

615631758  
219213657

X / 1397



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS  
CENTRO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
ISLA DE LA CARTUJA**

**DEPARTAMENTO DE  
QUÍMICA ORGÁNICA**

**Universidad de Sevilla**



**SÍNTESIS CONVERGENTE DE POLIÉTERES DE OXANO  
FUSIONADOS EN TRANS MEDIANTE REDUCCIÓN DE  
ACETALES**

**MEMORIA**

*Presentada para aspirar al  
Grado de Doctora en Ciencias Químicas por  
Ruby Lizeth Pérez Muñoz*

*Sevilla, Septiembre de 2002*

*Ruby Lizeth Pérez Muñoz*

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARÍA GENERAL**

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 137 número 291 del libro  
correspondiente. **1 OCT. 2002**  
Sevilla, \_\_\_\_\_

El Jefe del Negociado de Tesis  
*[Signature]*

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal de Calificación de Tesis Doctorales en el día de la fecha, para la calificación de la Tesis Doctoral de

D. RUBY LIZETH PÉREZ MUÑOZ

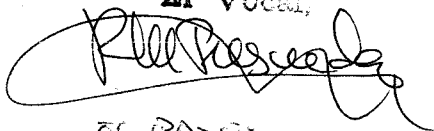
titulada SÍNTESIS CONVERGENTE DE POLIÉTERES DE OXANO FUSIONADOS EN TRANS MEDIANTE REDUCCIÓN DE ACETALES

acordó otorgarle la calificación de SOBRESALIENTE

CUM LAUDE POR UNANIMIDAD

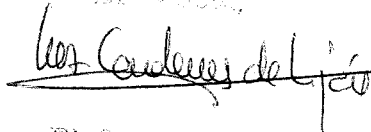
Sevilla, 5 de diciembre 2002

El Vocal,

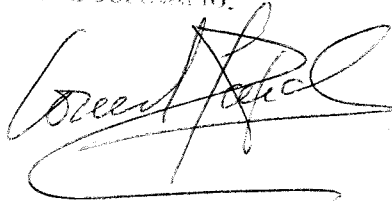


EL PRESIDENTE

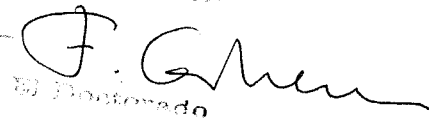
El Vocal,



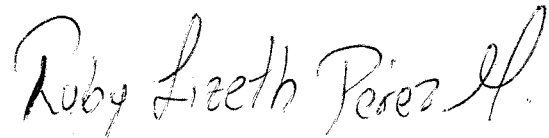
El Secretario,



El Vocal,



El Doctorado



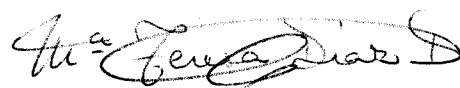
**D. JULIO DELGADO MARTÍN, Profesor de Investigación del C.S.I.C. y D<sup>a</sup> MARÍA TERESA DÍAZ DÍAZ, Dra. Contratada del C.S.I.C.**

**CERTIFICAN:** *Que el presente trabajo titulado “Síntesis convergente de poliéteres de oxano fusionados en trans mediante reducción de acetales” ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento en los laboratorios del Instituto de Investigaciones Químicas del Centro de Investigaciones Científicas Isla de la Cartuja (Sevilla) durante los años académicos 1998-1999, 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, constituyendo la Memoria que presenta la Lcda. Dña. Ruby Lizeth Pérez Muñoz para aspirar al Grado de Doctora en Ciencias Químicas.*

*Sevilla, Septiembre de 2002*



*Fdo.: Julio Delgado Martín*



*Fdo.: María Teresa Díaz Díaz*

*El trabajo que constituye la presente Memoria se realizó bajo la dirección de los Dres. D. Julio Delgado Martín y D<sup>a</sup> María Teresa Díaz Díaz a quienes quiero expresar mi agradecimiento.*

*Agradezco, asimismo, a la Dra. Pilar Tejero Mateo del Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de Sevilla, el haber aceptado ser tutora de esta Tesis Doctoral.*



*Esta Tesis se ha llevado a cabo con ayuda de una beca financiada mediante beca Mutis del Ministerio de Asuntos Exteriores de España.*

# INDICE

Pág

## CAPÍTULOS

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1       | INTRODUCCIÓN.....  | 1         |
| 1.2       | OBJETIVOS.....   | 5         |
| <b>2.</b> | <b>ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>   | <b>7</b>  |
| 2.1       | ANTECEDENTES.....  | 7         |
| 2.1.1     | Ciclación reductiva de hidroxí-cetonas.....  | 7         |
| 2.1.2     | Acoplamiento intermolecular de subunidades oxacíclicas vía la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi.....   | 14        |
| 2.2       | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....  | 20        |
| <b>3.</b> | <b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>  | <b>23</b> |
| 3.1       | SÍNTESIS CONVERGENTE DE ANILLOS DE OXANO TRANSFUSIONADOS BASADA EN REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO MEDIADAS POR Ni <sup>II</sup> /Cr <sup>II</sup> .... | 23        |
| 3.1.1     | Análisis retrosintético para la preparación del poliéter transfusionado <b>52</b> .....  | 24        |
| 3.1.2     | Preparación del vinil yodado <b>89</b> .....   | 26        |
| 3.1.2.1   | Preparación del alil intermediario <b>74</b> (Ruta A).....   | 26        |
| 3.1.2.2   | Preparación del compuesto <b>74</b> (Ruta B).....  | 29        |
| 3.1.2.3   | Preparación del sintón <b>89</b> .....   | 30        |
| 3.1.3     | Preparación del aldehído <b>98</b> .....   | 31        |
| 3.1.4     | Reacción de acoplamiento.....  | 32        |
| 3.2       | SÍNTESIS CONVERGENTE DEL POLIÉTER <b>112</b> BASADO EN UN ACOPLAMIENTO ACETILURO-TRIFLATO.....   | 41        |
| 3.2.1     | Análisis retrosintético.....   | 41        |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 3.2.2 | Preparación del triflato <b>120</b> .....  | 43  |
| 3.2.3 | Preparación del alquino <b>86</b> .....    | 43  |
| 3.2.4 | Reacción de acoplamiento.....              | 45  |
| 4.    | <b>SECCION EXPERIMENTAL</b>                | 51  |
| 4.1   | <b>ASPECTOS SINTÉTICOS</b> .....           | 51  |
| 4.1.1 | Técnicas y aparatos.....                   | 51  |
| 4.1.2 | Disolventes y reactivos.....               | 53  |
| 4.1.3 | Descripción de reacciones y productos..... | 54  |
| 5.    | <b>CONCLUSIONES</b>                        | 165 |
| 6.    | <b>LISTA DE REFERENCIAS</b>                | 167 |
| 7.    | <b>ANEXOS</b>                              | 183 |

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

|                      |  |
|----------------------|--|
| Ac                   | Acetilo  |
| Ac <sub>2</sub> O    | Anhídrido acético  |
| AcOH                 | Acido acético  |
| AcOEt                | Acetato de etilo   |
| AE                   | Análisis elemental   |
| AIBN                 | 2,2'-Azobisisobutironitrilo  |
| B-I-9-BBN            | 9-Iodo-9-borabicyclo [3.3.1] nonano  |
| Bn                   | Bencilo  |
| BnBr                 | Bromuro de bencilo   |
| BnCl                 | Cloruro de bencilo   |
| CCF                  | Cromatografía en capa fina   |
| CSA                  | Acido canforsulfónico  |
| DET                  | Tartrato de dietilo  |
| DIBAL                | Hidruro de di-isobutil aluminio  |
| DMAP                 | 4-Dimetilaminopiridina   |
| DMF                  | N,N-Dimetilformamida   |
| DMSO                 | Dimetilsulfóxido   |
| Ξ                    | Cociente de frecuencias  |
| EM (AR)              | Espectrometría de masas (alta resolución)  |
| Equiv                | Equivalente  |
| HMPA                 | Hexametilfosforamida   |
| IR                   | Infrarrojo   |
| LiHMDS               | Bis (trimetilsilil) amiduro de litio   |
| M <sup>+</sup>       | Ion molecular  |
| m, s, d, dd, ddd, br | Señales multiplete, singulete, doblete, doblete de dobletes, doblete doblete de dobletes, "broad", ancho |
| NMO                  | N-óxido de N-metilmorfolina  |

|                    |   |
|--------------------|---|
| PCC                | Clorocromato de piridinio   |
| PhNTf <sub>2</sub> | N,N-bis (trifluoro-metanosulfonil) anilina  |
| ppm                | Partes por millon (unidad de desplazamiento químico de los protones en resonancia magnética nuclear protónica)  |
| Py                 | Piridina  |
| q, t, d, s         | En los experimentos de <sup>13</sup> -RMN se asocia una letra a cada señal, que indica el número de átomos de H a que se encuentra unido dicho carbono: CH <sub>3</sub> = q, CH <sub>2</sub> = t, CH = d, C = s |
| Ref                | Referencia  |
| R <sub>f</sub>     | Movilidad relativa en CCF   |
| t.a.               | Temperatura ambiente  |
| TBAF               | Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio  |
| TBAI               | Yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio  |
| TBDMSCl            | Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo  |
| THF                | Tetrahidrofurano  |
| TMSOTf             | Triflato de trimetilsililo  |
| TsCl               | Cloruro de tosilo   |
| TsOH               | Acido <i>p</i> -toluensulfónico   |
| UV                 | Ultravioleta  |

## LISTA DE ESQUEMAS

|              | pág.   |
|--------------|--|
| ESQUEMA 2-1  | Importancia del enlace por puente de hidrógeno intramolecular en estabilizar las conformaciones de los hemiacetales intermedios y predecir la estereoquímica de productos en las reacciones SI-LA de reducción.....8 |
| ESQUEMA 2-2  | Reducción selectiva de <b>8</b> .....9   |
| ESQUEMA 2-3  | Propuesta mecanística de la reducción SI-LA de hidroxiketonas para dar anillos de oxano (n = 1).....10   |
| ESQUEMA 2-4  | Influencia de los anillos oxepánicos en la formación del compuesto <b>15</b> .....11   |
| ESQUEMA 2-5  | Intento de ciclación de <b>16</b> bajo condiciones de acoplamiento reductivo SI-LA.....12  |
| ESQUEMA 2-6  | Secuencia sintética en el acoplamiento reductivo de los compuestos <b>19</b> y <b>23</b> .....13   |
| ESQUEMA 2-7  | Análisis retrosintético que muestra las posibilidades de la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi en la síntesis convergente de poliéteres.....15  |
| ESQUEMA 2-8  | Síntesis de <b>16</b> .....19  |
| ESQUEMA 2-9  | Frustrado intento de acoplamiento entre las subunidades <b>46</b> y <b>47</b> para dar <b>48</b> (ref. 34).....21  |
| ESQUEMA 2-10 | Síntesis de <b>51</b> mediante la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi (ref. 36).....22   |
| ESQUEMA 3-1  | Análisis retrosintético para la obtención del poliéter transfusionado <b>52</b> .....25  |
| ESQUEMA 3-2  | Ruta A: Síntesis del intermedio <b>74</b> .....28  |
| ESQUEMA 3-3  | Ruta B: Síntesis del intermedio <b>74</b> .....29  |
| ESQUEMA 3-4  | Síntesis del yodado <b>89</b> .....30  |
| ESQUEMA 3-5  | Síntesis del aldehído <b>98</b> .....32  |

|              |   |    |
|--------------|---|----|
| ESQUEMA 3-6  | Síntesis del $\alpha$ -metilen-cetona <b>100</b> .....  | 33 |
| ESQUEMA 3-7  | Primer intento de ciclación del $\alpha$ -metilen-cetona en condiciones básicas.....                          | 34 |
| ESQUEMA 3-8  | Nuevas estrategias para la obtención del poliéter <b>52</b> .....   | 35 |
| ESQUEMA 3-9  | Síntesis del di-hemiacetal <b>109</b> .....   | 37 |
| ESQUEMA 3-10 | Síntesis convergente del sistema tetracíclico transfusionado <b>113</b> .....                                 | 38 |
| ESQUEMA 3-11 | Análisis retrosintético del poliéter <b>119</b> a partir del acetiluro <b>114</b> y triflato <b>115</b> ..... | 42 |
| ESQUEMA 3-12 | Síntesis de <b>120</b> .....  | 43 |
| ESQUEMA 3-13 | Reacción de acoplamiento acetiluro-triflato.....  | 46 |
| ESQUEMA 3-14 | Formación del diacetal tetracíclico <b>135</b> .....  | 47 |
| ESQUEMA 3-15 | Posibles intermedios dioxaespirocíclicos no observados.....   | 47 |
| ESQUEMA 3-16 | Intermedio dioxaespirocíclico observado.....  | 48 |
| ESQUEMA 3-17 | Acoplamiento estereoselectivo a anillos de oxano.....   | 49 |

## LISTA DE FIGURAS

|            | pág.   |
|------------|--|
| FIGURA 1-1 | Expresión de canales de Na <sup>⊕</sup> dependientes del voltaje en el útero de rata en la fase estro del ciclo hormonal.....3 |
| FIGURA 1-2 | Ciguatoxina-1 (C-CTX-1): A) Estructura y B) Representación del conformero de más baja energía (ref. 9k).....5                  |



## **1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

# INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

---

## 1.1 INTRODUCCIÓN

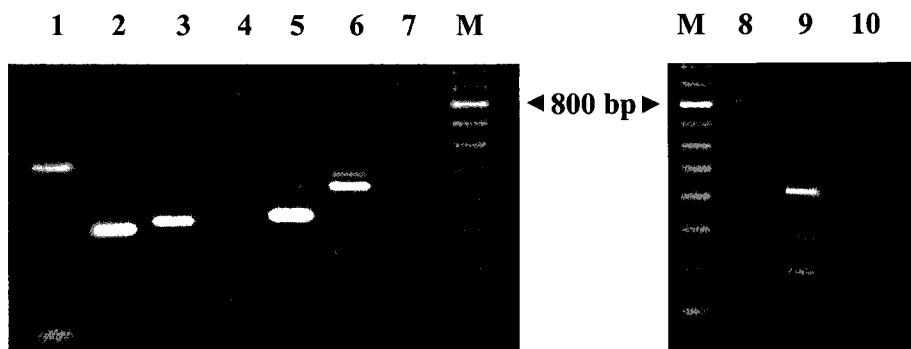
La propagación de señales eléctricas entre células se produce mediante la participación de unas proteínas que, asociadas a las membranas celulares, actúan facilitando el paso de iones. Estas proteínas o canales iónicos, son selectivas a cationes como el  $K^{\oplus}$ ,  $Na^{\oplus}$  ó  $Ca^{2+}$  y, según el tipo de canal, se componen de cuatro subunidades (motivos) idénticas ó muy similares. Cada uno de estos motivos está constituido, a su vez, por seis segmentos que se extienden a lo ancho de la membrana y se agrupan formando el poro que resulta ser específico y selectivo para cada ión<sup>[1]</sup>. Entre todos los canales, los de  $Na^{\oplus}$  dependientes de voltaje (en su apertura y cierre), son los componentes responsables de la rápida despolarización que ocurre durante la fase inicial de un potencial de acción<sup>[2]</sup>. Al menos, diez subtipos distintos de canales de  $Na^{\oplus}$  dependientes de voltaje han sido clonados en mamíferos y el número existente puede ser aun mayor<sup>[3]</sup>. El hecho de que cambios en la expresión y/o función de estas proteínas sean causa de diferentes patologías, hace que la búsqueda de sustancias, naturales ó no, capaces de interaccionar selectivamente con cada uno de los diferentes subtipos, sea una investigación de gran interés en la actualidad<sup>[4]</sup>.

Los canales de  $Na^{\oplus}$  voltaje dependientes constituyen la diana de muchos neurotóxicos naturales, lo que se debe probablemente al papel central que ejercen en la neurotransmisión. Algunas de estas neurotoxinas no sólo son capaces de interaccionar con la proteína alterando su funcionamiento normal, sino que también son

susceptibles de imitar, por agrupación molecular, su disposición en la membrana y modo de acción, generando canales iónicos artificiales<sup>[5]</sup>. Estas toxinas naturales han sido herramientas muy útiles para la comprensión de la estructura y funcionamiento del canal a nivel molecular. Sin embargo, la mayoría de ellas no son capaces de discriminar entre los diferentes subtipos de canales de  $\text{Na}^{\oplus}$  existentes, con la consiguiente dificultad en la clasificación de los mismos<sup>[6]</sup>.

La búsqueda de sustancias capaces de actuar selectivamente sobre un subtipo determinado de canal de  $\text{Na}^{\oplus}$  dependiente de voltaje se puede realizar modificando la estructura de moléculas ya conocidas. Esta aproximación persigue establecer y racionalizar las relaciones estructura química/actividad que permitan definir análogos específicos<sup>[5]</sup> sobre un determinado tipo de canal. Un segundo objetivo prioritario debe ser la búsqueda de modelos biológicos más simples que los actualmente utilizados, que permitan estudiar de manera comparativa la actividad de diferentes compuestos sobre diferentes subtipos de canales. Como ejemplo que ilustra la dificultad de este estudio, la Figura 1-1 muestra los distintos ARN-mensajeros (m-ARN) específicos de canales de  $\text{Na}^{\oplus}$  que se expresan en el útero de rata no preñada. Las células del músculo liso del miometrio son únicas en el sentido que contienen un elevado número de subtipos de canales iónicos de  $\text{Na}^{\oplus}$  dependientes del voltaje <sup>[7]</sup>. Esta figura nos muestra que la mayoría de los subtipos conocidos se expresan en el útero, dándonos idea de la dificultad de establecer una correlación precisa entre la respuesta funcional y el subtipo de canal específicamente involucrado en la respuesta.

**FIGURA 1-1.** Expresión de canales de  $\text{Na}^{\oplus}$  dependientes del voltaje en el útero de rata en la fase estro del ciclo hormonal.



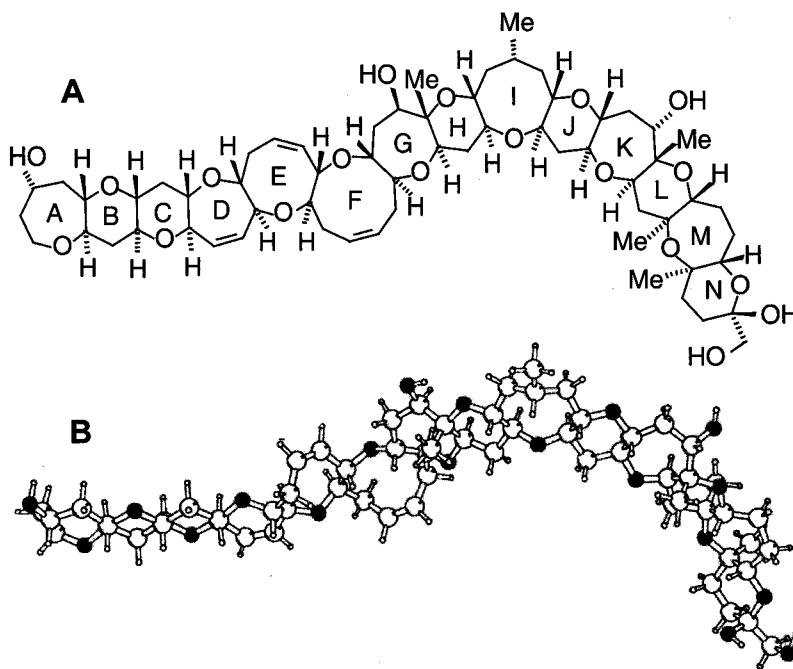
La figura muestra los productos de amplificación de PCR obtenidos a partir de ADNc utilizando cebadores específicos para cada uno de los canales descritos. Las cantidades de ADNc utilizadas en cada caso fueron equivalentes y determinadas mediante amplificación y cuantificación previa para genes de expresión constitutiva ( $\beta$ -actina y gliceraldehido 3-fosfato deshidrogenasa). Entre los canales sensibles a tetrodotoxina, en el útero se expresan el esquelético ( $\mu\text{l}$ , calle 2), PN4a (calle 3) y cerebrales tipo II (calle 6) y tipo III (calle 5). Por el contrario no se detectó el ARN mensajero correspondiente al canal *scn 9* (calle 4) y cerebral tipo I (calle 7). El supuesto canal SCL II (calle 1) también se expresa en el útero. Entre los canales resistentes a tetrodotoxina, únicamente se observa la presencia del *sns 2* (calle 9) mientras que el canal cardíaco SKM2 (calle 8) y el SNS (calle 10) no se expresan en el útero. M, marcadores de peso molecular.

Ejemplos de moléculas de interés para estos estudios incluyen los poliéteres neurotóxicos de conformación restringida: Brevetoxinas (BTXs) y ciguatoxinas (CTXs)<sup>[8,9]</sup> que son activadores selectivos de canales de  $\text{Na}^{\oplus}$  voltaje dependientes presentes en nervio, corazón y músculo esquelético<sup>[10]</sup>. La interacción de estas moléculas con sus receptores protéicos induce un cambio conformacional en la organización de la proteína, lo cual tiende a estabilizar distintos conformémeros que generan situaciones abiertas o pre-abiertas del canal. En consecuencia las BTXs y CTXs producen un desplazamiento en el voltaje necesario para la activación y eliminan la inactivación que

induce la corriente de  $\text{Na}^{\oplus}$ , produciéndose una activación persistente del canal<sup>[10]</sup>. Ambos grupos de toxinas son sustancias liposolubles de estructura polietérica, en las que distintos oxaciclos se fusionan (orto-condensan) en una estereoquímica trans-sin-trans, con tamaños variables de los oxaciclos, entre cinco (oxolano) y nueve (nonano) átomos, pudiendo estos presentar insaturaciones y funciones oxigenadas (alcoholes) y alquílicas (metilos).

Los requerimientos estructurales mínimos de bioactividad resultan complejos, sin embargo, están muy ligados a la estereoquímica, flexibilidad conformacional y longitud de las moléculas. Debido a que la mayor bioactividad se relaciona con la longitud del poliéter (~30 Å), lo que es coincidente con el ancho de la bicapa lipídica, y con la flexibilidad que confieren los anillos superiores a seis átomos (siete a nueve), los conformeros y perfiles conformacionales que generan las diferentes estructuras se han determinado mediante métodos computacionales<sup>[6,11]</sup> con la conclusión siguiente: Se propone<sup>[6]</sup> que 1) el farmacóforo ideal se extiende en una longitud > 30 Å, es liposoluble y dispone de un perfil conformacional flexible que se asemeja a una guadaña (Figura 1-2). 2) Se une al receptor protéico mediante interacciones hidrofóbicas, actuando los oxígenos del poliéter como aceptores de puentes de hidrógeno lo que incide en los cambios de conformación que experimenta el receptor proteínico. Esta conclusión justifica el orden de actividad CTXs >> BTXs y asocia la misma al conjunto de conformaciones restringidas en las que el policiclo mantiene el segmento estructural de polioxietileno en conformación trans, lo que es común en todas las estructuras<sup>[5d]</sup> (Figura 1-2).

**FIGURA 1-2.** Ciguatoxina-1 (C-CTX-1): A) Estructura y B) Representación del conformero de más baja energía (ref. 9k).



## 1.2 OBJETIVOS

Las BTXs y CTXs son ejemplos de moléculas flexibles que se disponen según un perfil conformacional preferencial y definido; esto es, moléculas que mantienen un perfil conformacional común para los diferentes conformeros que constituyen la población energéticamente más favorecida, al tiempo que mantienen la flexibilidad conformacional de cada una de las subestructuras (oxaciclos) que conforman la molécula. Debido a que la flexibilidad del ligando influye en el centro activo del receptor, una cuestión importante que merece estudio es el cambio de actividad del poliéter en función del

perfil conformacional del mismo. Dentro de este marco, son dos los objetivos que se plantea nuestro grupo de investigación:

- A) Estudio de conformaciones preferenciales de sistemas polioxietileno en membranas lípidicas con el propósito de sintetizar canales iónicos artificiales<sup>[12,13]</sup>.
- B) Síntesis de sistemas policíclicos oxigenados de perfil conformacional controlado por orto-condensación trans-sin-trans de oxaciclos de oxepano y oxano<sup>[14]</sup>, y control de la bioactividad en útero de rata<sup>[15]</sup>.

En fechas recientes hemos publicado la síntesis de subunidades polioxepánicas y demostrado que estas, por fusión con anillos de oxano generan en conformación flexible un ordenamiento de la subestructura de polioxietileno equivalente a la que se produce entre los anillos H-N de la ciguatoxina (Figura 1-2)<sup>[16]</sup>. El trabajo que se describe a continuación resume los estudios que preceden a esta investigación, y que son base y justificación de la misma, presentados en el segundo capítulo. El tercer capítulo contempla los resultados obtenidos en nuestros esfuerzos sintéticos en producir policiclos de oxano (en conformación rígida trans-sin-trans). La metodología que se sigue es convergente y complementa, así al menos lo pretendemos, a la excelente metodología lineal que para estos sistemas se describe en la literatura<sup>[17]</sup>. El cuarto capítulo describe detalladamente los aspectos experimentales que dieron lugar a las observaciones e interpretaciones consignadas en el capítulo anterior. Finalmente las conclusiones.

**2. ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL  
PROBLEMA**



## **ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

### **2.1 ANTECEDENTES**

Hace algunos años, nuestro grupo de trabajo inició una línea de investigación de síntesis convergente de poliéteres fusionados en trans, mediante la generación de intermedios oxacíclicos unidos por puentes de carbono seguido de ciclación al poliéter por acoplamiento reductivo de funciones de hidroxí-cetonas presentes en las unidades oxacíclicas.

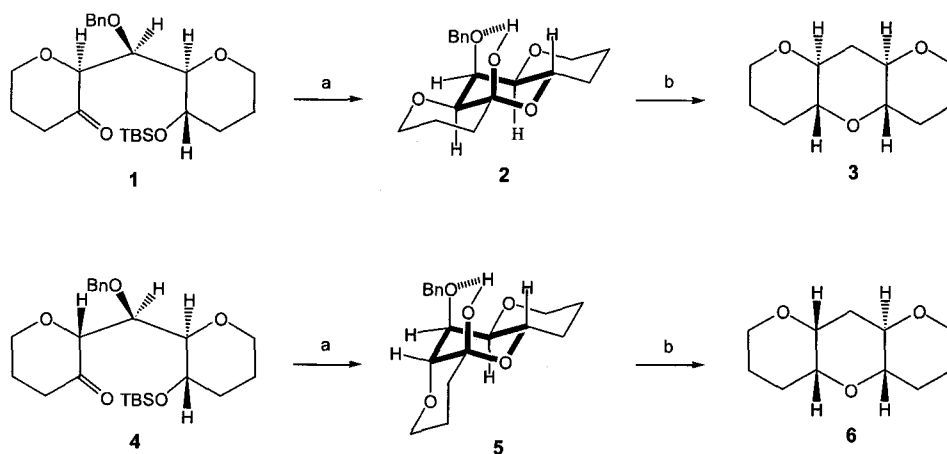
Dos fueron así los objetivos perseguidos: i) Buscar las condiciones para que la ciclación reductiva de la funcionalidad hidroxí/cetona diera la estereoquímica trans-sin-trans presente en los poliéteres naturales; y ii) encontrar una reacción intermolecular que fuera de general aplicación en la convergencia a sistemas en las que las subunidades oxacíclicas se unen formando un puente carbonado. Ambos objetivos dieron lugar a un cúmulo de resultados, unos publicados y otros no, que se analizan a continuación con otros presentes en la bibliografía y discuten como antecedentes del trabajo que se presenta en esta memoria.

#### **2.1.1 Ciclación reductiva de hidroxí-cetonas**

Resultó ser una muy interesante conclusión, la observación de que los anillos de oxano se crean en muy alto rendimiento y control de estereoselectividad mediante acoplamiento reductivo de hidroxí-cetonas, usando silano-ácidos de Lewis (SI-LA) como condiciones de reacción. Estos resultados, aunque observados en modelos muy sencillos, fueron objeto de publicación<sup>[18]</sup>.

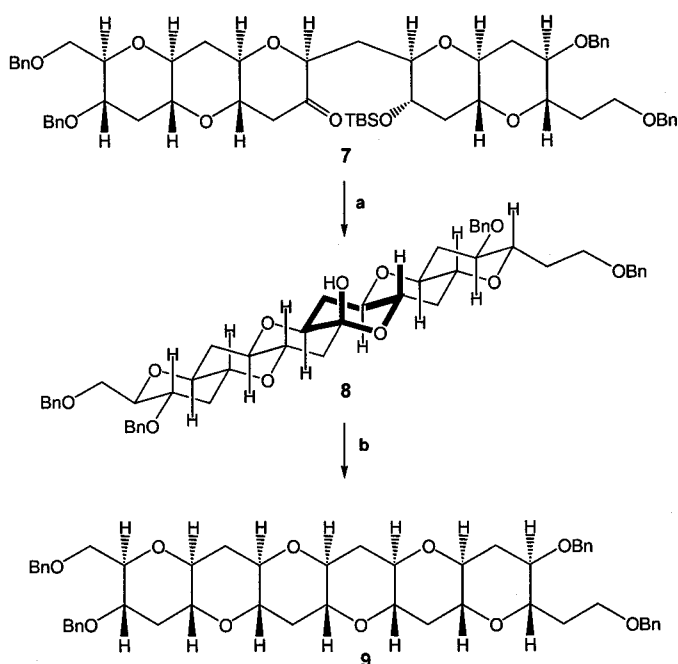
Como se muestra en el Esquema 2-1, la estereoselectividad del proceso se asoció a la estabilidad termodinámica del hemiacetal intermedio, el cual es susceptible de ser controlado por la conjunción del efecto anomérico en el carbono hemiacetalítico con enlaces intramoleculares de puente de hidrógeno.

**ESQUEMA 2-1.** *Importancia del enlace por puente de hidrógeno intramolecular en estabilizar las conformaciones de los hemiacetales intermedios y predecir la estereoquímica de productos en las reacciones SI-LA de reducción.*



**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) 1.3 equiv de TBAF, THF, 25 °C, 12 h, ~ 89 %; (b) 3.0 equiv de  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , 1.5 equiv de TMSOTf,  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , 0 °C, 2-3 h, ~ 99 %. (ref. 18).

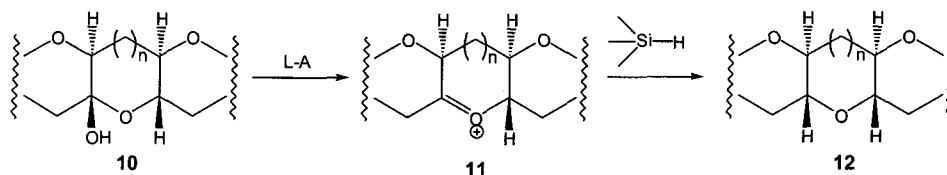
En casi simultaneidad con nuestro trabajo, el Prof. K.C. Nicolaou<sup>[19]</sup> publicó la síntesis del poliéter **9** mediante reducción selectiva del lactol **8** con un rendimiento también superior al 90 % (Esquema 2-2).

**ESQUEMA 2-2. Reducción selectiva de 7**

**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) 1.5 equiv de TBAF, 25 °C, 8 h, 60 %; (b) 20.0 equiv de Et<sub>3</sub>SiH, 5.0 equiv de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h, 91 %. (ref. 19).

La formación exclusiva de un único hemiacetal **8** puede interpretarse por la mayor estabilidad termodinámica que se genera por la favorable orientación axial del grupo hidroxilo hemiacetalico (efecto anomérico) y de la estereoquímica trans-sin-trans<sup>[18,19]</sup>. En ambos ejemplos, la reducción con “retención de la configuración” que se observa, se interpreta en base a un acercamiento del hidruro en dirección axial al intermedio de oxocarbenio que probablemente se genera sobre el anillo piránico (Esquema 2-3).

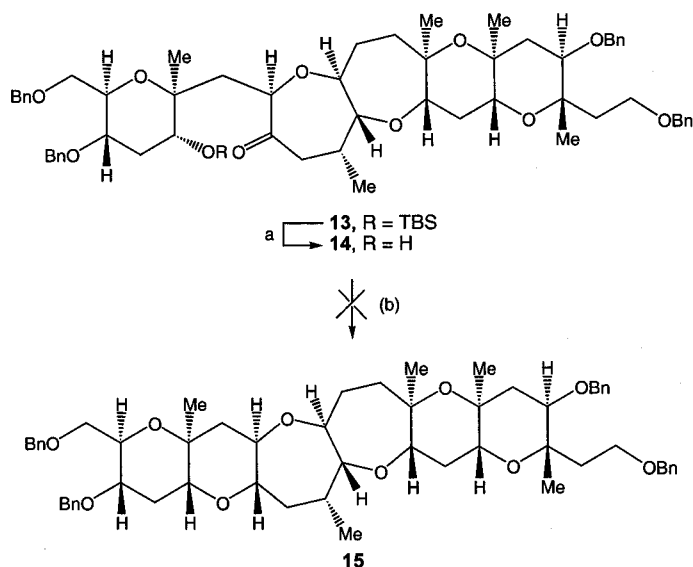
**ESQUEMA 2-3.** Propuesta mecanística de la reducción SI-LA de hidroxi-cetonas para dar anillos de oxano ( $n = 1$ ).



La intervención del intermedio de oxocarbenio **11**, resulta imprescindible para el control y selectividad en el acoplamiento reductivo. Investigaciones realizadas sobre modelos que procuran anillos superiores al oxano, por ejemplo **10**,  $n = 2$ , muestran no-selectividad en la reacción y, en muchos casos, ausencia total de acoplamiento reductivo<sup>[5d]</sup>.

La conclusión de que la metodología es aplicable siempre y cuando el anillo que se cree en el proceso reductivo sea de oxano, tiene el precedente negativo de la ineficacia en la ciclación **14** a **15** (Esquema 2-4)<sup>[20]</sup>.

**ESQUEMA 2-4.** Influencia de los anillos oxepánicos en la formación del compuesto 15.



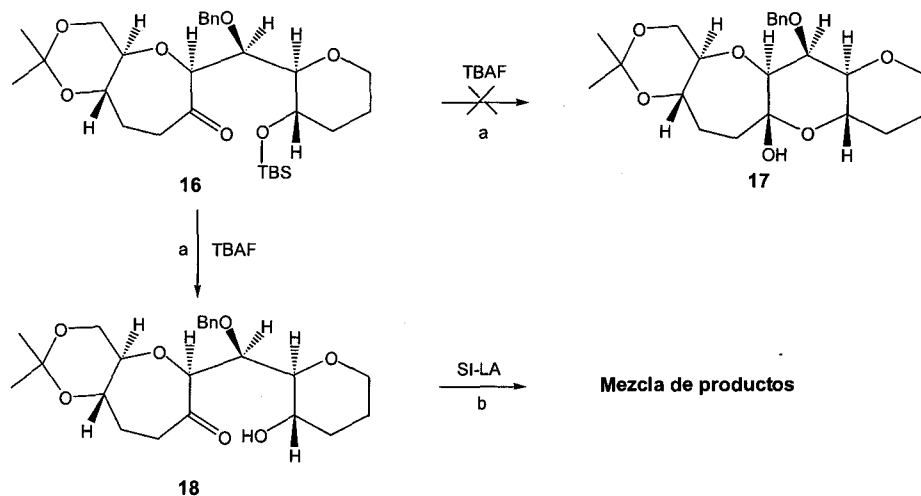
**Reactivos y condiciones y de reacción:** (a) 1.2 equiv de TBAF, THF, 25 °C, 7 h, 95 %; (b) 10.0 equiv de  $\text{Ph}_2\text{MeSiH}$ , 1.2 equiv de TMSOTf,  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , 0 °C, 1 h (ref. 20).

Es muy probable que los anillos oxepánicos presentes en el modelo eviten que el equilibrio necesario a la formación hemiacetálica sea el más favorable termodinámicamente, por lo que la ciclación reductiva resulta ineficaz. Esto es, en realidad lo observado, el medio ácido induce reagrupamientos que no ocurren en otros modelos<sup>[20]</sup>. Sin embargo, siempre que el intermedio hemiacetálico sea el favorecido, la reacción transcurre en muy alto rendimiento y estereoselectividad, y ha sido aplicada con éxito en gran número de esquemas sintéticos realizados por diferentes autores<sup>[21,22]</sup>.

Nuestro grupo de investigación profundizó sobre la anomalía observada por Nicolaou con el resultado que se esquematiza en el Esquema 2-4. Sobre un modelo más sencillo, compuesto 16, el

hemiacetal **17** no se genera, por lo que el acoplamiento reductivo sobre la hidroxi-cetona **18** conduce a una mezcla inseparable de productos (Esquema 2-5) <sup>[23]</sup>.

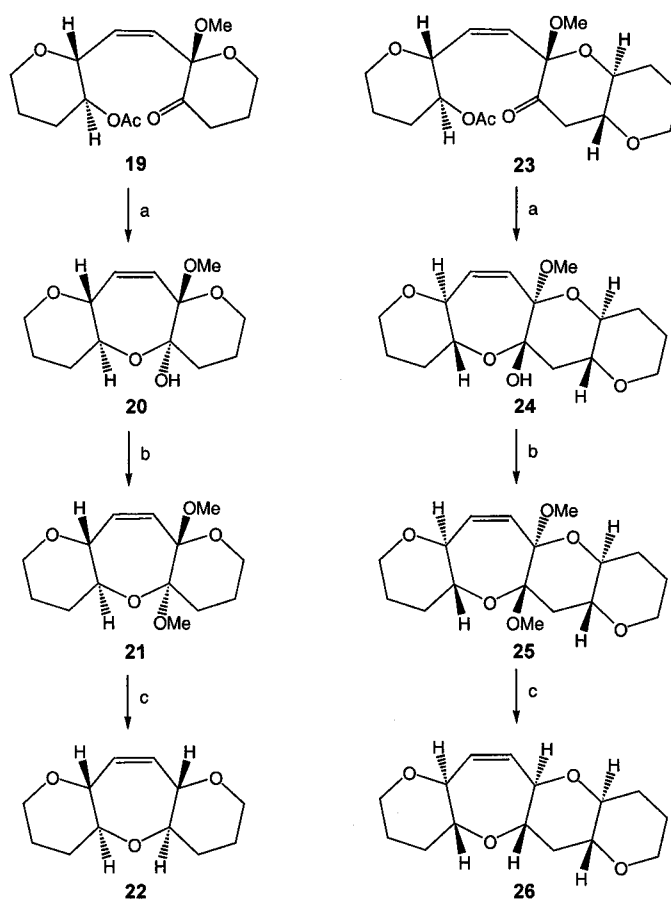
**ESQUEMA 2-5.** Intento de ciclación de **16** bajo condiciones de acoplamiento reductivo SI-LA.



**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) 1.3 equiv de TBAF, THF, 0 °C, 2 h, 96 % conduce a **18**; (b) 4.0 equiv de Et<sub>3</sub>SiH, 2.0 equiv de TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h (ref. 23).

Muy recientemente hemos publicado<sup>[16]</sup> los resultados que se exponen en el Esquema 2-6. La introducción de un doble enlace cis sobre un precursor oxepánico, favorece la formación del hemiacetal en los modelos **19** y **23**.

**ESQUEMA 2-6.** Secuencia sintética en el acoplamiento reductivo de los compuestos **19** y **23**.



**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) 0.4 equiv de MeONa, MeOH, 25 °C, 30 min, ~ 95 %; (b) 2.5 equiv de NaH, 5.0 equiv de MeI, DMF, 0 °C, 6-8 h, 61 % (**21**), 53 % (**25**); (c) 15.0 equiv de Et<sub>3</sub>SiH, 15.0 equiv de BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O, MeCN, -78→-15 °C, 2 h, 78 % (**22**), 57 % (**26**). (ref. 16).

Los mejores rendimientos en el acoplamiento reductivo se han obtenido cuando la reducción se realizó sobre los intermedios diacetálicos **21** y **25**<sup>[16]</sup>, que evitan el equilibrio a formas de hidroxí/cetona en las condiciones ácidas por las que transcurre el acoplamiento reductivo.

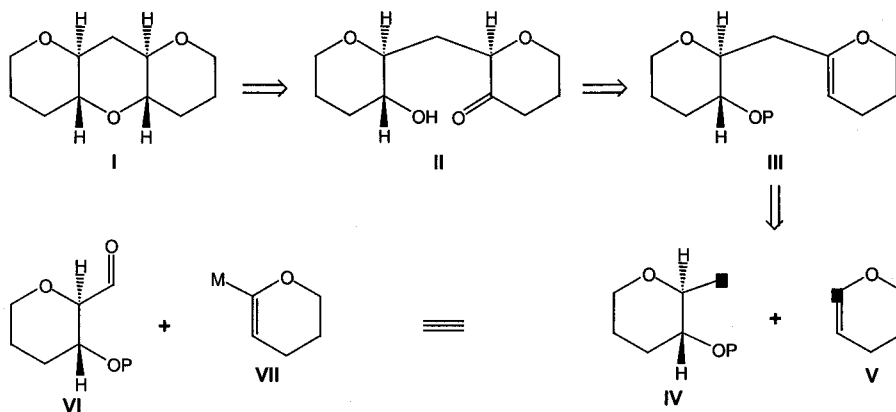
### 2.1.2 Acoplamiento intermolecular de subunidades oxacíclicas vía la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi

A comienzos de 1977 aparecieron una serie de publicaciones de Nozaki y Hiyama<sup>[24]</sup> que demuestran en detalle que el Cr (II) se inserta en haluros de alilo, alquenilo, alquinilo, propargilo y arilo, y también sulfonatos, en condiciones apróticas, generando los correspondientes reactivos organocrómicos (III), susceptibles de producir reacciones de adición y sustitución nucleofílica sobre sustratos orgánicos activados. Más tarde, en 1986, Kishi<sup>[25]</sup> y Nozaki<sup>[26]</sup> de manera independiente y casi en simultaneidad descubren que trazas de sales de Ni (II) ejercen un efecto catalítico en la formación del enlace C-Cr (III), lo que mejoró en mucho las condiciones de trabajo y la utilización de sales de Cr (II) y Ni (II) este último en cantidades catalíticas. Una revisión sobre reacciones de formación de enlaces carbono-carbono mediante la aplicación de reactivos organocrómicos (III) ha sido publicada recientemente por Furstner<sup>[27]</sup>.

Desde un principio se consideró por nuestro grupo a esta reacción como posibilidad para acoplar unidades oxacíclicas mediante un puente con un único carbono, para posterior ciclación a anillos oxánicos, como se expresa en el esquema retrosintético que se describe a continuación (Esquema 2-7).



**ESQUEMA 2-7.** Análisis retrosintético que muestra las posibilidades de la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi en la síntesis convergente de poliéteres.

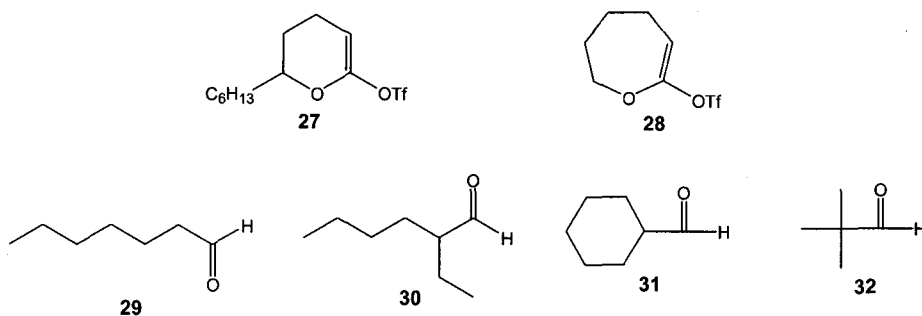


Efectivamente, la metalación de vinil triflato conduce a **VII** que se adiciona al aldehído **VI**, para dar, después de desoxigenar mediante la reacción de Barton-MacCombie el producto equivalente a **III**, el cual por hidroboración/oxidación conduce a **II** susceptible de ser sometido a ciclación reductiva SI-LA para dar **I**.

Nicolaou ha aplicado con éxito la metalación de vinil triflato de lactonas en reacciones de acoplamiento intermolecular aplicando ligeras variaciones a las condiciones de Nozaki-Kishi, que han sido un mayor exceso de  $\text{CrCl}_2$  y aplicación de ultrasonidos<sup>[28]</sup>. Sin embargo, la utilización de estas condiciones en los modelos que estudió nuestro grupo no se observó acoplamiento. Se inició un estudio de condiciones de reacción que permitieran generalizar el proceso, primero en modelos sencillos, y después sobre estructuras más funcionalizadas.

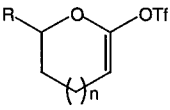

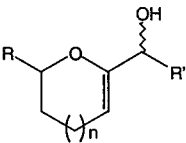
Se prepararon los vinil triflatos **27** y **28** a partir de sus correspondientes lactonas<sup>[29]</sup>, bajo unas condiciones de reacción que

se optimizaron hasta alcanzar rendimientos satisfactorios<sup>[30]</sup>. Los aldehidos utilizados para ensayos de acoplamiento fueron los comerciales 29-32.



La selección se justifica en la diferente sustitución en la posición  $\alpha$  al grupo aldehido con el propósito de investigar la contribución negativa del anión enolato. La reacción fue investigada procurando que los sustratos a acoplar estuvieran en relación equivalente, y que la reacción transcurriera hasta la total desaparición de los productos de partida (aldehido y vinil triflato). Variando las proporciones del resto de los reactivos y las condiciones generales de trabajo (temperatura, disolvente, etc.), el procedimiento general al que se ha llegado, partiendo de las condiciones de trabajo publicadas por Takai y col.<sup>[26]</sup>, rinde los resultados que se resume en la Tabla 2-1<sup>[31]</sup>.

**TABLA 2-1.** Formación de enlaces C-C a través de un acoplamiento de tipo Nozaki-Hiyama-Kishi catalizado por especies de cobre y níquel.

|  |  |      | Rendimiento<br>(%)* |
|---|---|---|---------------------|
| 27  | 29  | 33 (n = 1, R = R' C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> )                                    | 30                  |
| 27  | 30  | 33 (n = 1, R = C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> , R' = C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> ) | 42                  |
| 27  | 31  | 33 (n = 1, R = C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> , R' = C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ) | 70                  |
| 27  | 32  | 33 (n = 1, R = C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> , R' = C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )  | 76                  |
| 28  | 29  | 33 (n = 2, R = H, R' = C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> )                               | 64                  |
| 28  | 30  | 33 (n = 2, R = H, R' = C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> )                               | 58                  |
| 28  | 31  | 33 (n = 2, R = H, R' = C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )                               | 58                  |
| 28  | 32  | 33 (n = 2, R = H, R' = C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )                                | 69                  |

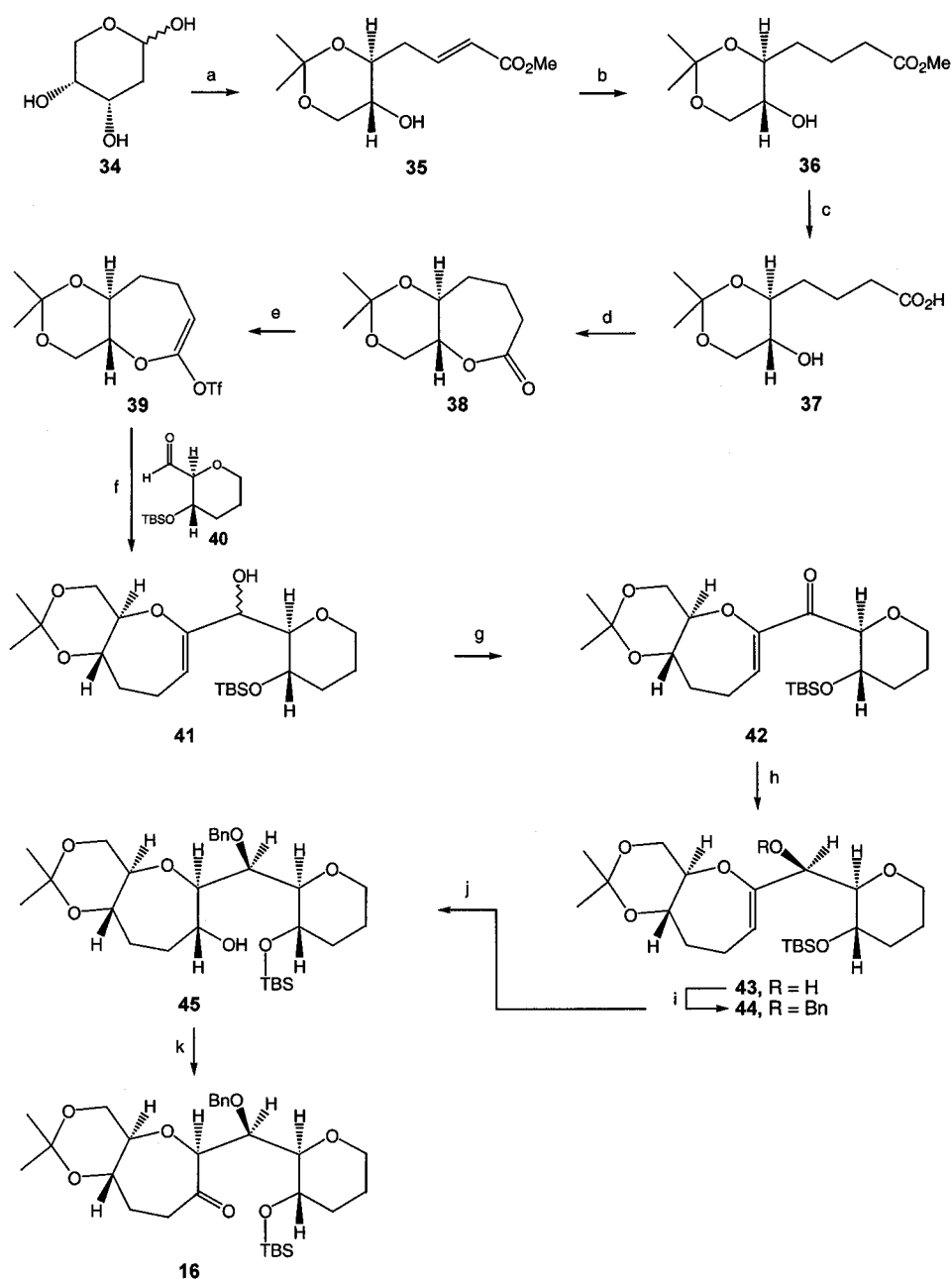


\* Los rendimientos se refieren a productos aislados (ref. 23).

Bajo estas condiciones de reacción se obtuvo el producto **16** que dió lugar al estudio de acoplamiento reductivo que se muestra en el Esquema 2-5. La síntesis de esta molécula se describe en el Esquema 2-8, donde es de resaltar el buen rendimiento, 52 % por el que transcurre el acoplamiento del vinil triflato **39** y el aldehído **40**<sup>[32]</sup>.

El compuesto comercial 2-desoxi-D-ribosa **34** se convirtió en la olefina **25** (93 % de rendimiento) vía la reacción de Wittig seguida de formación selectiva del acetónido. La hidrogenación heterogénea de la instauración olefínica seguido de hidrólisis básica conduce al hidroxiácido **37** (80 %) el cual se convirtió en la lactona vía el protocolo desarrollado por Yamaguchi (90 %).

## ESQUEMA 2-8. Síntesis de 16.



**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) i) 1.2 equiv de  $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$ , THF,  $80^\circ\text{C}$ , 4 h, 100 %; ii) 1.5 equiv de  $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$ , CSA catalítico,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $35^\circ\text{C}$ , 12 h, 93 %; (b)  $\text{H}_2$ , Pd (C) 5 % catalítico, AcOEt,  $25^\circ\text{C}$ , 12

h, 100 %; (c) NaOH, THF, 80 %; (d) Cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et<sub>3</sub>N, DMAP, 90 %; (e) 1.5 equiv de LiHMDS, 2.0 equiv de HMPA, 1.5 equiv de PHNTf<sub>2</sub>, THF, -78 → 25 °C, 3 h, 62 %; (f) 4.0 equiv de CrCl<sub>2</sub>, 0.1 equiv de NiCl<sub>2</sub>, DMSO, 25 °C, 12 h, 52 %; (g) 5.0 equiv de SO<sub>3</sub>.piridina, 5.0 equiv de Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-DMSO (4:1), 0 °C, 1.5 h, 73 %; (h) 2.0 equiv de NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, 1 h, 86 %; (i) 4.5 equiv de BnBr, 1.2 equiv de NaH, TBAI catalítico, THF, 25 °C, 6 h, 98 %; (j) 3.0 equiv de BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S, THF, 0 → 25 °C, 12 h, exceso de H<sub>2</sub>O, 3.0 equiv de NaOH 3N, 1.0 equiv de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 %, 45 min, 86 %; (k) 3.0 equiv de (ClCO)<sub>2</sub>, 9.0 equiv de DMSO, 15.0 equiv de Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -60 → 0 °C, 30 min, 25 °C, 2 h, 66 %. (ref. 32).

El vinil triflato **39** y acoplamiento reductivo con el aldehído **40** para dar el compuesto **41** se realizó en las condiciones mencionadas en las referencias 30 y 31, respectivamente.

## 2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuando aplicamos la metodología Nosaki-Hiyama-Kishi resultó infructuosa al aumentar el tamaño y complejidad de las unidades oxacíclicas. Así, el acoplamiento entre los compuestos **46** y **47** fue imposible bajo las condiciones aquí reportadas<sup>[33]</sup> o las descritas en la bibliografía (Esquema 2-9). Aún cuando, la formación del vinil triflato **47** se obtuvo con muy buen rendimiento (63 %) a partir de su correspondiente lactona<sup>[33]</sup>, no fue posible establecer condiciones para el acoplamiento mediante la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi. La aplicación de mayores temperaturas y de tiempos de reacción conduce a la protonación del compuesto orgánico de cromo impidiendo el inicio y progreso de la reacción<sup>[34]</sup>.

### **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

### 3.1 SÍNTESIS CONVERGENTE DE ANILLOS DE OXANO TRANSFUSIONADOS BASADA EN REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO MEDIADAS POR Ni<sup>II</sup>/Cr<sup>II</sup>.

El acoplamiento intramolecular reductivo de hidroxí-cetonas para generar anillos de oxano en oxaciclos enlazados a carbono por tratamiento con silanos y catálisis de ácidos de Lewis (SI-LA) es afectado por la preferencia conformacional del intermediario hemiacetálico<sup>[18,19,22,36]</sup>. Este hecho implica que la síntesis convergente de poliéteres fusionados en trans puede ser llevada a cabo dirigiendo el cierre del anillo de las hidroxí-cetonas a anillos de oxano bajo condiciones termodinámicas. Nuestro grupo de investigación ha demostrado<sup>[13a]</sup> que la ruptura reductiva inducida por SI-LA del centro anomérico en espirocetales alílicos puede también ser conducida con quimio, regio y estereoselectividad para dar el mismo tipo de oxaciclos.

#### 3.1.1 Análisis retrosintético para la preparación del poliéter transfusionado **52**

En vista de lo expuesto anteriormente y de nuestro interés por elaborar una metodología para la construcción estereocontrolada de poliéteres ortocondensados de estructura general **52**, postulamos el análisis retrosintético que se ilustra en el Esquema 3-1.

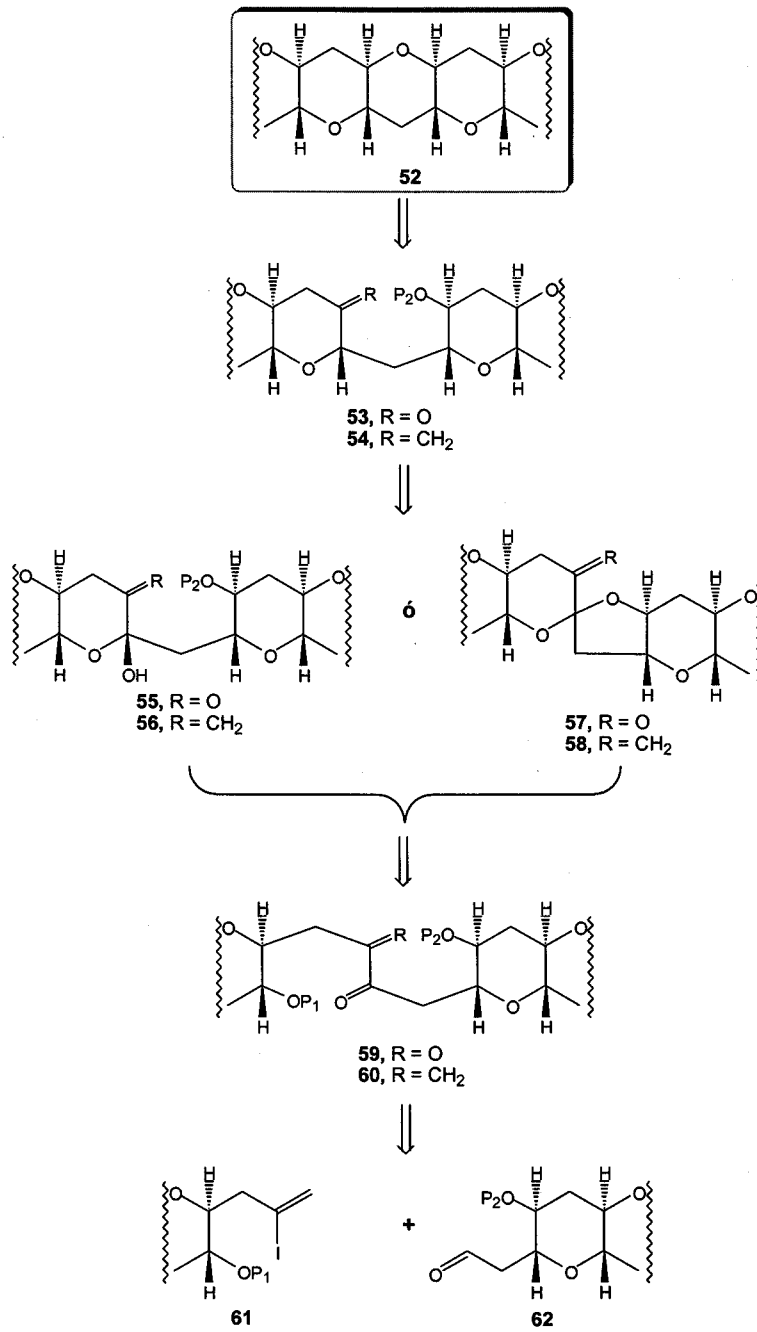
En nuestro laboratorio se ha venido investigando en los últimos años en procesos convergentes que pretenden la síntesis de **52**<sup>[9c,37,38]</sup> vía doble acoplamiento reductivo de la dihidroxí/dicetona **60**. La



metodología que aquí presentamos (ciclización **56** → **52**) se sustenta en la equivalencia sintética de la funcionalidad 1,2-dicetona con  $\alpha$ -metilen-cetona **60**, lo cual permite generar vías de acceso al acoplamiento intermolecular, al tiempo que ordena la secuencia del proceso.

Como quiera que el transcurrir sintético ha de ocurrir con la necesaria quimio-, regio- y estereoselectividad en la producción del agrupamiento trans-sin-trans, la búsqueda de diseños donde los controles necesarios estén presentes de manera inherente, es un objetivo del máximo interés en nuestra metodología sintética.

**ESQUEMA 3-1.** Análisis retrosintético para la obtención del poliéter transfusionado 52.



**P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> = Grupo Protector**

El plan retrosintético que proponemos muestra una síntesis convergente que empieza con el acoplamiento mediado por Ni<sup>II</sup>/Cr<sup>II</sup> [27] entre los fragmentos **61** y **62**.

La adición de CrCl<sub>2</sub>-NiCl<sub>2</sub> a un haluro o triflato de vinilo conduce a la formación de una especie de vinil-cromo que se adiciona selectivamente al aldehído para dar como resultado un alcohol alílico. En este acoplamiento se estudia la compatibilidad de estos compuestos organometálicos con las funciones oxigenadas presentes en los sustratos, y el rendimiento de esta reacción.

### **3.1.2 Preparación del vinil yodado 89**

El Esquema 3-4 resume la síntesis del yoduro de vinilo **89** generado a partir del alil intermediario **74** el cual se obtuvo siguiendo dos rutas diferentes, Rutas A y B (Esquema 3-2 y 3-3).

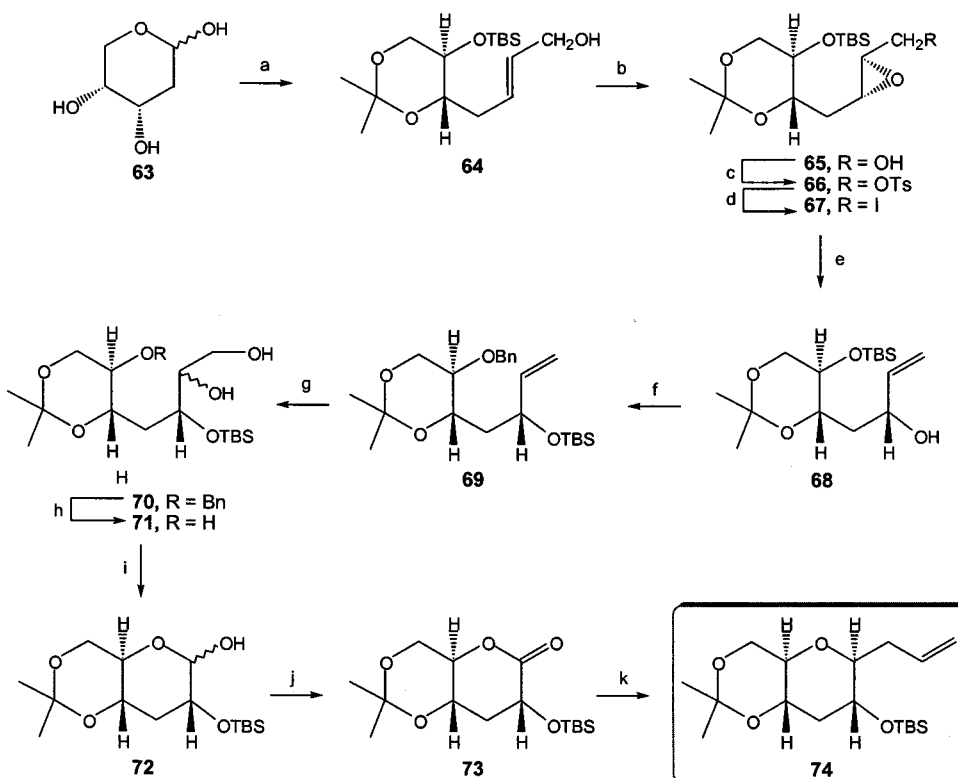
En ambos esquemas sintéticos se utilizan monosacáridos comerciales como sustancias de partida. En el primer caso, ruta A (Esquema 3-2) se parte de un monosacárido ya desoxigenado en el carbono que constituye el metileno del anillo oxánico final. En el segundo caso, ruta B (Esquema 3-3) la síntesis se inicia por desoxigenación en el precursor elegido de esa posición mediante reducción del grupo carbohidroxílico a metileno.

#### **3.1.2.1 Preparación del alil intermediario 74 (Ruta A)**

En la ruta A se partió de la 2-desoxi-D-ribosa **63** (Esquema 3-2) la cual fue convertida a la olefina **64** por una reacción de Wittig empleando Ph<sub>3</sub>PCHCO<sub>2</sub>Me como fuente de iluro en 100 % de rendimiento, seguida por una protección selectiva de los grupos hidroxilos en las posiciones 3,5 con 2,2-dimetoxipropano bajo

catálisis ácida y subsiguiente protección del hidroxilo libre con triflato de ter-butildimetil silano. La reducción con DIBAL-H conduce al alcohol **64** en un 73% de rendimiento. La epoxidación asimétrica de Sharpless<sup>[39]</sup> de **64** usando (-)-dietil tartrato como auxiliar quiral dá el epóxido **65** en 90 % de rendimiento. La iodación del derivado de tosilo **66** seguida por tratamiento con base y posterior bencilación genera el compuesto **69** (89 % de rendimiento total, dos pasos). Interesante de esta reacción es la transposición del grupo protector de sililo mediante participación intramolecular del grupo alcoxi, generado en el medio básico durante el proceso de bencilación. El tratamiento de **69** con NMO y OsO<sub>4</sub> catalítico seguido de eliminación del grupo bencilo usando el catalizador de Lindlar en presencia de hidrógeno dá **71**. La fragmentación de **71** y posterior oxidación del hemiacetal **72** genera la lactona **73** en 61% de rendimiento. La C-alilación para dar **74** fué realizada estereoselectivamente por adición de bromuro de alilmagnesio en **73** seguida por reducción del hemiacetal resultante con trimetil silano/trifluoro de boro eterato<sup>[40]</sup>.

ESQUEMA 3-2. Ruta A: Síntesis del intermedio 74.

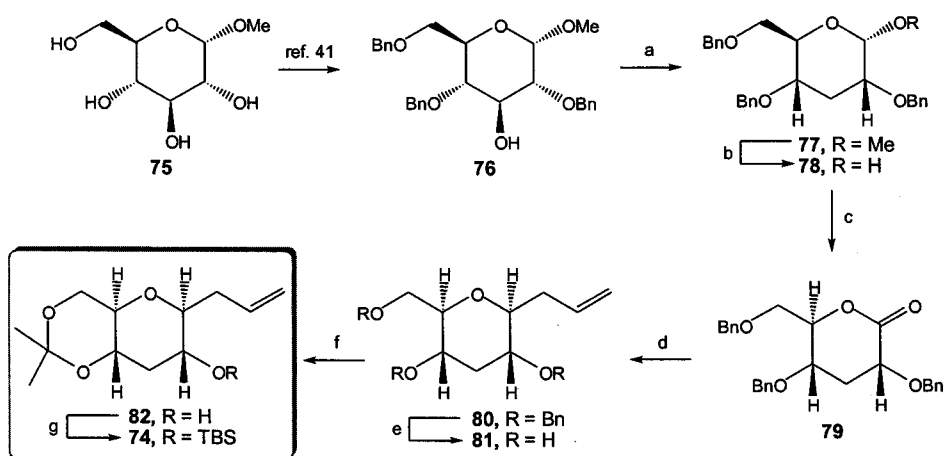


**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) i) 1.2 equiv de  $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$ , THF,  $80^\circ\text{C}$ , 4 h, 100 %; ii) 1.5 equiv de  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ , CSA catalítico,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 12 h, 93 %; iii) 1.4 equiv de TBSOTf, 2.0 equiv de  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 1 h, 98 %; iv) 2.5 equiv de DIBAL-H,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 5 h, 81 %; (b) 0.12 equiv de (-)-dietil tartrato, 0.2 equiv de  $(^i\text{PrO})_4\text{Ti}$ , 3.0 equiv de *t*-BuOOH (5-6 N en decano), 4 Å MS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 24 h, 90 %; (c) 1.1 equiv de TsCl, DMAP catalítico, 2.0 equiv de  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 3 h, 98 %; (d) 2.3 equiv de NaI, 2.0 equiv de  $\text{NaHCO}_3$ , butanona,  $60^\circ\text{C}$ , 2 h, 97 %; (e) 2.0 equiv de *t*-BuLi,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 min, 94 %; (f) 1.1 equiv de BnBr, 1.1 equiv de NaH,  $(n\text{-Bu})_4\text{Ni}$  catalítico, THF,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 12 h, 93 %; (g) 3.0 equiv de NMO,  $\text{OsO}_4$  catalítico, THF- $\text{H}_2\text{O}$ -acetona (1:1:1),  $25^\circ\text{C}$ , 48 h, 91 %; (h)  $\text{H}_2$ , Pd (C) 5 % catalítico, AcOEt,  $25^\circ\text{C}$ , 12 h, 99 %; (i) 1.5 equiv de  $(n\text{-Bu})_4\text{NIO}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 3 h, 85 %; (j) 3.0 equiv de PCC, 0.3 equiv de AcONa, 3 Å MS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 12 h, 60-80 %; (k) i) 1.0 equiv de bromuro de alilmagnesio, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h; ii) 1.5 equiv de  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , 1.5 equiv de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 3 h, 68 % (2 pasos).

## 3.1.2.2 Preparación del compuesto 74 (Ruta B)

El compuesto 74 fué alternativamente sintetizado vía la lactona 79, siguiendo un protocolo idéntico con el que se uso para convertir 73 en 74 (Esquema 3-3). La lactona 79 se preparó a partir del metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido 75<sup>[41]</sup>, producto comercial, el cual fue selectivamente bencilado con BnCl y NaH como base para dar el tribencil éter 76. Posteriormente se llevó a cabo una reacción de desoxigenación radicalaria en el grupo hidroxilo libre bajo condiciones de Barton-McCombie<sup>[42]</sup>, seguida de hidrólisis ácida en la posición anomérica obteniéndose el compuesto 78. La oxidación del hidroxilo en 78 bajo condiciones de Swern<sup>[43]</sup> produce la lactona 79 en 78 % de rendimiento la cual se sometió a reacción de alquilación de forma similar a como se obtuvo el alil intermediario 74 a partir de la lactona 73 (Esquema 3-2). La desprotección de 80 bajo condiciones Birch genera el triol 81 el cual se sometió a una protección selectiva secuencial que implica 1,3-dioxacetalización y sililación para dar 74.

ESQUEMA 3-3. Ruta B: Síntesis del intermedio 74.



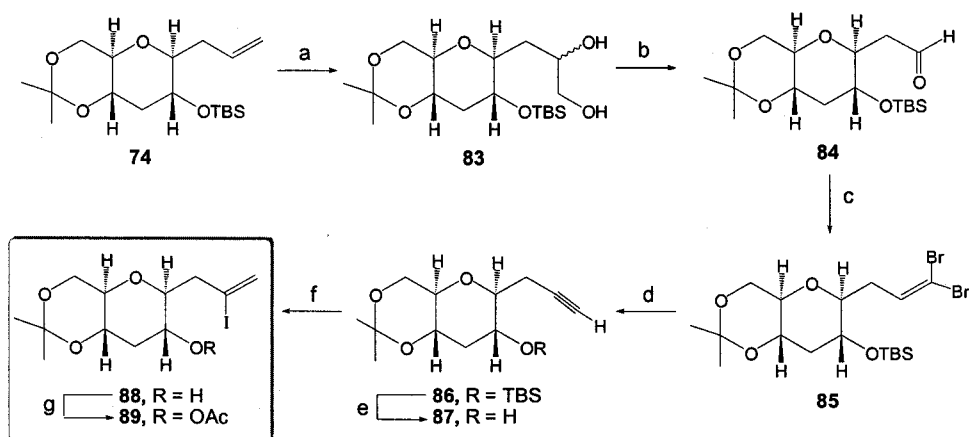
**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) i) 1.6 equiv de NaH, 3.2 equiv de CS<sub>2</sub>, 1.8 equiv de MeI, imidazol catalítico, THF, 0 → 20 °C, 1 h, 92 %; ii) 1.55 equiv de Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN catalítico, tolueno, 110 °C, 36 h, 92 %; (b) HCl 1N, AcOH, 60 °C, 48 h, 89 %; (c) 3.0 equiv de (COCl)<sub>2</sub>, 9.0 equiv de DMSO, 15.0 equiv de Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 → 0 °C, 78 %; (d) i) 1.0 equiv de Bromuro de alilmagnesio, THF, -78 °C, 1 h; ii) 1.5 equiv de Et<sub>3</sub>SiH, 1.5 equiv de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 3 h, 64 % (2 pasos); (e) Na, NH<sub>3</sub> liq., THF, -60 °C, 100 %; (f) 1.5 equiv de 2,2-dimetoxipropano, POCl<sub>3</sub> catalítico, DMF, 20 °C, 12 h, 60 %; (g) 1.2 equiv de *t*-BuMe<sub>2</sub>SiCl, 2.5 equiv de imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 48 h, 97 %.

### 3.1.2.3 Preparación del síntón 89

El compuesto **74** se trató con NMO y OsO<sub>4</sub> catalítico para formar el diol **83** el cual se sometió a fragmentación con NaIO<sub>4</sub> llegándose al aldehído **84** (Esquema 3-4). La dibromoolefina **85** preparada a partir de **84**<sup>[44]</sup> con tetrabromuro de carbono-trifenil fosfina en condiciones básicas genera, por tratamiento con 1.0 equivalente de *n*-BuLi a -78 °C, el derivado acetilénico **86** con 71 % de rendimiento.

La desprotección con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio del silil éter **86** conduce al alcohol **87** el cual fué sometido a una reacción de yodoboración<sup>[45]</sup> y posterior acetilación usando Ac<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N para obtener el derivado alquénil yodado **89**.

**ESQUEMA 3-4. Síntesis del yodado 89.**



**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) Ozonólisis, 3.0 equiv de  $\text{PPh}_3$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 2h, 89 % o 1.5 equiv de NMO,  $\text{OsO}_4$  catalítico,  $\text{H}_2\text{O}$ -THF (1:1),  $20\text{ }^\circ\text{C}$ , 12 h, 95 %; (b) 1.5 equiv de  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{MeOH}$ - $\text{H}_2\text{O}$  (8:1),  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 6 h, 91 %; (c) 2.0 equiv de  $\text{CBr}_4$ , 4.0 equiv de  $\text{Ph}_3\text{P}$ , 5.0 equiv de  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , hexano,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 98 %; (d) 1.0 equiv de  $n\text{-BuLi}$ , THF,  $-78 \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 71 %; (e) 1.5 equiv de  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ , THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 4 h, 100 %; (f) i) 2.2 equiv de B-I-9-BBN (1.0 M en hexano),  $n$ -pentano,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20 \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, luego  $\text{AcOH}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, luego  $\text{NaOH}$  3N,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 30%,  $20\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h; ii) 1.5 equiv de 2,2-Dimetoxipropano,  $\text{POCl}_3$  catalítico,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20\text{ }^\circ\text{C}$ , 12 h, 49-53 % (2 pasos); (g) 1.5 equiv de  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 2.5 equiv de  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP catalítico,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20\text{ }^\circ\text{C}$ , 12 h, 87 %.

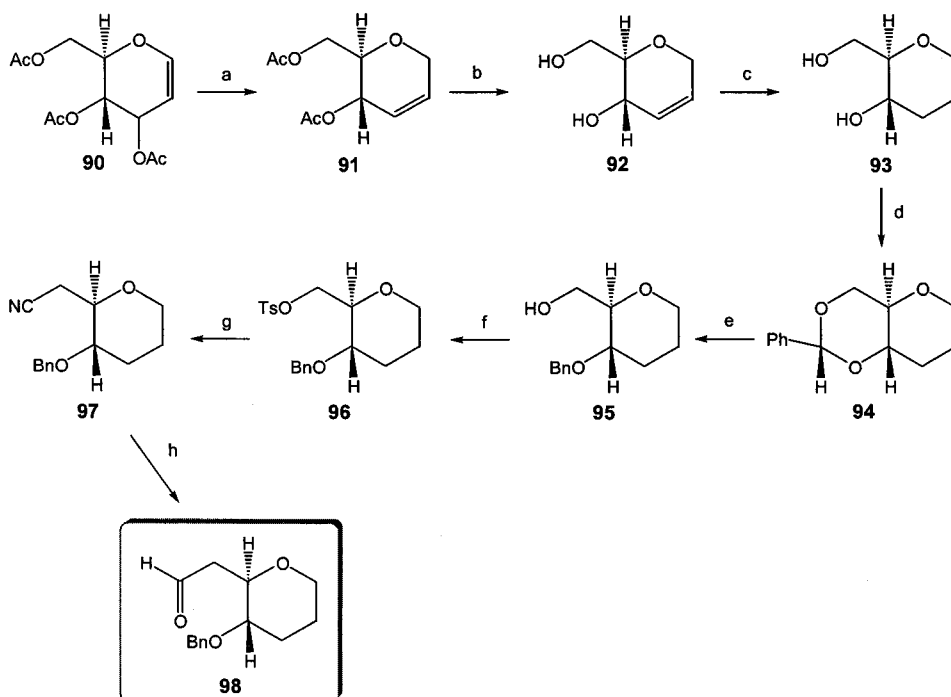
Es de resaltar que cuando se intentó preparar el derivado yoduro de vinilo **89** a partir del derivado acetilénico **86** se obtuvieron rendimientos por debajo del 5 % posiblemente ocasionados por el impedimento estérico del voluminoso grupo protector *t*-butildimetilsilil: Debido a este hecho se decidió utilizar otro grupo protector, mejorándose los resultados con el acetato y obteniéndose los rendimientos más elevados cuando se llevó a cabo la reacción con el alcohol libre (49-53 %).

### 3.1.3 Preparación del aldehído 98

Para obtener el aldehído **98** se siguió la ruta sintética mostrada en el Esquema 3-5.

El aldehído **98** se preparó usando como sustancia de partida el tri-O-acetil-D-glucal comercial **90** que se transformó en el diol **93** por reacción con  $\text{Et}_3\text{SiH}$  y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ <sup>[46]</sup> en diclorometano y posterior hidrólisis básicas de los restantes grupos acetatos. El compuesto **93**<sup>[47]</sup> fué selectivamente protegido usando benzaldehído dimetilacetal y CSA como catalizador ácido para obtener el derivado **94** seguida por una apertura reductiva regioselectiva del grupo benciliden con DIBAL-H para dar **95**. La tosilación y la sustitución nucleofílica del grupo tosilo con el anión cianuro dió el compuesto **97** el cual se redujo con DIBAL-H a la imina y se hidrolizó para generar el aldehído **98** (64 % de rendimiento total).

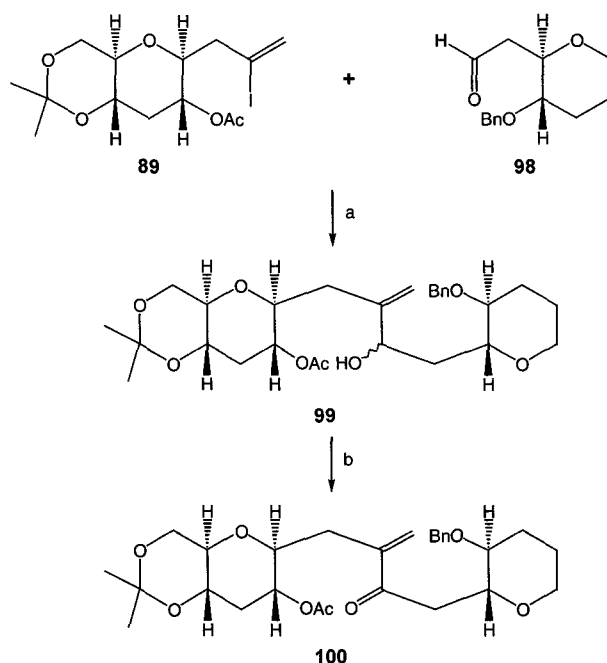


**ESQUEMA 3-5. Síntesis del aldehído 98.**

**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) 1.2 equiv de  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , 1.0 equiv de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, 100 %; (b) 1.0 equiv de  $\text{KCO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 6 h, 100 %; (c)  $\text{H}_2$ , Pd (C) 10 % catalítico,  $\text{MeOH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 12 h, 96 %; (d) 1.5 equiv de  $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$ , 0.01 equiv de CSA,  $\text{DMF}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 3 h, 89 %; (e) 3.0 equiv de DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 42 h, 90 %; (f) 1.2 equiv de  $\text{TsCl}$ , 1.5 equiv de  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP catalítico,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 12 h, 75 %; (g) 3.0 equiv de  $\text{KCN}$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 12 h, 100 %; (h) 1.2 equiv de DIBAL-H,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-20 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , 12 h, 86 %.

**3.1.4 Reacción de acoplamiento**

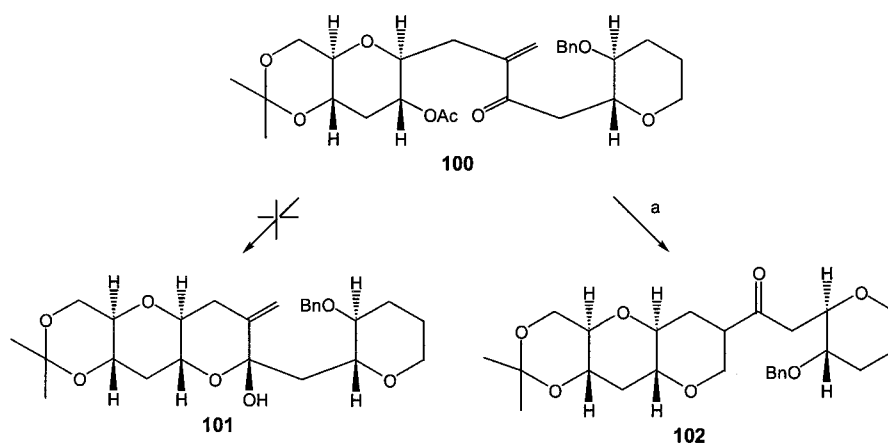
Una vez sintetizados los fragmentos **89** y **98** se llevó a cabo la reacción de acoplamiento con  $\text{NiCl}_2$  y  $\text{CrCl}_2$ <sup>[27]</sup> a  $20^\circ\text{C}$  que procedió lentamente y en muy buen rendimiento (86 %) para obtener los alcoholes alílicos esperados **99** los cuales fueron oxidados a la cetona  $\alpha$ - $\beta$  insaturada **100** ver Esquema 3-6.

**ESQUEMA 3-6. Síntesis de la  $\alpha$ -metilen-cetona 100.**

**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) 4.0 equiv de  $\text{CrCl}_2$ , 0.1 equiv de  $\text{NiCl}_2$ , DMSO, 20 °C, 12 h, 86 %; (b) 3.0 equiv de  $(\text{COCl})_2$ , 9.0 equiv de DMSO, 15.0 equiv de  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow 0$  °C, 96 %.

Aunque ahora la secuencia más lógica parecía ser la hidrólisis básica del acetato en **100** con 1.0 equiv de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en MeOH para dar el compuesto hemiacetálico **101** (Esquema 3-7). Desafortunadamente cuando se intentó esta reacción de ciclación a hemiacetal en **100** no dió resultado positivo y lo que se obtuvo fué mayoritariamente el compuesto de ciclación intramolecular hetero-Michael **102** en 77% de rendimiento, mientras que con un primer intento en condiciones ácidas  $\text{CH}(\text{OMe})_3$ , CSA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 20 °C condujo a mezclas complejas de productos.

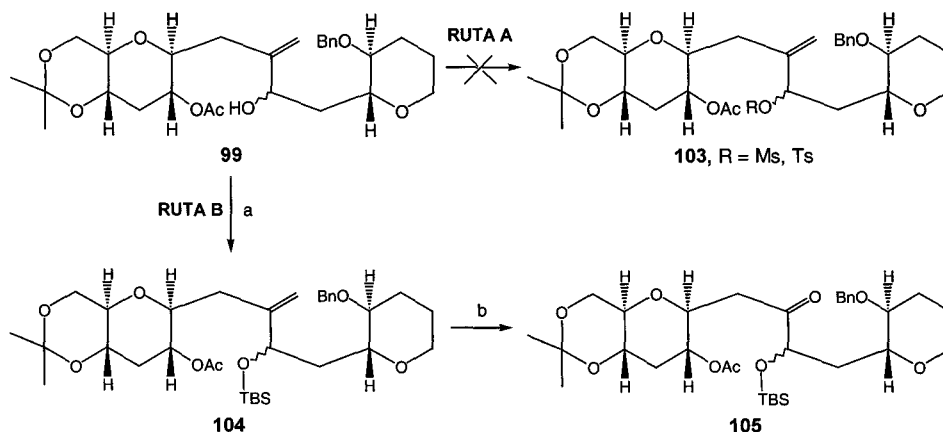
**ESQUEMA 3-7.** Primer intento de ciclación de la  $\alpha$ -metilen-cetona en condiciones básicas.



**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) 1.0 equiv de  $K_2CO_3$ , MeOH, 0 °C, 2 h, 77 %.

Sin embargo, como alternativa a este proceso se intentaron otras posibilidades de ciclación pero sin ningún éxito, como fué la transformación del grupo hidroxilo en el compuesto **99** en un buen grupo saliente como mesilato o tosilato para intentar nuevamente la ciclación en condiciones básicas como se muestra en el Esquema 3-8 (RUTA A). Nuevamente se obtuvo mezclas complejas de productos, no obteniéndose en ningún caso el compuesto deseado.

**ESQUEMA 3-8.** Nuevas estrategias para la obtención del poliéter 52.



**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) 1.2 equiv de *t*-BuMe<sub>2</sub>SiCl, 2.5 equiv de imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 48 h, 65 % mezcla de isómeros (1.0:0.7); (b) Ozonólisis, 3.0 equiv de PPh<sub>3</sub>, -78 → 20 °C, 2h, 68 %.

Otra metodología que se desarrolló proporcionando buenos resultados pero que implicaba un mayor número de pasos fué la protección del alcohol **99** con TBDMSCl obteniéndose una mezcla separable de isómeros **104** en relación 1.0:0.7 en 65 % de rendimiento de la mezcla, seguida de la oxidación del doble enlace por ozonólisis para generar la cetona **105** en 68 % de rendimiento (Esquema 3-7; RUTA B).

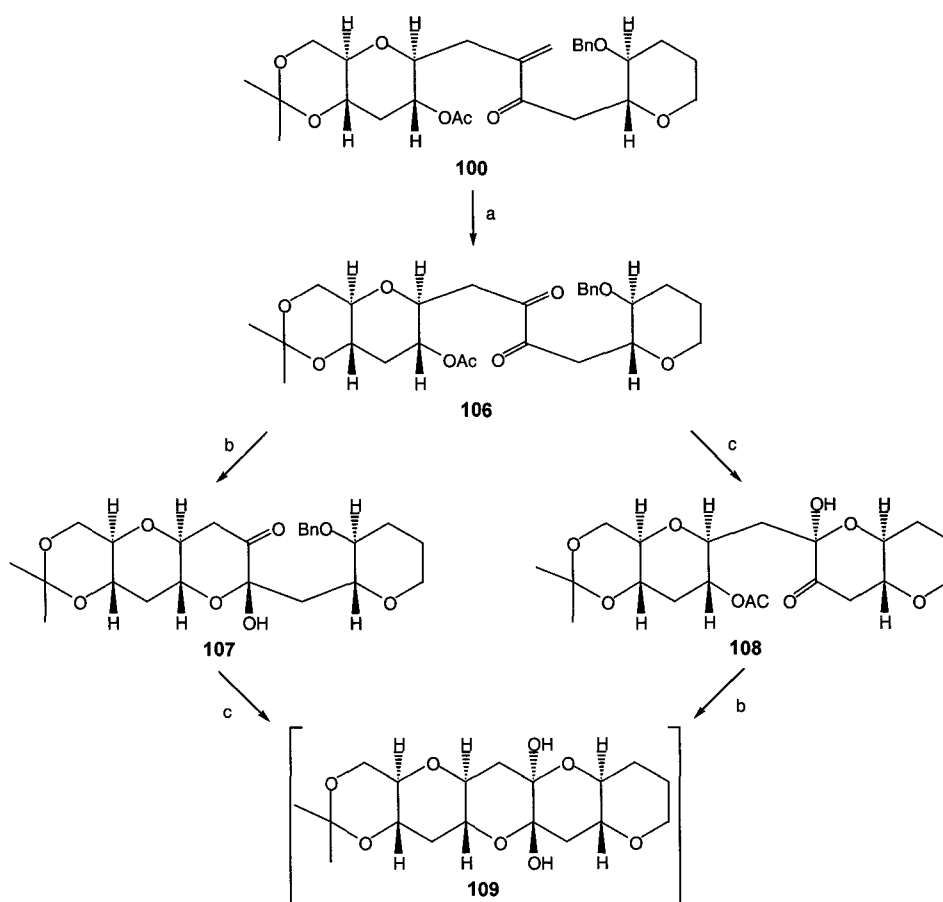
Finalmente la ciclación intramolecular realizada con éxito para acceder al poliéter transfusionado de estructura general **52**, se llevó a cabo a través de la ruta sintética mostrada en el Esquema 3-9.

