



**Facultad de Ciencias**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA**

*Tesis Doctoral*

**AUXILIARES QUIRALES DERIVADOS  
DE CARBOHIDRATOS.  
NUEVAS APLICACIONES**

**Esther Carrasco Romero  
Badajoz, 2008**

***Edita: Universidad de Extremadura  
Servicio de Publicaciones***

Caldereros 2. Planta 3<sup>a</sup>  
Cáceres 10071  
Correo e.: [publicac@unex.es](mailto:publicac@unex.es)  
<http://www.unex.es/publicaciones>



**Facultad de Ciencias**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA**

*Tesis Doctoral*

**AUXILIARES QUIRALES DERIVADOS  
DE CARBOHIDRATOS.  
NUEVAS APLICACIONES**

**Memoria presentada por la Licenciada Dña.  
Esther Carrasco Romero  
para optar al Grado de Doctor en Ciencias**





**Universidad de Extremadura**  
**Facultad de Ciencias**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA**

Dña. Pilar Areces Bravo, Doctora en Ciencias y Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Extremadura

**DECLARA:**

Que la presente Tesis Doctoral, con el título “**AUXILIARES QUIRALES DERIVADOS DE CARBOHIDRATOS. NUEVAS APLICACIONES**” ha sido realizada por Dña. Esther Carrasco Romero bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Extremadura, y reúne los requisitos para poder optar al Grado de Doctor, de acuerdo con la legislación vigente.

Badajoz, 31 de Enero de 2008

Fdo.: Pilar Areces Bravo



## AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis Doctoral no es el resultado del trabajo de una sola persona, sino la colaboración de muchas que de una forma u otra han contribuido a que pueda ver la luz. Por eso quiero mostrar mi más sincero agradecimiento:

A la Dra. Dña. Pilar Areces Bravo por su dirección y dedicación durante la realización de este trabajo.

Al Dr. D. Joaquín Plumet, de la Universidad Complutense de Madrid, por su colaboración, interés y aportaciones al desarrollo de esta Tesis Doctoral.

A los Dres. D. Martín Ávalos, D. Reyes Babiano, D. José Luis Bravo, D. Pedro Cintas, Dña. Victoria Gil, D. José Luis Jiménez, D. Juan Carlos Palacios, D. Emilio Román, D. José Antonio Serrano y Dña. Guadalupe Silvero por el interés mostrado en mi trabajo. Una mención especial merecen los Dres. Jiménez y Ávalos por su apoyo cuando más lo he necesitado.

I wish to thank Prof. Hans-Ulrich Reißig from Institut für Chemie und Biochemie - Organische Chemie at Freie Universität Berlin for giving me the opportunity to work in his laboratory and for hosting me in his group. I would also like to express my gratitude to all the members of his group for their kindly welcome and help, and especially Vladimir Prisyazhnyuk for his friendship and for helping me so much during my stay in Berlin.

Por su colaboración en algunos capítulos de esta Tesis Doctoral, merecen una especial mención también la Dra. María Monterde, Dra. María Josefa Rodríguez-Yunta y los licenciados Miguel Santos y Rocío Rincón Alcántara.

En la parte técnica me gustaría agradecer la colaboración de la Dra. Esther M<sup>a</sup> Soledad Pérez Rosa por la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear, así como la de Dña. M<sup>a</sup> Isabel Cruz Murillo y Dña. M<sup>a</sup> José García Cabezas, por la realización de los espectros infrarrojo, la obtención de datos polarimétricos y por estar a mi disposición en todo lo que he necesitado.

A mis compañeros de laboratorio, los actuales, Bárbara, David, Nando, Noelia, Esther, y a los que compartieron muchos momentos conmigo como Jesús, M<sup>a</sup> José, Encarna y Curri. Por su compañía, ayuda, interés y apoyo durante las muchas horas que hemos compartido juntos en el laboratorio, y también por los buenos momentos fuera de él.

A mis amigos y familia por su interés y ánimo durante todo el proceso.

A Aurora, Pili y Diego por animarme y preocuparse tanto por mí.

Y muy especialmente a mis padres, a mi hermana y a Jordi, que me han apoyado y animado durante todos estos años, en todos los momentos, viviendo día a día este trabajo. Seguramente sin ellos esta Tesis Doctoral no sería lo que es ahora.



*“No es grande el que siempre triunfa, sino el que jamás se desalienta”*  
(J. L. Marín Descalzo)



*A Jordi y a mis padres,  
por su apoyo, su cariño y por estar siempre ahí*



## ÍNDICE

<b>Acrónimos y abreviaturas</b> .....	xxix
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>II. PARTE TEÓRICA</b> .....	11
<b>A. Derivados de glicales como auxiliares quirales</b>	
<i>Antecedentes generales</i> .....	13
<b>A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand</b>	
1.1 La reacción de Pauson-Khand. Antecedentes y mecanismo .....	15
1.2 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand. Objetivos .....	21
1.3 Resultados .....	24
1.3.1 Síntesis de (2 <i>E</i> )-4,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-( <i>N</i> -propargil-tosilamino)- <i>D</i> - <i>treo</i> -hex-2-enosa ( <b>26</b> ) .....	24
1.3.2 Reacción intramolecular de Pauson-Khand de <b>26</b> .....	27
1.3.2.1 Discusión de resultados .....	32
1.3.3 Ensayos de eliminación del auxiliar quiral .....	36
1.3.4 Síntesis de oxieninos derivados de azúcar .....	37
1.3.5 Reacción de reducción de ciclopentenonas .....	44
1.3.5.1 Reducción de (3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> )-4-(tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> - <i>eritro</i> -trio-1-il)-2-tosil-2,3,3 <i>a</i> ,4-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-5-ona ( <b>16</b> ) .....	47

## ÍNDICE

1.3.5.2 Reducción de (3 <i>a</i> S,4 <i>E</i> ,2' <i>S</i> )-4-(2',3'-diacetoxipropiliden)-2-tosil-2,3,3 <i>a</i> ,4-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-5-ona ( <b>39</b> ).....	53
1.3.6 Reacción de Pauson-Khand inter- <i>versus</i> intramolecular .....	57
1.4 Conclusiones .....	63
<b>A.2 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la síntesis de <math>\beta</math>-lactamas</b>	
2.1 Antecedentes .....	69
2.2 La reacción de Staudinger. Antecedentes y mecanismo .....	72
2.3 Objetivos .....	76
2.4 Resultados .....	79
2.4.1 Preparación de iminas .....	79
2.4.2 Síntesis de $\beta$ -lactamas .....	81
2.4.3 Ozonolisis de $\beta$ -lactamas .....	87
2.5 Conclusiones .....	90
<b>B. Butano-2,3-diacetales (BDA) del gliceraldehído como auxiliares quirales</b>	
<i>Antecedentes generales</i> .....	93
<b>B.1 BDA-gliceraldehídos como auxiliares quirales en la síntesis de <math>\beta</math>-lactamas</b>	
<i>Antecedentes. Objetivos</i> .....	99
1.1 Resultados .....	101
1.1.1 Síntesis de iminas derivadas de BDA-gliceraldehídos .....	101
1.1.2 Síntesis de $\beta$ -lactamas derivadas de BDA-gliceraldehídos .....	105
1.1.3 Desprotección de $\beta$ -lactamas .....	109

1.1.4	Asignación de la estereoquímica de $\beta$ -lactamas .....	111
1.2	Conclusiones .....	115
<b>B.2 O-TMS cianhidrinas derivadas de BDA-gliceraldehídos</b>		
2.1	Antecedentes .....	119
2.1.1	Mecanismo de la reacción catalizada por Bu <sub>4</sub> NCN .....	123
2.1.2	Otros catalizadores no metálicos .....	125
2.2	Objetivos .....	126
2.3	Resultados .....	128
2.3.1	Adición no catalizada de TMSCN a BDA-gliceraldehídos .....	128
2.3.1.1	Adición no catalizada de TMSCN a (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-dimetil-5,6-dimeto- xi-1,4-dioxano-2-carbaldehído ( <b>140</b> ) .....	132
2.3.1.2	Adición no catalizada de TMSCN a (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-dimetil-5,6-dimeto- xi-1,4-dioxano-2-carbaldehído ( <b>141</b> ) .....	136
2.3.1.3	Discusión de resultados .....	139
2.3.2	Adición catalizada de TMSCN a BDA-gliceraldehídos .....	143
2.3.2.1	Adición catalizada de TMSCN a (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-dimetil-5,6-dimeto- xi-1,4-dioxano-2-carbaldehído ( <b>140</b> ) .....	144
2.3.2.2	Adición catalizada de TMSCN a (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-dimetil-5,6-dimeto- xi-1,4-dioxano-2-carbaldehído ( <b>141</b> ) .....	145
2.3.2.3	Discusión de resultados.....	146
2.3.3	Desprotección del auxiliar quiral .....	149
2.4	Conclusiones .....	151
<b>B.3 Condensación aldólica de BDA-gliceraldehídos</b>		
3.1	La reacción de condensación aldólica.....	155
3.2	Condensación aldólica de BDA-gliceraldehídos .....	173

## ÍNDICE

3.3	Resultados .....	176
3.3.1	Discusión de resultados .....	180
3.3.2	Mecanismo de reacción .....	183
3.4	Conclusiones .....	188
<b>C.</b>	<b>Synthesis of complex carbohydrate mimetics</b>	
1.	Introduction .....	191
2.	Aims .....	195
3.	Results and discussion .....	196
3.1	Synthesis of starting materials .....	196
3.2	New research .....	198
3.2.1	Synthesis of (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )-9-allyl-2-benzyl-8-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy- methyl)-6,6-dimethyl-3,7-dioxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol ( <b>215</b> ) .....	198
3.2.2	Protection of (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )-9-allyl-2-benzyl-8-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy- methyl)-6,6-dimethyl-3,7-dioxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol ( <b>215</b> ) .....	200
3.2.3	Synthesis of (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4-allyl-5-benzylamino-6-( <i>tert</i> -butyldimethyl- silyloxymethyl)-3-hydroxymethyl-2,2-dimethyltetrahydropyran-4-ol ( <b>216</b> ) .....	201
3.2.4	Protection of compound <b>216</b> .....	202
3.2.5	Propargylation of compound <b>225</b> .....	203
4.	Conclusions .....	205
<b>III.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	207
<b>1.</b>	<b>Métodos generales</b> .....	209
<b>2.</b>	<b>Materias primas</b> .....	215



<b>A. Derivados de glicales como auxiliares quirales .....</b>	<b>215</b>
A.1 Tri- <i>O</i> -acetil-D-galactal ( <b>25</b> ) .....	215
A.2 (2 <i>E</i> )-4,6-Di- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D- <i>treo</i> -hex-2-enosa ( <b>29</b> ) .....	216
A.3 (2 <i>E</i> )-4,6-Di- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D- <i>eritro</i> -hex-2-enosa ( <b>228</b> ) ..	217
A.4 (2 <i>E</i> )-4,5,6-Tri- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D- <i>eritro</i> -hex-2-enosa ( <b>52</b> )	218
A.5 (2 <i>E</i> )-Tri- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D- <i>eritro</i> -hex-2-enosa-propargil- imina ( <b>91</b> ) .....	218
A.6 (2 <i>E</i> )-4,5,6-Tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-propargilamino-D- <i>eritro</i> -hex-2- -enosa ( <b>229</b> ) .....	219
A.7 (2 <i>E</i> )-4,5,6-Tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-( <i>N</i> -propargiltosilamino)-D- <i>eritro</i> - -hex-2-enosa ( <b>13</b> ) .....	220
A.8 (3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> )-4-(Tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -triol-1-il)-2-tosil-2,3,3 <i>a</i> ,4-tetrahidro-1 <i>H</i> - -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-5-ona ( <b>16</b> ) y (3 <i>aS</i> ,4 <i>E</i> ,2' <i>S</i> )-4-(2',3'-diacetoxipropiliden)- -2-tosil-2,3,3 <i>a</i> ,4-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-5-ona ( <b>39</b> ) .....	221
A.9 (2 <i>E</i> )-Tri- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D- <i>eritro</i> -hex-2-enosa bencilimina ( <b>92</b> ) .....	222
<b>B. BDA-gliceraldehídos como auxiliares quirales .....</b>	<b>223</b>
B.1 (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-Dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído ( <b>140</b> )..	223
B.2 (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-Dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carboxilato de metilo ( <b>143</b> ) .....	224
B.3 (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-Dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carboxilato de meti- lo ( <b>144</b> ) .....	225
B.4 (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-Dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído ( <b>141</b> ) ..	226
B.5 1,2:5,6-Diisopropiliden-D-manitol ( <b>230</b> ) .....	227
B.6 2,3- <i>O</i> -Isopropiliden-D-glideraldehído ( <b>231</b> ) .....	227

<b>C. Synthesis of carbohydrate mimetics</b> .....	228
C.1 2-(Trimethylsilyl)ethanol ( <b>219</b> ) .....	228
C.2 Trimethylsilyletoxiallene ( <b>221</b> ) .....	229
C.3 ( <i>Z</i> )- <i>N</i> -(1-Deoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden-D-glycero-1-ylidene)benzylamine <i>N</i> -oxide ( <b>222</b> ) .....	230
C.4 (3 <i>S</i> ,4' <i>S</i> )-2-Benzyl-3-(2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-4-[2-(tri- methylsilyl)ethoxy]-3,6-dihydro-2 <i>H</i> -1,2-oxazine ( <b>223</b> ) .....	231
C.5 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-2-Benzyl-8-(hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-3,7-dioxa-2-aza- bicyclo[3.3.1]nonan-9-one ( <b>224</b> ) .....	232
C.6 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-2-Benzyl-8-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-6,6-dimethyl- -3,7-dioxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one ( <b>210</b> ) .....	232
<b>3. Nuevas investigaciones</b> .....	235
<b>A. Derivados de glicales como auxiliares quirales</b> .....	235
<b>A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-       Khand</b>	
1.1 (2 <i>E</i> )-4,5,6-Tri- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- <i>aldehído</i> - <i>D</i> - <i>treo</i> -hex-2-enosa ( <b>30</b> ) ...	235
1.2 (2 <i>E</i> )-Tri- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- <i>aldehído</i> - <i>D</i> - <i>treo</i> -hex-2-enosa propargil- imina ( <b>31</b> ) .....	236
1.3 (2 <i>E</i> )-4,5,6-Tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-propargilamino- <i>D</i> - <i>treo</i> -hex-2- -enosa ( <b>32</b> ) .....	237
1.4 (2 <i>E</i> )-4,5,6-Tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-( <i>N</i> -propargiltosilamino)- <i>D</i> - <i>treo</i> - -hex-2-enosa ( <b>26</b> ) .....	238
1.5 Ciclación de Pauson-Khand de <b>26</b> : Síntesis de (3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> )- y (3 <i>aS</i> ,4 <i>R</i> )-4- -(tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> - <i>treo</i> -triol-1-il)-2-tosil-2,3,3 <i>a</i> ,4-tetrahidro-1-ciclopenta[ <i>c</i> ]	

pirrol-5-onas ( <b>35</b> y <b>36</b> ) y (2' <i>R</i> )-4-(2',3'-diacetoxipropiliden)-2-tosil-2,3,4-6-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-5-ona ( <b>34</b> ) .....	240
1.6 (2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4,5,6-Tri- <i>O</i> -acetil-2-hexen-1-ol ( <b>53</b> ) .....	242
1.7 (2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-1,4,5,6-Tetra- <i>O</i> -acetil-2-hexeno ( <b>55</b> ) .....	243
1.8 Reducción de <b>16</b> con NaBH <sub>4</sub> /Ce <sup>3+</sup> : Síntesis de (3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4-(tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -triol-1-il)-2-tosil-2,3,3 <i>a</i> ,4-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-5-ol ( <b>60</b> ) .....	244
1.9 (3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4-(Tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -triol-1-il)-5-acetoxi-2-tosil-2,3,3 <i>a</i> ,4-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol ( <b>61</b> ) .....	246
1.10 Reducción de <b>16</b> con NaBH <sub>4</sub> : Síntesis de (3 <i>aS</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aR</i> )-4-(tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -triol-1-il)-5-acetoxi-2-tosil-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol ( <b>65</b> ) .....	247
1.11 Reducción de <b>39</b> con NaBH <sub>4</sub> /Ce <sup>3+</sup> : Síntesis de (3 <i>aS</i> ,4 <i>E</i> ,5 <i>R</i> ,2' <i>R</i> )-5-acetoxi-(2',3'-diacetoxipropiliden)-2-tosil-2,3,3 <i>a</i> ,4-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol ( <b>69</b> ) .....	249
1.12 Reducción de <b>39</b> con NaBH <sub>4</sub> . Síntesis de (3 <i>aS</i> ,4 <i>E</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aR</i> ,2' <i>S</i> )-4-(2',3'-diacetoxipropiliden)-5-hidroxi-2-tosil-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol ( <b>72</b> ) .....	251
1.13 (3 <i>aS</i> ,4 <i>E</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aR</i> ,2' <i>R</i> )-5-acetoxi-4-(2',3'-diacetoxipropiliden)-2-tosil-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol ( <b>73</b> ) .....	252
1.14 Experimento de competición entre (2 <i>E</i> )-4,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-( <i>N</i> -propargiltosilamino)-D- <i>eritro</i> -hex-2-enosa ( <b>13</b> ) y norborneno frente a la reacción de Pauson-Khand: síntesis de (2 <i>E</i> )-4,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-[ <i>N</i> -(3' <i>a</i> ,4',5',6',7',7' <i>a</i> -hexahidro-4',7'-metano-1'-inden-1'-ona-2'-il)-metiltosilamino]-D- <i>eritro</i> -hex-2-enosa ( <b>78</b> ) .....	254
1.15 Experimento de competición entre (2 <i>E</i> )-4,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-( <i>N</i> -propargiltosilamino)-D- <i>eritro</i> -hex-2-enosa ( <b>13</b> ) y norbornadie-	

ÍNDICE

no frente a la reacción de Pauson-Khand: síntesis de (2 <i>E</i> )-4,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-[ <i>N</i> -(3' <i>a</i> ,4',7',7' <i>a</i> -tetrahidro-4',7'-metano-1'-inden-1'-ona-2'-il)-metiltosilamino]- <i>D</i> -eritro-hex-2-enosa ( <b>79</b> ) .....	256
1.16 Experimento de competición entre (2 <i>E</i> )-4,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-( <i>N</i> -propargiltosilamino)- <i>D</i> -treo-hex-2-enosa ( <b>26</b> ) y norborneno frente a la reacción de Pauson-Khand: síntesis de (2 <i>E</i> )-4,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-[ <i>N</i> -(3' <i>a</i> ,4',5',6',7',7' <i>a</i> -hexahidro-4',7'-metano-1'-inden-1'-ona-2'-il)-metiltosilamino]- <i>D</i> -treo-hex-2-enosa ( <b>80</b> ) .....	258
1.17 Experimento de competición entre (2 <i>E</i> )-4,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-( <i>N</i> -propargiltosilamino)- <i>D</i> -treo-hex-2-enosa ( <b>26</b> ) y norbornadieno frente a la reacción de Pauson-Khand: síntesis de (2 <i>E</i> )-4,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-1,2,3-tridesoxi-1-[ <i>N</i> -(3' <i>a</i> ,4',7',7' <i>a</i> -tetrahidro-4',7'-metano-1'-inden-1'-ona-2'-il)-metiltosilamino]- <i>D</i> -treo-hex-2-enosa ( <b>81</b> ) .....	260

**A.2 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la síntesis de  $\beta$ -lactamas**

2.1 Síntesis de (1' <i>R</i> ,2 <i>E</i> )-tri- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- <i>aldehído</i> - <i>D</i> -eritro-hex-2-enosa- <i>N</i> -(1'-fenil)etilimina ( <b>93</b> ) .....	262
2.2 Síntesis de (1' <i>S</i> ,2 <i>E</i> )-tri- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- <i>aldehído</i> - <i>D</i> -eritro-hex-2-enosa- <i>N</i> -(1'-fenil)etilimina ( <b>94</b> ) .....	263
2.3 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,1' <i>E</i> )-4-(3',4',5'-Tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -eritro-pent-1'-en-1'-il)-3-fenoxi- <i>N</i> -propargil-2-azetidina y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>E</i> )-4-(3',4',5'-tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -eritro-pent-1'-en-1'-il)-3-fenoxi- <i>N</i> -propargil-2-azetidina ( <b>99</b> y <b>100</b> ) ...	264
2.4 (4 <i>S</i> ,1' <i>E</i> )-4-(3',4',5'-Tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -eritro-pent-1'-en-1'-il)-3-difenil- <i>N</i> -propargil-2-azetidina y (4 <i>R</i> ,1' <i>E</i> )-4-(3',4',5'-tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -eritro-pent-1'-en-1'-il)-3-difenil- <i>N</i> -propargil-2-azetidina ( <b>101</b> y <b>102</b> ) .....	267
2.5 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,1' <i>E</i> )-4-(3',4',5'-Tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -eritro-pent-1'-en-1'-il)- <i>N</i> -bencil-3-fenoxi-2-azetidina y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>E</i> )-4-(3',4',5'-tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -eritro-pent-	

-1'-en-1'-il)- <i>N</i> -bencil-3-fenoxi-2-azetidinona ( <b>103</b> y <b>104</b> ) .....	269
2.6 (4 <i>S</i> ,1' <i>E</i> )-4-(3',4',5'-Tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -pent-1'-en-1'-il)- <i>N</i> -bencil-3-difenil-2-azetidinona y (4 <i>R</i> ,1' <i>E</i> )-4-(3',4',5'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -pent-1'-en-1'-il)- <i>N</i> -bencil-3-difenil-2-azetidinona ( <b>105</b> y <b>106</b> ) .....	271
2.7 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,1' <i>E</i> )-4-(3',4',5'-Tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -pent-1'-en-1'-il)- <i>N</i> -bencil-3-( <i>p</i> -clorofenoxi)-2-azetidinona y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>E</i> )-4-(3',4',5'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -pent-1'-en-1'-il)- <i>N</i> -bencil-3-( <i>p</i> -clorofenoxi)-2-azetidinona ( <b>107</b> y <b>108</b> ) .....	273
2.8 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,1' <i>E</i> )-4-(3',4',5'-Tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -pent-1'-en-1'-il)- <i>N</i> -bencil-3-benciloxi-2-azetidinona y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>E</i> )-4-(3',4',5'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -pent-1'-en-1'-il)- <i>N</i> -bencil-3-benciloxi-2-azetidinona ( <b>109</b> y <b>110</b> ) .....	275
2.9 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,1' <i>E</i> ,1'' <i>R</i> )-4-(3',4',5'-Tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -pent-1'-en-1'-il)- <i>N</i> -(1''-feniletil)-3-fenoxi-2-azetidinona y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>E</i> ,1'' <i>R</i> )-4-(3',4',5'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -pent-1'-en-1'-il)- <i>N</i> -(1''-feniletil)-3-fenoxi-2-azetidinona ( <b>111</b> y <b>112</b> ) .....	278
2.10 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,1' <i>E</i> ,1'' <i>S</i> )-4-(3',4',5'-Tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -pent-1'-en-1'-il)- <i>N</i> -(1''-feniletil)-3-fenoxi-2-azetidinona y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>E</i> ,1'' <i>S</i> )-4-(3',4',5'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -pent-1'-en-1'-il)- <i>N</i> -(1''-feniletil)-3-fenoxi-2-azetidinona ( <b>113</b> y <b>114</b> ) .....	280
2.11 Ozonolisis y reducción de las $\beta$ -lactamas <b>101</b> y <b>102</b> : (4 <i>S</i> )- y (4 <i>R</i> )-3-difenil-4-hidroximetil- <i>N</i> -propargil-2-azetidinonas ( <b>120</b> y <b>121</b> ) y 2,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-eritritol ( <b>126</b> ) .....	282
2.12 Ozonolisis y reducción de las $\beta$ -lactamas <b>105</b> y <b>106</b> : (4 <i>S</i> )- y (4 <i>R</i> )-4- <i>N</i> -bencil-3-difenil-4-hidroximetil-2-azetidinonas ( <b>124</b> y <b>125</b> ) y 2,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-eritritol ( <b>126</b> ).....	283
2.13 Ozonolisis y reducción de la $\beta$ -lactama <b>103</b> : (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- ó (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> -bencil-3-	

-fenoxi-4-hidroximetil-2-azetidinona ( <b>122</b> ) y 2,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-eritritol ( <b>126</b> ) .....	285
--	-----

**B. BDA-gliceraldehídos como auxiliares quirales**

**B.1 BDA-gliceraldehídos como auxiliares quirales en la síntesis de  $\beta$ -lactamas**

1.1 (2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-5',6'-Dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxano-2'-carbaldehído bencilimina ( <b>145</b> ) .....	287
1.2 (2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-5',6'-Dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxano-2'-carbaldehído ( <i>R</i> )-1''-feniletilimina ( <b>146</b> ) .....	288
1.3 (2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-5',6'-Dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxano-2'-carbaldehído ( <i>S</i> )-1''-feniletilimina ( <b>147</b> ) .....	289
1.4 (2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-5',6'-Dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxano-2'-carbaldehído bencilimina ( <b>148</b> ) .....	290
1.5 (2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-5',6'-Dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxano-2'-carbaldehído ( <i>R</i> )-1''-feniletilimina ( <b>149</b> ) .....	291
1.6 (2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-5',6'-Dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxano-2'-carbaldehído ( <i>S</i> )-1''-feniletilimina ( <b>150</b> ) .....	292
1.7 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-1-Bencil-3-( <i>p</i> -clorofenoxi)-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>151</b> ) y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-1-bencil-3-( <i>p</i> -clorofenoxi)-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>152</b> ) .....	293
1.8 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-1-Bencil-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>153</b> ) y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-1-bencil-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>154</b> ) .....	295
1.9 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,1'' <i>R</i> )-1-(1''-Feniletil)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>155</b> ) y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,	

	5'R, 6'R, 1''R)-1-(1''-feniletil)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>156</b> ) .....	297
1.10	(3R,4S,2'R,5'R,6'R,1''S)-1-(1''-Feniletil)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>157</b> ) y (3S,4R,2'R,5'R,6'R,1''S)-1-(1''-feniletil)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>158</b> ) .....	299
1.11	(3S,4R,2'S,5'R,6'R)-1-Bencil-3-(p-clorofenoxi)-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>159</b> ) y (3R,4S,2'S,5'R,6'R)-1-bencil-3-(p-cloro-fenoxi)-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>160</b> ) .....	301
1.12	(3S,4R,2'S,5'R,6'R)-1-Bencil-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>161</b> ) y (3R,4S,2'S,5'R,6'R)-1-bencil-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>162</b> ) .....	302
1.13	(3S,4R,2'S,5'R,6'R,1''R)-1-(1''-Feniletil)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>163</b> ) y (3R,4S,2'S,5'R,6'R,1''R)-1-(1''-feniletil)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>164</b> ) .....	304
1.14	(3S,4R,2'S,5'R,6'R,1''S)-1-(1''-Feniletil)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>165</b> ) y (3R,4S,2'S,5'R,6'R,1''S)-1-(1''-feniletil)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona ( <b>166</b> ) .....	307
1.15	(3R,4S,1'R,1''S)-1-(1''-Feniletil)-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona ( <b>167</b> ) .....	309
1.16	(3R,4S,1'R)-1-Bencil-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona ( <b>168</b> ) y (3S,4R,1'R)-1-bencil-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona ( <b>169</b> ) .....	311

## ÍNDICE

1.17	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,1'' <i>R</i> )-1-(1''-Feniletíl)-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona ( <b>170</b> ) y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,1'' <i>R</i> )-1-(1''-feniletíl)-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona ( <b>171</b> ) .....	313
1.18	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>S</i> )-1-Bencil-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona ( <b>172</b> ) .....	315
1.19	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,1'' <i>R</i> )-1-(1''-Feniletíl)-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona ( <b>173</b> ) .....	316
1.20	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,1'' <i>S</i> )-1-(1''-Feniletíl)-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona ( <b>174</b> ) .....	317
1.21	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>S</i> )-1-Bencil-3-( <i>p</i> -clorofenoxi)-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona ( <b>175</b> ) y (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>S</i> )-1-bencil-3-( <i>p</i> -clorofenoxi)-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona ( <b>176</b> ) .....	318
<b>B.2 O-TMS cianhidrinas derivadas de BDA-gliceraldehídos</b>		
2.1	<b>Síntesis de O-TMS cianhidrinas sin catalizar</b> .....	320
	<i>Procedimiento general</i> .....	320
2.1.1	Cianosililación no catalizada de (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-dimetil-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2-carbaldehído ( <b>140</b> ): Síntesis de (2 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo ( <b>180</b> ), (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo ( <b>181</b> ), (2 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo ( <b>182</b> ) y (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo ( <b>183</b> ) ..	320
2.1.2	Cianosililación no catalizada de (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído ( <b>141</b> ): Síntesis de (2 <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-	



-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsiloxiacetonitrilo ( <b>184</b> ) y (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetil)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsiloxiacetonitrilo ( <b>185</b> ) .....	323
--	-----

## 2.2 Síntesis catalizada de *O*-TMS cianhidrinas

<i>Procedimiento general</i> .....	325
2.2.1 Cianosililación catalizada de (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído ( <b>140</b> ): Síntesis de (2 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsiloxiacetonitrilo ( <b>180</b> ), (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsiloxiacetonitrilo ( <b>181</b> ), (2 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo ( <b>182</b> ) y (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo ( <b>183</b> ) .....	326
2.2.2 Cianosililación catalizada de (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído ( <b>141</b> ): Síntesis de (2 <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsiloxiacetonitrilo ( <b>184</b> ), (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsiloxiacetonitrilo ( <b>185</b> ) y (2 <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo ( <b>186</b> ) y (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo ( <b>187</b> ) .....	327

## 2.3 Desprotección de *O*-TMS cianhidrinas

<i>Procedimiento general</i> .....	329
------------------------------------	-----

2.3.1	Desprotección de (2 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil)-trimetilsililoxiacetonitrilo ( <b>180</b> ) y (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo ( <b>181</b> ): Síntesis de (2 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo ( <b>182</b> ) y (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo ( <b>183</b> ).....	329
2.3.2	Desprotección de (2 <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo ( <b>184</b> ) y (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo ( <b>185</b> ): Síntesis de (2 <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo ( <b>186</b> ) y (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo ( <b>187</b> ) .....	330
2.4	Desprotección del auxiliar quiral de (2 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> )-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo ( <b>182</b> ). Síntesis de D-eritronitrilo ( <b>192</b> ) .....	331
 <b>B.3 Condensación aldólica catalizada de BDA-gliceraldehídos</b>		
3.1	Condensación aldólica de BDA-gliceraldehído: Síntesis de (1 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,2'' <i>R</i> ,5'' <i>R</i> ,6'' <i>R</i> )-[(2'-formil-5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-[(2''-formil-5'',6''-dimetil-5'',6''-dimetoxi)-1'',4''-dioxo-2''-ciclohexil]-carbinol ( <b>200</b> ) y (1 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,2'' <i>R</i> ,5'' <i>R</i> ,6'' <i>R</i> )-[(2'-formil-5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-[(2''-formil-5'',6''-dimetil-5'',6''-dimetoxi)-1'',4''-dioxo-2''-ciclohexil]-carbinol ( <b>201</b> )	

<i>Procedimiento general</i> .....	332
3.1.1 Condensación aldólica de (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído ( <b>140</b> ) .....	333
3.1.2 Condensación aldólica de (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído ( <b>141</b> ) .....	336
3.1.3 Equilibración de los compuestos <b>200-201</b> .....	336
<b>C. Synthesis of carbohydrate mimetics</b>	
1. (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )-9-Allyl-2-benzyl-8-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-6,6-dimethyl-3,7-dioxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol ( <b>215</b> ) .....	338
2. (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4-Allyl-5-benzylamino-6-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-3-hydroximethyl-2,2-dimethyltetrahydropyran-4-ol ( <b>216</b> ) .....	339
3. (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4-Allyl-5-benzylamino-3,6-di( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-methyl)-2,2-dimethyltetrahydropyran-4-ol ( <b>225</b> ) .....	340
4. (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4-Allyl-5-( <i>N</i> -benzyl)amino-4-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-3,6-di( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydropyrano ( <b>217</b> )	34



ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

Å	Amstrong
AcO	Acetilo
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato de sodio
AL	Ácido de Lewis
AMBER	Assisted Model Building with Energy Refinement
BDA	Butano-2,3-diacetal
BINOL	1,1'-Bi-2,2'-naftol
Bn	Bencilo
BnEt <sub>3</sub> NCl	Cloruro de benciltrietilamina
BOC	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -Butanol
Cat.	Catalizador
c.c.	Cromatografía en columna
c.c.f.	Cromatografía en capa fina
Chx	Ciclohexilo
CITs	Cloruro de tosilo
Cy	Ciclohexil

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

DIBAL-H	Hidruro de diisobutiluminio
DIPEA	<i>N-N'</i> -Diisopropiletilamina
DCM	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DEPC	Dietilfosforocianidato
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee	Exceso enantiomérico
EMAR	Espectro de masas de alta resolución
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
EtN( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub>	Etildiisopropilamina
Et <sub>2</sub> O	Éter etílico
EtOAc	Acetato de etilo
FT-IR	Fourier Transform-Infrared
Glime	Dimetoxietano
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
INAC	Intramolecular nitron-alkene Cyclization
IPK	Intramolecular Pauson-Khand
kcal	Kilocaloría

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

KO <i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Butóxido potásico
LDA	Diisopropilamida de litio
MeOH	Metanol
Me <sub>3</sub> SiOTf	Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
MNDO	Modified Neglect of Differential Overlap
MHz	Megaherzio
M	Molar o metal
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
Nu	Nucleófilo
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Program
PK	Pauson-Khand
PMP	<i>p</i> -Metoxifenilo
<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Propil
<i>i</i> -PrEt <sub>2</sub> N	<i>i</i> -Propildietilamina
Pro	Prolina
Py	Piridina
R <sub>F</sub>	Factor de retardo
RMN o NMR	Resonancia magnética nuclear
RMP	Resonancia magnética nuclear de protones
rt	Room temperature

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

Rto.	Rendimiento
S	Sugar
ta	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDS, TBDMS o TBS	<i>t</i> -Butildimetilsililo
TBDSTfO	Trifluorometanosulfonato de <i>t</i> -butildimetilsililo
TFA	Tetrahidrofurano
THF	Ácido trifluoroacético
TLC	Thin Layer Chromatography
TMNO	<i>N</i> -óxido de trimetilamina
TMS	Trimetilsililo
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
Ts	<i>p</i> -tolilsulfonilo
TsNCO	<i>p</i> -tolilisocianato
VANOL	3,3'-Difenil-(2,2'-binaftaleno)-1,1'-diol
VAPOL	2,2'-Difenil-(3,3'-bifenantreno)-4,4'-diol



# I. INTRODUCCIÓN





## I. Introducción

La creciente demanda de compuestos enantioméricamente puros, especialmente por parte de la industria farmacéutica, ha convertido la Química Orgánica Asimétrica en una de las herramientas más útiles y atractivas para la obtención de este tipo de compuestos.

Una de las formas de introducir quiralidad en una molécula reside en el uso de materiales de partida quirales. Esta estrategia sintética se conoce como inducción asimétrica interna y se basa en que el centro quiral original se integra en el producto final, predeterminando y/o dirigiendo su estereoquímica. La unión al sistema de reacción de dicho centro es irreversible y se mantiene durante toda la secuencia sintética. Asociado con esta estrategia se encuentra el concepto de *molde quiral* (“chiral building block”),<sup>1</sup> que se define como un sustrato, obtenido o no de fuentes naturales, que se emplea como origen de fragmentos moleculares quirales tras la adecuada manipulación química, constituyendo estos la totalidad o sólo parte de la estructura objetivo. La utilización de productos naturales

---

<sup>1</sup> Debido a su amplitud y diversidad, no existe hasta donde sabemos ninguna revisión o monografía general del tema. Sí se han revisado sin embargo aplicaciones particulares, como por ejemplo:

- a) **Utilización de la hidrogenación y epoxidación asimétrica para la obtención de moldes quirales a partir de sustratos aquirales:** Marino, S. T.; Stachurska-Buczek, D.; Huggins, D. A.; Krywult, B. M.; Sheehan, C. S.; Nguyen, T.; Choi, N.; Parsons, J. G.; Griffiths, P. G.; James, I. W.; Bray, A. M.; White, J. M.; Boyce, R. S., *Molecules* **2004**, *9*, 405-426.
- b) **Organocatalizadores como moldes quirales:** “*Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis.*” A. Berkessel, H. Gröger; Wiley-VCH **2005**.
- c) **Aproximación quimioenzimática:** Laumen, K.; Kittelmann, M.; Ghisalba, O., *J. Mol. Cat. B: Enzym.* **2002**, *19-20*, 55-66.

Como ejemplos recientes del desarrollo de moldes quirales y su aplicación, ver: a) Gómez, R.; Segura, J. L.; Martín, N., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1585-1587. b) Oriyama, T.; Taguchi, H.; Terakado, D.; Sano, T.; *Chem. Lett.* **2002**, *26*. c) Iwamoto, M.; Kawada, H.; Tanaka, T.; Nakada, M., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7239-7243. d) Pelphrey, P. M.; Abboud, K. A.; Wright, D. L., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6931-6933. e) Watanabe, H.; Iwamoto, M.; Nakada, M., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4652-4658. f) Ritter, T.; Carreira, E. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 936-938.

## I. INTRODUCCIÓN

quirales claves como aminoácidos,<sup>2</sup> carbohidratos<sup>3</sup> o terpenos,<sup>4</sup> es uno de los aspectos de la aplicación de la inducción asimétrica interna mediante el uso de moldes quirales.

Otra forma de introducir quiralidad en una molécula es a través del concepto de inducción asimétrica transmitida. Esta estrategia se basa en el uso de *auxiliares quirales*,<sup>5</sup> que son entidades químicas que se unen covalentemente a un sustrato proquiral de manera temporal, induciendo estereoselectivamente la creación de un nuevo centro estereogénico sobre el mismo. El auxiliar, que ha de emplearse en cantidades estequiométricas,<sup>6</sup> se elimina del sustrato una vez construido el nuevo centro estereogénico. Los auxiliares quirales pueden

---

<sup>2</sup> Ver por ejemplo: a) Reetz, M. T.; Lee, W. K., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3119-3120. b) Martinková, M.; Gonda, J.; Raschmanová, J.; Vojticková, M., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10603-10607.

<sup>3</sup> Para una revisión del uso de carbohidratos como moldes quirales, ver por ejemplo: “*Carbohydrate Building Blocks*” M. Bols, Wiley & Sons Ed. **1996**.

<sup>4</sup> Para una revisión del tema, ver por ejemplo: Macaev, F. Z.; Malkov, A. V., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9-29.

<sup>5</sup> Entre la enorme cantidad de revisiones y monografías dedicadas al tema, la recopilación más extensa sobre auxiliares quirales y aplicaciones de los mismos que se ha publicado hasta el momento, puede encontrarse en “*Chiral Auxiliary Applications*”. Roos, G. Ed., 3 volúmenes. Academic Press, NY **2002**. Para una monografía más reciente, véase: Gnas, Y.; Glorius, F., “*Chiral Auxiliaries. Principles and Recent Applications*”, *Synthesis* **2006**, 1899-1930. Dentro de este comentario general debemos citar la introducción del concepto “Grupo transmisor de quiralidad” (Chiral relay auxiliary) por Davies. Véase: Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fox, D. J.; Garner, A. Ch.; Sellers, T. G. R., *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1501-1506.

<sup>6</sup> En términos de economía atómica, el empleo de catalizadores quirales es una alternativa deseable al concepto clásico comentado con anterioridad. Este tipo de catalizadores, que no serán comentados posteriormente, pueden ser metálicos (clásicamente un metal de transición que se une reversiblemente al sustrato proquiral en el ciclo catalítico), un catalizador orgánico que mimetiza algún proceso de naturaleza enzimática o un enzima como tal, empleado o no en medios orgánicos. Para la consideración de algunas referencias seleccionadas, véase:

- a) **Empleo de metales de transición como catalizadores quirales:** Jiro, T. J. en “*Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*”, J. Tsuji, Wiley Ed., NY, **2000**. Para una monografía más completa, véase: “*Comprehensive Asymmetric Catalysis*”. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds., 3 volúmenes. Springer, Berlín, **1999**.
- b) **Catalizadores orgánicos:** “*Asymmetric Organocatalysis*”, Berkessel, A.; Gröger, H; Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. El concepto de catalizador orgánico es probablemente uno de los que han atraído más la atención en los últimos años. Para una reciente monografía, véase: “*History and Perspective of Chiral Organic Catalysts*”, Lelais, G.; MacMillan, D. W. C., *New Frontiers in Asymmetric Catalysis* **2007**, 313-358.
- c) **Enzimas:** “*Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A Comprehensive Handbook*”. Drauz, K.; Waldmann, H. 2 volúmenes. Wiley-VCH, NY, **2002**. Véanse también: Davis, B. G.; Boyer, V., “*Biocatalysis and Enzymes in Organic Synthesis*”, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 618-640.

ser productos naturales derivados del “chiral pool” o sintéticos.<sup>7</sup> Entre los primeros cabe citar terpenos y aminoácidos,<sup>8</sup> así como carbohidratos.

Los carbohidratos y compuestos polihidroxilados relacionados han atraído considerablemente la atención en los últimos años como materiales de partida quirales en la síntesis de fármacos quirales y productos naturales. Esto se debe fundamentalmente a su asequibilidad económica así como a la variedad y facilidad de obtención de los mismos. Otra ventaja adicional del uso de este tipo de compuestos reside en la presencia de un resto de azúcar como cadena lateral en un fármaco, ya que puede solucionar el frecuente problema de la insolubilidad del mismo en agua.<sup>9</sup> El empleo de carbohidratos como auxiliares quirales ha sido objeto de intensa investigación, y su uso ha sido revisado, tanto en un contexto general<sup>10</sup> como en algunas aplicaciones concretas como son la síntesis de aminoácidos,<sup>11</sup> hidroxiácidos,<sup>12</sup> butirolactonas,<sup>13</sup> así como en diferentes tipos de sistemas heterocíclicos.<sup>14</sup>

<sup>7</sup> Este tipo de auxiliares han ganado popularidad frente a los obtenidos directamente del “chiral pool” y una discusión en profundidad sobre sus aplicaciones queda fuera de esta introducción. Simplemente y como guía general cabe citar la clasificación de Eliel y Wilen (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. en “*Stereochemistry of Carbon Compounds*”, Wiley, NY **1994**, p. 869-870, que, con pocas excepciones, sigue vigente, aunque obviamente con importantes modificaciones estructurales y de aplicación en años más recientes.

<sup>8</sup> La bibliografía referente al empleo de derivados de terpenos y aminoácidos como auxiliares quirales es literalmente abrumadora. Citaremos tan sólo las revisiones que nos han parecido más significativas. Para una consideración más extensa, véase la referencia 5.

a) **Terpenos:** a) Oppolzer, W., *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969-2004. b) Kim, B. H.; Curran, D. P., *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293-318.

b) **Aminoácidos:** Johnson, J. S.; Evans, D. A., *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.

<sup>9</sup> Kamel, M. M.; Naser, M. E., *Die Pharmazie* **1979**, *34*, 440.

<sup>10</sup> Revisiones generales: a) Kunz, H., *Pure Appl. Chem.*, **1995**, *67*, 1627-1635. b) Hultin, P. G.; Earle, M. A.; Sudharshan, M., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14823-14870. c) Ferrier, R. J., *Carbohydr. Chem.* **2003**, *34*, 338-366 y referencias allí citadas sobre revisiones en la misma serie. d) Knauer, S.; Kranke, B.; Krause, L.; Kunz, H., *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1739-1761. e) Pleuss, N.; Zech, G.; Furman, B.; Kunz, H. en “*The Organic Chemistry of Sugars*”. Levy, D. E.; Fuegedi, P. Eds. CRC Press, Boca Ratón, Florida, **2006**, p. 427-481.

<sup>11</sup> Para algunas referencias recientes, véase: a) Westermann, B.; Walter, A.; Flörke, U.; Altenbach, H. J., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1375-1378. b) Bentama, A.; El Hadrami, E. M.; El Hallaoui, A.; Elachqar, A.; Lavergne, J. -P.; Roumestant, M. -L.; Viallefont, P., *Amino Acids* **2003**, *24*, 423-426. c) Johannesen, S. A.; Albu, S.; Hazell, R. G.; Skrydstrup, T., *Chem. Comm.*, **2004**, 1962-1963 y referencias citadas en estas publicaciones.

<sup>12</sup> Yu, H.; Ballard, C. E.; Boyle, P. D.; Wang, B., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7663-7679 y referencias citadas.

<sup>13</sup> a) Wang, W.; Zhong, Y.; Lin, G., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4613-4616. b) Huang, L. -L.; Xu, M. -H.; Lin, G. -Q., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 529-532 y referencias allí citadas.

## I. INTRODUCCIÓN

Por otra parte, los carbohidratos y derivados han sido utilizados como auxiliares quirales en diferentes tipos de procesos, como reacciones de Diels-Alder,<sup>15</sup> en particular hetero Diels-Alder, procesos de ciclopropanación,<sup>16</sup> reacciones de sustitución nucleófila,<sup>17</sup> reacciones de  $\alpha$ -alquilación y adiciones 1,4- a sistemas  $\alpha,\beta$ -no saturados,<sup>18</sup> y reacciones radicálicas, incluyendo ciclaciones.<sup>19</sup> Asimismo, existe una gran variedad de carbohidratos que se pueden utilizar como moldes quirales,<sup>3</sup> siendo también numerosas las aplicaciones de esta forma de inducción quiral en el campo de la síntesis asimétrica.<sup>20</sup>

Los glicales, debido a su estructura de éteres enólicos,<sup>21</sup> presentan una gran versatilidad en cuanto a reactividad, lo que unido a su bajo coste, hace que sean especialmente adecuados tanto para la síntesis de derivados de carbohidratos como de otros productos naturales.<sup>22</sup> Así, este tipo de compuestos es de considerable interés en la química combinatoria, y como moldes quirales, han sido utilizados como precursores para una amplia

---

<sup>14</sup> La síntesis estereoselectiva de sistemas de isoquinoleína y  $\beta$ -carbolina empleando azúcares como auxiliares quirales ha sido revisada. Véase: a) Czarnocki, Z.; Simicka, A.; Szawkalo, J., *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 301-331. Para la síntesis de derivados de piperidina empleando la misma metodología, véase: b) Kranke, B.; Kunz, H., *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 625-641 y referencias allí citadas. La síntesis enantioselectiva de  $\beta$ -lactamas empleando carbohidratos como auxiliares quirales será comentada más adelante.

<sup>15</sup> Véase por ejemplo: Zimmer, R.; Orschel, B.; Scherer, S.; Reißig, H. -U., *Synthesis*, **2002**, 1553-1563 y referencias allí citadas.

<sup>16</sup> Revisiones: a) Kunz, H.; Rück, K., *Chemtracts: Organic Chemistry* **1992**, *5*, 115-119. Para una referencia más reciente, véase: Ferreira, V. F.; Leao, R. A. C.; da Silva, F. C.; Pinheiro, S.; Lhoste, P.; Sinou, D., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1217-1223 y referencias allí citadas.

<sup>17</sup> Kim, H. J.; Shin, E. -K.; Chang, J. -Y.; Kim, Y.; Park, Y. S., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4115-4117 y referencias allí citadas.

<sup>18</sup> Totani, K.; Asano, S.; Takao, K. Y.; Tadano, K., *Synlett* **2001**, 1772-1776 y referencias allí citadas.

<sup>19</sup> a) Enholm, E. J.; Gallagher, M. E.; Jiang, S.; Batson, W. A., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3355-3357. b) Enholm, E. J.; Cottone, J. S.; Allais, F., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 145-147.

<sup>20</sup> Como ejemplos recientes de síntesis y aplicación de nuevos moldes quirales basados en carbohidratos, ver: a) Andersen, S. M.; Lundt, I.; Marcussen, J.; Yu, S., *Carbohydr. Research* **2002**, *337*, 873-890. b) Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A., *Carbohydr. Research* **2005**, *340*, 149-153. c) Toshima, K., *Carbohydr. Research* **2006**, *341(10)*, 1282-1297.

<sup>21</sup> Glical es el nombre que se da a un enol éter cíclico derivado de un azúcar, con el doble enlace entre los átomos de carbono 1 y 2 del anillo.

<sup>22</sup> Para una revisión del uso de glicales en síntesis orgánica, especialmente en la síntesis de productos naturales, ver: Danishefsky, S. J.; Biodenau, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1380-1419.

variedad de productos ópticamente activos<sup>23</sup> y en síntesis de oligosacáridos.<sup>22</sup> En lo que concierne al empleo de glicales como auxiliares quirales la bibliografía es muy escasa, tanto en su forma heterocíclica<sup>24</sup> como la relativa a sus derivados de cadena abierta.<sup>25,26</sup>

Por otra parte, los 1,2-diacetales cíclicos derivados de aldehídos quirales,<sup>27</sup> y más concretamente los butano-2,3-diacetales (BDA), han sido ampliamente empleados tanto como auxiliares quirales como moldes quirales, ya que además de ser fácilmente asequibles, tanto su rigidez como otras características estructurales dan lugar a numerosas ventajas sintéticas en cuanto al control de la regio- y estereoselectividad.

En el campo de la síntesis asimétrica, nuestro grupo de investigación ha desarrollado metodologías basadas en el uso de carbohidratos como fuente de quiralidad en áreas donde los azúcares habían sido escasamente explorados. Siguiendo esta línea de investigación, en este trabajo nos hemos propuesto estudiar derivados acíclicos de glicales y butano-2,3-diacetales del gliceraldehído como auxiliares quirales, en reacciones de interés por la importancia de sus productos desde el punto de vista biológico y/o sintético. Así, se han explorado (ver esquema pag. 8) las reacciones de Pauson-Khand y Staudinger, así como la síntesis de cianhidrinas, lo que nos ha permitido obtener ciclopentenonas,  $\beta$ -lactamas y nitrilos ópticamente puros.

---

<sup>23</sup> Para una revisión del uso de glicales en síntesis enantioespecífica, ver: Tolstikov, A. G.; Tolstikov, G. A., *Russian Chemical Reviews* **1993**, *62*, 579-601.

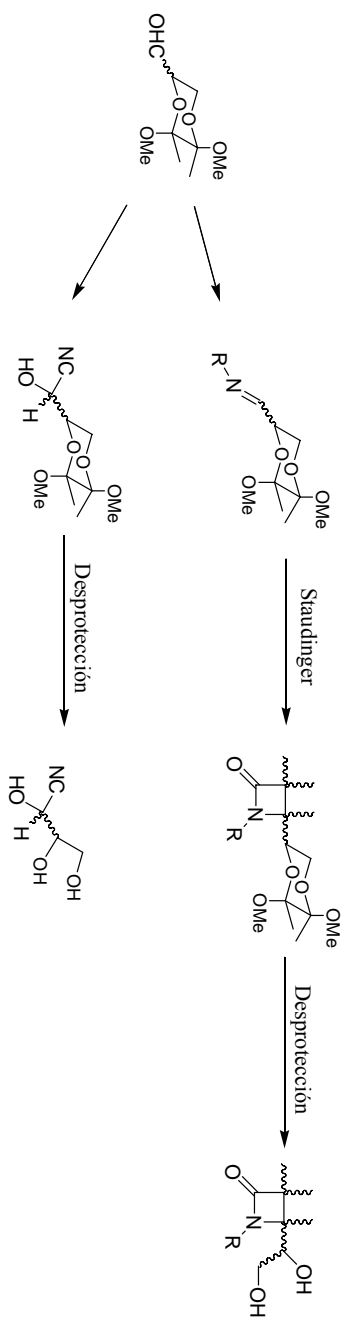
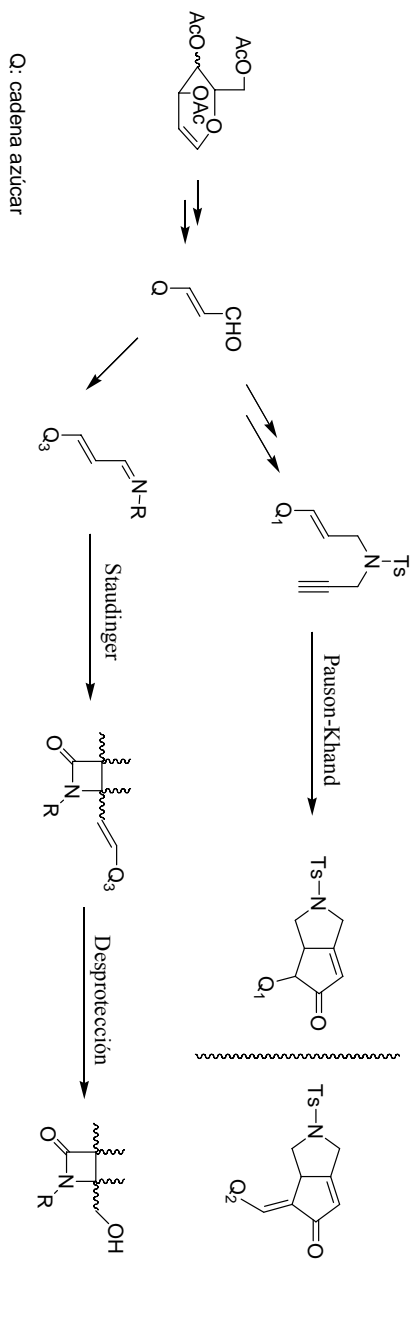
<sup>24</sup> a) Borer, B. C.; Balogh, D. W., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1039. b) Chmielewski, M.; Kałuza, Z.; Bettecki, C.; Salanski, P.; Jurczak, J., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4797-4800. c) Chmielewski, M.; Kałuza, Z.; Abramski, W.; Bettecki, C., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3035-3038. d) Chmielewski, M.; Kałuza, Z.; Abramski, W.; Grodner, J.; Bettecki, C.; Sedmera, P., *Tetrahedron* **1989**, 227-232.

<sup>25</sup> El tratamiento de glicales con sulfato mercúrico/ácido sulfúrico conduce a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados acíclicos, con buenos rendimientos. Ver: González, F.; Lesage S.; Perlin, A., *Carbohydr. Res.* **1975**, *42*, 267-274.

<sup>26</sup> Areces, P.; Durán, M. A.; Plumet, J.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3506.

<sup>27</sup> Para revisiones sobre las aplicaciones sintéticas de los 1,2-diacetales, ver: a) Ley, S. V.; Baeschlin, D. K.; Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ince, S. J.; Priepke, H. W. M.; Reynolds, D. J., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 53-80. b) Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Grice, P., *NATO Science Series (II, Mathematics, Physics and Chemistry)* **2003**, *129*, 235-244. c) Ley, S. V.; Polara, A., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5943-5959 y referencias allí citadas.

"Auxiliares Quirales Derivados de Carbohidratos. Nuevas Aplicaciones"



I. INTRODUCCIÓN



## I. INTRODUCCIÓN

Por último, y siguiendo la estrategia sintética de la inducción asimétrica transmitida, se ha abordado la eliminación del auxiliar quiral en todos los casos. Esto ha llevado a la preparación de nuevos compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con las metodologías desarrolladas en cada caso.



## **II. PARTE TEÓRICA**





## A. Derivados de glicales como auxiliares quirales

### *Antecedentes generales*

La utilización de glicales en síntesis asimétrica se ha centrado fundamentalmente en su uso como moldes quirales para la preparación de productos naturales<sup>1,2</sup> tales como *O*- y *C*-glicósidos, nucleósidos, oligosacáridos, glicoesfingolípidos, etc., y de otros productos de síntesis, como espiroortolactonas<sup>3</sup> o compuestos tipo iridoide a través de la reacción de Pauson-Khand.<sup>4</sup>

Sin embargo, la bibliografía relativa al empleo de glicales o de sus derivados de cadena abierta<sup>5</sup> como auxiliares quirales es prácticamente inexistente. Así, los únicos antecedentes que hemos encontrado son los trabajos sobre síntesis de  $\beta$ -lactamas descritos por Borer y Chmielewski,<sup>6</sup> que se detallarán en apartados posteriores.

---

<sup>1</sup> Para una revisión del uso de glicales en síntesis orgánica, especialmente en la síntesis de productos naturales, ver: Danishefsky, S. J.; Biedenau, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1380-1419.

<sup>2</sup> Para una revisión del uso de glicales en síntesis enantioespecífica, ver: Tolstikov, A. G.; Tolstikov, G. A., *Russian Chemical Reviews* **1993**, *62*, 579-601.

<sup>3</sup> Blanc-Muesser, M.; Vigne, L.; Driguez, H., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3869-3870.

<sup>4</sup> Marco-Contelles, J., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5059.

<sup>5</sup> El tratamiento de glicales con sulfato mercúrico/ácido sulfúrico conduce a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados acíclicos, con buenos rendimientos. Ver: González, F.; Lesage S.; Perlin, A., *Carbohydr. Res.* **1975**, *42*, 267-274.

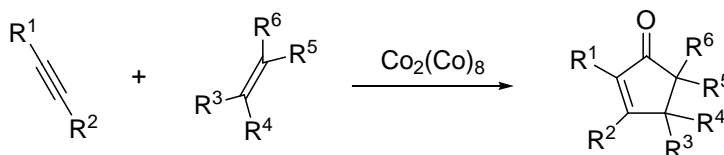
<sup>6</sup> a) Borer, B. C.; Balogh, D. W., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1039. b) Chmielewski, M.; Kałuzna, Z.; Bettecki, C.; Salanski, P.; Jurczak, J., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4797-4800. c) Chmielewski, M.; Kałuzna, Z.; Abramski, W.; Bettecki, C., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3035-3038. d) Chmielewski, M.; Kałuzna, Z.; Abramski, W.; Grodner, J.; Bettecki, C.; Sedmera, P., *Tetrahedron* **1989**, 227-232.



## A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

### 1.1 La reacción de Pauson-Khand. Antecedentes y mecanismo

Las reacciones catalizadas y llevadas a cabo *via* intermedios metálicos han contribuido significativamente al desarrollo de la Química Orgánica a lo largo de los últimos 20 años.<sup>1</sup> Una de las primeras y más útiles es la reacción de acoplamiento carbono-carbono de Pauson-Khand, descrita por vez primera en 1973.<sup>2</sup> En esta reacción se forma una ciclopentenona a partir de un alqueno y un alquino en presencia de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con inserción de monóxido de carbono, a través en un proceso de cicloadición formal [2+2+1] (Esquema 1).

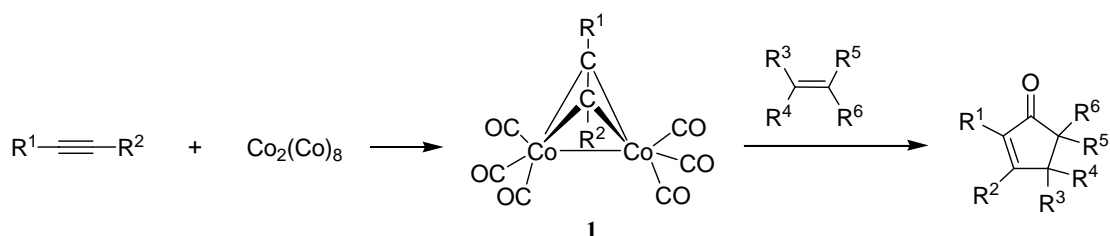


Esquema 1

<sup>1</sup> a) Noyori, R., "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1994. b) Hegedus, L. S., "Organische Synthese mit Übergangsmetallen", Wiley-VCH, Weinheim, 1995.

<sup>2</sup> a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 36. b) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 977. c) Khand, I. U.; Pauson, P. L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun. I* **1974**, 379. d) Khand, I. U.; Pauson, P. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 30. e) Pauson, P. L.; Khand, I. U., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, 295, 2. f) Khand, I. U.; Pauson, P. L.; Habib, M. J. A., *J. Chem. Res. Miniprint* **1978**, 4401. g) Khand, I. U.; Pauson, P. L.; Habib, M. J. A., *J. Chem. Res. Miniprint* **1978**, 4418.

Generalmente, se suele convertir el alquino en su complejo hexacarbonildicobalto **1** (Esquema 2), y una vez aislado, se utiliza en una reacción estequiométrica con el alqueno.



Esquema 2

El gran potencial de la reacción de Pauson-Khand, especialmente en su variedad intramolecular, se ha demostrado en numerosos procesos sintéticos.<sup>3</sup> Así, el control de la regio- y estereoquímica de la reacción ha permitido su uso en la preparación de numerosos productos de interés biológico como prostanoides (**2**),<sup>4</sup> prostaglandinas (**3**),<sup>5</sup> antibióticos como la metilenomicina B (**4**)<sup>6</sup> sesquiterpenos como el furanéter **5**,<sup>7</sup> triquinanos (**6**),<sup>8</sup>

<sup>3</sup> Revisiones sobre la reacción de Pauson-Khand: a) Pauson, P. L., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5855. b) Pauson, P. L. en "Organometallics in Organic Synthesis" (Eds.: A. de Meijere, H. tom Dieck), Springer, Berlin, **1988**, p. 233. c) Schore, N. E., *Org. React.* **1991**, *40*, 1-35. d) En "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 5 (Eds.: L. A. Paquette, I. Fleming, B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, p. 1037. e) En "Comprehensive Organometallic Chemistry II", N. E. Schore, Vol. 12 (Ed.: L. S. Hegeudus), Pergamon, Oxford, **1995**, p.703; revisión sobre cicloadiciones *via* intermedios metálicos. f) Frühauf, H. -W., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523. g) Ingate, S. T.; Marco-Contelles, J., "Organic Preparations and Procedures Int." **1998**, *30*, 121. h) Geis, O.; Schmalz, H. -G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 911-914. i) Brummond, K. M.; Kent, J. L., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3283. j) Sugihara, M.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M., *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1589. k) Hanson, B. E., "Comments on Inorg. Chem." **2002**, *23*, 289. l) Rivero, M. R.; Adrio, J.; Carretero, J. C., *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881-2889. m) Pericás, M. A.; Basells, J.; Castro, J.; Marchueta, J.; Moyano, A.; Riera, A.; Vázquez, J.; Verdager, X., *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 167. n) Gibson, S. E.; Stevanazzi, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1800-1810. ñ) Blanco-Ugoniiti, J.; Anorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J., *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32-42. o) Boñaga, L. V. R.; Krafft, M. E., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9795.

<sup>4</sup> a) Newton, R. F.; Pauson, P. L.; Taylor, R. G., *J. Chem. Res. (M)* **1980**, 3501. b) Daalman, L.; Newton, R. F.; Pauson, P. L.; Wadsworth, A., *J. Chem. Res. (M)* **1980**, 3150. a) Jaffer, H. J.; Pauson, P. L., *J. Chem. Res. (M)* **1983**, 2201.

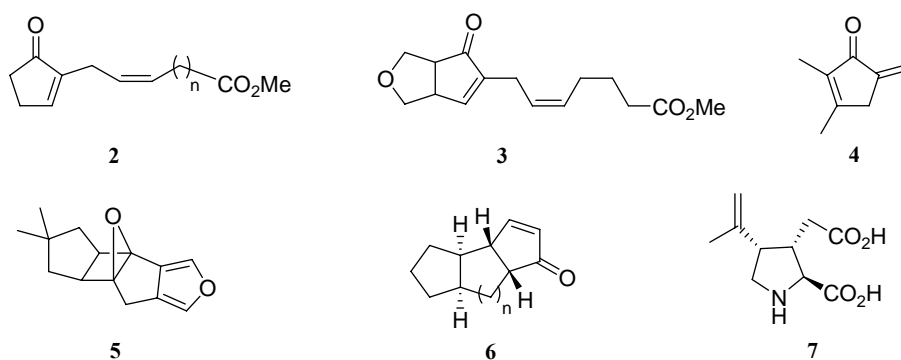
<sup>5</sup> Daalman, L.; Newton, R. F.; Pauson, P. L.; Taylor, R. G.; Wadsworth, A., *J. Chem. Res. (M)* **1984**, 344.

<sup>6</sup> Billington, D. C.; Pauson, P. L., *Organometallics* **1982**, *1*, 1560.



II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

derivados del ácido (-)- $\alpha$ -káinico 7,<sup>9</sup> etc.



La descripción por Schore<sup>10</sup> del primer ejemplo de una cicloadición intramolecular de Pauson-Khand, al conectar el alqueno con el alquino mediante una cadena carbonada, amplió considerablemente la utilidad sintética de la reacción de Pauson-Khand. En esta variante, la reacción es ahora regioselectiva con respecto a la olefina, la cual ya no tiene que ser necesariamente tensionada.

Inicialmente, el proceso de cicloadición se efectuaba térmicamente, utilizando cantidades estequiométricas de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , lo que limitaba la síntesis de estructuras complejas. Posteriormente se han desarrollado metodologías que utilizan condiciones más suaves, acelerando el proceso de cicloadición y mejorando los rendimientos. Teniendo en cuenta que la formación del complejo intermedio transcurre fácilmente, las modificaciones se han enfocado fundamentalmente a la etapa de descomposición del mismo. Así se han utilizado una amplia variedad de promotores y aditivos, como *N*-óxidos de aminas

<sup>7</sup> Price, M. E.; Schore, N. E., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5865; *ibid.*, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5662.

<sup>8</sup> Montaña, A. -M.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Serratos, F., *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5995.

<sup>9</sup> a) Takano, S.; Inomata, K.; Ogasawara, K., *Chem. Commun.* **1992**, 169. b) Yoo, S. E.; Lee, S. H.; Jeong, N.; Cho, I., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3435. c) Yoo, S. E.; Lee, S. H., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6968.

<sup>10</sup> Schore, N. E.; Croudace, M. C., *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5436.

terciarias,<sup>11</sup> alquilfosfinas y *N*-óxidos de alquilfosfinas,<sup>12</sup> óxidos y sulfuros de fosfano,<sup>13</sup> DMSO,<sup>14</sup> bases duras de Lewis,<sup>15</sup> entre otros.<sup>3</sup> También se ha descrito la inducción de la reacción de Pauson-Khand bajo condiciones de adsorción anhidras,<sup>16</sup> por radiación ultravioleta,<sup>17</sup> utilizando flúidos supercríticos,<sup>18</sup> ultrasonidos,<sup>16a</sup> microondas,<sup>19</sup> etc.

Es de destacar el desarrollo de la versión catalítica de la reacción de Pauson-Khand en los últimos años.<sup>20</sup> De igual forma, aunque el octacarbonildicobalto resulta ser el reactivo más utilizado, también se han usado como catalizadores en estas cicloadiciones diferentes complejos de cobalto, así como otras especies metálicas (Rh, Ir, Ti, Ru, Ni, Zr, W, Fe, Mo).<sup>3,20</sup>

Los alquinos utilizados en la reacción de Pauson-Khand han sido prácticamente de todo tipo, excepto los derivados del ácido propiólico, aunque los mejores resultados se obtienen con acetileno y alquinos terminales simples, incluyendo arilalquinos. Los alquinos internos sin embargo dan lugar a rendimientos menores de las correspondientes

<sup>11</sup> a) Shen, J. K.; Gao, Y. C.; Zhen, Q.; Basolo, F., *Organometallics* **1989**, *8*, 2144. b) Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5289. c) Jeong, N.; Chung, Y. K.; Lee, B. Y.; Lee, S. H.; Yoo, S. -E., *Synlett* **1991**, 204. d) Krafft, M. E.; Romero, R. H.; Scott, I. L., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5277. e) Donkervoort, J. G.; Gordon, A. R.; Johnson, C.; Kerr, W. J.; Lange, U., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7391. f) Johnson, C.; Kerr, W. J.; Lange, U., *Chem. Comm.* **1995**, 457.

<sup>12</sup> Billington, D. C.; Helps, I. M.; Pauson, P. L.; Thomson, W.; Willison, D., *J. Organometal. Chem.* **1988**, *354*, 233.

<sup>13</sup> a) Hayashi, M.; Hashimoto, Y.; Yamamoto, Y.; Usuki, J.; Saigo, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 631.

<sup>14</sup> Chung, Y. K.; Lee, B. Y.; Jeong, N.; Hudecek, M.; Pauson, P. L., *Organometallics* **1993**, *12*, 220.

<sup>15</sup> Sugihara, T.; Yamaguchi, M., *Synlett* **1998**, 1384.

<sup>16</sup> a) Smit, W. A.; Gybin, A. S.; Shashkov, A. S.; Struchkov, Y. T.; Kyz'mina, L. G.; Mikaelian, G. S.; Caple, R.; Swanson, E. D., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1241. b) Simonyan, S. O.; Smit, W. A.; Gybin, A. S.; Shashkov, A. S.; Mikaelian, G. S.; Tarasov, V. A.; Ibragimov, I. I.; Caple, R.; Froen, D. E., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1245. c) Caple, R., *Organic Synthesis: Modern Trends*, O. Chizhov, Ed. Blackwell **1987**, p. 119. d) Smit, W. A.; Simonyan, O.; Tarasov, V. A.; Mikaelian, G. S.; Gybin, A. S.; Ibragimov, I. I.; Caple, R.; Froen, D. E.; Kreage, A., *Synthesis* **1989**, 472.

<sup>17</sup> a) Brown, S. W.; Pauson, P. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1205. b) Pagenkopf, B. L.; Livinghouse, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2285.

<sup>18</sup> Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y. W.; Lim, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10, 549.

<sup>19</sup> Iqbal, M.; Vyse, N.; Dauvergne, J.; Evans, P., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7859-7862.

<sup>20</sup> Para una revisión de la versión catalítica de la reacción de Pauson-Khand, ver: Gibson, S. E.; Stevanazzi, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1800-1810.

ciclopentenonas.

La utilización del alqueno en la reacción de Pauson-Khand es generalmente más limitada. Los alquenos cíclicos tensionados resultan ser los mejores sustratos. Por otra parte, el impedimento estérico en torno al doble enlace afecta negativamente al proceso de cicloadición.<sup>21</sup>

La reacción de Pauson-Khand presenta un alto grado de compatibilidad con grupos funcionales.<sup>22</sup> Tampoco la formación de ciclopentenonas parece verse afectada negativamente por la presencia de otro sistema  $\pi$  en el sustrato conjugado con el doble enlace que sufre la cicloadición; no obstante en este caso se han descrito algunos ejemplos de reactividad anómala o reducida para sustratos que poseen otra funcionalidad arílica o propargílica. Por otra parte, también los alquenos conjugados con grupos atractores presentan diferente reactividad.<sup>23</sup>

De acuerdo con la mayoría de las reacciones de cicloadición en las que intervienen intermedios metálicos, las principales interacciones que controlan la reacción de Pauson-Khand parecen ser de naturaleza estérica. Considerando el mecanismo generalmente aceptado,<sup>24</sup> el resultado global del proceso puede resumirse en los siguientes puntos: 1) La regioquímica referida al alquino, sitúa el sustituyente más voluminoso de éste en  $\alpha$  al carbonilo cetónico del producto final y 2) La regioquímica referida al alqueno localiza al sustituyente alílico mayor *anti* con respecto al nuevo grupo cetónico. Adicionalmente, también se han observado efectos electrónicos sobre la regioselectividad referida al

---

<sup>21</sup> Schore, N. E.; LaBelle, B. E.; Knudsen, M. J.; Hope, H., Xu, X. -J., *Organomet. Chem.* **1984**, 272, 435.

<sup>22</sup> Khand, I. U.; Pauson, P. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 30.

<sup>23</sup> a) Khand, I. U.; Pauson, P. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 379. b) Khand, I. U.; Pauson, P. L., *Heterocycles* **1978**, 11, 59.

<sup>24</sup> Magnus, P.; Principe, L. -M., *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4851-4854. b) Magnus, P.; Exon, C.; Albaugh-Robertson, P., *Tetrahedron* **1985**, 41, 5861-5869.

alqueno<sup>25</sup>.

La inducción de la quiralidad en la reacción de Pauson-Khand se ha abordado desde distintos frentes.<sup>26</sup> Así, se ha descrito el uso de sustratos,<sup>9,27</sup> catalizadores,<sup>28</sup> complejos metálicos<sup>29</sup> y auxiliares quirales,<sup>30</sup> siendo hasta el momento el control quiral por parte del sustrato la metodología más utilizada.

<sup>25</sup> MacWhorter, S. E.; Sampath, V.; Olmstead, M. M.; Schore, N. E., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 203.

<sup>26</sup> Para una revisión de la versión asimétrica de la reacción de Pauson-Khand, ver por ejemplo refs. 3g,i y 20.

<sup>27</sup> a) Mukai, C.; Uchiyama, M.; Sakamoto, S.; Hanaoka, M., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5761. b) Bolton, G. L., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3433. c) Alcaide, B.; Polanco, C.; Sierra, M. A., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 6901. d) Heron, N. M.; Adams, J. A.; Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6205. e) Grossman, R. B., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 919.

<sup>28</sup> a) Bladon, P.; Pauson, P. L.; Brunner, H.; Eder, R., *J. Organometal. Chem.* **1988**, *355*, 449. b) Brunner, H.; Niedernhuber, A., *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 711. c) Kerr, W. J.; Kirk, G. G.; Middlemiss, D., *Synlett* **1995**, 1085. d) Park, H. J.; Lee, B. Y.; Kang, Y. K.; Chung, Y. K., *Organometallics* **1995**, *14*, 3104. e) Hicks, F. A.; Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11688. f) Derdau, V.; Laschat, S.; Jones, P. G., *Heterocycles* **1998**, *48*, 1445.

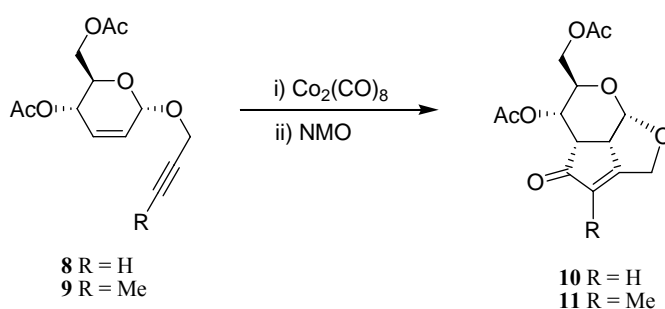
<sup>29</sup> a) Gimbert, Y.; Robert, F.; Durif, A.; Averbuch, M. -T.; Kann, N.; Greene, A. E., *J. Org. Chem.* **1990**, *64*, 3492. b) Rutherford, D. T.; Christie, S. D. R., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9805. c) Sturla, S. J.; Buchwald, S. L., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5547. d) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 797. e) Jeong, N.; Sung, B. K.; Choi, Y. K., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6771. f) Shibata, T.; Takagi, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9852.

<sup>30</sup> a) Kraft, M. E.; Juliano, C. A.; Scott, I. L.; Wright, C.; McEachin, M. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1693. b) Kraft, M. E.; Juliano, C. A., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5106. c) Kraft, M. E.; Scott, I. L.; Romero, R. H., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3829. d) Kraft, M. E.; Scott, I. L.; Romero, R. H.; Feibelmann, S.; Van Pelt, C. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7199. e) Tormo, J.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, M. A., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4851. f) Montenegro, E.; Poch, M.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, A., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8651. g) Montenegro, E.; Poch, M.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, A., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 335. h) Verdager, X.; Vázquez, J.; Fuster, G.; Bernardes-Génisson, V.; Green, A. E.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, A., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7037.

## 1.2 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand. Objetivos

Una de las metodologías más utilizadas en la versión asimétrica de la reacción de Pauson-Khand intramolecular consiste en la utilización de inductores quirales unidos al alqueno, al alquino,<sup>31</sup> o más específicamente, el uso de eninos quirales.<sup>32</sup>

Los carbohidratos constituyen una fuente muy atractiva de sustratos quirales para la reacción de Pauson-Khand.<sup>33</sup> Una de las primeras ciclaciones de eninos derivados de azúcar ha sido descrita por Marco-Contelles,<sup>34</sup> en la que utiliza como moldes quirales derivados de los glicales **8** y **9** (Esquema 3), obteniendo los productos tricíclicos **10** y **11** mediante tratamiento con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  y posterior descarbonilación oxidativa con NMO. Posteriormente, este mismo investigador ha estudiado también el uso de otros glicales (3,4-di-*O*-acetil-L-arabinal



Esquema 3

<sup>31</sup> Para una revisión del tema ver ref. 3g.

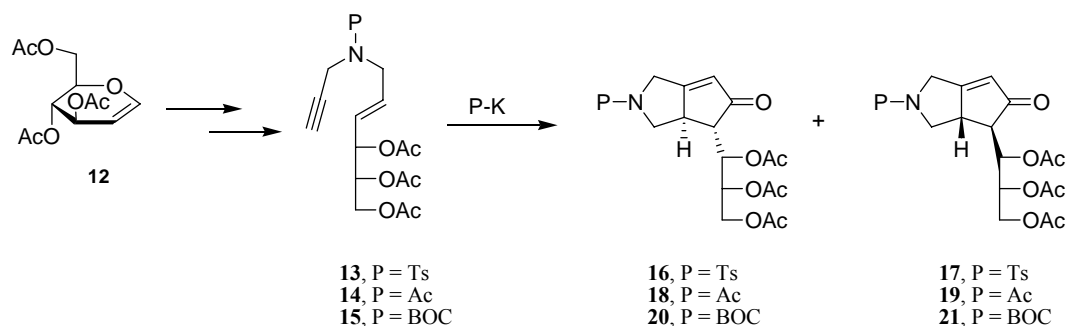
<sup>32</sup> Ver por ejemplo referencia 9.

<sup>33</sup> Ver ref. 3g, y además: Marco-Contelles, J.; de Opazo, E., *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 201 y referencias citadas en el mismo.

<sup>34</sup> Marco-Contelles, J., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5059.

y 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal) como sustratos en la síntesis de iridoides a través de esta reacción.<sup>35</sup>

Nuestro grupo de investigación ha aportado recientemente el primer antecedente sobre el uso de derivados acíclicos de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand.<sup>36</sup> Así, se ha descrito una ruta sintética (Esquema 4) de preparación de los eninos quirales **13-15** a partir de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (**12**); dichos eninos resultan ser sustratos idóneos para la reacción de Pauson-Khand, dando lugar a las correspondientes ciclopentenonas **16-21** ópticamente puras. No obstante la estereoselectividad observada no fue relevante (proporciones diastereoméricas ~ 1:1) a pesar de la presencia del centro quiral adyacente al doble enlace que sufre la cicloadición.

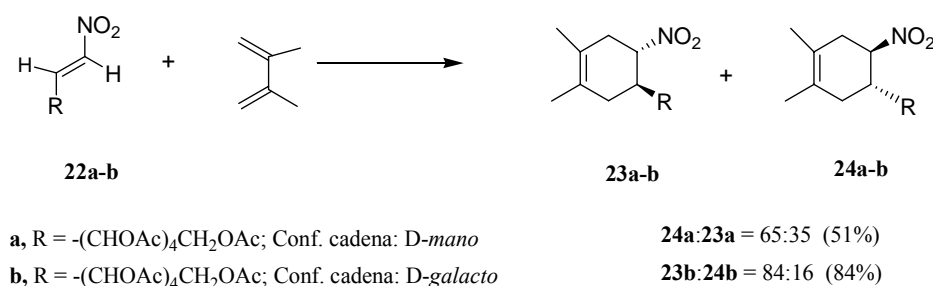


Esquema 4

<sup>35</sup> a) Marco-Contelles, J., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7666. b) Marco-Contelles, J.; Ruíz-Caro, J., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6393. c) Marco-Contelles, J.; Ruíz-Caro, J., *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 160. d) Marco-Contelles, J.; Ruíz-Caro, J., *J. Org. Chem.* **1999**, 8302-8310.

<sup>36</sup> Areces, P.; Durán, M. A.; Plumet, J.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3506.

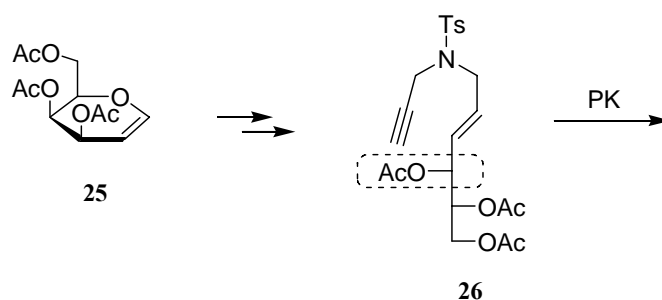
Por otra parte, en nuestro Departamento ha sido descrita<sup>37</sup> la síntesis de nitroaldehídos derivados de ciclohexeno, por reacción Diels-Alder de nitroalquenos derivados de carbohidratos y 2,3-dimetilbutadieno (Esquema 5). En estas reacciones se observa que la relación diastereomérica entre los aductos obtenidos depende de la configuración del centro quiral de la cadena de azúcar adyacente al doble enlace dienófilo. Así, partiendo del nitroalqueno de configuración *D-mano* **22a**, se obtiene como resultado una mezcla 65:35 de los aductos **24a** y **23a**, mientras que a partir del nitroalqueno de configuración *D-galacto* **22b**, se produce una inversión en la diastereoselectividad (**23b:24b** = 84:16).



### Esquema 5

Teniendo en cuenta estos resultados, pensamos que el empleo de un enino de configuración opuesta en el centro quiral adyacente al doble enlace como sustrato, podría mejorar la estereoselectividad de la reacción de Pauson-Khand antes comentada<sup>36</sup> (Esquema 4). Así, 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-galactal (**25**) sería el producto de partida idóneo para la preparación del enino buscado **26** (Esquema 6).

<sup>37</sup> a) Moreno, M. Ch.; Plumet, J.; Román, E.; Serrano, J. A.; Rodríguez, M. L.; Ruíz-Pérez, C., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3179. b) Serrano, J. A.; Moreno, M. Ch.; Román, E.; Arjona, O.; Plumet, J.; Jiménez, J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 3207.



Esquema 6

### 1.3 Resultados

#### 1.3.1 Síntesis de (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-(N-propargiltosilamino)-D-treo-hex-2-enosa (26)

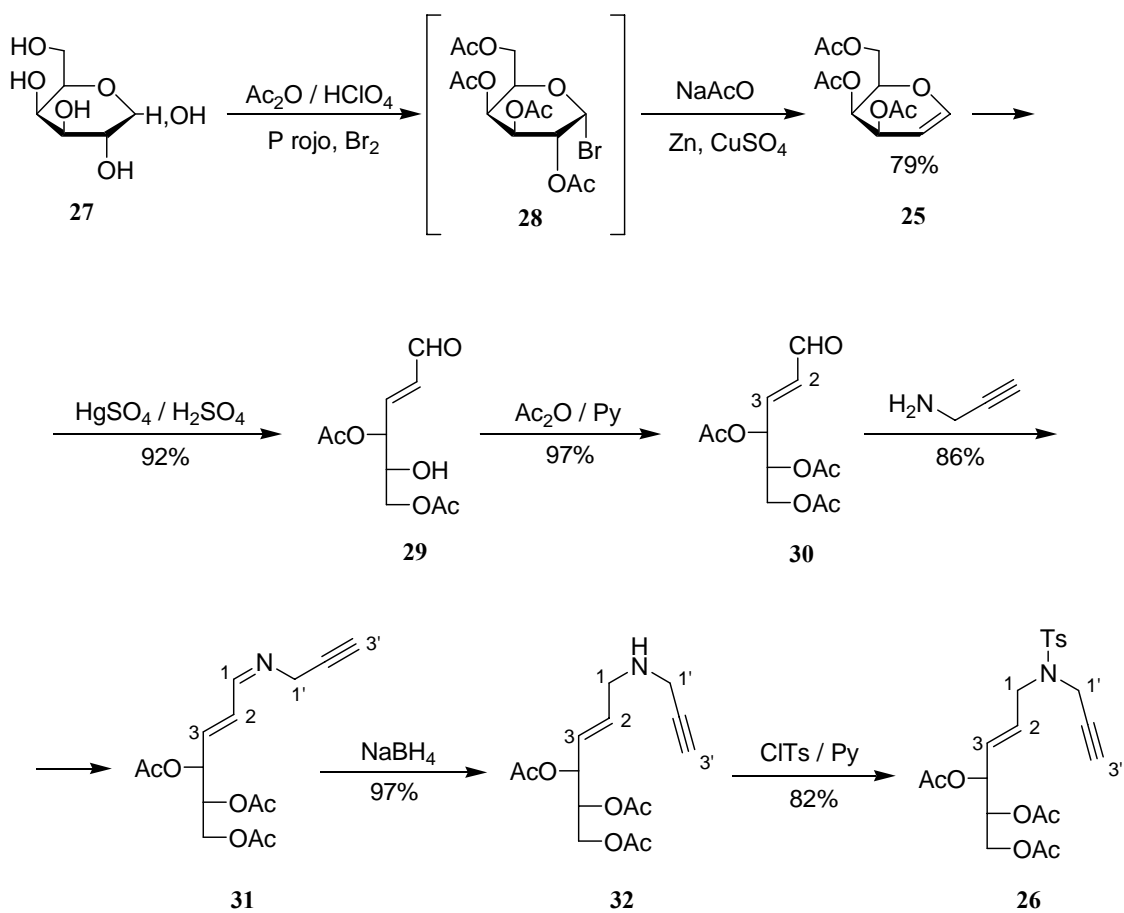
La ruta sintética que proyectamos para el azaenino **26** (Esquema 7) parte de D-galactosa (**27**), que través del procedimiento de Levene y Helferich<sup>38</sup> forma inicialmente el bromuro de tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-galactopiranosilo (**28**) por tratamiento con bromo y anhídrido acético en presencia de fósforo rojo; el bromuro **28**, sin ser aislado del medio de reacción, sufre una reacción de eliminación al ser tratado con acetato sódico en presencia de zinc y sulfato cúprico para generar 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal (**25**), con un rendimiento global para las dos etapas del 79%. A continuación tiene lugar la apertura del glicál **25** por tratamiento con  $\text{HgSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ , lo que conduce al aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **29**, generándose el

<sup>38</sup> a) Levene, P. A.; Tipson, R. S., *J. Biol. Chem.* **1931**, 93, 644. b) Helferich, B.; Mulcahy, E. N.; Ziegler, H., *Ber.* **1954**, 87, 233.



II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

doble enlace *trans*; esta apertura ha sido descrita previamente por González y col.<sup>39</sup> quienes obtienen una mezcla de los derivados 4,6- y 5,6-diacetilados en proporción 3:2 respectiva-



Esquema 7

<sup>39</sup> González, F.; Lesage, S.; Perlin, A., *Carbohydr. Res.* **1975**, *42*, 267.

mente; no obstante, en el procedimiento análogo seguido por nosotros, se observa (RMP) prácticamente sólo el derivado 4,6- (**29**) y únicamente trazas del 5,6-.

La acetilación convencional con anhídrido acético en piridina de **29** lleva al aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado triacetilado **30**, que se describe por vez primera en este trabajo. El grupo aldehído del compuesto **30** nos sirve para introducir en la estructura un resto propargílico a través de su imina. Así, la reacción de **30** en éter anhidro a 0 °C con propargilamina y en presencia de tamiz molecular forma la imina **31**, que al ser inestable es reducida inmediatamente sin purificación adicional con borohidruro sódico al azaenino **32**. Finalmente, se lleva a cabo la protección del grupo amino con cloruro de tosilo en piridina para dar el azaenino buscado **26**. Los rendimientos de las etapas que forman la ruta sintética diseñada para el azaenino **26** a partir de D-galactosa (**27**) han sido excepcionalmente buenos (ver Esquema 7), resultando un rendimiento global para las siete etapas del 46%. Aunque la ruta sintética podría haber comenzado con 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal (**25**) como material de partida, ya que es un compuesto comercial y ello eliminaría dos pasos del esquema de síntesis, elevando a su vez el rendimiento total de ésta al 60%, decidimos partir del azúcar **27** simplemente por razones económicas: el precio de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal es de 132 € / 5 g si lo suministra la casa comercial Aldrich, pero sólo de ~ 0,50 € / 5 g si se sintetiza por nosotros a partir de D-galactosa.

Los nuevos productos **30**, **31**, **32** y **26** resultaron ser aceites claros, han sido caracterizados por sus constantes físicas y sus estructuras se han asignado basándose en sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y EMAR (ver apdos. A.1.1-1.4 en Parte Experimental). Así, en el espectro IR de **30**, no se observa banda alguna de absorción debida a grupos hidroxilo, y sin embargo en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN sí se detectan tres grupos metilo correspondientes a tres grupos acetato. En el caso de **31**, destaca en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN la señal correspondiente a H-1 a campo bajo ( $\delta = 8,12$  ppm) como doble triplete, debido a su acoplamiento con H-2 ( $J_{1,2} = 8,8$  Hz) y con los dos hidrógenos H-1' ( $J_{1,1'} = 1,6$  Hz), los cuales presentan a su vez una señal a  $\delta = 4,46$  ppm consistente en un singulete

ancho; el protón acetilénico H-3' aparece a 2,45 ppm como triplete, debido al acoplamiento con los hidrógenos H-1' ( $J_{3',1'} = 2,3$  Hz).

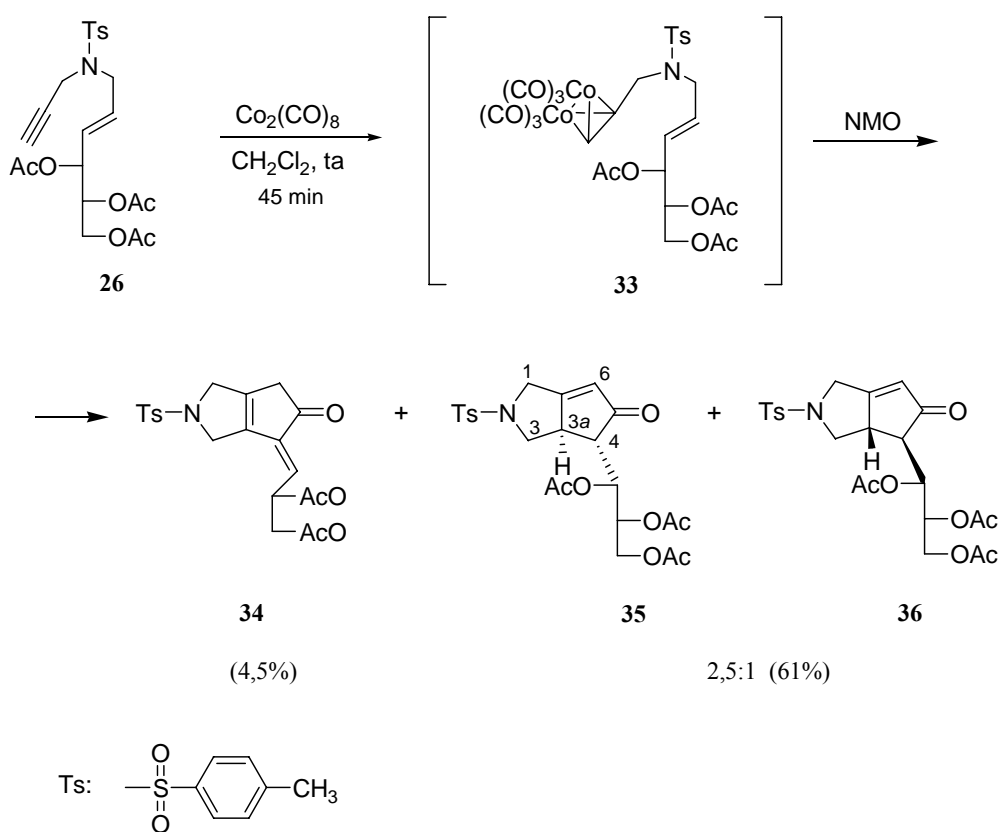
La reducción selectiva de **31** para dar **32** se ve apoyada por la desaparición del protón imínico en el espectro RMP de **32** y la aparición de un doble doblete ( $\delta = 3,31$  ppm) correspondiente a los protones del nuevo grupo metileno H-1 ( $J_{1,2} = 5,8$  Hz,  $J_{1,3} = 1,2$  Hz). La señal de los hidrógenos H-1' ha sufrido, al compararla con la observada en el espectro de **31**, el lógico desplazamiento hacia campo más alto, al no existir el efecto anisotrópico del grupo imino. El resto propargílico se evidencia por la presencia del protón acetilénico, que aparece a  $\delta = 2,22$  ppm, algo más desapantallado que en el caso de **31**, como era de esperar. También el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **32** apoya la reducción sufrida por el grupo imino. Así, el carbono C-1 imínico de **31** resuena a  $\delta = 161,9$  ppm, y en el caso de **32** experimenta un desplazamiento a campo más alto ( $\delta = 49,1$  ppm) al pasar a ser un grupo metileno.

El tosilderivado **26** presenta en el espectro infrarrojo bandas debidas a la presencia de grupos ésteres ( $\tilde{\nu}_{\text{C-O}} = 1745$  y  $1226$   $\text{cm}^{-1}$ ) y anillo aromático ( $\sim 1600$  y  $\sim 1500$   $\text{cm}^{-1}$ ). Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN presentan señales que han podido ser totalmente asignadas con ayuda de desacoplamiento selectivo de protones y experiencias DEPT.

### 1.3.2 Reacción intramolecular de Pauson-Khand de **26**

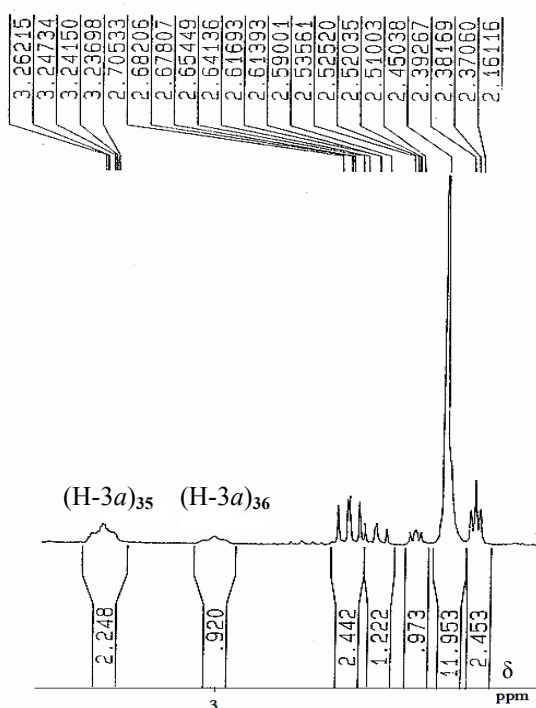
La metodología utilizada en la reacción de Pauson-Khand (Esquema 8) del enino **26** ha sido la empleada en procesos semejantes en nuestro grupo de investigación, y que previamente ha sido optimizada.<sup>36</sup> Así, el tratamiento de **26** con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  se ha llevado a cabo en diclorometano, bajo atmósfera de monóxido de carbono y a temperatura ambiente. A los 45 minutos se observó la formación completa del complejo **33** ( $R_F$  0,39, hexano-acetato

de etilo 2:1), que se sometió a continuación a una descarboxilación oxidativa con *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO). Después de mantener la mezcla de reacción 1 hora a temperatura ambiente, se eliminaron los restos de metal. La separación cromatográfica (hexano-acetato de etilo 3:1 → acetato de etilo) llevó al aislamiento de tres fracciones: la primera, de  $R_F$  0,80 (hexano-acetato de etilo 1:2), correspondiente al complejo metálico del material de partida



Esquema 8

**33**, una segunda fracción de  $R_F$  0,76 (hexano-acetato de etilo 1:2) que se identificó con la ciclopentenona **34** (4,5%) y por último, una tercera fracción, de  $R_F$  0,46 (hexano-acetato de etilo 1:2), que resultó ser una mezcla de las ciclopentenonas **35** y **36** en proporción 2,5:1 (medida sobre las señales del espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de H-3a, Fig. 1), respectivamente (61%). El compuesto **35** pudo ser aislado por cristalización fraccionada (hexano-acetato de etilo 1:1) a partir de esta última mezcla.

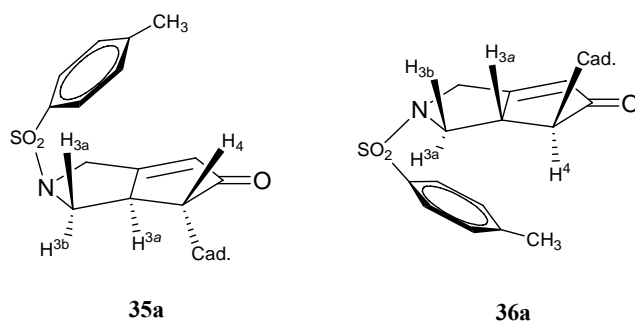


**Figura 1.** Espectro parcial de  $^1\text{H-RMN}$  de la mezcla de ciclopentenonas **35** + **36**.

La ciclopentenona **35** ha sido caracterizada por sus constantes físicas, y su estructura se basa en sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$ , masas y en su análisis elemental (ver apdo. A.1.5 en Parte Experimental). Así, la absorción en el infrarrojo presenta las bandas debidas a las vibraciones de tensión de grupos carbonilo cetónicos  $\alpha,\beta$ -insaturados

de ciclopentenonas ( $\tilde{\nu}_{C=O} \sim 1700 \text{ cm}^{-1}$ ), carbonilos de éster ( $\tilde{\nu}_{C=O} \sim 1735 \text{ cm}^{-1}$ ), sulfonamidas ( $\tilde{\nu}_{S-O} \sim 1340$  y  $1155 \text{ cm}^{-1}$ ), etc.

