



# **“Estereoselectividad en la epoxidación de olefinas electrón-deficientes con un estereocentro en gamma”**

Tesis Doctoral  
**Irakusne López Martín**  
Castellón 2009

Departamento de Química Inorgánica y Orgánica  
Área de Química Orgánica





El Dr. Florenci Vicent Gonzalez Adelantado, así como el Dr. Santiago Rodríguez Pastor, ambos doctores pertenecientes al departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universitat Jaume I de Castelló,

**CERTIFICAN:** Que la Tesis Doctoral “**Estereoselectividad en la epoxidación de olefinas electrón-deficientes con un estereocentro en gamma**”, ha sido desarrollada por **Irakusne López Martín**, bajo su dirección, en el Programa de doctorado Química Molecular y Materiales, coordinado por la Universitat Jaume I.

Y para que así conste y en cumplimiento de la legislación vigente, firman el presente certificado en Castellón, a 6 de Julio de 2009.

Fdo.: Florenci Vicent Gonzalez Adelantado

Fdo.: Santiago Rodríguez Pastor



## **Agradecimientos**

La presente tesis doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universitat Jaume I de Castellón, bajo la dirección de los doctores Florenci Vicent González Adelantado y Santiago Rodríguez Pastor, a quienes quiero expresar mi más sincero agradecimiento por la ayuda y confianza que he recibido en todo momento. Hago extensivo este agradecimiento a mis compañeros de laboratorio Javier Izquierdo, Antonio Latorre y Joan Agut por su bien entendido sentido del compañerismo y a los profesores Pedro M. E. Manzini y Maria Kneeteman. Sin olvidarme del resto de compañeros del departamento, por su solidaridad y momentos divertidos que hemos pasado juntos.

Por último, me gustaría expresar mi agradecimiento a la Consejería d'Educació, Cultura i Ciència de la Generalitat Valenciana (GV05/071), a la Fundació Bancaixa-UJI (P1 1A2005-14) y a la Fundació Dávalos-Fletcher por financiar este proyecto. También agradecer a los Serveis Centrals d'Instrumentació Científica de la Universitat Jaume I por su soporte técnico y especialmente al Prof. Jean Luc Decout por su acogida y ayuda durante mi estancia en Grenoble (Francia).



## ABREVIATURAS

**BINOL** = Binaftol

***t*-Butil** = *terc*-butilo

**Chx** = Ciclohexilo

**CMHP** = Hidroperóxido de Cumilo

**CSA** = Ácido canforsulfónico

**DBU** = 1,8-diazabicyclo-[5.4.0] -undec-7-eno

**(+)-DET** = (+)-dietiltartrato

**DIBAL-H** = Hidruro de *diisobutil*aluminio

**DIPEA** = *Diisopropil*etilamina

**D-M** = Dess-Martin

**DMAE** = N,N-dimetilaminoetanol

**DMAP** = 4-(dimetilamino)piridina

**DMF** = N,N-dimetilformamida

**DPPA** = Difenilfosforilazida

**dr** = Proporción de diastereoisómeros

**e.e.** = Exceso enantiomérico

**Et** = Etilo

**EWG** = Grupo electrón-atrayente

**HMPA** = Hexametilfosforotriamida

**Imid.** = Imidazol

**LDA** = *Diisopropil*amiduro de Litio

**LHMDS** = Bis(trimetilsilil)amiduro de Litio

**Me** = Metilo

***p*-MeOPh** = *Parametoxi*fenilo

**MOM** = Metoxietoximetil

**MsCl** = Cloruro de metilsulfonilo  
**m-CPBA** = Ácido metacloroperbenzóico  
**n-Butil** = Butilo  
**i-Pentil** = *Isopentilo*  
**Ph** = Fenilo  
**PhSH** = Tiofenol  
**PhSNa** = Tiofenolato de Sodio  
**PLA** = Poli-L-alanina  
**i-Propil** = *Isopropilo*  
**Py** = Piridina  
**T.A.** = Temperatura ambiente  
**TBAF** = Fluoruro de tetrabutilamonio  
**TBHP** = *terc*-butilhidroperóxido  
**TBPK** = *terc*-butilperóxido de Potásio  
**TBPLi** = *terc*-butilperóxido de Litio  
**TBSCl** = Cloruro *terc*-butildimetilsilano  
**TBSOTf** = Triflato de tri-*terc*-butilsililo  
**THF** = Tetrahidrofurano  
**TIPS** = *Triisopropilsililo*  
**T.m.** = Tamices moleculares  
**TMEDA** = Tretametiletilendiamina  
**TMSCl** = Cloruro de trimetilsilano  
**Tol.** = Tolueno  
**TPS** = *terc*-butildifenilsililo  
**Tr** = Trifenilmetilo (Tritilo)  
**p-TsOH** = Ácido *para*-toluensulfónico  
**12-cr-4** = Éter 12-corona-4

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Métodos de epoxidación asimétricos de olefinas electrón-deficientes	1
1.1.1. Sistemas de ligando quiral-peróxido	2
1.1.2. Oxidantes quirales	16
1.2. Derivaciones sintéticas de epoxiésteres, epoxiácidos y epoxicetonas	20
1.3. Inducción asimétrica 1,2 en adiciones michael y epoxidaciones sobre olefinas electrón-deficientes con un estereocentro en gamma	25
2. OBJETIVOS	39
3. PREPARACIÓN DE SUBSTRATOS	41
3.1. Síntesis de ( <i>E</i> )-4-oxo-2-butenato de etilo	42
3.2. Síntesis de ésteres $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados	46
3.3. Síntesis de ésteres $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados con sustitución en el doble enlace	47
3.4. Síntesis de ésteres $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados <i>O</i> -protegidos	48
4. EPOXIDACIONES	55
4.1. Epoxidación de enoatos con diferentes sustituyentes en la posición gamma	55
4.2. Epoxidación a diferentes temperaturas	58
4.3. Epoxidación empleando otros oxidantes	60
4.4. Epoxidaciones sobre enoatos protegidos	64

4.5.	Epoxidaciones sobre enoatos con substitución en el doble enlace	65
5.	RACIONALIZACIÓN DE LAS EPOXIDACIONES	69
5.1.	Experimento de reversibilidad	70
5.2.	Modelos cinéticos	73
6.	ASIGNACIONES ESTEREOQUÍMICAS DE LOS EPOXIÉSTERES	75
6.1.	Apertura de los epóxidos con tiofenol	75
6.2.	Experimentos NOE	82
7.	APLICACIONES SINTÉTICAS	93
7.1.	Síntesis de inhibidores	93
8.	NITROALQUENOS	97
8.1.	Preparación de 3-hidroxi-1-nitroalquenos	97
8.2.	Epoxidación de 3-hidroxi-1-nitroalqueno	101
8.3.	Asignaciones estereoquímicas de los nitroepóxidos	104
8.4.	Racionalización de las epoxidaciones	108
9.	CONCLUSIONES	111
10.	EXPERIMENTAL	119
11.	ESPECTROS SELECCIONADOS	185
11.1.	Espectros de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR	185
11.2.	NOE	239

# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

La epoxidación asimétrica es uno de los procesos asimétricos más importantes de transformación sintética de alquenos, ya que los epóxidos son “building blocks” muy interesantes que pueden ser intermedios potenciales y precursores para posteriores transformaciones químicas. Desde la publicación por Sharpless en 1980 de la epoxidación estequiométrica asimétrica de alcoholes alílicos,<sup>1</sup> han aparecido otras reacciones relacionadas con esta metodología.

### 1.1. Métodos de epoxidación asimétricos de olefinas electrón-deficientes

La epoxidación asimétrica de olefinas electrón-deficientes tales como compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados representa una de las manipulaciones de grupos funcionales con mayor interés en síntesis orgánica. Algunos productos naturales contienen funcionalidades de tipo  $\alpha,\beta$ -epoxicarbonílicas en sus estructuras<sup>2</sup> y por otra parte  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres, cetonas y amidas quirales son precursores versátiles para la síntesis de moléculas complejas.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.

<sup>2</sup> a) Encarnación, R. D.; Sandoval, E.; Malmstrom, J.; Christophersen, C. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 874. b) Ford, J.; Capon, R.; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1527. c) Veleiro, A. S.; Cirigliano, A. M.; Oberti, J.C.; Burton, G. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1010.

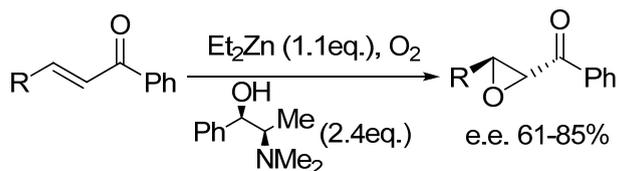
<sup>3</sup> Roberts, S.; Skidmore, J *Chem. Br.* **2000**, *36*, 31.

La mayoría de los métodos descritos en la literatura para la epoxidación asimétrica de olefinas electrón-deficientes se basan en el uso de un sistema de ligando quiral-peróxido o en el uso de un oxidante quiral.

### 1.1.1. Sistemas de ligando quiral-peróxido

Algunos de los métodos se basan en el uso de un ligando quiral coordinado al átomo metálico de un peróxido metálico o el uso de un catalizador de transferencia de fase quiral en un sistema bifásico.

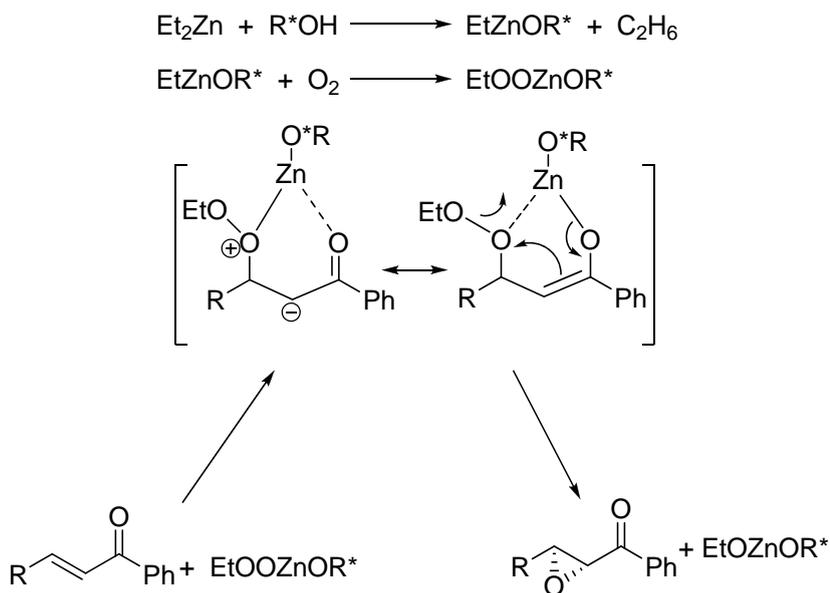
En este grupo se puede incluir el método de Enders y colaboradores que consiste en la epoxidación asimétrica de cetonas (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas para dar *trans*-epóxidos empleando dietilzinc y un alcohol quiral, en un atmósfera de oxígeno.<sup>4</sup> Las mejores enantioselectividades se consiguen empleando (1*R*, 2*R*)-*N*-metilpseudofedrina como ligando quiral:



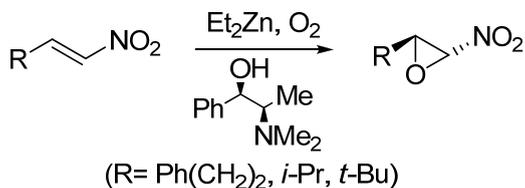
<sup>4</sup> a) Enders, D.; Zhu, J.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1725. b) Enders, D.; Zhu, J.; Kramps, L. *Liebigs Ann/Recueil* **1997**, 1101.

El mecanismo que explica esta reacción funciona probablemente mediante la formación inicial de un alcóxido de etil zinc entre el dietil zinc y el alcohol quiral con formación de etano, a continuación la inserción de oxígeno da lugar al peróxido de zinc.

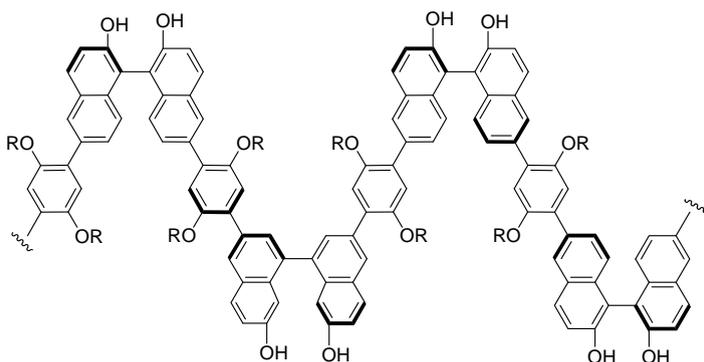
El peróxido de zinc es la especie que da lugar a la epoxidación mediante coordinación del zinc con el oxígeno carbonílico de la enona y ataque del peróxido a la posición beta de la enona. Esta reacción tipo Michael es el paso limitante del proceso. Finalmente la ciclación conduce al epóxido.



Este mismo sistema ha sido empleado por el mismo grupo también en la epoxidación de (*E*)-nitroalquenos:<sup>5</sup>



Posteriormente, Pu y colaboradores han publicado el uso de polímeros quirales como catalizadores asimétricos en la epoxidación de enonas. Los polímeros empleados son polibinaftilos modificados y la reacción se lleva a cabo empleando dietil zinc y oxígeno. El mecanismo de la reacción es muy similar al expuesto anteriormente en la epoxidación de Enders.<sup>6</sup>

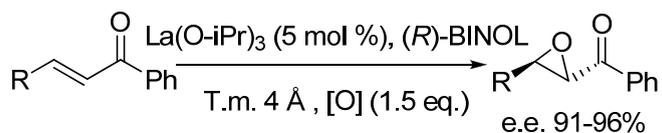


<sup>5</sup> Enders, D.; Kramps, L.; Zhu, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 3959.

<sup>6</sup> Yu, H.-B.; Zheng, X.-F.; Lin, Z.-M.; Hu, Q.-S.; Huang, W.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8149.

Shibasaki y colaboradores han desarrollado complejos formados por un lantánido, un metal alcalino y Binol ( $\text{LnM}_3(\text{BINOL})_3$ ) que catalizan una serie de reacciones de modo asimétrico.<sup>7</sup> El complejo  $\text{LaNa}_3[(R)\text{-BINOL}]_3$  cataliza la epoxidación de chalcona por *tert*-butil hidroperóxido (TBHP) generando la (2*S*,3*R*)-epoxichalcona con un 92% de rendimiento y un 83% de exceso enantiomérico.

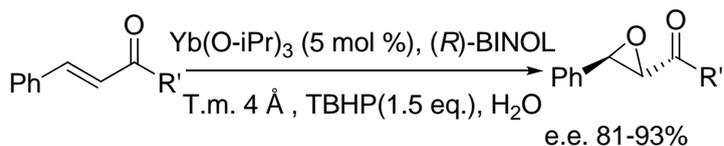
Desafortunadamente, este método de epoxidación no resultó ser general,<sup>8</sup> por lo que para epoxidar (*E*)-enonas hay que emplear cumil hidroperóxido (CMHP),  $\text{La}(\text{O}i\text{-Pr})_3$  y (*R*)-BINOL o 3-hidroximetil-BINOL en presencia de tamices moleculares (por ejemplo la chalcona es epoxidada con un 93% de rendimiento y un 83% de exceso enantiomérico). El lantánido óptimo depende de la naturaleza de la enona: las aril cetonas son epoxidadas mejor empleando  $\text{La}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ :



<sup>7</sup> Shibasaki, M. ; Sasai, H. ; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 1236.

<sup>8</sup> Bougauchi, M. ; Watanabe, S. ; Arai, T. ; Sasai, H. ; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329.

Sin embargo, las alquil cetonas resultan epoxidadas con mejor rendimiento al emplear  $\text{Yb}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ :



Las condiciones óptimas para realizar esta reacción son empleando agua como disolvente y sorprendentemente siendo necesario añadir tamices moleculares.<sup>9</sup>

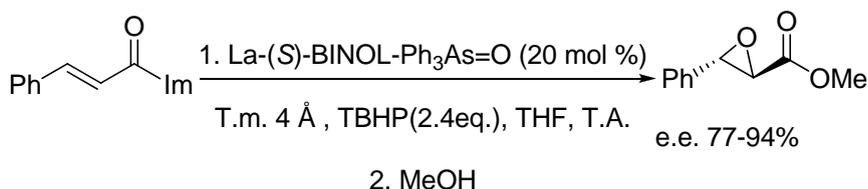
El uso de óxido de trifenilfosfina (15 mol%) como aditivo a las condiciones de Shibasaki que se acaban de indicar supone un aumento del exceso enantiomérico en la epoxidación de aril y alquil cetonas.<sup>10</sup>

La epoxidación de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados empleando las condiciones catalíticas anteriores funcionaban con un alto exceso enantiomérico pero con un bajo rendimiento químico (por ejemplo sobre el (*E*)-cinamato da un 90% exceso enantiomérico pero sólo un 5% de rendimiento).

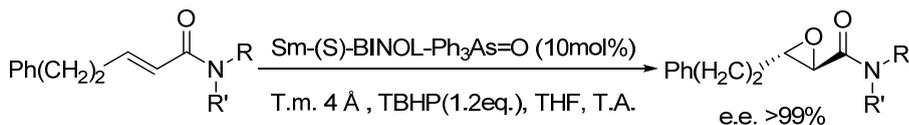
<sup>9</sup> Watanabe, S. ; Kobayashi, T.; Arai, T. ; Sasai, H. ; Bougauchi, M. ; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7353.

<sup>10</sup> Daikai, K. ; Kamaura, M. ; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7321.

La reactividad del sustrato aumentó cuando en lugar de emplear ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, se emplearon sus derivados de imidazólido.<sup>11</sup> El tratamiento posterior con metanol permite obtener epoxiésteres metílicos:



Estas condiciones catalíticas han sido empleadas también con éxito para la epoxidación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. En este caso empleando un complejo de samario como metal:<sup>12</sup>



<sup>11</sup> Nemoto, T. ; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9474.

<sup>12</sup> Nemoto, T. ; Kakei, H. ; Gnanadesikan, V. ; Shin-Ya, T. ; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544.

Empleando este sistema catalítico una serie de amidas  $\beta$ -alquil sustituidas han sido epoxidadas con un rendimiento y exceso enantiomérico excelentes.  $\beta$ -aril-sustituidas se pueden epoxidar, aunque en este caso es necesario activar los tamices moleculares para mejorar la baja reactividad lo que supone una ligera disminución en la enantioselectividad.

Qian y de Vries han estudiado también la epoxidación enantioselectiva de aril enonas empleando los complejos  $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ –(*S*)-6,6'-dibromo-BINOL y  $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ –(*S*)-6,6'-diphenyl-BINOL como catalizadores.<sup>13</sup>

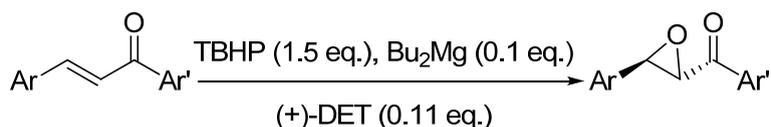
Jackson y colaboradores han estudiado la epoxidación de enonas empleando peróxidos metálicos en presencia de tartrato:<sup>14</sup> la adición de *terc*-butil peróxido de litio a la chalcona en presencia de una cantidad estequiométrica de (+)-DET en tolueno da lugar al (2*R*,3*S*)-epóxido con un rendimiento entre 71-75% y un exceso enantiomérico del 62%.

---

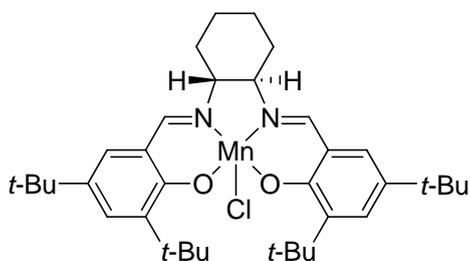
<sup>13</sup> Chen .R.; Qian. C.; de Vries, J.G.. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9837.

<sup>14</sup> Elston, C.L.; Jackson, R.F.W.; MacDonald, S.J.F.; Murray, P.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 410.

El uso de dibutilmagnesio en lugar de *n*-butil litio permite convertir el sistema de epoxidación en un modo catalítico:



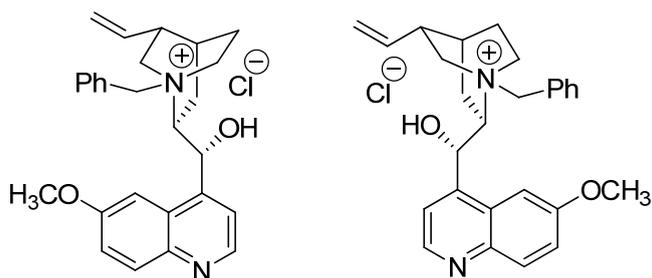
Los complejos de manganeso (complejos Salen) han sido estudiados como catalizadores en reacciones de epoxidación siendo lo suficientemente reactivos para hacerlo sobre olefinas electrón-deficientes. Jacobsen y colaboradores han desarrollado sales nuevas con simetría  $C_2$ :<sup>15</sup>



<sup>15</sup> a) Jacobsen, E. N.; Zhang, W. ; Muci, A.R.; Ecker, J.R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063. b) Deng, L.; Jacobsen, E.N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4320. c) Jacobsen, E.N.; Deng, L.; Furukawa, Y.; Martínez, L.E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4323.



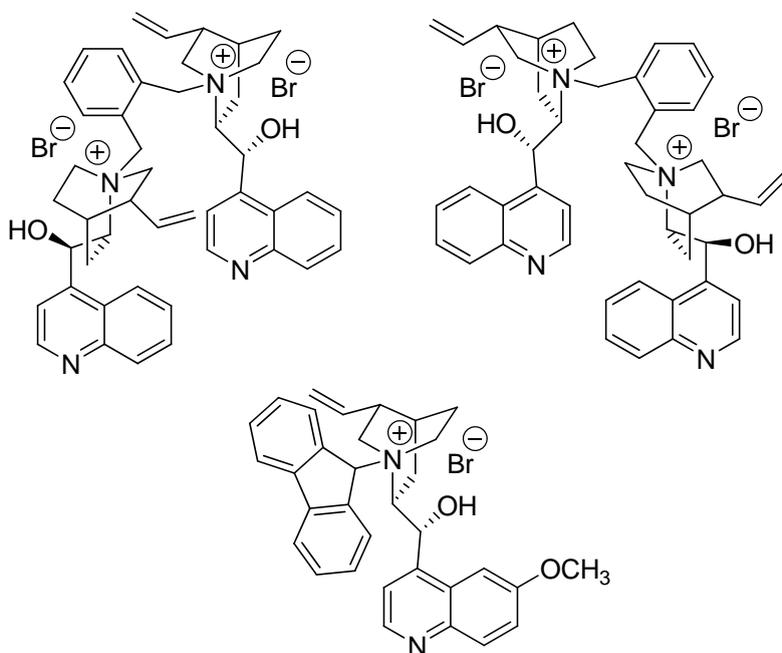
Las sales quirales empleadas para estas reacciones son derivados de quinina y quinidina. Las primeras sales se obtuvieron por N-bencilación de alcaloides de cinchona:<sup>16</sup>



Estos catalizadores demostraron ser capaces de inducir asimetría en la epoxidación de enonas empleando  $\text{H}_2\text{O}_2$  aq., *tert*-butil hidroperóxido o hipoclorito sódico como oxidante; los excesos enantioméricos fueron del orden de 0-54%.

Otros catalizadores de transferencia de fase se obtuvieron por modificación de los alcaloides con  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*o*-xileno dando lugar a compuestos  $C_2$ -simétricos y también por reacción con bromuro de N-(9-fluorenil)quininio:

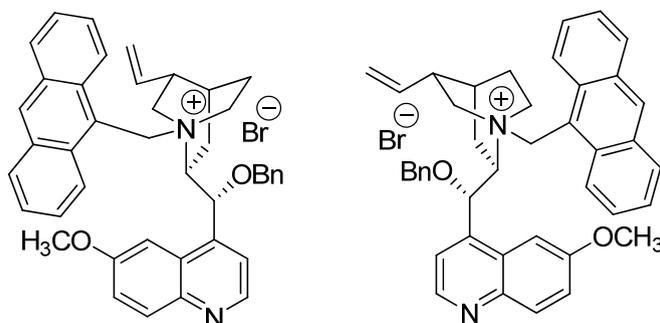
<sup>16</sup> a) Helder, R.; Hummelen, J.C.; Laane, R.W.P.M.; Wiering, J.S.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1831. b) Wynberg, H.; Greijdanus, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 427. c) Hummelen, J.C.; Wynberg, H.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1089 d) Wynberg, H.; Marsman, B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 158. e) Puim, H.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2498.



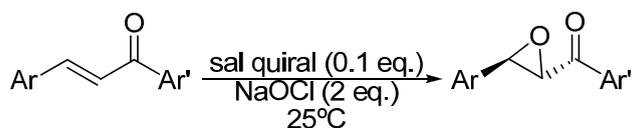
Estas sales modificadas catalizan la epoxidación de ciclohexenona con exceso enantiomérico de hasta el 63%.<sup>17</sup>

Una nueva generación de alcaloides derivados de alcaloides de *Cinchona* inspirados en los previamente citados se obtuvieron por N-alquilación con el grupo 9-antracencilmetil y un grupo bencilo sobre el alcohol secundario:

<sup>17</sup> a) Baba, N.; Kawaguchi, M. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 3113. b) Baba, N.; Oda, J.; Kawahara, S.; Hamada, M. *Bull. Inst. Chem. Res.*, Kyoto Univ. **1989**, *67*, 121.



Lygo y colaboradores han llevado a cabo la epoxidación de chalconas empleando estas sales en presencia de clorito sódico como oxidante con elevada enantioselectividad:<sup>18</sup>



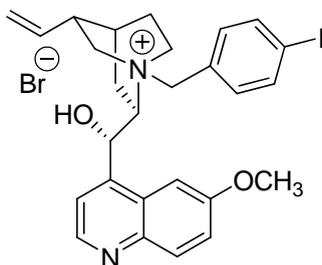
Cuando se emplea hipoclorito potásico en lugar de sodio y la reacción se lleva a cabo a  $-40^{\circ}\text{C}$ , hay un aumento en la enantioselectividad con exceso enantioméricos del orden de 90-99%.<sup>19</sup>

Arai y colaboradores ha obtenido otras sales derivadas de cinchonina que difieren en las anteriores en el sustituyente aromático unido al nitrógeno.<sup>20</sup>

<sup>18</sup> a) Lygo, B.; Wainwright, P.G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1599; b) Lygo, B.; Wainwright, P.G. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6289.

<sup>19</sup> Corey, E.J.; Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* **1999**, 1, 128

<sup>20</sup> Arai, S.; Tsuge, H.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7563.



Esta sal cataliza la epoxidación asimétrica de derivados de chalcona con peróxido de hidrógeno como oxidante en presencia de hidróxido de litio con alta estereoselectividad aunque los epóxidos obtenidos muestran estereoquímica opuesta a los obtenidos con los catalizadores de Lygo. La enantioselectividad es menor para cetonas alquil-sustituídas. Estos autores también llevaron a cabo la epoxidación de naftoquinonas y enonas acíclicas empleando derivados de cinchonina y quinidina como sales de amonio cuaternarias.<sup>21</sup>

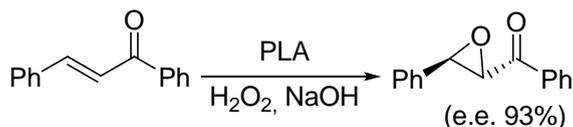
Juliá y colaboradores publicaron la epoxidación de chalcona con análogos simples de poliaminoácidos<sup>22</sup> como catalizadores en un medio trifásico consistente en una solución acuosa de hidróxido sódico y peróxido de hidrógeno, una solución de la enona en un disolvente orgánico y el poliaminoácido insoluble, el cual se puede

<sup>21</sup> a) Arai, S.; Miura, m.; Shioiri, T. *Synlett*. **1998**, 1201. b) Arai, S.; Tsuge, H.; Oku, M.; Miura, M.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2000**, 58, 1623.

<sup>22</sup> a) Juliá, S.; Masana, J.; Vega, J.C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 929. b) Juliá, S.; Guixer, J.; Masana, J.; Roca, J.; Colonna, S.; Annuziata, R.; Molinari, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 1317. c) Juliá, S.; Masana, J.; Roca, J.; Colonna, S.; Annuziata, R.; Molinari, H. *Anal. Quím.* **1983**, 79, 102. d) Colona, S.; Molinari, H.; Banfi, S.; Juliá, S.; Masana, J.; Alvarez, A. *Tetrahedron* **1983**, 39, 1635. e) Banfi, S.; Colonna, S.; Molinari, H.; Juliá, S.; Guixer, J. *Tetrahedron* **1984**, 40, 5207.

separar fácilmente de los productos de reacción, después lavarlo y reutilizarlo. Las limitaciones de esta metodología son el prolongado tiempo de reacción necesario para que la reacción se complete (al menos 24 horas) y la segunda es que enonas enolizables no son buenos sustratos en estas condiciones trifásicas.

Los poliaminoácidos empleados fueron poli-L-alanina y poli-L-leucina.<sup>23</sup> Por ejemplo empleando poli-L-alanina (PLA) la propia chalcona se epoxida con una alta enantioselectividad y elevado rendimiento:



Las limitaciones de esta metodología han sido resueltas por Roberts y colaboradores quienes han desarrollado un nuevo procedimiento bifásico empleando un complejo de urea-peróxido de hidrógeno, DBU como base y poli-L-Leucina como catalizador en un disolvente orgánico.<sup>24</sup>

<sup>23</sup> a) Lasterra-Sánchez, M. E.; Felfer, U.; Mayon, P.; Roberts, S. M.; Thornton, S. R.; Todd, C.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 343. b) Flisak, J.R.; Gombatz, K.J.; Holmes, M.M.; Jarmas, A.A.; Lantos, I.; Mendelson, W.L.; Novack, V.J.; Remich, J.J.; Snyder, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6247. c) Lasterra-Sánchez, M.E.; Roberts, S.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 1467. d) Kroutil, W.; Mayon, P.; Lasterra-Sánchez, M.E.; Madrell, S.J.; Roberts, S.M.; Thornton, S.R.; Todd, C.J.; Tüter, M. *Chem. Commun.* **1996**, 845. e) Falck, J.R.; Bhatt, R.K.; Reddy, K.M.; Ye, J.H. *Synlett* **1997**, 481.

<sup>24</sup> a) Adger, B.M.; Barkley, J.V.; Bergeron, S.; Cappi, M.W.; Flowerdew, B.E.; Jackson, M.P.; McCague, R.; Nugent, T.C.; Roberts, S.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 3501. b) Bentley, P.A.; Bergeron, S.; Cappi, M.W.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M.B.; Nugent, T.C.; Pulido, R.; Roberts, S.M. *Chem. Commun.* **1997**, 739.

Estas condiciones reducen los tiempos de reacción para la chalcona por debajo de 30 minutos y las cetonas enolizables se pueden epoxidar fácilmente. Existe otro procedimiento que emplea percarbonato sódico como base y oxidante.<sup>25</sup>

### 1.1.2. Oxidantes quirales

Estos métodos se basan en el uso de un oxidante quiral siendo éste un oxirano derivado de un azúcar o un hidropéroxido quiral.

La primera epoxidación asimétrica empleando dioxiranos quirales se debe a Curci y colaboradores<sup>26</sup> que emplearon el dioxirano resultante entre las cetonas quirales (+)-isopinocampona y (*S*)-3-fenilbutan-2-ona con el monoperóxosulfato potásico, sin embargo, no se trataba de la epoxidación de olefinas deficientes en electrones y los excesos enantioméricos resultaron ser muy modestos.

Posteriormente en 1997 Shi y colaboradores publicaron el uso de nuevos dioxiranos quirales en reacciones de epoxidación con una elevada enantioselectividad.<sup>27</sup> Los sustratos son todo tipo de olefinas incluyendo olefinas electrón-deficientes.

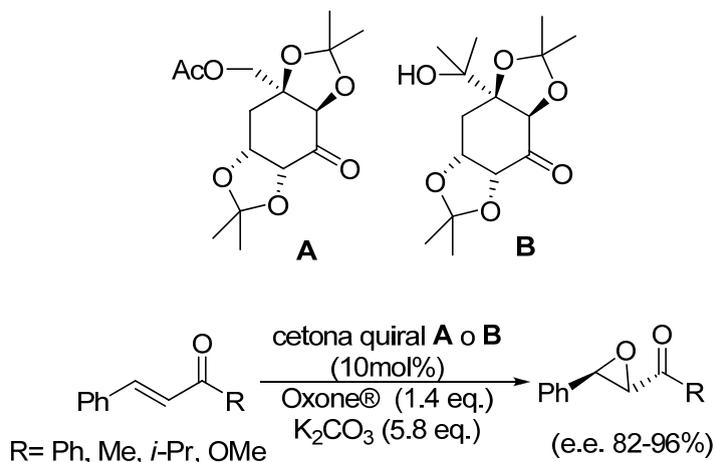
---

<sup>25</sup> Allen, J. V.; Drauz, K. H.; Flood, R. W.; Roberts, S.M.; Skidmore, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5417.

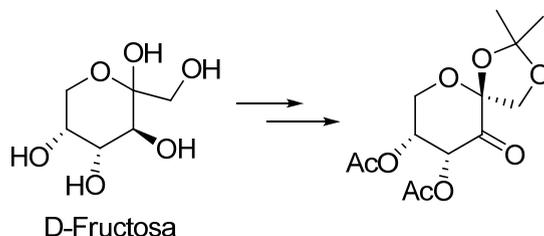
<sup>26</sup> Curci R. ; Fiorentino, M.; Serio, M.R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 155.

<sup>27</sup> a) Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8622. b) Wang, Z.-X.; Miller, S.M.; Anderson, O.P.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6443.

Por ejemplo los dioxiranos quirales derivados de las cetonas quirales **A** y **B** preparadas a partir del ácido (-)-quínico por tratamiento con Oxone® llevan a cabo la epoxidación de chalconas y de cinamatos con elevada enantioselectividad:

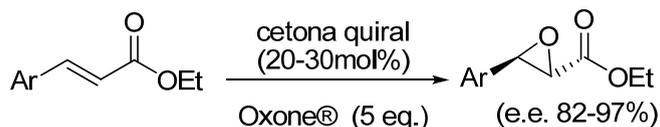


Un dioxirano quiral derivado de la cetona que se muestra a continuación preparada a partir de fructosa ha sido empleado también en la epoxidación de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados:<sup>28</sup>

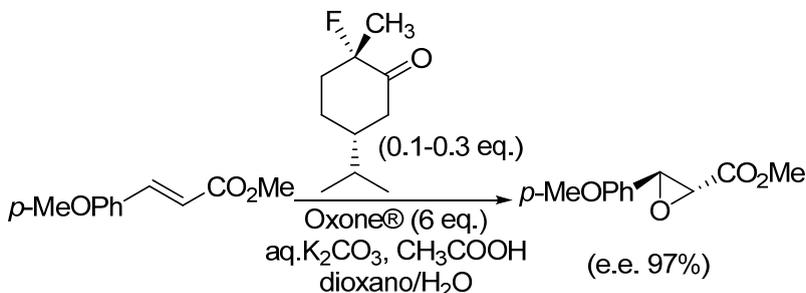


<sup>28</sup> Wu, X.-Y.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792.

Esta cetona lleva a cabo la epoxidación de cinamatos de un modo altamente asimétrico empleando Oxone® como oxidante:



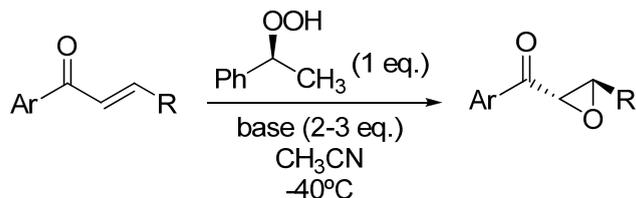
Solladié-Cavallo y colaboradores han llevado a cabo la epoxidación de *p*-metoxicinamatos empleando dioxiranos quirales derivados de ciclohexanonas halogenadas trisubstituidas como oxidantes quirales:<sup>29</sup>



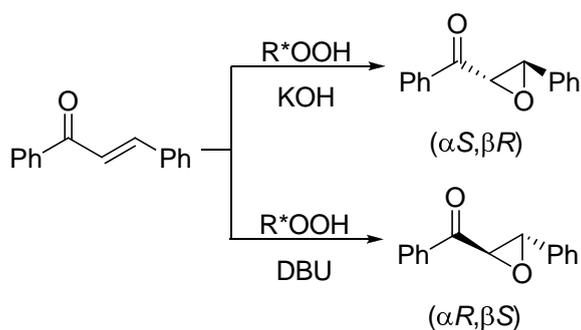
Adam y colaboradores han realizado la epoxidación enantioselectiva de aril-enonas a través de una reacción asimétrica de Weitz-Sheffer empleando *S*-(-)-(1-fenil)etil hidroperóxido y una base:<sup>30</sup>

<sup>29</sup> Solladié-Cavallo, A.; Bouérat, L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3531.

<sup>30</sup> Adam, W.; Rao, P.B.; Degen, H.-G.; Saa-Möller, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5654.

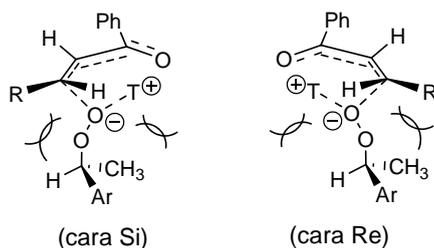


Curiosamente se observan sentidos opuestos de enantioselectividad con el mismo hidropéroxido ópticamente activo y la misma enona proquiral pero con bases diferentes:



Se ha propuesto un efecto plantilla para explicar este resultado:<sup>31</sup> cuando se emplea KOH como base, el enantiómero ( $\alpha S, \beta R$ ) se forma debido a la menor repulsión estérica severa entre el  $\beta$ -sustituyente de la enona y el sustituyente en el estereocentro del anión peróxido durante el ataque a la cara *Si*. En la epoxidación mediada por la DBU, la competición entre las interacciones estéricas del hidropéroxido ópticamente activo con el  $\beta$ -sustituyente de la enona y la DBU protonada favorecen el ataque por la cara *Re*:

<sup>31</sup> Adam, W.; Rao, P.B.; Degen, H.-G.; Saha-Möller, C.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 630.



Esta metodología ha sido aplicada también en la epoxidación de isoflavonas mediada por derivados de cinchonina y cinchonidina como catalizadores de transferencia de fase quirales.<sup>32</sup>

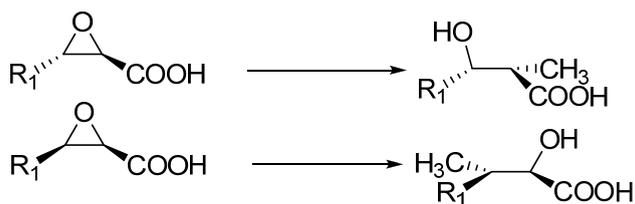
## 1.2. Derivaciones sintéticas de epoxiésteres, epoxiácidos y epoxicetonas

Los epoxiésteres, epoxiácidos y epoxicetonas son funciones versátiles en síntesis orgánica porque se pueden convertir en compuestos de interés sintético a través de la apertura del anillo oxiránico.

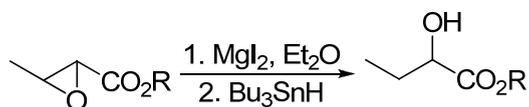
Los 2,3-epoxiácidos reaccionan regioselectivamente con organocupratos para generar  $\beta$ -hidroxiácidos.<sup>33</sup> Los epoxiácidos *trans* dan lugar al regioisómero resultante del ataque a la posición 2 preferentemente al reaccionar con  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  mientras que los *cis* muestran tendencia a ser abiertos en la posición 3:

<sup>32</sup> Adam, W.; Rao, P. B.; Degen, H. G.; Levai, A.; Patonai, T.; Saha-Möller, C.R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 259.

<sup>33</sup> Chong, J. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4683.



Los  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres se pueden abrir para generar  $\alpha$ -hidroxi ésteres con una alta regioselectividad mediante una secuencia de dos etapas.<sup>34</sup>



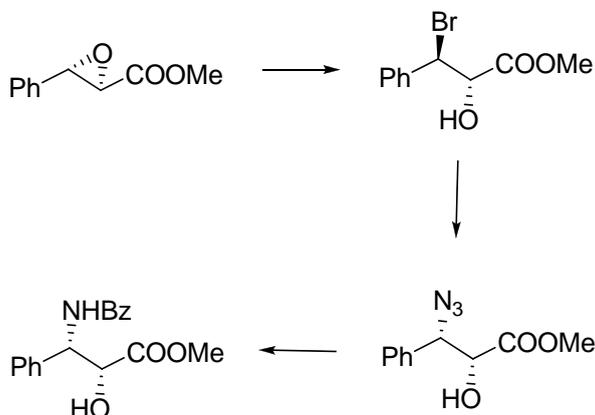
La combinación de ácido hidrazoico y aminas da lugar a la apertura regioselectiva de *trans*-2,3-epoxiésteres en la posición 2.<sup>35</sup> Esta transformación es interesante puesto que la reducción del grupo azida generaría  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi ésteres.



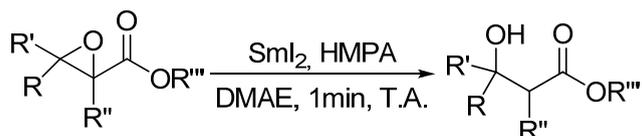
<sup>34</sup> Otsubo, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4435.

<sup>35</sup> Saito, S.; Takahashi, N.; Ishikawa, T.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 667.

