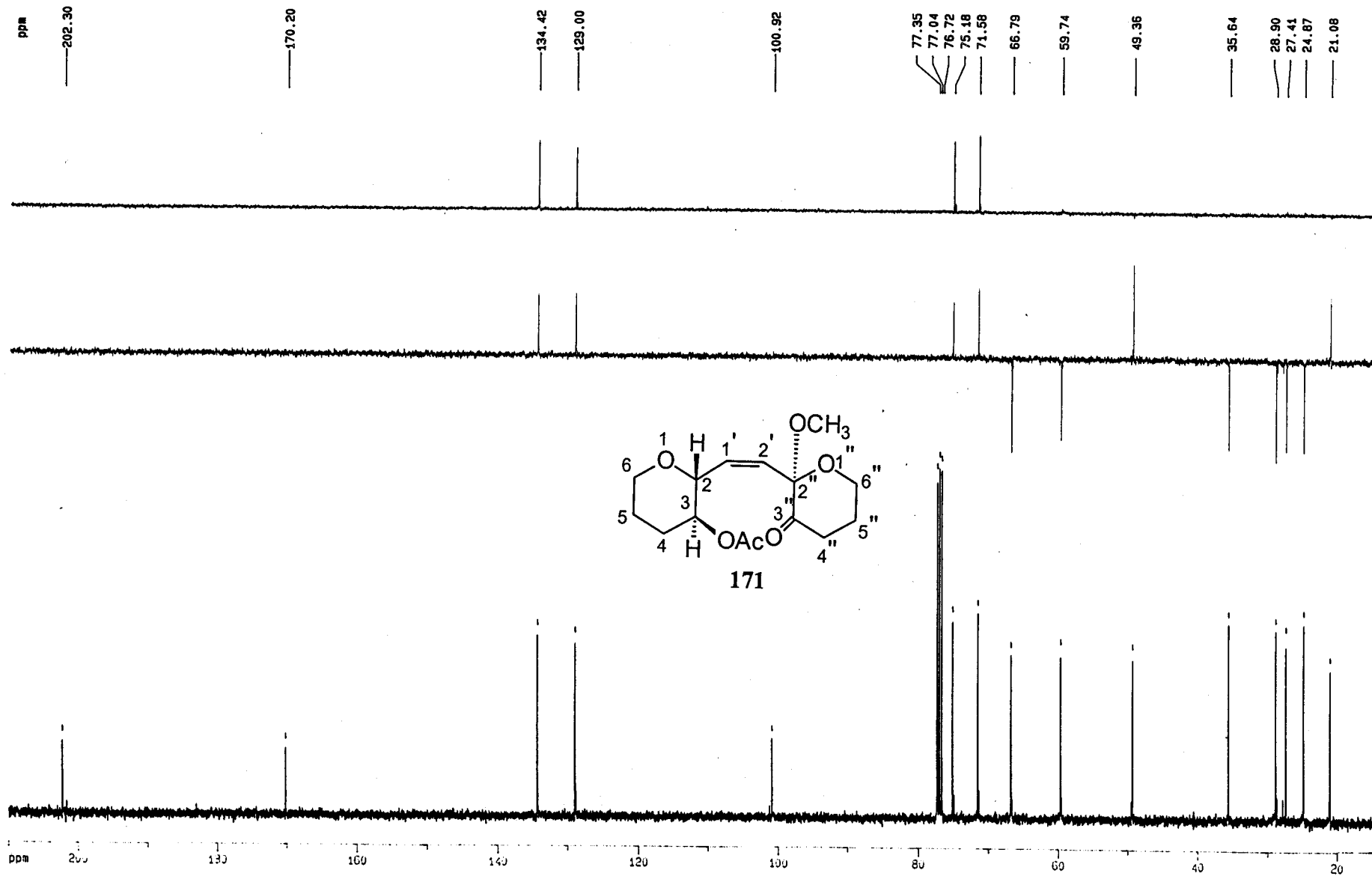
Integral
ppm

2.0273
1.0713
1.0230
1.5766
5.2360
1.0468
3.6213
1.8965
4.7479
9.7536
2.1469

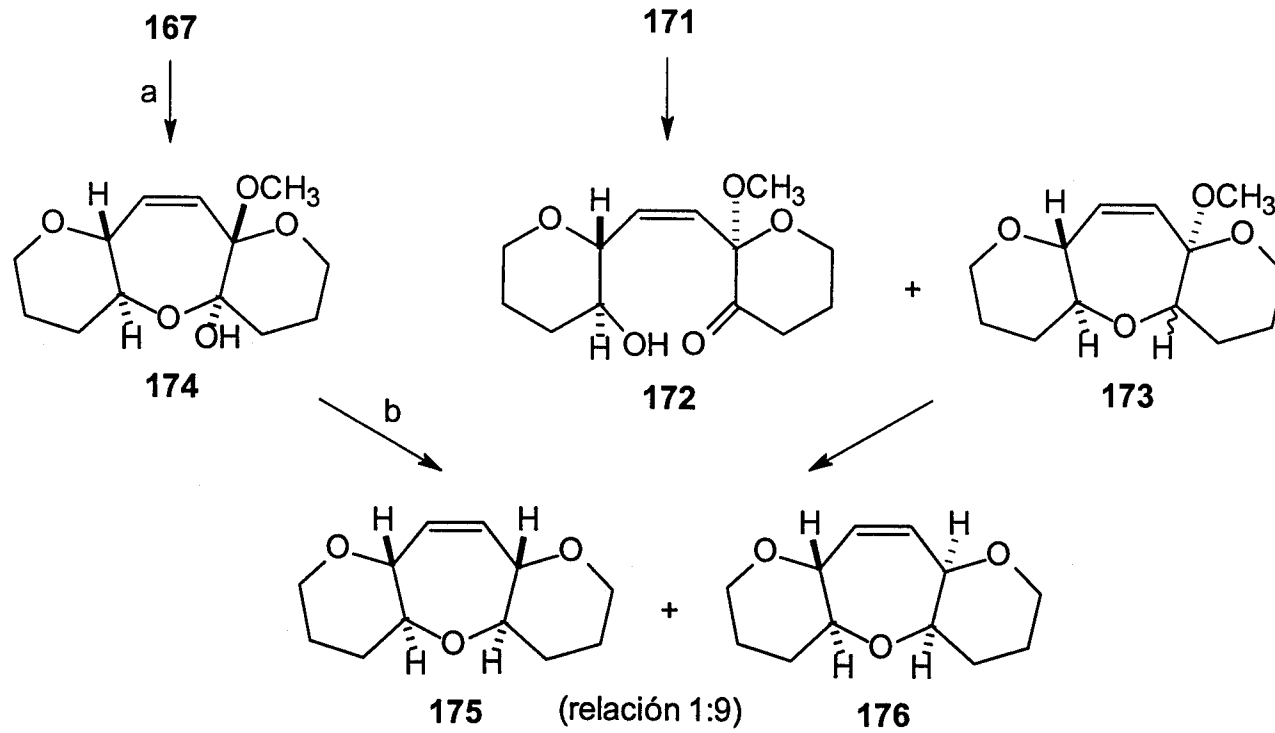
8
7
6
5
4
3
2
1

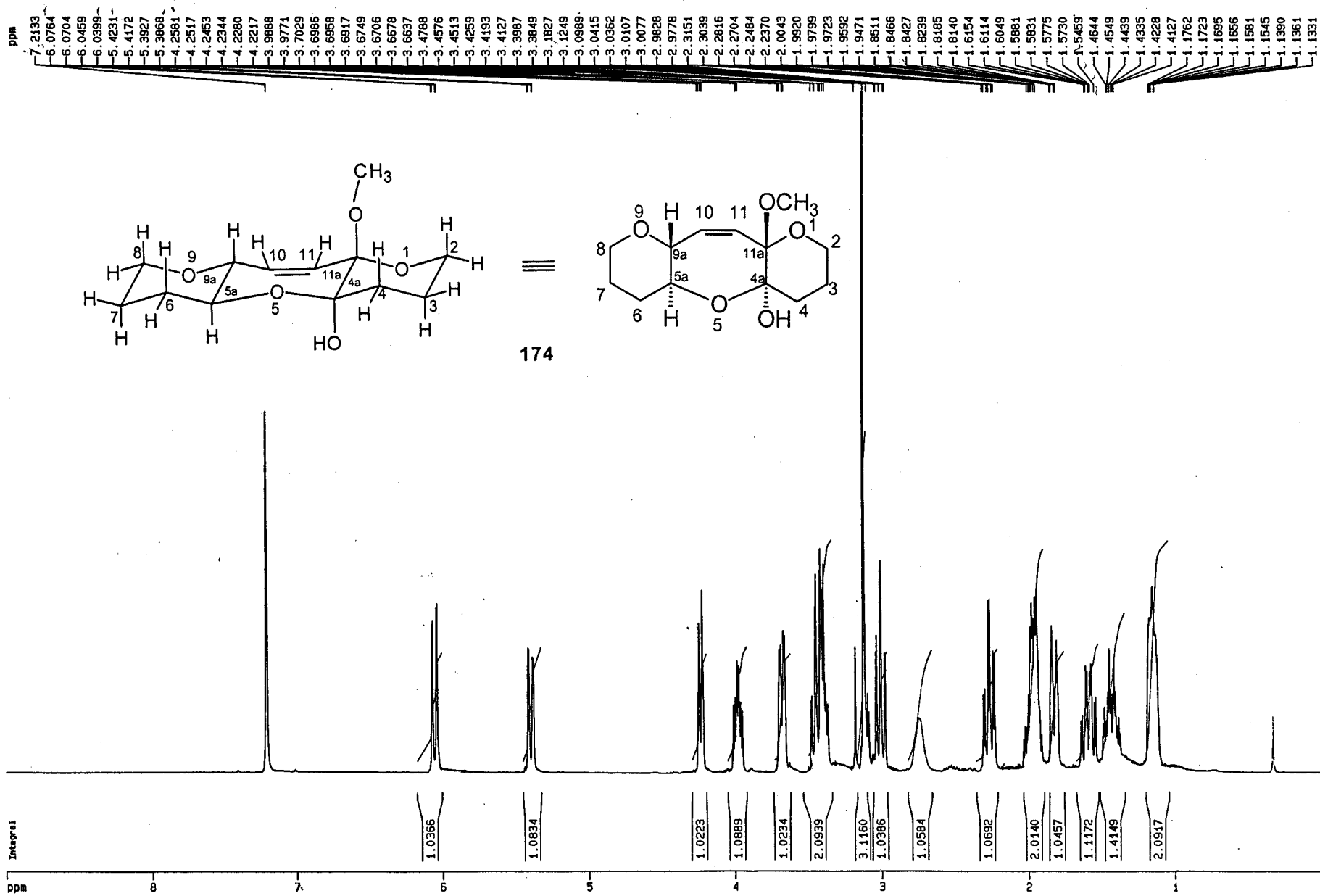






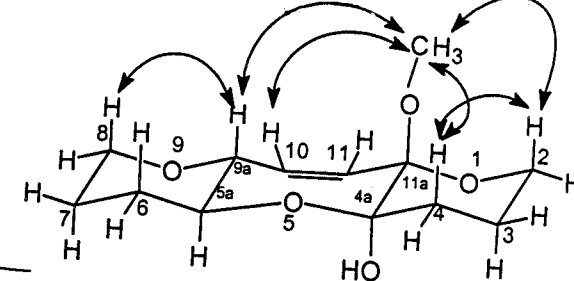
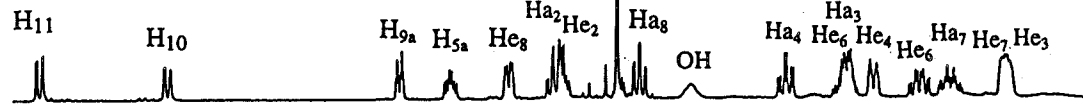
Esquema 23



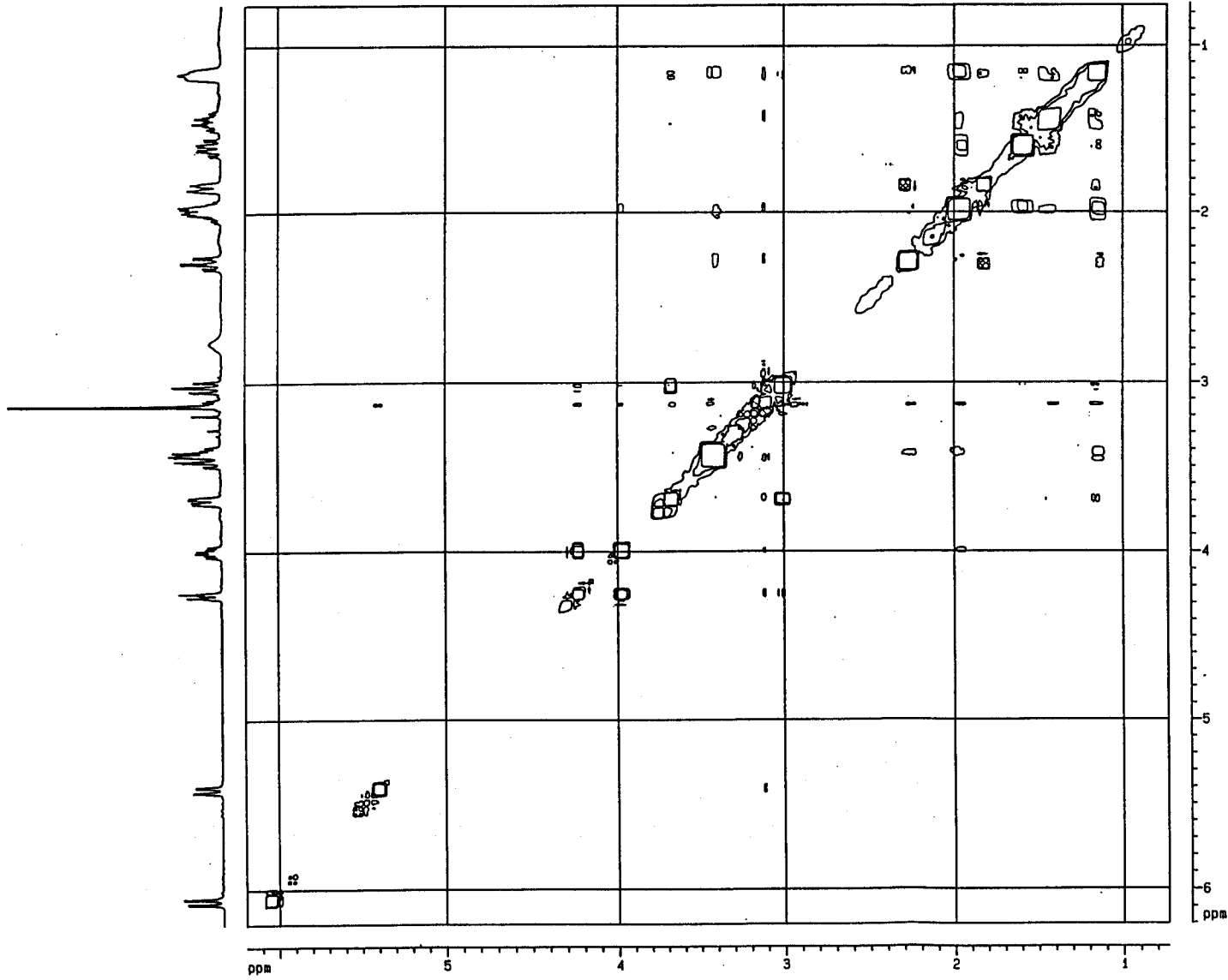


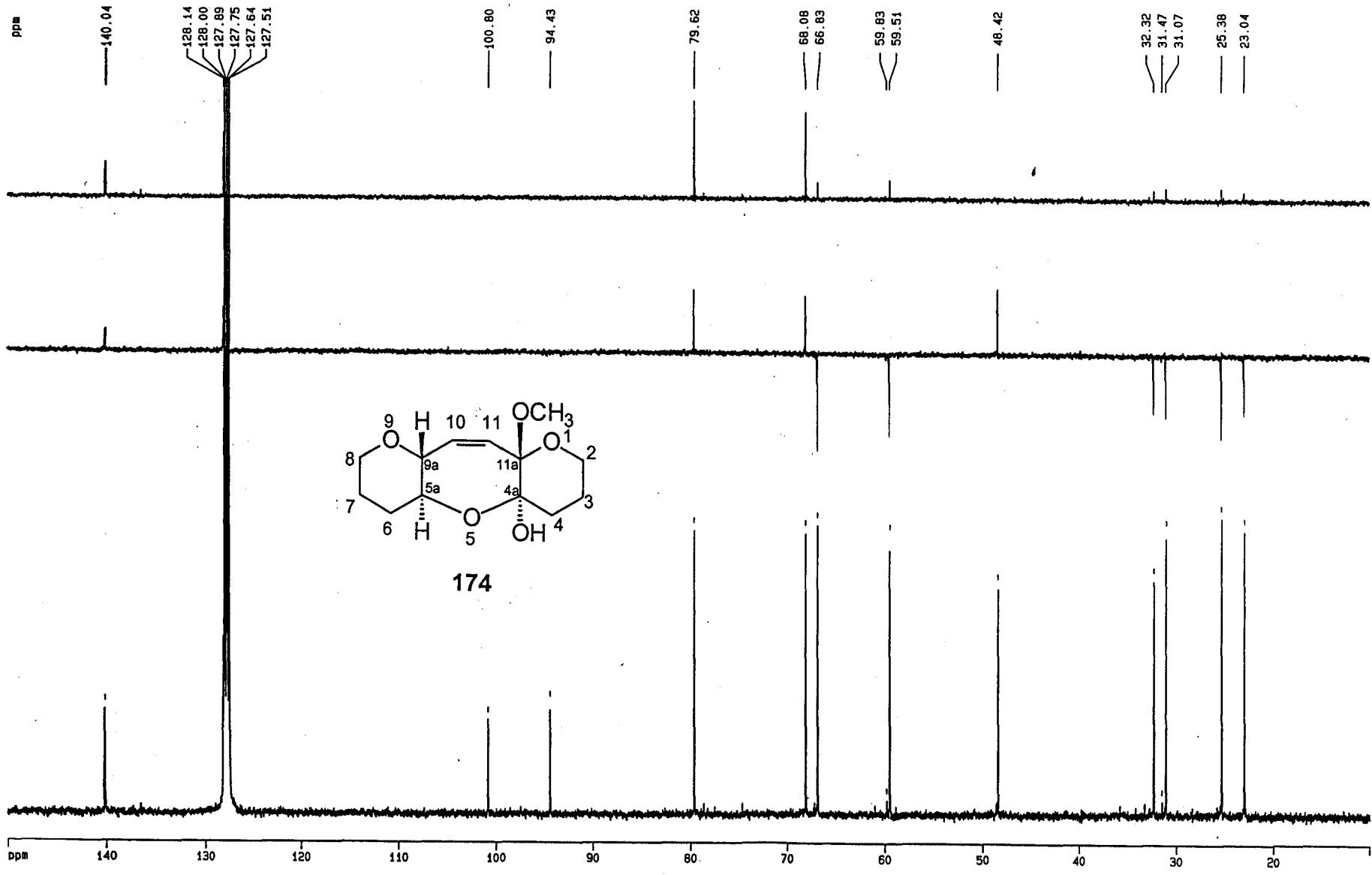
ROESY

C6D6



174

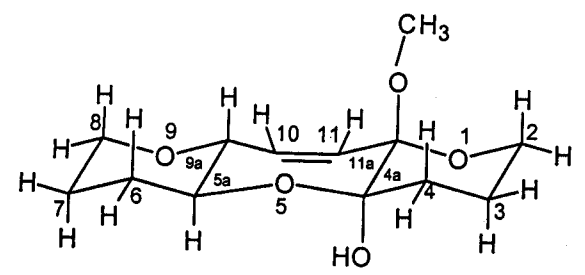




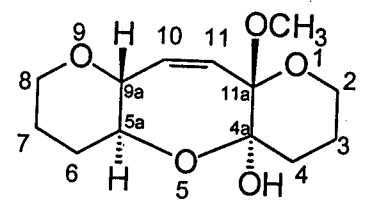
174

ppm

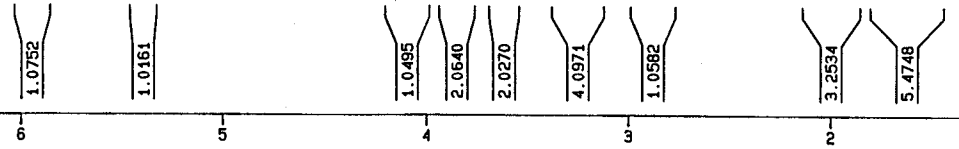
5.9366
5.9307
5.9061
5.9002
5.4011
5.3944
5.3706
5.3638
4.0912
4.0849
4.0785
4.0673
4.0610
4.0547
3.8702
3.8657
3.8449
3.8327
3.8204
3.8082
3.6420
3.6362
3.6138
3.6078
3.5926
3.5850
3.5790
3.5652
3.3319
3.3270
3.3090
3.2980
3.2927
3.2789
3.2740
3.2671
3.2586
3.2458
3.2188
2.8987
2.0311
1.9959
1.9901
1.9866
1.9795
1.9730
1.9676
1.9622
1.9490
1.9431
1.9371
1.9286
1.9210
1.9102
1.6855
1.6780
1.6582
1.6536
1.6474
1.6415
1.6345
1.6281
1.6194
1.6086
1.5879
1.5770
1.5728
1.5635
1.5553
1.5462
1.5376
1.5209
1.5044
1.4979
1.4946
1.4836
0.0535



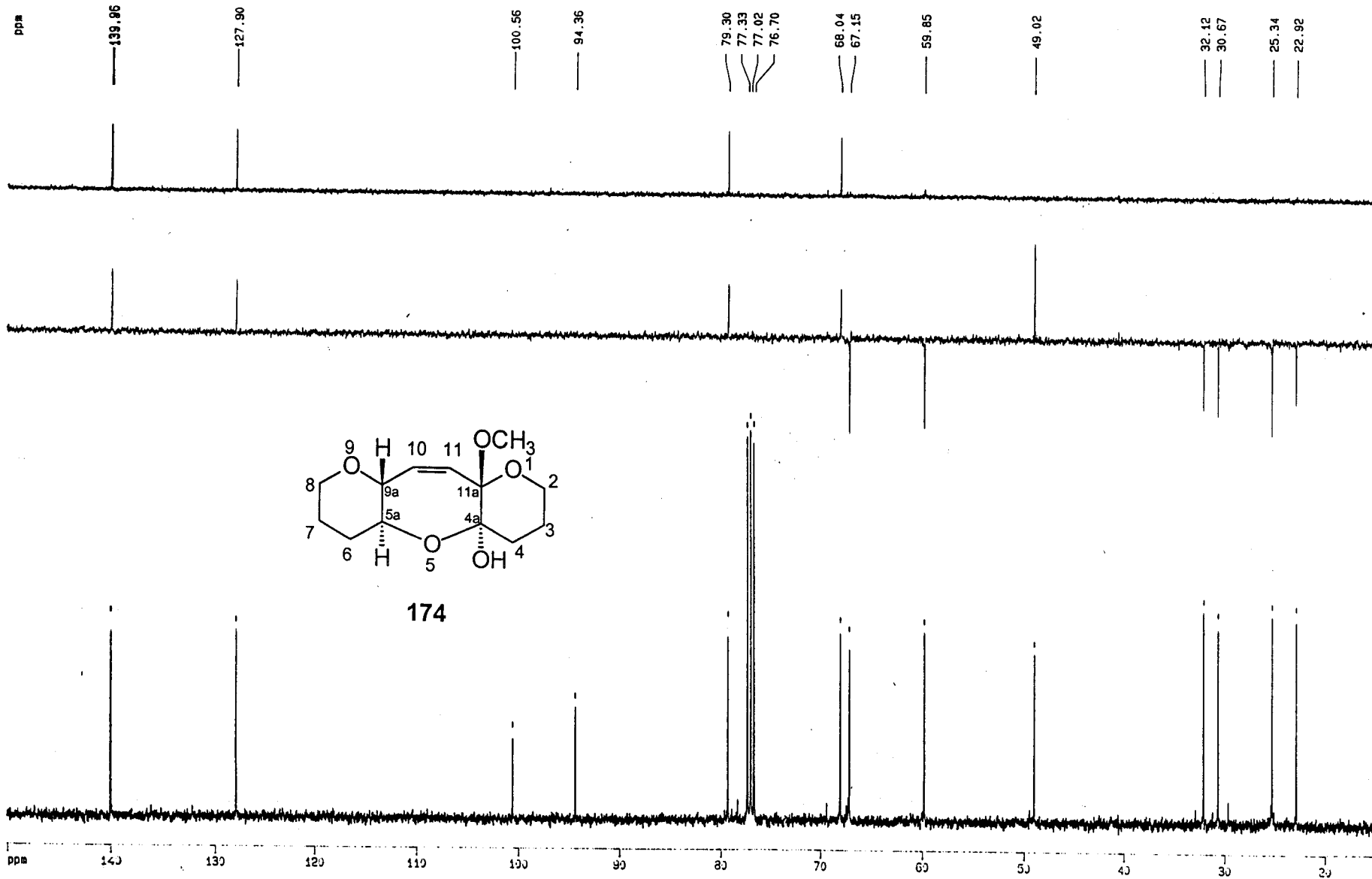
174

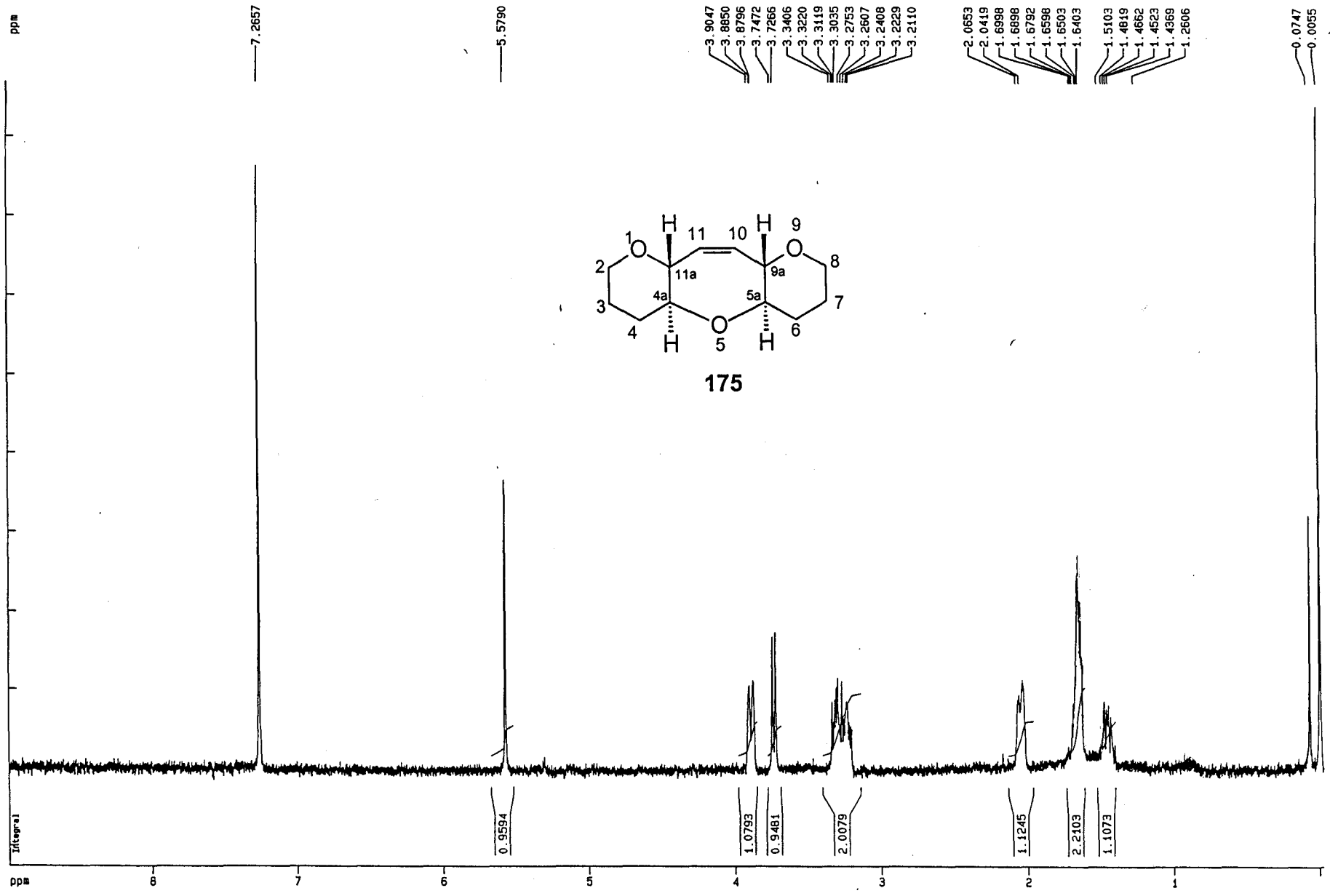


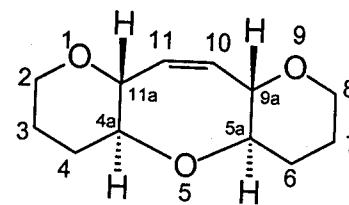
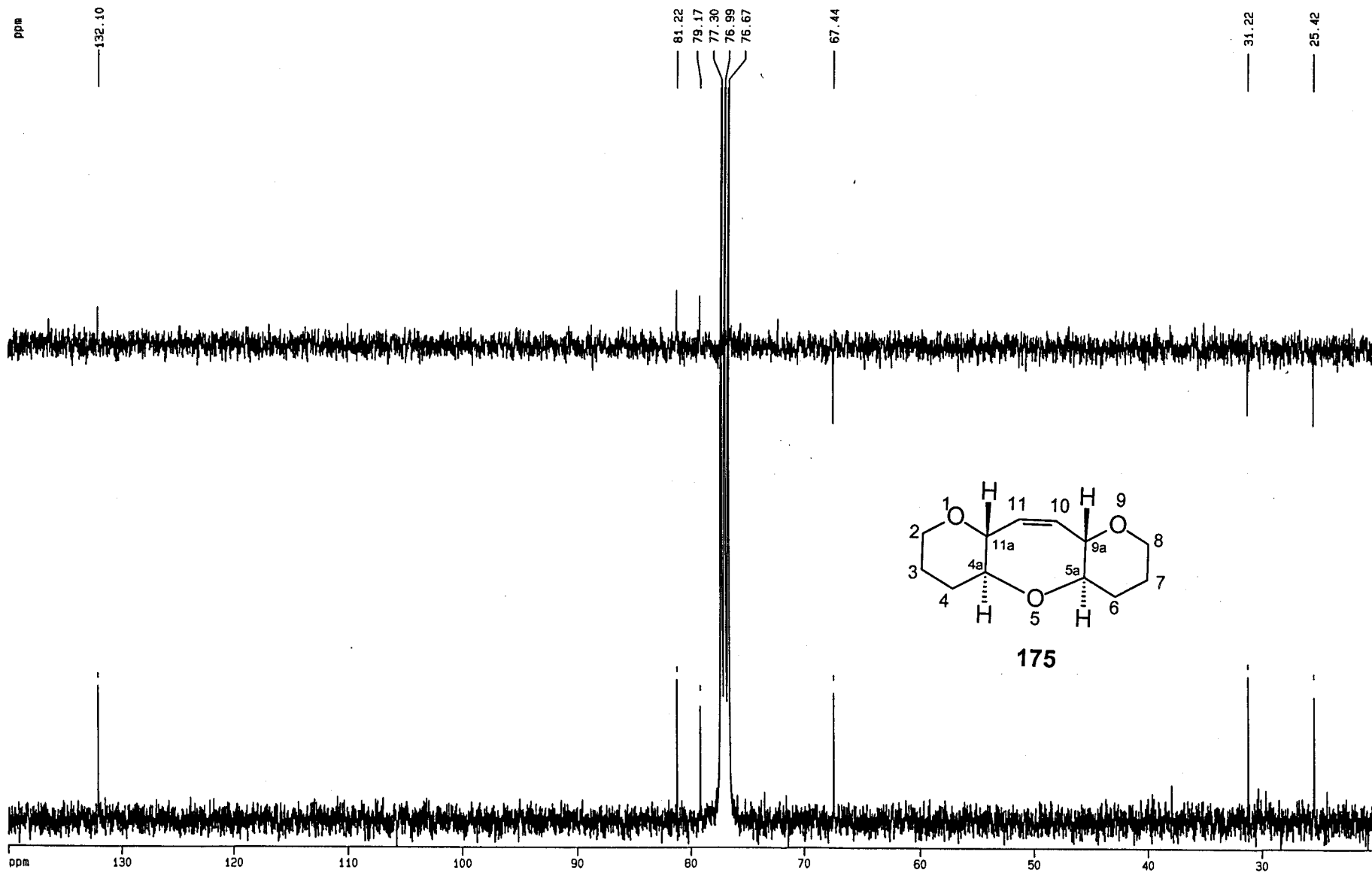
Integral
ppm



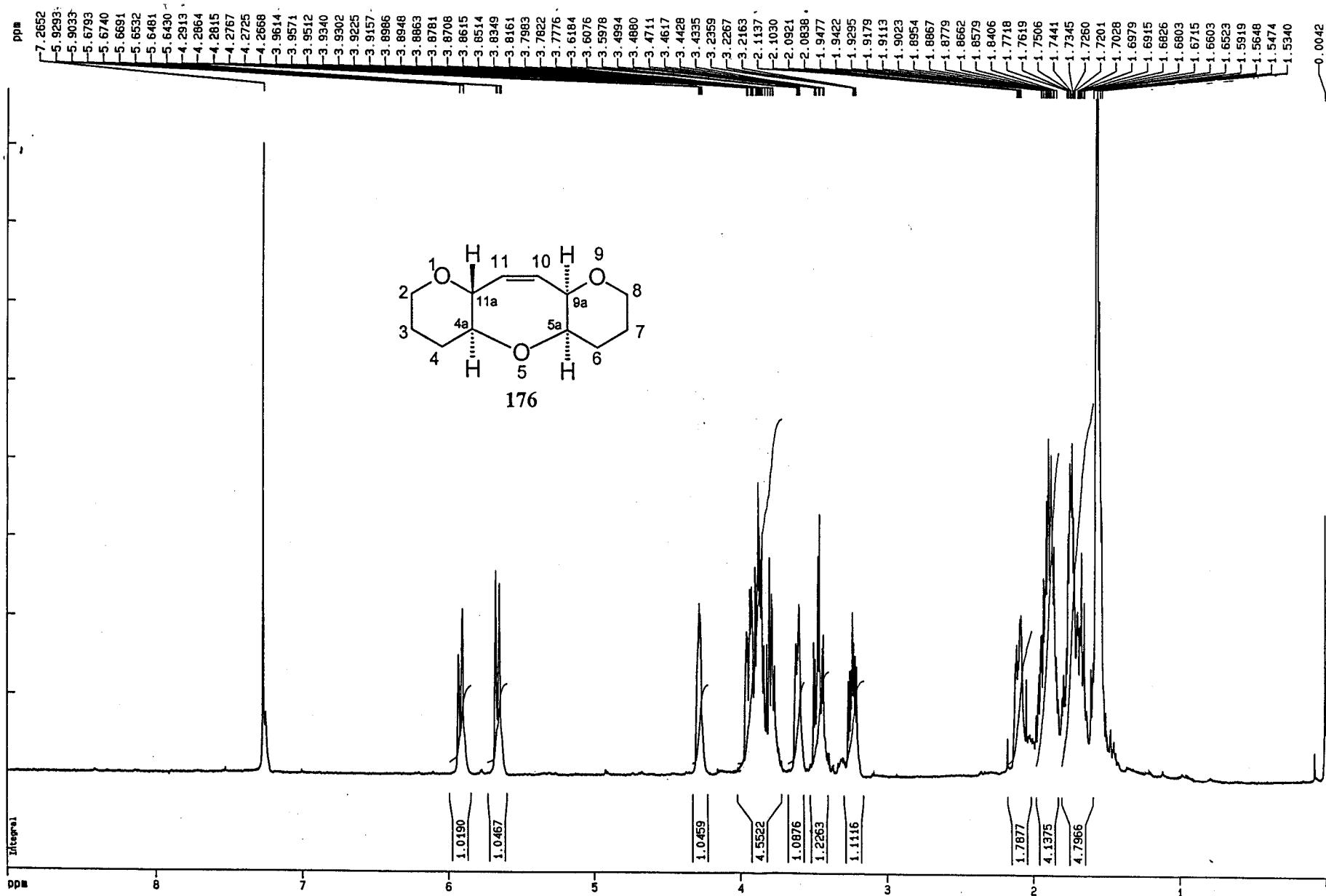
8
7
6
5
4
3
2
1

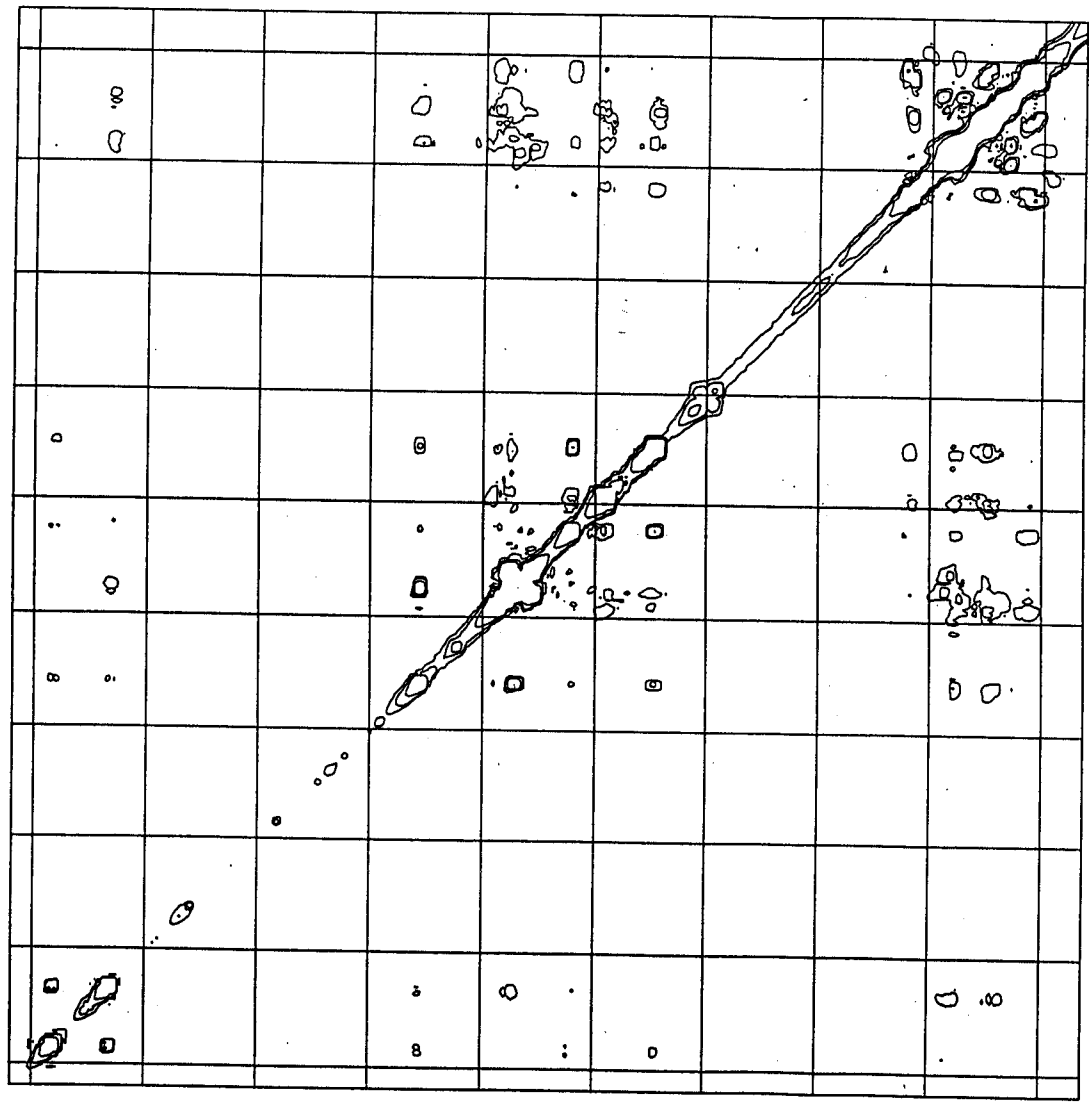
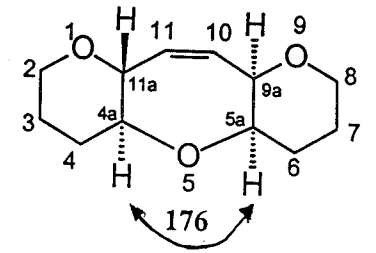
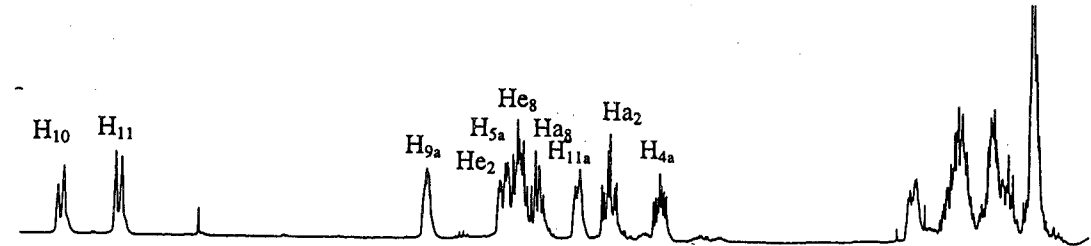






