

Resumen de la Tesis Doctoral titulada *Adiciones Aldólicas Estereoselectivas con Derivados de Eritrulosa* y presentada por D^a Eva Falomir Ventura.

En esta Tesis Doctoral se han estudiado las adiciones aldólicas de derivados del carbohidrato eritruosa a varios aldehidos alifáticos y aromáticos, así como a un aldehido quiral. Las reacciones se han ensayado empleando como reactivos de enolización LDA, KHMDS, Bu₂BOTf/DIPEA, (*c*-C₆H₁₁)₂BCl/Et₃N, BuBCl₂/DIPEA, TiCl₄/DIPEA, SnCl₄/DIPEA, Sn(OTf)₂/DIPEA. Con los dos primeros reactivos se provoca la descomposición del sustrato. Con las combinaciones Bu₂BOTf/DIPEA, (*c*-C₆H₁₁)₂BCl/Et₃N, y SnCl₄/DIPEA se ha conseguido la adición aldólica de varios derivados de eritruosa. Las reacciones son altamente estereoselectivas y funcionan con buen rendimiento. La configuración de los aldoles se determinó en un caso por difracción de Rayos X y en el resto por correlación química. Todos los aldoles presentaban configuración *sin-sin*. Mediante cálculos computacionales se determinó que en la etapa de adición con el dicitclohexilcloroborano intervenía un enolato Z. La etapa de enolización también se ha estudiado mediante cálculos computacionales. Se ha observado que si los grupos protectores sobre la parte quiral de la eritruosa permitan la β-quelación (grupos bencilo) se forma estereoselectivamente el enolato Z. Por otra parte, con grupos no quelantes (benzoatos) se generan estereoselectivamente enolatos E. Los enolatos Z se adicionan con elevada estereoselectividad π-facial dando lugar a aldoles *sin* mientras que los enolatos E proporcionan aldoles *anti*.

This Ph.D. work deals on Aldolic Additions of reythrulose derivatives using several aliphatics and aromatics aldehydes as well as a chiral one. At the beginning we tried several enolization agents such as: LDA, KHMDS, Bu₂BOTf/DIPEA, (*c*-C₆H₁₁)₂BCl/Et₃N, BuBCl₂/DIPEA, TiCl₄/DIPEA, SnCl₄/DIPEA, Sn(OTf)₂/DIPEA. We observed that LDA and KHMDS made the substrate decompose. On the other hand aldolic additions using Bu₂BOTf/DIPEA, (*c*-C₆H₁₁)₂BCl/Et₃N, SnCl₄/DIPEA. All these aldolic additions are high stereoselective. The aldol configuration was set by Ray X analysis and chemical correlation. All the aldol had a *sin-sin* configuration.

We have also studied theoretically the way this addition has place. This study has showed us that Z enolate is generated in the first step of the

reaction when there are chelating protective groups in a- and b oxygens so the aldol obtained has a sin-sin configuration.

However, we could establish that when a and b oxygens bore non-chelating protective groups the enolate generated is E. As the result of this fact the aldol obtained has a sin-anti configuration.

1 INTRODUCCIÓN

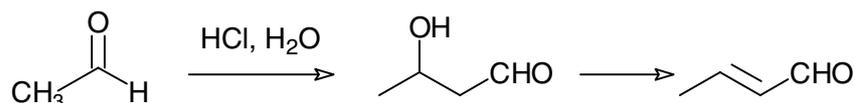
1.1 Condensaciones aldólicas

La formación de nuevos enlaces carbono-carbono de forma regio-, estereo- y enantioselectiva juega un papel fundamental en la síntesis orgánica moderna. En las dos últimas décadas la reacción de adición aldólica se ha convertido en uno de los métodos más versátiles para el control de la estereoquímica en compuestos acíclicos y, por tanto, en la preparación de productos naturales complejos.¹

¹ a) Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. en *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1-115; b) Evans, D.A. en *Asymmetric Synthesis*; Ed. Morrison, J.D., Academic Press, New York, **1984**, Vol. 3, pp. 1-110; c) Heathcock, C.H. en *Asymmetric Synthesis*; Ed. Morrison, J.D., Academic Press: New York, **1984**, Vol. 3, pp. 111-212; d) Mekelburger, H.B.; Wilcox, C.S. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds. Trost, B.M.; Fleming, I.; Winterfeldt, E., Pergamon Press: Oxford, **1993**, Vol. 2, pp. 99-131; e) Heathcock, C.H. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds. Trost, B.M.; Fleming, I.; Winterfeldt, E., Pergamon Press: Oxford, **1993**, Vol. 2, pp. 133-179 y 181-238; f) Kim, B.M.; Williams, S.F.; Masamune, S. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds. Trost, B.M.; Fleming, I.; Winterfeldt, E.; Pergamon Press: Oxford, **1993**, Vol. 2, pp. 239-275; g) Rathke, M.W.; Weipert, P. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds. Trost, B.M.; Fleming, I.; Winterfeldt, E.; Pergamon Press: Oxford, **1993**, Vol. 2, pp. 277-299; h) Paterson, I. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds. Trost, B.M.; Fleming, I.; Winterfeldt, E.; Pergamon Press: Oxford, **1993**; Vol. 2, pp. 301-319; i) Braun, M. en *Houben-Weyl's Methods of Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis*; Eds. Helmchen, G.; Hoffmann, R.W.; Mulzer, J.; Schaumann E.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1996**, Vol. 3, pp. 1603-1666 y 1713-1735.

La adición aldólica es la reacción entre un compuesto carbonílico, que actúa como nucleófilo en forma de enol o de enolato, y otro compuesto carbonílico que actúa como electrófilo. El producto inicial de la reacción es un compuesto β -hidroxicarbonílico.

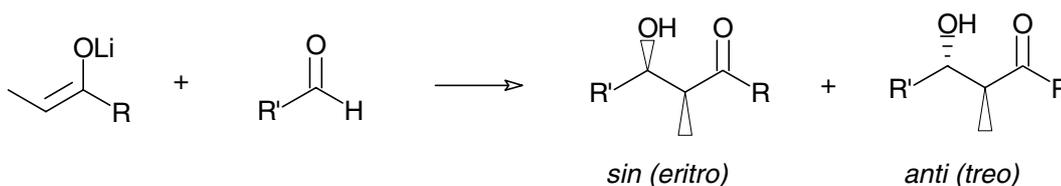
El nombre trivial de la reacción se debe a Wurtz, quien en 1872 llamó condensación aldólica a la reacción de autocondensación del acetaldehído bajo catálisis ácida:



Tradicionalmente la condensación aldólica se llevaba a cabo generalmente bajo condiciones prácticas, en las cuales el enolato se generaba de modo reversible. Desde tiempos mucho más recientes, el proceso se lleva normalmente a cabo mediante el uso de bases de gran fortaleza, gracias a lo cual el enolato se forma con gran rapidez y de modo esencialmente irreversible antes de la adición del electrófilo. El renacimiento de la condensación aldólica se ha debido al desarrollo de métodos que permiten la formación regio- y estereoselectiva de enolatos.¹

1.2 Adiciones aldólicas diastereoselectivas

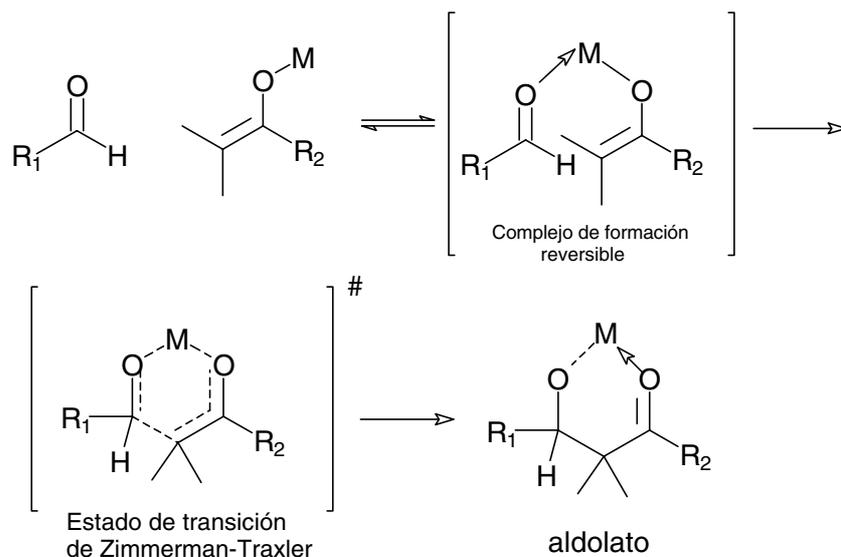
La reacción entre un enolato lítico proquiral y un aldehído puede formar dos β -hidroxicetonas diastereoisoméricas, *sin* (*eritro*) o *anti* (*treo*) (esquema 1.1).



Esquema 1.1

El modelo más aceptado para explicar el estado de transición de este tipo de reacciones es el denominado estado de transición de Zimmerman-Traxler.²

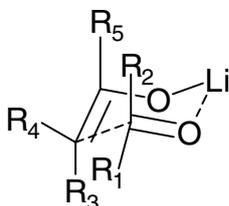
² Zimmerman, H.E.; Traxler, M.D. *J. Am Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.



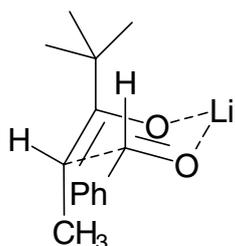
En este modelo, el aldehído se compleja reversiblemente con el metal del enolato metálico y la reacción aldólica tiene lugar a través de un estado de transición de seis eslabones.

Este tipo de estado de transición se representa a menudo mediante una conformación de silla por analogía con los anillos de ciclohexano. A pesar de que la geometría precisa de tal estado de transición de silla puede diferir apreciablemente de la de un ciclohexano normal, este modelo simplificado permite explicar muchas de las relaciones estereoquímicas que se encuentran en las reacciones aldólicas.

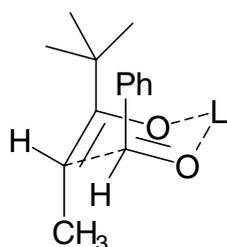
Se ha observado que, en general, los enolatos Z dan lugar de modo preferente o exclusivo a los aldoles *syn* y los enolatos E conducen a la formación mayoritaria de aldoles *anti*, siempre y cuando el grupo R unido al mismo carbono que el oxígeno del enolato sea bastante voluminoso. La diastereoselectividad del proceso se explica a través de un estado de transición de Zimmerman-Traxler que se representa a continuación:



Las interacciones estéricas más importantes en dicho estado de transición son las que se establecen entre R_2 y R_5 por un lado (de tipo 1,3-diaxial), y entre R_1 y R_4 por otro (de tipo 1,2-*gauche*). Por tanto, el estado de transición (ET) más favorecido es el que presenta menores interacciones estéricas de tal tipo. Así, por ejemplo, el estado de transición de menor energía en la adición aldólica entre 2,2-dimetil-3-pentanona y benzaldehído es el TS-1 representado a continuación:



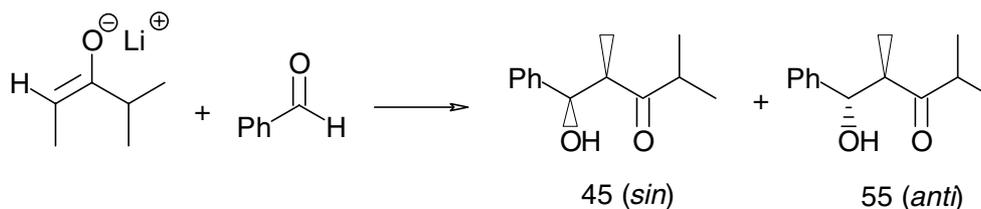
TS-1 (E.T. favorable)



TS-2 (E.T. desfavorable)

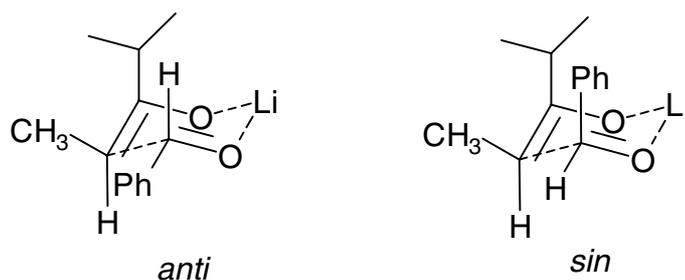
Las interacciones estéricas R_2 - R_5 (H-*t*Bu) y R_1 - R_4 (Ph-H) que se establecen en el estado de transición TS-1 son menos desestabilizantes que la interacción de tipo 1,3-diaxial R_2 - R_5 (Ph-*t*Bu) que desestabiliza el estado de transición TS-2.³

Los enolatos líticos de configuración E son menos diastereoselectivos que los de configuración Z. Por ejemplo, la adición aldólica cinética entre el enolato E de la 2-metil-3-pentanona y el benzaldehído genera una mezcla 45:55 de los isómeros *sin:anti*.³

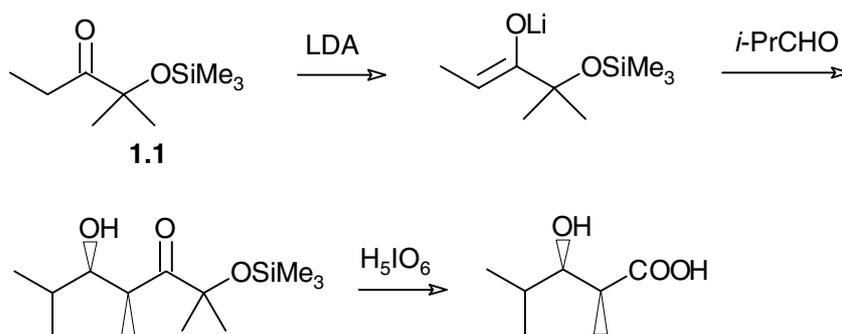


En este caso, los estados de transición que conducen a los diastereoisómeros *sin* y *anti* son de similar energía y se representan a continuación.

³ Heathcock, C.H.; Buse, C.T.; Kleschick, W.A.; Pirrung, M.C.; Sohn, J.E.; Lange, J. *J.Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066.



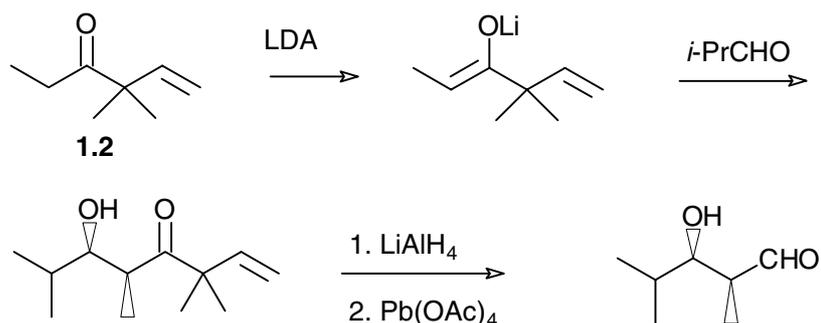
Como puede verse, el E.T. que da lugar al diastereoisómero *anti* no exhibe una interacción desestabilizante R_2-R_5 de gran importancia (*i*Pr-H), pero posee, sin embargo, una marcada interacción desfavorable R_1-R_4 (Ph-CH₃). Por otro lado, el E.T. que genera el diastereoisómero *sin* no presenta dicha interacción desfavorable R_1-R_4 pero sí una interacción bastante desestabilizante R_2-R_5 (Ph-*i*Pr). Se han desarrollado métodos que permiten la síntesis diastereoselectiva de α -metil- β -hidroxiácidos y de α -metil- β -hidroxialdehidos mediante el empleo de la reacción de adición aldólica de enolatos líticos. Por ejemplo, la α -trimetilsililoxicetona **1.1** y la cetona β,γ -insaturada **1.2** generan los correspondientes enolatos *Z* que reaccionan con aldehidos para proporcionar diastereoselectivamente los aldoles *sin* (esquema 1.2). Los aldoles derivados de **1.1** se tratan con ácido peryódico para obtener *sin* α -metil- β -hidroxiácidos,⁴ mientras que los derivados de la cetona **1.2** se reducen con LiAlH₄ y el alcohol alílico resultante se trata con tetracetato de plomo para dar *sin* α -metil- β -hidroxialdehidos:⁵



Esquema 1.2

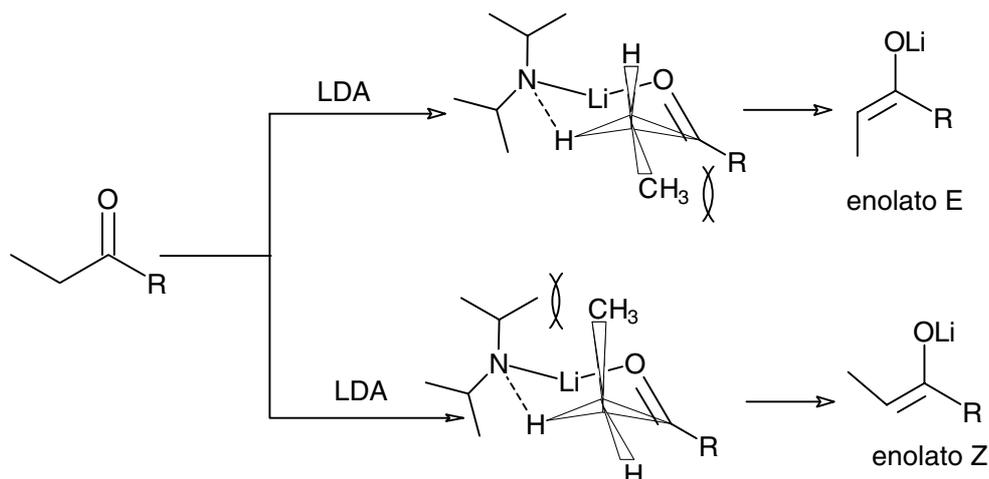
⁴ Buse, C.T.; Heathcock, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2337.

⁵ Mori, I.; Ishihara, K.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1114.

**Esquema 1.2 (cont.)**

Como la diastereoselectividad en la adición aldólica depende de la configuración del enolato se han propuesto modelos mecanísticos que explican la formación estereoselectiva de éstos. En 1976, Ireland propuso un modelo para explicar la formación estereoselectiva de enolatos líticos E o Z de cetonas, ésteres y amidas acíclicas mediante desprotonación con amiduros de litio tales como diisopropil amiduro de litio (LDA), isopropil ciclohexil amiduro de litio (LICA), etc.⁶ Los estados de transición que conducen a la formación del enolato E o Z dependen por una parte de las interacciones 1,2-eclipsantes que se establecen entre el grupo α -metilo y el sustituyente R en el carbonilo y, por otra, de las interacciones 1,3-diaxiales entre los ligandos del nitrógeno y el grupo metilo (esquema 1.3). Para los ésteres, el átomo directamente unido al carbonilo (OR) es oxígeno y, por tanto, el grupo alquilo de la parte alcohólica del éster puede girar y colocarse lejos del grupo α -metilo con lo que, en consecuencia, no influye demasiado en la estereoquímica del enolato. En estos casos, el enolato que se forma preferentemente es el de configuración E, debido a que la interacción 1,3-diaxial entre el ligando del nitrógeno y el grupo α -metilo desestabiliza el estado de transición que conduce al enolato Z.

⁶ Ireland, R.E.; Mueller, R.H.; Willard, A.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571.



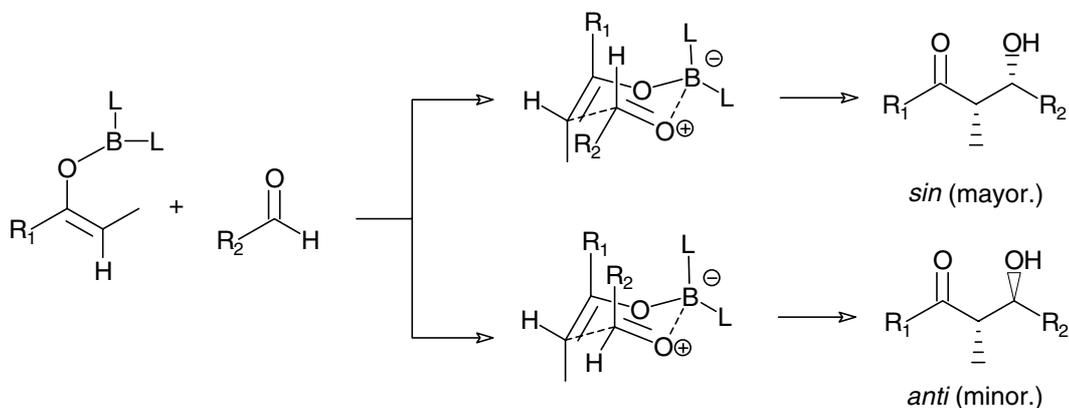
R	E	/	Z
OMe	95		5
O <i>t</i> -Bu	95		5
Et	50		50
<i>i</i> -Pr	40		60
<i>t</i> -Bu	0		100
Ph	0		100
NEt ₂	0		100

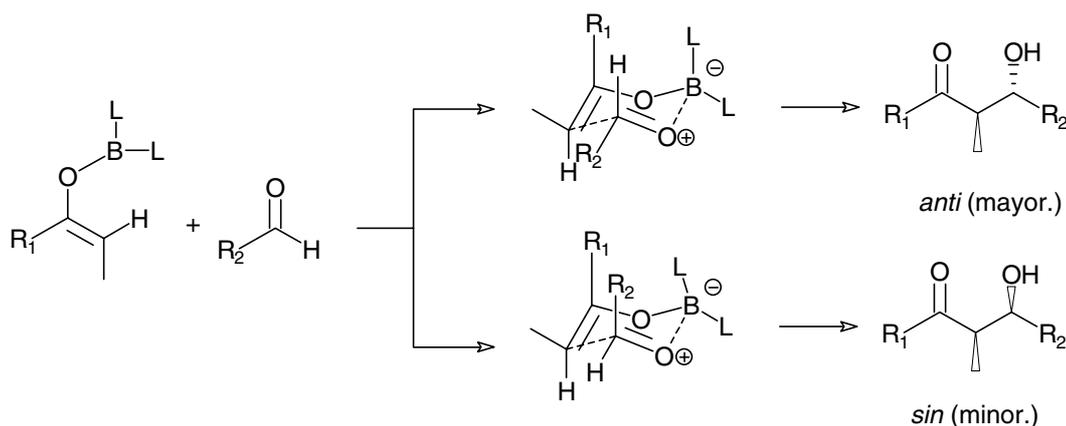
Esquema 1.3

Si el sustrato es una cetona se produce un aumento de las interacciones de van der Waals a medida que aumenta el tamaño del sustituyente R del carbonilo cetónico. En consecuencia, el estado de transición que genera el enolato E se desestabiliza con respecto al estado de transición que genera el enolato Z (esquema 1.3).

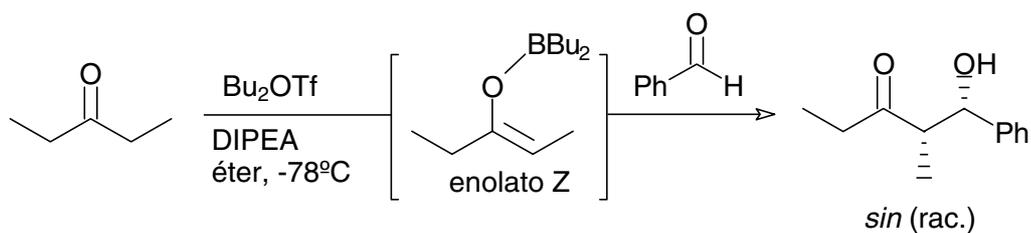
Las amidas son coplanares en el átomo de oxígeno carbonílico y la parte amínica. Cuando el sustrato a enolizar es una amida se produce una fuerte interacción estérica entre el grupo R (NR₂) unido al carbonilo (ver tabla del esquema 1.3) y el grupo metilo. Esta interacción provoca la desestabilización del estado de transición que conduce al enolato E generándose exclusivamente el enolato Z.

La diastereoselectividad en las reacciones de adición de enolatos metálicos con aldehidos se puede aumentar empleando enolatos de boro. El razonamiento que permite explicar el aumento de selectividad es el siguiente: la energía del estado de transición depende, como hemos visto anteriormente, no sólo de las interacciones estéricas que se establecen entre los sustituyentes del enolato y del aldehido sino también de las interacciones que se pueden establecer entre los ligandos del átomo metálico y los sustituyentes del enolato y del aldehido. Por tanto, los estados de transición de menor energía serán los que presenten menor interacción estérica entre todos esos grupos. Además, las interacciones estéricas aumentarán si las distancias de enlace metal-oxígeno y metal-ligando disminuyen. En los enolatos de litio la distancia metal-oxígeno está en el intervalo 2-2.2 Å. En cambio, la distancia de enlace metal-oxígeno de los enolatos de boro es mucho más corta (alrededor de 1.45 Å) y, además, los ligandos del metal presentan una distancia de enlace metal-ligando también bastante corta (1.5-1.6 Å). A consecuencia de todos estos factores, cabe esperar que los enolatos de boro sean más diastereoselectivos que los enolatos de litio, puesto que al disminuir la distancia de enlace y presentar ligandos sobre el metal aumentan las interacciones estéricas en el estado de transición. En la siguiente figura se describen los estados de transición en las adiciones aldólicas a aldehidos de enolatos Z de boro derivados de etil alquil cetonas:

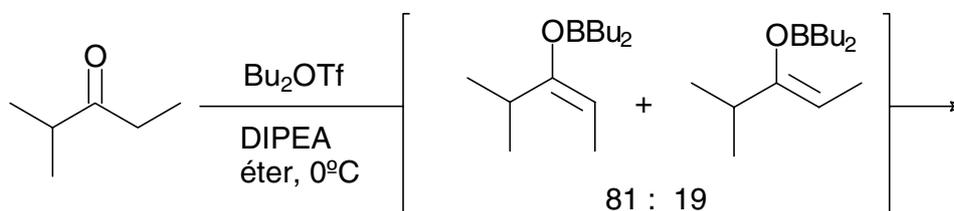




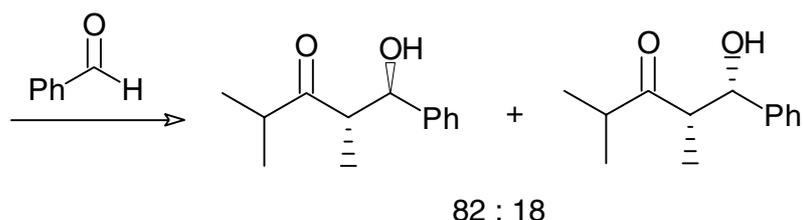
Por ejemplo, cuando la 3-pentanona reacciona con Bu_2BOTf en presencia de diisopropil etil amina (DIPEA), en éter a -78°C , se genera en condiciones cinéticas el enolato de configuración Z. La reacción de adición aldólica al benzaldehído proporciona una mezcla de aldóles en la que predomina muy marcadamente el diastereoisómero *sin* (relación *sin:anti* ~97:3).⁷



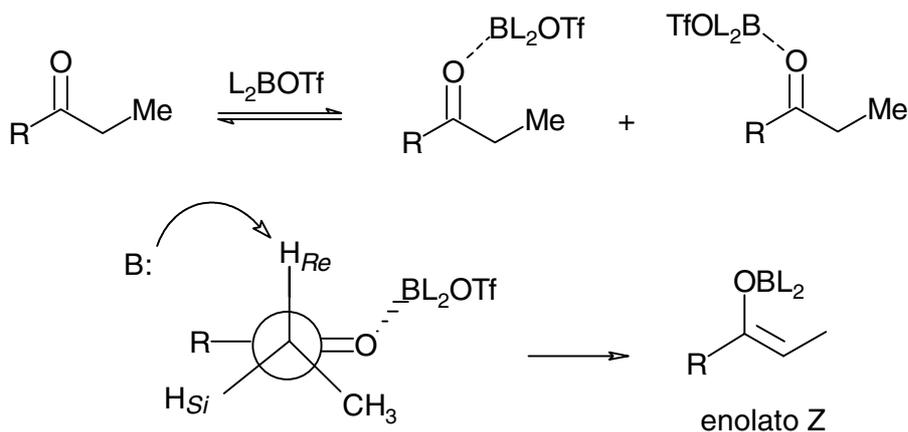
Al tratar la 2-metil-3-pentanona con Bu_2OTf y DIPEA en éter a 0°C se genera una mezcla de enolatos E:Z (81:19). Cuando esta mezcla de enolatos se hace reaccionar con el benzaldehído se obtiene una mezcla de aldóles *sin:anti* que refleja prácticamente la proporción de enolatos:⁷



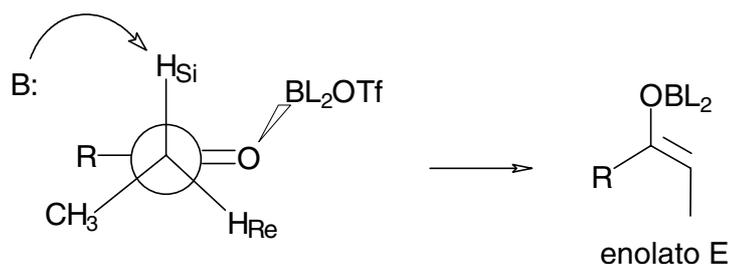
⁷ Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Vogel, E.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.



Los enolatos de boro de configuración Z se pueden generar con alta estereoselectividad empleando reactivos del tipo L_2BOTf . En estos casos, la coordinación inicial del triflato de boro como ácido de Lewis con el oxígeno carbonílico del compuesto a enolizar, provoca un aumento tal de la acidez de los hidrógenos en α que éstos pueden ser eliminados por bases comparativamente débiles, tales como las aminas. El ácido de Lewis (L_2BOTf) se coordina preferentemente por el lado *trans* al grupo CH_2Me , colocándose el metilo antiplariplanar al grupo R (esquema 1.4).⁷ La eliminación del hidrógeno H_{Re} proporciona el enolato Z. Las amidas son altamente diastereoselectivas en la generación de enolatos Z con Bu_2BOTf . En estos casos la tensión alílica $A^{1,3}$ entre Me y R ($=NR'_2$) desestabiliza extraordinariamente el estado de transición que genera el enolato E, formándose exclusivamente el enolato Z. En algunos casos, la interacción repulsiva entre R y L_2BOTf (por ejemplo cuando $R=t-BuS$) es tan fuerte que el ácido de Lewis se orienta *trans* con respecto a R y en consecuencia Me se coloca *sin* periplanar a R a fin de evitar la interacción con los ligandos del boro. La eliminación del hidrógeno H_{Si} genera el enolato E (esquema 1.4).

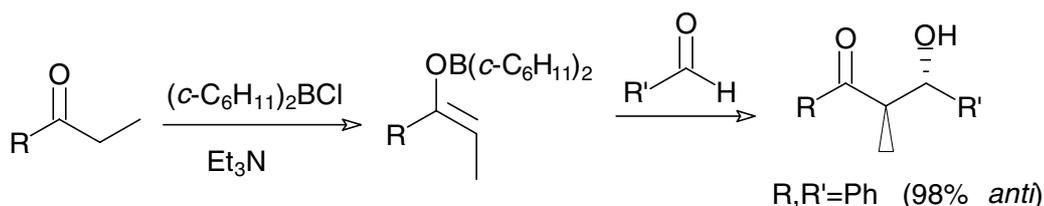


Esquema 1.4



Esquema 1.4 (cont.)

La necesidad de conseguir la generación estereoselectiva de enolatos E o Z ha llevado al desarrollo de nuevos reactivos para la enolización de compuestos carbonílicos. H.C. Brown ha descrito la preparación estereoselectiva de enolatos de boro de configuración E mediante el empleo de dicitohexilcloroborano y Et_3N .⁸ Estos enolatos se adicionan a aldehidos para proporcionar diastereoselectivamente los aldoles de configuración relativa *anti*:



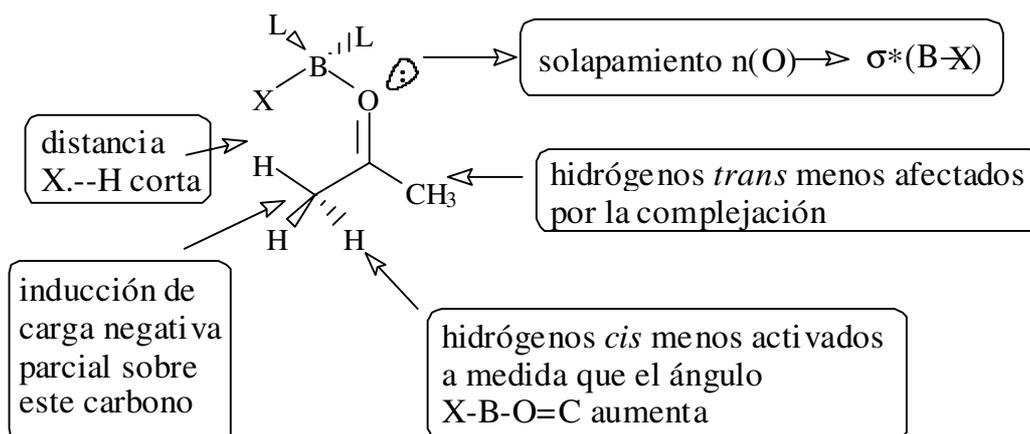
En general, la enolización de cetonas con reactivos de fórmula general L_2BX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{OTf}$) favorece la formación del enolato de boro Z si el grupo L no es excesivamente voluminoso (por ejemplo, $\text{L} = \text{butilo}$) y el grupo saliente es OTf. Si el grupo L es suficientemente voluminoso (por ejemplo, $\text{L} = \text{ciclohexilo}$ o mayor) y el grupo saliente es Cl, se generan predominantemente enolatos de configuración E.

Paterson y Goodman propusieron en 1992 un modelo teórico para explicar la formación selectiva de enolatos de boro de configuración E mediante el empleo del dicitohexilcloroborano.⁹ Según estos autores, la complejación del carbonilo cetónico con un organoborano L_2BX ($\text{L} = \text{alquilo}$; $\text{X} = \text{Cl}, \text{OTf}$) provoca el eclipsamiento entre el doble enlace $\text{C}=\text{O}$ y el grupo X debido a un fuerte efecto anomérico $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{B-X}}^*$.

⁸ Brown, H. C.; Dahr, R.K.; Bakshi, R.K.; Pandiarajan, P.K.; Singaram, B.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441.

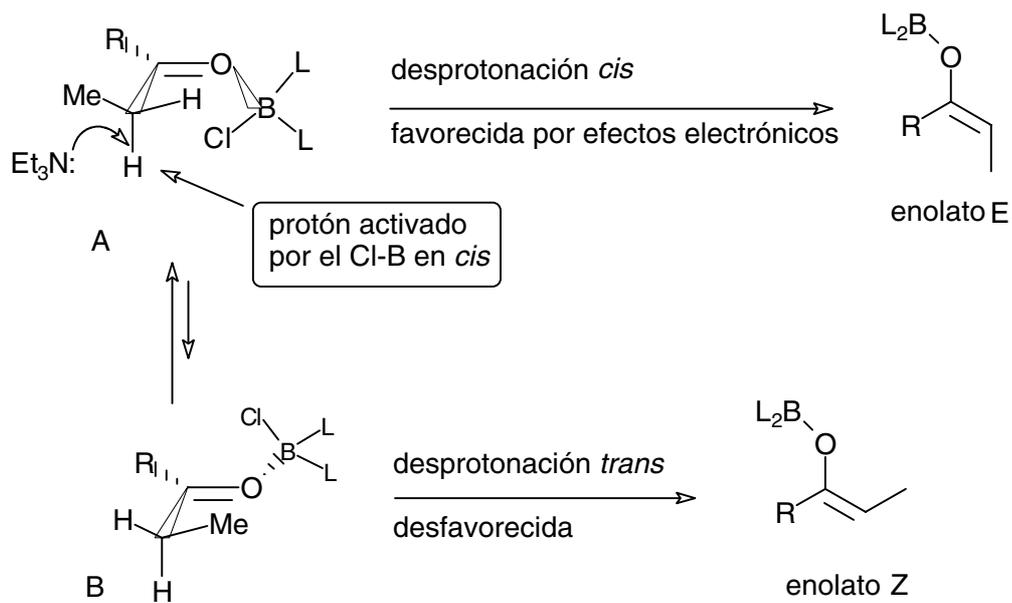
⁹ Goodman, J.M.; Paterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7233.

En el caso del dicitclohexilcloroborano, los efectos estéricos de los ligandos voluminosos del boro refuerzan todavía más esta preferencia conformacional. Cálculos *ab initio* han demostrado los efectos que la complejación provoca sobre la cetona y que se resumen en la siguiente figura:



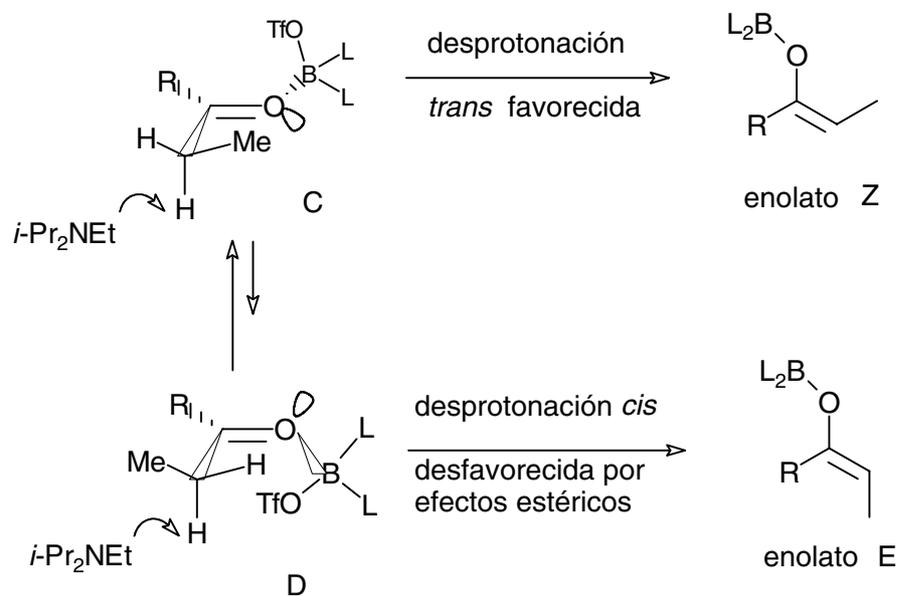
Cuando el reactivo de enolización es L_2BCl el átomo de cloro se dirige hacia uno de los hidrógenos del grupo metilo en *cis*, e induce una carga negativa parcial sobre este carbono α , activando de esta forma el metilo *cis* con respecto al *trans* en el proceso de enolización con una base como Et_3N . A continuación, el protón situado en el carbono activado por la complejación y adecuadamente alineado (perpendicular al plano del carbonilo, complejo A, esquema 1.5) es abstraído por la base, dando lugar al enolato de configuración E.

Al contrario que los reactivos de tipo L_2BCl , que se complejan preferentemente con el par de electrones *cis* con respecto al grupo alquilo capaz de estabilizar mejor una carga negativa ($Me > Et > i-Pr \cong i-Bu$), los reactivos de tipo L_2BOTf no muestran preferencias por complejarse con uno u otro de los pares de electrones del carbonilo. Esta falta de discriminación entre los pares electrónicos es debida al aumento del ángulo X-B-O=C, provocado por el mayor tamaño del grupo OTf en comparación con el Cl.



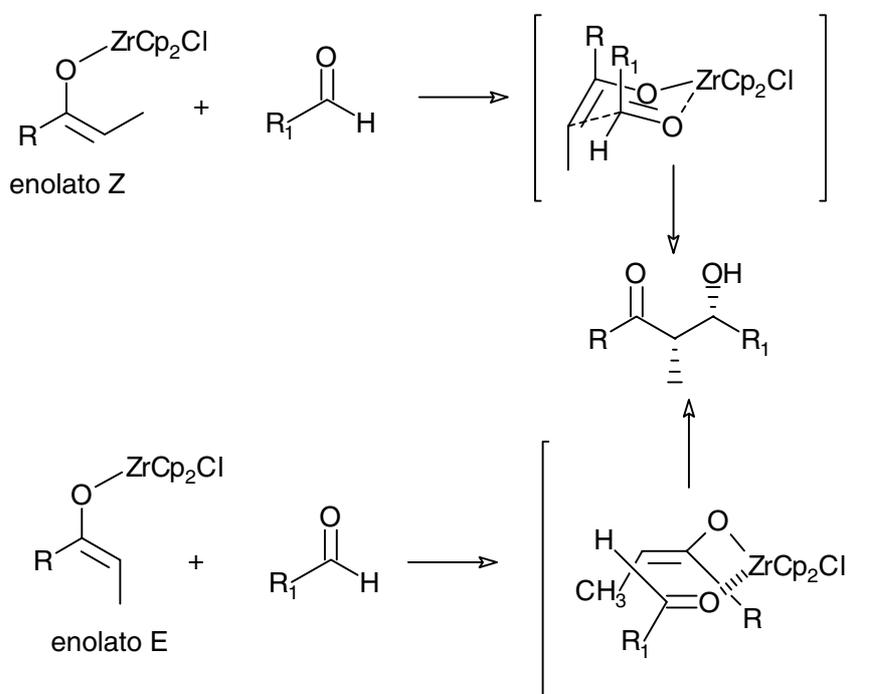
Esquema 1.5

La regioselectividad en la desprotonación viene determinada por efectos estéricos y no electrónicos. La base selecciona entre los dos complejos **C** y **D**, de manera que una amina impedida como *i*-Pr₂NEt desprotona selectivamente el complejo **C**, dando lugar al enolato de configuración Z (esquema 1.6):



Esquema 1.6

No todas las adiciones aldólicas exhiben dependencia entre la configuración del producto y la geometría del enolato. Algunas adiciones aldólicas catalizadas por ácidos y bases,¹⁰ así como ciertas adiciones aldólicas en las que participan enolatos de metales de transición,¹¹ no muestran relación visible entre la geometría del enolato y el aldol obtenido. Por ejemplo, los enolatos de zirconio proporcionan preferentemente aldoles *sin* independientemente de la geometría del enolato.^{10,11} Se piensa que el enolato Z reacciona a través de un estado de transición cíclico de tipo Zimmerman-Traxler (silla), lo que da lugar al aldol *sin*, mientras que el enolato E reacciona a través de un estado de transición cíclico pero en conformación de bote, lo que lleva de igual modo a la generación diastereoselectiva del aldol *sin* (esquema 1.7):¹¹



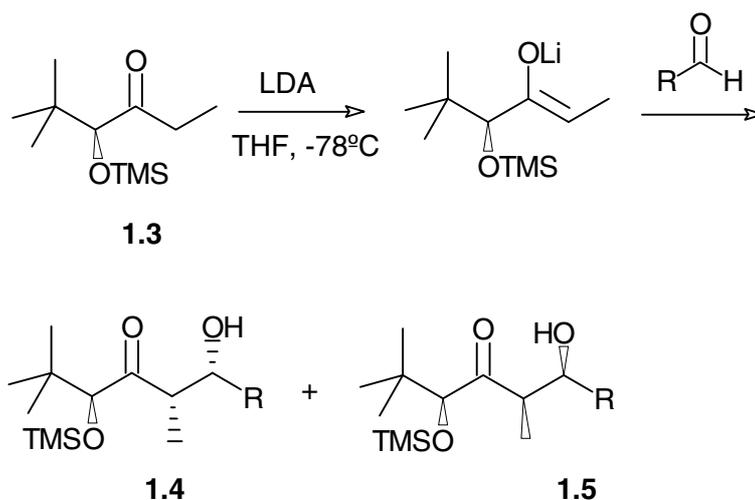
Esquema 1.7

¹⁰ Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203.

¹¹ a) Evans, D.A.; McGee, L.R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3975; b) Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4607.

1.3 Selectividad diastereofacial con enolatos quirales

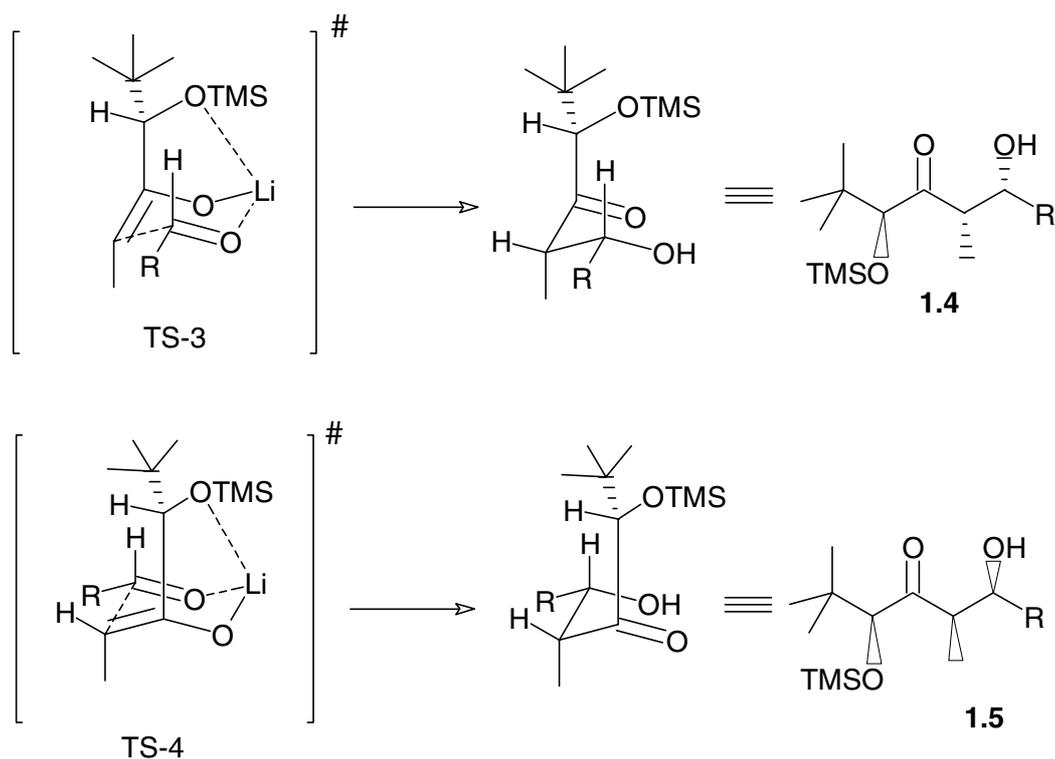
C. H. Heathcock ha estudiado las reacciones de adición aldólica de enolatos líticos derivados de α -alcoxicetonas. Por ejemplo, la reacción de la α -sililoxicetona **1.3** con LDA en THF a baja temperatura genera el enolato lítico de configuración Z. Cuando este enolato reacciona con aldehidos, se obtiene mayoritariamente el producto de adición aldólica **1.4**.¹²



R	1.4	1.5
Ph	75	25
<i>t</i> -Bu	>95	<5
<i>i</i> -Pr	75	25
PhCH ₂	87	13
Ph ₂ CH	>90	<10

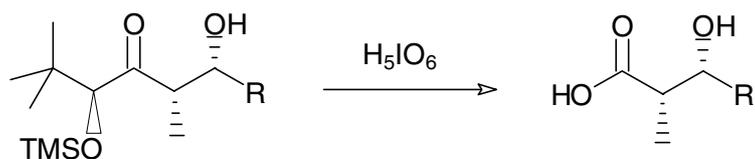
En este caso la configuración relativa entre el grupo CH₃ y el OH (*sin* en los dos casos) viene determinada por la configuración Z del enolato lítico. El otro factor de estereocontrol lo proporciona la presencia del estereocentro en α en la cetona de partida. La explicación para la selectividad diastereofacial observada se basa también en el modelo cíclico de Zimmerman-Traxler:

¹² Draanen, N.A.V.; Arseniyades, S.; Crimmins, M.T.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2499.

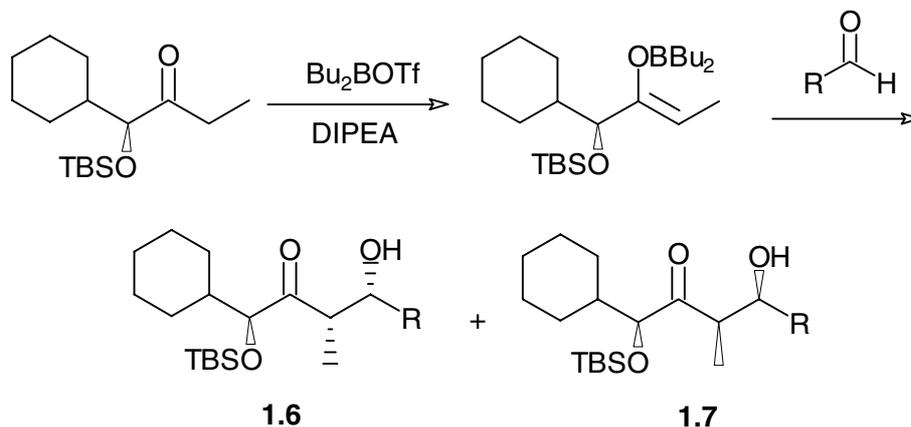


Esquema 1.8

Los átomos implicados en el proceso se disponen en un anillo de seis eslabones en conformación de silla. Sin embargo, en este caso se puede producir una complejación adicional (quelación) entre el átomo de oxígeno del estereocentro y el átomo metálico, lo que estabiliza el estado de transición **TS-3**. Esta quelación es, sin embargo, perjudicial en el estado de transición **TS-4** pues obliga a colocar el grupo *t*-butilo en una posición estéricamente desfavorable (esquema 1.8). En el estado de transición **TS-3** se produce la quelación del átomo de oxígeno del estereocentro de manera que el grupo *t*-butilo apunta “hacia fuera” del anillo ciclohexánico. De esta manera, las interacciones estéricas son mínimas en dicho estado de transición que es, por tanto, el que mejor explica la formación mayoritaria del aldol **1.4**. Una posible aplicación práctica de esta metodología es, por ejemplo, la preparación en forma enantio y diastereoselectiva de α -metil- β -hidroxiácidos quirales, obtenibles cuando los productos de adición aldólica se someten a una ruptura oxidativa con ácido peryódico (H_5IO_6):

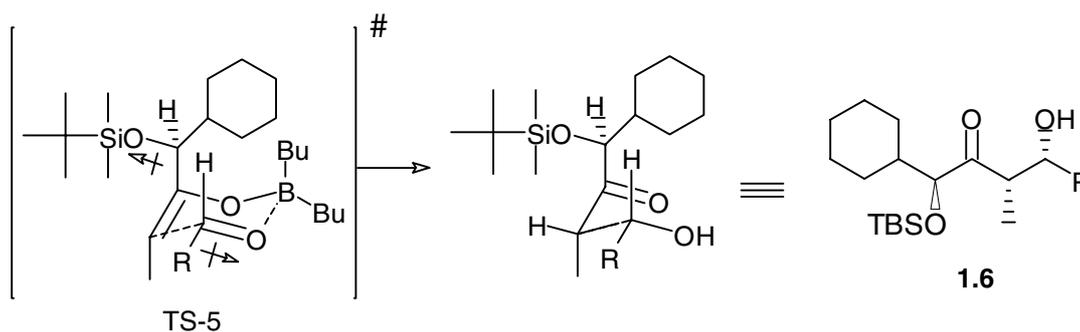


Una metodología complementaria a la acabada de explicar ha sido puesta a punto por el equipo de investigación de S. Masamune. Este proceso emplea también una α -alcoxicetona, de la cual se genera el enolato de boro Z por reacción con Bu_2BOTf / DIPEA. La reacción aldólica con un aldehído RCHO proporciona casi de forma exclusiva el aldol **1.6**.¹³



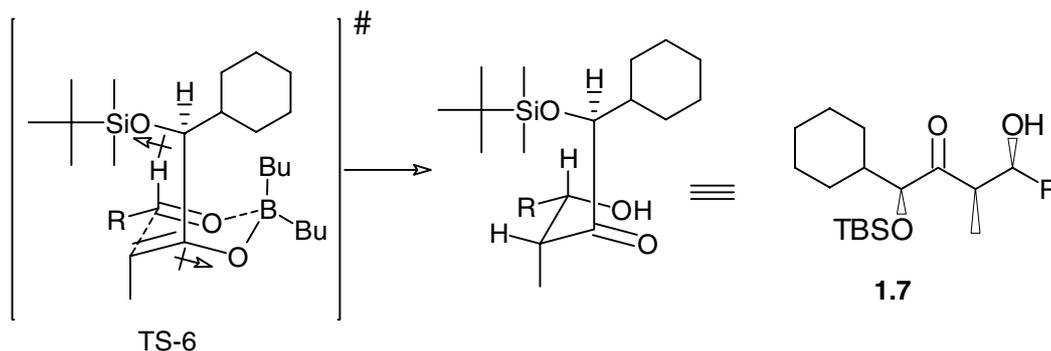
R	1.6	1.7
Ph	97	3
Et	98	2
<i>i</i> -Pr	100	0

La explicación a la formación mayoritaria del aldol **1.6** se encuentra también en un estado de transición cíclico de tipo Zimmerman-Traxler:



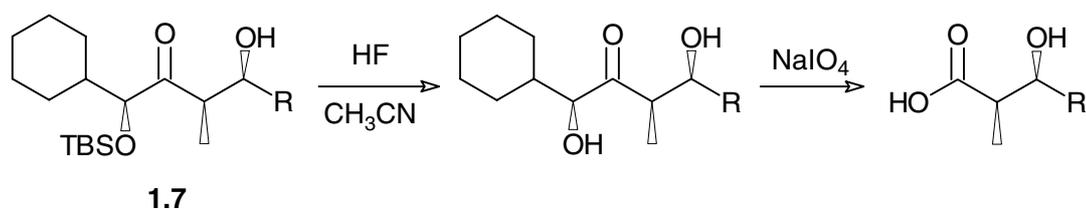
Esquema 1.9

¹³ Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F.A.J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1568.

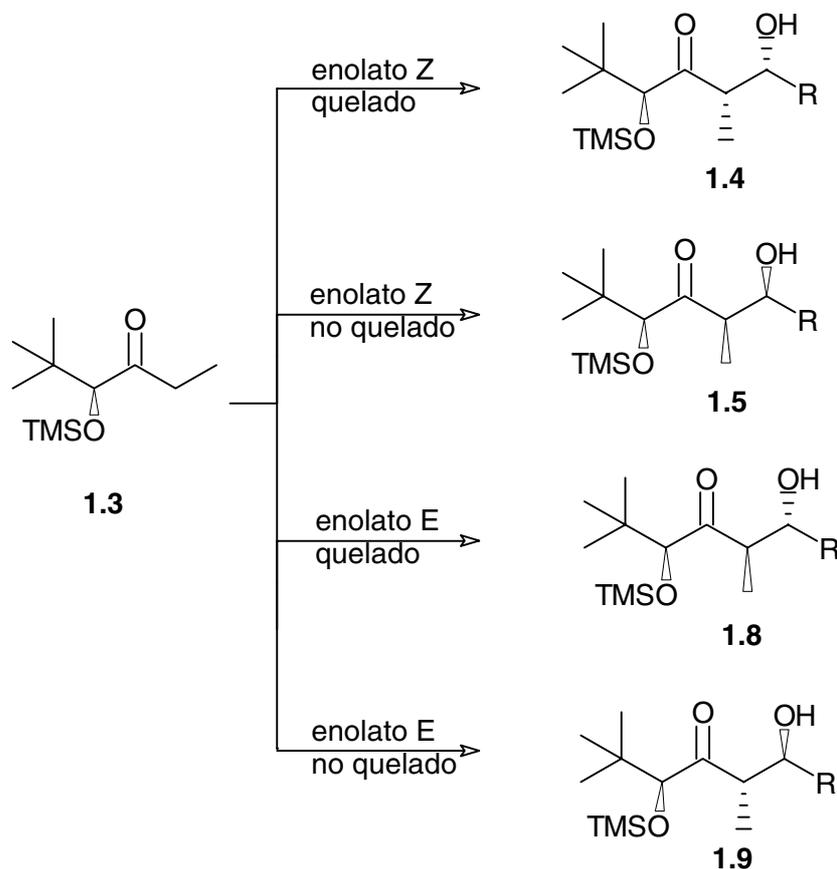


Esquema 1.10

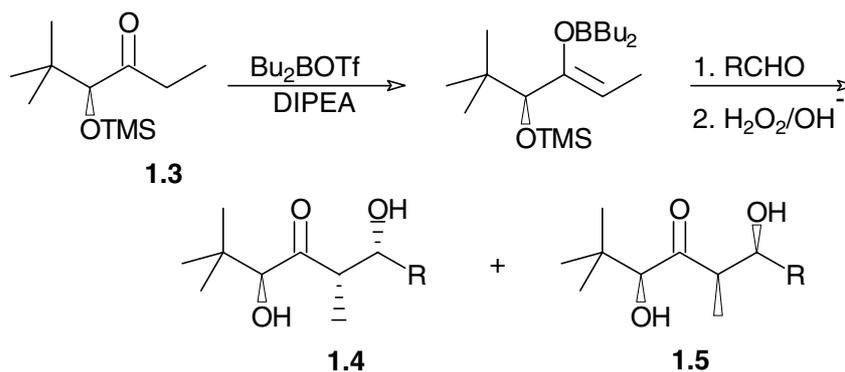
De nuevo, la configuración relativa del grupo metilo y del OH en el aldol final viene marcada por la generación estereoselectiva del enolato Z. La selectividad diastereofacial viene dictada en este caso por varios factores. En primer lugar, y a diferencia de los enolatos líticos del caso anterior que podían admitir quelación con el átomo de oxígeno del estereocentro, el átomo de boro tiene completa su esfera de coordinación en el estado de transición de Zimmerman-Traxler y no puede, por tanto, dar lugar a una quelación con el átomo de oxígeno. Por otra parte, y a fin de disminuir la interacción repulsiva dipolo-dipolo entre enlaces C–O, el grupo silil-éter se coloca en *anti* con respecto al átomo de oxígeno enólico. En el estado de transición **TS-5** esta disminución de la repulsión dipolar conlleva un marcado aumento de la interacción estérica, al obligar al grupo ciclohexilo a situarse en una posición congestionada próxima a uno de los butilos unidos al boro (esquema 1.9). Por contra, en el estado de transición **TS-6** se consigue minimizar la antedicha repulsión dipolar sin provocar un aumento de la interacción estérica, dado que el grupo ciclohexilo apunta “hacia fuera” del anillo. Este estado de transición es, por consiguiente, de menor energía y el que genera por tanto el aldol mayoritario **1.7** (esquema 1.10). Esta metodología es complementaria a la anteriormente explicada puesto que la desililación seguida de ruptura oxidativa del sistema de α -hidroxicetona genera los ácidos carboxílicos enantioméricos a los obtenidos en la metodología de Heatchcock.



Heathcock y colaboradores han demostrado que, a partir de una cetona quiral R^*COEt , se pueden obtener selectivamente cualquiera de los cuatro posibles aldoles diastereoisoméricos de configuraciones **1.4**, **1.5**, **1.8** y **1.9** si se controla la estereoquímica del enolato y se selecciona adecuadamente el catión del mismo.¹²

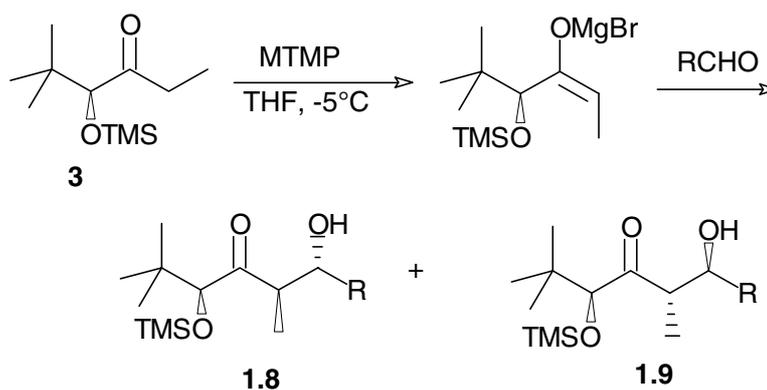


La preparación diastereoselectiva del *sin* aldol **1.4** se ha explicado anteriormente. Por su parte, el *sin* aldol alternativo **1.5** se prepara mediante la participación del correspondiente enolato de boro de configuración Z, generado mediante la reacción entre la cetona **1.3** ($R=Me$) y Bu_2BOTf en presencia de DIPEA. En todos los casos estudiados el proceso es altamente diastereoselectivo en favor de **1.5**. El excelente stereocontrol del proceso se explica mediante los modelos cíclicos que se han comentado anteriormente.



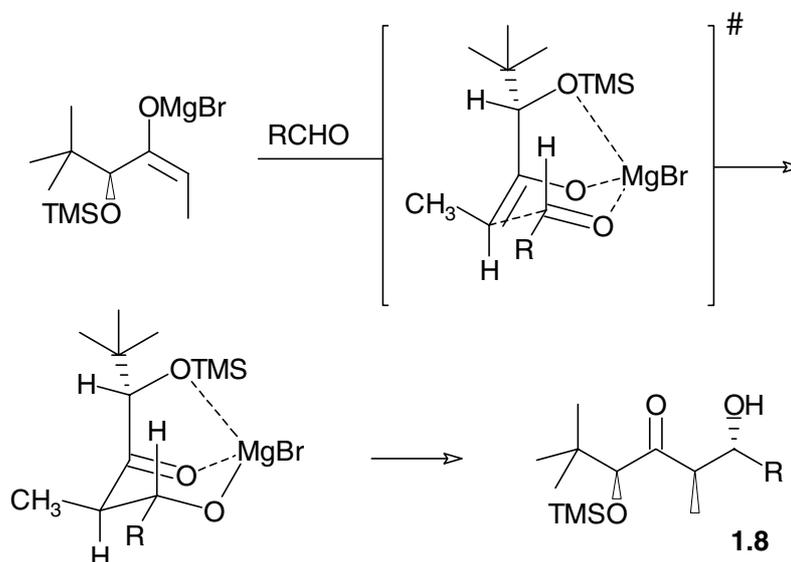
R	Rend%	1.4 : 1.5
Ph	80	<5:95
<i>t</i> -Bu	85	<5:95
<i>i</i> -Pr	85	<5:95
PhCH ₂ OCH ₂ CH ₂	88	<5:95

La síntesis de los *anti* aldoles **1.8** y **1.9** exige la preparación estereocontrolada de enolatos de configuración E. Cuando la α -silioxetona **1.3** reacciona con 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de bromomagnesio (MTMP) en THF, se genera el E-enolato de magnesio, que reacciona con aldehidos dando lugar a los aldoles *anti* en proporciones que varían desde 92:8 a 95:5.¹²



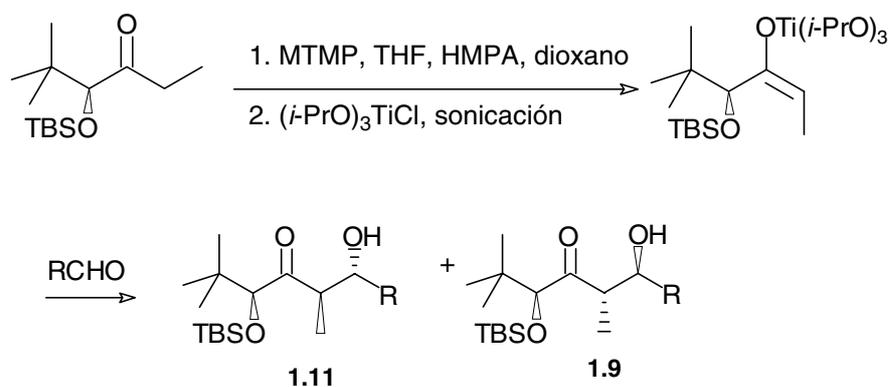
R	Rend%	1.8 : 1.9
Ph	80	95:5
<i>t</i> -Pr	80	92:8
<i>i</i> -Bu	75	95:5

La explicación mecanística para la formación diastereoselectiva de **1.8** se basa también en estados de transición similares a los explicados en el caso de los enolatos de litio y boro, con la diferencia de que el enolato de magnesio tiene configuración E y no Z (esquema 1.11):



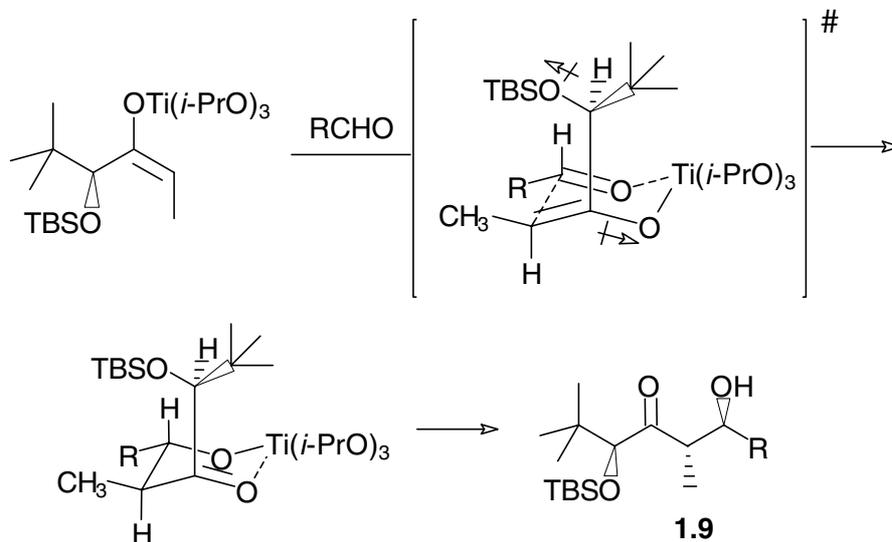
Esquema 1.11

El cuarto aldol **1.9** se puede obtener diastereoselectivamente a partir del enolato de magnesio del análogo *t*-butildimetilsililado de **1.3**, previa transmetalación con $(i\text{-PrO})_3\text{TiCl}$ al correspondiente enolato de titanio:¹²



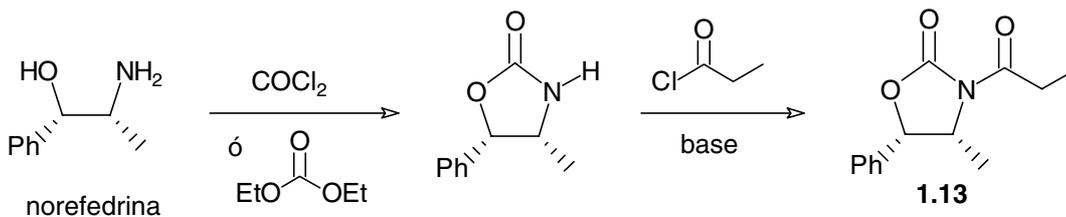
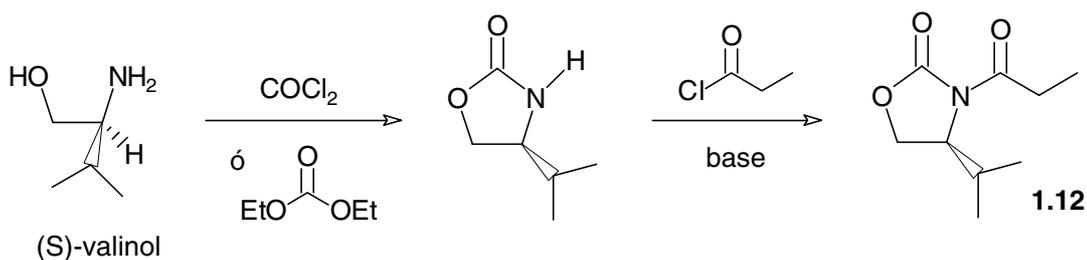
R	Rend%	1.11 : 1.9
Me	88	<5:95
<i>t</i> -Pr	88	<5:95
<i>i</i> -Bu	85	<5:95
Ph	80	20:80

En este último caso la diastereoselectividad se puede explicar también mediante la participación de un estado de transición cíclico de Zimmerman-Traxler. A diferencia del caso anterior, el átomo de titanio no admite la quelación con el oxígeno del grupo sililo y el estado de transición de mínima energía es el que es capaz de disminuir las repulsiones estéricas y electrónicas (esquema 1.12).

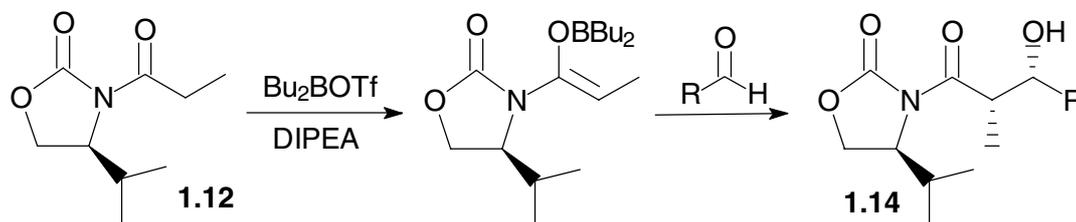


Esquema 1.12

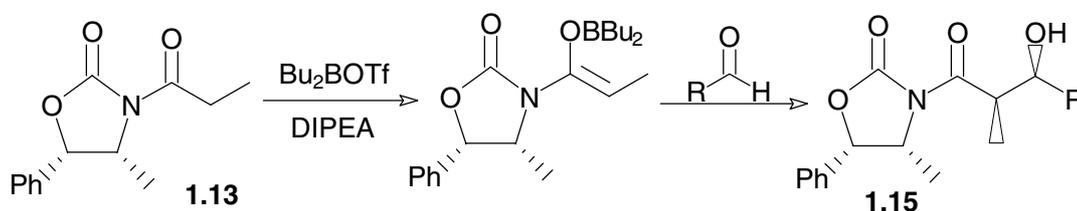
Quizá la metodología más versátil para llevar a cabo adiciones aldólicas diastereo- y enantioselectivas sea la desarrollada por D.A. Evans. La reacción del (S)-valinol o de la norefedrina con fosgeno o carbonato de dietilo genera unas oxazolidinonas quirales que se pueden acilar en el nitrógeno:



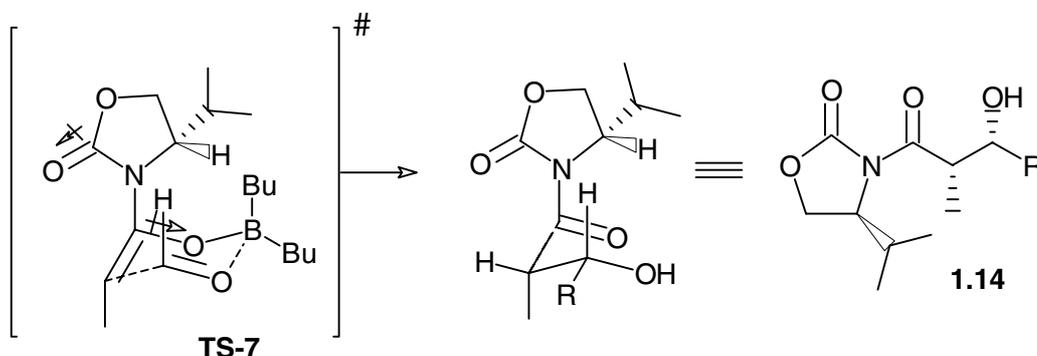
Por ejemplo, la enolización de la oxazolidinona **1.12** con Bu_2BOTf y DIPEA genera el enolato de boro **Z** que condensa con aldehidos para proporcionar de forma casi exclusiva el aldol **1.14**.¹⁴



La selectividad diastereofacial del enolato de boro **Z** derivado de la oxazolidinona quiral **1.13** es opuesta a la que presenta la oxazolidinona **1.12**.¹⁴



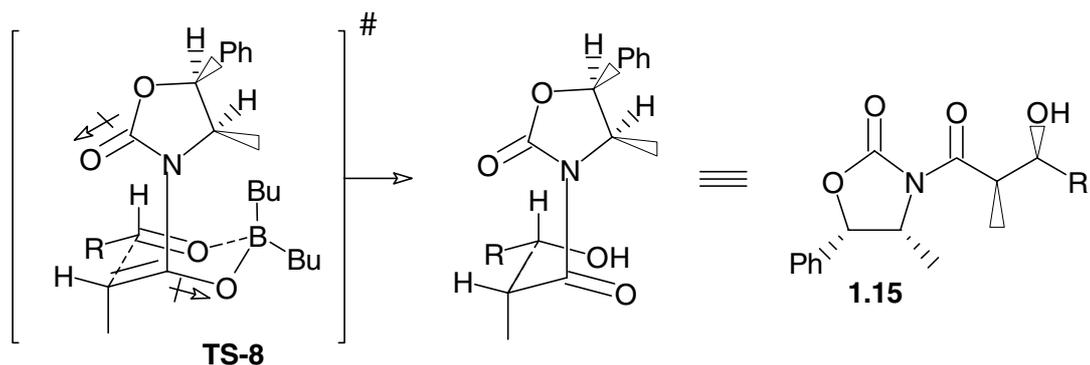
El estado de transición **TS-7** es el favorecido con el enolato derivado de la oxazolidinona quiral **1.12** por que disminuye la interacción dipolo-dipolo sin provocar un aumento de la interacción estérica (esquema 1.13).



Esquema 1.13

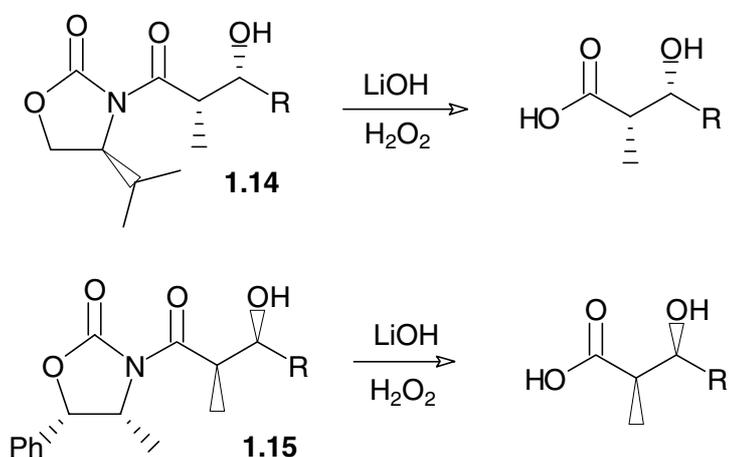
El estado de transición que explica la formación del aldol **1.15** es el **TS-8** que se representa a continuación. Este estado de transición está favorecido porque disminuyen las interacciones dipolo-dipolo así como la interacción estérica de la parte de la oxazolidinona (esquema 1.14).

¹⁴ Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.



Esquema 1.14

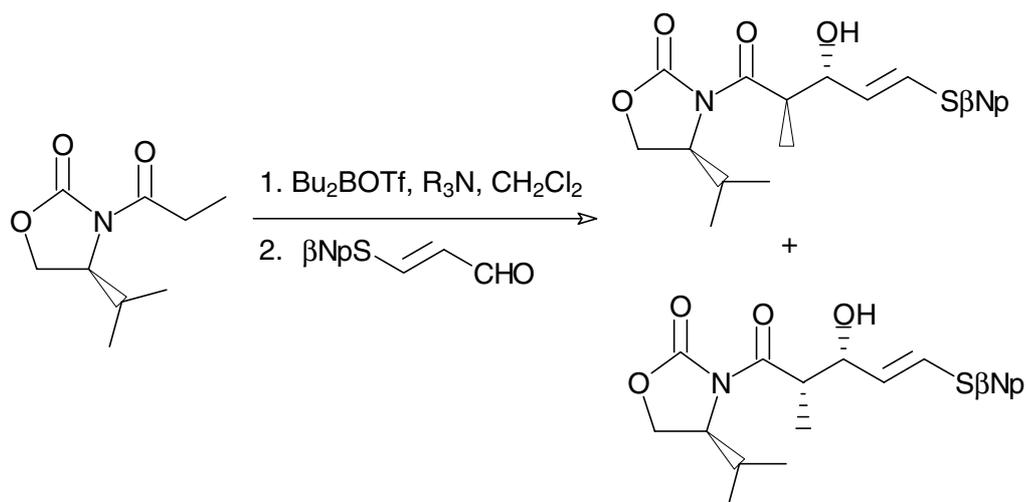
Estas reacciones tienen aplicaciones prácticas como, por ejemplo, la síntesis estereoselectiva de α -metil- β -hidroxiácidos enantioméricamente puros, obtenibles por tratamiento de los aldeos **1.14** o **1.15** con LiOH/H₂O₂:



1.4 Adiciones aldólicas a través de estados de transición abiertos

Las anteriores reacciones de adición aldólica de Evans, que permiten la obtención del aldol *sin*, se llevan a cabo en presencia de cantidades equimoleculares de la oxazolidinona quiral, el Bu₂BOTf y la base nitrogenada. Sin embargo, si se emplean dos equivalentes de Bu₂BOTf y dos equivalentes de base nitrogenada se da lugar a la formación diastereoselectiva de aldeos *anti*:¹⁵

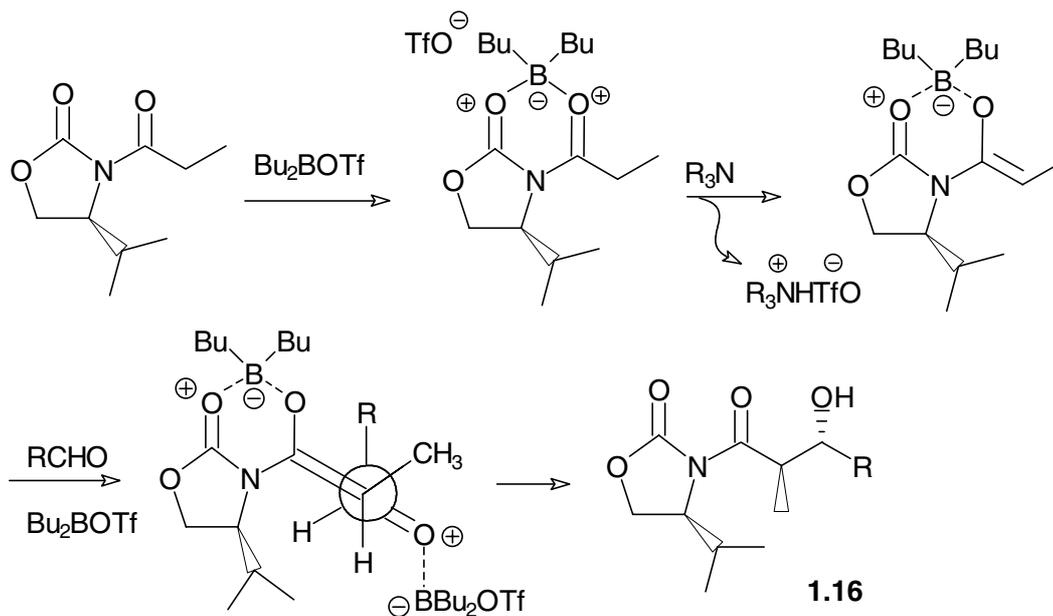
¹⁵ Danda, H.; Hansen, M.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173.



$\beta\text{N}_p = \beta\text{-naftilo}$

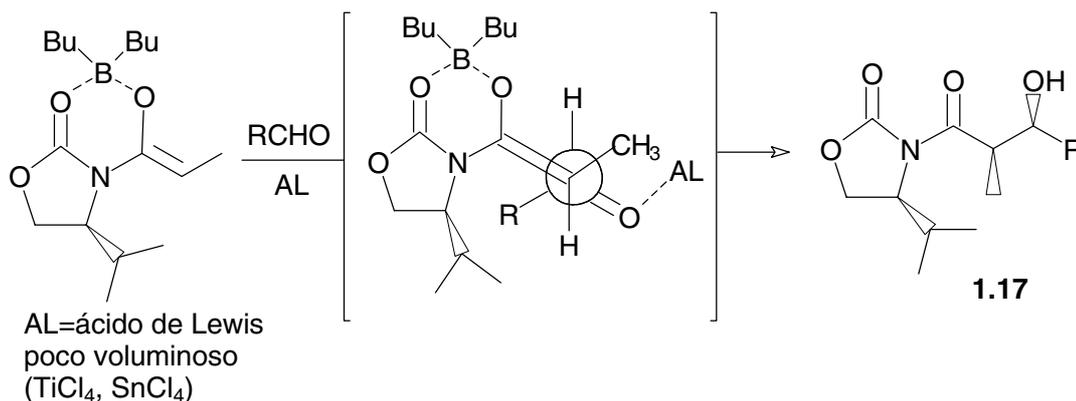
condiciones	<i>Anti</i>	<i>Sin</i>
2.0 equiv Bu_2BOTf	95	5
2.2 equiv <i>i</i> -PrNEt		
1.5 equiv Bu_2BOTf	77	23
2.0 equiv <i>i</i> -PrNEt		
1.1 equiv Bu_2BOTf	<2	98
1.3 equiv <i>i</i> -PrNEt		

La explicación de este hecho experimental es la siguiente. El enolato de boro de la oxazolidinona de Evans existe fundamentalmente en forma quelada. Sin embargo, dado que los enolatos de boro no son especies muy nucleofílicas, es preciso que el aldehído se active mediante coordinación de su oxígeno con un ácido de Lewis para que tenga lugar la adición aldólica. En ausencia de un ácido de Lewis externo, la activación del aldehído proviene del átomo de boro del enolato y se consigue a costa de la descomplejación del oxígeno del anillo oxazolidinónico. La adición aldólica lleva al aldol *sin* a través de un estado de transición cíclico como se ha explicado anteriormente (ver página 8). Sin embargo, si hay un exceso de Bu_2BOTf , la activación del aldehído puede venir de la complejación con el exceso de ácido de Lewis y la reacción puede tener lugar a través de un estado de transición abierto. Puesto que el enolato reacciona en la forma de quelato intramolecular, la reacción tiene lugar sobre la cara *Si* originándose el aldol *anti* **1.16** con configuración *R* en el estereocentro que soporta el grupo metilo (esquema 1.15).



Esquema 1.15

El efecto del exceso de Bu_2BOTf sobre las reacciones de adición aldólica de Evans se ha podido generalizar para otros ácidos de Lewis. Cuando el enolato de boro se deja reaccionar con un aldehído en presencia de un ácido de Lewis poco voluminoso, la adición tiene lugar a través de un estado de transición abierto que minimiza la interacción *gauche* entre el metilo y el grupo R, dándose lugar a la formación del aldol *sin* “*anti-Evans*” **1.17** (esquema 1.16):¹⁶

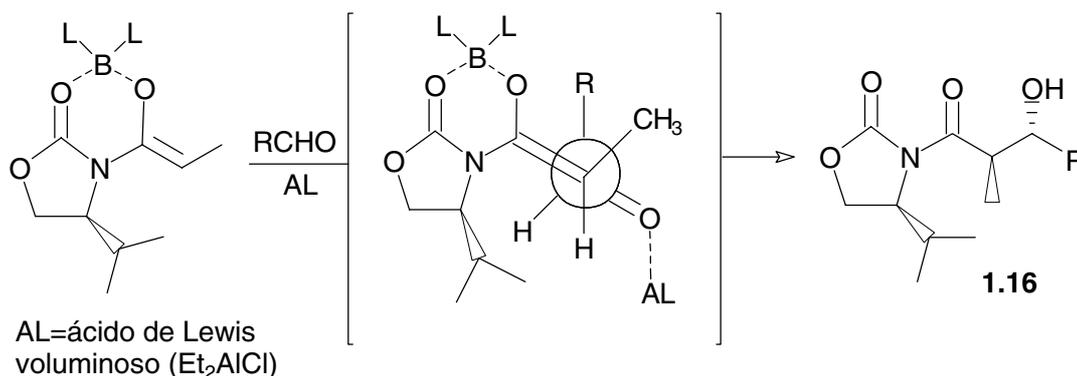


Esquema 1.16

Como ácidos de Lewis poco voluminosos se emplean el TiCl_4 y el

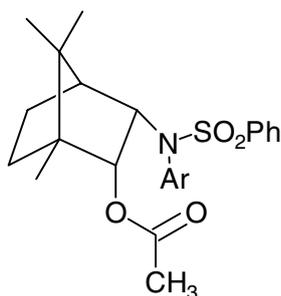
¹⁶ Walker, M.A.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747.

SnCl_4 debido a la comparativamente larga distancia de enlace metal-oxígeno. Si el ácido de Lewis es voluminoso, la interacción entre éste y el metilo puede llegar a ser más desestabilizante que la interacción *gauche* metilo/R. Por ejemplo, si el aldehído se precompleja con Et_2AlCl , el complejo resultante es más voluminoso que los complejos de SnCl_4 o TiCl_4 debido, por una parte a que la distancia del enlace Al-O es bastante menor, en comparación con las distancias de enlace Sn-O o Ti-O, y por otra a que los ligandos del aluminio son más voluminosos. En este caso es la otra cara del aldehído la que reacciona dando lugar a los productos de adición *anti* (esquema 1.17):¹⁶



Esquema 1.17

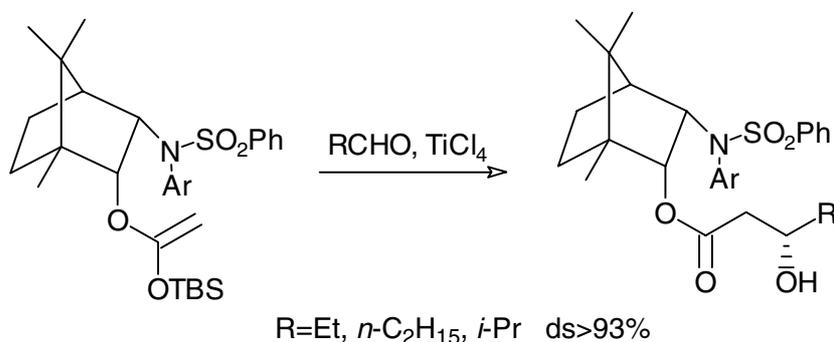
El problema de las metodologías acabadas de comentar es que no permiten la obtención altamente diastereoselectiva de aldoles cuando se emplean enolatos de metilcetonas o enolatos de acetato. Helmchen ha desarrollado un método que permite conseguir una excelente diastereoselectividad en las adiciones de enolatos de acetato.¹⁷ El auxiliar quiral empleado se indica a continuación:



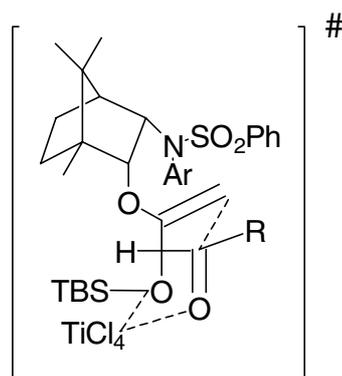
Cuando el *t*-butildimetilsilil enol éter del compuesto anterior reacciona

¹⁷ Helmchen, G.; Leikauf, U.; Taufer-Knöpfel, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 874.