Por otra parte, los  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres se pueden abrir regioselectivamente con bromuro de magnesio para dar lugar a la bromhidrina de una forma regioselectiva.<sup>36</sup> Esta transformación se ha empleado para la obtención de un  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxi éster que es un fragmento del taxol mediante desplazamiento del bromo por ión azida y posterior reducción-protección a la amina protegida:



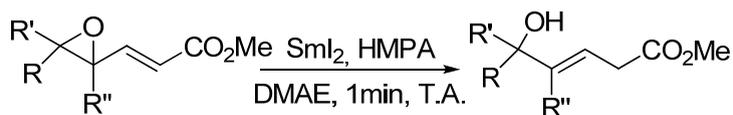
También hay descritas aperturas reductivas de epoxiésteres. Cuando los  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres son tratados con yoduro de samario en presencia de hexametilfosforamida y N,N-dimetilaminoetanol, tiene lugar una apertura regioselectiva del anillo oxiránico dando lugar al  $\beta$ -hidroxi éster como isómero mayoritario:<sup>37</sup>



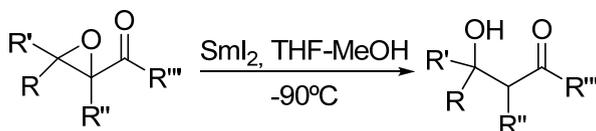
<sup>36</sup> Righi, G.; Rumboldt, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3557.

<sup>37</sup> Otsubo, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4435.

Por otra parte la misma reacción sobre ésteres  $\gamma,\delta$ -epoxi- $\alpha,\beta$ -insaturados da lugar a la apertura regioselectiva del epóxido generando ésteres  $\delta$ -hydroxy- $\beta,\gamma$ -insaturados como producto principal.<sup>36</sup>



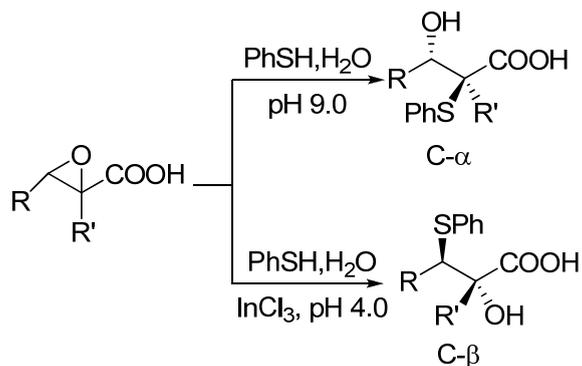
G. A. Molander<sup>38</sup> publicó el uso de yoduro de samario en la apertura de epoxicetonas a baja temperatura, el único producto que se obtuvo fue la correspondiente  $\beta$ -hidroxi cetona lo que representa una ruta para la síntesis de aldoles quirales no racémicos.



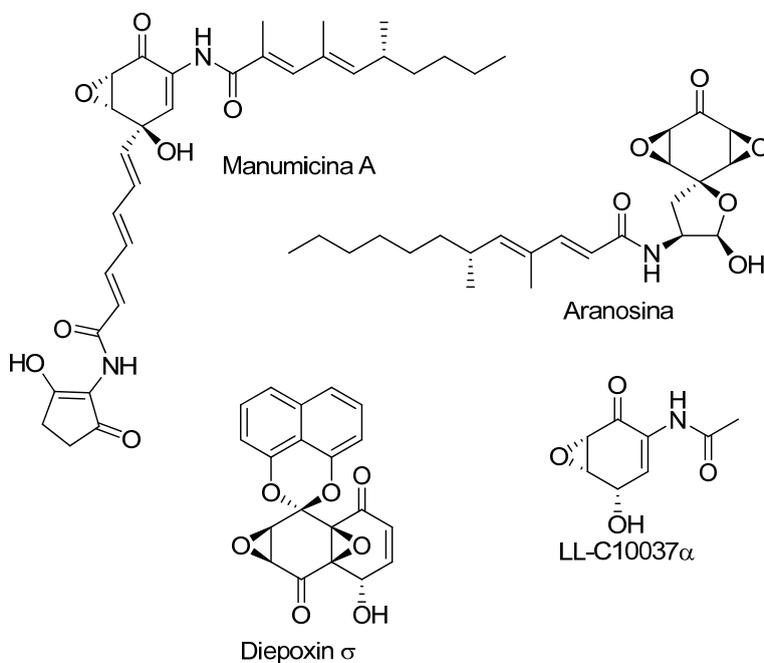
La apertura de  $\alpha,\beta$ -epoxiácidos usando tioles como nucleófilos y  $\text{InCl}_3$  como catalizador en medio acuoso a pH 4.0 da lugar al ataque en la posición  $\beta$  mientras que a pH 9.0 sin catalizador tiene lugar el ataque en la posición  $\alpha$ .<sup>39</sup>

<sup>38</sup> Molander, G.A.; Hahn, G. J. *Org. Chem.* **1986**, *51*, 2596.

<sup>39</sup> Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Tortoioli, S.; Vaccaro, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4411.

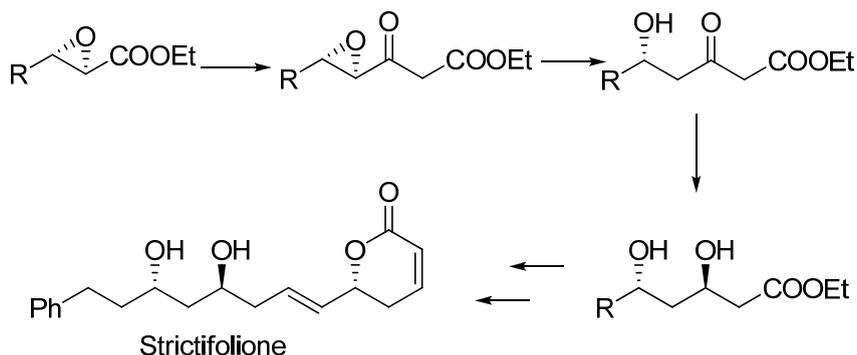


Existen productos naturales que poseen una función de epoxicetona como los antibióticos manumicina A, la aranosina, la diepoxina  $\sigma$  o el LL-C10037 $\alpha$ :<sup>40</sup>



<sup>40</sup> Wipf, P.; Jeger, P.; Kim, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 351.

Otro ejemplo en la utilización de epoxiésteres en síntesis orgánica es el llevado a cabo por el grupo de Shibasaki<sup>41</sup> en la síntesis del producto natural Strictifolione :



### 1.3. Inducción asimétrica 1,2 en adiciones Michael y epoxidaciones sobre olefinas electrón-deficientes

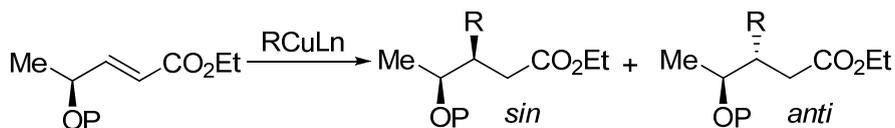
La epoxidación nucleófila sobre olefinas electrón-deficientes con un estereocentro en la posición gamma está íntimamente relacionada con las adiciones conjugadas a este tipo de compuestos.

Una reacción muy estudiada ha sido la adición de organocupratos a compuestos carbonílicos  $\gamma$ -alcoxi- $\alpha,\beta$ -insaturados tanto desde el punto de vista teórico<sup>42</sup> como experimental.<sup>43</sup>

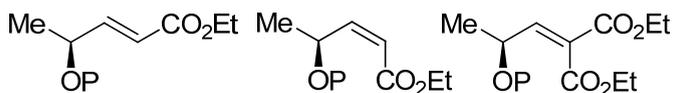
<sup>41</sup> Tosaki, S.; Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 495.

<sup>42</sup> Dorigo, A. E.; Morokuma, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6524.

<sup>43</sup> Yamamoto, Y.; Chounan, Y.; Nishii, S.; Ibuka, T.; Kitahara, H. *Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7652.

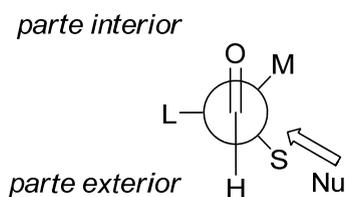


Y. Yamamoto llevó a cabo un estudio exhaustivo de esta reacción en el que observó que la diastereoselectividad de la reacción depende de la naturaleza del compuesto organometálico de cobre empleado así como del tipo de sustrato. Si se trata de un éster insaturado con geometría *trans* y se emplea un cuprato de vinilo o de alquilo entonces el diastereoisómero mayoritario es el *anti*, mientras que si el reactivo organometálico empleado es de tipo metalilo entonces el mayoritario es el *sin*. Si el sustrato es un enoato *cis* y el cuprato es de vinilo entonces se obtiene principalmente el isómero *anti* aunque si es de tipo alquilo o metalilo entonces da el *sin*. Finalmente cuando se trata de un diéster se obtiene el isómero *sin* en todos los casos.

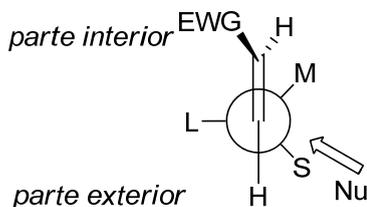


Substrato	Reactivo		
	(vinil)-CuLn	(alquil)-CuLn	(metalil)-CuLn
<i>trans</i>	<i>anti</i>	<i>anti</i>	<i>sin</i>
<i>cis</i>	<i>anti/sin</i>	<i>sin</i>	<i>sin</i>
<b>diéster</b>	<i>sin</i>	<i>sin</i>	<i>sin</i>

Las diastereoselectividades observadas en las adiciones sobre aceptores Michael quirales se explican a través del modelo de Felkin-Anh “modificado”. Este modelo está basado en el modelo de Felkin-Anh aceptado para explicar la inducción asimétrica 1,2 sobre aldehídos  $\alpha$ -quirales. El modelo de Felkin-Anh establece que el conformero reactivo será aquel que coloca el sustituyente L (estéricamente voluminoso) en posición *anti* respecto al ataque del nucleófilo, el sustituyente M (de tamaño medio) en la parte cercana al oxígeno carbonílico interior y S (el más pequeño) en la parte exterior (alejada del oxígeno carbonílico). La posición *anti* de L estabiliza el orbital molecular lleno del enlace  $\sigma$  carbono-nucleófilo que va a formarse con el orbital molecular vacío  $\sigma^*$  del enlace C-L (modelo de Anh-Eisenstein):



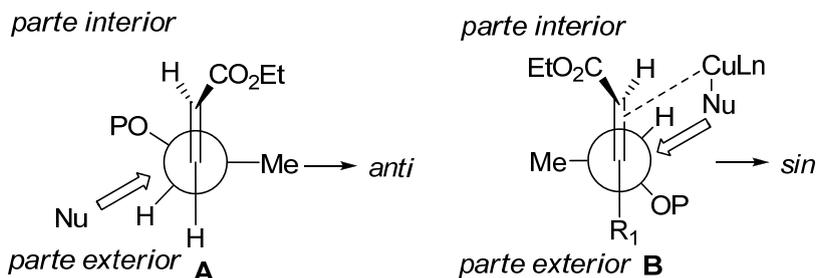
Modelo de Felkin-Anh



Modelo de Felkin-Anh "modificado"

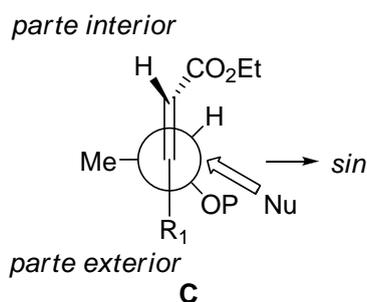
Para explicar las diastereoselectividades observadas en las adiciones de organocupratos a compuestos carbonílicos  $\gamma$ -alcoxi- $\alpha,\beta$ -insaturados, los autores propusieron dos mecanismos de reacción alternativos:

el que explica la selectividad *sin* sería uno a través de un ataque nucleofílico ordinario siguiendo una trayectoria de Burgi-Dunitz desde la “parte exterior” (A), y el que explica la selectividad *anti* va a través de un complejo- $\pi$  en el que el nucleófilo ataca desde la “parte interior” (B):



La adición estará controlada por un mecanismo u otro dependiendo del sustrato y del reactivo empleado. Si el sustrato es un fuerte aceptor Michael con gran capacidad de aceptar electrones o si el reactivo de cobre tiene una alta capacidad de donar electrones entonces el complejo- $\pi$  estará favorecido, esto es lo que ocurriría cuando el sustrato es un diéster o el reactivo es de tipo metalilo. En este caso, como el hidrógeno es el sustituyente en la parte interior porque el nucleófilo ataca por esa parte entonces el isómero que se forma es el *sin*.

Por otra parte, el éster *trans* prefiere una geometría de estado de transición en la que el metilo está en posición *anti* y el alcóxido en la parte interior, así los nucleófilos atacan desde la parte exterior dando lugar al isómero *anti* preferentemente. Sin embargo, si el doble enlace es de geometría *cis* entonces la conformación con el alcóxido en la parte interior está desestabilizada por repulsión estérica entre el alcóxido y el éster con lo que cambiaría a una geometría que minimice esa interacción obteniéndose el isómero *sin*:

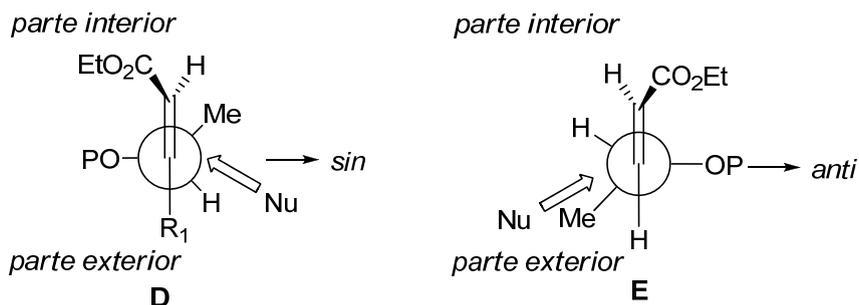


Para el caso de la adición de cupratos de vinilo a un enoato *cis* en que se obtiene tanto el isómero *sin* como el *anti*, la explicación no es sencilla y los autores razonan cada caso en función del tamaño y naturaleza del cuprato de vinilo empleado.

Los modelos acabados de comentar colocan el metilo en posición *anti* mientras que según el orden establecido por Heathcock<sup>44</sup> para el caso de aldehídos  $\alpha$ -quirales sería el alcóxido el que debería estar en esa posición.

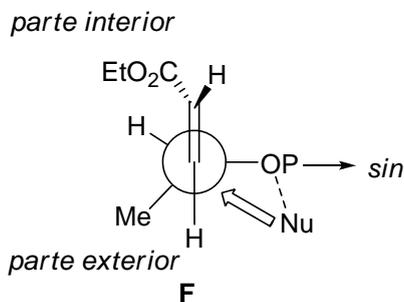
<sup>44</sup> Lodge, E. P.; Heathcock C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353.

Así pues si transferimos directamente el modelo para aldehídos al sistema de aceptor Michael, los siguientes modelos deberían de estar operando:



Sin embargo, el modelo **D** que operaría para el enoato *trans* daría el isómero *sin* y ese no es el que se obtiene experimentalmente.

Otra posibilidad para explicar que se obtenga el isómero *sin* a partir del enoato *cis* sería que hubiera un ataque a través de quelación del nucleófilo con el átomo de oxígeno:



Sin embargo, no tiene sentido que haya quelación para el enoato *cis* y no la haya para el enoato *trans*.

Por todo lo dicho se podría proponer que el enoato *trans* va a través del modelo **E**, mientras que el *cis* lo hace a través del modelo **C** (o **F**), pero esto no tiene sentido porque en ambos casos el hidrógeno está en la parte interior.

Como resumen podemos concluir que para el enoato *trans* sería el modelo **A**, de hecho y aunque no tiene por qué coincidir el conformero de menor energía con el reactivo se sabe que la conformación que coloca el metilo en *anti* es más estable que la que coloca el alcóxido cuando hay un grupo electrón-atrayente unido al doble enlace.<sup>45</sup> Para el enoato *cis* sería el **C** o el **F**. Para todos ellos el sustituyente *anti* al ataque del nucleófilo es el metilo y no el alcóxido lo que corresponde al modelo de Cieplak<sup>46</sup> en lugar del modelo de Anh-Eisenstein.

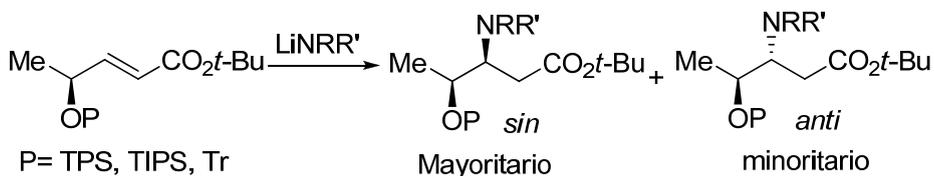
Otra reacción relacionada que ha sido estudiada en detalle es la adición conjugada dialquil amiduros de litio a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados con un estereocentro en la posición gamma.<sup>47</sup> Se observó que cuando el grupo protector es estéricamente muy voluminoso (TPS, TIPS, Tr) entonces se obtiene exclusiva o preferentemente el diastereoisómero *sin*:

---

<sup>45</sup> Lessard, J.; Saunders, J. K.; Viet, M. T. P. *Tet. Lett.* **1982**, 23, 2059.

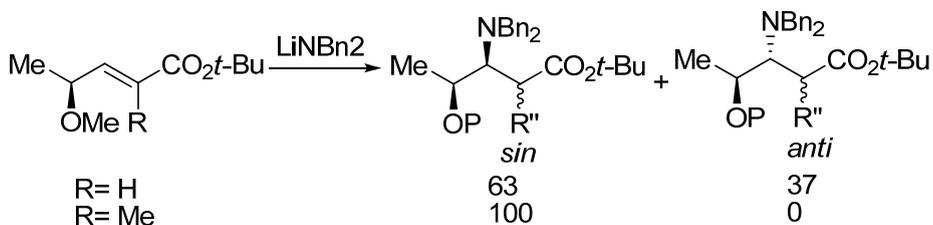
<sup>46</sup> Cieplak, A.. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4540.

<sup>47</sup> Asao, N.; Shimada, T.; Sudo, T.; Tsukada, N.; Yazawa, K.; Gyoung, Y. S.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **62**, 6274.

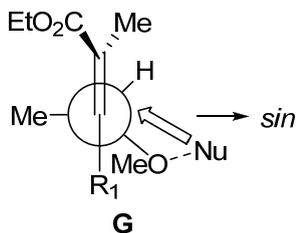


La selectividad *sin* en estos casos se puede explicar a través del modelo de Felkin-Anh **D**.

Si el hidroxilo está protegido con metilo la adición de dibencilamina da lugar a una mezcla 63/37 en favor del *sin* y curiosamente cuando la misma reacción se lleva a cabo sobre un enoato como el anterior pero con un metilo en posición alfa al carbonilo entonces se obtiene exclusivamente el isómero *sin*:



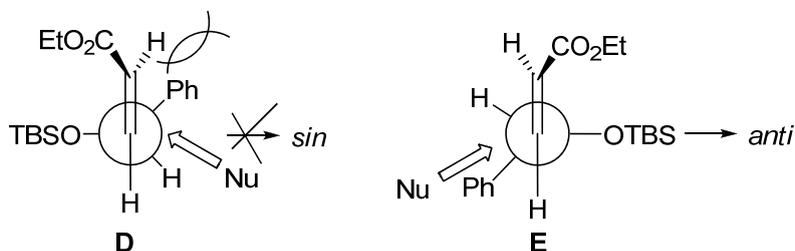
Los autores explican este resultado a través de una geometría del estado de transición en que la interacción alílica es mínima y existe quelación:



Los autores también investigaron la reacción sobre un enoato que posee un fenilo en lugar de un metilo en la posición gamma y observan que únicamente se forma el isómero *anti*:



Este cambio total en el sentido de la selectividad se debería a que un modelo como **D** está desfavorecido debido a la repulsión estérica entre el fenilo y el hidrógeno vinílico lo que hace que sea un modelo tipo **E** el que esté operando:

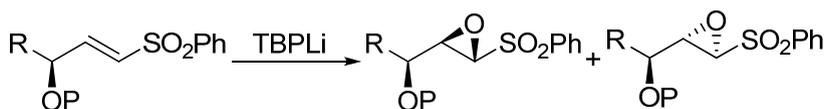


Respecto a la epoxidación de olefinas electrón-deficientes con un estereocentro en la posición gamma, el primer trabajo de la literatura consistió en la oxidación de una enona protegida como bencil éter con butil zinc butil peróxido para dar el isómero *anti* con elevada selectividad:<sup>48</sup>



<sup>48</sup> Yamamoto, K.; Yamamoto, N. *Chem. Lett.* **1989**, 1149.

Posteriormente R. F. W. Jackson y colaboradores estudiaron la epoxidación nucleófila sobre sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas  $\gamma$ -oxigenadas empleando *tert*-butilperóxido de litio.<sup>49</sup>



La reacción de epoxidación se ensayó sobre sulfonas que poseían diferentes grupos alquilo R en la posición gamma (metilo, propilo e isopropilo) y tanto con el hidroxilo libre como estando protegido con protectores de trialquil sililo (trifenilsililo, TPS, TIPS) o con metoxietoximetilo (MEM). Las reacciones fueron estereoselectivas (*dr* entre 3/1 y 25/1) generando el diastereoisómero *sin* como mayoritario tanto las sulfonas con el hidroxilo libre como las protegidas con un grupo protector de trialquilsililo. Una excepción fueron las sulfonas con el grupo isopropilo en la posición gamma y con el hidroxilo protegido así como el resto de sulfonas protegidas con el grupo MEM.

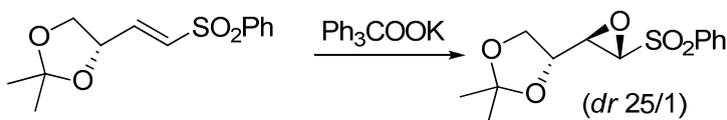
La selectividad *sin* observada cuando el hidroxilo está libre es explicada por los autores a través de un modelo de quelación como el **F**, en el que el hidrógeno de la posición gamma se coloca en la posición interior.

<sup>49</sup> Jackson, R. F. W.; Standen, S. P.; Clegg, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 149.

Para el caso de las selectividades *sin* sobre las sulfonas con el hidroxilo protegido como trialquilsililo propusieron el modelo **D**, mientras que para explicar las selectividades *anti* observadas en sulfonas protegidas con el sustituyente alquílico de isopropilo recurren al modelo **A** propuesto por Yamamoto en las adiciones de cupratos a enoatos.

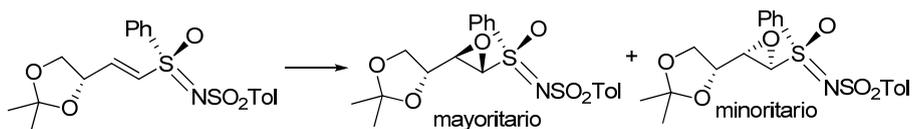
Finalmente estudiaron la influencia del catión metálico y del tamaño del peróxido en la epoxidación de las sulfonas y observaron que no hay ningún cambio sustancial entre el *terc*-butilperóxido de potasio y el de litio, por otra parte al llevar a cabo la reacción con peróxido de hidrógeno en lugar de *terc*-butilhidroperóxido observaron una disminución de la estereoselectividad lo que indica que el tamaño del peróxido tiene un papel importante.

Estos mismos autores ampliaron posteriormente el estudio a otras sulfonas y sulfoximas insaturadas quirales.<sup>50</sup> Curiosamente la epoxidación de la fenilsulfona indicada resultó ser muy estereoselectiva en favor del isómero *anti* cuando se empleó trifenilmetilperóxido de potasio, sin embargo con otros agentes oxidantes la reacción fue poco o nada selectiva:

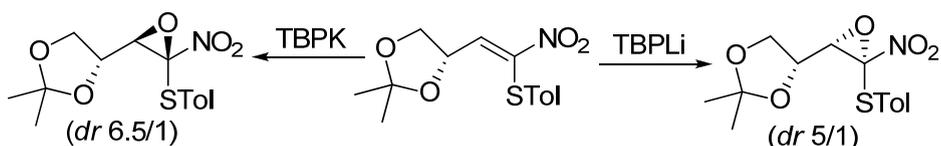


<sup>50</sup> Briggs, A. D.; Jackson, R. F. W.; Brown, P. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 4097.

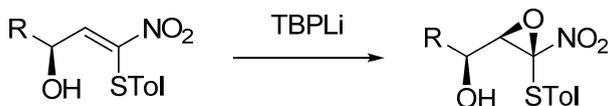
Por otra parte la epoxidación de sulfoximinas generó también el isómero *anti* con buena estereoselectividad aunque la configuración del estereocentro de la sulfoximina tiene cierta influencia. En este caso el análisis resulta más complejo:



Otro tipo de substratos que han sido objeto de estudio en el grupo de R. F. W. Jackson han sido 1-arilitio-1-nitroalquenos.<sup>51</sup> En este caso se observó que para derivados con un anillo de dioxolano en la posición gamma, el sentido de la estereoselectividad dependía totalmente del catión metálico:

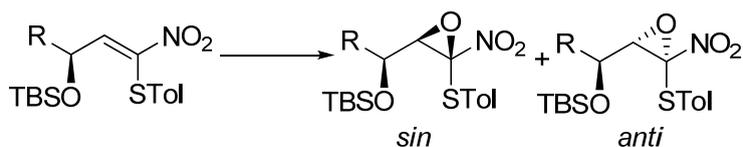


En el caso de 1-arilitio-1-nitroalquenos con un hidroxilo libre en la posición gamma se obtiene el isómero *sin* con una elevada estereoselectividad independientemente del sustituyente alquílico R.



<sup>51</sup> a) Adams, Z. M.; Jackson, R. F. W.; Palmer, N. J.; Rami, H. K.; Wythes, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 937. b) Jackson, R. F. W.; Palmer, N. J.; Wythes, M. J.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6431.

Por el contrario cuando el hidroxilo está protegido, la estereoselectividad varía mucho dependiendo del sustituyente alquílico R:



Si el grupo R es un metilo y se emplea potasio *tert*-butilperóxido se obtiene el isómero *anti* como mayoritario (*dr* 15/1). Para el nitroalqueno con un isopropilo se obtiene el isómero *anti* pero aparece un nuevo isómero resultado de la inversión de configuración de la posición 1. Sin embargo si el sustituyente es fenilo el isómero mayoritario es el *sin* (*dr* 15/8).

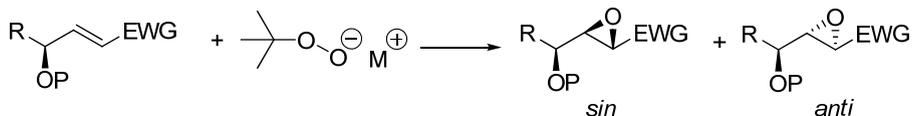


## **2. OBJETIVOS**



## 2. OBJETIVOS

Se plantea el estudio de la diastereoselectividad en la epoxidación nucleofílica de ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados y de 3-hidroxi-1-nitroalquenos:



En cuanto al estudio concerniente a  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -epoxiésteres:

- Los ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados serán obtenidos mediante el tratamiento del (E)-4-oxo-2-butenato de etilo con el correspondiente reactivo de Grignard para así obtener diferentes ésteres con diferentes sustituyentes en la posición gamma y estudiar así la influencia de estos sustituyentes en la estereoselectividad de esta reacción.
- Además también se sintetizarán  $\gamma$ -hidroxienoatos con la función hidroxilo protegida para estudiar la influencia del grupo protector en el proceso de epoxidación.
- También se estudiarán diferentes condiciones de oxidación sobre los ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados y la influencia de aditivos, disolvente y temperatura en la selectividad de la reacción de epoxidación.
- Con el fin de determinar la influencia en la estereoselectividad de la reacción de epoxidación de sustituyentes sobre el doble enlace, se sintetizarán ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados con sustitución sobre el doble enlace.

- Los  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -epoxiésteres resultantes serán usados como mezclas racémicas en la epoxidación y posteriormente serán tratados con un nucleófilo para provocar la apertura del anillo oxiránico y posterior transformación en estructuras de anillo rígido, las cuales nos permitirán establecer la estereoquímica de los epóxidos de los que proceden, mediante experimentos NOE.

En cuanto al estudio concerniente a nitroepóxidos:

- Se prepararán diferentes 3-hidroxi-1-nitroalquenos, con diferentes sustituyentes en la posición gamma, con diferentes grupos protectores del hidroxilo en posición gamma y con o sin sustitución en el doble enlace.
- Se llevarán a cabo las reacciones de epoxidación sobre los sustratos previamente sintetizados con el fin de estudiar la influencia de diferentes sustituyentes sobre la posición gamma, diferentes grupos protectores del hidroxilo y la sustitución en el doble enlace en la estereoselectividad de la reacción de epoxidación de estos nitroalquenos.
- La asignación estereoquímica de los nitroepóxidos obtenidos se realizará por comparación. Para ello los nitroepóxidos se someterán a reacciones de hidrogenación, para dar lugar a compuestos descritos previamente en la literatura.

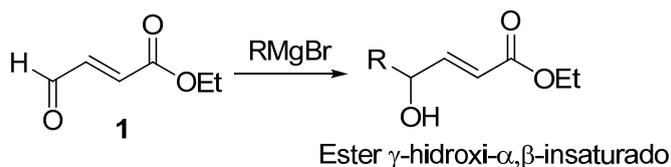
### **3. PREPARACIÓN DE SUBSTRATOS**



### 3. PREPARACION DE SUBSTRATOS

La forma común de obtener ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados es mediante una reacción de Wittig-Horner sobre aldehídos quirales y también mediante reacciones “SPAC” entre sulfóxidos y aldehídos.<sup>52</sup>

En nuestro caso, la síntesis se realizó por tratamiento del (*E*)-4-oxo-2-butenato de etilo **1** con el correspondiente reactivo de Grignard (Esquema 1). Esta síntesis muestra ciertas ventajas como la facilidad de preparación o su versatilidad ya que haciendo reaccionar el aldehído **1** con diferentes reactivos de Grignard o incluso otros nucleófilos como enolatos por ejemplo se puede introducir la funcionalidad de tipo éster  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturado en otras estructuras.

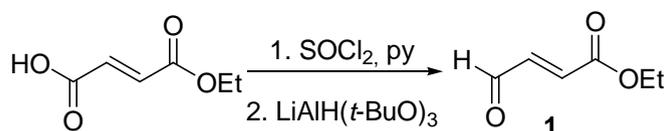


**Esquema 1**

<sup>52</sup> Para la síntesis de  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -ésteres insaturados a partir de aldehídos quirales: a) Marcus, J.; Van Meurs, P. J.; Van den Nieuwendijk, M.C.H.; Porchet, M.; Brussee, J.; Van der Gen, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2491. b) Pedersen, T. M.; Hansen, E. L.; Kane, J.; Rein, T.; Helquist, P.; Nourby, P.-O.; Tanner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9738. Para la síntesis de ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados a través de reacciones SPAC seguido de resolución enzimática véase: Burgess, K.; Cassidy, J.; Henderson, I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2050.

### 3.1. Síntesis de (*E*)-4-oxo-2-butenolato de etilo

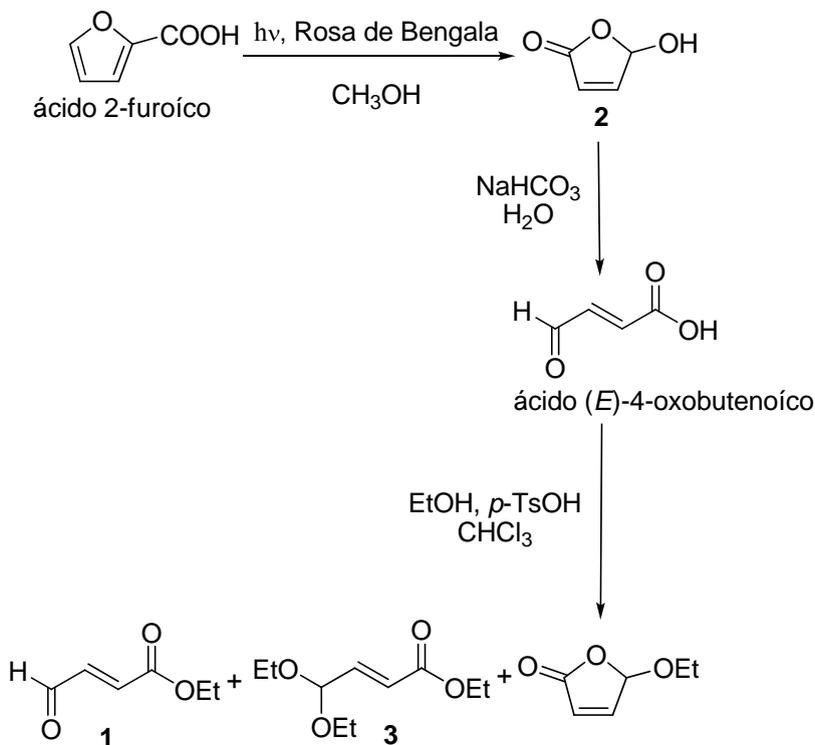
La primera síntesis de **1** se realizó a partir del monoéster etílico del ácido fumárico a través de dos reacciones: activación del ácido carboxílico en el cloruro de ácido seguido de reducción con litio aluminio hidruro tri-*tert*-butóxido. Esta síntesis genera el aldehído deseado con muy bajo rendimiento (Esquema 2).



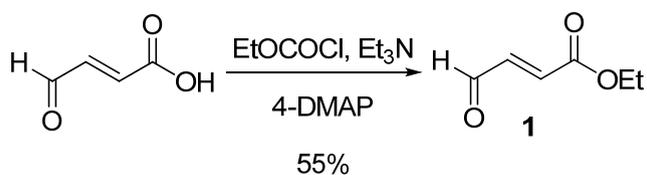
**Esquema 2**

Con la intención de mejorar la preparación del aldehído **1** se abrió una nueva ruta sintética que empleó el ácido 2-furoico como material de partida. En primer lugar se llevó a cabo una fotooxigenación del ácido 2-furoico a través de unas condiciones ya descritas<sup>53</sup> lo que conduce al butenólido **2**. El compuesto **2** se isomerizó en el ácido (*E*)-4-oxobutenoico en medio básico acuoso. La esterificación del ácido se intentó con etanol y ácido *p*-toluensulfónico, sin embargo, en esas condiciones se obtiene el ester deseado **1** como un producto minoritario de una mezcla formada también por el acetal **3** y un butenólido (Esquema 3).

<sup>53</sup> White, J.D.; Carter, J.P.; Kezar, III, H.S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 929.

**Esquema 3**

La esterificación del ácido (*E*)-4-oxobutenóico funcionó mejor mediante tratamiento con etil cloroformiato, trietilamina y 4-dimetil aminopiridina<sup>54</sup> (Esquema 4).

**Esquema 4**

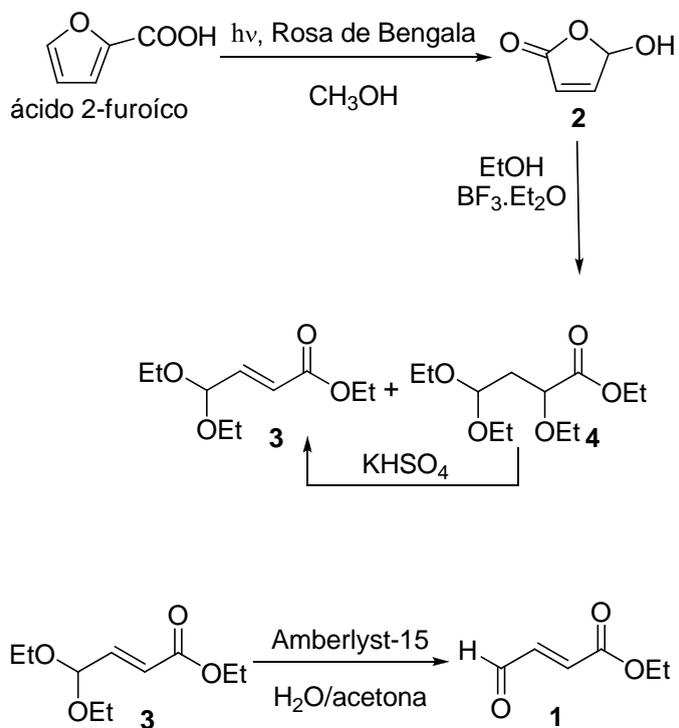
<sup>54</sup> Kim, S.; Kim, Y. C.; Lee, J. I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3365.

Finalmente una síntesis mejorada de (*E*)-4-oxo-2-butenato de etilo **1** se llevó a cabo partiendo de ácido 2-furoico mediante una secuencia sintética de tres pasos. En primer lugar se llevó a cabo la fotooxigenación del ácido 2-furoico lo que conduce al butenólido **2**. A continuación el compuesto **2** fue sometido a una reacción de cetalización-esterificación<sup>55</sup> empleando etanol y un ácido de Lewis. Esta reacción da lugar al compuesto **3** junto con el compuesto indeseado **4** como resultado de la adición de etanol al doble enlace de la estructura. Con el fin de transformar el compuesto **4** en el alqueno **3**, la mezcla de ambos compuestos se trató con bisulfato potásico y se destiló. Finalmente el acetal **3** se hidrolizó empleando una resina ácida<sup>56</sup> y se purificó mediante destilación lo que permite obtener el aldehído **1** con un 39% de rendimiento global (Esquema 5).

---

<sup>55</sup> Meyers, A.I.; Nolen, R.L.; Collington, E.W.; Narwid, T.A.; Strickland, R.C. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1974.

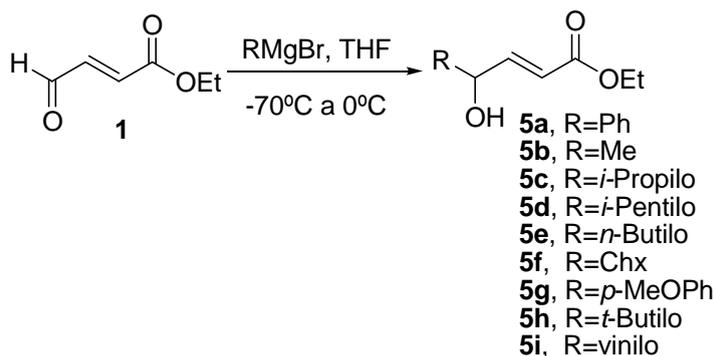
<sup>56</sup> Coppola, G.M. *Synthesis* **1984**, 1021.

**Esquema 5**

### 3.2. Síntesis de ésteres $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados

El aldehído (*E*)-4-oxo-2-butenolato de etilo **1** se trató con diferentes reactivos de Grignard para generar diversos ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados que poseyeran diferentes grupos en la posición gamma. La idea era estudiar la influencia que el grupo en posición gamma ejerce sobre la estereoselectividad en la epoxidación.

Así pues los grupos fueron de diversa naturaleza: aromáticos como fenilo y *p*-metoxifenilo, alquenílico como el vinilo, alquilo voluminoso como el isopropilo, isopentilo, ciclohexilo y *tert*-butilo, y alquilo lineal como el *n*-butilo, además del metilo. De este modo resultan los compuestos **5a-5i** (Esquema 6):

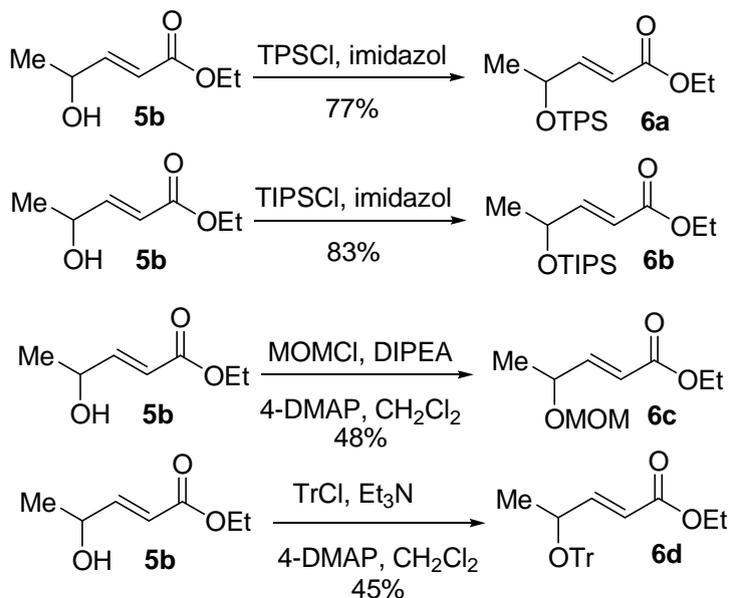


**Esquema 6**

La adición del Grignard sobre el aldehído **1** da lugar a una mezcla racémica, pero estas mezclas racémicas se utilizaron sin resolución en los procesos de epoxidación.

### 3.3. Síntesis de ésteres $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados *O*-protegidos

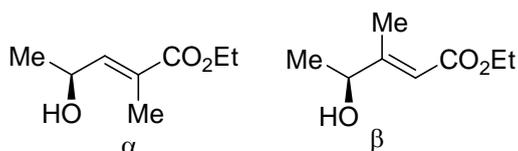
Además de estudiar la selectividad en la epoxidación de los enoatos con el hidroxilo libre, quisimos determinar también la influencia del grupo protector en la epoxidación. Los grupos protectores elegidos fueron dos grupos voluminosos de tipo sililo como el *tert*-butildifenilsililo y el triisopropilsililo, un grupo de tipo éter como el metoximetilo, y también un grupo voluminoso de tipo éter como el tritilo, de este modo resultan los compuestos **6a-6d**. Las reacciones de protección se llevaron a cabo empleando las condiciones de reacción estandar sobre el enoato **5b** (Esquema 7):



Esquema 7

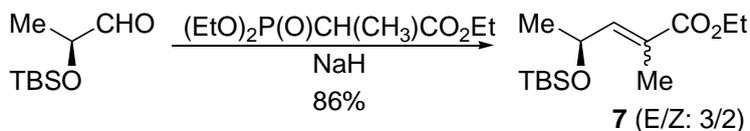
### 3.4. Síntesis de ésteres $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados con sustitución en el doble enlace

Para completar el estudio preparamos ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados que estuvieran sustituidos en el doble enlace. Concretamente preparamos dos enoatos sustituidos: uno con un metilo en la posición alfa y otro con un metilo en la posición beta. Estos compuestos no pueden sintetizarse a partir del aldehído **1**, por lo que hay que realizar síntesis alternativas.



