

UNIVERSITAT JAUME I

DEPARTAMENT DE CIENCIES EXPERIMENTALS

ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA I CIENCIES EXPERIMENTALS

**LA ERITRULOSA COMO QUIRON DE PARTIDA PARA LA
SINTESIS DE PRODUCTOS NATURALES. ESTUDIO DE LA
REACTIVIDAD DEL GRUPO CARBONILO.**

Memoria de Tesis Doctoral presentada por

Florenci Gonzàlez Adelantado

Castelló, Diciembre de 1994

D. Miguel Carda Usó, Profesor Titular de Química Orgánica de la Universitat Jaume I de Castelló y D. Juan A. Marco Ventura, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, certifican que:

D. Florenci González Adelantado, ha realizado bajo su dirección, el trabajo que se recoge en esta Memoria para optar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Asimismo, autorizan la presentación del trabajo ante la Universitat Jaume I de Castelló para que se cumplan los trámites correspondientes.

Y para que así conste a los efectos legales, presentamos dicha Tesis, y firmamos este certificado en Castelló a tres de Noviembre de mil novecientos noventa y cuatro.

Miguel Carda Usó

Juan A. Marco Ventura

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Ciencias Experimentales de L'Escola Superior de Tecnologia i Ciències Experimentals de la Universitat Jaume I de Castelló, bajo la dirección del Dr. D. Miguel Carda Usó y el Dr. D. J. Alberto Marco Ventura, a quienes quiero manifestar mi agradecimiento por sus enseñanzas, apoyo y ayuda prestados en todo momento.

Asimismo quiero manifestar mi agradecimiento :

A Santiago Rodríguez, Cristobal, Juan, Eva, Pascual, Ana, Beatriz, Belen, Rosa, Juan Felipe, Maribel y Santiago Luis, amigos y compañeros de laboratorio por su amistad y apoyo.

A mis padres y hermanas, que en todo momento apoyaron mis estudios y confiaron en mí, así como al resto de familiares y amigos.

Y muy especialmente a Tere cuyo apoyo y ayuda me han alentado en todo momento.

INDICE

	Pág.
Lista de abreviaturas	
1.- Introducción	1
1.1.- Adiciones nucleofílicas a compuestos carbonílicos con un carbono estereogénico en α (α -quirales).	2
1.2.- Adiciones nucleofílicas a compuestos α -alcoxicarbonílicos	6
1.3.- Adiciones nucleofílicas a compuestos β -alcoxicarbonílicos	15
1.4.- Adiciones nucleofílicas a compuestos α,β -dialcoxicarbonílicos	19
2.- Antecedentes bibliográficos y objetivos del presente trabajo	21
2.1.- Adiciones de reactivos nucleófilos a derivados de gliceraldehido.	22
2.2.- Adiciones a derivados de L-eritrusosa.	27
2.3.- Objetivos.	30
3.- Derivados de 1-O-silil-3,4-O-isopropiliden-L-eritrusosa a partir de L-eritrusosa.	31
3.1.- Síntesis de derivados de 1-O-silil-3,4-O-isopropiliden-L-eritrusosa	31
3.2.- Adiciones nucleofílicas a derivados de 1-O-silil-3,4-O-isopropiliden-L-eritrusosa.	32
3.3.- Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 3.3 y 3.4.	35
4.- Derivados de 1-O-silil-3,4-O-isopropiliden-L- y D-eritrusosa y de 1-O-silil-3,4-di-O-bencil-L- y D-eritrusosa a partir de diversos precursores quirales	39
4.1.- Preparación de 1-O-t-butildifenilsilil-3,4-O-isopropiliden-	

L-eritrolosa 4.8.	41
4.2.- Preparación de 1- <i>O</i> - <i>t</i> -butildifenilsilil-3,4- <i>O</i> -isopropiliden- D-eritrolosa 4.14.	43
4.3.- Preparación de 1- <i>O</i> - <i>t</i> -butildifenilsilil-3,4-di- <i>O</i> -bencil- L-eritrolosa 4.18.	45
4.4.- Preparación de 1- <i>O</i> - <i>t</i> -butildifenilsilil-3,4-di- <i>O</i> -bencil- D-eritrolosa a partir de ácido L-ascórbico.	47
4.5.- Preparación de 1- <i>O</i> - <i>t</i> -butildifenilsilil-3,4-di- <i>O</i> -bencil- D-eritrolosa a partir de D-glucosa.	53
4.6.- Adiciones nucleofílicas a 1- <i>O</i> -silil-3,4-di- <i>O</i> -bencil- L-eritrolosa.	57
4.7.- Determinación de la configuración absoluta en los compuestos 4.35 y 4.36.	60
5.- Derivados de 1,4-di- <i>O</i> -silil-3- <i>O</i> -bencil-L-eritrolosa	63
5.1.- Síntesis de derivados de 1,4-di- <i>O</i> -silil-3- <i>O</i> -bencil-L- eritrolosa.	63
5.2.- Adiciones nucleofílicas a 1,4-di- <i>O</i> -silil-3- <i>O</i> -bencil-L- eritrolosa.	65
5.3.- Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 5.5 y 5.6 (R=Me).	67
5.4.- Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 5.5 y 5.6 (R=Et).	68
5.5.- Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 5.5 y 5.6 (R=vinilo y R=etinilo).	69
6.- Derivados de 1,3-di- <i>O</i> -silil-4- <i>O</i> -bencil-L-eritrolosa.	70
6.1.- Síntesis de derivados de 1,3-di- <i>O</i> -silil-4- <i>O</i> -bencil- L-eritrolosa.	70
6.2.- Adiciones nucleofílicas a 1,3-di- <i>O</i> -silil-4- <i>O</i> -bencil- L-eritrolosa y a 3,4-di- <i>O</i> -silil-1- <i>O</i> -bencil-L-eritrolosa.	72
6.3.- Determinación de la estructura de las cetonas 6.6 y 6.7.	74
6.4.- Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 6.8/6.9.	76

6.5.- Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 6.10/6.11.	77
7- Derivados de 1,3,4-tri- <i>O</i> -silil-L-eritrosa.	78
7.1.- Síntesis de derivados de 1,3,4-tri- <i>O</i> -silil-L-eritrosa.	78
7.2.- Adiciones nucleofílicas a 1,3,4-tri- <i>O</i> -silil-L-eritrosa.	80
7.3.- Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 7.5 y 7.6.	82
8.- Síntesis de moléculas quirales de origen natural.	83
8.1.- Síntesis de frontalina	84
8.2.- Síntesis del epoxialcohol quiral 8.2.	87
9.- Conclusiones.	88
10.- Parte experimental.	90
11.- Referencias.	153

ABREVIATURAS

AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrilo
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1] nonano
Bn	Bencilo
BOM	Benciloximetilo
<i>t</i> -Bu	terc-Butilo
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-N,N-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMP	2,2-Dimetoxipropano
DMSO	Dimetilsulfóxido
Hex	Hexano
imid.	Imidazol
MEM	Metoxietoximetilo
MOM	Metoximetilo
Ms	Mesilo,(metanosulfonilo)
PCC	Piridinio clorocromato
<i>i</i> -Pr	iso-Propilo
TBABr	Tetrabutilamonibromuro
TBAF	Tetrabutilamoniofluoruro
TBAI	Tetrabutilamonioyoduro
TBDMS	terc-Butildimetilsililo
TBDPS	terc-Butildifenilsililo
TIPS	Tri-isopropilsililo
TMS	Trimetilsililo
Ts	Tosilo, (<i>p</i> -toluensulfonilo)
TsOH	Acido <i>p</i> -toluensulfónico

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

La preparación de compuestos enantioméricamente puros exige la utilización de alguno de los métodos y técnicas desarrollados en el campo de la síntesis asimétrica. Este es un campo de investigación de la Química Orgánica que ha experimentado un notable desarrollo, sobre todo si se tiene en cuenta que hace pocas décadas la frase *síntesis asimétrica* no era más que una curiosidad mecanística. En poco más de 20 años, los químicos han transformado esta rama de la síntesis orgánica en una vía de acceso a virtualmente cualquier clase de compuesto orgánico quiral con al menos un 90% de pureza enantiomérica.

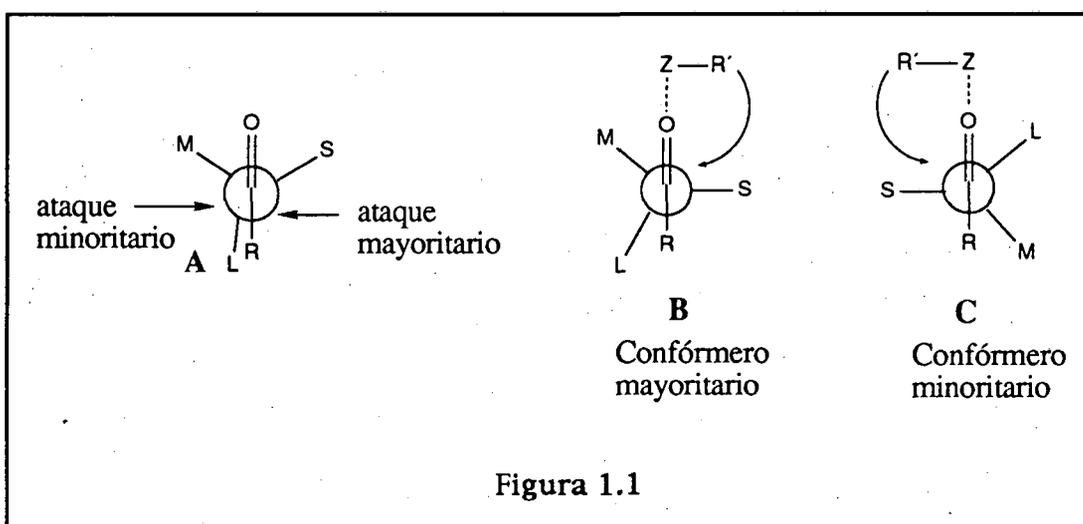
La fuente última de quiralidad en toda síntesis asimétrica es la Naturaleza. Los compuestos quirales de origen natural constituyen una importante fuente de materiales quirales de partida para la síntesis asimétrica¹. Para que sean realmente útiles, dichos compuestos quirales deben ser baratos, fácilmente asequibles y de elevada pureza óptica. Para muchas aplicaciones, la disponibilidad de ambos enantiómeros puede ser una ventaja adicional. Un factor importante desde el punto de vista sintético es que los centros de quiralidad del sustrato tienen que ser capaces de ejercer un alto grado de estereocontrol en sus reacciones a través de impedimentos estéricos, quelaciones o cualquier otro efecto específico².

Aminas, aminoácidos, aminoalcoholes e hidroxiaácidos de origen natural, alcaloides, terpenos y carbohidratos se han utilizado como fuente de quiralidad en síntesis asimétricas. Los carbohidratos y compuestos polihidroxílicos relacionados, además de su relativo bajo coste, presentan hasta cuatro o más centros estereogénicos contiguos, por lo cual se les podría considerar muy adecuados en principio como material de partida para la síntesis asimétrica¹. El principal inconveniente radica en la presencia de varios grupos CHOH muy similares que sólo pueden ser diferenciados mediante la cuidadosa elección de grupos protectores. A veces, la incorporación de estos bloques quirales en la molécula objetivo requiere la destrucción selectiva de algunos de los estereocentros originalmente presentes.

El grupo carbonilo de los carbohidratos es la función ideal para la introducción de fragmentos carbonados via adición nucleofílica. Dado que muchos nucleófilos son también bases fuertes, las funciones hidroxilo tienen que ser protegidas antes de efectuar la adición. La selección de los protectores es un factor importante puesto que pueden ejercer un control sobre el transcurso estérico de la reacción de adición nucleofílica, sobre todo en el caso de la adición de compuestos organometálicos. Además, puede ser necesaria la protección diferencial de los grupos hidroxilo, sobre todo si se desea efectuar un desbloqueo selectivo en pasos posteriores de la secuencia sintética.

1.1 Adiciones nucleofílicas a compuestos carbonílicos con un carbono estereogénico en α (α -quirales).

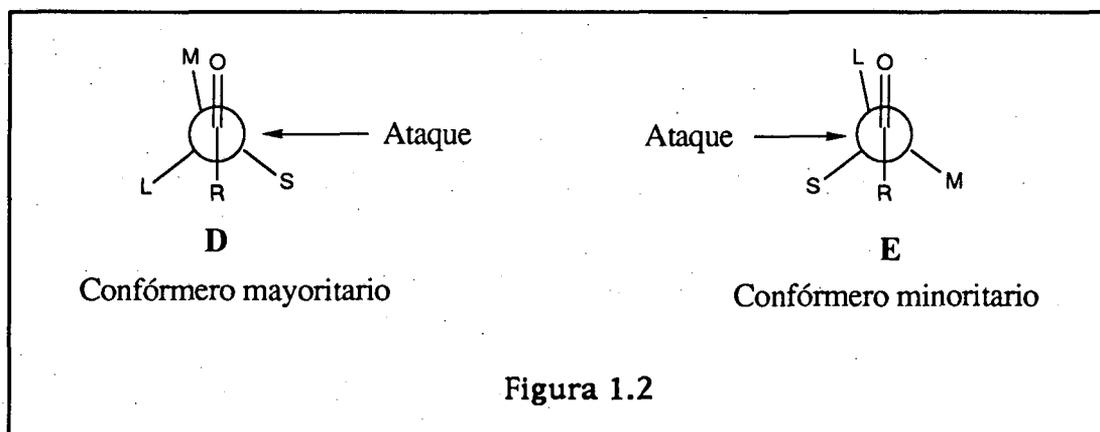
Se han propuesto varios modelos para predecir el diastereoisómero mayoritario en la adición de nucleófilos al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas α -quirales. Cram propuso, a principios de la década de los cincuenta, que el diastereoisómero mayoritario sería el formado mediante la aproximación del grupo entrante desde la cara menos impedida del doble enlace C=O, estando éste flanqueado por los dos grupos menos voluminosos enlazados al centro asimétrico, según se indica en la figura 1.1 (modelo A)^{3a}.



En un refinamiento posterior, Cram y Kopecky presentaron un modelo para el caso de reactivos nucleofílicos capaces de complejación previa con el sustrato^{3b}. En este caso el sustituyente más pequeño enlazado al centro asimétrico se situaría perpendicular al plano del grupo carbonilo. De este modo, si el catión del reactivo (Z en la figura 1) se coordina con el oxígeno, se convierte en el grupo más voluminoso de la molécula y tiende a situarse entre los dos grupos más pequeños enlazados al centro asimétrico. El ataque del nucleófilo tendría lugar desde la cara menos impedida. La estereodiferenciación resultaría de las correspondientes interacciones gauche en los conformeros B y C (figura 1.1)^{3b}.

Para compuestos carbonílicos α -halogenados, Cornforth propuso un modelo en el que el sustituyente electronegativo se situaría antiperiplanar con respecto al grupo carbonilo, por lo tanto tomaría el lugar de L en el conformero A (figura 1.1)^{2,4}.

En 1967, Karabatsos señaló ciertas limitaciones al modelo de Cram y propuso un modelo basado en las conformaciones de mínima energía de aldehídos y cetonas, en el cual uno de los sustituyentes del carbono asimétrico estaría eclipsado con el grupo carbonilo (figura 1.2)⁵.



En el modelo de Karabatsos el producto mayoritario resultaría del ataque desde la cara menos impedida del conformero D (eclipsamiento entre el grupo carbonilo y el sustituyente mediano) y el producto minoritario vendría del ataque desde la cara menos impedida del

confórmero E (eclipsamiento entre el grupo carbonilo y el sustituyente grande, figura 1.2).

Posteriormente, Chérest, Felkin y Prudent propusieron un tercer modelo que asumía que la interacción dominante es la que se encuentra entre el nucleófilo entrante y el grupo más voluminoso enlazado al estereocentro. El nucleófilo atacaría antiperiplanar al grupo voluminoso, como se muestra en F y G (figura 1.3)⁶. En el modelo de Felkin, se ignora la interacción del oxígeno carbonílico con los sustituyentes medio y pequeño y la estereodiferenciación resulta de diferencias en las interacciones gauche de R con estos grupos. Se asume que la interacción R:M es mayor que la R:S (algo no tan obvio en aldehidos) y por tanto la conformación F conduce al producto mayoritario (figura 1.3).

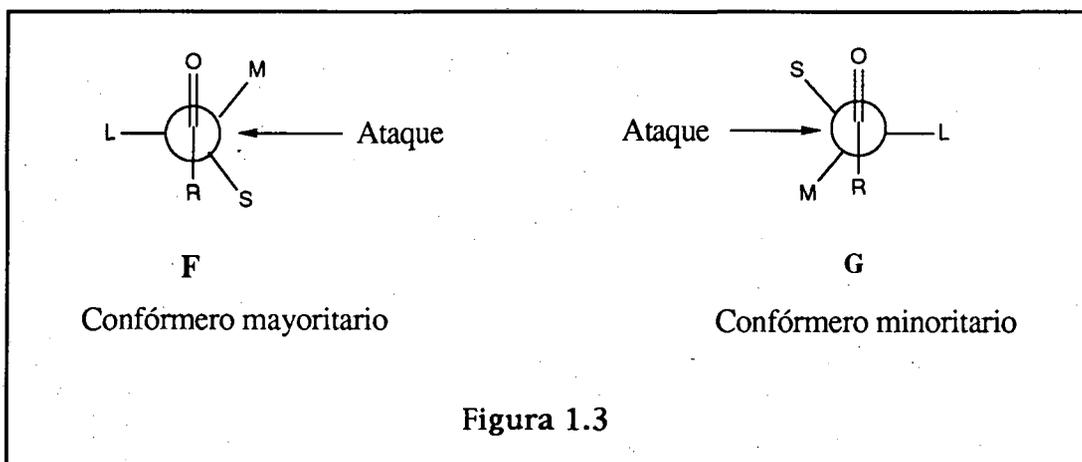
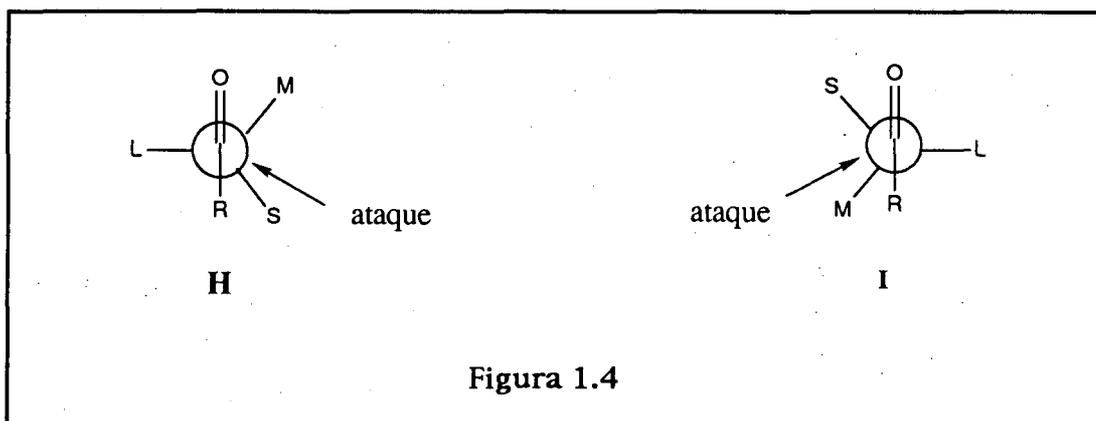


Figura 1.3

Anh y Eisenstein evaluaron los modelos de Cram, Karabatsos y Felkin mediante cálculos *ab initio* de las estructuras hipotéticas de los estados de transición⁷. Estos cálculos permitieron determinar que los conformeros de Felkin F y G eran más bajos en energía que los conformeros de Cram A-C y que los conformeros de Karabatsos D y E. Estos autores, basándose en consideraciones de orbitales moleculares frontera, propusieron que el sustituyente que se colocaba perpendicular al plano del grupo carbonilo y anti al ataque del nucleófilo, sería el de orbital σ^* más bajo, en vez del grupo estéricamente más voluminoso. Además, estos autores tuvieron en cuenta que el nucleófilo, en su

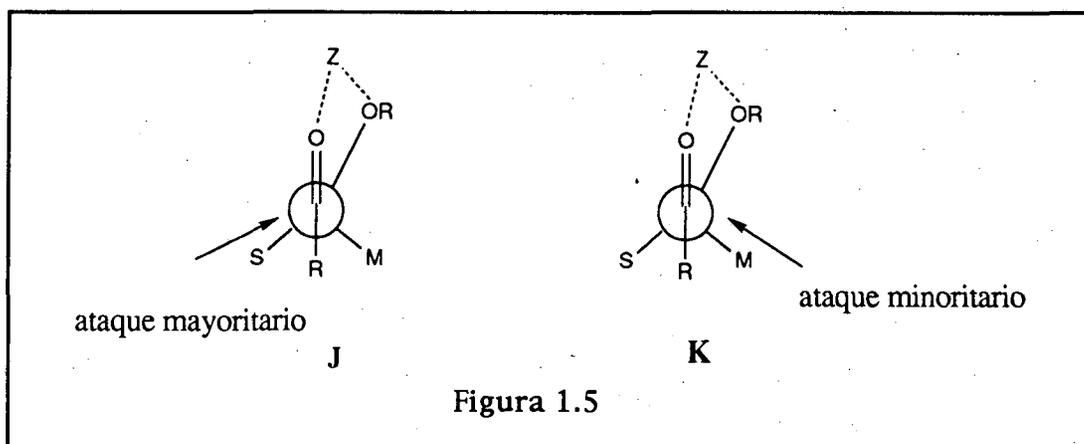
aproximación al carbonilo, sigue la trayectoria oblicua denominada de Bürgi-Dunitz (figura 1.4)⁸.

Asumiendo que la energía de las conformaciones F y G era comparable, los mismos autores afirmaron que la estereodiferenciación provenía de las interacciones entre el nucleófilo atacante y los sustituyentes medio y pequeño (modelos H e I, figura 1.4). El ataque según se muestra en H sería el favorecido, puesto que la interacción entre el nucleófilo entrante y el sustituyente es menor que en el caso presentado en el modelo I.

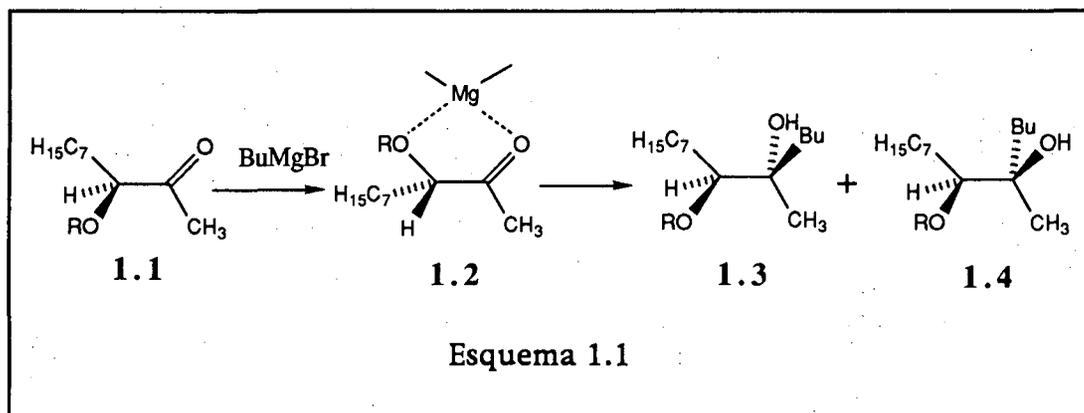


1.2 Adiciones nucleofílicas a compuestos α -alcoxicarbonílicos.

En el caso de compuestos α -alcoxi o α -hidroxicarbonílicos, es posible un nuevo fenómeno, llamado quelación, que causa que la diastereoselectividad sea la opuesta a la predicha por los modelos anteriores⁹. El modelo cíclico de Cram intenta explicar la diastereoselectividad observada asumiendo que el fragmento catiónico del reactivo nucleofílico (Z) se coordina con los átomos de oxígeno fijando una conformación en el sustrato. El nucleófilo se aproxima entonces desde el lado estéricamente menos impedido (figura 1.5)^{9,10}.



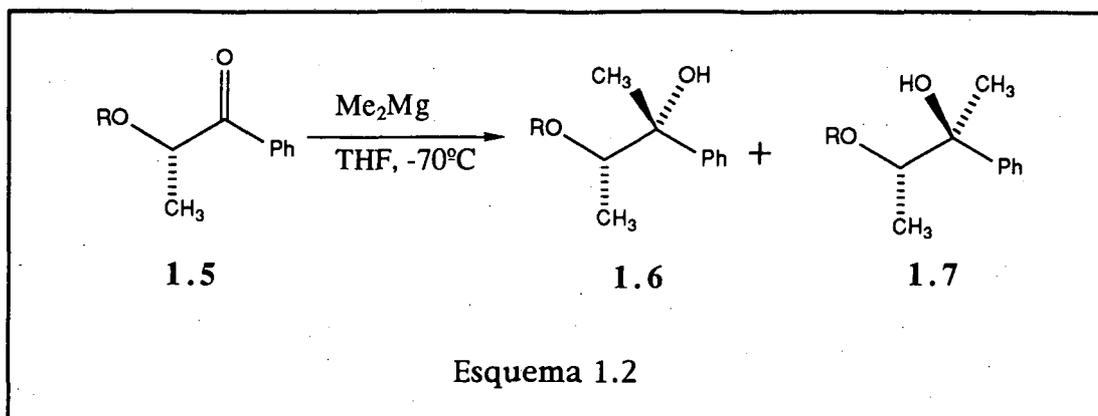
Por ejemplo, Still y McDonald estudiaron la adición de *n*-BuMgBr en THF a la α -alcoxicetona 1.1 (esquema 1.1), y encontraron que proporciona el estereoisómero 1.3 con elevada selectividad para R=MEM (1.3/1.4 > 100)¹¹.



La selectividad se explica mediante el modelo de quelación indicado en el esquema 1.1. La quelación del átomo de magnesio del reactivo de Grignard con el átomo de oxígeno carbonílico y con el oxígeno alcoxílico bloquea estéricamente una de las caras del carbonilo cetónico y la adición del nucleófilo se produce desde el lado estéricamente más accesible.

Los mismos autores llevaron a cabo un estudio sistemático sobre la influencia del grupo alcoxilo, el nucleófilo carbonado, el disolvente y la temperatura en la dirección de la estereoselectividad¹¹. Los compuestos organolíticos (*n*-BuLi) daban lugar a bajos valores de diastereoselectividad en la reacción con cetonas de fórmula general 1.1. Por el contrario, reactivos de Grignard tales como *n*-BuMgBr exhibían una diastereoselectividad bastante mayor. Se encontró, por ejemplo, que las cetonas 1.1 con R=Bn, MOM, MEM y BOM daban lugar a altos porcentajes del producto cíclico de Cram 1.3. La reacción de 1.1 (R=THP) con *n*-BuMgBr dio un resultado sólo algo inferior (mezcla 1.3/1.4 en relación 3:1). En cuanto a la influencia del disolvente y la temperatura, se encontró para la reacción de 1.1 (R=MEM) con *n*-BuMgBr que se obtenían las mejores diastereoselectividades en THF a -78°C, con una relación 99:1 para la mezcla 1.3/1.4. En éter etílico, CH₂Cl₂ y pentano la reacción del compuesto 1.1 (R=MEM) con *n*-BuMgBr llevaba a una mezcla 1.3/1.4 en proporciones de 90:10, 94:6 y 90:10, respectivamente. Por tanto, las adiciones de reactivos de Grignard a α -alcoxicetonas tenían lugar con buena diastereoselectividad utilizando THF como disolvente y empleando como protector de la función hidroxilo un grupo favorecedor de la quelación (Bn, MOM, MEM y BOM).

La participación de quelatos en la adición de reactivos organometálicos a aldehidos y cetonas α -quirales ha sido recientemente demostrada por Eliel y col. mediante estudios cinéticos en RMN utilizando la técnica de inyección rápida¹². La velocidad de reacción del compuesto PhCOCH(OR)CH₃ con Me₂Mg, donde R=TIPS, TBDPS, TBDMS, Et₃Si, TMS y Me resultó ser paralela a la diastereoselectividad, siendo el compuesto más reactivo (R=Me) también el más diastereoselectivo (mayor proporción de producto Cram-cíclico 1.6) (esquema 1.2).



En cambio, el producto mayoritario que se obtiene en la reacción del sustrato más lento (R=TIPS) es precisamente el contrario al predicho por el modelo cíclico de Cram. Además, este mismo sustrato (R=TIPS) reacciona esencialmente con la misma velocidad que el sustrato $\text{PhCOCH}_2\text{CH}_3$ ($k_2=0.51 \times 10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), lo que estaba de acuerdo con trabajos preliminares del grupo de Eliel que demostraban que el voluminoso grupo TIPS impedía la quelación¹³ (tabla 1.1).

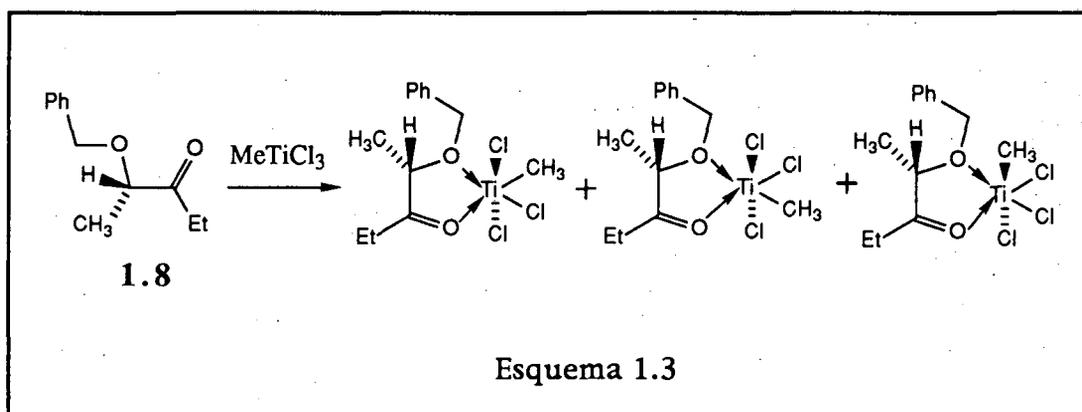
Tabla 1.1

R	k_2 ($\times 10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$)	1.6/1.7
Me	1000	>99:1
SiMe ₃	100	99:1
SiEt ₃	8	96:4
SiMe ₂ tBu	2.5	88:12
SiPh ₂ tBu	0.82	63:37
Si ⁱ Pr ₃	0.45	42:58

La tabla 1.1 muestra claramente que los compuestos intermedios de la serie reaccionan con velocidades intermedias entre la de R=Me

(sustrato más rápido) y R=TIPS (sustrato más lento), dando lugar a una mezcla de diastereoisómeros en proporciones que se pueden calcular asumiendo dos reacciones competitivas: una que procede probablemente a través de un estado de transición quelado, y que da lugar al producto predicho por el modelo cíclico de Cram, y otra que no implica quelación y que genera la misma composición de productos que el compuesto con R=TIPS. Los autores concluyen que el descenso en la velocidad de reacción es debido al impedimento estérico de la quelación y por tanto los sustratos más reactivos son los que presentan una mayor diastereoselectividad, como consecuencia de una quelación más fuerte. La quelación crea un estado de transición de más baja energía, lo que aumenta la velocidad de reacción y fija la rotación de enlace, aumentando la estereoselectividad¹².

Reetz y col. han detectado la presencia del quelato de Cram en un α -alcoialdehido quiral mediante medidas espectroscópicas de RMN de ^{13}C . La reacción de MeTiCl_3 con 2-benciloxi-3-pentanona **1.8** a baja temperatura en CD_2Cl_2 lleva a la formación de los quelatos de Cram diastereoisoméricos, que se pueden observar directamente mediante RMN de ^{13}C (esquema 1.3)¹⁴.



Este mismo grupo ha demostrado la existencia de quelación en un compuesto de tipo α -alcoxicarbonílico mediante el análisis de rayos X del aducto generado entre la 2-benciloxi-3-pentanona y SnCl_4 (figura 1.6)¹⁵.

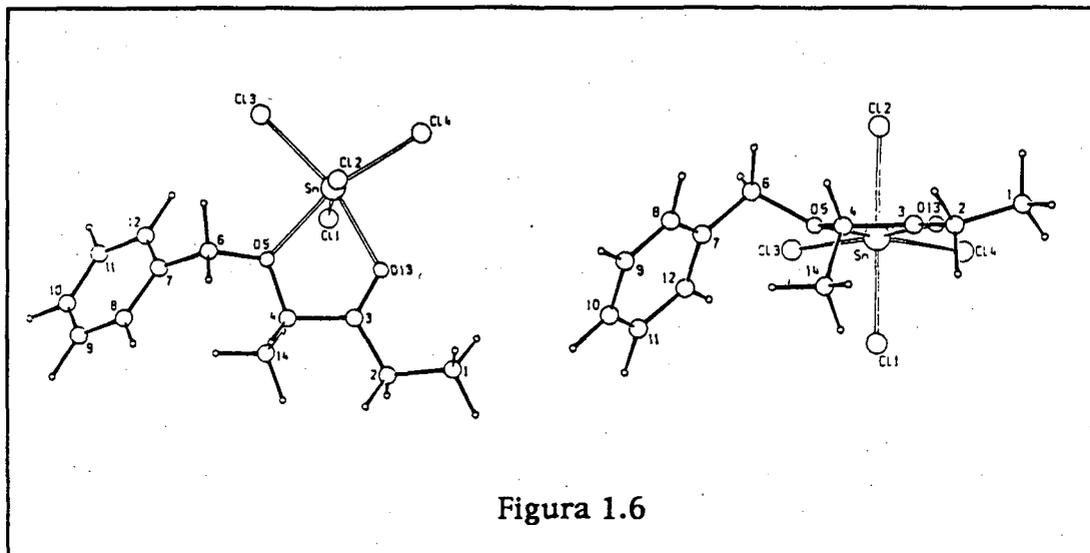


Figura 1.6

Para explicar la reacción de compuestos α -alcoxicarbonílicos con reactivos no quelantes, Felkin y col. propusieron un modelo que no tenía en cuenta la coordinación de la parte catiónica Z del reactivo nucleofílico, pero que hacía hincapié en las interacciones no enlazantes de los átomos que se aproximan⁶. La cuestión queda visualizada en la figura 1.4, que se vuelve a representar a continuación.

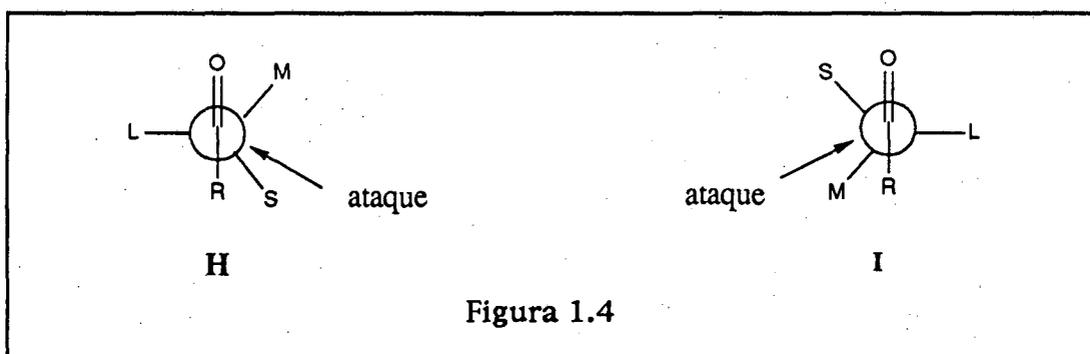


Figura 1.4

El grupo alcoxilo ($L=OR$ en la figura 1.4), se comportaría como el sustituyente más voluminoso y se colocaría perpendicularmente al grupo carbonilo. Esta conformación favorecida se basaba en los cálculos de orbitales moleculares de Anh que demostraban que el sustituyente electronegativo se colocaba perpendicular al grupo carbonilo, pues de este modo la interacción $\pi^*C=O-\sigma^*C-O$ daba lugar a un LUMO de más baja

En la tabla 1.2 se indica la proporción de diastereoisómeros en la reacciones señaladas en el esquema 1.4¹⁶. Según se deduce de la misma, el sustrato más diastereoselectivo es el 1.9d. La selectividad en el ataque del nucleófilo se explica mediante el modelo H de la figura 1.4. En este caso, y asumiendo que la posición anti queda reservada para el grupo MeO (L=MeO en el modelo H), la posición M sería la del *t*-Bu y la posición S sería la adoptada por el hidrógeno. De esta forma la selectividad en el ataque al conformero H sería excelente, puesto que el ataque según el modelo I quedaría dificultado por el fuerte impedimento estérico a la entrada del nucleófilo por parte del sustituyente *t*-Bu. A medida que el tamaño de M disminuye el ataque a través del modelo I compite cada vez mejor con el ataque según el modelo H. Así, en el aldehído 1.9a, donde L=MeO, M=Me y S=H, la preferencia por el ataque a uno u otro conformero es tan baja que la reacción transcurre sin apenas diastereoselectividad¹⁶.

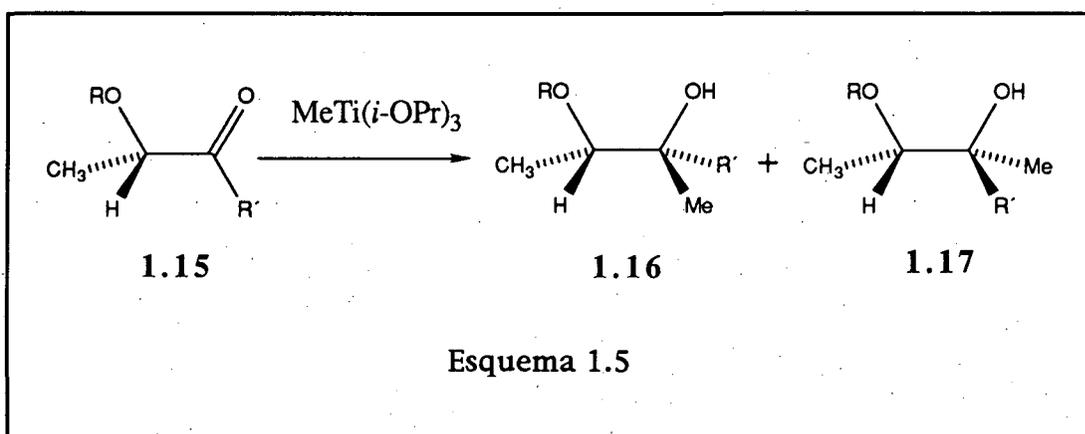
Tabla 1.2

Aldehído	R	1.11/1.12 o 1.13/1.14
1.9a	Me	58:42
1.9b	Et	76:24
1.9c	<i>i</i> -Pr	92:8
1.9d	<i>t</i> -Bu	93:7
1.9e	Ph	83:17
1.10a	Me	78:22
1.10b	Et	86:14
1.10c	<i>i</i> -Pr	70:30
1.10d	<i>t</i> -Bu	37:63

En el caso de los aldehídos de la serie 1.10 la situación no es tan clara como en la serie de aldehídos 1.9. Por ejemplo, el sustrato 1.10d da

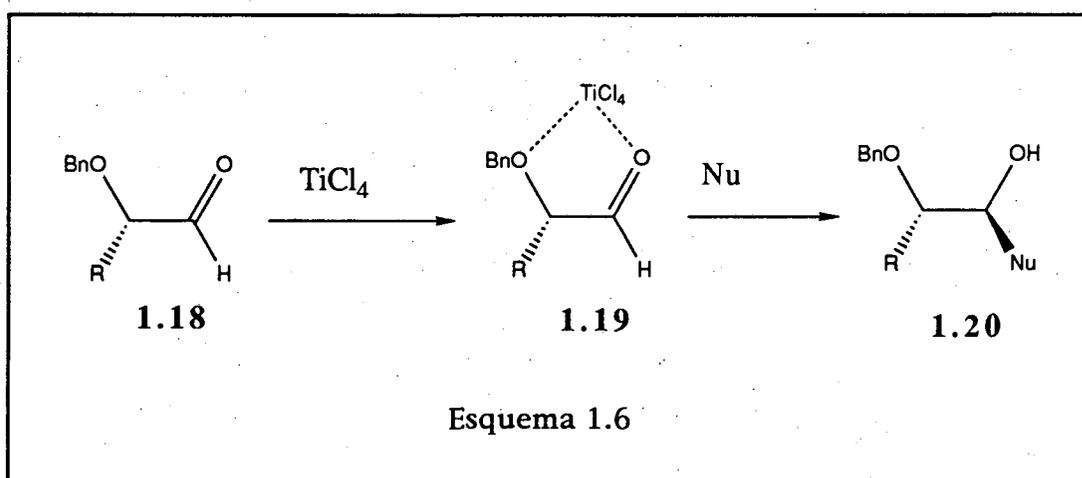
lugar a una pobre selectividad que se explica por la competencia que se establece entre el grupo Ph y el grupo *t*-Bu por situarse en la posición anti (ver figura 1.4). La situación de máxima diastereoselectividad se da en el sustrato 1.10b, porque el grupo Ph tiene preferencia sobre el sustituyente Et en ocupar la posición anti (en el modelo H de la figura 1.4 L=Ph, M=Et y S=H). Con todo, la competencia del ataque via el modelo I (L=Ph, M=Et y S=H) explicaría la generación de un porcentaje significativo del diastereoisómero 1.14¹⁶.

La reacción de compuestos α -alcoxicarbonílicos con reactivos organometálicos no quelantes puede dar lugar a excelentes diastereoselectividades del producto de adición de tipo Felkin-Anh⁹. La elección de un estado de transición de α -quelación o un estado de transición no quelado depende en gran medida de la acidez de Lewis del reactivo organometálico empleado. Un ejemplo interesante lo constituyen los reactivos organotitánicos de fórmula general $\text{RTiCl}_n(\text{OR}')_{3-n}$. La acidez de Lewis de estos reactivos decrece al disminuir el número de átomos de halógeno y aumentar el de los radicales de tipo alcoxi, es decir, disminuye al pasar de RTiCl_3 a $\text{RTi}(\text{OR}')_3$. Por ejemplo, el complejo $\text{MeTi}(i\text{-OPr})_3$, relativamente poco ácido, reacciona con el α -benciloxialdehído 1.15 (R=Bn, R'=H) (esquema 1.5) para dar preferentemente el producto de no quelación (Felkin-Anh) 1.17 (R=Bn, R'=H) (1.16/1.17= 8:92)¹⁷.



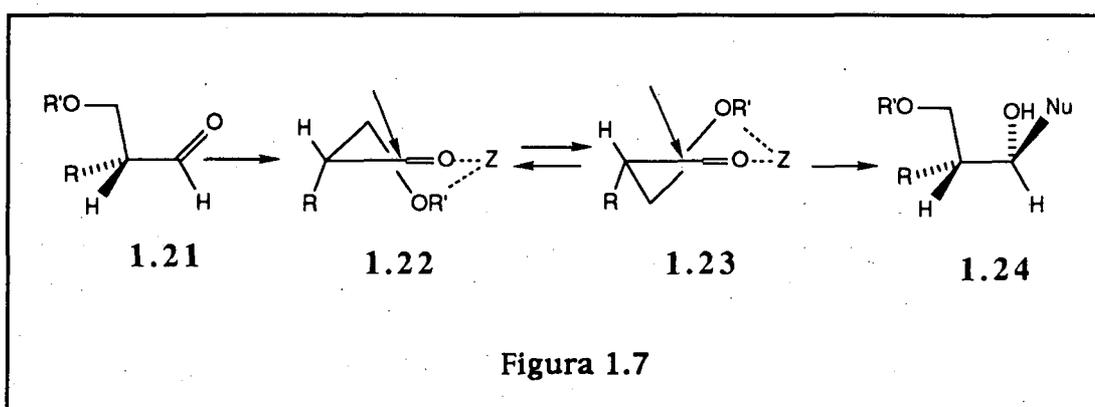
Sin embargo, el mismo reactivo organotitánico no se comporta de modo análogo con cetonas. Por ejemplo, en la reacción del reactivo organotitánico $\text{MeTi}(i\text{-OPr})_3$ con la cetona **1.15** ($R=\text{Bn}$, $R'=\text{Et}$) se obtiene únicamente el producto **1.16** ($R=\text{Bn}$, $R'=\text{Et}$) de α -quelación. En este caso concreto, el diastereoisómero **1.17** se pudo obtener bloqueando la α -quelación mediante protección del hidroxilo con un grupo sililo voluminoso. De este modo, en la adición de $\text{MeTi}(i\text{-OPr})_3$ al compuesto **1.15** ($R=\text{TBDMS}$, $R'=\text{Et}$) se obtuvo una relación **1.16/1.17** ($R=\text{TBDMS}$, $R'=\text{Et}$) de $<1:99$ ¹⁸.

La obtención de los diastereoisómeros formados a través de quelatos cíclicos de Cram se puede conseguir también mediante la combinación de un ácido de Lewis (TiCl_4 , SnCl_4 , MgX_2 , etc), que fija la conformación del sustrato (precomplejación), y de un nucleófilo con escasa capacidad quelante. Reetz ha puesto en práctica esta idea y ha demostrado que la reacción del α -benciloxialdehído **1.18** ($R=\text{Me}$) con TiCl_4 y especies nucleofílicas tales como $R'_2\text{Zn}$, aliltrimetilsilano ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{TMS}$), sililenolatos ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{OTMS})\text{R}'$) y TMSCN lleva a la formación del compuesto **1.20** ($\text{Nu}=\text{R}'$, alilo, $\text{CH}_2\text{COR}'$ y CN respectivamente) con excelente diastereoselectividad (90-100% del diastereoisómero **1.20**) mediante la adición del nucleófilo al quelato de Cram cíclico **1.19** (esquema 1.6)¹⁷.



1.3 Adiciones nucleofílicas a compuestos β -alcoxicarbonílicos.

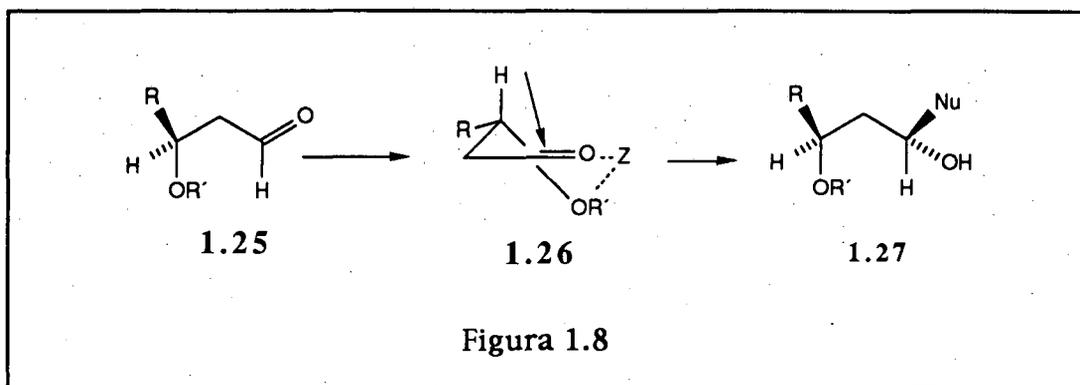
En el caso de compuestos β -alcoxicarbonílicos se pueden dar dos situaciones: compuestos de tipo β -alcoxicarbonílico α -quirales o compuestos de tipo β -alcoxicarbonílico β -quirales⁹. En la figura 1.7 se indica la selectividad en el ataque nucleofílico a un compuesto de tipo β -alcoxicarbonílico α -quiral 1.21. La β -quelación generaría los intermedios representados por 1.22 y 1.23. La flecha indica la dirección de ataque mayoritario para dar el estereoisómero representado en 1.24.



Still ha estudiado la adición de especies organometálicas a compuestos β -alcoxicarbonílicos α -quirales¹⁹. La adición de organolíticos (MeLi, BuLi, vinillitio) y reactivos de Grignard (MeMgBr) al compuesto 1.21 (R=Me, R'=BOM) (fig. 1.7) tiene lugar con escasa selectividad. Sin embargo, la adición de organocupratos proporciona una mezcla de diastereoisómeros con un 97% de 1.24 en el caso de la adición de Me₂CuLi (Nu=Me) y un 94% del diastereoisómero 1.24 en la adición de Bu₂CuLi (Nu=Bu). Este comportamiento altamente diastereoselectivo de los reactivos de tipo organocuprato no se observa en la adición de dichos reactivos a compuestos α -alcoxicarbonílicos. Por ejemplo, la adición de Me₂CuLi a α -benciloximetilpropanal lleva a una mezcla de diastereoisómeros en proporción 2:1.

En la figura 1.8 se representa la segunda de las posibilidades anteriormente mencionadas: la adición a un compuesto β -

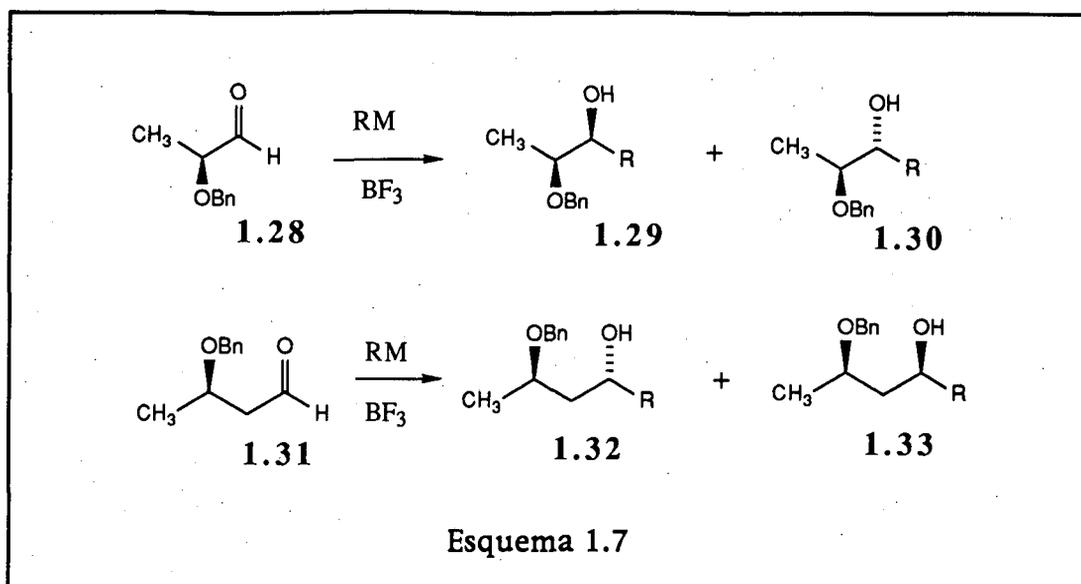
alcoxicarbonílico β -quiral **1.25** que tiene lugar presumiblemente a través del intermedio quelado representado en **1.26**. La flecha indica la dirección de ataque y el diastereoisómero representado como **1.27** sería el mayoritario, asumiendo la β -quelación^{9a}.



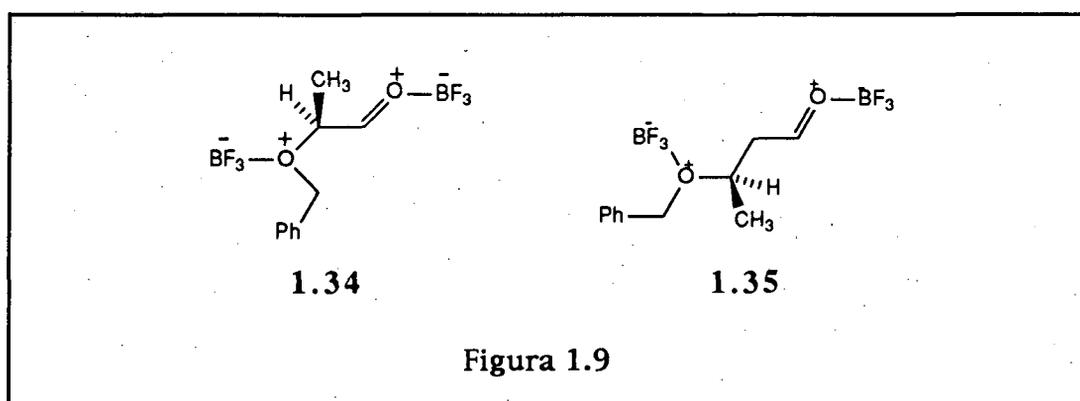
Por ejemplo, la adición de MeTiCl_3 al compuesto **1.25** ($\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}'=\text{Bn}$) lleva a la formación mayoritaria del diastereoisómero **1.27** ($\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}'=\text{Bn}$, $\text{Nu}=\text{Me}$, mezcla diastereoisomérica en proporción 9:1). De igual modo, en la reacción de MeTiCl_3 con **1.25** ($\text{R}=\textit{n}\text{-Bu}$ y $\text{R}'=\text{Bn}$) se obtiene una mezcla de diastereoisómeros que contiene un 91% de **1.27** ($\text{R}=\textit{n}\text{-Bu}$, $\text{R}'=\text{Bn}$, $\text{Nu}=\text{Me}$)²⁰.