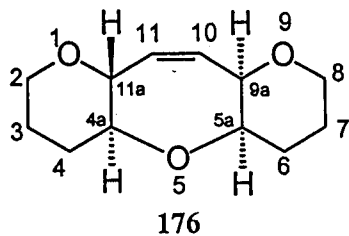
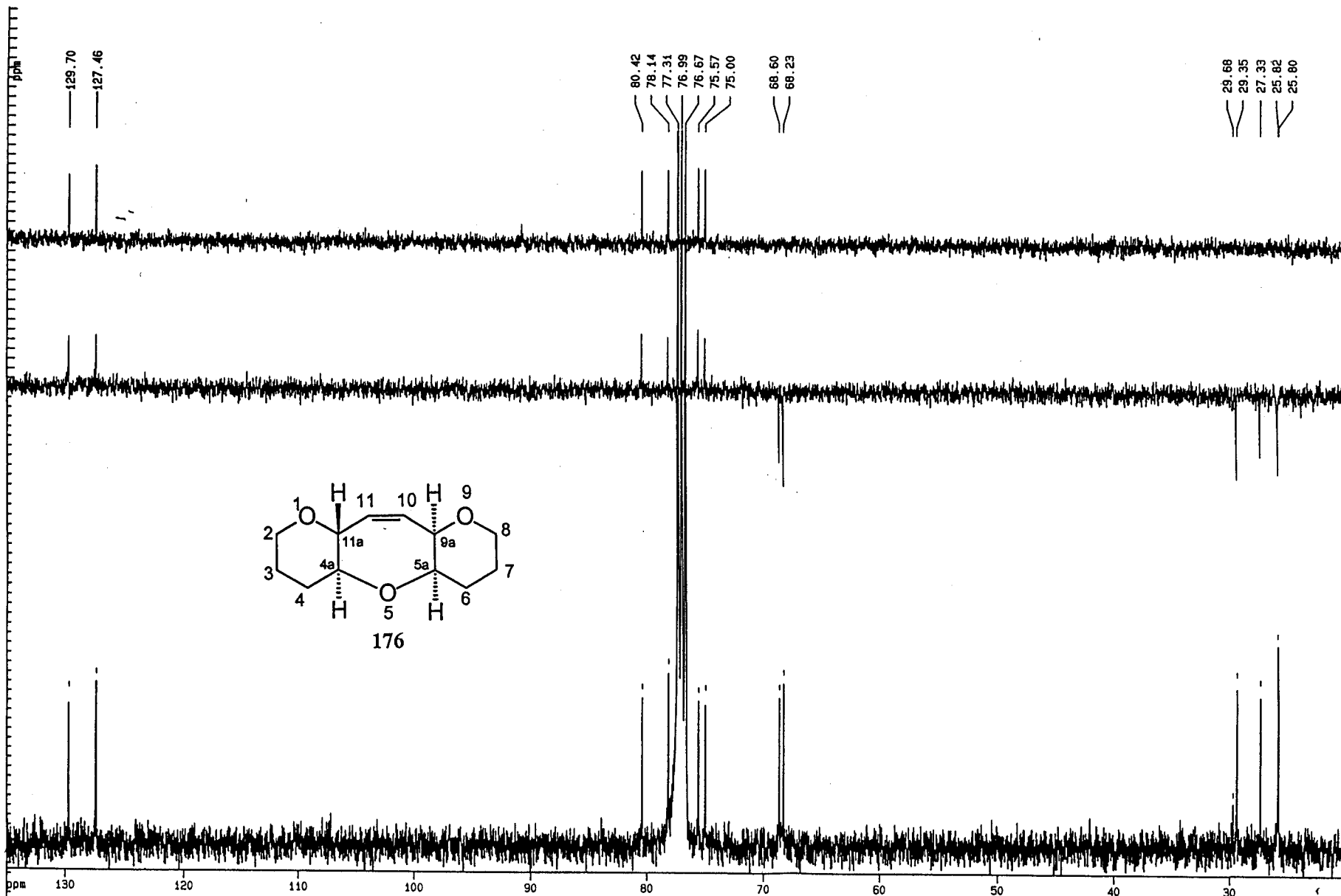
175



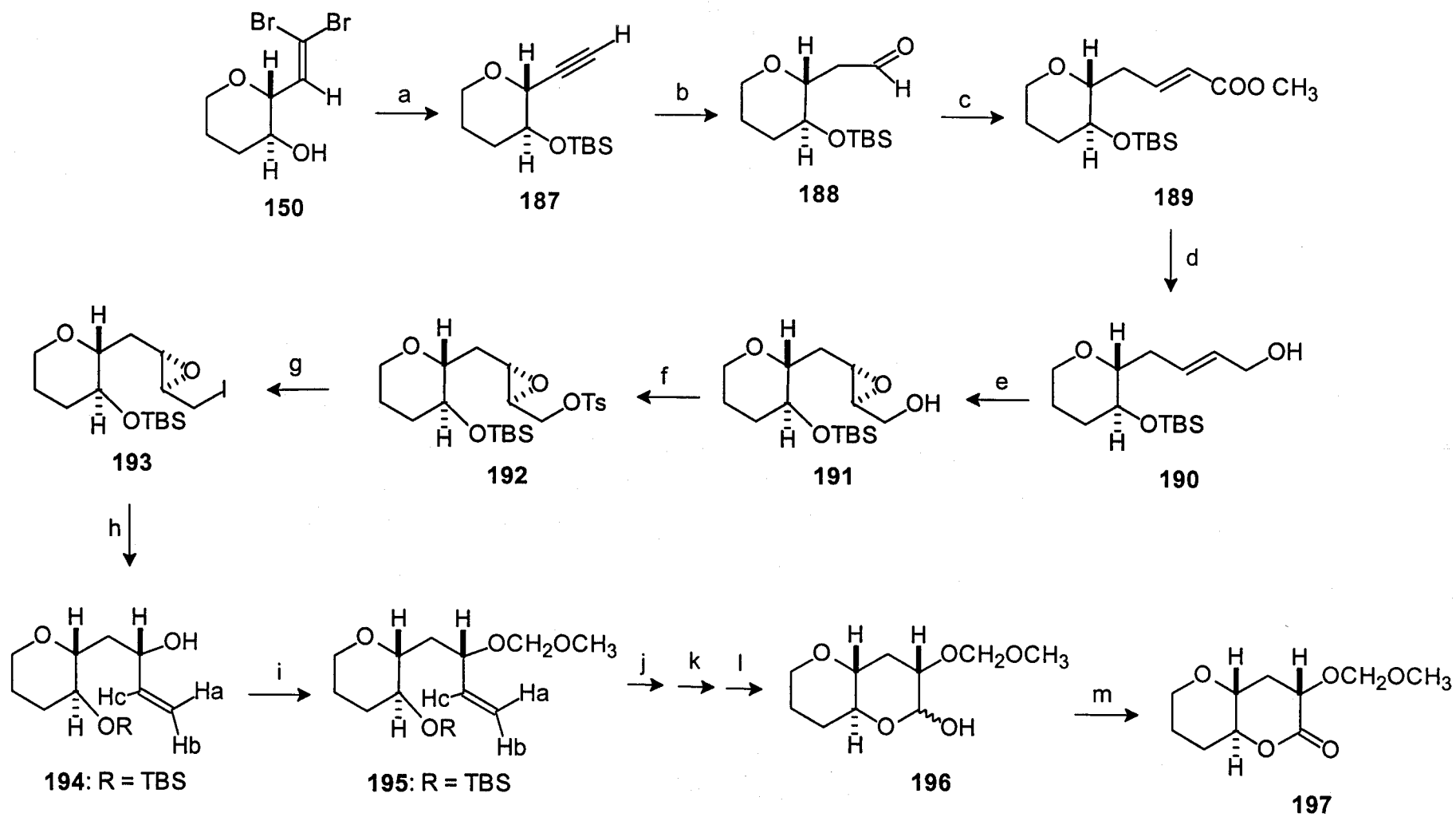


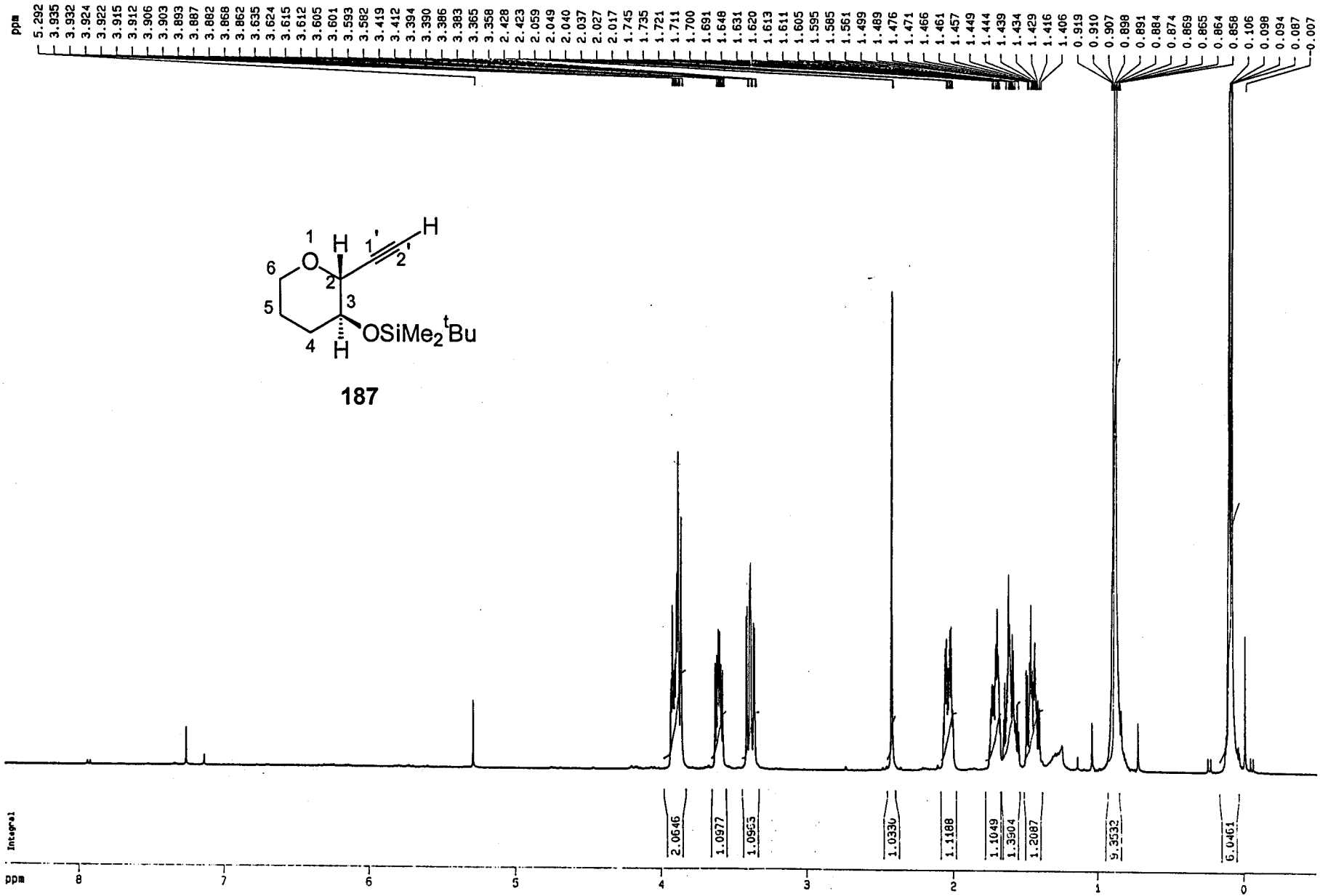
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
ppm

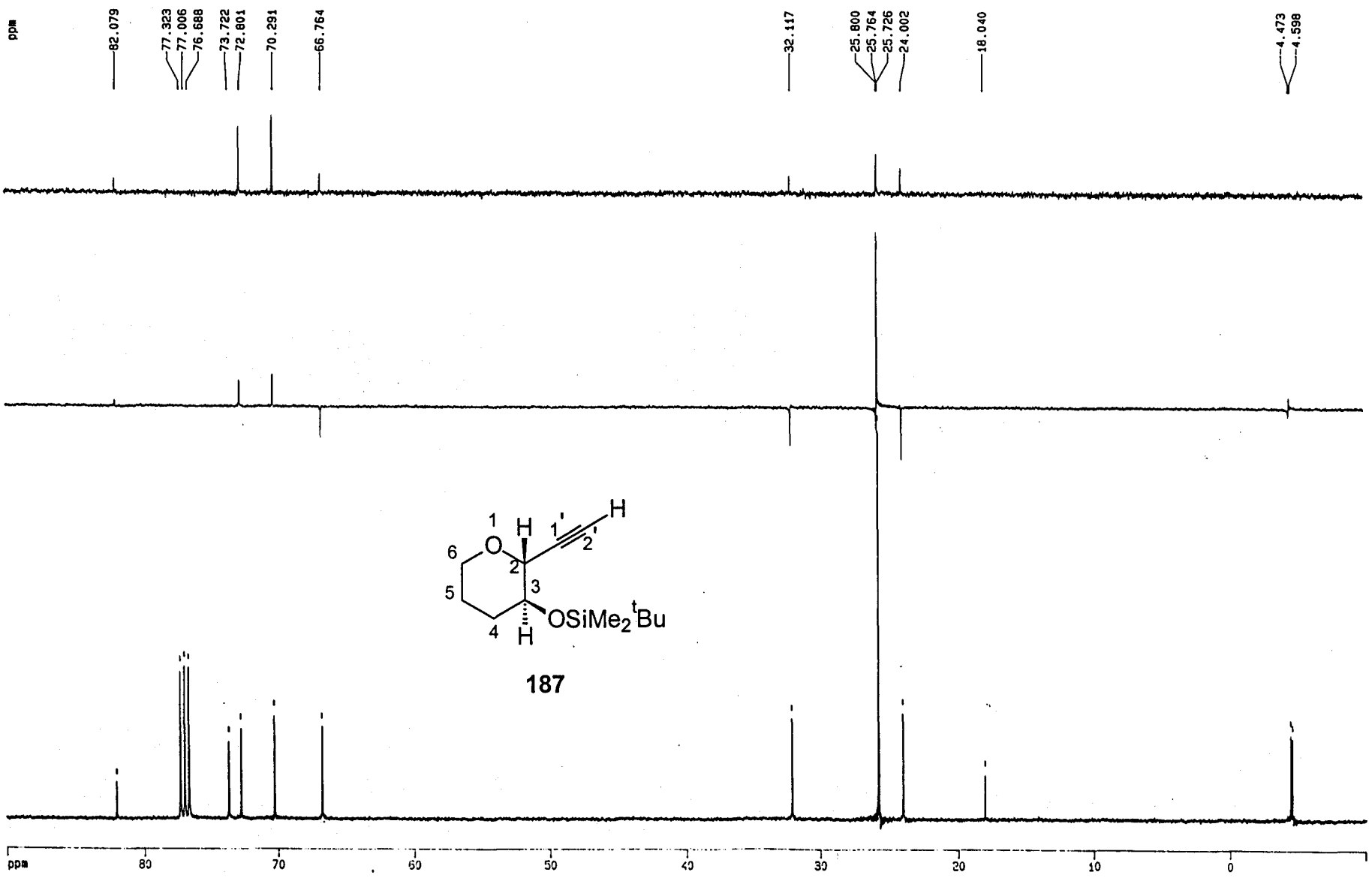
ppm 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5

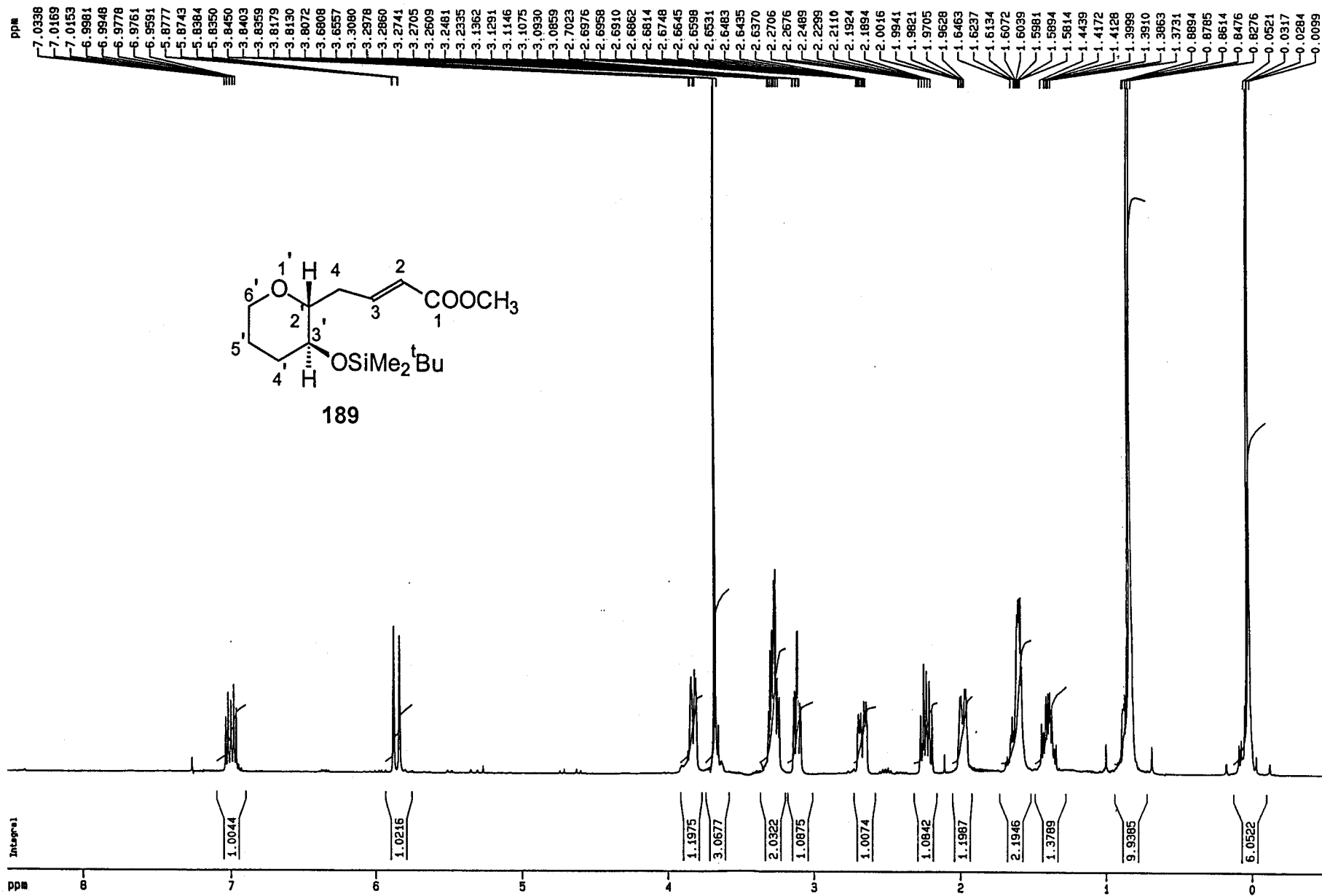


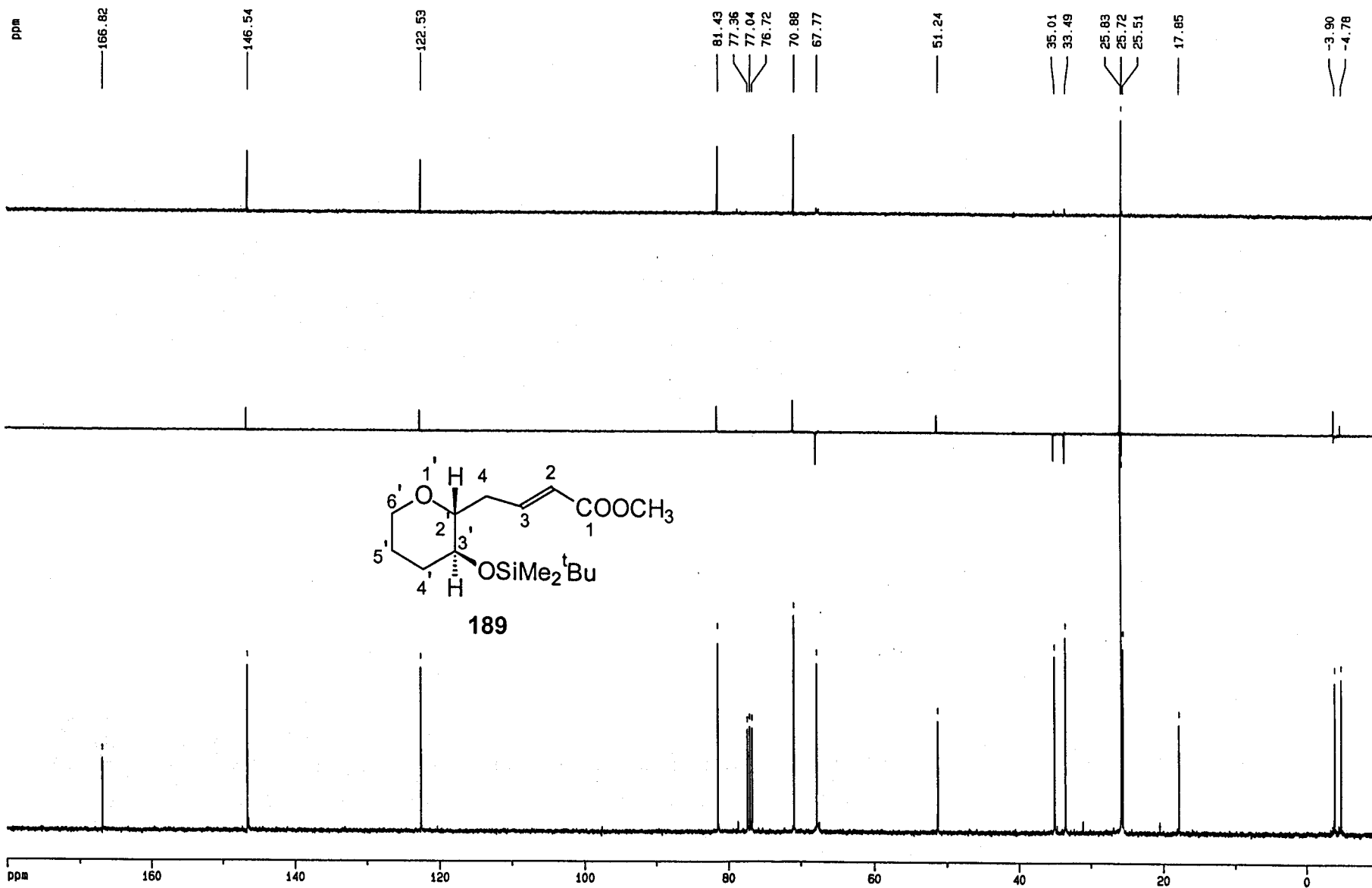
Esquema 30



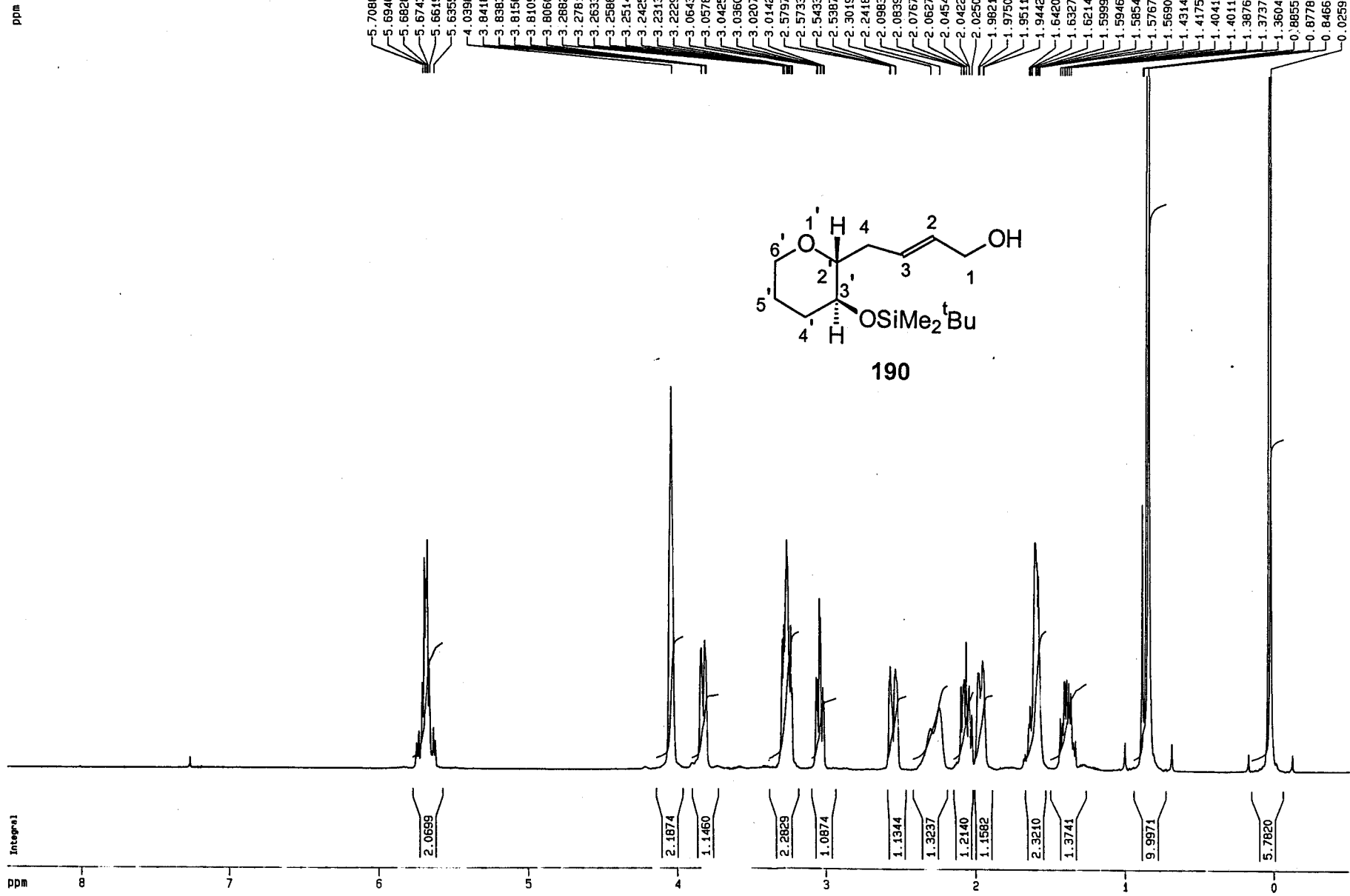


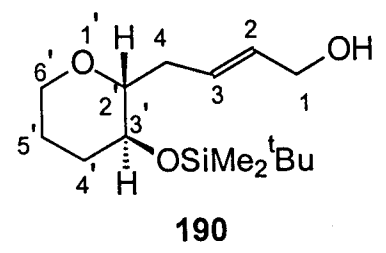
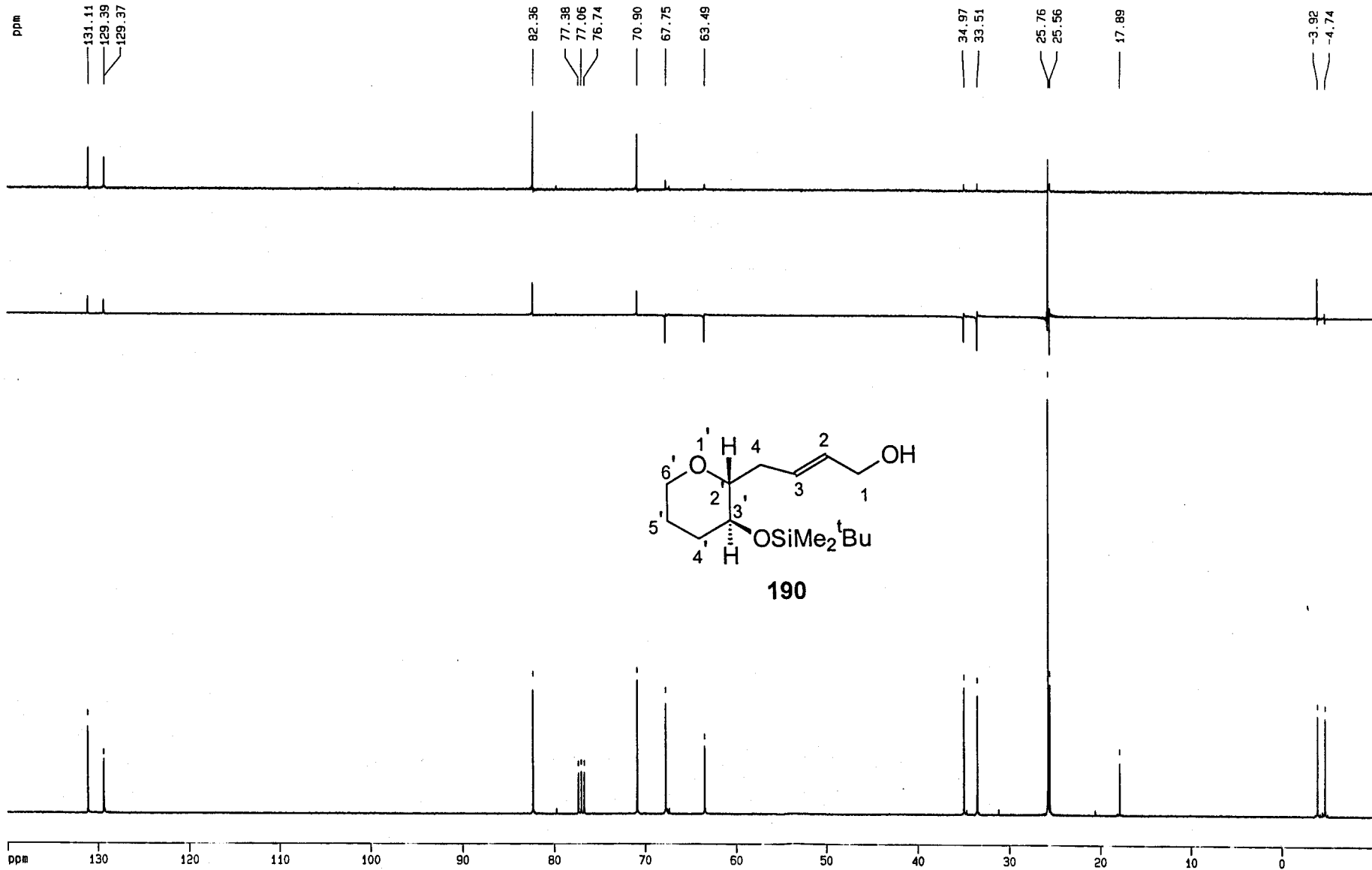






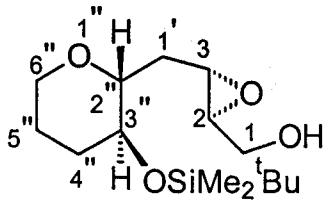
189





ppm

3.9056
3.8988
3.8920
3.8869
3.8750
3.8603
3.8548
3.8497
3.6319
3.6203
3.6150
3.6026
3.5891
3.5838
3.5722
3.3478
3.3387
3.3270
3.3217
3.3110
3.3020
3.2879
3.2744
3.1581
3.1512
3.1363
3.1296
3.1174
3.1122
3.1042
3.0981
2.9183
2.9120
2.9064
2.9008
2.8945
2.1134
2.0980
2.0820
2.0147
2.0078
2.0016
1.9943
1.9788
1.9717
1.9585
1.9558
1.7988
1.7245
1.7171
1.7028
1.6883
1.6812
1.6725
1.6669
1.6501
1.6400
1.6336
1.6301
1.6241
1.6145
1.6060
1.4844
1.4350
1.4215
1.4172
1.4043
1.3905
1.3776
0.8916
0.8764
0.8507
0.0439
0.0349
-0.0232