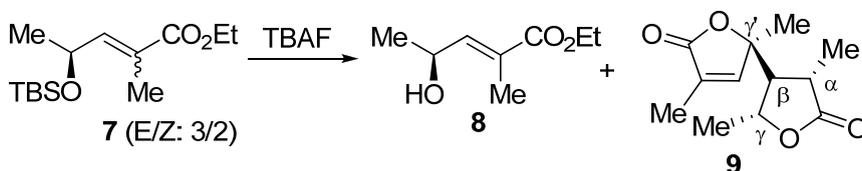
**Esquema 8**

El enoato **8** con un metilo en la posición alfa fue preparado a partir del *tert*-butildimetilsilil lactaldehído. La reacción de Horner-Emmons entre el lactaldehído protegido y el trietil-2-fosfonopropionato dio lugar al alqueno **7** como una mezcla de isómeros *cis/trans*.



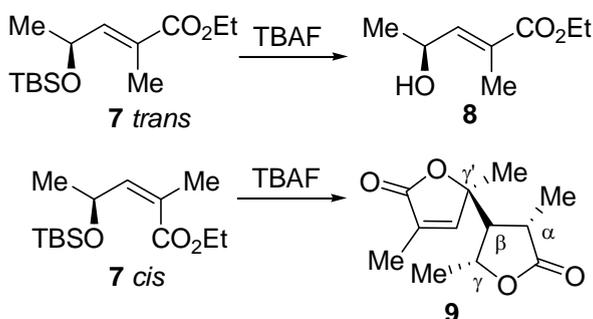
**Esquema 9**

A continuación se llevó a cabo la desprotección de **7** como una mezcla de isómeros. En esta reacción se observó un hecho interesante. La reacción generó dos compuestos: el alqueno **8** y el dímero **9** en una proporción similar (3/2) a la mezcla de isómeros de partida (Esquema 10).



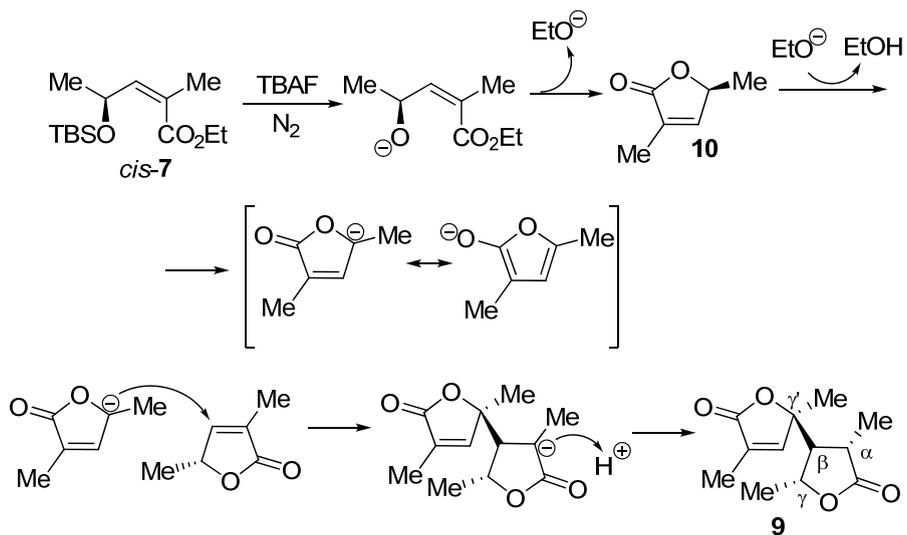
**Esquema 10**

Para aclarar este resultado se separó la mezcla de isómeros **7** por cromatografía, y a continuación se sometieron a desprotección por separado. El isómero **7 trans** generó el compuesto **8** y el isómero **7 cis** dio lugar al dímero **9** (Esquema 11).

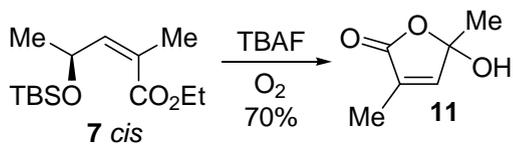


**Esquema 11**

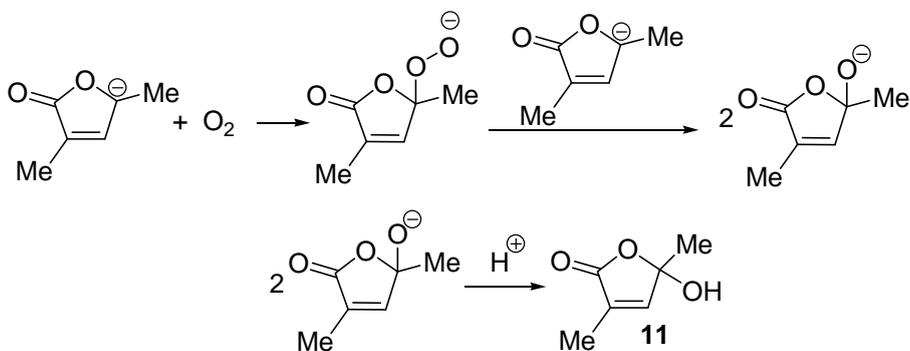
El dímero **9** es de tipo  $\beta$ - $\gamma'$ . Su formación es altamente diastereoselectiva y se puede explicar a través del siguiente mecanismo: el compuesto **7** *cis* se desprotege y el *cis*-hidroxiéster obtenido se lactoniza para generar el butenólido **10**. Este butenólido se enoliza en el medio básico y el enolato resultante da lugar a una adición conjugada sobre otro equivalente de **10** no enolizado generando el correspondiente enolato que por protonación genera el dímero **9**. Es de destacar que el compuesto **9** posee cuatro estereocentros y que se forma un estereoisómero, de todos los posibles, con elevada estereoselectividad. La estereoquímica de los estereocentros  $\beta$  y  $\gamma'$  se genera en la adición conjugada donde la configuración del estereocentro  $\gamma'$  del butenólido que sufre la adición determina que el ataque tenga lugar por la cara opuesta al metilo. Por último en la protonación del enolato se genera el estereocentro  $\gamma'$ . En esta etapa, el protón entra de modo que el metilo quede alejado del metilo unido a  $\gamma'$  (Esquema 12). El hecho de que **9** sea una mezcla racémica, lo que se confirmó mediante el valor nulo del poder rotatorio y por rayos-x, confirma el proceso de enolización.



De modo casual la reacción de desprotección del compuesto **7** *cis* se llevó a cabo abierta al aire lo que generó el compuesto **11** en lugar del dímero **9** (Esquema 13). Esta reacción se repitió en una atmósfera de oxígeno lo que dio el mismo resultado.



La formación de **11** se explica por oxidación del enolato de **10**. Es conocido que los  $\gamma$ -hidroxibutenóidos  $\alpha$ -sustituídos se forman a través de la fotooxidación de furanos.<sup>57</sup> Sin embargo la formación del compuesto **11** tiene lugar sin fotosensibilizador, de modo que no se forma oxígeno singlete. El mecanismo que explica esta transformación puede ser similar al propuesto para la autooxidación de carbaniones bencílicos,<sup>58</sup> el enolato derivado del butenólido **10** reacciona con oxígeno molecular dando lugar a un peróxido que por reacción con otra molécula de enolato genera el hemiacetal **11** (Esquema 14).

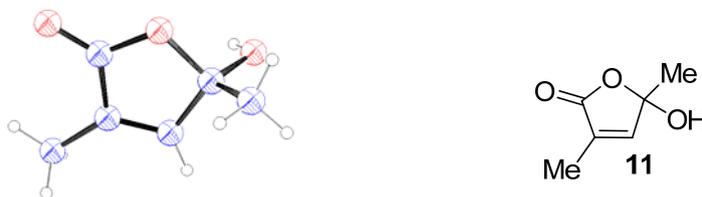
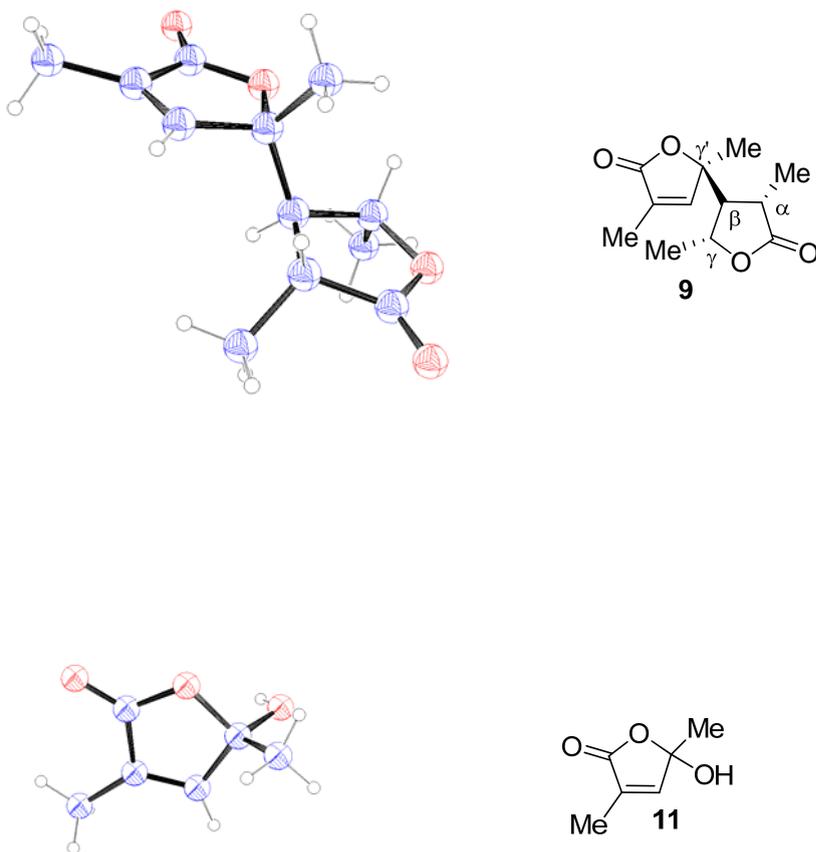


**Esquema 14**

<sup>57</sup> a) Patil S. N.; Liu, F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 195. b) Patil S. N.; Liu, F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6305. c) Patil S. N.; Liu, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4476.

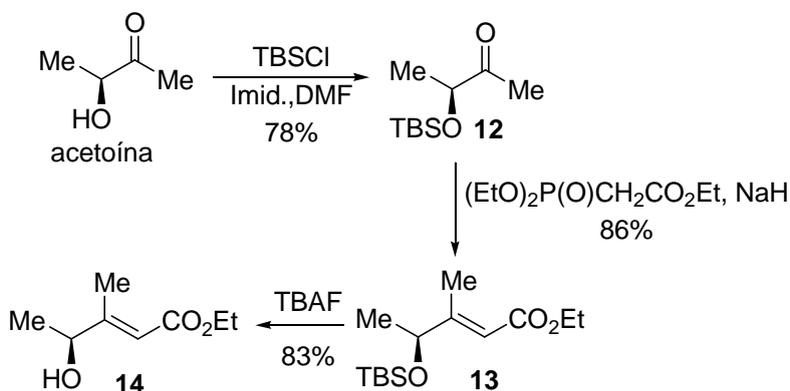
<sup>58</sup> a) Russell, G. A.; Janzen, E. G.; Becker, H-D.; Smentowski, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2652. b) Russell, G. A.; Bemis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5491. c) Barton, D. H. R.; Jones, D. W. J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3563.

La estructuras de los compuestos **9** y **11** han sido confirmada por rayos-x (Figura 1). El compuesto **9** cristaliza en el grupo espacial C2 centrosimétrico.



**Figura 1**

Para la preparación del enoato con el metilo en la posición beta, se partió de la acetoína. La acetoína se protegió con *tert*-butildimetilsililo y la cetona resultante se sometió a una reacción de Horner-Emmons empleando trietilfosfonoacetato e hidruro sódico. Finalmente la desprotección generó el ester  $\gamma$ -hidroxi- $\beta$ -metil- $\alpha,\beta$ -insaturado **14** (Esquema 15).



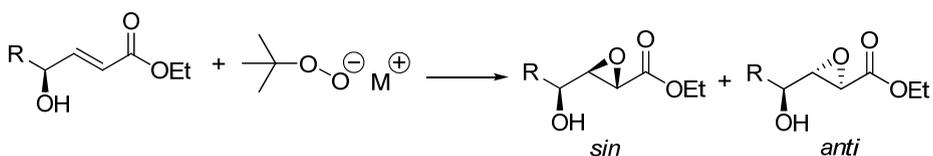
**Esquema 15**

## **4. EPOXIDACIONES**



## 4. EPOXIDACIONES

Los ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados fueron sometidos a epoxidación nucleófila por reacción con el anión *tert*-butilperóxido.<sup>59</sup> Esta reacción puede generar dos estereoisómeros, el *sin* y el *anti* (Esquema 16). La estereoselectividad de la reacción se midió como la proporción de estereoisómeros *sin* y *anti*.



Esquema 16

### 4.1. Epoxidación de enoatos con diferentes sustituyentes en la posición gamma

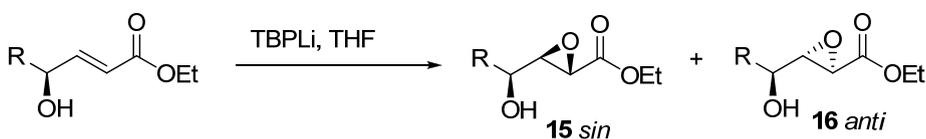
Los enoatos **5a-5i** se epoxidaron empleando *tert*-butilperóxido de litio como oxidante en THF como disolvente a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El *tert*-butilperóxido de litio se generó a partir de *tert*-butil hidroperóxido y etil litio como base, la elección de este organolítico se debió a que cuando se empleaba *n*-butil litio se observaba transesterificación parcial del ester, probablemente provocado por el butóxido de litio presente en el envase comercial del organolítico. En la tabla 1 se

<sup>59</sup> a) Meth-Cohn, O.; Moore, C.; Taljaard, H. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2663. b) Yang, N. C.; Finnegan, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 5, 5845

muestran las proporciones de estereoisómeros *sin* y *anti* medidas por espectroscopia de RMN.

Como puede observarse la estereoselectividad fue similar para todos los sustratos independientemente del sustituyente R con una proporción de los isómeros *sin/anti* entre 70/30 y 80/20.

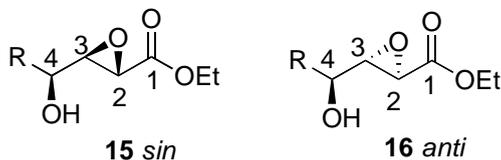
**Tabla 1**



Entrada	Substrato	R	T(°C)/t(h)	15:16	Rend.(%)
1	<b>5a</b>	Ph	-20/20	80:20	78
2	<b>5b</b>	Me	-20/20	70:30	60
3	<b>5c</b>	<i>i</i> -Pr	-20/20	80:20	55
4	<b>5d</b>	<i>i</i> -Pent	-20/20	78:22	44
5	<b>5e</b>	<i>n</i> -Bu	-20/20	81:19	48
6	<b>5f</b>	Chx	-20/15	76:24	47
7	<b>5g</b>	<i>p</i> -MeOPh	-20/15	77:23	69
8	<b>5h</b>	<i>t</i> -Bu	-20/72	70:30	41
9	<b>5i</b>	vinilo	-20/20	74:26	30

Las constantes de acoplamiento representan un modo sencillo de conocer la estereoquímica relativa de este tipo de compuestos siempre y cuando se disponga de los valores de las constantes para ambos isómeros. Las constantes de acoplamiento  $J_{3,4}$  para los  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres *sin* **15a-i** son similares entre sí, y también para los  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres *anti* **16a-i** (Tabla 2). Para los isómeros *sin*, la constantes  $J_{3,4}$  tienen valores entre 3,5 y 4,5 Hz mientras que para las formas *anti* varía entre 2,5 y 3,5 Hz.

Por lo tanto las constantes de acoplamiento representan un modo de conocer la estereoquímica relativa de este tipo de compuestos siempre y cuando dispongamos de los valores de las constantes para ambos isómeros.

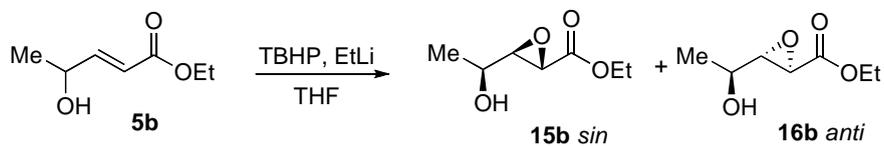
**Tabla 2.** Constantes de acoplamiento de epóxidos.

R	$J_{3,4}$ 15 sin(Hz)	$J_{3,4}$ 16 anti(Hz)
Ph	4,5	2,5
Me	4,2	3,1
<i>i</i> -Pr	4	3
<i>i</i> -Pent	4	3,5
<i>n</i> -Bu	4	<sup>a</sup>
Chx	4	3
<i>p</i> -MeOPh	4,5	2,5
<i>t</i> -Bu	3,5	2,5
vinilo	3,5	2

<sup>a</sup> En este caso el solapamiento de señales impide medir las constantes.

## 4.2. Epoxidación a diferentes temperaturas

Con el fin de estudiar la influencia de la temperatura sobre la estereoselectividad, se llevó a cabo una serie de experimentos. Se realizó la epoxidación del substrato más sencillo de los anteriores, aquel cuyo grupo R es un metilo **5b**. La reacción tuvo lugar a diferentes temperaturas en el intervalo +50 °C a -80 °C, mientras se seguía la reacción por cromatografía de capa fina hasta la desaparición del material de partida (Tabla 3).

**Tabla 3**

Entrada	T(°C)/t(h)	15b:16b	Rend.(%)
1	-80/72	73:27	30
2	-60/46	78:22	55
3	-40/24	77:23	54
4	-20/20	70:30	60
5	0/14	74:26	55
6	25/3	78:22	52
7	50/5	76:24	45

Tal y como muestra la tabla podemos concluir que la estereoselectividad no depende apreciablemente de la temperatura puesto que la proporción de los isómeros *sin/anti* fue prácticamente la misma a todas las temperaturas. Sin embargo, el cambio de temperatura sí afecta al rendimiento químico y al tiempo de reacción.

### 4.3. Epoxidación empleando otros oxidantes

El estudio de la estereoselectividad en la epoxidación de ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados fue ampliado ensayando la epoxidación con otros oxidantes derivados de otros peróxidos diferentes al *tert*-butilperóxido de litio. Así pues el enoato **5b** fue sometido a epoxidación empleando otros oxidantes diferentes al *tert*-butil hidroperóxido, con otros cationes diferentes al litio y con diversos aditivos (Tabla 4).

**Tabla 4**

Entrada	Reactivo	Disolvente	T(°C)/t	15b:16b <sup>b</sup>	Rend. (%)
1	TBHP, EtLi	THF	-20/20h	70:30	60
2	TBHP, EtLi, 12-cr-4 <sup>a</sup>	THF	-20/60h	81:19	39
3	TBHP, EtLi, TMEDA <sup>a</sup>	THF	-20/20 h	88:12	50 <sup>c</sup>
4	TBHP, EtLi	THF/HMPA	-20/20 h	88:12	42
5	TBHP, EtLi	THF/DMF	-20/20 h	85:15	51
6	TBHP, Et <sub>2</sub> Zn <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C/120 h	20:80	15 <sup>c</sup>
7	TBHP, Bu <sub>2</sub> Mg	THF	-20/20 h	-	N.R. <sup>d</sup>
8	TBHP, NaH	THF	T.A./1.5 h	56:44	22
9	TBHP, NaH	THF	-20/20 h	79:21	18
10	TBHP, NaH	THF	-80/72 h	68:32	25
11	TBHP, KH	THF	-20/20 h	62:38	30
12	TBHP, Ti(O- <i>i</i> Pr) <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0/4 dias	40:60	74 <sup>c</sup>
13	TBHP, EtLi, Ti(O- <i>i</i> Pr) <sub>4</sub>	THF	T.A./6 dias	-	N.R. <sup>d</sup>
14	CMHP, EtLi	THF	-20/20 h	77:23	65
15	<i>m</i> -CPBA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20/4 dias	67:33	70 <sup>c</sup>
16	<i>m</i> -CPBA, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	T.A./20 h	-	N.R. <sup>d</sup>
17	TBHP, EtLi	Hexanos	-20/20 h	46/54	25
18	TBHP, EtLi	Tolueno	-20/20 h	68/32	53

<sup>a</sup> Se usaron 2.5eq. de 12-corona-4 para la entrada 2; 2eq. de TMEDA para la entrada 3; 1.1eq. de Et<sub>2</sub>Zn para la entrada 6. <sup>b</sup> La proporción se midió mediante el espectro de RMN de <sup>13</sup>C sobre los crudos de las mezclas de reacción. <sup>c</sup> Se recuperó material de partida: 31% para la entrada 3; 29% para la entrada 6; 50% para la entrada 12; 25% para la entrada 15. <sup>d</sup> N.R. = No hubo reacción.

Si la reacción de epoxidación empleando *tert*-butilperóxido de litio como oxidante se lleva a cabo en presencia de agentes secuestradores de cationes como el éter 12-corona-4 o la tetrametiletilendiamina (entradas 2-3) entonces se observa un aumento de la estereoselectividad así como una ligera disminución del rendimiento químico. Algo similar ocurre cuando se emplea un disolvente muy polar como la hexametilfosforamida o la dimetilformamida (entradas 4-5).

Por otra parte y en cuanto al catión metálico, se observa una disminución de la selectividad *sin* al emplear potasio en lugar de litio o sodio (entradas 1 y 8-11). Si en lugar de cationes alcalinos se emplea zinc<sup>60</sup> entonces predomina el isómero *anti* (entrada 6). El dibutilmagnesio<sup>61</sup> (entrada 7) no fue reactivo. Cuando se llevó a cabo la epoxidación empleando isopropóxido de titanio (entrada 12) en presencia del hidropéroxido entonces la estereoselectividad fue pobre dando lugar al isómero *anti* como mayoritario y se recuperaba material de partida. Cuando la reacción se realizó empleando *tert*-butylperóxido de litio e isopropóxido de titanio (entrada 13) no hubo reacción.

---

<sup>60</sup> a) Enders, D.; Zhu, J.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1725. b) Yamamoto, K.; Yamamoto, N. *Chem. Lett.* **1989**, 1149.

<sup>61</sup> Jacques, O.; Richards, S. J.; Jackson, R. F.W. *Chem. Commun.* **2001**, 2712.

El cumilperóxido de litio obtenido a partir de cumilhidroperóxido y etil litio dio el mismo resultado que el *tert*-butilperóxido de litio (entrada 14). También se ensayó la reacción con ácido metacloroperbenzoico como oxidante<sup>62</sup> (entrada 15) y en ese caso la reacción fue mucho más lenta que los otros oxidantes generando el isómero *sin* como mayoritario. Cuando la reacción se probó con el mismo perácido pero en presencia de carbonato de potasio<sup>63</sup> (entrada 16), entonces se recuperó material de partida.

Por último la reacción se llevó a cabo con *tert*-butilperóxido de litio como oxidante pero en lugar de tetrahidrofurano (entrada 1) se usaron disolventes poco polares. En hexanos la reacción funciona sin estereoselección y con un bajo rendimiento (entrada 17), y en tolueno ni la selectividad ni el rendimiento mejoran con respecto al tetrahidrofurano (entrada 18).

Como conclusión general de estos ensayos se podría decir que unas buenas condiciones con utilidad sintética y modesta estereoselectividad sería emplear litio *tert*-butilperóxido o litio cumilperóxido en THF a -20°C.

---

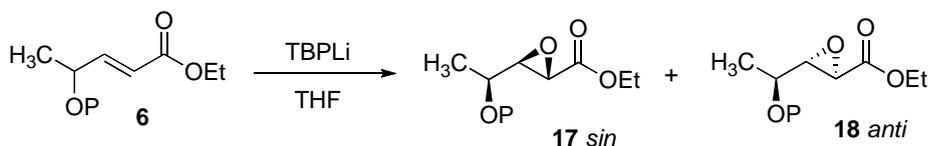
<sup>62</sup> Tanaka, S.; Yamamoto, H.; Nozaki, H.; Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C.; Cutting, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5254.

<sup>63</sup> García-Ruano, J. L.; Fajardo, C.; Fraile, A.; Martí, M. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4300.

#### 4.4. Epoxidaciones sobre enoatos protegidos

Los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados *O*-protegidos **6a-6d** se sometieron a epoxidación empleando *tert*-butilperóxido de litio (Tabla 5).

Tabla 5



Ent	T(°C)/t	6	P	17/18 <sup>a</sup>	Rend.(%)
1	T.A./5 días	<b>6a</b>	TPS	55:45	50
2	2 /10 días	<b>6b</b>	TIPS	81:19	56
3	-20 /100 h	<b>6b</b>	TIPS	84:16	75 <sup>b</sup>
4	-20/5 días	<b>6c</b>	MOM	63:37	47 <sup>b</sup>
5	-20/3 días	<b>6d</b>	Tr	-	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> La proporción se midió mediante el espectro de RMN de <sup>13</sup>C sobre los crudos de las mezclas de reacción. <sup>b</sup> Se recuperó material de partida: 50% para la entrada 3; 44% para la entrada 4; 100% para la entrada 5.

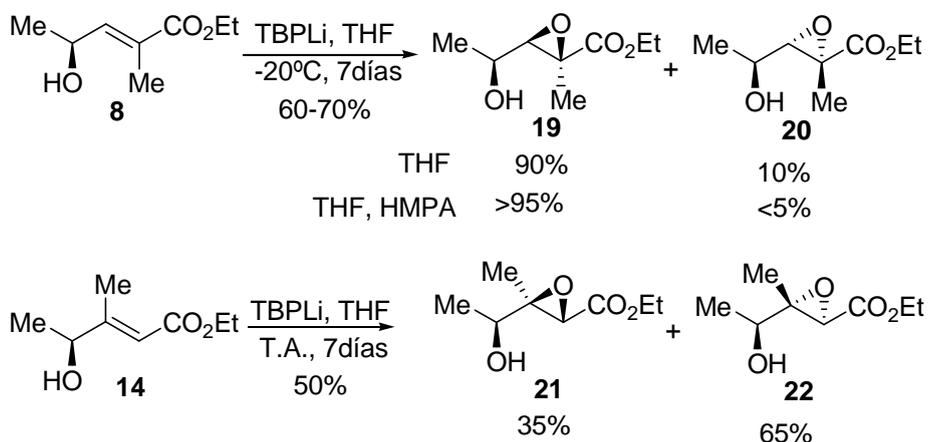
Los cuatro enoatos protegidos **6a-d** resultaron ser poco reactivos independientemente de que el grupo protector fuera de tipo alquil éter o de tipo silil éter. Como puede observarse en la tabla para que la reacción fuera completa fue necesario llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente o bien hacían falta tiempos prolongados (varios días).

De los cuatro substratos el que estaba protegido como triisopropilsilil éter (**6b**) dio la mayor estereoselectividad generando el isómero *sin* como mayoritario. La ligera mejoría en estereoselección se ve descompensada por el incremento en el tiempo de reacción.

#### 4.5. Epoxidaciones sobre enoatos con substitución en el doble enlace

Otro aspecto que se quiso estudiar fue la influencia de la presencia de un metilo en la posición alfa o en la posición beta del doble enlace del enoato en la selectividad de la reacción de epoxidación (Esquema 16). Cuando el éster  $\gamma$ -hidroxi  $\alpha,\beta$ -insaturado con un metilo en la posición alfa **8** se sometió a epoxidación en las mismas condiciones que el correspondiente enoato no substituido **5b** (ver entrada 1 de la tabla 4) empleando *tert*-butilperóxido de litio como oxidante y en tetrahidrofurano como disolvente se obtuvo el isómero **19** *sin* con una estereoselectividad 9/1, lo que supone un aumento de la selectividad respecto al compuesto **5b**. La estereoselectividad aumentó incluso más cuando se añadió hexametilfosforamida como cosolvente en cuyo caso a penas se llegó a detectar la presencia del isómero *anti*. Este resultado es muy interesante para posteriores aplicaciones sintéticas.

Sin embargo, el enoato **14** con un metilo en la posición beta resultó ser mucho menos reactivo, ya que fueron necesarios hasta siete días a temperatura ambiente para que la reacción fuera completa. En estas condiciones la selectividad fue muy modesta dando lugar al isómero *anti* como mayoritario (Esquema 17).



**Esquema 17**

Como conclusiones a las reacciones de epoxidación:

- Los enoatos **5a-i** que tienen el hidroxilo libre y no tienen sustitución en el doble enlace daban lugar al isómero *sin* con buena selectividad.
- Los enoatos protegidos **6a-d** mostraron ser mucho menos reactivos.
- El enoato **8** con un metilo en la posición alfa se epoxida con una alta estereoselectividad dando el isómero *sin* como mayoritario.
- Por último el enoato **14** con el metilo en beta fue menos reactivo y se obtuvo con una baja selectividad el isómero *anti* como mayoritario.

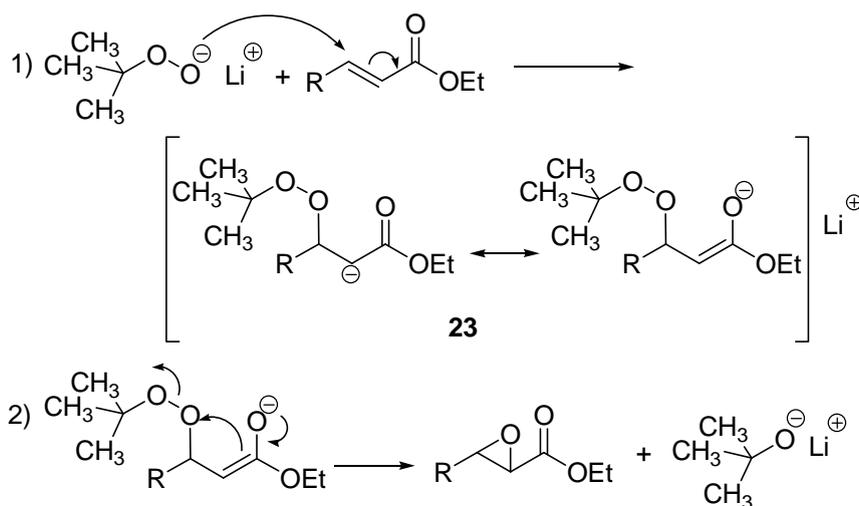


## **5. RACIONALIZACIÓN DE LAS EPOXIDACIONES**



## 5. RACIONALIZACION DE LAS EPOXIDACIONES

El mecanismo de una epoxidación nucleófila transcurre a través de dos etapas<sup>57</sup> (Esquema 18). En la primera etapa tiene lugar la adición conjugada del anión *tert*-butil peróxido a la posición beta del enoato generándose el enolato **23**. Esta primera etapa es el paso limitante del proceso. En una segunda etapa la ciclación del enolato mediante eliminación del anión *tert*-butóxido genera el epoxiéster.



Esquema 18

Para poder explicar las estereoselectividades observadas en las reacciones de epoxidación nucleófila a través del análisis de los estados de transición de una forma más rigurosa se debe determinar previamente si la adición Michael inicial del anión peróxido sobre el enoato es cinética, es decir irreversible, puesto que si fuera reversible carece de sentido proponer estados de transición para explicar la estereoselectividad.

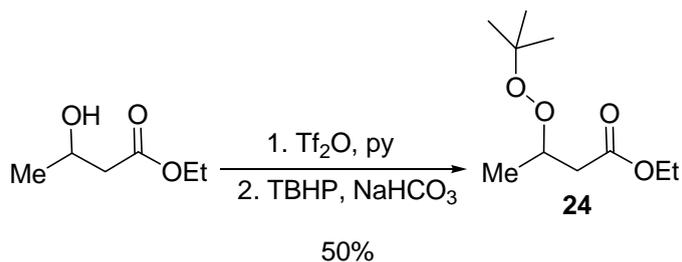
### 5.1. Experimento de reversibilidad

Con el fin de determinar la reversibilidad del proceso pensamos llevar a cabo un experimento consistente en preparar el intermedio **23**, para que pueda evolucionar hacia el epóxido por ciclación o bien hacia el enoato por eliminación. La reversibilidad de la reacción quedaría de manifiesto por la formación del enoato. Es más, el experimento lo realizaríamos en presencia de un aceptor Michael de modo que si éste se epoxidaba ello denotaría reversibilidad.

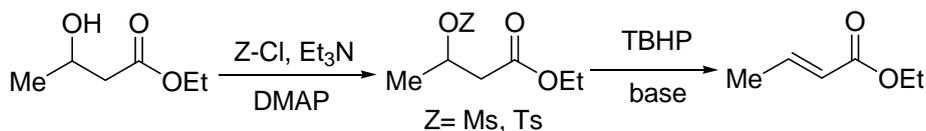
El peroxiéter **24** se preparó a partir del 3-hidroxi-butanoato de etilo por activación en forma de triflato y posterior desplazamiento con *tert*-butil peróxido<sup>64</sup> (Esquema 19).

---

<sup>64</sup> Salomón, M. F.; Salomon, R. G.; Gleim, R. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3983.

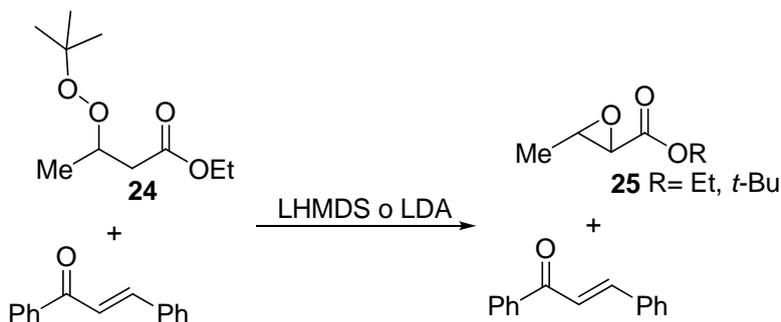
**Esquema 19**

Otros intentos para sintetizar el peroxiéter **24** consistieron en activar el alcohol como mesilato o tosilato, sin embargo, los intentos de sustitución fueron infructuosos formándose el enoato como único producto de reacción:

**Esquema 20**

A continuación realizamos varios ensayos de enolización del compuesto **24** con una base, diisopropilamido de litio o hexametildisilazida de litio y el resultado fue en todos los casos el mismo: se obtenía el epóxido **25** como una mezcla en proporción 3/1 de éster etílico y *tert*-butílico. Como se ha indicado además llevamos a cabo un experimento competitivo de enolización en presencia de chalcona o de acrilato de metilo, observándose en estos casos el epóxido **25** sin que se detectara en ningún caso la presencia de productos de epoxidación del enoato o de la enona.

Todos estos ensayos demuestran que la reacción de epoxidación nucleófila es una reacción irreversible (Esquema 21).



**Esquema 21**

Cabe señalar que la síntesis del peroxiéter **24** y su transformación en el epóxido **25** representa una nueva forma para preparar  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres a partir de  $\beta$ -hidroxiésteres.

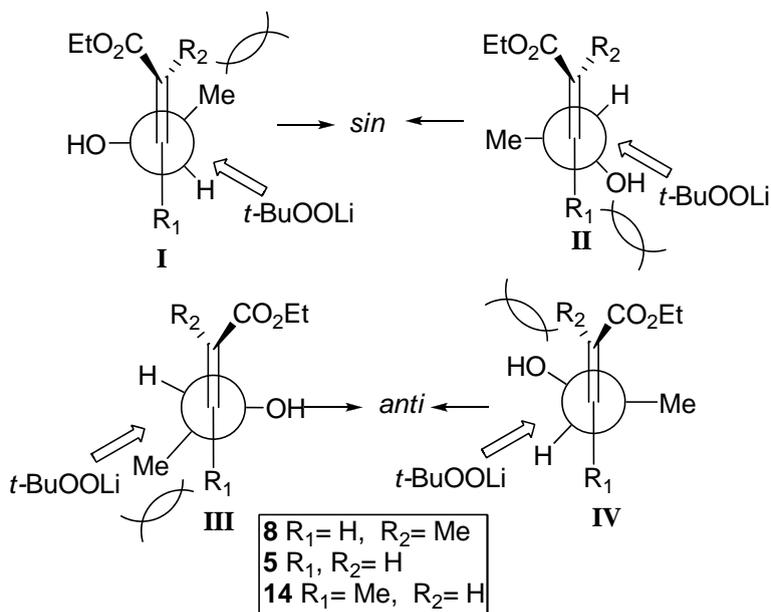
## 5.2. Modelos cinéticos

Estas estereoselectividades se pueden explicar a través de modelos de Felkin-Anh modificados<sup>42,46,48-50</sup> (Esquema 22). A la vista de los resultados obtenidos cuando el hidroxilo está libre entonces el substrato es mucho más reactivo, esto se puede explicar mediante la quelación del hidroxilo con el catión litio dirigiendo así el ataque del nucleófilo. La selectividad *sin* observada en los compuestos **5** y **8** se podría explicar a través de la geometría del estado de transición **I** que estaría favorecida electrónicamente porque el hidroxilo está en posición *anti*. Sin embargo hay una interacción alílica 1,3 entre el grupo metilo interior y el hidrógeno olefínico (en **5**) o metilo (en **8**).

La geometría del estado de transición **II** puede que esté más favorecida debido a que se evita la interacción alílica y puede tener lugar la quelación. Por otra parte en la geometría del estado de transición **III** se da una interacción estérica entre el reactivo atacante y el metilo. La geometría **IV** estaría poco favorecida debido a la interacción alílica 1,3 entre el hidroxilo y el hidrógeno vinílico (en **5**) o metilo (en **8**) y también debido a la presencia del metilo en posición *anti*.

Así pues la selectividad *sin* observada en los compuestos **5** y **8** se explicaría a través del estado de transición **II** y la mayor selectividad en **8** respecto a **5** sería debida al tamaño diferente del grupo R<sub>2</sub> (metilo en **8** e hidrógeno en **5**) lo que hace que el estado de transición **IV** esté menos favorecido en **8** que en **5**.

En el caso del compuesto **14** la interacción alílica 1,2 entre el metilo de la posición beta y el hidroxilo harían menos favorable la geometría **II** que la **IV**, lo que resulta en una preferencia por el isómero *anti*.



**Esquema 22**

## **6. ASIGNACIONES ESTEREOQUÍMICAS DE LOS EPOXIÉSTERES**

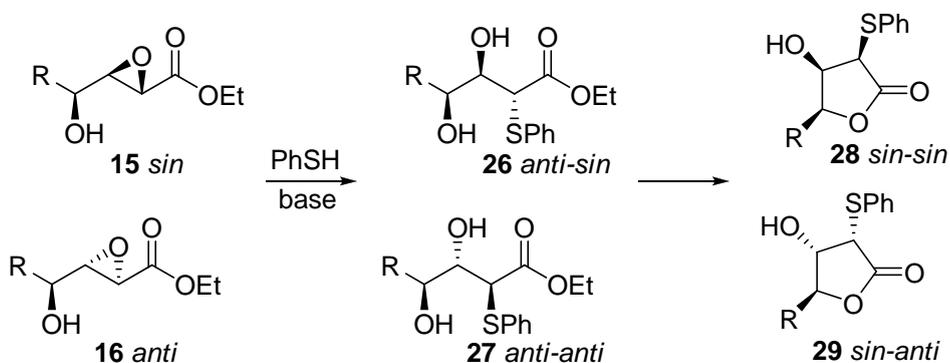


## 6. ASIGNACIONES ESTEREOQUÍMICAS DE LOS EPOXIÉSTERES

Para determinar la estereoquímica relativa de los productos de epoxidación se eligió la vía de la derivación química en compuestos cíclicos. La estereoquímica de los  $\gamma$ -hidroxi  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres se asignó mediante apertura del epóxido y posterior ciclación.

### 6.1. Apertura de los epóxidos con tiofenol

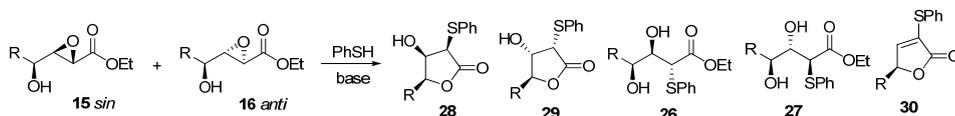
Entre los distintos reactivos que permiten la apertura de los anillos oxiránicos se eligió el tiofenol por su facilidad de reacción y sencillo aislamiento de los productos de reacción. Los  $\gamma$ -hidroxi  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres **15/16** se trataron con tiofenol en presencia de una base lo que da lugar a la apertura del anillo oxiránico. La reacción de apertura con tiofenol fue completamente regioselectiva, Los productos derivados de estas reacciones fueron las correspondientes  $\alpha$ -feniltio  $\beta$ -hidroxi  $\gamma$ -butirolactonas **28/29** o los dioles **26/27** precedentes dependiendo de las condiciones y el sustrato (Esquema 23):



Esquema 23

El tratamiento de los epóxidos **15a/16a** con tiofenol en presencia de trietilamina a temperatura ambiente durante una hora conduce únicamente los dioles **26a/27a** (entrada 1, tabla 6). La misma reacción durante un tiempo más prolongado daba lugar además a las lactonas **28a/29a** en una proporción 1/1 dioles-lactonas (entrada 2); esta mezcla de dioles y lactonas se sometió a tratamiento ácido obteniéndose únicamente las lactonas, siendo la lactona **28a** la mayoritaria (Tabla 7).

Tabla 6



Ent.	Substrato	T(°C)/t	Reactivos	28	29	26	27	30	Rend.
1	<b>15a/16a</b> (R=Ph)	T.A./1 h	PhSH/Et <sub>3</sub> N/CH <sub>3</sub> CN			<b>26a</b> (75)	<b>27a</b> (25)		65
2	<b>15a/16a</b> (R=Ph)	T.A./16 h	PhSH/Et <sub>3</sub> N/CH <sub>3</sub> CN	<b>28a</b> (25)	<b>29a</b> (25)	<b>26a</b> (50)			— <sup>a</sup>
3	<b>15b/16b</b> (R=Me)	0/45'	PhSH/Et <sub>3</sub> N/CH <sub>3</sub> CN	<b>28b</b> (19)	<b>29b</b> (23)	<b>26b</b> (28)		<b>30b</b> (30)	43
4	<b>15b/16b</b> (R=Me)	T.A./6 h	PhSH/Et <sub>3</sub> N/MeOH	<b>28b</b> (32)	<b>29b</b> (68)				55
5	<b>15b/16b</b> (R=Me)	T.A./2 h	PhSH/PhSNa/THF	<b>28b</b> (37)	<b>29b</b> (63)				50
6	<b>15b/16b</b> (R=Me)	T.A./1 h	PhSH/PhSNa/THF	<b>28b</b> (21)	<b>29b</b> (33)	<b>26b</b> (46)			— <sup>a</sup>
7	<b>15b/16b</b> (R=Me)	-40/80'	PhSH/PhSNa/THF			<b>26b</b> (72)	<b>27b</b> (28)		67
8	<b>15c/16c</b> (R= <i>i</i> -Pr)	T.A./22 h	PhSH/Et <sub>3</sub> N/CH <sub>3</sub> CN	<b>28c</b> (19)	<b>29c</b> (17)	<b>26c</b> (57)		<b>30c</b> (7)	45
9	<b>15c/16c</b> (R= <i>i</i> -Pr)	T.A./1 h	PhSH/PhSNa/THF	<b>28c</b> (33)	<b>29c</b> (67)				89
10	<b>15c</b> (R= <i>i</i> -Pr)	T.A./2 h	PhSH/PhSNa/THF	<b>28c</b> (40)	<b>29c</b> (60)				70
11	<b>15e/16e</b> (R= <i>n</i> -Bu)	T.A./2 h	PhSH/PhSNa/THF	<b>28e</b> (34)	<b>29e</b> (66)				66
12	<b>15f/16f</b> (R=Chx)	T.A./2 h	PhSH/PhSNa/THF	<b>28f</b> (34)	<b>29f</b> (66)				77

<sup>a</sup> El crudo se sometió a ciclación ácida (ver Tabla 7).