La cetona  $\alpha$ - $\beta$ -insaturada **100** se sometió a ozonólisis guiando a la dicetona **106** en 66 % de rendimiento. La hidrólisis inducida por base de **106** dió el hemiacetal **107**. La desprotección del grupo bencilo por hidrogenación condujo al hemiacetal **108** ambos con una única configuración en la que el hidróxilo anomérico se orienta en posición

axial<sup>[48,49,50]</sup>. Los compuestos hemiacetálicos **107** y **108** fueron los únicos observados, no detectándose homólogos oxolánicos, por lo que es de esperar que la desprotección del grupo acetato en **108** o bencilo en **107** conduzca al común bis-hemiacetal **109**.

Los hemiacetales **107** y **108** fueron independientemente convertidos a el bis-hemiacetal **108** mediante debencilación de **107** o hidrólisis básica de **109**. El siguiente paso fue la reducción de **109** con  $\text{Et}_3\text{SiH}$  en presencia de  $\text{TMSOTf}^{[51]}$  pero lo que se obtuvo fué una mezcla compleja de productos. Estos resultados sugerían que los grupos hidroxílicos del di-hemiacetal **109** podrían ser protegidos como metil éteres como se racionaliza más adelante.

## ESQUEMA 3-9. Síntesis del di-hemiacetal 109.

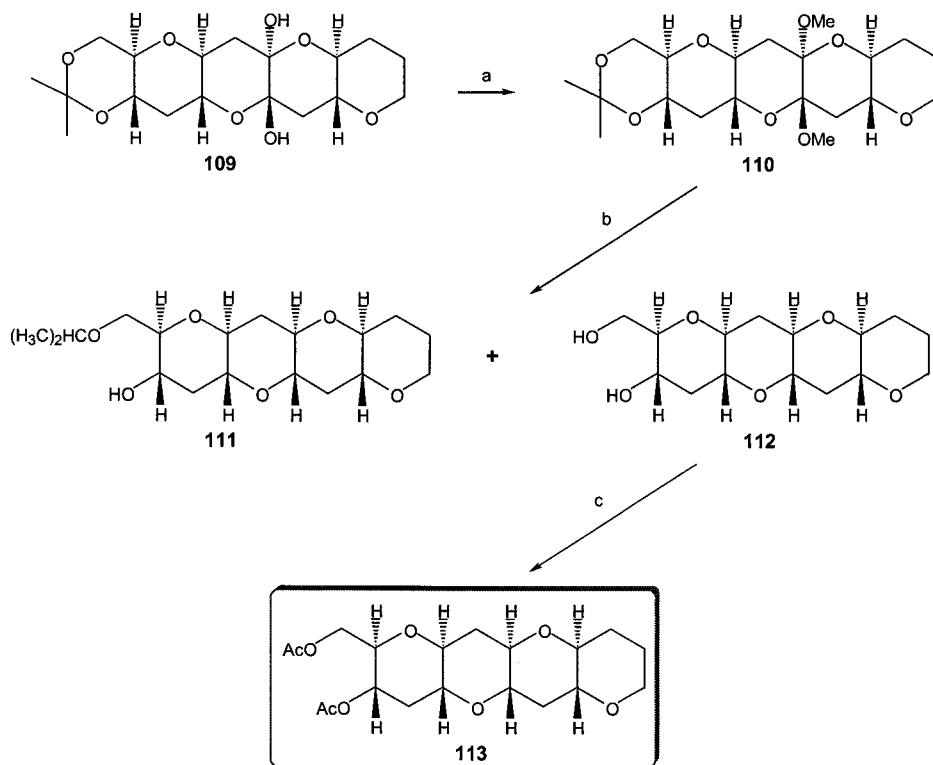


**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) Ozonólisis, 3.0 equiv de  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow 20 \text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 66%; (b) 1.0 equiv de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 78 %; (c)  $\text{H}_2$ , Pd-C 10 % catalítico, AcOEt,  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ , 4 h, 63 %.

Procedimientos comúnmente empleados tales como  $\text{TsOH}/\text{MeOH}$  y  $\text{TsOH}-\text{CH}(\text{OMe})_3/\text{MeOH}$  no son adecuados para sustratos que contienen grupos protectores sensibles a la acidez como el grupo cetálico presente en nuestra molécula. Se examinó la O-metilación del bis-hemiacetal **109** bajo condiciones básicas reportadas por Mori<sup>[22j]</sup> que permiten el intercambio hidroxi/metoxi dando el diacetal **110** por tratamiento con  $\text{MeI}-\text{NaH}$  en DMF en 62 % de rendimiento,

con retención de la configuración del hemiacetal a pesar de las condiciones básicas (Esquema 3-10). También se obtuvo pequeñas cantidades de un isómero diacetálico y monoacetálico cuya estereoquímica no fue establecida.

**ESQUEMA 3-10.** Síntesis convergente del sistema tetracíclico transfusionado **113**.



**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) 2.0 equiv de NaH, 5.0 equiv de MeI, DMF, 0 → 20 °C, 12 h, 62 %; (b) 10.0 equiv de Et<sub>3</sub>SiH, 5.0 equiv de TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min, 72 %; (c) 6.0 equiv de Ac<sub>2</sub>O, DMAP catalítico, piridina, 20 °C, 12 h, 70 %.

Cuando se llevó a cabo la reacción de eterificación reductiva del diacetal **110** por tratamiento con 10.0 equiv de Et<sub>3</sub>SiH en la presencia de 5.0 equiv de TMSOTf<sup>[51]</sup> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C se esperaba que tanto la reducción estereoselectiva del diacetal y la ruptura reductiva

regioselectiva del grupo protector tomara lugar. Lo que se obtuvo fué el sistema tetracíclico transfusionado **112** con estereoquímica trans, sin, trans en 70 % de rendimiento que además fue protegido como su derivado diacetil éster **113** y el compuesto no esperado **111** en 8 % de rendimiento cuya estructura se confirmó por los estudios espectroscópicos del correspondiente derivado acetato.

También se llevó a cabo la reducción de la mezcla de isómeros diacetálicos y mono acetálico en las mismas condiciones de reducción del compuesto **110** obteniéndose **112**. Estos resultados indican que la reacción de reducción procede vía los mismos intermedios de oxocarbenio<sup>[48,49]</sup>.

La síntesis convergente de **112** implica, por tanto, ciclación en condiciones termodinámicas, que conduce a la formación de ciclos de 6 miembros.

Estos resultados demuestran la no necesidad de realizar las reducciones de acetal/oxano de manera secuencial y hace innecesaria la distinta protección de los grupos hidroxilos precursores, ya que el proceso de doble reducción puede realizarse en un solo y último paso sintético.

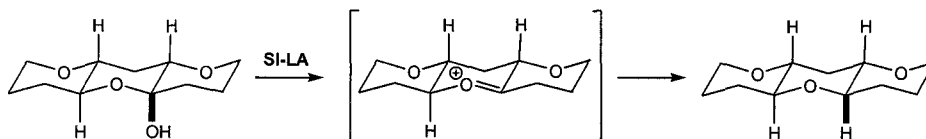
Dos son las conclusiones que pueden deducirse de estos esquemas sintéticos en comparación con estudios anteriores de nuestro grupo de trabajo.

La primera es que la reducción de bis-hemiacetales oxánicos mediante tratamiento SI-LA transcurre de manera distinta a la de hemiacetales simples. Si bien en este último caso la transferencia de hidruro al intermedio de oxocarbenio ocurre estereoselectivamente para dar el anillo de oxano Ecuación 3-1, en los bis-hemiacetales y

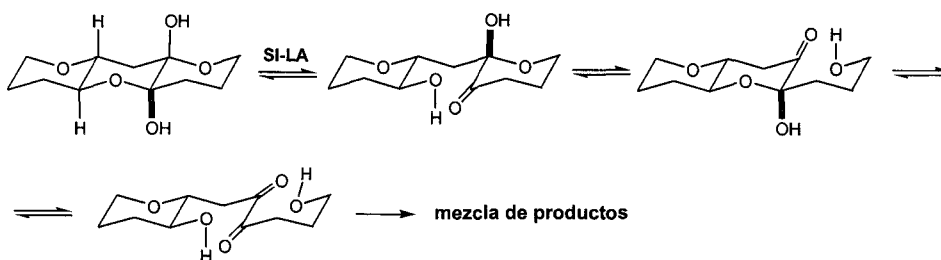


probablemente debido a su menor estabilidad termodinámica, las condiciones ácidas del proceso equilibran el hemiacetal con las correspondientes hidroxi/cetonas dando mezclas de productos en el siguiente proceso de reducción Ecuación 3-2.

**ECUACIÓN 3-1. Reducción SI-LA del hemiacetal.**

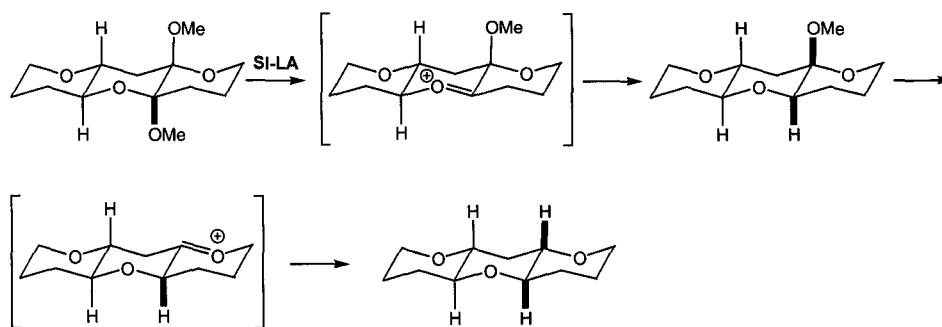


**ECUACIÓN 3-2. Reducción SI-LA del bis-hemiacetal.**



Esta posibilidad se evita mediante la formación de bis-acetales mixtos ya que se impide la equilibración hidroxi/cetona y fuerza la operatividad de los intermedios de oxocarbenio y posterior reducción a los anillos de oxano (Ecuación 3-3).

**ECUACIÓN 3-3. Reducción SI-LA de bis-acetales mixtos**



La otra importante conclusión es que, como quiera que la doble reducción del bis-acetal transcurre en único paso sintético, no es necesario el desarrollo de un proceso secuencial lo que elimina la necesidad de protección diferenciada de las funciones hidroxílicas precursoras. Ambas conclusiones, así como la observada no competencia de hemiacetales oxolánicos, facilitan el esquema sintético, permitiendo reducir en un número importante de pasos la preparación de poliéteres transfusionados de oxano, como se muestra en el Esquema 3-11.

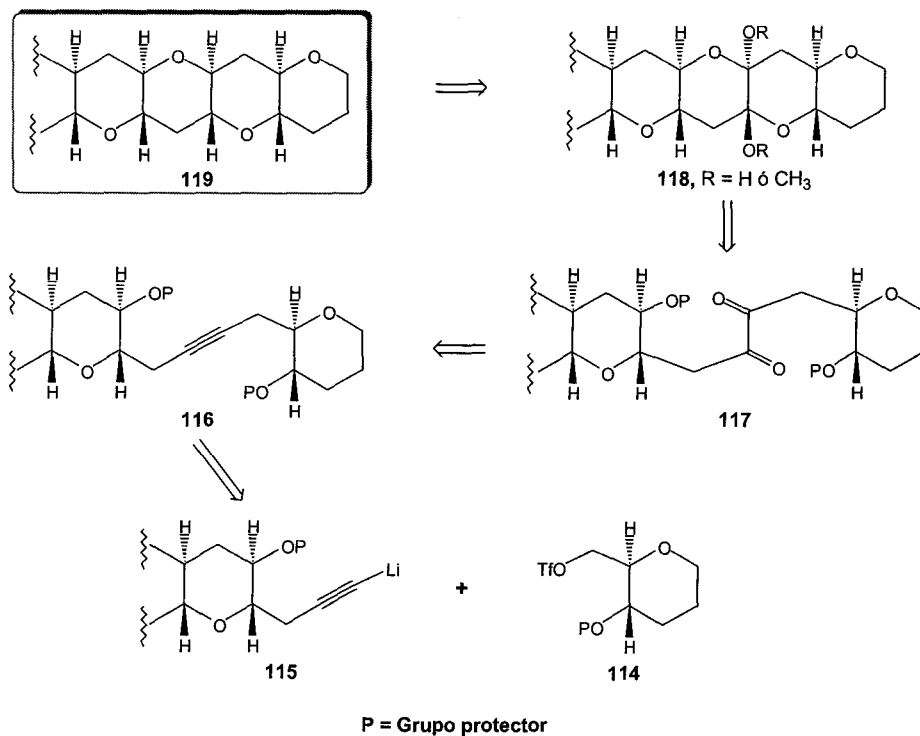
### 3.2 SÍNTESIS CONVERGENTE DEL POLIÉTER 112 BASADO EN UN ACOPLAMIENTO ACETILURO-TRIFLATO

#### 3.2.1 Análisis retrosintético

Una segunda metodología altamente convergente y muy eficiente que se complementa con la anterior para la construcción del poliéter transfusionado **112** fue desarrollada por nuestro grupo de investigación y consiste en la adición del acetiluro de Li **86** a un triflato cíclico. Esta misma estrategia ha sido reportada por muchos otros grupos como los de Murai<sup>[22g]</sup>, Nakata<sup>[22h]</sup> y Mori<sup>[22j]</sup> pero la

ventaja con respecto a los primeros es que nuestro oxano tetracíclico **112** contiene funcionalidades que pueden ser utilizadas para la preparación de moléculas de creciente tamaño. Postulamos una desconexión como la mostrada en el esquema retrosintético siguiente (Esquema 3-11).

**ESQUEMA 3-11.** Análisis retrosintético del poliéter **119** a partir de acetiluro de Li **115** y el triflato **114**.



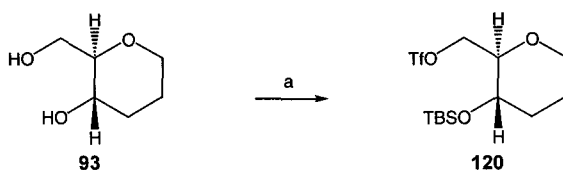
Esta síntesis convergente implica una secuencia de 4 pasos (1) acoplamiento de un triflato cíclico **114** con una unidad de acetileno **115** (2) oxidación de alquino resultante **116** a la  $\alpha$ -dicetona **117** (3) doble acetalización intramolecular de **117** al diacetal tetracíclico **118** y (4) reducción estereoselectiva de **118** a anillos de oxano transfusionados **119**.

Nosotros reportamos los resultados que se obtuvieron al utilizar acetales y bencilidenos como grupos protectores en el compuesto de partida **115**.

### 3.2.2 Preparación del triflato **120**

Para la síntesis de dicha molécula la sustancia de partida utilizada fue el diol **93** que se obtuvo a partir de **90**<sup>[46]</sup> mediante un proceso reductivo descrito en el Esquema 3-5. La activación regioselectiva y protección de los dos grupos hidroxilos de **93** se llevó a cabo con anhídrido triflico seguida por la adición del triflato de terc-butildimetilsilano en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , usando 2,6-lutidina como base para dar el triflato protegido-TBS **120** en 69 % de rendimiento<sup>[52]</sup> (Esquema 3-12).

*ESQUEMA 3-12. Síntesis de 120.*

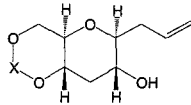
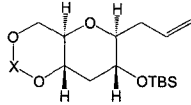
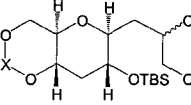
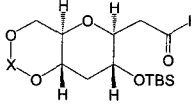
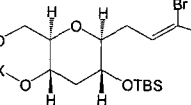
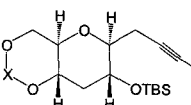


**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) 1.0 equiv de  $\text{Tf}_2\text{O}$ , 1.0 equiv de 2,6-lutidina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min, entonces 1.0 equiv de 2,6-lutidina, 1.0 equiv de TBSOTf,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  69 %.

### 3.2.3 Preparación del alquino **86**

La síntesis del compuesto **86** realizada por nosotros se resume en el Esquema 3-4, donde se incluyen todos los datos relacionados con las condiciones de reacción y reactivos utilizados en cada transformación. La Tabla 3-1 muestra los datos correspondientes a los rendimientos obtenidos en cada paso para acceder a **86**, así como las modificaciones de los grupos protectores a partir de la molécula **81**.

**TABLA 3-1.** Rendimientos obtenidos en las reacciones mostradas en el Esquema 3-4 variando el grupo protector.

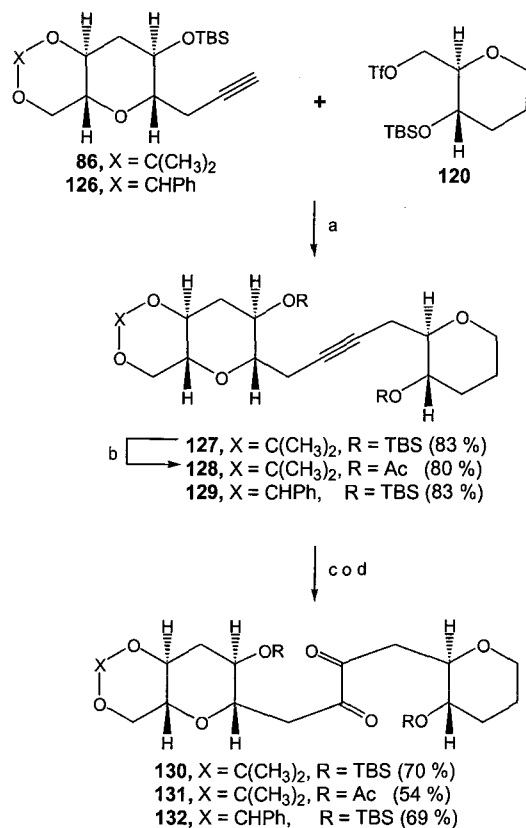
| Compuesto  | % Rendimiento                |
|--|------------------------------|
|  <p>82, X = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><br/>121, X = CHPh</p>   | <p>82 = 60<br/>121 = 70</p>  |
|  <p>74, X = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><br/>122, X = CHPh</p>   | <p>74 = 97<br/>122 = 100</p> |
|  <p>83, X = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><br/>123, X = CHPh</p>   | <p>83 = 89<br/>123 = 81</p>  |
|  <p>84, X = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><br/>124, X = CHPh</p> | <p>84 = 91<br/>124 = 100</p> |
|  <p>85, X = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><br/>125, X = CHPh</p> | <p>85 = 98<br/>125 = 91</p>  |
|  <p>86, X = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><br/>126, X = CHPh</p> | <p>86 = 71<br/>126 = 87</p>  |

### 3.2.4 Reacción de acoplamiento

Nuestra síntesis convergente de **112** empieza con una reacción de acoplamiento del acetiluro de Li **86** y el triflato **120**.

El compuesto **86** por tratamiento con 1.0 equiv de n-Buli genera un carbanión acetiluro capaz de reaccionar con el triflato **120** en la presencia de HMPA y THF<sup>[53]</sup>. La reacción procede lentamente dando el alquino asimétrico **127** en 83 % de rendimiento. La oxidación<sup>[54]</sup> del grupo alquino **127** con OsO<sub>4</sub>-KClO<sub>3</sub> en éter-H<sub>2</sub>O dió la dicetona **130** en 70 % rendimiento (Esquema 3-13). Este porcentaje resultó ser mejor que cuando se llevó a cabo la oxidación de **127** con RuO<sub>4</sub>-NaIO<sub>4</sub> (12 % de rendimiento).

## ESQUEMA 3-13. Reacción de acoplamiento acetiluro-triflato.

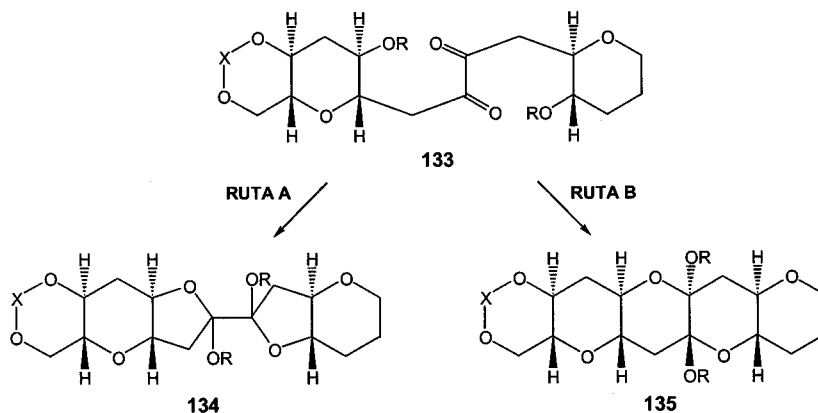


**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) 1.1 equiv de n-BuLi, THF-HMPA (6:1), -78 °C, 1h, entonces **120** (1.0 equiv), -78 → 20 °C, ~2 h; (b) i) 2.2 equiv de n-Bu<sub>4</sub>NF, THF, 0 °C, 2 h; ii) 2.5 equiv de Ac<sub>2</sub>O, 4.5 equiv de Et<sub>3</sub>N, DMAP catalítico, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 1 h; 84 % (2 pasos) (c) **127** y **129**, 2.0 equiv de KClO<sub>3</sub>, OsO<sub>4</sub> catalítico, Et<sub>2</sub>O-H<sub>2</sub>O (1.6:1), 20 °C, 12 h; d) **128**, 4.1 equiv de NaIO<sub>4</sub>, 0.022 equiv de RuO<sub>4</sub>, CCl<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (1:1:1), 0 °C, 2 h.

El paso interesante de esta estrategia es la ruta en la cual la dicetona **133** toma lugar en la doble acetalización, ej. Ruta A formación del diacetal de 5-miembros **134** o ruta B al diacetal de 6 miembros **135** como se muestra en el Esquema 3-14. Los calores de formación de **134** (R = Me) y **135** (R = Me), calculados por PM3, en base a moléculas de estructura muy similar sugieren que **135** es 6.0

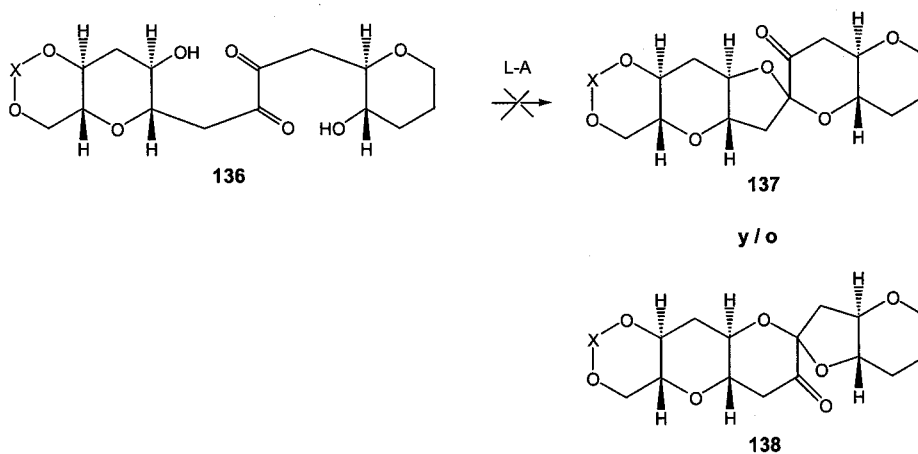
Kcal/mol más bajo en energía que **134**, esto significaría que la ruta B predomina sobre la ruta A<sup>[22j]</sup>.

**ESQUEMA 3-14.** Formación del diacetal tetracíclico **135**.



Es muy importante también, que en esta reacción de formación del bis-hemiacetal, los compuestos dioxaspiránicos<sup>[18]</sup> no estén favorecidos (Esquema 3-15).

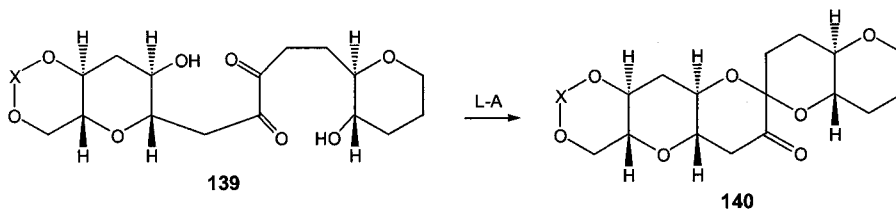
**ESQUEMA 3-15.** Posibles intermediarios dioxaspirocíclicos no observados.





Es éste, sin embargo, el inconveniente que impide aplicar la metodología en anillos superiores a seis<sup>[16,18]</sup>. Así, el aumento de un átomo de carbono en el puente genera el sistema dioxaspiránico **140** como único producto de reacción frente a cualquier organización hemiacetálica (Esquema 3-16)<sup>[18]</sup>.

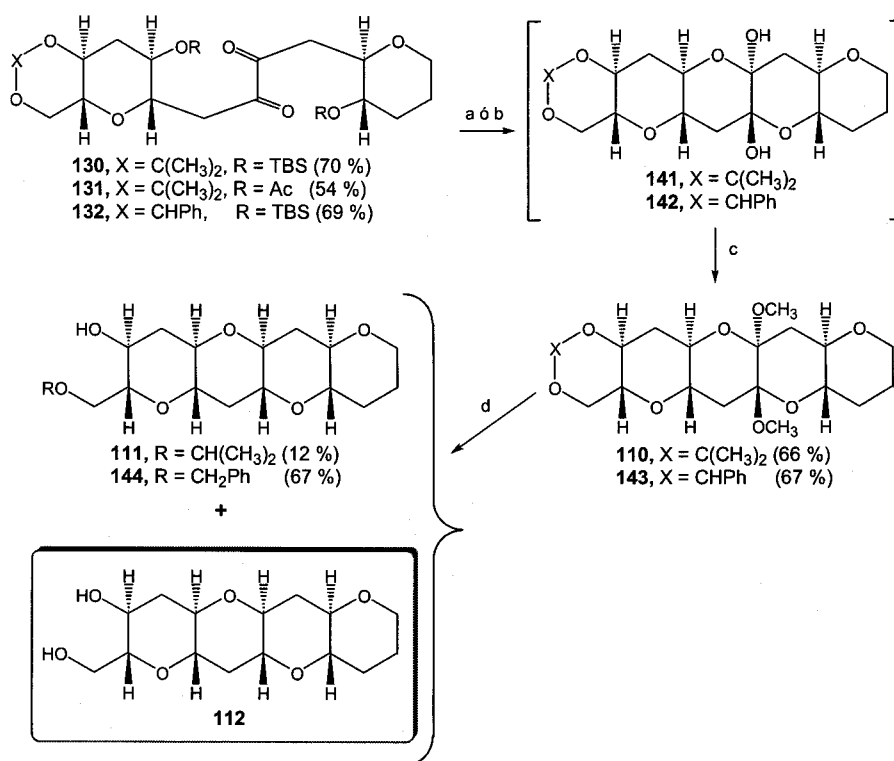
**ESQUEMA 3-16.** Intermedio dioxaspirocíclico observado.



Esta metodología es así únicamente aplicable para la síntesis de poliéteres de oxano ortocondensados.

Con este prospecto se llevó a cabo la desililación de **130** por tratamiento con  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$  para formar el di-hemiacetal cíclico transfusionado de 6 miembros **141** seguida por una O-metilación con  $\text{MeI-NaH}$  en DMF para producir el diacetal **110** como único producto<sup>[22j]</sup>. La reducción de **110** y **143** en condiciones Si-LA<sup>[51]</sup> genera el éter tetracíclico transfusionado **112** además, de los productos secundarios **111** y **144** respectivamente (Esquema 3-17).

**ESQUEMA 3-17.** Acoplamiento estereoselectivo a anillos de oxano.



**Reactivos y condiciones de reacción:** (a) i) **130** y **132**, 2.2 equiv de n-Bu<sub>4</sub>NF, THF, 0 °C, 6 h. (b) **131**, 1.2 equiv de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 0 °C, 3 h; (c) 2.0 equiv de NaH, 5.0 equiv de MeI, DMF, 0 → 20 °C, 12 h; (c) 10.0 equiv de Et<sub>3</sub>SiH, 5.0 equiv de TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min.

#### **4. SECCIÓN EXPERIMENTAL**

## SECCIÓN EXPERIMENTAL

---

### 4.1 ASPECTOS SINTÉTICOS

#### 4.1.1 Técnicas y aparatos

##### Técnicas espectroscópicas

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se registraron en un espectrómetro BRUKER AVANCE DPX-300, DRX-400 y DRX-500, los espectros se realizaron en el disolvente deuterado que se indica y a temperatura ambiente salvo que se especifique lo contrario, los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón respecto a la referencia de protón del TMS como referencia primaria y la calibración de los desplazamientos químicos se realizó a partir de la frecuencia base absoluta del núcleo correspondiente y la relación de frecuencia  $\nu$ <sup>[55]</sup>. Se utilizaron experimentos monodimensionales DEPT y bidimensionales de correlación protón-protón (COSY) y protón-carbono (HMQC) usando las señales de pulsos estándar.

Los espectros de masas se registraron en un Kratos MS 80 RFA, Finnigan MAT 95 o Micromas AutoSpecQ por impacto electrónico (EI), ionización química (CI) e ionización por bombardeo con átomos rápidos (FAB).

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro BRUKER modelo Vector 22, con Software OPUS/IR y se llevaron a cabo en disolución de cloroformo, en células de NaCl de 0.1 mm.

Los valores de rotación óptica se determinaron en un polarímetro PERKIN-ELMER 241 y 341, a 25 y 20 °C respectivamente, usando la

línea D del sodio y en disolución de cloroformo seco con células de 1 dm de longitud.

Los análisis elementales se llevaron a cabo con un aparato LECO, modelo CHNS-932 y FISOONS, modelo EA 1108 CHNS-O. Los resultados se expresan en tanto por ciento en todos los casos.

#### Técnicas cromatográficas

El seguimiento de las reacciones y de las cromatografías en columna se realizó por CCF empleando cromatofolios de aluminio de gel de sílice tipo 60 F<sub>254</sub> (MERCK). Para la detección de los productos se utilizó luz UV ( $\lambda = 254$  nm) y/o los reveladores H<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:AcOH (1:4:20, v/v) y posterior calentamiento a 140 °C, 10 % de ácido fosfomolibdico en etanol y calentamiento a 140 °C e impregnación de la placa con I<sub>2</sub>.

La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice MERCK tipo 60, de diversos tamaños de partícula (0.2-0.5 mm; 0.2-0.063 mm; 0.040-0.015 mm). La composición del eluyente empleado se detalla en cada caso. La preparación de las columnas se hizo por el siguiente procedimiento: se formó una papilla con la gel de sílice y el eluyente a utilizar. Una vez formada una mezcla homogénea, se vertió en la columna y se dejó depositar por gravedad. A continuación se aplicó presión con aire comprimido hasta lograr el flujo deseado, dejando estabilizar la columna durante media hora a este flujo. El producto se depositó, bien disuelto en la cantidad mínima de eluyente o disolvente de polaridad parecida, o bien impregnado en gel de sílice.

En algunos casos se utilizaron también columnas preempacadas LOBAR GRÖSSE B (310-25) LICHROPREP Si 60 (40-63  $\mu$ m) de la

casa MERCK y bombas de media presión, de émbolo, de la casa FLUID METERING; INC., modelo RP-SY.

#### 4.1.2 Disolventes y reactivos

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

Todos los disolventes orgánicos anhidros empleados se secaron por el método descrito en Perrin<sup>[56]</sup>. A continuación, se exponen algunos de los protocolos más empleados.

THF, éter etílico, tolueno y benceno se secaron sobre sodio metálico, usando benzofenona como indicador y se destilaron bajo atmósfera de nitrógeno. DMF se destiló sobre BaO a presión reducida y se conservó sobre tamiz molecular 4 Å bajo argón. El mismo procedimiento se utilizó en el caso del DMSO y la Et<sub>3</sub>N usando hidruro cálcico como agente secante. Diclorometano, acetonitrilo se secaron sobre hidruro cálcico bajo atmósfera de nitrógeno.

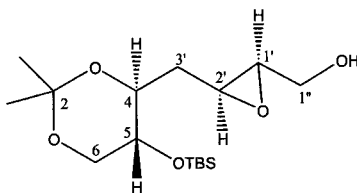
Todos los reactivos empleados en la realización de esta Tesis Doctoral se adquirieron a distintas firmas comerciales (Aldrich, Fluka, Lancaster, Panreac, Acros, etc.). Fueron usados en su forma comercial y solo se purificaron, mediante métodos estándar, en aquellos casos en que las condiciones de extrema sequedad de la reacción o su propia inestabilidad lo requerían.

Los reactivos organometálicos que se suministraron en disolución fueron valorados antes de su uso.



### 4.1.3 Descripción de reacciones y productos

Síntesis de: (1'R, 2'S, 4S, 5R)-{3'-[5-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-ilmetil]-oxirani}-metanol (65).



En un balón de fondo redondo se adicionó 8.7 g (0.2 equiv.) de molecular sieve 4 Å y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.3 L) bajo atmósfera inerte. Se enfrió a -20 °C y se añadió 2.8 mL (0.12 equiv., 16.6 mmol) de (-)-DET, 4.1 mL (0.10 equiv., 13.8 mmol) de (*i*PrO)<sub>4</sub>Ti. La solución se agitó a -20 °C durante 15 min. Transcurrido ese tiempo se añadió 43.7 g (1.0 equiv., 138.0 mmol) de **64**<sup>[18]</sup> disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agitó 30 min más, para luego añadir 37.3 g (3.0 equiv., 414.0 mmol) de TBHP. Se mantuvo la reacción a -20 °C durante 24 h y entonces se paró añadiendo, a -20 °C, 21.53 mL (1.3 mL/mmol DET) de una disolución de NaOH al 10% saturada en NaCl\*. Se dejó subir la temperatura y cuando alcanzó los 10 °C se adicionó 21.5 g (1.3 g/mmol DET) de MgSO<sub>4</sub> y 2.7 g (160.0 mg de celita/mmol DET) de celita y se agitó durante 10 min más. Se filtró sobre celita y se evaporó el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:2 de hexano:AcOEt, obteniéndose 41.3 g (124.4 mmol, 90%) de **65**.

\* 100 mL de una disolución al 10% se preparó añadiendo 10.0 g de NaCl a una disolución de 10.0 g de NaOH en 90.0 mL de agua.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{25} = +25.7^\circ (c\ 6.0, \text{CHCl}_3)$$

 $R_f = 0.54$  (Silica, hexano/AcOEt, 60:40)

$^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.07-3.99 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_6$ ), 3.88-3.74 (m, 3H,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}'_6$ ), 3.59 (m, 1H,  $\text{H}'_{1'}$ ), 3.08 (ddd,  $J = 6.2, 6.2, 2.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.90 (ddd,  $J = 4.9, 4.9, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 1.91 (m, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 1.74 (ddd,  $J = 14.4, 5.8, 5.8$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{3'}$ ), 1.37 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.31 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 0.85 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.07 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.07 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 109.19 (s,  $\text{C}_2$ ), 78.50 (d,  $\text{C}_{1'}$ ), 70.95 (d,  $\text{C}_2'$ ), 66.86 (t,  $\text{C}_6$ ), 61.80 (t,  $\text{C}_{1''}$ ), 58.62 (d,  $\text{C}_5$ ), 52.50 (d,  $\text{C}_4$ ), 37.53 (t,  $\text{C}_{3'}$ ), 26.67 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 25.67 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 25.31 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 17.90 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -4.30 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.70 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

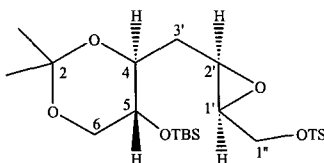
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3476, 3013, 2990, 2956, 2932, 2886, 2859, 1472, 1463, 1382, 1373, 1364, 1257, 1231, 1217, 1491, 1074, 1022, 1007, 982, 947.

**EM** a  $m/z$  (Int. rel.): 317 (2,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ), 213 (6), 199 (4), 187 (11), 173 (11), 157 (12), 145 (73 (131 (96).



**AE:** Calculado para  $C_{16}H_{32}O_5Si$ : 57.80% C, 9.71% H; observado: 57.69% C, 9.86% H.

**Síntesis de:** (1'S, 2'R, 4S, 5R)-Ácido *p*-toluensulfónico 3-[5-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-ilmetil]-oxiranil metil éster (**66**).



A una disolución de 41.3 g (1.0 equiv., 124.2 mmol) de **65** en  $CH_2Cl_2$  seco (1.2 L) a 0 °C, se añadió 34.4 mL (2.0 equiv., 248.4 mmol) de  $Et_3N$ , 1.8 g (0.12 equiv., 15 mmol) de DMAP y 26.0 g (1.1 equiv., 136.6 mmol) de  $PTSOCI$ . La mezcla se agitó 3 h a temperatura ambiente y se paró con una disolución saturada de  $NaHCO_3$ . Se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3×250 mL) y la fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:1 de hexano:AcOEt, obteniéndose 59.3 g (122.0 mmol, 98%) de **66**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{25} = +29.6^\circ (c\ 0.70, CHCl_3)$$

$$R_f = 0.44 \text{ (Silica, hexano/AcOEt, 80:20).}$$

$^1H$  RMN (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :  $\delta$ :7.79-7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $C_6H_5$ ), 7.35-7.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $C_6H_5$ ), 4.21 (dd,  $J = 11.3, 3.5$  Hz, 1H,  $H_6$ ), 4.00 (dd,  $J = 6.8, 4.8$  Hz, 1H,  $H_{1'}$ ), 4.00 (m,

1H, H<sub>1'</sub>), 3.93 (dd, J = 11.3, 5.9 Hz, 1H, H'<sub>6</sub>), 3.78 (ddd, J = 10.8, 10.8, 9.4 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.78 (dd, J = 6.5, 4.6 Hz, 1H, H'<sub>1''</sub>), 3.01-2.94 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 1.83-1.76 (m, 2H, 2×H<sub>3'</sub>), 1.36 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.31 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 0.85 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.07 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

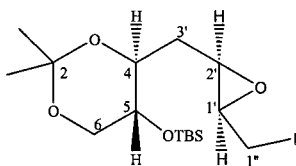
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 145.00 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 138.80 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.87 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.94 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 109.21 (s, C<sub>2</sub>), 78.39 (d, C<sub>1'</sub>), 70.92 (d, C<sub>2'</sub>), 69.95 (t, C<sub>6</sub>), 67.03 (t, C<sub>1''</sub>), 54.80 (d, C<sub>4</sub>), 52.99 (d, C<sub>5</sub>), 37.26 (t, C<sub>3'</sub>), 26.70 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 25.70 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.30 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 21.62 (q, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 17.89 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.26 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.72 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

IR (CHCl<sub>3</sub>), ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2990, 2956, 2931, 2886, 2859, 1472, 1371, 1258, 1219, 1190, 1177, 1097, 1074, 972, 949, 887.

EM a m/z (Int. rel.): 471 (1, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 385 (2), 299 (2), 271 (5), 229 (100), 199 (34), 155 (69), 91 (32).

AE: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub>SSi: 56.76% C, 7.88% H; observado: 56.57% C, 8.11% H.

**Síntesis de: (1'S, 2'R, 4S, 5R)-*tert*-Butil-[4-(3'-yodometiloxiranilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-iloxi]-dimetil-silano (67).**



A una disolución de 59.2 g (1.0 equiv., 121.7 mmol) de **66** en 2-butanona seca (1.2 L) se añadió 42.0 g (2.3 equiv., 280 mmol) de NaI y 20.4 g (2.0 equiv., 243.4 mmol) de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y luego se dejó enfriar. Se filtró y se destiló a presión reducida para retirar el solvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 19:1 de hexano:AcOEt, obteniéndose 52.2 g (118.1 mmol, 97%) de **67**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{25} = +10.3^\circ (c 4.90, \text{CHCl}_3)$$

R<sub>f</sub> = 0.31 (Silica, hexano/AcOEt, 95:5).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.11-4.00 (m, 2H, H<sub>1'</sub>, H<sub>1</sub>), 3.82 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.82 (dd, J = 7.6, 5.9 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.23 (dd, J = 10.0, 5.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.09 (dd, J = 10.0, 6.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.02 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 3.02 (ddd, J = 6.2, 1.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 1.82 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 2H, 2×H<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.34 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 0.89 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.09 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.09 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

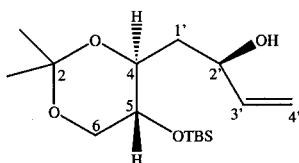
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 109.18 (s,  $\text{C}_2$ ), 72.27 (d,  $\text{C}_{1'}$ ), 70.83 (d,  $\text{C}_{2'}$ ), 66.82 (t,  $\text{C}_{1''}$ ), 58.92 (d,  $\text{C}_5$ ), 58.11 (d,  $\text{C}_4$ ), 37.38 (t,  $\text{C}_6$ ), 26.74 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 25.77 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 25.35 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 17.96 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 4.76 (t,  $\text{C}_{3'}$ ), -4.17 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.65 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3009, 2990, 2956, 2932, 2887, 2859, 1471, 1463, 1383, 1372, 1257, 1203, 1161, 1101, 1074, 1006, 954, 937, 898.

EM a m/z (Int. rel.): 427 (7,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ), 327 (1), 309 (4), 283 (6), 255 (9), 235 (6), 101 (72).

AE: Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$ : 43.43% C, 7.07% H; observado: 43.50% C, 7.16% H.

Síntesis de: (2'S, 4S, 5R)-1'-[5-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-but-3'-en-2'-ol (68).



Se disolvió 52.2 g (1.0 equiv., 118.1 mmol) de **67** en éter seco (1.1 L), se enfrió la disolución a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y añadió 168.6 mL (2.0 equiv., 236.1 mmol) de una disolución 1.4M de  $t\text{-BuLi}$  en pentano bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó 30 min y a continuación se vertió sobre hexano (500 mL) y lavó con agua destilada. El extracto orgánico se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo de la reacción

se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:2 de hexano:AcOEt, obteniéndose 35.1 g (111.1 mmol, 94%) de **68**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

$R_f = 0.54$  (Silica, hexano/AcOEt, 80:20).

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.88 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 5.27 (dd,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 5.10 (brd,  $J = 10.5, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{4'}$ ), 4.40 (m, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 4.09 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.09 (dd,  $J = 7.1, 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.86 (ddd,  $J = 6.4, 6.4, 4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.80 (dd,  $J = 7.1, 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}'_6$ ), 2.70 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-OH}$ ), 1.82 (m, 2H,  $2 \times \text{H}_{1'}$ ), 1.41 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.35 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 0.88 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.09 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.08 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

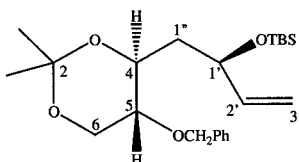
$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 140.98 (d,  $\text{C}_3$ ), 114.03 (t,  $\text{C}_4$ ), 109.42 (s,  $\text{C}_2$ ), 78.72 (d,  $\text{C}_5$ ), 71.04 (d,  $\text{C}_4$ ), 69.18 (d,  $\text{C}_2$ ), 67.42 (t,  $\text{C}_6$ ), 42.61 (t,  $\text{C}_{1'}$ ), 26.52 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 25.81 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 25.35 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 17.94 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -4.12 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.52 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

$\text{IR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, 3012, 2990, 2956, 2932, 2887, 2859, 1475, 1463, 1373, 1258, 1211, 1201, 1151, 1073, 995, 956, 928, 884.

**EM** a m/z (Int. rel.): 317 (2, [M+H]<sup>+</sup>), 299 (13), 259 (12), 241 (11), 225 (15), 205 (19), 183 (46), 147 (69), 109 (48), 75 (100).

**AE:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si: 60.72% C, 10.20% H; observado: 60.26% C, 10.60% H.

**Síntesis de: (1'S, 4S, 5R)-[1'-(5-Benziloxi-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-ilmetil)-aliloxi]-*terc*-butil-dimetil-silano (69).**



A una disolución de 35.1 g (1.0 equiv., 111.1 mmol) de **68** en THF seco (1.1 L) se añadió 3.7 g (1.1 equiv., 122.1 mmol) de NaH (80 % disperso en aceite mineral) a 0 °C. Al cabo de 20 min de agitación se adicionó, a 0 °C, 14.5 mL (1.1 equiv., 122.1 mmol) de BnCl y cantidad catalítica de n-Bu<sub>4</sub>NI. La reacción se agitó 12 h a temperatura ambiente, se paró con agua (200 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3×250 mL). El extracto etéreo se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 19:1 de hexano:AcOEt, obteniéndose 41.9 g (103.4 mmol, 93%) de **69**. La reacción transcurre con transferencia del grupo protector *t*-butil-dimetil-silano de C<sub>5</sub>-O a C<sub>1'</sub>-O. Esta transferencia ocurre en la adición del hidruro y a través de un intermedio cíclico.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{25} = -12.0^\circ (c\ 2.80, \text{CHCl}_3)$$

$R_f = 0.37$  (Silica, hexano/AcOEt, 95:5).

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35-7.26 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.77 (ddd,  $J = 17.4, 9.9, 6.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.03 (dd,  $J = 15.9, 4.3$  Hz, 2H,  $2 \times \text{H}_3$ ), 4.71 (d,  $J = 11.6$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.77 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.29 (ddd,  $J = 6.5, 6.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.16 (ddd,  $J = 6.8, 6.8, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.03 (dd,  $J = 7.9, 6.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.90 (dd,  $J = 7.7, 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_6$ ), 3.67 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 1.81 (ddd,  $J = 14.0, 7.8, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 1.67 (ddd,  $J = 14.0, 7.6, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 1.44 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.37 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 0.91 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.07 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.06 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

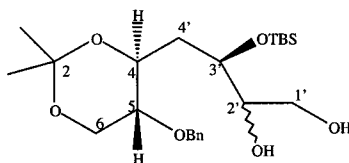
$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 141.10 (d,  $\text{C}_2$ ), 138.76 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.30 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.73 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.51 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 114.56 (t,  $\text{C}_3$ ), 109.04 (s,  $\text{C}_2$ ), 78.86 (d,  $\text{C}_5$ ), 75.46 (d,  $\text{C}_4$ ), 72.67 (t,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 71.25 (d,  $\text{C}_1$ ), 65.67 (t,  $\text{C}_6$ ), 40.49 (t,  $\text{C}_1$ ), 26.43 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 25.40 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 25.31 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 18.20 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -4.39 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.79 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3010, 2989, 2956, 2931, 2887, 2858, 1472, 1456, 1382, 1372, 1255, 1215, 1157, 1028, 1006, 993, 927, 857.

**EM** a  $m/z$  (Int. rel.): 391 (3,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ), 349 (3), 305 (2), 293 (4), 274 (18), 235 (21), 199 (10), 171 (100), 101 (97), 91 (100).

**AE:** Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ : 67.94% C, 9.43% H; observado: 67.85% C, 9.66% H.

**Síntesis de:** (2'*R*/2'*S*, 3'*R*, 4*S*, 5*R*)-4-(5-Benziloxi-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butano-1',2'-diol (**70**).



A una disolución de 36.3 g (3.0 equiv., 309.5 mmol) de NMO y una cantidad catalítica de  $\text{OsO}_4$  en agua (335 mL) se añadió lentamente 42.0 g (1.0 equiv., 103.4 mmol) de **69** disuelto en 670 mL de una mezcla de THF:acetona (1:1). Después de 48 h de agitación a temperatura ambiente, se paró la reacción con disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (140 mL) y se extrajo con AcOEt (4×200 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 1:1 de hexano:AcOEt, obteniéndose 41.4 g (94.1 mmol, 91%) de **70**.



**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

$R_f = 0.52$  (Silica, hexano/AcOEt, 50:50).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : Mezcla de isómeros; se describen únicamente algunas señales características: 7.37-7.24 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.80 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.57 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.17 (ddd,  $J = 6.6, 6.6, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.04 (dd,  $J = 7.9, 6.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.90-3.82 (m, 3H,  $\text{H}_4, \text{H}'_3, \text{H}'_6$ ), 3.72 (m, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 3.60-3.49 (m, 2H,  $\text{H}'_1, \text{H}_2$ ), 3.22 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-OH}$ ), 2.20 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-OH}$ ), 1.88 (ddd,  $J = 15.2, 8.5, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 1.71 (ddd,  $J = 15.2, 6.2, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 1.44 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.36 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 0.90 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.08 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.08 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

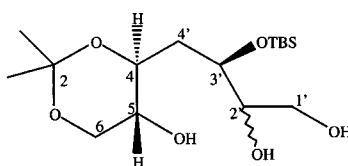
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137.42 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.56 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.16 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.09 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 109.29 (s,  $\text{C}_2$ ), 78.06 (d,  $\text{C}_5$ ), 75.24 (d,  $\text{C}_4$ ), 73.50 (t,  $\text{C}_2$ ), 73.14 (t,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 70.48 (d,  $\text{C}_3$ ), 65.82 (t,  $\text{C}_6$ ), 63.73 (t,  $\text{C}_1$ ), 35.36 (t,  $\text{C}_4$ ), 26.39 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 25.87 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 25.09 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 17.89 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -4.32 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.95 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, 3011, 2990, 2957, 2932, 2887, 2860, 1471, 1467, 1393, 1363, 1258, 1226, 1214, 1207, 1158, 1028, 1007.

**EM** a  $m/z$  (Int. rel.): 441 (10,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 425 (3,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ), 383 (1), 3.79 (3), 351 (1), 339 (1), 325 (27), 231 (41), 215 (13), 117 (30), 91 (100).

**AE:** Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si}$ : 62.69% C, 9.16% H; observado: 62.37% C, 9.54% H.

**Síntesis de:** (2'R/2'S, 3'R, 4S, 5R)-3'-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-4'-(5-hidroxi-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-butano-1',2'-diol (71).



Se disolvió 41.4 g (1.0 equiv., 94.1 mmol) de **70** en AcOEt (940 mL) y se añadió una cantidad catalítica de Pd(C) al 50%, dejando agitar la mezcla bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  12 h. Se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida. La purificación del producto se llevó a cabo mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt, obteniéndose 32.6 g (93.1 mmol., 99%) de **71**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Aceite incoloro.

$R_f = 0.59$  (Silica, AcOEt).

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.07-4.00 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>), 3.97-3.89 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>6</sub>), 3.77-3.74 (m, 2H, H<sub>1'</sub>, H'<sub>6</sub>), 3.64-3.57 (m, 2H, H<sub>2'</sub>, H'<sub>1'</sub>), 1.81-1.70 (m, 2H, 2×H<sub>4'</sub>), 1.42 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.36 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 0.88 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.08 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.08 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

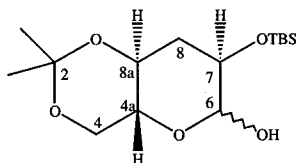
**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 109.22 (s, C<sub>2</sub>), 78.72 (d, C<sub>5</sub>), 73.97 (d, C<sub>4</sub>), 70.43 (d, C<sub>2'</sub>), 66.70 (d, C<sub>3'</sub>), 65.06 (t, C<sub>6</sub>), 63.71 (t, C<sub>1'</sub>), 35.69 (t, C<sub>4'</sub>), 26.43 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 25.81 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.14 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 17.89 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.38 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.90 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>), ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3500, 3019, 2990, 2956, 2931, 2888, 2859, 1471, 1463, 1392, 1374, 1291, 1257, 1223, 1215, 1207, 1157, 1066, 1007, 927, 908.

**EM a m/z** (Int. rel.): 351 (2, [M+H]<sup>+</sup>), 335 (4, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 317 (2), 301 (1), 293 (5), 271 (1), 257 (3), 231 (18), 199 (14), 143 (34), 99 (55), 75 (100).

**AE:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>Si: 54.82% C, 9.78% H; observado: 54.53% C, 10.05% H.

**Síntesis de: (4aR, 6S/6R, 7R, 8aS)-7-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-ol (72).**



A una disolución de 32.6 g (1.0 equiv., 93.1 mmol) de **71** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (930 mL) se añadió 60.4 g (1.5 equiv., 139.4 mmol) de peryodato de tetrabutilamonio a 0 °C, bajo atmósfera inerte. La reacción se agitó 3 h, se paró con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×250 mL). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl (500 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto de la reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla 17:3 de hexano:AcOEt, obteniéndose 25.2 g (79.2 mmol, 85%) de **72**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Aceite incoloro.

R<sub>f</sub> = 0.31 (Silica, hexano/AcOEt, 80:20).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: **72**: 5.28 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.27 (ddd, J = 6.6, 5.6, 4.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.18 (m, 1H, H<sub>8a</sub>), 4.08\* (brdd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2H, 2×H<sub>4</sub>), 3.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-OH), 3.78 (ddd, J = 12.0, 8.0, 6.4 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 1.98 (m, 2H, 2×H<sub>8</sub>), 1.41 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.34 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 0.88 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.08 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.08 (s, 3H,

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); **72A**: 5.12 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.34 (ddd, J = 7.2, 7.2, 4.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.18 (m, 1H, H<sub>8a</sub>), 4.08 (brdd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.01 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H, H'<sub>4</sub>), 3.78 (ddd, J = 12.0, 8.0, 6.4 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 3.21 (brd, J = 5.4 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-OH), 2.07 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 1.91 (m, 1H, H'<sub>8</sub>), 1.44 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.35 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 0.91 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.13 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.12 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si). \* Pueden intercambiarse con **72A**.

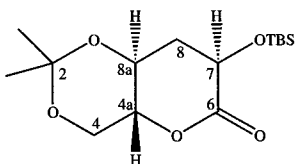
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: **72**: 109.61 (s, C<sub>2</sub>), 97.73 (d, C<sub>6</sub>), 77.76 (d, C<sub>8a</sub>), 77.29 (d, C<sub>4a</sub>), 72.31 (d, C<sub>7</sub>), 67.14 (t, C<sub>4</sub>), 35.94 (t, C<sub>8</sub>), 26.49 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 25.67 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.18 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 18.03 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.85 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.13 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); **72A** 109.48 (s, C<sub>2</sub>), 103.30 (d, C<sub>6</sub>), 80.01 (d, C<sub>8a</sub>), 77.33 (d, C<sub>4a</sub>), 72.31 (d, C<sub>7</sub>), 66.53 (t, C<sub>4</sub>), 33.74 (t, C<sub>8</sub>), 26.24 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 25.67 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 24.91 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 18.03 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.75 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.13 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

IR (CHCl<sub>3</sub>), ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3500, 3010, 2991, 2957, 2932, 2888, 2859, 1472, 1463, 1383, 1374, 1258, 1227, 1215, 1207, 1153, 1115, 1065, 1007, 964, 948, 917.

**EM a m/z (Int. rel.):** 303 (17,  $[M-CH_3]^+$ ), 261 (11), 243 (3), 217 (14), 203 (44), 185 (52), 159 (76), 101 (100), 75 (100).

**AE:** Calculado para  $C_{15}H_{30}O_5Si$ : 56.57% C, 9.50% H; observado: 56.44% C, 9.79% H.

**Síntesis de: (4a*R*, 7*R*, 8a*S*)-7-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-tetrahidro-pyrano[3,2-d][1,3]dioxin-6-ona (73).**



A una disolución de 25.2 g (1.0 equiv., 79.2 mmol) de **72** en  $CH_2Cl_2$  seco (800 mL) se añadió, 51.7 g (3.0 equiv., 240.0 mmol) de PCC, 2.0 g (0.3 equiv., 24.0 mmol) de AcONa y 5.0 g (20% de **72**) de molecular sieve 3 Å y se agitó 12 h a temperatura ambiente. Se filtró sobre celita y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3×250 mL). La fase orgánica se lavó con agua (500 mL), se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 9:1 de hexano:AcOEt, obteniéndose 15.2 g – 20.2 g (48.1-63.9 mmol, 60-80%) de **73**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{25} = +14.5^\circ (c\ 4.93, CHCl_3)$$

$$R_f = 0.51 \text{ (Silica, hexano/AcOEt, 80:20).}$$

<sup>1</sup> RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,53 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.46 (ddd, J = 8.4, 5.2, 3.8 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 4.20 (ddd, J = 6.8, 6.8, 5.3 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 4.11 (dd, J = 8.8, 6.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.77 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H, H'<sub>4</sub>), 2.44 (ddd, J = 13.1, 8.1, 3.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 2.25 (ddd, J = 13.1, 7.7, 7.7 Hz, 1H, H'<sub>8</sub>), 1.45 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.34 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 0.91 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.16 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.14 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

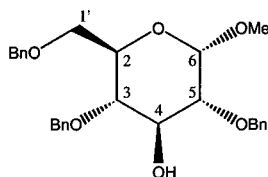
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175.4 (s, C<sub>6</sub>), 110.2 (s, C<sub>2</sub>), 77.1 (d, C<sub>8a</sub>), 76.2 (d, C<sub>4a</sub>), 67.8 (d, C<sub>7</sub>), 66.2 (t, C<sub>4</sub>), 33.1 (t, C<sub>8</sub>), 26.3 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 25.7 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 24.6 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 18.2 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.8 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.3 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

IR (CHCl<sub>3</sub>), ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2992, 2955, 2932, 2859, 1790, 1384, 1375, 1259, 1225, 1214, 1207, 1180, 1147, 1066, 1117, 1077, 1007, 953, 860, 841.

EM a m/z (Int. rel.): 301 (33, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 259 (34), 229 (9), 213 (10), 210 (29), 173 (98), 131 (95), 101 (90), 75 (100).

AE: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Si: 56.93% C, 8.92% H; observado: 56.94% C, 8.87% H.

**Síntesis de (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*S*)-3,5-bis-Benciloxi-2-benciloximetil-6-metoxi-tetrahidro-piran-4-ol (76)**



En un balón de fondo redondo de tres bocas, se adicionó 50.0 g (1.0 equiv., 257.5 mmol) de metil  $\alpha$ -D-glucopiranosido, 237 mL (8.0 equiv., 2060,0 mmol) de BnCl y 22.7 g (2.2 equiv., 566.5 mmol) de NaH, este último en tres porciones. La mezcla se calentó a 105°C hasta que se observó desprendimiento de gas ( $H_2$ ) y entonces se bajo la temperatura a 0°C. Posteriormente se calentó de nuevo a 105°C durante 2 h y luego se dejó enfriar. Se adicionó 11.3 g (1.1 equiv., 283.2 mmol) de NaH en dos porciones y se calentó a 105°C 12 h. La mezcla se filtró sobre celita, lavando con  $CH_2Cl_2$ . Se evaporó el  $CH_2Cl_2$  y se destiló al vacío para retirar el BnCl a 63°C y 1.2 torr. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 7:3 hexano:AcOEt, obteniéndose 110.2 g (237.5 mmol, 92%) de **76**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite amarillo.

$R_f = 0.17$  (Sílica; hexano/AcOEt, 70:30)

$^1H$  RMN (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.34-7.19 (m, 15H,  $C_6H_5$ ), 4.81 (d, J = 11.1 Hz, 1H,  $CH_2C_6H_5$ ), 4.67 (d, J = 5.1 Hz, 2H,  $CH_2C_6H_5$ ), 4.64 (d, J = 3.5 Hz, 1H,  $H_6$ ), 4.60 (d, J = 12.1 Hz, 1H,  $CH_2C_6H_5$ ), 4.50 (d, J = 11.3 Hz, 1H,  $CH_2C_6H_5$ ), 4.47 (d, J = 12.2 Hz, 1H,  $CH_2C_6H_5$ ), 4.05 (ddd, J = 9.4, 9.4, 2.0

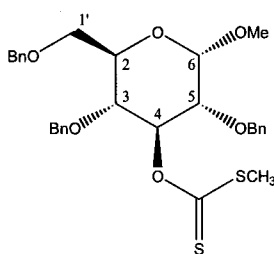


Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.71 (dd, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>'), 3.69 (ddd, J = 7.8, 6.0, 3.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.64 (dd, J = 10.3, 8.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>'), 3.54 (dd, J = 9.3, 9.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) 3.39 (dd, J = 9.6, 3.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.42 (br C<sub>4</sub>-OH).

EM (A.R.):

Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>):  
487.209659, observada: 487.212203.

### Ditiocarbonil éster del compuesto 76



En un balón de fondo redondo de tres bocas, una disolución de 81.0 g (1.0 equiv., 279.4 mmol) de **76** e imidazol en cantidad catalítica en THF (500 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió 11.2 g (1.6 equiv., 279.4 mmol) de NaH y se agitó 20 min a temperatura ambiente. A continuación se adicionó 33.6 mL (3.2 equiv., 558.7 mmol) de CS<sub>2</sub> y se agitó 30 min más para luego añadir 19.6 mL (1.8 equiv., 314.3 mmol) de MeI. Al cabo de 30 min se adicionó AcOH (16 mL) y se dejó 15 min más. Se filtró sobre celita lavando con AcOEt. El extracto orgánico se lavó con NaCl y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:1 hexano:AcOEt, obteniéndose 89.0 g (160.6 mmol, 92%) del ditiocarbonil éster de **76**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

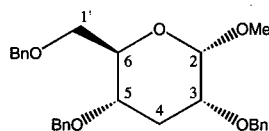
Aceite amarillo.

 $R_f = 0.30$  (Sílica, hexano/AcOEt, 75:25)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.33-7.10 (m, 15H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.53 (ddd,  $J = 9.7, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 4.72 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 4.64 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.61 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.57 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.56 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.47 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.34 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.81 (brd,  $J = 5.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_3, \text{H}_2$ ), 3.73 (dd,  $J = 10.6, 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 3.63 (dd,  $J = 9.9, 3.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_5, \text{H}'_{1'}$ ), 3.37 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.56 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ).

**EM (A.R.):**

Calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ):  
577.169453, observada: 577.169415.

**Síntesis de (2R, 3S, 5R, 6S)-3,5-bis-Benciloxi-2-benciloximetil-6-metoxi-tetrahidro-pirano (77)**

En un balón de fondo redondo de tres bocas, se adicionó 74.0 g (1.0 equiv., 133.6 mmol) de ditiocarbonil éster de **76** en tolueno (670 mL), 56.0 mL (1.55 equiv., 207.1 mmol) de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y AIBN en cantidad catalítica. La mezcla se calentó a  $110^\circ\text{C}$  y se agitó durante 36 h bajo atmósfera inerte. Se enfrió a temperatura ambiente y se destiló a presión

reducida para retirar el tolueno. El residuo se diluyó con hexano y se extrajo con CH<sub>3</sub>CN (3×200 mL). El extracto de CH<sub>3</sub>CN se lavó con disolución saturada de NaCl (500 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:1 hexano:AcOEt, obteniéndose 55.3 g (123.4 mmol, 92%) de **77**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite amarillo.

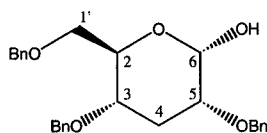
R<sub>f</sub> = 0.42 (Sílica; hexano/AcOEt, 75:25)

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35-7.21 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.72 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.63 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.63 (d, J = 10.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.57 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.51 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.38 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.72 (ddd, J = 11.7, 7.9, 3.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.68 (d, J = 9.1 Hz, 2H, 2×H<sub>1</sub>), 3.56 (ddd, J = 10.4, 10.4, 4.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.53 (ddd, J = 12.2, 4.0, 4.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.35 (ddd, J = 10.0, 10.0, 4.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 1.89 (ddd, J = 11.6, 11.6, 11.6 Hz, 1H, H'<sub>4</sub>).

EM (A.R.):

Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>):  
471.214744, observada: 471.214153.

**Síntesis de (2*R*, 3*S*, 5*R*, 6*R*)-3,5-bis-Benciloxi-6-benciloximetil-tetrahidro-piran-2-ol (78).**



En un balón de fondo redondo, una disolución de 62.0 g (1.0 equiv., 138.4 mmol) de **77** en AcOH (300 mL) y HCl 1N (100 mL) se calentó a 60°C y se agitó durante 48 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se destiló a vacío para retirar el AcOH. El residuo se diluyó con AcOEt, se neutralizó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt (3×100 mL). La fase orgánica se lavó con disolución satura de NaCl (300 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 7:3 hexano:AcOEt, obteniéndose 53.5 g (123.3 mmol, 89%) de **78**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

$R_f = 0.39$  (Sílica; hexano/AcOEt, 70:30)

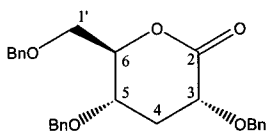
<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35-7.22 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.82 (d, J = 9.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.70 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.68 (d, J = 10.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.61 (d, J = 12.2, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.59 (d, J = 11.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.50 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.39 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.53 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 3.44 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.27 (ddd, J = 12.1, 7.2, 4.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.53 (ddd, J = 12.0, 4.6, 4.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 2.35 (ddd, J = 11.3,

4.7, 4.7 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 1.89 (ddd, J = 11.6, 11.6, 11.6 Hz, 1H, H'<sub>1'</sub>), 1.53 (ddd, J = 11.7, 11.7, 11.7 Hz, 1H, H'<sub>4</sub>).

EM (A.R.):

Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>): 457.199094, observada: 457.199917.

**Síntesis de (3*R*, 5*S*, 6*R*)-3,5-bis-Benciloxi-6-benciloximetil-tetrahidropiran-2-ona (79).**



En un balón de fondo redondo de 3 bocas, a una disolución de 18.9 mL (3.0 equiv., 216.3 mmol) de (COCl)<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (100 mL) se añadió gota a gota 46.0 mL (9.0 equiv., 648.9 mmol) de DMSO a -78°C. La mezcla se agitó durante 10 min a -78°C bajo atmósfera inerte y transcurrido ese tiempo se añadió 31.3 g (1.0 equiv., 72.1 mmol) de **78** disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Al cabo de 30 min se adicionó 150.7 mL (15.0 equiv., 1081.5 mmol) de Et<sub>3</sub>N y se agitó hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se paró la reacción con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se agitó por 10 min y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×150 mL). El extracto orgánico se lavó con disolución satura de NaCl (500 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 7:3 hexano:AcOEt, obteniéndose 24.2 g (56.0 mmol, 78%) de **79**.

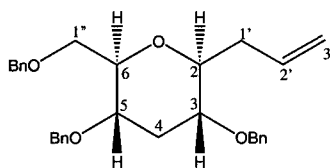
**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

R<sub>f</sub> = 0.41 (Sílica; hexano/AcOEt, 70:30)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35-7.24 (m, 15H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.92 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.61 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.61 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.55 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.50 (ddd,  $J = 8.2, 2.7, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 4.46 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.43 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.99 (dd  $J = 8.9, 5.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.96 (ddd,  $J = 8.4, 8.4, 5.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.70 (dd,  $J = 3.0, 0.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{1'}$ ), 2.44 (ddd,  $J = 13.3, 5.8, 5.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.06 (ddd,  $J = 13.3, 8.8, 8.8$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ).

**Síntesis de (2*S*, 3*R*, 5*S*, 6*R*)-2-Alil-3,5-bis-benciloxi-6-benciloximetiltetrahidro-pirano (80)**



A una disolución de 12.7 g (1.0 equiv., 29.4 mmol) de **79** en THF seco (588 mL) se añadió gota a gota 29.4 mL (1.0 equiv., 29.4 mmol) disolución 1.0M de bromuro de alilmagnesio en éter a  $-78^\circ\text{C}$  bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó vigorosamente durante 4 h, controlando el desarrollo de la reacción por cromatografía en capa fina. Se paró la reacción por adición de agua (250 mL) y se extrajo con AcOEt (3×200 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación previa. El crudo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (294 mL) y se añadió 7.0 mL (1.5 equiv., 44.1 mmol) de trietilsilano

bajo atmósfera inerte, se enfrió a  $-15^{\circ}\text{C}$  y se goteó lentamente 6.5 mL (1.5 equiv., 44.1 mmol) de  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ . La mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. La reacción se neutralizó con una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 150$  mL). El extracto orgánico se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 9:1 hexano:AcOEt, obteniéndose 8.6 g (18.8 mmol, 64%) de **80**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} = +25.7^{\circ} (c\ 6.0, \text{CHCl}_3)$$

$$R_f = 0.25 (\text{Sílica; hexano/AcOEt, 90:10})$$

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.34-7.23 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.93 (dddd,  $J = 17.1, 10.2, 6.9, 6.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_2'$ ), 5.10 (dd,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_3'$ ), 5.04 (ddd,  $J = 10.2, 0.9, 0.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_3''$ ), 4.62 (d,  $J = 12.5$  Hz 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.61 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.58 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.56 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.44 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.42 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.75 (dd,  $J = 10.9, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1''$ ), 3.65 (dd,  $J = 10.9, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1''$ ), 3.45 (ddd,  $J = 10.8, 9.6, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.38 (ddd,  $J = 9.4, 4.7, 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.30 (ddd,  $J = 9.1, 7.5, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.20 (ddd,  $J = 11.9, 9.3, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.68 (ddd,  $J = 11.6, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.62

(ddd,  $J = 14.6, 3.1, 1.6$  Hz, 1H,  $H_{1'}$ ),  
 2.28 (ddd,  $J = 14.7, 7.3, 7.3$  Hz, 1H,  
 $H_{1'}$ ) 1.43 (ddd,  $J = 11.1, 11.1, 11.1$  Hz,  
 1H,  $H_{4'}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 138.60 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 138.25 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  
 138.18 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 135.18 (d,  $\text{C}_2'$ ), 128.46  
 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.40 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.31  
 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.88 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.80  
 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.76 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.71  
 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.46 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 116.65  
 (t,  $\text{C}_3'$ ), 80.48 (d,  $\text{C}_6$ ), 80.14 (d,  $\text{C}_2$ ),  
 75.59 (d,  $\text{C}_3$ ), 73.40 (t,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 72.59  
 (d,  $\text{C}_5$ ), 71.15 (t,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 70.99 (t,  
 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 69.36 (t,  $\text{C}_{1''}$ ), 36.17 (t,  $\text{C}_{1'}$ ),  
 35.19 (t,  $\text{C}_4$ ).



IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3067, 3021, 3007, 2931, 2871, 1952,  
 1720, 1640, 1600, 1497, 1454, 1350,  
 1329, 1290, 1221, 1210, 1104, 1071,  
 1028, 999, 785, 763, 756, 748, 731, 699,  
 669.

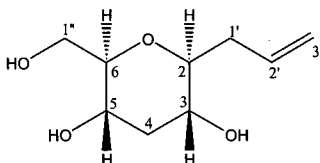
EM a m/z (Int. rel.): 458 (37,  $[\text{M}]^+$ ), 446 (16), 416 (17), 383  
 (7), 381 (100,  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ).

EM (A.R.): Calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_4$  ( $[\text{M}]^+$ ):  
 458.245710, observada: 458.24363;  
 457.237954 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ ); 456.226062 ( $[\text{M}-$   
 $2\text{H}]^+$ ).



AE: Calculado para  $C_{30}H_{34}O_4$ : 78.56% C, 7.48% H, observado: 78.11% C, 7.24% H.

Síntesis de (2*S*, 3*R*, 5*S*, 6*R*)-2-Alil-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3,5-diol (81).



Se licuó  $NH_3$  (200 mL) a  $-60^\circ C$  y se adicionó sodio hasta que la disolución pasó de incolora a azul intenso. Posteriormente se añadió 20.0 g (1.0 equiv., 43.7 mmol) de **80** disuelto en THF seco (250 mL) y se agitó a  $-60^\circ C$  durante 2 h manteniendo la disolución azul mediante la adición de sodio cuando se perdía el color. Pasado ese tiempo se adicionó metanol hasta destruir el exceso de sodio y se dejó evaporar el amoniaco. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 19:1 AcOEt:metanol obteniéndose 8.2 g (43.7 mmol, 100%) de **81**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Aceite incoloro.

$R_f = 0.24$  (Sílica; hexano/AcOEt, 95:5)

$^1H$  RMN (500MHz,  $CD_3OD$ ) $\delta$ : 5.95 (dddd,  $J = 17.0, 10.0, 6.9, 6.9$  Hz, 1H,  $H_{2'}$ ), 5.06 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H,  $H_{3'}$ ), 4.99 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H,  $H_{3'}$ ), 3.79 (dd,  $J = 11.7, 1.7$  Hz, 1H,  $H_{1'}$ ), 3.58 (dd,  $J = 11.7, 5.9$  Hz, 1H,  $H_{1'}$ ), 3.41 (ddd,  $J = 11.0, 9.3, 4.6$  Hz, 1H,  $H_5$ ), 3.25 (ddd,  $J = 11.1, 9.3, 4.7$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 3.05-3.03

(m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 2.55 (dd, J = 13.8, 5.7 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.30 (ddd, J = 11.2, 4.3, 4.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 2.17 (ddd, J = 14.4, 7.2, 7.2 Hz, 1H, H<sub>1''</sub>), 1.39 (ddd, J = 11.4, 11.4, 11.4 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>)

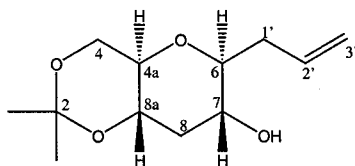
<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ: 135.19 (d, C<sub>2'</sub>), 115.36 (t, C<sub>3'</sub>), 82.32 (d, C<sub>6</sub>), 81.49 (d, C<sub>2</sub>), 68.14 (d, C<sub>3</sub>), 65.36 (d, C<sub>5</sub>), 61.78 (t, C<sub>1''</sub>), 41.55 (t, C<sub>4</sub>) 35.62 (t, C<sub>1'</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3603, 3026, 3011, 2930, 2861, 1726, 1640, 1602, 1494, 1453, 1221, 1211, 1099, 1022, 921, 843.

EM a m/z (Int. rel.): 189 (7, [M+H]<sup>+</sup>), 188 (3, [M]<sup>+</sup>), 183 (12), 182 (100), 181 (17), 179 (8), 172 (9), 171 (19), 170 (43).

EM (A.R.): Calculada para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> ([M]<sup>+</sup>): 188.104859, observada: 188.104298.

**Síntesis de (4a*R*, 6*S*, 7*R*, 8a*S*)-6-Alil-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-ol (82).**



A una disolución de 10.2 g (1.0 equiv., 54.2 mmol) de **81** en DMF seca (271 mL) se añadió 10.0 mL (1.5 equiv., 81.3 mmol) de 2,2-dimetoxipropano y una gota de POCl<sub>3</sub> como catalizador bajo atmósfera

inerte. La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se paró la reacción añadiendo 5 gotas de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:2 hexano:AcOEt, obteniéndose 7.4 g (32.4 mmol, 60%) de **82**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} = -27.5^\circ (c\ 0.95, \text{CHCl}_3)$$

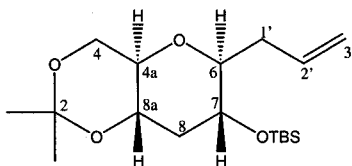
$$R_f = 0.32 (\text{Sílica; hexano/AcOEt, 60:40})$$

$^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.88 (dddd,  $J = 17.1, 10.2, 7.0, 7.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.11 (dd,  $J = 17.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.06 (dd,  $J = 10.1, 0.7$  Hz, 1H,  $\text{H}'_3$ ), 3.86 (dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.65 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.54 (ddd,  $J = 11.5, 9.4, 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.48 (ddd,  $J = 10.7, 9.1, 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.20 (ddd,  $J = 9.1, 7.1, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.13 (ddd,  $J = 10.2, 9.4, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.54 (ddd,  $J = 14.5, 5.4, 5.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 2.78 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.26 (ddd,  $J = 15.1, 4.2, 4.2$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 1.48 (ddd,  $J = 11.3, 11.3, 11.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 1.46 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.38 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 134.62 (d,  $\text{C}_2$ ), 117.23 (t,  $\text{C}_3$ ), 99.16 (s,  $\text{C}_2$ ), 81.56 (d,  $\text{C}_6$ ), 74.22 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 69.53 (d,  $\text{C}_7$ ), 68.92 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 62.74 (t,  $\text{C}_4$ ),

|   |  |
|---|--|
|   | 38.59 (t, C <sub>8</sub> ), 36.51 (t, C <sub>1'</sub> ), 29.19 (q, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C), 19.13 (q, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C).   |
| IR (CHCl <sub>3</sub> ) v <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> : | 3691, 3617, 3080, 3010, 2885, 1641, 1602, 1459, 1435, 1381, 1263, 1235, 1200, 1159, 1113, 1057, 1030, 1010, 921, 860, 781, 761, 753, 743, 734.   |
| EM a m/z (Int. rel.):                                       | 213 (65, M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> ), 170 (19), 153 (11), 142 (60), 135 (9), 127 (16), 124 (8), 114 (6), 109 (24), 101 (9), 97 (43), 87 (13), 83 (100), 73 (18), 69 (25), 59 (91), 55 (85). |
| EM (A.R.):  | Calculada para C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> ([M] <sup>+</sup> ): 228.136159, observada: 228.135679; 227.128859 ([M-H] <sup>+</sup> ).  |
| AE:   | Calculado para C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> : 63.12% C, 8.83% H, observado: 62.70% C, 8.87% H.   |

**Síntesis de (4aR, 6S, 7R, 8aS)-(6-Alil-2,2-dimetil-hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-iloxi)-*tert*-butil-dimetil-silano (74).**



A una disolución de 10.9 g (1.0 equiv., 47.8 mmol) de **82** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (478 mL) se añadió 8.1 g (2.5 equiv., 119.0 mmol) de imidazol y 8.6 g (1.2 equiv., 57.0 mmol) de TBDMSCl bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente, se añadió agua (350 mL) y se

extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×250 mL). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de NaCl (300 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 9:1 n-hexano:AcOEt, obteniéndose 15.8 g (46.2 mmol, 97%) de **74**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} = +53.1^\circ (c\ 1.07, \text{CHCl}_3)$$

$$R_f = 0.37 (\text{Sílica; hexano/AcOEt, 90:10})$$

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.84 (dddd,  $J = 17.1, 10.2, 6.8, 6.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 5.05 (dd,  $J = 17.6, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 5.02 (dd,  $J = 10.4, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 3.85 (dd,  $J = 10.8, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.63 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.51 (ddd,  $J = 11.6, 9.4, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.44 (ddd,  $J = 10.6, 9.0, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.18 (ddd,  $J = 8.6, 8.6, 2.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.12 (ddd,  $J = 10.3, 9.4, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.53 (dddd,  $J = 14.7, 6.3, 2.9, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 2.18 (ddd,  $J = 11.4, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.11 (ddd,  $J = 15.0, 7.8, 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 1.51 (ddd,  $J = 11.2, 11.2, 11.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8'}$ ), 1.46 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.37 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 0.85 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.05 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.05 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

**<sup>13</sup>C RMN** (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 134.96 (d, C<sub>2'</sub>), 116.67 (t, C<sub>3'</sub>), 99.04 (s, C<sub>2</sub>), 82.17 (d, C<sub>6</sub>), 74.20 (d, C<sub>4a</sub>), 69.96 (d, C<sub>7</sub>), 68.95 (d, C<sub>8a</sub>), 62.84 (t, C<sub>4</sub>), 39.35 (t, C<sub>8</sub>), 35.92 (t, C<sub>1'</sub>), 29.22 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 25.74 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 19.15 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 17.90 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -3.96 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.73 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

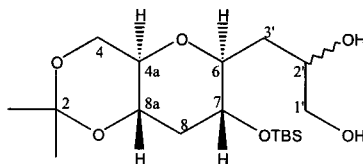
**IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3050, 2999, 2956, 2932, 2885, 2859, 1620, 1472, 1462, 1380, 1363, 1254, 1235, 1221, 1200, 1103, 1080, 1038, 918, 846, 817, 783, 773, 750, 742, 667.

**EM a m/z** (Int. rel.): 343 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 327 (38), 303 (8), 285 (85), 269 (27), 255 (6), 241 (19), 227 (26), 215 (39), 199 (14), 185 (7), 153 (79), 135 (10), 99 (7), 83 (11), 75 (8), 59 (54).

**EM (A.R.):** Calculada para C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>): 343.230463, observada: 343.230113.

**AE:** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si: 63.11% C, 10.01% H, observado: 62.96% C, 10.12% H.

**Síntesis de (2'R/2'S, 4aR, 6S, 7R, 8aS)-3'-[7-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-il]-propano-1',2'-diol (83).**



Una disolución de 8.1 g (1.5 equiv., 69.1 mmol) del NMO y un cristal de OsO<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O (120 mL) se agitó durante 30 min. Al cabo de ese tiempo se añadió 15.8 g (1.0 equiv., 46.2 mmol) de **74** disuelto en THF (120 mL). La evolución de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, completándose en 12 h. Al cabo de ese tiempo se agitó 10 min con una solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt (3×100 mL). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de NaCl (150 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 2:3 hexano:AcOEt, obteniéndose 16.5 g (43.9 mmol, 95%) de la mezcla de alcoholes **83**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} = -46.3^\circ (c 1.72, \text{CHCl}_3)$$

R<sub>f</sub> = 0.38 (Sílica; hexano/AcOEt, 40:60)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: Mezcla de isómeros; se describen únicamente las señales del compuesto mayoritario, 3.89 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.83 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.62 (dd, J = 10.5, 10.5 Hz, 1H, H'<sub>4</sub>), 3.56 (dd, J =

16.0 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.52 (ddd, J = 11.5, 9.4, 4.3 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 3.42 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.42 (ddd, J = 10.1, 8.9, 4.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.36 (ddd, J = 9.8, 9.8, 1.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.19 (ddd, J = 9.9, 9.6, 5.2 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.81 y 2.41 (2 singuletes anchos, C<sub>1</sub>-OH, proporción 0.3:1.0), 2.18 (ddd, J = 11.7, 4.1, 4.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 1.95 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.51 (ddd, J = 11.4, 11.4, 11.4 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 1.51 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.44 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.36 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 0.83 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.02 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 99.22 (s, C<sub>2</sub>), 83.13 (d, C<sub>6</sub>), 74.20 (d, C<sub>4a</sub>), 71.79 (d, C<sub>2'</sub>), 70.65 (d, C<sub>7</sub>), 68.44 (d, C<sub>8a</sub>), 66.56 (t, C<sub>3'</sub>), 62.51 (t, C<sub>4</sub>), 39.08 (t, C<sub>8</sub>), 35.01 (t, C<sub>1'</sub>), 29.11 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 25.67 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 19.07 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 17.87 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.06 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.74 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

IR (CHCl<sub>3</sub>) $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 3507, 3010, 2956, 2932, 2885, 2860, 1606, 1472, 1462, 1381, 1275, 1254, 1236, 1200, 1182, 1160, 1101, 1082, 1040, 968, 940, 845.

EM a m/z (Int. rel.): 377 (52, [M+H]<sup>+</sup>), 361 (8), 345 (5), 319 (45), 301 (12), 285 (6), 261 (7), 243 (13), 231 (7), 215 (8), 197 (6), 187

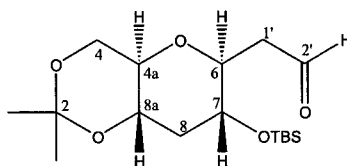


(100), 169 (61), 151 (15), 143 (7), 133 (11), 127 (8), 117 (12), 99 (9), 75 (10), 59 (37).

**EM (A.R.):** Calculada para  $C_{18}H_{37}O_6Si$  ( $[M+H]^+$ ): 377.235943, observada: 377.235018.

**AE:** Calculado para  $C_{18}H_{36}O_6Si$ : 57.41% C, 9.64% H, observado: 57.90% C, 9.26% H.

**Síntesis de (4a*R*, 6*S*, 7*R*, 8a*S*)-[7-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3] dioxin-6-il]-acetaldehído (84).**



A una disolución de 16.5 g (1.0 equiv., 43.9 mmol) de **83** en 500 mL de una mezcla MeOH:H<sub>2</sub>O (8:1) a 0°C, se añadió 14.1g (1.5 equiv., 65.9 mmol) de NaIO<sub>4</sub>. La reacción se agitó durante 6 h controlando el desarrollo de la misma por cromatografía en capa fina. La disolución se filtró sobre celita lavando con AcOEt (300 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 4:1 hexano:AcOEt, obteniéndose 13.7 g (39.8 mmol, 91%) de **84**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = -46.5^\circ$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

$R_f = 0.39$  (Sílica; hexano/AcOEt, 80:20)

**<sup>1</sup>H RMN** (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.72 (dd, J = 3.1, 1.6 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.83 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.70 (ddd, J = 8.8, 8.8, 3.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.61 (dd, J = 10.6, 10.6 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>), 3.53 (ddd, J = 11.7, 9.2, 3.8 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 3.48 (ddd, J = 10.5, 9.0, 4.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.20 (ddd, J = 10.1, 9.5, 5.2 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.74 (ddd, J = 16.1, 3.4, 1.4 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.41 (ddd, J = 16.1, 8.7, 3.1 Hz, 1H, H<sub>1''</sub>), 2.22 (ddd, J = 11.5, 4.3, 4.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 1.56 (ddd, J = 11.2, 11.2, 11.2 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 1.46 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.38 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 0.84 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.06 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

**<sup>13</sup>C RMN** (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 200.83 (s, C<sub>2'</sub>), 99.19 (s, C<sub>2</sub>), 78.05 (d, C<sub>6</sub>), 74.41 (d, C<sub>4a</sub>), 70.27 (d, C<sub>7</sub>), 68.67 (d, C<sub>8a</sub>), 62.60 (t, C<sub>4</sub>), 46.17 (t, C<sub>1'</sub>), 39.18 (t, C<sub>8</sub>), 29.15 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 25.68 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 19.10 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 17.85 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.04 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.79 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3692, 3026, 2998, 2958, 2931, 2860, 2360, 2341, 1728, 1602, 1462, 1381, 1256, 1234, 1110, 1182, 1104, 1082, 1037, 844, 788.

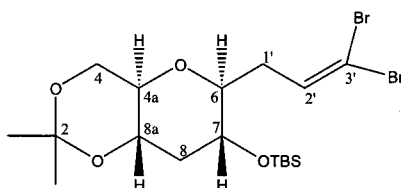
**EM** a m/z (Int. rel.): 346 (16, [M+2H]<sup>+</sup>), 345 (63, [M+H]<sup>+</sup>), 329 (15, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 287 (21), 269 (11),

229 (26), 157 (10), 155 (100), 137 (41),  
127 (27), 111 (17), 101 (11), 85 (8), 75  
(16), 59 (41).