Utilizando la combinación, anteriormente mencionada, de ácido de Lewis/reactivo nucleofílico no quelante se pueden también obtener excelentes diastereoselectividades en la adición a compuestos β -alcoxicarbonílicos. Por ejemplo, en la reacción de **1.25** ($\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}'=\text{Bn}$) con TiCl_4 y $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{TMS}$ se obtiene una mezcla de diastereoisómeros con un 95% del compuesto **1.27** ($\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}'=\text{Bn}$, $\text{Nu}=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). La misma proporción de diastereoisómeros se obtiene en la reacción de los mismos reactivos con **1.25** ($\text{R}=\textit{n}\text{-Bu}$, $\text{R}'=\text{Bn}$)²⁰.

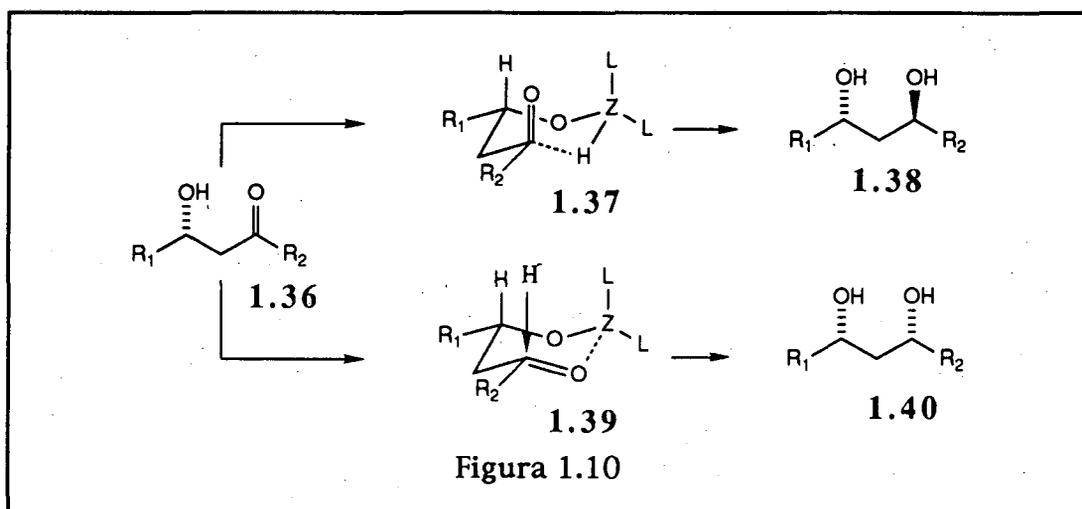
En contraste con esto, las reacciones de adición nucleofílica al α -alcoialdehído **1.28** y al β -alcoialdehído **1.31**, utilizando BF_3 como ácido de Lewis para preorganizar el sustrato, dan lugar mayoritariamente a los compuestos de no quelación **1.30** y **1.33** (esquema 1.7).



Esta aparente anomalía en el comportamiento del ácido de Lewis BF_3 , que no da lugar a la formación de los productos de quelación **1.29** y **1.32**, se explica mediante los complejos indicados en la figura 1.9²¹. El BF_3 , agente complejante pero incapaz de quelación, forma con los aldehidos **1.28** y **1.31** los complejos **1.34** y **1.35**, respectivamente, cuya conformación rígida es debida a repulsiones de tipo electrostático. La adición del nucleófilo a la cara del doble enlace $\text{C}=\text{O}$ estéricamente menos impedida explicaría la formación mayoritaria de los compuestos **1.30** y **1.33**²¹.



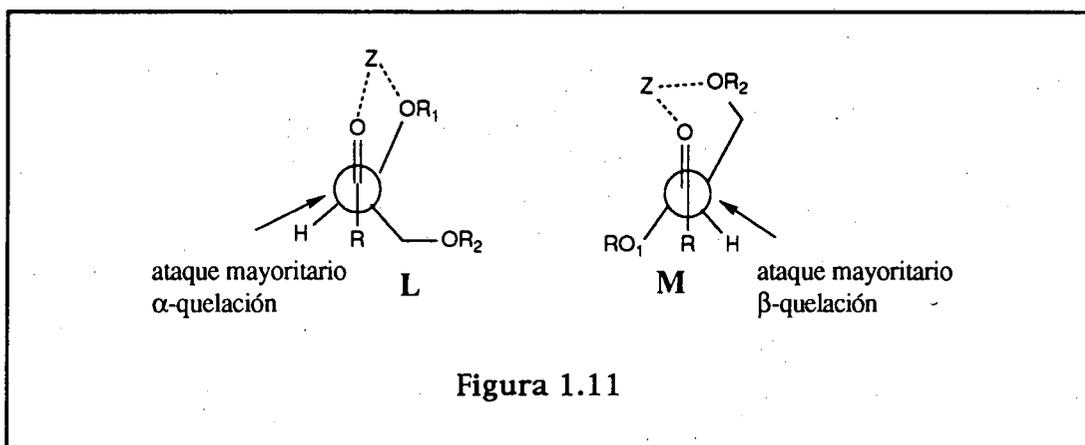
Otro ejemplo interesante relacionado lo constituye la reducción de β -hidroxicetonas **1.36** para dar una mezcla de 1,3-dioles diastereoisoméricos. Cuando el agente reductor posee la capacidad de preenzimarse al hidroxilo, la transferencia intramolecular de hidruro genera preferentemente el anti-1,3-diol **1.38** (figura 1.10). Por el contrario, cuando se añade un aditivo que preorganiza el sustrato antes de la adición intermolecular de hidruro, se obtienen los sin-1,3-dioles **1.40**²².



Así, por ejemplo, la reducción de β -hidroxicetonas con el reactivo Me₄NHB(OAc)₃ lleva con buena diastereoselectividad al anti-1,3-diol **1.38** a través del estado de transición **1.37**. Por el contrario, si la reducción se efectúa con catecolborano, el sustrato proporciona los sin-1,3-dioles **1.40** a través del estado de transición indicado en **1.39**²².

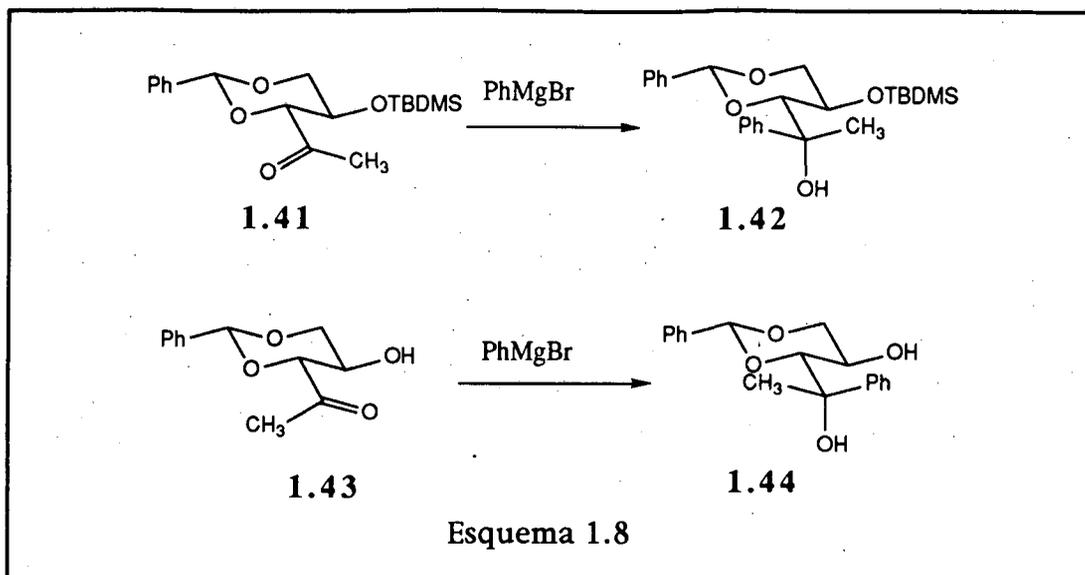
1.4 Adiciones nucleofílicas a compuestos α,β -dialcoxycarbonílicos.

En el caso de adiciones nucleofílicas a compuestos de tipo α,β -dialcoxycarbonílicos se pueden obtener diastereoselectividades opuestas según predomine la α - o la β -quelación, indicadas en los modelos L (α -quelación) y M (β -quelación)⁹ (figura 1.11). Otra opción posible la constituyen los mecanismos que no implican quelación²³.

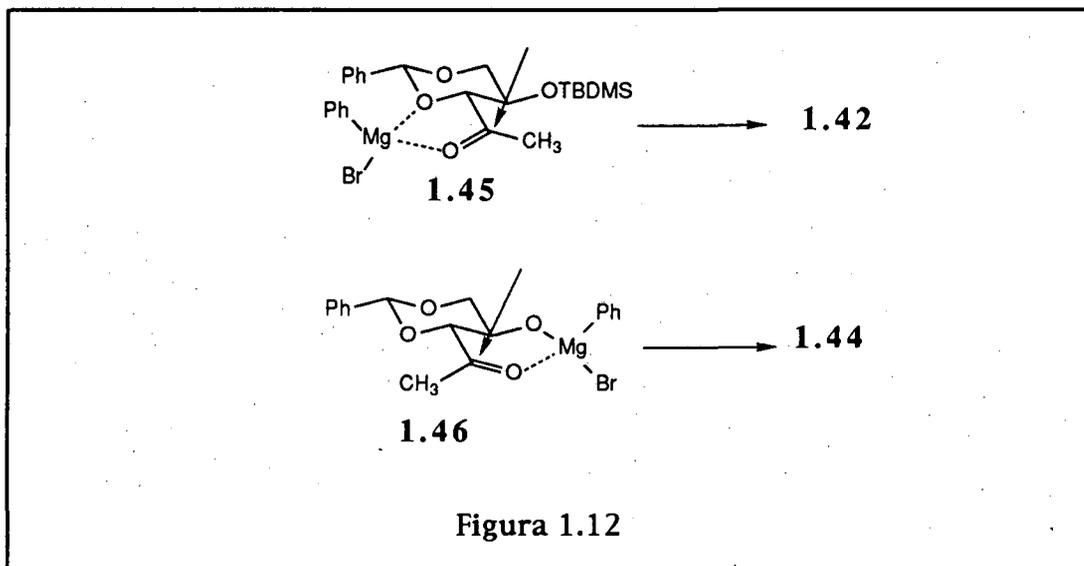


En la literatura química se encuentran ejemplos en los que la elección de los grupos protectores de los grupos hidroxilo controla la estereoselectividad. Por ejemplo, la cetona 1.41 reacciona con bromuro de fenilmagnesio para dar lugar al compuesto 1.42 via α -quelación (modelo cíclico de Cram) (esquema 1.8). El oxígeno β se encuentra enlazado a un grupo *t*-butildimetilsililo muy voluminoso que impide la β -quelación y en consecuencia la α -quelación proporciona el compuesto 1.42²⁴.

En el caso del sustrato desililado 1.43, la estereoselección del compuesto 1.44 se consigue utilizando un exceso del reactivo de Grignard; éste provoca la desprotonación del hidroxilo libre y la formación de un intermedio alcoximagnésico que induce la β -quelación y, por tanto, la formación del estereoisómero 1.44²⁴.



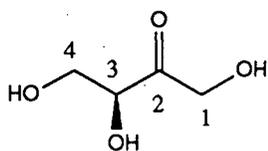
En la figura 1.12 se indican los posibles estados de transición que permitirían explicar la diastereoselectividad observada: por una parte el compuesto **1.41** llevaría a través del estado de transición **1.45** al compuesto de α -quelación. El compuesto **1.43** formaría el estado de transición indicado en la estructura **1.46**, que mediante el ataque del nucleófilo según la trayectoria indicada en la flecha, proporcionaría el compuesto **1.44**.



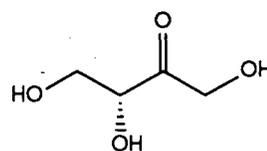
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS Y OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS Y OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO

Las cetotetrosas enantiómericas L-eritrososa 2.1 y D-eritrososa 2.2 constituyen interesantes materiales de partida quirales para la síntesis de productos naturales ópticamente activos, en una u otra forma enantiomérica. Se trata de moléculas con amplia reactividad potencial, dado que contienen tres grupos hidroxilo y un grupo carbonilo. El grupo carbonilo es la función ideal para la introducción de fragmentos carbonados via adición nucleofílica. La quelación requiere un ligando interno adecuadamente dispuesto y puede dar lugar a una buena diastereoselección, debido a la discriminación conformacional y a la naturaleza cíclica del carbonilo complejado. Sin embargo, en compuestos multifuncionales son posibles *a priori* diversas estructuras queladas, por lo que su contribución relativa y la de las posibles estructuras no queladas influenciarán el resultado estereoquímico de la adición.



2.1

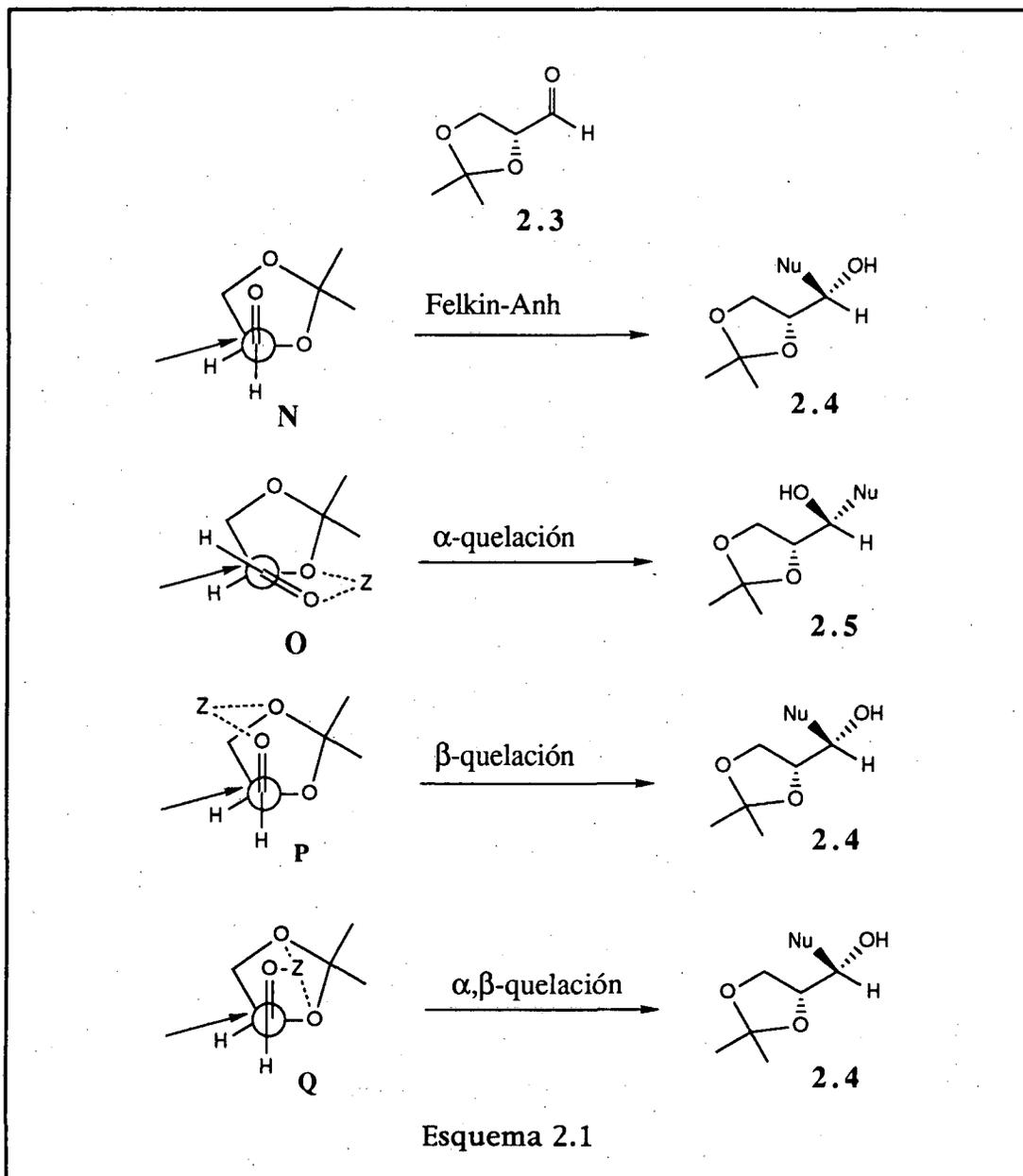


2.2

2.1 Adiciones de reactivos nucleofílicos a derivados de gliceraldehido.

El (R)-2,3-*O*-isopropilidengliceraldehido **2.3**²³ constituye un ejemplo de sustrato con características estructurales semejantes a las que presenta la 3,4-*O*-isopropilideneritrosa.

En el esquema 2.1 se presentan los modelos propuestos para explicar el resultado estereoquímico de las adiciones nucleofílicas al grupo carbonilo del isopropilidengliceraldehido **2.3**.



El modelo N es una aplicación del modelo de Felkin-Anh análogo al H de la figura 1.4. Predice la formación de una mezcla de diastereoisómeros con preponderancia del 2.4.

En el caso de interacciones complejantes con la parte catiónica del nucleófilo (Z) se han propuesto tres modelos para explicar el estado de transición²³.

El modelo O es análogo al modelo cíclico de Cram (ver figura 1.5, modelo J). La quelación implica sólo a los oxígenos del grupo carbonilo y del grupo α -alcoxi y predice por tanto la formación preponderante del diastereoisómero 2.5. Los modelos P y Q tienen en cuenta la posible participación del oxígeno del grupo β -alcoxi en la quelación de Z. En el modelo P, la quelación no incluye al oxígeno α -alcoxílico, y en el modelo Q, los tres átomos de oxígeno interaccionan con Z. En ambos casos, la conformación del sustrato es muy similar a la que propone el modelo de Felkin N. Por tanto, el ataque del nucleófilo desde la cara menos impedida daría el producto 2.4²³.

Es posible que el modelo P represente el estado de transición más estable, debido a la presencia de una conformación de pseudo-silla en el quelato de seis miembros. En comparación con el modelo P, la energía de Q debería ser mayor por la presencia de una conformación de pseudo-bote. Lo mismo cabría decir del estado de transición O, que presenta un sistema bicíclico con dos anillos de cinco miembros. Dado que los estados de transición P y Q llevan predominantemente al isómero 2.4, se podría esperar que las reacciones del (R)-2,3-O-isopropilidengliceraldehido 2.3 con nucleófilos en los que la parte catiónica interacciona con los átomos de oxígeno, diesen lugar preferentemente a dicho diastereoisómero. Este diastereoisómero también es preferido en el modelo de Felkin-Anh N, en el que no hay interacciones complejantes entre Z y los átomos de oxígeno.

En concordancia con estas predicciones, las reacciones del (R)-2,3-O-isopropilidengliceraldehido 2.3 con reactivos nucleofílicos dan lugar con mayor o menor grado de preferencia al isómero 2.4. Los reactivos organolíticos y los reactivos de Grignard producen baja o media estereoselectividad (ver tabla 2.1). Los reactivos organotitánicos u organozínicos aumentan la selectividad, dando el producto 2.4 en relación 9:1. Todos los reactivos favorecen la formación del isómero 2.4

excepto el feniltriisopropoxititanio, que da lugar al isómero 2.5 con gran selectividad. Además, tiene lugar un aumento de la selectividad al cambiar el disolvente de éter etílico a THF²³.

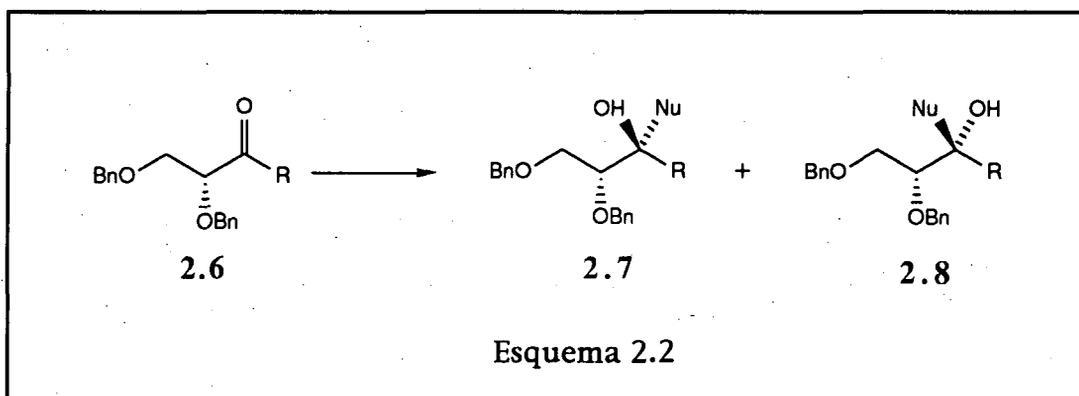
Tabla 2.1

Entr.	R	M	Disolv/T/t	Rto.(%)	2.4/2.5
1	Ph	Li	Et ₂ O/-78/2	88	48:52
2	Ph	MgBr	Et ₂ O/-78/2	85	48:52
3	Ph	Zn _{1/2}	Et ₂ O/-40/2	46	79:21
4	Ph	Ti(OPr) ₃	Et ₂ O/-78/2	82	24:76
5	Ph	Ti(OPr) ₃	THF/-78/2	79	9:91
6	Me	Li	Et ₂ O/-70/2	60	60:40
7	Me	MgBr	Et ₂ O/-50/2	57	67:33
8	<i>n</i> -Bu	Li	Et ₂ O/-78/2	83	69:31
9	<i>n</i> -Bu	MgBr	Et ₂ O/-78/2	86	75:25
10	<i>n</i> -Bu	Ti(OPr) ₃	Et ₂ O/22/12	40	90:10
11	alilo	MgBr	Et ₂ O/-78/2	89	60:40
12	alilo	Ti(OPr) ₃	THF/-100/2	72	71:29
13	alilo	Cr _{1/2}	THF/25/2	56	70:30
14	alilo	Zn _{1/2}	Et ₂ O/-78/2	60	84:16
15	alilo	Zn _{1/2}	THF/-78/2	65	91:9

La falta de una buena diastereoselectividad en la adición de especies potencialmente quelantes tales como los reactivos de Grignard y los organolíticos al (R)-2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído, ha sido achacada por algunos autores a varios factores. Un primer factor sería la tensión angular que se generaría en los quelatos α bicíclicos. Un

segundo factor, que podría explicar la falta de diastereoselectividad con estos reactivos, sería la posiblemente baja basicidad de los átomos de oxígeno del anillo acetálico. Finalmente, un tercer factor implicaría una inhibición estérica en la formación del quelato como consecuencia de interacciones no enlazantes entre los ligandos del metal y los grupos metilo del acetónido.

Mead y MacDonald han investigado la adición de nucleófilos al (R)-2,3-di-O-bencilgliceraldehido **2.6** y han señalado que la quelación en sistemas tales como los de los compuestos **2.3** ó **2.6** constituye un complejo equilibrio influenciado por múltiples factores, entre los que hay que incluir el tamaño y la esfera de coordinación del ión metálico, el disolvente, la naturaleza del sistema carbonílico y la de los ligandos éter²⁵.



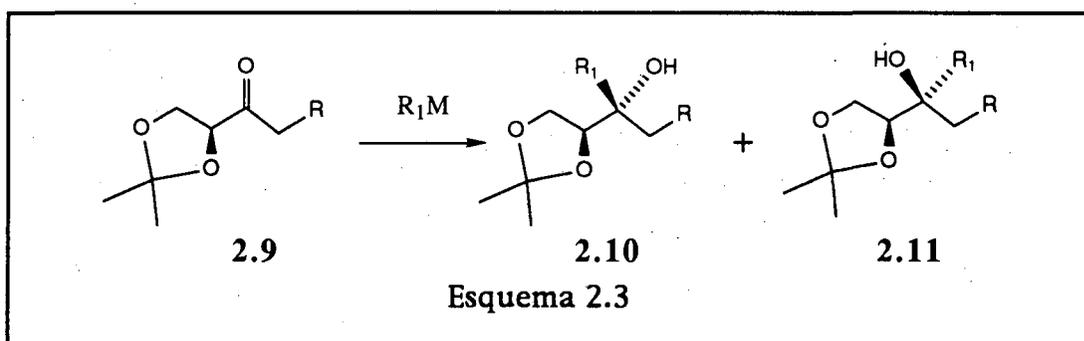
En la tabla 2.2 se indican los rendimientos químicos y la proporción de diastereoisómeros obtenida por dichos autores en la adición de nucleófilos de tipo organometálico al (R)-2,3-di-O-bencilgliceraldehido **2.6**²⁵. Los organometálicos del tipo (RCu).MgBr₂ reaccionan via α -quelación para dar mayoritariamente el diastereoisómero **2.7**, mientras que los reactivos organolíticos y los organotitánicos dan fundamentalmente el diastereoisómero **2.8**, probablemente a través del modelo de no quelación Felkin-Anh. Estos estudios también indican que el derivado α,β -dialcoxicarbonílico acíclico **2.6** presenta una mejor diastereoselectividad que el acetónido cíclico **2.3**²⁵.

Tabla 2.2

Entr.	Reactivo	Disolvente	T(°C)	Rto.%	2.7/2.8
1	(MeCu).MgBr ₂	Et ₂ O/SMe ₂	-95	83	96:4
2	MeMgBr	Et ₂ O	-95	83	45:55
3	MeTi(O <i>i</i> Pr) ₃	THF	-45	79	7:93
4	Me ₂ CuLi	Et ₂ O	-95	84	47:53
5	MeLi.LiBr	Et ₂ O	-95	90	45:55
6	PhCu.MgBr ₂	Et ₂ O/SMe ₂	-78	69	96:4
7	PhTi(O <i>i</i> Pr) ₃	THF	-40	40	17:83
8	(BuCu).MgBr ₂	Et ₂ O/SMe ₂	-78	78	93:7
9	BuTi(O <i>i</i> Pr) ₃	THF	-30	81	19:81
10	(VinilCu).MgBr ₂	Et ₂ O/SMe ₂	-78	80	98:2
11	VinilTi(O <i>i</i> Pr) ₃	THF	-78	80	7:93
12	(AlilCu).MgBr ₂	Et ₂ O/SMe ₂	-78	76	68:32
13	AlilLi	Et ₂ O	-78	81	48:52

2.2 Adiciones a derivados de L-eritrusosa.

Durante la fase de realización de estos estudios de doctorado, el grupo de H. Nagano publicó sus resultados sobre las adiciones de ciertos reactivos organometálicos a acetónidos de eritrusosa²⁶. Los sustratos estudiados fueron la 1-*O*-tritol-3,4-*O*-isopropiliden-L-eritrusosa **2.9** (R=OCPh₃) y la 1-*O*-benzoil-3,4-*O*-isopropiliden-L-eritrusosa **2.9** (R=OCOPh). En la tabla 2.3 se resumen las condiciones de reacción y la proporción de diastereoisómeros **2.10/2.11** obtenida para la reacción indicada en el esquema 2.3.

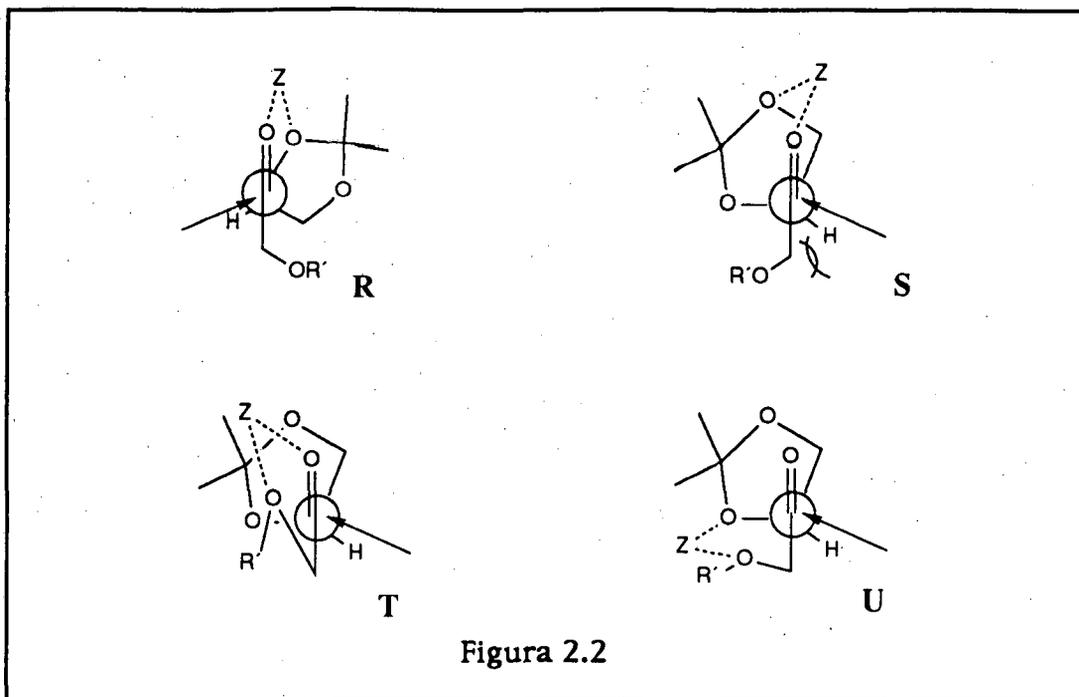


La diastereoselectividad en la adición de los reactivos de Grignard a la cetona **2.9** (R=OCPh₃) depende del tamaño de los grupos alquilo del reactivo organometálico, del disolvente y de la temperatura de la reacción. La selectividad aumenta al aumentar el tamaño del resto alquílico. Las reacciones en Et₂O a 0°C son más diastereoselectivas que las reacciones a -78°C. Sin embargo, la diastereoselectividad a baja temperatura (-78°C) es mayor que a 0°C si se utiliza THF como disolvente (entradas 1 y 2). El producto mayoritario de la reacción es en todos los casos el diastereoisómero **2.10** (R=OCPh₃). El voluminoso grupo tritilo impide la quelación en el oxígeno en C-1 y por tanto la participación de quelatos T o U como los indicados en la figura 2.2. La β -quelación (modelo S, figura 2.2) parece estar desfavorecida debido a repulsiones de tipo estérico que se establecerían entre CH₂OR' y H-3. La α -quelación (modelo R, figura 2.2) explicaría entonces la formación mayoritaria del diastereoisómero **2.10** en las adiciones a **2.9**²⁶.

Tabla 2.3

Ent.	R	R ₁ M	Disolv.	T(°C)	Rto%	2.10/2.11
1	OCPh ₃	MeMgBr	THF	-78	99	80:20
2	OCPh ₃	MeMgBr	THF	0	99	71:29
3	OCPh ₃	EtMgBr	Et ₂ O	-78	86	89:11
4	OCPh ₃	EtMgBr	Et ₂ O	0	94	97:3
5	OCPh ₃	<i>i</i> -PrMgI	Et ₂ O	-78	75	98:2
6	OCPh ₃	<i>i</i> -PrMgI	Et ₂ O	0	82	98:2
7	OCPh ₃	<i>n</i> -BuMgCl	Et ₂ O	-78	82	95:5
8	OCPh ₃	<i>n</i> -BuMgCl	Et ₂ O	0	82	98:2
9	OCOPh	MeMgI	Et ₂ O	-78	89	38:62
10	OCOPh	EtMgI	Et ₂ O	-78	61	23:77
11	OCOPh	MeMgBr	THF	-78	85	82:18
12	OCOPh	EtMgBr	Et ₂ O	-25	89	60:40
13	OCOPh	EtinilMgBr	THF	0	76	64:36
14	OCOPh	<i>n</i> -C ₁₄ H ₂₉ MgBr	THF	0	70	91:9
15	OCOPh	<i>n</i> -C ₁₄ H ₂₉ MgBr	Et ₂ O	0	81	68:32

La adición de los reactivos organometálicos a la cetona **2.9** (R=OCOPh), a -78°C y en éter etílico, genera mayoritariamente el diastereoisómero **2.11** (entradas 9-10), pero a temperatura más alta la diastereoselectividad se invierte (entradas 11 y 15). La formación del diastereoisómero **2.11** (R=OCOPh) se puede explicar mediante la participación de quelatos como los indicados en T y U (figura 2.2), pero la dependencia de la diastereoselectividad con la temperatura de la reacción parece poner de manifiesto la ausencia de un estado de transición fuertemente quelado²⁶.



2.3. Objetivos

A la vista de los antecedentes bibliográficos expuestos, nos propusimos los siguientes objetivos:

a) La síntesis de derivados de 3,4-*O*-isopropiliden-L-eritrosa y el estudio consiguiente de la diastereoselectividad en la adición de especies organometálicas al grupo carbonilo de dichos sustratos.

b) La preparación de una serie de derivados de L-eritrosa con grupos protectores tanto favorecedores como inhibidores de la quelación, situados en diferentes posiciones relativas con respecto al grupo carbonilo. A continuación, el estudio de la diastereoselectividad en las adiciones nucleofílicas al grupo carbonilo de estos compuestos.

c) Puesto que sólo la L-eritrosa es comercialmente accesible, pensamos que otro de los objetivos sintéticos a emprender sería la preparación de derivados de D-eritrosa, a partir de compuestos comerciales fácilmente accesibles y baratos.

d) La utilización de ambas eritrosas y de los derivados ópticamente activos obtenibles de ellas como quirones de partida en la síntesis de productos naturales ópticamente activos.

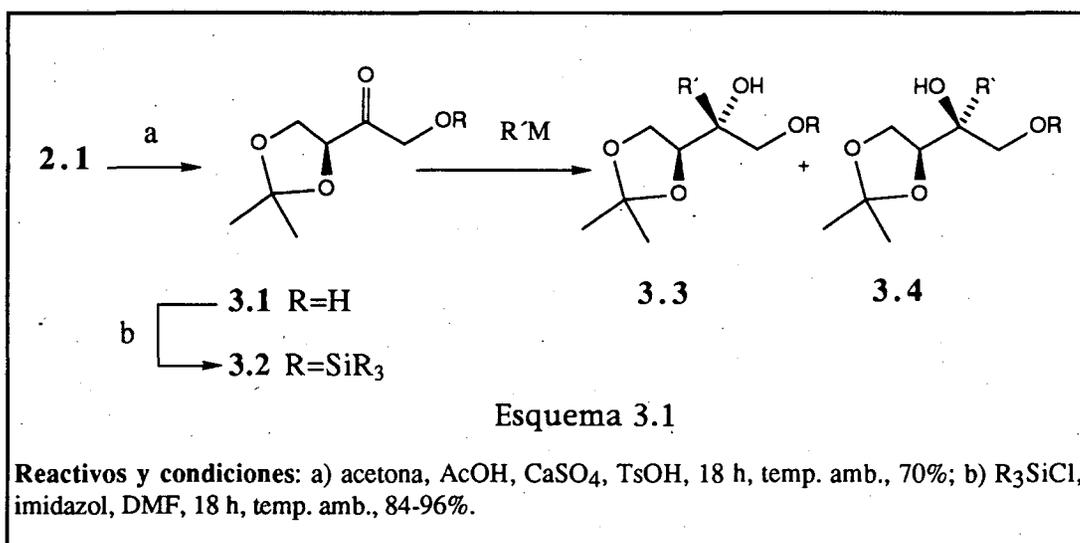
**3. DERIVADOS DE 1-O-SILIL-3,4-O-
ISOPROPILIDEN-L-ERITRULOSA**

3. DERIVADOS DE 1-O-SILIL-3,4-O-ISOPROPILIDEN-L-ERITRULOSA A PARTIR DE L-ERITRULOSA

El primer punto que abordamos en este estudio fué la preparación de derivados 1-O-sililados de 3,4-O-isopropiliden-L-eritrusosa, 3.2, y las adiciones de especies nucleofílicas a estos sustratos, con la intención de determinar la influencia de los grupos protectores en el transcurso estérico de la adición. Las adiciones diastereoselectivas de reactivos organometálicos R'M al grupo carbonilo de 3.2 dan lugar a alcoholes terciarios. Dado que hay comparativamente pocos métodos para sintetizar tales fragmentos de alcoholes terciarios de un modo estereoselectivo, decidimos explorar la estereoselectividad de estas reacciones de adición.

3.1 Síntesis de derivados de 1-O-silil-3,4-O-isopropiliden-L-eritrusosa.

Los derivados de eritrusosa de acceso sintéticamente más directo son los obtenidos a partir de la propia L-eritrusosa 2.1.



La reacción de la L-eritrusosa 2.1 con AcOH en acetona en presencia de CaSO₄ y TsOH permitió obtener el 3,4-O-acetonido de L-eritrusosa 3.1²⁷. El hidroxilo libre de 3.1 se protegió en forma de diversos tipos de silil derivados (trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo, triisopropilsililo y *t*-butildifenilsililo) para dar los 1-O-sililderivados 3.2 (esquema 3.1)²⁸. La síntesis de estos compuestos se llevó a cabo por

reacción con el clorosilano correspondiente en DMF seca y en presencia de imidazol, obteniéndose los productos de sililación con rendimientos del orden del 84-96%. La excepción fué la sililación con TMSCl, que dió el producto de sililación con sólo 31% de rendimiento, probablemente por la alta sensibilidad del derivado sililado a la hidrólisis durante el proceso de aislamiento.

3.2 Adiciones nucleofílicas a 1-O-silil-3,4-O-isopropiliden-L-eritrosa 3.2.

En la tabla 3.1 se resumen los reactivos, condiciones de reacción (disolvente y temperatura) así como los rendimientos químicos y proporciones diastereoisoméricas obtenidas. La proporción relativa de diastereoisómeros se midió por espectroscopía RMN de ^{13}C , integrando pares de señales correspondientes al mismo carbono. La configuración del estereoisómero mayoritario se determinó por correlación química, del modo que se discute más adelante²⁹.

Los excesos diastereoisoméricos (de) son marcadamente dependientes de la naturaleza del átomo metálico, grupo protector, disolvente y temperatura. Por ejemplo, cuando se emplea MeLi (entradas 1-10), el diastereoisómero 3.3 es el producto mayoritario de la reacción. Los mayores excesos diastereoisoméricos se observaron con grupos protectores voluminosos (entradas 2-6), baja temperatura y disolventes con poco poder quelante (entradas 6-10). El Me_2CuLi dió resultados comparables al MeLi (entrada 11).

La adición de ácidos de Lewis al medio de reacción provocó una disminución en la velocidad de la reacción, sin una mejora sustancial de la diastereoselectividad (entrada 12). Los resultados de las reacciones con MeMgBr difieren claramente de los observados con MeLi (entradas 13-19). En ausencia de grupo protector no se observó ninguna diastereoselectividad (entrada 13) pero la introducción de grupos sililo de volumen estérico creciente dió lugar a un aumento inicial de la diastereoselectividad (entradas 14-16) seguida de una disminución de la misma al aumentar el tamaño del protector (entradas 17-18). En estos casos, el diastereoisómero mayoritario fue el 3.4, el opuesto al obtenido con MeLi.

Tabla 3.1

Ent.	R	Reactivo	Disolv.	T/t ^a	Rto.%	3.3/3.4
1	H	MeLi	Et ₂ O	-78/1	53	50:50
2	SiMe ₃	MeLi	Et ₂ O	-78/1	65	50:50
3	SiEt ₃	MeLi	Et ₂ O	-78/1	75	61:39
4	SiMe ₂ tBu	MeLi	Et ₂ O	-78/1	85	63:37
5	Si <i>i</i> Pr ₃	MeLi	Et ₂ O	-78/1	85	75:25
6	SiPh ₂ tBu	MeLi	Et ₂ O	-78/1	86	86:14
7	SiPh ₂ tBu	MeLi	Et ₂ O	0/1	80	78:22
8	SiPh ₂ tBu	MeLi	THF	-78/1	86	67:33
9	SiPh ₂ tBu	MeLi	DME	-78/1	85	57:43
10	SiPh ₂ tBu	MeLi	Tolueno	-78/1	83	77:23
11	SiPh ₂ tBu	Me ₂ CuLi	Et ₂ O	-78/1	80	88:12
12	SiPh ₂ tBu	MeLi/ZnCl ₂	Et ₂ O	-20/1	- ^b	-
13	H	MeMgBr	Et ₂ O	-78/1	30	50:50
14	SiMe ₃	MeMgBr	Et ₂ O	-78/1	38	25:75
15	SiEt ₃	MeMgBr	Et ₂ O	-78/1	73	21:79
16	SiMe ₂ tBu	MeMgBr	Et ₂ O	-78/1	65	34:66
17	Si <i>i</i> Pr ₃	MeMgBr	Et ₂ O	-78/1	86	43:57
18	SiPh ₂ tBu	MeMgBr	Et ₂ O	-78/1	90	50:50
19	SiPh ₂ tBu	MeMgBr	Et ₂ O	0/1	88	75:25
20	Si <i>i</i> Pr ₃	AlMe ₃	C ₆ H ₆	25/1	80	60:40
21	Si <i>i</i> Pr ₃	AlMe ₃	Et ₂ O	0/1	- ^c	-
22	SiPh ₂ tBu	MeTi(O <i>i</i> Pr) ₃	- ^e	25/60	67	9:91
23	SiPh ₂ tBu	MeLi/CeCl ₃	THF	-78/2	78	42:58
24	SiPh ₂ tBu	MeLi/YbCl ₃	THF	-78/2	25	37:63
25	SiPh ₂ tBu	MeMgBr/YbCl ₃	THF	-78/2	63 ^d	58:42

^a Temp (°C)/tiempo (horas). ^bDespués de trabajar la reacción, se aisló una mezcla de 3.2 (aprox. 50%) y 3.3/3.4 (3:1, aprox. 35%). ^cNo hay reacción. ^dSe recuperó aprox. un 25% de producto de partida. ^eExceso de reactivo (líquido) como disolvente.

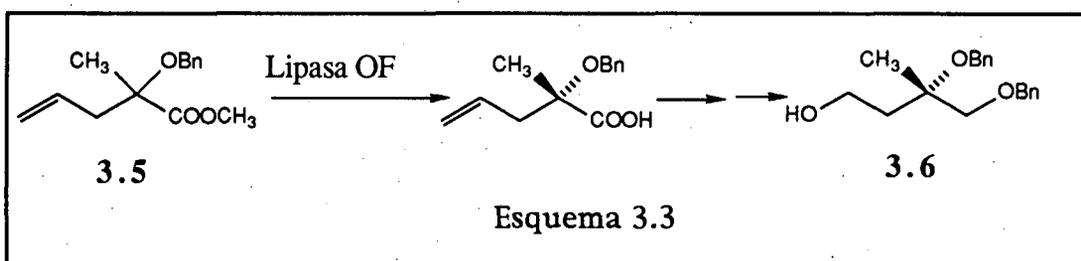
El efecto de la temperatura es notable: mientras que al aumentar la temperatura desde -78 a 0°C , aumenta el porcentaje del diastereoisómero **3.3** en el caso de MeMgBr , se observa el efecto contrario con MeLi .

Además de los reactivos comentados se ensayaron otros reactivos de tipo organometálico. Mientras el AlMe_3 no dió resultados satisfactorios (entradas 20-21), el reactivo de titanio³⁰⁻³¹ $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ únicamente reaccionó cuando se usó en gran exceso como disolvente (entrada 22) dando lugar a una buena diastereoselectividad en el compuesto **3.4**¹⁷. Los reactivos organolantánidos³² MeLi/CeCl_3 , MeLi/YbCl_3 y MeMgBr/YbCl_3 dieron lugar a rendimientos decepcionantes, tanto químicos como diastereoisoméricos (entradas 23-25).

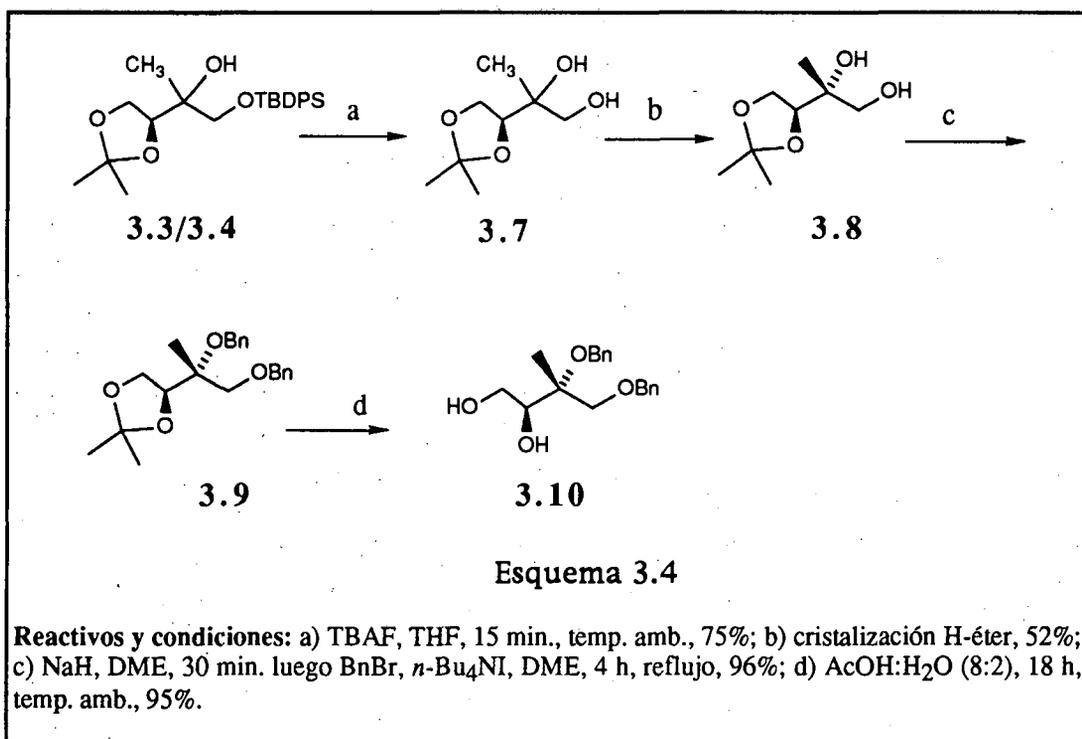
Los resultados detallados en la tabla 3.1 se pueden discutir en términos de competición entre estados de transición quelados y no quelados^{8,9,12,17,25,31}. En las reacciones con MeLi , la disminución observada de los excesos diastereoisoméricos con el aumento del poder quelante del disolvente está de acuerdo con un mecanismo de α -quelación. El aumento de la diastereoselectividad con el aumento del volumen estérico del grupo sililo también refuerza la hipótesis de α -quelación, pues el grupo sililo inhibe la quelación competitiva (y de resultados estereoquímicamente inseguros), del CH_2OR vecino al grupo carbonilo¹². En estos ejemplos, el modelo cíclico de α -quelación de Cram es capaz de explicar los resultados observados. La situación es menos clara con otros átomos metálicos. Cabe presumir que el $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ reacciona via estados de transición no quelados de tipo Felkin-Anh^{8,31}, los cuales se espera que lleven al aducto **3.4**. Por el contrario, los resultados bastante variables observados con MeMgBr y otros reactivos se pueden explicar asumiendo una competición entre un mecanismo de α -quelación y uno de no quelación (Felkin-Anh), sin excluir modos de β - e incluso α,β -quelación, todos los cuales también conducen preferentemente al compuesto **3.4**^{8,23,25}.

3.3. Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 3.3 y 3.4.

La determinación de la configuración del estereocentro generado en la reacción de metilación se efectuó por correlación química con el compuesto 3.6, que había sido preparado por H. Ohta y col.³³ por hidrólisis enzimática del ester racémico 3.5 y modificaciones sintéticas subsiguientes (esquema 3.3).

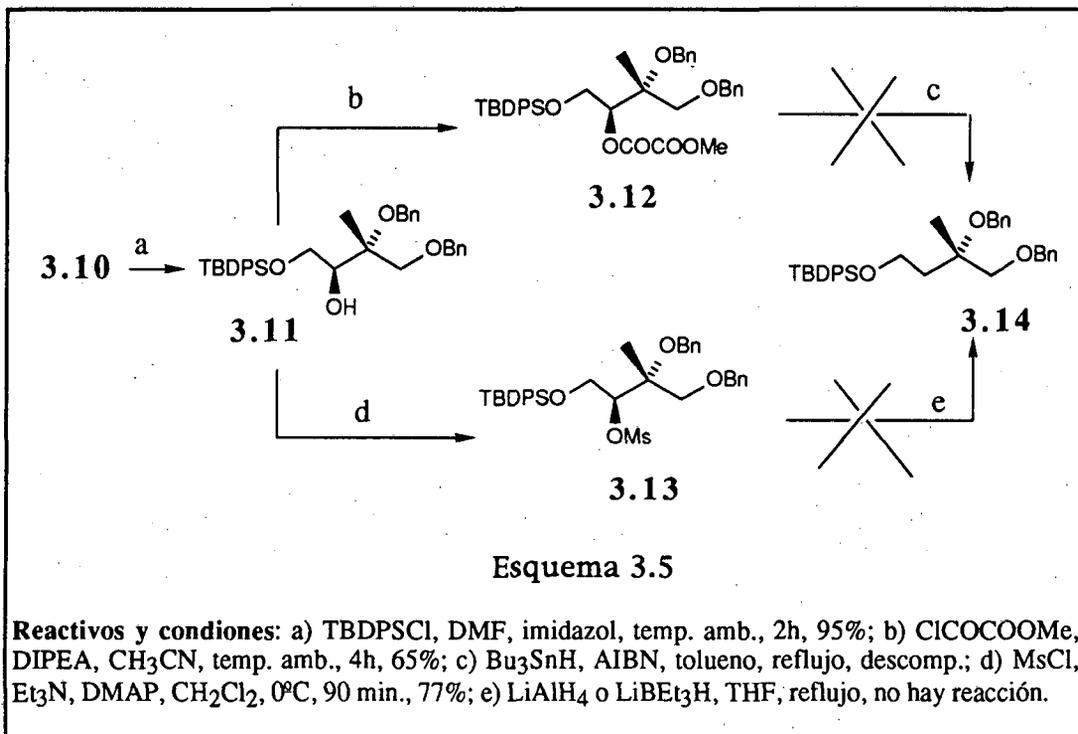


La mezcla de diastereoisómeros 3.3/3.4 (86:14) (R=SiPh₂tBu) resultante de la reacción de 3.2 (R=SiPh₂tBu) con MeLi en éter a -78°C (entrada 6 de la tabla 3.1) se desililó por tratamiento con TBAF en THF^{28b} para dar una mezcla de dioles diastereoisoméricos 3.7 (esquema 3.4).



La cristalización fraccionada de la mezcla anterior en Hex-Et₂O proporcionó un producto cristalino de p.f.=100-101°C, que por espectroscopía de ¹H y ¹³C mostraba únicamente las señales correspondientes al diastereoisómero mayoritario de la mezcla 3.3/3.4. La reacción del compuesto diastereoisomérico puro 3.8 con NaH y BnBr en presencia de cantidades catalíticas de *n*-Bu₄NI³⁴ y en DME a reflujo dió el compuesto dibencilado 3.9 con un 96% de rendimiento. La hidrólisis del isopropilidenacetal se efectuó con AcOH acuoso del 80%³⁵ y generó el diol 3.10.

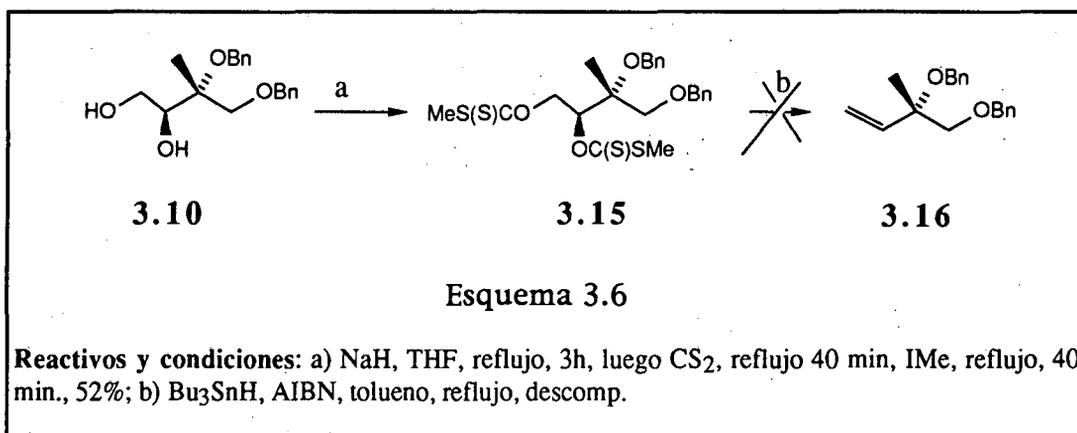
La protección selectiva del hidroxilo primario de 3.10, mediante sililación con TBDPSCI en DMF e imidazol^{28b}, permitió obtener el sustrato 3.11 (esquema 3.5). A continuación, se intentaron varios métodos para la desoxigenación del sustrato 3.11. Aunque no se pudo conseguir hacer reaccionar el compuesto 3.11 con tiocarbonildiimidazol³⁶ o con PhOC(S)Cl³⁷, la reacción con ClCOCOOMe³⁸ en acetonitrilo en presencia de DIPEA llevó el sustrato 3.12. Desgraciadamente, las condiciones de desoxigenación radicalaria con Bu₃SnH, aplicadas a dicho compuesto, llevaron a la descomposición de la mezcla de reacción (esquema 3.5) y en ningún caso se pudo obtener el compuesto deseado 3.14.