Cuando los epóxidos **15b/16b** se trataron con tiofenol en presencia de trietilamina en acetonitrilo se obtuvo el diol **26b**, una mezcla de lactonas **28b/29b** y el butenólido **30b** derivado de la deshidratación de las lactonas (entrada 3, tabla 6).

La misma reacción se llevó a cabo en metanol en lugar de acetonitrilo durante un tiempo prolongado y se obtuvo una mezcla de las lactonas **28b/29b** donde **29b** era la mayoritaria, este resultado es sorprendente puesto que querría decir que los epóxidos **15b/16b** tienen una estereoquímica opuesta a los epóxidos **15a/16a**.

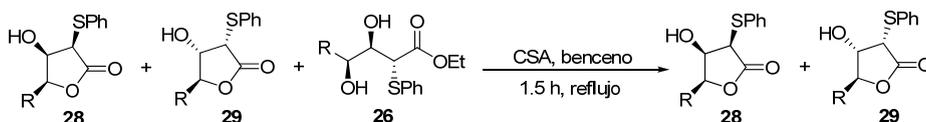
Un resultado similar al anterior se obtuvo cuando se emplearon las condiciones de Sharpless que usan tiofenolato de sodio tamponado con tiofenol (entrada 5). Cuando esta reacción se llevó a cabo durante un tiempo corto se obtuvo la mezcla de lactonas y el diol **26b** (entrada 6), y si la reacción se hacía a baja temperatura entonces se obtenía una mezcla de los dioles **26b/27b** en la que **26b** era el mayoritario (entrada 7), un resultado en sentido opuesto al de las entradas 4 y 5.

Los resultados obtenidos con los epóxidos **15c/16c** fueron similares a los de **15b/16b**. Así pues cuando los epóxidos **15c/16c** se trataron con tiofenol y trietilamina en acetonitrilo, se obtuvo el diol **26c**, las lactonas **28c/29c** y el butenólido **30c** (entrada 8). Cuando se empleó tiofenolato de sodio, el resultado también fue similar al de **15b/16b** obteniéndose las lactonas **28c/29c** (entrada 9). Curiosamente cuando el substrato fue el epoxiéster **15c** puro y no una mezcla, también se obtuvo una mezcla de las lactonas **28c/29c** (entrada 10).

La reacción de los epóxidos **15e/16e** y **15f/16f** con tiofenolato de sodio dio un resultado similar al de los otros epóxidos, dando una mezcla de lactonas **28/29** en una proporción de 34/66 (entradas 11 y 12).

Las mezclas resultantes de las aperturas de los epoxiésteres que dieron lugar a una mezcla de lactonas y de dioles se sometieron a ciclación en medio ácido (Tabla 7). En el caso de la mezcla indicada en la entrada 2 de la tabla 6, la reacción generó las correspondientes lactonas **28a/29a**. En el caso de la mezcla derivada de la entrada 6 de la tabla 6, su ciclación generó una mezcla de lactonas **28b/29b** en sentido opuesto a las obtenidas en medio básico (entradas 4 y 5 de la tabla 6).

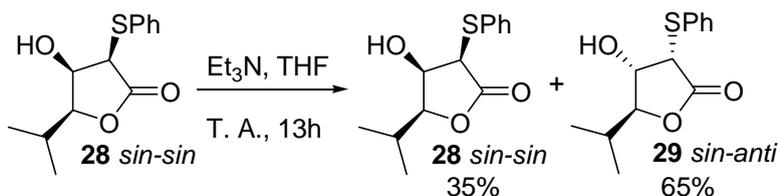
**Tabla 7**



Ent	Substrato	R	28/29	Rend(%)
1	Ent. 2, Tabla 6	Ph	76/24	57
2	Ent. 6, Tabla 6	Me	65/35	45

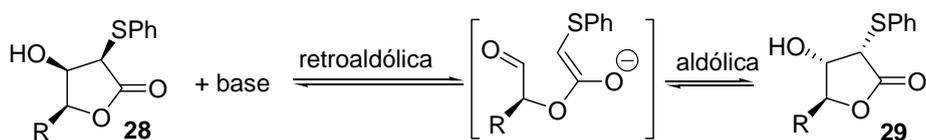
En resumen la apertura de los epoxiésteres con tiofenol para determinar su estereoquímica ha dado resultados contradictorios: cuando los epoxiésteres se abren en medio básico durante un tiempo prolongado se obtiene una mezcla de lactonas *sin-sin/sin-anti* de alrededor de 4/6 mientras que los dioles obtenidos a partir de la misma mezcla de epoxiésteres generan una mezcla de lactonas *sin-sin/sin-anti* de alrededor de 7/3.

Con el fin de explicar esta contradicción nosotros proponemos que una isomerización de la lactona **28** en la lactona **29** tiene lugar en medio básico. Para confirmarlo se trató la lactona pura **28c** con trietilamina a temperatura ambiente y se obtuvo una mezcla de lactonas **28c/29c** (Esquema 24).



**Esquema 24**

El mecanismo que explicaría esta isomerización es una secuencia retroaldólica-aldólica (Esquema 25). La reacción retroaldólica está forzada por el impedimento estérico de los sustituyentes en relación *sin-sin* dentro del ciclo, a continuación el intermedio enolato-aldehído resultante sufre una ciclación aldólica para generar una mezcla termodinámica de lactosas en la que el producto más estable es la lactona **29** con una estereoquímica *sin-anti*.



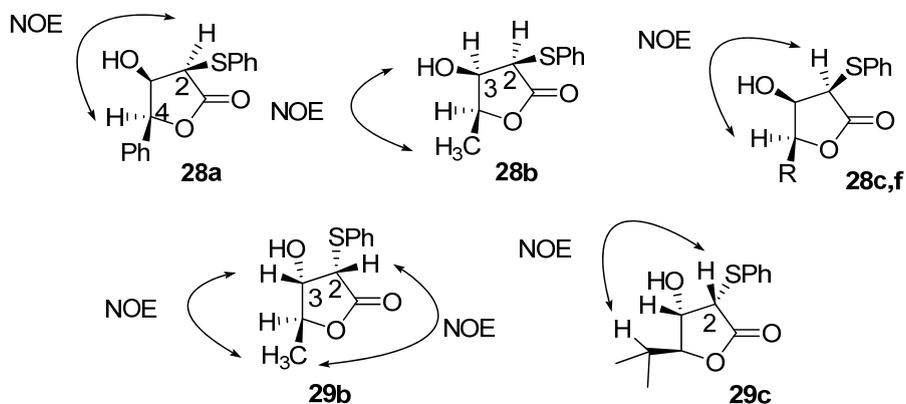
**Esquema 25**

Curiosamente de las cuatro lactonas que se pueden formar en la ciclación únicamente se observan dos, es decir, las lactonas *anti-sin* y *anti-anti* no se observaron en ningún caso. Esta tendencia estereoquímica por la que el hidroxilo y el tioéter tienden a estar en *sin* se podría explicar mediante una interacción oxígeno-azufre y es objeto de estudio en nuestro grupo de investigación en estos momentos.

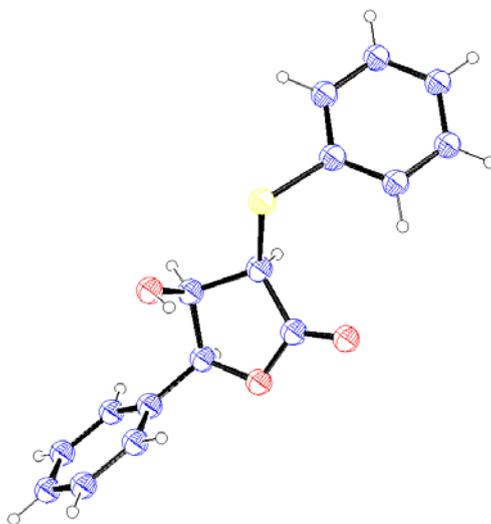
## 6.2. Experimentos NOE

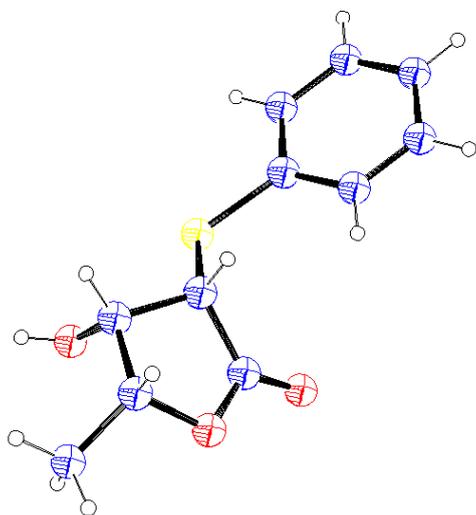
La asignación estereoquímica de las lactonas se realizó mediante experimentos de NOE.

La modelización de las lactonas *sin-anti* **29** muestra que existe una conformación en la que la distancia entre el sustituyente de la posición-4 y H-2 es de alrededor de 3 Å, lo que quiere decir que en este caso es esperable NOE, mientras que para la lactona *sin-sin* **28** la distancia mínima es de 4,2 Å con lo que no es esperable NOE en este caso y sí que lo es entre el H-2 y el H-4 (distancia alrededor de 2,8 Å). La lactona **28a** mostró NOE entre H-2 y H-4 mientras que la lactona **29a** no lo dio. La lactona **29b** presenta NOE entre el metilo y H-2 y entre el metilo y H-3, mientras que la lactona **28b** dio NOE entre el metilo y el OH pero no entre el metilo y H-2. Las lactonas **28c** y **28f** manifiestan NOE entre H-2 y H-4 mientras que el H-2 de **29c** tuvo NOE con el hidrógeno isopropílico (Figura 2).

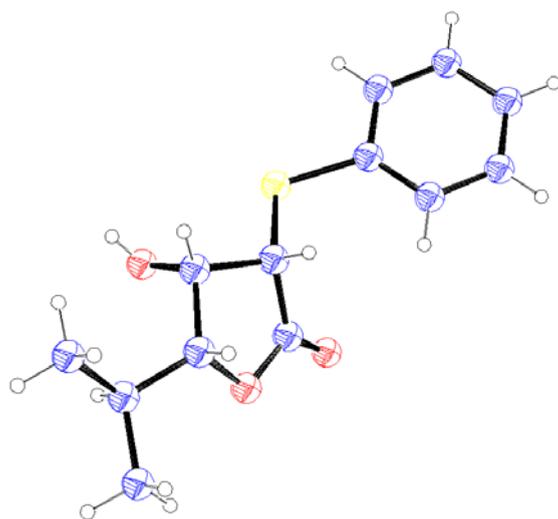
**Figura 2**

Las estructuras de rayos x de las lactonas **28a-c** confirmaron definitivamente la estereoquímica de las lactonas *sin-sin*. La conformación de las tres  $\gamma$ -butirolactonas en las estructuras de rayos x es muy similar, con los grupos alquilo (fenilo, metilo o isopropilo) en posición ecuatorial y los grupos hidroxilo en posición axial (Figura 3).

**Estructura de rayos x de 28a**



Estructura de rayos x de **28b**

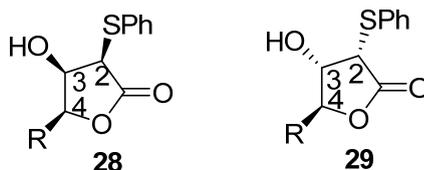


Estructura de rayos x de **28c**

**Figura 3**

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  y de  $^1\text{H}$  de las lactonas muestran similitudes en cuanto a los desplazamientos de los hidrógenos y carbonos de las posiciones 2, 3 y 4 (Tabla 8): las lactonas *sin-anti* **29** muestran un desplazamiento a campo más alto del H-2 respecto a las lactonas *sin-sin* **28**, los hidrógenos H-3 y H-4 aparecen a campo más bajo en **29** que en **28**. Por otra parte los carbonos C-2 aparecen a campo más alto en las lactonas **29** mientras que los C-4 en **29** aparecen a campo más bajo que en **28**.

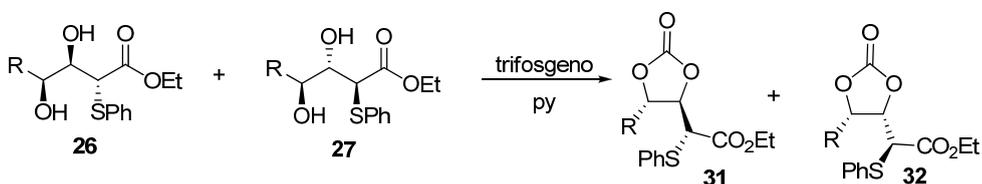
Tabla 8



Lactona	$\delta\text{H}2$	$\delta\text{H}3$	$\delta\text{H}4$	$\delta\text{C}2$	$\delta\text{C}3$	$\delta\text{C}4$
<b>28a</b> (R=Ph)	4.25	4.46	5.37	56.5	83.0	71.4
<b>29a</b> (R=Ph)	3.89	4.39	5.50	52.2	83.3	75.5
<b>28b</b> (R=Me)	4.24	4.24	4.51	57.3	79.0	69.9
<b>29b</b> (R=Me)	3.81	4.31	4.65	53.0	78.7	74.7
<b>28c</b> (R= <i>i</i> -Pr)	4.25	4.31	3.86	57.6	88.3	68.6
<b>29c</b> (R= <i>i</i> -Pr)	3.80	4.35	4.06	53.5	88.4	74.0
<b>28e</b> (R= <i>n</i> -Bu)	4.18	4.20	4.28	56.9	83.2	69.4
<b>29e</b> (R= <i>n</i> -Bu)	3.73	4.23	4.35	52.9	83.2	74.3
<b>28f</b> (R=Chx)	4.16	4.23	3.88	57.5	87.1	68.3
<b>29f</b> (R=Chx)	3.72	4.29	4.06	53.3	87.0	73.8

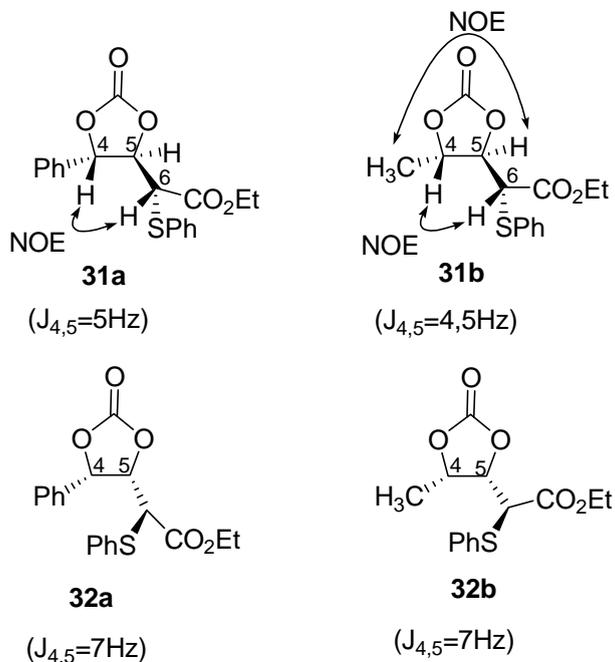
La mezcla de dioles obtenidos en las aperturas de los epoxiésteres fueron también derivados en carbonatos cíclicos. Así pues, la mezcla de dioles **26a/27a** (entrada 1, tabla 6) y la mezcla **26b/27b** (entrada 7, tabla 6) se sometieron a reacción con trifosgeno para dar los carbonatos **29a/30a** y **29b/30b** respectivamente (Tabla 9).

**Tabla 9**



Ent	Dioles (26/27)	R	31	32	Rend.(%)
1	Ent.1,Tabla 6	Ph	<b>31a</b> (75)	<b>32a</b> (25)	65
2	Ent.7,Tabla 6	Me	<b>31b</b> (72)	<b>32b</b> (28)	42

La estereoquímica de los carbonatos se asignó fácilmente mediante RMN, concretamente las constantes de acoplamiento  $J_{4,5}$  para los carbonatos **32** eran mayores que para los carbonatos **31**, y por otra parte los experimentos NOE demuestran una proximidad espacial entre el H-4 y el H-6 únicamente en los carbonatos **31** (Figura 4):

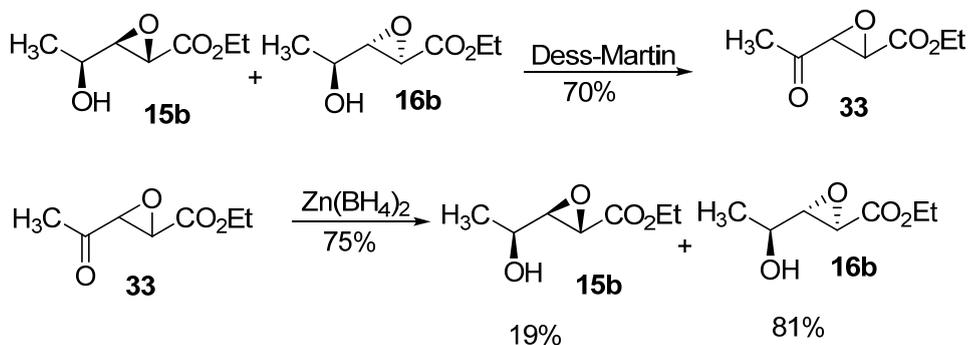


**Figura 4**

La estereoquímica de los epoxiésteres **15b/16b** ha sido confirmada también por reducción con borohidruro de zinc de la epoxicetona **33** (Esquema 26). Es conocido que la reducción de epoxicetonas con borohidruro de zinc genera el isómero *anti* como mayoritario.<sup>65</sup>

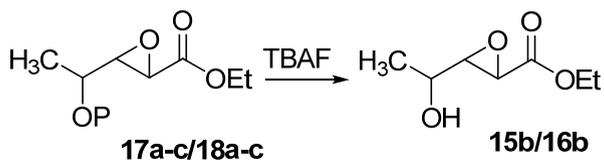
Los espectros de RMN del producto mayoritario de la reducción eran idénticos a los del minoritario de la epoxidación del enoato **5b** (Entrada 2 de la Tabla 1).

<sup>65</sup> Oishi, T.; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 338



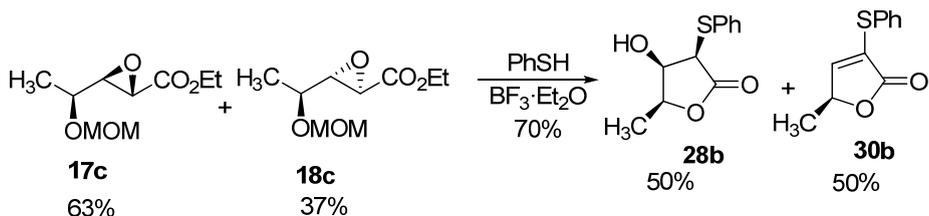
Esquema 26

La estereoquímica de los epoxiésteres protegidos como sililéteres **17a-b/18a-b** se conoció de un modo más sencillo mediante su derivación en los epoxiésteres desprotegidos **15b/16b** por desililación (Esquema 27):



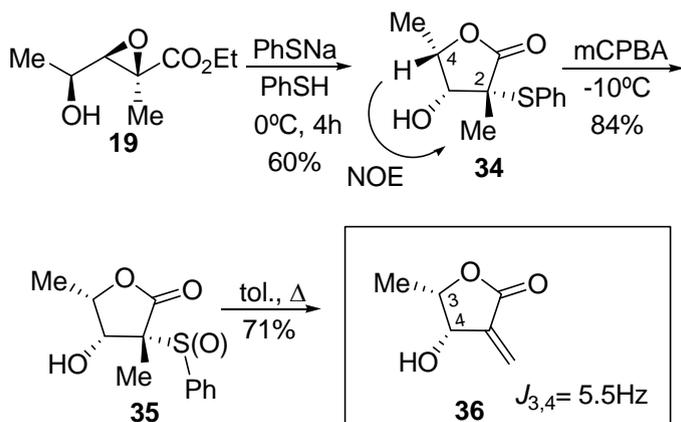
Esquema 27

La estereoquímica de los epoxiésteres protegidos como metoximetiléteres **17c/18c** se conoció mediante desprotección con tiofenol y un ácido de Lewis<sup>66</sup> lo que dio lugar a la lactona conocida **28b** y al butenólido **30b** (Esquema 28):



Esquema 28

La estereoquímica del epoxiéster **19** se determinó mediante tratamiento con tiofenolato sódico tamponado con tiofenol lo que generó la  $\gamma$ -butirolactona **34**. La lactona **34** mostraba efecto NOE entre el hidrógeno de la posición 4 y el metilo de la posición 2 (Esquema 29).



Esquema 29

<sup>66</sup> Fujii, K.; Ichikawa, K.; Node, M.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1661.

Además, la lactona **34** se pudo transformar en el producto natural **36** aislado de plantas de la familia *Lauraceae*.<sup>67</sup> Este compuesto muestra una estructura de tipo  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -alquiliden- $\gamma$ -butirolactona la cual está presente en muchos productos naturales con propiedades biológicas interesantes.<sup>68</sup>

La síntesis del producto natural **36** se realizó partiendo del compuesto **34** a través de dos etapas: primero oxidación y luego eliminación. La oxidación del feniltioéter se realizó empleando ácido metacloroperbenzoico como oxidante y curiosamente se obtenía el correspondiente sulfóxido **35** como un único estereoisómero (Esquema 29).

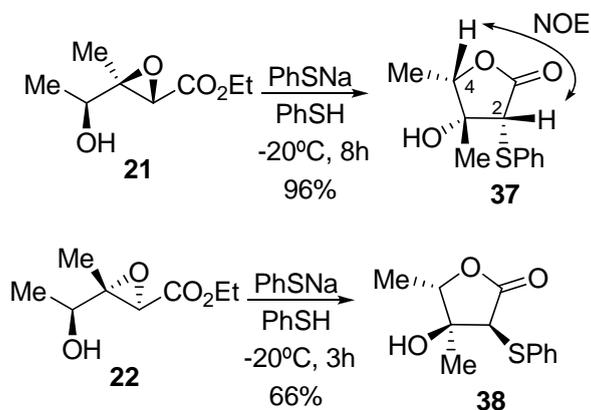
Esta reacción de oxidación había sido realizada previamente por Benezra y colaboradores<sup>64v</sup> quienes indicaron que se obtenía una mezcla de sulfóxidos; sin embargo, nosotros obtuvimos solamente un producto, aunque si la reacción se llevaba a cabo con un exceso de oxidante entonces se obtenía una mezcla de sulfóxido y de sulfona. Finalmente calentamiento a reflujo de tolueno generó por eliminación la lactona **36** cuya constante de acoplamiento  $J_{3,4} = 5,5\text{Hz}$  denotaba una estereoquímica *sin*. Reafirmando la asignación estereoquímica previa.

---

<sup>67</sup> a) Martínez, J. C. V.; Yoshida, M.; Gottlieb, O. R. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 459. b) Martínez, J. C. V.; Yoshida, M.; Gottlieb, O. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1021. c) Niwa, M.; Iguchi, M.; Yamamura, S. *Chem. Lett.* **1977**, 581. d) Takeda, K.; Sakurawi, K.; Ishi, H. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3757. Para otras síntesis de **36** ver: e) Barbier, P.; Benezra, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2705. f) Adam, W.; Klug, P. *Synthesis* **1994**, 567.

<sup>68</sup> Hanson, R.L.; Lardy, H.A.; Kupchan, S.M. *Science* **168**, **1970**, 376.

También la estereoquímica de los epoxiésteres *sin* **21** y *anti* **22** se determinó mediante reacción con tiofenolato sódico generándose las correspondientes  $\gamma$ -butirolactonas **37** y **38**. La lactona **37** mostraba efecto NOE entre el hidrógeno 2 y el hidrógeno 4 mientras que la lactona **38** no lo mostró (Esquema 30).



**Esquema 30**



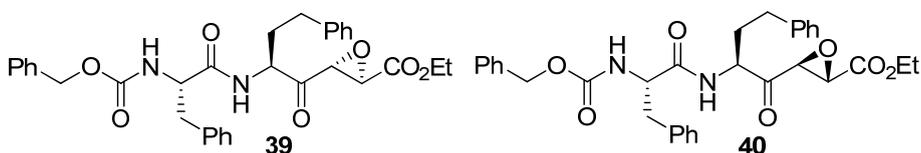
## **7. APLICACIONES SINTÉTICAS**



## 7. APLICACIONES SINTÉTICAS

### 7.1. Síntesis de inhibidores

En nuestro grupo de investigación se han preparado los inhibidores de cisteína proteasas **39** y **40** que poseen una estructura de tipo dipeptidilepoxiéster<sup>69</sup> (Esquema 31). El estudio de la diastereoselectividad en la epoxidación de  $\gamma$ -hidroxi enoatos fue previo a la síntesis de estos inhibidores, pudiendo aprovecharlo para generar la función epoxiéster presente en estos compuestos de forma estereoselectiva.



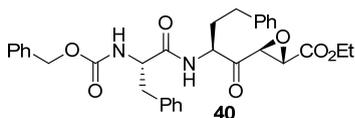
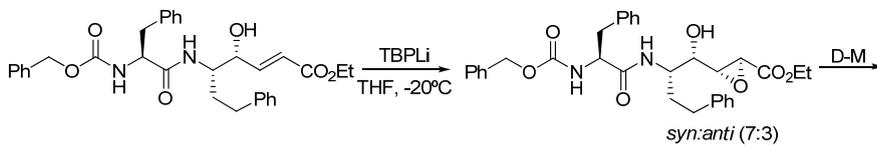
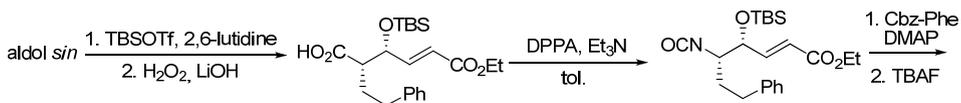
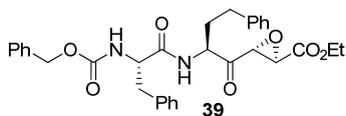
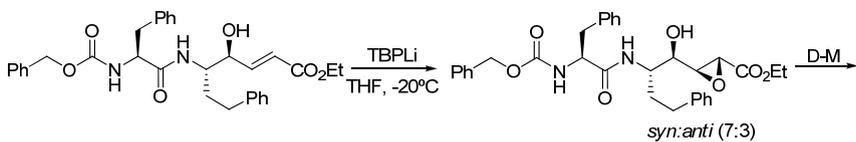
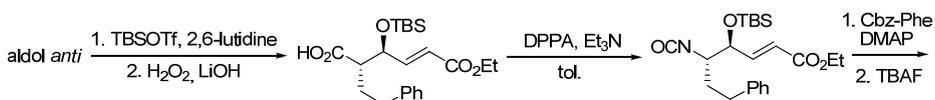
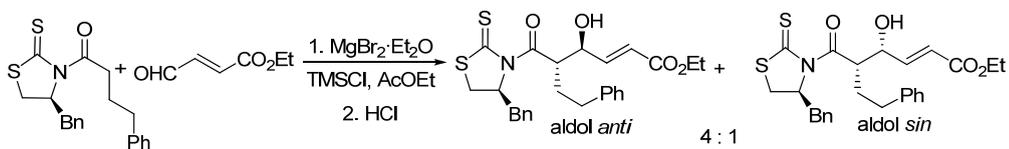
Esquema 31

La síntesis de los compuestos **39** y **40** se llevó a cabo según la secuencia sintética del esquema 32. La preparación de los inhibidores comenzó con una reacción aldólica de Evans a través del enolato de magnesio de una tiazolidíntona acilada. Esta reacción genera dos aldoles separables por cromatografía.

<sup>69</sup> F. V. González; J. Izquierdo; S. Rodríguez; J. H. McKerrow; E. Hansell.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6697

Cada aldol se protegió, a continuación se escindió el auxiliar quiral para generar los correspondientes ácidos carboxílicos cuya transposición de Curtius generó un isocianato que directamente se acopló con la carbobenciloxifenilalanina.

Finalmente el dipéptido modificado resultante se desprotegió para generar de este modo un compuesto con una función de tipo éster  $\gamma$ -hidroxi  $\alpha,\beta$ -insaturado la cual se sometió a epoxidación con *tert*-butilperóxido de litio en las mismas condiciones. La reacción de epoxidación generó una mezcla de epoxialcoholes diastereoisoméricos con una proporción 7/3 a favor del isómero *sin*. La estereoselectividad observada en esta reacción coincide con la que se obtuvo en el estudio lo que indica que la estereoselectividad se mantiene también en moléculas más funcionalizadas.



### Esquema 32



## **8. NITROALQUENOS**

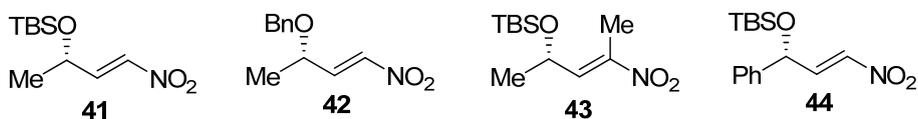


## 8. NITROALQUENOS

### 8.1. Preparación de 3-hidroxi-1-nitroalquenos

El estudio de la diastereoselectividad en la epoxidación de olefinas electrón-deficientes con un estereocentro en la posición gamma se amplió a nitroalquenos, ya que los nitrocompuestos constituyen un grupo notable de sustratos debido a su fácil conversión en otros compuestos nitrogenados.<sup>70</sup>

Los sustratos en este caso poseen un doble enlace conjugado con el grupo nitro y un estereocentro oxigenado en la posición 3. Los nitroalquenos que se prepararon se diferencian entre sí en el grupo protector del hidroxilo (*tert*-butildimetilsililo o bencilo), en poseer alguna sustitución en el doble enlace o en el sustituyente del estereocentro (metilo o fenilo) (Esquema 33).



Esquema 33

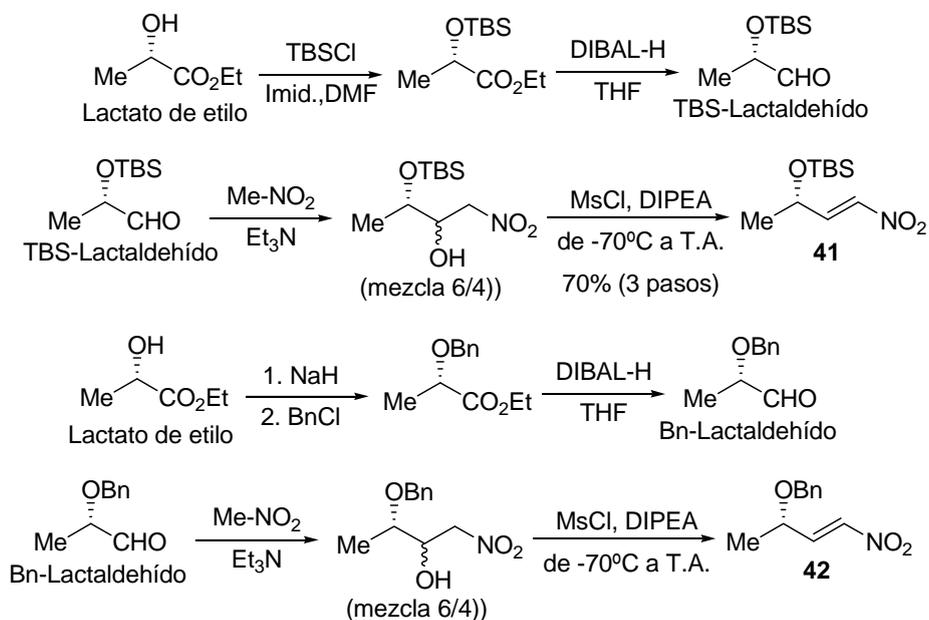
70 a) Barrett, A. G. M.; Grabosky, G. G. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751. b) Barrett, A. G. M. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 95. c) Ono, N. *The Nitrogroup in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: New York, 2001. d) Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *12*, 1877. e) Aizpea, Z.; Mendoza, L.; Vivanco, S.; Aldaba, E.; Carrascal, T.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Zimmerman, T.; Vidal-Vanaclocha, F.; Cossío, F. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2903.

La ruta seguida para la preparación de los nitroalquenos fue diferente a la de los enoatos. Los 3-hidroxi-1-nitroalquenos **41** y **42** se prepararon siguiendo una vía sintética general ya descrita en la literatura.<sup>71</sup> Esta secuencia parte del (*S*)-lactaldehído protegido preparado a través de un modo conocido: protección del lactato de etilo y posterior reducción. A continuación el aldehído protegido se trató con nitrometano en medio básico lo que generó una mezcla de nitroaldoles diastereoisoméricos en una proporción aproximada 6/4.

La mezcla de nitroaldoles se deshidrató para dar lugar al nitroalqueno deseado mediante activación a través de los mesilatos y posterior eliminación a temperatura ambiente. Siguiendo esta ruta se prepararon los nitroalquenos **41** y **42**, partiendo del *tert*-butildimetilsilil lactaldehído y del bencil-lactaldehído respectivamente (Esquema 34).

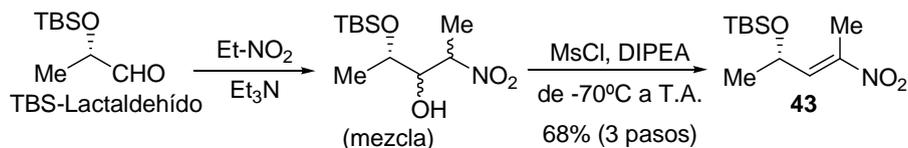
---

71 a) Melton, J.; McMurry, J. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2138. b) Ayerbe, M.; Cossío, F. P. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 4447.



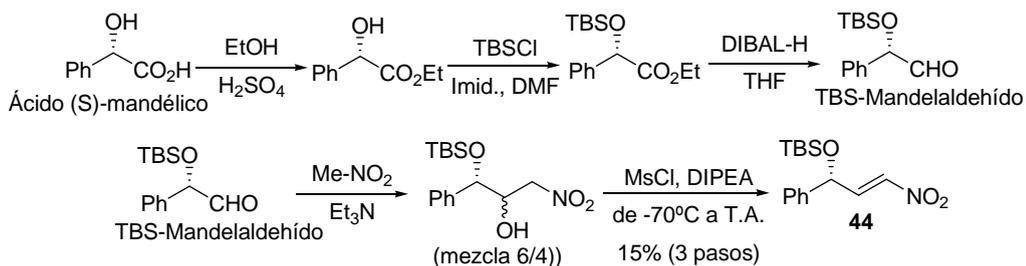
### Esquema 34

El nitroalqueno **43** con un metilo en la posición 1 del doble enlace se sintetizó a través de la misma ruta que los anteriores pero empleando nitroetano en lugar de nitrometano. La reacción nitroaldólica genera en este caso una mezcla de cuatro estereoisómeros, que al someterla a eliminación da lugar al nitroalqueno deseado (Esquema 35).



### Esquema 35

Por último, el nitroalqueno **44** que posee un fenilo como sustituyente en el estereocentro en lugar de metilo se preparó de igual modo que los anteriores pero partiendo del (*S*)-mandelaldehído en lugar de (*S*)-lactaldehído. El mandelaldehído protegido se preparó partiendo del ácido (*S*)-mandélico el cual se esterificó, luego se protegió y finalmente se redujo. También la reacción nitroaldólica genera en este caso una mezcla de nitroaldoles en proporción 6/4 que se somete a eliminación para generar el nitroalqueno **44** (Esquema 36).



**Esquema 36**

## 8.2. Epoxidación de 3-hidroxi-1-nitroalquenos

Los nitroalquenos **41-44** se sometieron a epoxidación empleando como oxidante *tert*-butilperóxido de litio en tetrahidrofurano como disolvente, a -70°C durante 6 horas de reacción. Como puede verse en la tabla 10 todos los nitroalquenos dieron lugar al isómero *sin* con muy buena diastereoselectividad en algunos casos.

La estereoselectividad es similar cuando el sustituyente de la posición 3 es un metilo (**41**) o un fenilo (**44**) (compárese entradas 2 y 6 de la tabla 11), la selectividad de la epoxidación es parecida cuando el hidroxilo está protegido con *tert*-butildimetilsililo o con bencilo (entradas 2 y 3) con una ligera mejoría a favor del nitroalqueno que posee el grupo protector más voluminoso (**41**). El substrato **43** que posee un metilo en la posición 1 resultó ser el menos selectivo (entradas 4 y 5).

El reactivo *tert*-butilperóxido de litio que se empleó en estas reacciones se preparó a partir de *tert*-butilhidroperóxido y etil litio y la diastereoselectividad de las reacciones de epoxidación dependía de la disolución del reactivo organolítico empleada.

La reacción es más selectiva si la disolución de etil litio empleada es 1,7 M en dibutil éter de la casa Acros que si se emplea una disolución 0,5 M en benceno/ciclohexano (9/1) de la casa Aldrich (compárese entradas 1 con 2, y 4 con 5 de la tabla 10). Esta influencia del disolvente del reactivo en la estereoselectividad se podría explicar por efecto de la solvatación o de la agregación<sup>72</sup> del etil litio o del *tert*-butilperóxido de litio de modo que cuanto mejor coordinador del litio es el disolvente, mayor estereoselectividad.

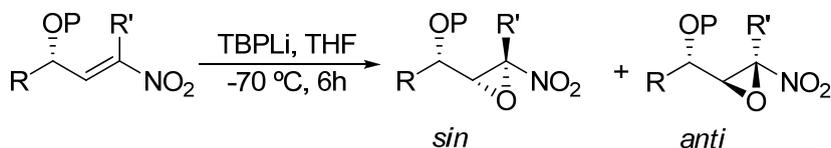
La reacción de epoxidación del nitroalqueno **44** dio lugar al peróxido intermedio **55** (Esquema 37) además del esperado nitroepóxido **48**.

Cabe destacar que todas las reacciones de epoxidación funcionan con muy buen rendimiento por lo que sumado a la elevada estereoselectividad, estos resultados permiten su aplicación en síntesis.

---

<sup>72</sup> Boche, G.; Möbus, K.; Harms, K.; Lohrenz, J. C. W.; Marsch, M.; *J. Chem. Eur.* **1996**, *2*, 604.

Tabla 11

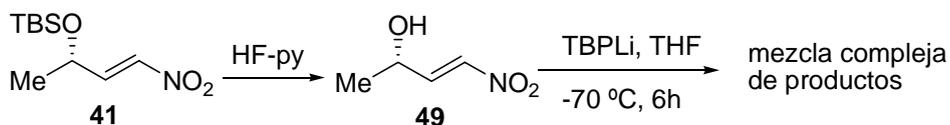


Entrada	Substrato	Disolución EtLi	Productos	<i>sin:anti</i>	Rend.(%)
1	<b>41</b>	benceno/ciclohexano	<b>45</b>	3:1	72
2	<b>41</b>	dibutiléter	<b>45</b>	19:1	75
3	<b>42</b>	dibutiléter	<b>46</b>	9:1	70
4	<b>43</b>	dibutiléter	<b>47</b>	3,5:1	75
5	<b>43</b>	benceno/ciclohexano	<b>47</b>	2:1	70
6	<b>44</b>	dibutiléter	<b>48<sup>a</sup></b>	10:1	88

<sup>a</sup> Se obtuvo 16 mol% del peroxiéter **55**.

Con la intención de ensayar la epoxidación sobre un nitroalqueno que poseyera el hidroxilo libre se sometió a desprotección el nitroalqueno **41**. La reacción de desprotección no funcionó cuando se empleó fluoruro de tetra-*n*-butilamonio como reactivo, finalmente se pudo obtener el nitroalqueno **49** empleando fluoruro de hidrógeno-piridina como reactivo aunque con un bajo rendimiento.

El nitroalqueno libre **49** se sometió a epoxidación en las mismas condiciones que las ensayadas para los nitroalquenos protegidos pero a pesar de que el material de partida se consumió, la reacción resultó en una mezcla compleja de productos cuyo espectro de RMN no mostraba picos epoxídicos (Esquema 37).

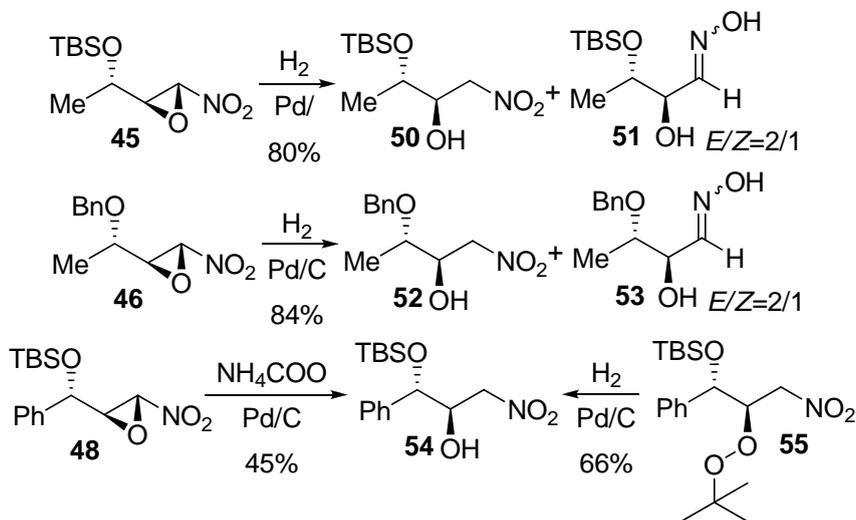


**Esquema 37**

### 8.3. Asignaciones estereoquímicas de los nitroepóxidos

La estereoquímica relativa de los nitroepóxidos se asignó mediante apertura del anillo oxiránico por hidrogenación. El nitroepóxido **45** se sometió a hidrogenación a presión atmosférica empleando un catalizador de paladio lo que dio lugar al nitroaldol **50** como producto principal y a la oxima **51** como producto secundario, este último compuesto se obtenía como una mezcla de isómeros E/Z en una proporción 2/1 (Esquema 38).