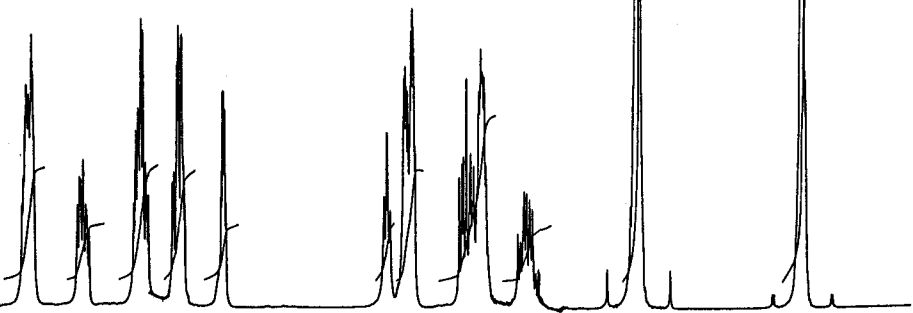


191

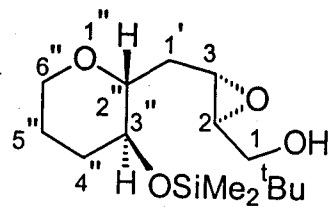
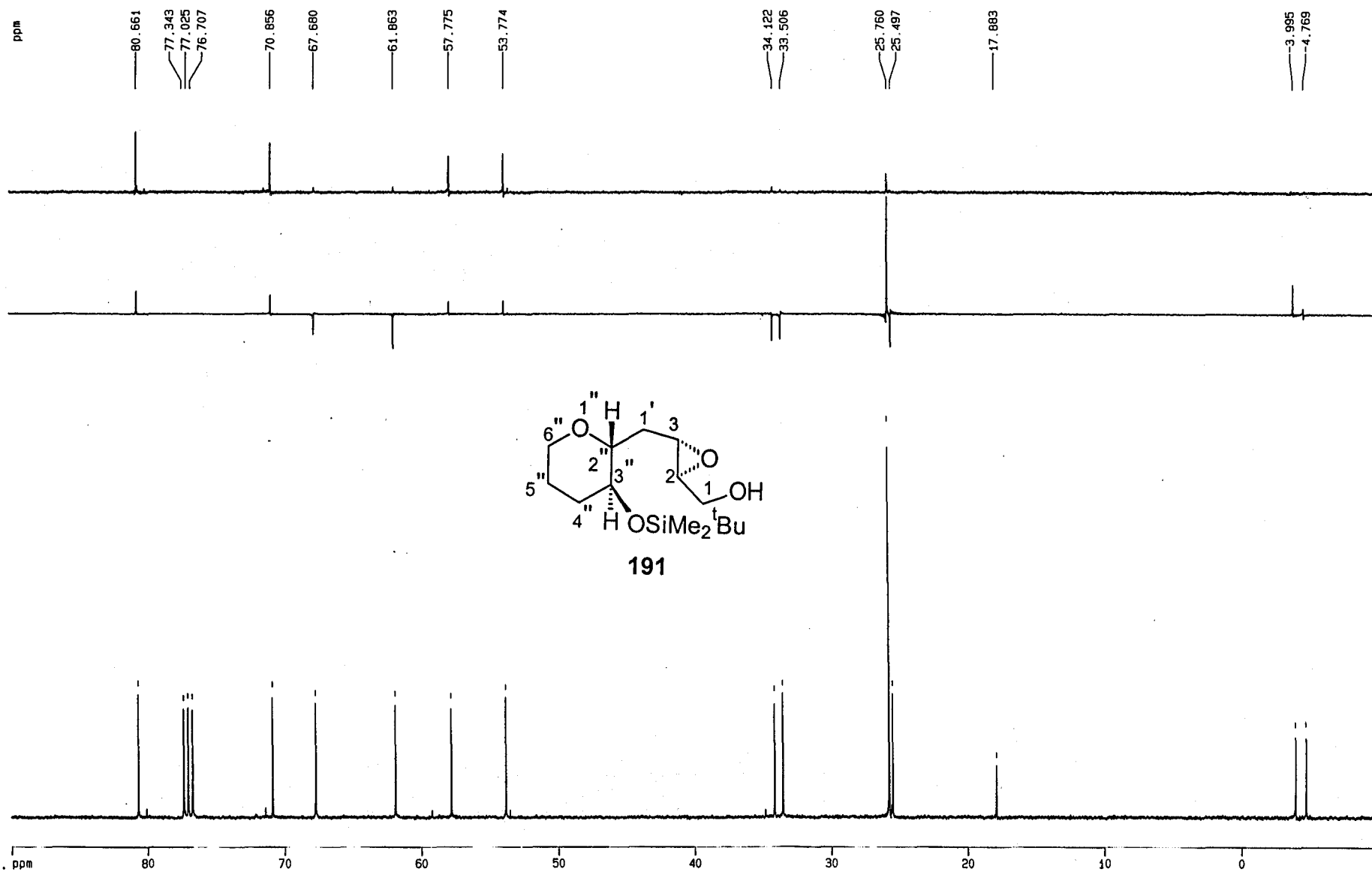
Integral

ppm

8
7
6
5
4
3
2
1
0

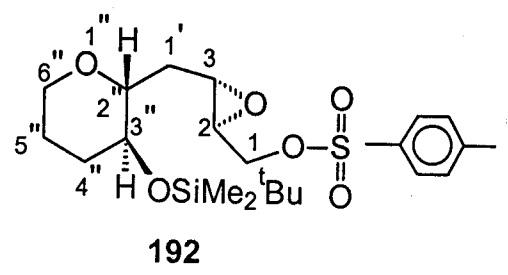


2.2246
1.1094
2.2776
2.1734
1.0987
1.1445
2.1947
3.2995
1.1076
9.9240
6.5642

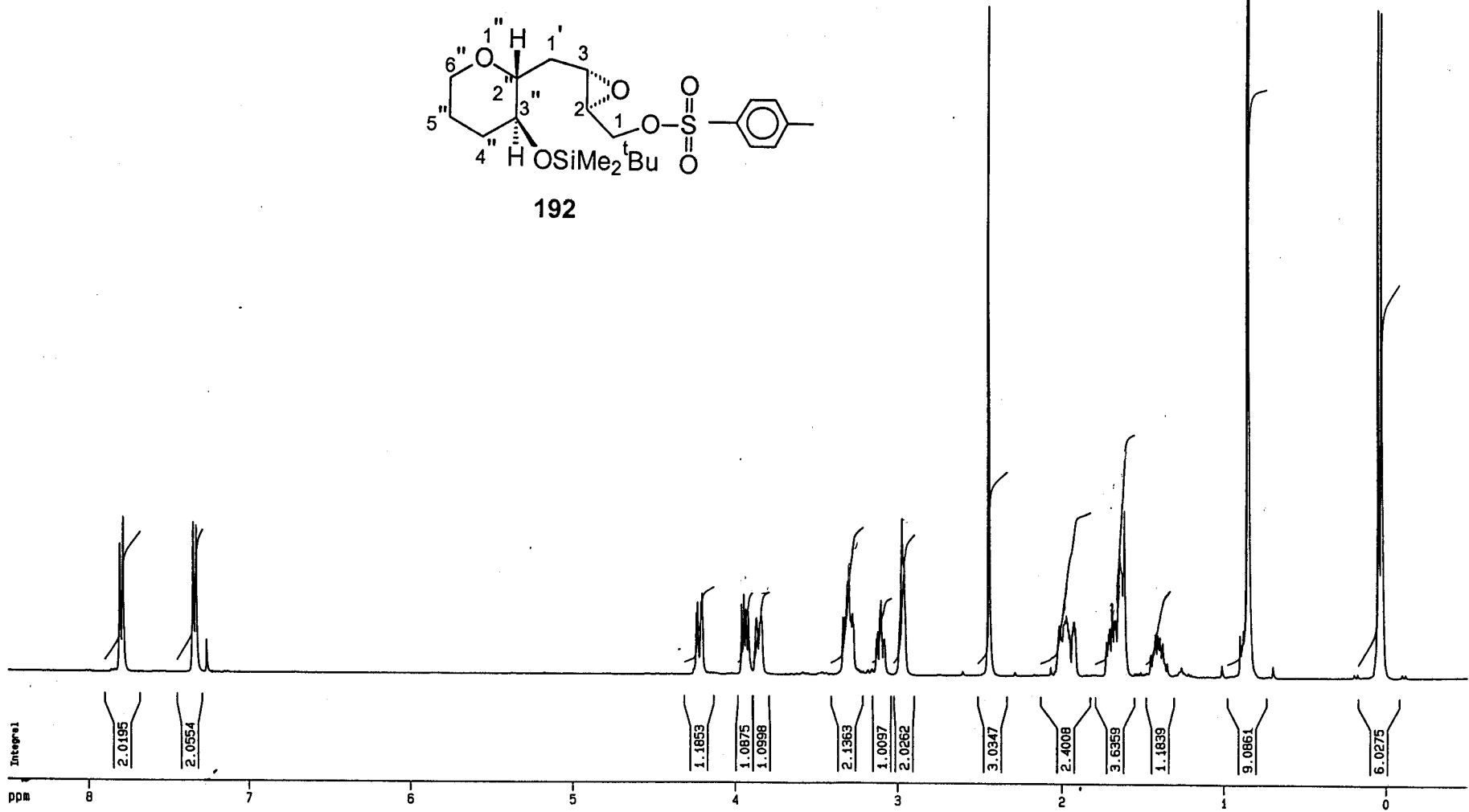


ppm

7.8097
7.7893
7.3544
7.3345



4.2396
4.2308
4.2113
4.2029
3.9606
3.9459
3.9326
3.9177
3.8687
3.8465
3.8421
3.8369
3.3299
3.3190
3.3022
3.2931
3.2826
3.2714
3.2659
3.1054
3.0986
2.9871
2.9740
2.9667
2.9639
2.4473
2.0148
2.0116
1.9865
1.9793
1.9705
1.9636
1.9577
1.9339
1.9270
1.9211
1.9139
1.7010
1.6863
1.6705
1.6652
1.6483
1.6381
1.6256
1.6161
1.6094
1.6094
0.8799
0.8551
0.0490
0.0280



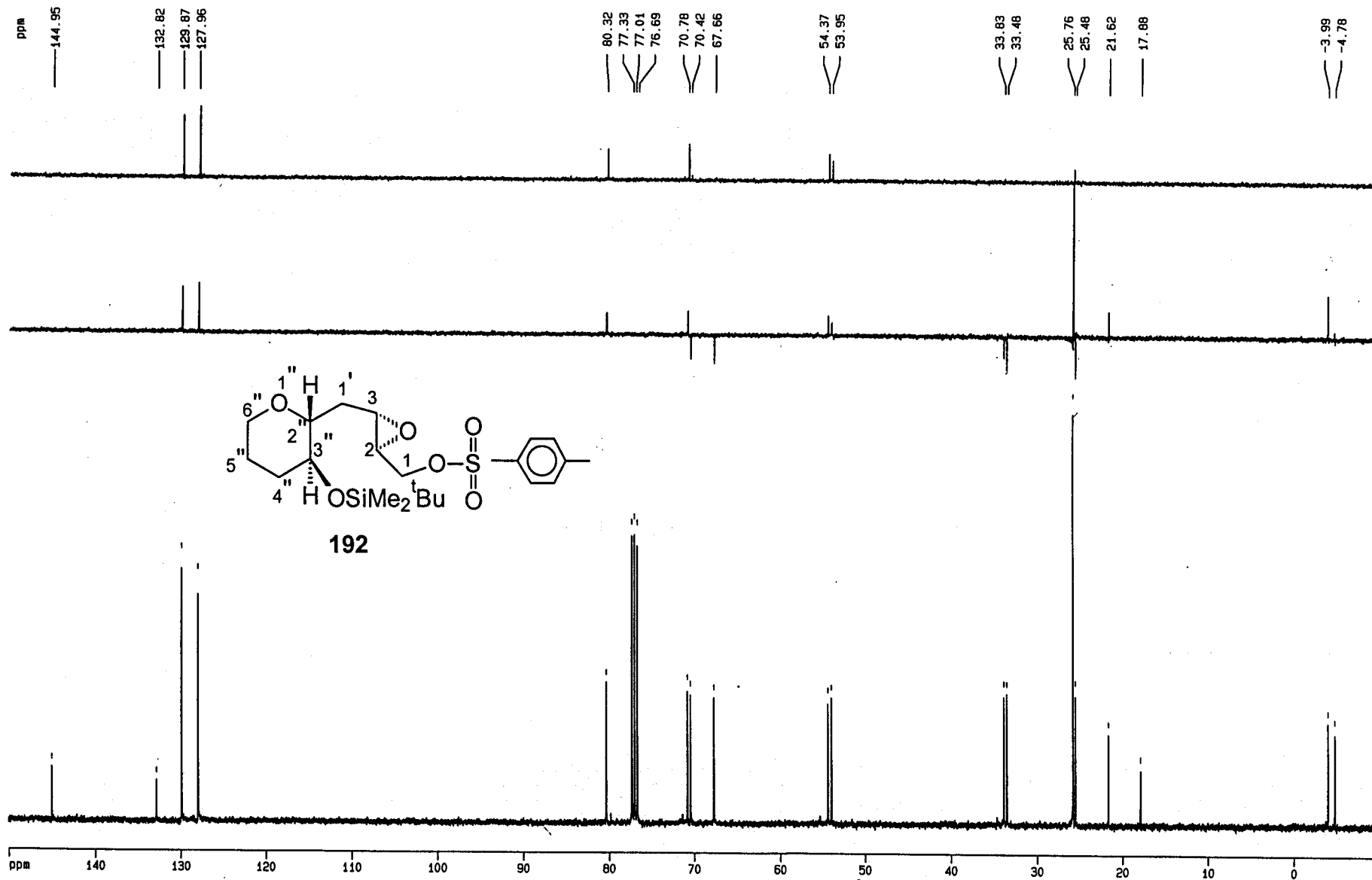
Integral

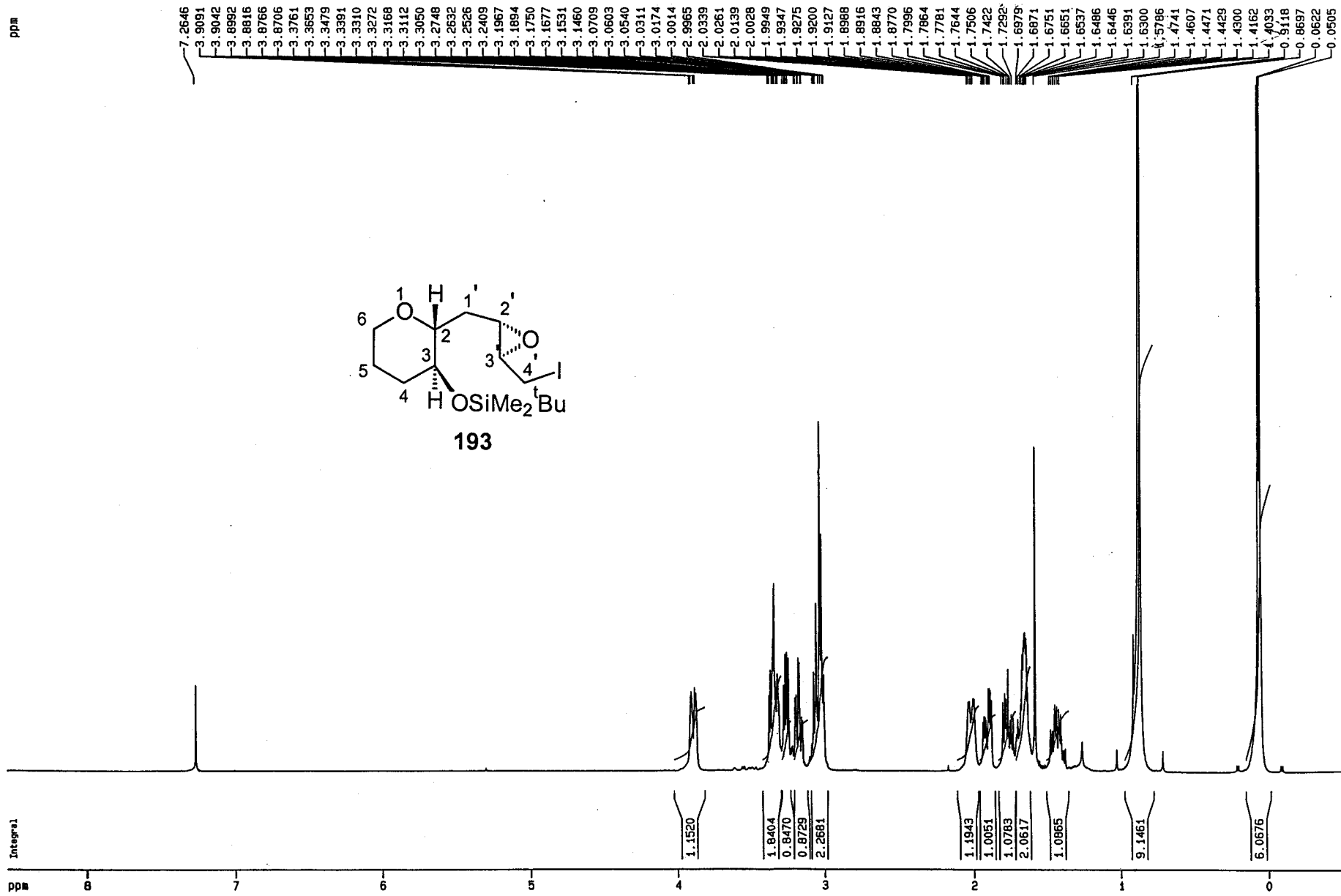
ppm

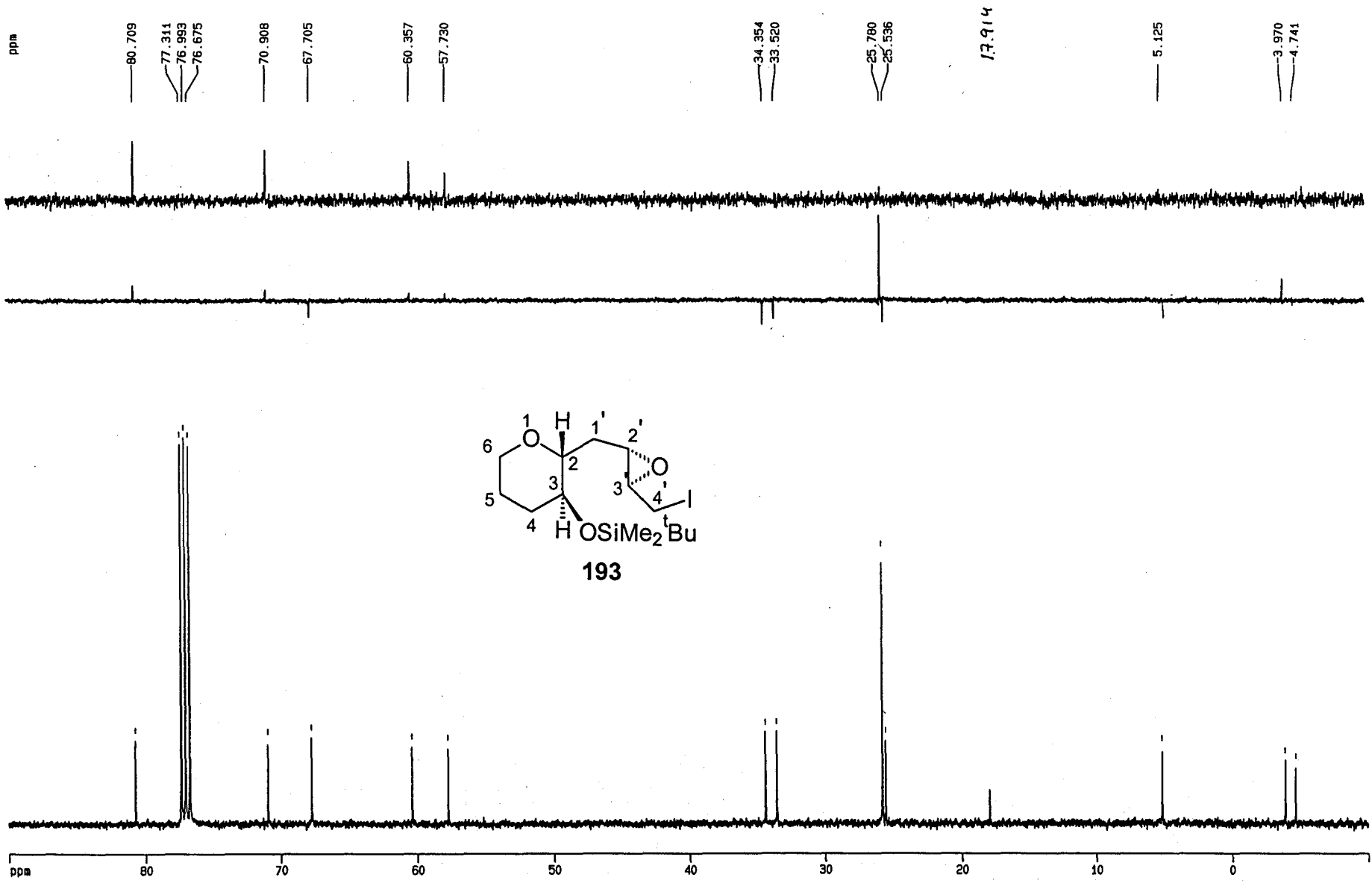
2.0195
2.0554

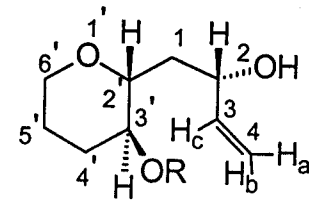
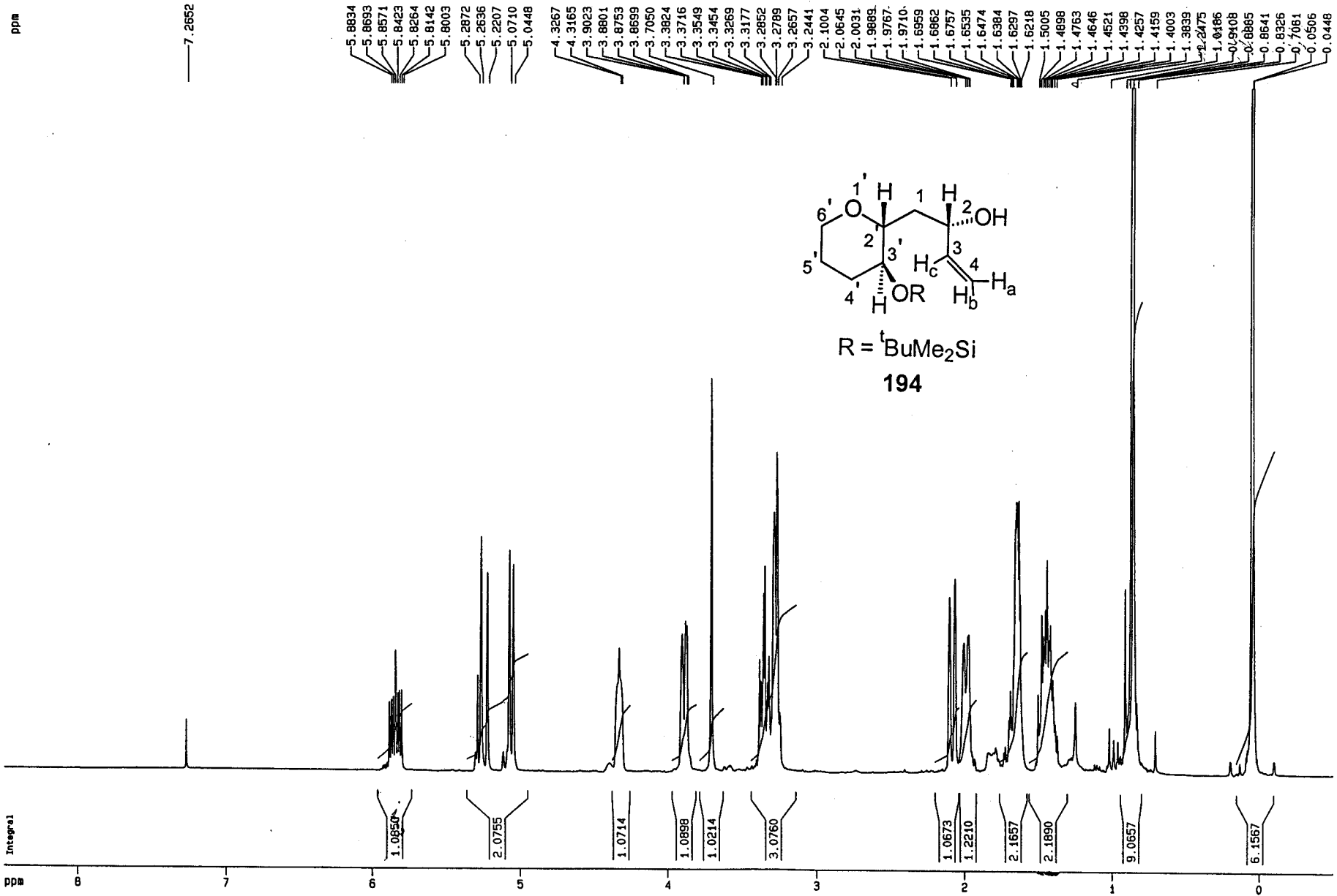
1.1853
1.0875
1.0998
2.1363
1.0097
2.0262

3.0347
2.4008
3.6359
1.1839
9.0861
6.0275

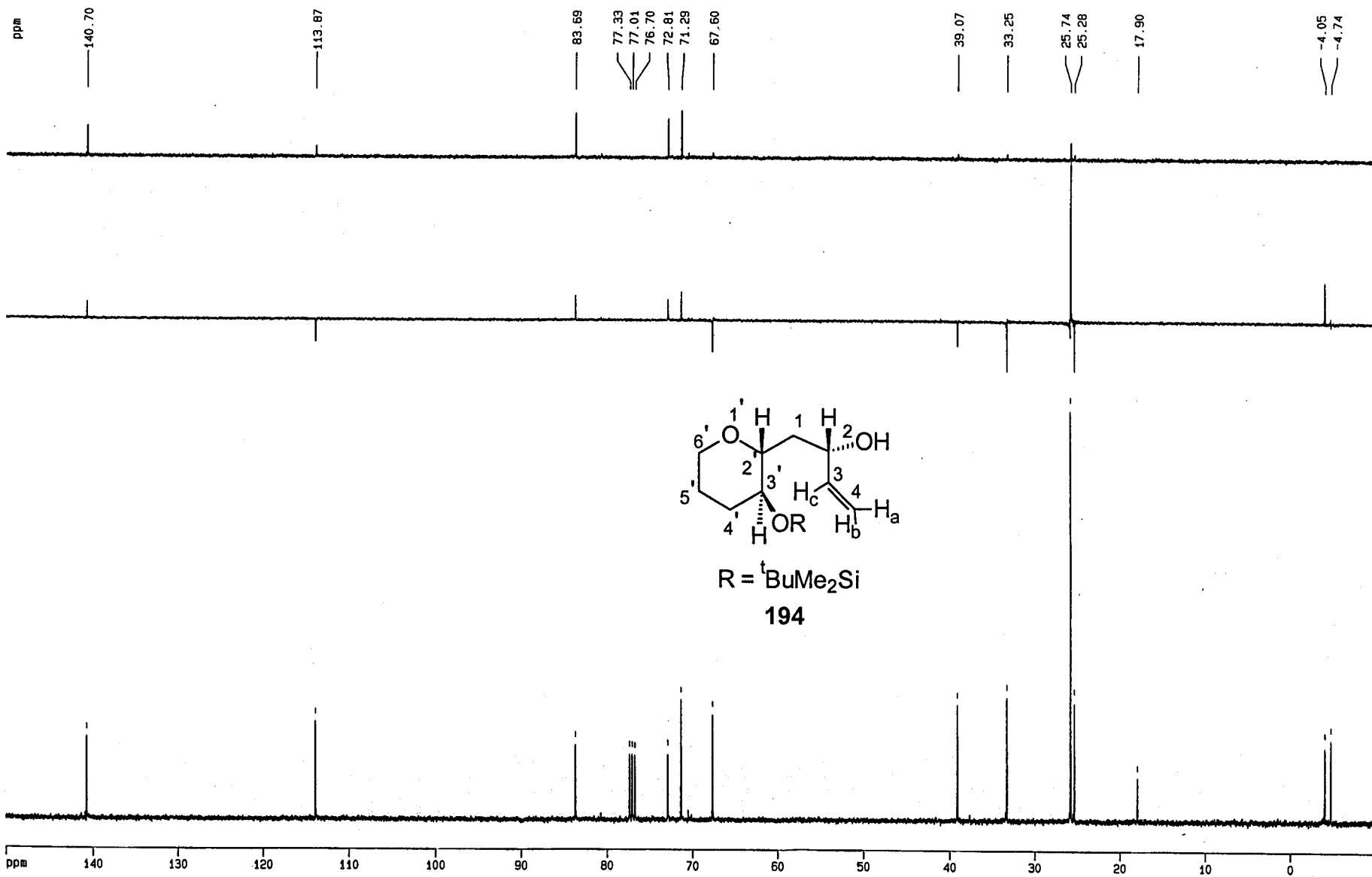






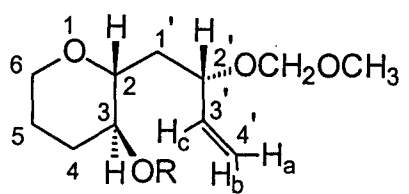


R = ^tBuMe₂Si
194



ppm

5.6539
5.6512
5.6285
5.2446
5.2278
5.2018
4.7084
4.6916
4.5632
4.5466
4.2324
4.2209
3.8576
3.8529
3.8474
3.8298
3.8252
3.8189
3.3693
3.3576
3.3321
3.3207
3.3094
3.3061
3.2983
3.2949
3.2838
3.2726
3.2540
3.2454
3.2257
3.2177
3.1969
3.1893
3.0225
3.0174
2.9964
2.9756
2.9704
2.0445
2.0392
2.0202
2.0105
2.0054
1.9867
1.9810
1.7406
1.7029
1.6908
1.6777
1.6684
1.6666
1.6569
1.6432
1.6381
1.6312
1.6188
1.6102
1.4094
1.4015
1.3969
1.3828
1.3703
1.2504
0.8730
0.0583
0.0514

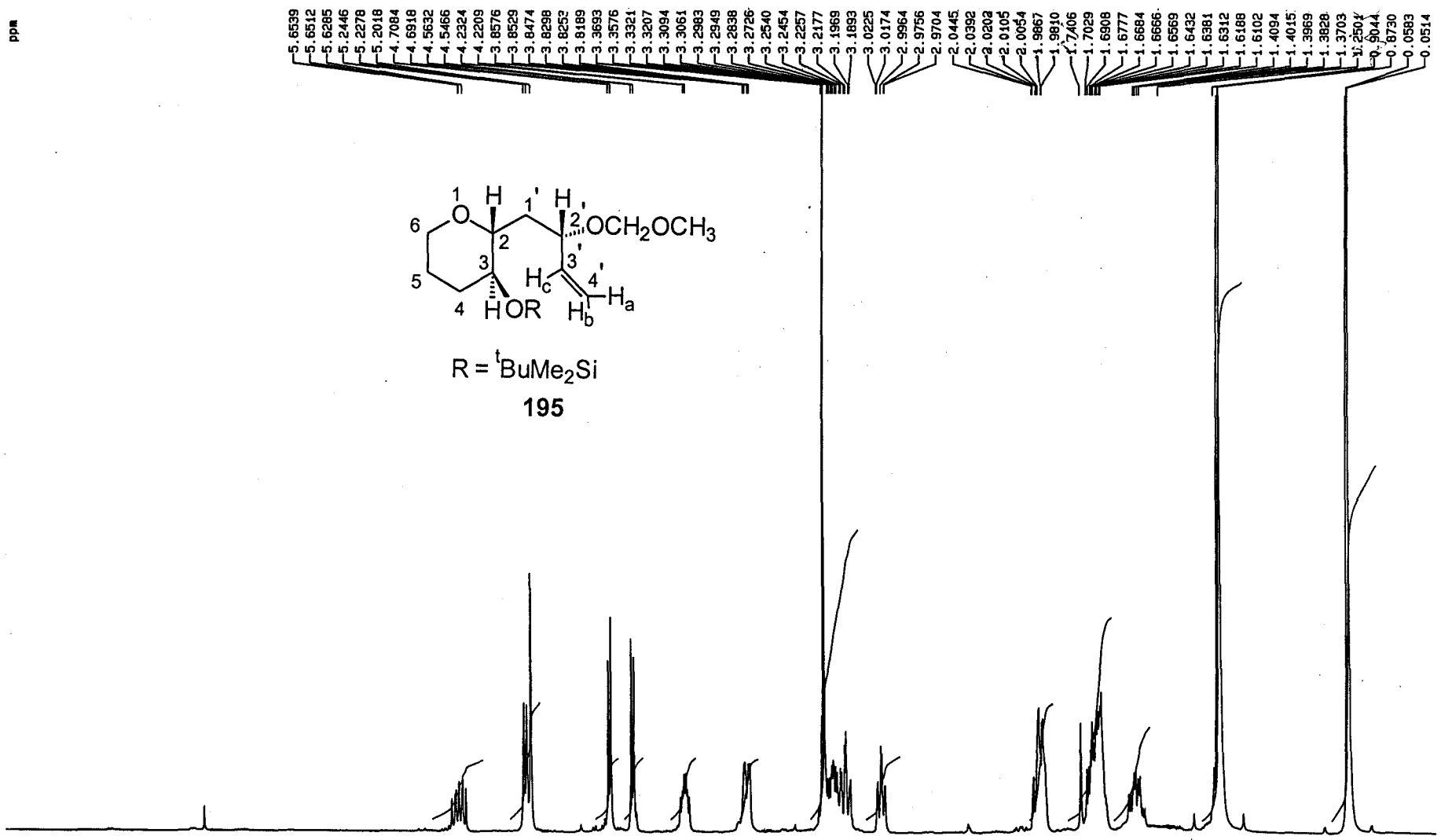


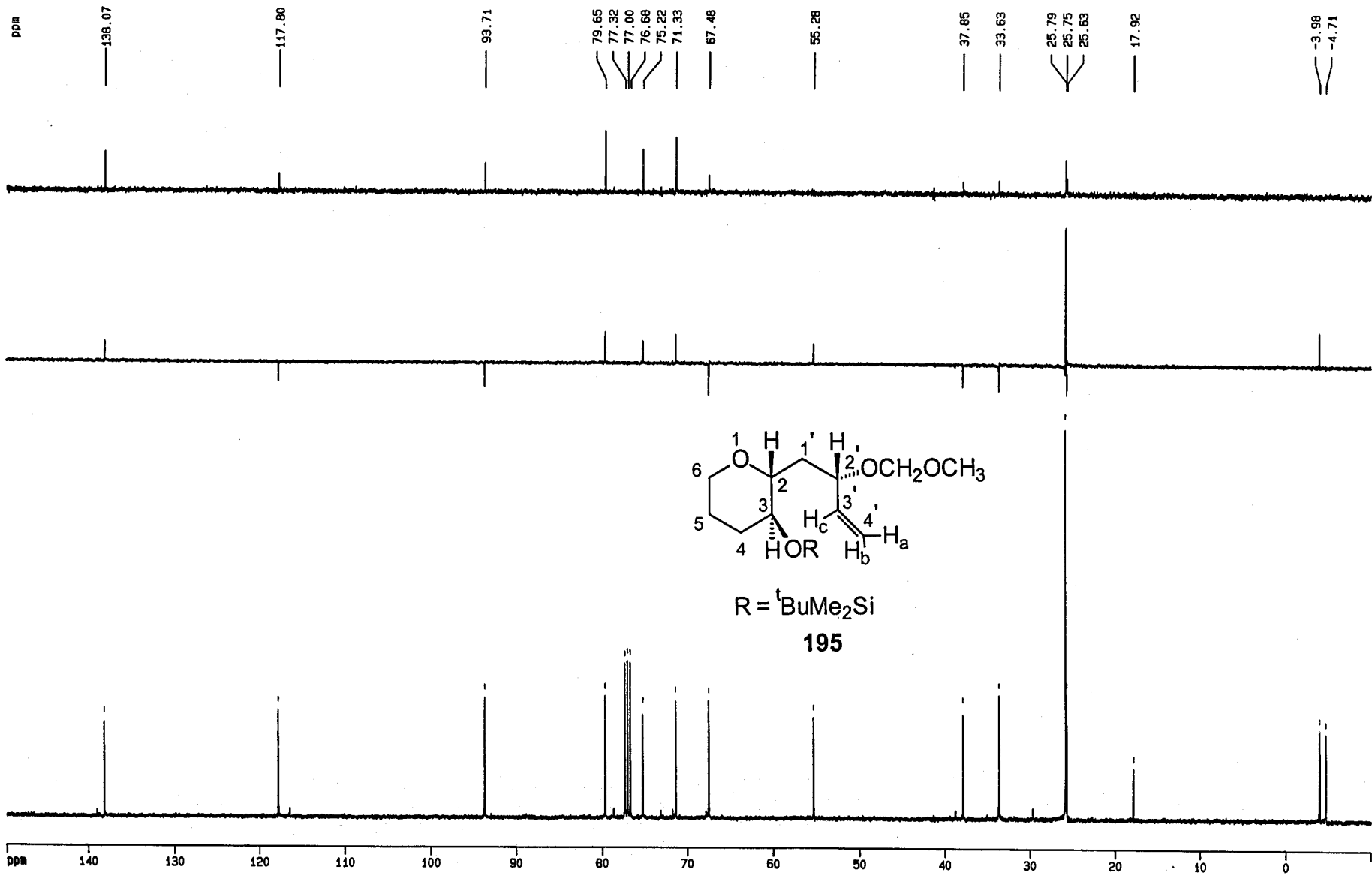
R = ^tBuMe₂Si
195

ppm

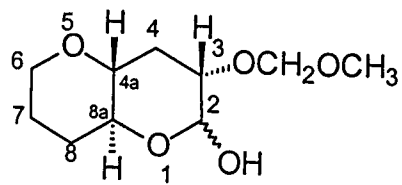
8
7
6
5
4
3
2
1
0

1.0150
2.0211
1.0465
1.0609
1.0503
1.0425
5.0133
1.0828
2.0161
3.5223
1.6202
9.3095
6.1652