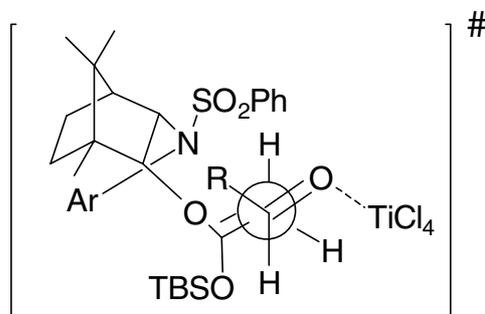
con aldehidos en presencia de TiCl_4 se obtienen los productos de adición aldólica con muy buena diastereoselectividad:



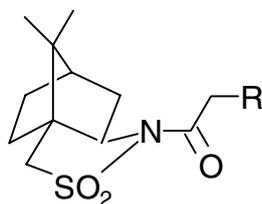
Estas reacciones se explican mediante un estado de transición cíclico tal como el indicado a continuación:



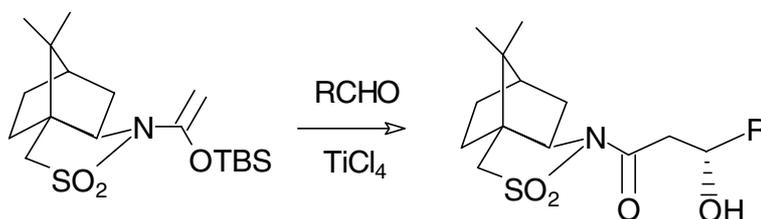
Sin embargo, un estado de transición abierto, que no requiere coordinación del voluminoso grupo sililoxi con el titanio, también explica la diastereoselectividad observada. En este caso el aldehído se orienta evitando las interacciones con el grupo sililoxi:¹⁵



Oppolzer ha investigado las aplicaciones de la sultama quiral que se indica a continuación en adiciones aldólicas asimétricas:

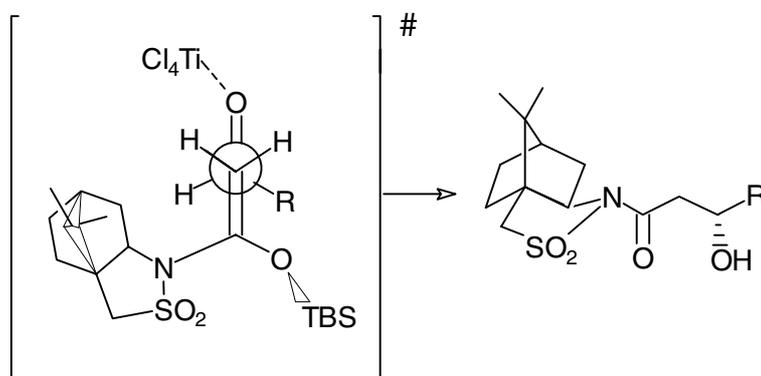


La reacción de los correspondientes *t*-butildimetilsililenoléteres con aldehidos proporcionan con buena diastereoselectividad el producto de adición aldólica:¹⁸



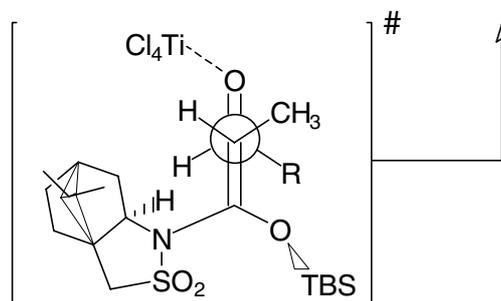
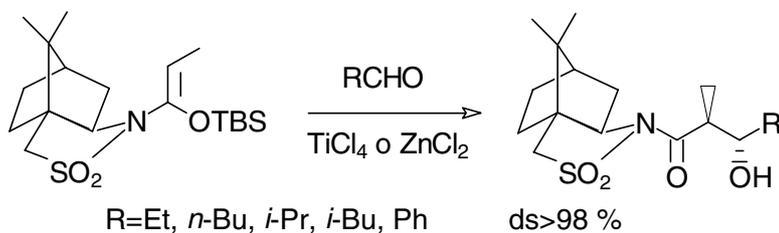
R=Et, *n*-Bu, *i*-Pr, *i*-Bu, *c*-C₆H₁₁, Ph ds>79-96%

La diastereoselectividad del proceso se explica mediante un estado de transición abierto en el que el grupo *t*-butildimetilsililo está orientado hacia el observador y el átomo de nitrógeno es piramidal, existiendo muy poca interacción entre el par solitario de este átomo y el doble enlace del enolato. El aldehido, previamente coordinado con el TiCl₄, se aproxima al doble enlace del enolato desde la cara opuesta a la ocupada por el grupo OTBS, orientando el grupo R lejos de la parte del alcanfor (esquema 1.18).



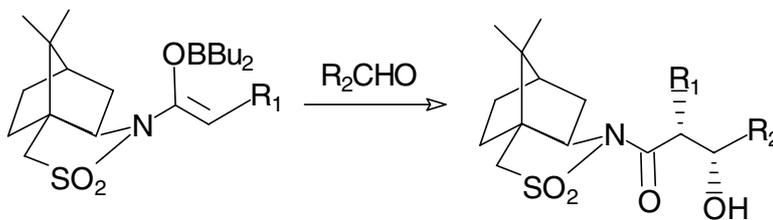
Esquema 1.18

Con *t*-butildimetilsilil enol éteres derivados de propionato se obtienen aldoles *anti* a través de un mecanismo similar (esquema 1.19):¹⁹



Esquema 1.19

La metodología desarrollada por Oppolzer es muy versátil pues permite la obtención de aldoles *syn* empleando enolatos de boro.²⁰

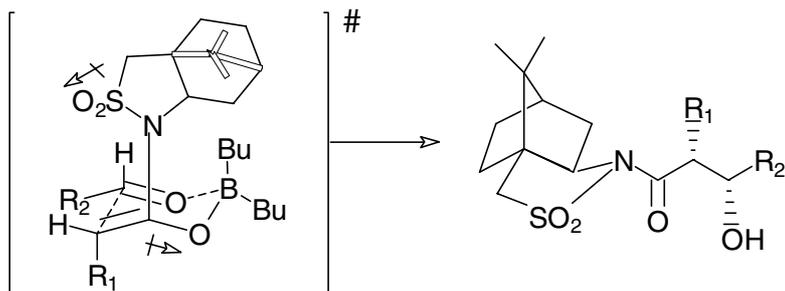


La diastereoselectividad de este proceso se explica de forma similar al caso de los enolatos de boro derivados de oxazolidinonas. La reacción transcurre mayoritariamente a través del estado de transición que es capaz de minimizar tanto la interacción dipolo-dipolo provocada por los dos enlaces C–O y S–O, como también las interacciones estéricas (esquema 1.20):

¹⁸ Oppolzer, W.; Starkemann, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2439.

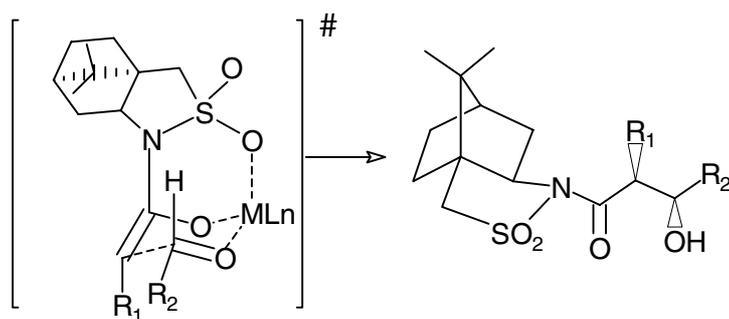
¹⁹ Oppolzer, W.; Starkemann, C.; Rodríguez, I.; Bernardelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 61.

²⁰ Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodríguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2767.



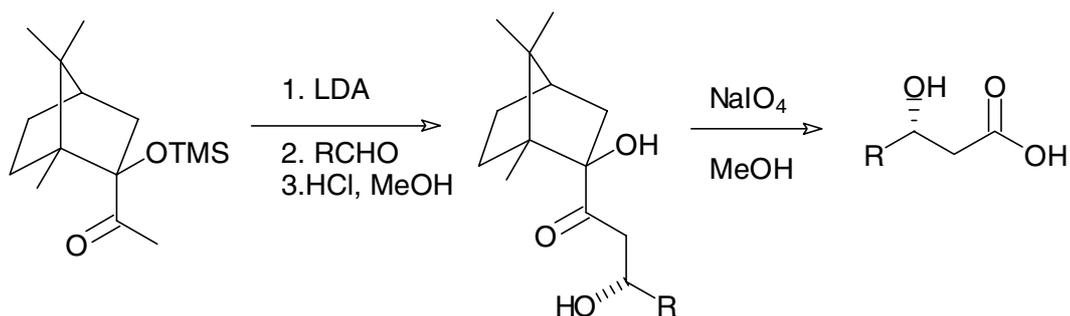
Esquema 1.20

Si en vez de enolatos de boro se emplean enolatos de litio o titanio se obtienen los *sin* aldoles diastereoisoméricos de los anteriores mediante la intervención de un estado de transición en el que el átomo metálico se encuentra quelado simultáneamente con los oxígenos de la sultama y del oxígeno aldehídico (esquema 1.21):²⁰



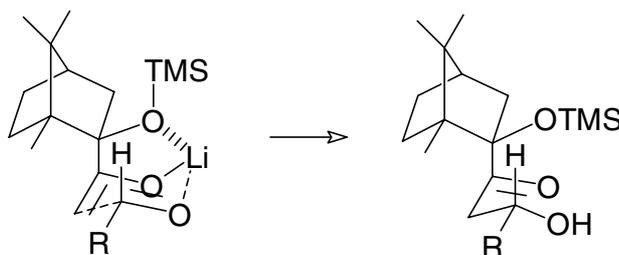
Esquema 1.21

Muy recientemente se ha publicado un nuevo método que permite conseguir altas diastereoselectividades en las reacciones de adición aldólica de enolatos de acetato quirales. El sustrato empleado es una α -sililoxicetona derivada del alcanfor. Cuando este compuesto se enoliza con LDA genera el correspondiente enolato lítico, que se adiciona a aldehidos proporcionando estereoselectivamente los aldoles indicados.²¹ Como una posible aplicación práctica de este método, la ruptura oxidativa de la α -hidroxicetona obtenida con peryodato sódico permite obtener en forma enantiopura β -hidroxiácidos no sustituidos en α .



(R=Ph, *i*-Pr, *i*-Bu, *t*-Bu, E-Ph-CH=CH, es=90-99%)

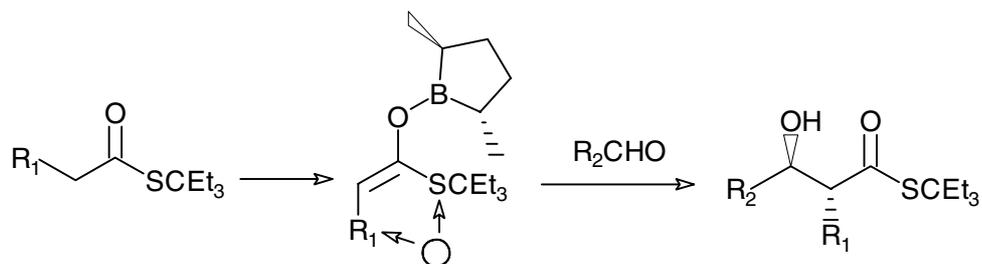
La diastereoselectividad del proceso se explica mediante un estado de transición cíclico de Zimmerman-Traxler en el que el átomo metálico se encuentra coordinado con los átomos de oxígeno del enolato, del aldehido y del estereocentro:



²¹ Palomo, C.; González, A.; García, J.M.; Landa, C.; Oiarbide, M.; Rodríguez, S.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 180.

1.5 Reacciones de adición aldólica empleando ligandos quirales en el enolato metálico

Cuando se efectúa la inducción asimétrica con ligandos quirales la parte quiral se introduce después de la formación del enolato lo que permite recuperar y reutilizar dicho ligando quiral. En 1986, Masamune consiguió adiciones aldólicas asimétricas empleando como enolatos de boro fragmentos BR_2 con simetría C_2 derivados de tioésteres.²²



$R_1=H$

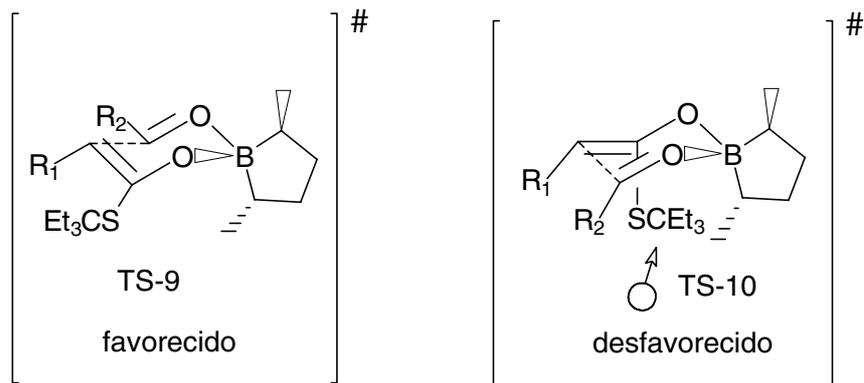
$R_2=n\text{-Pr}, i\text{-Pr}, t\text{-Bu}, \text{Cy}, n\text{-C}_6\text{H}_{11}, \text{Ph}, \text{BnOCH}_2\text{CH}_2$ 95-99% ee

$R_1=Me$

$R_2=n\text{-Pr}, i\text{-Pr}, t\text{-Bu}, \text{Cy}, n\text{-C}_6\text{H}_{11}, \text{Ph}, \text{BnOCH}_2\text{CH}_2$ >99% ee

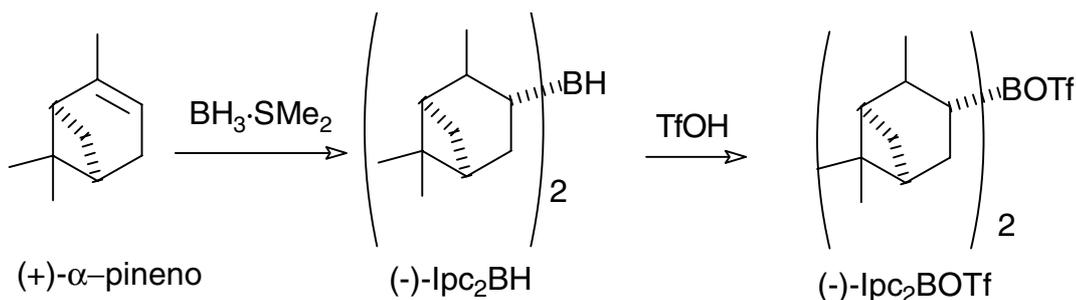
Cuando R_1 es hidrógeno la selectividad es algo menor, debido a que el grupo *t*-heptilo puede girar colocándose lejos de la influencia del boraciclo. Cuando R_1 es un grupo alquilo, la tensión $A^{1,3}$ obliga a colocar al grupo *t*-heptilo cerca del boraciclo, congestionando estéricamente el estado de transición e incrementando la diferencia de energía libre entre el TS-9 y el TS-10 (esquema 1.22). A pesar de los buenos resultados de estas adiciones, la desventaja de este método reside en la dificultad en la preparación del compuesto de boro quiral.

²² Masamune, S.; Sato, T.; Kim, B.M.; Wollmann, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8279.



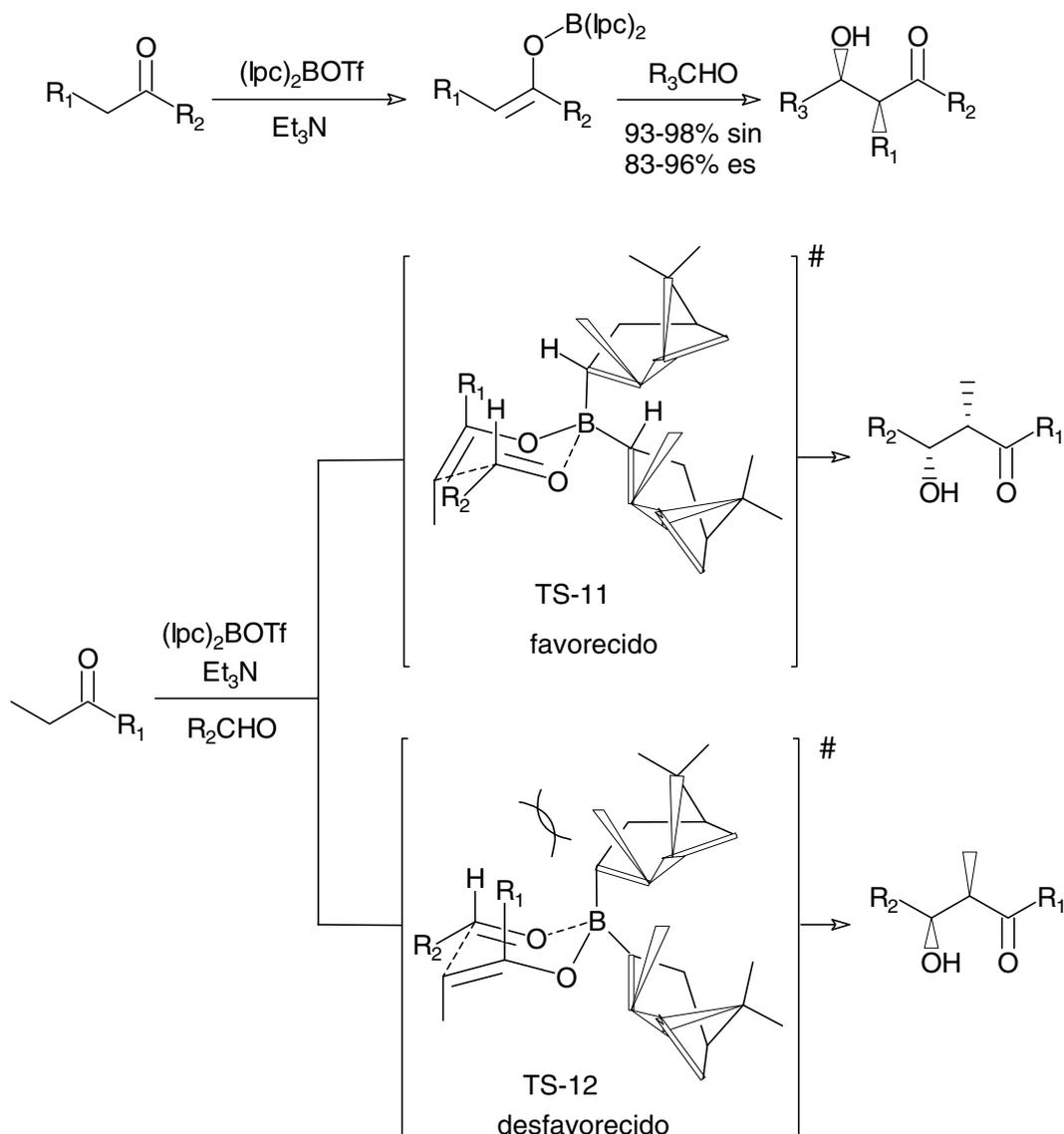
Esquema 1.22

Paterson ha empleado el diisopinocaneoiltriflato de boro, (-)- lpc_2BOTf , para preparar Z enolatos de boro de la 3-pentanona y otras cetonas. Estos enolatos se adicionan a aldehidos dando lugar a aductos *sin* con excesos enantioméricos entre 83 y 96%.²³



El estado de transición que implica este proceso es un estado cíclico en el que el ligando axial del boro gira de forma que el enlace C–H se sitúa por encima del anillo, y el ligando ecuatorial se orienta con los C–H hacia el ligando axial. Debido a fuertes interacciones de van der Waals, los dos enlaces C–B están conformacionalmente bloqueados y los dos metilos de las unidades de isopinocaneoil apuntan hacia el observador (esquema 1.23). En el estado de transición favorecido (TS-11), el grupo R_1 del enolato se orienta lejos del metilo que contiene el grupo de isopinocaneoil. El estado de transición alternativo TS-12 está desfavorecido por la repulsión entre el grupo R_1 y el metilo del ligando quiral.

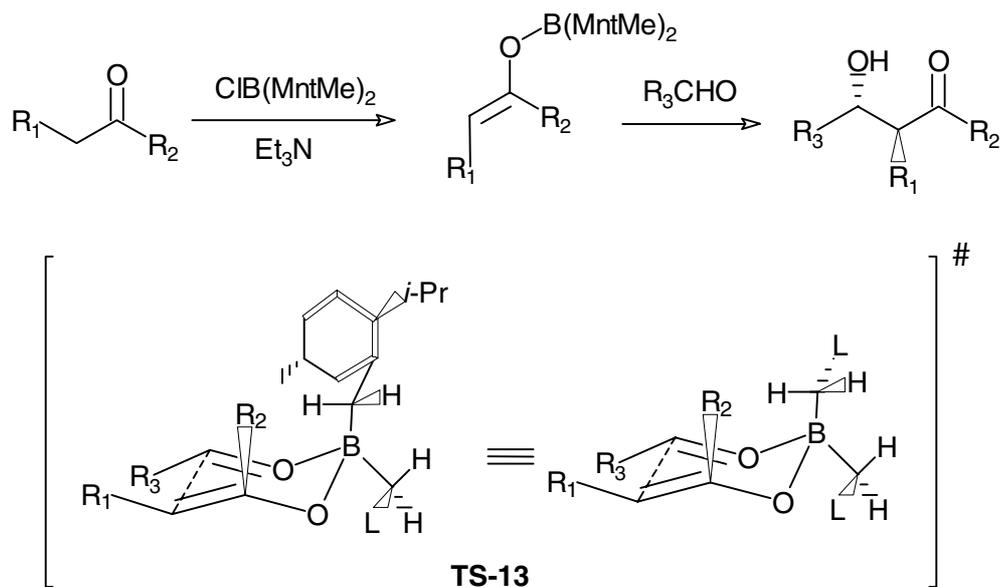
²³ Paterson, I.; Lister, M.A.; McClure, C.K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4787.



Esquema 1.23

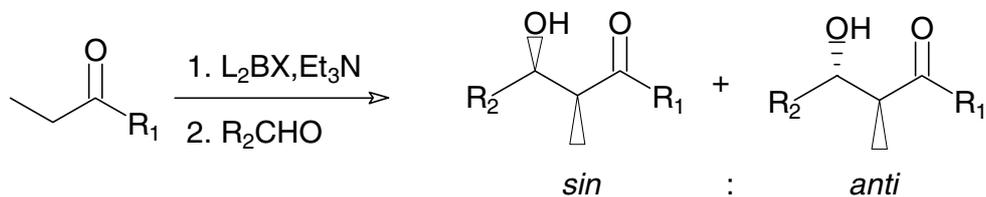
Cuando se utilizó el ligando mentilmetilo (MntMe) para la adición selectiva de enolatos E, se encontró que los aductos eran *anti* en un 86-100% y las enantioselectividades eran 78-94%.²⁴ La selectividad del proceso se explica mediante el modelo cíclico de Zimmerman-Traxler y el estado de transición favorecido es el TS-13. En él, el grupo R_2 de la parte del enolato evita la interacción con el grupo metilo del ligando que está situado axialmente sobre el boro (esquema 1.24).

²⁴ Gennari, C.; Hewkin, C.T.; Molinari, F.; Bernardi, A.; Comotti, A.; Goodman, J.M.; Paterson, I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5173.



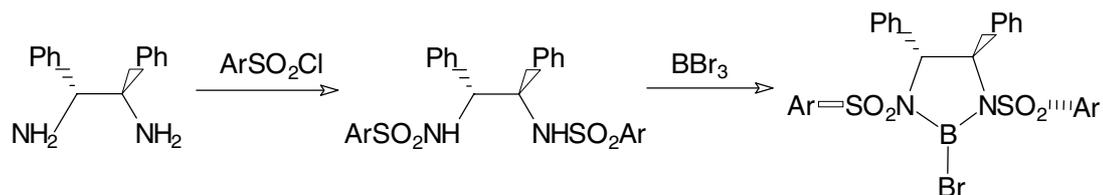
Esquema 1.24

A continuación se indica una tabla comparativa con los resultados obtenidos empleando el método del isopinocanfeóilo y el del mentilmetilo:

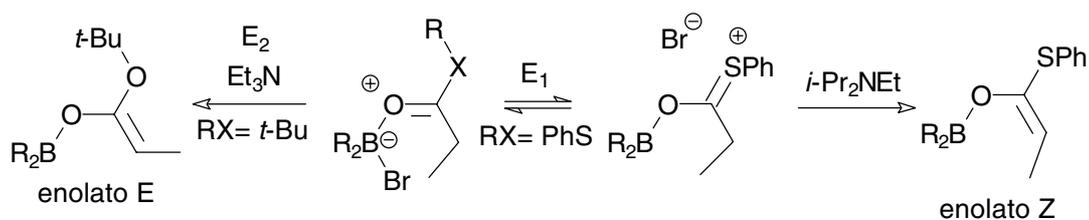


L_2BX	R_1	R_2	<i>syn:anti</i>	Rend.	Es (%)
lpc_2BOTf	Et	Me	97:3	91	91
lpc_2BOTf	Et	2-propenil	98:2	78	95
$MntMe_2BCl$	Et	2-propenil	3:97	62	88
$MntMe_2BCl$	<i>i</i> -Pr	<i>c</i> - C_6H_{11}	0:100	54	87

En 1989 Corey dio a conocer las diazaborolidinas como reactivos eficientes para las adiciones aldólicas asimétricas de tioésteres y *t*-butilésteres de propionato.



Los aductos que se obtienen a partir de los tioésteres presentan configuración relativa *sin* mientras que los ésteres de *t*-butilo dan aductos *anti*. Aunque los dos ésteres reaccionan a través de estados de transición de tipo Zimmerman-Traxler, la diferencia entre ellos se debe a las diferentes geometrías de los enolatos que generan.²⁵ La explicación de Corey para la geometría de los enolatos incluye mecanismos competitivos en la desprotonación del anión. La complejación del reactivo de boro con el éster genera un complejo aniónico que puede sufrir eliminación de HBr vía E₁ o E₂ (esquema 1.25):



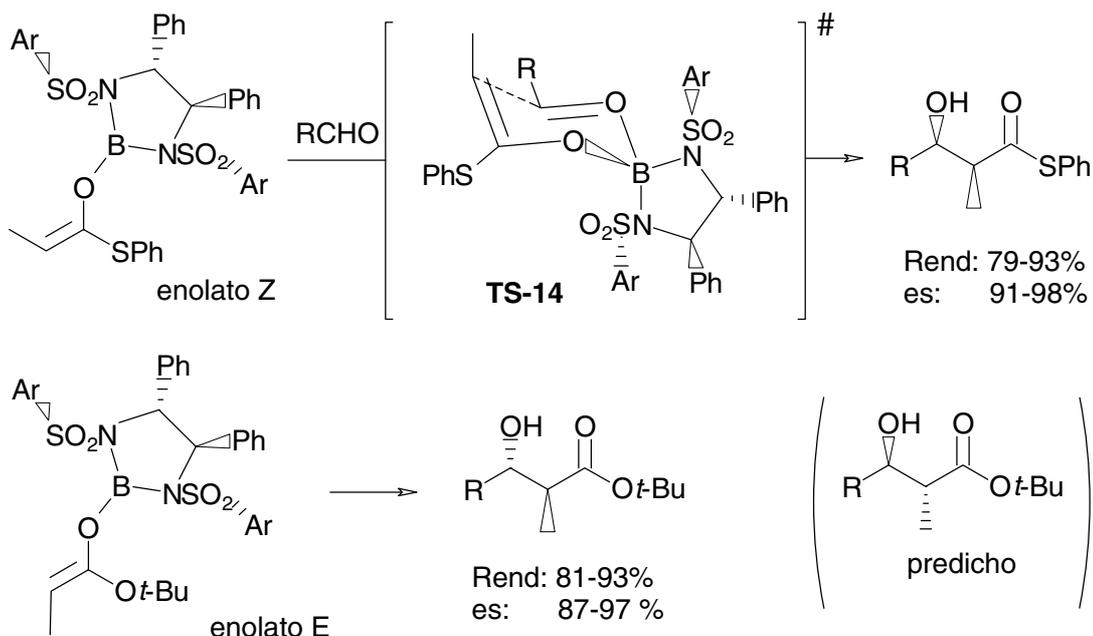
Esquema 1.25

La ionización E₁ está favorecida cuando RX es tiofenilo y cuando se emplea una base relativamente voluminosa como la DIPEA. El proceso de eliminación E₁ sólo puede tener lugar cuando X es capaz de estabilizar la carga positiva por resonancia, lo cual sólo es posible cuando el sustituyente X se sitúa coplanar con el resto de la molécula. Con los *t*-butilésteres y empleando una base menos voluminosa como la Et₃N se generan los enolatos de configuración E. En este caso, el modo de eliminación E₁ está desfavorecido porque requeriría situar el grupo voluminoso *t*-butilo coplanar con el resto de la molécula.

Las diazaborolidinas intervienen en la formación diastereo y enantioselectiva de aldoles *sin* y *anti*. El grupo arilo de la sulfonamida debe ser electrón-atrayente. Este proceso ha sido usado, también, para la formación de *anti* halohidrinas y en las adiciones aldólicas a azometinos. El estado de transición favorecido en la adición del enolato Z coloca el grupo

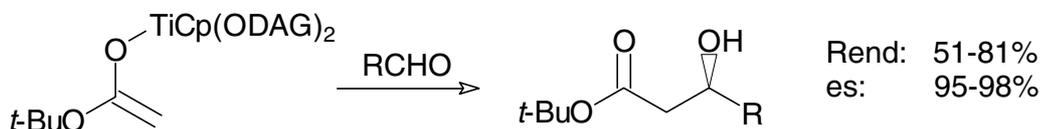
²⁵ Corey, E.J.; Imwinkelreid, R.; Pikul, S.; Xiang Y.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.

tiofenilo lejos de la influencia de los grupos arilo de la sulfonamida (esquema 1.26). Esta situación es similar a la configuración mostrada por Masamune (ver página 33) y por tanto tiene similares características de control estérico. Es digno de mención el hecho, sin embargo, de que una conformación de silla similar empleando el enolato E no predice el producto de adición *anti* que realmente se forma sino su enantiómero:



Esquema 1.26

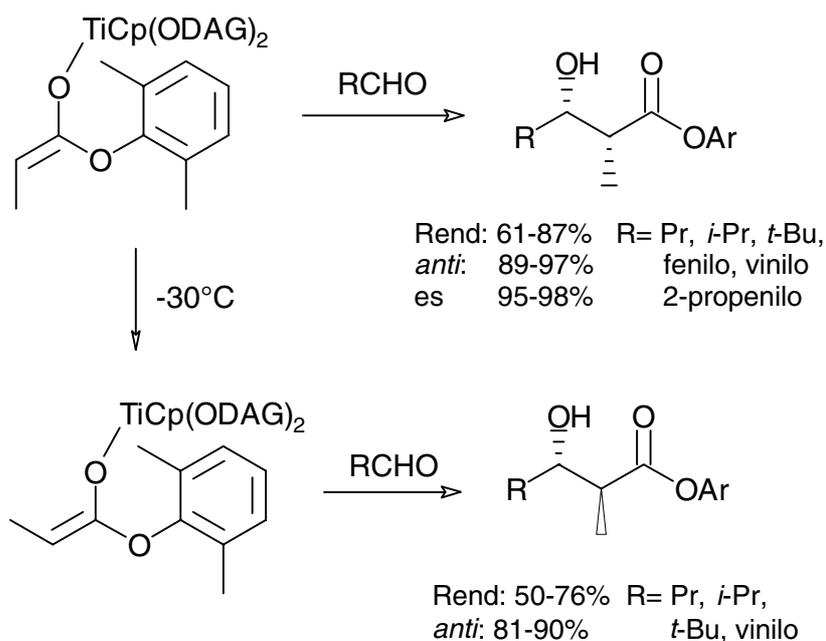
Duthaler y colaboradores han utilizado el diacetónido de glucosa (DAG) como ligando quiral del titanio para inducir enantioselectividad en la adición de enolatos de acetato y propionato. Las mejores selectividades del enolato de titanio derivado del acetato de *t*-butilo se consiguieron a temperatura ambiente:²⁶



R= Pr, heptilo, undecilo, *i*-Bu, *i*-Pr, *c*-C₆H₁₁, *t*-Bu, *E*-pentilo, 1-estirilo

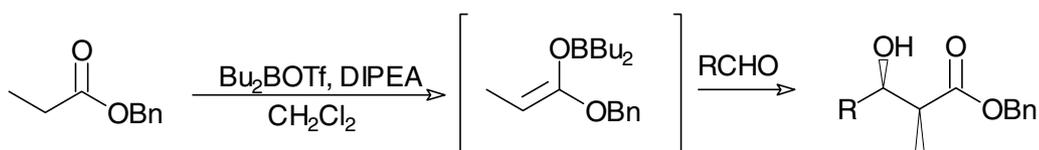
²⁶ Duthaler, R.O.; Herold, P.; Lottenbach, W.; Oertle, K.; Rieduker, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 495.

La desprotonación del propionato de 2,6-dimetilfenilo genera el enolato de litio E, que se transmetalata lentamente dando el enolato de titanio a -78°C . La adición a distintos aldehidos genera, predominantemente, aductos *sin* con excelentes diastereo y enantioselectividades. Por encima de -30°C el enolato de titanio se isomeriza al enolato Z, lo que permite obtener los aldoles de configuración relativa *anti*.



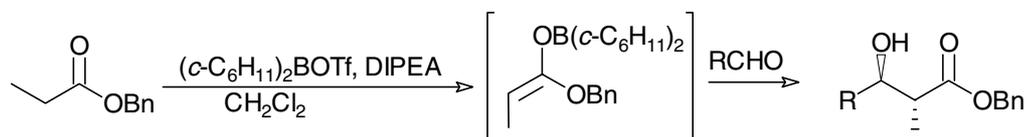
1.6 Adiciones aldólicas asimétricas de ésteres carboxílicos

El grupo de investigación de S. Masamune demostró que los ésteres simples de ácido propiónico se pueden enolizar con determinadas combinaciones de un dialquilboriltriflato (R_2BOTf) y una base adecuada.²⁷ Por ejemplo, el propionato de bencilo se enoliza por reacción con R_2BOTf (R=Et, *n*-Bu, *c*- C_5H_9 , *c*- C_6H_{11}) y DIPEA generando mayoritariamente el enolato Z que se adiciona a aldehidos para dar lugar a aldoles *sin*:

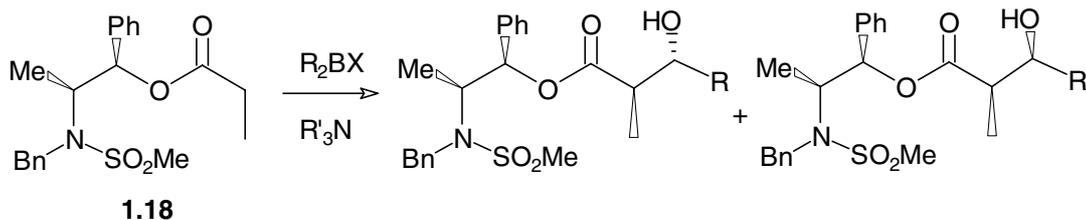


²⁷ Abiko, A.; Liu, J.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590.

Sin embargo, la reacción de enolización no funciona cuando se utilizan como agentes de enolización los pares $\text{Et}_2\text{BOTf}/\text{Et}_3\text{N}$, $\text{Bu}_2\text{BOTf}/\text{Et}_3\text{N}$. Por el contrario, con $(c\text{-C}_5\text{H}_9)_2\text{BOTf}$ o $(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{BOTf}$ y Et_3N como base el propionato de bencilo se enoliza generando mayoritariamente el enolato E que origina, en su adición posterior a aldehidos, aldoles *anti*:



Si el cloruro de propanoilo se esterifica con un derivado de la norefedrina se obtiene un éster quiral **1.18** que se enoliza con Bu_2BOTf y DIPEA para dar lugar a una mezcla de aldoles en la que predomina mayoritariamente el aldol *sin*.²⁸ Por el contrario, si la reacción de enolización se lleva a cabo con R_2BOTf ($\text{R} = c\text{-C}_5\text{H}_9$ o $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$) y DIPEA o Et_3N se genera mayoritariamente el aldol *anti*:

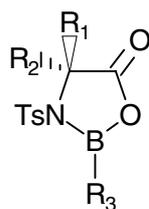


Los aldoles obtenidos con esta metodología pueden convertirse en los correspondientes alcoholes o ácidos carboxílicos, sin pérdida de pureza óptica, por reacción con LiBH_4 o saponificación con LiOH , respectivamente. El auxiliar quiral puede recuperarse por cromatografía de sílica gel de las mezclas de reacción de forma casi cuantitativa.

1.7 Reacciones de adición aldólica mediante el empleo de catalizadores quirales

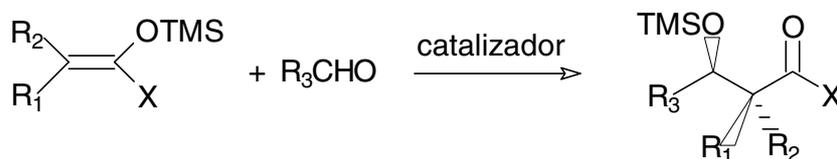
Varios grupos de investigación han preparado catalizadores quirales de boro para las adiciones aldólicas de tipo Mukaiyama. Tres de estos ácidos de Lewis son las oxazaborolidinas derivadas de la reacción del borano con derivados de aminoácidos.

²⁸ Abiko, A.; Liu, J.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586.



- (a) $R_1 = i\text{-Pr}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{H}$ catalizador de Kiyooka.
 (b) $R_1 = 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$; $R_2 = \text{Me}$; $R_3 = \text{H}$ catalizador de Masamune.
 (c) $R_1 = \text{CH}_2(3\text{-indolil})$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = n\text{-Bu}$ catalizador de Corey.

En la tabla del esquema 1.27 se resumen los rendimientos químicos y los excesos enantioméricos obtenidos con estos catalizadores:



cataliz.	R_1, R_2	X	R_3	Rend (%)	ee (%)
a	Me, Me	OEt	Ph, E-PhCH=CH-, Ph(CH ₂) ₂ -	80-87	91-96
b	Me, Me	OEt	<i>n</i> -Pr, <i>i</i> -Bu, Ph, <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ , Ph(CH ₂) ₂ -, BnO(CH ₂) ₂ -	68-86	92-99
c	H, H	<i>n</i> -Bu, Ph	<i>n</i> -Pr, <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ , 2-furilo, Ph	56-100	93-96

Esquema 1.27

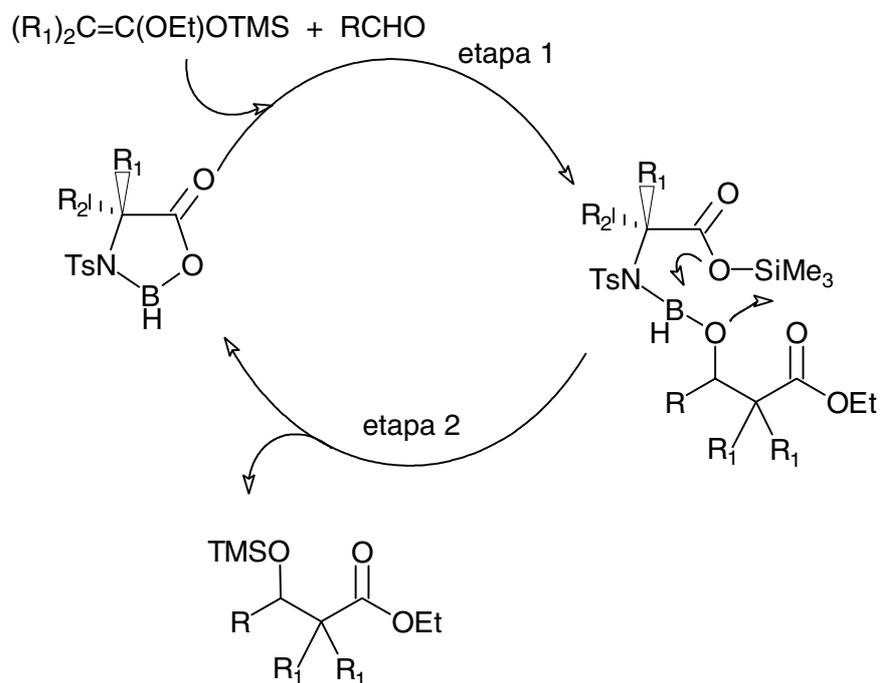
El catalizador de Kiyooka²⁹ y el de Masamune³⁰ sólo funcionan en la adición de acetales de cetena, mientras que el de Corey³¹ no funciona con éstos pero sí con enol éteres de cetonas. La diferencia más importante entre el catalizador de Masamune y el de Kiyooka es que el primero interviene catalíticamente pero el de Kiyooka, no. Esta diferencia se debe al estereocentro cuaternario del catalizador de Masamune. Cuando éste es cuaternario, el ángulo del enlace N–C–CO se comprime, acelerando así la

²⁹ Kiyooka, S-I.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276.

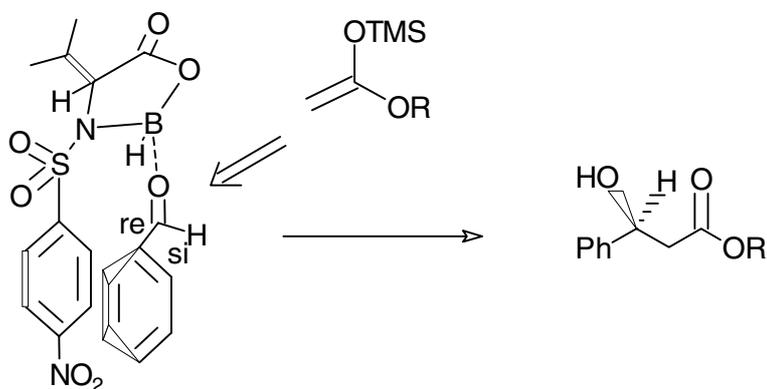
³⁰ Parmee, E.R.; Tempkin, O.; Masamune, S.; Abiko, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9365.

³¹ Corey, E.J.; Cywin, C.L.; Roper, T.D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907.

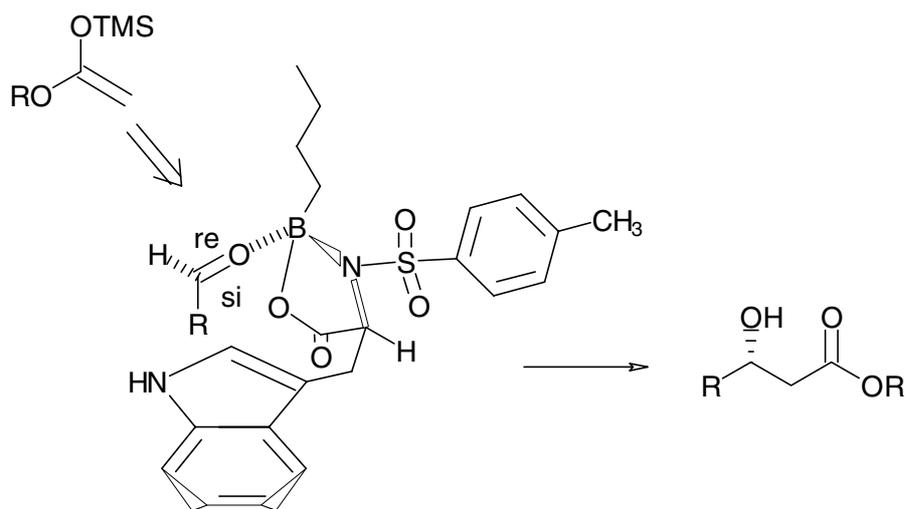
etapa lenta del proceso catalítico (la etapa 2) y la transferencia de silicio, de manera que el catalizador se recupera más eficazmente:



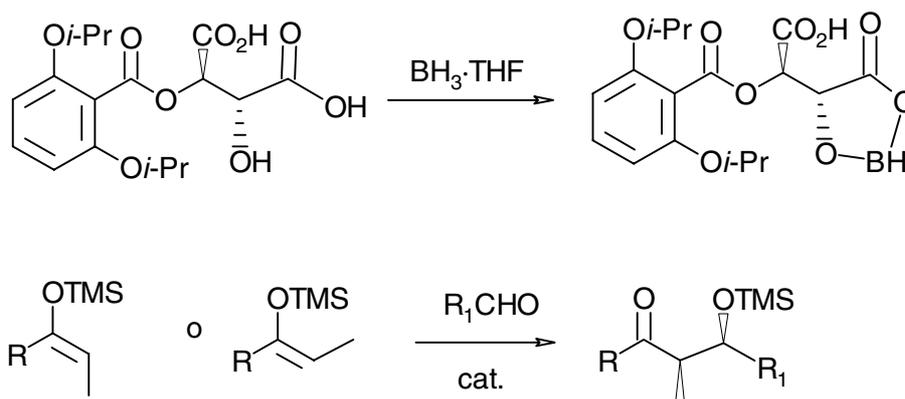
Kiyooka ha propuesto un mecanismo para explicar la selectividad diastereofacial de su catalizador cuando se emplean aldehidos aromáticos, basado en la interacción de apilamiento (π -stacking) que se produce en el estado de transición entre la nube π del anillo de sulfonamida y la nube π del aldehido aromático, y que, en consecuencia, bloquea la cara *Re*, permitiendo preferentemente el ataque nucleofílico a la cara *Si*.³²



Corey también ha propuesto un mecanismo para explicar la selectividad diastereofacial de su catalizador. En este caso, la interacción π -stacking del grupo carbonilo sitúa al grupo formilo por encima de la nube π del anillo indólico nitrogenado. Esta situación bloquea la cara *Si* del aldehído y, por tanto, el enol éter ataca la cara *Re*.



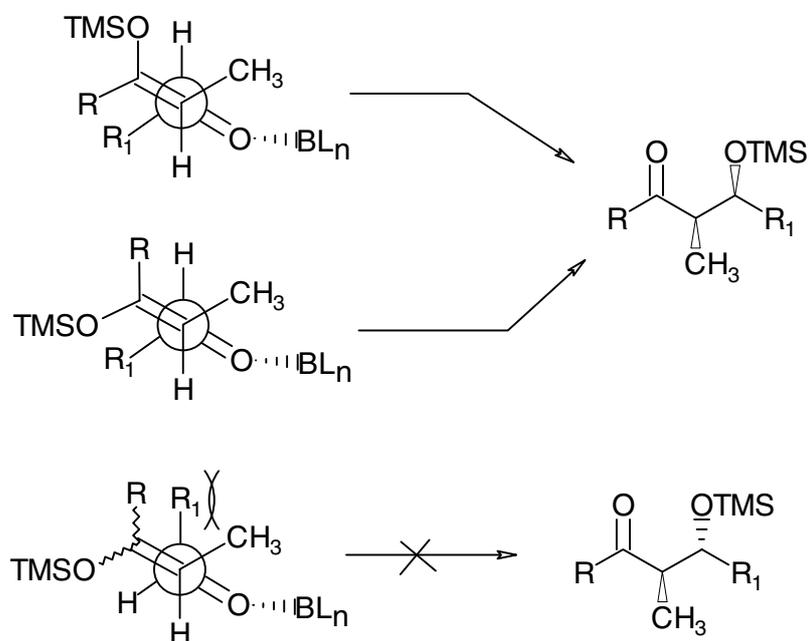
El complejo formado en la reacción de un *O*-acilderivado del ácido tartárico con BH_3 se ha empleado como catalizador en la adición aldólica entre silil enol éteres y aldehídos:



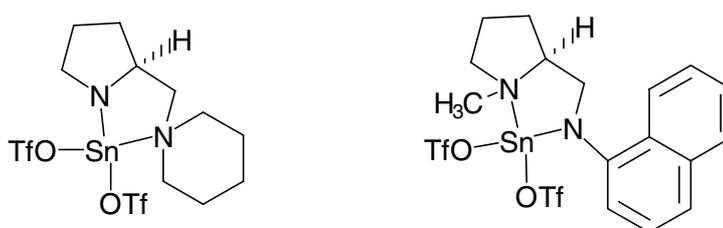
La estereoquímica relativa y absoluta de los productos es

³² Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Kume, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4927.

independiente de la geometría del silil enol éter, lo que se explica mediante un estado de transición abierto en el que la interacción dominante es la que se establece entre R_1 y CH_3 :



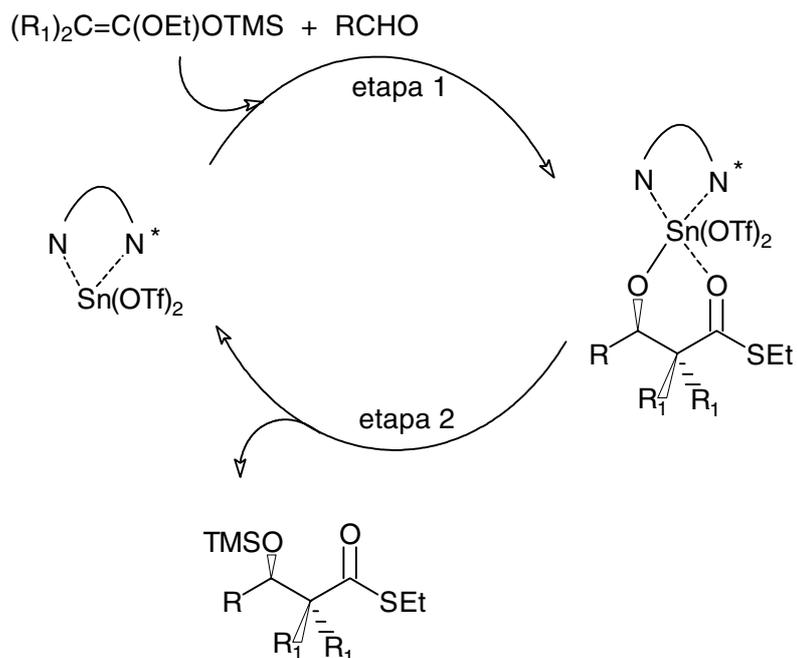
Kobayashi y Mukaiyama han desarrollado sistemas catalíticos basados en triflatos de estaño enlazados a diaminas quirales.³³



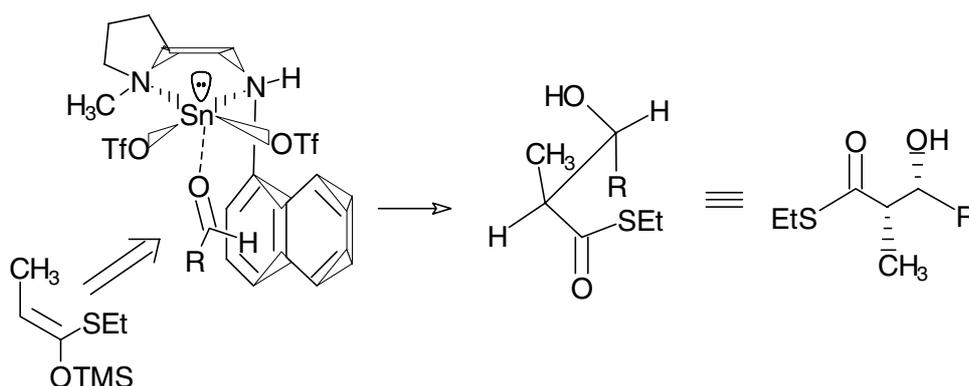
catalizadores de Kobayashi-Mukaiyama

La reacción catalítica se cree que funciona a través de un proceso en dos etapas como se muestra a continuación:

³³ Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247.

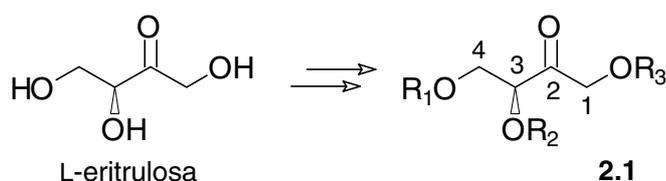


La enantioselectividad del proceso se explica mediante un estado de transición en el que se genera un sistema bicíclico rígido por coordinación de la diamina quiral con el triflato de estaño (II). Como el estaño (II) puede acomodar cinco ligandos, queda un orbital vacante que interacciona con el aldehído formando el complejo pentacoordinado que se muestra en la figura. La conformación de este complejo está controlada por las interacciones mutuas entre los grupos pirrolidino, naftilamino y trifluorometansulfonilo de forma que la cara *Re* del aldehído queda completamente apantallada. El silil enol éter ataca la cara *Si* mediante un estado de transición acíclico generando el aldol *sin* con excelentes excesos enantioméricos:



2 OBJETIVOS

Los derivados protegidos del monosacárido eritrusosa¹ con fórmula general **2.1** y quirones estructuralmente relacionados² pueden resultar de extrema utilidad en la síntesis estereoselectiva de diversos productos naturales quirales altamente funcionalizados, tales como carbohidratos y antibióticos de tipo macrólido o poliéter.

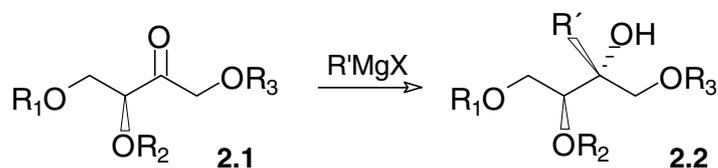


Nuestro grupo de investigación ha estudiado en tiempos recientes las adiciones de especies organometálicas al grupo carbonilo de moléculas de fórmula general **2.1**. Estos estudios han demostrado que se puede conseguir una elevada estereoselectividad en la adición de reactivos organometálicos a estos sustratos. Por ejemplo, si los hidroxilos en C₃ y C₄ están protegidos con grupos favorecedores de la quelación (R₁, R₂ = Bn) y R₃ está bloqueado estéricamente con un grupo voluminoso (R₃ = TPS, TIPS,

¹ a) Van der Eycken, E.; De Wilde, H.; Deprez, L.; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4759; b) Marco, J.L. *J. Chem. Res. (S)* **1988**, 276.

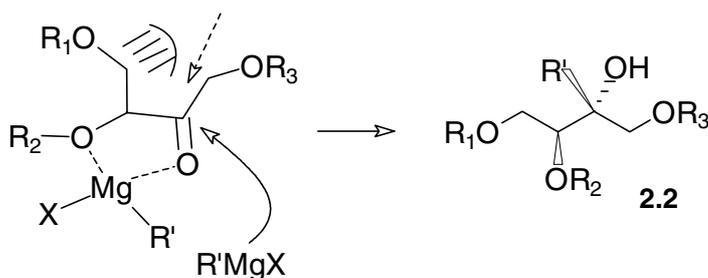
² Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T. *Tetrahedron* **1986**, 42, 447.

TBS, Tr), se consiguen adiciones altamente estereoselectivas de reactivos organometálicos de tipo Grignard obteniéndose, de forma prácticamente exclusiva, compuestos de estructura general **2.2**.³

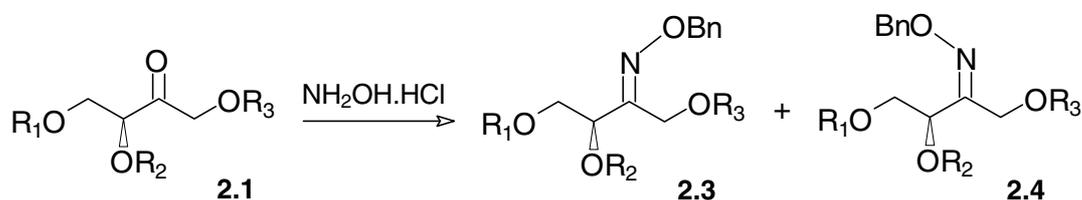


Los compuestos del tipo **2.2** son altamente interesantes, dado que muchos compuestos oxigenados naturales de aplicación farmacológica como, por ejemplo, los antibióticos del tipo macrólido, contienen a menudo uno o varios segmentos polihidroxílicos con restos de alcohol terciario, cuya síntesis estereoselectiva suele ofrecer notables dificultades.⁴

La formación del compuesto **2.2** se puede explicar mediante la participación de un estado de transición cíclico α -quelado de tipo Cram:



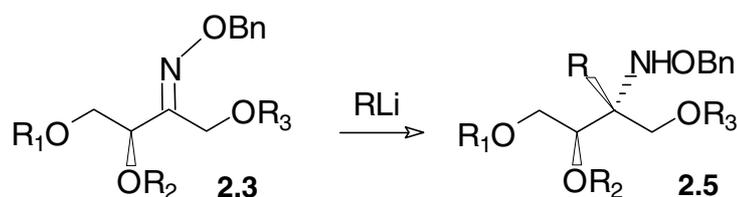
Estos estudios se ampliaron posteriormente sobre derivados nitrogenados de eritrosa obtenidos por reacción de derivados de **2.1** (R_1 , $R_2 = \text{CMe}_2$ o R_1 , $R_2 = \text{Bn}$; $R_3 = \text{TPS}$ o TBS) con $\text{NH}_2\text{OBn}\cdot\text{HCl}$. La reacción originó una mezcla de oximas E y Z (compuestos **2.3** y **2.4** respectivamente) separable fácilmente por cromatografía de columna.



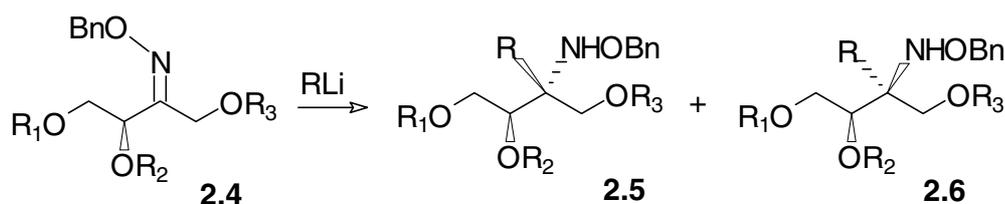
³ a) Carda, M.; González, F.; Rodríguez, S.; Marco, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1511; b) Carda, M.; González, F.; Rodríguez, S.; Marco, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1799.

⁴ Heathcock, C.H.; Pirrung, M.C.; Young, S.D.; Hagen, J.P.; Jarvi, E.T.; Badertscher, U.; Marki, H.P.; Montgomery, S.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8161.

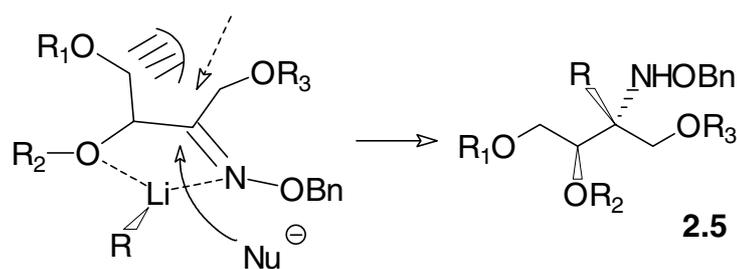
Estos sustratos nitrogenados presentan menor reactividad frente a nucleófilos que los derivados de eritrosa **2.1**. De entre los diferentes reactivos organometálicos ensayados sólo se consiguió la adición con reactivos organolíticos. La oxima **2.3** de configuración E se mostró altamente diastereoselectiva en la reacción con reactivos RLi (R= CH₃, Ph, Bn, *t*-Bu), proporcionando de forma casi exclusiva el diastereoisómero **2.5**:



La oxima Z, además de menos reactiva, era también menos estereoselectiva y dió lugar a mezcla de diastereoisómeros en los que predominaba el estereoisómero opuesto al de la oxima E:

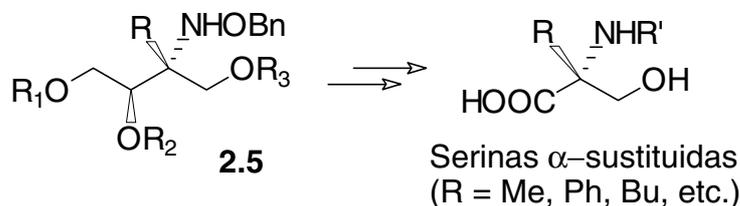


La formación del diastereoisómero **2.5** se puede explicar mediante la participación de un estado de transición de α -quelación tal y como se representa a continuación:

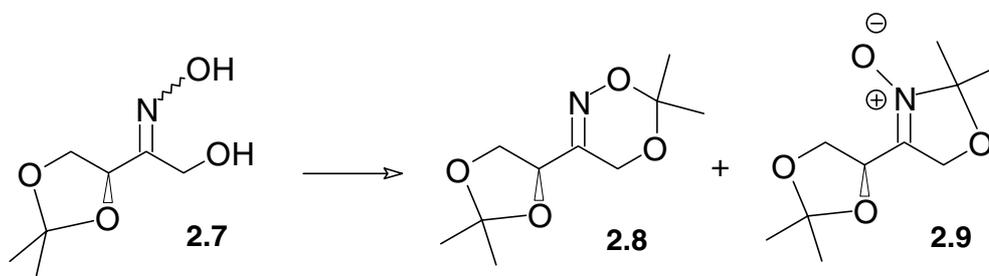


Al contrario que las oximas E, las oximas Z no pueden reaccionar a través de un estado de transición quelado, lo que explicaría su menor reactividad. Su reacción con RLi se efectuaría fundamentalmente a través de estados de transición abiertos de tipo Felkin-Anh, lo que explicaría los resultados observados.

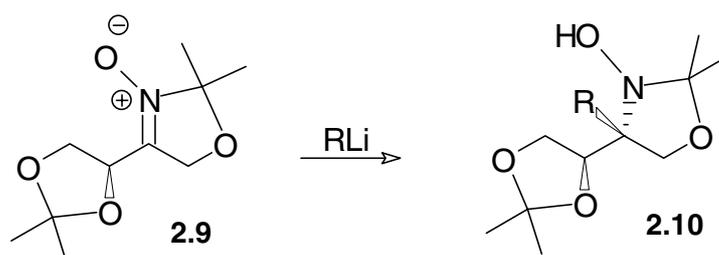
Los compuestos obtenidos en la adición de RLi (R= CH₃, Ph, Bn) a la oxima E (R₁, R₂ = CMe₂, R₃ = TPS) se pueden convertir en α-aminoácidos de tipo de los α,α-disustituidos (serinas en el ejemplo ilustrado).⁵



Se han obtenido asimismo otros derivados nitrogenados de eritrososa a partir de la oxima del acetónido de eritrososa **2.7** (mezcla E/Z) por reacción con acetona en presencia de un catalizador ácido. Esta reacción proporciona una mezcla del doble acetónido (dioxazina) **2.8** y la nitrona **2.9**.



De modo inesperado, el compuesto **2.8** se mostró inerte frente a reactivos organometálicos de tipo Grignard u organolíticos. Sin embargo, la nitrona **2.9** reacciona de forma estereoselectiva con algunos reactivos Grignard y organolíticos, dando lugar a compuestos de estructura **2.10**:⁶

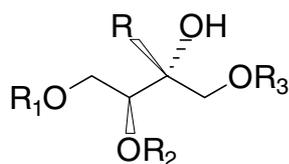


⁵ Marco, J. A.; Carda, M.; Murga, J.; Rodríguez, S.; Falomir, E.; Oliva, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1679.

⁶ Marco, J. A.; Carda, M.; Murga, J.; Portolés, R.; Falomir, E.; Lex, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3237.

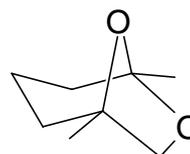
Objetivos del presente trabajo

Nuestro grupo de investigación ha demostrado con estos trabajos que la adición de organometálicos a derivados de la L-eritrosa permite la creación estereocontrolada de enlaces C-C. Algunos de estos productos de adición se han transformado en productos naturales con actividad biológica como, por ejemplo, la feromona frontalina, obtenida a partir del compuesto **2.2**.⁷ En tales procesos, la L-eritrosa actúa como una especie electrofílica quiral que reacciona de modo estereoselectivo frente a diversos tipos de nucleófilos.⁸



2.2

$R_1, R_2 = \text{Bn}$, $R = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{TPS}$



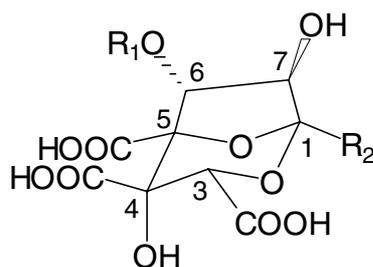
(-)-frontalina

En la línea de investigación iniciada con estos estudios se han buscado además otros objetivos sintéticos que pudieran ser accesibles mediante el empleo, como material de partida, de quirones derivados del carbohidrato eritrosa. Un ejemplo de este tipo de objetivos sintéticos lo constituyen los denominados ácidos zaragócicos, metabolitos fúngicos aislados de hongos encontrados en el río Jalón, en la provincia de Zaragoza, de donde les viene el nombre.⁹ Todos los ácidos zaragócicos poseen un núcleo bicíclico central de 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano y difieren entre sí en el resto alquílico unido a C-1 y el resto O-acilo de hidroxilo en C-6.

⁷ Marco, J.A.; Carda, M.; González, F.; Rodríguez, S.; Murga, J.; Falomir, E. *An. Quím.* **1995**, *91*, 103.

⁸ Para el empleo de la D-eritrosa como sintón electrofílico en la síntesis de la neocarzinostatina, antibiótico antitumoral, ver: Nakatani, K.; Arai, K.; Hirayama, N.; Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 633.

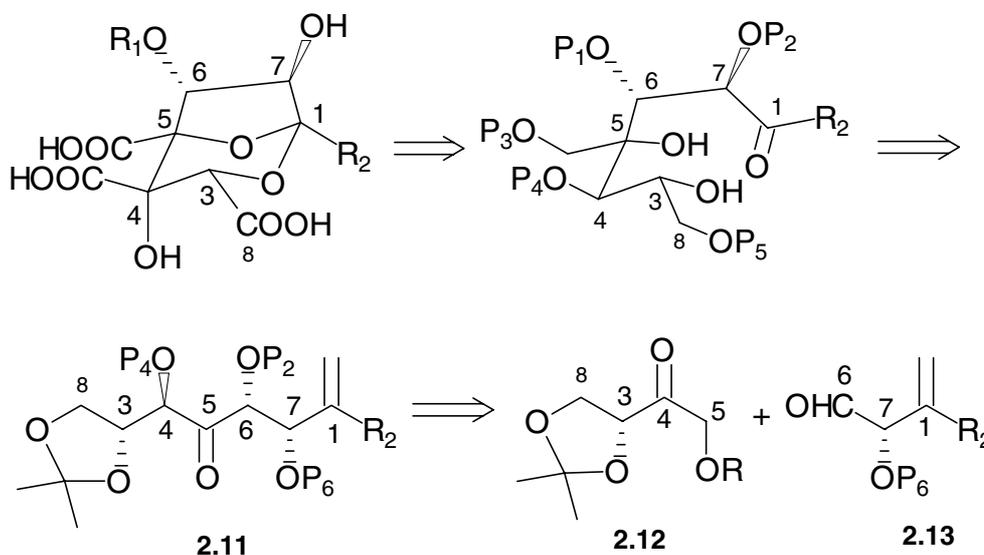
⁹ Para una revisión sobre aspectos químicos y biológicos de estos compuestos, ver: Nadin, A.; Nicolaou, K.C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1623-1656.



Núcleo central de la estructura
de los ácidos zaragólicos

Estos compuestos presentan una fuerte capacidad inhibidora del enzima escualeno sintasa. Este enzima está implicado en uno de los pasos clave de la biosíntesis de los triterpenos, entre los que se encuentran los esteroides y, entre ellos, el colesterol. La inhibición del enzima mencionado lleva, como consecuencia, la disminución de la tasa de colesterol, lo que convierte a los ácidos zaragólicos en productos de alto interés farmacológico.

A continuación se indica un posible análisis retrosintético para el núcleo bicíclico central de los ácidos zaragólicos:



El compuesto **2.11** se podría obtener mediante reacción entre la eritrososa protegida **2.12** y el aldehído quiral **2.13**. Esta reacción, que permitiría la creación del enlace C₅-C₆ del núcleo central de los ácidos zaragólicos, exige sin embargo que la eritrososa, a diferencia de las reacciones comentadas anteriormente, se comporte como una especie nucleofílica. Se trata, por tanto, de un proceso mecanísticamente complementario a los anteriormente comentados: la enolización de la

Por tanto, los objetivos que se han planteado desde el inicio de este trabajo han sido:

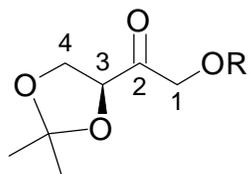
1º.- Estudiar la reactividad y estereoselectividad de enolatos metálicos de derivados de eritrosa en procesos de adición aldólica.

2º.- Estudiar la conversión de los aldoles resultantes del proceso en diferentes compuestos polihidroxílicos quirales.

3 ADICIONES ALDÓLICAS DE 2,3-O-ISOPROPILIDEN-1-O-SILILERITRULOSA Y 2,3-DI-O-BENCIL-1-O-SILILERITRULOSA

3.1 Introducción

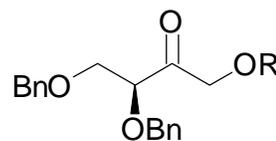
Los derivados de L-eritrosa **3.1** y **3.2** se pueden preparar fácilmente a partir del ácido L-ascórbico mediante una secuencia puesta a punto en nuestro laboratorio que se muestra en el esquema 3.1 de la página siguiente.



3.1a R=TPS

3.1b R=TBS

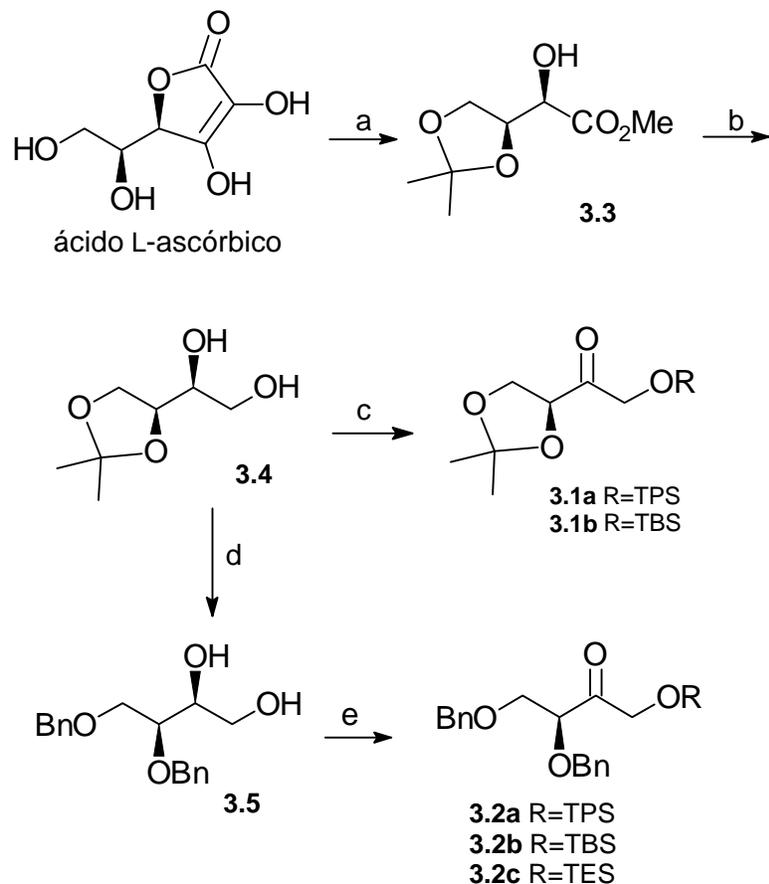
3.1c R=TES



3.2a R=TPS

3.2b R=TBS

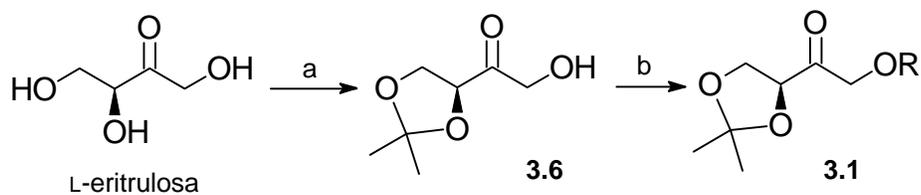
3.2c R=TES



Esquema 3.1

Reactivos y condiciones: a) i. 2,2-DMP, acetona, HCl, 1 h, temp. amb.; ii. H₂O₂, CaCO₃, H₂O, 45 min., temp. amb.; iii. Me₂SO₄, NaHCO₃, H₂O, 18 h, temp. amb.; b) LiAlH₄, THF, 18 h, temp. amb., 45 % global; c) i. TPSCI (R=TPS), TBSCI (R=TBS), Et₃N, DMAP cat., CH₂Cl₂, 18 h, temp. amb., 72%, 85% respectivamente; ii. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, 15 min., -60°C, Et₃N, 15 min., -60°C, 1h, temp. amb., 85%; d) i. NaH, THF, 30 min., temp. amb., BnBr, TBAI, THF, 70°C, 1.5 h; ii. MeOH acuoso, PPTS, 18 h, reflujo, 60% global; e) i. TPSCI (R=TPS), TBSCI (R=TBS), TESCI (R=TES), Et₃N, DMAP cat., CH₂Cl₂, 18 h, temp. amb., 70-80%; ii. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, 15 min., -60°C, Et₃N, 15 min., -60°C, 1h, temp. amb., 75-82%.

Además del ácido L-ascórbico, la propia L-eritrosa, que es comercialmente accesible, se puede convertir en dos pasos en los derivados de estructura general **3.1** (**3.1a-3.1c**) mediante acetalización seguida de sililación, tal y como se resume en el esquema 3.2.



Esquema 3.2

Reactivos y condiciones: a) acetona, ác. canfosulfónico, tamices 3Å, 12 h, temp. amb.; b) TPSCI (R=TPS), TBSCI (R=TBS), TESCI (R=TES), Et₃N, DMAP cat., CH₂Cl₂, 18 h, temp. amb., 74-85% global.

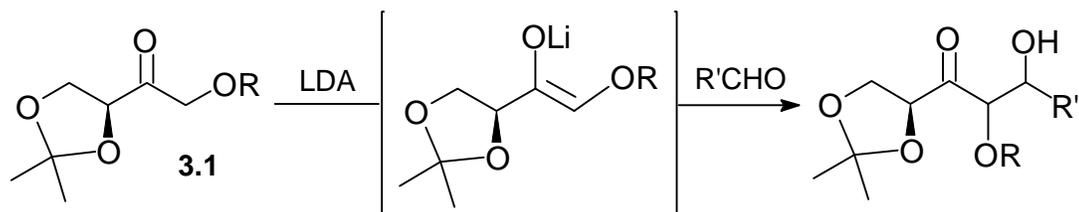
Con los sustratos de tipo **3.1** y **3.2**, obtenidos como se acaba de explicar, se inició un estudio sistemático a fin de evaluar la reactividad y estereoselectividad de éstos en el proceso de adición aldólica.

3.2 Estudio de la reacción de adición aldólica de las eritrolas de la serie 3.1

3.2.1 Enolatos de litio y potasio

La reacción de alquil etil cetonas con bases fuertes como la LDA genera estereoselectivamente los correspondientes enolatos líticos de configuración Z.¹ Estos enolatos participan en procesos de adición aldólica dando lugar preferentemente a aldoles de configuración relativa *sin*.

El esquema general para la adición aldólica de las cetonas **3.1** mediante el correspondiente enolato de litio se describe a continuación:



La cetona **3.1a** se trató con LDA en THF a -78°C y a continuación se añadió benzaldehído a la mezcla de reacción. En estas condiciones se observó únicamente la descomposición de la mezcla de reacción. De igual

¹ Heathcock, C.H.; Buse, C.T.; Kleschick, W.A.; Pirrung, M.C.; Sohn, J.E.; Lange, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066.

modo se comportó la cetona **3.1b** (ver entradas 1 y 3 de la tabla 3.1).

Las reacciones en presencia de aditivos como TMEDA o LiCl (entradas 2 y 4, tabla 3.1) condujeron también a la descomposición del material de partida como único resultado observado.

Tabla 3.1 Ensayos de adiciones aldólicas de **3.1a** y **3.1b** en THF a -78°C

Entrada	Cetona	Base	Aldehído	Resultado
1	3.1a	LDA	PhCHO	Desc.
2	3.1a	LDA-TMEDA	PhCHO	Desc.
3	3.1b	LDA	PhCHO	Desc.
4	3.1b	LDA-LiCl	<i>i</i> -PrCHO	Desc.

El fallo de la reacción de adición aldólica podría deberse bien a la incapacidad intrínseca de los sustratos **3.1a** y **3.1b** para formar los correspondientes enolatos de litio, bien a la inestabilidad de éstos últimos o de las propias cetonas de partida en medio básico. Con el objetivo de aclarar este punto se llevaron a cabo una serie de experimentos tendentes a la captura del posible enolato de litio con electrófilos tales como trimetilclorosilano (TMSCl) o yoduro de metilo (MeI). El sustrato elegido fue **3.1a** y los ensayos efectuados se resumen en la tabla 3.2. De nuevo, y en todos los casos estudiados, se observó únicamente la descomposición de la mezcla de reacción. Las reacciones se llevaron a cabo en THF a -78°C . Por ejemplo, la reacción de **3.1a** con LDA seguida de adición de TMSCl o con LDA y LDA-HMPA, seguido de adición de MeI, provocó la descomposición de la mezcla de reacción (entradas 1-3). El empleo de otras bases como LiHMDS o KHMDS y MeI como especie electrofílica también llevó a la descomposición de la mezcla de reacción (entradas 4-5).

Tabla 3.2 Ensayos de enolización de **3.1a** efectuados en THF y a -78°C

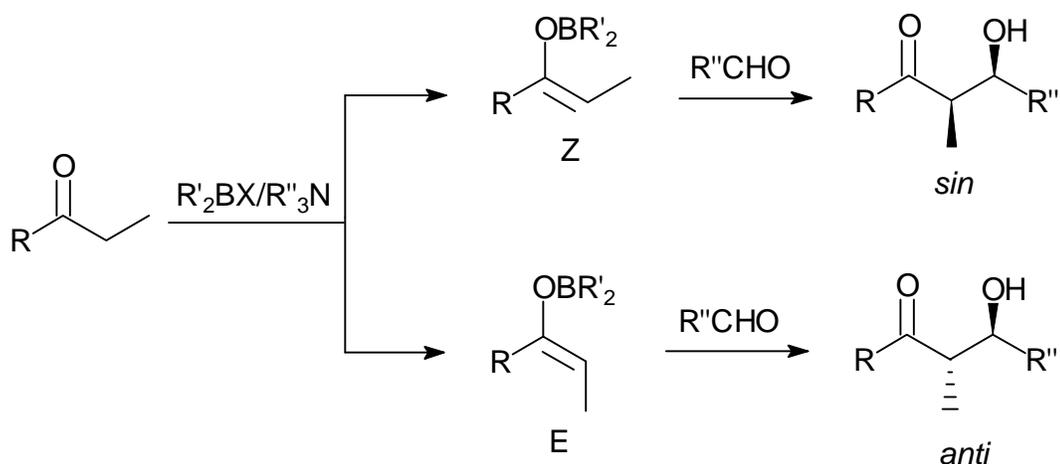
Entrada	Base	Electrófilo	Resultado
1	LDA	TMSCl	Desc.
2	LDA	MeI	Desc.
3	LDA-HMPA	MeI	Desc.
4	LiHMDS-HMPA	MeI	Desc.
5	KHMDS	MeI	Desc.

3.2.2 Enolatos de boro

Para la generación de enolatos de boro se emplearon los tres reactivos siguientes: di-*n*-butilboril triflato, Bu₂BOTf, clordiciclohexilborano (*c*-C₆H₁₁)₂BCl y *n*-butildicloroborano, BuBCl₂.

El Bu₂BOTf y, en general los reactivos de boro de fórmula R₂BX que contienen un grupo R poco voluminoso y un grupo saliente muy eficaz (X = triflato), reaccionan generalmente con cetonas en presencia de bases como Et₃N o DIPEA, generando enolatos de boro de configuración Z.² El diciclohexilcloroborano y, en general, los reactivos de boro de fórmula R₂BX que contienen grupos R muy voluminosos y grupos salientes algo menos reactivos (X = halógeno), enolizan cetonas en presencia de Et₃N o DIPEA formando los correspondientes enolatos de boro de configuración E.^{3,4,5}

La condensación de enolatos de boro de configuración Z con aldehidos lleva a aldoles de configuración relativa *sin*, mientras que los enolatos de boro de configuración E participan en el proceso de adición aldólica generando mayoritariamente el aldol de configuración relativa *anti*:



Por otra parte, los reactivos de boro de fórmula general RBX₂, tales como BuBCl₂, participan en el proceso de adición aldólica proporcionando mayoritariamente el aldol de configuración relativa *sin*.⁶

² Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Vogel, E.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099.

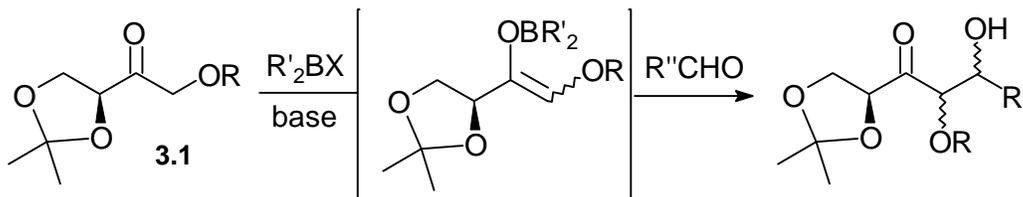
³ Brown, H.C.; Dahr, R.K.; Bakshi, R.K.; Pandiarajan, P.K.; Singaram, B.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3441.

⁴ Brown, H.C.; Dhar, R.K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2716.

⁵ Goodman, J.M.; Paterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 47, 7223.

⁶ Ramachandran, V.P.; Xu, W.; Brown, H.C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 762.

A continuación se muestra el proceso general de adición aldólica de los sustratos **3.1** cuando se emplean reactivos de boro:



En primer lugar se procedió a estudiar la adición aldólica de las cetonas **3.1** mediante la enolización con el sistema Bu_2BOTf /base. La etapa de enolización se efectuó mediante la adición de una disolución de la correspondiente cetona en diclorometano a una disolución de Bu_2BOTf en el mismo disolvente a $-78^\circ C$. Luego se añadió la base, Et_3N o $DIPEA$, a la misma temperatura, posteriormente el aldehído también a $-78^\circ C$ y la mezcla de reacción se agitó finalmente algún tiempo a una temperatura entre -40 y $0^\circ C$ (ver parte experimental para mayores detalles). Luego, tras el tratamiento oxidativo usual ($H_2O_2/MeOH$) y cromatografía preliminar en gel de sílice, se aisló el producto aldólico. La separación cromatográfica preliminar tiene por objeto eliminar una serie de impurezas secundarias generadas durante el proceso (ciclohexanol, subproductos que contienen boro, etc.) pero no produce separación de aldóles estereoisoméricos.

La tabla 3.3 muestra los resultados obtenidos en las reacciones de adición aldólica de las cetonas **3.1** empleando Bu_2BOTf como reactivo de enolización.

Tabla 3.3 Ensayos de adición aldólica de las cetonas **3.1** con Bu_2BOTf

Entrada	Sustrato	Aldehído	Proporc. diast.	Rend.
1	3.1a	<i>i</i> -PrCHO	---	No reac.
2	3.1a	PhCHO	---	No reac.
3	3.1b	<i>i</i> -PrCHO	---	No reac.
4	3.1b	PhCHO	---	No reac.
5	3.1c	PhCHO	---	No reac.

Como se deduce de la tabla 3.3, no se pudo obtener en ningún caso el producto de adición aldólica. En todos los casos ensayados se recuperó la cetona de partida.

Después de estos decepcionantes resultados pasamos a investigar adiciones aldólicas empleando dicitohexilcloroborano y Et₃N como reactivos en el proceso de enolización. La enolización y aldolización subsiguiente se llevaron a cabo en condiciones similares a las expuestas antes para el di-*n*-butilboril triflato, como también lo fueron las condiciones de trabajo de la mezcla de reacción y separación posterior (ver parte experimental para más detalles).

Operando bajo las condiciones indicadas, la cetona **3.1a** no reaccionó ni con PhCHO ni con *i*-PrCHO. Sin embargo, la cetona **3.1b** proporcionó un único producto (detección por RMN de alto campo) en la adición al propionaldehído, isobutiraldehído, metacroleína, benzaldehído, *p*-clorobenzaldehído y *p*-nitrobenzaldehído (entradas 3-9 de la tabla 3.4). Por contra, se mostró inerte en la reacción con pivalaldehído (entrada 5). De igual modo, la cetona **3.1c** participó también en el proceso de adición aldólica con dicitohexilcloroborano, originando asimismo un único producto de adición (entradas 10-13).

La aparente incapacidad de la cetona **3.1a** para participar en la condensación aldólica en las condiciones experimentales descritas se podría deber al mayor impedimento estérico que presenta este sustrato. Las condiciones de reacción se modificaron entonces duplicando el tiempo de enolización hasta 2 horas a 0°C. Operando de este modo se pudo conseguir finalmente la adición aldólica. La mezcla de reacción mostraba fundamentalmente la presencia de un único diastereoisómero (entradas 1 y 2 de la tabla 3.4).*

* En lo que sigue de esta Memoria, incluyendo la parte experimental, se nombran los aldoles del modo general **x.y.z**, donde **x.y** es la tabla donde aparecen mencionados *inicialmente* y **z** el número de entrada que les corresponde.