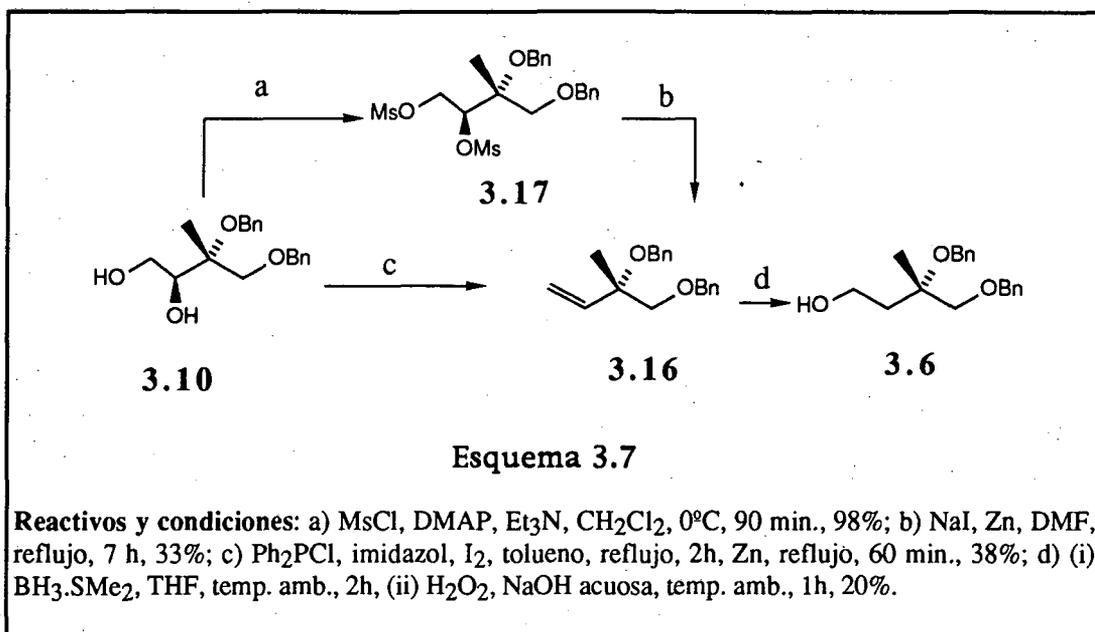
La reacción de 3.11 con MsCl en CH₂Cl₂ en presencia de Et₃N y DMAP dió el mesilato 3.13, pero el sustrato se mostró inerte a la reacción con LiAlH₄ en THF a reflujo o con LiEt₃BH³⁹ (esquema 3.5).

El fracaso en la desoxigenación del hidroxilo secundario en el compuesto 3.11 nos obligó a replantearnos la estrategia sintética. Decidimos obtener el compuesto 3.6 mediante la conversión del diol 3.10 en la olefina 3.16 e hidratación anti-Markovnikov subsiguiente del doble enlace.

En la literatura química se han descrito diversos métodos para la síntesis de olefinas mediante desoxigenación de sistemas glicólicos. En aplicación de la metodología de Barton para la desoxigenación radicalaria de dixantatos⁴⁰, el dialcohol 3.10 se trató con NaH y el correspondiente dialcóxido vecinal generado *in situ*, por reacción con CS₂ y MeI, proporcionó el dixantato 3.15. Sin embargo, el tratamiento del dixantato con Bu₃SnH en presencia de cantidades catalíticas de AIBN en tolueno a reflujo llevó únicamente a la descomposición del material de partida (esquema 3.6)



Finalmente, haciendo uso del procedimiento de Tipson-Cohen⁴¹, se pudo obtener la olefina 3.16 por conversión del diol 3.10 en el dimesilato 3.17 y calentamiento a reflujo de DMF en presencia de NaI y Zn. En un método alternativo, la olefina se pudo obtener también directamente a partir del diol 3.10 por reacción con difenilclorofosfina, yodo e imidazol en tolueno a reflujo durante 2 horas y adición subsiguiente de Zn, para forzar la conversión del yododifenilfosfinato intermedio en la olefina (esquema 3.7)⁴².



La hidratación de la olefina **3.16** con BH₃.SMe₂ en THF y reacción del trialquilborano intermedio con H₂O₂ en NaOH acuosa llevó al compuesto **3.6**⁴³, aunque con sólo un 20% de rendimiento. La reacción de hidrobioración se ensayó también con 9-BBN⁴⁴ y la etapa oxidativa se efectuó con perborato sódico⁴⁵, pero el rendimiento de la reacción no mejoró.

El alcohol obtenido presentaba unas propiedades espectroscópicas en RMN de ¹H y ¹³C totalmente coincidentes con las del alcohol descrito en la bibliografía. Su poder rotatorio era $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10.5$ (c=1.4, CHCl₃). El alcohol descrito por H. Ohta tenía un poder rotatorio de $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10.1$ (c=1.6, CHCl₃). Por tanto el producto mayoritario **3.3** obtenido en la reacción de MeLi con **3.2** (R=TBDS) en THF a -78°C es el (2R,3S)-1-O-*t*-butildifenilsilil-3,4-O-isopropiliden-2-metilbutan-1,2,3,4-tetraol.

**4. DERIVADOS DE 1-O-SILIL-3,4-O-ISOPROPILIDEN-L- Y
D-ERITRULOSA Y DE 1-O-SILIL-3,4-DI-O-BENCIL-L- Y
D-ERITRULOSA A PARTIR DE DIVERSOS PRESURSORES
QUIRALES**

4. DERIVADOS DE 1-O-SILIL-3,4-O-ISOPROPILIDEN-L- Y D-ERITRULOSA Y DE 1-O-SILIL-3,4-DI-O-BENCIL-L- Y D-ERITRULOSA A PARTIR DE DIVERSOS PRECURSORES QUIRALES

El estudio de la diastereoselectividad en la adición de reactivos nucleofílicos a los derivados de 1-O-silil-3,4-O-isopropilideneritrusosa había demostrado que la selectividad dependía del tamaño del resto sililo y que, en general, el aumento del tamaño del grupo protector tenía como resultado un aumento en la diastereoselectividad. Con el objetivo de mejorar aún más la diastereoselectividad del proceso, decidimos investigar el efecto de la sustitución del resto acetónido por grupos más fuertemente quelantes. Es bien conocido que los oxígenos de tipo benciléter (BnO), benciloximetiléter (BOM éter), furfural metil éter, metoxietoximetil éter (MEM éter), metoximetil éter (MOM éter) y metiltiometil éter (MTM éter) exhiben una alta capacidad quelante¹¹. Por ello, la preparación de un derivado de eritrusosa protegido en los oxígenos en C-3 y C-4 con alguno de estos grupos podría mejorar la diastereoselectividad conseguida con el resto acetónido.

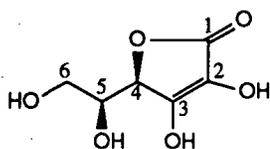
Hemos mencionado en el capítulo anterior el uso de la propia L-eritrusosa como material de partida. Sin embargo, aunque es un compuesto comercialmente accesible (Aldrich), su precio de 1163 pts/g hace que no se la pueda considerar un material de partida lo bastante barato para síntesis. Por otra parte, la forma enantiomérica (D-eritrusosa) no es comercialmente accesible. Por dicha razón, decidimos dirigir nuestra atención a otros precursores quirales más asequibles.

El estudio de la literatura puso de manifiesto que se ha descrito la preparación de diversos derivados protegidos de 3,4-O-isopropiliden-L-eritrusosa partiendo de ácido L-ascórbico 4.1⁴⁶. Asimismo, se ha descrito recientemente la obtención de acetónidos protegidos de L-eritrusosa a partir de (2R,3R)-tartrato de dimetilo²⁶. Al parecer, los únicos derivados sintetizados de L-eritrusosa son del tipo 3,4-acetónido. Por otra parte, la preparación de derivados de D-eritrusosa no ha sido descrita en la bibliografía.

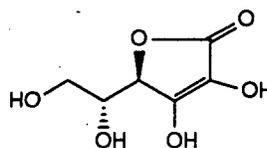
Nuestro propósito era abordar la preparación de derivados de eritrosulosa partiendo de productos comercialmente accesibles y baratos que permitieran:

- a) la obtención de derivados tanto de L-eritrosulosa como de D-eritrosulosa.
- b) el bloqueo via sililación de la capacidad quelante del hidroxilo en C-1.
- c) la protección de los hidroxilos en C-3 y C-4 con grupos favorecedores de la quelación.

En vista de su funcionalización, configuración de los estereocentros y bajo coste elegimos los ácidos L-ascórbico 4.1 (12 pts/g, Aldrich) y D-isoascórbico 4.2 (16 pts/g, Aldrich) como materiales de partida para la preparación de los derivados protegidos de L- y D-eritrosulosa.



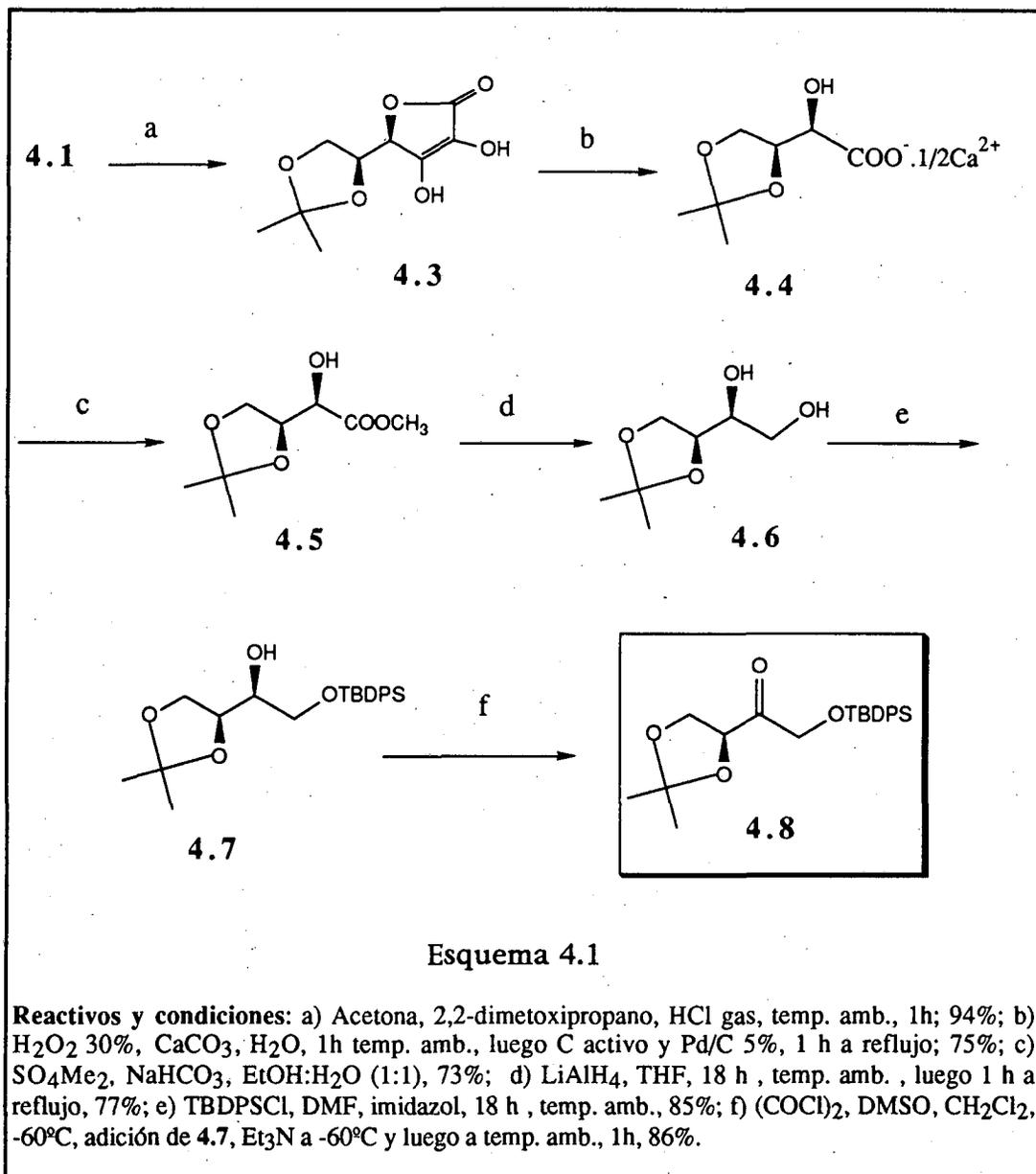
4.1



4.2

4.1. Preparación de 1-*O*-*t*-butildifenilsilil-3,4-*O*-isopropiliden-L-eritrososa 4.8.

La síntesis de 3,4-acetonidos de L-eritrososa supone la protección de los hidroxilos en C-5 y C-6 del ácido L-ascórbico, eliminación oxidativa de los carbonos C-1 y C-2 y oxidación de C-4 a carbonilo. En el esquema 4.1 se describe la obtención de un derivado protegido de eritrososa 4.8.

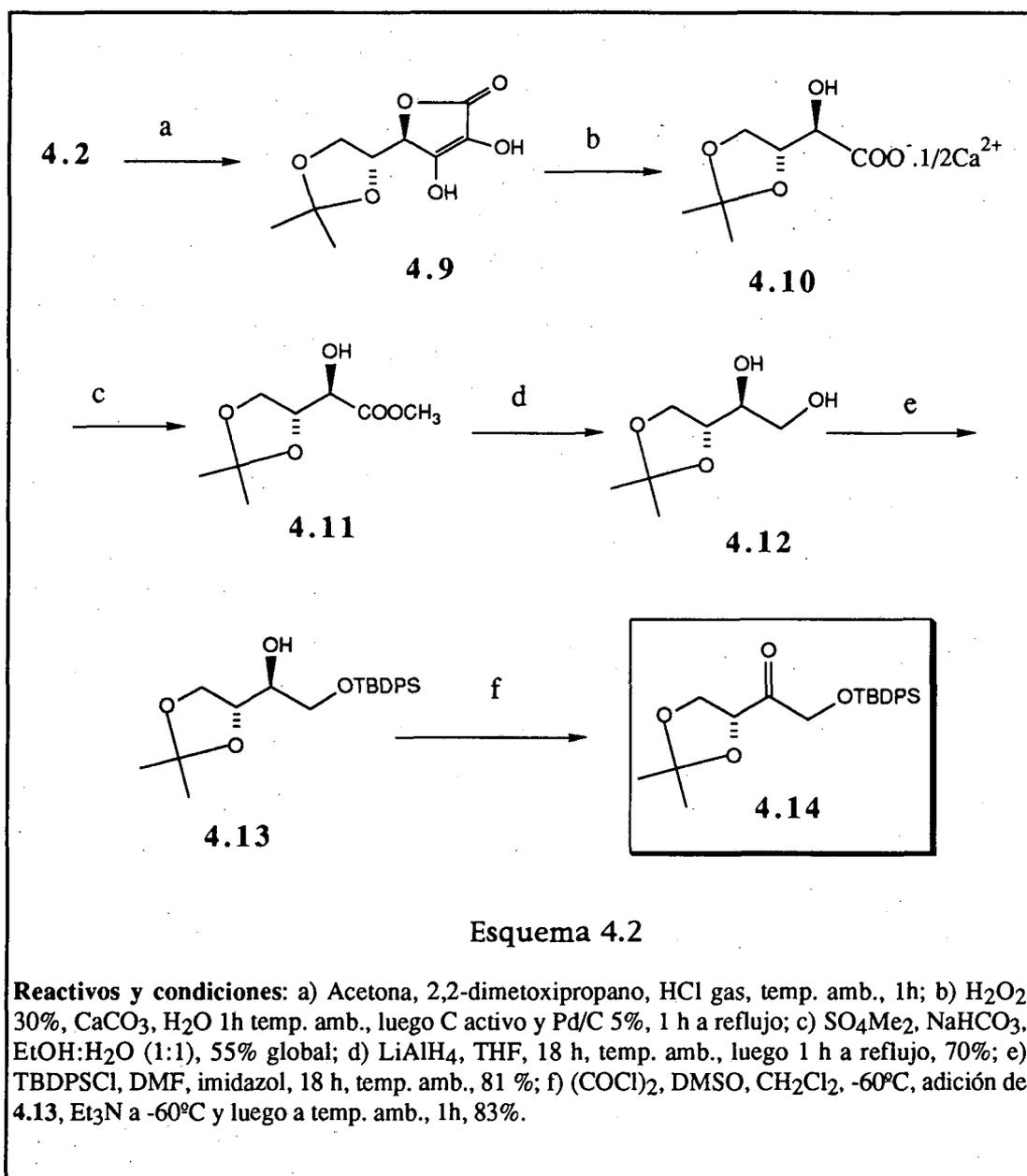


La síntesis del acetónido de L-treitol 4.6 se llevó a cabo siguiendo métodos descritos en la bibliografía: la obtención del acetónido del ácido L-ascórbico 4.3 se efectuó por reacción con 2,2-dimetoxipropano en acetona en presencia de HCl como catalizador, según el método descrito por C. C. Wei y col.⁴⁷ La oxidación del acetónido 4.3 por reacción con H₂O₂ del 30% en presencia de CaCO₃ generó el treonato cálcico 4.4, que por esterificación con sulfato de dimetilo dió el hidroxíéster 4.5⁴⁷. Finalmente, la reducción de 4.5 con LiAlH₄ llevó al acetónido de treitol 4.6⁴⁸. El rendimiento global en la obtención de este compuesto fué del 40%. Es de destacar que la preparación de 4.6 a partir del ácido L-ascórbico puede efectuarse sin necesidad de llevar a cabo purificaciones cromatográficas de los intermedios implicados, lo que eleva el valor práctico de la síntesis.

La protección selectiva del hidroxilo primario en el diol 4.6 se efectuó con *t*-butildifenilclorosilano en DMF en presencia de imidazol^{28b}. El silil éter 4.7 se oxidó a continuación por el método de Swern⁴⁹ al derivado de L-eritruosa 4.8, idéntico en sus características espectrales de IR y de RMN (¹H y ¹³C) al producto obtenido anteriormente a partir del acetónido de L-eritruosa 3.1 por sililación con TBDPSCI. Los rendimientos de la reacción de oxidación eran del 80-86% y el poder rotatorio del compuesto era $[\alpha]_D^{22} = -19.5$ (c=2.50). La oxidación también se realizó con PCC⁵⁰ con un rendimiento del 52%. El poder rotatorio del compuesto era en este caso $[\alpha]_D^{22} = -18.2$ (c=2.52), lo que quizá podía indicar un pequeño grado de epimerización durante la oxidación.

4.2. Preparación de 1-*O*-*t*-butildifenilsil-3,4-*O*-isopropiliden-D-eritrososa 4.14.

La preparación del derivado de D-eritrososa se efectuó a partir del ácido D-isoascórbico según se indica en el esquema 4.2, a través de pautas esencialmente análogas a las del ácido L-ascórbico.

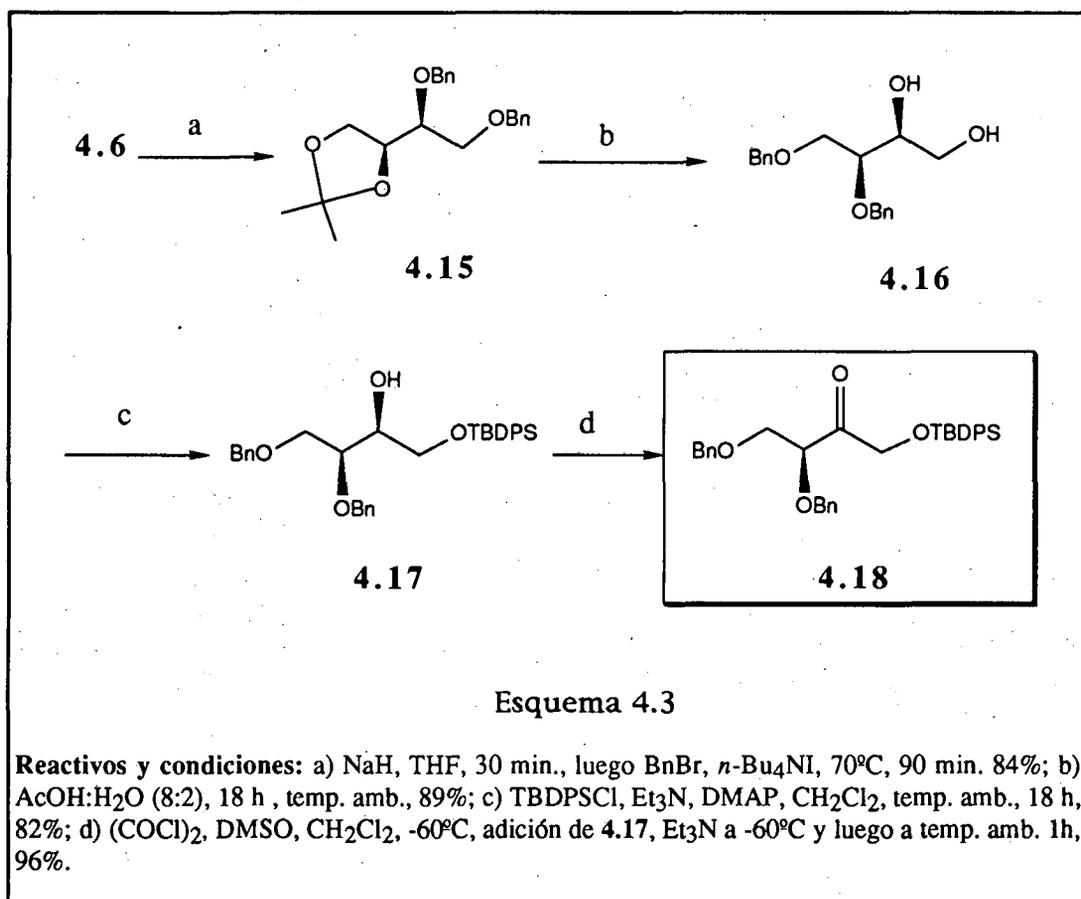


Al igual que en la secuencia anterior, los hidroxilos en C-5 y C-6 se protegieron como acetónido en condiciones similares a las empleadas en la obtención del acetónido del ácido L-ascórbico⁵¹. El compuesto 4.9 se oxidó con peróxido de hidrógeno en presencia de CaCO₃ para dar el eritronato cálcico 4.10. La esterificación de éste con sulfato de dimetilo dió el hidroxiester 4.11⁴⁷. La reducción de la función éster con LiAlH₄ llevó al acetónido de eritritol 4.12. La protección selectiva del hidroxilo primario con *t*-butildifenilclorosilano en DMF en presencia de imidazol proporcionó el sililderivado 4.13. Finalmente, la oxidación del compuesto 4.13 por el método de Swern condujo al derivado de D-eritruosa 4.14, $[\alpha]_D^{22} = +18.3$ (c=3.8, CHCl₃).

4.3. Preparación de 1-*O*-*t*-butildifenilsil-3,4-di-*O*-bencil-*L*-eritrusosa 4.18.

Como se ha explicado anteriormente (capítulo 3), la adición de derivados organometálicos a 3,4-acetonidos de eritrusosa tiene lugar con cocientes diastereoisoméricos de hasta 9:1 cuando se emplea $\text{MeTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ como nucleófilo. Con reactivos capaces de quelación (organolíticos, organomagnesianos), la mejor selectividad fue del 88:12 empleando Me_2CuLi . Los reactivos de Grignard dieron lugar a selectividades muy pobres. A fin de aumentar la capacidad quelante de los oxígenos en C-3 y C-4, decidimos preparar derivados 3,4-di-*O*-bencilados de eritrusosa.

En el esquema 4.3 se detalla la preparación de un derivado del tipo 3,4-di-*O*-bencileritrusosa, empleando como producto de partida el acetónido de treitol 4.6 obtenido anteriormente (esquema 4.1).



La dibencilación del acetónido de treitol 4.6 con NaH y BnBr en presencia de cantidades catalíticas de $n\text{-Bu}_4\text{NI}^{34}$ proporcionó el producto dibencilado 4.15. La eliminación del acetónido mediante hidrólisis ácida³⁵ dio el dibenciltreitol 4.16. La monoprotección del hidroxilo primario con *t*-butildifenilclorosilano llevó al alcohol 4.17. Se seleccionó el grupo *t*-butildifenilsililo para la protección del hidroxilo primario por ser el protector que había dado los mejores excesos diastereoisoméricos en el sustrato 3.2. Finalmente, la oxidación de Swern del compuesto 4.17 proporcionó la eritrosa protegida 4.18 como aceite incoloro: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -19.6$ ($c=2.95$, CHCl_3).

La oxidación también se ensayó con otros oxidantes. En la tabla 4.1 se indican los rendimientos químicos y el poder rotatorio del producto obtenido empleando como oxidantes el reactivo de Dess-Martin⁵² y el clorocromato de piridinio (PCC).

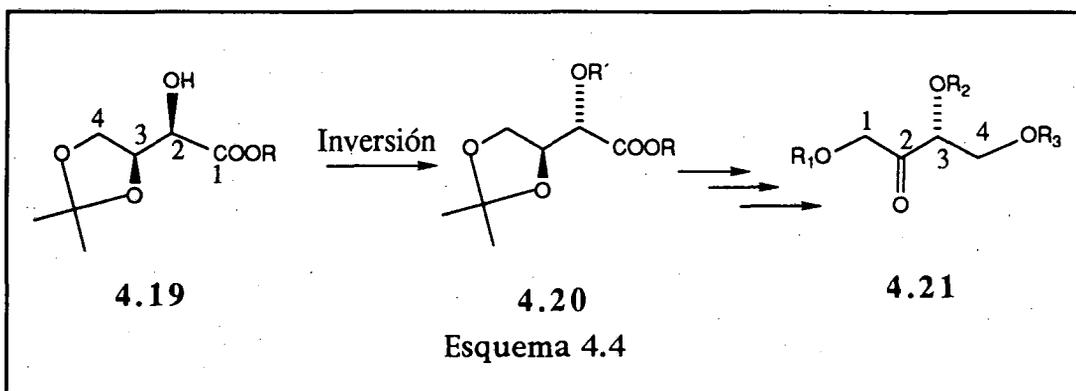
Tabla 4.1

Oxidación	Rendimiento (%)	$[\alpha]_{\text{D}}^{22}(\text{CHCl}_3)$
Swern	96	- 19.6 ($c=2.9$)
Dess-Martin	65	- 18.5 ($c=1.2$)
PCC	60	- 11.9 ($c=2.8$)

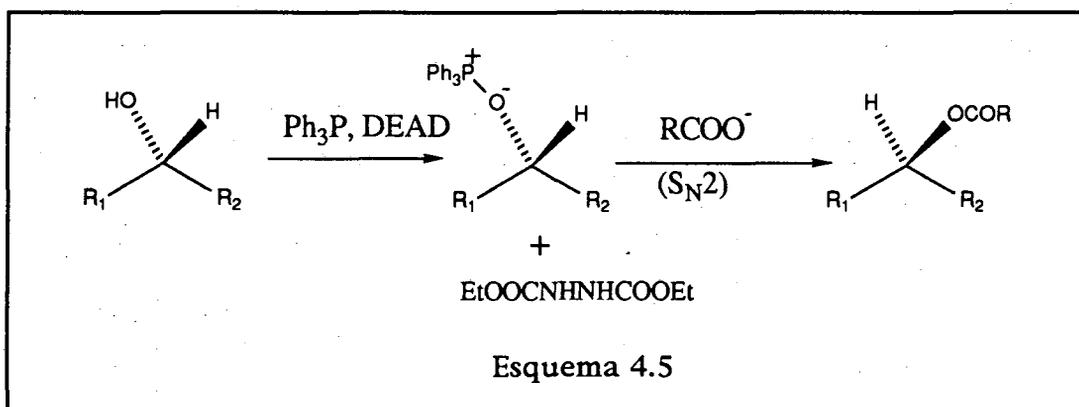
Es de destacar que el máximo valor de poder rotatorio se obtuvo en el producto oxidado con el método de Swern. Es notable el bajo poder rotatorio del producto obtenido en las oxidaciones con Cr(VI) (PCC), lo que podría indicar una parcial epimerización del centro estereogénico α al grupo carbonilo, debido a las condiciones ácidas de oxidación.

4.4. Preparación de 1-O-t-butildifenilsil-3,4-di-O-bencil-D-eritrosulosa a partir de ácido L-ascórbico.

La síntesis del derivado dibencilado de L-eritrosulosa 4.18 implica la oxidación del C-5 en el ácido L-ascórbico de partida. Dado que el ácido L-ascórbico y el ácido D-isoascórbico difieren solamente en la configuración del carbono C-5 (ver pág. 40), la secuencia anterior no puede ser aplicada en la síntesis de derivados de D-eritrosulosa, puesto que partiendo de ácido D-isoascórbico finalizaríamos de nuevo en el compuesto 4.18. Sin embargo, si se invierte la configuración del C-2 en el hidroxiéster 4.19 se podrían obtener derivados de D-eritrosulosa 4.21 (esquema 4.4) pues éste es el átomo destinado a convertirse en C-3 en dichos compuestos.



Uno de los métodos más empleados para la inversión de alcoholes es el denominado método de Mitsunobu⁵³. En este procedimiento, el alcohol a invertir se hace reaccionar en presencia de una fosfina (usualmente Ph_3P), un azodicarboxilato de dialquilo (usualmente DEAD o DIAD) y un ácido carboxílico (habitualmente PhCOOH).



En la primera etapa del mecanismo, la fosfina se adiciona conjugadamente al sistema insaturado del azocompuesto participando el ácido carboxílico como dador de protón. A continuación, el alcohol ataca a la sal de trialquilfosfonio formando un trialquilalcoxifosfonio que finalmente sufre la reacción de inversión S_N2 por ataque del ion carboxilato (esquema 4.5). J. A. Dodge y col.⁵⁴ han demostrado que los rendimientos de la reacción están relacionados con la acidez del ácido carboxílico empleado.

De hecho, la inversión configuracional sobre el éster 4.19 (R=Et) ya ha sido descrita. Abushanab y col. aplicaron el procedimiento de Mitsunobu al éster etílico 4.19 (R=Et) y declararon un 72% de rendimiento en el éster invertido 4.20 (R=Et, R'=OCOPh)^{48b}. Cuando intentamos reproducir estos resultados, los rendimientos en el diéster 4.20 no sobrepasaron nunca el 50%. A fin de mejorar el rendimiento de la reacción, se probaron diferentes reactivos y disolventes. Los rendimientos obtenidos empleando ácido benzoico y variando el disolvente (THF o benceno), el tipo de éster (etílico o metílico), y los otros reactivos (Ph₃P o Bu₃P, DEAD o DIAD) fueron desde el 19% al 48% (ver tabla 4.2).

Tabla 4.2

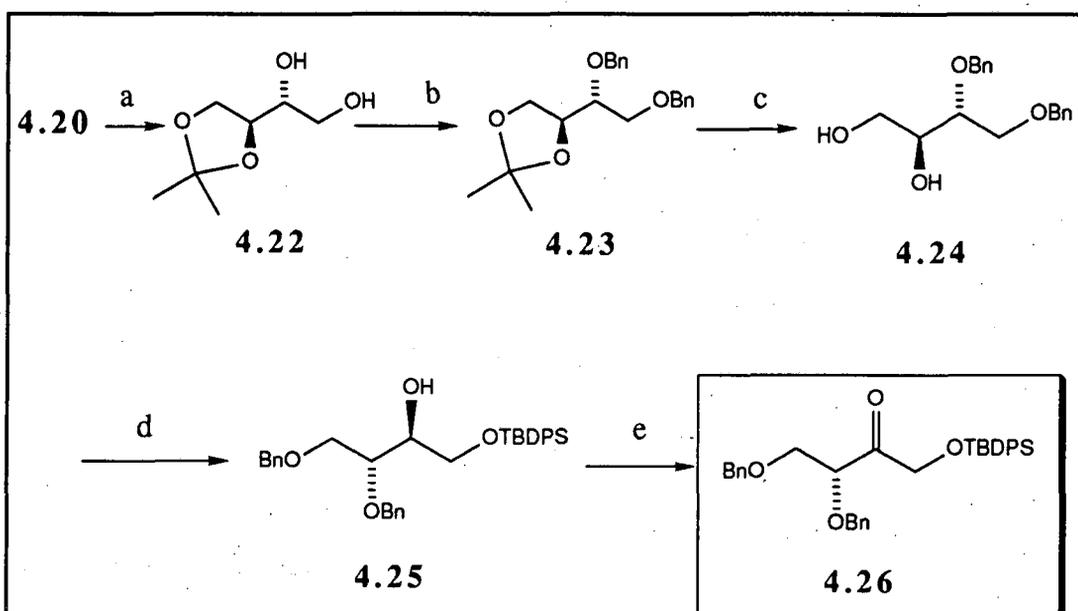
Ester 4.19	Acido	Azodiester	Fosfina	Disolv.	Rto ^a %
R=Me	PhCOOH	DEAD	Ph ₃ P	THF	37-46
R=Me	PhCOOH	DIAD	Ph ₃ P	THF	39
R=Me	PhCOOH	DEAD	Bu ₃ P	THF	20
R=Me	PhCOOH	DEAD	Ph ₃ P	Benceno	19
R=Et	PhCOOH	DIAD	Ph ₃ P	THF	48
R=Me	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ COOH	DEAD	Ph ₃ P	Tolueno	40
R=Me	ClCH ₂ COOH	DEAD	Ph ₃ P	THF	75-80

^aLas reacciones se efectuaron a temperatura ambiente, agitando la reacción durante 18 horas.

La utilización de un ácido más fuerte, tal como el ácido *p*-nitrobenzoico, tampoco permitió mejorar el rendimiento. Recientemente,

Bessodes y col. han propuesto la utilización del ácido cloroacético en la inversión de alcoholes estéricamente impedidos⁵⁵. La inversión de Mitsunobu es muy sensible al entorno estérico del alcohol y los rendimientos suelen ser bajos con alcoholes impedidos. La utilización del ácido cloroacético en la inversión de este tipo de alcoholes permite una mejora sustancial del rendimiento. Empleando ácido cloroacético, Ph_3P y DEAD en THF se pudo conseguir el diéster 4.20 ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=\text{COCH}_2\text{Cl}$) con rendimientos del 75-80%.

La reducción con LiAlH_4 de los diésteres 4.20 obtenidos en la reacción de Mitsunobu proporcionó el derivado de eritritol 4.22 (esquema 4.6) con rendimientos del orden del 65-70%.



Esquema 4.6

Reactivos y condiciones: a) LiAlH_4 , THF, 18 h temp. amb., luego 1 h a reflujo, 67%; b) NaH , THF, 30 min., luego BnBr , $n\text{-Bu}_4\text{NI}$, 60°C , 90 min., 84%; c) $\text{AcOH:H}_2\text{O}$ (8:2), 18 h, temp. amb., 89%; d) TBDPSCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , temp. amb., 82%; e) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -60°C , adición de 4.25, Et_3N a -60°C y luego a temp. amb., 1h, 96%.

La bencilación del diol 4.22 con NaH y BnBr proporcionó el compuesto dibencilado 4.23, que por hidrólisis ácida con AcOH acuoso generó el dibencileritritol 4.24. La monoprotección del diol con *t*-butildifenilclorosilano llevó al alcohol 4.25. Finalmente, la oxidación de

Swern del compuesto 4.25 dió el derivado de D-eritrosa 4.26.

El compuesto 4.26 tenía un valor de $[\alpha]_D^{22} = +13.8$ ($c=2.2$, CHCl_3), claramente inferior en valor absoluto al del compuesto enantiomérico 4.18, $[\alpha]_D^{22} = -19.6$ ($c=2.95$, CHCl_3). El menor valor en el poder rotatorio del compuesto 4.26 podría ser debido a un proceso de epimerización en la etapa de oxidación o en la etapa de inversión. Descartando la epimerización en la etapa oxidativa, puesto que el mismo procedimiento se aplicó en la oxidación al enantiómero 4.18, decidimos analizar a fondo los productos resultantes de la inversión de Mitsunobu del hidroxíster 4.19. La comparación se estableció en el acetónido de eritritol 4.22 obtenido por reducción de los diésteres 4.20. El análisis de los espectros de RMN de ^{13}C permitió detectar la presencia de picos minoritarios que fueron atribuidos al diastereoisómero 4.6 (ver esquema 4.1). La presencia de este compuesto se explicaría mediante un proceso de epimerización del estereocentro, en posición α a la función éster, durante la reacción de inversión de Mitsunobu del hidroxíster 4.19. Hay amplios precedentes bibliográficos para este tipo de epimerizaciones^{53b}.

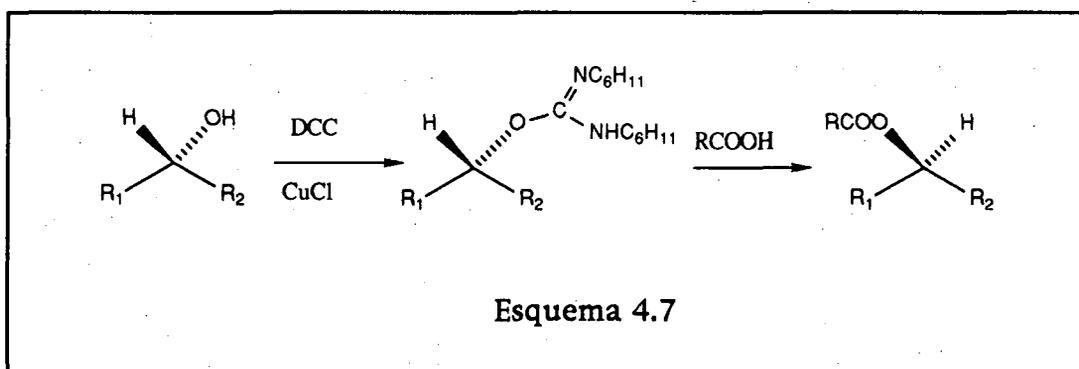
En la tabla 4.3 se indican los ensayos de inversión efectuados con variación del éster (etílico o metílico), ácido carboxílico (cloroacético o benzoico), azocompuesto (DEAD o DIAD) e incluso disolvente (THF o tolueno).

Tabla 4.3

Ester 4.19	Acido	Azodiéster	Disolvente	% epimeri.
R=Et	ClCH_2COOH	DEAD	THF	2
R=Me	ClCH_2COOH	DEAD	THF	6
R=Me	ClCH_2COOH	DEAD	Tolueno	7
R=Et	PhCOOH	DEAD	THF	19
R=Et	PhCOOH	DIAD	THF	6
R=Me	PhCOOH	DEAD	THF	2

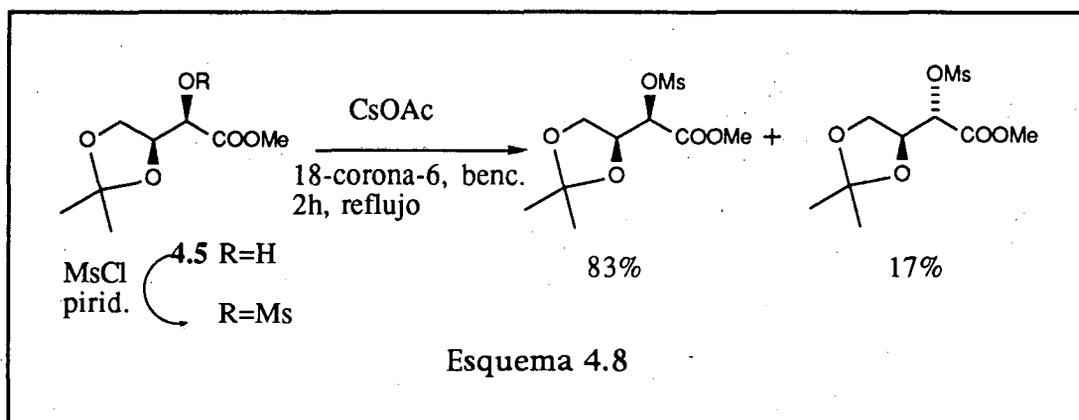
Todos los experimentos indicados se efectuaron a temperatura ambiente y con un tiempo de reacción de 12 horas. El acortamiento del tiempo de reacción no dio resultado pues se obtenían mezclas inseparables de producto de partida y producto de reacción. El porcentaje de diastereoisómeros se midió por RMN de ^{13}C sobre la mezcla de diastereoisómeros 4.22 y 4.6, integrando pares de señales correspondientes al mismo carbono. El porcentaje de epimerización se refiere al porcentaje del isómero 4.6 en la mezcla. Como se puede comprobar, el porcentaje de epimerización varía desde el 2%, en el caso más favorable, llegando incluso a ser del 19%. Como el estereocentro afectado se conserva durante la síntesis, se obtiene al final un derivado de eritrososa 4.26 que en el mejor de los casos tendría un 96% de e.e.

En la literatura química aparecen otros métodos para la inversión de alcoholes. El procedimiento de Kaulen⁵⁶ es conceptualmente similar al método de Mitsunobu y consiste en la reacción del alcohol a invertir con dicitclohexilcarbodiimida en presencia de CuCl , lo que lleva a la generación de un éter de isourea. La reacción subsiguiente de éste último con un ácido carboxílico (generalmente HCOOH) da el éster de configuración invertida. Finalmente, la saponificación del éster da el alcohol de configuración opuesta al alcohol de partida (esquema 4.7).



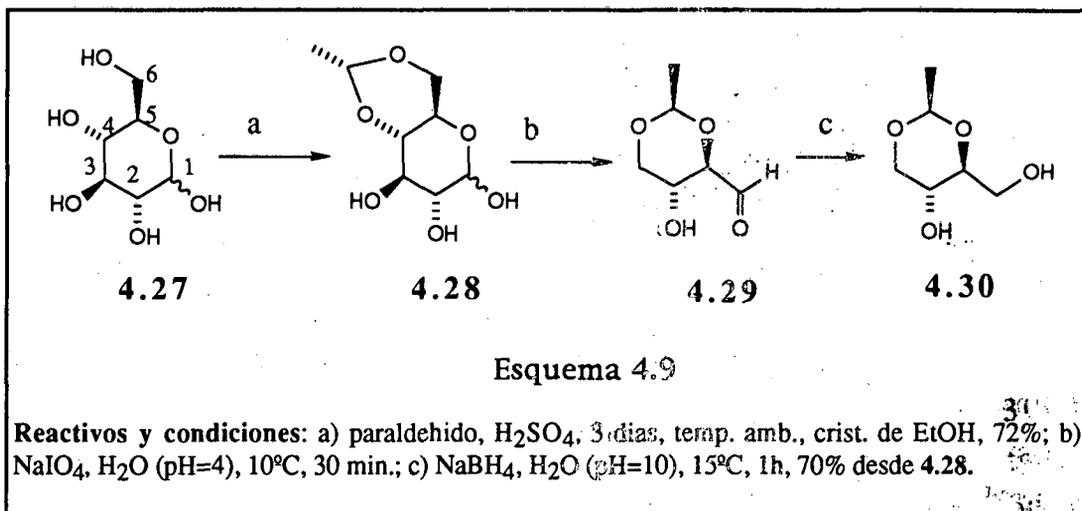
La etapa de inversión supone el desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ del éter de isourea por el ácido carboxílico. Esta etapa requiere tiempos de reacción prolongados y temperaturas de reflujo por lo que su empleo en la inversión del hidroxieéster 4.19 provocaría muy probablemente la epimerización parcial del estereocentro en C-2.

Corey ha empleado el KO_2 como sintón equivalente de hidroxilo en el proceso de inversión de alcoholes⁵⁷. También se ha empleado el KNO_2 , en presencia de 18-corona-6, en el desplazamiento nucleofílico de tosilatos y triflatos⁵⁸. Otro método de inversión de alcoholes, el de Ikegami⁵⁹, implica la reacción del correspondiente tosilato, mesilato o triflato con CsOAc en presencia de 18-corona-6. En nuestro caso, la reacción del mesilato derivado del hidroxiéster 4.19 con CsOAc y 18-corona-6 en benceno a reflujo llevó a la epimerización del centro estereogénico en C-2 sin que se observara reacción de desplazamiento del mesilato por parte del acetato de cesio. Por ejemplo, la mezcla de reacción mostraba, después de dos horas en benceno a reflujo, la presencia de una mezcla que contenía un 17% del mesilato epimérico (esquema 4.8).



4.5. Preparación de 1-*O*-*t*-butildifenilsil-3,4-di-*O*-bencil-D-eritrosulosa a partir de D-glucosa.

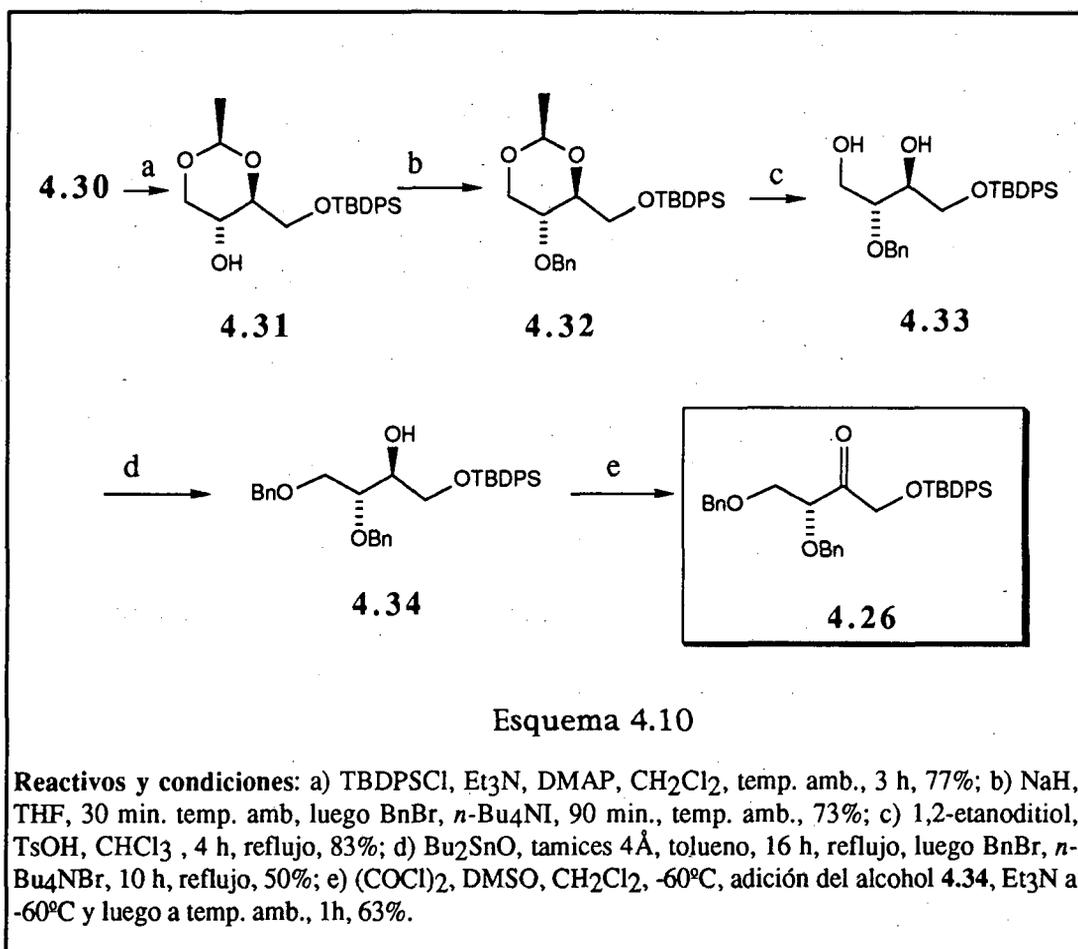
La epimerización observada durante la reacción de inversión nos obligó a un replanteamiento de la ruta de síntesis para la obtención del compuesto dibencilado 4.26, abandonando la que partía de ácido ascórbico.



Un precursor quiral alternativo, interesante desde varios puntos de vista, era la D-glucosa. La D-glucosa 4.27 ha sido convertida por Barker y MacDonald⁶⁰ en el derivado de eritritol 4.30 mediante protección como etilidencetal 4.28, seguida de oxidación degradativa a la etilideneritrosa 4.29 (no aislada) y reducción con NaBH₄ al etilideneritritol 4.30 (esquema 4.9). La aplicación del método de Barker y MacDonald permitió obtener el compuesto 4.30 con un rendimiento global del 51% desde D-glucosa. La conversión del compuesto anterior en un derivado de D-eritrosulosa exigía: a) la siliación selectiva del hidroxilo primario, b) bencilación del hidroxilo secundario, c) desprotección del sistema de etilidenacetal, d) bencilación de hidroxilo primario en presencia de secundario y finalmente e) oxidación de hidroxilo a cetona.

La etapa de siliación selectiva (esquema 4.10) se efectuó con TBDPSCl en diclorometano en presencia de Et₃N y DMAP controlando la reacción por cromatografía de capa fina hasta la desaparición del

producto de partida. Tiempos de reacción demasiado largos daban como resultado la generación del producto disililado.



La bencilación del hidroxilo secundario con NaH y BnBr proporcionó el compuesto 4.32. La etapa de eliminación del etilenacetal requería la desprotección de este grupo en presencia del *t*-butildifenilsililéter. Estos protectores son lábiles a la hidrólisis ácida pero en condiciones controladas es posible conseguir la eliminación selectiva de acetales en su presencia. Por ejemplo, el TBDPS éter sobrevive normalmente al tratamiento con AcOH del 80% (condiciones que hidrolizan un THP éter), o al ácido trifluoroacético acuoso en THF (condiciones que hidrolizan isopropiliden y bencilidenacetales)⁶¹. Sin embargo, todos los intentos ensayados para conseguir la hidrólisis ácida

del etilenacetal llevaron a la eliminación del grupo TBDPS antes que a la eliminación del acetal. Finalmente, ésta última se pudo conseguir mediante transacetalización con 1,2-etanoditiol en cloroformo a reflujo, en presencia de ácido *p*-toluensulfónico⁶². En estas condiciones se pudo conseguir el compuesto 4.33 con un rendimiento del 83%.

La etapa de bencilación selectiva para obtener el compuesto 4.34 se intentó mediante ionización con NaH y bencilación con BnBr a baja temperatura, para discriminar el hidroxilo primario del secundario⁶³. Sin embargo, la mezcla de reacción mostraba en cromatografía de capa fina la presencia de, al menos, cuatro compuestos predominantes. La cromatografía de columna de esta mezcla permitió aislar con un rendimiento del 11% el compuesto deseado 4.34.

Tabla 4.4

Reactivo	Base	Cataliz.	Disolv.	t	Temp.	Rto. (%)
BnBr	NaH	<i>n</i> -Bu ₄ NI	THF	18 h	T. A.	11
BnBr	NaH	-	DMSO	3 h	T. A.	-
BnBr	<i>t</i> -BuOK	-	THF	3 h	T. A.	-
BnBr	KH	<i>n</i> -Bu ₄ NI	THF	1.5 h	T. A.	10
BnBr	NaOH	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	DCM:H ₂ O	5.5 h	T. A.	40
BnBr	NaOH	<i>n</i> -Bu ₄ NHSO ₄	DCM:H ₂ O	6 h	50 °C	31
Cl ₃ CC(NH)OBn	TfOH	-	C ₆ H ₁₂ :DCM	18 h	T. A.	5
Bu ₂ SnO-BnBr	-	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	Tolueno	28 h	Reflu.	50

Aunque la reacción se ensayó variando la base (HK, *t*-BuOK), el disolvente (THF, DMF) y las condiciones de reacción (ver tabla 4.4) no se consiguió mejorar el rendimiento.

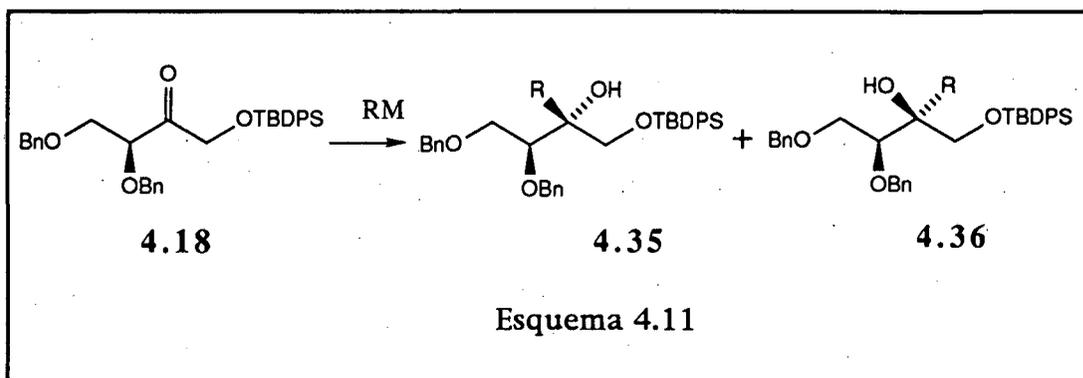
La técnica de transferencia de fase ha sido aplicada a la monobencilación de compuestos polihidroxílicos. Dos de los catalizadores de transferencia de fase descritos en la bibliografía para este fin, el *n*-Bu₄NBr⁶⁴ y el *n*-Bu₄NHSO₄⁶⁵, se ensayaron sobre el sustrato 4.33. En la tabla se dan los reactivos y condiciones empleados en esta reacción. El

mejor rendimiento (40%) se obtuvo empleando el *n*-Bu₄NBr como catalizador en una mezcla CH₂Cl₂/NaOH/H₂O y con BnBr como reactivo de bencilación. Por otra parte, el denominado método de Iversen para la bencilación de alcoholes en condiciones ácidas consiste en la reacción del tricloroacetimidato de bencilo con el compuesto hidroxílico en presencia de ácido triflico⁶⁶. La aplicación de este método al diol 4.33 permitió la obtención del compuesto monobencilado pero con un rendimiento muy pobre del 5%.