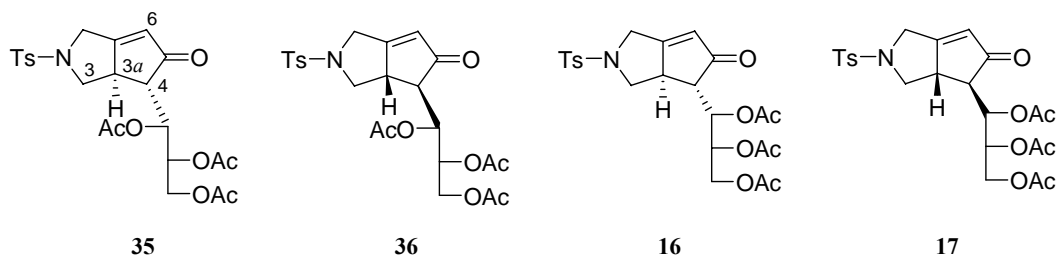
Son de destacar los valores de los desplazamientos químicos de los hidrógenos H-3a, H-3a y H-4 ( $\delta = 3,26, 2,67$  y  $2,39$  ppm, respectivamente), que aparecen a valores de campo anormalmente altos. Este apantallamiento puede atribuirse a la anisotropía diamagnética debida a la corriente de anillo del sistema aromático, lo que indica que los citados protones se encuentran en la región de apantallamiento del grupo tosilo. Ello nos lleva a proponer unas conformaciones para **35** y **36** (**35a** y **36a**, respectivamente) en disolución de  $\text{CDCl}_3$  como las representadas en la Figura 2; debe existir un plegamiento del grupo tosilo sobre la cara del sistema bicíclico opuesta a la que contiene la voluminosa cadena de azúcar. Este detalle estructural ha sido observado en otros casos análogos previamente descritos en la bibliografía.<sup>36,9c</sup>



**Figura 2**

Los datos de RMN ( $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -) de la mezcla **35-36** han resultado ser totalmente análogos a los encontrados para las ciclopentenonas **16** y **17** previamente descritas,<sup>36</sup> y en ellos basamos la asignación de la estereoquímica de C-3a y C-4 para estos compuestos. Así, en la Tabla 1 se exponen algunos de los desplazamientos más representativos.

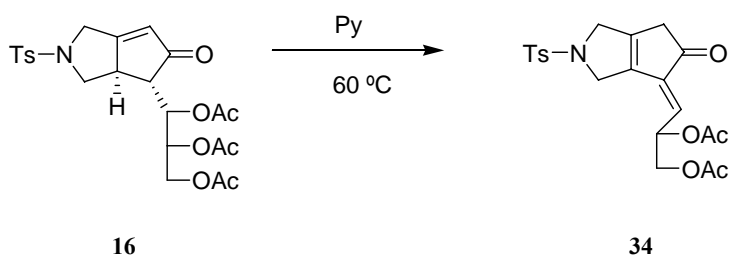
II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand



**Tabla 1:** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los protones H-6, H-3a, H-3a y H-4 de **35**, **36**, **16** y **17**

Compuesto	H-6	H-3a	H-3a	H-4
<b>35</b>	5,99	3,26	2,67	2,39
<b>36</b>	5,97	2,99	2,61	2,52
<b>16</b> <sup>36</sup>	6,02	3,34	2,67	2,39
<b>17</b> <sup>36</sup>	5,95	3,09	2,66	2,47

La ciclopentenona **34** ha sido identificada totalmente con el producto previamente descrito en nuestro grupo de investigación, obtenido al tratar el compuesto **16** con piridina (Esquema 9).<sup>36</sup>



**Esquema 9**

### 1.3.2.1 Discusión de resultados

El aislamiento de **34** en la reacción de Pauson-Khand del enino **26** puede explicarse a través de la presencia en el medio de iones hidruro, proporcionados por la especie  $\text{HCo}(\text{CO})_4$ . Se han descrito procesos de isomerización de ciclopentenonas en presencia de complejos alquinoxhexacarbonildicobalto o bien de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ,<sup>40,41</sup> para los que existen múltiples evidencias<sup>42</sup> que indican que el catalizador activo en estas sustancias es el ión hidruro  $\text{HCo}(\text{CO})_4$ ; dicho hidruro se forma por reducción de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con hidrógeno, que es añadido deliberadamente, bien existe como impureza en el monóxido de carbono, o bien se abstrae del disolvente o de los reactivos.

Un mecanismo posible para la formación de **34** se presenta en el Esquema 10. La captación del protón ácido *3a* de **35** por una "especie hidruro" puede generar el anión dienolato **37**; la protonación de **37** formaría el enol **38**, que tautomeriza a la cetona; de nuevo, la acidez de H-4 promueve la eliminación de un anión acetato para dar finalmente **34**. Podría pensarse en un mecanismo análogo al expuesto pero con un orden inverso en sus etapas (Esquema 11), es decir, primero eliminación "formal" de una molécula de ácido acético para dar la ciclopentenona **39**, y luego formación del enol, que tautomeriza a la cetona **34**; sin embargo, esta posibilidad se ha descartado, ya que al controlar la experiencia por <sup>1</sup>H-RMN no se observó en ningún momento la presencia de **39**.

---

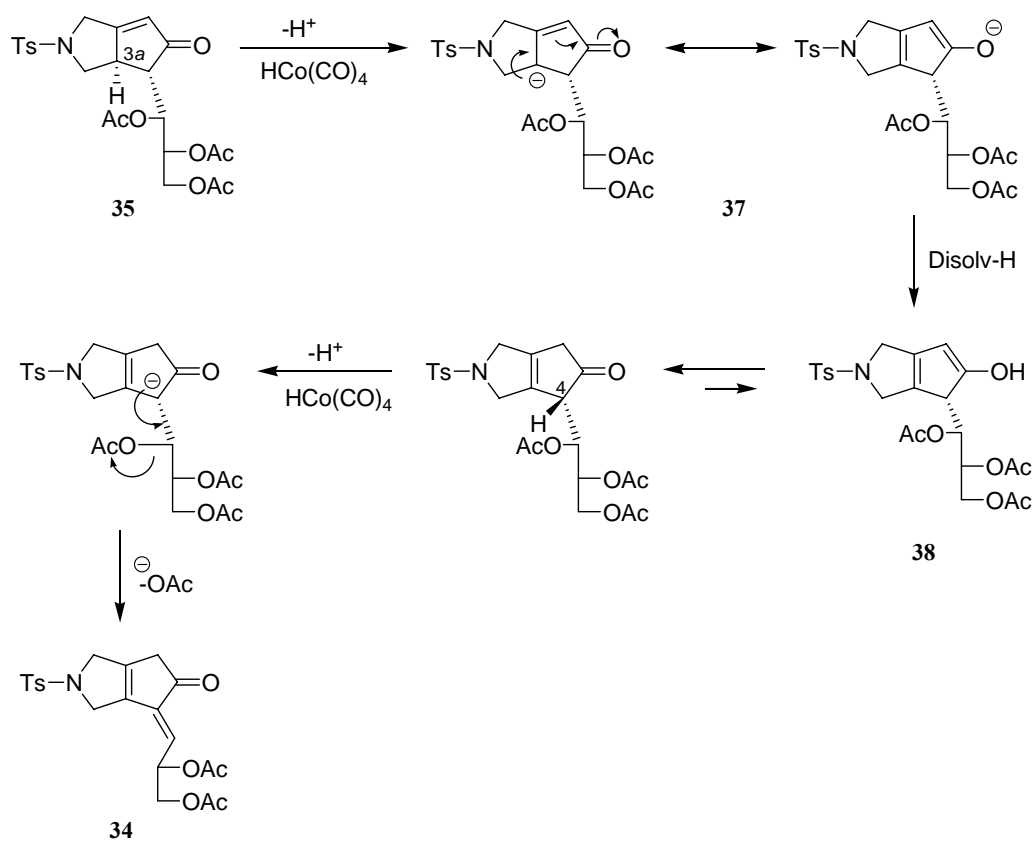
<sup>40</sup> Krafft, M. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 968 y ref. 30a.

<sup>41</sup> Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 975.

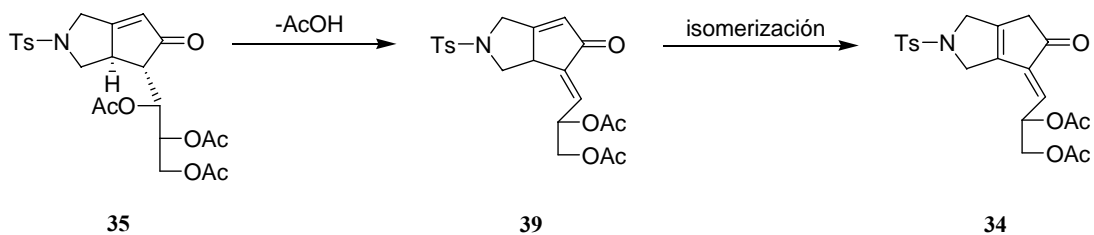
<sup>42</sup> Davies, S. G., "*Organotransition Metal Chemistry: Applications to Organic Synthesis*", Pergamon Press **1982**, p. 367.



II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

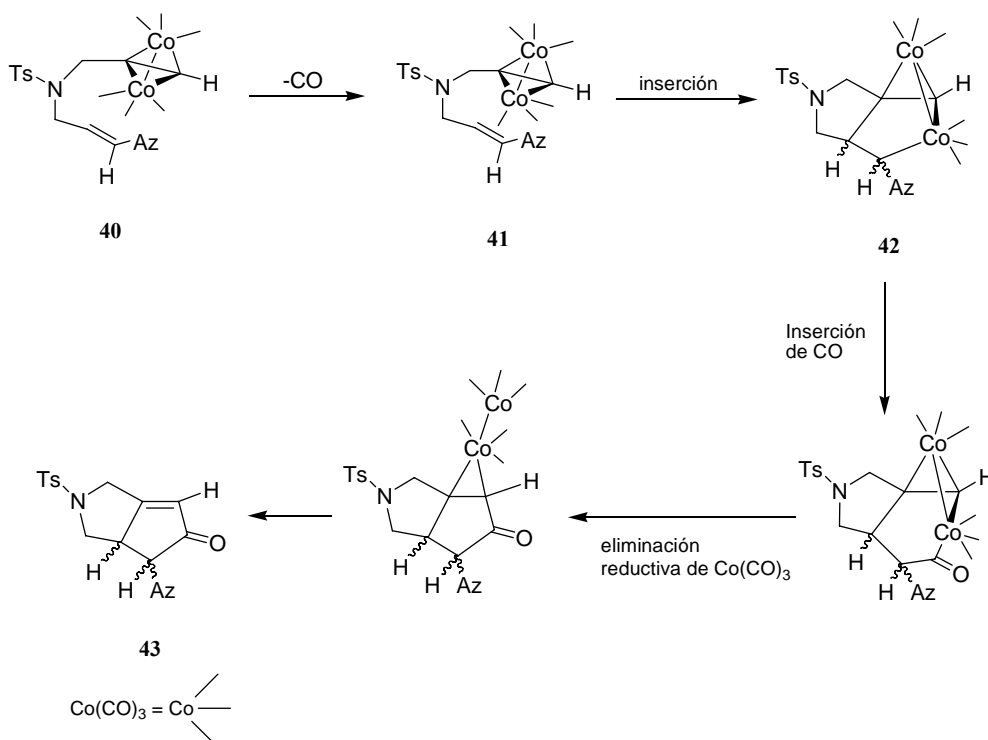


Esquema 10



Esquema 11

El mecanismo que se propone para la formación de las ciclopentenonas **35** y **36** (Esquema 12) está de acuerdo con el generalmente aceptado para las reacciones de Pauson-Khand<sup>24</sup> y debe comenzar con la pérdida de un ligando CO del complejo **40**, ocasionada por la oxidación con NMO y coordinación simultánea con la olefina para dar el intermedio **41**. La siguiente etapa consiste en la inserción del alquino, teniendo lugar aquí la formación del primer enlace carbono-carbono (intermedio **42**); la carbonilación, seguida de eliminación de  $\text{Co}(\text{CO})_3$  y posterior desacomplejamiento de cobalto, conduce a la ciclopentenona **43**.

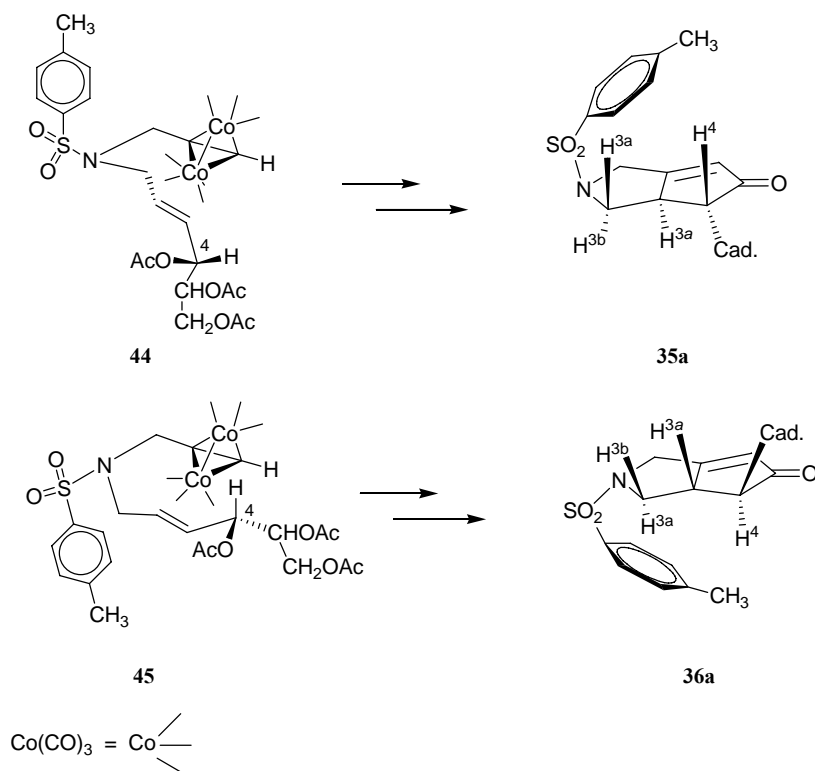


Esquema 12

La estereoquímica generada en el centro *3a* de cada ciclopentenona debe determinarse en la etapa de inserción inmediatamente posterior a la coordinación del metal con la olefina, y ello depende de la conformación del complejo **40**. Es decir, (Esquema 13) el

II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

conórmero **44** conduciría a la ciclopentenona **35a**, mientras que **45** conduciría a **36a**. Es evidente el mayor impedimento estérico que presenta la cadena de azúcar en el conórmero **45** frente a **44**, lo que está de acuerdo con la selectividad observada en la reacción de cicloadición (la proporción **35:36** es de 2,5:1). En el caso de la reacción análoga llevada a cabo con (2*E*)-4,5,6-tri-*O*-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-(*N*-propargiltosilamino)-*D*-eritro-hex-2-enoza (**13**),<sup>36</sup> no se observó selectividad alguna y la proporción entre las ciclopentenonas obtenidas resultó ser ~ 1:1. Dado que la diferencia entre ambos azaeninos de partida estriba en la diferente configuración en C-4, podemos concluir que la selectividad observada en el

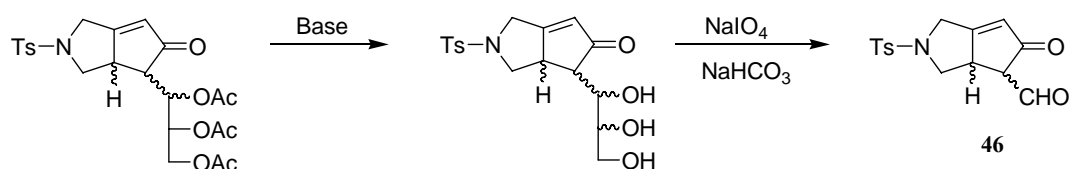


Esquema 13

caso de la cicloadición del azaenino **26** descrito en este trabajo, es inducida por el cambio en la quiralidad de la cadena de azúcar.

### 1.3.3 Ensayos de eliminación del auxiliar quiral

Una vez estudiada la inducción quiral en la reacción intramolecular de Pauson-Khand mediante el cambio de configuración en el enino de partida, se ha intentado la eliminación del auxiliar quiral. Una metodología posible consistiría en abordar la desprotección de la cadena de azúcar y posterior degradación oxidativa con metaperyodato sódico, conduciendo de esta manera al correspondiente aldehído **46** en forma enantioméricamente pura (Esquema 14).

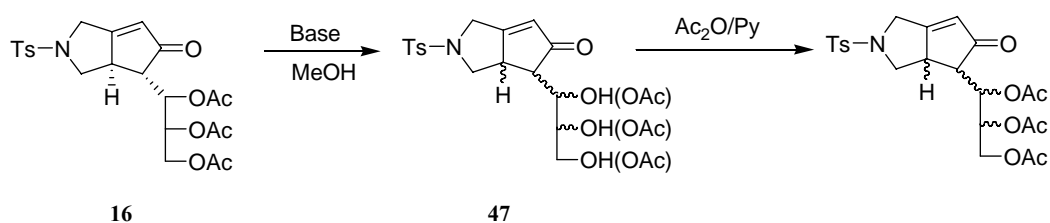


Esquema 14

Los ensayos se llevaron a cabo con la ciclopentenona **16**.<sup>36</sup> Así, se adicionó a una disolución metanólica de la misma, una cantidad catalítica de una disolución 2N de NaOMe. Se observó entonces la inmediata transformación de la mezcla de reacción (c.c.f.) en una mezcla compleja de distintos productos **47** (RMP) (Esquema 15).

Considerando que podía tratarse de desacetilaciones parciales de la cadena de azúcar, y a fin de descartar la posible isomerización de H-4 a consecuencia del tratamiento con base, se sometió la supuesta mezcla de ciclopentenonas desacetiladas a una acetilación

II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

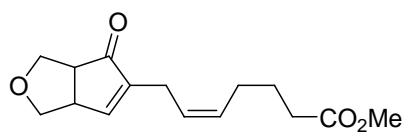


Esquema 15

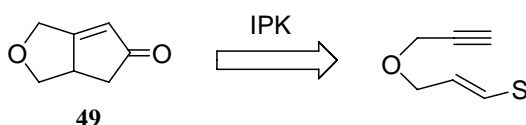
convencional con  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ . No obstante, no se obtuvo el producto de partida **16** sino de nuevo una mezcla compleja de productos, formados probablemente por diferentes isomerizaciones. El uso de una base menos fuerte, como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  condujo igualmente a una mezcla de diversos compuestos de la que no se pudo aislar ningún producto mayoritario.

### 1.3.4 Síntesis de oxieninos derivados de azúcar

La existencia de productos de interés biológico como la prostaglandina **48**<sup>5</sup> nos animó a abordar también la síntesis de eninos conteniendo la función éter. Estos compuestos podrían ser buenos sustratos para la reacción intramolecular de Pauson-Khand (Esquema 16), conduciendo así a los correspondientes biciclos oxigenados, estructuras que pueden considerarse como interesantes intermedios en la síntesis de prostaglandinas.



48



Esquema 16

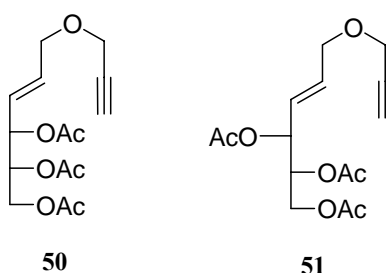
En general, la ciclación intramolecular de Pauson-Khand de alilpropargiléteres en las condiciones térmicas usuales,<sup>43</sup> lleva a la obtención de las correspondientes enonas bicíclicas con rendimientos moderados. No obstante, se han desarrollado metodologías, entre las que se encuentran la adsorción sobre sílica gel,<sup>16</sup> que permiten disminuir temperaturas y tiempos de reacción, y en las que se mejoran los rendimientos.

Aunque se ha abordado la síntesis de biciclos oxigenados tipo **49** (Esquema 16) a través de la reacción de Pauson-Khand de alilpropargiléteres derivados de azúcar,<sup>44</sup> no se ha descrito hasta el momento el uso de carbohidratos como auxiliares quirales para su preparación mediante esta reacción. Así, los oxieninos derivados de azúcar **50** y **51** podrían ser sustratos adecuados para la ciclación de Pauson-Khand. También en este caso se podría estudiar la influencia de la cadena de azúcar en la estereoselectividad del proceso de ciclación.

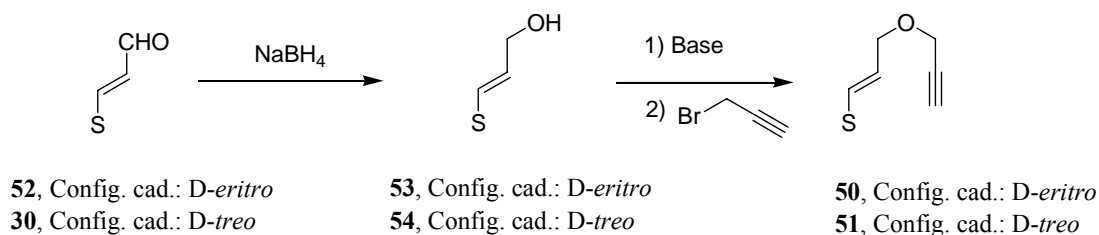
<sup>43</sup> a) Billington, D. C.; Willison, D., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4041. b) Mikaelian, G. S.; Smit, W. A., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1984**, 2652; *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1984**, 33, 2434. c) Nicholas, K. M., *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 207.

<sup>44</sup> Ver por ejemplo referencia 34.

II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand



La ruta sintética conducente a los citados oxieninos **50** y **51** sería la mostrada en el Esquema 17. Inicialmente el aldehído **52**<sup>45</sup> ó **30**,<sup>46</sup> procedentes del correspondiente 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicial, se reduciría con NaBH<sub>4</sub> para dar el alcohol **53** ó **54**. A continuación, el tratamiento del mismo con una base para formar el alcóxido intermedio, seguido de la adición de bromuro de propargilo llevaría a la obtención de los oxieninos buscados **50** ó **51**.



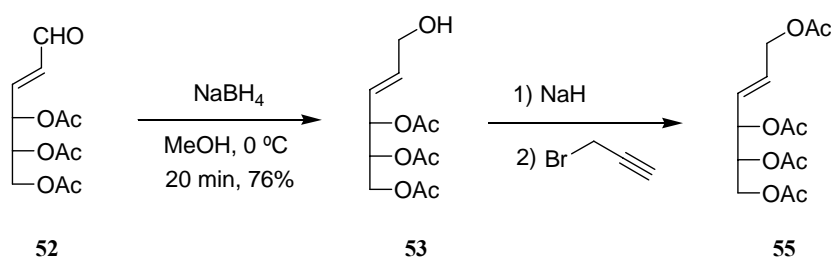
S: -(CHOAc)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc;

**Esquema 17**

<sup>45</sup> González, F.; Lesage S.; Perlin, A., *Carbohydr. Res.* **1975**, 42, 267.

<sup>46</sup> Descrito en el apdo. 1.3.1.

Así, la reducción del aldehído **52**<sup>45</sup> con NaBH<sub>4</sub> en metanol a 0 °C durante 20 minutos llevó a la obtención del alcohol no descrito **53**, con un 76% de rendimiento (Esquema 18).



Esquema 18

La introducción del triple enlace para llegar a **50** se abordó inicialmente por tratamiento con NaH en THF a temperatura ambiente, seguido de la adición de bromuro de propargilo tras 15 minutos en agitación. El espectro de resonancia magnética nuclear de protones del crudo de reacción mostró que la reacción no se había completado (50% de conversión), identificándose entre los nuevos productos los formados por diversas desacetilaciones del material de partida.

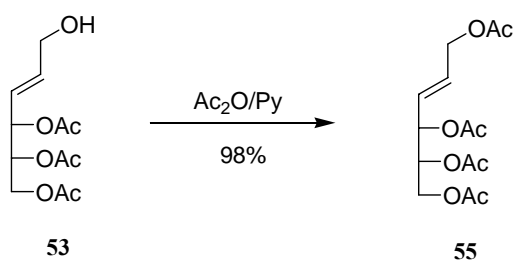
El tratamiento con NaH a -10 °C y posterior adición de bromuro de propargilo, llevó también a la obtención de sólo productos de desprotección.

En una tercera experiencia, se llevó a cabo la formación del alcóxido (0 °C, 15 minutos) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 días tras la adición de bromuro de propargilo. Se obtuvo entonces un nuevo producto mayoritario, que no resultó ser el oxienino esperado **50**, sino el compuesto peracetilado **55** (30%).

La acetilación directa (Esquema 19) del alcohol de partida **53** confirmó la estructura asignada a **55**.



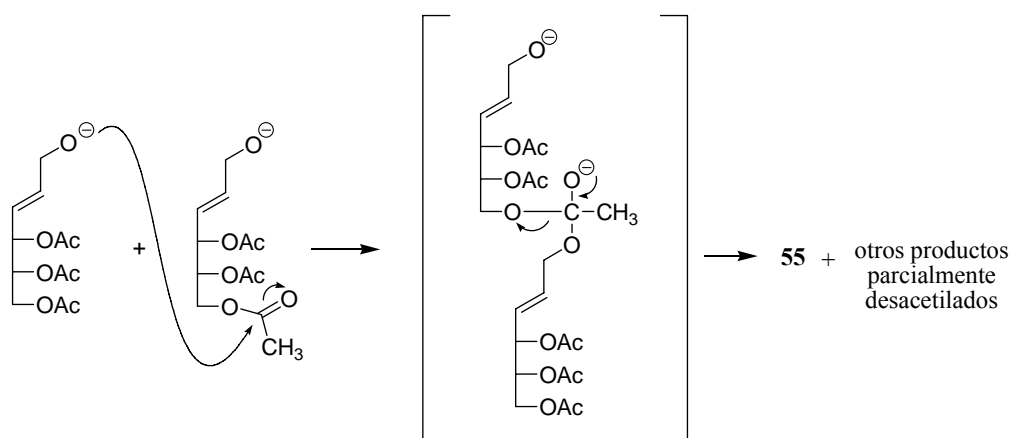
II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand



Esquema 19

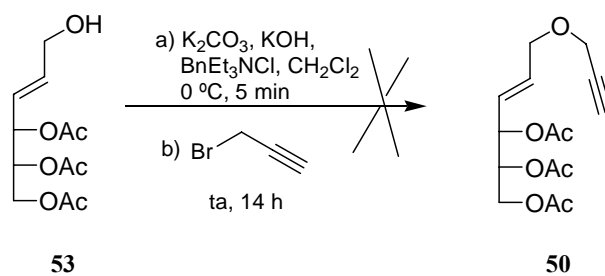
Los compuestos **53** y **55** han sido caracterizados por sus constantes físicas, y su estructura se basa en sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y masas (ver apdos. A.1.6 y A.1.7 en Parte Experimental). Así, en el espectro IR de **53** destaca la absorción del grupo hidroxilo a 3474 cm<sup>-1</sup>. La desaparición del grupo carbonilo, presente en **52**, se confirma por la ausencia de la señal del protón aldehídico en su espectro de <sup>1</sup>H-RMN ( $\delta = 9,5$  ppm) y del correspondiente carbono carbonílico en el de <sup>13</sup>C-RMN ( $\delta = 190$  ppm). Por otra parte, el espectro IR de **55** muestra la desaparición de la banda de absorción del grupo hidroxilo. Pueden observarse además señales correspondientes a los protones metílicos de cuatro grupos acetato en su espectro de <sup>1</sup>H-RMN, así como de los carbonos correspondientes a los mismos en su espectro de <sup>13</sup>C-RMN.

La formación de **55** a partir de **53** puede explicarse a través del ataque nucleofílico del alcóxido inicial al grupo acetoximetileno de otra molécula de sustrato, según se describe en el Esquema 20. Así, la no formación del oxienino **50** podría deberse a que estos procesos de desacetilación/acetilación sean más rápidos que el ataque del alcóxido al bromuro de propargilo.



Esquema 20

Se han ensayado condiciones de reacción más suaves<sup>47</sup> para la formación del alcóxido, como son las indicadas en el Esquema 21, pero tampoco condujeron al oxienino buscado, sino a una mezcla compleja, también probablemente de productos de desacetilación.

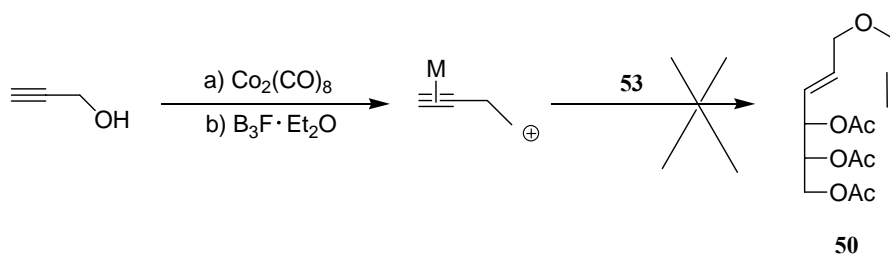


Esquema 21

<sup>47</sup> Eberle, M. K.; Nuninger, F., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6477.

II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

Finalmente, se intentó la introducción del resto propargilo a través de la reacción de Nicholas<sup>48</sup> (Esquema 22). Para ello, en una primera etapa se adicionó  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  a una disolución de alcohol propargílico en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación, el complejo metálico formado se trató con  $\text{B}_3\text{F}\cdot\text{Et}_2\text{O}$  para generar un carbocation intermedio que al adicionar **53**, debería dar lugar al oxienino buscado **50**. No obstante, el proceso resultó también infructuoso, obteniéndose de nuevo mezclas complejas de productos.



Esquema 22

<sup>48</sup> a) Lockwood, R. F.; Nicholas, K. M., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2137. b) Roth, K. -D.; Möller, U., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2919-2922.

### 1.3.5 Reacciones de reducción de ciclopentenonas

La reducción quimioselectiva de compuestos carbonílicos conjugados<sup>49</sup> es una transformación muy útil en síntesis orgánica. Se ha desarrollado una gran variedad de metodologías para conseguir la reducción selectiva 1,2 de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, bien mediante reducción por hidruros<sup>50</sup> o por hidrogenación.<sup>51</sup> Por otra parte, la reducción selectiva 1,4 de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados no ha sido muy estudiada.<sup>52</sup> Especialmente la reducción de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados ha constituido siempre un reto para la investigación, y la reducción de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados a los correspondientes aldehídos saturados se consiguió a través de agentes reductores inusuales<sup>52b,c,53</sup> o indirectamente a través de hidroxilación.<sup>54</sup>

Por otro lado, la regioquímica 1,2 ó 1,4 de la reducción de enonas conjugadas ha sido extensamente investigada con una gran variedad de reductores.<sup>50c</sup> Es de destacar que el reactivo de Luche ( $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ ),<sup>50a</sup> incluso en presencia de aldehídos, puede reducir enonas conjugadas para dar alcoholes alílicos por reducción 1,2,<sup>55</sup> aunque la

<sup>49</sup> a) Keinan, E.; Greenspoon, N., “*Comprehensive Organic Synthesis*”; Trost, B. M., Ed. I. Fleming, Pergamon Press. Oxford **1991**; Vol. 8, cap. 3.5. b) Lipshutz, B. H., “*Modern Organocopper Chemistry*”; Kraus, N., Ed. Wiley-VCH GmbH: Weinheim **2002**, p. 167.

<sup>50</sup> a) Gemal, A. L.; Luche, J. -L., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454. b) Nutaitis, C. F.; Bernardo, J. E., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5629. c) Kawakami, T.; Miyatake, M.; Shibata, I.; Baba, A., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 376. d) Singh, J.; Sharma, M.; Kaur, I.; Kad, G. L., *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1515.

<sup>51</sup> Chen, J. -X.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2153.

<sup>52</sup> a) Yanada, R.; Bessho, K.; Yanada, K., *Synlett* **1995**, 443. b) Dhillon, R. S.; Singh, R. P.; Kaur, D., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1107. c) Saito, S.; Yamamoto, H., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 472. d) Ikeno, T.; Kimura, T.; Ohtsuda, Y.; Yamada, T., *Synlett* **1999**, 96. e) Moisan, L.; Hardouin, C.; Rousseau, B.; Doris, E., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2013.

<sup>53</sup> Lee, H. -Y.; Mihyun, A., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2775.

<sup>54</sup> a) Brestnsky, D. M.; Stryker, J. M., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *42*, 5677. b) Chrisman, W.; Nossou, K.; Papa, P.; Sclafani, J. A.; Vivian, A. W.; Keith, J. M.; Lipshutz, B. H., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2779. c) Haskel, A.; Keinan, E.; Negishi, E., “*Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*”, Ed. John Wiley & Sons Inc., New York, **2002**; Vol. 2, cap. VII 2.3.

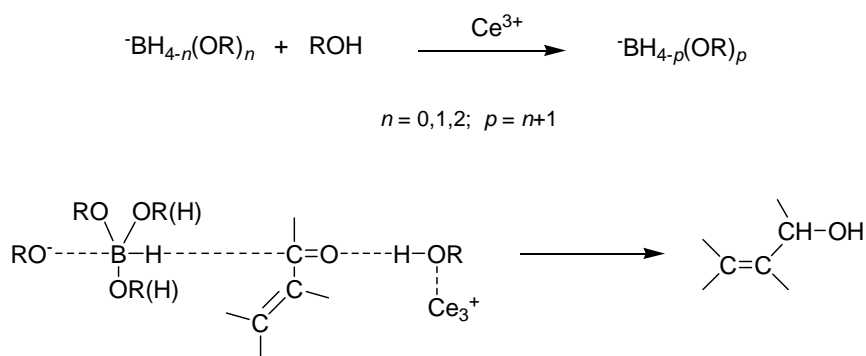
<sup>55</sup> Gemal, A. L.; Luche, J. L., *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4187.

II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

estereoselectividad obtenida es arbitraria y depende de cada caso.

Las mejores condiciones de uso del reactivo de Luche encaminadas a obtener la mayor selectividad, rendimientos y rapidez de reacción, emplean 1 equivalente molar de NaBH<sub>4</sub> por cada mol de sustrato, en una disolución 0,4 M de CeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O en metanol. Al mezclar el borohidruro sódico con la disolución metanólica de la sal cérica, tiene lugar una evolución vigorosa de hidrógeno, lo que demuestra un efecto catalítico importante del ión lantánido en la reacción del disolvente con el reactivo reductor. Esta reacción ha sido muy estudiada,<sup>56</sup> y debe involucrar la formación de alcoxiborohidruros NaBH<sub>4-n</sub>(OR)<sub>n</sub>. Parece ser que la etapa determinante de la velocidad en estos procesos corresponde a la descomposición de BH<sub>4</sub><sup>-</sup> por el disolvente catalizada por Ce<sup>3+</sup>. Por ello, es muy probable que la especie reductora real no sea BH<sub>4</sub><sup>-</sup> sino los alcoxiborohidruros derivados de su reacción con metanol.

Una interpretación razonable del mecanismo que debe ocurrir en el proceso de reducción se detalla a continuación (Esquema 23):

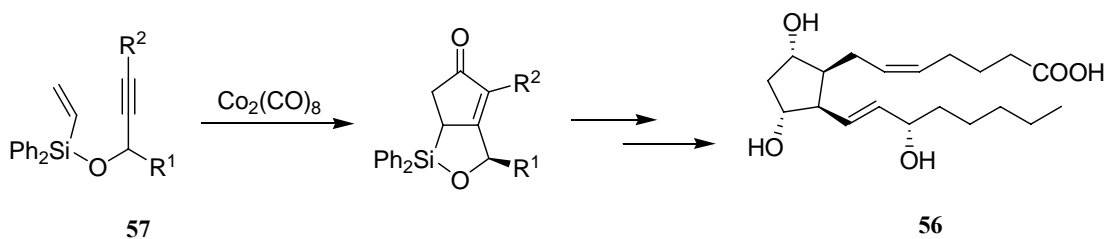


Esquema 23

<sup>56</sup> a) Brown, H. C.; Ichikawa, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4372. b) Davies, R. E.; Gottbrath, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 895. c) Brown, H. C.; Brown, C. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1493.

De acuerdo con la teoría de ácidos duros y blandos, se deduce que la sustitución de hidruros en  $\text{BH}_4^-$  por grupos alcoxi aumenta la dureza del reactivo. El ataque a la enona  $\alpha,\beta$ -conjugada debe tener lugar en el punto de mayor dureza, es decir, en el carbono 2. Se ha sugerido<sup>57</sup> también que la estereoselectividad de la reducción está relacionada con la dureza del hidruro, es decir, mientras más duro sea el reactivo, más favorecido está el ataque axial en el caso de ciclohexanonas. Efectivamente, se ha observado<sup>50a</sup> que la mayoría de las reducciones de enonas llevadas a cabo en presencia de  $\text{Ce}^{3+}$  produjeron preferentemente el alcohol ecuatorial; en el caso de enonas de cadena abierta o ciclopentenonas, la estereoselectividad es pobre.

El anillo de ciclopentanol forma parte fundamental de varios productos de interesante actividad biológica. Así, por ejemplo constituye el núcleo de la estructura de los isoprostanos (p. ej. **56**), compuestos que están recibiendo considerable atención debido a su habilidad como miméticos de las prostaglandinas.<sup>58</sup> Pagenkopf *et al.* proponen que dicho núcleo puede obtenerse de forma eficiente y enantioselectiva a través de los productos de la reacción de Pauson-Khand de eninos tipo **57** apropiadamente funcionalizados (Esquema 24).<sup>59</sup>



Esquema 24

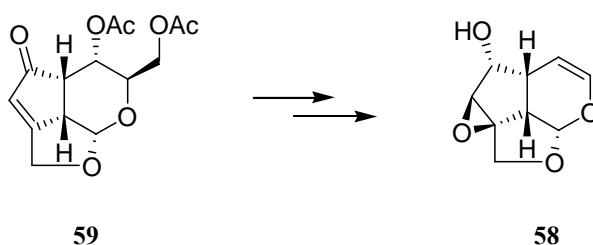
<sup>57</sup> Huet, J.; Maroni-Barnaud, Y.; Anh, N. T.; Seyden-Penne, J., *Tetrahedron Lett.* **1976**, 159.

<sup>58</sup> Liu, T.; Stern, A.; Roberts, L. J.; Morrow, J. D., *J. Biomed. Sci.* **1999**, 6, 226-235.

<sup>59</sup> a) Reichwein, J. F.; Iacono, S. T.; Patel, M. C.; Pagenkopf, B. L., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3739-3741.

b) Reichwein, J. F.; Iacono, S. T.; Pagenkopf, B. L., *Tetrahedron* **2002**, 58, 3813-3822.

También el anillo de ciclopentanol está presente en estructuras de tipo iridoide, de interés por sus propiedades biológicas;<sup>60</sup> así por ejemplo **58**, en cuya síntesis<sup>61</sup> el aducto Pauson-Khand **59** se reduce selectivamente (Esquema 25).



Esquema 25

Teniendo en cuenta lo anterior, hemos querido estudiar también en este trabajo la reducción de ciclopentenonas. En estos ensayos hemos utilizado como materiales de partida ciclopentenonas más asequibles previamente descritas por nuestro grupo de investigación,<sup>36</sup> ya que pueden prepararse a partir del comercial 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal.

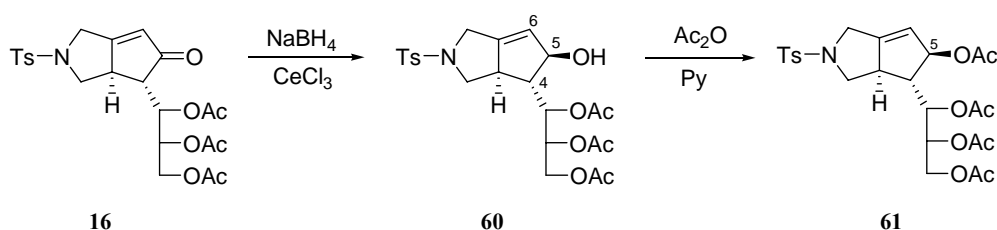
### 1.3.5.1 Reducción de (3*aR*,4*S*)-4-(tri-*O*-acetil-D-eritro-triol-1-il)-2-tosil-2,3,3*a*,4-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-ona (**16**)

Se ha abordado la reducción de la ciclopentenona **16**<sup>36</sup> tanto con el reactivo de Luche (NaBH<sub>4</sub>/CeCl<sub>3</sub>) como con borohidruro sódico. En el primer caso (Esquema 26), se ha utilizado 1 equivalente molar de NaBH<sub>4</sub> por cada mol de sustrato en una disolución 0,4 M de CeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O en metanol. La solubilidad del compuesto **16** en la disolución metanólica es muy baja, por lo que ha sido necesario añadir la cantidad mínima de diclorometano para su

<sup>60</sup> Sticher, O., "New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological and Therapeutic Activity"; Wagner, H., Wolff, P., Eds.; Springer-Verlag: New York 1977; p. 145.

<sup>61</sup> Marco-Contelles, J. L.; Ruíz-Caro, J., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8302-8310.

disolución; los intentos de realizar la reacción en suspensión del sustrato, añadiendo  $\text{NaBH}_4$  a continuación, no dieron resultado. La reacción se ha llevado a cabo a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante una hora, comprobándose al cabo de este tiempo ( $^1\text{H}$ -RMN) la conversión totalmente selectiva de **16** en un nuevo producto de  $R_F$  0,40 (hexano-acetato de etilo 1:2), que se identificó como el alcohol **60** (70%).



Esquema 26

El alcohol **60** resultó ser un aceite claro, que se caracterizó por sus constantes físicas, así como por la preparación de su derivado acetilado **61**, el cual se obtuvo por tratamiento convencional con anhídrido acético en piridina. Las estructuras de **60** y **61** se han asignado basándose en sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y EMAR (ver apdos. A.1.8 y A.1.9 en Parte Experimental). En el espectro IR de **60** no se observa banda alguna debida a la presencia de grupo cetónico, sino una banda ancha a  $3450\text{ cm}^{-1}$  asignable a grupos hidroxilo. Sí destaca en cambio la absorción fuerte de los carbonilos de éster.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **60** muestra la presencia del protón olefinico H-6 (sa,  $\delta = 5,44\text{ ppm}$ ), desplazado casi  $0,6\text{ ppm}$  a campo alto respecto al desplazamiento que presenta en la ciclopentenona **16**. Los protones de la cadena H-1' y H-2' también resultan desplazados, aunque menos, a valores de campo más alto respecto de los observados en **16**. El protón H-5 presenta un desplazamiento a  $\delta = 4,95\text{ ppm}$ , como era de esperar al estar enlazado a un carbono unido a su vez a un grupo hidroxilo. Por último, la presencia de tres grupos acetato confirma la existencia de la cadena de azúcar. El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN no presenta absorción alguna de grupo cetónico, sino una señal a  $\delta = 82,7\text{ ppm}$ , que asignamos a C-5.



II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **61** destaca la presencia de cuatro grupos acetato, así como el desplazamiento de H-5 ( $\delta = 5,69$  ppm) hacia campo más bajo, lo que es de esperar si lo comparamos con el desplazamiento en **60**, al estar enlazado a un carbono unido a su vez a un grupo acetato. El resto del espectro presenta una gran analogía con el de **60**.

La estereoquímica del nuevo centro quiral C-5 en los compuestos **60** y **61** se asigna tentativamente como *R*, ya que de acuerdo con el mecanismo propuesto para estas reducciones,<sup>50a</sup> los alcoxiborohidruros reductores deben encontrar serios impedimentos estéricos por una de las caras del carbonilo cetónico, siendo en este caso la cara más impedida la protegida por el grupo arilo, ya que la cadena de azúcar debe estar extendida aproximadamente en el plano ecuatorial del bicyclo (Figura 3).

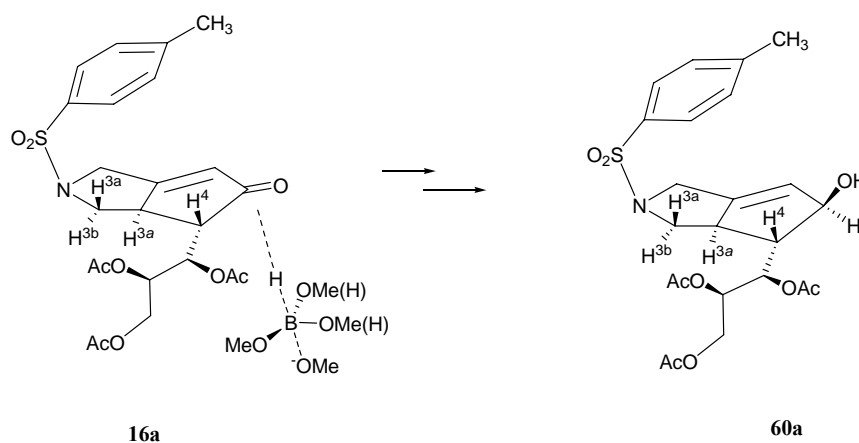
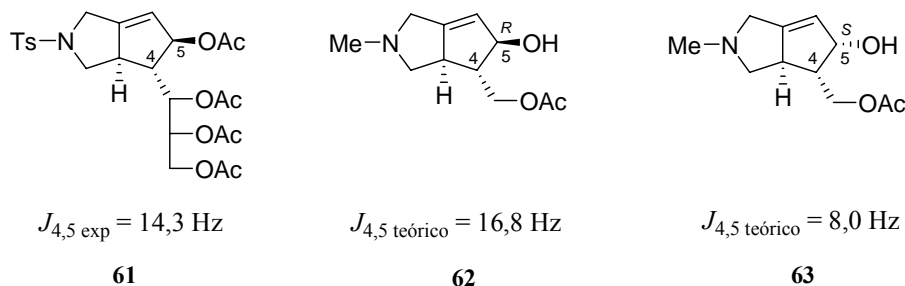


Figura 3

Con objeto de fundamentar mejor la configuración propuesta para **60** y **61** en C-5, se ha realizado un estudio teórico de la estructura de ambos compuestos. Para ello se ha utiliza-

do el método MNDO,<sup>62</sup> implementado en el programa informático Hyperchem 7.5 (Hypercube 7.5 Hypercube Inc.). La optimización de la geometría completa se ha llevado a cabo con el algoritmo Polak-Ribiere sin restricciones, hasta un máximo de gradiente de energía de 0,1 kcal/ Å·mol. Debido a la mayor complejidad de cálculo que introduce el elevado número de átomos de las estructuras completas, el estudio se abordó para las estructuras simplificadas **62** y **63**, respectivamente (Figura 4). Así, se llevó a cabo la minimización de **62** y **63**, y se determinaron las constantes de acoplamiento  $J_{4,5}$  teóricas que deberían exhibir sus espectros de <sup>1</sup>H-RMN (Figura 4). Los valores obtenidos de  $J_{4,5}$  fueron 16,8 Hz para el isómero *R* (**62**) y 8,0 Hz para el *S* (**63**). El valor experimental encontrado para  $J_{4,5}$  en el espectro de **61**<sup>63</sup> es 14,3 Hz, lo que está más de acuerdo con el valor calculado para **62**, y por tanto con la configuración *R* asignada a C-5.



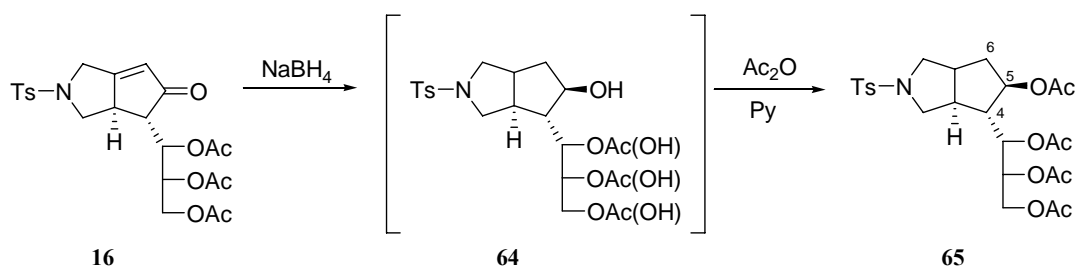
**Figura 4**

La reducción de la ciclopentenona **16**<sup>36</sup> con borohidruro sódico en metanol (Esquema 27) se ha llevado a cabo a 0 °C y utilizando 1 equivalente molar de NaBH<sub>4</sub> por mol de sustrato. La baja solubilidad de **16** en metanol exige la adición de la mínima cantidad de diclorometano para su disolución total. A los cinco minutos se observó (c.c.f.) la total desaparición del producto de partida y la aparición de una única mancha cromatográfica de

<sup>62</sup> a) Dewar, M. J. S.; Thiel, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899. b) Dewar, M. J. S.; Rzepa, H. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 58.

<sup>63</sup> No es posible el cálculo de  $J_{4,5}$  a partir del espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **60**, por lo que la comparación se llevó a cabo con su acetilado **61**.

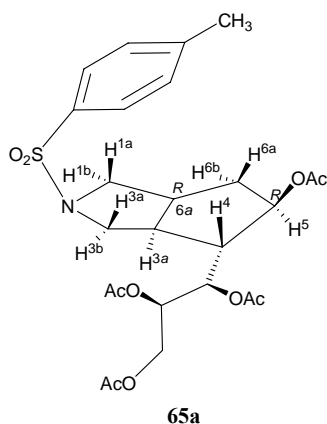
R<sub>F</sub> 0,4 (hexano-acetato de etilo 1:2), que se identificó (<sup>1</sup>H-RMN) como una mezcla de alcoholes parcialmente desacetilados (**64**). Esta mezcla se sometió a una acetilación convencional con anhídrido acético en piridina obteniéndose así un solo producto que se identificó como el tetra-*O*-acetilderivado **65**.



Esquema 27

La estructura de **65** se basa en sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y EMAR (ver apdo. A.1.10 en Parte Experimental). En el espectro IR de **65** no se observa banda alguna debida a la presencia de grupo hidroxilo y sí las debidas a grupos carbonilo de éster. El espectro <sup>1</sup>H-RMN no presenta señal debida a protones olefinicos, lo que prueba la hidrogenación del doble enlace, y sí la debida a un protón a  $\delta \sim 4,65$  ppm, que asignamos a H-5. Son de destacar los desplazamientos de las señales de H-1a y H-1b ( $\delta = 2,79$  y  $3,16$  ppm, respectivamente), que han sufrido un desplazamiento hacia campo alto al no tener un doble enlace adyacente como ocurre en el caso de **16**. Por último, se observa una gran diferencia en los desplazamientos de los protones unidos a C-6, H-6b y H-6a ( $\delta = 2,42$  y  $1,48$  ppm, respectivamente), como ocurre en los unidos a C-1 y C-3, aunque no de forma tan acentuada. El que uno de los protones, el pseudoaxial, se desplace a campos anormalmente altos, lo asignamos al apantallamiento debido a la anisotropía diamagnética causada por la corriente de anillo del sistema aromático, lo que indica que los protones pseudoaxiales se encuentran en la región de apantallamiento del grupo tosilo (Figura 5). La existencia de cuatro grupos acetato se confirma por la presencia de cuatro señales singulete,

correspondientes a tres hidrógenos cada una, en el intervalo de  $\delta = 2,10$  a  $\delta = 2,03$  ppm.

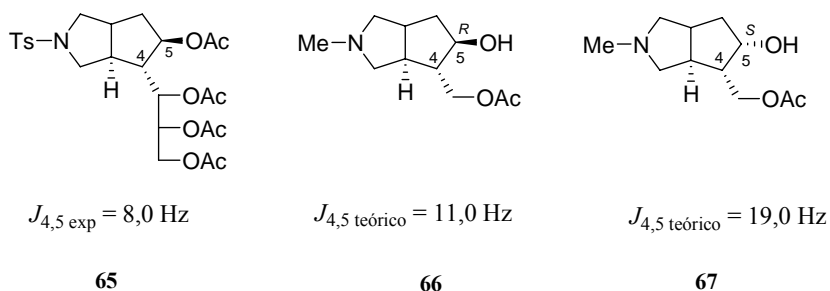


**Figura 5**

El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN no presenta absorciones debidas a carbonos olefinicos, sino que aparecen dos señales nuevas que asignamos a C-6a y C-6 (40,8 y 36,5 ppm, respectivamente).

La asignación de la configuración *R* al nuevo centro quiral C-5 se basa en la similitud de los datos espectroscópicos obtenidos para la reducción de **16** con el reactivo de Luche, así como en el mismo razonamiento mecanístico aplicado al caso de **60** y **61**. También en esta ocasión se llevó a cabo un estudio teórico análogo<sup>62</sup> (Figura 6) para apoyar la asignación de la configuración de C-5 en **65**, mediante la comparación de los valores de la constante de acoplamiento teórica  $J_{4,5}$ , con la encontrada experimentalmente. Los valores obtenidos de  $J_{4,5}$  fueron 11,0 Hz para el isómero *R* (**66**) y 19,0 Hz para el *S* (**67**). El valor experimental encontrado para  $J_{4,5}$  en el espectro de **65** es 8,0 Hz, lo que está más de acuerdo con el valor calculado para **66**, y por tanto con la configuración *R* asignada a C-5.

II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

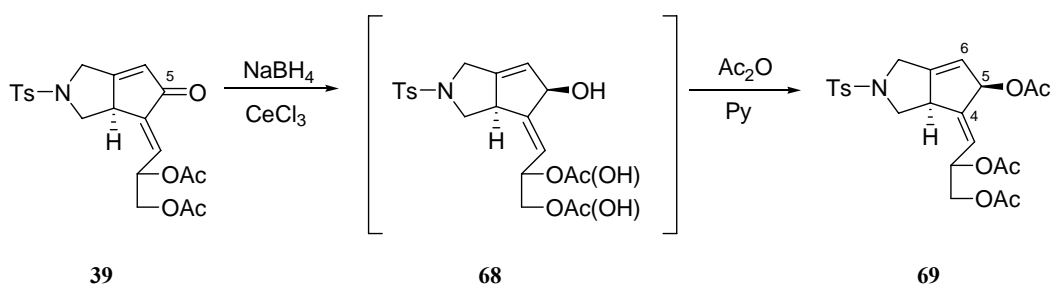


**Figura 6**

Finalmente, la asignación tentativa *R* para el nuevo centro estereogénico *6a* se apoya en la inestabilidad que supondría la fusión *trans* de los dos anillos de cinco miembros en caso de poseer una configuración *S*.

**1.3.5.2 Reducción de (3*aS*,4*E*,2'*S*)-4-(2',3'-diacetoxipropiliden)-2-tosil-2,3,3*a*,4-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-ona (39)**

Se ha estudiado la reducción de la ciclopentenona **39**<sup>36</sup> tanto bajo las condiciones de Luche como por tratamiento únicamente con borohidruro sódico. En el primer caso (Esquema 28), las condiciones han sido análogas a las utilizadas en la reducción de **16** (ver apartado anterior); no obstante, en este caso el proceso finalizó en sólo cinco minutos, apareciendo una única mancha cromatográfica de  $R_F$  0,43 (hexano-acetato de etilo 1:2), que se identificó (<sup>1</sup>H-RMN) como una mezcla de alcoholes parcialmente desacetilados (**68**). Esta mezcla se sometió a una acetilación convencional con anhídrido acético en piridina, y se obtuvo de esta manera un solo producto, que se identificó como el tri-*O*-acetilderivado **69**.

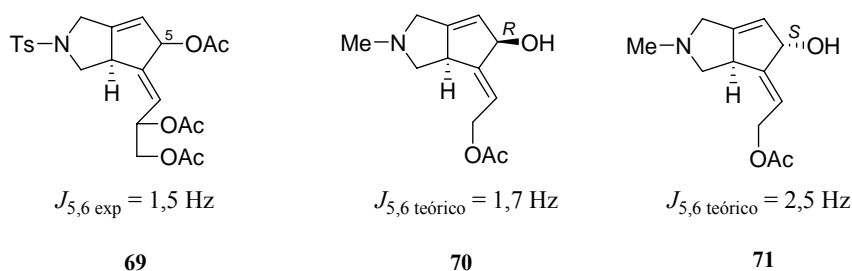


Esquema 28

La estructura de **69** se basa en sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y EMAR (ver apdo. A.1.11 en Parte Experimental). En el espectro de IR de **69** no se observa absorción de carbonilo cetónico. Por su parte, en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se confirma la presencia de tres grupos acetato, así como la señal del nuevo protón H-5, que aparece próximo a los protones de la cadena de azúcar ( $\delta = 6,22$  ppm) como era de esperar. Los carbonos olefinicos de la estructura de **69** dan lugar a las correspondientes señales en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, lo que demuestra que no han sido reducidos.

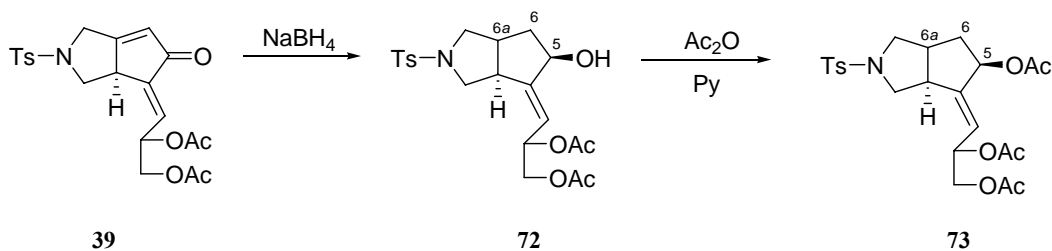
La estereoquímica *R* asignada a C-5 se basa en el mismo razonamiento mecanístico desarrollado en la reducción de **16**. Por otra parte, a partir de la minimización<sup>62</sup> de las estructuras simplificadas análogas **70** y **71** (Figura 7), se calculó el valor teórico de la constante de acoplamiento  $J_{5,6}$ , que resultó ser 1,7 Hz para el isómero *5R* (**70**) y 2,5 Hz para el *5S* (**71**). Así, el valor de  $J_{5,6}$  obtenido experimentalmente para **69** (1,5 Hz) está más de acuerdo con el correspondiente a una configuración *R* en C-5 (**70**).

II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand



**Figura 7**

La reducción de **39** con borohidruro sódico en metanol (Esquema 29) se realizó bajo las mismas condiciones que la de **16** (ver apartado anterior). La reacción se completó a los cinco minutos, observándose la formación de un único producto de  $R_F$  0,46 (hexanoacetato de etilo 1:2), que se identificó como el alcohol **72**, cuya acetilación dio lugar al derivado **73**.



**Esquema 29**

Las estructuras propuestas para **72** y **73** se basan en sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$  y EMAR (ver apdos. A.1.12 y A.1.13 en Parte Experimental). Así en el caso de **72**, su espectro IR exhibe la banda ancha típica de grupos hidroxilo a  $3450 \text{ cm}^{-1}$ , que no aparece en el de **73**, así como las de éster a  $1740$  y  $1220 \text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  se identifican las señales correspondientes a la cadena de azúcar, con desplazamientos totalmente análogos a los observados en **39**. La señal del protón olefinico H-6, que en la ciclopentenona de partida aparece a  $6,17 \text{ ppm}$ , no se observa ahora, y sí las

señales asignables a los hidrógenos H-6a, H-6a, H-6b y H-5, las cuales presentan desplazamientos semejantes a los observados en la estructura análoga **65**. De igual modo, se confirma la presencia de los grupos acetato en el caso de **72** (dos) y **73** (tres), por las dos (o tres) señales singulete en la zona de  $\delta = 2,0$  y  $2,1$  ppm, correspondientes a tres hidrógenos cada una. Los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN muestran la presencia de sólo dos carbonos olefínicos, asignables al doble enlace exocíclico de la cadena de azúcar en **72** y **73**, lo que apoya la hidrogenación del doble enlace. Tampoco se observa el carbono carbonílico, que aparece a  $\delta = 194$  ppm en **39**, lo que está de acuerdo con la reducción de dicho grupo. El resto de señales se identifica totalmente, destacando la presencia del nuevo carbono saturado C-6, a  $\delta = 39,2$  ppm (en **72**) o  $\delta = 35,3$  ppm (en **73**), asignados en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN mediante DEPT, así como la de C-5, a  $\delta = 75,9$  ppm (en **72**) o  $\delta = 77,0$  ppm (en **73**), cercanos al resto de los carbonos de la cadena unidos a grupos acetato. La correlación heteronuclear C-H confirma todas las asignaciones.

La configuración *R* propuesta para C-6a y C-5 se basa en el mismo razonamiento utilizado en la asignación de la estereoquímica para **65** (ver apartado anterior). También en este caso se llevó a cabo la minimización<sup>62</sup> de las estructuras simplificadas **74** y **75** análogas a **72** (Figura 8). En este caso los resultados no fueron concluyentes, ya que la comparación de los valores teóricos de las constantes de acoplamiento  $J_{5,6a}$  y  $J_{5,6b}$  (7,0 y 0,7 Hz para el isómero *5R*, **74**, y 7,6 y 13,8 Hz para el isómero *5S*, **75**), con los valores experimentales ( $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 7,0$  Hz para **72**) no permiten una asignación clara, por lo que la estereoquímica *R* en C-5 se basa en la similitud con los casos anteriores.



II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

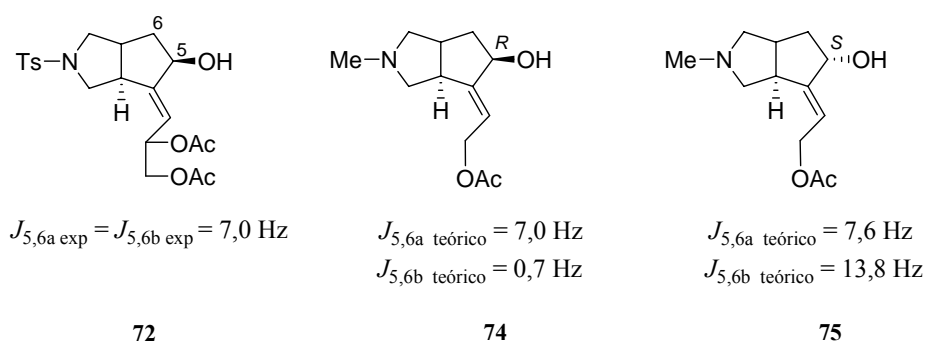


Figura 8

### 1.3.6 Reacciones de Pauson-Khand inter- versus intramolecular

Hasta donde sabemos, ni los carbohidratos ni sus derivados han sido utilizados hasta ahora como auxiliares quirales en reacciones intermoleculares de Pauson-Khand. Por ello pensamos que los eninos quirales **13**<sup>36</sup> y **26** (de configuración *D-eritro* y *D-treo* en la cadena de azúcar, respectivamente) podrían ser sustratos quirales de gran interés, ya que pueden aportar el resto de alquino en procesos intermoleculares de Pauson-Khand, asumiendo que el proceso intermolecular sea suficientemente más rápido que el intramolecular. La competencia entre reacciones inter- e intramoleculares de Pauson-Khand no ha sido planteada hasta ahora, al menos en sustratos capaces de dar lugar a un proceso intramolecular; por ello hemos seleccionado norborneno y norbornadieno como olefinas especialmente reactivas en estas cicloadiciones, ya que han resultado ser reactivos excelentes para el caso de la versión asimétrica de la reacción.<sup>64</sup>

<sup>64</sup> Gibson, S. E.; Mainolfi, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3022-3027.

Por ello hemos llevado a cabo las reacciones (Esquema 30, Tabla 2) de los eninos **13** y **26** con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  para formar el correspondiente complejo organometálico, añadiendo a continuación norborneno **76** (o norbornadieno **77**) en cantidad equimolecular, y finalmente NMO para proceder a la descarbonilación oxidativa. Los procesos se han realizado en diclorometano y bajo atmósfera de CO, y una vez finalizados, los productos han sido aislados por métodos cromatográficos (columna rápida y/o HPLC). En el caso de la reacción entre el enino **13** y norborneno (exp. 1) se aisló el correspondiente cicloaducto intermolecular de configuración *exo* (**78**) como mayoritario (67%) y una mezcla 1,5:1 de las ciclopentenonas (**16** y **17**) resultantes de la cicloadición intramolecular (20%). El resto de las cicloadiciones (exps. 2-4) resultaron ser prácticamente quimiosselectivas, obteniéndose el aducto correspondiente (**79-81**) y solamente trazas de las correspondientes ciclopentenonas (**16-17** ó **35-36**), por lo que resultaron ser prácticamente intermoleculares.

Los compuestos **78**, **79**, **80** y **81** son aceites incoloros, y las estructuras propuestas están de acuerdo con los datos espectroscópicos de IR, RMN y masas (ver apdos. A.1.14-1.17 en Parte Experimental). Así, sus espectros IR presentan las absorciones a 1745 y 1695  $\text{cm}^{-1}$  debidas a los carbonilos de los grupos éster y cetónico, respectivamente.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN tanto de las mezclas de reacción como de los productos aislados muestran solamente un juego de señales que asignamos a ciclopentenonas con una pureza diastereomérica > 95%. En todos los casos ha sido posible asignar el despla-

II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

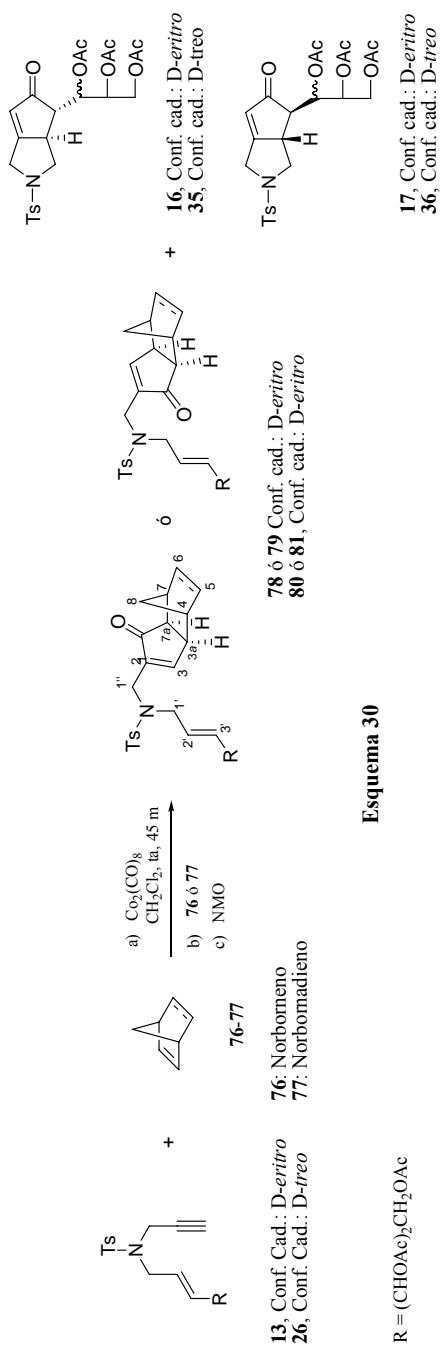
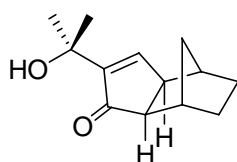


Tabla 2

Exp.	Material de partida		Productos (Rto.)	
	Enino	Alqueno	Intermoleculares	Intramoleculares
1	<b>13</b>	<b>76</b>	<b>78</b> (67 %)	<b>(16+17)</b> (20 %)
2	<b>13</b>	<b>77</b>	<b>79</b> (52 %)	<b>(16+17)</b> (trazas)
3	<b>26</b>	<b>76</b>	<b>80</b> (80 %)	<b>(35+36)</b> (trazas)
4	<b>26</b>	<b>77</b>	<b>81</b> (72 %)	<b>(35+36)</b> (trazas)

zamiento de todas las señales, encontrándose una gran analogía en la parte correspondiente a la norbornenciclopentenona, especialmente en los casos de **78** y **80**, con el previamente descrito para **82**.<sup>65</sup>

**82**

La estereoquímica absoluta de los centros *3a* y *7a* no ha podido ser determinada, dado que al ser aceites, su estudio cristalográfico no ha sido viable. Sin embargo, asignamos una estereoquímica *exo* a estas estructuras por la ausencia de acoplamiento entre los hidrógenos *endo* y los protones unidos a los carbonos cabeza de puente del esqueleto de norbornano.<sup>66</sup>

Ante los resultados obtenidos en estos experimentos de competición entre reacciones inter- e intramoleculares de Pauson-Khand, destacamos la clara preferencia por el proceso intermolecular al utilizar alquenos bicíclicos. Por otra parte, la obtención de un único diastereómero en estas cicloadiciones constituye un caso sin precedentes de total diastereoselectividad en la reacción de Pauson-Khand en la que se utiliza un resto de azúcar como auxiliar quiral, ya que estaríamos ante un caso de inducción quiral a 9 átomos de distancia.

La búsqueda de un posible isómero “oculto” bajo las señales espectroscópicas observadas nos llevó a purificaciones exhaustivas mediante HPLC semipreparativa (Columna Zorbax Rx-SIL; separación en fase normal y régimen isocrático; eluyente hexano-acetato de etilo 50:50), que nos condujeron en todos los casos a la obtención de un único

<sup>65</sup> Kerr, W. J.; Kirk, G.; Middlemiss, D., *Synlett* **1995**, 1085.

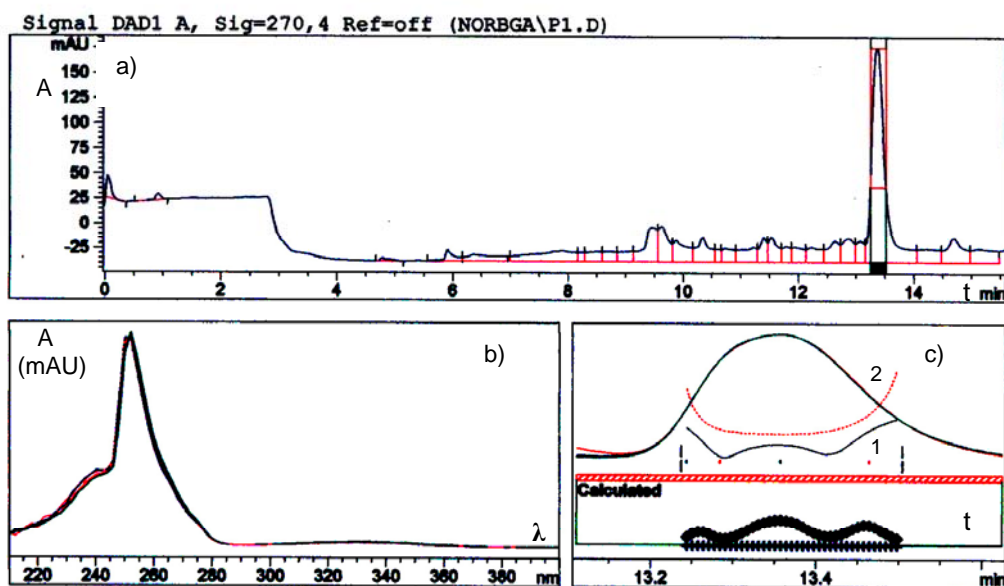
<sup>66</sup> Anet, F. A. L., *Canad. J. Chem.* **1961**, *39*, 789. Ver también: Huisgen, R.; Möbius, L.; Müller, G.; Stangl, H.; Szemies, G.; Vernon, J. M., *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3992.

material, que exhibía los mismos datos físicos y espectroscópicos. Finalmente se aplicó la técnica de HPLC de “Análisis de la pureza de pico” (ver Fig. 9), consistente en la superposición de múltiples espectros de absorción generados por el detector (tipo diode-array) al seleccionar un pico determinado del cromatograma (Fig. 9, a). En el caso de picos debidos a una sola sustancia, tanto los tiempos de retención como los contornos de los espectros de absorción en distintos puntos del pico seleccionado deben ser coincidentes sin detectarse diferencias significativas (Fig. 9, b).

También puede estudiarse la pureza de un pico mediante la llamada Curva de Similaridad (Fig. 9, c, línea 1), construida a partir de las coincidencias del espectro registrado en uno de los puntos del pico con respecto a los de los demás. El factor de coincidencia puede tener un valor comprendido entre 0 y 1000, siendo 990 su valor límite por defecto. La Curva Límite (línea 2) puede considerarse como la Curva de Similaridad en la que todos sus puntos tienen un valor de 990, de forma que en el caso de un pico debido a una única sustancia, debemos encontrar una Curva de Similaridad plana y que debe encontrarse por debajo de la Curva Límite.

Así por ejemplo, el análisis de pureza realizado para una muestra de **80** (Fig. 9) está de acuerdo con la existencia de un único isómero según se propone a partir de los datos espectroscópicos. No obstante, es necesario aclarar que la conclusión sobre la pureza de un pico determinado obtenida por esta técnica no es absoluta, ya que se pueden encontrar sustancias de estructura análoga que presenten una absorción idéntica en la zona del espectro Visible-UV, aunque, y esto es muy poco frecuente, con una absorbancia idéntica. Por ello, en casos de muestras en las que aparece un único pico puede atribuirse el mismo a un solo compuesto, ya que es muy improbable que el grado de coincidencia sea total.

Purity results peak 26 at 13.356 min.



-> The purity factor is within the calculated threshold limit. <-

Purity factor : 997.880 (39 of 39 spectra are within the calculated threshold limit.)  
 Threshold : 966.421 (Calculated with 39 of 39 spectra)  
 Reference : Manual selected (13.238 / 13.505)  
 Spectra : 4 (Selection automatic, 5)  
 Noise Threshold: 5.368 (12 spectra, St.Dev 2.4047 + 3 \* 0.9876)  
 Warning : Calculated Noise Level > 1.00 (see information in threshold calculation)

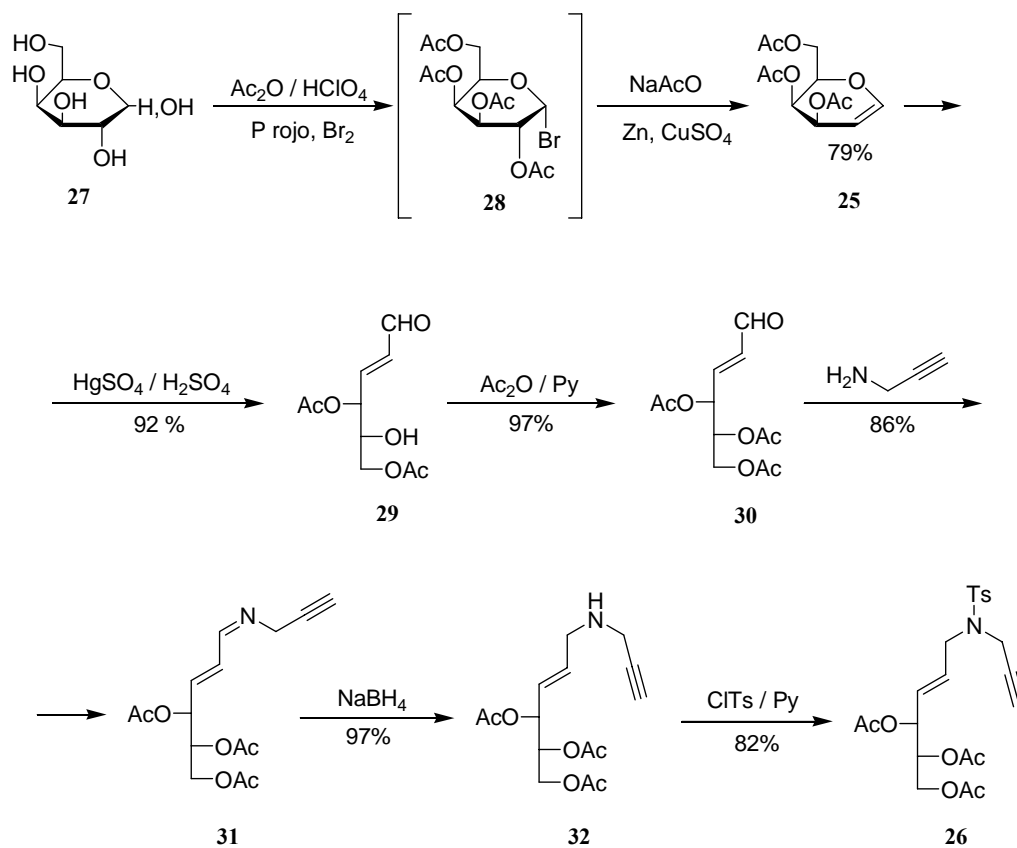
Análisis de Pureza de Pico de una muestra de **80**: a) Cromatograma; b) Superposición de espectros en distintos puntos del pico seleccionado; c) Curvas de Similaridad y Umbral.

Figura 9

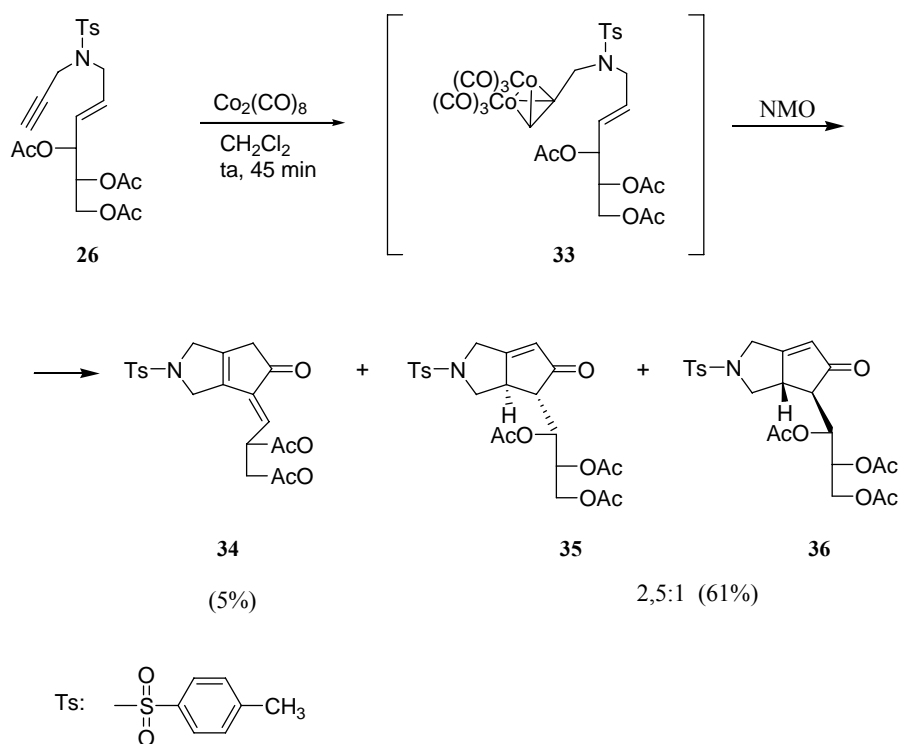
Aunque el resultado de esta técnica no garantiza la no existencia de un segundo diastereómero en las cicloadiciones descritas, sí se puede decir que tampoco ha sido posible su detección por ninguna de las técnicas utilizadas.

## 1.4 Conclusiones

**1<sup>a</sup>.** Se describe la síntesis en cinco pasos del azaenino quiral (*2E*)-4,5,6-tri-*O*-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-(*N*-propargiltosilamino)-*D*-*treo*-hex-2-enoa (**26**) a partir de 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-galactal con un rendimiento total del 46%; se optimiza económicamente la síntesis mediante la preparación de 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-galactal a partir de *D*-galactosa en dos etapas (proceso “one pot”). Tanto los compuestos intermedios nuevos **30**, **31** y **32**, como el enino **26** se caracterizan por sus constantes físicas y espectroscópicas.



**2<sup>a</sup>.**- La reacción de ciclación intramolecular de Pauson-Khand del enino **26** conduce a las ciclopentenonas **34**, **35** y **36**, cuya proporción diastereomérica (**35:36** = 2,5:1) muestra que la inversión en la configuración del centro quiral unido directamente al doble enlace de **26** aumenta la estereoselectividad del proceso. Los intentos de eliminación del auxiliar quiral mediante ruptura oxidativa de la cadena de azúcar en ciclopentenonas análogas a **35**, resultaron infructuosos debido a la degradación del producto.

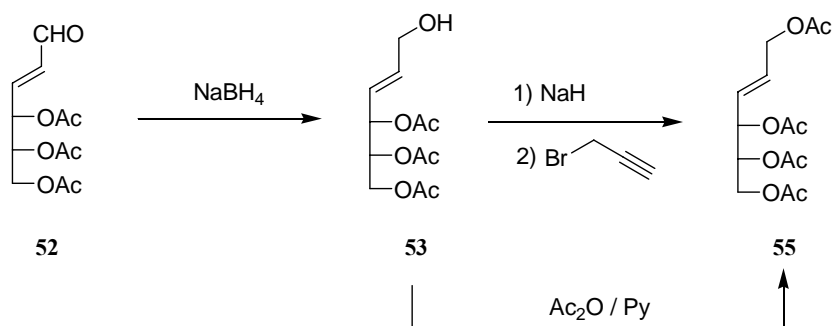


**3<sup>a</sup>.**- Se propone el mecanismo de formación de las ciclopentenonas **35** y **36**, explicándose tanto la estereoquímica de los productos obtenidos como la selectividad observada en estos procesos, lo que depende de la configuración del glicial de partida. Asimismo, se explica la formación de la ciclopentenona **34** a través de un mecanismo que comienza con la formación



inicial del ión dienolato, debido a la presencia de iones hidruro generados en el medio de reacción, y posterior pérdida formal de una molécula de ácido acético.

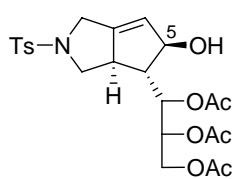
4<sup>a</sup>.- No se ha podido desarrollar la síntesis proyectada (Esquema 17) de oxieninos quirales a partir de glicales, ya que la reacción de propargilación de los alcoholatos debe ser mucho más lenta que los procesos de desacetilación/acetilación intermoleculares promovidos por el alcóxido de **53**. Por ello, en estas experiencias se ha obtenido mayoritariamente el compuesto peracetilado **55**, cuya estructura se ha resuelto al identificarlo con el compuesto resultante de acetilar **53**.



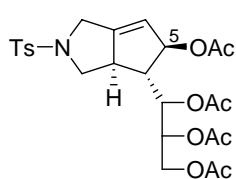
Los intentos de introducción del resto propargilo en el alcohol **53** mediante condiciones de menor basicidad ( $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{KOH}/\text{BnEt}_3\text{NCl}$ ) o incluso ácidas (reacción de Nicholas) también resultaron infructuosas, por lo que se desestimó la síntesis de oxieninos en este Proyecto.

5<sup>a</sup>.- Se estudia la reducción selectiva de ciclopentenonas utilizando para ello los sustratos **16** y **39**. Así, bajo las condiciones de Luche ( $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ ) tiene lugar la hidrogenación selectiva 1,2 del grupo carbonilo, mientras que por tratamiento sólo con  $\text{NaBH}_4$  se produce la hidrogenación selectiva 1,4. Se han obtenido de esta manera los alcoholes y/o sus derivados

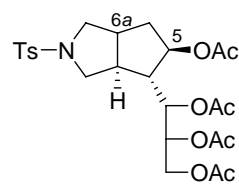
60, 61, 65, 69, 72 y 73.



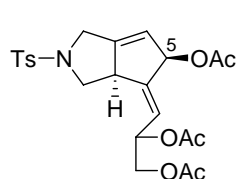
60



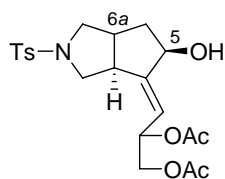
61



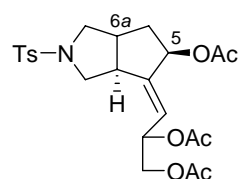
65



69



72



73

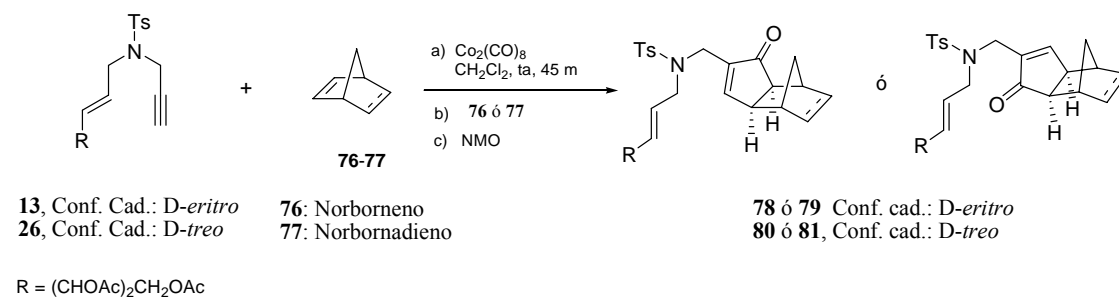
Estos procesos resultaron ser totalmente estereoselectivos, debido a la protección de una de las caras del grupo carbonilo ejercida por el grupo arilo, lo que hace que los alcoxiborohidruros reductores ataquen por la cara opuesta. Basándonos en este razonamiento, se asigna tentativamente una configuración *R* al nuevo centro quiral C-5 de estos compuestos. El estudio teórico MNDO realizado en estructuras análogas y cálculo posterior de constantes de acoplamiento teóricas apoya dicha asignación.

De igual modo, a los productos **65**, **72** y **73** les asignamos también la configuración *R* en C-6a basándonos en la inestabilidad que supondría la fusión *trans* de los anillos en caso de una configuración *S*.

**6<sup>a</sup>.**- Se ha estudiado la competición entre las reacciones de Pauson-Khand inter- e intramoleculares por reacción de los eninos **13** y **26**, preparados a partir de los acetyl derivados de D-glucal y D-galactal respectivamente, con norborneno y norbornadieno. Las

II. PARTE TEÓRICA A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

reacciones transcurren de forma totalmente quimio- y estereoselectiva para dar los aductos intermoleculares como productos mayoritarios o exclusivos **78-81**. En todos los casos, sólo se detectó la presencia de un único diastereómero, que se obtuvo con buen rendimiento. Estas reacciones constituyen por tanto un caso sin precedentes de total diastereoselectividad en la reacción de Pauson-Khand intermolecular mediante el uso de un resto de azúcar como auxiliar quiral.





## A.2 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la síntesis de $\beta$ -lactamas

### 2.1 Antecedentes

La síntesis de  $\beta$ -lactamas ha sido objeto de intensa investigación en los últimos años tanto por su actividad biológica<sup>1</sup> como por su utilidad como intermedios sintéticos.<sup>2,3</sup> Aunque la utilización de derivados de carbohidratos como sustratos en la síntesis asimétrica de  $\beta$ -lactamas es bien conocida,<sup>4,5</sup> el empleo de glicales y derivados como auxiliares quirales

<sup>1</sup> a) "Chemistry and Biology of  $\beta$ -Lactams" Morin, R. B., Gorman, M., Eds.; Academic Press: New York, **1982**; Vols. 1-3. b) Dürkheimer, W.; Blumbach, J.; Lattrell, R.; Scheunemann, K. H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 180-202. c) Southgate, R.; Branch, C.; Coulton, S.; Hunt, E., "Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products" Lukacs, G., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, **1993**, Vol. 2, p. 621. d) Georg, G. I.; Ravikumar, V. T., "The Organic Chemistry of  $\beta$ -Lactams" Georg, G. I.; Ed.; Verlag Chemie: New York, **1993**; p. 295-381. e) Hwu, J.; Ethiraj, K.; Hakimelahi, G. H., *Mini Rev. Med. Chem.* **2003**, *3*, 305. f) Singh, G. S., *Mini Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 69. g) Singh, G. S., *Mini Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 93. h) Fischer, J. F.; Meroueh, S. O.; Mobashery, S., *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 395-424.

<sup>2</sup> Metodología del sintón  $\beta$ -lactámico: a) Ojima, I., "The Organic Chemistry of  $\beta$ -Lactams"; Georg, G. I.; Ed.; VCH Publishers: New York, **1993**; pp 197-255. b) *Ibid.*, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383-389. c) Ojima, I.; Delalage, F., *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 377.

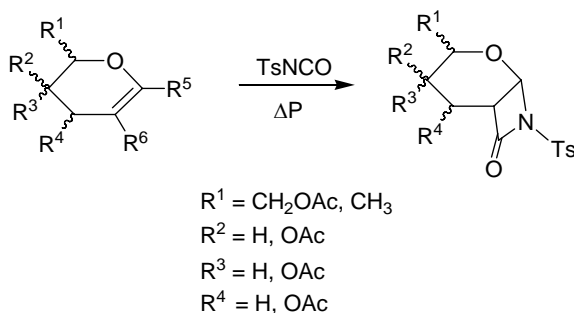
<sup>3</sup> Como ejemplos, ver: a) Alcaide, B.; Almendros, P., *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 226. b) Alcaide, B.; Almendros, P., *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1921-1949. c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M., *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1837-1872. d) Desmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M.; Krishnaswamy, D.; Govande, V. V.; Shinkre, B. A.; Jayanthi, A., *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1889-1920.

<sup>4</sup> Ver por ejemplo: a) Miskolczi, I.; Sztaricskai, F.; Herczegh, P.; Bogner, R.; Koczka, I., *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1273. b) Wagle, D. R.; Garai, G.; Chiang, J.; Monteleone, M. G.; Kurys, B. E.; Strohmeier, T. W.; Hedge, V. R.; Manhas, M. S.; Bose, A. K., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4227-4236. c) Borer, B. C.; Balogh, D. W., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1039. d) Gunda, T. E.; Sztaricskai, F., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7985-7988.

<sup>5</sup> Sobre del uso de carbohidratos en la síntesis asimétrica de  $\beta$ -lactamas a través de la reacción de Staudinger, ver: a) Manhas, M. S.; van der Veen, J. M.; Wagle, D. R.; Hedge, V. R.; Sari, S. S.; Kosarych, Z.; Ghosh, M.; Krishnan, L., *Indian J. Chem. Sect B* **1986**, *25B*, 1095. b) Bose, K.; Hedge, V. R.; Wagle, D. R.; Bari, S. S.; Manhas, M. S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 161. c) Barton, D. H. R.; Gateau-Olesker, A.; Anaya-Mateos, J.; Cleophax, J.; Gero, S. D.; Chiaroni, A.; Riche, C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 3211. d) Georg, G. I.; Mashava, P. M.; Akgün, E.; Milstead, M. W., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3151; *ibid.* Georg, G. I.; Akgün, E.; Mashava, P. M.; Milstead, M.; Ping, H.; Wu, Z.; Van der Velde, D.; Takusagawa, F., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2111. e) Saito, S.; Ishikawa, T.; Morikawa, T., *Synlett* **1993**, 139-140. f) Banik,

en esta reacción tiene escasos antecedentes.

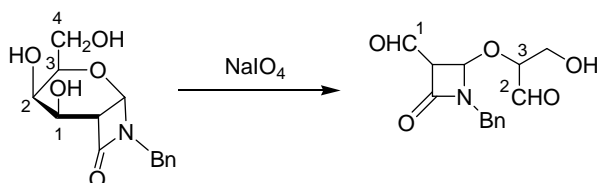
Los primeros que se han encontrado se deben a Chmielewski *et al.*, que describen la adición [2+2] a alta presión de *p*-tosilisocianatos para una amplia variedad de glicales 3-sustituídos (Esquema 31), obteniendo en todos los casos una diastereoselectividad total.<sup>6</sup> También los mismos autores llevan a cabo experiencias con tricloroacetilisocianato, obteniéndose otros productos además de las esperadas  $\beta$ -lactamas.<sup>7</sup> En estos últimos casos se llevó a cabo la eliminación del auxiliar quiral por eliminación glicólica de la agrupación diol vecinal mediante tratamiento con NaIO<sub>4</sub> en MeOH/H<sub>2</sub>O (Esquema 32).<sup>7b</sup>



**Esquema 31**

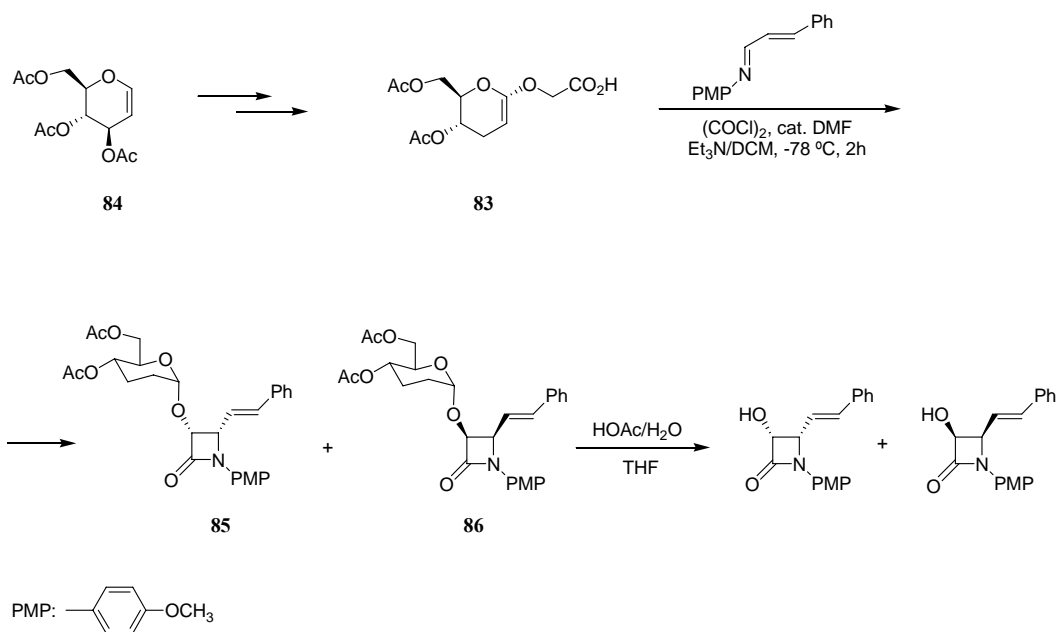
B. K.; Manhas, M. S.; Bose, A. K., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 307-309. g) Hernando, J. I. M.; Laso, N. M.; Anaya, J.; Gero, S. D.; Grande, M., *Synlett* **1997**, 281-282. h) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Esnal, A.; Landa, A.; Miranda, J. I.; Linden, A., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5838. i) Anaya, J.; Geron, S. D.; Grande, M.; Hernando, J. I. M.; Laso, N. M., *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 837-850. j) Storz, T.; Bernet, B.; Vasella, A., *Helv. Chim. Acta.* **1999**, *82*, 2380. k) Arun, M.; Joshi, S. N.; Puranik, V. G.; Bhawal, B. M.; Deshmukh, A. R. A. S., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2309-2316. l) Jarrahpour, A. A.; Shekarriz, M.; Taslimi, A., *Molecules* **2004**, *9*, 29-38.

<sup>6</sup> Chmielewski, M.; Kałuzna, Z.; Bełzecki, C.; Sałański, P.; Jurczak, J., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4797-4800.  
<sup>7</sup> a) Chmielewski, M.; Kałuzna, Z., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2395. b) Chmielewski, M.; Kałuzna, Z.; Abramski, W.; Bełzecki, C., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3035-3038. c) Chmielewski, M.; Kałuzna, Z.; Abramski, W.; Grodner, J.; Bełzecki, C.; Sedmera, P., *Tetrahedron* **1989**, 227-232.



Esquema 32

Por otra parte, Borer *et al.*<sup>4c</sup> han sintetizado el ácido quiral **83** derivado de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (**84**) como precursor ceténico para la síntesis diastereoselectiva de Staudinger de las *cis*- $\beta$ -lactamas **85** y **86** (Esquema 33), obteniéndolas en una proporción de 70:30, respectivamente. Posteriormente llevan a cabo la eliminación del auxiliar quiral por tratamiento con una mezcla THF/ $\text{H}_2\text{O}$ / $\text{HOAc}$  4:1:1.



Esquema 33

## 2.2 La reacción de Staudinger. Antecedentes y mecanismo

Entre los numerosos procedimientos de obtención de  $\beta$ -lactamas,<sup>8,9,10</sup> la reacción de Staudinger es uno de métodos más versátiles y utilizados.<sup>11</sup> Descrita por primera vez por Staudinger<sup>12</sup> en 1907 al hacer reaccionar difenilcetena con bencilidenanilina a 200 °C, esta reacción constituye un campo de activa investigación debido a cierto número de problemas relacionados tanto con el control de la estereoquímica como sobre la generalidad del proceso, y que aún no han sido resueltos.

La reacción de Staudinger consiste en una reacción de cicloadición [2+2] de una imina y una cetena (Esquema 34). Generalmente, esta última se genera *in situ* a partir de un cloruro de ácido o similar en presencia de aminas terciarias,<sup>11,12,13</sup> térmicamente,<sup>14</sup> o de forma fotoquímica a partir de carbenos metálicos.<sup>15</sup>

<sup>8</sup> Para revisiones generales, ver: a) Koppel, G. A., “*Small Ring Heterocycles*”, vol. 42; Ed.: A. Hassner, Wiley, New York, **1983**, p. 219-441. b) Backes, J., *Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Band E16B; Eds: E. Muller, O. Bayer; Thieme, Stuttgart, **1991**, p. 31. c) DeKimpe, N., “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry IP*”, vol. 1B; Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, A. Padwa; Pergamon, Oxford, **1996**, p. 507. d) Singh, G. S., *Tetrahedron* **2003**, 59, 7631-7649.