Tabla 3.4 Adiciones aldólicas de las cetonas **3.1** con $(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{BCl}$

Entrada	Sustrato	Aldehido	Proporc. diast.	Rend.
1	3.1a	<i>i</i> -PrCHO	> 95:5	85%
2	3.1a	PhCHO	> 95:5	78%
3	3.1b	EtCHO	> 95:5	87%
4	3.1b	<i>i</i> -PrCHO	> 95:5	86%
5	3.1b	<i>t</i> -BuCHO	---	No reac.
6	3.1b	PhCHO	> 95:5	83%
7	3.1b	<i>p</i> -Cl(C ₆ H ₄)CHO	> 95:5	86%
8	3.1b	<i>p</i> -NO ₂ (C ₆ H ₄)CHO	> 95:5	89%
9	3.1b	CH ₂ =C(CH ₃)CHO	> 95:5	85%
10	3.1c	EtCHO	> 95:5	85%
11	3.1c	<i>i</i> -PrCHO	> 95:5	77%
12	3.1c	PhCHO	> 95:5	80%
13	3.1c	<i>p</i> -Cl(C ₆ H ₄)CHO	> 95:5	87%

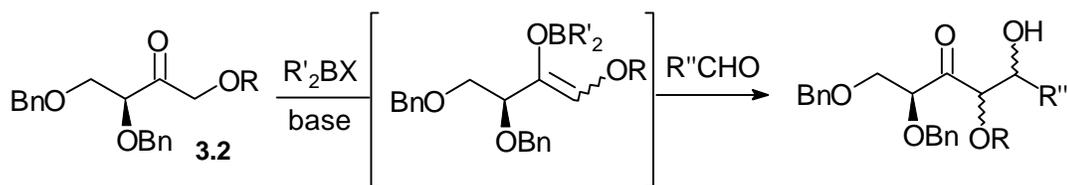
Por último, se ensayó el proceso de adición aldólica empleando BuBCl₂, nuevamente en condiciones similares en términos generales, a las empleadas en los otros reactivos de boro. Sorprendentemente, los sustratos se mostraron totalmente inertes bajo estas condiciones de reacción, aislándose únicamente los sustratos de partida (tabla 3.5).

Tabla 3.5 Ensayos de adiciones aldólicas de las cetonas **3.1** con BuBCl₂

Entrada	Sustrato	Aldehido	Proporc. diast.	Rend.
1	3.1a	<i>i</i> -PrCHO	---	No reac.
2	3.1a	PhCHO	---	No reac.
3	3.1b	<i>i</i> -PrCHO	---	No reac.
4	3.1b	PhCHO	---	No reac.
5	3.1c	PhCHO	---	No reac.

3.3 Adiciones aldólicas de las eritrosas dibenciladas 3.2

Debido a la descomposición observada en la enolización de las cetonas **3.1** con LDA, se pasó directamente a ensayar la enolización de las cetonas dibenciladas con los reactivos de boro. El proceso de adición aldólica se representa a continuación:



En primer lugar se procedió a estudiar las adiciones aldólicas de estos sustratos dibencilados utilizando el Bu_2BOTf como reactivo para la enolización. El proceso experimental fue idéntico al empleado sobre las cetonas **3.1**. Al igual que en dichos sustratos, las cetonas **3.2** se mostraron inertes en el proceso de adición aldólica (ver tabla 3.6).

Tabla 3.6 Ensayos de adición aldólica de las cetonas **3.2** con Bu_2BOTf

Entrada	Sustrato	Aldehido	Proporc. diast.	Rend.
1	3.2b	<i>i</i> -PrCHO	---	No reac.
2	3.2b	PhCHO	---	No reac.
3	3.2c	<i>i</i> -PrCHO	---	No reac.
4	3.2c	PhCHO	---	No reac.

A continuación, se estudiaron las adiciones aldólicas de los sustratos dibencilados **3.2** empleando diciclohexilcloroborano y Et_3N como reactivos para la enolización. El procedimiento experimental fue el mismo que se aplicó en el caso de los sustratos **3.1**. Al igual que en éstos, la cetona dibencilada **3.2a**, con el voluminoso grupo *t*-butildifenilsililo, participó en el proceso de adición aldólica sólo cuando la enolización se llevó a cabo durante 2 horas a $0^\circ C$ (entradas 1-2, tabla 3.7), proporcionando entonces únicamente un diastereoisómero. Las cetonas **3.2b** y **3.2c** se hicieron reaccionar según las condiciones experimentales descritas en el apartado anterior para sus análogos con acetónido. Estas cetonas dibenciladas proporcionaron también un único diastereoisómero en la adición a los dos aldehidos “patrón” isobutiraldehído y benzaldehído. En el caso del sustrato

3.2b, las adiciones aldólicas se ensayaron también con otros aldehidos alifáticos y aromáticos (entradas 3-7). El pivaldehido fue el único aldehido de entre los ensayados que no reaccionó (entrada 8). La cetona **3.2c** reaccionó con el isobutiraldehido y con el benzaldehido proporcionando también un único diastereoisómero (entradas 9 y 10).

Tabla 3.7 Adiciones aldólicas de las cetonas **3.2** con $(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{BCl}$

Entrada	Sustrato	Aldehido	Proporc. diast.	Rend.
1	3.2a	<i>i</i> -PrCHO	> 95:5	80%
2	3.2a	PhCHO	> 95:5	82%
3	3.2b	EtCHO	> 95:5	87%
4	3.2b	<i>i</i> -PrCHO	> 95:5	86%
5	3.2b	PhCHO	> 95:5	83%
6	3.2b	<i>p</i> -Cl(C ₆ H ₄)CHO	> 95:5	86%
7	3.2b	<i>p</i> -NO ₂ (C ₆ H ₄)CHO	> 95:5	89%
8	3.2b	<i>t</i> -BuCHO	---	---
9	3.2c	<i>i</i> -PrCHO	> 95:5	77%
10	3.2c	PhCHO	> 95:5	80%

Por último, se intentó la adición aldólica de las cetonas **3.2** empleando BuBCl₂. El método experimental es idéntico al que se ha explicado en el caso de los sustratos **3.1** y, al igual que en estos compuestos, tampoco hubo reacción con isopropionaldehido ni con benzaldehido (ver tabla 3.8).

Tabla 3.8 Intentos de adición aldólica de las cetonas **3.2** con BuBCl₂

Entrada	Sustrato	Aldehido	Diast.	Rend.
1	3.2b	<i>i</i> -PrCHO	---	No reac.
2	3.2b	PhCHO	---	No reac.
3	3.2c	<i>i</i> -PrCHO	---	No reac.
4	3.2c	PhCHO	---	No reac.

3.3.1 Enolatos de estaño y titanio

Además de los enolatos de litio y boro, se ensayaron también adiciones aldólicas utilizando enolatos de estaño y titanio. Para este fin se emplearon como reactivos de enolización SnCl_4 ⁷, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ⁸ y TiCl_4 ⁹.

Las reacciones se llevaron a cabo añadiendo uno de los reactivos anteriores a una disolución de la cetona en diclorometano a -78°C , agitando un tiempo a dicha temperatura y añadiendo luego DIPEA como base. Tras agitar a la misma temperatura, se añadió el aldehído disuelto en diclorometano (véase parte experimental para más detalles).

Las eritruosas **3.1** se descompusieron cuando la adición se intentó con cualquiera de los tres reactivos mencionados. Lo mismo ocurrió con las eritruosas **3.2** en presencia de TiCl_4 o $\text{Sn}(\text{OTf})_2$. En contraste con esto, estas últimas cetonas sí reaccionaron en el proceso de adición aldólica con SnCl_4 y DIPEA en diclorometano a -78°C .

Tabla 3.9 Ensayos de adición aldólica de la eritruosa **3.2b** con SnCl_4

Entrada	Aldehído	Proporc. diast.	Rend.
1	<i>i</i> -PrCHO	> 95:5	80%
2	PhCHO	> 95:5	82%

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los aldoles obtenidos por este procedimiento resultaron ser idénticos a los generados utilizando el dicitclohexilcloroborano (Tabla 3.7). En consecuencia, podemos afirmar que todos estos aldoles presentan la misma configuración relativa y absoluta.

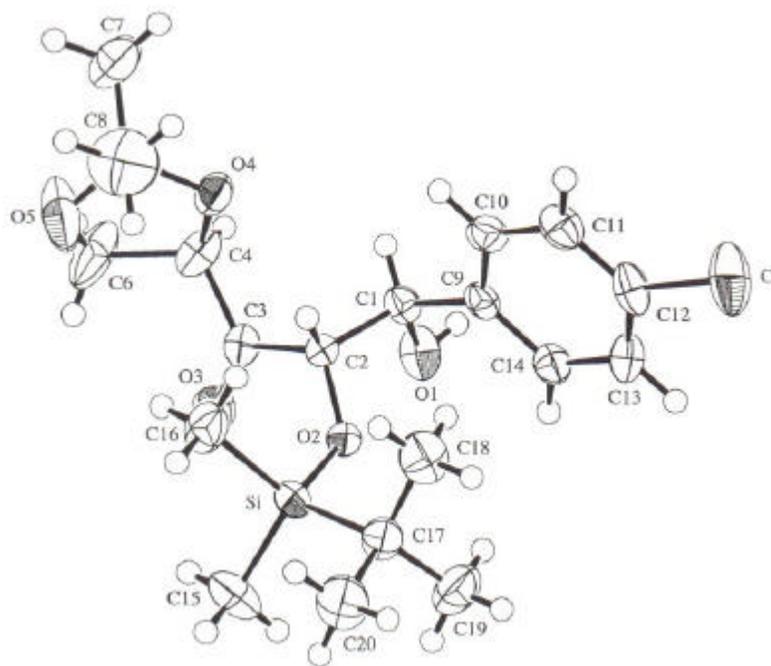
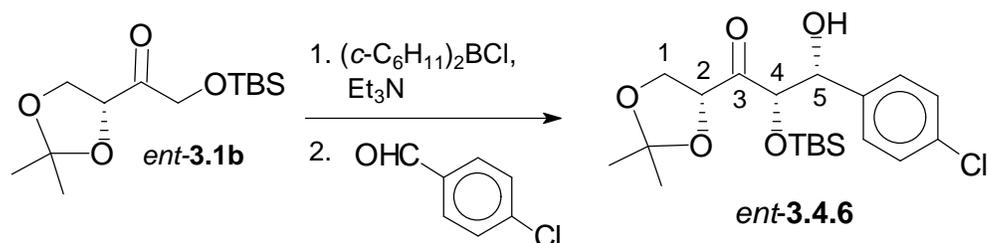
⁷ Rossi, T.; Marchioro, C.; Paio, A.; Thomas, R.J.; Zarantonello, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1653.

⁸ Mukaiyama, T. *Aldrichimica Acta* **1996**, *29*, 59.

⁹ Evans, D.A.; Clark, J.S.; Metternich, R.; Novack, V.J.; Sheppard, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866.

3.4 Determinación de la configuración absoluta de los aldoles obtenidos a partir de las eritruosas 3.1

Los aldoles obtenidos en los procesos anteriores eran todos de consistencia aceitosa, con excepción de los obtenidos en la adición de la eritruosa **3.1b** al *p*-clorobenzaldehído y al *p*-nitrobenzaldehído, que eran sólidos cristalinos (ver entradas 7 y 8, tabla 3.4). Al principio de nuestros estudios sobre la adición aldólica llevamos a cabo una serie de reacciones empleando también como material de partida derivados de D-eritruosa. La adición del enolato derivado de la cetona *ent*-**3.1b** al *p*-clorobenzaldehído proporcionó un aldol cristalino (*ent*-**3.4.6**) que se pudo analizar por difracción de rayos X. Su estructura se representa a continuación y exhibe una configuración relativa 2,4-*sin*/4,5-*sin* entre los tres estereocentros:



Representación ORTEP del aldol cristalino *ent*-**3.4.6**

Los aldoles obtenidos en la reacción entre los acetónidos de eritrosa y aldehidos aromáticos presentaban una gran similitud en las constantes de acoplamiento y desplazamientos químicos en sus espectros de RMN tanto de ^1H como de ^{13}C . En la entrada 1 de la tabla 3.9 se indican los desplazamientos químicos (en ppm) y constantes de acoplamiento (en Hz) de los hidrógenos H_4 y H_5 , así como los desplazamientos químicos (en ppm) de los carbonos C_4 y C_5 , del aldol *sin-sin* **3.4.6**, la estructura de cuyo enantiómero *ent-3.4.6* se estableció mediante análisis por difracción de rayos X (ambos enantiómeros exhiben lógicamente idénticos espectros de RMN). Los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento del resto de aldoles obtenidos en la adición a aldehidos aromáticos se resumen, a modo de comparación, en las entradas 2-6 de la misma tabla:

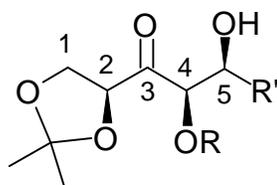
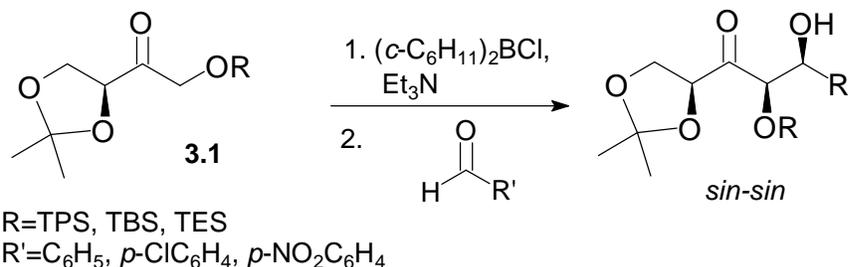


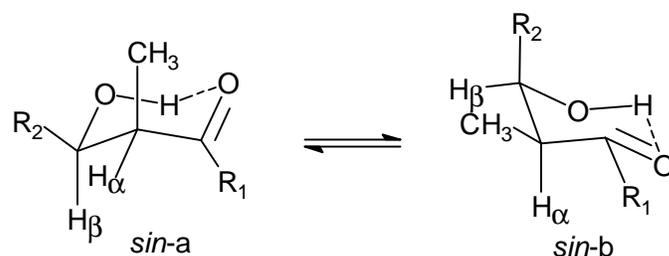
Tabla 3.9 Datos de RMN de aldoles procedentes de aldehidos aromáticos

Entr.	R	R'	$\delta(\text{H}_5)$	$\delta(\text{H}_4)$	$J_{4,5}$ (Hz)	$\delta(\text{C}_4)$	$\delta(\text{C}_5)$
1	TBS	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	5.27	4.83	1.9	80.0	72.2
2	TBS	Ph	5.31	4.87	1.6	80.3	72.7
3	TBS	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	5.40	4.91	1.6	79.2	72.7
4	TPS	Ph	5.37	5.04	1.6	80.3	72.3
5	TES	Ph	5.26	4.89	1.9	79.9	72.9
6	TES	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	5.22	4.84	1.9	79.6	72.2

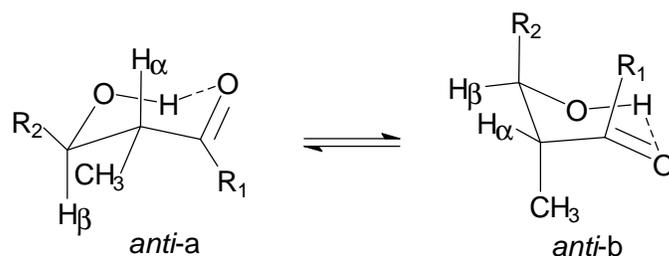
La similitud entre los espectros de estos aldoles indicaba que sus estructuras debían pertenecer todas a la misma serie configuracional. Por analogía con la estructura determinada por difracción de rayos X se asignó una configuración *sin-sin* (2,4-*sin*/4,5-*sin*) para todos estos aldoles:



Es un hecho a destacar la pequeña constante de acoplamiento entre los hidrógenos H_4 y H_5 en los aldoles anteriores. Esta constante de acoplamiento se puede explicar admitiendo que estos aldoles se encuentran en disolución en su forma cíclica enlazada mediante puente de hidrógeno intramolecular. Heathcock emitió la hipótesis de que un aldol (compuesto β -hidroxicarbonílico) de configuración *sin* exhibe un puente de hidrógeno intramolecular que da lugar a la aparición de dos conformaciones de silla, ilustradas a continuación:¹⁰



Para un aldol *anti* las dos conformaciones cíclicas que resultarían serían las siguientes:



El aldol *sin* presenta una relación *gauche* en los dos confórmeros *sin-a* y *sin-b* y, por tanto, la constante de acoplamiento es casi siempre pequeña ($J_{H\alpha-\beta} = 0-4$ Hz). Para el aldol *anti*, el equilibrio conformacional favorece al confórmero *anti-a*, en el cual los protones presentan una relación *trans-diaxial* y, en consecuencia, la constante de acoplamiento es generalmente alta ($J_{H\alpha-\beta} = 7-12$ Hz).

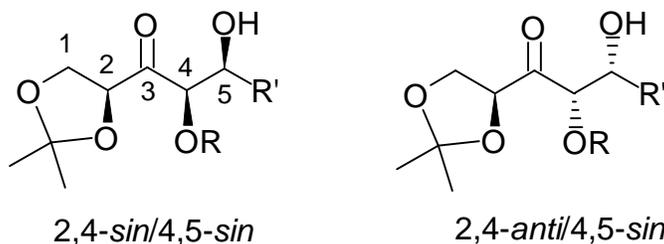
¹⁰ Draanen, N.A.V.; Arseniyades, S.; Crimmins, M.T.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1981**, *56*, 2499.

La tabla 3.10 resume las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos de la parte aldólica (H₄ y H₅) de los aldoles obtenidos en la reacción de adición entre los acetónidos de eritrososa y aldehidos alifáticos.

Tabla 3.10 Datos de RMN de aldoles procedentes de aldehidos alifáticos

Entrada	R	R'	J _{4,5} (Hz)
1	TPS	<i>i</i> -Pr	~ 0
2	TBS	Et	1.9
3	TBS	<i>i</i> -Pr	1.4
4	TBS	CH ₂ =C(CH ₃)	1.9
5	TES	Et	2.2
6	TES	<i>i</i> -Pr	1.4

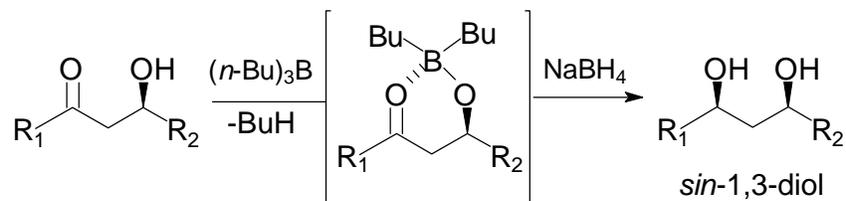
Las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos H₄ y H₅ son en todos los casos pequeñas, lo que sugería una configuración relativa *sin* entre los estereocentros C₄/C₅ en estos aldoles, como en el caso de los aldehidos aromáticos.



Al tratarse ahora de aldehidos alifáticos, cabría la posibilidad que el curso estérico global de la aldolización hubiese sido distinto al de los aromáticos y, aún admitiendo que se diese todavía la configuración relativa 4,5-*sin*, la configuración relativa 2,4 fuese *anti* (véase esquema anterior). Con el fin de determinar la configuración absoluta de los aldoles alifáticos, y dado que su no cristalinidad impedía la realización de medidas de difracción de rayos X, decidimos llevar a cabo una transformación de los mismos en compuestos cíclicos rígidos que contuviesen en su estructura el estereocentro inicial C₂, de configuración absoluta conocida (*S*), y el nuevo estereocentro C₄, creado durante la

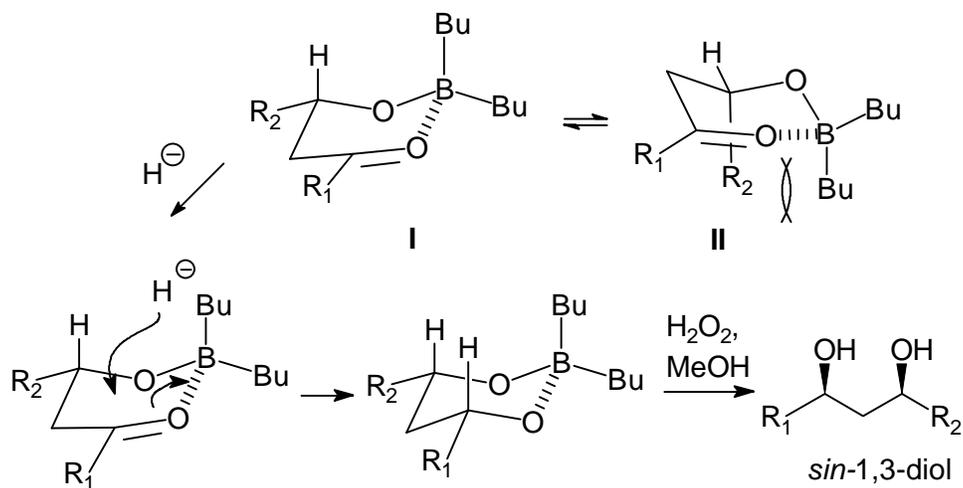
aldolización. De esta forma, la medida de constantes de acoplamiento y efectos N.O.E. podría permitir conocer la configuración relativa de dichos estereocentros y, en consecuencia, la configuración absoluta de estas moléculas.

Para evitar la epimerización de los estereocentros C₂ o C₄, contiguos al grupo carbonilo, a lo largo de la correlación química, decidimos efectuar, en primer lugar, la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo. Uno de los métodos más empleados para la reducción estereocontrolada de grupos carbonilo en aldoles emplea un hidruro metálico tal como LiAlH₄, L-selectride, diborano o NaBH₄ en presencia de un trialquilborano, generalmente tributil o triisobutilborano. La misión de éste último es formar un quelato rígido de seis eslabones entre el átomo de boro y los dos oxígenos del compuesto β-hidroxicarbonílico que, a continuación, es atacado estereoselectivamente por el donador de hidruro, proporcionando de este modo un sistema de *sin*-1,3-diol.¹¹ De entre los reductores empleados, el borohidruro sódico suele ser el que da los mejores resultados en términos de estereoselectividad:

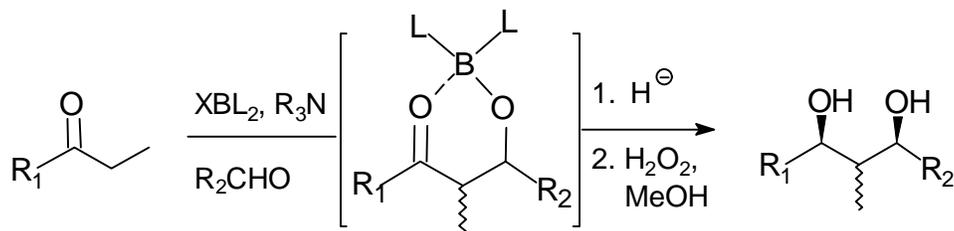


La selectividad de este proceso se explica del siguiente modo: el quelato cíclico de seis eslabones puede adquirir dos conformaciones de semisilla diferentes representadas por I y II. La conformación II presenta una importante interacción de tipo 1,3-diaxial entre los sustituyentes R₂ y uno de los ligandos del boro por lo que el quelato tiende a adoptar la conformación I. A continuación, el ataque axial del hidruro metálico al carbono carbonílico por la cara más accesible de éste explica la formación estereoselectiva del sistema de *sin*-1,3-diol:

¹¹ Narasaka, K.; Pai, F-C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233.



Este método para la obtención estereoselectiva de sistemas de *syn*-1,3-diol se puede llevar a cabo de forma secuencial sin aislamiento de intermedios (“*one-pot procedure*”). Si el compuesto β -hidroxicarbonílico se obtiene mediante un proceso aldólico con la participación de un enolato de boro, la reacción aldólica genera un alcoxiborano quelado que se puede reducir *in situ* si se adiciona a ésta el correspondiente hidruro metálico:

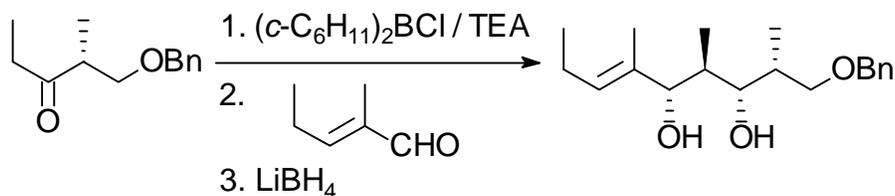


Esta variante del método ha sido aplicada por el grupo de I. Paterson para la obtención de sistemas de *syn*-1,3-diol.¹² El alcoxiborano cíclico que se genera en reacciones aldólicas promovidas por diciclohexilcloroborano se reduce de modo altamente estereoselectivo si se añade LiBH_4 a la mezcla de reacción, antes del procesado oxidativo de la misma.

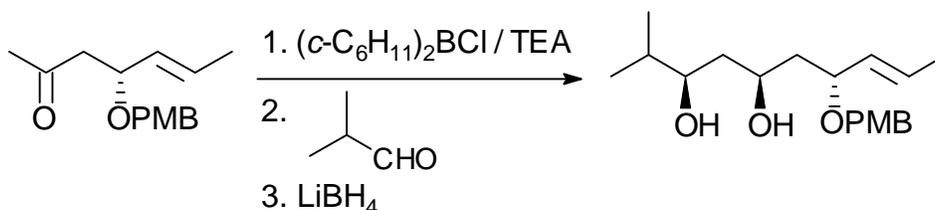
A continuación se muestran algunos ejemplos de aplicación práctica de esta metodología:

¹² Paterson, I.; Wren, S.P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1993**, 1790.

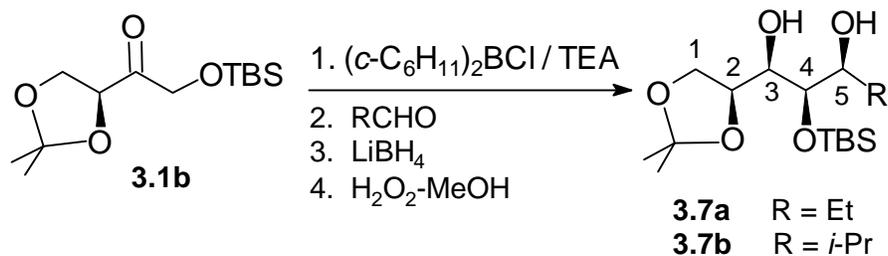
a) Ref. 13



b) Ref 14:



Este procedimiento para la obtención de sistemas de *syn*-1,3-diol se aplicó a los aldoles generados a partir de la eritrosa **3.1b**. Para ello, la cetona **3.1b** se enolizó con diciclohexilcloroborano en presencia de Et_3N , y el correspondiente enolato de boro se hizo reaccionar con propanal o con isobutiraldehído. Luego se añadió LiBH_4 a -78°C y después de 2 h a esa temperatura la mezcla de reacción se sometió al procesado oxidativo usual. Tras la correspondiente purificación cromatográfica se obtuvieron **3.7a** o **3.7b**, respectivamente, con un 75-78% de rendimiento. A estos dioles se les asignaron las estructuras que se indican a continuación.*

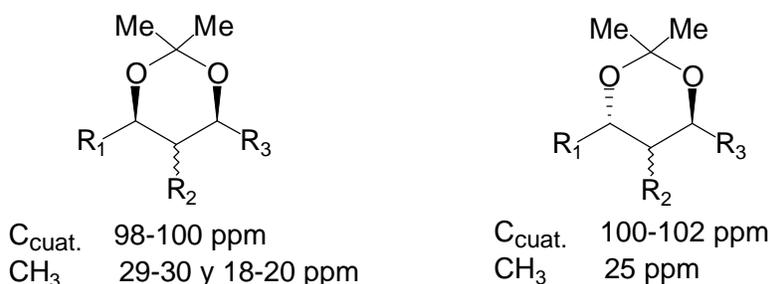


¹³ Paterson, I.; Perkins, M.V. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1811.

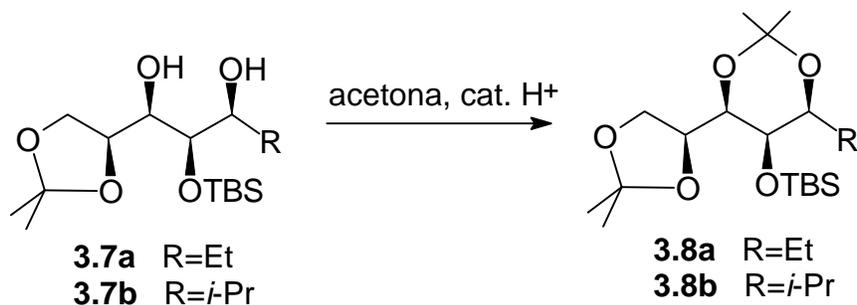
¹⁴ Paterson, I.; Gibson, K.R.; Oballa, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8583.

* La configuración *syn-syn* de los aldoles se ha asignado por analogía a la del aldol analizado por difracción de rayos X. De forma provisional se asignará de aquí en adelante esta configuración absoluta para todos los aldoles, asignación que se verá confirmada como veremos más adelante.

La determinación de la configuración relativa 2,4-*sin* de los dioles **3.7a** y **3.7b** se llevó a cabo mediante el método de Rychnovsky¹⁵. Este método empírico permite asignar la configuración relativa de los sistemas de 1,3-diol mediante su conversión en acetónidos y la subsiguiente medida de los desplazamientos químicos en RMN de los carbonos del sistema acetálico. Un *sin*-1,3-diol genera un acetónido que presenta el carbono cuaternario entre 98-100 ppm y los metilos del acetónido a 18-20 y 29-30 ppm. En cambio, el acetónido generado a partir del sistema de *anti*-1,3-diol presenta la señal del carbono cuaternario entre 100-102 ppm y las de los dos grupos metilo, muy cercanas, alrededor de 25 ppm:



La reacción de los dioles **3.7a** y **3.7b** con acetona en presencia de tamices moleculares y un catalizador ácido generó los acetales **3.8a** y **3.8b**, respectivamente:

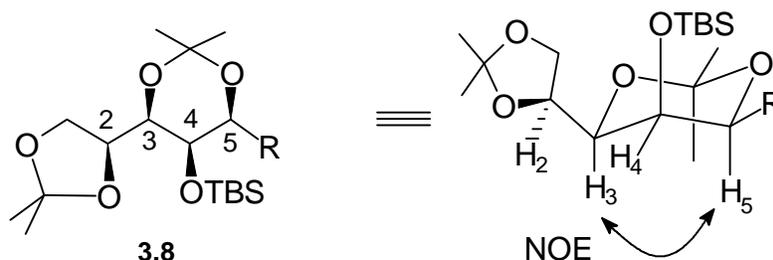


Estos compuestos presentaban unos desplazamientos químicos de los carbonos acetálicos y de los metilos del sistema de acetónido hexagonal concordantes con una relación 1,3-*sin*:

¹⁵ Rychnovsky, S.D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *53*, 3511.

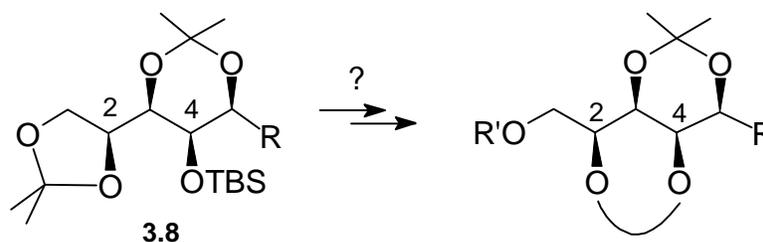
R	δ C cuat. (ppm)	δ CH ₃ (ppm)
Et	99.0	29.7 y 19.0
<i>i</i> -Pr	98.8	29.2 y 18.7

El método de Rychnovsky permitió la asignación de la configuración relativa de los estereocentros C₃ y C₅. Sin embargo, nuestro sustrato presentaba un estereocentro (C₄) situado entre estos dos carbonos. La configuración relativa *sin-sin* entre los tres estereocentros se confirmó mediante la medida de las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos H₃-H₄ ($J_{3,4} = \sim 0$ Hz) y H₄-H₅ ($J_{4,5} = 1.1$ Hz). Además, el efecto N.O.E. observado entre los hidrógenos H₃ y H₅ confirmó adicionalmente la configuración relativa *sin* de estos dos estereocentros.



R	$J_{3,4}$ (Hz)	$J_{4,5}$ (Hz)
Et	~ 0	~ 0
<i>i</i> -Pr	1.1	1.2

Como se ha comentado anteriormente, para determinar la configuración absoluta de los aldoles se necesitaba obtener un compuesto cíclico en el que estuvieran enlazados rígidamente de algún modo el estereocentro C₂, de configuración absoluta conocida (*S*), y el nuevo estereocentro creado C₄:



A fin de llevar a cabo esta transformación, decidimos ensayar en primer lugar la desprotección selectiva del acetónido externo del compuesto **3.8a**. Desafortunadamente, todos los ensayos de desprotección del acetónido pentagonal (1,3-dioxolano) en presencia del hexagonal (1,3-dioxano) no tuvieron éxito:

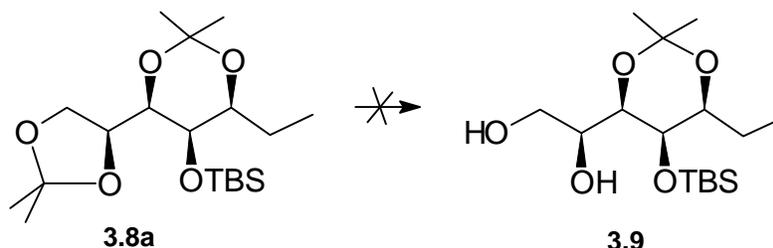
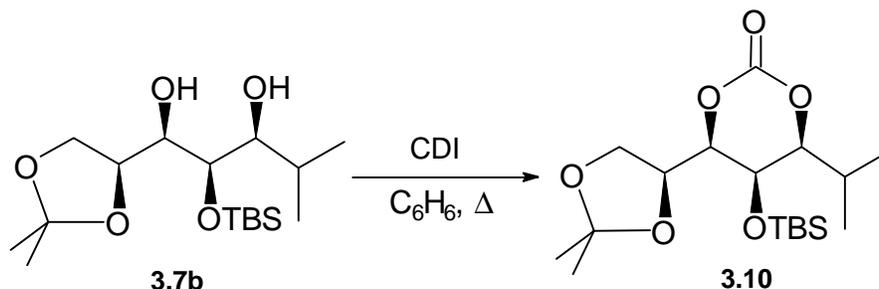


Tabla 3.11

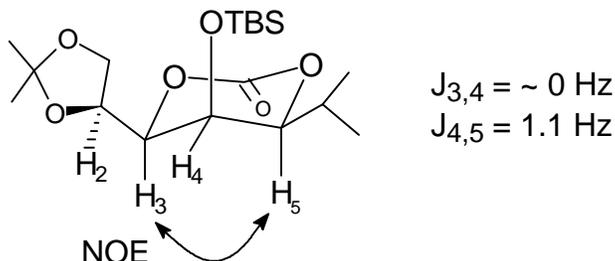
Entrada	Condiciones de reacción	Resultado
1	HCl:THF (1:2)	Formación del tetraol
2	PPTS, MeOH, 50°C, 2h ¹⁶	Eliminación del acetónido de seis miembros
3	PPTS, MeOH ac., temp. amb., 4 h ¹⁶	Eliminación del acetónido de seis miembros

Debido a las dificultades encontradas para conseguir la hidrólisis selectiva del anillo de 1,3-dioxolano en presencia del anillo de 1,3-dioxano, decidimos bloquear los hidroxilos en C₃ y C₅ con un protector diferente al acetónido. Por ello, transformamos el 1,3-diol **3.7b** en el carbonato cíclico **3.10** mediante reacción con carbonildiimidazol en benceno a reflujo:



¹⁶ Mori, Y.; Takeuchi, A.; Kageyama, H.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5423.

La medida de las constantes de acoplamiento entre los pares de hidrógenos H₃-H₄ y H₄-H₅, así como la presencia de un efecto N.O.E. entre los hidrógenos H₃ y H₅ en el compuesto **3.10** confirmaron la configuración relativa *sin-sin* entre los estereocentros C₃, C₄ y C₅:



A continuación, se ensayó la hidrólisis selectiva de la función acetálica en presencia del carbonato. La tabla 3.12 resume las condiciones de reacción que se ensayaron sobre el sustrato **3.10**. En ningún caso se pudo conseguir la hidrólisis selectiva del acetal. Dependiendo de las condiciones de reacción, se obtenía en algunos casos el tetraol resultante de la hidrólisis del acetónido y del carbonato, o bien se observaba la descomposición de la mezcla de reacción (ver tabla 3.12).

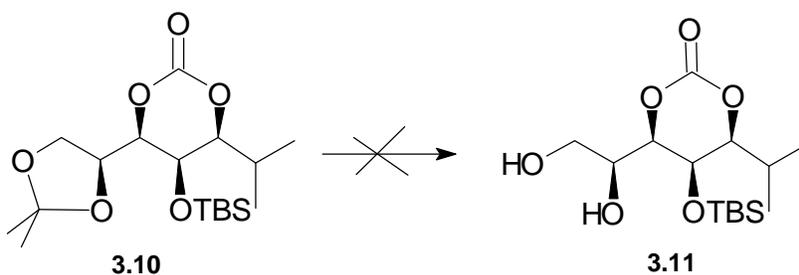
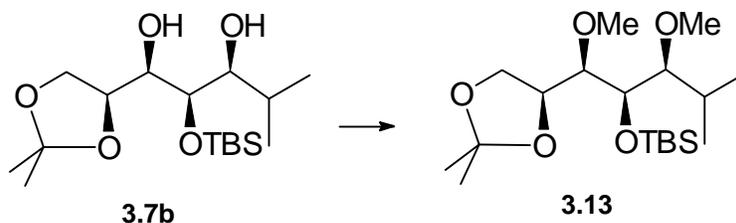


Tabla 3.13

Ent.	Condiciones de reacción	Resultado
1	NaH, THF, temp. amb., 30 min.; BnBr, THF, Δ , 1 h ²¹	Mezcla prods. monobencil.
2	NaH, THF, temp. amb., 30 min.; BnBr, THF, temp. amb., 1 h	Mezcla prods. monobencil.
3	KH, THF, temp. amb., 30 min.; BnBr, THF, temp. amb., 6 h	Mezcla prods. monobencil.
4	KOH, BnBr, DMSO, temp. amb., 8h ²²	Mezcla prods. monobencil.

La protección de ambos hidroxilos se pudo conseguir finalmente mediante un proceso de metilación. La tabla 3.14 resume los diferentes ensayos efectuados sobre el diol **3.7b** a fin de conseguir el producto dimetilado **3.13**. La metilación se consiguió con un 80% de rendimiento respecto a material recuperado mediante la reacción del diol **3.7b** con $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ en presencia de esponja de protones (N,N,N',N'-tetrametil-1,8-bis(dimetilamino)naftaleno) en diclorometano (entrada 9, tabla 3.14).



Finalmente, el compuesto cíclico deseado se consiguió mediante una secuencia de reacciones que implicaba: 1) reacción del compuesto **3.13** con *p*-toluensulfonato de piridinio en metanol acuoso a reflujo, lo que provocaba la hidrólisis de la función acetónido y, simultáneamente, desililación; 2) protección selectiva del hidroxilo primario con el voluminoso grupo *t*-butildifenilsililo, y 3) acetalización de los dos hidroxilos remanentes por reacción con 2,2-dimetoxipropano en acetona en presencia de un catalizador ácido (esquema 3.3):

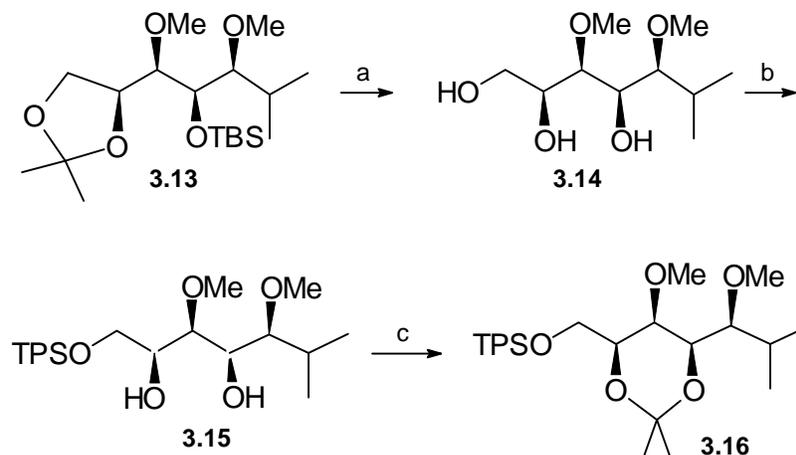
²¹ Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3535.

²² Nakata, M.; Arai, M.; Tomooka, K.; Ohsawa, N.; Kinoshita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 2618.

Tabla 3.14

Entrada	Condiciones de reacción	Resultado
1	NaH, THF, temp. amb., 30 min.; MeI, THF, reflujo, 1 h ²³	Mezcla de productos monometilados ^a
2	NaH, THF, temp. amb., 30 min.; MeI, THF, temp. amb., 1 h	Producto de partida
3	NaH, THF, temp. amb., 30 min.; MeI, THF, temp. amb., 6 h	Mezcla de productos monometilados ^a
4	KH, THF, temp. amb., 30 min.; MeI, THF, temp. amb., 6 h	Mezcla de productos monometilados ^a
5	KOH, MeI, DMSO, temp. amb., 8h ²²	Mezcla de productos monometilados ^b
6	Ag ₂ O, MeI, DMF, temp. amb., 48 h ²⁴	Producto de partida
7	Me ₂ SO ₄ , K ₂ CO ₃ , acetona, temp. amb., 48 h ²⁵	Producto de partida
8	MeOTf, 2,6-di- <i>t</i> -butil-4-metilpiridina, CH ₂ Cl ₂ , temp. amb., 24 h ²⁶	Producto dimetilado ^c
9	Me ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻ , esponja de protones, CH ₂ Cl ₂ , temp. amb., 24 h ²⁷	Producto dimetilado (80% rendimiento)

^aSe produce migración parcial del protector TBS. ^bLas mezclas de productos monometilados carecían del protector TBS. ^cSe recuperó la mayor parte del producto de partida inalterado.



Esquema 3.3

Condiciones de reacción: a) PPTS, MeOH ac., reflujo, 12 h; b) TPSCI, imidazol, DMF, temp. amb., 18 h; c) 2,2-dimetoxipropano, ácido canfosulfónico, tamices 3Å, acetona, temp. amb., 12 h, 40% global.

La medida de las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos

²³ Meyers, A.I.; Lefker, B. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1541.

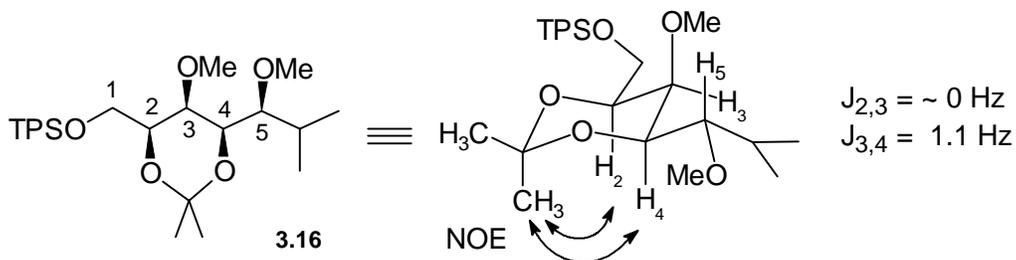
²⁴ Taniguchi, M.; Koga, K.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3547.

²⁵ Cardona, M.L.; Fernández, M.I.; García, M.B.; Pedro, J.R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2725.

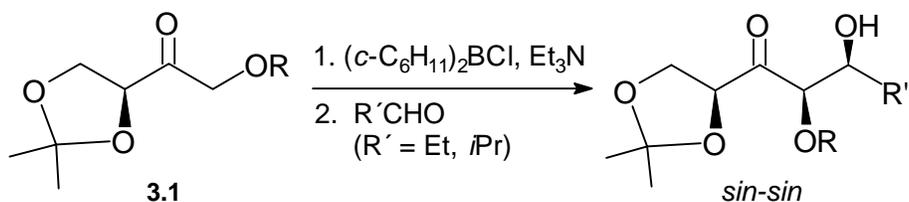
²⁶ Evans, D.A.; Sheppard, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5192.

²⁷ Evans, D.A.; Ratz, A.M.; Huff, B.E.; Sheppard, G.S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7171.

H_2-H_3 y H_3-H_4 y la presencia de efectos N.O.E. entre uno de los metilos del acetónido y los hidrógenos H_2 y H_4 , puso de manifiesto la relación *sin* entre los estereocentros C_2 y C_4 del compuesto **3.16**.



Por tanto, mediante la síntesis del compuesto **3.16** se demuestra que la configuración absoluta de los aldoles obtenidos en la reacción de adición de los acetónidos de eritrosa de la serie **3.1** a aldehidos alifáticos es la *sin-sin*:



3.5 Determinación de la configuración absoluta de los aldoles obtenidos a partir de la eritrososa 3.2

Basándonos en los mismos criterios empleados en la asignación configuracional de los aldoles derivados de acetónidos de eritrososa, la pequeña constante de acoplamiento medida entre los hidrógenos H₄ y H₅, asignamos también la configuración relativa *sin* entre los nuevos estereocentros C₄ y C₅ de los aldoles derivados de di-O-bencileritrosas. En la tabla 3.15 se indican las constantes de acoplamiento H₄-H₅ de dichos aldoles obtenidos en la reacción con diferentes aldehidos, tanto alifáticos como aromáticos.

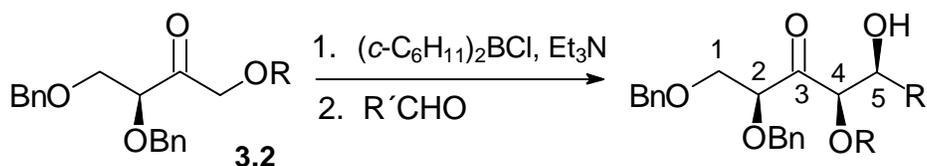
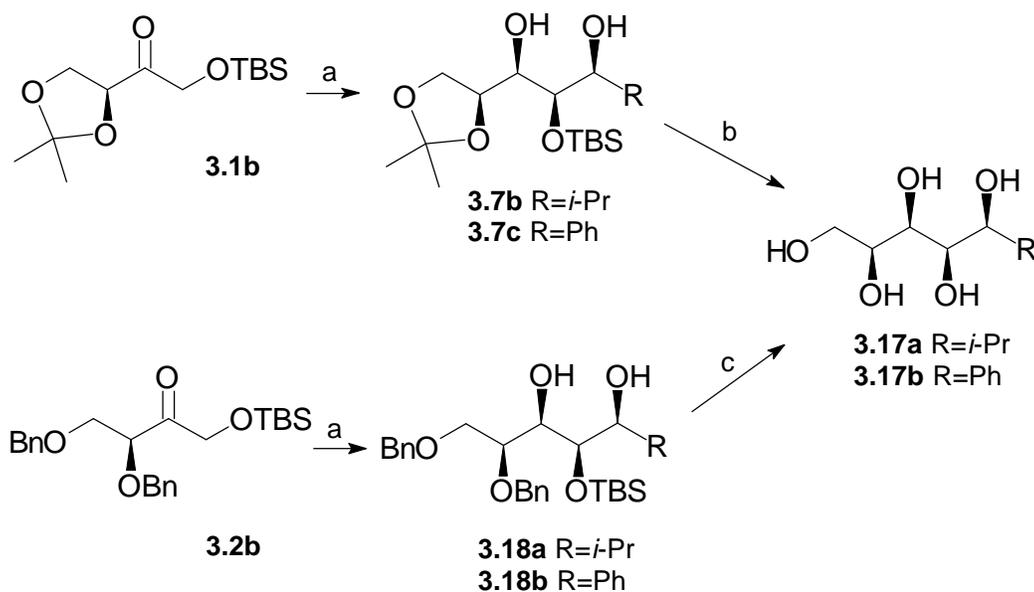


Tabla 3.15

Entrada	R	R'	J _{4,5} (Hz)
1	TPS	<i>i</i> -Pr	1.1
2	TPS	Ph	1.9
3	TBS	Et	1.6
4	TBS	<i>i</i> -Pr	1.1
5	TBS	Ph	1.9
6	TBS	<i>p</i> -Cl(C ₆ H ₄)	1.6
7	TBS	<i>p</i> -NO ₂ (C ₆ H ₄)	1.2
8	TES	<i>i</i> -Pr	1.2
9	TES	Ph	2.1

Para determinar de todos modos la configuración de estos aldoles de una manera inequívoca, decidimos efectuar una correlación química con los aldoles obtenidos de los acetónidos de eritrososa. En primer lugar, los dioles **3.7b** y **3.7c**, procedentes del proceso de adición-

reducción entre la eritrososa **3.1b** y los aldehidos *i*-PrCHO o PhCHO, se trataron con PPTS en metanol acuoso a reflujo durante 18 horas, proporcionando los pentaoles **3.17a** o **3.17b**. Por otra parte, la adición aldólica de la eritrososa **3.2b** con *i*-PrCHO y PhCHO, seguida de reducción *in situ* con LiBH₄, proporcionó los dioles **3.18a** o **3.18b**. La hidrogenólisis de estos compuestos permitió obtener dos pentaoles totalmente coincidentes con los obtenidos a partir del acetónido de eritrososa **3.1b**. El esquema 3.4 resume las condiciones de reacción que permitieron la correlación química.



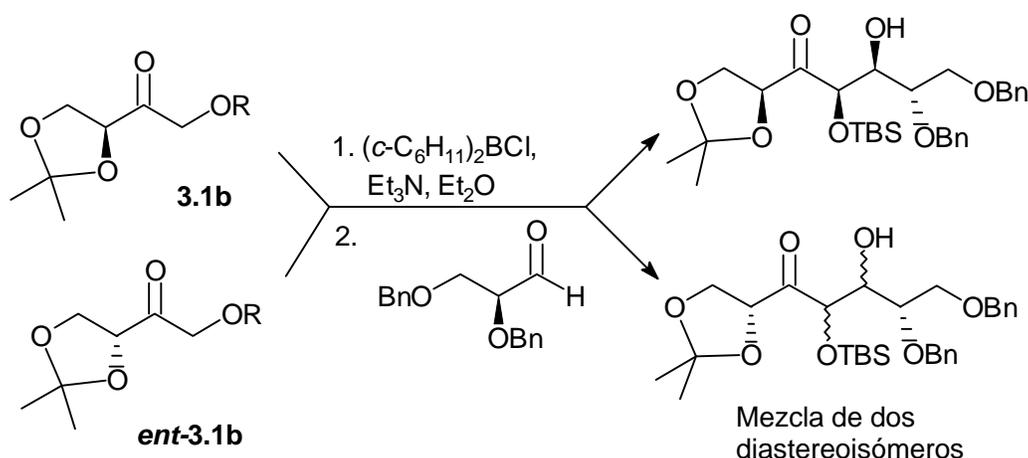
Esquema 3.4

Reactivos y condiciones: a) i. (*c*-C₆H₁₁)₂BCl, Et₃N, Et₂O, -78°C→0°C, 1h, ii. *i*-PrCHO (R=*i*-Pr), PhCHO (R=Ph), Et₂O, -78°C→0°C, 1h, iii. LiBH₄, -78°C, 2h, iv. H₂O₂, MeOH, tampón pH 7, 1 h, temp. amb., 75-81%; b) PPTS, MeOH ac., reflujo, 18 h, 87%; c) 1,2-ciclohexadieno, Pd/C, EtOH, reflujo, 12 h, 62-70%.

Se ha de señalar que cada uno de los pentaoles obtenidos a partir de la eritrososa dibencilada **3.2b** se mezcló con su pentaol análogo obtenido a partir del acetónido de eritrososa **3.1b**. En ningún caso se observó desdoblamiento de señales en espectroscopía de RMN de ¹H y ¹³C, lo que confirmó con total seguridad la identidad entre estos compuestos.

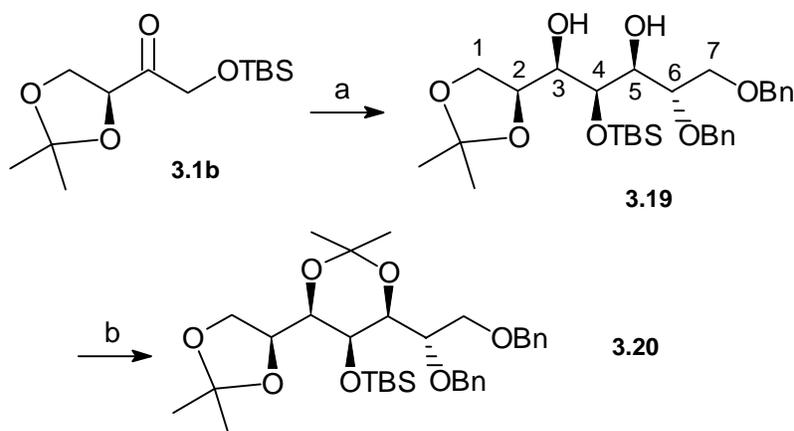
3.6 Estudio de la adición aldólica del acetónido de L-eritrosa **3.1b** y de su enantiómero *ent*-**3.1b** a un aldehído quiral

A la vista de la excelente diastereoselectividad de las adiciones de enolatos de eritrosa a aldehídos aquirales simples se decidió ensayar esta reacción con un aldehído quiral. Por razones de accesibilidad y facilidad de preparación se decidió utilizar los dos enantiómeros, D- y L-, del acetónido de eritrosa, **3.1b** y *ent*-**3.1b**, frente al 2,3-di-O-bencil-L-gliceraldehído. La reacción se efectuó en las mismas condiciones explicadas anteriormente y, en el caso del acetónido de D-eritrosa, dio lugar a una mezcla que contenía dos diastereoisómeros en proporción detectable, cuya estructura y configuración exactas no se ha determinado aún. En cambio, en el caso de la eritrosa de la serie L se formó esencialmente un solo diastereoisómero:



Estos resultados indican que los derivados de D-eritrosa y L-gliceraldehído utilizados en la adición constituyen un par disonante (“*mismatched pair*”), mientras que los derivados de L-eritrosa y L-gliceraldehído constituyen un par consonante (“*matched pair*”).

La configuración absoluta del aldol obtenido en la reacción de los derivados de L-eritrosa y L-gliceraldehído se determinó del modo que se indica a continuación. En primer lugar se procedió a la reducción estereoselectiva del aldol mediante tratamiento *in situ* de la mezcla del proceso de aldolización con LiBH_4 . El diol **3.19** obtenido se acetalizó a continuación para dar el acetónido cíclico **3.20** (esquema 3.5):

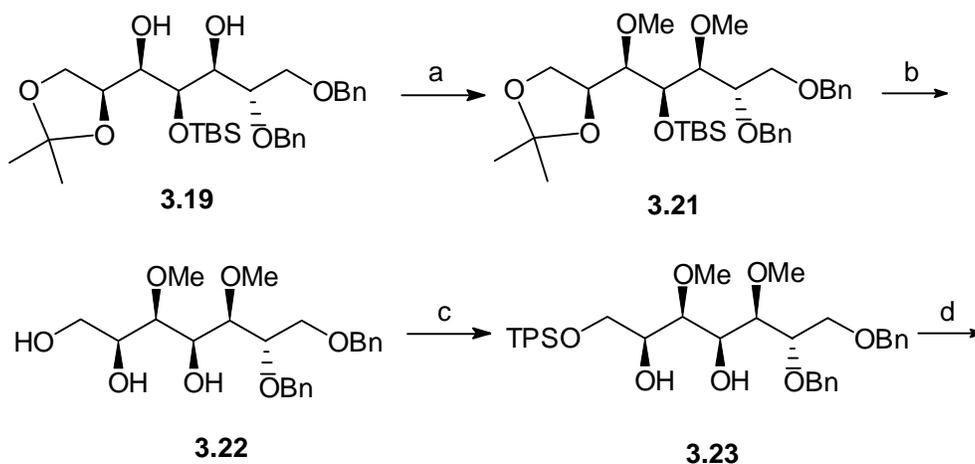


Esquema 3.5

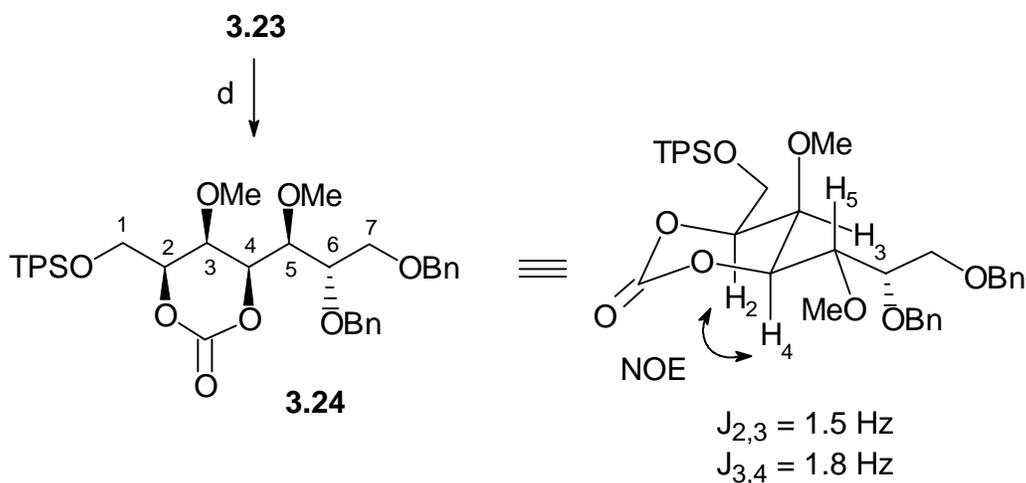
Reactivos y condiciones: a) i. $(\text{c-C}_6\text{H}_{11})_2\text{BCl}$, Et_3N , Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 1h, ii. $\text{BnOCH}_2\text{CH}(\text{OBn})\text{CHO}$, Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 1h, iii. LiBH_4 , -78°C , 2h, iv. H_2O_2 , MeOH , tampón pH 7, 1 h, temp. amb.; b) 2,2-dimetoxipropano, ácido canfosulfónico, tamices 3Å, acetona, temp. amb., 12 h, 78% global.

En el espectro de ^{13}C de RMN del sustrato **3.20**, la señal del carbono cuaternario del acetónido de seis miembros aparece a 99.5 ppm, mientras que los metilos del mismo sistema aparecen a 29.4 y 19.2 ppm respectivamente. Estos valores de los desplazamientos indican, según la regla de Rychnovski, que los hidroxilos de los C_3 y C_5 están en posición relativa 1,3-*sin*.

A continuación el diol **3.19** se transformó en el carbonato cíclico **3.24** tal y como se indica a continuación en el esquema 3.6:



Esquema 3.6



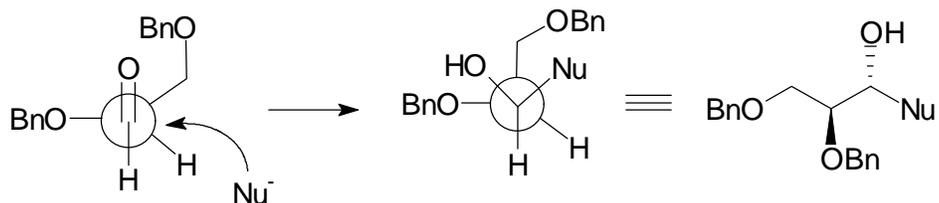
Esquema 3.6 (cont.)

Reactivos y condiciones: a) $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, 1,8-(bis)dimetilaminonaftaleno, CH_2Cl_2 , temp. amb., 24 h; b) PPTS, MeOH ac., reflujo, 12 h; c) TPSCI, imidazol, DMF, temp. amb., 18 h; d) CDI, benceno, reflujo, 4 h, 53% global.

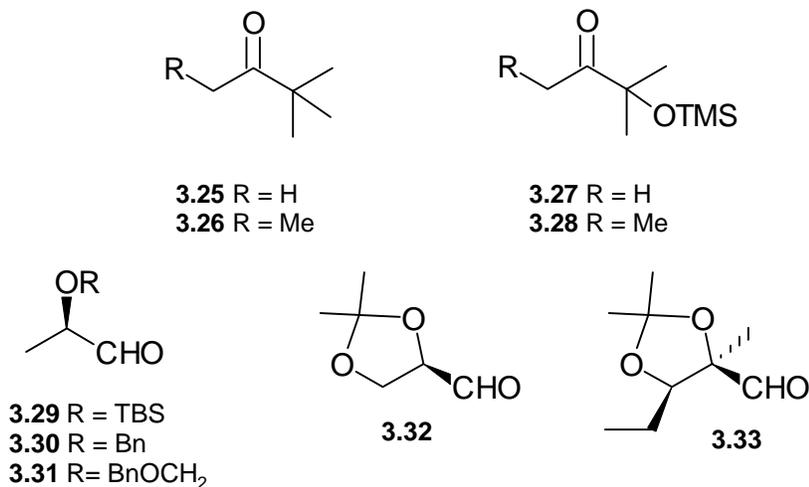
El compuesto **3.24** presentaba un N.O.E. mutuo entre H_2 , H_3 y H_4 y pequeños valores de $J_{2,3} = 1.5 \text{ Hz}$ y $J_{3,4} = 1.8 \text{ Hz}$, lo que confirmaba la configuración relativa *sin-sin* para los estereocentros C_2 , C_3 y C_4 . Además, como el oxígeno del estereocentro C_5 es *sin* con relación al oxígeno de C_3 , se confirma la configuración absoluta asignada como *sin-sin-anti*.

Como comentario mecanístico final, cabe resaltar el hecho de que el curso estereoquímico de la adición del enolato de boro del sustrato **3.1b** al 2,3-di-O-bencil-L-gliceraldehido sugiere claramente que es de nuevo el enolato Z de **3.1b** el que se ha formado en estas condiciones y que su adición al mencionado aldehído ha transcurrido a través de un estado de transición cíclico de tipo Zimmerman-Traxler. Como consecuencia, la inducción estérica simple ha sido 1,2-*sin* (estereocentros C_4 - C_5). La preferencia diastereofacial intrínseca del enolato quiral ha sido también la misma que con los aldehídos aquirales, dando lugar, por tanto, a una inducción 1,3-*sin* (estereocentros C_2 - C_4). Finalmente, el ataque al aldehído quiral ha sido altamente estereoselectivo a la cara *Re* del carbonilo de éste, dando lugar a una inducción quiral 1,2-*anti* (estereocentros C_5 - C_6). Un análisis de este último aspecto indica que el ataque al carbonilo ha tenido lugar de

acuerdo con el modelo de Felkin-Anh, admitiendo en tal caso que el grupo benciloxi desempeña el papel de grupo “grande” en el modelo.²⁸ En este caso, debemos admitir que el factor estereoelectrónico (menor energía del orbital σ^*_{C-O}) predomina sobre los factores puramente estéricos:



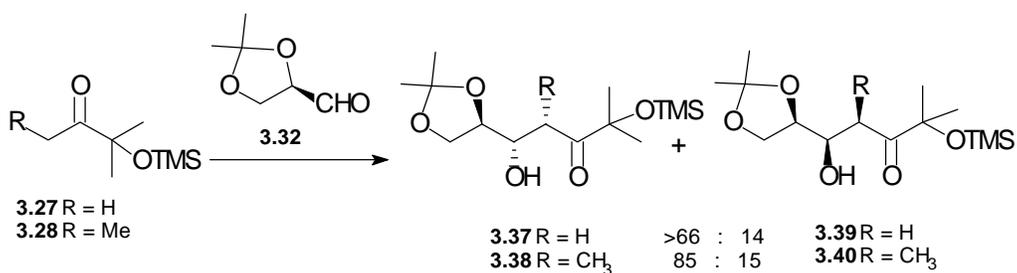
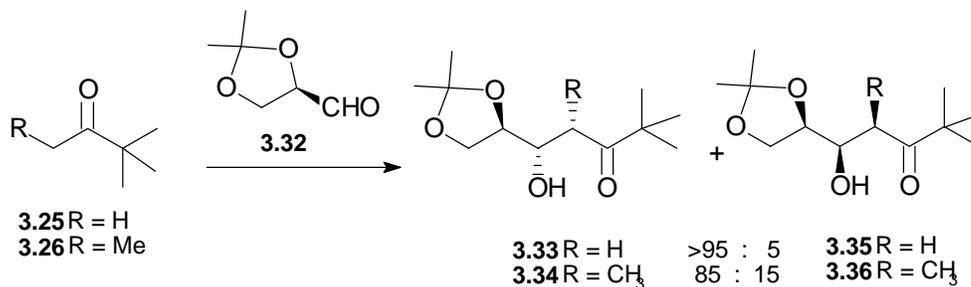
Esta tendencia de α -alcoxialdehidos quirales a ser atacados por el modo Felkin-Anh ha sido observado por otros autores en el caso de enolatos de litio,²⁹ aunque no, según nuestros datos, en el caso de enolatos de boro. Entre estos ejemplos destaca el estudio de Heathcock sobre las reacciones aldólicas de enolatos de litio derivados de las cetonas **3.25-3.28** a los α -alcoxialdehidos **3.29-3.33**.



²⁸ Gawley, R.E.; Aubé, J. en *Principles of Asymmetric Synthesis*, Eds. Baldwin, J.E.; Magnus, P.D., Pergamon Press: Oxford, **1996**, Vol. 14, pp. 193-197.

²⁹ Heathcock, C.H; White, C.T.; Morrison, J.J.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1296.

De entre los α -alcoxialdehidos ensayados el más diastereoselectivo resultó ser el isopropilidengliceraldehido **3.32** que reaccionó con los enolatos líticos derivados de las cetonas **3.25-3.28** dando lugar a la mezcla de diastereoisómeros que se indica a continuación:

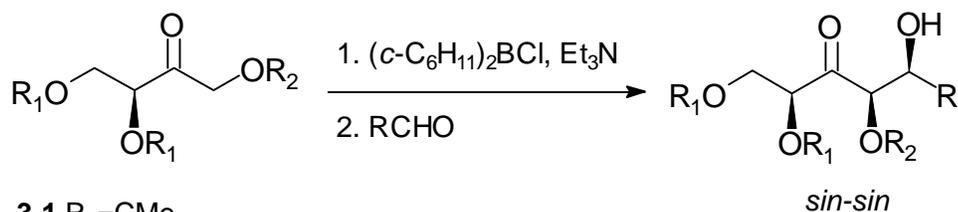


En la mezcla anterior predomina el aldol que resulta del ataque Felkin-Anh al aldehido **3.32**.

4 ESTUDIO TEÓRICO SOBRE LA ADICIÓN ALDÓLICA DE DERIVADOS DE ERITRULOSA

4.1 Introducción

En el capítulo precedente hemos demostrado que cuando los derivados de eritrusosa **3.1** y **3.2** se enolizan con diciclohexilcloroborano y el enolato generado se adiciona a aldehidos se obtienen aldoles de configuración *sin-sin*.



3.1 $\text{R}_1 = \text{CMe}_2$
 $\text{R}_2 = \text{TPS, TBS, TES}$

3.2 $\text{R}_1 = \text{Bn}$
 $\text{R}_2 = \text{TPS, TBS, TES}$

Figura 4.1

Sin embargo, el dicitclohexilcloroborano fue diseñado por H.C. Brown como reactivo de enolización para la obtención de aldoles *anti* mediante la intervención de enolatos de configuración E.¹ La formación inesperada del aldol *sin* con nuestros sustratos puede explicarse asumiendo alguna de las siguientes opciones:

a) el dicitclohexilcloroborano se comporta de forma usual generando el enolato de configuración E² pero que éste, a continuación, reacciona con el aldehído a través de un estado de transición cíclico de tipo bote o semibote formando los aldoles *sin*.

b) al contrario de lo usual, el dicitclohexilcloroborano interacciona con los derivados de eritrosa generando un enolato Z. A continuación, éste reacciona con los aldehídos a través de un estado de transición de tipo Zimmerman-Traxler en conformación de silla dando lugar a los aldoles *sin*. Si admitimos esta hipótesis se podría explicar no sólo la formación del aldol *sin* sino también la diastereoselectividad π -facial y, por tanto, la configuración absoluta *sin-sin*. Si el enolato es Z son posibles dos estados de transición alternativos ET₁ y ET₂ que darían lugar a los aldoles *sin-sin* y *anti-sin*, tal y como se describe en la figura 4.2. De los dos estados de transición, el favorecido sería el ET₁ porque es capaz de disminuir la interacción dipolo-dipolo, al colocar la parte de acetónido *anti* respecto al átomo de oxígeno enólico, sin aumentar la interacción estérica (el grupo acetónido apunta hacia fuera). Por el contrario, el estado de transición alternativo ET₂ puede disminuir también la interacción dipolo-dipolo pero a

¹ Brown, H.C.; Dahr, R.K.; Bakshi, R.K.; Pandiarajan, P.K.; Singaram, B.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.

² Para la síntesis de aldoles *anti* mediante el empleo del dicitclohexilcloroborano ver: Paterson, I.; Goodman, J.M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121; b) Paterson, I.; Perkins, M.V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 801; c) Paterson, I.; Cumming, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2847; d) Paterson, I.; Perkins, M.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1608; e) Paterson, I.; Tillyer, R.D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4182; f) Paterson, I.; Tillyer, R.D.; Ryan, G.R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4389; g) Paterson, I.; Teung, K-S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5347; h) Paterson, I.; Wren, S.P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1993**, 1790; i) Paterson, I.; Norcross, R.D.; Ward, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287; j) Paterson, I.; Cumming, J.G.; Smith, J.D.; Ward, R.A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 441; k) Paterson, I.; Hulme, A.N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3288; l) Paterson, I.; Ward, R.A.; Smith, J.D.; Cumming, J.G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9437; m) Paterson, I.; Gibson, K.R.; Oballa, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8583; n) Paterson, I.; Perkins, M.V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1811; o) Paterson, I.; Flebner, K.; Raymond, M.; Finlay, V.; Jacobs, M.F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8803; p) Paterson, I.; McLeod, M.D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4183; q) Paterson, I.; Scott, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7441; r) Paterson, I.; Oballa, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8241; s) Paterson, I.; Wallace, D.J.; Gibson, K.R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8911; t) Hulme, N.; Howells, G.E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8245; u) Evans, D.A.; Colema, P.J.; Coté, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788; v) Evans, D.A.; Rieger, D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446; w) Evans, D.A.; Clark, J.S.; Rieger, D.L. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127.

costa de aumentar la interacción estérica al colocar la parte de acetónido en una posición de gran repulsión ciclohexilo-acetónido.

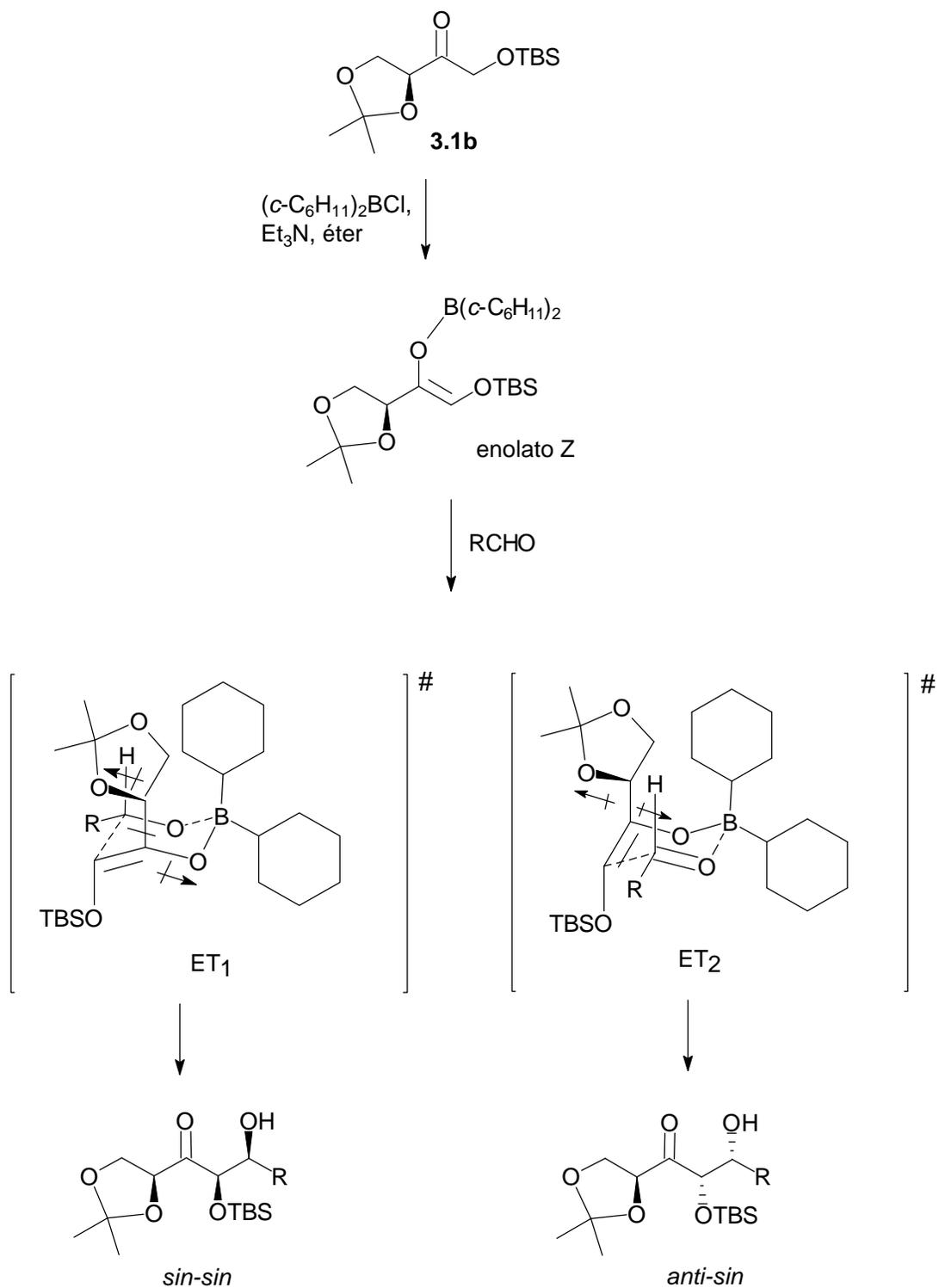


Figura 4.2

c) se forma, en primer lugar, un enolato E que, a continuación, se isomeriza, en las condiciones de reacción, a un enolato Z y éste, a través de un estado de transición de tipo silla, conduce al aldol *sin*.

d) se genera el enolato E y la reacción transcurre a través de un estado de transición abierto (acíclico).

Existen, pues, cuatro alternativas para explicar la formación de nuestros aldoles (ver figura 4.3) y, por tanto, iniciamos una investigación teórica y experimental a fin de establecer el camino más probable de la reacción.

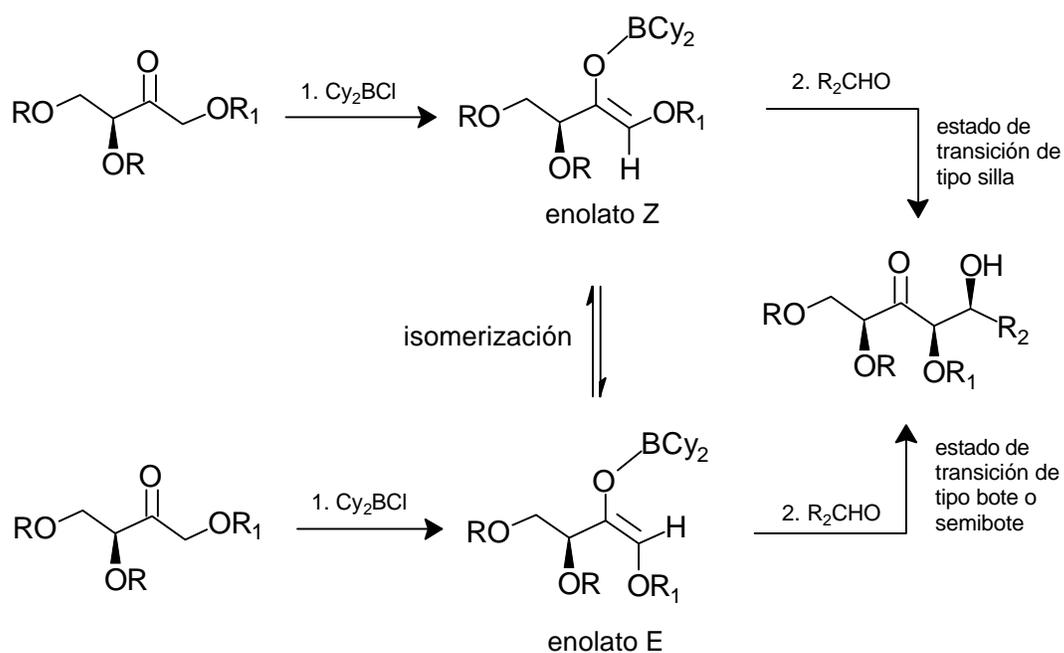


Figura 4.3

4.2 Alternativas a y b: Estudio teórico de la reacción de adición aldólica

Como se ha expuesto en la introducción de la presente memoria, la reacción de enolatos de diversos metales (Li, B, Zr, Ti, Sn...) con aldehidos puede generar aldoles de configuración relativa *sin* o *anti* (Figura 4.4). En el caso de los enolatos de boro y enolatos de metales de los grupos I, II o III, se ha observado que, en general, los enolatos Z generan de forma casi exclusiva aldoles *sin* mientras que los enolatos E proporcionan aldoles de configuración *anti* (Figura 4.4, M = B). Asimismo, la estereoselectividad de los enolatos Z suele ser mayor que la de los enolatos E.

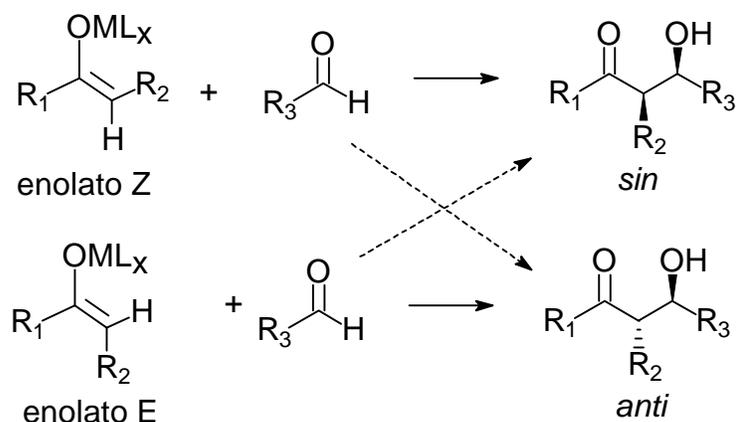


Figura 4.4

Se han propuesto diversos modelos teóricos que permiten explicar la estereoquímica observada en las reacciones de adición aldólica. Para los enolatos de los metales de los grupos I, II y III, el primer modelo propuesto se basaba en el modelo de Zimmerman-Traxler,³ según el cual la reacción transcurriría a través de un estado de transición cíclico de tipo silla (Figura 4.5). En este modelo⁴ el sustituyente R₃ del aldehido se colocaría en posición ecuatorial por razones estéricas, especialmente si R₁ es un grupo voluminoso, y el ángulo diedro θ formado por los átomos que forman parte de los dobles enlaces C=C y C=O implicados en la reacción sería próximo a 60°.

³ Zimmerman, H.E.; Traxler, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

⁴ a) Heathcock, C.H. en *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J.D., Ed.; Academic Press, New York, **1983**, Vol. 3, pp. 154-161; b) Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1.

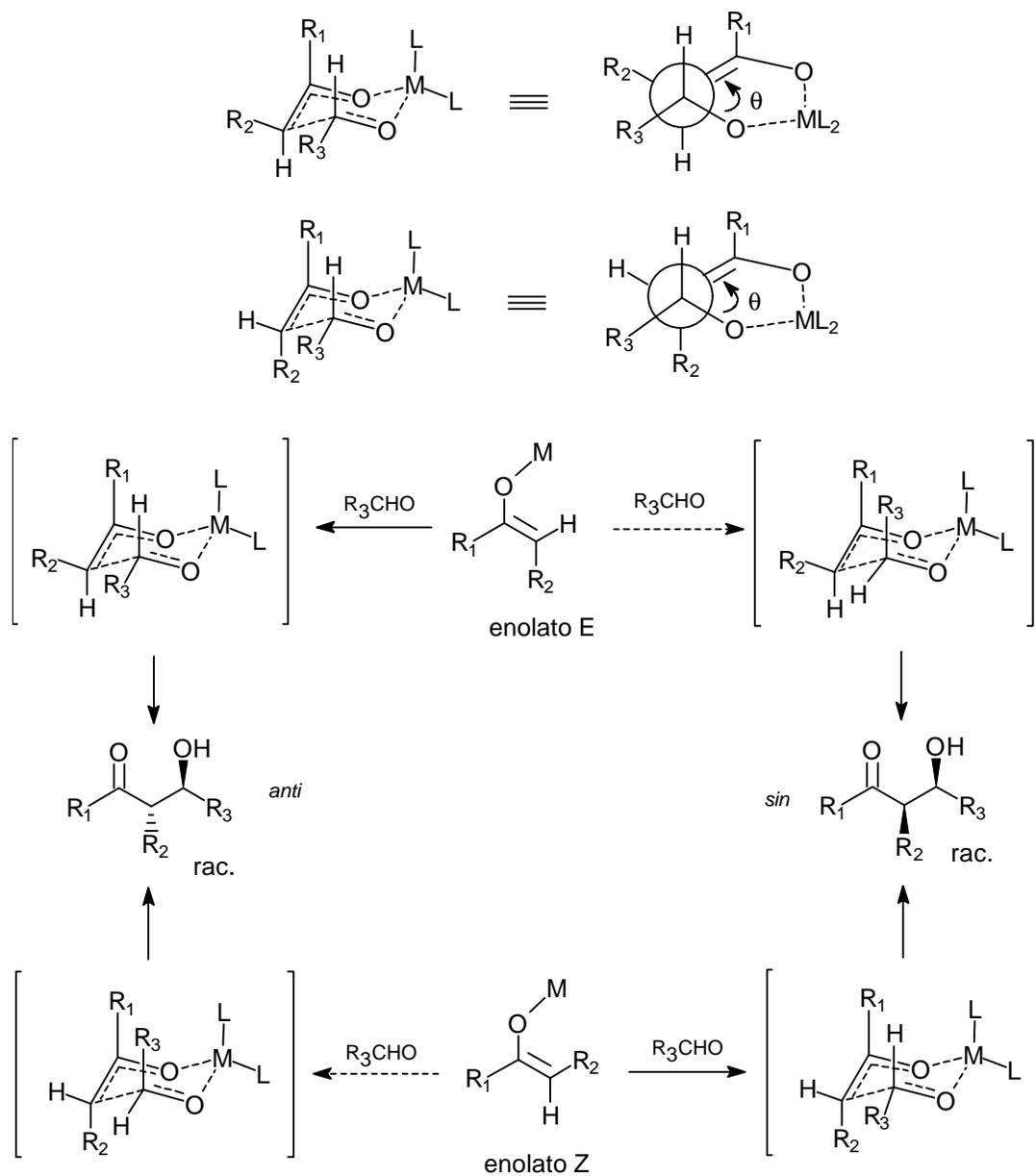


Figura 4.5

Sin embargo, este modelo no permite explicar la mayor estereoselectividad de los enolatos Z frente a los enolatos E. Por ello Dubois y Heathcock^{4a,5} propusieron un modelo en el que el ángulo dihedro no fuera de 60° sino de 90° . En este caso (Figura 4.6), el estado de transición del enolato Z que conduce al aldol *sin* no sufre interacciones estéricas importantes, mientras que la que llevaría al aldol *anti* presenta una interacción estérica entre R_1 y R_3 . Por otra parte, las dos posibles

⁵ a) Dubois, J.E.; Fellmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1225; b) Fellman, P.; Dubois, J.E. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1349.

estructuras de transición del enolato E sufren interacciones estéricas, lo cual explicaría el descenso de la estereoselectividad de los enolatos de configuración E.

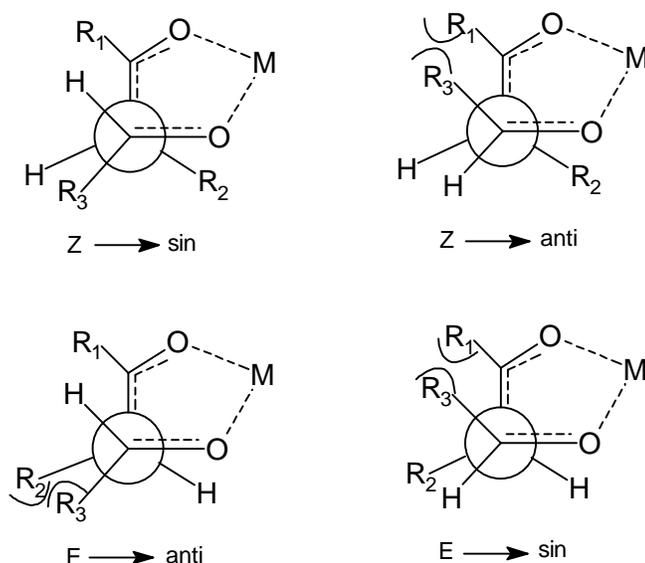


Figura 4.6

Evans^{4a,6} ha propuesto además que los estados de transición de tipo bote pueden ser importantes cuando las interacciones estéricas entre los grupos R_1 , R_2 y R_3 sean significativas (Figura 4.7). Según Evans, un incremento en el tamaño de R_2 se manifestaría de manera importante en los enolatos Z y conduciría a la formación de aldoles *anti* a través de un ET de bote. En el caso de enolatos E el ET de bote conduciría a aldoles *sin*, aunque estos ET estarían desfavorecidos frente a los que generan los aldoles *anti*.