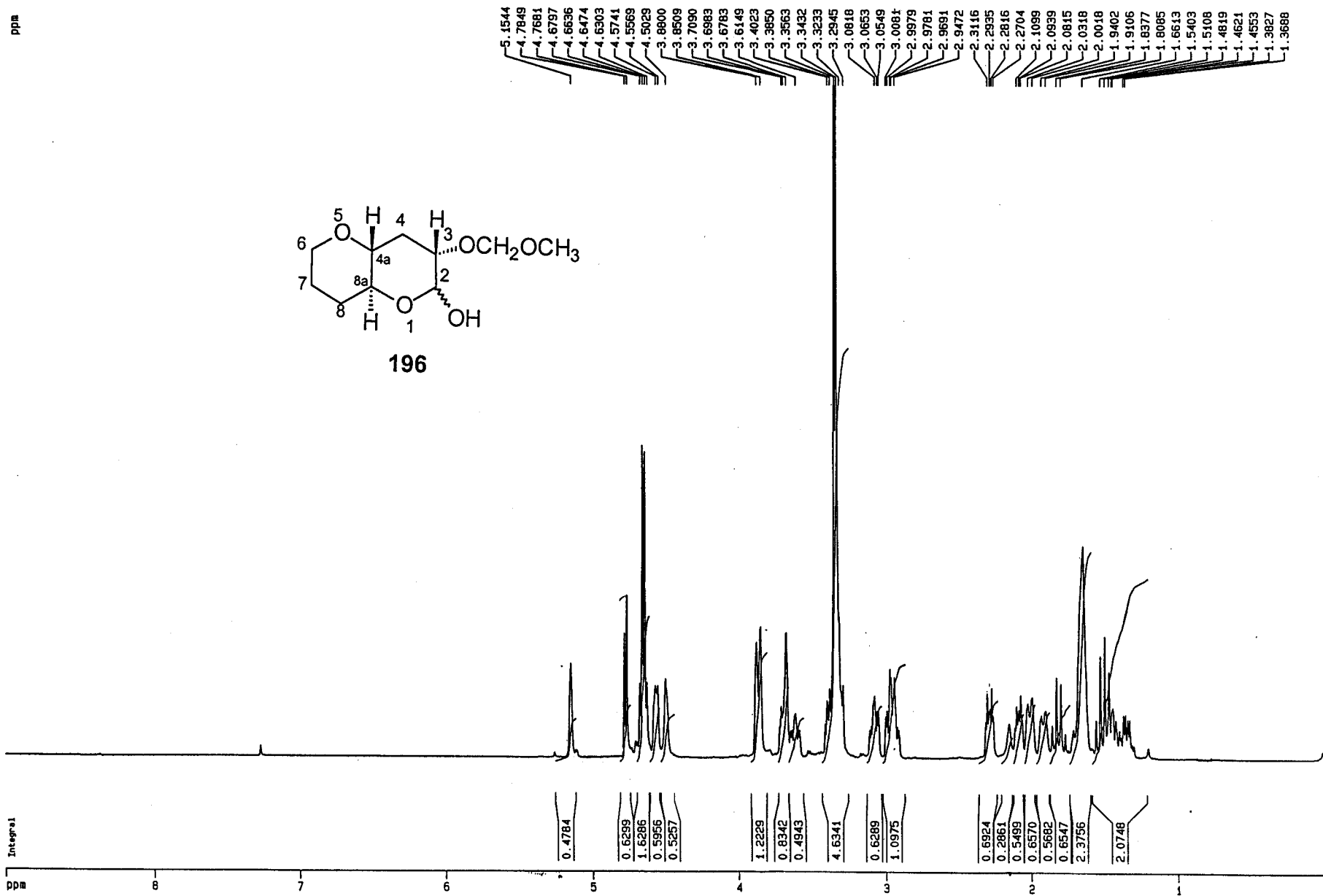


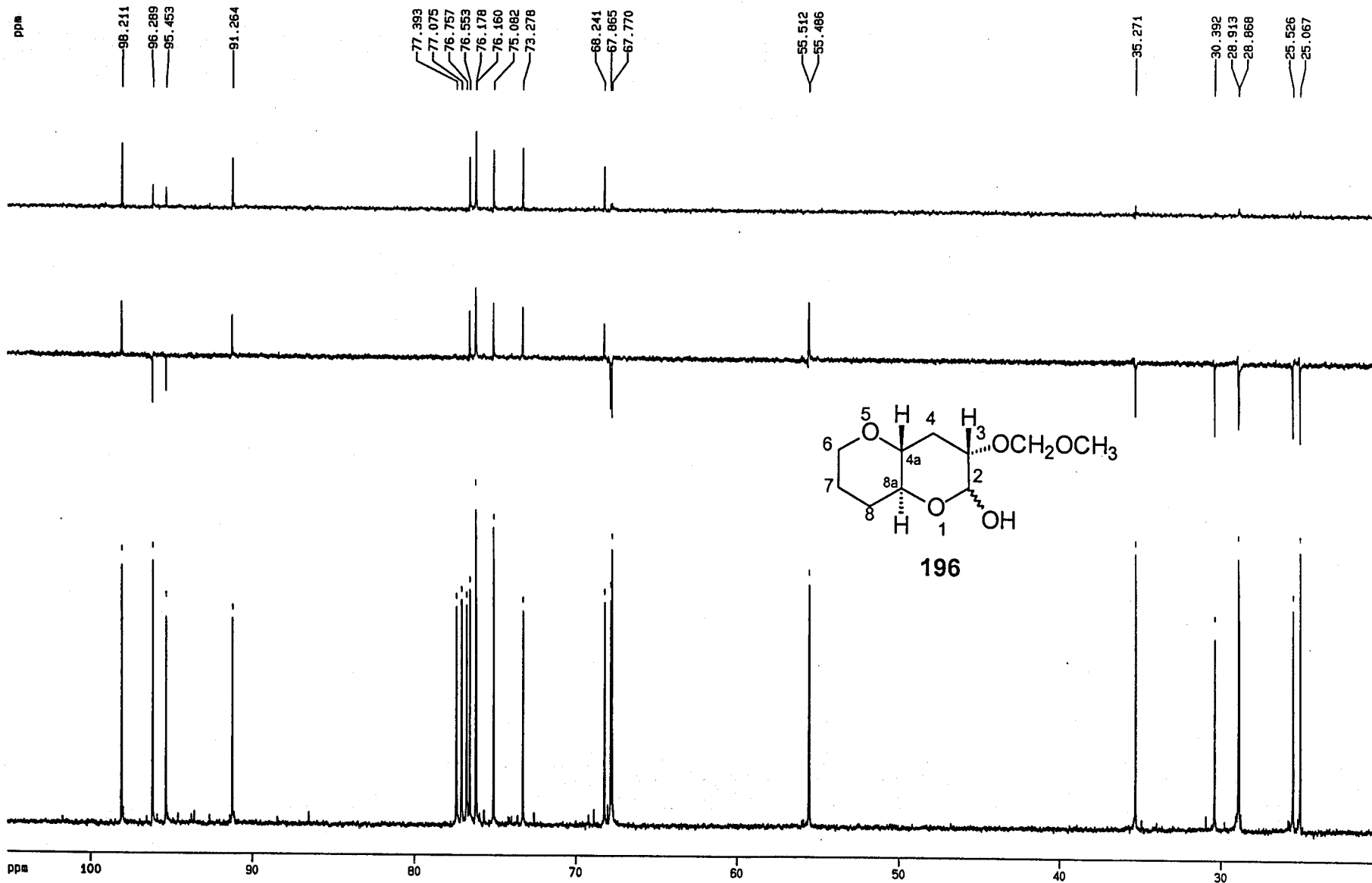


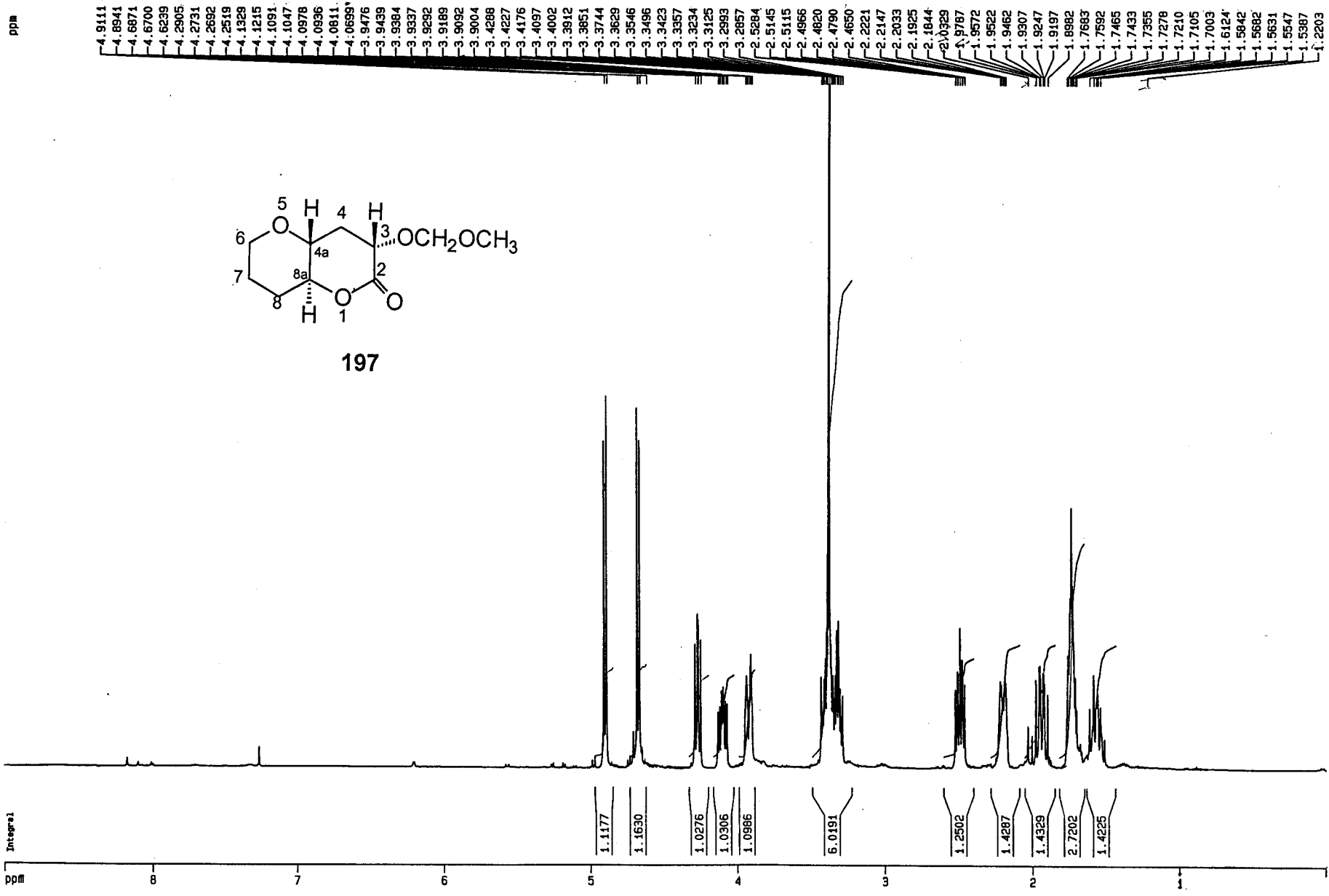
ppm

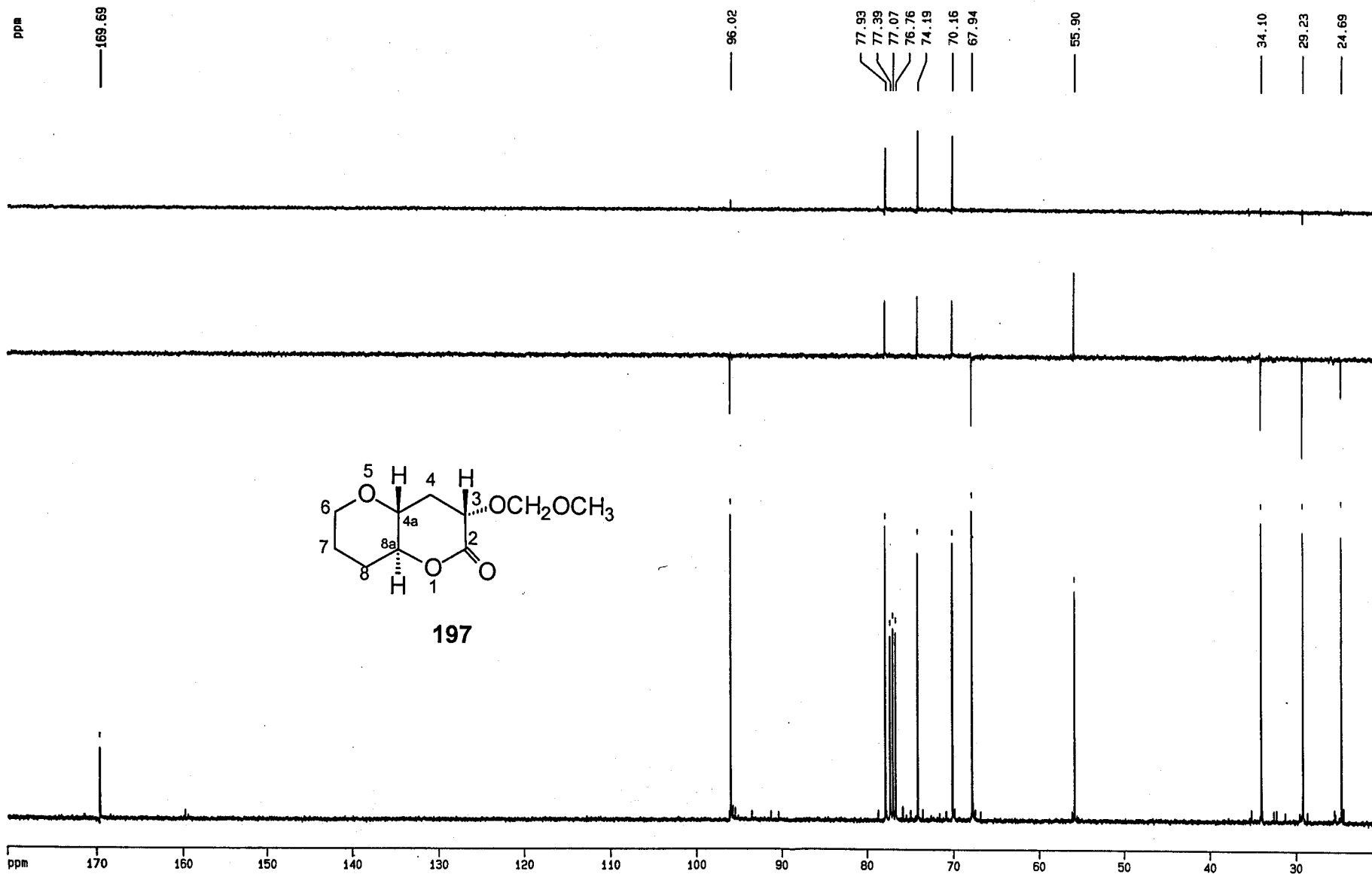


196

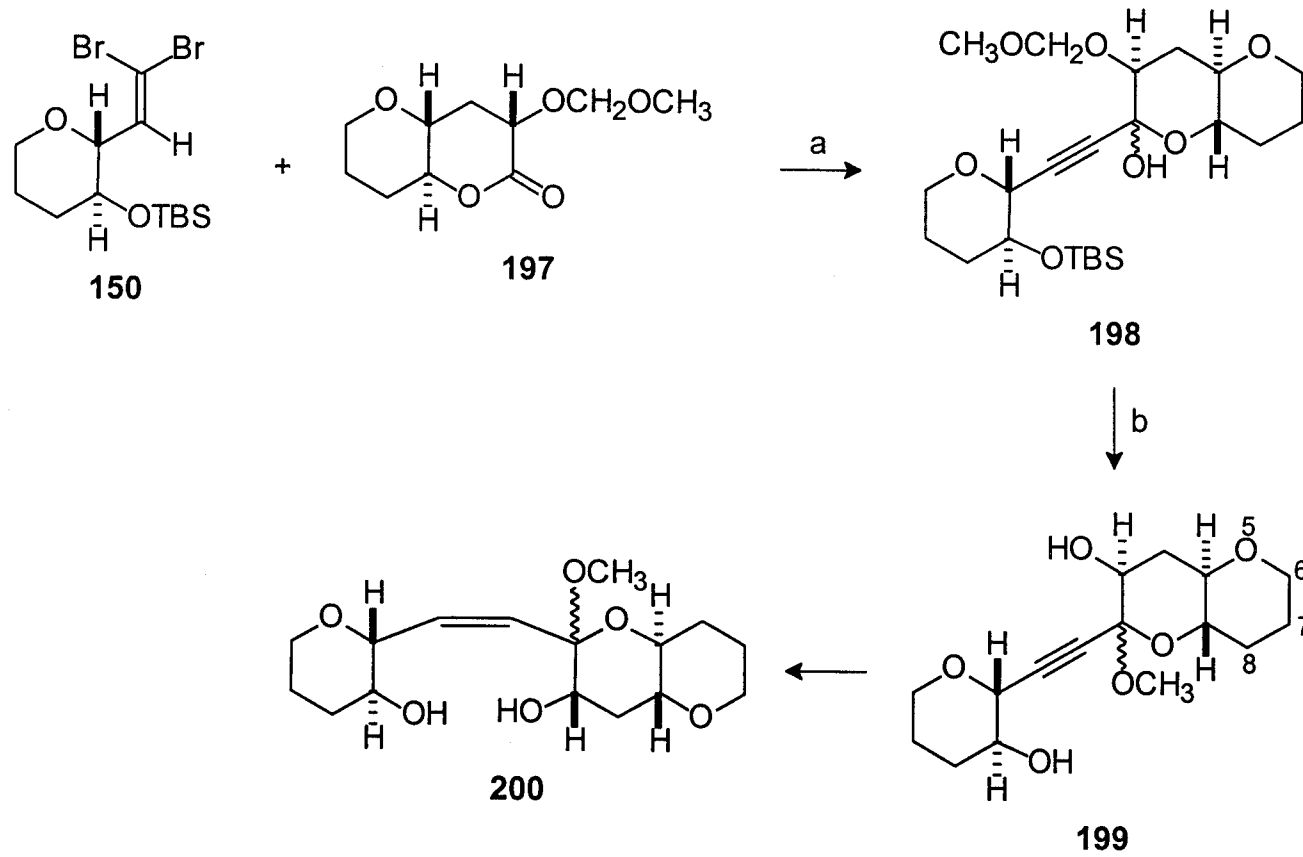


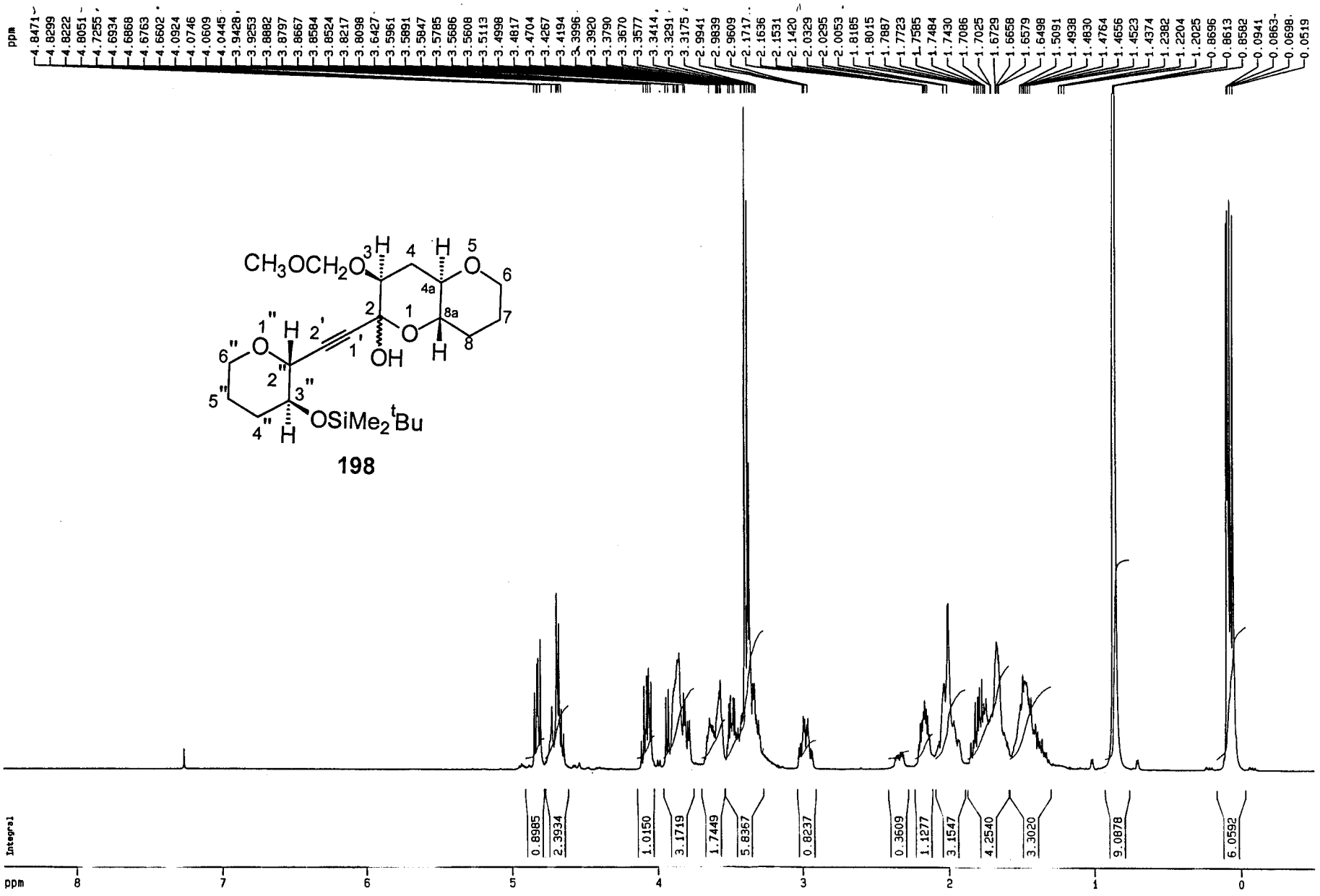






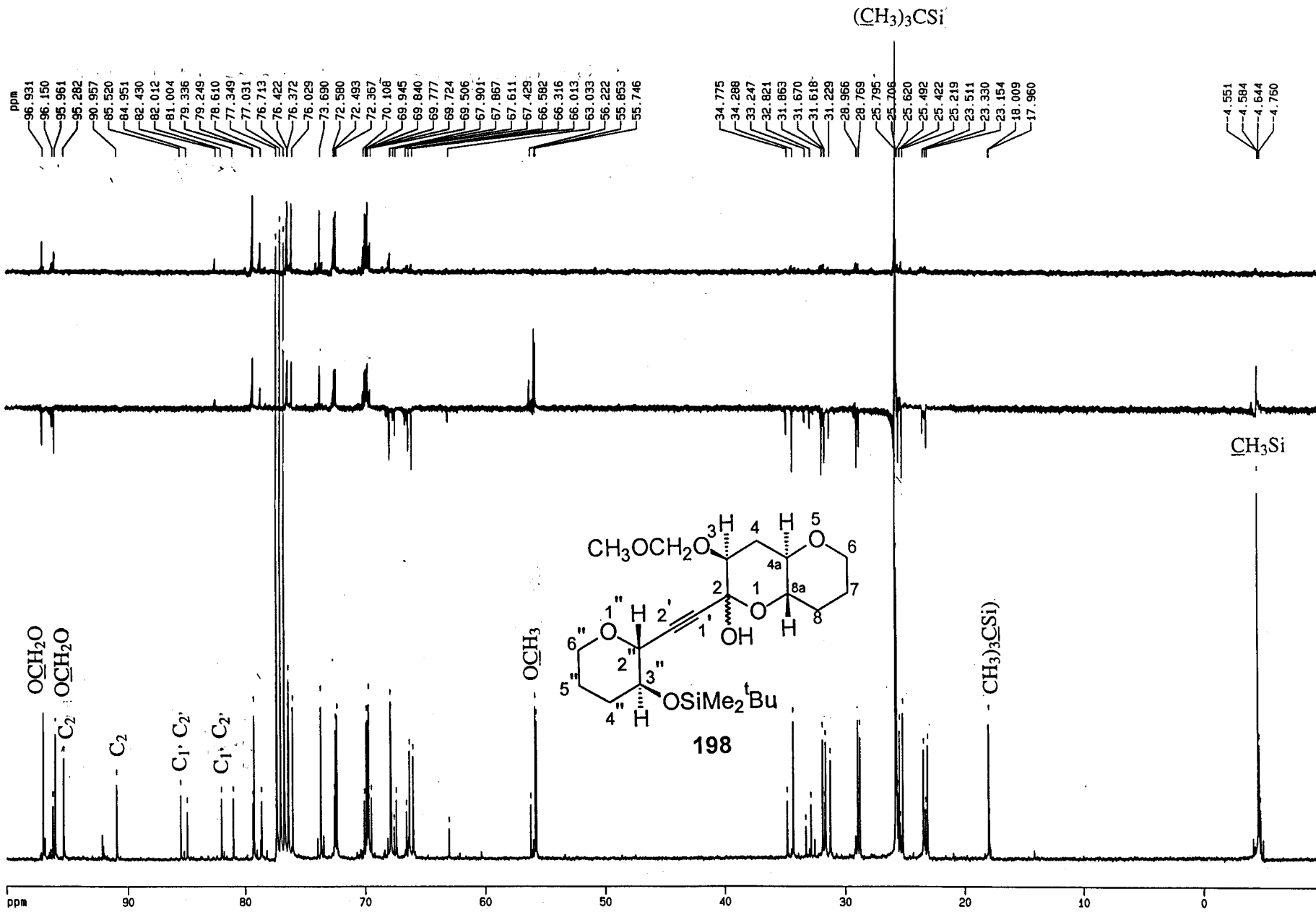
Esquema 31

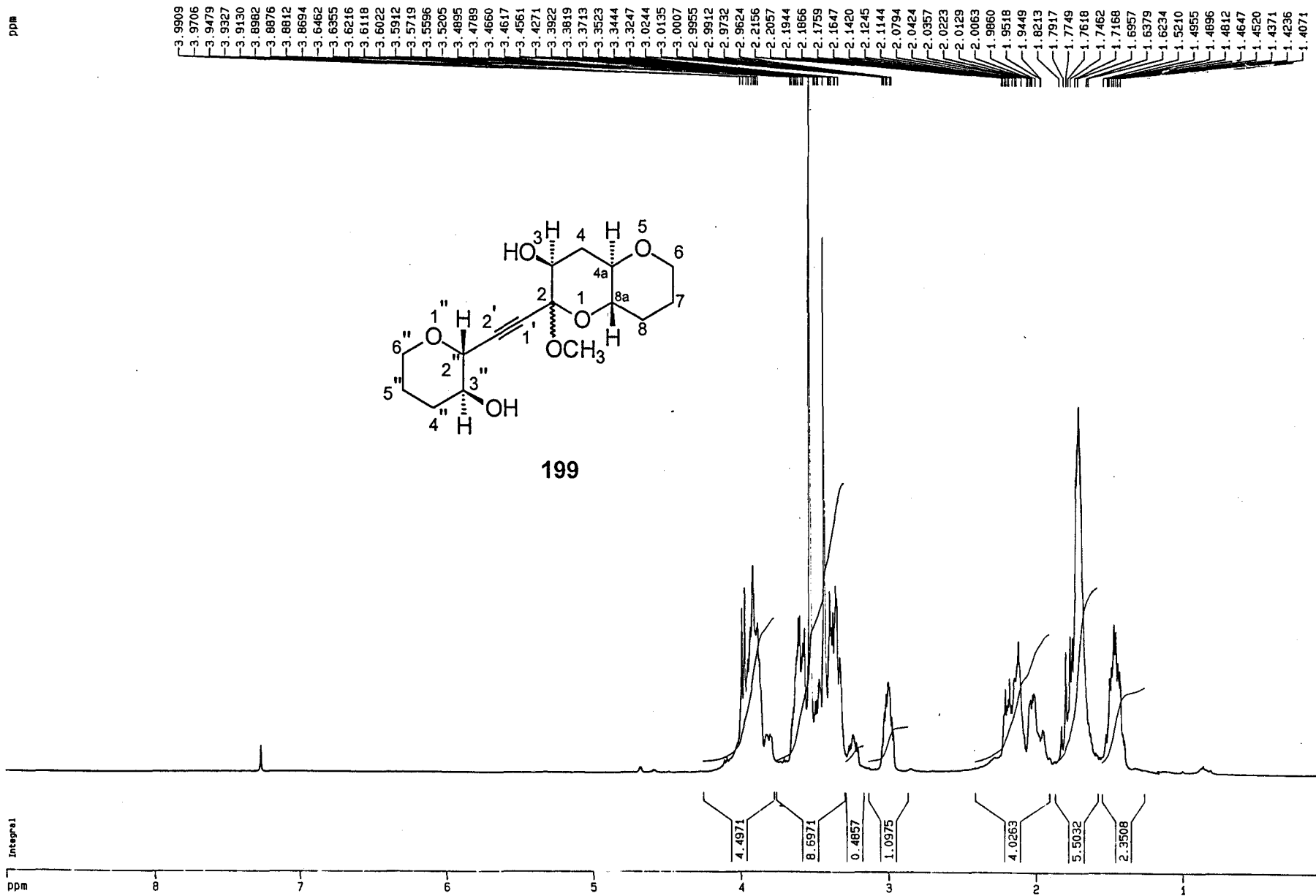


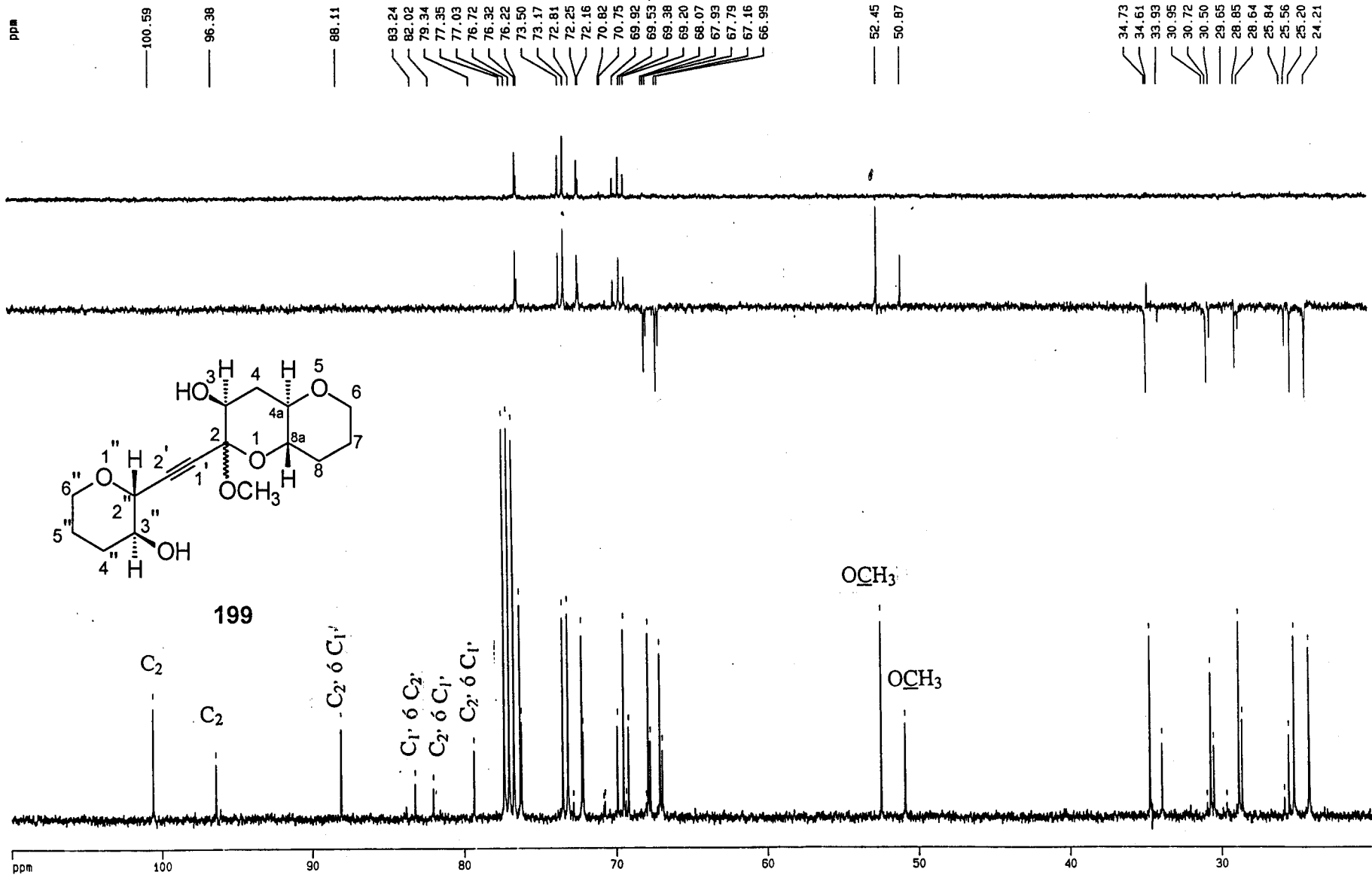


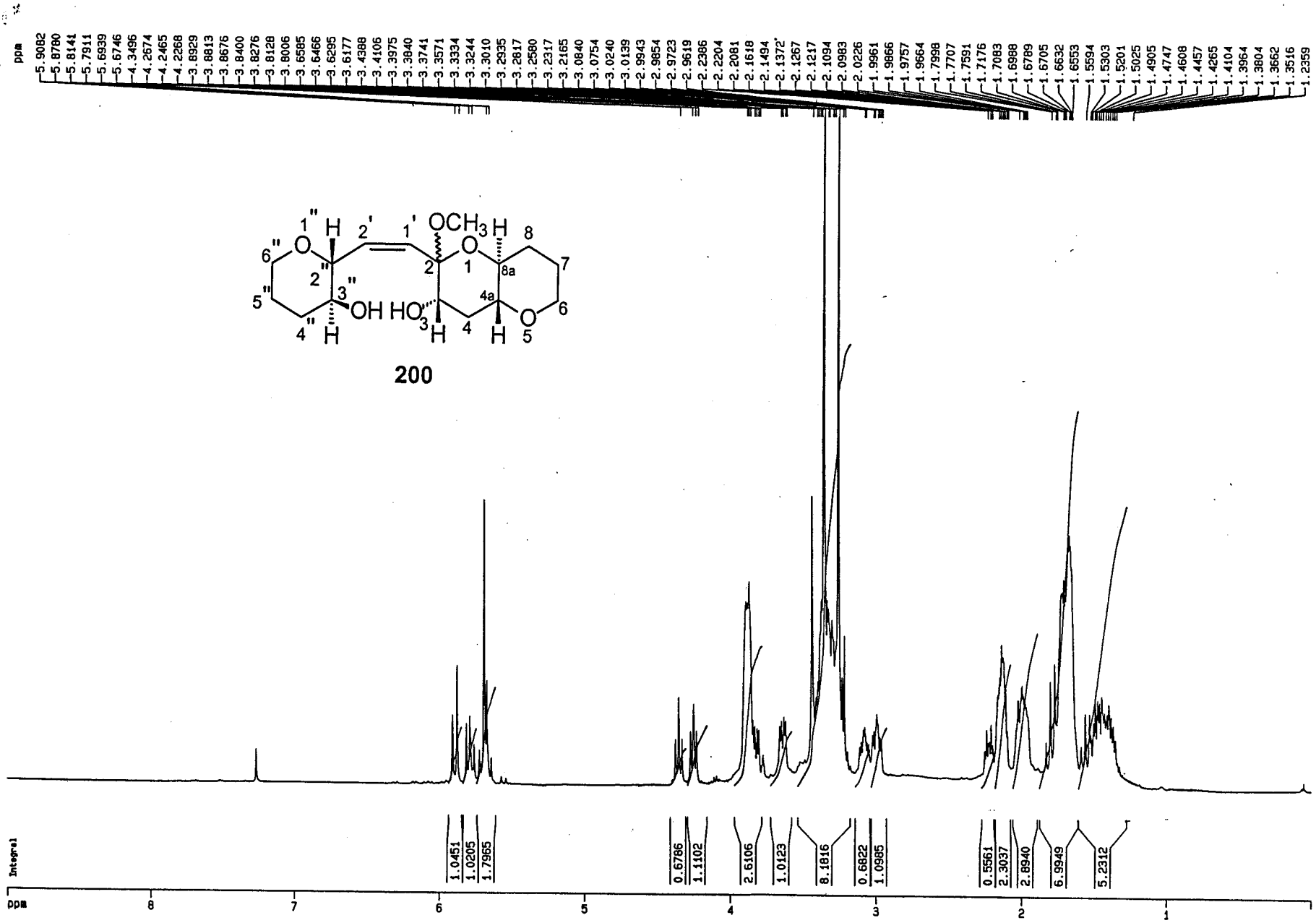
ppm

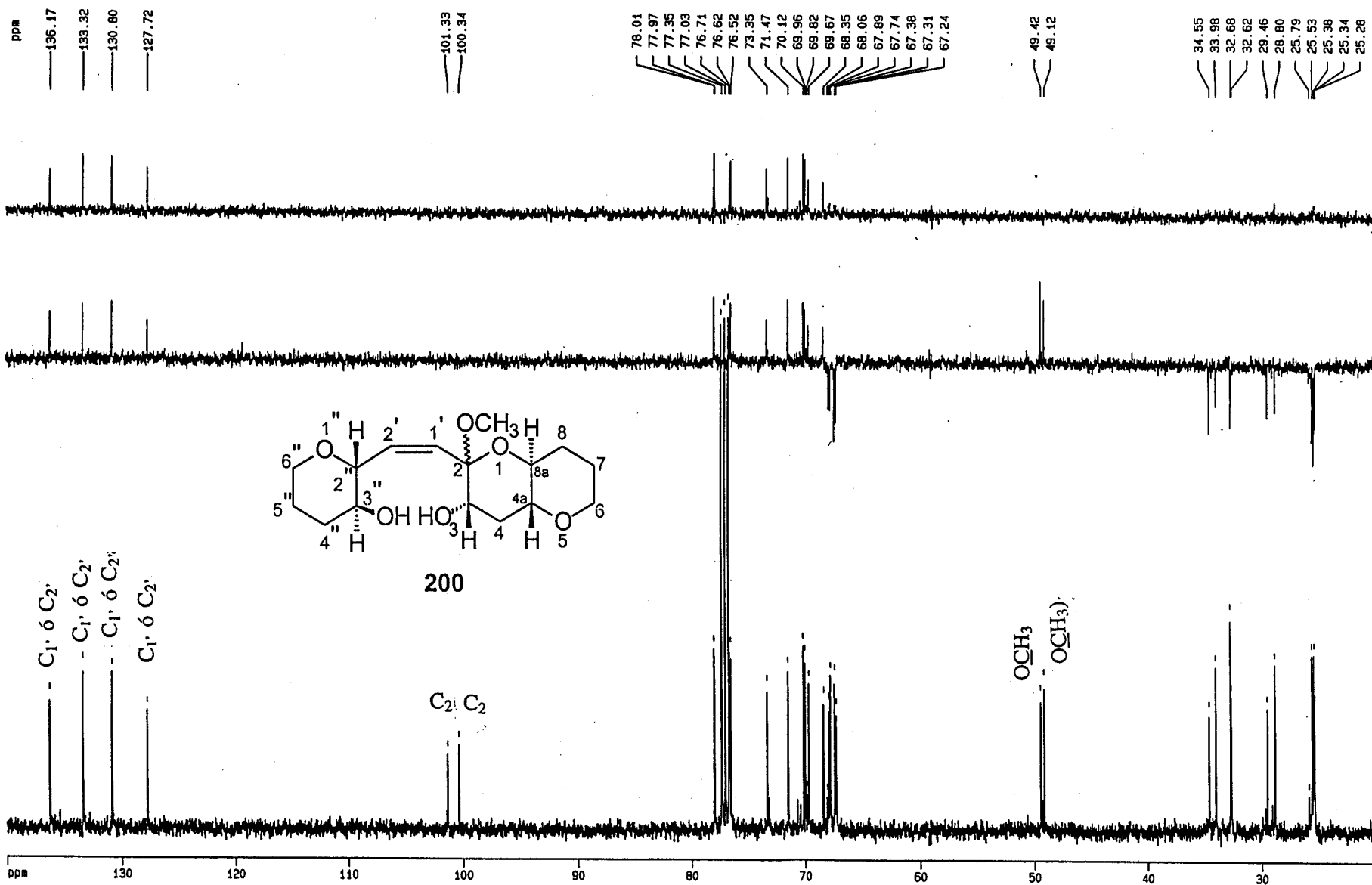
4.8471
4.8299
4.8222
4.8051
4.7255
4.6934
4.6868
4.6763
4.6602
4.0924
4.0746
4.0609
4.0445
3.9428
3.9253
3.8882
3.8797
3.8667
3.8584
3.8524
3.8217
3.8098
3.6427
3.5961
3.5891
3.5847
3.5785
3.5686
3.5608
3.5113
3.4998
3.4817
3.4704
3.4267
3.4194
3.3996
3.3920
3.3790
3.3670
3.3577
3.3414
3.3291
3.3175
2.9941
2.9839
2.9609
2.1717
2.1636
2.1531
2.1420
2.0329
2.0295
2.0053
1.8185
1.8015
1.7887
1.7723
1.7585
1.7484
1.7430
1.7086
1.7025
1.6729
1.6658
1.6579
1.6498
1.5091
1.4938
1.4830
1.4764
1.4656
1.4523
1.4374
1.2382
1.2204
1.2025
0.8696
0.8613
0.8562
0.0941
0.0863
0.0698
0.0519