<sup>9</sup> Para revisiones recientes de la síntesis asimétrica de  $\beta$ -lactamas, ver: a) Thomas, R. C., “*Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*”; Lukacs, G.; Ohno, M., Ed.; Springer-Verlag, Berlin, **1990**, 533-564. b) Ghosez, L.; Marchand-Brynaert, J., “*Comprehensive Organic Synthesis*”, 5 (Eds.: B. Trost, I. Fleming), Pergamon Oxford, **1991**, p.85. c) Ternansky, R. J.; Morin, J. M., “*The Organic Chemistry of  $\beta$ -lactams*”; Georg, G. I., Ed.; Verlag Chemie: New York, **1993**, pp 257-293.

<sup>10</sup> Para la revisión de síntesis de  $\beta$ -lactamas en condiciones catalíticas ver: Magriotis, P. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4377-4379. Otras referencias: a) Townes, J. A.; Evans, M.; Queffelec, J.; Taylor, S. J.; Morken, J. P., *Org. Lett.* **2002**, 4, 2537. b) Shintani, R.; Fu, G. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4082-4085.

<sup>11</sup> Para revisiones de la reacción de Staudinger asimétrica, ver: a) Cooper, R. D. G.; Daugherty, B. W.; Boyd, D. B., *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 485-492. b) Van der Steen, F. H.; Van Koten, G., *Tetrahedron* **1991**, 47, 7503-7524. c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiari, M., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223-3235 y referencias 1d, 2c, 8d.

<sup>12</sup> Staudinger, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51.

<sup>13</sup> a) Evans, D. A.; Sjoegren, E. B., *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3783-3786. b) Evans, D. A.; Sjoegren, E. B., *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3787.

<sup>14</sup> Moore, H. W.; Hugues, G.; Srinivasachar, K.; Fernández, M.; Nguyen, N. V.; Schoon, D.; Tranne, A., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4231.

<sup>15</sup> a) Hegedus, L. S.; McGuire, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5538-5540. b) Hegedus, L. S.; Imwinkelried,





Esquema 34

El mecanismo general es el que se muestra en el Esquema 35. Aunque los aspectos estereoquímicos de la reacción de Staudinger están todavía bajo discusión y se han propuesto otras posibles vías de reacción,<sup>16,17</sup> la más comúnmente aceptada implica un mecanismo no concertado en dos etapas.<sup>15c,18</sup> Así, la reacción entre el cloruro de ácido y la imina se considera que transcurre por formación *in situ* de la cetena **87** a partir del cloruro de ácido precursor en condiciones básicas. A continuación dicha cetena interacciona con la imina **88** con formación del enlace N<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> para dar el intermedio zwitteriónico **89**, que posteriormente sufre un cierre conrotatorio de anillo para formar el enlace C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, dando como resultado el anillo de  $\beta$ -lactama **90**. Esta última etapa parece ser el paso determinante de la velocidad de reacción.<sup>19</sup> Esta propuesta mecanística viene apoyada, además de por estudios experimentales,<sup>14,20</sup> por la detección mediante espectroscopía infrarroja del intermedio zwitteriónico **89** en reacciones térmicas de cetenas e iminas,<sup>21</sup> así como por un análisis cinético detallado

---

R.; Alarid-Sargent, M.; Dvorak, D.; Satoh, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1109-1117. c) Hegedus, L. S.; Montgomery, J.; Narukawa, Y.; Snustad, D. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5784-5791. d) Doyle, M. P.; Kalinin, A. V., *Synlett* **1995**, 1075. e) Hegedus, L. S., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4105-4128. f) Lawlor, M. D.; Lee, T. W.; Danheiser, R. L., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4375.

<sup>16</sup> a) Holden, K. G., "Total Synthesis of Penicillins, Cephalosporin and Their Nuclear Analogs"; Morin, R. B., Gorman, M., Eds.; Academic Press: New York, **1982**; Vol. 2. pp. 99-164.

<sup>17</sup> a) Bose, A. K.; Chiang, Y. H.; Manhas, M. S., *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4091. b) Doyle, T. W.; Belleau, B.; Lum, B. -Y.; Ferrari, C. F.; Cunningham, M. P., *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 468. c) Just, G.; Hakimelahi, G. H.; Ugolini, A.; Zamboni, R., *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 113. d) Just, G.; Ugolini, A.; Zamboni, R., *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 117.

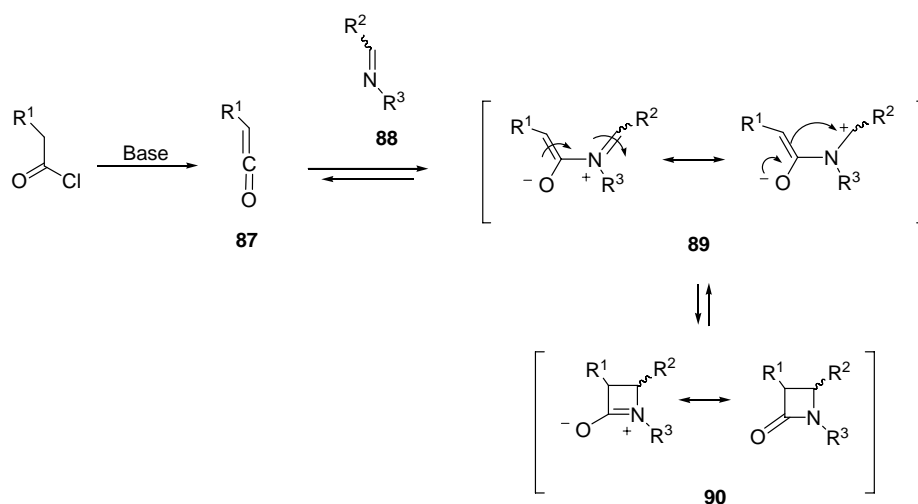
<sup>18</sup> Durán, F.; Ghosez, L.; *Tetrahedron Lett.* **1970**, 245.

<sup>19</sup> Sordo, J. A.; González, J.; Sordo, T. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6249-6251.

<sup>20</sup> Brandy, W. T.; Gu, Y. Q., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2838.

<sup>21</sup> Pacansky, J.; Chang, J. S.; Brown, D. W.; Schwarz, W., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2233.

con espectroscopía FT-IR a baja temperatura<sup>22</sup> y por estudios teóricos tanto a nivel *ab initio*<sup>19</sup> como semiempírico.<sup>23</sup>



Esquema 35

Son posibles diferentes estados de transición teniendo en cuenta la asimetría de la cetena, la geometría inicial *E* o *Z* de la imina y la forma de aproximación entre ambas (*endo* o *exo*).<sup>23,24</sup> Los estudios computacionales llevados a cabo por Cossío *et al.*<sup>24</sup> sugieren además que el control de la estereoselectividad en la reacción de Staudinger para formar los dos posibles isómeros *cis* o *trans* depende de la segunda etapa de reacción, es decir, del cierre conrotatorio de anillo.

Como resumen de la estereoquímica observada en la reacción de Staudinger se pueden sacar las siguientes conclusiones:

<sup>22</sup> Lynch, J. E.; Riseman, S. M.; Laswell, W. L.; Tschaen, D. M.; Volante, R.; Smith, G. B.; Shinkai, I., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3792.

<sup>23</sup> Cossío, F. P.; Ugalde, J. M.; López, X.; Lecea, B.; Palomo, C., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 995-1004.

<sup>24</sup> Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Lecea, B.; Ugalde, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2085-2093.

- a) La formación de *cis* y *trans*- $\beta$ -lactamas depende de la aproximación entre el nitrógeno imínico y el grupo carbonilo (*endo* o *exo*), y de la configuración de la imina inicial.
- b) En general, las iminas con configuración *E* conducen preferentemente a *cis*- $\beta$ -lactamas, mientras que a partir de las de configuración *Z* se obtienen predominantemente los isómeros *trans*.
- c) El exceso enantiomérico de cada una de las parejas *cis/trans* depende del equilibrio entre los dos estados de transición correspondientes al cierre conrotatorio de anillo en el sentido de las agujas del reloj o viceversa.

Estudios recientes de Xu *et al.*<sup>25</sup> han sugerido, no obstante, que la estereoselectividad *cis/trans* en la reacción de Staudinger es el resultado de la competición entre el cierre directo de anillo y la isomerización del intermedio zwitteriónico. Si dicho cierre de anillo es suficientemente rápido, la  $\beta$ -lactama final será *cis*. En caso contrario habrá tiempo suficiente para la isomerización del resto imínico en el intermedio zwitteriónico a su forma estéricamente más estable, dando lugar al producto *trans*.

A pesar de todo lo anteriormente expuesto, los factores que influyen en la estereoselectividad de la reacción de Staudinger son más complejos, ya que hay que tener en cuenta otros condicionantes además de los estructurales considerados. Así, recientemente se ha demostrado,<sup>26a</sup> al contrario de lo que se pensaba anteriormente,<sup>1d,8a</sup> que factores como los disolventes, la presencia de aditivos o el modo de generación de la cetena, no afectan significativamente a la estereoselectividad. Sí afecta sin embargo el orden de adición de los reactivos, ya que la reacción de cloruros de acilo, iminas y aminas terciarias puede transcurrir por tres vías diferentes.<sup>26a</sup> También la temperatura parece influir en la

<sup>25</sup> a) Jiao, L.; Liang, Y.; Xu, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6060-6069.

<sup>26</sup> a) Wang, Y.; Liang, Y.; Jiao, L.; Du, D. -M.; Xu, J., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6983-6990. b) Li, B.; Wang, Y.; Du, D. -M.; Xu, J., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 990-997.

estereoquímica de la reacción,<sup>26b</sup> siendo dicho efecto dependiente de los sustituyentes de la cetena.

### 2.3 Objetivos

Debido a la demanda de productos enantioméricamente puros, el desarrollo de metodologías que lleven a cabo un control efectivo de la quiralidad en la formación del anillo de  $\beta$ -lactama, es uno de los principales objetivos en este campo. En este contexto, el control de la estereoselectividad en la síntesis de  $\beta$ -lactamas a través de la reacción de Staudinger se puede abordar desde las tres posiciones funcionalizables del anillo de  $\beta$ -lactama.<sup>27,28,29,30</sup>

Dentro de la versión asimétrica de la reacción de Staudinger,<sup>11</sup> la inducción asimétrica se ha llevado a cabo mediante el uso de cetenas ópticamente activas,<sup>31,32</sup>

<sup>27</sup> a) Belzecki, C.; Rogalska, E., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 57-58. b) Marchand-Brynaert, J.; Moya-Portuguez, M.; Hubert, I.; Ghosez, L., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 818-819. c) Rogalska, E.; Belzecki, C., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1397-1401. d) Ghosez, L.; Bogdan, S.; Cérésiat, M.; Frydrych, C.; Marchand-Brynaert, J.; Moya-Portuguez, M.; Hubert, I., *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 393.

<sup>28</sup> a) Teutsch, G.; Bonnet, A., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1561. b) Klich, M.; Teutsch, G., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2677. c) Dugat, D.; Just, G.; Sahoo, S., *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 88-93. d) Thomas, R. C., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5239. e) Gunda, T. E.; Vieth, S.; Kövér, K. E.; Sztaricskai, F., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6707-6710. f) Aszodi, J.; Bonnet, A.; Teutsch, G., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *46*, 1579.

<sup>29</sup> Ver por ejemplo ref. 5f y además: a) Just, G.; Liak, T. -J., *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 211. b) Kamiya, T.; Oku, T.; Nakaguchi, O.; Takeno, H.; Hashimoto, M., *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5119. c) Belleau, B.; Tenneson, S. M., *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1605. d) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Van der Veen, J. M.; Bari, S. S.; Wagle, D. R.; Hegde, V. R.; Krishnan, L., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 33. e) Hashiguchi, S.; Maeda, Y.; Kishimoto, S.; Ochiai, M., *Heterocycles* **1986**, *24*, 2273. f) Nakaguchi, O.; Oku, T.; Takeno, H.; Hashimoto, M.; Kamiya, T., *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3985. g) Arrieta, A.; Lecea, B.; Cossío, F. P.; Palomo, C., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3784. h) Farina, V.; Hauck, S. I.; Walker, D. G., *Synlett* **1992**, 761-763. i) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Van der Veen, J. M.; Bari, S. S.; Wagle, D., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4831.

<sup>30</sup> Ver por ejemplo ref. 4c, 5d.

<sup>31</sup> Como ejemplo del empleo de cetenas tipo Evans y Sjögren, ver refs. 2b,c, 13 y además: a) Boger, D. L.; Myers, J. B. Jr., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5385-5390. b) Duczek, W.; Jähnisch, K.; Kunath, A.; Reck, G.;

utilizando bases de Schiff preparadas a partir de aminas quirales<sup>33</sup> o a través de iminas procedentes de aldehídos quirales,<sup>34,35,36,37</sup> siendo esta última una de las mejores metodologías para la síntesis enantioselectiva de  $\beta$ -lactamas, por su alta diastereoselectividad y amplia aplicación.

Por otra parte, también se ha aplicado el concepto de doble inducción asimétrica a la reacción de Staudinger, aunque con éxitos variables.<sup>2b,c,38,39,40</sup>

Como se ha comentado anteriormente, el uso de derivados de carbohidratos como auxiliares quirales en la síntesis de  $\beta$ -lactamas a través de la reacción de Staudinger está bien documentado en la literatura. Sin embargo, el principal problema asociado a esta

---

Winter, G.; Schulz, B., *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 781-787. c) Burwood, M.; Davies, D.; Díaz, I.; Grigg, R.; Molina, P.; Sridharan, V.; Hughes, M., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9053-9056. d) Srirajan, V.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M., *Tetrahedron* **1996**, 52, 5579-5584. e) Alcaide, B.; Polanco, C.; Sierra, M. A., *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2913-2921.

<sup>32</sup> Para ejemplos de cetenas derivadas de aminoácidos, ver ref. 11a y además: a) Ikota, N.; Hanaki, A., *Heterocycles* **1984**, 21, 418. b) Ikota, N.; Shibata, H.; Koga, K., *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 3299. c) Ikota, N., *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 1601.

<sup>33</sup> Ver por ejemplo refs. 11b,c, 29b y además: a) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Vincent, J. E.; Gula, K.; Fernández, I. F., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4075-4081. b) Gunda, T. E.; Sztaricskai, F., *Tetraedron* **1997**, 53, 7985-7988. c) Georg, G. I.; Wu, Z., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 35, 381-384.

<sup>34</sup> Ver por ejemplo, refs. 4b, 5b, 29d y además: a) Hubschwerlen, C.; Schmid, G., *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2206. b) Kurys, B. E.; Strohmeyer, T. W.; Hedge, V. R.; Manhas, M. S.; Bose, A. K., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4227-4236. c) Evans, D. A.; Williams, J. M., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5065-5068. d) Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Kaluza, Z.; Barakat, K. J.; Bose, A. K., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 48, 4831. e) Frazier, J. W.; Staszak, M. A.; Weigel, L. O., *Tetraedron Lett.* **1992**, 33, 857. f) Welch, J. T.; Araki, K.; Kawcki, R.; Wichtowski, J. A., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2454-2462.

<sup>35</sup> Como ejemplo del uso de iminas derivadas de  $\alpha$ -oxialdehídos, ver refs. 4b, 5e, 34a y además: a) Kobayashi, Y.; Takemoto, Y.; Ito, Y.; Terashima, S., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3031. b) Palomo, C.; Cossio, F. P.; Ontoria, J. M.; Odriozola, J. M., *Tetraedron Lett.* **1991**, 32, 3105. c) Kobayashi, Y.; Takemoto, Y.; Kamijo, T.; Harada, H.; Ito, Y.; Terashima, S., *Tetraedron* **1992**, 48, 1853. d) Terashima, S., *Synlett* **1992**, 691-702.

<sup>36</sup> Como ejemplo del uso de iminas derivadas de carbohidratos, ver por ejemplo: a) Brown, A. D.; Colvin, E. W., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5187-5190. b) Wagle, D. R.; Garai, C.; Monteleone, M. G.; Bose, A. K., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1649-1652.

<sup>37</sup> Como ejemplo del uso de iminas derivadas de aminoácidos, ver: a) Palomo, C.; Cossio, F. P.; Cuevas, C., *Tetraedron Lett.* **1991**, 32, 3109. b) Palomo, C.; Cossio, F. P.; Cuevas, C.; Lecea, B.; Mielgo, A.; Román, P.; Luque, A.; Martínez-Ripoll, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9360.

<sup>38</sup> Niu, C.; Petterson, T.; Miller, M. J., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1014-1022.

<sup>39</sup> Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Mielgo, A.; Linden, A., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9186-9195.

<sup>40</sup> a) Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G.; Panunzio, M., *Synlett* **1997**, 1017-1018. b) Martelli, G.; Spunta, G.; Panunzio, M., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6257-6260.

metodología es la eliminación del auxiliar quiral,<sup>41</sup> debido a las condiciones relativamente fuertes necesarias para ello, en algunos casos incompatibles con la estabilidad del anillo de  $\beta$ -lactama. En este sentido, sólo la transformación del azúcar en el correspondiente diol ha sido llevada a cabo con éxito.<sup>42</sup>

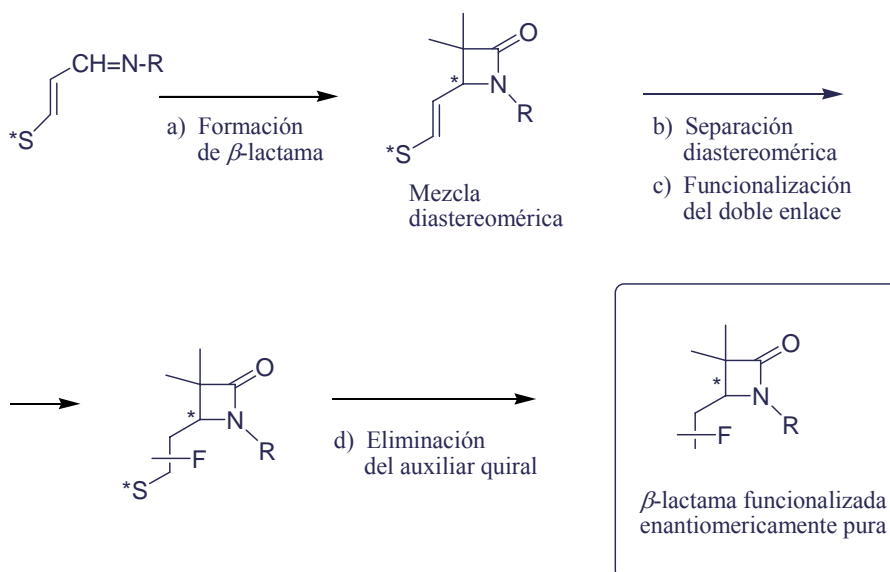
Considerando lo anteriormente expuesto, pensamos que la introducción de una funcionalidad apropiada y sintéticamente útil entre el grupo imino y el resto de azúcar del derivado imínico precursor, podría solucionar el problema de la eliminación del auxiliar quiral. Así, después de la correspondiente separación diastereomérica (Esquema 36) el auxiliar, que no se encontraría unido directamente al anillo de  $\beta$ -lactama, podría transformarse (etapa c) o eliminarse bajo condiciones suaves compatibles con la estabilidad del anillo (etapa d). De acuerdo con esta aproximación general, la introducción de un doble enlace constituye una atractiva posibilidad. Teniendo en cuenta la distancia entre el auxiliar quiral y el grupo imino, cabe esperar niveles de diastereoselectividad bajos, pero el método será de interés si se consigue una separación apropiada de la mezcla diastereomérica.

Con objeto de optimizar la selectividad de estos procesos, hemos planificado también experiencias de doble inducción asimétrica. Así, proyectamos la introducción de un nuevo centro estereogénico a través de la sustitución en el nitrógeno imínico por un resto quiral.

---

<sup>41</sup> Ver por ejemplo ref. 5i.

<sup>42</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 41-46 y referencias citadas en el mismo.



Esquema 36

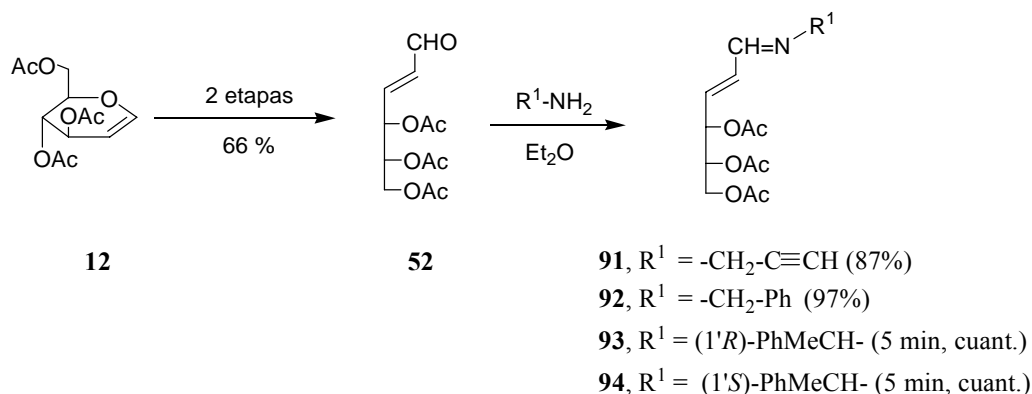
## 2.4 Resultados

### 2.4.1 Preparación de iminas

Siguiendo el planteamiento sintético propuesto en el esquema anterior, abordamos la preparación de iminas quirales según el Esquema 37; el aldehído **52**, fácilmente accesible a partir de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal<sup>43a</sup> en sólo dos etapas, se transformó en las iminas **91**<sup>43b</sup> y **92**<sup>44</sup> por reacción con propargilamina y bencilamina, respectivamente. Teniendo en cuenta

<sup>43</sup> a) González, F.; Lesage, S.; Perlin, A. S., *Carbohydr. Res.* **1975**, *42*, 267-274. b) Areces, P.; Durán, M. A.; Plumet, J.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3506.

<sup>44</sup> Román, E.; Serrano, J. A.; Cuéllar, M. E.; Marfil, A.; Galbis, J. A., *J. Carbohydrate Chem.* **1992**, *11*, 1-19.



Esquema 37

que las  $\beta$ -lactamas *N*-desprotegidas son importantes intermedios sintéticos para una gran variedad de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, así como otros compuestos de importancia biológica, hemos escogido los grupos bencilo y propargilo para estas sustituciones sobre el nitrógeno, ya que pueden ser eliminados en una única etapa,<sup>45</sup> especialmente el primero,<sup>46,47</sup> después de la formación de la correspondiente  $\beta$ -lactama.

Análogamente se han preparado las nuevas iminas quirales **93** y **94** por tratamiento con (*R*)-1-feniletilamina y (*S*)-1-feniletilamina, respectivamente, en ambos casos con rendimiento cuantitativo. Todas las iminas sintetizadas (**91-94**) se obtuvieron como isómeros *E* cromatográficamente puros y con unos rendimientos globales de ~ 60% para las tres etapas, aunque resultaron ser compuestos inestables, por lo que se utilizaron inmediatamente en la etapa posterior sin purificación alguna.

<sup>45</sup> Ver por ejemplo referencias 11a, 31e, 35a y además: a) Georg, G. I.; Kant, J.; He, P.; Ly, A. M.; Lampe, L., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2409. b) Georg, G. I.; He, P.; Kant, J.; Mudd, J., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 31451. c) Georg, G. I.; Kant, J.; He, P.; Wu, Z. -J., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5771-5778. d) Takusagawa, F., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2111.

<sup>46</sup> Para referencias de eliminación del grupo bencilo, ver: a) Huffman, W. F.; Holden, K. G.; Buckley, T. F.; Gleason, J. G.; Wu, L., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2352. b) Kishimoto, S.; Sendai, M.; Tomimoto, M.; Hashiguchi, S.; Matsuo, R.; Ochiai, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 2646. c) Aszodi, J.; Bonnet, A.; Teutsch, G., *Tetrahedron* **1990**, 46, 1579.

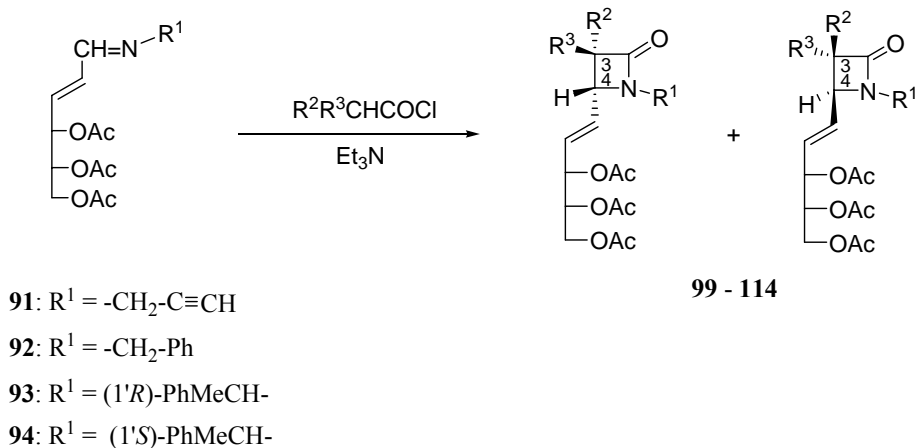
<sup>47</sup> Para referencias de la eliminación reductiva del grupo bencilo, ver referencia 13a y 28d.



Las nuevas iminas **93** y **94** han sido caracterizadas por sus constantes físicas y sus estructuras se han asignado en base a sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y EMAR (ver apartados A.2.1 y A.2.2 en Parte Experimental). Así, en sus espectros de IR ha desaparecido la banda correspondiente a la absorción del grupo carbonilo del aldehído de partida, observándose en cambio la banda de absorción del enlace C=N a  $\sim 1655\text{ cm}^{-1}$ . Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN permiten identificar las señales correspondientes al proton imínico H-1 ( $\delta \sim 8,00\text{ ppm}$ , d,  $J_{1,2} \sim 9\text{ Hz}$ ), los olefínicos H-2 y H-3 en disposición *trans* ( $J_{2,3} \sim 15\text{ Hz}$ ), así como los protones correspondientes a la cadena de azúcar. La presencia del resto *N*-1'-feniletilo en **93** y **94** está apoyada por la señal de H-1', que aparece como cuadruplete a  $\delta \sim 4,32\text{ ppm}$ , así como la correspondiente al grupo metilo, que presenta un doblete a  $\delta \sim 1,5\text{ ppm}$ . En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN han sido asignadas igualmente todas las señales, destacando la correspondiente al carbono imínico C-1 a  $\delta \sim 159\text{ ppm}$ .

#### 2.4.2 Síntesis de $\beta$ -lactamas

Abordamos inicialmente la reacción de Staudinger de las iminas quirales **91** y **92** (Esquema 38) con los cloruros de fenoxiacetilo (**95**), difenilacetilo (**96**), *p*-clorofenoxiacetilo (**97**) y benciloxiacetilo (**98**) en presencia de trietilamina, lo que llevó a la formación de las  $\beta$ -lactamas **99-110** como mezclas diastereoméricas con rendimientos de moderados a buenos, aunque con baja selectividad (Tabla 3).



Esquema 38

Tabla 3

Exp.	Productos de partida		Tiempo reacción (h)	$\beta$ -lactamas (prop. diastereom.) <sup>a</sup>	Rto. <sup>b</sup> (%)
	Imina	$R^2R^3CHCOCl$			
1	<b>91</b>	<b>95</b> ( $R^2 = OPh, R^3 = H$ )	4	<b>99, 100</b> (1,4:1)	87
2	<b>91</b>	<b>96</b> ( $R^2 = R^3 = Ph$ )	14	<b>101, 102</b> (1,4:1)	85
3	<b>92</b>	<b>95</b>	6,5	<b>103, 104</b> (1,3:1)	68
4	<b>92</b>	<b>96</b>	12	<b>105, 106</b> (1,31)	95
5	<b>92</b>	<b>97</b> ( $R^2 = p\text{-ClPhO}, R^3 = H$ )	2	<b>107, 108</b> (1,2:1)	95
6	<b>92</b>	<b>98</b> ( $R^2 = OCH_2Ph, R^3 = H$ )	5	<b>109, 110</b> (1,9:1)	58
7	<b>93</b>	<b>95</b>	0,25	<b>111, 112</b> (2,3:1)	86
8	<b>94</b>	<b>95</b>	0,17	<b>113, 114</b> (1,3:1)	91

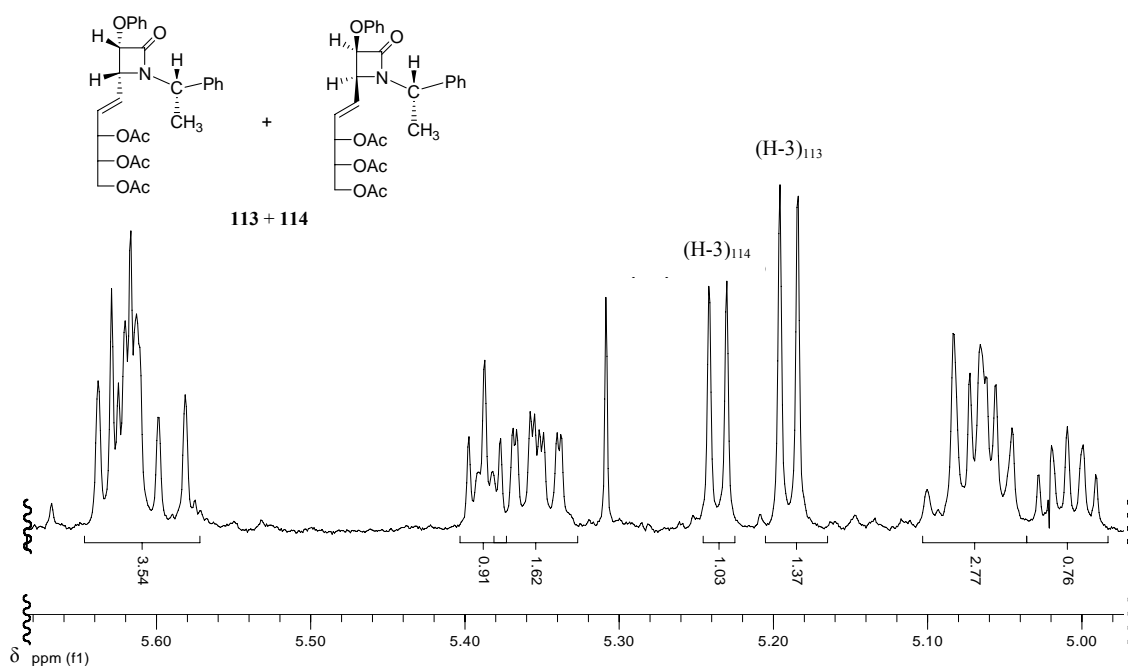
<sup>a</sup> Determinada por  $^1H$ -RMN a partir de la mezcla de reacción

<sup>b</sup> Rendimiento de la mezcla diastereomérica pura después de purificación por cromatografía en columna

La reacción análoga de las iminas quirales **93** y **94** con cloruro de fenoxiacetilo (**95**) condujo a las mezclas de  $\beta$ -lactamas **111-112** y **113-114** con excelentes rendimientos pero

sin una mejora sustancial de la diastereoselectividad. Es de destacar que en estos últimos casos, las reacciones transcurren de forma mucho más rápida que en el caso de las  $\beta$ -lactamas **99-110** (menos de 15 minutos).

Las proporciones entre diastereómeros se han obtenido a partir de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de las mezclas de reacción (señal de H-3); ver por ejemplo el caso de la mezcla **113-114** (Fig. 10).



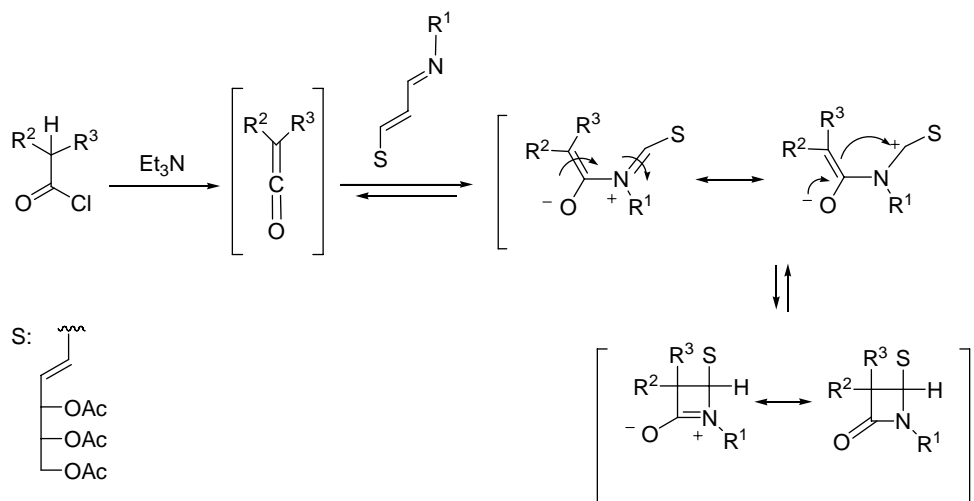
**Figura 10.** Espectro parcial de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla de reacción correspondiente a la síntesis de las  $\beta$ -lactamas **113 + 114**.

Las mezclas de  $\beta$ -lactamas **99-114** se aislaron del crudo de reacción mediante separación cromatográfica (columna rápida, hexano-acetato de etilo 2:1). El posterior aislamiento de los correspondientes isómeros en forma enantioméricamente pura se llevó a

cabo mediante HPLC semipreparativa (hexano-acetato de etilo 50:50, 3 mL/min,  $\lambda = 280$  nm).

Las nuevas  $\beta$ -lactamas **99-114** han sido caracterizadas por sus constantes físicas, y sus estructuras se han asignado en base a sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y EMAR (ver apartados A.2.3-A.2.10 en Parte Experimental). De todas las  $\beta$ -lactamas preparadas, solamente **107**, **109** y **110** resultaron ser cristalinas, aunque no aptas para su estudio cristalográfico. En los espectros infrarrojos de estos compuestos no se observa la banda correspondiente a la vibración de tensión del grupo imino ( $\tilde{\nu}_{\text{C=N}} \sim 1656 \text{ cm}^{-1}$ ) y sin embargo sí la debida al grupo carbonilo del anillo  $\beta$ -lactámico ( $\tilde{\nu}_{\text{C=O}} \sim 1750 \text{ cm}^{-1}$ ). De los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN puede deducirse la configuración *cis* en las  $\beta$ -lactamas **99**, **100**, **103**, **104** y **107-114** por el valor de la constante de acoplamiento entre los protones H-3 y H-4 ( $J_{3,4} \sim 4\text{-}5 \text{ Hz}$ ); se identifican así mismo las señales correspondientes tanto a la cadena de azúcar (H-1', H-2', H-3' y grupos acetato) como al doble enlace *trans* ( $J_{1',2'} \sim 15,6 \text{ Hz}$ ). El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN confirma también la presencia del grupo cetónico del anillo  $\beta$ -lactámico ( $\delta \sim 164 \text{ ppm}$ ), así como del resto de sustituyentes.

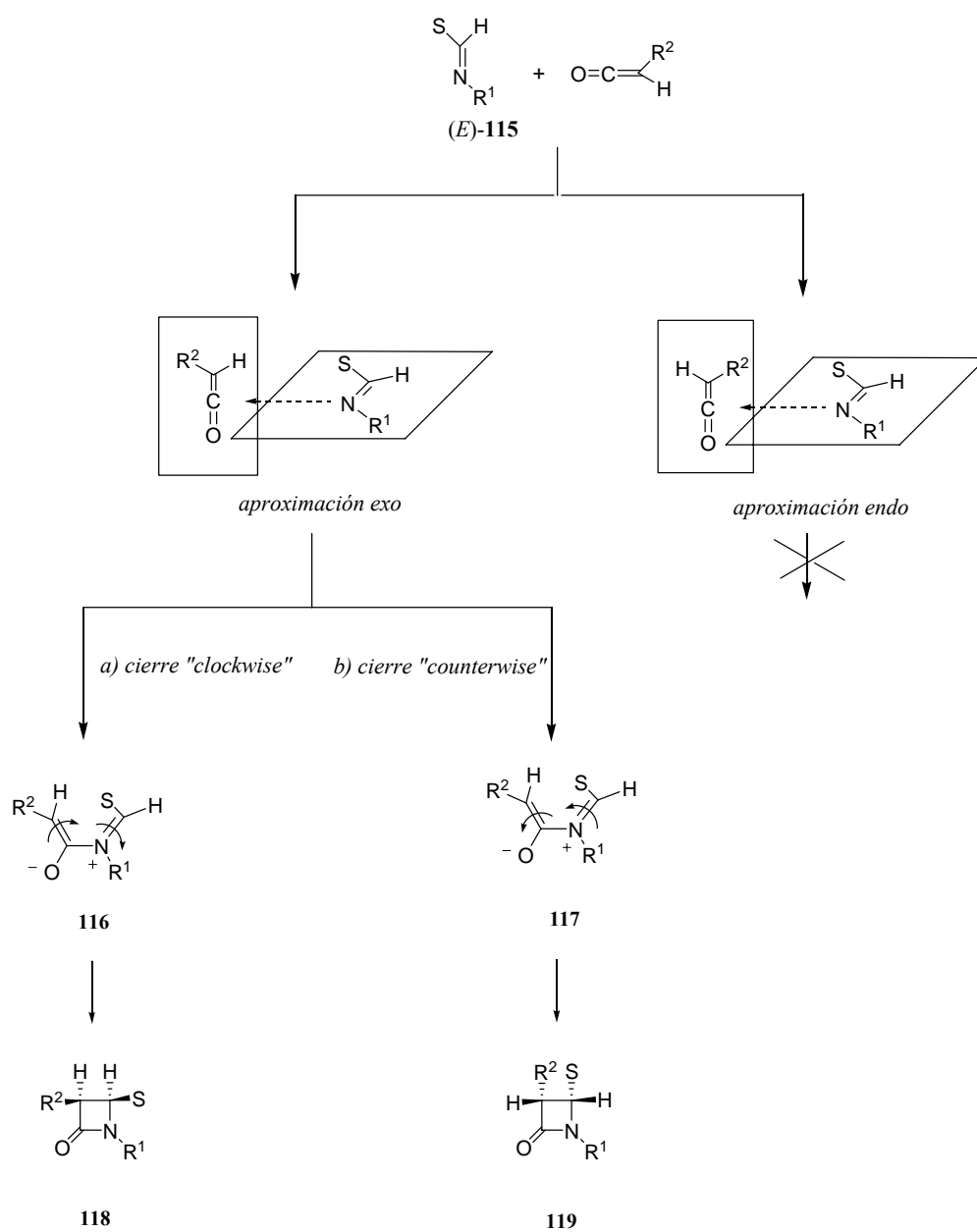
La formación de las  $\beta$ -lactamas obtenidas debe transcurrir de acuerdo con el mecanismo generalmente aceptado (Esquema 39), de forma que la estereoquímica de los productos dependería en primer lugar del tipo de aproximación de los reactivos en la etapa inicial, y en segundo lugar de la forma en que transcurre la ciclación del intermedio.<sup>24</sup> Considerando el caso de la reacción con cetenas asimétricas ( $\text{R}^2 =$  alquiloxi o ariloxi;  $\text{R}^3 = \text{H}$ ), son posibles dos tipos de aproximación (Esquema 40), aunque un ataque *exo* debe resultar más favorecido, ya que será menor el impedimento estérico entre la cadena de azúcar y el sustituyente de la cetena. Por otro lado, en la segunda etapa se pueden contemplar dos



Esquema 39

modos de ciclación, según el sentido de las agujas del reloj (“*clockwise*”) o el opuesto (“*counterclockwise*”). Así, cada una de estas ciclaciones dará lugar a las correspondientes *cis*- $\beta$ -lactamas diastereómeras obtenidas.

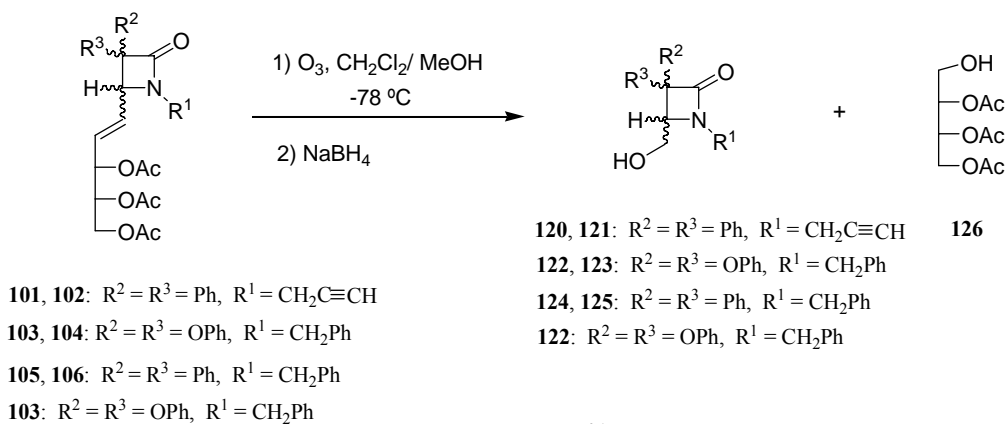
La baja diastereoselectividad observada en las  $\beta$ -lactamas **99-114** puede explicarse por la lejanía del primer centro quiral de la cadena con respecto al centro de reacción. En el caso de las  $\beta$ -lactamas **111-114**, como se recoge en la Tabla 3 (Esquema 38), no se observó la doble inducción asimétrica buscada.



Esquema 40

### 2.4.3 Ozonolisis de $\beta$ -lactamas

Una vez llevada a cabo la síntesis y separación de las  $\beta$ -lactamas enantioméricamente puras **99-114**, y de acuerdo con nuestros objetivos (Esquema 36), abordamos la funcionalización del doble enlace mediante una reacción de ozonolisis (Esquema 41), lo que nos llevaría a la eliminación simultánea del auxiliar quiral. A continuación, la reducción “one-pot” con borohidruro sódico del grupo formilo generado en el proceso de ozonolisis, daría lugar a la correspondiente 4-hidroximetil- $\beta$ -lactama; este tipo de compuestos puede



Esquema 41

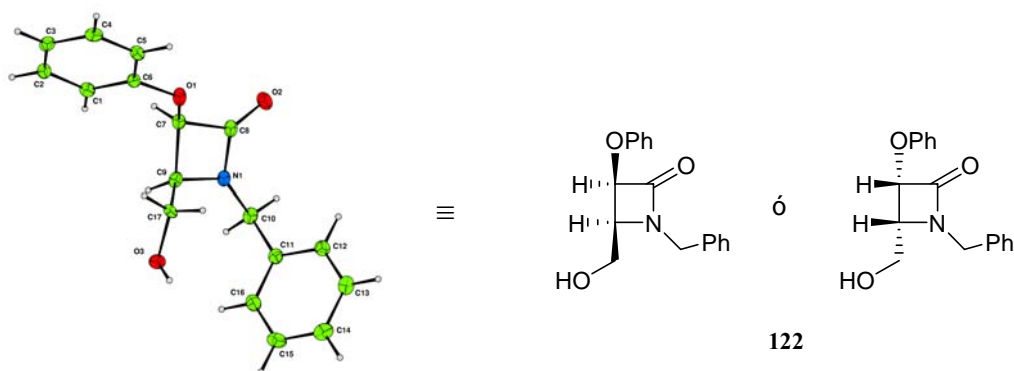
Tabla 4

Exp.	$\beta$ -lactama de partida	4-hidroximetil- $\beta$ -lactama (Rto. total %)	<b>126</b> Rto. (%)
1	<b>101 + 102</b>	<b>120 + 121</b> (25)	13
2	<b>103 + 104</b>	<b>122 + 123</b> (40)	12
3	<b>105 + 106</b>	<b>124 + 125</b> (50)	17
4	<b>103</b>	<b>122</b> (66)	12

considerarse precursor de  $\alpha$ -aminoácidos por apertura del anillo  $\beta$ -lactámico, así como de otros compuestos de estructura análoga y de gran interés por sus propiedades biológicas, como las *esfingosinas*.<sup>48</sup>

Los ensayos iniciales de ozonolisis/reducción se llevaron a cabo con mezclas diastereoméricas de  $\beta$ -lactamas (Tabla 4, experiencias 1-3). En el caso de la mezcla **101** + **102**, los rendimientos resultaron bajos, probablemente a consecuencia de una ozonolisis secundaria sobre el resto propargílico; en los restantes casos (experiencias 2 y 3) los rendimientos totales para las dos etapas fueron aceptables. Una vez optimizado el procedimiento y tomando como modelo la  $\beta$ -lactama diastereoméricamente pura **103**, el proceso de ozonolisis/reducción (experiencia 4) permitió la obtención de la 4-hidroximetil- $\beta$ -lactama **122** enantioméricamente pura (66%). En todos los casos se pudo recuperar el resto de auxiliar quiral, el alditol **126**.

La configuración relativa de **122** se pudo determinar mediante análisis cristalográfico de rayos X (Fig. 11), el cual confirma la disposición *cis* de los sustituyentes del anillo en C-3 y C-4.



**Figura 11.** Diagrama ORTEP de **122**

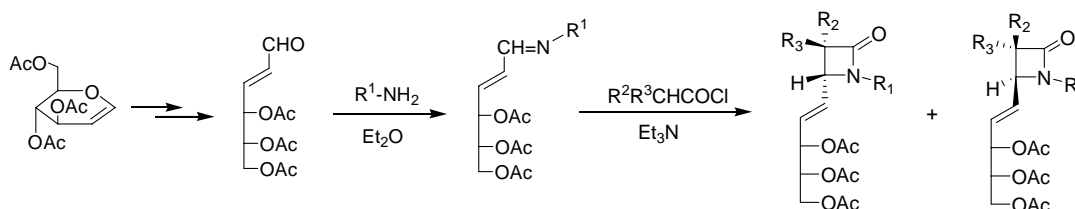
<sup>48</sup> Kale, A. S.; Sakle, P. S.; Gumaste, V. K.; Rakeeb, A.; Deshmukh, A. S., *Synthesis* **2007**, *17*, 2631-2636.



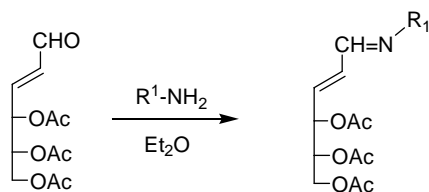
Las mezclas de enantiómeros **120 + 121** y **124 + 125**, así como la  $\beta$ -lactama pura **122**, han sido caracterizadas por sus datos espectrocópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y EMAR (ver apdos. A.2.11-A.2.13 en Parte Experimental), los cuales están de acuerdo con las estructuras asignadas. Así, la absorción en el infrarrojo muestra bandas debidas a la presencia de grupos hidroxilo ( $\tilde{\nu}_{\text{O-H}} \sim 3450 \text{ cm}^{-1}$ ) y carbonilo lactámico ( $\tilde{\nu}_{\text{C=O}} \sim 1740 \text{ cm}^{-1}$ ); el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN confirma por su parte la eliminación del auxiliar quiral por la desaparición de las señales debidas a la cadena de azúcar y la aparición de una señal a  $\delta \sim 3,65$  ppm, correspondiente a 2 protones, que asignamos al grupo hidroximetileno sobre C-4; igualmente, el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN está de acuerdo con la eliminación del resto de carbohidrato y su sustitución por el grupo hidroximetileno.

## 2.5 Conclusiones

**1<sup>a</sup>.**- Se presenta un nuevo concepto del uso de carbohidratos y más concretamente de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados derivados de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicales, como auxiliares quirales en la química de  $\beta$ -lactamas. Así, se describe una nueva metodología para la síntesis de  $\beta$ -lactamas ópticamente puras con un auxiliar quiral capaz de ser apropiadamente funcionalizado, posibilitando diversas transformaciones sintéticas posteriores. La ruta sintética propuesta resulta fácil de llevar a cabo y parte de sustratos convenientemente accesibles.



**2<sup>a</sup>.**- Se describen las nuevas iminas quirales **93** y **94** por reacción del aldehído **52** con (*R*)-1-feniletilamina y (*S*)-1-feniletilamina, respectivamente, obteniéndose ambas con rendimiento cuantitativo y como isómeros *E* cromatográficamente puros.

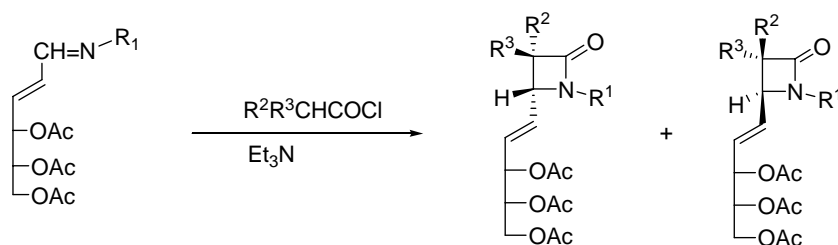


**52**

**93**,  $R^1 = (1'R)\text{-PhMeCH-}$  (5 min, cuant.)

**94**,  $R^1 = (1'S)\text{-PhMeCH-}$  (5 min, cuant.)

3<sup>a</sup>.- La reacción de las iminas **91-94** con diversos cloruros de acilo permite obtener selectivamente y con buenos rendimientos las *cis*- $\beta$ -lactamas **99-114**, aisladas en forma enantioméricamente pura.



**91:**  $R^1 = \text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$

**92:**  $R^1 = \text{CH}_2\text{-Ph}$

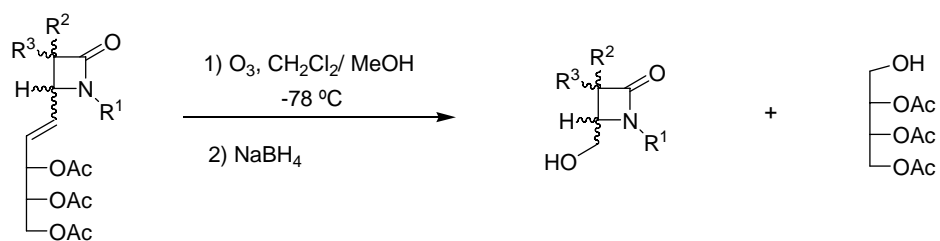
**93:**  $R^1 = (1'R)\text{-PhMeCH}$

**94:**  $R^1 = (1'S)\text{-PhMeCH}$

**99 - 114**

La selectividad de estos procesos, referida a los isómeros *cis* obtenidos, resultó baja, debido probablemente a la distancia del primer centro quiral de la cadena respecto del centro de reacción. Por otro lado, las experiencias de doble inducción asimétrica llevadas a cabo en la síntesis de las  $\beta$ -lactamas **111-114** no condujeron a una mejora sustancial de la selectividad.

4<sup>a</sup>.- El proceso de ozonólisis/reducción de las  $\beta$ -lactamas obtenidas demuestra ser una buena metodología para la eliminación del auxiliar quiral, permitiendo así la obtención de 4-hidroximetil- $\beta$ -lactamas.



## B. Butano-2,3-diacetales (BDA) del gliceraldehído como auxiliares quirales

### *Antecedentes generales*

El desarrollo de armazones quirales para la síntesis asimétrica de productos naturales y otros compuestos biológicamente activos ha sido objeto de intensa investigación durante años.<sup>1</sup> Así mismo, la construcción enantioselectiva de  $\alpha$ -hidroxiácidos y 1,2-dioles constituye un área interesante de investigación, no sólo por su importancia en la síntesis de compuestos biológicamente activos, sino por su utilidad como armazones moleculares para la preparación de productos naturales.

Aunque los 1,2-diacetales están descritos en la literatura desde 1938,<sup>2</sup> no ha sido hasta fechas recientes cuando se han utilizado en rutas sintéticas. Los 1,2-diacetales cíclicos, además de ser fácilmente accesibles,<sup>3</sup> presentan una rigidez estructural que genera numerosas ventajas en síntesis.<sup>4</sup> Este tipo de compuestos pueden utilizarse para la protección quimio- y enantioselectiva de  $\alpha$ -hidroxiácidos y 1,2-dioles, en métodos de desimetrización y reconocimiento enantiotópico, en aplicaciones de memoria quiral, control de la reactividad en la síntesis de oligosacáridos, así como compuestos modelo, auxiliares quirales o

---

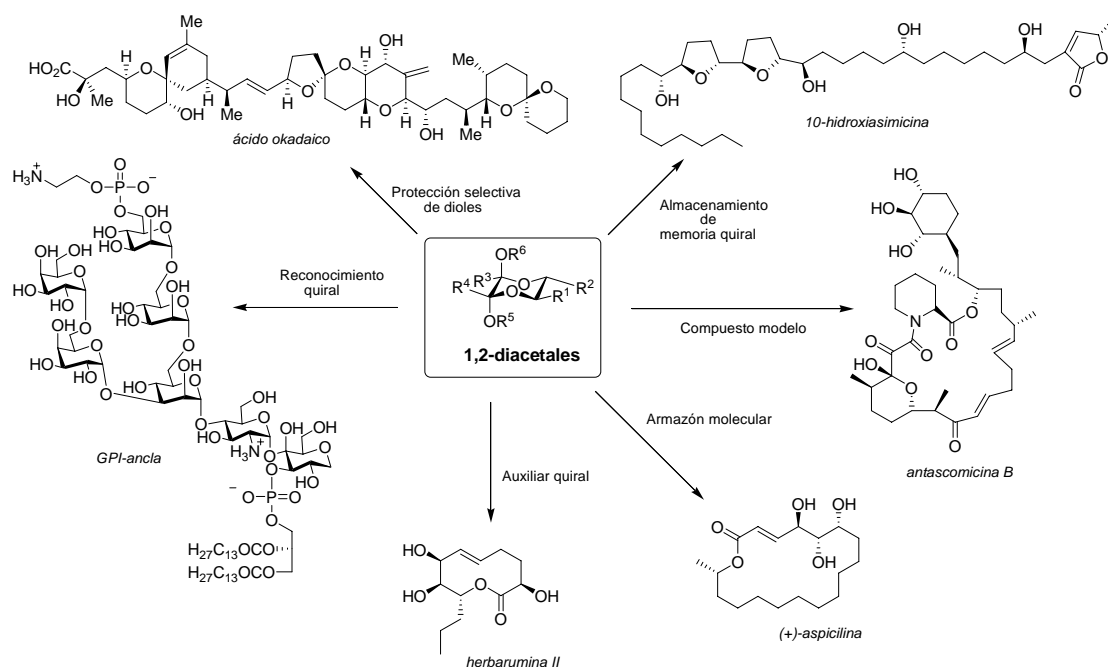
<sup>1</sup> Para una revisión del tema, ver por ejemplo: "Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach"; Hanessian, S., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1983**.

<sup>2</sup> Böeseken, J.; Tellegen, F., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1938**, 133.

<sup>3</sup> Para una revisión sobre la síntesis de 1,2-diacetales, ver por ejemplo: Ley, S. V.; Baeschlin, D. K.; Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ince, S. J.; Priepke, H. W. M.; Reynolds, D. J., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 53-80.

<sup>4</sup> Ver por ejemplo: a) Berens, U.; Leckel, D.; Oepen, S. C., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8204. b) Grubb, L. M.; Dowdy, A. L.; Blanchette, H. S.; Friestad, G. K.; Branchaud, B. P., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2691.

armazones moleculares (Esquema 42).<sup>5</sup> Los derivados 1,2-diacetálicos cíclicos son además con frecuencia más estables que los correspondientes acetónidos y dan lugar a productos más cristalinos.



Esquema 42

Teniendo en cuenta la estructura de los 1,2-diacetales cíclicos, son de esperar diferencias tanto en la reactividad como la posibilidad de procesos facialmente selectivos. Así, las reacciones que involucran a este tipo de compuestos se verán influenciadas por efectos torsionales como el efecto anomérico (o *exo*-anomérico) o la disposición ecuatorial

<sup>5</sup> Para revisiones sobre las aplicaciones sintéticas de los 1,2-diacetales, ver ref. 3 y además: a) Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Grice, P., *NATO Science Series (II, Mathematics, Physics and Chemistry)* **2003**, 129, 235-244. b) Ley, S. V.; Polara, A., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5943-5959 y referencias allí citadas.

favorecida de los sustituyentes. También hay que considerar la influencia del almacenamiento de información quiral debido a la existencia de otros centros quirales en la unidad acetálica. Este tipo de estructuras son aptas para introducir sustituyentes adecuados para posteriores transformaciones. Además, si se consideran como productos resultantes de la protección de 1,2-dioles, la eliminación del grupo protector puede abordarse fácilmente al final de la secuencia sintética mediante tratamiento con ácido trifluoroacético acuoso.<sup>6</sup> Por último, otras ventajas adicionales son sus características espectroscópicas de RMN, ya que facilitan el control de la reacción y el análisis de los productos.

El control de la regio- y estereoselectividad mediante el uso de 1,2-diacetales se ha aplicado a una gran variedad de reacciones.<sup>5</sup> Así, podemos citar por ejemplo la influencia de estos diacetales *trans*-diaxiales sobre ciclaciones *endo/exo* intramoleculares nitrona-alqueno (INAC),<sup>7</sup> como catalizadores en reacciones de epoxidación<sup>8</sup> o en alquilaciones estereoselectivas.<sup>9</sup> También los 1,2-diacetales son excelentes grupo estereodirectores para reacciones aldólicas.<sup>9b,10</sup>

La preparación a gran escala de armazones moleculares de tres carbonos altamente oxigenados, estables y en su forma enantioméricamente pura, ha planteado problemas durante mucho tiempo. En este contexto, se ha desarrollado un gran número de derivados 2-sustituidos del gliceraldehído,<sup>11</sup> pero el 2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído **127**, cuyos dos enan-

<sup>6</sup> Douglas, N. L.; Ley, S. V.; Osborn, H. M. I.; Owen, D. R.; Priepke, H. W. M.; Warriner, S. L., *Synlett* **1996**, 793.

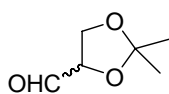
<sup>7</sup> Ver por ejemplo: Shing, T. K. M.; Wong, A. W. F.; Ikeno, T.; Yamada, T., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3253-3263.

<sup>8</sup> a) Shing, T. K. M.; Leung, G. Y. C.; Luk, T., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7279-7289. b) Shing, T. K. M.; Luk, T.; Lee, C. M., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6621.

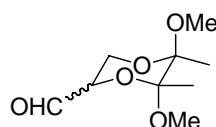
<sup>9</sup> Ver por ejemplo: a) Ley, S. V.; Trapella, C., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4553. b) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4097. c) Burke, A. J.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R., *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2361.

<sup>10</sup> Barros, M. T.; Burke, A. J.; Lou, J. -D.; Maycock, C. D.; Wahnon, J., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7847-7850.

<sup>11</sup> Ver por ejemplo: a) Tanner, D.; Somfai, P., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5985. b) Genot, A.; Florent, J. -C.; Monneret, C., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1057. c) Harada, T.; Nakajima, H.; Ohnishi, T.; Takeuchi, M.; Oku, A., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 720. d) Tse, B.; Blazey, C. M.; Tu, B.; Balkovec, J., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3236. e) Steinreiber, A.; Hellström, H.; Mayer, S. F.; Orru, R. V. A.; Faber, K., *Synlett* **2001**, 111. f)



127



128

tiómeros son accesibles, ha sido con mucho el más usado.<sup>12</sup> Sin embargo este compuesto presenta como desventaja fundamental la dificultad de preparación a gran escala, debido a su tendencia a polimerizar, racemizar y formar hidratos.<sup>13</sup> Posteriormente se han descrito otros armazones moleculares para soslayar estas dificultades,<sup>14</sup> pero ninguno se ha podido considerar una alternativa general a los acetónidos del gliceraldehído hasta el desarrollo por Ley *et al.*<sup>15</sup> de metodologías sintéticamente óptimas con butano-2,3-diacetales (BDA) del gliceraldehído **128**. Estos aldehídos **128** pueden considerarse como equivalentes de los acetónidos **127** pero protegidos como butano-2,3-diacetales. Sin embargo son mucho más estables, pudiéndose almacenar como sólidos cristalinos durante largos períodos de tiempo sin sufrir una descomposición importante. Ambas formas enantioméricas se pueden preparar en gran escala a partir de D-manitol o de ácido ascórbico.<sup>15</sup> Así, junto con sus correspondientes formas de éster y alcohol, constituyen un conjunto de interesantes armazones moleculares para síntesis, sólidos, estables y fácilmente accesibles, por lo que resultan ser una excelente alternativa a los acetónidos equivalentes.

---

Avenoz, A.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M.; Sucunza, D.; Zurbano, M. M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1383.

<sup>12</sup> a) Baer, E.; Fisher, H. O. L., *J. Bio. Chem.* **1939**, *128*, 463. b) Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, S., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 447.

<sup>13</sup> a) Hertel, L. W.; Grossman, C. S.; Kroin, J. S., *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 151. b) Hubschwerlen, C.; Specklin, J. -L.; Higelin, J., *Org. Synth.* **1995**, *72*, 1. c) Schmid, C. R.; Bryant, J. D., *Org. Synth.* **1995**, *72*, 6.

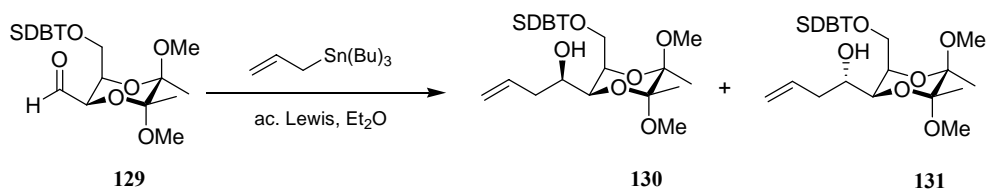
<sup>14</sup> Ver por ejemplo la utilización de derivados del gliceraldehído protegidos como diespirocetales: a) Ley, S. V.; Woods, M.; Zanotti-Gerosa, A., *Synthesis* **1992**, 52. b) Ley, S. V.; Downham, R.; Edwards, P. J.; Innes, J. E.; Woods, M., *Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 365. c) Jäeger, V.; Wehner, V., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 469.

<sup>15</sup> a) Michel, P.; Ley, S. V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3898-3901. b) Michel, P.; Ley, S. V., *Synthesis* **2003**, *10*, 1598-1602. c) Ley, S. V.; Michel, P.; Trapella, C., *Organic Lett.* **2003**, *5*, 4553-4555. d) Ley, S. V.; Michel, P., *Synthesis* **2004**, *1*, 147-150.



Butano-2,3-diacetales (BDA) del gliceraldehído se han utilizado en la síntesis de productos naturales de interés como el potente agente antifúngico *bengazole A*<sup>16</sup> o el antibiótico natural *antascomicina B*.<sup>17</sup>

También es interesante la adición diastereoselectiva de compuestos organometálicos a este tipo de sustratos.<sup>18</sup> Estudios relacionados con la adición de compuestos organolíticos al aldehído **129**<sup>18a</sup> muestran que la selectividad *syn/anti* de la adición es similar a la observada para los diespirocetales de dicho aldehído (Esquema 43).<sup>14</sup> Los resultados obtenidos pueden justificarse considerando que la reacción de activación por el ácido de Lewis transcurre en condiciones de control por quelación.



Esquema 43

Tabla5

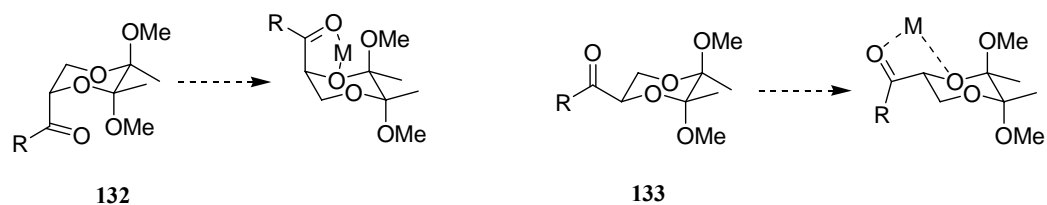
Exp.	Ac. Lewis	Rto. (%)	<b>130</b> / <b>131</b>
1	LiClO <sub>4</sub> (5 M)	70 (de <b>130</b> )	9:1
2	ZnCl <sub>2</sub> (3 eq.)	80 (de <b>131</b> )	1:9

<sup>16</sup> Bull, J. A.; Balskus, E. P.; Horan, R. A. J.; Langner, M.; Ley, S. V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6714.

<sup>17</sup> Fehr, T.; Sanglier, J. J.; Schuler, W.; Gschwind, L.; Ponelle, M.; Schilling, W.; Wioland, C., *Antibiot.* **1996**, *49*, 230.

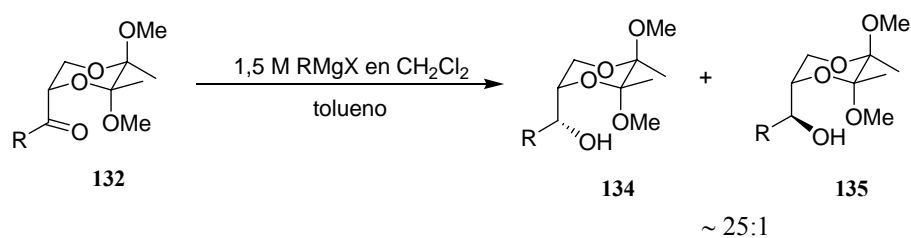
<sup>18</sup> Ver por ejemplo: a) Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ley, S. V., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 123. b) Xue, Z. J.; Chen, P.; Peng, S. Y.; Li, Y. C., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 199-204.

Parece ser que la disposición axial del grupo aldehído en **132** puede mejorar el control ejercido por la quelación frente a la disposición ecuatorial del mismo en **133**, debido al acortamiento de la distancia a los centros quirales del acetal (Esquema 44), y por tanto dar lugar a una mayor diastereoselectividad.



Esquema 44

Así, la adición estereoselectiva de reactivos de Grignard al aldehído **132** transcurre *vía* control por  $\beta$ -quelación,<sup>15a</sup> con la formación del alcohol **134**, con buenos rendimientos y excelente diastereoselectividad en todos los casos (Esquema 45).



Esquema 45

## B.1 BDA-gliceraldehídos como auxiliares quirales en la síntesis de $\beta$ -lactamas

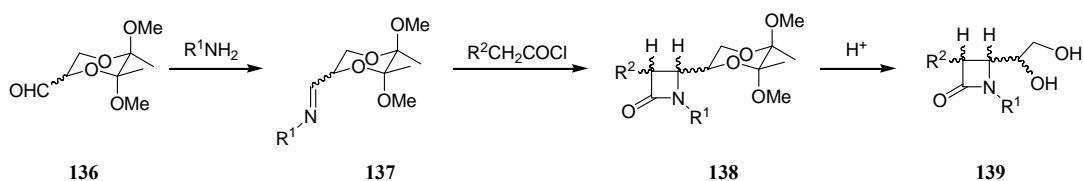
### *Antecedentes. Objetivos*

Continuando el estudio iniciado en este trabajo sobre el uso de carbohidratos como auxiliares quirales en la síntesis de  $\beta$ -lactamas mediante la reacción de Staudinger, se pensó en la utilización de iminas derivadas de BDA-gliceraldehídos como reactivos quirales en dicho proceso. Este tipo de iminas no se ha utilizado hasta el momento como auxiliar quiral, de forma que tanto su reactividad como sus posibles aplicaciones sintéticas permanecen inexploradas.

Así, se decidió abordar el estudio de la inducción quiral en la reacción de formación de  $\beta$ -lactamas con este tipo de sustratos, cambiando la quiralidad en el carbono adyacente a la función imina y/o introduciendo un nuevo resto quiral unido al átomo de nitrógeno. En este contexto, los aldehídos **136**<sup>1</sup> (Esquema 46) podrían ser excelentes materiales de partida en la síntesis de las nuevas iminas quirales **137**, las cuales se harían reaccionar con diferentes cloruros de ácido a través de la reacción de Staudinger para obtener las correspondientes  $\beta$ -lactamas **138**. A continuación, la desprotección del auxiliar quiral de las  $\beta$ -lactamas obtenidas mediante tratamiento ácido daría lugar a las  $\beta$ -lactamas **139**. Si el proceso transcu-

---

<sup>1</sup> a) Michel, P.; Ley, S. V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3898-3901. b) Michel, P.; Ley, S. V., *Synthesis* **2003**, *10*, 1598-1602. c) Ley, S. V.; Michel, P.; Trapella, C., *Organic Lett.* **2003**, *5*, 4553-4555. d) Ley, S. V.; Michel, P., *Synthesis* **2004**, *1*, 147-150.



Esquema 46

re con una selectividad adecuada, constituiría el primer caso de síntesis diastereoselectiva de  $\beta$ -lactamas ópticamente puras con un resto de etilenglicol en la posición C-4 del anillo  $\beta$ -lactámico.  $\beta$ -Lactamas similares a **139** han sido sintetizadas por otros métodos,<sup>2,3,4</sup> y constituyen útiles intermedios en la síntesis de  $\alpha,\beta$ -dihidroxi- $\alpha$ -aminoácidos.<sup>5</sup>

<sup>2</sup> a) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5821-5828. b) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Ponzini, F., *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2397-2402.

<sup>3</sup> Para referencias de la reacción de Staudinger de iminas derivadas del acetónido de *R*- y *S*-gliceraldehído, ver por ejemplo: a) Hubschwerlen, C.; Schmid, G., *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2206-2209. b) Bose, A. K.; Hedge, V. R.; Wagle, D. R.; Bari, S. S.; Manhas, M. S., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 161-163. c) Thomas, T. C., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5239-5243. d) Aszodi, J.; Bonet, A.; Teutsch, G., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *46*, 1579-1583. e) Alcaide, B.; Polanco, C.; Sierra, M. A., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6786-6796. f) Grigg, R.; Thornton-Pett, M.; Xu, J.; Xu, L. H., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 13841-13866.

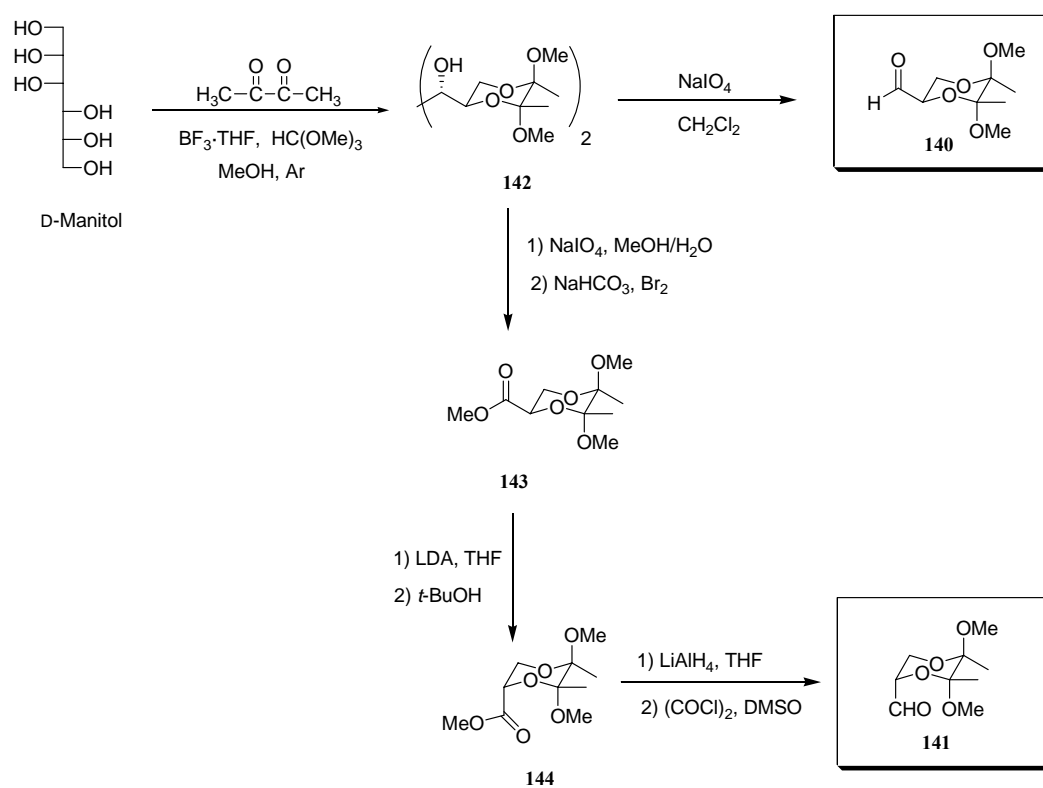
<sup>4</sup> Para referencias de la síntesis de bis  $\beta$ -lactamas mediante la reacción de Staudinger de bis iminas derivadas de 2,3-*O*-isopropiliden-*L*-tartrato ópticamente puro, ver: Jarayaman, M.; Deshmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 932-934.

<sup>5</sup> Palomo, C.; Oiárbide, M.; Landa, A.; Esnal, A.; Linden, A., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4180-4186.

## 1.1 Resultados

### 1.1.1 Síntesis de iminas derivadas de BDA-gliceraldehídos

Los aldehídos **140** y **141** se han sintetizado según los procedimientos optimizados por Ley *et al.*<sup>1</sup> (Esquema 47). Así, la protección de D-manitol con butano-2,3-diona y orto-

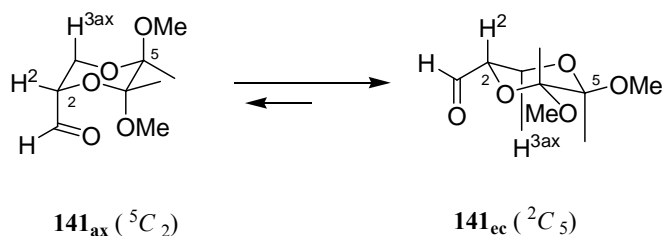


Esquema 47

formato de trimetilo ante una cantidad catalítica de  $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$  genera el diol **142**, cuya ruptura oxidativa con metaperyodato sódico en diclorometano da lugar al aldehído **140** con un rendimiento total del 40%.

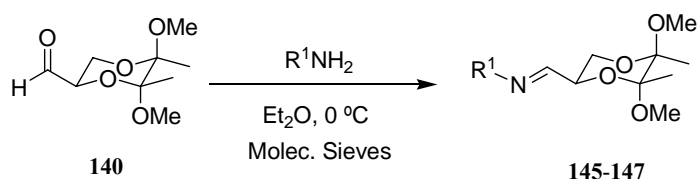
La síntesis del aldehído **141** parte del diol **142**, que se somete a una degradación oxidativa inicial con metaperyodato sódico, y a una posterior oxidación con bromo, obteniéndose el éster **143** como aceite incoloro. El tratamiento de **143** con diisopropilamida de litio (LDA) genera el éster invertido **144**, que tras la reducción con  $\text{LiAlH}_4$  y posterior oxidación con cloruro de oxalilo/DMSO permite aislar el aldehído **141** como sólido cristalino (32%, rto. total de las 4 etapas).

Aunque Ley *et al.* representan la estructura del aldehído **141** exhibiendo una conformación  ${}^5C_2$  (Esquema 48),<sup>1</sup> el análisis exhaustivo del espectro de  ${}^1\text{H}$ -RMN de dicho compuesto revela que el grupo aldehído debe encontrarse en una disposición ecuatorial, como ocurre en la conformación  ${}^2C_5$ . Dicha conformación debe encontrarse más favorecida estéricamente y está de acuerdo con el valor observado de 11 Hz para la constante de acoplamiento  $J_{2,3ax}$ , típico de una disposición *trans*-diaxial entre ambos hidrógenos. Un estudio teórico sobre la estabilidad conformacional de los aldehídos **140** y **141** se detalla más adelante en el apartado B.2.3.1 (pag. 129).



Esquema 48

Una vez sintetizados los aldehídos **140** y **141**, se abordó la síntesis de iminas en condiciones estándar. Así, la reacción de **140** con bencilamina en éter anhidro a 0 °C (Esquema 49, Tabla 6, exp.1) llevó a la correspondiente imina **145** (rto. cuantitativo). Análogamente se prepararon las iminas con un resto quiral sobre el nitrógeno **146** y **147**, por tratamiento de **140** con (*R*)- y (*S*)-1-feniletilamina, respectivamente, también con rendimientos excelentes (exps. 2 y 3). En todos los casos el seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por c.c.f. (hexano-acetato de etilo 1:2).

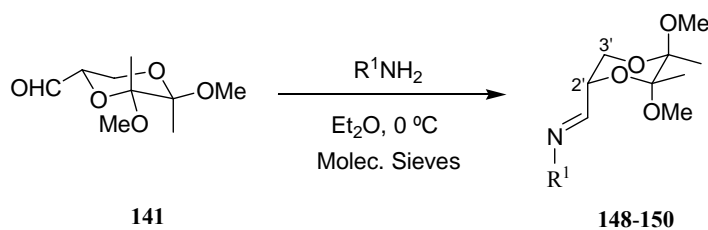


Esquema 49

Tabla 6

Exp.	R <sup>1</sup>	t (min)	Imina	Rto. (%)
1	Bn	5	<b>145</b>	cuant.
2	<i>R</i> -PhMeCH-	15	<b>146</b>	98
3	<i>S</i> -PhMeCH-	15	<b>147</b>	97

Por otra parte, la reacción del aldehído **141** con las mismas aminas y en condiciones análogas (Esquema 50, Tabla 7), condujo a la síntesis de la bencilimina **148** y a las iminas con un resto quiral sobre el nitrógeno **149** y **150**, también con rendimientos excelentes.



Esquema 50

Tabla 7

Exp.	R <sup>1</sup>	t (min)	Imina	Rto. (%)
1	Bn	25	<b>148</b>	cuant.
2	<i>R</i> -PhCHCH <sub>3</sub>	15	<b>149</b>	99
3	<i>S</i> -PhCHCH <sub>3</sub>	15	<b>150</b>	81

Las iminas sintetizadas **145-150** se aislan cromatográficamente puras y como isómeros únicos que presentan cierta inestabilidad, por lo que se utilizan inmediatamente después de su preparación sin purificación previa.

Los compuestos **145-150** han sido caracterizados por sus constantes físicas y sus estructuras se han asignado en base a sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y EMAR (ver apdos. B.1.1-1.6 en Parte Experimental). En los espectros infrarrojos no se observa la banda asignable al grupo carbonilo y sí la debida al grupo imino ( $\tilde{\nu}_{C=N} \sim 1657$  cm<sup>-1</sup>). Por su parte, en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN se identifican las señales asignables al protón imínico ( $\delta \sim 8$  ppm) y a los grupos bencilo (multiplete a  $\delta \sim 7-8$  ppm y singulete a  $\delta \sim 4,5$  ppm), metoxilo (2 singuletes a  $\delta \sim 3,32$  ppm) y metilo (2 singuletes a  $\delta \sim 1,29$  ppm). Así mismo, el espectro de <sup>13</sup>C-RMN muestra como destacable la señal a  $\delta \sim 162$  ppm, asignable al carbono imínico.

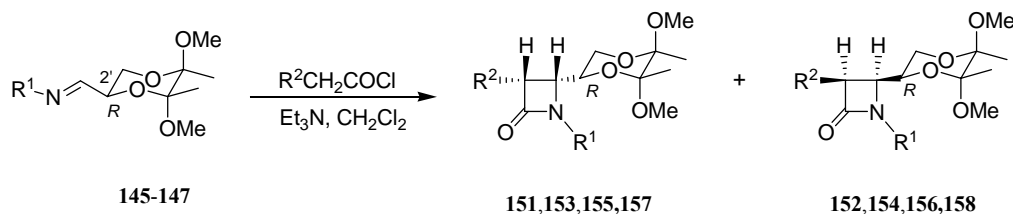
El análisis de las constantes de acoplamiento  $J_{2',3'_{ec}}$  y  $J_{2',3'_{ax}}$  de los espectros de <sup>1</sup>H-



RMN de **148-150** indica que en estos casos las iminas deben adoptar una conformación  $^5C_2$ , en la que el grupo imino se encuentra en disposición axial, ya que tanto  $J_{2',3'ec}$  como  $J_{2',3'ax}$  presentan valores pequeños ( $J_{2',3'ax} = 4,4$  ppm,  $J_{2',3'ec} = 2,4$  ppm) de acuerdo con la disposición “*gauche*” que presentan entre sí estos protones.

### 1.1.2 Síntesis de $\beta$ -lactamas derivadas de BDA-gliceraldehídos

La reacción de Staudinger de las iminas **145-147** (Esquema 51, Tabla 8) con cloruro de fenoxiacetilo y *p*-clorofenoxiacetilo en presencia de trietilamina condujo a las  $\beta$ -lactamas



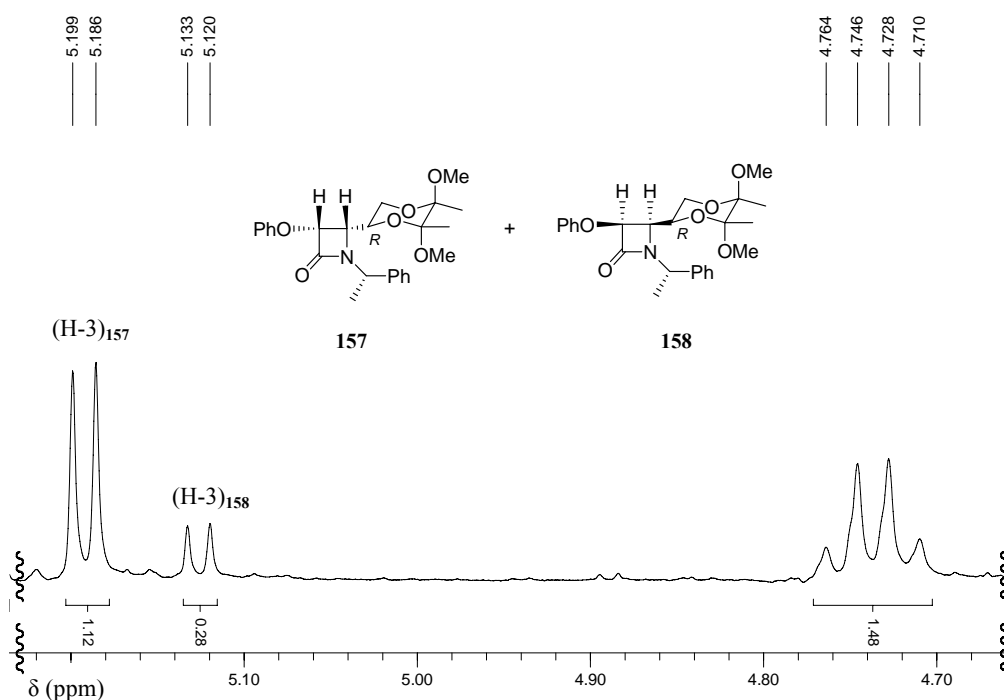
Esquema 51

Tabla 8

Exp.	Imina de partida	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T (°C)	t (min)	$\beta$ -lactama (prop. diastereom.)	Rto. <sup>a</sup> (%)
1	<b>145</b>	Bn	<i>p</i> -ClPhO	-13	1	<b>151, 152</b> (2,2:1)	79
2	<b>145</b>	Bn	PhO	0	1	<b>153, 154</b> (2,4:1)	86
3	<b>146</b>	<i>R</i> -PhMeCH-	PhO	ta	15	<b>155, 156</b> (2,0:1)	63
4	<b>147</b>	<i>S</i> -PhMeCH-	PhO	ta	15	<b>157, 158</b> (4,0:1)	70

<sup>a</sup> Rendimiento de la mezcla de diastereómeros después de purificación por cromatografía en columna

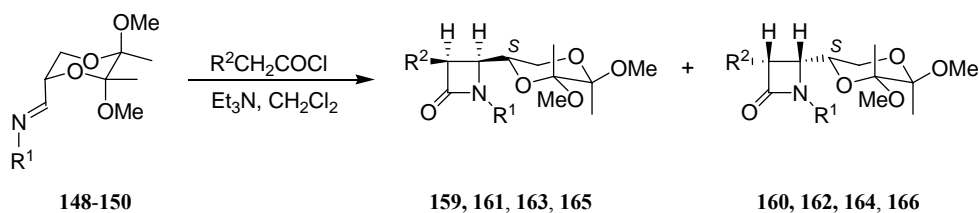
**151-158** como mezclas de diastereómeros *cis*, con rendimientos de moderados a buenos y tiempos de reacción comprendidos entre 1 y 15 minutos. Los procesos se siguieron por c.c.f. (hexano-acetato de etilo 1:1), y se mantuvieron hasta la total desaparición del producto de partida. Las mezclas se aislaron del crudo de reacción mediante cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 3:1), obteniéndose proporciones diastereoméricas comprendidas entre 2,0:1 y 4,0:1. La proporción entre  $\beta$ -lactamas diastereoméricas se ha obtenido a partir de las integrales medidas sobre la señal del protón H-3 en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de las mezclas de reacción (Figura 12). Los correspondientes isómeros en forma enantiomérica-



**Figura 12.** Espectro parcial de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla de reacción correspondiente a la síntesis de las  $\beta$ -lactamas **157**+**158**.

mente pura se separaron mediante HPLC semipreparativa (hexano-acetato de etilo 80:20, flujo 3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm), excepto para el caso de la  $\beta$ -lactama **156**, en el que no fue posible su aislamiento de la mezcla.

La reacción de Staudinger de las iminas **148-150** (Esquema 52, Tabla 9) se llevó a cabo en condiciones análogas a la síntesis de **151-158**, obteniéndose las nuevas *cis*- $\beta$ -lactamas **159-166** con rendimientos de moderados a buenos. Los procesos se completaron en



Esquema 52

Tabla 9

Exp.	Imina de partida	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T (°C)	t (min)	$\beta$ -lactama (prop. diastereom.)	Rto. <sup>a</sup> (%)
1	<b>148</b>	Bn	<i>p</i> -ClPhO	0	25	<b>159, 160</b> (3,0:1)	72
2	<b>148</b>	Bn	PhO	0	25	<b>161, 162</b> (4,0:1)	91
3	<b>149</b>	<i>R</i> -PhMeCH-	PhO	ta	15	<b>163, 164</b> (5,5:1)	66
4	<b>150</b>	<i>S</i> -PhMeCH-	PhO	ta	15	<b>165, 166</b> (2,5:1)	61

<sup>a</sup> Rendimiento de la mezcla diastereoméricamente pura después de purificación por cromatografía en columna

estos casos entre 15 y 25 minutos (c.c.f., hexano-acetato de etilo 1:1), aislándose las mezclas de  $\beta$ -lactamas diastereoméricas del crudo de reacción mediante separación cromatográfica (hexano-acetato de etilo 3:1). Las proporciones de los correspondientes isómeros estuvieron

comprendidas entre 2,5:1 y 5,5:1. Las  $\beta$ -lactamas mayoritarias **159**, **161**, **163** y **165** se obtuvieron por cristalización directa a partir de la mezcla de reacción, mientras que los isómeros minoritarios **164** y **166** se aislaron mediante HPLC semipreparativa (hexano-acetato de etilo 80:20, flujo 3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm). Las  $\beta$ -lactamas minoritarias **160** y **162** no pudieron aislarse con ninguna de las técnicas separativas ensayadas.

La inducción asimétrica observada en la reacción de Staudinger de las iminas **148-149** (Tabla 9) es algo mayor que en los casos de **145-146** (Tabla 8). Además, encontramos una mejora sustancial de la diastereoselectividad debida a la doble inducción asimétrica generada al introducir un resto quiral sobre el nitrógeno en los casos de **147** y **149**.

Las nuevas  $\beta$ -lactamas **151-166** han sido caracterizadas por sus constantes físicas, y sus estructuras se han asignado en base a sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y EMAR (ver apdos. B.1.7-1.14 en la Parte Experimental). En sus correspondientes espectros infrarrojos no se observa la banda debida al grupo imino ( $\tilde{\nu}_{\text{C=N}} \sim 1657 \text{ cm}^{-1}$ ) y sí en cambio la del grupo carbonilo del anillo  $\beta$ -lactámico ( $\tilde{\nu}_{\text{C=O}} \sim 1760 \text{ cm}^{-1}$ ). En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se han identificado todas las señales, como por ejemplo las correspondientes a los grupos metoxilo (2 singuletes  $\delta \sim 3,32$  ppm) y metilo (2 singuletes  $\delta \sim 1,29$  ppm) en C-5' y C-6' del anillo de 1,4-dioxano. De los mismos puede deducirse también la configuración *cis* en el anillo de  $\beta$ -lactama ( $J_{3,4} \sim 4\text{-}5$  Hz). Por otra parte, el análisis de las constantes de acoplamiento  $J_{2',3'\text{ec}}$  y  $J_{2',3'\text{ax}}$  de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de las  $\beta$ -lactamas **151-166** indica que se adopta una conformación tal que el anillo  $\beta$ -lactámico se encuentra en disposición ecuatorial con respecto al anillo de dioxano ( $J_{2',3'\text{ax}} \sim 11$  Hz sólo es compatible con una disposición *trans*-diaxial entre los protones H-2' y H-3'<sub>ax</sub>), lo que implica una conformación  $^5\text{C}_2'$  del anillo de 1,4-dioxano para las  $\beta$ -lactamas **151-158** y  $^2\text{C}_5'$  para **159-166**. El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN confirma la presencia del grupo carbonilo del anillo  $\beta$ -lactámico ( $\delta \sim 165$  ppm), así como el resto de los detalles estructurales.

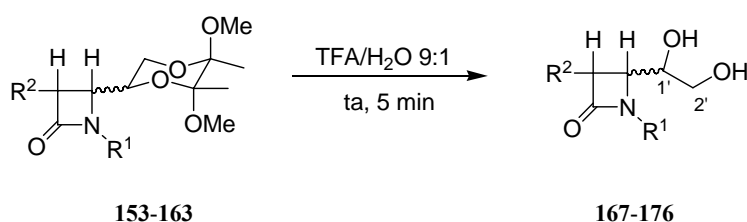
La esteoquímica absoluta de los nuevos centros quirales generados en el anillo de  $\beta$ -lactama de **151-166** se discute posteriormente en el apartado 1.1.4.

### 1.1.3 Desprotección de $\beta$ -lactamas

La desprotección del auxiliar quiral en las  $\beta$ -lactamas se llevó a cabo por tratamiento con ácido trifluoroacético TFA /agua 9:1 a temperatura ambiente (Esquema 53) durante 5 minutos. A continuación, la evaporación del disolvente a presión reducida y posterior cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 1:2) de la mezcla de reacción permitió el aislamiento de los productos desprotegidos.

Así, en el caso de las  $\beta$ -lactamas **157**, **161**, **163** y **165** el proceso de desprotección condujo a las 4-dihidroxietil- $\beta$ -lactamas **167**, **172**, **173** y **174** (Tabla 10, exps. 1, 4, 5 y 6) enantioméricamente puras, respectivamente.

La desprotección directa de mezclas de  $\beta$ -lactamas diastereómeras llevó también a las correspondientes 4-dihidroxietil- $\beta$ -lactamas, siendo posible la separación de los dos isómeros resultantes por cromatografía en columna y posterior HPLC semipreparativa. De esta forma, el tratamiento con TFA/H<sub>2</sub>O 9:1 de las mezclas de **153+154**, **155+156** y **159+160** permitió aislar las  $\beta$ -lactamas **168-171**, **175** y **176** ópticamente puras (Tabla 10, exps. 2, 3 y 7).

**Esquema 53****Tabla 10**

Experiencia	$\beta$ -lactama de partida	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Producto de desprotección (Rto. %) <sup>a</sup>
1	<b>157</b>	<i>S</i> -PhMeCH-	PhO	<b>167</b> (71)
2	<b>153 + 154</b>	Bn	PhO	<b>168, 169</b> (64) <sup>b</sup>
3	<b>155 + 156</b>	<i>R</i> -PhMeCH-	PhO	<b>170, 171</b> (71) <sup>b</sup>
4	<b>161</b>	Bn	PhO	<b>172</b> (93)
5	<b>163</b>	<i>R</i> -PhMeCH-	PhO	<b>173</b> (61)
6	<b>165</b>	<i>S</i> -PhMeCH-	PhO	<b>174</b> (90)
7	<b>159 + 160</b>	Bn	<i>p</i> -ClPhO	<b>175, 176</b> (81) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Después de separación por cromatografía en columna rápida.

<sup>b</sup> Separación de isómeros por HPLC semipreparativa.

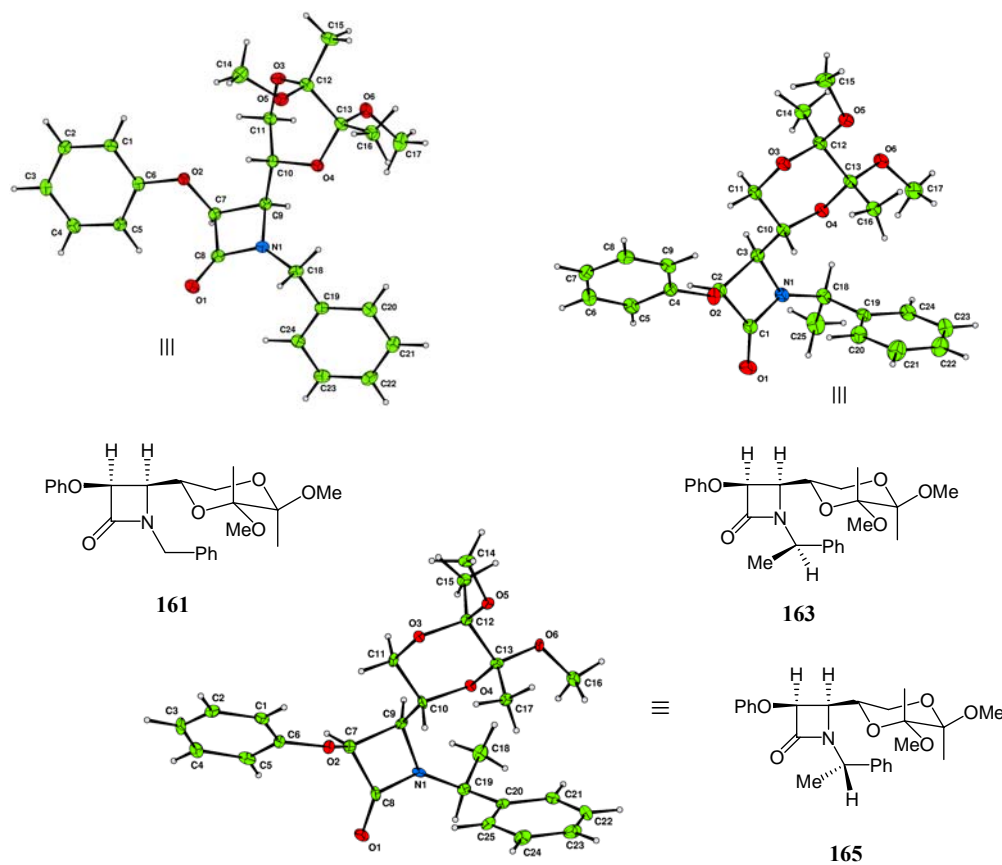
Las nuevas  $\beta$ -lactamas **167-176** han sido caracterizadas por sus constantes físicas, y sus estructuras se han asignado en base a sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y EMAR (ver apartados B.1.15-1.21 en Parte Experimental). Así, en sus espectros infrarrojos destaca la banda de absorción del grupo hidroxilo ( $\tilde{\nu}_{\text{OH}} \sim 3400 \text{ cm}^{-1}$ ). En los espectros de <sup>1</sup>H-RMN se observa la desaparición de las señales correspondientes a los grupos

metoxilo y metilo, y la aparición de las debidas al grupo dihidroxietilo (H-1': multiplete a  $\delta \sim 4$  ppm; H-2': 2 dobles dobletes en el intervalo  $\delta = 3,9-3,5$  ppm). La desaparición de las señales correspondientes a los grupos  $\text{OCH}_3$  y  $\text{CH}_3$  en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN confirma también la desprotección de las  $\beta$ -lactamas de partida.

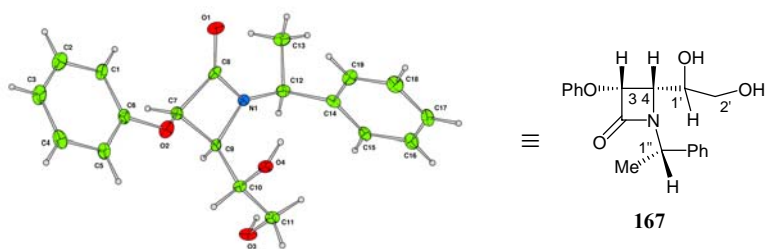
#### 1.1.4 Asignación de la estereoquímica de $\beta$ -lactamas

De las  $\beta$ -lactamas preparadas, **151-166**, sólo **159**, **161**, **163** y **165** resultaron ser cristalinas, pudiéndose determinar inequívocamente la configuración absoluta mediante difracción de rayos X en los casos de **161**, **163** y **165** (Figura 13). Así, la configuración de las mismas resultó ser en todos los casos (3*S*,4*R*), deduciéndose por tanto la configuración (3*R*,4*S*) para los correspondientes isómeros minoritarios **162**, **164** y **166**. La analogía de los datos espectroscópicos de **161/162** con **159/160** permitió asignar la configuración (3*S*,4*R*) para **159** y (3*R*,4*S*) para **160**. De esta forma, queda asignada la estereoquímica absoluta de los nuevos centros quirales C-3 y C-4 de las  $\beta$ -lactamas procedentes del BDA-L-gliceraldehído **141**.