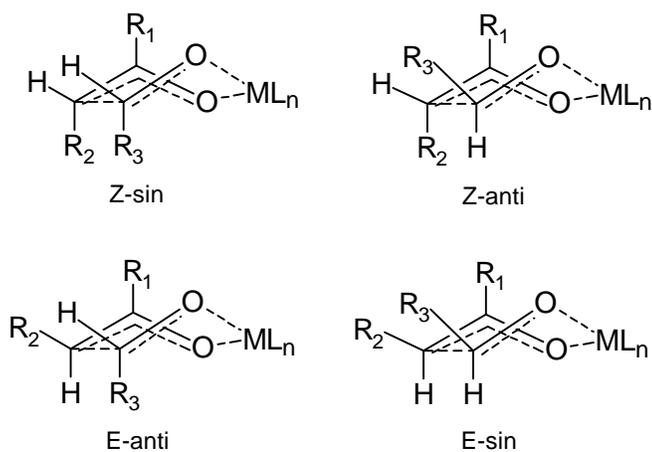


Figura 4.7

⁶ Evans, D.A.; McGee, L.R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 3975.

Varios autores han estudiado el proceso de adición aldólica mediante cálculos computacionales. El estudio más destacado es el llevado a cabo por Houk⁷ sobre los enolatos de boro y litio del acetaldehído. En el caso de los enolatos de boro, estudios *ab initio* a nivel HF/3-21G (figura 4.8) han permitido establecer que la reacción transcurre con la formación en primer lugar de un aducto entre el átomo de boro del enolato y el oxígeno carbonílico del aldehído. Asimismo se consiguieron identificar dos estados de transición: una estructura de transición de tipo silla y una de bote retorcido (figura 4.9). Este último es un estado de transición intermedio entre el modelo de Zimmerman-Traxler y el de Evans y es 1.4 kcal/mol más estable que la conformación de silla. El ángulo de torsión C=C-O-B es de 84° en la estructura de silla y de 25° en la estructura de bote retorcido, lo que explicaría la mayor estabilidad de ésta última ya que el ángulo se acerca al ideal de 0°. Además, la repulsión entre los pares de electrones solitarios de los dos oxígenos es menor en este caso.

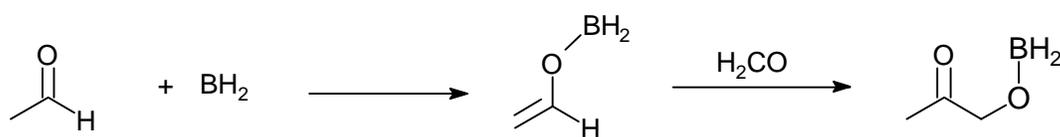


Figura 4.8

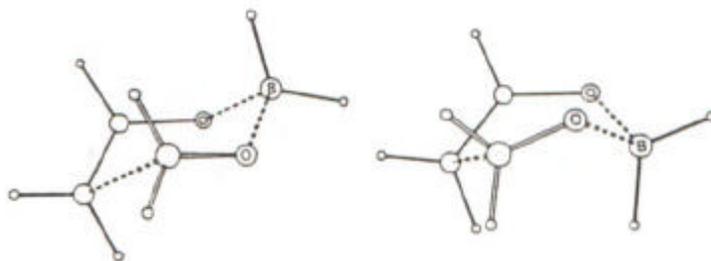


Figura 4.9

El estudio de Houk se amplió también a diversos compuestos metilados. Así, cuando el aldehído adicionado es acetaldehído en lugar de formaldehído, se obtienen cuatro estructuras de transición, dos de tipo silla y dos de tipo bote, en las que el metilo del acetaldehído se coloca en posición axial o ecuatorial (figura 4.10). La estructura de transición más estable es el bote retorcido I, seguido de II (+1.6 kcal/mol), IV (+2.4 kcal/mol) y III (+4.2 kcal/mol).

⁷ a) Li, Y.; Paddon-Row, M.N.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3684; b) Li, Y.; Paddon-Row, M.N.; Houk, K.N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3295.

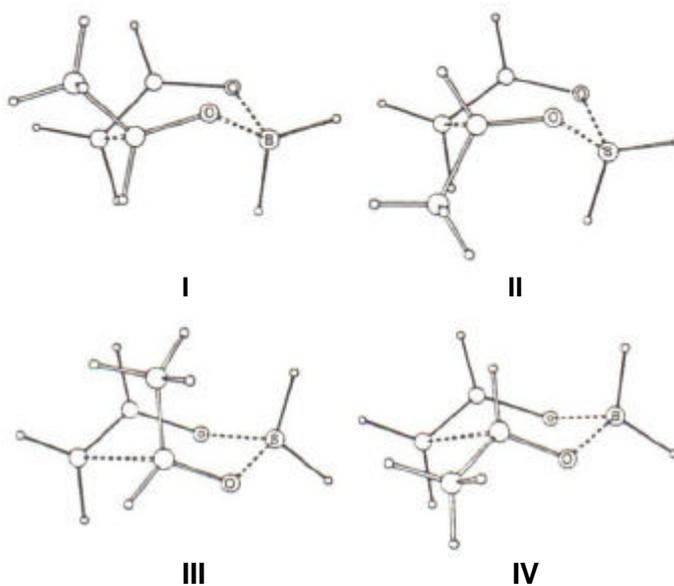


Figura 4.10

Cuando se aumenta el requerimiento estérico del enolato o del borano, se observa un descenso de la estabilidad de la estructura de bote retorcido respecto a la de silla (figura 4.11). Así, cuando se sustituye un hidrógeno del enolato o del borano por un grupo metilo, la estructura **V** es sólo 0.4 kcal/mol más estable que **VI**, mientras que la estructura **VII** posee una energía 0.1 kcal/mol inferior a la de **VIII**.

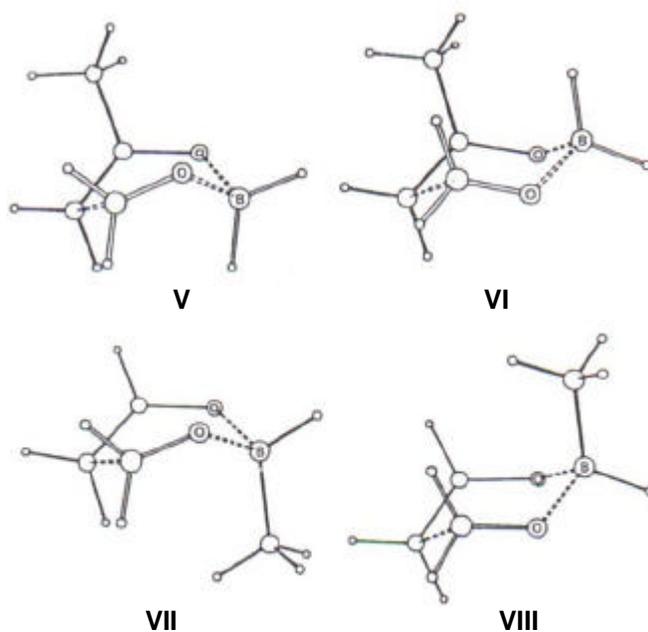


Figura 4.11

Estos resultados indican que la presencia de mayores interacciones estéricas favorecen el estado de transición de tipo silla y, por tanto, podría asumirse que, en el caso de un enolato Z, un grupo voluminoso en R₂ (figura 4.12) desestabilizaría el estado de transición de bote retorcido.

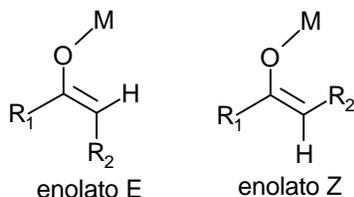


Figura 4.12

Debido a esto, la adición aldólica de enolatos de boro Z transcurriría a través de un estado de transición de silla mientras que los enolatos E, donde esta interacción es menor, lo harían a través de estados de transición de bote retorcido o de silla. Estos mismos estados de transición fueron localizados posteriormente por Bernardi⁸ y Goodman⁹ sobre los mismos modelos estudiados por Houk. Asimismo, localizaron un nuevo estado de transición al que llamaron bote B (figura 4.13).

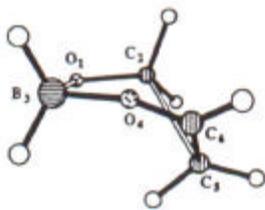


Figura 4.13

Basándose en estos trabajos, Gennari y Paterson¹⁰ desarrollaron un campo de fuerzas MM2 que les permitiera predecir la diastereoselectividad

⁸ a) Bernardi, A.; Capelli, A.; Gennari, C.; Goodmann, J.C.; Paterson, I. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3576; b) Bernardi, F., Robb, M.A.; Suzzi-Valli, G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6472.

⁹ Goodman, J.M.; Kahn, S.D.; Paterson, I. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3295.

¹⁰ a) Goodman, J.M.; Kahn, S.D.; Paterson, I. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3295; b) Bernardi, A.; Capelli, A.M.; Comotti, A.; Gennari, C.; Gardner, M.; Goodman, J.M.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3471; c) Gennari, C.; Vieth, S.; Comotti, A.; Vulpetti, A.; Goodman, J.M.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4439; d) Gennari, C.; Hewkin, C.T.; Molinari, F.; Bernardi, A.; Comotti, A.; Goodman, J.M.; Paterson, I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5173; e) Vulpetti, A.; Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J.M.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 685; f) Bernardi, A.; Comotti, A.; Gennari, C.; Hewkin, C.T.; Goodman, J.M.; Schlapbach, A.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1227; g) Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J.M.; Paterson, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2613.

π -facial de la adición aldólica a etilcetonas y su posterior empleo para el diseño de nuevos boranos. La adición aldólica es un proceso regido por control cinético y está determinado, por tanto, por la energía relativa de los respectivos estados de transición, por lo que un estudio riguroso debe abordarse empleando métodos de cálculo del tipo *ab initio* o semiempírico. La mecánica molecular por si sola no es el método más adecuado, pero la combinación de ésta y resultados *ab initio* podría aplicarse con cierto éxito. De este modo, el grupo de Gennari parametrizó el *core* de las diferentes estructuras de transición posibles basándose en los resultados *ab initio* obtenidos previamente y el resto del sistema se trató por mecánica molecular.

Mediante este campo de fuerzas pudo explicarse de una forma bastante correcta la diastereoselectividad π -facial de las adiciones aldólicas de enolboratos de etilcetonas, obteniéndose buenas concordancias con los resultados experimentales. Sin embargo, las parametrizaciones del *core* del ET sólo permiten obtener estructuras de transición de tipo silla para los enolatos Z y de silla y bote retorcido para los enolatos E. Asimismo, al emplear la mecánica molecular, los átomos son tratados como cargas puntuales por lo que las interacciones electrostáticas entre ellos no son tenidas en cuenta. A pesar de estas limitaciones, el campo de fuerzas MM2 ha permitido reproducir con bastante exactitud muchos resultados experimentales, si bien no puede emplearse para discernir si una determinada reacción transcurre a través de un ET diferente a los parametrizados.

Gracias a estos resultados teóricos, Paterson propuso un modelo para las adiciones aldólicas de enolatos de boro quirales (figura 4.14). Según este modelo el sustituyente más voluminoso del estereocentro del enolato se situaría hacia fuera del núcleo de la estructura de transición.

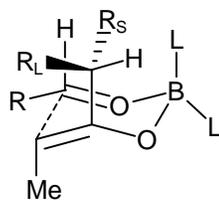


Figura 4.14

4.2.1 Estudio de la adición aldólica de derivados de L-eritrosa por métodos semiempíricos

Debido al elevado número de átomos que contiene nuestro sistema, decidimos efectuar un primer estudio empleando métodos semiempíricos. Estos métodos han experimentado un notable avance en los últimos años y se ha conseguido dotarles de un elevado grado de fiabilidad a pesar de las aproximaciones que este tipo de cálculos implican.

Los métodos de cálculo *ab initio*, a pesar de su mayor precisión, tienen el inconveniente de necesitar un elevado tiempo de cálculo, tiempo que aumenta de forma exponencial al aumentar el número de átomos del sistema. Por esta razón se han desarrollado métodos que emplean diferentes aproximaciones para simplificar la resolución de las integrales de interacción electrónica. Así, en los métodos semiempíricos se reemplazan la mayor parte de las integrales de interacción electrónica por parámetros experimentales.

Nuestro estudio se ha efectuado empleando el método semiempírico AM1⁸ del programa MOPAC93⁹. Los cálculos han sido realizados en las Silicon Graphics Power Challenge L del Servei d'Informàtica de la Universitat Jaume I. Para localizar las estructuras de los estados de transición se ha empleado como coordenada de reacción la formación del enlace C-C. Los estados de transición se han caracterizado mediante análisis de frecuencias y se ha trazado la coordenada intrínseca de reacción que ha conectado los ET con los reactivos y los productos.

Si bien los métodos semiempíricos son bastante fiables, en nuestro caso la existencia de interacciones electrónicas puede hacer variar de forma significativa los resultados obtenidos respecto a los generados mediante cálculos *ab initio*. A pesar de ello, la ventaja que supone su empleo, en cuanto a las necesidades de tiempo de cálculo, hizo que decidiéramos emplearlos en primer lugar.

⁸ Dewar, M.J.S.; Zoebisch, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.

⁹ Stewart, J.J.P.; Ford, G.; Orozco, M.; Coolidge, M.B.; Danovich, D.; Klamt, A.; Danilov, V. I.; Kurtz, H.; Korambath, B.; Jensen, F.; Simmie, J.M.; Medrano, J.A.; Purvis III, G.; Inoue, Y.; Cole, S.; Bass, J.M.A.; Hirano, T.; Fowler, W.B.; Woods, R.J. MOPAC93, *Revision 2* (1993), Fujitsu Ltd.

Los primeros modelos estudiados con AM1 se indican en la figura 4.15 y corresponden a los acetónidos derivados de L-eritrosa **3.1**.

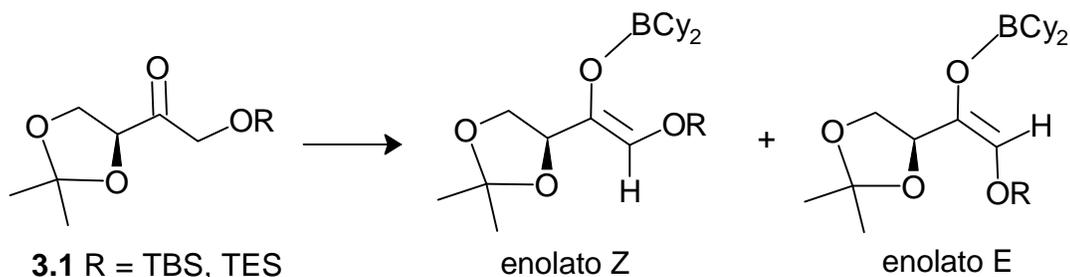


Figura 4.15

La adición de los enolatos E y Z de estos derivados a un aldehído puede proporcionar los cuatro diastereoisómeros indicados en la figura 4.16. Estos compuestos pueden obtenerse a partir de los ocho estados de transición representados en la figura 4.17.

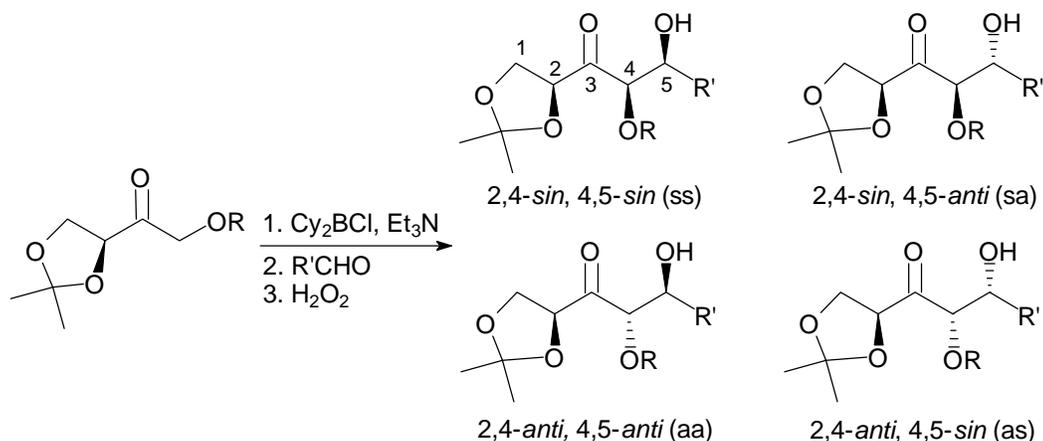


Figura 4.16

El aldehído escogido para nuestro estudio ha sido el benzaldehído. La resolución de las estructuras más estables se ha efectuado mediante el método AM1 del programa MOPAC93, realizándose asimismo un cálculo puntual de energía mediante el método HF/3-21G del programa GAUSSIAN94.¹⁰

¹⁰ Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.G.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Keith, T.A.; Petersson, G.A.; Montgomery, J.A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M.A.; Zakrzewski, V.G.; Ortiz, J.V.; Foresman, J.B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C.Y.; Ayala, P.Y.; Chen, W.; Wong, M.W.; Andrés, J.L.; Replogle, E.S.; Gomperts, R.; Martin, R.L.; Fox, D.J.; Binkley, J.S.; Defrees, D.J.; Baker, J.; Stewart, J.P.; Head-Gordon, M.; González, C.; Pople, J.A., GAUSSIAN94, Revision A.1 (1995), Gaussian Inc., Pittsburgh PA.

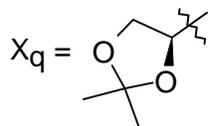
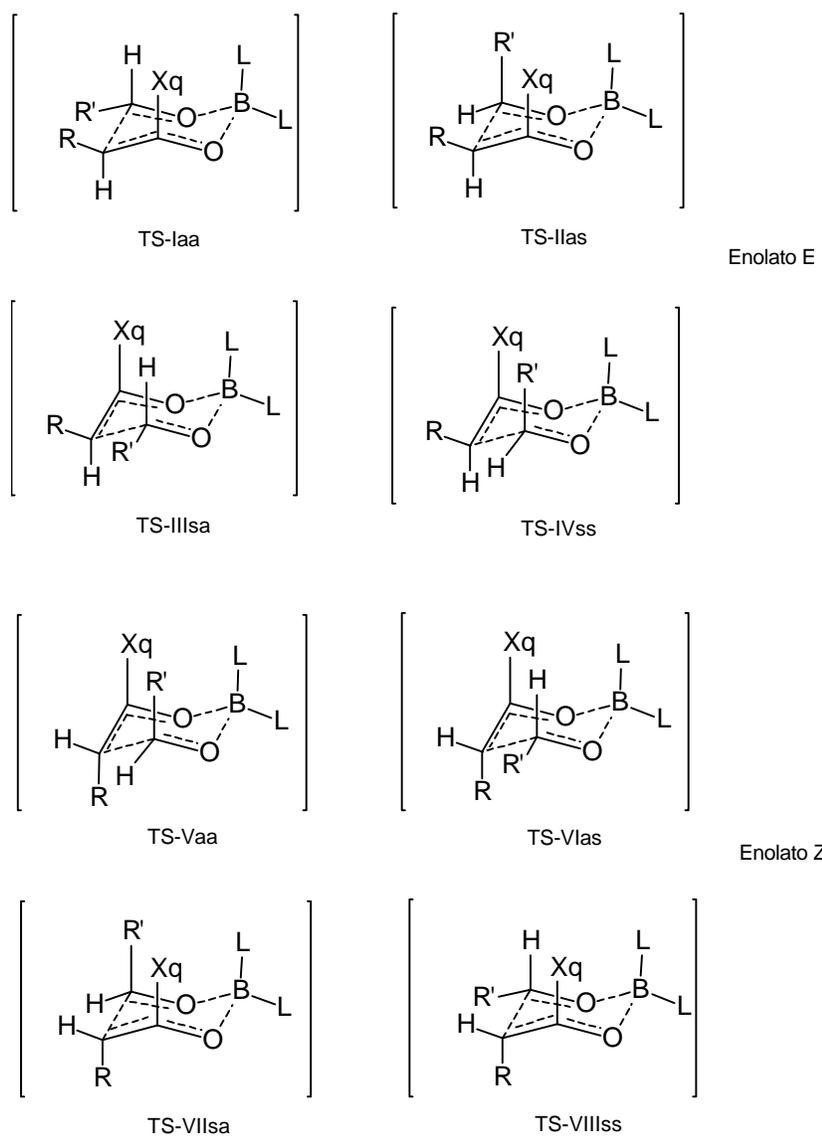


Figura 4.17

El primer sustrato estudiado fue el derivado **3.1** (R=TBS) y los resultados obtenidos se indican en las tablas 4.1 y 4.2. En primer lugar se determinó la formación del complejo enolato-aldehído. Según los resultados obtenidos en el cálculo semiempírico y en los cálculos puntuales a partir de las estructuras generadas con el método AM1 se observa que los complejos derivados del enolato E son más estables que los reactivos de partida, mientras que los derivados del enolato Z son menos estables que los correspondientes reactivos. En todos los casos la distancia PhCHO...B-O oscila entre 1.8-1.9 Å. Las estructuras de reactivos, complejos, estructuras de transición y productos se indican en las figuras 4.18 y 4.19.

Por otra parte, el producto termodinámicamente más estable a partir de un enolato E es el de adición *anti-anti* (**Iaa**) y el más estable a partir de un enolato Z es el *sin-anti* (**VIIIsa**).

Como cabe esperar, a partir del complejo enolato-aldehído se produce una disminución de la distancia entre el carbonilo aldehídico y el carbono del enolato que conduce a un máximo de energía que se corresponde con las estructuras de transición de esta reacción. Las distancias de enlace del nuevo enlace C-C son similares en todas las estructuras de transición (tabla 4.3), siendo del orden de 2.1-2.2 Å. La primera diferencia significativa entre los derivados del enolato E y el enolato Z se aprecia en las distancias de enlace B-O. Así, en los enolatos E las distancias son similares para el enlace B-O_{cetónico} y B-O_{aldehídico}, oscilando entre 1.55-1.57 Å. Sin embargo, en los enolatos Z la distancia B-O_{cetónico} es mayor (1.70-1.73 Å) que la distancia B-O_{aldehídico} (1.49-1.51 Å). De las distancias de enlace C-C y B-O_{aldehídico} se deduce que en el ET de las adiciones aldólicas el enlace B-O_{aldehídico} está prácticamente formado mientras que la distancia C-C aún es muy grande.

Como se puede observar en las tablas 4.1 y 4.2, la estructura de transición de más baja energía en el enolato E es la que conduce al diastereoisómero de configuración *anti-anti*, seguido del *sin-anti*, *anti-sin* y *sin-sin*. Estos resultados estarían de acuerdo con las observaciones experimentales descritas en la literatura de las adiciones de enolatos de configuración E a aldehídos, ya que los dos estados de transición de más baja energía son los que conducen a compuestos 4,5-*anti*.

Tabla 4.1^a Energía de reactivos, complejos, ET y productos de la adición de **3.1** (R=TBS) a benzaldehido

Estr. tr.	Enolato	Reactivos ^{b,c}	Complejo	ET (Er) ^d	Productos
Iaa	E	2.7	0	15.6 (0.0)	-15.6
IIas	E	6.5	0	19.0 (3.4)	-10.5
IIIsa	E	0.9	0	17.4 (1.8)	-15.4
IVss	E	2.6	0	24.7 (9.1)	-3.1
Vaa	Z	0	7.2	29.4 (12.1)	-2.9
VIas	Z	0	10.2	26.2 (8.9)	-6.5
VIIsa	Z	0	5.4	17.3 (0.0)	-14.0
VIIIss	Z	0	4.4	20.0 (2.7)	-11.2

^a Las estructuras y el cálculo de la energía se han determinado con el método AM1 (MOPAC93). Las energías indicadas son energías relativas expresadas en kcal/mol. ^b La energía de los reactivos se ha determinado como la suma de la energía del enolato y del aldehído calculadas por separado. ^c Energía del enolato E: (E=-294.6 kcal/mol). Energía del enolato Z: (E=-301.7 kcal/mol). Energía del benzaldehído: (E=-9.0 kcal/mol). ^d Energía relativa referida a los ET de cada enolato por separado.

Tabla 4.2^a Energía de reactivos, complejos, ET y productos de la adición de **3.1** (R=TBS) a benzaldehido

Estr. tr.	Enolato	Reactivos ^{b,c}	Complejo	ET (Er) ^d	Producto
Iaa	E	6.0	0	7.3 (0.0)	-17.0
IIas	E	8.2	0	12.7 (5.4)	-13.9
IIIsa	E	1.9	0	8.5 (1.2)	-15.0
IVss	E	7.0	0	15.1 (7.8)	-2.8
Vaa	Z	0	20.7	35.1 (21.9)	-3.4
VIas	Z	0	21.2	46.9 (33.7)	-6.1
VIIsa	Z	0	8.4	13.2 (0.0)	-11.7
VIIIss	Z	0	1.8	15.1 (1.9)	-9.0

^a Las estructuras han sido determinadas mediante el método semiempírico AM1 (MOPAC93) y los cálculos puntuales de energía mediante el método HF/3-21G (GAUSSIAN94). Las energías indicadas son energías relativas expresadas en kcal/mol. ^b La energía de los reactivos se ha determinado como la suma de la energía del enolato y del aldehído calculadas por separado. ^c Energía del enolato E: (E=-1578.5042 hartrees). Energía del enolato Z: (E=-1578.5364 hartrees). Energía del benzaldehído: (E=-341.5061 hartrees). ^d Energía relativa referida a los ET de cada enolato por separado.

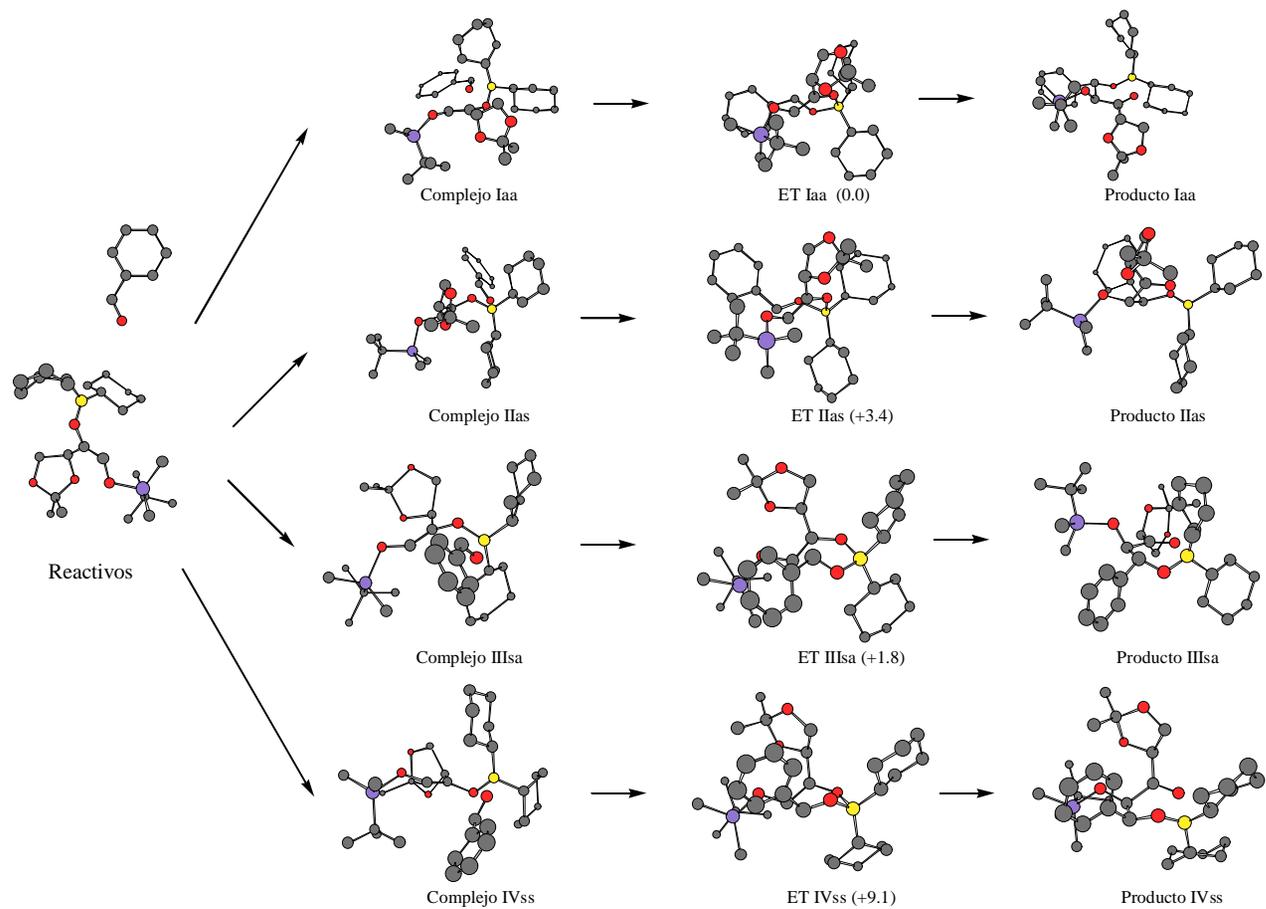


Figura 4.18 Complejos, estructuras de transición y productos resultantes de la adición del enolato E del compuesto **3.1** (R=TBS) a benzaldehído

● Carbono ● Oxígeno ● Boro ● Silicio

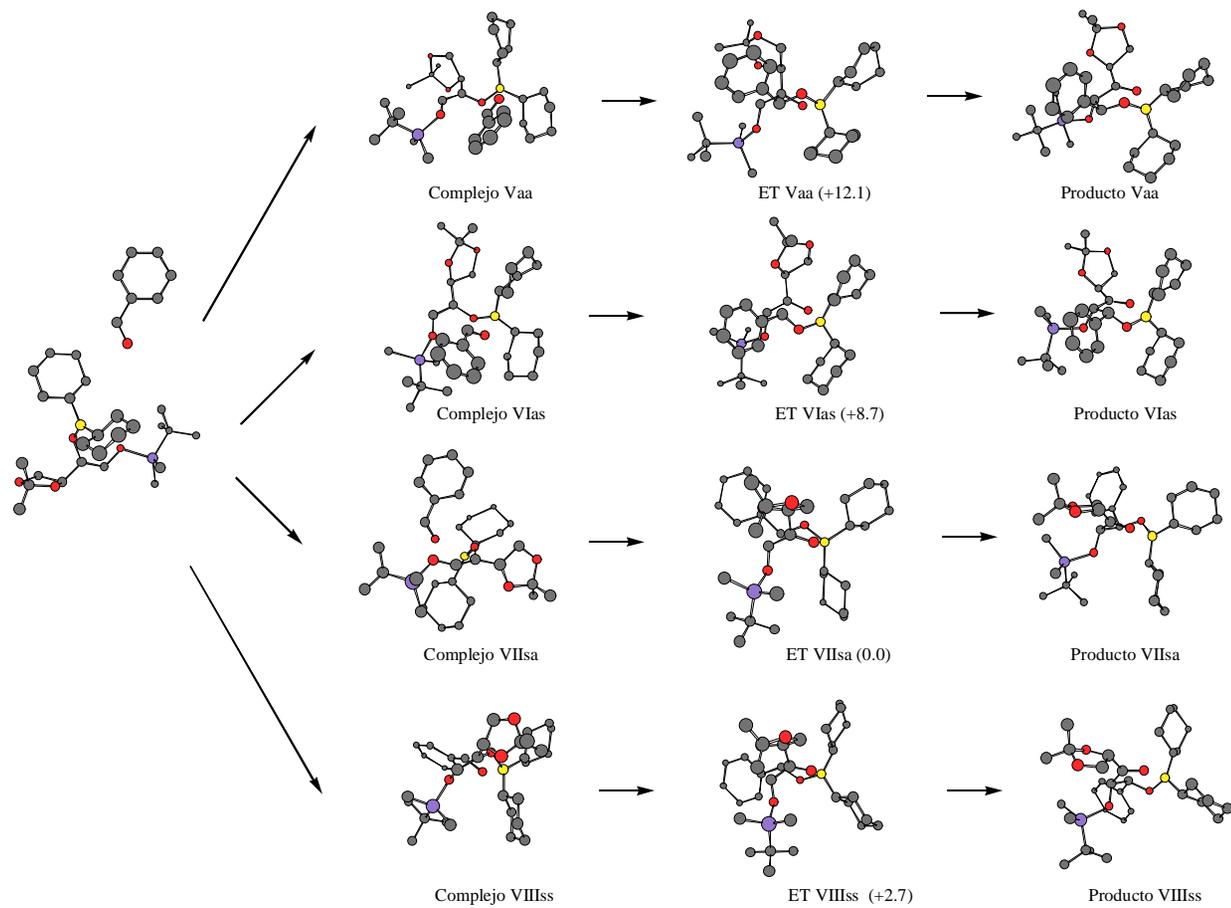


Figura 4.19 Complejos, estructuras de transición y productos resultantes de la adición del enolato Z del compuesto **3.1** (R=TBS) a benzaldehído

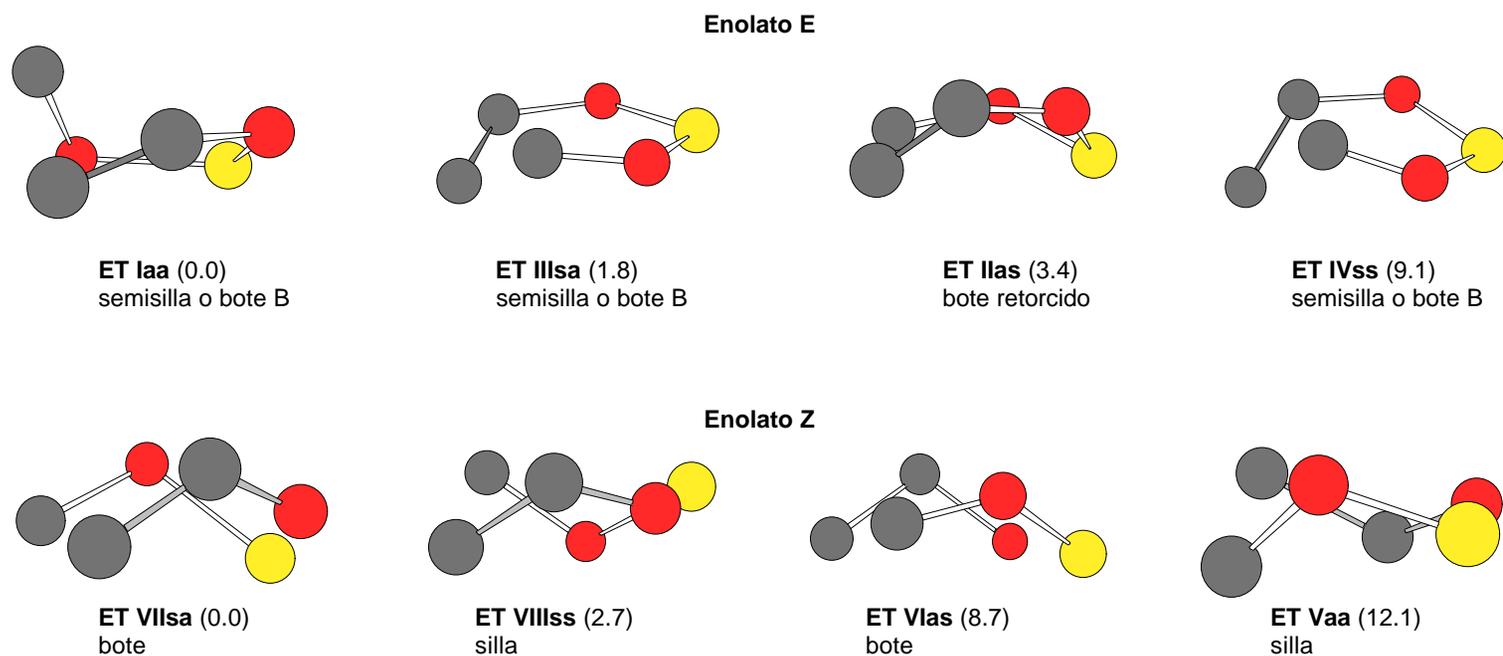


Figura 4.20 Estructura de los *core* de la adición del derivado de eritrososa 3.1 (R=TBS) a benzaldehído. Energías obtenidas con el método AM1

En los enolatos Z, el orden ascendente de energías de las estructuras de transición es *sin-anti*, *sin-sin*, *anti-sin* y *anti-anti*. La diferencia energética a favor del ET **VII_{sa}** respecto al **VIII_{ss}** es de 2.7 kcal/mol según el método AM1 y de 1.9 kcal/mol a partir del cálculo puntual con el método HF/3-21G. Se trata en ambos casos de diferencias significativas, que entran en contradicción con los datos experimentales descritos en la literatura científica, ya que se accedería a un compuesto 4,5-*anti* a través de un enolato Z.

La anomalía de estos resultados puede explicarse al analizar las estructuras de los ET, cuyos datos estructurales más representativos se indican en la tabla 4.3. Según los estudios realizados previamente por otros autores^{7,8} para enolatos de aldehidos, metil y etilcetonas, ya comentados anteriormente, los enolatos de configuración E pueden participar a través de estados de transición en forma de silla y de bote retorcido, mientras que los enolatos Z sólo pueden acceder a estados de transición en forma de silla. En la figura 4.20 se representan los *core* de las estructuras de transición obtenidas en nuestro estudio. Para los enolatos E se han detectado dos tipos de estructuras ya descritas por otros autores, un ET en forma de bote retorcido (ET **II_{as}**) y tres en forma de semisilla o bote B⁷ (ET **I_{aa}**, ET **III_{sa}** y ET **IV_{ss}**). Pero para el enolato Z, junto a dos estructuras de transición de silla (ET **VI_{as}** y ET **VIII_{ss}**), se han encontrado dos estructuras de bote (ET **V_{aa}** y ET **VII_{sa}**) que no se corresponden con las descritas hasta ahora. En el ET **VII_{sa}** se minimizan las interacciones estéricas entre el grupo TBS, el isopropilidenacetil y el resto alquílico del aldehido, lo que explicaría que sea el ET de menor energía. Esto estaría en consonancia con el modelo propuesto por Evans para cetonas con sustituyentes voluminosos.⁶

Tabla 4.3 Datos geométricos de las estructuras de transición de la adición de **3.1** (R=TBS) a benzaldehido

	I_{aa}	II_{as}	III_{sa}	IV_{ss}	V_{aa}	VI_{as}	VII_{sa}	VIII_{ss}
C...C	2.139	2.182	2.143	2.180	2.178	2.168	2.206	2.109
B-O _{cetónico}	1.575	1.578	1.579	1.604	1.735	1.730	1.710	1.692
B...O _{aldehídico}	1.565	1.571	1.557	1.546	1.510	1.493	1.511	1.501
C=C...C=O _{cetónico}	77.8	31.8	-77.3	-14.9	1.2	-70.8	9.6	73.9
C=C-O _{aldehídico} -B	6.9	22.3	-21.5	-48.8	37.8	33.0	-31.1	-26.1
C=O-B-O	28.1	-72.7	-31.9	69.1	53.3	-58.4	-70.6	50.1
C=C-C*-H	-10.9	-5.2	-124.9	-143.8	-161.1	-60.4	-87.7	-88.5

En el sustrato **3.1** (R=TES) los aductos enolato-aldehido poseen las

mismas características observadas para el sustrato **3.1** (R=TBS). El orden energético de las estructuras de transición para la adición aldólica del enolato E es idéntica a la del sustrato **3.1** (R=TBS), de igual modo que las barreras energéticas obtenidas para los ET derivados del enolato Z (tablas 4.4 y 4.5)

Tabla 4.4^a Energía de reactivos, complejos, ET y productos de la adición de **3.1** (R=TES) a benzaldehído

Estr. tr.	Enolato	Reactivos ^{b,c}	Complejo	ET (Er) ^d	Productos
Iaa	E	2.2	0	13.5 (0.0)	-18.0
IIas	E	0.8	0	17.7 (4.2)	-14.9
IIIsa	E	0.7	0	17.1 (3.6)	-15.1
IVss	E	1.2	0	22.7 (9.2)	-4.9
Vaa	Z	0	2.3	23.5 (3.2)	-12.4
VIas	Z	0	0.7	28.8 (8.5)	-1.0
VIIsa	Z	0	4.6	20.3 (0.0)	-11.4
VIIIss	Z	0	0.5	21.9 (1.6)	-7.2

^a Las estructuras y el cálculo de la energía se han determinado con el método AM1 (MOPAC93). Las energías indicadas son energías relativas expresadas en kcal/mol. ^b La energía de los reactivos se ha determinado como la suma de la energía del enolato y del aldehído calculadas por separado. ^c Energía del enolato E: (E=-299.5 kcal/mol). Energía del enolato Z: (E=-305.1 kcal/mol). Energía del benzaldehído: (E=-9.0 kcal/mol). ^d Energía relativa referida a los ET de cada enolato por separado.

Las estructuras de transición encontradas son similares a las descritas anteriormente y las consideraciones realizadas previamente son también válidas para este caso.

A la vista de nuestro estudio mediante el método AM1 no se pueden extraer resultados concluyentes respecto a la estructura de transición más favorable y, por tanto, no se puede determinar el producto de adición aldólica que se genera a través de los enolatos E y Z de los derivados de eritrosa. Si bien en los enolatos E el producto de adición *sin-sin* es el menos favorecido y los dos ET de menor energía conducen a productos de adición 4,5-*anti*, con lo que podría descartarse, por tanto, esta vía para la obtención del producto *sin-sin*, la falta de claridad en los resultados obtenidos a partir del enolato Z hace necesario recurrir a cálculos *ab initio*.

Tabla 4.5^a Energía de reactivos, complejos, ET y productos de la adición de **3.1** (R=TES) a benzaldehído

Estr.	Enolat	Reactivos ^{b,c}	Complejo	ET (Er) ^d	Productos
Iaa	E	1.6	0	5.1 (0.0)	-26.2
IIas	E	4.8	0	9.2 (4.1)	-25.8
IIIsa	E	1.6	0	9.3 (4.2)	-18.4
IVss	E	2.8	0	12.8 (7.7)	-4.2
Vaa	Z	0	0.8	18.3 (8.5)	-20.8
VIas	Z	0	5.5	28.9 (19.1)	-7.8
VIIsa	Z	0	1.4	9.8 (0.0)	-14.8
VIIIss	Z	0	6.8	13.8 (4.0)	-22.7

^a Las estructuras han sido determinadas mediante el método semiempírico AM1 (MOPAC93) y los cálculos puntuales de energía mediante el método HF/3-21G (GAUSSIAN94). Las energías indicadas son energías relativas expresadas en kcal/mol. ^b La energía de los reactivos se ha determinado como la suma de la energía del enolato y del aldehído calculadas por separado. ^c Energía del enolato E: (E=-1578.4957 hartrees). Energía del enolato Z: (E=-1578.5066 hartrees). Energía del benzaldehído: (E=-341.5061 hartrees). ^d Energía relativa referida a los ET de cada enolato por separado.

A pesar de todo, pueden extraerse algunas conclusiones previas de esta primera aproximación. Así, únicamente se han obtenido estructuras de transición de tipo bote retorcido o semisilla para los enolatos E, mientras que para los enolatos Z se han detectado estructuras de transición de tipo silla y bote. Este último resultado es interesante si se confirma mediante cálculos *ab initio*, ya que en los estudios precedentes sobre enolatos de aldehídos o de etilcetonas no se ha encontrado ninguna estructura de transición de este tipo debido a la falta de interacciones estéricas entre los sustituyentes del enolato y/o del aldehído.

Sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento podrían no ser reproducibles empleando el método *ab initio*, ya que los métodos semiempíricos reproducen mejor las interacciones estéricas que las electrónicas.

4.2.2 Estudio de la adición aldólica de derivados de L-eritrusosa por métodos *ab initio*

4.2.2.1 Estudio de los modelos 4.1 y 4.2 por métodos semiempíricos

Como se ha comentado anteriormente, los métodos *ab initio* requieren mucho tiempo de cálculo, que se incrementa de forma exponencial al aumentar el número de átomos pesados del sistema. Debido a ello es muy complicado efectuar este tipo de cálculos sobre nuestro sistema completo, por lo que nos vimos obligados a efectuar algunas simplificaciones. En un intento de buscar un compromiso entre la reducción del número de átomos y la conservación de las características más importantes de nuestro sistema, nos planteamos las siguientes prioridades:

a) mantener las funciones oxigenadas de la eritrusosa, ya que las interacciones electrónicas entre el *core* del ET y los sustituyentes pueden ser decisivas.

b) evitar una reducción excesiva de las interacciones estéricas, por lo que la reducción del tamaño de los sustituyentes no debía ser muy grande.

Finalmente optamos por una reducción mínima basada en el derivado de eritrusosa **3.1** (R=TES). El trietilsililéter se transformó en un trimetilsililéter y los grupos ciclohexilo se sustituyeron por ciclopropilos.

Este modelo (figura 4.21) es, *a priori*, muy similar a las moléculas reales completas. Sin embargo, para poder extrapolar los resultados que se obtengan con este modelo a los sustratos estudiados experimentalmente, decidimos estudiarlo primero mediante el método AM1 para comprobar si se comportaba de un modo similar a los modelos derivados de **3.1**.

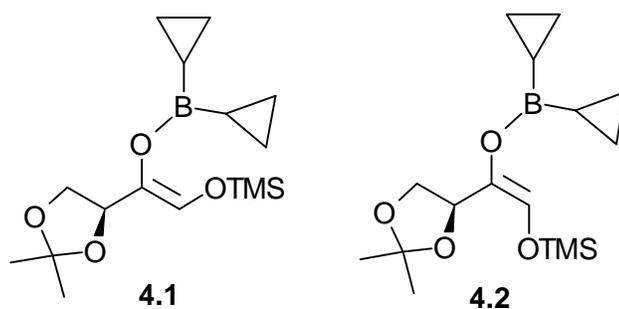


Figura 4.21

En las tablas 4.6 y 4.7 se indican los resultados obtenidos. Tal y como habíamos supuesto, los resultados son muy similares a los registrados con los dos modelos completos. El ET de adición *anti-anti* (**laa**) es el favorecido a partir de un enolato E y el *sin-anti* (**VIIlsa**) a partir de un enolato Z.

En la tabla 4.8 se resumen los datos geométricos más representativos de las estructuras de transición. Aunque se producen pequeñas variaciones respecto a las distancias de enlace de los modelos completos, las estructuras de transición son básicamente idénticas (figura 4.22 y 4.23). Así, en el enolato E las estructuras de transición **laa**, **IIlsa** y **IVss** adoptan una disposición de semisilla o bote B y el ET **IIas**, de bote retorcido. En el enolato Z las estructuras **Vlas** y **VIIIss** se corresponden con formas de silla y las **Vaa** y **VIIlsa**, con formas de bote.

Tabla 4.6^a Energía de reactivos, complejos, ET y productos de la adición de **4.1** y **4.2** a benzaldehído

Estr. tr.	Enolato	Reactivos ^{b,c}	Complejo	ET (Er) ^d	Productos
laa	E	3.0	0	14.7 (0.0)	-5.6
IIas	E	2.5	0	21.2 (6.5)	-10.3
IIlsa	E	1.8	0	17.3 (2.6)	-8.7
IVss	E	0.8	0	18.4 (3.7)	-17.0
Vaa	Z	0	4.0	22.8 (1.1)	-14.9
Vlas	Z	0	1.5	23.6 (1.9)	-10.9
VIIlsa	Z	0	1.2	21.7 (0.0)	-11.5
VIIIss	Z	0	0.8	22.7 (1.0)	-8.3

^a Las estructuras y energías se han determinado con el método AM1 (MOPAC93). Las energías indicadas son energías relativas expresadas en kcal/mol. ^b La energía de los reactivos se ha determinado como la suma de la energía del enolato y del aldehído calculadas por separado. ^c Energía del enolato E: (E=-299.5 kcal/mol). Energía del enolato Z: (E=-305.1 kcal/mol). Energía del benzaldehído: (E=-9.0 kcal/mol). ^dEnergía relativa referida a los ET de cada enolato por separado.

Tabla 4.7^a Energía de reactivos, complejos, ET y productos de la adición de **4.1** y **4.2** a benzaldehído

Estr. tr.	Enolato	Reactivos ^{b,c}	Complejo	ET (Er) ^d	Productos
Iaa	E	2.8	0	14.5 (0.0)	-19.5
IIas	E	4.2	0	17.6 (3.1)	-8.2
IIIsa	E	2.1	0	15.1 (0.6)	-10.4
IVss	E	2.3	0	19.2 (4.7)	-5.2
Vaa	Z	0	6.3	22.0 (2.3)	-18.2
Vlas	Z	0	5.3	21.5 (1.8)	-12.6
VIIsa	Z	0	6.9	20.0 (0.3)	-7.8
VIIIss	Z	0	5.0	19.7 (0.0)	-8.2

^a Las estructuras han sido determinadas mediante el método semiempírico AM1 (MOPAC93) y los cálculos puntuales de energía mediante el método HF/3-21G (GAUSSIAN94). Las energías indicadas son energías relativas expresadas en kcal/mol. ^b La energía de los reactivos se ha determinado como la suma de la energía del enolato y del aldehído calculadas por separado. ^c Energía del enolato E: (E=-1229.0854 hartrees). Energía del enolato Z: (E=-1229.0920 hartrees). Energía del benzaldehído: (E=-341.5061 hartrees). ^d Energía relativa referida a los ET de cada enolato por separado.

Después de comprobar que los resultados obtenidos con el modelo reducido son muy similares a los registrados previamente con los enolatos derivados de las cetonas **3.1** (R=TBS, TES), iniciamos el estudio del modelo reducido mediante el método *ab initio*.

Tabla 4.8 Datos geométricos de las estructuras de transición de la adición de **4.1** y **4.2** a benzaldehído

	Iaa	IIas	IIIsa	IVss	Vaa	Vlas	VIIsa	VIIIss
C...C	2.173	2.098	2.152	2.096	2.185	2.114	2.148	2.112
B-O _{cetónico}	1.593	1.515	1.652	1.507	1.682	1.704	1.727	1.704
B...O _{aldehídico}	1.549	1.645	1.515	1.645	1.514	1.497	1.502	1.490
C=C...C=O _{cetónico}	71.2	72.0	-67.8	-70.9	-3.6	-76.5	-4.4	71.3
C=C-O _{aldehídico} -B	41.0	-0.3	29.8	3.4	30.0	23.4	-38.9	-29.5
C=O-B-O	56.3	-11.5	37.4	10.1	-41.4	29.9	37.7	-33.9
C=C-C*-H	-36.2	-23.9	21.6	-131.6	-142.8	-54.7	-88.5	-161.6

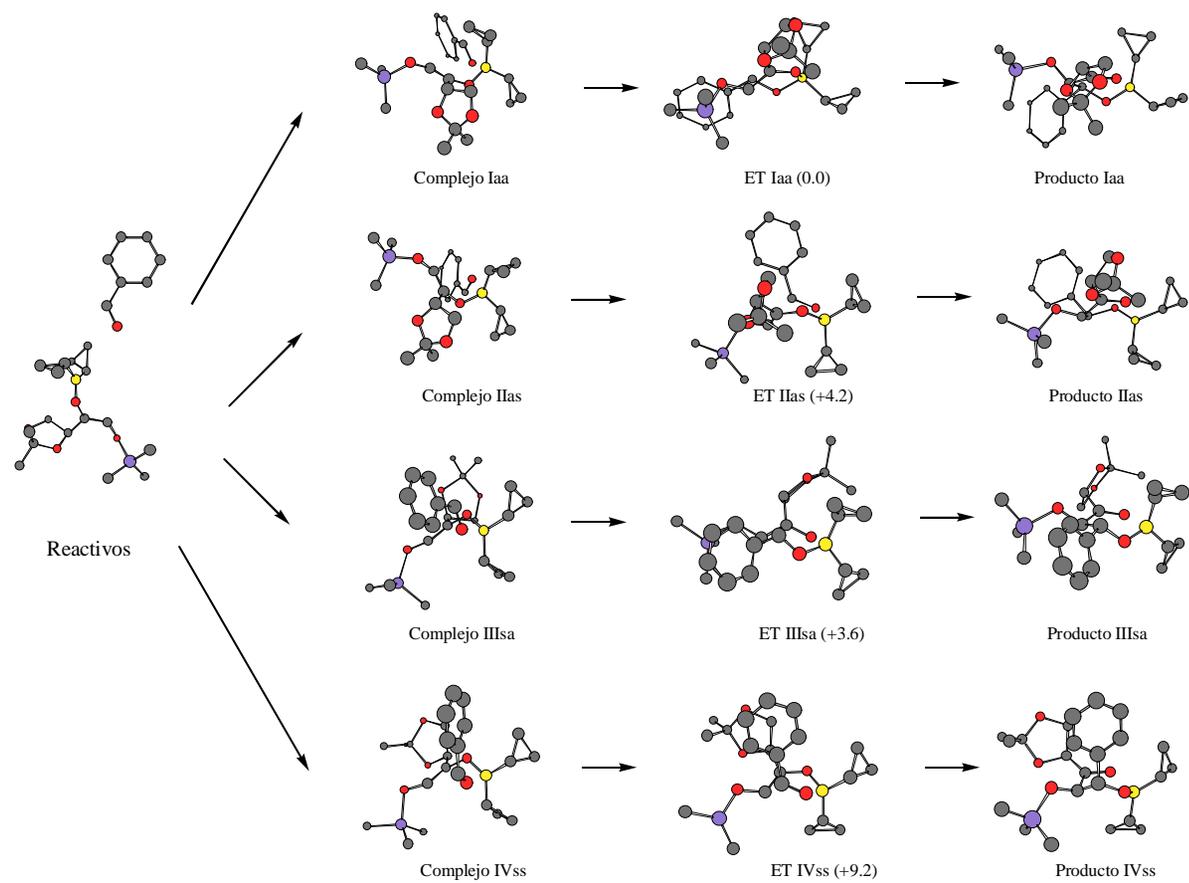


Figura 4.21 Complejos, ET y productos resultantes de la adición del compuesto 4.1 a benzaldehído obtenidas mediante el método AM1

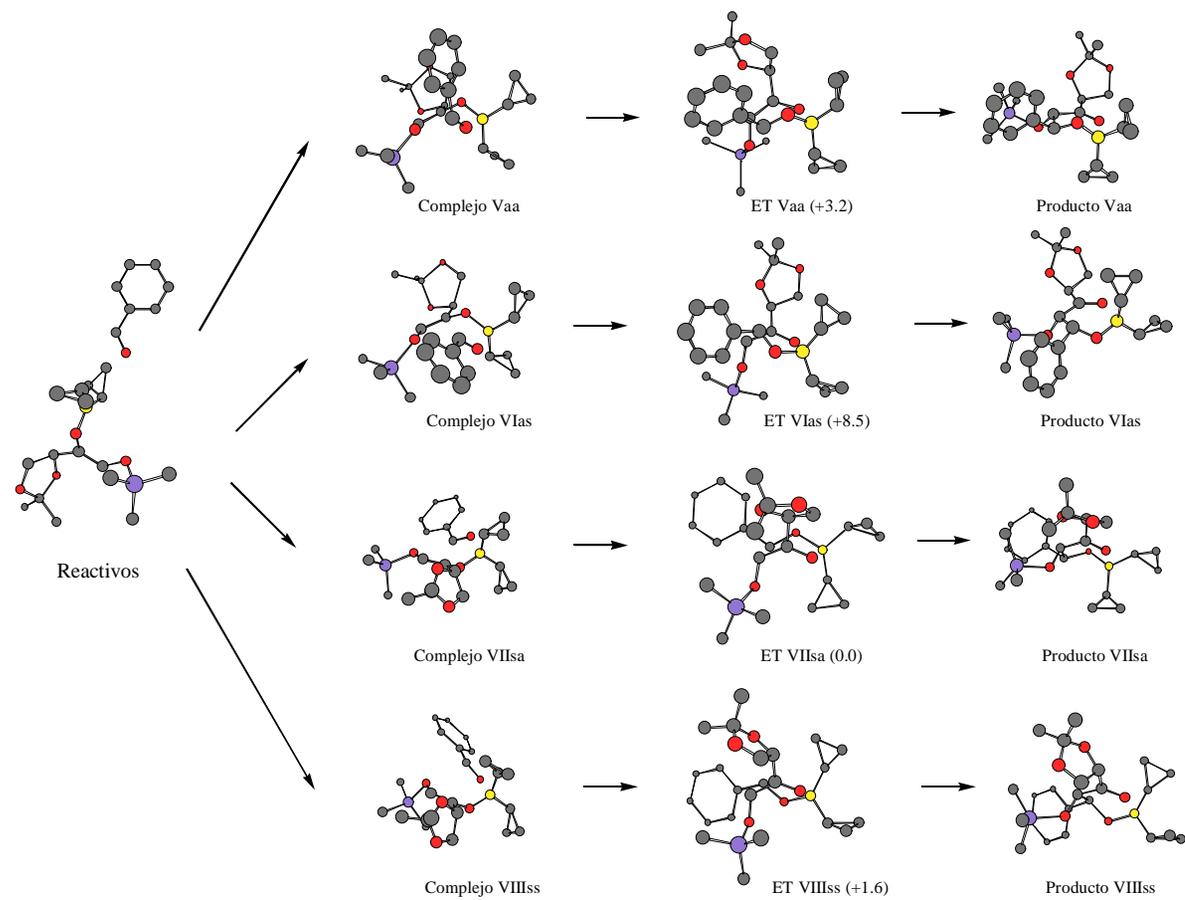


Figura 4.22 Complejos, ET y productos resultantes de la adición del compuesto **4.2** a benzaldehído obtenidas con el método AM1

4.2.2.2 Estudio de los modelos 4.1 y 4.2 por métodos *ab initio*

Las estructuras de los reactivos, complejos, ET y productos se determinaron con el método *ab initio* a nivel HF/3-21G del programa GAUSSIAN94.

Las estructuras de los reactivos, complejos, ET y productos se muestran en las figuras 4.23, 4.24, 4.25 y 4.26. Las energías de estas estructuras se indican en las tablas 4.9 y 4.10.

La reacción de adición aldólica transcurre a través de dos pasos. En primer lugar se forma un complejo enolato-aldehído más estable que los reactivos de partida. A continuación se produce un incremento energético que conduce al ET y finalmente un descenso de energía que conduce a los productos. Tanto los complejos derivados del enolato E como los derivados del enolato Z son más estables que los correspondientes reactivos. En los complejos derivados del enolato Z la distancia B...O_{aldehídico} es de alrededor de 1.75 Å mientras que en los complejos derivados del enolato E estas distancias son más largas (2.00-2.20 Å).

El producto termodinámicamente más estable es en ambos casos el producto de adición *sin-anti*, por lo que se descarta la formación del producto termodinámico como responsable de la obtención del aldol de configuración *sin-sin*.

Tabla 4.9^a Energía de reactivos, complejos, ET y productos de la adición de 4.1 y 4.2 a benzaldehído

Estr. tr.	Enolato	Reactivos ^{b,c}	Complejo	ET (Er) ^d	Productos
Iaa	E	3.3	0	16.9 (1.0)	-15.2
IIas	E	5.0	0	17.6 (1.7)	-18.3
IIIsa	E	3.5	0	15.9 (0)	-14.5
IVss	E	1.7	0	18.9 (3.0)	-8.2
Vaa	Z	4.7	0	25.6 (6.8)	-16.6
VIas	Z	6.4	0	25.0 (6.2)	-8.3
VIIsa	Z	6.7	0	21.6 (2.8)	-17.1
VIIIss	Z	3.3	0	18.8 (0)	-13.4

^a Las estructuras han sido determinadas mediante el método HF/3-21G (GAUSSIAN94). Las energías indicadas son energías relativas expresadas en kcal/mol. ^b La energía de los reactivos se ha determinado como la suma de la energía del enolato y del aldehído calculadas por separado. ^c Energía del enolato E: (E=-1229.1599 hartrees). Energía del enolato Z: (E=-1229.1587 hartrees). Energía del benzaldehído: (E=-341.5114 hartrees). ^d Energía relativa referida a los ET de cada enolato por separado.

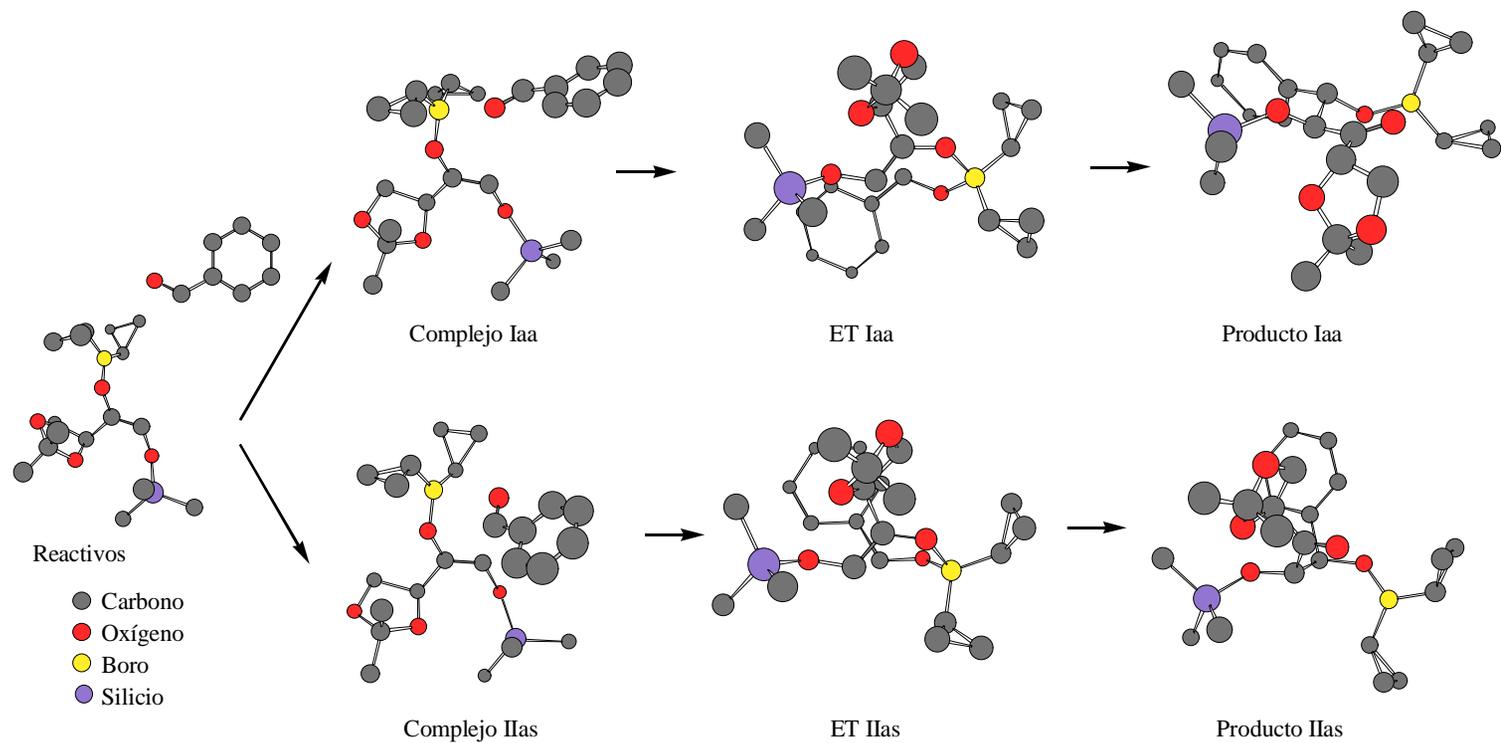


Figura 4.23 Complejos, ET y productos resultantes de la adición de **4.1** a benzaldehído obtenidas con el método HF/3-21G

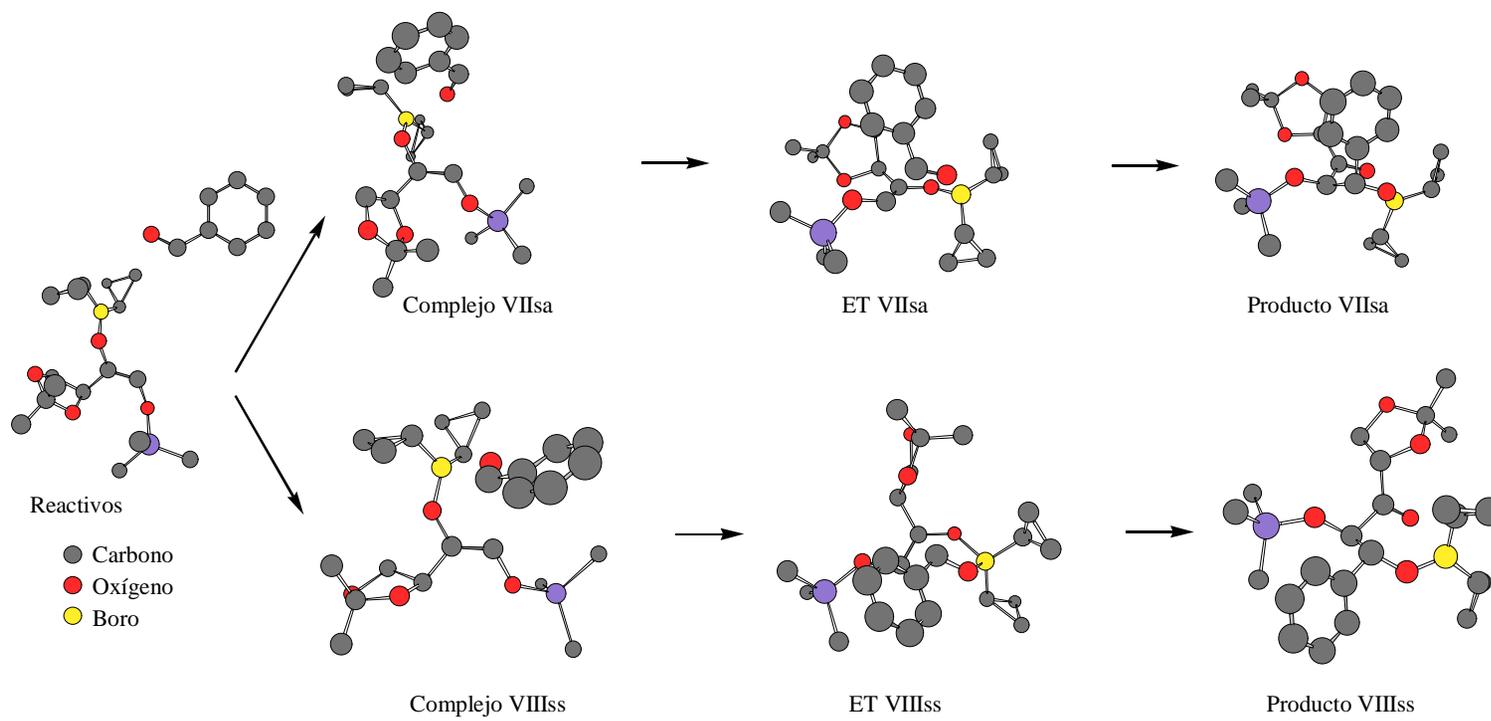


Figura 4.24 Complejos, ET y productos resultantes de la adición de **4.1** a benzaldehído obtenidas con el método HF/3-21G

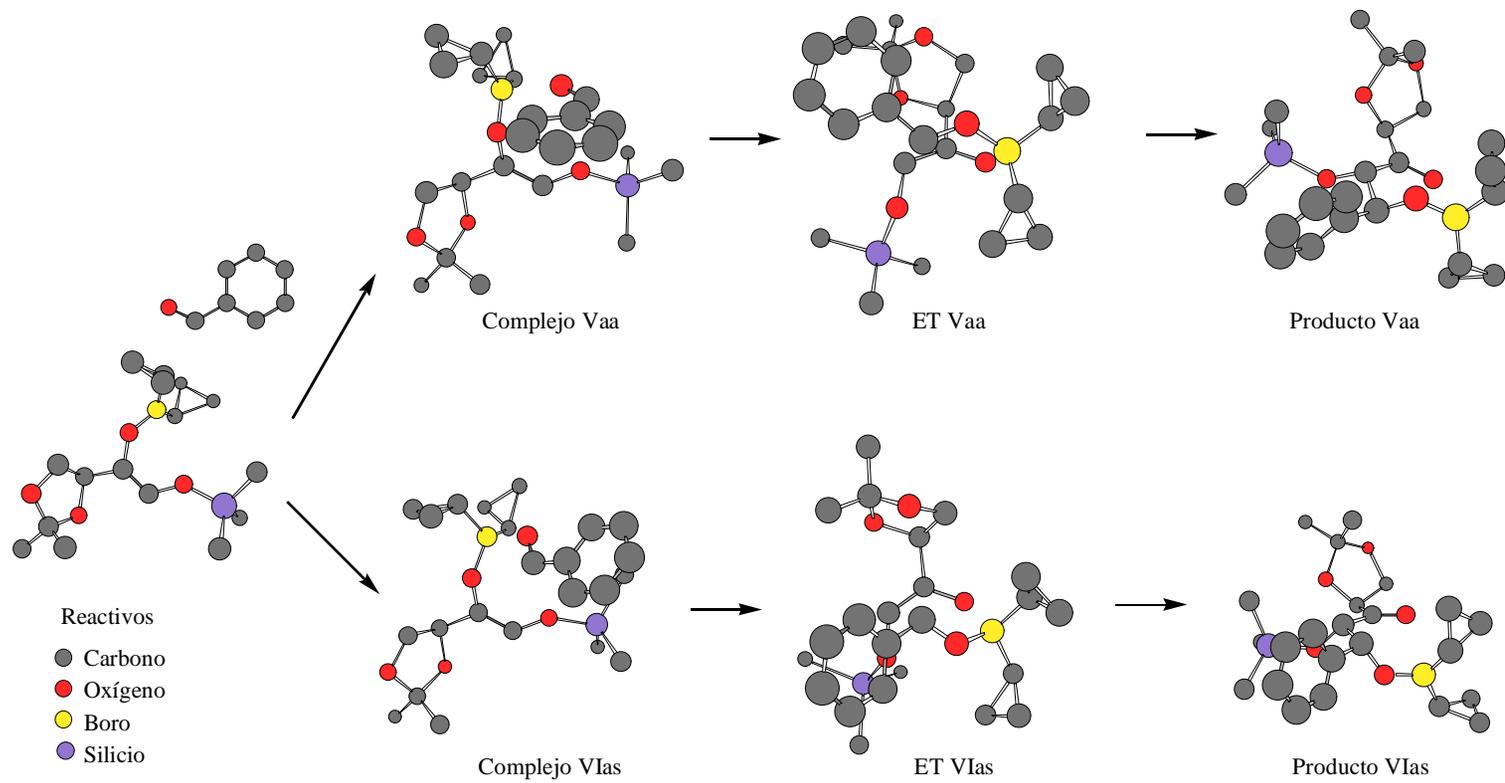


Figura 4.25 Complejos, ET y productos resultantes de la adición de **4.2** a benzaldehído obtenidas con el método HF/3-21G

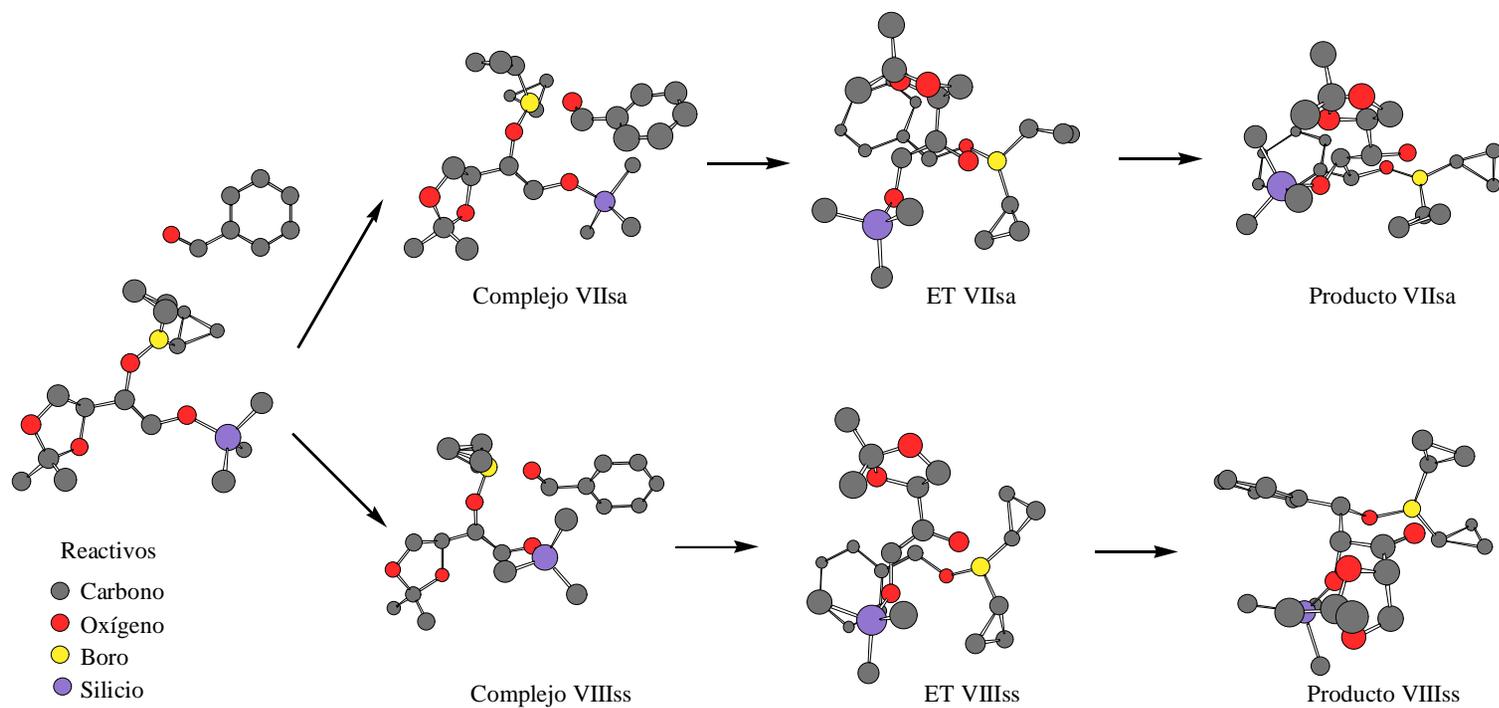


Figura 4.26 Complejos, ET y productos resultantes de la adición de **4.2** a benzaldehído obtenidas con el método HF/3-21G

A partir del complejo enolato-aldehído se produce un acortamiento de la distancia $C_{\text{enolato}}-C_{\text{aldehídico}}$ que provoca un aumento energético y conduce a las correspondientes estructuras de transición que conectan los complejos con los productos. Como se puede observar en las tablas 4.9 y 4.10 los resultados obtenidos con HF/3-21G//3-21G y HF/6-31G**//3-21G muestran que la barrera energética menor para la adición aldólica al enolato E es la que conduce al producto *sin-anti* (**III_{sa}**) y en la adición al enolato Z es la que lleva al producto *sin-sin* (**VIII_{ss}**).

Tabla 4.10^a Energía de reactivos, complejos, ET y productos de la adición de **4.1** y **4.2** a benzaldehído

Estr. tr.	Reactivos ^{b,c}	Complejos	ET (Er) ^d	Productos
I_{aa}	78.2	0	21.6 (1.6)	-31.6
II_{as}	84.5	0	29.1 (9.1)	-17.0
III_{sa}	79.3	0	20.0 (0)	-10.9
IV_{ss}	72.2	0	30.1 (10.1)	-7.9
V_{aa}	61.4	0	34.1 (14.3)	-19.3
VI_{as}	76.2	0	28.9 (9.1)	-13.1
VII_{sa}	77.2	0	27.5 (7.7)	-7.0
VIII_{ss}	70.2	0	19.8 (0)	-12.5

^a Las estructuras han sido determinadas mediante el método HF/3-21G (GAUSSIAN94) y los cálculos puntuales de energía con HF/6-31G*. Las energías indicadas son energías relativas expresadas en kcal/mol. ^b La energía de los reactivos se expresa como la suma de la energía del enolato y del aldehído calculadas por separado. ^c Energía del enolato E: (E=-1235.8592 hartrees). Energía del enolato Z: (E=-1235.8682 hartrees). Energía del benzaldehído: (E=-343.2976 hartrees). ^d Energía relativa referida a los ET de cada enolato por separado.

El orden obtenido para las barreras energéticas de los productos de adición al enolato E es **III_{sa}**, **I_{aa}**, **II_{as}** y **IV_{ss}**. En el caso de la adición al enolato Z este orden es **VIII_{ss}**, **VII_{sa}**, **VI_{as}** y **V_{aa}**. Por tanto, la obtención de un aldol de configuración *sin-sin* sólo es posible a partir del enolato Z ya que en el caso del enolato E el camino de reacción que conduce a ese compuesto es el de mayor barrera energética.

Aunque para los productos de adición al enolato E el orden predicho indica como favorables los dos productos de adición 4,5-*anti*, lo que estaría en consonancia con las observaciones experimentales de otros autores, para los productos de adición al enolato Z la segunda barrera energética de menor energía lleva a un producto 4,5-*anti* en lugar de a un 4,5-*sin*. Este hecho puede explicarse a partir de las estructuras de transición detectadas.

En la tabla 4.11 se indican las energías relativas de las estructuras de transición y en la tabla 4.12 se resumen los principales parámetros geométricos de las mismas. De los datos de la tabla 4.11 se infiere que las barreras energéticas menores se corresponden también con la estructura de transición de menor energía relativa.

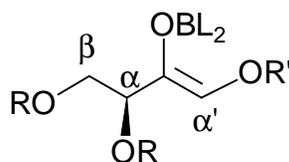
A partir del enolato E se han obtenido estructuras de transición en forma de bote B (**Iaa** y **IIIsa**) y de bote retorcido (**IIas**). Las distancias de enlace $C_{\text{enolato}}-C_{\text{aldehídico}}$ oscilan entre 2.10-2.20 Å y las distancias $B-O_{\text{aldehídico}}$, $B-O_{\text{cetónico}}$ entre 1.55-1.58 Å. Como se puede apreciar por estas distancias, el enlace $B-O_{\text{aldehídico}}$ está prácticamente formado en la estructura de transición.

Sin embargo, a partir del enolato Z se han encontrado estructuras de transición de tipo semisilla (**VIIIss**), silla (**Vlas**) y bote (**Vaa** y **VIIIsa**). Las estructuras de bote, que ya habían sido detectadas en nuestro estudio previo por métodos semiempíricos, no se corresponden con estructuras predecibles a partir de otros estudios. Las distancias de enlace $C_{\text{enolato}}-C_{\text{aldehídico}}$ son más cortas que en el caso de las ET derivadas del enolato E, oscilando entre 2.02-2.10 Å. Asimismo la distancia $B-O_{\text{aldehídico}}$ es más corta (1.52-1.53 Å) mientras que la distancia $B-O_{\text{cetónico}}$ se alarga (1.60-1.68 Å).

Tabla 4.11 Estabilidad relativa de los ET en la adición aldólica de los enolatos 4.1 y 4.2 a benzaldehído

	Iaa	IIas	IIIsa	IVss	Vaa	Vlas	VIIIsa	VIIIss
Er (kcal/mol) 3-21G	1.2	1.5	0	2.0	6.2	3.9	0.5	0
Er (kcal/mol) 6-31G*	2.6	4.0	0	5.5	5.2	2.1	0.6	0

Como ya se ha comentado, el ET **VIIIsa**, que conduciría a un producto de adición *anti*, es energéticamente más favorable que el ET **Vlas** y tiene una energía similar al ET **VIIIss**. El ET **VIIIsa** adopta una conformación de bote que minimiza las repulsiones estéricas de los sustituyentes del enolato y del aldehído. La aproximación del aldehído que conduce al ET **VIIIsa** provoca una fuerte interacción estérica entre el sustituyente del aldehído y los sustituyentes del enolato en α y β :



Esta interacción no existe en las aproximaciones del aldehído que llevan a los aldoles *sin*. Sin embargo, cuando se introduce un grupo voluminoso en α' , las aproximaciones que conducen a aldoles *sin* sufren una interacción estérica entre el sustituyente en α' y el grupo alquilo del aldehído. Esto ocurre en una conformación de silla, pero en una conformación de bote las interacciones desfavorables aldehído-sustituyentes α,β y aldehído-sustituyente α' son menores. Por tanto, una aproximación que conduzca a un aldol *anti* podría ser más favorable a través de un ET en conformación de bote que a través de uno de silla. Sin embargo, el aumento energético provocado en el ET **VIIIss** por las interacciones aldehído-sustituyente α' no se compensa totalmente adoptando una forma de bote en el ET **VIIlsa**.

Por el contrario, esta disposición de bote si que disminuye la energía del ET **VIIlsa** por debajo del ET **VIIas**. Este hecho puede atribuirse a la fuerte interacción estérica isopropilidenacetal-ciclopropilo que existe en el ET **VIIas**, ya que el isopropilidenacetal se orienta hacia el interior del *core*. En el ET **VIIlsa** es el hidrógeno del estereocentro el que se dispone hacia el interior del *core*, por lo que no existe esta repulsión.

Tabla 4.12 Principales parámetros geométricos de las estructuras de transición de la adición de los enolatos 4.1 y 4.2 a benzaldehído

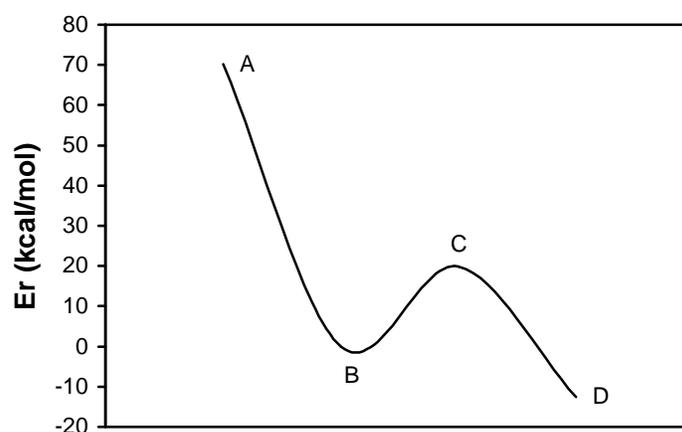
	Iaa	IIas	IIIsa	IVss	Vaa	VIIas	VIIlsa	VIIIss
C...C	2.158	2.204	2.104	2.167	2.070	2.111	2.028	2.068
B-O _{cetónico}	1.559	1.557	1.574	1.558	1.654	1.610	1.687	1.611
B...O _{aldehídico}	1.578	1.584	1.563	1.588	1.525	1.528	1.525	1.533
C=C...C=O _{cetónico}	73.2	45.3	-78.0	57.3	59.3	-67.5	2.0	70.8
C=C-O _{aldehídico} -B	18.9	29.3	-17.2	-6.6	-51.6	-51.7	-40.2	-22.6
C=C-C*-H	-45.5	-43.8	-26.2	135.6	-132.3	-130.5	-93.4	-102.1

A partir de un enolato E, el ET **IIIsa** es más estable que el **Iaa**. Según el modelo propuesto por Paterson el ET **Iaa**, en el que el isopropilidenacetal se dispone hacia el exterior del *core*, sería más favorable que el **IIIsa**, en el que el isopropilidenacetal se colocaría hacia el interior del mismo. En este último caso se produciría una fuerte interacción estérica ciclopropilo-isopropilidenacetal, que desestabilizaría este estado de transición. Esto sucedería si la conformación adoptada en el estado de transición fuera de tipo silla. Sin embargo, el ET **IIIsa** adopta en nuestro caso una disposición de bote B en la que el isopropilidenacetal se sitúa en posición pseudoaxial,

alejándose del *core* y reduciendo la interacción estérica. Por tanto, cabría esperar que a partir de un enolato E se forme mayoritariamente el aldol de configuración *sin-anti*.

Como resumen de este estudio pueden extraerse las siguientes conclusiones:

- 1) La reacción de adición aldólica transcurre a través de complejos más estables que los reactivos de partida a partir de los cuales se produce un aumento energético que lleva a los correspondientes estados de transición, seguido de una disminución de la energía que conduce a los productos finales (aldoles).¹¹

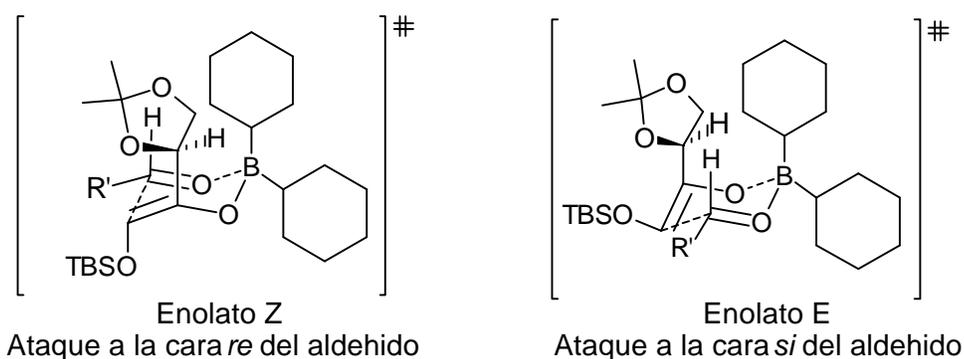


A Reactivos, B Complejo, C ET, D Productos

- 2) El método semiempírico no es aplicable en este caso. Aunque las estructuras de transición obtenidas con este método son, en muchos casos, similares a las registradas con el método *ab initio*, no permiten determinar el ET más favorable. Esto puede ser debido a que el método semiempírico no reproduce bien las interacciones electrónicas aunque sí las interacciones estéricas.
- 3) En el estado de transición el enlace B...O_{aldehídico} está prácticamente formado. La distancia C_{enolato}-C_{aldehídico} es más corta en las estructuras de transición derivadas del enolato Z que en las derivadas del enolato E.