**EM (A.R.):** Calculada para  $C_{17}H_{33}O_5Si$  ( $[M+H]^+$ ):  
345.209728, observada: 345.209749.

**AE:** Calculado para  $C_{17}H_{32}O_5Si$ : 59.27% C,  
9.37% H, observado: 59.69% C, 9.23%  
H.

**Síntesis de (4a*R*, 6*S*, 7*R*, 8a*S*)-*tert*-Butil-[6-(3', 3'-dibromo-alil)-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3] dioxin-7-iloxi]-dimetil-silano (85).**



A una disolución de 33.9 g (4.0 equiv., 129.2 mmol) de  $Ph_3P$  y 21.4 g (2.0 equiv., 64.6 mmol) de  $CBr_4$  en  $CH_2Cl_2$  seco (200 mL) se añadió, 11.1 g (1.0 eq.; 32.3 mmol) de **84** disuelto en  $CH_2Cl_2$  seco (123 mL) a  $0^\circ C$  y bajo atmósfera inerte. La reacción se agitó 20 min y se adicionó 22.5 mL (5.0 equiv., 161.4 mmol) de  $Et_3N$  y n-hexano (394 mL). Al cabo de una hora de agitación, la mezcla se filtró sobre celita, lavando con  $CH_2Cl_2$  (300 mL). El disolvente se eliminó a vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 9:1 hexano:AcOEt, obteniéndose 15.8 g (31.6 mmol, 98%) de **85**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} = -33.3^\circ (c\ 1.00, \text{CHCl}_3)$$

 $R_f = 0.37$  (Sílica; hexano/AcOEt, 90:10)

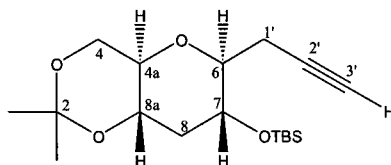
$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.50 (dd,  $J = 7.0, 6.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 3.86 (dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.62 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.52 (ddd,  $J = 11.6, 9.3, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.41 (ddd,  $J = 10.6, 8.9, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.19 (ddd,  $J = 8.8, 8.8, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.13 (ddd,  $J = 10.1, 9.5, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.61 (ddd,  $J = 15.9, 7.3, 3.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 2.19 (ddd,  $J = 11.5, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.07 (ddd,  $J = 15.6, 8.8, 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{1'}$ ), 1.52 (ddd,  $J = 11.3, 11.3, 11.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{8'}$ ), 1.47 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.38 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 0.86 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.07 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.06 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 135.13 (d,  $\text{C}_{2'}$ ), 99.11 (s,  $\text{C}_2$ ), 89.84 (s,  $\text{C}_3$ ), 80.75 (d,  $\text{C}_6$ ), 74.23 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 70.30 (d,  $\text{C}_7$ ), 68.77 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 62.72 (t,  $\text{C}_4$ ), 39.16 (t,  $\text{C}_8$ ), 35.72 (t,  $\text{C}_{1'}$ ), 29.19 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 25.74 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 19.15 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 17.88 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -4.01 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.77 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 3692, 2999, 2956, 2932, 2885, 2859, 1602, 1462, 1380, 1254, 1224, 1200, 1181, 1159, 1103, 1081, 1039, 876, 846, 728, 669.

EM (A.R.): Calculada para C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>SiBr<sub>2</sub><sup>81</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 503.047393, observada: 503.046473; calculada para C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>SiBr<sup>79</sup>Br<sup>81</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 501.049439, observada: 501.048769; calculada para C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>SiBr<sub>2</sub><sup>79</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 499.051485, observada: 499.047228.

Síntesis de (4a*R*, 6*S*, 7*R*, 8a*S*)-*terc*-Butil-(2,2-dimetil-6-prop-2'-inil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-iloxi)-dimetil-silano (86).



A una disolución de 15.6 g (1.0 equiv., 31.2 mmol) de **85** en THF seco (478 mL) se añadió 19.5 mL (1.0 equiv., 31.2 mmol) de una disolución 1.6M de n-BuLi en n-hexano a -78°C bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 1 hora a esa temperatura y a temperatura ambiente durante otra hora. La reacción se paró con agua (300 mL) y se extrajo con AcOEt (3×200 mL). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de NaCl (300 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 9:1 n-hexano:AcOEt, obteniéndose 7.5 g (22.0 mmol, 71%) de **86**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = +46.3^\circ (c\ 0.76, \text{CHCl}_3)$$

 $R_f = 0.32$  (Sílica; hexano/AcOEt, 90:10)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.89 (dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.69 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.67 (ddd,  $J = 10.7, 9.1, 4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.55 (ddd,  $J = 11.6, 9.3, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.25 (ddd,  $J = 8.9, 5.6, 3.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.18 (ddd,  $J = 10.2, 9.4, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.60 (ddd,  $J = 17.1, 2.9, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 2.46 (ddd,  $J = 17.1, 5.6, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{1'}$ ), 2.21 (ddd,  $J = 11.4, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 1.97 (dd,  $J = 2.6, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 1.53 (ddd,  $J = 11.3, 11.3, 11.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 1.47 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.38 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 0.85 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.08 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.07 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 99.11 (s,  $\text{C}_2$ ), 80.59 (s,  $\text{C}_2'$ ), 80.12 (d,  $\text{C}_6$ ), 74.41 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 70.01 (d,  $\text{C}_{3'}$ ), 68.72 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 68.72 (d,  $\text{C}_7$ ), 62.76 (t,  $\text{C}_4$ ), 39.02 (t,  $\text{C}_8$ ), 29.20 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 25.69 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 21.61 (t,  $\text{C}_{1'}$ ), 19.20 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 17.85 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -4.15 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.85 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

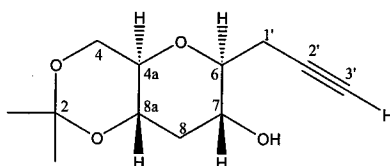
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3309, 3010, 2956, 2932, 2886, 2859, 1462, 1381, 1254, 1221, 1212, 1200, 1182, 1159, 1102, 1082, 1021, 841, 787, 764, 645.

**EM** a  $m/z$  (Int. rel.): 340 (1,  $[\text{M}]^+$ ), 325 (23,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ), 283 (100), 265 (2), 225 (12), 207 (6), 195 (7), 181 (24), 159 (6), 153 (8), 143 (13), 129 (19), 113 (7), 101 (22), 95 (13), 81 (8), 75 (48), 59 (5).

**EM** (A.R.): Calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$  ( $[\text{M}]^+$ ): 340.206988, observada: 340.206373.

**AE**: Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$ : 63.49% C, 9.48% H, observado: 63.56% C, 9.63% H.

**Síntesis de (4a*R*, 6*S*, 7*R*, 8a*S*)-2,2-Dimetil-6-prop-2'-inil-hexahidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-ol (87).**



A una disolución de 4.9 g (1.0 equiv., 14.4 mmol) de **86** en THF seco (144 mL), se añadió 5.6 g (1.5 equiv., 21.4 mmol) de  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$  a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con AcOEt (200 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaCl y agua (200 mL). Se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo

con una mezcla 3:2 hexano:AcOEt, obteniéndose 3.2 g (14.2 mmol, 100%) de **87**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = -6.4^\circ (c\ 0.58, \text{CHCl}_3)$$

 $R_f = 0.22$  (Sílica; hexano/AcOEt, 60:40)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.88 (dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.68 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.68 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.57 (ddd,  $J = 11.4, 9.4, 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.28 (ddd,  $J = 9.6, 5.1, 5.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.17 (ddd,  $J = 10.1, 9.7, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.62 (ddd,  $J = 17.2, 4.4, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 2.55 (ddd,  $J = 17.2, 5.5, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{1'}$ ), 2.29 (ddd,  $J = 11.4, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 221 (s, 1H,  $\text{C}_7\text{-OH}$ ), 2.03 (dd,  $J = 2.7, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 1.52 (ddd,  $J = 11.3, 11.3, 11.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 1.46 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.38 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 99.25 (s,  $\text{C}_2$ ), 80.29 (s,  $\text{C}_2'$ ), 79.66 (d,  $\text{C}_6$ ), 74.35 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 70.68 (d,  $\text{C}_{3'}$ ), 68.85 (d,  $\text{C}_7$ ), 68.69 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 62.63 (t,  $\text{C}_4$ ), 38.27 (t,  $\text{C}_8$ ), 29.16 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 21.98 (t,  $\text{C}_{1'}$ ), 19.15 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

$\text{IR}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3617, 3308, 3019, 2941, 2886, 2361, 1672, 1602, 1459, 1381, 1272, 1223,



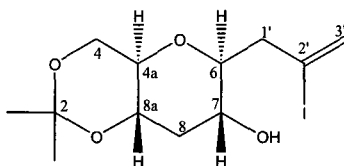
1209, 1158, 1114, 1059, 1014, 939, 862,  
788, 773, 728, 669, 646.

EM a m/z (Int. rel.): 211 (100,  $[M-CH_3]^+$ ), 168 (6), 151 (22),  
124 (7), 121 (20), 107 (27), 104 (15),  
101 (13), 95 (94), 85 (14), 81 (66), 73  
(9), 67 (32), 59 (68), 53 (46).

EM (A.R.): Calculada para  $C_{12}H_{18}O_4$  ( $[M]^+$ ):  
226.120509, observada: 226.121520.

AE: Calculado para  $C_{12}H_{18}O_4$ : 63.68% C,  
8.02% H, observado: 63.41% C, 8.11%  
H.

**Síntesis de (4a*R*, 6*S*, 7*R*, 8a*S*)-6-(2'-Yodo-alil)-2,2-dimetil-hexahidro-  
pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-ol (88).**



5.9 mL (2.2 equiv., 5.72 mmol) de B-I-9-BBN 1.0M en n-hexano se disolvió en pentano seco (25 mL) y se enfrió a  $-20^{\circ}C$ . Se añadió gota a gota 0.6 g (1.0 equiv., 2.6 mmol) de **87** disuelto en  $CH_2Cl_2$  seco (15 mL). La mezcla se agitó durante 2 h a esta temperatura y otra hora y media más a temperatura ambiente. Al cabo de ese tiempo la reacción se enfrió a  $0^{\circ}C$ , se añadió ácido acético (2 mL) y se agitó por 1 hora. Posteriormente se adicionó una solución 3N de NaOH (21 mL) y  $H_2O_2$  30 % (3 mL) agitando durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción, se neutralizó con una disolución saturada de  $NaHCO_3$  y se extrajo con AcOEt ( $3 \times 50$  mL). La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y concentró

a presión reducida. El crudo de la reacción anterior se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (26 mL) y se añadió 0.5 mL (1.5 equiv., 4.1 mmol) de 2,2-dimetoxipropano y una gota de  $\text{POCl}_3$  como catalizador bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó 12 h a temperatura ambiente, se paró añadiendo 1 gota de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:2 hexano:AcOEt, obteniéndose 0.3 g (0.8 mmol, 49-53% 2 pasos ) de **88**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} = -28.5^\circ (c 1.40, \text{CHCl}_3)$$

$R_f = 0.34$  (Sílica; hexano/AcOEt, 60:40)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.06 (s, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 5.74 (s, 1H,  $\text{H}'_{3'}$ ), 3.84 (dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.61 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.52 (ddd,  $J = 11.4, 9.4, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.47 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.36 (ddd,  $J = 9.1, 9.1, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.14 (ddd,  $J = 10.1, 10.1, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.95 (dd,  $J = 15.1, 0.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.40 (dd,  $J = 15.3, 9.1$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 2.30 (s, 1H, C7-OH), 2.27 (ddd,  $J = 11.3, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 1.50 (ddd,  $J = 11.2, 11.2, 11.2$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 1.46 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.36 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 128.03 (t,  $\text{C}_{3'}$ ), 106.65 (s,  $\text{C}_2$ ), 99.24 (s,  $\text{C}_2$ ), 80.83 (d,  $\text{C}_6$ ), 74.21 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 69.00 (d,  $\text{C}_7$ ), 68.80 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 62.62 (t,  $\text{C}_4$ ),



47.23 (t, C<sub>1</sub>), 38.89 (t, C<sub>8</sub>), 29.19 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 19.18 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

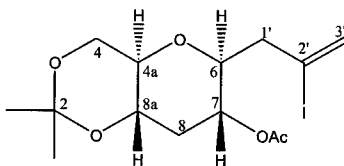
IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 3617, 3301, 2941, 2886, 1620, 1458, 1382, 1273, 1235, 1218, 1200, 1117, 1059, 1014, 989, 902, 858, 780, 771, 747, 735.

EM a m/z (Int. rel.): 354 (1, [M]<sup>+</sup>), 339 (62, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 296 (12), 279 (7), 251 (6), 235 (5), 223 (15), 209 (18), 186 (17), 181 (45), 169 (76), 151 (42), 133 (18), 125 (39), 111 (15), 97 (29), 81 (38), 73 (20), 67 (34), 59 (100).

EM (A.R.): Calculada para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>I ([M]<sup>+</sup>): 354.032811, observada: 354.033178.

AE: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>I: 40.67% C, 5.41% H, observado: 40.96% C, 5.41% H.

Síntesis de (4a*R*, 6*S*, 7*R*, 8a*S*)-Acido acético 6-(2'-yodo-alil)-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-iléster (89).



A una disolución de 103.0 mg (1.0 equiv., 0.29 mmol) de **88** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (3 mL) se adicionó lentamente bajo atmósfera inerte a 0°C 40.6 μL (1.5 equiv., 4.3×10<sup>-1</sup> mmol) de Ac<sub>2</sub>O, 101.0 μL (2.5 equiv., 0.72 mmol) de

Et<sub>3</sub>N, DMAP catalítico La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 4:1 hexano:AcOEt, obteniéndose 100.0 mg (0.25 mmol, 87%) de **89**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} = -37.9^\circ (c\ 1.00, \text{CHCl}_3)$$

R<sub>f</sub> = 0.35 (Sílica; hexano/AcOEt, 80:20)

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.06 (brd, J = 1.2 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.74 (brs, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.69 (ddd, J = 11.0, 9.7, 4.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.88 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.65 (dd, J = 10.6, 10.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>'), 3.62 (ddd, J = 9.6, 8.6, 3.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.59 (ddd, J = 9.8, 9.4, 4.2 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 3.21 (ddd, J = 10.1, 9.6, 5.2 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.61 (brdd, J = 15.0, 3.3 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.44 (brdd, J = 15.1, 8.5 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.35 (ddd, J = 11.3, 4.5, 4.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.56 (ddd, J = 11.3, 11.3, 11.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>'), 1.45 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.37 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.72 (s, CH<sub>3</sub>CO), 128.10 (t, C<sub>3'</sub>), 105.64 (s, C<sub>2'</sub>), 99.11 (s, C<sub>2</sub>), 77.88 (d, C<sub>6</sub>), 74.44 (d, C<sub>4a</sub>), 70.04 (d, C<sub>7</sub>), 68.40

(d, C<sub>8a</sub>), 62.56 (t, C<sub>4</sub>), 47.40 (t, C<sub>1</sub>),  
32.27 (t, C<sub>8</sub>), 29.12 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 21.09  
(q, CH<sub>3</sub>CO), 19.07 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

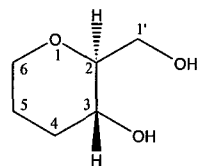
**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 3693, 3022, 2998, 2887, 1739, 1620,  
1377, 1242, 1223, 1201, 1183, 1165,  
1119, 1107, 1048, 1026, 981, 902, 856,  
782, 763, 750, 741, 731, 669.

**EM** a m/z (Int. rel.): 396 (1, [M]<sup>+</sup>), 381 (79, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 338  
(19), 295 (7), 278 (17), 269 (7), 261  
(50), 249 (8), 235 (100), 223 (13), 211  
(42), 181 (5), 167 (7), 151 (95), 133  
(32), 123 (16), 113 (6), 108 (37), 95  
(15), 81 (76), 68 (39), 59 (62).

**EM** (A.R.): Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>I ([M]<sup>+</sup>):  
396.043376, observada: 396.042942.

**AE**: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>I: 42.42% C,  
5.34% H, observado: 42.39% C, 5.08%  
H.

### Síntesis de (2*S*, 3*R*)-2-Hidroximetil-tetrahidro-piran-3-ol (93).



A una disolución de 4.8 g (1.0 equiv., 36.9 mmol) de **92** en MeOH (150 mL) se añadió una cantidad catalítica de Pd-C 10% a 25°C. La mezcla se agitó durante 12 h bajo atmósfera de hidrógeno. La disolución se filtró

sobre celita y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:isopropanol, obteniéndose 4.7 g (35.6 mmol, 96%) de **93**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

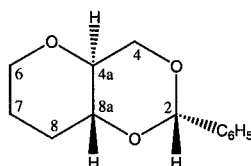
Aceite incoloro

R<sub>f</sub> = 0.33 (Sílica; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol, 80:20)

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.81 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 3.78 (dd, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.73 (dd, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.90-3.70 (2-OH), 3.50 (ddd, J = 10.5, 9.6, 4.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.32 (ddd, J = 11.3, 8.6, 6.3 Hz, 1H, H'<sub>6</sub>), 3.07 (ddd, J = 8.8, 8.8, 4.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.06 (brdd, J = 12.1, 3.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 1.68-1.59 (m, 2H, 2×H<sub>5</sub>), 1.39 (dddd, J = 11.2, 11.2, 11.2, 6.9 Hz, 1H, H'<sub>4</sub>).

EM (A.R.): Calculada para C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 133.086469, observada: 133.086683.

Síntesis de (2*S*, 4*aS*, 8*aR*)-2-Fenil-hexahidro-pirano[3,2-*d*]-1,3-dioxano (**94**).



A una disolución de 3.7 g (1.0 equiv., 28.0 mmol) de **93** en DMF (28 mL) se añadió 6.3 mL (1.5 equiv., 42.0 mmol) de PhCH(OMe)<sub>2</sub> y 53.3 mg

(0.01 equiv.,  $3.0 \times 10^{-1}$  mmol) de TsOH. La mezcla se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 3 h bajo presión reducida (en el rotavapor). La reacción se neutralizó con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El solvente se eliminó en el rotavapor a una temperatura de  $75^\circ\text{C}$  y el crudo se purificó por cristalización en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :hexano, obteniéndose 5.5 g (25.0 mmol, 89%) de **94**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido cristalino. Pto de Fusión:  $133$ - $135^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_D^{20} = -4.6^\circ$  ( $c$  1.22,  $\text{CHCl}_3$ )

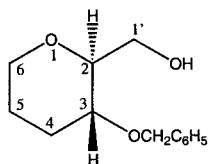
$R_f = 0.34$  (Sílica; hexano/AcOEt, 90:10)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.48-7.47 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.37-730 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.55 (s,  $\text{H}_2$ ), 4.24 (dd,  $J = 10.4, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.94 (brdd,  $J = 11.4, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.68 (dd,  $J = 10.3, 10.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.55 (ddd,  $J = 11.2, 9.0, 4.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.49 (ddd,  $J = 11.7, 11.7, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}'_6$ ), 3.34 (ddd,  $J = 9.9, 9.2, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.11 (brdd,  $J = 12.0, 3.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 1.82 (ddd,  $J = 12.8, 4.1, 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 1.76 (brdd,  $J = 12.5, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}'_7$ ), 1.66 (dddd,  $J = 11.9, 11.9, 11.9, 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ).

EM (A.R.): Calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$  ( $[\text{M}]^+$ ): 220.109945, observada: 220.109539.

Calculada para  $([M-H]^+)$ : 219.102120,  
observada: 219.101715.

**Síntesis de (2*S*, 3*R*)-(3-Benciloxi-tetrahidro-piran-2-il) metanol (95).**



A una disolución de 5.0 g (1.0 equiv., 22.7 mmol) de **94** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (45 mL) se adicionó 68.2 mL (3.0 equiv., 68.1 mmol) de una disolución 1M de DIBAL en hexano a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 42 h a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Pasado ese tiempo se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota 2.8 mL (3.0 equiv., 68.1 mmol) de metanol y disolución acuosa 3M de NaOH (20 mL). Se extrajo varias veces con éter (5x25 mL) debido a la formación de una pasta blanca. La fase etérea se concentró a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 7:3 hexano:AcOEt, obteniéndose 4.5 g (20.3 mmol, 90%) de **95**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro

$$[\alpha]_D^{20} = +85.1^\circ (c 1.44, \text{CHCl}_3)$$

$R_f = 0.29$  (Sílica; hexano/AcOEt, 70:30)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.34-7.25 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.62 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.46 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.90 (brdd,  $J = 11.3, 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.86 (ddd,  $J = 11.5, 3.9, 3.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 3.68 (ddd,  $J = 11.2, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 3.36 (ddd,  $J =$

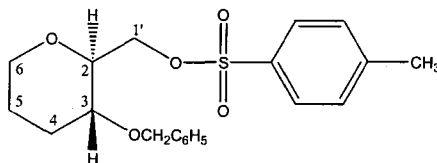


10.9, 10.9, 1.5 Hz, 1H, H'<sub>6</sub>), 3.34 (ddd, J = 10.6, 9.1, 4.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.24 (ddd, J = 8.7, 5.2, 3.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.52 (s, C<sub>1</sub>-OH), 2.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 1.65 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 1.59 (dddd, J = 12.4, 12.4, 4.0, 4.0 Hz, 1H, H'<sub>5</sub>), 1.40 (dddd, J = 12.4, 12.4, 11.0, 4.8 Hz, 1H, H'<sub>4</sub>).

EM (A.R.):

Calculada para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> ([M]<sup>+</sup>):  
222.125595, observada: 222.125739.

**Síntesis de (2*S*, 3*R*)-Acido *p*-toluensulfónico-3-benciloxi-tetrahidropiran-2-ilmetil éster (96).**



A una disolución de 3.0 g (1.0 equiv., 13.5 mmol) de **95** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (27 mL) se añadió a 0°C y bajo atmósfera inerte, 3.1 g (1.2 equiv., 16.2 mmol) de TsCl, 2.8 mL (1.5 equiv., 20.2 mmol) de Et<sub>3</sub>N seca y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó 30 min a 0°C y 12 h a temperatura ambiente. Se paró la reacción con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 mL). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl (20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 7:3 hexano:AcOEt, obteniéndose 3.9 g (10.4 mmol, 75%) de **96**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = +42.8^\circ (c\ 1.23, \text{CHCl}_3)$$

 $R_f = 0.45$  (Sílica; hexano/AcOEt, 70:30)

**$^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.33-7.22 (m, 7H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.54 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.35 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.22 (d,  $J = 2.82$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}'_1$ ), 3.85 (brdd,  $J = 11.4, 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.32 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.31 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 3.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.26 (ddd,  $J = 11.4, 11.4, 3.2$  Hz, 1H,  $\text{H}'_6$ ), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.26 (brdd,  $J = 10.5, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 1.66-1.62 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.35 (m, 1H,  $\text{H}'_4$ ).

**$^{13}\text{C}$  RMN (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 144.60 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 138.02 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 133.11 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.72 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.42 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.05 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.77 (d,  $3\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 78.44 (d,  $\text{C}_3$ ), 72.67 (d,  $\text{C}_2$ ), 70.68 (t,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 69.75 (t,  $\text{C}'_1$ ), 67.82 (t,  $\text{C}_6$ ), 29.05 (t,  $\text{C}_4$ ), 24.84 (t,  $\text{C}_5$ ), 21.63 (q,  $\text{CH}_3$ ).

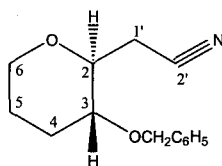
**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 3030, 2947, 2859, 1600, 1454, 1363, 1219, 1190, 1176, 1077, 966, 863, 815, 781, 757, 699, 667.

**EM a m/z (Int. rel.):** 376 (3,  $[M]^+$ ), 204 (5), 160 (2), 107 (6), 98 (31), 91 (89), 71 (100), 65 (8).

**EM (A.R.):** Calculada para  $C_{20}H_{24}O_5S$  ( $[M]^+$ ): 376.134446, observada: 376.134360.

**AE:** Calculado para:  $C_{20}H_{24}O_5S$  63.81% C, 6.43% H, observado: 63.80% C, 6.60% H.

**Síntesis de (2*S*, 3*R*)-(3-Benciloxi-tetrahydro-piran-2-il)-acetonitrilo (97).**



Se disolvió 2.5 g (1.0 equiv., 6.6 mmol) de **96** en DMSO (24 mL) y se añadió bajo atmósfera inerte, 1.4 g (3.0equiv., 19.8 mmol) de KCN. La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se paró la reacción añadiendo agua (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3×20 mL). El extracto orgánico se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:1 hexano:AcOEt, obteniéndose 1.5 g (6.5 mmol, 100%) de **97**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = +100.2^\circ (c 1.25, CHCl_3)$$

$$R_f = 0.46 \text{ (Síllica; hexano/AcOEt, 75:25)}$$

$^1H$  RMN (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.36-7.27 (m, 5H,  $C_6H_5$ ), 4.65 (d, J = 11.4 Hz, 1H,  $CH_2C_6H_5$ ), 4.43 (d, J =

11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.94 (brdd, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.37 (m, 1H, H'<sub>6</sub>), 3.38 (ddd, J = 6.1, 3.4, 2.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.26 (ddd, J = 10.6, 9.2, 4.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.74 (dd, J = 16.8, 3.5 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.62 (dd, J = 16.8, 6.2 Hz, 1H, H'<sub>1</sub>), 2.33 (brdd, J = 12.5, 2.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 1.72-1.64 (m, 2H, 2×H<sub>5</sub>), 1.39 (dddd, J = 12.4, 12.4, 10.8, 5.6 Hz, 1H, H'<sub>4</sub>).

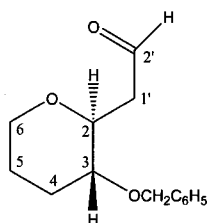
<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 137.81 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.56 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.99 (d, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.85 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 117.57 (s, C<sub>2'</sub>), 76.19 (d, C<sub>2</sub>), 75.99 (d, C<sub>3</sub>), 70.71 (t, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 68.08 (t, C<sub>6</sub>), 28.78 (t, C<sub>4</sub>), 24.90 (t, C<sub>5</sub>), 21.53 (t, C<sub>1'</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3020, 2948, 2866, 1475, 1455, 1413, 1358, 1344, 1281, 1268, 1221, 1211, 1134, 1100, 1054, 980, 952, 784, 771, 753, 739, 700, 668.

EM a m/z (Int. rel.): 231 (25, [M]<sup>+</sup>), 143 (3), 91 (90), 71 (100), 65 (11).

EM (A.R.): Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N ([M]<sup>+</sup>): 231.125929, observada: 231.125600.

AE: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N: 72.69% C, 7.41% H, 6.06% N, observado: 72.65% C, 7.48% H, 6.13% N.

**Síntesis de (2*S*, 3*R*)-(3-Benciloxi-tetrahidro-piran-2-il)-acetaldehido (98).**

Se enfrió a  $-20^{\circ}\text{C}$  una disolución de 0.5 g (1.0 equiv., 2.2 mmol) de **97** en éter seco (16 mL) y se añadió 2.7 mL (1.2 equiv., 2.6 mmol) de una disolución 1.0M de DIBAL en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó 30 min a  $-20^{\circ}\text{C}$  y 12 h a temperatura ambiente. Se adicionó lentamente disolución 1N de HCl y se filtró sobre celita. Se diluyó con AcOEt, se decantaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt ( $3 \times 15$  mL). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y NaCl (25 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:1 hexano:AcOEt, obteniéndose 0.4 g (1.9 mmol, 86%) de **98**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = +64.7^{\circ} (c 1.04, \text{CHCl}_3)$$

$$R_f = 0.47 (\text{Sílica; hexano/AcOEt, 75:25})$$

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.72 (dd,  $J = 2.5, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 7.34-7.24 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.60 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.40 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.86 (brdd,  $J = 11.4, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.69 (ddd,  $J = 8.9, 8.1, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.37 (ddd,  $J = 11.7, 11.7,$

2.7 Hz, 1H, H'<sub>6</sub>), 3.14 (ddd, J = 10.6, 9.1, 4.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.81 (ddd, J = 16.0, 4.4, 2.2 Hz, 1H, H'<sub>1</sub>), 2.48 (ddd, J = 16.0, 7.9, 2.8 Hz, 1H, H'<sub>1</sub>), 2.30 (brdd, J = 12.4, 3.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 1.70 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 1.63 (ddd, J = 12.3, 3.9, 3.9 Hz, 1H, H'<sub>5</sub>), 1.41 (dddd, J = 12.7, 12.7, 10.8, 4.7 Hz, 1H, H'<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 201.09 (s, C<sub>2</sub>'), 137.98 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.48 (d, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.89 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.85 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 76.80 (d, C<sub>3</sub>), 76.38 (d, C<sub>2</sub>), 70.56 (t, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 67.90 (t, C<sub>6</sub>), 47.03 (t, C<sub>1</sub>'), 29.09 (t, C<sub>4</sub>), 25.19 (t, C<sub>5</sub>).

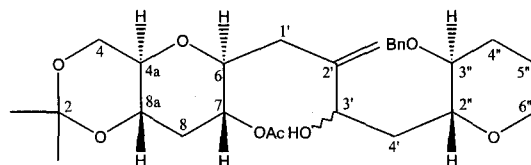
IR (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3067, 3014, 2946, 2858, 2733, 1725, 1497, 1455, 1397, 1357, 1343, 1280, 1220, 1212, 1135, 1099, 1028, 914, 886.

EM a m/z (Int. rel.): 234 (0.5, [M]<sup>+</sup>), 216 (3), 190 (3), 173 (1), 160 (2), 144 (9), 128 (6), 114 (3), 105 (5), 91 (87), 84 (10), 71 (100), 65 (9).

EM (A.R.): Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> ([M]<sup>+</sup>): 234.125595, observada: 234.125127.  
Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub> ([M-H]<sup>+</sup>): 233.117770, observada: 233.117350

**AE:** Calculado para  $C_{14}H_{18}O_3$ : 71.76% C, 7.75% H, observado: 71.63% C, 7.84% H.

**Síntesis de (2''R, 3''S, 3'R/3'S, 4aR, 6S, 7R, 8aS)-Acido acético 6-[4'-(3''-benciloxi-tetrahidro-piran-2''-il)-3'-hidroxi-2'-metileno-butil]-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-il éster (99).**



Una disolución de 92.2 mg (4.0 equiv., 0.76 mmol) de  $CrCl_2$  y 2.4 mg (0.1 equiv., 0.19 mmol) de  $NiCl_2$  en DMSO seco (700  $\mu$ L) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Después se añadió simultáneamente 75.0 mg (1.0 equiv., 0.19 mmol) de **89** y 35.4 mg (0.8 equiv., 0.15 mmol) de **98** en DMSO (600  $\mu$ L) bajo atmósfera inerte y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paró añadiendo agua (10 mL) y se extrajo con éter etílico (3 $\times$ 10 mL). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl (15 mL), se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 7:3 hexano:AcOEt, obteniéndose 65.7 mg (0.13 mmol, 86%) de la mezcla de alcoholes **99**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} = -7.5^\circ (c 0.97, CHCl_3)$$

$R_f = 0.35$  (Sílica; hexano/AcOEt, 50:50)

$^1H$  RMN (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.33-7.24 (m, 5H), 5.75 (s, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.92 (s, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.61 (m, 1H, H<sub>7</sub>),

4.62 y 4.60 (2 d,  $J = 11.8$  y  $11.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  *R/S*, proporción 1.1), 4.43 y 4.42 (2d,  $J = 11.6$  y  $11.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  *R/S*, proporción 1.1), 4.33 y 4.28 (m, dd,  $J = 8.2, 3.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_3$ , *R/S*, proporción 1.1), 3.85 (m, 1H,  $\text{H}_{6''}$ ), 3.83 (dd,  $J = 10.2, 5.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.65-3.51 (m, 3H,  $\text{H}'_4, \text{H}_{8a}, \text{H}_6$ ), 3.39 (ddd,  $J = 8.7, 8.7, 2.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2''}$ ), 3.30 (m, 1H,  $\text{H}'_{6''}$ ), 3.19-3.12 (m, 2H,  $\text{H}_{3''}, \text{H}_{4a}$ ), 2.40-2.15 (m, 4H,  $2\text{H}_{1'}, \text{H}_{4'}, \text{H}_8$ ), 2.07 (dd,  $J = 15.1, 8.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.69-1.60 (m, 3H,  $\text{H}'_4, 2\times\text{H}_{5''}$ ), 1.50 (m, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 1.43 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.22 (m, 1H,  $\text{H}'_{4''}$ ), 1.24 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.85 (s, CO), 147.85 (s,  $\text{C}_{2'}$ ), 138.24 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.42 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.77 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.73 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 112.76 (t,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 99.26 (s,  $\text{C}_2$ ), 79.19 (d,  $\text{C}_6$ ), 79.16 (d,  $\text{C}_{2''}$ ), 77.34 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 74.37 (d,  $\text{C}_{3''}$ ), 74.24 (d,  $\text{C}_3$ ), 70.75 (t,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 70.60 (d,  $\text{C}_7$ ), 68.40 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 67.62 (t,  $\text{C}_{6''}$ ), 62.56 (t,  $\text{C}_4$ ), 38.20 (t,  $\text{C}_8$ ), 37.06 (t,  $\text{C}_4'$ ), 35.15 (t,  $\text{C}_{1'}$ ), 29.17 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 29.10 (t,  $\text{C}_{4''}$ ), 25.09 (t,  $\text{C}_{5''}$ ), 21.05 (q,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 19.07 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3470, 3011, 2946, 2872, 1739, 14.56, 14.38, 1377, 1243, 1221, 1211, 1182,



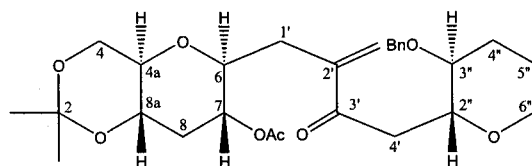
10,97, 1028, 982, 908, 858, 728, 699, 667.

**EM a m/z (Int. rel.):** 504 (0.1,  $[M]^+$ ), 489 (5,  $[M-CH_3]^+$ ), 446 (4), 428 (0.8), 388 (0.8), 355 (5), 300 (4), 275 (4), 241 (9), 205 (9), 171 (6), 137 (7), 111 (9), 91 (100), 83 (8), 71 (39).

**EM (A.R.):** Calculada para  $C_{28}H_{40}O_8$  ( $[M]^+$ ): 504.272319, observada: 504.269198.

**AE:** Calculado para  $C_{28}H_{40}O_8$ : 66.63% C, 7.79% H, observado: 66.32% C, 7.90% H.

**Síntesis de (2''R, 3''S, 4aR, 6S, 7R, 8aS)-Acido acético 6-[4'-(3''-benciloxi-tetrahidro-pirano-2''-il)-2'-metileno-3'-oxo-butyl]-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-iléster (100).**



A una disolución de 21.3  $\mu\text{L}$  (3.0 equiv., 0.24 mmol) de  $(\text{ClCO})_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (500  $\mu\text{L}$ ) se añadió lentamente a  $-78^\circ\text{C}$  51.8  $\mu\text{L}$  (9.0 equiv., 0.73 mmol) de DMSO bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó 30 min a  $-78^\circ\text{C}$  y a continuación se añadió gota a gota 41.0 mg (1.0 equiv., 0.081 mmol) de **99** disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (500  $\mu\text{L}$ ), agitándose por una hora a  $-78^\circ\text{C}$ . Transcurrido ese tiempo se adicionó 167.0  $\mu\text{L}$  (15.0 equiv., 1.2 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se dejó subir la temperatura a  $0^\circ\text{C}$ . Después de 20 min se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 mL) y se

extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×5 mL). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de NaCl (15 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:2 hexano:AcOEt, obteniéndose 39.0 mg (0.077 mmol, 96%) de **100**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = +0^\circ (c 0.55, \text{CHCl}_3)$$

 $R_f = 0.35$  (Sílica; hexano/AcOEt, 60:40)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.33-7.26 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.98 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.78 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 4.62 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.58 (ddd,  $J = 11.1, 9.8, 4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 4.40 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.82 (brd,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6''}$ ), 3.79 (dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.71 (ddd,  $J = 8.9, 8.9, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2''}$ ), 3.61 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.55 (ddd,  $J = 11.6, 9.3, 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.48 (ddd,  $J = 9.3, 9.3, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.35 (ddd,  $J = 11.7, 11.7, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{6''}$ ), 3.14 (ddd,  $J = 10.6, 9.3, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3''}$ ), 3.09 (dd,  $J = 15.9, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_4'$ ), 3.08 (ddd,  $J = 9.3, 8.9, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.75 (dd,  $J = 15.8, 8.7$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 2.66 (brdd,  $J = 14.8, 2.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 2.32 (ddd,  $J = 11.2, 4.5, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.27 (brd,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4''}$ ), 2.18

(dd,  $J = 14.7, 9.0$  Hz, 1H,  $H'_{1'}$ ), 2.03 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 1.67 (m, 1H,  $H_{5''}$ ), 1.61 (ddd,  $J = 12.1, 4.1, 4.1$  Hz 1H,  $H'_{5''}$ ), 1.47 (ddd,  $J = 11.3, 11.3, 11.3$  Hz, 1H,  $H'_8$ ), 1.44 (s, 3H,  $(CH_3)_2C$ ), 1.42 (m, 1H,  $H'_{4''}$ ), 1.36 (s, 3H,  $(CH_3)_2C$ ).

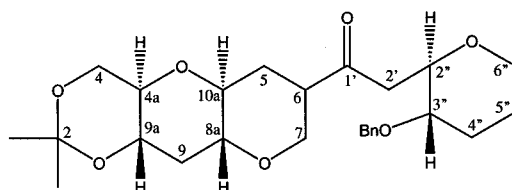
$^{13}C$  RMN (125MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 199.61(s,  $C_{3'}$ ), 170.06 (s,  $CH_3CO$ ), 144.82 (s,  $C_{2'}$ ), 138.36 (s,  $C_6H_5$ ), 128.39 (d,  $2 \times C_6H_5$ ), 127.76 (d,  $2 \times C_6H_5$ ), 127.70 (d,  $C_6H_5$ ), 126.62 (t,  $C=CH_2$ ), 99.21 (s,  $C_2$ ), 77.64 (d,  $C_6$ ), 77.60 (d,  $C_{2''}$ ), 76.84 (d,  $C_{3''}$ ), 74.13 (d,  $C_{4a}$ ), 70.79 (d,  $C_7$ ), 70.38 (t,  $CH_2C_6H_5$ ), 68.52 (d,  $C_{8a}$ ), 67.78 (t,  $C_{6''}$ ), 62.63 (t,  $C_4$ ), 40.85 (t,  $C_{4'}$ ), 35.17 (t,  $C_8$ ), 33.41 (t,  $C_{1'}$ ), 29.13 (t,  $C_{4''}$ ), 29.13 (q,  $(CH_3)_2C$ ), 25.34 (t,  $C_{5''}$ ), 21.12 (q,  $CH_3CO$ ), 19.08 (q,  $(CH_3)_2C$ ).

IR ( $CHCl_3$ )  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 3027, 3010, 2945, 2882, 1739, 1679, 1377, 1363, 1244, 1201, 1100, 1028, 982, 857, 783, 765, 741, 734, 699, 667.

EM a  $m/z$  (Int. rel.): 502 (0.1,  $[M]^+$ ), 487 (4,  $[M-CH_3]^+$ ), 444 (6), 403 (3), 345 (5), 297 (2), 238 (4), 197 (12), 190 (19), 179 (10), 160 (6), 135 (11), 91 (100), 71 (25).

EM (A.R.): Calculada para  $C_{28}H_{38}O_8$  ( $[M]^+$ ): 502.256669, observada: 502.256319.

Síntesis de (2''*R*, 3''*S*, 4*aR*, 6*R*, 8*aR*, 9*aS*, 10*aS*)-2'-(3''-benciloxi-tetrahidro-piran-2''-il)-1'-(2,2-dimetil-octahidro-1, 3, 8, 10-tetraoxa-antracen-6-il)-etanona (102).



A una disolución de 15 mg (1.0 equiv., 0.029 mmol) de **100** en MeOH (300  $\mu$ L) se añadió 4.1 mg (1.0 equiv., 0.029 mmol) de  $K_2CO_3$  a 0  $^\circ C$ . Transcurrido 2 h la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. Se concentró el MeOH y el producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:2 hexano:AcOEt, obteniéndose 10.2 mg (0.022 mmol, 77%) de **102**

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Sólido.

$R_f = 0.27$  (Sílica; hexano/AcOEt, 60:40)

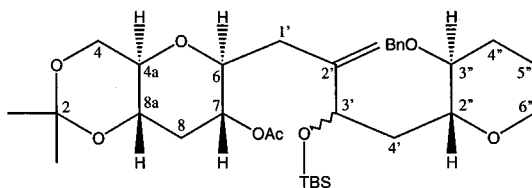
$^1H$  RMN (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.33-7.24 (m, 5H,  $C_6H_5$ ), 4.60 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $CH_2C_6H_5$ ), 4.37 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $CH_2C_6H_5$ ), 4.04 (brdd,  $J = 11.7, 4.3$  Hz, 1H,  $H_{6''}$ ), 3.87 (dd,  $J = 10.8, 5.1$  Hz, 1H,  $H_4$ ), 3.81 (brdd,  $J = 11.1, 4.4$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 3.67 (dd,  $J = 10.7, 10.7$  Hz, 1H,  $H_4'$ ), 3.65-3.59 (m, 2H,  $H_{2''}, H_{9a}$ ), 3.32 (dd,  $J = 11.5, 11.5$  Hz, 2H,  $H_{6''}, H_7$ ), 3.21 (ddd,  $J = 9.8, 9.8, 5.2$  Hz, 1H,  $H_{4a}$ ), 3.10 (ddd,  $J = 10.8, 9.1, 4.6$  Hz, 2H,  $H_{3''}, H_{10a}$ ), 2.99

(ddd,  $J = 11.3, 9.1, 4.3$  Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 2.88 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 2.82 (dd,  $J = 15.3, 3.5$  Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.50 (dd,  $J = 15.4, 8.6$  Hz, 1H, H<sub>2''</sub>), 2.27 (brd,  $J = 12.2$  Hz, 1H, H<sub>4''</sub>), 2.21 (ddd,  $J = 11.2, 4.1, 4.1$  Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 2.16 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 1.68-1.55 (m, 3H, 2×H<sub>5''</sub>, H<sub>5'</sub>), 1.51 (ddd,  $J = 11.2, 11.2, 11.2$  Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 1.47 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.39 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.38 (m, 1H, H<sub>4''</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 208.12 (s, C<sub>1'</sub>), 138.52 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.84 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.20 (d, 3×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 99.72 (s, C<sub>2</sub>), 78.08 (d, C<sub>10a</sub>), 77.62 (d, C<sub>2''</sub>), 77.24 (d, C<sub>3''</sub>), 76.99 (d, C<sub>4a</sub>), 75.31 (d, C<sub>9a</sub>), 70.82 (t, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 69.74 (d, C<sub>8a</sub>), 68.94 (t, C<sub>6''</sub>), 68.20 (t, C<sub>4</sub>), 63.06 (t, C<sub>7</sub>), 49.80 (d, C<sub>6</sub>), 45.29 (t, C<sub>2'</sub>), 35.70 (t, C<sub>5</sub>), 31.67 (t, C<sub>9</sub>), 29.51 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 29.42 (t, C<sub>4''</sub>), 25.64 (t, C<sub>5''</sub>), 19.48 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

AE: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>O<sub>7</sub>: 67.94% C, 7.68% H, observado: 68.02% C, 7.94% H.

Síntesis de (2''*R*, 3''*S*, 3'*R*/3'*S*, 4*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*)-Acido acético 6-[4'-(3''-benciloxi-tetrahidropirano-2''-il)-3'-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2'-metileno-butil]-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-il éster (104).



La reacción se realizó en las mismas condiciones descritas para el compuesto **74** utilizando 18.5 mg (1.0 equiv., 0.037 mmol) de **99**, 6.7 mg (1.2 equiv., 0.044 mmol) de TBDMSCl, 6.3 mg (2.5 equiv., 0.092 mmol) de imidazol y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1.0 mL). Se obtuvo 14.7 mg (0.024 mmol, 65%) de una mezcla separable de isómeros **104** (1.0:0.7).

#### Datos físicos y espectroscópicos: **104**

Aceite incoloro.

R<sub>f</sub> = 0.46 (Sílica; hexano/AcOEt, 80:20)

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38-7.26 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.98 (s, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.86 (s, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.62 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.55 (ddd, J = 11.0, 9.0, 5.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.40 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.87 (dd, J = 10.5, 5.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.82 (m, 1H, H<sub>6''</sub>), 3.65 (dd, J = 11.0, 11.0 Hz 1H, H<sub>4'</sub>), 3.61-3.49 (m, 2H, H<sub>8a</sub>, H<sub>6</sub>), 3.22 (ddd, J = 11.0, 11.0, 4.0 Hz, 1H, H<sub>6''</sub>), 3.19-3.02 (m, 3H, H<sub>4a</sub>, H<sub>3''</sub>, H<sub>2''</sub>), 2.46 (d, J = 15.4

Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.34-2.21 (m, 2H, H<sub>8</sub>, H<sub>4''</sub>), 2.13-1.99 (m, 2H, H<sub>4'</sub>, H<sub>1'</sub>), 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.66-1.50 (m, 2H, 2×H<sub>5''</sub>), 1.47 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.39 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.32 (ddd, J = 11.3, 11.3, 11.3 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 1.24 (m, 1H, H<sub>4''</sub>), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0,03 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -0,02 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.00 (s, CO), 146.05 (s, C<sub>2'</sub>), 138.68 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.30 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.85 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.57 (d, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 113.69 (t, C=CH<sub>2</sub>), 99.13 (s, C<sub>2</sub>), 78.22 (d, C<sub>2''</sub>), 77.62 (d, C<sub>3''</sub>), 77.51 (d, C<sub>6</sub>), 73.95 (d, C<sub>3'</sub>), 73.81 (d, C<sub>4a</sub>), 71.42 (d, C<sub>7</sub>), 70.76 (t, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 68.59 (d, C<sub>8a</sub>), 67.33 (t, C<sub>6''</sub>), 62.76 (t, C<sub>4</sub>), 39.45 (t, C<sub>4'</sub>), 35.10 (t, C<sub>8</sub>), 33.09 (t, C<sub>1'</sub>), 29.49 (t, C<sub>4''</sub>), 29.18 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 25.89 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.39 (t, C<sub>5''</sub>), 20.99 (q, CH<sub>3</sub>CO), 19.10 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 18.17 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.72 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 4.87 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

#### Datos físicos y espectroscópicos: 104A

Aceite incoloro.

R<sub>f</sub> = 0.38 (Sílica; hexano/AcOEt, 80:20)

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.31-7.24 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.08 (s, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.87 (s, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.61 (m,

1H, H<sub>7</sub>), 4.58 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.44 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.34 (dd, J = 9.1 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.84 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.83 (m, 1H, H<sub>6''</sub>), 3.65 (dd, J = 10.6, 10.6 Hz 1H, H'<sub>4</sub>), 3.60 (ddd, J = 11.5, 9.2, 3.9 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 3.52 (ddd, J = 9.5, 9.5, 1.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.29 (m, 1H, H<sub>2''</sub>), 3.26 (ddd, J = 11.5, 11.5, 2.4 Hz, 1H, H'<sub>6''</sub>), 3.16 (ddd, J = 9.8, 9.8, 5.1 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 3.01 (ddd, J = 10.4, 9.0, 4.3 Hz, 1H, H<sub>3''</sub>), 2.39-2.34 (m, 2H, H<sub>8</sub>, H<sub>1'</sub>), 2.19 (brdd, J = 12.1, 2.8 Hz, 1H, H<sub>4''</sub>), 2.05 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.92 (dd, J = 15.8, 9.7 Hz, 1H, H'<sub>1'</sub>), 1.67-1.55 (m, 2H, 2×H<sub>5''</sub>), 1.49 (ddd, J = 11.3, 11.3, 11.3 Hz, 1H, H'<sub>8</sub>), 1.44 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.40 (m, 1H, H'<sub>4''</sub>), 1.37 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.32 (m, 1H, H'<sub>4'</sub>), 0.88 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.02 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -0.04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

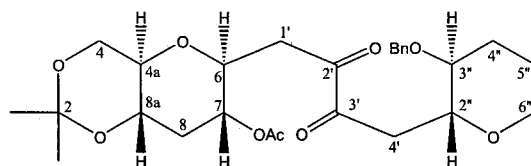
<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.98 (s, CO), 149.60 (s, C<sub>2'</sub>), 138.72 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.33 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.56 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.52 (d, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 110.86 (t, C=CH<sub>2</sub>), 99.25 (s, C<sub>2</sub>), 79.87 (d, C<sub>6</sub>), 77.89 (d, C<sub>3''</sub>), 77.27 (d, C<sub>2''</sub>), 74.21 (d, C<sub>4a</sub>), 72.25 (d, C<sub>3'</sub>), 70.92 (d, C<sub>7</sub>), 70.65 (t, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 68.47 (d, C<sub>5a</sub>), 67.35 (t,





C<sub>6'</sub>), 60.41 (t, C<sub>4</sub>), 39.98 (t, C<sub>4'</sub>), 35.25 (t, C<sub>8</sub>), 32.67 (t, C<sub>1'</sub>), 29.43 (t, C<sub>4''</sub>), 29.16 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 25.95 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.50 (t, C<sub>5''</sub>), 21.07 (q, CH<sub>3</sub>CO), 19.09 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 18.20 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.48 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 5.31 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

Síntesis de (2''*R*, 3''*S*, 4*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*)-Acido acético 6-[4'-(3''-benciloxi-tetrahydro-piran-2''-il)-2', 3'-dioxo-butil]-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-iléster (106).



Una disolución de 73.6 mg (1.0 equiv., 0.15 mmol) de **100** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (2 mL) a -78°C se sometió a una corriente de ozono. La reacción se agitó hasta que pasó de transparente a amarillo verdoso (aproximadamente 20 min). A continuación se adicionó 118,0 mg (3.0 equiv., 0.45 mmol) de PPh<sub>3</sub> y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 7:3 hexano:AcOEt, obteniéndose 49.7 mg (0.1 mmol, 66%) de **106**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = -8.9^\circ (c 0.58, \text{CHCl}_3)$$

$$R_f = 0.26 (\text{Sílica; hexano/AcOEt, 70:30})$$

$^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.32-7.23 (m, 5H), 4.54 (ddd,  $J = 10.8, 8.2, 4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 4.54 (d,  $J = 11.5$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.33 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.86 (ddd,  $J = 9.3, 9.3, 3.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.80 (brdd,  $J = 11.4, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6''}$ ), 3.76 (dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.68 (ddd,  $J = 8.8, 7.8, 5.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2''}$ ), 3.55 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.55 (m, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.32 (ddd,  $J = 11.7, 11.7, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{6''}$ ), 3.16 (ddd,  $J = 10.0, 10.0, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.11 (ddd,  $J = 10.6, 9.4, 4.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3''}$ ), 3.03 (dd,  $J = 15.3, 5.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.90 (dd,  $J = 15.3, 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 2.78 (dd,  $J = 16.7, 8.9$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 2.61 (dd,  $J = 16.7, 3.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 2.36 (ddd,  $J = 11.2, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.24 (brdd,  $J = 12.3, 3.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4''}$ ), 1.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.65-1.57 (m, 2H,  $2\times\text{H}_{5''}$ ), 1.46 (ddd,  $J = 11.2, 11.2, 11.2$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 1.43 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.36 (m, 1H,  $\text{H}'_{4''}$ ), 1.36 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 196.72 (s,  $\text{C}_{2'}$ ), 196.51 (s,  $\text{C}_{3'}$ ), 169.69 (s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 137.89 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.47 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.95 (d,  $2\times\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.85 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 99.29 (s,  $\text{C}_2$ ), 77.28 (d,  $\text{C}_{3''}$ ), 77.19 (d,  $\text{C}_{2''}$ ), 75.10 (d,  $\text{C}_6$ ), 74.35 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 70.51 (d,  $\text{C}_7$ ), 70.40 (t,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ),

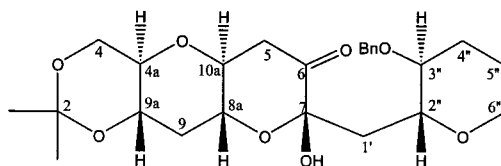
68.26 (d, C<sub>8a</sub>), 67.84 (t, C<sub>6''</sub>), 62.44 (t, C<sub>4</sub>), 40.12 (t, C<sub>4'</sub>), 38.50 (t, C<sub>1'</sub>), 35.06 (t, C<sub>8</sub>), 29.09 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 28.99 (t, C<sub>4''</sub>), 25.16 (t, C<sub>5''</sub>), 21.00 (q, CH<sub>3</sub>CO), 19.05 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 3028, 3011, 2999, 2945, 2881, 1741, 1719, 1376, 1272, 1237, 1212, 1201, 1098, 1070, 1049, 1028, 982, 858, 777, 753, 733.

EM a m/z (Int. rel.): 504 (0.2, [M]<sup>+</sup>), 489 (3, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 271 (4), 229 (12), 213 (3), 171 (3), 153 (5), 125 (6), 105 (11), 91 (100), 71 (15).

EM (A.R.): Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>9</sub> ([M]<sup>+</sup>): 504.235933, observada: 504.235607.

Síntesis de (2''*R*, 3''*S*, 4*aR*, 7*S*, 8*aR*, 9*aS*, 10*aS*)-7-(3''-Benciloxi-tetrahydro-piran-2''-ilmetil)-7-hidroxi-2,2-dimetil-hexahidro-1,3,8,10-tetraoxa-antracen-6-ona (**107**).



A una disolución de 20.2 mg (1.0 equiv., 0.04 mmol) de **106** en metanol (300 $\mu$ L) se añadió 5.5 mg (1.0 equiv., 0.04 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla se agitó una hora a temperatura ambiente y a continuación se eliminó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:2 hexano:AcOEt, obteniéndose 14.6 mg (0.031 mmol, 78%) de **107**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

 $R_f = 0.37$  (Sílica; hexano/AcOEt, 60/40)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.33-7.26 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.62 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.47 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.10 (ddd,  $J = 11.7, 9.5, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.88 (dd,  $J = 10.7, 5.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.88 (dd,  $J = 10.7, 5.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6''}$ ), 3.68 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.67 (m, 1H,  $\text{H}_{9a}$ ), 3.63 (ddd,  $J = 10.1, 5.1, 5.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2''}$ ), 3.34-3.28 (m, 3H,  $\text{H}_{10a}$ ,  $\text{H}'_{6''}$ ,  $\text{H}_{3''}$ ), 3.21 (ddd,  $J = 10.1, 9.5, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.85 (dd,  $J = 13.4, 12.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.70 (dd,  $J = 13.6, 5.1$  Hz, 1H,  $\text{H}'_5$ ), 2.46 (dd,  $J = 15.1, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 2.26 (brddd,  $J = 11.2, 4.1, 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4''}$ ), 2.24 (brd,  $J = 11.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ), 1.86 (dd, 15.1, 5.4 Hz, 1H,  $\text{H}'_{1'}$ ), 1.70-1.59 (m, 2H,  $2 \times \text{H}_{5''}$ ), 1.56 (ddd,  $J = 11.4, 11.4, 11.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_9$ ), 1.53 (brs, 1H,  $\text{C}_7\text{-OH}$ ), 1.48 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.36 (m, 1H,  $\text{H}'_{4''}$ ), 1.39 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

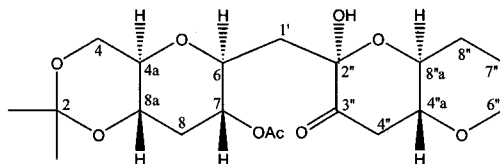
$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 200.92 (s,  $\text{C}_6$ ), 137.62 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.51 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.11 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.94 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 99.37 (s,  $\text{C}_2$ ), 96.71 (s,  $\text{C}_7$ ), 77.90 (d,  $\text{C}_{2''}$ ), 77.69 (d,  $\text{C}_{10a}$ ), 77.18 (d,

$C_{3''}$ ), 74.37 (d,  $C_{4a}$ ), 70.68 (t,  $CH_2C_6H_5$ ), 69.35 (d,  $C_{9a}$ ), 68.07 (t,  $C_{6''}$ ), 67.97 (d,  $C_{8a}$ ), 62.23 (t,  $C_4$ ) 41.91 (t,  $C_5$ ), 36.74 (t,  $C_{1'}$ ), 34.96 (t,  $C_9$ ), 29.16 (q,  $(CH_3)_2C$ ), 28.96 (t,  $C_{4''}$ ), 25.09 (t,  $C_{5''}$ ), 19.07 (q,  $(CH_3)_2C$ ).

AE:

Calculado para  $C_{25}H_{34}O_8$ : 64.90% C, 7.41% H, observado: 65.03% C, 7.78% H.

**Síntesis de (2''*R*, 4*aR*, 4''*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*, 8''*aS*)-Acido acético 6-(2''-hidroxi-3''-oxo-octahidro-pirano[3'', 2''-*b*]piran-2''-ylmetil)-2,2-dimetilhexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-iléster (108).**



A una disolución de 12.0 mg (1.0 equiv., 0.024 mmol) de **106** en AcOEt (200  $\mu$ L) se añadió una cantidad catalítica de Pd-C 10% y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:2 hexano:AcOEt, obteniéndose 6.2 mg (0.015 mmol, 63%) de **108**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} = -22.5^\circ (c\ 0.32, CHCl_3)$$

$R_f = 0.26$  (Sílica; hexano/AcOEt, 60:40)

**<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 4.82 (ddd, J = 10.8, 10.8, 4.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.95-3.85 (m, 3H, H<sub>8''a</sub>, H<sub>6''</sub>, H<sub>6</sub>), 3.84 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.67-3.60 (m, 2H, H'<sub>4</sub>, H<sub>8a</sub>), 3.35 (ddd, J = 11.0, 11.0, 3.3 Hz, 1H, H'<sub>6''</sub>), 3.23 (ddd, J = 9.9, 9.9, 5.3 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 3.17 (ddd, J = 9.2, 7.1, 4.4 Hz, 1H, H<sub>4''a</sub>), 2.84 (dd, J = 13.5, 12.0 Hz, 1H, H<sub>4''</sub>), 2.68 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H, H'<sub>4''</sub>), 2.40 (brddd, J = 11.2, 4.3, 4.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 2.30 (brdd, J = 15.0, 2.4 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.00 (m, 1H, H<sub>8''</sub>), 1.77 (brdd J = 15.1, 8.1 Hz, 1H, H'<sub>1'</sub>), 1.80-1.74 (m, 2H, 2×H<sub>7''</sub>), 1.54 (brs, 1H, C<sub>2''</sub>-OH), 1.47 (ddd, J = 11.4, 11.4, 11.4 Hz, 1H, H'<sub>8</sub>), 1.46 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.38 (m, 1H, H'<sub>8''</sub>), 1.37 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

**<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 201.5 (s, C<sub>3''</sub>), 169.7 (s, CO), 99.5 (s, C<sub>2</sub>), 97.2 (s, C<sub>2''</sub>), 78.1 (d, C<sub>4''a</sub>), 77.7 (d, C<sub>6</sub>), 74.8 (d, C<sub>4a</sub>), 69.8 (d, C<sub>7</sub>), 69.6 (d, C<sub>8''a</sub>), 68.1 (d, C<sub>8a</sub>), 67.7 (t, C<sub>6''</sub>), 62.3 (t, C<sub>4</sub>), 42.3 (t, C<sub>4''</sub>), 35.2 (t, C<sub>1'</sub>), 35.0 (t, C<sub>8</sub>), 29.0 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 29.0 (t, C<sub>8''</sub>), 25.2 (t, C<sub>7''</sub>), 21.0 (q, CH<sub>3</sub>CO), 19.0 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

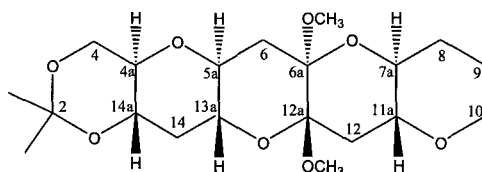
**IR (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>:** 3020, 2957, 2931, 2873, 2858, 1736, 1602, 1460, 1438, 1375, 1224, 1223,

1209, 1098, 1050, 1033, 984, 860, 771,  
756, 745, 738.

**EM a m/z (Int. rel.):** 414 (0.5,  $[M]^+$ ), 399 (19,  $[M-CH_3]^+$ ),  
386 (2), 328 (2), 289 (8), 273 (5), 244  
(13), 229 (26), 201 (6), 186 (12), 171  
(13), 153 (15), 143 (44), 126 (23), 113  
(10), 105 (26), 98 (100), 83 (53), 71  
(37), 55 (33).

**EM (A.R.):** Calculada para  $C_{20}H_{30}O_9$  ( $[M]^+$ ):  
414.188983, observada: 414.187779.

**Síntesis de (4aR, 5aS, 6aR, 7aS, 11aR, 12aS, 13aR, 14aS)-6a,12a-Dimetoxi-2,2-dimetil-tetradecahidro-1,3,5,7,11,13-hexaoxa-pentaceno (110).**



El compuesto **110** se sintetizó usando el procedimiento para preparar **107** con 120.0 mg (1.0 equiv., 0.29 mmol) de **108**, 40.0 mg (1.0 equiv., 0.29 mmol) de  $K_2CO_3$  y MeOH (3.0 mL). El residuo obtenido (0.29 mmol) se disolvió en DMF seca (3.0 mL) y se añadió 23.2 mg (2.0 equiv., 0.58 mmol) de NaH 60% y 93.3  $\mu$ L (5.0 equiv., 1.4 mmol) de  $CH_3I$  a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y luego se paró con disolución saturada de  $NH_4Cl$  (10 mL). Se extrajo con AcOEt (3x10 mL) y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de  $NaHCO_3$  y NaCl (20 mL), se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna

eluyendo con una mezcla 3:2 hexano:AcOEt, obteniéndose 72.0 mg (0.18 mmol, 62%) de **110**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = -2.3^\circ (c\ 0.69, \text{CHCl}_3)$$

$R_f = 0.32$  (Sílica; hexano/AcOEt, 50:50)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (brd,  $J = 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 3.87 (dd,  $J = 10.8, 5.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.68 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.63 (ddd,  $J = 11.2, 9.2, 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{14a}$ ), 3.49 (ddd,  $J = 11.7, 9.5, 3.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{13a}$ ), 3.39 (ddd,  $J = 13.1, 11.4, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{7a}$ ), 3.35 (m, 1H,  $\text{H}'_{10}$ ), 3.29 (ddd,  $J = 11.8, 9.4, 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5a}$ ), 3.25 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.20 (ddd,  $J = 10.0, 10.0, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.14 (ddd,  $J = 11.7, 9.5, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{11a}$ ), 2.19-2.13 (m, 3H,  $\text{H}_6, \text{H}_{12}, \text{H}_{14}$ ), 1.96 (dd,  $J = 12.0, 12.0$  Hz, 1H,  $\text{H}'_6$ ), 1.94 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 1.93 (dd,  $J = 12.3, 12.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{12}$ ), 1.76-1.71 (m, 2H,  $2 \times \text{H}_9$ ), 1.65 (ddd,  $J = 11.4, 11.4, 11.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{14}$ ), 1.57 (m, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 1.56 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.48 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 99.31 (s,  $\text{C}_2$ ), 98.55 (s,  $\text{C}_{6a}$ ), 98.39 (s,  $\text{C}_{12a}$ ), 76.18 (d,  $\text{C}_{11a}$ ), 76.18 (d,  $\text{C}_{5a}$ ), 75.19 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 70.69 (d,  $\text{C}_{7a}$ ), 69.78 (d,



$C_{14a}$ , 69.05 (d,  $C_{13a}$ ), 68.33 (t,  $C_{10}$ ), 62.67 (t,  $C_4$ ), 47.27 (q,  $OCH_3$ ), 47.18 (q,  $OCH_3$ ), 34.73 (t,  $C_{14}$ ), 29.53 (t,  $C_6$ ), 29.25 (t,  $C_{12}$ ), 29.17 (q,  $(CH_3)_2C$ ), 28.84 (t,  $C_8$ ), 25.92 (t,  $C_9$ ), 1914 (q,  $(CH_3)_2C$ ).

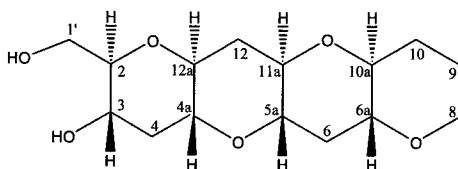
**IR** ( $CHCl_3$ )  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 3011, 2949, 1462, 1383, 1219, 1146, 1090, 1051, 1003, 850, 777, 757, 748, 733, 721, 663.

**EM** a m/z (Int. rel.): 400 (0.8,  $[M]^+$ ), 385 (28,  $[M-CH_3]^+$ ), 369 (3), 337 (2), 316 (1), 286 (2), 243 (49), 230 (4), 200 (2), 185 (17), 167 (10), 157 (100), 141 (11), 125 (26), 113 (23), 97 (37), 81 (19), 71 (37), 55 (18).

**EM** (A.R.): Calculada para  $C_{20}H_{32}O_8$  ( $[M]^+$ ): 400.209718, observada: 400.208279. Calculada para  $C_{20}H_{31}O_8$  ( $[M-H]^+$ ): 399.201893, observada: 399.201007.

**AE**: Calculado para  $C_{20}H_{32}O_8$ : 59.97% C, 8.06% H, observado: 60.07% C, 8.18% H.

**Síntesis de (2*R*, 3*S*, 4*aR*, 5*aS*, 6*aR*, 10*aS*, 11*aR*, 12*aS*)-2-Hidroximetil-tetradecahidro-1,5,7,11-tetraoxa-naftacen-3-ol (112).**



A una disolución de 36.5 mg (1.0 equiv., 0.091 mmol) del **110** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1.0 mL) a 0°C se añadió sucesivamente 150.0 µL (10.0 equiv., 0.90 mmol) de Et<sub>3</sub>SiH y 80.0 µL (5.0 equiv., 0.40 mmol) de TMSOTf bajo atmósfera inerte. La reacción se siguió por cromatografía de capa fina completándose en 30 min. A continuación se adicionó disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta neutralizar y se extrajo con AcOEt (4×3 mL). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 19:1 AcOEt:metanol, obteniéndose 19.6 mg (0.066 mmol, 72%) de **112**. Además, se observó la aparición de un producto secundario **111** (2.6 mg, 0.0076 mmol, 8%) correspondiente a: (**2R, 3S, 4aR, 5aS, 6aR, 10aS, 11aR, 12aS**)-2-Isopropoximetil-tetradecahidro-1,5,7,11-tetraoxa-naftacén-3-ol.

#### Datos físicos y espectroscópicos **112**:

Sólido.

R<sub>f</sub> = 0.21 (Sílica; AcOEt/metanol, 95:5)

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, Py) δ: 4.40 (dd, J = 11.8, 2.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.21 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H, H'<sub>1</sub>), 4.07 (ddd, J = 10.8, 9.6, 4.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.77 (dd, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.68 (ddd, J = 8.4, 5.4, 2.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.31 (ddd, J = 11.2, 9.0, 4.1 Hz, 1H, H<sub>12a</sub>), 3.26-3.19 (m, 4H, H<sub>4a</sub>, H<sub>11a</sub>, H<sub>5a</sub>, H'<sub>8</sub>), 3.02 (brd J = 8.0 Hz, 2H, H<sub>6a</sub>, H<sub>10a</sub>), 2.68 (ddd, J = 11.1, 11.1, 4.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 2.53 (brd, J = 11.0 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.42 (brd, J = 11.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>),

1.95 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $H_{10}$ ), 1.88 (ddd,  $J = 11.3, 11.3, 11.3$  Hz, 1H,  $H'_4$ ), 1.72 (ddd,  $J = 11.0, 11.0, 11.0$  Hz, 1H,  $H'_{12}$ ), 1.65 (ddd,  $J = 10.9, 10.9, 10.9$  Hz, 1H,  $H'_6$ ), 1.52 (dddd,  $J = 13.0, 13.0, 4.1, 4.1$  Hz, 1H,  $H_9$ ), 1.42 (brd,  $J = 13.2$  Hz, 1H,  $H'_9$ ), 1.36 (m, 1H,  $H'_{10}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (125MHz, Py)  $\delta$ : 84.31 (d,  $C_2$ ), 78.46 (d,  $C_{6a}$ ), 77.42 (d,  $C_{10a}$ ), 77.25 (d,  $C_{5a}$ ), 77.20 (d,  $C_{11a}$ ), 76.99 (d,  $C_{4a}$ ), 76.89 (d,  $C_{12a}$ ), 67.57 (t,  $C_8$ ), 66.17 (d,  $C_3$ ), 62.25 (t,  $C_{1'}$ ), 39.47 (t,  $C_4$ ), 36.11 (t,  $C_6$ ), 35.81 (t,  $C_{12}$ ), 29.48 (t,  $C_{10}$ ), 25.66 (t,  $C_9$ ).

EM a m/z (Int. rel.): 300 (15,  $[\text{M}]^+$ ), 282 (24), 269 (13), 251 (10), 256 (10), 240 (16), 239 (99), 238 (29), 210 (7), 211 (12), 201 (9), 195 (14), 185 (6), 183 (13), 170 (8), 156 (20), 155 (26), 153 (18), 146 (7), 141 (42), 139 (32), 133 (19), 127 (27), 124 (15), 117 (13), 113 (27), 111 (15), 107 (9), 101 (48), 97 (100), 95 (23), 93 (5), 87 (9), 85 (47), 81 (37), 78 (18), 75 (35), 71 (66), 67 (33), 61 (30), 57 (19), 55 (62).

EM (A.R.): Calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6$  ( $[\text{M}]^+$ ): 300.157289, observada: 300.157540.

**Datos físicos y espectroscópicos 111:**

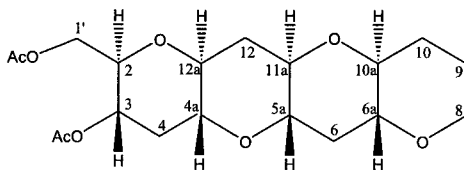
Sólido.

 $R_f = 0.45$  (Sílica; AcOEt/metanol, 95:5)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (brdd,  $J = 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 3.75 (dd,  $J = 9.1, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{1'}$ ), 3.66 (ddd,  $J = 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.63 (dd,  $J = 12.4, 6.1$  Hz, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 3.55 (brs,  $\text{C}_3\text{-OH}$ ), 3.50 (dd,  $J = 8.6, 8.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{1'}$ ), 3.37 (dd,  $J = 11.3, 3.8$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ) 3.32 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.14-2.99 (m, 6H,  $\text{H}_{12a}, \text{H}_{4a}, \text{H}_{11a}, \text{H}_{5a}, \text{H}_{6a}, \text{H}_{10a}$ ), 2.36 (ddd,  $J = 12.0, 4.3, 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.30 (dd,  $J = 11.1, 3.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{12}, \text{H}_6$ ), 2.04 (brdd,  $J = 4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 1.73-1.65 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ), 1.52-1.42 (m, 4H,  $\text{H}'_{12}, \text{H}'_4, \text{H}'_6, \text{H}'_{10}$ ), 1.16 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.16 (d,  $J = 5.7$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 78.34 (d,  $\text{C}_2$ ), 78.31 (d,  $\text{C}_{6a}$ ), 77.22 (d,  $\text{C}_{10a}$ ), 77.06 (d,  $\text{C}_{5a}$ ), 76.92 (d,  $\text{C}_{11a}$ ), 76.41 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 76.24 (d,  $\text{C}_{12a}$ ), 73.01 (d,  $\text{C}_3$ ), 70.64 (t,  $\text{C}_{1'}$ ), 70.34 (d,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 68.01 (t,  $\text{C}_8$ ), 37.35 (t,  $\text{C}_4$ ), 35.55 (t,  $\text{C}_6$ ), 35.13 (t,  $\text{C}_{12}$ ), 29.23 (t,  $\text{C}_{10}$ ), 25.51 (t,  $\text{C}_9$ ), 21.88 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 21.82 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ).

**Síntesis de (2*R*, 3*S*, 4*aR*, 5*aS*, 6*aR*, 10*aS*, 11*aR*, 12*aS*)-Acido acético 2-acetoximetil-tetradecahidro-1,5,7,11-tetraoxa-naftacen-3-il-éster (113).**



A una disolución de 7.8 mg (1.0 equiv., 0.026 mmol) de **112** en piridina (500  $\mu$ L) se adicionó 15.0  $\mu$ L (6.0 equiv., 0.16 mmol) de  $\text{Ac}_2\text{O}$ , una cantidad catalítica de DMAP y se agitó 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paró con disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{AcOEt}$  ( $3 \times 5$  mL). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (15 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 3:2 hexano: $\text{AcOEt}$ , obteniéndose 7.0 mg (0.018 mmol, 70%) de **113**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

$R_f = 0.26$  (Sílica; hexano/ $\text{AcOEt}$ , 60:40)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz, Py)  $\delta$ : 4.47 (ddd,  $J = 10.5, 10.5, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.17 (dd,  $J = 12.2, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4.10 (dd,  $J = 14.3, 7.1$  Hz,  $\text{H}'_{1'}$ ), 3.89 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 3.53 (ddd,  $J = 9.8, 5.2, 2.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.36 (ddd,  $J = 11.4, 6.9, 4.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 3.15-3.10 (m, 4H,  $\text{H}_{4a}$ ,  $\text{H}_{12a}$ ,  $\text{H}_{11a}$ ,  $\text{H}_{5a}$ ), 3.06-2.99 (m, 2H,  $\text{H}_{10a}$ ,  $\text{H}_{6a}$ ), 2.48 (ddd,  $J = 11.2, 4.0, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.35 (ddd,  $J = 11.5, 3.3, 3.3$

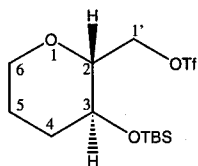
Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.29 (ddd, J = 11.3, 3.2, 3.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.05 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.74-1.65 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 1.54-1.39 (m, 4H, H'<sub>12</sub>, H'<sub>4</sub>, H'<sub>6</sub>, H'<sub>10</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.85 (s, CO), 169.68 (s, CO), 78.41 (d, C<sub>6a</sub>), 77.46 (d, C<sub>10a</sub>), 77.25 (d, C<sub>2</sub>), 77.25 (d, C<sub>4a</sub>), 76.99 (d, C<sub>12a</sub>), 76.74 (d, C<sub>11a</sub>), 75.67 (d, C<sub>5a</sub>), 68.00 (t, C<sub>8</sub>), 66.75 (d, C<sub>3</sub>), 63.01 (t, C<sub>1'</sub>), 35.50 (t, C<sub>6</sub>), 35.05 (t, C<sub>12</sub>), 34.88 (t, C<sub>4</sub>), 29.21 (t, C<sub>10</sub>), 25.51 (t C<sub>9</sub>), 20.97 (q, CH<sub>3</sub>CO), 20.86 (q, CH<sub>3</sub>CO).

EM a m/z (Int. rel.): 385 (17, [M]<sup>+</sup>), 325 (36), 264 (6), 202 (8), 174 (100), 156 (6), 129 (91), 101 (10), 86 (10), 72 (16), 58 (82).

EM (A.R.): Calculada para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>8</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 385.186243, observada: 385.1185401.

**Síntesis de (2R, 3S)-Acido trifluoro-metanosulfónico-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetil éster (120).**



A una disolución de 464.4 mg (1.0 equiv., 3.5 mmol) de **93** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (35 mL) a -78°C y bajo atmósfera inerte se añadió 0.4 mL (1.0 equiv., 3.5 mmol) de 2,6-lutidina y 0.6 mL (1.0 equiv., 3.5 mmol) de

(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O. La mezcla se agitó durante 30 min a -78°C y al cabo de ese tiempo se adicionó 0.6 mL mas de 2,6-lutidina y 0.8 mL (1.0 equiv., 3.5 mmol) de TBSOTf. La reacción se enfrió a 0°C y se agitó 2 h controlando el desarrollo de la reacción por cromatografía de capa delgada. Se añadió disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (40 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentro a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 9:1 n-hexano:AcOEt, obteniéndose 0.9 g (2.4 mmol, 69%) de **120**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro

$$[\alpha]_D^{20} = +41.1^\circ (c 1.23, \text{CHCl}_3)$$

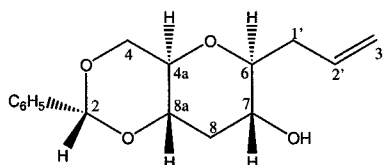
R<sub>f</sub> = 0.4 (Sílica; hexano/AcOEt, 90:10)

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.70 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>'), 4.52 (dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>''), 3.91 (ddd, J = 11.0, 3.2, 1.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.47 (ddd, J = 10.4, 9.3, 4.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.34 (ddd, J = 11.3, 11.3, 3.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>''), 3.30 (ddd, J = 7.6, 5.7, 1.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.06 (brdd, J = 12.5, 3.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 170-162 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.43 (dddd, J = 12.5, 12.5, 10.8, 5.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>''), 0.85 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.05 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 118.65 (q, J<sub>CF</sub> = 3.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 79.85 (d, C<sub>2</sub>), 76.07 (t, C<sub>1</sub>''), 67.78 (t, C<sub>6</sub>), 66.80 (d, C<sub>3</sub>), 33.20 (t, C<sub>4</sub>), 25.66 (q,

|  |   |
|--|---|
|  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi), 24.98 (t, C <sub>5</sub> ), 17.76 (s, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi), -3.96 (q, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Si), -5.17 (q, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Si). |
| <b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> ) $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> : | 2954, 2932, 2886, 2859, 1472, 1464, 1441, 1245, 1223, 1209, 1146, 1107, 1064, 951, 839, 785, 730, 669, 610.   |
| <b>EM</b> a m/z (Int. rel.):                                   | 379 (14, [M+H] <sup>+</sup> ), 363 (6), 321 (13), 247 (99), 229 (43), 213 (7), 186 (25), 171 (9), 145 (6), 133 (17), 115 (29), 97 (100), 71 (25).   |
| <b>EM</b> (A.R.):  | Calculada para C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub> SiSF <sub>3</sub> ([M+H] <sup>+</sup> ): 379.122234, observada: 379.122881.   |
| <b>AE</b> :  | Calculado para: C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> O <sub>5</sub> SiSF <sub>3</sub> 41.26% C, 6.66% H, observado: 41.74% C, 6.88% H.   |

**Síntesis de (2*R*, 4*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*)-(6-Alil-2-fenil-hexahidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-ol (121).**



Se llevó a cabo la reacción utilizando el procedimiento descrito para el compuesto **94**, con 11.0 g (1.0 equiv., 58.5 mmol) de **81** en DMF seca (293 mL), se añadió 12.8 mL (1.5 equiv., 87.5 mmol) de benzaldehído dimetil acetal y 0.1 g (0.01 equiv., 0.6 mmol) de TsOH. Se obtuvo 11.2 g (40.6 mmol, 70%) de **121**.



**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido

 $R_f = 0.36$  (Sílica; hexano/AcOEt, 65:35)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.50-7.47 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.37-7.33 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.91 (dddd,  $J = 17.2, 10.2, 7.0, 7.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.50 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.15 (dd,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.09 (dd,  $J = 10.2, 0.8$  Hz, 1H,  $\text{H}'_3$ ), 4.30 (dd,  $J = 10.5, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.66 (dd,  $J = 10.3, 10.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.56-3.49 (m, 2H,  $\text{H}_7, \text{H}_{8a}$ ), 3.33 (ddd,  $J = 10.0, 9.2, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.26 (ddd,  $J = 9.2, 7.2, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 2.56 (brddd,  $J = 14.6, 6.9, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.44 (ddd,  $J = 11.4, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.30 (ddd,  $J = 14.4, 7.1, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 1.75 (1H,  $\text{C}_7\text{-OH}$ ), 1.66 (ddd,  $J = 11.4, 11.4, 11.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137.43 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 134.54 (d,  $\text{C}_2$ ), 129.13 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.37 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.21 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 117.33 (t,  $\text{C}_3$ ), 101.69 (d,  $\text{C}_2$ ), 81.59 (d,  $\text{C}_6$ ), 76.65 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 73.15 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 69.44 (d,  $\text{C}_7$ ), 69.36 (t,  $\text{C}_4$ ), 38.15 (t,  $\text{C}_8$ ), 36.48 (t,  $\text{C}_1$ ).

$\text{IR}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3001, 3019, 3010, 2957, 2934, 2875, 1731, 1641, 1462, 1373, 1221, 1211,

1105, 1064, 1006, 918, 787, 731, 670, 669.

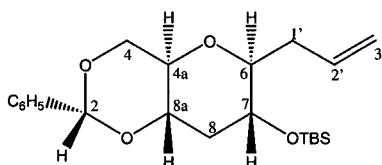
**EM a m/z (Int. rel.):** 277 (12, [M+H]<sup>+</sup>), 276 (62, [M]<sup>+</sup>), 275 (22, [M-H]<sup>+</sup>), 235 (3), 171 (13), 170 (27), 153 (6), 143 (7), 142 (95), 132 (8), 129 (16), 127 (31), 126 (11), 1245 (8), 114 (8), 109 (35), 107 (82), 105 (100), 101 (10), 99 (14), 97 (48), 95 (8), 87 (20), 85 (26), 83 (89), 79 (80), 77 (45), 73 (16), 69 (26), 67 (18), 57 (36), 55 (69).

**EM (A.R.):** Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> ([M]<sup>+</sup>): 276.136159, observada: 276.135612.

**AE:** Calculado para: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> 69.53% C, 7.30% H, observado: 69.03% C, 7.29% H.



**Síntesis de (2*R*, 4*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*)-(6-Alil-2-fenil-hexahidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-iloxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (122).**



El procedimiento seguido fue el mismo que para la preparación del compuesto **74** utilizando la siguiente cantidad de reactivo: 7.8 g (1.0 equiv., 28.3 mmol) de **121**, 5.1 g (1.2 equiv., 34.0 mmol) de TBDMSCl, 4.8 g (2.5 equiv., 70.7 mmol) de imidazol y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (283 mL). Se obtuvo 11.0 g (28.3 mmol, 100%) de **122**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite incoloro.

 $R_f = 0.42$  (Sílica; hexano/AcOEt, 90:10)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.49-7.47 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.37-7.33 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.89 (dddd,  $J = 17.1, 10.2, 6.9, 6.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.50 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.10 (dd,  $J = 17.5, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.07 (dd,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $\text{H}'_3$ ), 4.30 (dd,  $J = 10.4, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.66 (dd,  $J = 10.4, 10.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.53-3.49 (m, 2H,  $\text{H}_7, \text{H}_{8a}$ ), 3.34 (ddd,  $J = 10.0, 9.3, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.27 (ddd,  $J = 8.4, 8.4, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 2.58 (brddd,  $J = 14.7, 6.4, 2.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.38 (ddd,  $J = 11.6, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.16 (ddd,  $J = 15.1, 7.7, 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 1.70 (ddd,  $J = 11.6, 11.6, 11.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 0.89 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.08 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.07 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

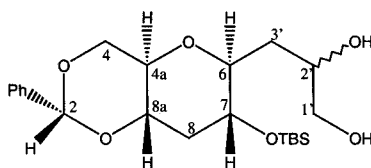
$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137.53 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 134.89 (d,  $\text{C}_2$ ), 129.09 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.36 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.22 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 116.79 (t,  $\text{C}_3$ ), 101.72 (d,  $\text{C}_2$ ), 82.23 (d,  $\text{C}_6$ ), 76.69 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 73.11 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 69.92 (d,  $\text{C}_7$ ), 69.49 (t,  $\text{C}_4$ ), 38.94 (t,  $\text{C}_8$ ), 35.92 (t,  $\text{C}_1$ ), 25.78 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 17.95 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -3.93 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.69 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ )

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 3075, 3012, 2957, 2932, 2880, 1642, 1471, 1433, 1363, 1254, 1092, 1006, 917, 839, 783, 700, 667.

EM a m/z (Int. rel.): 393 (12, [M+3H]<sup>+</sup>), 392 (16, [M+2H]<sup>+</sup>), 391 (62, [M+H]<sup>+</sup>), 389 (6), 375 (8, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 334 (7), 333 (27), 314 (6), 313 (30), 285 (24), 283 (6), 269 (16), 259 (10), 243 (6), 241 (10), 229 (9), 227 (30), 217 (9), 215 (33), 199 (20), 197 (6), 183 (8), 159 (5), 157 (11), 153 (56), 145 (7), 135 (12), 129 (9), 117 (8), 107 (93), 99 (100), 93 (7), 85 (9), 83 (26), 79 (21), 75 (18), 71 (11), 57 (13), 55 (11).

EM (A.R.): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>): 391.230463, observada: 391.228199.

Síntesis de (2'R/2'S, 2R, 4aR, 6S, 7R, 8aS)-3'-[7-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-il]-propano-1',2'-diol (**123**).



El compuesto **123** se sintetizó usando el procedimiento para preparar **83** con: 10.8 g (1.0 equiv., 23.3 mmol) de **122**, 5.5 g (1.5 equiv., 46.9 mmol) de NMO, un cristal de OsO<sub>4</sub> y 157 mL de una mezcla H<sub>2</sub>O:THF (1:1). Se obtuvo 10.8 g (25.3 mmol, 81%).

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

 $R_f = 0.38$  (Sílica; hexano/AcOEt, 40:60)

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : Mezcla de isómeros, se describen únicamente las señales del compuesto mayoritario, 7.47-7.45 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.36-7.33 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.49 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.28 (dd,  $J = 10.4, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.94 (m, 1H,  $\text{H}_2'$ ), 3.64 (dd,  $J = 10.2$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.62 (dd,  $J = 4.2$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 3.55-3.45 (m, 4H,  $\text{H}_{8a}$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}'_1$ ), 3.39 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.80 (1 singulete ancho, OH), 2.39 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.00 (m, 1H,  $\text{H}_3'$ ), 1.71 (ddd,  $J = 11.4, 11.4, 11.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 1.54 (dd,  $J = 14.7, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{H}'_3$ ), 0.86 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.07 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.06 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137.33 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.16 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.38 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.20 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 101.78 (s,  $\text{C}_2$ ), 80.29 (d,  $\text{C}_6$ ), 76.48 (d,  $\text{C}_7$ ), 73.22 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 69.93 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 69.26 (t,  $\text{C}_4$ ), 69.15 (d,  $\text{C}_2'$ ), 66.95 (t,  $\text{C}_1'$ ), 38.85 (t,  $\text{C}_8$ ), 35.01 (t,  $\text{C}_3'$ ), 25.74 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 17.92 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -4.04 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.67 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

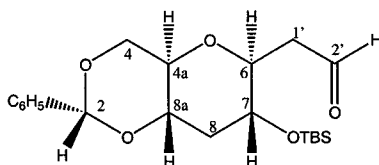
$\text{IR}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3509, 3014, 2957, 2932, 2885, 2860, 1603, 1458, 1391, 1365, 1255, 1184,

1092, 1006, 964, 860, 839, 730, 699, 669.