Una asignación análoga para la estereoquímica de las  $\beta$ -lactamas **151-158** no es posible, por no ser accesibles sus correspondientes análisis de rayos X; sin embargo, en la desprotección de **157** se obtuvo la 4-dihidroxietil- $\beta$ -lactama **167**, que resultó ser un producto cristalino viable para su estudio cristalográfico (Figura 14). Así, la configuración de los centros quirales del anillo  $\beta$ -lactámico en **167** se determinó como (3*R*,4*S*), la misma que para su  $\beta$ -lactama precursora **157**, y la opuesta para su pareja diastereomérica **158**, es decir, (3*S*,4*R*).



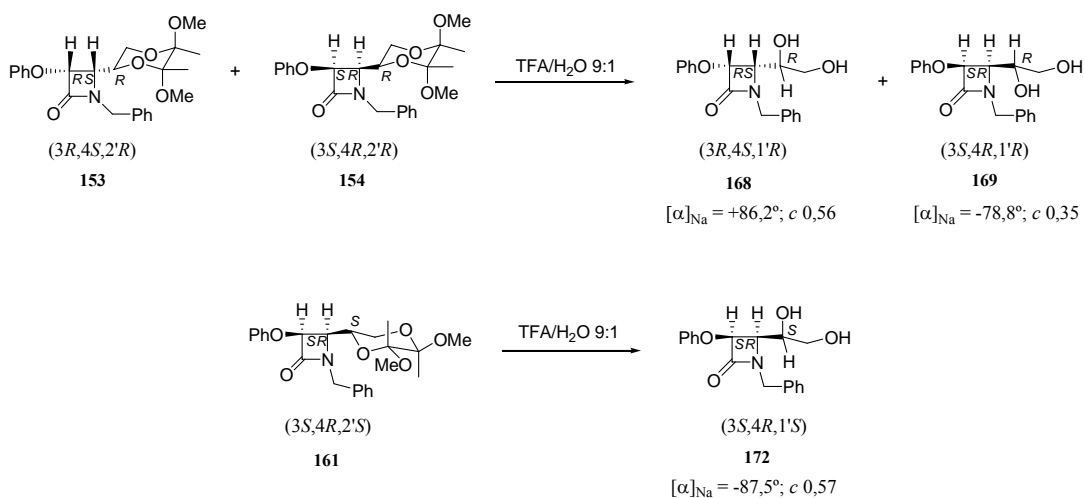
**Figura 13.** Diagrama ORTEP de las  $\beta$ -lactamas 161, 163 y 165



**Figura 14.** Diagrama ORTEP de la  $\beta$ -lactama 167

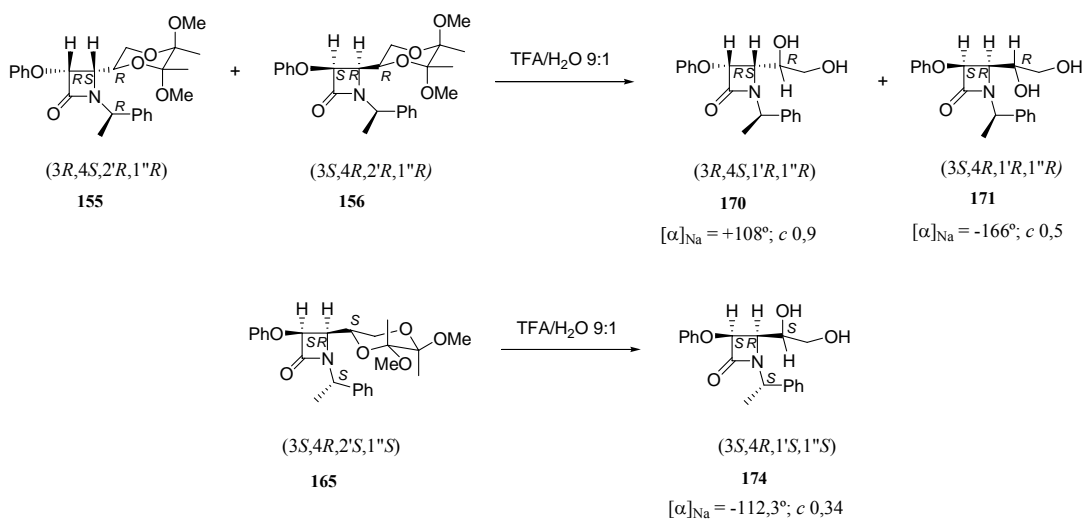


Por otra parte, una observación atenta de la estereoquímica de las  $\beta$ -lactamas desprotegidas revela que aquellas que proceden de  $\beta$ -lactamas derivadas de BDA-D-gliceraldehído **140** son enantiómeras de las  $\beta$ -lactamas desprotegidas que se obtienen a partir de iminas derivadas de BDA-L-gliceraldehído **141**. Así por ejemplo (Esquema 54), la desprotección de la mezcla de  $\beta$ -lactamas **153/154**, obtenida a partir del aldehído **140**, debe dar lugar a las  $\beta$ -lactamas **168** y **169**, respectivamente. Una de estas dos  $\beta$ -lactamas (**168** ó **169**) debe ser enantiómera de la  $\beta$ -lactama desprotegida **172**, obtenida en la desprotección de **161**, la cual procede a su vez del aldehído **141**. En efecto, la  $\beta$ -lactama **172**, cuya estereoquímica es conocida, presenta datos espectroscópicos idénticos a los de la  $\beta$ -lactama **168** y poder rotario del mismo valor pero signo opuesto, ya que ha de ser isómero óptico del mismo. Así pues, la identificación de **172** y **168** como isómeros ópticos nos proporciona la estereoquímica correcta para **168**, es decir, (3*R*,4*S*), opuesta a **172**; a su vez la de **169** deberá ser (3*S*,4*R*). Consecuentemente, también será (3*R*,4*S*) la configuración absoluta en el anillo de **153**, y por ende (3*S*,4*R*) la de **154**. La analogía de los datos espectroscópicos de **153/154** con **151/152** permitió asignar la misma configuración a estas últimas.



Esquema 54

Un análisis similar (Esquema 55) permitió la determinación de la estereoquímica de las  $\beta$ -lactamas **170**, **171**, y por tanto **155**, **156** como (3*R*,4*S*) y (3*S*,4*R*), respectivamente.

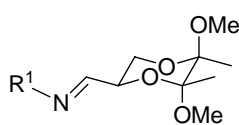


Esquema 55

Así, del estudio estructural de las  $\beta$ -lactamas obtenidas se deduce que, a partir de iminas derivadas del BDA-D-gliceraldehído **145-147**, se obtienen 2-azetidionas preferentemente con una configuración en el anillo (3*R*,4*S*) ( $\beta$ -lactamas **151**, **153**, **155** y **157**). Contrariamente, las  $\beta$ -lactamas mayoritarias sintetizadas a partir de iminas derivadas del BDA-L-gliceraldehído **148-150** presentan una configuración en los centros quirales del anillo  $\beta$ -lactámico (3*S*,4*R*) ( $\beta$ -lactamas **159**, **161**, **163** y **165**).

## 1.2 Conclusiones

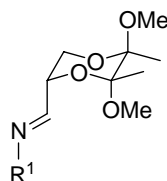
**1<sup>a</sup>.**- Se describe una nueva aplicación de BDA-gliceraldehídos como auxiliares quirales; se sintetizan con excelentes rendimientos las nuevas iminas quirales **145-150** por reacción de los aldehídos **140** y **141** con bencilamina, (*R*)- y (*S*)-1-feniletilamina.



**145**, R = Bn

**146**, R = (*R*)-PhMeCH-

**147**, R = (*S*)-PhMeCH-



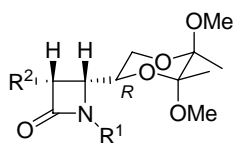
**148**, R = Bn

**149**, R = (*R*)-PhMeCH-

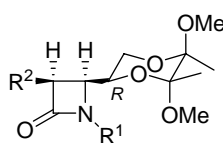
**150**, R = (*S*)-PhMeCH-

**2<sup>a</sup>.**- Se utilizan las iminas **145-150** por vez primera como auxiliares quirales en la síntesis de  $\beta$ -lactamas a través de la reacción de Staudinger. De esta forma se aíslan selectivamente las *cis*- $\beta$ -lactamas **151-166** en forma enantioméricamente pura.

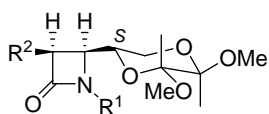
Se encuentra una mayor selectividad en estas reacciones cuando se parte de iminas derivadas de BDA-L-gliceraldehído que de BDA-D-gliceraldehído. Por otra parte, las iminas **146**, **147**, **149** y **150**, derivadas a su vez de (*R*)- y (*S*)-1-feniletilamina, permiten estudiar una inducción asimétrica doble, lo que lleva a una mejora sustancial de la selectividad de estos procesos.



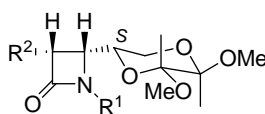
**151**,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = p\text{-ClPhO}$   
**153**,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$   
**155**,  $R^1 = (R)\text{-PhMeCH-}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$   
**157**,  $R^1 = (S)\text{-PhMeCH-}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$



**152**,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = p\text{-ClPhO}$   
**154**,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$   
**156**,  $R^1 = (R)\text{-PhMeCH-}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$   
**158**,  $R^1 = (S)\text{-PhMeCH-}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$



**159**,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = p\text{-ClPhO}$   
**161**,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$   
**163**,  $R^1 = (R)\text{-PhMeCH-}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$   
**165**,  $R^1 = (S)\text{-PhMeCH-}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$



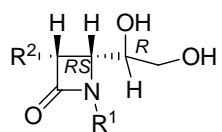
**160**,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = p\text{-ClPhO}$   
**162**,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$   
**164**,  $R^1 = (R)\text{-PhMeCH-}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$   
**166**,  $R^1 = (S)\text{-PhMeCH-}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$

La estereoquímica que presentan las  $\beta$ -lactamas obtenidas en mayor proporción depende de la configuración en C-2' de las iminas de partida. Así, las derivadas de BDA-D-gliceraldehído (configuración *R* en C-2') dan lugar preferentemente a productos de configuración (3*R*,4*S*) en el anillo de 2-azetidionona; en cambio, si las iminas son las derivadas de BDA-L-gliceraldehído (configuración *S* en C-2'), la estereoquímica en el anillo resulta ser la inversa, es decir, (3*S*,4*R*).

**3<sup>a</sup>.**- La desprotección mediante tratamiento con ácido trifluoroacético de las  $\beta$ -lactamas sintetizadas, permite preparar las 4-dihidroxietyl-2-azetidiononas ópticamente puras **167-176**, compuestos de gran interés para la síntesis de aminoácidos.

II. PARTE TEÓRICA

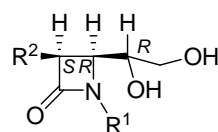
B.1 BDA-gliceraldeídos como auxiliares quirales en la síntesis de  $\beta$ -lactamas



167,  $R^1 = (S)\text{-PhCHCH}_3$ ;  $R^2 = \text{PhO}$

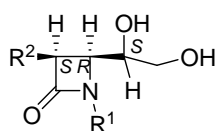
168,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$

170,  $R^1 = (R)\text{-PhMeCH-}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$



169,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$

171,  $R^1 = (R)\text{-PhMeCH-}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$

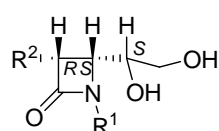


172,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$

173,  $R^1 = (R)\text{-PhMeCH-}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$

174,  $R^1 = (S)\text{-PhMeCH-}$ ;  $R^2 = \text{PhO}$

175,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = p\text{-ClPhO}$



176,  $R^1 = \text{Bn}$ ;  $R^2 = p\text{-ClPhO}$



## B.2 O-TMS cianhidras derivadas de BDA-gliceraldehidos

### 2.1 Antecedentes

Las cianhidras son intermedios sintéticos muy útiles para la preparación de una gran variedad de compuestos, casi todos ellos de interés para la síntesis de productos biológicamente activos,<sup>1</sup> tales como  $\alpha$ -hidroxiácidos,<sup>2</sup>  $\alpha$ -hidroxicetonas,<sup>3</sup>  $\beta$ -hidroxilaminas primarias<sup>4</sup> y secundarias,<sup>5</sup>  $\alpha$ -aminonitrilos,<sup>6</sup>  $\alpha$ -hidroxiésteres,<sup>7</sup>  $\alpha$ -sulfoniloxinitrilos,<sup>8</sup>  $\alpha$ -fluoronitrilos,<sup>9</sup> 3-amino-2-trimetilsililoxi-2-alkenoatos,<sup>10</sup> piperidinas 2,3-sustituidas,<sup>11</sup> y

- 
- <sup>1</sup> Para revisiones recientes de la síntesis y aplicación de cianhidras, ver: a) Gregory, R. J. H., *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649-3682. b) North, M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147. c) Brunel, J. -M.; Holmes, I., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752-2778. d) *Synthesis and Applications of Non-Racemic Cyanohydrins and  $\alpha$ -Aminonitriles*, *Tetrahedron Symposium in Print*, Vol. 60; North, M., Ed.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10371-10568. e) Chen, F.-X.; Feng, X., *Synlett* **2005**, 892. f) Chen, F. X.; Feng, X., *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 77-97. g) Effenberger, F.; Foerster, S.; Kobler, Ch., *Biocatalysis in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries* **2007**, 677-698. h) Baeza, A.; Sansano, J. M.; Saa, J. M.; Nájera, C., *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 213-221.
- <sup>2</sup> Schwindt, M. A.; Belmont, D. T.; Carlson, M.; Franklin, L. C.; Hendrickson, V. S.; Karrick, G. L.; Poe, R. W.; Sobieray, D. M.; Van de Vusse, J., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9564-9568.
- <sup>3</sup> a) Pirrung, M. C.; Shuey, S. W., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3890-3897. b) Ohta, S.; Yamashita, M.; Arita, K.; Kajiura, T.; Kawasaki, I.; Noda, K.; Izumi, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1294-1301.
- <sup>4</sup> a) Lu, Y.; Miet, C.; Kunesch, N.; Poisson, J. E., *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 893-902. b) Brown, R. F. C.; Donohue, A. C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T. D., *Tetraedron* **1994**, *50*, 13739-13752. c) Zhao, X.; Wan, X., *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 513-516.
- <sup>5</sup> a) Jackson, W. R.; Jacobs, H. A.; Matthews, B. R.; Jayatilake, G. S.; Watson, K. G., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1447-1450. b) Tellitu, I.; Badía, D.; Domínguez, E.; García, F. J., *Tetraedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1567-1578. c) Effenberger, F.; Eichhorn, J., *Tetraedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 469-476.
- <sup>6</sup> Gaucher, A.; Ollivier, J.; Salaün, J., *Synlett* **1991**, 151-153.
- <sup>7</sup> Parisi, M. F.; Gattuso, G.; Notti, A.; Raymo, F. M., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5174-5179.
- <sup>8</sup> Effenberger, F.; Stelzer, U., *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 868-869; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 873-874.
- <sup>9</sup> Effenberger, F.; Stelzer, U., *Tetraedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 161-164.
- <sup>10</sup> Syed, J.; Förster, S.; Effenberger, F., *Tetraedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 805-815.
- <sup>11</sup> Monterde, M. I.; Brieva, R.; Gotor, V., *Tetraedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 525-528.

azaciclo-alcan-3-oles.<sup>12</sup> Además, muchos de estos intermedios se pueden utilizar en otras transformaciones estereoselectivas. Por otra parte, hay que destacar que valiosos intermedios aquirales se pueden conseguir fácilmente a partir de cianhidrinas.

La síntesis de cianhidrinas se aborda generalmente por adición de una fuente de cianuro a un aldehído o cetona. Se han descrito recientemente fuentes alternativas de cianuro como KCN,<sup>13</sup> BnCN,<sup>14</sup> cianoformatos,<sup>15</sup> dietilcianofosfonato,<sup>16</sup> cianuro de acilo,<sup>17</sup> dietilfosforocianidato (DEPC)/LiCN,<sup>18</sup> Et<sub>2</sub>AlCN,<sup>19</sup> entre otras. De las diversas fuentes de cianuro exploradas, TMSCN ha resultado ser una de las más valiosas tanto desde el punto de vista de la seguridad<sup>20</sup> como de la utilidad sintética.

La cianosililación de compuestos carbonílicos sólo se puede llevar a cabo bajo la adición de catalizadores,<sup>21</sup> excluyendo contadas excepciones.<sup>22</sup> Entre las especies catalíticas

<sup>12</sup> Monterde, M. I.; Nazabadioko, S.; Rebollo, F.; Brieva, R.; Gotor, V., *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3449-3455.

<sup>13</sup> Ver por ejemplo: a) Belokon, Y. N.; Gutnov, A. V.; Moscalenko, M. A.; Yashkina, L. V.; Lesovoy, D. E.; Ikonnikov, N. S.; Larichev, V. S.; North, M., *Chem. Commun.* **2002**, 244-245. b) Belokon, Y. N.; Carta, P.; Gutnov, A. V.; Maleev, V.; Moscalenko, M. A.; Yashkina, L.V.; Lesovoy, D. E.; Ikonnikov, N. S.; Voskoboev, N. V.; Khrustalev, V. N.; North, M., *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3301-3312.

<sup>14</sup> Ver, por ejemplo: a) Belokon, Y. N.; Blacker, A. J.; Clutterbuck, L. A.; Michael, N., *Org. Lett.* **2003**, *42*, 3143-3146. b) Belokon, Y. N.; Blacker, A. J.; Clutterbuck, L. A.; Michael, N., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10433-10447.

<sup>15</sup> Ver por ejemplo: a) Tian, S. -K.; Deng, L., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195-6196. b) Tian, J.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636-3638. c) Casas, J.; Baeza, A.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Saá, J. M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197-200. d) Tian, S. K.; Hong, R.; Deng, L., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900-9901. e) Gou, S.; Chen, X.; Xiong, Y.; Feng, X., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5732-5736.

<sup>16</sup> Ver por ejemplo ref. 15c y además: a) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3143-3146. b) Baeza, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2385-2389. c) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J.; Saá, J. M., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949-1958.

<sup>17</sup> Ver por ejemplo ref. 16b y además: a) Tian, J.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3021-3024. b) Yamagiwa, N.; Tian, J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3413-3422.

<sup>18</sup> Yoneda, R.; Harusawa, S.; Kurihara, T., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1827-1832.

<sup>19</sup> Nagata, W.; Yoshioka, M.; Nurakami, M., "Organic Synthesis"; Wiley & Sons: New York, **1988**; Collect. Vol. VI, pp. 307-310.

<sup>20</sup> Groutas, W. C.; Felker, D., *Synthesis* **1980**, 861.

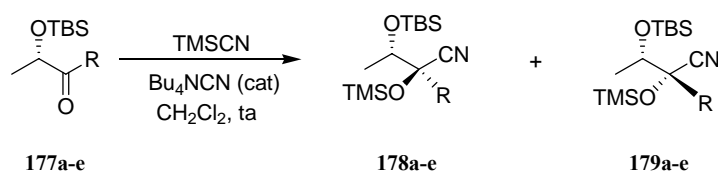
<sup>21</sup> Como revision de la cianosililación asimétrica catalítica de aldehidos y cetonas, ver refs. 1c,e y además: a)



empleadas para la preparación de estos compuestos,<sup>1</sup> se ha descrito el uso de dicetopiperazina, dipéptidos cíclicos, distintos métodos enzimáticos, etc. Destacan el uso de catalizadores metálicos como Zn (II), Ti (IV), Cu (II), Ce (IV), Al (III), In (III) y sales de Sm (III),<sup>23</sup> adaptándose algunas de estas metodologías a la preparación de cianhidrinas no racémicas.<sup>1a,c,d</sup> No obstante, el uso de organocatalizadores en procesos orgánicos está cobrando importancia en los últimos años<sup>24</sup> debido a cuestiones medioambientales. Entre los métodos que emplean organocatalizadores en la síntesis de cianhidrinas,<sup>25</sup> el uso de sales de amonio como agentes catalíticos, y en concreto Bu<sub>4</sub>NCN, constituye una metodología caracterizada por condiciones de reacción suaves, tiempos de reacción cortos y buenos rendimientos y diastereoselectividad. Aunque el primer antecedente del uso de este catalizador se debe a Evans y Truesdale,<sup>26</sup> al abordar la reacción de *O*-TMS-cianosililación de 3-pentanona, un estudio más detallado de las posibilidades de Bu<sub>4</sub>NCN como catalizador

- 
- Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M., *Synlett* **2005**, 1491-1508. b) Achard, T. R. J.; Chutterbuck, L. A.; North, M., *Synlett* **2005**, 1828-1847.
- <sup>22</sup> a) Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Carroll, G. L., *J. Chem. Commun.* **1973**, 55-56. b) Manju, K.; Trehan, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2383-2384. c) Shen, Z. -L.; Ji, S. -J.; Loh, T. P., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3137.
- <sup>23</sup> Ver referencia 1 y además: a) Savanan, P.; Anand, R. V.; Singh, V. K., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3823-3824. b) Somanathan, R.; Rivero, I. A.; Gama, A.; Ochoa, A.; Aguirre, G., *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2043-2048. c) Jenner, G., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 491. d) Ward, D. E.; Hrapachak, M.; Sales, M., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 57. e) Kantam, M. L.; Sreekanth, P.; Santhi, P. L., *Green Chem.* **2000**, *2*, 47-48. f) Wang, Z. G.; Fetterly, B.; Verkade, J. G., *J. Organomet. Chem.* **2002**, *646*, 161-166. g) Azizi, N.; Saidi, M. R., *J. Organomet. Chem.* **2003**, *688*, 283. h) Lundgren, S.; Lutsenko, S.; Jonsson, C.; Moberg, C., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3663. i) Baleizao, C.; Grigante, B.; Garna, H.; Corma, A., *J. Catal.* **2003**, *215*, 199. j) Kim, J. H.; Kim, G., *J. Catal. Lett.* **2004**, *92*, 123. k) Zhou, H.; Chen, F. X.; Quin, B.; Feng, X.; Zhang, G., *Synlett*, **2004**, 1077. l) Yan, L.; Bin, H.; Xiaoming, F.; Guolin, Z., *Synlett* **2004**, 1598. m) Blanrue, A.; Wilhelm, R., *Synlett* **2004**, 2621. n) Karini, B.; Ma'Mani, L., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4813. ñ) Li, Z. -B.; Rajaram, A. R.; Decharin, N.; Qin, Y.-C.; Pu, L., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2223-2226.
- <sup>24</sup> Dalko, P. I.; Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- <sup>25</sup> a) Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T., *Chem. Lett.* **1991**, 537. b) Golinski, M.; Brock, C. P.; Watt, D. S., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 159. c) Kruchok, I. S.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6533. d) Bandini, M.; Cozzi, P. B.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3041. e) Wilkinson, S. H.; Grover, P. T.; Vandenbossche, C. P.; Bakale, R. P.; Bhongle, N. N.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 553. f) Bandini, M.; Cozzi, P. B.; Garelli, A.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3243. g) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9703. h) Kim, S. S.; Kim, D. W.; Rajogopal, G., *Synthesis* **2004**, 213. i) Baeza, A.; Nájera C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M., *Synthesis* **2005**, 2787-2797 y otras referencias citadas en dichos trabajos.
- <sup>26</sup> Evans, D.; Truesdale, L. K., *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4929.

para la síntesis de cianhidrinas, se ha llevado a cabo por Plumet *et al.*<sup>27</sup> Así, en el caso de  $\alpha$ -hidroxicetonas<sup>27a</sup> se obtienen excesos enantioméricos de los correspondientes  $\alpha,\beta$ -dihidroxinitrilos  $\alpha$ -sustituídos superiores en todos los casos al 80%, en contraste con los bajos niveles de diastereoselectividad observados en general para catalizadores metálicos (Esquema 56, Tabla 11).



Esquema 56

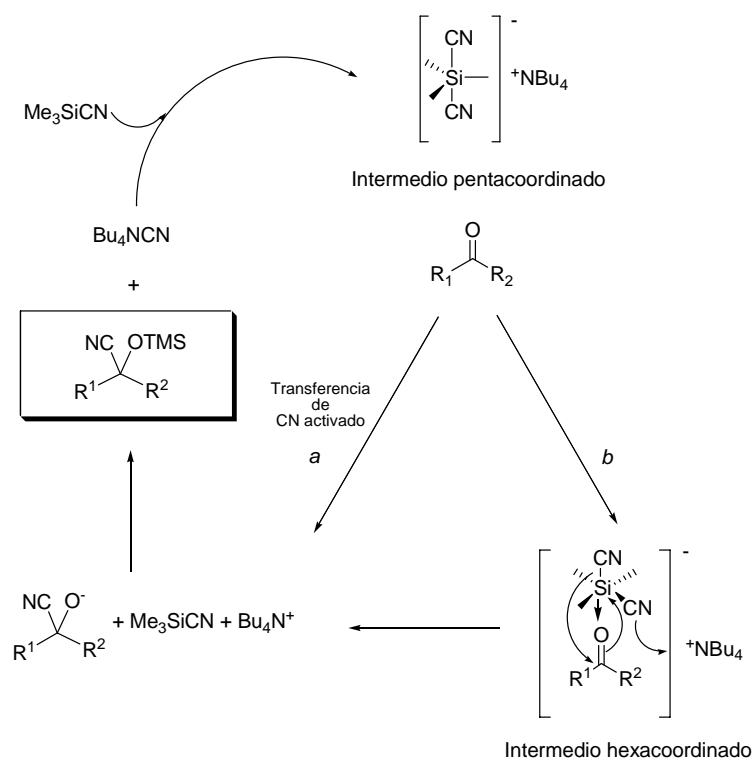
Tabla 11

R	177	178, 179 (rto. %, prop. diaster.)
CH <sub>3</sub>	177a	178a, 179a (95, 75:25)
Ph	177b	178b, 179b (90, 90:10)
<i>o</i> -CH <sub>3</sub> O-Ph	177c	178c, 179c (90, 100:0)
2-Furil	177d	178d, 179d (90, 90:10)
2-Tiazolil	177e	178e, 179e (95, 95:5)

<sup>27</sup> a) Amurrio, I.; Córdoba, R.; Csáky, A. G.; Plumet, J., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10521-10524. b) Córdoba, R.; Csáky, A. G.; Plumet, J.; López-Ortiz, F.; Herrera, R.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Tamariz, J., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3825. c) Córdoba, R.; Csáky, A. G.; Plumet, J.; ARKIVOC **2004** (iv) 94-99. d) Aljarilla, A.; Córdoba, R.; Csáky, A. G.; Fernández, I.; López-Ortiz, F.; Plumet, J.; Ruíz-Gómez, G., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3969-3976.

### 2.1.1 Mecanismo de la reacción catalizada por Bu<sub>4</sub>NCN

La activación de TMSCN por Bu<sub>4</sub>NCN puede justificarse a través de la formación de especies hipervalentes de silicio que se forman por interacción de ambos reactivos y que incrementan la eficiencia de la transferencia de ión cianuro.<sup>28</sup> Por analogía con otras reacciones que involucran especies activadas de silicio,<sup>29</sup> el mecanismo (Esquema 57) debe



Esquema 57

<sup>28</sup> Ver por ejemplo la revisión: Rendler, S.; Oestreich, M., *Synthesis* **2005**, 1727.

<sup>29</sup> Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C., *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371-1448.

transcurrir a través de un ataque inicial reversible del catalizador nucleofílico para dar un intermedio de silicio pentacoordinado. A continuación son posibles dos vías de reacción; por una parte, dicho intermedio puede comportarse como una fuente de iones cianuro más reactivos (“naked ion”) (Esquema 57, vía *a*); la otra vía implica que el átomo de silicio de dicho intermedio se coordine con el grupo carbonilo para dar un intermedio hexacoordinado. Este nuevo intermedio evolucionará posteriormente al producto final por transferencia intramolecular del ión cianuro, regenerándose así al mismo tiempo el catalizador (Esquema 57, vía *b*).

De las dos vías de reacción posibles, la que transcurre a través de la formación de un intermedio hexacoordinado se considera por los autores la más probable para justificar la catalisis con  $\text{Bu}_4\text{NCN}$ .<sup>27d</sup> Dicha etapa de coordinación ha sido también propuesta para otras reacciones análogas, como la reducción de compuestos carbonílicos por hidrosililación catalizada por fluoruro o aniones formiato, o la reacción de aliltrimetilsilano con compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizada por TBAF.<sup>30</sup> La presencia del intermedio hexacoordinado justificaría la regioselectividad observada en la reacción de espiroepoxiclohexanodionas con  $\text{TMSCN}$  en presencia de  $\text{Bu}_4\text{NCN}$ , llevada a cabo por los mismos autores.<sup>27d</sup> Además de lo anterior, es necesario mencionar el efecto catalítico adicional del catión  $\text{Bu}_4\text{N}^+$ , por coordinación con el oxígeno carbonílico, aunque dicho efecto no influye en la estereoquímica de la reacción.

La estereoselectividad de la reacción se puede justificar en función de las diferencias de energía libre de activación ( $\Delta\Delta G^\ddagger_{298}$ ) entre las adiciones *syn* o *anti* del ión cianuro, que se forma rápidamente a partir de las especies de silicio hipervalentes, al correspondiente compuesto carbonílico. Teniendo en cuenta que se espera que la aproximación reactiva del nucleófilo siga la típica trayectoria no perpendicular Bürgi-Dunitz,<sup>31</sup> la estereoquímica del

---

<sup>30</sup> Ver ref. 29, p. 1423 y 1431.

<sup>31</sup> Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D., *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.

proceso se puede explicar según el modelo de Felkin-Anh,<sup>32</sup> de forma que la adición de cianuro tendrá lugar preferentemente por la cara del compuesto carbonílico menos impedida. No obstante, Plumet *et al.* han observado que en algunos casos los factores electrónicos influyen de manera importante, siendo el resultado estereoquímico consecuencia de un balance entre ambas contribuciones.<sup>27d,33</sup>

### 2.1.2 Otros catalizadores no metálicos

En la búsqueda de nuevos catalizadores no metálicos,<sup>25</sup> se ha propuesto también el uso de sales de fosfonio. Partiendo de un antecedente anterior, en el que se utilizaban fosfinas como catalizadores para la trimetilsililcianosisililación de aldehídos,<sup>34</sup> Plumet y *col.* describen por primera vez la catálisis de este tipo de procesos con MePPh<sub>3</sub>I,<sup>35</sup> la reacción de aldehídos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos con TMSCN (1,0 eq.) en presencia de 0,1 eq. de yoduro de metiltrifenilfosfonio se llevó a cabo a temperatura ambiente, dando como resultado las cianhidrinas esperadas con buen rendimiento (Esquema 58).

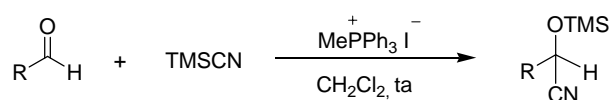
---

<sup>32</sup> Anh, N. T., *Top. Curr. Chem.* **1980**, *80*, 145.

<sup>33</sup> Para profundizar en la interacción entre factores estéricos y electrónicos en las adiciones nucleofílicas a compuestos carbonílicos, ver: a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H., “*Stereochemistry of Organic Compounds*”, John Wiley & Sons, NY, **1994**, p. 875-887. b) Cieplak, A. S., *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1265, especialmente p. 1317-1320.

<sup>34</sup> Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T., *Chem. Lett.* **1991**, 537-540.

<sup>35</sup> Córdoba, R.; Plumet, J., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6157-6159.



Esquema 58

Tabla 12

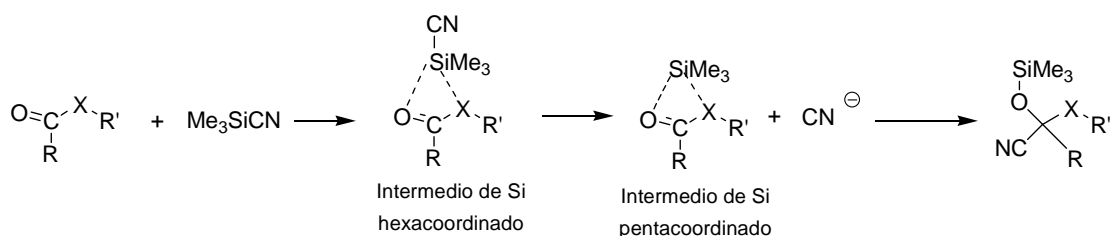
R	Rto. (%)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70
<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81
2-Furil	97
3-Furil	73
2-Piridil	92
3-Piridil	92
1-Naftil	86
Isopropil	86

## 2.2 Objetivos

La cianosililación asimétrica no catalizada de aldehídos y cetonas sólo se ha podido llevar a cabo bajo condiciones de reacción severas, siendo además muy escasos los trabajos en este campo. En 1973, Evans *et al.*<sup>22a</sup> describen la reacción de aldehídos y algunas cetonas con TMSCN por calentamiento de cantidades equimoleculares de ambos reactivos durante varias horas en ausencia de disolvente. Por otra parte, en 1995 Manju y Trehan<sup>22b</sup> describen

la adición de TMSCN a aldehídos en acetonitrilo y en ausencia de catalizador, variando la temperatura (entre 20 °C y 85 °C) y el tiempo de reacción (entre 3 y 12 h) en función del aldehído de partida empleado. Aunque fuera del contexto específico de la *O*-TMS cianosililación, también se han descrito la cianoacilación y la hidrocianación de aldehídos no catalizada usando acilcianuros en DMSO como disolvente<sup>36</sup> o empleando cantidades mínimas de los correspondientes cianuros en ausencia de disolvente.<sup>37</sup>

Asumiendo que las reacciones de trimetilsililcianosililación de compuestos carbonílicos catalizadas transcurren a través de complejos intermedios de silicio penta- y/o hexacoordinados,<sup>38</sup> pensamos que un sustrato carbonílico capaz de generar este tipo de intermedios activados de silicio podría dar lugar a la versión no catalizada de la reacción, o más propiamente dicho, autocatalizada (Esquema 59).



**Esquema 59**

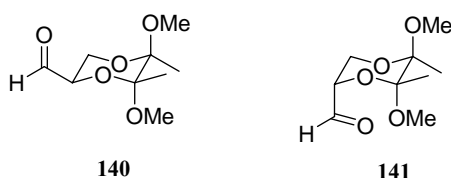
En general, la capacidad de un átomo de oxígeno para coordinarse con un derivado de silicio tetravalente se ha observado en múltiples casos.<sup>28</sup> Sin embargo, la reacción con TMSCN de compuestos  $\alpha$ -hidroxi o  $\alpha$ -alcoxicarbonílicos acíclicos necesitan un sistema catalizador para llevar a cabo el proceso.<sup>27a</sup> Por esta razón, pensamos que la elección de un compuesto con un átomo de oxígeno en  $\alpha$  “fijado” en una conformación rígida adecuada,

<sup>36</sup> Watahiki, T.; Ohba, S.; Oriyama, T., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2679.

<sup>37</sup> Baeza, A.; Nájera, C.; Retamosa, M. D.; Sansano, J. M., *Synthesis* **2005**, 2787.

<sup>38</sup> Para una revisión de la mediación de estas especies de silicio, ver por ejemplo ref. 29, y además: a) Dilman, A. D.; Ioffe, S. L., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733. b) Orito, Y.; Nakajima, M., *Synthesis* **2006**, *9*, 1391-1401.

podría ser el sustrato de prueba para confirmar nuestra suposición. Para ello, los aldehídos **140** y **141**<sup>39</sup> podrían ser los candidatos adecuados.



Por otra parte, como se ha indicado anteriormente, el empleo de catalizadores no metálicos es muy deseable desde el punto de vista medioambiental, siendo todavía poco numerosos los antecedentes de su uso en este área. Así, se decidió abordar también el estudio del comportamiento de los sustratos **140** y **141** en la reacción de cianosililación con TMSCN usando los catalizadores no metálicos recientemente descritos Bu<sub>4</sub>NCN<sup>27</sup> y MePPh<sub>3</sub>I.<sup>35</sup>

## 2.3 Resultados

### 2.3.1 Adición no catalizada de TMSCN a BDA-gliceraldehidos

A fin de evaluar la idoneidad de los aldehídos **140** y **141** como sustratos para la adición no catalizada de TMSCN, se decidió estudiar inicialmente dicho proceso de forma teórica.

En primer lugar se llevó a cabo un estudio teórico de la estabilidad conformacional de ambos sustratos. Para ello se ha utilizado el método AMBER<sup>40</sup> implementado en el

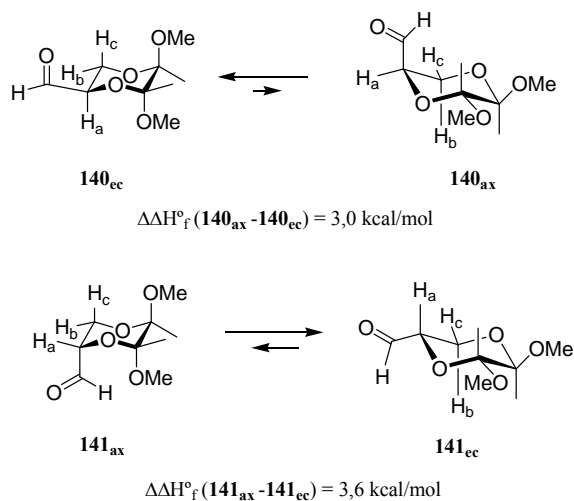
<sup>39</sup> a) Michel, P.; Ley, S. V., *Synthesis* **2003**, 1598. b) Ley, S. V.; Michel, P., *Synthesis* **2004**, 147.

<sup>40</sup> Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I.; Gould, I. R.; Merz, K. M., Jr.; Ferguson, D. M.; Spelmeyer, D. C.; Fox, T.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5179.



programa informático HyperChem 7.5 (HyperChem 7.5 Hypercube Inc.) y convenientemente modificado mediante la introducción de los parámetros adecuados.<sup>41</sup> La optimización de la geometría completa se ha llevado a cabo con el algoritmo Polak-Ribiere sin restricciones, hasta un máximo de gradiente de energía de 0,1 kcal/ Å·mol.

Según se deduce de los valores de  $\Delta H^\circ$  calculados para los dos posibles conformeros de silla, **140** y **141** deben encontrarse preferentemente en las conformaciones **140<sub>ec</sub>** y **141<sub>ec</sub>**, respectivamente (Esquema 60). Esta fuerte preferencia conformacional por una orientación ecuatorial del grupo formilo se ajusta razonablemente bien a los valores de las constantes de acoplamiento ( $J$ ) observados en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de ambos compuestos (Tabla 13).



Esquema 60

<sup>41</sup> Los parámetros adicionales se han calculado de acuerdo con: Miranda, C.; Escartí, F.; Lamarque, L.; García-España, E.; Navarro, P.; Latorre, J.; Lloret, F.; Jiménez, R.; Yunta, M. J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 823.

Tabla 13

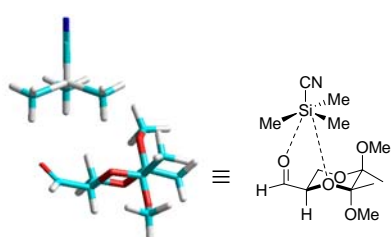
Valores calculados y experimentales de constantes de acoplamiento  $J_{H,H}$  en los compuestos **140** y **141**

Compuesto	Confórmero	$J_{\text{calc.}} \text{ (Hz)}$		Población (%)	$J_{\text{global}} \text{ (Hz)} \text{ } ^1\text{H-RMN, 400 MHz}$			
		$J_{\text{Ha-Hb}}$	$J_{\text{Ha-Hc}}$		Calculada		Experimental	
					$J_{\text{Ha-Hb}}$	$J_{\text{Ha-Hc}}$	$J_{\text{Ha-Hb}}$	$J_{\text{Ha-Hc}}$
<b>140</b>	<b>140<sub>ax</sub></b>	4,7	2,8	0,4	3,8	9,4	5,6	10,0
	<b>140<sub>ec</sub></b>	3,8	9,4	99,6				
<b>141</b>	<b>141<sub>ax</sub></b>	3,1	4,2	0,1	9,2	5,0	11,5	4,4
	<b>141<sub>ec</sub></b>	9,2	5,0	99,9				

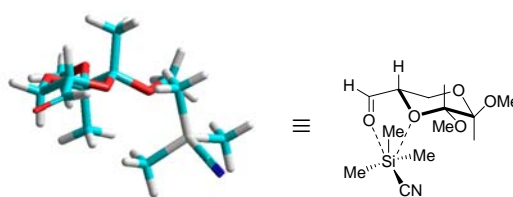
Como se ha comentado anteriormente, la adición de TMSCN a aldehídos para formar cianhidrinas parece transcurrir a través de la formación de especies intermedias hexa- y pentacoordinadas de silicio. Considerando la casi monoconformacionalidad de **140** y **141**, se han modelizado y calculado las estabilidades relativas de los respectivos intermedios.<sup>42</sup> Como se observa en la Tabla 14, la formación de los complejos hexa- (Fig. 15a) y pentacoordinados (Fig. 15b) TMSCN-**140** y TMSCN-**141** está favorecida, ya que dichos complejos son más estables que los respectivos sustratos sin coordinar **140** y **141**. De este estudio teórico se deduce también que el complejo hexacoordinado TMSCN-**140** intermedio (Fig. 15a) es más estable que el análogo con **141** en 1,79 kcal/mol; igualmente el complejo pentacoordinado TMSCN-**140** resultó ser más estable en 2,26 kcal/mol que TMSCN-**141** (Fig. 15b). Así, es de esperar que el aldehído **140** sea aproximadamente 26 veces más reactivo que **141** si se considera que la etapa determinante de la reacción es la formación del complejo hexacoordinado de silicio, o bien reaccionará aproximadamente 61 veces más rápido si el paso limitante es la formación del intermedio pentacoordinado.

<sup>42</sup> Condiciones de cálculo análogas a las utilizadas en el estudio conformacional de **140** y **141**.

## a) Intermedios hexacoordinados de silicio

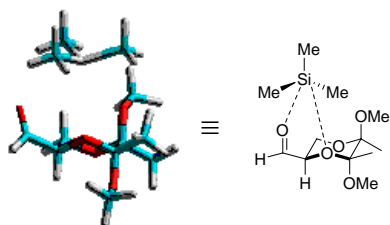
**140<sub>hex</sub>**

$\Delta H^\circ = -72,92 \text{ kcal/mol}$

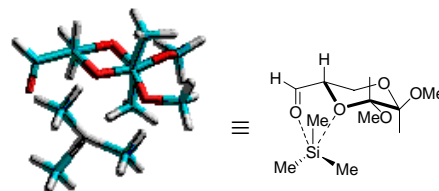
**141<sub>hex</sub>**

$\Delta H^\circ = -71,13 \text{ kcal/mol}$

## b) Intermedios pentacoordinados de silicio

**140<sub>pent</sub>**

$\Delta H^\circ = -64,64 \text{ kcal/mol}$

**141<sub>pent</sub>**

$\Delta H^\circ = -62,38 \text{ kcal/mol}$

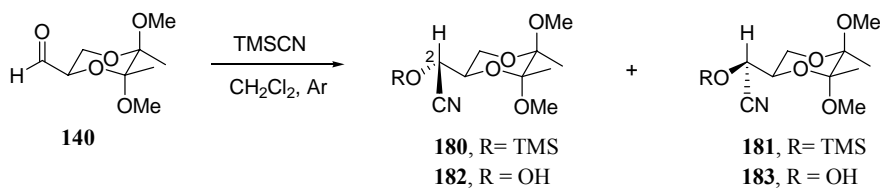
Figura 15

Tabla 14

Compuesto	<b>140<sub>ec</sub></b>	<b>140<sub>hex</sub></b>	<b>140<sub>pent</sub></b>	<b>141<sub>ec</sub></b>	<b>141<sub>hex</sub></b>	<b>141<sub>pent</sub></b>
$\Delta H^\circ$ (kcal/mol)	-18,47	-72,92	-64,64	-19,84	-71,13	-62,38

### 2.3.1.1 Adición no catalizada de TMSCN a (2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído (**140**)

Una vez llevado a cabo el estudio teórico, se realizaron los correspondientes ensayos experimentales. Así, el tratamiento de **140** con 1 eq. de TMSCN en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Esquema 61, Tabla 15) llevó a la conversión completa en las correspondientes *O*-TMS cianhidrinas



Esquema 61

Tabla 15

Exp.	Base <sup>a</sup> (eq.)	T (°C)	t (min)	<b>180</b> <sup>b</sup>	<b>182</b> <sup>b</sup>	<b>181</b> <sup>b</sup>	<b>183</b> <sup>b</sup>	Prop. diast. <sup>b</sup> ( <b>180+182</b> ) / ( <b>181+183</b> )	Rto (%) <sup>c</sup>
1	-	0	1	65	-	34	-	1,9:1	89
2	-	0	5	66	-	34	-	1,9:1	70
3	-	-13	5	45	12	25	18	2,3:1	82
4	-	0	15	28	26	29	16	1,2:1	89
5	1	0	5	55	-	45	-	1,3:1	74 <sup>d</sup>
6	1	0-ta <sup>e</sup>	90	60	-	40	-	1,5:1	62
7	0,1	0-ta <sup>e</sup>	90	57	-	43	-	1,3:1	82

<sup>a</sup> 2,6-Di-*t*-butilpiridina<sup>b</sup> Distribución de los productos determinada por <sup>1</sup>H-RMN<sup>c</sup> Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna<sup>d</sup> % Conversión<sup>e</sup> Adición a 0 °C y después se deja alcanzar la temperatura ambiente

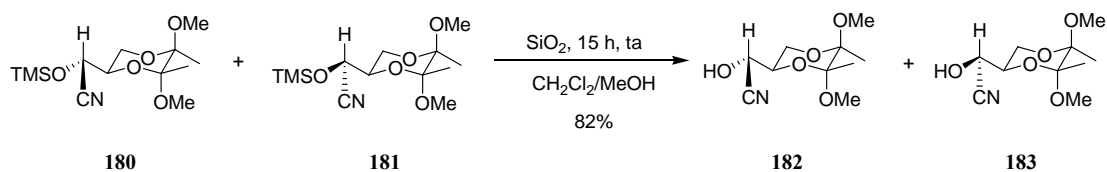
diastereómeras **180** y **181** con buenos rendimientos y diastereoselectividad moderada (**180/181** ~ 2:1). Es de destacar que la conversión tiene lugar en tiempos de reacción muy cortos (exp. 1: 0 °C, 1 min) e incluso a baja temperatura (exp. 3: -13 °C, 5 min). Como puede observarse en la experiencia 4, el aumento del tiempo de reacción implica la formación de los correspondientes alcoholes **182** y **183**, por desprotección del grupo hidroxilo.

Para descartar la catálisis por el HCN residual proveniente de una posible hidrólisis del reactivo (TMSCN) en el medio, se adicionó a la reacción una base voluminosa como 2,6-di-*t*-butilpiridina, observándose que tanto para condiciones catalíticas como para cantidades equimoleculares de la misma tiene lugar la formación de las correspondientes *O*-TMS cianhidrinas (exps. 5-7), aunque la conversión completa se alcanza con mayores tiempos de reacción y una ligera disminución de la diastereoselectividad (**180/181** = 1,3:1 - 1,5:1).

La distribución de productos y la proporción diastereomérica global se determinó en todos los casos a través del espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla de reacción, mediante la señal correspondiente al protón H-2 [ $\delta$  (H-2)<sub>180</sub> = 4,31 ppm,  $\delta$  (H-2)<sub>181</sub> = 4,44 ppm;  $\delta$  (H-2)<sub>182</sub> = 4,45 ppm,  $\delta$  (H-2)<sub>183</sub> = 4,37 ppm].

Las mezclas de reacción se purificaron por cromatografía en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 10:1), permitiendo aislar la cianhidrina *O*-TMS protegida **180**.

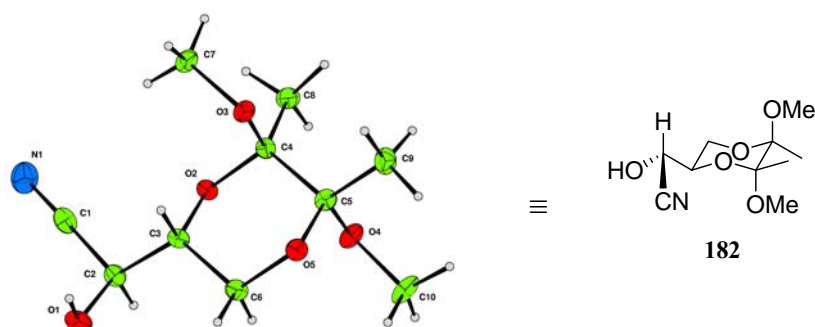
Se ha llevado a cabo la reacción de desprotección de las *O*-TMS cianhidrinas **180** y **181** (Esquema 62) por tratamiento de la mezcla de ambas con sílica gel en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y unas gotas de metanol, a temperatura ambiente durante 15 horas, obteniéndose los alcoholes **182** y **183** con buen rendimiento. La cromatografía en columna del crudo resultante permitió el aislamiento del alcohol **182** en forma cristalina por recristalización en hexano-diclorometano.



Esquema 62

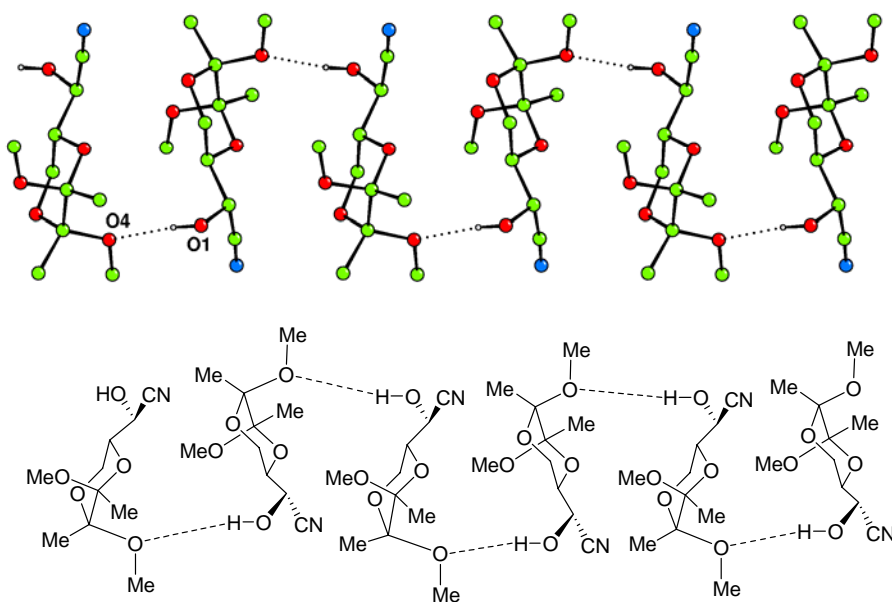
Los compuestos **180**, **181**, **182** y **183** han sido caracterizados por sus constantes físicas, y sus estructuras se han asignado en base a sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y EMAR (ver apartado B.2.1.1 en Parte Experimental). Los compuestos **181** y **183** no pudieron aislarse puros, por lo que los valores de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN son los deducidos de los espectros de las mezclas **180+181** y **182+183**, enriquecidas por c.c. en **181** y **183**, respectivamente. En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de las *O*-TMS cianhidrinas **180** y **181** se han identificado todas las señales, como por ejemplo las correspondientes a los grupos metoxilo (2 singuletes a  $\delta \sim 3,3$  ppm) y metilo (2 singuletes a  $\delta \sim 1,3$  ppm) en C-5' y C-6' del anillo de dioxano, la debida al protón H-2 ( $\delta \sim 4,4$  ppm) y las correspondientes al grupo TMS (singulete, 9H,  $\delta \sim 0,2$  ppm). En sus espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN cabe destacar la señal correspondiente al grupo CN ( $\delta \sim 117$  ppm), así como las de los metilos del grupo TMS ( $\delta \sim -0,52$  ppm). Por otra parte, la pérdida de la protección del grupo hidroxilo en **182** (y análogamente en **183**) viene confirmada por la aparición en el espectro de IR de una banda a  $3364 \text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a la absorción  $\tilde{\nu}_{\text{O-H}}$ . Asimismo, no se observan las señales correspondientes al grupo TMS en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN.

Como se ha comentado anteriormente, la cianhidrina **182** pudo obtenerse en forma cristalina, siendo viable su estudio cristalográfico (Fig. 16). Así, se determinó inequívocamente su configuración (y por tanto la de **180**) como (*2S,2'R,5'R,6'R*), y consecuentemente la de **181** y **183** como (*2R,2'R,5'R,6'R*).



**Figura 16.** Diagrama ORTEP del compuesto **182**

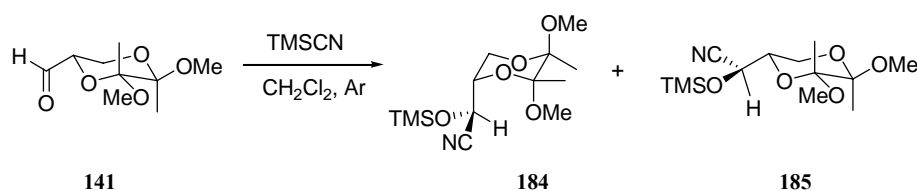
El análisis cristalográfico indica también que en el retículo cristalino las moléculas de **182** se encuentran unidas a través de puentes de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el grupo metoxilo sobre C-5', tal y como se muestra en la Figura 17.



**Figura 17.** Moléculas de **182** unidas intermolecularmente por puentes de hidrógeno

### 2.3.1.2 Adición no catalizada de TMSCN a (2*S*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído (**141**)

Los ensayos experimentales llevados a cabo con el aldehído **141** muestran (Esquema 63, Tabla 16) que dicho sustrato prácticamente no reacciona en condiciones análogas a las empleadas para el aldehído **140**. Así, a los 15 minutos de reacción sólo se alcanza un 12% de conversión (exp. 2), frente a la conversión total en 1 minuto del aldehído **140** (Tabla 15, exp. 1). Estos resultados están en concordancia con las predicciones teóricas expuestas anteriormente.



Esquema 63

Tabla 16

Exp.	T (°C)	t (min)	<b>184</b> <sup>a</sup>	<b>185</b> <sup>a</sup>	Prop. diast. <sup>a</sup> <b>185/184</b>	% Conversión
1	-13	5	-	-	-	< 0,5
2	0	15	30	70	2,4:1	12

<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H-RMN a partir del crudo de reacción

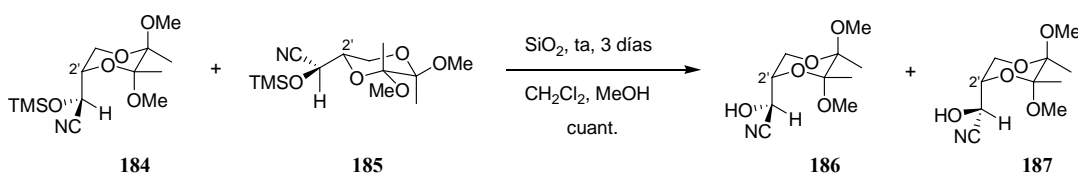
También en este caso la proporción diastereomérica se determinó a través del espectro de <sup>1</sup>H-RMN mediante la señal correspondiente del protón H-2 [ $\delta$  (H-2)<sub>184</sub> = 5,05



ppm,  $\delta$  (H-2)<sub>185</sub> = 4,70 ppm], análogamente a como se calculó en el caso del apdo. 2.3.1.1.

El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 10:1), obteniéndose la mezcla de cianhidrinas *O*-TMS protegidas **184**+**185**, que no fue posible resolver.

La reacción de desprotección de una mezcla de **184** y **185** se llevó a cabo (Esquema 64) por tratamiento con sílica gel en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y unas gotas de metanol, a temperatura ambiente durante 3 días, obteniéndose de forma cuantitativa los alcoholes **186** y **187**. La cromatografía en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 2:1) del crudo de reacción permitió el aislamiento del alcohol **186**, que pudo obtenerse en forma cristalina mediante recristalización en hexano-diclorometano.

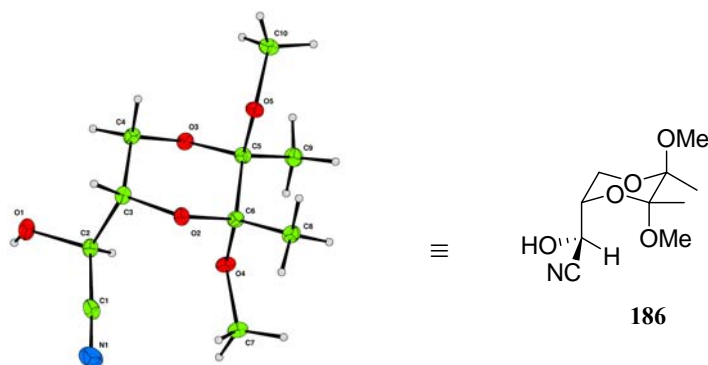


**Esquema 64**

Los compuestos **184**, **185**, **186** y **187** han sido caracterizados por sus constantes físicas, y sus estructuras se han asignado en base a sus datos espectroscópicos de IR <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y EMAR (ver apdo. B.2.1.2 y B.2.2.2 en Parte Experimental). Sólo la cianhidrina **186** pudo aislarse diastereoméricamente pura, por lo que los datos de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN de **184**, **185** y **187** han sido obtenidos de los espectros de las mezclas **184**+**185** y **186**+**187**, enriquecidas por c.c en cada uno de ellos; así, sus espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN han sido totalmente interpretados. Los valores pequeños de las constantes de acoplamiento  $J_{2',3'_{ec}}$  y  $J_{2',3'_{ax}}$ , obtenidos para las cianhidrinas **184**, **186** y **187** (0-1,2 Hz y 2,8-5,2 Hz respectivamente), indican que en estos compuestos el sustituyente sobre C-2' se encuentra en disposición axial, lo que implica una conformación <sup>5</sup>C<sub>2</sub> en el anillo. No así en

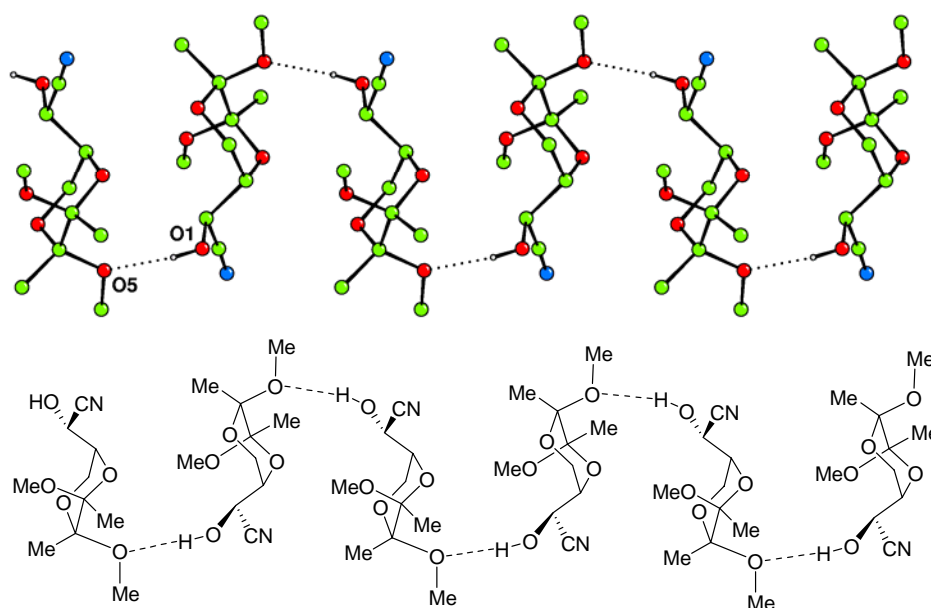
el caso de **185**, ya que el valor de  $J_{2',3'_{ax}} = 8,8$  Hz sólo es compatible con una disposición *trans*-diaxial entre H-2' y H-3'\_{ax}, es decir, con una conformación de anillo  ${}^2C_5'$ .

El análisis cristalográfico de la cianhidrina **186** (Fig. 18), ha permitido determinar su configuración y por tanto la de su precursora **184** como (2*R*,2'*S*,5'*R*,6'*R*). Consecuentemente, se asignó como (2*S*,2'*S*,5'*R*,6'*R*) la correspondiente a las cianhidrinas **185** y **187**.



**Figura 18.** Diagrama ORTEP de **186**

También en este caso, el estudio cristalográfico indica que en el retículo cristalino las moléculas de **186** se encuentran unidas a través de puentes de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el grupo metoxilo sobre C-5', tal y como se muestra en la Figura 19.



**Figura 19.** Moléculas de **186** unidas intermolecularmente por puentes de hidrógeno

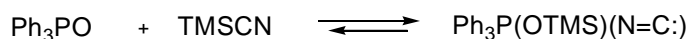
### 2.3.1.3 Discusión de resultados

Como se ha indicado anteriormente, el mecanismo generalmente aceptado para la reacción de formación de cianhidrinas a través de la adición de TMSCN a compuestos carbonílicos es el que se muestra en el Esquema 57 (pag. 123). Por otra parte, Yamamoto *et al.*<sup>43</sup> han llevado a cabo un estudio de la coordinación del oxígeno carbonílico con ácidos de Lewis (AL) mediante <sup>13</sup>C-RMN, a fin de determinar la posible formación de complejos de coordinación AL-sustrato. Estos autores describen (Fig. 20) que en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN de una mezcla de acetofenona (**188**) y 1 equivalente de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a -78 °C, además de **188** sin reaccionar, se observa la presencia del complejo AL-acetofenona **189**, el

<sup>43</sup> Asao, N.; Asano, T.; Yamamoto, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3208.



nuevas señales a 110 y 2 ppm. Señales similares ( $\delta = 1,8$  y 110,1 ppm) han sido observadas por Corey y Ryu<sup>45</sup> durante la monitorización a 23 °C de una mezcla 1:1 de TMSCN y Ph<sub>3</sub>PO [señales de TMSCN:  $\delta(\text{CH}_3) = -1,92$  ppm y  $\delta(\text{CN}) = 127,1$  ppm, CN]. En base a estas observaciones, dichos autores propusieron la siguiente reacción entre el óxido de fosfina y TMSCN:



En nuestro caso la señal del grupo ciano correspondiente a TMSCN se observa a  $\delta = 127,0$  ppm, no siendo posible la asignación exacta de las señales de los metilos de dicho grupo, debido a la presencia de esta agrupación también en los productos finales de la reacción, **180** y **181**. Por otra parte, las señales correspondientes al grupo CN de las *O*-TMS cianhidrinas aparecen a  $\delta = 118,3$  (**180**) y  $\delta = 117,2$  (**181**) ppm. Así, por comparación con los resultados obtenidos por Corey, se podría concluir que el complejo TMSCN-**140** adopta una forma isocianuro análoga a la encontrada por estos autores, la cual debe ser probablemente más reactiva que la forma cianuro isomérica.

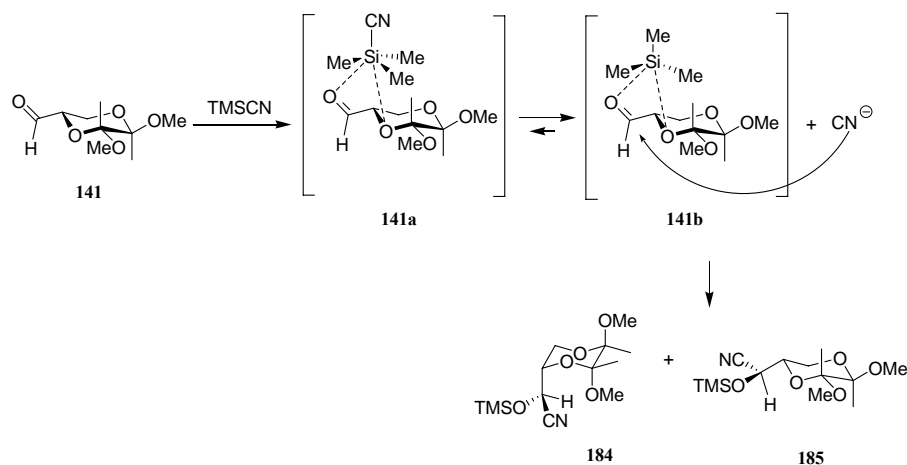
También se detecta la presencia del hipotético intermedio tipo isocianuro, análogo al anterior, cuando se lleva a cabo la experiencia con **141** como sustrato (señales a  $\delta = 2,0$  y 110,1 ppm).

De las experiencias realizadas se puede concluir que, aunque queda clara la formación de un intermedio de tipo isocianuro entre los aldehídos de partida **140** ó **141** con TMSCN, ello no parece ser determinante para explicar las diferencias de reactividad observadas entre **140** y **141**, ya que la reacción parece transcurrir en los dos casos en condiciones de control de quelación. Según se deduce del estudio teórico llevado a cabo para los aldehídos **140** y **141** (pags. 128-131) y de los resultados obtenidos experimentalmente para estos procesos, la diferente reactividad entre ambos aldehídos debe estar basada en la

<sup>45</sup> Corey, E. J.; Ryu, D. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8106.

diferencia de estabilidad de los intermedios penta- y hexacoordinados implicados en cada caso (ver Fig. 15, pag. 131). Así, puede pensarse que la adición de TMS-CN a los aldehídos **140** ó **141** es un proceso autocatalizado asistido por el oxígeno en  $\alpha$  del anillo de 1,4-dioxano, que se encuentra en una disposición geométrica favorable (caso de **140**) o menos favorable (caso de **141**). En este tipo de procesos, la formación de los complejos intermedios de silicio parece ser el paso determinante de la reacción, seguido de la rápida transferencia de CN<sup>-</sup> al grupo carbonilo.

Por otra parte, llevamos a cabo un estudio de modelización molecular con el fin de explicar los resultados estereoquímicos obtenidos.<sup>42</sup> La consideración de un ataque intermolecular del ión cianuro sobre el intermedio pentacoordinado de **140** ó **141** se ajusta cuantitativamente bien a las proporciones diastereoméricas observadas para ambos sustratos. En el caso del aldehído **141**, el cálculo de la diferencia de energía entre las dos posibles aproximaciones del ión cianuro da un valor diferencia de 0,5 kcal/mol favorable a la formación del diastereómero **185**. Considerando que la proporción diastereomérica experimental **185/184** = 2,4:1 indica una diferencia cinética entre ambas aproximaciones, la diferencia energética  $\Delta\Delta G^*$  se puede evaluar en  $\sim 0,5$  kcal/mol (a 273 °K), lo que se encontraría en consonancia con el valor calculado (0,5 kcal/mol). Así, el mecanismo de formación de **184** y **185** a partir de **141** (Esquema 65) implicaría la formación inicial de un complejo hexacoordinado TMS-CN-**141** (**141a**), que evolucionaría al correspondiente intermedio pentacoordinado **141b**, seguido del ataque del ión cianuro libre al grupo carbonilo del este último.



Esquema 65

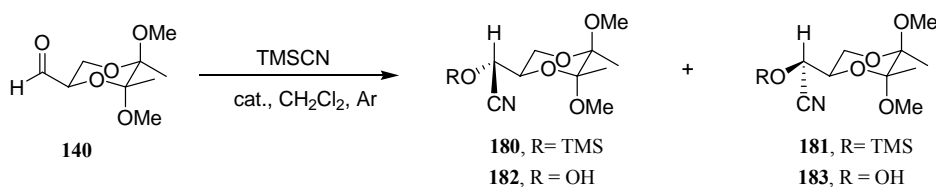
En el caso del aldehído **140**, el ataque del ión cianuro para dar **180** estaría favorecido según una aproximación teórica en  $\sim 9$  kcal/mol, valor que no concuerda con la proporción diastereomérica  $\mathbf{180/181} = 1,9:1$  (Tabla 15, exp. 1 y 2) ó  $(\mathbf{180+182})/(\mathbf{181+183}) = 2,3-1,2:1$  (Tabla 15, exps. 3 y 4). Así, en el caso de **140** no se puede asegurar que la reacción transcurra a través del mecanismo propuesto.

### 2.3.2 Adición catalizada de TMSCN a BDA-gliceraldehidos

Como se ha expuesto en el apartado anterior, se puede llevar a cabo la síntesis de cianhidrinas derivadas de BDA-gliceraldehidos mediante la adición de  $\text{TMSCN}$  a los aldehídos **140** y **141** en ausencia de catalizador y en condiciones suaves. No obstante, se ha estudiado también este tipo de procesos utilizando métodos catalíticos recientemente desarrollados como son la catálisis con  $\text{Bu}_4\text{NCN}$ <sup>27</sup> o con  $\text{MePPh}_3\text{I}$ .<sup>35</sup>

### 2.3.2.1 Adición catalizada de TMSCN a (2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído (**140**)

Las experiencias de adición de TMSCN al aldehído **140** catalizada por MePPh<sub>3</sub>I se muestran en el Esquema 66 (Tabla 17, exps. 1-3). En todos los casos se utilizó 0,1 equivalentes de catalizador por cada equivalente de sustrato y de reactivo. La conversión completa de **140** en las correspondientes cianhidrinas *O*-TMS protegidas tiene lugar en 10 minutos a 28 °C (exp. 1), con buen rendimiento y diastereoselectividad moderada (proporción **180/181** = 2,5:1). Los ensayos a temperaturas inferiores (exps. 2 y 3) se realiza-



Esquema 66

Tabla 17

Exp.	Catalizador	T (°C)	t (min)	<b>180</b> <sup>a</sup>	<b>182</b> <sup>a</sup>	<b>181</b> <sup>a</sup>	<b>183</b> <sup>a</sup>	Prop. diaster. <sup>a</sup> ( <b>180+182</b> ) / ( <b>181+183</b> )	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	MePPh <sub>3</sub> I	28	10	71	-	29	-	2,5:1	68
2	MePPh <sub>3</sub> I	8	45	72	-	28	-	2,5:1	92
3	MePPh <sub>3</sub> I	0	15	72	-	28	-	2,5:1	84
4	Bu <sub>4</sub> NCN	0	15	20	27	11	42	1:1	96
5	Bu <sub>4</sub> NCN	0	30	26	22	18	33	1:1	88

<sup>a</sup> Distribución de los productos determinada a través de <sup>1</sup>H-RMN mediante la señal correspondiente al protón H-2: δ(H-2)<sub>180</sub> = 4,30 ppm, δ(H-2)<sub>181</sub> = 4,44 ppm; δ(H-2)<sub>182</sub> = 4,45 ppm, δ(H-2)<sub>183</sub> = 4,37 ppm

<sup>b</sup> Rendimiento total tras purificación por cromatografía en columna hexano-acetato de etilo 10:1



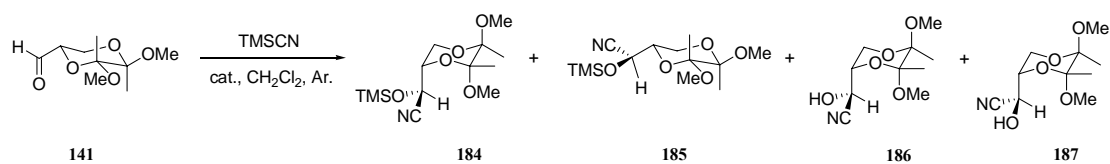
ron con objeto de mejorar la selectividad, aunque sólo se consiguió aumentar el tiempo de reacción.

La adición de TMSCN a **140** catalizada por  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  (Tabla 17, exp. 4 y 5) condujo a una mezcla de las cianhidrinas protegidas **180** y **181**, y a sus correspondientes derivados desprotegidos **182** y **183** con buenos rendimientos. Sin embargo, no se observó selectividad alguna [proporción  $(180+182) / (181+183) \sim 1:1$  en ambas experiencias].

#### **2.3.2.2 Adición catalizada de TMSCN a (2*S*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído (141)**

La adición de TMSCN al aldehído **141** catalizada por  $\text{MePPh}_3\text{I}$  (Esquema 67, Tabla 18, exps. 1 y 2) transcurre de forma mucho más lenta que en el caso de **140**. Así, a los 15 minutos de reacción (exp. 1) sólo se ha alcanzado el 22% de conversión en las correspondientes cianhidrinas, frente a una conversión total para el mismo período de tiempo partiendo de **140** (Tabla 17, exp. 3). Son necesarias 3 horas para que la reacción se complete en el caso de **141**, obteniéndose entonces una mezcla de las correspondientes cianhidrinas *O*-TMS protegidas **184** y **185**, con una diastereoselectividad baja ( $184/185 = 1:1,3$ ) (Tabla 18, exp. 2).

Las experiencias análogas utilizando  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  como catalizador (Esquema 67, Tabla 18, exps. 3-6) llevaron a la formación de mezclas de las cianhidrinas **184**, **185**, **186** y **187** en proporción variable en función del tiempo de reacción [proporción  $(184+186) / (185+187) = 4:1-1:1,1$ ]. De los resultados recogidos en la Tabla 18 se deduce que el proceso debe ser reversible; así, para tiempos de reacción cortos (10-15 minutos, exps. 3 y 4) se ve favorecida la formación de las cianhidrinas **184** y **186**, igualándose la proporción de diastereómeros aproximadamente a los 30 minutos ( $\sim 1:1$ , exp. 5) y volviendo de nuevo a favorecerse la formación de **184** y **186** para tiempos superiores (exp. 6).



Esquema 67

Tabla 18

Exp.	Catalizador	T (°C)	t (min)	184 <sup>a</sup>	186 <sup>a</sup>	185 <sup>a</sup>	187 <sup>a</sup>	Prop. diaster. <sup>a</sup> (184+186) / (185+187)	Rto. (%)
1	MePPh <sub>3</sub> I	0	15	29	15	38	18	1:1,3	22 <sup>b</sup>
2	MePPh <sub>3</sub> I	20	180	43	-	57	-	1:1,3	81
3	Bu <sub>4</sub> NCN	0	10	54	15	26	5	2,2:1	68
4	Bu <sub>4</sub> NCN	0	15	70,4	9,2	17	3,3	4:1	71
5	Bu <sub>4</sub> NCN	0	30	45	3	48	4	1:1,1	82
6	Bu <sub>4</sub> NCN	0	40	49,5	6	40	4,5	1,24:1	73

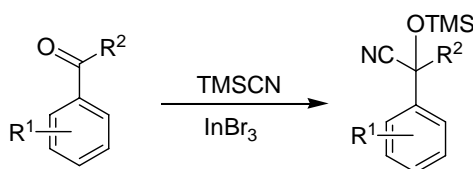
<sup>a</sup> La distribución de los productos se determinó a través del espectro de <sup>1</sup>H-RMN mediante la señal correspondiente al protón H-2: δ (H-2)<sub>184</sub> = 5,05 ppm, δ (H-2)<sub>185</sub> = 4,70 ppm; δ (H-2)<sub>186</sub> = 5,05 ppm, δ (H-2)<sub>187</sub> = 4,55 ppm

<sup>b</sup> % conversión

### 2.3.2.3 Discusión de resultados

También en el caso de las adiciones de TMS-CN a **140** y **141** en condiciones catalíticas se han realizado experiencias de <sup>13</sup>C-RMN a baja temperatura a fin de detectar la formación de complejos de coordinación intermedios, en este caso entre el aldehído y el catalizador.

En la bibliografía se recoge un caso similar,<sup>46</sup> en el que se estudia la reacción de cetonas aromáticas y TMSCN catalizada por InBr<sub>3</sub> (Esquema 68). En el espectro de <sup>13</sup>C-RMN de la cetona **190** con InBr<sub>3</sub> (relación molar 1:1) en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente,



Esquema 68

se observa el desplazamiento de las señales del carbono carbonílico y del metilo del grupo metoxilo (Fig. 21). De acuerdo con estos resultados se propuso la formación del complejo **191**.

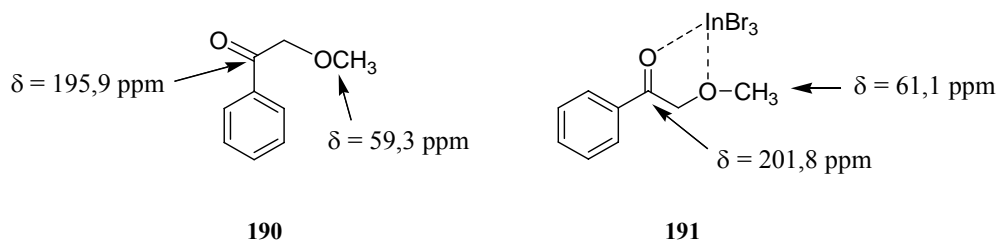
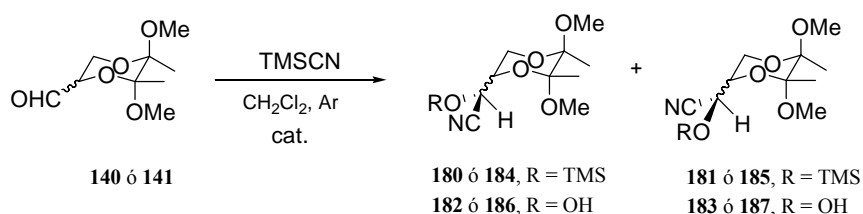


Figura 21

En nuestro caso, se han registrado los espectros de <sup>13</sup>C-RMN en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C de las mezclas de **140** ó **141** con cada uno de los catalizadores utilizados (Bu<sub>4</sub>NCN, MePPh<sub>3</sub>I, 0,1 equivalentes por equivalente de sustrato) en ausencia de TMSCN. Análogamente al caso de las experiencias no catalizadas, no se observan variaciones apreciables en el desplazamiento del carbono carbonílico en ningún caso. No obstante, en la experiencia del aldehído **140** con Bu<sub>4</sub>NCN se observa cierta duplicación de señales, que podría sugerir la existencia de los citados complejos en este caso, aunque los resultados no son concluyentes.

<sup>46</sup> Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Garelli, A.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3243-3249

Un resumen de las experiencias de la obtención de cianhidrinas por adición catalizada y autocatalizada de TMSCN a los aldehídos **140** y **141** en condiciones optimizadas, se recoge en el Esquema 69, Tabla 19.



Esquema 69

Tabla 19

Exp.	Aldehído de partida	Cat.	t (min)	T (°C)	Prop. diast.	Rto. (%)
1	<b>140</b>	-	5	-13	2,3 :1	82
2	<b>140</b>	MePPh <sub>3</sub> I	10	28	2,5 :1	68
3	<b>140</b>	Bu <sub>4</sub> NCN	15	0	1:1	96
4	<b>141</b>	-	15	0	1:2,4	12 <sup>a</sup>
5	<b>141</b>	MePPh <sub>3</sub> I	180	20	1:1,3	81
6	<b>141</b>	Bu <sub>4</sub> NCN	15	0	4:1	71

<sup>a</sup> % conversión

Así, para el aldehído **140** (exps. 1-3) se observa que la introducción de catalizadores en la reacción implica una disminución en la reactividad, así como una pérdida de selectividad cuando se utiliza Bu<sub>4</sub>NCN.

En cambio, en el caso del aldehído **141** (exps. 4-6) destaca la marcada influencia del catalizador tanto en la reactividad como en la diastereoselectividad de la reacción. Así, el proceso es mucho más selectivo con Bu<sub>4</sub>NCN (exp. 6), favoreciéndose en estas condiciones la formación del isómero **184**. Por el contrario, el proceso análogo con MePPh<sub>3</sub>I como

catalizador (exp. 5) requiere tiempos de reacción mucho más largos para que la reacción se complete, obteniéndose en todo caso una baja diastereoselectividad.

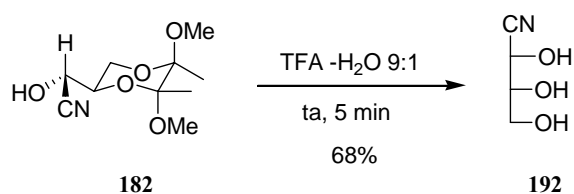
Teniendo en cuenta el mecanismo propuesto por Plumet *et al.*<sup>27</sup> (Esquema 57, pag. 123), la adición de TMSCN a compuestos carbonílicos catalizada por Bu<sub>4</sub>NCN transcurre a través de la formación de un complejo intermedio pentacoordinado entre el reactivo y el catalizador; dicho complejo se coordina en una etapa posterior con el carbonilo del sustrato dando lugar a la formación de un complejo hexacoordinado. La transferencia intramolecular de un ión cianuro al carbonilo dentro del mismo llevaría a la obtención de los productos finales. Estudios teóricos de modelización<sup>47</sup> indican que el ataque del ión cianuro está igualmente favorecido por ambas caras del carbonilo en los posibles complejos TMSCN-Bu<sub>4</sub>NCN-**140** y TMSCN-Bu<sub>4</sub>NCN-**141**, lo que se ajusta bien a los resultados obtenidos para **140**, pero no para **141**.

### 2.3.3 Desprotección del auxiliar quiral

Una vez sintetizadas las cianhidrinas derivadas de BDA-gliceraldehídos **180-187**, se abordó su desprotección. Así (Esquema 70), se trató la cianhidrina **182** con una mezcla TFA/H<sub>2</sub>O 9:1 durante 5 minutos y a temperatura ambiente, obteniéndose el tetronitrilo **192** tras la cromatografía en columna del crudo de reacción (sílica gel, hexano-acetato de etilo 1:4). No se detectó en el medio de reacción la presencia del ácido D-eritrónico que pudiera haberse formado por una posible hidrólisis del grupo ciano en **192**, ni tampoco de su lactona.

---

<sup>47</sup> Condiciones de cálculo análogas a las utilizadas en el estudio conformacional de **140** y **141** (pags. 128-131).



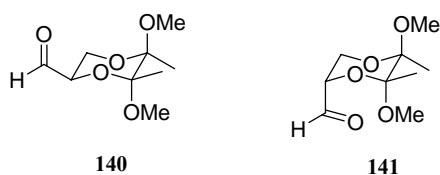
Esquema 70

Los intentos de protección selectiva del grupo hidroxilo en C-2 previos a la desprotección no fueron satisfactorios. Así, la bencilación de **182** llevó a la degradación del material de partida, tanto mediante el tratamiento convencional (NaH/BnBr, KI) como utilizando el nuevo procedimiento desarrollado por Dudley (triflato de 2-benciloxi-1-metilpiridinio, MgO).<sup>48</sup>

<sup>48</sup> a) Poon, K. W. C.; House, S. E.; Dudley, G. B., *Synlett* **2005**, 3142-3144. b) Poon, K. W. C.; Dudley, G. B., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3923-3927.

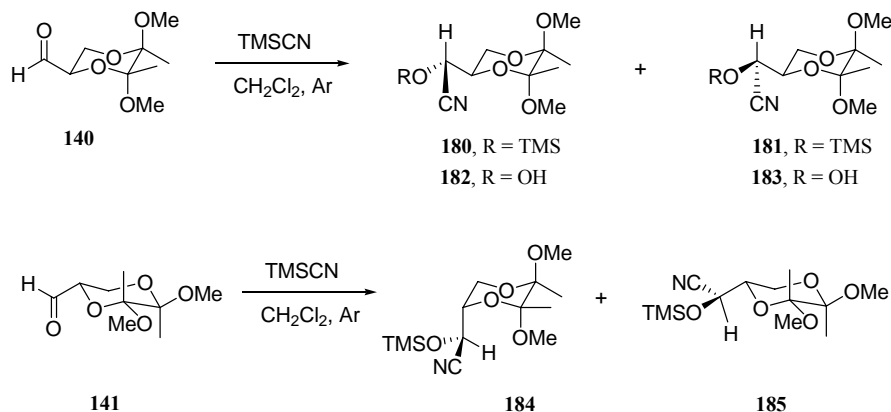
## 2.4 Conclusiones

**1<sup>a</sup>.**- Se ha evaluado la idoneidad de **140** y **141** como sustratos en las reacciones de trimetilsililación de compuestos carbonílicos autocatalizadas, a través del estudio teórico de los posibles complejos penta- y hexacoordinados intermedios que se formarían con cada uno de ellos. Así, se concluye que los intermedios que se forman con **140** son más estables que los análogos con **141**, de forma que es de esperar que **140** sea entre 26 y 61 veces más reactivo que **141**.



**2<sup>a</sup>.**- Se ha llevado a cabo la adición no catalizada de TMSCN a los aldehídos **140** y **141**, obteniéndose las *O*-TMS cianhidrinas **180-181** y **184-185**, respectivamente, así como los correspondientes alcoholes **182-183** en el caso de **140**. Los compuestos **180-185** han sido adecuadamente caracterizados e identificados.

En el caso de **140**, el proceso tiene lugar con conversión cuantitativa y en tiempos de reacción muy cortos (0 °C, 1 min), incluso a baja temperatura (-13 °C, 1 min), mientras que **141** prácticamente no reacciona en las mismas condiciones (0 °C, 15 min, 12% conversión). Así, estos resultados están en concordancia con las predicciones teóricas expuestas anteriormente en cuanto a reactividad. Por otra parte, la selectividad del proceso fue en ambos casos moderada (~ 2:1).



Ha quedado descartada la catálisis por HCN residual proveniente de la hidrólisis de TMSCN, al comprobarse que la reacción también tiene lugar en presencia de una base voluminosa como 2,6-di-*t*-butilpiridina, tanto en cantidades catalíticas como equimoleculares.

Los resultados que se presentan en este apartado constituyen el primer caso de adición de TMSCN no catalizada a aldehídos bajo condiciones suaves.

**3<sup>a</sup>.**- Con objeto de verificar el mecanismo postulado para este tipo de procesos, se llevaron a cabo experiencias de <sup>13</sup>C-RMN a baja temperatura (< 0 °C), a fin de detectar la existencia de los posibles complejos intermedios. De ellos se deduce que en ambos casos la reacción transcurre a través de un intermedio tipo isocianuro, cuya formación no parece ser el paso determinante de la reacción, ya que el proceso parece transcurrir en condiciones de control de quelación. Así, la diferente reactividad entre ambos sustratos se explicaría por la diferencia de estabilidad entre los intermedios penta- y hexacoordinados en cada caso, como se deduce del estudio teórico. Puede concluirse que la adición de TMSCN a **140** ó **141** es un proceso autocatalizado asistido por el oxígeno en  $\alpha$  del anillo de 1,4-dioxano, el cual se encuentra en una disposición geométrica más favorable en **140** que en **141**.



Por otra parte, los resultados estereoquímicos se ajustan cuantitativamente bien a las conclusiones extraídas de la modelización del ataque intramolecular del ión cianuro sobre el intermedio pentacoordinado en **141**. No así en el caso de **140**.

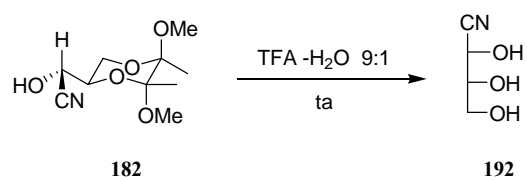
**4<sup>a</sup>**.- Se ha estudiado la adición catalizada de TMSCN a los aldehídos **140** y **141**, utilizando los organocatalizadores Bu<sub>4</sub>NCN y MePPh<sub>3</sub>I a fin de evaluar su influencia en la estereoselectividad de la reacción.

La reacción del aldehído **140** catalizada por MePPh<sub>3</sub>I dio lugar a las *O*-TMS cianhidras **180** y **181** con diastereoselectividad moderada mientras que el proceso catalizado por Bu<sub>4</sub>NCN no mostró selectividad alguna. Si se comparan estos resultados con los de la versión autocatalizada se concluye que el uso de catalizadores no mejora la reactividad ni la diastereoselectividad de la reacción.

En el caso del aldehído **141**, el proceso catalizado por MePPh<sub>3</sub>I transcurre con baja diastereoselectividad. Por su parte, la catálisis con Bu<sub>4</sub>NCN da lugar a mezclas de cianhidras en proporción variable dependiendo ello del tiempo de reacción, lo que indica que el proceso debe ser reversible; en este caso, existe una mejora sustancial de la diastereoselectividad con respecto a la reacción autocatalizada.

**5<sup>a</sup>**.- Se ha estudiado la desprotección de las *O*-TMS cianhidras **180-181** y **186-187**, por tratamiento con sílica gel en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, obteniéndose los correspondientes alcoholes **182-183** y **186-187**.

Asimismo, el tratamiento de la cianhidrina diastereoméricamente pura **182** con TFA/H<sub>2</sub>O 9:1 lleva a la desprotección del auxiliar quiral, obteniéndose el tetronitrilo **192** como único producto.



## B.3 Condensación aldólica de BDA-gliceraldehídos

### 3.1 La reacción de condensación aldólica

La reacción de condensación aldólica<sup>1</sup> constituye uno de los métodos más importantes para la creación de enlaces carbono-carbono.<sup>2</sup> Descubierta simultáneamente por Charles-Adolphe Wurtz y Alexander Borodin en 1872,<sup>3</sup> se han descrito multitud de aplicaciones de la misma, que van desde la síntesis a gran escala de productos para la industria química<sup>4</sup> hasta la fabricación de compuestos en forma ópticamente pura para la industria farmacéutica.<sup>5</sup>

En el esquema general correspondiente a esta reacción (Esquema 71) pueden emplearse una amplia variedad de agentes nucleófilos (enoles, enolatos y éteres enólicos de aldehídos y cetonas), mientras que el componente electrófilo es generalmente un aldehído.

---

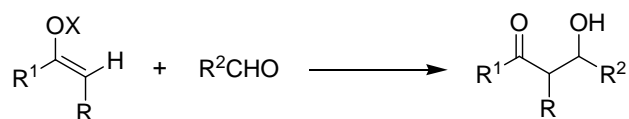
<sup>1</sup> El resumen que aquí se presenta está basado en el artículo de Wikipedia actualizado con fecha 24/01/2008 [http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Aldol\\_reactions&oldid=186508498](http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Aldol_reactions&oldid=186508498). Además, se han añadido las referencias adicionales que nos han parecido significativas, no contenidas en el artículo citado.

<sup>2</sup> Véase Mahrwald, R.; Evans, D. A. en “*Modern Aldol Reactions*”. 2 volúmenes. Wiley, 2004.

<sup>3</sup> a) Wurtz, C. A., *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1872**, *17*, 436-442. b) Wurtz, C. A., *J. Prakt. Chem.* **1872**, *5*, 457-464. c) Wurtz, C. A., *Comp. Rend. Acad. Sci.* **1872**, *74*, 1361-1365.

<sup>4</sup> Este es, por ejemplo, el caso del pentaeritrol [2,2-bis-(hidroximetil)-1,3-propanodiol], molde sintético para la preparación de explosivos, resinas, barnices, etc.. Véase, por ejemplo: Peters, M. S.; Quinn, J. A., *Industrial and Engineering Chemistry* **1955**, *47*, 1710-1713.

<sup>5</sup> Este es, por ejemplo, el caso de la *atorvastatina* (comercializada con el nombre de Lipitor® por Pfizer) empleada para rebajar los niveles de colesterol en sangre. Las ventas de este medicamento en 2006 alcanzaron los trece mil millones de dólares USA. Véase: Li, J. J.; Johnson, D. S.; Sliskovic, D. R.; Roth, B. D. en “*Contemporary Drug Synthesis*”. Wiley, 2004, capítulo 9, p. 113-124.

**Esquema 71**

La reacción de condensación aldólica es un método especialmente útil, ya que como consecuencia del proceso se forman dos nuevos centros estereogénicos. En términos estereoquímicos, por lo tanto, uno de los mayores problemas asociados a esta reacción será el control de la estereoquímica de los productos finales.

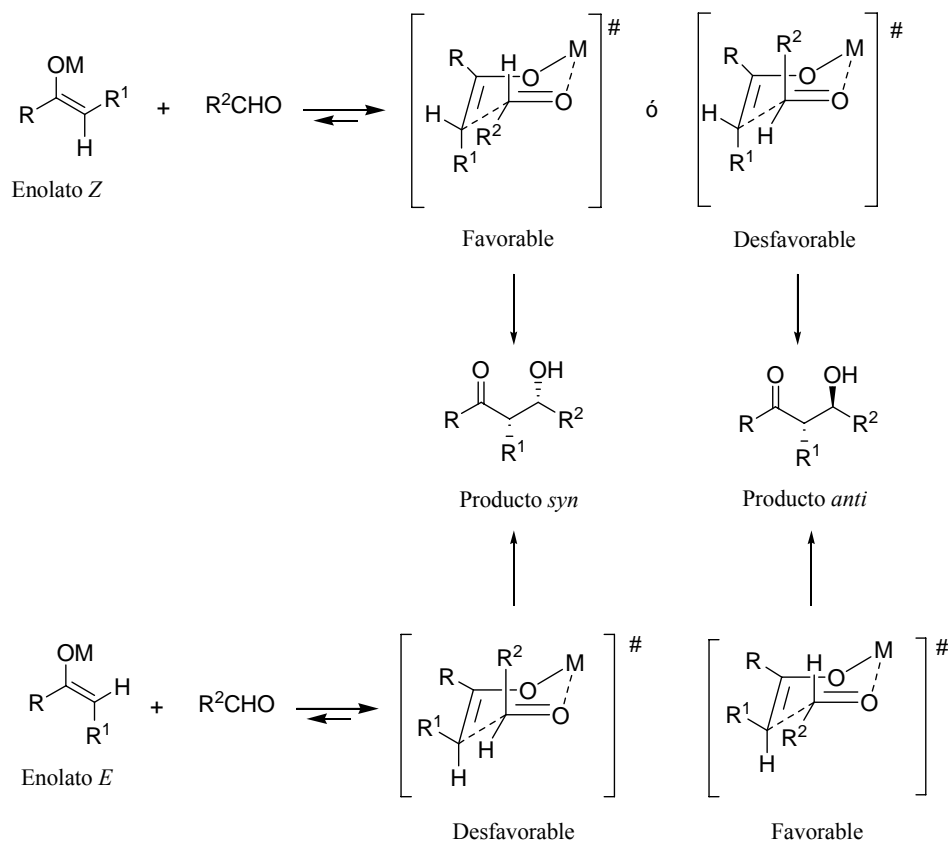
### ***Mecanismo de la reacción***

En términos mecanísticos, la aproximación más aceptada se basa en el modelo esterequímico de Zimmerman-Traxler.<sup>6</sup> De acuerdo con el mismo, la reacción transcurre a través de un estado de transición de seis eslabones, adoptando la conformación más estable de silla (Esquema 72). Así, la estereoquímica del producto final dependerá de la estereoquímica del enolato de partida, de manera que, como se indica en el Esquema 72, el enolato *E* proporcionará el aldol *anti* y el enolato *Z*, el aldol *syn*.

La formación de uno u otro enolato se puede controlar sin mayores problemas mediante la selección adecuada de la base que interviene en el proceso,<sup>7</sup> así como de otras condiciones experimentales.

<sup>6</sup> Referencia original: Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.

<sup>7</sup> Para un análisis detallado, véase: a) Heathcock, C. H., *Modern Synthetic Methods* **1992**, *6*, 1-102.  
b) Taglivini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A., *Adv. Carbanion Chem.* **1996**, *2*, 111-146.