La formación de estanilenacetales y la subsiguiente reacción de éstos con especies electrofílicas es uno de los métodos empleados para la *O*-alquilación selectiva de polioles⁶⁷. Por reacción del diol 4.33 con Bu₂SnO en tolueno a reflujo en presencia de tamices de 4Å se generó el correspondiente estanilenacetal; sin aislamiento, el producto crudo se trató *in situ* con BnBr y *n*-Bu₄NBr en tolueno a reflujo⁶⁸. De esta forma se pudo conseguir el producto monobencilado 4.34 con un rendimiento del 50%. Finalmente, la oxidación del compuesto 4.34 por el método de Swern generó el derivado dibencilado de D-eritrosa 4.26 con un poder rotatorio de $[\alpha]_D^{22} = +16.5$ (*c*=5.7, CHCl₃).

4.6 Adiciones nucleofílicas a 1-O-silil-3,4-di-O-bencil-L-eritrosulosa.

Con un acceso sintético a derivados de 3,4-di-O-bencil-L- y 3,4-di-O-bencil-D-eritrosulosa a partir de L-eritrosulosa y D-glucosa respectivamente, se efectuó sobre el sustrato 4.18 un estudio sistemático de adiciones de especies nucleofílicas al grupo carbonilo (esquema 4.11).



En la tabla 4.5 se resumen los reactivos, condiciones de reacción (disolvente y temperatura) así como los rendimientos químicos y proporciones diastereoisoméricas obtenidas⁶⁹. La proporción de diastereoisómeros se midió por espectroscopía de RMN de ¹³C, integrando pares de señales correspondientes al mismo carbono. La configuración del estereoisómero mayoritario se determinó por correlación química (véase más adelante).

Los resultados presentados en la tabla presentan un marcado contraste con los obtenidos en las adiciones a los acetónidos de eritrosulosa (tabla 3.1). Las adiciones de reactivos organomagnésicos son altamente diastereoselectivas (entradas 11-24), siendo el producto mayoritario el predicho mediante el modelo cíclico de Cram para la α -quelación^{2,9-12}. Las reacciones con MeLi muestran una preferencia diastereofacial opuesta a la observada con los reactivos organomagnésicos, pero los excesos diastereoselectivos no son demasiado satisfactorios.

Tabla 4.5

Ent.	Reactivo RM	Disolvente	T/t ^a	Rto(%)	4.35/4.36
1	MeLi	Et ₂ O	-78/1	86	26:74
2	MeLi/12-corona-4	Et ₂ O	-78/1	70	34:66
3	MeLi/ZnCl ₂	Et ₂ O	0/1	- ^c	-
4	MeLi/LiClO ₄	Et ₂ O	-78/1	94	50:50
5	MeLi/Me ₃ SiCl	Et ₂ O	-78/1	86	27:73
6	MeLi/TiCl ₄	Et ₂ O	0/1	69	81:19
7	MeLi/BF ₃ .Et ₂ O	Et ₂ O	-78/1	73	40:60
8	MeTi(OiPr) ₃	- ^e	25/48	48	81:19
9	AlMe ₃	C ₆ H ₆	25/2	94	50:50
10	Me ₂ CuLi	Et ₂ O	-78/2	78	75:25
11	MeMgCl	Et ₂ O	-78/1	89	>99:1 ^{b,d}
12	MeMgBr	Et ₂ O	-78/1	95	>99:1 ^{b,d}
13	MeMgCl	THF	-78/1	87	>99:1 ^{b,d}
14	MeMgBr/BF ₃ .Et ₂ O	Et ₂ O	-78/1	75	>99:1 ^{b,d}
15	EtMgBr	Et ₂ O	-78/1	98	88:12
16	EtMgBr	Et ₂ O	0/1	93	89:11
17	EtMgBr	THF	-78/1	94	97:3
18	EtMgBr	THF	0/1	92	97:3
19	vinilMgBr	Et ₂ O	-78/1	87	98:2 ^{b,d}
20	vinilMgBr	Et ₂ O	0/1	84	96:4
21	vinilMgBr	THF	-78/1	90	98:2 ^{b,d}
22	vinilMgBr	THF	0/1	91	96:4
23	etinilMgBr	Et ₂ O	0/1	80	93:7 (94:6) ^f
24	etinilMgBr	THF	0/1	93	86:14
25	alilMgBr	Et ₂ O	-78/1	86	67:33 ^g
26	alilMgBr	Et ₂ O	0/1	87	50:50 ^g
27	alilMgBr	THF	-78/1	85	34:66 ^g
28	alilMgBr	THF	0/1	82	40:60 ^g

^aTemp(°C)/ tiempo (horas). En las entradas 6, 8, 9, 22 y 23 la reacción era demasiado lenta para temperaturas inferiores a la indicada. ^bDeterminado por RMN de ¹H y ¹³C. ^cNo hay reacción. ^dConfirmado por CG. ^eReacción efectuada con un exceso de reactivo (líquido) como disolvente. ^fDeterminado por CG. ^gNo se determinó la configuración de los productos

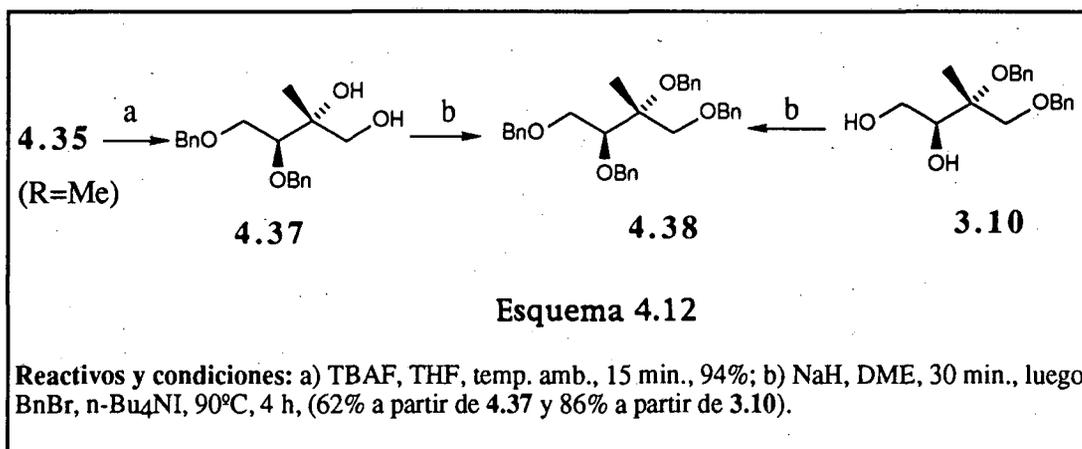
La entrada 1 representa la mayor proporción obtenida del diastereoisómero 4.36, el cual se corresponde o bien con el modelo de Felkin-Anh de no quelación o bien con los mecanismos de β - y/o α,β -quelación⁸⁻¹². Los intentos de mejorar la diastereoselectividad mediante la adición de ciertos reactivos complejantes llevaron a resultados erráticos (entradas 2-7). Es de señalar que la adición de 12-corona-4, con el objetivo de prevenir la quelación mediante la captación del Li^+ , no causó ningún cambio relevante en la diastereoselectividad. La reacción con AlMe_3 dió un excelente rendimiento pero no fué estereoselectiva (entrada 9). Por otra parte, el $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ proporcionó principalmente el producto esperado mediante la α -quelación (entrada 8), lo que estaba de acuerdo con otros trabajos anteriores¹⁷ pero en contraste con los resultados obtenidos anteriormente por nosotros²⁹ y por otros autores¹⁸. La baja diastereoselectividad de las reacciones con bromuro de alilmagnesio puede deberse a la participación de mecanismos de tipo metalo-Claisen, los cuales no implican quelación²⁵.

También se estudiaron los efectos del disolvente y de la temperatura en el caso de los reactivos de Grignard más estereoselectivos. El factor temperatura parece tener poca influencia en estos casos puesto que no se observan diferencias esenciales entre las reacciones efectuadas a 0 y a -78°C (véase la nota a de la tabla 4.5). En lo referente al disolvente, el MeMgBr y el vinilMgBr son casi insensibles a la naturaleza del mismo mientras que el EtMgBr y el etinilMgBr son algo más diastereoselectivos en THF y en Et_2O , respectivamente. Estos hechos reflejan probablemente diferencias en el estado de agregación de los reactivos de Grignard⁹ y no es fácil por tanto proponer conclusiones mecanísticas de validez general.

Con objeto de determinar el efecto que ejercía la quelación sobre la velocidad de la reacción, se estudió la adición de MeMgCl a la cetona 4.18 con tiempos de reacción cortos. Así se pudo comprobar que la reacción era completa incluso 1 minuto después de añadir el reactivo organometálico. La alta velocidad de esta reacción puede ser indicativa por tanto de la existencia de quelación que disminuye la energía de activación de la reacción y aumenta en consecuencia la velocidad de la misma.

4.7. Determinación de la configuración absoluta en los compuestos 4.35 y 4.36.

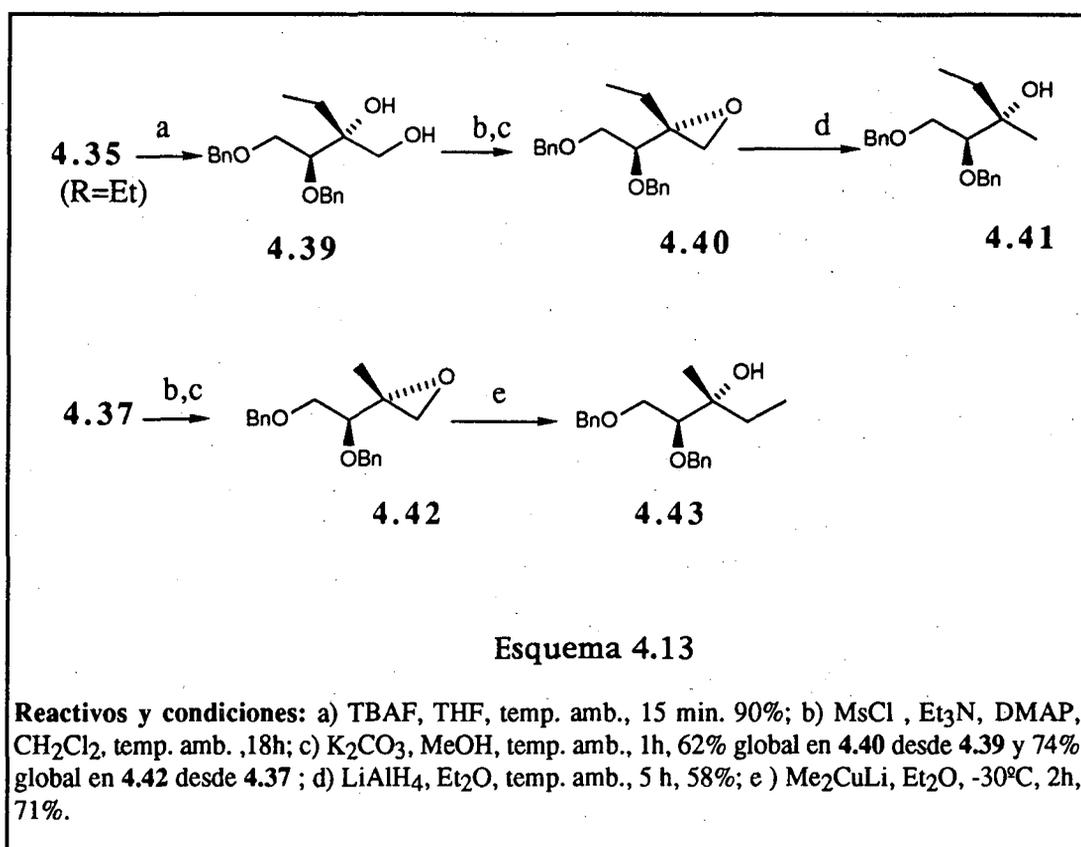
La configuración del nuevo estereocentro en el compuesto 4.35 (R=Me) se determinó por correlación química con el compuesto perbencilado 4.38, obtenido a su vez por bencilación del diol 3.10 (esquema 4.12). La configuración absoluta de éste último había sido correlacionada anteriormente con la del compuesto 3.6 (esquema 3.7).



La desililación de 4.35 (R=Me) con TBAF llevó al diol 4.37. La reacción de este compuesto con NaH y BnBr y cantidades catalíticas de *n*-Bu₄NI en DME a 90°C generó un compuesto tetrabencilado idéntico en sus constantes espectroscópicas de RMN de ¹H y de ¹³C y en su poder rotatorio a las del compuesto 4.38, obtenido a partir de 3.10: $[\alpha]_D^{22} = +5.3$ (c=0.7, CHCl₃).

La configuración absoluta del compuesto 4.35 (R=Et) se determinó por conversión en el compuesto 4.41 (esquema 4.13). La desililación del compuesto 4.35 (R=Et) llevó al diol 4.39, que se transformó luego en el epóxido 4.40. La apertura reductiva del anillo oxiránico de este último compuesto con LiAlH₄⁷⁰ dio el alcohol 4.41. Por otra parte, el diol 4.37, cuya configuración absoluta acaba de determinarse, se transformó en el oxirano 4.42, que por reacción con Me₂CuLi⁷¹ proporcionó el compuesto 4.43, diastereoisomérico a su vez del compuesto 4.41. La diferencia

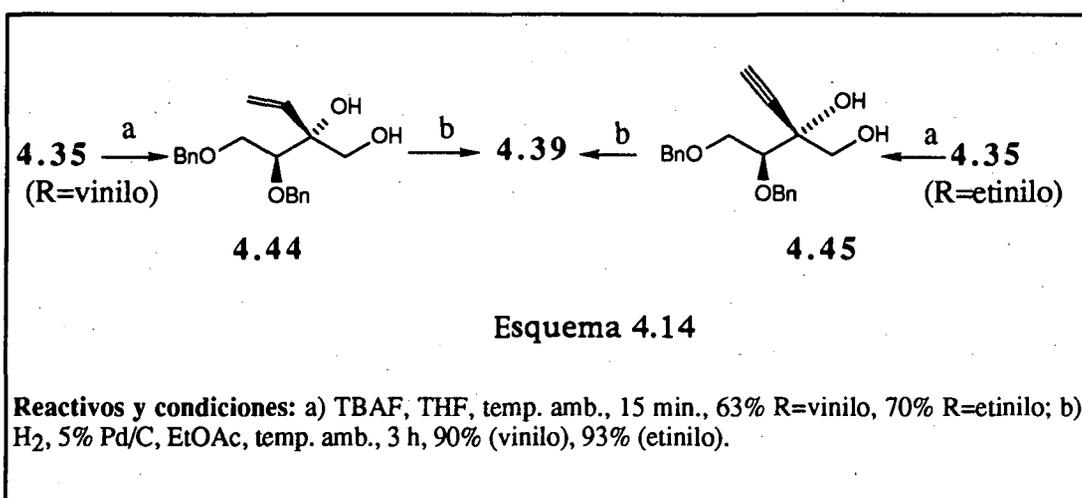
configuracional entre 4.41 y 4.43 se aseguró mezclando ambos compuestos y efectuando un espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de la mezcla. Si en el espectro de RMN de ^1H de la mezcla ya se observaba claramente la duplicidad de señales (por ejemplo aparecen dos tripletes superpuestos a 0.92 δ y 0.90 δ), el espectro de RMN de ^{13}C se mostró aun más clarificador de la situación, pues todas las señales aparecían duplicadas.



Finalmente, la configuración absoluta de los compuestos 4.35 (R=vinilo, R=etinilo) se determinó según se indica en el esquema 4.14.

El compuesto 4.35 (R=vinilo) se desililó por tratamiento con TBAF para dar el diol 4.44 (esquema 4.14). La hidrogenación del doble enlace catalizada por Pd/C al 5% llevó a un compuesto idéntico en sus características espectroscópicas de RMN de ^1H y de ^{13}C al compuesto 4.39 obtenido anteriormente. Además, el compuesto 4.39 obtenido en la desililación de 4.35 (R=Et) se mezcló con el compuesto obtenido en la hidrogenación de 4.44 y se midió el espectro de RMN de ^1H y ^{13}C : la

mezcla no presentaba ningún desdoblamiento de picos ni en el espectro de RMN de ^1H ni en el de ^{13}C . Por otra parte el compuesto 4.35 (R=etinilo) se desililó por tratamiento con TBAF y el diol 4.44 resultante se hidrogenó en presencia de Pd/C al 5% (esquema 4.8). Se obtuvo nuevamente un compuesto con características espectroscópicas de RMN de ^1H y de ^{13}C totalmente coincidentes con las del compuesto 4.39, obtenido en la desprotección de 4.35 (R=Et). La correlación se aseguró mezclando el compuesto 4.39 y el compuesto obtenido en la hidrogenación de 4.45: los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de la mezcla no presentaban ningún desdoblamiento en sus señales.



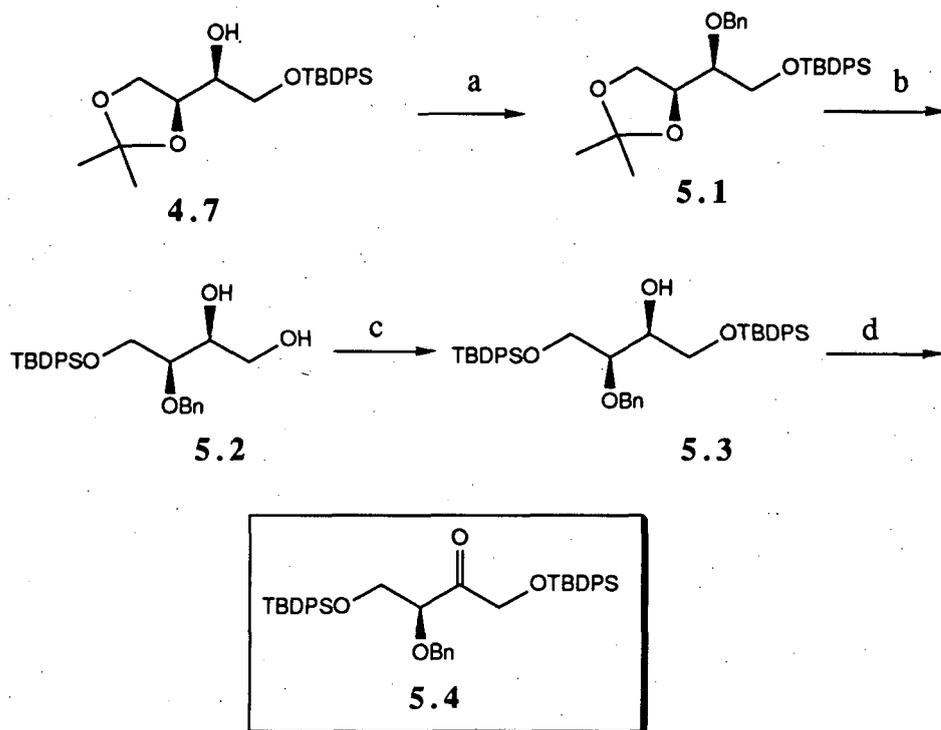
**5. DERIVADOS DE 1,4-DI-O-SILIL-3-O-
BENCIL-L-ERITRULOSA**

5. DERIVADOS DE 1,4-DI-O-SILIL-3-O-BENCIL-L-ERITRULOSA

El transcurso altamente diastereoselectivo en las adiciones de organomagnésicos a la 1-*O-t*-butildifenilsilil-3,4-di-*O*-bencil-L-eritruosa se ha explicado mediante la participación del modelo cíclico de Cram de α -quelación. A fin de determinar hasta qué punto la β -quelación podía intervenir en el proceso de diastereoselección se decidió la preparación de derivados de eritruosa que tuvieran bloqueada la capacidad quelante de los oxígenos en C-1 y C-4.

5.1 Síntesis de derivados de 1,4-di-*O*-silil-3-*O*-bencil-L-eritruosa.

La preparación de este tipo de compuestos se inició desde el sililacetónido 4.7, preparado anteriormente a partir de ácido ascórbico (ver esquema 4.1). La bencilación del alcohol 4.7 con NaH y BnBr en THF a reflujo y en presencia de *n*-Bu₄NI dió el compuesto 5.1, pero con un rendimiento de tan sólo el 13%. El rendimiento de la reacción se pudo mejorar notablemente empleando *t*-BuOK como base y conservando las demás condiciones y reactivos. De esa forma se pudo conseguir el compuesto bencilado 5.1 con un 76% de rendimiento. La eliminación del isopropilidencetal se ensayó primero con MeOH en presencia de PPTS y llevó al compuesto 5.2 con un 73% de rendimiento. Sin embargo, la hidrólisis del resto acetónido en una mezcla de AcOH:H₂O:THF (3:1:1)⁷² permitió mejorar el rendimiento y proporcionó el diol 5.2 con un 84%. La sililación selectiva de 5.2 se consiguió sin mayores problemas empleando TBDPSCl en CH₂Cl₂ y en presencia de Et₃N y cantidades catalíticas de DMAP. Finalmente, la oxidación de Swern del alcohol 5.3 generó la 1,4-di-*O*-silil-3-*O*-bencil-L-eritruosa 5.4.

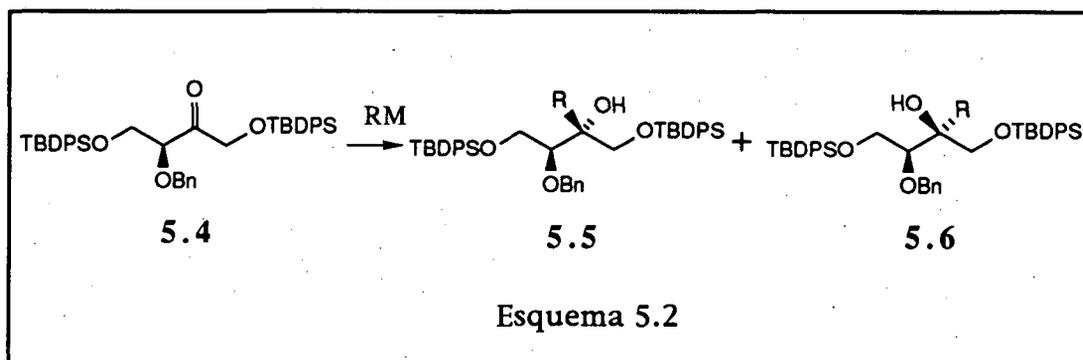


Esquema 5.1

Reactivos y condiciones: a) *t*-BuOK, THF, 30 min., luego BnBr, *n*-Bu₄NI, 70°C, 1 h, 76%; b) THF:H₂O:AcOH (3:1:1), temp. amb., 18 h, 84%; c) TBDPSCI, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, temp. amb., 18 h, 95%; d) (COCl₂), DMSO, CH₂Cl₂, -60°C, adición del alcohol 5.3, Et₃N, -60°C, luego temp. amb., 1h, 74%.

5.2 Adiciones nucleofílicas a 1,4-di-O-silil-3-O-bencil-L-eritrosa.

Las adiciones nucleofílicas al sustrato 5.4 generaron una mezcla de diastereoisómeros 5.5/5.6 (esquema 5.2).



En la tabla 5.1 se resumen las adiciones nucleofílicas al sustrato 5.4.

Tabla 5.1

Ent.	Reactivo RM	Disolvente	T/t ^a	Rto.%	5.5/5.6 ^b
1	MeLi	Et ₂ O	-78/1	83	15:85
2	Me ₂ Zn	THF	-78/1.5	— ^c	—
3	Me ₂ CuLi	Et ₂ O	-78/1	46	57:43
4	MeTi(O <i>i</i> Pr) ₃	— ^e	25/48	51	62:38
5	MeMgCl	THF	-78/1	72	>99:1 ^{b,d}
6	EtMgBr	THF	-78/1	81	98:2 ^{b,d}
7	vinilMgBr	THF	-78/1	76	97:3
8	etinilMgBr	Et ₂ O	0/1	90	91:9

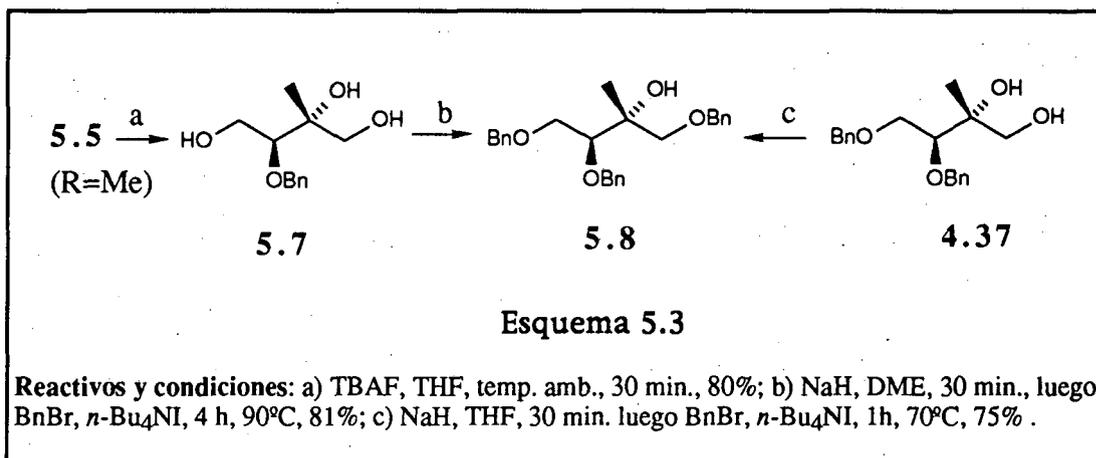
^aTemp. (°C)/Tiempo (horas). ^bDeterminado mediante RMN de ¹H y ¹³C. ^cNo hay reacción. ^dConfirmado mediante CG. ^eExceso de reactivo (líquido) como disolvente.

Las adiciones nucleofílicas al sustrato 1-*O*-silil-3,4-di-*O*-bencilado **4.18** habían puesto de manifiesto que los reactivos organomagnésicos daban lugar a excelentes diastereoselectividades en el producto de α -quelación. Puesto que la adición de ácidos de Lewis en las reacciones de **4.18** con otros reactivos organometálicos, por ejemplo MeLi, no introducía una mejora sustancial en la diastereoselectividad, se decidió investigar las adiciones nucleofílicas a la cetona **5.4** únicamente con los reactivos organometálicos más representativos. De nuevo los reactivos organomagnésicos dieron lugar a las mejores diastereoselectividades. El producto mayoritario en estas reacciones se puede explicar también mediante el modelo de α -quelación cíclico de Cram^{7,9-11}. Los excesos diastereoselectivos son similares a los obtenidos con el sustrato 3,4-di-*O*-bencilado **4.18**, con los mismos reactivos y bajo las mismas condiciones. Habíamos expuesto anteriormente la conjetura de que el diastereoisómero minoritario en las adiciones de reactivos de Grignard a este último compuesto (ver tabla 4.5) podría formarse mediante un mecanismo competitivo que implicase β -quelación^{7,9,12}. El sustrato monobencilado **5.4** tiene ahora bloqueada la posibilidad de β -quelación. Puesto que se obtienen los mismos excesos diastereoisoméricos en este sustrato que en el sustrato dibencilado **4.18**, se puede concluir que la β -quelación no interviene de manera decisiva en las adiciones de reactivos organomagnésicos al compuesto dibencilado **4.18**. La generación del diastereoisómero minoritario se podría explicar entonces bien mediante el modelo de no quelación de Felkin-Anh⁷, o bien admitiendo que el ataque al quelato α no es tampoco 100% diastereoselectivo.

El resto de reactivos organometálicos ensayados dieron lugar a bajos excesos diastereoisoméricos. El MeLi genera mayoritariamente el diastereoisómero **5.6** y se comporta de un modo similar al observado en la adición al sustrato 3,4-di-*O*-bencilado **4.18**. Como en el sustrato **5.4** no existe la posibilidad de β -quelación, la formación mayoritaria del compuesto **5.6** sólo se puede explicar mediante la participación del mecanismo de tipo Felkin-Anh⁷. La diastereoselectividad del Me₂CuLi es prácticamente nula, y el MeTi(OiPr)₃ proporciona un ligero exceso del diastereoisómero de α -quelación **5.5**.

5.3. Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 5.5 y 5.6 (R=Me).

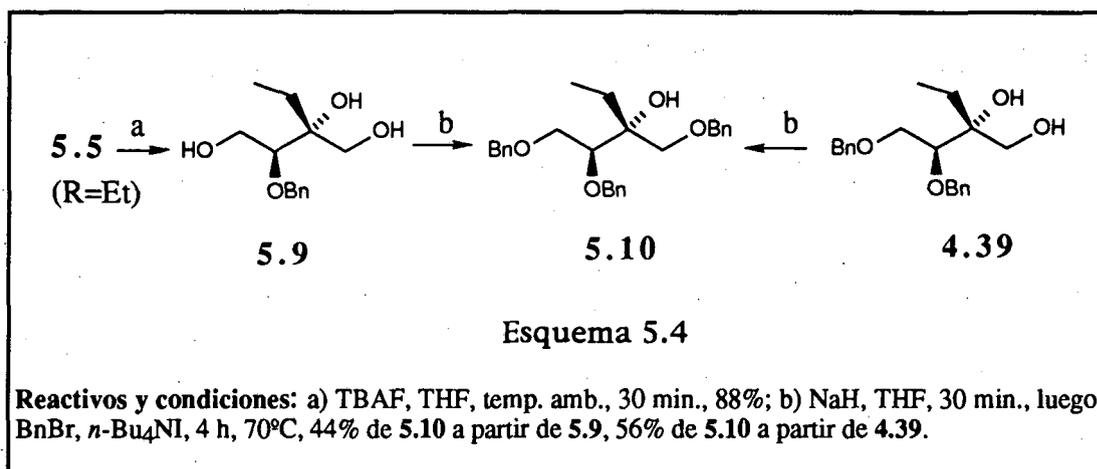
La determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 5.5 y 5.6 (R=Me) se efectuó mediante la correlación química indicada en el esquema 5.3.



La desililación del compuesto 5.5 llevó al triol 5.7 que por bencilación en DME con NaH y BnBr en presencia de *n*-Bu₄NI proporcionó el compuesto tribencilado 5.8. Aunque se pretendía obtener el compuesto perbencilado, lo cual habría permitido la correlación con el compuesto 4.38, la reacción de bencilación proporcionó mayoritariamente el producto tribencilado 5.8. Por cromatografía de capa fina se detectó la presencia del producto tetrabencilado pero en cantidades no útiles desde el punto de vista preparativo. Por otra parte, la bencilación del diol 4.37 (ver esquema 4.12) de configuración absoluta conocida, llevó a un compuesto idéntico en sus características espectroscópicas de RMN de ¹H y de ¹³C al compuesto 5.8 obtenido en la bencilación del triol 5.7.

5.4. Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 5.5 y 5.6 (R=Et).

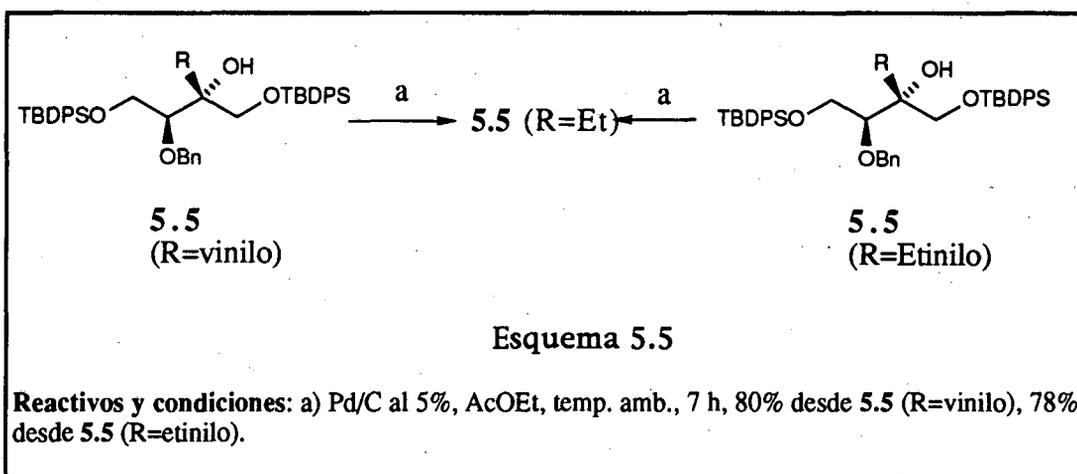
La determinación de la configuración absoluta del compuesto 5.5 (R=Et) se efectuó por correlación química según se indica en el esquema 5.4.



El producto 5.5 (R=Et) se desililó por tratamiento con TBAF en THF para dar el triol 5.9. La bencilación del compuesto anterior llevó al compuesto tribencilado 5.10. Por otra parte, el diol 4.39 de configuración absoluta conocida (Capítulo 4), se benciló para dar un compuesto idéntico en sus características espectrales de RMN de ^1H y ^{13}C con el compuesto obtenido a partir de 5.5 (R=Et). La comparación se aseguró mezclando los compuestos obtenidos por las dos vías. El espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de la mezcla no presentaba desdoblamiento en ninguna de las señales.

5.5. Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 5.5 y 5.6 (R=vinilo y R=etinilo).

La determinación de la configuración absoluta de los compuestos 5.5 (R=vinilo y R=etinilo) se efectuó por correlación química según se indica en el esquema 5.5.



La hidrogenación del compuesto 5.5 (R=vinilo) con Pd/C al 5% llevó a un compuesto idéntico en sus características espectroscópicas de RMN de ^1H y ^{13}C al compuesto 5.5 (R=Et). Además, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de la mezcla del compuesto obtenido en la hidrogenación con el compuesto 5.5 (R=Et) no mostraron desdoblamiento en ninguna señal.

Por otra parte, la hidrogenación del compuesto 5.5 (R=etinilo) proporcionó un compuesto con características espectroscópicas de RMN de ^1H y ^{13}C totalmente coincidentes con las del compuesto 5.5 (R=Et). El espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de la mezcla del compuesto obtenido en la hidrogenación con el compuesto 5.5 (R=Et) no presentaba desdoblamiento en ninguna de las señales.

**6. DERIVADOS DE 1,3-DI-O-SILIL-4-O-
BENCIL-L-ERITRULOSA**

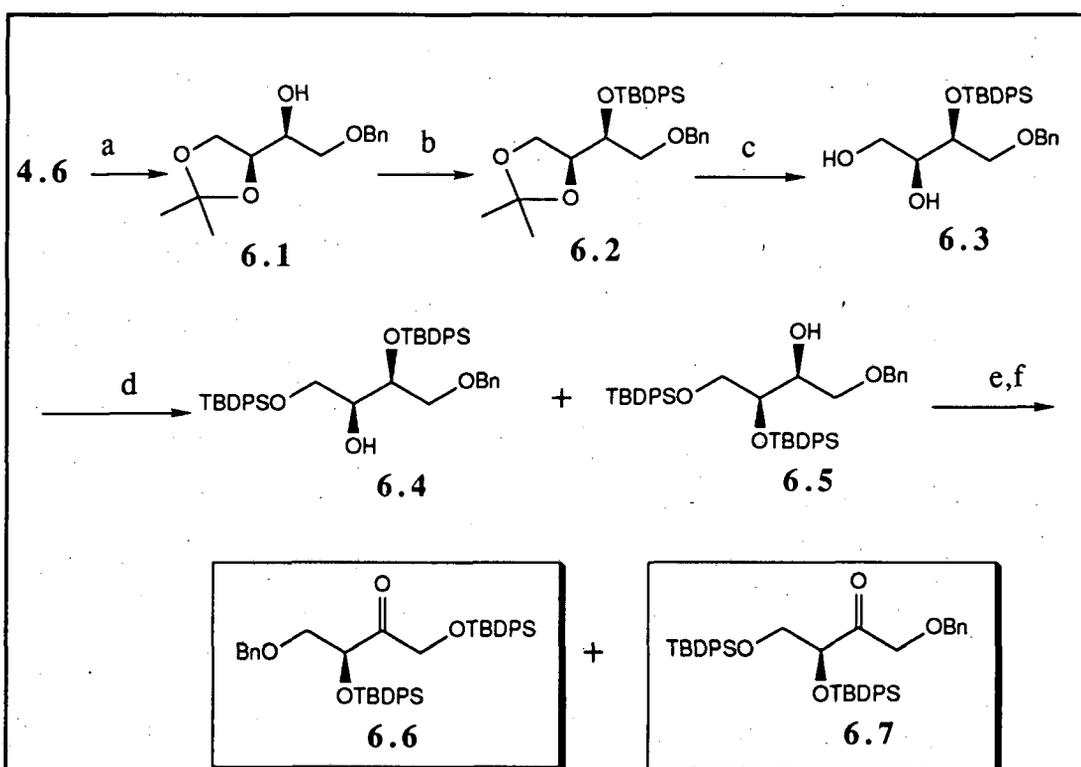
6. DERIVADOS DE 1,3-DI-O-SILIL-4-O-BENCIL-L-ERITRULOSA

Puesto que las adiciones de organomagnésicos a los sustratos capaces de α -quelación habían tenido lugar con gran diastereoselectividad, el siguiente factor era estudiar hasta qué punto, bloqueando la α -quelación, podía la β -quelación por sí sola determinar el transcurso estérico de las reacciones.

6.1 Síntesis de derivados de 1,3-di-O-silil-4-O-bencil-L-eritrusosa.

Los compuestos requeridos para estudiar la β -quelación debían poseer anulada la capacidad quelante de los átomos de oxígeno en C-1 y C-3 y por el contrario mantenida la capacidad quelante del átomo de oxígeno en C-4. La preparación de este tipo de compuestos se inició también desde el acetónido de treitol 4.6, obtenido anteriormente de ácido ascórbico. La primera etapa de la secuencia sintética requería la bencilación selectiva del hidroxilo primario del acetónido de treitol 4.6 en presencia del secundario (esquema 6.1). La reacción del diol 4.6 con Bu_2SnO en tolueno a reflujo generó el correspondiente estanilenacetal⁶⁷ que *in situ* y por reacción con BnBr en presencia de $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ llevó al compuesto monobencilado 6.1. La sililación del hidroxilo secundario se tuvo que efectuar calentando en DMF a 70°C en presencia de TBDPSCI e imidazol durante 18 horas, lo que permitió obtener el compuesto 6.2 con un 70% de rendimiento. Por hidrólisis del resto acetónido con una mezcla $\text{AcOH:H}_2\text{O:THF}$ (3:1:1) se obtuvo el diol 6.3. La sililación selectiva del hidroxilo primario en el diol 6.3 se llevó a cabo con TBDPSCI e imidazol en DMF. Sin embargo, el producto obtenido después de cromatografiar la mezcla de reacción, homogéneo en cromatografía de capa fina, mostraba en el espectro de RMN de ^1H y ^{13}C además de las señales esperadas para el compuesto 6.4 unas señales extra que fueron atribuidas al compuesto isomérico 6.5. La oxidación por el método de Swern de la mezcla anterior permitió el aislamiento de dos compuestos cetónicos en proporción 1.4:1. Al producto mayoritario de la reacción de oxidación se le asignó la

estructura indicada en 6.6 y al producto minoritario la estructura 6.7 (la asignación estructural se basó en los hechos experimentales que se describen más adelante). Es obvio que durante el proceso de sililación del hidroxilo primario en el compuesto 6.3 se ha producido una migración del grupo sililo de un hidroxilo secundario al otro hidroxilo secundario vecinal, proceso inducido por el catalizador básico utilizado. No es fácil entender en qué reside la fuerza impelente de este proceso, dado que se produce un acercamiento espacial de los dos voluminosos grupos *t*-butildifenilsililo, con la congestión estérica que cabe esperar.



Esquema 6.1

Reactivos y condiciones: a) Bu_2SnO , tolueno, 140°C , 15 h, luego BnBr , $n\text{-Bu}_4\text{NI}$, 70°C , 7 h, 84%; b) TBDPSCl , imidazol, DMF, 70°C , 18 h; c) $\text{AcOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$ (3:1:1), temp. amb., 18h, 35% desde 6.1; d) TBDPSCl , imidazol, DMF, temp. amb., 18 h, 88%; e) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -60°C , adición de la mezcla 6.4/6.5, Et_3N a -60°C y luego a temp. amb. 1h, 89%; f) separación cromatográfica : 52% de 6.6 y 37% de 6.7.

6.2 Adiciones nucleofílicas a 1,3-di-O-silil-4-O-bencil-L-eritrosulosa y a 3,4-di-O-silil-1-O-bencil-L-eritrosulosa.

Aunque la aparición del compuesto 6.7 se podía considerar desafortunada desde el punto de vista preparativo, decidimos aprovechar la obtención de la cetona 6.7 para estudiar también su diastereoselectividad. En las tablas 6.1 y 6.2 se resumen los resultados obtenidos en las adiciones a las cetonas 6.6 y 6.7, respectivamente.

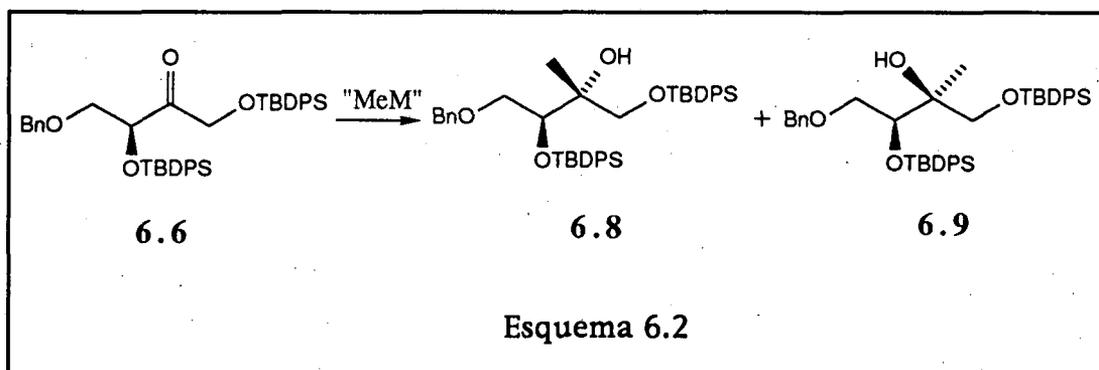


Tabla 6.1

Entr.	Reactivo	Disolvente	T/t ^a	Rto.%	6.8/6.9 ^b
1	MeLi	Et ₂ O	-78/1	88	14:86
2	MeMgCl	Et ₂ O	-78/1	60	58:42
3	MeTi(<i>i</i> PrO) ₃	- ^c	25/48	52	14:86
4	Me ₂ CuLi	Et ₂ O	-78/1	71	58:42

^aTemp. (°C)/Tiempo (horas). ^bDeterminado mediante RMN de ¹H y ¹³C. ^cExceso de reactivo (líquido) como disolvente.

De los reactivos ensayados, el organomagnésico se mostró incapaz de exhibir estereoselección en ninguno de dichos sustratos. La imposibilidad de α -quelación podría explicar la falta de estereoselectividad con el reactivo de Grignard en el sustrato 6.6. Es sorprendente la falta de estereoselectividad del reactivo organocúprico

con el sustrato 6.6, pues la falta de α -quelación debería forzar la reacción a través del modelo de β -quelación^{9,19,25}, que es conocido que funciona bien en reactivos de este tipo, y que debería conducir a la formación preferente de 6.9. Los otros reactivos ensayados con el sustrato 6.6, MeLi y MeTi(*i*PrO)₃ dirigieron la estereoselección preferentemente hacia el producto Felkin-Anh⁷ (o β -quelación)^{9,19,25} 6.9, lo que en principio no es sorprendente.

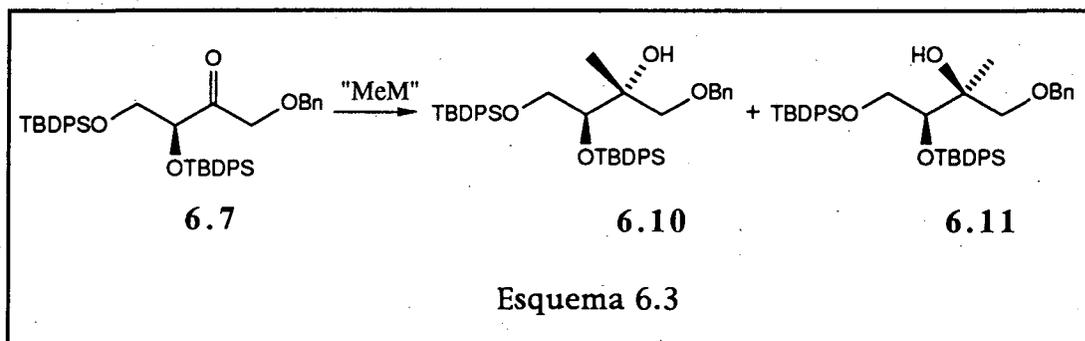


Tabla 6.2

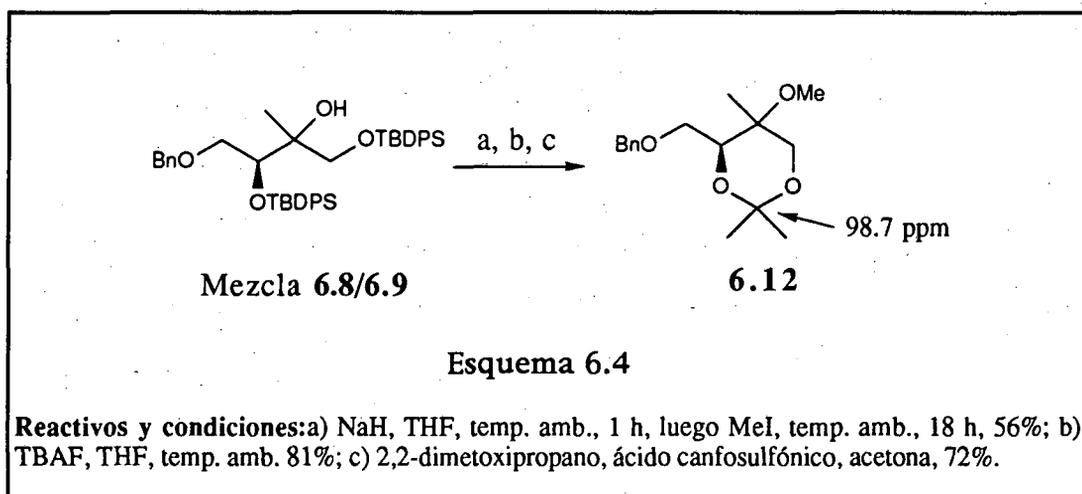
Entr.	Reactivo	Disolvente	T/t ^a	Rto.%	6.10/6.11 ^b
1	MeLi	Et ₂ O	-78/1	82	10:90
2	MeMgCl	Et ₂ O	-78/1	60	52:48
3	MeTi(<i>i</i> PrO) ₃	-c	25/48	52	10:90
4	Me ₂ CuLi	Et ₂ O	-78/1	71	14:86

^aTemp. (°C)/Tiempo (horas). ^bDeterminado mediante RMN de ¹H y ¹³C. ^cExceso de reactivo (líquido) como disolvente.

En el caso del sustrato 6.7 y con excepción del organomagnésico, poco diastereoselectivo, los demás reactivos mostraron su preferencia por el producto Felkin-Anh, aunque en este caso hablar de producto Felkin-Anh es un mero formalismo para nombrar al producto mayoritario de la reacción, pues la posibilidad de quelación por el oxígeno en C-1 impide aplicar los modelos clásicos de interpretación.

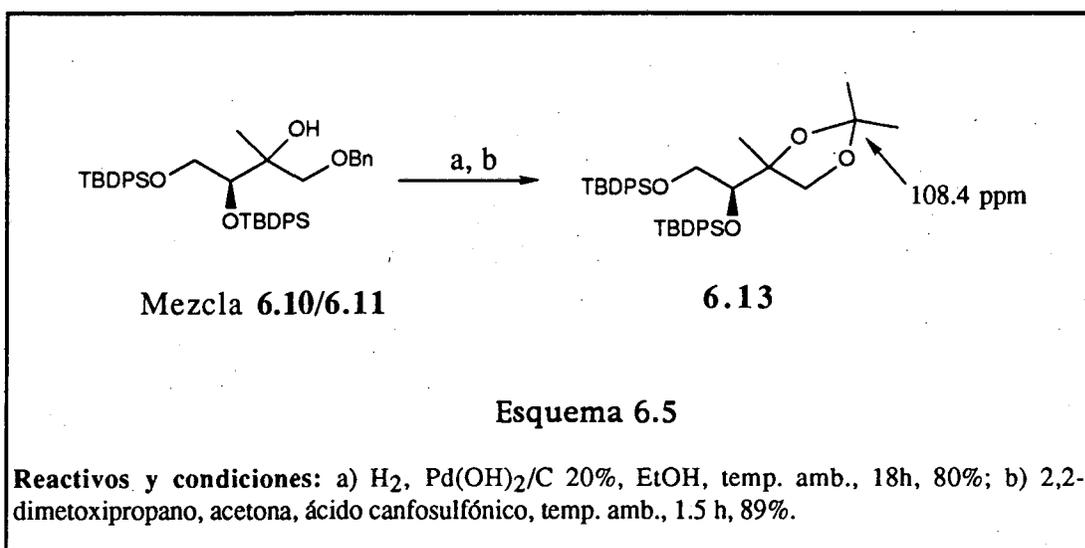
6.3. Determinación de la estructura de las cetonas 6.6 y 6.7.

La mezcla (1:9) de diastereoisómeros 6.8/6.9 resultante de la adición de MeLi a la cetona 6.6 se metiló en el hidroxilo terciario por tratamiento con NaH y MeI, y el producto de la reacción de metilación se desililó por tratamiento con TBAF en THF. El diol resultante llevó, por reacción con 2,2-dimetoxipropano en acetona y en presencia de ácido canfosulfónico, a una mezcla (1:9) de acetónidos diastereoisoméricos. El espectro de RMN de ^{13}C de estos acetónidos mostraba una señal mayoritaria de carbono cuaternario a 98.7 ppm, indicativa de la presencia de un anillo 1,3-dioxánico⁷³ (esquema 6.4). Ello confirmaba la posición relativa del carbonilo con respecto a los grupos protectores y, consiguientemente, la estructura de la cetona 6.6.



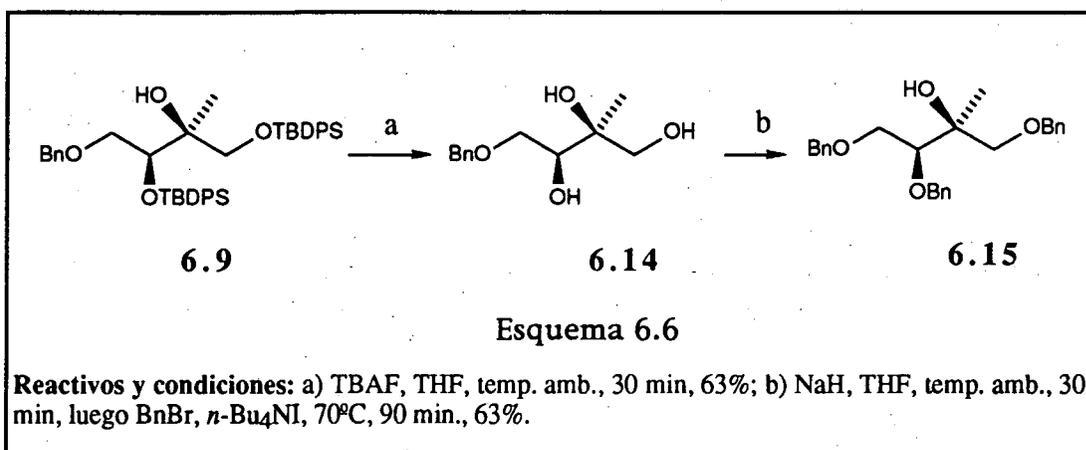
La misma secuencia de reacciones se aplicó sobre la mezcla diastereoisomérica 6.10/6.11 obtenida en la reacción de la cetona 6.7 con MeLi. En este caso, la reacción de metilación llevó a una mezcla compleja de productos, lo que no permitió la asignación estructural inequívoca. Sin embargo, la hidrogenólisis de la mezcla diastereoisomérica 6.10/6.11 generó un diol que se trató con 2,2-dimetoxipropano en acetona en presencia de cantidades catalíticas de ácido canfosulfónico. Esto dió lugar a una mezcla de acetónidos

diastereoisoméricos que presentaba en RMN de ^{13}C una señal de carbono cuaternario a 108.4, indicativa de la presencia de un anillo 1,3-dioxolánico⁷³ (esquema 6.5). Al igual que antes, ello indicaba la situación relativa del grupo carbonilo con respecto a los grupos protectores y por tanto la estructura de la cetona **6.7**. Conviene mencionar que la mezcla diastereoisomérica **6.8/6.9** también se había sometido a hidrogenólisis pero la reacción no funcionó bien.