EM a m/z (Int. rel.): 425 (5, [M+H]<sup>+</sup>), 407 (6, [M-OH]<sup>+</sup>), 393 (5, [M-CH<sub>2</sub>OH]<sup>+</sup>), 367 (2), 349 (4, [M-CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH]<sup>+</sup>), 319 (2), 275 (4), 243 (5), 215 (5), 187 (12), 185 (5), 171 (6), 169 (18), 151 (8), 135 (7), 133 (12), 123 (22), 115 (11), 107 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 105 (15), 99 (13), 93 (8), 91 (15), 85 (6), 79 (21), 73 (10), 71 (8), 59 (16), 57 (29).

EM (A.R.): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>O<sub>6</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>): 425.235944, observada: 425.233619.

Síntesis de (2*R*, 4*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*)-[7-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-il]-acetaldehido (124).



La reacción se realizó en las mismas condiciones descritas para el compuesto **84** utilizando 10.6 g (1.0 equiv., 25.0 mmol) de **123**, 8.0 g (1.5 equiv., 37.5 mmol) de NaIO<sub>4</sub> y 280 mL de una mezcla MeOH:H<sub>2</sub>O (8:1). Se obtuvo 9.8 g (25.0 mmol, 100%) de **124**.

Datos físicos y espectroscópicos:

Sólido

$$[\alpha]_D^{20} = -48.1^\circ (c 1.07, \text{CHCl}_3)$$

$R_f = 0.48$  (Sílica; hexano/AcOEt, 70:30)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.76 (dd,  $J = 3.0, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.47-7.46 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.36-7.33 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.49 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.27 (dd,  $J = 10.5, 4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.78 (ddd,  $J = 8.8, 8.8, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.62 (dd,  $J = 10.3, 10.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.54 (ddd  $J = 4.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.52 (ddd,  $J = 11.9, 8.9, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.40 (ddd,  $J = 9.9, 9.2, 4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.78 (ddd,  $J = 16.2, 3.4, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.46 (ddd,  $J = 8.7, 8.7, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 2.42 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ) 1.74 (ddd,  $J = 11.4, 11.4, 11.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 0.86 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0,07 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0,06 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 200.76 (s,  $\text{C}_2$ ), 137.33 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.16 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.38 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.18 (d,  $3 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 101.79 (d,  $\text{C}_2$ ), 78.06 (d,  $\text{C}_6$ ), 76.38 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 73.30 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 70.21 (d,  $\text{C}_7$ ), 69.21 (t,  $\text{C}_4$ ), 46.13 (t,  $\text{C}_1$ ), 38.78 (t,  $\text{C}_8$ ), 25.70 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 17.88 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -4.03 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.76 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

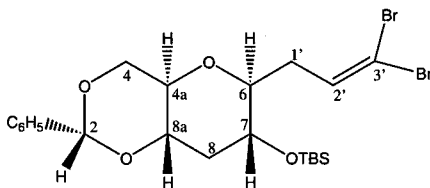
$\text{IR}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3012, 2957, 2932, 2882, 2860, 1728, 1603, 1472, 1390, 1255, 1093, 1029, 1006, 859, 840, 782, 769, 738, 700.

EM a m/z (Int. rel.): 395 (9, [M+3H]<sup>+</sup>), 394 (29, [M+2H]<sup>+</sup>), 393 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 377 (8, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 365 (2), 349 (3), 336 (6), 335 (25), 315 (13), 287 (3), 269 (7), 247 (4), 229 (11), 155 (39), 133 (7), 107 (51), 91 (10), 75 (9), 73 (7), 59 (5), 57 (14).

EM (A.R.): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>): 393.209728, observada: 393.208439.

AE: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Si: 64.25% C, 8.22% H, observado: 64.12% C, 8.18% H.

Síntesis de (2*R*, 4*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*)-*tert*-Butil-[6-(3',3'-dibromo-alil)-2-fenil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-iloxi]-dimetil-silano (125).



El procedimiento que se siguió en este experimento es el descrito para preparar **85** utilizando 9.6 g (1.0 equiv., 24.5 mmol) de **124**, 25.7 g (4.0 equiv., 98.0 mmol) de Ph<sub>3</sub>P, 16.2 g (2.0 equiv., 49.0 mmol) de CBr<sub>4</sub>, 17.0 mL (5.0 equiv., 122.5 mmol) de Et<sub>3</sub>N, hexano seco (298 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (245 mL). Se obtuvo 12.1 g (22.2 mmol, 91%) de **125**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = -53.6^\circ (c\ 1.21, \text{CHCl}_3)$$

R<sub>f</sub> = 0.46 (Sílica; hexano/AcOEt, 90:10)



$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.48-7.47 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.38-7.33 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.54 (dd,  $J = 7.1, 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.50 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.30 (dd,  $J = 10.5, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.64 (dd,  $J = 10.3, 10.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.51 (ddd,  $J = 12.0, 9.0, 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.47 (ddd,  $J = 10.4, 8.9, 4.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.34 (ddd,  $J = 9.9, 9.4, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.27 (ddd,  $J = 8.9, 8.9, 2.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 2.66 (ddd,  $J = 15.8, 7.3, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 2.38 (dd,  $J = 11.6, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.11 (ddd,  $J = 15.4, 8.8, 6.1$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 1.70 (ddd,  $J = 11.5, 11.5, 11.5$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 0.88 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0,09 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0,08 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137.41 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 135.09 (d,  $\text{C}_2$ ), 129.14 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.38 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.20 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 101.76 (s,  $\text{C}_2$ ), 89.98 (s,  $\text{C}_3$ ), 80.82 (d,  $\text{C}_6$ ), 76.50 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 73.15 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 70.28 (d,  $\text{C}_7$ ), 69.35 (t,  $\text{C}_4$ ), 38.76 (t,  $\text{C}_8$ ), 35.73 (t,  $\text{C}_1$ ), 25.76 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 17.92 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -4.00 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.74 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

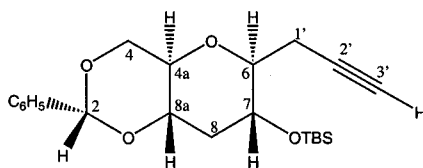
$\text{IR}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3584, 3420, 3024, 2957, 2932, 2881, 2860, 1602, 1457, 1389, 1254, 1227, 1214, 1293, 1007, 1039, 860, 839, 771, 734, 700.

**EM a m/z (Int. rel.):** 551 (8, [M+3H]<sup>+</sup>), 549 (14, [M+H]<sup>+</sup>), 533 (2), 491 (3), 469 (7), 443 (2), 389 (9), 349 (6), 331 (11), 312 (6), 284 (9), 283 (37), 267 (13), 257 (53), 225 (21), 197 (9), 179 (6), 155 (7), 151 (26), 143 (6), 135 (9), 133 (22), 123 (12), 115 (10), 107 (100), 99 (19), 91 (16), 75 (19), 71 (19), 71 (6), 57 (24).

**EM (A.R.):** Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>SiBr<sup>79</sup>Br<sup>81</sup> ([M]<sup>+</sup>): 548.041614, observada: 548.046397; calculada para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>SiBr<sup>79</sup>Br<sup>81</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 549.04939, observada: 549.046735; calculada para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>SiBr<sup>81</sup>Br<sup>81</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 551.047393, observada: 551.046735.

**AE:** Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>SiBr<sub>2</sub>: 48.08% C, 5.87% H, observado: 48.28% C, 5.89% H.

**Síntesis de (2R, 4aR, 6S, 7R, 8aS)-terc-Butil-dimetil-(2-fenil-6-prop-2'-inil-hexahidro-pirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-iloxi)-silano (126).**



El compuesto **126** se sintetizó usando el procedimiento para preparar **86** con: 9.5 g (1.0 equiv., 17.4 mmol) de **125**, 10.9 mL (1.0 equiv., 17.4

mmol) de una disolución 1.6M de n-BuLi en n-hexano y THF seco (174 mL). Se obtuvo 5.9 g (15.2 mmol, 87%) de **126**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = -56.0^\circ (c\ 1.01, \text{CHCl}_3)$$

$R_f = 0.40$  (Sílica; hexano/AcOEt, 90:10)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.49-7.47 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.38-7.33 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.51 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.33 (dd,  $J = 10.5, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.73 (ddd,  $J = 10.7, 9.0, 5.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.72 (dd,  $J = 10.4, 10.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.55 (ddd,  $J = 11.9, 9.0, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.40 (ddd,  $J = 9.9, 9.2, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.33 (ddd,  $J = 8.9, 5.6, 3.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 2.65 (ddd,  $J = 17.1, 3.0, 3.0$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 2.50 (ddd,  $J = 17.1, 5.7, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 2.41 (ddd,  $J = 11.6, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.01 (dd,  $J = 6.3, 6.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_3$ ), 1.71 (ddd,  $J = 11.4, 11.4, 11.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 0.88 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.11 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.10 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137.45 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.12 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.37 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.21 (d,  $3 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 101.71 (d,  $\text{C}_2$ ), 80.54 (s,  $\text{C}_2$ ), 80.15 (d,  $\text{C}_6$ ), 76.39 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 73.31 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 70.13 (d,  $\text{C}'_3$ ), 69.37 (t,  $\text{C}_4$ ), 68.69 (d,  $\text{C}_7$ ), 38.63 (t,  $\text{C}_8$ ), 25.85 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ),

21,64 (t, C<sub>1'</sub>), 17.89 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -  
4.12 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.80 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

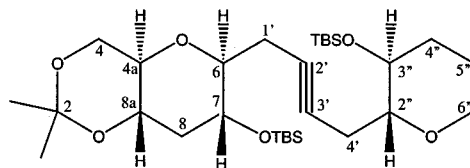
**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 3584, 3421, 3309, 3018, 2957, 2932,  
2883, 2860, 1602, 1471, 1458, 1364,  
1332, 1255, 1211, 1185, 1018, 965, 839,  
787, 773, 731, 669.

**EM** a m/z (Int. rel.): 391 (6, [M+3H]<sup>+</sup>), 390 (15, [M+2H]<sup>+</sup>),  
389 (50, [M+H]<sup>+</sup>), 373 (4, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>),  
349 (4), 332 (7), 331 (26), 312 (7), 311  
(28, [M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>), 283 (11), 267 (5), 265  
(8), 239 (5), 225 (9), 213 (8), 197 (10),  
159 (6), 155 (8), 151 (45), 135 (5), 133  
(12), 109 (6), 108 (8), 107 (100),  
95(11), 91 (18), 81 (10), 79 (15), 69 (5),  
57 (18), 55 (6).

**EM** (A.R.): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>):  
389.214813, observada: 389.214613.

**AE**: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si: 68.00% C,  
8.31% H, observado: 67.71% C, 8.21%  
H.

**Síntesis de (2''R, 3''S, 4aR, 6S, 7R, 8aS)-7-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-6-{4'-[3''-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-tetrahidro-pirano-2''-il]-but-2'-inil}-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxina.(127)**



A una disolución de 618.0 mg (1.5 equiv., 1.8 mmol) de **86** en 14 mL de una mezcla de THF:HMPA (6:1) se añadió 1.2 mL (1.1 equiv., 1.3 mmol) de una disolución 1.6M de n-BuLi en hexano a  $-78^{\circ}\text{C}$  y bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó y se dejó subir la temperatura a  $-35^{\circ}\text{C}$  aproximadamente durante 1 hora. Posteriormente se adicionó 458.0 mg (1.0 equiv., 1.2 mmol) de **120** disuelto en THF seco (4 mL) y se agitó hasta que la reacción alcanzó la temperatura ambiente. Se añadió agua (15 mL) y se extrajo con éter ( $3 \times 20$  mL). El extracto orgánico se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro se filtró y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 9:1 hexano:AcOEt, obteniéndose 565.0 mg (1.0 mmol, 83%) de **127**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = -8.9^{\circ} (c 0.99, \text{CHCl}_3)$$

 $R_f = 0.39$  (Sílica; hexano/AcOEt, 90:10)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.89 (m, 1H,  $\text{H}_{6''}$ ), 3.88 (dd,  $J = 10.7, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.68 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.63 (ddd,  $J = 10.6, 9.0, 4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.54 (ddd,  $J = 11.6, 9.3, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.44 (ddd,  $J = 10.5, 8.9, 4.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3''}$ ), 3.31 (ddd,  $J = 11.6, 11.6, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{6''}$ ), 3.22 (ddd,  $J = 9.0, 6.2, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.16 (ddd,  $J = 10.1, 10.1, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.09 (ddd,  $J = 9.0, 6.2, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2''}$ ), 2.62 (ddd,  $J = 14.8, 2.3, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_4'$ ), 2.58 (ddd,  $J = 14.6, 2.4, 2.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 2.41 (brdd,  $J = 15.0, 6.1$

Hz, 2H, H'<sub>4'</sub>, H'<sub>1'</sub>), 2.18 (ddd, J = 11.4, 4.4, 4.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 1.97 (brdd, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H, H<sub>4''</sub>), 1.65 (m, 2H, 2×H<sub>5''</sub>), 1.52 (ddd, J = 11.3, 11.3, 11.3 Hz, 1H, H'<sub>8</sub>), 1.47 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.42 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.42 (m, 1H, H'<sub>4''</sub>), 1.38 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 0.86 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.84 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.08 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.07 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.06 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.05 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 99.5 (s, C<sub>2</sub>), 80.90 (d, C<sub>2''</sub>), 80.77 (d, C<sub>6</sub>), 78.36 (s, C<sub>2'</sub>), 77.41 (s, C<sub>3'</sub>), 74.31 (d, C<sub>4a</sub>), 69.71 (d, C<sub>3''</sub>), 68.94 (d, C<sub>7</sub>), 68.79 (d, C<sub>8a</sub>), 67.91 (t, C<sub>6''</sub>), 62.85 (t, C<sub>4</sub>), 39.11 (t, C<sub>8</sub>), 33.37 (t, C<sub>4''</sub>), 29.23 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 25.80 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.73 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.50 (t, C<sub>5''</sub>), 22.58 (t, C<sub>1'</sub>), 22.25 (t, C<sub>4'</sub>), 19.19 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 17.91 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 17.86 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.08 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.25 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.73 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.81 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

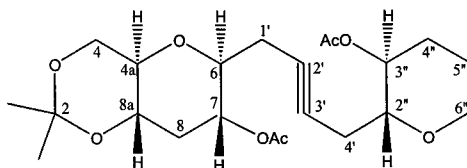
IR (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3007, 2955, 2931, 2886, 2852, 1472, 1462, 1380, 1362, 1253, 1221, 1209, 1159, 1101, 1080, 1045, 840, 787, 729, 669.

**EM a m/z (Int. rel.):** 553 (6, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 511 (45, [M-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>), 453 (6, [M-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 383 (3), 321 (5), 289 (3), 251 (3), 215 (10), 143 (5), 129 (9), 101 (23), 89 (18), 73 (100), 59 (13).

**EM (A.R.):** Calculada para C<sub>30</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> ([M]<sup>+</sup>): 568.361547, observada: 568.359655; 567.355362 ([M-H]<sup>+</sup>).

**AE:** Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>: 63.34% C, 9.93% H, observado: 63.20% C, 10.09% H.

**Síntesis de (2''R, 3''S, 4aR, 6S, 7R, 8aS)-Acido Acético 6-[4'-(3''-acetoxi-tetrahidro-piran-2''-il)-but-2'-inil]-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-iléster (128).**



Se siguió el mismo procedimiento utilizado para preparar **89** con: i) 40.0 mg (1.0 equiv., 0.070 mmol) de **127**, 40.5 mg (2.2 equiv., 0.15 mmol) de n-Bu<sub>4</sub>NF, THF (700 μL). ii) 16.5 μL (2.5 equiv., 0.17 mmol) de Ac<sub>2</sub>O, 43.9 μL (4.5 equiv., 0.31 mmol) de Et<sub>3</sub>N, cantidad catalítica de DMAP y 700 μL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se obtuvo 25.0 mg (0.059 mmol; 84% dos pasos) de **128**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

 $R_f = 0.32$  (Silica, n-hexano /AcOEt, 90:10)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.72 (ddd,  $J = 11.0, 9.7, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 4.60 (ddd,  $J = 10.5, 9.4, 4.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3''}$ ), 3.92 (brdd,  $J = 11.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6''}$ ), 3.89 (dd,  $J = 10.9, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.70 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.65 (ddd,  $J = 11.5, 9.3, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.44 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.37 (dd,  $J = 11.7, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{6''}$ ), 3.32 (m, 1H,  $\text{H}_{2''}$ ), 3.20 (ddd,  $J = 9.9, 9.9, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.50-2.44 (m, 2H,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{4'}$ ), 2.38-2.33 (m, 3H,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}'_4$ ,  $\text{H}'_{1'}$ ), 2.18 (m, 1H,  $\text{H}_{4''}$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.73 (ddd,  $J = 12.8, 4.0, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5''}$ ), 1.64 (m, 1H,  $\text{H}'_{5''}$ ), 1.48 (ddd,  $J = 11.3, 11.3, 11.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 1.47 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.41 (brdd,  $J = 10.9, 4.2$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{4''}$ ), 1.37 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

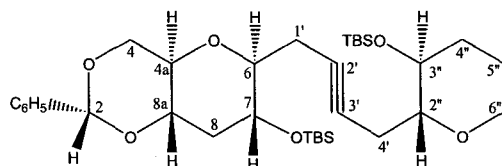
$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.98 (s, CO), 169.78 (s, CO), 99.28 (s,  $\text{C}_2$ ), 77.79 (d,  $\text{C}_6$ ), 77.79 (d,  $\text{C}_{2''}$ ), 77.64 (s,  $\text{C}_{2'}$ ), 76.96 (s,  $\text{C}_{3'}$ ), 74.50 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 71.17 (d,  $\text{C}_{3''}$ ), 69.92 (d,  $\text{C}_7$ ), 68.33 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 67.86 (t,  $\text{C}_{6''}$ ), 62.58 (t,  $\text{C}_4$ ), 34.97 (t,  $\text{C}_8$ ), 29.13 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 29.11 (t,  $\text{C}_{4''}$ ), 24.96 (t,  $\text{C}_{5''}$ ), 22.66 (t,  $\text{C}_{1'}$ ),



22.41 (t, C<sub>4</sub>), 21.16 (q, CH<sub>3</sub>CO), 21.04 (q, CH<sub>3</sub>CO), 19.11 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

**AE:** Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>: 62.23% C, 7.60% H, observado: 61.90% C, 7.73% H.

**Síntesis de (2*R*, 2''*R*, 3''*S*, 4*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*)-7-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-6-{4'-[3''-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-tetrahidro-pirano-2''-il]-but-2'-inil}-2-fenil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxina (129).**



Se llevó a cabo la reacción usando el procedimiento descrito para el compuesto **127**, con 1.7 g (1.5 equiv., 4.4 mmol) de **126**, 1.1 g (1.0 equiv., 2.9 mmol) de **120**, 3.0 mL (1.1 equiv., 4.8 mmol) de una disolución 1.6M de n-BuLi en hexano y 51 mL de una mezcla de THF:HMPA (6:1). Se obtuvo 1.5 g (2.4 mmol, 83%) de **129**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = -11.9^\circ (c\ 0.93, \text{CHCl}_3)$$

$$R_f = 0.29 (\text{Sílica; hexano/AcOEt, 90:10})$$

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.48-7.46 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.37-7.24 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.50 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.31 (dd, J = 10.5, 4.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.91 (brdd, J = 11.2, 4.3 Hz, 1H, H<sub>6''</sub>), 3.70 (dd, J = 10.3, 10.3 Hz, 1H, H'<sub>4</sub>), 3.68 (ddd, J =

4.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.53 (ddd, J = 11.9, 9.0, 4.0 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 3.47 (ddd, J = 10.5, 8.9, 4.6 Hz, 1H, H<sub>3''</sub>), 3.36 (ddd, J = 9.9, 9.1, 5.0 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 3.33 (m, 1H, H<sub>6''</sub>), 3.29 (ddd, J = 6.5, 3.0, Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.10 (ddd, J = 9.0, 6.2, 2.9 Hz, 1H, H<sub>2''</sub>), 2.64 (dd, J = 17.5, Hz, 1H, H<sub>1''</sub>), 2.64 (dd, J = 17.5, Hz, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.46-2.38 (m, 2H, H<sub>1'</sub>, H<sub>4'</sub>), 2.37 (ddd, J = 11.4, 4.4, 4.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 1.99 (brdd, J = 12.4, 3.0 Hz, 1H, H<sub>4''</sub>), 1.69 (ddd, J = 11.5, 11.5, 11.5 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 1.73-1.59 (m, 2H, 2×H<sub>5''</sub>), 1.41 (ddd, J = 4.5 Hz, 1H, H<sub>4''</sub>), 0.87 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.86 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.10 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.09 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.08 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.07 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 137.51 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.08 (d, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.36 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126.20 (d, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 101.70 (d, C<sub>2</sub>), 80.94 (d, C<sub>6</sub>), 80.83 (d, C<sub>2''</sub>), 78.46 (s, C<sub>2'</sub>), 77.35 (s, C<sub>3'</sub>), 76.51 (d, C<sub>8a</sub>), 73.22 (d, C<sub>4a</sub>), 69.76 (d, C<sub>3''</sub>), 69.49 (t, C<sub>4</sub>), 68.93 (d, C<sub>7</sub>), 67.94 (t, C<sub>6''</sub>), 38.71 (t, C<sub>8</sub>), 33.38 (t, C<sub>4''</sub>), 25.83 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.75 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 25.52 (t, C<sub>5''</sub>), 22.60 (t, C<sub>4'</sub>), 22.26 (t, C<sub>1'</sub>), 17.93 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 17.88 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), -4.04 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.24

(q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.65 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -4.79 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

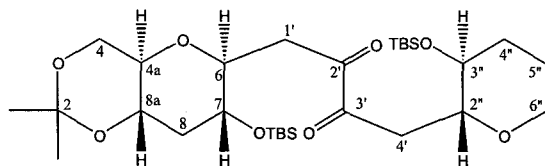
**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 3010, 2955, 2931, 2858, 1602, 1472, 1388, 1363, 1254, 1209, 1092, 1012, 862, 839, 787, 775, 745, 728, 700, 669.

**EM** a m/z (Int. rel.): 619 (11, [M+3H]<sup>+</sup>), 618 (25, [M+2H]<sup>+</sup>), 617 (53, [M+H]<sup>+</sup>), 601 (25, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 561 (12), 560 (26), 559 (59), 540 (9), 539 (21), 511 (12), 493 (9), 469 (6), 453 (11), 381 (13), 389(28), 379 (100), 371 (11), 265 (7), 247 (16), 229 (8), 215 (16), 201 (7), 165 (7), 135 (7), 123 (18), 107 (54), 105 (11), 91 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 7), 79 (9), 75 (24), 71 (7), 59 (27).

**EM** (A.R.): Calculada para C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 617.369372, observada: 617.367647.

**AE**: Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>: 66.19% C, 9.16% H, observado: 66.18% C, 9.08% H.

**Síntesis de (2''R, 3''S, 4aR, 6S, 7R, 8aS)-1'-[7-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-il]-4'-[3''-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-tetrahidro-piran-2''-il]-butano-2',3'-diona. (130).**



Una disolución de 157.0 mg (1.0 equiv., 0.3 mmol) de **127** en 3 mL de una mezcla éter:agua (1.6:1) se añadió 67.7 mg (2.0 equiv., 0.55 mmol) de  $\text{KClO}_3$  y un cristal de  $\text{OsO}_4$ . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y transcurrido ese tiempo se agitó unos min con una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (10 mL). Se extrajo con éter (3×10 mL) y la fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 5.6:1 hexano:AcOEt, obteniéndose 116.5 mg (0.019 mmol, 70%) de la dicetona **130**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido amarillo.

$$[\alpha]_D^{20} = -9.8^\circ (c 0.81, \text{CHCl}_3)$$

 $R_f = 0.28$  (Sílica; hexano/AcOEt, 85:15)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.78 (dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.74 (brdd,  $J = 11.1, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6''}$ ), 3.70 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.55 (dd,  $J = 10.5, 10.5$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.57-3.46 (m, 3H,  $\text{H}_{2''}, \text{H}_7, \text{H}_{8a}$ ), 3.31 (ddd,  $J = 10.4, 9.1, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3''}$ ), 3.26 (ddd,  $J = 11.2, 11.2, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{6''}$ ), 3.14 (ddd,  $J = 9.8, 9.8, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.01 (ddd,  $J = 15.9, 2.5, 2.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_4', \text{H}_{1''}$ ), 2.84 (dd,  $J = 16.1, 9.6$  Hz, 2H,  $\text{H}'_4, \text{H}'_{1'}$ ), 2.19 (ddd,  $J = 11.4, 4.3, 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 1.98 (brdd,  $J = 12.4, 3.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4''}$ ), 1.62-1.58 (m, 2H,  $2\times\text{H}_{5''}$ ), 1.54 (ddd,  $J = 11.3, 11.3, 11.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 1.45 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.42 (m,

$^1\text{H}$ ,  $\text{H}'_{4''}$ , 1.37 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 0.84 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.83 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.05 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.04 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.04 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.03(s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198.53 (q,  $\text{C}_2'$ ), 197.71 (s,  $\text{C}_3'$ ), 99.11 (s,  $\text{C}_2$ ), 78.92 (d,  $\text{C}_2''$ ), 78.44 (d,  $\text{C}_6$ ), 74.19 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 71.09 (d,  $\text{C}_3''$ ), 70.24 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 68.71 (d,  $\text{C}_7$ ), 67.74 (t,  $\text{C}_6''$ ), 62.61 (t,  $\text{C}_4$ ), 39.38 (t,  $\text{C}_8$ ), 39.18 (t,  $\text{C}_1'$ ), 38.72 (t,  $\text{C}_4'$ ), 33.39 (t,  $\text{C}_4''$ ), 29.19 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 25.78 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 25.70 (q,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 25.52 (t,  $\text{C}_5''$ ), 19.12 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 17.91 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 17.86 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), -3.95 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.04 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.69 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), -4.74 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

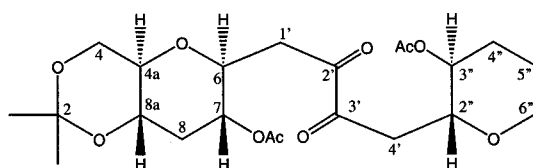
IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3694, 2997, 2955, 2858, 1716, 1602, 1463, 1377, 1261, 1223, 1208, 1102, 1081, 1006, 940, 920, 840, 788, 777, 748, 735, 686, 668.

EM a  $m/z$  (Int. rel.): 601 (64,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 585 (28,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ), 543 (34,  $[\text{M}-\text{Si}(\text{CH}_3)_2]^+$ ), 525 (8), 485 (7,  $[\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3]^+$ ), 469 (56), 453 (21), 393 (23), 383 (11), 369 (7), 353 (16), 337 (6), 301 (11), 279 (37), 261 (18), 243 (10), 215 (50).

EM (A.R.): Calculada para  $C_{30}H_{56}O_8Si_2$  ( $[M]^+$ ):  
600.351376, observada: 600.349384;  
601.357581 ( $[M+H]^+$ ).

AE: Calculado para  $C_{30}H_{56}O_8Si_2$ : 59.96% C,  
9.40% H, observado: 60.19% C, 8.98%  
H.

Síntesis de (2''*R*, 3''*S*, 4*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*)-Acido acético-6-[4'-(3''-acetoxi-tetrahidro-pirano-2''-il)-2',3'-dioxo-butil]-2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-iléster (131).



A una disolución de 25.0 mg (1.0 equiv., 0.059 mmol) de **128** en 600  $\mu$ L de una mezcla  $CCl_4:CH_3CN:H_2O$  (1:1:1) se añadió 51.8 mg (4.1 equiv., 0.24 mmol) de  $NaIO_4$  a 0  $^{\circ}C$  y se agitó durante 10 minutos. Posteriormente se adicionó 0.2 mg (0.022 equiv., 0.0013 mmol) de  $RuO_2$  y se agitó 2 horas a temperatura ambiente. Se paró la reacción con agua (3 mL) y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 $\times$ 5 mL). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de  $NaCl$  (15 mL), se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 7:3 hexano:acetato de etilo, obteniéndose 14.5 mg (0.032 mmol; 54%) de la dicetona **131**.

#### Datos físicos y espectroscópicos:

Sólido amarillo.

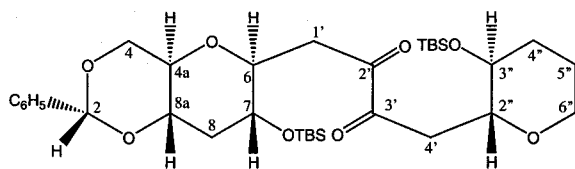
$R_f = 0.29$  (Sílica, n-hexano /AcOEt, 70:30)

$^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.63 (ddd,  $J = 10.4, 10.4, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 4.49 (ddd,  $J = 10.1, 10.1, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.90 (ddd,  $J = 9.0, 9.0, 3.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.79 (dd,  $J = 10.8, 5.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.79 (dd,  $J = 10.8, 5.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.75 (dd,  $J = 9.2, 3.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.58 (dd,  $J = 10.8, 10.8$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.58 (dd,  $J = 10.8, 10.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.32 (ddd,  $J = 11.6, 11.6, 2.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_6$ ), 3.19 (ddd,  $J = 9.8, 9.8, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.92 (dd,  $J = 16.4, 9.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.89 (dd,  $J = 16.8, 8.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.85 (dd,  $J = 16.7, 3.8$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 2.81 (dd,  $J = 16.4, 3.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 2.37 (ddd,  $J = 11.0, 4.4, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.17 (brdd,  $J = 8.2, 3.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.71-1.63 (m, 2H,  $2 \times \text{H}_5$ ), 1.51 (ddd,  $J = 11.3, 11.3, 11.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 1.44 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.42 (m, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 1.36 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 197.06 (s,  $\text{C}_3$ ), 196.29 (s,  $\text{C}_2$ ), 169.99 (s, CO), 169.77 (s, CO), 99.34 (s,  $\text{C}_2$ ), 75.41 (d,  $\text{C}_2$ ), 75.06 (d,  $\text{C}_6$ ), 74.43 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 71.72 (d,  $\text{C}_3$ ), 70.43 (d,  $\text{C}_7$ ), 68.27 (d,  $\text{C}_{8a}$ ), 67.73 (t,  $\text{C}_6$ ), 62.43 (t,  $\text{C}_4$ ), 39.10 (t,  $\text{C}_4$ ), 38.78 (t,  $\text{C}_1$ ), 35.08 (t,  $\text{C}_8$ ), 29.25 (t,  $\text{C}_4$ ), 29.07 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ),

|   |  |
|---|--|
|   | 24.98 (t, C <sub>5</sub> '), 21.11 (q, CH <sub>3</sub> CO), 20.98 (q, CH <sub>3</sub> CO), 19.04 (q, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C).   |
| IR (CHCl <sub>3</sub> ) $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> : | 3421, 3025, 2999, 2949, 1739, 1602, 1376, 1204, 1208, 1099, 1038, 858, 783, 763, 741, 733, 699.  |
| EM a m/z (Int. rel.):                                   | 457 (48, [M+H] <sup>+</sup> ), 441 (5, [M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> ), 425 (7), 399 (100), 381 (8), 367 (5), 339 (76), 321 (9), 295 (3), 279 (18), 261 (2), 229 (8), 185 (8), 171 (17), 155 (3), 143 (24), 125 (6), 99 (6), 71 (5). |
| EM (A.R.):  | Calculada para C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> O <sub>10</sub> ([M+H] <sup>+</sup> ): 457.207373, observada: 457.206878.   |
| AE:   | Calculado para C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>10</sub> : 57.87% C, 7.07% H, observado: 57.77% C, 6.56% H.  |

**Síntesis de (2*R*, 2''*R*, 3''*S*, 4*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*)-1'-[7-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-hexahidro-pirano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-il]-4'-[3''-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-tetrahidro-piran-2''-il]-butano-2',3'-diona (132).**



El procedimiento es el mismo para preparar el compuesto **130** utilizando los siguientes reactivos: 1.5 g (1.0 equiv., 2.4 mmol) de **129**, 0.6 g (2.0 equiv., 4.8 mmol) de KClO<sub>3</sub>, un cristal de OsO<sub>4</sub>, y 12 mL de una mezcla éter:agua (1.6:1). Se obtuvo 1.1 g (1.8 mmol, 69%) de **132**.



**Datos físicos y espectroscópicos:**

Aceite amarillo.

$$[\alpha]_D^{20} = -12.7^\circ (c 1.01, \text{CHCl}_3)$$

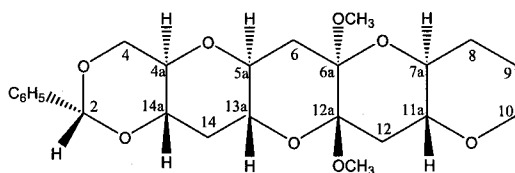
 $R_f = 0.49$  (Sílica; hexano/AcOEt, 85:15)

$^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.46-7.44 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.36-7.31 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.46 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.20 (dd,  $J = 10.4, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.79-3.74 (m, 1H,  $\text{H}_{6''}$ ), 3.76 (ddd,  $J = 9.1, 9.1, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.55 (dd,  $J = 10.3, 10.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_4$ ), 3.58-3.52 (m, 2H,  $\text{H}_{2''}, \text{H}_7$ ), 3.48 (ddd,  $J = 11.9, 9.1, 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.36-3.30 (m, 2H,  $\text{H}_{3''}, \text{H}_{4a}$ ), 3.27 (dd,  $J = 11.3, 3.4$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{6''}$ ), 3.08 (dd,  $J = 7.7, 3.0$  Hz, 1H,  $\text{H}'_1$ ), 3.04 (dd,  $J = 7.3, 3.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.87 (dd,  $J = 9.5, 3.9$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{1'}$ ), 2.84 (dd,  $J = 9.5, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{4'}$ ), 2.38 (ddd,  $J = 11.6, 4.3, 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 1.99 (brdd,  $J = 12.5, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4''}$ ), 1.71 (ddd,  $J = 11.3, 11.3, 11.3$  Hz, 1H,  $\text{H}'_8$ ), 1.67-1.57 (m, 2H,  $2 \times \text{H}_{5''}$ ), 1.43 (dddd,  $J = 12.4, 12.4, 10.6, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}'_{4''}$ ), 0.85 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.86 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.07 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.06 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.05 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198.54 (s,  $\text{C}_2$ ), 197.68 (s,  $\text{C}_3$ ), 137.41 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.11 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.36 (d,

|  |   |
|--|---|
|  | 2×C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 126.20 (d, 2×C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 101.77 (d, C <sub>2</sub> ), 78.94 (d, C <sub>2'</sub> ), 78.45 (d, C <sub>6</sub> ), 76.46 (d, C <sub>8a</sub> ), 73.12 (d, C <sub>3'</sub> ), 71.12 (d, C <sub>4a</sub> ), 70.19 (d, C <sub>7</sub> ), 69.24 (t, C <sub>4</sub> ), 67.74 (t, C <sub>6'</sub> ), 39.43 (t, C <sub>1'</sub> ), 38.80 (t, C <sub>4'</sub> ), 38.73 (t, C <sub>8</sub> ), 33.41 (t, C <sub>4''</sub> ), 25.77 (q, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi), 25.70 (q, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi), 25.53 (t, C <sub>5'</sub> ), 17.91 (s, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi), 17.87 (s, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi), -3.94 (q, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Si), -4.05 (q, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Si), -4.68 (q, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Si), -4.73 (q, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Si). |
| <b>IR</b> (CHCl <sub>3</sub> ) $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> : | 2956, 2932, 2884, 2859, 1716, 1602, 1472, 1390, 1363, 1256, 1213, 1093, 1007, 839, 778, 768, 754, 746, 700, 664.  |
| <b>EM</b> a m/z (Int. rel.):                                   | 651 (16, [M+3H] <sup>+</sup> ), 650 (36, [M+2H] <sup>+</sup> ), 649 (76, [M+H] <sup>+</sup> ), 633 (18, [M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> ), 593 (5), 591 (23), 572 (9), 571 (20), 545 (5), 518 (9), 517 (23), 501 (18), 460 (9), 459 (26), 439 (16), 431 (5), 413 (13), 412 (29), 411 (100), 393 (23), 349 (19), 279 (45), 261 (26), 215 (58), 133 (28), 117 (17), 107 (79), 99 (14), 91 (9), 75 (29), 71 (6).   |
| <b>EM</b> (A.R.):  | Calculada para C <sub>34</sub> H <sub>57</sub> O <sub>8</sub> Si <sub>2</sub> ([M+H] <sup>+</sup> ): 649.359201, observada: 649.358823.   |
| <b>AE</b> :  | Calculado para C <sub>34</sub> H <sub>56</sub> O <sub>8</sub> Si <sub>2</sub> : 62.93% C, 8.70% H, observado: 62.96% C, 8.45% H.  |

**Síntesis de (2*R*, 4*aR*, 5*aS*, 6*aR*, 7*aS*, 11*aR*, 12*aS*, 13*aR*, 14*aS*)-6*a*,12*a*-  
Dimetoxi-2-fenil-tetradecahidro-1,3,5,7,11,13-hexaoxa-pentaceno (143).**



Se siguió el mismo procedimiento para sintetizar el compuesto **110** utilizando: 197.0 mg (1.0 equiv., 0.47 mmol) de **132**, 37.6 mg (2.0 equiv., 0.094 mmol) de NaH 60%, 146.0  $\mu$ L (5.0 equiv., 2.3 mmol) de CH<sub>3</sub>I y DMF seca (5.0 mL). Se obtuvo 136.1 mg (0.30 mmol, 65%) de **143**.

**Datos físicos y espectroscópicos:**

Sólido.

$$[\alpha]_D^{20} = -7.9^\circ (c\ 1.02, \text{CHCl}_3)$$

$$R_f = 0.26 (\text{Silica; hexano/AcOEt, 60:40})$$

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.47-7.45 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.36-7.31 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.49 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.28 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.89 (dd, J = 4.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.68 (dd, J = 10.3, 10.3 Hz, 1H, H'<sub>4</sub>), 3.61 (ddd, J = 11.5, 9.1, 4.2 Hz, 1H, H<sub>14a</sub>), 3.53 (ddd, J = 12.0, 9.5, 3.9 Hz, 1H, H<sub>13a</sub>), 3.42-3.32 (m, 4H, H<sub>7a</sub>, H<sub>4a</sub>, H<sub>5a</sub>, H'<sub>10</sub>), 3.26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.14 (ddd, J = 11.7, 9.4, 4.5 Hz, 1H, H<sub>11a</sub>), 2.33 (ddd, J = 11.2, 4.0, 4.0 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 2.20 (dd, J = 12.4, 4.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.16 (dd, J = 12.4, 4.2 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 1.98 (dd,

$J = 12.1, 7.4 \text{ Hz, 1H, H}'_6), 1.96 \text{ (dd, } J = 12.2, 4.7 \text{ Hz, 1H, H}_8), 1.95 \text{ (dd, } J = 12.1, 7.4 \text{ Hz, 1H, H}'_{12}), 1.81 \alpha(\text{ddd, } J = 11.5, 11.5, 11.5 \text{ Hz, 1H, H}'_{14}), 1.76\text{-}1.64 \text{ (m, 2H, } 2 \times \text{H}_9), 1.55 \text{ (ddd, } J = 11.8, 11.8, 5.3 \text{ Hz, 1H, H}'_8).$

$^{13}\text{C RMN (125MHz, CDCl}_3) \delta:$  137.34 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.13 (d,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.35 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.20 (d,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 101.86 (s,  $\text{C}_2$ ), 98.55 (s,  $\text{C}_{12a}$ ), 98.38 (s,  $\text{C}_{6a}$ ), 77.57 (d,  $\text{C}_{14a}$ ), 76.22 (d,  $\text{C}_{5a}$ ), 76.18 (d,  $\text{C}_{11a}$ ), 74.02 (d,  $\text{C}_{4a}$ ), 70.72 (d,  $\text{C}_{7a}$ ), 69.18 (t,  $\text{C}_4$ ), 68.95 (d,  $\text{C}_{13a}$ ), 68.33 (t,  $\text{C}_{10}$ ), 47.29 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 47.22 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 34.39 (t,  $\text{C}_{14}$ ), 29.53 (t,  $\text{C}_{12}$ ), 29.25 (t,  $\text{C}_6$ ), 28.85 (t,  $\text{C}_8$ ), 25.93 (t,  $\text{C}_9$ ).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ : 3013, 2957, 1459, 1290, 1223, 1209, 1149, 1092, 1053, 1024, 1002, 787, 773, 760, 746, 700.

**EM a m/z** (Int. rel.): 471 (100,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 447 (54,  $[\text{M}-\text{H}]^+$ ), 417 (82,  $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ ), 385 (51,  $[\text{M}-2\text{OCH}_3]^+$ ), 311 (35), 221 (37), 157 (36).

**EM (A.R.):** Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ): 471.199488, observada: 471.199079.

**AE:** Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_8$ : 64.26% C, 7.20% H, observado: 63.89% C, 6.72% H.



## **5. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

---

- La metodología desarrollada en este trabajo ha permitido definir conceptos de aplicación general en la construcción convergente de éteres policíclicos fusionados de seis miembros.
- En el proceso de acoplamiento intermolecular se aplicó con éxito relativo la reacción de Nozaki-Hiyama y se analizaron los factores estructurales que afectan directamente el rendimiento de la reacción.
- Se demostró que la ciclación intramolecular a dihemiacetal es la más favorable entre otras posibles alternativas cetálicas, lo cual elimina pasos sintéticos correspondientes a la protección diferenciada de las funciones hidroxílicas.
- Basado en lo anterior, el acoplamiento intermolecular acetiluro-triflato, seguido de oxidación a dicetona, resulta ser una alternativa más eficaz que la reacción de Nozaki-Hiyama.
- La preparación del modelo tetracíclico de poliéter se consigue en solo cuatro pasos sintéticos y con la funcionalidad adecuada para continuar la síntesis hacia sistemas de mayor tamaño por aplicación de la misma metodología.

## **6. LISTA DE REFERENCIAS**

## LISTA DE REFERENCIAS Y NOTAS

---

- [1]. (a) López-Barneo, J. *Trends Neurosci.* 1994, **17**, 133-35. (b) Catterall, W. A. *Annu. Rev. Biochem.* 1995, **64**, 493-531. (c) Albillos, A.; Gandia, L.; Michelena, P.; Gilabert, J. A.; del Valle, M.; Carbone, E.; García, A. G. *J. Physiol.* 1996, **494**, 687-95. (d) Sato, C.; Sato, M.; Iwasaki, A.; Doi, T.; Engel, A. *J. Struct. Biol.* 1998, **121**, 314-25. (e) Sato, C.; Ueno, Y.; Asai, K.; Takahashi, K.; Sato, M.; Engel, A.; Fujiyoshi, Y. *Nature* 2001, **409**, 1047-51.
- [2]. (a) Noda, M.; Numa, S. *J. Recept. Res.* 1987, **7**, 467-97. (b) Cestele, S.; Scheuer, T.; Mantegazza, M.; Rochat, H.; Catterall, W. A. *J. Gen. Physiol.* 2001, **118** (3), 291-302. (c) Cantrell, A.R.; Catterall, W.A. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001, **2** (6), 397-407.
- [3]. (a) Noda, M.; Ikeda, T.; Koyano, T.; Suzuki, H.; Takeshima, H.; Kurasaki, T. *Nature* 1986, **320**, 188-92. (b) Koyano, T.; Noda, M.; Noda, M.; Flockerzi, V.; Takahashi, H.; Numa, S. *FEBS Lett.* 1988, **228**, 187-94. (c) Rogart, R. B.; Cribbs, L. L.; Muglia, L.K.; Kephart, D. D.; Kaiser, M. W. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1986, **86**, 8170-74. (d) Trimmer, J. S.; Cooperman, S. S.; Tomiko, S. A.; Zhou, J. Y.; Crean, S. M.; Boyle, M. B.; Kallen, R. G.; Sheng, Z. H.; Barchi, R. L.; Sigworth, F. J. *Neuron* 1989, **3**, 33-49. (e) George, A. L.; Knittle, T. J.; Tamkun, M. M. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1992, **89**, 4893-97. (f) Klugbauer, N.; Lacinova, L.; Flockerzi, V.; Hormann, F. *EMBO J.* 1995, **14**, 1084-90. (g) Schaller, K. L.; Krzemien, D. M.; Yarowski, P. J.; Krueger, B. K.; Caldwell, J. H. *J. Neurosci.* 1995, **5** 3231-42. (h) Belcher, S. M.; Zerillo, C. A.; Levenson,



- R.; Ritchie, J. M.; Howe, J. R. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1995, **92**, 11034-38. (i) Acopian, A. N.; Sivilotti, L.; Wood, J. N. *Nature* 1996, **379**, 257-62. (j) Toledo-Aral, J. J.; Moss, B. L.; He, Z. J.; Koszowski, A. G.; Whisenand, T.; Levinson, S. R.; Wolf, J. J.; Silos-Santiago, I.; Halegoua, S.; Mandel, G. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1997, **94**, 1527-32. (k) Diss, J. K.; Stewart, D.; Fraser, S. P.; Black, J. A.; Dib-Hajj, S.; Waxman, S. G.; Archer, S. N.; Djamgoz, M. B. *FEBS Lett.* 1998, **427**, 5-10.
- [4]. (a) Rojas, C. V.; Wang, J. Z.; Schwartz, L. S.; Hoffman, E. P.; Powell, B. R.; Brown Jr., R. H. *Nature* 1991, **354**, 387-89. (b) McClatchey, A. I.; Van de Bergh, P.; Pericak-Vance, M. A.; Raskind, W.; Verllen, C.; McKenna-Yasek, D.; Rao, K.; Haines, J. L.; Bird, T.; Brown Jr., R. H. *Cell* 1992, **68**, 769-74. (c) Bennett, P. B.; Yazawa, K.; Makita, N.; George Jr., A. L. *Nature* 1995, **376**, 683-85. (d) Chen, Q.; Kirsch, G. E.; Zhang, D.; Brugada, R.; Brugada, J.; Brugada, P.; Potenza, D.; Moya, A.; Borggrefe, M.; Breithardt, G.; Ortiz-López, R.; Wang, Z.; Antzelevitch, C.; O'Brien, R. E.; Schulze-Bahr, E.; Keating, M. T.; Towbin, J. A.; Wang, Q. *Nature* 1998, **392**, 293-96. (e) Cooper, E. C.; Jan, L. Y. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1999, **96**, 4759-66. (f) Lehmann-Horn, F.; Jurkat-Rott, K. *Physiol. Rev.* 1999, **79**, 1317-72. (g) Gold, M. S. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1999, **96**, 7645-49. (h) Alekov, A.; Rahman, M. M.; Mitrovic, N.; Lehmann-Horn, F.; Lerche, H. J. *Physiol.* 2000, **529**, 533-39.
- [5]. (a) Baden, D. G.; Mende, T. J.; Szmant, A. M.; Trainer, V. L.; Edwards, R. L.; Roszell, L. E. *Toxicol.* 1988, **26**, 97-103. (b) Cruz, L. J.; Kupryszewski, G.; LeCheminant, G. W.; Gray, W. R.; Olivera, B.; Rivier, J. *Biochemistry* 1989, **28**, 3437-42. (c) Trainer, V. L.; Baden, D. G.; Catterall, W. A. *J. Biol. Chem.*

- 1994, **269**, 19904-909. (d) Álvarez, E.; Candenas, M. L.; Pérez, R.; Ravelo, J. L.; Martín, J. D. *Chem. Rev.* 1995, **95**, 1953-80. (e) Matile, S.; Nakanishi, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1996, **35**, 757-59. (f) Linford, N. J.; Cantrell, A.; Qu, Y.; Scheuer, T.; Catterall, W. A. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1998, **95**, 13947-952. (g) Cestèle, S.; Qu, Y.; Rogers, J. C.; Rochat, H.; Scheuer, T.; Catterall, W. A. *Neuron* 1998, **21**, 919-31.
- [6]. (a) Rein, K. S.; Baden, D. G.; Gawley, R. E. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 2101-06. (b) Rein, K. S.; Lynn, B.; Gawley, R. E.; Baden, D. G. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 2107-13. (c) Gawley, R. E.; Rein, K. S.; Jeglitsch, G.; Adams, D. J.; Theodoraskis, E. A.; Tiebes, J.; Nicolaou, K. C.; Baden, D. G. *Chem. Biol.* 1995, **2**, 533-41. (d) Purkerson-Parker, S. L.; Fieber, L. A.; Rein, K. S.; Podona, T.; Baden, D. G. *Chem. Biol.* 2000, **7**, 385-93. (e) Carter, A. J.; Grauert, M.; Pschorn, U.; Bechtel, W. D.; Batmann-Lindholm, C.; Qu, Y.; Scheuer, T.; Catterall, W. A.; Weiser, T. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2000, **97**, 4944-49. (f) Kinoshita, E.; Maejima, H.; Yamaoka, K.; Cono, K.; Kawai, N.; Shimizu, E.; Yokote, S.; Nakayama, H.; Seyama, I. *Mol. Pharmacol.* 2001, **59**, 1457-63.
- [7]. (a) Ohya, Y.; Sperelakis, N. *Am. J. Physiol.* 1989, **257**, C408-C412. (b) Inoue, Y.; Sperelakis, N. *Am. J. Physiol.* 1991, **260**, C658-C663. (c) Martín, C.; Arnaudeau, S.; Jmari, K.; Rakotoarisoa, L.; Sayet, I.; Dacquet, C.; Mironneau, C.; Mironneau, J. *Mol. Pharmacol.* 1991, **38**, 667-73. (d) Kao, C.; Wang, S. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994, **171**, 446-54. (e) Boyle, M. B.; Heslip, L. A. *Recept. Channels* 1994, **2**, 249-53. (f) Knittle, T. J.; Doyle, K. L.; Tamkun, M.M. *Am. J. Physiol.* 1996, **270**, C688-C696.

- [8]. Para una excelente revisión ver: Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* 2002, **19**, 1-48 y previos reportes en esta serie.
- [9]. Para revisión ver: (a) Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* 1993, **93**, 1897-1909. (b) Scheuer, P. J. *Tetrahedron* 1993, **50**, 3-18 (c) Murata, M.; Yasumoto, T. *Nat. Prod. Rep.* 2000, **17**, 293-314. (d) Daranas, A. H.; Norte, M.; Fernández, J. J. *Toxicon* 2001, **39**, 1101-32. Recientes publicaciones: (e) Morohashi, A.; Satake, M.; Murata, K.; Naoki, H.; Kaspar, H. F.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 8995-98. (f) Satake, M.; Ishihashi, Y.; A.-M.; Yasumoto, T. *Biosci. Biochem. Biotechnol.* 1996, **60**, 2103-05. (g) Satake, M.; Teresawa, K.; Kadawaki, Y.; Yasumoto, T. *Tetrahedron* 1996, **37**, 5955-59. (h) Morohashi, A.; Satake, M.; Yasumoto, T. *Tetrahedron* 1998, **39**, 97-100. (i) Satake, M.; Fukui, M.; Legrand, A.-M.; Cruchet, P.; Yasumoto, T. *Tetrahedron* 1998, **39**, 1197-98. (j) Cinimiello, P.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Magno, S.; Poletti, R.; Viviani, R. *Tetrahedron* 1998, **39**, 8897-900. (k) Lewis, R. J.; Vernoux, J.-P.; I. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, **120**, 5914-20. (l) Igarashi, T.; Satake, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121**, 8499-511. (m) Morohashi, A.; Satake, M.; Naoki, H.; Kaspar, H. F.; Oshima, Y.; Yasumoto, T. *Nat. Toxins* 1997, **7**, 45-48. (n) Yasumoto, T.; Igarashi, T.; Legrand, A.-M.; Cruchet, P.; Chinain, M.; Fijita, T.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 4988-89.
- [10]. (a) Bidard, J. N.; Vijverberg, H. P. M.; Frelin, C.; Chungue, E.; Legrand, A.-M.; Bagnis, R.; Lazdunski, M. *J. Biol. Chem.* 1984, **259**, 853-57. (b) Poli, M. A.; Mende, T.J.; Baden, D. G.; *Mol. Pharmacol.* 1986, **30**, 129-35. (c) Lombet, A.; Bidard, J.N.; Lazdunski, M. *FEBS Lett.* 1987, **219**, 355-59. (d) Baden, D.G.;

- Mende, T. J.; Szmant, A. M.; Trainer, V. L.; Edwards, R. M.; Roszell, L. E. *Toxicon* 1988, **26**, 97-103. (e) Catterall, W. A. *Science* 1988, **242**, 50-61. (f) Baden, D. G. *FEBS Lett.* 1989, **3**, 1807-17. (g) Trainer, V. L.; Edwards, R. A.; Szmant, A. M.; Stuart, A. M.; Mende, T. J.; Baden, D. G. *In Marine Toxins: Origin, Structure and molecular Pharmacology*, Hall, S.; Trichartz, G., Eds.; *ACS Symposium Series 418*; American Chemical Society: Washington, DC, 1990; pp. 166-75. (h) Trainer, V. L.; Thomsen, W. J.; Catterall, W. A.; Baden, D. G. *Mol. Pharmacol.* 1991, **40**, 988-94. (i) Lewis, R. J.; Sellin, M.; Poli, M. A.; Norton, R. S.; MacLeod, J. K.; Sheil, M. M. *Toxicon* 1991, **29**, 1115-27. (j) Gawley, R. E.; Rein, K. S.; Kinoshita, M.; Baden, D. G. *Toxicon* 1992, **30**, 780-85. (k) Manger, R. L.; Leja, L. S.; Lee, S. Y.; Hungerford, J. M.; Wekell, M. M. *Anal. Biochem.* 1993, **214**, 190-94. (l) Trainer, V. L.; Baden, D. G.; Catterall, W. A. *J. Biol. Chem.* 1994, **269**, 19904-909. (m) Taylor, R. *J. NIH Res.* 1994, 6100-12. (n) Manger, R. L.; Leja, L. S.; Lee, S. Y.; Hungerford, J. M.; Hokama, Y.; Dickey, R. W.; Grandole, H. R.; Lewis, R.; Yasumoto, T.; Wekell, M.M. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 1995, **78**, 521-27. (o) Benoit, E.; Juzans, P.; Legrand, A.-M.; Molgo, J. *Neuroscience* 1996, **71**, 1121-31. (p) Bossart, G. D.; Baden, D. G.; Ewing, R. Y.; Roberts, B.; Wrigth, S. D. *Toxicol. Pathol.* 1996, **26**, 277-82. (q) Poli, M. A.; Lewis, R. J.; Dickey, R. W.; Musser, S. M.; Buckner, C. A.; Carpenter, L. G. *Toxicon* 1997, **35**, 733-41. (r) Jeglitsch, G. A.; Rein, K. S.; Baden, D. G.; Adams, D. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998, **284**, 516-24. (s) Purkenson, S. L.; Baden, D. G.; Fieber, L. A. *Neurotoxicology* 2000, **20**, 909-20.

- [11]. (a) Gawley, R. E.; Rein, K. S.; Kinoshita, M.; Baden, D. G. *Toxicon* 1992, **30**, 780-85 (b) Rein, K. S.; Baden, D. G.; Gawley, R. E. *J. Org. Chem.* 1994, **52**, 2101-06. (c) Rein, K. S.; Lynn, B.; Gawley, R. E.; Baden, D. G. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 2107-13. (d) Gawley, R. E.; Rein, K. S.; Jeglitsch, G. A.; Adams, D. J.; Theodorakis, E. A.; Tiebes, J.; Nicolaou, K. C.; Baden, D. G. *Chem. Biol.* 1995, **2**, 533-41. (e) Matile, S.; Berova, N.; Nakanishi, K.; Fleischauer, J.; Woody, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118**, 5198-206.
- [12]. (a) Delgado, M. Tesis Doctoral: "Diseño de Poros con Estructura de Polioxietileno para el Transporte de Cationes: Síntesis de Oxaciclos Polioxigenados Mediante Reacciones de Metátesis Catalizadas por Rutenio". Universidad de Sevilla, Departamento de Química Orgánica, Sevilla, 1998. (b) González, M. Carmen. Tesis Doctoral: "Modelos Sintéticos de Canales Iónicos con Estructura de Poliéteres". Universidad de Sevilla, Departamento de Química Orgánica, Sevilla, 2000.
- [13]. (a) Rodríguez, R. M.; Morales, E. Q.; Delgado, M.; Espinola, M. G.; Alvarez, E.; Pérez, R.; Martín, J. D. *Organic Letters* 1999, **1**, 725-28. (b) Pérez, C.; Espinola, M. G.; Foces-Foces, C.; Núñez-Coello, P.; Carrasco, H.; Martín, J. D. *Organic Letters* 2000, **2**, 1185-88. (c) Espinola, M. G.; Pérez, R.; Martín, J. D. *Organic Letters* 2000, **2**, 3161-64. (d) Espinola, M. G.; Delgado, M.; Martín, J. D. *Israel J. Of. Chem.* 2001, **40**, 279-88. (e) Carrasco, H.; Foces-Foces, C.; Pérez, C.; Rodríguez, M. L.; Martín, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123**, 11970-981.
- [14]. Brouard, I. Tesis Doctoral: "Aplicación de la reacción de Metátesis de Olefinas (RCM) en la Síntesis de Polioxepanos

Ortocondensados". Universidad de Sevilla, Departamento de Química Orgánica, Sevilla, 2000.

- [15]. García, C. Tesis Doctoral en curso, Universidad de Sevilla.
- [16]. Candenás, M. L.; Pinto, F. M.; Cintado, C. G.; Morales, E. Q.; Brouard, I.; Díaz, M. T.; Rico, M.; Rodríguez, E.; Rodríguez, R. M.; Pérez, R. Pérez, R. L.; Martín, J. D. *Tetrahedron*. 2002, **58**, 1921-42.
- [17]. Una selección de trabajos relacionados con la síntesis lineal de oxanos fusionados. (a) Kozikowski, A. P.; Ghosh, A. K. *J. Org. Chem.* 1985, **50**, 3017-19. (b) Mori, Y. *Chem. Eur.* 1997, **3**, 849-52. (c) Rainier, J. D.; Allwein, S. P. *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 5310-11. (d) Rainier, J. D.; Allwein, S. P. *Tetrahedron Lett.* 1998, 9601-04. (e) Clark, J. S.; Trevitt, G. P.; Boyall, D.; Stammen, B. *Chem. Commun.* 1998, 2629-30. (f) Bowman, J. L.; MacDonald, F. E. *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 3680-82. (g) Fujiwara, K.; Hayashi, N.; Tokiwano, T.; Murai, A. *Heterocycles* 1999, **50**, 561-93. (h) Mori, Y.; Furuta, H.; Takaset, T.; Mitsuoka, S.; Furukawa, H. *Tetrahedron Letters* 1999, 8019-22. (i) Sakamoto, Y.; Matsuo, G.; Matsukura, H.; Nakata, T. *Organic Letters* 2001, **3**, 2749-52. (j) Marmsäter, F. P.; West, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123**, 5144-45. (k) Cox, J. M.; Rainier, J. D. *Organic Letters* 2001, **3**, 2919-22. (l) Allwein, S. P.; Cox, J. M.; Howard, B. E.; Johnson, H. W. D.; Rainier, J. D. *Tetrahedron* 2002, **58**, 1997-2009. (m) Marmsäter, F. P.; Vanecko, J. A.; West, F. G. *Tetrahedron* 2002, **58**, 2027-40.
- [18]. Álvarez, E.; Pérez, R.; Rico, M.; Rodríguez, R. M.; Martín, J. D. *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 3003-16.

- [19]. Nicolaou, K. C.; Postema, M. H. D. Claiborne, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118**, 1565-66.
- [20]. Nicolaou, K. C.; Hwang, C-K.; Duggan, M. E.; Nugiel, D. A.; Abe, Y.; Bal Reddy, 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**, 10227-238.
- [21]. Aproximaciones convergentes para dar subunidades oxacíclicas unidas por puentes de carbono seguida de reducción de hidroxiketonas (o sus equivalentes hidroxitioacetales) para dar estructuras polietéricas fusionadas en trans, ha sido realizadas en su mayoría por el grupo del Prof. K. C. Nicolaou. Su máximo exponente son las síntesis de las toxinas polietéricas brevetoxina-A y brevetoxina-B: (a) Nicolaou, K. C.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A.; Tiebes, J.; Sato, M.; Undtsteller, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**, 10252-263. (b) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Shi, G. Q.; Gunzner, J. L.; Agrios, K. A.; Gärtner, P. *Nature*. 1998, **392**, 264-69. (c) Nicolaou, K. C.; Gunzner, J. L.; Shi, G. Q.; Agrios, K. A.; Gärtner, P.; Yang, Z. *Chem. Eur. J.* 1995, **5**, 646-57.
- [22]. Una selección de las publicaciones más recientes relacionadas con aplicaciones reductivas de hidroxiketonas sobre intermedios oxacíclicos unidos por puentes de carbono hacia la consecución de poliéteres fusionados en trans, es: (a) Sasaki, M.; Fuwa, H.; Inoue, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 9027-30. (b) Saeeng, R.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 1911-14. (c) Sasaki, M.; Fuwa, H.; Ishikawa, M.; Tachibana, K. *Org. Lett.* 1999, **1**, 1075-77. (d) Fugiwara, K.; Saka, K.; Takaoka, D.; Murai, A. *Synlett.* 1999, **64**, 1037-40. (e) Maeda.

- K.; Oishi, T.; Oguri, H.; Hirama, M. *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1999, 1063-64. (f) Hosokaea, S.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* 1999, **64**, 37-48. (g) Fujiwara, K.; Morishita, H.; Saka, K.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 507-08. (h) Matsuo, G.; Hinou, H.; Koshino, H.; Suenaga, T.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 903-6. (i) Sasaki, M.; Noguchi, K.; Fuwa, H.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 1425-28. (j) Mori, Y.; Mitsuoka, S.; Furukawa, H. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 4161-64. (k) Kodowaki, C.; Chan, P. W. H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 5769-72. (l) Fuwa, H.; Sasaki, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 8371-75. (m) Kira, K.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 2821-24. (n) Díaz, M. T.; Pérez, R. L.; Rodríguez, E.; Ravelo, J. L.; Martín, J. D. *Synlett.* 2001, 345-48. (o) Fuwa, H.; Sasaki, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* 2001, **57**, 13019-3033.
- [23]. Rodríguez, E.; Ravelo, J. L.; Rico, M.; Martín, J. D. Resultados no publicados.
- [24]. (a) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, **99**, 3179-81. (b) Okude, Y.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1977, 3829-30. (c) Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**, 1037-40. (d) Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1983, **24**, 5281-84.
- [25]. Jin, H.; Venishi, J.-I.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, **108**, 5644-46.
- [26]. Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, **108**, 6048-50.



- [27]. Fürstner, A. *Chem. Rev.* 1999, **99**, 991-1045.
- [28]. Nicolaou, K. C.; Theodorakis, E.; Rutjes, F. P. J. T.; Sato, M.; Tiebes, J.; Xiao, X.-Y.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E.; Yang, Z.; Couladouros, E. A.; Sato, F.; Shin, J.; He, H.- M.; Blekman, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**, 10239-251.
- [29]. (a) Tsushima, K.; Araki, K.; Murai, A. *Chem. Lett.* 1989, 131-34. (b) Tsushima, K.; Murai, A. *Chem. Lett.* 1990, 761-64.
- [30]. Las condiciones de reacción que fueron optimizadas por la Dra. Elsa Rodríguez, son: A una solución de (3.0 mmol) lactona en THF (2 mL) se añadió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  10 mL (3.9 mmol) de una disolución 1.0 M de LiHMDS en THF y 807.0 mg (4.5 mmol) de HMPA. La mezcla se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. Al cabo de ese tiempo se adicionó 1.3 mg (3.6 mmol) de una solución de  $\text{PhNTf}_2$  en THF (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h y a  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. Se concentró la reacción a presión reducida eliminando el THF. Se añadió n-hexano, se filtró sobre celita y concentró a vacío. El triflato de vinilo se purificó en columna de gel de sílice utilizando hexano- $\text{Et}_3\text{N}$  (100:1) incrementando la polaridad del disolvente mediante la adición de éter etílico. Los productos **27** y **28** se prepararon bajo estas condiciones con rendimientos respectivos de 76 y 89 %.
- [31]. Las condiciones que consideramos como óptimas y que describimos a continuación fueron investigadas por la Dra. Elsa Rodríguez: El disolvente utilizado es el DMSO. Tras prolongado contacto con molecular sieve 4 Å, el DMSO se bidestiló a presión reducida, p.e.  $75.6\text{-}75.8\text{ }^{\circ}\text{C}/12\text{ mm}$  bajo argon. El burbujeo de argon se continuó sobre el destilado para asegurar

la total ausencia de oxígeno. El argon utilizado fue de la calidad N55 que se burbujeó previamente por disolución de Fleming y posterior secado. Las sales inorgánicas  $\text{CrCl}_2$  (aldrich, Strem) y  $\text{NiCl}_2$  (Merk, Aldrich, Strem) se suministraron anhidras. En una reacción modelo se operó de la forma siguiente: En un balón flameado bajo atmósfera de argon, se mezcló (4.0 equiv) de  $\text{CrCl}_2$  y (0.1 equiv) de  $\text{NiCl}_2$ , añadiendo seguidamente el DMSO (0.15 M aproximadamente), se formó una suspensión verde oscura con desprendimiento de calor. Se agitó esta suspensión unos 10 min a 25 °C y se añadió (1.0 equiv) de triflato de vinilo y (0.9 equiv) de aldehído. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 12 h tras lo cual se diluyó con éter y se añadió hielo machacado. La extracción del producto final se hizo con éter y el extracto orgánico se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas de n-hexano: $\text{Et}_3\text{N}$  (100:1), aumentando la polaridad con  $\text{Et}_2\text{O}$ .

- [32]. Rodríguez, E.; Ravelo, J. L.; Martín, J. D. Resultados no publicados.
- [33]. Regueiro, A.; Ravelo, J. L.; Rico, M.; Martín, J. D. Resultados no publicados.
- [34]. El grupo de Sasaki-Tachibana, ha resuelto con indudable éxito este acoplamiento utilizando como equivalente sintético de los sintones IV y V del Esquema 2-7 un alquil borano y un alquil fosfato, realizando el acoplamiento intermolecular mediante la reacción de Suzuki-Miyaura. (a) Fuwa, H.; Sasaki, M.; Tachibana, K. *Org. Lett.* 2001, **3**, 3549-52. (b) Sasaki, M.;

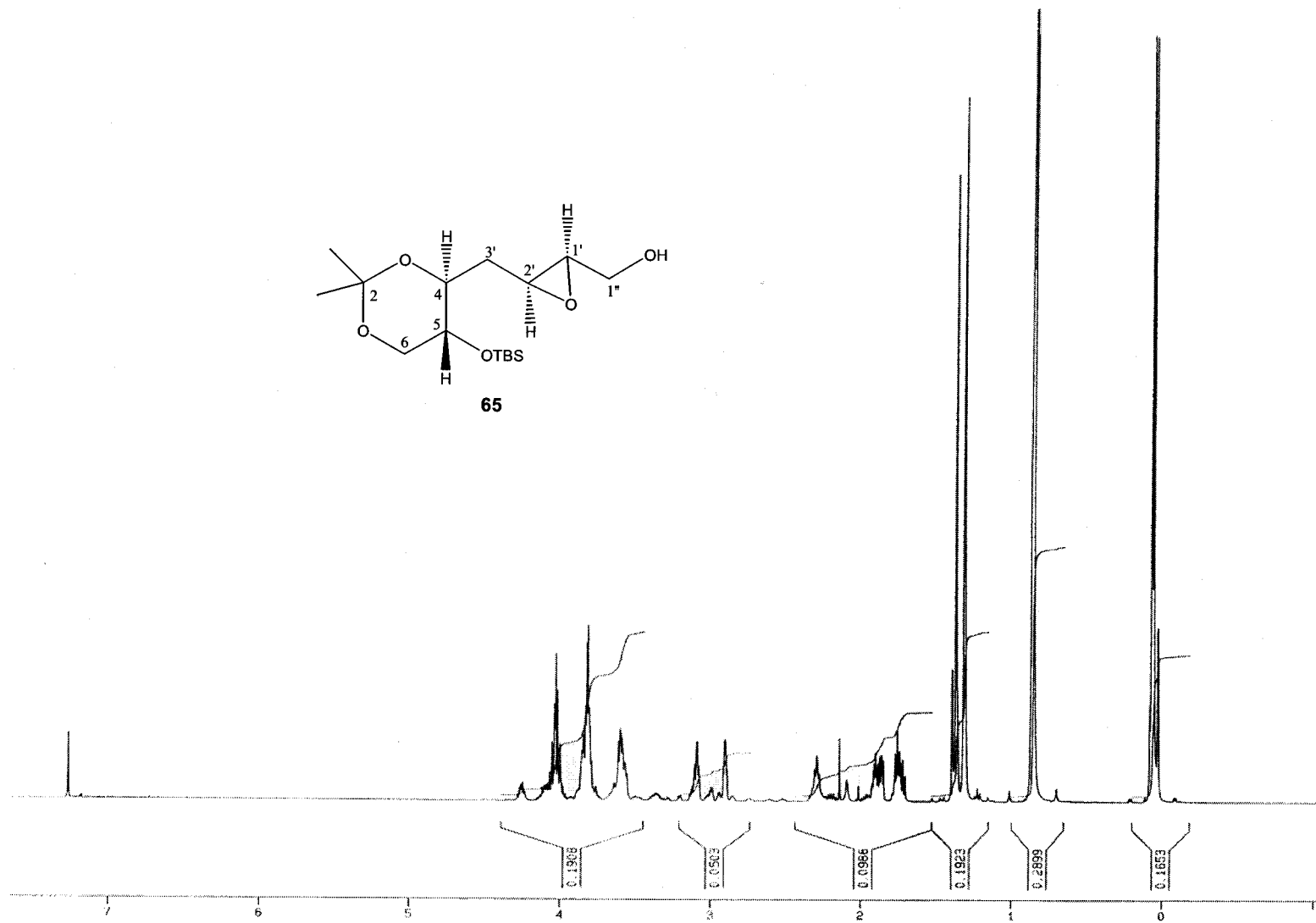
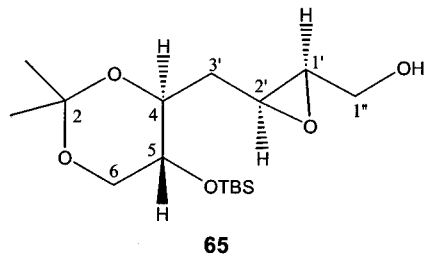
- Tsukano, C.; Tachibana, K. *Org. Lett.* 2002, **4**, 1747-50. (c) Fuwa, H.; Sasaki, M.; Satake, M.; Tachibana, K. *Org. Lett.* 2002, **4**, 2981-87. Revisiones generales de esta reacción de acoplamiento, son: (d) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1999, **576**, 147-68. (e) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* 1999, **576**, 147-68. Una revisión reciente de la aplicación en la síntesis de productos naturales de la reacción de Suzuki-Miyaura, es: (f) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, **40**, 4544-68.
- [35]. Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**, 3162-64.
- [36]. Para síntesis convergente de sistemas politetrahidropiranos fusionados vía acoplamiento reductivo hidroxí-cetona ver: ref. 18, 19, 22 y Takemoto, Y.; Furose, S.-I.; Hayase, H.; Echigo, T.; Iwata, C.; Tanaka, T.; Ibuka, T. *J. C. S., Chem. Commun.* 1999, 2515-16.
- [37]. (a) Murata, M.; Legrand, A.-M.; Ishibaschi, Y.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, **111**, 8929-31. (b) Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 1975-78. (c) Satake, M.; Ishibaschi, Y.; Legrand, A.-M.; Yasumoto, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1997, **60**, 2103-05. (d) Satake, M.; Moroshashi, A.; Oguri, H.; Oishi, T.; Hirama, M.; Harada, N.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**, 1135-26. (e) Cruchet, P.; Chinain, M.; Fujita, T.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 4988-89. (f) Murata, M.; Yasumoto, T. *Nat. Prod. Rep.* 2000, **17**, 293-314.

- [38]. Para estudios previos por nuestro grupo, ver: Brouard, I.; Hanxing, L.; Martín, J.D. *Synthesis*. 2000, 883-92 y referencias citadas allí.
- [39]. Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, **102**, 5974-76.
- [40]. Zheng, W.; De Mattei, J.; Wu, J.-P.; Duan, J. J.-W.; Cook, L. R.; Oinuma, H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118**, 7946-68.
- [41]. Koto, S.; Takebe, Y.; Zen, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1972, **45**, 291-93.
- [42]. Barton, D. H. R.; Mc Combie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1975, 1574-85. Para una revisión de este tema, por ejemplo, ver Hartwig, W. *Tetrahedron*. 1983, **39**, 2609-45.
- [43]. Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* 1978, **43**, 2480-82.
- [44]. Corey, E. J.; Fuch, P. L. *Tetrahedron*. 1972, 3769-72.
- [45]. Hara, S.; Dojo, H.; Takinami, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron. Lett.* 1983, **24**, 731-34.
- [46]. Ferrier, R. J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. C*, 1969, 570-75.
- [47]. Nicolaou, K. C.; Hwang, C.-K.; Marron, B. E.; De Frees, S. A.; Couladouros, E. A.; Abe, Y.; Carrol, P. J.; Zinder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 3040-54.

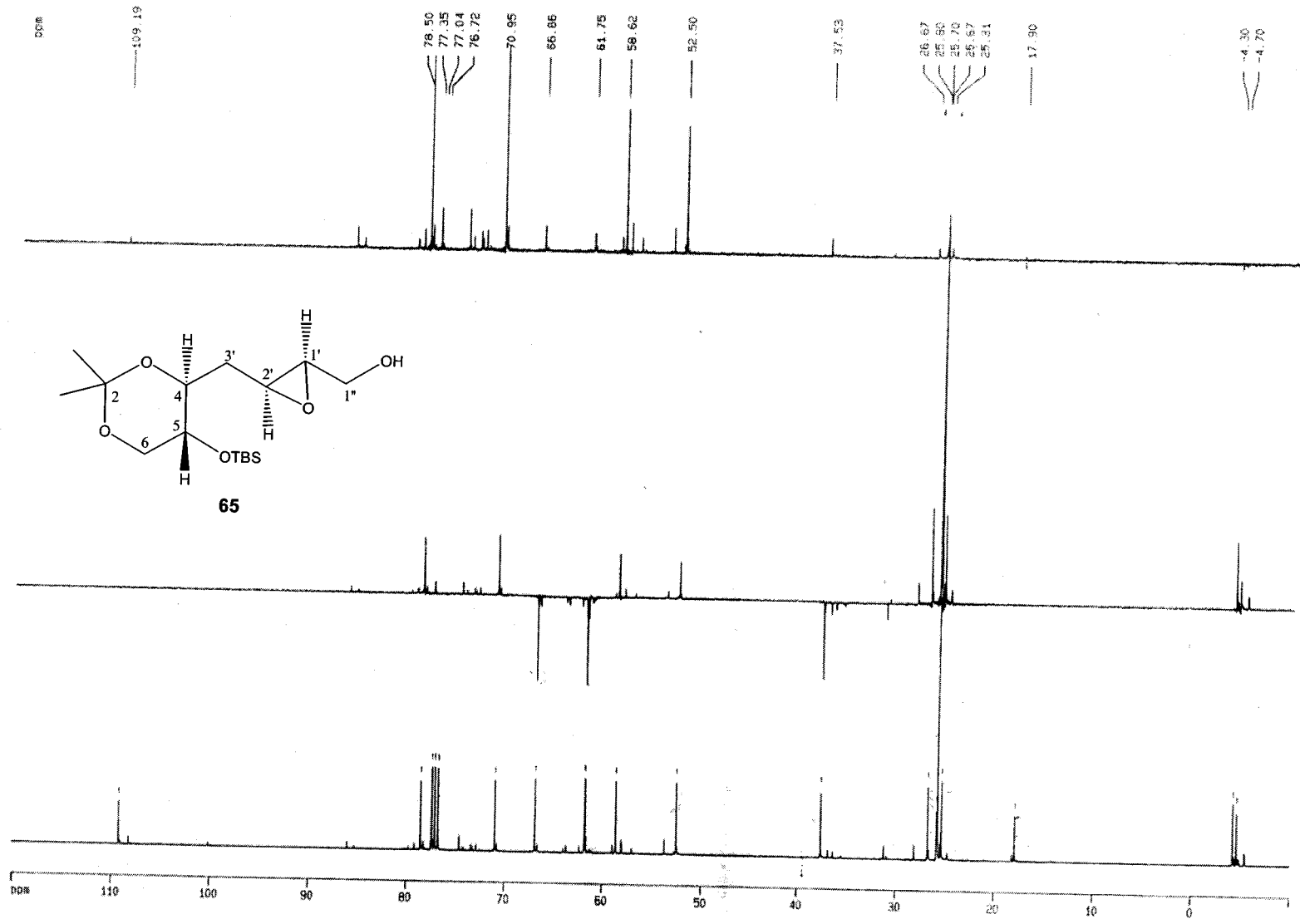
- [48]. Álvarez, E.; Pérez, R.; Rico, M.; Rodríguez, R. M.; Suárez, M. C.; Martín, J. D. *Synlett* 1996, 1082-84 y referencias allí citadas.
- [49]. Para algunos ejemplos ver: (a) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, **104**, 4976-78. (b) Brückner, C.; Lorey, H.; Reissig, H.-V. *Angew. Chem int. Ed. Engl.* 1986, **25**, 556. (c) Babirad, S. A.; Wang, Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* 1987, **52**, 1370-72. (d) Brückner, C.; Holzinger, C.; Reissig, H. U. *J. Org. Chem.* 1988, **53**, 2450-56. (e) Daly, S. M.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron. Lett.* 1989, **30**, 5713-16. (f) Sutherlin, D. P.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron. Lett.* 1993, **34**, 4897-900.
- [50]. 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 Effect in Organic Chemistry*; Pergamon Press: New York, 1983.
- [51]. Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron. Lett.* 1979, 4679-80. (b) Mori, A.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron. Lett.* 1986, **27**, 987-90. (c) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, **104**, 4976-78.
- [52]. Mori, Y.; Yaegashi, K.; Furukawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118**, 8158-59.
- [53]. Kotsuki, Kadota, I.; Ochi, M. *Tetrahedron. Lett.* 1990, **31**, 4609-12.

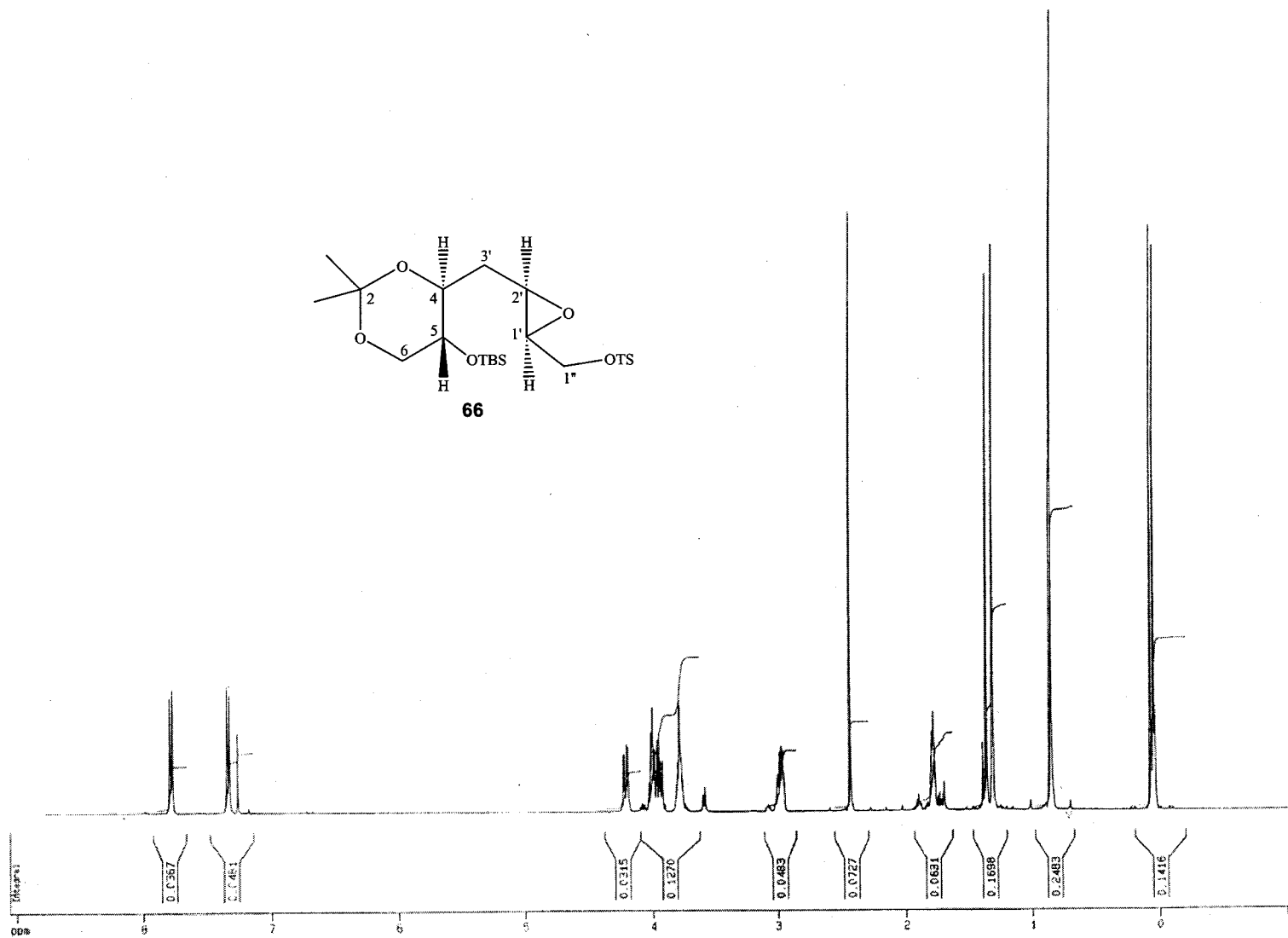
- [54]. Bassignani, L.; Brandt, A.; Caciagli, V.; Re, L. *J. Org. Chem.* 1978, **43**, 4245-47.
- [55]. Harris, R. K.; Becker, E. D.; Cabral de Menezes, S. M.; Goodfellow, R.; Granger, P. *Magn. Reson. Chem.* 2002, **40**, 489-505.
- [56]. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals", 3<sup>ra</sup> ed.; Pergamon Press: Oxford; 1988, p. 91, 290, 179, 145.