¹¹ Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J.M.; Leue, V.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1995**, 51, 4853.

- 4) Cuando los sustituyentes del enolato son voluminosos puede accederse a estructuras de transición de tipo bote retorcido y bote B a partir del enolato E, y a estructuras de tipo silla y bote a partir del enolato Z.
- 5) Para los derivados de eritrosa, los resultados obtenidos con el método HF/3-21G indican que, con el enolato E, se obtendría el producto de adición *sin-anti* a través del ataque a la cara *si* del aldehído y, a partir de un enolato Z, se obtendría el producto *sin-sin* por adición a la cara *re* del aldehído. Ambos enolatos, por consiguiente, exhiben diferentes preferencias faciales.

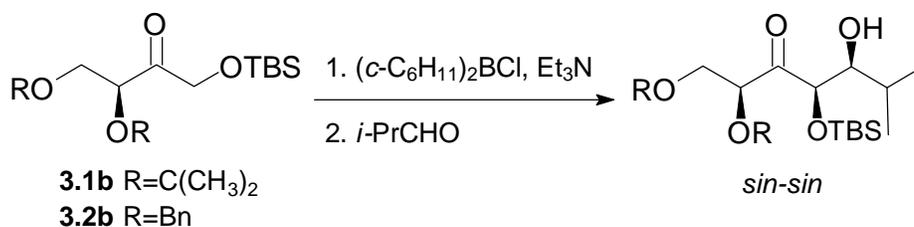


- 6) La formación del aldol *sin-sin* obtenido experimentalmente sólo es posible a partir de un enolato Z, por lo que la reacción de enolización de los derivados de eritrosa con dicitclohexilcloroborano debe haber generado el correspondiente enolato Z.

4.3 Alternativa c: isomerización del enolato

La tercera alternativa mecánica para explicar la formación de los aldoles *sin* es que el dicitclohexilcloroborano reaccione con el sustrato generando el enolato E y que éste se isomericé al enolato Z. A continuación, la adición de este enolato al aldehído proporcionaría el aldol de configuración relativa *sin*.

Para aclarar esta posibilidad elegimos la reacción aldólica entre los sustratos **3.1b** y **3.2b** y el isobutiraldehído y estudiamos la influencia sobre ésta de la variación de la temperatura y el tiempo de reacción:



En la tabla 4.13 Se resumen los resultados obtenidos en estos experimentos.

Tabla 4.13 Estudio del efecto de la *temperatura y tiempo de reacción*

Entrada	Condiciones de reacción	Resultado
1	Enolización: -78°C→0°C, 1 h Adición: -78°C→0°C, 5 h	aldol <i>sin-sin</i>
2	Enolización: -78°C, 2 h Adición: -78°C, 12 h	cetona de partida
3	Enolización: -78°C, 2 h Adición: -78°C→-40°C, 20 h	cetona de partida
4	Enolización: -78°C, 6 h Adición: -78°C→0°C, 5 h	aldol <i>sin-sin</i>

En la entrada 1 se han resumido, a modo de comparación, las condiciones de reacción que hemos empleado hasta ahora con los sustratos **3.1b** y **3.2b**. En primer lugar, llevamos a cabo un experimento efectuando la etapa de enolización y la etapa de adición a -78°C (entrada 2). En estas condiciones no se consiguió la reacción, como tampoco la hubo cuando la etapa de enolización se efectuó a -78°C y la adición a -40°C (entrada 3). Finalmente, se consiguió la adición aldólica efectuando la etapa de enolización a -78°C durante 6 h y la etapa de adición a 0°C durante 5 h (entrada 4, tabla 4.13). El aldol resultante en este proceso era el mismo que el obtenido en las condiciones estándar resumidas en la entrada 1, es decir, el aldol *sin-sin* que ya hemos demostrado que se forma mediante la participación de un enolato Z. Como las condiciones de enolización empleadas en la entrada 4, muy suaves, no cabe esperar que permitan la isomerización del enolato generado y como el aldol obtenido sigue siendo el *sin-sin*, podemos concluir que el enolato que se forma en estas condiciones es el Z y que éste no proviene de un proceso de isomerización E/Z.

Después de estudiar el efecto que la temperatura ejerce sobre la estereoselectividad del proceso, pasamos a investigar la influencia de la base y del disolvente en el mismo. Las bases empleadas en los procesos de enolización con organoboranos son bases nitrogenadas terciarias como la Et₃N, DIPEA, EtNMe₂, etc. En algunos casos se ha observado una dependencia entre la estereoselectividad del proceso y el tipo de base utilizada.¹² También el tipo de disolvente empleado puede alterar la selectividad del proceso de adición aldólica. A fin de determinar una posible influencia de la base y del disolvente,¹³ se llevó a cabo la adición aldólica entre **3.1b** y **3.2b** con el isobutiraldehído, empleando como base, además de Et₃N, DIPEA o Me₂EtN, y como disolvente, CH₂Cl₂. En la tabla 4.14 se muestran los resultados de este estudio. La entrada 1 resume las condiciones estándar empleadas hasta ahora. En todos los ensayos se obtuvo un único aldol que era además el mismo aldol *sin-sin* obtenido en condiciones estándar.

Tabla 4.14 Estudio del efecto de la *base y el disolvente*

Entrada	Base	Disolvente	Resultado
1	Et ₃ N	éter	aldol <i>sin-sin</i>
2	DIPEA	éter	aldol <i>sin-sin</i>
3	Me ₂ EtN	éter	aldol <i>sin-sin</i>
4	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	aldol <i>sin-sin</i>
5	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	aldol <i>sin-sin</i>
6	Me ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	aldol <i>sin-sin</i>

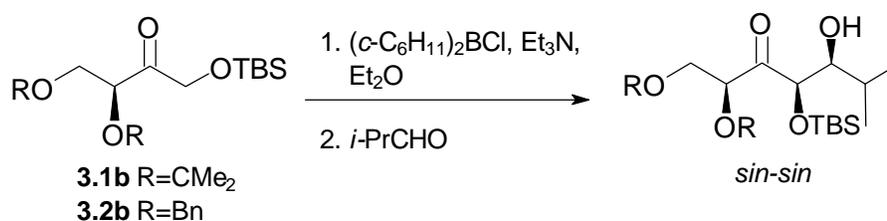
Estos ensayos demuestran que ni la estereoselectividad en la formación del enolato Z ni la selectividad π -diastereofacial de éste se ven afectadas por el tipo de base o disolvente empleados.

¹² a) Danda, H.; Hansen, M.H.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173; b) Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Vogel, E.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.

¹³ Shirodkar, S.; Nerz-Stormes, M.; Thornton, E.R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4699.

4.4 Alternativa d: participación de estados de transición abiertos (no cíclicos)

La reacción de adición aldólica requiere del empleo de, al menos, un equivalente de organoborano en el proceso de enolización. El papel del organoborano en el proceso de adición aldólica es doble: por una parte promueve la enolización por coordinación con el oxígeno carbonílico del componente que se va a enlizar. Por otra, una vez formado el enolato de boro, se produce la complejación con el aldehído aumentando la reactividad de éste frente al ataque nucleofílico del enolato. Con el empleo de un equivalente de organoborano, este proceso acabado de explicar transcurre a través de un estado de transición cíclico (ver página 8). Cuando se emplean dos o más equivalentes de organoborano se consume uno en el proceso de enolización y la activación del aldehído se puede llevar a cabo por coordinación con el equivalente extra de organoborano. En estas condiciones, la reacción puede transcurrir a través de un estado de transición abierto (ver página 25). La participación de un estado de transición de este tipo puede afectar a la estereoselectividad del proceso obteniéndose, en algunos casos, aldóles *anti* a partir de enolatos Z. A fin de investigar la influencia que el número de equivalentes de organoborano puede ejercer sobre la estereoquímica del proceso de adición aldólica, llevamos a cabo el estudio que se resume en la tabla 4.15 para la siguiente reacción modelo, que ya hemos comentado anteriormente:



En la entrada 1 se indica como referencia la relación entre moles de diciclohexilcloroborano y moles de cetona que hemos empleado hasta ahora en las adiciones aldólicas. Como se puede observar, con la utilización de 1 ó 1.3 equivalentes de organoborano no hay reacción de adición (entradas 2 y 3). Por otra parte con un exceso de borano (entrada 4) se produce la adición obteniéndose el mismo aldol que en las condiciones usuales (entrada 1).

Tabla 4.15

Entrada	Mol (c-C ₆ H ₁₁) ₂ BCl/mol cetona	Resultado
1	1.7	aldol <i>sin-sin</i>
2	1.0	No reacciona
3	1.3	No reacciona
4	2.5	aldol <i>sin-sin</i>
5	3.0	descomposición

Por último, cuando se utilizan más de tres equivalentes de dicitclohexilcloroborano se produce descomposición de la mezcla de reacción. Este estudio demuestra que la variación de la cantidad de organoborano sólo afecta a la velocidad del proceso pero no influye en el grado ni en la dirección de la estereoselectividad de la adición aldólica.

5. ESTUDIO SOBRE LA ENOLIZACIÓN DE LA ERITRULOSA

5.1 Introducción

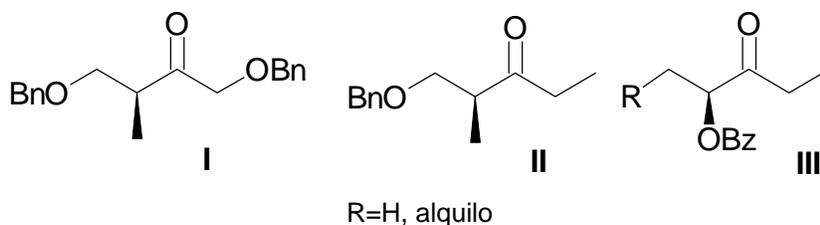
Los estudios del capítulo anterior sugieren claramente que:

1º las eritruosas de la serie **3.1** y **3.2** se enolizan con el dicitclohexilcloroborano generando el enolato Z.

2º la adición del enolato Z a los aldehidos transcurre a través de un estado de transición cíclico de Zimmerman-Traxler en conformación de silla.

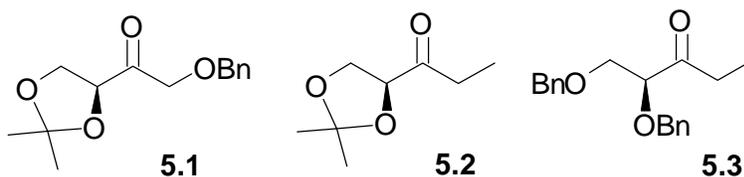
En la literatura química se han empleado diferentes sustratos en las adiciones aldólicas promovidas por el dicitclohexilcloroborano. Muchos de estos sustratos poseen las estructuras indicadas a continuación:¹

¹ Estructura I: a) Paterson, I.; Keown, L.E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5727; b) Paterson, I.; Gibson, K.R.; Oballa, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8583. Estructura II: a) Paterson, I.; Perkins, M.V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1811; b) Paterson, I.; Cumming, J.G.; Ward, R.A.; Lamboley, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9393; c) Vulpetti, A.; Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J.M.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 685; d) Paterson, I.; Tillyer, R.D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4233. Estructura III: a) Paterson, I.; Febner, K.; Raymond, M.; Finlay, V.; Jacobs, M.F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8803; b) Paterson, I.; Nowak, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8243; c) Paterson, I.; Wallace, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9087; d) Paterson, I.; Wallace, D.J.; Velázquez, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083.



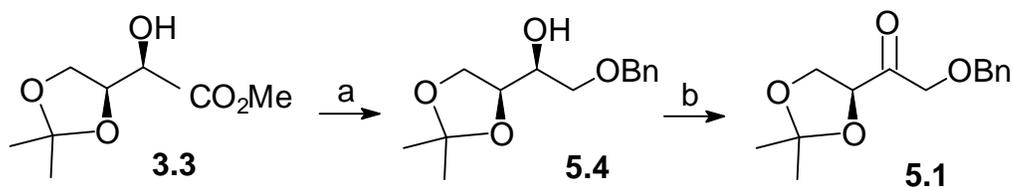
Los compuestos de tipo **I-III** poseen cierta similitud estructural con los derivados de eritrososa. La estructura **I** es, en la parte que se enoliza, idéntica a los sustratos **3.1** y **3.2** que hemos empleado hasta ahora en los procesos de adición aldólica. La única diferencia reside en el grupo protector de la función hidroxilo que en **I** es bencilo y en las eritrososas **3.1** y **3.2** son grupos sililo voluminosos. Las estructuras **II** y **III** no contienen, en la parte que se enoliza, ningún átomo de oxígeno y exhiben un grupo metilo donde los derivados de eritrososa muestran un grupo trialquilsililoxi. Para estudiar la posible influencia de la parte que se enoliza en la formación estereoselectiva del enolato decidimos preparar derivados de eritrososa semejantes, en la parte que se va a enolizar, a los sustratos **I-III**.

Para ello, decidimos preparar los compuestos **5.1**, **5.2** y **5.3** cuyas estructuras se indican a continuación:



5.1.1 Síntesis del compuesto 5.1

El compuesto **5.1** se sintetizó según el siguiente esquema:

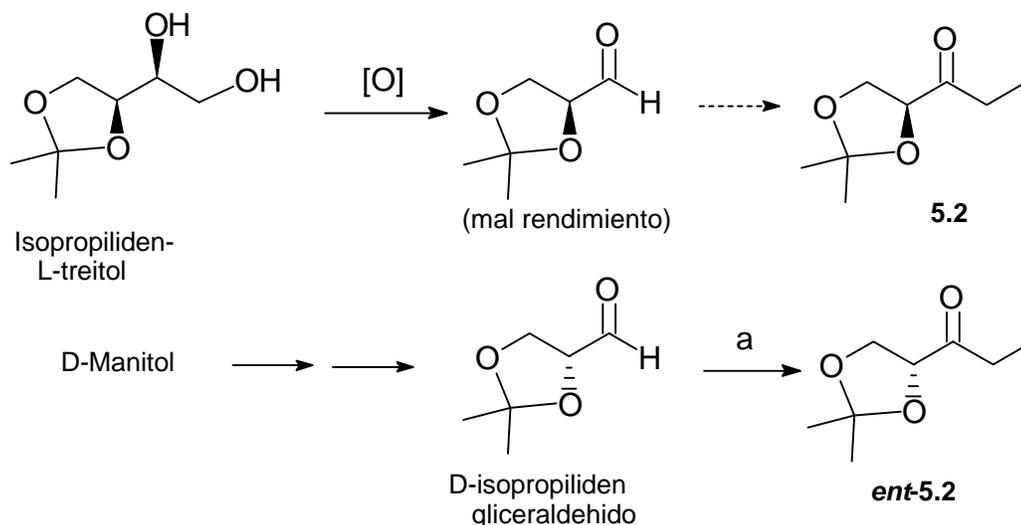


Esquema 5.1

Condiciones de reacción: a) ref. 2; b) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , 15 min., -60°C , Et_3N , 15 min., -60°C , 1 h, temp. amb., 68%.

² De Gaudenzi, L.; Apparao, S.; Schmidt, R.R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 277.

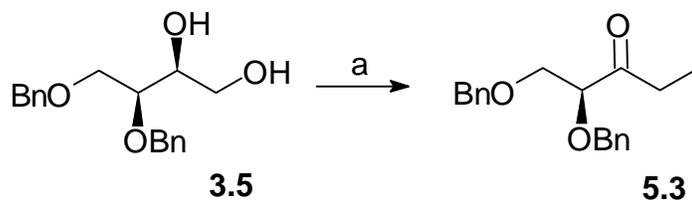
El compuesto **5.2** se intentó obtener a partir del acetónido de treitol **3.4** por ruptura oxidativa con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ y NaIO_4 y subsiguiente adición de EtMgBr al aldehído generado. Sin embargo, este proceso transcurrió con rendimientos muy bajos. Como a efectos del estudio que se pretendía realizar era totalmente irrelevante la configuración absoluta de estos compuestos decidimos preparar el enantiómero de **5.2**³ por adición de EtMgBr al D-isopropilidengliceraldehído, obtenido a su vez del D-manitol.⁴



Esquema 5.2

Reactivos y condiciones: a) i. EtMgBr , éter, 1 h, 0°C ; ii. $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , 15 min., -60°C , Et_3N , 15 min., -60°C , 1 h, temp. amb., 66% global.

El compuesto **5.3** se preparó a partir del dibencil-L-treitol **3.5** por ruptura oxidativa con NaIO_4 , subsiguiente adición de EtMgBr al aldehído generado y oxidación de Swern de la mezcla de diastereoisómeros:



Esquema 5.3

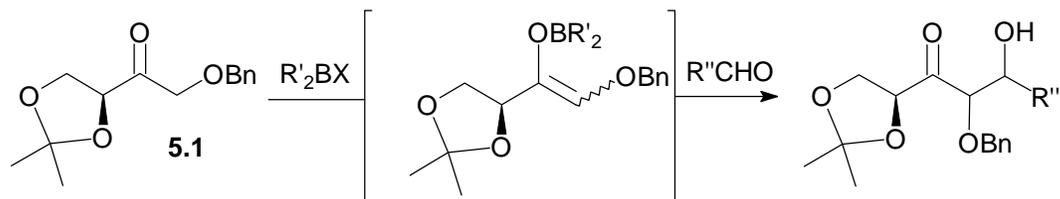
Reactivos y condiciones: a) i. NaIO_4 , MeOH , H_2O , 1 h, temp. amb., 87%; ii. EtMgBr , éter, 1 h, 0°C , 69%; iii. $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , 15 min., -60°C , Et_3N , 15 min., -60°C , 1 h, temp. amb., 68%.

³ Hagen, S.; Lwande, W.; Kilass, L.; Anthonsen, T. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3101.

⁴ Leonard, J.; Mohialdin S., Swain, P.A. *Synt. Commun.* **1989**, *19*, 3529.

5.1.2 Adiciones aldólicas de la 1-O-bencil-3,4-O-isopropilideneritrusosa, 5.1

El proceso general de adición aldólica para la 1-O-bencil-3,4-O-isopropilideneritrusosa **5.1**, empleando reactivos de boro, se muestra a continuación:



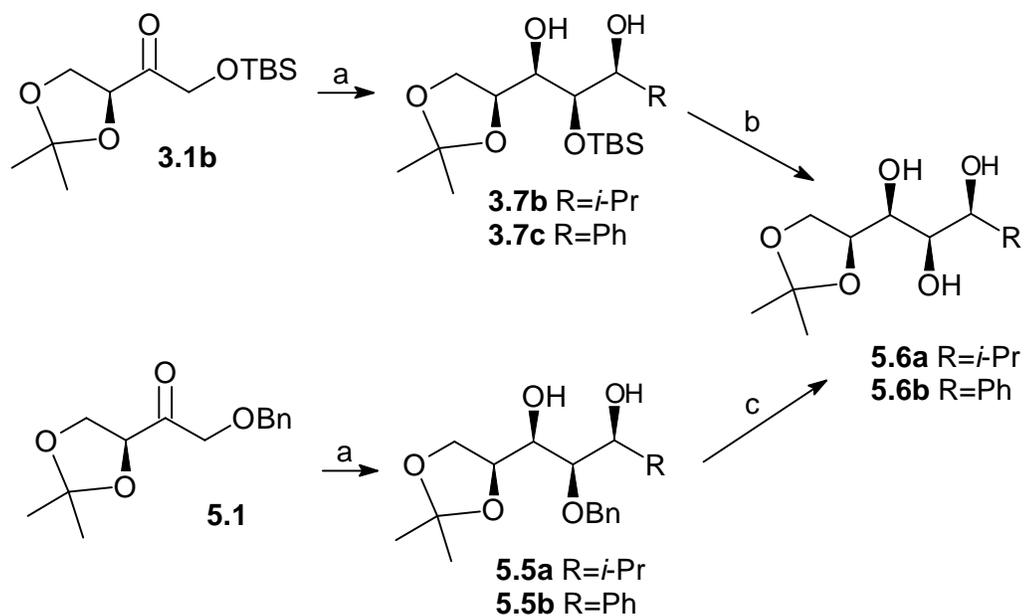
El procedimiento experimental para la reacción promovida por el diciclohexilcloroborano fue el mismo que se aplicó en el caso de los sustratos **3.1** y **3.2**. En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos en las adiciones aldólicas de la cetona **5.1** promovidas por el diciclohexilcloroborano.

Tabla 5.1 Adiciones aldólicas de la cetona **5.1** con $(c-C_6H_{11})_2BCl$

Entrada	Aldehido	Proporc. diast.	Rend.
1	EtCHO	>95:5	81%
2	<i>i</i> -PrCHO	>95:5	80%
3	PhCHO	>95:5	85%
4	<i>p</i> -Cl(C ₆ H ₄)CHO	>95:5	83%
5	<i>t</i> -BuCHO	---	---
6	CH ₂ =C(CH ₃)CHO	>95:5	79%

La cetona **5.1** se comportó de forma altamente estereoselectiva dando lugar esencialmente a un único diastereoisómero en la adición de aldehidos alifáticos, aldehidos aromáticos o aldehidos α,β -insaturados. El único aldehido que no reaccionó en estas condiciones fue el pivalaldehido.

Para determinar la configuración absoluta de estos aldoles se llevaron a cabo las correlaciones químicas indicadas en el esquema 5.4, que demuestran que la configuración absoluta de los aldoles obtenidos con la cetona **5.1** es la *sin-sin*.



Esquema 5.4

Reactivos y condiciones: a) i. $(\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{BCl}$, Et_3N , Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, ii. $i\text{-PrCHO}$, Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, iii. LiBH_4 , -78°C , 2h, iv. H_2O_2 , MeOH , tampón pH 7, 1 h, temp. amb.; b) TBAF, THF, temp. amb., 5 h; c) 1,2-ciclohexadieno, Pd/C, EtOH, reflujo, 12 h.

Aprovechando la fácil accesibilidad sintética a la 1-O-bencileritrososa **5.1**, se llevaron a cabo ensayos de adición aldólica empleando como reactivos de enolización Bu_2BOTf y BuBCl_2 . Sin embargo, no se consiguió llevar a cabo adiciones aldólicas con estos organoboranos, recuperándose siempre la cetona de partida inalterada. Con SnCl_4 y TiCl_4 como reactivos de enolización y utilizando DIPEA como base se observó únicamente descomposición de la mezcla de reacción.

5.1.3 Adiciones aldólicas a la etilcetona *ent*-5.2

La etilcetona *ent*-5.2 participó en el proceso de adición aldólica no solamente cuando se empleó el dicitlohexilclorobano sino también, a diferencia de lo observado con los sustratos **3.1** y **3.2**, cuando se utilizó Bu_2BOTf . Con estos dos reactivos el proceso aldólico fue altamente diastereoselectivo, obteniéndose prácticamente un único aldol. Por otra parte, la reacción no funcionó cuando se empleó BuBCl_2 como reactivo de enolización. Con SnCl_4 y TiCl_4 se observó descomposición de la mezcla de reacción.

Tabla 5.2 Adiciones aldólicas de la cetona **ent-5.2**

aldehido	(<i>c</i> -C ₆ H ₁₁) ₂ BCl	Bu ₂ BOTf	BuBCl ₂
<i>i</i> -PrCHO	>95:5 (78%)	>95:5 (70%)	no reacciona
PhCHO	>95:5 (73%)	>95:5 (65%)	no reacciona

Los aldoles obtenidos en la reacción con Bu₂BOTf presentaban señales en los espectros de RMN de ¹H y ¹³C totalmente coincidentes en su desplazamiento químico y multiplicidad con las de los aldoles obtenidos empleando (*c*-C₆H₁₁)₂BCl. En consecuencia se puede afirmar que el sustrato **ent-5.2** genera mayoritariamente el mismo aldol diastereoisomérico con ambos reactivos de enolización.

5.1.4. Adiciones aldólicas de la etilcetona 5.3

La cetona **5.3**, al igual que la etilcetona anterior, participó en el proceso de adición aldólica con (*c*-C₆H₁₁)₂BCl y con Bu₂BOTf, si bien resultó poco estereoselectiva en su adición a un aldehido aromático. El mismo comportamiento exhibió con SnCl₄ como reactivo de enolización. Los aldoles mayoritarios obtenidos con todos estos reactivos fueron idénticos.

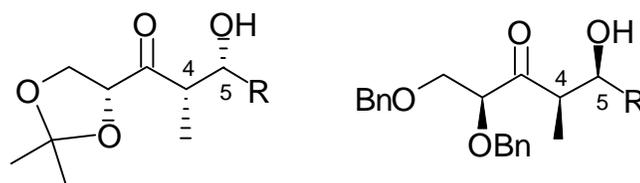
Con BuBCl₂ no hubo reacción y con TiCl₄ se observó descomposición de la mezcla de reacción (tabla 5.3).

Tabla 5.3 Adiciones aldólicas de la cetona **5.3**

aldehido	(<i>c</i> -C ₆ H ₁₁) ₂ BCl	Bu ₂ BOTf	BuBCl ₂	SnCl ₄
<i>i</i> -PrCHO	>95:5 (75%)	>95:5 (72%)	no reacciona	>95:5 (70%)
PhCHO	70:30 (70%)	70:30 (68%)	no reacciona	70:30 (73%)

5.1.5 Determinación de la configuración relativa de los aldoles obtenidos a partir de las etilcetonas *ent*-5.2 y 5.3

La determinación de la configuración relativa de los aldoles obtenidos a partir de las etilcetonas se llevó a cabo por análisis de los datos espectroscópicos de RMN de ^1H . Las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos H_4 y H_5 tenían valores entre 2.2-3.1 Hz. Estas constantes de acoplamiento pequeñas indicaban una relación *sin* entre estos dos hidrógenos, de acuerdo con los criterios explicados en la página 68.



Sustrato	R	$J_{4,5}$ (Hz)
5.2	<i>i</i> -Pr	3.1
5.2	Ph	3.2
5.3	<i>i</i> -Pr	2.2

La parte quiral de los dos sustratos **5.2** y **5.3**, que es la que determina la selectividad π -diastereofacial, es igual a la de los sustratos **3.1** y **3.2**, respectivamente. Por tanto, basándonos en las consideraciones mecanísticas explicadas en las páginas 124-125, proponemos la configuración *sin-sin* arriba indicada para los aldoles derivados de dichos sustratos.

Como resumen a este estudio se presenta la tabla 5.4 que relaciona la estructura del sustrato y la del aldol generado en la reacción promovida por el dicitohexilcloroborano.

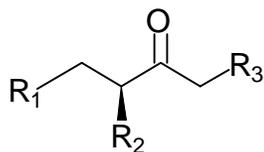


Tabla 5.4 Aldoles obtenidos en las reacciones promovidas por $(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{BCl}$

Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	Sustrato	aldol
1	acetónido		OBn	5.1	<i>sin</i>
2	OBn	CH ₃	OBn	I	<i>anti</i>
3	acetónido		CH ₃	5.2	<i>sin</i>
4	OBn	OBn	CH ₃	5.3	<i>sin</i>
5	H	OBz	CH ₃	II	<i>anti</i>
6	OBn	CH ₃	CH ₃	III	<i>anti</i>

Las entradas 2, 5 y 6 de la tabla 5.4 resumen el comportamiento de los sustratos de estructura **I-III**. Las entradas 1, 3 y 4 resumen los resultados obtenidos con nuestros sustratos.

La pareja de compuestos **5.1** y **I** (entradas 1 y 2), iguales en la parte que se enoliza, proporciona aldoles de configuración opuesta. Lo mismo ocurre con la pareja de sustratos **5.2** y **5.3** por una parte y **II** y **III** por otra. A la vista de estos resultados se puede concluir que la parte que se enoliza no puede ser la responsable de la estereoselectividad en el proceso de enolización.

Si la parte que se enoliza no puede explicar la diferencia de comportamiento entre los derivados de eritrosa **5.1**, **5.2** y **5.3** y los sustratos **I-III**, cabe concluir que es la parte quiral de la eritrosa la responsable de la generación estereoselectiva del enolato Z.

5.2 Estudio teórico del proceso de enolización de derivados de eritrolusa

5.2.1 Antecedentes

Como se ha comentado en la introducción de esta tesis, I. Paterson⁵ ha propuesto una explicación para el proceso de enolización de cetonas promovida por cloruros y triflatos de dialquilborano (págs. 11-13). El modelo propuesto por Paterson se basa en los cálculos *ab initio* realizados previamente por Goodman,⁶ quien calculó la conformación más estable en el proceso de complejación del formaldehído, acetaldehído, acetona y butanona con BH_2F . A partir de los resultados obtenidos se concluye que la conformación más estable es aquella en la que el átomo de flúor se dispone en posición eclipsada respecto al grupo carbonilo (figura 5.1). Este hecho puede atribuirse a un efecto de tipo anomérico⁷ entre el par solitario del oxígeno que no participa en la complejación y el orbital $\sigma^*_{\text{B-F}}$. La estabilización debida al efecto anomérico o hiperconjugación negativa será máxima cuando el ángulo C-O-B-X sea cero y ha sido observada por otros autores en estudios teóricos sobre la complejación de aldehídos con BF_3 .⁸ Asimismo, se ha observado la existencia de una interacción atractiva entre el F y el H en α al grupo carbonilo que se refleja en una disminución de la distancia $\text{F}\cdots\text{H}$ (2.36 Å, a comparar con la suma de sus radios de van der Waals, que es 2.67 Å). Estos dos efectos electrónicos podrían explicar la mayor estabilidad de la conformación eclipsada.

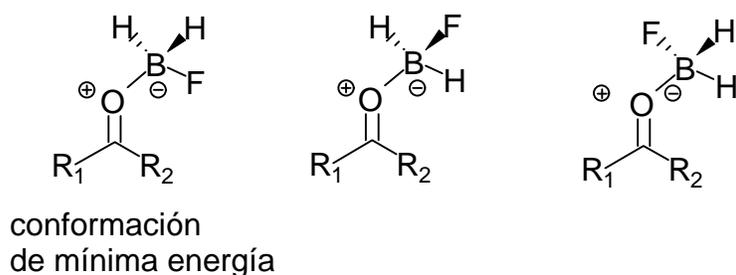


Figura 5.1

⁵ Goodman, J.M.; Paterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7223.

⁶ Goodman, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7219.

⁷ Kirby, A.J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer Verlag, Berlin, **1983**.

⁸ Gung, B.W.; Wolf, M.A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1370.

Goodman estudió también la complejación de la butanona con BH_2F . En este caso pueden formarse dos complejos con el átomo de flúor eclipsado (figura 5.2), siendo la conformación **I** 0.9 kcal/mol más estable que la conformación **II**. Goodman encontró que la conformación eclipsada era la más estable y la distancia $\text{F}\cdots\text{H}$ era menor en la conformación **I** (figura 5.3). Esta proximidad $\text{F}\cdots\text{H}$ induce una carga parcial negativa sobre el carbono en α . Goodman propone que, debido a que es muy difícil atribuir esta diferencia energética a efectos estéricos, la explicación debe radicar en que el grupo metilo de la estructura **I** puede estabilizar mejor la carga negativa parcial inducida por el átomo de cloro que el etilo de la conformación **II**.

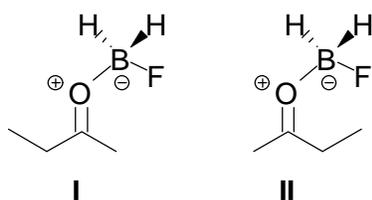


Figura 5.2

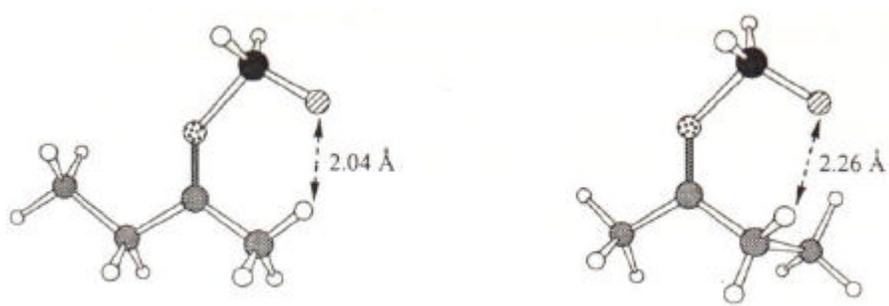


Figura 5.3

Basándose en este modelo Paterson propuso una explicación para la enolización con cloruros de dialquilborano. En el proceso de complejación previo a la formación del enolato, el átomo de cloro se sitúa en posición eclipsada respecto al grupo carbonilo debido al efecto anomérico. El átomo de cloro se sitúa sobre el carbono en α al grupo carbonilo que mejor soporta la carga parcial negativa que induce sobre él el átomo de cloro, produciéndose entonces una complejación regioselectiva y formándose preferentemente el complejo **A** (figura 5.4). El orden de estabilidad depende del grado de sustitución del carbono implicado: $\text{Me} > \text{Et} > i\text{-Pr} \approx t\text{-Bu}$. Según Paterson, la carga parcial inducida activa el hidrógeno alineado perpendicularmente al sistema π del carbonilo frente a la desprotonación por la base. Por tanto, la desprotonación que conduce al enolato E estaría favorecida frente a la desprotonación del complejo **B** que llevaría al enolato Z.

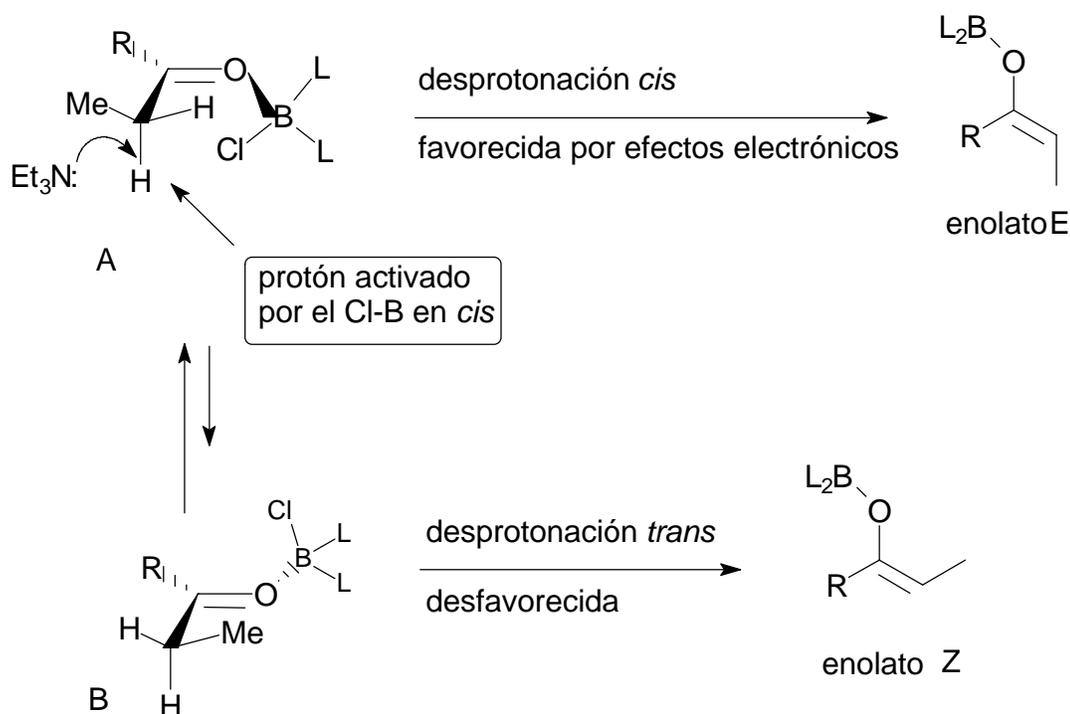


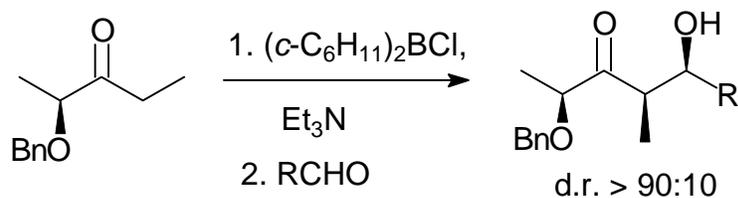
Figura 5.4

La base de este modelo radica en la proximidad del Cl al H en α al grupo carbonilo. Por tanto, si el ángulo C=O–B–Cl aumenta, esta distancia aumentará también. Aunque los cálculos computacionales sobre cetonas se realizaron con BH₂F y posteriormente con Me₂BF y BH₂Cl sobre formaldehído, Paterson asume que un aumento del tamaño de los sustituyentes del borano reforzará la conformación eclipsada debido a efectos estéricos (seguramente por una disminución del ángulo C=O–B–Cl).

Sin embargo, esta explicación no puede aplicarse en nuestros sustratos. Los derivados sililados de las eritrolas **3.1** y **3.2** generan, tras enolización con diciclohexilcloroborano, aldoles de configuración *sin-sin* que, como se ha demostrado en el capítulo anterior, solo pueden proceder de enolatos de configuración Z. Pero según este modelo, la complejación sobre el carbono menos sustituido, en este caso el carbono que posee el grupo sililoxi, y que conduce al enolato E, debería ser el proceso más favorable. Como ya se ha indicado en este capítulo, podría ocurrir que fuera precisamente el grupo sililoxi el responsable de la formación del enolato Z, pero los resultados obtenidos con los derivados **5.1**, **5.2** y **5.3**, en los que el grupo sililoxi se ha reemplazado incluso por un grupo metilo, indican lo contrario. Como resultado de todo ello debe concluirse que la enolización no transcurre, al menos en estos casos, según el modelo propuesto por Paterson y que el proceso de enolización está marcado por el fragmento

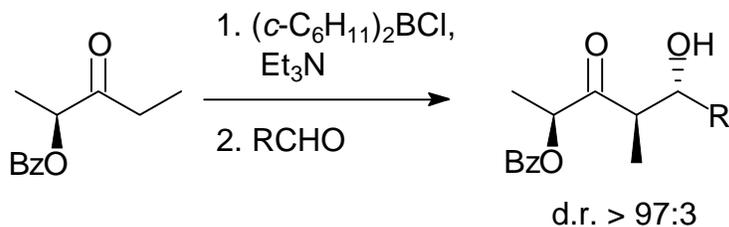
quiral de la eritrosa.

Existe un único precedente en la literatura química para la generación de aldoles *sin* con diciclohexilcloroborano y se refiere a la adición aldólica de la 2-O-bencil-2-hidroxipentan-3-ona.⁹



R	d.r.
<i>n</i> -Pr	90:10
<i>i</i> -Pr	92:8
CH ₂ =C(Me)-	90:10

Curiosamente, cuando el protector bencilo del estereocentro se cambia por benzoato, la reacción mediada por diciclohexilcloroborano proporciona el aldol *anti*.⁹

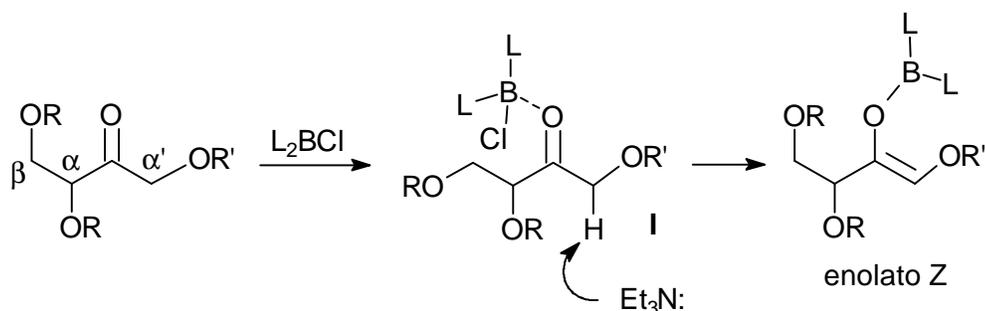


R	d.r.
<i>i</i> -Pr	97:3
CH ₂ =C(Me)-	98:2
Et	99.5:0.5
Ph	99.5:0.5

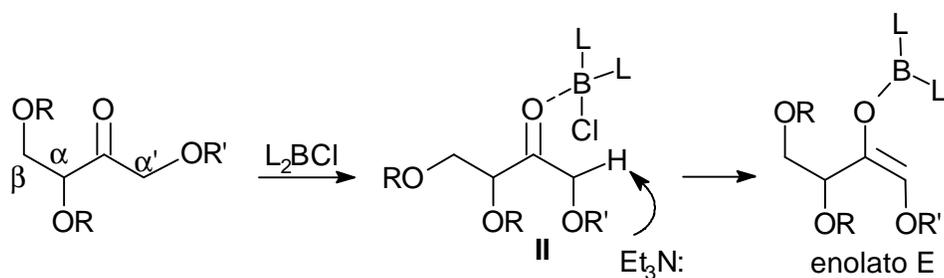
⁹ Paterson, I.; Wallace, D.J.; Velázquez, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9083.

A la vista de los resultados experimentales obtenidos en nuestro estudio y el precedente comentado anteriormente, nos planteamos la posible existencia de más vías de reacción que las ya citadas por Paterson. Las vías mecanísticas 1 y 2 que se indican a continuación se corresponden con las descritas por Paterson. En primer lugar se produciría una etapa de complejación entre la cetona y el organoborano. A continuación, el ataque de la base al complejo conduciría a la formación del enolato, obteniéndose el isómero Z a través del complejo I y el E a través del complejo II. El predominio de una u otra vía dependerá de la diferencia energética entre las energías de activación del proceso de desprotonación de cada complejo.

vía 1:

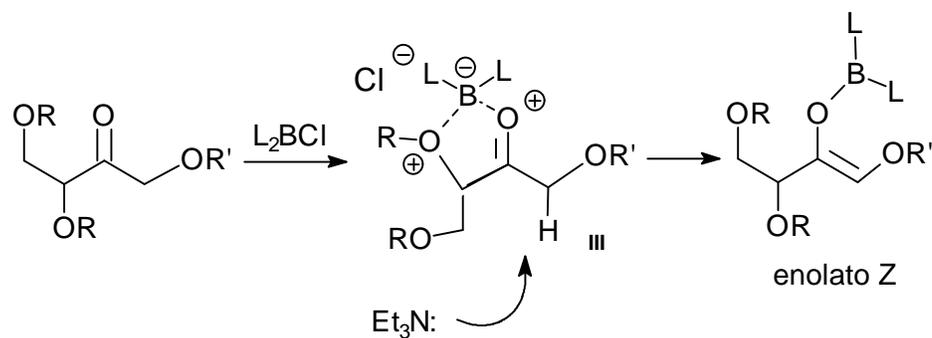


vía 2:

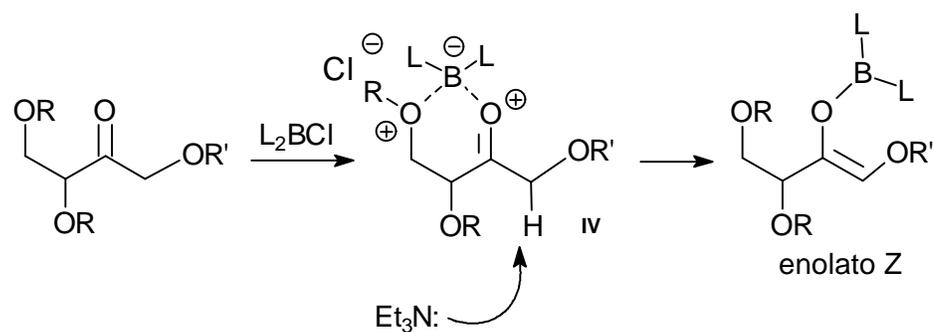


Por otra parte, dado que el fragmento quiral parece ser responsable del anómalo comportamiento de nuestros sustratos, consideramos otras dos posibles vías mecanísticas que implican la participación de los oxígenos de esta parte quiral de la eritrusosa. En la vía 3, la enolización tendría lugar mediante el ataque de la base a un quelato que se formaría entre el átomo de boro, el oxígeno carbonílico y el oxígeno del estereocentro. En la vía 4 el quelato se formaría entre el boro, el oxígeno carbonílico y el oxígeno en posición β . La quelación permitiría que el grupo en α' se sitúe en posición

sin respecto al grupo carbonilo y la subsiguiente desprotonación proporcionarían el enolato de configuración Z.
vía 3:



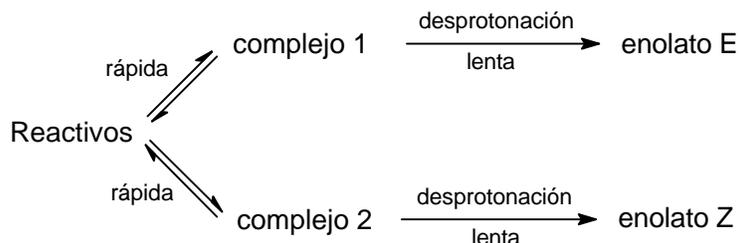
vía 4:



5.2.2 Estudio teórico del proceso de enolización de derivados de L-eritrusosa con métodos *ab initio*

Este estudio se ha efectuado sobre modelos simplificados de derivados de L-eritrusosa mediante cálculos *ab initio* realizados con el programa GAUSSIAN94. Los modelos estudiados han sido simplificados con objeto de reducir el tiempo de cálculo necesario a valores aceptables. Al igual que en el estudio llevado a cabo sobre el proceso de adición aldólica, se han conservado las principales características de los derivados de eritrusosa. Las estructuras se han resuelto mediante el método HF/3-21G.

En primer lugar exploramos las vías mecanísticas 1 y 2 comentadas en el apartado anterior. La formación del enolato debe ser una reacción que transcurre a través de dos etapas: una rápida, que correspondería a la formación de los complejos, y otra lenta, en la que se produciría la desprotonación del complejo debido al ataque de la base. En ese caso, la formación de uno u otro enolato estará determinada por la etapa lenta del proceso, es decir, por la etapa de desprotonación que posea una menor barrera de activación.



Teniendo en cuenta estas consideraciones, la etapa rápida de complejación no debe influir en la obtención del enolato. Podría considerarse que la desprotonación está marcada por factores estéricos, es decir, que la energía de activación del proceso será menor para el protón estéricamente más accesible. Sin embargo, la propuesta de Paterson atribuye la mayor facilidad en la desprotonación a factores electrónicos.

Asimismo, H.C. Brown ha constatado la importancia de los sustituyentes alquílicos del boro en la generación de uno u otro enolato.¹⁰ De este modo, el efecto estérico de estos sustituyentes se ha mostrado vital, obteniéndose mayoritariamente el enolato Z o mezclas E:Z si el grupo alquilo es poco voluminoso y el enolato E cuando éste es voluminoso. Este

¹⁰ a) Brown, H.C.; Dhar, R.K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499; b) Brown, H.C.; Dhar, R.K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2716; c) Brown, H.C.; Ganesan, K.; Dhar, R.K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3767.

efecto estérico puede influir en el ataque de la base o bien, como propone Paterson, reforzar los efectos electrónicos observados en los complejos de boro.

Para realizar nuestro estudio escogimos el modelo I (figura 5.5) como análogo de los derivados de eritrosa. Como organoborano empleamos Me_2BCl y trimetilamina como base.

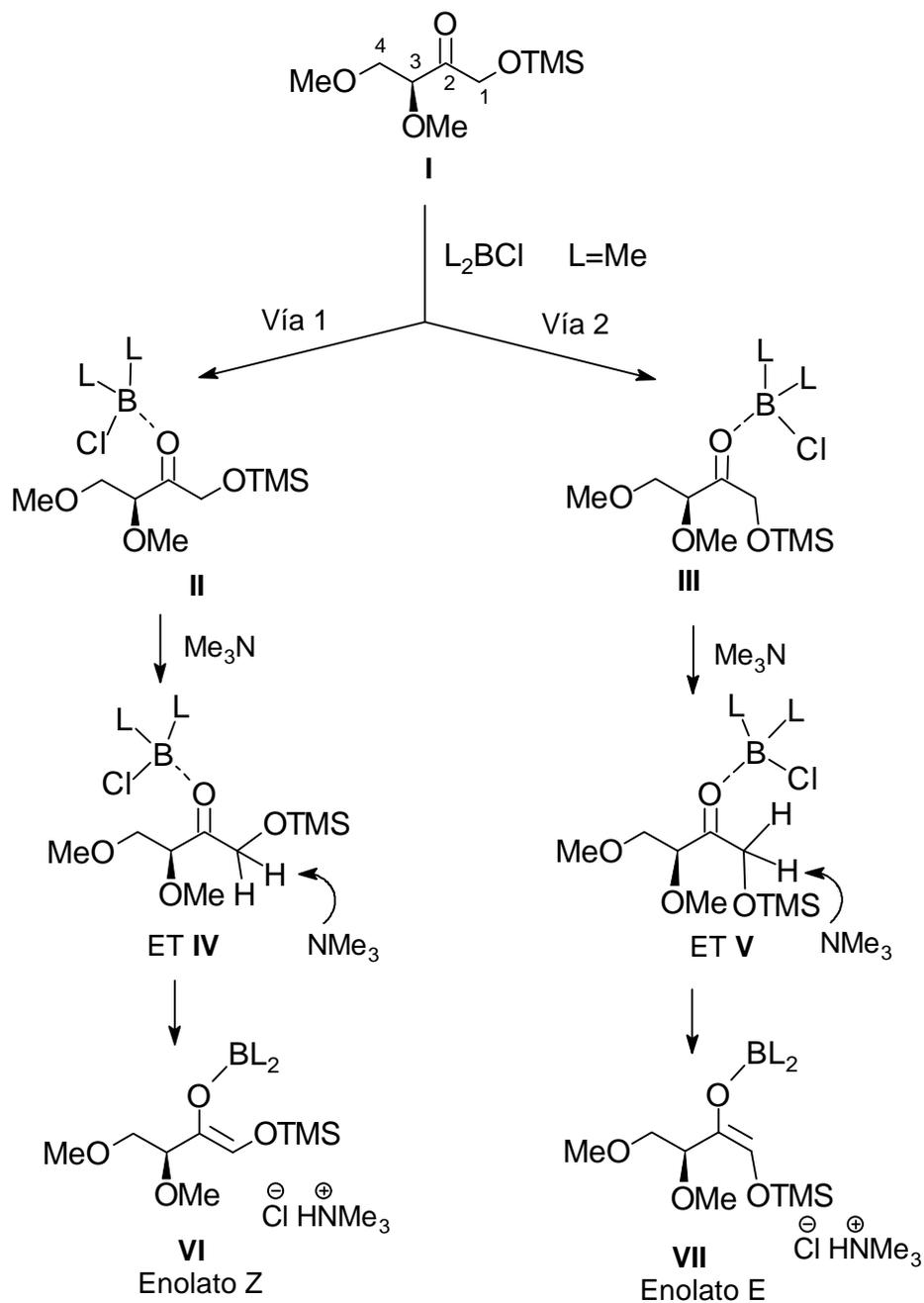


Figura 5.5

En primer lugar estudiamos las vías 1 y 2 propuestas por Paterson (ver figuras 5.5, 5.6 y 5.7). Los complejos **II** y **III** (ver figuras 5.5 y 5.6) son más estables que los correspondientes reactivos y son energéticamente muy similares (tabla 5.5). En ambos complejos el átomo de cloro se coloca en posición eclipsada al grupo carbonilo debido al efecto anomérico entre el par de electrones solitario del oxígeno carbonílico y el orbital $\sigma^*_{\text{B-Cl}}$, con ángulos C=O–B–Cl de 10.7° en el complejo **II** y de –33.3° en el complejo **III**. Como se ha comentado anteriormente, la estabilización debida al efecto anomérico será máxima cuando más se aproxime este ángulo a 0°. Este puede ser el motivo por el que el complejo **III** no es más estable que el complejo **II**, como sería de esperar según los resultados obtenidos por Goodman. Sin embargo, en este caso las interacciones estéricas entre el cloro y el grupo trimetilsililéter hacen que este ángulo aumente. Ambos complejos se encuentran estabilizados por la existencia de interacciones atractivas Cl...H entre el átomo de cloro y los hidrógenos en posición α al grupo carbonilo.¹¹ En la tabla 5.5 se indican las energías de los dos complejos calculadas con el método HF/3-21G, incluidas las correcciones térmica (la reacción se lleva a cabo a 0°C) y del punto-cero y las correspondientes energías libres de Gibbs.

Tabla 5.5 Valores de la energía absoluta (E) y energía libre de Gibbs (G) en hartrees/mol y de la energía relativa (Er) y ΔG en kcal/mol y de los principales parámetros geométricos (distancias en Å y ángulos en grados) de los complejos **II** y **III**

	I/Me ₂ BCl	II	III
E	-1496.4656	-1496.4851	-1496.4851
Er	12.2	0	0
E ^a	-1496.0508	-1496.0655	-1496.0647
Er	10.1	0	0.5
G	-1496.1361	-1496.1472	-1496.1463
ΔG	7.0	0	-0.6
B-O _{cetónico}		1.633	1.641
B-Cl	1.856	2.058	2.045
C=O	1.214	1.237	1.238
C ₁ -C ₂	1.510	1.511	1.504
C=O-B-Cl		10.7	-33.3

^aIncluye la corrección térmica y del punto-cero.

¹¹ Las distancias Cl...H observadas oscilan alrededor de 2.6 Å mientras que la suma de los radios de van de Wals del H y Cl es de 2.95 Å.

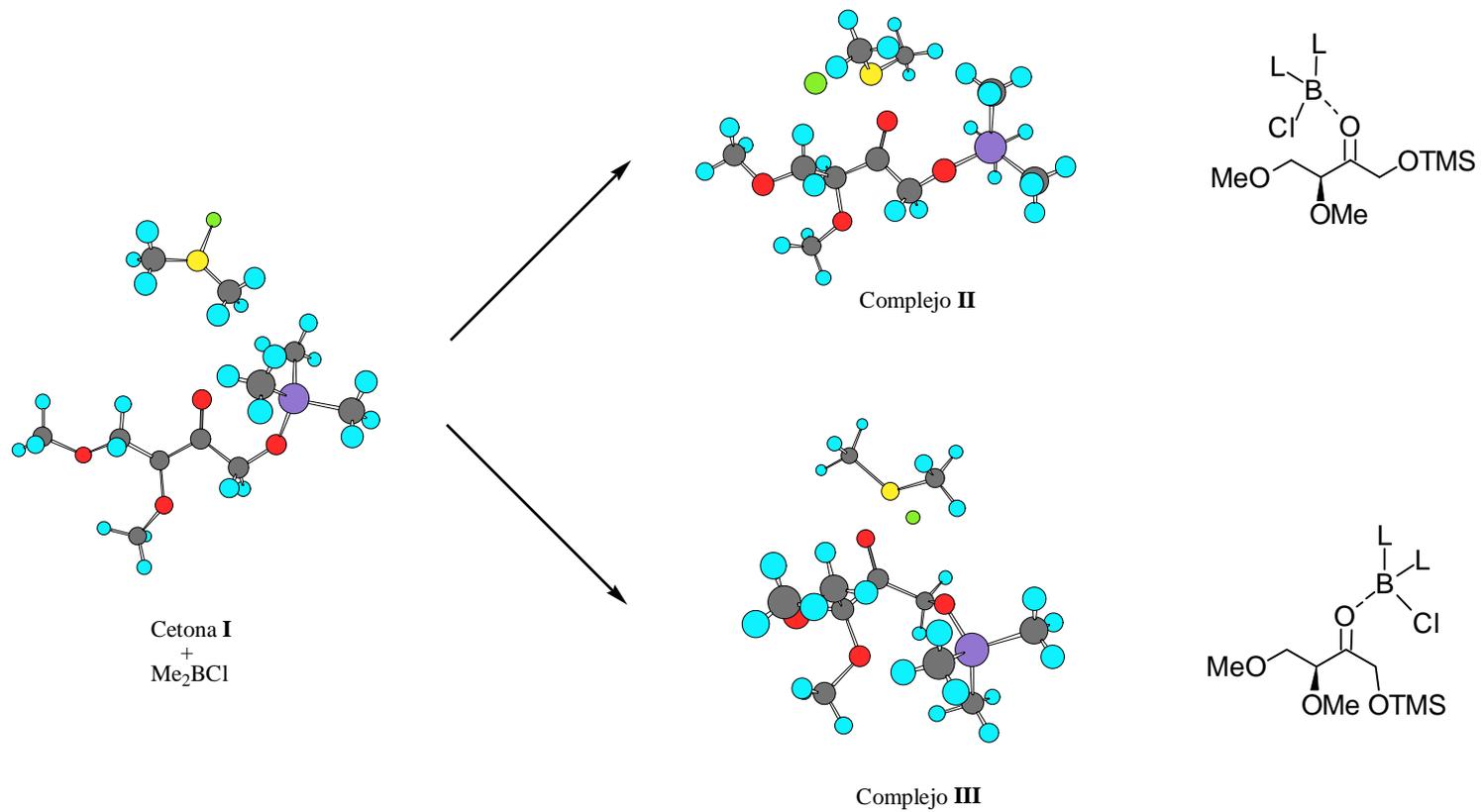


Figura 5.6 Estructuras de los complejos II y III (HF/3-21G)

● Carbono ● Hidrógeno ● Oxígeno ● Boro ● Silicio ● Cloro

La preferencia por uno u otro complejo es mínima, como se puede apreciar en la tabla 5.5, ya que las diferencias energéticas en favor de uno u otro son muy pequeñas. En el complejo **II** el carbono C₁ soporta una carga parcial negativa de -0.052, mientras que esta carga es de -0.116 en el complejo **III**. De acuerdo con la hipótesis planteada por Paterson, la desprotonación del complejo **III** estaría favorecida debido a la mayor carga parcial negativa que soporta el C₁ y que activaría a los hidrógenos unidos a él frente al ataque de una base.

En los complejos **II** y **III** se observa un aumento en la longitud del enlace C=O, que pierde parte de su carácter de doble enlace, siendo este un resultado consistente con el efecto anomérico. La complejación es asimismo el primer paso para la pérdida del átomo de cloro, ya que se produce un incremento significativo de la distancia B-Cl debido a que el par solitario de electrones del oxígeno carbonílico llena parcialmente el orbital antienlazante σ^*_{B-Cl} .^{6, 12}

En la figura 5.7 se muestran las estructuras de los estados de transición y los productos implicados en las vías 1 y 2. En la tabla 5.6 se indican las energías obtenidas para dichas estructuras.

Tabla 5.6 Valores de la energía absoluta (E) y energía libre de Gibbs (G) en hartrees/mol, de la energía relativa (Er) y ΔG en kcal/mol y de las principales distancias en Å de las estructuras de transición y productos implicados en las vías 1 y 2

	II/Me₃N	ET IV	VI	III/Me₃N	ET V	VII
E	-1668.8065	-1668.7903	-1668.8509	-1668.8057	-1668.7870	-1668.8563
Er	0	10.2	-27.9	0	11.7	-31.8
E ^a	-1668.2486	-1668.2374	-1668.2890	-1668.2477	-1668.2337	-1668.2950
Er	0	7.0	-25.4	0	8.8	-29.7
G	-1668.3472	-1668.3316	-1668.3843	-1668.3475	-1668.3287	-1668.3939
ΔG	0	9.8	-23.3	0	11.8	-29.1
B-O _{cetónico}	1.633	1.559	1.413	1.641	1.550	1.403
B-Cl	2.058	2.171	3.304	2.045	2.151	3.488
C=O	1.237	1.279	1.387	1.238	1.276	1.400
C ₁ -C ₂	1.511	1.408	1.317	1.504	1.409	1.314
C ₁ -H(C ₁)	1.086	1.279	2.948	1.080	1.306	3.337
H(C ₁)-N	2.360	1.446	1.041	2.410	1.414	1.042

^aIncluye la corrección térmica y del punto-cero.

¹² Raber, D.J.; Raber, N.K.; Chandrasekhar, J.; Scheleyer, P. von R. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 23, 4076.

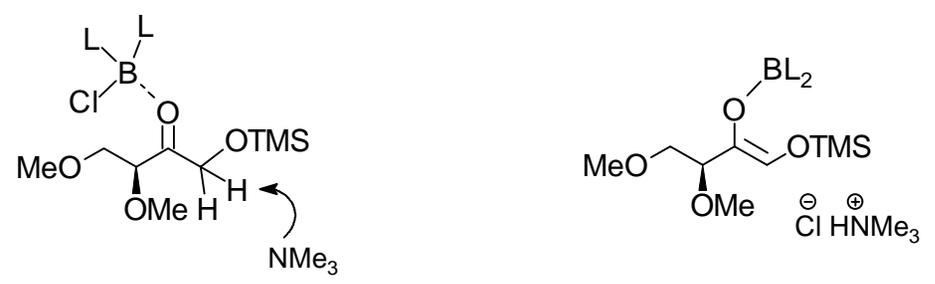
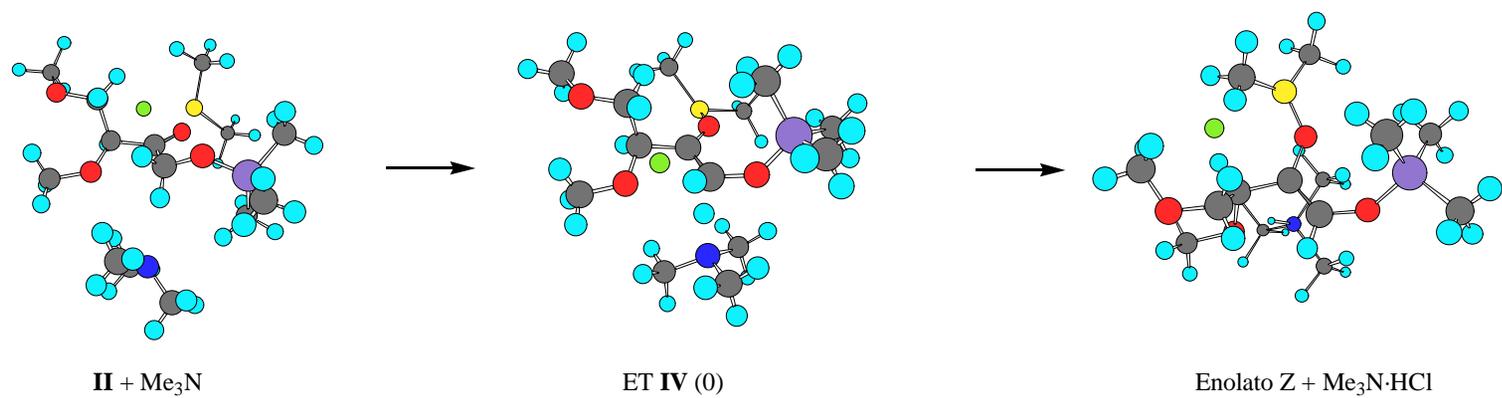


Figura 5.7 Estructuras de transición y productos generados en las vías 1 y 2

● Carbono ● Hidrógeno ● Oxígeno ● Boro ● Silicio ● Nitrógeno ● Cloro

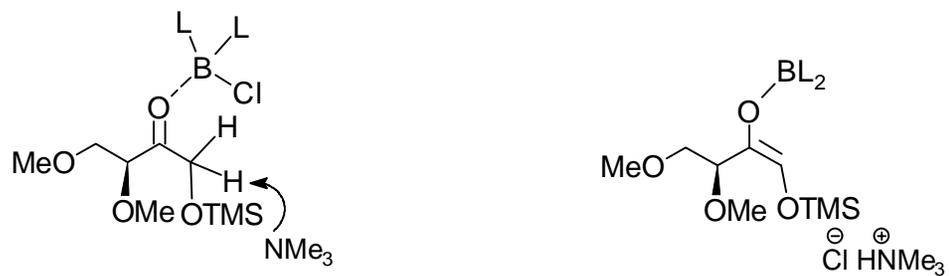
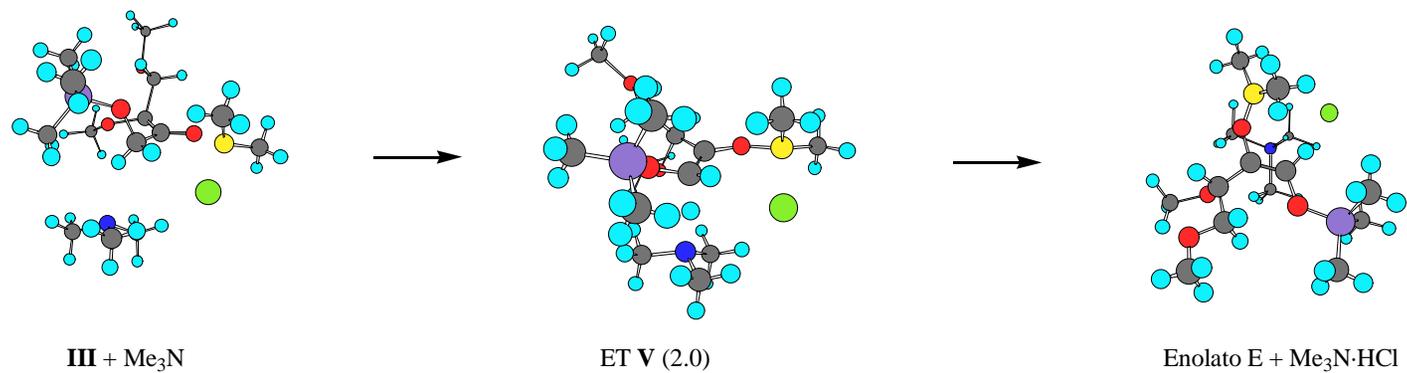


Figura 5.7 Cont Estructuras de transición y productos generados en las vías 1 y 2

● Carbono ● Hidrógeno ● Oxígeno ● Boro ● Silicio ● Nitrógeno ● Cloro

Como era de esperar, a medida que la base interacciona con el protón más accesible unido a C_1 , la distancia H...N disminuye, aumentando al propio tiempo la distancia C_1 -H. Se produce también de manera simultánea un acortamiento de las distancias B- $O_{\text{cetónico}}$ y C_1 - C_2 , a la vez que un alargamiento de la distancia B-Cl. Como resultado de estos hechos se produce un incremento de la energía de los complejos que conduce a los respectivos estados de transición que posteriormente llevan a los productos. El producto generado a partir del complejo **II** es el enolato Z, obteniéndose el enolato E a partir del complejo **III**. En ambos casos se genera, como es lógico, clorhidrato de trimetilamina.

Los resultados recogidos en la tabla 5.6 indican que la barrera energética que conduce al ET **IV** es menor que la que lleva al ET **V**, por lo que el producto que se formaría sería el enolato Z. Estos resultados estarían de acuerdo con las observaciones experimentales de H.C. Brown ya comentadas,¹¹ es decir, la presencia de un grupo poco voluminoso unido al boro (como L=Me, figura 5.5) conduce preferentemente a la formación de enolatos Z. El análisis de las estructuras de transición puede permitirnos racionalizar estos resultados. Como puede observarse en la tabla 5.6, en el caso del ET **IV**, que conduce al enolato Z, la distancia C_1 -H es más corta que en el ET **V** (1.279 Å frente a 1.306 Å). Por otra parte, la distancia H...N es más larga en el ET **IV** que en el ET **V** (1.446 Å frente a 1.414 Å). Estas distancias, unidas a la conformación adoptada por las estructuras de transición (figura 5.7), permiten extraer las siguientes conclusiones:

- 1) La mayor distancia C_1 -H en el ET **V** indica que la base puede abstraer más fácilmente el protón del complejo **III** para dar el enolato E, debido seguramente a la activación del mismo por efectos electrónicos. A pesar de ello, este proceso no es el más favorable en nuestros sustratos.
- 2) El sustituyente más voluminoso de C_1 (TMS en este caso) sufre una mayor interacción con la base en el ET **V** que en el ET **IV**.
- 3) Los sustituyentes alquílicos del borano no influyen en la aproximación de la base en el ET **V** ya que únicamente el cloro se dispone hacia la cara del complejo por la que se aproxima la base. En cambio, en el ET **IV** uno de los ligandos alquílicos del boro se orienta hacia la cara del complejo por la que se aproxima la base.

Por tanto, se puede deducir que si los ligandos alquílicos del borano no son muy voluminosos, la base puede aproximarse al protón de C_1 sin sufrir interacciones estéricas importantes que, en el caso de complejos del

tipo **II**, compensan la activación adicional que posee el protón en los complejos de tipo **III**. Asimismo, la interacción estérica que puede existir entre el sustituyente voluminoso de C_1 y la base en los ET de tipo **V** aumentará la energía de los mismos. Sin embargo, si los ligandos alquílicos son voluminosos la aproximación de la base sufrirá interacciones estéricas con dichos ligandos en los ET de tipo **IV**, interacciones que no existirán en los de tipo **V**. De este modo predominará el efecto inducido por la carga parcial negativa de C_1 , unido a la falta de interacciones estéricas ligando-base, en los ET de tipo **V**.

Por consiguiente, cabe esperar que el uso de dicitclohexilcloroborano debe conducir, a través de la vía 2, al enolato E. Los resultados obtenidos refuerzan las consideraciones mecanísticas propuestas por Paterson, aunque introducen nuevos parámetros que deben ser estudiados con mayor detenimiento.

A continuación investigamos las vías 3 y 4 (figura 5.8), propuestas anteriormente (páginas 143-144), y que implican la existencia de α y β -quelación. Efectivamente, se han detectado por vía computacional los quelatos **VIII** y **IX** a partir del complejo **II** (figura 5.9). Las energías y los principales parámetros geométricos de los dos quelatos se resumen en la tabla 5.7.

Tabla 5.7 Valores de la energía absoluta (E) y energía libre de Gibbs (G) en hartrees/mol, energía relativa (Er) y ΔG en kcal/mol y principales parámetros geométricos (distancias en Å y ángulos en grados) de los quelatos **VIII** y **IX**

	II	VIII	IX
E	-1496.4851	-1496.4925	-1496.4995
Er	9.0	4.4	0
E ^a	-1496.0655	-1496.0727	-1496.0789
Er	8.4	3.9	0
G	-1496.1472	-1496.1542	-1496.1588
ΔG	7.3	2.9	0
B-O _{cetónico}	1.633	1.603	1.621
B-O(C ₃)		1.615	
B-O(C ₄)			1.582
B-Cl	2.058	5.542	4.979
C=O	1.237	1.249	1.245
C ₁ -C ₂	1.511	1.496	1.500

^aIncluye la corrección térmica y del punto-cero.

En los quelatos **VIII** y **IX**, el par solitario de electrones de los oxígenos unidos a los carbonos 3 ó 4 se coordina con el átomo de boro, produciéndose paralelamente la eliminación del átomo de cloro. Esta coordinación produce una estabilización de los quelatos con respecto al complejo de partida, siendo el β -quelato **IX** más estable que el α -quelato **VIII** (alrededor de 4 kcal/mol, tabla 5.7).

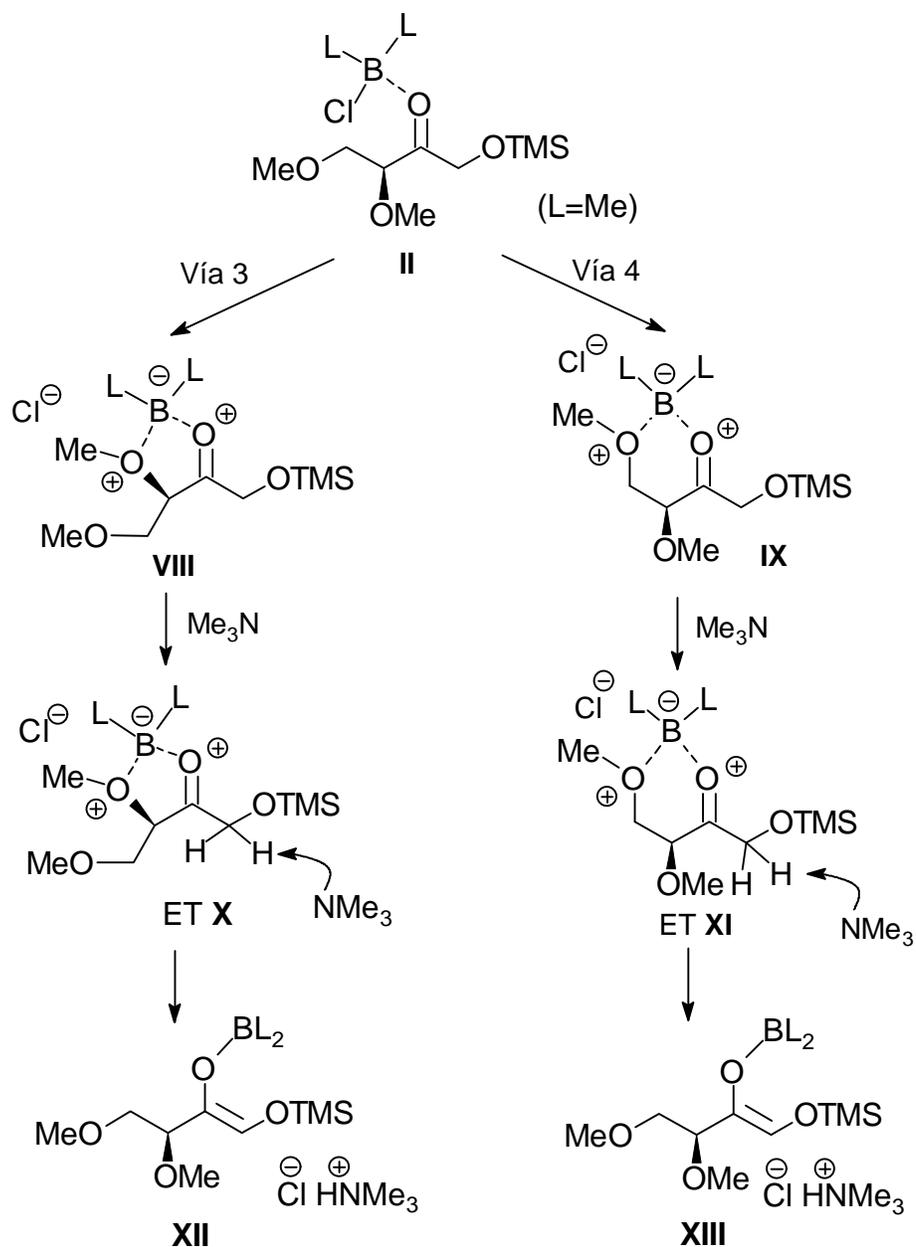


Figura 5.8

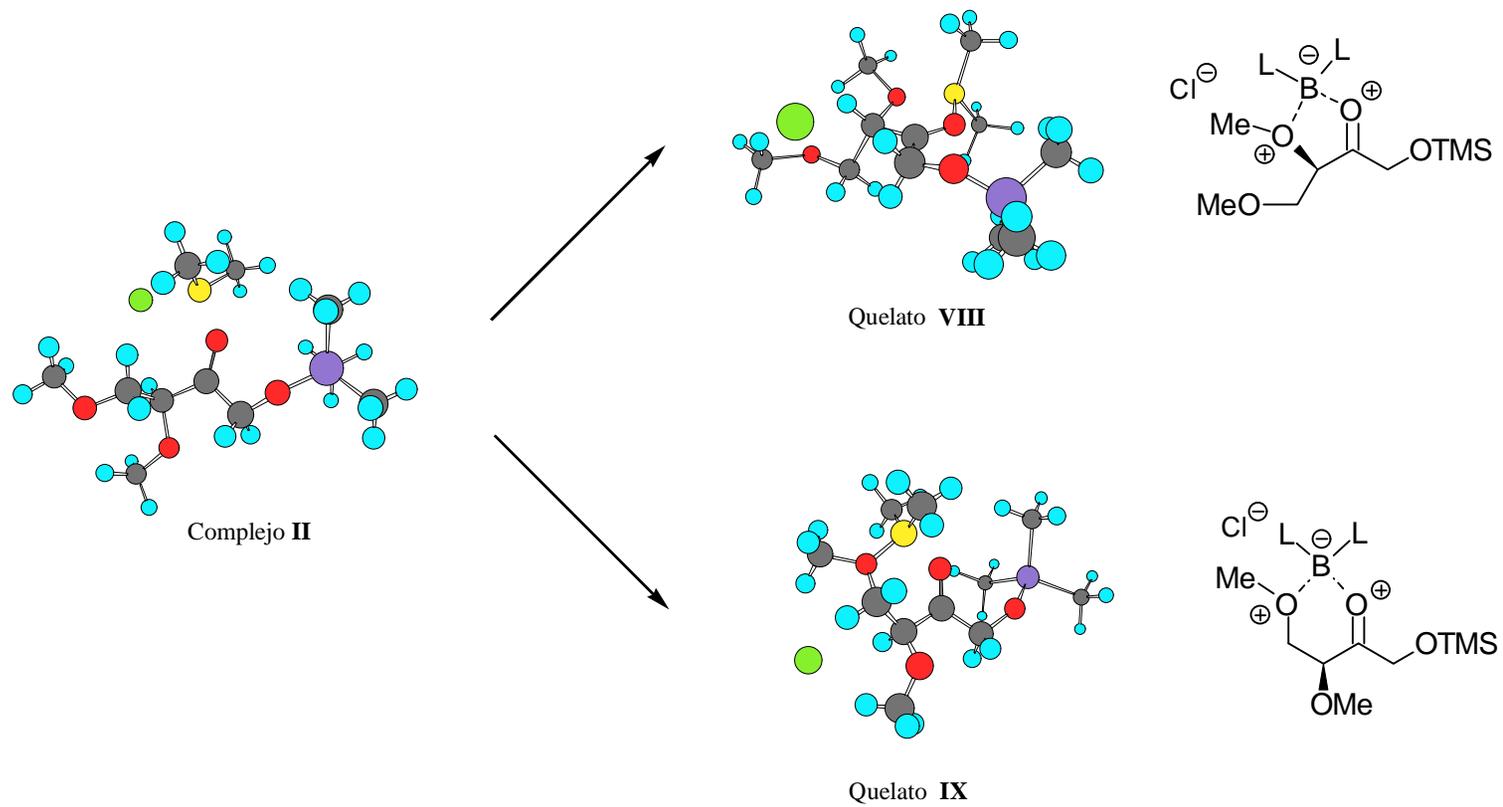


Figura 5.9 Estructuras de los quelatos VIII y IX

● Carbono ● Hidrógeno ● Oxígeno ● Boro ● Silicio ● Cloro

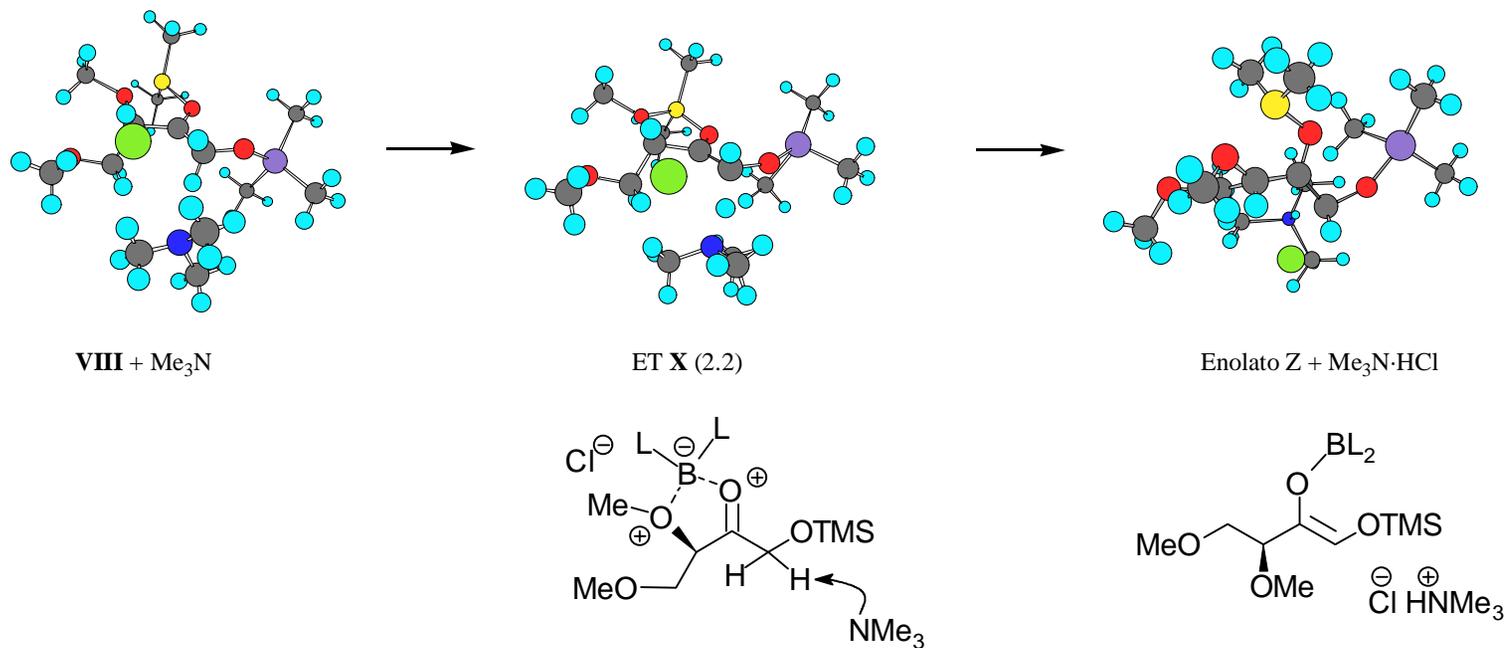


Figura 5.10 Estructuras de transición y productos generados en las vías 3 y 4

● Carbono ● Hidrógeno ● Oxígeno ● Boro ● Silicio ● Nitrógeno ● Cloro

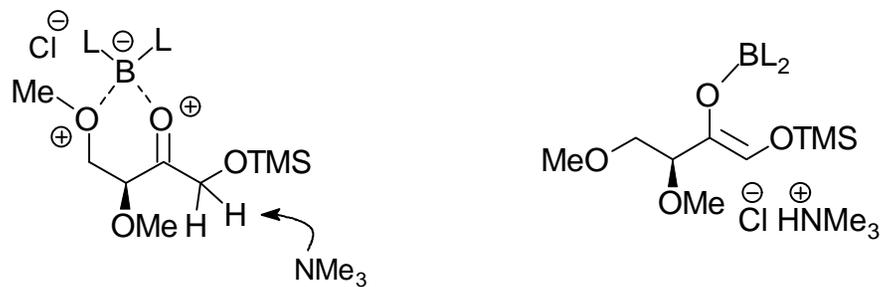
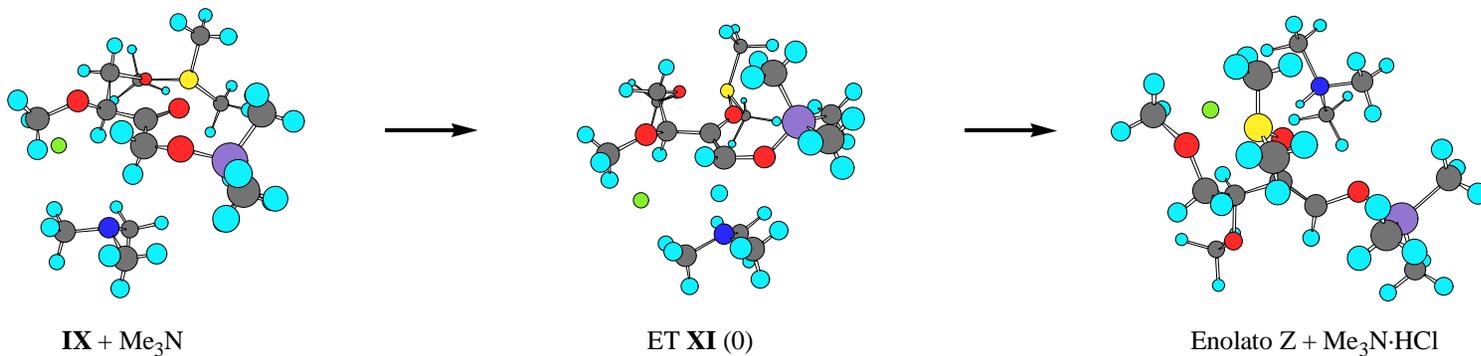


Figura 5.10 Cont Estructuras de transición y productos generados en las vías 3 y 4

● Carbono ● Hidrógeno ● Oxígeno ● Boro ● Silicio ● Nitrógeno ● Cloro

En las vías de reacción 3 y 4 se produce un descenso energético a partir del complejo **II** que conduce a los quelatos **VIII** y **IX**. A continuación, tiene lugar un aumento de la energía que lleva a los correspondientes ET y, finalmente, un descenso energético que conduce a los productos, que son en ambos casos el enolato Z y clorhidrato de timetilamina. Como se puede observar en la tabla 5.9, la energía de las estructuras de transición que se generan a partir de los quelatos **VIII** y **IX** es menor que la de los derivados de los complejos **II** y **III**, como también lo son las correspondientes barreras energéticas.

Tabla 5.9 Energía absoluta y energía libre de Gibbs de los ET (en hartrees) y energías relativas de los ET y de las barreras energéticas (en kcal/mol)

	ET IV (vía 1)	ET V (vía 2)	ET X (vía 3)	ET XI (vía 4)
E ^a	-1668.2374	-1668.2337	-1668.2523	-1668.2605
Er ^b	14.5	16.8	5.1	0
G	-1668.3316	-1668.3287	-1668.3452	-1668.3534
Gr ^b	13.7	15.5	5.1	0
$\Delta E^{a,b}$	7.0	8.8	5.9	4.0
ΔE_r^b	3.0	4.4	1.9	0
ΔG^b	9.8	11.8	8.0	5.8
ΔG_r^b	4.0	6.0	2.2	0

^aIncluye la corrección de la temperatura y del punto-cero. ^bEnergía de las barreras energéticas.

En el gráfico de la figura 5.11 se representa la evolución energética de las cuatro vías mecanísticas propuestas. Como se puede observar, la vía 1 es más favorable que la vía 2 propuesta por Paterson, aunque las consideraciones realizadas previamente parecen indicar que esta tendencia debería invertirse al aumentar los requerimientos estéricos de los sustituyentes alquílicos del borano. Sin embargo, las vías 3 y 4 son, claramente, mucho más favorables que las vías 1 y 2 y, dentro de ellas, la vía 4 que implica la formación de un β -quelato es la más favorable.