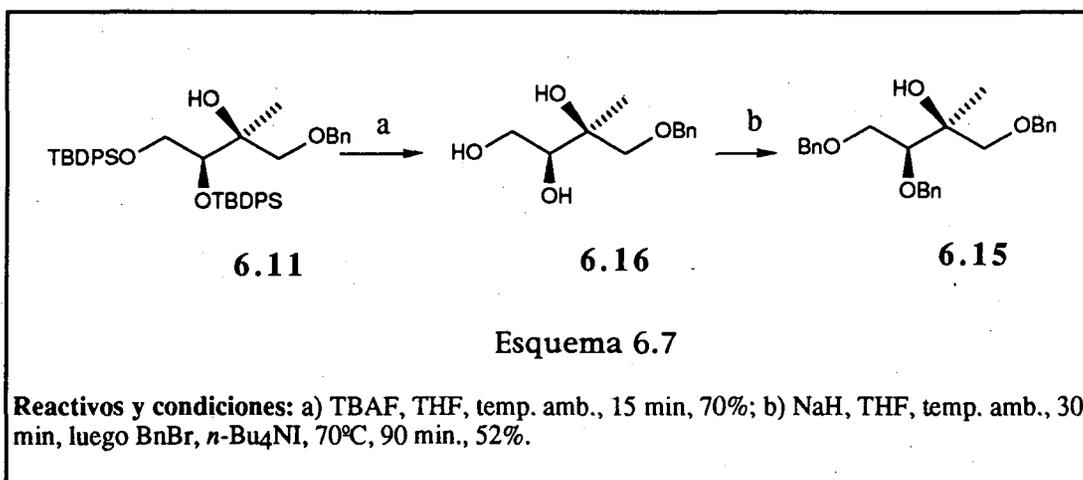
6.4. Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 6.8/6.9.

La determinación de la configuración absoluta en los diastereoisómeros 6.8/6.9 (14:86) se consiguió por desililación de dicha mezcla con TBAF en THF para dar una mezcla de dos trioles (en el esquema 6.6 se indica únicamente el diastereoisómero mayoritario). La bencilación de ésta última llevó a una mezcla 14:86 de dos compuestos tribencilados, de los cuales el producto minoritario mostraba señales en RMN de ^1H y ^{13}C totalmente coincidentes con las del compuesto 5.8, cuya configuración absoluta había sido determinada previamente (ver capítulo 5). Por tanto, las señales del isómero mayoritario tenían que corresponder a la estructura 6.15.



6.5. Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 6.10/6.11.

La determinación configuracional de los isómeros 6.10/6.11 se efectuó aplicando la misma secuencia sintética del caso anterior. La mezcla (10:90) de diastereoisómeros 6.10/6.11, obtenida en la adición de MeLi a la cetona 6.7, se desililó con TBAF y los trioles resultantes 6.16 (en el esquema 6.7 sólo se indica el diastereoisómero mayoritario), se bencilaron para dar una mezcla de dos compuestos tribencilados diastereoisoméricos en proporción 10:90. De ellos, el isómero minoritario presentaba señales en RMN de ^1H y ^{13}C totalmente coincidentes con las del compuesto 5.8 (capítulo 5) y por tanto las señales del isómero mayoritario tenían que ser las correspondientes al producto indicado con la estructura 6.15.



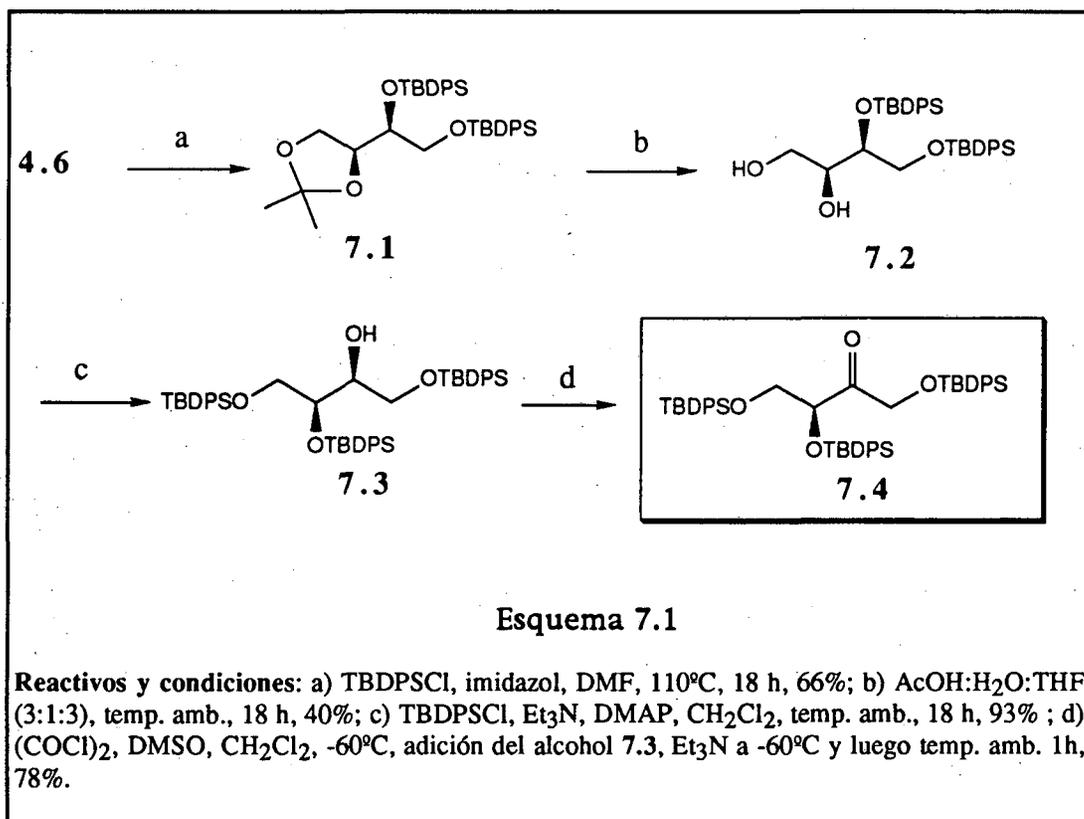
**7. DERIVADOS DE 1,3,4-TRI-O-SILIL-L-
ERITRULOSA**

7. DERIVADOS DE 1,3,4-TRI-O-SILIL-L-ERITRULOSA

Para completar el estudio sistemático de adiciones a especies protegidas de L-eritrusosa, decidimos preparar el derivado persililado de dicho compuesto, con el objetivo de investigar la diastereoselectividad en un sustrato carente de cualquier posibilidad de quelación.

7.1 Síntesis de derivados de 1,3,4-tri-O-silil-L-eritrusosa.

La síntesis de la trisilil L-eritrusosa se indica en el esquema 7.1. La síntesis se inicia desde el acetónido de treitol **4.6** obtenido de ácido ascórbico. La disililación se consiguió por tratamiento del diol **4.6** con TBDPSCI e imidazol en DMF a 110°C. Bajo estas condiciones comparativamente drásticas de reacción se obtuvo el compuesto disililado **7.1** con un 66% de rendimiento.



La hidrólisis del resto acetónido se efectuó en la mezcla AcOH:H₂O:THF (3:1:3). El aumento en la proporción de THF se debió a la falta de solubilidad del compuesto 7.1 en la mezcla más comúnmente utilizada AcOH:H₂O:THF (3:1:1). Finalmente, la oxidación de Swern del alcohol 7.3 llevó a la cetona 7.4 con un rendimiento del 78%. Merece la pena indicar que esta oxidación también se intentó con el reactivo de Dess-Martin⁵² pero el sustrato se mostró totalmente inerte al oxidante, recuperándose inalterado el producto de partida. La falta de reactividad del alcohol 7.3 fue achacada al fuerte impedimento estérico en el sustrato trisililado. Esta suposición quedaría confirmada más tarde al estudiar las adiciones de reactivos organometálicos a la cetona 7.4.

7.2 Adiciones nucleofílicas a 1,3,4-tri-*O*-silil-L-eritrosa.

En la tabla 7.1 se resumen las adiciones nucleofílicas a la cetona 7.4 y en el esquema 7.2 se indican los dos diastereoisómeros obtenidos en las adiciones de reactivos organometálicos al compuesto 7.4.

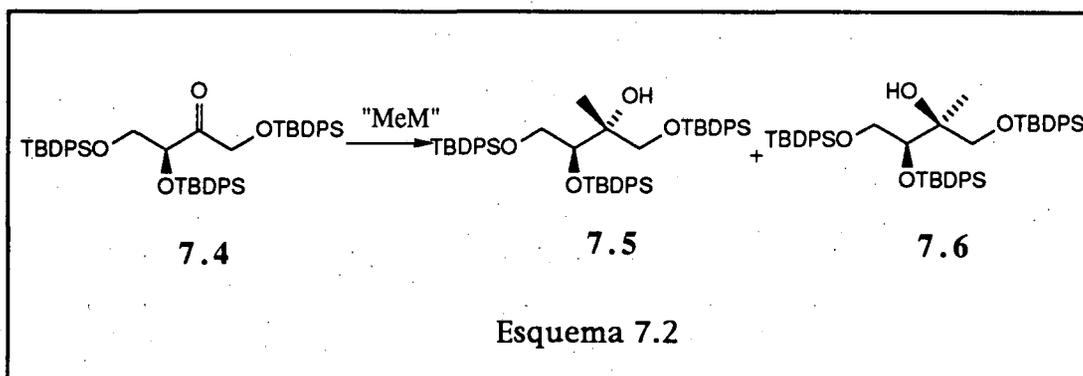


Tabla 7.1

	Reactivo	Solvente	T/t ^a	%	7.5/7.6 ^b
1	MeLi	Et ₂ O	-78/1	80	16:84
2	MeMgCl	Et ₂ O	-40/5	88	20:80
3	Me ₂ CuLi	Et ₂ O	-40/5	73 ^c	15:85

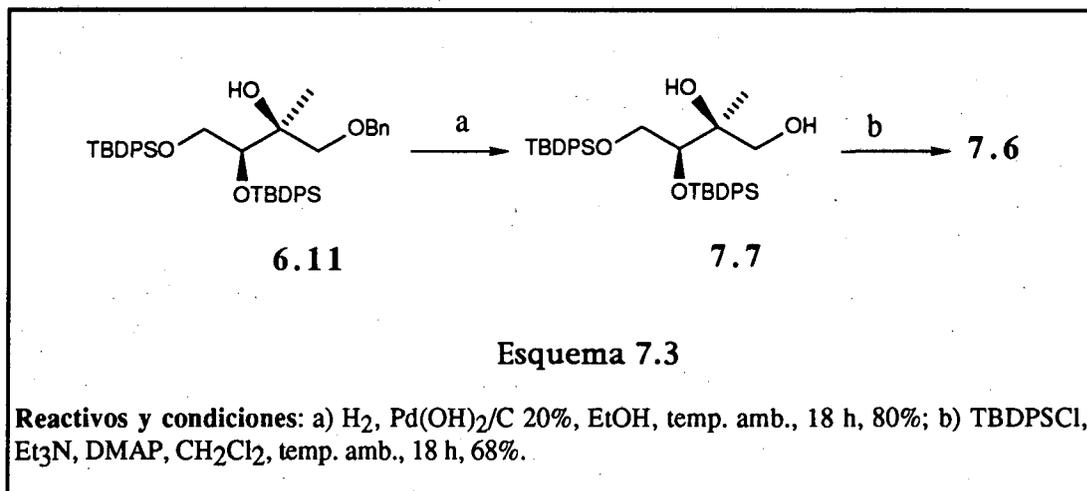
^aTemp. (°C)/Tiempo (horas). ^bDeterminado mediante RMN de ¹H y ¹³C. ^cReacción incompleta. Se recupera un 11% de producto de partida.

Los tres reactivos ensayados dieron lugar mayoritariamente al producto Felkin-Anh 7.6⁷, lo que concuerda con lo esperado para este tipo de sustrato donde la quelación está totalmente anulada¹². La presencia del diastereoisómero 7.5 se podría atribuir a la competencia que otros conformeros establecen con el conformero estrictamente Felkin-Anh. Como se indica en la tabla (entrada 2), la reacción del

MeMgCl sólo fue completa después de 5 horas de reacción a -40°C . Las condiciones habituales para la reacción del MeMgCl con las otras cetonas descritas hasta el momento (1 hora a -78°C) daban lugar, al ser aplicadas a la cetona 7.4, a mezclas de producto de partida (28%) y producto de reacción. Subiendo la temperatura a -40°C y con 1 hora de reacción el sustrato presentaba todavía un 12% de producto de partida sin reaccionar. La reacción completa se consiguió después de 5 horas a -40°C . La selectividad del proceso era 20:80 en la mezcla 7.5/7.6. Hay que señalar que la diastereoselectividad en la reacción incompleta a -78°C y a -40°C era la misma (20:80) que la obtenida después de 5 horas de reacción a -40°C . El MeLi fue de los tres reactivos ensayados el único que dió reacción completa en las condiciones habituales (1 hora a -78°C). El Me_2CuLi fue incapaz de reaccionar totalmente con la cetona 7.4, incluso después de 5 horas a -40°C . Esta falta de reactividad, que ya se había puesto de manifiesto en la oxidación del alcohol 7.3 con el reactivo de Dess-Martin, confirmaba el gran impedimento estérico del carbono C-2 en este tipo de sustratos trisililados.

7.3. Determinación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros 7.5 y 7.6.

La asignación configuracional de los estereoisómeros 7.5 y 7.6 obtenidos en las adiciones a la cetona 7.4 se aseguró por correlación química tal y como se indica en el esquema 7.3.



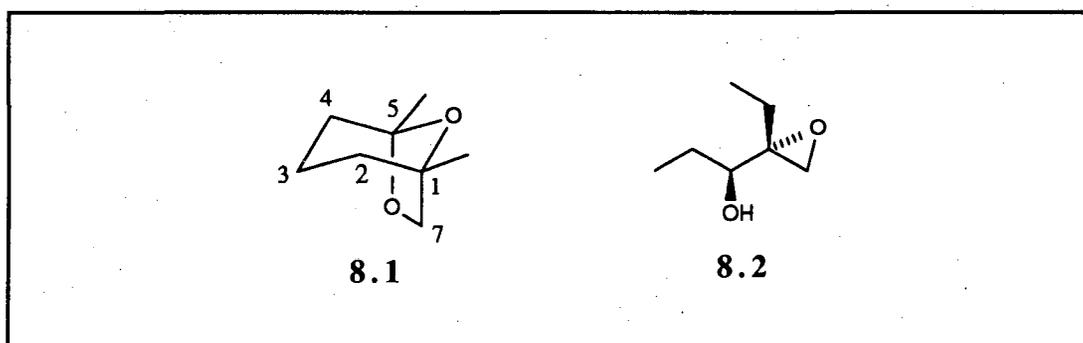
En el esquema 7.3 se indica únicamente la estructura del diastereoisómero mayoritario pero la secuencia sintética se efectúa sobre la mezcla de diastereoisómeros obtenida en la adición de MeLi a la cetona 6.7 y que por tanto contiene un 90% de 6.11 y en consecuencia tanto 7.7 como 7.6 se refiere a mezclas en las que los compuestos anteriores constituyen el 90% de la mezcla. La hidrogenolisis de 6.11 con $Pd(OH)_2/C$ al 20% llevó al compuesto 7.7 que por sililación proporcionó una mezcla de productos trisililados. Los espectros de RMN de 1H y ^{13}C presentan las señales del producto mayoritario totalmente coincidentes con las del isómero mayoritario obtenido en la adición de MeLi a la cetona 7.4.

**8. SINTESIS DE MOLECULAS QUIRALES
DE ORIGEN NATURAL**

8. SINTESIS DE MOLECULAS QUIRALES DE ORIGEN NATURAL

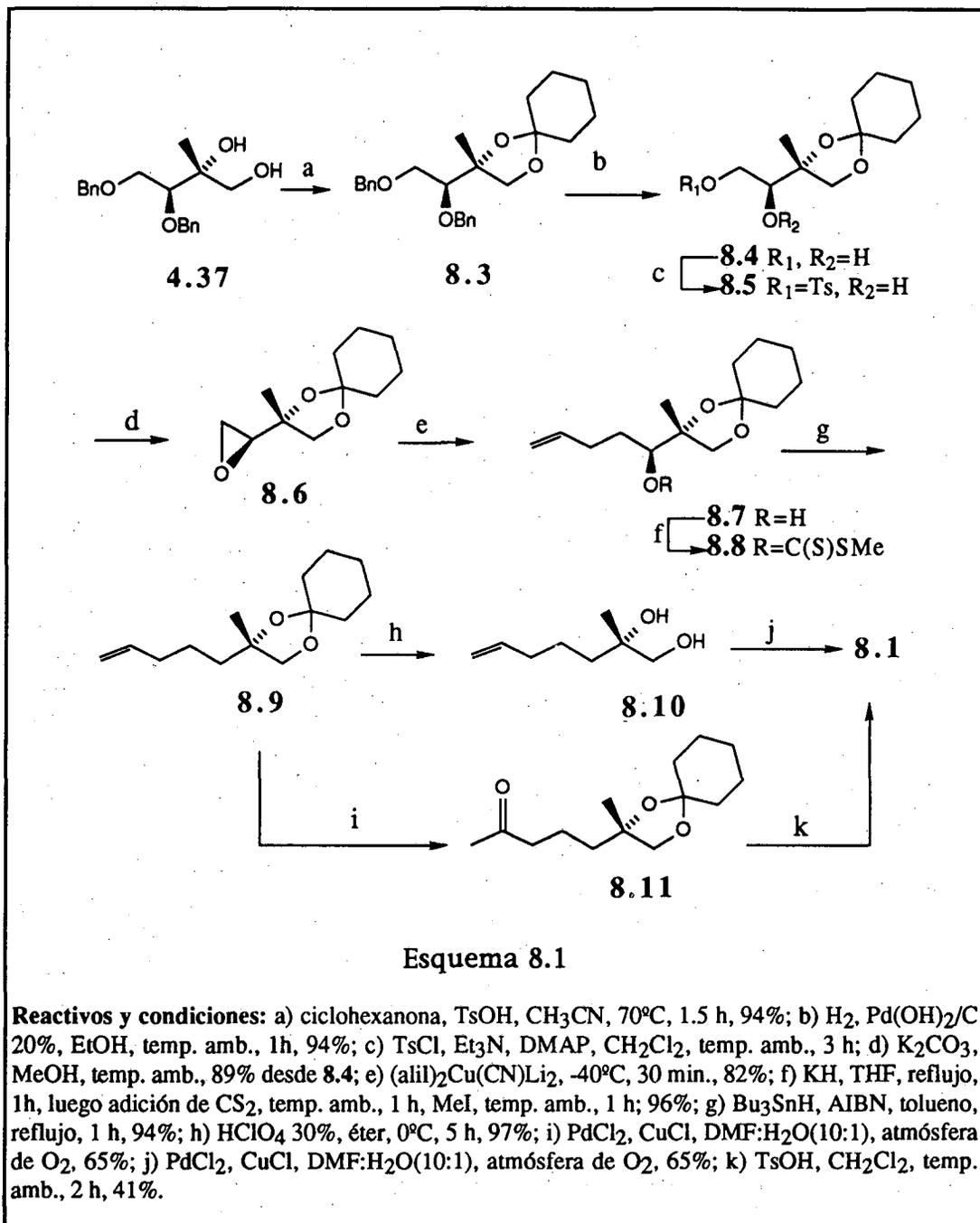
En este último capítulo de este trabajo experimental se describe la utilización de derivados de L-eritrosa como quirones de partida para la síntesis de compuestos ópticamente activos. Como objetivos sintéticos hemos elegido dos comparativamente sencillos, los compuestos indicados en las estructuras 8.1 y 8.2. Además de mostrar la aplicabilidad de la eritrosa como material quiral de partida, la síntesis de estos compuestos quirales constituiría una segunda confirmación adicional de la configuración de los productos de adición al carbonilo de dicho monosacárido.

El compuesto 8.1 es la frontalina, un componente de la feromona de agregación de hembras del escarabajo *Dendroctonus frontalis* Zimmerman. Las primeras síntesis de frontalina en forma racémica se deben a Mundy y col. en 1971⁷⁵ y a D´Silva y col. en 1972⁷⁶. La determinación de la configuración absoluta se debe a K. Mori, quien a partir de los ácidos (R)- y (S)-2-hidroxi-2-metilpentanodioico, preparó las dos formas enantioméricas de la frontalina⁷⁷. La forma fisiológicamente activa es la denominada (S)-(-)-frontalina que corresponde con la estructura 8.1. La síntesis más reciente de frontalina ópticamente activa se debe a Seu y Kho, que la han preparado a partir de (R)-2-acetoximetilglicidol⁷⁸.



8.1 Síntesis de Frontalina.

La síntesis de frontalina se detalla en el esquema 8.1.

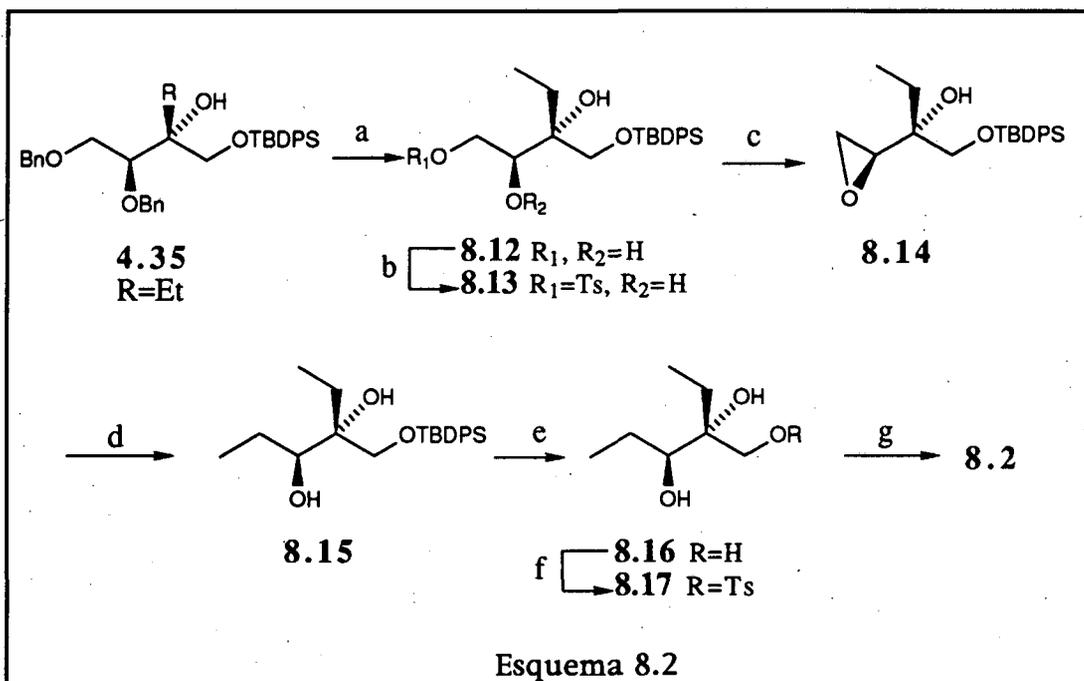


La protección del sistema de glicol del compuesto 4.37 por reacción con ciclohexanona⁷² en acetonitrilo a 70°C en presencia de TsOH llevó al ciclohexanónido 8.3. En un principio la protección del glicol de 4.37 se efectuó por formación del correspondiente acetónido. Sin embargo, la aplicación de la misma secuencia sintética condujo al epóxido análogo a 8.6 (acetónido en vez de ciclohexanónido), el cual resultó ser un compuesto demasiado volátil que se evaporaba en los procesos de secado en alto vacío. Por dicha razón se preparó el ciclohexanónido, de mucha menor volatilidad. La desprotección de los benciléteres se efectuó por hidrogenólisis en presencia de Pd(OH)₂/C al 20%⁷⁴ en EtOH y condujo con un rendimiento excelente al diol 8.4. El epoxicompuerto 8.6 se obtuvo por tosilación del hidroxilo primario en el diol 8.4, seguido de tratamiento básico del tosilato 8.5 con K₂CO₃ en MeOH. El resto alílico necesario para conseguir el esqueleto hidrocarbonado de la frontalina se introdujo con un 79% de rendimiento por apertura del anillo oxiránico con el alilMgBr. La reacción del epóxido 8.6 con alilMgBr en presencia de CuI⁷⁹ dio el producto 8.7 con sólo un 64% de rendimiento. Sin embargo, estos rendimientos se mejoraron al emplear el organocuprato (alil)₂Cu(CN)Li₂⁸⁰, que proporcionó el producto 8.7 con un 82% de rendimiento. La desoxigenación del compuesto 8.7 planteó ciertas dificultades derivadas del relativo impedimento estérico que sufre el grupo hidroxilo. Por ejemplo, el alcohol 8.7 se pudo convertir en el correspondiente mesilato, pero la reacción de éste con LiAlH₄ o LiBHET₃ en THF a reflujo no proporcionó el compuesto desoxigenado 8.9. Se intentó entonces un método de desoxigenación radicalario. La reacción de ionización del compuesto 8.7 con NaH, seguida de reacción con CS₂ y MeI en THF a reflujo, a fin de obtener el correspondiente xantato, no dió el compuesto esperado. El xantato 8.8 se pudo obtener finalmente al cambiar la base NaH por KH⁸¹. La desoxigenación radicalaria sobre el xantato 8.8, empleando Bu₃SnH como dador de hidrógeno⁸², proporcionó el compuesto 8.9. La hidrólisis del ciclohexanónido se pudo conseguir con HClO₄ acuoso del 30% disuelto en éter⁸³. Finalmente, la transformación del diol 8.10 en frontalina se efectuó mediante la oxidación de tipo Wacker⁸⁴ del doble enlace terminal para formar la correspondiente metilcetona. Debido a la naturaleza ácida del medio, dicha metilcetona se ciclaba *in*

situ^{78,85} para dar la frontalina, con propiedades físicas y espectroscópicas idénticas a las descritas en la literatura.. Esta también se pudo obtener invirtiendo la secuencia de las últimas reacciones: oxidación tipo Wacker del compuesto protegido 8.9 para dar la metilcetona 8.11, y desprotección subsiguiente del ciclohexanónido con TsOH en CH₂Cl₂. Este último método dió, sin embargo, peor rendimiento global, y la frontalina obtenida estaba contaminada con ciclohexanona.

8.2. Síntesis del epoxialcohol quiral 8.2.

El epoxialcohol 8.2 ha sido preparado por Evans y col.⁸⁶, como un intermedio en la síntesis total del antibiótico Ferensimicina B. Dichos autores obtuvieron el compuesto con un 90% de e.e. por resolución cinética de Sharpless del 2-etil-1-penten-3-ol. La síntesis del epóxido 8.2 se inició desde el alcohol 4.35 (R=Et), el cual por hidrogenólisis de los restos bencilo llevó al triol 8.12 (esquema 8.2). La tosilación selectiva del hidroxilo primario condujo al tosionato 8.13 que, por tratamiento básico con K_2CO_3 en MeOH generó el epóxido 8.14. La apertura del anillo oxiránico con el cuprato Me_2CuLi ⁷¹ originó el diol 8.15. La desililación de éste con TBAF en THF permitió la obtención del triol 8.16, que por tosilación selectiva en el hidroxilo primario y tratamiento básico con K_2CO_3 en MeOH, proporcionó el alcohol oxiránico 8.2 con un 100% de pureza enantiomérica y constantes espectroscópicas coincidentes con las descritas en la bibliografía⁸⁶.



Reactivos y condiciones: a) H_2 , $Pd(OH)_2/C$ 20%, EtOH, 65%; b) $TsCl$, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 3 h; c) K_2CO_3 , MeOH, temp. amb., 1 h, 82% global desde el diol 8.12; d) Me_2CuLi , $-30^\circ C$, 1 h, 70%; e) TBAF, THF, temp. amb., 1 h, 96%; f) $TsCl$, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , temp. amb., 6 h; g) K_2CO_3 , MeOH, temp. amb., 2 h, 50% global desde el 8.16.

9. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

1.- La adición de especies organometálicas a los derivados de 1-*O*-silil-3,4-isopropiliden-*L*-eritrosa tiene lugar con excelente diastereoselectividad cuando se emplea el compuesto organotitánico $\text{MeTi}(i\text{-PrO})_3$, obteniéndose en este caso mayoritariamente el producto esperable a través del mecanismo de no quelación (Felkin-Anh). La vía mecanística correspondiente a intermedios presumiblemente α -quelados no proporciona buenas diastereoselectividades con los reactivos de Grignard, siendo el reactivo MeLi el que da una mayor proporción de isómero de α -quelación. Asimismo el *t*-butildifenilsililo es el grupo sililo que origina una mayor proporción de compuesto de α -quelación y, en consecuencia, es el sililéter a elegir cuando se pretende bloquear la quelación del oxígeno protegido en C-1.

2.- La protección de los oxígenos en C-3 y C-4 como benciléteres permite la obtención de los productos de α -quelación con excelentes diastereoselectividades cuando se emplean reactivos de Grignard. Se puede concluir que la combinación de un oxígeno de alta capacidad quelante (en α al carbonilo) y un organomagnesiano son los factores que conducen a las mayores diastereoselectividades. La elevada velocidad de reacción en estos casos constituye otro elemento de apoyo a la existencia de quelación.

3.- La α -quelación supera en eficiencia estereoquímica a la β -quelación, como se demuestra en las adiciones a la 1,4-di-*O*-*t*-butildifenilsilil-3-*O*-bencil-*L*-eritrosa, cuya capacidad quelante en el oxígeno C-4 está bloqueada, y en las adiciones a 1,3-di-*O*-*t*-Butildifenilsilil-4-*O*-bencil-*L*-eritrosa. Por lo demás, la β -quelación no es tampoco capaz de dirigir el sentido de la diastereoselección, pues el sustrato 1,3-di-*O*-*t*-Butildifenilsilil-4-*O*-bencil-*L*-eritrosa proporciona, con reactivos incapaces de β -quelación, mayoritariamente un diastereoisómero que se explica mediante el modelo de Felkin-Anh y sin embargo con el reactivo organocúprico, descrito en la literatura como

reactivo capaz de β -quelación, no se obtiene ninguna diastereoselección.

4.- La L-eritrosa persilada muestra una gran inhibición estérica en el carbonilo y da lugar, en consecuencia, a reacciones marcadamente lentas e incompletas. También esto se ha interpretado en el marco de mecanismos de no quelación, lo que está en consonancia con la configuración de los productos mayoritariamente obtenidos.

10. PARTE EXPERIMENTAL

10. PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas Generales

Los puntos de fusión están sin corregir y se han determinado en un aparato Electrothermal. Los valores de rotación óptica se determinaron en un polarímetro Polartronic-E (Schmidt-Haensch), utilizando la luz de longitud de onda correspondiente a la línea D del espectro de emisión del sodio, empleando en todos los casos CHCl_3 como disolvente. Las concentraciones de las disoluciones se expresan en g/100 ml. Los espectros de IR se han obtenido en las condiciones indicadas para cada compuesto en un espectrómetro Perkin Elmer modelo 2000 FT-IR, abarcando la región $4000\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ (en la parte experimental se indican solamente bandas seleccionadas). Los espectros de RMN de ^1H fueron registrados salvo algunas excepciones (que se indican) en un espectrómetro Varian Gemini-200; los espectros de ^{13}C fueron realizados en el mismo espectrómetro, utilizando la técnica APT para la determinación de la multiplicidad. Los desplazamientos químicos están indicados en δ (ppm) relativos a tetrametilsilano (en el caso de la síntesis de mezclas diastereoisoméricas se indican sólo las señales del diastereoisómero mayoritario) y se efectuaron en CDCl_3 como disolvente.

"Tratamiento habitual" significa que la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera, se extrajo con Et_2O o CH_2Cl_2 (indicado), se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5% o con HCl acuoso al 5%, según si se utilizaron ácidos o bases respectivamente, en la reacción, se lavó de nuevo con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y finalmente el disolvente se eliminó en vacío.

Cromatografía se refiere a cromatografía de columna sobre gel de sílice; el eluyente utilizado se indica en cada caso. Para la cromatografía de capa fina se han utilizado cromatofolios de gel de sílice Merck 5554. Los disolventes se secaron y destilaron antes de su uso según las técnicas habituales. El diclorometano se destiló sobre pentóxido de fósforo y se guardó sobre tamiz 4Å. El tetrahidrofurano, el éter etílico y el dimetoxietano se destilaron sobre sodio metálico y benzofenona antes de su uso. El benceno y el tolueno se destilaron sobre sodio. La dimetilformamida se destiló sobre hidruro cálcico. El acetonitrilo se secó

sobre tamiz 4A. La trietilamina se destiló sobre hidróxido potásico. Los reactivos químicos disponibles comercialmente se emplearon sin tratamiento previo. Los reactivos sensibles al aire y/o humedad se manejaron con ayuda de jeringas y se adicionaron siempre bajo una ligera presión de atmósfera inerte (argon, Ar).

Síntesis de 3,4-O-isopropiliden-L-eritrusosa, 3.1.

A L-eritrusosa 2.1 (6.01 g, 45.0 mmol, 90% en agua) se le añadió AcOH (5.6 ml) y tolueno (10.8 ml) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo aceitoso resultante se disolvió en una mezcla de acetona-AcOH (9:2) (120 ml) y se le añadió CaSO₄ anhidro (12.8 g, 94.0 mmol) y TsOH.H₂O (32 mg). La mezcla resultante se agitó bajo Ar y a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación se añadió NaOAc (108 mg) y la reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se filtró. El matraz de reacción se lavó a fondo con tolueno y el filtrado se concentró en rotavapor. El residuo aceitoso resultante se cromatografió utilizando Hex-AcOEt (7:3) como eluyente. Se obtuvieron 3.74 g (52%) de acetónido de eritrusosa 3.1 como un aceite incoloro. Eluyendo con metanol se recuperaron 1.4 g de eritrusosa de partida (70% con respecto a producto consumido).

IR (NaCl): 3450(banda ancha), 1714, 1365, 1254, 1211, 1065, 845 cm⁻¹.

RMN: ¹H δ 4.53 (dd, J=7.8 y 5.2 Hz, 1H, H-3), 4.45 (s, 2H, H-1), 4.19 (dd, J=8.9 y 7.8 Hz, 1H, H-4), 3.97 (dd, J=8.9 y 5.2 Hz, 1H, H-4'), 3.00 (s ancho, 1H, OH), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃).

¹³C δ 210.4 (C-2), 111.1 (qC-acetónido), 78.6 (C-3), 66.6 (C-1), 66.2 (C-4), 25.7 (CH₃-acetónido), 24.5 (CH₃-acetónido).

Síntesis de 1-O-trimetilsilil-3,4-O-isopropiliden-L-eritrusosa, 3.2 (R=SiMe₃).

A una disolución de acetónido de eritrusosa 3.1 (178 mg, 1.1 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadió DIPEA (382 µl, 2.22 mmol) y TMSCl (210 µl, 1.66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo Ar durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O. Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el solvente en vacío, el residuo resultante se cromatografió empleando Hex-AcOEt (9:1). Se obtuvieron 80 mg (31%) del

trimetilsililderivado 3.2 (R=SiMe₃) como aceite incoloro.

IR (NaCl):1724, 1364, 1248, 1211, 1129, 1066, 838, 750 cm⁻¹.

RMN:¹H δ 4.62 (dd, J=8 y 5.7 Hz, 1H, H-3), 4.49 (s, 2H, H-1), 4.24 (dd, J=8.8 y 8 Hz, 1H, H-4), 4.00 (dd, J=8.8 y 5.7 Hz, 1H, H-4'), 1.46 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.38 (s, 3H, CH₃-acetónido), 0.14 (s, 9H, Si-CH₃).

¹³C δ 208.0 (C-2), 110.9 (qC-acetónido), 79.0 (C-3), 66.7 (C-1), 66.5 (C-4), 25.8 (CH₃-acetónido), 24.9 (CH₃-acetónido), 0.6 (Si-CH₃).

Síntesis de 1-O-trietilsilil-3,4-O-isopropiliden-L-eritrusosa, 3.2 (R=SiEt₃).

A una disolución de acetónido de eritrusosa 3.1 (196 mg, 1.22 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió Et₃N (314 µl, 2.24 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (15 mg, 0.12 mmol). Se añadió a continuación Et₃SiCl (288 µl, 1.7 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo Ar y a temperatura ambiente durante 6 h. El tratamiento habitual (Et₂O) llevó a un residuo aceitoso que se cromatografió empleando Hex-AcOEt (8:2). Se obtuvieron 294 mg (87%) del trietilsililderivado como aceite incoloro.

IR (NaCl):1723, 1445, 1362, 1234, 1064, 844, 733 cm⁻¹.

RMN:¹H δ 4.67 (dd, J=8 y 5.7 Hz, 1H, H-3), 4.48 (s, 2H, H-1), 4.24 (dd, J=8.8 y 8 Hz, 1H, H-4), 3.99 (dd, J=8.8 y 5.7 Hz, 1H, H-4'), 1.45 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.37 (s, 3H, CH₃-acetónido), 0.95 (t, J=8 Hz, 9H, Si-CH₂CH₃), 0.56 (q, J=8 Hz, 6H, Si-CH₂CH₃).

¹³C δ 207.9 (C-2), 110.9 (qC-acetónido), 78.9 (C-3), 67.12 (C-1), 66.4 (C-4), 25.8 (CH₃-acetónido), 24.9 (CH₃-acetónido), 6.6 (Si-CH₂CH₃), 5.7 (Si-CH₂CH₃).

Síntesis de 1-O-triisopropilsilil-3,4-O-isopropiliden-L-eritrusosa, 3.2 (R=SiⁱPr₃).

A una disolución de acetónido de eritrusosa 3.1 (932 mg, 5.8 mmol) en DMF seca (10 ml) que contenía imidazol (982 mg, 14.40 mmol) se le añadió TIPSCl (1.5 ml, 7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo Ar durante 4 h. El tratamiento habitual (Et₂O) llevó a un residuo que se cromatografió con Hex-AcOEt (9:1), obteniéndose 1.81g (98%) del triisopropilsililderivado 3.2 (R=Si(ⁱpr)₃) como un aceite incoloro.

IR (NaCl): 1724, 1450, 1369, 1252, 1214, 1064, 879, 842, 678 cm^{-1} .

RMN: ^1H δ 4.73 (dd, $J=8$ y 5.6 Hz, 1H, H-3), 4.52 (s, 2H, H-1), 4.26 (dd, $J=8.8$ y 8 Hz, 1H, H-4), 4.00 (dd, $J=8.8$ y 5.6 Hz, 1H, H-4'), 1.44 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.36 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.03 (m, 21 H, *i*-PrSi).

^{13}C δ 208.0 (C-2), 110.8 (qC-acetónido), 78.8 (C-3), 67.9 (C-1), 66.3 (C-4), 25.8 (CH₃-acetónido), 24.9 (CH₃-acetónido), 17.8 (Si-C-CH₃), 11.8 (Si-C-CH₃).

Síntesis de 1-*O*-*t*-butildimetilsilil-3,4-*O*-isopropiliden-*L*-eritrosa, 3.2 (R=Si*t*-BuMe₂).

Este compuesto se obtuvo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de 3.2 (R=Si*i*Pr₃): Acetónido de eritrosa 3.1 (258 mg, 1.6 mmol), DMF (6 ml), imidazol (273mg, 4 mmol), TBDMSCl (363 mg, 2.4 mmol) dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (9:1) obteniéndose 288 mg (65%) del *t*-butildimetilsililderivado 3.2 (R=Si*t*-BuMe₂) como aceite incoloro.

IR (NaCl): 1724, 1452, 1363, 1252, 1215, 1129, 1073, 836, 777 cm^{-1} .

RMN: ^1H δ 4.65 (dd, $J=8.2$ y 6.1 Hz, 1H, H-3), 4.47 (s, 2 H, H-1), 4.23 (dd, $J=8.8$ y 8.2 Hz, 1H, H-4), 3.98 (dd, $J=8.8$ y 6.1 Hz, 1H, H-4'), 1.44 (s, 3H, CH_3 -acetónido) 1.36 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 0.88 (s, 9H, Si-C-CH₃), 0.06 (s, 6H, Si-CH₃).

^{13}C δ 207.6 (C-2), 110.8 (qC-acetónido), 78.9 (C-3), 67.51 (C-1), 66.9 (C-4), 25.8 (Si-C-CH₃), 25.7 (CH₃-acetónido), 24.9 (CH₃-acetónido), 18.3 (Si-C-CH₃), 5.6 (Si-CH₃).

Síntesis de 1-*O*-*t*-butildifenilsilil-3,4-*O*-isopropiliden-*L*-eritrosa, 3.2 (R=Si*t*-BuPh₂).

Este compuesto se obtuvo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de 3.2 (R=Si(*i*pr)₃): Acetónido de eritrosa 3.1 (1.5 mg, 9.1 mmol), DMF (20 ml), imidazol (1.5 g, 22.8 mmol), TBDPSCI (3.6 ml, 13.7 mmol) dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (9:1) obteniéndose 3.3 g (90%) del *t*-butildifenilsililderivado 3.2 (R=Si*t*-BuPh₂) como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -19.6$ ($c=2.5$).

IR (NaCl): 3073, 1724, 1414, 1368, 1103, 816, 738, 699 cm^{-1} .

RMN:¹H δ 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.40 (m, 6H, Ar-H), 4.62 (dd, J=7.7 y 5.5 Hz, 1H, H-3), 4.21 (dd, J=8.8 y 7.7 Hz, 1H, H-4), 3.88 (dd, J=8.8 y 5.3 Hz, 1H, H-4'), 1.35 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.30 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.14 (s, 9H, Si-C-CH₃).
¹³C δ 207.2 (C-2); 135.5, 135.2 (CH-aromático); 132.5 (qC-aromático); 130.0, 127.8 (CH-aromático); 110.9 (qC-acetónido), 78.8 (C-3), 67.94 (C-1), 66.2 (C-4), 26.7 (Si-C-CH₃), 25.7 (CH₃-acetónido), 25.0 (CH₃-acetónido), 19.2 (Si-C-CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 383 (M⁺-Me, 10), 341 (M⁺-tBu, 8), 283 (8), 257 (19), 199 (Ph₂SiOH⁺, 100), 163 (17), 135 (9), 101 (21).

Reacciones de adición de los reactivos organometálicos a los compuestos 3.2.

a) La reacción empleando MeLi, MeMgBr o Me₃Al se efectuó del siguiente modo: Una disolución del sililderivado 3.2 (1 mmol) en el solvente indicado (4 ml) (Tabla 3.1) se enfrió a la temperatura indicada (Tabla 3.1) y a continuación se le añadió el reactivo organometálico bajo Ar (MeLi, MeMgBr o Me₃Al) (2.5 mmol) y la reacción se agitó durante el tiempo indicado (Tabla 3.1). El tratamiento habitual llevó a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (8:2) para proporcionar mezclas de los diastereoisómeros 3.3/3.4 con los rendimientos indicados en la Tabla 3.1.

b) Reacción empleando Me₂CuLi: A una suspensión de ICu (380 mg, 2 mmol) (secado previamente flameando el matraz de reacción hasta que se vuelve amarillento) en éter (5 ml) se le añadió, a 0°C y bajo Ar, MeLi (2.5 ml, 4 mmol, 1.6 M en éter) y la disolución incolora resultante se enfrió a -65°C y se le añadió el acetónido de eritruosa 3.2 (R=Sit-BuPh₂) (217 mg, 0.54 mmol) disueltos en éter (2 ml). La reacción se dejó calentar a -40°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Luego se calentó a 0°C y se agitó 1 hora más. Tratamiento habitual (Et₂O) y cromatografía con Hex-AcOEt (9:1) dio 180 mg (80%) de la mezcla 3.3/3.4.

c) Reacción empleando MeTi(OiPr)₃. A una disolución de ClMeTi(OiPr)₃ (6.4 ml, 6.4 mmol, 1M en hexano) se le añadió, a -50°C y bajo Ar, MeLi (4 ml, 6.4 mmol, 1.6 M en éter) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se filtró en vacío y bajo Ar directamente sobre el matraz de reacción que contenía el compuesto 3.2

(R=Sit-BuPh₂) (160 mg, 0.41 mmol). El solvente se evaporó en vacío y el aceite resultante amarillento se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Tratamiento habitual (Et₂O) y cromatografía de columna con Hex-AcOEt (9:1) dieron 115 mg (67%) de la mezcla 3.3/3.4.

d) reacción con MeLi/CeCl₃. Se preparó CeCl₃ anhidro por calentamiento de CeCl₃·7H₂O (205 mg, 0.55 mmol) se calentó bajo vacío durante 2 horas a 140°C. Luego el matraz se llenó con Ar y se añadió THF (2 ml). La mezcla se sometió a sonicación durante 1 hora y a continuación se enfrió a -78°C y se añadió MeLi (345 µl, 0.55 mmol, 1.6 M en éter). La suspensión resultante de color marrón se agitó a -78°C durante 1 hora y a continuación se añadió el compuesto 3.2 (R=Sit-BuPh₂) disuelto en THF (2 ml). La reacción se agitó durante 2.5 horas a -78°C. El tratamiento habitual (Et₂O) dio 89 mg (78%) de la mezcla 3.3/3.4.

e) Reacción con MeLi (o MeMgBr)/YbCl₃. Se preparó YbCl₃ anhidro por calentamiento de YbCl₃·6H₂O (327 mg, 0.84 mmol) bajo vacío durante 2 horas a 150°C. Luego el matraz se llenó con argón y se añadió THF (3 ml). La mezcla se sometió a sonicación durante 1 hora y a continuación se enfrió a -78°C y se añadió MeLi (527 µl, 0.84 mmol, 1.6 M en éter) (o 280 µl, 0.84 mmol de MeMgBr 3 M en éter). La suspensión resultante se agitó a -78°C durante 2 horas y a continuación se añadió el compuesto 3.2 (R=Sit-BuPh₂) (168 mg, 0.42 mmol) disuelto en THF (3 ml). La reacción se agitó durante 2 horas a -78°C. El tratamiento habitual (Et₂O) dio la mezcla 3.3/3.4 con los rendimientos indicados en la Tabla 3.1.

(2R,3S)-3,4-O-Isopropiliden-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 3.8.

La mezcla de diastereoisómeros 3.3/3.4 (relación 86:14) (9.4 g, 57 mmol) obtenida en la adición de MeLi a 3.2 (R=Sit-BuPh₂), se disolvió en THF seco (90 ml) y se le añadió, bajo Ar, TBAF (25 ml, 25 mmol, 1M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se añadió agua (3 ml) y el solvente se concentró en vacío. El residuo se cromatografió directamente con Hex-AcOEt (1:2) obteniéndose 3 g (75%) del compuesto 3.7 como un sólido blanco. La recrystalización de Hex-Et₂O llevó a la obtención del compuesto 3.8 puro (2.1 g, 52%). P.f.=100-101°C (Hex-Et₂O).

$[\alpha]_D^{22} = -6.7$ (c=3).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 1440, 1393, 1355, 1261, 1200, 1054, 850 cm^{-1} .
 RMN: ^1H δ 4.11 (t, $J=6.5$ Hz, 1H, H-3), 4.01 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, H-4), 3.93 (dd, $J=8.1$ y 6.5 Hz, 1H, H-4'), 3.62 (d, $J=11.3$ Hz, 1H, H-1), 3.46 (d, $J=11.3$ Hz, 1H, H-1'), 1.44 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.36 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.17 (s, 3H, CH_3).
 ^{13}C δ 109.0 (q C -acetónido), 79.2 (C-3), 72.3 (C-2), 67.1 (C-1), 64.9 (C-4), 26.2 (CH_3 -acetónido), 25.0 (CH_3 -acetónido), 19.8 (CH_3).
 EM (IE), m/z (% int. rel.): 176 (M^+ , 1), 161 (M^+-Me , 28), 145 (9), 127 (5), 101 (63), 83 (32), 59 (44), 43 (100).

(2R,3S)-1,2-Di-O-bencil-3,4-O-isopropiliden-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 3.9.

Una suspensión de HNa al 80% en aceite mineral (464 mg, 15.4 mmol) se lavó 3 veces con hexano seco. A continuación se añadió el compuesto **3.8** (680 mg, 0.96 mmol) disuelto en DME seco (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70°C, durante 1.5 h. Luego se añadió yoduro de TBAI (180 mg, 0.48 mmol) y BnBr (1.8 ml, 15.4 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h (temperatura del baño = 90°C). El tratamiento habitual (Et_2O) dio un aceite que se cromatografió con Hex-AcOEt (95:5). Se obtuvieron 1.32 g (96%) del compuesto **3.9** como un aceite ligeramente amarillento.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -2.0$ ($c=6.9$).

IR (NaCl): 3090, 3066, 1485, 1366, 1257, 1207, 1089, 957, 734, 694 cm^{-1} .
 RMN: ^1H δ 7.40 (m, 10H, Ar-H), 4.70 (m, 4H, CH_2 -Ph), 4.38 (dd, $J=7$ y 6.5 Hz, 1H, H-3), 4.10 (m, 2 H, H-4), 3.64 (d, $J=10$ Hz, 1H, H-1), 3.55 (d, $J=10$ Hz, 1H, H-1'), 1.49 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.41 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.33 (s, 3H, CH_3).

^{13}C δ 139.4, 138.2 (q C -aromático); 128.3, 127.5, 127.1 (CH -aromático); 108.9 (q C -acetónido), 77.4 (C-3), 76.4 (C-2), 73.3 (CH_2 -Ph), 72.8 (C-1), 65.0 (CH_2 -Ph), 64.9 (C-4), 26.2 (CH_3 -acetónido), 24.7 (CH_3 -acetónido), 15.4 (CH_3).

(2R,3S)-1,2-Di-O-bencil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 3.10.

El compuesto **3.9** (775 mg, 2.2 mmol) se disolvió en AcOH al 80% en agua (15 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El tratamiento habitual (CH_2Cl_2) llevó a un aceite que se

cromatografió con Hex-AcOEt (1:1), obteniéndose 650 mg (95 %) del compuesto 3.10 como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +6.4$ (c=3.1).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 1440, 1368, 1091, 1024, 903, 734, 694 cm^{-1} .

RMN: ^1H δ 7.40 (m, 10H, Ar-H), 4.56 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.90-3.65 (m, 3 H, H-3, H-4), 3.65 (d, J=10 Hz, 1H, H-1), 3.57 (d, J=10 Hz, 1H, H-1'), 3.00 (s ancho, 2H, OH), 1.32 (s, 3H, CH_3).

^{13}C δ 138.7, 137.6 (qC-aromático); 128.3, 127.6, 127.2 (CH-aromático); 78.7 (C-2), 74.5 (C-3), 73.4 (CH₂-Ph), 72.7 (C-1), 64.5 (CH₂-Ph), 63.0 (C-4), 16.8 (CH₃).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 317 (M+H⁺, 1), 299 (1), 255 (1), 181 (8), 91 (100).

(2R,3S)-1,2-Di-O-bencil-4-O-t-butildifenilsilil-2-metil-butano-1,2,3,4-tetraol, 3.11.

A una disolución del compuesto 3.10 (247 mg, 0.78 mmol) en DMF seca (4 ml) que contenía imidazol (133 mg, 1.9 mmol) se le añadió, bajo Ar, TBDPSCI (310 μl , 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después del tratamiento habitual (Et_2O), se cromatografió con Hex-AcOEt (9:1) obteniéndose 410 mg (95%) del compuesto 3.11 como aceite incoloro.

IR (NaCl): 3450 (banda ancha), 3072, 3045, 1584, 1456, 1414, 1103, 904, 817, 732, 698 cm^{-1} .

RMN ^1H δ 7.85 (m, 4H, Ar-H), 7.40 (m, 16H, Ar-H), 4.60 (m, 4H, OCH_2Ph), 4.10 (m, 3 H, H-3, H-4), 4.03 (m, 2H, H-4 y H-4'), 3.69 (s, 2H, H-1 y H-1'), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.21 (s, 9H, Si-C- CH_3).

^{13}C δ 139.3, 138.1 (qC-aromático); 135.5, 134.7 (CH-aromático); 133.1 (qC-aromático); 129.7, 127.7, 127.1, 126.9 (CH-aromático); 78.0 (C-3), 73.7 (C-2), 73.3 (OCH_2Ph), 72.7 (C-4), 64.5 (OCH_2Ph), 64.2 (C-1), 26.8 (Si-C- CH_3), 19.1 (Si-C- CH_3), 16.4 (CH₃).