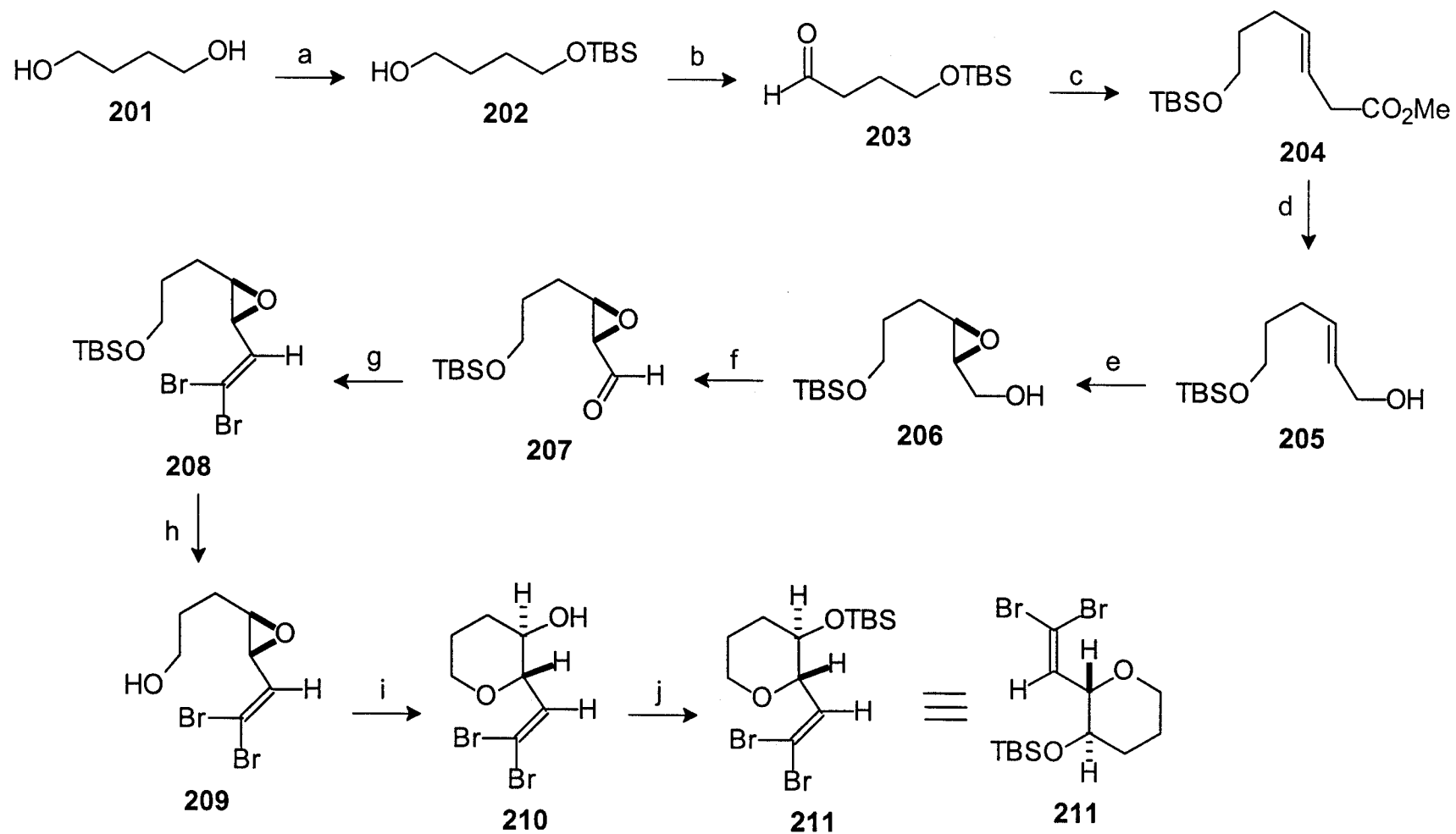








Esquema 32

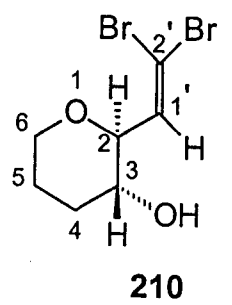


ppm

7.2653

6.4779
6.4570

3.9335
3.9293
3.9239
3.9192
3.9142
3.9051
3.8961
3.8934
3.8857
3.8079
3.7862
3.7647
3.4725
3.4611
3.4499
3.4460
3.4365
3.4317
3.4226
3.4109
3.4030
3.3950
3.3841
3.3780
3.3664
2.1861
2.1740
2.1661
2.1544
2.1428
2.1347
2.1267
1.9865
1.7282
1.7205
1.7113
1.7071
1.6979
1.6893
1.6823
1.6716
1.6616
1.6370
1.5363
1.5196
1.5085
1.5044
1.4924
1.4867
1.4813
1.4653
1.4613
1.4553
1.4500
1.4343
0.0573



Integrals
ppm

1.0065

1.0105

1.0113

2.0069

1.0985

1.1269

2.1368

1.1476

8

7

6

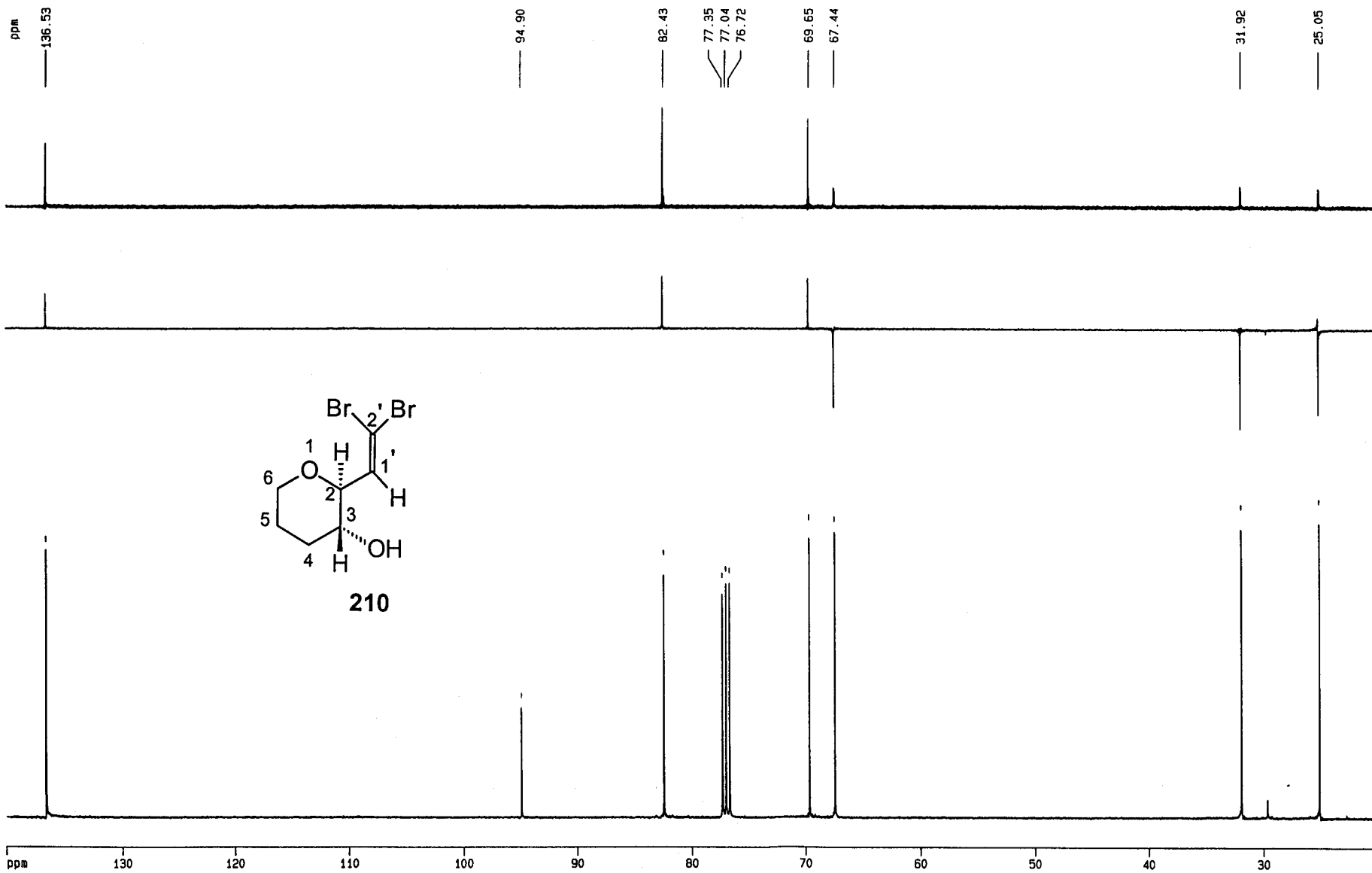
5

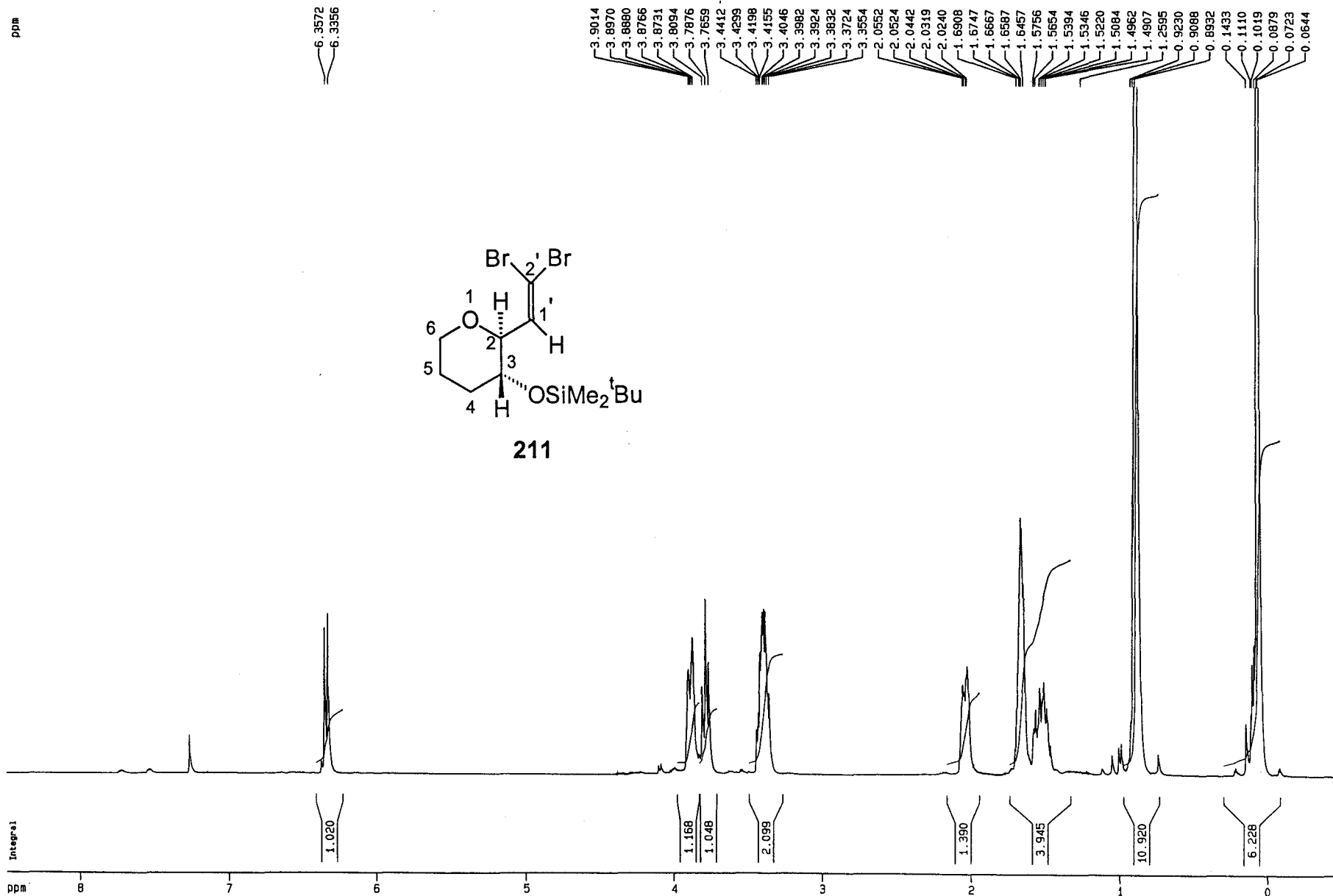
4

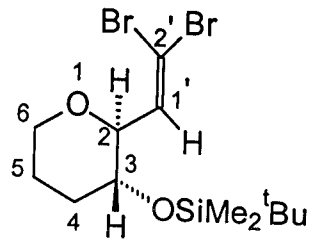
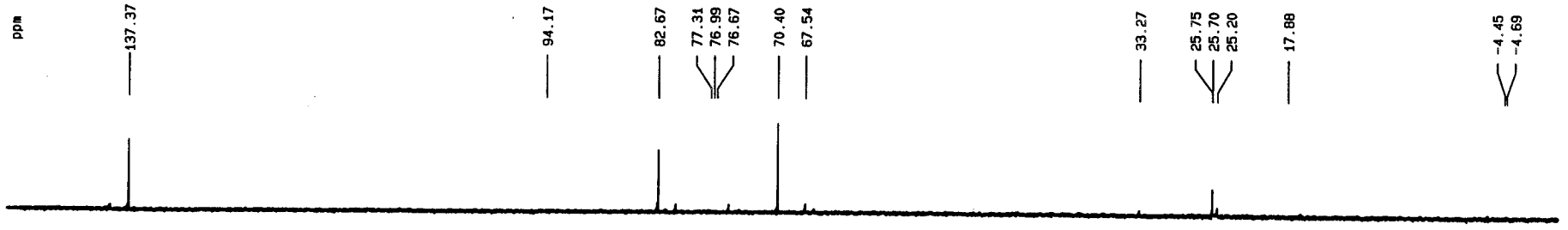
3

2

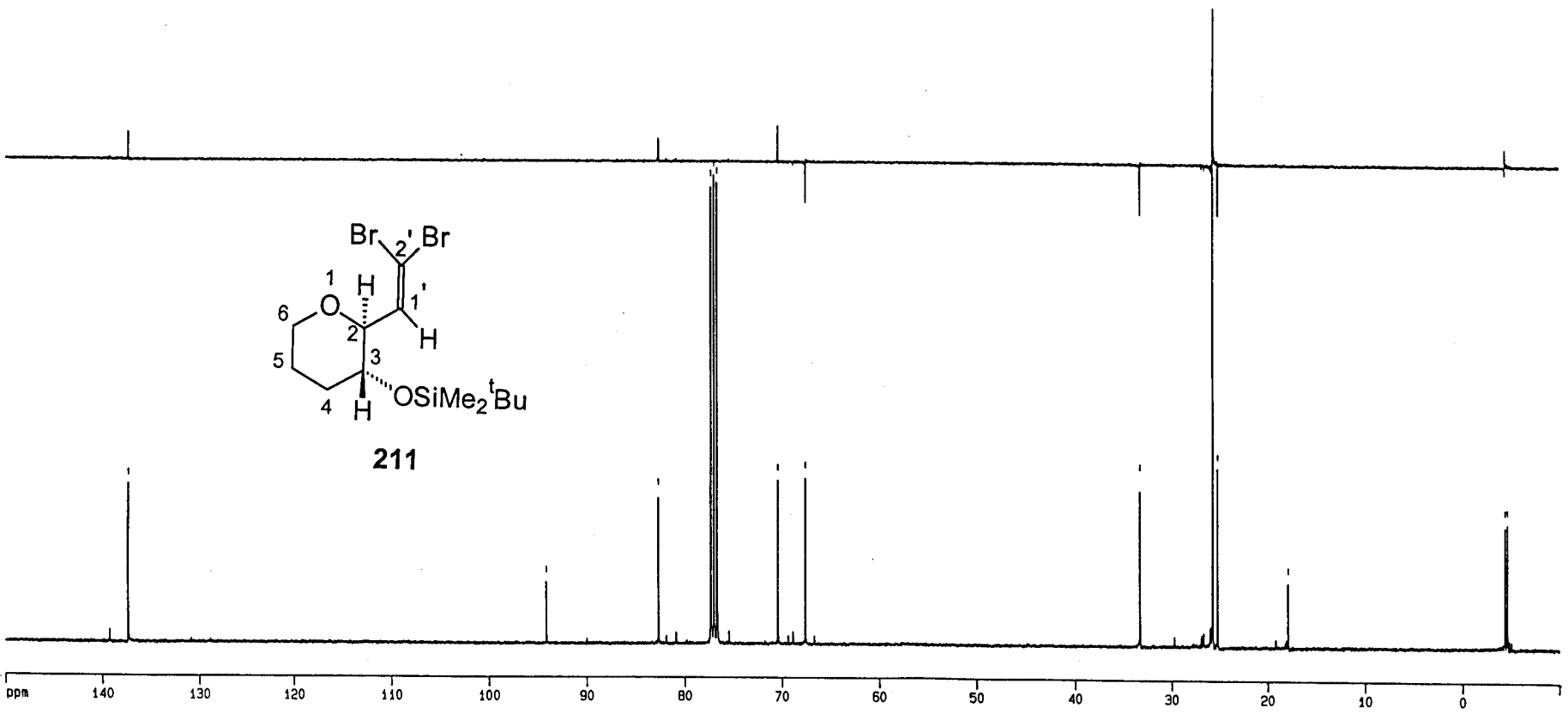
1

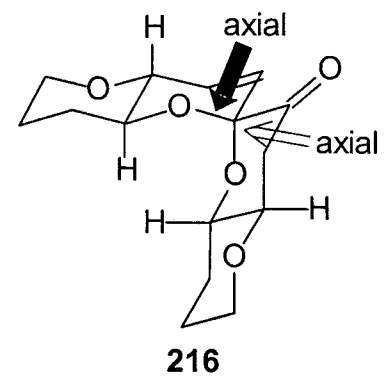
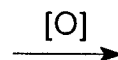
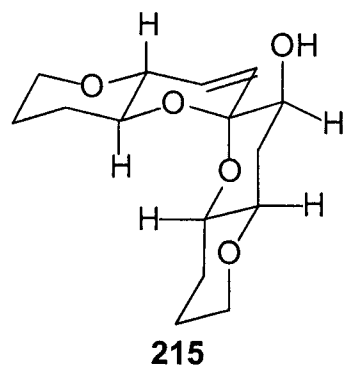


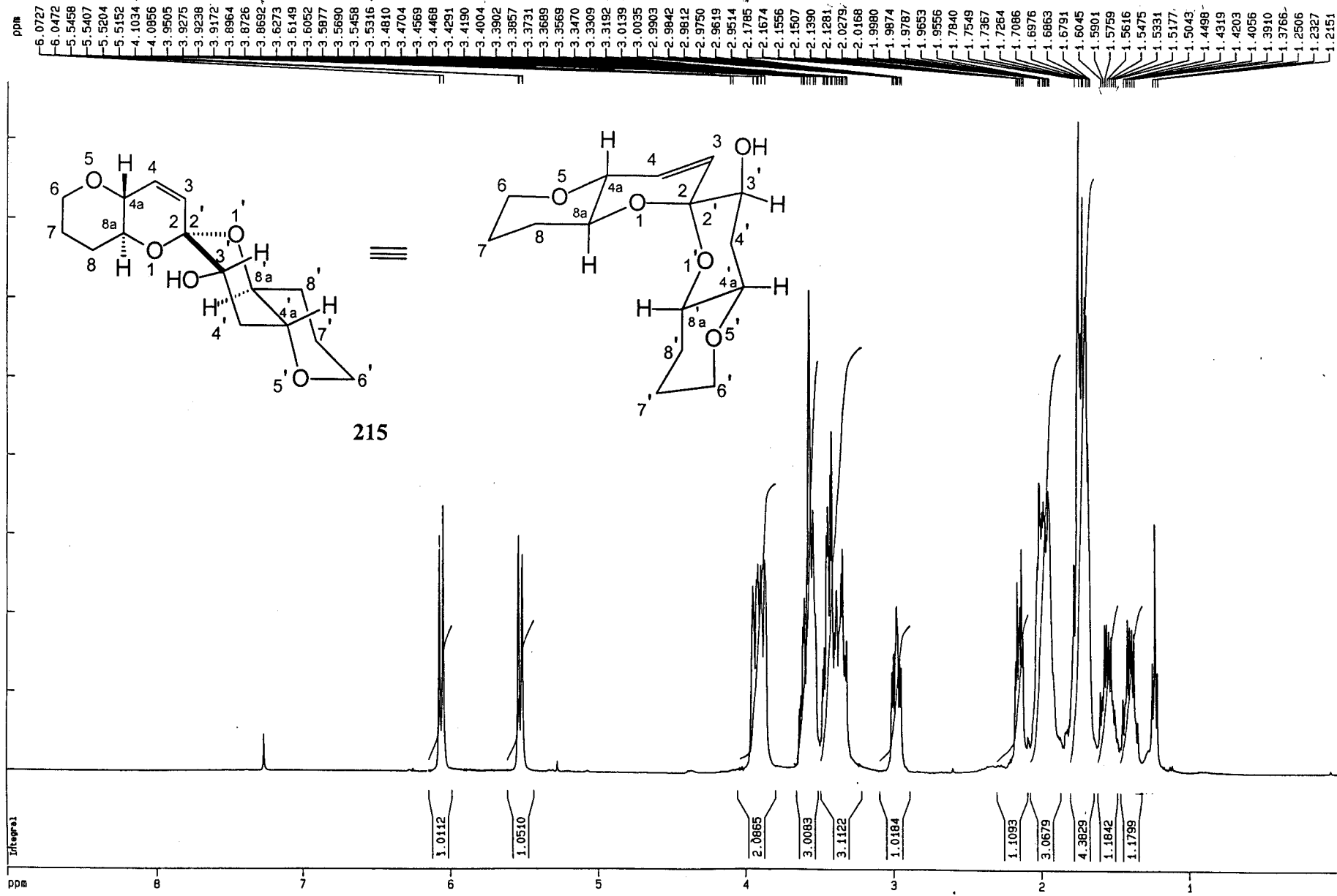


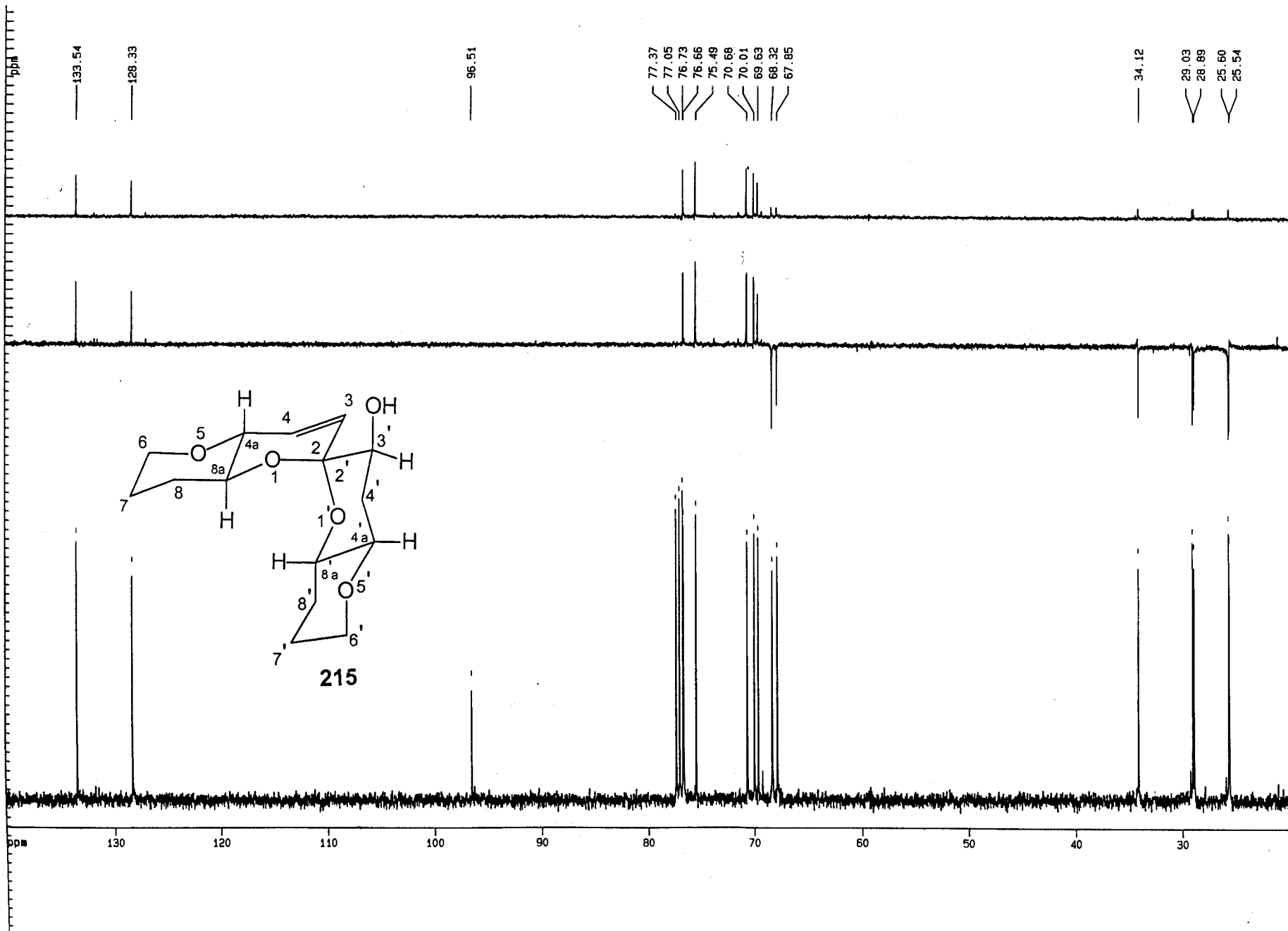


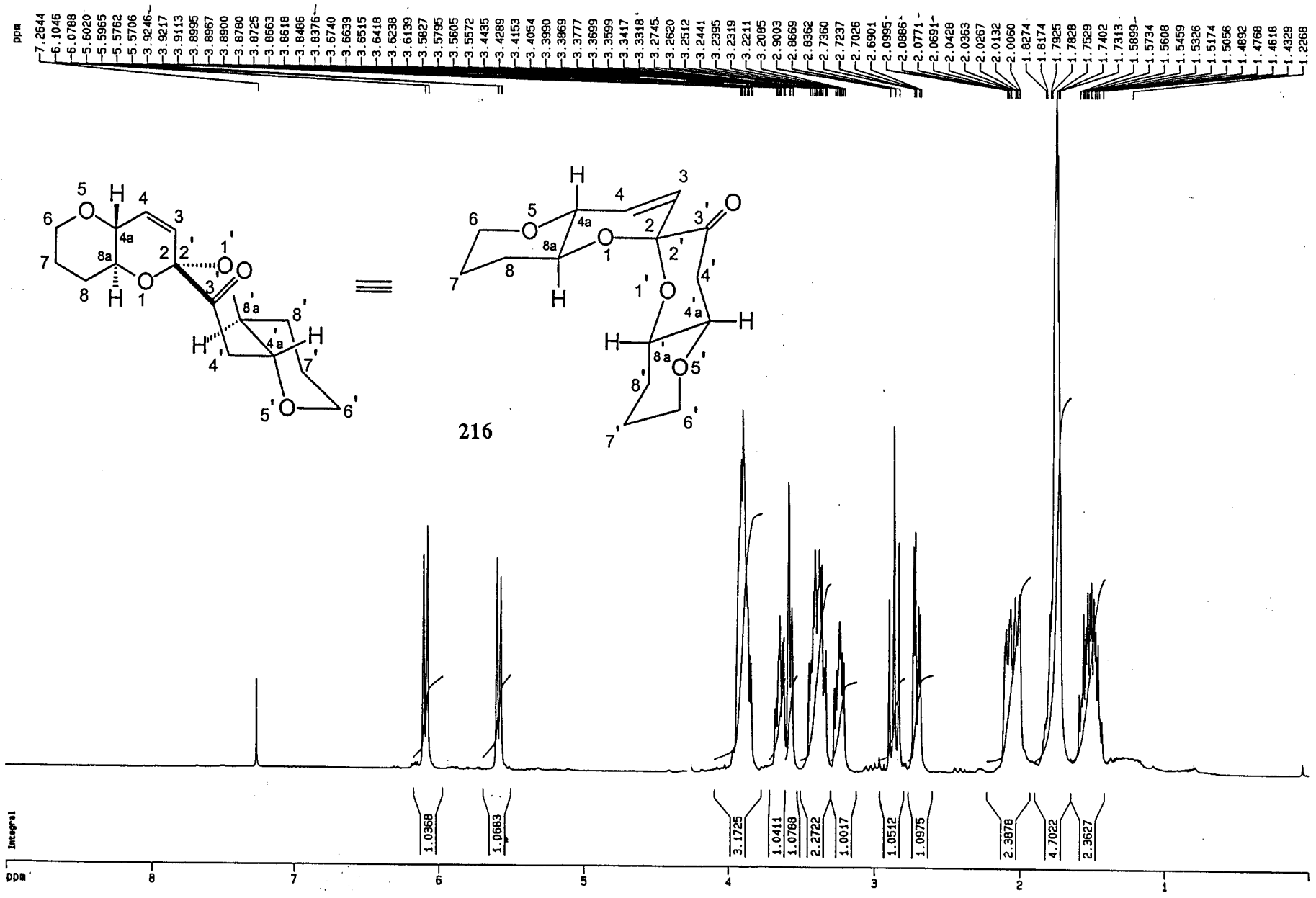
211

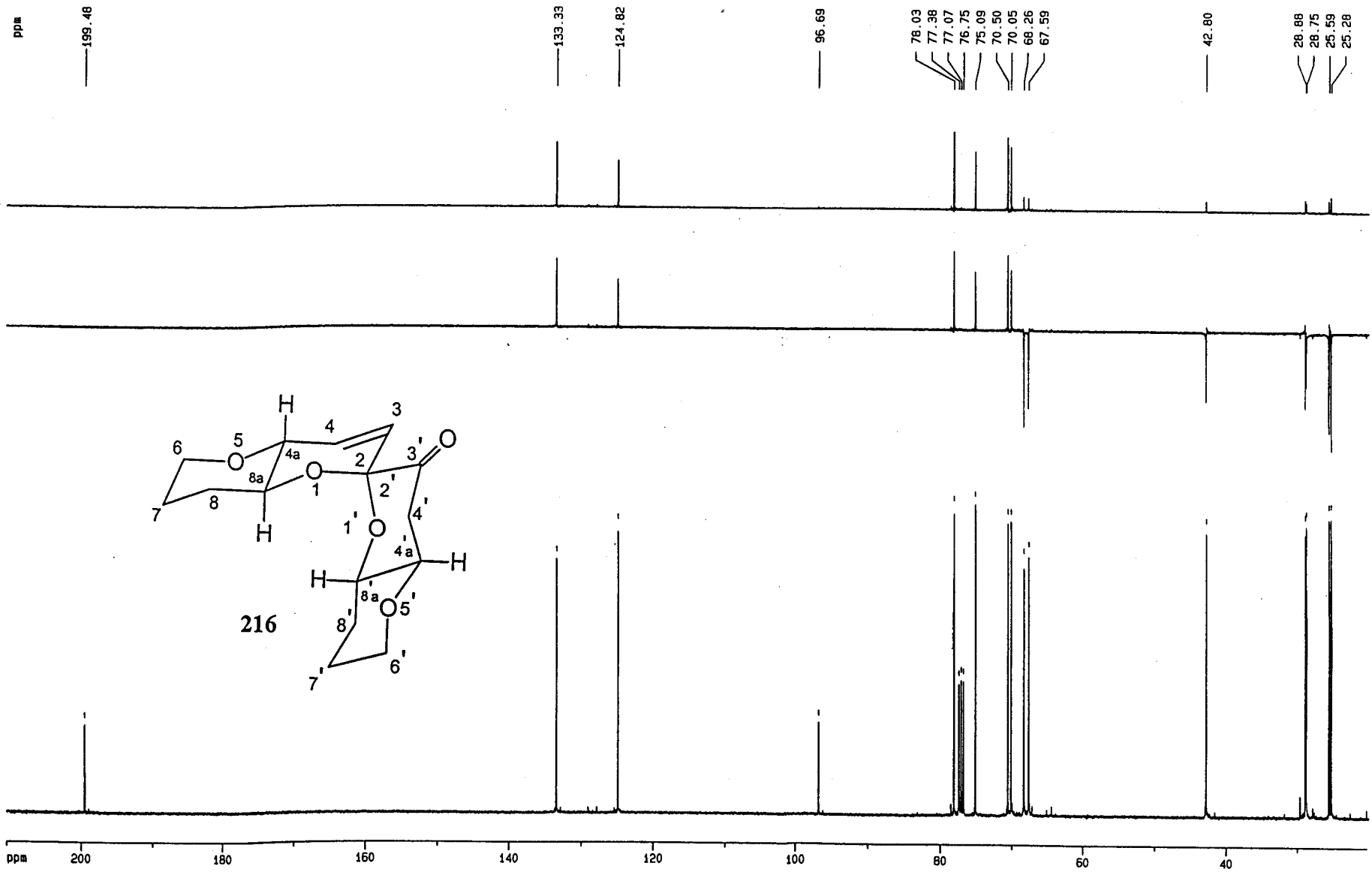


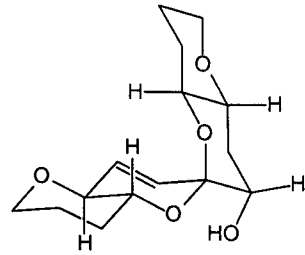
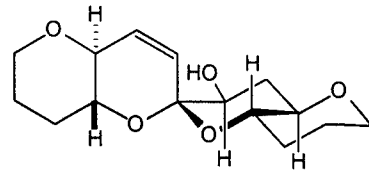




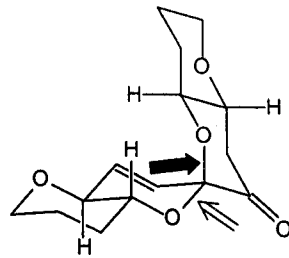




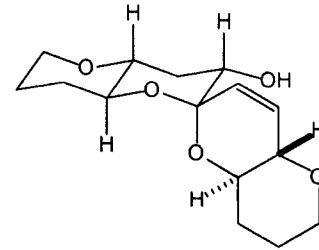
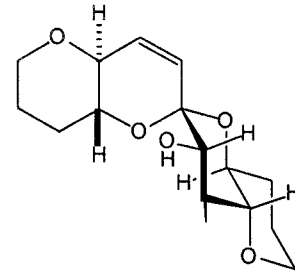