M: metal (p. ej. Li o B)

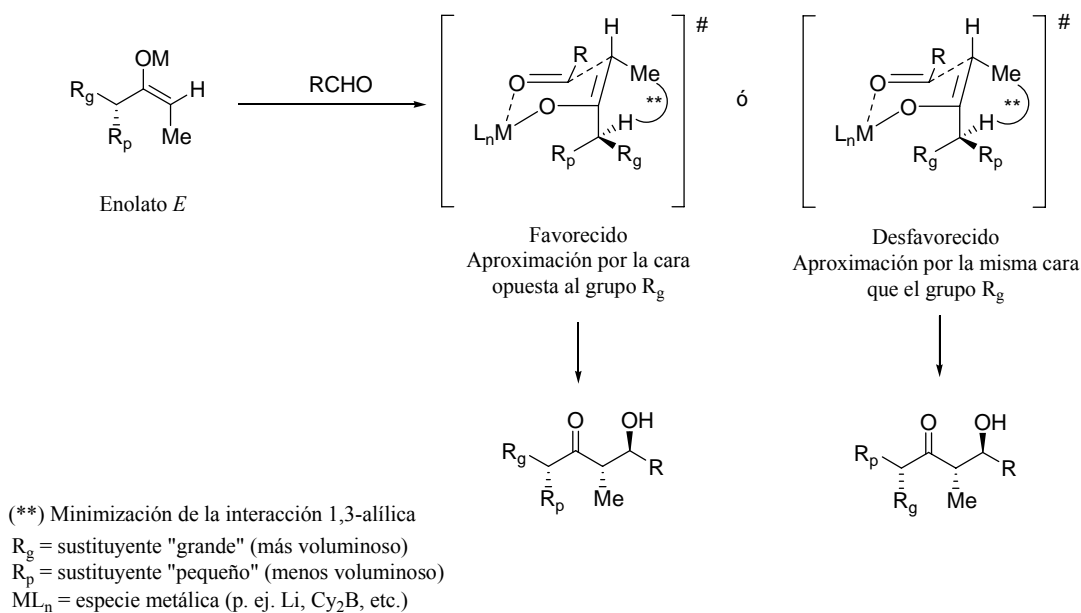
**Esquema 72**

### ***Esteroselectividad de la reacción***

La estereoselectividad de la reacción puede ser controlada a través de centros estereogénicos presentes en el sustrato carbonílico o en el ión enolato:

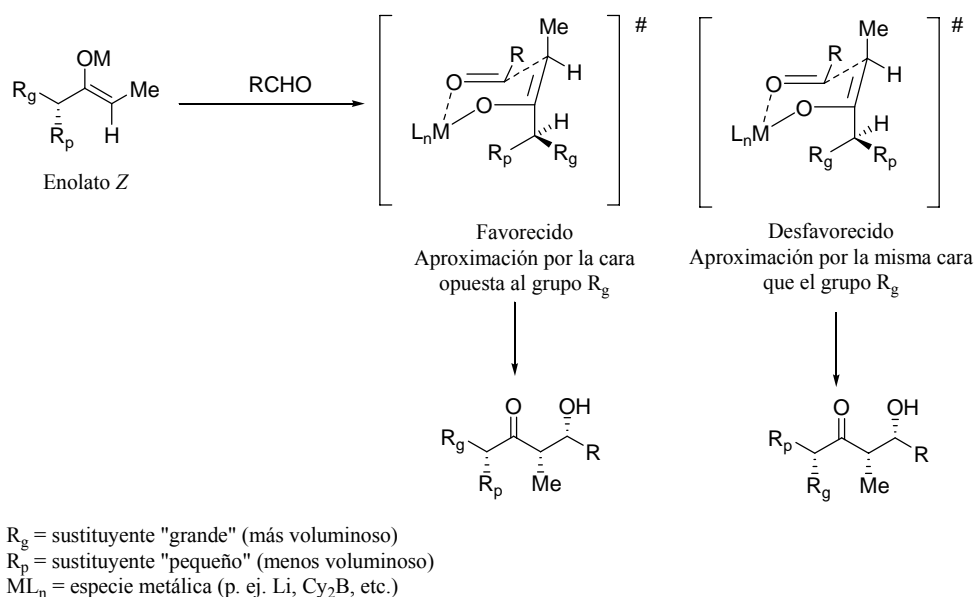
*A través de centros estereogénicos presentes en el ión enolato*

En este caso se puede ejercer un excelente stereocontrol. Para un enolato *E* (Esquema 73), el factor determinante es la minimización de la interacción 1,3-alílica (*allylic 1,3-strain*), mientras que en el caso del enolato *Z* (Esquema 74) el control se lleva a cabo a través de la eliminación de interacciones de tipo 1,3-*syn*-axial.<sup>8</sup>

**Esquema 73**

De acuerdo con estas consideraciones, a partir del enolato *Z* se obtendrá el producto [(OH-Me-1,2-*syn*)-(Me- $R_p$ -1,3-*syn*)], mientras que a partir del enolato *E* se llegará al producto [(OH-Me-1,2-*anti*)-(Me- $R_p$ -1,3-*syn*)].

<sup>8</sup> Por simplicidad, en ambos casos se ha mantenido la misma cara de ataque al grupo carbonilo, "epimerizándose" el centro estereogénico. En realidad, el ataque sería por ambas caras distereofaciales del grupo carbonilo.



Esquema 74

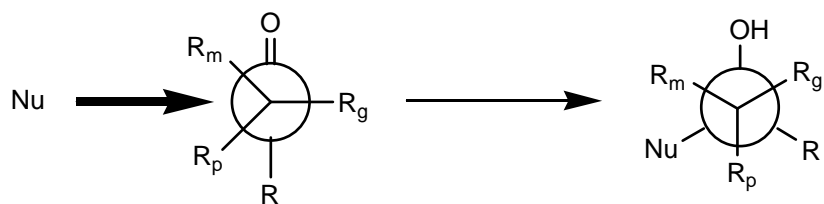
### A través del centro estereogénico presente en el compuesto carbonílico

En este caso la diastereoselectividad observada depende fuertemente de la geometría del ión enolato.

El curso de la reacción, como corresponde al ataque de un agente nucleófilo sobre un grupo carbonilo, está controlado por el modelo de Felkin.<sup>9</sup> Este modelo establece que la tensión torsional ("Pitzer") implicando enlaces parcialmente formados, representa una

<sup>9</sup> Para una descripción detallada, véase a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley, **1994**, capítulo 12, p. 876-891. Para algunas aplicaciones recientes del modelo en la reacción de condensación aldólica, véase: b) Díaz-Oltra, S.; Murga, J.; Falomir, E.; Cardá, M.; Peris, G.; Marco, J. A., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8130-8139. c) Cee, V. J.; Cramer, D. A.; Evans, D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2920-2930. d) Evans, D. A.; Cee, V. J.; Siska, S. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433-9441. Para algunos comentarios críticos, véase: e) Evans, D. A.; Siska, S. J.; Cee, V. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1761-1765. f) Smith, R. J.; Trzoss, M.; Buhl, M.; Bienz, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2770-2775.

fracción importante de la tensión torsional presente en el producto final. La hipótesis conduce a suponer un estado de transición en el que el ataque del nucleófilo tiene lugar de manera perpendicular al plano del grupo carbonilo (trayectoria *Bürgi-Dunitz*), de tal forma que el grupo estéricamente más voluminoso se dispone en posición *anti* respecto al nucleófilo atacante, el cual queda flanqueado, en forma *gauche*, por los dos grupos estéricamente menos demandantes (Esquema 75).

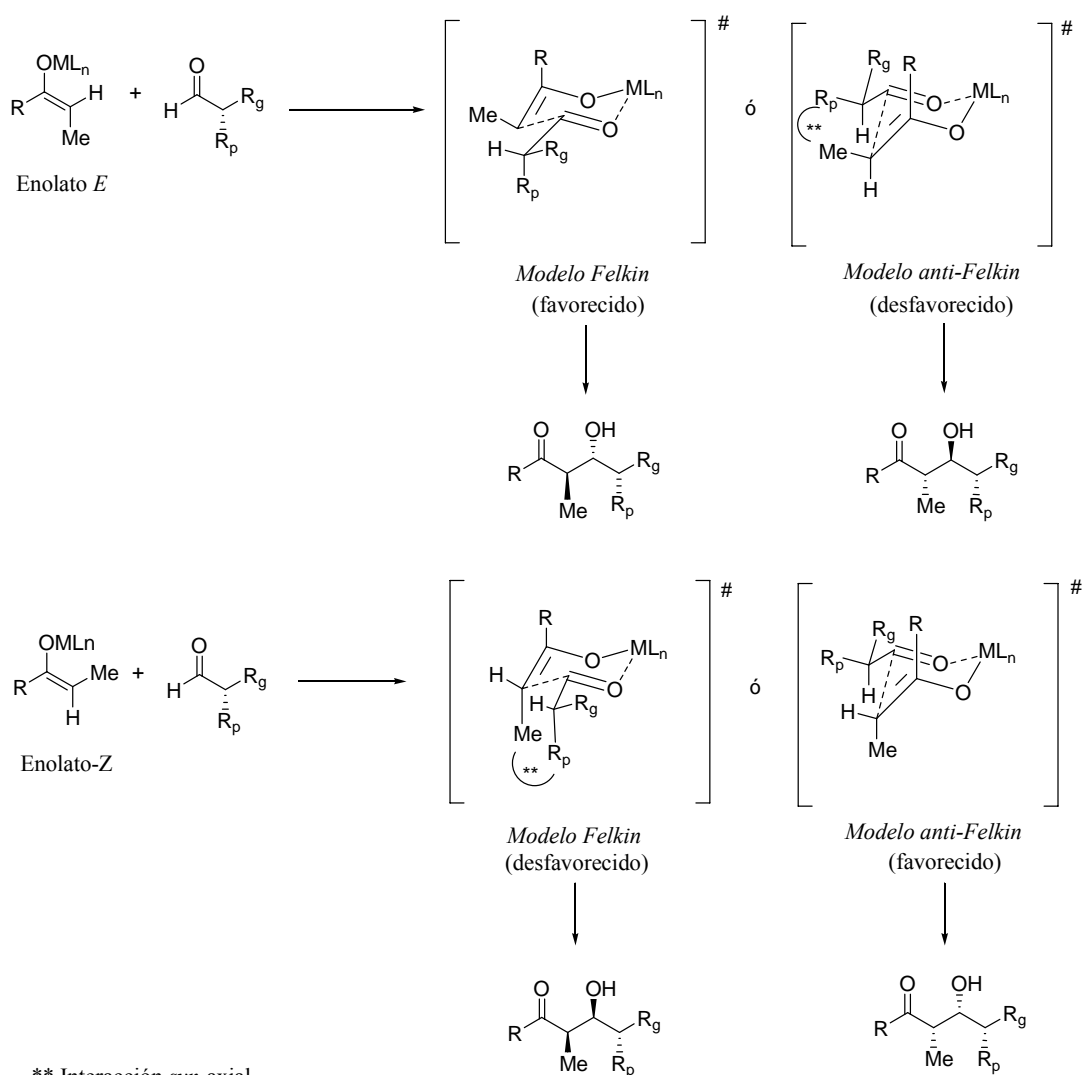


$R_g$ ,  $R_m$  y  $R_p$  representan grupos de tamaños estéricos genéricos  
 $R_g$  (grande),  $R_m$  (mediano),  $R_p$  (pequeño).

#### Esquema 75

La aplicación de este modelo al ataque de un ión enolato a un aldehído con un centro estereogénico en  $\alpha$  indica (Esquema 76) que, mientras para el enolato *E* la aproximación según el modelo de Felkin es la más estable, en el caso del enolato *Z* esta aproximación está desestabilizada por la interacción *syn*-axial  $R_p$ -Me. La conclusión, por lo tanto, es que mientras el enolato *E* proporcionará excelentes niveles de estereoselección (modelo de Felkin favorable), el enolato *Z* dará niveles de diastereoselectividad muy inferiores (modelo de Felkin desfavorable).



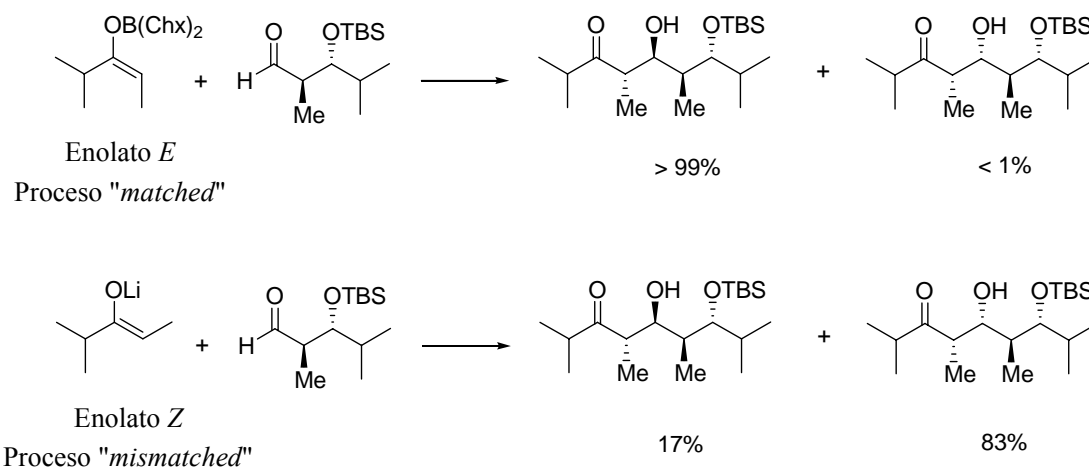


\*\* Interacción *syn*-axial  
 $R_g$  = sustituyente "grande" (más voluminoso)  
 $R_p$  = sustituyente "pequeño" (menos voluminoso)  
 $ML_n$  = especie metálica (p. ej. Li,  $Cy_2B$ , etc.)

Esquema 76

*Doble inducción asimétrica*<sup>10</sup>

Obviamente, cuando tanto el ión enolato como el componente electrófilo poseen un centro estereogénico en posición  $\alpha$ , el concepto de doble estereodiferenciación es operativo y la adecuada selección de ambos componentes permitirá, de acuerdo con los criterios antes expuestos, que su conjunción constituyan casos “*matched*” o “*mismatched*”. Un ejemplo de ambas situaciones se indica en el Esquema 77.<sup>11</sup>



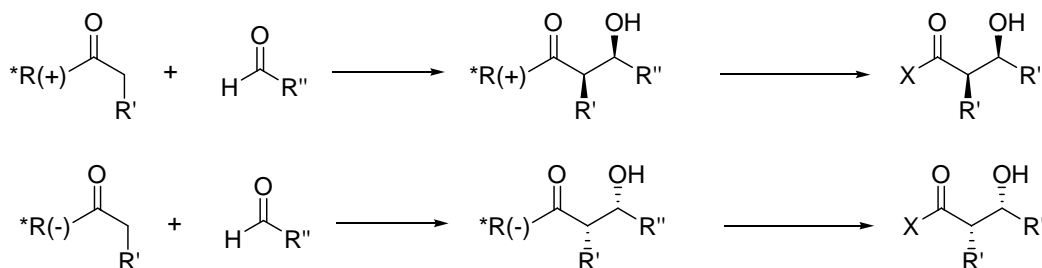
Esquema 77

<sup>10</sup> El concepto de doble inducción asimétrica es, sin duda, uno de los métodos más satisfactorios en cuanto a control de la diastereoselectividad en síntesis orgánica. Para dos revisiones generales recientes, véase: a) Brunet, E., *Chirality* **2002**, *14*, 135-143. b) Kolodiaznyi, O. I., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5953-6018. En lo que concierne a la aplicación de esta metodología en la reacción de condensación aldólica, véase: c) Gawley, R. E.; Aubé, J., en “*Principles of Asymmetric Synthesis*”. Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 14. Elsevier, **1996**. Capítulo 5, p. 193 y siguientes; d) Ager, D. J.; East, M. B. en “*Asymmetric Synthetic Methodology*”. CRC Press, **1996**, Capítulo 7, p 149 y siguientes.

<sup>11</sup> a) Masamune, S.; Ellingboe, J. W.; Choy, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5526-5528. b) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Rieger, D. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9073-9074.

**Condensación aldólica enantioselectiva***Empleo de auxiliares quirales*

Para la preparación de compuestos enantioméricamente puros, lo que implica el control tanto de la estereoquímica relativa como el de la absoluta, se han desarrollado numerosos procedimientos aplicados a la reacción de condensación aldólica. Entre los más empleados se encuentra el uso de auxiliares quirales que se unen temporalmente bien al ión enolato o bien (menos frecuentemente) al compuesto carbonílico. Estos auxiliares transfieren su quiralidad al producto de reacción siendo eliminados (y si es posible recuperados) una vez completado el proceso (Esquema 78).



X = Funcionalidad procedente de la transformación de R\*

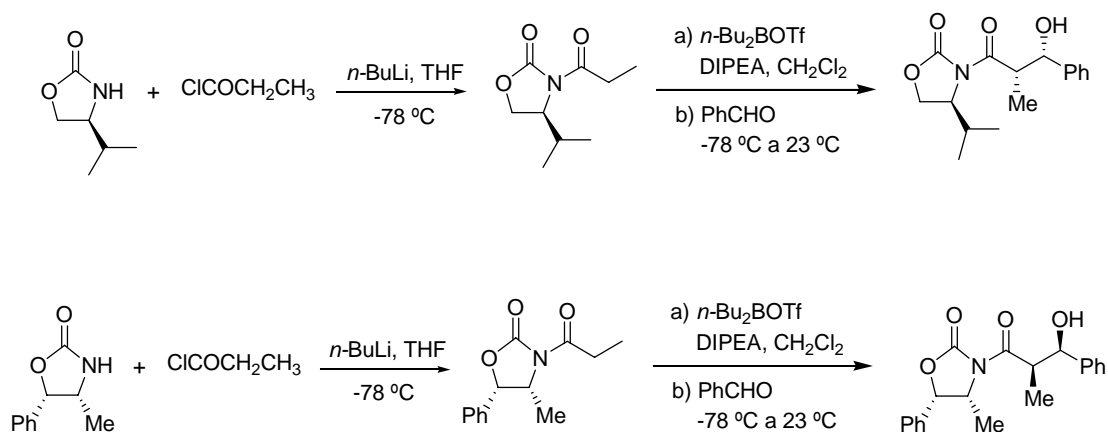
**Esquema 78**

El método de la oxazolidinona de Evans<sup>12</sup> constituye el procedimiento más empleado con estos fines.<sup>13</sup> La preparación del producto de partida se suele llevar a cabo por acilación

<sup>12</sup> Revisión: Evans D. A., *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23-41.

<sup>13</sup> No es posible ni siquiera resumir aquí el conjunto de auxiliares quirales que, con mayor o menor fortuna, se han empleado en la reacción de condensación aldólica. Para una revisión reciente que hace especial énfasis en el empleo de  $\alpha$ -aminoácidos y  $\beta$ -aminoalcoholes, véase: Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Etxebarria, J., *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 219-235.

de la oxazolidinona ópticamente pura con el correspondiente cloruro de ácido. Un ejemplo del método se indica en el Esquema 79.<sup>14</sup>



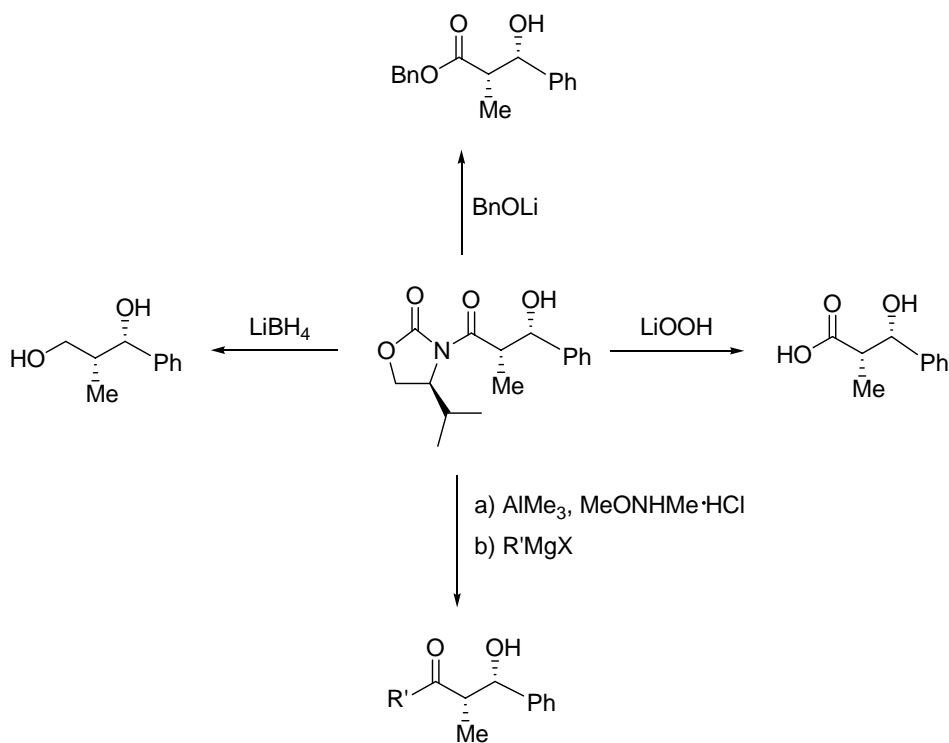
En ambos casos, el exceso enantiomérico fue > 90% y la relación diastereomérica > 500:1

### Esquema 79

Los compuestos así formados pueden transformarse posteriormente en otros sistemas a través de diferentes reacciones llevadas a cabo sobre el auxiliar quiral (Esquema 80).<sup>15</sup>

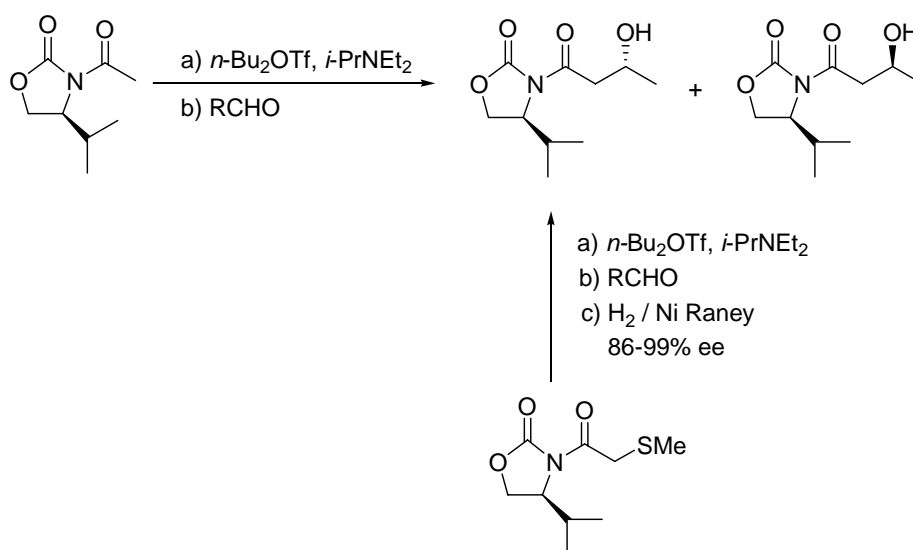
<sup>14</sup> Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.

<sup>15</sup> Véase, por ejemplo: Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526.

**Esquema 80**

El método de la oxazolidinona de Evans presenta ciertas limitaciones. Por ejemplo, las *N*-acetilimidias no reaccionan de manera enantioselectiva. Este problema se ha obviado empleando, entre otros procedimientos, restos tioéter unidos a la entidad carbonílica que son posteriormente eliminados mediante hidrogenación catalítica (Esquema 81).<sup>16</sup>

<sup>16</sup> Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127-2142 y referencias citadas.



Esquema 81

Se han descrito diferentes alternativas al método de la oxazolidinona. Entre ellas cabe destacar el procedimiento de Crimmins<sup>17</sup> empleando una tiazolidintiona como auxiliar quiral. La reacción se lleva a cabo en presencia de  $\text{TiCl}_4$  y de la amina quiral *sparteína*. Los resultados son comparables al método de Evans, si bien hay que destacar que en este caso el procedimiento se ha aplicado con éxito a los *N*-acetil derivados (Esquema 82).<sup>18</sup>

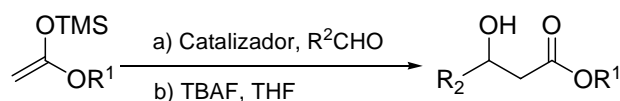
<sup>17</sup> a) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884. b) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775-777.

<sup>18</sup> Crimmins, M. T.; Shamszad, M., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 149-152.



*Empleo de ácidos de Lewis en un entorno quiral. La reacción de Mukaiyama*<sup>19</sup>

La reacción de Mukaiyama es una variante de la reacción de condensación aldólica consistente en la adición nucleófila de un sililenoléter catalizada por un ácido de Lewis (Esquema 83).<sup>20</sup>



R<sup>1</sup> = Me, Et, Bn; R<sup>2</sup> = alquil, aril, vinil

**Esquema 83**

El empleo de ácidos de Lewis en un entorno quiral ha permitido el desarrollo de versiones enantioselectivas del proceso, proporcionando altos rendimientos químicos y excesos enantioméricos en los productos formados.<sup>21</sup> Entre los ligandos (entornos quirales) más empleados cabe citar los derivados de binaftilo BINOL (**193** y **194**), VANOL (**195**) y VAPOL (**196**), indicados en la Figura 22.

<sup>19</sup> Véase Ishihara, K.; Yamamoto, H., en referencia 2, vol. 2, p 25-68.

<sup>20</sup> Referencia original: Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.

<sup>21</sup> Revisiones: dentro de la referencia 2, véase: a) Gresh, A. K., Shevlin, M., vol 1, p. 63-125. b) Shibasaki, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N., vol. 2, p. 197-227. c) Shina, I., vol. 2, p. 105-165. d) Johnson, J.; Nicewicz, D. A., vol 2, p. 69-103. e) Yanasigawa, A., vol. 2, p. 1-23. Véase, además: f) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M., *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65-75. g) Abiko, A., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387-395. h) Saito, S.; Yamamoto, H., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570-579. i) Slagt, M. Q.; van Zwieten, D. A. P.; Moerkeck, A. J. C., *78*, 941-956. j) Sodeoka, M.; Hamashima, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 941-956. k) Zhu, H. J.; Jiang, J. X.; Ren, J.; Yan, Y. M.; Pittman, C. U. Jr., *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 547-587. l) Mikami, K.; Hatano, M.; Akiyama, K., *Topics in Organometallic Chem.* **2005**, *14*, 279-321.



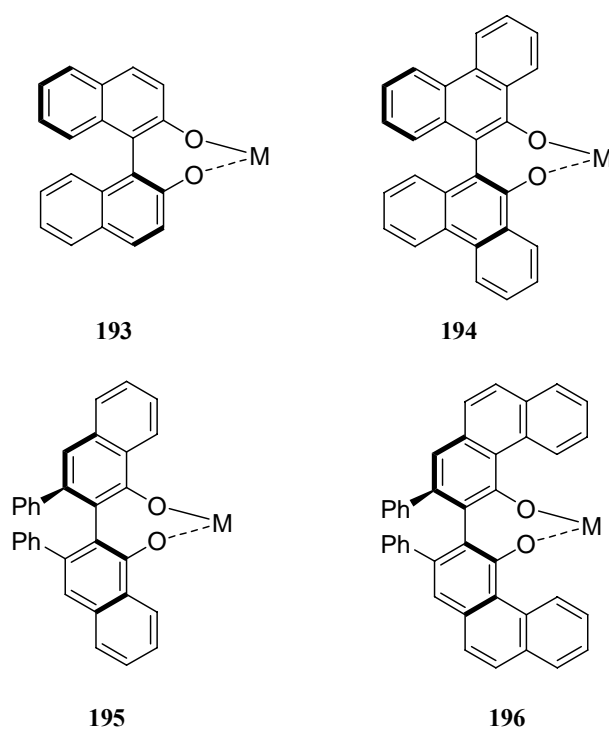
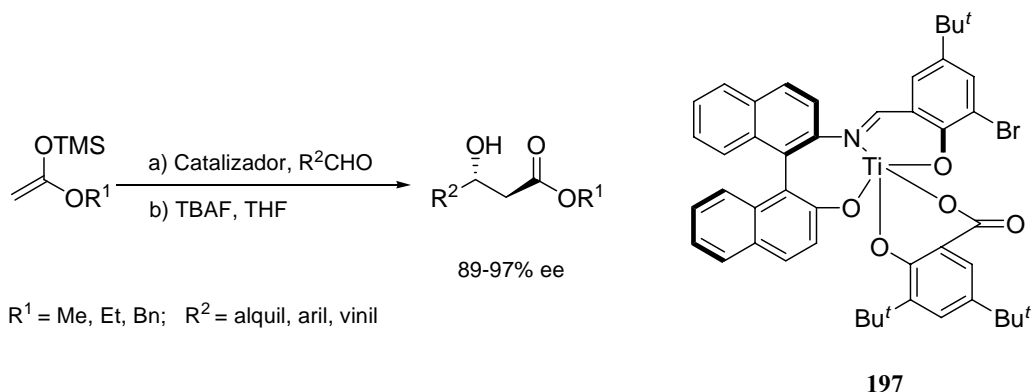


Figura 22

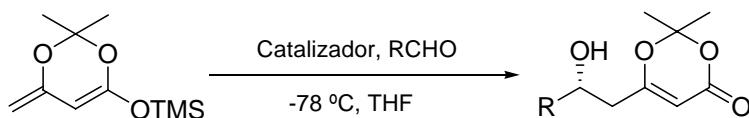
Así, por ejemplo el complejo del derivado de BINOL-Ti (**197**) es capaz de llevar a cabo la reacción de Mukaiyama indicada, con excesos enantioméricos entre el 89% y el 97%, y rendimientos químicos entre el 72% y el 96% (Esquema 84).<sup>22</sup>

<sup>22</sup> Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837-8838.



Esquema 84

En este contexto, cabe citar también la variante vinílica de la reacción de Mukaiyama<sup>23</sup>, indicada en el Esquema 85, para la cual se pueden emplear los mismos tipos de sistemas catalíticos.



Esquema 85

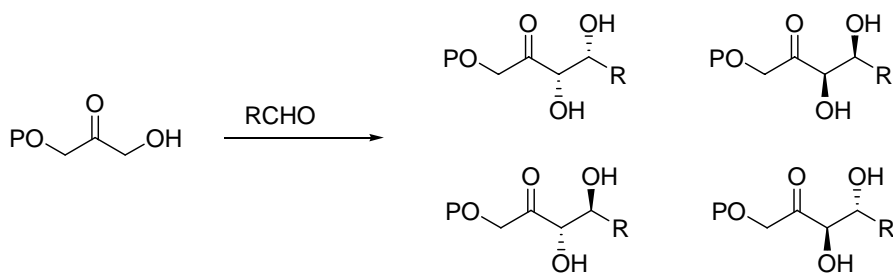
### Condensaciones aldólicas organocatalizadas

Uno de los aspectos que ha cobrado más interés en la Química Orgánica actual es el empleo de compuestos orgánicos como catalizadores (organocatálisis).<sup>24</sup>

<sup>23</sup> Kalesse, M., *Topics in Current Chem.* **2005**, *244*, 43-76.

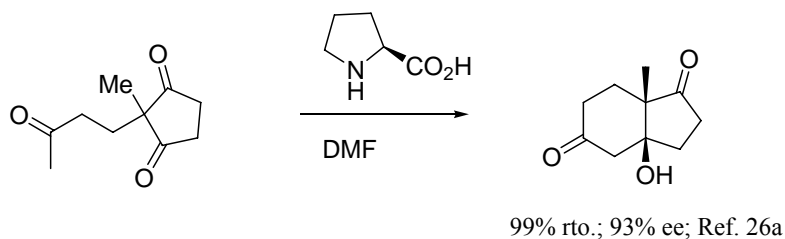
<sup>24</sup> Para algunas revisiones seleccionadas, véase: a) Berkessel, A.; Gröger, H. en "*Asymmetric Organocatalysis*", VCH, Weinheim, **2004**. b) Houk, K. N.; List, B., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487-496. c) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas C. F. III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580-591. d) Dalako, P. I., Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.

En la síntesis de monosacáridos, la naturaleza emplea rutinariamente enzimas (aldolasas) dependientes de FDHA (fosfato dihidroxiacetona). En este caso (Esquema 86), se generan dos centros estereogénicos, y empleando la enzima adecuada, puede formarse cada uno de los distereoisómeros con total estereocontrol.



Esquema 86

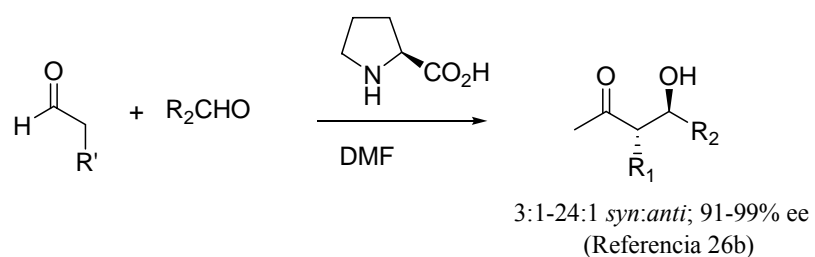
Probablemente, el organocatalizador más empleado para llevar a cabo estas condensaciones enantioselectivas es la prolina y alguno de sus derivados.<sup>25</sup> En los esquemas 87 y 88 se indican algunas aplicaciones concretas del método.<sup>26</sup>



Esquema 87

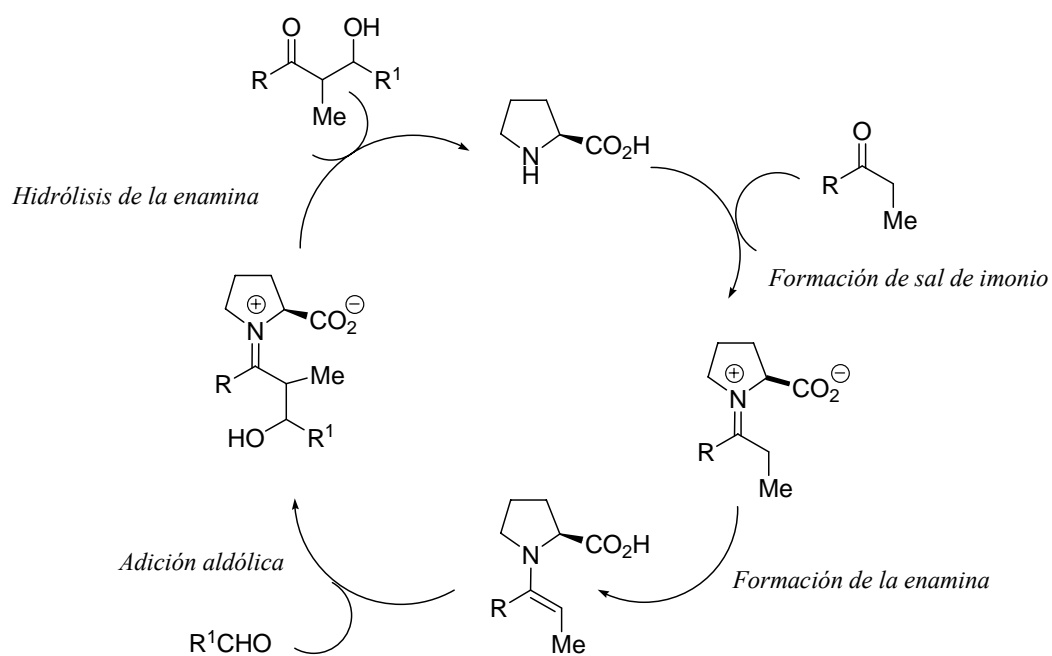
<sup>25</sup> Para una revisión reciente sobre la reacción de condensación aldólica organocatalizada, véase: Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249-2293.

<sup>26</sup> a) List, B., *Chem. Comm.* **2006** 819-824. b) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799.



Esquema 88

El mecanismo propuesto para la reacción de condensación aldólica catalizada por prolina se indica en el Esquema 89.<sup>26b</sup>



Esquema 89

### 3.2 Condensación aldólica de BDA-gliceraldehídos

Si bien los aldehídos **140** y **141** (Figura 23) se han empleados como moldes quirales de tres átomos de carbono, sólo existe hasta el momento un antecedente para la reacción al-

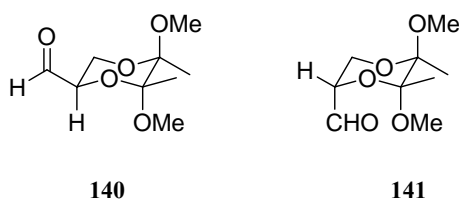
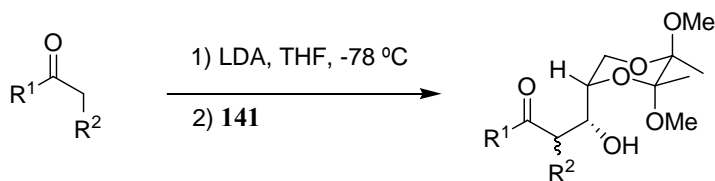


Figura 23

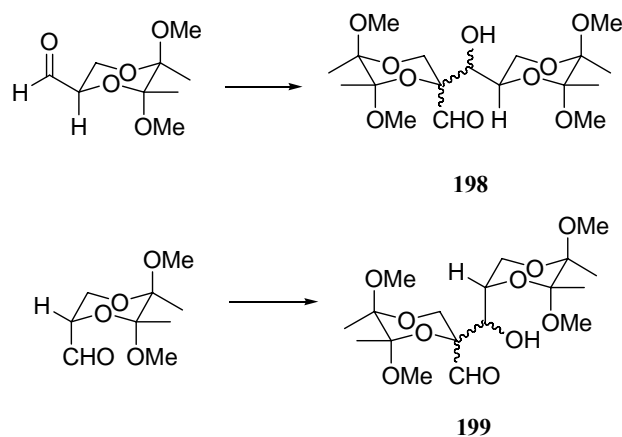
dólica de este tipo de sustratos (Esquema 90). En este caso, Ley y *col.*<sup>27</sup> describen la reacción de condensación aldólica del aldehído **141** con diferentes cetonas y ésteres de cadena abierta.



Esquema 90

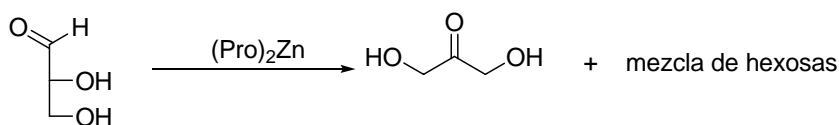
La autocondensación de los aldehídos **140** ó **141** no ha sido descrita hasta el momento. La dimerización aldólica de este tipo de sustratos podría resultar sintéticamente útil, ya que los productos polihidroxilados protegidos que se obtendrían, **198** y **199** (Esquema 91), podrían ser moldes sintéticos de interés.

<sup>27</sup> Knudsen, K. R.; Stephan, A. P.; Michael, P.; Ley, S. V., *Org. Biom. Chem.* **2006**, *4*, 1741-1743.



Esquema 91

Considerando los compuestos **140** y **141** como formas enmascaradas del gliceraldehído, hemos de indicar que la aldolización del propio gliceraldehído no tiene lugar a velocidad apreciable aún en presencia de catalizadores como  $(\text{Pro})_2\text{Zn}$ .<sup>28</sup> En estas condiciones, y al cabo de una semana, se obtiene una mezcla formada por 42% de dihidroxiacetona y 42% de una mezcla de diferentes hexosas (Esquema 92).



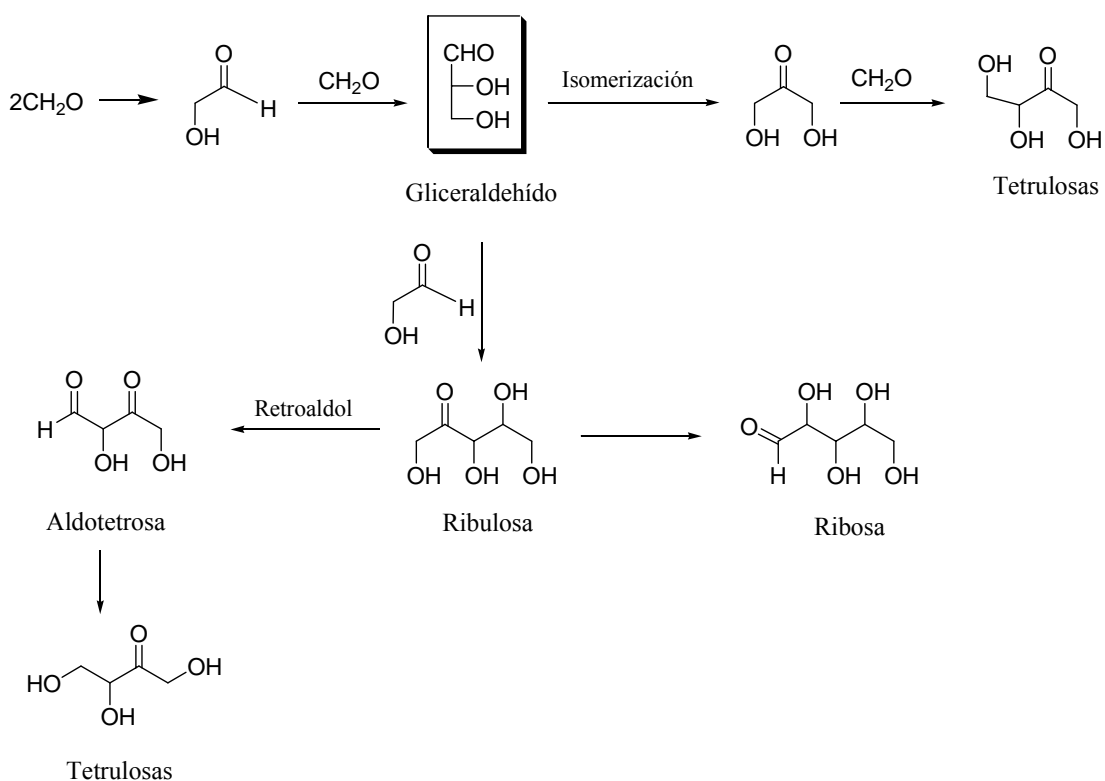
Esquema 92

El gliceraldehído y sus productos de autocondensación son también intermedios en la reacción Formosa (Esquema 93).<sup>29</sup> Este proceso constituye, en esencia, la base de lo que se supone que fue la formación prebiótica de carbohidratos.<sup>30</sup>

<sup>28</sup> Kofoed, J.; Reymond, J. -L.; Darbre, T., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1850-1855.

<sup>29</sup> Esta reacción fue descubierta en 1861 por A. Butlerov. Véase, Butlerov, A., *Comp. Rend. Acad. Sci.* **1861**, 53, 145-147. El mecanismo de la reacción Formosa fue propuesto por R. Breslow en 1959. Véase: Breslow, R., *Tetrahedron Lett.* **1959**, 22-26.

<sup>30</sup> Véase, por ejemplo: a) Weber, A. L., *J. Mol. Evol.* **1992**, 35, 1-6. b) Hirabayashi, J., *Quart. Rev. Biol.* **1996**,



Esquema 93

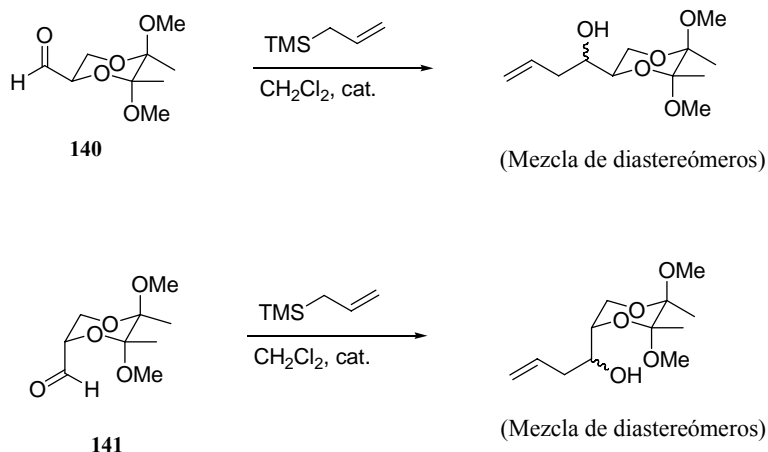
Por otra parte, si son conocidas algunas condensaciones aldólicas del gliceraldehído protegido como acetónido.<sup>31</sup>

71, 365-380. c) Zubay, J., *Origin Life Evol. Biosph.* **1998**, 28, 13-26. d) Orgel, L. E., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, 97, 12503-12507. e) Ricardo, A.; Carrigan, M. A.; Olcott, A. N.; Benner, S. A., *Science* **2004**, 303, 196-203. f) Oberhuber, M.; Joyce, G. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7580-7583.

<sup>31</sup> Véase, por ejemplo: a) López-Herrera, F. J.; Sarabia-García, F.; Pino-González, M. S., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 53, 2814-2817 y 2933-2936. b) Fraisse, P.; Hanna, I.; Lallemand, J. Y.; Prange, T.; Ricard, L., *Tetrahedron* **1999**, 55, 11819-11832. c) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Rossu, G., *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1645-1648. d) Muhammad-Nor, O.; Hamilton, R. J., *J. Oil. Palm. Res.* **2004**, 16, 37-43. e) Veloso, C.; Henriques, C. A.; Dias, A.; Monteiro, J. L., *Catalyst Today* **2005**, 107-108, 294-301.

### 3.3 Resultados

Los resultados que se describen a continuación no fueron previstos inicialmente. Nuestra idea original consistía en lo siguiente: considerando la síntesis de cianhidrinas llevada a cabo previamente con los BDA-gliceraldehidos **140** y **141**, se pretendía extender el proceso a la reacción de alilación sobre estos mismos sustratos utilizando aliltrimetilsilano como agente alilante. Asimismo, nuestro objetivo era estudiar la posible influencia de los catalizadores utilizados en experiencias anteriores (MePPh<sub>3</sub>I, Bu<sub>4</sub>NCN), sobre dicha reacción (Esquema 94).

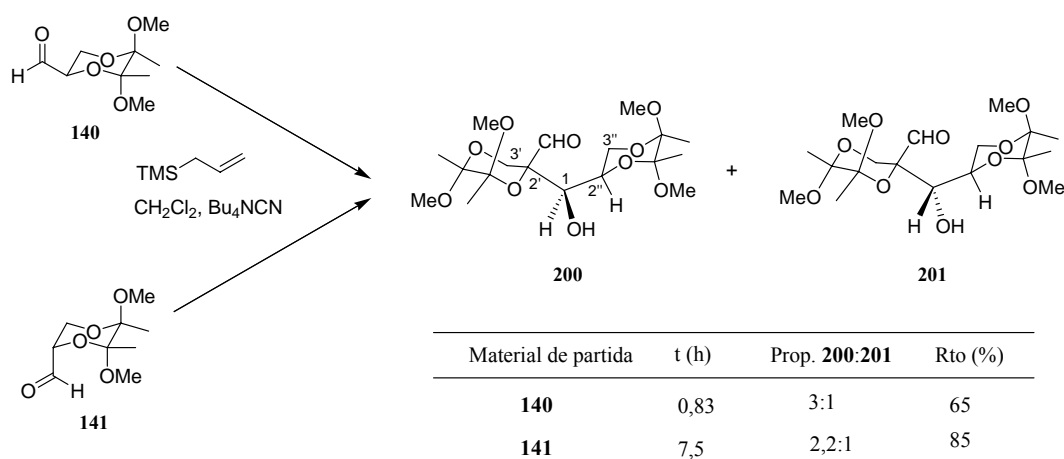


**Esquema 94**

La reacción de los aldehídos **140** y **141** con aliltrimetilsilano en ausencia de catalizador o en presencia de MePPh<sub>3</sub>I condujo a la recuperación de los productos de partida. Sin embargo, en presencia de Bu<sub>4</sub>NCN se obtuvo una mezcla 3:1 de los productos **200** y **201**, procedentes de la reacción de condensación aldólica, en el caso del aldehído **140**, y una mezcla 2,2:1 de los mismos productos para el aldehído **141** (proporción diastereomérica



calculada a partir de la señal correspondiente al protón H-3<sub>ax</sub> de estos compuestos en el espectro <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla de reacción). Es destacable el hecho de que la reacción es más rápida en el caso del aldehído **140**, en el que la conversión total tuvo lugar en 50 minutos (65% del producto aislado), que en el caso del aldehído **141**, con conversión total a las 7,5 horas y rendimiento total del 85% (Esquema 95).



Esquema 95

El compuesto **200** pudo aislarse de la masa de reacción por precipitación de una mezcla de hexano-acetato de etilo 3:1 como un sólido blanco, que fue recristalizado de la misma mezcla de disolventes (p.f. = 194-195 °C). El compuesto **201** se obtuvo como un aceite incoloro mediante cromatografía en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 2:1) de la mezcla de reacción.

Los compuestos **200** y **201** han sido caracterizados por sus constantes físicas, y sus estructuras se han asignado en base a sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y EMAR (ver apartado B.3.1.1 en Parte Experimental). En los espectros IR de ambos compuestos cabe destacar la presencia de la banda de absorción correspondiente al grupo hidroxilo ~ 3460 cm<sup>-1</sup>, así como la asignable al grupo carbonilo a 1720 cm<sup>-1</sup>. La presencia de

estos dos grupos queda también confirmada por los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (Fig. 24) a través de una señal a  $\delta = 9,64$  ppm para el protón aldehídico y de un doblete a  $\delta = 2,71$  ppm para el protón hidroxílico. También se observan en dichos espectros señales asignables a dos restos de butanodiactal (por ejemplo, cuatro singuletes correspondientes a los grupos metoxilo a  $\delta = 3,39$ - $3,94$  ppm y otras cuatro señales correspondientes a los grupos metilo a  $\delta = 1,39$ - $1,25$  ppm). En general, los espectros de ambos compuestos presentan gran similitud en los desplazamientos de sus señales; las diferencias más notables se observan en las señales debi-

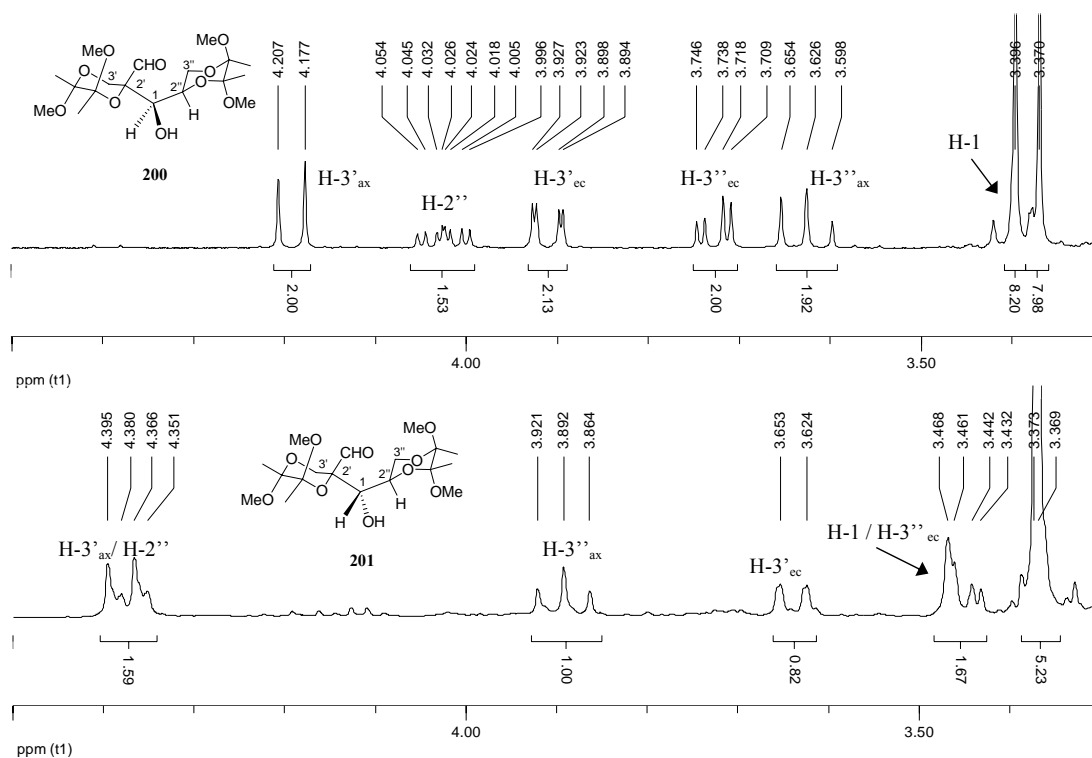


Figura 24. Espectros parciales de  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos **200** y **201**

das a H-2'' (que en el caso de **201** aparece a 0,4 ppm a campo más bajo que para **200**) y H-3'ax y H-3''ax que resuenan también a 0,3 ppm a campo más bajo en **201** que en **200**.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de ambos compuestos resultaron ser muy análogos, pudiéndose destacar la señal correspondiente al grupo carbonilo a  $\delta \sim 200$  ppm, así como las señales (duplicadas) de los grupos metoxilo y metilo, y las de los átomos de carbono sobre los que se encuentran los mismos (Fig. 25). Los análisis EMAR de los compuestos **200** y **201** confirman su masa molecular.

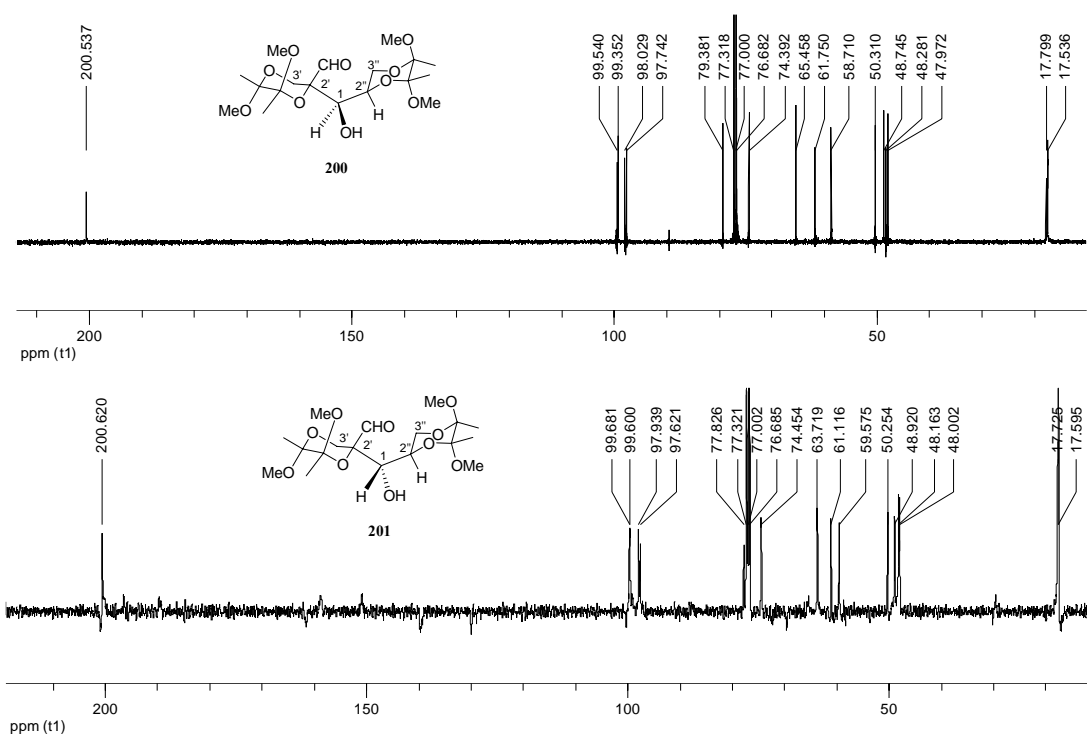


Figura 25. Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **200** y **201**

El compuesto **200** pudo obtenerse en forma cristalina, siendo viable su estudio cristalográfico (Fig. 26). Destacamos aquí que la representación del diagrama ORTEP

enviada por el “Departmental Single Crystal X-Ray Diffraction Service” de la Universidad de Southampton (Reino Unido) corresponde al enantiómero de **200**. Ello se detecta fácilmente al constatar las configuraciones de los carbonos C-5', C-6', C-5'' y C-6'' (*S* en todos los casos), opuestas a las 5*R* y 6*R* en los productos de partida **140** y **141**. Así, se confirmó la estructura propuesta para **200** y se pudo determinar su configuración absoluta de manera inequívoca como (1*R*,2'*R*,5'*R*,6'*R*,2''*R*,5''*R*,6''*R*) y consecuentemente la de **201** como (1*S*,2'*R*,5'*R*,6'*R*,2''*R*,5''*R*,6''*R*).

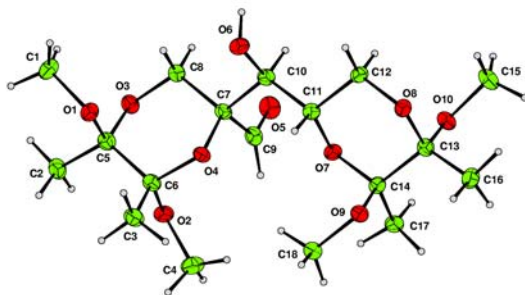


Figura 26. Diagrama ORTEP del enantiómero de **200**

### 3.3.1 Discusión de resultados

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, todo parece indicar que es el  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  por sí solo el promotor del proceso de condensación aldólica. Así, la reacción de **140** con  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  (0,1 eq.) proporcionó la misma mezcla de productos **200** y **201** con resultados estereoquímicos similares a los ya observados en presencia de aliltrimetilsilano en las condiciones optimizadas (Tabla 20, exp. 1). Sin embargo, en el caso del aldehído **141**, la

reacción se completó a las 5 horas, observándose una relación **200:201** = 1:1,3 (exp. 6). Ello parece indicar que, bajo el punto de vista estereoquímico, la proporción de diastereómeros obtenida responde a una equilibración de la masa de reacción vía reacción-retroreacción aldólica.

Con objeto de evaluar si la catálisis se debe al  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  o es promovida sólo por el ión cianuro, se llevó a cabo la reacción de **140** con KCN (0,1 eq.) (Tabla 20, exp. 5), obteniéndose a los 30 minutos idénticos productos que en los casos anteriores. La presencia de un agente de transferencia de fase como el éter 18-corona-6 en el medio de reacción fue necesaria para la solubilización de KCN.

**Tabla 20**  
*Formación de 200 y 201 a partir de los aldehídos 140 y 141*

Exp.	Producto de partida	t (h) <sup>a</sup>	Prop. diast. <b>200:201</b>	Rto. <sup>b</sup> (%)
1	<b>140</b>	0,83	3,3:1	93
2	<b>140</b>	1,16	2,1:1	87
3	<b>140</b>	2,25	1,4:1	95
4	<b>140</b>	16	1:1,6	91
5 <sup>c</sup>	<b>140</b>	0,5	1,2:1	76
6	<b>141</b>	5	1:1,3	73
7	<b>141</b>	7,5	2,2:1	85

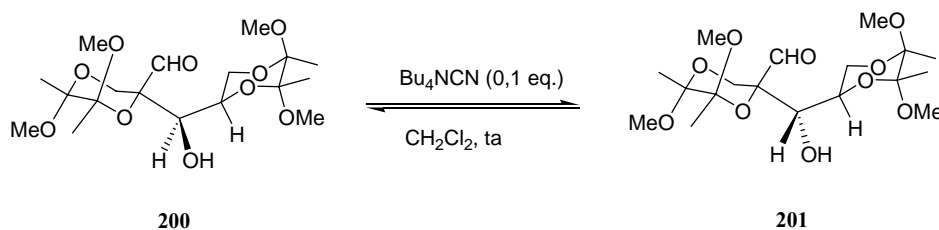
<sup>a</sup> Primera hora a 0 °C y el resto a

<sup>b</sup> Rendimiento total calculado a partir de la mezcla de reacción

<sup>c</sup> Exp. realizada con KCN en lugar de  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  como catalizador

Para confirmar la equilibración entre **200** y **201**, se llevaron a cabo dos tipos de experimentos. Por una parte se estudiaron las reacciones de los compuestos **140** y **141** con  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  a diferentes tiempos de reacción (Tabla 20). Por otra parte, se consideró la reacción

de **200** ó **201** con  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  durante tiempos de reacción muy superiores a los necesarios para su formación a partir de **140** y **141**, respectivamente (Esquema 96, Tabla 21).



Esquema 96

Tabla 21

Reacción de equilibración de los compuestos **200** y **201**

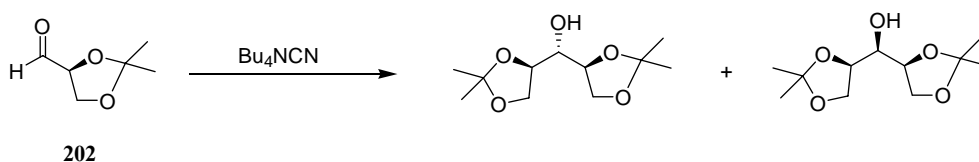
Exp.	Producto de partida	t (h)	Prop. <b>200:201</b> (% conversión)
1	<b>200</b>	13	1:1,7 (63)
2	<b>200</b>	72	1:1,5 (60)
3	<b>201</b>	13	1,3:1 (57)

<sup>a</sup> En  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y empleando 0,1 eq. de  $\text{Bu}_4\text{NCN}$

Los resultados obtenidos confirman que el proceso en consideración corresponde a una reacción de condensación aldólica en la cual los productos formados se equilibran *via* reacción retroaldólica para proporcionar una mezcla prácticamente equimolecular de ambos compuestos.

Esta condensación aldólica es posible debido a la anormal acidez del hidrógeno en  $\alpha$  al grupo aldehído, lo que debe estar ocasionado por las características estructurales de los sustratos utilizados. En este sentido, decidimos realizar un estudio análogo con un sustrato similar, como es el 2,3-*O*-isopropilideno-D-gliceraldehído **202** (Esquema 97), aunque este compuesto resultó ser un material muy inestable en presencia de ión  $\text{Bu}_4\text{N}^+$  o sílica gel. Así, en todas las experiencias se obtuvieron mezclas complejas en la que parecían estar presentes

productos resultantes de la dimerización aldólica de **202**, aunque los resultados no fueron claros y por tanto no se consideran concluyentes.

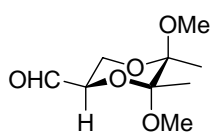


Esquema 97

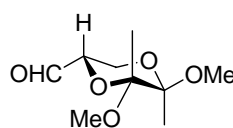
### 3.3.2 Mecanismo de reacción

Si tenemos en cuenta el mecanismo general de la condensación aldólica, el hecho de que los aldehídos **140** y **141** proporcionen aproximadamente la misma mezcla de productos **200** y **201**, significa que el carbanión o mezcla de carbaniones que se forma es la misma en ambos casos, lo que es factible en las condiciones experimentales bajo las que se han realizado los procesos.

Por otra parte, según se ha discutido en el apdo. B.2.3.1 (pags. 128-130), las conformaciones más estables de los aldehídos **140** y **141** son las que presentan el grupo aldehído en una disposición ecuatorial (Fig. 27), resultando algo más estable **141** que **140** (~ 1,4 kcal/mol), de acuerdo con sus entalpías de formación.

**140**

$\Delta H_f^\circ = -18,47$  kcal/mol; población: 99,6% a 0 °C

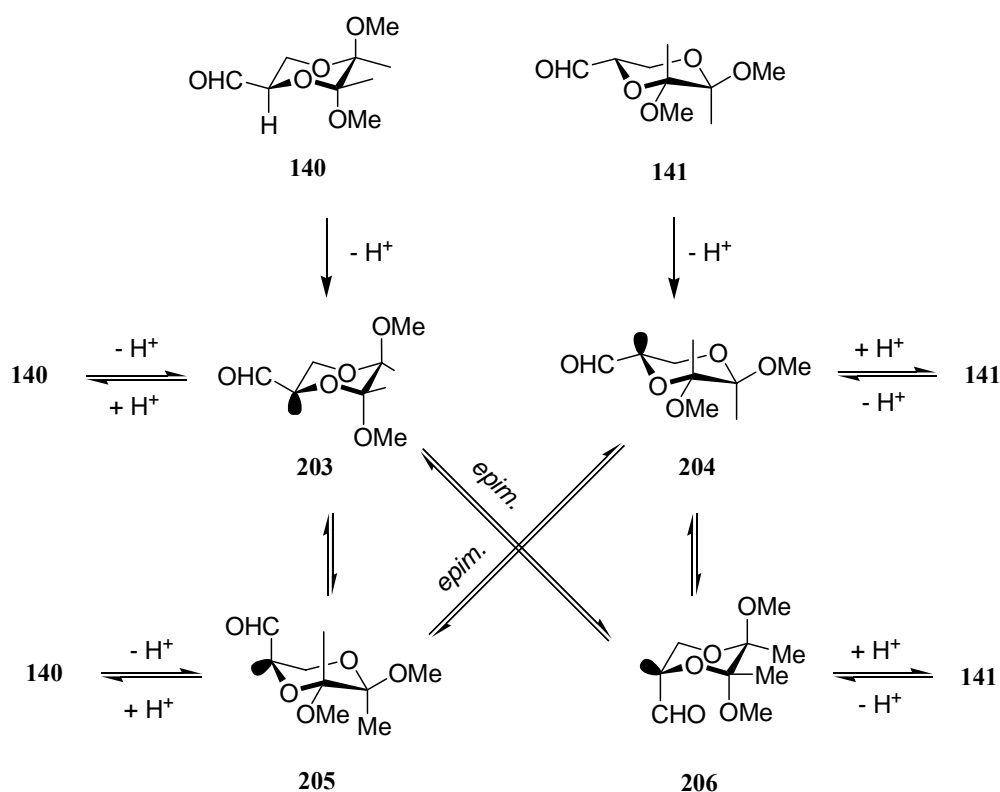
**141**

$\Delta H_f^\circ = -19,84$  kcal/mol; población: 99,9% a 0 °C

**Figura 27**

Según estas premisas, la abstracción del hidrógeno en  $\alpha$  al grupo carbonilo debe generar (Esquema 98) dos carbaniones **203** y **204**, que deben estar en equilibrio con sus conformeros correspondientes **205** y **206**. A su vez, puede formularse también la interconversión de **203** en **206** y de **204** en **205** debido a los procesos de epimerización. Ello nos lleva no sólo a la interconversión de las cuatro especies aniónicas generadas por cualquiera de los dos aldehídos, sino también al equilibrio entre los aldehídos de partida por protonación de cualquiera de estos carbaniones.

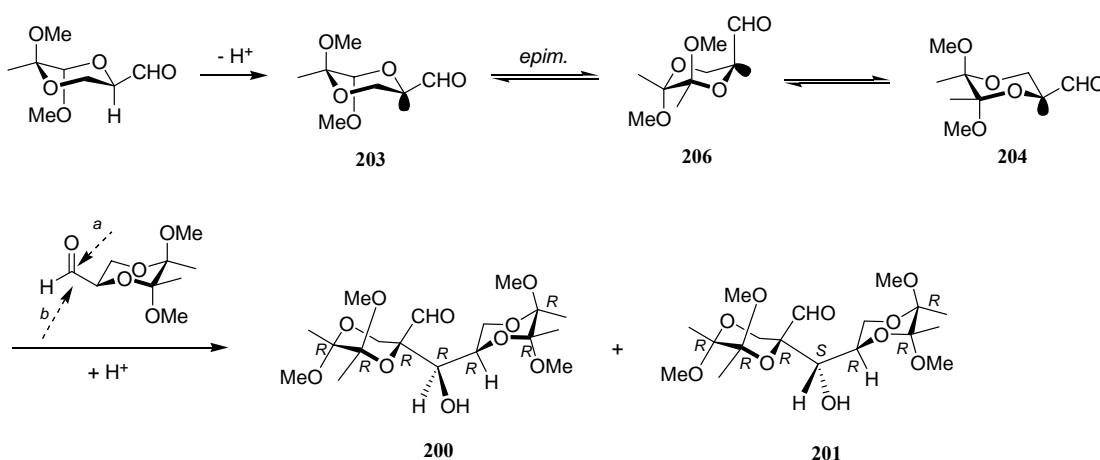




Esquema 98

Considerando la configuración de los nuevos centros quirales de los productos de condensación **200** y **201**, el carbanión que ataca al grupo carbonilo debe ser **204** ó **206**, ya que son estos los que generan el centro C-2' con una configuración *R*. En principio, **204** debería ser la especie más estable, dado que en **206** tienen lugar dos interacciones 1,2-*gauche* del par de electrones del carbanión con los electrones del oxígeno adyacente, así como una interacción 1,3-diaxial del grupo formilo con el metoxilo sobre C-6'; en cambio, sólo se observa una interacción 1,2-*gauche* del par de electrones del carbanión en **204**. Así, el mecanismo que proponemos basado en los resultados obtenidos en este trabajo, se representa en el Esquema 99; el ataque de **204** (o de **206**) al aldehído por la cara *a* ó *b* daría

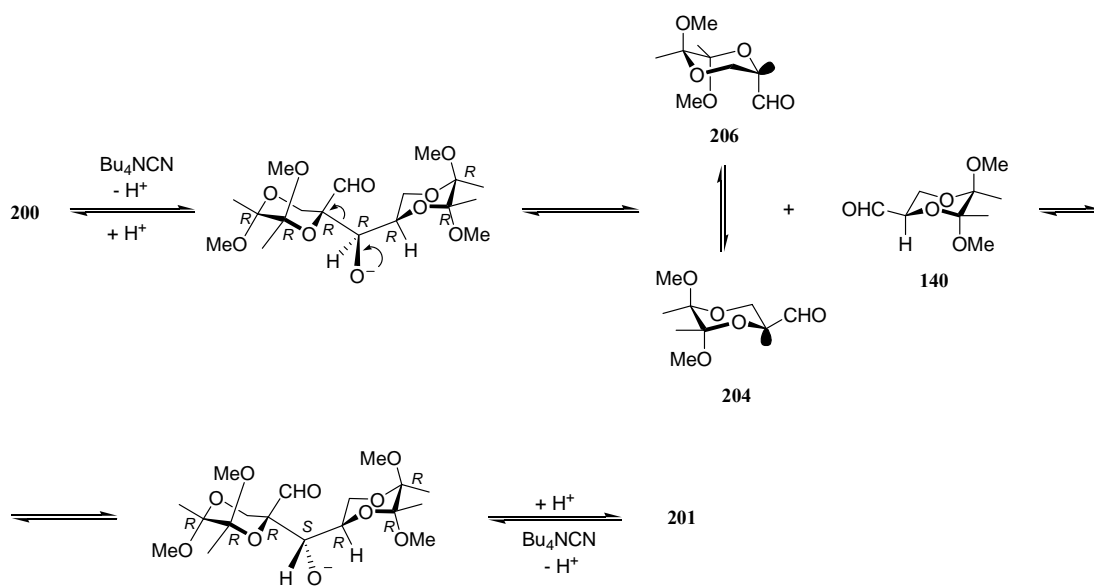
lugar a **200** ó **201**, respectivamente.



Esquema 99

La obtención de los mismos productos de condensación, **200** y **201**, en el caso de la reacción aldólica con el aldehído **141** está de acuerdo con la generación de los mismos carbaniones, **204** ó **206**, a partir de **141** (Esquema 98). Por otra parte, la conversión de **141** en **140** debida al equilibrio entre carbaniones proporciona exactamente los mismos reactivos que en el caso de **140** (Esquema 99). Como se exponía al comienzo de este apartado, el aldehído **141** resulta ser  $\sim 1,4$  Kcal/mol más estable que **140**, lo que implicaría una velocidad lenta para esta interconversión, y explicaría la mayor lentitud en el caso de la condensación aldólica de **141**.

Por último, la equilibración de los productos de condensación **200** y **201** debe tener lugar a través de una reacción retroaldólica, también promovida por el ión cianuro (Esquema 100). Así, el compuesto **200** puede revertir hacia la formación del anión **206** (o de su cófórmero **204**) y del aldehído **140**; el ataque de otro carbanión por la cara opuesta a la salida del anterior dará lugar al epímero **201**.

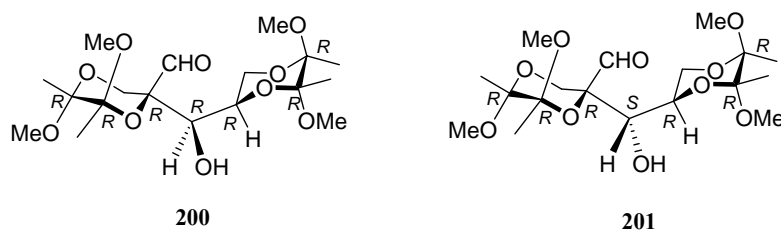


Esquema 100

### 3.4 Conclusiones

1<sup>a</sup>.- La reacción de alilación de los aldehídos **140** y **141** con aliltrimetilsilano en presencia o ausencia de MePh<sub>3</sub>PI como catalizador no tiene lugar. Tampoco en presencia de Bu<sub>4</sub>NCN. No obstante, con este catalizador se obtuvieron los productos correspondientes a la condensación aldólica del material de partida. Se concluye por tanto que no es posible la alilación de **140** y **141** en las condiciones anteriores, o bien en todo caso, la reacción de condensación aldólica catalizada por Bu<sub>4</sub>NCN del sustrato es más rápida que dicho proceso.

2<sup>a</sup>.- La condensación aldólica de los BDA-gliceraldehídos **140** y **141** promovida por Bu<sub>4</sub>NCN, da lugar a los mismos productos de condensación **200** y **201**, aunque en el caso de **141** el proceso es más lento.



El promotor de la reacción aldólica debe ser el ión cianuro, ya que el proceso también tiene lugar en presencia de KCN. Asimismo, de las distintas experiencias realizadas se deduce que la reacción de condensación aldólica en este tipo de sustratos puede explicarse considerando el equilibrio conformacional de las especies implicadas en el proceso (carbaniones y sustratos de partida).

3<sup>a</sup>.- El tiempo de reacción influye en los resultados estereoquímicos de la reacción, de manera que se obtiene primero el producto **200**, que evoluciona hasta **201** para alcanzar la posición de equilibrio. Esto se ha confirmado por las correspondientes experiencias de equilibración en presencia de Bu<sub>4</sub>NCN, entre ambos isómeros.

4<sup>a</sup>.- La reacción aldólica que se describe en esta Tesis Doctoral constituye el primer antecedente de condensación aldólica catalizada por una base débil, concretamente el ión cianuro, proponiéndose mecanismos posibles para dicha reacción, así como para la equilibración de los productos obtenidos en la misma, de acuerdo con los resultados experimentales obtenidos.



## C. Synthesis of complex carbohydrate mimetics

This research has been developed under the supervision of Professor Hans-Ulrich Reißig at Institut für Chemie und Biochemie/Organische Chemie at Freie Universität Berlin during a three-month research stay.

### 1. Introduction

Research toward an appropriate access to carbohydrate derivatives has taken a crucial role in Organic Synthesis due to their importance as building blocks, synthetic targets and biological tools, together with their potential as drug targets.<sup>1</sup>

Reißig *et al.* have developed stereodivergent syntheses of highly substituted enantiopure 4-alkoxy-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazines **A** (Fig. 28) by addition of lithiated alkoxyallenes to carbohydrate-derived aldonitrones.<sup>2</sup> These compounds are of particular synthetic interest, since they are very versatile intermediates for the stereoselective synthesis of a range of highly functionalized compounds (Fig. 28), as saturated 1,2-oxazines (azasugars) **B**, amino sugar derivatives **C** or, after recyclization, imino sugars **D**, interesting all of them because of their biological activities.<sup>3</sup> Thus, compounds type **A** have been used in

<sup>1</sup> a) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576. b) Gruner, S. A. W.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 491. c) Schweizer, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 230.

<sup>2</sup> a) Schade, W.; Reißig, H. -U., *Synlett* **1999**, 632-634. b) Helms, M.; Schade, W.; Pulz, R.; Watanabe, T.; Al-Harrasi, A.; Fisera, L.; Hlobilová, I.; Zahn, G.; Reißig, H. -U., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1003-1019.

<sup>3</sup> For selected publications, see: a) Wong, C. -H.; Halcomb, R. L.; Ichikawa, Y.; Kajimoto, T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 412-432 and 521-546. b) "Iminosugars as Glycosidase Inhibitors" (Ed. A. E. Stütz), Wiley VCH, Weinheim, **1999**. c) Heightman, T. D.; Vasella, A. T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 750-770. d) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*,

this group as intermediates in the synthesis of polyhydroxylated pyrrolidines, stereodefined amino polyols, and tetrahydrofuran derivatives,<sup>4</sup> which are interesting because of their potential activities, for example as glycosidase inhibitors.<sup>3</sup>

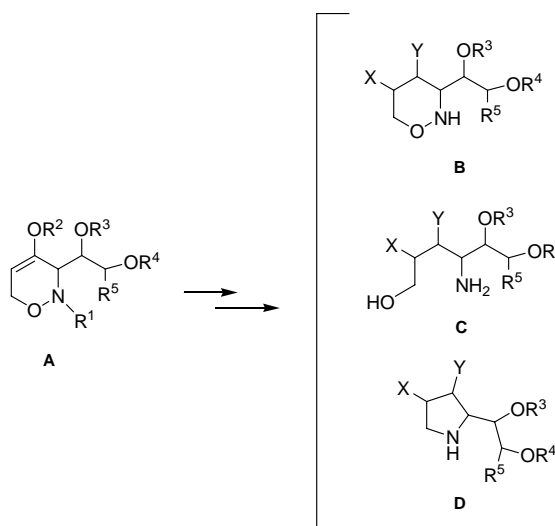


Figure 28

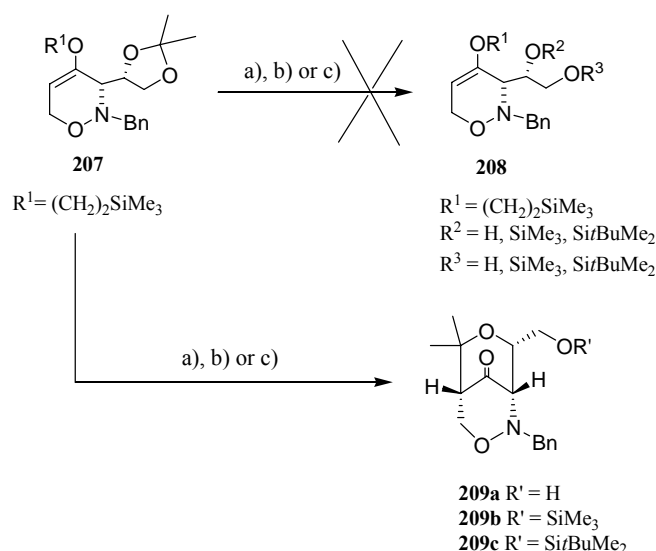
During the synthesis of some amino sugar derivatives from 3,6-dihydro-2H-1,2-oxazines the previous deprotection of the *syn*-1,2-oxazine **207** was required.<sup>4b</sup> It was carried out with different Lewis acids as shown in Scheme 101. Along this process, it was observed that a rearrangement of **207** to the tetrahydropyran-bridged bicyclic 1,2-oxazine **209** occurred (Scheme 101) instead of the expected deprotection of product **207**. This process

1645-1680. e) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515-553. f) Gerber-Lamaire, S.; Popowycz, F.; Rodríguez-García, E.; Asenjo, A. T. C.; Robina, I.; Vogel, P., *Chem. Bio. Chem.* **2002**, *3*, 466-470.

<sup>4</sup> a) Pulz, R.; Watanabe, T.; Schade, W.; Reißig, H. -U., *Synlett* **2000**, 983-986. b) Pulz, A.; Al-Harrasi, A.; Reißig, H. -U., *Synlett* **2002**, 817-819. c) Pulz, R.; Al-Harrasi, A.; Reißig, H. -U., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2353-2355. d) Pulz, R.; Schade, W.; Reißig, H. -U., *Synlett* **2003**, 405-407. e) Pulz, R.; Cicchi, S.; Brandi, A.; Reißig, H. -U., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1153-1156. f) Helms, M.; Reißig, H. -U., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 998-1001. g) Al-Harrasi, A.; Reißig, H. -U., *Synlett* **2005**, 2376-2378. h) Yekta, S.; Prisyanzhnyuk, V.; Reißig, H. -U., *Synlett* **2007**, 2069-2072. i) Reißig, H. -U.; Homann, K.; Hiller, F.; Zimmer, R., *Synthesis* **2007**, *17*, 2681-2689.



takes place through the incorporation of the acetonide protecting group of **207**. Although this rearrangement can be accomplished with different Lewis acids, dibutylboron triflate, trimethylsilyl triflate and tin tetrachloride proved to be the best promoters.<sup>5</sup>



**Reaction conditions:** a) SnCl<sub>4</sub> (3 eq.), CH<sub>3</sub>CN, -30 °C-rt, 6 h (yield of **209a** quant.). b) Me<sub>3</sub>SiOTf (0.05 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30 °C-rt, 6 h (yield of **209b** 79%). c) *t*-BuMe<sub>2</sub>SiOTf (3 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 20 h, then Et<sub>3</sub>N, 0 °C, 15 min (yield of **209c** quant.)

**Scheme 101**

Tetrahydropyran-bridged bicyclic 1,2-oxazines **209** may be regarded as carbohydrate mimetics,<sup>6,7</sup> which are potentially important building blocks for the synthesis of biologically

<sup>5</sup> Al-Harrasi, A.; Reißig, H. -U., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6227-6231.

<sup>6</sup> For reviews, see: a) "Carbohydrate Mimics-Concepts and Methods" (Eds.: Y. Chapleur), Wiley-VCH, Weinheim, **1989**. b) Sears, P.; Wong, C. -H., *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2446-2471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2301-2324. c) Wong, C. -H., *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 376-385. d) Werschkun, B.; Thiem, J., *Top. Curr. Chem.* **2001**, *215*, 293-325. e) Postema, M. H.; Piper, J. L.; Betts, R. L., *Synlett* **2005**, 1345-1358.

<sup>7</sup> For selected recent original reports, see: a) Kieburg, C.; Sadalapure, K.; Lindhorst, T. K., *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2035-2040. b) Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1547-1550. c) Compain, P.; Martin, O. R., *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3077-3092. d) Hummel, G.; Jobron, L.; Hindsgaul, O., *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 781-800. e) Hossany, R. B.; Johnson, M. A.; Eniade, A. A.; Pinto, B. M., *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3743-3754. f) Wipf, P.; Pierce, J. G.; Zhuang, N., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 483-485 and references therein.

active compounds like oligosaccharide analogues. Furthermore, the analogues of aminodeoxy sugars obtained from **209** should be of high interest for the integration into oligosaccharides.<sup>6,7,8</sup> Tetrahydropyran-bridged bicyclic 1,2-oxazines **209** are also potential starting materials for the synthesis of carbohydrate-based- $\beta$ - or  $\gamma$ -amino acids (sugar amino acids) and they can provide novel peptide analogues.<sup>9</sup>

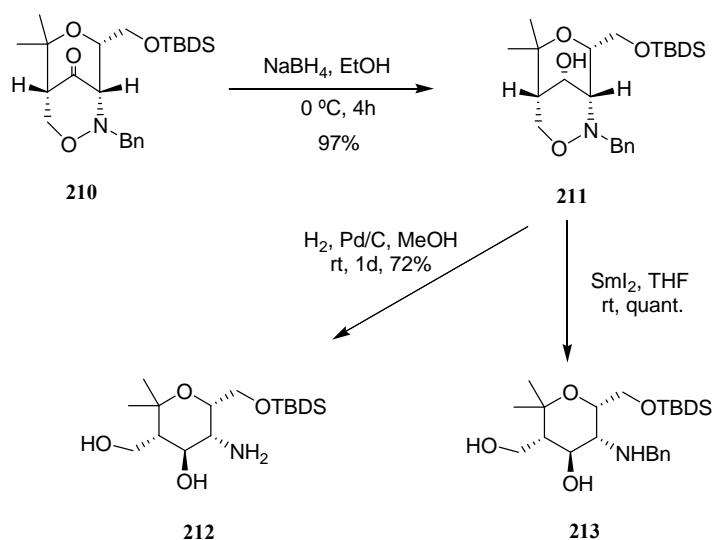
On the other hand, the cleavage of the N-O bond in tetrahydropyran-bridged bicyclic 1,2-oxazines **209** gives access to highly functionalized enantiopure pyran derivatives, as numerous polyhydroxylated amino-substituted pyran derivatives, among others.<sup>5</sup> In this context, Reißig's group observed that this ring opening was not successful in ketones such as **210**. However, the resulting diastereomerically pure alcohol **211**, obtained by reduction of **210** with NaBH<sub>4</sub> (as well as their *O*-protected derivatives)<sup>5</sup> could be smoothly opened (Scheme 102). Hydrogenolysis with hydrogen and palladium on charcoal cleaved the 1,2-oxazine ring but also removed the *N*-benzyl group, giving the primary amine **212** in good yield.<sup>5</sup> However, debenylation of **211** can be avoided by using the milder reducing samarium diiodide,<sup>10</sup> affording in this case the polyhydroxylated amino-substituted pyran derivative **213** in quantitative yield.

---

<sup>8</sup> Aminoglycosides and their analogues are of interest as ligands of ribosomal RNA. See for example: Ratner, D. M.; Adams, E. W.; Disney, M. D.; Seeberger, P. H., *Chem. Bio. Chem.* **2004**, *5*, 1375-1383.

<sup>9</sup> For reviews, see: Gruner, S. A. W.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 491-514. b) Dondoni, A.; Marra, A., *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4395-4421; for the use of sugar diaminocarboxylic acids, see: Sicherl, F.; Wittmann, V., *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2133-2136; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2096-2099.

<sup>10</sup> For the cleavage of N-O bonds with SmI<sub>2</sub>, see: a) Keck, G. E.; McHardy, S. F.; Wager, T. T., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7419-7422. b) Chiara, J. L.; Destabel, C.; Gallego, P.; Marco-Contelles, J., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 359-360. See also reference 4c.



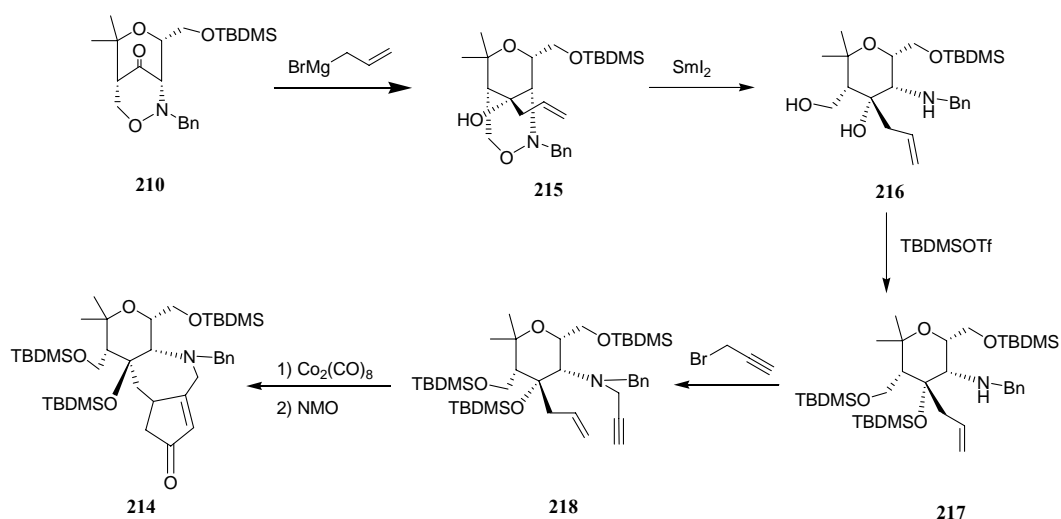
Scheme 102

## 2. Aims

Considering the interest of compounds **212**, **213** and their analogues as carbohydrate mimetics, we intended the synthesis of a bicyclic cyclopentenone having a carbohydrate-mimicking aminopyran moiety as in **214**, starting from this kind of substrates.

Thus, the following synthetic sequence for tricycle compound **214** (Scheme 103) was proposed starting from tetrahydropyran-bridged bicyclic 1,2-oxazine **210**.<sup>5</sup> In this synthetical approach intermediate products are also interesting themselves as highly functionalized derivatives of **210**. In a first step the alkene moiety would be introduced by a Grignard reaction, followed by the cleavage of the N-O bond of the yielded product **215**. At this point the protection of the resulting free hydroxyl groups in **216** would be necessary in order to prevent later interferences. Then, the propargilation of the resulting amine **217**

would be carried out to give the highly functionalized product **218**. This compound is a suitable substrate for a Pauson-Khand cyclization process, which finally would lead to **214**.



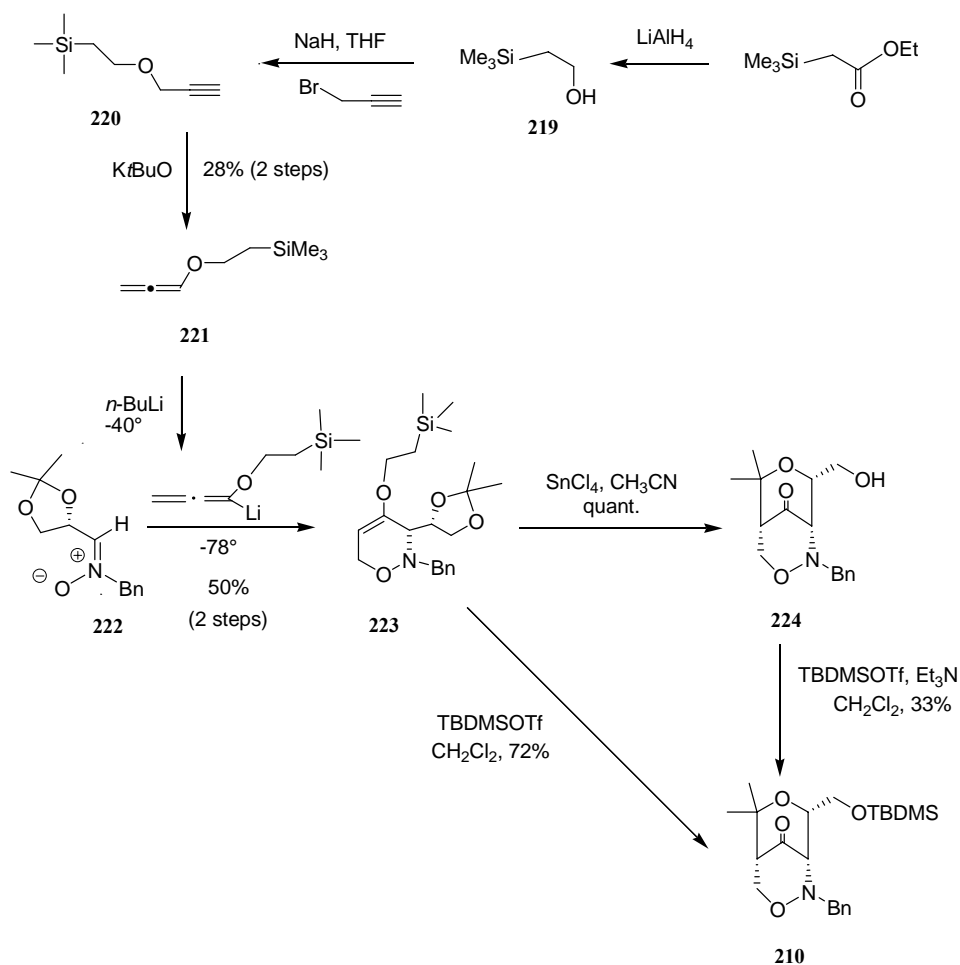
Scheme 103

### 3. Results and discussion

#### 3.1 Synthesis of starting materials

To synthesize the starting material **210**<sup>2,5</sup> was followed Reißig's previously developed synthesis (Scheme 104). In accordance with a previously reported method,<sup>11</sup> tri-

<sup>11</sup> a) Arnold, T.; Orschel, B.; Reißig, H. -U., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1033; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1084.



Scheme 104

methylsilyloxy ether **219** reacted with propargyl bromide by Williamson ether synthesis to furnish the trimethylpropargylsilyloxy ether **220**. This compound underwent a base-catalyzed isomerization to the allenic structure **221** by treatment with *Kt*-BuO in refluxing THF. Then, the allene **221** was lithiated and combined almost stereoselectively with the (*R*)-

glyceraldehyde derived nitrone **222**<sup>12</sup> to give the *syn*-oxazine **223** (*syn/anti* ratio = 97:3) without isolation of the intermediate allene hydroxylamine. SnCl<sub>4</sub> promoted cyclization of **223** and further protection with *t*-butyldimethylsilyl triflate (TBDMSOTf), afforded the searched tetrahydropyran-bridged bicyclic 1,2-oxazine **210**. The former compound **210** can be also obtained in a direct way from **223** by treatment with TBDMSOTf.

### 3.2 New research

#### 3.2.1 Synthesis of (1*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-9-allyl-2-benzyl-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)-6,6-dimethyl-3,7-dioxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (**215**)

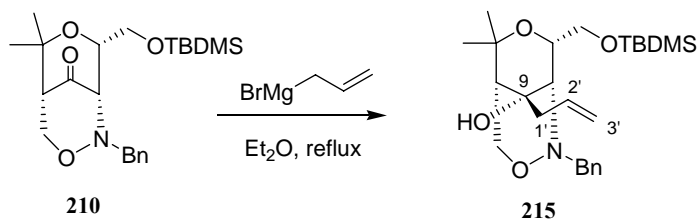
As we showed above (Scheme 103), the first step of the planned synthesis was the introduction of the allylic moiety. For this purpose **210** was treated with allylmagnesium bromide, which was generated *in situ* by reaction of allyl bromide and magnesium in refluxing ethyl ether (Scheme 105). Different reaction conditions were tried (Table 22) until total disappearance of starting material; the optimized procedure (3 eq. of magnesium, 3 eq. of allyl bromide, 1 hour of reaction) afforded a full conversion of **210** into the enantiopure compound **215** (99% yield). The stereochemistry at C-9 has not been undoubtedly determined (any crystallographic analysis was possible) but it has tentatively assigned by the preferential approach of the organomagnesium reagent by the less hindered face of the carbonyl group.

Compound **215** has been characterized by its physical constants and its structure has been assigned on the basis of its spectroscopic data of IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and HRMS

---

<sup>12</sup> For the synthesis of **222**, see: Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F. L.; Merino, P.; Tejero, T., *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537-2550.

(see part C.1 in Experimental Part). For instance its IR spectrum shows the absorption due to the hydroxyl group ( $3546\text{ cm}^{-1}$ ).  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of **215** has been fully resolved and as an example it can be mentioned the corresponding signals of the allyl group (H-2': m,  $\delta = 5.88$  ppm; H-1': dd,  $\delta = 3.03$  ppm). In the  $^{13}\text{C-NMR}$  spectrum it is noticeable the disappearance of the signal due to the carbonyl group and the presence of new ones in the olefinic zone (C-2': 132.6 ppm; C-3': 120.9 ppm).



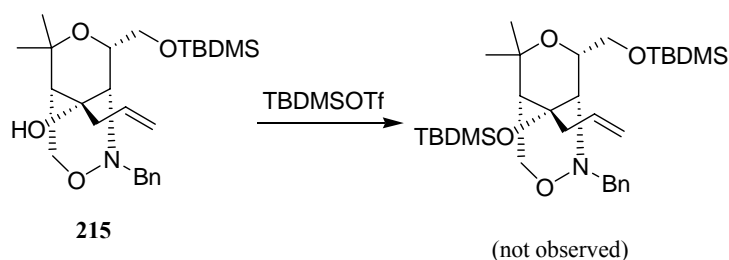
Scheme 105

Table 22

Exp.	Mg (eq.)	Allyl bromide (eq.)	t (h)	Ratio <b>210/215</b>
1	1.5	2.3	44	5.6:1
2	2.7	3.5	19	4.7:1
3	3	3	1	0:1

### 3.2.2 Protection of (1*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-9-allyl-2-benzyl-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)-6,6-dimethyl-3,7-dioxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (215)

The next step of our synthesis should be the oxazine ring opening, followed by protection of the free hydroxy groups in order to avoid later interferences. However, at this point it was thought to invert these two steps in the sequence of the initial synthesis, since previous results in Reißig's group<sup>13</sup> showed that in the protection of some hydroxyl groups by treatment with excess of TBDMSOTf, the secondary amine present in the molecule was protected too. Therefore we decided to protect previously the free hydroxy group present in **215** (Scheme 106) before the ring-opening reductive cleavage of the N-O bond. Thus, the reaction was initially carried out by treatment with TBDMSOTf (1.5 eq.) at room temperature for 3 days but no conversion was observed. Neither the protected product was obtained by refluxing for 1 week. Considering the stereochemistry of the molecule, the lack of reactivity of this hydroxy group can be justified by its hindered position, which makes difficult the attack of the bulky reactant TBDMSOTf.



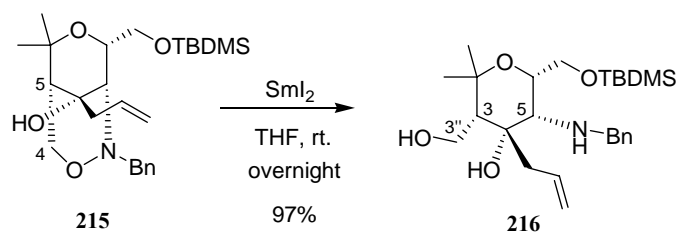
**Scheme 106**

<sup>13</sup> Al-Harrasi, A., *Diploma Thesis*



### 3.2.3 Synthesis of (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-allyl-5-benzylamino-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)-3-hydroxymethyl-2,2-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (**216**)

After the previously failed attempt, the reductive cleavage of the N-O bond in **215** was then carried out, as it was originally planned (Scheme 107). The reaction between the bicyclic compound **215** and the generated *in situ* SmI<sub>2</sub> gave the diastereomerically pure compound **216** as a white solid.

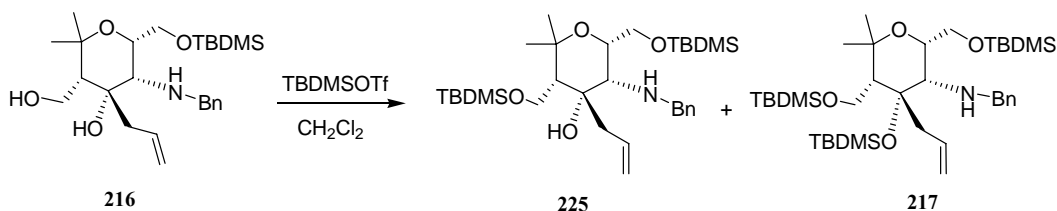


**Scheme 107**

Compound **216** has been characterized by its physical constants and its structure has been assigned on the basis of its spectroscopic data of IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and HMRS (see part C.2 in Experimental Part). Its <sup>1</sup>H-NMR spectrum is similar to that from **215**, except in those signals of the protons affected by the ring opening. Thus, signals of H-3 and H-3'' in **216** appear at 2.45 and 3.7 ppm respectively. Also <sup>13</sup>C-NMR spectrum of **216** shows some variations with respect to that from **215**, for example in the position of C-3, C-5 and Ph-CH<sub>2</sub>-N signals. HMRS data agree with the proposed structure too.

### 3.2.4 Protection of compound 216

At this point, different approaches for the protection of the free hydroxyl groups in the molecule were tried (Scheme 108). Starting from **216**, it was observed that a first product, identified as **225**, appeared in all cases after 1 hour time of reaction (TLC checking); compound **225** evolved lately to a more unpolar one **217**. Even for a big excess of the reactant and longer reaction times, full conversion of **225** into **217** was not reached in any case. As it is showed in Table 23, the ratio of the resulting derivatives **225** and **217** depends on the TBDMSOTf amount and the reaction time.