(2R,3S)-1,2-Di-O-bencil-4-O-t-butildifenilsilil-3-O-metoxi-dicarbonil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 3.12.

A una disolución del compuesto 3.11 (200 mg, 0.36 mmol) en acetonitrilo (3 ml) que contenía DIPEA (187 μl , 1.1 mmol) se le añadió ClCOCOOMe (66 μl , 0.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 4 h. Después del tratamiento habitual (Et₂O), el residuo se cromatografió con Hex-AcOEt (8:2) obteniéndose 150 mg (65%) del compuesto 3.12 como aceite incoloro. Se recuperaron 50 mg del producto de partida (86% con respecto a producto consumido).

IR (NaCl): 3069, 1757, 1734, 1307, 1198, 1158, 1103, 817, 734, 698 cm⁻¹.
 RMN ¹H δ 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.30 (m, 16H, Ar-H), 5.69 (dd, J=6.3 y 5.1 Hz, 1H, H-3), 4.50 (m, 4 H, OCH₂Ph), 4.05 (d, J=6.3 Hz, 2H, H-4 y H-4'), 3.91 (s, 3H, CH₃-oxalil), 3.50 (d, J=10 Hz, 1H, H-1), 3.39 (d, J=10 Hz, 1H, H-1'), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C δ 158.3, 157.0 (C=O-oxalato); 138.7, 137.8 (qC-aromático); 135.7, 134.7 (CH-aromático); 133.1 (qC-aromático); 129.7, 128.3, 127.6, 127.1 (CH-aromático); 78.8 (C-3), 77.2 (C-2), 73.3 (OCH₂Ph), 72.5 (C-1), 64.8 (OCH₂Ph), 62.1 (C-4), 53.3 (CH₃-oxalato), 26.6 (Si-C-CH₃), 19.0 (Si-C-CH₃), 17.5 (CH₃).

(2R,3S)-1,2-Di-O-bencil-4-O-*t*-butildifenilsilil-3-metano-sulfonil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 3.13.

A una disolución del compuesto 3.12 (75 mg, 0.13 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) que contenía DMAP (2 mg, 0.016 mmol) se le añadió, bajo Ar y a 0°C, Et₃N (47 ml, 0.34 mmol) y MsCl (21ml, 0.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó, a 0°C, durante 1.5h. Después del tratamiento habitual (CH₂Cl₂) se cromatografió con Hex-AcOEt (8:2), obteniéndose 66mg (77%) del compuesto 3.13 como aceite incoloro.

IR (NaCl): 3071, 3035, 1456, 1414, 1376, 1168, 1103, 921, 818, 736, 698 cm⁻¹.
 RMN ¹H δ 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.30 (m, 16H, Ar-H), 5.15 (dd, J=6.9 y 3.3 Hz, 1H, H-3), 4.50 (m, 4 H, OCH₂Ph), 4.1 (m, 2H, H-4, H-4'), 3.54 (d, J=10 Hz, 1H, H-1), 3.46 (d, J=10.1 Hz, 1H, H-1'), 3.10 (s, 3H, CH₃-SO₂), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.09 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C δ 138.6, 137.9 (qC-aromático); 135.6, 134.8 (CH-aromático); 132.6 (qC-aromático); 129.9, 128.2, 127.8, 127.2 (CH-aromático); 86.2 (C-3), 77.6 (C-2), 73.3 (OCH₂Ph), 72.2 (C-1), 64.8 (OCH₂Ph), 63.4 (C-4), 39.1 (CH₃-SO₂), 26.8 (Si-C-CH₃), 19.1 (Si-C-CH₃), 17.4 (CH₃).

(2R,3S)-1,2-Di-O-bencil-3,4-bis-O-ditiocarbometoxi-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 3.15.

Una cantidad de hidruro sódico (16 mg, 80% en aceite mineral, 0.55 mmol)

se lavó con hexano seco (2 veces). A continuación, se añadió el compuesto **3.10** (58 mg, 0.18 mmol) disuelto en THF (3 ml) y la mezcla resultante se refluxó durante 3 h. Luego se añadió CS₂ (110 ml, 1.82 mmol) y se calentó a reflujo durante 40 min. A continuación, se añadió MeI (110 ml, 1.76 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 40 min más. Después del tratamiento habitual (Et₂O) y cromatografía con Hex-AcOEt (9:1) se obtuvieron 47 mg (52%) de un aceite ligeramente amarillento.

IR (NaCl): 1191, 1058, 733, 693 cm⁻¹.

RMN ¹H δ 7.30 (m, 10H, Ar-H), 6.60 (dd, J=8 y 2.6 Hz, 1H, H-3), 5.24 (dd, J=12.2 y 2.6 Hz, 1H, H-4), 4.97 (dd, J=8.0 y 12.2 Hz, 1H, H-4'), 4.60 (m, 4 H, OCH₂Ph), 3.63 (d, J=10 Hz, 1H, H-1), 3.47 (d, J=10 Hz, 1H, H-1'), 2.59 (s, 3H, S-CH₃), 2.50 (s, 3H, S-CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃).

¹³C δ 215.5, 215.1 (qC-xantato); 138.6, 137.7 (qC-aromático); 128.4, 127.7, 127.2 (CH-aromático), 81.2 (C-3), 78.2 (C-2), 73.4 (OCH₂Ph), 72.4 (C-1), 71.7 (C-4), 65.1 (OCH₂Ph); 19.2, 18.8 (CH₃-xantato), 17.6 (CH₃).

Bis-mesilato del (2R,3S)-1,2-di-O-bencil-2-metil-butano-1,2,3,4-tetraol, 3.17.

A una disolución del compuesto **3.10** (691 mg, 1.45 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 ml) que contenía DMAP (17 mg, 0.15 mmol) se le añadió, bajo Ar y a 0°C, Et₃N (1 ml, 7.2 mmol) y MsCl (395 µl, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C, durante 90 min. El tratamiento habitual (CH₂Cl₂) llevó a un aceite que se cromatografió con Hex-AcOEt (7:3) obteniéndose 674 mg (98%) del compuesto **3.17** como un aceite incoloro.

IR (NaCl): 3038, 1695, 1441, 1348, 1168, 920, 793, 737, 697 cm⁻¹.

RMN ¹H δ 7.33 (m, 10H, Ar-H), 5.22 (dd, J= 8.3 y 2.2, 1H, H-3), 4.69 (dd, J=11.6 y 2.2 Hz, 1H, H-4), 4.55 (m, 5 H, H-4', OCH₂Ph), 3.64 (d, J=10.4 Hz, 1H, H-1), 3.50 (d, J=10.4 Hz, 1H, H-1'), 3.09 (s, 3H, CH₃-SO₂), 2.99 (s, 3H, CH₃-SO₂), 1.38 (s, 3H, CH₃).

¹³C δ 137.96, 137.34 (qC-aromático); 128.45, 127.94, 127.46 (CH-aromático); 81.47 (C-3), 73.46 (OCH₂Ph), 71.13 (C-1), 70.15 (C-2), 68.60 (C-4), 64.93 (OCH₂Ph); 39.12, 37.52 (CH₃-SO₂), 17.36 (CH₃).

(S)-1,2-Di-O-bencil-2-metil-3-buteno-1,2-diol, 3.16.

A una disolución del dimesilato **3.17** (407 mg, 0.86 mmol) en DMF (11 ml)

se le añadió NaI (1.28 g, 8.62 mmol) y Zn (563 mg, 8.62 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El matraz de reacción se lavó a fondo con éter. El filtrado se vertió sobre agua y se extrajo con éter, los extractos se lavaron y se secaron. Después de evaporar el solvente en vacío, el residuo resultante se cromatografió con Hex-AcOEt (95:5) obteniéndose como un aceite incoloro 75 mg de la olefina 3.16 y 25 mg de producto de partida (33% con respecto a producto consumido).

$[\alpha]_D^{22} = -7.1 (c=3.4)$.

IR (NaCl): 3100, 3080, 3020, 1438, 1094, 730, 690 cm^{-1} .

RMN: ^1H δ 7.30 (m, 10H, Ar-H), 5.94 (dd, $J=17.6$ y 10.7 Hz, 1H, H-3), 5.31 (dd, $J=17.6$ y 1.1 Hz, 1H, H-4), 5.29 (dd, $J=10.7$ y 1.1 Hz, 1H, H-4'), 4.61 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.46 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.50 (m, 2H, H-1), 1.42 (s, 3H, CH_3).

^{13}C δ 140.5 (C-3); 139.5, 139.1 (q $\underline{\text{C}}$ -aromático); 128.3, 127.6, 127.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -aromático); 116.2 (C-4), 77.9 (C-2), 76.3 (C-1), 73.5 (OCH_2Ph), 64.8 (OCH_2Ph), 20.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 191 (1), 161 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OBn}$, 4), 105 (6), 91 (100), 85 (13), 65 (7).

Obtención de 3.16 directamente a partir de 3.10.

A una disolución del compuesto 3.10 (225 mg, 0.63 mmol) en tolueno seco (11 ml) se le añadió imidazol (171 mg, 2.5 mmol) y Ph_2PCI (250 μl , 1.4 mmol). Se calentó luego a 80°C y se añadió yodo (354 mg, 1.4 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h y luego se añadió Zn (411 mg, 6.3 mmol) reflujo durante 60 min más. El tratamiento habitual (Et_2O) y cromatografía en las condiciones de la reacción anterior dieron 63 mg de la olefina 3.12 como aceite incoloro. Se recuperaron 16.5 mg de producto de partida, con lo que el rendimiento fue del 38% con respecto a producto consumido.

(S)-1,2-Di-O-bencil-2-metilbutano-1,2,4-triol, 3.6.

A una disolución de la olefina 3.16 (47 mg, 0.16 mmol) en THF (2 ml) se le añadió bajo Ar y a 0°C , $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (2M en THF) (41 ml, 0.082 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de borano se destruyó por adición cuidadosa de agua. Luego se

añadió NaOH acuosa 3M (30 ml) y H₂O₂ al 30% (25 ml), agitando luego la mezcla a 50°C durante 1 h. El tratamiento habitual (Et₂O) dio un aceite que se cromatografió con Hex-AcOEt (8:2), obteniéndose 10 mg (20%) del compuesto 3.6 como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{22} = +10.5$ (c=1.4, CHCl₃) (Datos coincidentes con los de la literatura³³ $[\alpha]_D^{22} = +10.1$ (c=1.6, CHCl₃).

IR (NaCl): 3450 (banda ancha), 3058, 1437, 1257, 1084, 1020, 730, 696 cm⁻¹.
 RMN (400 MHz): ¹H δ 7.30 (m, 10H, Ar-H), 4.56 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.53 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.86 (m, J=10.4, 6.7 y 4.4 Hz, 1H, H-4), 3.76 (m, 1H, H-4'), 3.58 (d, 1H, H-4), 3.50 (d, J=9.7 Hz, 1H, H-1'), 3.00 (s ancho, 1H, OH), 2.02 (ddd, J=14.6, 7.5 y 4.2 Hz, 1H, H-3), 1.84 (ddd, J=14.6, 7 y 4 Hz, 1H, H-3'), 1.36 (s, 3H, CH₃).
¹³C (100MHz) δ 138.9, 137.9 (qC-aromático); 128.4, 127.7, 127.6, 127.4 (CH-aromático), 78.0 (C-2), 74.9 (C-1), 73.5 (OCH₂Ph), 64.6 (OCH₂Ph), 59.1 (C-4), 39.3 (C-3), 21.1 (CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 179 (M⁺-CH₂OBn, 9), 107 (6), 91 (100), 65 (6).

Acido 5,6-O-isopropiliden-L-ascórbico, 4.3.

Este compuesto se preparó de acuerdo con la literatura⁴⁷: Una mezcla formada por ácido L-ascórbico (32 g, 0.18 mol), acetona (200 ml) y DMP (40 ml) se agitó a temp. ambiente durante 15 min. A continuación, se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso durante 4 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se filtró. El sólido blanco se lavó con acetona fría y se secó en vacío, obteniéndose así un primer lote (29.4 g, 74%) del acetónido. El filtrado se neutralizó con Na₂CO₃. Después de filtrar y evaporar el solvente se obtuvieron 7.5 g más del acetónido (Rendimiento total= 94%). El producto cristalino se usó sin más purificación en el siguiente paso.

(2R,3S)-3,4-O-Isopropiliden-2,3,4-trihidroxi-butanoato cálcico, 4.4.

Este compuesto se preparó de acuerdo con la literatura: A una suspensión del acetónido 4.3 (29.41 g, 0.14 mol) en agua (500 ml) se le añadió CaCO₃ (40 g, 0.57 mol). La mezcla resultante se enfrió en un baño de agua y se añadió, gota a gota, H₂O₂ acuoso del 30% (90 ml, 0.9 mol). La reacción fuertemente exotérmica se controló por adición de hielo al baño exterior de forma que la temperatura interna de la reacción no sobrepasase los

40°C. Después de la adición del peróxido de hidrógeno se retiró el baño frío y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se calentó a 40°C durante 30 min. más y a continuación se añadió carbón activo (8 g) y 5% Pd/C (100 mg). La mezcla de reacción se reflujo durante 1 h y luego se filtró a través de papel. El matraz de reacción y el sólido se lavaron con EtOH y el filtrado reunido se concentró en rotavapor proporcionando 20 g (75%) de un sólido blanco que se sometió directamente a la siguiente reacción.

(2R,3S)-3,4-O-Isopropiliden-2,3,4-trihidroxi-butanoato de metilo, 4.5.

Este compuesto se preparó de acuerdo con la literatura⁴⁷: A una suspensión del treonato cálcico anterior 4.4 (20 g, 0.1 mol) en una mezcla agua-etanol (1:1) (500 ml) se le añadió NaHCO₃ (37.50 g) y luego sulfato de dimetilo (42 ml). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 12 h. A continuación, la reacción se filtró y el filtrado se concentró en el rotavapor. El residuo acuoso se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron con Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar, se obtuvieron 14.23 g (73%) del treonato de metilo 4.5 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +16.7$ (c=13.5) (lit⁴⁷. $[\alpha]_D^{25} = +18.39$ (c=1.04, CHCl₃))

IR (NaCl): 3500 (banda ancha), 1744, 1478, 1439, 1372, 1266, 1135, 1069, 972, 909, 887, 845, 737, 704 cm⁻¹.

RMN:¹H: δ 4.40 (td, J=6.8 y 2.7 Hz, 1H, H-3), 4.20-4.00 (m, 3H, H-2, H-4, H-4'), 3.83 (s, 3H, COOCH₃), 3.00 (d, J=8 Hz, 1H, OH), 1.43 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.36 (s, 3H, CH₃-acetónido).

¹³C: δ 172.4 (C-1), 109.8 (qC-acetónido), 76.4 (C-3), 70.1 (C-2), 65.3 (C-4), 52.4 (COOCH₃), 25.8 (CH₃-acetónido), 25.0 (CH₃-acetónido).

(2R,3S)-3,4-O-Isopropiliden-2,3,4-trihidroxi-butanoato de etilo, 4.19 (R=Et).

Este compuesto se preparó en las mismas condiciones experimentales utilizadas en la síntesis de 4.5 pero empleando sulfato de dietilo como agente etilante: 6.78 g (34.8 mmol) de la sal cálcica 4.4, NaHCO₃ (14.6 g, 17.4 mmol) y Et₂SO₄ (22.4 ml, 17.1 mmol) proporcionaron 4.92 g (70%) del

éster etílico 4.19 (R=Et).

$[\alpha]_D^{22} = +17.4$ (c=14.9).

IR (NaCl): 3500 (banda ancha), 1741, 1458, 1372, 1266, 1210, 1132, 1069, 912, 889, 846, 738, 703, 665 cm^{-1} .

RMN: ^1H : δ 4.35 (td, J=6.8 y 2.7 Hz, 1H, H-3), 4.24 (q, J=7 Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.10-3.90 (m, 3H, H-2, H-4, H-4'), 3.00 (d, J=8 Hz, 1H, OH), 1.38 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.31 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.27 (t, J=7 Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

^{13}C : δ 172.0 (C-1), 109.8 (qC-aromático), 76.3 (C-3), 70.3 (C-2), 65.5 (C-4), 61.7 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 26.0 (CH_3 -acetónido), 25.3 (CH_3 -acetónido), 14.0 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

(2S,3S)-1,2-O-Isopropilidenbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.6.

Una suspensión de LiAlH_4 (3.70 g, 97.4 mmol) en THF seco (90 ml) se enfrió en un baño de hielo y a continuación se le añadió, bajo Ar, gota a gota, el éster 4.5 (14.23 g, 74.7 mmol) disuelto en THF seco (60 ml). La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h y luego se reflujo durante 1 h más. El exceso de reductor se destruyó por adición secuencial de agua (3.5 ml), disolución acuosa de NaOH al 15% (3.5 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente y luego se filtró a través de celite. El matraz de reacción y el precipitado se lavaron a fondo con AcOEt. El filtrado reunido se secó con Na_2SO_4 . Después de filtrar y evaporar el solvente se obtuvo el compuesto 4.6 (12 g, 77%) como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +3.8$ (c=2.1). (lit.^{48a} $[\alpha]_D = +3.99$ (c=2.1)).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 1361, 1244, 1204, 1057, 897, 730 cm^{-1} .

RMN: ^1H : δ 4.19 (td, J=6.5 y 4.2 Hz, 1H, H-2), 4.06 (dd, J=8.1 y 6.5 Hz, 1H, H-1), 3.87 (dd, J=8.1 y 6.6 Hz, 1H, H-1'), 3.67 (m, 3H, H-3, H-4 y H-4'), 2.4 (banda ancha, 2H, OH), 1.45 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.37 (s, 3H, CH_3 -acetónido).

^{13}C : δ 109.6 (qC-acetónido), 76.6 (C-2), 71.7 (C-3), 65.8 (C-1), 63.7 (C-4), 26.5 (CH_3 -acetónido), 25.3 (CH_3 -acetónido).

(2S,3S)-1-O-t-Butildifenilsilil-3,4-O-isopropilidenbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.7.

A una disolución del diol 4.6 (secado por destilación azeotrópica del agua residual con tolueno) (1.34 g, 8.27 mmol) en DMF seca (40 ml) se le añadió

bajo Ar imidazol (1.42 g, 20.6 mmol) y TBDPSCl (3.5 ml, 13.2 mmol). La disolución resultante se agitó a temp. ambiente durante 18 h. El tratamiento habitual (Et₂O) y la cromatografía con Hex-AcOEt (9:1) proporcionaron 2.8 g (85%) del compuesto 4.7 como aceite incoloro. $[\alpha]_D^{22} = +4.4$ (c=2.1).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 1428, 1372, 1265, 1214, 1113, 1068, 849, 741, 702, 665 cm⁻¹.

RMN: ¹H: δ 7.70-7.40 (m, 10H, Ar-H), 4.30-4.15 (m, 1H, H-3), 4.00 (dd, J=8.2 y 6.5 Hz, 1H, H-4), 3.80 (dd, J=8.2 y 7.1 Hz, 1H, H-4'), 3.70-3.60 (m, 3H, H-1, H-1', H-2), 2.43 (d, J=5.5 Hz, 1H, OH), 1.41 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.38 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.06 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 134.7 (CH-aromático), 132.2 (qC-aromático), 129.1, 127.0, 126.7 (CH-aromático), 108.2 (qC-acetónido), 75.7 (C-3), 71.0 (C-2), 65.1 (C-1), 64.2 (C-4), 26.0 (Si-C-CH₃), 25.6 (CH₃-acetónido), 24.6 (CH₃-acetónido), 18.4 (Si-C-CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 385 (M⁺-Me, 9), 343 (M⁺-tBu, 6), 285 (15), 265 (10), 241 (40), 207 (91), 199 (Ph₂SiOH⁺, 100), 177 (62), 163 (58), 125 (42), 91 (28).

(S)-1-O-t-Butildifenilsilil-3,4-O-isopropiliden-1,3,4-trihidro-xibutan-2-ona, 4.8.

a) método de Swern: A una disolución de dicloruro de oxalilo (567 ml, 6.27 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió, bajo Ar, a -60°C, DMSO (956 ml, 12.55 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (15 ml). Después de 2 min. se añadió una disolución del compuesto 4.7 (1.22 g, 3 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml). Después de agitar 15 min. a -60°C, se añadió Et₃N (1.7 ml, 12.5 mmol) y se continuó la agitación durante 10 min. más a -60°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El tratamiento habitual (CH₂Cl₂), seguido de cromatografía Hex-AcOEt (9:1) proporcionó 1.03 g (86%) del derivado de L-eritrosa 4.8 como aceite incoloro, totalmente coincidente en sus características espectrales de IR y de RMN de ¹H y ¹³C, así como en su movilidad cromatográfica, con las del producto obtenido por sililación del acetónido de eritrosa 3.1 (ver espectros en 3.2 R=Si^tBuPh₂). $[\alpha]_D^{22} = -19.5$ (c=2.50).

b) con PCC: A una disolución del compuesto 4.7 (174 mg, 0.43 mmol) en

diclorometano (13 ml) se le añadió, bajo Ar, PCC (142 mg, 0.66 mmol), agitando luego la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se filtró. El sólido residual se lavó a fondo con éter y el filtrado reunido se concentró. El residuo se cromatografió sobre sílica-gel con Hex-AcOEt (9:1) para dar 89 mg (52%) de la cetona 4.8. $[\alpha]_D^{22} = -18.2$ ($c = 2.52$).

Acido 5,6-O-isopropiliden-D-isoascórbico, 4.9.

Una disolución de ácido D-isoascórbico (8 g, 45 mmol) en acetona seca (destilada y secada sobre tamices de 4Å) (40 ml) y DMP (10 ml) (al contrario que el ácido ascórbico, el ácido isoascórbico es completamente soluble en la mezcla de reacción) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso durante 4 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La disolución resultante de color marrón-rojizo se neutralizó mediante la adición de un exceso de Na_2CO_3 (al contrario que en el caso del ácido ascórbico, el acetónido del ácido isoascórbico es completamente soluble en las condiciones de reacción). Después de filtrar, se evaporó el solvente obteniéndose un sólido de color marrón-rojizo. Este compuesto se sometió directamente a la siguiente reacción de oxidación.

(2R,3R)-3,4-O-Isopropiliden-2,3,4-trihidroxibutanoato cálcico, 4.10.

Este compuesto se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 4.4: 8.50 g (39 mmol) se oxidaron con 20 ml de H_2O_2 al 30% en presencia de CaCO_3 (8.41 g). El sólido blanco obtenido se sometió directamente a la siguiente reacción de esterificación.

(2R,3R)-3,4-O-Isopropiliden-2,3,4-trihidroxibutanoato de metilo, 4.11.

Este compuesto se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 4.5: el producto resultante de la reacción anterior se trató con sulfato de dimetilo (16.2 ml) en presencia

de NaHCO_3 (14.60 g). Se obtuvieron 4.82 g del hidroxieéster 4.5 (55% de rendimiento global partiendo de 8 g de ácido isoascórbico).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -34.9$ ($c=7.5$).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 1742, 1638, 1439, 1373, 1259, 1216, 1154, 1069, 913, 845, 735, 703 cm^{-1} .

RMN: ^1H : δ 4.30 (m, 2H, H-2, H-3), 4.02 (d, $J=5.8$ Hz, 2H, H-4, H-4'), 3.80 (s, 3H, COOCH_3), 3.00 (d, $J=6$ Hz, 1H, OH), 1.42 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.34 (s, 3H, CH_3 -acetónido).

^{13}C δ 172.4 (C-1), 109.9 (qC-acetónido), 76.9 (C-3), 71.2 (C-2), 65.1 (C-4), 52.5 (COOCH_3), 26.3 (CH_3 -acetónido), 25.0 (CH_3 -acetónido).

(2R,3S)-1,2-O-Isopropilidenbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.12.

Este compuesto se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 4.6: 4.82 g (25.2 mmol) del hidroxieéster 4.11 se redujeron con LiAlH_4 (1.25 g, 33.1 mmol). Se obtuvieron 2.80 g (70%) del compuesto 4.12 como un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +6.1$ ($c=10.8$). (lit.^{48b} $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.8$ ($c=4.2$, EtOH)).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 1648, 1458, 1374, 1256, 1215, 1156, 1067, 902, 849, 794 cm^{-1} .

RMN: ^1H : δ 4.10-3.60 (m, 6H, H-1, H-1', H-2, H-3, H-4, H-4'), 3.00 (s ancho, 2H, OH), 1.40 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.33 (s, 3H, CH_3 -acetónido).

^{13}C : δ 109.2 (qC-acetónido), 76.2 (C-2), 72.2 (C-3), 66.2 (C-1), 63.6 (C-4), 26.6 (CH_3 -acetónido), 26.1 (CH_3 -acetónido).

(2S,3R)-1-O-t-Butildifenilsilil-3,4-O-isopropilidenbutan-1,2,3,4-tetraol, 4.13.

A una disolución del compuesto 4.12 (1.67 g, 10 mmol) en CH_2Cl_2 seco (40 ml) se le añadió, bajo Ar, Et_3N (2.1 ml, 15 mmol), DMAP (12 mg, 0.1 mmol) y TBDPSCI (3.2 ml, 12 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El tratamiento habitual seguido de cromatografía con Hex-AcOEt (9:1) dio 3.35 g (81%) del compuesto 4.13 como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +2.4$ ($c=4.1$).

IR (NaCl): 3500 (banda ancha), 3072, 3052, 1449, 1413, 1359, 1248 1208, 1103, 1061, 907, 846, 816, 736, 698 cm^{-1} .

RMN:¹H: δ 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.45 (m, 6H, Ar-H), 4.10 (m, 3H), 3.78 (m, 3H), 2.60 (d, $J=4.5$ Hz, 1H, OH), 1.36 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.35 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.09 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 135.5, 132.9 (qC-aromático), 129.8, 127.9 (CH-aromático), 109.1 (qC-acetónido), 75.7 (C-3), 72.5 (C-2), 66.6 (C-4), 65.0 (C-1), 26.9 (Si-C-CH₃), 26.7 (CH₃-acetónido), 25.3 (CH₃-acetónido), 19.3 (Si-C-CH₃).

(R)-1-O-t-Butildifenilsilil-3,4-O-isopropiliden-1,3,4-trihidroxi-butan-2-ona, 4.14.

Este compuesto se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 4.8: 1 g (2.5 mmol) del compuesto 4.13 se oxidó con 473 ml (5.40 mmol) de dicloruro de oxalilo, 798 ml (11.23 mmol) de DMSO y 8.81 ml de Et₃N. Se obtuvieron 837 mg (83%) del derivado de D-eritrolosa 4.14 como aceite incoloro y con constantes espectroscópicas idénticas a la del compuesto 4.8.

$[\alpha]_D^{22} = +18.3$ ($c=3.8$).

(2S,3S)-3,4-Di-O-bencil-1,2-O-isopropilidenbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.15.

NaH al 80% en aceite mineral (2.33 g, 78 mmol) se lavó 3 veces con hexano seco. A continuación se añadió THF seco (25 ml) y luego se añadió, gota a gota, el compuesto 4.6 (4.2 g, 26 mmol), bajo Ar, disuelto en THF seco (65 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 30 min. y después se añadió, gota a gota, BnBr (7.15 ml, 59.8 mmol) y TBAI (1.24 g, 3.35 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 90 min. Después del tratamiento habitual (Et₂O) y cromatografía con Hex-AcOEt (9:1) se obtuvieron 7.51 g (84%) del compuesto 4.15 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = -3.2$ ($c=4.4$).

IR (NaCl): 3087, 3064, 3034, 1484, 1440, 1358, 1248, 1207, 1080, 851, 736, 694 cm⁻¹.

RMN:¹H: δ 7.40 (m, 10H, Ar-H), 4.80 (sistema AB, $J=11.5$ Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.56 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.33 (q distorsionado, $J=6.7$ Hz, 1H, H-3), 4.03 (dd, $J=8.7$ y 6.7 Hz, 1H, H-4), 3.82 (t distorsionado, $J=8.1$ Hz, 1H, H-4'), 3.70 (m, 3H, H-1, H-1', H-2), 1.47 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.43 (s, 3H, CH₃-acetónido).

^{13}C : δ 137.7, 137.2 (qC-aromático), 127.5, 127.0, 126.9, 126.7 (CH-aromático), 108.2 (qC-acetónido), 77.5 (C-2), 76.0 (C-3), 72.6, 72.0 (OCH₂Ph), 69.5 (C-1), 65.0 (C-4), 25.6 (CH₃-acetónido), 24.7 (CH₃-acetónido).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 327 (M⁺-Me, 12), 134 (27), 91 (100), 65 (7).

(2S,3S)-1,2-Di-O-bencilbutano-1,2,3,4-tetrol, 4.16.

Una disolución del compuesto 4.15 (7.51g, 22 mmol) en AcOH:H₂O (8:2) (170 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después del tratamiento habitual (CH₂Cl₂) y cromatografía con Hex-AcOEt (9:1 y luego 1:1), se obtuvieron 5.92 g (89%) del compuesto 4.16 como aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +28.7$ (c=5.4).

IR (NaCl): 3500 (banda ancha), 1438, 1266, 1213, 1124, 1070, 895, 745, 701 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.35 (m, 10H, Ar-H), 4.76 (d, J=11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 (d, J=11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.90-3.60 (m, 6H, H-1, H-1', H-2, H-3, H-4, H-4'), 2.90 (s ancho, 2H, OH).

^{13}C : δ 137.8, 137.6 (qC-aromático), 128.4, 127.9, 127.6, (CH-aromático), 78.1 (C-2), 73.5, 72.6 (OCH₂Ph), 71.9 (C-3), 69.3 (C-1), 63.4 (C-4).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 211 (M⁺-C₇H₇, 7), 181 (M⁺-CH₂OBn, 5), 107 (26), 91 (100), 65 (6).

(2S,3S)-1-O-t-Butildifenilsilil-3,4-di-O-bencilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.17.

A una disolución del compuesto 4.16 (5.80 g, 19.2 mmol) en CH₂Cl₂ (90 ml) se le añadió, bajo Ar, Et₃N (4 ml, 28.8 mmol), DMAP (23 mg, 0.19 mmol) y TBDPSCl (6.1 ml, 31.7 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después del tratamiento habitual (CH₂Cl₂) y cromatografía con Hex-AcOEt (9:1) se obtuvieron 8.52 g (82%) del compuesto 4.17 como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +5.7$ (c=3.0).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3072, 3050, 1448, 1411, 1354, 1241, 1094, 817, 737, 693 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.40 (m, 16H, Ar-H), 4.82 (d, J=11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.62 (d, J=11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.00-3.70 (m,

6H, H-1, H-1', H-2, H-3, H-4, H-4'), 1.12 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 138.2, 138.0 (qC-aromático), 135.5 (CH-aromático), 133.2 (qC-aromático), 129.7, 128.3, 127.8, 127.6, 127.5 (CH-aromático), 77.0 (C-3), 73.4, 73.1 (OCH₂Ph), 72.0 (C-2), 70.4 (C-4), 64.3 (C-1), 26.8 (Si-C-CH₃), 19.2 (Si-C-CH₃).

(S)-1-O-t-Butildifenilsilil-3,4-di-O-bencil-1,3,4-trihidroxi-butan-2-ona, 4.18.

a) método de Swern: Este compuesto se preparó en las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de 4.8: 3.21 g (5.9 mmol) del compuesto 4.17 se oxidaron con dicloruro de oxalilo (1.03 ml, 11.8 mmol), DMSO (1.6 ml, 23.5 mmol) y Et₃N (3.3 ml, 23.6 mmol). Se obtuvieron 3 g (96%) del compuesto 4.18 como aceite incoloro. $[\alpha]_D^{22} = -19.6$ (c=2.9).

b) método de Dess-Martin (el reactivo de Dess-Martin se preparó según una mejora reciente del procedimiento en la literatura). A una disolución del compuesto 4.17 (230 mg, 0.425 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) se le añadió el peryodinano de Dess-Martin (261 mg, 0.64 mmol). La reacción se siguió por cromatografía de capa fina hasta la desaparición del producto de partida (30 min.). La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y un exceso de tiosulfato sódico. Después de agitar 10 min. se extrajo la mezcla de reacción con éter y los extractos etéreos se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar, el residuo resultante se cromatografió sobre sílica-gel con Hex-AcOEt (9:1), lo que originó 150 mg (65%) de la cetona 4.18. $[\alpha]_D^{22} = -18.5$ (c=1.2).

c) Con PCC: A una disolución del compuesto 4.17 (256 mg, 0.47 mmol) en diclorometano (14 ml) se le añadió, bajo Ar, PCC (306 mg, 1.42 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, tras lo cual se diluyó con éter y se filtró. El sólido residual se lavó a fondo con éter y el filtrado reunido se concentró. El residuo se cromatografió sobre sílica-gel con Hex-AcOEt (9:1) para dar 153 mg (60%) de la cetona 4.18. $[\alpha]_D^{22} = -11.9$ (c=2.8).

IR (NaCl): 3068, 3034, 1736, 1458, 1440, 1413, 1260, 1102, 818, 780, 736 cm⁻¹.

RMN:¹H: δ 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.50-7.20 (m, 16H, Ar-H), 4.56 (s, 2H, H-1 o H-1' o OCH₂Ph), 4.52 (d, J=11.9 Hz, 1H, H-1 o H-1' o OCH₂Ph), 4.48 (s, 2H, H-1, H-

1' o OCH₂Ph), 4.43 (d, J=11.9 Hz, 1H, H-1 o H-1' o OCH₂Ph), 4.18 (t, J=4.2 Hz, 1H, H-3), 3.69 (d, J=4.2 Hz, 2H, H-4, H-4'), 1.10 (s, 9H, CH₃-C-Si).

¹³C: δ 207.3 (C-2), 137.7, 137.1 (qC-aromático), 135.5 (CH-aromático), 132.8 (qC-aromático), 129.8, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6 (CH-aromático), 82.0 (C-3), 73.4, 72.4 (OCH₂Ph), 70.1 (C-4), 68.8 (C-1), 26.7 (Si-C-CH₃), 19.0 (Si-C-CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 390 (1), 373 (21), 267 (10), 199 (Ph₂SiOH⁺, 8), 181 (10), 163 (16), 135 (12), 91 (100).

Obtención de los diésteres 4.20 por el método de Mitsunobu.

Síntesis del diéster 4.20 (R=CH₃, R'=COCH₂Cl).

A una disolución del hidroxíéster metílico 4.5 (1.04 g, 5.47 mmol) en tolueno seco (35 ml) que contenía Ph₃P (2.85 g, 10.87 mmol) y ácido cloroacético (1.03 g, 10.88 mmol) se le añadió, gota a gota y bajo Ar, DEAD (1.7 ml, 10.88 mmol). La disolución amarillenta resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después del tratamiento habitual (Et₂O) y cromatografía con Hex-AcOEt (8:2 y 7:3) se obtuvieron 1.14 g (75%) del diéster 4.20 (R=CH₃, R'=COCH₂Cl) como aceite amarillento.

IR (NaCl): 1721, 1424, 1357, 1224, 1144, 1057, 970, 900, 837, 790, 716, 640 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 5.06 (d, J=4 Hz, 1H, H-2), 4.70-3.90 (m, 5H, COCH₂Cl, H-3, H-4, H-4'), 3.68 (s, 3H, COOCH₃), 1.31 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.25 (s, 3H, CH₃-acetónido).

¹³C: δ 167.2, 166.3 (C-1, COCH₂Cl), 110.1 (qC-acetónido), 74.2, 73.1 (C-2, C-3), 64.9 (C-4), 52.4 (COOCH₃), 40.1 (COCH₂Cl), 25.9 (CH₃-acetónido), 24.8 (CH₃-acetónido).

Síntesis del diéster 4.20 (R=CH₃, R'=COPh):

El diéster se obtuvo a partir del hidroxíéster 4.5 en las mismas condiciones experimentales utilizadas en la preparación del compuesto anterior: 931 mg (4.9 mmol) del hidroxíéster 4.5, PhCOOH (1.19 g, 9.8 mmol), Ph₃P (2.57 g, 9.8 mmol) en THF (30 ml) y DEAD (1.52 ml, 9.8 mmol) en THF (8 ml) proporcionaron 659 mg (46%) del diéster 4.20 (R=CH₃, R'=Ph).

IR (NaCl): 1718, 1424, 1357, 1237, 1044, 910, 843, 730 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 8.10 (m, 2H, Ar-H), 7.60-7.40 (m, 3H, Ar-H), 5.35 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, H-2), 4.60 (m, 1H, H-3), 4.20 (m, 2H, H-4, H-4'), 3.78 (s, 3H, COOCH), 1.42 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.37 (s, 3H, CH₃-acetónido).

^{13}C : δ 168.3, 165.5 (C-1, OCOPh), 133.5, 129.9, 128.4 (CH-aromático), 110.3 (qC-acetónido), 74.7 (C-3), 72.7 (C-2), 65.4 (C-4), 52.5 (COOCH₃), 26.3 (CH₃-acetónido), 25.0 (CH₃-acetónido).

Síntesis del diéster 4.20 (R=CH₂CH₃, R'=COPh):

El diéster se obtuvo a partir del hidroxidiéster 4.19 (R=CH₂CH₃) en las mismas condiciones experimentales utilizadas en la preparación del compuesto anterior: 400 mg (1.96 mmol) del hidroxidiéster 4.19 (R=CH₂CH₃), PhCOOH (478 mg, 3.92 mmol), Ph₃P (1.02 g, 3.92 mmol) en THF (15 ml) y DIAD (771 ml, 3.92 mmol) proporcionaron 289 mg (48%) del diéster 4.20 (R=CH₂CH₃, R'=COPh).

IR (NaCl): 3072, 1704, 1438, 1357, 1250, 1100, 1060, 900, 847, 723, 643 cm^{-1} .

RMN: ^1H : δ 8.10 (m, 2H, Ar-H), 7.60-7.30 (m, 3H, Ar-H), 5.30 (d, $J=6$ Hz, 1H, H-2), 4.70-4.00 (m, 5H, H-3, H-4, H-4', COOCH₂CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.35 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.26 (t, $J=7$ Hz, 3H, COOCH₂CH₃).

^{13}C : δ 167.7, 165.5 (C-1, OCOPh), 133.4, 129.8, 129.0 (qC-aromático), 128.4 (CH-aromático), 110.2 (qC-acetónido), 74.7 (C-3), 72.7 (C-2), 65.2 (C-4), 61.6 (COOCH₂CH₃), 26.3 (CH₃-acetónido), 25.0 (CH₃-acetónido), 14.0 (COOCH₂CH₃).

(2S,3R)-1,2-O-Isopropilidenbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.22.

La reducción de los diésteres del tipo 4.20 tenía lugar con rendimientos entre 65-70% independientemente del tipo de diéster empleado. Estos compuestos se obtuvieron en las mismas condiciones experimentales utilizadas en la preparación del compuesto 4.6: 692 mg (2.35 mmol) del diéster 4.20 (R=CH₂CH₃, R'=COPh) se redujeron con LiAlH₄ (224 mg, 5.88 mmol) en THF (45 ml). Se obtuvieron 254 mg (67%) del diol 4.22.

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 1441, 1361, 1207, 1061, 900, 847, 727 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 4.10-3.60 (m, 6H, H-1, H-1', H-2, H-3, H-4, H-4'), 3.00 (s ancho, 2H, OH), 1.41 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.34 (s, 3H, CH₃-acetónido).

^{13}C : δ 109.2 (qC-acetónido), 76.2 (C-2), 72.3 (C-3), 66.2 (C-1), 63.6 (C-4), 26.6 (CH₃-acetónido), 25.1 (CH₃-acetónido).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 162 (M⁺, 1), 147 (M⁺-Me, 55), 131 (4), 101 (76), 87 (18), 73 (25), 61 (18), 59 (32), 43 (100).

(2S,3R)-3,4-Di-O-bencil-1,2-O-isopropilidenbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.23.

Este compuesto se obtuvo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la preparación del compuesto 4.15 : 1.02 g (6.28 mmol) del diol 4.22, NaH del 80% en aceite mineral (686 mg, 23.8 mmol), BnBr (2.25 ml, 18.8 mmol) y TBAI (213 mg, 0.58 mmol) proporcionaron 1.81 g (84%) del compuesto 4.23.

IR (NaCl): 3070, 3051, 1488, 1434, 1354, 1248, 1204, 1071, 904, 850, 730, 693 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.40 (m, 10H, Ar-H), 4.81 (d, J=11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.67 (d, J=11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.23 (q distorsionado, J=6 Hz, 1H, H-3), 4.10 (dd, J=8.3 y 6.2 Hz, 1H, H-4), 3.96 (dd, J=8.3 y 6.2 Hz, 1H, H-4'), 3.80-3.60 (m, 3H, H-1, H-1', H-2), 1.44 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.38 (s, 3H, CH₃-acetónido).

^{13}C : δ 138.4, 138.2 (qC-aromático), 128.3, 127.8, 127.6 (CH-aromático), 109.1 (qC-acetónido), 78.8 (C-2), 75.5 (C-3), 73.4, 72.9 (OCH₂Ph), 70.4 (C-1), 66.7 (C-4), 26.7 (CH₃-acetónido), 25.3 (CH₃-acetónido).

(2R,3S)-1,2-Di-O-bencilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.24.

Este compuesto se obtuvo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la preparación del compuesto 4.16: 1.81 g (5.26 mmol) del compuesto 4.23 en 18 ml de AcOH:H₂O (8:2) dieron 1.43 g (89%) del diol 4.24 como aceite incoloro.

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3070, 3058, 1437, 1354, 1247, 1197, 1084, 897, 726, 693 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.30 (m, 10H, Ar-H), 4.70 (d, J=11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.58 (d, J=11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.90-3.60 (m, 6H, H-1, H-1', H-2, H-3, H-4, H-4'), 3.00 (s ancho, 2H, OH).

^{13}C : δ 137.9, 137.6 (qC-aromático), 128.4, 127.9, 127.7 (CH-aromático), 78.3

(C-2), 73.6, 72.7 (OCH₂Ph), 72.1 (C-3), 69.8 (C-1), 63.4 (C-4).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 301 (M-H⁺, 1), 283 (M-H-H₂O⁺, 1), 211 (M⁺-C₇H₇, 7), 181 (M⁺-CH₂OBn, 3), 107 (30), 91 (100), 65 (7).

(2S,3R)-1-O-*t*-Butildifenilsilil-3,4-di-O-bencilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.25.

Este compuesto se obtuvo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la preparación del compuesto 4.17: 1.43 g (4.63 mmol) del diol 4.24, Et₃N (1 ml, 7.12 mmol), DMAP (6 mg, 0.046 mmol) y TBDPSCI (1.5 ml, 7.8 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) dieron 2 g (82%) del compuesto 4.25.

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 1439, 1373, 1265, 1215, 1154, 1068, 846, 743, 703 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.50-7.20 (m, 16H, Ar-H), 4.71 (d, J=11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.51 (d, J=11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.90-3.60 (m, 6H, H-1, H-1', H-2, H-3, H-4, H-4'), 2.70 (d, J=6 Hz, 1H, OH), 1.07 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 138.3, 138.1 (qC-aromático), 135.5 (CH-aromático), 133.1 (qC-aromático), 129.8, 128.3, 128.2, 127.7, 127.5 (CH-aromático), 78.1 (C-3), 73.5, 72.5 (OCH₂Ph), 71.7 (C-2), 70.3 (C-4), 64.7 (C-1), 26.9 (Si-C-CH₃), 19.2 (Si-C-CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 241 (8), 207 (18), 199 (Ph₂SiOH⁺, 14), 181 (30), 91 (100).

(R)-1-O-*t*-Butildifenilsilil-3,4-di-O-bencil-1,3,4-trihidroxi-butan-2-ona, 4.26.

Este compuesto se preparó en las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de 4.8: 2 g (1.85 mmol) del compuesto 4.25 se oxidaron con (COCl)₂ (324 μl, 3.7 mmol), DMSO (526 μl, 7.4 mmol) y Et₃N (1.04 ml, 7.4 mmol). Se obtuvieron 955 mg (96%) del compuesto 4.26 como un aceite incoloro.

[α]_D²² = + 13.8 (c=2.2).

Síntesis de la 4,6-O-etiliden-D-glucosa, 4.28.

Este paso y el siguiente se hicieron de acuerdo a una mezcla de D-glucosa (36 g, 0.2 mol) y paraldehído (50 ml) se le añadió, gota a gota, 0.2 ml de

H₂SO₄ concentrado. La mezcla de reacción se dejó reposando a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación se añadió EtOH (120 ml) y se neutralizó con KOH etanólica 1M. La mezcla de reacción se calentó hasta la formación de una disolución homogénea de un color marrón claro. La disolución se reneutralizó con más KOH, se añadió 2 g de carbón vegetal y se filtró a través de celite. El matraz de reacción y la celite se lavaron con EtOH caliente y finalmente la disolución se dejó cristalizar. Se obtuvieron 29.5 g (72%) de un sólido blanco, p.f.=179-181°C (lit.⁶⁰ p.f.=179-181°C).

(2R,3S)-1,3-O-Etilidenbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.30.

A una disolución del compuesto 4.28 (30 g, 146 mmol) en H₂O (75 ml) se le añadió, gota a gota durante 30 min., una disolución de NaIO₄ (63 g, 140 mmol) en H₂O (585 ml). Durante el periodo de adición del NaIO₄ la temperatura de la reacción se mantuvo aproximadamente a 10°C (baño de hielo) y el pH=4 (por adición de NaOH acuosa 8 M). Acabada la adición del NaIO₄, el pH se subió a 6.5 mediante la adición de NaOH 8 M. Se agitó a pH=6.5 y a 10°C durante 15 min. Después de este tiempo se añadió NaOH 8M hasta pH=10 y a continuación se añadió NaBH₄ (12 g, 315 mmol) y se dejó agitando durante 1 h a 15°C. Finalmente, se añadió H₂SO₄ 5 M hasta neutralización de la disolución y el agua se evaporó en el rotavapor hasta obtener un residuo sólido blanco que se lavó a fondo con AcOEt caliente. La evaporación del acetato de etilo permitió la obtención de 11 g (70%) del compuesto 4.30 como sólido blanco.

RMN ¹H: δ 4.71 (q, J=5.1 Hz, 1H, H-acetálico), 4.13 (dd, J=10.6 y 5.1 Hz, 1H, H-1), 3.90-3.70 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.90 (d, J=5 Hz, 1H, OH), 2.50 (t, J=4.5 Hz, 1H, OH), 1.33 (d, J=5.1 Hz, 3H, CH₃-acetálico).

¹³C: δ 98.8 (CH-acetálico), 80.6 (C-3), 70.3 (C-1), 62.4 (C-4), 62.0 (C-2), 20.3 (CH₃-acetálico).

(2S,3R)-1-O-t-Butildifenilsilil-2,4-O-etilidenbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.31.

Este compuesto se preparó en las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 4.17: 8.50 g (57.4 mmol) del compuesto 4.30, 12.8 ml (91.8 mmol) de Et₃N, DMAP (70 mg, 0.57 mmol) y

15 ml (57.4 mmol) de TBDPSCI en CH₂Cl₂ (180 ml) dieron 17 g (77%) del compuesto 4.31 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +6.4$ (c=13.1).

IR (NaCl): 3450 (banda ancha), 3072, 3050, 1488, 1473, 1464, 1244, 1188, 1155, 999, 953, 910, 791, 738, 648 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.40 (m, 6H, Ar-H), 4.67 (q, J=5.1 Hz, 1H, H-acetálico), 4.15 (m, 1H), 4.00-3.80 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.43 (t, J=10 Hz, 1H), 2.00 (d, J=5 Hz, 1H, OH), 1.28 (d, J=5 Hz, 3H, CH₃-acetálico), 1.08 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 135.6 (CH-aromático), 132.5 (qC-aromático), 130.1, 127.9 (CH-aromático), 98.8 (CH-acetálico), 79.0 (C-2), 70.1 (C-4), 66.3 (C-1), 65.6 (C-3), 26.9 (Si-C-CH₃), 20.4 (CH₃-acetálico), 19.3 (Si-C-CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 386 (M⁺, 1), 251 (43), 241 (36), 207 (99), 199 (Ph₂SiOH⁺, 100), 177 (36), 163 (41).

(2S,3R)-1-O-*t*-Butildifenilsilil-3-O-bencil-2,4-O-etilidenbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.32.

NaH del 80% en aceite mineral (851 mg, 28.36 mmol) se lavó 3 veces con hexano seco. A continuación se añadió bajo Ar THF seco (10 ml) y luego, gota a gota, el compuesto 4.31 (5.51 g, 14.18 mmol) disuelto en THF seco (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y después se añadió, gota a gota, BnBr (3.4 ml, 28.36 mmol) y TBAI (52 mg, 0.14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. A continuación se enfrió, se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar el solvente, el residuo se cromatografió sobre sílica-gel con Hex-AcOEt (9:1) proporcionando 4.9 g (73%) del compuesto 4.32 como aceite incoloro. $[\alpha]_D^{22} = -16.7$ (c=2.5).

IR(NaCl): 3069, 1471, 1427, 1112, 1005, 823, 739, 701 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.75 (m, 4H, Ar-H), 7.50-7.30 (m, 11H, Ar-H), 4.70 (q, J=5 Hz, 1H, H-acetálico), 4.59 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.21 (dd, J=10.4 y 4.9 Hz, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (t, J=10.3 Hz, 1H), 1.37 (d, J=5 Hz, 3H, CH₃-acetálico), 1.10 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 138.0 (qC-aromático), 135.9, 135.6 (CH-aromático), 133.9, 133.4 (qC-

aromático), 129.5, 128.5, 127.5, 127.4, 127.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -aromático), 98.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -acetálico), 80.8 (C-2), 72.6 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 68.8 (C-4), 68.4 (C-3), 63.2 (C-1), 26.8 ($\text{Si-C-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -acetálico), 19.4 ($\text{Si-}\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 385 ($\text{M}^+\text{-C}_7\text{H}_7$, 2), 317 (1), 289 (100), 259 (28), 211 (21), 199 (Ph_2SiOH^+ , 22), 105 (39), 91 (96).

(2S,3R)-1-O-*t*-Butildifenilsilil-3-O-bencilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.33.

A una disolución del compuesto 4.32 (1.62 g, 3.3 mmol) en CHCl_3 (17 ml) se le añadió, bajo Ar, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (6 mg, 0.033 mmol.) y 1,2-etanoditiol (2.7 ml, 33 mmol). La mezcla de reacción se refluxó durante 3 h. Después del tratamiento habitual (CH_2Cl_2) y cromatografía con Hex-AcOEt (8:2 y 1:1) se obtuvieron 1.23 g (83%) del diol 4.33 como aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -3.7$ ($c=10.1$).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 1642, 1455, 1427, 1261, 1112, 823, 739, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.65 (m, 4H, Ar-H), 7.50-7.10 (m, 11H, Ar-H), 4.56 (sistema AB, $J=11.4$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 3.90-3.70 (m, 5H, H-1, H-1', H-3, H-4, H-4'), 3.53 (dt, $J=6.6$ y 4.1 Hz, 1H, H-2), 2.70 (d, $J=4.9$ Hz, 1H, OH), 2.30 (s ancho, 1H, OH), 1.08 (s, 9H, Si-C- CH_3).

^{13}C : δ 137.8 ($\text{q}\underline{\text{C}}$ -aromático), 135.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -aromático), 132.8 ($\text{q}\underline{\text{C}}$ -aromático), 129.9, 128.5, 127.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -aromático), 78.6 (C-3), 72.2 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 72.0 (C-2), 64.7 (C-1), 61.6 (C-4), 26.9 (Si-C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 19.2 (Si- $\underline{\text{C}}$ - CH_3).

EM (IE) m/z (% int. rel.): 315 (1), 207 (14), 199 (Ph_2SiOH^+ , 15), 181 (20), 91 (100).

(2S,3R)-1-O-*t*-Butildifenilsilil-3,4-O-dibencilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.34.

Método A: a una disolución del compuesto 4.33 (936 mg, 2.0 mmol) en tolueno seco (168 ml) que contenía tamices moleculares de 4Å pulverizados, se le añadió bajo Ar, Bu_2SnO (576 mg, 2.3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h (temp. baño=140°C). A continuación se añadió, bajo Ar, BnBr (504 μl , 4.2 mmol) y TBABr (336 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 12 h más a reflujo. La

reacción se filtró a través de celite y el tolueno se evaporó. El residuo resultante se cromatografió directamente sobre sílica-gel con Hex-AcOEt (95:5, 9:1 y 7:3) proporcionando 552 mg (50%) del compuesto 4.34. $[\alpha]_D^{22} = -1.5$ ($c=7.9$).

Método B: a una disolución del compuesto 4.33 (900 mg, 2 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió BnBr (240 μl , 2 mmol), TBABr (90 mg) y NaOH 4 M (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 h. Después del tratamiento habitual (CH_2Cl_2) y cromatografía con Hex-AcOEt (9:1 y 7:3) se obtuvieron 432 mg (40%) del compuesto 4.34.