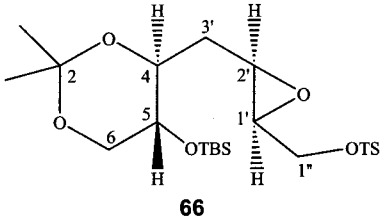
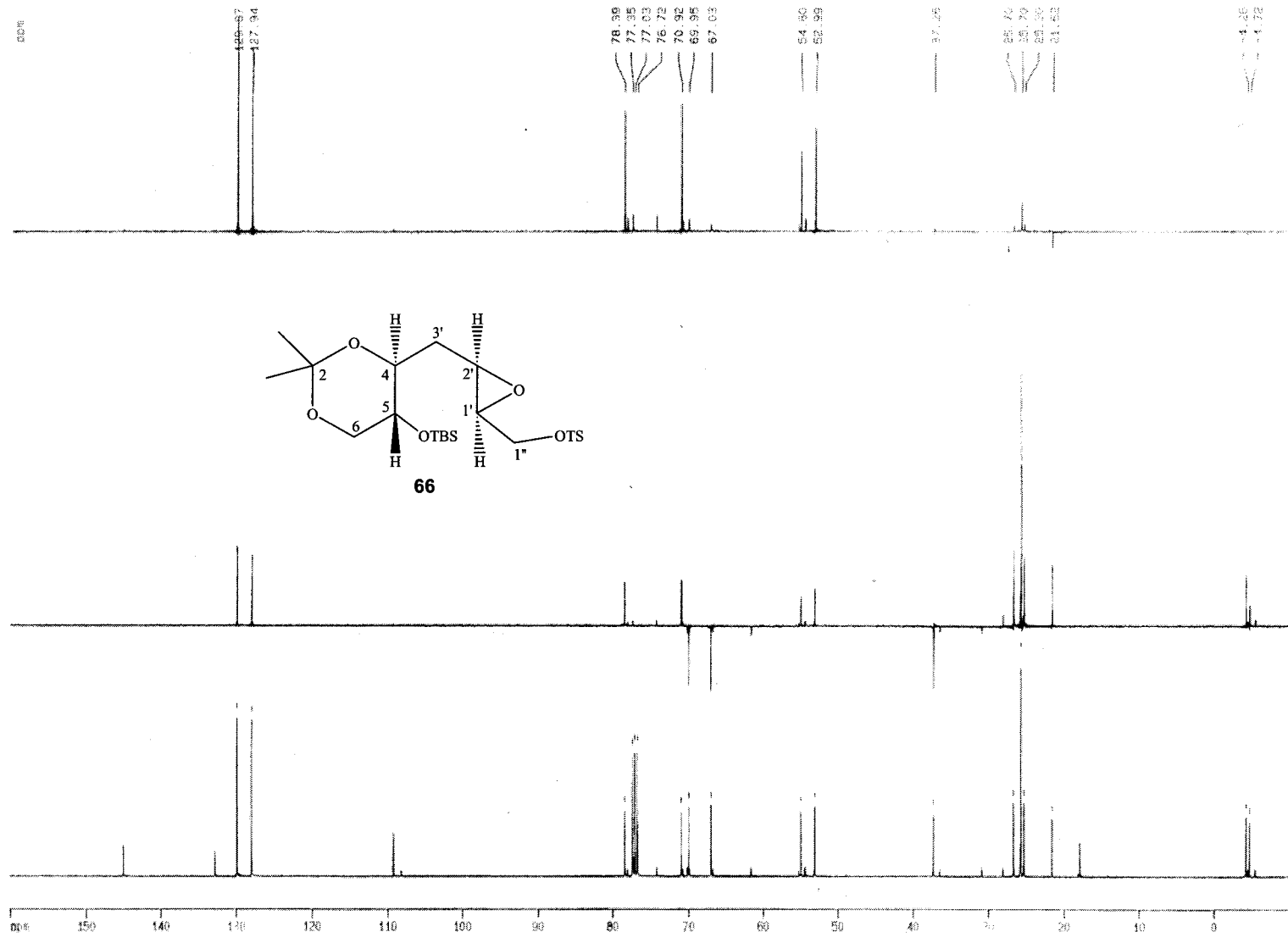
## **7. ANEXOS**

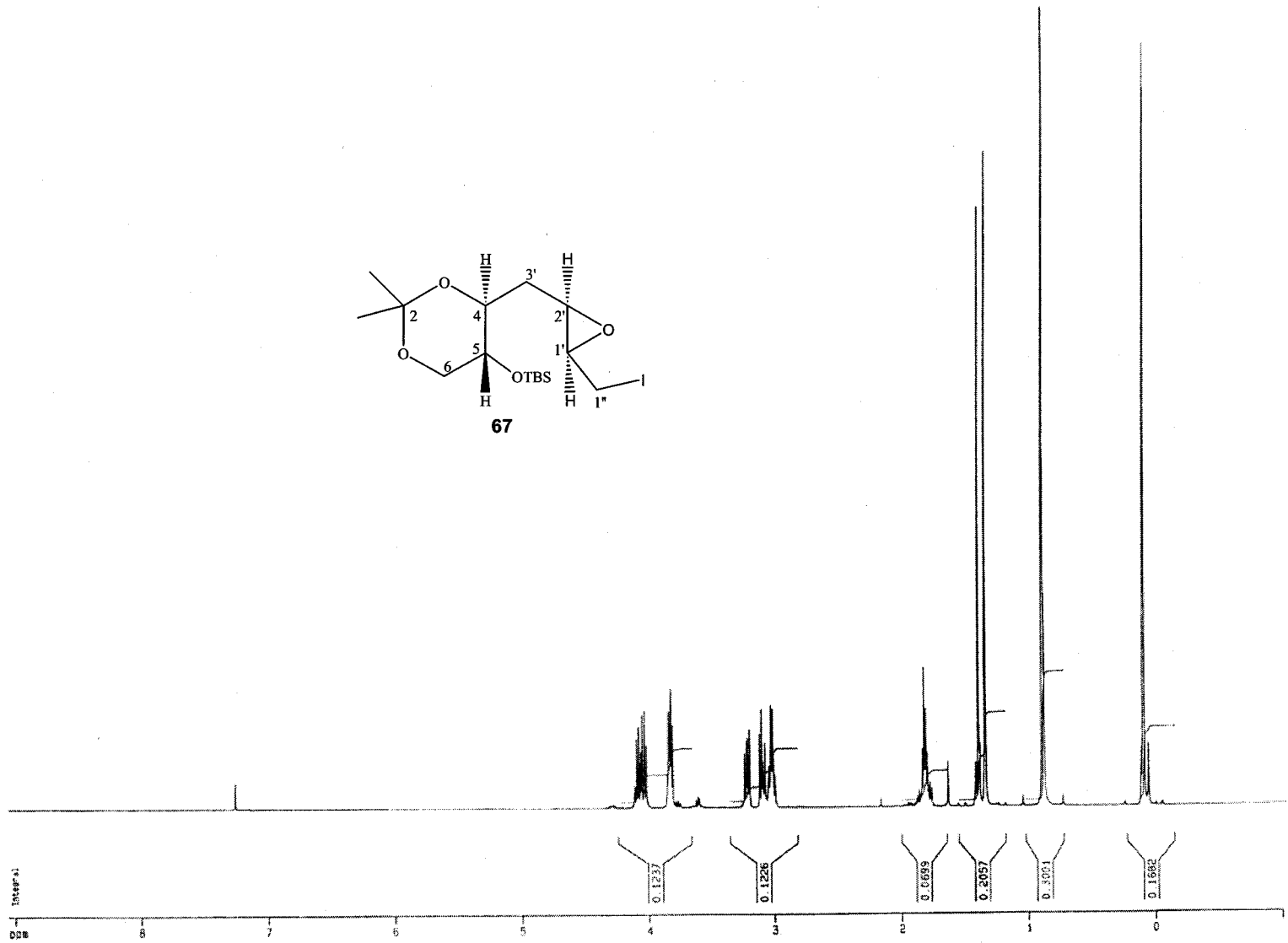


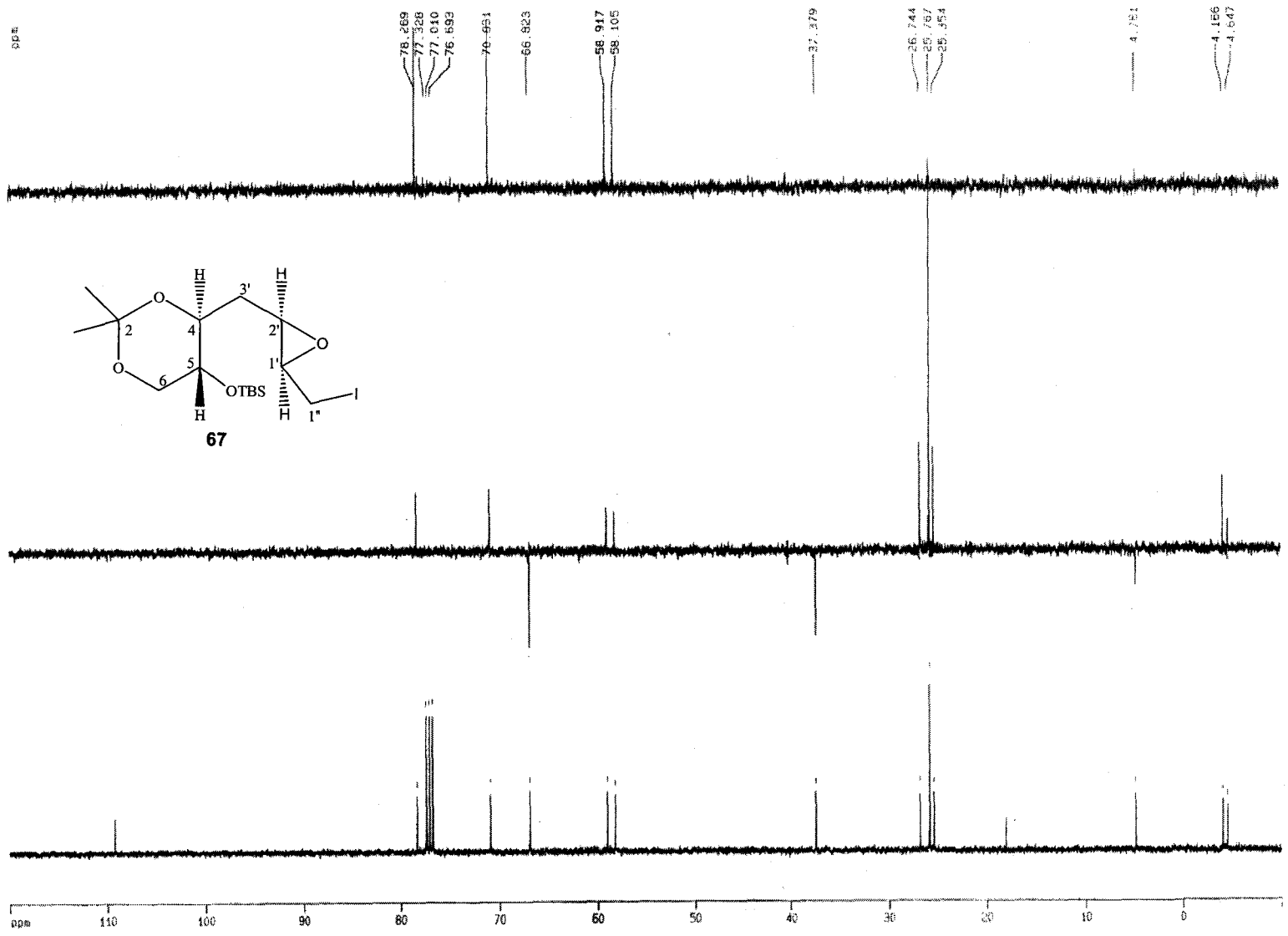


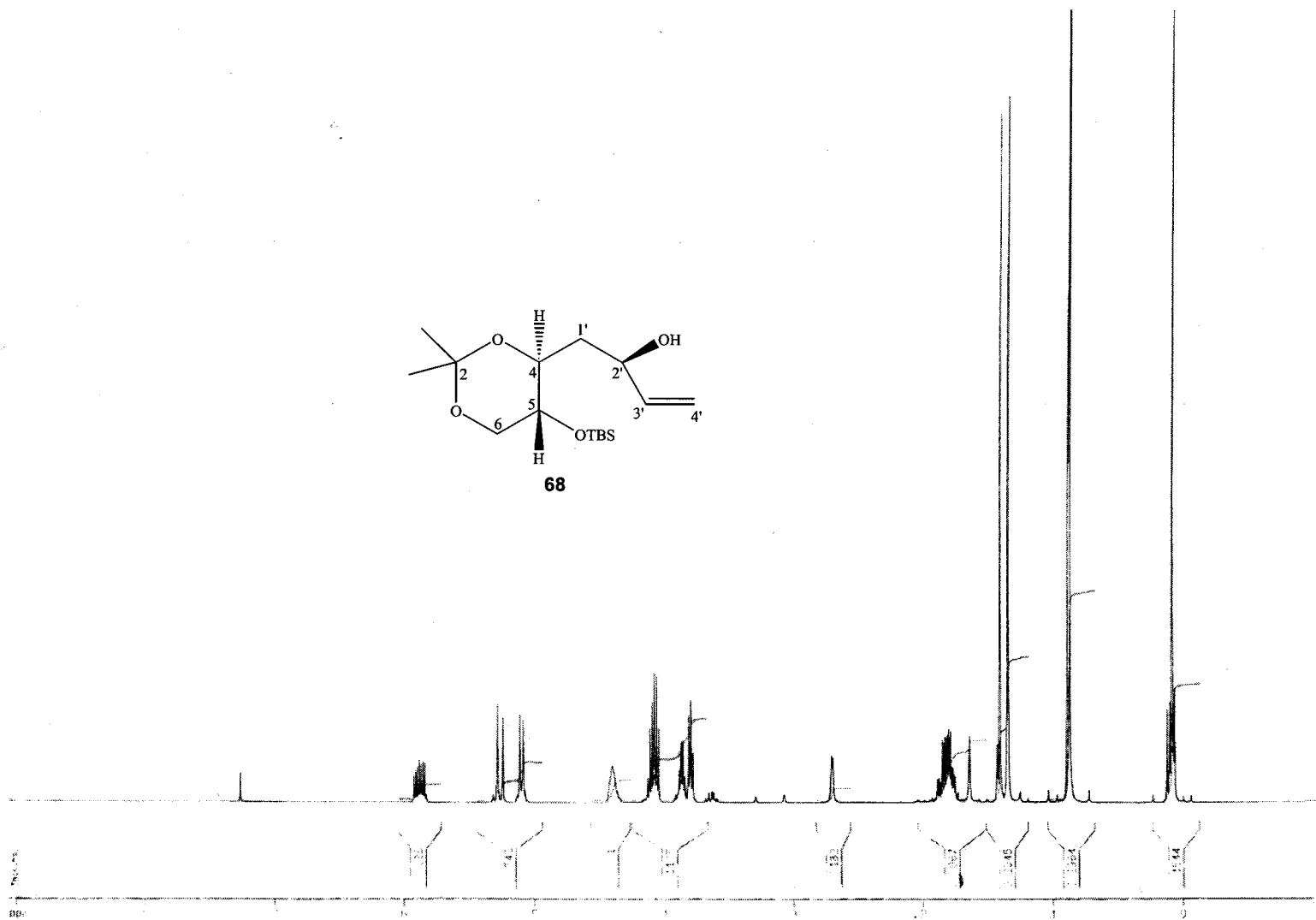
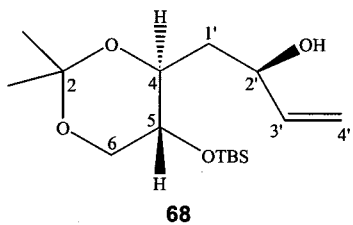


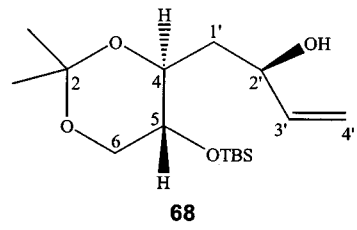
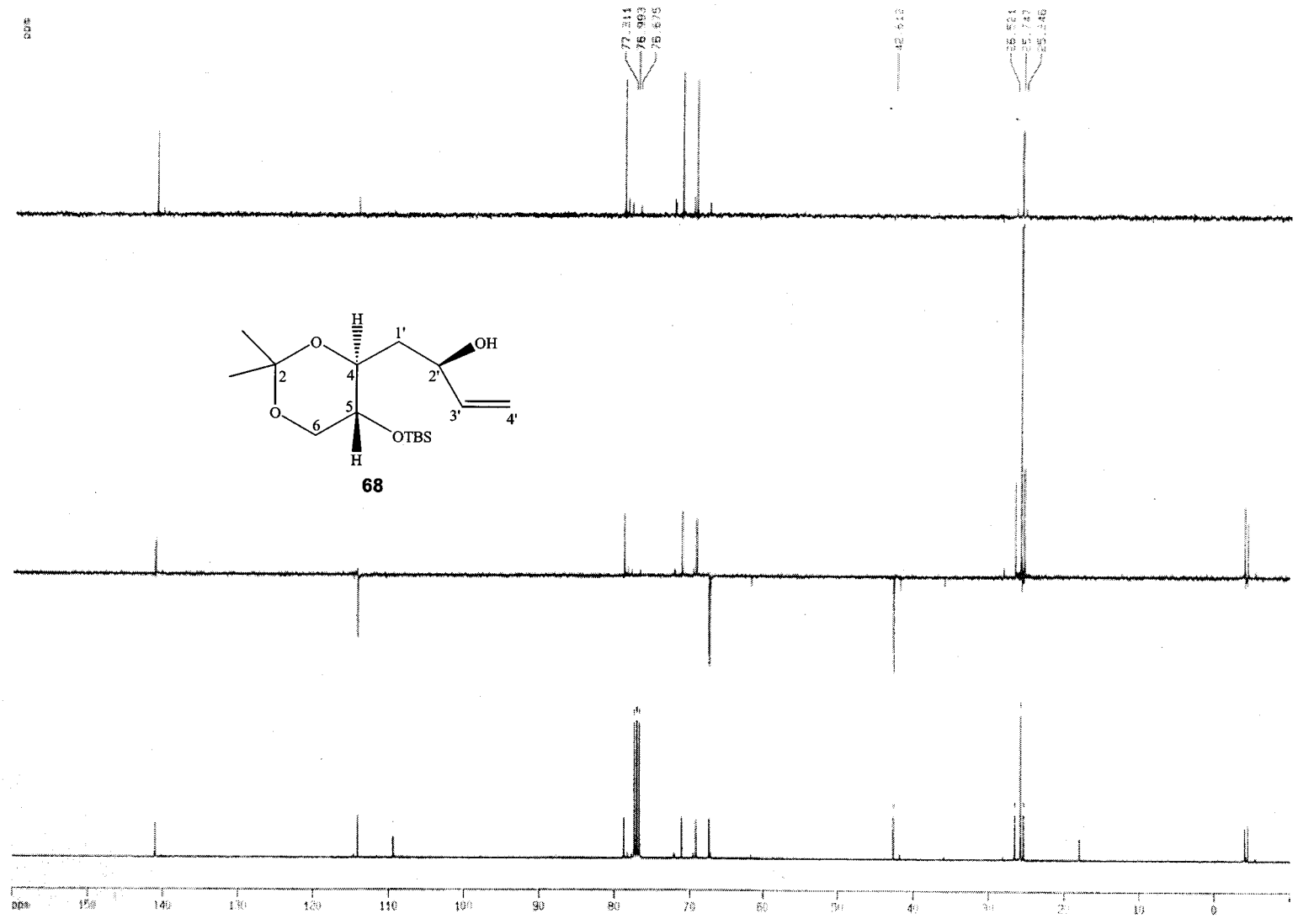


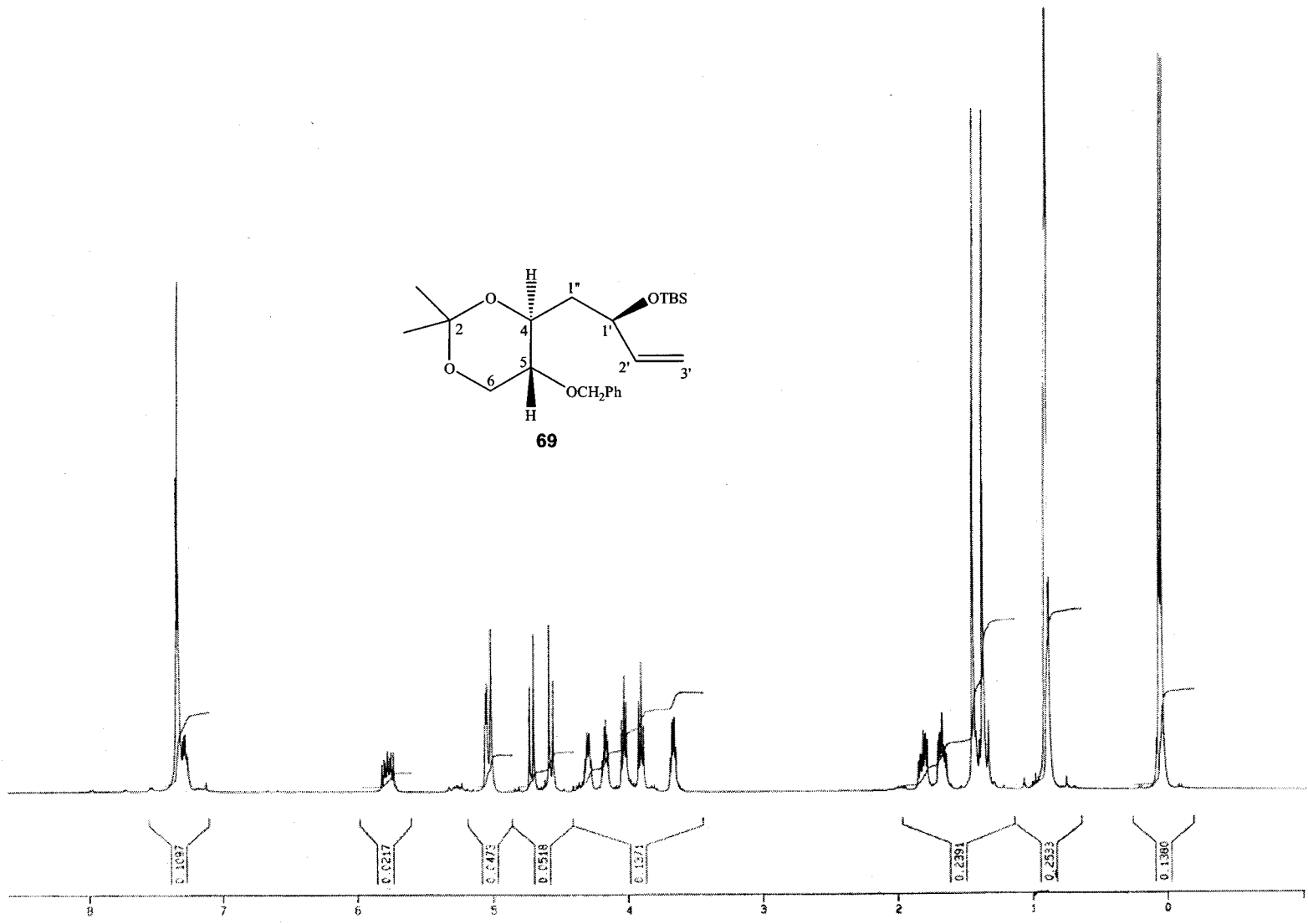






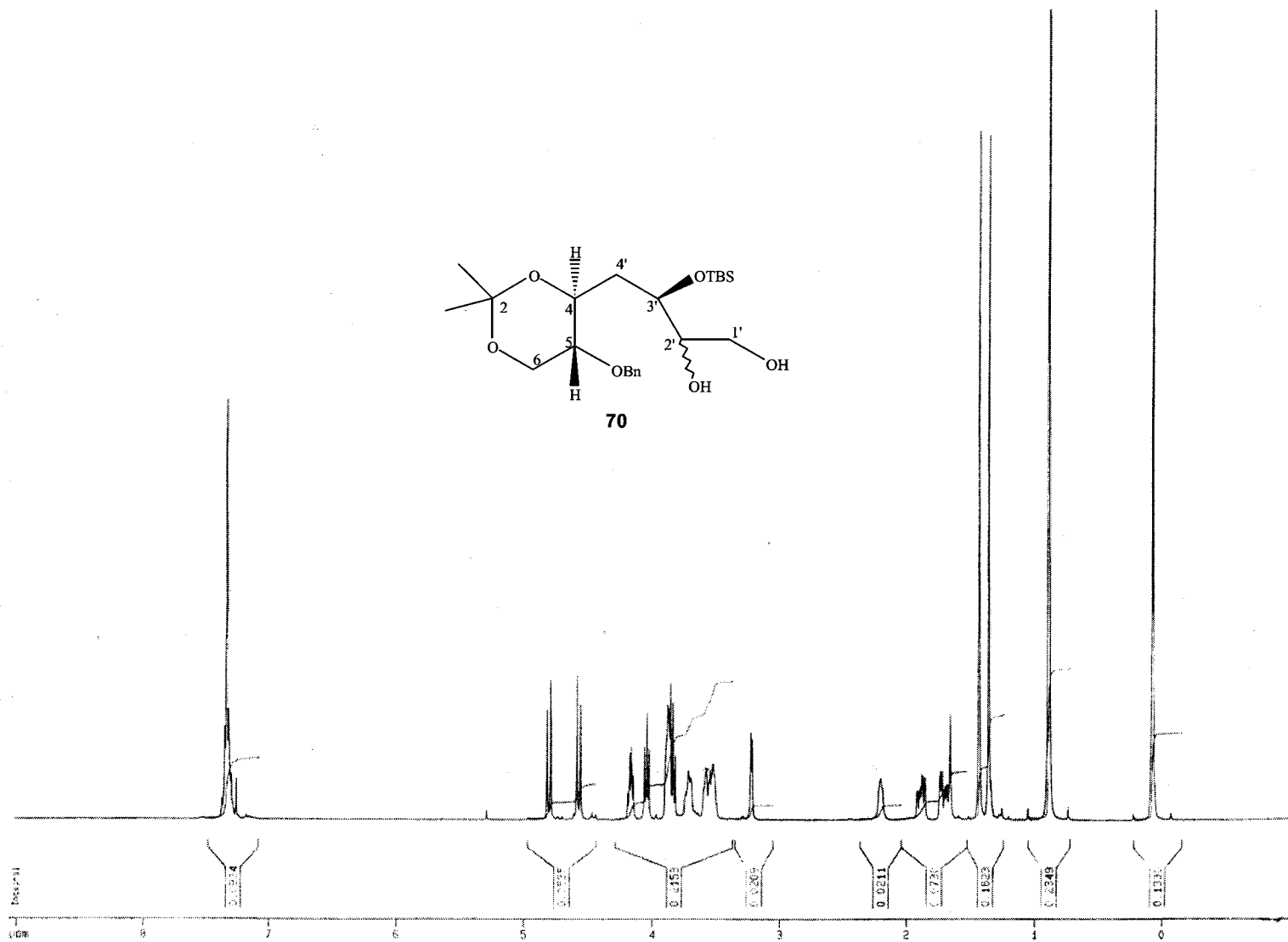


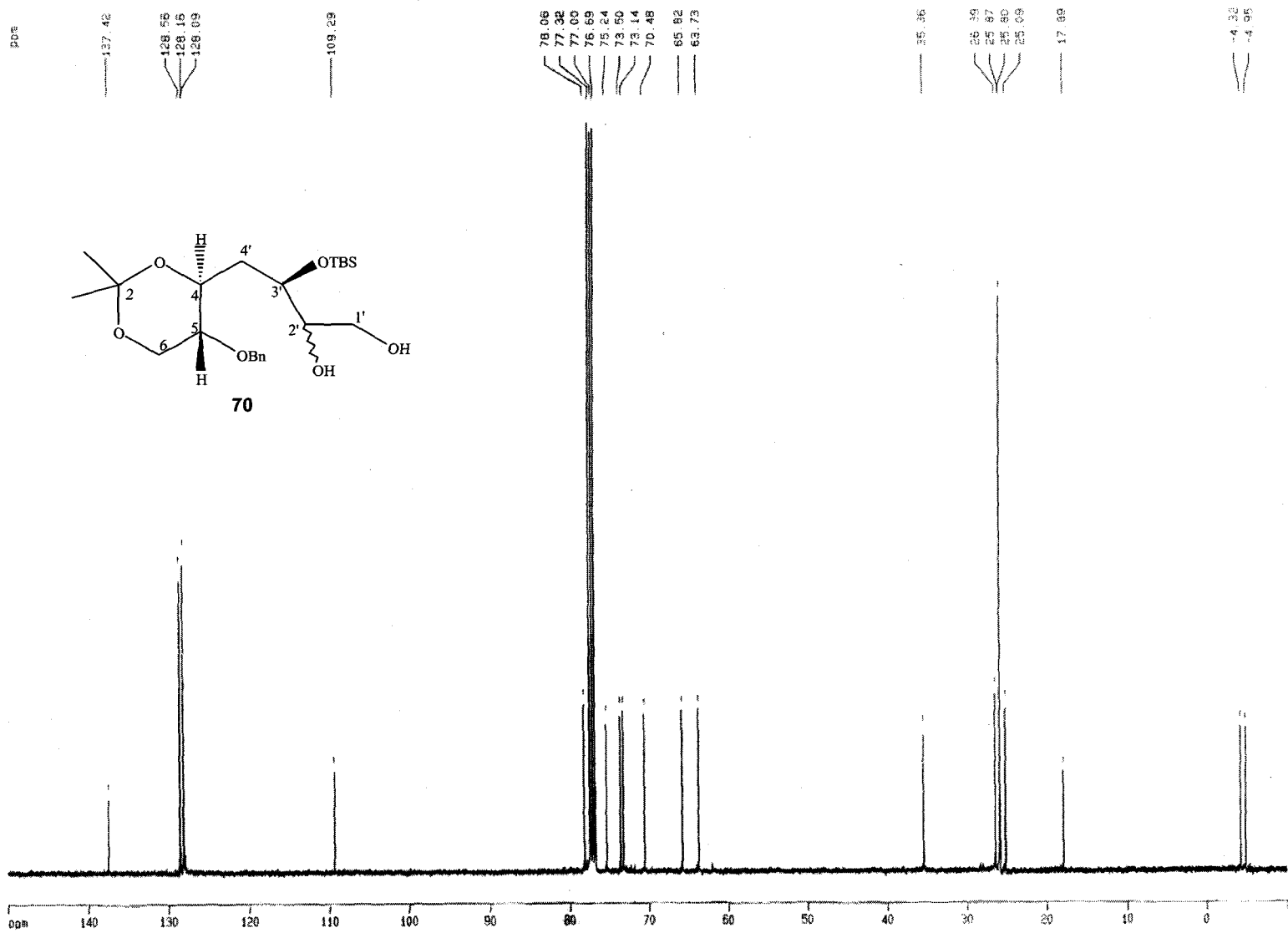


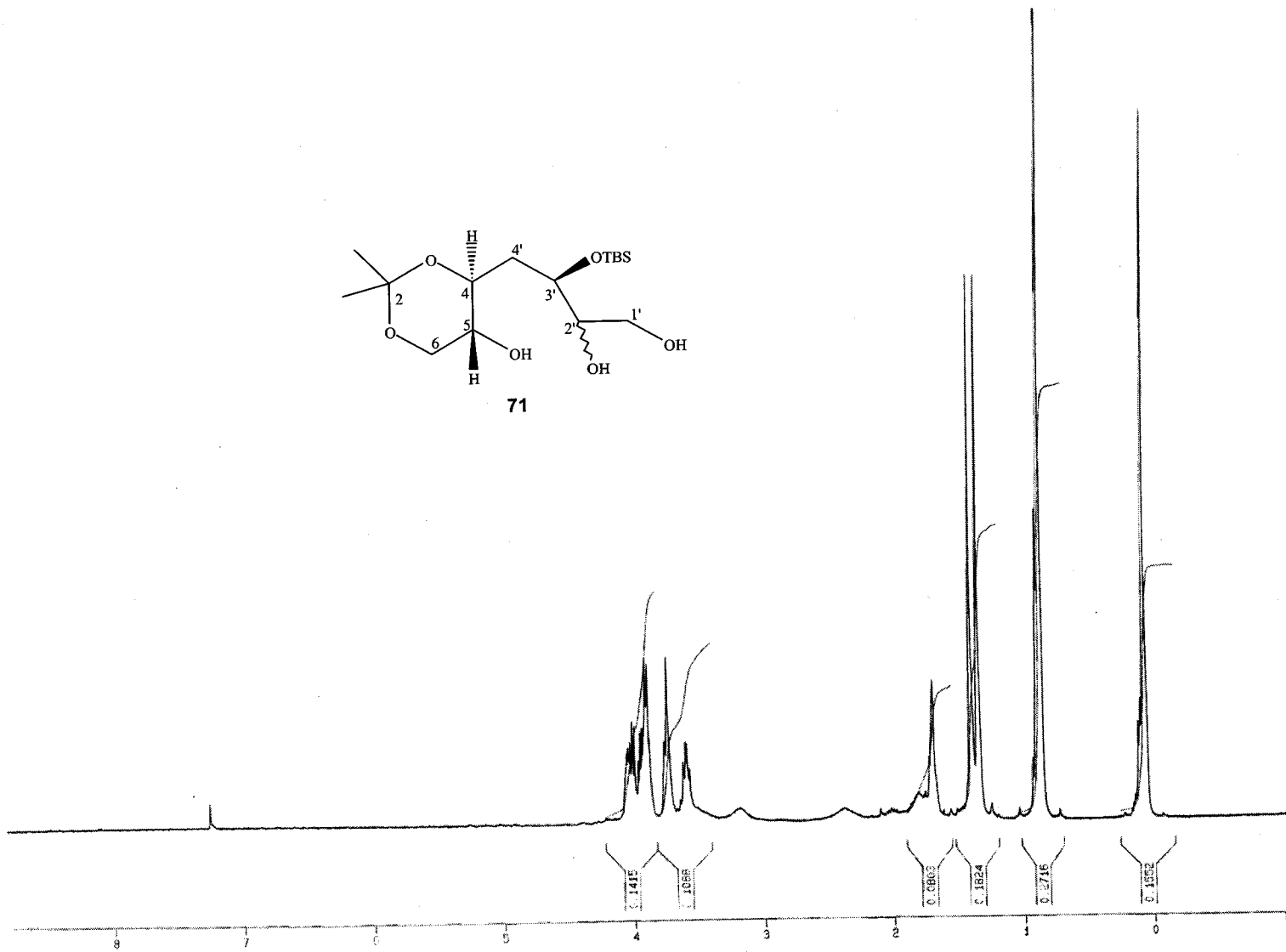
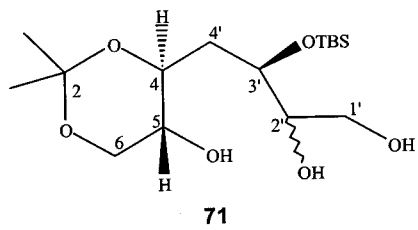


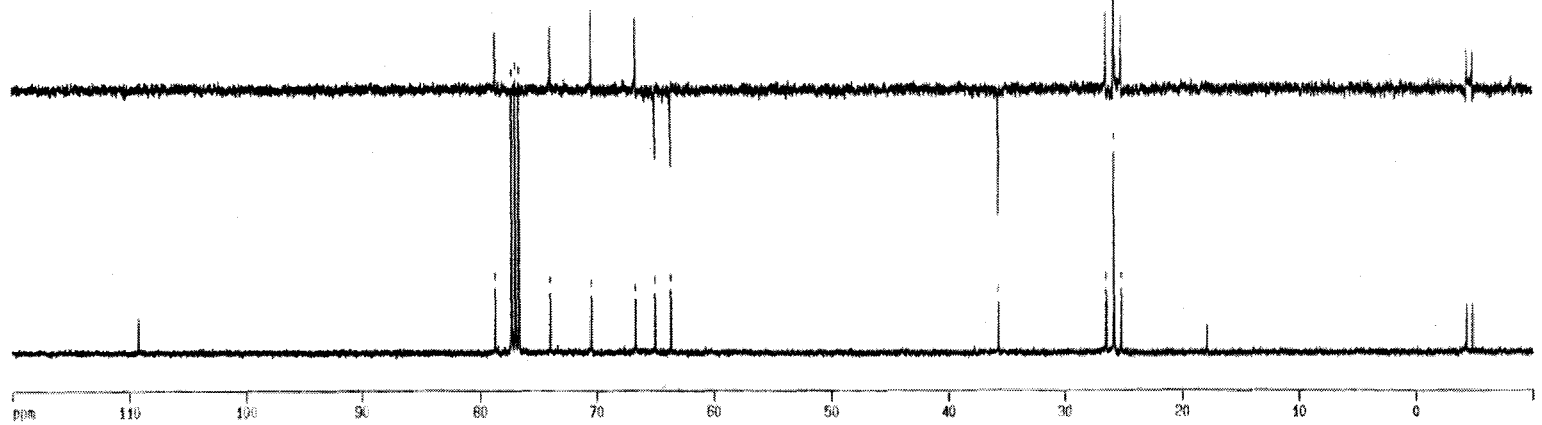
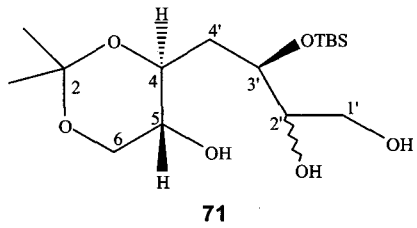
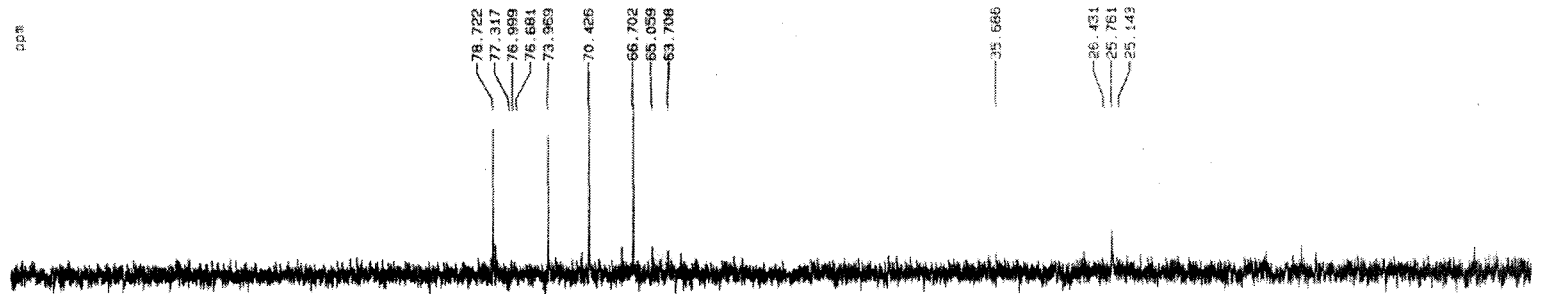