**Table 23**

Exp.	TBDMSOTf (eq.)	t (h)	<b>225</b> (%)	<b>217</b> (%)
1	2.2	1	95	-
2	2.2	18	56	2
3	3	22	52	51
4	3.7	144	28	45

**Scheme 108**

After column chromatography (silica gel, *n*-hexane-ethyl acetate 20:1), **217** and **225** were isolated as colourless oils in both cases.

Compounds **217** y **225** have been characterized by their physical constants and their structures have been assigned on the basis of their spectroscopic data of IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and HMRS (see parts C.3-4 in Experimental Part). Thus, the IR spectrum of **225** shows the absorption due to the remaining hydroxy group and only the corresponding signals of two TBDMS groups appear in its <sup>1</sup>H-NMR one. Nevertheless, the band of the hydroxy group is absent in IR spectrum of **217** and signals of three TBDMS groups can be observed in its <sup>1</sup>H-NMR one. <sup>13</sup>C-NMR displacements and HMRS are in accordance with the proposed structures in both cases too.

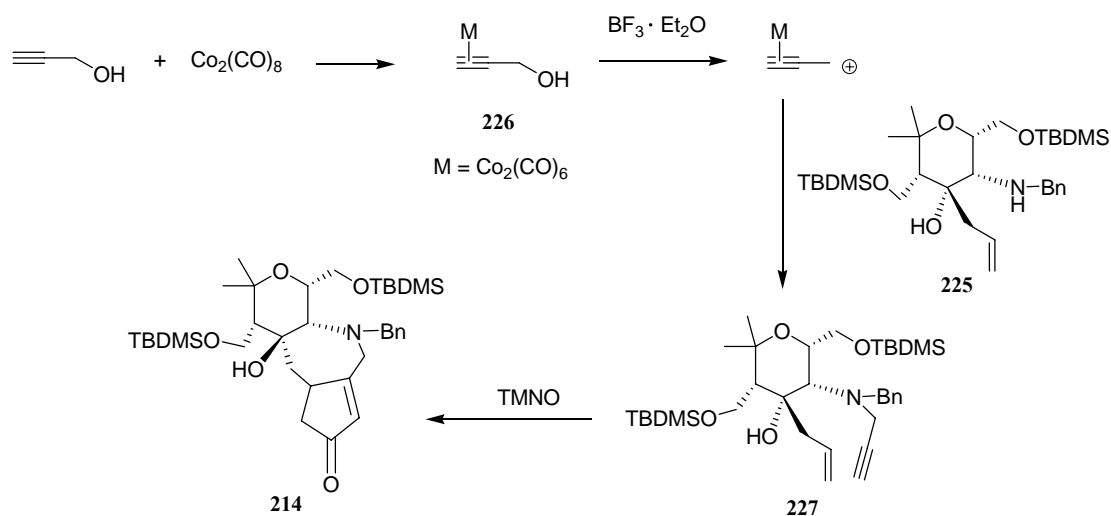
### 3.2.5 Propargylation of compound **225**

Due to the difficulties to optimize the synthesis of **217** from **216**, a direct propargylation of **225** was tried. Only a little excess of propargyl bromide (1.1 eq.) was used in first attempts, in order to avoid propargylation on the free hydroxy group, but there was no reaction at all. Then, the normal procedure (4 eq.) was followed, although the desired product was not observed. Neither propargylation of compound **217** led to the alkylated product.

An alternative synthetical approach to reach the propargylation of a compound is through the Nicholas reaction.<sup>14</sup> We envisaged then that it could be combined with the Pauson-Khand reaction in a one-pot procedure. This tandem process (Scheme 109) would lead directly to the searched tricyclic compound **214**.

---

<sup>14</sup> a) Lockwood, R. F.; Nicholas, K. M., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2137. b) Roth, K. -D.; Möller, U., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2919-2922.



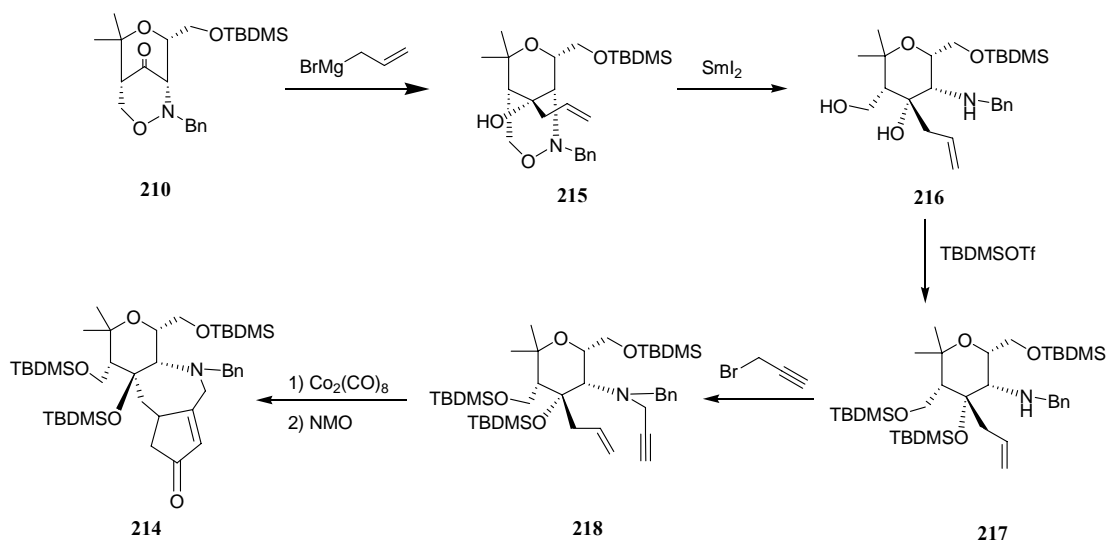
Scheme 109

The reaction of 2-butyne-1-ol with  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (1 eq.) gave the cobalt-alkyne complex (**226**) in 3-4 h. Then, treatment with  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  to generate the corresponding carbocation, and further addition of the amine **225** promoted the disappearance of the cobalt complex. After that,  $\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$  was added to remove the excess of  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  and oxygen was bubbled through the solution for some minutes. Finally, demetalation with trimethylamine *N*-oxide was carried out.

Neither the desired tricyclic product **214** nor compound **227** were obtained but the starting material **225** was recovered. Failure in propargylation could be explained as in previous attempts because of sterical hindrance exerted by the surrounding groups.

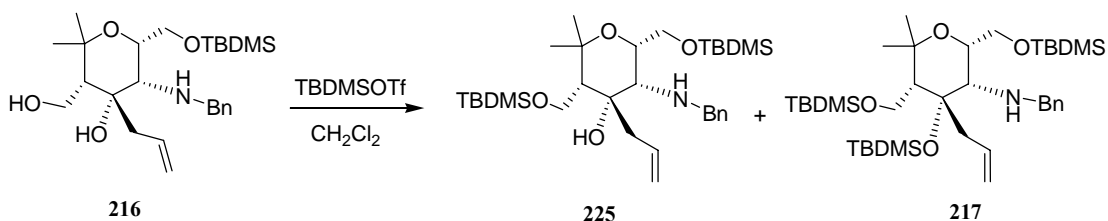
#### 4. Conclusions

**1<sup>st</sup>.**- A synthetic route for the synthesis of the bicyclic cyclopentenone (**214**) having a carbohydrate-mimicking aminopyran moiety is proposed.



The synthesis of compound **215**, obtained as a single diastereomer, has been optimized. Protection of **215** with  $\text{TBDMSOTf}$  to avoid later interferences was unable, probably because of sterical hindrance. Thus, direct reductive ring opening of **215** with samarium iodide was carried out, leading compound **216**.

Different approaches for the protection of **216** were tried, getting either one-protected compound **225** or mixtures of **225** and diprotected product **217**.



Attempts of propargylation of compound **225** (or **217**) proved to be unsuccessful: both direct treatment with propargyl bromide and through Nicholas reaction.

**2<sup>nd</sup>**.- As a summary of this part, it can be highlighted that, although completion of synthetic sequence was unable, intermediate products of the planned synthesis **215**, **216**, **217** y **225** are interesting themselves as highly functionalized carbohydrate mimetics; they have been obtained stereoselectively in high yields, and fully characterized by their physical constants and spectroscopic data.

### **III. PARTE EXPERIMENTAL**







## 1. Métodos generales

Todos los reactivos utilizados en esta Tesis Doctoral son comerciales (grado reactivo) y han sido utilizados sin purificación adicional excepto especificación.

Los disolventes empleados se destilaron en general por métodos convencionales. No obstante, en las reacciones en las que el uso de disolventes anhidro fue necesario, se utilizaron los métodos de purificación específicos recogidos en “*Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry*” (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,<sup>1a</sup> THF,<sup>1b</sup> MeOH,<sup>1c</sup> acetonitrilo<sup>1d</sup>).

La evaporación de los disolventes se efectuó a temperaturas inferiores a 50 °C y a presiones estimadas entre 15 y 30 mmHg.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato IA9100 (Barnstead Electrothermal) y están sin corregir.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 241, con luz de sodio (línea D, 589 nm) y de mercurio ( $\lambda = 578, 546, 436$  y  $365$  nm), a una temperatura media de 25 °C. En el primer caso, se utiliza como símbolo para el poder rotatorio específico la expresión  $[\alpha]_D$ , y  $[\alpha]_\lambda$  en el segundo.

Los análisis elementales cuantitativos se han realizado en un analizador Leco CHNS-932.

---

<sup>1</sup> a) “*Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry*” 5<sup>o</sup> Ed. 1991 Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W.; Tatchell, A. R. Eds. Longman Scientific & Technical, p. 399. b) *Ibid.* p. 406. c) *Ibid.* p. 400. d) *Ibid.* p. 410.

*Espectros de absorción en el infrarrojo*

Se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Termo (Electron Corporation) IR300 en el rango de 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros se registraron en película entre placas de cloruro sódico, mediante la preparación de pastillas de bromuro potásico y a través de la técnica ATR. En la Parte Experimental se indican los valores de número de ondas ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) a los que aparecen los máximos de absorción más significativos, especificándose cualitativamente su intensidad mediante las abreviaturas: f = fuerte, m = media, d = débil y a = ancha.

*Espectros de resonancia magnética nuclear*

Se registraron en los espectrómetros Bruker AC 200 E (200,13 MHz para  $^1\text{H}$  y 50,33 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y Bruker 400 AC/PC (400,13 MHz para  $^1\text{H}$  y 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Como disolvente se utilizó en la mayoría de los casos deuteriocloroformo, y DMSO para los compuestos más polares. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) están referidos al tetrametilsilano ( $\text{Me}_4\text{Si}$ , TMS) como referencia interna ( $\delta = 0,00$  ppm). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) vienen dadas en Hz y corresponden a los valores de las constantes de acoplamiento aparentes medidas directamente sobre el espectro registrado. El aspecto y la multiplicidad de las señales de RMN de protones se indican mediante las abreviaturas s, singulete; sa, singulete ancho; d, doblete; dd, doble doblete; ddd, doble doblete de dobletes; da, doblete ancho; t, triplete; c, cuadruplete; q, quintuplete; m, multiplete. La interpretación de los espectros se facilitó empleando las siguientes experiencias:

- a) Desacoplamiento selectivo de protones.
- b) DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).
- c) Correlación heteronuclear H-C.

*Espectros de masa de alta resolución (EMAR)*

Se llevaron a cabo según la técnica de ionización química de metano en alta resolución (R 10.000, 10% valle) o por bombardeo de átomos rápidos (FAB), y se registraron en los espectrómetros VG Autospec del Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Córdoba, Autoespec de la Unidad de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela y Autoespec-Q del Centro de Investigación Tecnológica e Innovación (CITIUS) de la Universidad de Sevilla.

*Cromatografía en capa fina (c.c.f.)*

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo, empleando cromatoplasmas (7 x 3 cm) Polygram Sil G/UV<sub>254</sub> suministradas por la casa Aldrich. Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. Como revelador se usó luz ultravioleta de longitud de onda 254 nm, vapores de yodo y revelador de Hanessian (molibdato de cerio).

*Cromatografía en columna (c.c.)*

Se utilizó como método preparativo, siguiendo la técnica de "cromatografía rápida" descrita por Still y col.<sup>2</sup> Como soporte se empleó gel de sílice Merck 60 (400-230 mesh). Los eluyentes empleados se especifican en cada caso.

*Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)*

El equipo utilizado ha sido un sistema HPLC Agilent 1100 Series, de Agilent Technologies, con los siguientes módulos y componentes:

---

<sup>2</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mutra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

- Bomba Cuaternaria G1311A, DE40525887.
- Desgasificador de Vacío G13794A, JP40714139.
- Inyector Manual G1328B, DE11401780.
- Detector Diode-Array G1315B, DE33219468.
- Columna Zorbax RX-Sil USHL001118, semipreparativa, 9,4 x 250 mm, 5-micrón.
- Estación de Datos con software ChemStation HPLC.

#### *Difracción de Rayos X*

El análisis cristalográfico se ha realizado en el “Departmental Single Crystal X-Ray Diffraction Service. School of Chemistry” de la Universidad de Southampton (Reino Unido). Para ello se ha utilizado un difractor poseedor de un detector de área *Nonius KappaCCD*, aplicándose además las siguientes aplicaciones informáticas en la recolección e interpretación de resultados:

- Determinación de la celdilla unidad: “*Diras*” (Duisenberg, A. J. M. (1992). *J. Appl. Cryst.* 25, 92-96).
- Recogida de datos: “*Collect*” (Collect: Data collection software, R. Hoof, Nonius B. V., 1998).
- Reducción de datos y refinado de la celdilla: “*Denzo*” (Z. Otwinowski & W. Minor, “*Methods in Enzymology* (1997) Vol. 276: *Macromolecular Crystallography*”, part A, pags. 307–326; C. W. Carter, Jr. & R. M. Sweet, Eds., Academic Press).

- Corrección de absorción: Sheldrick, G. M. SADABS - Bruker Nonius area detector scaling and absorption correction - V2.10.
- Resolución estructural: *SHELXS97* (G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* (1990) A46 467-473).
- Refinado de estructura: *SHELXL97* (G. M. Sheldrick (1997), Universidad de Göttingen, Alemania).
- Gráficos: Cameron – “*A Molecular Graphics Package*”. (D. M. Watkin, L. Pearce and C. K. Prout, *Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford*, 1993).

### *Métodos computacionales*

Para los cálculos de la energía y constantes de acoplamiento teóricas realizados en el apartado A.1 se ha empleado el método MNDO,<sup>3</sup> implementado en el programa informático Hyperchem 7.5 (Hypercube 7.5 Hypercube Inc.), sobre estructuras de geometría previamente optimizada mediante el algoritmo Polak-Ribiere sin restricciones, hasta un máximo de gradiente de energía de 0,1 kcal/Å·mol.

Para los cálculos teóricos realizados en el apartado B.2 se ha empleado el método AMBER,<sup>4</sup> también implementado en el programa informático Hyperchem 7.5 (Hypercube 7.5 Hypercube Inc.) y convenientemente modificado mediante la introducción de los parámetros adecuados.<sup>5</sup> Análogamente, la optimización de la geometría completa se ha

---

<sup>3</sup> a) Dewar, M. J. S.; Thiel, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899. b) Dewar, M. J. S.; Rzepa, H. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 58.

<sup>4</sup> Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I.; Gould, I. R.; Merz, K. M., Jr.; Ferguson, D. M.; Spelmeyer, D. C.; Fox, T.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5179.

<sup>5</sup> Los parámetros adicionales se han calculado de acuerdo con: Miranda, C.; Escartí, F.; Lamarque, L.; García-España, E.; Navarro, P.; Latorre, J.; Lloret, F.; Jiménez, R.; Yunta, M. J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 823.

1. *Métodos generales*

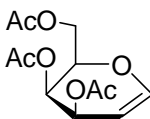
III. PARTE EXPERIMENTAL

llevado a cabo con el algoritmo Polak-Ribiere sin restricciones, hasta un máximo de gradiente de energía de 0,1 kcal/Å·mol.

## 2. Materias Primas

### A. Derivados de glicales como auxiliares quirales

#### A.1 Tri-*O*-acetil-D-galactal (25)<sup>1</sup>



25

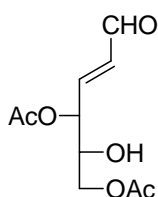
A una disolución de anhídrido acético (67 mL) y ácido perclórico (70%, 0,4 mL), se añadió con agitación D-galactosa (18,3 g, 0,11 mol), dejándose la mezcla en reposo a temperatura ambiente toda la noche. Transcurrido este tiempo, a la disolución clara y enfriada a 15 °C, se le añadió en porciones fósforo rojo (5 g, 0,16 mol). A continuación, se adicionó bromo gota a gota (3,1 mL) y finalmente agua (5 mL). La mezcla se dejó entonces calentar hasta temperatura ambiente y posteriormente en reposo 3 horas, tiempo tras el cual se filtró, lavándose el residuo con ácido acético glacial y manteniéndose el filtrado resultante, que contiene bromuro de tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-galactopiranosilo, a 15-20 °C. Esta disolución se adicionó inmediatamente gota a gota y con agitación eficiente a una segunda disolución previamente preparada, manteniéndose la mezcla con agitación y a 0 °C durante 3 h. Esta segunda disolución se preparó disolviendo acetato de sodio anhidro (66,7 g, 0,82

<sup>1</sup> a) Levene, P. A.; Tipson, R. S., *J. Biol. Chem.* **1931**, 93, 644. b) Helferich, B.; Mulcahy, E. N.; Ziegler, H., *Ber.* **1954**, 87, 233.

mol) en agua (97 mL) y adicionando después ácido acético glacial (67 mL); se enfrió a -10 °C y se añadió zinc en polvo (grado reactivo, 36,7 g, 0,56 mol) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (3,7 g, 0,014 mol) en agua (13,5 mL).

La disolución resultante se filtró, y el filtrado se recogió en matraces que contenían aproximadamente 200 g de hielo picado, lavándose el residuo con pequeños volúmenes de una disolución acuosa fría al 50% de ácido acético glacial. Los filtrados combinados se extrajeron con cloroformo (5 x 50 mL) y los extractos reunidos se lavaron consecutivamente con agua a 0 °C (5 x 50 mL), disolución acuosa fría de carbonato sódico 2 M hasta neutralizar todo el ácido, y de nuevo con agua fría (3 x 100 mL). La disolución resultante se secó con cloruro cálcico anhidro y se concentró a presión reducida hasta un aceite que se identificó (<sup>1</sup>H-RMN) como el producto del título (21,4 g, 79%); R<sub>F</sub> 0,6 (hexano-acetato de etilo 2:1).

#### A.2 (2E)-4,6-Di-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-treo-hex-2-enosa (29)<sup>2</sup>



29

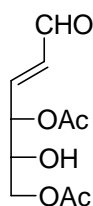
A una disolución de 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal **25** (6,20 g, 26,9 mmol) en 1,4-dioxano (32 mL) y ácido sulfúrico 5 mM (120 mL), se añadió con agitación sulfato mercúrico (0,30 g, 0,57 mmol) y se mantuvo en agitación durante 1 hora. Al cabo de este tiempo, la c.c.f. (hexano-acetato de etilo 2:1; revelador: yodo) mostró la total desaparición

<sup>2</sup> González, F.; Lesage, S.; Perlin, A., *Carbohydr. Res.* **1975**, *42*, 267.



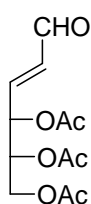
del producto de partida ( $R_F$  0,40) y la aparición de un único producto de  $R_F$  0,14. Se añadió entonces un exceso de carbonato de bario (0,39 g, 2,03 mmol), formándose una suspensión que se agitó y filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se concentró a presión reducida hasta un aceite que se evaporó varias veces con etanol, obteniéndose el producto del título (5,69 g, 92%).

### A.3 (2E)-4,6-Di-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa (228)<sup>2</sup>



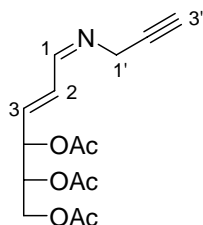
228

A una disolución de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **12** (10,0 g, 36,6 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y ácido sulfúrico 5 mM (200 mL), se añadió con agitación sulfato mercúrico (0,50 g, 1,68 mmol) y se mantuvo en agitación durante 3 horas. Al cabo de este tiempo, la c.c.f. (hexano-acetato de etilo 2:1) mostró la total desaparición del producto de partida ( $R_F$  0,54) y la aparición de un único producto de  $R_F$  0,16. Se añadió entonces un exceso de carbonato de bario (0,66 g, 3,38 mmol), formándose una suspensión que se agitó y filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se concentró a presión reducida hasta un aceite, que se evaporó varias veces con etanol, obteniéndose el producto del título (9,86 g, rto. cuantitativo).

A.4 (2E)-4,5,6-Tri-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa (52)<sup>2</sup>

52

A una disolución de (2E)-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa **228** (9,86 g, 42,80 mmol) en piridina (40 mL) a 0 °C y protegida de la luz, se añadió anhídrido acético previamente enfriado (40 mL). La mezcla se mantuvo con agitación en baño de agua durante 4 horas y después se vertió sobre hielo/ácido clorhídrico 2N (500 mL). A continuación, se extrajo con cloroformo (3 x 200 mL) y los extractos reunidos se lavaron con ácido clorhídrico 2N (3 x 200 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 200 mL) y agua destilada (2 x 200 mL). La capa clorofórmica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida, obteniéndose el producto del título como un aceite (10,03 g, 86%);  $R_F$  0,70 (cloroformo-acetona 9:1).

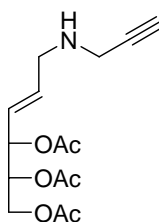
A.5 (2E)-Tri-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa propargilimina (91)<sup>3</sup>

91

<sup>3</sup> Areces, P.; Durán, M. A.; Plumet, J.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3506.

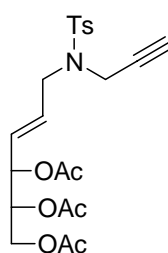
A una disolución a 0 °C del aldehído **52** (6,66 g, 24,24 mmol) en éter anhidro (50 mL), se añadió con agitación propargilamina (1,53 mL, 22,6 mmol) y tamiz molecular (Merck 4Å). Después de 1,5 horas, se comprobó (<sup>1</sup>H-RMN) que la conversión en el producto del título era completa; se filtró entonces el tamiz molecular y se evaporó el disolvente a presión reducida hasta un aceite (6,5 g, 87%) que se identificó como **91**.

**A.6 (2E)-4,5,6-Tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-propargilamino-D-eritro-hex-2-enosa (229)<sup>3</sup>**



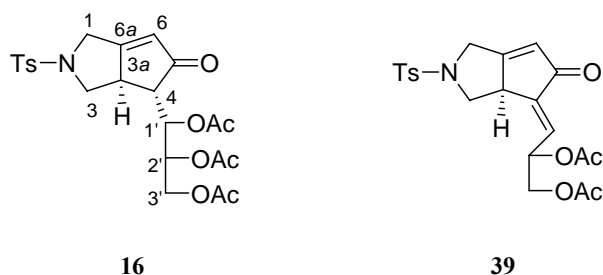
**229**

A una disolución de la imina **91** (6,5 g, 21,01 mmol) en metanol (35 mL) a 0 °C, se añadió con agitación borohidruro sódico (0,79 g, 21,01 mmol). Después de 15 minutos, se comprobó (<sup>1</sup>H-RMN) la completa conversión en el producto del título; la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con diclorometano (150 mL), se lavó sucesivamente con disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 mL) y agua destilada (2 x 100 mL), y se secó con sulfato magnésico anhidro. La evaporación a presión reducida del disolvente condujo a un aceite (4,64 g, 71%) que se identificó como **229**.

**A.7 (2E)-4,5,6-Tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-(N-propargiltosilamino)-D-eritro-hex-2-enosa (13)<sup>3</sup>****13**

A una disolución de la amina **229** (8,29 g, 26,67 mmol) en piridina (50 mL) a 0 °C, se añadió con agitación cloruro de tosilo (15,23 g, 80,0 mmol) y se mantuvo 48 horas en el frigorífico. Transcurrido ese tiempo, se vertió sobre agua/hielo (500 mL) y se extrajo con éter etílico (3 x 250 mL); los extractos reunidos se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (3 x 250 mL), disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 250 mL) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 250 mL), y se secó con sulfato magnésico anhidro. La disolución se filtró y se concentró a presión reducida hasta un aceite que se identificó (<sup>1</sup>H-RMN) como **13**. La purificación por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 2:1) permitió aislar pura la sulfonamida **13** (7,8 g, 63%).

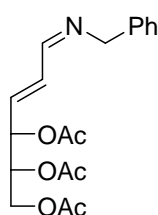
**A.8** (3*aR*,4*S*)-4-(Tri-*O*-acetil-*D*-*eritro*-triol-1-il)-2-tosil-2,3,3*a*,4-tetrahidro-1*H*-ciclo-penta[*c*]pirrol-5-ona (**16**)<sup>3</sup> y (3*aS*,4*E*,2'*S*)-4-(2',3'-diacetoxi-propiliden)-2-tosil-2,3,3*a*,4-tetrahidro-1*H*-ciclo-penta[*c*]pirrol-5-ona (**39**)<sup>3</sup>



A una disolución de **13** (1,97 mg, 4,15 mmol) en diclorometano anhidro recién destilado (23 mL) y bajo atmósfera de monóxido de carbono, se añadió con agitación octacarbonildicobalto (1,73 mg, 4,57 mmol) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 minutos, observándose (c.c.f.) la desaparición del producto de partida y su completa transformación en el complejo metálico ( $R_F$  0,5, hexano-acetato de etilo 2:1). Se adicionó entonces NMO (2,9 mg, 24,8 mmol) en tres porciones durante 15 minutos, de forma que cada adición se efectuó sobre la mezcla de reacción enfriada a 0 °C y dejando calentar ésta hasta temperatura ambiente unos 10 minutos antes de comenzar una nueva adición. A continuación, se mantuvo 1 hora más la agitación a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, se diluyó con diclorometano (170 mL) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (2 x 115 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 115 mL) y agua destilada (2 x 115 mL), y se secó con sulfato magnésico anhidro. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, la mezcla de reacción se pasó a través de una pequeña columna de sílica gel para eliminar los restos de cobalto (diámetro: 2,5 cm, altura: 4 cm) (hexano-acetato de etilo 3:1 → acetato de etilo); finalmente la cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 2:1) condujo al aislamiento de una primera fracción, de  $R_F$  0,76 (hexano-acetato de etilo 1:2), que se identificó como **39** (221 mg, 12%). Una segunda fracción, de  $R_F$  0,57 (hexano-acetato de etilo 1:2), formada por una mezcla de **16** y su isómero (3*aS*,4*R*) en

proporción 1,2:1 (678 mg, 33%), permitió separar **16** por cristalización fraccionada (hexano-acetato de etilo 1:1).

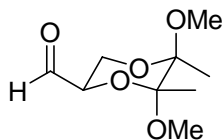
**A.9 (2E)-Tri-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa bencilimina (92)**<sup>4</sup>



**92**

A una disolución a 0 °C del aldehído **52** (1,03 g, 3,74 mmol) en éter anhidro (8 mL), se añadió con agitación bencilamina (0,37 mL, 3,47 mmol) y tamiz molecular (Merck 4Å). Después de 15 minutos, se comprobó (<sup>1</sup>H-RMN) que la conversión en el producto del título era completa; se filtró entonces el tamiz molecular y se evaporó el disolvente a presión reducida hasta un aceite (1,32 g, 97%) que se identificó como **92**.

<sup>4</sup> Román, E.; Serrano, J. A.; Cuéllar, M. E.; Marfil, A.; Galbis, J. A., *J. Carbohydrate Chem.* **1992**, *11*, 1-19.

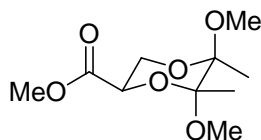
**B. BDA-gliceraldehídos como auxiliares quirales****B.1 (2R,5R,6R)-5,6-Dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído (140)<sup>1</sup>****140**

A una disolución de D-manitol (15 g, 82,34 mmol), ortofomato de trimetilo (36,3 mL, 0,33 mmol) y butano-2,3-diona (15,7 mL, 173,9 mmol) en metanol anhidro (73 mL), a temperatura ambiente y bajo argón, se añadió  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2,49 mL, 19,7 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, la reacción se neutralizó con trietilamina (3,24 mL, 23,24 mmol) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió entonces en diclorometano (300 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaCl (145 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y 73 mL de brine). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de reacción, que contiene D-manitol BDA-diprotectado se utilizó sin purificación en la siguiente etapa, aunque puede recristalizarse de hexano. A continuación, se añadió lentamente y con agitación  $\text{NaIO}_4$  (24,50 g, 107,42 mmol) a una emulsión del crudo de reacción en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (195 mL) y disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (29 mL), y la mezcla resultante se dejó agitando toda la noche. Transcurrido este tiempo se añadió  $\text{MgSO}_4$  (61 g), agitando adicionalmente 20 minutos. Entonces se filtró la suspensión y el filtrado se agitó a su vez con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (19,09 g) durante 30 minutos. La disolución se filtró y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó

<sup>1</sup> a) Michel, P.; Ley, S. V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3898-3901. b) Michel, P.; Ley, S. V., *Synthesis* **2003**, *10*, 1598-1602. c) Ley, S. V.; Michel, P.; Trapella, C., *Organic Lett.* **2003**, *5*, 4553-4555. d) Ley, S. V.; Michel, P., *Synthesis* **2004**, *1*, 147-150.

mediante destilación fraccionada a vacío (p. eb. 84 °C/0,11 mmHg), obteniéndose **140** como aceite incoloro (6,74 g, 40%).

### B.2 (2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-Dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carboxilato de metilo (**143**)<sup>1</sup>



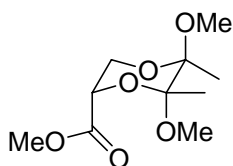
**143**

A una disolución de D-manitol (15 g, 82,34 mmol), ortofomato de trimetilo (38,96 mL, 33,1 mmol) y butano-2,3-diona (15,7 mL, 173,9 mmol) en metanol (73 mL), a temperatura ambiente y bajo argón, se añadió con agitación  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1,35 mL, 11,03 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 horas, al cabo de las cuales la reacción se neutralizó con trietilamina (1,82 mL, 17,38 mmol) y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió entonces en diclorometano (290 mL), se lavó con 73 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y 73 mL de disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción, que contiene D-manitol BDA-diprottegido se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. A continuación, se añadió lentamente  $\text{NaIO}_4$  (23,117 g, 101,41 mmol) a una emulsión del crudo de reacción en una mezcla de metanol (85 mL) y agua (170 mL) a 0 °C, y se mantuvo 12 h con agitación a temperatura ambiente, tras el cual se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (26,558 g, 0,315 mol), seguido de la adición gota a gota de  $\text{Br}_2$  (6,3 mL, 122,9 mmol) hasta que la coloración amarilla permaneció constante. El exceso de  $\text{Br}_2$  se eliminó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , después se filtró la suspensión y el filtrado se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 194 mL). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 100 mL) y disolución acuosa saturada de NaCl (1 x 100 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante destilación fraccionada (p. eb. 92



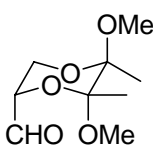
°C/0,11 mmHg), obteniéndose **143** como aceite incoloro (7,5 g, 39%).

**B.3 (2S,5R,6R)-5,6-Dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carboxilato de metilo (144)<sup>1</sup>**



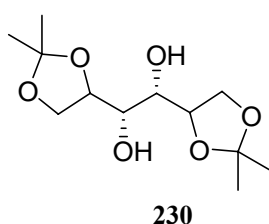
**144**

A una disolución de diisopropilamina (2,2 mL, 15,419 mmol) en THF (1 mL), a -20 °C y bajo argón, se añadió con agitación *n*-BuLi (5,98 mL, 2,5 M en hexano, 14,62 mmol) y se dejó calentar hasta 0 °C, a lo largo de 30 minutos, tras lo cual la disolución se enfrió a -78 °C y se añadió el éster **143** (3,07g, 12,813 mmol) en THF (2,6 mL) lentamente a lo largo de 10 minutos. Tras media hora a -78 °C y con agitación, se añadió gota a gota *t*-BuOH (3,1 mL) y se mantuvo en agitación 30 minutos más. Se añadió entonces NH<sub>4</sub>Cl sat. y la mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (50 mL). La fase orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (2 x 50 mL) y disolución acuosa saturada de NaCl (50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo (disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> si es necesario) se filtró a través de SiO<sub>2</sub> (6,5 g) y se lavó con hexano-Et<sub>2</sub>O (1:1, 65 mL). Los disolventes se eliminaron a vacío y la mezcla de reacción se cromatografió en columna hexano-acetato de etilo 4:1, aislándose el producto del título como un sólido amarillo pálido, que puede purificarse por recristalización de hexano (1,20 g, 40%).

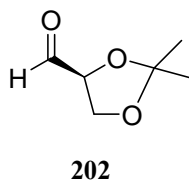
**B.4 (2*S*,5*R*,6*R*)-5,6-Dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído (141)<sup>1</sup>****141**

Una disolución del éster **144** (0,974 g, 4,16 mmol) en THF (1 mL) se añadió lentamente a una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (0,113 g, 2,97 mmol) en THF (11 mL) a 0 °C bajo argón, y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación, el exceso de hidruro se eliminó por adición sucesiva de agua (0,1 mL), disolución acuosa al 15 % de NaOH (0,1 mL) y agua (0,3 mL) de nuevo. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de Celita, se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y el filtrado se concentró a vacío. El crudo de reacción se utilizó entonces sin purificación previa en la etapa siguiente.

A una disolución de cloruro de oxalilo (0,38 mL, 4,43 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 mL) a -60 °C, bajo argón, se añadió DMSO (0,64 mL, 9,08 mmol) y se mantuvo en agitación durante dos minutos. Se añadió entonces una disolución del alcohol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) y después de 15 minutos se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,54 mL, 11,10 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Entonces se añadió agua (9,5 mL), se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,4 mL). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron sucesivamente con disolución acuosa saturada de NaCl (4,8 mL), con HCl 1N (9,5 mL), agua (4,8 mL), disolución acuosa sat.  $\text{NaHCO}_3$  (9,5 mL) y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La evaporación del disolvente a presión reducida dió lugar a la obtención de un sólido (0,694 g, 82%), que puede ser purificado, si es necesario, por recristalización de hexano o por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 4:1).

**B.5 1,2:5,6-Diisopropiliden-D-manitol (230)<sup>2</sup>**

En un matraz equipado con un condensador de reflujo, se añadió D-manitol (10 g, 54 mmol), 1,2-dimetoxietano recién destilado (24 mL) y 2,2-dimetoxipropano (16,5 mL, 0,13 mmol). A continuación, con buena agitación se le añadió SnCl<sub>2</sub> (10,3 g, 53 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (~ 74 °C) hasta que se obtuvo una disolución clara (~ 1 h). Entonces se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos y después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió piridina (0,012 mL, 0,152 mmol). A continuación, los disolventes se eliminaron a vacío calentando hasta 80-90 °C. El crudo residual se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (71 mL) a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se filtró, dando como resultado el producto del título **230** (7,6 g, 51%), que puede purificarse, si es necesario, por recristalización de *n*-butil éter.

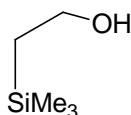
**B.6 2,3-O-Isopropiliden-D-gluceraldehído (202)<sup>2</sup>**

<sup>2</sup> Schmid, C. R.; Bryant, J. D.; Dowlatzedah, M.; Phillips, J. L.; Prather, D. E.; Schantz, R. D.; Sear, N. L.; Vianco, C. S., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4056-4058.

A una disolución del diacetónido **230** (4,57 g, 16,63 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (42 mL) se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (1,7 mL), manteniendo la temperatura por debajo de los 25 °C. A continuación se adicionó NaIO<sub>4</sub> (5,24 g, 23,28 mmol, 1,4 eq.) a lo largo de un período de 20 minutos. La mezcla se mantuvo con agitación vigorosa y a una temperatura por debajo de 30 °C durante 2 h. Transcurrido este tiempo se eliminaron los sólidos por filtración, y el disolvente se destiló calentando a 55 °C a presión atmosférica. Entonces el aceite residual se destiló a 30 mmHg (p. eb. 72-74 °C), obteniéndose **231** como un aceite incoloro (1,08 g, 50%).

### C. Synthesis of carbohydrate mimetics

#### C.1 2-(Trimethylsilyl)ethanol (**219**)<sup>1</sup>

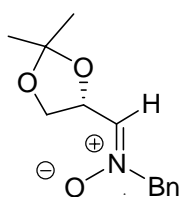


**219**

A solution of ethyl 2-(trimethylsilyl)acetate (11.47 g, 0.072 mol) was added dropwise to a stirred suspension of LiAlH<sub>4</sub> (5 g) in dry Et<sub>2</sub>O (250 mL) under argon atmosphere. After refluxing 1 h, the reaction mixture was warmed to rt and a saturated solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added portionwise. Then the precipitate was filtrated, washed with diethyl ether and evaporated under reduced pressure, affording compound **219** as a colourless oil (6.7 g, 0.0572 mol, 80%).

<sup>1</sup> a) Arnold, T.; Orschel, B.; Reißig, H. -U., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1033; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1084. b) Hausherr, A.; Orschel, B.; Scherer, S.; Reißig, H. -U., *Synthesis* **2001**, 1377-1385.

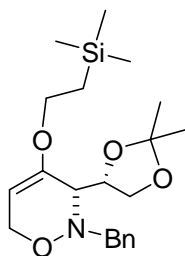


**C-3 (Z)-N-(1-Deoxy-2,3-O-isopropilidene-D-glycero-1-ylidene)benzylamine N-oxide  
(222)<sup>2</sup>****222**

To a well-stirred solution of 2,3-*O*-isopropylidene-D-glyceraldehyde (20 mmol) in dichloromethane (150 mL), *N*-benzylhydroxylamine<sup>3</sup> (2.46 g, 20 mmol) and anhydrous magnesium sulphate (2.41 g, 20 mmol) were added dropwise and the stirring was maintained at room temperature for 4 h. The mixture was filtered and the filtrate evaporated to yield the crude product which was chromatographed on silica gel (hexane-ethyl acetate 1:8) to afford the pure nitron **222**.

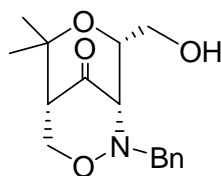
<sup>2</sup> Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F.; Merino, P.; Tejero, T., *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537-2550.

<sup>3</sup> Borsch, R. F.; Berstein, M. D.; Durst, H. D.; *J. Org. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897.

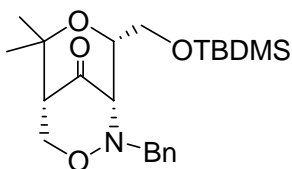
**C.4 (3*S*,4'*S*)-2-Benzyl-3-(2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-4-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine (223)<sup>4</sup>****223**

To a solution of the allene **221** (2.459 g, 15.7 mmol) in THF (30 mL), under Ar atmosphere and at -40 °C, *n*-butyl lithium was added (5.8 mL, 14.96 mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes. Then it was cooled at -78 °C and a solution of the nitron **222** (2.416 g, 10.26 mmol) solved in THF (10 mL) was added dropwise for 5 minutes, stirring the mixture at this temperature for 2 hours more. Then, water was added (49 mL) to quench the reaction, allowing the mixture to reach room temperature. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 74 mL) and organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated, leading to the *syn*-oxazine **223** (2.00 g, 50%) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane-ethyl acetate 9:1) purification as a colourless oil.

<sup>4</sup> a) Schade, W.; Reißig, H. -U., *Synlett* **1999**, 5, 632-634. b) Helms, M.; Schade, W.; Pulz, R.; Watanabe, T.; Al-Harrasi, A.; Fisera, L.; Hlobilová, I.; Zahn, G.; Reißig, H. -U., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1003-1019.

**C.5 (1*S*,5*R*,8*S*)-2-Benzyl-8-(hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-3,7-dioxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one (224)**<sup>5</sup>**224**

To a solution of *syn*-1,2-oxazine **223** (0.794 g, 2.03 mmol) in acetonitrile (16 ml) at -30 °C was added SnCl<sub>4</sub> (0.73 mL, 6.09 mmol), and the resulting solution was stirred at room temperature for 2 hours. Then water (25 mL) was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The organic extract was dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated. Product **224** was obtained as a colourless oil (0.637 g, quant.).

**C.6 (1*S*,5*R*,8*S*)-2-Benzyl-8-(*tert*-butyldimethylsilyloximethyl)-6,6-dimethyl-3,7-dioxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one (210)**<sup>6</sup>**210**

<sup>5</sup> Al-Harrasi, A.; Reißig, H. -U., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6227-6231.

<sup>6</sup> Tesis doctoral de A. Al-Harrasi.



***Procedure A:***

Bicyclic ketone **224** (1.04 g, 3.57 mmol) was dissolved in dichloromethane (18 ml) and treated with triethylamine (1.54 mL, 10.97 mmol). The solution was cooled to 0 °C and *tert*-butyldimethylsilyltriflate (1.26 mL, 5.44 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at this temperature for 1 hour and then NH<sub>4</sub>Cl solution was added (21 mL). The two layers were separated and the aqueous one was extracted with diethyl ether (3 x 42 mL). The organic extract was dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated. Column chromatography of the residue (silica, *n*-hexane-ethyl acetate 10:1) gave the pure product **210** (474 mg, 33%) as a colourless oil.

***Procedure B: One-pot conversion of 1,2-oxazine 223 to 210<sup>11</sup>***

The *syn*-oxazine **223** (0.565 g, 1.44 mmol) was dissolved in dichloromethane (11 mL). The solution was cooled to 0 °C and treated with *tert*-butyldimethylsilyltriflate (1.01 mL, 4.32 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 12 hours, then cooled to 0 °C and triethylamine was added (0.3 mL), stirring additionally for 15 minutes at this temperature. Then, the reaction was quenched with an NH<sub>4</sub>Cl solution (8 mL). The two layers were separated and the aqueous one was extracted with diethyl ether (3 x 16 ml). Then, the organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated. Column chromatography of the residue (silica, *n*-hexane-ethyl acetate 10:1) gave the pure product **210** (424 mg, 72%) as a colourless oil.

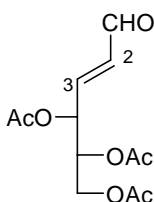


### 3. Nuevas investigaciones

#### A. Derivados de glicales como auxiliares quirales

##### A.1 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la reacción de Pauson-Khand

###### 1.1 (2E)-4,5,6-Tri-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-treo-hex-2-enosa (30)



**30**

A una disolución de (2E)-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-treo-hex-2-enosa **29** (5,82 g, 21,4 mmol) en piridina (25 mL) a 0 °C y protegida de la luz, se añadió anhídrido acético (24 mL). La mezcla se mantuvo con agitación en baño de agua durante 4 horas y después se vertió sobre hielo/ácido clorhídrico 2N (280 mL). A continuación, se extrajo con cloroformo (3 x 120 mL) y los extractos reunidos se lavaron con ácido clorhídrico 2N (3 x 120 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 120 mL) y agua destilada (2 x 120 mL). La capa clorofórmica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto del título como un aceite incoloro (5,63 g, 97%).  $R_F$  0,65 (cloroformo-acetona 9:1),  $[\alpha]_D^{20}$  +59,2°;  $[\alpha]_{578}^{20}$  +61,6°;  $[\alpha]_{546}^{20}$  +70,2°;  $[\alpha]_{436}^{20}$  +121° (c 0,5, cloroformo, 30 °C).

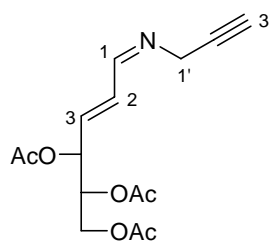
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1747 f (C=O éster), 1693 m (C=O aldehído), 1219 f (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9,59 (d,  $J_{1,2} = 7,6$  Hz, H-1), 6,24 (ddd,  $J_{2,3} = 15,8$  Hz,  $J_{2,4} = 1,5$  Hz, H-2), 6,73 (dd,  $J_{3,4} = 4,6$  Hz, H-3), 5,77-5,75 (m, H-4), 5,37-5,33 (m, H-5), 4,35 (dd,  $J_{6,6'} = 12,0$  Hz, H-6), 4,0 (dda, H-6'), 2,17 (s, 3H, OAc), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, OAc).

**$^{13}\text{C-RMN}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 192,2 (C-1), 170,3, 169,7 y 169,3 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>), 133,2 (C-2), 148,5 (C-3), 70,2 y 70,1 (C-4, C-5), 61,6 (C-6), 20,6 y 20,5 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> 273,0983. Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub> + H: 273,0974; m/z (int. rel.) 229 (100), 213 (M+H-AcOH, 14), 153 (M+H-2AcOH, 21).

## 1.2 (2E)-Tri-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-treo-hex-2-enosa propargilimina (31)



**31**

A una disolución a 0 °C del aldehído **30** (3,52 g, 12,86 mmol) en éter anhidro (25 mL), se añadió con agitación propargilamina (0,81 mL, 11,9 mmol) y tamiz molecular (Merck 4Å). Después de 1,5 horas, se comprobó ( $^1\text{H-RMN}$ ) que la conversión en el producto del título era completa; se filtró entonces el tamiz molecular y se evaporó el disolvente a presión reducida hasta un aceite incoloro (3,01 g, 86%) que se identificó como **31**.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +24,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{25} +25,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{28} +28,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{30} +49^\circ$  (c 0,5, cloroformo, 30 °C).

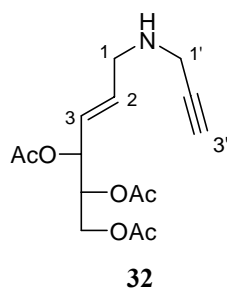
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3281 m (C-H), 1755 f (C=O éster), 1660 m (C=N) y 1224 f (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,12 (dd,  $J_{1,2} = 8,8$  Hz,  $J_{1,3} = 1,6$  Hz, H-1), 6,40 (ddd,  $J_{2,3} = 15,8$  Hz,  $J_{2,4} = 1,1$  Hz, H-2), 6,18 (dd,  $J_{3,4} = 5,5$  Hz, H-3), 5,66 (ddd,  $J_{4,5} = 5,3$  Hz, H-4), 5,30 (m, H-5), 4,34 (dd,  $J_{6,6'} = 12,0$  Hz,  $J_{5,6} = 4,1$  Hz, H-6), 4,07 (dd,  $J_{5,6'} = 6,5$  Hz, H-6'), 4,46 (t,  $J_{1'a,3'} = J_{1'b,3'} = 2,3$  Hz, 2H, H-1'), 2,45 (t,  $J_{1'a,3'} = J_{1'b,3'} = 2,3$  Hz, H-3'), 2,13 (s, 3H, OAc), 2,09 (s, 3H, OAc) y 2,06 (s, 3H, OAc).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170,2, 169,7 y 169,2 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>), 161,9 (C-1), 136,7 (C-3), 132,5 (C-2), 78,2 (C-3'), 75,6 (C-2'), 70,6 y 70,5 (C-4, C-5), 61,7 (C-6), 46,7 (C-1'), 20,5 y 20,4 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> 310,1307. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> + H: 310,1290; m/z (int. rel.) 310 (M+H, 11), 273 (59), 212 (41), 170 (100), 153 (99).

### 1.3 (2E)-4,5,6-Tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-propargilamino-D-treo-hex-2-enosa (32)



A una disolución de la imina **31** (5,9 g, 19,07 mmol) en metanol (32 mL) a 0 °C, se añadió con agitación borohidruro sódico (0,72 g, 10,07 mmol). Después de 15 minutos, se comprobó (<sup>1</sup>H-RMN) la completa conversión en el producto del título; la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con diclorometano (130 mL), se lavó sucesivamente con disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 mL) y agua destilada (2 x 100 mL), y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La evaporación a presión reducida del disolvente condujo a un aceite incoloro (5,7 g, 97%) que se identificó como **32**;  $[\alpha]_D +9,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +8,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +9,8^\circ$ ;

$[\alpha]_{436} +14,6^\circ$  ( $c$  0,5, cloroformo, 24 °C).

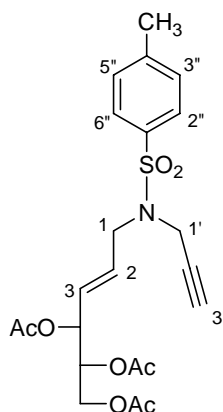
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3279 m (C-H), 1743 f (C=O éster), 1660 d (C=C) y 1224 f (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,87 (dt,  $J_{1,2} = 5,8$  Hz,  $J_{2,3} = 15,2$  Hz, H-2), 5,60 (ddt,  $J_{3,4} = 6,4$  Hz,  $J_{1,3} = 1,2$  Hz, H-3), 5,47 (t,  $J_{4,5} = 6,5$  Hz, H-4), 5,23-5,19 (m, H-5), 4,31 (dd,  $J_{6,6'} = 12,0$  Hz, H-6), 4,05 (dd, H-6'), 3,38 (d,  $J_{1',3'} = 2,4$  Hz, 2H, H-1'), 3,31 (dd,  $J_{1,2} = 5,8$  Hz,  $J_{1,3} = 1,2$  Hz, 2H, H-1), 2,22 (t,  $J_{1'a,3'} = J_{1'b,3'} = 2,4$  Hz, H-3'), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, OAc) y 2,05 (s, 3H, OAc).

**$^{13}\text{C-RMN}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170,4, 170,0 y 169,6 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>), 133,8 (C-2), 125,3 (C-3), 81,6 (C-3'), 71,8 (C-2'), 71,6 (C-5), 71,2 (C-4), 62,1 (C-6), 49,1 (C-1), 37,2 (C-1'), 20,8, 20,7 y 20,6 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^{+\bullet}$  312,1463. Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_6 + \text{H}$ : 312,1447;  $m/z$  (int. rel.) 312 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100), 252 ( $\text{M}+\text{H}-\text{AcOH}$ , 49), 192 ( $\text{M}+\text{H}-2\text{AcOH}$ , 37).

#### 1.4 (2E)-4,5,6-Tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-(N-propargiltosilamino)-D-treo-hex-2-enosa (26)



26

A una disolución de la amina **32** (2,29 g, 7,37 mmol) en piridina (14 mL) a 0 °C, se añadió con agitación cloruro de tosilo (4,20 g, 22,1 mmol) y se mantuvo 48 horas en el frigorífico. Transcurrido ese tiempo, se vertió sobre agua/hielo (140 mL) y se extrajo con éter etílico (3 x 70 mL); los extractos reunidos se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (3 x 70 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 70 mL), disolución saturada de cloruro sódico (3 x 70 mL), y se secó con sulfato magnésico anhidro. La disolución se filtró y se concentró a presión reducida hasta un aceite que se identificó (<sup>1</sup>H-RMN) como **26**. La purificación por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 2:1) permitió aislar pura la sulfonamida **26** (1,87 g, 82%). Aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{20} +8,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} +8,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{20} +9,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{536}^{20} +14,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} +19,4^\circ$  (*c* 0,5, cloroformo, 21 °C).

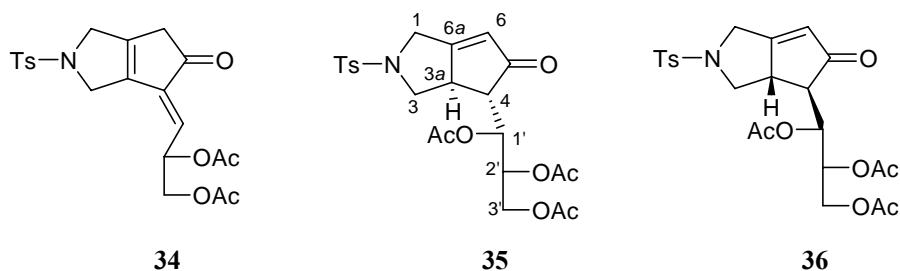
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3281 m (C-H), 1747 f (C=O éster), 1371 m y 1161 f (SO<sub>2</sub>), 1226 f (C-O), 1597 d y 1435 m (arom.) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,72 (d,  $J_{2',3''} = J_{5'',6''} = 8,3$  Hz, H-2" y H-6"), 7,30 (d,  $J_{2'',3''} = J_{5'',6''} = 8,0$  Hz, H-3" y H-5"), 5,70 (dt,  $J_{1,2} = 5,6$  Hz,  $J_{2,3} = 15,2$  Hz, H-2), 5,65 (dd,  $J_{3,4} = 5,8$  Hz, H-3), 5,46 (t,  $J_{4,5} = 5,6$  Hz, H-4), 5,21 (ddd,  $J_{5,6} = 4,1$  Hz,  $J_{5,6'} = 6,4$  Hz, H-5), 4,30 (dd,  $J_{6,6'} = 11,9$ , Hz, H-6), 4,04 (ta,  $J_{1'a,3'} = J_{1'b,3'} = 2,5$  Hz, 2H, H-1'), 4,01 (dd, 2H, H-6'), 3,82 (d,  $J_{1a,2} = 4,0$  Hz, 2H, H-1), 2,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc) y 2,02 (t, H-3').

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170,4, 169,9 y 169,5 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>), 143,6 (C-3" y C-5"), 135,6 (C-1"), 129,5 (C-4"), 129,1 (C-2), 128,9 (C-3), 127,6 (C-2" y C-6"), 76,2 (C-2'), 73,9 (C-3'), 71,2 (C-4), 71,0 (C-5), 61,9 (C-6), 47,5 (C-1), 35,9 (C-1'), 21,4 (CH<sub>3</sub>-Ar), 20,8, 20,7 y 20,6 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M-OAc)<sup>+</sup>• 406,1324. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>S-OAc: 406,1324; m/z (int. rel.) 406 (M-AcOH, 63), 346 (M-2AcOH, 13), 310 (M-Ts, 47), 286 (M-3AcOH, 9), 250 (M-Ts-AcOH, 23).

**1.5 Ciclación de Pauson-Khand de 26: Síntesis de (3aR,4S)- y (3aS,4R)-4-(tri-O-acetil-D-treo-triol-1-il)-2-tosil-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-5-onas (35 y 36) y de (2'R)-4-(2',3'-diacetoxipropiliden)-2-tosil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-5-ona (34)**



A una disolución de **26** (449 mg, 0,96 mmol) en diclorometano anhidro recién destilado (5,5 mL) y bajo atmósfera de monóxido de carbono, se añadió con agitación octacarbonildicobalto (405 mg, 1,05 mmol) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 minutos, observándose (c.c.f.) la desaparición del producto de partida y su completa transformación en el complejo metálico ( $R_F$  0,39, hexano-acetato de etilo 2:1). Se adicionó entonces NMO (665 mg, 5,78 mmol) en tres porciones durante 15 minutos, de forma que cada adición se efectuó sobre la mezcla de reacción enfriada a 0 °C y dejando calentar ésta hasta temperatura ambiente unos 10 minutos antes de comenzar una nueva adición. A continuación, se mantuvo 1 hora más la agitación a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (2 x 50 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 mL), agua destilada (2 x 50 mL), y se secó con sulfato magnésico anhidro. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, la mezcla de reacción se purificó a través de una pequeña columna de sílica gel (diámetro 1 cm, altura 3,5 cm) (hexano-acetato de etilo 3:1 → acetato de etilo), que condujo al aislamiento de una primera fracción, de  $R_F$  0,8 (hexano-acetato de etilo 1:2), correspondiente al complejo metálico del producto de partida (0,103 g), una



segunda fracción, de  $R_F$  0,76 (hexano-acetato de etilo 1:2), que se identificó como el producto descrito **34**<sup>1</sup> (18,8 mg, 4,5 %) y una tercera fracción, de  $R_F$  0,46 (hexano-acetato de etilo 1:2), que resultó ser una mezcla de **35** y **36** en proporción 2,5:1 (247 mg, 61%), a partir de la cual se aisló el compuesto **35** por cristalización fraccionada (hexano-acetato de etilo 1:1).

**Compuesto 35:**

Sólido blanco; p.f. 147 °C;  $[\alpha]_D -123,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -129,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -148,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -260,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -372,4^\circ$  ( $c$  0,5, cloroformo).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1734 f (C=O éster), 1703 m (C=O cetona), 1639 m (C=C), 1600 d (C=C arom.), 1342 m y 1157 f (SO<sub>2</sub>), y 1219 f (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,74 (d,  $J_{2'',3''} = J_{5'',6''} = 8,3$  Hz, H-2" y H-6"), 7,36 (d,  $J_{2'',3''} = J_{5'',6''} = 8,0$  Hz, H-3" y H-5"), 5,99 (sa, H-6), 5,60 (t,  $J_{1',4} = J_{1',2'} = 4,2$  Hz, H-1'), 5,36 (m, H-2'), 4,36 (da,  $J_{1a,1b} = 16,9$  Hz, H-1<sub>b</sub>), 4,26 (dd,  $J_{2',3'b} = 4,8$  Hz,  $J_{3'a,3'b} = 11,8$  Hz, H-3'<sub>b</sub>), 3,99 (m, H-3<sub>b</sub>), 3,99 (m, H-3'<sub>a</sub>), 4,01 (da,  $J_{1a,1b} = 16,9$  Hz, H-1<sub>a</sub>), 3,26 (m, H-3<sub>a</sub>), 2,67 (t,  $J_{3a,3a} = J_{3a,3b} = 10,2$  Hz, H-3<sub>a</sub>), 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2,39 (t,  $J_{1',4} = J_{3a,4} = 3,2$  Hz, H-4), 2,11 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, OAc) y 2,02 (s, 3H, OAc).

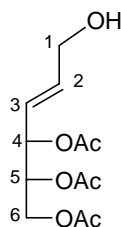
**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 203,9 (C-5), 177,5 (C-6<sub>a</sub>), 170,4, 169,9 y 169,1 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>), 144,3 (C-1"), 133,2 (C-4"), 130,0 (C-3" y C-5"), 127,4 (C-2" y C-6"), 125,0 (C-6), 71,1 (C-2'), 68,2 (C-1'), 61,9 (C-3'), 53,0 (C-4), 52,0 (C-3), 47,5 (C-1), 45,9 (C-3<sub>a</sub>), 21,5 (CH<sub>3</sub>-Ar), 20,8, 20,6 y 20,4 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> 494,1477. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>S + H: 494,1484; m/z (int. rel.) 434 (M+H-AcOH, 23), 374 (M+H-2AcOH, 71), 314 (M+H-3AcOH, 42), 218 (M-2AcOH-Ts, 11), 160 (M+H-OAc-2AcOH-Ts, 21), 158 (M-3AcOH-Ts, 17), 61 (AcOH+H, 100).

<sup>1</sup> Areces, P.; Durán, M. A.; Plumet, J.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3506.

**Análisis elemental de 35:** Calculado para  $C_{23}H_{27}NO_9S$ : C, 55,97; H, 5,51; N, 2,83; S, 6,49. Encontrado: C, 55,76; H 5,54; N 2,95; S, 6,30.

### 1.6 (2E,4S,5R)-4,5,6-Tri-O-acetil-2-hexen-1-ol (53)



**53**

A una disolución de (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa **52** (1,162 g, 4,27 mmol) en metanol (4 mL) enfriada a 0 °C, se añadió con agitación borohidruro sódico (150,2 mg, 3,97 mmol). Después de 20 minutos, se observó (c.c.f. hexano-acetato de etilo 1:2) la completa desaparición del producto de partida ( $R_F$  0,96) y la aparición de una única mancha cromatográfica de  $R_F$  0,36; la mezcla de reacción entonces se diluyó con diclorometano y se trató sucesivamente con una disolución saturada de bicarbonato sódico, agua destilada, y se secó con sulfato magnésico anhidro. La evaporación a presión reducida del disolvente condujo a un aceite incoloro (888,4 mg, 76%), que se identificó como el alcohol del título **53**.  $[\alpha]_D^{27,8}$ ;  $[\alpha]_{578}^{28,8}$ ;  $[\alpha]_{546}^{33,0}$ ;  $[\alpha]_{436}^{57,7}$ ;  $[\alpha]_{436}^{91,5}$  ( $c$  0,6,  $CH_2Cl_2$ , 26 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{max}$  (película): 3474  $cm^{-1}$  (OH), 1742  $cm^{-1}$  (C=O éster), 1224  $cm^{-1}$  (C-O).

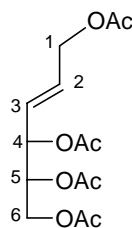
**$^1H$ -RMN:** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,98 (m,  $J_{2,4} = 1,2$  Hz,  $J_{2,1a} = J_{2,1b} = 4,8$  Hz,  $J_{2,3} = 15,2$  Hz, H-2), 5,72 (ddt,  $J_{3,4} = 7,2$  Hz,  $J_{3,2} = 16$  Hz,  $J_{3,1a} = J_{3,1b} = 1,6$  Hz, H-3), 5,52-5,49 (m,  $J_{4,5} = 3,6$  Hz,  $J_{4,2} = 1,2$  Hz, H-4), 5,24-5,21 (m,  $J_{5,6b} = 6,8$  Hz,  $J_{5,6a} = J_{5,4} = 3,6$  Hz, H-5), 4,26 (dd,  $J_{6a,5} = 3,2$  Hz,  $J_{6a,6b} = 12,0$  Hz, H-6a), 4,19 (m, 2H, H-1), 4,17 (dd,  $J_{6a,6b} = 11,6$  Hz,  $J_{6b,5}$

= 7,2 Hz, H-6<sub>b</sub>), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, OAc).

<sup>13</sup>C-RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,7, 170,2 y 169,7 (CO, 3OAc), 135,1 (C-3), 123,7 (C-2), 72,1 y 71,6 (C-4 y C-5), 62,2 (C-1), 61,8 (C-6), 21,0, 20,9 y 20,7 (3 OAc).

**EMAR (ESI-TOF):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup> 297,0940. Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub> + Na: 297,0945; m/z (int. rel.) 257 (M, 45), 215 (M-AcO, 100), 155 (M-2AcO, 34), 113 (53), 95 (M-3AcO, 57).

### 1.7 (2E,4S,5R)-1,4,5,6-Tetra-O-acetil-2-hexeno (55)



55

A una disolución de (2E,4S,5R)-4,5,6-Tri-O-acetil-2-hexen-1-ol (**53**) (37,8 g, 0,138 mmol) en piridina (0,1 mL) a 0 °C y protegida de la luz, se añadió anhídrido acético (0,1 mL). La mezcla se mantuvo en el frigorífico toda la noche y después se vertió sobre hielo/ácido clorhídrico 2N (2 mL). A continuación, se extrajo con cloroformo (3 x 1 mL) y los extractos reunidos se lavaron con ácido clorhídrico 2N (3 x 1 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 1 mL) y agua destilada (2 x 1 mL). La capa clorofórmica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto del título como un aceite incoloro (44,5 mg, 98%).  $[\alpha]_D^{20} +23,1^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +23,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +27,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +47,4^\circ$  (c 0,54, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 29 °C).

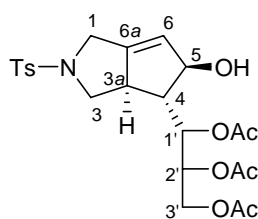
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1741 f (C=O éster), 1219 f y 1025 f (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,91-5,84 (m,  $J_{2,4} = 1,2$  Hz,  $J_{2,1a} = J_{2,1b} = 5,2$  Hz,  $J_{2,3} = 16,4$  Hz, H-2), 5,72-5,66 (m, H-3), 5,49-5,46 (m, H-4), 5,21-5,17 (m, H-5), 4,54 (d,  $J_{1,2} = 5,6$  Hz, 2H, H-1), 4,21 (dd,  $J_{6a,5} = 3,6$  Hz, H-6<sub>a</sub>), 4,17 (dd,  $J_{6a,6b} = 12,4$  Hz,  $J_{6b,5} = 7,2$  Hz, H-6<sub>b</sub>), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 6H, OAc), 2,03 (s, 3H, OAc).

**$^{13}\text{C-RMN}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,5, 170,4, 170,0 y 169,5 (CO, 4OAc), 129,7 (C-2), 126,8 (C-3), 71,6 y 71,3 (C-4 y C-5), 62,2 (C-1), 61,8 (C-6), 21,0, 20,9 y 20,7 (3 OAc).

**EMAR (IQ, ESI-TOF):** Encontrado: (M-OAc) $^{+}$  257,1006. Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ : 257,1000; m/z (int. rel.) 257 (M-OAc, 55), 215 (M-2AcO, 3), 155 (M-3AcO, 13), 95 (M-4AcO, 100).

### 1.8 Reducción de **16** con $\text{NaBH}_4/\text{Ce}^{3+}$ : Síntesis de (3*aR*,4*R*,5*R*)-4-(tri-*O*-acetil-D-*eritro*-triol-1-il)-2-tosil-2,3,3*a*,4-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-ol (**60**)



**60**

A una suspensión de **16** (16,5 mg, 0,033 mmol) en  $\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /metanol (0,1 mL, 0,4 M), se adicionó la cantidad necesaria de diclorometano para disolver todo el sólido, y se enfrió a 0 °C; se añadió entonces con agitación borohidruro sódico (1,3 mg, 0,033 mmol). Después de 1 hora, se comprobó ( $^1\text{H-RMN}$ ) que la conversión en el producto del título era completa. Se añadió entonces agua destilada (2 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 3 mL) y se secó con sulfato magnésico anhidro. La evaporación a presión reducida del disol-

vente condujo a un aceite incoloro (12,5 mg, 70%), que se identificó como **60**;  $R_F$  0,40 (hexano-acetato de etilo 1:2).

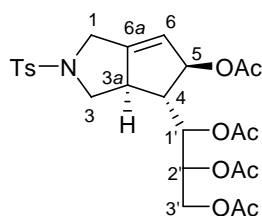
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3450 m (OH), 1735 f (C=O éster), 1600 d y 1460 m (arom.) 1370 y 1165 m (SO<sub>2</sub>) y 1230 f (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,68 (d,  $J_{3''',2'''} = J_{5''',6'''} = 8,2$  Hz, H-2'' y H-6''), 7,34 (d,  $J_{3''',2'''} = J_{5''',6'''} = 8,1$  Hz, H-3'' y H-5''), 5,44 (sa, H-6), 5,35 (dd,  $J_{1',2'} = 3,6$  Hz,  $J_{1',4} = 8,7$  Hz, H-1'), 5,27 (dt,  $J_{2',3'b} = 7,9$  Hz,  $J_{2',3'a} = J_{1',2'} = 2,7$  Hz, H-2'), 4,96-4,94 (m, H-5), 4,39 (dd,  $J_{3'a,2'} = 2,7$  Hz,  $J_{3'a,3'b} = 12,2$  Hz, H-3'a), 4,12 (dd,  $J_{2',3'b} = 7,9$  Hz,  $J_{3'a,3'b} = 12,2$  Hz, H-3'b), 3,87 (dd,  $J_{1b,3b} = 1,6$  Hz,  $J_{1b,1a} = 14,4$  Hz, H-1<sub>b</sub>), 3,72 (d,  $J_{1b,1a} = 14,1$  Hz, H-1<sub>a</sub>), 3,68 (t,  $J_{3b,3a} = 8,8$  Hz,  $J_{3b,3a} = 8,2$  Hz, H-3<sub>b</sub>), 2,82-2,79 (m, H-3<sub>a</sub>), 2,60 (m, OH), 2,57 (t,  $J_{3a,3a} = J_{3a,4} = 9,3$  Hz, H-3<sub>a</sub>), 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2,11 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,02-1,95 (m, H-4).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 171,1, 170,3 y 168,9 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>), 144,6 y 143,8 (C-6<sub>a</sub> y C-1''), 131,4 (C-4''), 129,8 (C-3'' y C-5''), 127,3 (C-2'' y C-6''), 124,3 (C-6), 82,7 (C-5), 72,4 (C-1'), 71,4 (C-2'), 61,7 (C-3'), 56,7 (C-4), 52,9 (C-3), 50,3 (C-3<sub>a</sub>), 46,1 (C-1), 22,7 (CH<sub>3</sub>-Ar), 21,5 y 20,9 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M-H)<sup>+</sup>• 494,1484. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>9</sub>S - H: 494,1484; m/z (int. rel.) 496 (M+H, 6), 478 (M+H-H<sub>2</sub>O, 37), 436 (M+H-AcOH, 12), 418 (M+H-AcOH-H<sub>2</sub>O), 376 (M+H-2AcOH, 6), 358 (M+H-2AcOH-H<sub>2</sub>O, 67), 316 (M+H-3AcOH, 11), 28 (100).

**1.9 (3aR,4R,5R)-4-(Tri-O-acetil-D-eritro-triol-1-il)-5-acetoxi-2-tosil-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol (61)**



**61**

A un disolución de **60** (49 mg, 0,099 mmol) en piridina (0,1 mL) a 0 °C y protegida de la luz, se añadió anhídrido acético (0,3 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en baño de agua durante 3 horas y 30 minutos, y transcurrido este tiempo se vertió sobre hielo/ácido clorhídrico 2N (5 mL). A continuación, se extrajo con diclorometano (3 x 3 mL) y los extractos reunidos se lavaron con ácido clorhídrico 2N (3 x 3 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 3 mL) y agua destilada (2 x 3 mL). La capa clorofórmica se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida, obteniéndose el producto del título, que se purificó mediante cromatografía preparativa (hexano-acetato de etilo 2:1), (41,4 mg, 78%). Aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{20} +29,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +28,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +32,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +55,6^\circ$  ( $c$  0,25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (película): 1742 f (C=O éster), 1589 d y 1463 m (arom.), 1370 y 1165 m ( $\text{SO}_2$ ) y 1221 f (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

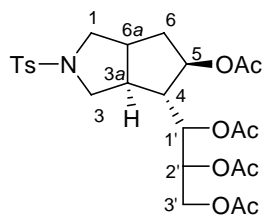
**$^1\text{H-RMN}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,70 (d,  $J_{3''',2'''} = J_{5''',6'''} = 8,2$  Hz, H-2'' y H-6''), 7,34 (d,  $J_{3''',2'''} = J_{5''',6'''} = 8,1$  Hz, H-3'' y H-5''), 5,68-5,66 (m, H-5), 5,48 (sa, H-6), 5,30 (dd,  $J_{1',2'} = 4,4$  Hz,  $J_{1',4} = 6,5$  Hz, H-1'), 5,14 (q,  $J_{2',3'b} = 7,7$  Hz,  $J_{2',3'a} = 3,3$  Hz, H-2'), 4,30 (dd,  $J_{2',3'a} = 3,2$  Hz,  $J_{3'a,3'b} = 12,2$  Hz, H-3'a), 4,09 (dd,  $J_{2',3'b} = 7,2$  Hz,  $J_{3'a,3'b} = 12,2$  Hz, H-3'b), 3,90 (dq, H-1\_b), 3,77 (da,  $J_{1a,1b} = 14,1$ , H-1\_a), 3,78 (t,  $J_{3b,3a} = J_{3b,3a} = 8,5$  Hz, H-3\_b), 2,94-2,89 (m, H-3\_a),

2,65 (t,  $J_{3a,3a} = J_{3b,3a} = 9,6$  Hz, H-3<sub>a</sub>), 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2,23 (c,  $J_{4,3a} = 7,4$ ,  $J_{4,5} = 14,3$  Hz, H-4), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,07 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc) y 2,03 (s, 3H, OAc).

<sup>13</sup>C-RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170,5, 170,3, 169,9 y 169,6 (4 O-CO-CH<sub>3</sub>), 146,8 y 143,8 (C-6<sub>a</sub> y C-1''), 133,8 (C-4''), 129,8 (C-3'' y C-5''), 127,3 (C-2'' y C-6''), 120,8 (C-6), 84,6 (C-5), 71,0 (C-1'), 70,5 (C-2'), 61,5 (C-3'), 52,9 (C-3), 51,9 (C-4), 48,6 (C-3<sub>a</sub>), 46,0 (C-1), 21,5 (CH<sub>3</sub>-Ar), 20,8 y 20,7 (4 O-CO-CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: M<sup>+</sup> 537,1663. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>10</sub>S: 537,1668; m/z (int. rel.) 230 (72), 153 (95), 136 (100).

#### 1.10 Reducción de **16** con NaBH<sub>4</sub>: Síntesis de (3*aS*,4*R*,5*R*,6*aR*)-4-(tri-*O*-acetil-D-*eritro*-trioil-1-il)-5-acetoxi-2-tosil-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol (**65**)



**65**

A una disolución de **16** (109 mg, 0,221 mmol) en metanol (0,37 mL) y la mínima cantidad de diclorometano para solubilizar el sólido, enfriada a 0 °C, se añadió con agitación borohidruro sódico (8,3 mg, 0,221 mmol). Después de 5 minutos, se observó (c.c.f. hexanoacetato de etilo 1:2) la completa desaparición del producto de partida ( $R_F$  0,5) y la aparición de una única mancha cromatográfica de  $R_F$  0,4; la mezcla de reacción entonces se diluyó con diclorometano (5 mL) y se trató sucesivamente con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 3 mL), agua destilada (2 x 3 mL), y se secó con sulfato magnésico anhidro. La evaporación a presión reducida del disolvente condujo a un aceite (90,1 mg, 82%) que se

identificó como una mezcla de alcoholes parcialmente desacetilados. Este aceite se trató con una mezcla de anhídrido acético (0,2 mL) y piridina (0,2 mL) a 0 °C y se protegió de la luz. Se mantuvo así toda la noche y transcurrido este tiempo, se vertió sobre hielo/ácido clorhídrico 2N (5 mL); a continuación se extrajo con diclorometano (3 x 3 mL) y los extractos reunidos se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (3 x 2 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 3 mL) y agua destilada (2 x 3 mL). La capa clorofórmica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un único producto, que se identificó como **65** tras su purificación mediante cromatografía preparativa (hexano-acetato de etilo 2:1) (74,4 mg, 76%). Aceite incoloro;  $[\alpha]_D$  -5,3°;  $[\alpha]_{578}$  -5,0°;  $[\alpha]_{546}$  -5,7°;  $[\alpha]_{436}$  -10,0°;  $[\alpha]_{365}$  -15,0° (*c* 0,3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1740 f (C=O éster), 1595 d, 1435 m (arom.) y 1370 m y 1165 m (SO<sub>2</sub>), 1255 f (C-O) cm<sup>-1</sup>.

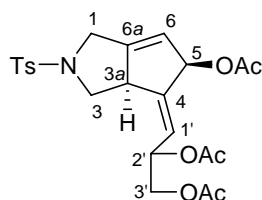
**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,67 (d,  $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,2$  Hz, H-2'' y H-6''), 7,34 (d,  $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,0$  Hz, H-3'' y H-5''), 5,21 (t,  $J_{1',2'} = J_{1',4} = 5,4$  Hz, H-1'), 5,14-5,12 (m, H-2'), 4,68-4,62 (m, H-5), 4,31 (dd,  $J_{2',3'} = 3,0$  Hz,  $J_{3',a,3'b} = 12,2$  Hz, H-3'a), 4,16 (dd,  $J_{2',3'} = 6,6$  Hz,  $J_{3',a,3'b} = 12,3$  Hz, H-3'b), 3,18 (dd,  $J_{3b,3a} = 9,9$  Hz,  $J_{3b,3a} = 2,6$  Hz, H-3b), 3,16 (dd,  $J_{1b,1a} = 9,6$  Hz,  $J_{1b,3a} = 2,5$  Hz, H-1b), 2,84 (dd,  $J_{3a,3a} = 7,8$  Hz,  $J_{3b,3a} = 9,9$  Hz, H-3a), 2,79 (dd,  $J_{1a,6a} = 7,4$  Hz,  $J_{1b,1a} = 9,6$  Hz, H-1a), 2,53-2,49 (m, H-6a), 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2,44-2,37 (m, H-6b), 2,44-2,37 (m, H-3a), 2,25-2,18 (m, H-4), 2,10 (s, 3H, OAc), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,03 (s, 3H, OAc), 1,48 (d,  $J_{6a,5} = J_{6a,6b} = 9,0$  Hz,  $J_{6a,6a} = 18,0$  Hz, H-6a).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170,5, 170,4, 170,2 y 169,7 (4 O-CO-CH<sub>3</sub>), 143,8 (C-1''), 131,7 (C-4''), 129,8 (C-5'', C-3''), 127,9 (C-6'', C-2''), 75,4 (C-1'), 70,9 (C-2', C-4), 61,6 (C-3'), 53,8 y 53,5 (C-1 y C-3), 49,9 (C-3a), 40,8 y 38,6 (C-6a y C-5), 36,5 (C-6), 21,4 (C-7''), 21,4 (CH<sub>3</sub>-Ar), 20,8 y 20,7 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>).



**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 540,1903. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>10</sub>S + H: 540,1903; m/z (int. rel.) 540 (M+H, 10), 420 (M+H-AcOH, 7), 384 (M-Ts, 27), 360 (M+H-3AcOH, 10), 300 (M+H-4AcOH, 13), 28 (100).

**1.11 Reducción de 39 con NaBH<sub>4</sub>/Ce<sup>3+</sup>: Síntesis de (3*a*S,4*E*,5*R*,2'*R*)-5-acetoxi-(2',3'-diacetoxipropiliden)-2-tosil-2,3,3*a*,4-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol (69)**



**69**

A una suspensión de **39** (104,6 mg, 0,240 mmol) en CeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O/metanol (0,6 mL, 0,4 M), se añadió la cantidad necesaria de diclorometano para solubilizar todo el sólido y se enfrió a 0 °C; se añadió entonces con agitación borohidruro sódico (9,1 mg, 0,240 mmol). Después de 5 minutos, la c.c.f. (hexano-acetato de etilo 1:2) mostró la total desaparición del producto de partida (R<sub>F</sub> 0,58) y la aparición de una única mancha cromatográfica de R<sub>F</sub> 0,43. Se añadió entonces agua destilada (2 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 3 mL) y se secó con sulfato magnésico anhidro. La evaporación a presión reducida del disolvente condujo a un aceite (82,2 mg, 79%), que se identificó como una mezcla de alcoholes parcialmente desacetilados. Este aceite se trató con una mezcla de anhídrido acético (0,3 mL) y piridina (0,3 mL) a 0 °C, y se protegió de la luz. Se mantuvo así en el frigorífico toda la noche, y transcurrido este tiempo, se vertió sobre hielo/ácido clorhídrico 2N (5 mL); a continuación, se extrajo con diclorometano (3 x 3 mL), y los extractos reunidos se lavaron con ácido clorhídrico 2N (3 x 3 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 3 mL) y agua destilada (2 x 3 mL). La capa clorofórmica se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y

se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se identificó como **69** y que se purificó mediante cromatografía preparativa (hexano-acetato de etilo 2:1) (61,5 mg, 70%). Aceite incoloro.

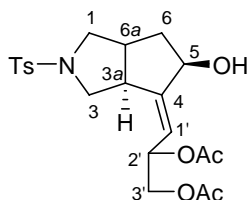
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1740 f (C=O éster), 1600 d y 1435 m (arom.), 1375 m y 1160 f (SO<sub>2</sub>) y 1261 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,76 (d,  $J_{3''',2'''} = J_{5''',6'''} = 8,3$  Hz, H-2'' y H-6''), 7,34 (d,  $J_{3''',2'''} = J_{5''',6'''} = 8,2$  Hz, H-3'' y H-6''), 6,22 (t,  $J_{6,5} = J_{5,3a} = 1,5$  Hz, H-5), 5,53-5,49 (m, 2H, H-6 y H-1'), 5,33-5,28 (m, H-2'), 4,15 (dd,  $J_{3'b,3'a} = 11,7$  Hz,  $J_{3'a,2'} = 4,5$  Hz, H-3'a), 4,11 (t,  $J_{3b,3a} = J_{3b,3a} = 8,7$  Hz, H-3<sub>b</sub>), 4,06 (dd,  $J_{3'a,2'} = 7,3$  Hz,  $J_{3'b,3'a} = 11,7$  Hz, H-3'b), 3,88-3,87 (m, 2H, H-1), 3,67-3,62 (m, H-3<sub>a</sub>), 2,83 (dd,  $J_{3b,3a} = 9,1$  Hz, H-3<sub>a</sub>), 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, OAc) y 2,05 (s, 3H, OAc).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170,5, 170,0 y 169,9 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>), 147,8 (C-6<sub>a</sub>), 145,8 y 143,7 (C-1'' y C-4), 134,3 (C-4''), 129,9 (C-3'' y C-5''), 127,4 (C-2'' y C-6''), 122,3 y 121,0 (C-1' y C-5), 82,0 (C-6), 69,7 (C-2'), 64,4 (C-3'), 51,5 (C-3), 49,5 (C-3<sub>a</sub>), 45,8 (C-1), 21,5 (CH<sub>3</sub>-Ar), 21,1, 20,8 y 20,1 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M)<sup>+</sup>• 435,1367. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>S: 435,1351; m/z (int. rel.) 418 (M+H-H<sub>2</sub>O, 12), 358 (M+H-AcOH-H<sub>2</sub>O, 28), 316 (M+H-2AcOH, 2), 61 (AcOH +H, 12), 28 (100).

### 1.12 Reducción de **39** con NaBH<sub>4</sub>: Síntesis de (3*aS*,4*E*,5*R*,6*aR*,2'*R*)-4-(2',3'-diacetoxipropiliden)-5-hidroxi-2-tosil-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol (**72**)

**72**

A una disolución de **39** (96,1 mg, 0,203 mmol) en metanol (0,5 mL) y la mínima cantidad de diclorometano para solubilizar el sólido, enfriada a 0 °C, se le añadió con agitación borohidruro sódico (7,6 mg, 0,203 mmol). Después de 5 minutos, la c.c.f. (hexanoacetato de etilo 1:2) mostró la total desaparición del producto de partida ( $R_F$  0,58) y la aparición de un único producto de  $R_F$  0,46; la mezcla de reacción se diluyó entonces con diclorometano (3 mL), se lavó sucesivamente con disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 2 mL), agua destilada (2 x 2 mL), y se secó con sulfato magnésico anhidro. La evaporación a presión reducida del disolvente condujo a un aceite incoloro (69,7 mg, 79%) que se identificó como **72**.

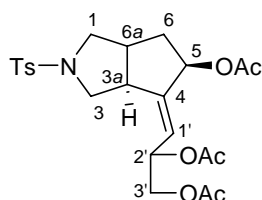
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3450 f (O-H), 1740 m (C=O éster), 1600 d y 1435 m (arom.), 1340 m y 1115 f (SO<sub>2</sub>), 1220 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,70 (d,  $J_{3''',2'''} = J_{5''',6'''} = 8,2$  Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 7,35 (d,  $J_{3''',2'''} = J_{5''',6'''} = 8,2$  Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 5,49 (da,  $J_{1',2'} = 9,7$  Hz, H-1'), 5,43-5,38 (m, H-2'), 4,37 (ta,  $J_{5,6a} = J_{5',6b} = 7,0$  Hz, H-5), 4,18 (dd,  $J_{3'a,3'b} = 11,6$  Hz,  $J_{3'a,2'} = 4,8$  Hz, H-3'a), 4,10 (dd,  $J_{3'b,2'} = 6,7$  Hz,  $J_{3'a,3'b} = 11,6$  Hz, H-3'b), 3,38-3,34 (m, 2H, H-3a y H-3b), 3,30 (dd,  $J_{1b,3a} = 2,2$  Hz,  $J_{1b,1a} = 9,6$  Hz, H-1b), 3,20 (dd,  $J_{3a,3b} = 7,9$  Hz,  $J_{3a,3a} = 3,6$  Hz, H-3a), 3,07 (dd,  $J_{1a,6a} = 7,3$  Hz,  $J_{1b,1a} = 9,6$  Hz, H-1a), 2,65 (ta,  $J_{6b,3a} = 6,2$  Hz, H-6a), 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2,15 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 1,54 (m, H-6a y H-6b).

**$^{13}\text{C}$ -RMN:** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170,7 y 170,1 (2 O-CO- $\text{CH}_3$ ), 153,9 (C-4), 143,9 (C-1"), 131,9 (C-4"), 129,7 (C-3" y C-5"), 127,9 (C-2" y C-6"), 119,8 (C-1'), 75,9 (C-5), 69,4 (C-2'), 64,5 (C-3'), 54,5 (C-3), 53,6 (C-1), 43,0 (C-3a), 39,8 (C-6a), 39,2 (C-6), 22,6 ( $\text{CH}_3$ -Ar), 21,0 y 20,8 (2 O-CO- $\text{CH}_3$ ).

**EMAR (IQ):** Encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^{+\bullet}$  438,1587. Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S} + \text{H}$ : 438,1586;  $m/z$  (int. rel.) 438 (M+H, 31), 420 (M+H- $\text{H}_2\text{O}$ , 19), 378 (M+H-AcOH, 7), 320 (M+H-2OAc, 15), 319 (M+H-AcOH-OAc, 16), 318 (M+H-2AcOH, 100), 302 (M+H- $\text{H}_2\text{O}$ -OAc, 15), 300 (M+H-2AcOH- $\text{H}_2\text{O}$ , 55), 282 (M-Ts, 11), 28 (74).

**1.13 (3a*S*,4*E*,5*R*,6a*R*,2'*R*)-5-acetoxi-4-(2',3'-diacetoxipropiliden)-2-tosil-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol (73)**



**73**

A una disolución de **72** (22,2 mg, 0,050 mmol) en piridina (0,1 mL) a 0 °C y protegida de la luz, se añadió anhídrido acético (0,1 mL). La mezcla de reacción se mantuvo toda la noche en el frigorífico, y transcurrido este tiempo se vertió sobre hielo/ácido clorhídrico 1N (5 mL). La fase acuosa se decantó, y los restos orgánicos se extrajeron con diclorometano (3 x 3 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua destilada y se secaron con sulfato magnésico anhidro. La disolución resultante se filtró y se evaporó a presión reducida, obteniéndose el producto del título (18,5 mg, 77%). Aceite incoloro;  $[\alpha]_{\text{D}} -27,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -28,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -32,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -57,5^\circ$  ( $c$  0,53,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 22 °C).

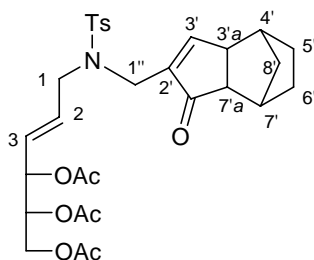
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1740 f (C=O éster), 1598 d y 1436 m (arom.), 1372 m y 1164 f (SO<sub>2</sub>), 1230 f y 1046 f (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,72 (d,  $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,2$  Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 7,35 (d, 2H,  $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,2$  Hz, H-3'' y H-5''), 5,51 (da,  $J_{1',2'} = 7,0$  Hz, H-1'), 5,41-5,35 (m, 2H, H-2' y H-5'), 4,12 (s, H-3'a), 4,11 (dd,  $J_{3'a,2'} = 6,7$  Hz, H-3'b), 3,60 (t,  $J_{3a,3b} = J_{3b,3a} = 9,6$  Hz, H-3<sub>b</sub>), 3,50 (m, H-3<sub>a</sub>), 3,34-3,31 (m, H-1<sub>b</sub>), 3,12 (dd,  $J_{1a,6a} = 4,7$  Hz,  $J_{1b,1a} = 9,9$  Hz, H-1<sub>a</sub>), 2,99 (dd,  $J_{3a,3b} = 9,6$  Hz,  $J_{3a,3a} = 6,6$  Hz, H-3<sub>a</sub>), 2,82-2,73 (m, H-6<sub>a</sub>), 2,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2,15 (s, 3H, OAc), 2,11 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 1,62-1,56 (m, 2H, H-6<sub>a</sub> y H-6<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170,5, 170,3 y 170,0 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>), 148,9 (C-4), 143,6 (C-1''), 132,4 (C-4''), 129,6 (C-3'' y C-5''), 127,9 (C-2'' y C-6''), 122,6 (C-1'), 77,0 (C-5), 69,5 (C-2'), 64,4 (C-3'), 53,9 (C-3), 53,4 (C-1), 43,4 (C-3<sub>a</sub>), 40,9 (C-6<sub>a</sub>), 35,3 (C-6), 21,5 (CH<sub>3</sub>-Ar), 20,9 y 20,8 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na-AcOH)<sup>+</sup> 459,1325. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>7</sub>S + Na - AcOH: 459,1327; m/z (int. rel.) 480 (M+1, 100), 459 (M+Na-AcOH, 20), 441 (18), 420 (30).

**1.14 Experimento de competición entre (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-(N-propargiltosilamino)-D-eritro-hex-2-enosa (13) y norborneno frente a la reacción de Pauson-Khand: síntesis de (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-[N-(3'a,4',5',6',7',7'a-hexahidro-4',7'-metano-1'-inden-1'-ona-2'-il)-metiltosilamino]-D-eritro-hex-2-enosa (78)**



78

A una disolución de **13** (375 mg, 0,80 mmol) en diclorometano anhidro recién destilado (5 mL) y bajo atmósfera de monóxido de carbono, se añadió con agitación octacarbonildicobalto (302,7 mg, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 minutos, observándose entonces la desaparición del producto de partida y su completa transformación en el complejo metálico. Al cabo de este tiempo, se añadió norborneno (83,3 mg, 0,88 mmol) y a continuación NMO (564 mg, 4,8 mmol) en varias porciones; estas adiciones se llevaron a cabo enfriando la mezcla de reacción a 0 °C y dejando ésta alcanzar la temperatura ambiente durante 10 minutos. Al finalizar la adición de NMO, se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (2 x 50 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 mL), agua destilada (2 x 50 mL), y se secó con sulfato magnésico anhidro. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, la mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña columna de sílica gel (diámetro: 1 cm, altura: 3 cm), utilizando como eluyente un gradiente hexano-acetato de etilo 3:1 → acetato de etilo. La evaporación del

disolvente y posterior purificación por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 2:1 → 1:1) condujo al aislamiento del producto **78** como un aceite incoloro (275 mg, 67%) y a una mezcla de **16** y **17** (66,6 mg, 20%, proporción **16/17** = 1,3:1).

**Compuesto 78:**

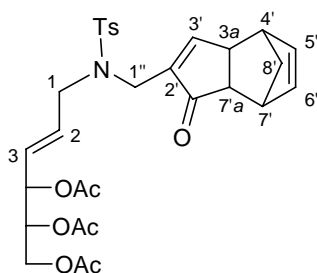
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1746 f (C=O éster), 1703 m (C=O cetona), 1371 m y 1159 m (SO<sub>2</sub>) y 1223 f (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,67 (d,  $J_{3''',2'''} = J_{5''',6'''} = 5,0$  Hz, H-3''' y H-5'''), 7,35 (s, H-3'), 7,30 (d,  $J_{3''',2'''} = J_{5''',6'''} = 5,0$  Hz, H-2''' y H-6'''), 5,52-5,56 (m, H-2 y H-3), 5,38 (m, H-4), 5,12 (m, H-5), 4,20-4,00 (m, H-6<sub>a</sub>, H-6<sub>b</sub>), 3,95-3,60 (m, 2H, H-1 y 2H-1''), 2,59 (sa, H-3'<sub>a</sub>), 2,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2,34 (sa, H-7'), 2,14 (m, H-7'<sub>a</sub> y H-4'), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 1,70-1,50 (m, 2H, H-5'), 1,31-1,20 (m, 2H, H-6') y 0,97-0,80 (m, 2H, H-8').

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 209,5 (C-1'), 170,4, 169,9 y 169,3 (3O-CO-CH<sub>3</sub>), 162,6 (C-3'), 144,4 (C-2'), 143,5 (C-1'''), 136,5 (C-4'''), 130,0 (C-2), 129,6 (C-3''' y C-5'''), 128,0 (C-3), 127,1 (C-2''' y C-6'''), 71,2 (C-4 y C-5), 61,5 (C-6), 54,0 (C-7'<sub>a</sub>), 49,8 (C-1), 48,3 (C-3'<sub>a</sub>), 41,9 (C-1''), 38,8 (C-7'), 37,7 (C-4'), 31,1 (C-8'), 28,9 y 28,9 (C-5' y C-6'), 21,4 (C-7'''), 20,7 y 20,5 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> 588,2270. Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>9</sub>S + H: 588,2267; m/z (int. rel.) 588 (M+H, 2), 468 (M+H-2AcOH, 48), 432 (M-Ts, 100), 408 (M+H-3AcOH, 10), 372 (M-Ts-AcOH, 35), 312 (M-Ts-2AcOH, 16).

**1.15 Experimento de competición entre (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-(N-propargiltosilamino)-D-eritro-hex-2-enosa (13) y norbornadieno frente a la reacción de Pauson-Khand: síntesis de (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-[N-(3'a,4',7',7'a-tetrahidro-4',7'-metano-1'-inden-1'-ona-2'-il)-metiltosilamino]-D-eritro-hex-2-enosa (79)**



79

A una disolución de **13** (490,4 mg, 1,046 mmol) en diclorometano anhidro recién destilado (6,5 mL) y bajo atmósfera de monóxido de carbono, se añadió con agitación octacarbonildicobalto (395,8 mg, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 minutos, observándose entonces la desaparición del producto de partida ( $R_F$  0,14, hexano-acetato de etilo 2:1) y su completa transformación en el complejo metálico ( $R_F$  0,30). Al cabo de este tiempo, se añadió norborneno (0,12 mL, 1,12 mmol) y a continuación NMO (737,4 mg, 6,3 mmol) en varias porciones; estas adiciones se llevaron a cabo enfriando la mezcla de reacción a 0 °C y dejando ésta alcanzar la temperatura ambiente durante 10 minutos. Al finalizar la adición de NMO, se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (2 x 50 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 mL), agua destilada (2 x 50 mL), y se secó con sulfato magnésico anhidro. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, la mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña columna de sílica gel (diámetro: 3 cm,



altura: 6 cm), utilizando como eluyente un gradiente hexano-acetato de etilo 3:1 → 1:1. La evaporación del disolvente y posterior purificación por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 3:1 → 1:1) condujo al aislamiento del producto **79** como un aceite incoloro ( $R_F$  0,47 hexano-acetato de etilo 1:2) (320,2 mg, 52%);  $[\alpha]_{578} +13,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +16,0^\circ$  ( $c$  1,0,  $CH_2Cl_2$ , 22 °C).

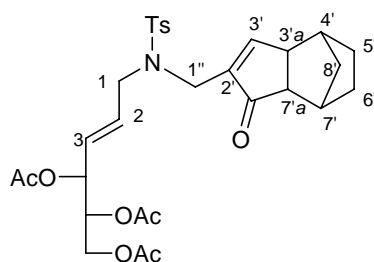
**IR:**  $\tilde{\nu}_{max}$  (película): 1746 f (C=O éster), 1698 m (C=O cetona), 1598 d, 1437 d (arom.), 1372 m y 1160 m (SO<sub>2</sub>) y 1223 f (C-O)  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,67 (d,  $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,2$  Hz, H-3'' y H-5''), 7,43 (sa, H-3'), 7,31 (d,  $J_{2'',3''} = J_{5'',6''} = 8,1$  Hz, H-2'' y H-6''), 6,29 (dd,  $J_{4,5} = 3,0$  Hz,  $J_{5,6} = 5,5$  Hz, H-5'), 6,19 (dd,  $J_{6,7} = 2,9$  Hz,  $J_{5,6} = 5,5$  Hz, H-6') 5,64-5,52 (m, 2H, H-2 y H-3), 5,39-5,36 (m, H-4), 5,14-5,10 (m, H-5), 4,18-4,06 (m, 2H, H-6), 3,93-3,73 (m, 4H, 2H-1 y 2H-1''), 2,90 (sa, H-7'), 2,73 (sa, H-3'<sub>a</sub>), 2,68 (sa, H-4'), 2,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2,26 (d, H-7'<sub>a</sub>), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 2,03 (s, 3H, OAc), 1,37 (d,  $J_{8'a,8b} = 9,1$  Hz, H-8'<sub>a</sub>) y 1,12 (d,  $J_{8'a,8b} = 9,1$ , Hz, H-8'<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 208,4 (C-1'), 170,0, y 169,4 (3O-CO-CH<sub>3</sub>), 162,7 (C-3'), 145,7 (C-2'), 143,6 (C-1''), 138,5 (C-5'), 137,0 (C-6'), 136,6 (C-4''), 130,2 (C-2), 129,8 (C-3'' y C-5''), 128,2 (C-3), 127,2 (C-2'' y C-6''), 71,4 (C-4 y C-5), 61,6 (C-6), 52,9 (C-7'<sub>a</sub>), 50, 1 (C-1), 48,0 (C-3'<sub>a</sub>), 43,6 y 42,8 (C-7' y C-4'), 42,0 (C-1''), 41,3 (C-8'), 21,5 (C-7''), 20,8 y 20,7 (3 O-CO-CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> 586,2110 Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>9</sub>S + H: 586,2110; m/z (int. rel.) 586 (M+H, 6), 466 (M+H-2AcOH, 100), 430 (M-Ts, 72), 406 (M+H-3AcOH, 17), 370 (M-Ts-AcOH, 27), 310 (M-Ts-2AcOH, 14).