Del mismo modo se transformó el nitroepóxido **46** en el nitroaldol **52** y también en este caso la reacción generó una mezcla de oximas isoméricas como subproducto. Por otra parte la hidrogenación de **48** en las mismas condiciones que los nitroepóxidos anteriores dio lugar a descomposición de la mezcla de reacción por lo que en este caso la apertura reductiva del anillo oxiránico se consiguió llevar a cabo empleando formiato amónico como fuente de hidrógeno sin observarse en este caso la formación de oximas. Además la hidrogenación del peróxido **55**, obtenido en la reacción de epoxidación, dio lugar al mismo producto **54** (Esquema 38).



Esquema 38

Los aldoles *anti* **50** y **54** habían sido obtenidos por K. Nagasawa<sup>73</sup> mediante una reacción nitroaldólica estereoselectiva, la comparación de los espectros de los compuestos **50** y **54** con los descritos en la literatura fue completamente coincidente. De este modo se asignó la estereoquímica de **50** y **54** y consiguientemente de los nitroepóxidos **45** y **48**.

La estereoquímica del nitroaldol **52** y por lo tanto del nitroepóxido **46** se conoció mediante correlación química con el nitroaldol **50**. El compuesto **50** se desprotegió y el nitrodiol resultante se sometió a ciclación empleando beciliden dimetilacetal y ácido *p*-toluenesulfónico,<sup>74</sup> generando la mezcla de acetales **57** y **58** en proporción 2/1, estos isómeros se pudieron separar por cromatografía. Ambos acetales **57** y **58** mostraban efectos NOE entre los hidrógenos H-2 y H-3, y entre los hidrógenos H-1 y el metilo (Esquema 39).

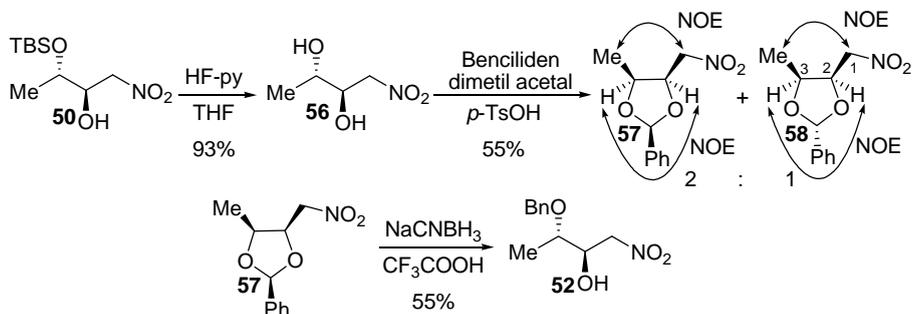
Finalmente el acetal **57** se sometió a apertura reductiva del beciliden acetal con cianoborohidruro de sodio en presencia de ácido trifluoroacético,<sup>75</sup> lo que dio lugar al nitroaldol **52**.

---

<sup>73</sup> Sohtome, Y.; Takemura, N.; Iguchi, T.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Synlett* **2006**, 6, 144.

<sup>74</sup> Kocienski, P.; Street, S. D. A. *Synth. Comm.* **1984**, 14, 1087.

<sup>75</sup> Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 201.



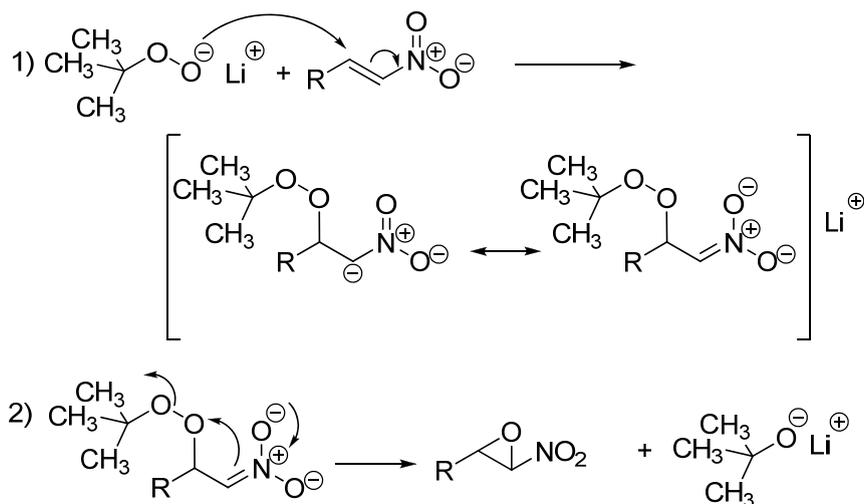
### Esquema 39

La estereoquímica del nitroepóxido **47** se asignó según las constantes de acoplamiento. Ya se ha comentado que en el caso de los epoxiésteres las constantes de acoplamiento representan un método fiable para la asignación estereoquímica siempre y cuando se disponga de los valores de ambos isómeros. Las constantes de acoplamiento para el nitroepóxido **47** son:  $J_{2,3} (sin) = 8,0\text{Hz}$  and  $J_{2,3} (anti) = 6,5\text{Hz}$ . Una relación similar de constantes de acoplamiento se han descrito para isómeros *sin* y *anti* de nitroepóxidos muy similares.<sup>76</sup>

<sup>76</sup> Adams, Z. M.; Jackson, R. F. W.; Palmer, N. J.; Rami, H. K.; Wythes, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 937.

### 8.4. Racionalización de las epoxidaciones

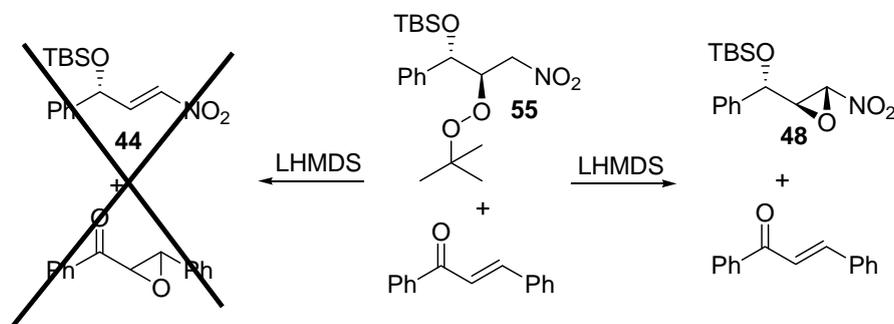
El mecanismo de la epoxidación nucleófila de nitroalquenos se supone que es similar al de los enoatos, es decir en dos etapas (Esquema 40). En la primera etapa tiene lugar la adición conjugada del anión *tert*-butil peróxido a la posición-3 generándose un carbanión estabilizado, el cual en una segunda etapa genera el nitroepóxido mediante ciclación.



**Esquema 40**

Para poder explicar las estereoselectividades observadas en las reacciones de epoxidación nucleófila a través del análisis de los estados de transición de una forma más rigurosa se debe determinar previamente si la adición Michael inicial del anión peróxido es cinética, es decir irreversible, puesto que si fuera reversible carece de sentido proponer estados de transición para explicar la estereoselectividad.

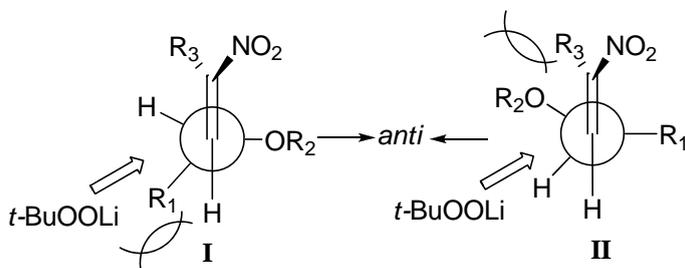
De un modo similar a como se hizo con los enoatos y aprovechando el peróxido **55**, realizamos un experimento competitivo de enolización del peróxido en presencia de chalcona. Cuando se trató el compuesto **55** con hexametildisililazida de litio en presencia de chalcona se obtuvo únicamente el nitroepóxido **48** y chalcona, sin observarse la formación de nitroalqueno ni de óxido de chalcona lo que demuestra que la epoxidación nucleófila de nitroalquenos es un proceso irreversible (Esquema 41).



**Esquema 41**

La alta selectividad *anti* observada para los nitroalquenos **41**, **42** y **44**, se puede explicar a través de la geometría de estado de transición **A** (Esquema 42) la cual estaría favorecida electrónicamente porque el grupo alcoxi está en *anti* respecto al ataque del nucleófilo. Sin embargo, existe una repulsión estérica entre el nucleófilo entrante y el grupo R<sub>1</sub>.

La geometría de estado de transición **B** también generaría el isómero *anti* y explicaría la baja selectividad observada con el compuesto **43** debido a la interacción alílica 1,3 entre el grupo alcoxi y el metilo vinílico (Esquema 42).



Esquema 42

## **9. CONCLUSIONES**



## 9. CONCLUSIONES

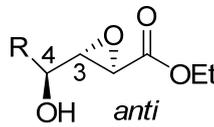
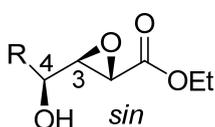
La presente tesis doctoral describe las investigaciones sintéticas en la epoxidación de una serie de olefinas electrón-deficientes. Estos compuestos son intermedios importantes en una amplia gama de reacciones químicas tanto para la síntesis de productos naturales como para el desarrollo de rutas estereoselectivas de complejos agentes farmacéuticos.

El manuscrito de esta tesis doctoral está dividido en dos partes principalmente, una referida a  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres y la otra a nitroepóxidos.

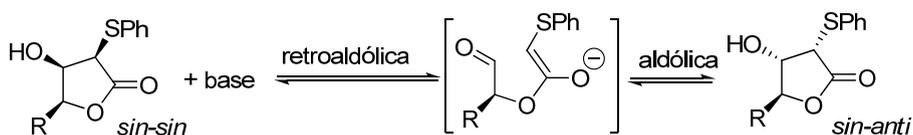
Respecto a  $\alpha,\beta$ -epoxiesteres podemos destacar como principales conclusiones:

- Se ha determinado que el hidroxilo en la posición gamma del éster juega un papel importante en el mecanismo de epoxidación puesto que cuando éste se encuentra protegido la reacción es mucho más lenta.
- Además, se ha comprobado que la estereoselectividad de la reacción depende de las condiciones de epoxidación utilizadas.

- Los resultantes *sin/anti*  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres han sido convertidos en  $\alpha$ -fenilsulfanil- $\gamma$ -butirolactonas trisustituidas usando tiofenol para poder realizar la asignación estereoquímica de los epóxidos de los que provienen, realizando experimentos NOE sobre estas lactonas de anillo rígido. De esta manera, se ha determinado que el epóxido mayoritario en la epoxidación nucleofílica de ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados usando *tert*-butilperóxido de litio en THF es el *sin*, siendo independiente de la temperatura y del sustituyente que se encuentre en la posición gamma del éster.
- Una vez realizada la asignación estereoquímica de los epóxidos y tras un estudio de los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los mismos, se han detectado constantes de acoplamiento  $J_{3,4}$  de valor entre 3,5 y 4,5 Hz para los isómeros *sin* y de entre 2,5 y 3,5 Hz para los *anti*, lo que proporciona un nuevo método para la asignación estereoquímica de este tipo de compuestos.



- Además, se ha detectado que las lactonas *sin-sin* isomerizan fácilmente en medio básico a estructuras *sin-anti*. Para explicar esta interconversión, se ha propuesto un mecanismo retroaldólico-aldólico y se ha recurrido a una interacción azufre-oxígeno para explicar la preferencia estereoquímica *sin* de los aldoles  $\alpha$ -sulfurados resultantes de la reacción aldólica intramolecular.

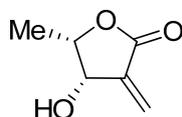


- Estos resultados han dado como fruto la publicación del artículo siguiente:

**"Diastereoselective synthesis of gamma-hydroxy alpha,beta-epoxyesters and their conversion into beta-hydroxy alpha-sulfenyl gamma-butyrolactones"**. Rodríguez, S.; Kneeteman, M.; Izquierdo, J.; López, I.; González, F.V.; Peris, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11112-11123.

- Por otro lado, la epoxidación nucleófila de ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados que contienen sustitución metílica en el carbono  $\alpha$ , es una reacción diastereoselectiva, la cual favorece el isómero *sin*. Por el contrario, la epoxidación nucleófila de ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados que contienen sustitución metílica en el carbono  $\beta$  es menos estereoselectiva, y predomina el isómero *anti*.
- Se determinó mediante experimentos competitivos que la adición Michael inicial del anión peróxido sobre el enoato es cinética, es decir irreversible. Luego, podemos afirmar que la reacción de epoxidación nucleófila es una reacción irreversible.
- Una vez determinada la irreversibilidad de la reacción de epoxidación nucleófila, se han propuesto estados de transición para explicar la estereoselectividad. La selectividad *sin* observada para la epoxidación nucleófila de ésteres  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados que contienen sustitución metílica en el carbono  $\alpha$  y para los que no contienen sustitución sobre el doble enlace, puede ser explicada mediante un modelo de Felkin Anh modificado asistido por quelación con el nucleófilo.

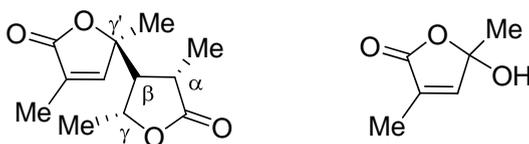
- Se ha llevado a cabo la síntesis enantioselectiva de un producto natural aislado de plantas de la familia *Lauracea*. Este compuesto muestra una estructura de tipo  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -alquiliden- $\gamma$ -butirolactona la cual está presente en muchos productos naturales con propiedades biológicas interesantes.



- Estos resultados han dado como fruto la publicación del artículo siguiente:

**"Highly Stereoselective Epoxidation of  $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha,\beta$ -unsaturated Esters: Rationalization and Synthetic Applications"** López, I.; Rodríguez, S.; Izquierdo, J.; González, F.V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6614-6617.

- La desprotección de ésteres (*Z*)- $\alpha$ -metil- $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados *O*-protegidos proporciona un dímero que posee cuatro estereocentros formándose un único estereoisómero de todos los posibles, con elevada estereoselectividad, cuando la reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, mientras que cuando la reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de oxígeno se forma el producto de oxidación del enolato.



- Estos resultados han dado como fruto la publicación del artículo siguiente:

**"Influence of the Gas Atmosphere on the Deprotection of (*Z*)- $\gamma$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -unsaturated Esters"** López, I.; Rodríguez, S.; Izquierdo, J.; González, F. V.; Vicent, C. *Lett. Org. Chem.* **2009**. Aceptado.

Respecto a los nitroepóxidos podemos destacar como principales conclusiones:

- Se ha estudiado la epoxidación nucleófila de 3-hidroxi-1-nitroalquenos *O*-protegidos, utilizando *tert*-butilperóxido de litio. El isómero *anti* fue obtenido mayoritariamente para todos los casos estudiados con buenas selectividades, excepto cuando existe sustitución en el doble enlace.
- Para realizar la asignación estereoquímica de los nitroepóxidos, éstos se sometieron a reacciones de hidrogenación obteniéndose compuestos ya descritos en la literatura que por comparación, nos permitieron determinar la estereoquímica de los nitroepóxidos de los que provenían.
- La epoxidación nucleofílica de los nitroalquenos resultó ser un proceso irreversible. Se llevó a cabo el estudio del mismo mediante experimentos competitivos, en los que se obtiene únicamente nitroepóxido tras la enolización del 3-peroxi nitrocompuesto.
- Se proponen modelos de Felkin-Anh modificados para explicar las selectividades observadas para los nitroepóxidos.

- Estos resultados han dado como fruto el siguiente artículo enviado para su publicación:

**“Highly Stereoselective Epoxidation of *O*-Protected 3-Hydroxy 1-Nitroalkenes”**. Jain, A.; Rodríguez, S.; López, I.; González, F. V. *J. Org. Chem.* **2009**. Enviado para su publicación.

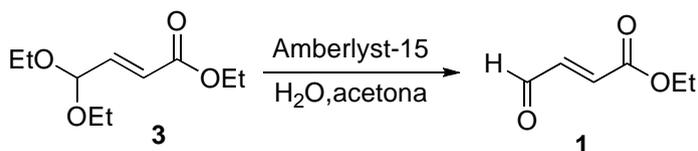
## **10. EXPERIMENTAL**



## 10. Experimental

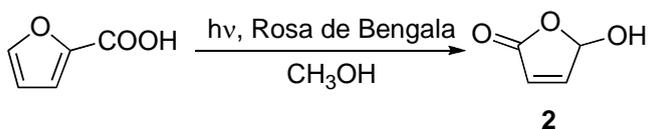
**General.** Todos los disolventes usados en las reacciones fueron destilados con los agentes desecantes apropiados antes de su uso. Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN fueron medidos en  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ , 7.24 ppm;  $^{13}\text{C}$  77.0 ppm) en el espectrómetro de RMN Mercury Varian 300 MHz o en el Innova Varian 500 MHz en los Serveis Centrals d'Instrumentació Científica de la Universitat Jaume I. Los espectros de masas fueron medidos en el espectrómetro de masas QTOF I (quadrupole-hexapole-TOF) con interface ortogonal Z-spray-electrospray (Micromass, Manchester, UK) en los Serveis Centrals d'Instrumentació Científica de la Universitat Jaume I o en el espectrómetro VG Autospec (VG Analytical, Micromass Instruments, Manchester, UK) de la Universitat de València. Los espectros de IR fueron medidos como películas de aceite sobre pastillas de NaCl en el espectrómetro FT-IR Perkin-Elmer 2000. Los experimentos de difracción de rayos x se llevaron a cabo con un difractómetro Bruker SMART CCD usando radiación  $\text{Mo-K}\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) a temperatura ambiente. Los puntos de fusión se midieron en un instrumento Stuart SMP3. Para la medición de la rotación óptica se empleó un polarímetro Polartronic-E (Schmidt-Haensch). Para las columnas cromatográficas se usó EM Science Silica Gel 60 mientras que las TLC fueron llevadas a cabo con las placas precubiertas de E. Merck (Kieselgel 60, F<sub>254</sub>, 0.25 mm). Salvo otras especificaciones, todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmosfera de nitrógeno con agitador magnético.

## Procedimientos experimentales para la preparación de sustratos.



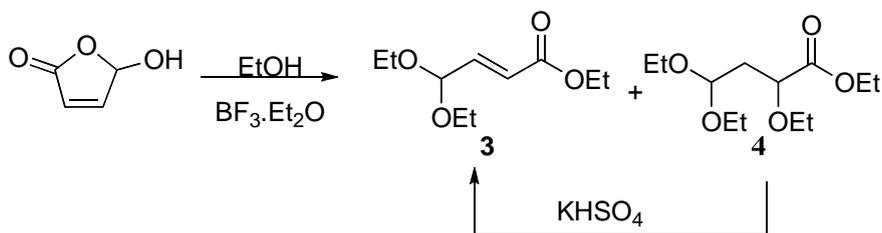
**(E)-4-oxo-2-butenato de etilo, 1.** A una disolución del compuesto **3** (8.7 g, 43.1 mmol) en acetona (170 mL) se le adicionó H<sub>2</sub>O (3.6 mL) y amberlyst-15 (4 g). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente (25 °C) durante 24 h. Después la mezcla fué filtrada y al filtrado se le añadió MgSO<sub>4</sub>, se filtró de nuevo y se concentró para obtener un crudo el cual fué purificado mediante destilación a vacío (38-42 °C, mm Hg) para obtener 2.22 g de un aceite (39 % desde el ácido 2-furoico).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.73 (1H, d, J = 7.7Hz), 6.94 (1H, dd, J= 15.9, 7.5Hz), 6.69 (1H, d, J= 15.9Hz), 4.27 (2H, q, J= 7.1Hz), 1.31 (1H, t, J= 7.1Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 192.4, 164.8, 140.3, 139.3, 61.7, 14.0 ppm. IR (NaCl) ν 2986, 2838, 1728, 1699, 1641, 1448, 1369, 1308, 1249, 1181, 1102, 1032, 981, 893, 863, 822, 690 cm<sup>-1</sup>.



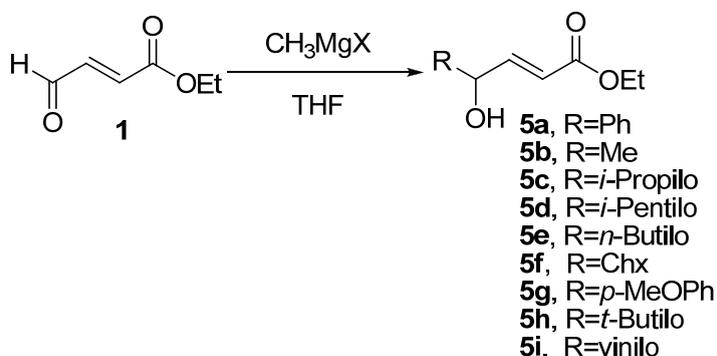
**5-hidroxi-2(5H)-furanona (Acido malealdehídico), 2.** A una disolución del ácido 2-furoico (5.0 g, 44.6 mmol) y Rosa de Bengala (125 mg) en methanol (275 mL) a temperatura ambiente (25°C) se burbujeó una corriente de oxígeno e irradió con una lámpara de mercurio de presión media a través de un filtro de Pyrex. Después de 3h se volvió a adicionar a la disolución metanol (100 mL) y se irradió durante 3h más, entonces se eliminó el disolvente para dar 4.5 g (100%) del producto **2** puro como un sólido semicristalino.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (1H, dd, J = 6, 1.5 Hz), 6.25 (1H, s a), 6.18 (1H, m), 5.69 (1H, s a, OH). IR (NaCl) ν 3365, 2925, 1791, 1760, 1442, 1340, 1181, 1133, 1085, 998, 961, 917, 828, 792, 686 cm<sup>-1</sup>.



**(E)-4,4-dietoxi-2-buten-1-ona de etilo, 3.** A una disolución del butenolido **2** (4.5 g, 45 mmol) en etanol (200 mL) se añadió BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (10.4 mL, 169 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 78 °C durante 16 h. Después la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió cuidadosamente el sólido NaHCO<sub>3</sub> hasta que no se observó más CO<sub>2</sub>, entonces se filtró y se concentró a vacío obteniéndose un aceite el cual resultó ser el compuesto deseado **3** además del producto de adición de etanol **4**. La mezcla resultante fue tratada con KHSO<sub>4</sub> (5 g, 36.7 mmol) y calentada a 80 °C durante 1 h, después tras una destilación a vacío se obtuvo el compuesto deseado **3** como un aceite (8.7 g, 96 %).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.80 (1H, dd, J = 15.8, 4.2 Hz), 6.12 (1H, d, J = 15.8 Hz), 5.04 (1H, d, J = 4 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.64 (2H, m), 3.52 (2H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.22 (6H, t, J = 7.0 Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 166.1, 143.5, 124.1, 99.2, 61.4, 60.6, 15.2, 14.2 ppm. IR (NaCl) ν 2983, 1738, 1375, 1187, 1120, 975 cm<sup>-1</sup>.



### Procedimiento experimental general para la síntesis de los esters

**5.** A una disolución del compuesto **1** (8.33 g, 65.1 mmol) en THF (150 mL) enfriada en una mezcla líquida de  $\text{N}_2$ /acetona se añadió una disolución del halogenuro de alquil magnesio (78.1 mmol) gota a gota bajo atmosfera de  $\text{N}_2$  durante 5 min. La mezcla resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 1 h y después se paró con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 40 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/ $\text{EtOAc}$  (8:2) y (7:3)) para obtener un aceite.

Datos espectroscópicos para **5a** (29%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.24 (5H, m), 6.98 (1H, dd,  $J= 15.5, 5.5$  Hz), 6.09 (1H, dd,  $J= 15.5, 1.5$  Hz), 5.30 (1H, m), 4.13 (2H, q,  $J= 7.5$  Hz), 2.00 (1H, s a), 1.21 (3H, t,  $J= 7.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 148.4, 141.1, 128.9, 128.5, 126.6, 120.5, 73.7, 60.5, 14.3 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3467, 3064, 3032, 2983, 2937, 2905, 1779, 1717, 1656, 1494, 1455, 1369, 1304, 1175, 1097, 1032, 700  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 229.0841, detectado: 229.0814.

Datos espectroscópicos para **5b** (72%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.88 (1H, dd,  $J= 15.8, 4.8$  Hz), 5.94 (1H, dd,  $J= 15.6, 1.7$  Hz), 4.39 (1H, m), 4.12 (2H, q,  $J= 7.1$  Hz), 3.03 (1H, s), 1.26 (3H, d,  $J= 6.6$  Hz), 1.22 (3H, t,  $J= 7.1$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7, 151.3, 119.3, 66.8, 60.4, 22.5, 14.1 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3429, 2983, 1722, 1448, 1369, 1307, 1185, 1039, 980, 868  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 145.0865, detectado: 145.0828; calc. para  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 167.0684, detectado: 167.0488.

Datos espectroscópicos para **5c** (45%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.92 (1H, dd,  $J= 15.8, 5.1$  Hz), 6.00 (1H, dd,  $J= 15.6, 1.7$  Hz), 4.17 (2H, q,  $J= 7.1$  Hz), 4.06 (1H, td,  $J= 5.3, 0.9$  Hz), 1.96 (1H, s a), 1.80 (1H, ddd,  $J= 6.8, 6.6, 5.9$  Hz), 1.26 (3H, t,  $J= 7.1$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J= 6.9$  Hz), 0.91 (3H, d,  $J= 6.9$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 148.9, 121.1, 75.9, 60.4, 33.6, 18.2, 17.4, 14.2 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3483, 2964, 2934, 2876, 1722, 1656, 1467, 1370, 1274, 1179, 1036, 873  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 195.0997, detectado: 195.0976.

Datos espectroscópicos para **5d** (22%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.89 (1H, dd,  $J=15.6, 4.8$  Hz), 5.97 (1H, dd,  $J=15.6, 1.5$  Hz), 4.21 (1H, dq,  $J=5.4, 1.8$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 2.61 (1H, s a), 1.52 (3H, m), 1.26 (2H, m), 1.24 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 0.84 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.83 (1H, d,  $J=6.6$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7, 150.5, 119.9, 71.2, 60.4, 34.5, 34.2, 27.9, 22.4, 22.4, 14.1 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3449, 2957, 1720, 1655, 1467, 1369, 1275, 1177  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 223.1310, detectado: 223.1288.

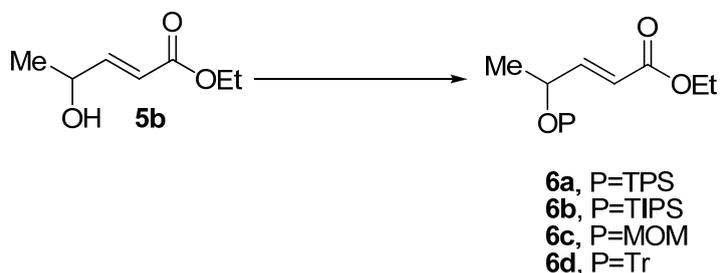
Datos espectroscópicos para **5e** (44%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.93 (1H, dd,  $J=15.5, 5$  Hz), 6.02 (1H, dd,  $J=15.6, 1.5$  Hz), 4.29 (1H, m), 4.20 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 1.82 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 1.59 (2H, m), 1.33 (2H, m), 1.29 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 0.9 (3H, t,  $J=7.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.6, 150.2, 120.2, 71.2, 60.4, 36.4, 27.3, 22.5, 14.2, 13.9 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3449, 2959, 2872, 1721, 1656, 1466, 1369, 1305, 1275, 1179, 1040, 985  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 209.1154, detectado: 209.1141.

Datos espectroscópicos para **5f** (25%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.94 (1H, dd,  $J=16, 5.5$  Hz), 6.01 (1H, dd,  $J=15.5, 1.5$  Hz), 4.19 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.07 (1H, td,  $J=5.5, 1.5$  Hz), 1.97 (1H, s a), 1.62-1.81 (6H, m), 1.4 (1H, m), 1.28 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 0.99-1.33 (4H, m).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 149.2, 120.9, 75.4, 60.4, 43.6, 36.4, 28.8, 27.9, 26.3, 26.1, 26.1, 14.2 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3460, 2925, 2855, 1715, 1658, 1450, 1369, 1276, 1176, 1113, 1039, 985, 893, 869, 733  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 235.1310, detectado: 235.1302.

Datos espectroscópicos para **5g** (31%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J=15.5, 5.0$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=15.5$  Hz), 6.06 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 5.19 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 4.12 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 3.37 (1H, s), 1.23 (3H, t,  $J=7.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.6, 159.6, 148.8, 133.2, 127.9, 120.1, 114.2, 73.1, 60.5, 55.3, 14.2 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3468, 2982, 2838, 1719, 1655, 1610, 1586, 1513, 1465, 1369, 1304, 1251, 1173, 1095, 1034, 982, 834, 775  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 259.0946, detectado: 259.0954.

Datos espectroscópicos para **5h** (19%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (1H, dd,  $J=16, 5.5$  Hz), 6.00 (1H, dd,  $J=15.5, 1.5$  Hz), 4.15 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 3.90 (1H, dd,  $J=5.5, 1.5$  Hz), 1.25 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 0.9 (9H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 147.8, 121.7, 78.9, 60.3, 35.5, 25.6, 14.2 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3497, 2964, 2907, 2873, 1770, 1722, 1655, 1479, 1369, 1280, 1164, 1112, 1038, 871, 774  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 187.1334, detectado: 187.1307.

Datos espectroscópicos para **5i** (23%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.79 (1H, dd,  $J=15.6, 5.1$  Hz), 5.88 (1H, dd,  $J=15.9, 2.1$  Hz), 5.72 (1H, m,  $J=5.7$  Hz), 5.15 (1H, dd,  $J=17.1, 1.5$  Hz), 5.03 (1H, dd,  $J=10.5, 1.5$  Hz), 4.65 (1H, s), 4.05 (2H, dq,  $J=6.9, 0.9$  Hz), 1.15 (3H, t,  $J=7.2$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 148.6, 137.7, 120.4, 116.4, 72.0, 60.6, 14.2 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3449, 2983, 1714, 1656, 1369, 1272, 1179, 1038, 987  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 156.0808, detectado: 156.1807



**4-(*tert*-Butil-difenil-silaniloxi)-2-pentenoato de etilo, 6a.** A una disolución enfriada en baño de hielo del compuesto **5b** (266 mg, 1.85 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió imidazol (138 mg, 2.03 mmol) y después cloruro de *tert*-butildifenilsililo (528  $\mu$ L, 2.03 mmol). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente (21°C) durante 70 h y después fué parada con salmuera y extraída con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (9:1)) para obtener 542mg (77 %) de un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.76 (2H, dd, J= 7.7, 1.3 Hz), 7.71 (2H, dd, J= 8.1, 1.5 Hz), 7.41 (6H, m), 6.99 (1H, dd, J= 15.6, 4.6 Hz), 6.10 (1H, dd, J= 15.6, 1.5 Hz), 4.54 (1H, m), 4.24 (2H, m), 1.32 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.20 (3H, d, J= 6.4 Hz), 1.17 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.4, 151.1, 135.6, 135.6, 133.8, 133.2, 129.6, 127.5, 127.5, 119.1, 68.5, 60.1, 26.8, 23.2, 19.1, 14.1 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3072, 3050, 2960, 2859, 1722, 1428, 1369, 1295, 1157, 1112, 978, 822, 741, 703 cm<sup>-1</sup>. HRMS *m/z* calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 405.1862, detectado: 405.1822.

**4-Triisopropilsilaniloxi-2-pentenoato de etilo, 6b.** A una disolución enfriada en baño de hielo del compuesto **5b** (582 mg, 4.04 mmol) en DMF (12 mL) se le añadió imidazol (358 mg, 5.25 mmol) y después cloruro de triisopropilsililo (980  $\mu$ L, 4.44 mmol). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente (21 °C) durante 42 h y después fué parada con salmuera y extraída con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (9:1)) para obtener 1g (83 %) de un aceite.

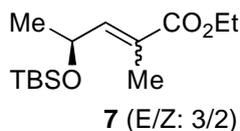
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.88 (1H, dd, J= 15.3, 4.2 Hz), 5.95 (1H, dd, J= 15.3, 1.8 Hz), 4.51 (1H, dq, J= 6.3, 1.8 Hz), 4.12 (2H, q, J= 6.9 Hz), 1.23 (3H, d, J= 6.3 Hz), 1.22 (3H, t, J= 6.3 Hz), 1.01 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.5, 151.9, 118.9, 67.8, 60.1, 23.8, 17.9, 17.9, 14.1, 12.2 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  2930, 2868, 1723, 1465, 1369, 1294, 1159, 1094, 883 cm<sup>-1</sup>. HRMS *m/z* cal. para C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 323.2018, detectado: 323.1956; calc. para C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 301.2199, detectado: 301.2172.

**4-Metoximetoxi-2-pentenoato de etilo, 6c.** A una disolución enfriada en baño de hielo del compuesto **5b** (730 mg, 5.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL) se le añadió diisopropiletilamina (3.55 ml, 20.4 mmol), clorometil metil eter (1.55 ml, 20.4 mmol) y después 4-dimetilaminopiridina (464 mg, 3.8 mmol). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente (23 °C) durante 20 h y despues fué parada con salmuera y extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (8:2) y (7:3)) para obtener 460 mg (48 %) de un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.58 (1H, dd, J= 15.5, 6.0 Hz), 5.72 (1H, dd, J= 15.5, 1.5 Hz), 4.35 (2H, s), 4.08 (2H, dq, J= 7.0, 7.0 Hz), 3.92 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.08 (s, 3H), 1.03 (3H, d, J= 6.5 Hz), 1.01 (3H, t, J= 7.0 Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 165.4, 148.3, 120.3, 93.9, 70.4, 59.6, 54.5, 19.9, 13.6 ppm. IR (NaCl) ν 2981, 2976, 2824, 1718, 1659, 1449, 1370, 1299, 1272, 1158, 1099, 1033, 982, 919, 869, 734 cm<sup>-1</sup>. HRMS *m/z* calc. para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 211.0946, detectado: 211.0919.

**4-Tritilo-2-pentenoato de etilo, 6d.** A una disolución del compuesto **5b** (225 mg, 1.56 mmol) en piridina (5 mL) se le añadió trifenilclorometano (522mg, 1.87 mmol). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente (23 °C), bajo atmósfera de nitrógeno, durante 2 días y despues fué parada con una disolución saturada de CuSO<sub>4</sub> y extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (9:1) y (8:2)) para obtener 217 mg (26 %) del producto **6d** y 125 mg del producto de partida (45%).

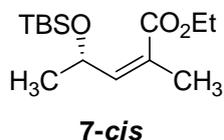
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 (15H, s), 6.39 (1H, dd, J= 15.5, 6 Hz), 5.33 (1H, d, J= 15.5 Hz), 4.09 (1H, m, J= 6.5 Hz), 3.92 (2H, q, J= 3 Hz), 1.08 (3H, t, J= 7 Hz), 0.95 (3H, d, J= 7 Hz) <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 146.8, 144.6, 128.8, 127.6, 126.6, 117.8, 87.4, 81.9, 60.1, 22.1, 14.2 ppm. IR (NaCl) ν 2981, 2976, 2824, 1718, 1659, 1449, 1370, 1299, 1272, 1158, 1099, 1033, 982, 919, 869, 734 cm<sup>-1</sup>. HRMS *m/z* calc. para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 386.1946, detectado: 386.4719.



**4-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-2-pentenoato de etilo, 7.** A una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (2.39 g, 59.75 mmol) enfriada en baño de hielo, en THF (59 mL), se le añadió 2-fosfonopropionato de trietilo (13 mL, 59.42 mmol). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente durante 1 h y despues fué enfriada con un baño de hielo y se le añadió una disolución de *O*-*tert*-butildimetilsilil lactaldehído (10.21 g, 54.30 mmol) en THF (40 mL). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente durante 7 h y después fué parada con salmuera y extraida con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (9:1) y (8:2)) para obtener 12.65 g (86 %) de **7** como una mezcla (55/45) de isómeros (E/Z).

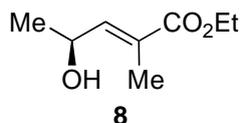
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.58 (1H, dd, J= 7.8 y 1.2Hz) (*isomero cis*), 5.80 (1H, dd, J= 7.8 y 1.5Hz) (*isomero trans*), 5.08 (1H, q, 6.3Hz) (*isomero trans*), 4.52 (1H, dq, J= 6.3Hz) (*isomero cis*), 4.09 (2H, q, J= 7.2Hz), 1.78 (3H, s), 1.73 (3H, d, J= 1.2Hz), 1.19 (3H, t, J= 6.9Hz), 1.18 (3H, t, J= 6.9Hz), 0.79 (9H, s), 0.78 (9H, s), -0.05 (3H, s), -0.06 (3H, s), -0.07 (3H, s), -0.09 (3H, s). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7 (*isomero cis*), 167.0 (*isomero trans*), 147.7 (*isomero trans*), 145.4 (*isomero cis*), 125.4 (*isomero cis*), 124.6 (*isomero trans*), 66.1 (*isomero trans*), 65.8

(*isomero cis*), 60.3 (*isomero cis*), 60.0 (*isomero trans*), 29.6, 25.7, 25.6, 23.6, 23.2, 20.0, 17.9, 14.1, 14.0, 12.3, -4.7, -4.8, -4.9, -5.0 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  2957, 2930, 2858, 1719, 1591, 1473, 1374, 1255, 1126, 1078, 1005, 835, 776  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 295.1705, detectado: 295.1689.



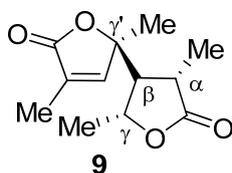
**(Z)-4-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-2-pentenoato de etilo, 7-cis.** A una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (2.39 g, 59.75 mmol) en THF (59 mL) enfriada en baño de hielo, se le añadió trietil 2-fosfonopropionato (13 mL, 59.42 mmol). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente durante 1 h y después fué enfriada en baño de hielo para añadirle una disolución de lactaldehído *O-tert*-butildimetilsililo (10.21 g, 54.30 mmol) en THF (40 mL). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente durante 7 h y posteriormente fué parada con salmuera y extraída con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  (99:1) para obtener 5.85 g del compuesto **7-cis** y 6.8g del isomero *E* (86%).  $[\alpha_{\text{D}}^{20}] = -5.3$  ( $c = 1.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Datos espectroscópicos para **7-cis**:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.91 (1H, dd,  $J= 8.0$  y  $1.5\text{Hz}$ ), 5.15 (1H, dq,  $J= 7.0\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, m), 1.88 (3H, d,  $J= 1.5\text{Hz}$ ), 1.30 (3H, t,  $J= 7.0\text{Hz}$ ), 1.22 (3H, d,  $J= 6.5\text{Hz}$ ), 0.87 (9H, s), -0.05 (3H, s), -0.06 (3H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 148.1, 125.1, 66.7, 60.7, 26.2, 24.1, 20.5, 18.5, 14.6, -4.3, -4.4 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  2957, 2930, 2858, 1719, 1591, 1473, 1374, 1255, 1126, 1078, 1005, 835, 776  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 295.1705, detectado: 295.1689.



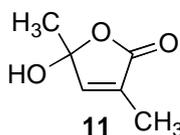
**(S,E)-4-hidroxi-2-metil-2-pentenoato de etilo, 8.** A una disolución enfriada en baño de hielo del compuesto **7** (3.75 g, 13.72 mmol) en THF (38 mL) se le añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1.0M en THF) (27.43 mL, 27.43 mmol). La mezcla resultante fue agitada en baño de hielo durante 8 h. Posteriormente fué parada con salmuera y extraída con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/ $\text{EtOAc}$  (7:3), (6:4), (1:1) y acetato de etilo) para obtener 910 mg (42%) del compuesto **8** como un aceite.  $[\alpha_D^{25}] = -6.46$  ( $c= 3.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.65 (1H, d,  $J= 8.0\text{Hz}$ ), 4.64 (1H, dd,  $J= 8.0, 6.5\text{Hz}$ ), 4.17 (1H, q,  $J= 7.0\text{Hz}$ ), 2.05 (1H, s a), 1.83 (3H, s), 1.23 (3H, d,  $J= 6.5\text{Hz}$ ), 1.27 (3H, t,  $J= 7.0\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0, 144.0, 127.7, 64.8, 60.7, 22.5, 14.1, 12.5 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3423, 2979, 2932, 1713, 1655, 1448, 1369, 1301, 1250, 1147, 1059, 998, 948, 885, 750  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 181.0841, detectado: 181.0838.



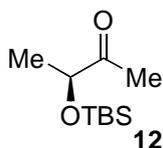
**(R)-5-((2R,3S,4S)-tetrahydro-2,4-dimetil-5-oxofuran-3-il)-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona, 9.** A una disolución del compuesto **7-cis** (2.65 g, 9.74 mmol) en THF (28 mL) enfriada en baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1.0 M en THF) (19 mL, 19 mmol). La mezcla resultante fué agitada bajo atmósfera de nitrógeno dejandola que alcanzase la temperatura ambiente durante 16 h. Posteriormente la reacción fué parada con salmuera y extraída con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), y las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica, hexano/ $\text{EtOAc}$  (1:1) y acetato de etilo, para obtener 1.63 g (75%) del compuesto **9** como un sólido blanco (p.f. 68-69 °C).

Datos espectroscópicos para **9**:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (1H, s), 4.22 (1H, dd,  $J= 6.6, 6.3\text{Hz}$ ), 2.64 (1H, dd,  $J= 7.5, 8.4\text{Hz}$ ), 2.10 (1H, dd,  $J= 7.2, 8.4\text{Hz}$ ), 1.97 (3H, d,  $J= 1.8\text{Hz}$ ), 1.52 (3H, s), 1.44 (3H, d,  $J= 5.7\text{Hz}$ ), 1.42 (3H, d,  $J= 6.9\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.6, 172.3, 150.2, 131.0, 85.1, 74.7, 57.1, 37.5, 23.0, 22.7, 18.1, 10.6 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  2982, 1770, 1456, 1194, 893, 765, 713  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 247.0946, detectado:247.0958.