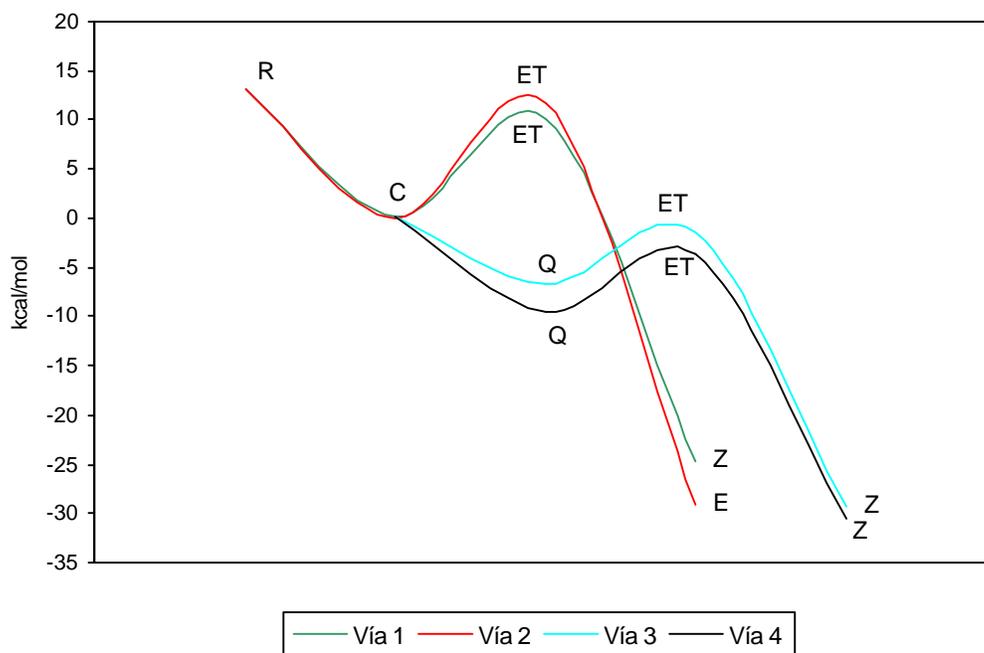


Figura 5.11 Evolución energética de las vías 1, 2, 3 y 4 implicadas en la formación de enolatos de eritrosa empleando reactivos del tipo L_2BCl . Representación de la variación de la energía libre de Gibbs.

5.2.3 Conclusiones generales de los cálculos computacionales

A tenor de todo lo anteriormente expuesto, las conclusiones que se desprenden del estudio teórico son las siguientes:

- 1) Cuando se emplean reactivos de boro del tipo L_2BCl , donde L es un grupo poco voluminoso, el ET que conduce a un enolato Z a través de la vía mecanística 1 es más favorable frente al ET de la vía mecanística 2.
- 2) El aumento de los requerimientos estéricos del grupo L debe desestabilizar al ET **IV** frente al ET **V**, en el cual el protón abstraído por la base está activado por la mayor carga parcial negativa que soporta el carbono en α al grupo carbonilo. Estas suposiciones requieren, lógicamente, un estudio más exhaustivo.

- 3) En los derivados de eritrosa son posibles dos vías mecánicas alternativas en las que participan un α -quelato y un β -quelato. Estas dos vías son más favorables que las vías 1 y 2.
- 4) La vía mecánica 4 es la más favorable y la formación del enolato Z transcurrirá, en los derivados de eritrosa, a través de dicha pauta de reacción.

Aunque las suposiciones realizadas requieren un estudio teórico más exhaustivo, nos planteamos efectuar en primer lugar un estudio experimental que avalara estas hipótesis. De acuerdo con los resultados teóricos obtenidos y las hipótesis formuladas, nos hemos planteado las siguientes cuestiones:

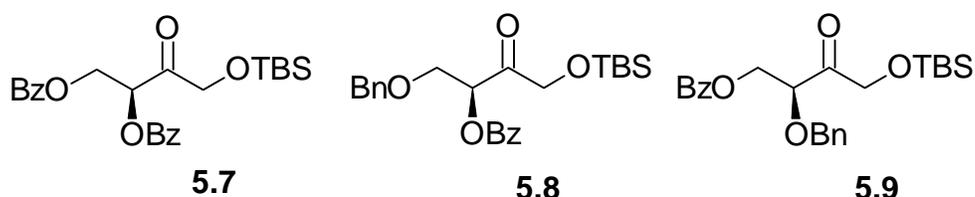
- 1) La reacción de enolización con diciclohexilcloroborano de sustratos en los que no pueden participar las vías mecánicas 3 y 4, es decir, sustratos en los que la α - y β -quelación no sea posible, deben proporcionar enolatos de configuración E. En concreto, la reacción sobre derivados de eritrosa que no posean esta capacidad quelante debería generar el enolato E y no el Z, obtenido hasta el momento.
- 2) Comprobar por separado la influencia experimental de la α - frente a la β -quelación.

Por tanto, nos propusimos como siguiente objetivo, comprobar los hechos siguientes:

- 1) Si la enolización de derivados de eritrosa con los hidroxilos α y β bloqueados con grupos inhibidores de la quelación generaba efectivamente el enolato E.
- 2) Estudiar por separado el efecto de la α - y β -quelación en derivados de eritrosa que posean un grupo favorecedor y un grupo inhibidor de la misma en cada uno de los hidroxilos α y β .

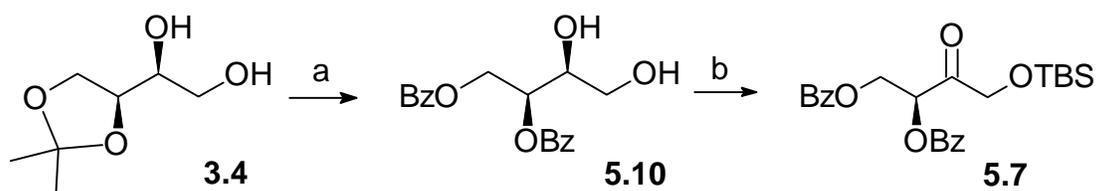
5.3 Adición aldólica a derivados de eritrososa α y β bloqueados

Para avalar experimentalmente la hipótesis teórica propuesta en el apartado anterior, decidimos estudiar las adiciones aldólicas de derivados de eritrososa protegidos diferentemente en los hidroxilos 3 y 4 con grupos favorecedores o inhibidores de la quelación. Los sustratos que se prepararon fueron:



A continuación se indica la preparación de estos sustratos.

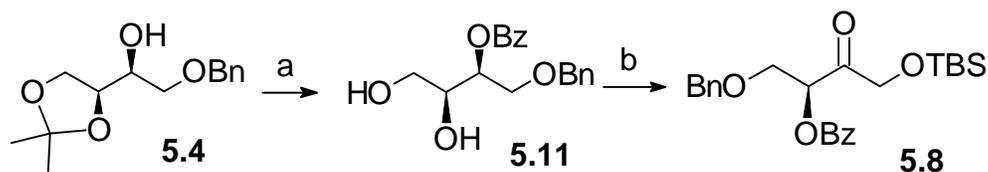
5.3.1 Síntesis de 3,4-di-O-benzoyl-1-O-t-butildimethylsilyl-L-eritrososa, 5.7



Esquema 5.5

Condiciones de reacción: a) i. BzCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, temp. amb., 14 h, 88%; ii. TFA-H₂O→(1:1), 1h, 0°C, 89%; b) i. TBSCl, imidazol, DMF, 0°C, 9 h, 80%; ii. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -60°C, 15 min., Et₃N, -60°C, 15 min., 0°C, 1 h, 80%.

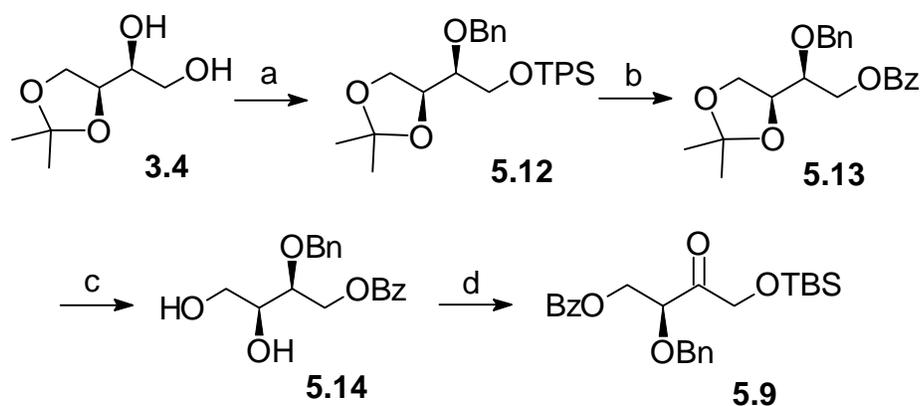
5.3.2 Síntesis de 4-O-bencil-3-O-benzoyl-1-O-t-butildimethylsilyl-L-eritrososa, 5.8



Esquema 5.6

Condiciones de reacción: a) i. BzCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, temp. amb., 14 h, 90%; ii. TFA-H₂O→(1:1), 1h, 0°C, 78%; b) i. TBSCl, imidazol, DMF, 0°C, 9 h, 87%; ii. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -60°C, 15 min., Et₃N, -60°C, 15 min., 0°C, 1 h, 83%.

5.3.3 Síntesis de 3-O-bencil-4-O-benzoil-1-O-*t*-butildimetilsilil-L-eritrusosa, 5.9



Esquema 5.7

Condiciones de reacción: a) i. TPSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, temp. amb., 14 h, 85%; ii. *t*-BuOK, THF, temp. amb., 30 min., luego BnBr, TBAI, THF, temp. amb., 2 h, 87%; b) i. TBAF, THF, temp. amb., 18 h, 90%; ii. BzCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, temp. amb., 14 h, 91%; iii. TFA-H₂O→(1:1), 1h, 0°C, 79%; c) i. TBSCl, imidazol, DMF, 0°C, 9 h, 84%; ii. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -60°C, 15 min., Et₃N, -60°C, 15 min., 0°C, 1 h, 82%.

5.3.4 Adiciones aldólicas de la eritrusosa dibenzoilada, 5.7

En primer lugar se estudió el comportamiento de la cetona **5.7** en la adición aldólica promovida por el diciclohexilcloroborano. Las condiciones de reacción fueron las mismas que se han detallado en el capítulo 3: la etapa de enolización se efectuó añadiendo una disolución etérea de la cetona **5.7** a una disolución del diciclohexilcloroborano y Et₃N en éter a -78°C. La mezcla de reacción se agitó primero a esta temperatura y luego a 0°C. Luego se adicionó el aldehído a -78°C y el resto del tiempo se mantuvo la temperatura a 0°C.

La cetona dibenzoilada **5.7** proporcionó muy mayoritariamente un diastereoisómero en la adición a propionaldehído, metacroleína, isobutiraldehído, benzaldehído y *p*-clorobenzaldehído. El pivaldehído fue el único aldehído de entre los ensayados que no reaccionó (tabla 5.10).

Tabla 5.10 Adiciones aldólicas de la cetona **5.7** con $(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{BCl}$

Entrada	Aldehido	Proporc. diast.	Rend.
1	EtCHO	>95:5	87%
2	<i>i</i> -PrCHO	>95:5	86%
3	PhCHO	>95:5	83%
4	<i>p</i> -Cl(C ₆ H ₄)CHO	>95:5	86%
5	<i>t</i> -BuCHO	---	---
6	CH ₂ =C(CH ₃)CHO	>95:5	77%

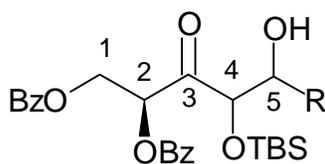
Además de dicitohexilcloroborano como reactivo para la enolización, se ensayó el comportamiento de la eritrolusa **5.7** con Bu₂BOTf, BuBCl₂, SnCl₄ y TiCl₄. Con los dos primeros, la eritrolusa **5.7** se mostró inerte a la adición aldólica y con los dos últimos se observó la descomposición de la mezcla de reacción.

5.3.5 Determinación de la configuración relativa de los aldoles obtenidos por análisis de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C

Como se ha indicado anteriormente (ver pág. 68), la asignación de la configuración relativa en aldoles diastereoisoméricos *sin/anti* se puede efectuar mediante la medida de las constantes de acoplamiento de los hidrógenos α y β . El aldol *sin* presenta una constante de acoplamiento pequeña ($J_{\text{H}\alpha\text{-}\beta}$ = 0-4 Hz) mientras que el aldol *anti* posee una constante de acoplamiento comparativamente alta ($J_{\text{H}\alpha\text{-}\beta}$ = 7-12 Hz).



La siguiente tabla resume las constantes de acoplamiento H₄-H₅ en los aldoles de estructura general **5.15** derivados de la 3,4-di-O-benzoileritrosa **5.7**.

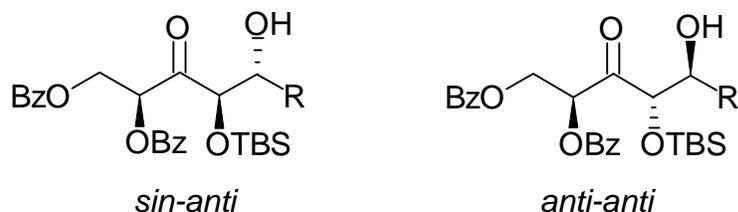


5.15

Tabla 5.11

Entrada	R	J _{4,5} (Hz)
1	Et	4.7
2	<i>i</i> -Pr	4.7
3	Ph	7.1
4	<i>p</i> -Cl(C ₆ H ₄)	7.1
5	CH ₂ =C(CH ₃)	5.5

Como se puede observar, las constantes de acoplamiento son comparativamente grandes (>7) cuando R es un grupo aromático y, por tanto, la configuración relativa de los aldoles obtenidos tiene que ser *anti*. Por otra parte, las constantes de acoplamiento de los aldoles obtenidos en la adición a aldehídos alifáticos y α,β -insaturados presentan valores intermedios entre los esperados para un aldol *sin* (<4) y los de un aldol *anti* (>7). Aún así, estos valores son aún altos si se les compara con los que presentan los aldoles obtenidos en las adiciones de los acetónidos de eritrosa y de los derivados 3,4-di-O-bencilados, donde eran del orden de 0-1 Hz. Por tanto, basándonos en estas constantes de acoplamiento, asignamos en una primera aproximación la configuración 4,5-*anti* a los aldoles obtenidos en las reacciones de la 3,4-di-O-benzoileritrosa **5.7**. No obstante, la configuración absoluta de estos compuestos podría ser la 2,4-*sin*/4,5-*anti* o la 2,4-*anti*/4,5-*anti*.



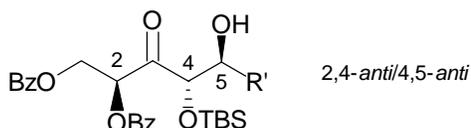
5.3.6 Determinación de la configuración absoluta de los aldoles obtenidos a partir de la eritrusosa 5.7

La configuración absoluta de los aldoles obtenidos en la adición de la eritrusosa 3,4-di-O-benzoilada se llevó a cabo siguiendo una metodología similar a la que ha servido para determinar la configuración absoluta de los aldoles provenientes de las adiciones a las eritrusosas 3,4-di-O-acetónido y 3,4-di-O-benciladas.

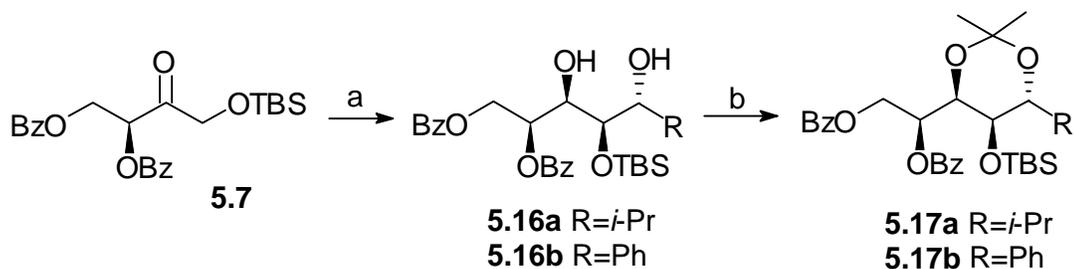
Para ello, y a fin de evitar una posible epimerización de los estereocentros contiguos al grupo carbonilo, se procedió a efectuar la reducción estereoselectiva de esta función mediante el proceso *one-pot* de adición aldólica-reducción *in situ* utilizando LiBH_4 .^{*,13}

La cetona dibenzoilada **5.7** se enolizó con dicitclohexilcloroborano y Et_3N y se adicionó a dos aldehidos representativos de las dos clases estructurales, uno alifático (*i*-PrCHO) y otro aromático (PhCHO). A las mezclas de reacción se les adicionó *in situ* LiBH_4 , a fin de reducir el alcoxiborano intermedio, obteniéndose de esta forma dos compuestos de naturaleza 1,3-diol (ver esquema 5.8). A fin de confirmar la esperada relación estereoquímica 1,3-*sin* entre los grupos hidroxilo se procedió a la cetalización de éstos por reacción con acetona y 2,2-DMP en presencia de un catalizador ácido.

* Provisionalmente se asignará de aquí en adelante la configuración absoluta 2,4-*sin*/4,5-*anti* para los aldoles obtenidos aunque en este punto de la investigación no podíamos excluir aún la configuración alternativa 2,4-*anti*/4,5-*anti* para estos aldoles:



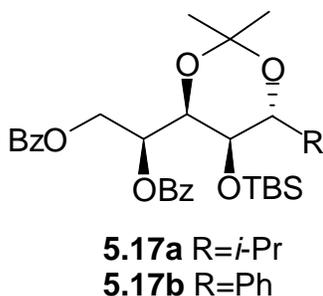
¹³ Paterson, I.; Wren, S.P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1993**, 1790.



Esquema 5.8

Condiciones de reacción: a) i. (*c*-C₆H₁₁)₂BCl, Et₃N, Et₂O, -78°C→0°C, ii. *i*-PrCHO, Et₂O, -78°C→0°C, iii. LiBH₄, -78°C, 2h, iv. H₂O₂, MeOH, tampón pH 7, 1 h, temp. amb.; b) 2,2-dimetoxipropano, ácido canfosulfónico, tamices 3Å, acetona, temp. amb., 12 h, 68-70% global.

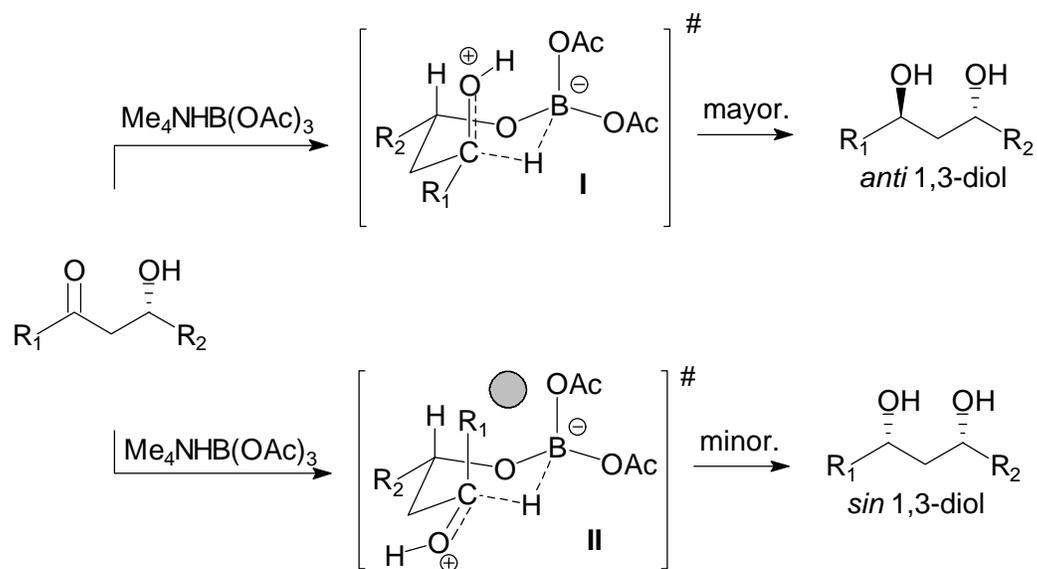
Los acetales obtenidos, **5.17a** y **5.17b**, se analizaron por espectroscopía de RMN de ¹H y ¹³C. En contraste con lo esperado, los desplazamientos químicos de los carbonos acetálicos no indicaban una relación 1,3-*sin*, sino una relación 1,3-*anti*. En la siguiente figura se muestran los valores de los desplazamientos químicos del carbono cuaternario y de los metilos del acetónido. Estos desplazamientos solamente se explican admitiendo una relación 1,3-*anti* en el sistema de 1,3-diol:



R	C cuaternario (ppm)	CH ₃ (ppm)
<i>i</i> -Pr	101.3	26.0 y 25.4
Ph	101.4	25.2 y 24.2

A la vista de este resultado anómalo, y con ánimo de confirmarlo por otra vía independiente, decidimos ensayar la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo con TABH (triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio), reactivo del que se sabe que proporciona dioles de configuración relativa 1,3-*anti* en la reducción de β-hidroxicetonas. Este reactivo se debe a D. Evans quien, para explicar la estereoselectividad de la reducción, propuso el

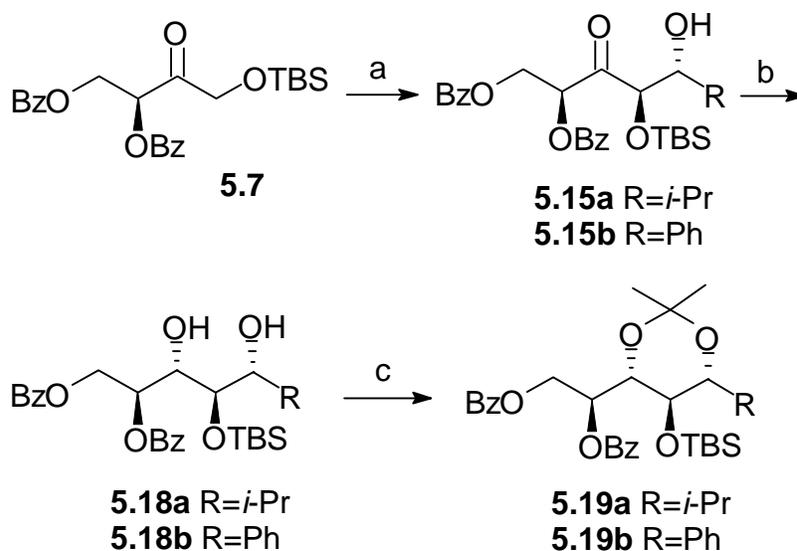
mecanismo que se detalla en el esquema 5.9.¹⁴ En un primer paso se produce la transesterificación del reductor por reacción con el hidroxilo del sistema aldólico. A continuación, tiene lugar la reducción mediante una transferencia intramolecular de hidruro que implica un estado de transición cíclico de seis eslabones. Son posibles dos estados de transición alternativos indicados en el esquema 5.9 como **I** y **II**. El estado de transición **II** presenta una interacción 1,3-diaxial desestabilizante entre el sustituyente R_1 y uno de los grupos acetoxi. Esta interacción 1,3-diaxial es más relevante desde el punto de vista energético que la interacción 1,3-diaxial entre el grupo hidroxilo y el grupo acetoxi, presente en el estado de transición **I**. Por tanto, es este último el favorecido bajo condiciones de control cinético, lo que explica la formación del 1,3-diol *anti*.



Esquema 5.9

Consiguientemente, los aldoles **5.15a** y **5.15b** se redujeron con TBAH en una mezcla AcOH-MeCN (1:2) a -30°C durante 18 h. Sorprendentemente, y en contraste nuevamente con lo esperado, los dos dioles obtenidos en este proceso resultaron diferentes de los obtenidos mediante la secuencia de adición aldólica-reducción *in situ* con LiBH_4 . La naturaleza 1,3-*sin* de estos dos dioles quedó desvelada cuando se examinaron los espectros de RMN de los correspondientes acetónidos, **5.19a** y **5.19b**, obtenidos como se indica en el esquema 5.10.

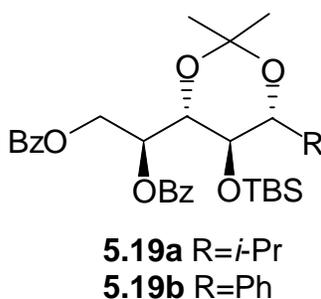
¹⁴ a) Evans, D.A.; Chapman, K.T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5939; b) Evans, D.A.; Chapman, K.T.; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560; c) Evans, D.A.; Hoveyda, A.H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5190.



Esquema 5.10

Condiciones de reacción: a) i. $(C_6H_{11})_2BCl$, Et_3N , Et_2O , $-78^\circ C \rightarrow 0^\circ C$, ii. $i-PrCHO$, Et_2O , $-78^\circ C \rightarrow 0^\circ C$, iii. H_2O_2 , $MeOH$, tampón pH 7, 1 h, 83-86%; b) TBAH, $AcOH-MeCN$ (1:2), $-30^\circ C$, 18 h, 69-73 %; c) 2,2-dimetoxipropano, ácido canfosulfónico, tamices 3Å, acetona, temp. amb., 12 h, 85%.

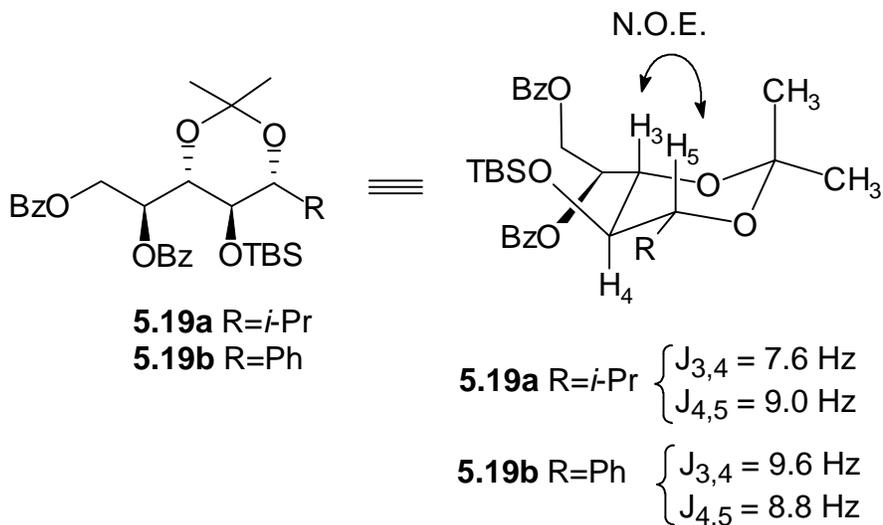
A continuación, se indican los desplazamientos químicos del carbono cuaternario y de los metilos del sistema acetálico de los compuestos **5.19a** y **5.19b**.



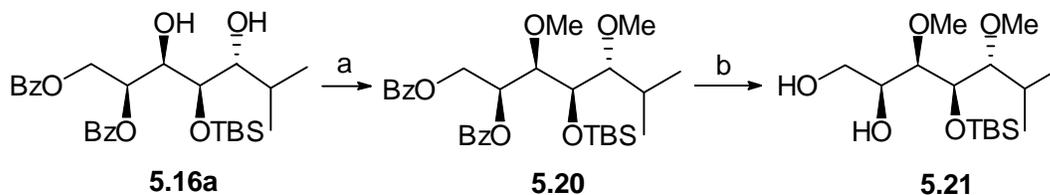
R	C cuaternario (ppm)	CH ₃ (ppm)
<i>i</i> -Pr	98.3	29.2 y 19.1
Ph	99.3	29.4 y 19.1

La relación 1,3-*sin* quedó confirmada adicionalmente mediante la observación de un N.O.E. entre los hidrógenos H₃-H₅. Además, las constantes de acoplamiento entre H₃-H₄ y H₄-H₅ señalaban una disposición

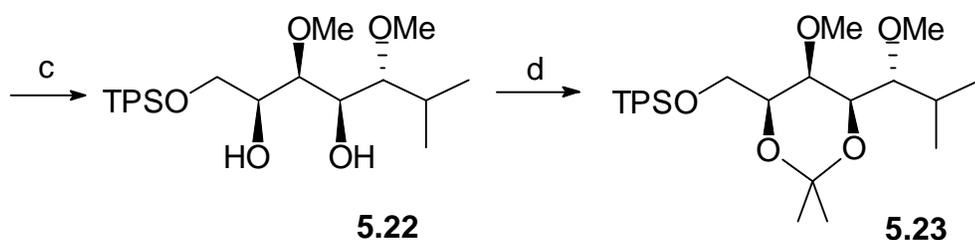
trans-diaxial entre estos átomos, lo que confirmó la relación *anti-anti* entre H₃, H₄ y H₅:



La configuración absoluta de los aldoles obtenidos en la adición aldólica de la eritrososa **5.7** a aldehidos alifáticos se estableció de forma similar a la que se muestra en el capítulo 3 para la serie **3.1** (esquema 5.11). El diol **5.16a** se metiló utilizando la sal de Meerwein y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (esponja de protones), generándose de este modo el compuesto **5.20**. Posteriormente se saponificó éste último para dar el diol **5.21**, que se desililó a continuación con TBAF en THF. El producto crudo resultante se silió regioselectivamente en el hidroxilo primario utilizando TPSCI. Finalmente, el diol **5.22** se acetalizó con acetona/DMP en presencia de un catalizador ácido, dando lugar al acetónido **5.23**.



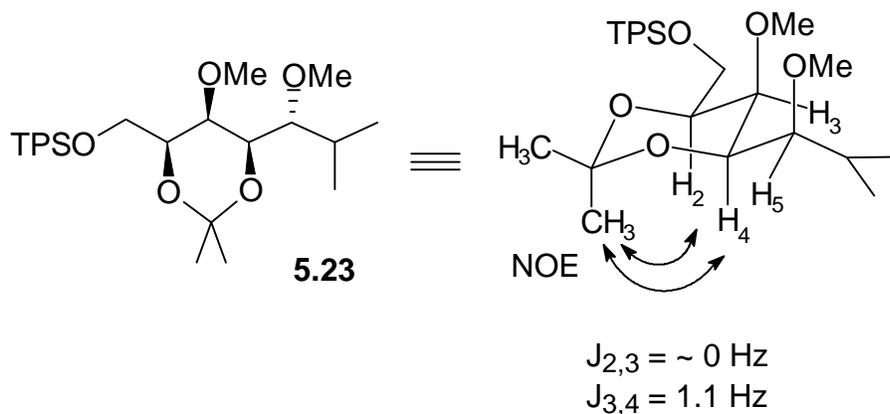
Esquema 5.11



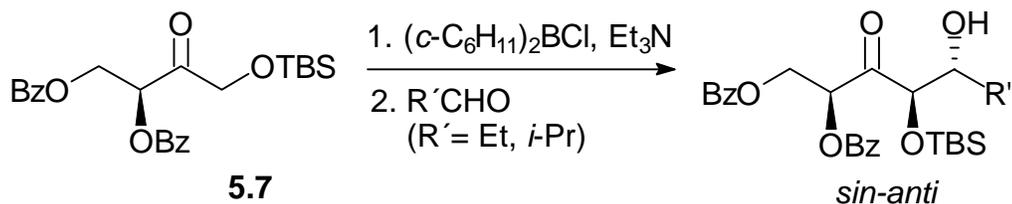
Esquema 5.11 Cont.

Reactivos y condiciones: a) $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, CH_2Cl_2 , temp. amb., 24 h, 90%; b) KOH, EtOH, temp. amb., 3 h; c) i. TBAF, THF, temp. amb., 1h, ii. TPSCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , temp. amb., 18 h, 60% global; d) 2,2-dimetoxipropano, ácido canfosulfónico, tamices 3Å, acetona, temp. amb., 12 h, 90%.

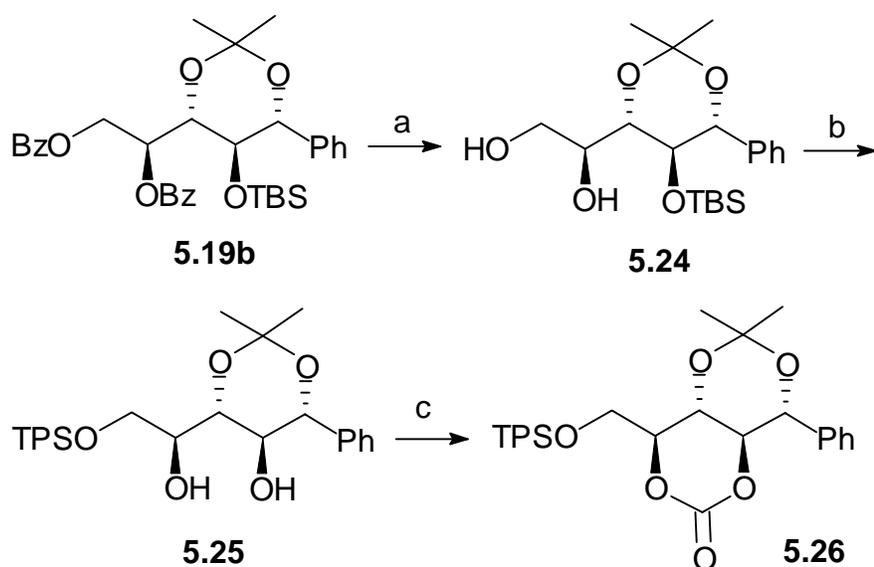
La medida de las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos $\text{H}_2\text{-H}_3$ y $\text{H}_3\text{-H}_4$ y la observación de N.O.E. entre uno de los metilos del acetónido y los hidrógenos H_3 y H_4 puso de manifiesto la relación *sin* entre los hidrógenos de los estereocentros C_2 y C_4 del compuesto **5.23**. A idéntica conclusión permitieron llegar asimismo los desplazamientos químicos de las señales del acetónido en el espectro de RMN de ^{13}C (98.4, 29.4 y 18.7 ppm).



Por tanto, mediante la síntesis del compuesto **5.23** queda demostrado de manera inequívoca que la configuración absoluta de los aldoles obtenidos en la reacción de adición de los derivados di-*O*-benzoilados de eritrososa **5.7** a aldehídos alifáticos es la *sin-anti*:



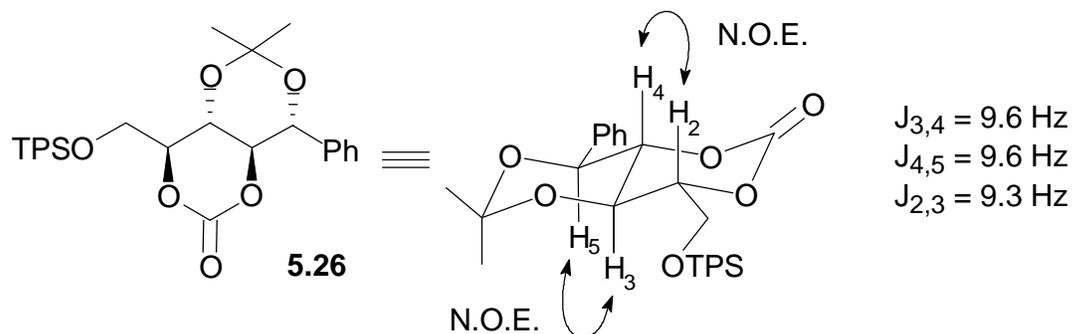
La configuración absoluta de los aldol obtenidos con aldehidos aromáticos se determinó mediante la conversión del acetónido **5.19b** en el compuesto bicíclico **5.26**, tal y como se indica en el esquema 5.12. El acetal **5.19b** se saponificó al diol **5.24**, que se desililó a continuación con TBAF en THF. El poliol crudo se sililó regioselectivamente en el hidroxilo primario con TPSCI y el diol **5.25** así obtenido se trató con carbonildiimidazol, obteniéndose el carbonato cíclico **5.26**.



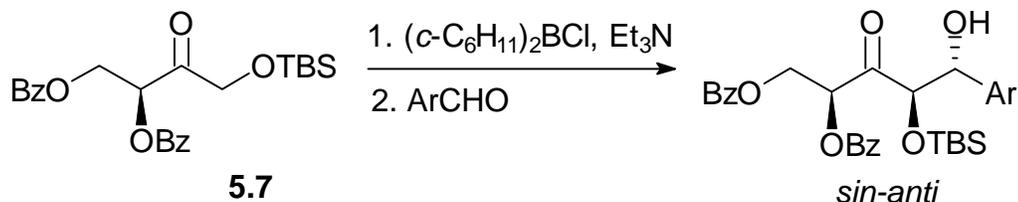
Esquema 5.12

Condiciones de reacción: a) KOH, EtOH, temp. amb., 3 h; b) i. TBAF, THF, temp. amb., 1 h, ii. TPSCI, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 60% global; c) CDI, benceno, reflujo, 18 h, 76%.

El compuesto **5.26** se analizó por espectroscopía de RMN. Las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos H₃, H₄ y H₅ eran J_{3,4} = 9.6 Hz y J_{4,5} = 9.6 Hz. Además la constante de acoplamiento J_{2,3} = 9.3 Hz indicaba una relación *trans*-diaxial entre estos dos hidrógenos. La observación de un N.O.E. entre H₂ y H₄ así como entre H₃ y H₅ confirmaba la estructura bicíclica propuesta.



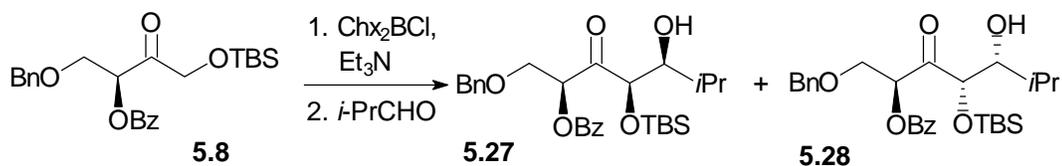
Por tanto, y al igual que en el caso anterior, queda demostrado de manera inequívoca mediante la síntesis de **5.26** que la configuración absoluta de los aldoles obtenidos en la reacción de adición de los derivados di-*O*-benzoilados de eritrusosa a aldehidos aromáticos es también *sin-anti*:



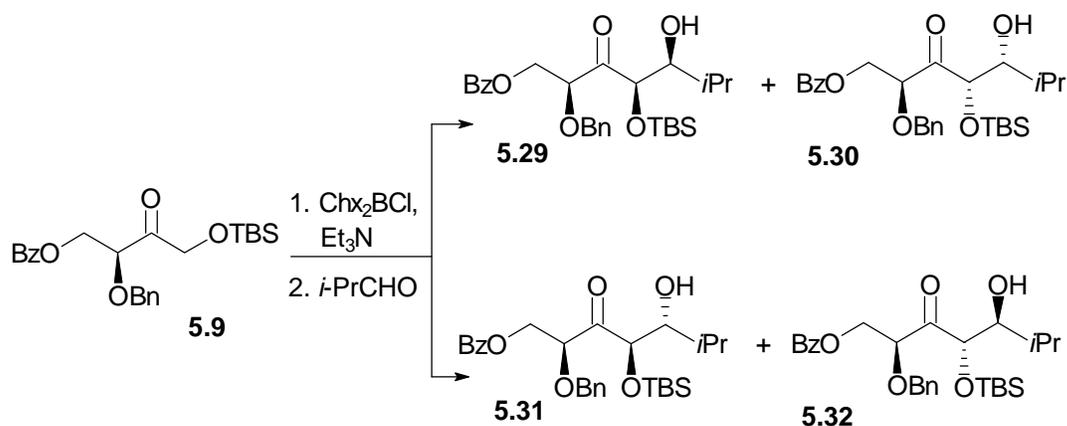
5.3.7 Adiciones aldólicas de los sustratos **5.8** y **5.9**

Después de estudiar el comportamiento de la eritrusosa dibenzoilada **5.7**, pasamos a investigar la reactividad de los sustratos **5.8** y **5.9** empleando asimismo diciclohexilcloroborano y Et_3N como reactivos de enolización. Ésta se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito para las eritrusosas de la serie **3.1**.

Cuando la cetona **5.8** se adicionó al isobutiraldehido se obtuvo una mezcla formada por dos aldoles en proporción 8:2. Las constantes de acoplamiento entre H_4 y H_5 eran casi 0 Hz para ambos aldoles. Esta constante de acoplamiento pequeña respalda una configuración *sin* para la parte aldólica de los productos de la reacción. Por tanto, la configuración relativa de estos aldoles debe ser la representada por las estructuras **5.27** y **5.28**.



Por otra parte, la cetona **5.9** se mostró bastante menos selectiva que **5.8**. La mezcla de reacción estaba formada por dos parejas de aldoles en proporción casi equimolecular ($\approx 1:1$). La proporción de isómeros dentro de cada pareja era de 8:2.



La configuración relativa de los aldoles se estableció, también, por análisis de las constantes de acoplamiento $J_{4,5}$. Para uno de los dos aldoles mayoritarios dicha constante era de ~ 0 Hz, mientras que para el otro aldol mayoritario era de 5.9 Hz. Por otra parte, uno de los aldoles minoritarios presentaba una constante $J_{4,5} \sim 0$ Hz y el otro, de 5.0 Hz. Esto significa que una pareja de aldoles era la formada por los dos aldoles *sin* (compuestos **5.29** y **5.30**) y la otra pareja de aldoles, con la constante de acoplamiento grande, estaba formada por los dos aldoles *anti* (compuestos **5.31** y **5.32**).

Los resultados obtenidos con los sustratos **5.7**, **5.8** y **5.9** avalan la hipótesis de la β -quelación como responsable de la formación estereoselectiva del enolato *Z*. La eritrusosa dibenzoilada **5.7** no puede formar el quelato con el dicitclohexilcloroborano y, en consecuencia, su enolización se produce a través de la vía mecanística 2 explicada en la página XX, que lleva a la formación del enolato de configuración *E*. Además, la selectividad π -diastereofacial intrínseca del enolato es muy elevada y su ataque a los aldehidos ensayados proporciona esencialmente un único aldol. Por otra parte, el sustrato **5.8**, con un grupo bencilo en el carbono β , puede experimentar la desprotonación a través de un β -quelato, lo que debe dar lugar al enolato *Z*. En la práctica, genera exclusivamente dos aldoles de configuración *sin*, lo que sería coherente con la hipótesis propuesta. Desafortunadamente, aunque la estereoselectividad en la formación del enolato *Z* sea elevada, la selectividad π -diastereofacial del enolato es mucho menor, lo que da lugar a la formación de dos aldoles, **5.27** y **5.28**.

En el caso del sustrato **5.9** está desfavorecida la β -quelación, con lo cual la estereoselectividad en la generación del enolato es baja. Como además la mezcla de enolatos *Z* y *E* tampoco exhibe una gran estereoselectividad π -diastereofacial, cada uno de los enolatos genera dos aldoles isoméricos, lo que explica la formación de los cuatro diastereoisómeros. La mezcla de enolatos *E* y *Z* se genera, seguramente, por una competencia entre las vías mecanísticas 2 y 3 (ver páginas 143 y

144). De este resultado se deduce que al aumentar el tamaño de los ligandos alquílicos de L_2BCl disminuye la barrera de energía relativa entre estas dos vías, que tienden por tanto a igualarse y, como consecuencia de ello, la estereoselectividad del proceso disminuye.

6 APLICACIONES SINTÉTICAS DE LA METODOLOGÍA ALDÓLICA EN DERIVADOS DE ERITRULOSA

Obtención de α,β -dihidroxiácidos diferencialmente protegidos en forma enantiopura

Para ilustrar la utilidad sintética de los aldoles generados en este estudio decidimos investigar la transformación de éstos últimos en α,β -dihidroxiácidos. Para ello, los aldoles procedentes de la adición aldólica del sustrato **3.1** se trataron con ácido peryódico (H_5IO_6), obteniéndose los α,β -dihidroxiácidos esterificados (formilados) en el β -hidroxilo y sililados en el α -hidroxilo. La tabla 6.1 resume los resultados de estos ensayos.

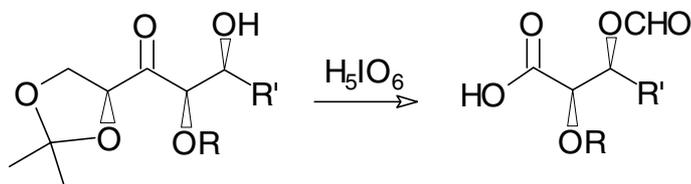
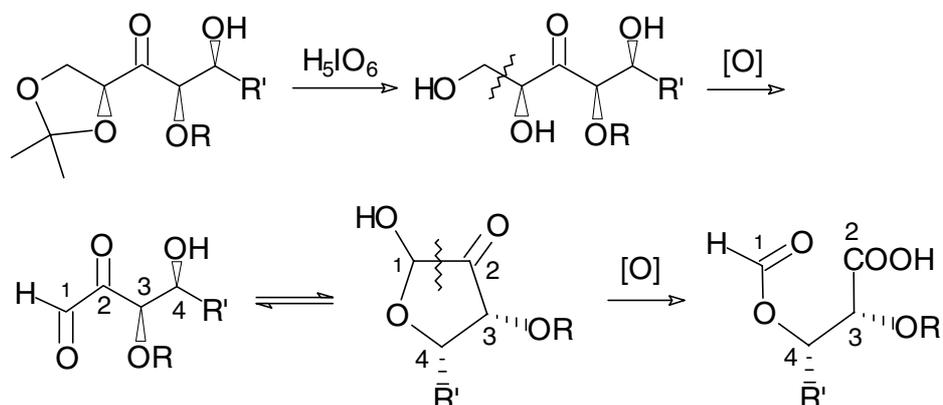


Tabla 6.1

Entrada	R	R'	Rend.
1	TPS	Ph	70%
2	TBS	Et	71%
3	TBS	<i>i</i> -Pr	70%
4	TBS	Ph	72%
5	TBS	<i>p</i> -ClPh	74%
6	OBn	Ph	78%

La formación del dihidroxiácido esterificado en el hidroxilo β se puede explicar mediante el siguiente mecanismo:

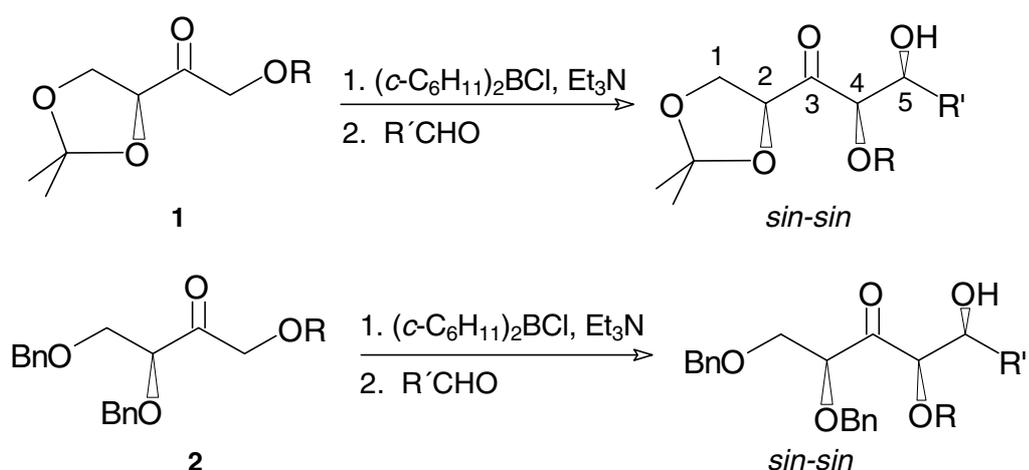


El medio ácido que genera el H_5IO_6 provoca inicialmente la hidrólisis del acetal. Posteriormente tiene lugar la ruptura oxidativa del diol generado en dicha hidrólisis, dando lugar a un α -cetoaldehído que se cicla rápidamente a la forma hemiacetálica. Finalmente, el ataque del ácido peryódico al hemiacetal cíclico provoca la ruptura del enlace C_1-C_2 quedando C_1 sobre el hidroxilo libre en forma de formiato. De esta forma, se obtiene un α,β -dihidroxiácido con sus dos hidroxilos protegidos de forma diferente.

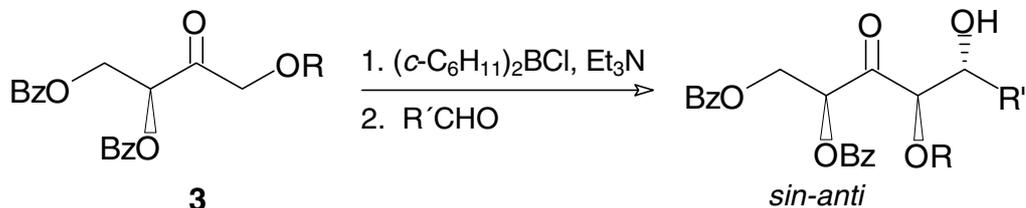
7 RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los estudios experimentales desarrollados en la presente memoria han permitido establecer los siguientes hechos:

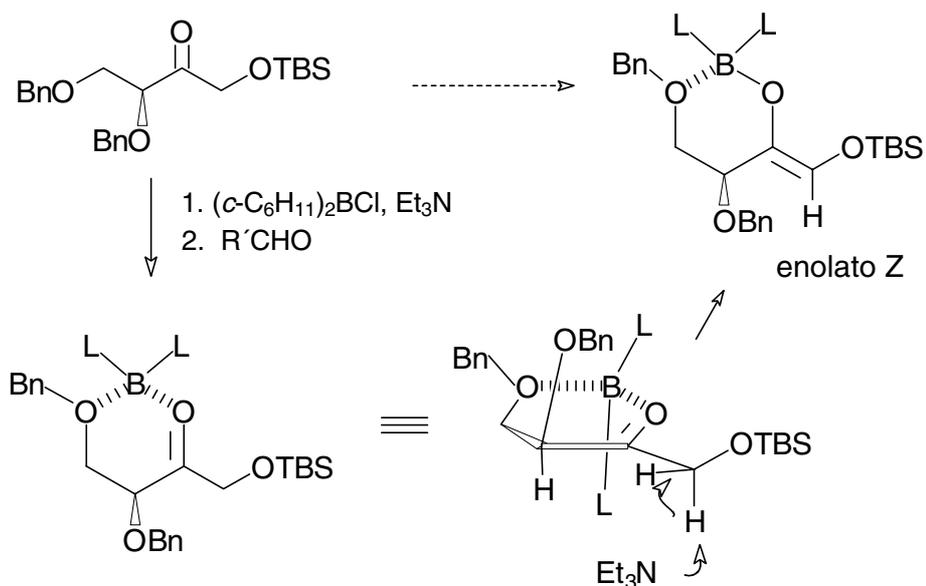
1º. Las enolatos de boro de las eritruosas de la serie **1** y **2**, generados con el concurso de $(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{BCl}$ y una amina terciaria, se adicionan a aldehidos alifáticos y aromáticos en un proceso de tipo aldólico altamente estereoselectivo, proporcionando aldoles de configuración *sin-sin* (2,4-*sin*/4,5-*sin*).



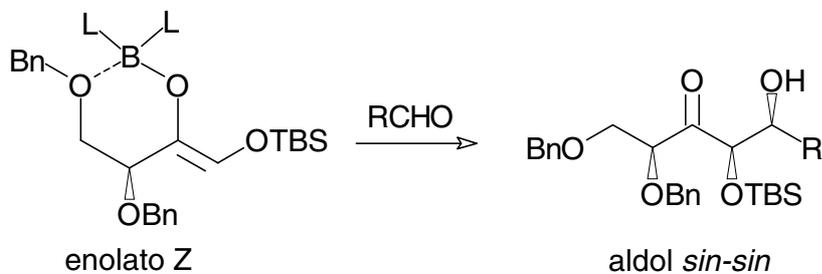
2º. En una adición aldólica del mismo tipo y bajo idénticas condiciones, la eritrososa dibenzoilada **3** se adiciona a aldehidos alifáticos y aromáticos proporcionando aldoles de configuración *sin-anti* (2,4-*sin*/4,5-*anti*):



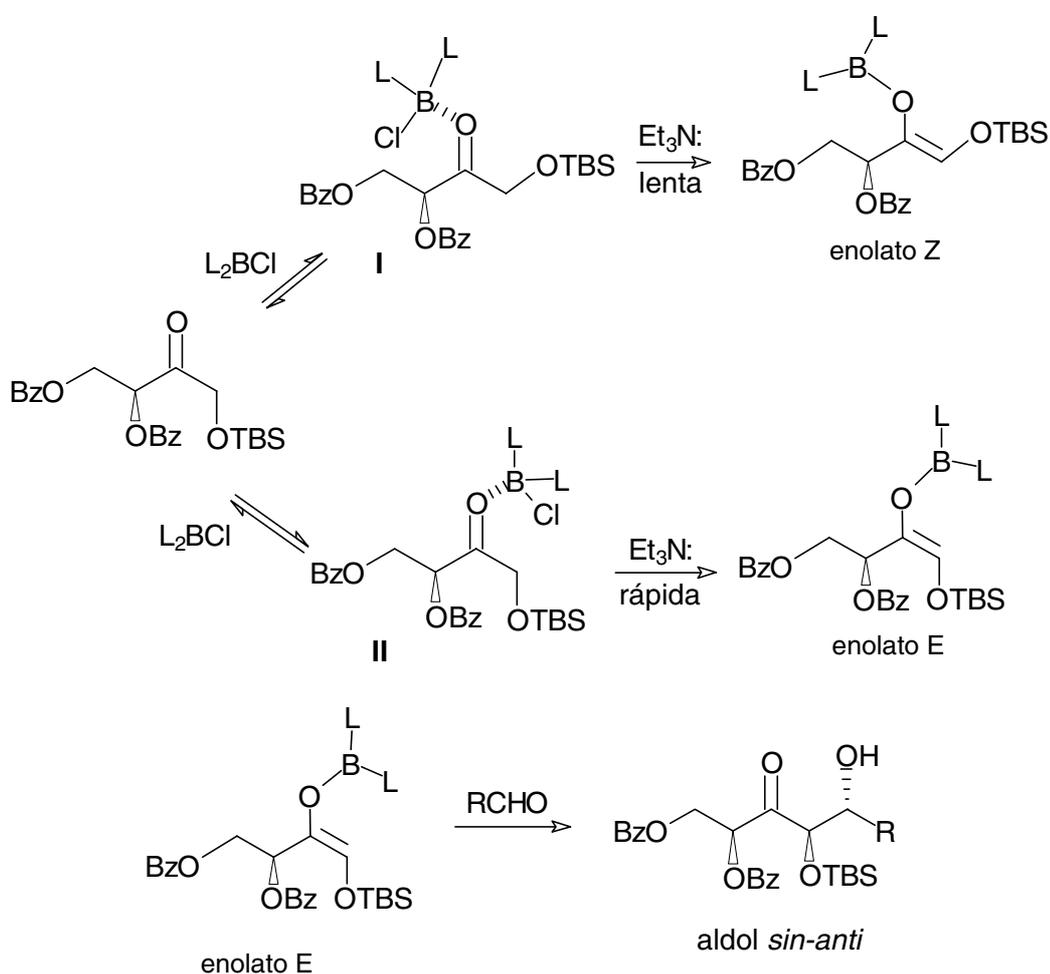
3º. Estos resultados se podrían interpretar admitiendo que, en el caso de las eritrosas **1** y **2**, se genera un quelato cíclico de seis eslabones que permite que el grupo sililoximetilo se sitúe *sin* con respecto al carbonilo cetónico. A continuación, el ataque de la base genera, estereoselectivamente, el enolato de configuración Z:



El ataque diastereoselectivo de este enolato al aldehido, según el modelo mecanístico de la página 12, da lugar al aldol *sin-sin*:



4º. Al contrario que la eritrosa dibencilada, la eritrosa dibenzoilada no puede formar un quelato estable con el organoborano y la reacción con éste genera una mezcla de dos complejos abiertos en equilibrio. El complejo I puede situar el grupo sililoximetilo *sin* con respecto al grupo carbonilo pero el complejo II, por razones estéricas tiene que colocar dicho grupo en *anti* con respecto al grupo carbonilo. A continuación, debe existir una preferencia cinética por la ionización del complejo II de forma que éste es atacado rápidamente por la base generando estereoselectivamente el enolato E. La adición de este enolato a los aldehidos es estereoselectiva dando lugar muy predominantemente a aldoles de configuración relativa *sin-anti*:



5º. A partir de los aldoles obtenidos se puede acceder a sintones de tipo d^3 , d^4 o d^5 mediante diversas manipulaciones sintéticas. Como una posible aplicación práctica, se ha mostrado cómo los mencionados aldoles se pueden convertir en α,β -dihidroxiácidos con los hidroxilos diferencialmente protegidos.

8 PARTE EXPERIMENTAL

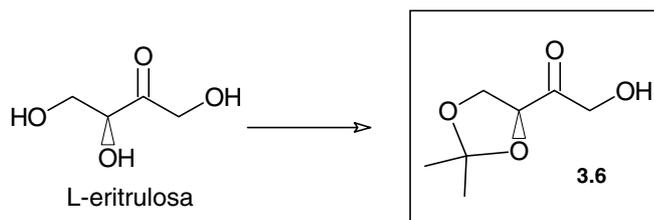
Técnicas generales

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 del sodio, empleando en la mayoría de 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 $3400\text{-}600\text{ cm}^{-1}$. Los espectros de masas se midieron en un espectrómetro de masas VG AutoSpec por los modos de impacto electrónico (EIMS, 70 eV), ionización química (CIMS, CH_4) o bombardeo con átomos rápidos (FABMS). Los espectros de RMN de ^1H fueron registrados en general en un espectrómetro Varian Unity 400, salvo en algunos casos donde lo fueron en un Varian Gemini-200. Los espectros de RMN de ^{13}C fueron realizados en los mismos espectrómetros, utilizando las técnicas APT (Gemini) o DEPT (Unity) para la determinación de la multiplicidad. Las asignaciones de las señales se han llevado a cabo mediante correlaciones heteronucleares bidimensionales (HMQC/HMBC). Los desplazamientos químicos están indicados en δ (ppm) y se efectuaron en CDCl_3 como disolvente, utilizando las señales de éste último como referencia.

Para la cromatografía de capa fina se utilizaron cromatofolios de gel de sílice de Merck 5554. Los disolventes se secaron y se destilaron antes de su uso según las técnicas habituales. El diclorometano se destiló sobre pentóxido de fósforo y se guardó sobre tamiz molecular de 4Å. El tetrahidrofurano, el éter etílico, el benceno y el tolueno se destilaron sobre sodio metálico antes de su uso. La trietilamina se destiló sobre hidróxido potásico. La acetona, DMF y el DMSO se destilaron y se guardaron sobre tamices de 3Å. Los reactivos químicos disponibles comercialmente se emplearon sin tratamiento previo. Los reactivos

sensibles al aire ó a la humedad se manejaron con jeringas y se adicionaron bajo una ligera presión de atmósfera inerte (argon).

Síntesis de la (S)-1,2-O-isopropiliden-L-eritrosulosa 3.6



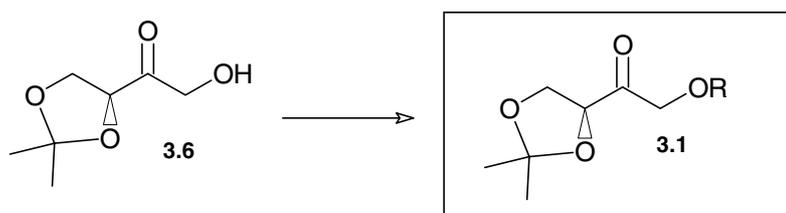
a) Secado de la eritrosulosa

La eritrosulosa comercial contiene proporciones variables de agua según la procedencia (Aldrich, ~10%, Cerestar, ~20%), que se eliminó mediante el protocolo siguiente: una disolución de hidrato de eritrosulosa (Cerestar, 15 g) se disolvió en una mezcla de tolueno-metanol (4:1) (50 ml) y la mezcla resultante se concentró en el rotavapor. El aceite residual se disolvió en tolueno (60 mL) y se concentró de nuevo en el rotavapor. Finalmente, el residuo aceitoso se secó en una bomba de aceite durante 4 h, dando un peso final de 12 g.

b) Acetalización de la eritrosulosa

La eritrosulosa seca anterior se disolvió en acetona (200 mL) y se le añadieron tamices moleculares de 3Å (6 g) y ácido canfosulfónico (60 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se cromatógrafió con H-AcOEt (7:3) obteniéndose el acetónido de eritrosulosa (10 g, 52% rendimiento neto). La elución con CH₂Cl₂-*t*-BuOH (1:1) permitió recuperar 6.3 g de eritrosulosa que no había reaccionado (94% de rendimiento con respecto a producto consumido).

Obtención de las (S)-3,4-O-isopropiliden-1-O-silil-L-eritrosulas, 3.1a-c



A una disolución del acetónido de eritrosulosa **3.6** (2 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se le añadió, bajo Ar, Et₃N (500 μL, 3.96 mmol), DMAP (5 mg) y el correspondiente clorosilano (2.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A continuación, se vertió sobre salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución ácida (NH₄Cl o HCl al 5%) y con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatógrafió con H-AcOEt (9:1).

3.1a	R = TPS	Rend.= 100 %	$[\alpha]_D^{22}$ -9.8 (c = 3.3; CHCl ₃).
3.1b	R = TBS	Rend.= 70 %	$[\alpha]_D^{22}$ -32.1 (c = 2.9; CHCl ₃).
3.1c	R = TES	Rend.= 79 %	$[\alpha]_D^{22}$ -23.4 (c = 0.9; CHCl ₃).

Adiciones aldólicas

Método general para las reacciones de adición aldólica con dicitclohexilcloroborano

Preparación de dicitclohexilcloroborano:

La preparación del organoborano se llevó a cabo en un matraz de dos bocas (250 mL) seco, bien sellado y purgado con argón. En este matraz se disolvió ciclohexeno seco (16 mL, 158 mmol) en éter (50 mL), adicionando a continuación gota a gota $\text{BH}_2\text{Cl}\cdot\text{SMe}_2$ (7.8 mL, 75 mmol), enfriando con un baño de agua para evitar un aumento de la temperatura. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h y, posteriormente, se eliminó el disolvente a vacío (manteniendo el sistema bajo argón). Finalmente, el residuo blanco se destiló a presión reducida obteniéndose el organoborano como un aceite incoloro. Para una utilización más cómoda en las reacciones subsiguientes, el dicitclohexilcloroborano se disolvió y conservó en hexano seco.

A una disolución de dicitclohexilcloroborano (1.8 equivalentes) y Et_3N (2.0 equivalentes) en Et_2O seco (3 mL/mmol de reactivo de boro) a -78°C , se le añadió una disolución de la correspondiente cetona (1 equivalente) en Et_2O . Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta 0°C y se mantuvo a esa temperatura durante una hora. Luego, se enfrió de nuevo a -78°C y se añadió una disolución del aldehído (3-5 equivalentes) en Et_2O . Tras agitar durante 30 minutos a -78°C , la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 5 horas más. Después se añadió un tampón de pH 7^{*} (6 mL/mmol) y metanol (6 mL/mmol), seguidos de H_2O_2 del 30% (3 mL/mmol) y se dejó 1 hora en agitación.

La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt . Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2CO_3 . Tras filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía de columna con H-AcOEt (9:1, 8:2).

^{*} Para preparar 1 L de disolución de tampón pH 7 se disolvieron 291 mL de una disolución de NaOH 0.1 M en 500 mL de una disolución de KH_2PO_4 0.1 M. Finalmente, la disolución resultante se diluye con agua hasta un volumen de 1L.

Método general para las condensaciones con dibutilboriltriflato

A una disolución de Bu_2BOTf (1.3 equiv.) y DIPEA (1.5 equiv.) en CH_2Cl_2 (2 mL/mmol de reactivo de boro) se le adicionó a -78°C una disolución de la cetona (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (2 mL/mmol de cetona). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. A continuación se añadió una disolución del aldehído correspondiente (5 equiv) en CH_2Cl_2 (2 mL/mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a -78°C se añadió un tampón de pH 7 (6 mL/mmol) y metanol (6 mL/mmol), seguido de adición de H_2O_2 del 30% (3 mL/mmol) y se dejó agitando 1 hora más.

La mezcla de la reacción se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2CO_3 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía de columna con H-AcOEt (9:1, 8:2).

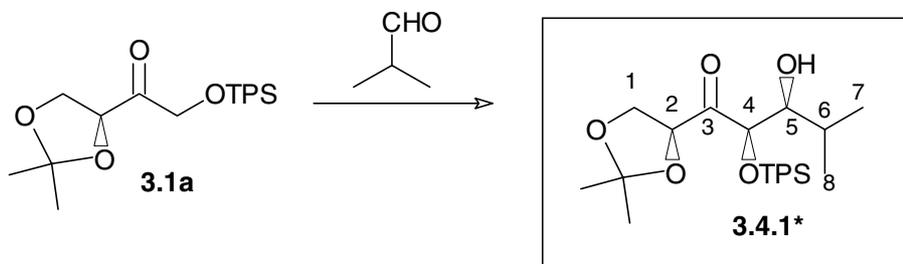
Método general para las condensaciones con SnCl_4

A una disolución de la cetona (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (2 mL/mmol) se añadió a -78°C una disolución 2M de SnCl_4 (1.8 equiv.) en CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C y se añadió DIPEA (2 equiv.). A continuación, la reacción se dejó agitando durante 15 minutos más a -78°C . Posteriormente, se añadió el aldehído (3 equiv) disuelto en CH_2Cl_2 (2 mL/mmol) y la reacción se dejó agitando durante 1 hora a -78°C .

Finalmente, la reacción se detuvo por adición de NH_4Cl . La mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2CO_3 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía de columna con H-AcOEt (9:1, 8:2).

Adiciones aldólicas de las cetonas 3.1 y 3.2 con diciclohexilcloroborano (tabla 3.4, pág. 62, tabla 3.7 pág. 64))

a) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-*t*-butildifenilsilil-6-metilheptan-1,2,4,5-tetraol-3-ona



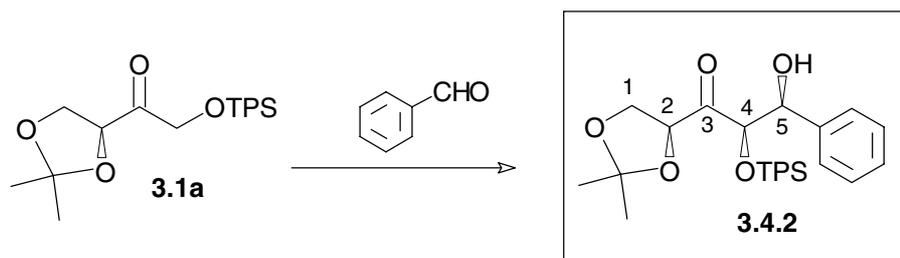
$[\alpha]_D^{22} -62.7$ ($c = 1.4$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3470 (banda ancha), 2958, 2859, 1752, 1475, 1384, 1260, 1100, 775 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.70-7.60 (*m*, 4H, aromáticos), 7.50-7.30 (*m*, 6H, aromáticos), 4.96 (*s*, 1H, H-4), 4.38 (*dd*, $J = 7.7, 6.3$ Hz, 1H, H-2), 3.88 (*dd*, $J = 8.8, 7.7$ Hz, 1H, H-1), 3.65 (*ta*, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-5), 3.10 (*dd*, $J = 8.8, 6.3$ Hz, 1H, H-1'), 2.20 (*d*, $J = 10.5$ Hz, 1H, 5-OH), 1.92 (*dqq*, $J = 10.5, 7, 7$ Hz, 1H, H-6), 1.23 (*s*, 3H, *Me* acetónido), 1.10 (*s*, 9H, *t*BuSi), 1.07 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-7 o H-8), 1.06 (*s*, 3H, *Me* acetónido), 0.77 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-8 o H-7).

RMN ^{13}C : δ 207.7 (C-3), 136.1, 136.0, 133.0, 129.9, 129.8, 127.7, 127.4 (aromáticos), 110.7 (acetónido C), 78.6 (C-2), 76.7 (C-5 + C-4), 66.3 (C-1), 31.6 (C-6), 27.2 (Me_3CSi), 25.7, 25.0 (*Me* acetónido), 19.8 (Me_3CSi), 19.4, 18.9 (C-7 y C-8).

b) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-(*t*-butildifenilsilil)-5-fenilpentan-1,2,4,5-tetraol-3-ona



$[\alpha]_D^{22} -69.6$ ($c = 0.8$; CHCl_3).

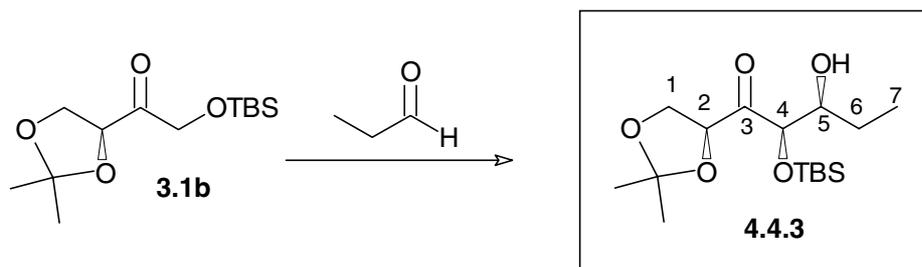
IR (NaCl): 3460 (banda ancha), 1766, 1324, 1240, 1051, 938, 840, 781, 702 cm^{-1} .

* Los dos primeros números se refieren a la tabla en la que aparece descrito el aldol y el tercer dígito señala la entrada en la que aparece en la tabla.

RMN ^1H : δ 7.60-7.00 (*m*, 15H, aromáticos), 5.38 (*sa*, 1H, H-5), 5.04 (*d*, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 4.42 (*dd*, $J = 7.7, 6.5$ Hz, 1H, H-2), 3.84 (*dd*, $J = 8.8, 7.7$ Hz, 1H, H-1), 3.20 (*sa*, 1H, OH), 2.92 (*dd*, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 1.31, 1.22 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 1.00 (*s*, 9H, *Me*₃CSi).

RMN ^{13}C : δ 206.6 (C-3), 141.4, 136.3, 135.7, 132.7, 132.5, 129.9, 129.6, 128.4, 127.6, 127.5, 127.4, 125.8 (aromáticos), 110.9 (*Cq* acetónido), 80.3 (C-4), 78.7 (C-2), 72.3 (C-5), 66.2 (C-1), 26.9 (*Me*₃CSi), 25.9, 25.0 (*Me* acetónido), 19.4 (*Me*₃CSi).

c) (2S,4R,5S)-1,2-O-isopropiliden-4-O-*t*-butildimetilsilil-heptano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



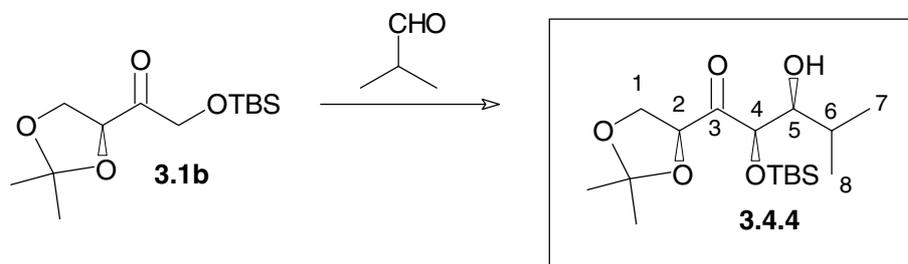
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -47.4$ ($c = 4.9$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3460 (banda ancha), 2929, 2857, 1724, 1454, 1385, 1252, 1152, 1054, 938, 837, 782, 750, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 4.66 (*d*, $J = 2$ Hz, 1H, H-4), 4.62 (*dd*, $J = 7.5, 5.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.16 (*dd*, $J = 8.8, 7.5$ Hz, 1 H, H-1), 4.10 (*dd*, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1 H, H-1'), 3.95 (*m*, 1 H, H-5), 2.10 (*da*, $J = 10.5$ Hz, 1 H, 5-OH), 1.55 (*m*, 2 H, H-6 y H-6'), 1.40, 1.35 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 0.97 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-7), 0.89 (*s*, 9H, *Me*₃CSi), 0.06, -0.02 (2 x *s*, 2 x 3 H, *Me*₂Si).

RMN ^{13}C : δ 208.5 (C-3), 110.8 (*Cq* acetónido), 78.5 (C-2), 78.0 (C-4), 73.1 (C-5), 66.5 (C-1), 27.4 (C-6), 26.0 (*Me* acetónido), 25.8 (*Me*₃Si), 25.0 (*Me* acetónido), 18.4 (*Me*₃CSi), 10.3 (C-7), -4.6, -5.4 (*Me*₂Si).

d) (2S,4R,5S)-1,2-O-isopropiliden-4-O-*t*-butildimetilsilil-6-metil-heptano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -16.5$ ($c = 5.5$; CHCl_3).

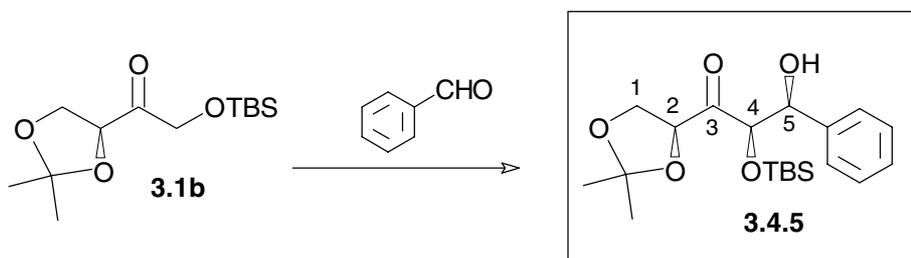
IR (NaCl): 3440 (banda ancha), 2958, 2859, 1732, 1472, 1384, 1256, 1106 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 4.91 (*d*, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 4.59 (*dd*, $J = 7.5, 5.1$ Hz, 1H, H-2), 4.18 (*dd*,

$J = 8.8, 7.5$ Hz, 1H, H-1), 4.12 (*dd*, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 1H, H-1'), 3.63 (*ta*, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-5), 2.05 (*da*, $J = 9.5$ Hz, 1H, 5-OH), 1.78 (*dqq*, $J = 9.5, 7, 7$ Hz, 1H, H-6), 1.42, 1.36 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 1.04 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.95 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-8 o H-7), 0.90 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.09, 0.00 (2 x *s*, 2 x 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : δ 208.9 (C-3), 110.8 (*Cq* acetónido), 78.5 (C-2), 76.7 (C-5), 76.3 (C-4), 66.7 (C-1), 31.3 (C-6), 26.1, 24.8 (*Me* acetónido), 25.8 (Me_3CSi), 19.2, 19.0 (C-7 y C-8), 18.4 (Me_3CSi), -4.3, -5.4 (Me_2Si).

e) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-*t*-butildimetilsilil-5-fenilpentan-1,2,4,5-tetraol-3-ona



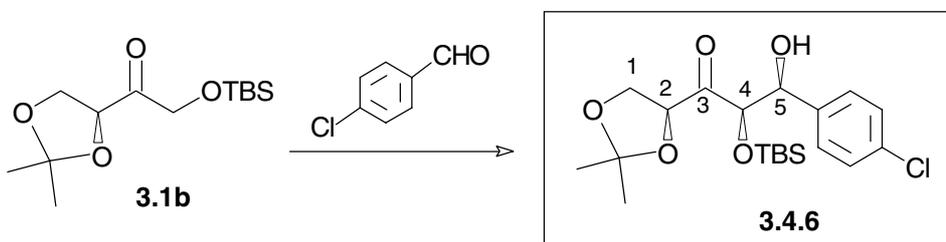
$[\alpha]_D^{22} -9.6$ ($c = 1.2$; $CHCl_3$).

IR (NaCl): 3460 (banda ancha), 2929, 1723, 1453, 1252, 1079, 939, 837, 782, 740, 701 cm^{-1} .

RMN 1H : δ 7.40-7.20 (*m*, 5H, aromáticos), 5.31 (*d*, $J = 2$ Hz, 1H, H-5), 4.88 (*d*, $J = 2$ Hz, 1H, H-4), 4.68 (*dd*, $J = 7.7, 5.2$ Hz, 1H, H-2), 4.23 (*dd*, $J = 8.8, 7.7$ Hz, 1H, H-1), 4.12 (*dd*, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H, H-1'), 1.51, 1.42 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 0.72 (*s*, 9H, Me_3CSi), -0.17, -0.40 (2 x *s*, 2 x 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : δ 207.7 (C-3), 141.3, 128.2, 127.5, 125.7 (aromáticos), 111.0 (*Cq* acetónido), 80.3 (C-4), 78.8 (C-2), 72.7 (C-5), 66.7 (C-1), 26.1, 24.9 (*Me* acetónido), 25.5 (Me_3CSi), 18.2 (Me_3CSi), -5.3, -6.0 (Me_2Si).

f) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-*t*-butildimetilsilil-5-*p*-clorofenil-pentan-1,2,4,5-tetraol-3-ona



$[\alpha]_D^{22} -41.4$ ($c=0.8$; $CHCl_3$).

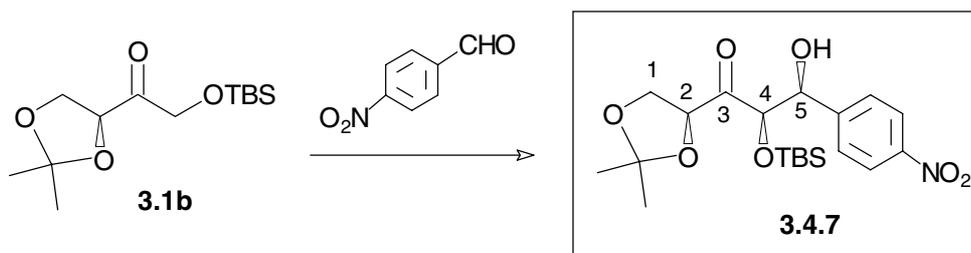
IR (NaCl): 3420 (banda ancha), 2932, 1734, 1656, 1492, 1383, 1258, 1175, 760 cm^{-1} .

RMN 1H : δ 7.35-7.25 (*m*, 4H, aromáticos), 5.27 (*sa*, 1H, H-5), 4.83 (*d*, $J = 2$ Hz, 1H, H-4), 4.67 (*dd*, $J = 7.7, 5.2$ Hz, 1H, H-2), 4.24 (*dd*, $J = 8.8, 7.7$ Hz, 1H, H-1), 4.13 (*dd*, $J =$

8.8, 5.2 Hz, 1 H, H-1'), 1.50, 1.42 (2 x s, 2 x 3H, Me acetónido), 0.74 (s, 9H, Me₃CSi), -0.14, -0.38 (2 x s, 2 x 3H, Me₂Si).

RMN ¹³C: δ 207.5 (C-3), 139.9, 133.2 (C_q aromáticos), 128.3, 127.1 (CH aromáticos), 111.1 (C_q acetónido), 80.0 (C-4), 78.7 (C-2), 72.2 (C-5), 66.7 (C-1), 26.2, 24.9 (Me acetónido), 25.5 (Me₃CSi), 18.2 (Me₃CSi), -5.2, -5.9 (Me₂Si).

g) (2S,4R,5S)-1,2-O-isopropiliden-4-O-*t*-butildimetilsilil-5-(*p*-nitrofenil)pentan-1,2,4,5-tetraol-3-ona



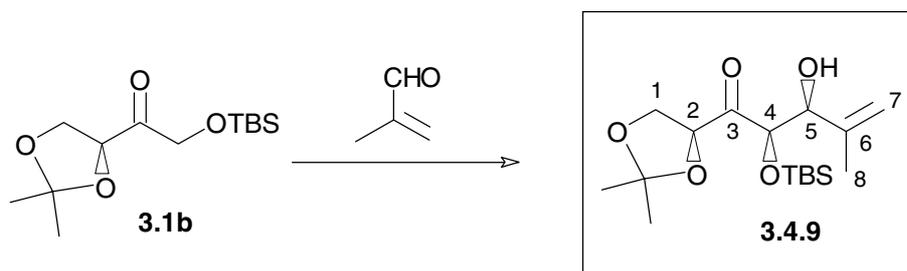
$[\alpha]_D^{22}$ -10.3 (c=3.5; CHCl₃).

IR (NaCl): 3420 (banda ancha), 2932, 1734, 1656, 1492, 1383, 1258, 838, 780 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 8.24 (*d*, J = 8.5 Hz, 2H, aromáticos), 7.55 (*d*, J = 8.5 Hz, 2H, aromáticos), 5.42 (*d*, J = 9.5 Hz, 1H, H-5), 4.92 (*d*, J = 1.5 Hz, 1H, H-4), 4.72 (*dd*, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H, H-2), 4.28 (*dd*, J = 9, 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.18 (*dd*, J = 9, 5.2 Hz, 1H, H-1'), 3.20 (*da*, J = 9.5 Hz, 1H, 5-OH), 1.54, 1.45 (2 x s, 2 x 3H, Me acetónido), 0.71 (s, 9H, Me₃CSi), -0.11, -0.40 (2 x s, 2 x 3H, Me₂Si).

RMN ¹³C: δ 206.5 (C-3), 149.1, 147.3 (C_q aromático), 126.6, 123.2 (CH aromático), 111.0 (C_q acetónido), 79.5 (C-4), 78.5 (C-2), 72.0 (C-5), 66.7 (C-1), 26.0, 24.6 (Me acetónido), 25.2 (Me₃CSi), 19.0 (Me₃CSi), -5.5, -5.9 (Me₂Si).

h) (2S,4R,5S)-1,2-O-isopropiliden-4-O-*t*-butildifenilsilil-6-metilhept-6-en-1,2,4,5-tetraol-3-ona



$[\alpha]_D^{22}$ -15.4 (c=1.5; CHCl₃).

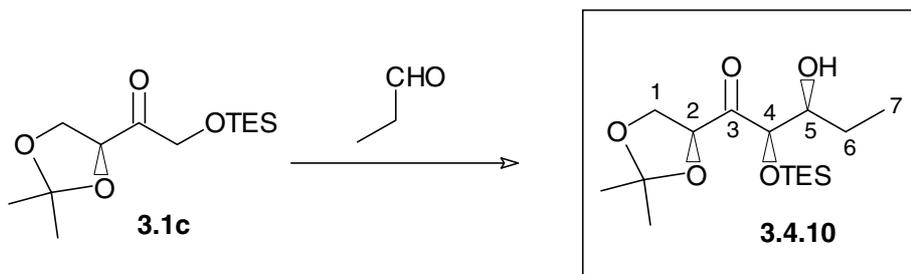
IR (NaCl): 3450 (banda ancha), 2924, 1730, 1645, 1495, 1345, 1267, 790 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 5.03 (*sa*, 1H, H-7), 4.97 (*q*, J = 1.5 Hz, 1H, H-7'), 4.84 (*d*, J = 2 Hz, 1 H, H-4), 4.64 (*dd*, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H, H-2), 4.50 (*sa*, 1H, H-5), 4.20 (*dd*, J = 8.8, 7.7 Hz, 1H, H-

1), 4.10 (*dd*, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H, H-1'), 1.78 (*sa*, 3H, H-8), 1.44, 1.37 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 0.86 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.04, -0.05 (2 x *s*, 2 x 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : δ 208.2 (C-3), 143.6 (C-6), 111.9 (C-7), 110.9 (*Cq* acetónido), 78.6 (C-2), 76.6 (C-4), 73.8 (C-5), 66.7 (C-1), 26.1, 24.9 (*Me* acetónido), 25.7 (Me_3CSi), 19.2 (C-8), 18.4 (Me_3CSi), -4.7, -5.5 (Me_2Si).

i) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-(triethylsilyl)-heptano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



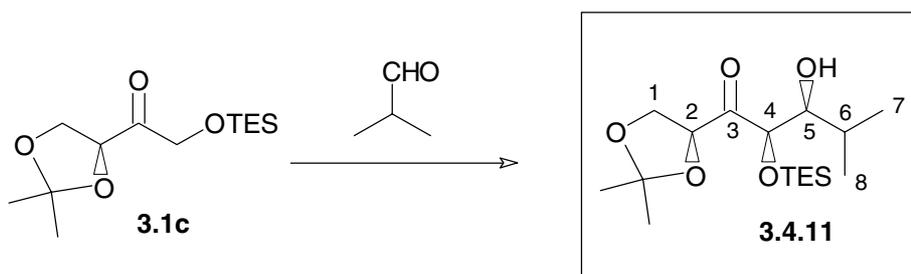
$[\alpha]_D^{22} -8.9$ ($c=6.5$; $CHCl_3$).

IR (NaCl): 3420 (banda ancha), 2924, 1728, 1634, 1485, 1335, 1270, 850 cm^{-1} .

RMN 1H : δ 4.67 (*d*, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-4), 4.64 (*dd*, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 1H, H-2), 4.20 (*dd*, $J = 8.8, 7.7$ Hz, 1H, H-1), 4.11 (*dd*, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H, H-1'), 3.90 (*ma*, 1H, H-5), 2.20 (*da*, $J = 9$ Hz, 1H, OH), 1.56 (*quint*, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-6), 1.42, 1.37 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 0.99 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H, $MeCH_2Si$), 0.95 (*t*, $J = 8.0$ Hz, 6H, 2 x $MeCH_2Si$), 0.60 (2 x *q*, $J \sim 7.7$ Hz, 6H, 3 x $MeCH_2Si$).

RMN ^{13}C : δ 208.5 (C-3), 110.7 (*Cq* acetónido), 78.5 (C-2), 77.8 (C-4), 73.1 (C-5), 66.4 (C-1), 27.2 (C-6), 26.0, 24.9 (*Me* acetónido), 10.2 (C-7), 6.7 ($MeCH_2Si$), 4.7 ($MeCH_2Si$).

j) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-(triethylsilyl)-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



$[\alpha]_D -15.4$ ($c = 1.1$; $CHCl_3$).