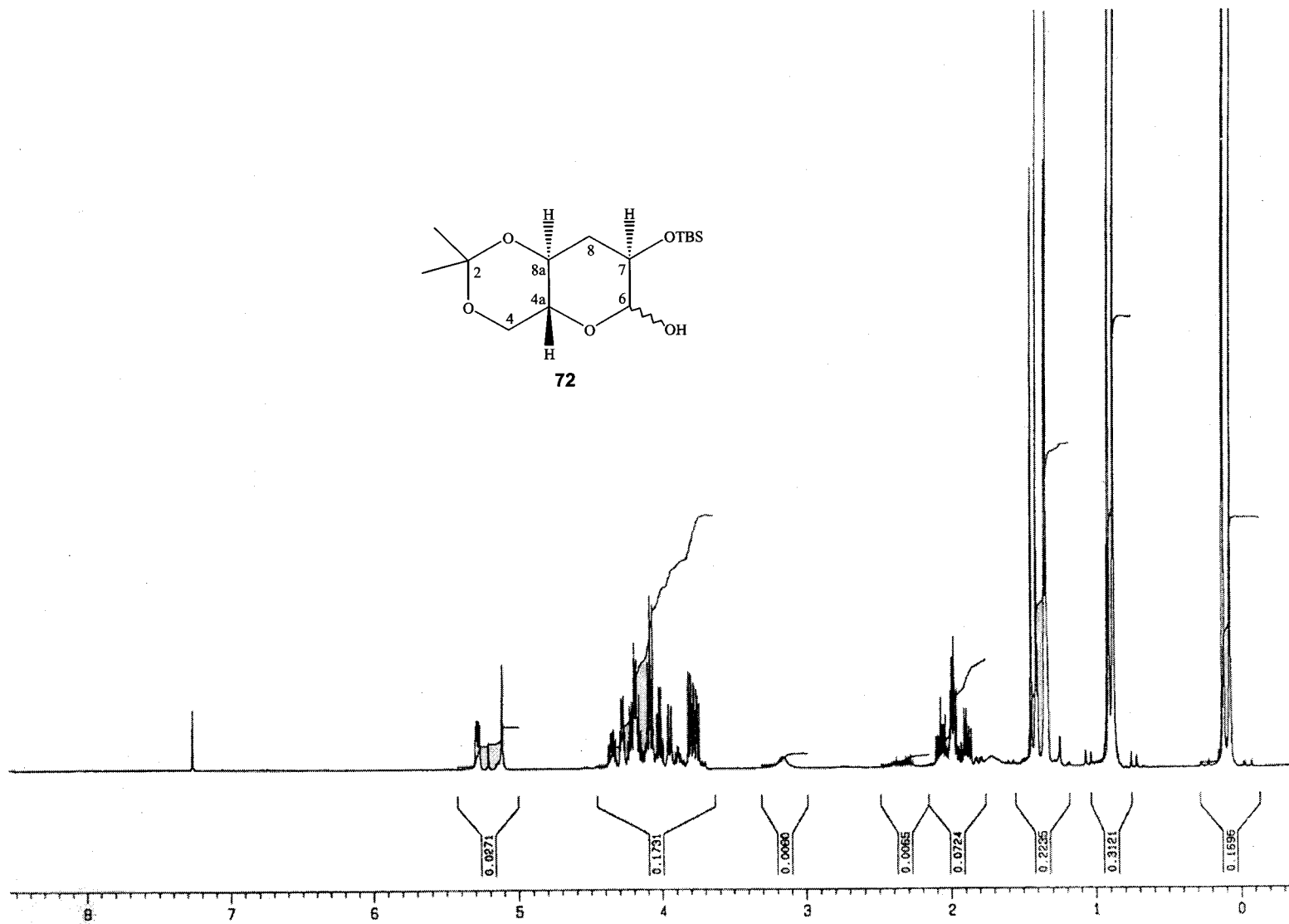


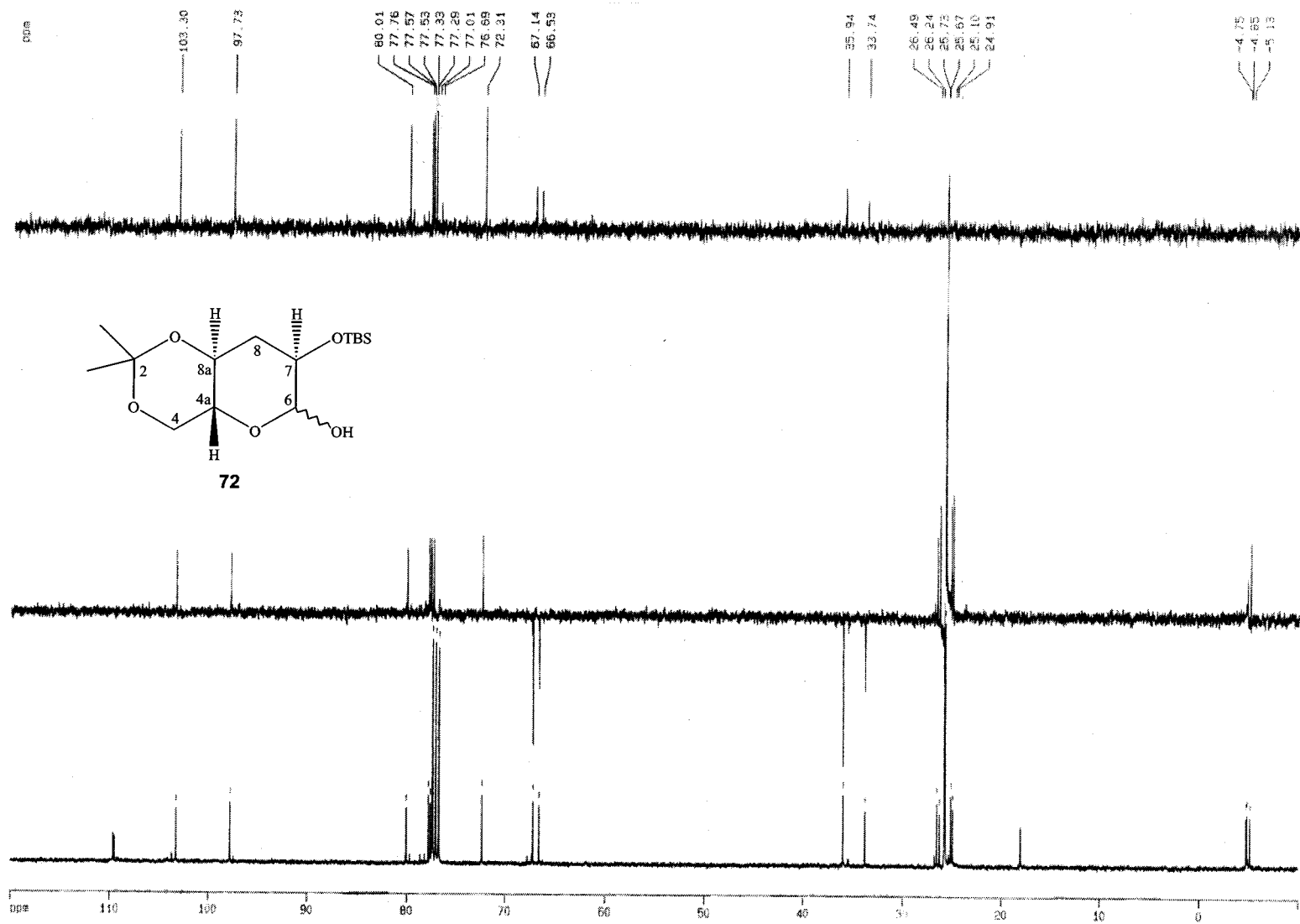


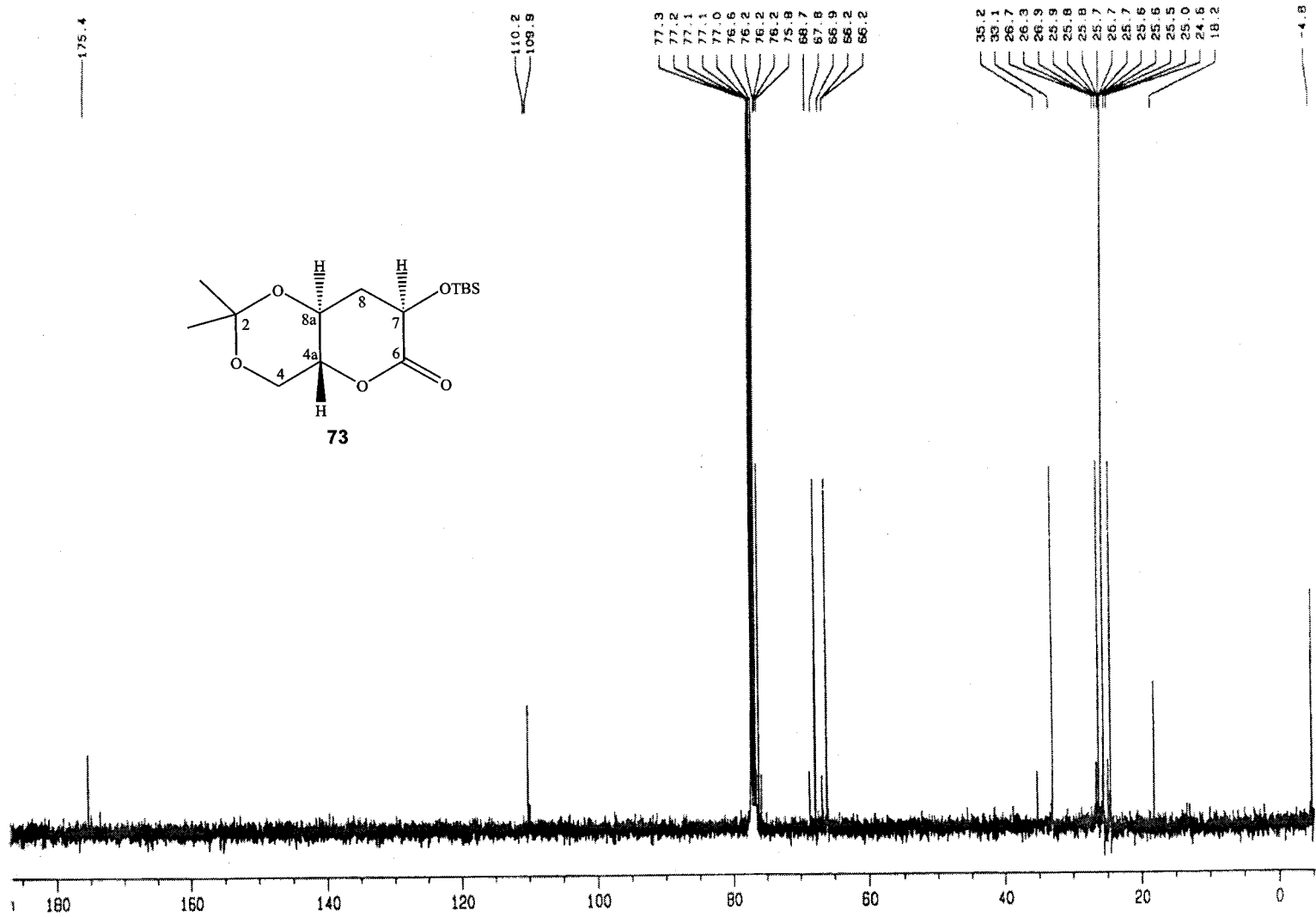




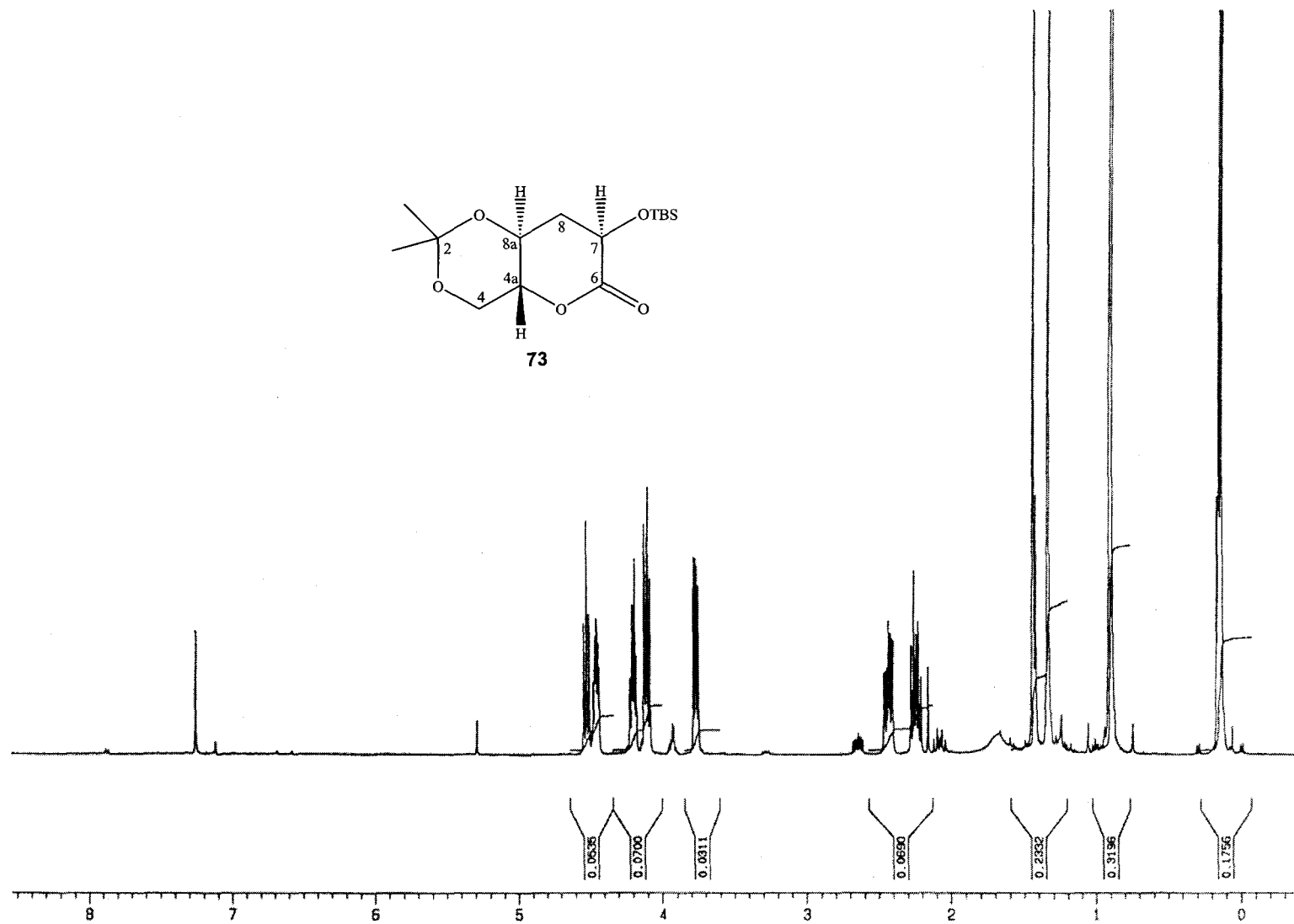


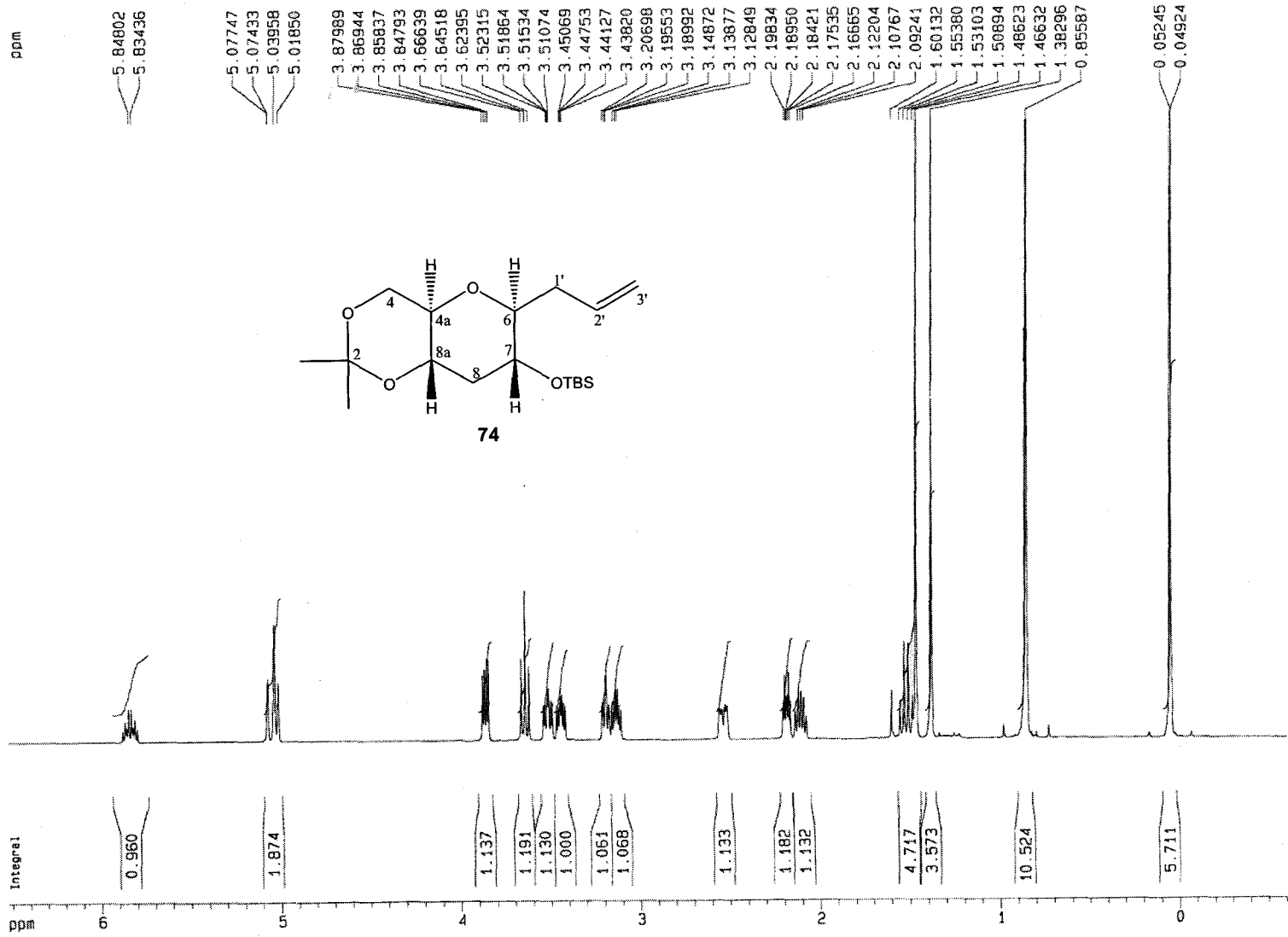


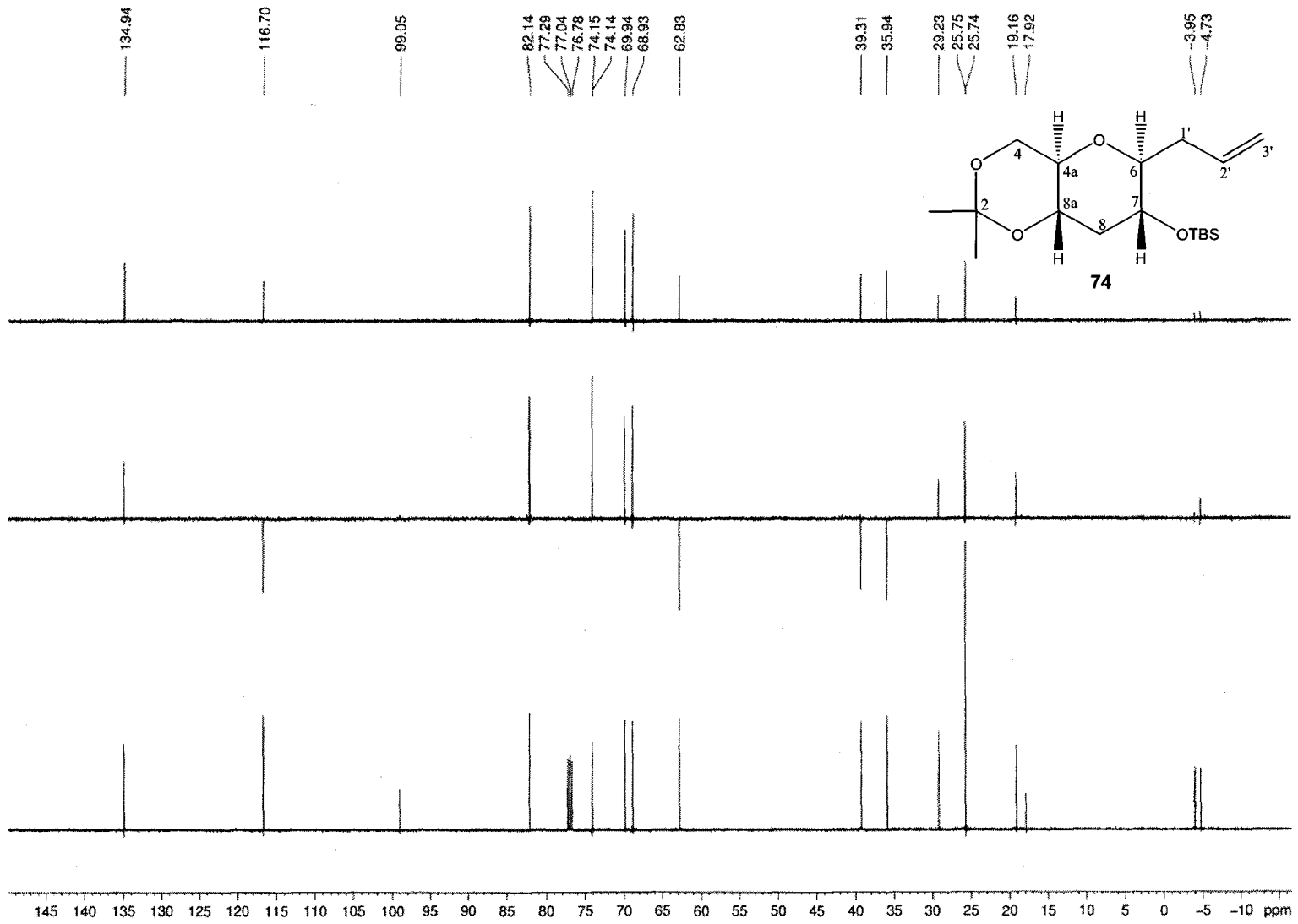


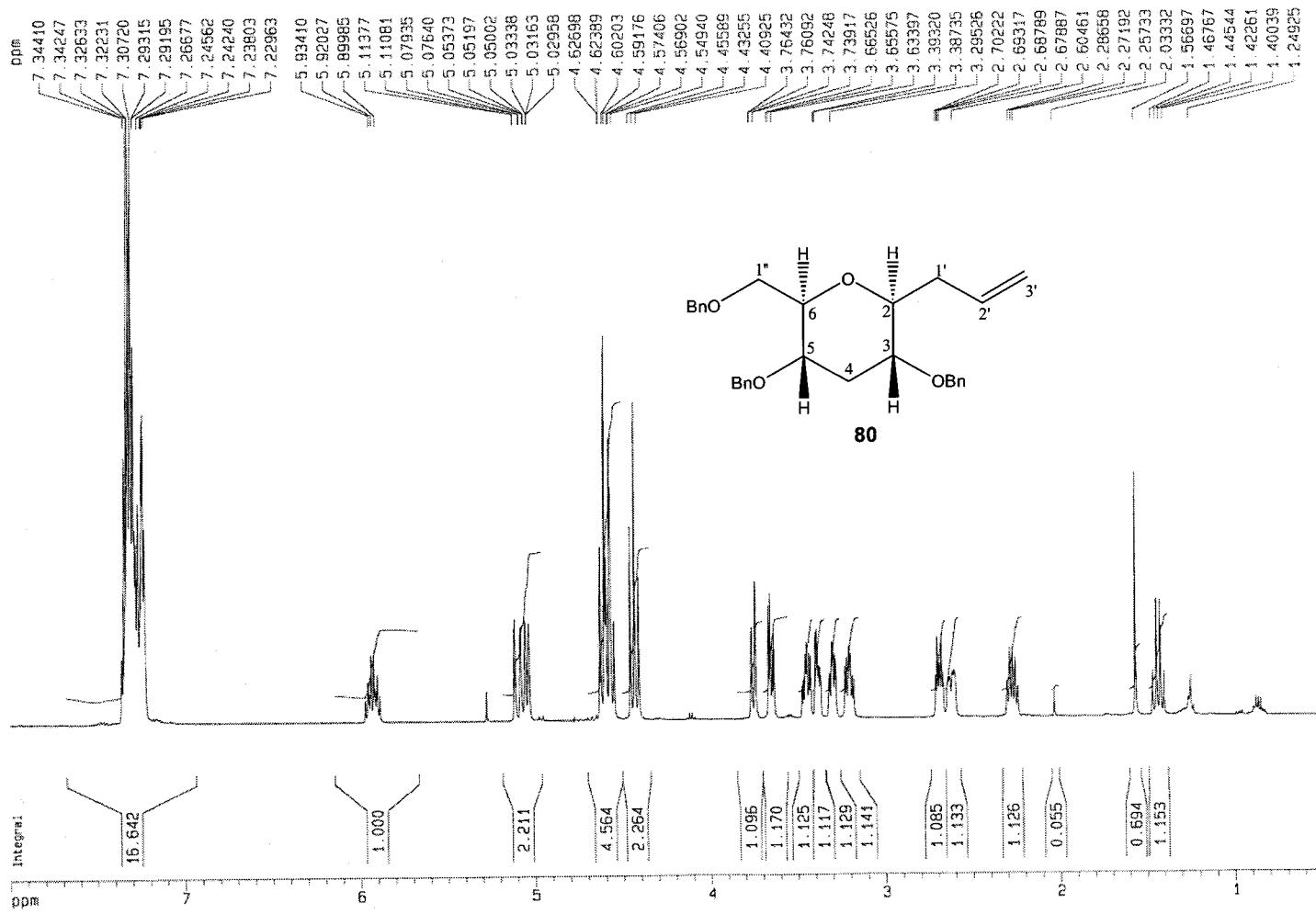


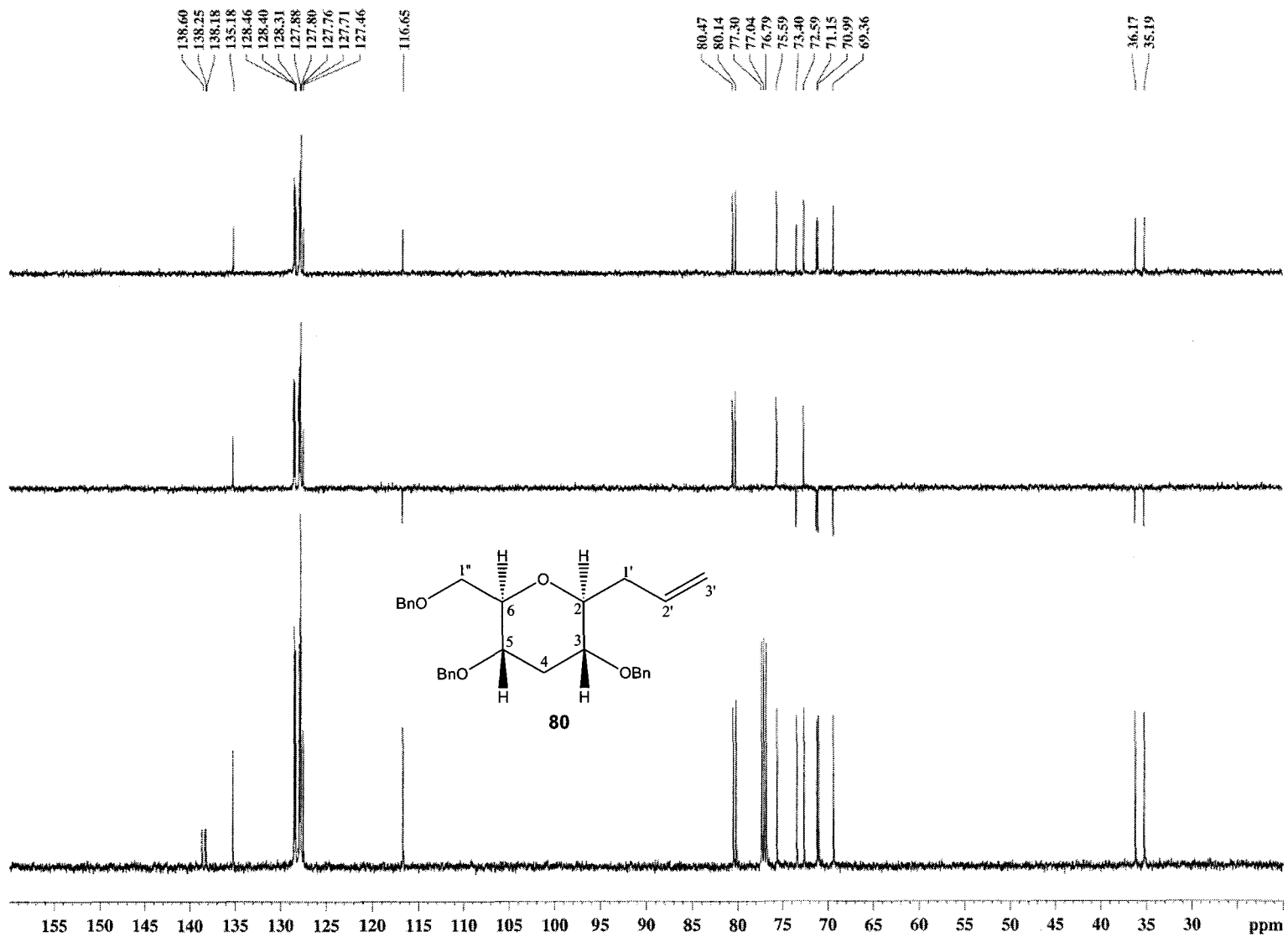


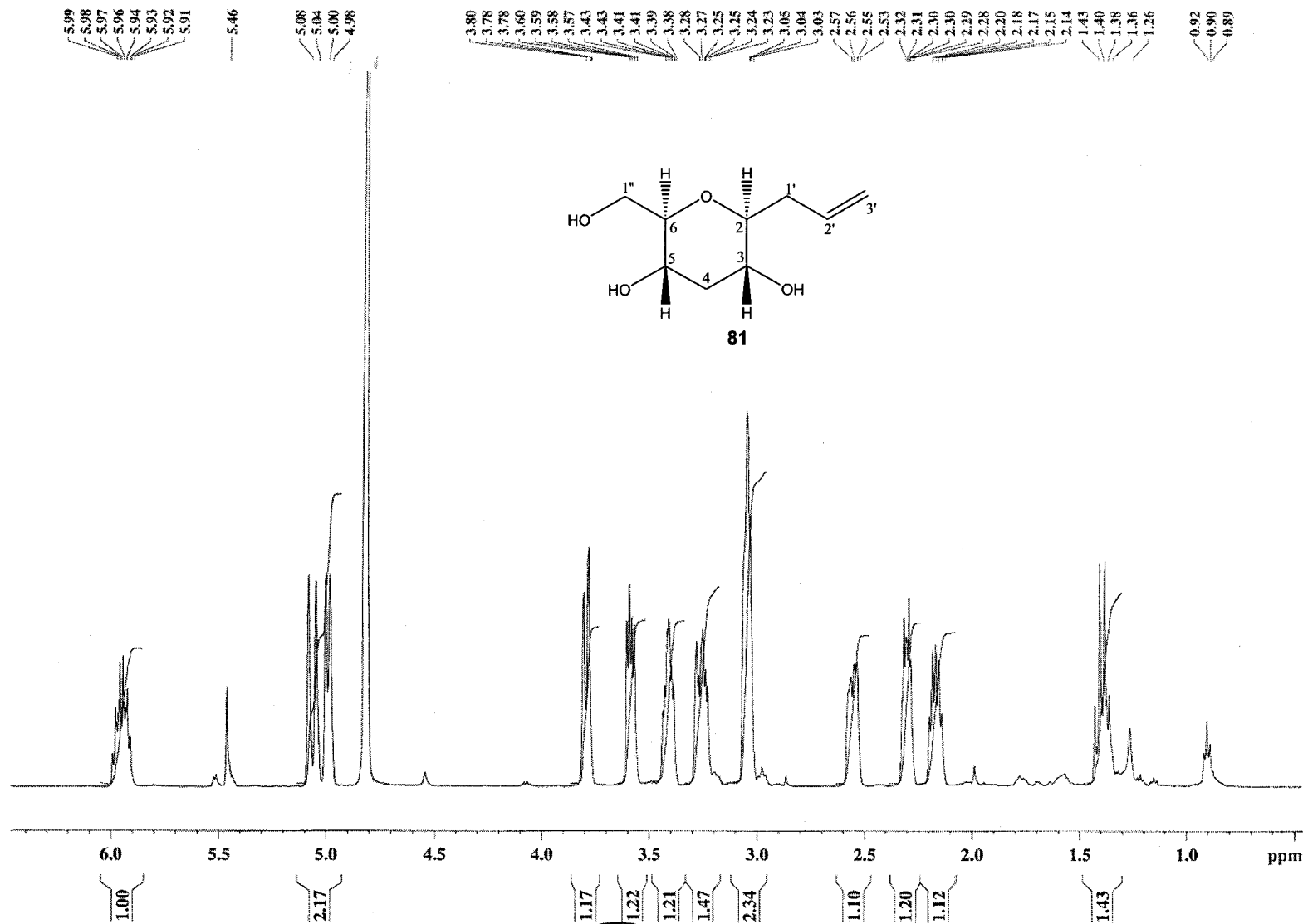


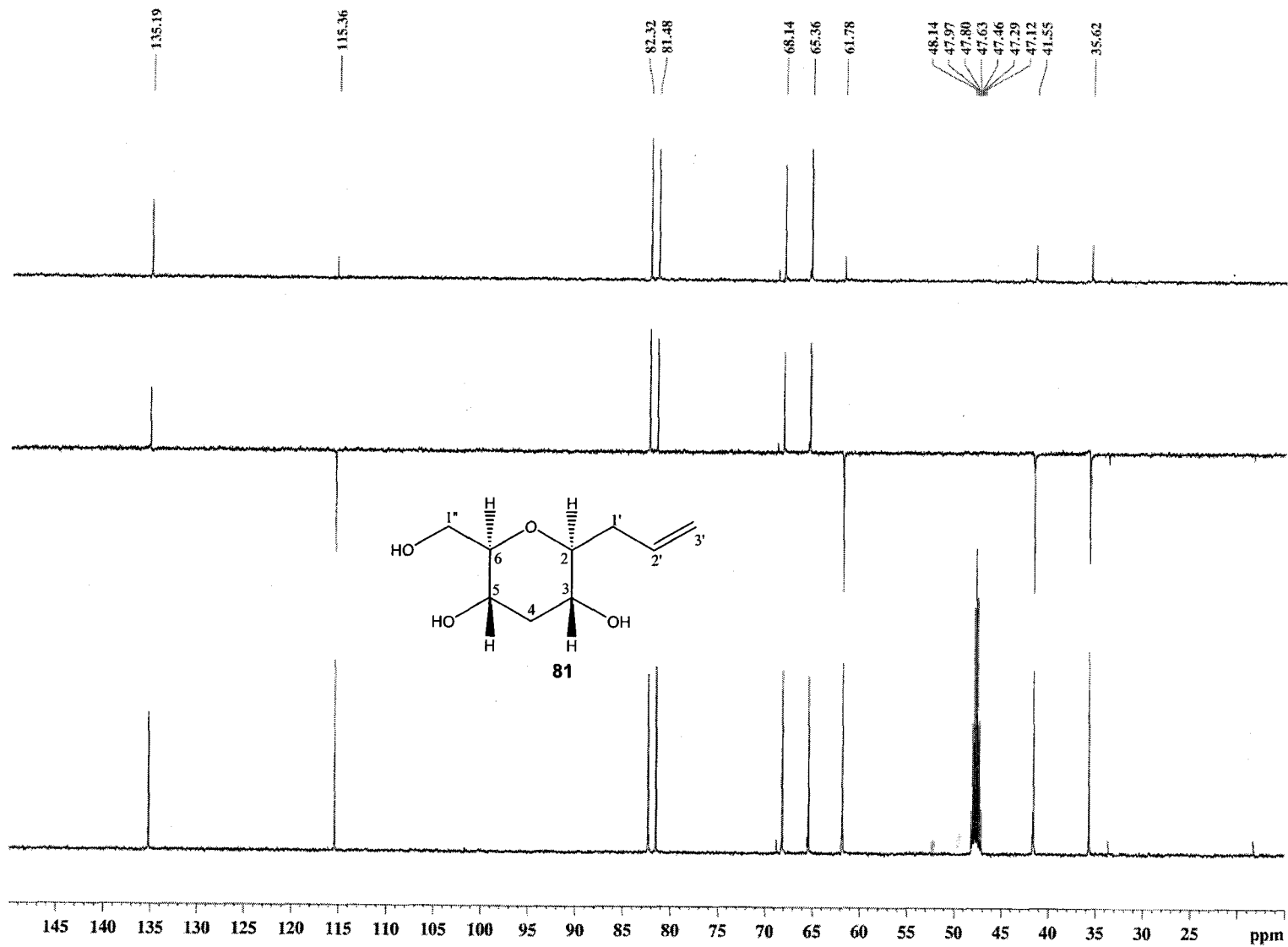


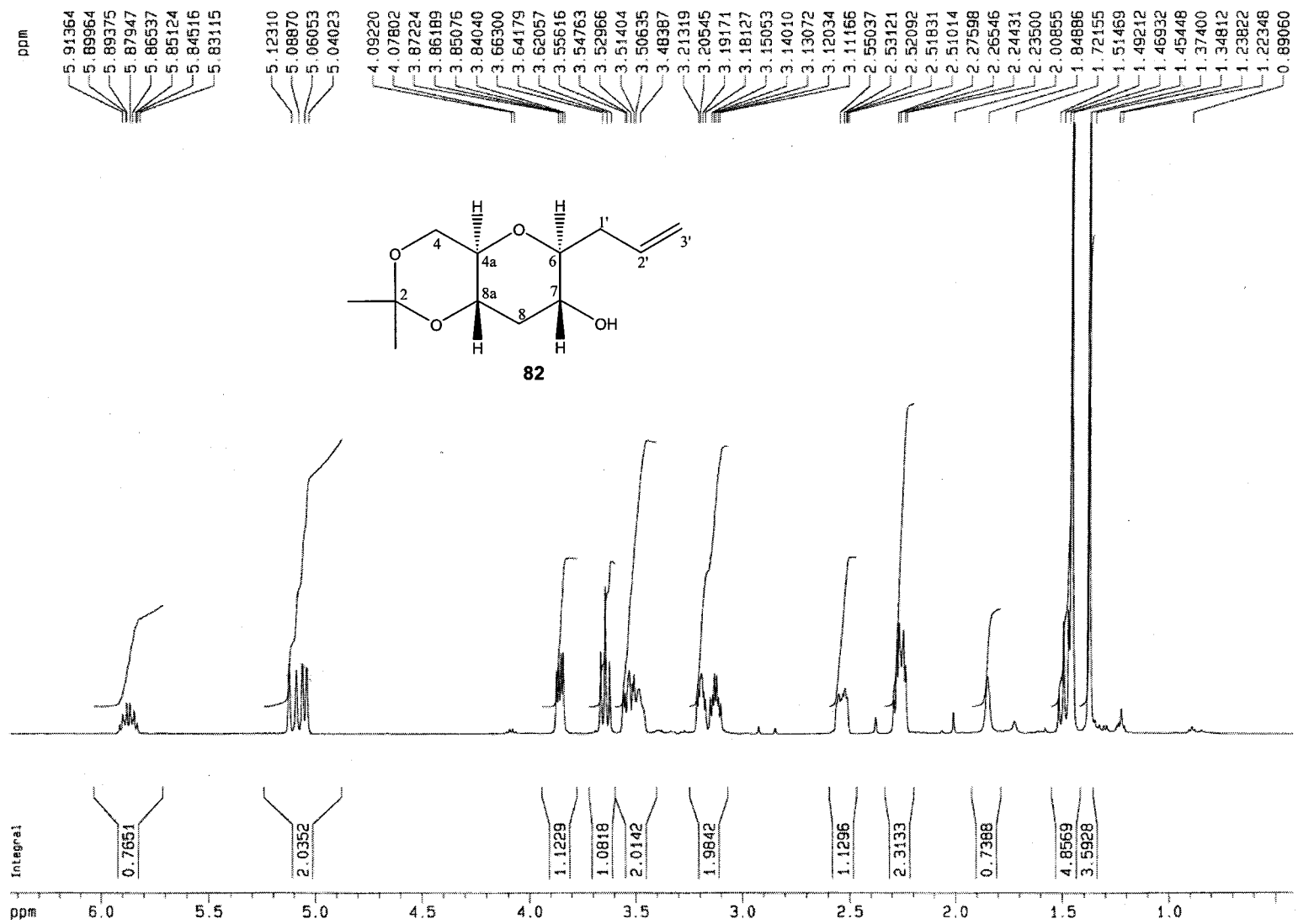




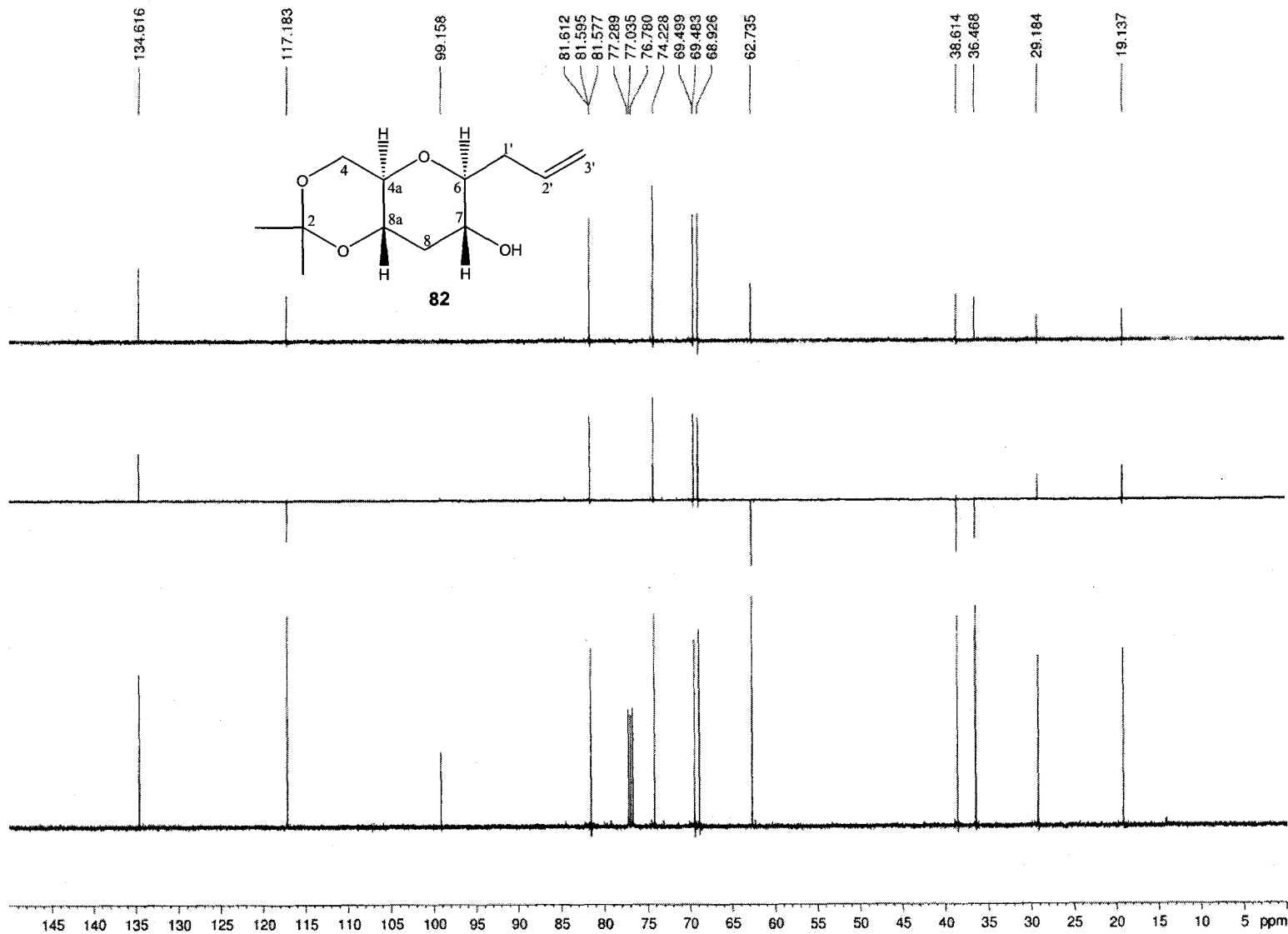


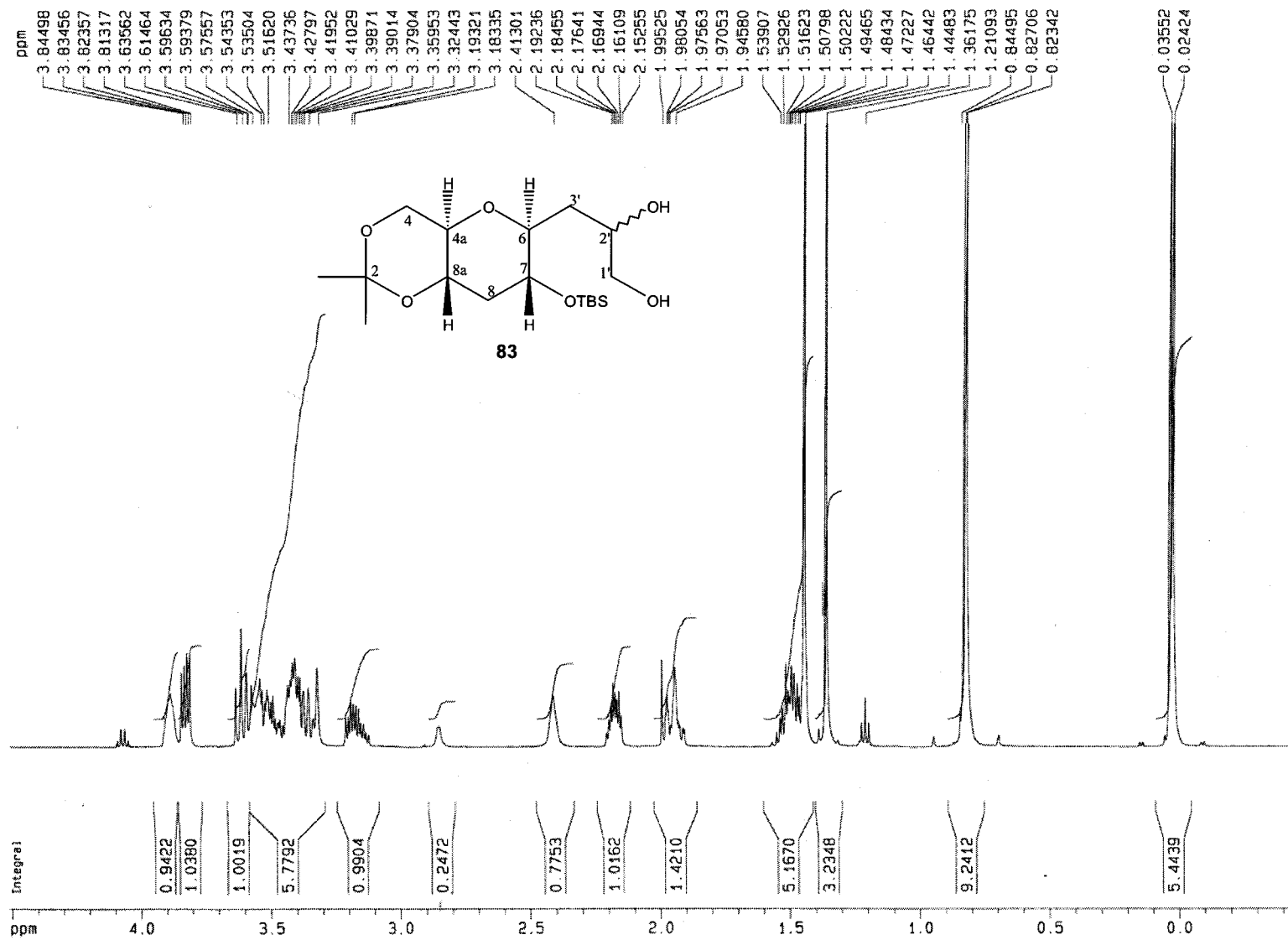


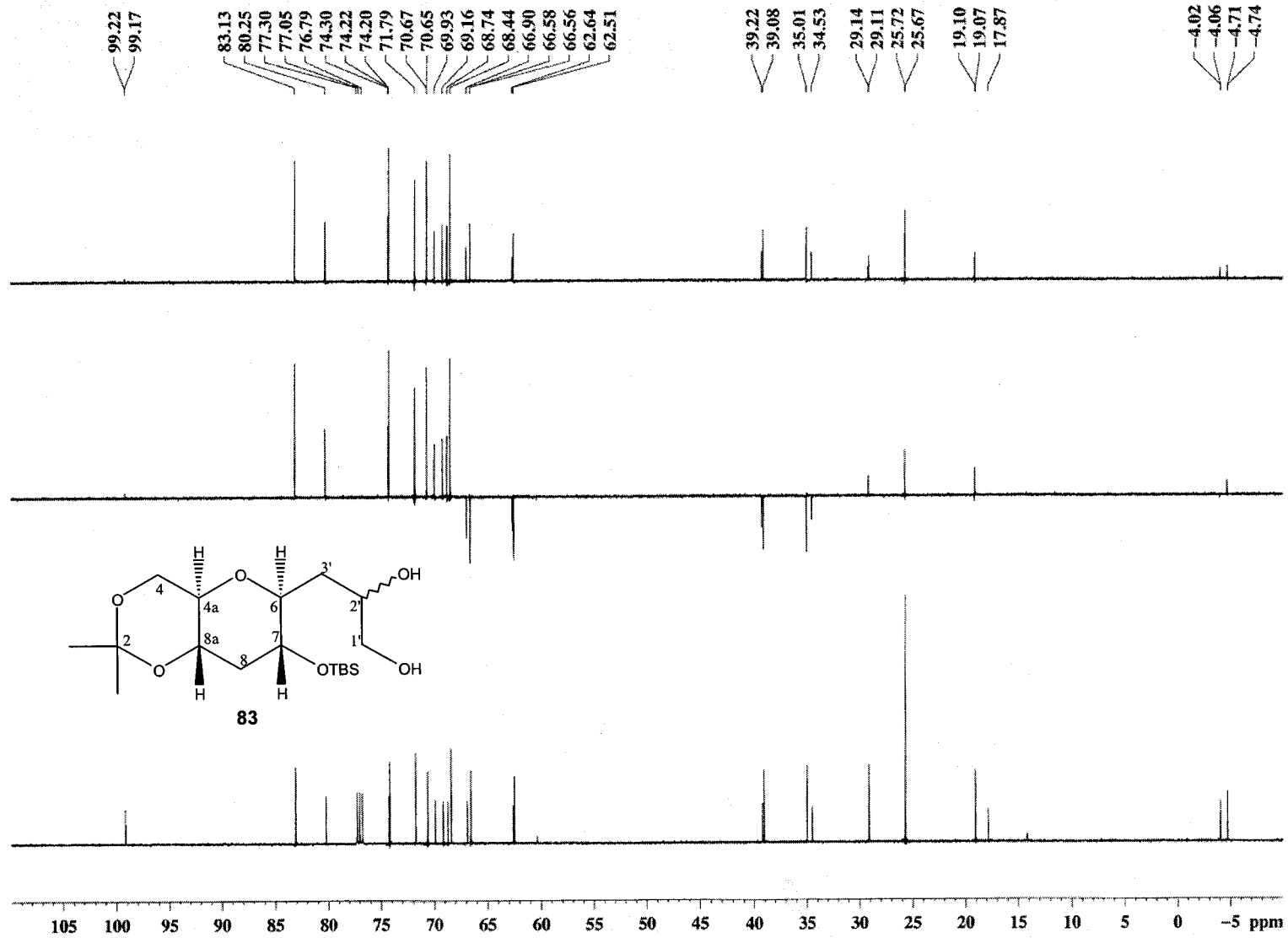


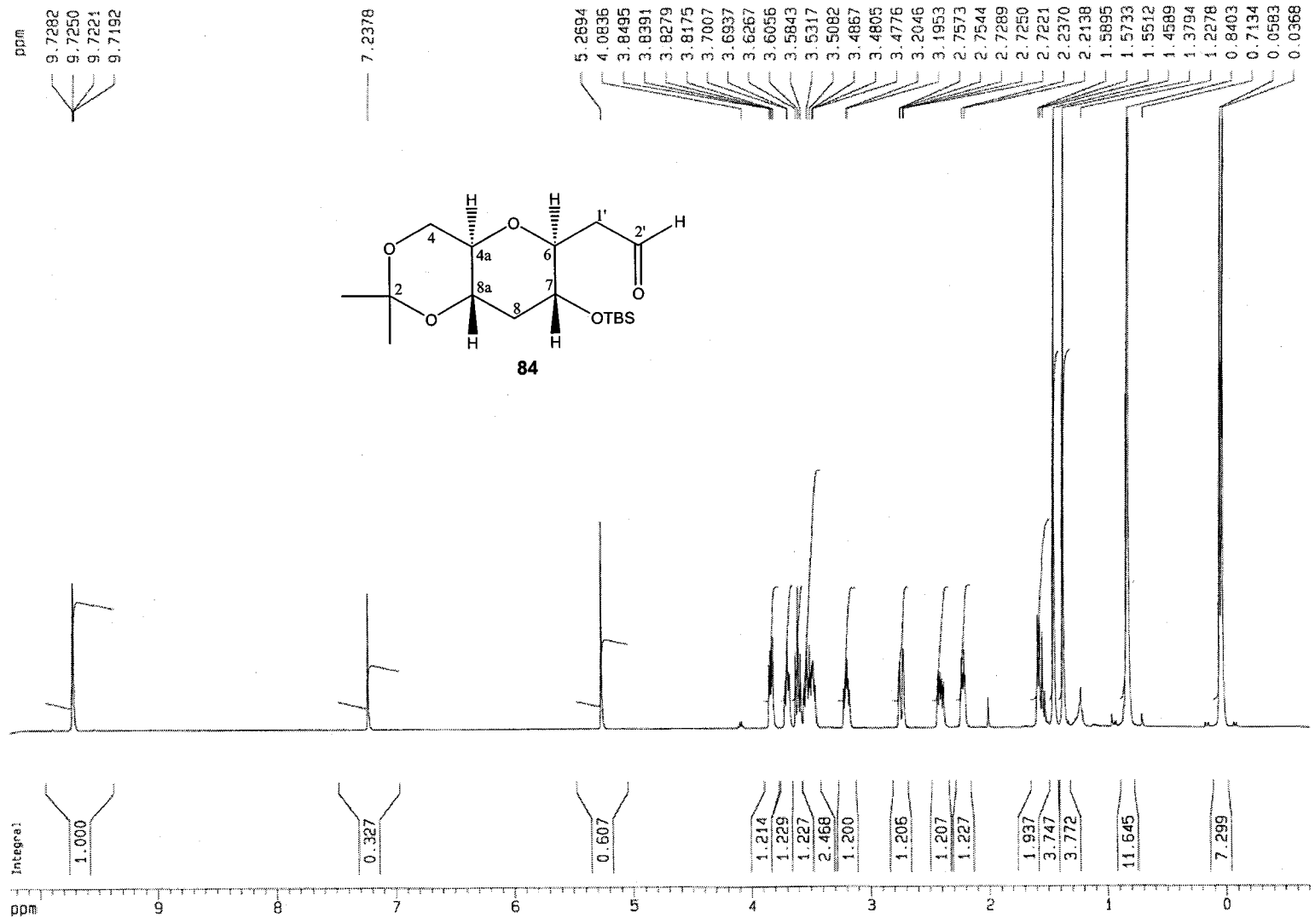


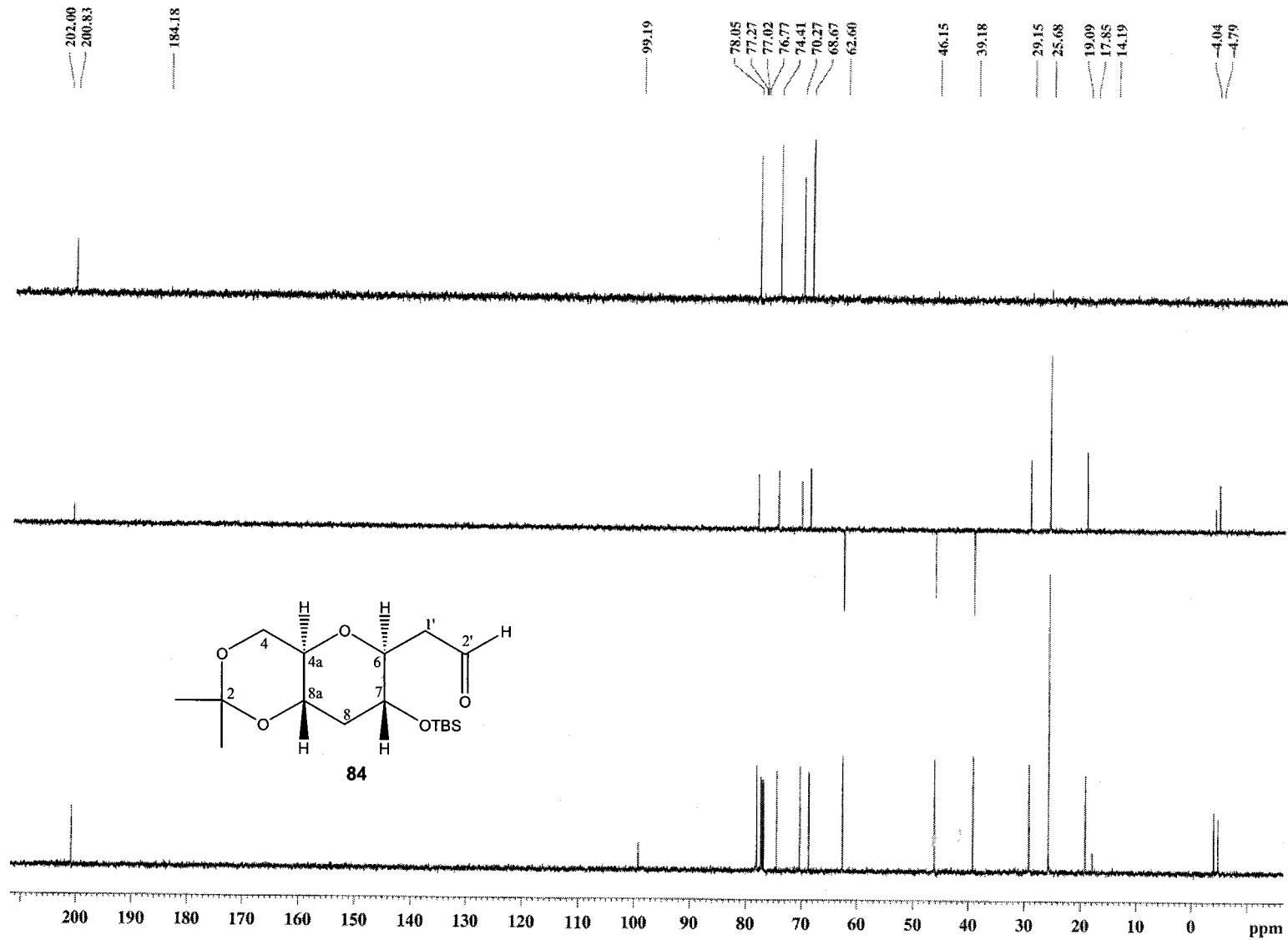


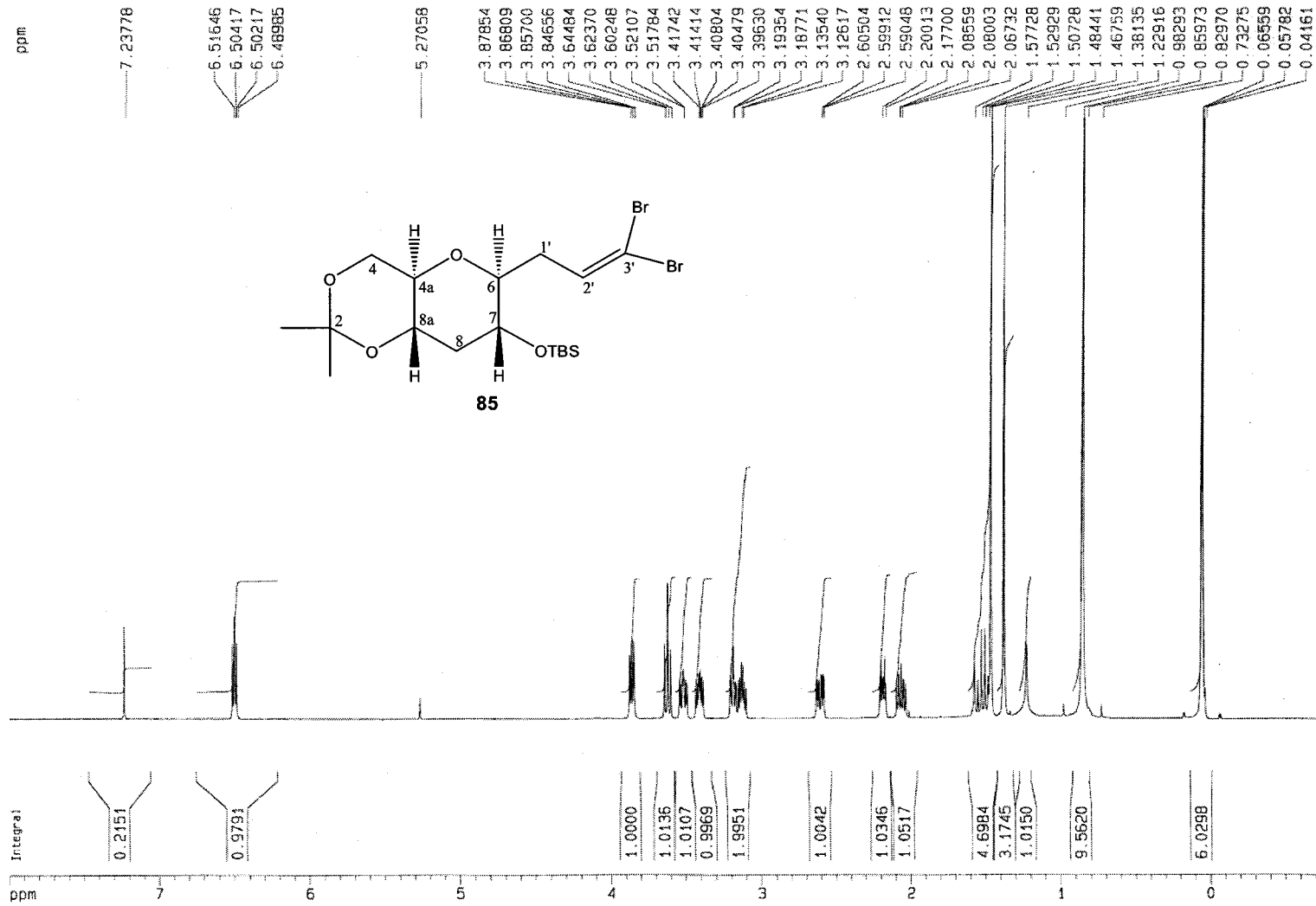


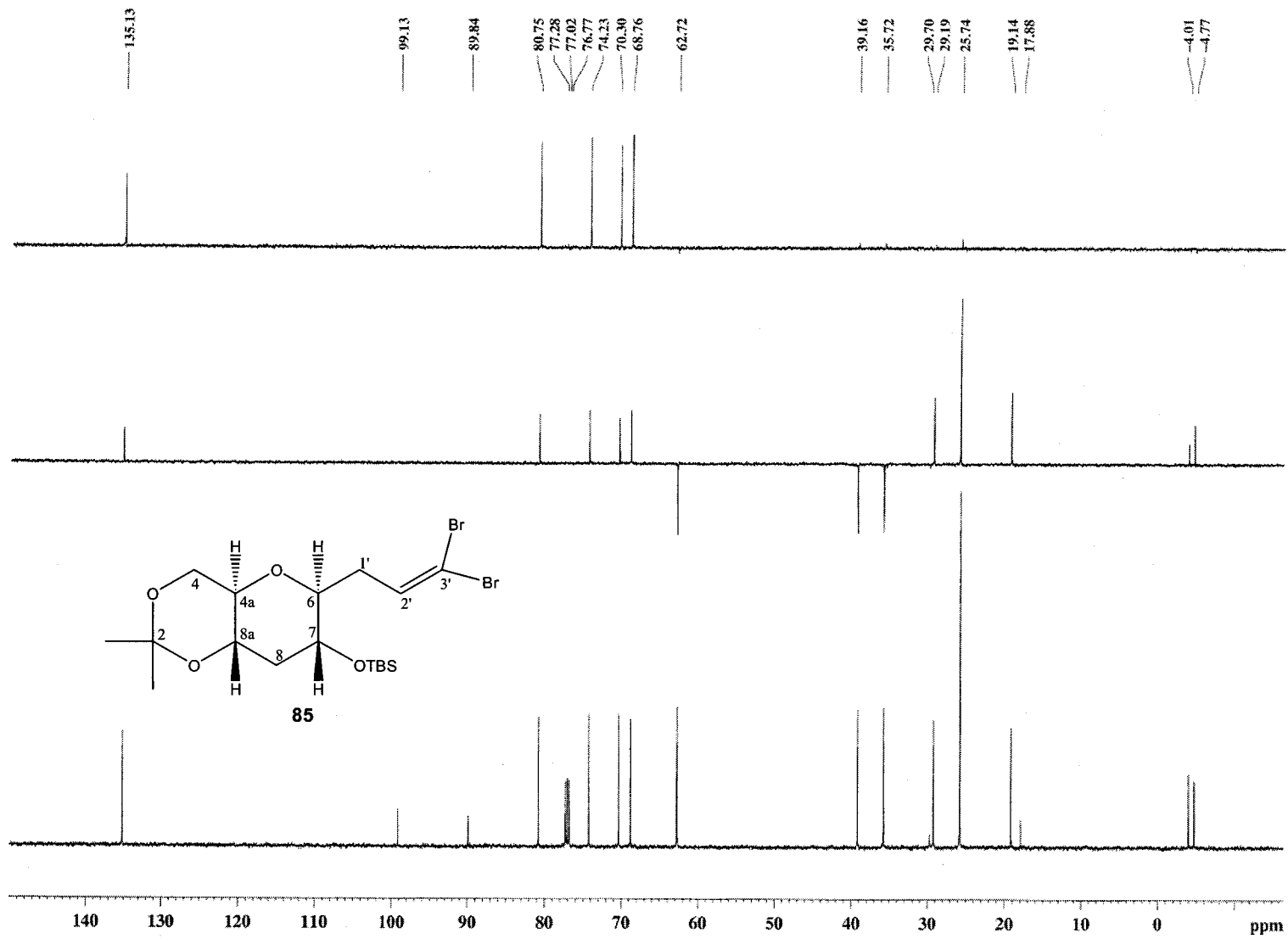


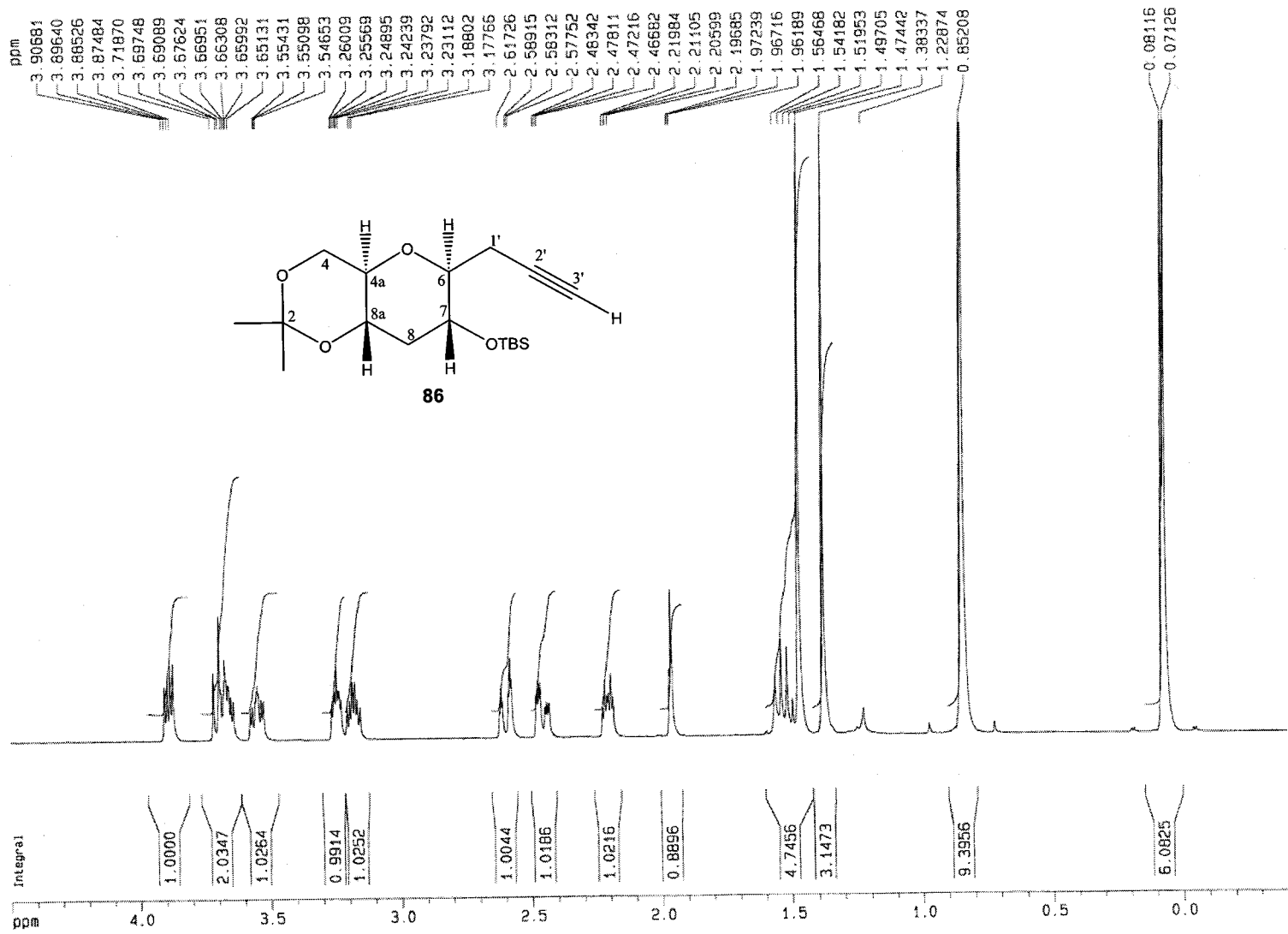




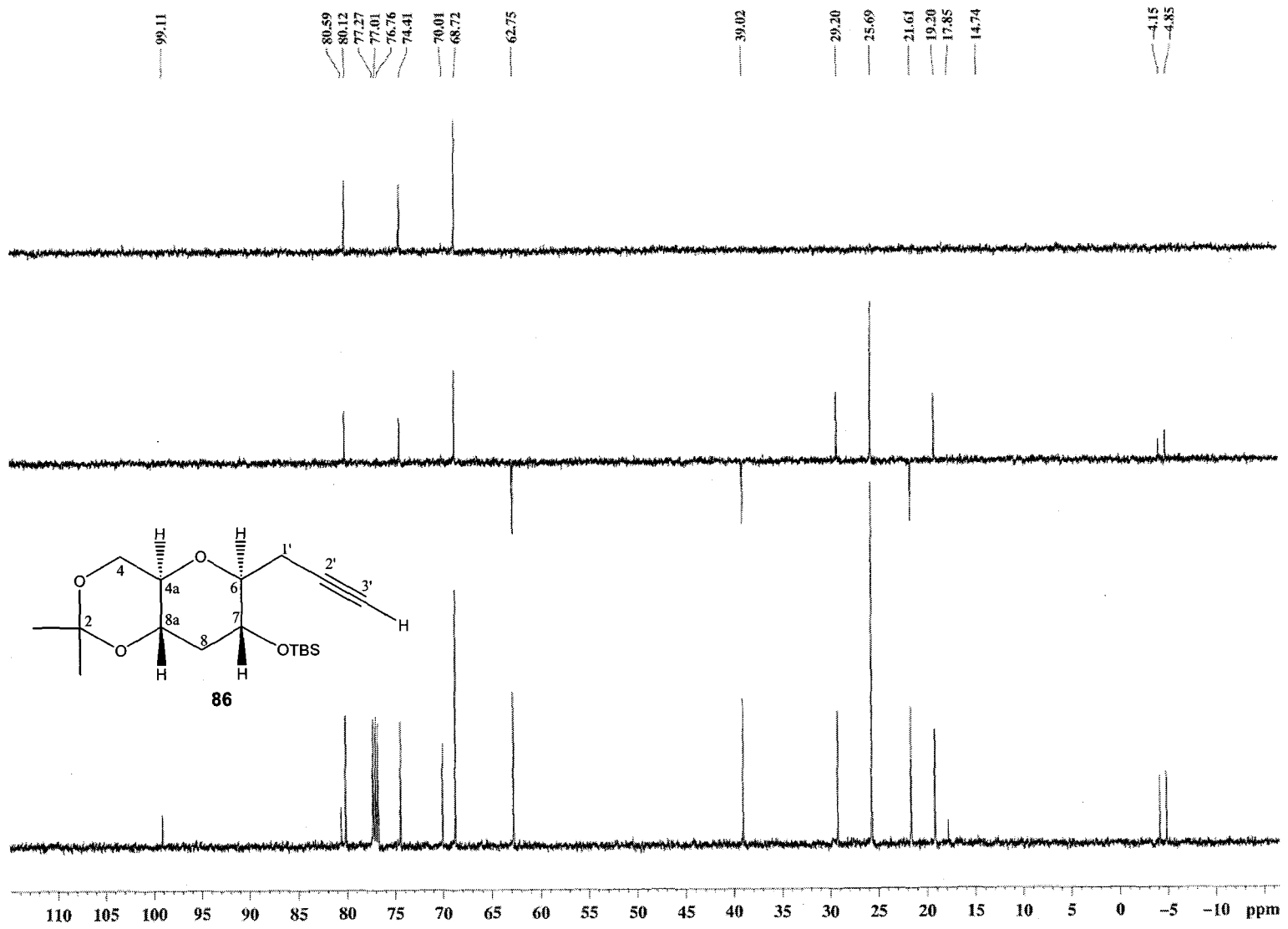


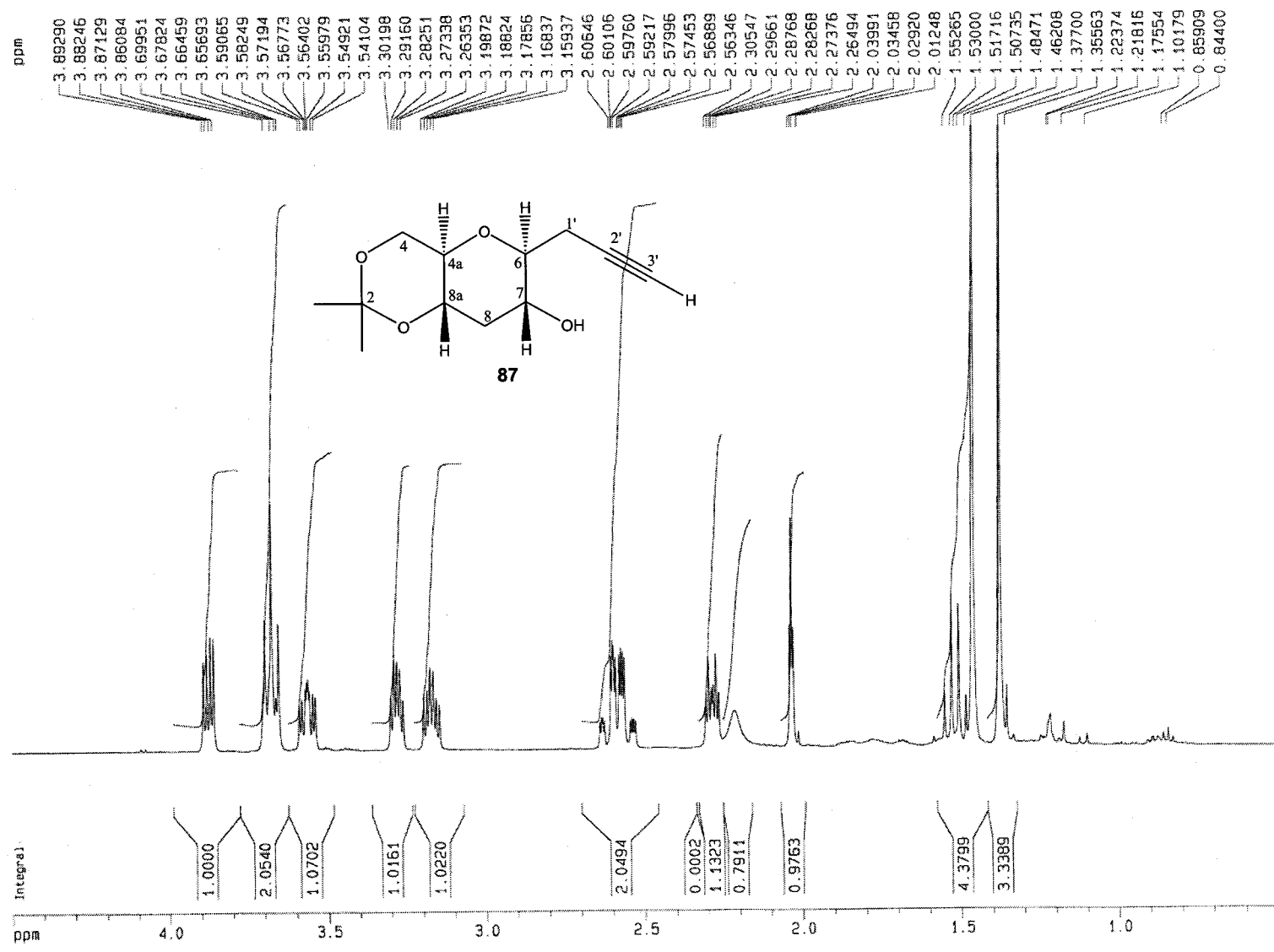


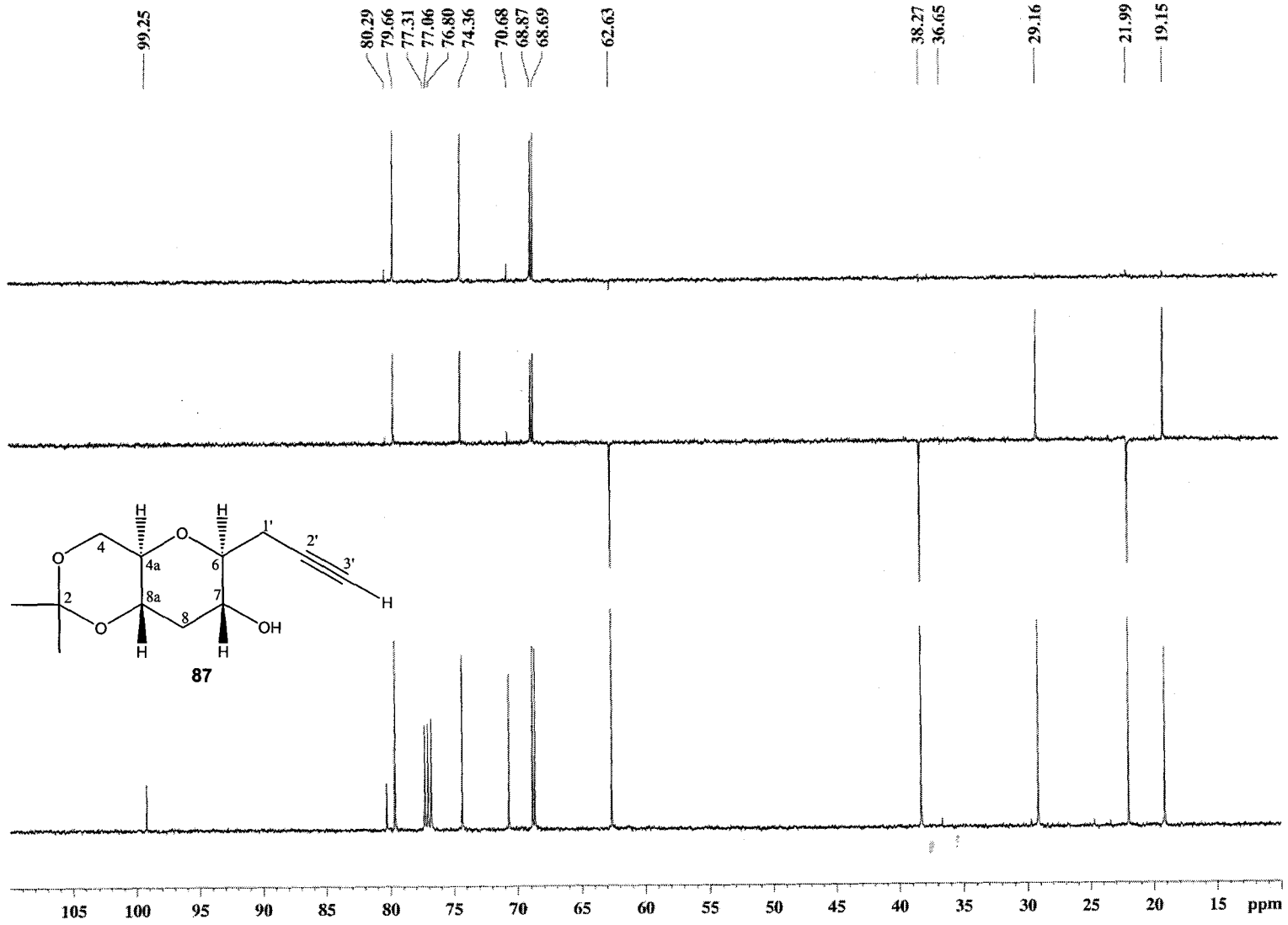


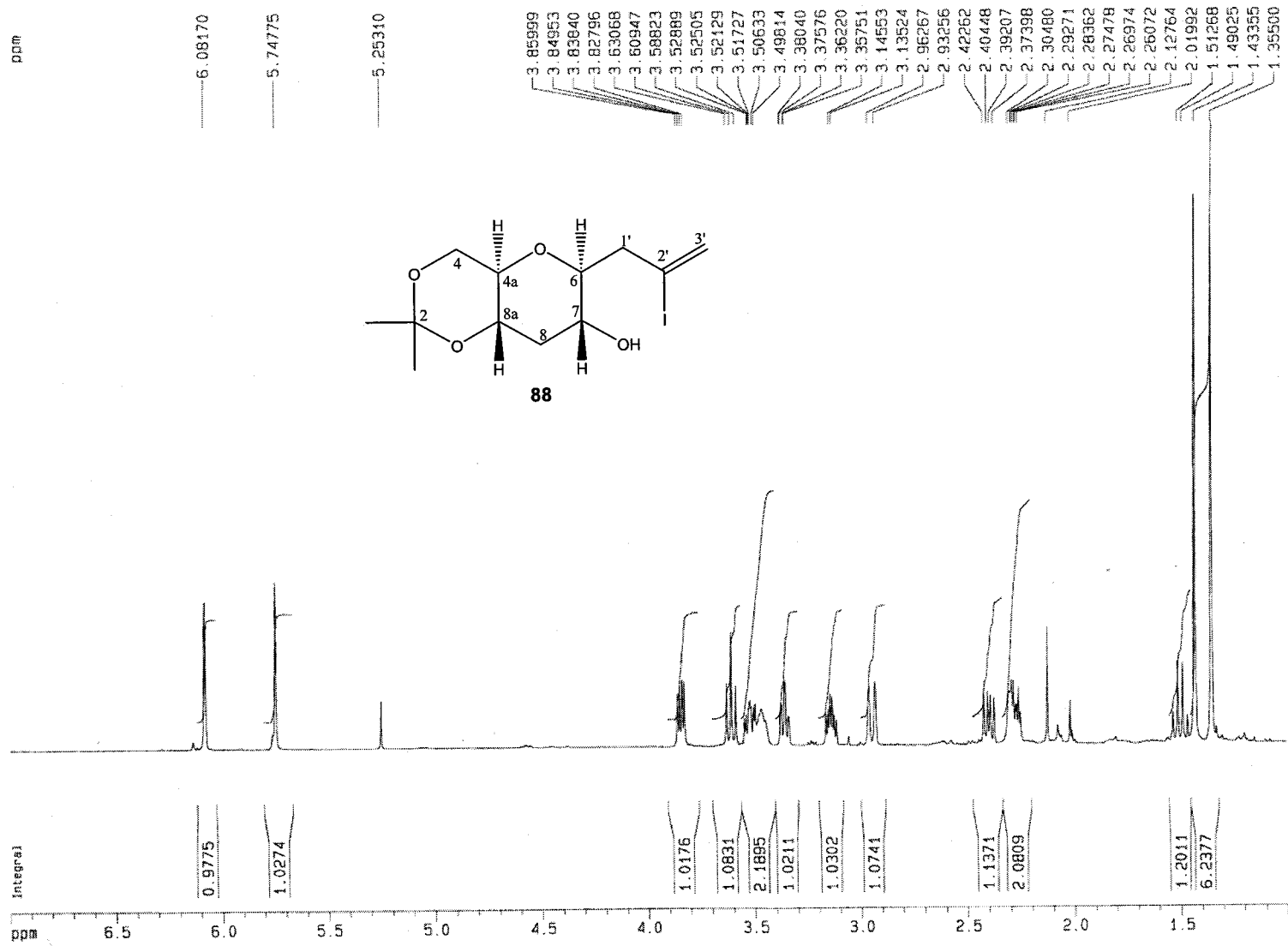


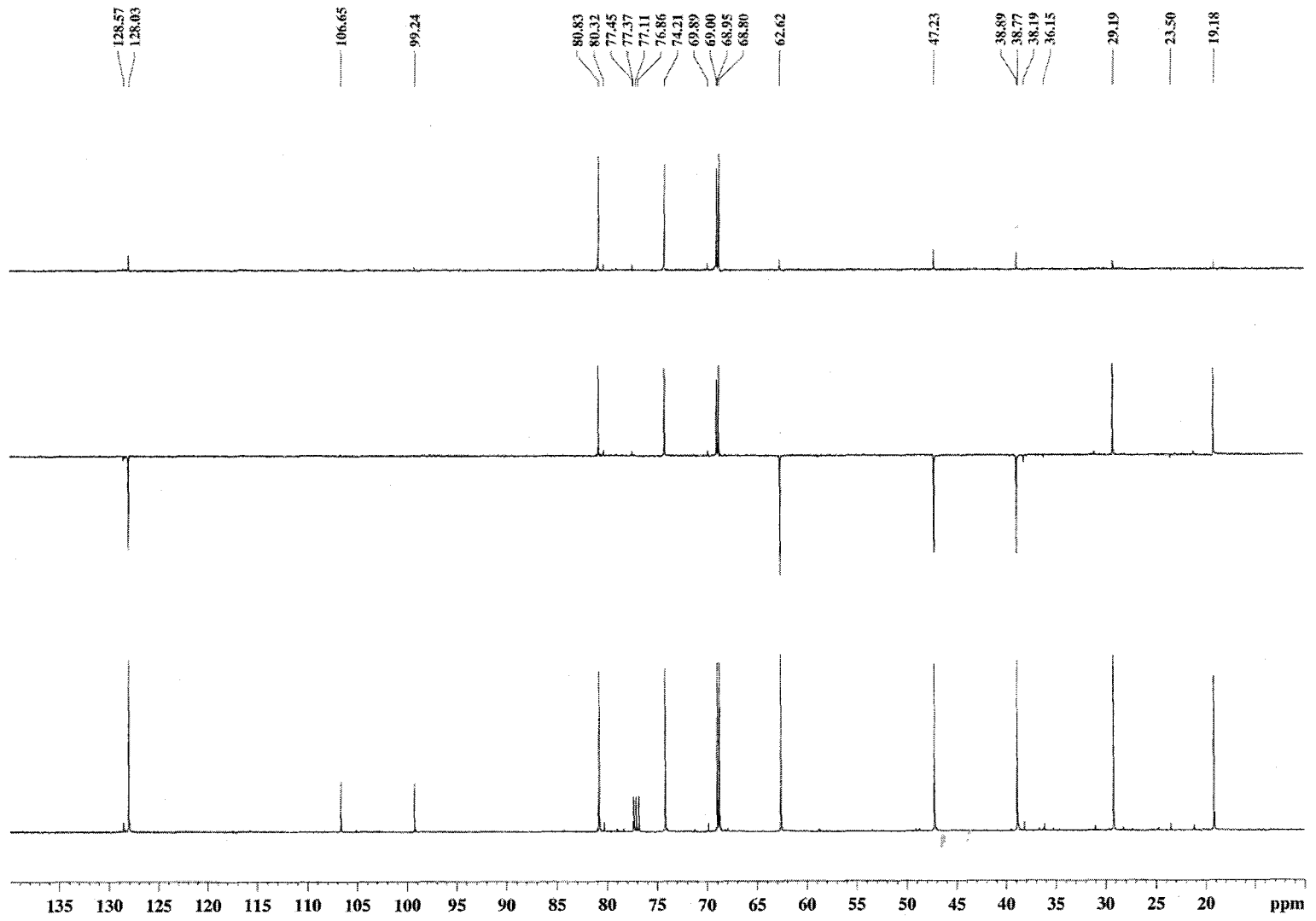


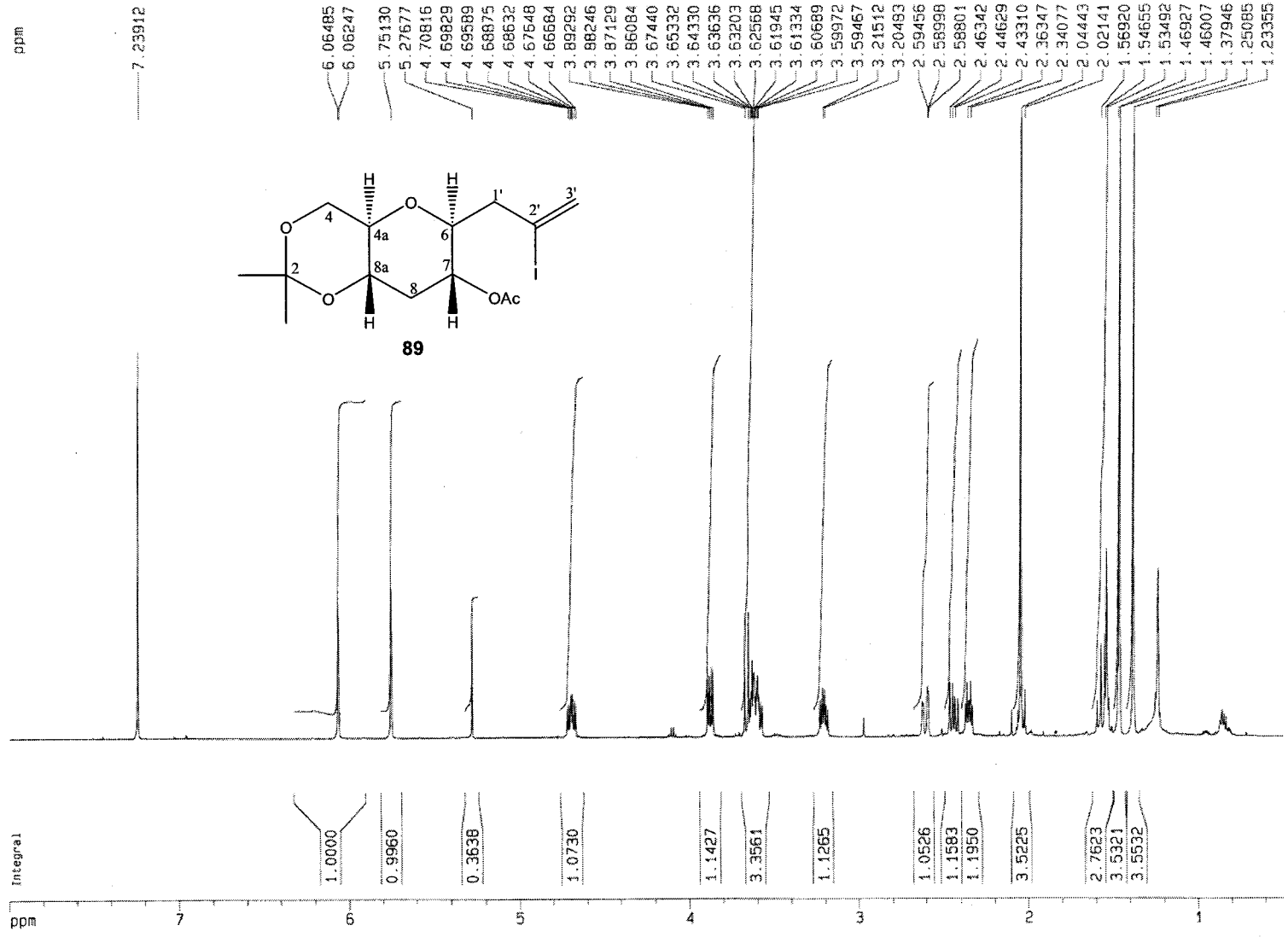


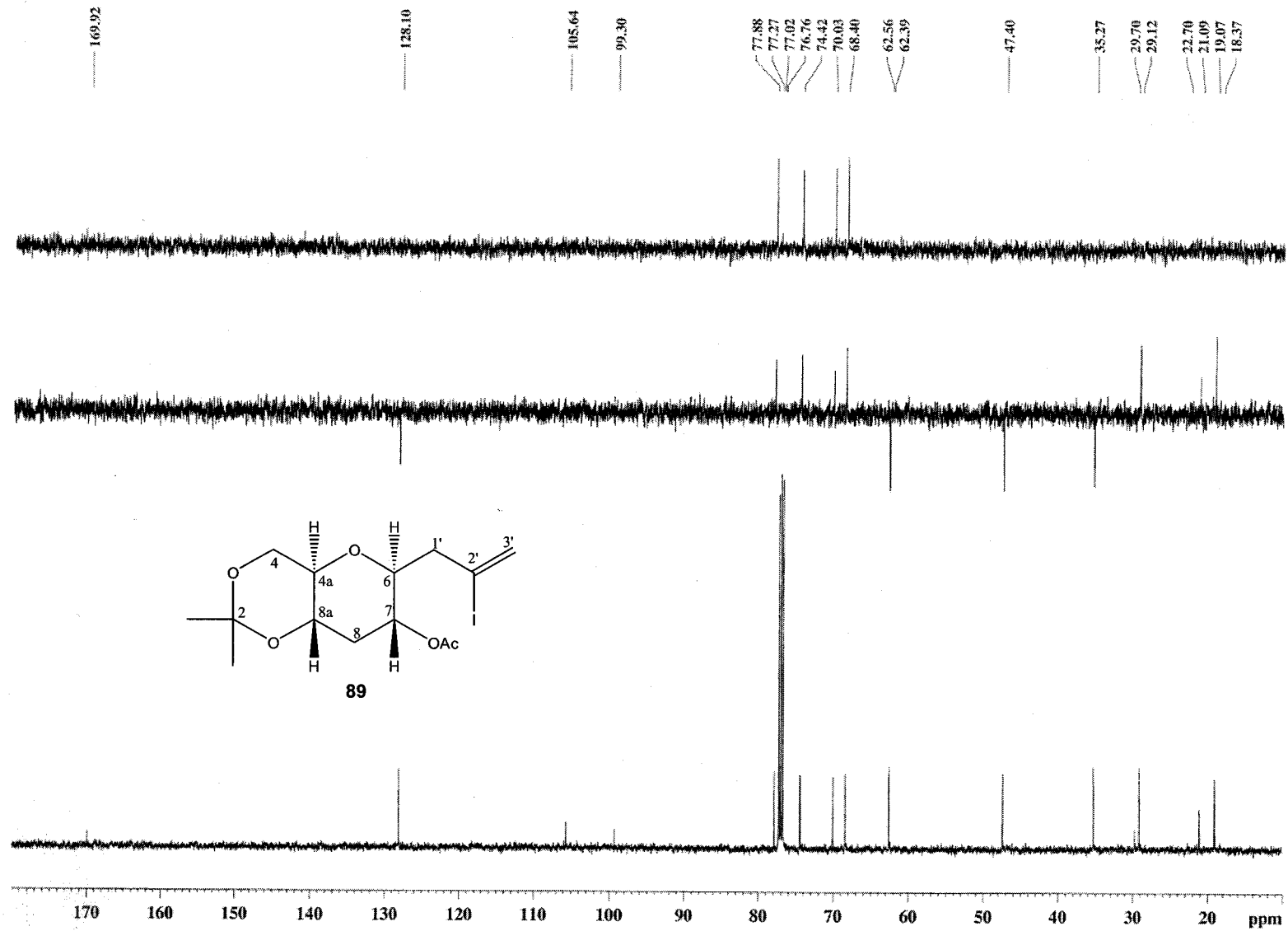


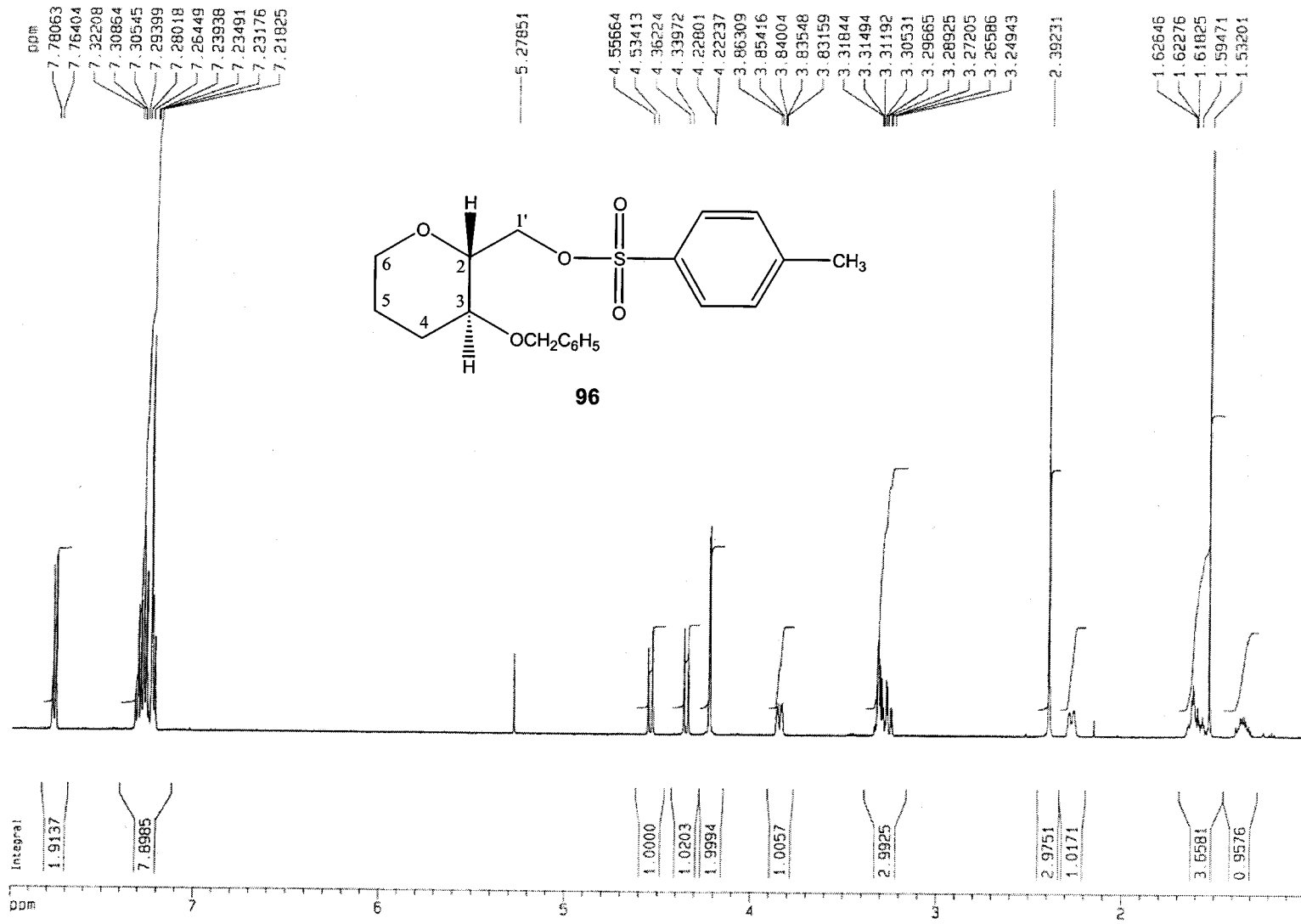




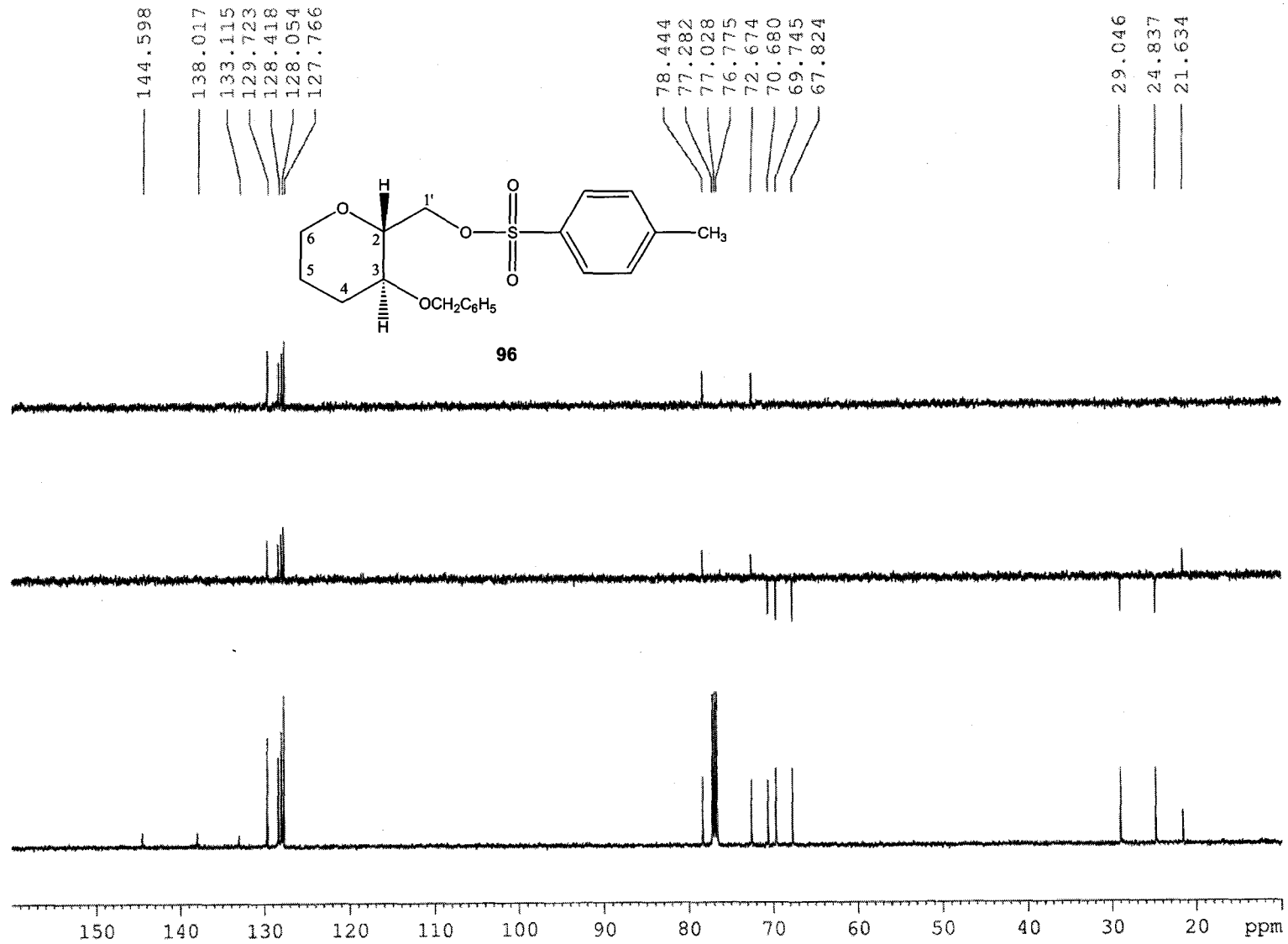


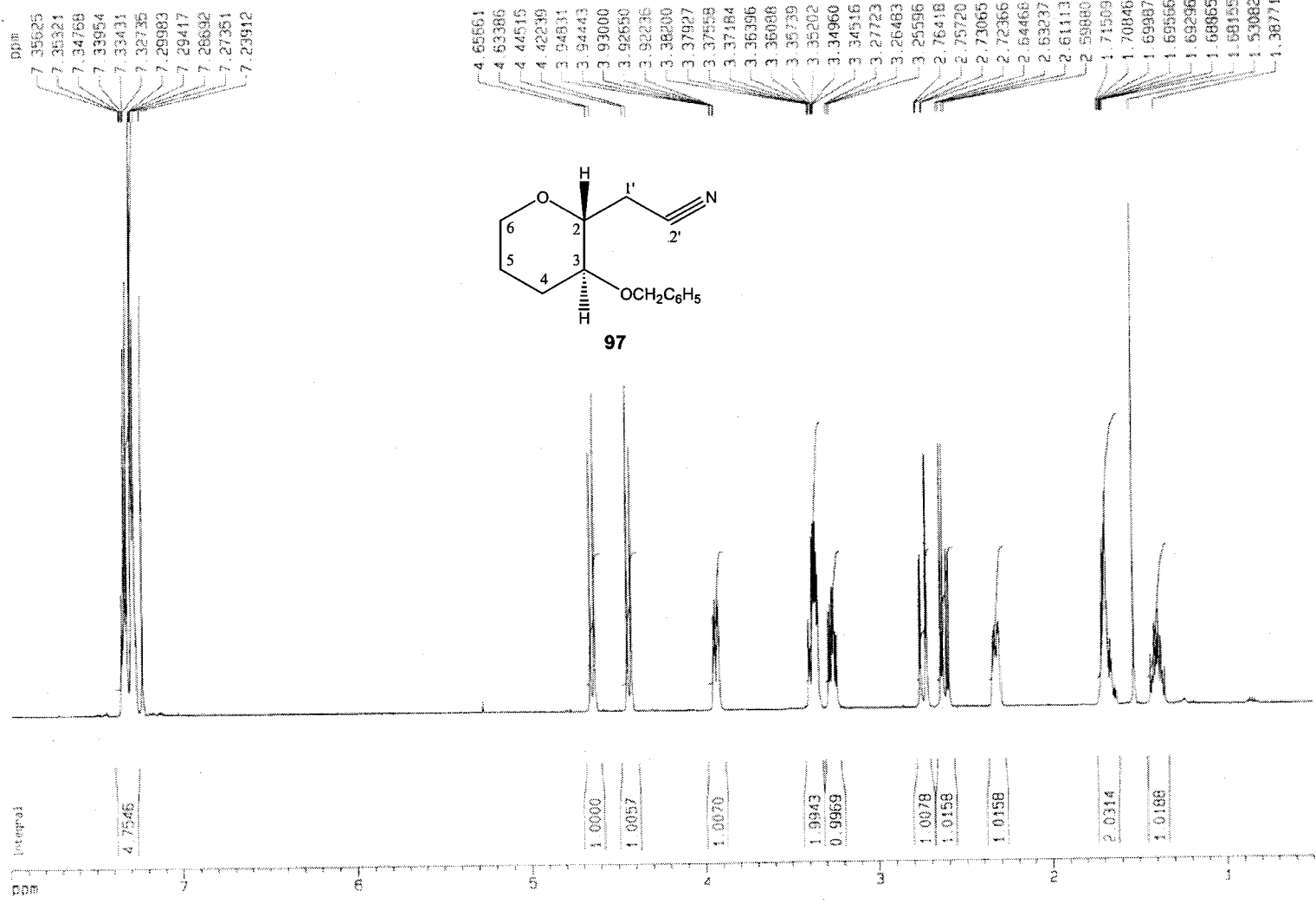


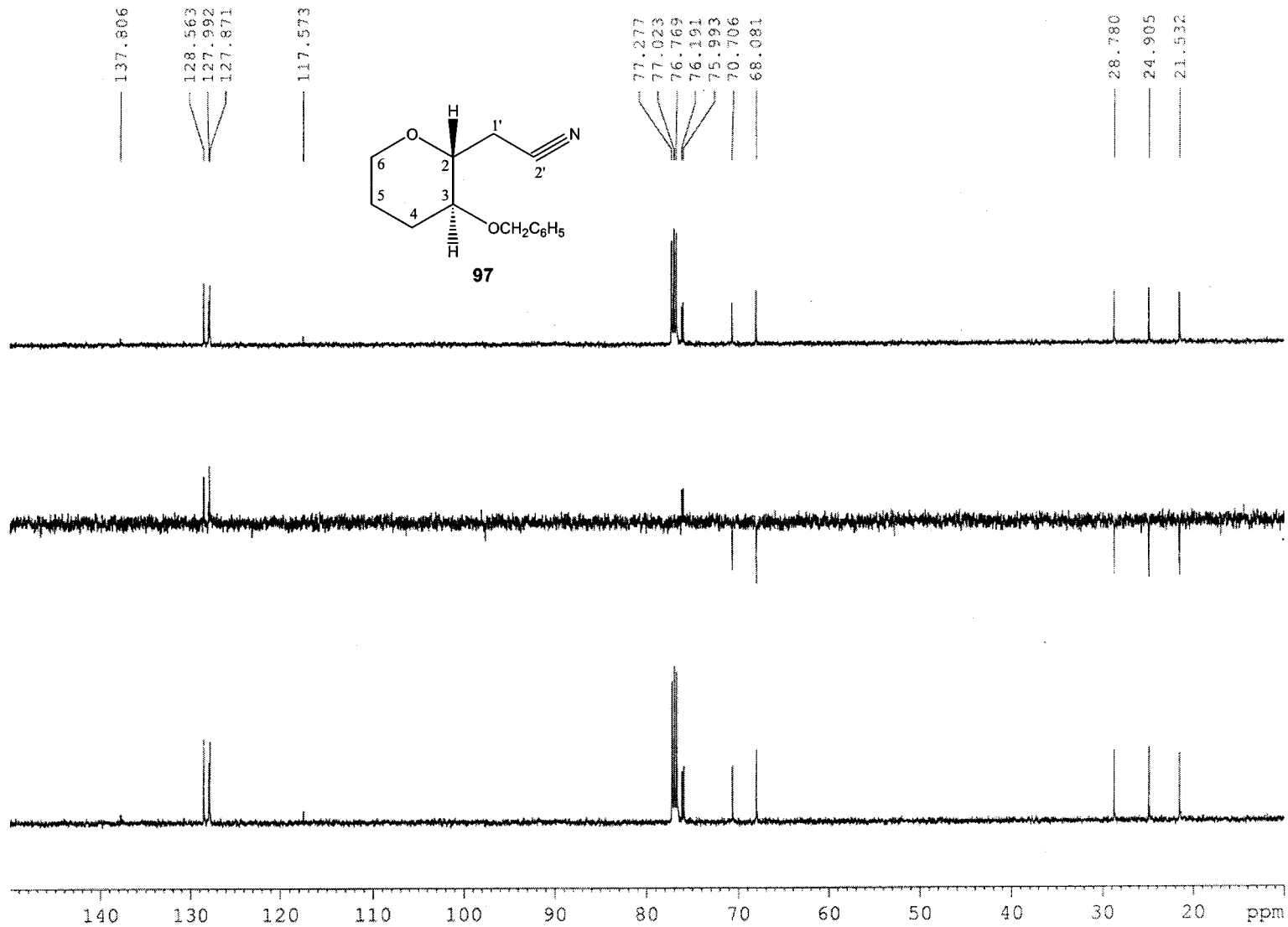


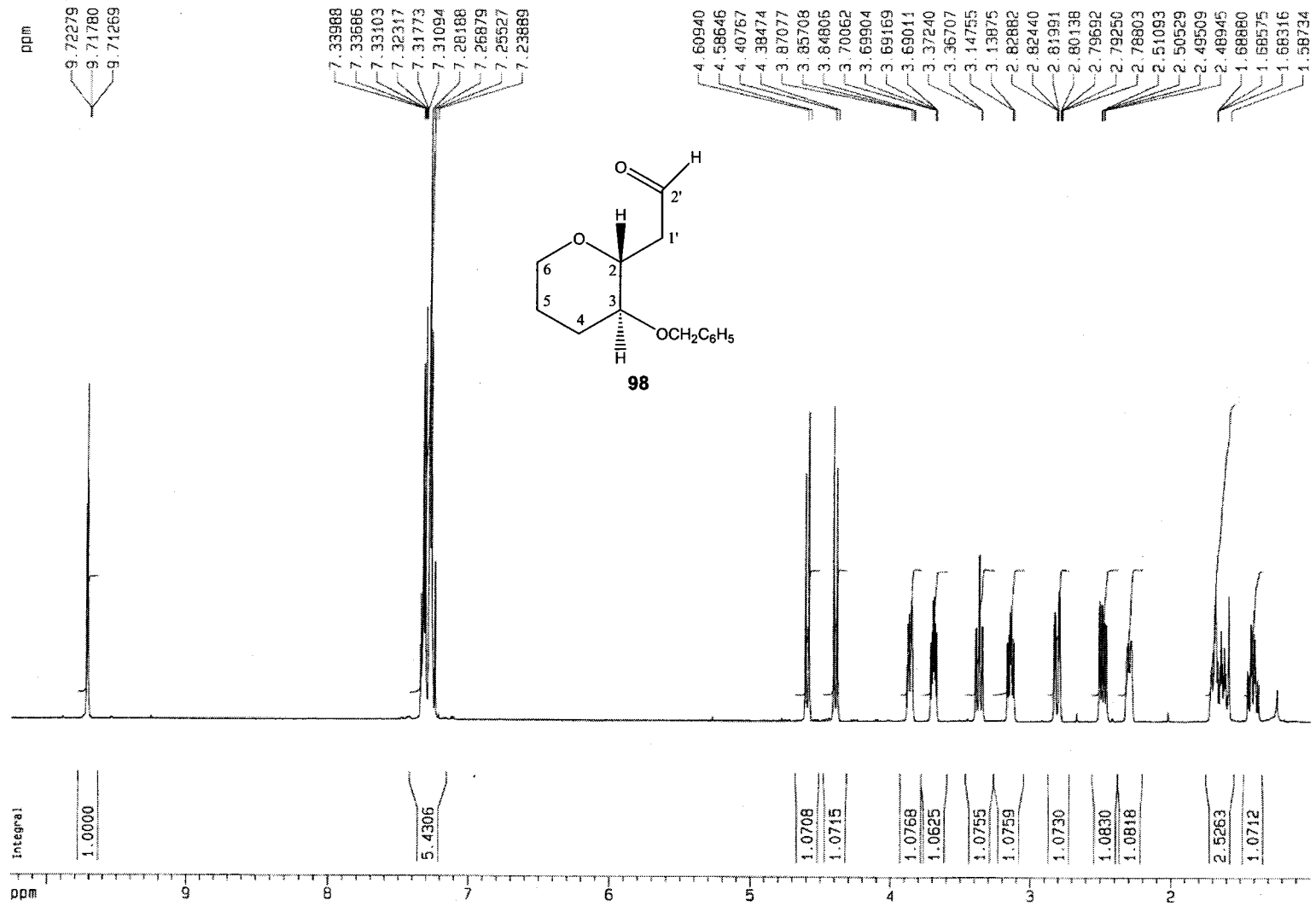


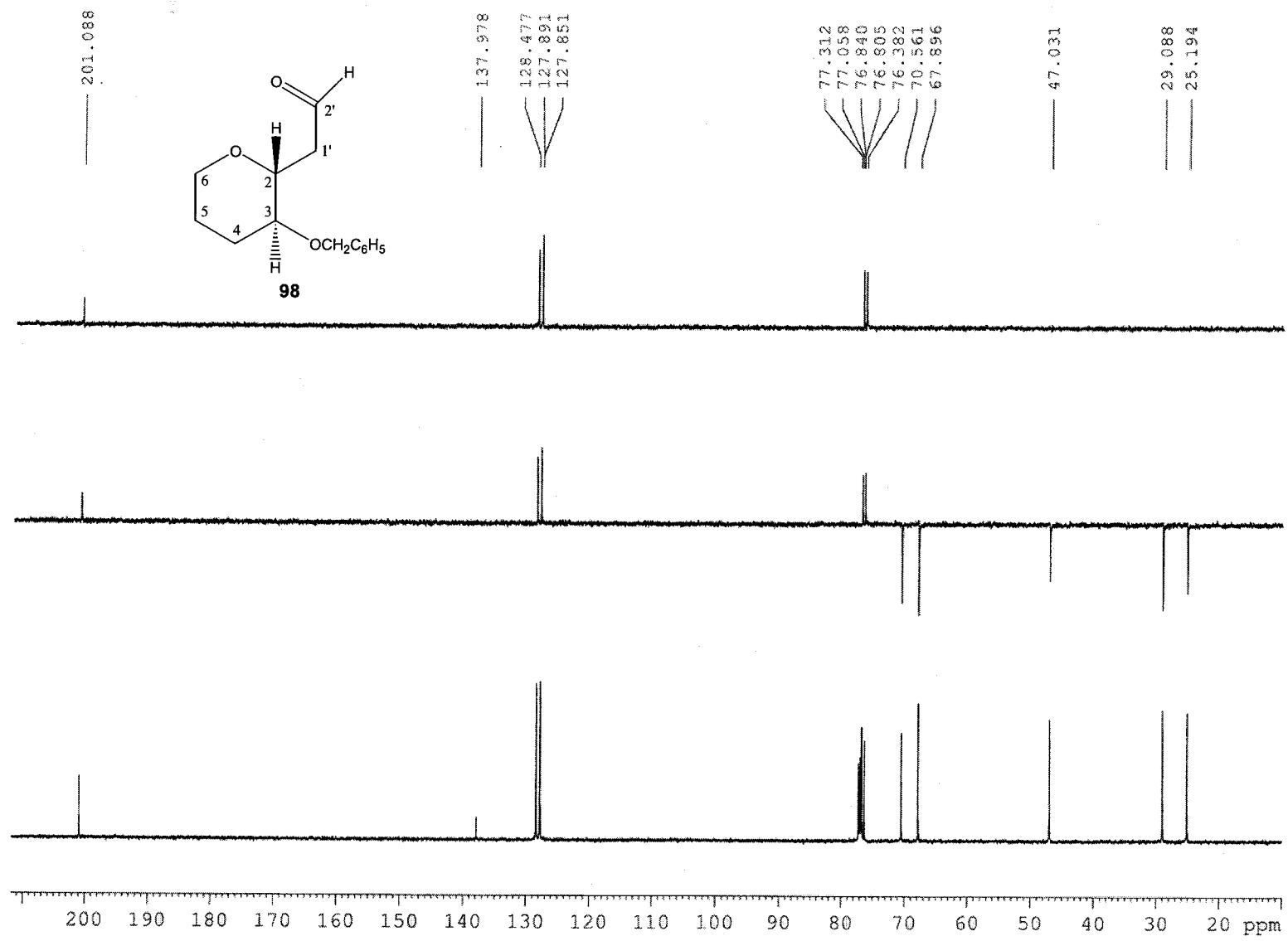


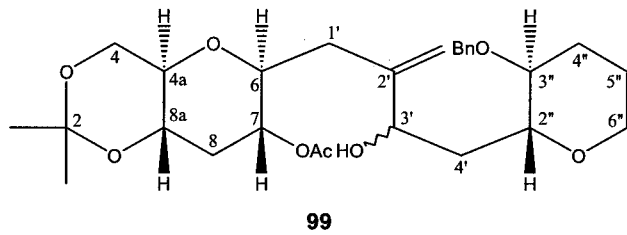
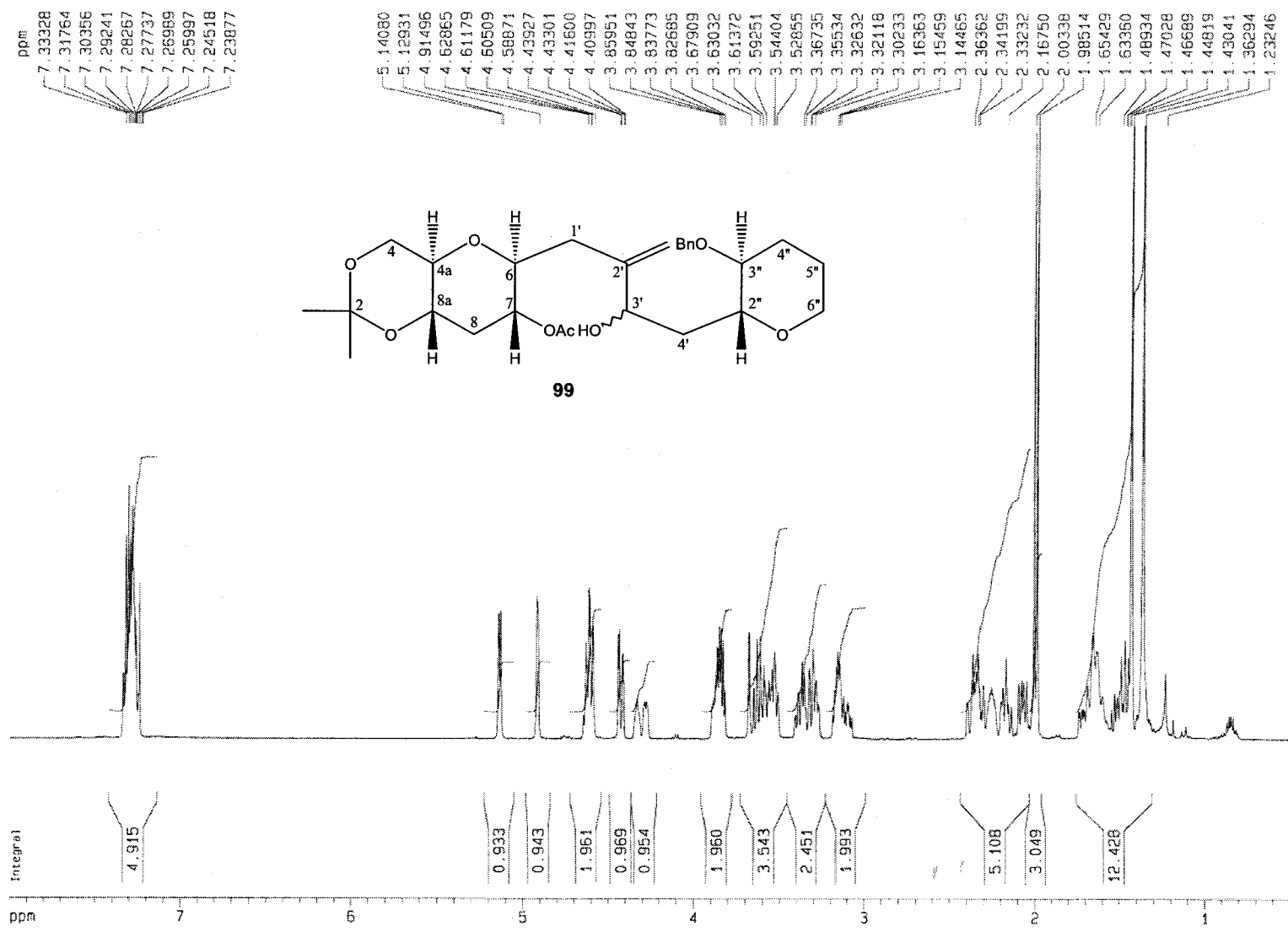