**1.16 Experimento de competición entre (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-(N-propargiltosilamino)-D-treo-hex-2-enosa (26) y norborneno frente a la reacción de Pauson-Khand: síntesis de (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-[N-(3'a,4',5',6',7',7'a-hexahidro-4',7'-metano-1'-inden-1'-ona-2'-il)-metiltosilamino]-D-treo-hex-2-enosa (80)**



80

A una disolución de **26** (431 mg, 0,92 mmol) en diclorometano anhidro recién destilado (6 mL) y bajo atmósfera de monóxido de carbono, se añadió con agitación octacarbonildicobalto (343,8 mg, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 minutos, observándose entonces la desaparición del producto de partida ( $R_F$  0,25, hexano-acetato de etilo 2:1) y su completa transformación en el complejo metálico ( $R_F$  0,43). Al cabo de este tiempo, se añadió norborneno (95 mg, 0,99 mmol) y a continuación NMO (648,2 mg, 5,5 mmol) en varias porciones; estas adiciones se llevaron a cabo enfriando la mezcla de reacción a 0 °C y dejando ésta alcanzar la temperatura ambiente durante 10 minutos. Al finalizar la adición de NMO, se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (2 x 50 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 mL), agua destilada (2 x 50 mL), y se secó con sulfato magnésico anhidro. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, la mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña columna de sílica gel (diámetro: 1cm, altura: 3 cm), utilizando como eluyente un gradiente hexano-acetato de etilo 3:1 → 1:3. La

evaporación del disolvente y posterior purificación por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 2:1 → 1:1) condujo al aislamiento del producto **80** ( $R_F$  0,75 hexano-acetato de etilo 1:2) como un aceite incoloro (430,1 mg, 80%) y a una mezcla de **35** y **36** (trazas) ( $R_F$  0,58, hexano-acetato de etilo 1:2).

**Compuesto 80:**

$[\alpha]_D +3,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +3,1^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +3,3^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +2,2^\circ$  ( $c$  0,49,  $CH_2Cl_2$ ,  $30^\circ C$ ).

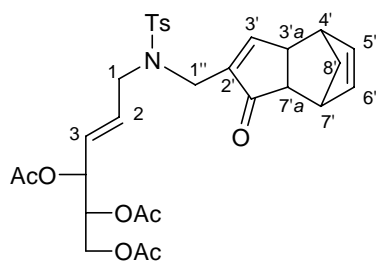
**IR:**  $\tilde{\nu}_{max}$  (película): 1745 f (C=O éster), 1695 m (C=O cetona), 1595 d, 1435 d y 825 d (arom.), 1370 m y 1160 m ( $SO_2$ ) y 1225 f (C-O)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -RMN:** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,66 (d,  $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,2$  Hz, H-3'' y H-5''), 7,35 (m, H-3'), 7,30 (d,  $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,2$  Hz, H-2'' y H-6''), 5,59-5,53 (m, H-2 y H-3), 5,39 (m, H-4), 5,13 (m, H-5), 4,27 (dd,  $J_{5',6'a} = 4,0$  Hz,  $J_{5'b,6'a} = 12,0$  Hz, H-6<sub>a</sub>), 3,98-3,93 (m, H-6<sub>b</sub>), 3,90-3,73 (m, 4H, 2H-1 y 2H-1''), 2,59 (sa, H-3'<sub>a</sub>), 2,43 (s, 3H,  $CH_3$ -Ar), 2,35 (sa, H-7'), 2,17-2,14 (m, 2H, H-7'<sub>a</sub> y H-4'), 2,07 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 1,67-1,57 (m, 2H, H-5'), 1,31-1,25 (m, 2H, H-6') y 0,93-0,90 (m, 2H, H-8').

**$^{13}C$ -RMN:** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 209,7 (C-1'), 170,4, 170,0 y 169,5 (3O-CO- $CH_3$ ), 162,8 (C-3'), 144,5 (C-2'), 143,5 (C-1''), 136,6 (C-4''), 130,0 (C-3'' y C-5''), 128,2 (C-3), 127,1 (C-2'' y C-6''), 71,1, 71,0 (C-4 y C-5), 61,9 (C-6), 54,1 (C-7'<sub>a</sub>), 49,7 (C-1), 48,4 (C-3'<sub>a</sub>), 41,8 (C-1''), 38,9 (C-7'), 37,8 (C-4'), 31,2 (C-8'), 29,0, 28,3 (C-5' y C-6'), 21,4 (C-7''), 20,8, 20,7 y 20,6 (3 O-CO- $CH_3$ ).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> 588,2257. Calculado para  $C_{30}H_{37}NO_9S + H$ : 588,2267; m/z (int. rel.) 588 (M+H, 11), 468 (M+H-2AcOH, 100), 432 (M-Ts, 27), 408 (M+H-3AcOH, 15), 372 (M-Ts-AcOH, 7), 312 (M-Ts-2AcOH).

**1.17 Experimento de competición entre (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-(N-propargiltosilamino)-D-treo-hex-2-enosa (26) y norbornadieno frente a la reacción de Pauson-Khand: síntesis de (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-1-[N-(3'a,4',7',7'a-tetrahidro-4',7'-metano-1'-inden-1'-ona-2'-il)-metiltosilamino]-D-treo-hex-enosa (81)**



81

A una disolución de **26** (1,357 g, 2,89 mmol) en diclorometano anhidro recién destilado (18 mL) y bajo atmósfera de monóxido de carbono, se añadió con agitación octacarbonildicobalto (1,0935 mg, 3,179 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 minutos, observándose entonces la desaparición del producto de partida ( $R_F$  0,21, hexano-acetato de etilo 2:1) y su completa transformación en el complejo metálico ( $R_F$  0,36). Al cabo de este tiempo, se añadió norbornadieno (0,35 mL, 3,179 mmol) y a continuación NMO (2,0409 g, 17,36 mmol) en varias porciones; estas adiciones se llevaron a cabo enfriando la mezcla de reacción a 0 °C y dejando ésta alcanzar la temperatura ambiente durante 10 minutos. Al finalizar la adición de NMO, se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación, se diluyó con diclorometano (150 mL) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (2 x 100 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 mL), agua destilada (2 x 100 mL), y se secó con sulfato magnésico anhidro. La evaporación del disolvente y posterior purificación por cromatografía en columna (diámetro: 3 cm, altura: 15 cm), utilizando como eluyente un gradiente hexano-acetato de etilo 3:1 → 1:1 condujo al aislamiento de una

primera fracción, correspondiente a una mezcla de complejos metálicos (0,211 g, 0,332 mmol) y a una segunda fracción, que resultó ser el producto del título **81** como un aceite incoloro ( $R_F$  0,47, hexano-acetato de etilo 1:1) (1,0783 g, 72%);  $[\alpha]_D +3,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +4,1^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +4,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +8,4^\circ$ ; ( $c$  0,91,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $30^\circ\text{C}$ ).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (película): 1746 f (C=O éster), 1697 m (C=O cetona), 1594 d, 1435 d (arom.), 1364 m y 1160 m ( $\text{SO}_2$ ) y 1223 f (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

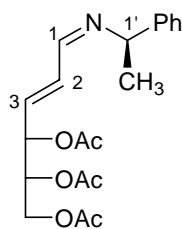
**$^1\text{H-RMN}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,67 (d,  $J_{2'',3''} \sim J_{5'',6''} = 8,4$  Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 7,42 (sa, H-3'), 7,31 (d,  $J_{2'',3''} \sim J_{5'',6''} = 8,4$  Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 6,24 (dd,  $J_{4,5} = 3,2$  Hz,  $J_{5,6} = 5,25$  Hz, H-5'), 6,19 (dd,  $J_{6,7} = 2,8$  Hz, H-6') 5,60-5,54 (m, 2H, H-2 y H-3), 5,41-5,37 (m, H-4), 5,15-5,11 (m, H-5), 4,27 (dd,  $J_{5',6'} = 4,4$  Hz,  $J_{6'a,6'b} = 12,0$  Hz, H-6<sub>a</sub>), 3,99-3,73 (m, H-6<sub>b</sub>), 3,88-3,72 (m, 4H, 2H-1 y 2H-1''), 2,87 (sa, H-7'), 2,73 (sa, H-3'<sub>a</sub>), 2,68 (sa, H-4'), 2,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 2,26 (m, H-7'<sub>a</sub>), 2,07 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 1,37 (d,  $J_{8a,8b} = 9,6$  Hz, H-8'<sub>a</sub>), 1,12 (d,  $J_{8b,4} \sim J_{8b,7} = 1,2$  Hz, H-8'<sub>b</sub>).

**$^{13}\text{C-RMN}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 209,0 (C-1'), 171,0, 170,6 y 170,1 (3O-CO- $\text{CH}_3$ ), 163,4 (C-3'), 146,2 (C-2'), 142,2 (C-1''), 139,1 (C-5'), 137,6 (C-6'), 137,2 (C-4''), 130,6 (C-2), 130,4, 130,5 (C-3'' y C-5''), 128,9 (C-3), 127,8 (C-2'' y C-6''), 71,7, 71,7 (C-4 y C-5), 62,6 (C-6), 53,5 (C-7'<sub>a</sub>), 50,6 (C-1), 48,6 (C-3'<sub>a</sub>), 44,2 y 43,4 (C-7' y C-4'), 42,6 (C-1''), 41,9 (C-8'), 22,1 (C-7'''), 21,4, 21,3 (3 O-CO- $\text{CH}_3$ ).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> 586,2113. Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_9\text{S} + \text{H}$ : 586,2110; m/z (int. rel.) 586 (M+H, 17), 466 (M+H-2AcOH, 60), 430 (M-Ts, 11), 406 (M+H-3AcOH, 3), 230 (45), 153 (100), 136 (50)

## A.2 Derivados de glicales como auxiliares quirales en la síntesis de $\beta$ -lactamas

### 2.1 Síntesis de (1'R,2E)-tri-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa-(1'-fenil)etilimina (**93**)



**93**

A una disolución a 0 °C del aldehído **52** (200 mg, 0,73 mmol) en éter anhidro (2 mL), se añadió con agitación (*R*)-1-feniletilamina (0,09 mL, 0,68 mmol) y tamiz molecular (Merck 4Å). Después de 5 minutos, se comprobó (<sup>1</sup>H-RMN) que la conversión en el producto del título era completa; se filtró entonces el tamiz molecular y se evaporó el disolvente a presión reducida hasta un aceite incoloro (338 mg, cuant.) que se identificó como **93**.  $[\alpha]_D +81,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +85,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +99,7^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +188,4^\circ$  (*c* 0,63, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 °C).

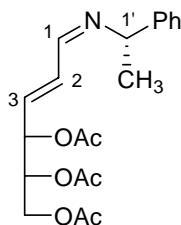
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1746 f (C=O éster), 1657 m (C=N), 1221 s (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,90 (d,  $J_{1,2} = 9,6$  Hz, H-1), 7,26-7,14 (m, 5H, Ph), 6,43 (ddd,  $J_{2,3} = 16,0$  Hz,  $J_{2,4} = 2,0$  Hz,  $J_{2,1} = 8,8$  Hz, H-2), 6,03 (dd,  $J_{2,3} = 16,0$  Hz,  $J_{3,4} = 6,0$  Hz, H-3), 5,58 (ddd,  $J_{2,4} = 2,0$  Hz,  $J_{4,5} = 4,8$  Hz,  $J_{3,4} = 6,0$  Hz, H-4), 5,22-5,16 (m, H-5), 4,30 (q,  $J_{1', Me} = 6,8$  Hz, H-1'), 4,20 (dd,  $J_{6a,6b} = 11,6$  Hz,  $J_{5,6a} = 3,6$  Hz, H-6<sub>a</sub>), 4,13 (dd,  $J_{6a,6b} = 12,0$  Hz,  $J_{5,6b} = 6,4$  Hz, H-6<sub>b</sub>), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,02 (s, 3H, OAc), 1,98 (s, 3H, OAc), 1,97 (d,  $J_{1', Me} = 6,4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-RMN}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170,5, 170,0 y 169,4 (3 O-CO- $\text{CH}_3$ ), 159,5 (C-1), 144,2 (C-1'), 136,0 (C-3), 133,4 (C-2), 128,6 (C-4'), 127,0 y 126,5 (C-2''/C-6'', C-3''/C-5''), 71,3 y 71,1 (C-4 y C-5), 69,7 (C-1'), 61,6 (C-6), 24,2 ( $\text{CH}_3$ ), 20,7 y 20,6 (3 O-CO- $\text{CH}_3$ ).

**EMAR (IQ)**: Encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^{+\bullet}$  376,1736. Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6 + \text{H}$ : 376,1760;  $m/z$  (int. rel.) 376 (M+H, 15), 105 ( $\text{CHCH}_3\text{Ph}$ , 100).

## 2.2 Síntesis de (1'S,2E)-tri-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa-(1'-fenil)etilimina (**94**)



**94**

A una disolución a 0 °C del aldehído **52** (1,00 g, 3,66 mmol) en éter anhidro (7 mL), se añadió con agitación (*S*)-1-feniletilamina (0,44 mL, 0,68 mmol) y tamiz molecular (Merck 4Å). Después de 5 minutos, se comprobó ( $^1\text{H-RMN}$ ) que la conversión en el producto del título era completa; se filtró entonces el tamiz molecular y se evaporó el disolvente a presión reducida hasta un aceite incoloro (1,467 g, cuant.) que se identificó como **94**.  $[\alpha]_{\text{D}} -28,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -29,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -35,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -74,3^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -161,3^\circ$  ( $c$  0,6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C).

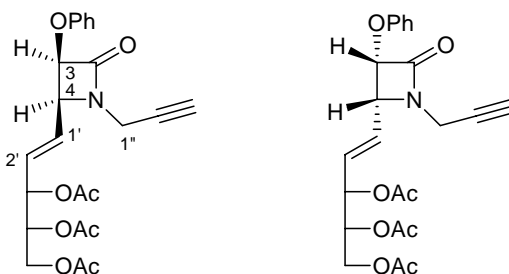
**IR**:  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (película): 1747 f (C=O éster), 1656 m (C=N), 1222 f (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,96 (d,  $J_{1,2} = 8,8$  Hz, H-1), 7,33-7,23 (m, 5H, Ph), 6,49 (dd,  $J_{2,3} = 15,2$  Hz,  $J_{2,1} = 8,8$  Hz, H-2), 6,10 (dd,  $J_{2,3} = 15,6$  Hz,  $J_{3,4} = 5,6$  Hz, H-3), 5,66-5,64 (m, H-4), 5,27-5,23 (m, H-5), 4,37 (c,  $J_{1', \text{Me}} = 6,8$  Hz, H-1'), 4,27-4,15 (m, 2H, H-6), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 1,53 (d,  $J_{1', \text{Me}} = 6,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170,4, 170,0 y 169,4 (3 O-CO- $\text{CH}_3$ ), 159,5 (C-1), 144,3 (C-1'), 136,0 (C-3), 133,3 (C-2), 128,5 (C-4'), 127,0 y 126,5 (C-2''/C-6'', C-3''/C-5''), 71,2 y 71,1 (C-4, C-5), 69,7 (C-1'), 61,5 (C-6), 24,3 ( $\text{CH}_3$ ), 20,8, 20,7 y 20,6 (3 O-CO- $\text{CH}_3$ ).

**EMAR (IQ):** Encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+$  376,1732. Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6 + \text{H}$ : 376,1760;  $m/z$  (int. rel.) 376 ( $\text{M}+\text{H}$ , 5), 105 ( $\text{CHCH}_3\text{Ph}$ , 45), 61 ( $\text{AcOH}$ , 100).

**2.3 (3R,4S,1'E)-4-(3',4',5'-Tri-O-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-3-fenoxi-N-propargil-2-azetidiona y (3S,4R,1'E)-4-(3',4',5'-tri-O-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-3-fenoxi-N-propargil-2-azetidiona (99 y 100)**



**99, 100**

*Procedimiento general*

A una disolución de la imina de partida (6,88 mmol) en diclorometano recién destilado (24 mL) bajo argón y a 0 °C, se añadió trietilamina (20,64 mmol). A continuación, se adicionó gota a gota una disolución de cloruro de acilo (0,85 mL, 10,32 mmol) en diclorometano (16 mL), y la mezcla resultante se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se mantuvo así y con agitación hasta que la reacción se dio por completada (c.c.f. hexanoacetato de etilo 1:1, tiempo especificado en cada caso). Se vertió entonces sobre agua (45 mL), agitándose durante 15 minutos más, y después se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al



5% (3 x 45 mL) y se secaron con sulfato magnésico. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se cromatógrafió en columna (sílica gel, mezcla hexano-acetato de etilo especificada en cada caso), aislándose una mezcla de los correspondientes diastereómeros, que se separaron mediante HPLC (condiciones especificadas en cada caso).

Imina **91**; cloruro de fenoxiacetilo; tiempo de reacción: 4 h; eluyente de separación cromatográfica: hexano-acetato de etilo 2:1; proporción diastereomérica **99/100** = 1,4:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 87% ; condiciones de separación mediante HPLC: hexano-acetato de etilo 67:33, 5 mL/min,  $\lambda = 280$  nm,  $t_R(\mathbf{100})$ : 19,6 min;  $t_R(\mathbf{99})$ : 20,5 min.

**Compuesto 99:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D +15,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +16,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +18,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +31,2^\circ$  ( $c$  0,5, 22 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3271 d ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1746 f ( $\text{C}=\text{O}$  lactama), 1746 f ( $\text{C}=\text{O}$  éster), 1230 f ( $\text{C}-\text{O}$  éster), 1047 m ( $=\text{C}-\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN:** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,28-7,24 (m, 2H, Ph), 6,99 (t,  $J = 7,6$  Hz, Ph), 6,93 (d,  $J = 8,8$  Hz, Ph), 5,88-5,86 (m, 2H, H-1' y H-2'), 5,50 (t,  $J_{3',4'} = J_{2',3'} = 4,4$  Hz, H-3'), 5,32 (d,  $J_{3,4} = 4,4$  Hz, H-3), 5,16-5,12 (m, H-4'), 4,57-4,54 (m, H-4), 4,27 (dd,  $J_{1'',a,3''} = 2,8$  Hz,  $J_{1'',a,1''b} = 18,0$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,05 (dd,  $J_{4',5'a} = 7,2$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 12,4$  Hz, H-5'<sub>a</sub>), 4,00 (dd,  $J_{4',5'b} = 3,6$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 12,0$  Hz, H-5'<sub>b</sub>), 3,83 (dd,  $J_{1'',b,3''} = 2,8$  Hz,  $J_{1'',a,1''b} = 18,0$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 2,30 (t,  $J_{1'',a,3''} = J_{1'',b,3''} = 2,6$  Hz, H-3''), 2,03 (s, 3H, OAc), 2,02 (s, 3H, OAc), 1,98 (s, 3H, OAc).

**$^{13}\text{C}$ -RMN:** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170,4, 170,1 y 169,2 (CO, 3AcO), 164,3 (CO, lactama), 156,9 (Ph), 131,1 (C-1'), 129,5 (C-5'''/C-3'''), 128,3 (C-4'''), 122,3 (C-2'), 115,3 (C-2'''/C-4'''), 81,7 (C-3), 75,9 (C-3''), 73,4 (C-2''), 71,2 (C-4'), 71,1 (C-3'), 61,4 (C-5'), 59,4 (C-4), 29,8 (C-1''), 20,8, 20,7 y 20,6 ( $\text{CH}_3$ ).

**EMAR (IQ):** Encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+$  444,1648. Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_8 + \text{H}$ : 444,1658;

m/z (int. rel.) 384 (M+1-AcOH, 84), 324 (M+1-2AcOH, 13), 61 (AcOH+H, 100).

**Compuesto 100:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D +38,7^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +40,7^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +46,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +83,9^\circ$  ( $c$  0,98, 22 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

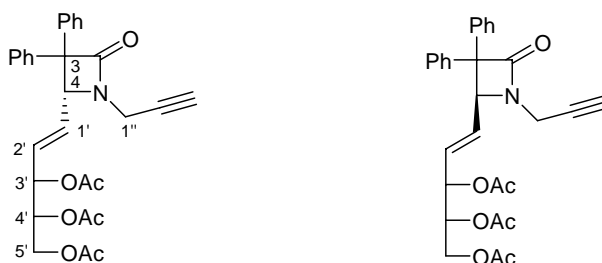
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3276 d (C≡C), 1746 f (C=O lactama), 1746 f (C=O éster), 1229 f (C-O éster), 1047 m (=C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,29-7,25 (m, 2H, Ph), 7,00 (t,  $J = 7,6$  Hz, Ph), 6,93 (d,  $J = 8,0$  Hz, Ph), 5,90-5,88 (m, H-1', H-2'), 5,43 (t,  $J_{4',3'} = J_{2',3'} = 5,2$  Hz, H-3'), 5,32 (d,  $J_{3,4} = 4,8$  Hz, H-3), 5,15-5,11 (m, H-4'), 4,54 (dd,  $J_{3,4} = 4,8$  Hz,  $J_{4,1'} = 7,6$  Hz, H-4), 4,30 (dd,  $J_{1'',a,3''} = 2,8$  Hz,  $J_{1'',a,1''b} = 18,0$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,05 (d,  $J_{5,6} = 5,6$  Hz, 2H, H-5'), 3,81 (dd,  $J_{1'',b,3''} = 2,4$  Hz,  $J_{1'',a,1''b} = 17,6$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 2,31 (t,  $J_{1'',3''} = 2,4$  Hz, H-3''), 2,04 (s, 3H, OAc), 2,02 (s, 3H, OAc), 2,00 (s, 3H, OAc).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170,1, 169,7, 168,9 (CO, AcO), 164,0 (CO, lactama), 156,5 (C-1'''), 131,3 (C-1'), 129,3 (C-5'''/C-3'''), 128,0 (C-4'''), 122,0 (C-2'), 114,8 (C-2'''/C-4'''), 81,2 (C-3), 75,5 (C-3''), 72,9 (C-2''), 71,0 y 70,9 (C-3' y C-4'), 61,2 (C-5'), 58,8 (C-4), 29,4 (C-1''), 20,5 y 20,4 (3CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 444,1648. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub> + H: 444,1658; m/z (int. rel.) 444 (M+1, 8), 384 (M+1-AcOH, 84), 324 (M+1-2AcOH, 100), 264 (M+1-3AcOH, 16).

**2.4 (4*S*,1'*E*)-4-(3',4',5'-Tri-*O*-acetil-D-*eritro*-pent-1'-en-1'-il)-3-difenil-*N*-propargil-2-azetidiona y (4*R*,1'*E*)-4-(3',4',5'-tri-*O*-acetil-D-*eritro*-pent-1'-en-1'-il)-3-difenil-*N*-propargil-2-azetidiona (**101** y **102**)**



**101, 102**

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado 2.3 (pag. 264). Imina **91**; cloruro de difenilacetilo; tiempo de reacción: 14 h; eluyente de separación cromatográfica: hexano-acetato de etilo 2:1; proporción diastereomérica **101/102** = 1,4:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 85%; condiciones de separación mediante HPLC: hexano-acetato de etilo 60:40, 3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm,  $t_R$  (**101,102**): 11,5 min.

**Compuesto 101:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D -$ ,  $[\alpha]_{578} +92,1^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} +104,2^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} +191,5^\circ$  ( $c$  0,17,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ ).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (película): 3284 d ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1746 f ( $\text{C}=\text{O}$  lactama), 1222 f ( $\text{C}-\text{O}$  éster)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,45 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, Ph), 7,36 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H, Ph), 7,31-7,25 (m, 6H, Ph), 5,86 (dd,  $J_{2',3'} = 6,4$  Hz,  $J_{1',2'} = 15,6$  Hz, H-2'), 5,40-5,37 (m, H-3'), 5,40-5,37 (m, H-1'), 5,11 (q,  $J_{4',3'} = J_{4',5'a} = 3,6$  Hz,  $J_{4',5'b} = 7,2$  Hz, H-4'), 4,85 (d,  $J_{1',4} = 8,8$  Hz, H-4), 4,28 (dd,  $J_{1'',a,3''} = 2,4$  Hz,  $J_{1'',a,1''b} = 17,6$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,07 (dd,  $J_{5'a,4'} = 4,0$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 12,4$  Hz, H-5''<sub>a</sub>), 4,00 (dd,  $J_{5'b,4'} = 7,2$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 12,0$  Hz, H-5''<sub>b</sub>), 3,88 (dd,  $J_{1'',b,3''} = 2,0$  Hz,  $J_{1'',a,1''b} = 18,0$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 2,28 (t,  $J_{1'',a,3''} = J_{1'',b,3''} = 2,4$  Hz, H-3''), 2,07 (s,

3H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,00 (s, 3H, OAc).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170,5, 170,0 y 169,2 (CO, AcO), 168,4 (CO, lactama), 139,7 (Ph), 137,0 (Ph), 131,9 (C-1'), 129,6 (C-2'), 128,7, 128,5, 128,2, 127,5 y 127,2 (Ph), 73,1 (C-2''), 71,6 (C-3), 71,5 (C-4'), 71,3 (C-3'), 64,7 (C-4), 61,6 (C-5'), 53,4 (C-3''), 30,1 (C-1''), 20,9, 20,8 y 28,7 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 504,2044. Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub> + H: 504,2022; m/z (int. rel.) 504 (M+1, 15), 444 (M+1-AcOH, 32), 384 (M+1-2AcOH, 15), 260 (M-cadena, 19), 257 (53), 63 (100 %).

#### Compuesto 102:

Aceite incoloro; [α]<sub>D</sub> -85,9°; [α]<sub>578</sub> -89,6°; [α]<sub>546</sub> -102,9°; [α]<sub>436</sub> -185,9° (c 0,57, 21 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3276 d (C≡C), 1747 f (C=O lactama), 1223 f (C-O éster) cm<sup>-1</sup>.

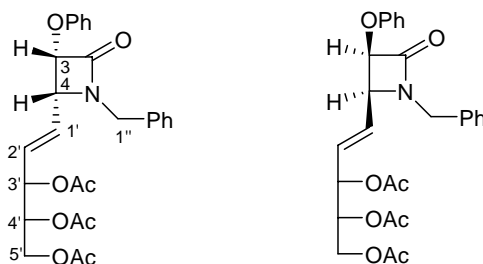
**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ph), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ph), 7,32-7,24 (m, 6H, Ph), 5,91 (dd, *J*<sub>2',3'</sub> = 6,0 Hz, *J*<sub>1',2'</sub> = 15,6 Hz, H-2'), 5,38 (t, *J*<sub>3',4'</sub> = *J*<sub>3',2'</sub> = 5,6 Hz, H-3'), 5,31 (dd, *J*<sub>1',2'</sub> = 15,2 Hz, *J*<sub>1',4'</sub> = 9,2 Hz, H-1'), 5,15-5,11 (m, H-4'), 4,84 (d, *J*<sub>1',4'</sub> = 9,2 Hz, H-4), 4,30 (dd, *J*<sub>1'',a,3''</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>1'',a,1''b</sub> = 17,6 Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,08 (d, *J*<sub>4',5'</sub> = 5,2 Hz, 2H, H-5'), 3,86 (dd, *J*<sub>1''b,3''</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>1'',a,1''b</sub> = 18,0 Hz, H-1''<sub>b</sub>), 2,28 (t, *J*<sub>1''b,3''</sub> = *J*<sub>1''b,3''</sub> = 2,4 Hz, H-3''), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc), 1,90 (s, 3H, OAc).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170,5, 170,0 y 169,1 (CO, 3AcO), 168,3 (CO, lactama), 139,6 (Ph), 137,2 (Ph), 131,0 (C-1'), 130,0 (C-2'), 128,7, 128,5, 128,2, 127,5, 127,3, 127,2 (Ph), 76,0 (C-3''), 73,0 (C-2''), 71,5 (C-3), 71,4 (C-4'), 70,9 (C-3'), 64,5 (C-4), 61,6 (C-5'), 30,0 (C-1''), 20,8, 20,7 y 20,6 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 504,2025. Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub> + H: 504,2022; m/z (int. rel.) 504 (M+1, 23), 444 (M+1-AcOH, 85), 324 (M+1-2AcOH, 35), 324 (M+1-3AcOH, 14), 260 (M-cadena, 64), 243 (cadena, 91), 194 (100), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 11), 61

(AcOH+1, 36).

**2.5 (3*R*,4*S*,1'*E*)-4-(3',4',5'-Tri-*O*-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-*N*-bencil-3-fenoxi-2-azetidiona y (3*S*,4*R*,1'*E*)-4-(3',4',5'-tri-*O*-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-*N*-bencil-3-fenoxi-2-azetidiona (103 y 104)**



**103, 104**

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado 2.3 (pag. 264). Imina **92**; cloruro de fenoxiacetilo; tiempo de reacción: 6,5 h; eluyente de separación cromatográfica: hexano-acetato de etilo 3:1; proporción diastereomérica **103/104** = 1,3:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 68%; condiciones de separación mediante HPLC: hexano-acetato de etilo 60:40, 3 mL/min,  $\lambda$  = 270 nm,  $t_R$ (**103**): 15,7 min,  $t_R$ (**104**): 17,3 min.

**Compuesto 103:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D +18,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +19,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +20,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +37,2^\circ$  ( $c$  0,25, 21 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1747 f (C=O lactama), 1747 f (C=O éster), 1227 f (C-O éster), 1049 m (=C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,38-7,32 (m, 3H, Ph), 7,27-7,23 (m, 4H, Ph), 6,97 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, Ph), 6,91 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H, Ph), 5,73-5,72 (m, H-1', H-2'), 5,45-5,42 (m,

H-3'), 5,29 (d,  $J_{3,4} = 4,8$  Hz, H-3), 5,06 (q,  $J_{4',3'} = 3,8$  Hz,  $J_{4',5'b} = 3,6$  Hz,  $J_{4',5'a} = 7,6$  Hz, H-4'), 4,68 (d,  $J_{1'',a,1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,30-4,26 (m, H-4), 4,10 (d,  $J_{1'',a,1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 3,98 (dd,  $J_{4',5'a} = 8,0$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 12,4$  Hz, H-5'<sub>a</sub>), 3,87 (dd,  $J_{4',5'b} = 3,6$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 12,4$  Hz, H-5'<sub>b</sub>), 2,03 (s, 6H, OAc), 1,96 (s, 3H, OAc).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170,4, 170,1 y 169,2 (CO, 3AcO), 164,8 (CO, lactama), 156,9 y 134,8 (2 C-1'''), 130,8 (C-1'), 129,5, 128,9 y 128,1 (C-2'''/C-6''' y C-3'''/C-5'''), 128,6 y 128,4 (2 C-4'''), 122,1 (C-2'), 115,3 (C-2'''/C-6''', PhO), 81,5 (C-3), 71,2 (C-4'), 71,1 (C-3'), 61,3 (C-5'), 59,3 (C-4), 44,6 (C-1''), 20,8, 20,7 y 20,6 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 496,1985. Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>8</sub> + H: 496,1971; m/z (int. rel.) 496 (M+1, 10), 436 (M+1-AcOH, 63), 376 (M+1-2AcOH, 72), 302 (53), 172 (65), 107 (60), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 100).

#### Compuesto 104:

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D +26,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +27,7^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +31,3^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +54,7^\circ$  (c 0,66, 23 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1747 f (C=O lactama, C=O éster), 1227 f (C-O éster), 1047 m (=C-O) cm<sup>-1</sup>.

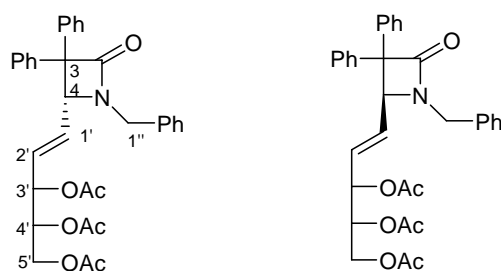
**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,38-7,32 (m, 3H, Ph), 7,27-7,23 (m, 4H, Ph), 6,98 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, Ph), 6,91 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, Ph), 5,80 (dd,  $J_{1',2'} = 16,0$  Hz,  $J_{1',4} = 8,8$  Hz, H-1'), 5,69 (dd,  $J_{2',3'} = 6,0$  Hz,  $J_{1',2'} = 15,2$  Hz, H-2'), 5,38-5,36 (m,  $J_{4',3'} = 4,4$  Hz,  $J_{2',3'} = 6,0$  Hz, H-3'), 5,28 (d,  $J_{3,4} = 4,4$  Hz, H-3), 5,08 (c,  $J_{4',3'} = J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 5,0$  Hz, H-4'), 4,75 (d,  $J_{1'',a,1''b} = 14,4$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,25 (dd,  $J_{3,4} = 4,4$  Hz,  $J_{4,1'} = 8,8$  Hz, H-4), 4,07 (d,  $J_{1'',a,1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 3,97 (d,  $J_{5',4'} = 5,2$  Hz, 2H, H-5'), 2,03 (s, 3H, OAc), 2,01 (s, 3H, OAc), 1,99 (s, 3H, OAc).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170,4, 170,0 y 169,2 (CO, AcO), 164,8 (CO, lactama), 156,9 y 134,8 (2 C-1'''), 131,3 (C-1'), 129,6 y 128,0 (2 C-4'''), 128,9, 128,8 y

128,5 (C-2'''/C-6'''), 2 C-3'''/C-5'''), 122,3 (C-2') 115,2 (C-2'''/C-6''', PhO), 81,5 (C-3), 71,3 (C-3'), 71,3 (C-4'), 61,4 (C-5'), 58,9 (C-4), 44,4 (C-1''), 20,8 y 20,7 (3CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> 496,1982. Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>8</sub> + H: 496,1971; m/z (int. rel.) 496 (M+1, 15), 436 (M+1-AcOH, 100), 376 (M+1-2AcOH, 85).

**2.6 (4*S*,1'*E*)-4-(3',4',5'-Tri-*O*-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-*N*-bencil-3-difenil-2-azetidinona y (4*R*,1'*E*)-4-(3',4',5'-tri-*O*-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-*N*-bencil-3-difenil-2-azetidinona (105 y 106)**



**105, 106**

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado 2.3 (pag. 264). Imina **92**; cloruro de difenilacetilo. Tiempo de reacción: 12 h; eluyente de separación cromatográfica: hexano-acetato de etilo 3:1; proporción diastereomérica **105/106** = 1,3:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 95% ; condiciones de separación mediante HPLC: hexano-acetato de etilo 60:40, 3 mL/min,  $\lambda$  = 270 nm,  $t_R$  (**105,106**): 10,35min.

**Compuesto 105:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D$  -103,9°;  $[\alpha]_{578}$  -108,3°;  $[\alpha]_{546}$  -124,6°;  $[\alpha]_{436}$  -227,1°;  $[\alpha]_{365}$  -385,9° (c 0,59, 21 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1747 f (C=O lactama), 1747 f (C=O éster), 1222 f (C-O éster), 1050 m (=C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,38-7,19 (m, 15H, Ph), 5,69 (dd,  $J_{1',2'} = 15,6$  Hz,  $J_{2',3'} = 6,0$  Hz, H-2'), 5,28 (t,  $J_{3',4'} = J_{2',3'} = 5,2$  Hz, H-3'), 5,18 (dd,  $J_{1',2'} = 15,6$  Hz,  $J_{1',4} = 8,8$  Hz, H-1'), 5,09-5,05 (m, H-4'), 4,78 (d,  $J_{1'',a,1'',b} = 15,2$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,55 (d,  $J_{4,1'} = 9,6$  Hz, H-4), 4,08 (d,  $J_{1'',a,1'',b} = 15,2$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,00 (d,  $J_{4',5'a} = 11,2$  Hz, H-5'<sub>a</sub>), 3,99 (d,  $J_{4',5'b} = 7,6$  Hz, H-5'<sub>b</sub>), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 1,89 (s, 3H, OAc).

**$^{13}\text{C-RMN}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170,4, 169,9 y 169,0 (CO, AcO), 168,7 (CO, lactama), 139,9, 137,5, y 135,4 (3C-1'''), 131,5 (C-1'), 129,7 (C-2'), 128,8, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2 y 127,1 (3C-2'''/C-6''', 3C-3'''/C-5'''), 127,8, 127,3 y 127,2 (3C-4'''), 71,4 (C-3), 71,2 (C-4'), 70,9, (C-3'), 64,1 (C-4), 61,6 (C-5'), 44,5 (C-1''), 20,8, 20,7, 20,6 ( $\text{CH}_3$ ).

**EMAR (IQ):** Encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^{+\bullet}$  556,2328. Calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{NO}_7 + \text{H}$ : 556,2335; m/z (int. rel.) 556 (M+1, 61), 496 (M+1-AcOH, 100), 436 (M+1-2AcOH, 30), 362 (75), 260 (77), 243 (cadena, 60), 194 (69), 91 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 68), 61 (AcOH+H, 51).

#### Compuesto 106:

Aceite incoloro;  $[\alpha]_{\text{D}} +100,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +105,3^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +120,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +216,8^\circ$  ( $c$  0,47, 19 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1747 f (C=O lactama), 1747 f (C=O éster), 1222 f (C-O éster), 1049 m (=C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

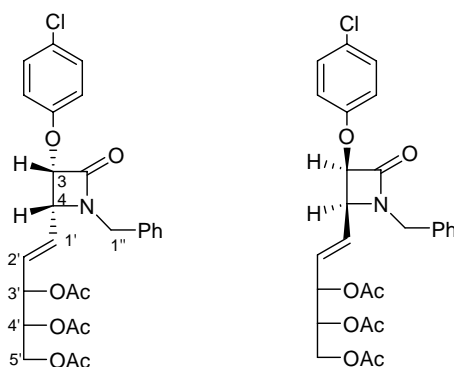
**$^1\text{H-RMN}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,39-7,20 (m, 15H, Ph), 5,66 (dd,  $J_{1',2'} = 15,6$  Hz,  $J_{2',3'} = 6,4$  Hz, H-2'), 5,32-5,29 (m, H-3'), 5,21 (dddd,  $J_{1',3'} = 1,2$  Hz,  $J_{1',4} = 8,8$  Hz,  $J_{1',2'} = 15,6$  Hz, H-1'), 5,03-4,99 (m, H-4'), 4,69 (d,  $J_{1'',a,1'',b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,58 (d,  $J_{4,1'} = 8,8$  Hz, H-4), 4,14 (d,  $J_{1'',a,1'',b} = 16,0$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 3,95 (d,  $J_{4',5'a} = 4,0$  Hz, H-5'<sub>a</sub>), 3,93 (d,  $J_{4',5'b} = 6,8$  Hz, H-5'<sub>b</sub>), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc), 1,97 (s, 3H, OAc).



$^{13}\text{C}$ -RMN: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170,4, 170,0 y 169,2 (CO, AcO), 168,8 (CO, lactama), 140,0, 137,4 y 135,4 (3 C-1'''), 131,9 (C-1'), 129,2 (C-2'), 128,8, 128,6, 128,5, 128,4 y 128,2 (3 C-2'''/C-6''', 3C-3'''/C-5'''), 127,8, 127,3 y 127,2 (3 C-4'''), 71,5 (C-3), 71,4 (C-4'), 71,2 (C-3'), 64,3 (C-4), 61,4 (C-5'), 44,8 (C-1''), 20,9 y 20,7 (3 $\text{CH}_3$ ).

**EMAR (IQ):** Encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^{+\bullet}$  556,2331. Calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{NO}_7 + \text{H}$ : 556,2335;  $m/z$  (int. rel.) 556 (M+1, 68), 496 (M+1-AcOH, 100), 436 (M+1-2AcOH, 28), 362 (64), 260 (65), 243 (cadena, 54), 194 (55), 91 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 78), 61 (AcOH+H, 94).

**2.7 (3R,4S,1'E)-4-(3',4',5'-Tri-O-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-N-bencil-3-(p-clorofenoxi)-2-azetidina y (3S,4R,1'E)-4-(3',4',5'-tri-O-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-N-bencil-3-(p-clorofenoxi)-2-azetidina (107 y 108)**



**107,108**

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado 2.3 (pag. 264). Imina **92**; cloruro de *p*-clorofenoxiacetilo. Tiempo de reacción: 2 h; eluyente de separación cromatográfica: hexano-acetato de etilo 2:1; proporción diastereomérica **107/108** = 1,2:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 95%; isómero mayoritario aislado por cristalización fraccionada (hexano-mínima cantidad de diclorometano); isómero minoritario aislado mediante HPLC: hexano-acetato de etilo 60:40,

3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm,  $t_R(\mathbf{108})$ : 15 min,  $t_R(\mathbf{107})$ : 16,9 min.

**Compuesto 107:**

Sólido blanco (recristalizado de hexano-diclorometano); p.f. 91-93 °C;  $[\alpha]_D +19,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +20,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +20,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +42,8^\circ$  (*c* 0,56, 24 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1747 f (C=O lactama), 1747 f (C=O éster), 1225 f (C-O éster), 1049 m (=C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,39-7,32 (m, 3H, Ph), 7,26-7,20 (m, 4H, Ph), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ph), 5,72-5,71 (m, 2H, H-1', H-2'), 5,44 (t, *J*<sub>3',4'</sub> = *J*<sub>2',3'</sub> = 4,0 Hz, H-3'), 5,24 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 4,8 Hz, H-3), 5,08 (q, *J*<sub>3',4'</sub> = *J*<sub>4',5'b</sub> = 3,6 Hz, *J*<sub>4',5'a</sub> = 7,6 Hz, H-4'), 4,66 (d, *J*<sub>1'',a,1''b</sub> = 15,2 Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,27 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 4,4 Hz, *J*<sub>4,1'</sub> = 7,6 Hz, H-4), 4,11 (d, *J*<sub>1'',a,1''b</sub> = 15,2 Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,00 (dd, *J*<sub>4',5'a</sub> = 7,6 Hz, *J*<sub>5'a,5'b</sub> = 12,4 Hz, H-5'<sub>a</sub>), 3,90 (dd, *J*<sub>4',5'b</sub> = 3,6 Hz, *J*<sub>5'a,5'b</sub> = 11,6 Hz, H-5'<sub>b</sub>), 2,04 (s, 3H, OAc), 2,03 (s, 3H, OAc), 1,99 (s, 3H, OAc).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170,4, 170,0 y 169,2 (CO, AcO), 164,4 (CO, lactama), 155,5 (Ph), 134,7 (Ph), 131,1 (C-1'), 129,4, 128,9, 128,5, 128,2, 128,1, 127,2 (Ph), 116,6 (C-2'), 81,6 (C-3), 71,2 (C-4'), 71,1 (C-4''), 61,2 (C-5'), 59,1 (C-4), 44,6 (C-1''), 20,8, 20,7 (3 CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup> 552,1363. Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>NCLO<sub>8</sub> + Na: 552,1396; *m/z* (int. rel.) 470 (M-Na-AcO, 67), 411 (M-Na-2AcOH, 9), 353 (M-Na-3AcOH, 9), 127 (ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O, 46), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 100).

**Compuesto 108:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D +7,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +7,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +8,7^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +15,2^\circ$  (*c* 0,17, 22 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1747 f (C=O lactama), 1747 f (C=O éster), 1227 f (C-O éster), 1048 m (=C-O) cm<sup>-1</sup>.

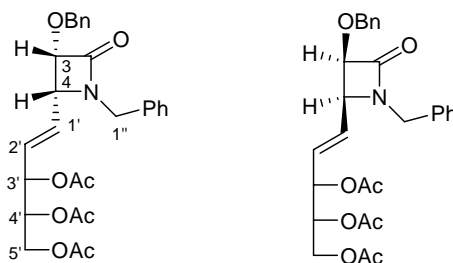
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,38-7,32 (m, 3H, Ph), 7,27-7,20 (m, 4H, Ph), 6,89 (d,

$J = 8,8$  Hz, 2H, Ph), 5,77 (dd,  $J_{1',4} = 8,4$  Hz,  $J_{1',2'} = 15,6$  Hz, H-1'), 5,70 (dd,  $J_{2',3'} = 6,4$  Hz,  $J_{1',2'} = 16,0$  Hz, H-2'), 5,38 (t,  $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 5,2$  Hz, H-3'), 5,24 (d,  $J_{3,4} = 4,4$  Hz, H-3), 5,12-5,09 (m, H-4'), 4,73 (d,  $J_{1'',a}, 1'',b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,24 (dd,  $J_{3,4} = 4,4$  Hz,  $J_{4,1'} = 8,0$  Hz, H-4), 4,07 (d,  $J_{1'',a}, 1'',b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,00 (d,  $J_{5',a,4'} = 10$  Hz, H-5'<sub>a</sub>), 3,99 (d,  $J_{5',b,4'} = 13,6$  Hz, H-5'<sub>b</sub>), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 2,02 (s, 3H, OAc).

<sup>13</sup>C-RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170,4, 169,9 y 169,2 (CO, AcO), 164,5 (CO, lactama), 155,6 y 134,7 (Ph), 131,5 (C-1'), 129,5, 128,9, 128,7, 128,5, 128,1 y 127,4 (Ph), 116,7 (C-2'), 81,7 (C-3), 71,4 (C-4'), 71,3 (C-3'), 61,5 (C-5'), 58,8 (C-4), 44,5 (C-1''), 20,8 y 20,7 (3CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> 530,1604. Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>NClO<sub>8</sub> + H: 530,1581; m/z (int. rel.) 530 (M+H, 5), 470 (M+H-AcO, 65), 411 (M+H-2AcOH, 39), 353 (M-Na-3AcOH, 9), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 86), 61 (AcOH+H, 100).

**2.8 (3R,4S,1'E)-4-(3',4',5'-Tri-O-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-N-bencil-3-bencil-oxi-2-azetidinona y (3S,4R,1'E)-4-(3',4',5'-tri-O-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-N-bencil-3-benciloxi-2-azetidinona (109 y 110)**



109, 110

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado 2.3 (pag. 264). Imina **92**; cloruro de benciloxiacetilo; tiempo de reacción: 5 h; elu-

yente cromatografía en columna: gradiente hexano-acetato de etilo 4:1→3:1; proporción diastereomérica **109/110** = 1,9:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 58%; isómero mayoritario aislado por cristalización fraccionada (hexano-mínima cantidad de diclorometano); isómero minoritario aislado mediante HPLC: hexano-acetato de etilo 50:50, 3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm,  $t_R(\mathbf{110})$ : 11,7 min,  $t_R(\mathbf{109}) = 12,1$  min.

**Compuesto 109:**

Sólido blanco (recristalizado de hexano-diclorometano); p.f. 64 °C.  $[\alpha]_D -11,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -12,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -14,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -30,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -58,1^\circ$  ( $c$  0,37, 19 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1746 f (C=O lactama), 1746 f (C=O éster), 1223 f (C-O éster), 1019 m (=C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,27 (m, 8H, Ph), 7,21 (d, 2H, Ph), 5,81 (dd,  $J_{1',2'} = 15,6$  Hz,  $J_{1',4} = 8,0$  Hz, H-1'), 5,69 (dd,  $J_{1',2'} = 16,0$  Hz,  $J_{2',3'} = 6,0$  Hz, H-2'), 5,51-5,49 (m,  $J_{3',2'} = 5,6$  Hz,  $J_{3',4'} = 4,0$  Hz, H-3'), 5,18 (q,  $J_{3',4'} = 3,8$  Hz,  $J_{4',5'a} = 3,6$  Hz,  $J_{4',5'b} = 7,2$  Hz, H-4') 4,73 (d,  $J_{3,4} = 4,4$  Hz, H-3), 4,64 (s, H-1''a), 4,63 (s, H-1''b), 4,61 (d,  $J_{1'',a,1'',b} = 14,0$  Hz, H-1''a), 4,19 (dd,  $J_{5'a,4'} = 3,2$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 12,0$  Hz, H-5'a), 4,09 (dd,  $J_{5'b,4'} = 7,2$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 12,0$  Hz, H-5'b), 4,02 (dd,  $J_{1'',a,1'',b} = 14,8$  Hz, H-1''b), 4,02 (dd,  $J_{3,4} = 4,0$  Hz,  $J_{4,1'} = 8,6$  Hz, H-4), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 6H, OAc).

**$^{13}\text{C-RMN}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170,5, 170,0 y 169,4, (CO, AcO), 166,4 (CO, lactama), 136,6 y 135,1 (2 C-1'''), 130,4 (C-1'), 129,3 (C-2'), 128,8, 128,5, 128,0 y 127,9 (2 C-4''', 2 C-2'''/C-6''', 2C-3'''/C-5'''), 83,0 (C-3), 72,6 (Bn), 71,4 (C-3' y C-4'), 61,6 (C-5'), 59,0 (C-4), 44,2 (C-1''), 20,9 y 20,7 (3 $\text{CH}_3$ ).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H) $^{+\bullet}$  510,2148. Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_8 + \text{H}$ : 510,2128; m/z (int. rel.) 510 (M+H, 16), 450 (M+H-AcOH, 41), 390 (M+H-2AcOH, 11), 91 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 100), 61 (AcOH+H, 36).

**Compuesto 110:**

Sólido blanco (recristalizado de hexano-diclorometano); p.f. 72-73 °C.  $[\alpha]_D -5,7^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -6,1^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -6,7^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -14,3^\circ$  (*c* 0,74, 26 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

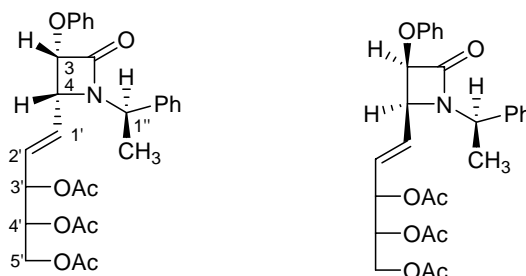
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1747 f (C=O lactama), 1747 f (C=O éster), 1223 f (C-O éster), 1047 m (=C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,33-7,27 (m, 8H, Ph), 7,20 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 5,80 (dd, *J*<sub>1',2'</sub> = 15,6 Hz, *J*<sub>1',4'</sub> = 8,8 Hz, H-1'), 5,66 (dd, *J*<sub>1',2'</sub> = 15,6 Hz, *J*<sub>2',3'</sub> = 5,6 Hz, H-2'), 5,47 (t, *J*<sub>3',2'</sub> = *J*<sub>3',2'</sub> = 5,6 Hz, H-3'), 5,20-5,16 (m, H-4'), 4,73 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 4,8 Hz, H-3), 4,68 (d, *J*<sub>1'',a,1''b</sub> = 15,2 Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,62 (d, *J*<sub>1'',a,1''b</sub> = 12,0 Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,57 (d, *J*<sub>1'',a,1''b</sub> = 11,6 Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,20 (dd, *J*<sub>5',a,4'</sub> = 3,2 Hz, *J*<sub>5',a,5'b</sub> = 12,0 Hz, H-5'<sub>a</sub>), 4,12 (dd, *J*<sub>5',b,4'</sub> = 7,2 Hz, *J*<sub>5',a,5'b</sub> = 12,4 Hz, H-5'<sub>b</sub>), 4,0 (dd, *J*<sub>1'',a,1''b</sub> = 14,4 Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,0 (dd, *J*<sub>1',4'</sub> = 8,8 Hz, *J*<sub>4,3</sub> = 4,8 Hz, H-4), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,03 (s, 3H, OAc).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170,5, 170,0 y 169,4 (CO, AcO), 166,4 (CO, lactama), 136,6 y 135,0 (2 C-1'''), 130,4 (C-1'), 129,3 (C-2'), 128,8 y 127,9 (2 C-4'''), 128,57, 128,4, y 128,0 (2 C-2'''/C-6''', 2 C-3'''/C-5'''), 83,0 (C-3), 72,6 (Bn), 71,4 (C-3' y C-4'), 61,6 (C-5'), 59,0 (C-4), 44,2 (C-1''), 20,8 y 20,7 (3CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 510,2157. Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub> + H: 510,2128; m/z (int. rel.) 510 (M+H, 16), 450 (M+H-AcOH, 41), 390 (M+H-2AcOH, 11), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 100), 61 (AcOH+H, 36).

**2.9 (3R,4S,1'E,1''R)-4-(3',4',5'-Tri-O-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-N-(1''-fenil-etil)-3-fenoxi-2-azetidionona y (3S,4R,1'E,1''R)-4-(3',4',5'-tri-O-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-N-(1''-feniletil)-3-fenoxi-2-azetidionona (111 y 112)**



**111, 112**

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado 2.3 (pag. 264). Imina **93**; cloruro de fenoxiacetilo; tiempo de reacción: 15 min; eluyente cromatografía en columna: gradiente hexano-acetato de etilo 2:1; proporción diastereo-mérica **111/112** = 2,3:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 86%; condiciones de separación mediante HPLC: hexano-acetato de etilo 60:40, 3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm,  $t_R(\mathbf{111})$ : 13,1 min,  $t_R(\mathbf{112})$ :13,7 min.

**Compuesto 111:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D +23,1^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +24,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +27,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +49,3^\circ$  ( $c$  1,2, 23 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1747 f (C=O lactama), 1747 f (C=O éster), 1228 f (C-O éster), 1046 (=C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,38-7,20 (m, 7H, Ph), 6,95 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, Ph), 6,88 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H, Ph), 5,83 (ddd,  $J_{1',3'} = 1,2$  Hz,  $J_{1',2'} = 15,6$  Hz,  $J_{1',4} = 9,2$  Hz, H-1'), 5,68 (dd,  $J_{2',3'} = 5,6$  Hz,  $J_{2',1'} = 15,6$  Hz, H-2'), 5,42 (dt,  $J_{1',3'} = 1,2$  Hz,  $J_{3',4'} = J_{2',3'} = 5,2$  Hz, H-3'), 5,19 (d,  $J_{3,4} = 4,8$  Hz, H-3), 5,06 (q,  $J_{4',3'} = J_{4',5'b} = J_{4',5'a} = 4,0$  Hz,  $J_{4',5'a} = 7,6$  Hz, H-4'), 5,00 (c,  $J_{1'', \text{Me}} = 6,8$  Hz, H-1''), 4,20 (dd,  $J_{3,4} = 4,4$  Hz,  $J_{1',4} = 8,8$  Hz, H-4), 4,00 (dd,  $J_{4',5'a} = 7,6$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 12,4$  Hz, H-5'a), 3,83 (dd,  $J_{4',5'b} = 3,2$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 12,0$  Hz, H-5'b),

2,02 (s, 3H, OAc), 2,01 (s, 3H, OAc), 1,95 (s, 3H, OAc), 1,59 (d,  $J_{1',Me} = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170,3, 170,0 y 169,1 (CO, 3AcO), 164,4 (CO, lactama), 157,0 y 139,3 (2 C-1'''), 130,5 (C-1'), 129,9 y 128,0 (2 C-4'''), 129,4, 128,8 y 127,2 (C-2'''/C-6''', 2C-3'''/C-5'''), 122,0 (C-2'), 115,3 (C-2'''/C-6''', PhO), 80,8 (C-3), 71,2 (C-4'), 70,9 (C-3'), 61,3 (C-5'), 59,4 (C-4), 52,2 (C-1''), 20,8, 20,7 y 20,6 (CO-O-CH<sub>3</sub>), 19,3 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 510,2133. Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub> + H: 510,2128; m/z (int. rel.) 510 (M+1, 17), 450 (M+1-AcOH, 39), 390 (M+1-2AcOH, 25), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 100).

#### Compuesto 112:

Aceite incoloro; [α]<sub>D</sub> +24,2°; [α]<sub>578</sub> +25,3°; [α]<sub>546</sub> +28,8°; [α]<sub>436</sub> +51,3° (c 0,74, 22 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

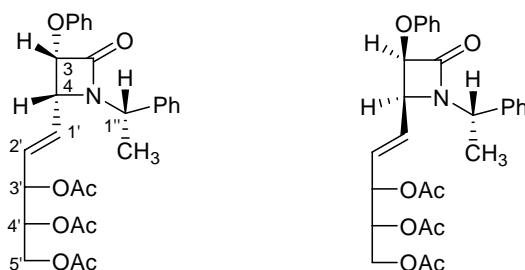
**IR:**  $\tilde{\nu}_{max}$  (película): 1747 f (C=O lactama), 1747 f (C=O éster), 1226 f (C-O éster), 1048 m (=C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,34-7,20 (m, 7H, Ph), 6,95 (t,  $J = 7,2$ , 1H, Ph), 6,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ph), 5,70 (dd,  $J_{1',2'} = 15,6$  Hz,  $J_{1',4} = 8,8$  Hz, H-1'), 5,56 (dd,  $J_{2',3'} = 6,4$  Hz,  $J_{1',2'} = 15,6$  Hz, H-2'), 5,30 (t,  $J_{4',3'} = J_{2',3'} = 5,6$  Hz, H-3'), 5,22 (d,  $J_{3,4} = 4,4$  Hz, H-3), 5,02-5,00 (m, H-4'), 4,58 (q,  $J_{1'',Me} = 7,2$  Hz, H-1''), 4,22 (dd,  $J_{3,4} = 4,8$  Hz,  $J_{4,1'} = 8,8$  Hz, H-4), 3,92 (d,  $J_{5'a,4'} = 7,2$  Hz, H-5'a), 3,90 (d,  $J_{4',5'b} = 4,8$  Hz, H-5'b), 2,03 (s, 3H, OAc), 2,01 (s, 3H, OAc), 1,99 (s, 3H, OAc), 1,77 (d,  $J_{1'',Me} = 6,8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170,3, 169,9 y 169,2 (CO, 3AcO), 164,7 (CO, lactama), 156,9 y 140,5 (2 C-1'''), 130,7 (C-1'), 129,5, 128,8, 127,9 y 126,9 (C-2'''/C-6''', 2 C-3'''/C-5''', 2C-4'''), 122,2 (C-2'), 115,2 (C-2'''/C-6''', PhO), 80,5 (C-3), 71,3 (C-3' y 4'), 61,3 (C-5'), 58,7 (C-4), 53,8 (C-1''), 21,0, 20,8 y 20,7 (CO-O-CH<sub>3</sub>), 19,4 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado:  $(M+H)^+$  510,2099. Calculado para  $C_{28}H_{31}NO_8 + H$ : 510,2128.

**2.10 (3R,4S,1'E,1''S)-(3',4',5'-Tri-O-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-N-(1''-feniletil)-3-fenoxi-2-azetidiona y (3S,4R,1'E,1''S)-4-(3',4',5'-tri-O-acetil-D-eritro-pent-1'-en-1'-il)-N-(1''-feniletil)-3-fenoxi-2-azetidiona (113 y 114)**



**113, 114**

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado 2.3 (pag. 264). Imina **94**; cloruro de fenoxiacetilo; tiempo de reacción: 10 min; eluyente cromatografía en columna: gradiente hexano-acetato de etilo 2:1; proporción diastereomérica **113/114** = 1,3:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 91% ; condiciones de separación mediante HPLC: hexano-acetato de etilo 50:50, 3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm,  $t_R(\mathbf{113})$ : 8,5 min,  $t_R(\mathbf{114})$ : 9,3 min.

**Compuesto 113:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D +31,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +32,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +37,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +64,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +104,4^\circ$  ( $c$  0,5, 23 °C,  $CH_2Cl_2$ ).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{max}$  (película): 1747 f (C=O lactama), 1747 f (C=O éster), 1229 f (C-O éster), 1048 m (=C-O)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -RMN:** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,39-7,29 (m, 6H, Ph), 7,23 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H, Ph), 6,96 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, Ph), 6,89 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ph), 5,92 (dd,  $J_{1',2'} = 15,6$  Hz,  $J_{1',4} = 9,2$



Hz, H-1'), 5,60 (dd,  $J_{2',3'} = 7,2$  Hz,  $J_{2',1'} = 16,0$  Hz, H-2'), 5,36-5,33 (m, H-3'), 5,18 (d,  $J_{3,4} = 4,4$  Hz, H-3), 5,07-5,05 (m, 2H, H-1'', H-4'), 4,15 (dd,  $J_{3,4} = 4,8$  Hz,  $J_{1',4} = 9,2$  Hz, H-4), 3,93 (d,  $J_{4',5'a} = 6,8$  Hz, H-5'a), 3,92 (d,  $J_{4',5'b} = 4,0$  Hz, H-5'b), 2,02 (s, 6H, OAc), 1,98 (s, 3H, OAc), 1,61 (d,  $J_{1',Me} = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170,3, 169,9 y 169,2 (CO, 3AcO), 164,4 (CO, lactama), 157,0 y 139,0 (2 C-1'''), 131,4 (C-1'), 130,2, 129,5, 128,8, 128,0 y 127,3 (C-2'''/C-6''', 2 C-3'''/C-5''', 2 C-4'''), 122,2 (C-2'), 115,2 (C-2'''/C-6'''), 80,8 (C-3), 71,4 (C-4'), 71,3 (C-3'), 61,4 (C-5'), 59,1 (C-4), 51,8 (C-1''), 20,7 y 20,7, (3CO-O-CH<sub>3</sub>), 19,1 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 510,2135. Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub> + H: 510,2128; m/z (int. rel.) 510 (M+1, 17), 450 (M+1-AcOH, 39), 390 (M+1-2AcOH, 25), 302 (36), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 100), 61 (AcOH+H, 41).

#### Compuesto 114:

Aceite incoloro; [α]<sub>D</sub> +22,8°; [α]<sub>578</sub> +23,8°; [α]<sub>546</sub> +26,7°; [α]<sub>436</sub> +44,9°; [α]<sub>365</sub> +68,9° (c 0,52, 23 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 1747 f (C=O lactama), 1747 f (C=O éster), 1229 f (C-O éster), 1048 m (=C-O) cm<sup>-1</sup>.

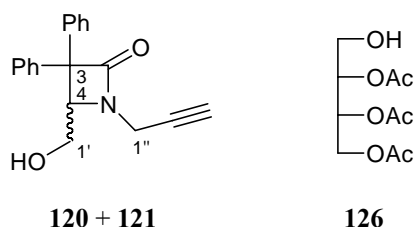
**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,37-7,27 (m, 6H, Ph), 7,23 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, Ph), 6,95 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, Ph), 6,89 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ph), 5,62-5,61 (m, 2H, H-1', H-2'), 5,38 (t,  $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 3,2$  Hz, H-3'), 5,23 (d,  $J_{3,4} = 4,4$  Hz, H-3), 5,02-4,99 (m, H-4'), 4,66 (c,  $J_{1',Me} = 7,2$  Hz, H-1''), 4,29 (dd,  $J_{3,4} = 4,4$  Hz,  $J_{1',4} = 6,8$  Hz, H-4), 3,94 (dd,  $J_{5'a,4'} = 7,6$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 12,0$  Hz, H-5'a), 3,81 (dd,  $J_{5'b,4'} = 2,8$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 12,0$  Hz, H-5'b), 2,01 (s, 3H, OAc), 1,99 (s, 3H, OAc), 1,92 (s, 3H, OAc), 1,74 (d,  $J_{1',Me} = 6,8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170,3, 170,0 y 169,1 (CO, 3AcO), 164,6 (CO, lactama), 156,9 y 140,3 (C-1'''), 130,1 (C-1'), 129,4, 128,9, 128,7 y 127,9, 126,9 (C-2'''/C-6''', 2 C-3'''/C-5''', 2 C-4'''), 122,0 (C-2'), 115,3 (C-2'''/C-6''', PhO), 80,6 (C-3), 71,2

(C-4'), 70,8 (C-3'), 61,2 (C-5'), 58,8 (C-4), 53,1 (C-1''), 20,9, 20,8 y 20,7 (CO-O-CH<sub>3</sub>), 18,9 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 510,2158. Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub> + H: 510,2128; m/z (int. rel.) 510 (M+1, 21), 450 (M+1-AcOH, 75), 390 (M+1-2AcOH, 409), 302 (70), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 100), 61 (AcOH+H, 51).

### 2.11 Ozonolisis y reducción de las β-lactamas **101** y **102**: (4S)- y (4R)-3-difenil-4-hidroxi-*N*-propargil-2-azetidionas (**120** y **21**) y 2,4,6-tri-*O*-acetil-D-eritritol (**126**)



A través de una disolución de la mezcla 1,4:1 de β-lactamas **101-102** (100 mg, 0,198 mmol) en diclorometano (4 mL) y metanol (4,7 mL), a -78 °C, se burbujeó con agitación una corriente de oxígeno durante 2 minutos, y a continuación ozono durante 35 minutos. Tras este tiempo y a la misma temperatura, la disolución se purgó primero con oxígeno (10 minutos) y luego con argón, añadiéndose entonces en porciones NaBH<sub>4</sub> (51,7 mg, 1,38 mmol). Tras 10 minutos de agitación, se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo agitando adicionalmente durante 5 horas. Tras este tiempo, se añadieron 2 eq de NaBH<sub>4</sub> más y se mantuvo en agitación otras 2 horas. Se diluyó entonces con una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (0,63 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 0,63 mL), se lavó con agua (1 x 0,63 mL), y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La evaporación del disolvente a presión reducida generó un residuo que se cromatografió en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 1:1), aislándose la

mezcla enantiomérica de alcoholes **120** y **121** (25 mg, 25%), como un aceite incoloro y 2,4,6-tri-*O*-acetil-D-eritritol **126**, (6,4 mg, 13%).

### Compuestos 120/121:

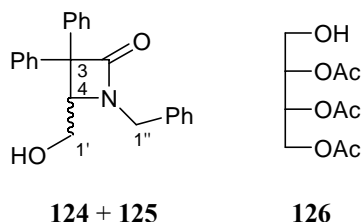
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3457 m (OH), 3288 m (C≡C), 1739 f (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,51-7,26 (m, 10H, Ph), 4,53 (t,  $J_{4,1'a} = J_{4,1'b} = 11,7$  Hz, H-4), 4,19 (dd,  $J_{1'',a,1''b} = 1,5$  Hz,  $J_{1'',3''} = 4,9$  Hz, 2H, H-1''), 3,65 (d,  $J_{1',4} = 11,2$  Hz, H-1'), 2,30 (t,  $J_{3'',1''a} = J_{3'',1''b} = 5,0$  Hz, H-3''), 1,25 (OH).

**$^{13}\text{C-RMN}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168,6 (CO), 139,4 (C-3), 137,5, 128,7, 128,6, 128,5, 127,9, 127,7 y 127,5 (Ph), 72,7 (C-2''), 69,1 y 63,3 (C-3'', C-4), 62,4 (C-1'), 30,8 (C-1'').

**EMAR (ESI-TOF):** Encontrado: (M+H)  $^{+\bullet}$  292,1332. Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  + H: 292,1331; m/z (int. rel.) 293 (M+1, 100), 210 (80), 167 (M+1-PhO-CH<sub>2</sub>OH, 58), 98 (72).

### 2.12 Ozonolisis y reducción de las $\beta$ -lactamas **105** y **106**: (4*S*)- y (4*R*)-*N*-bencil-3-difenil-4-hidroximetil-2-azetidionas (**124** y **125**) y 2,4,6-tri-*O*-acetil-D-eritritol (**126**)



A través de una disolución de la mezcla 1,3:1 de  $\beta$ -lactamas **105-106** (80 mg, 0,144 mmol) en diclorometano (3 mL) y metanol (3,4 mL), a  $-78$  °C, se burbujeó con agitación una corriente de oxígeno durante 2 minutos, y a continuación ozono durante 35 minutos. La disolución se purgó entonces primero con oxígeno (10 minutos) y luego con argón

manteniéndose a la misma temperatura, se añadió en porciones  $\text{NaBH}_4$  (37,6 mg, 1 mmol) y, tras 10 minutos de agitación, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se mantuvo agitando adicionalmente 5 horas. Tras este tiempo, se añadieron 2 mmol de  $\text{NaBH}_4$  adicionales y se mantuvo en agitación otras 2 horas. Se diluyó entonces con una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,46 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 0,46 mL), se lavó con agua (1 x 0,46 mL), y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La evaporación del disolvente a presión reducida generó un residuo que se cromatografió en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 2:1), aislándose la mezcla de enantiómeros **124** y **125** (67,7 mg, 50%) como un sólido blanco y el 2,4,6-tri-*O*-acetil-D-eritritol **126** (6,07 mg, 17%).

**Compuestos 124/125:**

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (película): 3440 d (OH), 1729 f (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN:** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,52-7,25 (m, 10H, Ph), 4,62 (d,  $J_{1''a,1''b} = 29,8$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,47 (d,  $J_{1''a,1''b} = 30,5$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,31 (t,  $J_{1'a,4} = J_{1'b,4} = 11,7$  Hz, H-4), 3,41 (dd,  $J_{1'a,1'b} = 5,8$  Hz,  $J_{1'a,4} = J_{1'b,4} = 11,7$  Hz, 2H, H-1').

**$^{13}\text{C}$ -RMN:** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 169,4 (CO), 139,7 (C-3), 137,9, 136,1, 128,9, 128,7, 128,6, 128,2, 128,0, 127,8, 127,7, 127,6 y 127,3 (Ph), 62,8 (C-4), 62,4 (C-1'), 45,5 (C-1'').

**EMAR (ESI-TOF):** Encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^{+\bullet}$  344,1632. Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{H}$ : 344,17; m/z (int. rel.) 345 (M+2, 100), 210 (75), 150 (42), 98 (29).



(d,  $J_{3,4} = 3,5$  Hz, H-3), 4,74 (d,  $J_{1''a,1''b} = 11,9$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,34 (t,  $J_{1''b,1''a} = 11,9$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 3,9-3,8 (m, 3H, H-1', H-4), 1,95 (OH)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^{13}\text{C}$ -RMN:** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 166,0 (CO), 157,6 137,9, 135,6, 130,1, 129,4, 128,8, 128,4 y 123,1 (C-2'''/C-6''', 2 C-3'''/C-5''', 2 C-4'''), 116,1 (C-2'''/C-6''', PhO), 81,2 (C-3), 60,6 (C-1'), 58,3 (C-4), 45,4 (C-1'').

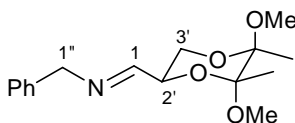
**RX:** Análisis de la estructura cristalina de  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ,  $M_r = 283,32$   $\text{g mol}^{-1}$ , monoclinico, grupo espacial *Pbca*,  $a = 23,4831$  (9),  $b = 5,7989$  (2),  $c = 23,9343$  (9) Å,  $\beta = 118,879$  (2) °,  $V = 2853,96$  (18) Å<sup>3</sup>,  $Z = 8$ ,  $\rho = 1,319$   $\text{g cm}^{-3}$ ,  $\mu = 0,091$   $\text{mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 1200$ , tamaño del cristal:  $0,16 \times 0,07 \times 0,06$   $\text{mm}^3$ . Los datos del cristal se recogieron con un difractor poseedor de un detector de *Nonius KappaCCD*. Se recogieron un total de 14110 reflexiones ( $3,65 < \theta < 27,47^\circ$ ), de las cuales 3265 fueron únicas ( $R(\text{int}) = 0,0931$ ). Los datos cristalográficos (excluyendo los factores estructurales) han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge con el número suplementario de publicación CCDC-614962.

**EMAR (ESI-TOF):** Encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^{+\bullet}$  284,1281. Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{H}$ : 284,1272;  $m/z$  (int. rel.) 284 (M+1, 100), 253 (M+1- $\text{CH}_2\text{OH}$ , 82), 150 (96).

## B. BDA-gliceraldehídos como auxiliares quirales

### B.1 BDA-gliceraldehídos como auxiliares quirales en la síntesis de $\beta$ -lactamas

#### 1.1 (2'R,5'R,6'R)-5',6'-Dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxano-2'-carbaldehído bencilimina (145)



145

#### *Procedimiento general*

A una disolución a 0 °C del aldehído de partida (2,61 mmol) en éter anhidro (5 mL), se añadió con agitación la amina correspondiente (2,42 mmol) y tamiz molecular (Merck 4Å). Después de x minutos (ver tiempo de reacción específico en cada caso), se comprobó (c.c.f. hexano-acetato de etilo 1:3) que la conversión en el producto del título era completa; se filtró entonces el tamiz molecular y se evaporó el disolvente a presión reducida.

Aldehído de partida: **140**; amina: bencilamina; tiempo de reacción: 5 min; rto. cuantitativo; aceite incoloro;  $[\alpha]_D -82,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -85,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -95,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -147,3^\circ$  (*c* 0,8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22 °C).

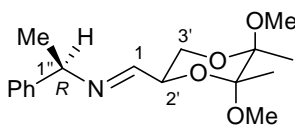
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 2832 m (OCH<sub>3</sub>), 1657 m (C=N), 1121 f (C-O), 1600 d, 1490 m, 763 m (arom.) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,76-7,74 (m, H-1), 7,35-7,23 (m, 5H, Ph), 4,60 (s, 2H, H-1''), 4,54 (dt,  $J_{2',3'a} = 10,8$  Hz,  $J_{2',1} = J_{2',3'b} = 3,6$  Hz, H-2'), 3,80 (t,  $J_{3'a,2'} = J_{3'a,3'b} = 11,2$  Hz, H-3'a), 3,70 (dd,  $J_{3'a,3'b} = 11,6$  Hz,  $J_{3'b,2'} = 4,0$  Hz, H-3'b), 3,32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 162,8 (C-1), 138,3 (Ph), 128,5, 128,0, 127,0 y 126,7 (Ph), 99,2 y 98,0 (C-5', C-6'), 68,6 (C-2'), 64,8 (C-1''), 60,6 (C-3'), 48,2 y 48,1 (CH<sub>3</sub>O), 17,7 y 17,5 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 294,1703. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> + H: 294,1700; m/z (int. rel.) 294 (M+H, 14), 262 (M-OCH<sub>3</sub>, 33), 232 (M+H-2OCH<sub>3</sub>, 14) y 91 (CH<sub>2</sub>PH, 100).

### 1.2 (2'R,5'R,6'R)-5',6'-Dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxano-2'-carbaldehído (R)-1''-feniletilimina (146)



146

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.1.1 (pag. 287). Aldehído de partida: **140**; amina: *R*-1-feniletilamina; tiempo de reacción: 15 min; rto. 98%; aceite incoloro;  $[\alpha]_D -50,7^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -52,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -57,3^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -72,9^\circ$  (*c* 0,55, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 18 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 1672 f (C=N), 1602 d, 1492 m, 701 f (arom.) 1211 m (C-N), 1119 f (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,68 (d,  $J_{1,2'} = 3,2$  Hz, H-1), 7,33-7,22 (m, 5H, Ph),

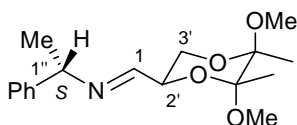


4,51 (dt,  $J_{2',3'ax} = 10,4$  Hz,  $J_{2',1} = J_{2',3'ec} = 3,6$  Hz, H-2'), 4,32 (c,  $J_{1'', Me} = 6,4$  Hz, H-1''), 3,69 (t,  $J_{3'ax,2'} = J_{3'a,3'ec} = 11,2$  Hz, H-3'ax), 3,64 (dd,  $J_{3'ec,3'ax} = 11,6$  Hz,  $J_{3'ec,2'} = 4,0$  Hz, H-3'ec), 3,32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,24 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,48 (d,  $J_{1'', Me} = 6,4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 160,5 (C-1), 144,3, 128,4, 126,9 y 126,5 (Ph), 99,1 y 98,0 (C-5' y C-6'), 69,6 (C-1''), 68,7 (C-2'), 60,7 (C-3'), 48,2 y 48,0 (2 OCH<sub>3</sub>), 24,5 (C-2''), 17,7 y 17,6 (2 CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+•</sup> 330,1670. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>Na: 330,1681; m/z (int. rel.) 330 (M+Na, 2), 308 (M+H, 13), 276 (M+H-OCH<sub>3</sub>, 7), 105 (PhC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, 100).

### 1.3 (2'R,5'R,6'R)-5',6'-Dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxano-2'-carbaldehído (S)-1''-feniletimina (147)



147

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.1.1 (pag. 287). Aldehído de partida: **140**; amina: *S*-1-feniletimina; tiempo de reacción: 15 min; rto. 97%; aceite incoloro;  $[\alpha]_D -104,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -109,1^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -122,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -202,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -295,1^\circ$  (*c* 0,55, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 17 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{max}$  (película) 1672 m (C=N), 1600 d, 1495 m y 700 m (arom.), 1210 m (C-N), 1120 f (C-O) cm<sup>-1</sup>.

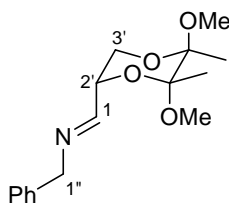
<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,70 (d,  $J_{1,2'} = 2,8$  Hz, H-1), 7,35-7,30 (m, 5H, Ph), 4,48 (dt,  $J_{2',3'ax} = 10,4$  Hz,  $J_{2',1} = J_{2',3'ec} = 3,2$  Hz, H-2'), 4,31 (c,  $J_{1'', Me} = 6,8$  Hz, H-1''), 3,79

(t,  $J_{3'_{ax},2'} = J_{3'_{x},3'_{ec}} = 11,2$  Hz, H-3'\_{ax}), 3,72 (dd,  $J_{3'_{ec},3'_{ax}} = 11,2$  Hz,  $J_{3'_{ec},2'} = 4,0$  Hz, H-3'\_{ec}), 3,30 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,28 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,46 (d, 3H,  $J_{Me,1''} = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 160,5 (C-1), 144,3, 128,4, 126,9 y 126,5 (Ph), 99,2 y 98,1 (C-5' y C-6'), 69,8 (C-1''), 68,4 (C-2'), 60,8 (C-3'), 48,2 y 48,1 (2 OCH<sub>3</sub>), 24,5 (C-2''), 17,7 y 17,6 (2 CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup>• 330,1658. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>Na: 330,1681; m/z (int. rel.) 308 (M+H, 14), 276 (M+H-OCH<sub>3</sub>, 7), 105 (PhC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, 100).

#### 1.4 (2'S,5'R,6'R)-5',6'-Dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxano-2'-carbaldehído bencilimina (148)



148

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.1.2 (pag. 287). Aldehído de partida: **141**; amina: bencilamina; tiempo de reacción: 25 min; rto. cuantitativo; aceite incoloro;  $[\alpha]_D -160,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -167,7^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -190,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -327,5^\circ$  (*c* 0,52, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 31 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{max}$  (película): 2832 m (OCH<sub>3</sub>), 1660 m (C=N), 1114 f (C-O), 1600 d, 1495 m, 740 m (arom) cm<sup>-1</sup>.

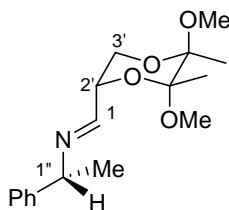
<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,07 (d,  $J_{1,2'} = 4,4$  Hz, H-1), 7,34-7,24 (m, 5H, Ph), 4,68 (d,  $J_{1''_a,1''_b} = 14,0$  Hz, H-1''\_a), 4,61 (d,  $J_{1''_a,1''_b} = 13,6$  Hz, H-1''\_b), 4,27-4,24 (m, H-2'), 4,07 (dd,  $J_{3'_a,2'} = 4,4$  Hz,  $J_{3'_a,3'_b} = 11,6$  Hz, H-3'\_a), 3,91 (dd,  $J_{3'_a,3'_b} = 11,6$  Hz,  $J_{3'_b,2'} = 2,4$  Hz,

H-3'<sub>b</sub>), 3,31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,24 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 165,6 (C-1), 138,8 (Ph), 128,5, 127,9 y 127,0 (Ph), 99,1 y 98,8 (C-5' y C-6'), 71,7 (C-2'), 64,4 (C-1''), 59,5 (C-3'), 48,8 y 48,2 (CH<sub>3</sub>O), 18,2 y 17,8 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** (producto inestable, que no permite su análisis de alta resolución)

**1.5 (2'S,5'R,6'R)-5',6'-Dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxano-2'-carbaldehído (R)-1''-feniletilimina (149)**



**149**

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.1.1 (pag. 287). Aldehído de partida: **141**; amina: *R*-1-feniletilamina; tiempo de reacción: 15 min; rto. 99%; aceite incoloro;  $[\alpha]_D -87,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -90,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -102,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -169,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -257,0^\circ$  (*c* 0,5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 2827 d (OCH<sub>3</sub>), 1665 m (C=N), 1600 d, 1490 m, 756 m (arom.), 1205 d (C-N), 1142 y 1114 f (C-O) cm<sup>-1</sup>.

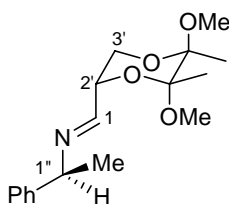
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,05 (d,  $J_{1,2'} = 5,2$  Hz, H-1), 7,36-7,20 (m, 5H, Ph), 4,38 (c,  $J_{1'',Me} = 6,4$  Hz, H-1''), 4,23 (m, H-2'), 4,08 (dd,  $J_{3'_{ax},3'_{ec}} = 11,6$  Hz,  $J_{3'_{ax},2'} = 4,4$  Hz, H-3'<sub>ax</sub>), 3,86 (dd,  $J_{3'_{ec},3'_{ax}} = 11,6$  Hz,  $J_{3'_{ec},2'} = 2,8$  Hz, H-3'<sub>ec</sub>), 3,30 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,50 (d, 3H,  $J_{1'',Me} = 6,8$ Hz, CH<sub>3</sub>), 1,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163,1 (C-1), 144,6, 128,4, 126,9 y 126,6 (Ph), 99,0 y

98,8 (C-5' y C-6'), 71,8 (C-1''), 69,3 (C-2'), 59,8 (C-3'), 48,7 y 48,2 (2 OCH<sub>3</sub>), 24,5 (C-2''), 18,2 y 17,8 (2 CH<sub>3</sub>).

**EMAR** : (producto inestable, que no permite su análisis de alta resolución)

**1.6 (2'S,5'R,6'R)-5',6'-Dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxano-2'-carbaldehído (S)-1''-feniletilimina (150)**



**150**

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.1.1 (pag. 287). Aldehído de partida: **141**; amina: *S*-1-feniletilamina; tiempo de reacción: 15 min; rto. 81%; aceite incoloro;  $[\alpha]_D -176,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -183,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -209,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -361,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -576,0^\circ$  (*c* 0,50, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 18 °C).

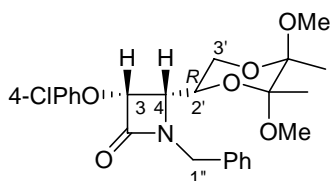
**IR**:  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 2827 d (OCH<sub>3</sub>), 1666 m (C=N), 1600 d, 1495 m, 761 m (arom.), 1210 (C-N), 1142 y 1115 f (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,01 (d,  $J_{1,2'}$  = 5,2 Hz, H-1), 7,27-7,14 (m, 5H, Ph), 4,33 (c,  $J_{1'',Me}$  = 6,8 Hz, H-1''), 4,20-4,17 (m, H-2'), 3,98 (dd,  $J_{3'_{ax},2'}$  = 4,0 Hz,  $J_{3'_{ax},3'_{ec}}$  = 11,6 Hz, H-3'\_{ax}), 3,70 (dd,  $J_{3'_{ec},3'_{ax}}$  = 11,6 Hz,  $J_{3'_{ec},2'}$  = 2,0 Hz, H-3'\_{ec}), 3,23 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,17 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,45 (d, 3H,  $J_{1'',Me}$  = 6,4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

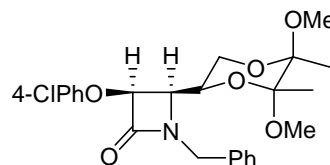
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 163,2 (C-1), 144,5, 128,4, 126,8 y 126,5 (Ph), 99,0 y 98,8 (C-6' y C-5'), 71,9 (C-1''), 69,0 (C-2'), 59,8 (C-3'), 48,8 y 48,2 (2 OCH<sub>3</sub>), 24,3 (C-2''), 18,2 y 17,8 (2 CH<sub>3</sub>).

**EMAR** : (producto inestable, que no permite su análisis de alta resolución)

**1.7** (3*R*,4*S*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-1-Bencil-3-(*p*-clorofenoxi)-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (151) y (3*S*,4*R*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-1-bencil-3-(*p*-clorofenoxi)-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (152)



151



152

*Procedimiento general*

A una disolución de la imina de partida (0,435 mmol) en diclorometano recién destilado (2 mL), bajo argón y a X °C (ver temperatura específica en cada caso), se añadió trietilamina (1,30 mmol). A continuación, se adicionó gota a gota una disolución de cloruro de acilo (0,65 mmol) en diclorometano (1 mL), y la solución resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Una vez la reacción se dio por completada (c.c.f. hexano-acetato de etilo 1:1, ver tiempo específico en cada caso), se vertió entonces sobre agua (3 mL), agitando durante 15 minutos más, y después se extrajo con diclorometano (3 x 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (3 x 3 mL) y se secaron con sulfato magnésico. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se cromatografió en columna (sílica gel, mezcla hexano-acetato de etilo específica en cada caso), aislándose la correspondiente mezcla de diastereómeros, que se separaron mediante HPLC (ver condiciones específicas en cada caso).

Imina **145**; cloruro de *p*-clorofenoxiacetilo; temperatura de reacción: -13 °C; tiempo de reacción: 1 min; eluyente de cromatografía en columna: gradiente hexano-acetato de etilo 2:1; proporción diastereomérica **151/152** = 2,2:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 79% ; condiciones de separación mediante HPLC: hexano-acetato de etilo 60:40, 3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm,  $t_R(\mathbf{152})$ : 6,5 min,  $t_R(\mathbf{151})$ : 6,8 min.

**Compuesto 151:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D -2,62^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -2,62^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -2,24^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} + 4,86^\circ$  (*c* 0,53, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 17 °C)

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 2832 d (OCH<sub>3</sub>), 1761 f (C=O), 1239 f y 1121 f (C-O), 1595 d, 1455 d (arom.) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,42-7,27 (m, 7H, Ph), 7,08 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H, Ph), 5,16 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 4,84 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,48 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,38-4,33 (m, H-2'), 3,77 (dd,  $J_{4,2'} = 8,4$  Hz,  $J_{4,3} = 5,2$  Hz, H-4), 3,66 (dd,  $J_{3'ec,2'} = 3,2$  Hz,  $J_{3'ax,3'ec} = 11,2$  Hz, H-3'<sub>ec</sub>), 3,56 (t,  $J_{3'ax,2'} = J_{3'ax,2'ec} = 10,8$  Hz, H-3'<sub>ax</sub>), 3,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 1,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 165,8 (CO), 156,0 (Ph), 135,8 (Ph), 129,5, 128,8, 128,5, 127,8, 127,4 (Ph), 117,1 (Ph), 99,0 y 98,0 (C-4' y C-5'), 79,9 (C-3), 68,7 (C-1'), 59,8 (C-2'), 57,0 (C-4), 48,2 y 48,1 (CH<sub>3</sub>O), 46,3 (C-1''), 17,7 y 17,6 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 462,1670. Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>Cl + H: 462,1683; m/z (int. rel.) 462 (M+H, 5), 430 (M-OMe, 100), 370 (M-CH<sub>2</sub>Ph, 9), 180 (94), 128 (10), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 72).

**Compuesto 152:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D +26,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +26,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +30,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +53,5^\circ$  (*c* 0,26, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 27 °C).

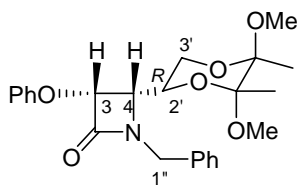
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 2854 d (OCH<sub>3</sub>), 1747 m (C=O), 1595 d, 1490 m, 735 m (arom.), 1227 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,37-7,22 (m, 7H, Ph), 6,99 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H, Ph), 5,17 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 4,90 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,4$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,22 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,4$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,18-4,12 (m, H-2'), 3,87 (t,  $J_{3,4} = J_{4,2'} = 4,4$  Hz, H-4), 3,79 (d,  $J_{3'ax,2'} = 10$  Hz, H-3'<sub>ax</sub>), 3,77 (d,  $J_{3'ec,2'} = 4$  Hz, H-3'<sub>ec</sub>), 3,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 1,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

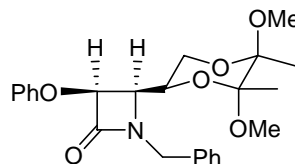
**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 165,4 (CO), 156,1 (Ph), 135,0 (Ph), 129,4, 128,8, 128,7, 128,0 y 127,5 (Ph), 117,0 (Ph), 99,3 y 97,8 (C-5' y C-6'), 80,4 (C-3), 66,1 (C-2'), 60,0 (C-3'), 58,3 (C-4), 48,3 y 48,1 (CH<sub>3</sub>O), 45,8 (C-1''), 17,6 y 17,4 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup> 484,1511. Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>Cl + Na: 484,1503; m/z (int. rel.) 484 (M+Na, 7), 430 (M-OMe, 16), 180 (14), 115 (17), 101 (42), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 100), 73 (39).

**1.8 (3R,4S,2'R,5'R,6'R)-1-Bencil-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (153) y (3S,4R,2'R,5'R,6'R)-1-bencil-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (154)**



153



154

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.1.7 (pag. 293). Imina **145**; cloruro de fenoxiacetilo; temperatura de reacción: 0 °C; tiempo de reacción: 1 min; eluyente de cromatografía en columna: gradiente hexano-acetato de etilo 3:1; proporción diastereomérica **153/154** = 2,4:1; rto. de la mezcla aislada

mediante cromatografía en columna: 86% ; condiciones de separación mediante HPLC: hexano-acetato de etilo 60:40, 3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm,  $t_R(\mathbf{154})$ : 6,5 min,  $t_R(\mathbf{153})$ : 6,8 min.

### Compuesto 153:

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D -11,25^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -12,32^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -13,40^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -11,96^\circ$  ( $c$  0,56,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 22 °C)

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 2827 d ( $\text{OCH}_3$ ), 1762 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1238 f y 1120 f ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1594 d, 1452 d, 734 (arom.)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN:** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,36-7,27 (m, 7H, Ph), 7,09 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H, Ph), 7,02 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, Ph), 5,17 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 4,81 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,8$  Hz,  $1''_a$ ), 4,46 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,8$  Hz,  $1''_b$ ), 4,37-4,31 (m, H-2'), 3,73 (dd,  $J_{4,2'} = 8,8$  Hz,  $J_{4,3} = 5,2$  Hz, H-4), 3,66 (dd,  $J_{3'ec,2'} = 3,2$  Hz,  $J_{3'ax,3'ec} = 11,2$  Hz, H-3'ec), 3,52 (t,  $J_{3'ax,2'} = J_{3'ec,3'ax} = 11,2$  Hz, H-3'ax), 3,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,14 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 1,32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN:** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 166,2 (CO), 157,5 (Ph), 136,0 (Ph), 129,6, 128,7, 128,6, 127,7 y 122,4 (Ph), 115,7 (Ph), 99,0 y 98,0 (C-5' y C-6'), 79,7 (C-3), 68,7 (C-2'), 59,9 (C-3'), 57,20 (C-4), 48,2 y 48,1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 46,2 (C-1''), 17,8 y 17,6 ( $\text{CH}_3$ ).

**EMAR (FAB):** Encontrado:  $(\text{M}+\text{Na})^{+\bullet}$  450,1900. Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6 + \text{Na}$ : 450,1892;  $m/z$  (int. rel.) 450 ( $\text{M}+\text{Na}$ , 14), 396 ( $\text{M}-\text{OMe}$ , 18), 101 (49), 91 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 100), 73 (2).

### Compuesto 154:

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D -84,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -89,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -100,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -166,6^\circ$  ( $c$  0,54,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C)

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 2827 d ( $\text{OCH}_3$ ), 1764 f ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1236 f y 1120 f ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1594 m, 1495 m, 756 m (arom.)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN:** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,39-7,25 (m, 7H, Ph), 7,02 (d,  $J = 8$  Hz, 3H, Ph), 5,23 (d,  $J_{3,4} = 4,8$  Hz, H-3), 4,91 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,8$  Hz, H-1''a), 4,24 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,4$  Hz,

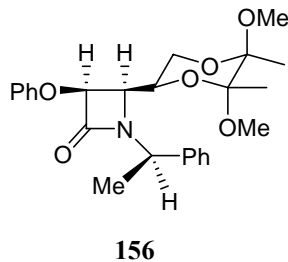
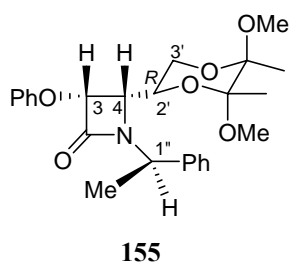


H-1''<sub>b</sub>), 4,20-4,15 (m, H-2'), 3,89 (t,  $J_{3,4} = J_{4,2'} = 4,4$  Hz, H-4), 3,81 (d,  $J_{3'_{ax},2'} = 9,6$  Hz, H-3'\_{ax}), 3,80 (d,  $J_{3'_{ec},2'} = 4,8$  Hz, H-3'\_{ec}), 3,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 1,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 165,7 (CO), 157,5 (Ph), 135,1 (Ph), 129,5, 128,8, 127,9 (Ph), 122,4, 115,5 (Ph), 99,2 y 97,7 (C-5', C-6'), 80,1 (C-3), 66,2 (C-2'), 59,9 (C-3'), 58,5 (C-4), 48,2 y 48,1 (CH<sub>3</sub>O), 45,7 (C-1''), 17,6 y 17,4 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup> 450,1896. Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub> + Na: 450,1892; m/z (int. rel.) 450 (M+Na, 25), 396 (M-OMe, 27), 133 (37), 101 (68), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 100), 73 (67).

- 1.9** (3*R*,4*S*,2'*R*,5'*R*,6'*R*,1''*R*)-1-(1''-Feniletíl)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (**155**) y (3*S*,4*R*,2'*R*,5'*R*,6'*R*,1''*R*)-1-(1''-feniletíl)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (**156**)



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.1.7 (pag. 293). Imina **146**; cloruro de fenoxiacetilo; temperatura de reacción: 0 °C-ta; tiempo de reacción: 15 min; eluyente de cromatografía en columna: gradiente hexano-acetato de etilo 3:1; proporción diastereomérica **155/156** = 2,0:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 63% ; condiciones de separación mediante HPLC:

hexano-acetato de etilo 80:20, 3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm,  $t_R(\mathbf{156})$ : 11,0 min,  $t_R(\mathbf{155})$ : 12,5 min.

**Compuesto 155:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D -10,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -11,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -12,0^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} -14,8^\circ$  ( $c$  0,71,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $27^\circ\text{C}$ )

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (película) 1754 (C=O), 1120 f (C-O), 1596 m, 1494 m, 755 m (arom.)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,40-7,35 (m, 4H, Ph), 7,30-7,27 (m, 3H, Ph), 7,10 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, Ph), 7,01 (t,  $J = 7,2$  Hz, Ph), 5,09 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 4,89 (c,  $J_{1'',\text{Me}} = 7,2$  Hz, H-1''), 4,36-4,31 (m, H-2'), 3,66 (dd,  $J_{4,2'} = 8,4$  Hz,  $J_{4,3} = 5,2$  Hz, H-4), 3,65 (dd,  $J_{3'\text{ec},2'} = 3,6$  Hz,  $J_{3'\text{ec},3'\text{ax}} = 10,4$  Hz, H-3'ec), 3,50 (t,  $J_{3'\text{ax},2'} = J_{3'\text{ec},3'\text{ax}} = 10,8$  Hz, H-3'ax), 3,26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,18 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,89 (d, 3H,  $J_{1'',\text{Me}} = 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 166,5 (CO), 157,6 (Ph), 142,0 (Ph), 129,6, 128,8, 127,6, 126,8, 122,4 y 115,8 (Ph), 99,0 y 98,0 (C-6' y C-5'), 78,9 (C-3), 68,8 (C-2'), 59,8 (C-3'), 56,8 (C-1''), 56,1 (C-4), 48,1 y 48,0 (2 OCH<sub>3</sub>), 20,0 (CH<sub>3</sub>), 17,8 y 17,6 (2 CH<sub>3</sub>).

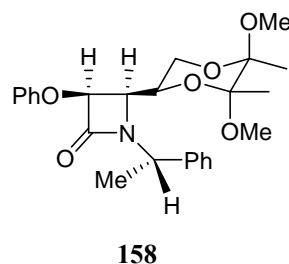
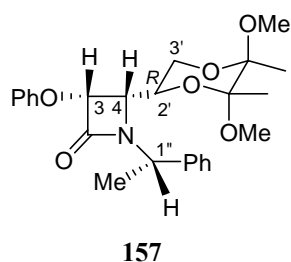
**EMAR (FAB):** Encontrado:  $(\text{M}+\text{Na})^{+\bullet}$  464,2048. Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6 + \text{Na}$ : 464,2049;  $m/z$  (int. rel.) 464 (M+Na, 50), 306 (11), 237 (17), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 100), 101 (26), 73 (17).

**Compuesto 156:** (datos obtenidos a partir de la mezcla enriquecida en **156** por HPLC)

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,43-7,23 (m, 7H, Ph), 7,03-6,97 (m, 3H, Ph), 5,12 (d,  $J_{3,4} = 5,6$  Hz, H-3), 4,97 (c,  $J_{1'',\text{Me}} = 7,2$  Hz, H-1''), 4,09-4,05 (m, H-2'), 3,81 (dd,  $J_{4,2'} = 3,2$  Hz,  $J_{4,3} = 5,6$  Hz, H-4), 3,78-3,75 (m, 2H, H-3'), 3,16 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,15 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,76 (d,  $J_{1'',\text{Me}} = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 166,2 (CO), 157,5 (Ph), 139,7 (Ph), 129,5, 128,6, 127,8, 127,6, 122,3 y 115,6 (Ph), 99,4 y 97,7 (C-6' y C-5'), 79,2 (C-3), 65,9 (C-2'), 60,2 (C-3'), 53,2 (C-1''), 56,0 (C-4), 48,0 y 47,7 (2 OCH<sub>3</sub>), 19,2 (CH<sub>3</sub>), 17,6 y 17,5 (2CH<sub>3</sub>).