IR (NaCl): 3450 (banda ancha), 3069, 3031, 1648, 1471, 1454, 1427, 1362, 1207, 1028, 909, 823, 737, 700, 612 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.80-7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.50-7.20 (m, 16H, Ar-H), 4.74 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.56 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.54 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 3.90-3.70 (m, 6H, H-1, H-1', H-2, H-3, H-4, H-4'), 2.70 (d, $J=5$ Hz, 1H, OH), 1.08 (s, 9H, Si-C- CH_3).

^{13}C : δ 138.4, 138.3 (qC-aromático), 135.6 (CH-aromático), 133.2, (qC-aromático), 129.9, 128.4, 127.84 (CH-aromático), 78.2 (C-3), 73.7, 72.6 (OCH_2Ph), 71.8 (C-2), 70.4 (C-4), 64.8 (C-1), 27.0 (Si-C- CH_3), 19.3 (Si-C- CH_3). EM (IE), m/z (% int. rel.): 241 (8), 200 (45), 199 (Ph_2SiOH^+ , 100), 181 (10), 91 (15), 77 (14).

(R)-1-O-*t*-Butildifenilsilil-3,4-di-O-bencil-1,3,4-trihidroxi-butan-2-ona, 4.26.

Este compuesto se preparó en las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de 4.8: 367 mg (0.68 mmol) del compuesto 4.34 se oxidaron con $(\text{COCl})_2$ (119 μl , 1.36 mmol), DMSO (191 μl , 2.7 mmol) y Et_3N (1.14 ml, 8.15 mmol). Se obtuvieron 232 mg (63%) del compuesto 4.26 como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +16.5$ ($c=5.7$).

Adiciones de los reactivos organometálicos a compuestos 4.18:

a) La reacción empleando MeLi, MeMgBr, EtMgBr, vinilMgBr, etinilMgBr, alilMgBr o AlMe_3 se efectuó del siguiente modo: Una disolución del sililderivado 4.18 (1 mmol) en el solvente indicado (4 ml) (Tabla 4.5) se enfrió a la temperatura indicada (Tabla 4.5) y a continuación se le añadió

el reactivo organometálico bajo Ar (MeLi, MeMgBr, EtMgBr, vinilMgBr, etinilMgBr, alilMgBr o Me₃Al) (2.5 mmol). La reacción se agitó a continuación durante el tiempo indicado (Tabla 4.5). El tratamiento habitual llevó a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (8:2) para proporcionar mezclas de los diastereoisómeros 4.35/4.36 con los rendimientos indicados en la Tabla 4.5.

b) La reacción empleando MeTi(OiPr)₃ se efectuó en las mismas condiciones experimentales empleadas en la adición al compuesto 3.2.

c) Las reacciones empleando aditivos tales como ácidos de Lewis o TMSCl se efectuaron experimentalmente igual que en el apartado a) pero añadiendo el organometálico (2.5 equiv.) a una disolución del sustrato (1 equiv.) en el disolvente adecuado que contenía el aditivo (2 equiv.)

Constantes espectroscópicas de los compuestos:

(2R,3S)-1-O-*t*-Butildifenilsilil-3,4-di-O-bencil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.35 (R=Me).

$[\alpha]_D^{22} = -6.8$ (c=3.2).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3075, 3057, 1444, 1414, 1347, 1254, 1094, 813, 773, 693 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.80-7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.50-7.20 (m, 16H, Ar-H), 4.96 (d, J=11.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61 (d, 1H, J=11.2 Hz, OCH₂Ph), 4.57 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.01 (d ancho, 1H, J=10 Hz, H-3), 3.90-3.70 (m, 3H, H-1, H-1', H-4), 3.55 (d, J=10 Hz, 1H, H-4'), 2.50 (s, 1H, OH), 1.12 (s, 9H, Si-C-CH₃ y CH₃-C₂).

¹³C: δ 138.9, 138.3 (qC-aromático), 135.7 (CH-aromático), 135.3 (qC-aromático), 134.9 (CH-aromático), 133.0 (qC-aromático), 129.9, 129.7, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6 (CH-aromático), 80.9 (C-3), 74.2 (C-2), 73.5 (OCH₂Ph), 71.7 (C-4), 68.6 (C-1), 26.6 (Si-C-CH₃), 19.5 (CH₃), 19.3 (Si-C-CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 199 (Ph₂SiOH⁺, 2), 91 (100), 57 (14).

(2R,3S)-1-O-*t*-Butildifenilsilil-3,4-di-O-bencil-2-etilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.35 (R=Et).

$[\alpha]_D^{22} = +1.5$ (c=6.5).

IR (NaCl): 3500 (banda ancha), 3070, 3035, 1443, 1413, 1337, 1352, 1257, 1182, 815, 733, 693 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.80-7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.50-7.20 (m, 16H, Ar-H), 4.97 (d, J=11.5

Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.62 (d, 1H, J=11.5 Hz, OCH₂Ph) 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph H-3), 4.00-3.70 (m, 3H, H-3, H-4, H-4'), 3.72 (d, J=10 Hz, 1H, H-1), 3.64 (d, J=10 Hz, 1H, H-1'), 2.80 (s, 1H, OH), 1.68 (q, J= 8 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.11 (s, 9H, Si-C-CH₃), 0.87 (t, 3H, J=8 Hz, CH₂CH₃).

¹³C: δ 139.0, 138.3 (qC-aromático), 135.7 (CH-aromático), 134.8, 133.1 (qC-aromático), 129.8, 129.7, 128.4, 128.3, 127.6 (CH-aromático), 81.6 (C-3), 75.7 (C-2), 73.7, 73.5 (OCH₂Ph), 71.7 (C-4), 65.6 (C-1), 27.0 (Si-C-CH₃), 25.8 (CH₂CH₃), 19.3 (Si-C-CH₃), 7.3 (CH₂CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 269 (CH₂OTBDPS⁺, 8), 199 (Ph₂SiOH⁺, 10), 105 (25), 91 (100), 77 (8).

(2R,3S)-1-O-*t*-Butildifenilsilil-3,4-di-O-bencil-2-vinilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.35 (R=vinilo).

[α]_D²² = -15.8 (c=8.2).

IR (NaCl): 3500 (banda ancha), 3070, 3035, 1443, 1257, 1100, 825, 740, 693 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.65 (m, 4H, Ar-H), 7.50-7.20 (m, 16H, Ar-H), 5.92 (dd, J=17.3 y 10 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.45 (dd, 1H, J=17.3 y 2 Hz, CH=CH₂) 5.19 (dd, 1H, J=10 y 2 Hz, CH=CH₂), 4.80 (d, J=11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (d, J=11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.52 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.00-3.80 (m, 2H, H-3, H-4), 3.89 (d, J=10 Hz, 1H, H-1), 3.61 (dd, J=10 y 6.6 Hz, 1H, H-4'), 3.52 (d, J=10 Hz H-1'), 3.00 (s, 1H, OH), 1.08 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 138.8, 138.2 (qC-aromático), 137.0 (CH=CH₂), 135.6, 135.5 (CH-aromático), 134.8, 133.0, 132.9 (qC-aromático), 129.8, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 127.5 (CH-aromático), 115.7 (CH=CH₂), 80.0 (C-3), 76.8 (C-2), 73.6, 73.5 (OCH₂Ph), 72.0 (C-4), 67.7 (C-1), 26.9 (Si-C-CH₃), 19.4 (Si-C-CH₃).

EM (IE) *m/z* (% int. rel.): 199 (Ph₂SiOH⁺, 1), 91 (100), 65 (9).

(2R,3S)-1-O-*t*-Butildifenilsilil-3,4-di-O-bencil-2-etinilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.35 (R=etinilo).

[α]_D²² = -9.2 (c=7.4).

IR (NaCl): 3450 (banda ancha), 3299, 3058, 2304, 1437, 1411, 1097, 817, 730, 693 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.50-7.20 (m, 16H, Ar-H), 4.88 (d, J=12 Hz, 1H,

OCH₂Ph), 4.74 (d, J=12 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.59 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.10-3.60 (m, 5H, H-1, H-1', H-3, H-4, H-4'), 2.45 (s, 1H, CCH), 1.12 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 138.1, 138.0 (qC-aromático), 135.7, 135.6 (CH-aromático) 134.8, 133.5 (qC-aromático), 129.8, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 127.5 (CH-aromático), 83.2 (CCH), 78.7 (C-3), 73.8, 73.7, 73.6 (OCH₂Ph, CCH), 73.0 (C-2), 71.5 (C-4), 67.5 (C-1), 26.8 (Si-C-CH₃), 19.3 (Si-C-CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 199 (Ph₂SiOH⁺, 8), 181 (6), 135 (6), 105 (7), 91 (100), 65 (6).

(2R,3S)-1,2-Di-O-bencil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.37.

A una disolución del compuesto 4.35 (R=Me) (5 g, 9.02 mmol) en THF (45 ml) se le añadió, bajo Ar, TBAF (9.24 ml, 9.24 mmol, 1M en THF). Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió agua (5 ml) y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El residuo resultante se cromatografió sobre sílica gel con Hex-AcOEt (9:1 y 1:1). Se obtuvieron 2.68 g (94%) del diol 4.37.

[α]_D²²=+23.6(c=7.2).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3070, 3030, 1935, 1860, 1800, 1437, 1411, 1097, 817, 730, 693 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.35 (m, 10H, Ar-H), 4.75 (d, J=11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.61 (d, J=11.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.90-3.60 (m, 4H, H-4, H-4', H-3, H-1), 3.41 (d, 1H, J=11.5 Hz, H-1'), 2.70 (s ancho, 2H, OH) 1.15 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 138.0, 137.4 (qC-aromático), 128.5, 127.9, 127.8, 127.7 (CH-aromático), 80.2 (C-3), 74.1 (C-2), 73.7, 73.4 (OCH₂Ph), 69.5 (C-4), 67.6 (C-1), 20.1 (CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 225 (M⁺-C₇H₇, 2), 181 (5), 134 (5), 131 (7), 107 (8), 91 (100), 65 (8).

(2R,3S)-1,2,3,4-Tetra-O-bencil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.38.

NaH del 80% en aceite mineral (36 mg, 1.18 mmol) se lavó 3 veces con hexano seco. A continuación se añadió DME seco (2 ml) y luego se añadió, gota a gota, el compuesto 4.37 (125 mg, 0.39 mmol) bajo Ar disuelto en DME seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 30 min. y después se añadió, gota a gota, BnBr (140 μ l, 1.18 mmol) y TBAI (5 mg). La reacción se calentó a 90°C durante 4 h. Después del tratamiento (Et₂O) habitual el residuo se cromatografió con Hex-AcOEt (9:1) proporcionando, 53 mg (62%) del compuesto 4.38 como aceite incoloro.

La obtención del compuesto 4.38 a partir del diol 3.10 se efectuó empleando las mismas condiciones experimentales: 233 mg (0.73 mmol) de 3.10 proporcionaron 311 mg (86%) del tetrabenciléter 4.38.

$[\alpha]_D^{22} = +6.25$ (c=0.96).

IR (NaCl): 3075, 3056, 3039, 1488, 1434, 1354, 1094, 897, 730, 680 cm^{-1} .

RMN ¹H: δ 7.50-7.20 (m, 20 H, Ar-H), 5.03 (d, J=11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.72 (d, J=11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.64 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.63 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.60 (d, 1H, J=11.4 Hz, OCH₂Ph), 4.54 (d, 1H, J=11.4 Hz, OCH₂Ph), 4.15 (m, 2H, H-3, H-4), 3.83 (dd, J=10.2 y 7.6 Hz, 1H, H-4'), 3.66 (sistema AB, J=10 Hz, 2H, H-1, H-1'), 1.29 (s, 3H, CH₃).

¹³C: δ 139.5, 139.2, 138.6, 138.3 (qC-aromático), 128.2, 128.1, 127.6, 127.3, 127.2, 127.0 (CH-aromático), 79.8 (C-3), 78.6 (C-2) 73.9 (C-1), 73.2, 72.2 (OCH₂Ph), 71.9 (C-4), 64.6 (OCH₂Ph), 19.5 (CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 405 (M⁺-C₇H₇, 1), 375 (M⁺-CH₂OBn, 1), 181 (11), 91 (100), 65 (4).

(2R,3S)-3,4-Di-O-bencil-2-etilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.39.

Este compuesto se obtuvo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 4.37: 435 mg (0.77 mmol) del compuesto 4.35 (R=Et), 766 ml (0.76 mmol) de TBAF (1 M en THF) en 10 ml de THF dieron 228 mg (90%) del compuesto 4.39.

$[\alpha]_D^{22} = +17.2$ (c=8.2).

IR (NaCl): 3561 (banda ancha), 3070, 3035, 1583, 1443, 1182, 815, 733, 693 cm^{-1} .

RMN ¹H: δ 7.50-7.10 (m, 10H, Ar-H), 4.77 (d, J=11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.58 (d, J=11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.90-3.50 (m, H-4, H-4', H-3, H-1, H-1'), 2.6 (s ancho, 2H, OH), 1.60 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.91 (t, J= 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃)

¹³C: δ 138.0, 137.4 (qC-aromático), 128.5, 128.4, 127.9, 127.7 (CH-aromático), 81.3 (C-3), 75.3 (C-2) 73.7, 73.6 (OCH₂Ph), 69.3 (C-4), 65.4 (C-1), 26.3

(CH₂CH₃), 7.2 (CH₂CH₃).

(2R,3S)-3,4-Di-O-bencil-1,2-epoxi-2-etilbutano-3,4-diol, 4.40.

A una disolución del compuesto 4.39 (149 mg, 0.45 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió Et₃N (107 µl, 0.76 mmol) y a continuación, a 0°C y bajo Ar, se le añadió MsCl (45 µl, 0.59 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 3 h. Después del tratamiento habitual (CH₂Cl₂) el residuo resultante se diluyó en MeOH (3 ml) y se añadió K₂CO₃ (126 mg, 1.16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de filtrar la mezcla de reacción y evaporar el solvente, el residuo se cromatografió con Hex-AcOEt (9:1) dando 87 mg (62%) del epóxido 4.40 como aceite incoloro.

[α]_D²² = -8.0 (c=6.0).

IR(NaCl): 1496, 1453, 1428, 1365, 1266, 1206, 1096, 1028, 907, 823, 738, 698 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.50-7.10 (m, 10H, Ar-H), 4.67 (sistema AB, J=11.5 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.56 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.69 (d, J=5.2 Hz, H-4, H-4'), 3.53 (t, J=5.2 Hz, 1H, H-3), 2.71 (sistema AB, J=5.1 Hz, 2H, H-1, H-1'), 1.90-1.60 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.87 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C: δ 138.6, 138.3 (qC-aromático), 128.4, 128.3, 127.8, 127.6 (CH-aromático), 79.9 (C-3), 73.4, 72.8 (OCH₂Ph), 71.0 (C-4), 59.0 (C-2), 50.1 (C-1), 23.1 (CH₂CH₃), 8.1 (CH₂CH₃).

EM (IE) *m/z* (% int. rel.): 107 (10), 91 (100), 65 (8).

(2S,3S)-1,2-Di-O-bencil-3-metilpentano-1,2,3-triol, 4.41.

A una suspensión de LiAlH₄ (12 mg, 0.32 mmol) en éter (1 ml) se le añadió, a temperatura ambiente y bajo Ar, el epóxido 4.40 (50 mg, 0.16 mmol) disuelto en Et₂O (1 ml). Después de 5 h con agitación a temperatura ambiente, el exceso de reductor se destruyó por adición secuencial de H₂O y NaOH acuosa del 5%. La mezcla resultante se filtró y los precipitados se lavaron con AcOEt. Después de eliminar el solvente en vacío, el residuo se cromatografió con Hex-AcOEt (8:2) proporcionando 38 mg (58%) del compuesto 4.41 como aceite incoloro.

[α]_D²² = +9.5 (c=3.7).

IR(NaCl): 3500(banda ancha), 3064, 3030, 1453, 1366, 1208, 1092, 909, 736, 697 cm⁻¹.

RMN ^1H : δ 7.50-7.20 (m, 10H, Ar-H), 4.89 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.58 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.56 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.90-3.50 (m, 3H, H-1, H-1', H-2), 2.60 (s ancho, 1H, OH), 1.70-1.40 (m, 2H, H-4, H-4'), 1.13 (s, 3H, CH_3), 0.91 (t, 3H, $J=7.5$ Hz, H-5)

^{13}C : δ 138.5, 138.0 (qC-aromático), 128.4, 127.8, 127.7, 127.6 (CH-aromático), 82.9 (C-2), 74.0 (C-3), 73.7, 73.5 (OCH_2Ph), 70.9 (C-1), 31.2, (C-4), 22.3 (CH_3), 7.8 (C-5).

(2R,3S)-3,4-Di-O-bencil-1,2-epoxi-2-metilbutano-3,4-diol, 4.42.

Este compuesto se obtuvo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del epóxido 4.40: 80 mg (0.25 mmol) del diol 4.37, Et_3N (60 ml, 0.43 mmol) y MsCl (29 ml, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) y el mesilato resultante crudo en MeOH (4 ml) y K_2CO_3 (71 mg) dieron 56 mg (74%) del epóxido 4.42.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +2.1$ ($c=3.6$).

IR (NaCl): 3090, 3066, 1484, 1440, 1357, 1201, 1093, 903, 863, 733, 695 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.50-7.10 (m, 10H, Ar-H), 4.69 (sistema AB, $J=11.6$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.59 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.73 (m, 2H, H-4, H-4'), 3.39 (dd, $J=5.6$ y 4.4 Hz, 1H, H-3), 2.76 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, H-1), 2.62 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, H-1'), 1.35 (s, 3H, CH_3).

^{13}C : δ 138.4, 138.3 (qC-aromático), 128.3, 127.7; 127.6, (CH-aromático), 80.5 (C-3), 73.4, 72.5 (OCH_2Ph), 71.0 (C-4), 55.9 (C-2), 53.3 (C-1), 17.3 (CH₃).

EM (IE) m/z (% int. rel.): 299 ($\text{M}+\text{H}^+$, 0.5), 107 (12), 91 (100), 65 (11).

(2S,3R)-1,2-Di-O-bencil-3-metilpentano-1,2,3-triol, 4.43.

A una suspensión de CuI (80 mg, 0.42 mmol) (secado previamente flameando el matraz de reacción hasta que se vuelve amarillento) en Et_2O (1 ml) se le añadió, a 0°C y bajo Ar, MeLi (525 μl , 0.84 mmol, 1.6 M en éter) y la disolución incolora resultante se enfrió a -65°C y se le añadió el epóxido 4.42 (50 mg, 0.17 mmol) disueltos en éter (2 ml). La reacción se dejó calentar a -40°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Luego se calentó a 0°C y se agitó 1 hora más. Tratamiento habitual (Et_2O) y cromatografía con Hex-AcOEt (8:2) dio 38 mg (71%) del compuesto 4.43 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +20.7$ (c=3.5).

IR(NaCl): 3500 (banda ancha), 3089, 3053, 3033, 1953, 1880, 1812, 1453, 1365, 1265, 1216, 1087, 910, 738, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.50-7.10 (m, 10H, Ar-H), 4.86 (d, J=11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (d, J=11.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.80-3.60 (m, 2H, H-1, H-1'), 3.54 (t, J=5.1 Hz, 1H, H-2), 2.60 (s ancho, 1H, OH), 1.70-1.40 (m, 2H, H-4, H-4'), 1.18 (s, 3H, CH₃), 0.92 (t, 3H, J=7.7 Hz, H-5)

^{13}C : δ 138.5, 138.0 (qC-aromático), 128.4, 128.3, 127.7, 127.6 (CH-aromático), 83.4 (C-2), 74.1 (C-3), 73.7, 73.6 (OCH₂Ph), 70.9 (C-1), 30.6, (C-4), 22.6 (CH₃), 7.5 (C-5).

EM (IE) m/z (% int. rel.): 281 (M⁺-H₂O-Me, 1), 223 (M⁺-C₇H₇, 1), 134 (8), 107 (6), 91 (100).

(2R,3S)-3,4-Di-O-bencil-2-vinilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.44.

El compuesto se obtuvo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de 4.39: 71 mg (0.12 mmol) del compuesto 4.35 (R=vinilo), TBAF (125 μl , 0.12 mmol, 1 M en THF) en THF (2 ml) dieron 26 mg (63%) del diol 4.44.

$[\alpha]_D^{22} = -4.5$ (c=4.0).

IR (NaCl): 3450 (banda ancha), 3056, 1602, 1584, 1492, 1451, 1265, 1097, 936, 896, 738, 705 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.50-7.10 (m, 10H, Ar-H), 5.97 (dd, J=17.4 y 10.7 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.49 (dd, 1H, J=17.4 y 2 Hz, CH=CH₂), 5.28 (dd, 1H, J=10.7 y 2 Hz, CH=CH₂), 4.68 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.90-3.60 (m, 4H, H-1, H-3, H-4, H-4'), 3.44 (d ancho, J=11 Hz, 1H, H-1').

^{13}C : δ 138.1, 137.3 (qC-aromático), 137.2 (CH-aromático, solapado con qC-aromático), 128.5, 128.4, 128.0, 128.0, 127.9 (CH-aromático), 116.2 (CH=CH₂), 78.0 (C-2), 77.7 (C-3), 73.8, 73.5 (OCH₂Ph), 70.0 (C-4), 66.5 (C-1).

EM (IE) m/z (% int. rel.): 181 (10), 143 (6), 91 (100), 65 (5).

Hidrogenación del compuesto 4.44:

Se suspendió Pd/C al 5% (27 mg) en 1 ml de AcOEt y se agitó en atmósfera de H₂ durante 10 min. A continuación se añadió via jeringa el compuesto 4.44 (44 mg, 0.13 mmol) disuelto en AcOEt (5 ml) y la reacción se agitó

bajo H₂ durante 3 h. Luego se filtró y el solvente se evaporó en vacío. El residuo de cromatografió con Hex-AcOEt (8:2) proporcionando 40 mg (90%) del compuesto 4.39.

(2R,3S)-3,4-Di-O-bencil-2-etinilbutano-1,2,3,4-tetraol, 4.45.

El compuesto se obtuvo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de 4.39: 84 mg (0.15 mmol) del compuesto 4.35 (R=etinilo), TBAF (148 µl, 0.15 mmol, 1 M en THF) en THF (2 ml) dieron 34 mg (70%) del diol 4.45

$[\alpha]_D^{22} = +10.9$ (c=3.8).

IR (NaCl): 3459 (banda ancha), 3299, 3058, 2304, 1437, 1411, 1260, 1097, 817, 730, 963 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.50-7.10 (m, 10H, Ar-H), 4.71 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.55 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.00-3.50 (m, 5H, H-1, H-1', H-3, H-4, H-4'), 2.49 (s, 1H, CCH), 1.45 (s, 1H, OH), 1.40 (s, 1H, OH).

¹³C: δ 137.2, 137.0 (qC-aromático), 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8 (CH-aromático), 82.6 (CCH), 76.8 (C-2), 74.6, 73.8, 73.6 (OCH₂Ph, CCH), 70.3 (C-3), 70.1 (C-4), 66.4 (C-1).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 205 (M⁺-CH₂OBn, 1), 181 (2), 134 (7), 91 (100), 65 (5).

Hidrogenación del compuesto 4.45:

La hidrogenación se efectuó en las mismas condiciones experimentales empleadas en la hidrogenación de 4.44: 44 mg (0.13 mmol) del compuesto 4.45 fueron hidrogenados en AcOEt (5 ml) en presencia de Pd/C al 5% (25 mg) proporcionando 41 mg (93%) del compuesto 4.39.

(2S,3S)-2-O-Bencil-1-O-t-butildifenilsilil-3,4-O-isopropilidenbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.1.

A una disolución de *t*-BuOK (800 mg, 7.14 mmol) en THF (9 ml) se le añadió, bajo Ar, el compuesto 4.7 (1.86 g, 4.65 mmol) disuelto en THF (30 ml). Después de 30 min. de agitación a temperatura ambiente se añadió BnBr (850 µl, 7.11 mmol) y TBAI (147 mg, 0.14 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después del tratamiento habitual (Et₂O), el residuo se

cromatografió con Hex-AcOEt (9:1) para dar 1.73 g (76%) del compuesto 5.1 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +10.1$ ($c=4.5$).

IR (NaCl): 3071, 3050, 3031, 1472, 1455, 1428, 1380, 1370, 1258, 1213, 1112, 824, 740, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.80 (m, 6H, Ar-H), 7.45 (m, 9H, Ar-H), 4.8 (sistema AB, $J=12$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.42 (q distorsionado, $J=6.5$ Hz, 1H, H-3), 4.11 (dd, $J=8.2$ y 6.5 Hz, 1H, H-4), 3.89 (m, 3H, H-1, H-1', H-4'), 3.65 (q distorsionado, $J=5.1$ Hz, 1H, H-2), 1.48 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.47 (s, 3H, CH_3 -acetónido), 1.18 (s, 9H, Si-C- CH_3).

^{13}C δ 138.6 (qC-aromático), 135.7, 135.6 (CH-aromático) 133.3, 133.1 (qC-aromático), 129.8, 128.3, 127.8, 127.5 (CH-aromático), 109.0 (qC-acetónido), 80.00 (C-2), 76.8 (C-3), 72.9 (OCH_2Ph), 66.0 (C-1), 63.8 (C-4), 26.9 (Si-C- CH_3), 26.5 (CH_3 -acetónido), 25.6 (CH_3 -acetónido), 19.2 (Si-C- CH_3).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 433 (M^+ -tBu, 1), 207 (25), 199 (Ph_2SiOH^+ , 9), 163 (11), 105 (10), 91 (100).

(2S,3S)-2-O-Bencil-1-O-*t*-butildifenilsililbutano-1,2,3,4-tetraol 5.2.

Una disolución del compuesto 5.1 (1.17 g, 2.38 mmol) en AcOH:H₂O:THF (3:1:1) (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después del tratamiento habitual (CH_2Cl_2), el residuo se cromatografió con Hex-AcOEt (8:2 y 1:1). Se obtuvieron 904 mg (84%) del compuesto 5.2 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +29.6$ ($c=3.2$).

IR (NaCl): 3300 (banda ancha), 3071, 3050, 3032, 1487, 1472, 1463, 1455, 1428, 1391, 1362, 1266, 1209, 1189, 824, 739, 701, 667 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.70 (m, 6H, Ar-H), 7.50-7.20 (m, 9H, Ar-H), 4.66 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.41 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.00-3.50 (m, 6H, H-1, H-2, H-1', H-3, H-4, H-4'), 2.85 (s ancho, 1H, OH), 2.47 (s ancho, 1H, OH), 1.09 (s, 9H, Si-C- CH_3).

^{13}C : δ 137.8 (qC-aromático), 135.6 (CH-aromático) 133.9, 132.7 (qC-aromático), 129.9, 128.4, 127.9, 127.6 (CH-aromático), 79.4 (C-2), 72.6 (OCH_2Ph), 71.7 (C-3), 63.7 (C-1), 62.9 (C-4), 26.8 (Si-C- CH_3), 19.1 (Si-C- CH_3).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 359 (M^+ -C₇H₇, 1), 207 (4), 199 (Ph_2SiOH^+ , 6), 181

(9), 163 (8), 147 (9), 91 (100).

(2S,3S)-1,4-Di-O-*t*-butildifenilsilil-2-O-bencilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.3.

Este compuesto se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de 4.13 : 900 mg (2 mmol) del compuesto 5.2, TBDPSCI (633 ml, 2.4 mmol), Et₃N (420 ml, 2.4 mmol) y DMAP (10 mg, 0.08 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (9:1) para dar 1.31 g (95%) del compuesto 5.3 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +12.6$ (c=5.0).

IR (NaCl): 3450 (banda ancha), 3071, 3050, 3030, 1589, 1496, 1488, 1472, 1463, 1428, 1391, 1362, 1330, 1307, 1261, 1218, 1188, 1107, 1029, 1007, 999, 823, 740, 699, 667 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.70 (m, 10H, Ar-H), 7.40-7.10 (m, 15H, Ar-H), 4.66 (d, J=11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.45 (d, J=11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.00-3.60 (m, 6H, H-1, H-1', H-2, H-3, H-4, H-4'), 2.51 (d, J=6.5 Hz, 1H, OH), 1.06 (s, 18H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 138.3 (qC-aromático), 135.5, 134.8 (CH-aromático) 133.3 (qC-aromático), 129.7, 128.3, 127.7 (CH-aromático), 78.2 (C-2), 73.1 (OCH₂Ph), 71.5 (C-3), 64.3 (C-4), 63.3 (C-1), 26.8 (Si-C-CH₃), 19.1 (Si-C-CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 199 (Ph₂SiOH⁺, 32), 163 (16), 135 (26), 91 (100).

(S)-1,4-Di-O-*t*-butildifenilsilil-3-O-bencil-1,3,4-trihidroxi-butan-2-ona, 5.4.

Este compuesto se obtuvo empleando el método de oxidación de Swern y bajo las mismas condiciones experimentales aplicadas en las síntesis de la cetona 4.8: 1.10 g (1.60 mmol) del alcohol 5.3, (COCl)₂ (280 μl, 3.2 mmol), DMSO (454 μl, 6.40 mmol), Et₃N (2.7 ml, 19.40 mmol) en CH₂Cl₂ (11 ml) dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (95:5) para dar 812 mg (74%) de la cetona 5.4 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = -15.1$ (c=3.4).

IR (NaCl): 3071, 3050, 3031, 3015, 1738, 1589, 1488, 1472, 1463, 1428, 1391, 1362, 1217, 1188, 1113, 1053, 823, 740, 701, 667 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.85 (m, 10H, Ar-H), 7.40-7.10 (m, 15H, Ar-H), 4.67 (s, 2H,

OCH₂Ph), 4.46 (s, 2H, H-1, H-1'), 4.11 (t, J=4.4 Hz, 1H, H-3), 3.91 (m, H-4, H-4'), 1.16 (s, 9H, Si-C-CH₃), 1.08 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 207.5 (C-2), 137.2 (qC-aromático), 135.5 (CH-aromático) 132.8 (qC-aromático), 129.7, 128.3, 127.7 (CH-aromático), 83.6 (C-3), 72.3 (OCH₂Ph), 68.9 (C-1), 64.3 (C-4), 26.7 (Si-C-CH₃), 19.1 (Si-C-CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 199 (Ph₂SiOH⁺, 32), 163 (22), 135 (38), 91 (100).

Adiciones de los reactivos organometálicos a la cetona 5.4.

Las reacciones de la cetona 5.4 empleando los reactivos indicados en la Tabla 5.1 se efectuaron en las mismas condiciones experimentales aplicadas en las adiciones a la cetona 4.18.

Constantes espectroscópicas de los compuestos:

(2R,3S)-1,4-Di-O-t-butildifenilsilil-3-O-bencil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.5 (R=Me).

IR(NaCl): 3500 (banda ancha), 3072, 3053, 1472, 1428, 1265, 1113, 909, 738, 703 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.90-7.70 (m, 10H, Ar-H), 7.50-7.20 (m, 15H, Ar-H), 5.04 (d, J=11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.64 (d, J=11.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.23 (dd, J=11.3 y 3 Hz, H-4), 4.08 (dd, J=11.3 y 5.8 Hz, H-4'), 3.85 (dd, J=5.8 y 3 Hz, H-3), 3.83 (d, J=9.8 Hz, 1H, H-1), 3.62 (d, J=9.8 Hz, 1H, H-1'), 3.10 (s, 1H, OH), 1.18 (s, 12H, Si-C-CH₃ y CH₃), 1.15 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 138.8 (qC-aromático), 135.6 (CH-aromático) 133.2, 133.0 (qC-aromático), 129.7, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3 (CH-aromático), 82.3 (C-3), 74.3 (C-2), 73.6 (OCH₂Ph), 68.6 (C-1), 64.6 (C-4), 26.9, 26.8 (Si-C-CH₃), 19.7 (CH₃), 19.3, 19.1 (Si-C-CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 645 (M⁺-tBu, 1), 199 (Ph₂SiOH⁺, 32), 163 (16), 135 (26), 91 (100).

(2R,3S)-1,4-Di-O-t-butildifenilsilil-3-O-bencil-2-etilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.5 (R=Et).

[α]_D²²=+14.9 (c=3.6).

IR (NaCl): 3500 (banda ancha), 3071, 3049, 3031, 1472, 1463, 1428, 1113, 823, 739, 701 cm⁻¹.

RMN ^1H : δ 7.90-7.60 (m, 10H, Ar-H), 7.50-7.20 (m, 15H, Ar-H), 5.07 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.66 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.15 (m, 2H, H-3, H-4), 3.85 (m, 1H, H-4'), 3.73 (s, 2H, H-1, H-1'), 3.00 (s, 1H, OH), 1.64 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.15 (s, 9H, Si-C- CH_3), 1.09 (s, 9H, Si-C- CH_3), 0.84 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C : δ 138.8 (q $\underline{\text{C}}$ -aromático), 135.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -aromático), 133.0 (q $\underline{\text{C}}$ -aromático), 129.7, 128.2, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -aromático), 82.9 (C-3), 75.8 (C-2), 73.8 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 65.5 (C-1), 64.7 (C-4), 26.8 (Si-C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 19.2, 19.1 (Si- $\underline{\text{C}}$ - CH_3), 7.1 (CH_3).

(2R,3S)-1,4-Di-O-t-butildifenilsilil-3-O-bencil-2-vinilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.5 (R=vinilo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +2.5$ ($c=3.2$).

IR (NaCl): 3300 (banda ancha), 3072, 3051, 1472, 1428, 1390, 1112, 823, 736, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.80-7.60 (m, 10H, Ar-H), 7.50-7.20 (m, 15H, Ar-H), 5.99 (dd, $J=17.2$ y 10.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.51 (dd, 1H, $J=17.2$ y 2 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23 (dd, 1H, $J=10.7$ y 2 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.91 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.66 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.11 (dd, $J=10$ y 3.7 Hz, 1H, H-3), 3.97 (m, 2H, H-4, H-4'), 3.96 (d, $J=10$ Hz, 1H, H-1), 3.61 (d, $J=10$ Hz, 1H, H-1'), 3.30 (s, 1H, OH), 1.16 (s, 9H, Si-C- CH_3), 1.15 (s, 9H, Si-C- CH_3).

^{13}C : δ 138.66 (q $\underline{\text{C}}$ -aromático), 135.71, 135.64 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -aromático), 133.20, 132.92 (q $\underline{\text{C}}$ -aromático), 129.69, 128.15, 127.69, 127.49, 127.45, 127.43 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -aromático), 115.73 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 81.23 (C-3), 77.28, 73.68 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 67.69, 64.77 (C-4, C-1), 26.91, 26.82 (Si-C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 19.33, 19.09 (Si- $\underline{\text{C}}$ - CH_3).

(2R,3S)-1,4-Di-O-t-butildifenilsilil-3-O-bencil-2-etinilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.5 (R=etinilo).

IR (NaCl): 3450 (banda ancha), 3306, 3072, 3051, 3032, 2248, 1731, 1590, 1472, 1463, 1428, 1391, 1362, 1261, 1113, 1029, 910, 823, 734, 701, 666 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.90-7.60 (m, 10H, Ar-H), 7.60-7.20 (m, 15H, Ar-H), 4.89 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.79 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.4-3.9 (m, 5H, H-1, H-1', H-3, H-4, H-4'), 2.48 (s, 1H, CCH), 2.10 (s, 1H, OH), 1.20 (s, 9H, Si-C- CH_3), 1.19 (s, 9H, Si-C- CH_3).

^{13}C : δ 138.2 (qC-aromático), 135.7, 135.6 (CH-aromático), 133.0, 132.8, 132.6 (qC-aromático), 129.8, 129.7, 129.5, 128.1, 127.7, 127.4 (CH-aromático), 83.1 (CCH), 79.8 (C-3), 73.9, 73.5 (OCH₂Ph, CCH, C-2), 67.5 (C-4), 64.7 (C-1), 26.7 (Si-C-CH₃), 19.3, 19.0 (Si-C-CH₃).

(2R,3S)-3-O-Bencil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.7.

El producto se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 3.8 : 162 mg (0.23 mmol) del compuesto 5.5 (R=Me), 461 μl (0.46 mmol, 1M en THF) de TBAF en THF (5 ml) dieron 42 mg (80%) del compuesto 5.7 como aceite incoloro.

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3090, 3065, 3032, 1455, 1400, 1209, 1104, 1050, 1029, 800, 738, 699 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.30 (m, 5H, Ar-H), 4.65 (sistema AB, $J=11.5$ Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.00-3.00 (m, 8H, H-1, H-1', H-3, H-3', H-4, H-4', OH), 1.15 (s, 3H, CH₃).

^{13}C : δ 137.8 (qC-aromático), 128.4, 128.0, 127.9 (CH-aromático) 81.2 (C-3), 74.6 (C-2), 73.0 (OCH₂Ph), 67.2 (C-4), 60.5 (C-1), 20.2 (CH₃).

(2R,3S)-1,3,4-Tri-O-bencil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.8.

El producto se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 3.9: 42 mg (0.18 mmol) del compuesto 5.7, 28 mg (0.92 mmol) de NaH al 80% en aceite mineral, 110 μl (0.92 mmol) de BnBr y TBAI (9 mg, 0.024 mmol) en DME (3 ml) dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (9:1 y 7:3) para dar 61 mg (81%) del compuesto 5.8 como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10.2 (c=6)$.

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3088, 3064, 3030, 1587, 1454, 1097, 1028, 736, 697, 666 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.40-7.20 (m, 15H, Ar-H), 4.87 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.60 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.53 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.94 (dd, $J=9.3$ y 2.5 Hz, H-3), 3.76 (m, 2H, H-4, H-4'), 3.62 (d, $J=9.1$ Hz, 1H, H-1), 3.32 (d, $J=9.1$ Hz, 1H, H-1'), 3.00 (s, 1H, OH), 1.18 (s, 3H, CH₃).

^{13}C : δ 138.7, 138.0, 137.9 (qC-aromático), 128.3, 128.2, 128.1, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3 (CH-aromático), 80.4 (C-3), 74.8 (C-1, C-2), 73.5, 73.4, 73.3 (OCH₂Ph), 71.1 (C-4), 19.6 (CH₃).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 181 (12), 163 (7), 105 (18), 91 (100), 65 (8).

Síntesis de (2R,3S)-1,3,4-tri-O-bencil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.8, por bencilación del compuesto 4.37.

El producto se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 3.9: 166 mg (0.52 mmol) del compuesto 4.37, 48 mg (1.6 mmol) de NaH al 80% en aceite mineral, 179 μ l (1.5 mmol) de BnBr y TBAI (15 mg, 0.04 mmol) en THF (5 ml) se calentaron a reflujo durante 1 h y dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (9:1 y 7:3) para dar 160 mg (75%) del compuesto 5.8 como aceite incoloro.

(2R,3S)-3-O-Bencil-2-etilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.9.

El producto se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 3.8 : 159 mg (0.22 mmol) del compuesto 5.5 (R=Et), 444 μ l de TBAF (0.44 mmol, 1 M en THF) en THF (7 ml) dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (8:2), AcOEt y AcOEt:MeOH (9:1) para dar 47 mg (88%) del compuesto 5.9 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +18.2$ (c=1.3).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3090, 3066, 3032, 1455, 1428, 1105, 1046, 1029, 738, 699, 666 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.25 (s, 5H, Ar-H), 4.72 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.58 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.88 (dd, $J=12.1$ y 5.3 Hz, H-4), 3.71 (dd, $J=12.1$ y 3.8 Hz, 1H, H-4'), 3.56 (s, 2H, H-1, H-1'), 3.50 (dd, $J=5.3$, 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.33 (s ancho, 2H, OH), 3.10 (s ancho, 1H, OH), 1.80-1.40 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.88 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

^{13}C : δ 137.5 (qC-aromático), 128.5, 127.9 (CH-aromático) 81.8 (C-3), 75.8 (C-2), 73.1 (OCH₂Ph), 64.6 (C-4), 60.0 (C-1), 26.5 (CH₂CH₃), 7.1 (CH₂CH₃).

(2R,3S)-1,3,4-Tri-O-bencil-2-etilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.10.

El producto se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 3.9: 68 mg (0.28 mmol) del compuesto 5.9, 42 mg (1.4 mmol) de NaH al 80% en aceite mineral, 1.7 ml

(1.4 mmol) de BnBr y TBAI (21 mg, 0.056 mmol) se calentaron a reflujo en THF (5 ml) durante 90 min. dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (8:2) para dar 52 mg (44%) del compuesto 5.10 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +9.0$ (c=2.6).

IR (NaCl): 3500 (banda ancha), 3088, 3065, 3030, 1588, 1454, 1111, 1028, 736, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.35 (m, 15H, Ar-H), 4.91 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.62 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.57 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.52 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.93 (dd, $J=9.3$ y 2.4 Hz, H-3), 3.79 (m, 2H, H-4, H-4'), 3.59 (d, $J=9.1$ Hz, 1H, H-1), 3.44 (d, $J=9.1$ Hz, 1H, H-1'), 2.90 (s, 1H, OH), 1.70 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.93 (t, 3H, $J=7.5$ Hz, CH_2CH_3).

^{13}C : δ 138.8, 138.0 (qC-aromático), 128.3, 128.2, 127.6, 127.4, 127.4 (CH-aromático) 81.0 (C-3), 75.2 (C-2), 73.7, 73.4, 73.3 (OCH_2Ph), 71.9 (C-4), 71.2 (C-1), 26.0 (CH_2CH_3), 7.3 (CH_2CH_3).

Obtención de (2R,3S)-1,3,4-tri-O-bencil-2-etilbutano-1,2,3,4-tetraol 5.10, por bencilación del compuesto 4.39.

La reacción de bencilación se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 3.9 : 110 mg (0.33 mmol) del compuesto 4.39, 30 mg (1 mmol) de NaH al 80% en aceite mineral, 119 μl (1 mmol) de BnBr y TBAI (10 mg, 0.024 mmol) se calentaron a 70°C en THF (3 ml) durante 90 min. Se obtuvieron 78 mg (56%) del compuesto 5.10 como aceite incoloro.

Síntesis de (2R,3S)-1,4-di-O-t-butildifenilsilil-3-O-bencil-2-etilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.5 (R=Et) por hidrogenación de (2R,3S)-1,4-di-O-t-butildifenilsilil-3-O-bencil-2-vinilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.5 (R=Vinilo).

La reacción se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la hidrogenación del compuesto 4.44 : 160 mg (0.22 mmol) del compuesto 5.5 (R=vinilo), 60 mg de Pd/C al 5% en AcOEt (10 ml) dieron 129 mg (80%) del compuesto 5.5 (R=Et).

Síntesis de (2R,3S)-1,4-di-O-t-butildifenilsilil-3-O-bencil-2-etilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.5 (R=Et) por hidrogenación de (2R,3S)-1,4-di-O-t-butildifenilsilil-3-O-bencil-2-etinilbutano-1,2,3,4-tetraol, 5.5 (R=Etinilo).

La reacción se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la hidrogenación del compuesto 4.45 : 200 mg (0.28 mmol) del compuesto 5.5 (R=etinilo), 80 mg de Pd/C al 5% en AcOEt (10 ml) dieron 156 mg (78%) del compuesto 5.5 (R=Et).

(2S,3S)-4-O-Bencil-1,2-O-isopropilidenbutano-1,2,3,4-tetraol, 6.1.

A una disolución del compuesto 4.6 (2.7 g, 16.7 mmol) en tolueno seco (100 ml) se le añadió, bajo Ar, Bu₂SnO (4 g, 16.08 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 h (temp. baño=140°C). A continuación, se añadió, bajo Ar, BnBr (4 ml, 33 mmol) y TBAI (1.5 g, 4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 h más. La reacción se filtró a través de celite y el tolueno se evaporó a sequedad. El residuo resultante se cromatografió directamente sobre sílica-gel con Hex-AcOEt (95:5) y (9:1) proporcionando 3.5 g (84%) del compuesto 6.1 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +6.8$ (c=8.45).

IR(NaCl): 3400 (banda ancha), 3054, 1454, 1428, 1368, 1266, 1216, 1113, 896, 823, 748, 702 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.23 (s, 5H, Ar-H), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.11 (quintuplete distorsionado, J=5.5 Hz, 1H, H-2), 3.95 (dd, J=8 y 6.8 Hz, 1H, H-1), 3.79 (d, J=8 Hz, 1H, H-1'), 3.73 (quintuplete, J=5 Hz, 1H, H-3), 3.47 (d, J=5 Hz, 2H, H-4, H-4'), 3.0 (d, J=5 Hz, 1H, OH), 1.40 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.34 (s, 3H, CH₃-acetónido).

¹³C: δ 137.8 (qC-aromático), 128.3, 127.6 (CH-aromático) 109.1 (qC-acetónido), 76.7 (C-2), 73.3 (OCH₂Ph), 71.3 (C-4), 70.7 (C-3), 65.7 (C-1), 26.4 (CH₃-acetónido), 25.3 (CH₃-acetónido).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 252 (M⁺, 0.5), 237 (M⁺-Me, 4), 194 (7), 176 (7), 133 (7), 101 (37), 91 (100), 73 (12), 65 (8), 59 (14), 43 (22).

(2S,3S)-1-O-Bencil-2-O-t-butildifenilsilil-3,4-O-isopropiliden-

butano-1,2,3,4-tetraol, 6.2.

A una disolución del compuesto 6.1 (3.5 g, 1.39 mmol) en DMF seca (18 ml) se le añadió, bajo Ar, imidazol (1.63 g, 24 mmol) y TBDPSCI (4.5 ml, 17 mmol). La disolución resultante se agitó a 70°C durante 18 h. Después del tratamiento habitual (Et₂O) y cromatografía con Hex-AcOEt (95:5) se obtuvieron 6.40 g del compuesto 6.2. El compuesto estaba contaminado de *t*-butildifenilsilanol del que no pudo ser separado. Por ello no se pudo medir el poder rotatorio.

IR (NaCl): 3072, 3053, 1464, 1428, 1379, 1265, 1226, 1184, 1151, 1111, 911, 742, 706, 651 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.80 (m, 4H, Ar-H), 7.50-7.10 (m, 11H, Ar-H), 4.37 (sistema AB, J=12.4, 2H, OCH₂Ph), 4.10-3.80 (m, 4H, 1H, H-2, H-3, H-1, H-1'), 3.62 (dd, J=9.8 y 5.2 Hz, 1H, H-4), 3.53 (dd, J=9.8 y 5.4 Hz, 1H, H-4'), 1.48 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.42 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.19 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C δ 138.1 (qC-aromático), 136.2, 136.0 (CH-aromático), 134.4, 133.6 (qC-aromático), 129.7, 129.6, 128.3, 127.63, 127.7, 127.5 (CH-aromático) 109.0 (qC-acetónido), 77.3 (C-3), 73.2 (OCH₂Ph), 72.9 (C-2), 71.6 (C-1), 65.6 (C-4), 26.9 (Si-C-CH₃), 26.4 (CH₃-acetónido), 25.4 (CH₃-acetónido), 19.5 (Si-C-CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 207 (14), 199 (Ph₂SiOH⁺, 8), 91 (100).

(2S,3S)-1-O-Bencil-2-O-*t*-butildifenilsililbutano-1,2,3,4-tetraol 6.3.

Una disolución del compuesto 6.2 (6.4 g) en AcOH:H₂O:THF (3:1:1) (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después del tratamiento habitual (CH₂Cl₂) y cromatografía con H-AcOEt (8:2, 7:3) se obtuvieron 2.25 g como un aceite incoloro (35% global desde el compuesto 6.1). [α]_D²²=+27.8 (c=5.2).

IR(NaCl): 3300 (banda ancha), 3071, 3049, 3032, 1428, 1245, 1112, 781, 741, 702 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.50-7.10 (m, 11H, Ar-H), 4.30 (sistema AB, J=11.7 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.00-3.50 (m, 6H, H-1, H-1', H-2, H-3, H-4, H-4'), 2.85 (d, J=6.5 Hz, 1H, OH), 2.50 (s ancho, 1H, OH), 1.07 (s, 9H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 137.4 (qC-aromático), 135.8, 135.7 (CH-aromático) 133.6, 132.7 (qC-aromático), 130.0, 129.9, 129.84, 127.8, 127.7, 127.6 (CH-aromático), 73.3

(OCH₂Ph), 72.8 (C-2), 72.1 (C-3), 70.7 (C-1), 63.0 (C-4), 27.0 (Si-C-CH₃), 19.4 (Si-C-CH₃).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 329 (M⁺-CH₂OBn, 1), 241 (2), 207 (2), 199 (Ph₂SiOH⁺, 6), 181 (6), 163 (6), 91 (100).

Mezcla de (2S,3S)-1-O-bencil-2,4-di-O-*t*-butildifenilsilil-butano-1,2,3,4-tetraol, 6.4 + (2S,3S)-4-O-bencil-1,2-di-O-*t*-butildifenilsililbutano-1,2,3,4-tetraol, 6.5.

A una disolución del compuesto 6.3 (2.25 g, 5 mmol) en DMF seca (11 ml) se le añadió, bajo Ar, imidazol (578 mg, 8.5 mmol) y TBDPSCI (1.6 ml, 6 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después del tratamiento habitual (Et₂O) y cromatografía con Hex-AcOEt (9:1) se obtuvieron 2.90 g (88%) de una mezcla de los compuestos 6.4 y 6.5.

(S)-1,3-Di-O-*t*-butildifenilsilil-4-O-bencil-1,3,4-trihidroxi-butan-2-ona, 6.6 y (S)-3,4-di-O-*t*-butildifenilsilil-1-O-bencil-1,3,4-trihidroxi-butan-2-ona, 6.7.

a) método de Swern: Este compuesto se preparó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de 4.8: 1.54 g (2.3 mmol) de la mezcla de compuestos 6.4 y 6.5 se oxidaron con dicloruro de oxalilo (408 µl, 4.66 mmol), DMSO (656 µl, 9.32 mmol) y Et₃N (4 ml, 28 mmol). El residuo resultante se cromatografió en sílica-gel con Hex-Et₂O (9:1). Se obtuvieron 603 mg de la cetona 6.6 (52%) y 416 mg de la cetona 6.7 (37%).

b) método de Dess-Martin: La oxidación se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la oxidación de 4.17. A una mezcla de compuestos 6.4 y 6.7 (232 mg, 0.351 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) se oxidó con el peryodinano de Dess-Martin (214 mg, 0.526 mmol). Se obtuvieron 122 mg de la cetona 6.6 y 85 mg de la cetona 6.7 (86% de rendimiento global).

Datos espectroscópicos de las cetonas:

(S)-1,3-Di-O-*t*-butildifenilsilil-4-O-bencil-1,3,4-trihidroxi-butan-2-ona, 6.6.

$[\alpha]_D^{22} = +4.2$ (c=8.2)

IR (NaCl): 3071, 3050, 1740, 1472, 1463, 1428, 1362, 1113, 1027, 1008, 999, 823, 740, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.90-7.60 (m, 8H, Ar-H), 7.50-7.10 (m, 17H, Ar-H), 4.84 (s, 2H, OCH_2Ph); 4.60 (t, $J=3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.82 (s, 2H, H-1, H-1'), 3.79 (dd, $J=10$ y 3.5, 1H, H-4), 3.59 (dd, $J=10$ y 3.5 Hz, 1H, H-4'), 1.27 (s, 9H, Si-C- CH_3), 1.17 (s, 9H, Si-C- CH_3).

^{13}C : δ 207.7 (C-2), 137.8 (qC-aromático), 135.5 (CH-aromático), 133.2, 132.9, 132.2 (qC-aromático), 129.9, 129.8, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5 (CH-aromático), 77.7 (C-3), 73.1 (C-1), 72.1 (OCH_2Ph), 69.2 (C-4), 26.8 (Si-C- CH_3), 19.2 (Si-C- CH_3).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 629 (M^+ -tBu, 0.5), 199 (Ph_2SiOH^+ , 14), 181 (11), 163 (14), 135 (34), 91 (100).

(S)-3,4-Di-O-*t*-butildifenilsilil-1-O-bencil-1,3,4-trihidroxi-butan-2-ona, 6.7.

$[\alpha]_D^{22} = -5.2$ (c=4.6).

IR (NaCl): 3071, 3050, 1737, 1472, 1463, 1428, 1113, 1089, 998, 740, 701, 667 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.80-7.60 (m, 8H, Ar-H), 7.50-7.10 (m, 17H, Ar-H), 4.63 (sistema AB, $J=11.7$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.64 (s, 2H, H-1, H-1'), 4.47 (t, $J=3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.06 (dd, $J=10.4$ y 3.5, 1H, H-4), 3.82 (dd, $J=10.4$ y 3.5 Hz, 1H, H-4'), 1.24 (s, 9H, Si-C- CH_3), 1.19 (s, 9H, Si-C- CH_3).

^{13}C : δ 208.1 (C-2), 137.8 (qC-aromático), 135.6 (CH-aromático) 133.2, 132.9, 132.2 (qC-aromático), 130.1, 130.0, 129.9, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7 (CH-aromático), 78.8 (C-3), 74.5 (C-1), 73.2 (OCH_2Ph), 66.5 (C-4), 26.8, 26.7 (Si-C- CH_3), 19.2 (Si-C- CH_3).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 629 (M^+ -tBu, 0.5), 199 (Ph_2SiOH^+ , 18), 181 (11), 163 (10), 135 (44), 91 (100).