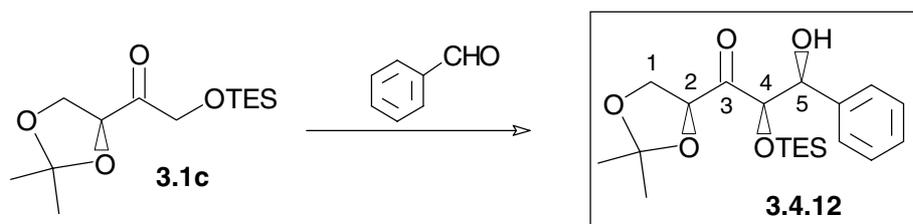
IR (NaCl): 3440 (banda ancha), 2958, 2859, 1729, 1472, 1384, 1256, 1106, 838, 779, 666 cm^{-1} .

RMN 1H : δ 4.90 (*d*, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 4.60 (*dd*, $J = 7.5, 5.3$ Hz, 1H, H-2), 4.18 (*dd*, $J = 8.8, 7.5$ Hz, 1H, H-1), 4.12 (*dd*, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H, H-1'), 3.63 (*da*, $J = 9$ Hz, 1H, H-5), 1.78 (*dqq*, $J = 9, 7, 7$ Hz, 1H, H-6), 1.41, 1.36 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 1.03 (*d*, $J = 7$

Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.95 (*d*, *J* = 7 Hz, 3H, H-8 o H-7), 0.95 (*t*, *J* = 8 Hz, 9H, *MeCH*₂Si), 0.60 (*m*, 6H, *MeCH*₂Si).

RMN ¹³C: δ 208.9 (C-3), 110.8 (*Cq* acetónido), 78.5 (C-2), 76.7 (C-5), 76.3 (C-4), 66.7 (C-1), 31.4 (C-6), 26.1, 24.8 (*Me* acetónido), 19.1, 19.0 (C-7 y C-8), 6.7 (*MeCH*₂Si), 4.9 (*CH*₃*CH*₂Si).

k) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-(triethylsilyl)-5-fenilpentano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



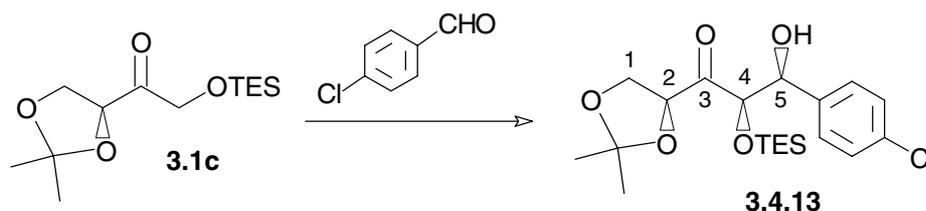
$[\alpha]_D -17.8$ (*c* = 1.5; *CHCl*₃).

IR (NaCl): 3420 (banda ancha), 2933, 1736, 1372, 1256, 1073, 840 *cm*⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.40-7.20 (*m*, 5H, aromáticos), 5.26 (*da*, *J* = 2 Hz, 1H, H-5), 4.89 (*d*, *J* = 2 Hz, 1H, H-4), 4.64 (*dd*, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H, H-2), 4.22 (*dd*, *J* = 8.8, 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.10 (*dd*, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H, H-1'), 1.50, 1.41 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 0.74 (*t*, 8 Hz, 9H, *MeCH*₂Si), 0.35 (*m*, 6H, *MeCH*₂Si).

RMN ¹³C: δ 207.8 (C-3), 141.2, 128.1, 127.5, 125.7 (aromáticos), 110.9 (*Cq* acetónido), 79.9 (C-4), 78.8 (C-2), 72.9 (C-5), 66.7 (C-1), 26.1, 24.9 (*Me* acetónido), 6.5 (*CH*₃*CH*₂Si), 4.3 (*CH*₃*CH*₂Si).

l) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-(triethylsilyl)-5-(*p*-clorofenil)pentano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



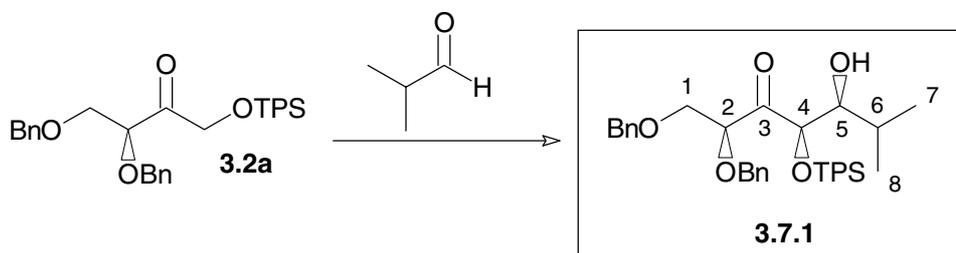
$[\alpha]_D -70.4$ (*c* = 1.8; *CHCl*₃).

IR (NaCl): 3420 (banda ancha), 2953, 1734, 1372, 1286, 1158, 840 *cm*⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.35-7.25 (*m*, 4H, aromáticos), 5.22 (*sa*, 1H, H-5), 4.84 (*d*, *J* = 2 Hz, 1H, H-4), 4.64 (*dd*, *J* = 7.7, 5.2 Hz, 1H, H-2), 4.23 (*dd*, *J* = 8.8, 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.10 (*dd*, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H, H-1'), 1.49, 1.40 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 0.75 (*t*, *J* = 8.0 Hz, 9H, *MeCH*₂Si), 0.40-0.30 (*m*, 6H, *CH*₃*CH*₂Si).

RMN ¹³C: δ 207.5 (C-3), 139.9, 133.2 (*Cq* aromáticos), 128.3, 127.2 (*CH* aromáticos), 111.0 (*Cq* acetónido), 79.6 (C-4), 78.7 (C-2), 72.3 (C-5), 66.7 (C-1), 26.1, 24.8 (*Me* acetónido), 6.4 (*MeCH*₂Si), 4.4 (*CH*₃*CH*₂Si).

m) **(2S,4R,5S)-1,2-di-O-bencil-4-O-(*t*-butildifenilsilil)-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol-3-ona**



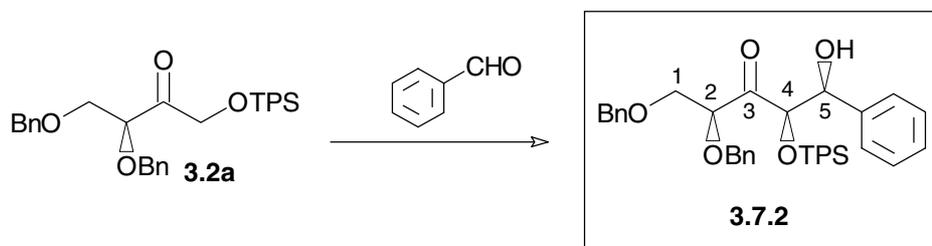
$[\alpha]_D -16.4$ ($c = 3.5$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3460 (banda ancha), 2929, 1724, 1454, 1385, 1252, 1152, 750, cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.70-7.60 (*m*, 4H, aromáticos), 7.40-7.20 (*m*, 16H, aromáticos), 5.02 (*d*, $J = 1$ Hz, 1H, H-4), 4.61, 4.42 (sistema AB, $J = 11.5$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.24, 4.19 (sistema AB, $J = 12$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.16 (*dd*, $J = 6.5$, 3 Hz, 1H, H-2), 3.53 (*dd*, $J = 10.7$, 3 Hz, 1H, H-1), 3.41 (*da*, $J = 10$ Hz, 1H, H-5), 3.23 (*dd*, $J = 10.7$, 6.5 Hz, 1H, H-1'), 1.75 (*m*, 1H, H-6), 1.11 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.94 (*d*, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.43 (*d*, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-8 o H-7).

RMN ^{13}C : δ 206.7 (C-3), 137.8, 137.4, 133.2 (*Cq* aromáticos), 136.3, 136.1, 129.8, 129.7, 128.4, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6, 127.4 (*CH* aromáticos), 81.8 (C-2), 76.8 (C-4), 76.6 (C-5), 73.2, 72.5 (2 x OCH_2Ph), 70.6 (C-1), 31.3 (C-6), 27.2 (Me_3CSi), 19.7 (Me_3CSi), 19.3, 18.6 (C-7, C-8).

n) **(2S,4R,5S)-1,2-di-O-bencil-4-O-(*t*-butildifenilsilil)-5-fenilpentano-1,2,4,5-tetraol-3-ona**

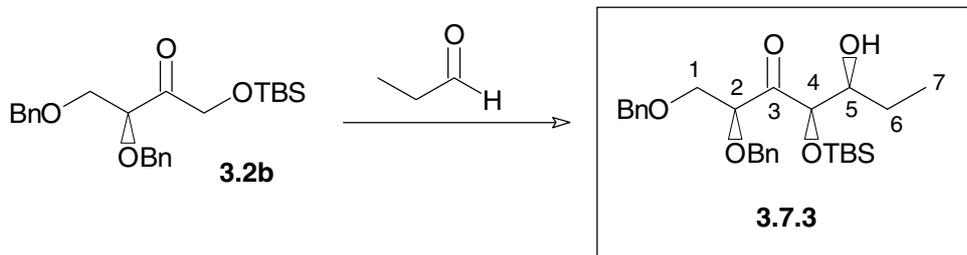


$[\alpha]_D^{22} -57.0$ ($c = 4.3$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3650, 3032, 2929, 1703, 1598, 1584, 1496, 1454, 1390, 1316, 1255, 1204, 939, 699 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.65 (*m*, 2H, aromáticos), 7.40-7.00 (*m*, 23H, aromáticos), 5.11 (*sa*, 1H, H-5), 5.10 (*d*, $J = 2$ Hz, 1H, H-4), 4.70, 4.41 (sistema AB, $J = 11$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.33, 4.27 (sistema AB, $J = 12$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.09 (*dd*, $J = 7$, 2.8 Hz, 1H, H-2), 3.33 (*dd*, $J = 10.7$, 2.8 Hz, 1H, H-1), 3.00 (*dd*, $J = 10.7$, 7 Hz, 1H, H-1'), 0.98 (*s*, 9H, Me_3CSi).

RMN ^{13}C : δ 205.9 (C-3), 140.9, 137.8, 137.4, 132.7, 132.5 (*Cq* aromáticos), 136.4, 135.7, 129.8, 129.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 125.9 (*CH* aromático), 82.6 (C-2), 79.6 (C-4), 73.2, 73.0 (2 x OCH_2Ph), 72.7 (C-5), 71.0 (C-1), 26.9 (Me_3CSi), 19.3 (Me_3CSi).

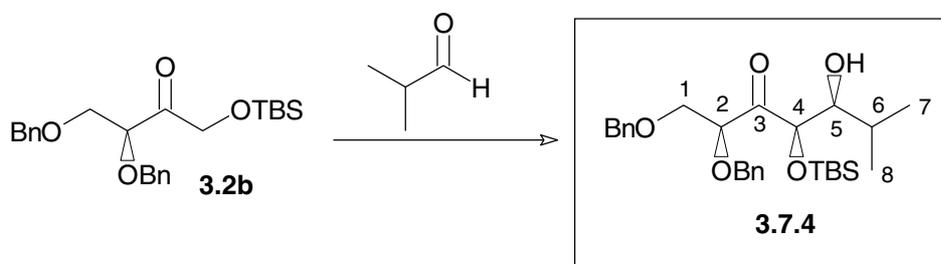
ñ) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-di-*O*-bencil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-heptano-1,2,4,5-tetraol-3-ona

$[\alpha]_D^{22}$ - 61.4 ($c = 3.7$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3469, 3065, 3032, 2935, 2860, 1735, 1500, 1455, 1390, 1365, 1255, 1216, 1093, 1028, 887, 838, 780, 737, 698 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.35-7.25 (*m*, 10H, aromáticos), 4.75, 4.57 (sistema AB, $J = 11.5$ Hz, 2H, - OCH_2Ph), 4.68 (*d*, $J = 2$ Hz, 1H, H-4), 4.55, 4.52 (sistema AB, $J = 12$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.29 (*dd*, $J = 4.7, 3$ Hz, 1H, H-2), 3.87 (*dd*, $J = 10.4, 3$ Hz, 1H, H-1), 3.81 (*dd*, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H, H-1'), 3.80 (*m*, 1H, H-5), 1.50 (*m*, 2H, H-6), 0.91 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.87 (*t*, $J = 8$ Hz, 3H, H-7), 0.05, -0.02 (2 *x s*, 2 *x* 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : δ 207.6 (C-3), 137.7, 137.2 (*Cq* aromático), 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7 (*CH* aromático), 81.6 (C-2), 78.0 (C-4), 73.6, 72.5 (2 *x* OCH_2Ph), 73.1 (C-5), 69.4 (C-1), 27.6 (C-6), 25.8 (Me_3CSi), 18.4 (Me_3CSi), 10.3 (C-7), -4.5, -5.4 (Me_2Si).

o) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-di-*O*-bencil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol-3-ona

$[\alpha]_D^{22}$ -34.8 ($c = 1.2$; CHCl_3).

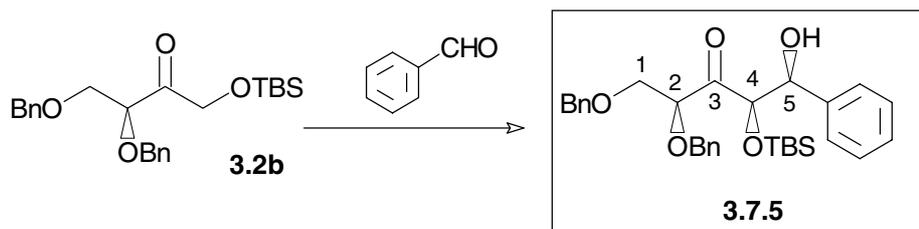
IR (NaCl): 3460 (banda ancha), 2929, 2857, 1724, 1454, 1385, 1252, 1152, 1054, 938, 837, 782, 750, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.35-7.25 (*m*, 10H, aromáticos), 4.90 (*d*, $J = 1$ Hz, 1H, H-4), 4.77, 4.52 (sistema AB, $J = 11.2$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.55, 4.52 (sistema AB, $J = 12$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.23 (*dd*, $J = 4.7, 3$ Hz, 1H, H-2), 3.87 (*dd*, $J = 10.5, 3$ Hz, 1H, H-1), 3.82 (*dd*, $J = 10.5, 4.7$ Hz, 1H, H-1'), 3.48 (*da*, $J = 9$ Hz, 1H, H-5), 2.00 (*sa*, 1H, OH), 1.70 (*dqq*, $J = 9, 7, 7$ Hz, 1H,

H-6), 0.96 (*d*, *J* = 7 Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.90 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.74 (*d*, *J* = 7 Hz, 3H, H-8 o H-7), 0.06, -0.04 (2 *x s*, 2 *x* 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : δ 207.5 (C-3), 137.8, 137.1 (*Cq* aromáticos), 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.7 (*CH* aromáticos), 81.9 (C-2), 76.6 (C-5), 76.4 (C-4), 73.6, 72.5 (2 *x* OCH_2Ph), 69.3 (C-1), 31.5 (C-6), 25.9 (Me_3CSi), 19.3, 18.8 (C-7, C-8), 18.4 (Me_3CSi), -4.3, -5.4 (Me_2Si).

p) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-di-*O*-bencil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-5-fenilpentano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



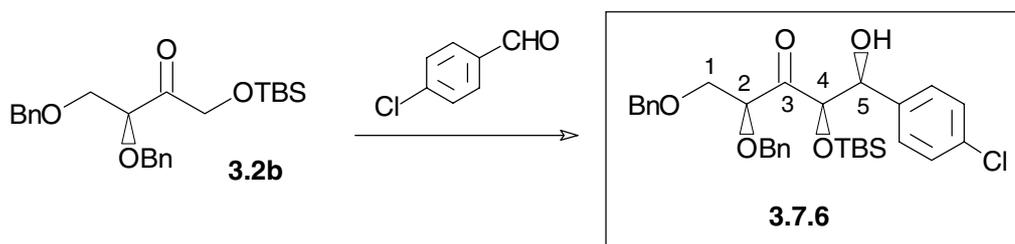
$[\alpha]_D^{22}$ - 59.0 (*c* = 4.3; $CHCl_3$).

IR (NaCl): 3650, 3032, 2929, 2857, 1703, 1598, 1584, 1496, 1454, 1390, 1316, 1255, 1204, 12026, 939, 838, 745, 699 cm^{-1} .

RMN 1H : δ 7.40-7.15 (*m*, 15 H, aromáticos), 5.18 (*da*, *J* = 2 Hz, 1H, H-5), 4.89 (*d*, *J* = 2 Hz, 1H, H-4), 4.80, 4.54 (sistema AB, *J* = 11.3 Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.56, 4.51 (sistema AB, *J* = 12 Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.28 (*dd*, *J* = 4.4, 3 Hz, 1H, H-2), 3.90 (*dd*, *J* = 10.5, 4.4 Hz, H-1), 3.83 (*dd*, *J* = 10.5, 3 Hz, H-1'), 0.72 (*s*, 9H, Me_3CSi), -0.18, -0.44 (2 *x s*, 2 *x* 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : δ 206.8 (C-3), 141.4, 137.7, 137.2 (*Cq* aromáticos), 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.3, 125.8 (*CH* aromáticos), 82.3 (C-2), 80.3 (C-4), 73.6, 72.7 (2 *x* OCH_2Ph), 72.7 (C-5), 69.3 (C-1), 25.6 (Me_3CSi), 18.1 (Me_3CSi), -5.2, -6.0 (Me_2Si).

q) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-di-*O*-bencil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-5-(*p*-clorofenil) pentano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



$[\alpha]_D^{22}$ -65.8 (*c* = 0.82; $CHCl_3$).

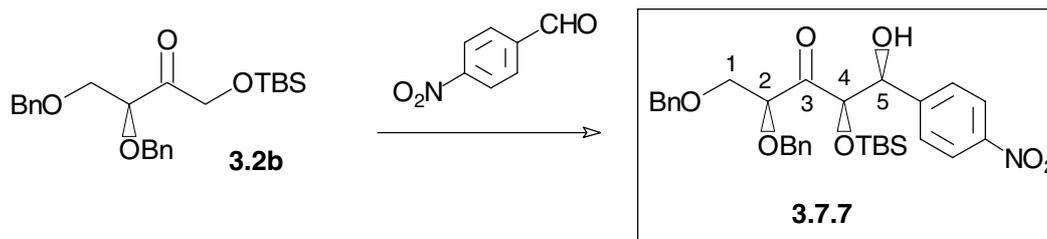
IR (NaCl): 3445, 3031, 2929, 1730, 1575, 1495, 1360, 1254, 1091, 938, 780 cm^{-1} .

RMN 1H : δ 7.40-7.00 (*m*, 14H, aromáticos), 5.14 (*sa*, 1H, H-5), 4.92 (*d*, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-4), 4.81, 4.52 (sistema AB, *J* = 11 Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.57, 4.51 (sistema AB, *J* = 12 Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.30 (*dd*, *J* = 4.3, 3.4 Hz, 1H, H-2), 3.91 (*dd*, *J* = 10.5, 3.4 Hz, 1H, H-1),

3.83 (*dd*, $J = 10.5, 4.3$ Hz, 1H, H-1'), 0.73 (*s*, 9H, Me_3CSi), -0.16, -0.43 (2 x *s*, 2 x 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : δ 206.5 (C-3), 140.2, 137.7, 137.0, 133.0 (*Cq* aromáticos), 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.2 (*CH* aromáticos), 82.5 (C-2), 80.1 (C-4), 73.6, 72.6 (2 x OCH_2Ph), 72.1 (C-5), 69.2 (C-1), 25.6 (Me_3CSi), 18.2 (Me_3CSi), -5.1, -5.9 (Me_2CSi).

r) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-di-*O*-bencil-4-*O*-(*t*-butildifenilsilil)-5-(*p*-nitrofenil) pentano-1,2,4,5-tetraol-3-ona

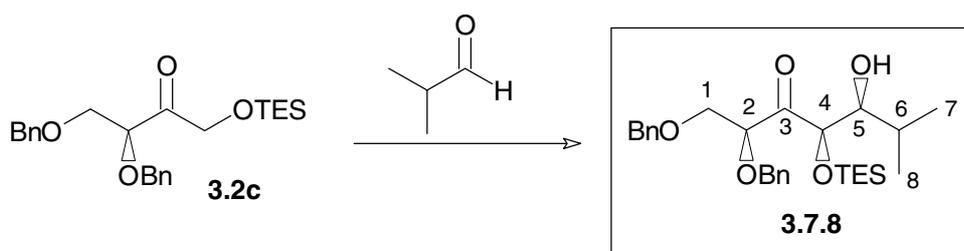


$[\alpha]_D^{22}$ -68.1 ($c=0.82$; $CHCl_3$).

IR (NaCl): 3445, 3031, 2930, 1951, 1732, 1485, 1455, 1250, 1090, 845, 735 cm^{-1} .

RMN 1H : δ 8.03 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 2H, aromáticos), 7.40-7.30 (*m*, 10H, aromáticos), 7.21 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 2H, aromáticos), 5.26 (*da*, $J = 10$ Hz, 1H, H-5), 4.87 (*d*, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 4.85, 4.52 (*sistema AB*, $J = 10.5$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.59, 4.51 (*sistema AB*, $J = 12$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.34 (*dd*, $J = 3.8, 3$ Hz, 1H, H-2), 3.96 (*dd*, $J = 10.5, 3$ Hz, 1H, H-1), 3.86 (*dd*, $J = 10.5, 3.8$ Hz, 1H, H-1'), 3.20 (*d*, $J = 10$ Hz, OH), 0.70 (*s*, 9H, Me_3CSi), -0.15, -0.50 (*s*, 2 x 3H, Me_2Si).

s) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-di-*O*-bencil-4-*O*-(triethylsilil)-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



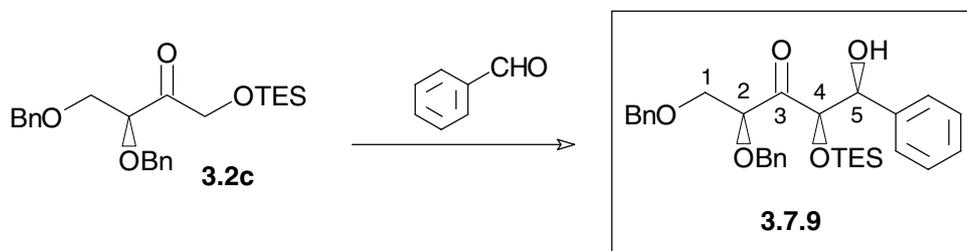
$[\alpha]_D^{22}$ -62.2 ($c = 3.2$; $CHCl_3$).

IR (NaCl): 3460 (banda ancha), 2930, 1724, 1454, 1385, 1250, 1155, 701 cm^{-1} .

RMN 1H (200 MHz): δ 7.30-7.20 (*m*, 10 H, aromáticos), 4.92 (*d*, $J=1.2$ Hz, 1H, H-4), 4.79 (*d*, $J= 11.4$ Hz, 1H, $-OCH_2Ph$), 4.58 (*d*, $J= 11.4$ Hz, 1H, $-OCH_2Ph$), 4.58-4.50 (*sistema AB*, 2H, OCH_2Ph), 4.26 (*dd*, $J= 4.4, 3.2$ Hz, 1 H, H-2), 3.90-3.70 (*m*, 2 H, H-1), 3.48 (*d.a.*, $J= 8.6$ Hz, 1 H, H-5), 1.70-1.60 (*m*, 1 H, H-6), 0.99-0.89 (*m*, 9 H, CH_2Si), 0.76 (*d*, $J= 6.6$ Hz, 6 H, H-7, H-8), 0.65 (*t*, 6 H, CH_3CH_2Si).

RMN ^{13}C (50 MHz): δ 239.6 (C-3), 137.8, 137.1, (*qC*-aromático), 128.4, 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 127.7, 127.6 (CH-aromático), 82.0 (C-4), 76.7 (C-2), 76.4 (C-5), 73.6, 72.6 (2 x -OCH₂Ph), 69.5 (C-1), 31.5 (C-6), 19.3, 18.9 (C-7 y C-8), 6.9 (CH₃-CH₂-Si), 4.9 (CH₃-CH₂-Si).

t) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-di-*O*-bencil-4-*O*-(trietilsilil)-5-fenilpentano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



$[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 65.3$ ($c = 4.3$; CHCl₃).

IR (NaCl): 3649, 3032, 2929, 1715, 1598, 1496, 1454, 1316, 1255, 1205, 690 cm⁻¹.

RMN ^1H (200 MHz): δ 7.40-7.10 (*m*, 15 H, Ar-H), 5.12 (*d.a.*, $J = 6.7, 8.4$ Hz, 1 H, H-5), 4.90 (*d*, $J = 2.1$ Hz, 1 H, H-4), 4.79 (*d*, $J = 13.0$ Hz, 1 H, -OCH₂Ph), 4.56 (*s*, 2 H, -OCH₂Ph), 4.50 (*d*, $J = 13.0$ Hz, 1 H, -OCH₂Ph), 4.26 (*dd*, $J = 3.2, 4.3$ Hz, 1 H, H-2), 3.96-3.80 (*m*, 2 H, H-1), 3.19 (*d.a.*, 1 H, OH), 0.73 (*t*, $J = 8.1$ Hz, 9 H, CH₃-CH₂-Si), 0.39-0.28 (*m*, 6H, CH₃-CH₂-Si).

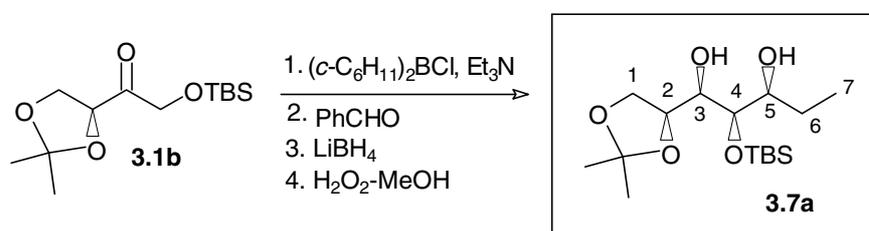
RMN ^{13}C (50 MHz): δ 207.0 (C-3), 141.5, 137.7, 137.5, (*qC*-aromático), 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 125.8 (CH-aromático), 82.3 (C-4), 79.9 (C-2), 73.6 (-OCH₂Ph), 73.0 (C-5), 72.6 (-OCH₂Ph), 69.4 (C-1), 6.5 (CH₃-CH₂-Si), 4.3 (CH₃-CH₂-Si).

Método general para la reacción secuencial de adición-reducción con dicalohexilcloroborano y LiBH₄:

A una disolución de dicalohexilcloroborano (1M en hexano, 1.8 equivalentes) y Et₃N (2.0 equivalentes) en Et₂O seco (3 mL/mmol de reactivo de boro) a -78° C, se le añadió una disolución de la correspondiente cetona (1 equivalente) en Et₂O (3mL/mmol cetona). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta 0° C y se mantuvo a esa temperatura durante una hora. Luego, se enfrió de nuevo a -78° C y se añadió una disolución del aldehído (3-5 equivalentes) en Et₂O. Tras agitar durante 30 minutos a -78°C, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0° C y se mantuvo a esta temperatura durante 5 horas más. Después, se enfrió de nuevo a -78°C y se añadió LiBH₄ (2M en THF, 3.0 equivalentes), agitando luego la mezcla de reacción a -78°C durante 2 horas más. Posteriormente, se añadió a baja temperatura un tampón de pH 7 (6 mL/mmol) y metanol (6 mL/mmol), seguidos de H₂O₂ del 30% (3 mL/mmol), dejando luego estar 1 hora en agitación a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂CO₃. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía de columna con H-éter (8:2).

a) (2S,3R,4R,5S)-1,2-O-isopropiliden-4-O-*t*-butildimetilsilil-heptano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.7a



Después de operar tal y como se ha descrito en el apartado anterior a partir de la eritrolosa **3.1b** (410 mg, 1.5 mmol) se obtuvieron 390 mg (78%) de diol **3.7a**.

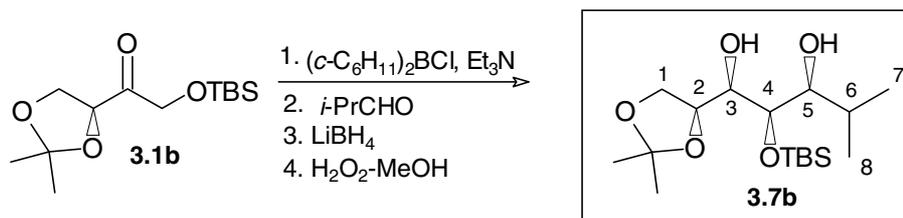
$[\alpha]_D^{22}$ -25.7 (c = 2.1; CHCl₃).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3018, 2377, 1213, 1058, 766 cm⁻¹.

RMN ¹H (200 MHz): δ 4.28 (*q*, J=6.4 Hz, 1H, H-2), 4.00 (*dd*, J= 8.0, 6.4 Hz, 1 H, H-1), 3.83 (*dd*, J= 8.0, 6.4 Hz, 1 H, H-1'), 3.78 (*dd*, J= 4.5, 1.2 Hz, 1 H, H-4), 3.55 (*q*, J= 5.3 Hz, 1 H, H-3), 3.0 (*m*, 1 H, H-5), 2.37 (*d*, J= 5.3 Hz, 1 H, 3-OH), 2.00 (*d*, J= 9.3 Hz, 1H, 5-OH), 1.60 (*m*, 1 H, H-6), 1.38, 1.30 (2 x *s*, 2 x 3 H, 2 x *Me* acetónido), 0.99 (*d*, J= 6.4 Hz, 3 H, H-7), 0.90 (*s*, 9 H, Me₃C-Si), 0.13, 0.09 (*Me*Si).

RMN ¹³C (50 MHz): δ 109.2 (qC-acetónido), 72.7 (C-2), 75.0 (C-5), 73.4 (C-3), 72.9 (C-4), 66.4 (C-1), 26.1 (*Me* acetónido), 26.0 ((C(CH₃)₃)C-Si), 25.3 (*Me* acetónido), 24.5 (C-6), 18.2 (Me₃CSi), 10.4 (C-7), -3.9, -4.7 (*Me*Si).

b) (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-*t*-butildimetilsilil-6-metilheptano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.7b



Después de operar tal y como se ha descrito en el apartado anterior a partir de la eritruosa **3.1b** (410 mg, 1.5 mmol) se obtuvieron 391 mg (75%) de diol **3.7b**.

$[\alpha]_D^{22}$ -23.7 (c = 6.8; CHCl₃).

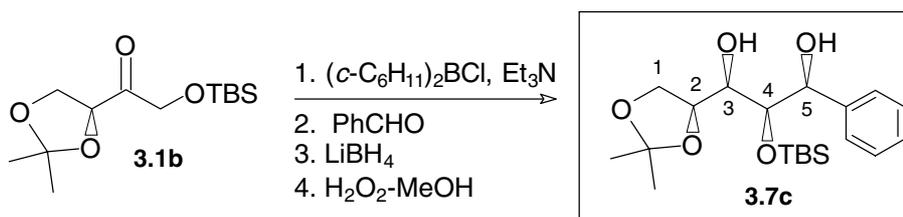
IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 1215, 1066, 756, 669 cm⁻¹.

CIMS: *m/z* 349.2398 (M+H⁺). Calculado para C₁₇H₃₇O₅Si: M = 349.2410.

RMN ¹H: δ 4.29 (*q*, J = 6.3 Hz, 1H, H-2), 4.02 (*dd*, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H, H-1), 3.85 (*dd*, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H, H-1'), 3.82 (*dd*, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H, H-4), 3.55 (*ddd*, J = 6.3, 5.2, 4.7 Hz, 1H, H-3), 3.22 (*td*, J = 9, 1.7 Hz, 1H, H-5), 2.40 (*d*, J = 5.2 Hz, 1H, 3-OH), 2.20 (*d*, J = 9 Hz, 1H, 5-OH), 1.65 (*m*, 1H, H-6), 1.42, 1.34 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 1.00 (*d*, J = 6.5 Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.90 (*s*, 9H, Me₃CSi), 0.88 (*d*, J = 6.5 Hz, H-8 o H-7), 0.14, 0.11 (2 x *s*, 2 x 3H, Me₂Si).

RMN ¹³C: δ 109.0 (*Cq* acetónido), 76.0 (C-2), 75.0 (C-5), 73.4 (C-3), 73.0 (C-4), 66.4 (C-1), 31.0 (C-6), 26.7, 25.3 (*Me* acetónido), 26.0 (Me₃CSi), 19.4, 18.8 (C-7, C-8), 18.2 (Me₃CSi), -3.9, -4.7 (Me₂Si).

c) (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-*t*-butildimetilsilil-5-fenil-pentano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.7c



Después de operar tal y como se ha descrito en el apartado anterior a partir de la eritruosa **3.1b** (410 mg, 1.5 mmol) se obtuvieron 458 mg (80%) de diol **3.7c**.

$[\alpha]_D^{22}$ -26.3 (c = 3.1; CHCl₃).

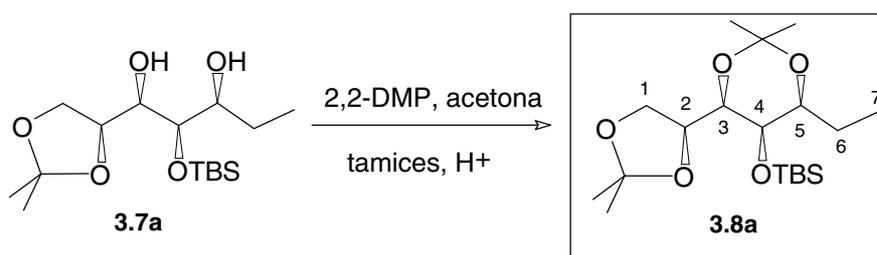
IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3020, 1215, 1066, 756, 669 cm⁻¹.

FABMS: *m/z* 405.2065 (M+Na⁺). Calculado para C₂₀H₃₄O₅NaSi: M = 405.2073.

RMN ^1H : δ 7.35-7.25 (*m*, 5H, aromáticos), 4.90 (*dd*, $J = 7, 3.3$ Hz, 1H, H-5), 4.36 (*ddd*, $J = 7, 6.5, 5.5$ Hz, 1H, H-2), 4.02 (*dd*, $J = 8, 6.5$ Hz, 1H, H-1), 3.84 (*dd*, $J = 3.6, 3.3$ Hz, 1H, H-4), 3.76 (*dd*, $J = 8, 7$ Hz, 1H, H-1'), 3.50 (*ddd*, $J = 7, 5.5, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 2.95 (*d*, $J = 7$ Hz, 1H, OH), 2.53 (*d*, $J = 7$ Hz, 1H, OH), 1.40, 1.37 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 0.84 (*s*, 9H, Me_3CSi), -0.03, -0.36 (2 x *s*, 2 x 3H, Me_2Si)

RMN ^{13}C : δ 142.1 (*Cq* aromático), 128.2, 128.1, 127.4, 126.1 (*CH* aromáticos), 109.3 (*Cq* acetónido), 77.9 (C-4), 76.0 (C-2), 72.5 (C-3), 71.8 (C-5), 66.4 (C-1), 26.6 (*Me* acetónido), 25.9 (Me_3CSi), 25.5 (*Me* acetónido), 18.1 (Me_3CSi), -4.6, -5.2 (Me_2Si).

(2S,3R,4R,5S)-(1,2;3,5)-bis-O-isopropiliden-4-O-*t*-butildimetilsilil-heptano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.8a



El diol **3.7a** (334 mg, 1 mmol) se disolvió en una mezcla de acetona seca (16 mL) y 2,2-dimetoxipropano (4 mL). Se añadieron a continuación tamices moleculares de 3 Å (600 mg) y ácido canfosulfónico (6 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se cromatógrafió con H-AcOEt (9:1, 8:2) obteniéndose 344 mg del acetal **3.8a** (92% de rendimiento).

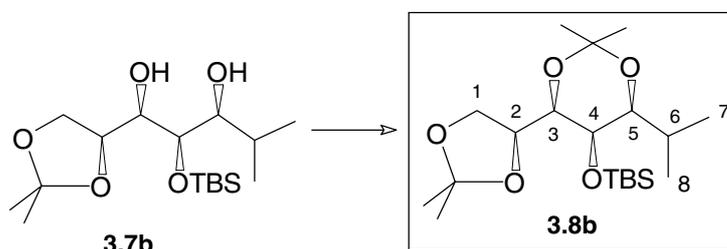
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -25.7$ ($c = 2.1$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3018, 1213, 1058, 766, 669 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 4.29 (*ddd*, $J = 8.8, 6, 5$ Hz, 1H, H-2), 4.02 (*dd*, $J = 8.5, 6$ Hz, 1H, H-1), 3.71 (*dd*, $J = 8.5, 5$ Hz, 1H, H-1'), 3.64 (*dd*, $J = 8.8, 1$ Hz, 1H, H-3), 3.52 (*ta*, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 3.32 (*sa*, 1H, H-4), 1.60-1.50 (*m*, 2H, H-6), 1.47, 1.42 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido dioxano), 1.43, 1.35 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido dioxolano), 0.91 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.90 (*t*, $J = 7$ Hz, 3H, C-7), 0.08, 0.03 (2 x *s*, 2 x 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : δ 109.6 (*Cq* acetónido dioxolano), 99.0 (*Cq* acetónido dioxano), 75.5 (C-2, C-3), 74.8 (C-5), 66.5 (C-4), 65.2 (C-1), 29.7, 27.2 (*Me* acetónido), 26.0 (Me_3CSi), 25.3 (*Me* acetónido), 24.8 (C-6), 19.1 (*Me* acetónido), 18.7 (Me_3CSi), 10.1 (C-7), -3.1, -3.6 (Me_2Si).

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-(1,2;3,5)-bis-*O*-isopropiliden-4-*O*-*t*-butildimetil-6-metil-heptano-1,2,3,4,5-pentaol, **3.8b**



El diol **3.7b** (334 mg, 1 mmol) se disolvió en una mezcla de acetona seca (16 mL) y 2,2-dimetoxipropano (4 mL). Se añadieron a continuación tamices moleculares de 3Å (600 mg) y ácido canfosulfónico (6 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió con H-AcOEt (9:1, 8:2) obteniéndose 344 mg del acetal **3.8a** (92% de rendimiento).

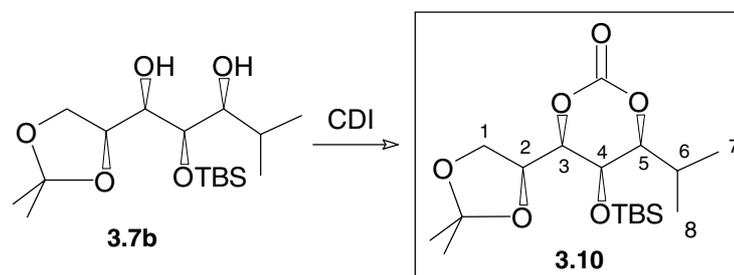
$[\alpha]_D^{22}$ -18.5 ($c = 2.3$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3350 (banda ancha), 3019, 1217, 1045, 736, 696 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): δ 4.30 (*dt*, $J = 8.8, 6.4, 5.9$ Hz, 1H, H-2), 4.05 (*dd*, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H, H-1), 3.70 (*dd*, $J = 8.4, 5.9$ Hz, 1H, H-1'), 3.60 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3), 3.52 (*s*, 1H, H-4), 1.75 (*m*, 1H, H-6), 1.46 (*s*, 3H, Me acetónido), 1.42 (*s*, 3H, Me acetónido), 1.39 (*s*, 3H, Me acetónido), 1.35 (*s*, 3H, Me acetónido), 0.92 (*d*, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-7), 0.89 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.87 (*d*, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-7'), 0.08, 0.03 (2 x *s*, 2 x 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C (50 MHz): δ 109.2 (*Cq* acetónido), 98.8 (*Cq* acetónido), 78.7, 75.7 (C-2, C-3), 75.5 (C-5), 65.1 (C-4), 64.8 (C-1), 29.2 (C-6), 26.8 (*Me* acetónido), 25.0 (*Me* acetónido), 25.6 (Me_3CSi), 25.0 (*Me* acetónido), 18.9 (Me_3CSi), 18.8 (*Me* acetónido), 18.7, 17.8 (C-7, C-8), -3.0, -3.6 (Me_2Si).

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-*t*-butildimetilsilil-3,5-*O*-carbonil-6-metilheptano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.10



El diol **3.7b** (348 mg, 1 mmol) se disolvió en benceno (8 mL) y se añadió CDI (333 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Después se vertió sobre salmuera y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂CO₃. Tras filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía de columna con H-AcOEt (9:1), obteniéndose 352 mg (94%) del compuesto **3.10**.

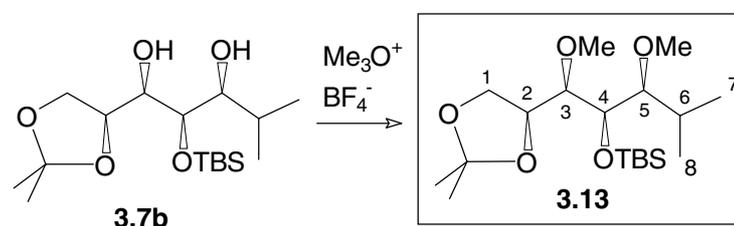
$[\alpha]_D^{22}$ -23.9 ($c = 1.4$; CHCl₃).

IR (NaCl): 3440 (banda ancha), 1732, 1472, 1384, 1256, 1106, 838, 780 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 4.38 (*ddd*, $J = 8.5, 6.5, 5.5$ Hz, 1H, H-2), 4.20 (*dd*, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H, H-3), 4.08 (*dd*, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H, H-1), 4.00 (*sa*, 1H, H-4), 3.78 (*da*, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-5), 3.74 (*dd*, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1H, H-1'), 2.00 (*dqq*, $J = 10.5, 6.5, 6.5$ Hz, 1H, H-6), 1.46, 1.36 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 1.09 (*d*, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.90 (*d*, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-8 o H-7), 0.90 (*s*, 9H, Me₃CSi), 0.13, 0.10 (2 x *s*, 2 x 3H, Me₂Si).

RMN ¹³C: δ 147.9 (C=O), 110.6 (*Cq* acetónido), 87.4 (C-5), 83.5 (C-3), 74.6 (C-2), 65.0 (C-1), 62.8 (C-4), 27.7 (C-6), 27.0 (*Me* acetónido), 25.9 (Me₃CSi), 25.2 (*Me* acetónido), 18.7, 18.3 (C-7, C-8), 18.5 (Me₃CSi), -3.5, -4.1 (Me₂Si).

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-*t*-butildimetilsilil-3,5-di-*O*-metil-6-metilheptano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.13



A una disolución del diol **3.7b** (174 mg, 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se le añadió (6 mmol) Me₃O⁺ BF₄⁻ en presencia de 1,8-bis(dimetilamino) naftaleno (6 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se vertió sobre salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con

salmuera y se secaron sobre Na_2CO_3 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía de columna con H-AcOEt (9:1), obteniéndose 140 mg del compuesto **3.13** (72%). Se recuperaron 10 mg del diol de partida **3.7b** (79% de rendimiento respecto a producto recuperado).

$$[\alpha]_D^{22} +4.8 \text{ (c = 0.5; CHCl}_3\text{)}.$$

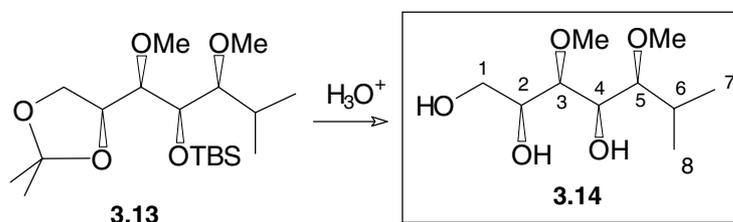
IR (NaCl): 2959, 2400, 1524, 1472, 1425, 1381, 1371, 1215, 1156, 1095, 1060, 928, 837, 756, 669 cm^{-1} .

CIMS: m/z 377.2723 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{Si}$: $\text{M} = 377.2723$.

RMN ^1H : δ 4.17 (*td*, $J = 7.5, 6$ Hz, 1H, H-2), 4.03 (*dd*, $J = 8.5, 6$ Hz, 1H, H-1), 3.92 (*dd*, $J = 8.5, 7.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.84 (*dd*, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 1H, H-4), 3.47, 3.40 (2 x *s*, 2 x 3H, OMe), 3.14 (*dd*, $J = 7.5, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 2.92 (*dd*, $J = 6.8, 4.3$ Hz, 1H, H-5), 2.06 (*dqq*, $J = 4.3, 7, 7$ Hz, 1H, H-6), 1.39, 1.36 (2 x *s*, 2 x 3H, Me acetónico), 1.36 (*s*, 3H, CH_3 acetónico), 0.94 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.90 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.86 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-8 o H-7), 0.10 (*s*, 6H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : δ 108.4 (*Cq* acetónico), 86.1 (C-5), 84.5 (C-3), 76.4 (C-2), 71.6 (C-4), 66.1 (C-1), 61.0, 59.5 (2 x OMe), 29.1 (C-6), 26.7 (Me acetónico), 26.0 (Me_3CSi), 25.8 (Me acetónico), 20.8, 16.9 (C-7, C-8) 18.1 (Me_3CSi), -4.5, -4.6 (Me_2Si).

(2S,3R,4R,5S)-3,5-di-O-metil-6-metilheptano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.14

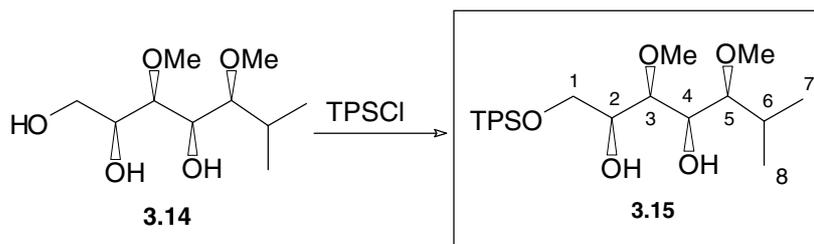


A una disolución del acetónico **3.13** (140 mg, 0.35 mmol) en metanol acuoso (6 mL) se añadió PPTS (5 mg). La mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 16 h. Después, la reacción se detuvo añadiendo NaHCO_3 sólido. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna con H-AcOEt (1:1) y AcOEt obteniéndose 80 mg del triol **3.14** (96%).

RMN ^1H (200 MHz): δ 4.00-3.00 (*ma*, 6H, H-1 a H-5), 3.49, 3.47 (2 x *s*, 2 x 3H, OMe), 1.90 (*m*, 1H, H-6), 0.97 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.88 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-8 o H-7).

RMN ^{13}C (50 MHz): δ 85.5 (C-3), 81.7 (C-5), 71.1 (C-2), 70.4 (C-4), 62.8 (C-1), 60.5, 60.3 (2 x OMe), 30.0 (C-6), 19.5, 17.2 (C-7, C-8).

(2S,3R,4R,5S)-1-O-*t*-butildifenilsilil-3,5-di-O-metil-6-metilheptano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.15

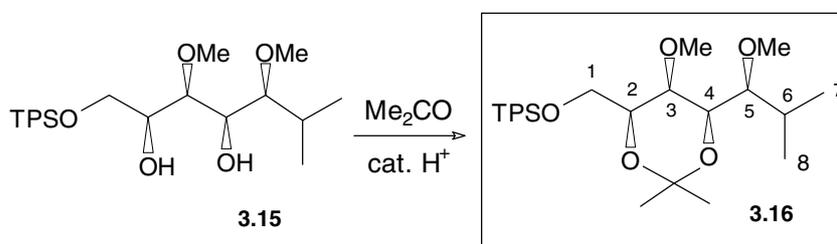


A una disolución del triol **3.14** (80 mg, 0.3 mmol) en DMF (6 mL) se le añadió, bajo argón, imidazol (71 mg, 1.0 mmol) y TPSCI (0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se vertió sobre salmuera y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1), obteniéndose 178 mg (91%) del diol **3.15**.

RMN ^1H (200 MHz): δ 7.70-7.35 (*m*, 10H, aromáticos), 4.00-3.70 (*m*, 5H, H-1, H-1', H-2, H-3, H-4), 3.54, 3.48 (2 x *s*, 2 x 3H, OMe), 3.07 (*ta*, $J = 4$ Hz, 1H, H-5), 2.70 (*sa*, 1H, OH), 2.00 (*dqq*, $J = 4, 7$ Hz, 1H, H-6), 1.09 (*s*, 9H, Me_3CSi), 1.00 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.98 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-8 o H-7).

RMN ^{13}C (50 MHz): δ 135.8, 135.7, 135.6, 129.9, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5 (CH aromático), 133.3 (*Cq* aromático), 85.0 (C-5), 80.4 (C-4), 72.1 (C-2), 71.8 (C-3), 64.6 (C-1), 61.0, 60.2 (2 x OMe), 30.0 (C-6), 27.0 (Me_3CSi), 19.3 (Me_3CSi , C-7), 17.8 (C-8).

(2S,3R,4R,5S)-1-O-*t*-butildifenilsilil-2,4-O-isopropiliden-3,5-di-O-metil-6-metilheptano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.16



El procedimiento experimental es idéntico al descrito para la obtención del acetal **3.7a**. Siguiendo ese procedimiento y partiendo del compuesto **3.15** (170 mg, 0.3 mmol) se obtuvieron 160 mg del compuesto **3.16** (90%).

$[\alpha]_D^{22} +12.6$ ($c = 0.5$; CHCl_3).

IR (NaCl): 1472, 1428, 1383, 1216, 1110, 1095, 756 cm^{-1} .

CIMS: m/z 485.2703 ($\text{M}-\text{Me}^+$). Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}-\text{Me}$: $M = 485.2723$.

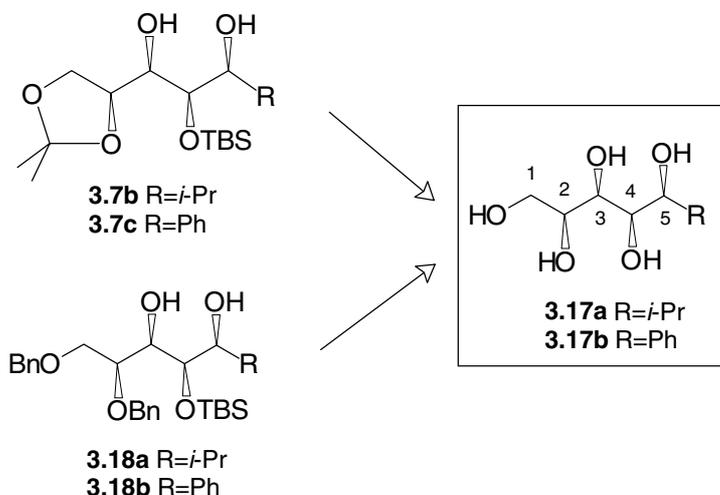
FABMS: m/z 523.2839 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{NaSi}$: $M = 523.2855$.

RMN ^1H : δ 7.65 (*m*, 4H, aromáticos), 7.45-7.35 (*m*, 6H, aromáticos), 3.87 (*dd*, $J = 9, 8.2$ Hz, 1H, H-1), 3.77 (*dd*, $J = 8.5, 1$ Hz, 1H, H-4), 3.75-3.65 (*m*, 2H, H-1', H-2), 3.52, 3.50

(2 x *s*, 2 x 3H, OMe), 3.29 (*dd*, *J* = 8.5, 2 Hz, 1H, H-5), 3.19 (*s ancho*, 1H, H-3), 1.83 (*dqq*, *J* = 2, 7, 7 Hz, 1H, H-6), 1.36, 1.32 (2 x *s*, 2 x 3H, Me acetónico), 1.06 (*s*, 9H, Me₃CSi), 1.04 (*d*, *J* = 7 Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.88 (*d*, *J* = 7 Hz, 3H, H-8 o H-7).

RMN ¹³C: δ 135.5, 129.9, 129.8, 127.7 (*CH* aromáticos), 133.5, 133.2 (*Cq* aromáticos), 98.6 (*Cq* acetónico), 84.3 (C-5), 76.0 (C-4), 73.0 (C-2), 72.1 (C-3), 62.5 (C-1), 62.2, 61.0 (2 x OMe), 29.6, 19.1 (Me acetónico), 28.5 (C-6), 26.9 (Me₃CSi), 20.5, 15.2 (C-7, C-8), 19.2 (Me₃CSi).

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-metilheptano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.17a, y (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-fenilpentano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.17b



a) Síntesis de los compuestos 3.17 a partir de los dioles 3.7

A una disolución del diol **3.7** (0.25 mmol) en MeOH acuoso (10 mL) se añadió PPTS en cantidad catalítica. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 h. La reacción se detuvo añadiendo NaHCO₃, se filtró luego a través de celite y se concentró en vacío. El residuo resultante se cromatógrafió con AcOEt-MeOH (9:1), obteniéndose el poliol **3.17** con un 85-90% de rendimiento.

b) Síntesis de los compuestos 3.17 a partir de los dioles 3.18

1. Obtención de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2-di-*O*-bencil-6-metilheptano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.18a, y (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2-di-*O*-bencil-5-fenilpentano-1,2,3,4,5-pentaol, 3.18b

Estos dioles se prepararon siguiendo el método descrito en la página 22 de este capítulo. De esta forma, a partir de la eritrososa **3.2b** (636 mg, 1.5 mmol) se obtuvieron 558 mg (75%) del diol crudo **3.18a** y a partir de **3.2b** (636 mg, 1.5 mmol) se obtuvieron 628 mg (79%) del diol crudo **3.18b**.

2. Hidrogenólisis de los dioles 3.18:

A una disolución del diol **3.18** (0.25 mmol) en EtOH (1 mL) se le añadió, a temperatura ambiente y bajo argón, Pd/C al 20% (242 mg, 0.25 mmol) y 1,4-ciclohexadieno (293 μ L, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 h. La reacción se filtró sobre celite y se concentró en vacío. El residuo resultante se cromatografió con AcOEt-MeOH (9:1), obteniéndose el polioli **3.17** con un 57-61% de rendimiento.

Polioli **3.17a**

$[\alpha]_D^{22} +4.5$ (c = 0.8; CHCl₃).

IR (NaCl): 1474, 1459, 1428, 1383, 1216, 1107, 1095, 756 cm⁻¹.

RMN ¹H (CD₃OD): δ 3.75 (*m*, 1H, H-2), 3.74 (*dd*, J = 5, 3.2 Hz, 1H, H-4), 3.70 (*dd*, J = 4.6, 3.2 Hz, 1H, H-3), 3.70-3.60 (*m*, 2H, H-1), 3.33 (*dd*, J = 7, 3.2 Hz, 1H, H-5), 1.90 (*dqq*, J = 7, 7, 7 Hz, 1H, Me₂CH), 0.96 (*d*, J = 7 Hz, 3H, Me₂CH), 0.94 (*d*, J = 7 Hz, 3H, Me₂CH).

RMN ¹³C (CD₃OD): δ 78.0 (C-5), 73.4, 73.3 (C-2, C-3), 72.6 (C-4), 64.5 (C-1), 31.5 (Me₂CH), 19.9, 18.7 (Me₂CH).

Polioli **3.17b**

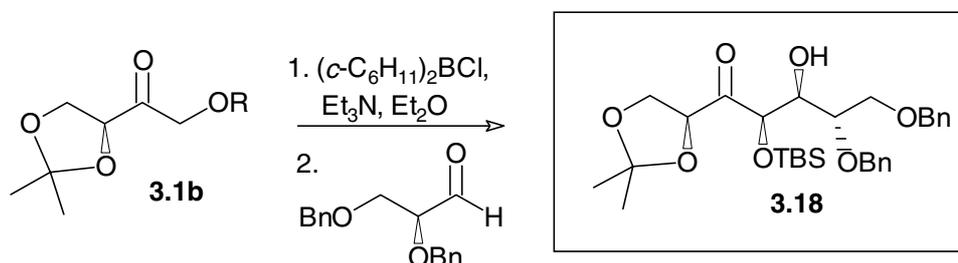
$[\alpha]_D^{22} +7.5$ (c = 1.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 1475, 1458, 1333, 1225, 1110, 1095, 756 cm⁻¹.

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7.70-7.20 (*m*, 5H, aromáticos), 4.82 (*d*, J = 6.5 Hz, 1H, H-5), 3.80 (*dd*, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.74 (*ddd*, J = 6, 5, 4 Hz, 1H, H-2), 3.57 (*dd*, J = 11, 5 Hz, 1H, H-1), 3.53 (*dd*, J = 11, 6 Hz, 1H, H-1'), 3.46 (*dd*, J = 4, 2.5 Hz, 1H, H-3).

RMN ¹³C (CD₃OD): δ 143.1 (C_q aromático), 129.4, 128.7, 128.3, 127.0 (CH aromático), 77.7 (C-4), 76.0 (C-5), 74.6 (C-2), 71.5 (C-3), 64.1 (C-1).

(2S,4R,5S,6S)-1,2-O-isopropiliden-4-O-*t*-butildimetilsilil-6,7-di-O-bencilheptano-1,2,4,5,6,4-hexaol-3-ona,



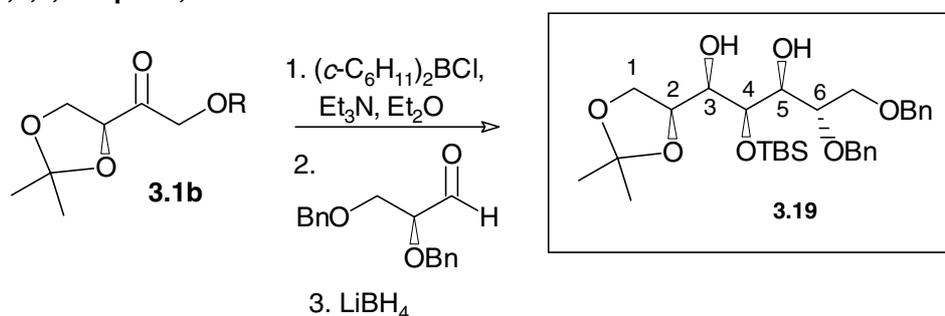
La adición aldólica se lleva a cabo siguiendo el método general descrito en la página 186. En este caso, partiendo de la eritrososa **3.1b** (274 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **3.18** (464 mg, 83 % de rendimiento).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3090, 2920, 1750, 1420, 1154, 674 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$: δ 7.15-7.10 (*m*, 10 H, aromáticos), 5.20 (*d*, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-4), 4.86-4.49 (*sistema AB*, $J = 11.5$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.60 (*m*, 1 H, H-2), 4.58 (*s*, 2 H, CH_2Ph), 4.17 (*dd*, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1 H, H-5), 4.10 (*m*, 2 H, H-1, H-1'), 3.94 (*dd*, $J = 10.5, 2.2$ Hz, H-7), 3.76 (*dd*, $J = 10.5, 5.2$ Hz, 1 H, H-7'), 3.68 (*dt*, $J = 8.8$ Hz, 1 H, H-6), 1.36 (2 x *s*, 2 x 3 H, *Me* acetónido), 0.90 (*s*, 9 H, Me_3CSi), -4.9, -5.0 (2 x *s*, 2x 3 H, Me_2Si)

$^{13}\text{C RMN}$: 208.7 (C-3), 138.6, 138.1 (qC aromático), 130.1, 129.8, 128.9, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.2, 127.0 (CH aromáticos), 111.0 (qC acetónido), 78.4 (C-2), 78.3 (C-6), 75.4 (C-5), 73.5 (CH_2Ph), 71.5 (CH_2Ph), 70.6 (C-4), 70.0 (C-1), 66.6 (C-7), 25.9 (*Me* acetónido), 25.8 (Me_3CSi), 25.6 (*Me* acetónido), -4.4, -5.2 (Me_2Si).

(2S,3R,4R,5S,6S)-6,7-di-O-bencil-4-O-*t*-butildimetilsilil-1,2-O-isopropilidenheptano-1,2,3,4,5,6,7-heptaol, 3.19



La adición aldólica-reducción se lleva a cabo siguiendo el método general descrito en la página 199. En este caso, partiendo de la eritrososa **3.1b** (274 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **3.19** (408 mg, 75 % de rendimiento).

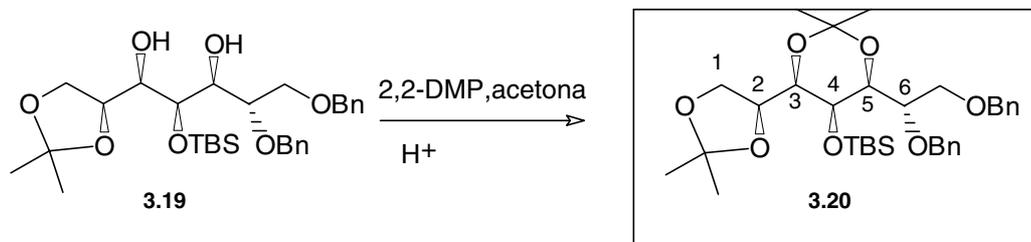
$[\alpha]_D^{22} +15.9$ (c = 0.8; CHCl_3).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3090, 2920, 1420, 1382, 1260, 1154, 674 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$: δ 7.18-7.12 (m, 10 H, aromáticos), 4.78-4.53 (sistema AB, J = 11.5 Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.56 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.26 (q, J = 6.5 Hz, 1 H, H-6), 4.07 (dd, J = 4.6, 2.0 Hz, 1 H, H-4), 3.98 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 1 H, H-7), 3.90 (dd, J = 10.4, 3.0 Hz, H-1), 3.82 (m, 2 H, H-3 y H-7'), 3.71 (dd, J = 10.4, 5.0 Hz, 1 H, H-1'), 3.58 (m, 2 H, H-3 y H-5), 2.75 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, 3-OH), 2.54 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, 5-OH), 1.42, 135 (2 x s, 2 x 3H, Me acetónido), 0.89 (s, 9 H, Me_3CSi), 0.10, 0.05 (2 x s, 2 x 3 H, Me_2Si).

$^{13}\text{C RMN}$: 138.5, 138.2 (qC aromático), 130.1, 129.8, 128.9, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.2, 127.0 (CH aromáticos), 109.2 (qC acetónido), 78.3 (C-2), 75.8 (C-6), 73.4 (CH_2Ph), 72.8 (C-5), 72.0 (C-4), 71.6 (CH_2Ph), 69.8 (C-1), 69.3 (C-3), 66.4 (C-7), 26.6 (Me acetónido), 26.0 (Me_3CSi), 25.4 (Me acetónido), -4.06, -4.54 (Me_2Si).

(2S,3R,4R,5S,6S)-6,7-di-O-bencil-4-O-t-butildimetilsilil-(1,2:3,5)-bis-O-isopropiliden-heptano-1,2,3,4,5,6,7-heptaol, 3.20



El diol **3.19** (400 mg, 0.75 mmol) se disolvió en una mezcla de acetona seca (16 mL) y 2,2-dimetoxipropano (4 mL). Se añadieron a continuación tamices moleculares de 3Å (600 mg) y ácido canfosulfónico (6 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió con H-AcOEt (9:1, 8:2) obteniéndose 403 mg del acetal **3.20** (94% de rendimiento).

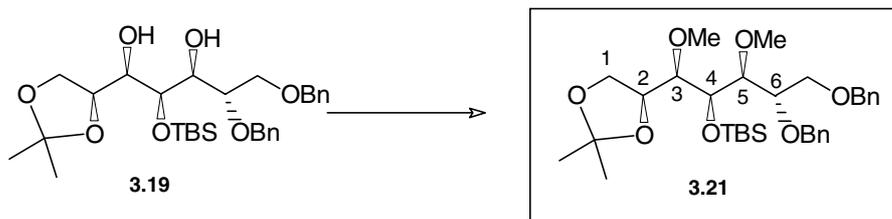
$[\alpha]_D^{22} +11.5$ (c = 1.5; CHCl_3).

IR (NaCl): 3400 (banda ancha), 3090, 2920, 1420, 1382, 1260, 1154, 674 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$: δ 7.18-7.12 (m, 10 H, aromáticos), 4.75-4.50 (sistema AB, J = 11.5 Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.52 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.30 (m, 1 H, H-6), 4.25 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1 H, H-2), 3.98 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, H-3), 3.78 (m, 3 H, H-4, H-5 y H-1), 3.68 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1 H, H-1'), 3.60 (dd, J = 10.5, 3.3 Hz, 1 H, H-7), 3.40 (dd, J = 14.0, 3.3 Hz, 1 H, H-7'), 1.47, 135 (2 x s, 2 x 3H, Me acetónido), 1.42, (s, 6 H, 2 x Me acetónido), 0.91 (s, 9 H, Me_3CSi), 0.15, 0.06 (2 x s, 2 x 3 H, Me_2Si).

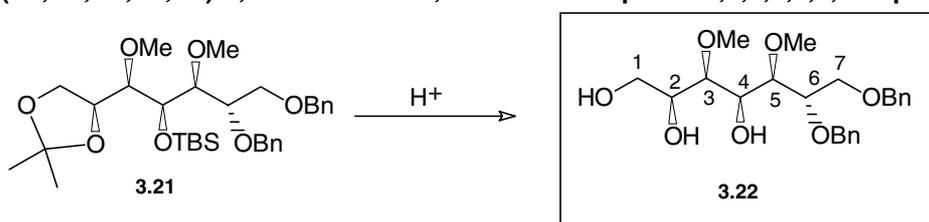
$^{13}\text{C RMN}$: 138.5, 138.4 (Cq aromático), 128.3, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.2, 127.0 (CH aromáticos), 109.6, 99.5 (Cq acetónido), 76.0 (C-2), 75.7 (C-3 y C-5), 73.3 (CH_2Ph), 71.7 (C-4), 70.9 (CH_2Ph), 67.6 (C-1), 65.2 (C-7), 64.9 (C-6), 29.4, 27.1 (Me acetónido), 26.1 (Me_3CSi), 25.5, 19.2 (Me acetónido), 18.9 (Me_3CSi), -2.9, -3.2 (Me_2Si).

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-6,7-di-*O*-bencil-4-*O*-*t*-butildimetilsilil-1,2-*O*-isopropiliden-3,5-di-*O*-metilheptano-1,2,3,4,5,6,7-heptaol, 3.21



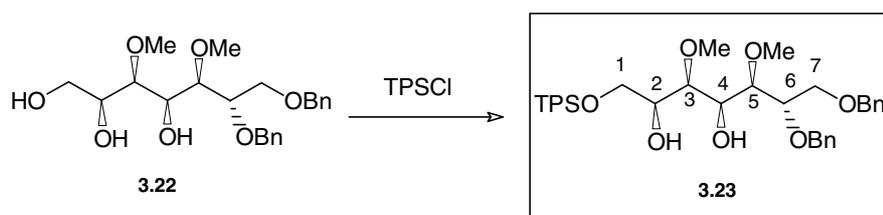
La síntesis de este compuesto es idéntica a la del compuesto **3.13**. En este caso, partiendo del compuesto **3.19** (400 mg, 0.7 mmol), se obtuvo el compuesto **3.20** (417 mg de producto crudo), que se sometió directamente a la siguiente reacción.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-6,7-di-*O*-bencil-3,5-di-*O*-metilheptano-1,2,3,4,5,6,7-heptaol, 3.22



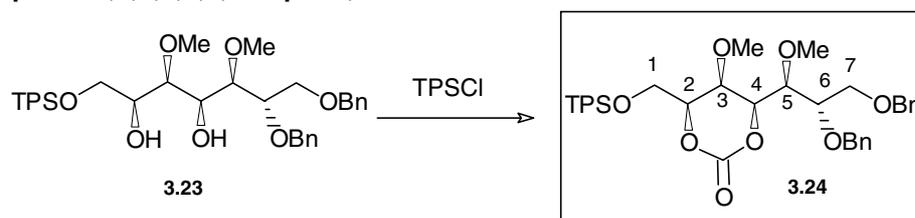
A una disolución del crudo anterior (400 mg) en metanol acuoso al 1 % (15 mL) se añadió PPTS (5 mg). La mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 16 h. Después, la reacción se detuvo añadiendo NaHCO₃ sólido. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna con H-AcOEt (1:1) y AcOEt obteniéndose 380 mg del triol crudo.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-6,7-di-*O*-bencil-1-*O*-(*t*-butildifenilsilil)-3,5-di-*O*-metilheptano-1,2,3,4,5,6,7-heptaol, 3.23



A una disolución del triol crudo (0.7 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió, bajo argón, imidazol (48 mg, 0.9 mmol) y TPSCI (2.0 mL, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se vertió sobre salmuera y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1), obteniéndose 413 mg del diol **3.23**. Éste se sometió sin más a la reacción de carbonatación.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-6,7-di-*O*-bencil-1-*O*-(*t*-butildifenilsilil)-2,4-*O*-carbonil-3,5-di-*O*-metilheptano-1,2,3,4,5,6,7-heptaol, 3.24



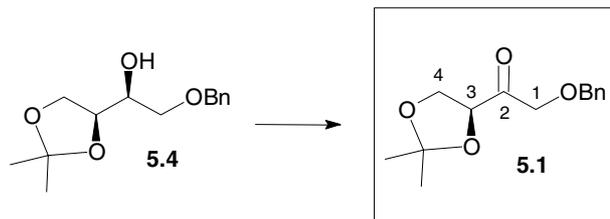
El diol **3.23** se disolvió en benceno (15 mL) y se trató con CDI (333 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Después de vertió sobre salmuera y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂CO₃. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía de columna con H-AcOEt (9:1), obteniéndose 450 mg (53%) del compuesto **3.24**.

$[\alpha]_D^{22} +5.5$ ($c = 1.0$; CHCl₃).

IR (NaCl): 3054, 1760, 1424, 1400, 1375, 1215, 1080, 860 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.70-7.60 (*m*, 4H, aromáticos), 7.40-7.30 (*m*, 6H, aromáticos), 4.63 (sistema AB, $J = 11.5$ Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.51 (*s*, 2 H, CH₂Ph), 4.41 (*dd*, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1 H, H-4), 4.14 (*dda*, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 1 H, H-6). 3.93 (*ta*, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-5), 3.84 (*m*, 2 H, H-1, H-3), 3.74 (*m*, 2 H, H-7, H-7'), 3.64 (*m*, 2 H, H-1', H-2), 3.60 3.32 (2 x *s*, 2 x 3H, 2 x MeO), 1.03 (*s*, 9H, Me₃CSi).

RMN ¹³C: δ 147.7 (OCOO), 137.6, 137.5, 132.5, 130.1 (*C_q* aromático), 135.4, 132.4, 130.1, 130.0, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7 (CH aromático), 83.1 (C-4), 80.4 (C-6), 79.5 (C-3), 76.9 (C-2), 73.6, 71.6 (CH₂Ph), 69.7 (C-5), 67.6 (C-1), 61.6, 60.7 (MeO), 60.6 (C-7), 26.8 (Me₃CSi), 19.1 (Me₃CSi).

(S)-1-O-bencil-3,4-O-isopropilideneritrosa, 5.1

A una disolución de $(\text{COCl})_2$ (4.73 mL, 5.40 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le añadió, a -60°C , DMSO (7.98 mL, 11.23 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (10 mL); 2 minutos después se añadió el alcohol **5.4** (690 mg, 2.5 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (15 mL) y 15 minutos más tarde, Et_3N (8.81 mL, 63.4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos más a -60°C y después 1 hora a temperatura ambiente. Luego se vertió sobre salmuera, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl al 5% y salmuera y se secó con Na_2SO_4 . Tras filtrar y evaporar el residuo resultante se cromatógrafió con H-AcOEt (9:1), obteniéndose la cetona **5.4** (463 mg, 68%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +38.6 \quad (c = 1.2; \text{CHCl}_3).$$

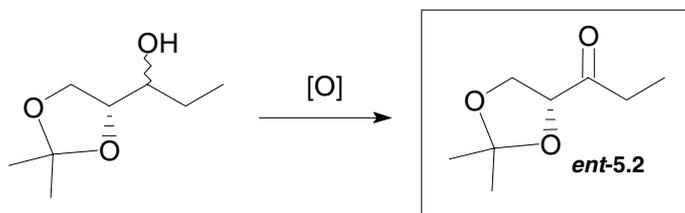
IR (NaCl): 2988, 1747, 1414, 1357, 1153, 1074, 963 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.35-7.20 (*m*, 5H, H-aromático), 4.55 (*s*, 2H, OCH_2Ph), 4.54 (*dd*, $J = 8, 5.3$ Hz, 1H, H-3), 4.34 (*s*, 2H, H-1), 4.18 (*dd*, $J = 9, 8$ Hz, 1H, H-4), 3.98 (*dd*, $J = 9, 5.3$ Hz, 1H, H-4'), 1.39, 1.32 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido).

RMN ^{13}C : δ 206.8 (C-2), 137.0 (*Cq* aromático). 128.5, 128.0, 127.9 (*CH* aromáticos), 110.9 (*Cq* acetónido), 79.1 (C-3), 73.3, 72.7 (OCH_2Ph , C-1), 66.4 (C-4), 25.8, 24.8 (*Me* acetónido).

(R)-1,2-O-isopropilidenpentano-1,2-diol-3-ona, ent-5.2

Como se ha descrito en el capítulo 5, esta cetona se obtuvo siguiendo el método experimental descrito en la literatura con una pequeña modificación en el último paso de la secuencia sintética, consistente en oxidar por el método de Swern la mezcla de alcoholes obtenidos tras la adición de EtMgBr .

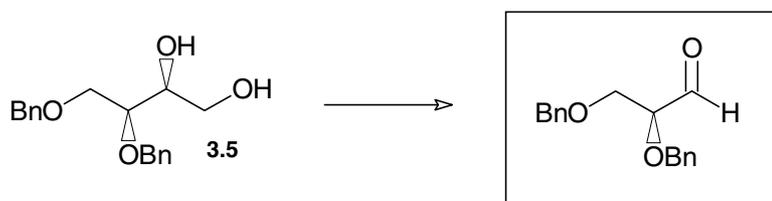


A una disolución de $(\text{COCl})_2$ (4.73 mL, 5.40 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le añadió, a -60°C , DMSO (7.98 mL, 11.23 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (10 mL), 2 minutos después se añadió el alcohol (400 mg, 2.5 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (15 mL) y 15 minutos más tarde, Et_3N (8.81 mL, 63.4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos más a -60°C y después

1 hora a temperatura ambiente. Luego se vertió sobre salmuera, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl al 5% y salmuera y se secó con Na_2SO_4 . Después de filtrar y evaporar, el residuo resultante se cromatógrafió con H-AcOEt (9:1), obteniéndose la cetona **ent-5.2** (328 mg, 83%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +48.6 \quad (c = 4.2; \text{CHCl}_3).$$

(S)-1,2-di-O-bencilpentano-1,2-diol-3-ona, 5.3



A una disolución de 1,2-di-O-bencil-L-treitol **3.5** (7.2 g, 23.8 mmol) en metanol (90 mL), se añadió gota a gota a temperatura ambiente, una disolución de NaIO_4 (9.36 g, 43.7 mmol) en agua (50 mL). Después de una hora, la mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo aceitoso se disolvió en CH_2Cl_2 y se vertió sobre salmuera. A continuación, se extrajo con CH_2Cl_2 y los residuos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 , obteniéndose 2,3-di-O-bencilgliceraldehído como un aceite amarillento (5.6 g, 87%).

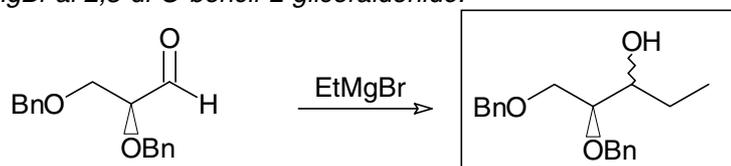
$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +6.8 \quad (c = 2.3; \text{CHCl}_3).$$

IR (NaCl): 3031, 2872, 1957, 1879, 1728, 1602, 1585, 1497, 1456, 1094 (banda ancha), 698 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): δ 9.74 (s, 1H, H-1), 7.50-7.20 (m, 10H, aromáticos), 4.75-4.50 (m, 4H, OCH_2Ph), 4.00-3.50 (m, 3H, H-2, H-3, H-3').

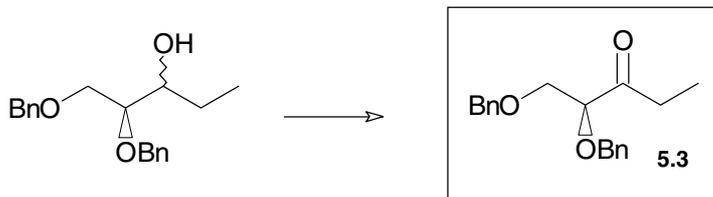
RMN ^{13}C (50 MHz): δ 201.9 (C-1), 137.9, 137.6 (Cq aromático), 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8 (CH aromáticos), 83.0 (C-2), 73.6, 72.7 (2 x OCH_2Ph), 69.3 (C-1).

Adición de EtMgBr al 2,3-di-O-bencil-L-gliceraldehído.



A una disolución de 2,3-di-O-bencil-L-gliceraldehído (5.6 g, 20.7 mmol) en éter (50 mL) se le añadió bromuro de etilmagnesio (3 M en éter, 13.4 mL, 39.8 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se dejó agitando durante una hora a esta temperatura. La reacción se detuvo con unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se vertió sobre salmuera, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de filtrar y evaporar se obtuvo el alcohol como un aceite amarillento (4.3 g, 69%).

Obtención de la (S)-1,2-di-O-bencil-1,2-dihidroxipentan-3-ona **5.3** por oxidación de Swern del alcohol anterior.



A una disolución de $(\text{COCl})_2$ (2.70 mL, 30.9 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) se le añadió, a -60°C , DMSO (4.56 mL, 64.23 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (25 mL), 2 minutos después se añadió el alcohol (4.3 g, 14.3 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (30 mL) y 15 minutos más tarde, Et_3N (22.9 mL, 164.7 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos más a -60°C y después 1 hora a temperatura ambiente. Luego se vertió sobre salmuera, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl al 5% y salmuera y se secó con Na_2SO_4 . Después de filtrar y evaporar, el residuo se cromatografió con H-AcOEt (9:1), obteniéndose la cetona **5.3** (2.9 g, 68%).

$$[\alpha]_D^{22} -20.0 \text{ (c = 2.9; CHCl}_3\text{)}.$$

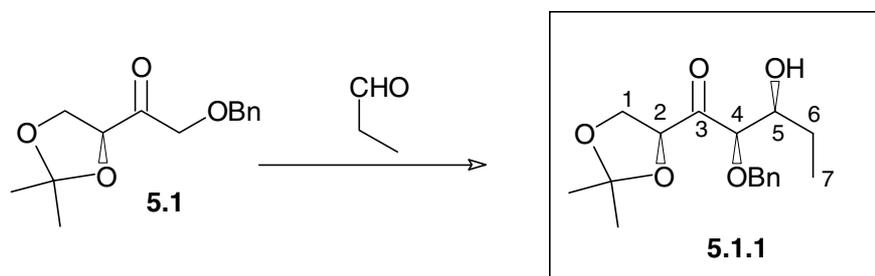
IR (NaCl): 3088, 3064, 3031, 2358, 1953, 1876, 1720, 1606, 1586, 1497, 1454, 1207, 1111, 910, 818, 764, 696 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.40-7.25 (*m*, 10H, aromáticos), 4.65, 4.61 (sistema AB, $J = 12$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.56, 4.53 (sistema AB, $J = 12$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.03 (*t*, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-2), 3.75 (*d*, $J = 4.5$ Hz, 2H, H-1, H-1'), 2.62 (*q*, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-4), 1.04 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-5).

RMN ^{13}C : δ 211.6 (C-3), 137.8, 137.5 (*Cq* aromáticos), 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6 (*CH* aromáticos), 83.8 (C-2), 73.5, 72.6 (2 x OCH_2Ph), 70.4 (C-1), 32.7 (C-4), 7.1 (C-5).

Adiciones aldólicas de la cetona 5.1 con dicitclohexilcloroborano (tabla 5.1, pág. 134):

a) (2S,4R,5S)-1,2-O-isopropiliden-4-O-bencil-heptan-1,2,4,5-tetraol-3-ona



$$[\alpha]_D^{22} +10.4 \text{ (c = 1.6; CHCl}_3\text{)}.$$

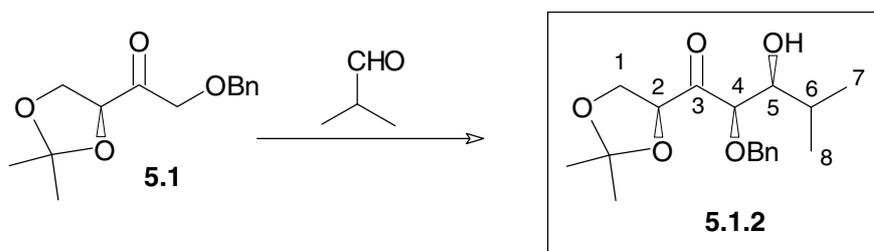
IR (NaCl): 3454 (banda ancha), 3057, 2938, 1733, 1432, 1374, 1256, 1106 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): δ 7.30 (*sa*, 5 H, H-aromático), 4.60-4.30 (*sistema AB*, 2H,

CH₂Ph), 4.20-3.90 (*m*, 3H, H-1, H-1' y H-2), 4.05 (*s*, 1H, H-4), 3.50 (*dta*, *J* = 4.7, 1.9 Hz, 1H, H-5), 3.20 (*sa*, 1H, OH), 2.20 (*m*, 1H, H-6), 1.12 (*s*, 6H, *Me* acetónido), 0.90 (*t*, *J* = 8.0 Hz, C-7).

RMN ¹³C (50 MHz): δ 208.5 (C-3), 137.0 (*qC* aromático), 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3 (*CH* aromático), 110.7 (*qC* acetónido), 83.3 (C-4), 79.0 (C-2), 73.3 (C-5), 72.8 (CH₂Ph), 66.0 (C-1), 26.7 (C-6), 25.7, 24.6 (*Me* acetónido), 10.1 (C-7).

b) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-bencil-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



$[\alpha]_D^{22} +15.6$ (*c* = 1.2; CHCl₃).

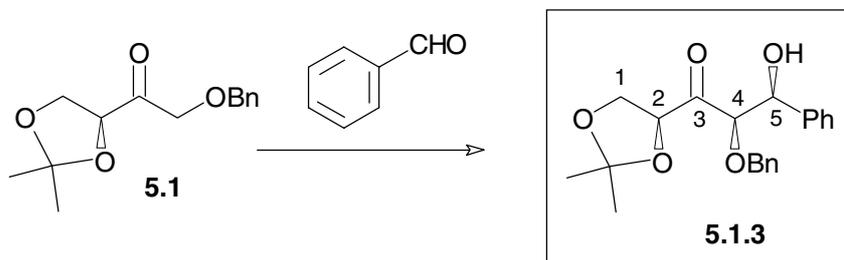
IR (NaCl): 3434 (banda ancha), 3055, 2948, 2867, 1732, 1462, 1374, 1256, 1106, 838, 779, 666 cm⁻¹.

CIMS: *m/z* 323.1855 (M+H⁺). Calculado para C₁₈H₂₇O₅: M = 323.1858.

RMN ¹H: δ 7.40-7.20 (*m*, 5H, aromáticos), 4.72 (*d*, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.62 (*dd*, *J* = 7.5, 5.2 Hz, 1H, H-2), 4.57 (*d*, *J* = 2 Hz, 1H, H-4), 4.32 (*d*, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.20 (*dd*, *J* = 8.8, 7.5 Hz, 1H, H-1), 4.09 (*dd*, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H, H-1'), 3.68 (*ta*, *J* = 9 Hz, 1H, H-5), 1.88 (*dqq*, *J* = 9, 7, 7 Hz, 1H, H-6), 1.36 (*s*, 6H, *Me* acetónido), 1.01 (*d*, *J* = 7 Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.78 (*d*, *J* = 7 Hz, 3H, H-8 o H-7).

RMN ¹³C: δ 208.8 (C-3), 136.9 (*Cq* aromático), 128.5, 128.4, 128.2 (*CH* aromático), 110.9 (*Cq* acetónido), 81.2 (C-4), 78.8 (C-2), 76.6 (C-5), 72.6 (OCH₂Ph), 66.5 (C-1), 31.4 (C-6), 25.9, 24.9 (*Me* acetónido), 19.1, 18.8 (C-7, C-8).

c) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-bencil-5-fenilpentano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



$[\alpha]_D^{22} +13.4$ (*c* = 1.5; CHCl₃).

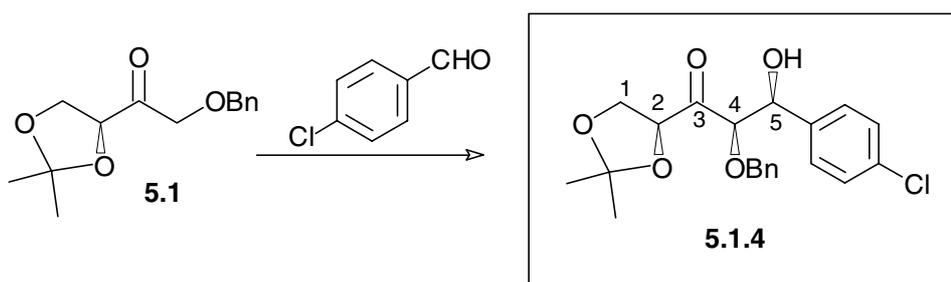
IR (NaCl): 3460 (banda ancha), 3058, 1738, 1465, 1374, 1256, 1106, 666 cm⁻¹.

RMN ¹H (200 MHz): 7.40-7.00 (*m*, 10H, aromáticos), 5.21 (*d*, *J* = 3 Hz, 1H, H-5), 4.54

(*dd*, $J = 6.5, 5.5$ Hz, H-2), 4.51 (*d*, $J = 3$ Hz, 1H, H-4), 4.36, 4.18 (sistema AB, $J = 11.7$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.08 (*dd*, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1H, H-1), 3.92 (*dd*, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.30 (*s*, 1H, OH), 1.39 (*s*, 6H, *Me* acetónido).