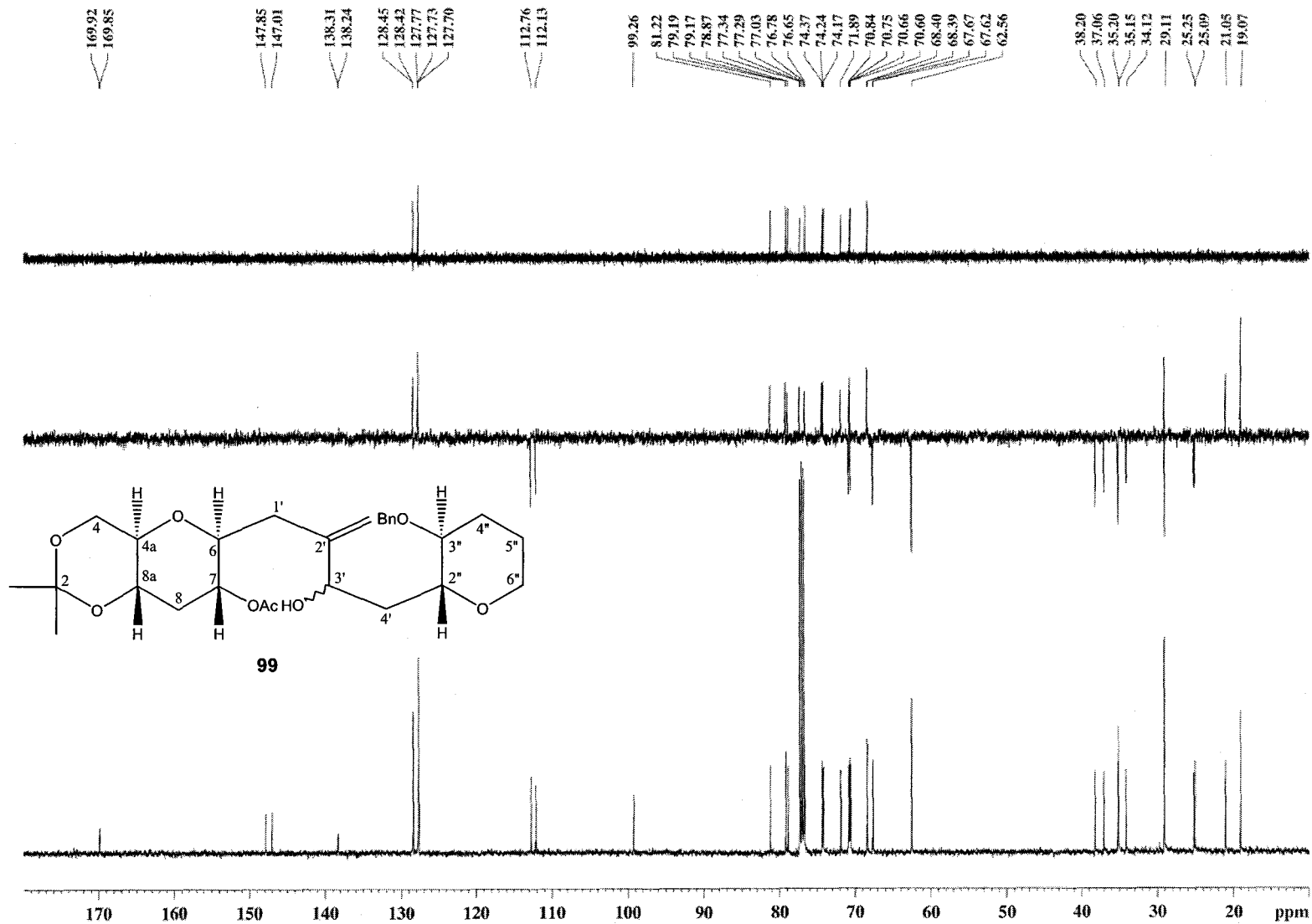


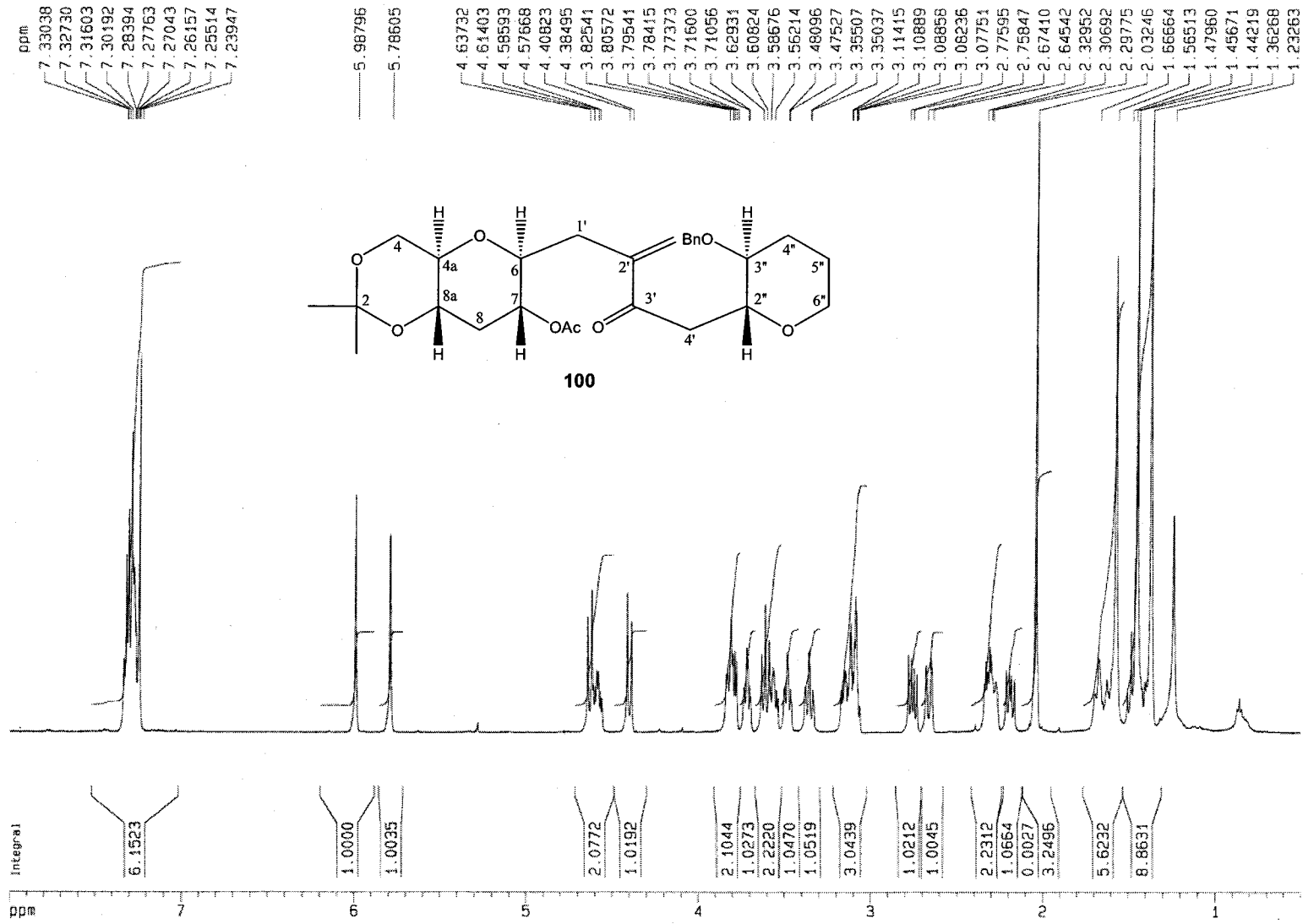




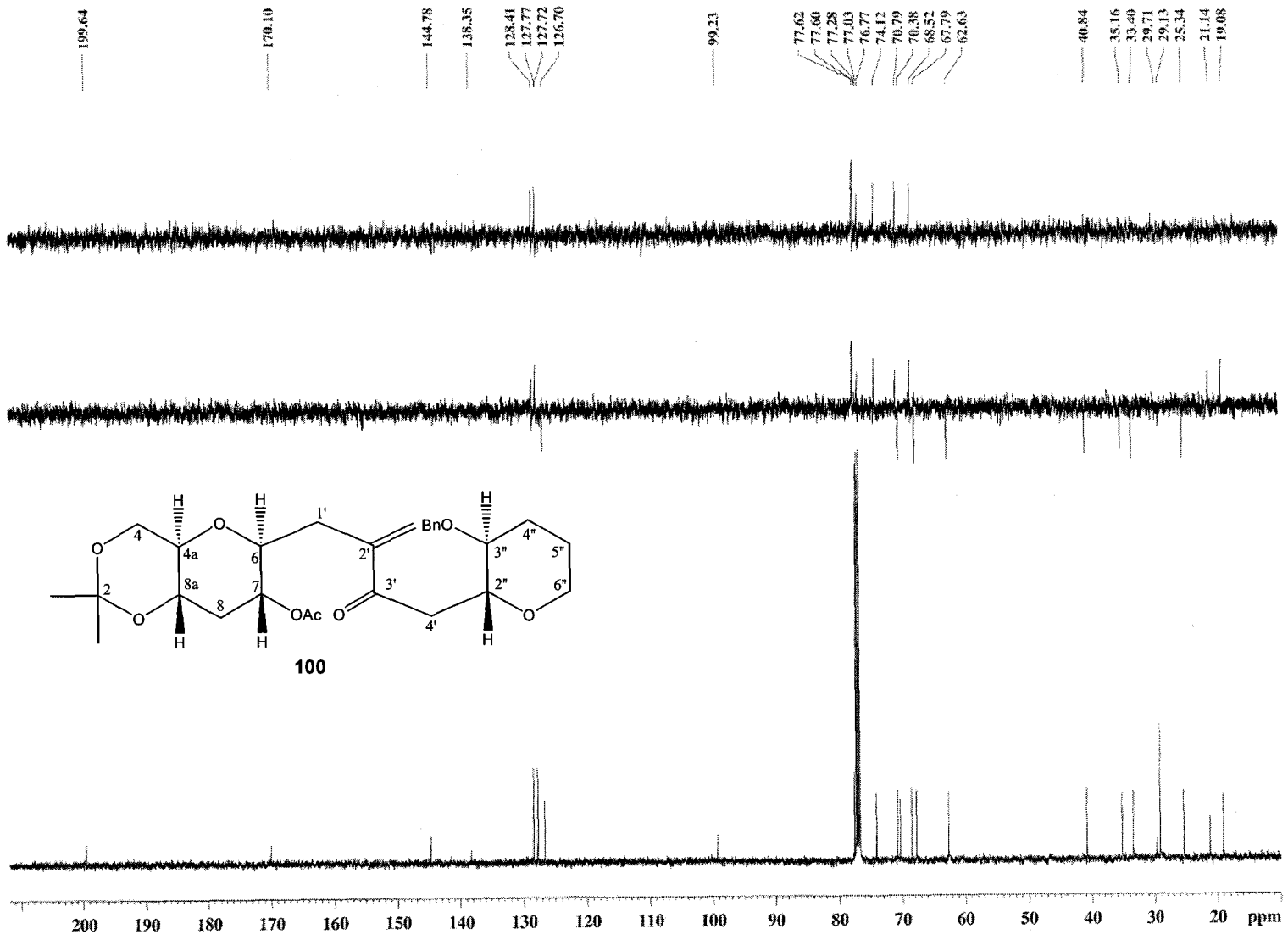


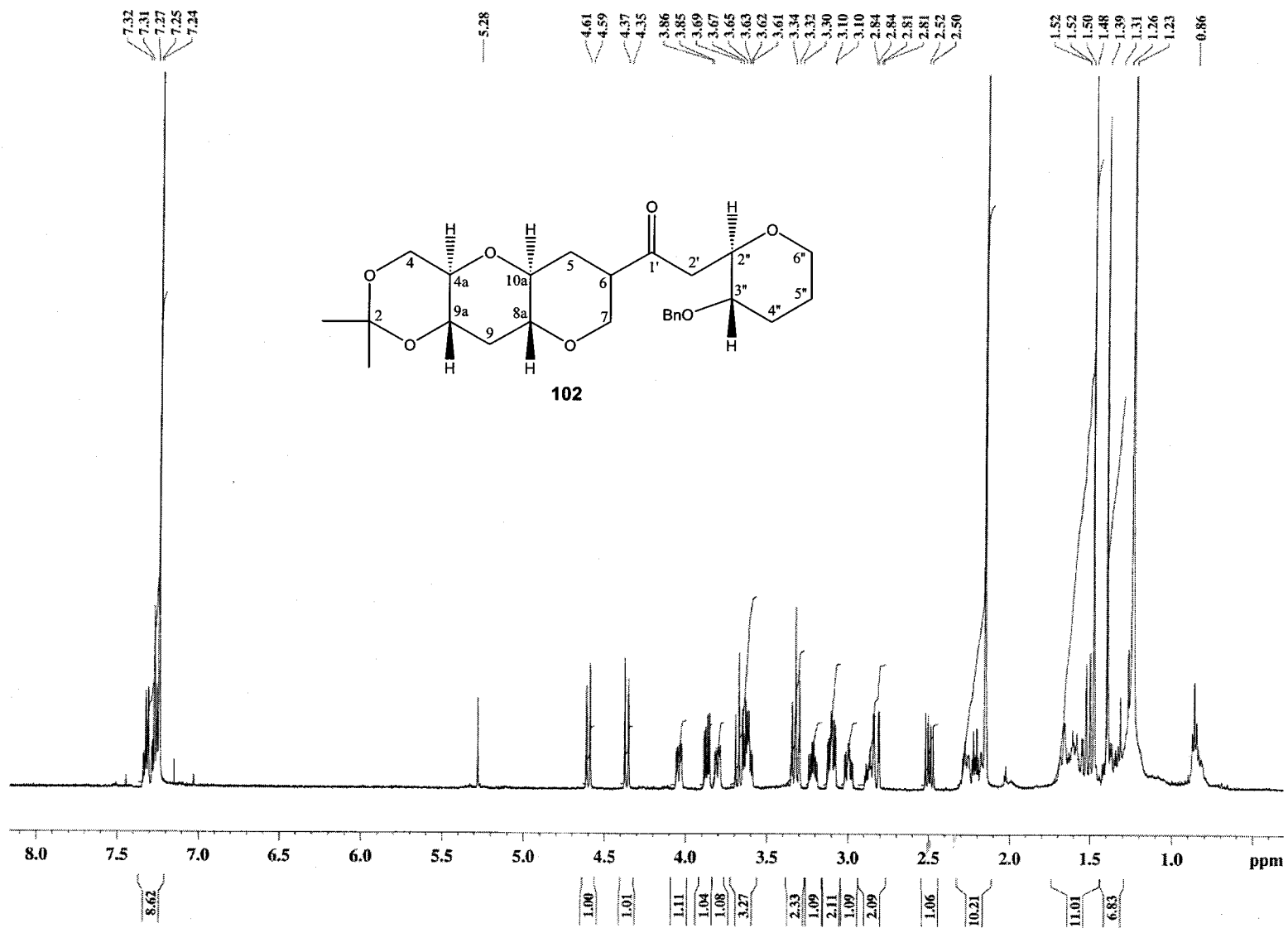


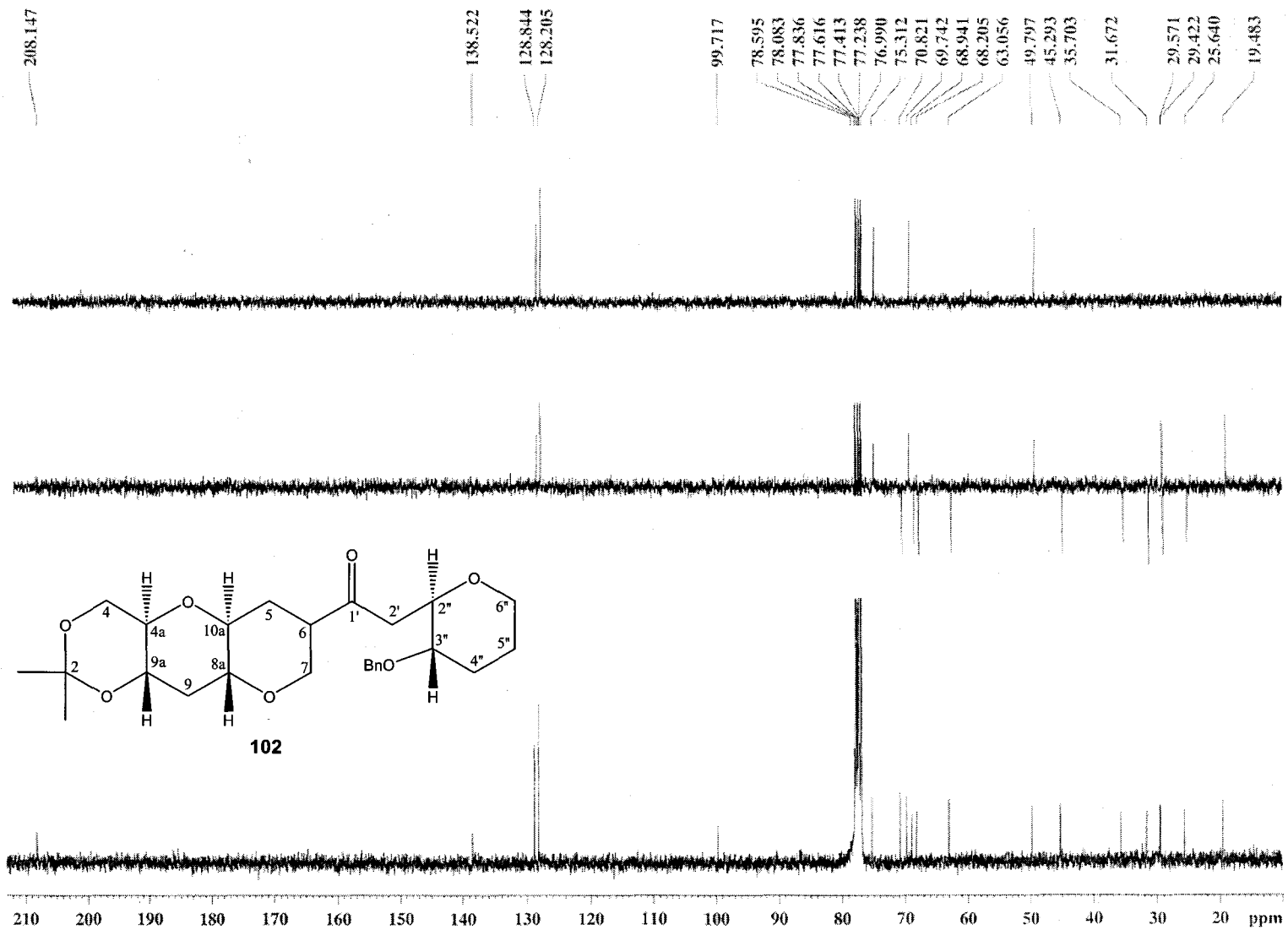


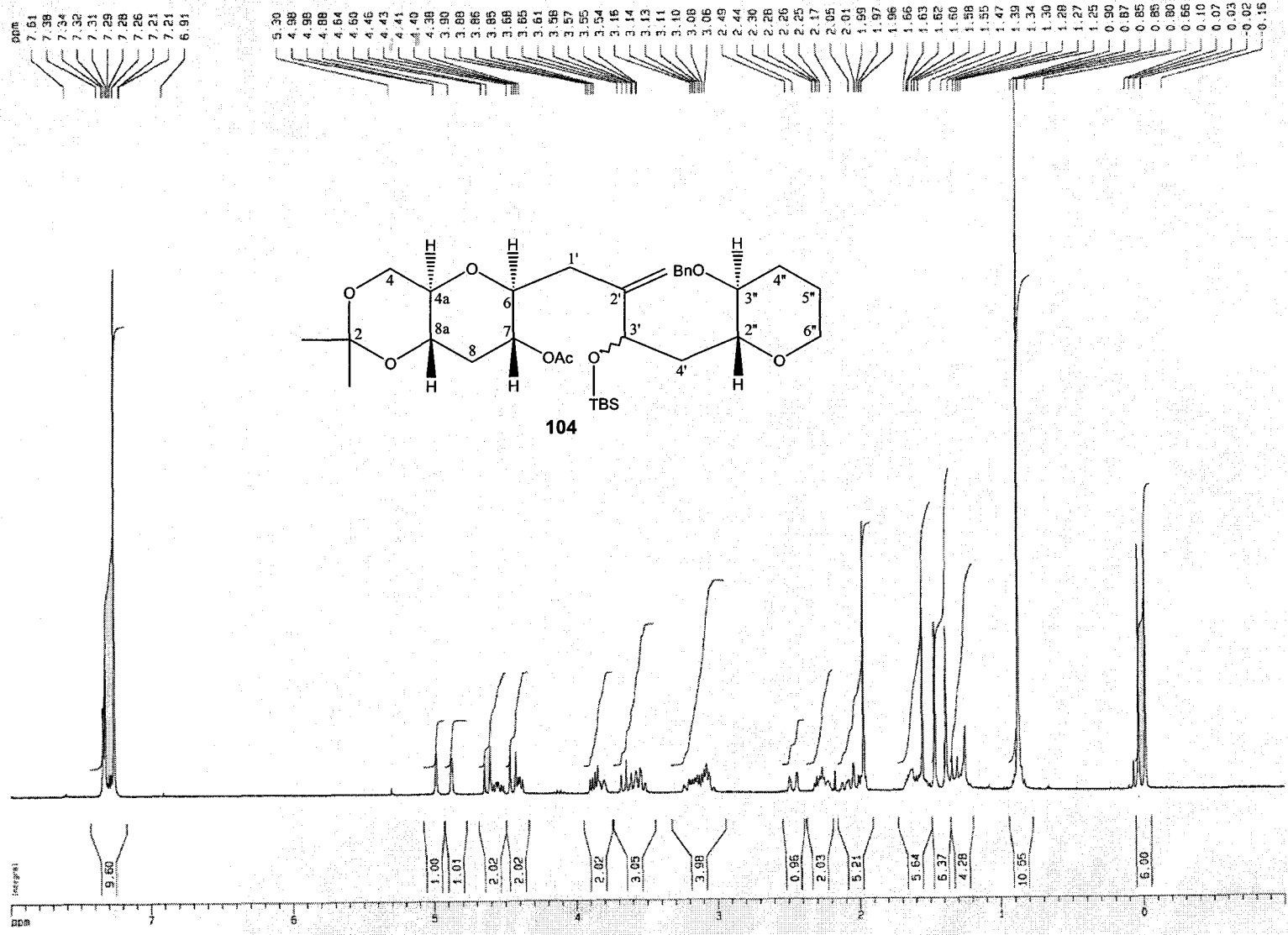


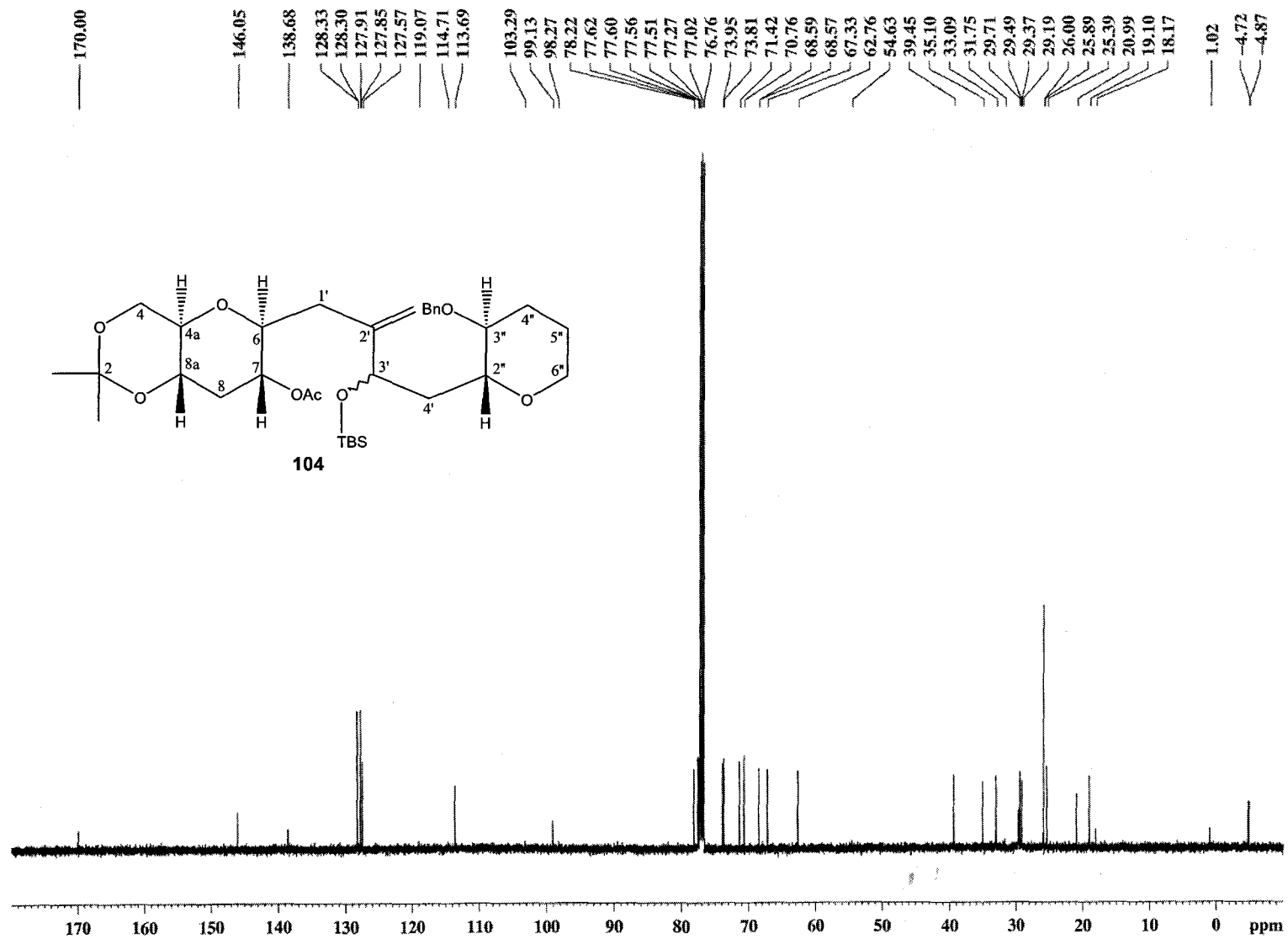


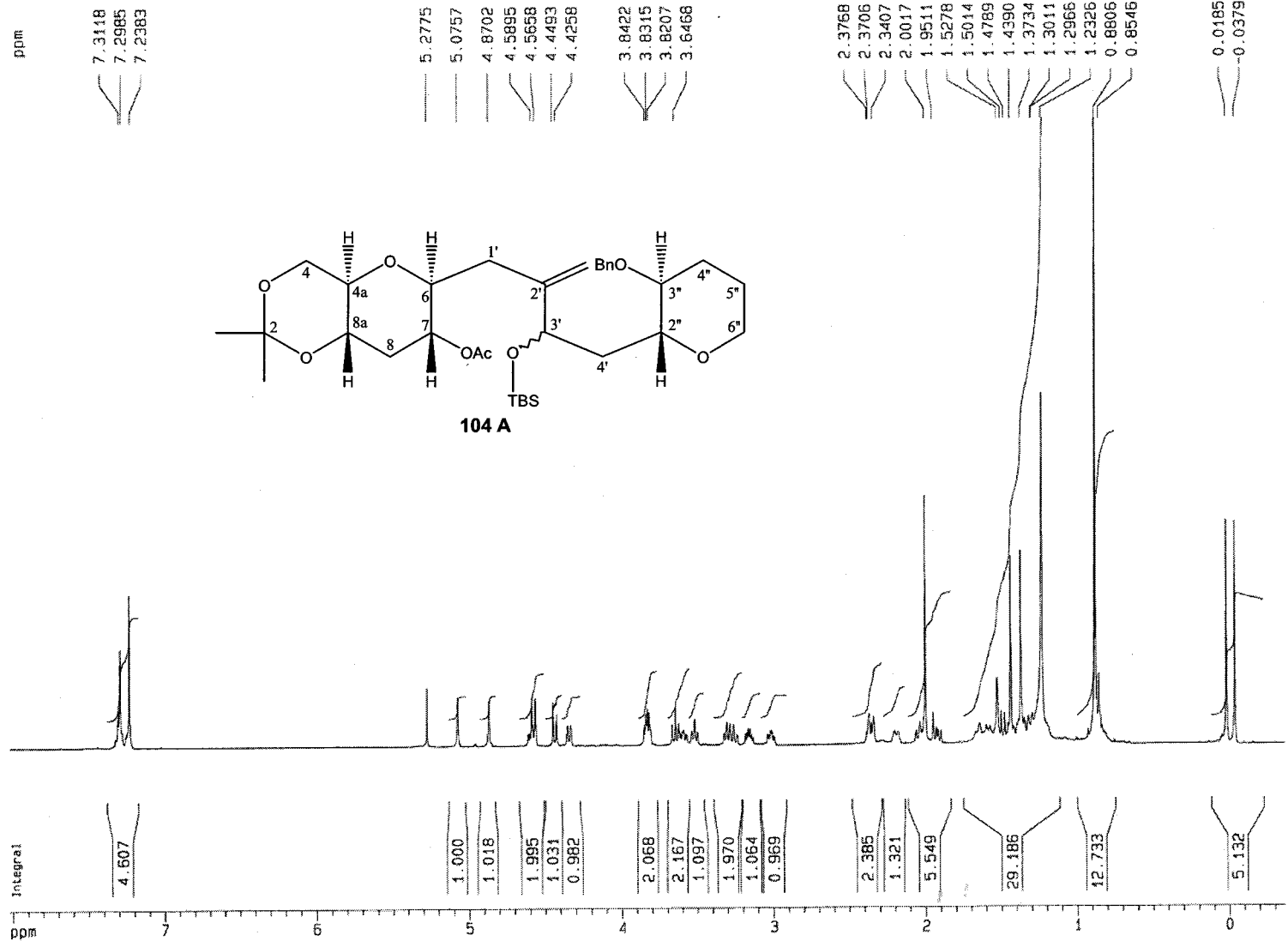


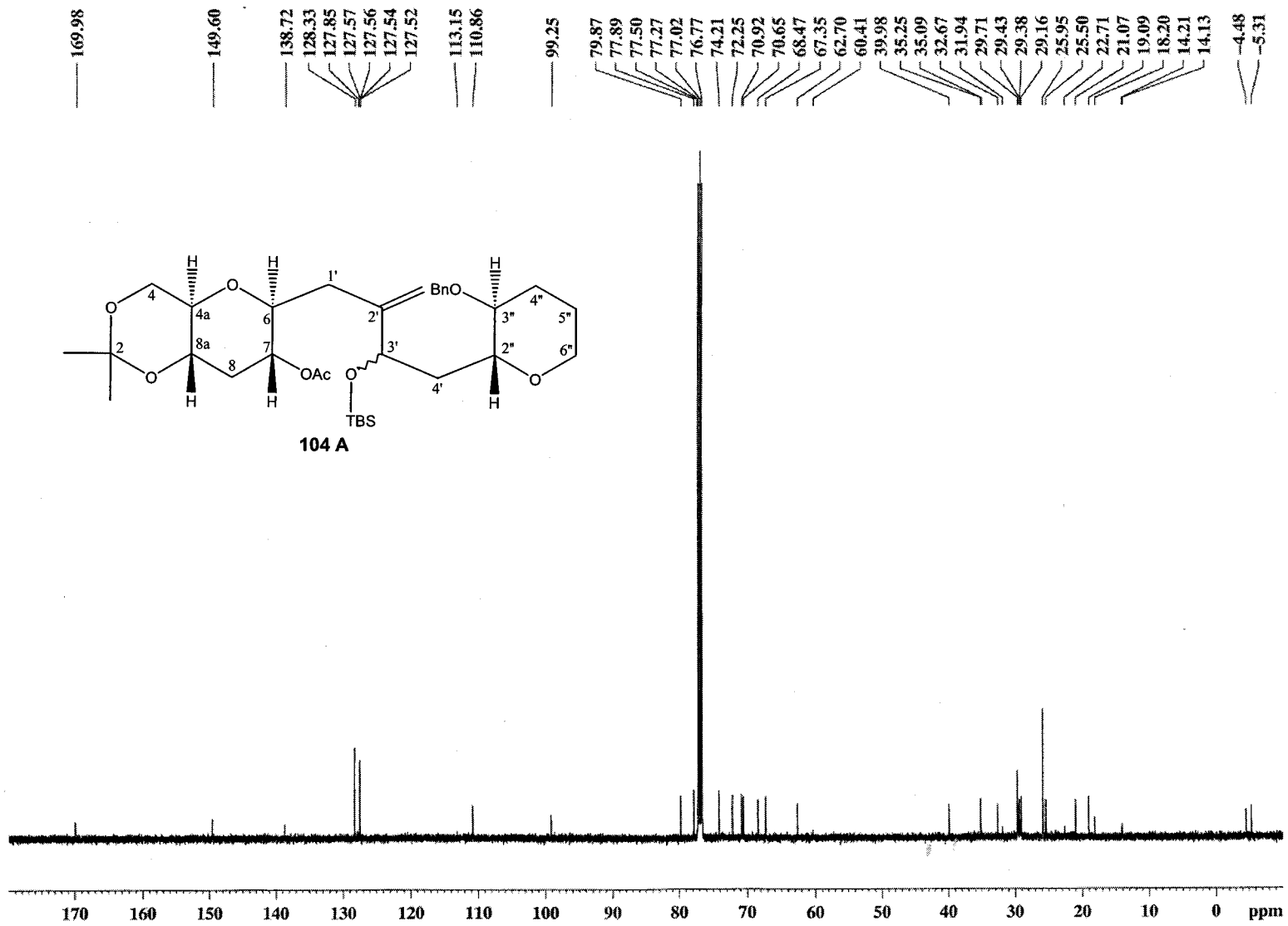






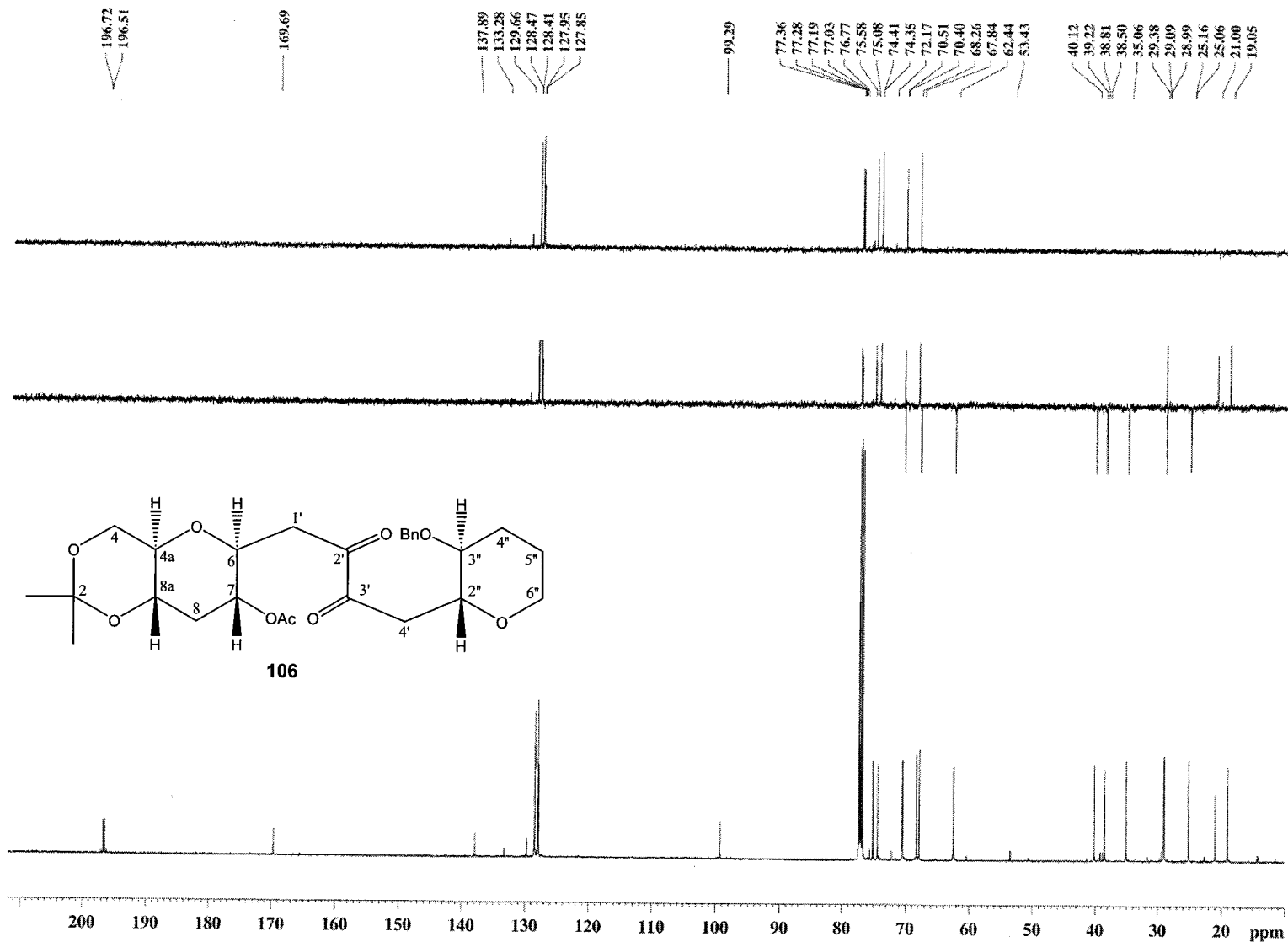


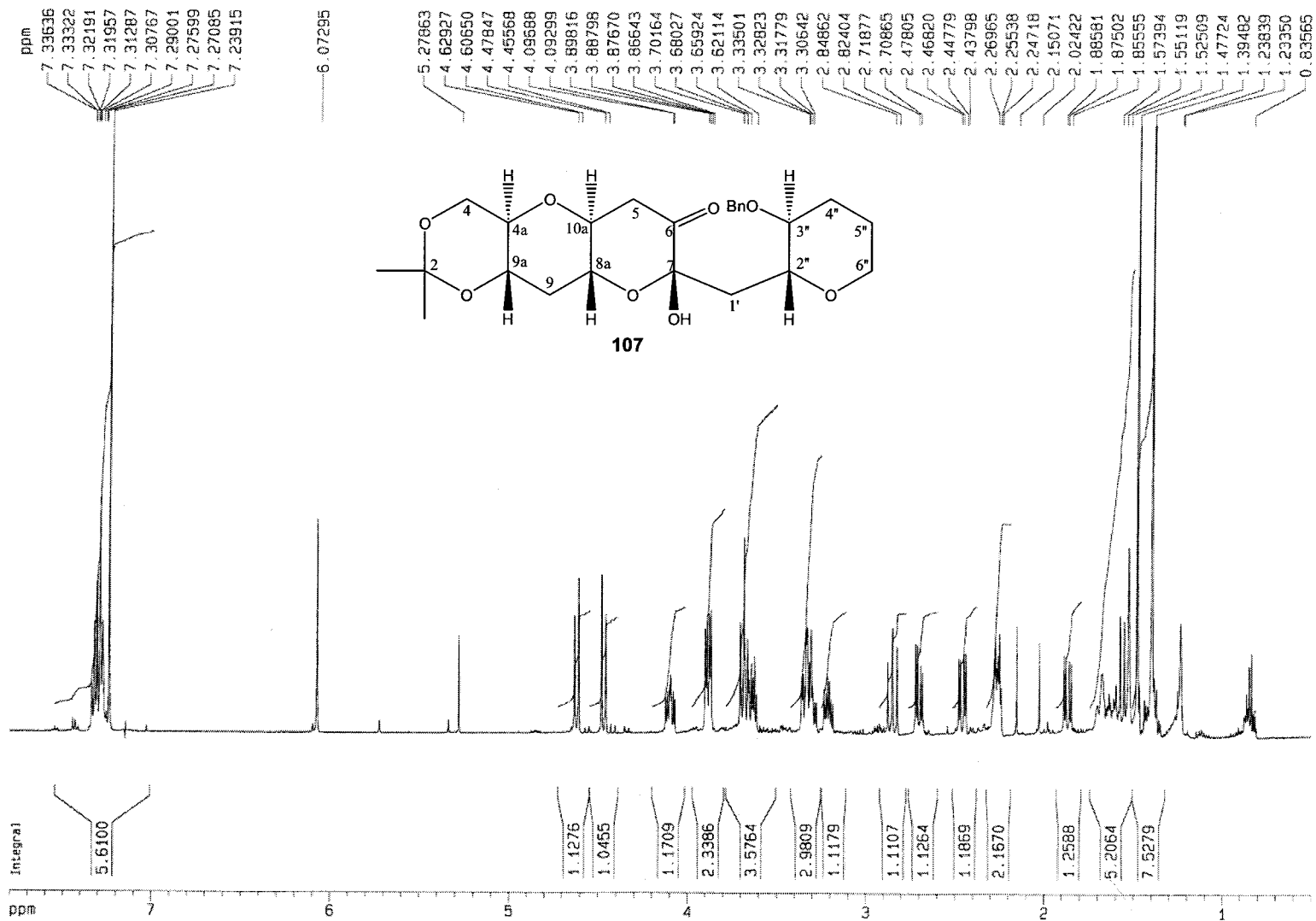


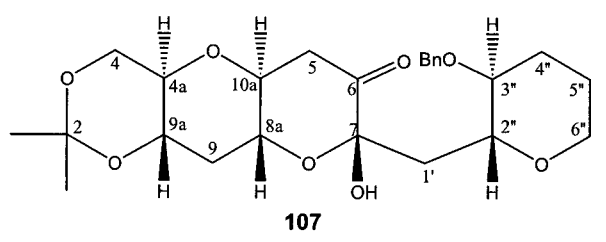
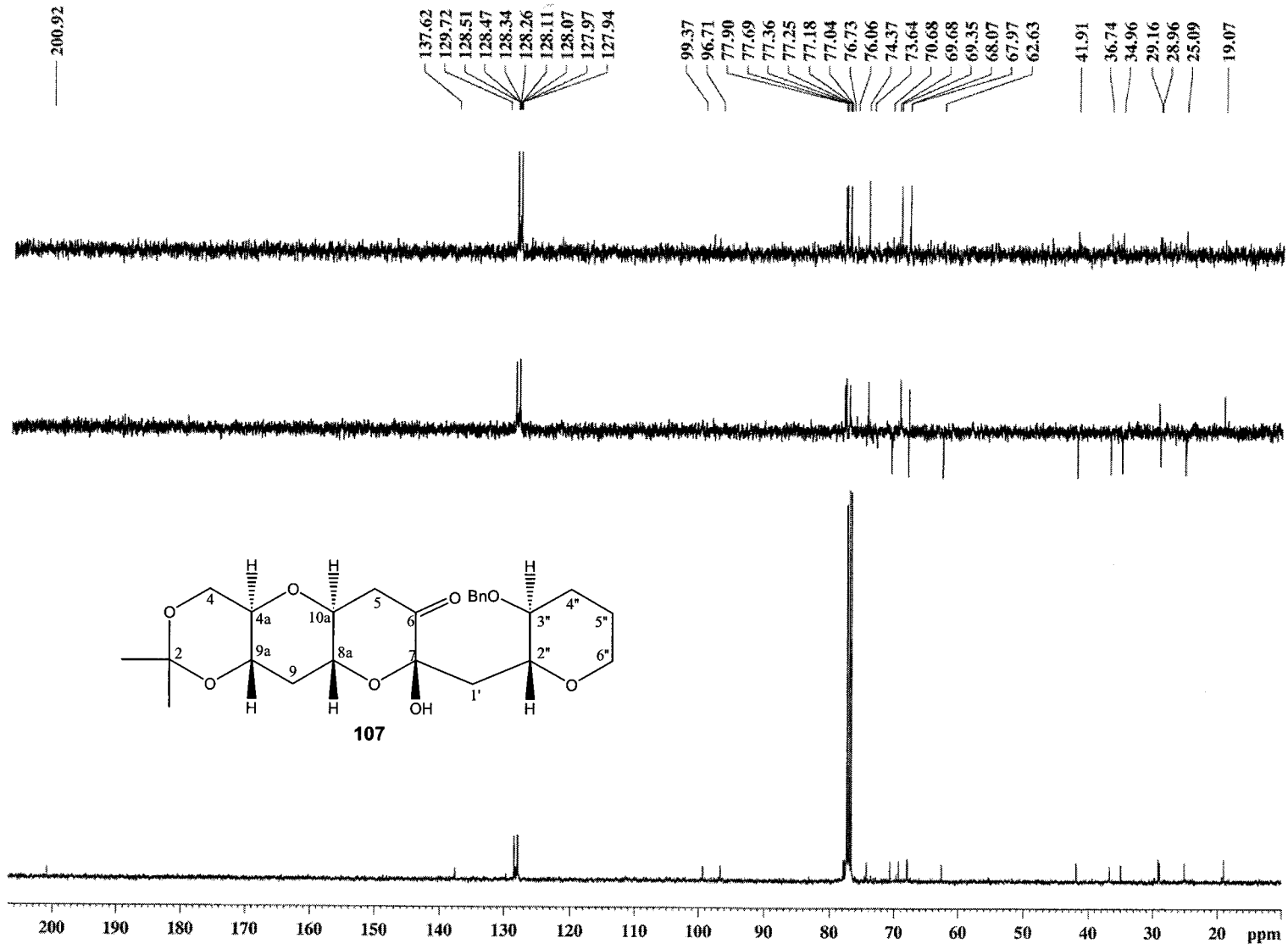


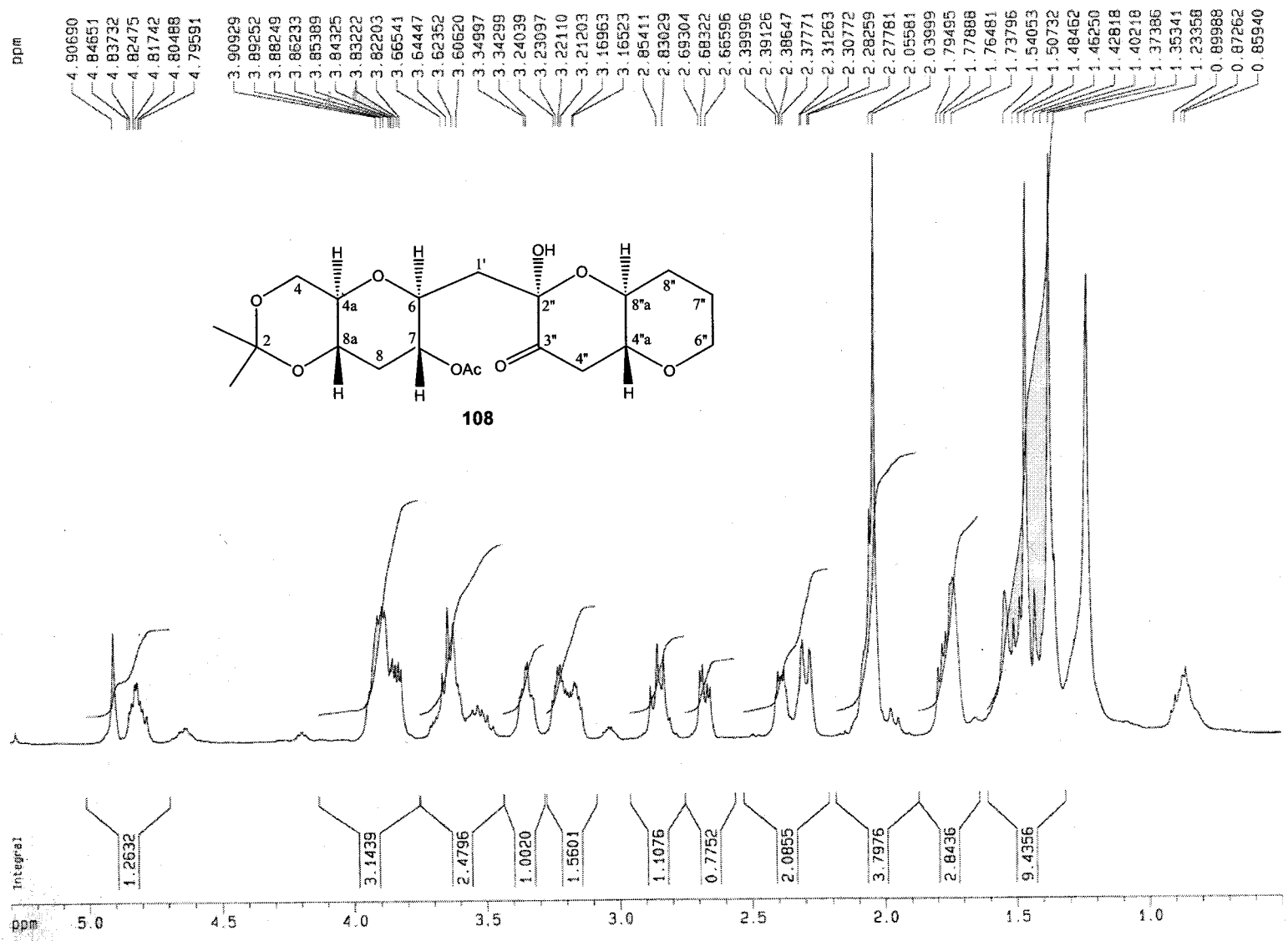


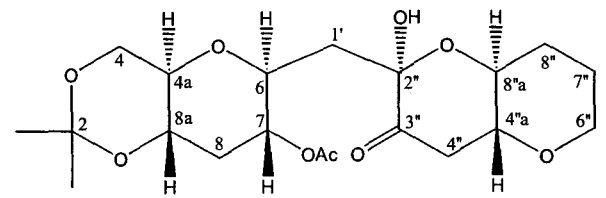
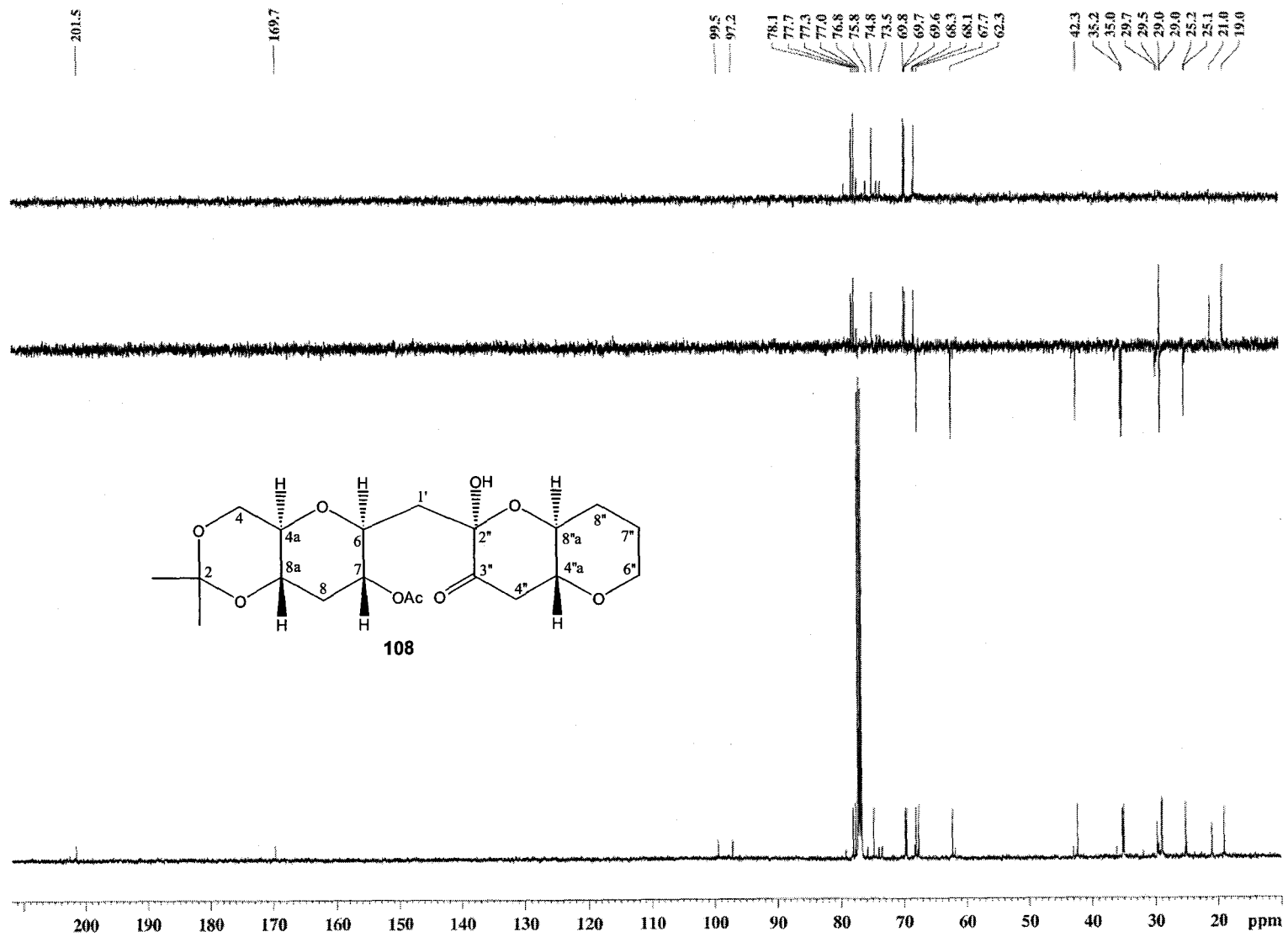