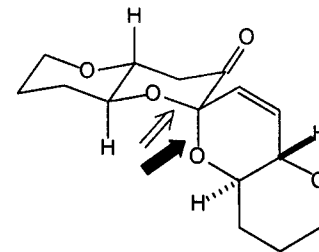
217



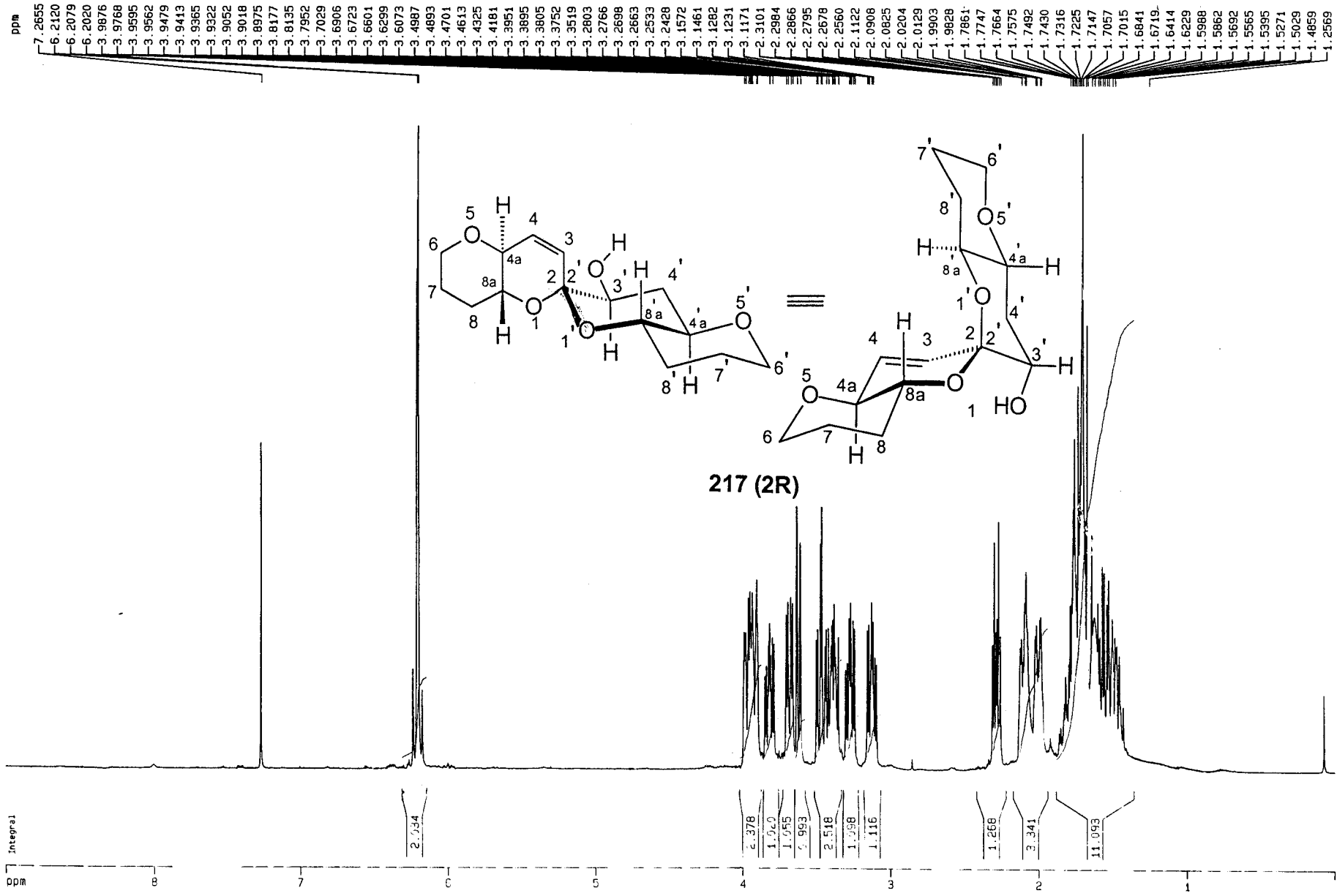
219

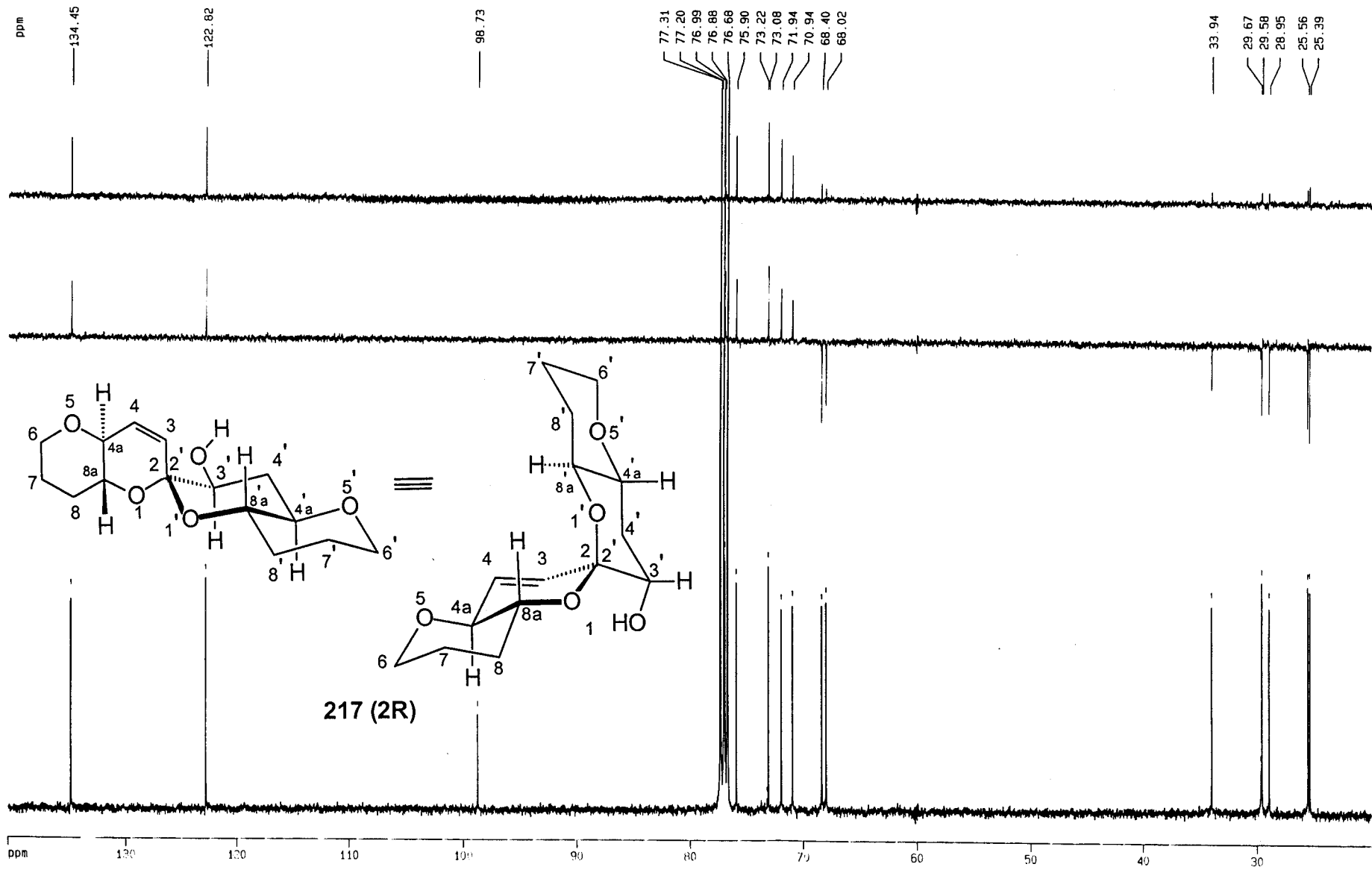


218



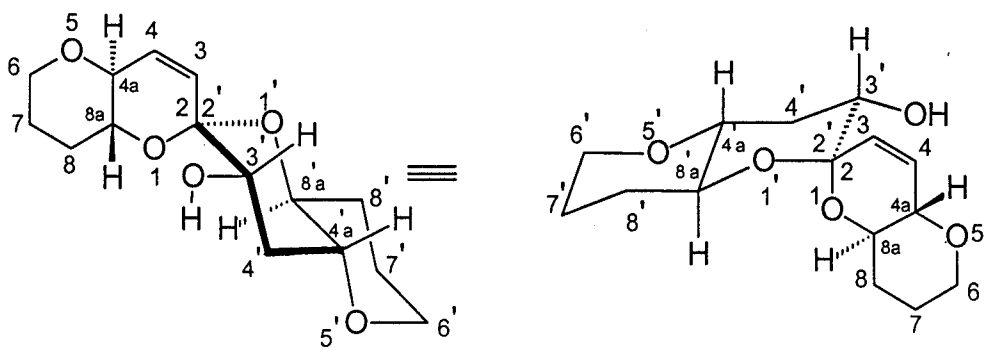
220



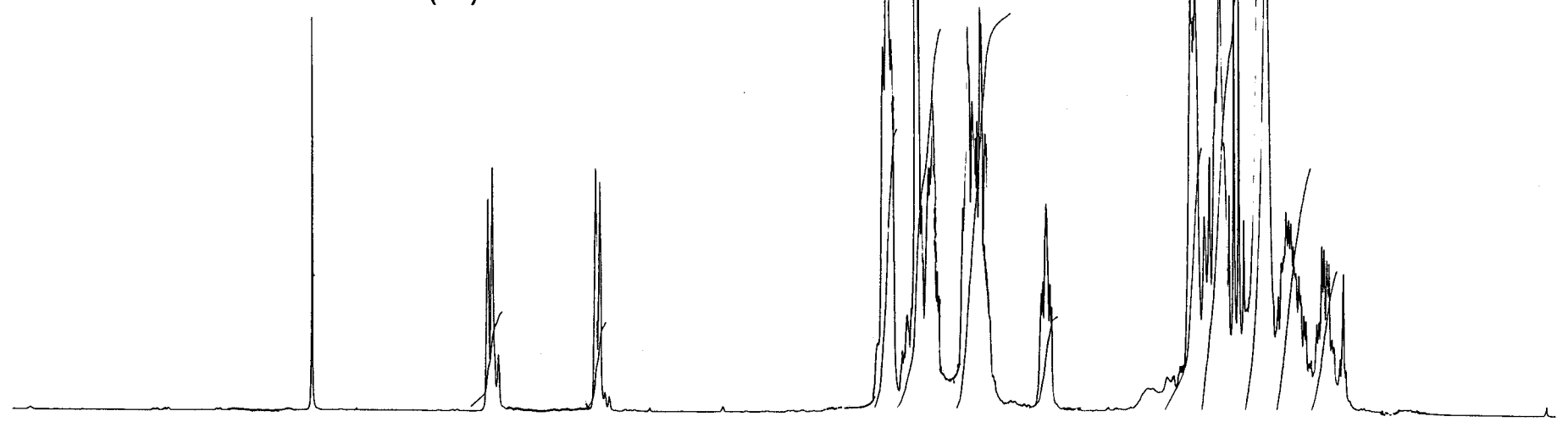


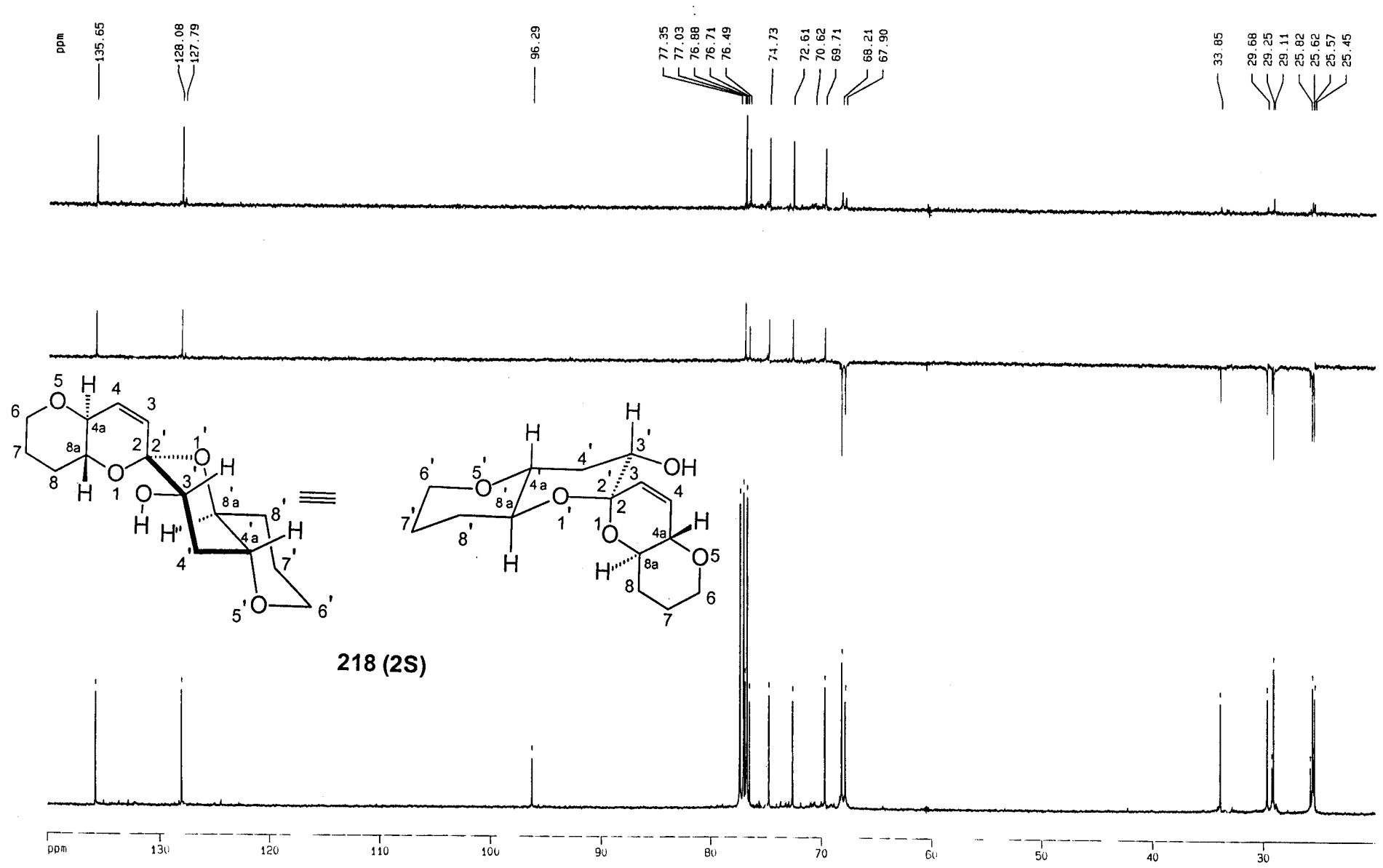
217 (2R)

ppm
 7.2652
 6.2351
 6.2097
 6.0133
 5.9303
 5.9254
 5.9042
 5.6075
 5.5821
 4.0077
 3.9264
 3.9004
 3.8761
 3.7889
 3.7843
 3.7788
 3.7613
 3.7349
 3.7236
 3.7150
 3.7010
 3.6936
 3.6617
 3.6509
 3.6378
 3.6100
 3.5999
 3.4590
 3.4302
 3.4246
 3.4052
 3.3863
 3.3757
 3.3570
 3.3503
 3.3293
 3.3220
 3.3086
 3.0024
 2.9921
 2.9729
 2.9502
 2.9403
 2.1337
 2.1277
 2.1166
 2.1057
 2.0533
 2.0241
 2.0224
 1.9892
 1.9778
 1.9662
 1.9595
 1.9392
 1.9088
 1.8799
 1.8512
 1.8223
 1.8014
 1.7088
 1.7011
 1.6178
 1.6010
 1.5876
 1.5731
 1.5577
 1.5438
 1.5295
 1.5153
 1.4979
 1.4854
 1.4677
 1.4554
 1.3928
 1.3796
 1.3638
 1.3503
 1.3341
 1.3208
 1.2374

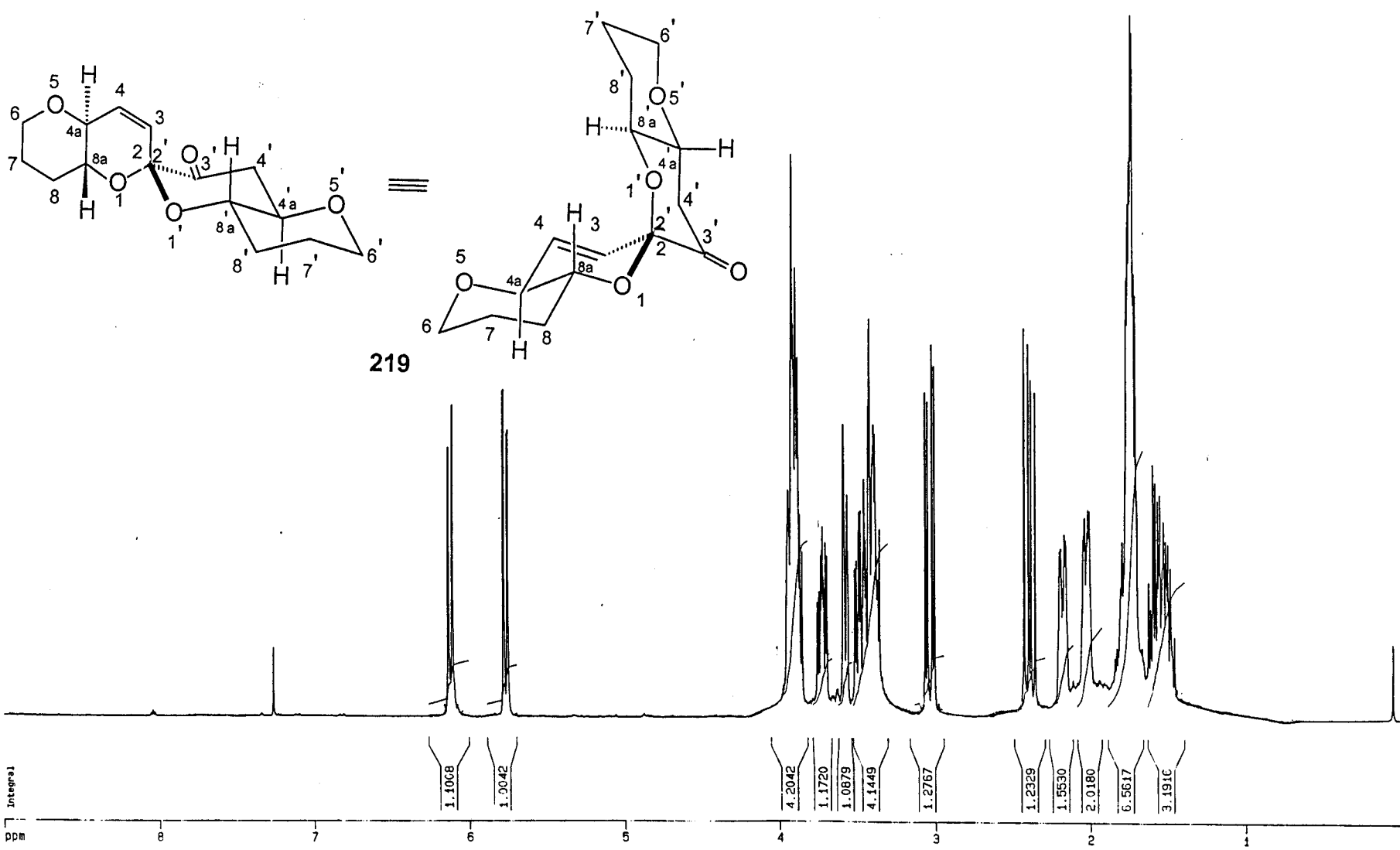


218 (2S)





ppm
 6.1346
 6.1088
 5.7891
 5.7830
 5.7634
 5.7573
 3.9520
 3.9477
 3.9421
 3.9244
 3.9136
 3.9093
 3.8994
 3.8885
 3.8846
 3.8734
 3.8575
 3.7370
 3.7309
 3.7265
 3.7085
 3.6981
 3.5957
 3.5911
 3.5861
 3.5731
 3.5687
 3.5636
 3.5096
 3.4935
 3.4830
 3.4616
 3.4518
 3.4333
 3.4243
 3.4152
 3.4089
 3.4039
 3.3992
 3.3962
 3.3904
 3.3838
 3.3619
 3.0679
 3.0521
 3.0247
 3.0089
 2.4303
 2.4031
 2.3871
 2.3599
 2.1995
 2.1920
 2.1691
 2.1612
 2.0480
 2.0402
 2.0250
 2.0186
 2.0095
 1.7986
 1.7882
 1.7784
 1.7680
 1.7601
 1.7511
 1.7421
 1.7333
 1.7225
 1.7123
 1.7048
 1.5981
 1.5842
 1.5687
 1.5610
 1.5550
 1.5333
 1.5172
 1.5032



219

199.55

134.20

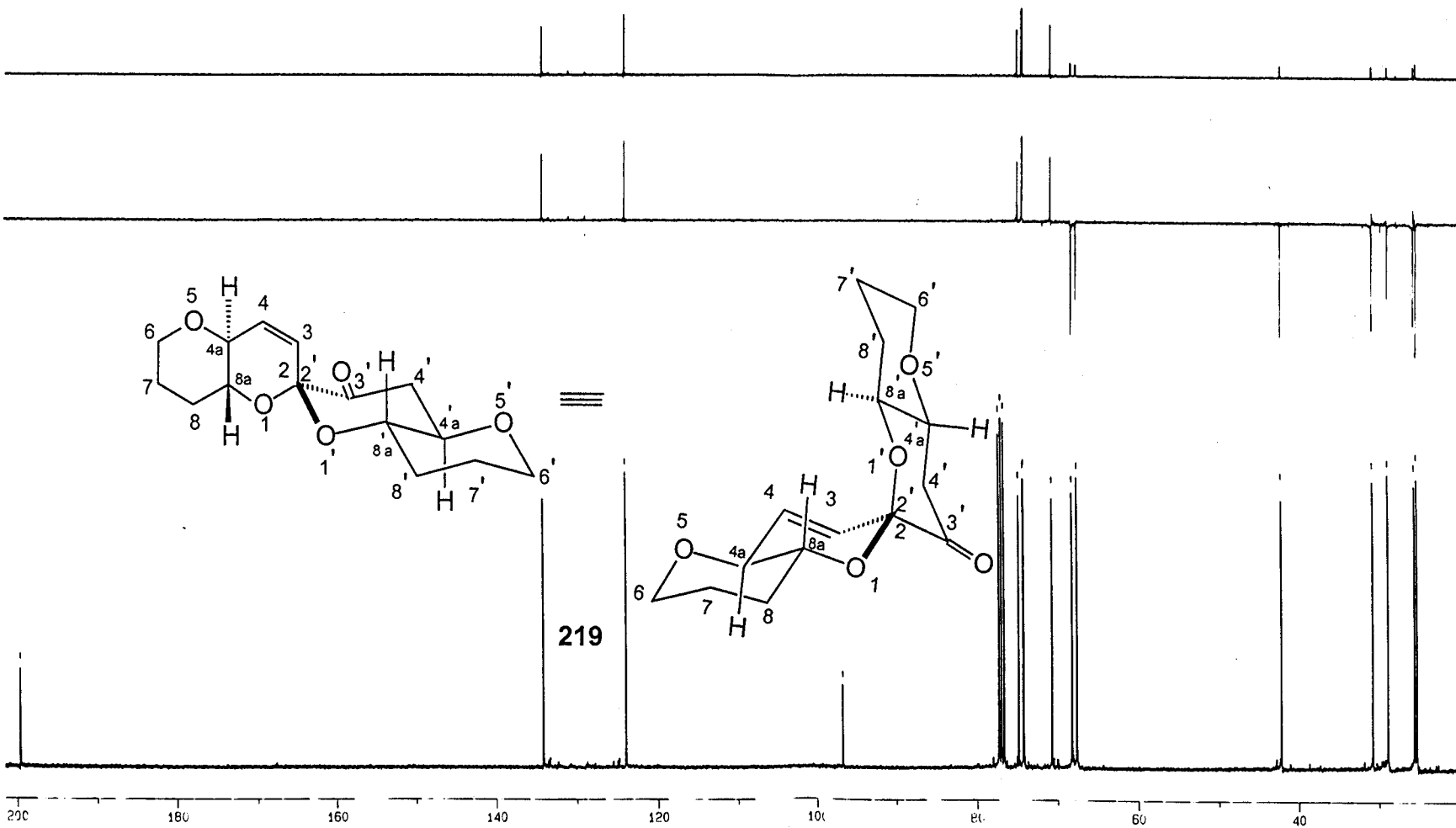
123.98

96.78

77.35
77.04
76.72
74.92
74.35
74.28
70.75
68.28
67.68

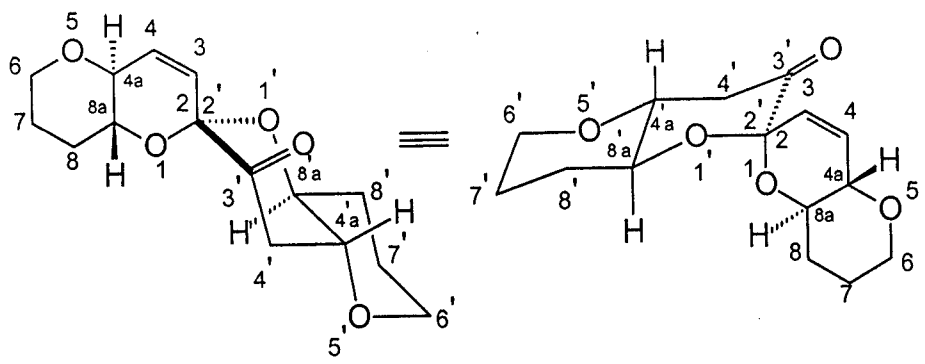
42.19

30.79
28.86
25.58
25.29

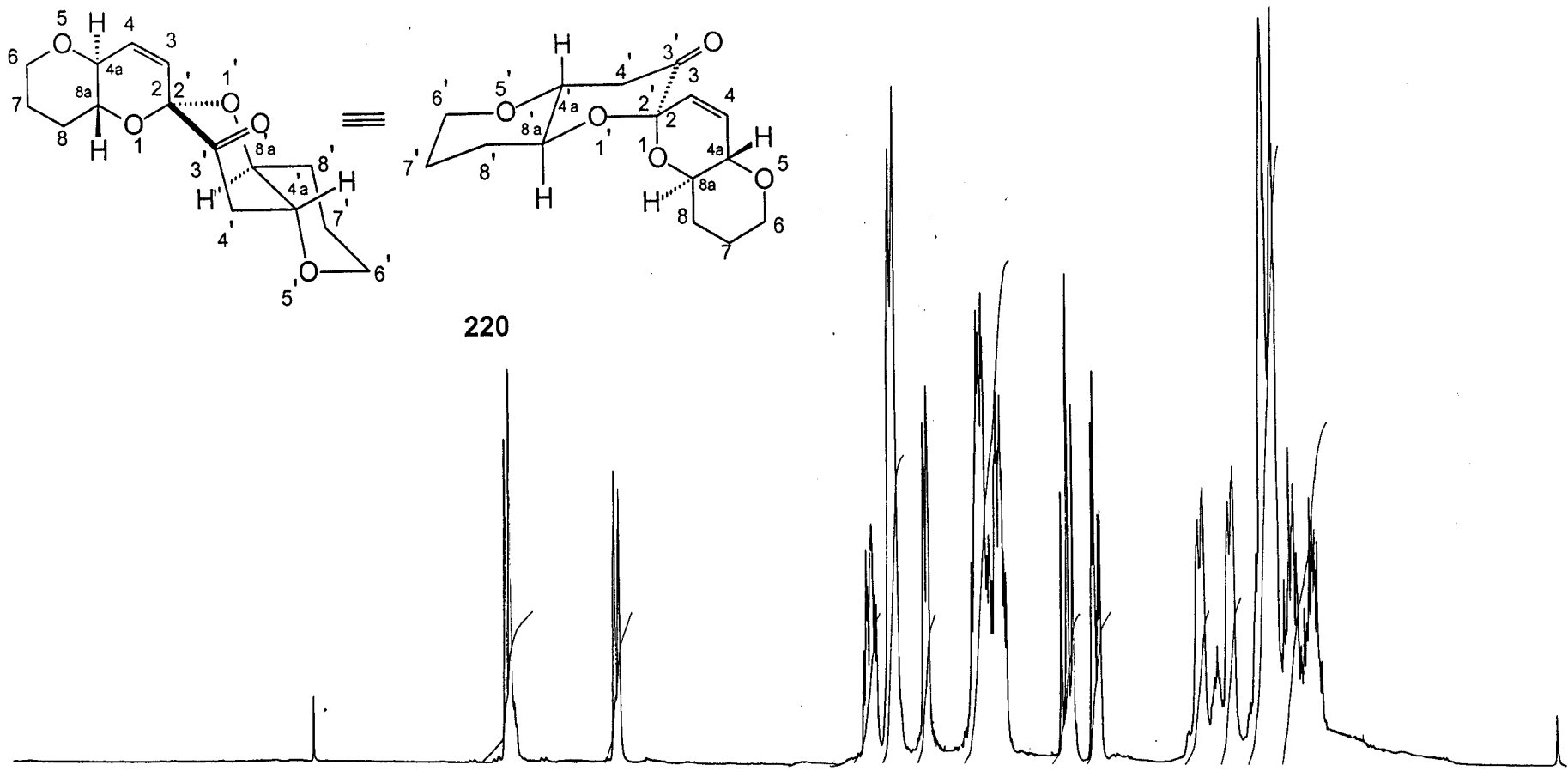


ppm

6.1541
6.1279
5.5243
5.5184
5.4985
5.4926
5.2796
4.0701
4.0543
4.0458
4.0286
4.0217
4.0050
3.9940
3.9151
3.8874
3.7168
3.6953
3.4425
3.4213
3.4072
3.3956
3.3791
3.3710
3.3531
3.3424
3.3355
3.3240
3.3078
3.2977
3.2856
3.2750
3.2681
3.2571
3.2442
2.9285
2.8938
2.8630
2.7523
2.7400
2.7172
2.7049
2.1296
2.1188
2.1069
2.0995
2.0325
2.0166
2.0003
1.9529
1.9418
1.9319
1.924
1.7899
1.7593
1.7535
1.7469
1.7373
1.7300
1.6942
1.6857
1.6747
1.6467
1.6285
1.6147
1.6010
1.5850
1.5734
1.5573
1.5286
1.5103
1.4947
1.4807
1.4660
1.4517
1.4368
1.4077
1.2774
1.2317

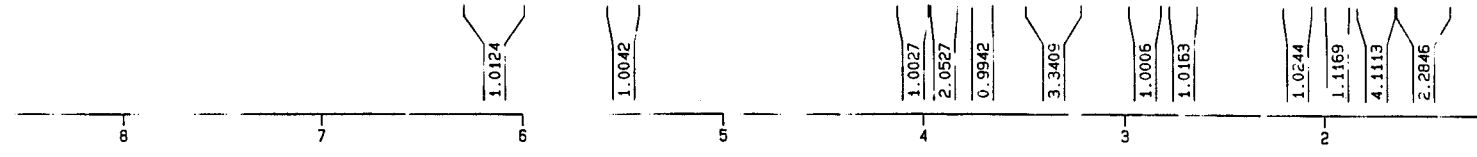


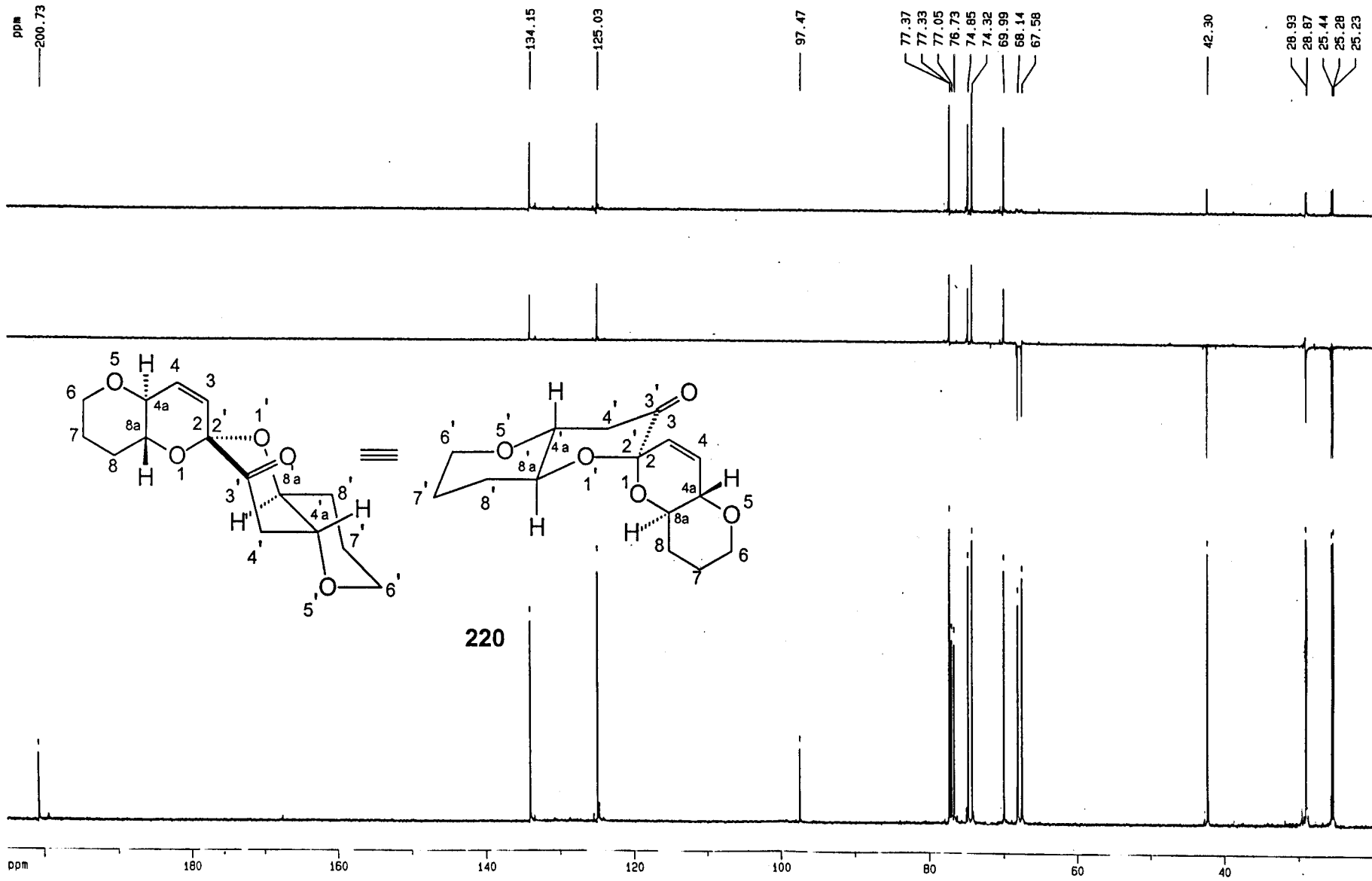
220



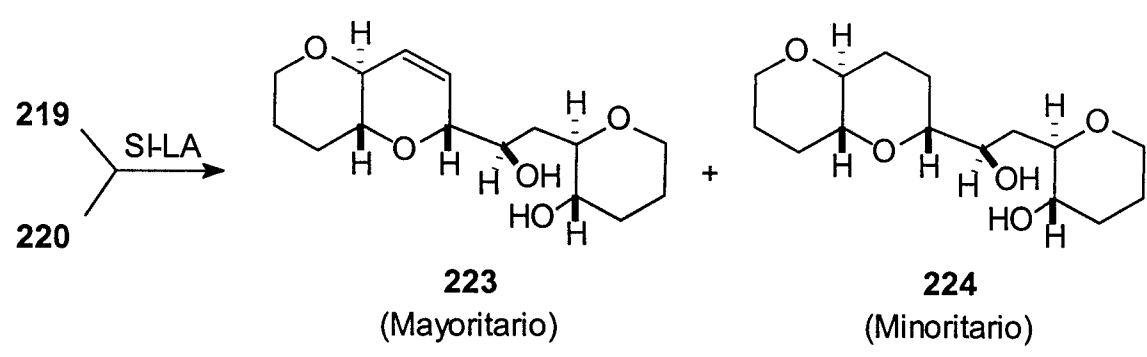
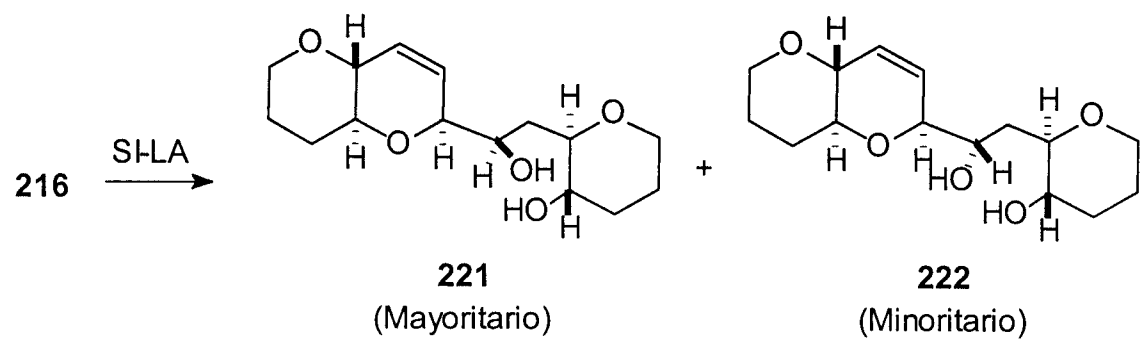
Integral