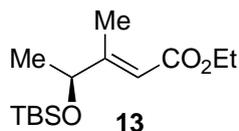
**5-hidroxi-3,5-dimetil-2(5H)-furanona, 11.** A una solución del compuesto **cis-7** (1.5 g, 5.51 mmol) en THF (28 mL) previamente burbujeada con oxígeno y enfriada en baño de hielo se le añadió gota a gota fluoruro de *n*-butilamonio (1.0 M en THF) (11 mL, 11 mmol). La mezcla resultante fué agitada bajo atmósfera de oxígeno a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción fué parada con salmuera, el disolvente orgánico fué eliminado mediante evaporación a vacío y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL). Las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica, (silica-gel, hexano/ $\text{EtOAc}$  (6:4), (1:1) y acetato de etilo) para obtener 494 mg (70%) del compuesto **11** como un sólido blanco (p.f. 98-99 °C) (lit. 98-99 °C).

Datos espectroscópicos para **11**:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85 (1H, s), 1.88 (3H, d,  $J= 1.8\text{Hz}$ ), 1.66 (3H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.3, 148.1, 131.5, 104.6, 24.7, 10.3 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3278, 2926, 1741, 1450, 1192, 1049, 929, 873, 713  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 151.0371, detectado: 151.0365.



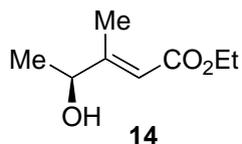
**3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-butanona, 12.** A una disolución enfriada en baño de hielo de la acetoína (3.00 g, 34.04 mmol) en DMF (114 mL) se le añadió imidazol (3.00 g, 44.26 mmol) y después cloruro de *tert*-butildimetilsililo (5.80 g, 37.32 mmol). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente (21 °C) durante 24 h y después fué parada con salmuera y extraída con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/ $\text{EtOAc}$  (8:2) para obtener 5.39 g (78 %) de un aceite.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.05 (1H, c,  $J= 6.6\text{Hz}$ ), 2.11 (3H, s), 1.21 (3H, d,  $J= 6.6\text{Hz}$ ), 0.86 (9H, s), 0.02 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  212.2, 75.0, 25.7, 24.6, 20.6, 18.0, -4.8, -5.2 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  2931, 1721, 1473, 1259, 1124, 1005, 926, 835, 778, 669  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 225.1287, detectado: 225.1295.



**4-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-2-pentenoato de etilo, 13.** A una suspensión enfriada en baño de hielo de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (933 mg, 23.33 mmol) en THF (31 mL) se le añadió fosfonoacetato de trietilo (4.72 mL, 23.33 mmol). La mezcla resultante fué agitada a 0°C durante 1 h y después se añadió una disolución de acetoina *O-tert*-butildimetilsililo (4.29 g, 21.21 mmol) en THF (31 mL). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente durante 24 h. Posteriormente fué parada con salmuera y extraída con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (8:2) para obtener 4.96 g (86 %) de un aceite.

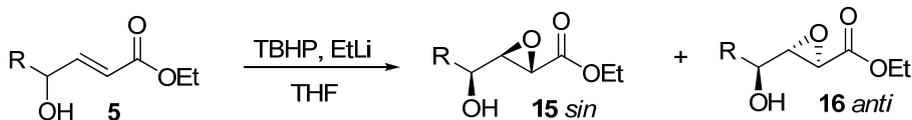
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.87 (1H, s), 4.16 (1H, c, J= 6.5Hz), 4.12 (2H, dc, J= 7.0, 2.5Hz), 2.06 (1H, s), 1.24 (3H, t, J= 7Hz), 1.20 (3H, d, J= 6.5Hz), 0.86 (9H, s), 0.02 (3H, s), 0.00 (3H, s). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 167.3, 161.9, 113.9, 73.1, 59.6, 25.8, 23.1, 18.2, 14.8, 14.4, -4.9, -4.9 ppm. IR (NaCl) δ 2930, 2858, 1720, 1656, 1463, 1364, 1325, 1293, 1257, 1220, 1158, 1092, 1043, 1006, 929, 872, 836, 777, 667 cm<sup>-1</sup>. HRMS *m/z* calc. para C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 295.1705, detectado: 295.1708



**4-Hidroxi-3-metil-2-pentenoato de etilo, 14.** A una disolución enfriada en baño de hielo del compuesto **13** (3.75 g, 13.72 mmol) en THF (38mL) se le añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1.0M en THF) (27.43 mL, 27.43 mmol). La mezcla resultante fué agitada dejandola que alcanzase la temperatura ambiente durante 29 h. Posteriormente fué parada con salmuera y extraída con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (7:3), (6.4), (1:1) y acetato de etilo) para obtener 1.79 g (83 %) de un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.87 (1H, s), 4.18 (1H, c, J= 6.0Hz), 4.12 (2H, c, J= 7.0Hz), 2.034 (1H, d, J= 1.0Hz), 1.23 (3H, d, J= 6.0Hz), 1.20 (3H, t, J= 7.0Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1, 161.4, 113.9, 72.2, 59.7, 21.6, 14.9, 14.2 ppm. IR (NaCl) δ 3439, 2980, 2936, 2905, 1715, 1652, 1446, 1370, 1281, 1224, 1156, 1111, 1079, 1034, 949, 879, 794, 742 cm<sup>-1</sup>. HRMS *m/z* calc. para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 181.0841, detectado: 181.0861

## Procedimientos experimentales para la epoxidación de sustratos.



### Procedimiento experimental general para la epoxidación de 5.

A una solución de THF (3.5 mL) enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió TBHP (3.3M en tolueno<sup>77</sup>) (670  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol) y después (0.5M en benzeno/ciclohexano (9/1)) (3.2 mL, 1.61 mmol), observándose desprendimiento de gas. La mezcla resultante fué agitada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 min y después se añadió gota a gota una disolución del compuesto **5** (211 mg, 1.46 mmol) en THF (2 mL), tras lo que la mezcla se dejó en el congelador a una temperatura de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 h. Transcurrido este tiempo, a la disolución se adicionó  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (120 mg) en una porción y se dejó agitando durante 15 min, después se diluyó con una disolución saturada acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/ $\text{EtOAc}$  (7:3) y (6:4)) para obtener un aceite.

Datos espectroscópicos para **15a/16a** (78%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22-7.34 (11H, m, mayoritario y minoritario), 4.78 (1H, d,  $J= 2.5$  Hz, minoritario), 4.58 (1H, d,  $J= 4.5$  Hz, mayoritario), 4.14 (2H, m, mayoritario y minoritario), 3.63 (1H, d,  $J= 2$  Hz, minoritario), 3.50

<sup>77</sup> Preparación de la disolución de *tert*-butil hidroperóxido: Hill, J.G.; Rossiter, B.E.; Sharpless, B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3607.

(1H, d, J= 2 Hz, mayoritario), 3.41 (1H, dd, J = 4.5, 2 Hz, mayoritario), 3.35 (1H, t, J= 2.5 Hz, minoritario), 1.23 (3H, t, J= 6.5 Hz, mayoritario y minoritario).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.7 (minoritario), 168.4 (mayoritario), 139.4 (mayoritario), 139.6 (minoritario), 128.7, 128.7, 128.4, 128.4, 126.4, 126.3, 72.1 (mayoritario), 70.4 (minoritario), 61.7 (mayoritario), 61.7 (minoritario), 60.8 (mayoritario), 60.6 (minoritario), 51.1 (mayoritario), 49.8 (minoritario), 13.9 (mayoritario y minoritario) ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3467, 3058, 3024, 2976, 2926, 2853, 1732, 1452, 1372, 1205, 1093, 1066, 1025, 904, 760, 701  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 245.079, detectado: 245.0790.

Datos espectroscópicos para **15b/16b** (60%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.21 (2H, m, mayoritario y minoritario), 3.97 (1H, dq, J= 6.4, 3.1Hz, minoritario), 3.78 (1H, dq, J= 6.4, 4.2Hz, mayoritario), 3.48 (1H, d, J = 2.0Hz, minoritario), 3.43 (1H, d, J= 2.0Hz, mayoritario), 3.20 (1H, m, minoritario), 3.18 (1H, dd, J= 4.2, 2.0Hz, mayoritario), 1.28 (3H, d, J= 6.6Hz, mayoritario y minoritario), 1.26 (1H, d, J= 6.4Hz, mayoritario), 1.25 (1H, d, J= 6.2Hz, minoritario).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9 (minoritario), 168.7 (mayoritario), 65.9 (mayoritario), 64.3 (minoritario), 61.6 (mayoritario y minoritario), 61.4 (mayoritario), 61.1 (minoritario), 50.8 (mayoritario), 49.7 (minoritario), 19.8 (mayoritario), 18.7 (minoritario), 14.0 (mayoritario y minoritario) ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3477, 2983, 2921, 1738, 1656, 1452, 1372, 1285, 1202, 1028, 978, 901, 806, 720  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 183.0633, detectado: 183.0625.

Datos espectroscópicos para **15c/16c** (55%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.21 (2H, m, mayoritario y minoritario), 3.63 (1H, dd,  $J = 5.0, 3.0$  Hz, minoritario) 3.53 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz, minoritario), 3.45 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, mayoritario), 3.35 (1H, d,  $J = 4.0, 6.5$  Hz, mayoritario), 3.26 (1H, dd,  $J = 4.0, 2.0$  Hz, mayoritario), 3.24 (1H, dd,  $J = 3.0, 2.0$  Hz, minoritario), 1.87 (2H, m, mayoritario y minoritario), 1.29 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, mayoritario y minoritario), 1.00 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, mayoritario y minoritario), 0.98 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, mayoritario y minoritario).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.1 (minoritario), 168.8 (mayoritario), 74.2 (mayoritario), 72.3 (minoritario), 61.7 (mayoritario), 61.6 (minoritario), 59.3 (minoritario), 59.2 (minoritario), 50.8 (mayoritario), 49.7 (minoritario), 32.6 (mayoritario), 31.6 (minoritario), 18.4 (mayoritario), 18.7 (minoritario), 17.9 (mayoritario), 17.3 (minoritario), 14.1 (mayoritario y minoritario) ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3497, 2964, 2877, 1732, 1468, 1371, 1285, 1244, 1199, 1028, 905  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 211.0946, detectado: 211.0926.

Datos espectroscópicos para **15d/16d** (44%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.17 (2H, m, mayoritario y minoritario), 3.74 (1H, dq,  $J = 4.0, 3.5$  Hz, minoritario) 3.53 (1H, dq,  $J = 4.0, 4.0$  Hz, mayoritario), 3.46 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, minoritario), 3.42 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, mayoritario), 3.16 (1H, dd,  $J = 4.0, 2.0$  Hz, mayoritario), 3.15 (minoritario, signal overlapped with mayoritario), 2.11 (1H, s a), 1.46-1.58 (4H, m, mayoritario y minoritario), 1.32 (1H, m, mayoritario y minoritario), 1.24 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, mayoritario y minoritario), 0.84 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, mayoritario y minoritario), 0.83 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, mayoritario y minoritario).  $^{13}\text{C}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.09 (minoritario), 168.81 (mayoritario), 69.93 (mayoritario), 68.33 (minoritario), 61.66 (mayoritario), 61.64 (minoritario), 60.73 (mayoritario), 60.45 (minoritario), 50.89 (mayoritario), 49.69 (minoritario), 34.23 (mayoritario), 34.10 (minoritario), 32.30 (mayoritario), 31.26 (minoritario), 28.01 (minoritario), 27.93 (mayoritario), 22.46 (mayoritario), 22.34 (minoritario), 14.03 ppm (mayoritario y minoritario).

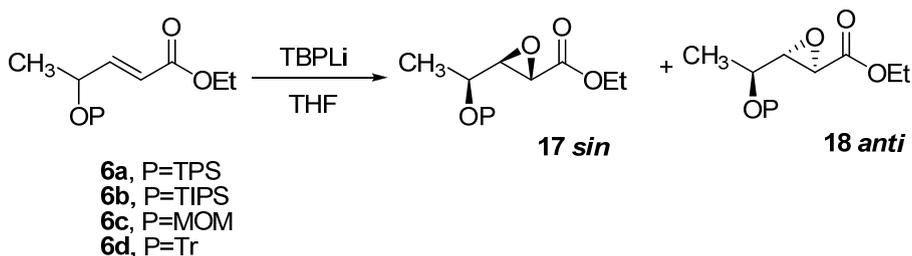
Datos espectroscópicos para **15e/16e** (48%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.21 (2H, m, mayoritario y minoritario), 3.71 (1H, m, minoritario), 3.58 (1H, m, mayoritario), 3.49 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, minoritario), 3.44 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, mayoritario), 3.17 (1H, dd,  $J = 4.0, 2.0$  Hz, mayoritario), 3.17 (minoritario, signal overlapped with mayoritario), 1.58 (2H, m), 1.33 (4H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, mayoritario y minoritario), 0.88 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz, mayoritario y minoritario).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.04 (minoritario), 168.80 (mayoritario), 69.66 (mayoritario), 67.99 (minoritario), 61.68 (mayoritario), 61.65 (minoritario), 60.74 (mayoritario), 60.45 (minoritario), 50.89 (mayoritario), 49.63 (minoritario), 34.14 (mayoritario), 33.05 (minoritario), 27.32 (mayoritario), 27.20 (minoritario), 22.59 (minoritario), 22.53 (mayoritario), 14.05 (mayoritario y minoritario), 13.87 (mayoritario y minoritario) ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3480, 2934, 2860, 1738, 1633, 1468, 1372, 1200, 1031, 959, 906, 809, 748  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 225.1103, detectado: 225.1109; calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{K}$   $[\text{M}+\text{K}^+]$ : 241.842, detectado: 241.0849.

Datos espectroscópicos para **15f/16f** (47%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.18 (2H, m, mayoritario y minoritario), 3.56 (1H, dd,  $J = 5.5, 3.0$  Hz, minoritario), 3.46 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, minoritario), 3.39 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, mayoritario), 3.28 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.0$  Hz, mayoritario), 3.21 (1H, dd,  $J = 4.0, 2.0$  Hz, mayoritario), 3.19 (1H, dd,  $J = 3.0, 2.0$  Hz, minoritario), 1.97 (1H, s a), 1.58-1.87 (5H, m, mayoritario y minoritario), 1.50 (1H, m, mayoritario y minoritario), 1.24 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz, mayoritario y minoritario), 0.95-1.22 (5H, m, mayoritario y minoritario).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.10 (minoritario), 168.84 (mayoritario), 73.77 (mayoritario), 71.90 (minoritario), 61.67 (mayoritario), 61.63 (minoritario), 59.43 (mayoritario), 59.22 (minoritario), 50.90 (mayoritario), 49.78 (minoritario), 42.30 (mayoritario), 41.43 (minoritario), 28.77 (minoritario), 28.71 (mayoritario), 28.43 (mayoritario), 27.78 (minoritario), 26.28 (minoritario), 26.24 (mayoritario), 26.08 (minoritario), 25.96 (minoritario), 25.94 (mayoritario), 25.84 (mayoritario), 14.07 (mayoritario y minoritario), 13.87 (mayoritario y minoritario) ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3484, 2928, 2855, 1737, 1450, 1371, 1282, 1199, 1096, 1030, 906, 735  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ :251.1259, detectado: 251.1255; calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{K}$   $[\text{M}+\text{K}^+]$ :267.0999, detectado: 267.1006.

Datos espectroscópicos para **15g/16g** (69%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (2H, d,  $J= 9.0$  Hz, mayoritario), 7.30 (2H, d,  $J= 8.5$  Hz, minoritario), 6.90 (2H, d,  $J= 8.5$  Hz, mayoritario y minoritario), 4.86 (1H, d,  $J= 2.5$  Hz, minoritario), 4.61 (1H, d,  $J= 4.5$  Hz, mayoritario), 4.20 (2H, m, mayoritario y minoritario), 3.68 (1H, d,  $J= 2$  Hz, minoritario), 3.54 (1H, d,  $J= 1.5$  Hz, mayoritario), 3.45 (1H, dd,  $J = 4.5, 2$  Hz, mayoritario), 3.39 (1H, dd,  $J= 2.5, 2.0$  Hz, minoritario), 2.55 (1H, s a, mayoritario), 1.84 (1H, s a, minoritario), 1.27 (3H, t,  $J= 7.0$  Hz, mayoritario), 1.26 (3H, t,  $J= 7.0$  Hz, minoritario).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.75 (minoritario), 168.56 (mayoritario), 159.83 (minoritario), 159.74 (mayoritario), 131.67 (mayoritario), 130.68 (minoritario), 127.90 (minoritario), 127.81 (mayoritario), 114.18 (mayoritario y minoritario), 71.79 (mayoritario), 70.03 (minoritario), 61.76 (mayoritario), 61.72 (minoritario), 60.93 (mayoritario), 60.63 (minoritario), 55.30 (mayoritario y minoritario), 51.10 (mayoritario), 49.82 (minoritario), 14.04 (mayoritario y minoritario) ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3483, 3058, 2985, 2939, 2909, 2839, 1740, 1613, 1586, 1515, 1466, 1444, 1421, 1372, 1304, 1225, 1202, 1178, 1113, 1096, 1069, 1032, 964, 907, 836, 737, 703  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 275.0895, detectado: 275.0855; calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{K}$  [ $\text{M}+\text{K}^+$ ]: 291.0635, detectado: 291.0657.

Datos espectroscópicos para **15h/16h** (41%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (1H, dd,  $J= 16, 5.5$  Hz), 6.00 (1H, dd,  $J= 15.5, 1.5$  Hz), 4.15 (2H, q,  $J= 7.5$  Hz), 3.90 (1H, dd,  $J= 5.5, 1.5$  Hz), 1.25 (3H, t,  $J= 7.5$  Hz), 0.9 (9H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.51, 147.84, 121.78, 78.90, 60.35, 35.46, 25.65, 14.15 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3497, 2964, 2907, 2873, 1770, 1722, 1655, 1479, 1369, 1280, 1164, 1112, 1038, 871, 774  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 225.1103, detectado: 225.1103; calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{K}^+]$ : 241.0842, detectado: 241.0882 .

Datos espectroscópicos para **15i/16i** (41%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (1H, dd,  $J= 16, 5.5$  Hz), 6.00 (1H, dd,  $J= 15.5, 1.5$  Hz), 4.15 (2H, q,  $J= 7.5$  Hz), 3.90 (1H, dd,  $J= 5.5, 1.5$  Hz), 1.25 (3H, t,  $J= 7.5$  Hz), 0.9 (9H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.51, 147.84, 121.78, 78.90, 60.35, 35.46, 25.65, 14.15 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3497, 2964, 2907, 2873, 1770, 1722, 1655, 1479, 1369, 1280, 1164, 1112, 1038, 871, 774  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 225.1103, detectado: 225.1103; calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{K}^+]$ : 241.0842, detectado: 241.0882 .



**Epoxidación de 4-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-2-pentenoato de etilo, 6a.** A una solución de THF (3.5mL) enfriada a una temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió TBHP (3.3M en tolueno<sup>77</sup>) (600  $\mu\text{L}$ , 1.97 mmol) y después etillitio (0.5M en benzeno/ciclohexano (9/1)) (2.9 mL, 1.45 mmol), observándose desprendimiento de gas. La mezcla resultante fué agitada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 min y despues se añadió gota a gota una disolución del compuesto **6a** (502 mg, 1.31 mmol) en THF (2 mL) tras lo que la mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 5 días. Después se añadió en una porción  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (110 mg) y se agitó durante 15 min, posteriormente la disolución se diluyó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El aceite crudo obtenido fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/ $\text{EtOAc}$  (7:3)) para obtener un aceite.

Datos espectroscópicos para **17a/18a** (50%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (4H, m), 7.27 (6H, m), 4.11 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.23 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 3.17 (1H, d,  $J=5, 2\text{Hz}$ ), 3.13 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 3.06 (1H, dd,  $J=4.5, 1.5\text{Hz}$ ), 1.18 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.08 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.01(1H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 0.98 (9H, m).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.02, 168.92, 135.90,

135.83, 135.81, 135.32, 134.80, 133.97, 133.77, 133.32, 133.14, 129.82, 129.77, 129.73, 129.56, 127.66, 127.65, 127.60, 68.89, 67.38, 61.94, 61.53, 61.48, 61.30, 50.99, 50.77, 26.91, 26.85, 26.57, 20.55, 19.76, 19.23, 19.18, 18.99, 14.09, 14.07 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3072, 2960, 2932, 28892, 2858, 1737, 1472, 1428, 1391, 1374, 1305, 1197, 1113, 1029, 998, 822, 740, 702  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 421.1811, detectado: 421.1844.

### **Epoxidación de 4-Triisopropilsilaniloxi-2-pentenoato de etilo, 6b.**

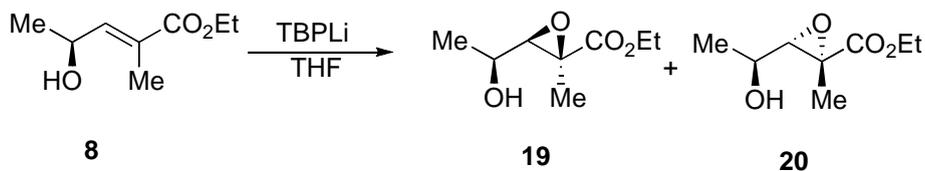
A una solución de THF (3.5 mL) enfriada a una temperatura de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió TBHP (3.3M en tolueno<sup>77</sup>) (600  $\mu\text{L}$ , 1.97 mmol) y después etillitio (0.5M en benzeno/ciclohexano (9/1)) (2.9 mL, 1.45 mmol), observandose desprendimiento de gas. La mezcla resultante fué agitada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 min y despues se añadió gota a gota una disolución del compuesto **6b** (478 mg, 1.31 mmol) en THF (2 mL) tras lo que la mezcla fué agitada a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  durante 100 h. Después se añadió en una porción  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (110 mg) y se agitó durante 15 min, posteriormente la disolución se diluyó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El aceite crudo obtenido fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/ $\text{EtOAc}$  (7:3)) para obtener un aceite.

Datos espectroscópicos para **17b/18b** (75%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.20 (2H, m, mayoritario y minoritario), 3.97 (1H, dq,  $J= 6.5, 4.0$  Hz, minoritario), 3.80 (1H, dq,  $J= 5.5, 6.5$  Hz, mayoritario), 3.42 (1H, d,  $J= 2.0$  Hz, minoritario), 3.31 (1H, d,  $J= 2.0$  Hz, mayoritario), 3.19 (1H, dd,  $J= 5.5, 2.0$  Hz, mayoritario), 3.10 (1H, dd,  $J= 4.0, 2.0$  Hz), 1.27 (3H, t,  $J= 7.5$  Hz, minoritario), 1.26 (3H, t,  $J= 7.0$  Hz, mayoritario), 1.23 (3H, d,  $J= 6.5$  Hz, mayoritario), 1.23 (3H, d,  $J= 6.5$  Hz, minoritario), 1.04 (21H, m, mayoritario y minoritario).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.28 (minoritario), 168.97 (mayoritario), 68.41 (mayoritario), 66.07 (minoritario), 62.29 (mayoritario), 61.63 (minoritario), 61.53 (mayoritario), 61.48 (minoritario), 50.79 (mayoritario), 50.52 (minoritario), 20.48 (minoritario), 20.33 (mayoritario), 17.95, 17.91 (mayoritario y minoritario), 14.06 (mayoritario y minoritario), 12.29 (mayoritario y minoritario) ppm. IR (NaCl)  $\nu$  2944, 2887, 2860, 1755, 1465, 1373, 1284, 1244, 1196, 1170, 1122, 1099, 1059, 1031, 999, 907, 883, 827, 761,  $681\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{SiO}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 339.1968, detectado: 339.1966.

**Epoxidación de 4-Metoximetoxi-2-pentenoato de etilo, 6c.** A una solución de THF (3.5mL) enfriada a una temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  se añadió TBHP (3.3M en tolueno<sup>77</sup>) (600 $\mu\text{L}$ , 1.97mmol) y después etillitio (0.5M en benzeno/ciclohexano (9/1)) (2.9mL, 1.45mmol), observóse desprendimiento de gas. La mezcla resultante fué agitada a  $-78^\circ\text{C}$  durante 15 min y después se añadió gota a gota una disolución del compuesto **6c** (247mg, 1.31mmol) en THF (2mL) tras lo que la mezcla fué agitada a  $-20^\circ\text{C}$  durante 5 días. Después se añadió en una

porción  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (110mg) y se agitó durante 15 min, posteriormente la disolución se diluyó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x30mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El aceite crudo obtenido fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/ $\text{EtOAc}$  (7:3)) para obtener un aceite.

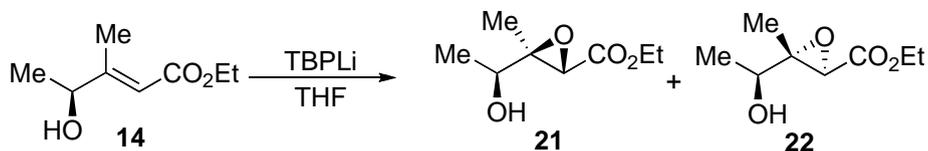
Datos espectroscópicos para **17c/18c** (47%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.64 (1H, d,  $J= 7.0$  Hz, minoritario), 4.55 (1H, d,  $J= 7.0$  Hz, minoritario), 4.54 (1H, d,  $J= 7.0$  Hz, mayoritario), 4.51 (1H, d,  $J= 7.0$  Hz, mayoritario), 4.12 (2H, m, mayoritario y minoritario), 3.55 (1H, dq,  $J= 6.5, 5.0$  Hz, mayoritario), 3.54 (1H, dq,  $J= 6.5, 6.0$  Hz, mayoritario), 3.33 (1H, d,  $J= 2.0$  Hz, mayoritario), 3.26 (3H, s, minoritario), 3.23 (3H, s), 3.22 (1H, d,  $J= 2.0$  Hz, minoritario), 3.13 (1H, dd,  $J= 6.0, 2.0$  Hz, minoritario), 3.05 (1H, dd,  $J= 5.0, 2.0$  Hz, mayoritario), 1.19 (3H, t,  $J= 6.5$  Hz, mayoritario y minoritario), 1.16 (3H, d,  $J= 6.5$  Hz, mayoritario y minoritario).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.77 (mayoritario), 168.66 (minoritario), 95.61 (mayoritario), 95.07 (minoritario), 71.67 (minoritario), 71.14 (mayoritario), 61.65 (minoritario), 61.53 (mayoritario), 60.57 (minoritario), 59.96 (mayoritario), 55.43 (mayoritario), 55.30 (minoritario), 51.44 (mayoritario), 50.14 (minoritario), 17.75 (mayoritario), 17.04 (minoritario), 14.04 (mayoritario), 14.02 (minoritario) ppm. HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 227.0895, detectado: 227.0874.



**Procedimiento experimental para la epoxidación de 8.** A una solución de THF (3.5 mL) enfriada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió TBHP (3.3M en tolueno) (2.2 mmol) y después etilitio (0.5M en benceno/ciclohexano (9/1)) (1.61 mmol). La mezcla resultante fué agitada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 min y después se añadió gota a gota una disolución del ester insaturado (1.46 mmol) en THF (2 mL) tras lo que se dejó agitando la disolución a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  durante 7 días. Posteriormente se añadió en una porción  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (120 mg) y se dejó la disolución agitando durante 15 min, después se diluyó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/ $\text{EtOAc}$  (7:3), (6:4), (1:1), (1:2) y  $\text{EtOAc}$  (70 %)).

Datos espectroscópicos para **19** y **20**:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.20 (2H, m, **19** y **20**), 3.69 (1H, dq,  $J = 8.5, 6.5\text{ Hz}$ , **19** y **20**), 3.16 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , **19**), 3.15 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , **20**), 1.54 (3H, s, **20**), 1.53 (3H, s, **19**), 1.28 (3H, t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , **19** y **20**), 1.27 (3H, d,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , **19** y **20**).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5 (**19** y **20**), 69.4 (**19**), 66.4 (**20**), 65.7 (**20**), 61.9 (**20**), 61.0 (**19**), 19.6 (**19**), 19.2 (**20**), 14.1 (**20**), 13.8 (**20**), 12.8 (**19**) ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3449, 2981, 2928, 1734, 1446, 1371, 1294, 1181, 1089, 1058, 1021, 930, 878,  $760\text{ cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para

$C_8H_{14}O_4Na$   $[M+Na^+]$ : 197.0790, detectado: 197.0790. Para **19**:  $[\alpha_D^{25}] = -8.82$  ( $c = 5.4$ ,  $CHCl_3$ ).

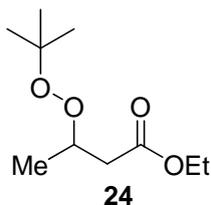


**Procedimiento experimental para la epoxidación de 14.** A una solución de THF (3.5 mL) enfriada a  $-78$  °C se le añadió TBHP (3.3M en tolueno) (2.2 mmol) y después etilitio (0.5M en benceno/ciclohexano (9/1)) (1.61 mmol). La mezcla resultante fué agitada a  $-78$  °C durante 15 min y después se añadió gota a gota una disolución del ester insaturado (1.46 mmol) en THF (2 mL) tras lo que se dejó agitando la disolución a temperatura ambiente durante 7 días. Posteriormente se añadió en una porción  $Na_2SO_3$  (120 mg) y se dejó la disolución agitando durante 15 min, después se diluyó con una disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  y se extrajo  $Et_2O$  (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $Na_2SO_4$  y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/ $EtOAc$  (7:3), (6:4), (1:1), (1:2) y  $EtOAc$ ) (50 %).

Datos espectroscópicos para **21**:  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.26 (2H, m), 3.66 (1H, q,  $J = 6.6$ Hz), 3.61 (1H, s), 2.60 (1H, s), 1.36 (3H, s), 1.31 (3H, t,  $J = 7.0$ Hz), 1.29 (3H, d,  $J = 6.6$ Hz).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  168.2, 70.2, 65.2, 61.4, 56.6, 18.7, 14.1, 11.6 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3422, 2925, 1753, 1446, 1371, 1294, 1181, 1089, 1058, 1021, 930, 878, 760  $cm^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  calc. para  $C_8H_{14}O_4Na$   $[M+Na^+]$ : 197.0790, detectado: 197.0787.

Datos espectroscópicos para **22**:  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.26 (2H, m), 3.86 (1H, q,  $J= 6.5Hz$ ), 3.64 (1H, s), 2.05 (1H, s), 1.36 (3H, s), 1.33 (3H, t,  $J= 7.0Hz$ ), 1.27 (3H, d,  $J= 6.5Hz$ ).  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.4, 68.0.2, 65.3, 61.5, 54.5, 18.4, 14.3, 13.6 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3490, 2982, 1751, 1384, 1298, 1199, 1033, 923, 873, 736  $cm^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $C_8H_{14}O_4Na$   $[M+Na^+]$ : 197.0790, detectado: 197.0752



**3-(*tert*-butilperoxi)butanoato de etilo, 24.** Una solución de 3-hidroxibutanoato de etilo (165 mg, 1.24 mmol) en diclorometano (2 mL) enfriada a  $-20$  °C fué tratada con piridina (121  $\mu$ L, 1.50 mmol) y después con anhídrido trifluorometansulfónico (230  $\mu$ L, 1.36 mmol). La mezcla resultante fué agitada a esta temperatura durante 35 min, después fué parada con agua y las fases orgánicas fueron separadas, secadas con  $MgSO_4$  y concentradas. Posteriormente el aceite crudo obtenido fué disuelto en diclorometano (2 mL) y la mezcla resultante fué tratada con hidrogenocarbonato de sodio (310 mg, 3.70 mmol) y *tert*-butil hidropéroxido (5M en decano) (310  $\mu$ L, 1.60 mmol) y fué agitada a temperatura ambiente durante 3.5 h. Posteriormente fué parada con agua y extraída con diclorometano (3 x 10 mL), secada

con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrada. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (8:2)) para obtener 126 mg (50 %) de un aceite.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.35 (1H, dq,  $J= 6.3\text{Hz}$ ), 4.02 (2H, q,  $J= 7.2\text{Hz}$ ), 2.63 (1H, dd,  $J= 6.3, 15.0\text{Hz}$ ), 2.22 (1H, dd,  $J= 6.3, 15.0\text{Hz}$ ), 1.17 (3H, t,  $J= 7.2\text{Hz}$ ), 1.14 (3H, d,  $J= 6.3\text{Hz}$ ), 1.11 (9H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.1, 79.8, 76.0, 60.1, 40.1, 26.1, 18.1, 14.0 ppm. HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 227.1259, detectado: 227.1246.

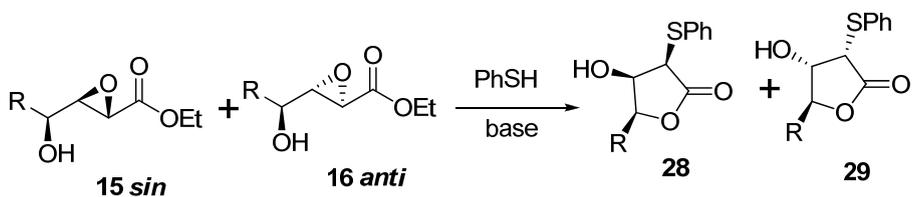


Tabla 13

Ent	Substrato	T(°C)/t	Rend.(%)
1	<b>15a/16a</b> (R=Ph)	TA/16 h	<sup>a</sup> —
2	<b>15b/16b</b> (R=Me)	TA/6 h	55
3	<b>15c/16c</b> (R= <i>i</i> -Pr)	TA/1 h	89
4	<b>15e/16e</b> (R= <i>n</i> -Bu)	TA/2 h	66
5	<b>15f/16f</b> (R=Chx)	TA/2 h	77

**Procedimiento experimental general para el tratamiento de 15/16 con tiofenolato sodico.** A una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (1.12 mmol) en THF (1 mL) enfriada en baño de hielo) se le añadió tiofenol (2.25 mmol). La mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 15 min y después se añadió gota a gota una disolución del epoxiester **15/16** (0.75 mmol) en THF (1 mL). La mezcla fué agitada a temperatura ambiente según las condiciones indicadas en la tabla 13 (ver tabla 13). Posteriormente se añadió salmuera y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (7:3) y (6:4)).

Datos espectroscópicos para **28a**:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.53 (m, 2H), 7.35-7.45 (8H, m), 5.47 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 4.56 (1H, ddd,  $J=4.0, 3.0, 2.0$  Hz), 4.35 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 2.37 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.63, 133.04, 132.59, 129.57, 129.05, 128.71, 128.59, 126.52, 82.98, 71.38, 56.64 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3460, 3060, 2916, 1951, 1886, 1752, 1581, 1498, 1456, 1438, 1326, 1290, 1214, 1179, 1110, 1024, 994, 954, 942, 815, 790, 701, 634  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 309.0562, detectado: 309.0580. (Recristalizado en hexano/EtOAc, p.f. 151.5-154.5°C).

Datos espectroscópicos para **29a**:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.50 (m, 2H), 7.24-7.35 (8H, m), 5.49 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 4.38 (1H, dd,  $J=4.0, 1.0$  Hz), 3.89 (1H, d,  $J=1.0$  Hz), 2.20 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.05, 132.93, 132.54, 131.21, 129.53, 129.12, 128.98, 128.89, 126.31, 83.27, 75.49, 52.17 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3389, 3053, 2987, 1776, 1440, 1265, 1156, 1070, 1023, 909, 650  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 309.0562, detectado: 309.0562. (Recristalizado en hexano/EtOAc, p.f. 142.5-144.3°C).

Datos espectroscópicos para **28b**.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33-7.57 (m, 5H), 4.51 (1H, dq,  $J=6.5, 3.0$  Hz), 4.24 (2H, m), 2.75 (1H, s), 1.50 (3H, d,  $J=6.0$  Hz).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.19 (2H, dd,  $J=6, 3.5$  Hz), 6.90 (3H, t,  $J=6$  Hz), 3.50 (1H, dq,  $J=6.5, 3$  Hz), 3.41 (1H, d,  $J=5$  Hz), 3.24 (1H, m), 2.11 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 1.09 (3H, d,  $J=6.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.94, 132.41, 129.68, 128.71, 78.99, 69.86, 57.31, 14.13 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3381, 2921, 2860, 1752, 1630, 1436, 1174,

1113  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 247.0405, detectado: 247.0376.

Datos espectroscópicos para **29b**.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33-7.57 (m, 5H), 4.65 (1H, dq,  $J=6.6, 4.4$  Hz), 4.31 (1H, dd,  $J=4.4, 2.8$  Hz), 3.81 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 1.40 (3H, d,  $J=6.6$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.94, 133.21, 132.26, 129.53, 129.50, 128.87, 78.66, 74.74, 53.02, 13.68 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3399, 2922, 2853, 1759, 1721, 1623, 1439, 1313, 1259, 1113, 1052  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 247.0405, detectado: 247.0412.

Datos espectroscópicos para **28c**:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52-7.54 (2H, m), 7.33-7.36 (3H, m), 4.31 (1H, m), 4.24 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 3.86 (1H, dd,  $J=10.0, 2.5$  Hz), 2.75 (1H, s), 2.27 (1H, m), 1.11 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J=6.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.21, 132.37, 132.00, 129.68, 128.67, 88.34, 68.55, 57.64, 27.64, 19.83, 17.51 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3423, 2965, 1760, 1471, 1440, 1392, 1339, 1171, 1072, 1026, 873, 778, 745, 690  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 275.0718, detectado: 275.0761. (Recristalizado en hexano/EtOAc, p.f. 147.8-148.5°C).

Datos espectroscópicos para **29c**:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52-7.54 (2H, m), 7.33-7.36 (3H, m), 4.35 (1H, m), 4.06 (1H, dd,  $J=10.0, 3.0$  Hz), 3.80 (1H, s), 2.42 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 2.15 (1H, m), 1.10 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 0.95 (3H, d,  $J=7.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.51, 132.83, 131.58, 129.49, 128.76, 88.43, 73.96, 53.50, 27.01, 19.86, 17.62 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3449, 3060, 2965, 2876, 1759, 1583, 1471, 1440, 1391,

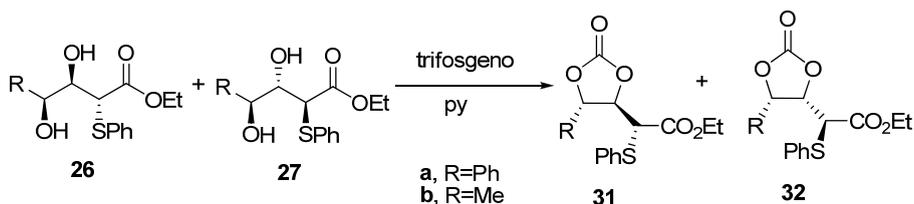
1370, 1340, 1199, 1173, 1121, 1070, 1024, 955, 916, 821, 778, 747, 690  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 275.0718, detectado: 275.0721.

Datos espectroscópicos para **28e**:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.49 (m, 2H), 7.27-7.30 (3H, m), 4.26 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.18 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 2.70 (1H, s), 1.73-1.90 (2H, m), 1.29-1.39 (4H, m), 0.86 (3H, t,  $J=7.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.17, 132.38, 132.06, 129.67, 128.67, 82.70, 69.20, 57.24, 28.27, 27.39, 22.54, 13.91 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3449, 3060, 2958, 2872, 1759, 1583, 1467, 1440, 1307, 1177, 1089, 1024, 938, 832, 745, 691  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 289.0874, detectado: 289.0856.

Datos espectroscópicos para **29e**:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44-7.45 (2H, m), 7.24-7.35 (3H, m), 4.35 (1H, m), 4.23 (1H, m), 3.89 (1H, d,  $J=1.0$  Hz), 2.90 (1H, s), 1.59-1.85 (2H, m), 1.22-1.40 (4H, m), 0.83 (3H, t,  $J=7.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.72, 132.83, 131.58, 129.49, 128.76, 83.22, 74.20, 52.87, 27.70, 27.52, 22.42, 13.84 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3441, 3059, 2959, 2921, 2859, 1748, 1583, 1479, 1439, 1343, 1274, 1187, 1123, 996, 945, 739, 690  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 289.0874, detectado: 289.0848.

Datos espectroscópicos para **28f**:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.47 (2H, m), 7.27-7.30 (3H, m), 4.23 (1H, m), 4.16 (1H, d,  $J= 4.5$  Hz), 3.88 (1H, dd,  $J= 10.5, 2.5$  Hz), 2.70 (1H,s), 0.83-2.03 (11H, m).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.16, 132.43, 131.97, 129.68, 128.69, 87.10, 68.33, 57.47, 36.58, 30.16, 27.62, 26.32, 25.35, 25.27 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3470, 3055, 2910, 2854, 1751, 1439, 1265, 1173, 1097, 1001, 944, 895, 704  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 315.1031, detectado: 315.1040.

Datos espectroscópicos para **29f** (parcialmente contaminado con **28f**):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.50 (2H, m), 7.28-7.30 (3H, m), 4.30 (1H, m), 4.06 (1H, dd,  $J= 10.5, 3.5$  Hz), 3.72 (1H, s), 0.85-2.00 (12H, m).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.16, 132.92, 131.59, 129.52, 128.81, 86.85, 73.86, 53.29, 36.08, 30.08, 27.82, 26.23, 25.37, 25.28 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  3443, 3060, 2923, 2854, 1750, 1650, 1439, 1261, 1224, 1189, 1097, 1017, 735, 687  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 315.1031, detectado: 315.1026.

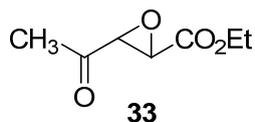


**Procedimiento experimental general para la ciclación de 26/27 en los carbonatos 31/32.** Una solución de los dioles **26/27** (0.44 mmol) en THF (11 mL) enfriada en baño de hielo fué tratada con piridina (0.22 mmol) y trifosgeno (0.48 mmol). La mezcla fué refluja durante 7.5 h. Posteriormente se añadió salmuera y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (8:2) y (7:3)).