Adiciones de reactivos organometálicos a las cetonas 6.6 y 6.7.
Las reacciones a las cetonas anteriores empleando los reactivos MeLi, MeMgCl, MeTi(*i*PrO) $_3$ y Me $_2$ CuLi se efectuaron en las mismas condiciones experimentales aplicadas en la adición de estos mismos reactivos a la

cetona 4.18.

A continuación se dan los datos de RMN de ^1H y de ^{13}C de los diastereoisómeros mayoritarios:

(2S,3S)-4-O-Bencil-1,3-di-O-t-butildifenilsilil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 6.9.

RMN ^1H : δ 7.80-7.60 (m, 8H, Ar-H), 7.50-7.10 (m, 17H, Ar-H), 4.10-3.90 (m, 3H, H-3, OCH₂Ph), 3.74 (s, 2H, H-1, H-1'), 3.64 (dd, J=10 y 3.9 Hz, H-4), 3.47 (dd, J=10 y 5.6 Hz, 1H, H-4'), 3.10 (s ancho, 1H, OH), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.07 (s, 9H, Si-C-CH₃), 1.03 (s, 9H, Si-C-CH₃).

^{13}C δ 137.8 (qC-aromático), 136.1, 135.7 (CH-aromático) 134.6, 133.1 (qC-aromático), 129.5, 129.3, 128.4, 128.0, 127.6, 127.5, 127.45, 127.3, 127.2, 127.22 (CH-aromático), 75.8 (C-3), 74.9 (C-2), 72.6 (OCH₂Ph), 71.5 (C-1), 68.2 (C-4), 27.0, 26.9, (Si-C-CH₃), 21.5 (CH₃), 19.6, 19.2 (Si-C-CH₃).

(2S,3S)-1-O-Bencil-3,4-di-O-t-butildifenilsilil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 6.11.

RMN ^1H : δ 7.80-7.00 (m, 25H, Ar-H), 4.49 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.00-3.50 (m, 5H, H-3, H-1, H-1', H-4, H-4'), 1.11 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 9H, Si-C-CH₃), 0.96 (s, 9H, Si-C-CH₃).

^{13}C δ 137.8 (qC-aromático), 136.1, 135.7 (CH-aromático) 134.6, 133.1 (qC-aromático), 129.6, 129.4, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3 (CH-aromático), 76.3 (C-3), 75.0 (C-2), 74.7 (OCH₂Ph), 73.3 (C-1), 65.8 (C-4), 27.0, 26.8, (Si-C-CH₃), 22.1 (CH₃), 19.4, 18.9 (Si-C-CH₃).

Síntesis del acetonido 6.12.

i) Metilación de la mezcla 6.8/6.9:

Una suspensión de NaH al 80% en aceite mineral (282 mg, 9.4 mmol) se lavó 3 veces con hexano seco. A continuación se añadió la mezcla diastereoisomérica 6.8/6.9 (en proporción 14:86) (1.32 g, 1.9 mmol) disuelta en THF seco (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió MeI (1.15 ml, 18.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El tratamiento habitual (Et₂O) dio un aceite que se cromatografió con Hex-

AcOEt (95:5). Se obtuvieron 761 mg (56%) de una mezcla de diastereoisómeros que se sometió a la siguiente reacción.

ii) Desprotección de la mezcla anterior :

La desprotección se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la preparación del compuesto 4.37: 200 mg (0.28 mmol) de la mezcla anterior, 560 μ l de TBAF (1M en THF, 0.56 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se obtuvieron 108 mg (81%) de una mezcla de diastereoisómeros que se sometió a la siguiente reacción.

iii) Obtención del compuesto 6.12 :

A una disolución de la mezcla obtenida anteriormente (100 mg, 0.20 mmol) en acetona (3 ml) se le añadió DMP (1.5 ml) y ácido canfosulfónico (13 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del tratamiento habitual (Et₂O), el residuo resultante se cromatografió sobre sílica gel con Hex-AcOEt (9:1). Se obtuvieron 74 mg (72%) de la mezcla diastereoisomérica. A continuación se indican las características espectroscópicas del diastereoisómero mayoritario:

(2S,3S)-4-O-Bencil-1,3-O-isopropiliden-2-O-metil-2-metil-butano-1,2,3,4-tetraol, 6.12.

RMN: ¹H δ 7.70-7.20 (m, 5H, Ar-H), 4.59 (sistema AB, J=12.3 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.30-3.50 (m, 5H, H-1, H-1', H-3, H-3', H-4, H-4'), 3.30 (OCH₃), 1.45 (CH₃). El espectro de RMN de ¹³C muestra una señal de carbono acetálico a 98.7 ppm.

Síntesis de 6.13.

i) Hidrogenólisis de la mezcla 6.10/6.11 .

Se suspendió Pd(OH)₂/C al 20% (200 mg) en EtOH (4 ml) y se agitó en atmósfera de H₂ durante 10 min. A continuación se inyectó via jeringa, la mezcla diastereoisomérica 6.10/6.11 (proporción 10:90) (290 mg, 0.38 mmol) disuelta en EtOH (8 ml) y la reacción se agitó bajo H₂ durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego se filtró a través de celite, se lavó el matraz de reacción con etanol y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se cromatografió sobre sílica gel con Hex-AcOEt (9:1, 1:1 y 1:2). Se obtuvieron 192 mg (80%) de una mezcla de diastereoisómeros, que se utilizaron directamente en el paso siguiente.

ii) Obtención del compuesto 6.13.

El compuesto 6.13 se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la preparación del compuesto 6.12: 81 mg (0.13 mmol) de la mezcla anterior en acetona (2 ml), 1 ml de DMAP y ácido canfosulfónico (10 mg) dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (9:1) para dar 77 mg (89%) del compuesto 6.13. A continuación se indican las características espectroscópicas del diastereoisómero mayoritario:

(2S,3S)-3,4-Di-*O*-*t*-butildifenilsilil-1,2-*O*-isopropiliden-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 6.13.

RMN: ^1H δ 7.80-7.20 (m, 25H, Ar-H), 3.80-3.30 (m, 5H, H-1, H-3, H-4), 1.39 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.30 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.02 (s, 9H, Si-C-CH₃), 0.91 (s, 9H, Si-C-CH₃).

El espectro de RMN de ^{13}C muestra una señal de carbono acetálico a 98.7 ppm.

Desprotección de la mezcla 6.8/6.9 para dar 6.14.

La desililación se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la desprotección del compuesto 4.35 : 300 mg (0.42 mmol) de la mezcla de diastereoisómeros 6.8/6.9 (en proporción 14:86), TBAF (840 μl , 0.84 mmol, 1 M en THF) en THF (13 ml) dieron 78 mg (63%) de la mezcla de diastereoisómeros desililados que se usó directamente en la reacción posterior.

Síntesis de 6.15 por bencilación de 6.14.

La reacción de bencilación se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 3.9: 78 mg (0.34 mmol) de la mezcla de diastereoisómeros (el compuesto 6.14 constituye el 86% de la mezcla), 52 mg (2.7 mmol) de NaH al 80% en aceite mineral, 306 μl (2.7 mmol) de BnBr y TBAI (11 mg, 0.027 mmol) se calentaron a 70°C en THF (3 ml) durante 90 min. Se obtuvieron 87 mg (63%) de una mezcla de diastereoisómeros. A continuación se dan las constantes espectroscópicas del diastereoisómero mayoritario:

(2S,3S)-1,3,4-Tri-O-bencil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 6.15.

RMN:¹H δ 7.40-7.20 (m, 15H, Ar-H), 4.83 (d, J=11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.58 (d, J=11.4 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.53 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.80-3.60 (m, 3H, H-3, H-4, H-4'), 3.50 (d, J=9 Hz, 1H, H-1), 3.37 (d, J=9 Hz, 1H, H-1'), 3.00 (s, 1H, OH), 1.22 (s, 3H, CH₃).

¹³C: δ 138.5, 138.4, 137.9 (qC-aromático), 128.3, 127.9, 127.6 (CH-aromático) 80.8 (C-3), 74.7 (C-1), 73.9 (C-2), 73.7, 73.4, 73.3 (OCH₂Ph), 70.6 (C-4), 21.8 (CH₃).

Desprotección de la mezcla 6.10/6.11 para dar 6.16.

La reacción de desililación de la mezcla de diastereoisómeros 6.10/6.11 (proporción 10:90) se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la desprotección del compuesto 4.35 : 347 mg (0.49 mmol) de la mezcla de diastereoisómeros 6.10/6.11 (proporción 10:90), TBAF (988 µl, 0.99 mmol, 1 M en THF) en THF (13 ml) dieron 77 mg (70%) de la mezcla de diastereoisómeros desililados, que se usó directamente en la reacción posterior.

Bencilación de la mezcla anterior:

La reacción de bencilación de la mezcla de diastereoisómeros obtenida en la reacción anterior se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 3.9: 77 mg (0.34 mmol) de la mezcla de diastereoisómeros, 41 mg (1.36 mmol) de NaH al 80% en aceite mineral, 122 µl (1.02 mmol) de BnBr y TBAI (11 mg, 0.027 mmol) se calentaron a 70°C en THF (3 ml) durante 90 min. Se obtuvieron 72 mg (52%) de una mezcla de diastereoisómeros en la que el compuesto 6.15 constituye el diastereoisómero mayoritario.

(2S,3S)-1,2-Di-O-t-butildifenilsilil-3,4-O-isopropiliden-butano-1,2,3,4-tetraol, 7.1.

A una disolución del compuesto 4.6 (2.06 g, 12.7 mmol) en DMF seca (50 ml) se le añadió, bajo Ar, imidazol (4.3 g, 63.75 mmol) y TBDPSCI (6.76 ml, 25.50 mmol). La disolución resultante se agitó a 110°C durante 18 h. Después del tratamiento habitual (Et₂O) y cromatografía con Hex-AcOEt

(9:1) se obtuvieron 5.34 g (66%) del compuesto 7.1 como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +7.4$ (c=7.0).

IR(NaCl): 3073, 3054, 3013, 1428, 1265, 1112, 909, 733, 705 cm^{-1} .

RMN ^1H δ 7.90-7.30 (m, 20H, Ar-H), 4.43 (q distorsionado, J=7 Hz, 1H, H-2), 4.10-3.70 (m, 5H, H-1, H-1', H-3, H-4, H-4'), 1.44 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.43 (s, 3H, CH₃-acetónido), 1.23 (s, 9H, Si-C-CH₃), 1.17 (s, 9H, Si-C-CH₃).

^{13}C : δ 136.1, 136.0, 135.9, 135.64, 135.5 (CH-aromático), 134.1, 133.7, 133.6 (qC-aromático), 129.6, 127.6, 127.4, 127.5, 127.4 (CH-aromático), 108.6 (qC-acetónido), 77.1 (C-3), 74.5 (C-2), 65.7, 65.2 (C-1, C-4), 26.9, 26.7 (Si-C-CH₃), 26.4 (CH₃-acetónido), 25.4 (CH₃-acetónido), 19.5, 19.2 (Si-C-CH₃).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 582 (M+H⁺-tBu, 0.5), 199 (Ph₂SiOH⁺, 78), 181 (38), 163 (30), 135 (100), 129 (52), 91 (50), 57 (35).

(2S,3S)-1,2-Di-O-*t*-butildifenilsililbutano-1,2,3,4-tetraol, 7.2.

Una disolución del compuesto 7.1 (3.96 g) en AcOH:H₂O:THF (3:1:3) (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después del tratamiento habitual (CH₂Cl₂) y cromatografía con Hex-AcOEt (8:2, 7:3) se obtuvieron 1.54 g (40%) del compuesto 7.4 como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{22} = +18.4$ (c=6.6).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 1426, 1265, 1113, 1080, 895, 739, 704 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.80-7.20 (m, 20H, Ar-H), 4.00-3.50 (m, 6H, H-1, H-1', H-2, H-3, H-4, H-4'), 2.8 (s ancho, 2H, OH), 1.04 (s, 9H, Si-C-CH₃), 1.01 (s, 9H, Si-C-CH₃).

^{13}C : δ 135.7, 135.6, 135.5, 135.4 (CH-aromático), 133.2, 132.7 (qC-aromático), 129.7, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5 (CH-aromático), 72.8, 72.4 (C-2, C-3), 64.3, 63.7 (C-1, C-4) 26.9, 26.8 (Si-C-CH₃), 19.3, 19.0 (Si-C-CH₃).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 199 (Ph₂SiOH⁺, 66), 181 (38), 163 (27), 135 (100), 129 (52), 91 (58), 57 (39).

(2S,3S)-1,2,4-Tri-O-*t*-butildifenilsililbutano-1,2,3,4-tetraol, 7.3.

El compuesto 7.2 (1.5 g, 2.5 mmol) se sililó en las condiciones habituales con TBDPSCl (796 μl , 3 mmol), Et₃N (528 μl , 3.75 mmol) y DMAP (30 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) que dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (9:1). Se obtuvieron 1.94 g (93%) del

compuesto 7.3 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = +11.3$ ($c=7.4$).

IR(NaCl): 3072, 3050, 3016, 1960, 1891, 1826, 1735, 1428, 1113, 909, 823, 736, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.80-7.20 (m, 30H, Ar-H), 4.40-4.00 (m, 2H, H-2, H-3), 3.80 (m, 3H, H-1 o H-4, H-1', H-4'), 3.55 (dd, $J=9.8$ y 4.5 Hz, 1H, H-1 o H-4), 2.50 (d, $J=8$ Hz, 1H, OH), 1.08 (s, 9H, Si-C-CH₃), 1.05 (s, 9H, Si-C-CH₃), 1.01 (s, 9H, Si-C-CH₃).
 ^{13}C : 135.9, 135.8, 135.7 (CH-aromático), 133.4 (qC-aromático), 129.9, 127.8, 129.7, 129.6, 127.8, 127.7 (CH-aromático), 72.5, 71.3 (C-2, C-3), 64.5, 63.9 (C-1, C-4) 27.1, 27.0 (Si-C-CH₃), 19.6, 19.3 (Si-C-CH₃).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 780 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{tBu}$, 0.5), 199 (Ph_2SiOH^+ , 24), 181 (22), 163 (13), 135 (100), 91 (20), 57 (16).

(S)-1,2,4-Tri-O-*t*-butildifenilsilil-1,3,4-trihidroxibutan-2-ona, 7.4.

Este compuesto se preparó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de 4.18: 847 mg (1.01 mmol) del compuesto 7.3 en 6 ml de CH_2Cl_2 se oxidaron con dicloruro de oxalilo (177 μl , 2.03 mmol), DMSO (285 μl , 4.05 mmol) y Et_3N (1.7 ml, 12 mmol). Después del tratamiento habitual (CH_2Cl_2) el residuo resultante se cromatografió con Hex-Et₂O (9:1). Se obtuvieron 659 mg de la cetona 7.4 (78%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{22} = +1.2$ ($c=6.7$).

IR (NaCl): 3071, 3050, 3016, 1740, 1428, 1113, 909, 823, 736, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.80-7.20 (m, 30H, Ar-H), 4.76 (d, $J=18.7$ Hz, 1H, H-1), 4.55 (d, $J=18.7$, 1H, H-1'), 4.42 (t, $J=3.0$ Hz, 1H, H-3), 3.95 (dd, $J=10.6$ y 3.2 Hz, 1H, H-4), 3.68 (dd, $J=10.6$ y 3.3 Hz, 1H, H-4'), 1.13 (s, 9H, Si-C-CH₃), 1.09 (s, 9H, Si-C-CH₃), 1.06 (s, 9H, Si-C-CH₃).

^{13}C : δ 208.0 (C-2), 135.7 (CH-aromático), 133.1, 132.9, 132.7, 132.4 (qC-aromático), 129.7, 127.7 (CH-aromático), 78.7 (C-3), 69.5, 66.5 (C-1, C-4), 26.8 (Si-C-CH₃), 19.2 (Si-C-CH₃).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 778 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{tBu}$, 0.5), 199 (Ph_2SiOH^+ , 32), 181 (18), 163 (12), 135 (100), 91 (18), 57 (15).

Adiciones de los reactivos organometálicos al compuesto 7.4:

Las reacciones a la cetona 7.4 empleando los reactivos MeLi, MeMgCl y Me₂CuLi se efectuaron bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la adición de estos mismos reactivos a la cetona 4.18. A continuación se dan los datos espectroscópicos del diastereoisómero mayoritario obtenido en la reacción con Me₂CuLi:

(2S,3S)-1,3,4-Tri-*O-t*-butildifenilsilil-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 7.6.

RMN ¹H: δ 7.90-7.20 (m, 30H, Ar-H), 4.1-3.5 (m, 5H, H-1, H-3, H-3', H-4, H-4'), 3.30 (s ancho, 1H, OH), 1.13-0.90 (varios singuletes, 27 H, Si-C-CH₃).

¹³C: δ 135.8 (CH-aromático), 133.4, 132.9 (qC-aromático), 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 127.7 (CH-aromático), 76.8 (C-3), 75.4 (C-2), 68.5, 65.5 (C-1, C-4), 27.0 (Si-C-CH₃), 21.8 (CH₃), 19.3, 19.1 (Si-C-CH₃).

Hidrogenolisis de la mezcla 6.10/6.11 para dar 7.7.

La hidrogenolisis se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de 6.13: La mezcla diastereoisomérica 6.10/6.11 (proporción 10:90) (115 mg, 0.16 mmol), Pd(OH)₂/C al 20% (122 mg) en EtOH (7 ml) proporcionó 81 mg (80%) de una mezcla de diastereoisómeros desbencilados con predominancia del 7.7, que se usó directamente en la reacción posterior.

Sililación de la mezcla anterior:

La reacción de sililación de la mezcla obtenida en la anterior reacción de hidrogenolisis se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis del compuesto 7.3 : 157 mg (0.26 mmol) del compuesto 7.7 en CH₂Cl₂ (5 ml), 82 µl (0.31 mmol) de TBDPSCl, 54 µl de Et₃N y DMAP (10 mg, 0.082 mmol) dieron 149 mg (68%) de una mezcla de diastereoisómeros cuyas señales mayoritarias (y minoritarias) coincidían con las de la mezcla 7.5/7.6 obtenida en la adición de Me₂CuLi a la cetona 7.4.

(2R,3S)-3,4-Di-*O*-bencil-1,2-*O*-ciclohexiliden-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, 8.3.

A una disolución del compuesto **4.37** (1.61 g, 5.1 mmol) en CH_3CN (36 ml) se le añadió, bajo Ar, ciclohexanona (1.6 ml, 15.3 mmol) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (48 mg, 0.25 mmol), la disolución resultante se calentó a 70°C durante 1 h. Después del tratamiento habitual (Et_2O) y cromatografía con Hex-AcOEt (9:1) se obtuvieron 1.90 g (94%) del compuesto **8.3** como aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +7.9$ ($c=6.1$).

IR(NaCl): 3070, 3050, 1453, 1428, 1367, 1265, 1097, 738, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H δ 7.50-7.20 (m, 10H, Ar-H), 4.92 (d, $J=11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.67 (d, $J=11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.57 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.07 (d, $J=8.7$, 1H, H-1), 3.91 (d, $J=7.8$, 1H, H-3), 3.60-3.50 (m, 3H, H-1', H-4, H-4'), 2.00-1.40 (m, 10H, CH_2 -ciclohexanónido), 1.25 (s, 3H, CH_3).

^{13}C δ 138.9, 138.4 (qC -aromático); 128.4, 128.2, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4 (CH -aromático); 110.0 (qC -ciclohexanónido); 82.3 (C-3), 81.3 (C-2); 73.7, 73.35 (OCH_2Ph), 72.8 (C-4), 71.7 (C-1); 36.6, 25.2, 24.0, 23.9 (CH_2 -ciclohexanónido); 20.95 (CH_3).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 396 (M^+ , 1), 353 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 1), 305 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$, 2), 199 (Ph_2SiOH^+ , 7), 155 (31), 91 (100).

(2R,3S)-1,2-O-Ciclohexiliden-2-metilbutano-1,2,3,4-tetraol, **8.4**.

Este compuesto se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la obtención del compuesto **6.13** :

1.02 g (2.57 mmol) del compuesto **8.3** en EtOH (20 ml), 150 mg de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ al 20% en EtOH (2 ml) dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió sobre sílica gel con Hex-AcOEt (9:1, 1:1 y 1:2) para dar 523 mg (94%) del compuesto **8.4**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -8.2$ ($c=2.67$).

IR(NaCl): 3417(banda ancha), 1450, 1428, 1368, 1265, 1097, 936, 745, 704 cm^{-1} .

RMN ^1H δ 4.07 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H-1), 3.81 (dd, $J=10.8$ y 3.2 Hz, 1H, H-3), 3.69 (dd, $J=6.5$ y 3.2 Hz, H-4), 3.68 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H-1'), 3.56 (dd, $J=10.8$ y 6.5 Hz, 1H, H-4') 2.70 (s ancho, 1H, OH), 1.70-1.40 (m, 10H, CH_2 del anillo ciclohexánico), 1.28 (s, 3H, CH_3).

^{13}C δ 109.8 (qC -ciclohexanónido), 81.9 (C-2), 74.8 (C-3), 70.8 (C-1), 62.8 (C-4); 36.7, 36.2, 25.0, 23.9, 23.8 (CH_2 -ciclohexanónido); 21.6 (CH_3).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 216 (M^+ , 26), 187 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 26), 173 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$,

86), 155 ($M^+ - C_3H_7 - H_2O$, 100), 137 ($M^+ - C_3H_7 - 2H_2O$, 27), 101 (98), 83 (48), 81 (42), 73 (57), 71 (60), 55 (73).

(2R,3S)-3,4-Epoxi-1,2-O-ciclohexiliden-2-metilbutano-1,2-diol, 8.6.

A una disolución del compuesto **8.4** (500 mg, 2.3 mmol) en CH_2Cl_2 (22 ml), se le añadió, bajo Ar, Et_3N (0.56 ml, 4 mmol), $TsCl$ (572 mg, 3 mmol) y $DMAP$ (28 mg, 0.23 mmol). La disolución resultante se agitó a $0^\circ C$ durante 3 h. Después del tratamiento habitual (CH_2Cl_2) se obtuvo un residuo que se sometió directamente a la siguiente reacción.

El tosilato crudo obtenido en la reacción anterior se disolvió en metanol (14 ml) se le añadió, bajo Ar, K_2CO_3 (373 mg, 2.7 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después del tratamiento habitual (CH_2Cl_2) y cromatografía con Hex-AcOEt (8:2) se obtuvieron 408 mg del compuesto **8.6** (89%) como aceite incoloro. $[\alpha]_D^{22} = -8.5$ ($c=2.1$)

IR (NaCl): 1434, 1354, 1247, 1274, 1150, 1084, 900, 713, 643 cm^{-1} .

RMN 1H δ 3.92 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, H-1), 3.70 (d, $J=8.6$ Hz, H-1'), 3.05 (dd, $J=4$ y 2.7 Hz, 1H, H-3) 2.77 (dd, $J=4.7$ y 4 Hz, 1H, H-4), 2.68 (dd, $J=4.7$ y 2.7 Hz, 1H, H-4'), 1.80-1.40 (m, 10H, CH_2 -ciclohexanónido), 1.27 (s, 3H, CH_3).

^{13}C δ 110.57 (qC -ciclohexanónido), 78.81 (C-2), 71.15 (C-1), 55.63 (C-3), 44.31 (C-4), 36.32, 36.10, 25.02, 23.81 (CH_2 -ciclohexanónido), 21.73 (CH_3).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 198 (M^+ , 16), 169 ($M^+ - C_2H_5$, 21), 155 ($M^+ - C_3H_7$, 100), 137 ($M^+ - C_3H_7 - H_2O$, 4), 112 (9), 97 (9), 83 (62), 55 (89).

(2R,3S)-1,2-O-Ciclohexaniliden-2-metilhept-6-en-1,2,3-triol, 8.7.

a) Síntesis de **8.7** por reacción del epóxido **8.6** con $alilMgBr$:

A una disolución del epóxido **8.6** (250 mg, 1.26 mmol) en THF (6 ml) se le añadió, bajo Ar y a $0^\circ C$, $alilMgBr$ (3.8 ml, 3.8 mmol, 1M en Et_2O). Después de 10 min. a $0^\circ C$ se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después del tratamiento habitual (Et_2O) el residuo se cromatografió con Hex-AcOEt (8:2). Se obtuvieron 240 mg (79%) del compuesto **8.7** como aceite incoloro.

b) Síntesis de **8.7** por reacción del epóxido **8.6** con $(\text{alil})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$:

A una disolución de CuCN (268 mg, 3 mmol) (secado flameando el matraz de reacción en vacío) en THF (7 ml) se le añadió a -78°C , bajo argón, MeLi (4 ml, 6.4 mmol, 1.6 M en Et₂O), y la disolución resultante se agitó a dicha temperatura durante 10 min. A continuación, se aumentó la temperatura a 0°C (baño de hielo) y se añadió aliltributilestaño (1.81 ml, 5.85 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Luego se volvió a enfriar a -78°C y se añadió el compuesto **8.6** (435 mg, 2.2 mmol) en THF (8 ml) y se agitó a -78°C durante 1 hora más. Después del tratamiento habitual (Et₂O) y cromatografía con Hex-AcOEt (8:2) se obtuvieron 433 mg del compuesto **8.7** (82%) como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -8.5$ ($c=4.7$).

IR (NaCl): 3579 (banda ancha), 3145, 3078, 1431, 1351, 1277, 1150, 1087, 1033, 900, 726, 643 cm^{-1} .

RMN ¹H δ 5.78 (ddt, $J=17.1, 10.3$ y 6.6 Hz, 1H, H-6), 5.01 (dd, $J=17.1$ y 1.6 Hz, H-7), 4.93 (dd, $J=10.3$ y 1.6 Hz, 1H, H-7'), 3.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H-1), 3.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H-1'), 3.49 (d ancho, $J=10$ Hz, 1H, H-3), 2.43 (d, $J=4.2$ Hz, 1H, OH), 2.40-2.00 (m, 4H, H-4, H-5), 1.70-1.20 (m, 10H, CH₂-ciclohexanónido), 1.21 (s, 3H, CH₃).

¹³C δ 138.2 (C-6), 114.9 (C-7), 109.8 (qC-ciclohexanónido), 83.1 (C-2), 73.9 (C-3), 69.8 (C-1), 36.9, 35.9 (CH₂-ciclohexanónido), 30.7, 30.4 (C-4, C-5), 25.0, 23.8 (CH₂-ciclohexanónido), 21.8 (CH₃).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 240 (M⁺, 14), 211 (M⁺-C₂H₅, 12), 197 (M⁺-C₃H₇, 40), 155 (100), 137 (28), 125 (44), 99 (15), 81 (27), 69 (51), 55 (53).

(2R,3S)-1,2-O-Ciclohexiliden-3-O-ditiocarbometoxi-2-metil-hept-6-en-1,2,3-triol, 8.8.

Una suspensión al 35% de KH en aceite mineral (253 mg, 2.2 mmol) se lavó tres veces con hexano y se suspendió bajo Ar en THF (11 ml). A continuación se añadió el compuesto **8.7** (430 mg, 1.8 mmol) disuelto en THF (8 ml), agitando luego la mezcla resultante a reflujo durante 1 hora. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió, CS₂ (157 μl , 2.60 mmol), agitando la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 hora más. Luego se añadió MeI (243 μl , 3.90 mmol) y se continuó la agitación durante 1 hora más a temperatura ambiente. Después del

tratamiento habitual (Et₂O) y cromatografía con Hex-AcOEt (9:1) se obtuvieron 573 mg (96%) del correspondiente xantato **8.8** como aceite amarillento.

IR(NaCl): 3077, 1448, 1367, 1220, 1161, 1097, 1054, 929, 910 cm⁻¹.

RMN ¹H δ 5.91 (dd, J=9.5 y 3.4 Hz, 1H, H-3), 5.78 (ddt, J=17.1, 10.3 y 6.4 Hz, 1H, H-6), 5.02 (dq, J=17.1 y 1.6 Hz, H-7), 4.97 (dq, J=10.3 y 1.6 Hz, H-7'), 3.99 (d, J=8.8 Hz, 1H, H-1), 3.66 (d, J=8.8 Hz, 1H, H-1'), 2.56 (s, 3H, SCH₃), 2.20-1.80 (m, 4H, H-4, H-5), 1.70-1.30 (m, 10H, CH₂-ciclohexanónido), 1.33 (s, 3H, CH₃).

¹³C δ 216.3 (OC(S)SMe), 137.6 (C-6), 115.1 (C-7), 110.7 (qC-ciclohexanónido), 84.9 (C-3), 81.4 (C-2), 71.9 (C-1), 36.4, 36.3 (CH₂-ciclohexanónido); 29.8, 29.4 (C-4, C-5); 25.1, 23.8 (CH₂-ciclohexanónido); 21.2 (CH₃), 19.1 (SCH₃).

(S)-1,2-O-Ciclohexiliden-2-metilhept-6-en-1,2-diol, 8.9.

A una disolución de Bu₃SnH (1.22 ml, 4.54 mmol) en benceno seco (29 ml) que contenía AIBN (74 mg, 0.45 mmol), se le añadió, bajo Ar, durante 20 min. a reflujo, el xantato **8.8** (500 mg, 1.51 mmol) disuelto en benceno (16 ml). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, el disolvente se evaporó en vacío y el residuo resultante se cromatografió con Hexano y Hex-AcOEt (95:5). Se obtuvieron 319 mg (94%) del compuesto **8.9**.

[α]_D²² = -2.4 (c=9.95).

IR(NaCl): 3054, 1449, 1367, 1264, 1162, 1099, 896, 747, 666 cm⁻¹.

RMN ¹H δ 5.75 (ddt, J=17.1, 10.1 y 5.1 Hz, 1H, H-6), 4.97 (dq, J=17.1 y 1.2 Hz, H-7), 4.91 (dq, J=10.1 y 1.2, H-7'), 3.72 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-1), 3.62 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-1'), 2.05 (m, 2H, H-5), 1.70-1.30 (m, 14H, H-3, H-4, CH₂-ciclohexanónido), 1.23 (s, 3H, CH₃).

¹³C δ 138.6 (C-6), 114.7 (C-7), 109.6 (qC-ciclohexanónido), 80.6 (C-2), 73.6 (C-1), 39.7 (C-5), 36.8, 36.6 (CH₂-ciclohexanónido), 34.1 (C-3), 25.1 (CH₃), 24.0, 23.8 (C-4, CH₂-ciclohexanónido).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 224 (M⁺, 17), 195 (M⁺-C₂H₅, 9), 181 (M⁺-C₃H₇, 38), 155 (11), 109 (100), 81 (22), 67 (50), 55 (76).

(S)-2-Metilhept-6-en-1,2-diol, 8.10.

A una disolución del compuesto **8.9** (300 mg, 1.34 mmol) en Et₂O (6 ml) se le añadió HClO₄ acuoso del 30% (3 ml) y la disolución resultante se agitó a 0°C durante 5 horas. Después del tratamiento habitual (Et₂O) y cromatografía con Hex-AcOEt (1:2) se obtuvieron 187 mg (97%) del compuesto **8.10** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = -3.2$ (c=5). Lit.⁷⁸ $[\alpha]_D = -2.3$ (c=2.8, CHCl₃).

IR(NaCl): 3500 (banda ancha), 1641, 1265, 909, 736 cm⁻¹.

RMN ¹H δ 5.80 (ddt, J=17.2, 10.4 y 6.6 Hz, 1H, H-6), 5.02 (dq, J=17.2 y 1.5 Hz, H-7), 4.96 (dq, J=10.4 y 1.5, H-7'), 3.45 (t ancho, J=4.8 Hz, 2H, H-1, H-1'), 2.15-1.90 (m, 2H, H-5), 1.70-1.30 (m, 4H, H-3, H-4), 1.17 (s, 3H, CH₃).

¹³C δ 138.6 (C-6), 114.9 (C-7), 78.6 (C-2), 69.9 (C-1), 38.2 (C-3), 34.2 (C-5), 23.3 (CH₃), 23.1 (C-4).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 113 (M⁺-CH₂OH, 34), 95 (28), 75 (39), 43 (100).

(S)-6,7-O-Ciclohexiliden-6-metil-2-heptanona, 8.11.

Una mezcla formada por CuCl (129 mg, 1.3 mmol) y PdCl₂ (40 mg, 0.23 mmol) en DMF:H₂O (10:1) (1 ml) se agitó bajo una atmósfera de oxígeno durante 30 min. A continuación, se añadió el compuesto **8.9** (168 mg, 0.75 mmol) disuelto en DMF:H₂O (10:1) (2 ml) y la mezcla resultante se agitó, a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de oxígeno, durante 24 h. La mezcla se vertió sobre salmuera y se extrajo con éter. Después del tratamiento habitual y cromatografía con Hex-AcOEt (8:2) se obtuvieron 117 mg (65%) de la cetona **8.11**.

IR(NaCl): 1718, 1453, 1266, 1097, 748, 702 cm⁻¹.

RMN ¹H δ 3.74 (d, J=8.4 Hz, 1H, H-7), 3.66 (d, J=8.4 Hz, 1H, H-7'), 2.43 (t ancho, J=8 Hz, 2H, H-3), 2.10 (s, 3H, C-1), 1.70-1.40 (m, 14H, H-4, H-5, CH₂-ciclohexanónido), 1.24 (s, 3H, CH₃).

¹³C δ 208.47 (C-2), 109.55 (qC-ciclohexanónido), 80.23 (C-6), 73.48 (C-7), 43.70 (C-3), 39.33 (C-5), 38.52 (CH₂-ciclohexanónido), 29.72 (C-1), 25.00 (CH₂-ciclohexanónido), 24.86 (CH₃), 23.79 (CH₂-ciclohexanónido), 18.66 (C-4).

Síntesis de frontalina a partir del compuesto 8.10 :

Las condiciones experimentales fueron las mismas que las utilizadas en la

obtención de **8.11** : Una mezcla formada por CuCl (162 mg, 1.64 mmol) y PdCl₂ (49 mg, 0.28 mmol) en DMF-H₂O (10:1) (2 ml), compuesto **8.10** (136 mg, 0.94 mmol) en DMF-H₂O (10:1)⁸⁶ (3 ml) se agitó en atmósfera de O₂ durante 24 h. Se obtuvieron 88 mg (65%) de la frontalina.

Síntesis de frontalina a partir de la cetona **8.11** :

Una disolución de la cetona **8.11** (115 mg, 0.48 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) que contenía TsOH.H₂O (10 mg, 0.05 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después del tratamiento habitual (CH₂Cl₂) el residuo aceitoso resultante se destiló en horno de bolas (35 mmHg y 80°C) para dar 28 mg (41%) de frontalina (contaminada con una pequeña cantidad de ciclohexanona) con propiedades coincidentes con las de la literatura⁷⁷.

RMN ¹H δ 3.91 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, J=6.8 y 1.3 Hz, 1H), 1.9-1.5 (m, 6H), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃).

¹³C δ 108.17 (C-5), 80.07 (C-1), 74.25 (C-7), 34.56 (C-4), 33.98 (C-2), 24.75 (CH₃-C5), 23.09 (CH₃-C1), 18.06 (C-3).

EM (IE), *m/z* (% int. rel.): 142 (M⁺, 15), 112 (M⁺-CH₂O, 17), 100 (59), 72 (77), 43 (100).

(2R,3S)-1-O-*t*-Butildifenilsilil-2-etilbutano-1,2,3,4-tetraol, **8.12**.

La hidrogenolisis del compuesto **4.35** se efectuó en las mismas experimentales empleadas en la síntesis de **8.4**: 2.07 g (3.64 mmol) del compuesto dibencilado **4.35** (en 20 ml de EtOH), Pd(OH)₂/C al 20% (300 mg) dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (9:1 y 1:1) proporcionando 919 mg (65%) del diol **8.12** como aceite incoloro. [α]_D²²=+1.1 (c=3.6).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3072, 3050, 1472, 1428, 1390, 1265, 1113, 823, 740, 701 cm⁻¹.

RMN ¹H δ 7.65 (m, 4H, Ar-H), 7.40 (m, 6H, Ar-H), 3.70 (m, 4H) y 3.61 (s, 2H), 3.07 (s ancho, 2H), 1.61 (q, J=7.7 Hz, 1H, CH₂CH₃), 1.08 (s, 9H, Si-C-CH₃), 0.80 (t, 3H, J=7.7 Hz, CH₂CH₃)

¹³C δ. 135.6 (CH-aromático). 132.5 (qC-aromático); 130.0, 127.9 (CH-aromático); 75.5 (C-2), 74.7 (C-3), 66.0 (C-1), 63.1 (C-4), 26.9 (Si-C-CH₃), 26.4 (CH₂CH₃), 19.2 (Si-C-CH₃), 7.1 (CH₂CH₃).

(2R,3S)-3,4-Epoxi-1-O-*t*-butildifenilsilil-2-etilbutano-1,2-diol, 8.14.

A una disolución del compuesto 8.12 (730 mg, 1.88 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), se le añadió, bajo Ar, Et₃N (0.44 ml, 3.15 mmol), TsCl (465 mg, 2.44 mmol) y DMAP (24 mg, 0.2 mmol). La disolución resultante se agitó a 0°C durante 3 h. Después del tratamiento habitual (CH₂Cl₂) el residuo resultante se disolvió en MeOH (16 ml) se añadió, bajo Ar, K₂CO₃ (345 mg, 2.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después del tratamiento habitual (CH₂Cl₂) y cromatografía con Hex-AcOEt (8:2) se obtuvieron 570 mg del compuesto 8.14 (82% global desde el diol 8.12) como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = -14.7$ (c=3.1).

IR (NaCl): 3477 (banda ancha), 3071, 1473, 1428, 1261, 1190, 1109, 997, 907, 880, 822, 704 cm⁻¹.

RMN ¹H δ 7.65 (m, 4H, Ar-H), 7.45 (m, 6H, Ar-H), 3.67 (d, J=6.0 Hz, 1H, H-1), 3.58 (d, J=6.0 Hz, H-1'), 3.08 (dd, J=4.0 y 2.8 Hz, H-3), 2.78 (dd, J=5.0 y 2.8 Hz, H-4), 2.66 (dd, J=5.0 y 4.0 Hz, 1H, H-4'), 2.08 (s, 1H, OH), 1.74 (q, J=7.7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.08 (s, 9H, Si-C-CH₃), 0.95 (t, J=7.7 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C δ 135.57 (CH-aromático), 132.90 (qC-aromático), 129.85, 127.76 (CH-aromático), 71.50 (C-2), 67.13 (C-1), 55.75 (C-3), 43.13 (C-4), 29.16 (CH₂CH₃), 26.75 (Si-C-CH₃), 19.24 (Si-C-CH₃), 7.26 (CH₂CH₃).

EM (IE) *m/z* (% int. rel.): 235 (35), 199 (Ph₂SiOH⁺, 100), 181 (24), 139 (29), 57 (30).

(2R,3S)-1-O-*t*-Butildifenilsilil-2-etilpentano-1,2,3-triol, 8.15.

La apertura del anillo oxiránico con Me₂CuLi se efectuó en las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de 4.43: 500 mg (1.35 mmol) del epóxido 8.14 en Et₂O (7 ml), CuI (1.28 g, 6.75 mmol) (en 2 ml de Et₂O), MeLi (8.5 ml, 13.5 mmol, 1.6 M en éter) dieron un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (8:2) proporcionando 362 mg (70%) del compuesto 8.15 como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22} = -7.3$ (c=4.9).

IR (NaCl): 3420 (banda ancha), 1428, 1265, 1113, 746, 702 cm⁻¹.

RMN ¹H δ 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.40 (m, 6H, Ar-H), 3.76 (d, J=10 Hz, 1H, H-1), 3.58 (d, J=10 Hz, H-1'), 3.47 (tm, J=7.8 Hz, H-3), 3.19 (s, 1H, OH), 2.76 (d, J=7.4

Hz, 1H, OH), 1.70-1.20 (m, 4H, H-4, CH₂CH₃), 1.07 (s, 9H, Si-C-CH₃), 1.05 (t, 3H, H-5, solapado con el singulete anterior), 0.89 (t, J=7.6 Hz, 3H, CH₂CH₃).
¹³C δ 135.62 (CH-aromático), 132.56, 132.28 (qC-aromático), 129.99, 127.86 (CH-aromático), 77.59 (C-3), 75.00 (C-2), 68.08 (C-1), 26.86 (Si-C-CH₃), 26.78, 24.58 (C-4, CH₂CH₃), 19.16 (Si-C-CH₃), 11.44 (C-5), 7.15 (CH₂CH₃).
 EM (IE) m/z (% int. rel.): 251 (M⁺-H-tBu-Ph, 23), 199 (Ph₂SiOH⁺, 100), 181 (28), 139 (37), 57 (66).

(2R,3S)-2-Etilpentano-1,2,3-triol, 8.16.

El compuesto se obtuvo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la desililación de 4.35: 315 mg (0.82 mmol) del compuesto 8.15 en 6 ml de THF, 940 μl (0.94 mmol) de TBAF (1M en THF) dieron lugar a un residuo aceitoso que se cromatografió con Hex-AcOEt (1:1) y AcOEt-MeOH (9:1) proporcionando 116 mg (96%) del triol 8.16 como aceite incoloro.

[α]_D²² = -16.5 (c=3.5).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 1445, 1091, 1044, 965, 895 cm⁻¹.

RMN ¹H δ 3.85-3.40 (m, 4H, H-1, H-1', H-3, 3OH), 1.60-1.25 (m, 4H, H-4, CH₂CH₃), 1.04 (t, J=7.2 Hz, 3H, H-5), 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C δ 78.65 (C-3), 75.13 (C-2), 66.71 (C-1), 26.85, 24.69 (C-4, CH₂CH₃), 11.36 (C-5), 7.07 (CH₂CH₃).

(2R,3S)-1,2-Epoxi-2-etil-3-pentanol, 8.2.

El compuesto se obtuvo bajo las mismas condiciones experimentales empleadas en la preparación del epóxido 8.14: 114 mg (0.77 mmol) del triol 8.16 en CH₂Cl₂ (3 ml), TsCl (177 mg, 0.93 mmol), Et₃N (0.18 ml, 1.3 mmol) y DMAP (10 mg, 0.08 mmol) dieron después de 6 h a temperatura ambiente el monotosilato 8.17, que se trató directamente con K₂CO₃ (139 mg, 1 mmol) en MeOH (3 ml) para dar después del tratamiento habitual (CH₂Cl₂) y destilación en horno de bolas (T=125°C), 50 mg (50%) del epoxialcohol 8.2.

[α]_D²² = -14.6 (c=1.5, MeOH), lit⁸⁶. [α]_D = -8.1 (c=3.0, MeOH).

IR (NaCl): 3450 (banda ancha), 1464, 1117, 1021, 979, 907, 878, 831 cm⁻¹.

RMN ¹H δ 3.70 (dd, J=8.3 y 3 Hz, 1H, H-3), 2.87 (d, J=4.6 Hz, 1H, H-1), 2.65 (d,

$J=4.6$ Hz, 1H, H-1'), 2.13 (s ancho, 1H, OH), 1.85-1.60 (m, 3H, H-4, CH₂CH₃), 1.50-1.30 (m, 1H, H-4'), 1.00 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, H-5), 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C δ 70.97 (C-3), 62.05 (C-2), 48.25 (C-1), 25.86, 23.93 (C-4, CH₂CH₃), 10.06 (C-5), 8.07 (CH₂CH₃).

EM (IE) m/z (% int. rel.): 130 (M⁺, 4), 115 (M⁺-Me, 11), 101 (M⁺-Et, 14), 100 (25), 85 (74), 71 (85), 57 (66), 43 (100).

11. REFERENCIAS

11. REFERENCIAS

- 1.- Hanessian, S. "*Total Synthesis of Natural Products. The 'Chiron' Approach.*" 1983, Pergamon Press.
- 2.- a) Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic reactions*, Cap. 3, 1971, ACS. b) Eliel, E. L. en *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2, Cap. 5 (Ed. J. D. Morrison) 1983, Academic Press. c) Aitken, R. A.; Kilényi, S. N. "*Asymmetric Synthesis.*" 1992, Chapman & Hall.
- 3.- a) Cram, D. J.; Abd Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 3210. b) Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 2748.
- 4.- Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* 1959, 112.
- 5.- Karabatsos, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1367.
- 6.- Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* 1968, 2199.
- 7.- a) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chem.* 1977, 1, 161. b) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* 1980, 88, 145.
- 8.- a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5065. b) Bürgi, H. B.; Lehn, J. M.; Wipff, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 1056. c) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. J. *Tetrahedron*, 1974, 30, 1563.
- 9.- a) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 556. b) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* 1993, 26, 462. c) Reetz, M. T.; Stanchev, S.; Haning, H. *Tetrahedron* 1992, 48, 6813.
- 10.- Cram, D. J.; Wilson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 1245.
- 11.- Still, W. C.; McDonald, J. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1031.

- 12.- Chen, X.; Hortelano, E. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 1778.
- 13.- Frye, S. V.; Eliel, E. L. *Tetrahedron Lett.* 1986, 28, 3223.
- 14.- a) Reetz, M. T.; Hüllmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 477. b) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Seitz, T. *Tetrahedron*, 1993, 49, 8561.
- 15.- Reetz, M. T.; Reif, H.; Reif, W. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5881.
- 16.- Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 3353.
- 17.- Reetz, M. T.; Kessler, K.; Schmidtberger, S.; Wenderoth, B.; Steinbach, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1983, 22, 989.
- 18.- Reetz, M. T.; Hüllmann, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1986, 1600.
- 19.- Still, W. C.; Schneider, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1035.
- 20.- Reetz, M. T.; Jung, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 4833.
- 21.- Reetz, M. T.; Kessler, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1989, 1079.
- 22.- Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5190.
- 23.- Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T. *Tetrahedron* 1986, 42, 447.
- 24.- Fischer, J. C.; Horton, D.; Weckerle, W. *Carbohydr. Res.* 1977, 59, 459.
- 25.- Mead, K.; MacDonald, T. L. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 422.
- 26.- Nagano, H.; Ohno, M.; Miyamae, Y.; Kuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1992, 65, 2814.

27.- a) De Wilde, H.; DeClercq, P.; Vandewalle, M.; Röper, H. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4757. b) Van der Eycken, E.; De Wilde, H.; Deprez, L.; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4759.

28.- a) Síntesis de *t*-butildimetilsililéteres: Corey, E. J.; Ventakeswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6190. b) Síntesis de *t*-butildifenilsililéteres: Hanessian, S.; Lavalle, P. *Can. J. Chem.* 1975, 53, 2975. c) Síntesis de triisopropiléteres: Cunico, R. F.; Bedell, L. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4797, d) Para otros métodos de síntesis de sililéteres ver también: e) Chudhary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* 1979, 99. f) Lombardo, L. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 227. g) Aizpurua, J. M.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 475.

29.- Carda, M.; González, F.; Rodríguez, S.; Marco, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* 1992, 3, 1511.

30.- Weidmann, B.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1983, 22, 31.

31.- Reetz, M. T. *Top. Curr. Chem.* 1982, 1, 106.

32.- Molander, G. A. *Chem. Rev.* 1992, 92, 29.

33.- a) Sugai, T.; Kakeya, H.; Ohta, H. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4643. b) Sugai, T.; Watanabe, N.; Ohta, H. *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 371.

34.- a) Czernecki, S; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* 1976, 3535. b) Grieco, P. A.; Majetich, G. F.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4226.

35.- Lewbart, M. L.; Schneider, J. J. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 3505.

36.- Pankiewicz, K.; Matsuda, A.; Watanabe, K. A. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 485.

- 37.- Robins, M. J.; Wilson, J. S.; Hansske, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 4059.
- 38.- a) Dolan, S. C.; MacMillan, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1985, 1588.
b) Corey, E. J.; Su, W.-g. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 7534.
- 39.- Holder, R. W.; Maturro, M. G. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2166.
- 40.- a) Barrett, A. G. M.; Barton, D. H. R.; Bielski, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1979, 237. b) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 2569. c) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7187.
- 41.- Tipson, R. S.; Cohen, A. *Carbohydr. Res.* 1965, 1, 338.
- 42.- Liu, Z.; Classon, B.; Samuelson, B. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4273.
- 43.- a) Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 1512. b) Brown, H. C.; Knights, E.; Coleman, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 2144.
- 44.- Brown, H. C.; Knights, E. F.; Scouten, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 7765
- 45.- Kabalka, G. W.; Shoup, T. M.; Goudgaon, N. M. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5930.
- 46.- Marco, J. L. *J. Chem. Res (S)* 1988, 276.
- 47.-Wei, C. C.; de Bernardo, S.; Teng, J. P.; Borgese, J.; Weigle, M. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3462.
- 48.- a) Abushanab, E.; Bessodes, M.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3841. b) Abushanab, E.; Vemishetti, P.; Leiby, R. W.; Singh, H. K.; Mikkilineni, A. B.; Wu, D.; Saibaba, R.; Panzica, R. P. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2598.

- 49.- a) Mancuso, A. J.; Huang, S-L; Swern, D. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2487.
b) Tidwell, T. T. *Org. React.* 1990, 39, 297.
- 50.- Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* 1975, 2647.
- 51.- Le Meurer, Y.; Gravier-Pelletier, C.; Dumas, J.; Depezay, J. C. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1003.
- 52.- a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7277. b) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2899.
- 53.- a) Mitsunobu, O. *Synthesis.* 1981, 1, b) Hughes, D. L. *Org. React.* 1992, 42, 335.
- 54.- Dodge, J. A.; Trujillo, J. I.; Presnell, M. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 234.
- 55.- Saiah, M.; Bessodes, M.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4317.
- 56.- a) Kaulen, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1987, 26, 733. b) Jaeger, R. *Synthesis* 1991, 465.
- 57.- Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Shibasaki, M.; Machida, Y.; Shiner C. S. *Tetrahedron Lett.* 1975, 3183.
- 58.-a) Radüchel, B. *Synthesis* 1980, 292. b) Moriarty, R. M.; Zhuang, H.; Penmasta, R.; Liu, K.; Awasthi, A. K.; Tuladhar, S. M.; Rao, M. S. C.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 8029.
- 59.-a) Torisawa, Y.; Okabe, H.; Ikegami, S. *Chem.Lett.* 1984, 1555. b) Huffman, J. W.; Desai, R. C. *Synth. Commun.* 1983,13, 553.
- 60.- Barker, R.; MacDonald, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 2301.
- 61.- Kociński, P. J. "*Protecting Groups*". 1994, G. Thieme, pág. 38-39.

- 62.- Williams, D. R.; Sit, S. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 2949.
- 63.- Fukuzawa, A.; Sato, H.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4303.
- 64.- Iida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1069.
- 65.- Garegg, P.; Iversen, T.; Oscarson, S. *Carbohydr. Res.* 1976, 50, C12.
- 66.- Wessel, H-P; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1* 1985, 41, 643.
- 67.- David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* 1985, 41, 643.
- 68.- Veyrieres, A. *J. Chem. Soc., PerkinTrans.1* 1981, 1626.
- 69.- Carda, M.; González, F.; Rodríguez, S.; Marco, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, 4, 1799.
- 70.- Mori, K.; Ebata, T.; Takechi, S. *Tetrahedron* 1984, 40, 1761.
- 71.- Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* 1992, 41, 135
- 72.- Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. "*Protective Groups in Organic Synthesis*". 2nd Edition. Ed. John Wiley & Sons 1991.
- 73.- Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Rawson, D. J.; Shahidi, P.; Wightman, R. H. *Carbohydr. Res.* 1982, 100, 75.
- 74.- Takano, S.; Shimazaki, Y.; Sekiguchi, Y.; Ogasawara, K. *Synthesis* 1989, 539.
- 75.- Mundy B. P.; Otzenberger, R. D.; De Bernardis, A. R. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 2390.

- 76.- D´Silva, T. D. J.; Peck, D. W. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 1828. Para otras síntesis de frontalina racémica ver: a) Sum, P-E, Weiler, L.; *Can. J. Chem.* 1979, 54, 1475. b) Yus, M; Ramón, D. J. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 750.
- 77.- Mori, K. *Tetrahedron* 1975, 31, 1381.
- 78.- Sen, Y-B; Kho, Y-H. *Nat. Prod. Lett.* 1994, 4, 61.
- 79.- Huynh, C.; Derguini-Boumechal, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* 1979, 1503.
- 80.- Lipshutz, B. H.; Crow, R.; Dimock, S. H.; Ellsworth, E. L.; Smith, R. A. J.; Behling, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4063.
- 81.- Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C-L. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2733.
- 82.- a) Barton, D. H. R.; McCombie, W. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1975, 1574. b) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 3991. c) Barton, D. H. R.; Blundell, P.; Dorchak, J.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* 1991, 47, 8969.
- 83.- Kitahara, T.; Kurata, H.; Mori, K. *Tetrahedron* 1988, 44, 4339.
- 84.- Tsuji, J.; Shimizu, I.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* 1976, 2975.
- 85.- Hosokawa, T.; Makabe, Y.; Shinohara, T.; Murahashi, S-i. *Chem. Lett.* 1985, 1529.
- 86.- Evans, D. A.; Polniaszek, R. P.; DeVries, K. M.; Guinn, D. E.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7613.