ppm



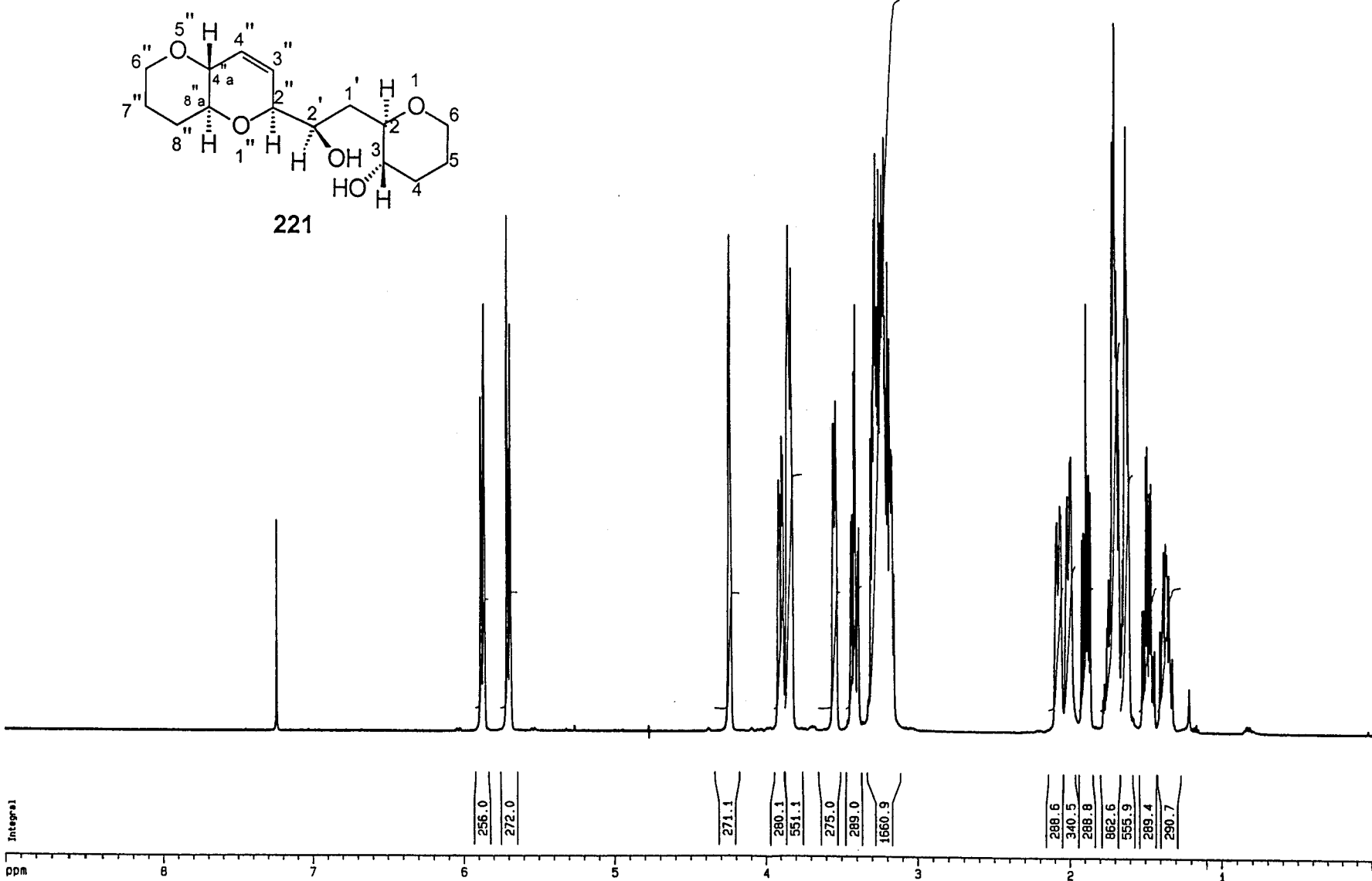


Esquema 34



Integral

ppm



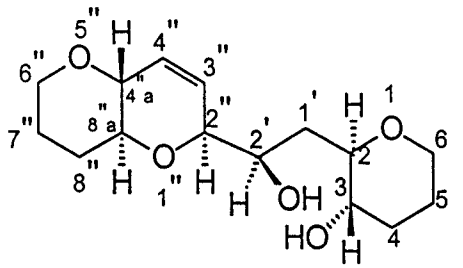
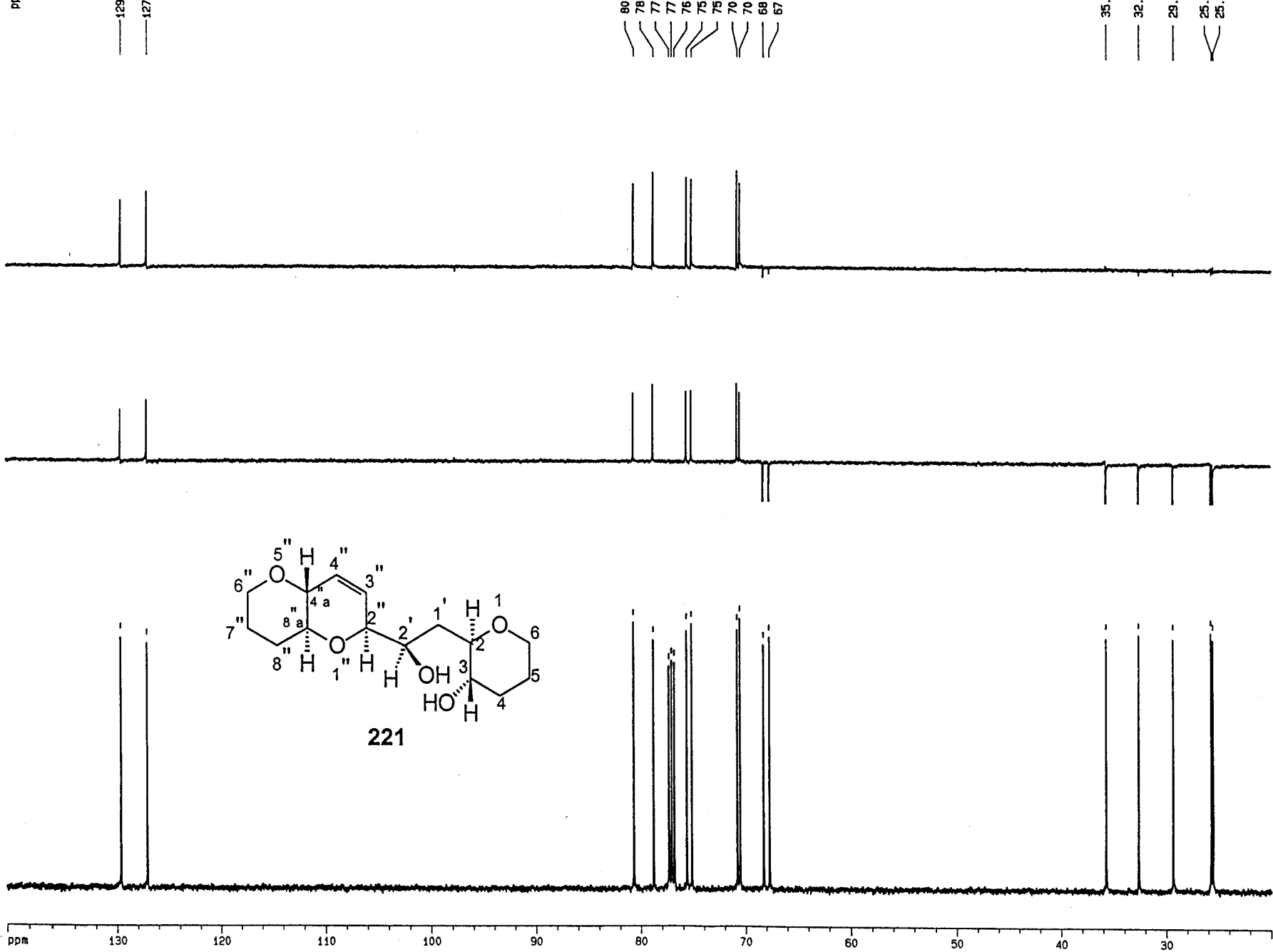
221

ppm

7.2395

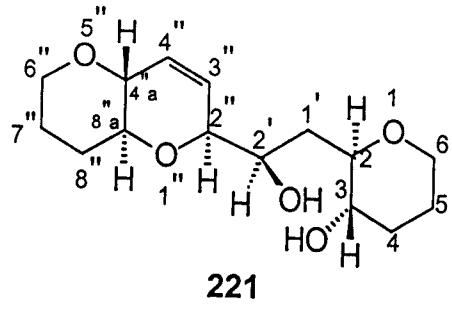
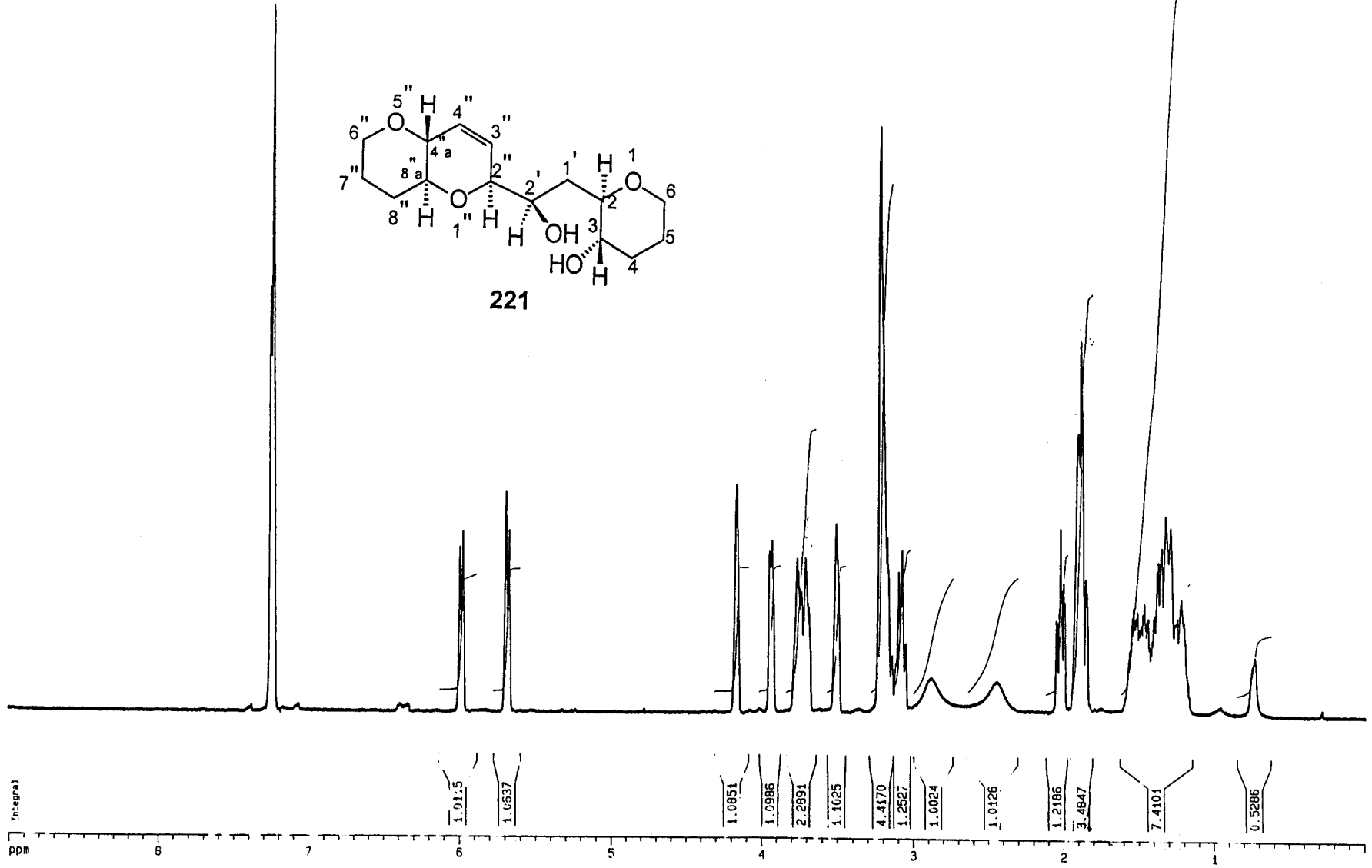
5.8836
5.8628
5.7119
5.7080
5.7040
5.6910
5.6872
5.6831

4.2454
4.2419
4.2385
3.8934
3.8507
3.8443
3.8344
3.8307
3.8267
3.4172
3.4100
3.2945
3.2863
3.2790
3.2657
3.2568
3.2449
3.2367
3.2284
3.2217
3.2141
3.2056
3.1975
3.1861
1.9954
1.8950
1.7224
1.7190
1.7096
1.7053
1.7004
1.6929
1.6806
1.6767
1.6308
1.6227
1.6149
1.4983
1.4877
1.4642
1.3450



ppm

Integrat
ppm



7.24244
7.22341

5.99185
5.97123
5.89165
5.88798
5.68360
5.67077
5.66285

4.16861
4.16456
4.16065
3.94595
3.94250
3.93711
3.93290
3.92738
3.91831
3.75942
3.75185
3.73722
3.70496
3.50462
3.49715
3.49203
3.21567
3.20982
3.20056
3.19352
3.18671
3.16970
3.09637
3.07341
2.02181
2.01324
2.00156
1.99414
1.90154
1.88182
1.85234
1.84413
1.46465
1.37930
1.37198
1.35436
1.34832
1.32387
1.29064
1.22100

1.015

1.0537

1.0851

1.0986

2.2891

1.1025

4.4170

1.2527

1.0024

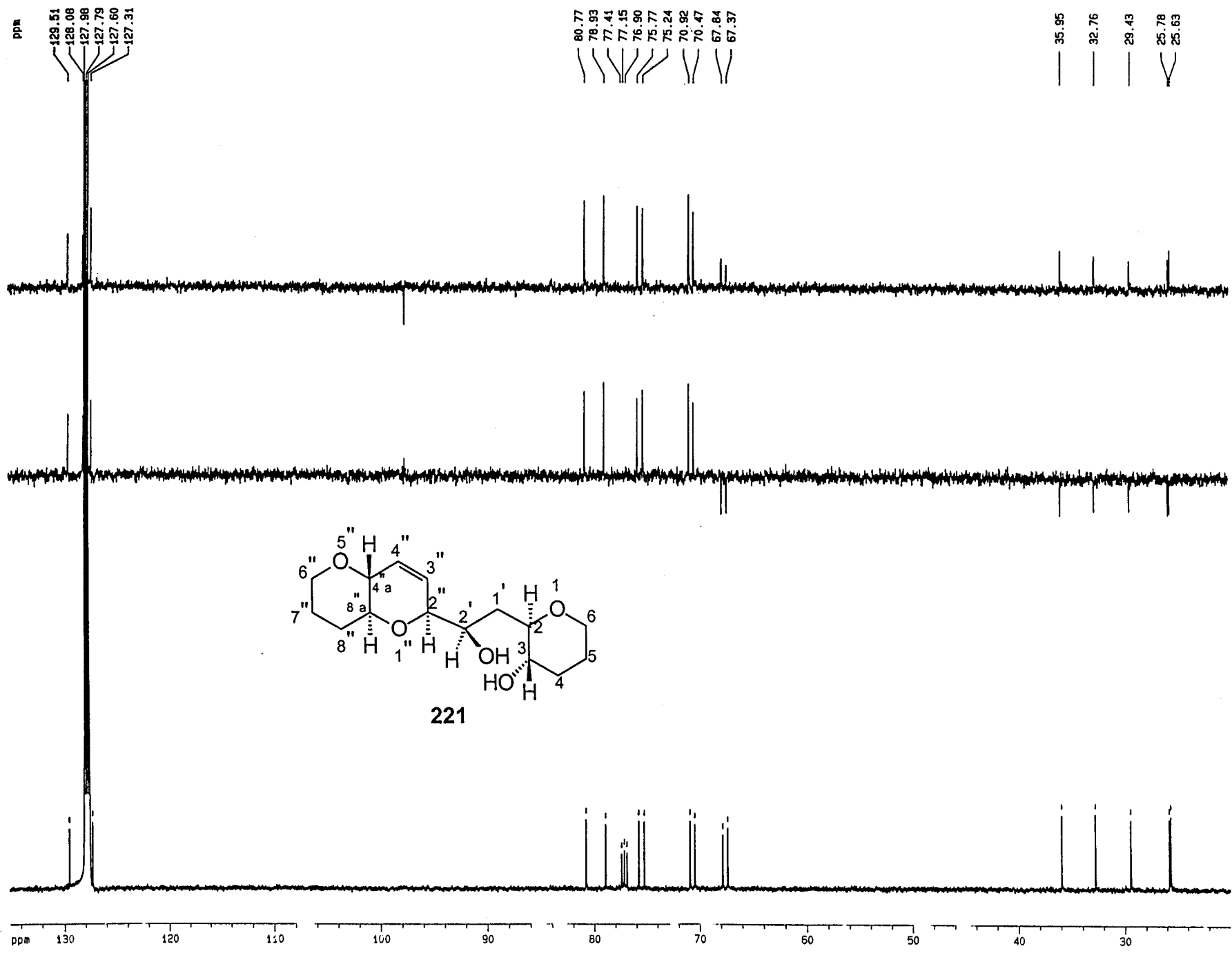
1.0126

1.2186

3.4847

7.4101

0.5286

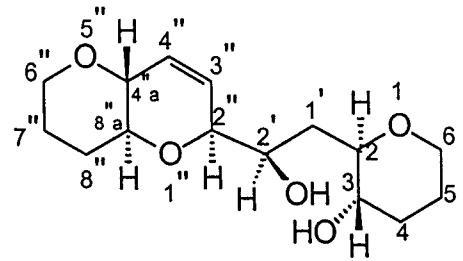


ppm

129.51
128.08
127.98
127.79
127.60
127.31

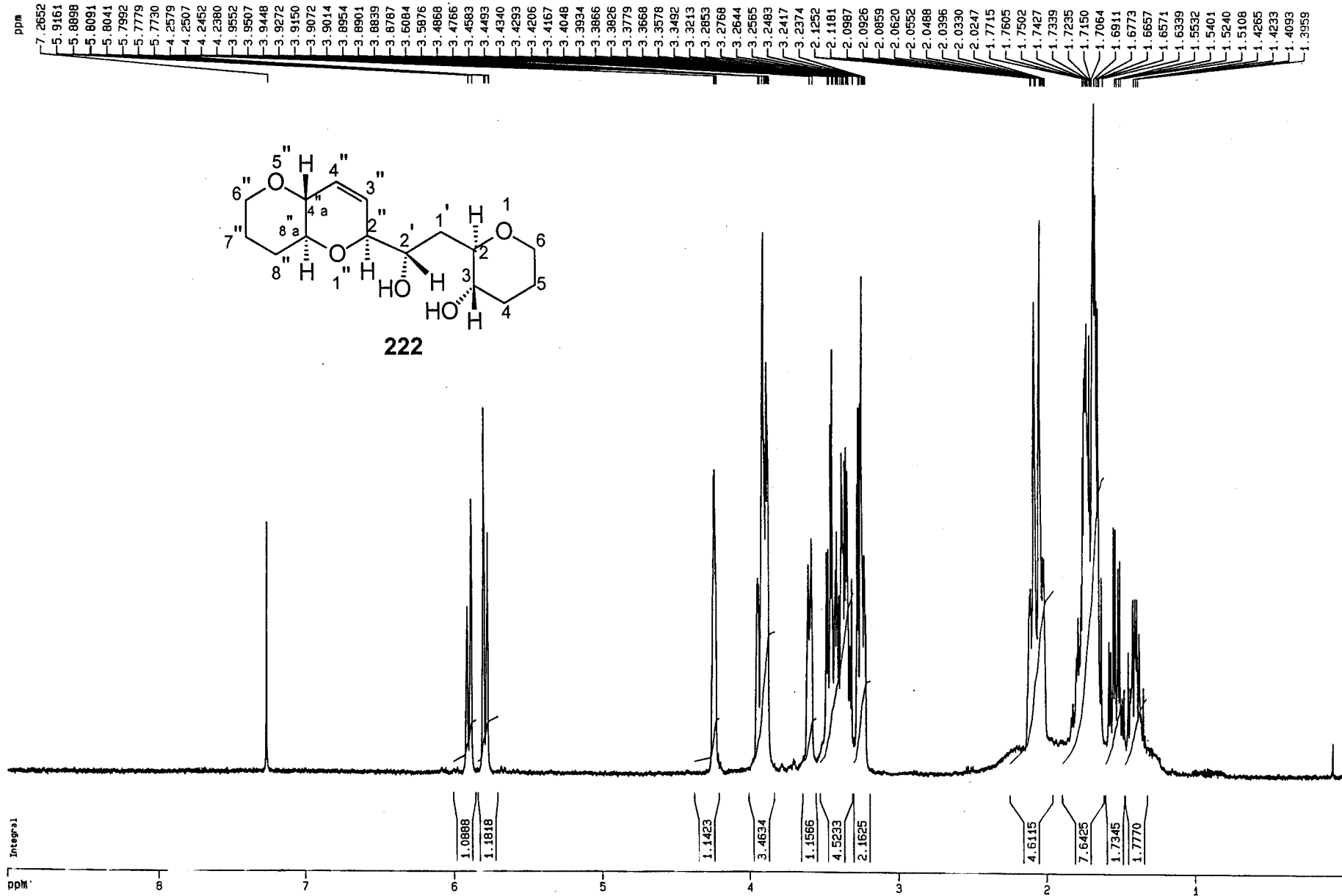
80.77
78.93
77.41
77.15
76.90
75.77
75.24
70.92
70.47
67.84
67.37

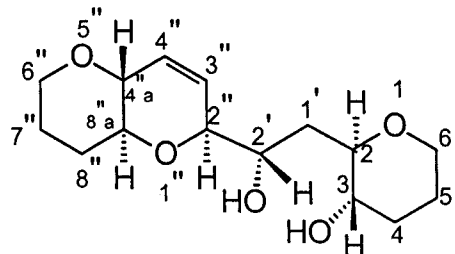
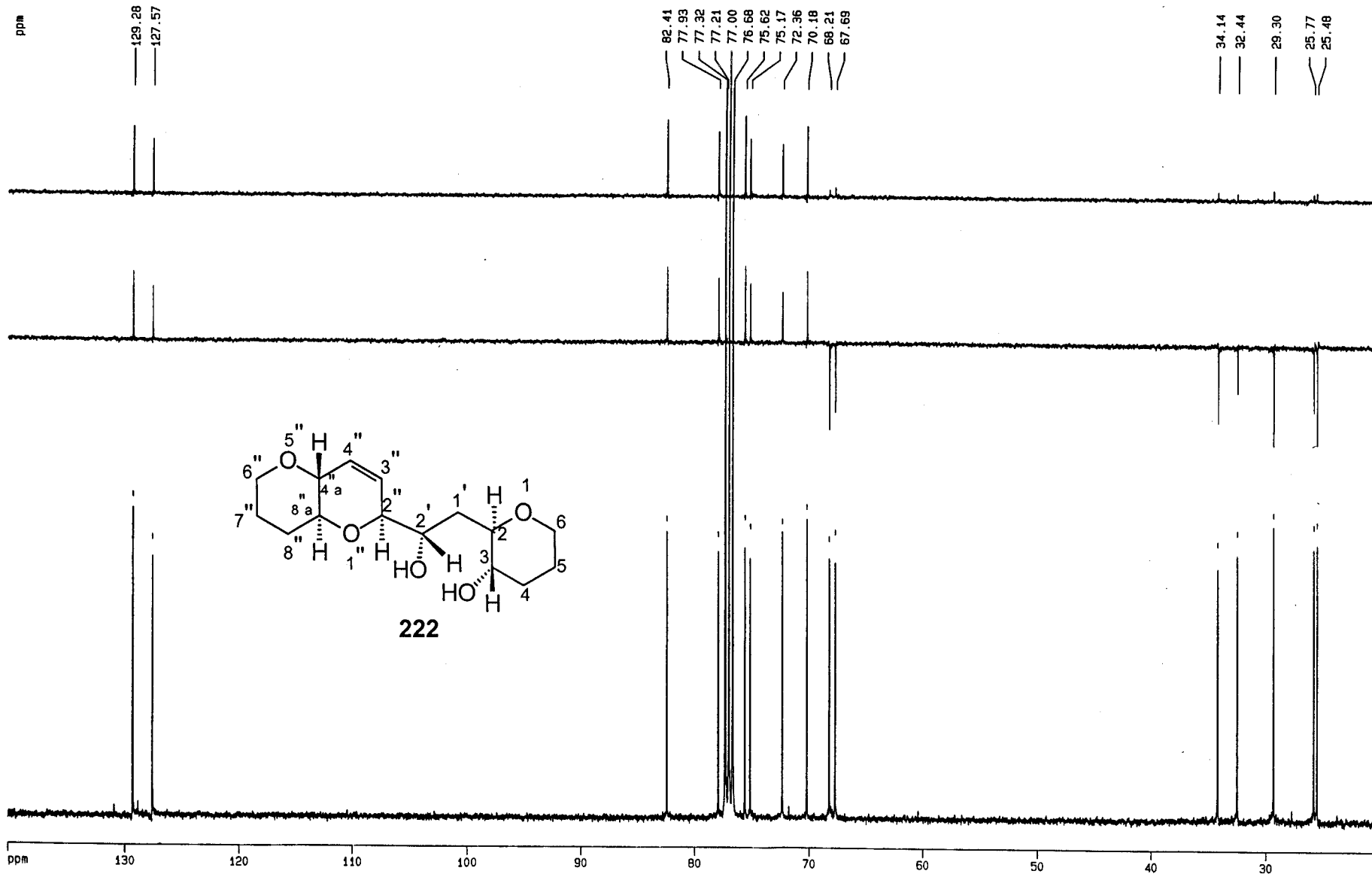
35.95
32.76
29.43
25.78
25.63

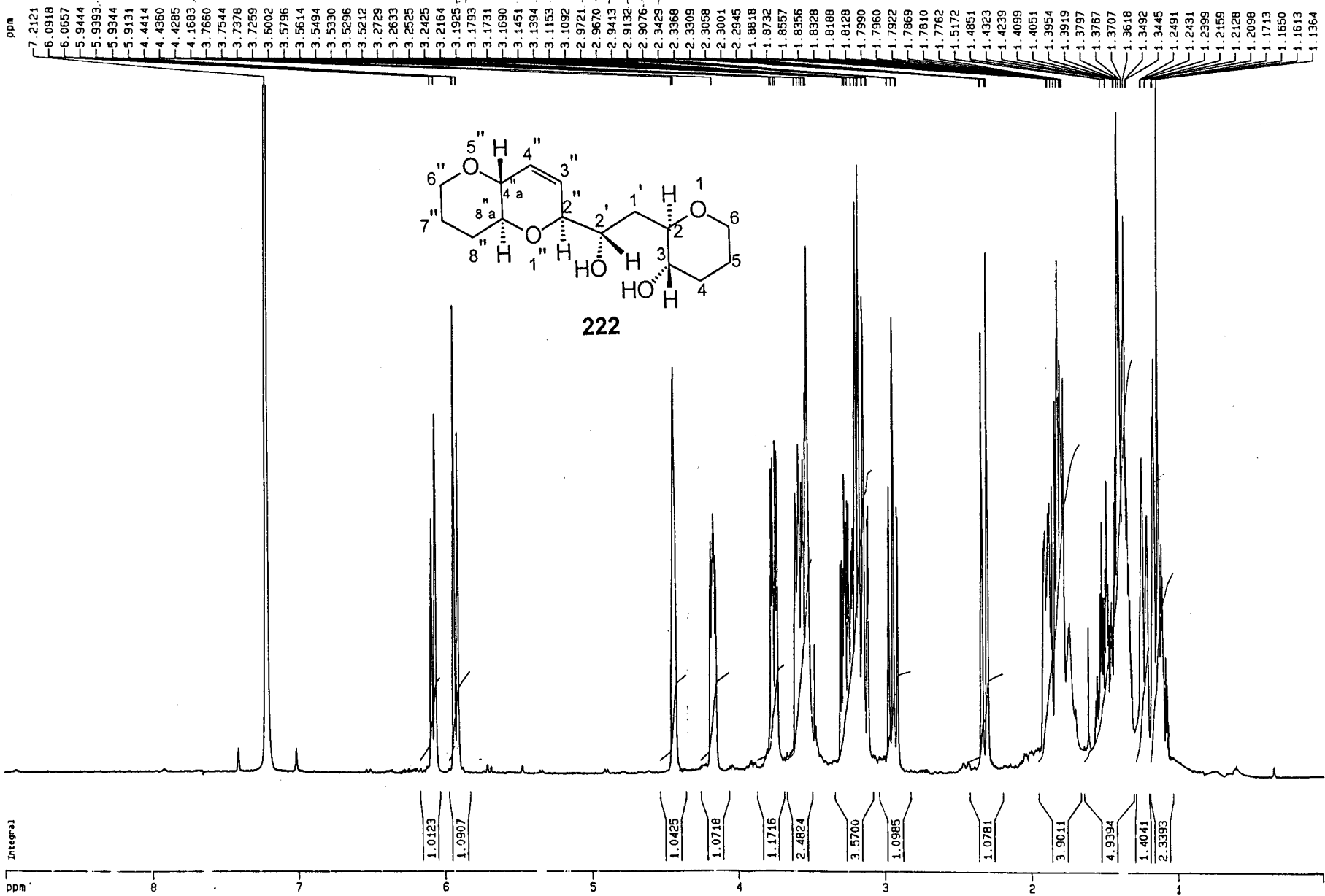


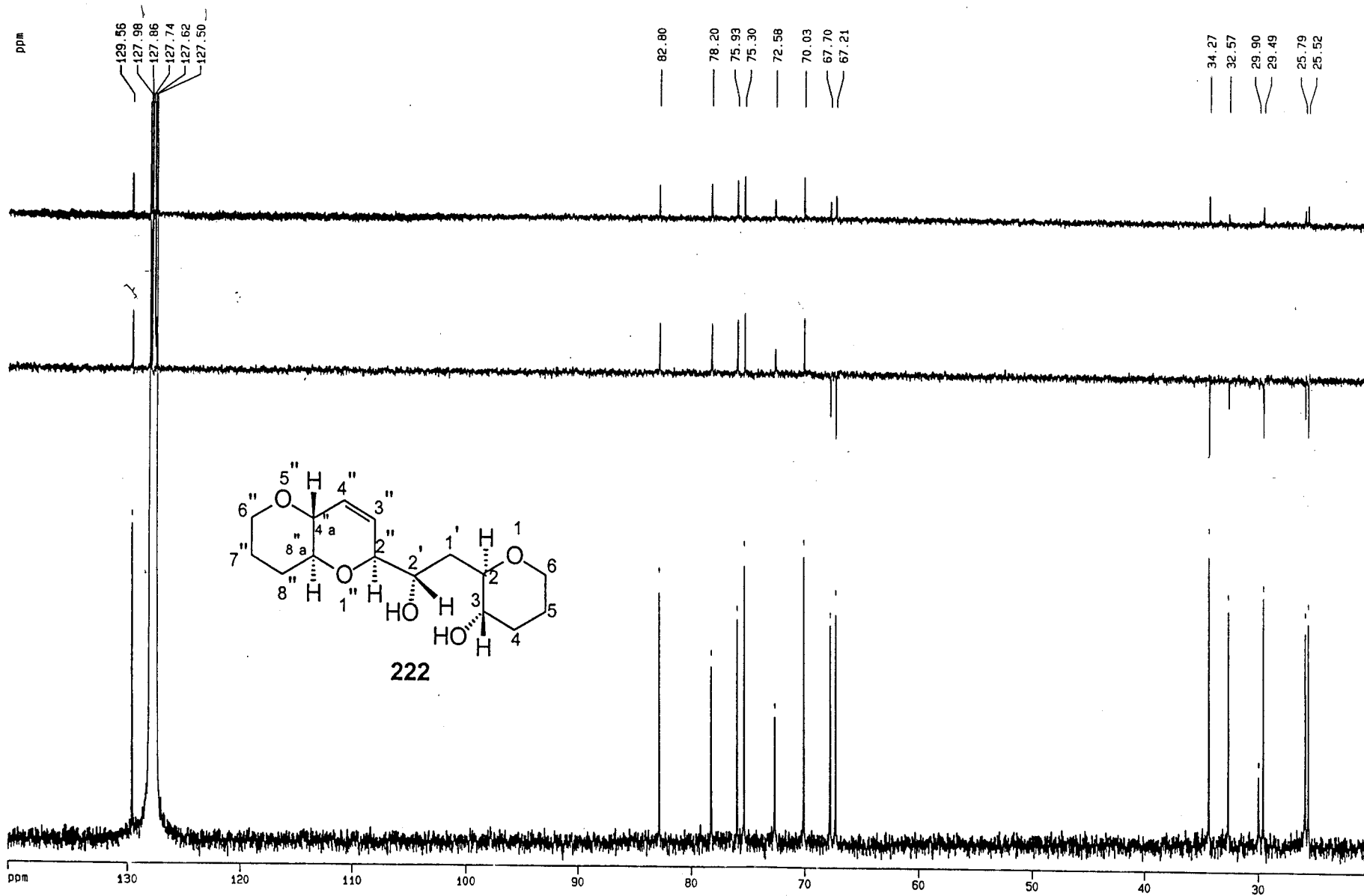
221

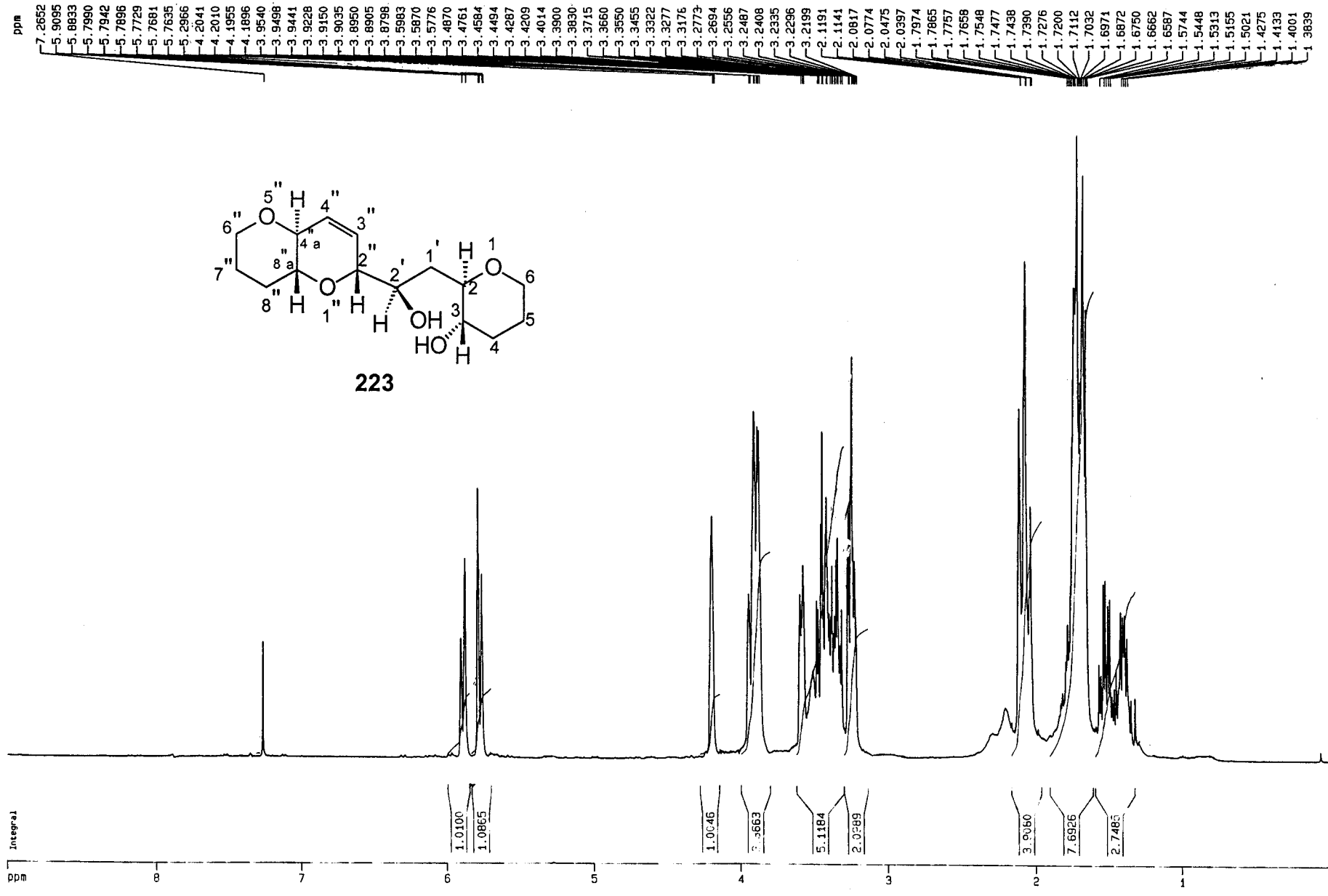
ppm 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30