**1.10 (3*R*,4*S*,2'*R*,5'*R*,6'*R*,1''*S*)-1-(1''-Feniletíl)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dime-toksi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (157) y (3*S*,4*R*,2'*R*,5'*R*,6'*R*,1''*S*)-1-(1''-feniletíl)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (158)**



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.1.7 (pag. 293). Imina **147**; cloruro de fenoxiacetilo; temperatura de reacción: 0 °C-ta; tiempo de reacción: 15 min; eluyente de cromatografía en columna: gradiente hexano-acetato de etilo 6:1; proporción diastereomérica **157/158** = 4,0:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 70% ; No fue necesaria la separación de los isómeros mediante HPLC.

**Compuesto 157:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D +90,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +94,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +110,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +214,2^\circ$  (*c* 0,55, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 19 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 1755 f (C=O), 1598 m, 1495 m, 755 m (arom.), 1237 f (C-N), 1120 f (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ph), 7,34-7,21 (m, 5H, Ph), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ph), 7,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ph), 5,19 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 5,2 Hz, H-3), 4,74 (c, *J*<sub>1'', Me</sub> = 7,2 Hz, H-1''), 4,19-4,13 (m, H-2'), 3,79 (dd, *J*<sub>4,2'</sub> = 9,2 Hz, *J*<sub>4,3</sub> = 5,6 Hz, H-4), 3,67

(dd,  $J_{3'_{ec},3'_{ax}} = 11,2$  Hz,  $J_{3'_{ec},2'} = 3,6$  Hz, H-3'\_{ec}), 3,49 (t,  $J_{3'_{ax},2'} = J_{3'_{ax},3'_{ec}} = 11,2$  Hz, H-3'\_{ax}), 3,26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,72 (d,  $J_{1'', Me} = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,3 (C-O), 157,5 (Ph), 142,6 (Ph), 129,5, 128,6, 127,3 y 127,1 (Ph), 122,3 (Ph), 115,8 (Ph), 98,9 y 97,9 (C-5' y C-6'), 78,8 (C-3), 68,0 (C-2'), 60,1 (C-3'), 59,1 (C-1''), 56,8 (C-4), 48,1 y 48,0 (2 OCH<sub>3</sub>), 21,3 (CH<sub>3</sub>), 17,6 y 17,5 (2 CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup>• 464,2056. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub> + Na: 464,2049; m/z (int. rel.) 464 (M+Na, 3), 179 (57), 105 (100), 101 (32), 91 (11), 73 (35).

#### Compuesto 158:

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D -75,1^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -78,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -88,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -146,9^\circ$  (c 1,05, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 28 °C).

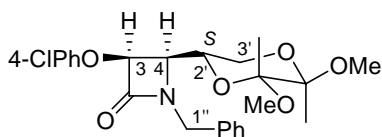
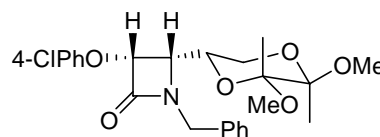
**IR:**  $\tilde{\nu}_{max}$  (película) 1755 f (C=O), 1597 m, 1494 f, 754 m (arom.), 1236 f (C-N), 1121 f (C-O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,38-7,24 (m, 7H, Ph), 7,02-6,97 (m, 3H, Ph), 5,13 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 4,74 (c,  $J_{1'', Me} = 7,2$  Hz, H-1''), 4,15-4,11 (m, H-2'), 3,88-3,78 (m, 3H, H-3'\_{ax}, H-3'\_{ec}, H-4), 3,28 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,15 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,90 (d,  $J_{Me, 1''} = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 165,8 (CO), 157,5 (Ph), 141,5 (Ph), 129,5, 128,8, 127,8 y 126,8 (Ph), 122,3 (Ph), 115,5 (Ph), 99,1 y 97,7 (C-5' y C-6'), 79,2 (C-3), 66,2 (C-2'), 60,0 (C-3'), 58,5 (C-1''), 56,4 (C-4), 48,2 y 48,1 (2 OCH<sub>3</sub>), 19,8 (CH<sub>3</sub>), 17,6 y 17,4 (2 CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup>• 464,2044. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub> + Na: 464,2049; m/z (int. rel.) 464 (M+Na, 33), 410 (M-OCH<sub>3</sub>, 5), 306 (12), 146 (20), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 100).

**1.11 (3*S*,4*R*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-1-Bencil-3-(*p*-clorofenoxi)-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (159) y (3*R*,4*S*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-1-bencil-3-(*p*-clorofenoxi)-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (160)**

**159****160**

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.1.7 (pag. 293). Imina **148**; cloruro de *p*-clorofenoxiacetilo; temperatura de reacción: 0 °C; tiempo de reacción: 25 min; eluyente de cromatografía en columna: gradiente hexano-aceto de etilo 6:1; proporción diastereomérica **159/160** = 3,0:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 72%; **159** se pudo aislar a partir del crudo de reacción por cristalización fraccionada de hexano-acetato de etilo.

**Compuesto 159:**

Sólido incoloro (recristalización hexano-acetato de etilo); p.f.: 167-168 °C;  $[\alpha]_D -92,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -96,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -109,7^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -191,9^\circ$  (*c* 0,55, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 2827 d (OCH<sub>3</sub>), 1747 (C=O), 1238 f y 1112 f (C-O), 1589 d, 1495 d (arom.) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,33-7,22 (m, 8H, Ph), 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ph), 5,07 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 5,2 Hz, H-3), 4,93 (d, *J*<sub>1''a,1''b</sub> = 14,8 Hz, H-1''a), 4,60-4,54 (m, H-2'), 4,36 (d, *J*<sub>1''a,1''b</sub> = 14,8 Hz, H-1''b), 3,86 (dd, *J*<sub>3'ec,2'</sub> = 3,6 Hz, *J*<sub>3'ec,3'ax</sub> = 10,4 Hz, H-3'ec), 3,65 (t, *J*<sub>3'ax,2'</sub> = *J*<sub>3'ax,3'ec</sub> = 10,4 Hz, H-3'ax), 3,64 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 4,8 Hz, *J*<sub>4,2'</sub> = 8,8 Hz, H-4), 3,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 1,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -RMN:** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 165,7 (CO), 156,0 (Ph), 135,6 (Ph), 129,5, 128,7, 128,2, 127,8, 127,4 (Ph), 117,2 (Ph), 100,9 y 100,0 (C-5' y C-6'), 80,0 (C-3), 72,3 (C-2'), 62,3 (C-3'), 57,5 (C-4), 48,6 y 48,5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 45,9 (C-1''), 17,8 y 17,4 ( $\text{CH}_3$ ).

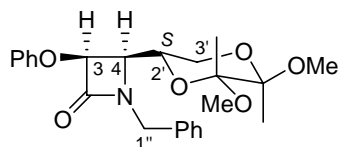
**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClNO}_6$ : C 62,40; H 6,11; N 3,03. Encontrado: C 62,19; H 6,10; N 3,26.

**Compuesto 160:** (datos obtenidos a partir de una mezcla enriquecida en **160** mediante c.c.)

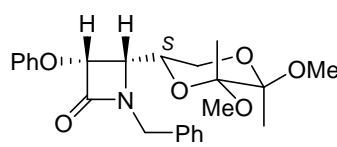
**$^1\text{H}$ -RMN:** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,33-7,22 (m, 7H, Ph), 7,04 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H, Ph), 6,82 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, Ph), 5,22 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 4,84 (d,  $J_{1''_a, 1''_b} = 15,2$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,25-4,15 (m, H-2'), 4,32 (d,  $J_{1''_a, 1''_b} = 15,2$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,13 (t,  $J_{3,4} = J_{4,2'} = 5,2$  Hz, H-4), 3,99 (d,  $J_{3'_{\text{ec}}, 2'} = 4,0$  Hz,  $J_{3'_{\text{ec}}, 3'_{\text{ax}}} = 12$  Hz, H-2'<sub>a</sub>), 3,71-3,68 (m, H-3'<sub>ax</sub>), 3,29 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 1,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN:** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,6 (CO), 155,6 (Ph), 137,6 (Ph), 129,7, 128,8, 128,7, 128,2, 127,6 (Ph), 115,9 (Ph), 100,9 y 100,0 (C-5' y C-6'), 80,0 (C-3), 72,2 (C-2'), 67,6 (C-3'), 57,4 (C-4), 48,6, 48,5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 43,0 (C-1''), 17,8, 17,4 ( $\text{CH}_3$ ).

**1.12 (3*S*,4*R*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-1-Bencil-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (161) y (3*R*,4*S*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-1-bencil-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (162)**



161



162

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.1.7 (pag. 293). Imina **148**; cloruro de fenoxiacetilo; temperatura de reacción: 0 °C; tiempo de reacción: 25 min; eluyente de cromatografía en columna: gradiente hexano-acetato de etilo 6:1; proporción diastereomérica **161/162** = 4,0:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 91%; **161** se pudo aislar a partir del crudo de reacción por cristalización fraccionada de hexano-acetato de etilo.

#### Compuesto 161:

Sólido incoloro (recristalización hexano-acetato de etilo); p.f.: 138-139 °C.  $[\alpha]_D$  -125,8°;  $[\alpha]_{578}$  -131,6°;  $[\alpha]_{546}$  -150,0°;  $[\alpha]_{436}$  -261,2°;  $[\alpha]_{365}$  -423,6° (c 0,50, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C)

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 2827 d (OCH<sub>3</sub>), 1755 (C=O), 1239 f y 1117 f (C-O, 1594 m, 1490 m, 750 m (arom.) cm<sup>-1</sup>).

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,36-7,27 (m, 7H, Ph), 7,11 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H, Ph), 7,03 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, Ph), 5,16 (d,  $J_{3,4} = 4,8$  Hz, H-3), 4,97 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,66-4,60 (m, H-2'), 4,40 (d,  $J_{1''a,1''b} = 15,2$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 3,92 (dd,  $J_{3'ec,2'} = 3,6$  Hz,  $J_{3'ec,3'ax} = 10,8$  Hz, H-3'<sub>ec</sub>), 3,67 (t,  $J_{3'ax,2'} = J_{3'ax,3'ec} = 10,8$  Hz, H-3'<sub>ax</sub>), 3,67 (dd,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz,  $J_{4,2'} = 10,8$  Hz, H-4), 3,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 1,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 166,0 (CO), 157,4 (Ph), 135,7 (Ph), 129,6, 128,7, 128,2, 127,7 (Ph), 122,5 (Ph), 115,8 (Ph), 100,9 y 100,0 (C-5' y C-6'), 79,8 (C-3), 72,3 (C-2'), 62,4 (C-3'), 57,6 (C-4), 48,6 y 48,5 (CH<sub>3</sub>O), 45,8 (C-1''), 17,8 y 17,4 (CH<sub>3</sub>).

**RX:** Análisis de la estructura cristalina de C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>, M<sub>r</sub> = 427,48 g·mol<sup>-1</sup>, ortorrómbico, grupo espacial  $P2_12_12_1$ , a = 8,1211 (10), b = 14,37 (3), c = 18,9460 (4) Å,  $\alpha = 90,0^\circ$ ,  $\beta = 90,0^\circ$ ,  $\gamma = 90,0^\circ$ , V = 2211,03 (7) Å<sup>3</sup>, Z = 4,  $\rho = 1,284$  g·cm<sup>-3</sup>,  $\mu = 0,092$  mm<sup>-1</sup>, F(000) = 912, tamaño del cristal: 0,4 x 0,3 x 0,2 mm<sup>3</sup>. Los datos del cristal se recogieron con un difractor poseedor de un detector *Nonius KappaCCD*. Se recogieron un total de 16311 reflexiones ( $3,08 < \theta < 27,48^\circ$ ), de las cuales 2877 fueron únicas (R(int) = 0,0534). Los datos cristalográficos (excluyendo los factores estructurales) han sido depositados en el Centro de

Datos Cristalográficos de Cambridge con el número suplementario de publicación CCDC-661975.

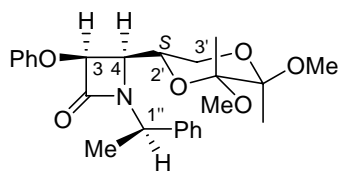
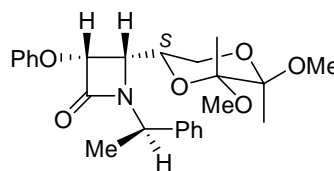
**Análisis elemental:** Calculado para  $C_{25}H_{29}NO_6$ : C 67,43; H 6,84; N 3,28. Encontrado: C 66,99; H 6,74; N 3,35.

**Compuesto 162:** (datos obtenidos a partir de una mezcla enriquecida en **162** mediante c.c.)

**$^1H$ -RMN:** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,36-6,91 (m, 10H, Ph), 5,29 (d,  $J_{3,4} = 4,8$  Hz, H-3), 4,87 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,27 (d,  $J_{1''a,1''b} = 15,2$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,24-4,21 (m, H-2'), 4,14 (t,  $J_{3,4} = J_{4,2'} = 5,2$  Hz, H-4), 4,01 (dd,  $J_{3'ec,2'} = 4,0$  Hz,  $J_{3'ec,3'ax} = 12,0$  Hz H-3'<sub>ec</sub>), 3,72 (dd,  $J_{3'ax,2'} = 6,8$  Hz,  $J_{3'ax,3'ec} = 11,6$  Hz H-3'<sub>ax</sub>), 3,28 (s, 3H,  $CH_3O$ ), 3,08 (s, 3H,  $CH_3O$ ), 1,38 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1,28 (s, 3H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN:** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 166,7 (CO), 157,5 (Ph), 135,5 (Ph), 129,5, 128,8, 128,1, 127,8 (Ph), 122,3 (Ph), 117,8 (Ph), 100,1, 99,4 (C-5' y C-6'), 80,4 (C-3), 68,5 (C-2'), 61,2 (C-3'), 58,9 (C-4), 48,9, 48,6 ( $CH_3O$ ), 45,8 (C-1''), 17,0, 16,7 ( $CH_3$ ).

**1.13** (3*S*,4*R*,2'*S*,5'*R*,6'*R*,1''*R*)-1-(1''-Feniletíl)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (**163**) y (3*R*,4*S*,2'*S*,5'*R*,6'*R*,1''*R*)-1-(1''-feniletíl)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (**164**)

**163****164**



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.1.7 (pag. 293). Imina **149**; cloruro de fenoxiacetilo; temperatura de reacción: 0 °C-ta; tiempo de reacción: 15 min; eluyente de cromatografía en columna: gradiente hexano-acetato de etilo 6:1; proporción diastereomérica **163/164** = 5,5:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 66%; **163** se pudo aislar a partir del crudo de reacción por cristalización fraccionada de acetato de etilo. **164** se aisló mediante HPLC: hexano-acetato de etilo 80:20, 3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm,  $t_R(\mathbf{164})$ : 12 min.

#### Compuesto **163**:

Sólido incoloro; p.f.: 136-137 °C;  $[\alpha]_D -167,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -175,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -200,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -355,3^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} = -587,4^\circ$  ( $c$  0,52, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 28 °C).

**IR**:  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 1760 (C=O), 1597 d, 1494 m, 696 m (arom.), 1239 m (C-N), 1117 f (C-C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN**: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,42-7,25 (m, 7H, Ph), 7,11 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H, Ph), 7,02 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, Ph), 5,14 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 5,04 (c,  $J_{1''}, \text{Me} = 7,1$  Hz, H-1''), 4,47-4,41 (m, H-2'), 3,99 (dd,  $J_{3'_{\text{ec}}, 2'} = 3,6$  Hz,  $J_{3'_{\text{ec}}, 3'_{\text{ax}}} = 10,8$  Hz, H-3'\_{\text{ec}}), 3,66 (dd,  $J_{4,2'} = 8,8$  Hz,  $J_{4,3} = 5,2$  Hz, H-4), 3,60 (t,  $J_{3'_{\text{ax}}, 2'} = J_{3'_{\text{ax}}, 3'_{\text{ax}}} = 10,8$  Hz, H-3'\_{\text{ax}}), 3,31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,77 (d,  $J_{\text{Me}, 1''} = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN**: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 166,0 (CO), 157,4 (Ph), 140,0 (Ph), 129,6, 128,5, 127,4, 127,2, 122,5 (Ph), 115,8 (Ph), 101,0 y 99,9 (C-5', C-6'), 79,3 (C-3), 71,5 (C-2'), 62,5 (C-3'), 59,2 (C-1''), 53,0 (C-4), 48,7 y 48,5 (2 OCH<sub>3</sub>), 19,3 (CH<sub>3</sub>), 17,1 (CH<sub>3</sub>).

**RX**: Análisis de la estructura cristalina de C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>,  $M_r = 441,51$  g·mol<sup>-1</sup>, monoclinico, grupo espacial  $P2_1$ ,  $a = 90,7077$  (10),  $b = 7,8471$  (10),  $c = 14,9131$  (2) Å,  $\beta = 96,7590^\circ$ ,  $V = 1128,14$  (2) Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $\rho = 1,300$  g·cm<sup>-3</sup>,  $\mu = 0,092$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 472$ , tamaño del cristal: 0,5 x 0,25 x 0,02 mm<sup>3</sup>. Los datos del cristal se recogieron con un difractómetro poseedor de un detector de *Nonius KappaCCD*. Se recogieron un total de 14747 reflexiones ( $2,94 < \theta < 27,48^\circ$ ), de las cuales 2759 fueron únicas ( $R(\text{int}) = 0,0315$ ). Los datos cristalográficos

(excluyendo los factores estructurales) han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge con el número suplementario de publicación CCDC-661977.

**EMAR (IQ):** Encontrado:  $(M+H)^{+•}$  442,2211. Calculado para  $C_{25}H_{31}NO_6 + H$ : 442,2230;  $m/z$  (int. rel.) 410 (M-OMe, 25), 306 (M+H-OCH<sub>3</sub>-PhCHCH<sub>3</sub>, 100), 146 (73), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 52).

**Compuesto 164:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D -21,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -22,3^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -25,3^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -37,7^\circ$  ( $c$  0,48, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 26 °C).

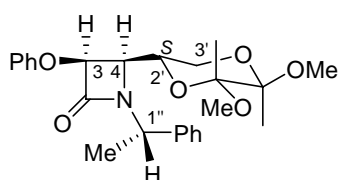
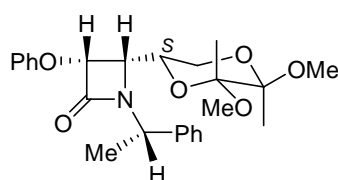
**IR:**  $\tilde{\nu}_{max}$  (película) 1757 (C=O), 1594 d, 1494 m, 756 m (arom.), 1237 m (C-N), 1114 f (C-O)  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,36 (d,  $J = 4,4$  Hz, 4H, Ph), 7,29-7,25 (m, 5H, Ph), 7,04 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H, Ph), 6,99 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, Ph), 5,17 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 4,73 (c,  $J_{1'', Me} = 7,2$  Hz, H-1''), 4,19 (q,  $J_{3'ec,2'} = J_{4,2'} = 4$  Hz,  $J_{3'ax,2'} = 8$  Hz, H-2'), 4,02 (t,  $J_{4,2'} = J_{4,3} = 4,8$  Hz, H-4), 3,93 (dd,  $J_{3'ec,2'} = 3,6$  Hz,  $J_{3'ec,3'ax} = 11,2$  Hz, H-3'ec), 3,72 (dd,  $J_{3'ax,2'} = 7,2$  Hz,  $J_{3'ec,3'ax} = 10,8$  Hz, H-3'ax), 3,25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,15 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,86 (d,  $J_{Me, 1''} = 7,3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166,7 (C-2), 157,6, 141,5, 129,5, 128,9, 127,8, 126,6, 122,3 115,7 (Ph), 100,3, 99,6 (C-5' y C-6'), 79,5 (C-3), 68,7 (C-2'), 61,6 (C-3'), 58,5 (C-1''), 55,6 (C-4), 49,0, 48,5 (2 OMe), 19,8 (CH<sub>3</sub>), 16,9, 16,7 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado:  $(M+H)^{+•}$  442,2238. Calculado para  $C_{25}H_{31}NO_6 + H$ : 442,2230;  $m/z$  (int. rel.) 410 (M-OMe, 28), 306 (M+H-OCH<sub>3</sub>-PhCHCH<sub>3</sub>, 54), 274 (M+H-2OCH<sub>3</sub>-PhCHCH<sub>3</sub>, 44), 146 (100), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 54).

**1.14 (3*S*,4*R*,2'*S*,5'*R*,6'*R*,1''*S*)-1-(1''-Feniletil)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (165) y (3*R*,4*S*,2'*S*,5'*R*,6'*R*,1''*S*)-1-(1''-feniletil)-3-fenoxi-4-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-azetidín-2-ona (166)**

**165****166**

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.1.7 (pag. 293). Imina **150**; cloruro de fenoxiacetilo; temperatura de reacción: 0 °C-ta; tiempo de reacción: 15 min; proporción diastereomérica **165/166** = 2,5:1; rto. de la mezcla aislada mediante cromatografía en columna: 61% ; **165** se pudo aislar a partir del crudo de reacción por cristalización fraccionada de acetato de etilo; **166** se aisló a partir de la mezcla por cromatografía en columna (gradiente hexano-acetato de etilo 7:1→1:1).

**Compuesto 165:**

Sólido incoloro; p.f.: 185-186 °C.  $[\alpha]_D -119,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -125,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -143,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -250,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -408,0^\circ$  (*c* 0,56, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 1759 f (C=O), 1598 d, 1495 f y 758 m (arom.) 1247 m (C-N), 1122 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7,36-7,34 (m, 4 H, Ph) 7,31-7,26 (m, 4H, Ph), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ph), 7,01 (t, *J* = 7,6 Hz, Ph), 5,08 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 5,2 Hz, H-3), 4,89 (c, *J*<sub>1'',Me</sub> = 7,2 Hz, H-1''), 4,63-4,57 (m, H-2'), 3,92 (dd, *J*<sub>3'ec,3'ax</sub> = 10,8 Hz, *J*<sub>3'ec,2'</sub> = 3,6 Hz, H-3'ec), 3,63 (t, *J*<sub>3'ax,2'</sub> = *J*<sub>3'ax,3'ec</sub> = 10,8 Hz, H-3'ax), 3,58 (dd, *J*<sub>4,2'</sub> = 8,8 Hz, *J*<sub>4,3</sub> = 5,2 Hz, H-4), 3,36 (s, 3H,

OCH<sub>3</sub>), 3,11 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,87 (d,  $J_{Me, 1''} = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,1 (CO), 157,5 (Ph), 142,0 (Ph), 129,6, 128,7, 127,5, 126,5 (Ph), 122,4 (Ph), 115,8 (Ph), 100,9 y 99,9 (C-5' y C-6'), 79,0 (C-3), 72,4 (C-2'), 62,5 (C-3'), 57,7 (C-1''), 56,5 (C-4), 48,5 (2 OCH<sub>3</sub>), 20,7 (CH<sub>3</sub>), 17,7 y 17,3 (2 CH<sub>3</sub>).

**RX:** Análisis de la estructura cristalina de C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>, M<sub>r</sub> = 441,51 g·mol<sup>-1</sup>, monoclinico, grupo espacial *P2<sub>1</sub>*, a = 9,1839 (4), b = 7,7552 (3), c = 15,7108 (7) Å, β = 95,153 (2)°, V = 1114,45 (8) Å<sup>3</sup>, Z = 2, ρ = 1,316 g cm<sup>-3</sup>, μ = 0,094 mm<sup>-1</sup>, F(000) = 472, tamaño del cristal: 0,6 x 0,24 x 0,08 mm<sup>3</sup>. Los datos del cristal se recogieron con un difractómetro poseedor de un detector de *Nonius KappaCCD*. Se recogieron un total de 12579 reflexiones (2,93 < θ < 25,02°), de las cuales 2115 fueron únicas (R(int) = 0,0535). Los datos cristalográficos (excluyendo los factores estructurales) han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge con el número suplementario de publicación CCDC-661976.

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>: C 68,01; H 7,08; N 3,17. Encontrado: C 67,67; H 7,08; N 2,94.

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup>• 464,2069. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub> + Na: 464,2049; m/z (int. rel.) 464 (M+Na, 38), 237 (100), 131 (66), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 35), 91 (25).

#### Compuesto 166:

Aceite incoloro; [α]<sub>D</sub> +14,7°; [α]<sub>578</sub> +15,4°; [α]<sub>546</sub> +18,6°; [α]<sub>436</sub> +42,8° (c 1,3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{max}$  (película) 1753 f (C=O), 1671 m, 1490 f, 729 m (arom.), 1238 m (C-N), 1151 m, 1112 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

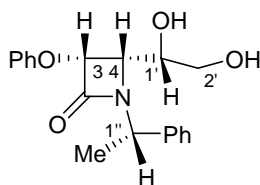
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,42-7,26 (m, 7H, Ph), 7,11 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ph), 7,02 (t,  $J = 7,2$  Hz, Ph), 5,15 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 5,04 (c,  $J_{1'', Me} = 7,2$  Hz, H-1''), 4,47-4,41 (m, H-2'), 3,99 (dd,  $J_{3'ec, 3'ax} = 10,4$  Hz,  $J_{3'ec, 2'} = 3,6$  Hz, H-3'<sub>ec</sub>), 3,66 (dd,  $J_{4,2'} = 9,2$  Hz,  $J_{4,3} = 5,2$  Hz, H-4), 3,59 (t,  $J_{3'ax, 2'} = J_{3'ax, 3'ec} = 10,8$  Hz, H-3'<sub>ax</sub>), 3,32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,05 (s,

3H, OCH<sub>3</sub>), 1,77 (d,  $J_{\text{Me}, 1''} = 7,1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,0 (CO), 157,5 (Ph), 140,0 (Ph), 129,6, 128,5, 127,4, 127,2, 122,5 (Ph), 115,9 (Ph), 101,0 y 99,9 (C-5' y C-6'), 79,3 (C-3), 71,5 (C-2'), 62,5 (C-3'), 59,2 (C-1''), 53,0 (C-4), 48,7 y 48,5 (2 OCH<sub>3</sub>), 19,3 (CH<sub>3</sub>), 17,1 (2 CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup> 464,2051. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub> + Na: 464,2049; m/z (int. rel.) 464 (M+Na, 21), 442 (M+H, 9), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 100).

### 1.15 (3R,4S,1'R,1''S)-1-(1''-Feniletíl)-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona (167)



**167**

La  $\beta$ -lactama **157** (106 mg, 0,241 mmol) se disolvió en TFA/H<sub>2</sub>O 9:1 (1,72 mL) y la disolución resultante se mantuvo agitándose a temperatura ambiente durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida y el aceite residual se cromatografió en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 1:2), aislándose **167** como un sólido blanco (56,2 mg, 71%), que se recristalizó de hexano-diclorometano; p.f. 109-110 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} +168,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +176,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +202,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +366,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} = +622,1^\circ$  ( $c$  0,42, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (película) 3435 m (OH), 1731 f (C=O), 1594 d, 1490 m, 745 m (arom.), 1227 m (C-N), 1128 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

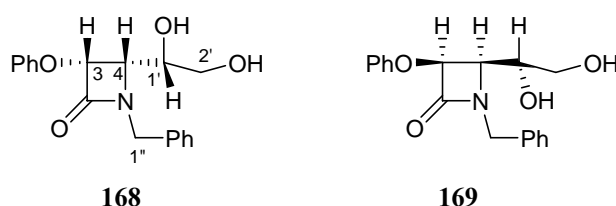
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,45 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ph), 7,40 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H, Ph), 7,32-7,28 (m, 3H, Ph), 7,11 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, Ph), 7,04 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, Ph), 5,23 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 4,82 (c,  $J_{1'', Me} = 7,2$  Hz, H-1''), 4,00-3,96 (m, H-1'), 3,87 (t,  $J_{4,1'} = J_{4,3} = 5,2$  Hz, H-4), 3,66 (dd,  $J_{2'a,2'b} = 11,2$  Hz,  $J_{1',2'a} = 3,6$  Hz, H-2'a), 3,57 (dd,  $J_{2'b,1'} = 6,4$  Hz,  $J_{2'a,2'b} = 11,2$  Hz, H-2'b), 2,39 (OH), 2,29 (OH), 1,78 (d,  $J_{Me, 1''} = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,2 (CO), 157,4 (Ph), 140,8 (Ph), 129,6, 128,8, 127,8, 127,0 (Ph), 122,6 (Ph), 115,8 (Ph), 79,5 (C-3), 71,2 (C-1'), 63,5 (C-2'), 59,5 (C-1''), 54,6 (C-4), 20,2 (CH<sub>3</sub>).

**RX:** Análisis de la estructura cristalina de C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>,  $M_r = 327,37$  g·mol<sup>-1</sup>, monoclinico, grupo espacial  $P2_1$ ,  $a = 14,7226$  (4) Å,  $b = 5,54180$  (10) Å,  $c = 21,0831$  (5) Å,  $\beta = 97,0000$  (10)°,  $V = 1707,34$  (7) Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho = 1,274$  g·cm<sup>-3</sup>,  $\mu = 0,089$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 696$ , tamaño del cristal: 0,45 x 0,30 x 0,20 mm<sup>3</sup>. Los datos del cristal se recogieron con un difractómetro poseedor de un detector de *Nonius KappaCCD*. Se recogieron un total de 6070 reflexiones ( $3,20 < \theta < 25,02^\circ$ ), de las cuales 6100 fueron únicas ( $R(int) = 0,0000$ ). Los datos cristalográficos (excluyendo los factores estructurales) han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge con el número suplementario de publicación CCDC-669934.

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup>• 350,1364. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> + Na: 350,1368;  $m/z$  (int. rel.) 350 (M+Na, 100), 327 (M-Na, 7), 173 (30), 153 (22), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 47).

**1.16 (3*R*,4*S*,1'*R*)-1-Bencil-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona (168) y  
(3*S*,4*R*,1'*R*)-1-bencil-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona (169)**



Una mezcla 2,4:1 de las  $\beta$ -lactamas **153** y **154** (179 mg, 0,420 mmol) se disolvió en TFA/H<sub>2</sub>O 9:1 (2,9 mL) y la disolución resultante se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida y el aceite residual cromatografió en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 1:4), aislándose la mezcla de  $\beta$ -lactamas del título **168** y **169** (64 mg, 64%), las cuales pudieron separarse por HPLC ( $t_R$ (**168**): 10 min,  $t_R$ (**169**): 11 min; hexano-acetato de etilo 20:80, 3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm).

**Compuesto 168:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D +86,2$ ;  $[\alpha]_{578} +90,2$ ;  $[\alpha]_{546} +103,6$ ;  $[\alpha]_{436} +185,3$ ;  $[\alpha]_{365} = +313,4^\circ$  ( $c$  0,56, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 27 °C)

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3430 f (OH), 1742 f (C=O), 1595 m, 1494 m, 754 m (arom.), 1235 m (C-N), 1128 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7,38-7,28 (m, 7H, Ph), 7,11 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, Ph), 7,04 (t,  $J = 7,2$  Hz, Ph), 5,23 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 4,85 (d,  $J_{1''a, 1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,39 (d,  $J_{1''a, 1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,14-4,11 (m, H-1'), 3,84 (t,  $J_{4,1'} = J_{4,3} = 5,2$  Hz, H-4), 3,73 (dd,  $J_{2'a, 2'b} = 11,2$  Hz,  $J_{1', 2'a} = 3,2$  Hz, H-2'<sub>a</sub>), 3,63 (dd,  $J_{2'b, 1'} = 6,0$  Hz,  $J_{2'a, 2'b} = 11,2$  Hz, H-2'<sub>b</sub>), 2,69 (OH), 2,19 (OH).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 166,2 (CO), 157,2 (Ph), 135,4 (Ph), 129,6, 128,8, 128,3, 127,9 (Ph), 122,7 (Ph), 115,7 (Ph), 80,3 (C-3), 71,2 (C-1'), 63,7 (C-2'), 57,9 (C-4),

45,7 (CH<sub>2</sub>Ph).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup>• 336,1205. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> + Na: 336,1212; m/z (int. rel.) 336 (M+Na, 51), 311 (M-2H, 17), 237 (100), 295 (M-OH, 12), 221 (M-H-CH<sub>2</sub>Ph, 23), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 42).

**Compuesto 169:**

Aceite incoloro; [α]<sub>D</sub> -78,8°; [α]<sub>578</sub> -83,4°; [α]<sub>546</sub> -95,1°; [α]<sub>436</sub> -168,3° (c 0,35, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 27 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3431 m (OH), 1746 f (C=O), 1596 m, 14940 m, 753 m (arom.), 1234 m (C-N), 1123 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

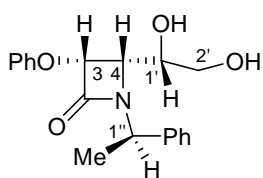
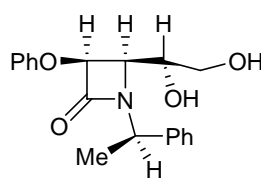
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,40-7,31 (m, 7H, Ph), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ph), 7,07 (t, *J* = 7,6 Hz, Ph), 5,32 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 4,8 Hz, H-3), 4,78 (d, *J*<sub>1''<sub>a</sub>, 1''<sub>b</sub></sub> = 14,8 Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,23 (d, *J*<sub>1''<sub>a</sub>, 1''<sub>b</sub></sub> = 14,8 Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,15-4,01 (m, H-1'), 3,91 (t, *J*<sub>4,1'</sub> = *J*<sub>4,3</sub> = 5,2 Hz, H-4), 3,80 (dd, *J*<sub>2'<sub>a</sub>, 2'<sub>b</sub></sub> = 10,8 Hz, *J*<sub>1', 2'<sub>a</sub></sub> = 2,8 Hz, H-2'<sub>a</sub>), 3,65 (dd, *J*<sub>2'<sub>b</sub>, 1'</sub> = 6,0 Hz, *J*<sub>2'<sub>a</sub>, 2'<sub>b</sub></sub> = 11,2 Hz, H-2'<sub>b</sub>), 2,709 (OH), 2,02 (OH).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 166,0 (CO), 157,0 (Ph), 135,0 (Ph), 129,8, 129,0, 128,3, 128,1 (Ph), 123,0 (Ph), 115,9 (Ph), 81,3 (C-3), 70,9 (C-1'), 64,0 (C-2'), 57,5 (C-4), 45,4 (CH<sub>2</sub>Ph).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup>• 336,1228. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> + Na: 336,1212; m/z (int. rel.) 336 (M+Na, 47), 311 (M-2H, 19), 295 (M-OH, 11), 237 (100), 221 (M-H-CH<sub>2</sub>Ph, 23), 173 (53), 153 (50), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 42).



**1.17 (3*R*,4*S*,1'*R*,1''*R*)-1-(1''-Feniletil)-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona (170) y (3*S*,4*R*,1'*R*,1''*R*)-1-(1''-feniletil)-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona (171)**

**170****171**

Una mezcla 2,0:1 de las  $\beta$ -lactamas **155** y **156** (100 mg, 0,23 mmol) se disolvió en una TFA/H<sub>2</sub>O 9:1 (1,6 mL) y la disolución resultante se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida y el aceite residual se cromatógrafió en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 2:3), aislándose las  $\beta$ -lactamas del título **170** y **171** (53 mg, 71%) diastereoméricamente puras.

**Compuesto 170:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D +108,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +112,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +129,3^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +231,1^\circ$  (*c* 0,9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 3436 f (OH), 1741 f (C=O), 1596 d, 1494 m, 756 m (arom.), 1236 f (C-N), 1023 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7,27-7,14 (m, 7H, Ph), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ph), 6,91 (t, *J* = 7,6 Hz, Ph), 5,04 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 5,2 Hz, H-3), 4,77 (c, *J*<sub>1'', Me</sub> = 7,2 Hz, H-1''), 3,91-3,90 (m, H-1'), 3,71 (t, *J*<sub>4,1'</sub> = *J*<sub>4,3</sub> = 5,2 Hz, H-4), 3,53 (dd, *J*<sub>2'a,2'b</sub> = 11,6 Hz, *J*<sub>1',2'a</sub> = 4,0 Hz, H-2'a), 3,45 (dd, *J*<sub>2'b,1'</sub> = 6,4 Hz, *J*<sub>2'a,2'b</sub> = 11,2 Hz, H-2'b), 1,71 (d, *J*<sub>1'', Me</sub> = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 166,4 (CO, lactama), 157,3 (Ph), 141,3 (Ph), 129,6,

128,9, 127,9, 126,7, 122,3, 115,8 (Ph), 79,5 (C-3), 71,4 (C-1'), 63,6 (C-2'), 57,7 (C-1''), 54,6 (C-4), 19,2 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup> 350,1350. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> + Na: 350,1368; m/z (int. rel.) 350 (M+Na, 100), 327 (M-Na, 10), 173 (45), 153 (32), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 47).

**Compuesto 171:**

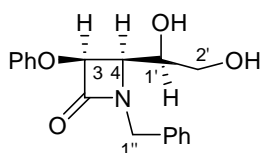
Aceite incoloro; [α]<sub>D</sub> -166,0°; [α]<sub>578</sub> -173,4°; [α]<sub>546</sub> -198,2°; [α]<sub>436</sub> -354,6° (c 0,5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 3431 f (OH), 1743 f (C=O), 1598 d, 1494 m, 756 m (arom.), 1236 f (C-N), 1027 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,29-7,14 (m, 7H, Ph), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ph), 6,93 (t, *J* = 7,2 Hz, Ph), 5,14 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 5,2 Hz, H-3), 4,73 (c, *J*<sub>1'',Me</sub> = 7,2 Hz, H-1''), 3,84 (sa, H-1'), 3,79 (t, *J*<sub>4,1'</sub> = *J*<sub>4,3</sub> = 4,8 Hz, H-4), 3,54 (dd, *J*<sub>2'a,2'b</sub> = 11,6 Hz, *J*<sub>1',2'a</sub> = 3,6 Hz, H-2'a), 3,45 (dd, *J*<sub>2'b,1'</sub> = 6,8 Hz, *J*<sub>2'a,2'b</sub> = 11,6 Hz, H-2'b), 1,63 (d, *J*<sub>1'',Me</sub> = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 165,7 (CO, lactama), 157,0 (Ph), 140,1 (Ph), 129,7, 128,9, 127,9, 126,9, 123,0, 116,0 (Ph), 80,7 (C-3), 71,4 (C-1'), 63,8 (C-2'), 58,3 (C-1''), 53,8 (C-4), 19,8 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup> 350,1369. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> + Na: 350,1368; m/z (int. rel.) 350 (M+Na, 100), 327 (M-Na, 8), 173 (47), 153 (36), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 45).

**1.18 (3*S*,4*R*,1'*S*)-1-Bencil-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxi-etil)-azetidín-2-ona (172)****172**

La  $\beta$ -lactama **161** (47 mg, 0,11 mmol) se disolvió en TFA/H<sub>2</sub>O 9:1 (0,76 mL) y la disolución resultante se mantuvo agitándose a temperatura ambiente durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida y el aceite residual se cromatografió en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 1:6), aislándose **172** (32 mg, 93%) como un aceite incoloro.  $[\alpha]_D -87,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -91,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -104,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -186,1^\circ$ ; (*c* 0,57, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 27 °C).

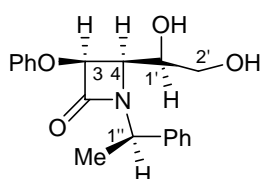
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3430 f (OH), 1742 f (C=O), 1595 m, 1494 m, 754 m (arom.), 1235 m (C-N), 1128 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7,39-7,27 (m, 7H, Ph), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ph), 7,04 (t, *J* = 7,2 Hz, Ph), 5,24 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 4,8 Hz, H-3), 4,84 (d, *J*<sub>1'',a,1''b</sub> = 14,8 Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,39 (d, *J*<sub>1'',a,1''b</sub> = 14,8 Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,14-4,11 (m, H-1'), 3,84 (t, *J*<sub>4,1'</sub> = *J*<sub>4,3</sub> = 5,2 Hz, H-4), 3,73 (dd, *J*<sub>2'a,2'b</sub> = 10,8 Hz, *J*<sub>1',2'a</sub> = 2,8 Hz, H-2'<sub>a</sub>), 3,63 (dd, *J*<sub>2'b,1'</sub> = 6,0 Hz, *J*<sub>2'a,2'b</sub> = 11,2 Hz, H-2'<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 166,2 (CO), 157,2 (Ph), 135,4 (Ph), 129,6, 128,8, 128,3, 127,9 (Ph), 122,7 (Ph), 115,7 (Ph), 80,3 (C-3), 71,2 (C-1'), 63,7 (C-2'), 57,9 (C-4), 45,7 (CH<sub>2</sub>Ph).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup>• 336,120160. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> + Na: 336,121178. *m/z* (int. rel.) 336 (M+Na, 16), 221 (M-H-CH<sub>2</sub>Ph, 18), 147 (36), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 17), 73 (100).

**1.19 (3*S*,4*R*,1'*S*,1''*R*)-1-(1''-Feniletil)-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona (173)**



**173**

La  $\beta$ -lactama **163** (0,073 mg, 0,165 mmol) se disolvió en TFA/H<sub>2</sub>O 9:1 (1,18 mL) y la disolución resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida y el aceite residual se cromatografió en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 1:2), aislándose **173** como un sólido blanco (33 mg, 61%), que se recristalizó de hexano-diclorometano; p.f 107-108 °C;  $[\alpha]_D -119,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -124,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -142,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -257,3^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} = -434,9^\circ$  (*c* 0,53, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 3386 m (OH), 1731 f (C=O), 1589 d, 1495 m y 756 m (arom.), 1238 m (C-N), 1024 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

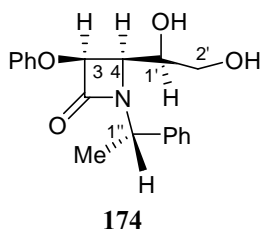
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ph), 7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ph), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H, Ph), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ph), 7,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ph), 5,23 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 5,2 Hz, H-3), 4,82 (c, *J*<sub>1'', Me</sub> = 7,2 Hz, H-1''), 4,00-3,95 (m, H-1'), 3,87 (t, *J*<sub>4,1'</sub> = *J*<sub>4,3</sub> = 5,2 Hz, H-4), 3,66 (dd, *J*<sub>2'a,2'b</sub> = 11,2 Hz, *J*<sub>1',2'a</sub> = 3,6 Hz, H-2'a), 3,57 (dd, *J*<sub>2'b,1'</sub> = 6,4 Hz, *J*<sub>2'a,2'b</sub> = 11,2 Hz, H-2'b), 1,78 (d, *J*<sub>Me,1''</sub> = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 166,2 (CO), 157,4 (Ph), 140,9 (Ph), 129,7, 128,9, 127,8, 127,0 (Ph), 122,7 (Ph), 115,9 (Ph), 79,5 (C-3), 71,2 (C-1'), 63,6 (C-2'), 59,5 (C-1''), 54,7 (C-4), 20,3 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup>• 350,1358. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> + Na: 350,1368; m/z (int. rel.) 350 (M+Na, 25), 327 (M-Na, 16), 237 (100), 173 (46), 153 (41),

105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 10).

**1.20 (3*S*,4*R*,1'*S*,1''*S*)-1-(1''-Feniletil)-3-fenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona (174)**



La  $\beta$ -lactama **165** (43 mg, 0,096 mmol) se disolvió en TFA/H<sub>2</sub>O 9:1 (0,69 mL) y la disolución resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporó la disolución a presión reducida y el aceite residual cromatografió en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 1:2), aislándose **174** como un aceite incoloro (28,3 mg, 90%);  $[\alpha]_D$  -112,3°;  $[\alpha]_{578}$  -116,5°;  $[\alpha]_{546}$  -133,8°;  $[\alpha]_{436}$  -238,9°; (*c* 0,34, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 27 °C).

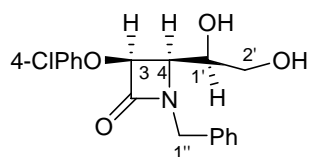
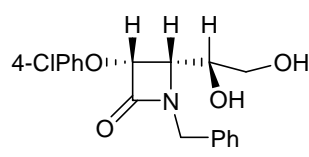
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película) 3436 f (OH), 1741 f (C=O), 1596 d, 1494 m, 756 m (arom.), 1236 f (C-N), 1023 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7,27-7,14 (m, 7H, Ph), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ph), 6,91 (t, *J* = 7,6 Hz, Ph), 5,04 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 5,2 Hz, H-3), 4,77 (c, *J*<sub>1'', Me</sub> = 7,2 Hz, H-1''), 3,91-3,87 (m, H-1'), 3,70 (t, *J*<sub>4,1'</sub> = *J*<sub>4,3</sub> = 5,2 Hz, H-4), 3,52 (dd, *J*<sub>2'a,2'b</sub> = 11,6 Hz, *J*<sub>1',2'a</sub> = 4,0 Hz, H-2'a), 3,45 (dd, *J*<sub>2'b,1'</sub> = 6,4 Hz, *J*<sub>2'a,2'b</sub> = 11,2 Hz, H-2'b), 1,70 (d, *J*<sub>Me,1''</sub> = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 166,4 (CO, lactama), 157,3 (Ph), 141,3 (Ph), 129,6, 128,9, 127,9, 126,7, 122,3, 115,8 (Ph), 79,5 (C-3), 71,4 (C-1'), 63,6 (C-2'), 57,7 (C-1''), 54,6 (C-4), 19,2 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (FAB):** Encontrado: (M+Na)<sup>+</sup> 350,136538. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> + Na: 336,121178; m/z (int. rel.) 350 (M+Na, 30), 327 (M-Na, 27), 243 (45), 173 (100), 153 (94), 105 (CHCH<sub>3</sub>Ph, 23), 91 (69).

**1.21 (3*S*,4*R*,1'*S*)-1-Bencil-3-*p*-clorofenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona (175) y (3*R*,4*R*,1'*S*)-1-bencil-3-*p*-clorofenoxi-4-(1',2'-dihidroxietyl)-azetidín-2-ona (176)**

**175****176**

Una mezcla 3,0:1 de las  $\beta$ -lactamas **159** y **160** (201 mg, 0,436 mmol) se disolvió en TFA/H<sub>2</sub>O 9:1 (3 mL) y la disolución resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida y el aceite residual se cromatógrafió en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 1:6), aislándose una mezcla de  $\beta$ -lactamas del título **175** y **176** (137,8 mg, 81%), las cuales pudieron separarse por HPLC ( $t_R$ (**175**): 9,5 min,  $t_R$ (**176**): 10,4 min; hexano-acetato de etilo 20:80, 3 mL/min,  $\lambda = 270$  nm).

**Compuesto 175:**

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D -88,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -92,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -105,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -189,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -322,9^\circ$  ( $c$  0,42, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3415 m (OH), 1742 f (C=O), 1596 d, 1489 m, 823 m (arom.), 1239 m (C-N), 1089 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,38-7,26 (m, 7H, Ph), 7,08 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, Ph), 5,17 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 4,81 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,41 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,13-4,09 (m, H-1'), 3,84 (t,  $J_{4,1'} = J_{4,3} = 5,2$  Hz, H-4), 3,74 (dd,  $J_{2'a,2'b} = 11,2$  Hz,  $J_{1',2'a} = 3,6$  Hz, H-2'<sub>a</sub>), 3,63 (dd,  $J_{2'a,2'b} = 11,2$  Hz,  $J_{1',2'b} = 6,4$  Hz, H-2'<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 165,9 (CO), 155,9 (Ph), 135,5 (Ph), 129,6, 129,0, 128,4, 127,9 (Ph), 117,3 (Ph), 80,6 (C-3), 71,3 (C-1'), 63,8 (C-2'), 57,9 (C-4), 45,9 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 348,0997. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>Cl + H: 348,1002; m/z (int. rel.) 348 (M+1, 55), 320 (67), 192 (100), 183 (82), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 89).

#### Compuesto 176:

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D +82,1$ ;  $[\alpha]_{578} +86,0$ ;  $[\alpha]_{546} +98,7$ ;  $[\alpha]_{436} +177,0$ ;  $[\alpha]_{546} +299,6$  (*c* 0,53, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (película): 3415 m (OH), 1745 f (C=O), 1596 d, 1489 m, 825 m (arom.), 1239 m (C-N), 1090 m (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,40-7,27 (m, 7H, Ph), 7,11 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, Ph), 5,25 (d,  $J_{3,4} = 5,2$  Hz, H-3), 4,77 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 4,22 (d,  $J_{1''a,1''b} = 14,8$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 4,09-4,05 (m, H-1'), 3,92 (t,  $J_{4,1'} = J_{4,3} = 5,2$  Hz, H-4), 3,81 (dd,  $J_{2'a,1'} = 3,1$  Hz,  $J_{2'a,2'b} = 11,6$  Hz, H-2'<sub>a</sub>), 3,65 (dd,  $J_{2'b,1'} = 6,4$  Hz,  $J_{2'a,2'b} = 11,6$  Hz, H-2'<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 165,8 (CO), 155,6 (Ph), 134,9 (Ph), 129,6, 129,0, 128,3, 128,2 (Ph), 117,4 (Ph), 81,4 (C-3), 70,8 (C-1'), 63,9 (C-2'), 57,4 (C-4), 45,5 (C-1'').

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup>• 348,0997. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>Cl + H: 348,1002; m/z (int. rel.) 348 (M+1, 26), 320 (66), 183 (100), 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 95).

## B.2 O-TMS cianhidrinas derivadas de BDA-gliceraldehídos

### 2.1 Síntesis de O-TMS cianhidrinas sin catalizar

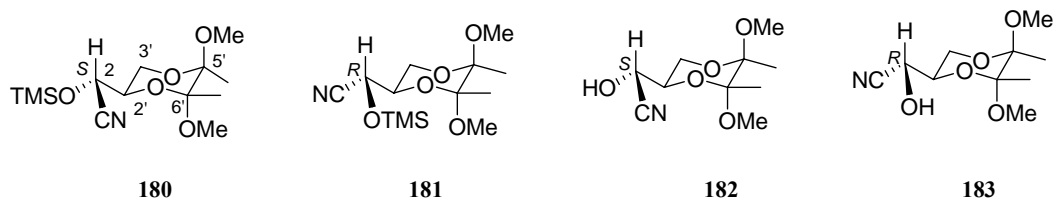
#### *Procedimiento general*

A una disolución del aldehído **140** ó **141** (0,182 mmol), en diclorometano anhidro recién destilado (0,4 mL), bajo atmósfera argón y a la temperatura que se especifica en cada caso, se añadió con agitación TMSCN (0,182 mmol). Tras la desaparición del producto de partida ( $R_F$  0,43, hexano-acetato de etilo 1:1, revelador  $KMnO_4$ ) y su completa transformación en un nuevo producto de  $R_F$  0,7, se añadió agua destilada (1,5 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 2 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a vacío, obteniéndose una mezcla de las cianhidrinas O-TMS protegidas y/o sus correspondientes alcoholes, que se resolvió por cromatografía en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 10:1).

#### 2.1.1 Cianosililación no catalizada de (2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído (140): Síntesis de (2*S*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo (180), (2*R*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo (181), (2*S*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo (182) y (2*R*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo (183)

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.2.1 (pag. 320).





Exp.	Base <sup>a</sup> (eq.)	T (°C)	t (min)	<b>180</b> <sup>b</sup>	<b>182</b> <sup>b</sup>	<b>181</b> <sup>b</sup>	<b>183</b> <sup>b</sup>	Prop. diast. <sup>b</sup> ( <b>180+182</b> )/( <b>181+183</b> )	Rto (%) <sup>c</sup>
1	-	0	1	65	-	34	-	1,9:1	89
2	-	0	5	66	-	34	-	1,9:1	70
3	-	-13	5	45	12	25	18	2,3:1	82
4	-	0	15	28	26	29	16	1,2:1	89
5	1	0	5	55	-	45	-	1,3:1	74
6	1	0-ta <sup>d</sup>	90	60	-	40	-	1,5:1	62
7	0,1	0-ta <sup>d</sup>	90	57	-	43	-	1,3:1	82

<sup>a</sup> 2,6-Di-*t*-butilpiridina<sup>b</sup> Distribución de los productos determinada por <sup>1</sup>H-RMN<sup>c</sup> Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna<sup>d</sup> Adición a 0 °C y después se deja alcanzar ta**Compuesto 180:**

Aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,31 (d,  $J_{2,2'} = 8,8$  Hz, H-2), 4,09 (m, H-2'), 3,64 (dd,  $J_{3'_{ec},2'} = 2,8$  Hz,  $J_{3'_{ec},3'_{ax}} = 11,2$  Hz, H-3'\_{ec}), 3,53 (t,  $J_{3'_{ax},2'} = 10,8$  Hz,  $J_{3'_{ec},3'_{ax}} = 10,8$  Hz, H-3'\_{ax}), 3,34 y 3,37 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O), 1,32 y 1,30 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0,21 (s, 9H, TMS).

<sup>13</sup>C-RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 118,3 (CN), 99,5 y 98,3 (C-5' y C-6'), 67,9 (C-2), 62,7 (C-2'), 60,7 (C-3'), 48,2 y 48,1 (2 CH<sub>3</sub>O), 17,5 y 17,4 (2 CH<sub>3</sub>), -0,46 (TMS).

**Compuesto 181:** (datos obtenidos a partir de una mezcla enriquecida en **181** por c.c.)

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,44 (d,  $J_{2,2'}$  = 5,2 Hz, H-2), 4,01-3,96 (m, H-2'), 3,77 (t,  $J_{3'ax,3'ec}$  = 11,2 Hz,  $J_{3'ax,2'}$  = 10,4 Hz, H-3'ax), 3,62 (dd,  $J_{3'ec,2'}$  = 3,6 Hz,  $J_{3'ec,3'ax}$  = 11,2 Hz, H-3'ax), 3,32 y 3,27 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O), 1,30 y 1,27 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0,20 (s, 9H, TMS).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 117,2 (CN), 99,5 y 98,3 (C-5' y C-6'), 68,2 (C-2), 62,6 (C-2'), 59,2 (C-3'), 48,0, 47,9 (2 CH<sub>3</sub>O), 17,5, 17,4 (2 CH<sub>3</sub>), -0,52 (TMS).

**Compuesto 182:**

Sólido blanco (recristalización hexano-diclorometano), p.f. 102-103 °C;  $[\alpha]_D$  -129,8°;  $[\alpha]_{578}$  -135,4°;  $[\alpha]_{546}$  -153,8°;  $[\alpha]_{436}$  -255,4°;  $[\alpha]_{365}$  -385,5° (c 0,76, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22 °C)

**IR:**  $\tilde{\nu}_{max}$  (película) 3364 m (OH), 2314 m (C-N), 1117 f, (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,45 (d,  $J_{2,2'}$  = 5,6 Hz,  $J_{2,OH}$  = 5,2 Hz, H-2), 4,14 (m,  $J_{2',3'ec}$  = 3,2 Hz,  $J_{2',3'ax}$  = 11,2 Hz,  $J_{2',2}$  = 6,2 Hz, H-2'), 3,76 (t,  $J_{3'ax,3'ec}$  =  $J_{3'ax,2'}$  = 11,2 Hz, H-3'ax), 3,66 (dd,  $J_{3'ec,2'}$  = 3,2 Hz,  $J_{3'ax,3'ec}$  = 10,8 Hz, H-3'ec), 3,32 y 3,28 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O), 1,33 y 1,31 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 117,4 (CN), 98,8 y 98,3 (C-5' y C-6'), 67,5 (C-2), 61,9 (C-2'), 59,6 (C-3'), 48,3 y 48,2 (2 CH<sub>3</sub>O), 17,5 y 17,4 (2 CH<sub>3</sub>).

**RX:** Análisis de la estructura cristalina de C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>, M<sub>r</sub> = 231,25 g·mol<sup>-1</sup>, monoclinico, grupo espacial *P2<sub>1</sub>*, a = 7,9488 (6) Å, b = 8,7611 (7) Å, c = 8,5930 (5) Å, β = 104,677 (6)°, V = 578,95 (7) Å<sup>3</sup>, Z = 2, ρ = 1,327 g·cm<sup>-3</sup>, μ = 0,106 mm<sup>-1</sup>, F(000) = 248, tamaño del cristal: 0,6 x 0,3 x 0,19 mm<sup>3</sup>. Los datos del cristal se recogieron con un difractómetro poseedor de un detector de *Nonius KappaCCD*. Se recogieron un total de 7228 reflexiones (3,89 < θ < 27,48°), de las cuales 1412 fueron únicas (R(int) = 0,0259). Los datos cristalográficos (excluyendo los factores estructurales) han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge con el número de registro CCDC-278419.

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> 232,1182. Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S + H: 232,1185; m/z (int. rel.) 232 (M+H, 3), 200 (M-OMe, 58), 168 (M+1-2OMe, 100).

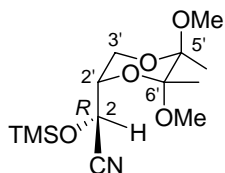
**Compuesto 183:** (datos obtenidos a partir de una mezcla enriquecida en **183** por c.c.)

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,37 (d,  $J_{2,2'}$  = 2,8 Hz, H-2), 4,14 (m, H-2'), 3,85 (t,  $J_{3'_{ax},3'_{ec}}$  = 11,6 Hz,  $J_{3'_{ax},2'}$  = 11,4 Hz, H-3'\_{ax}), 3,51 (dd,  $J_{3'_{ec},2'}$  = 2,8 Hz,  $J_{3'_{ax},3'_{ec}}$  = 10,8 Hz, H-3'\_{ec}), 3,35, 3,27 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O), 1,35, 1,30 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

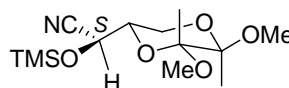
<sup>13</sup>C-RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 117,8 (CN), 100,2 y 98,3 (C-5' y C-6'), 68,2 (C-2), 61,6 (C-2'), 58,8 (C-3'), 48,6, 48,4 (2 CH<sub>3</sub>O), 17,7, 17,6 (2 CH<sub>3</sub>).

### 2.1.2 Cianosililación no catalizada de (2*S*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído (141): Síntesis de (2*R*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo (184) y (2*S*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo (185)

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.2.1 (pag. 320).



184



185

Exp.	T (°C)	t (min)	<b>184</b> <sup>a</sup>	<b>185</b> <sup>a</sup>	Prop. diast. <sup>a</sup> <b>185/184</b>	% Conversión
1	-13	5	-	-	-	<0,5
2	0	15	30	70	2,4:1	12

<sup>a</sup> Determinado a partir del crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN

**Compuesto 184:** (datos obtenidos a partir de una mezcla enriquecida en **184** por c.c.)

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5,05 (d,  $J_{2,2'} = 9,2$  Hz, H-2), 3,98 (m,  $J_{2',3'ax} = 2,8$  Hz,  $J_{2',2} = 9,2$  Hz,  $J_{2',3'ec} = 1,2$  Hz H-2'), 3,93 (dd,  $J_{3'ax,2'} = 4,2$  Hz,  $J_{3'ax,3'ec} = 11,6$  Hz, H-3'ax), 3,60 (dd,  $J_{3'ec,2'} = 0,8$  Hz,  $J_{3'ec,3'ax} = 12,4$  Hz, H-3'ec), 3,39 y 3,26 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O), 1,33 y 1,26 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0,23 (s, 9H, TMS).

<sup>13</sup>C-RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 120,2 (CN), 100,0 y 98,9 (C-5' y C-6'), 71,3 (C-2), 63,4 (C-2'), 60,7 (C-3'), 49,2, 48,2 (2 CH<sub>3</sub>O), 18,1, 17,7 (2 CH<sub>3</sub>), -0,43 (TMS).

**Compuesto 185** (datos obtenidos a partir de una mezcla enriquecida en **185** por c.c.):

<sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,70 (d,  $J_{2,2'} = 6,0$  Hz, H-2), 4,17-4,13 (m,  $J_{2',3'ec} = 3,2$  Hz,  $J_{2',2} = 5,2$  Hz,  $J_{2',3'ax} = 8,8$  Hz H-2'), 4,14 (dd,  $J_{3'ax,2'} = 8,8$  Hz,  $J_{3'ax,3'ec} = 18,8$  Hz, H-3'ax), 3,92 (m,  $J_{3'ec,2'} = 3,6$  Hz,  $J_{3'ec,3'ax} = 14$  Hz, H-3'ec), 3,37 y 3,31 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O), 1,34 y 1,32 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0,21 (s, 9H, TMS).

<sup>13</sup>C-RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 118,1 (CN), 100,7 y 99,3 (C-5' y C-6'), 71,0 (C-2), 61,2 (C-2'), 56,1 (C-3'), 50,6, 48,0 (2 CH<sub>3</sub>O), 18,4, 18,2 (2 CH<sub>3</sub>), -0,34 (TMS).

## 2.2 Síntesis catalizada de *O*-TMS cianhidrinas

### *Procedimiento general de catálisis con MePPh<sub>3</sub>I*

A una disolución de MePPh<sub>3</sub>I (0,0542 mmol) en diclorometano anhidro recién destilado (0,7 mL), a temperatura ambiente (28 °C) y bajo atmósfera argón, se añadió con agitación el aldehído **140** ó **141** (0,542 mmol) disuelto en diclorometano seco (0,7 mL), seguido de TMSCN (0,07 mL, 0,542 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente hasta observarse la desaparición del producto de partida ( $R_F$  0,43, hexano-acetato de etilo 1:1, revelador KMnO<sub>4</sub>) y su completa transformación en un nuevo producto de  $R_F$  0,7. Se añadió entonces agua destilada (4 mL), la mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 3 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico anhidro. La evaporación del disolvente condujo a un aceite que resultó ser una mezcla de las cianhidrinas protegidas y/o sus correspondientes alcoholes, que se resolvió por cromatografía en columna (sílica gel, acetato de etilo-hexano 1:10).

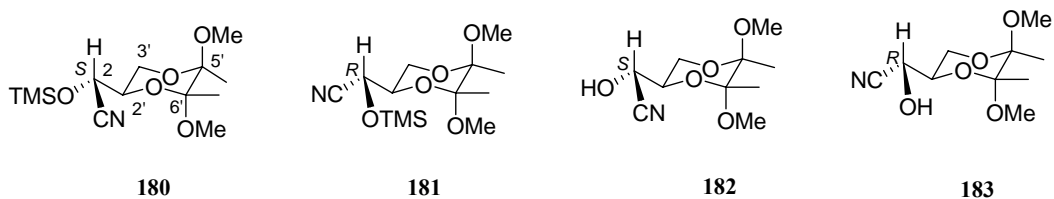
### *Procedimiento general de catálisis con Bu<sub>4</sub>NCN*

A una disolución del aldehído **140** ó **141** (0,554 mmol) en diclorometano anhidro recién destilado (0,8 mL), a 0 °C y bajo atmósfera argón, se añadió con agitación TMSCN (0,07 mL, 0,554 mmol), seguido de Bu<sub>4</sub>NCN (15,5 mg, 0,055 mmol) disuelto en diclorometano seco (0,8 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C hasta observarse la desaparición del producto de partida ( $R_F$  0,43, hexano-acetato de etilo 1:1, revelador KMnO<sub>4</sub>) y la aparición de dos nuevas manchas cromatográficas de  $R_F$  0,5 y 0,7 respectivamente. Entonces se añadió NaHCO<sub>3</sub> sat. (5 mL), la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico anhidro. La evaporación del disolvente condujo a un aceite incoloro, que resultó ser una mezcla de las cianhidrinas protegidas y/o sus correspondientes alcoholes, que se

resolvió por cromatografía en columna (sílica gel, acetato de etilo-hexano 1:10).

**2.2.1 Cianosililación catalizada de (2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído (140): Síntesis de (2*S*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo (180), (2*R*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo (181), (2*S*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo (182) y (2*R*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo (183)**

Las reacciones se llevaron a cabo de acuerdo con los Procedimientos Generales descritos en el apartado B.2.2 usando MePPh<sub>3</sub>I o Bu<sub>4</sub>NCN como catalizador (pag. 325).

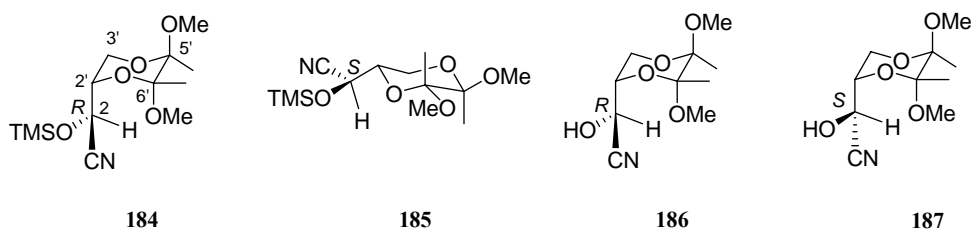


Exp.	Catalizador	T (°C)	t (min)	180	182	181	183	Prop. diaster. (180+182) / (181+183)	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	MePPh <sub>3</sub> I	28	10	71	-	29	-	2,5:1	68
2	MePPh <sub>3</sub> I	8	45	72	-	28	-	2,5:1	92
3	MePPh <sub>3</sub> I	0	15	72	-	28	-	2,5:1	84
4	Bu <sub>4</sub> NCN	0	15	20	27	11	42	1:1	96
5	Bu <sub>4</sub> NCN	0	30	26	22	18	33	1:1	88

<sup>a</sup> Rendimiento total tras purificación por cromatografía en columna hexano-acetato de etilo 10:1.

**2.2.2 Cianosililación catalizada de (2*S*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-  
-2-carbaldehído (141): Síntesis de (2*R*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimeto-  
xi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo (184), (2*S*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-  
-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetoni-  
trilo (185) y (2*R*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ci-  
clohexil]-hidroxiacetonitrilo (186) y (2*S*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dime-  
toxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo (187)**

Las reacciones se llevaron a cabo de acuerdo con los Procedimientos Generales descritos en el apartado B.2.2 usando MePPh<sub>3</sub>I o Bu<sub>4</sub>NCN como catalizador (pag. 325).



Exp.	Catalizador	T(°C)	t (min)	184	186	185	187	Prop. diast. (184+186)/(185+187)	Rto. (%)
1	MePPh <sub>3</sub> I	0	15	29	15	38	18	1:1,3	22 <sup>a</sup>
2	MePPh <sub>3</sub> I	20	180	43	-	57	-	1:1,3	81
3	Bu <sub>4</sub> NCN	0	10	54	15	26	5	2,2:1	68
4	Bu <sub>4</sub> NCN	0	15	70,4	9,2	17	3,3	4:1	71
5	Bu <sub>4</sub> NCN	0	30	45	3	48	4	1:1,1	82
6	Bu <sub>4</sub> NCN	0	40	49,5	6	40	4,5	1,24:1	73

<sup>a</sup> % conversión.

**Compuesto 186:**

Sólido blanco (recristalización hexano-diclorometano), p.f. 101-102 °C.  $[\alpha]_D -136,1^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -141,7^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -160,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -268,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -408,8^\circ$  (*c* 0,5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR) 3408 (OH), 2350 (CN), 1104 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 5,05 (d,  $J_{2,2'} = 6,4$  Hz,  $J_{2,\text{OH}} = 4,8$  Hz H-2), 3,85-3,81 (m, H-2'), 4,03 (dd,  $J_{3',\text{ax},2'} = 4,0$  Hz,  $J_{3',\text{ax},3'\text{ec}} = 11,6$  Hz, H-3'ax), 3,88 (OH), 3,84 (dd,  $J_{3'\text{ec},2'} = 0,8$  Hz, H-3'ec), 3,42 y 3,30 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O) 1,36 y 1,32 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 119,2 (CN), 99,3 y 98,8 (C-5' y C-6'), 70,8 (C-2), 62,9 (C-2'), 56,4 (C-3'), 50,4, 48,4 (2 CH<sub>3</sub>O), 18,1, 17,7 (2 CH<sub>3</sub>).

**RX:** Análisis de la estructura cristalina de C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>,  $M_r = 231,25$  g mol<sup>-1</sup>, ortorrómbico, grupo espacial *P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>*, *a* = 7,69800 (10) Å, *b* = 8,7985 (2) Å, *c* = 16,7770 (4) Å, *V* = 1136,32 (4) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4,  $\rho = 1,352$  g cm<sup>-3</sup>,  $\mu = 0,108$  mm<sup>-1</sup>, *F*(000) = 496, tamaño del cristal: 0,4 x 0,4 x 0,2 mm<sup>3</sup>. Los datos del cristal se recogieron con un difractómetro poseedor de un detector de *Nonius KappaCCD*. Se recogieron un total de 10702 reflexiones ( $3,52 < \theta < 27,48^\circ$ ), de las cuales 1509 fueron únicas (*R*(int) = 0,0341). Los datos cristalográficos (excluyendo los factores estructurales) han sido depositados en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge con el número suplementario de publicación CCDC-614962.

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> 232,118295. Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> + H: 232,118498; *m/z* (int. rel.) 232 (M+1, 46), 200 (M-OMe, 100), 168 (M+1-2OMe, 96).

**Compuesto 187:** (datos obtenidos a partir de una mezcla enriquecida en 187 por c.c.)

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 5,31 ( $J_{2,\text{OH}} = 5,2$  Hz, OH), 4,55 (dd,  $J_{2,2'} = 4,4$  Hz,  $J_{2,\text{OH}} = 9,6$  Hz H-2), 3,92 (t,  $J_{2',3'\text{ax}} = 5,2$  Hz,  $J_{2,2'} = 4,4$  Hz, H-2'), 4,09 (dd,  $J_{2',3'\text{ax}} = 5,2$  Hz,  $J_{3'\text{ax},3'\text{ec}} = 12,4$  Hz, H-3'ax), 3,67 (dd,  $J_{3'\text{ec},2'} \sim 0$  Hz,  $J_{3'\text{ax},3'\text{ec}} = 12,4$  Hz H-3'ec), 3,52 y 3,27 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O), 1,41 y 1,39 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).



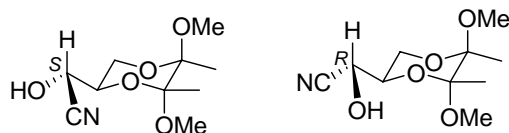
$^{13}\text{C}$ -RMN: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 118,0 (CN), 98,5 y 98,2 (C-5' y C-6'), 69,8 (C-2), 65,3 (C-2'), 57,7 (C-3'), 50,5, 48,3 (2  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 18,1, 17,9 (2  $\text{CH}_3$ ).

### 2.3 Desprotección de *O*-TMS cianhidrinas

#### *Procedimiento general*

A una disolución de la mezcla de *O*-TMS cianhidrinas (0,158 mmol) previamente sintetizadas, en diclorometano, se añadió sílica gel (~ 200 mg) y dos o tres gotas de metanol. La mezcla se mantuvo agitando a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa (c.c.f. hexano-acetato de etilo 1:1). Entonces se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío, dando como resultado la correspondiente mezcla de cianhidrinas desprotegidas, que se resolvió por cromatografía en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 2:1).

**2.3.1 Desprotección de (2*S*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo (180) y (2*R*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo (181): Síntesis de (2*S*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo (182) y (2*R*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo (183)**

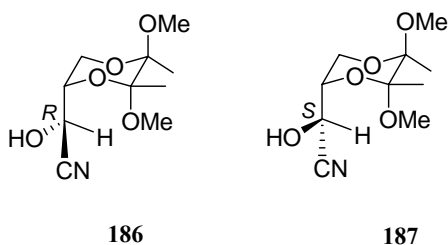


182

183

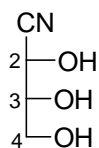
La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.2.3 (pag. 329). 15 h, 82%. Para caracterización estructural de **182** y **183**, ver apdo. 2.1.1.

**2.3.2 Desprotección de (2*R*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo (184) y (2*S*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-trimetilsililoxiacetonitrilo (185): Síntesis de (2*R*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo (186) y (2*S*,2'*S*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo (187)**



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.2.3 (pag. 329). 3 días, rto. cuant. Para caracterización estructural de **186** y **187**, ver apdo. 2.2.2

#### 2.4 Desprotección del auxiliar quiral de (2*S*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-[(5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-hidroxiacetonitrilo (**182**). Síntesis de D-eritronitrilo (**192**)

**192**

La cianhidrina **182** (101,3 mg, 0,432 mmol) se disolvió en una mezcla TFA/H<sub>2</sub>O 9:1 (3 mL) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida y el aceite residual se cromatografió en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 1: 4), obteniéndose **192** (33,6 mg, 68%) como un aceite incoloro; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +0,6°; [ $\alpha$ ]<sub>578</sub> +1,2°; [ $\alpha$ ]<sub>546</sub> +1,4°; [ $\alpha$ ]<sub>436</sub> +2,4°; (*c* 0,5, MeOH, 20 °C).

**IR:** (ATR)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  3360 (OH), 2246 (CN) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  6,43 (d,  $J_{\text{OH},2} = 7,2$  Hz, OH), 5,48 (d,  $J_{\text{OH},3} = 6,0$  Hz, OH), 4,76 (t,  $J_{\text{OH},4a} = J_{\text{OH},4b} = 5,6$  Hz, OH), 4,42 (t,  $J_{2,3} = J_{2,\text{OH}} = 6,0$  Hz, H-2), 3,57 (q,  $J_{3,\text{OH}} = J_{3,2} = 5,6$  Hz,  $J_{3,4a} = 10,8$  Hz, H-3), 3,43-3,38 (m, 2H, H-4).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  120,3 (CN), 72,5 (C-2), 62,5 (C-3), 61,7 (C-4).

**EMAR (IQ):** Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> 118,049570. Calculado para C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub> + H: 118,050418; m/z (int. rel.) 118 (M+1, 3), 91 (M-HCN, 53), 73 (M-HCN-H<sub>2</sub>O, 15), 61 (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 100).

### B.3 Condensación aldólica de BDA-gliceraldehídos

#### 3.1 Condensación aldólica de BDA-gliceraldehídos: Síntesis de (1*R*,2'*R*,5'*R*,6'*R*,2''*R*,5''*R*,6''*R*)-[(2'-formil-5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-[(5'',6''-dimetil-5'',6''-dimetoxi)-1'',4''-dioxo-2''-ciclohexil]-carbinol (**200**) y (1*S*,2'*R*,5'*R*,6'*R*,2''*R*,5''*R*,6''*R*)-[(2'-formil-5',6'-dimetil-5',6'-dimetoxi)-1',4'-dioxo-2'-ciclohexil]-[(5'',6''-dimetil-5'',6''-dimetoxi)-1'',4''-dioxo-2''-ciclohexil]-carbinol (**201**)

##### *Procedimiento general de la condensación aldólica catalizada por Bu<sub>4</sub>NCN*

A una disolución del aldehído **140** ó **141** (0,588 mmol, 1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> recién destilado (1,2 mL) bajo Argón a 0 °C, se añadió Bu<sub>4</sub>NCN (0,0588 mmol, 0,1 eq) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1,2 mL). Cuando se observó (c.c.f., hexano-acetato de etilo 1:4) la completa desaparición del producto de partida (R<sub>F</sub> 0,39) y la aparición de un nuevo producto de R<sub>F</sub> 0,68,<sup>1</sup> se añadió agua (1,5 mL) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para dar un aceite que resultó ser una mezcla de los productos de condensación **200** y **201**. El compuesto **200** se aisló por precipitación de hexano-acetato de etilo 3:1 como un sólido blanco y **201** se obtuvo como un aceite incoloro mediante cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 2:1).

##### *Procedimiento general de la condensación aldólica catalizada por KCN*

A una disolución del aldehído **140** ó **141** (0,504 mmol, 1 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) se adicionó bajo Argón a 0 °C, una mezcla de KCN (0,0504 mmol, 0,1 eq) y 18-corona-6

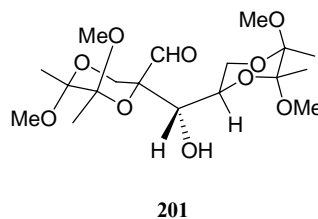
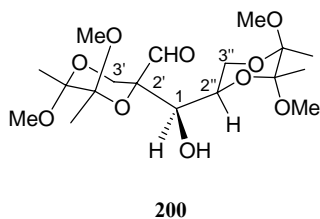
---

<sup>1</sup> Adición a 0 °C y a ta a partir de 1 h de reacción.

(0,0504 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  recién destilado (1 mL). Cuando se observó (c.c.f., hexano-acetato de etilo 1:4) la completa desaparición del producto de partida ( $R_F$  0,39) y la aparición de un nuevo producto de  $R_F$  0,68, la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con agua y la fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ . La evaporación del disolvente a vacío condujo a un aceite que resultó ser una mezcla de los productos de condensación aldólica **200** y **201**. El producto **200** se aisló por precipitación de hexano-acetato de etilo 3:1 como un sólido blanco y **201** mediante cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 2:1).

### 3.1.1 Condensación aldólica de (2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído (140)

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el apartado B.3.1 (pag. 332-333).



Exp.	t (h) <sup>a</sup>	200 / 201	Rto. <sup>b</sup> (%)
1	0,83	3,3:1	93
2	1,16	2,1:1	87
3	2,25	1,4:1	95
4	16	1:1,6	91
5 <sup>c</sup>	0,5	1,2:1	76

<sup>a</sup> Primera hora a 0 °C y el resto ta

<sup>b</sup> Rendimiento total calculado a partir de la mezcla de reacción

<sup>c</sup> Exp. realizada con KCN en vez de Bu<sub>4</sub>NCN como catalizador

### Compuesto 200:

Sólido blanco (recristalización de hexano-acetato de etilo 3:1), p.f. 194-195 °C (Desc.);  $[\alpha]_D^{25}$  -214,9°;  $[\alpha]_{578}^{25}$  -224,2°;  $[\alpha]_{546}^{25}$  -253,2;  $[\alpha]_{436}^{25}$  -416,9° (*c* 0,54, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C).

**IR:** (ATR)  $\tilde{\nu}_{\max}$  3468 (OH), 1714 (C=O), 1112 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9,65 (d,  $J_{\text{CHO},1} = 2,0$  Hz, CHO), 4,19 (d,  $J_{3'\text{ax},3'\text{ec}} = 12,0$  Hz, H-3'ax), 4,05-3,99 (m, H-2''), 3,91 (dd,  $J_{3'\text{ax},3'\text{ec}} = 11,6$  Hz,  $J_{3'\text{ec},\text{CHO}} = 1,6$  Hz, H-3'ec), 3,73 (dd,  $J_{3''\text{ec},2''} = 3,6$  Hz,  $J_{3''\text{ax},3''\text{ec}} = 11,6$  Hz, H-3''ec), 3,63 (t,  $J_{3''\text{ax},2''} = J_{3''\text{ax},3''\text{ec}} = 11,6$  Hz, H-3''ax), 3,42-3,37 (m, H-1), 3,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 2,71 (d,  $J_{1,\text{OH}} = 7,6$  Hz, OH), 1,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) y 1,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 200,5 (CHO), 99,5, 99,3, 98,0 y 97,7 (C-5', C-5'', C-6' y C-6''), 79,4 (C-2'), 74,4 (C-1), 65,5 (C-2''), 61,7 (C-3'), 58,7 (C-3''), 50,3, 48,8, 48,3 y 47,8 (4 CH<sub>3</sub>O), 17,8, 17,6, 17,5 (4 CH<sub>3</sub>).

**RX:** Análisis de la estructura cristalina de C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>10</sub>, M<sub>r</sub> = 408,44 g·mol<sup>-1</sup>, sistema ortorrómbico, grupo espacial *P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>*, a = 7,7592 (2) Å, b = 10,4136 (3) Å, c = 24,9806 (7) Å, V = 2018,46 (10) Å<sup>3</sup>, Z = 4,  $\rho = 1,344$  g·cm<sup>-3</sup>,  $\mu = 0,109$  mm<sup>-1</sup>, F(000) = 880, talla del

crystal: 0,4 x 0,2 x 0,1 mm<sup>3</sup>. Datos del cristal recogidos por un difractor poseedor de un detector de área *Nonius KappaCCD*. Se recogieron un total de 17218 reflexiones ( $3,13 < \theta < 27,47^\circ$ ) de las cuales 2624 fueron únicas ( $R(int) = 0,0691$ ). Número de registro en el Cambridge Crystallographic Data Centre CCDC-626723.

**EMAR (CI):** Encontrado:  $(M+Na)^{+}$  431,190431. Calculado para  $C_{18}H_{32}NO_{10} + Na$ : 431,189317; m/z (int. rel.) 432 (M+Na, 42), 237 (63), 131 (76), 101 (90), 91 (100)

#### Compuesto 201:

Aceite incoloro;  $[\alpha]_D -173,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -180,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -204,1^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -333,2^\circ$  ( $c$  2,5,  $CH_2Cl_2$ , 22 °C).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR) 3457 (OH), 1728 (C=O), 1120 (C-O)  $cm^{-1}$ .

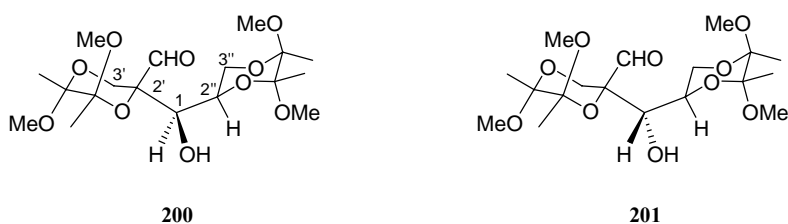
**<sup>1</sup>H-RMN:** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 9,64 (s, CHO), 4,38 (d,  $J_{3'ax,3'ec} = 12,0$  Hz, H-3'<sub>ax</sub>), 4,38-4,35 (m, H-2''), 3,89 (t,  $J_{3''ax,3''ec} = J_{3''ax,2''} = 11,6$  Hz, H-3''<sub>ax</sub>), 3,64 (dd,  $J_{3'ax,3'ec} = 11,6$  Hz, H-3'<sub>ec</sub>), 3,45 (dd,  $J_{3''ec,2''} = 4,0$  Hz,  $J_{3''ax,3''ec} = 12,0$  Hz, H-3''<sub>ec</sub>), 3,47-3,36 (m, H-1), 3,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 2,71 (d,  $J_{1,OH} = 7,6$  Hz, OH), 1,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) y 1,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 200,6 (CHO), 99,7, 99,6, 97,9 y 97,6 (C-5', C-5'', C-6' y C-6''), 77,8 (C-2'), 74,5 (C-1), 63,7 (C-2''), 61,1 (C-3'), 59,6 (C-3''), 50,2, 48,9, 48,2, y 48,0 (4 CH<sub>3</sub>O), 17,8, 17,7, 17,6 y 17,5 (4 CH<sub>3</sub>).

**EMAR (CI):** Encontrado:  $(M+Na)^{+}$  431,190930. Calculado para  $C_{18}H_{32}NO_{10} + Na$ : 431,189317; m/z (int. rel.) 432 (M+Na, 20), 115 (47), 101 (100), 73 (68).

### 3.1.2 Condensación aldólica a partir de (2*S*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetil-5,6-dimetoxi-1,4-dioxano-2-carbaldehído (**141**)

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento General descrito en el apartado B.3.1 (pag. 332).



Exp.	t (h) <sup>a</sup>	<b>200 / 201</b>	Rto. <sup>b</sup> (%)
6	5	1:1,3	73
7	7,5	2,2:1	85

<sup>a</sup> Primera hora a 0 °C y el resto a ta

<sup>b</sup> Rendimiento total calculado a partir de la mezcla de reacción

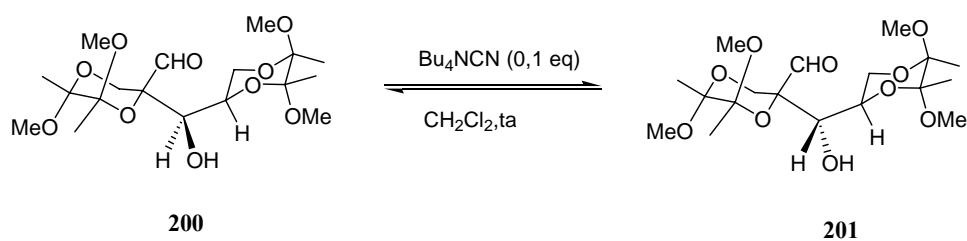
### 3.1.3 Equilibración de los compuestos **200-201**

#### *Procedimiento general*

A una disolución de **200** ó **201** (0,25 mmol, 1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1,5 mL) se adicionó bajo Argón y a 0 °C, una disolución de Bu<sub>4</sub>NCN (0,025 mmol, 0,1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1,5 mL). Se dejó entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente y, después de un tiempo especificado en cada experiencia, se añadió una disolución acuosa sat. NaHCO<sub>3</sub> (9



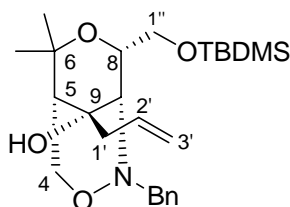
mL), la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 9 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ). Tras la evaporación del disolvente a vacío se obtuvo un aceite, que resultó ser una mezcla de **200** y **201**.



Exp.	Material de partida	t (h)	Prop. <b>200</b> / <b>201</b>	% Conversion
1	<b>200</b>	13	1 : 1,67	63
2	<b>200</b>	72	1 : 1,5	60
3	<b>201</b>	13	1,32 : 1	57

## C. Synthesis of carbohydrate mimetics

### 1. (1*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-9-Allyl-2-benzyl-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-6,6-dimethyl-3,7-dioxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (**215**)



**215**

A mixture of the *syn*-1,2-oxazine **210** (108 mg, 0.266 mmol) and allyl bromide (0.05 mL, 0.723 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was added dropwise and under argon atmosphere to a suspension of magnesium (17.60 mg, 0.723 mmol) in diethyl ether (0.4 mL). The resulting solution was stirred and refluxed for 1 hour and then quenched by the addition of aqueous NH<sub>4</sub>Cl. After dilution with diethyl ether, the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 1 mL). Then the collected organic fractions were successively washed with water (3 x 1 mL) and brine (3 x 1 mL), and dried (MgSO<sub>4</sub>), affording 118 mg (99%) of a colourless oil as the pure product **215**.

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (film) 3546 w (O-H), 3085-3028 w (olefinic C-H), 2953-2856 s (aliphatic C-H), 1495, 724, 695 w (aromatic), 1382, 1360 m (*t*-Bu), 1257 m (C-O, ester), 1079 m (C-O alcohol) cm<sup>-1</sup>.

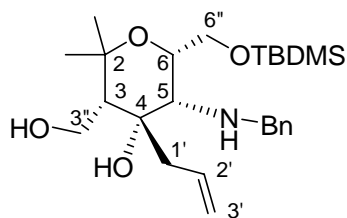
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7.25-7.22 (m, 5H, Ph), 5.88 (m, H-2'), 5.29 (m, 2H, H-3'), 4.57 (m, H-8), 4.45 (d,  $J = 12.3$  Hz, H-4<sub>a</sub>), 4.19-4.14 (m, 3H, H-4<sub>b</sub> and N-CH<sub>2</sub>), 4.05 (t,  $J_{1''a,8} = J_{1''a,1''b} = 9.7$  Hz, H-1''<sub>a</sub>), 3.94 (dd,  $J_{1''a,1''b} = 9.9$  Hz,  $J_{1''b,8} = 6.4$  Hz, H-1''<sub>b</sub>), 3.03 (ddd,  $J = 13.7, 5.9$  Hz, 2H, H-1'), 2.75 (t,  $J_{1,8} = J = 1.65$  Hz, H-1), 2.08 (s, OH), 1.35 (c,  $J =$

1.95, 3.7 Hz, H-5), 1.33, 1.58 (2s, 3H, Me), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.11, 0.12 (2s, 6H, SiMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 140.1 (Ph), 132.6 (C-2'), 128.2, 127.4, 126.7 (Ph), 120.9 (C-3'), 76.7 (C-9), 75.5 (C-6), 71.9 (C-8), 68.2 (CH<sub>2</sub>-N), 63.8 (C-1''), 61.7 (C-1), 59.9 (C-4), 45.2 (C-5), 43.5 (C-1'), 30.7, 28.7 (Me), 25.9, 18.2 (*t*-Bu), -5.2, -5.3 (SiMe<sub>3</sub>).

**MS (EI):** Found: (M)<sup>+</sup> 447.28166. Calculated for C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>Si: 447.28049; m/z (rel. int.) 447 (M<sup>+</sup>, 6), 432 (M-Me, 2), 390 (M-*t*Bu, 5), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 100).

**2. (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-Allyl-5-benzylamino-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-3-hydroxymethyl-2,2-dimethyltetrahydropyran-4-ol (216)**



**216**

Diiodoethane (255 mg, 0.885 mmol) and samarium (143 mg, 0.966 mmol) were transferred into a dry flask under argon. THF (10 mL) was added and the resulting solution was stirred until it turned blue. Then the mixture was stirred for further 2 h, the substrate **215** (120 mg, 0.268 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. After that it was quenched with NaHCO<sub>3</sub> (3 mL), the solution was decanted from the residue, and the solvent was removed in vacuum. The pure product **216** was obtained then without further purification as a white solid (117 mg, 0.260 mmol, 97%). m. p. 105-110 °C.

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (KBr disc) 3290 s (N-H, O-H), 3070, 3029 d (olefinic C-H), 2952-2856 (aliphatic

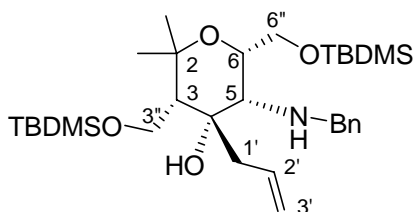
C-H), 1496, 778 697 d (aromatic), 1382, 1361 m (*t*-Bu), 1253 m (C-O ether)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.31-7.25 (m, 5H, Ph), 5.92 (m, H-2'), 5.33 (m, 2H, H-3'), 4.31 (m, H-6), 4.76, 4.96 (2d,  $J = 12.1$  Hz, 2H, N- $\text{CH}_2$ -Ph), 4.69 (dd,  $J_{6''a,6''b} = 11$  Hz,  $J_{6''a,6} = 4.7$  Hz, H-6''<sub>a</sub>), 3.77-3.75 (m, 2H, H-3), 3.57 (dd,  $J_{6''a,6''b} = 10.8$ ,  $J_{6''b,6} = 7.4$  Hz, H-6''<sub>b</sub>), 2.48, 2.82 (c,  $J = 13.7$ , 5.9 Hz, 2H, H-1'), 2.45 (d,  $J_{5,6} = 6.8$  Hz, H-5), 2.03 (s, OH), 1.38 (m, H-3), 1.38, 1.47 (2s, 6H, Me), 0.87 (s, 9H, *t*-Bu), 0.04, 0.05 (2s, 6H each,  $\text{SiMe}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 132.6 (C-2'), 138.7, 128.6, 128.4, 127.5 (Ph), 121.9 (C-3'), 77.0 (C-4), 76.7 (C-2), 67.6 (C-6), 63.3 (C-6'), 60.5 (C-5), 59.6 (C-3''), 55.3 ( $\text{CH}_2$ -N), 51.2 (C-3), 43.6 (C-1'), 28.8, 28.6 (Me), 25.9, 18.3 (*t*-Bu), -5.3, -5.4 ( $\text{SiMe}_3$ ).

**MS (EI):** Found: (M)<sup>+</sup> 449.29573. Calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$ : 449.29614;  $m/z$  (rel. int.) 449 (M<sup>+</sup>, 10), 434 (M-Me, 3), 392 (M-*t*Bu, 11), 358 (M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 4), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 100).

**3. (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-Allyl-5-benzylamino-3,6-di(*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)-2,2-dimethyltetrahydropyran-4-ol (225)**



**225**

Compound **216** (358 mg, 0.797 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 mL) and treated with triethylamine (0.45 mL, 5.50 mmol). The solution was cooled to 0 °C and *tert*-butyldimethylsilyltriflate (0.30 mL, 1.75 mmol) was added. It was stirred for 1 h at 0 °C and then  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added. The two layers were separated and the aqueous one was

extracted three times with diethyl ether. The organic layer was dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated at low pressure. The purification by column chromatography (silica gel, *n*-hexane-ethyl acetate 20:1) gave the pure product **225** (339 mg, 95%) as a colourless oil.

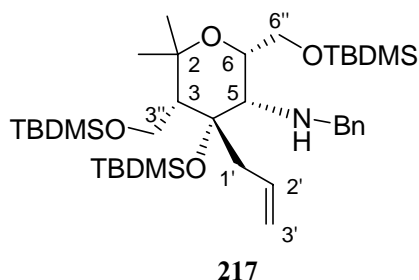
**IR:**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (KBr disc) 3561 d (O-H), 3343 d (N-H), 3087, 3026 d (olefinic C-H), 2954-2856 s (aliphatic C-H), 1495, 775, 696 d (aromatic), 1382, 1360 m (*t*-Bu), 1255 s (C-O ether)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.32-7.22 (m, 5H, Ph), 5.87 (m, H-2'), 5.22 (m, 2H, H-3'), 4.29 (m, H-6), 3.90 (dd,  $J = 11.1, 1.9$  Hz, H-3''<sub>a</sub>), 3.74, 3.98 (2d,  $J = 13.2$  Hz, 2H, N- $\text{CH}_2$ -Ph), 3.73 (dd,  $J = 11.0, 1.8$  Hz, H-3''<sub>b</sub>), 3.69-3.60 (m, 2H, H-6'), 2.38, 2.88 (c,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, 2H, H-1'), 1.96 (s, OH), 2.39 (s, H-5), 1.46 (d,  $J = 6.8$  Hz, H-3), 1.23, 1.51 (2s, 6H, Me), 0.89, 0.92 (2s, 9H, *t*-Bu), 0.04, 0.06, 0.08, 0.09 (4s, 24H,  $\text{SiMe}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 133.5 (C-2'), 141.3, 128.2, 127.8, 126.8 (Ph), 120.3 (C-3'), 75.1 (C-4), 75.1 (C-2), 69.4 (C-6), 62.6 (C-6'), 61.7 (C-3''), 59.8 (C-5), 54.9 ( $\text{CH}_2$ -N), 53.9 (C-3), 43.5 (C-1'), 29.2, 28.0 (Me), 25.9 (*t*-Bu), -5.2, -5.4 ( $\text{SiMe}_3$ ).

**MS (EI):** Found: (M)<sup>+</sup> 563.38366. Calculated for  $\text{C}_{31}\text{H}_{57}\text{NO}_4\text{Si}_2$ : 563.38263;  $m/z$  (rel. int.) 563 (M<sup>+</sup>, 22), 548 (M-Me, 18), 506 (M-*t*Bu, 30), 472 (M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 12), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 100).

4. (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-Allyl-5-*N*-benzylamino-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,6-di(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydropyrano (**217**)



Compound **216** (71 mg, 0.158 mmol) was dissolved in dichloromethane (2 mL) and treated with triethylamine (0.1 mL, 0.695 mmol). The solution was cooled to 0 °C and *tert*-butyldimethylsilyltriflate (0.07 mL, 0.349 mmol) was added. It was stirred for 6 days at rt and then NH<sub>4</sub>Cl solution was added. The two layers were separated and the aqueous one was extracted three times with diethyl ether. The organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated at low pressure. The purification by column chromatography (silica gel, *n*-hexane-ethyl acetate 20:1) gave the pure product **217** as a colourless oil (48 mg, 45%) and the one-protected product **225** as secondary product (25 mg, 28%).

**IR:**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (KBr disc) 3346 d (N-H), 3073, 3028 d (olefinic C-H), 2954-2857 s (aliphatic C-H), 1495, 774, 696 d (aromatic), 1388, 1360 m (*t*-Bu), 1256 m (C-O ether) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7.34-7.24 (m, 5H, Ph), 6.05 (m, H-2'), 5.12 (m, 2H, H-3'), 4.31 (m, H-6), 3.75, 3.98 (2d,  $J = 13.4$  Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.77 (d,  $J_{3''a,3''b} = 12.1$  Hz, H-3''<sub>a</sub>), 3.73 (dd,  $J_{3''a,3''b} = 11$  Hz,  $J_{3''b,3} = 1.8$  Hz, H-3''<sub>b</sub>), 3.67-3.56 (m, 3H, H-6'), 3.20 (c, H-1'<sub>a</sub>), 2.47 (s, H-5), 2.19 (dt,  $J = 16.3, 2.3$  Hz, H-1'<sub>b</sub>), 1.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, H-3), 1.21, 1.50 (2s, 6H, Me), 0.86, 0.91, 0.93 (3s, 27H, *t*-Bu), 0.00, 0.02, 0.09, 0.10, 0.14, 0.19 (4s, 24H, SiMe<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 133.8 (C-2'), 141.3, 128.1, 127.8, 126.8 (Ph), 117.7 (C-3'), 77.2 (C-4), 75.6 (C-2), 68.5 (C-6), 61.9, 62.1 (C-3''', C-6'), 59.2 (C-5), 54.9 (CH<sub>2</sub>-N), 52.3 (C-3), 41.1 (C-1'), 29.9, 28.6 (Me), 26.7, 26.0 (*t*-Bu), -1.0, -2.9, -5.3, -5.5 (SiMe<sub>3</sub>).

**MS (EI):** Found: (M)<sup>+</sup> 677.46744. Calculated for C<sub>37</sub>H<sub>71</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>3</sub>: 677.46912.; m/z (rel. int.) 677 (M<sup>+</sup>, 18), 662 (M-Me, 10), 620 (M-*t*Bu, 17), 586 (M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 10), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 21), 73, (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Si, 26).