RMN ^{13}C (50 MHz): 207.4 (C-3), 140.3, 136.4 (*Cq* aromático), 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 126.2, 126.0 (*CH* aromático), 110.7 (*Cq* acetónido), 85.0 (C-4), 79.0 (C-2), 73.1 (C-5), 73.0 (OCH_2Ph), 65.8 (C-1), 25.7, 25.3 (*Me* acetónido).

d) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-4-*O*-bencil-5-(*p*-clorofenil)pentano-1,2,4,5-tetraol-3-ona



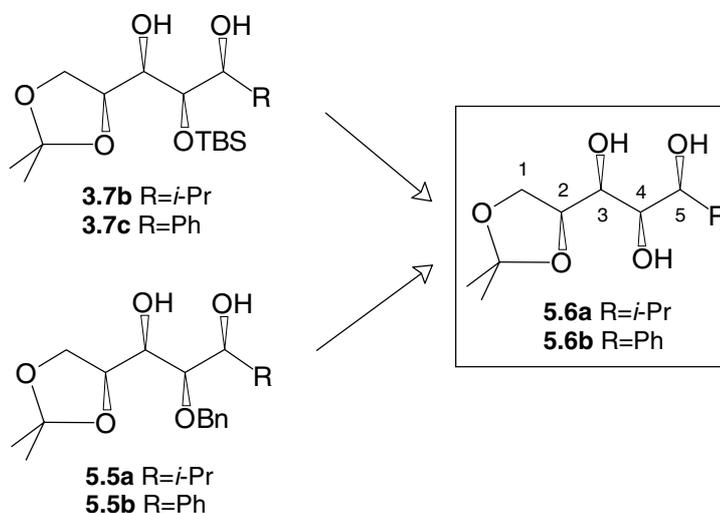
$[\alpha]_D^{22} +9.4$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3459 (banda ancha), 3058, 2970, 1740, 1465, 1374, 1256, 1106, 838 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): 7.40-7.10 (*m*, 9H, aromáticos), 5.19 (*d*, $J = 3$ Hz, 1H, H-5), 4.60-3.90 (*ma*, 6H, H-1, H-1', H-2, H-4, OCH_2Ph), 1.34 (*s*, 6H, *Me* acetónido).

RMN ^{13}C (50 MHz): 207.5 (C-3), 139.3, 136.4, 133.3 (*Cq* aromático), 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5 (*CH* aromáticos), 110.9 (*Cq* acetónido), 84.9 (C-4), 79.1 (C-2), 73.2 (OCH_2Ph), 72.6 (C-5), 66.0 (C-1), 25.9, 24.9 (*Me* acetónido).

(2S,3R,4R,5S)-1,2-O-isopropiliden-6-metilheptano-1,2,3,4,5-pentaol, 5.6a,
(2S,3R,4R,5S)-1,2-O-isopropiliden-5-fenilpentano-1,2,3,4,5-pentaol, 5.6b



a) *Obtención de los trioles 5.6 a partir de 3.7:*

A una disolución del diol **3.7** (0.25 mmol) en THF (10 mL) se añadió TBAF (117 mg, 0.35 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo añadiendo agua (0.1 mL) y el disolvente se eliminó. El residuo resultante se cromatografió con AcOEt-MeOH (9:1) obteniéndose el triol **5.6** con un 83-85% de rendimiento.

b) *Síntesis de los trioles 5.6 a partir de los dioles 5.5*

1. Obtención de los dioles (2S,3R,4R,5S)-1,2-O-isopropiliden-4-O-bencil-6-metilheptano-1,2,3,4,5-pentaol, **5.5a**, y (2S,3R,4R,5S)-1,2-O-isopropiliden-4-O-bencil-5-fenilpentano-1,2,3,4,5-pentaol, **5.5b**

Después de operar tal y como se ha descrito en la página 174 a partir de la eritrolusa **5.1** (410 mg, 1.5 mmol) se obtuvieron 450 mg (87%) del diol **5.5a** crudo y 475 mg (88%) de diol **5.5b** crudo.

2. Obtención de los trioles **5.6**

A una disolución del diol **5.5** (0.25 mmol) en EtOH (1 mL) se le añadió, a temperatura ambiente y bajo argón, Pd/C al 20% (242 mg, 0.25 mmol) y 1,4-ciclohexadieno (293 μ L, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 h. La reacción se filtró sobre celite y se concentró. El residuo resultante se cromatografió con AcOEt:MeOH (9:1) obteniéndose el triol **5.6** con un 57-61% de rendimiento.

Poliol 5.5b

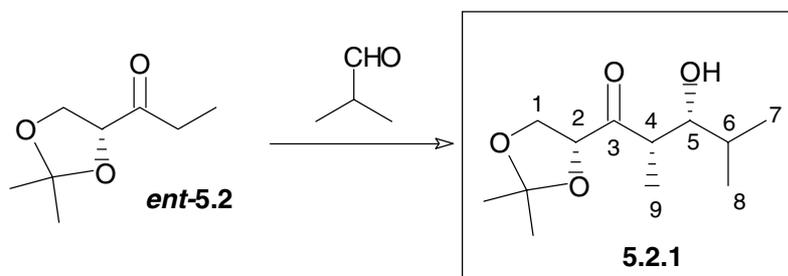
$[\alpha]_D^{22} +8.7$ ($c = 0.8$; CHCl_3).

IR (NaCl): 1474, 1459, 1428, 1383, 1216, 1107, 1095, 756 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): δ 3.81-3.65 (*m*, 5H, H-1, H-1', H-2, H-3 y H-4), 3.39 (*dd*, $J = 6.9, 3.4$ Hz, 1H, H-5), 1.86 (*m*, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6), 0.93 (*d*, $J = 6.5$ Hz, 6H, H-7 y H-8).

RMN ^{13}C (50 MHz): δ 76.7 (C-5), 72.1 (C-2, C-4), 71.4 (C-3), 62.9 (C-1), 29.7 (C-6), 18.8, 17.3 (C-7, C-8).

Adiciones aldólicas de la cetona *ent*-5.2 con dicitclohexilcloroborano o con dibutilboriltriflato (tabla 5.2, pág. 136)

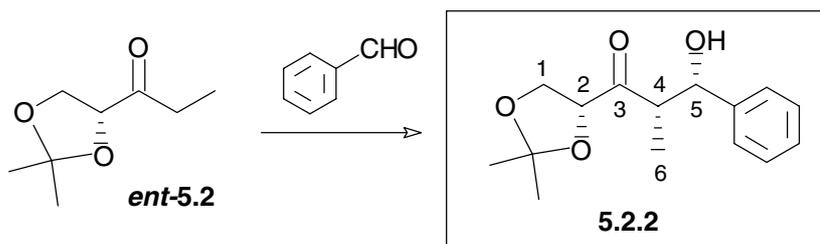
a) (2*R*,4*S*,5*R*)-1,2-*O*-isopropiliden-4,6-dimetilheptano-1,2,5-triol-3-ona

$[\alpha]_D^{22} +66.4$ ($c = 2.6$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3430 (banda ancha), 2958, 1730, 1472, 1384, 1256, 1106, 666 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): δ 4.50 (*dd*, $J = 7.7, 5.4$ Hz, 1 H, H-1), 4.15 (*ta*, $J = 8.6$ Hz, 1 H, H-2), 3.96 (*dd*, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1 H, H-1'), 3.58 (*dd*, $J = 4.0, 3.1$ Hz, 1 H, H-5), 3.24 (*m*, $J = 6.1, 3.1$ Hz, 1 H, H-4), 5.46 (*sa*, 1 H, OH), 1.60 (*m*, 1 H, H-6), 1.42 (*s*, 3 H, *Me* acetónido), 1.33 (*s*, 3 H, *Me* acetónido), 1.03 (*d*, $J = 7.0$ Hz, 3 H, H-7), 0.96 (*d*, $J = 6.5$ Hz, 3 H, H-8), 0.85 (*d*, $J = 6.6$ Hz, 3 H, H-9).

RMN ^{13}C (50 MHz): δ 208.8 (C-3), 110.7 (*qC* acetónido), 79.4 (C-2), 76.0 (C-5), 66.7 (C-1), 44.0 (C-4), 31.3 (C-6), 25.9, 24.8 (*Me* acetónido), 19.2, 18.9 (C-7 y C-8), 8.6 (C-9).

b) (2*R*,4*S*,5*R*)-1,2-*O*-isopropiliden-5-fenil-4-metilpentano-1,2,5-triol-3-ona

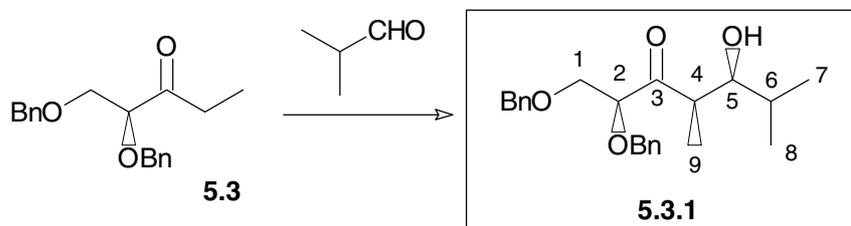
$[\alpha]_D^{22} +77.1$ ($c = 1.2$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3458 (banda ancha), 2929, 1723, 1453, 1252, 1079, 939, 837, 740 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.35-7.25 (*m*, 5H, aromáticos), 5.12 (*dd*, $J = 4, 2.5$ Hz, 1H, H-5), 4.41 (*dd*, $J = 8, 5.5$ Hz, 1H, H-2), 4.12 (*dd*, $J = 8.6, 8$ Hz, 1H, H-1), 3.87 (*dd*, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.36 (*dq*, $J = 7, 4$ Hz, 1H, H-4), 2.80 (*d*, $J = 2.5$ Hz, 1H, OH), 1.46, 1.37 (2 x *s*, 2 x 3H, Me acetónido), 1.06 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-6).

RMN ^{13}C : δ 213.8 (C-3), 141.6 (*Cq* aromático), 128.3, 127.6, 126.0 (*CH* aromático), 111.0 (*Cq* acetónido), 79.7 (C-2), 73.2 (C-5), 66.4 (C-1), 48.7 (C-4), 26.0, 24.9 (Me acetónido), 10.0 (C-6).

Adiciones aldólicas de la cetona 5.3 con dicitclohexilcloroborano o con dibutilboriltriflato (tabla 5.3, pag. 136)

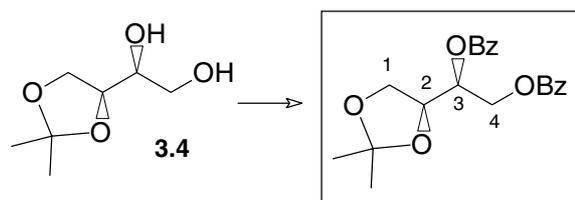
a) (2*S*,4*R*,5*S*)-1,2-di-*O*-bencil-4,6-dimetilheptano-1,2,5-triol-3-ona

$[\alpha]_D^{22} -7.1$ ($c = 2.6$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3458 (banda ancha), 2935, 1725, 1450, 1255, 1080, 782, 740, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): δ 7.36-7.28 (*m*, 10H, Ar-H), 4.64 (*s*, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.55 (*s*, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.21 (*t*, $J = 4.7$ Hz, 1 H, H-2), 3.85 (*dd*, $J = 11.7, 4.7$ Hz, 1 H, H-1), 3.80 (*d*, $J = 4.8$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.70 (*dd*, $J = 11.7, 4.7$ Hz), 3.47 (*dd*, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1 H, H-5), 3.15 (*dq*, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 1 H, H-4), 1.65 (*m*, 1 H, H-6), 1.06 (*d*, $J = 7.2$ Hz, 3 H, H-7), 1.00 (*d*, $J = 7.2$ Hz, 3 H, H-8), 0.75 (*d*, $J = 7.0$ Hz, 3 H, H-9).

RMN ^{13}C (50 MHz): δ 215.1 (C-3), 137.6, 137.3 (*qC* aromático), 128.6, 127.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7 (*CH* aromático), 82.3 (C-2), 75.8 (C-5), 73.7 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 72.6 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 70.3 (C-1), 43.8 (C-4), 30.7 (C-6), 19.4, (C-7), 18.9 (C-8), 8.7 (C-9).

(2S,3S)-1,2-O-isopropiliden-3,4-di-O-benzoiltreitol

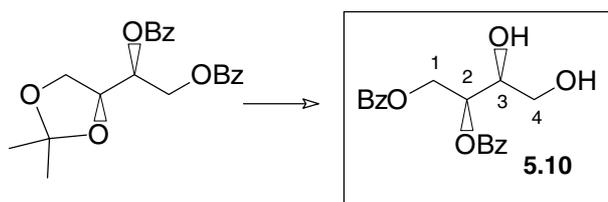
El acetónido de treitol **3.4** (4.5 g, 17.4 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (64 mL) y se le añadió a 0°C Et_3N (9.1 mL, 59.3 mmol); posteriormente se añadió DMAP (10 mg) y BzCl (6.5 mL, 59.3 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se vertió sobre salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con NH_4Cl y con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1) obteniéndose (5.4 g, 92%) de producto.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -24.6 \quad (c = 1.5; \text{CHCl}_3).$$

IR (NaCl) 3067, 3024, 2956, 1720, 1602, 1451, 1315, 1264, 1112, 1079, 1025, 710, 686 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): δ 8.15-7.25 (*m*, 10H, aromáticos), 5.56 (*dq*, $J = 6.0$ y 4.0 Hz, 1H, H-3), 4.61 (*s*, 1H, H-1), 4.59 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-1'), 4.44 (*q*, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-2), 4.07 (*dd*, $J = 8.0$ y 6.0 Hz, 1H, H-4), 3.92 (*dd*, $J = 8.0$ y 4.0 Hz, 1H, H-4'), 1.44, 1.32 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido).

RMN ^{13}C (50 MHz): δ 165.7, 165.6 ($\text{PhC}=\text{O}$), 129.6, 129.5, 129.3, 128.2, 128.1 (CH aromático), 109.6 (q_{C} acetónido), 74.2 (C-2), 71.0 (C-3), 65.2 (C-1), 63.3 (C-4), 26.0, 24.9 ($Me_{\text{acetónido}}$).

(2S,3S)-1,2-di-O-benzoiltreitol, 5.10

El acetónido dibenzoilado anterior (5 g, 13.5 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético acuoso (1:1) a 0°C y se dejó agitando a esta temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, el ácido se neutralizó cuidadosamente por adición de Na_2CO_3 a la mezcla de reacción (control del pH). Tras neutralizar la mezcla de reacción, se vertió sobre salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1, 7:3), obteniéndose el diol **5.10** (3.7 g, 83%).

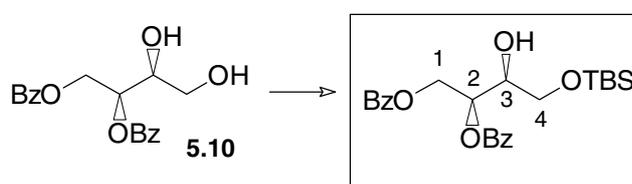
$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -24.0 \quad (c = 1.1; \text{CHCl}_3).$$

IR (NaCl): 3449, 3065, 2958, 1721, 1601, 1584, 1452, 1316, 1266, 1111, 1070, 1027, 851, 803, 709, 686 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): δ 8.15-7.90 (*m*, 4H, aromáticos), 7.70-7.30 (*m*, 6H, aromáticos), 5.60 (*td*, $J = 6.6, 4.4, 3.8$ Hz, 1H, H-2), 4.75 (*dd*, $J = 11.8, 4.4$ Hz, 1H, H-1), 4.68 (*dd*, $J = 11.8, 6.6$ Hz, 1H, H-1'), 4.08 (*ta*, 1H, H-3), 3.74 (*sa*, 2H, H-4, H-4').

RMN ^{13}C (50 MHz): δ 166.5, 166.4 (PhC=O), 133.6, 133.3, 130.0, 129.7 (CH aromático), 129.4, 129.2 (*qC* aromático), 128.5, 128.4 (CH aromático), 72.1 (C-3), 70.9, (C-2), 63.1 (C-4), 63.0 (C-1).

(2*S*,3*S*)-1,2-di-*O*-benzoil-4-*O*-*t*-butildimetilsililtreitol



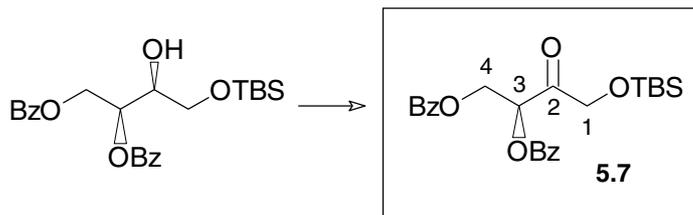
A una disolución del diol **5.10** (3.4 g, 10.3 mmol) en DMF (6 mL) se le añadió, bajo Ar y a 0°C, imidazol (930 mg, 13.4 mmol) y TBSCl (1.8 g, 12.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 8 horas. A continuación, se vertió sobre salmuera y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución de NH_4Cl y con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1), obteniéndose 4.2 g (91%) del producto sililado.

$[\alpha]_D^{22} -23.2$ ($c = 1.2$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3447, 3060, 2954, 1720, 1600, 1538, 1315, 1260, 1110, 1066, 696 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): δ 8.15-7.90 (*m*, 4H, aromáticos), 7.70-7.30 (*m*, 6H, aromáticos), 5.65 (*dt*, $J = 6.8, 4.3$ Hz, 1H, H-2), 4.74 (*dd*, $J = 11.9$ y 4.3 Hz, 1H, H-1), 4.65 (*dd*, $J = 11.9, 7.0$ Hz, 1H, H-1'), 4.08 (*dt*, $J = 6.8, 1.3$, 1H, H-3), 3.79 (*sa*, 1H, H-4), 3.77 (*t*, $J = 1.3$, 1H, H-4'), 0.90 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.07 (*s*, 6H, Me_2Si).

RMN ^{13}C (50 MHz): δ 166.3, 166.0 (PhC=O), 133.2, 133.1 (*qC* aromático), 129.9, 129.8, 129.7, 128.4 (CH aromático), 72.1 (C-2), 70.8 (C-3), 63.7 (C-1), 63.5 (C-4), 25.9 (Me_3CSi), 18.3 (Me_3CSi), -5.5 (Me_2Si).

(S)-3,4-di-O-benzoil-1-O-*t*-butildimetilsilileritrososa, 5.7

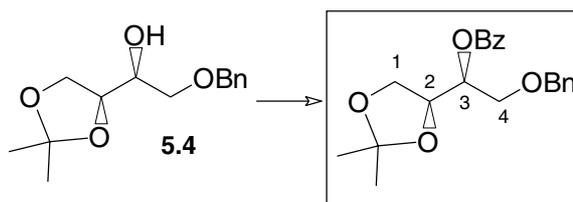
A una disolución de $(\text{COCl})_2$ (4.73 mL, 5.40 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le añadió, a -60°C , DMSO (7.98 mL, 11.23 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (10 mL), 2 minutos después se añadió el alcohol (1.110 g, 2.5 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (15 mL) y 15 minutos más tarde, Et_3N (8.81 mL, 63.4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos más a -60°C y después 1 hora a 0°C . Luego se vertió sobre salmuera, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl al 5% y salmuera y se secó con Na_2SO_4 . Después de filtrar y evaporar, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1), obteniéndose la cetona **5.7** (940 mg, 80%).

$[\alpha]_D^{22} -25.3$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3060, 2954, 1740, 1720, 1603, 1538, 1515, 1318, 1257, 1107, 719 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): 8.20-8.00 (*m*, 4H, aromáticos), 7.60-7.30 (*m*, 6H, aromáticos), 6.00 (*t*, $J = 4$ Hz, 1H, H-3), 4.91 (*d*, $J = 4$ Hz, 2H, H-1, H-1'), 4.51 (*s*, 2H, H-1), 0.94 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.14, 0.13 (2 x *s*, 2 x 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C (50 MHz): 203.2 (C-2), 166.0, 165.7 (PhC=O), 133.7, 133.6 (*qC* aromático), 129.9, 129.4, 129.0, 128.6 (CH aromático), 75.1 (C-3), 68.4 (C-4), 62.7 (C-1), 25.8 (Me_3CSi), 18.3 (Me_3CSi), -5.5 (Me_2Si).

(2S,3S)-1,2-isopropiliden-3-O-benzoil-4-O-benciltreitol

El acetónido **5.4** (4.5 g, 17.4 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (64 mL) y se le añadió, a 0°C , Et_3N (9.1 mL, 59.3 mmol). A continuación se añadió DMAP (10 mg) y BzCl (6.5 mL, 59.3 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se vertió sobre salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con NH_4Cl y con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1) obteniéndose 5.4 g (90%) del producto final.

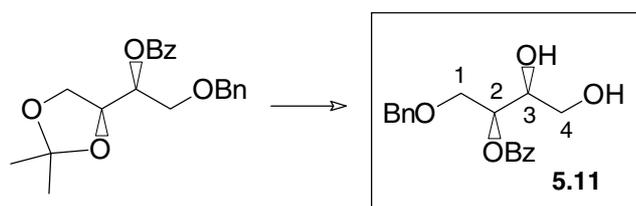
$[\alpha]_D^{22} -22.6$ ($c = 1.9$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3067, 3024, 2956, 1720, 1602, 1451, 1315, 1264, 1112, 1079, 1025, 710, 686 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 8.10 (*m*, 2H, aromáticos), 7.60-7.20 (*m*, 8H, aromáticos), 5.40 (*q*, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 4.60, 4.54 (sistema AB, $J = 12$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.50 (*td*, $J = 6.5, 5.2$ Hz, 1H, H-2), 4.09 (*dd*, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H, H-1), 3.86 (*dd*, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.77 (*m*, 2H, H-4, H-4'), 1.46, 1.38 (2 *x s*, 2 *x* 3H, *Me* acetónido).

RMN ^{13}C : δ 166.1 (PhC=O), 137.8, 130.1 (*C_q* aromático), 133.1, 130.0, 129.9, 128.4, 127.7, 127.6 (*CH* aromático), 109.6 (*C_q* acetónido), 74.8 (C-2), 73.3 (OCH_2Ph), 72.5 (C-3), 68.9 (C-4), 65.6 (C-1), 26.4, 25.5 (*Me* acetónido).

(2*S*,3*S*) 1-*O*-bencil-2-*O*-benzoiltreitol, 5.11



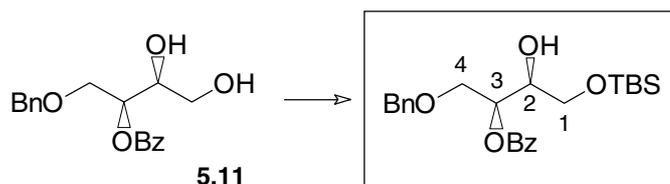
El acetónido anterior (5 g, 13.5 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético acuoso (1:1) a 0°C y se dejó agitando a esta temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, el ácido se neutralizó cuidadosamente por adición de Na_2CO_3 a la mezcla de reacción (control del pH). Tras neutralizar la mezcla de reacción, se vertió sobre salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1, 7:3), obteniéndose el diol **5.11** (3.7 g, 78%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -19.0$ ($c = 3.1$; CHCl_3).

IR (NaCl) 3459, 3035, 2958, 1731, 1611, 1587, 1452, 1316, 1266, 1111, 1070, 1027, 851, 803, 709, 686 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): δ 8.20-7.50 (*m*, 10-H, aromático), 5.32 (*dd*, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H, H-3), 4.56 (*dd*, $J = 12.1$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.06 (*dd*, $J = 9.6, 4.9$ Hz, 1H, H-2), 3.81 (*dd*, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 2H, H-4 y H-4'), 3.64 (*dd*, $J = 11.5, 6.0$ Hz, 2H, H-1 y H-1').

RMN ^{13}C (50 MHz): δ 166.5 (PhC=O), 137.3 (*qC* aromático), 133.4, 129.9 (*CH* aromático), 129.6 (*qC* aromático), 128.5, 128.4, 127.9, 127.1 (*CH* aromático), 73.5 (CH_2Ph), 72.7 (C-3), 71.7 (C-4), 62.9 (C-1).

(2S,3S)-4-O-bencil-3-O-benzoil-1-O-*t*-butildimetilsililtreitol

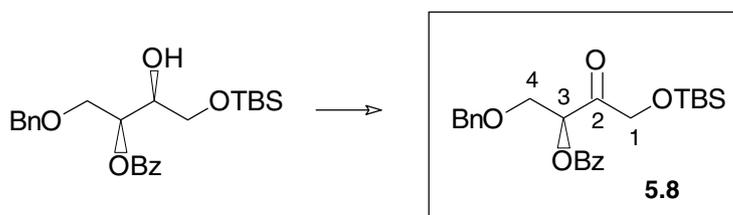
A una disolución del diol **5.11** (3.4 g, 10.3 mmol) en DMF (6 mL) se le añadió, bajo Ar y a 0°C, imidazol (930 mg, 13.4 mmol) y TBSCl (1.8 g, 12.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 8 horas. A continuación, se vertió sobre salmuera y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución NH₄Cl y con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1) obteniéndose 4.2 g (87%) del producto sililado.

$[\alpha]_D^{22}$ -20.2 (c = 1.9; CHCl₃).

IR (NaCl): 3447, 3060, 2954, 1725, 1600, 1538, 1315, 1260, 1110, 1066, 710 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 8.10 (*m*, 2H, aromáticos), 7.60-7.30 (*m*, 8H, aromáticos), 5.39 (*dt*, J = 5, 4.5, 4.5 Hz, 1H, H-3), 4.61, 4.53 (sistema AB, J = 12 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.04 (*ma*, 1H, H-2), 3.86 (*dd*, J = 10.7, 4.5 Hz, 1H, H-4), 3.81 (*dd*, J = 10.7, 5 Hz, 1H, H-4'), 3.71 (*dd*, J = 10, 5 Hz, 1H, H-1), 3.67 (*dd*, J = 10, 5.8 Hz, 1H, H-1'), 0.85 (*s*, 9H, Me₃CSi), 0.00 (*s*, 6H, Me₂Si).

RMN ¹³C: δ 166.1 (PhCO), 137.7 (C_q aromático), 133.1, 129.8, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7 (CH aromático), 73.4 (OCH₂Ph), 72.5 (C-3), 71.5 (C-2), 69.4 (C-4), 63.6 (C-1), 25.8 (Me₃CSi), 18.2 (Me₃CSi), -5.5, -5.6 (Me₂Si).

(S)-4-O-bencil-3-O-benzoil-1-O-*t*-butildimetilsilil-eritrolosa, 5.8

A una disolución de (COCl)₂ (4.73 mL, 5.40 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añadió, a -60° C, DMSO (7.98 mL, 11.23 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (10 mL), 2 minutos después se añadió el alcohol (1.110 g, 2.5 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (15 mL) y 15 minutos más tarde, Et₃N (8.81 mL, 63.4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos más a -60° C y después 1 hora a 0°C. Luego se vertió sobre salmuera, se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con HCl al 5% y salmuera y se secó con Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1), obteniéndose la cetona **5.8** (940 mg, 83%).

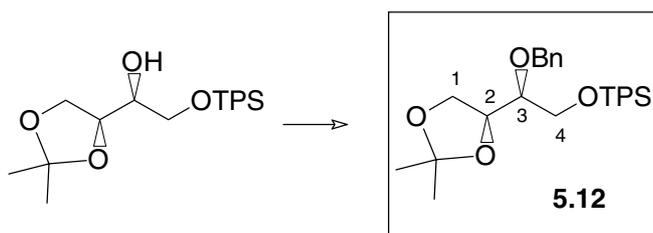
$[\alpha]_D^{22}$ -28.3 (c = 1.0; CHCl₃).

IR (NaCl): 3447, 3060, 2954, 1740, 1720, 1603, 1538, 1515, 1318, 1257, 1107, 1024, 719, 696 cm⁻¹.

RMN ^1H : δ 8.10 (*m*, 2H, aromáticos), 7.60-7.30 (*m*, 8H, aromáticos), 5.74 (*dd*, $J = 5, 3$ Hz, 1H, H-3), 4.64, 4.57 (sistema AB, $J = 12$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.47 (*s*, 2H, H-1, H-1'), 4.08 (*dd*, $J = 10.8, 5$ Hz, 1H, H-4), 3.92 (*dd*, $J = 10.8, 3.3$ Hz, 1H, H-4'), 0.92 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.10, 0.08 (2 *x s*, 2 *x* 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : δ 204.2 (C-2), 165.8 (PhCO), 137.4, 129.2 (*Cq* aromático), 133.4, 129.9, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7 (*CH* aromático), 76.7 (C-3), 73.5 (OCH_2Ph), 68.5 (C-1/C-4), 25.8 (Me_3CSi), 18.3 (Me_3CSi), -5.5, -5.6 (Me_2Si).

(2*S*,3*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-3-*O*-bencil-4-*O*-*t*-butildifenilsilil-treitol, 5.12



El acetónido (1.24 g, 3.06 mmol) se disolvió en THF (14 mL) y se le añadió, a 0°C, *t*-BuOK (524 mg, 4.66 mmol), agitando la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h. Posteriormente, se añadió BnBr (554 μL , 4.66 mmol) y TBAI (527 mg, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se dejó entonces agitando a 0°C durante 2 h. A continuación, se vertió sobre NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1) obteniéndose (5.4 g, 87%) del producto **5.12**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -25.6$ ($c = 1.9$; CHCl_3).

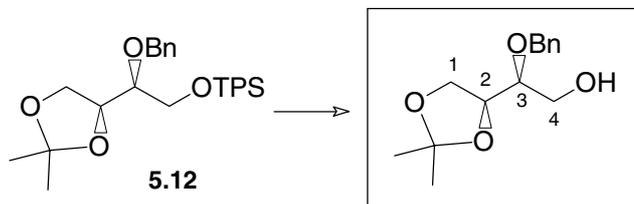
IR (NaCl): 3067, 3024, 2956, 1720, 1602, 1451, 1315, 1264, 1112, 1025, 686 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz): δ 8.15-7.25 (*m*, 10 H, aromáticos), 5.40 (*q*, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 4.60 (*dd*, $J = 12.1$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.50 (*m*, 1H, H-2), 4.10 (*dd*, $J = 8.5, 6.6$ Hz, 1H, H-1), 3.80 (*dd*, $J = 8.5, 6.3$ Hz), 1H, H-1'), 3.76 (*dd*, $J = 10.4, 5.8$ Hz, 2H, H-4 y H-4'), 1.46 (*s*, 3H, *Me* acetónido), 1.38 (*s*, 3H, *Me* acetónido).

RMN ^{13}C (50 MHz): δ 166.1 (PhC=O), 137.8, 133.1 (*qC* aromático), 129.6, 129.5, 129.3, 128.2, 128.1 (*CH* aromático), 109.6 (*qC* acetónido), 74.8 (C-2), 73.3 (CH_2Ph), 72.5 (C-3), 68.9 (C-4), 65.1 (C-1), 26.4 (*Me* acetónido), 25.5 (*Me* acetónido).

(2S,3S)-2-O-bencil-1-O-benzoil-3,4-O-isopropilidentreitol 5.13:

a) Síntesis del 3-O-bencil-1,2-O-isopropilidentreitol:



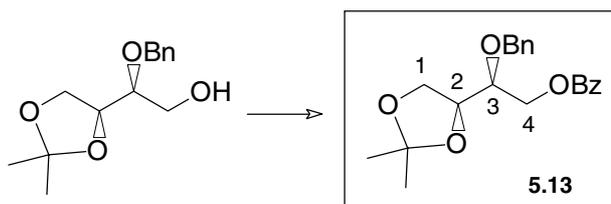
Una disolución del acetónido **5.12** (5 g, 13.5 mmol) en THF (13 mL) se trató, a temperatura ambiente y bajo Ar, con TBAF (6.3 g, 19 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 2 h. a temperatura ambiente. La reacción se detuvo añadiendo agua (0.1 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1, 7:3), obteniéndose el alcohol final (3.7 g, 90%).

$[\alpha]_D^{22} -15.6$ (c= 0.8; CHCl₃).

IR (NaCl): 3367, 3055, 2956, 1672, 1451, 1315, 1264, 1112, 1079, 1025, 715 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 7.40-7.25 (*m*, 5H, aromáticos), 4.75, 4.69 (sistema AB, J = 11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.29 (*q*, J = 6.6 Hz, 1H, H-3), 3.99 (*dd*, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H, H-1), 3.78 (*dd*, J = 8.3, 7 Hz, 1H, H-1'), 3.70 (*m*, 1H, H-4), 3.60-3.50 (*m*, 2H, H-2, H-4'), 1.42, 1.36 (2 x *s*, 2 x 3H, Me acetónido).

RMN ¹³C: δ 138.2 (*Cq* aromático), 128.5, 127.9, 127.8 (CH aromático), 109.4 (*Cq* acetónido), 79.2 (C-2), 76.5 (C-3), 72.7 (OCH₂Ph), 65.6 (C-1), 61.7 (C-4), 26.4, 25.3 (Me acetónido).

(2S,3S)-1,2-O-isopropiliden-3-O-bencil-4-O-benzoilentreitol, 5.13

Una disolución del alcohol bencilado anterior (4.5 g, 17.4 mmol) en CH₂Cl₂ (64 mL) se trató a 0°C con Et₃N (9.1 mL, 59.3 mmol), DMAP (10 mg) y BzCl (3.5 mL, 26.3 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se vertió sobre salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron con NH₄Cl y con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1) obteniéndose 5.4 g (91%) del producto **5.13**.

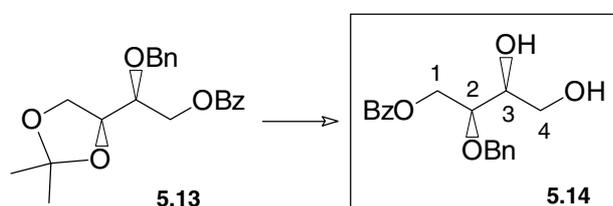
$[\alpha]_D^{22} -35.6$ (c = 3.6; CHCl₃).

IR (NaCl): 3055, 2956, 1672, 1451, 1315, 1264, 1112, 1079, 1025, 710, 686 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 8.00 (*m*, 2H, aromáticos), 7.60-7.25 (*m*, 8H, aromáticos), 4.81, 4.76 (sistema AB, $J = 12$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.50 (*dd*, $J = 12$, 4 Hz, 1H, H-4), 4.42 (*dd*, $J = 12$, 6 Hz, 1H, H-4'), 4.34 (*dt*, $J = 7$, 6.5, 6.5 Hz, 1H, H-2), 4.06 (*dd*, $J = 8.5$, 6.5 Hz, 1H, H-1), 3.89 (*dd*, $J = 8.5$, 7 Hz, 1H, H-1'), 3.82 (*ddd*, $J = 6.5$, 6, 4 Hz, 1H, H-3), 1.46, 1.38 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido).

RMN ^{13}C : δ 166.3 (PhCO), 138.0, 133.7 (*Cq* aromático), 133.1, 130.1, 129.8, 129.7, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8 (CH aromático), 109.6 (*Cq* acetónido), 77.0 (C-3), 76.0 (C-2), 73.0 (OCH_2Ph), 65.6 (C-1), 64.1 (C-4), 26.4, 25.3 (*Me* acetónido).

(2*S*,3*S*)-2-*O*-bencil-1-*O*-benzoiltreitol, 5.14



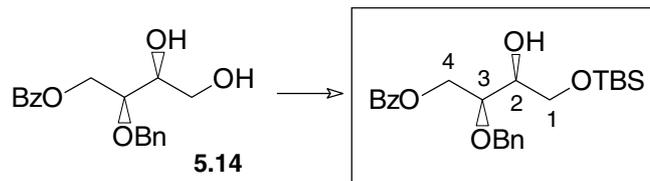
El compuesto **5.13** (5 g, 13.5 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético acuoso (1:1) a 0°C y se dejó agitando a esta temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, el ácido se neutralizó cuidadosamente por adición de Na_2CO_3 a la mezcla de reacción (control del pH). Tras neutralizar la mezcla de reacción, se vertió sobre salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1, 7:3), obteniéndose el diol **5.11** (3.7 g, 79%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -24.0 ($c = 3.1$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3459, 3035, 2958, 1731, 1611, 1587, 1452, 1316, 1266, 1111, 1070, 1027, 851, 803, 709, 686 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 8.00 (*m*, 2H, aromáticos), 7.60-7.25 (*m*, 8H, aromáticos), 4.80 (*d*, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.60 (*dd*, $J = 11.8$, 4.4 Hz, 1H, H-4), 4.59 (*d*, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.47 (*dd*, $J = 11.8$, 5.2 Hz, 1H, H-4'), 3.84 (*m*, 2H, H-2, H-3), 3.70 (*m*, 2H, H-1, H-1'), 2.90 (*s*, 2H, OH).

RMN ^{13}C : δ 166.4 (PhCO), 137.4 (*Cq* aromático), 133.3, 129.6, 128.6, 128.5, 128.2 (CH aromático), 77.2 (C-3), 73.1 (OCH_2Ph), 71.5 (C-2), 63.5 (C-1/C-4).

(2S,3S)-1-O-*t*-butildimetisilil-3-O-bencil-4-O-benzoiltreitol

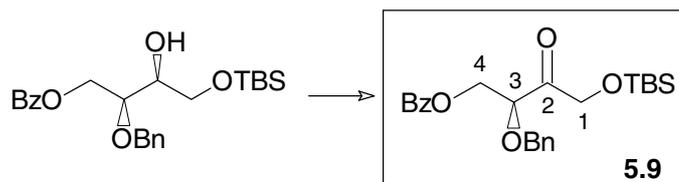
A una disolución del diol **5.14** (3.4 g, 10.3 mmol) en DMF (6 mL) se le añadió, bajo Ar y a 0°C, imidazol (930 mg, 13.4 mmol) y TBSCl (1.8 g, 12.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 8 horas. A continuación, se vertió sobre salmuera y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución NH₄Cl y con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1) obteniéndose 4.2 g (84%) del producto sililado.

$[\alpha]_D^{22}$ -20.2 ($c = 1.9$; CHCl₃).

IR (NaCl): 3447, 3060, 2954, 1720, 1600, 1538, 1315, 1260, 1110, 1066, 721 cm⁻¹.

RMN ¹H (200 MHz): 8.20-7.50 (*m*, 10H, aromáticos), 5.39 (*q*, $J = 8.8, 4.7$ Hz, 1H, H-3), 4.57 (*dd*, $J = 11.8$ Hz, 2H, CH₂Ph), 4.05 (*m*, 1H, H-2), 3.82 (*dq*, $J = 10.3, 4.4$ Hz, 2H, H-4 y H-4'), 3.69 (*dq*, $J = 10.2, 5.8$ Hz, 2H, H-1 y H-1'), 0.85 (*s*, 9H, Me₃CSi), 0.04, 0.00 (2 x *s*, 2 x 3H, Me₂Si).

RMN ¹³C (50 MHz): 166.1 (PhC=O), 137.7 (*q*C aromático), 129.9, 129.8, 129.7, 128.4 (CH aromático), 73.4 (CH₂Ph), 72.4 (C-3), 71.5 (C-2), 69.4 (C-4), 63.6 (C-1), 25.8 (Me₃CSi), 18.2 (Me₃CSi), -5.5 y -5.6 (Me₃Si).

(S)-3-O-bencil-4-O-benzoil-1-O-*t*-butildimetileritrososa, 5.9

A una disolución de (COCl)₂ (4.73 mL, 5.40 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añadió, a -60° C, DMSO (7.98 mL, 11.23 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (10 mL), 2 minutos después se añadió el alcohol (1.110 g, 2.5 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (15 mL) y 15 minutos más tarde, Et₃N (8.81 mL, 63.4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos más a -60° C y después 1 hora a 0°C. Luego se vertió sobre salmuera, se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con HCl al 5% y salmuera y se secó con Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1), obteniéndose la cetona **5.8** (940 mg, 82%).

$[\alpha]_D^{22}$ -28.3 ($c = 1.0$; CHCl₃).

IR (NaCl): 3447, 3060, 2954, 1740, 1720, 1603, 1538, 1515, 1318, 1257, 1107, 1024,

719, 696 cm^{-1} .

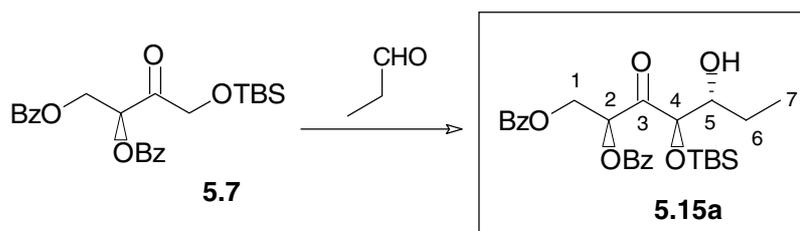
RMN ^1H (200 MHz): 8.20-7.40 (m, 10H, H-aromático), 5.73 (dd, $J = 4.9, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 4.60 (q, $J = 12.1$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.47 (s, 2H, H-1 y H-1'), 4.08 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H, H-4), 3.92 (dd, $J = 10.7, 3.3$ Hz, 1H, H-4'), 0.92 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.10 (s, 3H, CH_3Si), 0.08 (s, 3H, CH_3Si),

RMN ^{13}C (50 MHz): 204.2 (C-2), 165.8 (PhC=O), 137.4 (qC -aromático), 129.9, 129.5, 129.0, 128.6, 127.5 (CH -aromático), 76.7 (C-3), 73.5 (C-1), 68.5 (C-4), 25.8 (Me_3CSi), 18.3 (Me_3CSi), -5.5 y -5.4 (CH_3Si).

Adiciones aldólicas con eritruosas benzoiladas promovidas por dicianohexilcloroborano

Adiciones aldólicas de 5.7

a) **(2*S*,4*R*,5*R*)-1,2-di-*O*-benzoil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)heptano-1,2,4,5-tetraol-3-ona, 5.15a**



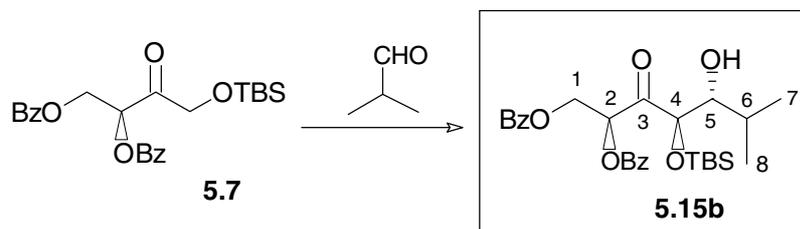
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +27.1$ ($c = 5.2$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3744 (banda ancha), 3020, 2958, 2931, 1724, 1700, 1603, 1464, 1452, 1317, 1265, 1216, 1177, 1112, 1076, 1027, 841, 757, 712, 669 cm^{-1} .

RMN ^1H : 8.10-8.00 (m, 4H, aromáticos), 7.60-7.40 (m, 6H, aromáticos), 6.02 (dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 1H, H-2), 4.97 (dd, $J = 12.5, 2.5$ Hz, 1H, H-1), 4.81 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H, H-1'), 4.31 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-4), 3.79 (m, 1H, H-5), 1.70-1.50 (m, 2H, H-6), 1.02 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-7), 0.94 (s, 9H, Me_3CSi), 0.14, 0.10 (2 x s, 2 x 3 H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : 203.3 (C-3), 166.3, 166.1 (PhCO), 128.7, 128.5 (Cq aromático), 133.7, 133.3, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.4, 128.4 (CH aromático), 81.8 (C-4), 76.3 (C-2), 75.9 (C-5), 63.0 (C-1), 25.8 (Me_3CSi), 25.7 (C-6), 18.1 (Me_3CSi), 10.4 (C-7), -4.5, -4.8 (Me_2Si).

b) (2*S*,4*R*,5*R*)-1,2-di-*O*-benzoil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol-3-ona, 5.15b



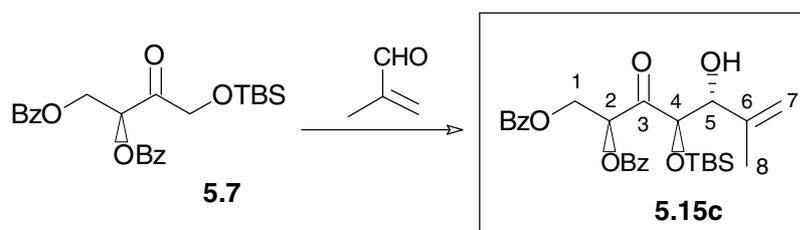
$[\alpha]_D^{22} +20.48$ ($c = 3.25$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3770 (banda ancha), 3675, 3485, 3020, 2959, 2931, 2859, 1725, 1720, 1682, 1652, 1602, 1585, 1555, 1513, 1473, 1452, 1317, 1264, 1178, 1111, 1070, 1027, 839, 758, 686, 668 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 8.10-8.00 (*m*, 4H, aromáticos), 7.60-7.40 (*m*, 6H, aromáticos), 6.04 (*dd*, $J = 5.8, 2.5$ Hz, 1H, H-2), 4.99 (*dd*, $J = 12, 2.5$ Hz, 1H, H-1), 4.80 (*dd*, $J = 12, 6$ Hz, 1H, H-1'), 4.49 (*d*, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-4), 3.50 (*dta*, $J = 7, 4.7$ Hz, 1H, H-5), 3.00 (*da*, $J = 7$ Hz, 1H, OH), 1.84 (*dqq*, $J = 7, 7, 7$ Hz, 1H, H-6), 1.00 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.99 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-8 o H-7), 0.94 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.13, 0.10 (2 x *s*, 2 x 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : δ 203.7 (C-3), 166.3, 166.1 (PhCO), 128.8, 128.6 (Cq aromático), 133.7, 133.3, 130.0, 129.9, 129.8, 129.5, 128.5, 128.4 (CH aromático), 79.9 (C-5), 79.0 (C-4), 76.6 (C-2), 63.1 (C-1), 29.5 (C-6), 25.6 (Me_3CSi), 19.8, 17.9 (C-7, C-8), 18.1 (Me_3CSi), -4.5, -4.8 (Me_2Si).

c) (2*S*,4*R*,5*R*)-1,2-di-*O*-benzoil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-6-metilhept-6-eno-1,2,4,5-tetraol-3-ona, 5.15c



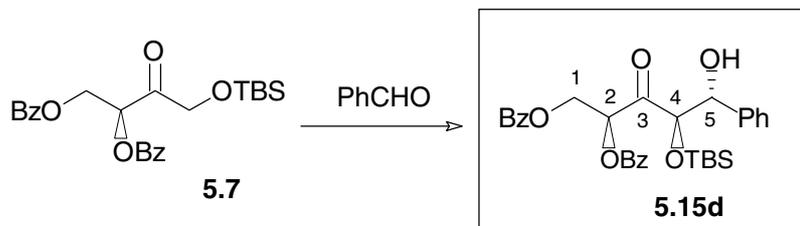
$[\alpha]_D^{22} +1.5$ ($c = 3.5$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3735 (banda ancha), 3025, 2958, 2931, 1725, 1700, 1600, 1425, 1398, 1317, 1266, 1216, 1177, 1113, 1028, 843, 750, 719, 669 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 8.10-8.00 (*m*, 4H, aromáticos), 7.60-7.40 (*m*, 6H, aromáticos), 6.02 (*dd*, $J = 6, 2.8$ Hz, 1H, H-2), 5.07 (*sa*, 1H, H-7), 4.97 (*sa*, 1H, H-7'), 4.94 (*dd*, $J = 12.5, 2.8$ Hz, 1H, H-1), 4.77 (*dd*, $J = 12.5, 6$, 1H, H-1'), 4.56 (*d*, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-4), 4.36 (*ta*, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-5), 3.20 (*da*, $J = 6$ Hz, 1H, OH), 1.76 (*sa*, 3H, H-8), 0.92 (*s*, 9H, Me_3CSi), 0.10, 0.09 (2 x *s*, 2 x 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C : δ 202.9 (C-3), 166.1, 166.0 (PhCO), 142.3 (C-6), 129.5, 128.7 (qC-aromático), 133.7, 133.2, 130.0, 129.7, 128.5, 128.4 (CH-aromático), 114.1 (C-7), 78.8 (C-4), 77.9 (C-5), 75.7 (C-2), 62.8 (C-1), 25.7 (Me_3CSi), 18.6 (C-8), 18.1 (Me_3CSi), -4.5, -5.0 (Me_2Si).

d) (2*S*,4*R*,5*R*)-1,2-di-*O*-benzoil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-5-fenilpentano-1,2,4,5-tetraol-3-ona, 5.15d



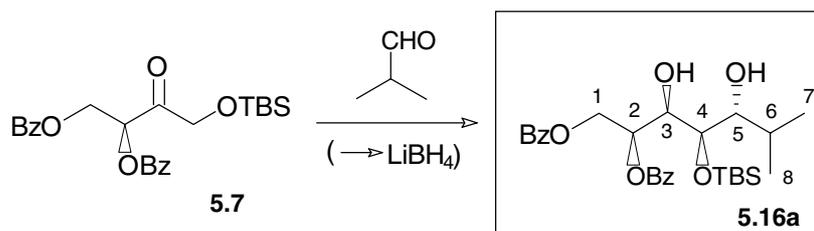
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -22.7$ ($c = 1.4$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3434 (banda ancha), 2958, 2859, 1732, 1704, 1472, 1384, 1256, 1106, 838, 779, 666 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 8.10-8.00 (*m*, 4H, aromáticos), 7.60-7.25 (*m*, 11H, aromáticos), 6.05 (*dd*, $J = 6.5, 2.7$ Hz, 1H, H-2), 5.00 (*dd*, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4), 4.99 (*dd*, $J = 12, 2.7$ Hz, 1H, H-1), 4.76 (*dd*, $J = 12, 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 4.45 (*d*, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 0.79 (*s*, 9H, Me_3CSi), -0.10, -0.46 (2 x *s*, 2 x 3H, Me_2Si).

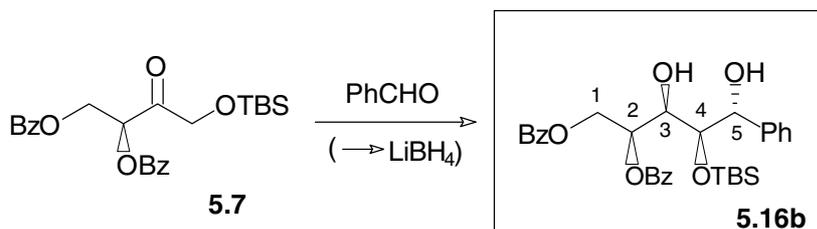
RMN ^{13}C : δ 203.3 (C-3), 166.1, 166.0 (PhCO), 140.1 (*Cq* aromático), 133.7, 133.2, 130.0, 129.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.2 (CH aromático), 81.3 (C-5), 76.3 (C-4), 75.0 (C-2), 62.9 (C-1), 25.7 (Me_3CSi), 18.0 (Me_3CSi), -4.8, -6.0 (Me_2Si).

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-1,2-di-*O*-benzoil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol, 5.16a



El procedimiento experimental de reducción *in situ* del aldolato de boro con LiBH_4 es idéntico al descrito para la obtención de los dioles **3.7**. Después de operar tal y como ya se ha descrito, a partir de **5.7** (663 mg, 1.5 mmol) se obtuvieron 563 mg de producto crudo que se sometió directamente a la reacción de acetalización.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-1,2-di-*O*-benzoil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-5-fenilpentano-1,2,4,5-tetraol, 5.16b

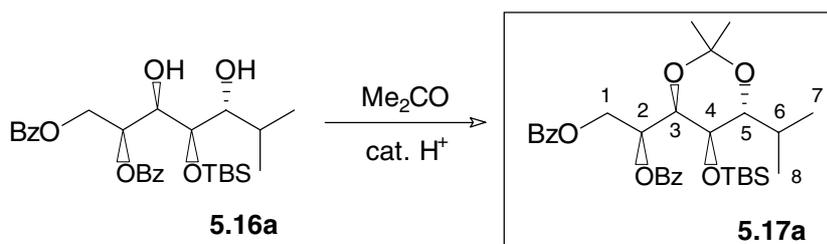


Después de operar tal y como se ha descrito en el apartado anterior, a partir de **5.7** (663 mg, 1.5 mmol) se obtuvieron 641 mg de producto crudo, que se sometió directamente a la reacción de acetalización.

Acetalización de los compuestos 5.16a/5.16b

El procedimiento experimental es idéntico al descrito para la obtención del acetal **3.8**.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-1,2-di-*O*-benzoil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-3,5-*O*-isopropiliden-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol, 5.17a



El diol **5.16a** (560 mg, 1 mmol) se disolvió en una mezcla de acetona seca (16 mL) y 2,2-dimetoxipropano (4 mL), añadiendo a continuación tamices moleculares de 3Å (600 mg) y ácido canfosulfónico (6 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió con H-AcOEt (9:1, 8:2), obteniéndose 775 mg del acetal **5.17a** (70%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -27.9 \text{ (c = 1.4; CHCl}_3\text{)}.$$

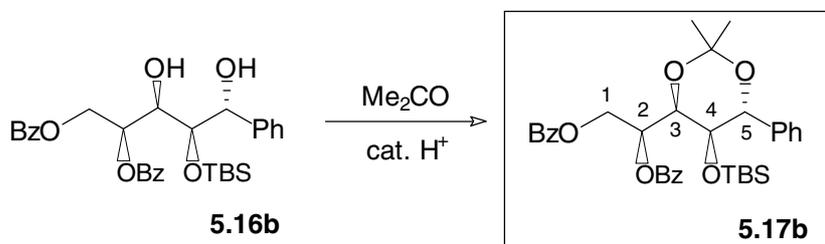
IR (NaCl): 3750 (banda ancha), 3069, 2958, 2940, 1708, 1598, 1460, 1439, 1320, 1265, 1213, 1160, 1104, 1076, 1027, 843, 717, 669 cm^{-1} .

RMN ¹H (200 MHz): δ 8.25-7.50 (*m*, 10H, aromático), 5.78 (*td*, *J* = 11.2, 7.2, 3.75 Hz, 1H, H-2), 4.70-4.48 (*m*, 2H, H-1 y H-1'), 4.20-3.90 (*m*, 1H, H-3), 3.46 (*dd*, *J* = 9.1, 8.2 Hz, 1H, H-4), 3.45 (*ta*, 1H, H-5), 2.05 (*m*, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 1.42 (*s*, 3H, CH₃), 1.40 (*s*, 3H, CH₃), 0.95 (*d*, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-7), 0.93 (*s*, 9H, Me₃CSi), 0.86 (*d*, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 0.10, 0.20 (2 *x s*, 2 *x* 3H, Me₂Si).

RMN ¹³C (50 MHz): δ 166.4, 166.2 (PhC=O), 133.1 (CH aromático), 129.9, 129.8 (*qC*

aromático), 129.7, 129.7, 129.6, 128.3 (*CH* aromático), 101.2 (*qC* acetónido), 79.0 (C-5), 72.9 (C-3), 71.4 (C-2), 68.5 (C-4), 63.3 (C-1), 30.4 (C-6), 26.0, 25.4 (*Me* acetónido), 25.8 (*Me*₃CSi), 19.6 (C-7), 18.1 (*Me*₃CSi), 16.6 (C-8), -4.2, -5.5 (*Me*₂Si).

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-1,2-di-*O*-benzoil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-3,5-*O*-isopropiliden-5-fenilpentano-1,2,4,5-tetraol, 5.17b



El diol **5.16b** (560 mg, 1 mmol) se disolvió en una mezcla de acetona seca (16 mL) y 2,2-dimetoxipropano (4 mL), añadiendo a continuación tamices moleculares de 3Å (600 mg) y ácido canfosulfónico (6 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió con H-AcOEt (9:1, 8:2), obteniéndose 835 mg del acetal **5.17b** (68%).

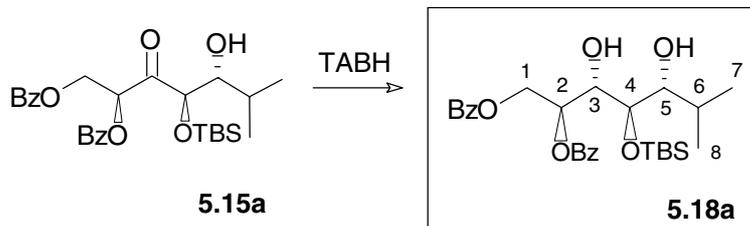
$[\alpha]_D^{22}$ -25.4 (*c* = 1.2; CHCl₃).

IR (NaCl): 3735 (banda ancha), 3023, 2958, 2951, 1729, 1700, 1608, 1460, 1450, 1320, 1285, 1216, 1167, 1114, 1076, 1027, 843, 717, 669 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 8.15-8.05 (*m*, 4H, aromáticos), 7.60-7.30 (*m*, 6H, aromáticos), 5.90 (*ddd*, *J* = 8, 5.3, 3.5 Hz, 1H, H-2), 4.72 (*dd*, *J* = 12, 5.3 Hz, 1H, H-1), 4.69 (*dd*, *J* = 12, 3.5 Hz, 1H, H-1'), 4.67 (*d*, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-5), 4.48 (*dd*, *J* = 8, 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.40 (*dd*, *J* = 6.3, 3.6 Hz, 1H, H-4), 1.54, 1.41 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 0.88 (*s*, 9H, *Me*₃CSi), -0.08, -0.36 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me*₂Si).

RMN ¹³C: δ 166.2, 165.9 (PhCO), 139.0, 130.4 (*Cq* aromático), 133.2, 133.0, 129.7, 129.6, 128.6, 128.5, 128.4 (CH-aromático), 101.4 (*Cq* acetónido), 77.6 (C-5), 74.1 (C-3), 70.8, 70.7 (C-2, C-4), 63.4 (C-1), 25.9 (*Me*₃CSi), 25.2, 24.2 (*Me* acetónido), 18.2 (*Me*₃CSi), -3.9, -4.7 (*Me*₂Si).

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-1,2-di-*O*-benzoil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-3,5-*O*-isopropiliden-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol, 5.18a



Una disolución de triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (10.5 g, 40 mmol) se disuelve, a temperatura ambiente y bajo Ar, en AcOH anhidro (22 mL) y CH₃CN seco (22 mL) y se dejó agitando durante 1h. Posteriormente se añadió a -30°C el aldol **5.15a** (2.57 g, 5 mmol) disuelto en CH₃CN (22mL). La mezcla de reacción se dejó agitando a -30°C durante 18h.

La reacción se detuvo añadiendo 11 mL de una disolución de tartrato sódico-potásico 1M y agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1h. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Tras filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía de columna con H-AcOEt (8:2, 7:3), obteniéndose el diol **5.18a** (2.09 g, 70%).

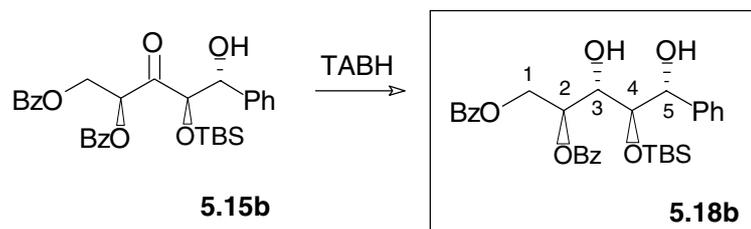
$$[\alpha]_D^{22} -28.4 \text{ (c = 3.2; CHCl}_3\text{)}.$$

IR (NaCl): 3750 (banda ancha), 3035, 2958, 2931, 1700, 1618, 1460, 1434, 1320, 1285, 1216, 1167, 1104, 1076, 1020, 717, 669 cm⁻¹.

RMN ¹H (200 MHz): δ 8.10-7.20 (*m*, 10H, aromático), 5.75 (*dt*, J = 12.1, 7.1, 5.5 Hz, 1H, H-2), 4.86 (*dd*, J = 12.9, 2.5, 1H, H-1), 4.76 (*dd*, J = 7.1, 2.5, 1H, H-1'), 4.25 (*dd*, J = 5.5, 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.94 (*dd*, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H, H-4), 3.52 (*ta*, J = 6.0 Hz, 1H, H-5), 1.90 (*m*, 1H, H-6), 0.91 (*d*, J = 4.8 Hz, 1H, H-7), 0.90 (*s*, 9H, Me₃CSi), 0.87 (*d*, J = 6.1 Hz, 1H, H-8), 0.15, 0.02 (2 x *s*, 2 x 3H, Me₂Si).

RMN ¹³C (50 MHz): δ 166.5, 166.4 (PhCO), 133.2, 133.0 (CH aromático), 130.4, 130.2 (*qC* aromático), 129.7, 129.6, 128.6, 128.5, 128.4 (CH aromático), 78.0 (C-5), 73.7 (C-3), 73.5 (C-2), 72.7 (C-4), 63.8 (C-1), 28.8 (C-6), 25.8 (Me₃CSi), 20.5 (C-7), 16.9 (C-8), 18.2 (Me₃CSi), -4.6, -5.6 (Me₂Si).

(2S,3S,4R,5R)-1,2-di-O-benzoil-4-O-(*t*-butildimetilsilil)-5-fenilpentano-1,2,4,5-tetraol, 5.18b



El procedimiento experimental es idéntico al expuesto en el apartado anterior. En este caso, partiendo del aldol **5.15b** (2.74 g, 5 mmol) se obtuvieron 2.36 g (73%) del diol **5.18b**.

$[\alpha]_D^{22}$ -18.7 ($c = 0.5$; CHCl_3).

IR (NaCl): 3735 (banda ancha), 3023, 2958, 2951, 1729, 1700, 1608, 1460, 1450, 1320, 1285, 1216, 1167, 1114, 1076, 1027, 843, 717, 669 cm^{-1} .

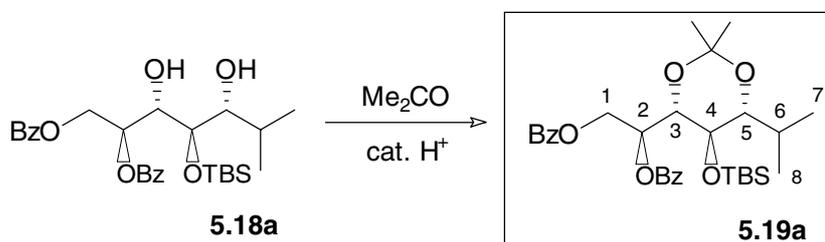
RMN ^1H (200 MHz): 8.15-7.20 (*m*, 15H, aromático), 5.84 (*dt*, $J = 12.9, 6.6, 2.5$ Hz, 1H, H-2), 4.86 (*dd*, $J = 12.1, 2.7$, 1H, H-1), 4.85 (*d*, $J = 8.0$, 1H, H-5), 4.75 (*dd*, $J = 12.4, 6.0$ Hz, 1H, H-1'), 4.27 (*dd*, $J = 6.6, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 4.04 (*dd*, $J = 7.8, 2.7$ Hz, 1H, H-4), 0.78 (*s*, 9H, Me_3CSi), -0.04, -0.43 (2 *x s*, 2 *x* 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C (50 MHz): 166.6, 165.8 (PhC=O), 141.5, 133.2, 133.0 (qC-aromático), 130.0, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.2, 126.2 (CH-aromático), 76.4 (C-5), 75.2 (C-4), 73.2 (C-3), 72.9 (C-2), 63.7 (C-1), 25.8 (Me_3CSi), 18.0 (Me_3CSi), -4.8, -5.5 (CH_3Si).

Acetalización de los compuestos 5.18a/5.18b

El procedimiento experimental es idéntico al descrito para la obtención del acetal **3.8**.

(2S,3S,4R,5R)-1,2-di-O-benzoil-4-O-(*t*-butildimetilsilil)-3,5-O-isopropiliden-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol, 5.19a



El diol **5.18a** (2.00 g, 3.9 mmol) se disolvió en en una mezcla de acetona seca (64 mL) y 2,2-dimetoxipropano (16 mL), añadiendo a continuación tamices moleculares de 3Å (2.4 g) y ácido canfosulfónico (24 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió con H-AcOEt (9:1, 8:2), obteniéndose 1.77 g del acetal **5.19a**

(85% de rendimiento).

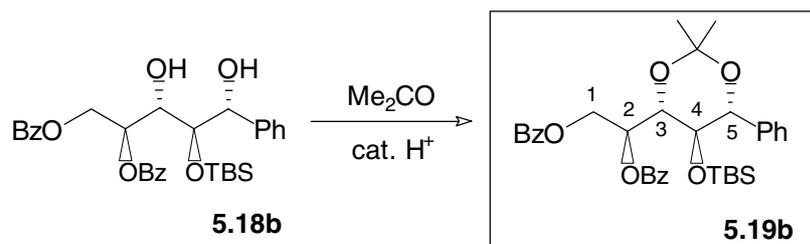
$[\alpha]_D^{22}$ -28.9 (c = 2.6; CHCl₃).

IR (NaCl): 3735 (banda ancha), 3089, 2958, 2945, 1708, 1598, 1460, 1439, 1327, 1265, 1213, 1160, 1104, 1076, 1027, 843, 717, 669 cm⁻¹.

RMN ¹H: δ 8.10 (m, 2H, aromáticos), 8.00 (m, 2H, aromáticos), 7.60-7.35 (m, 6H, aromáticos), 5.90 (td, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H, H-2), 4.70 (m, 2H, H-1, H-1'), 3.98 (dt, J = 7, 1.6 Hz, 1H, H-3), 3.46 (m, 2H, H-4, H-5), 2.03 (dq, J = 7, 7, 7 Hz, 1H, H-6), 1.42, 1.39 (2 x s, 2 x 3H, Me acetónido), 0.95 (d, J = 7 Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.93 (s, 9H, Me₃CSi), 0.86 (d, J = 7 Hz, 3H, H-8 o H-7), 0.21, 0.10 (2 x s, 2 x 3H, Me₂Si).

RMN ¹³C: δ 166.5, 165.8 (PhCO), 130.2 (Cq aromático), 133.0, 129.8, 129.7, 128.4, 128.3 (CH aromático), 98.3 (Cq acetónido), 78.0 (C-5), 76.1 (C-3), 71.1 (C-2), 65.4 (C-4), 63.3 (C-1), 29.2 (Me acetónido), 26.4 (C-6), 25.9 (Me₃CSi), 20.1 (C-7 o C-8), 19.1 (Me acetónido), 18.2 (Me₃CSi), 14.5 (C-8 o C-7), -3.8, -3.9 (Me₂Si).

(2S,3S,4R,5R)-1,2-Di-O-benzoil-4-O-(*t*-butildimetilsilil)-3,5-O-isopropiliden-5-fenilpentano-1,2,4,5-tetraol, 5.19b



En este caso, a partir del diol **5.18b** (2.0 g, 3.4 mmol) se obtuvieron 1.85 g del acetal **5.19b** (85%).

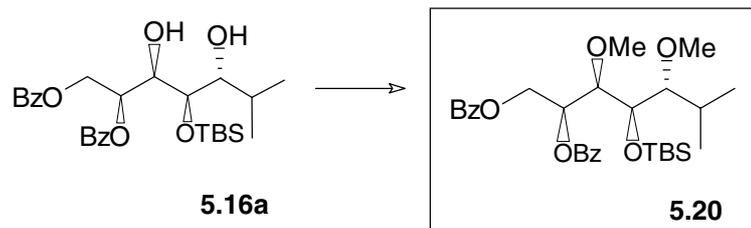
$[\alpha]_D^{22}$ -19.3 (c = 1.8; CHCl₃).

IR (NaCl): 3740 (banda ancha), 3063, 2958, 2949, 1700, 1628, 1467, 1450, 1315, 1224, 1216, 1137, 1111, 1084, 1027, 843, 717, 669 cm⁻¹.

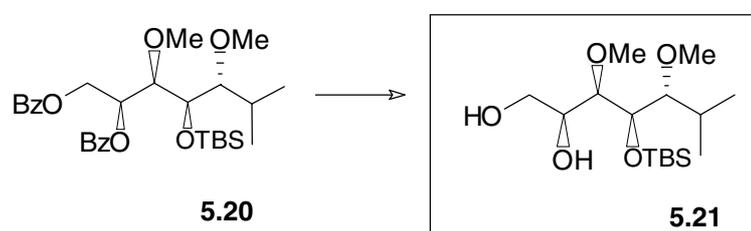
RMN ¹H: δ 8.10 (m, 2H, aromáticos), 8.00 (m, 2H, aromáticos), 7.60-7.35 (m, 6H, aromáticos), 5.96 (ddd, J = 6.5, 3.5, 1 Hz, 1H, H-2), 4.77 (m, 2H, H-1, H-1'), 4.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-5), 4.20 (dd, J = 9.5, 1 Hz, 1H, H-3), 3.62 (dd, J = 9.5, 8.8 Hz, 1H, H-4), 1.57, 1.52 (2 x s, 2 x 3H, Me acetónido), 0.83 (s, 9H, Me₃CSi), 0.00 (s, 6H, Me₂Si).

RMN ¹³C: δ 166.5, 165.8 (PhCO), 139.0 (Cq aromático), 133.1, 133.0, 130.1, 129.8, 129.7, 129.6, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4 (CH aromático), 99.3 (Cq acetónido), 78.3 (C-5), 76.5 (C-3), 70.7 (C-2), 69.7 (C-4), 63.1 (C-1), 29.4 (Me acetónido), 25.9 (Me₃CSi), 19.1 (Me acetónido), 17.9 (Me₃CSi), -4.3, -6.1 (Me₂Si).

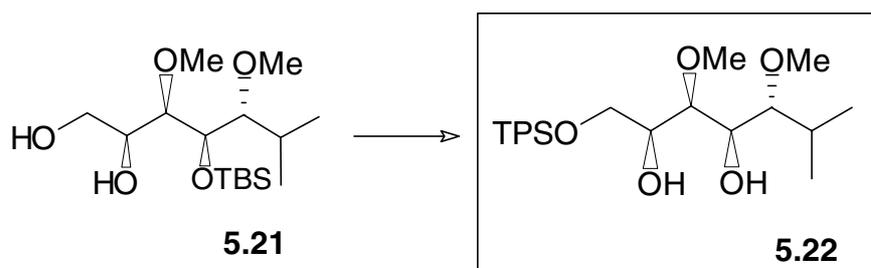
(2S,3R,4R,5R)-1,2-di-O-benzoil-4-O-(*t*-butildimetilsilil)-3,5-di-O-metil-6-metilheptano-

1,2,4,5-tetraol, 5.20

La síntesis de este compuesto es idéntica a la del compuesto **3.13**. En este caso, partiendo del compuesto **5.16a** (516 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **5.20** (446 mg), que se sometió directamente a la siguiente reacción.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-3,5-di-*O*-metil-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol, 5.21

La saponificación de **5.20** se llevó a cabo disolviendo el compuesto (440 mg, 0.8 mmol) en etanol (10 mL) y añadiendo, a temperatura ambiente, 1M KOH en etanol (10 mL). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se neutralizó con NH₄Cl, se filtró y se concentró. El producto crudo (242 mg) se sometió directamente a la siguiente reacción.

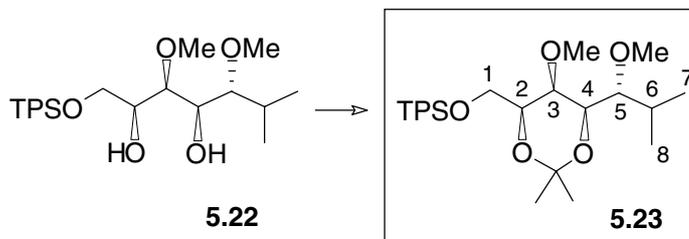
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-1-*O*-(*t*-butildifenilsilil)-3,5-*O*-dimetil-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol, 5.22

A una disolución del diol **5.21** (240 mg, 0.77 mmol) en THF (13 mL) se le añadió, a temperatura ambiente y bajo Ar, TBAF (300 mg, 0.9 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo añadiendo agua (0.1 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo resultante se sometió directamente a la siguiente reacción.

A una disolución del triol crudo (0.7 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió, bajo argon, imidazol (48 mg, 0.9 mmol) y TPSCI (2.0 mL, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se vertió sobre salmuera y se

extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió con H-AcOEt (9:1), obteniéndose 213 mg (91%) del diol **5.22**. Éste se sometió sin más a la reacción de acetalización.

(2S,3R,4R,5R)-1-O-(*t*-butildifenilsilil)-2,4-O-isopropiliden-3,5-di-O-metil-6-metilheptano-1,2,4,5-tetraol, 5.23



El diol **5.22** (2.00 g, 3.9 mmol) se disolvió en acetona seca (64 mL), 2,2-dimetoxipropano (16 mL) se le añadieron tamices moleculares de 3\AA (2.40 g) y ácido canfosulfónico (24 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió con H-AcOEt (9:1, 8:2), obteniéndose 1.77 g del acetal **5.23** (88%).

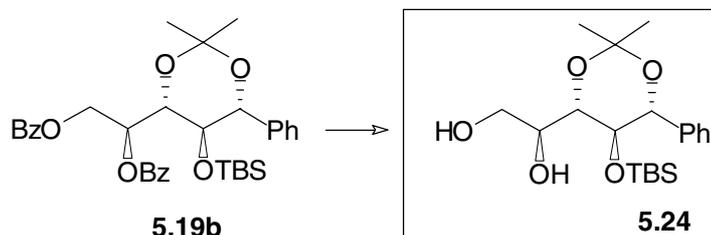
$$[\alpha]_D^{22} +10.5 \quad (c = 0.5; \text{CHCl}_3).$$

IR (NaCl): 3054, 1424, 1400, 1387, 1260, 1210, 1095, 756 cm^{-1} .

RMN ^1H : δ 7.70-7.60 (*m*, 4H, aromáticos), 7.40-7.30 (*m*, 6H, aromáticos), 3.92-3.82 (*m*, 2H, H-1, H-2), 3.68 (*dd*, $J = 8.5, 4$ Hz, 1H, H-1'), 3.64 (*dd*, $J = 9, 1.5$ Hz, 1H, H-4), 3.55, 3.50 (2 x *s*, 2 x 3H, *MeO*), 3.43 (*ta*, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-3), 3.36 (*dd*, $J = 9, 2$ Hz, 1H, H-5), 2.06 (*dqq*, $J = 2, 7, 7$ Hz, 1H, H-6), 1.31 (*s*, 6H, *Me* acetónido), 1.06 (*s*, 9H, Me_3CSi), 1.02 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-7 o H-8), 0.87 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H, H-8 o H-7).

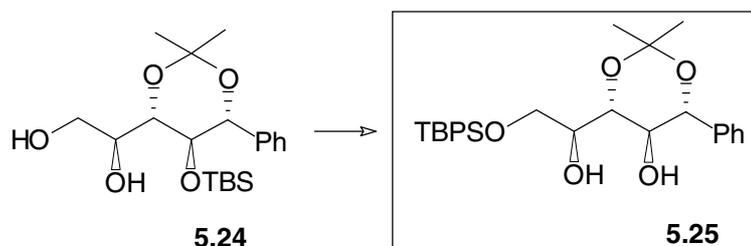
RMN ^{13}C : δ 133.4, 133.3 (*Cq* aromático), 135.6, 129.7, 127.7, 127.6 (*CH* aromático), 98.4 (*Cq* acetónido), 82.5 (C-5), 73.4 (C-2), 72.2 (C-4), 71.6 (C-3), 62.7 (C-1), 60.8, 60.0 (*MeO*), 29.4 (*Me* acetónido), 28.1 (C-6), 26.9 (Me_3CSi), 19.3 (C-7 o C-8), 19.2 (Me_3CSi), 18.7 (*Me* acetónido), 16.0 (C-8 o C-7).

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-3,5-*O*-isopropiliden-5-fenil-pentano-1,2,4,5-tetraol, 5.24



La saponificación de **5.19b** se llevó a cabo disolviendo el compuesto (440 mg, 0.8 mmol) en etanol (10 mL) y añadiendo, a temperatura ambiente, 1M KOH en etanol (10 mL). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se neutralizó con NH₄Cl, se filtró y se concentró. El producto crudo (242 mg) se sometió directamente a la siguiente reacción.

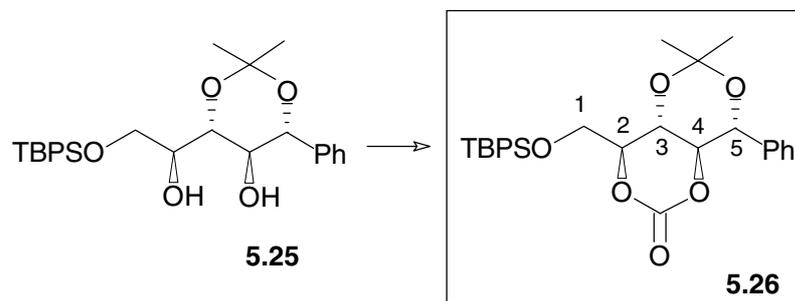
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-1-*O*-(*t*-butildifenilsilil)-3,5-*O*-isopropiliden-5-fenilpentano-1,2,4,5-tetraol, 5.25



A una disolución del diol **5.24** (240 mg, 0.77 mmol) en THF (13 mL) se le añadió, a temperatura ambiente y bajo Ar, TBAF (300 mg, 0.9 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo añadiendo agua (0.1 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo resultante se sometió directamente a la siguiente reacción.

A una disolución del triol crudo (220 mg, 0.7 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió, bajo argón, imidazol (48 mg, 0.9 mmol) y TPSCI (1 mL, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se vertió sobre salmuera y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatógrafió con H-AcOEt (9:1) obteniéndose 200 mg (51% global) del diol **5.25**. Éste se sometió directamente a la reacción de formación del carbonato cíclico.

(2S,3S,4R,5R)-1-O-(*t*-butildifenilsilil)-2,4-O-carbonil-5-fenil-3,5-O-isopropilidenpentano-1,2,4,5-tetraol, 5.26



El diol **5.25** (348 mg, 1 mmol) se disolvió en benceno (8 mL) y se trató con CDI (333 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Después de vertió sobre salmuera y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂CO₃. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía de columna con H-AcOEt (9:1), obteniéndose 352 mg (94%) del compuesto **5.26**.

$$[\alpha]_D^{22} +5.7 \text{ (c = 0.9; CHCl}_3\text{)}.$$

IR (NaCl): 3084, 3025, 1732, 1472, 1400, 1387, 1260, 1210, 1095, 838, 756 cm⁻¹.

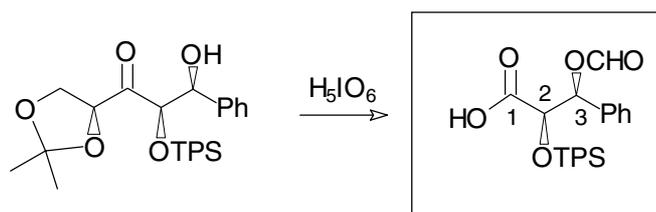
RMN ¹H: δ 7.70-7.60 (*m*, 4H, aromáticos), 7.50-7.30 (*m*, 11H, aromáticos), 4.89 (*d*, J = 9.5 Hz, 1H, H-5), 4.53 (*t*, J = 9.5 Hz, 1H, H-3), 4.36 (*dt*, J = 9.5, 2 Hz, 1H, H-2), 4.03 (*t*, J = 9.5 Hz, 1H, H-4), 3.92 (*dd*, J = 11.8, 2 Hz, 1H, H-1), 3.86 (*dd*, J = 11.8, 2 Hz, 1H, H-1'), 1.67, 1.55 (2 x *s*, 2 x 3H, *Me* acetónido), 1.07 (*s*, 9H, Me₃CSi).

RMN ¹³C: δ 147.8 (C=O), 136.3, 132.8, 132.2 (*Cq* aromático), 135.7, 135.5, 130.0, 129.9, 128.9, 128.6, 127.9, 127.8, 127.7, 127.1 (CH aromático), 101.2 (*Cq* acetónido), 82.2 (C-2), 75.4 (C-4), 73.2 (C-5), 62.9 (C-3), 61.1 (C-1), 29.1 (*Me* acetónido), 26.6 (Me₃CSi), 19.5 (CH₃-acetónido), 19.3 (Me₃CSi).

Método general para la ruptura oxidativa de aldoles con H_5IO_6

A una disolución del aldol (0.5 mmol) en AcOEt (5 mL) se le añadió, a temperatura ambiente, H_5IO_6 (3.4 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se filtró sobre celite y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se cromatografió con H-AcOEt (7:3, 1:1), obteniéndose el correspondiente 2-O-silil-3-O-formil-?,?-dihidroxiácido con un 59-70% de rendimiento.

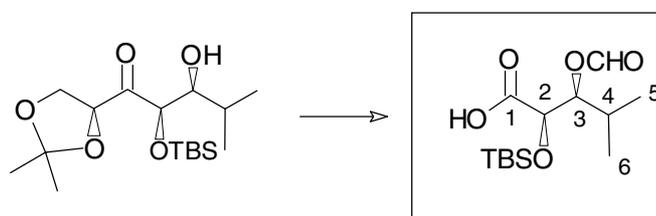
Ácido (2*R*,3*S*) 2-*O*-*t*-butildifenilsilil-3-*O*-formil-3-fenil-2,3-dihidroxi-propanoico



RMN 1H : δ 8.02 (s, 1H, HCOO), 7.60-7.30 (m, 15H, aromáticos), 6.13 (dd, $J = 5, 0.5$ Hz, 1H, H-3), 4.52 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-2), 1.04 (s, 9H, Me_3CSi).

RMN ^{13}C : δ 174.3 (C-1), 159.8 (HCOO), 132.3, 132.1 (qC-aromático), 136.0, 135.7, 129.9, 128.8, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.2 (CH aromático), 76.2 (C-3), 75.4 (C-2), 26.8 (Me_3CSi), 19.4 (Me_3CSi).

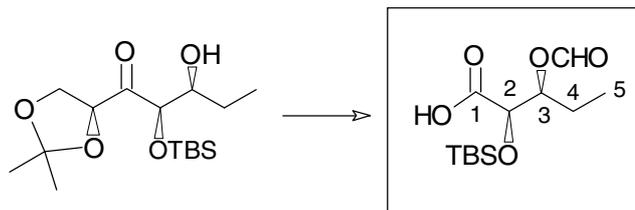
Ácido (2*R*,3*S*)-2-*O*-*t*-butildimetilsilil-3-*O*-formil-4-metil-2,3-dihidroxi-pentanoico



RMN 1H (200 MHz): 8.12 (s, 1H, HCOO), 5.00 (dd, $J = 7, 4.5$ Hz, 1H, H-3), 4.39 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-2), 2.00 (m, 1H, H-4), 0.97 (d, $J = 7$ Hz, H-5 o H-6), 0.92 (s, 9H, Me_3CSi), 0.91 (d, $J = 7$ Hz, H-6 o H-5), 0.11, 0.08 (2 x s, 2 x 3H, Me_2Si).

RMN ^{13}C (50 MHz): 175.6 (C-1), 161.0 (HCOO), 79.0 (C-3), 72.2 (C-2), 28.2 (C-4), 25.7 (Me_3CSi), 19.2 (C-5 o C-6), 18.2 (Me_3CSi), 17.9 (C-6 o C-5), -4.8, -5.4 (Me_2Si).

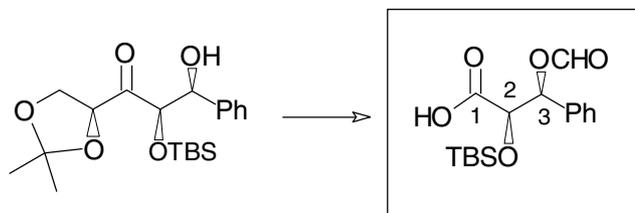
Ácido (2*R*,3*S*) 2-*O*-*t*-butildimetilsilil-3-*O*-formil-2,3-dihidroxipentanoico



RMN ¹H (200 MHz): 8.10 (*s*, 1H, HCOO), 5.14 (*m*, 1H, H-3), 4.32 (*d*, *J* = 4 Hz, 1H, H-2), 1.70 (*m*, 2H, H-4), 0.94 (*t*, *J* = 7 Hz, 3H, H-5), 0.91 (*s*, 9H, Me₃CSi), 0.12, 0.09 (2 x *s*, 2 x 3H, Me₂Si).

RMN ¹³C (50 MHz): 175.0 (C-1), 160.7 (HCOO), 75.9 (C-2), 72.6 (C-3), 25.7 (Me₃CSi), 23.1 (C-4), 9.9 (C-5), -4.9, -5.0 (Me₂Si).

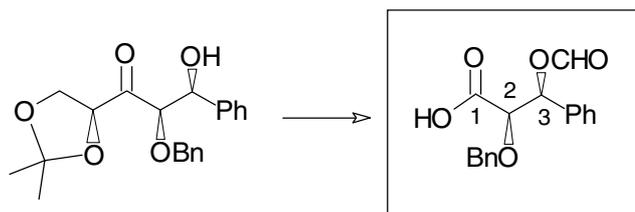
Ácido (2*R*,3*S*)-2-*O*-*t*-butildimetilsilil-3-*O*-formil-3-fenil-2,3-dihidroxi-propanoico



RMN ¹H (200 MHz): 8.15 (*s*, 1H, HCOO), 7.40-7.20 (*m*, 5H, aromáticos), 6.20 (*d*, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-3), 5.52 (*d*, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-2), 0.83 (*s*, 9H, Me₃CSi), -0.12, -0.23 (2 x *s*, 2 x 3H, Me₂Si).

RMN ¹³C (50 MHz): 174.5 (C-1), 159.7 (HCOO), 135.6 (*Cq* aromático), 128.4, 128.3, 127.9 (CH aromático), 76.1, 75.2 (C-2, C-3), 25.6 (Me₃CSi), 19.0 (Me₃CSi), -5.7, -5.8 (Me₂Si).

Ácido (2*R*,3*S*) 2-*O*-bencil-3-*O*-formil-3-fenil-2,3-dihidroxi-propanoico



RMN ¹H (200 MHz): 8.13 (*s*, 1H, HCOO), 7.50-7.20 (*m*, 10H, aromáticos), 6.27 (*d*, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-3), 4.62, 4.36 (sistema AB, *J* = 12 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.22 (*d*, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-2).

RMN ¹³C (50 MHz): 174.7 (C-1), 159.6 (HCOO), 139.6, 136.3 (*Cq* aromático), 128.9, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 127.2, 126.4 (CH aromático), 81.5 (C-2), 74.4 (C-3), 73.5 (OCH₂Ph).