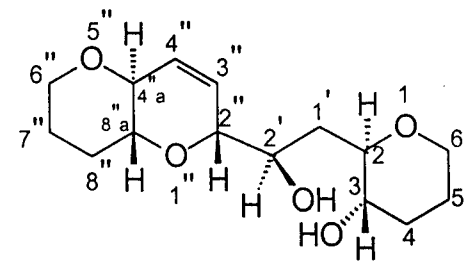


ppm

129.15
127.52

82.71
78.72
77.33
77.01
76.69
75.67
75.13
72.71
70.00
68.22
67.70

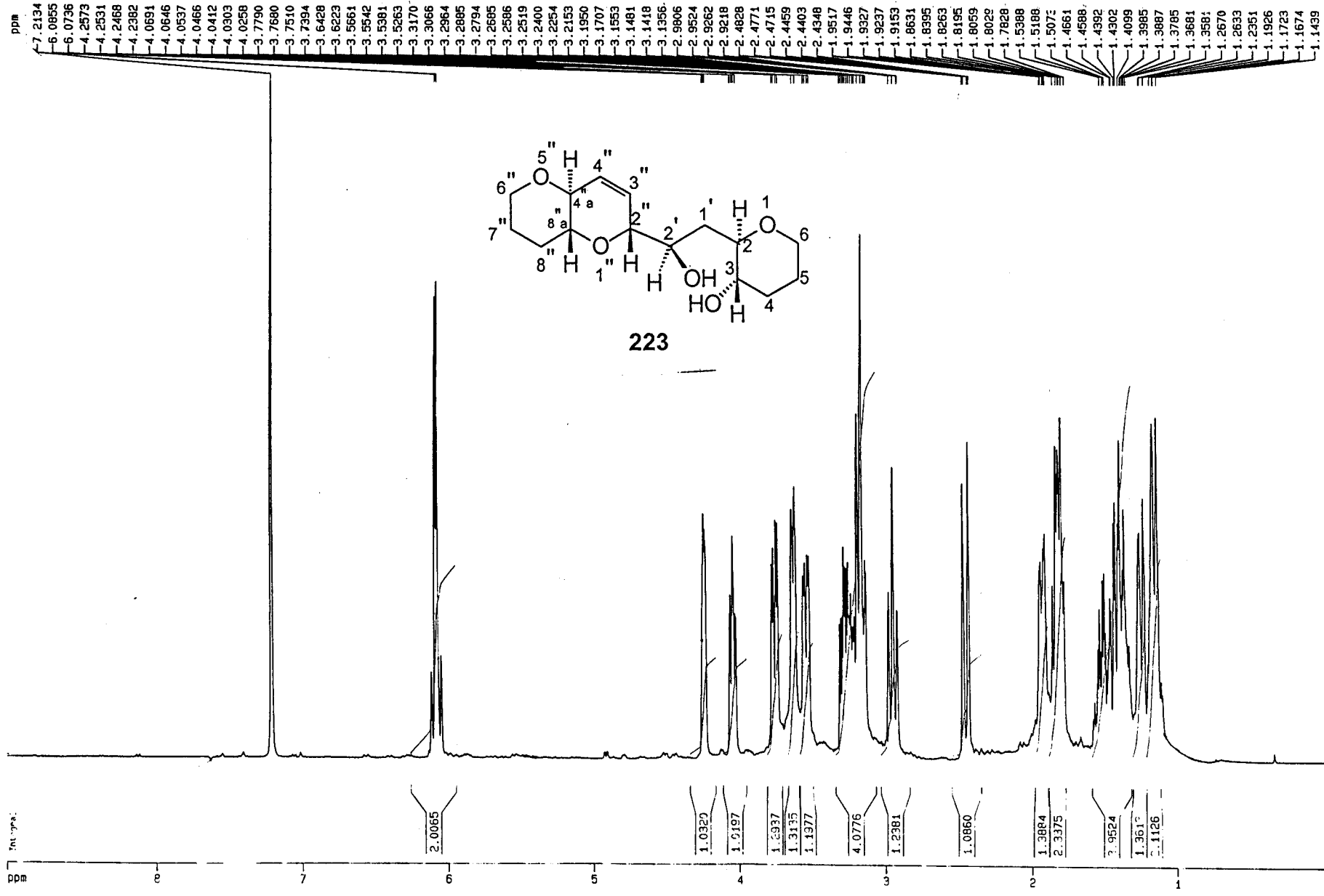
33.80
32.41
29.33
25.77
25.50

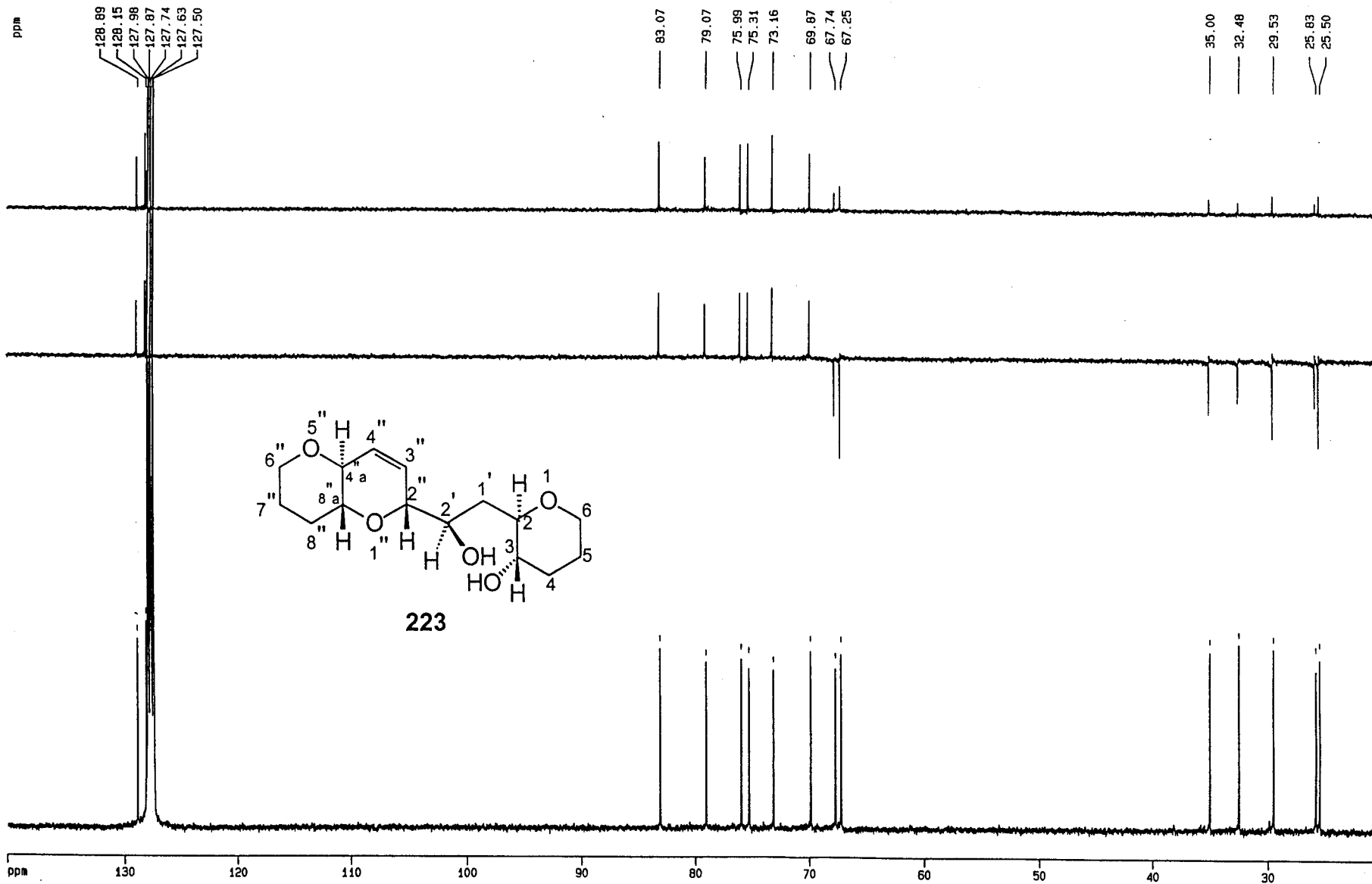


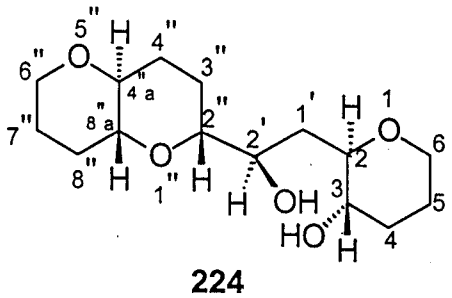
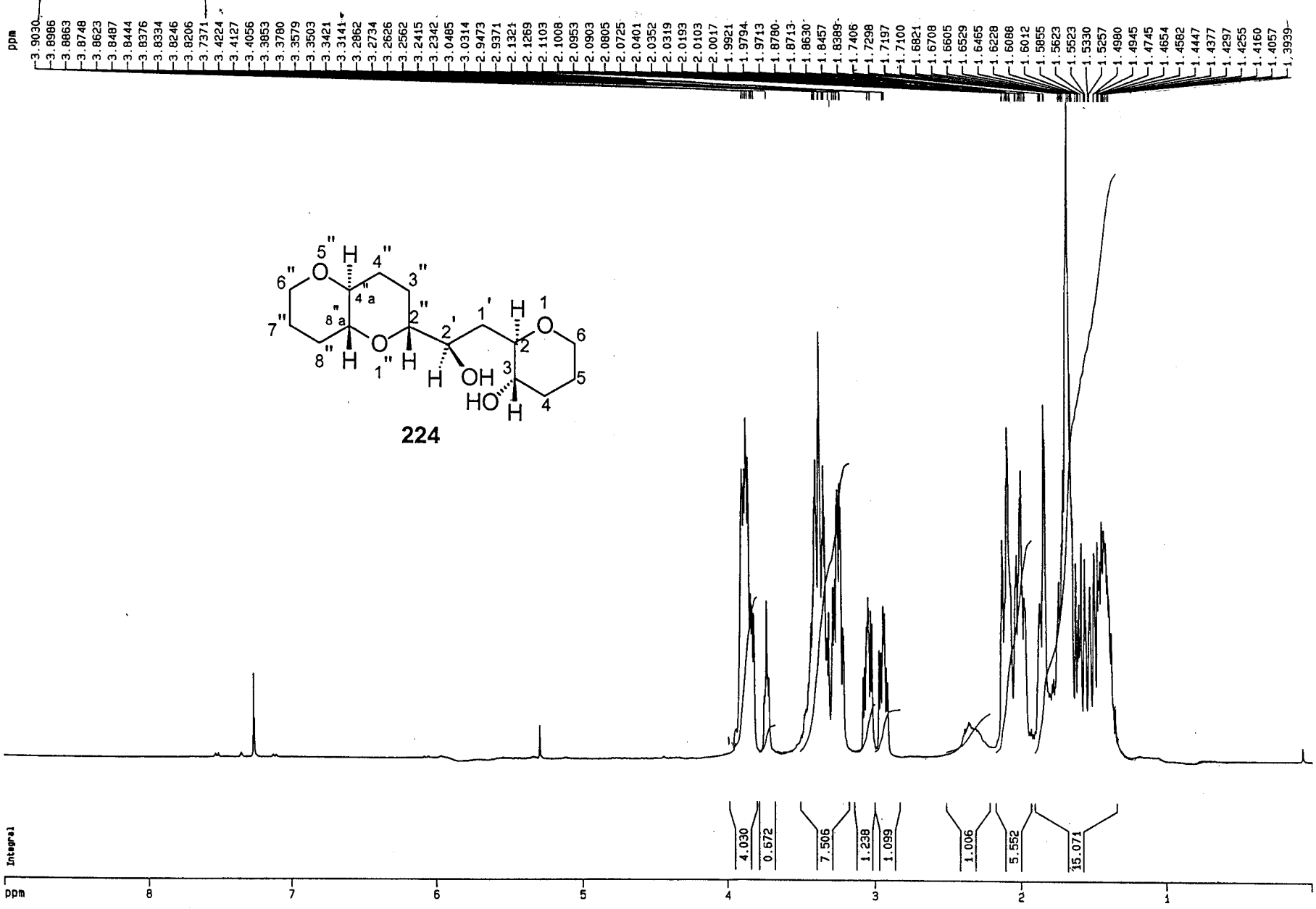
223

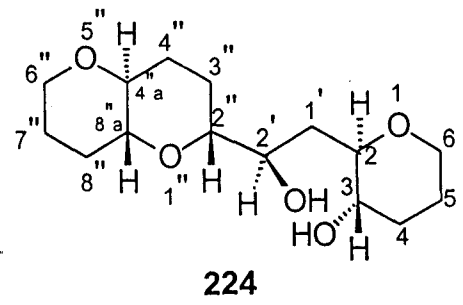
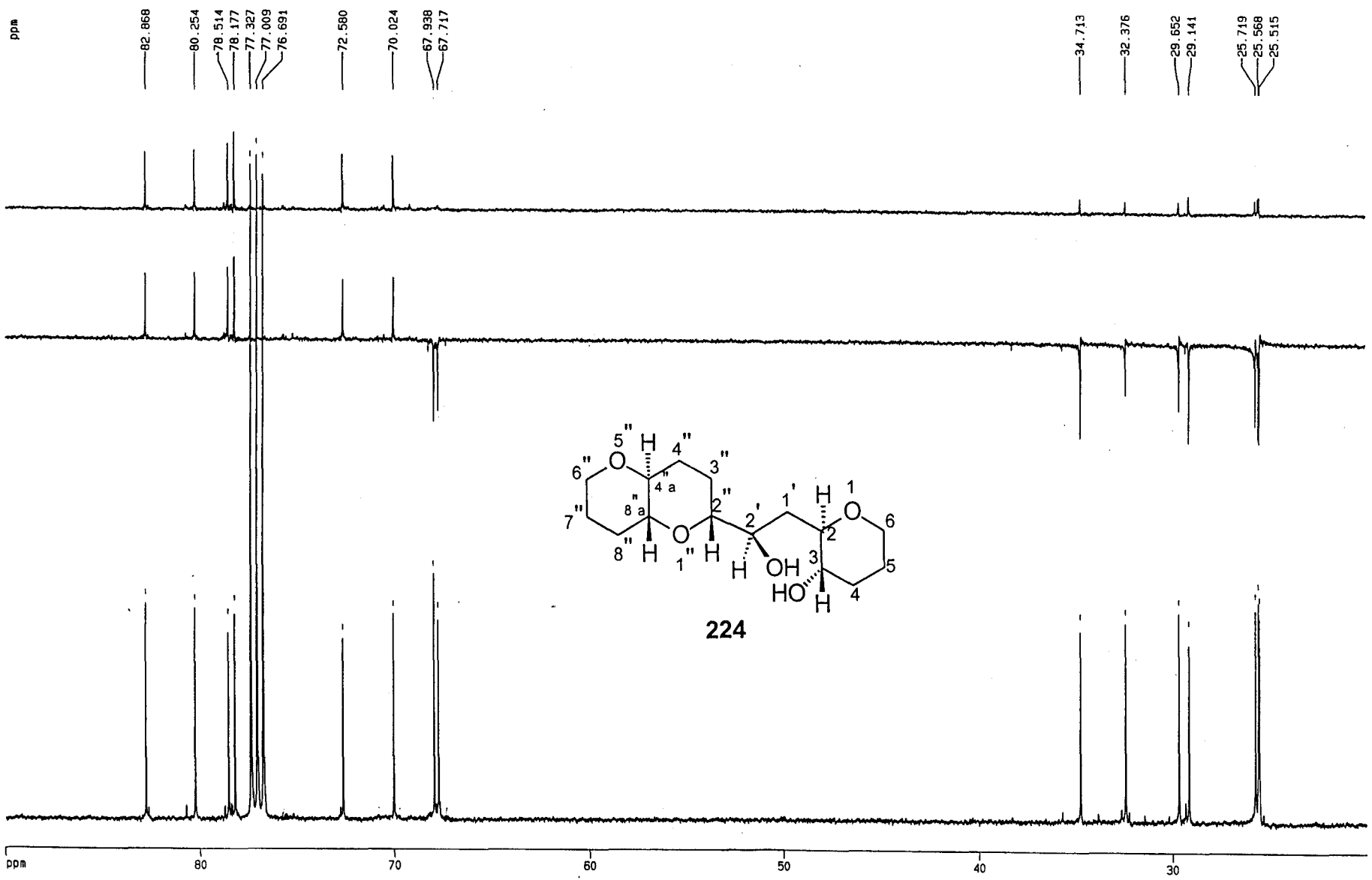
ppm

130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30





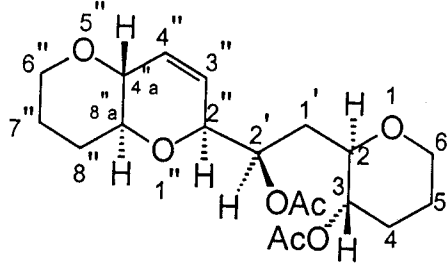




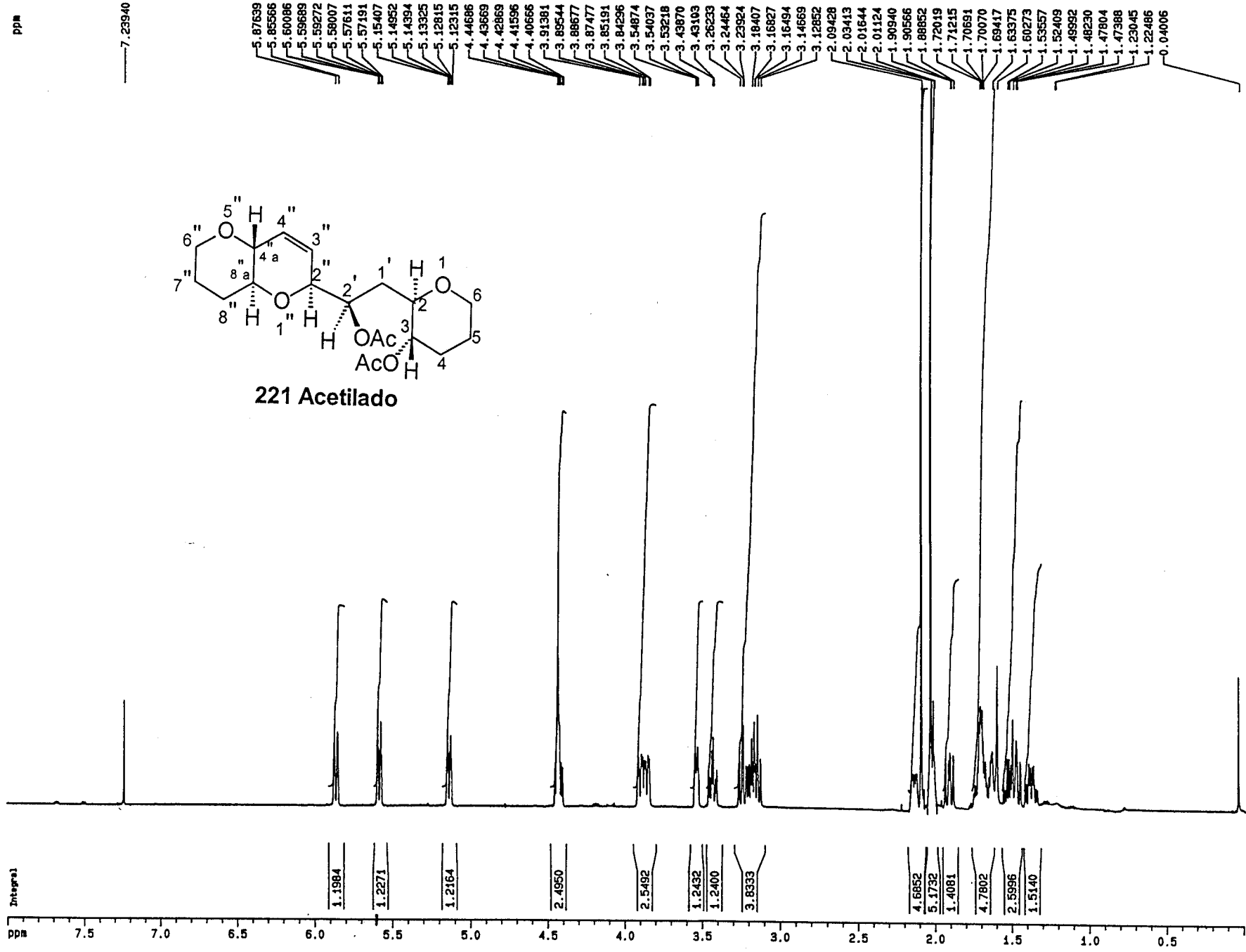
224

ppm

7.23940



221 Acetilado



Integral

ppm

7.5

7.0

6.5

6.0

5.5

5.0

4.5

4.0

3.5

3.0

2.5

2.0

1.5

1.0

0.5

1.1984

1.2271

1.2164

2.4950

2.5492

1.2432

1.2400

3.8333

4.6852

5.1732

1.4081

4.7802

2.5996

1.5140

ppm

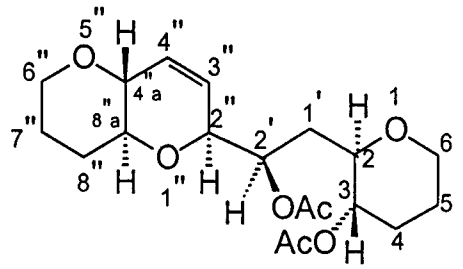
170
170

129
126

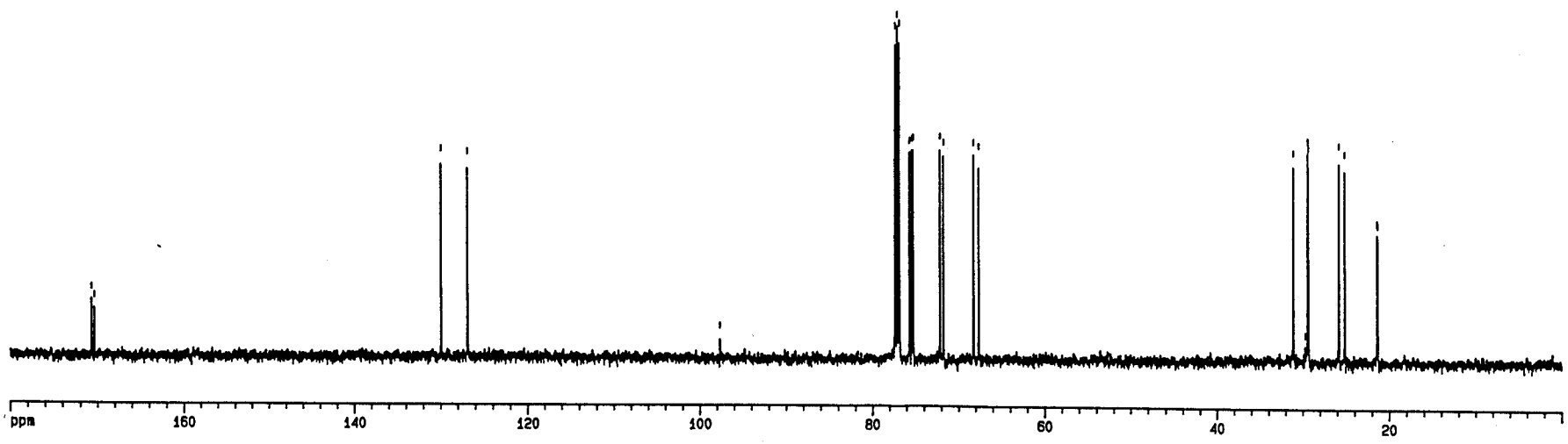
97

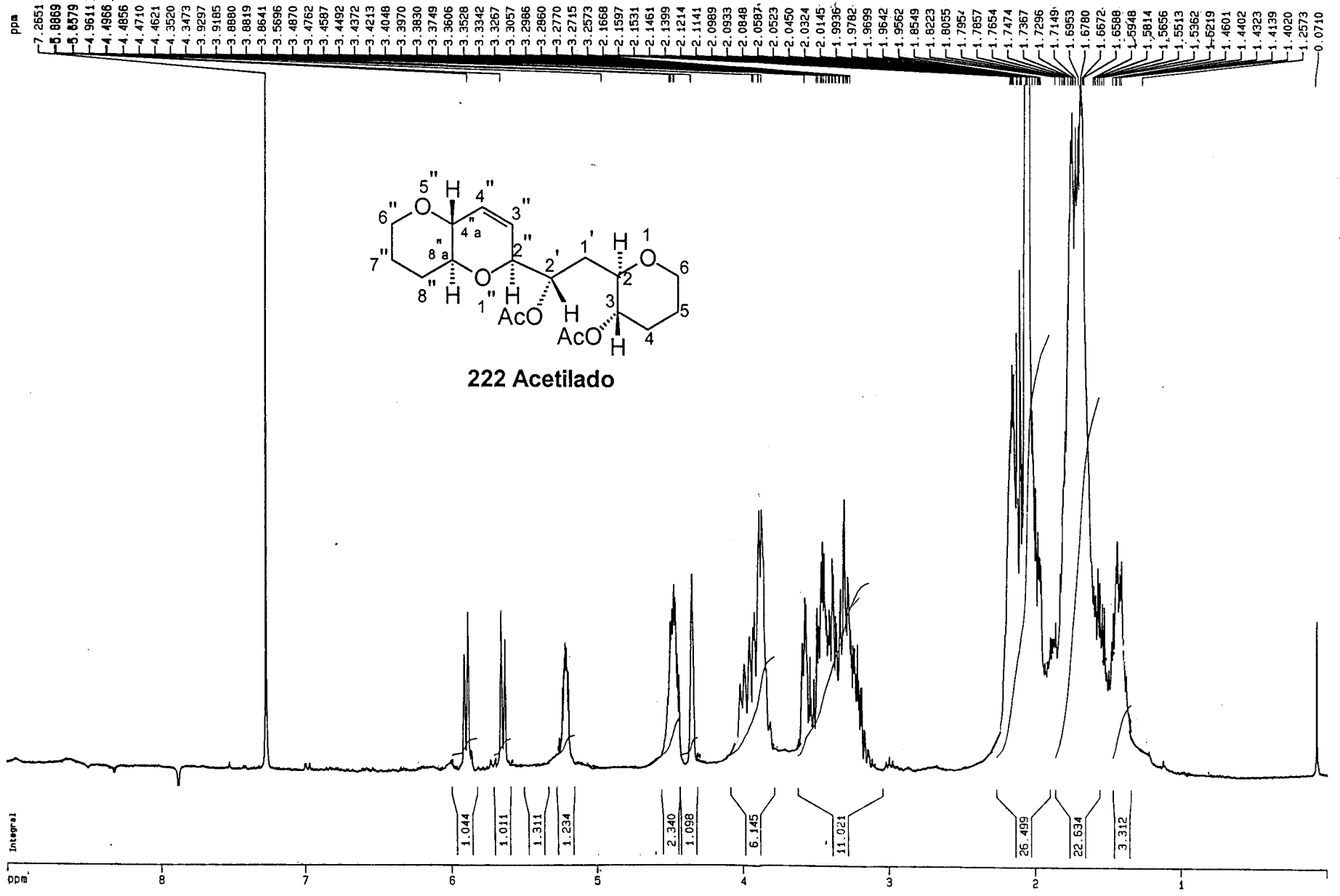
77
77
76
75
75
72
71
68
67

31
29
29
25
25
21
21



221 Acetilado





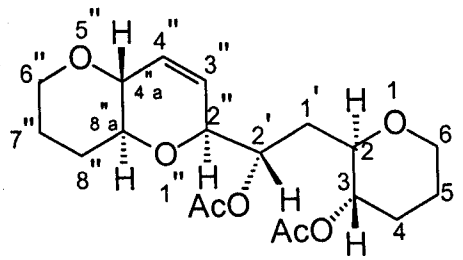
ppm

-170.2
-166.71

129.85
127.23

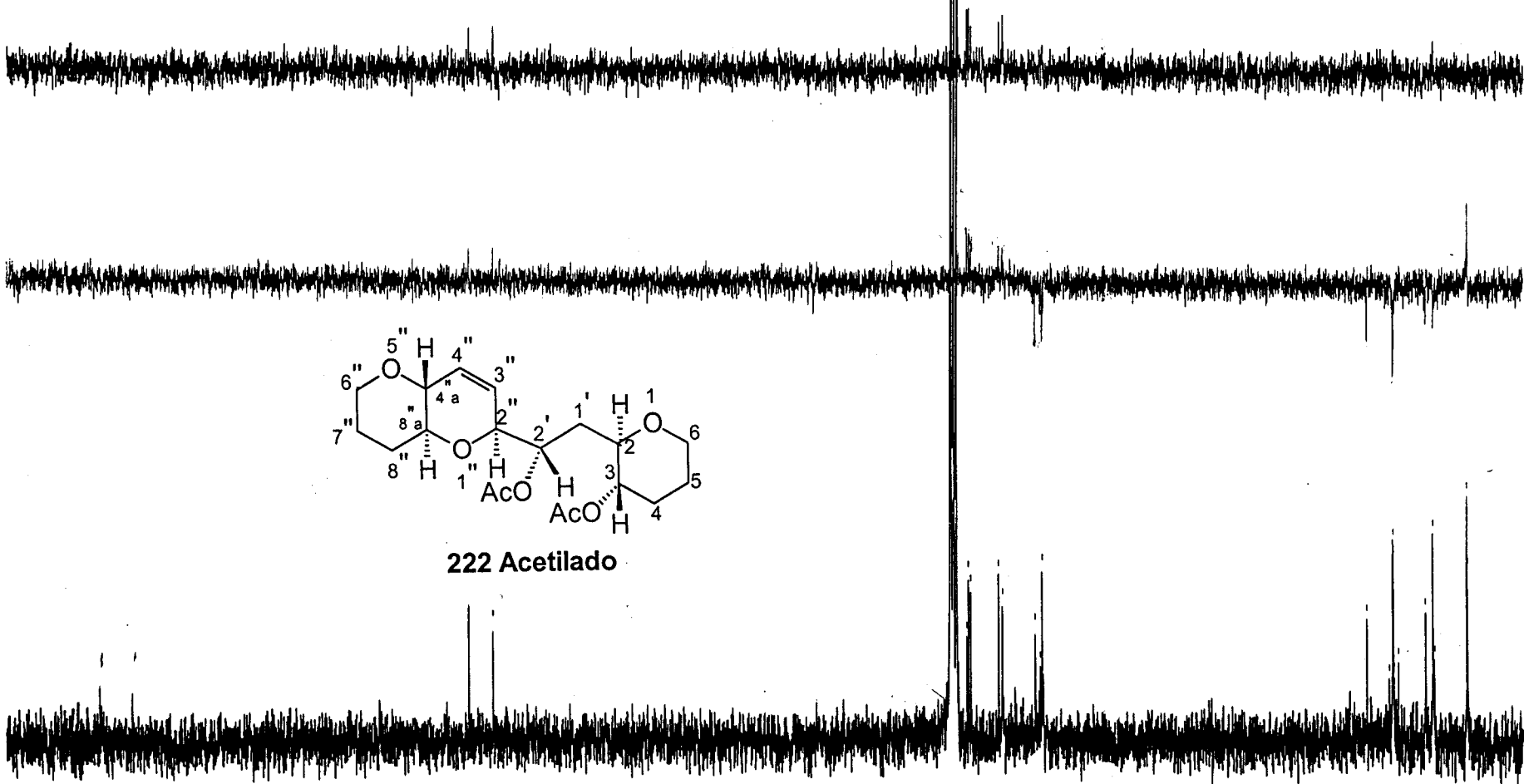
77.31
77.21
76.99
76.67
75.57
75.37
75.14
72.12
71.71
68.20
67.66
67.44

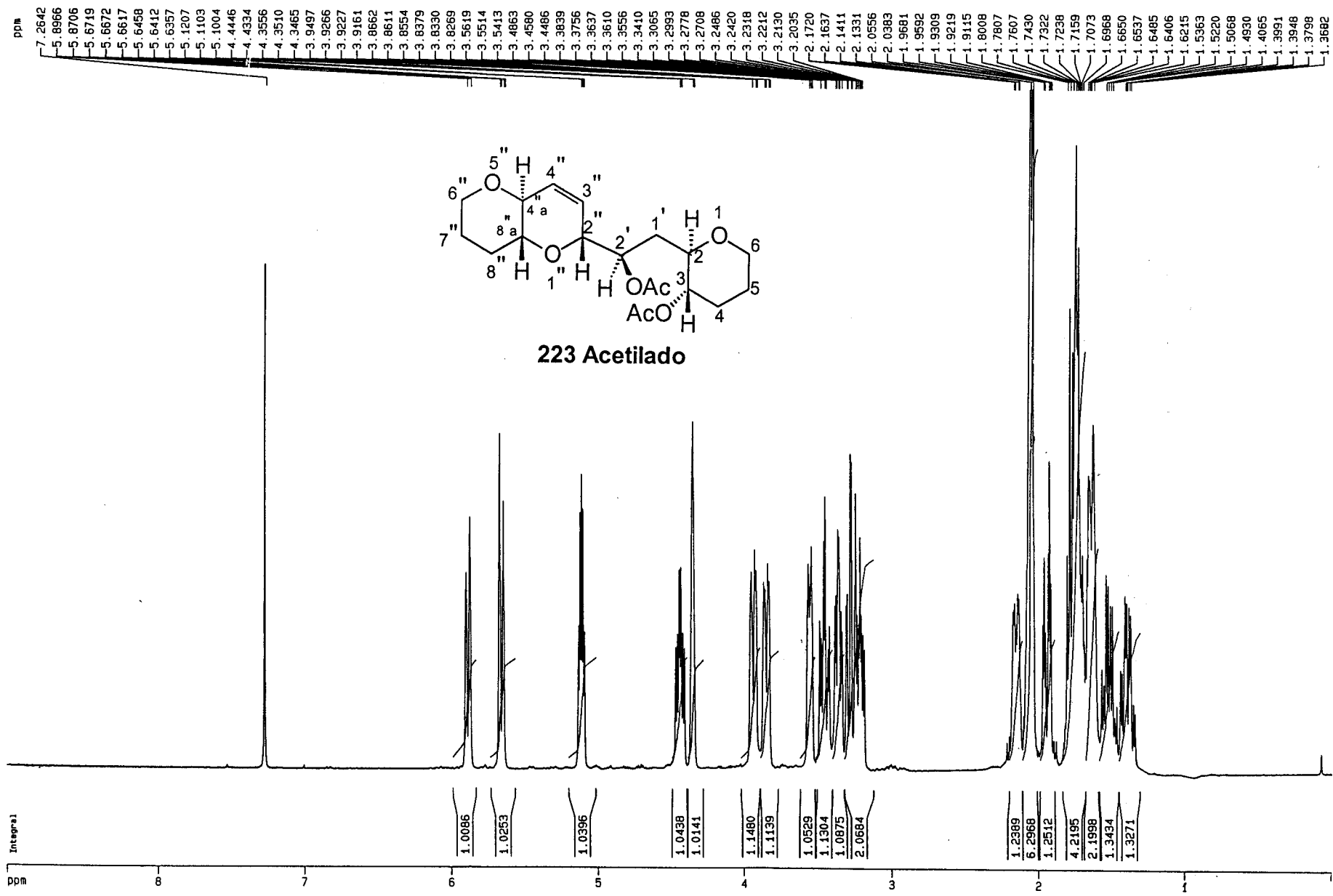
32.09
29.67
29.29
29.23
29.12
28.69
25.72
24.92
24.75
21.16
21.10

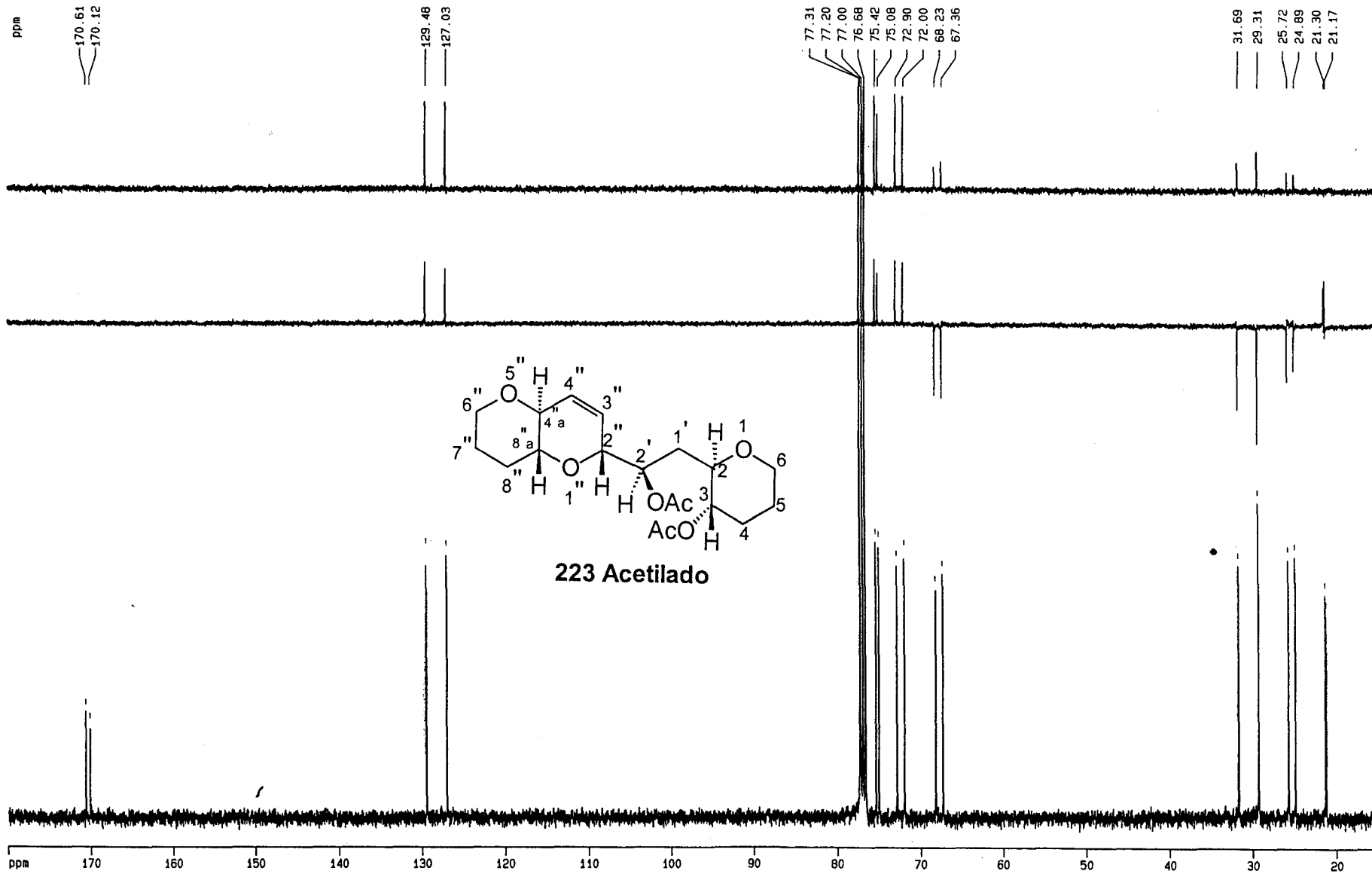


222 Acetilado

ppm 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20







Real
en el

D. Rosa M^a Rodríguez Sarmiento

titulo: Aplicación del agrupamiento reductor hidroxetona en la obtención de polímeros trans-fusionados

Apto cum laude

17

Marzo

97

~~J. J. J.~~
J. J. J.
J. J. J.

J. J. J.
J. J. J.

J. J. J.



500856359

FQU I T/624