Datos espectroscópicos para **31a** (65%): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13-7.50 (10H, m), 5.60 (1H, d, J= 5.0 Hz), 4.87 (1H, dd, J= 8.0, 5.0 Hz), 4.11 (2H, m), 3.81 (1H, d, J= 7.5 Hz), 1.16 (1H, t, J= 7.5 Hz). IR (NaCl) ν 3064, 2983, 1815, 1735, 1593, 1458, 1440, 1368, 1312, 1267, 1158, 1069, 1020, 952, 863, 765, 737 cm<sup>-1</sup>. HRMS *m/z* calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na<sup>+</sup>]: 381.0773, detectado: 381.0758.

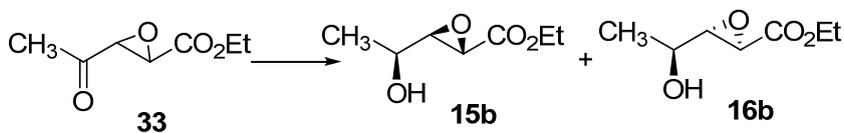
Datos espectroscópicos para **32a** (65%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06-7.38 (10H, m), 5.86 (1H, d,  $J=7.0$  Hz), 5.22 (1H, dd,  $J=10.5, 7.0$  Hz), 4.11 (2H, m), 3.31 (1H, d,  $J=10.5$  Hz), 1.16 (1H, t,  $J=7.5$  Hz). IR (NaCl)  $\nu$  3063, 2982, 1810, 1728, 1594, 1475, 1441, 1369, 1264, 1157, 1020, 952, 862, 752, 698  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{SNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 381.0773, detectado: 381.0765.

Datos espectroscópicos para **31b/32b** (42%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19-7.49 (5H, m, **31b** y **32b**), 4.83 (1H, dq,  $J=7.0, 6.5$  Hz, **32b**), 4.73 (1H, dq,  $J=6.5, 4.5$  Hz, **31b**), 4.53 (1H, d,  $J=8.0, 4.5$  Hz, **31b**), 4.45 (1H, d,  $J=10.5, 7.0$  Hz, **32b**), 4.14 (2H, m, **31b** y **32b**), 3.70 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, **31b**), 3.63 (1H, d,  $J=10.5$  Hz, **32b**), 1.52 (3H, d,  $J=6.5$  Hz, **31b**), 1.31 (3H, d,  $J=6.5$  Hz, **32b**), 1.19 (1H, t,  $J=7.0$  Hz, **31b**), 1.18 (1H, t,  $J=7.0$  Hz, **32b**). IR (NaCl)  $\nu$  3060, 2955, 2854, 1805, 1732, 1466, 1377, 1259, 1157, 1069, 746, 685  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{SNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 319.0616, detectado: 319.0582.

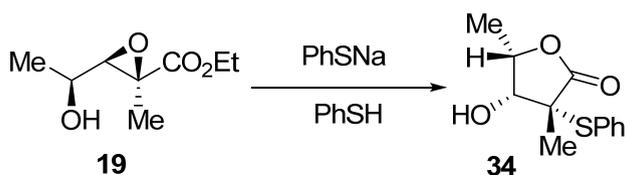


**2,3-epoxi-4-oxo-pentenoato de etilo, 33.** Una disolución de compuesto **15b/16b** (163 mg, 1.02 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) enfriada en baño de hielo fué tratada con piridina (463  $\mu\text{L}$ , 5.72 mmol) y el periodinano de Dess-Martin (574 mg, 1.53 mmol). La mezcla fué agitada a temperatura ambiente (21  $^\circ\text{C}$ ) durante 1.5 h. Posteriormente se adicionó una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , después se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$ , y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/ $\text{EtOAc}$  (8:2) y (7:3)) para obtener 113 mg (70 %) de un aceite.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.27 (2H, m), 3.63 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.59 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.12 (3H, s), 1.32 (3H, t,  $J=7.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.56, 166.71, 62.38, 57.86, 51.83, 24.49, 14.07 ppm. IR (NaCl)  $\nu$  2983, 2915, 1745, 1718, 1459, 1365, 1310, 1202, 1095, 1030, 874, 806  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 181.0477, detectado: 181.0462.



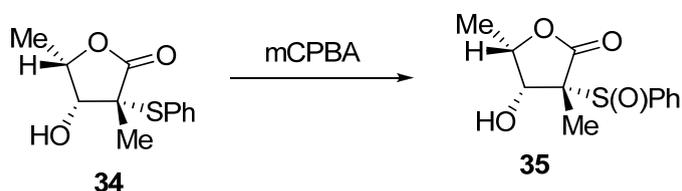
**Procedimiento experimental para la reducción de 33.** Una solución del compuesto **33** (48 mg, 0.30 mmol) en Et<sub>2</sub>O (4 mL) enfriada en baño de hielo, se trató con una solución de borohidruro de zinc (0.17M en Et<sub>2</sub>O) (18 ml, 3 mmol). La mezcla fué agitada en baño de hielo durante 30 minutos. Posteriormente se adicionó una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (7:3) y (6:4)) para obtener 36 mg (75 %) de un aceite.



**4-Hidroxi-3,5-dimetil-3-fenilsulfanil-dihidro-2-furanona, 34.** A una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (60 mg, 1.50 mmol) en THF (12 mL) enfriada en baño de hielo se la añadió tiofenol (308 µL, 3.0 mmol). La mezcla fué agitada a esta temperatura durante 15 min, despues fué enfriada hasta -10 °C y se adicionó gota a gota una disolución de **19** (174 mg, 1.00 mmol) en THF (15 mL) y mezcla fué agitada a -10 °C durante 80 min. Posteriormente se añadió

salmuera y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (7:3) y acetato de etilo) para obtener 175 mg (60 %) de un solido blanco (p.f. 102-104°C);  $[\alpha_D^{25}] = -54.66$  (c= 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

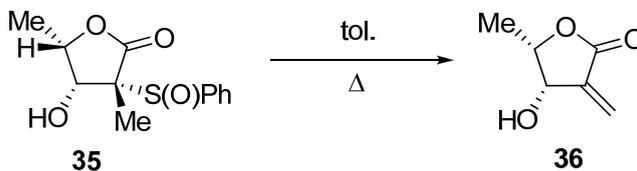
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63-7.64 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H), 4.70 (1H, dq, J= 7.0, 4.0Hz), 3.93 (1H, t, J= 3.5Hz), 3.40 (1H, d, J= 3.0Hz), 1.56 (3H, d, J= 6.5Hz), 1.5 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 175.4, 136.5, 129.9, 129.4, 127.8, 77.9, 74.9, 61.4, 21.1, 14.5 ppm. IR (NaCl) δ 3459, 2931, 1766, 1440, 1096, 945, 753, 692 cm<sup>-1</sup>. HRMS *m/z* calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>SNa [M+Na<sup>+</sup>]: 261.0561, detectado: 261.0540.



**(3*R*,4*R*,5*S*)-dihidro-4-hidroxi-3,5-dimetil-3-(fenilsulfinil)-2(3*H*)-furanona, 35.** A una disolución del compuesto **34** (100 mg, 0.34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) enfriada a -10 °C se le añadió una disolución de *m*-CPBA (77 % puro) (76 mg, 0.34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). La mezcla resultante fué agitada a -10 °C durante 30 min y después fué parada con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL), y después las fases orgánicas fueron secuencialmente lavadas con salmuera, una disolución acuosa de bicarbonato sódico y agua, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El

crudo fué directamente purificado mediante recristalización CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexano para dar un solido acicular incoloro (73 mg, 84%) (p.f. 171-173 °C); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -234.88 (c= 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

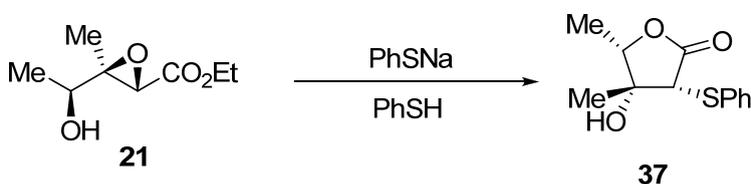
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.90-7.91 (m, 2H), 7.58-7.60 (m, 3H), 5.30 (s a, 1H), 4.66 (1H, dq, J= 6.0, 3.5Hz), 4.34 (1H, d, J= 3.5Hz), 1.54 (3H, d, J= 6.5Hz), 1.18 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.0, 137.4, 132.3, 129.0, 127.3, 78.9, 78.0, 67.9, 14.2, 13.8 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3406, 2976, 1759, 1639, 1442, 1389, 1337, 1303, 1264, 1194, 1156, 1080, 1050, 1031, 1006, 949, 878, 755, 741, 688 cm<sup>-1</sup>. HRMS *m/z* calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>SNa [M+Na<sup>+</sup>]: 277.0510, detectado: 277.0544.



**(4*S*,5*S*)-dihidro-4-hidroxi-5-metil-3-metilene-2(3*H*)-furanona, 36.**

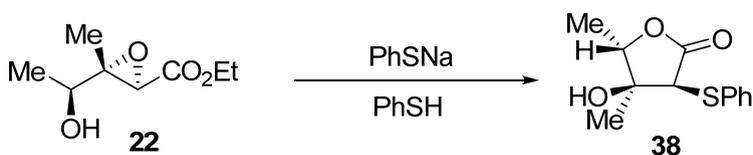
Una disolución del sulfóxido **35** (62 mg, 0.24 mmol) en tolueno (4 mL) fué reflujiada durante 30 min tras lo que se evaporó el disolvente a vacío y el aceite crudo resultante fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (1:1), (1:2)) para obtener 22 mg de un aceite incoloro (71 %). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -97.26 (c= 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.41 (1H, d,  $J= 2.1\text{Hz}$ ), 5.97 (1H, d,  $J= 1.5\text{Hz}$ ), 4.83 (1H, d,  $J= 5.7\text{Hz}$ ), 4.65 (1H, dq,  $J= 6.0, 6.6\text{Hz}$ ), 1.34 (3H, d,  $J= 6.6\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9, 138.8, 126.3, 78.4, 69.7, 14.3 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3439, 3015, 2930, 1756, 1672, 1387, 1263, 1186, 1103, 1045, 958, 910, 861, 821, 784  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 151.0371, detectado: 151.0354.



**(3*R*,4*R*,5*S*)-dihidro-4-hidroxi-4,5-dimetil-3-(feniltio)-2-(3*H*)-furanona, 37.** Una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (44 mg, 1.10 mmol) en THF (7 mL) enfriada en baño de hielo, fué tratada con tiofenol (225  $\mu\text{L}$ , 2.19 mmol). La mezcla resultante fué agitada a esta temperatura durante 30 min, después fué enfriada hasta  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y posteriormente se añadió gota a gota una disolución del compuesto **21** (127 mg, 0.73 mmol) en THF (3 mL). Finalmente la mezcla fué agitada a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  durante 8 h. Posteriormente se añadió salmuera y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/ $\text{EtOAc}$  (6:4), (1:1) y acetato de etilo) para obtener 166 mg (96%) de un sólido blanco. Se recrystalizó en hexano/ $\text{EtOAc}$  para dar un sólido blanco (p.f.  $104\text{-}106\text{ }^\circ\text{C}$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.61 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 3H), 4.33 (1H, q,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, s), 2.45 (1H, s a), 1.43 (3H, d,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 1.27 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 133.3, 132.5, 129.5, 128.4, 82.5, 76.7, 61.4, 22.6, 12.5 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3484, 3063, 2981, 2937, 1762, 1584, 1481, 1441, 1385, 1324, 1256, 1172, 1090, 1064, 1016, 958, 914, 865, 795, 743, 692, 649  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 261.0561, detectado: 261.0554.



**(3*S*,4*S*,5*S*)-dihidro-4-hidroxi-4,5-dimetil-3-(feniltio)-2(3*H*)-**

**furanona, 38.** Una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (95 mg, 2.38 mmol) en THF (16 mL) enfriada en baño de hielo, fué tratada con tiofenol (489  $\mu\text{L}$ , 4.76 mmol). La mezcla fué agitada a esta temperatura durante 30 min, después fué enfriada hasta -20  $^{\circ}\text{C}$  y se añadió gota a gota una disolución de **22** (276 mg, 1.59 mmol) en THF (6 mL) y la mezcla se agitó a -20  $^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. Posteriormente se añadió salmuera y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El aceite crudo fue purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (7:3), (6:4) y EtOAc) para obtener 250 mg (66 %) de un aceite. Se recristalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexano para dar un sólido blanco (p.f. 90-93  $^{\circ}\text{C}$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58-7.62 (m, 2H), 7.25-7.35 (3H, m), 4.47 (1H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.78 (1H, s), 1.56 (3H, d,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 1.50 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.7, 132.8, 132.7, 129.5, 128.6, 83.5, 77.0, 58.9, 21.6, 15.8 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3468, 3059, 2927, 2855, 1769, 1580, 1478, 1440, 1383, 1345, 1323, 1158, 1091, 1049, 1024, 953, 924, 869, 808, 741, 690  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 261.0561, detectado: 261.0569.

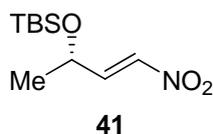
## **Procedimiento experimental general para la preparación de los nitroalquenos :**

A una disolución de (*S*)-lactaldehido<sup>78</sup> (o (*S*)-mandelaldehido) *O*-protegidos (23.92 mmol) en nitrometano (o nitroetano) (119.60 mmol) se le añadió trietil amina (0.50 mL, 3.56 mmol). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente durante 3 h. Después el exceso de nitrometano (o nitroetano) fué eliminado a presión reducida. La mezcla resultante de nitroaldoles diastereomericos (*anti/sin* = ca. 6/4) en forma de aceite amarillo fué sometida al siguiente paso sin ninguna otra purificación.

A una disolución de los nitroaldoles (*anti/sin* = ca. 6/4) en diclorometano (50 mL) enfriada a -70 °C se le añadió gota a gota cloruro metanosulfónico (2.24 mL, 28.89 mmol) y después una disolución de *N,N*-diisopropiletilamina (10.48 mL, 60.19 mmol) en diclorometano (10 mL). La mezcla fué agitada a -70 °C durante 2 h y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después fué parada con agua (10 ml) y extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con HCl 1N salmuera, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (9:1) y (8:2)) para obtener el correspondiente nitroalqueno como un aceite amarillo.

---

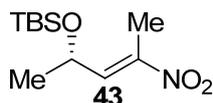
<sup>78</sup> La preparación de *O*-*tert*-butildimetilsilil lactaldehido se realizó según: Marshall, J.A.; Shiping, X. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7230. La preparación de *O*-*tert*-butildimetilsilil mandelaldehido se realizó según: Andreoli, P.; Cainelli, G.; Panunzio, M.; Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5984.



**2-(terc-butil)dimetilsilano-(*S,E*)-4-nitro-3-buteno, 41.**

**Datos espectroscópicos para 41 (70%):**

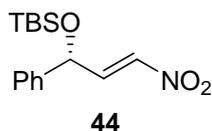
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (1H, dd,  $J = 13.0, 4.0\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, dd,  $J = 13.0, 2.0\text{Hz}$ ), 4.52 (1H, ddq,  $J = 6.5, 3.0, 1.5\text{Hz}$ ), 1.25 (3H, d,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 0.83 (9H, s), 0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.1, 139.3, 65.9, 26.1, 23.7, 18.5, -4.5, -4.7 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3122, 2959, 2923, 2856, 1653, 1529, 1351, 1255, 1156, 1093, 1053, 835, 776, 665  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Si}$  [M]: 231.1291, detectado: 231.1298.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.32$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



**2-(terc-butil)dimetilsilano-(*S,E*)-4-nitro-3-penteno, 43.**

**Datos espectroscópicos para 43 (68%):**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 4.55 (1H, dq,  $J = 7.5$  y  $6.5\text{Hz}$ ), 2.16 (3H, s), 1.28 (3H, d,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 0.86 (9H, s), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.8, 138.9, 65.4, 26.0, 23.6, 18.0, 12.8, -4.8, -4.9 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  2957, 2930, 2858, 1529, 1473, 1389, 1336, 1254, 1133, 1090, 1005, 973, 903, 832, 778, 724  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$  [M]: 245.1447, detectado: 245.1458.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.92$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



**1-(*tert*-butil)dimetilsilano-(*R,E*)-3-nitro-1-fenilo-2-propeno, 44.**

**Datos espectroscópicos 44 (15%):**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.23 (7H, m), 5.45 (1H, d,  $J = 2.7\text{Hz}$ ), 0.92 (9H, s), 0.09 (3H, s), -0.06 (3H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.6, 140.1, 138.6, 129.2, 128.8, 126.6, 72.4, 26.0, 18.5, -4.6, -4.8 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  2928, 1526, 1351, 1255, 1125, 838, 779  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$  [M]: 225.1287, detectado: 225.1295.  $[\alpha_D^{25}] = +39.35$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

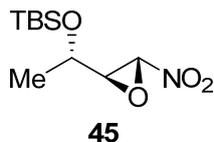
### **Procedimiento experimental general para la epoxidación.**

A una disolución de THF (3.5 mL) enfriada a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  se le añadió TBHP (3.3M en tolueno)<sup>79</sup> (2.2 mmol) y después etillitio<sup>80</sup> (1.61 mmol). La mezcla resultante fué agitada a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 min y después se adicionó gota a gota una disolución de nitroalqueno (1.46 mmol) en THF (2 mL) para posteriormente dejar la disolución resultante agitando a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 6 h. Después se adicionó  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (120 mg) en una porción y se agitó durante 15 min, posteriormente se diluyó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentradas. El aceite crudo fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/ $\text{EtOAc}$  (9:1) y (8:2)).

---

<sup>79</sup> Preparación de la disolución de *tert*-butil hidroperoxido: Hill, J.G.; Rossiter, B.E.; Sharpless, B.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3607.

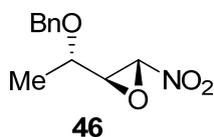
<sup>80</sup> Se usaron dos disoluciones de etil litio comerciales: 0.5M en benceno/ciclohexano (9/1) disolucion de Aldrich y 1.7M en dibutyleter de Acros.



**2-(*tert*-butil)dimetilsilano-(3*S*,4*R*)-epoxi-4-nitrobutano, 45.**

**Datos espectroscópicos 45 (75%):**

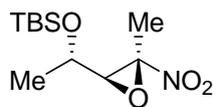
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.33 (1H, s), 4.06 (1H, qd,  $J= 6.5$  y  $2.5\text{Hz}$ ), 3.42 (1H, dd,  $J= 2.5$  y  $1.0\text{Hz}$ ), 1.27 (3H, d,  $J= 6.5\text{Hz}$ ), 0.86 (9H, s), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  77.8, 63.8, 61.9, 25.7, 20.3, 18.0, -5.0, -5.1 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  2957, 2932, 2837, 2856, 1736, 1571, 1473, 1377, 1362, 1255, 1166, 1130, 1104, 1053, 1005, 983, 936, 836, 779, 720, 667  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Si}$  [M]: 247.1238, detectado:247.1238.  $[\alpha_D^{25}] = -27.64$  ( $c= 2.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



**2-benciloxi-(3*S*,4*R*)-epoxi-4-nitrobutano, 46.**

**Datos espectroscópicos 46 (70%):**

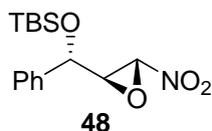
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.31 (5H, m), 5.40 (1H, s), 4.57 (2H, d), 3.75 (1H, qd,  $J= 6.5$  y  $3.0\text{Hz}$ ), 3.50 (1H, d,  $J= 3.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, d,  $J= 6.5\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.7, 128.8, 128.2, 127.9, 78.5, 72.4, 70.4, 61.2, 17.4 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3065, 3032, 2981, 2934, 2872, 1741, 1567, 1497, 1454, 1365, 1101, 1058, 956, 924, 806, 737, 699  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  [M]: 223.0845, detectado:223.0860.  $[\alpha_D^{25}] = -92.84$  ( $c= 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**47**

**2-(terc-butil)dimetilsilano-(3*S*,4*R*)-epoxi-4-nitropentano, 47.**

**Datos espectroscópicos 47 (75%):**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.74 (1H, qd,  $J= 6.5\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 3.51 (1H, qd,  $J= 6.5\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 3.35 (1H, d,  $J= 8.0\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 3.26 (1H, d,  $J= 6.5\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 1.95 (1H, s) (isómero mayoritario), 1.86 (1H, s) (isómero minoritario), 1.25 (3H, d,  $J= 6.5\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 1.18 (3H, d,  $J= 6.5\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 0.83 (9H, s) (isómero minoritario), 0.81 (9H, s) (isómero mayoritario), 0.04 (3H, s) (isómero minoritario), 0.01 (3H, s) (isómero mayoritario), 0.00 (3H, s) (isómero minoritario), 0.00 (3H, s) (isómero mayoritario).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.0 (isómero mayoritario), 185.3 (isómero minoritario), 72.6 (isómero minoritario), 68.0 (isómero mayoritario), 61.5 (isómero mayoritario), 59.0 (isómero minoritario), 25.6 (isómero mayoritario), 25.6 (isómero minoritario), 21.6 (mayoritario y isómero minoritario), 20.4 (mayoritario y isómero minoritario), 18.0 (isómero mayoritario), 17.9 (isómero minoritario), -4.0 (isómero minoritario), -4.3 (isómero mayoritario), -4.9 (isómero minoritario), -5.0 (isómero mayoritario) ppm. IR (NaCl)  $\delta$  2957, 2932, 2897, 2859, 1563, 1473, 1388, 1362, 1258, 1198, 1152, 1107, 1061, 986, 959, 920, 885, 836, 778, 666  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Si}$  [M]: 261.1396, detectado:261.1392.  $[\alpha_{\text{D}}^{25}] = -20.24$  ( $c= 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

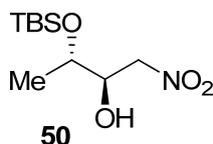


**1-(*tert*-butil)dimetilsilano-(2*S*,3*R*)-epoxi-1-fenilo-3-nitropropano, 48.**

**Datos espectroscópicos 48** (88%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49-7.40 (5H, m), 5.60 (1H, s) (isómero mayoritario), 5.39 (1H, s) (isómero minoritario), 5.05 (1H, s) (isómero mayoritario), 4.85 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 3.73 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 3.65 (1H, s) (isómero mayoritario), 0.98 (9H, s) (isómero minoritario), 0.95 (9H, s) (isómero mayoritario), 0.17 (3H, s) (isómero minoritario), 0.15 (3H, s) (isómero mayoritario), 0.03 (3H, s) (isómero minoritario), 0.00 (3H, s) (isómero mayoritario).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5 (isómero mayoritario), 138.5 (isómero minoritario), 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 126.4, 126.2 (mayoritario y isómero minoritario), 79.1 (isómero minoritario), 77.6 (isómero mayoritario), 71.9 (isómero minoritario), 70.2 (isómero mayoritario), 62.4 (isómero mayoritario), 61.8 (isómero minoritario), 25.8 (mayoritario y isómero minoritario), 18.2 (mayoritario y isómero minoritario), -4.8 (isómero minoritario), -4.9 (isómero mayoritario), -5.0 (isómero minoritario), -5.1 (isómero mayoritario) ppm. IR (NaCl)  $\delta$  2929, 2857, 1707, 1569, 1471, 1362, 1255, 1153, 975, 837, 780, 755, 689  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Si}$   $[\text{M}]$ : 309.1396, detectado: 309.1382.  $[\alpha_D^{25}] = +20.57$  ( $c=0.52$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

## Procedimiento experimental general para la hidrogenación de nitroepoxidos.

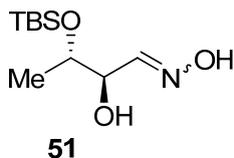
A una disolución de nitroepoxido (1 mmol) en metanol anhidro (2 mL) se le añadió una suspensión pre-hidrogenada de Pd/C (10% en Pd) (40 mg) en methanol anhidro (20 ml). La mezcla resultante fué agitada bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 h. Después fué filtrada con Celite y concentrada bajo vacío. El aceite amarillento resultante fué purificado mediante columna cromatográfica (silica-gel, hexano/EtOAc (7:3) y (6:4)) para obtener el correspondiente nitroaldol y la mezcla (E/Z) de oximas.



### (2S)-(terc-butil)dimetilsilano-4-nitro-(3R)-butenol, **50**.

#### Datos espectroscópicos para **50** (80%):

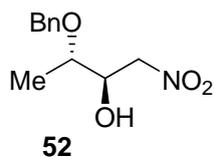
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.55 (1H, dd,  $J= 13.0$  y  $2.5\text{Hz}$ ), 4.38 (1H, dd,  $J= 13.0$  y  $9.0\text{Hz}$ ), 4.08 (1H, m), 3.83 (1H, q,  $J= 6.5\text{Hz}$ ), 1.18 (3H, d,  $J= 6.5\text{Hz}$ ), 0.86 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  77.8, 73.2, 69.8, 25.7, 19.8, 17.8, -4.4, -5.0 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3447, 2956, 2931, 2888, 2859, 1737, 1558, 1473, 1378, 1257, 1147, 1091, 1006, 978, 837, 778, 668  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Si}$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]$ : 231.1291, detectado:231.1297.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22.32$  ( $c= 2.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(2*R*,3*S*)- 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-hidroxiбутanal oxima 51.**

**Datos espectroscópicos 51:**

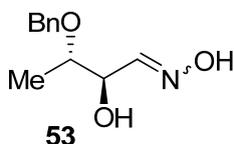
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.26 (1H, s a), 7.44 (1H, d,  $J= 6.5\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 6.76 (1H, d,  $J= 6.5\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 4.75 (1H, t,  $J= 4.5\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 4.17 (1H, dq,  $J= 6.5$  y  $4.5\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 4.05 (1H, t,  $J= 5.5\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 3.90 (1H, dq,  $J= 6.5\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 3.30 (1H, s a), 1.15 (1H, d,  $J= 6.0\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 1.11 (1H, d,  $J= 6.5\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 0.88 (9H, s) (isómero minoritario), 0.87 (9H, s) (isómero mayoritario), 0.08 (3H, s) (isómero minoritario), 0.06 (3H, s) (isómero mayoritario).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.7 (isómero minoritario), 150.8 (isómero mayoritario), 73.5 (isómero mayoritario), 70.8 (isómero mayoritario), 69.8 (isómero minoritario), 68.8 (isómero minoritario), 25.8 (mayor and isómero minoritario), 19.3 (isómero mayoritario), 18.2 (isómero minoritario), 18.0 (isómero minoritario), 17.9 (isómero mayoritario), -4.4 (isómero mayoritario), -4.6 (isómero minoritario), -4.8 (mayoritario y isómero minoritario) ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3346, 2956, 2931, 2887, 2859, 1660, 1473, 1377, 1257, 1100, 1006, 972, 938, 886, 837, 777, 676  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 234.1517, detectado: 234.1525.



**(2S)-benciloxi-4-nitro-(3R)-butenol, 52.**

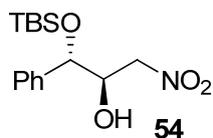
**Datos espectroscópicos para 52 (84%):**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.38 (m, 5H), 4.65 (1H, d,  $J= 11.5\text{Hz}$ ), 4.60 (1H, dd,  $J= 13.5$  y  $3.0\text{Hz}$ ), 4.48-4.43 (2H, m), 4.25 (1H, ddd,  $J= 8.0$ ,  $5.5$  y  $3.0\text{Hz}$ ), 3.63 (1H, dq,  $J= 6.0$  y  $5.5\text{Hz}$ ), 2.81 (1H, s a), 1.28 (3H, d,  $J= 6.0\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.6, 128.6, 128.0, 127.8, 77.7, 75.3, 71.9, 15.6 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3433, 3032, 2919, 1727, 1554, 1496, 1454, 1379, 1260, 1089, 800, 738, 698  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 226.1079, detectado: 226.1080.  $[\alpha_{\text{D}}^{25}] = +71.9$  ( $c= 0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



**Oxima (2*R*,3*S*)-3-(benziloxi)-2-hidroxitbutanal 53.**

**Datos espectroscópicos para 53:**  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 7.26-7.37 (5H, m), 6.83 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 4.99 (1H, dd,  $J=5.1$  y  $3.9\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 4.64 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 4.65 (1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 4.56 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 4.51 (1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 4.27 (1H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 3.93 (1H, dq,  $J=6.6$  y  $3.9\text{Hz}$ ) (isómero minoritario), 3.70 (1H, dq,  $J=6.3$  y  $4.5\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 1.22 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ) (isómero mayoritario), 1.20 (1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ) (isómero minoritario).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.9 (isómero minoritario), 150.6 (isómero mayoritario), 138.0, 128.7, 128.0, 127.9, 127.7, 76.8 (isómero mayoritario), 75.1 (isómero minoritario), 72.0 (isómero mayoritario), 71.1 (isómero mayoritario), 71.0 (isómero minoritario), 67.6 (isómero minoritario), 15.1 (isómero mayoritario), 14.9 (isómero minoritario) ppm. . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 210.1130, detectado: 210.1123.



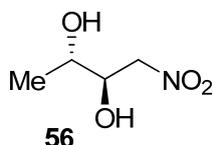
**(1*S*,2*R*)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-nitro-1-fenilpropan-2-ol, 54.**

**Datos espectroscópicos para 54** (45% desde **48**; 66% desde **55**):

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25-7.40 (5H, m), 4.77 (1H, d,  $J = 5.1\text{Hz}$ ), 4.46 (2H, m), 4.38 (1H, m), 2.48 (1H, s a), 0.91 (9H, s), 0.07 (3H, s), -0.14 (3H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.8, 128.8, 128.7, 126.5, 77.1, 76.3, 73.6, 25.7, 18.1, -4.6, -5.1 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3630, 2939, 2860, 1553, 1258, 1082, 847, 450  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 312.1639, detectado: 312.1631.  $[\alpha_{\text{D}}^{20}] = +48.2$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.<sup>81</sup>  $[\alpha_{\text{D}}^{20}] = +51.8$  ( $c = 1.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).

<sup>81</sup> Sohtome, Y.; Takemura, N.; Iguchi, T.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Synlett* **2006**, 6, 144.



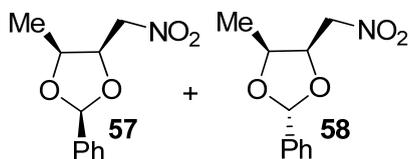


**(2*R*,3*S*)-1-nitrobutano-2,3-diol 56.**

**Procedimiento experimental para la obtención del diol, 56.**

A una disolución del compuesto **50** (100 mg, 0.40 mmol) en THF (5 ml) y piridina (480  $\mu$ L) se le añadió una disolución previamente preparada de complejo de fluoruro-piridina de hidrógeno (65-70 % en fluoruro de hidrogeno) (1.05 mL) en THF (9.7 mL) y piridina (817  $\mu$ L). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente durante 26 h. Transcurrido este tiempo se añadió hidrogenocarbonato de sodio. Después la suspensión resultante fué filtrada y lavada con diclorometano y el disolvente fué eliminado a presión reducida. La mezcla resultante fué purificada mediante columna cromatográfica (silica-gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1) y (8:2)) para obtener 50 mg (93 %) del compuesto **56**.  $[\alpha_D^{25}] = +39.50$  (c= 2.4, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.76 (1H, dd, J= 13.0 y 3.0Hz), 4.39 (1H, dd, J= 13.0 y 10.0Hz), 4.01 (1H, m), 3.63 (1H, dq, J= 6.5Hz), 3.35 (1H, s), 1.23 (1H, d, J= 6.5Hz). <sup>13</sup>C RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  80.8, 75.5, 70.6, 20.7 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  3300, 2922, 1652, 1544, 1378, 1098 cm<sup>-1</sup>.



### Procedimiento experimental para la obtención de los acetales, **57** y **58**.

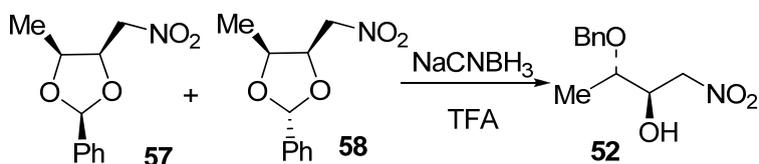
A una disolución del diol **56** (50 mg, 0.37 mmol) en benceno (0.5 ml) se le añadió bencilideno dimetil acetal (60  $\mu$ L, 0.4 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (8.5 mg, 0.45 mmol). La mezcla resultante fué calentada conectada a un sistema de destilación hasta que la mezcla azeotrópica benceno-metanol destiló (t.e. 57°C) y después se dejó refluendo durante 6 h. Después la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Posteriormente se diluyó con diclorometano y se neutralizó usando una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, después fué extraída con diclorometano, lavada con salmuera, y secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada. Posteriormente el disolvente fué eliminado a presión reducida. La mezcla resultante fué purificada mediante columna cromatográfica (silica-gel, Hexano/EtOAc (9:1)) para obtener 34 mg del compuesto **57** y 11 mg del compuesto **58** (Rend.= 55%).

**(2*S*,4*S*,5*R*)-4-metil-5-(nitrometil)-2-fenil-1,3-dioxolano 57.**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54-7.50 (2H, m), 7.46-7.42 (3H, m), 5.99 (1H, s), 4.88 (1H, ddd,  $J = 10.0, 6.5$  y  $3.0\text{Hz}$ ), 4.69 (1H, dd,  $J = 13.0$  y  $3.0\text{Hz}$ ), 4.58 (1H, dd,  $J = 13.0$  y  $10.0\text{Hz}$ ), 4.52 (1H, dq,  $J = 6.5$  y  $3.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, d,  $J = 6.5\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.30, 129.65, 128.47, 126.47, 103.84, 75.75, 74.60, 14.03 ppm. HRMS  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  [M]: 223.0845, detectado: 223.0848.

**(2*R*,4*S*,5*R*)-4-metil-5-(nitrometil)-2-fenil-1,3-dioxolano 58.**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.26-7.21 (5H, m), 5.99 (1H, s), 4.79 (1H, q,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 4.50 (2H, d,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 4.36 (1H, dq,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 1.08 (3H, d,  $J = 6.5\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  138.92, 130.20, 129.88, 127.75, 102.18, 75.59, 75.22, 73.16, 13.20 ppm. IR (NaCl)  $\delta$  2924, 2854, 1556, 1452, 1376, 1093,  $700\text{ cm}^{-1}$ .



### Procedimiento experimental para la obtención del compuesto **52** a partir de **57/58**.

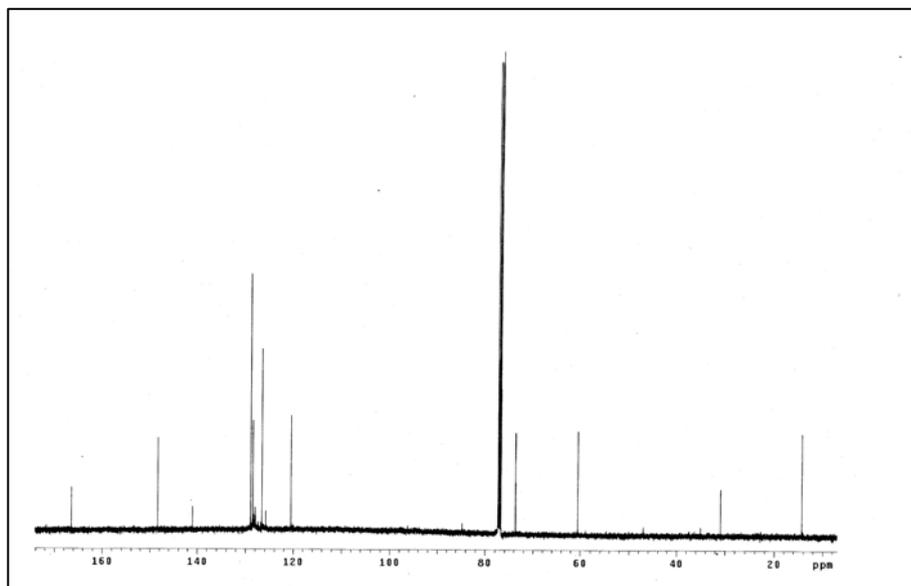
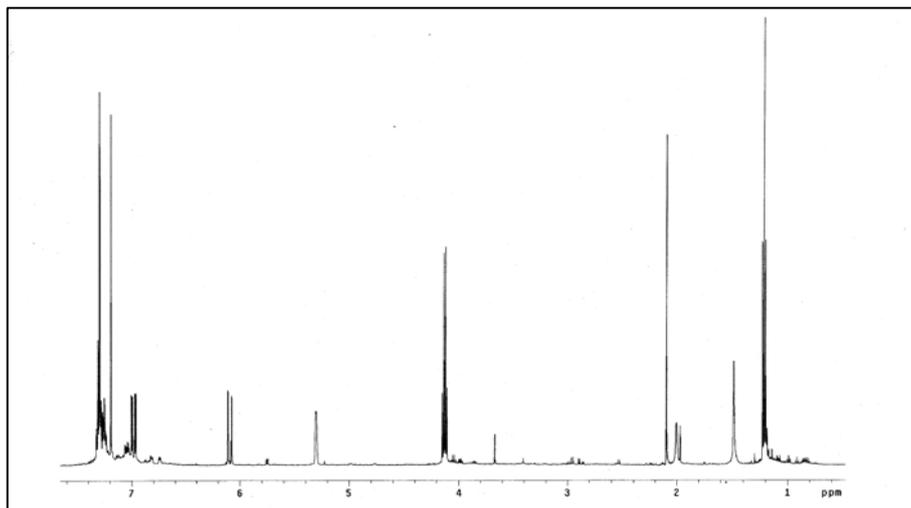
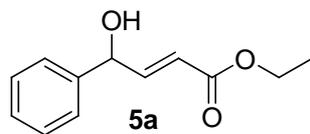
A una disolución de los compuestos **57** y **58** (3/1) (30 mg, 0.13 mmol) en dimetilformamida (1 ml) y tamices moleculares de 3Å se le añadió cianoborohidruro de sodio (45 mg, 0.67 mmol) y después una disolución de ácido trifluoroacético (105 µl, 1.35 mmol) en dimetilformamida (0.8 ml). La mezcla resultante fué agitada a temperatura ambiente durante 24 h. Posteriormente fué diluida con diclorometano y neutralizada usando una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, después fué extraída con diclorometano, lavada con salmuera, secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada. Posteriormente el disolvente fué eliminado a presión reducida. La mezcla resultante fué purificada mediante columna cromatográfica (sílica-gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1)) para obtener 3 mg del compuesto **52** (rendimiento sobre material de partida recuperado = 55%).