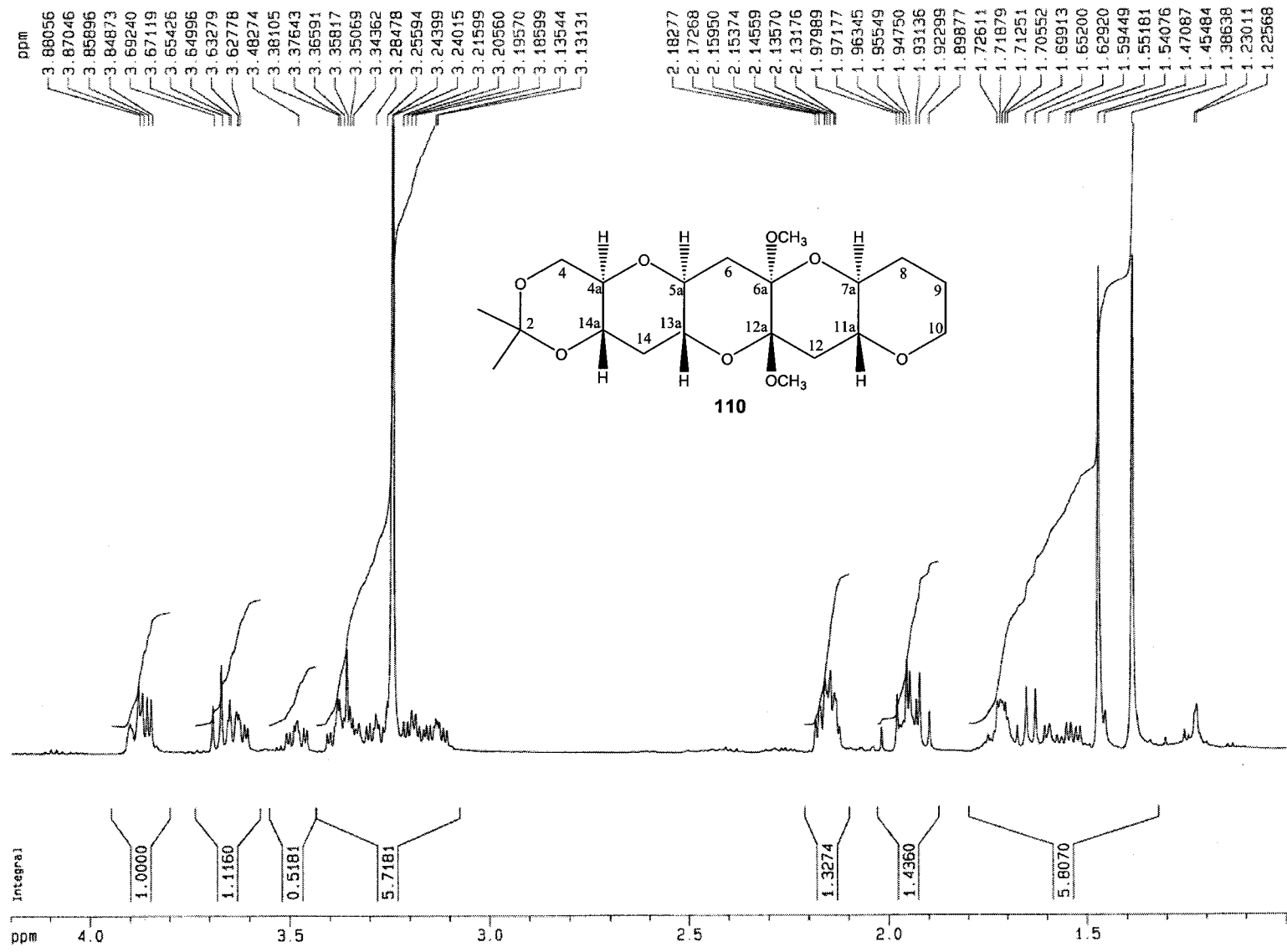


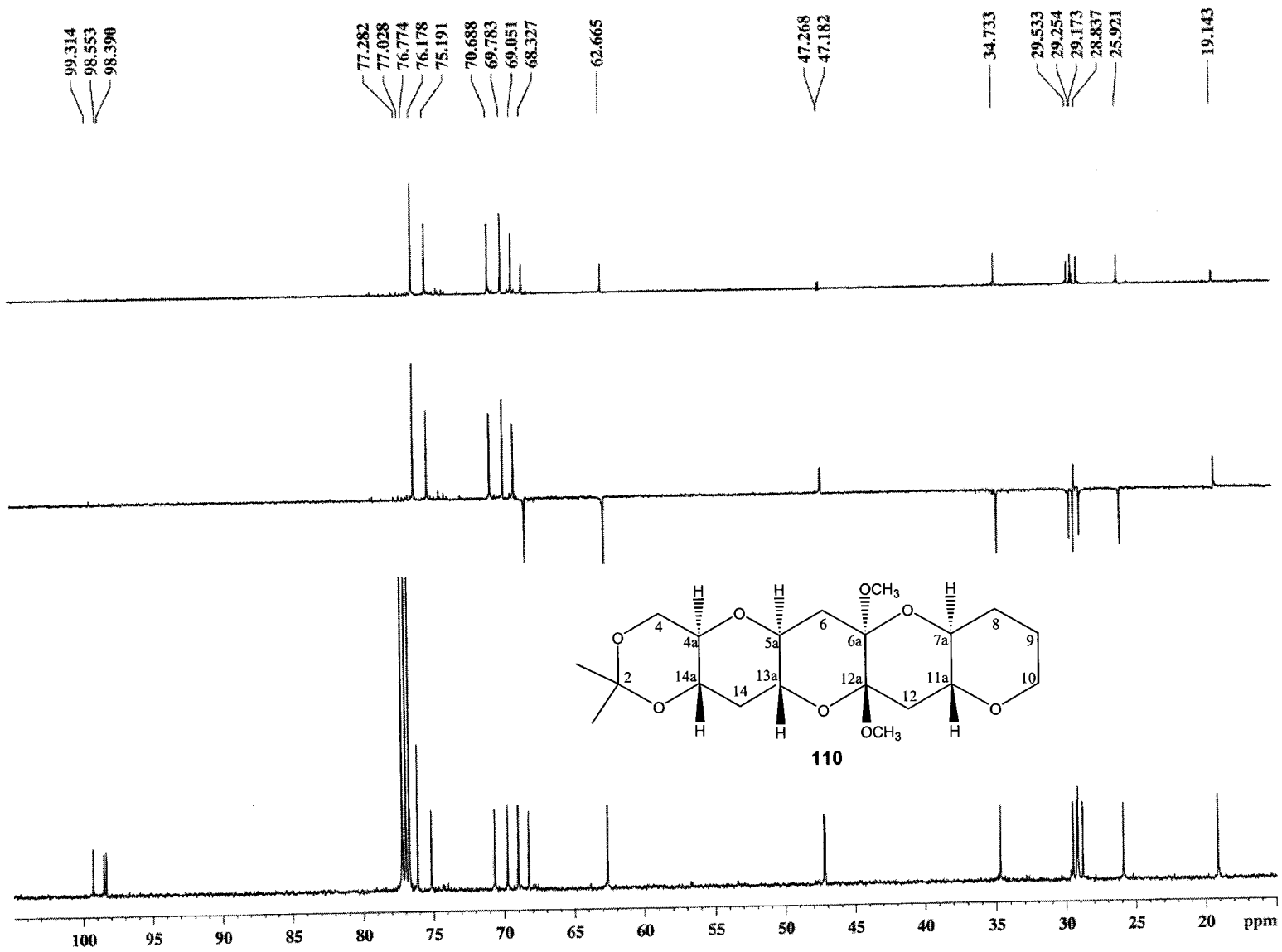


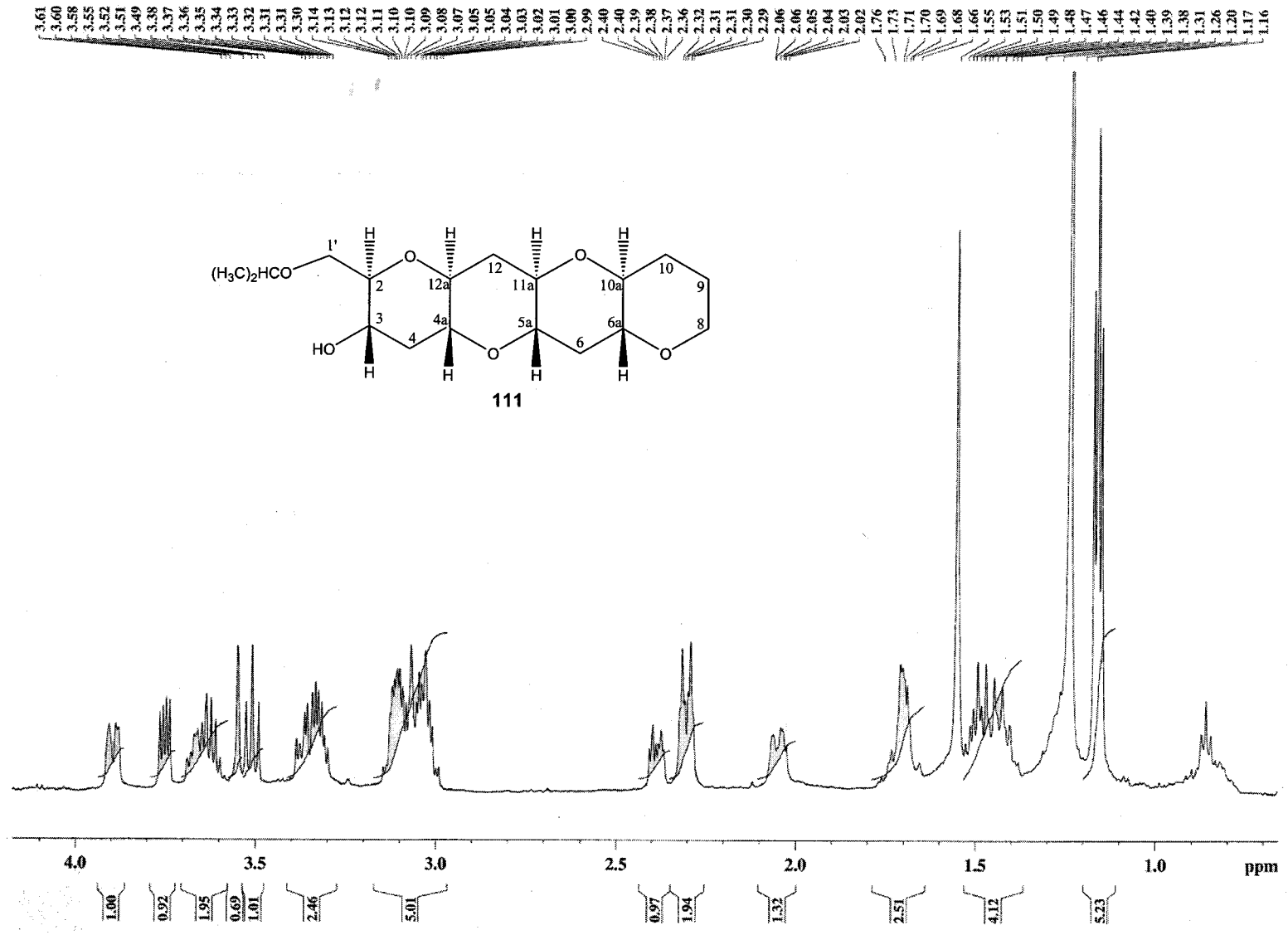




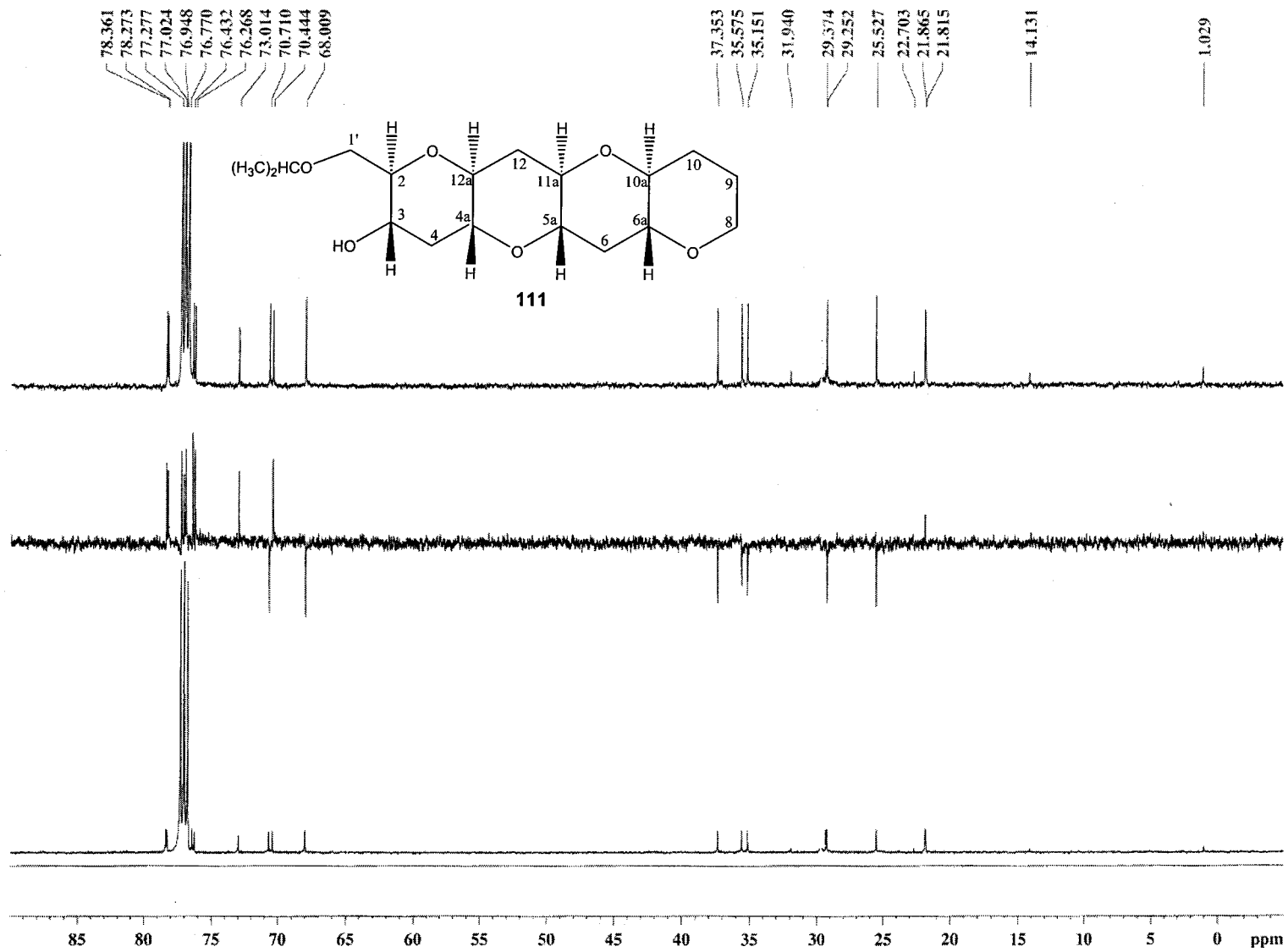


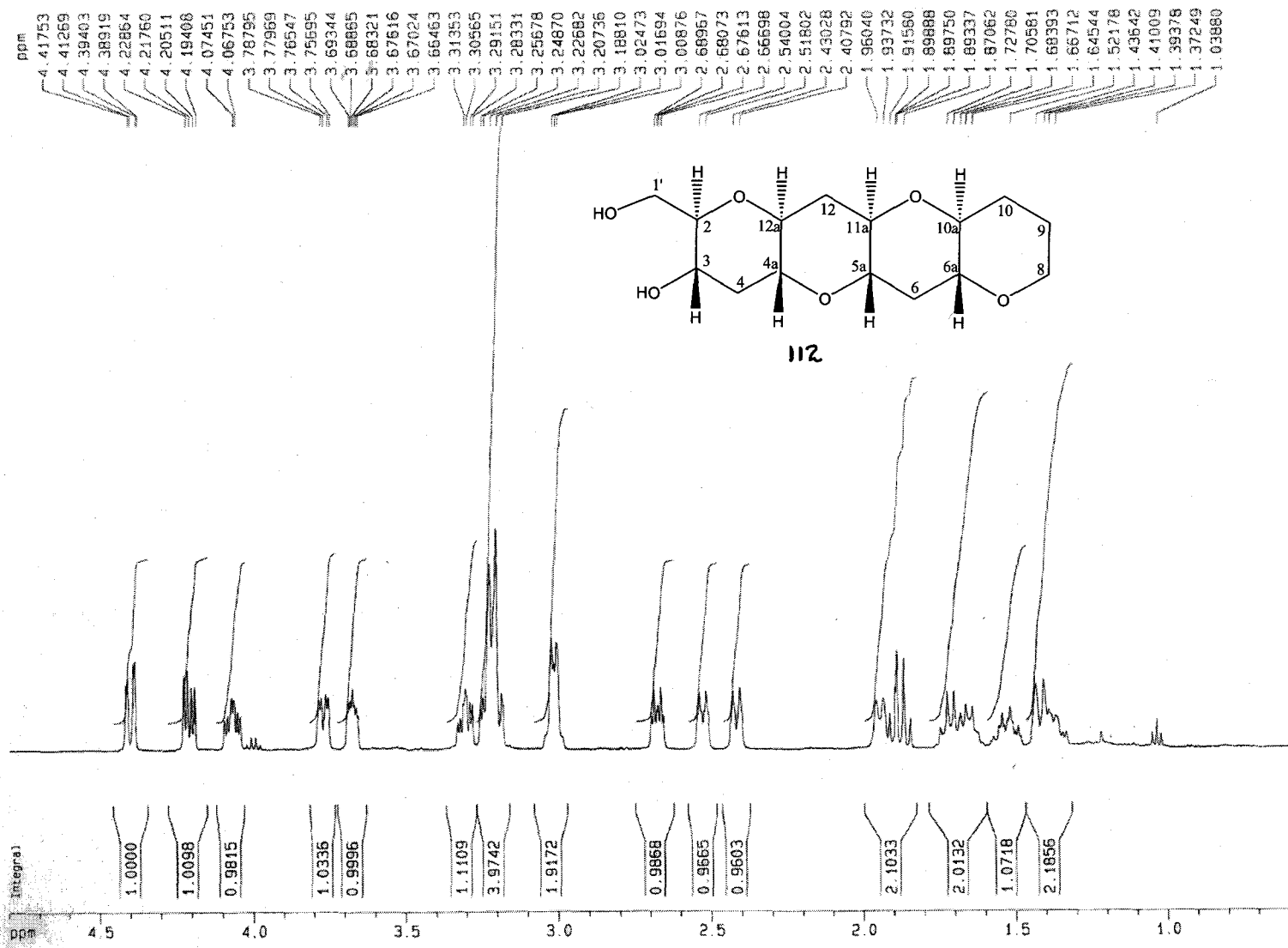


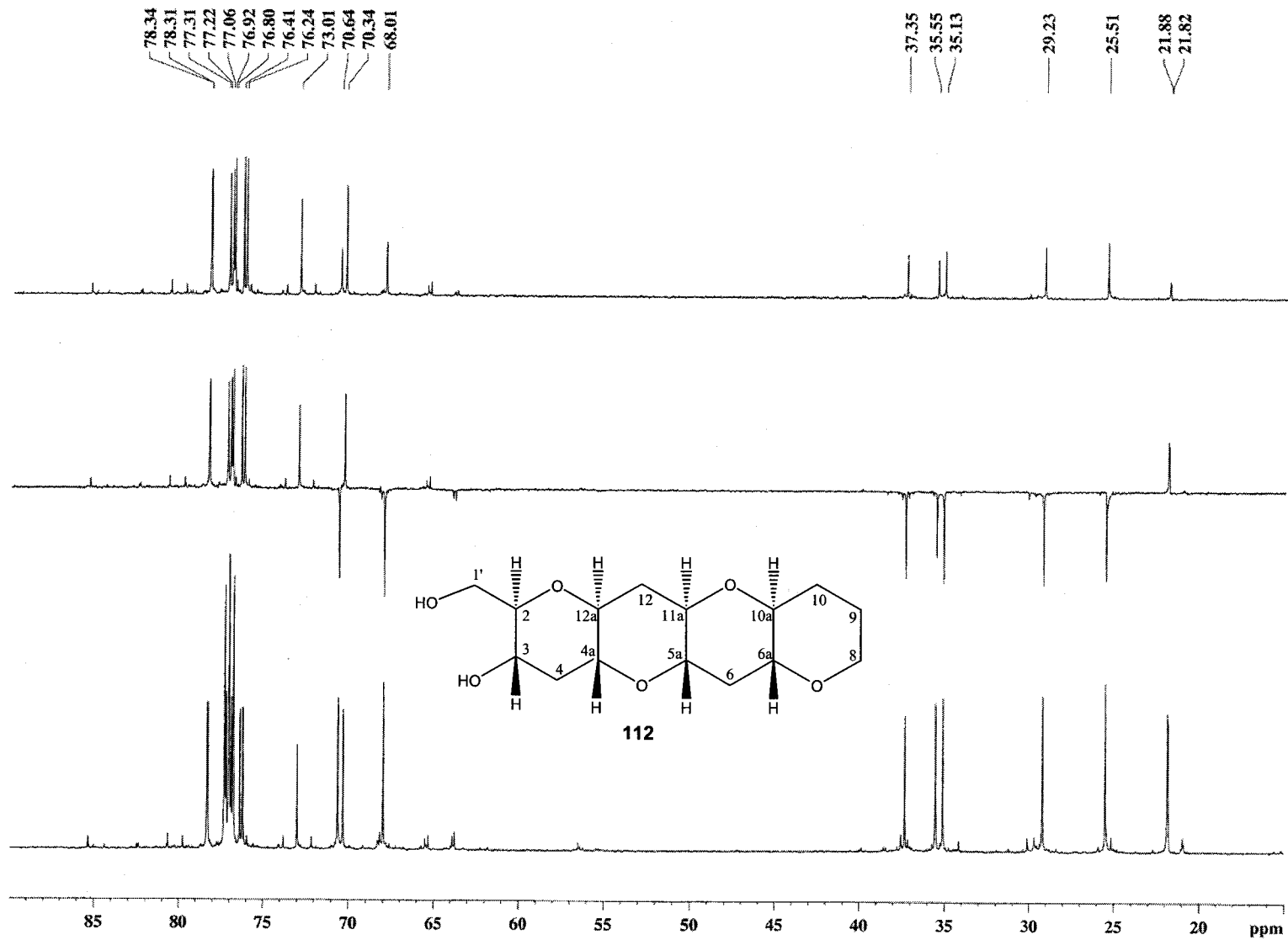


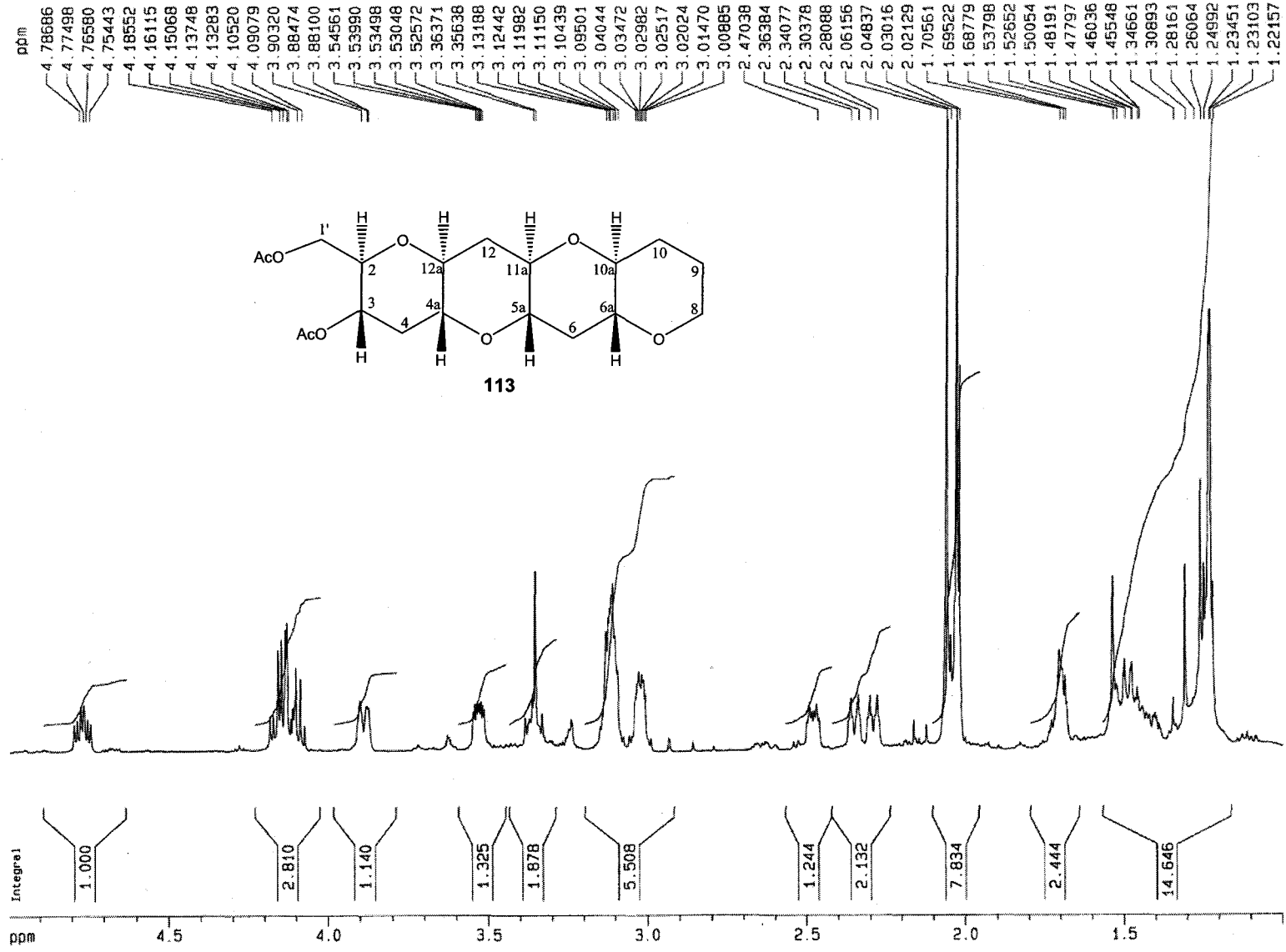


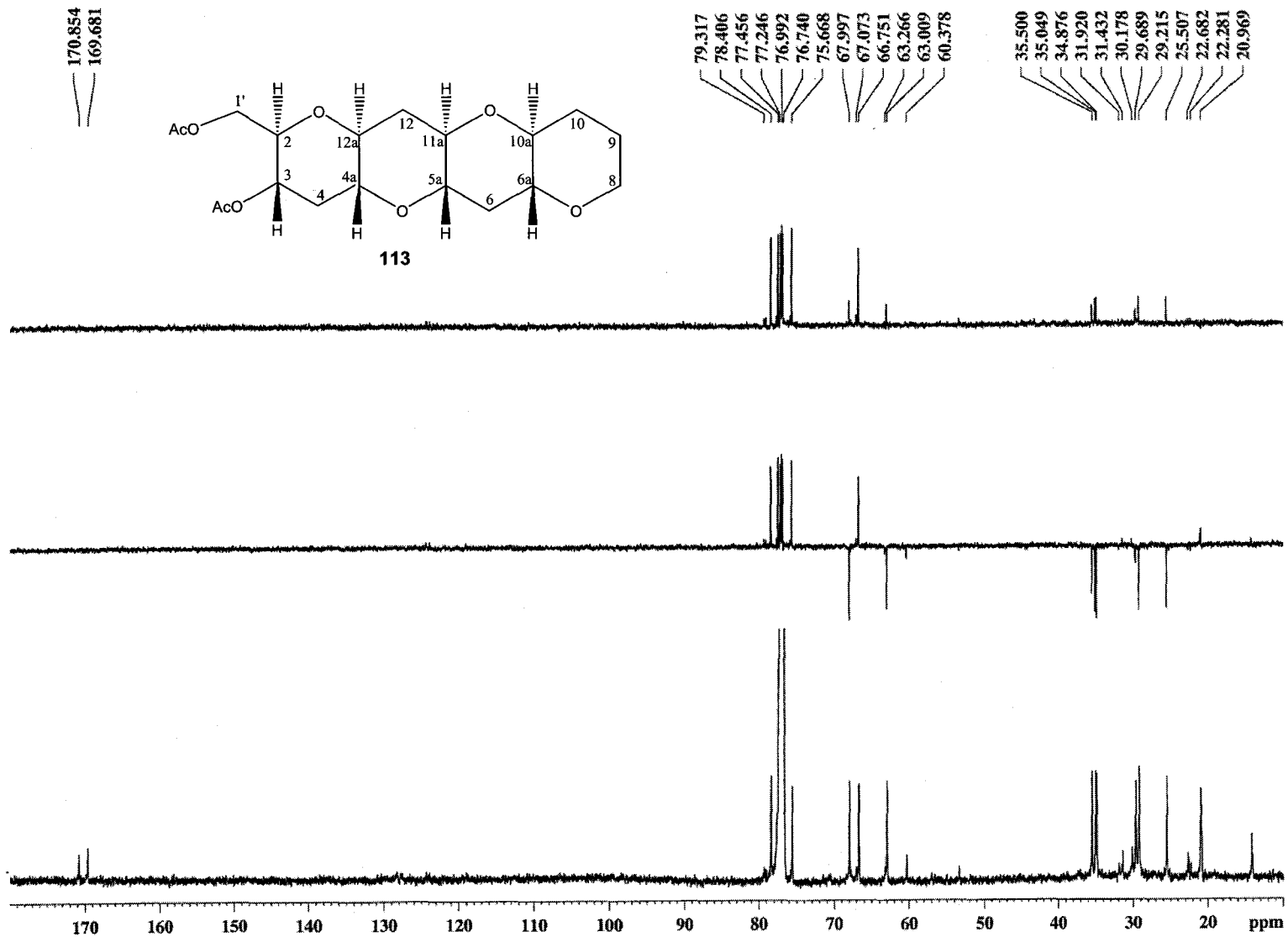


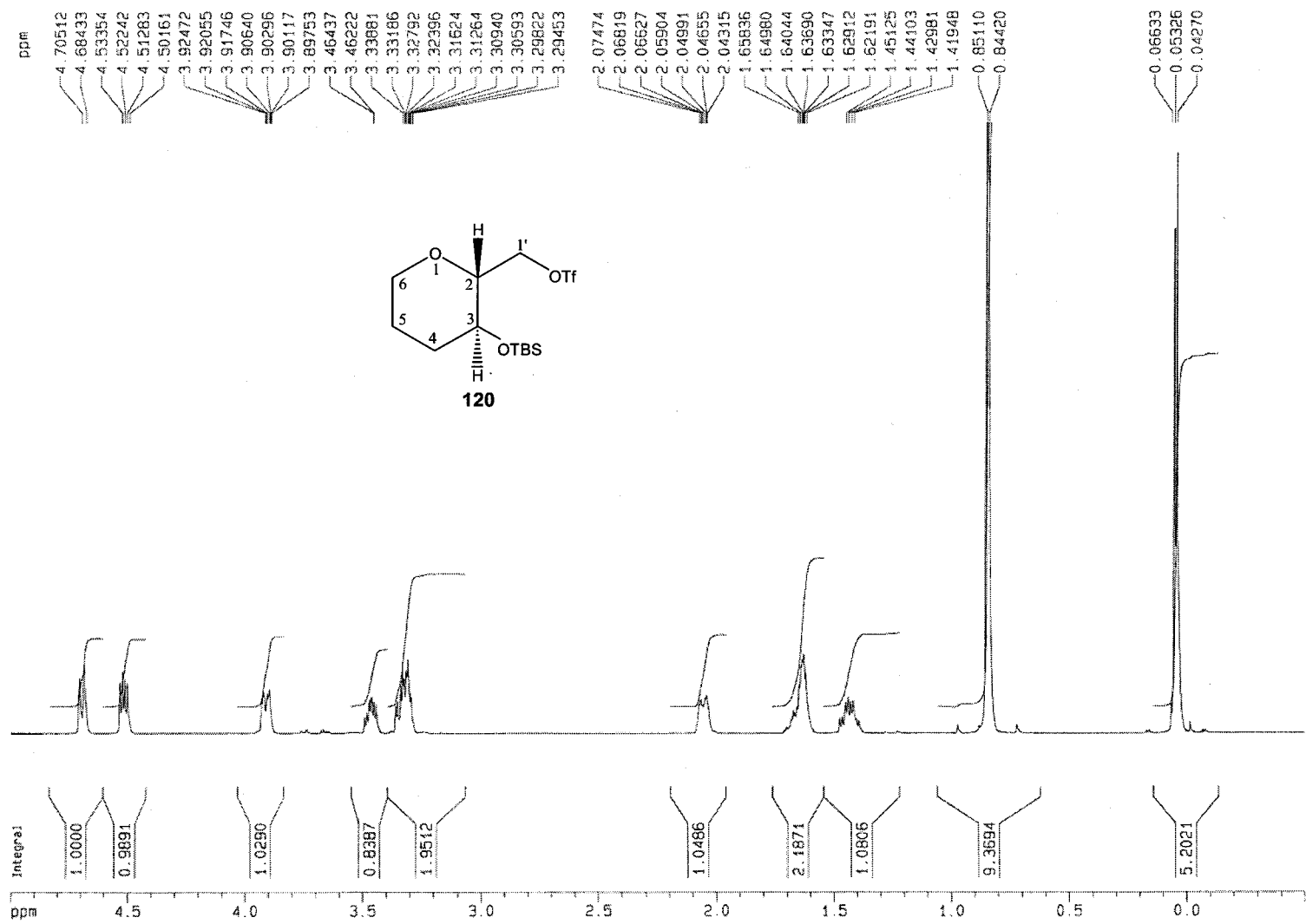


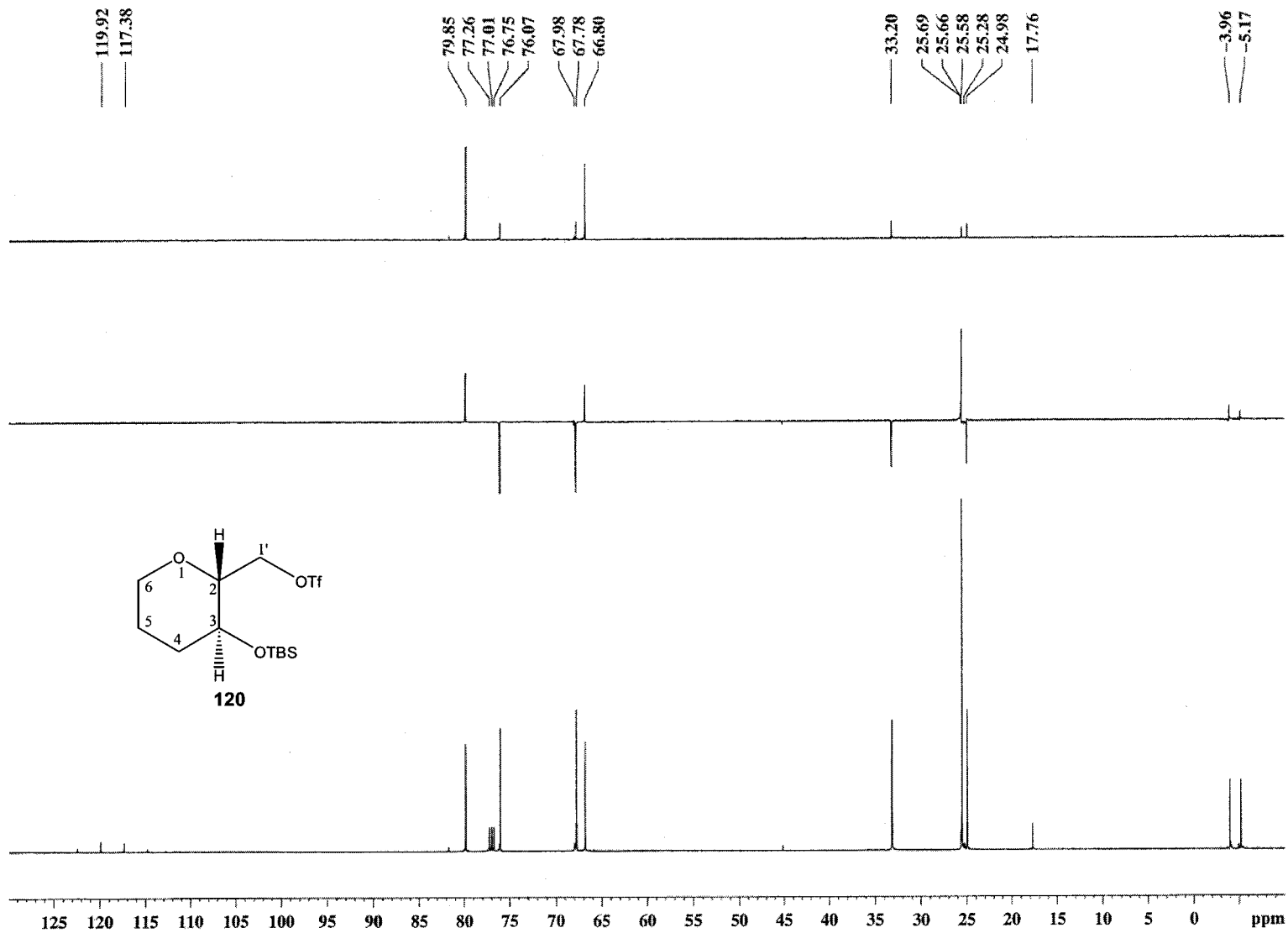


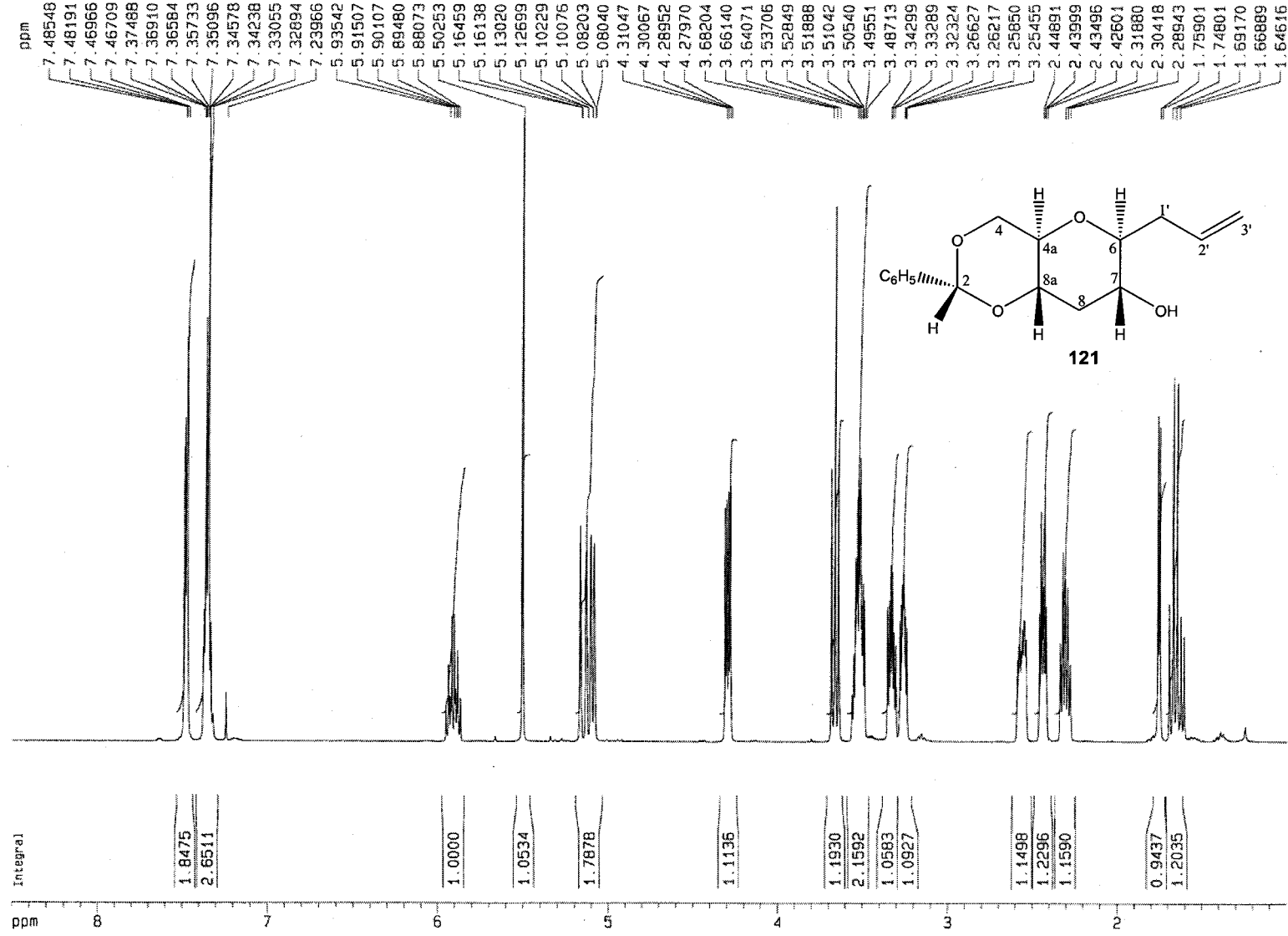




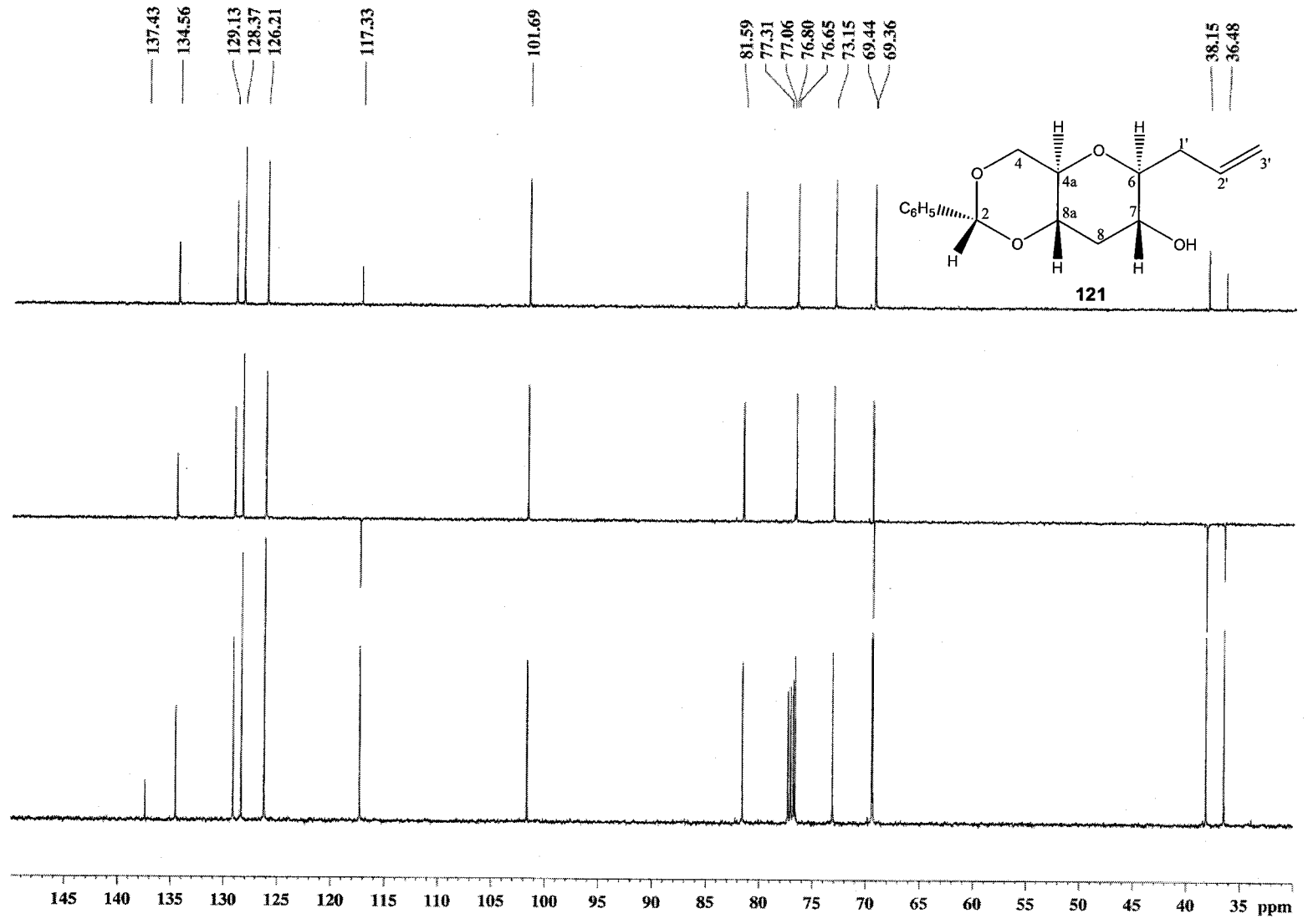


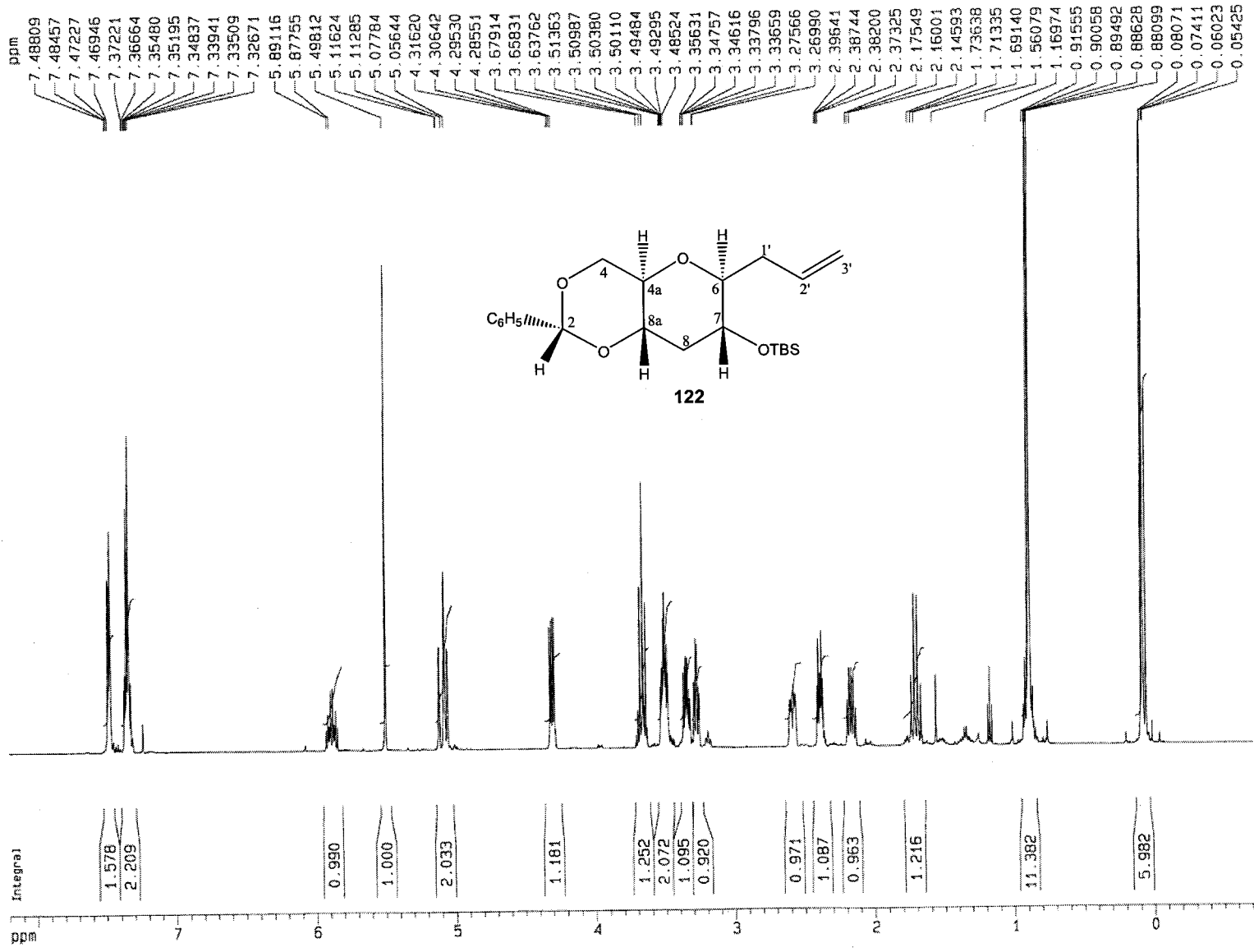


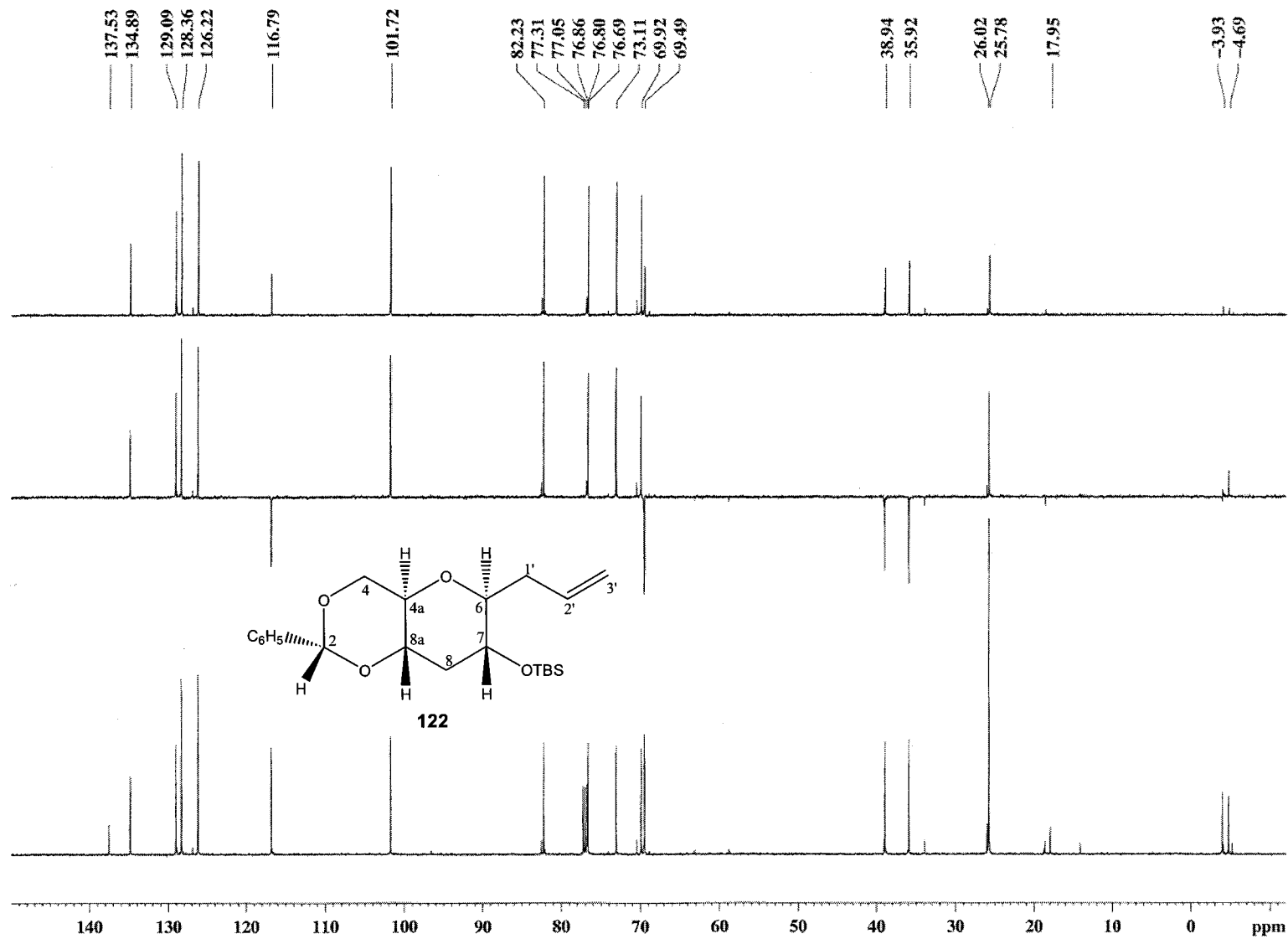


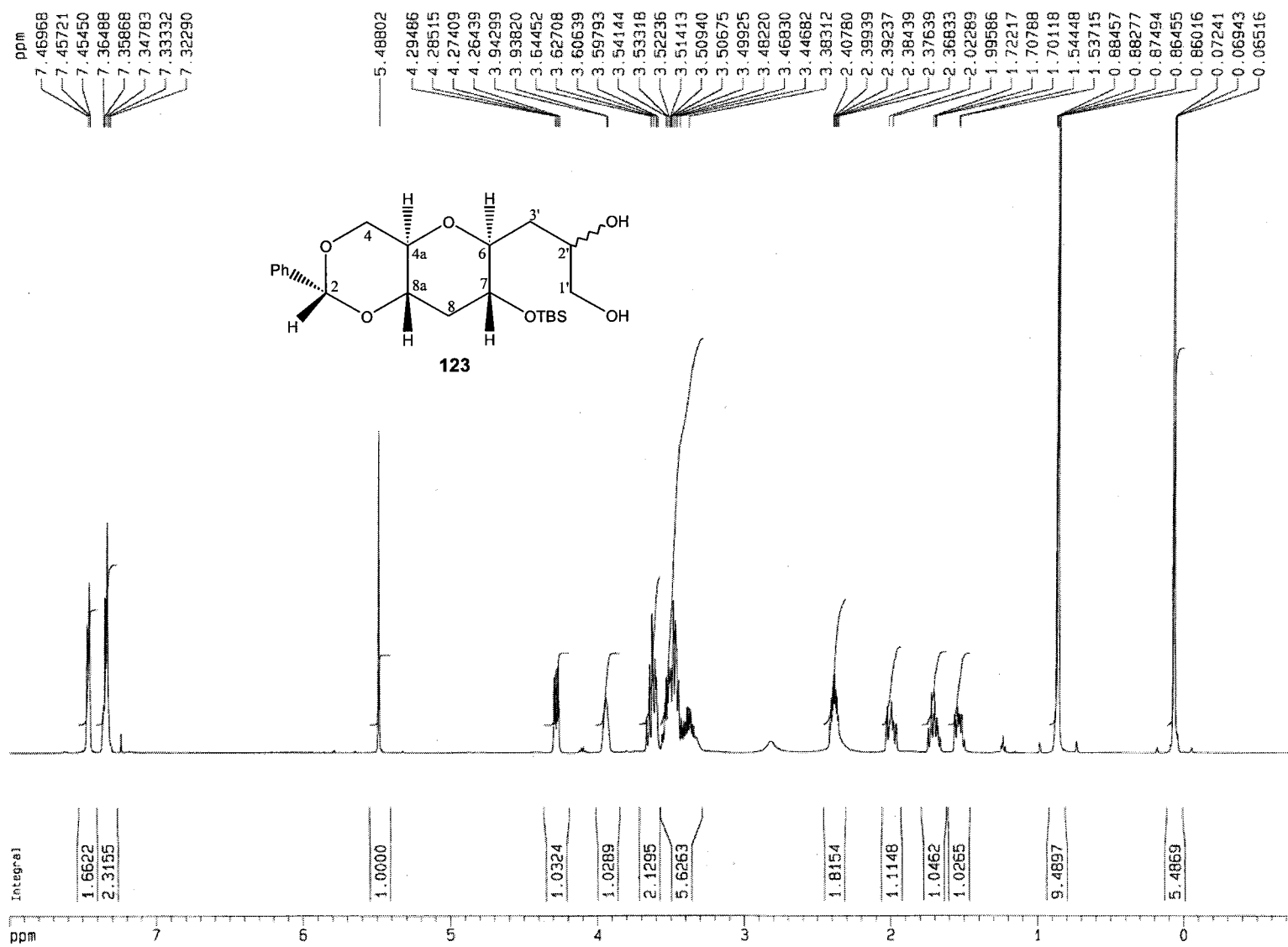


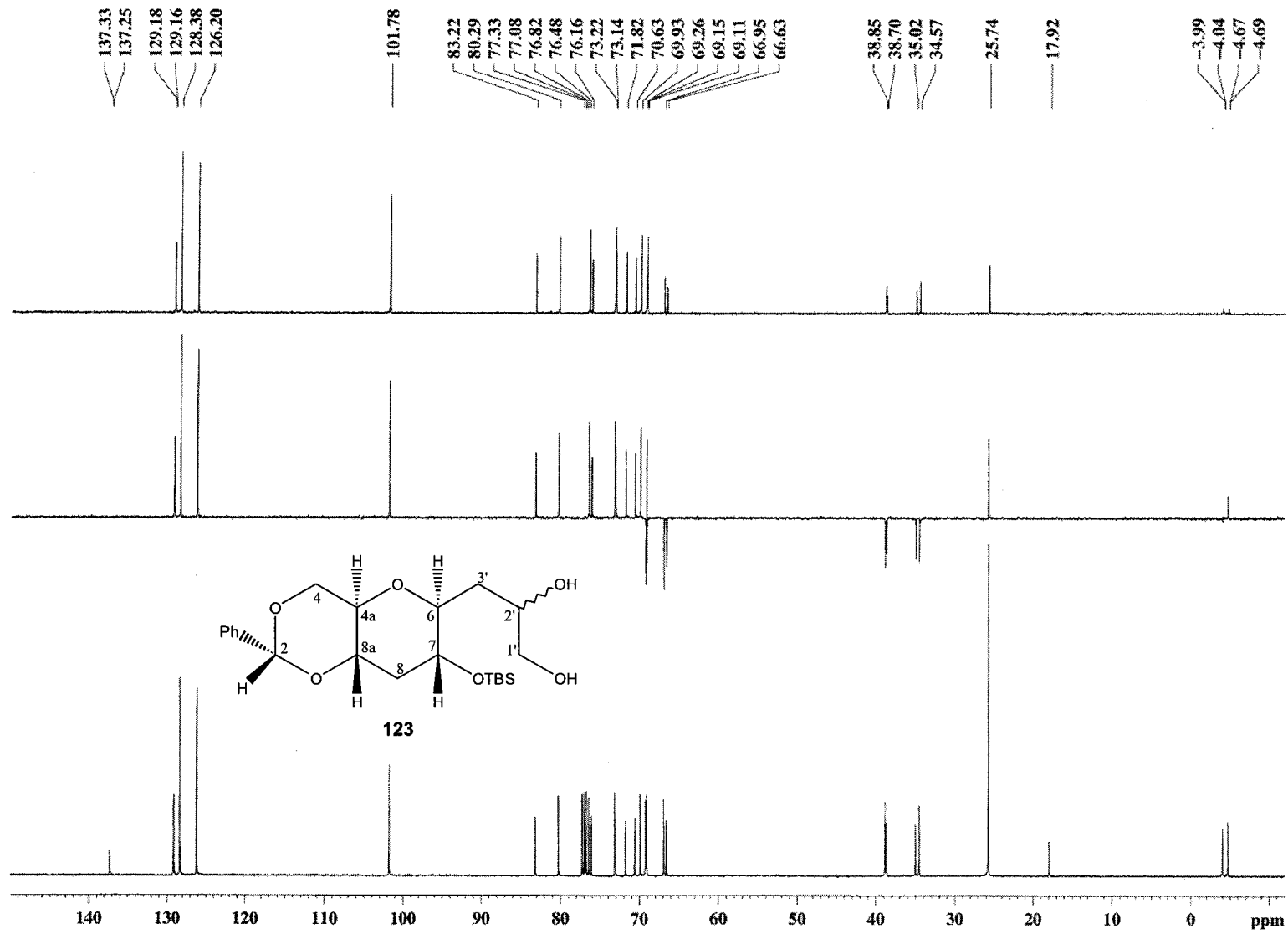


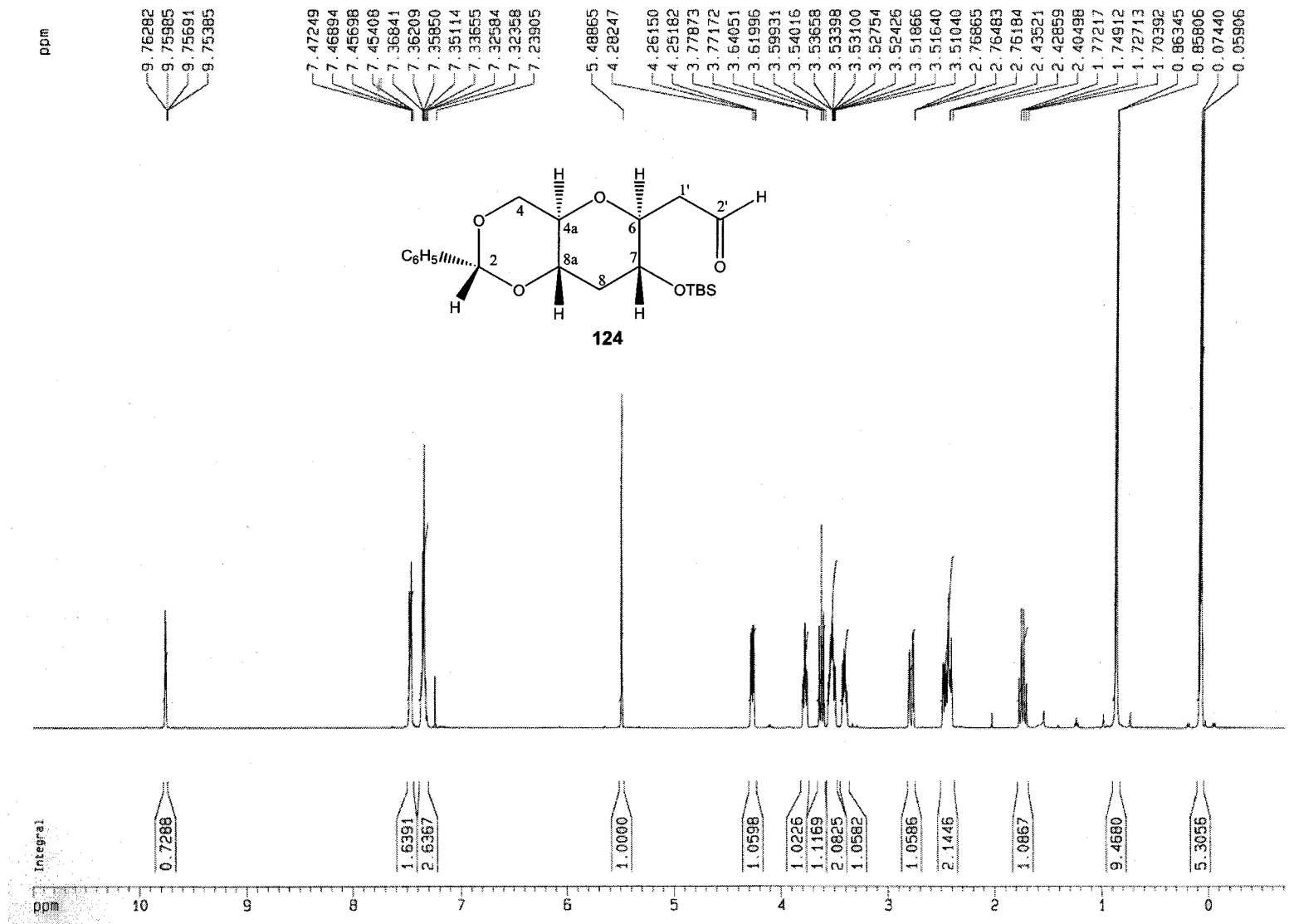


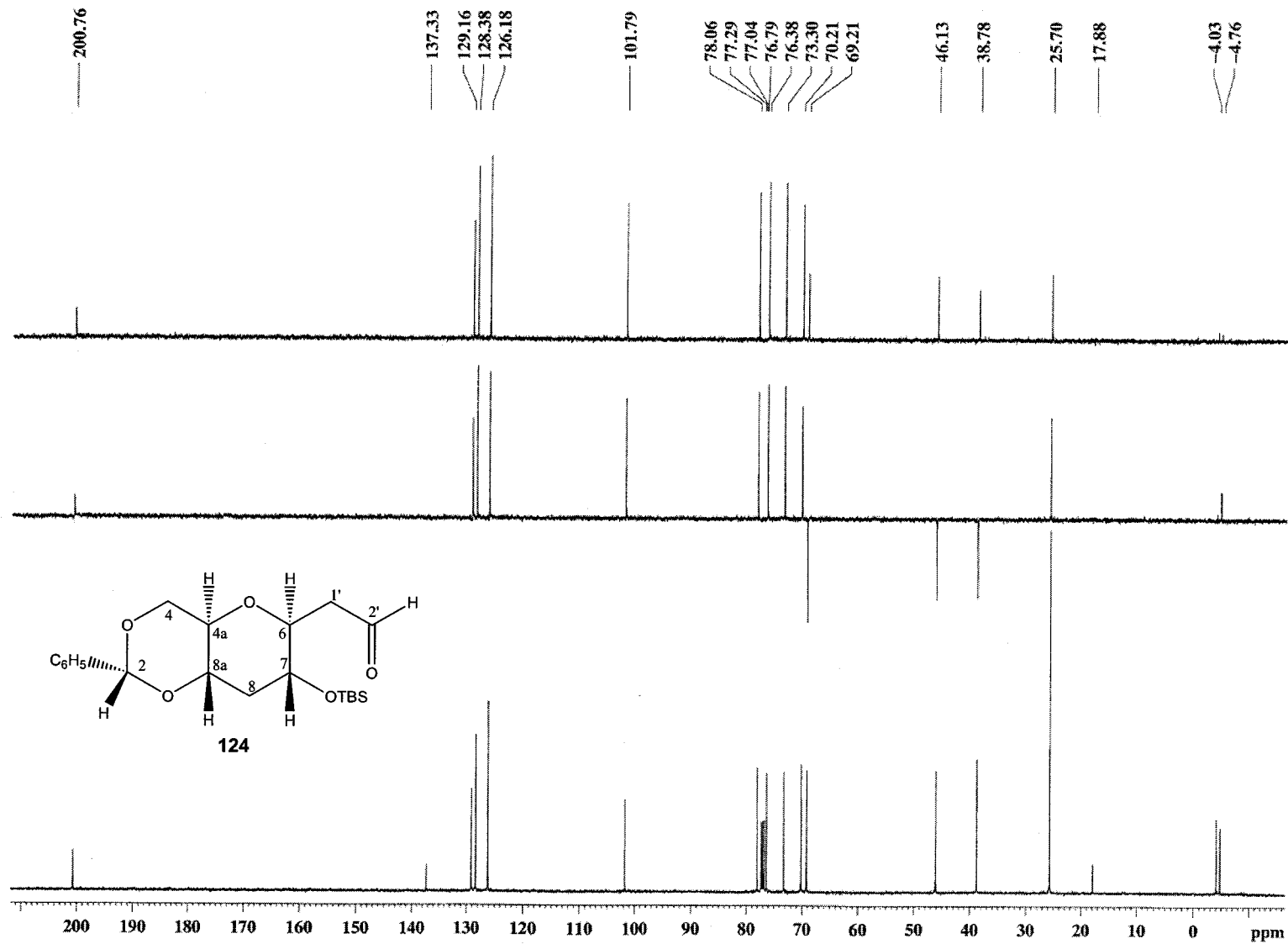


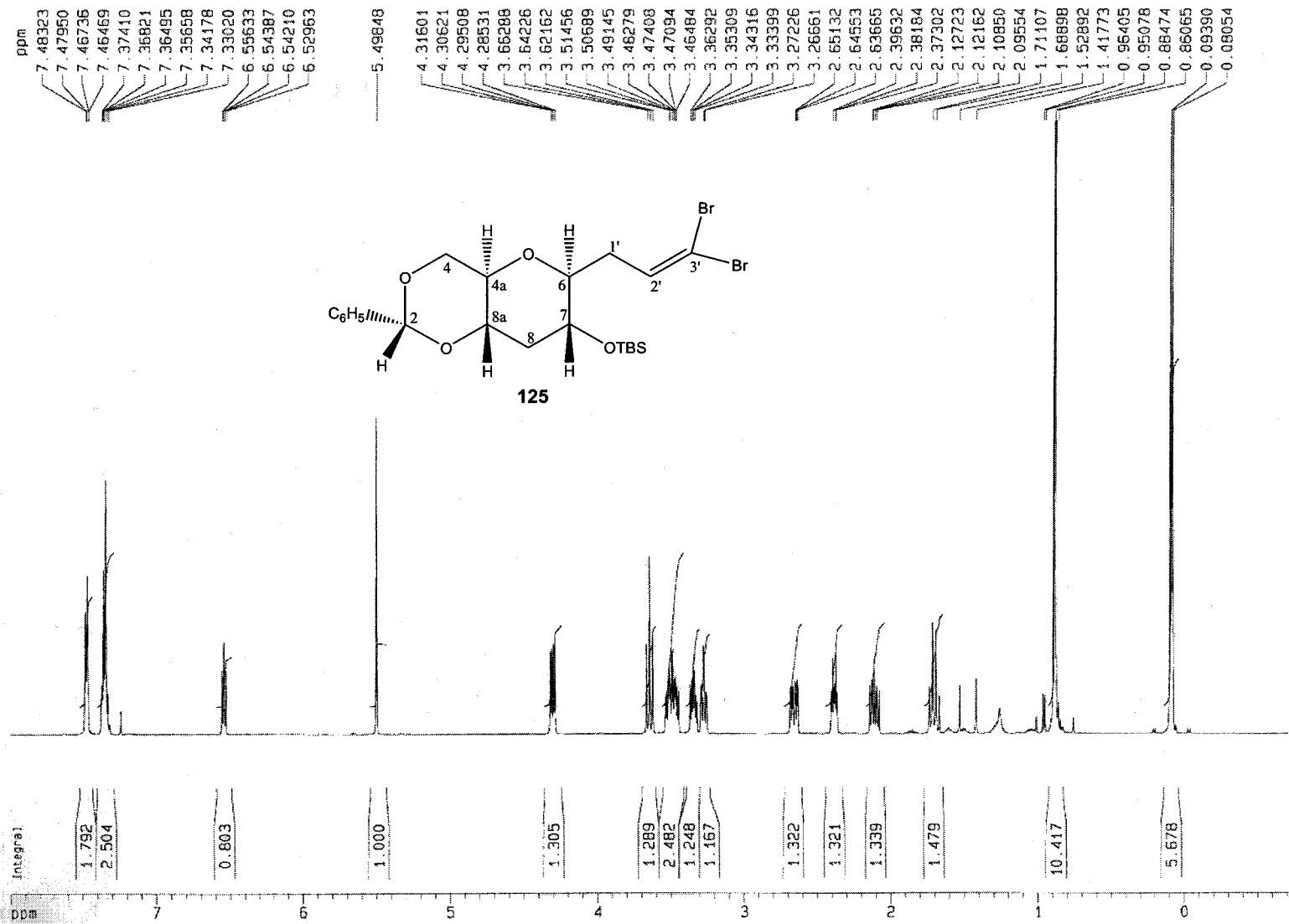




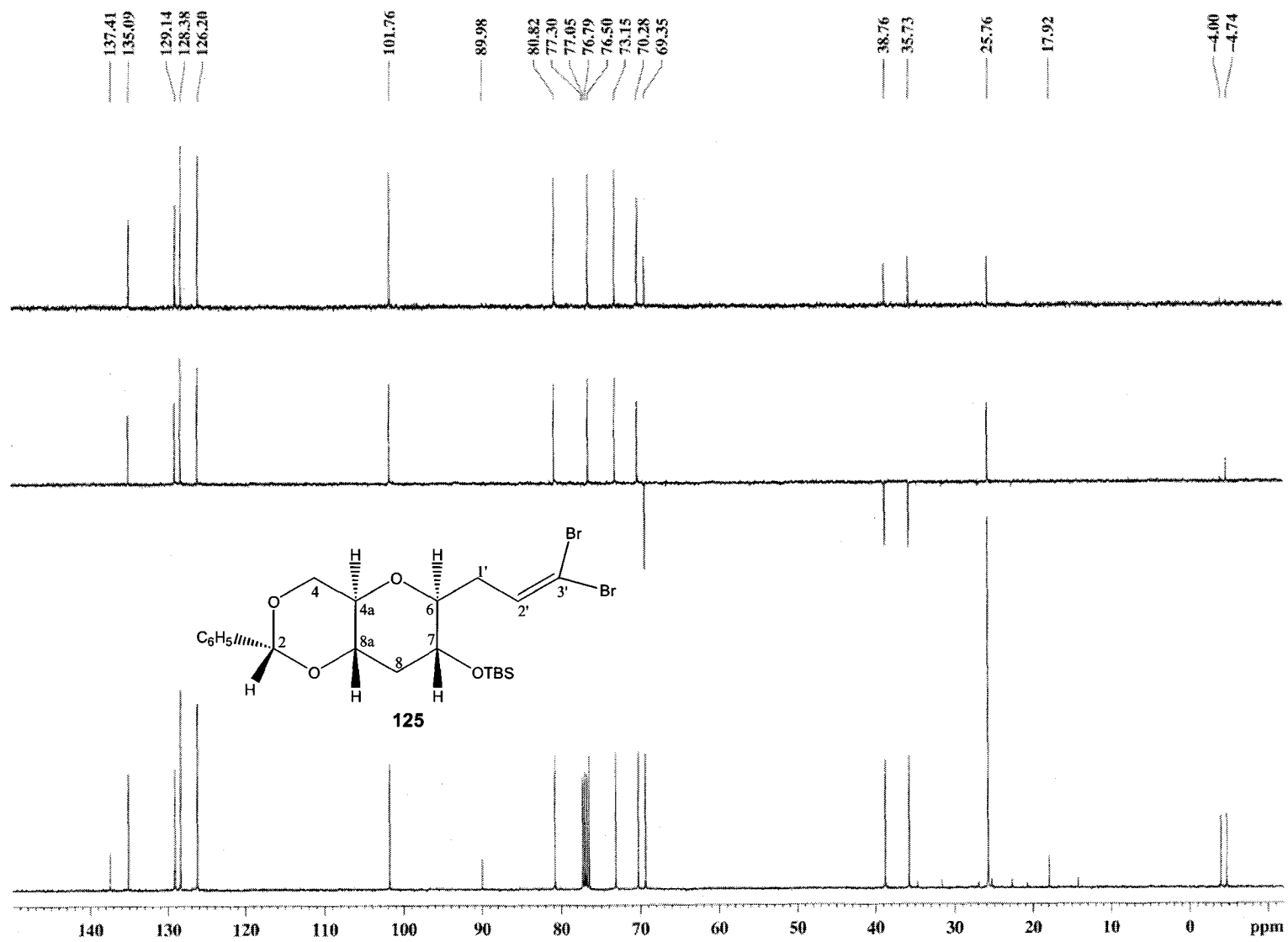


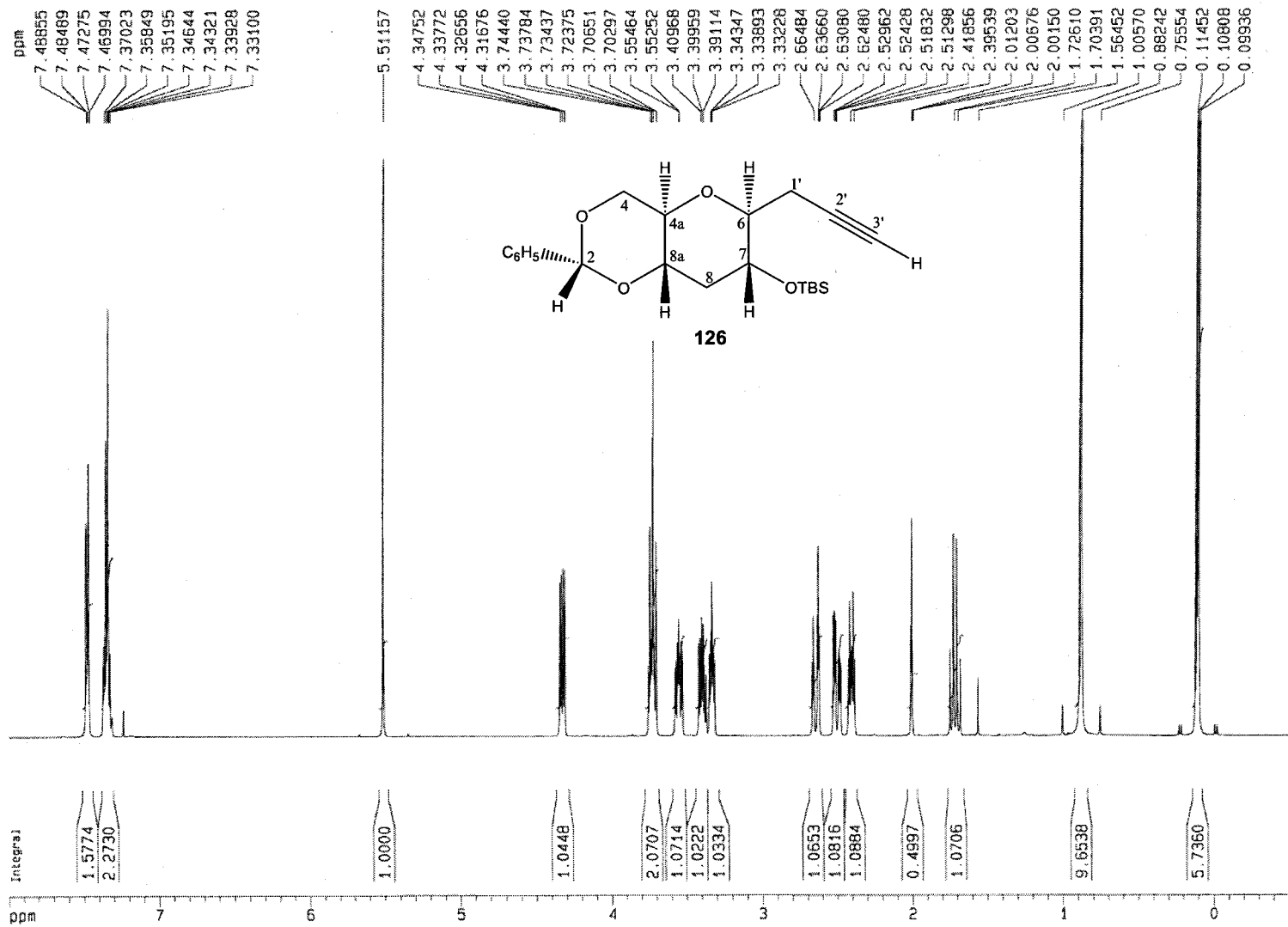


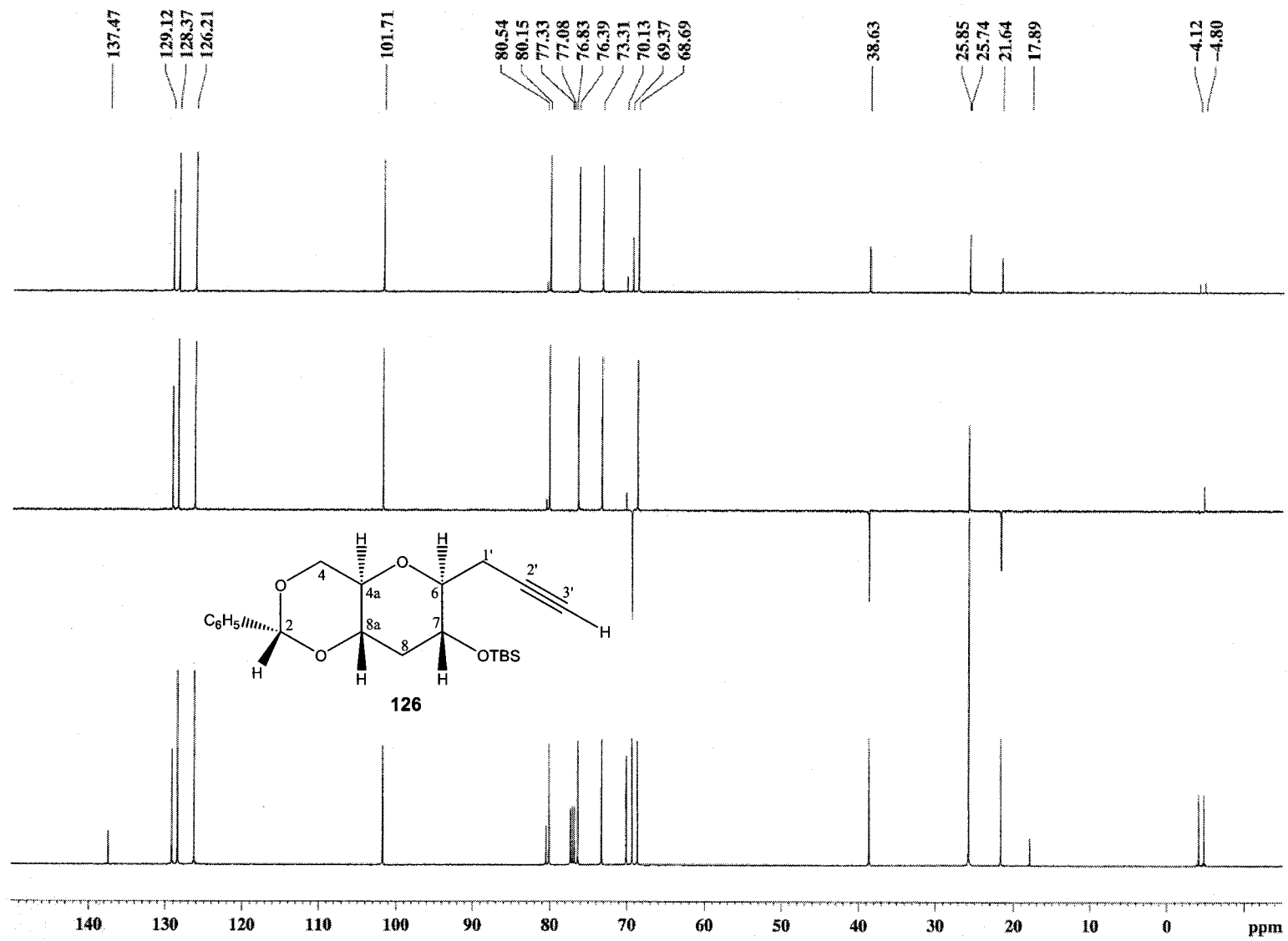


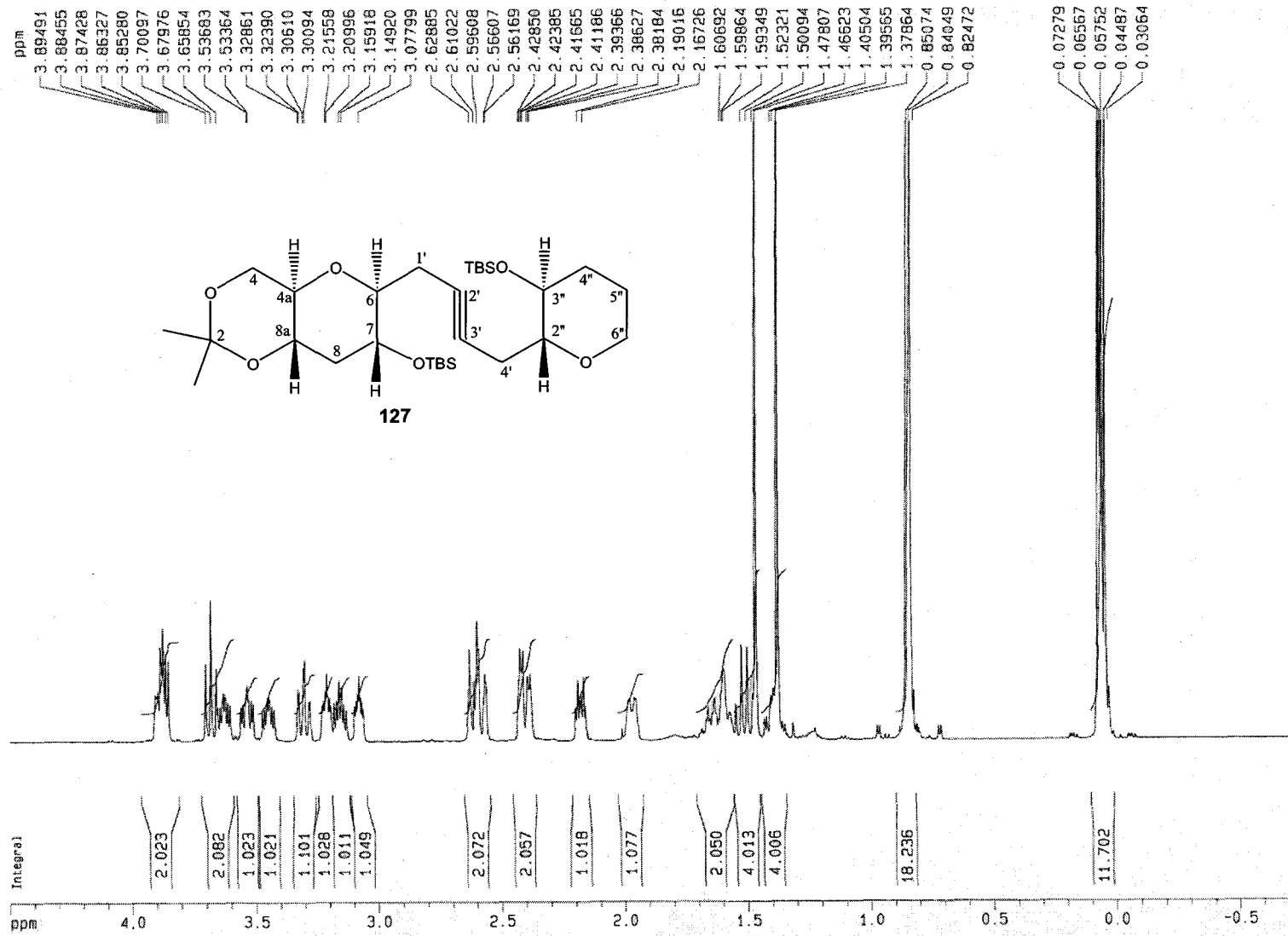


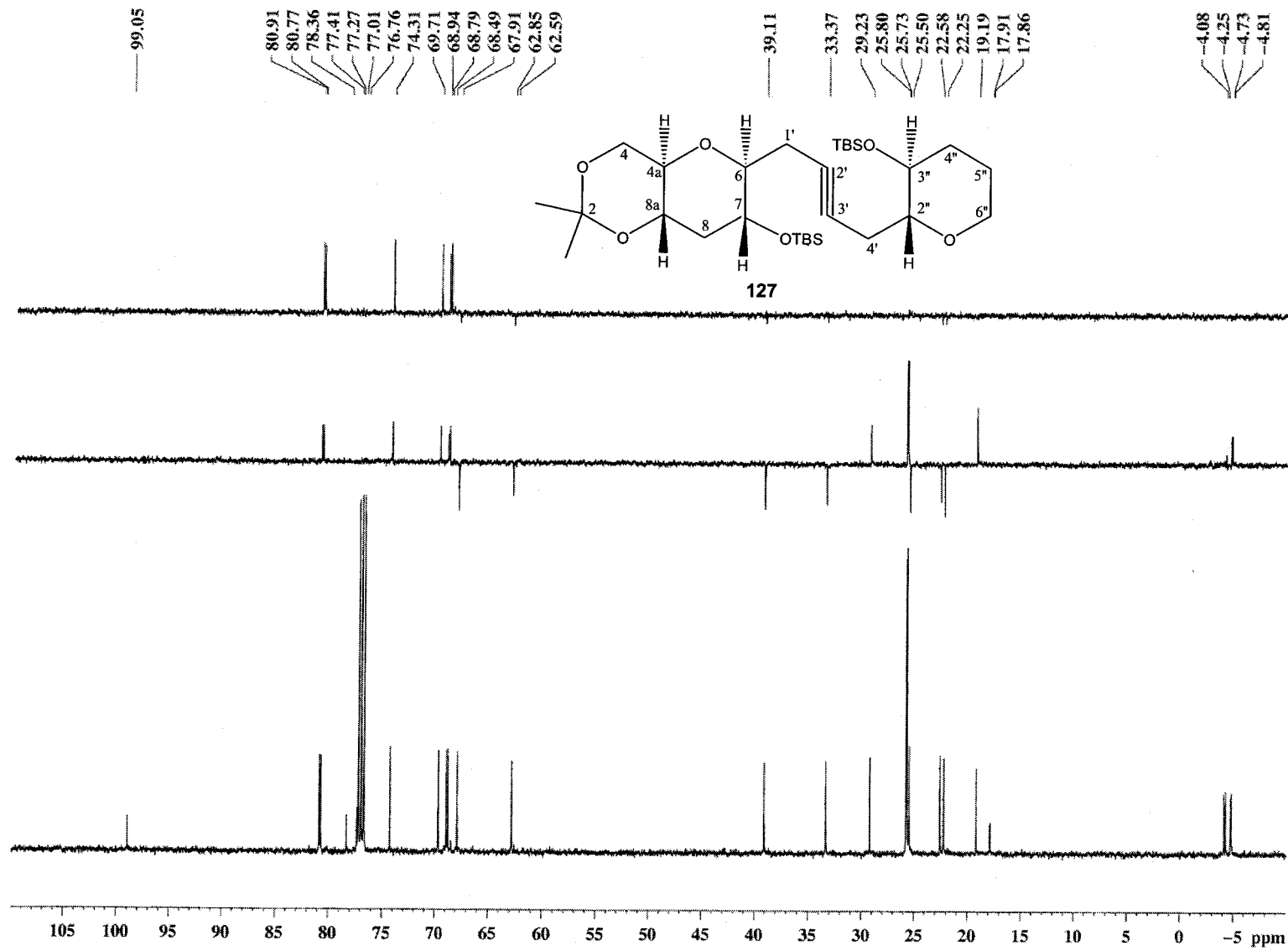


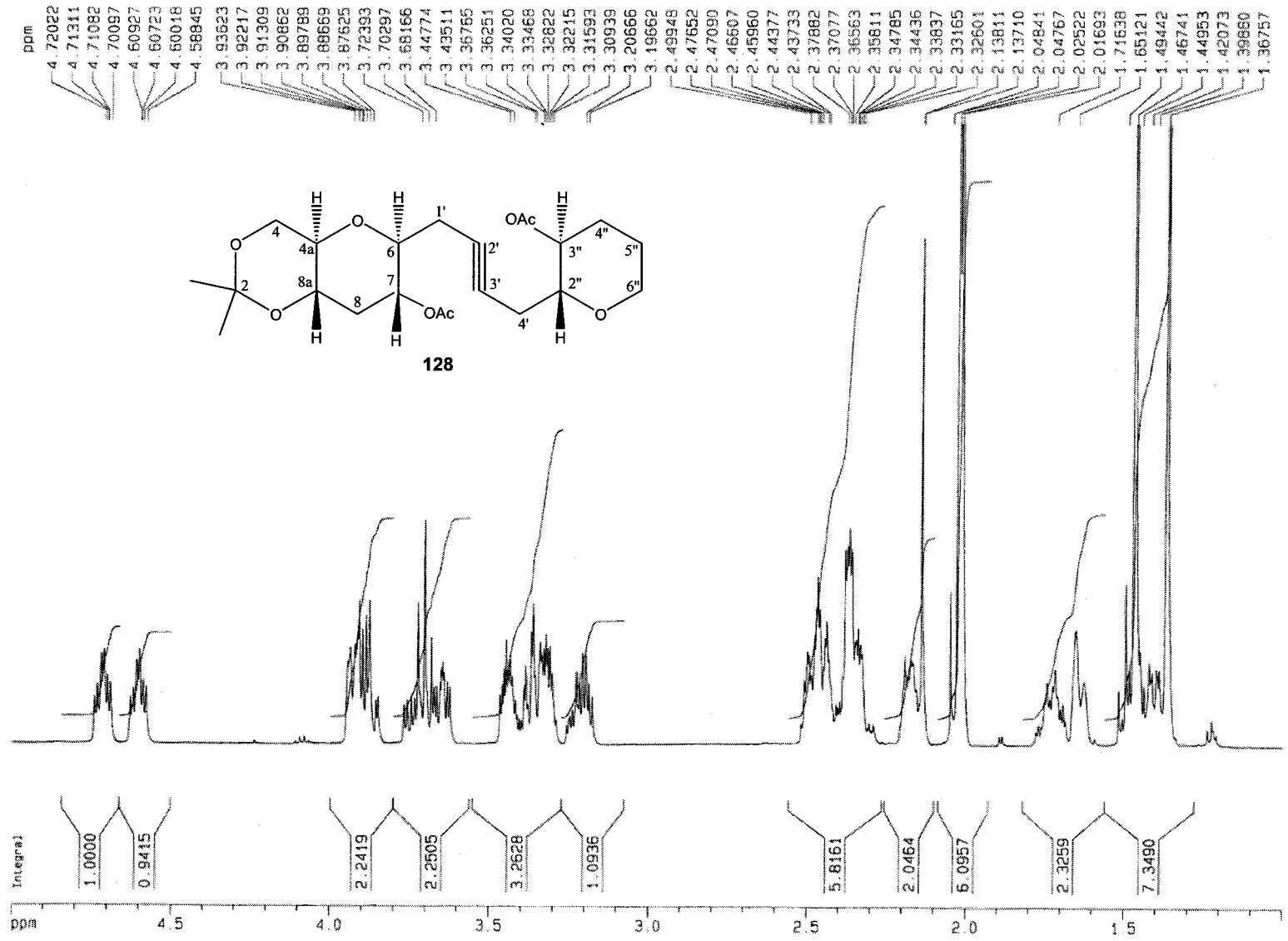


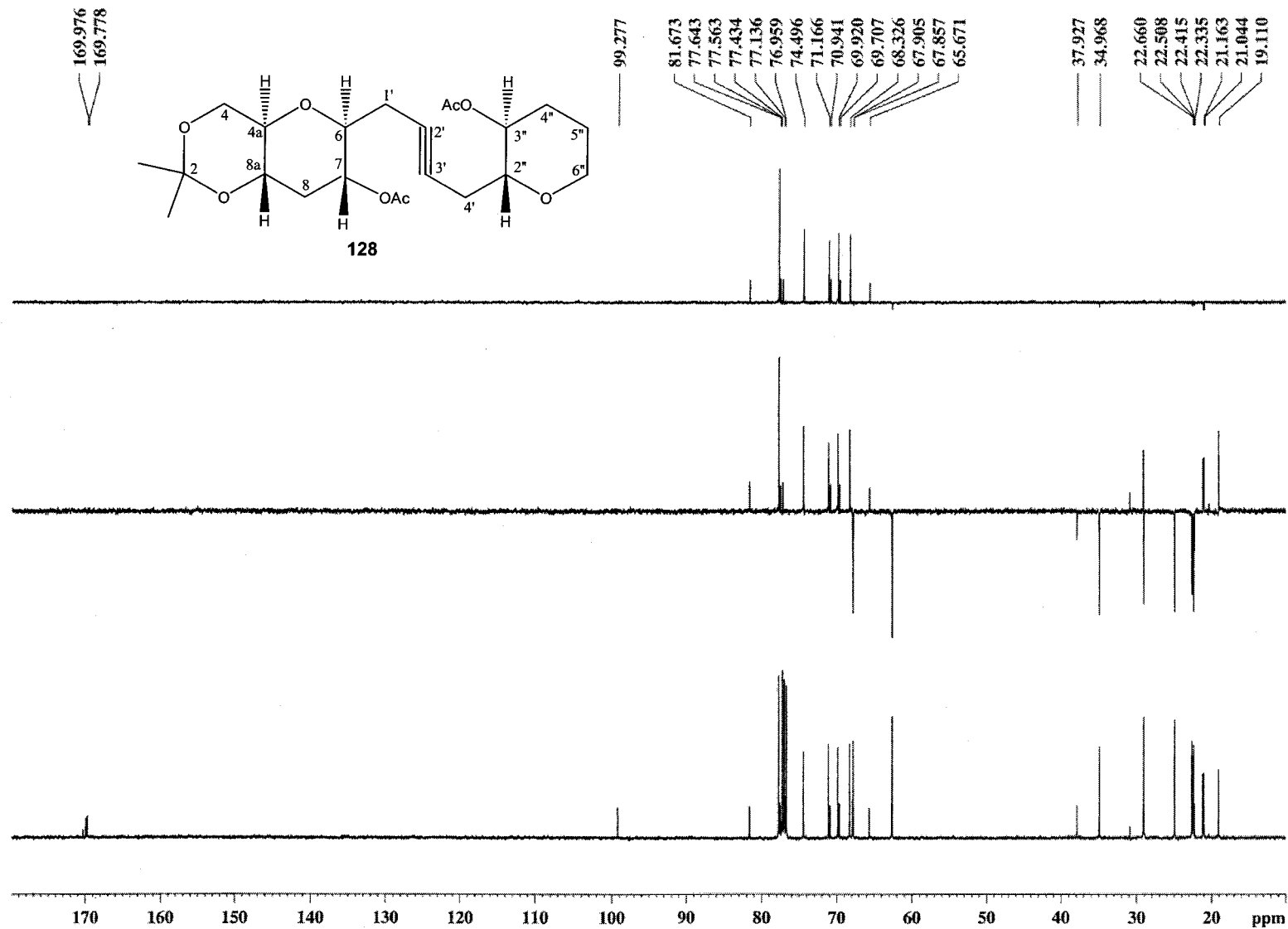


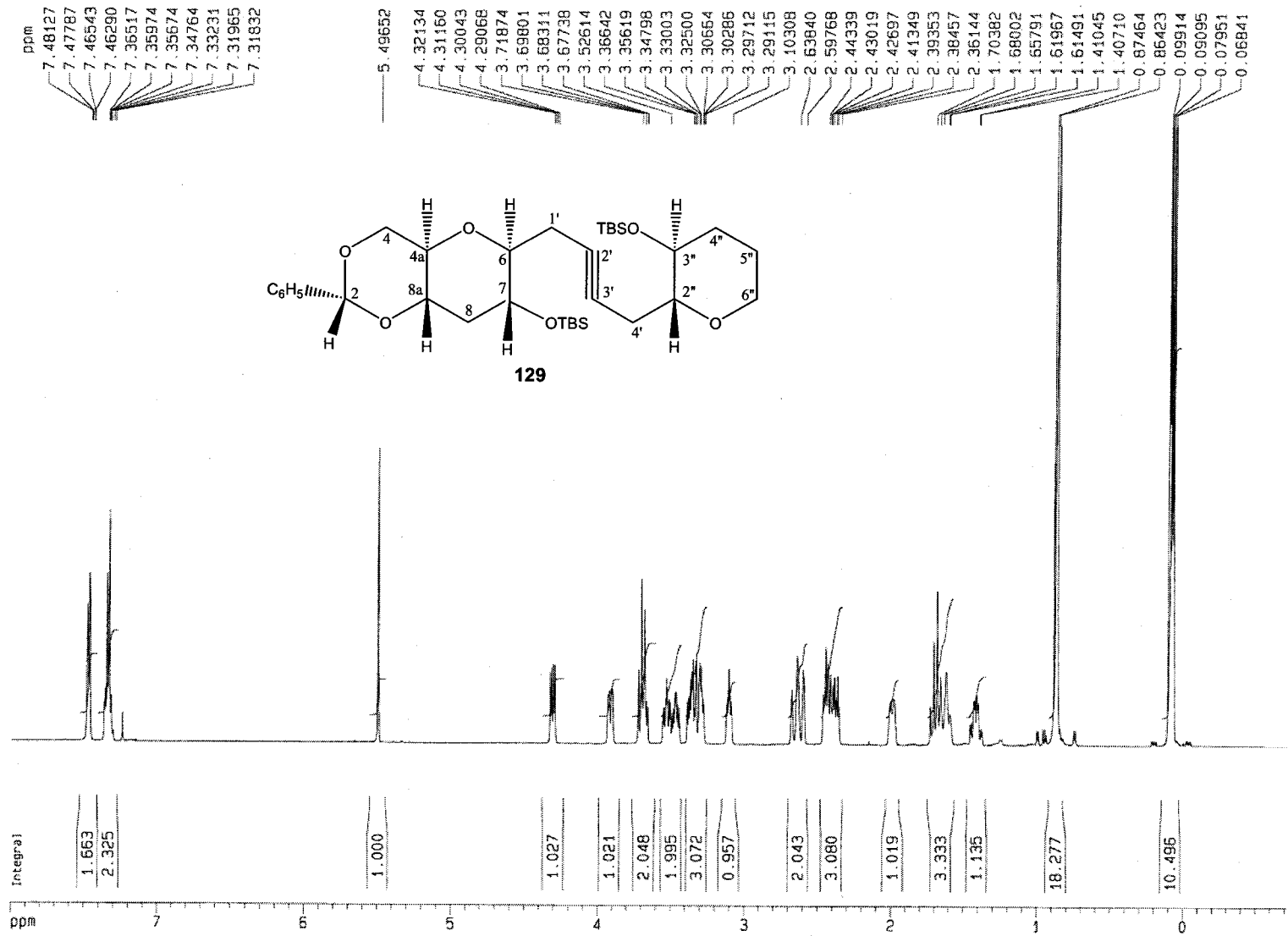




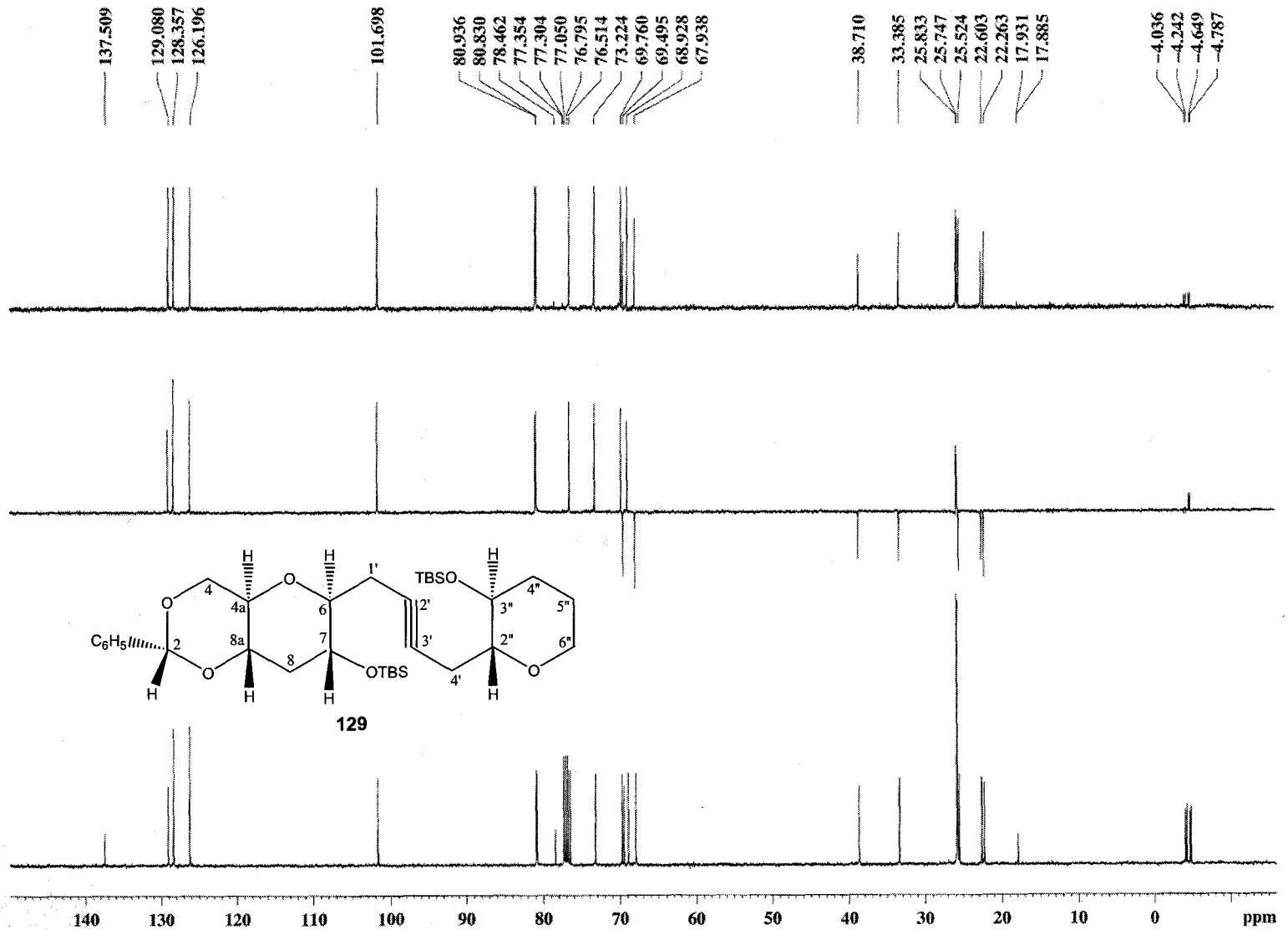


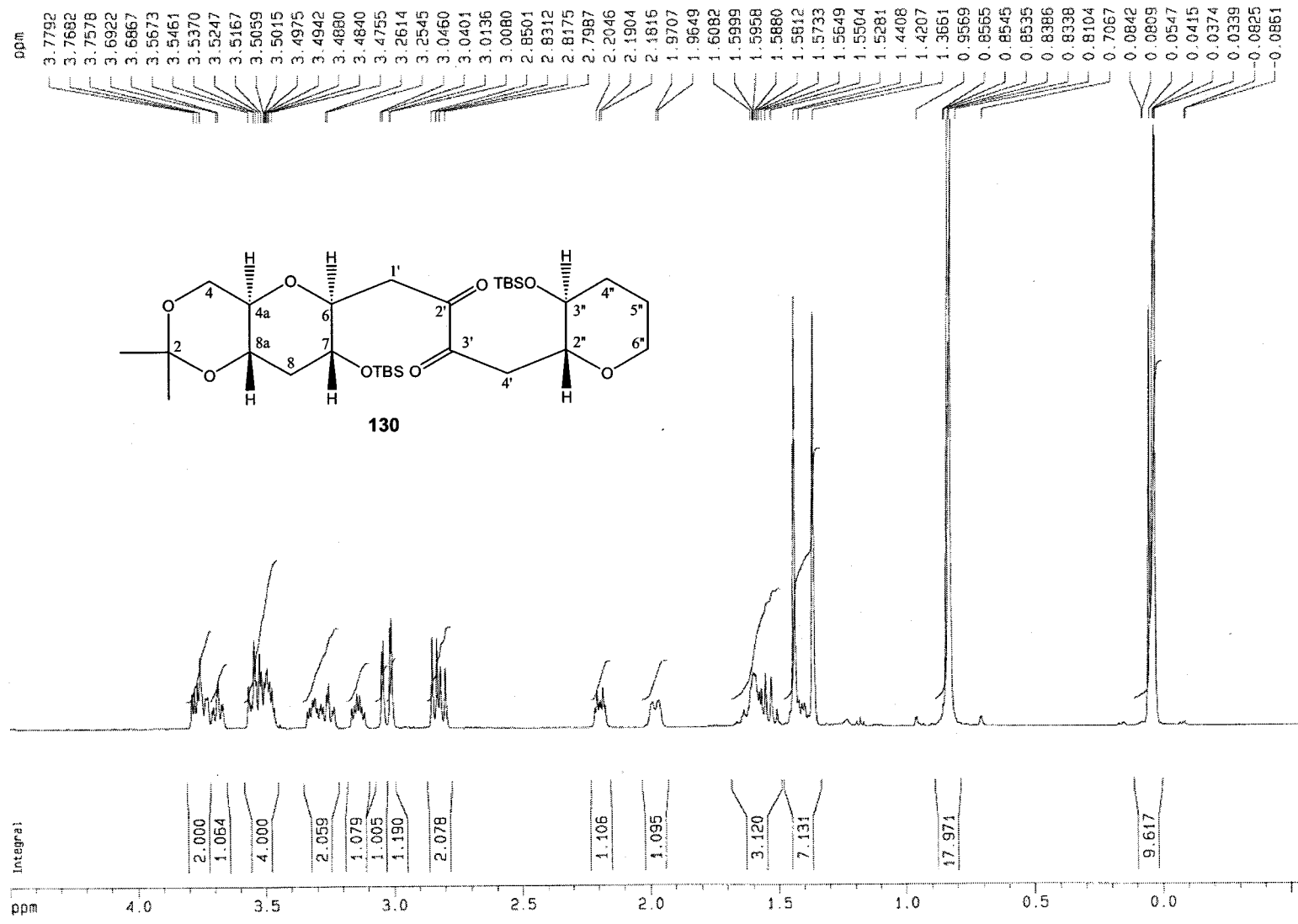


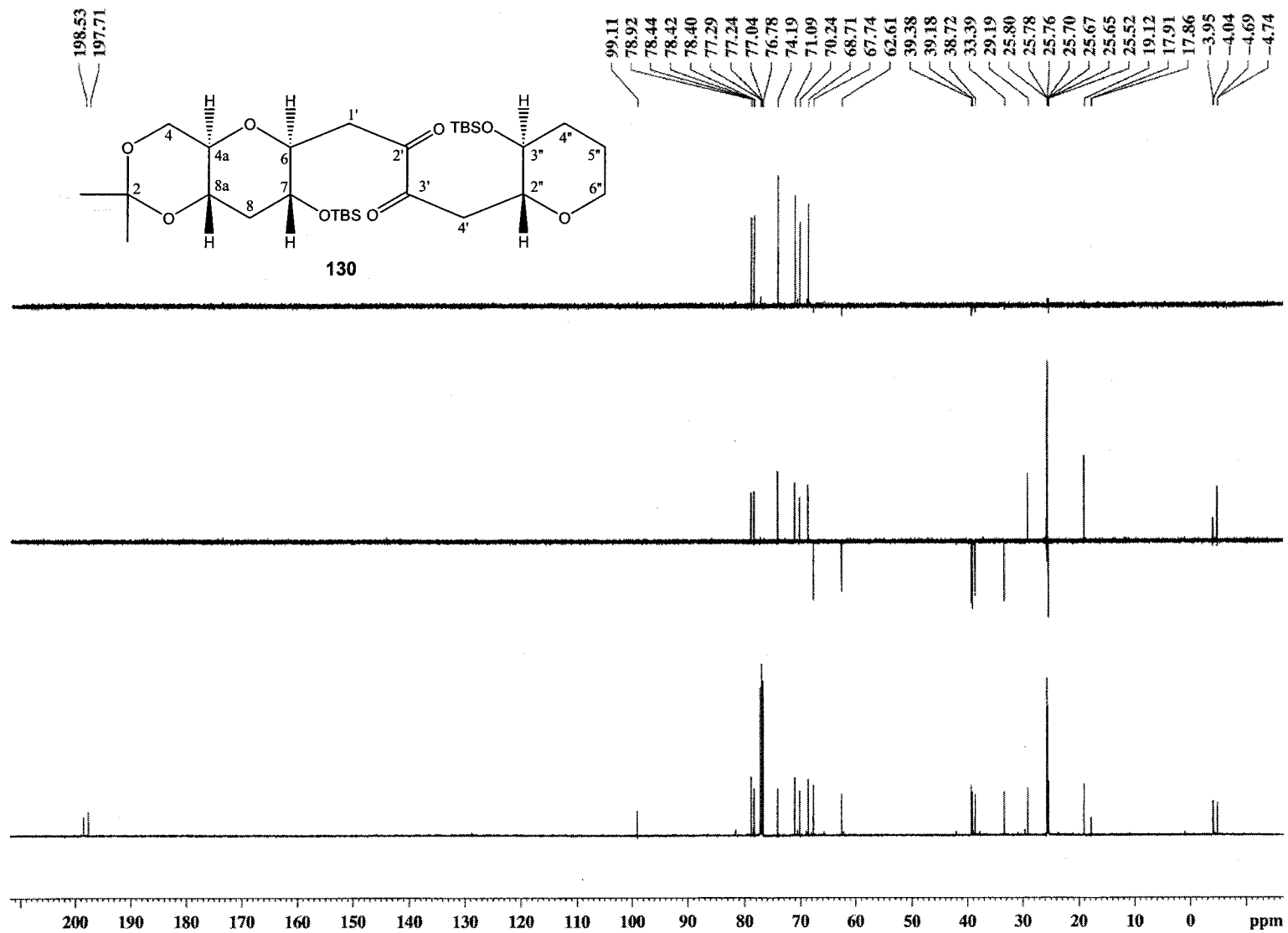


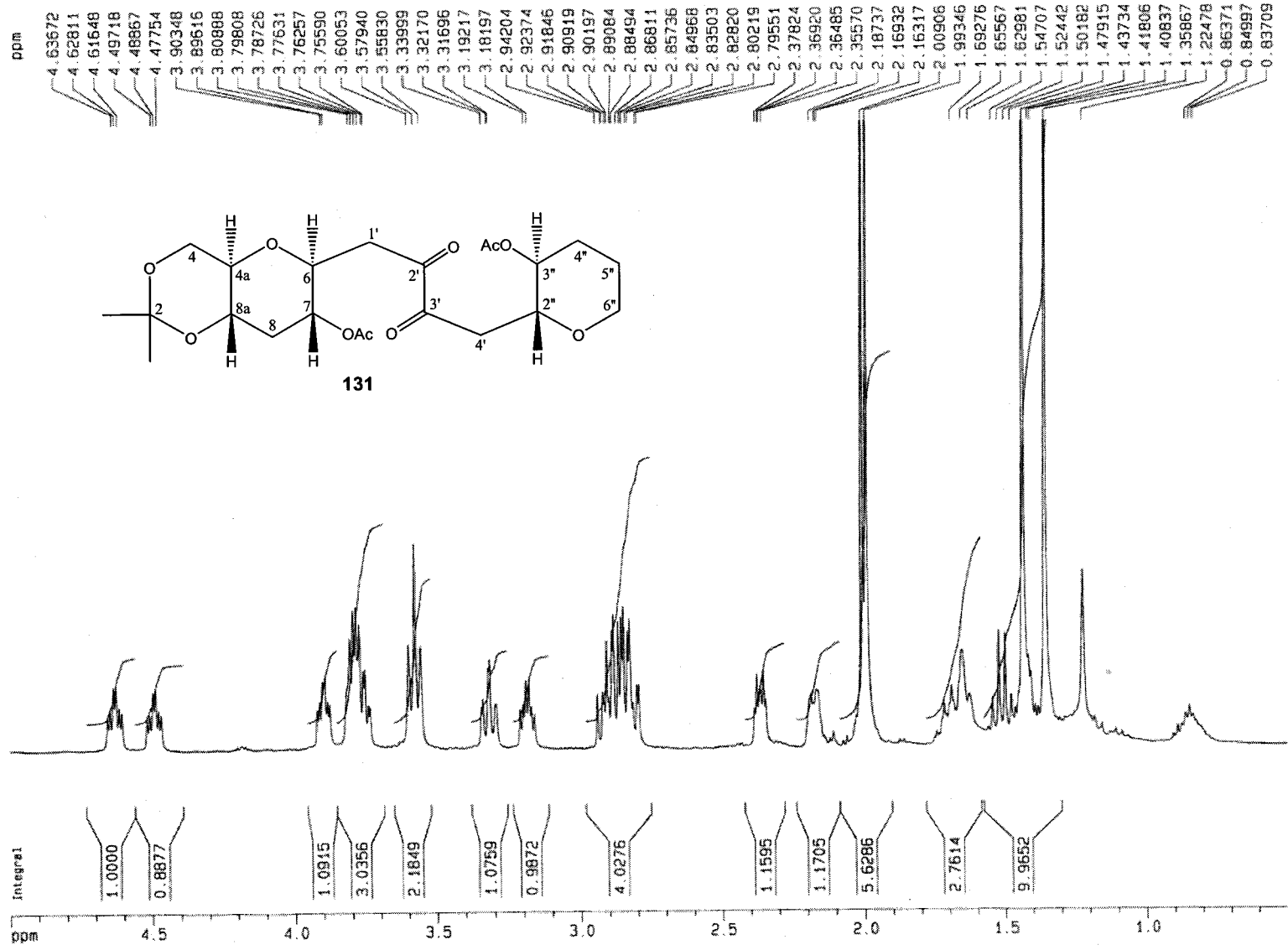


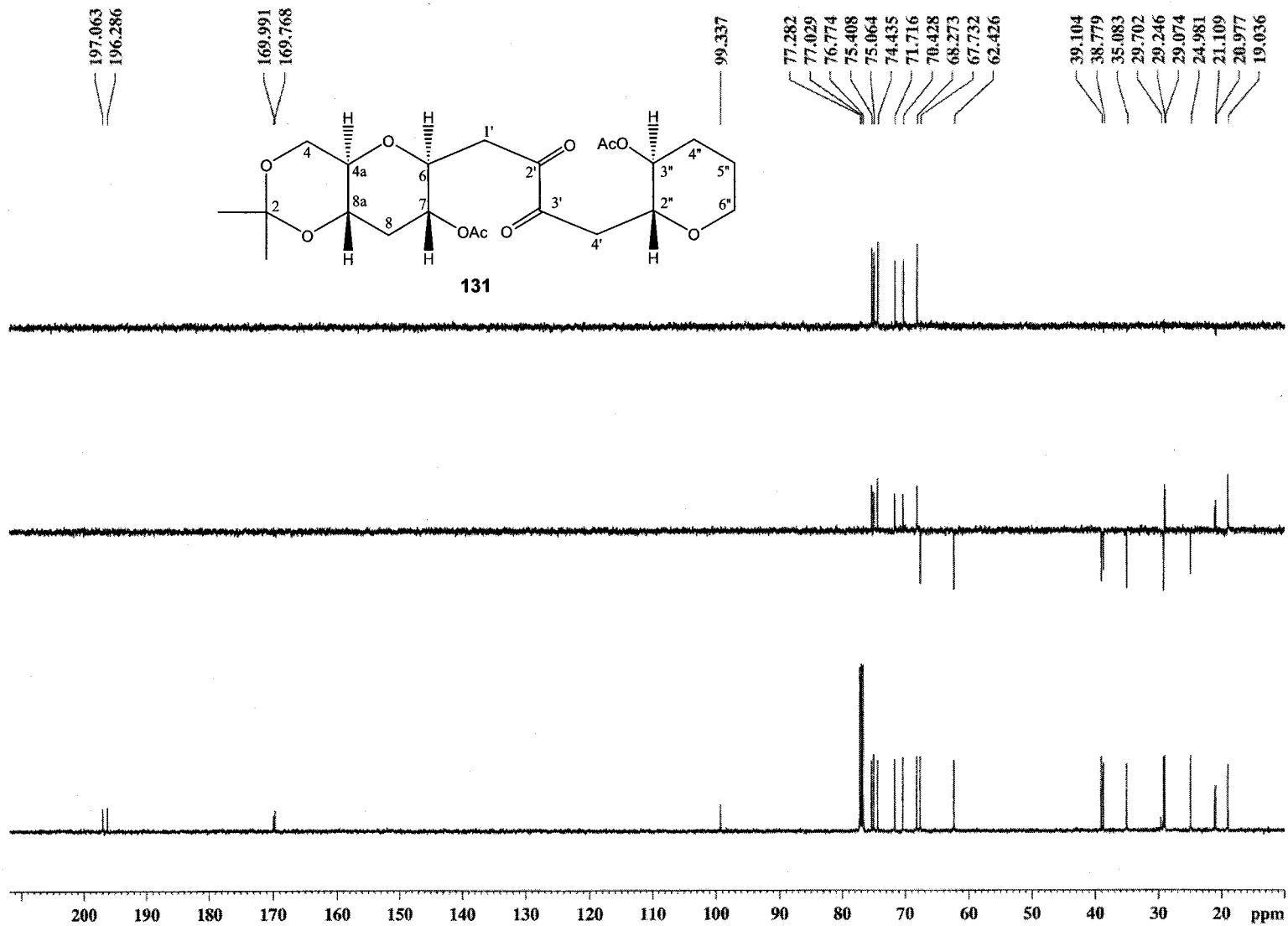


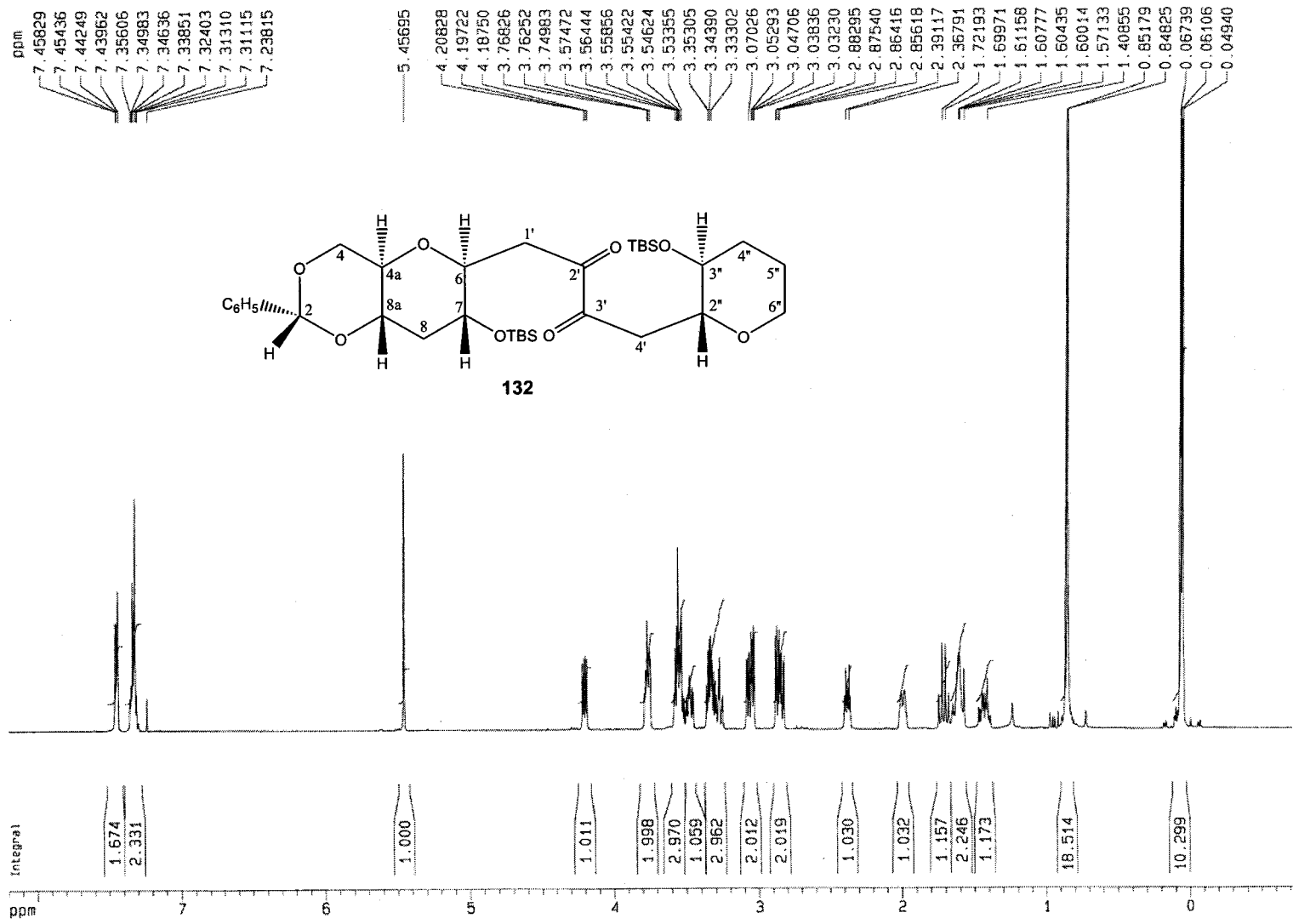


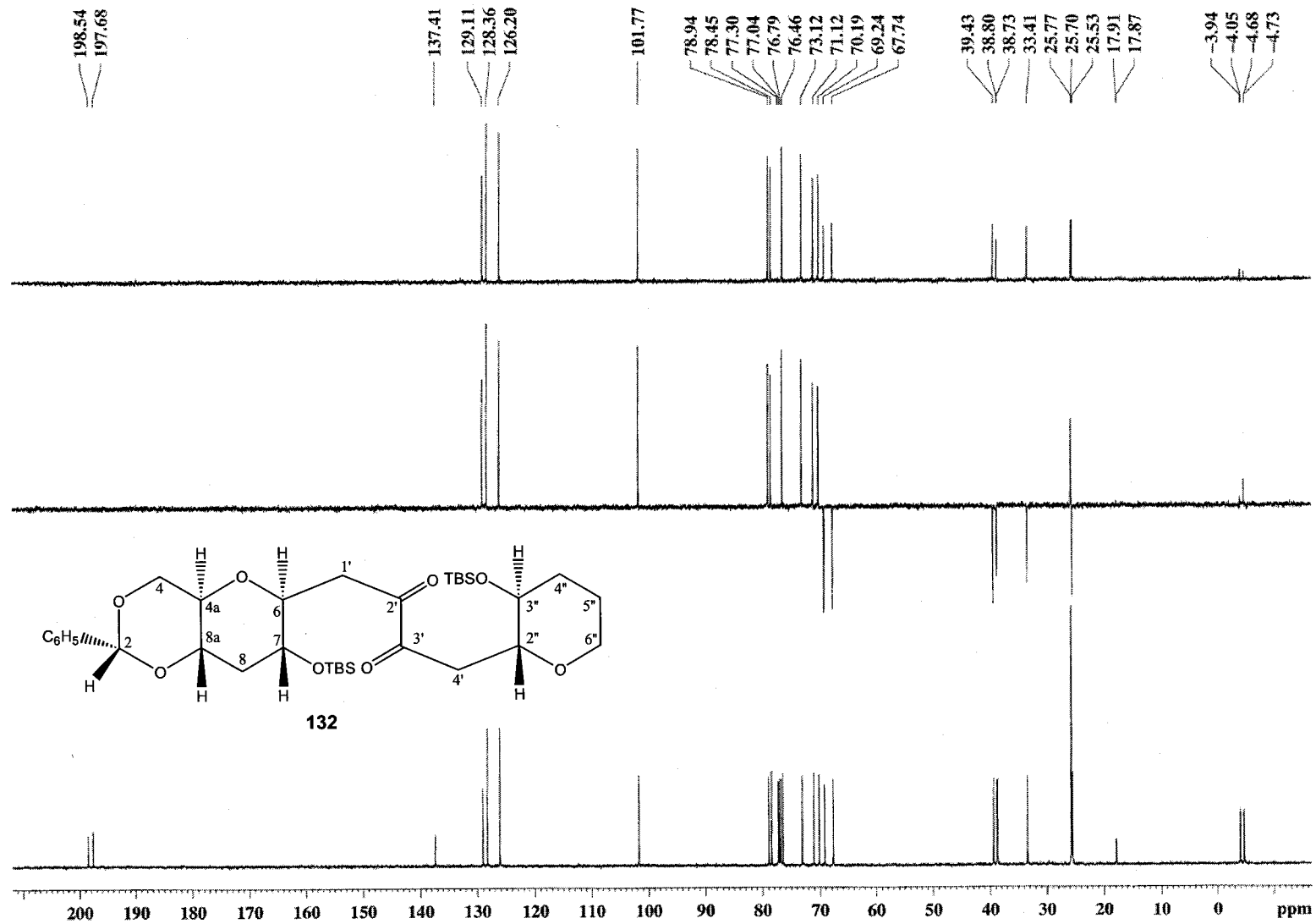


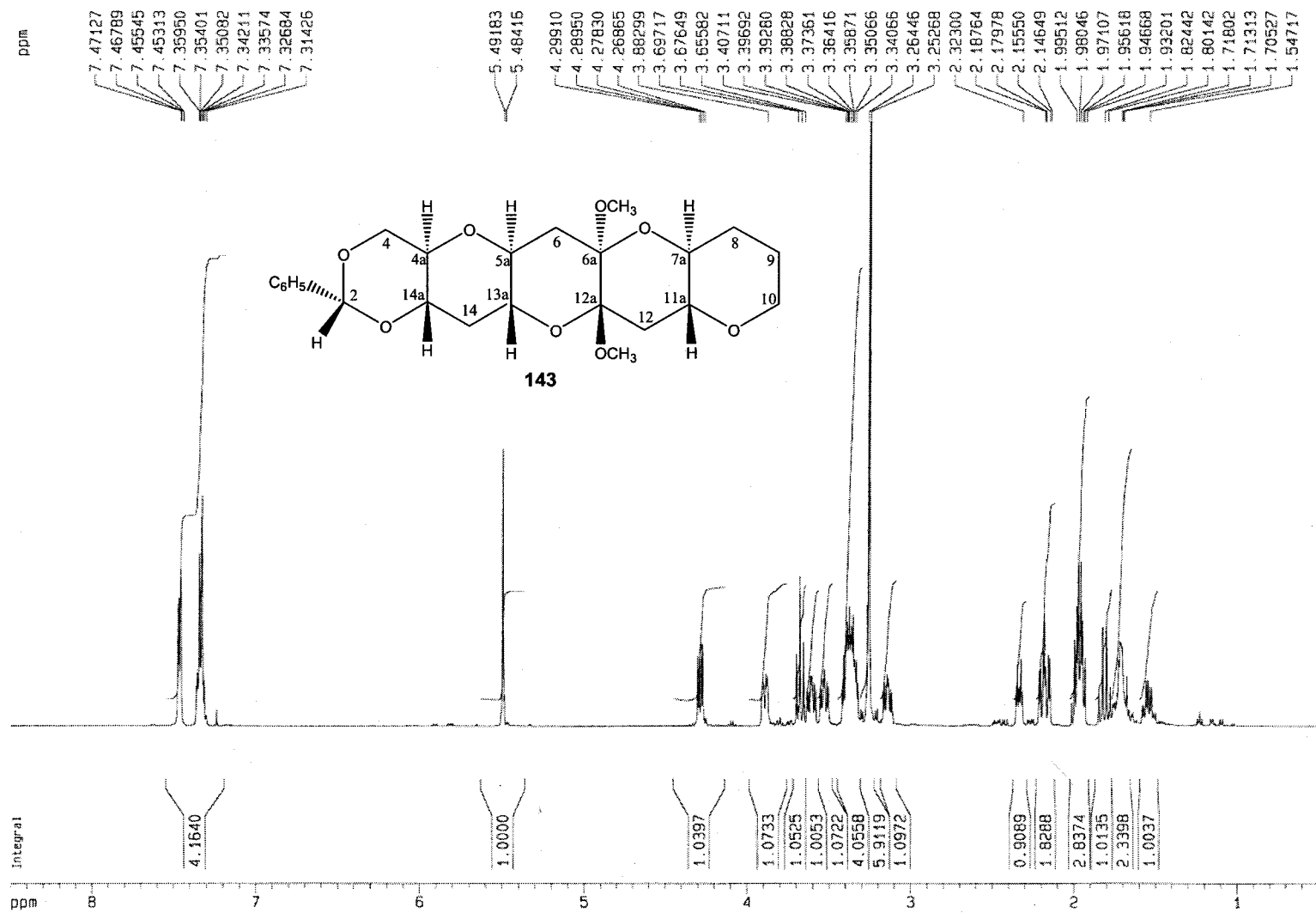




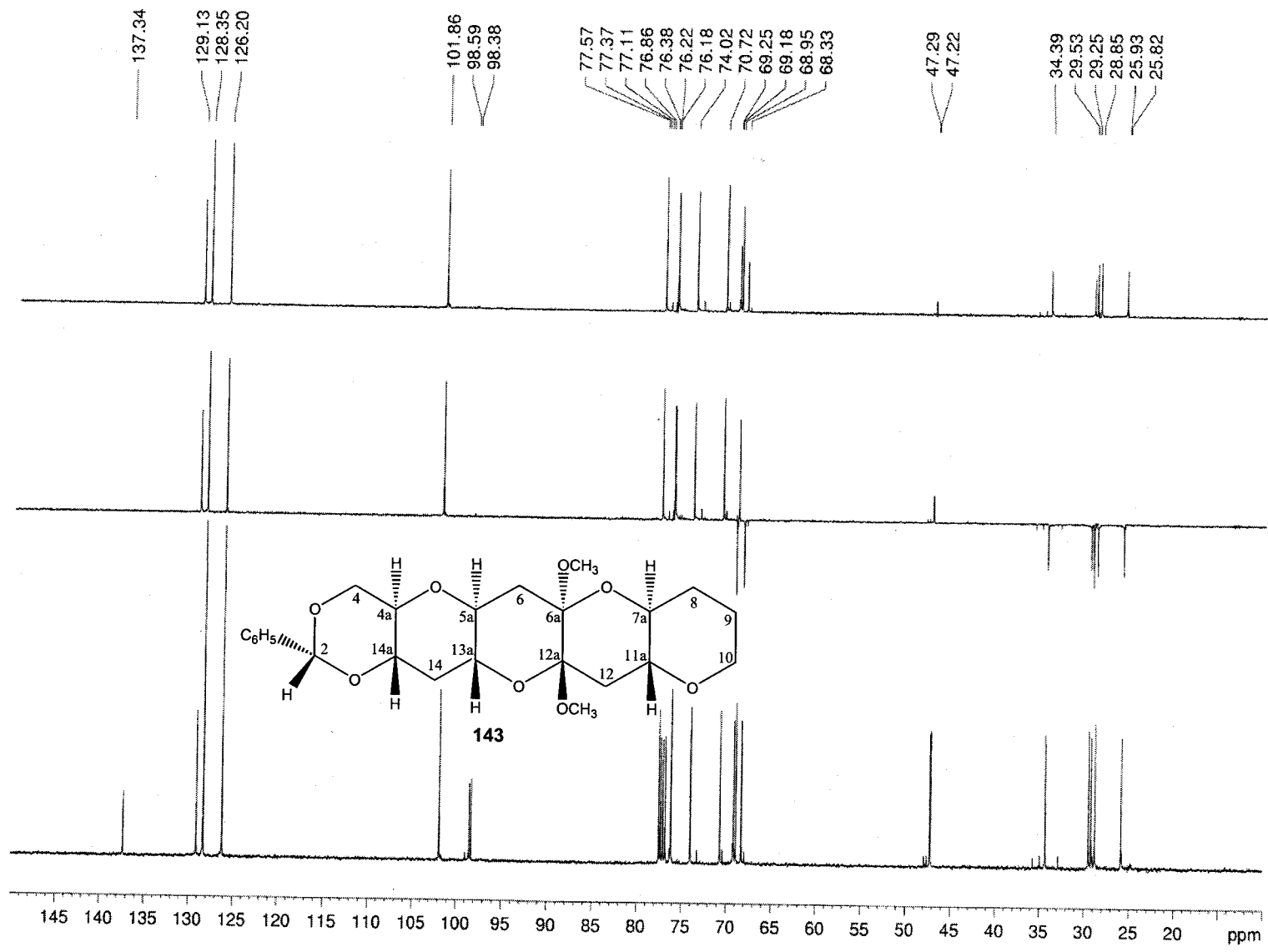












UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
600048265