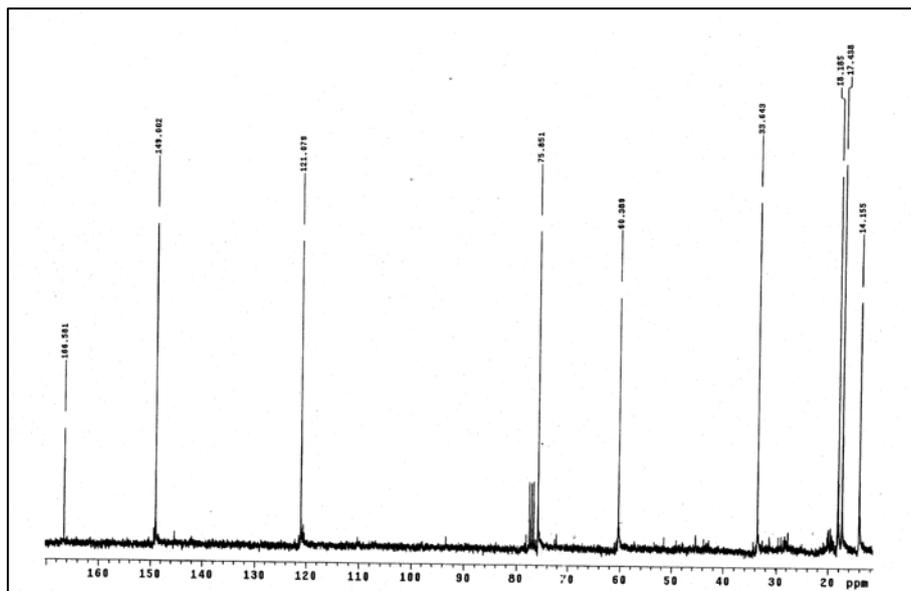
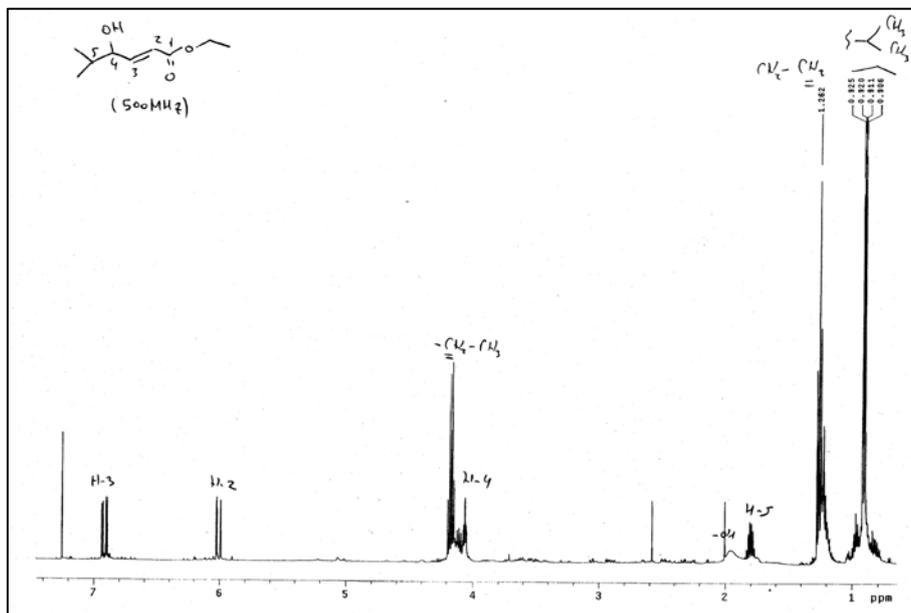
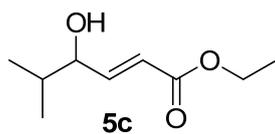
## **11. ESPECTROS SELECCIONADOS**

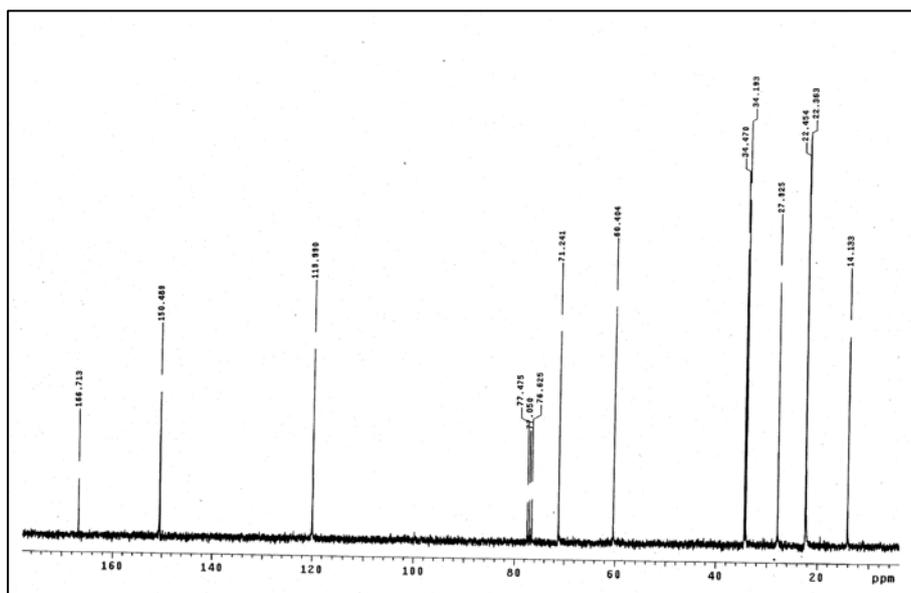
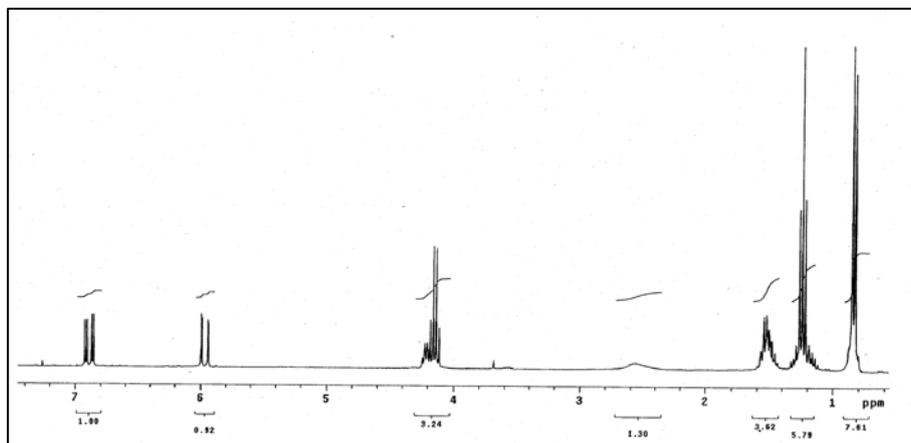
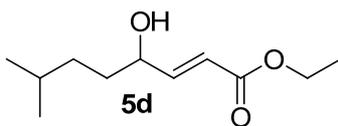


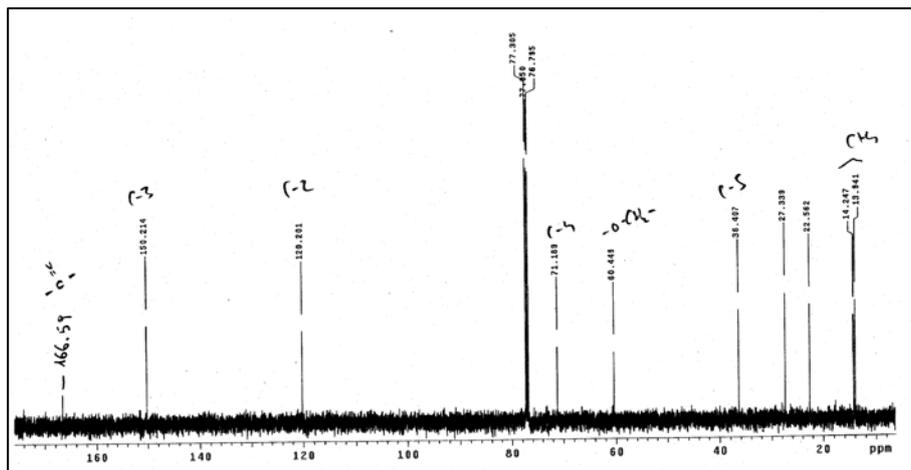
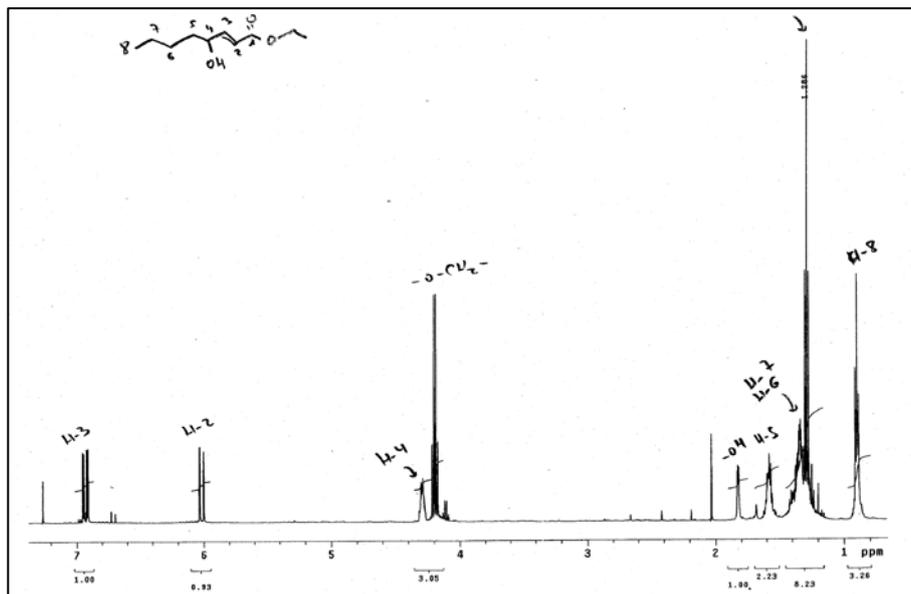
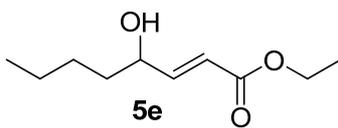
## 11. ESPECTROS SELECCIONADOS

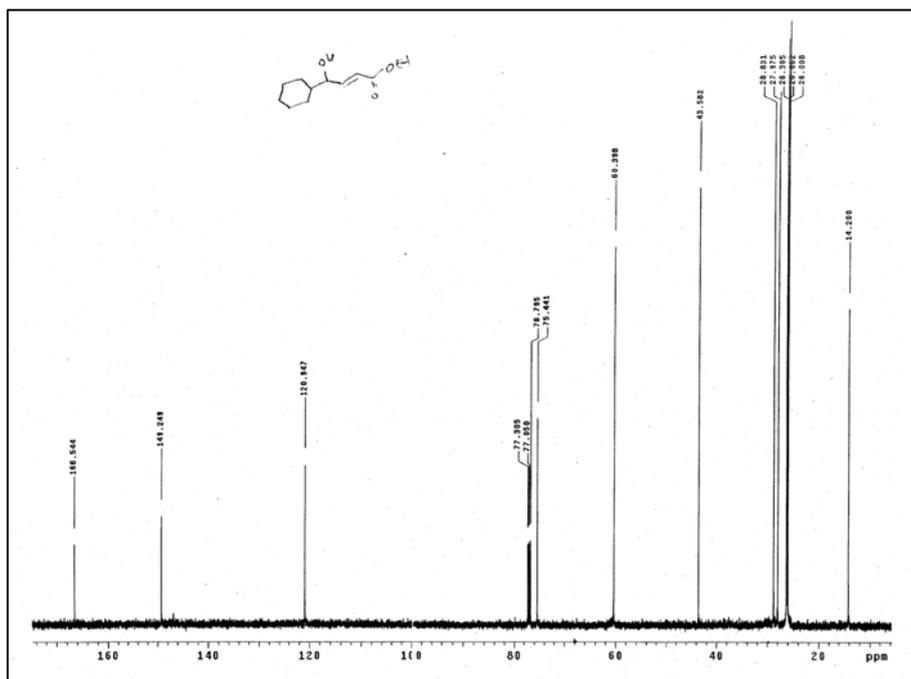
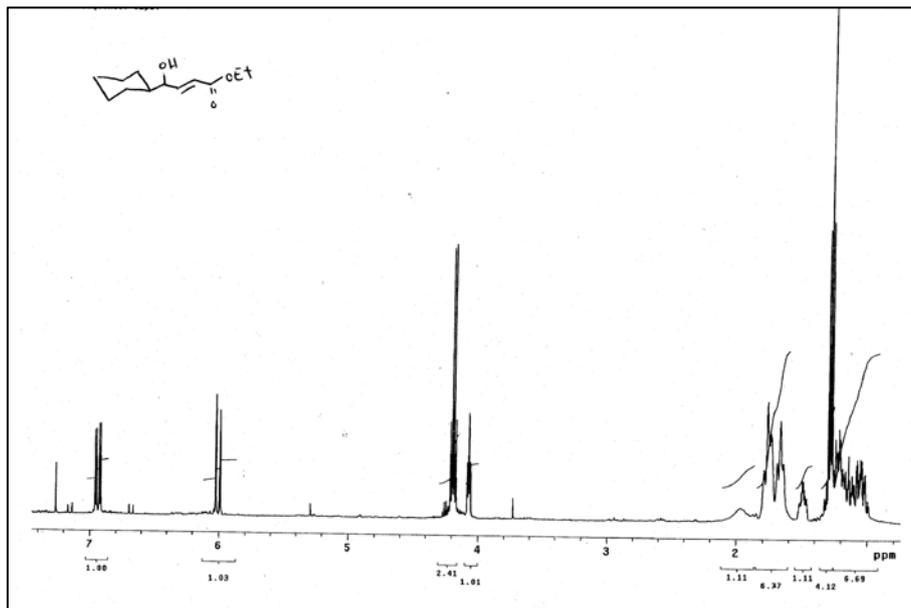
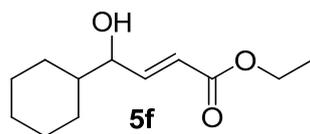
### 11.1. Espectros de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -RMN

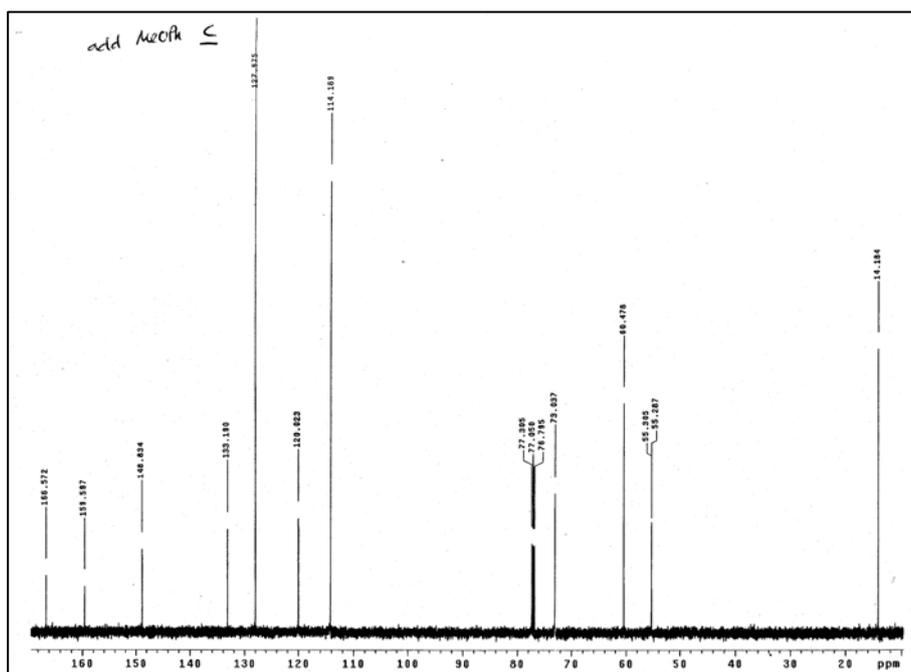
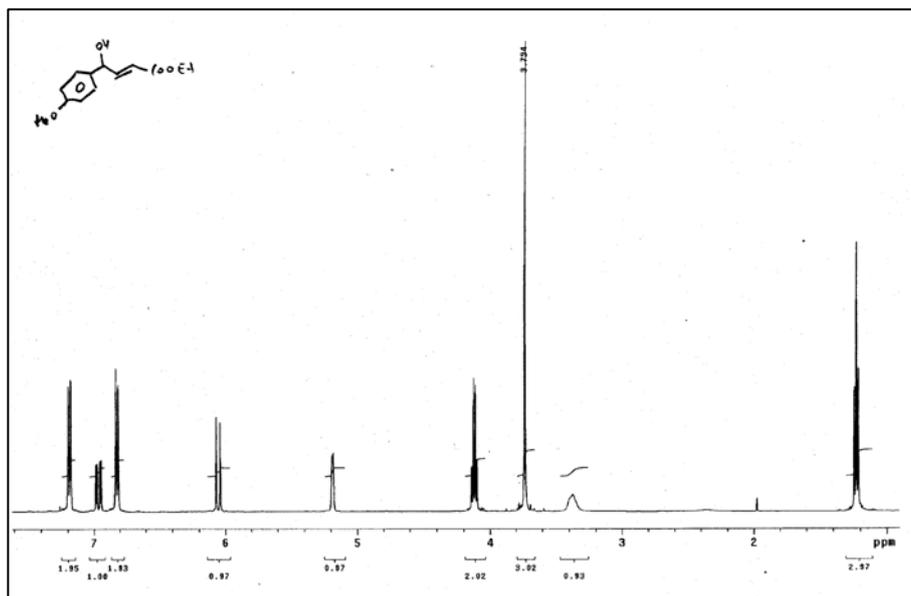
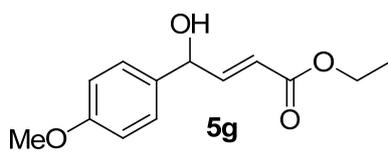


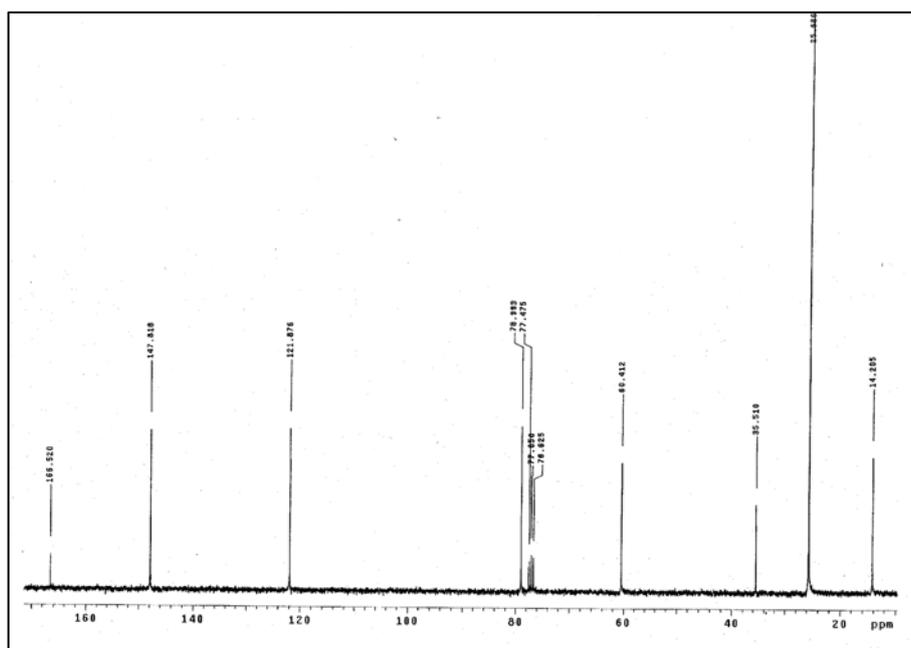
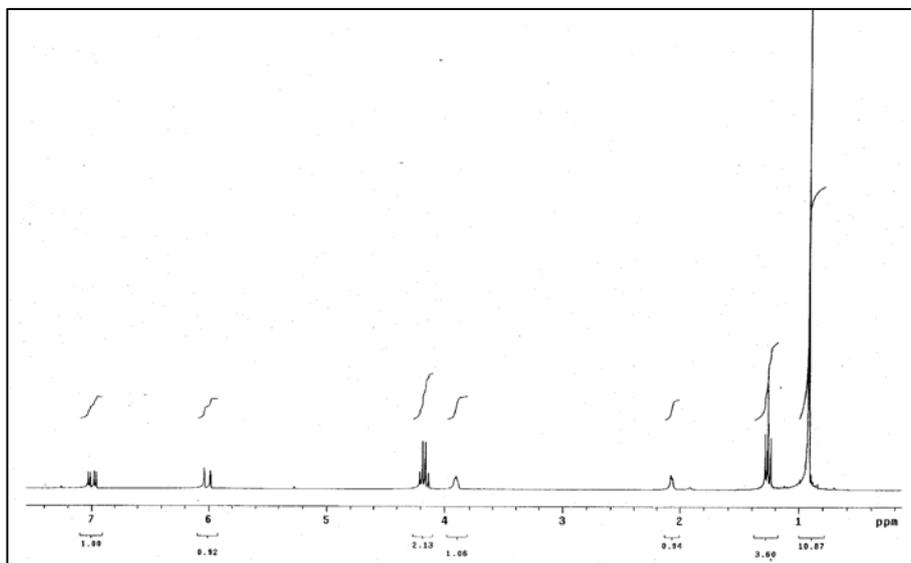
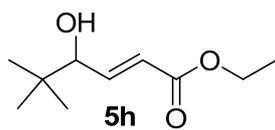


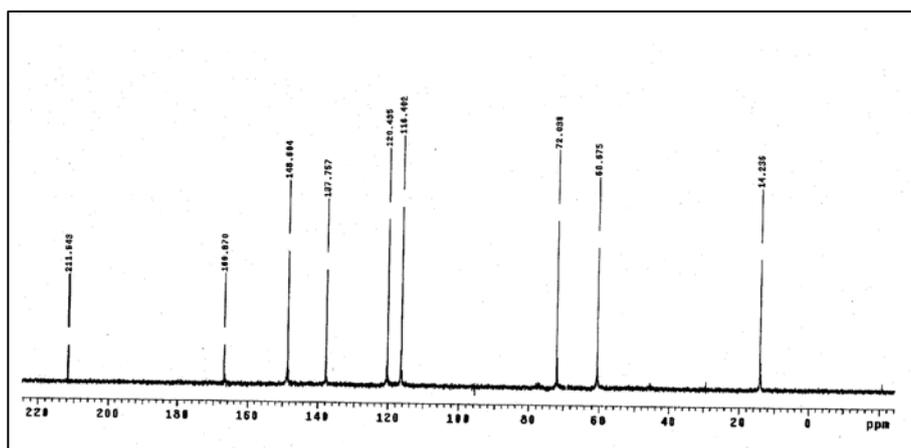
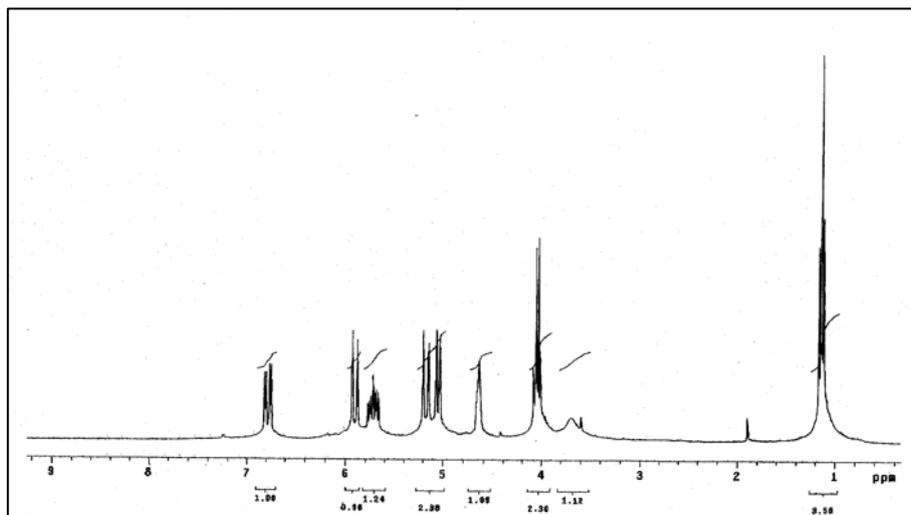
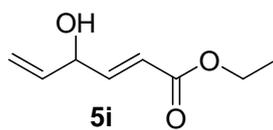


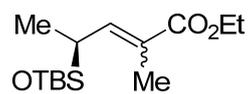




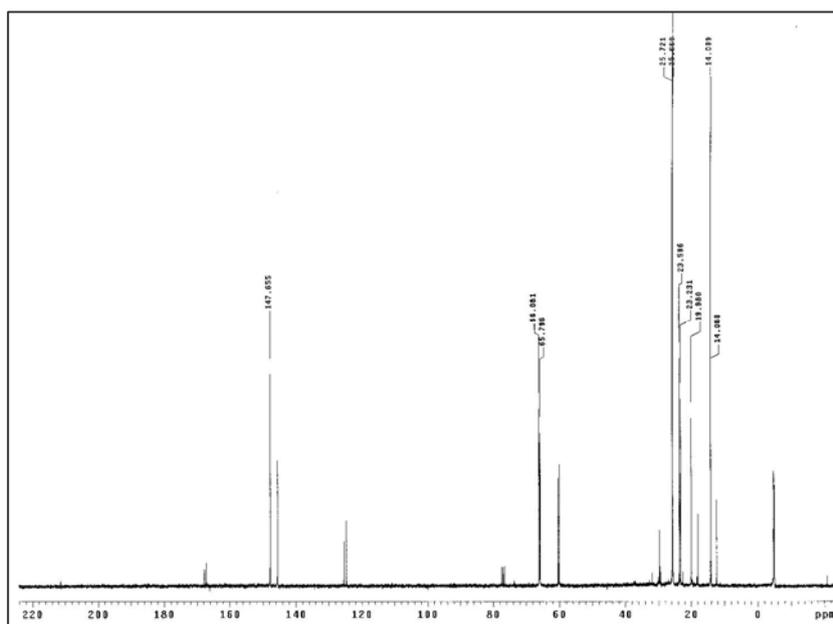
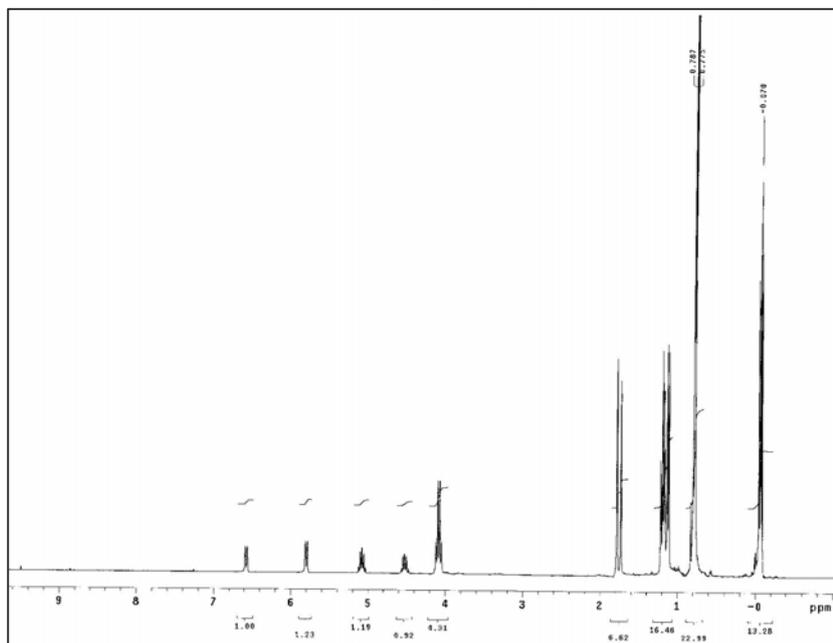


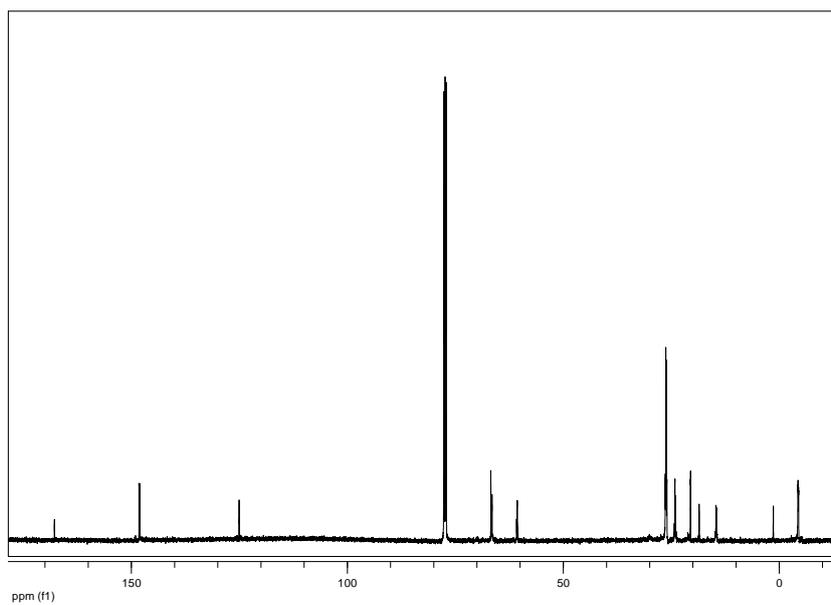
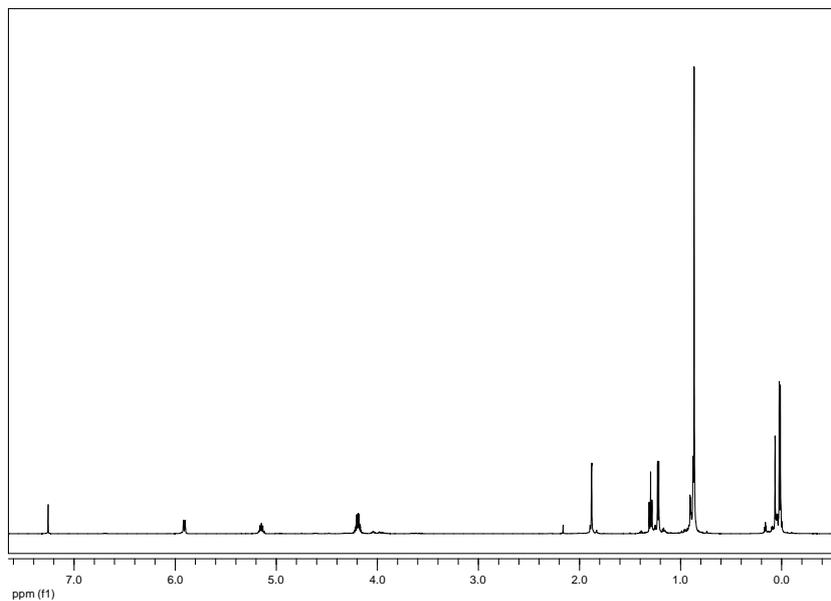
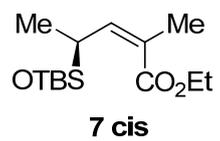


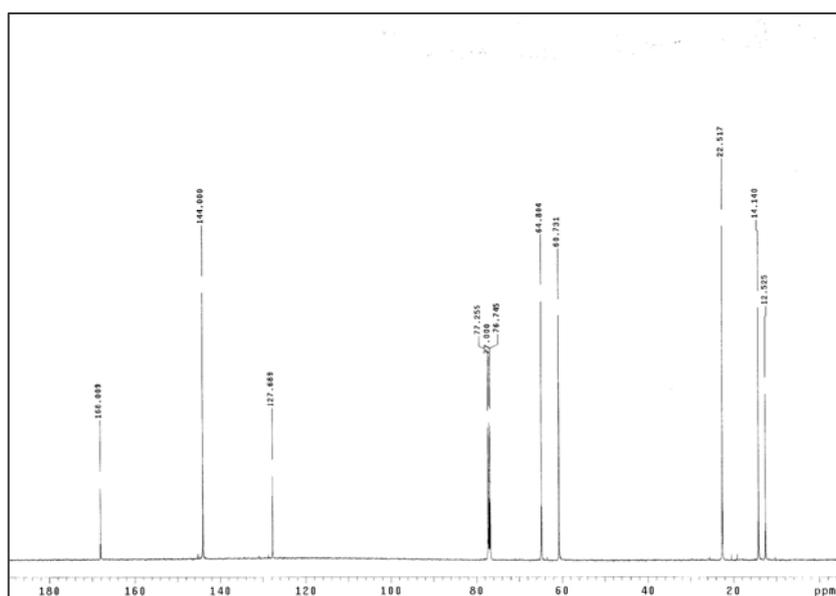
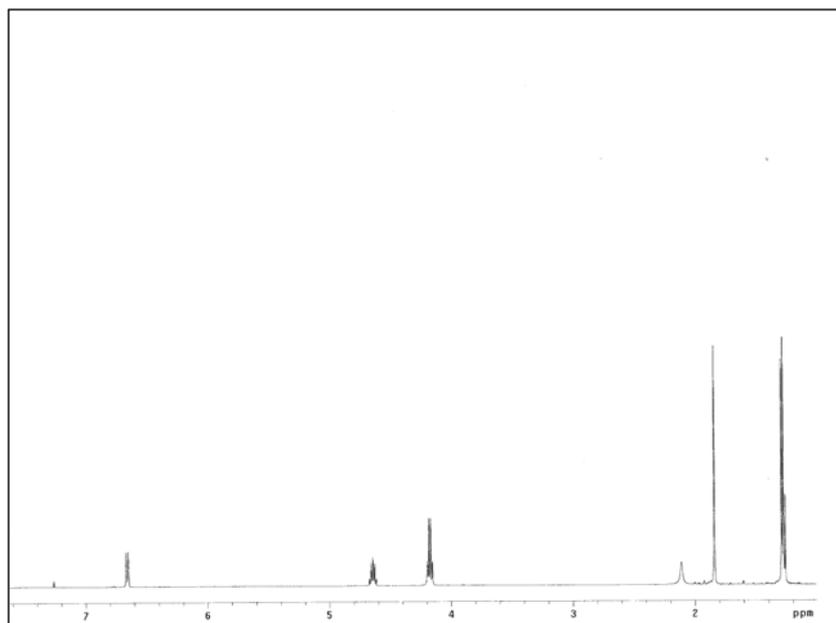
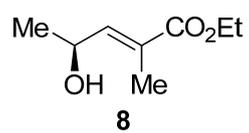


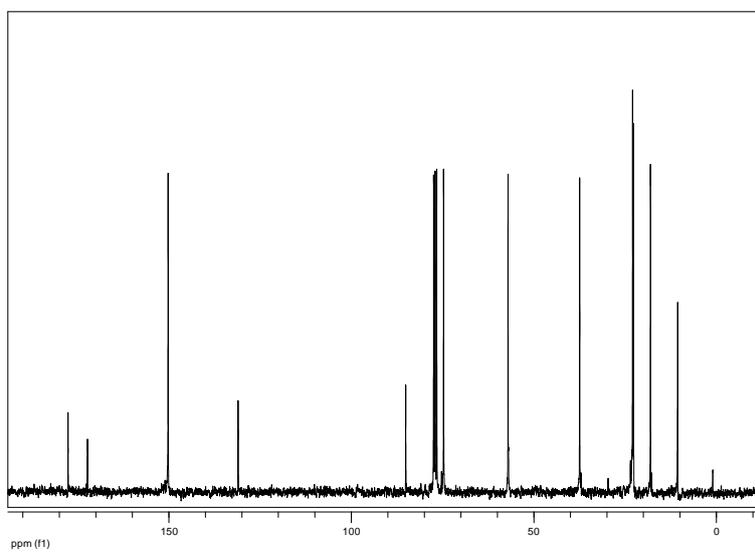
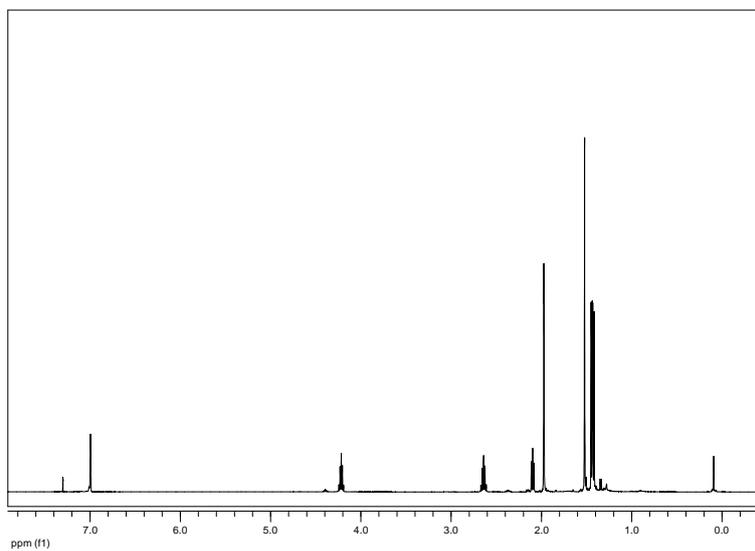
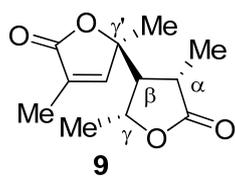


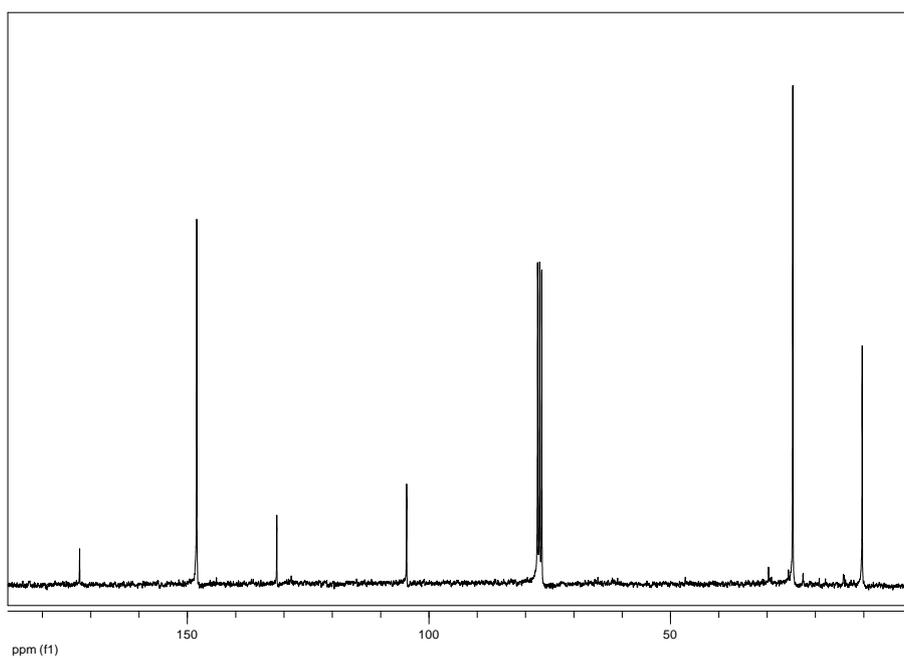
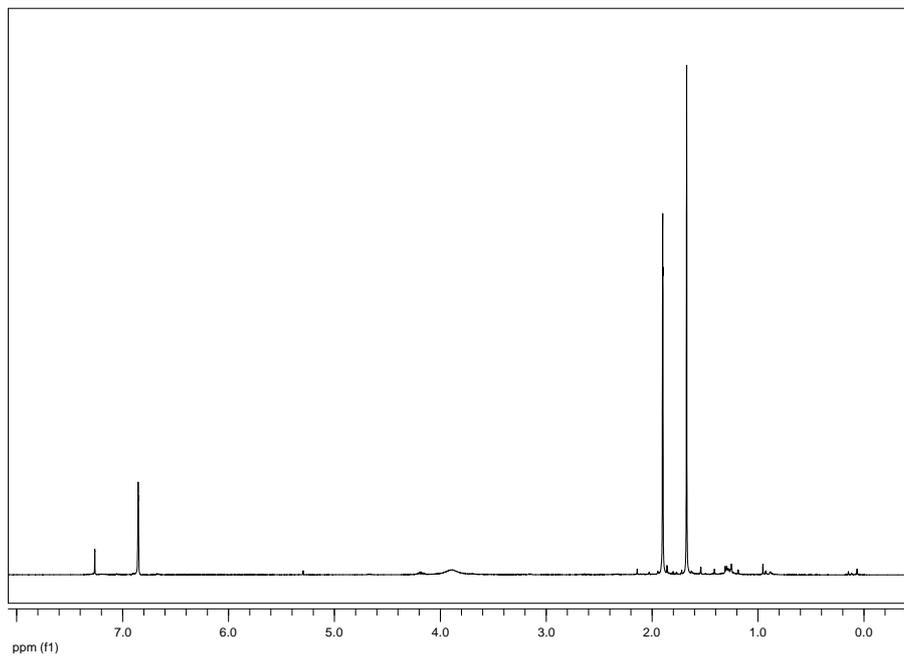
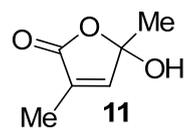
7 (E/Z: 3/2)

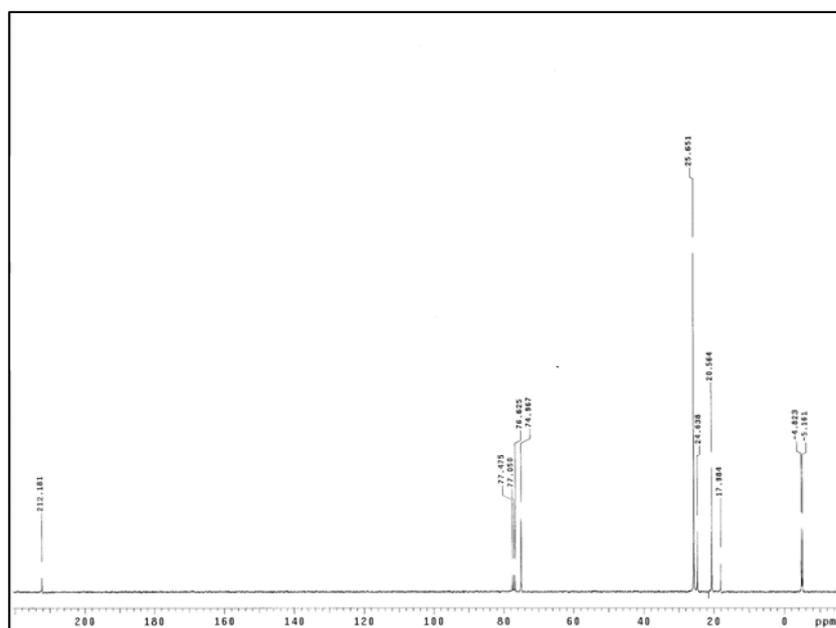
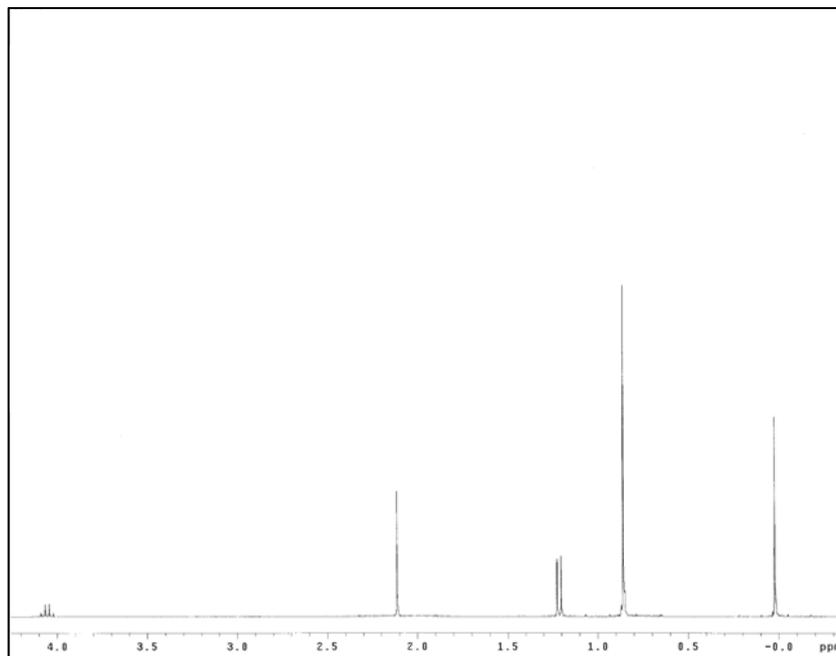
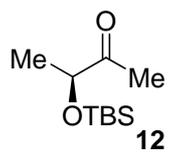


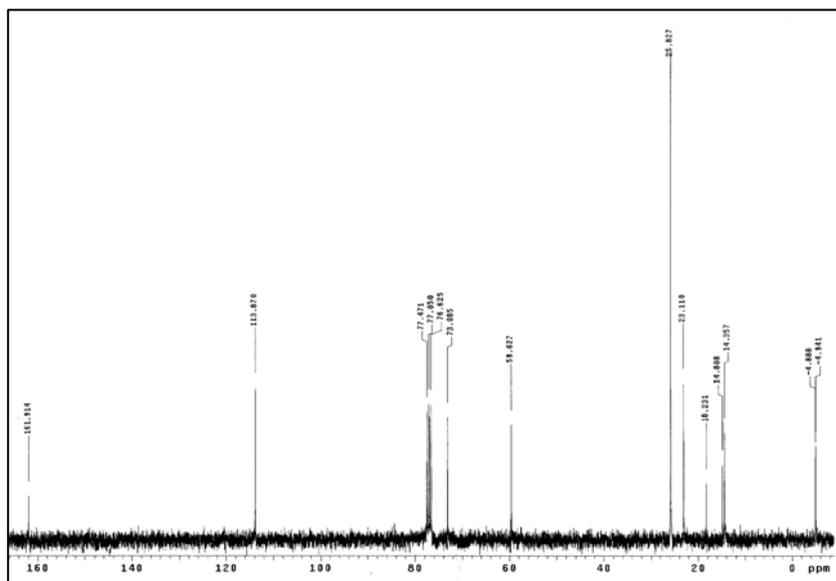
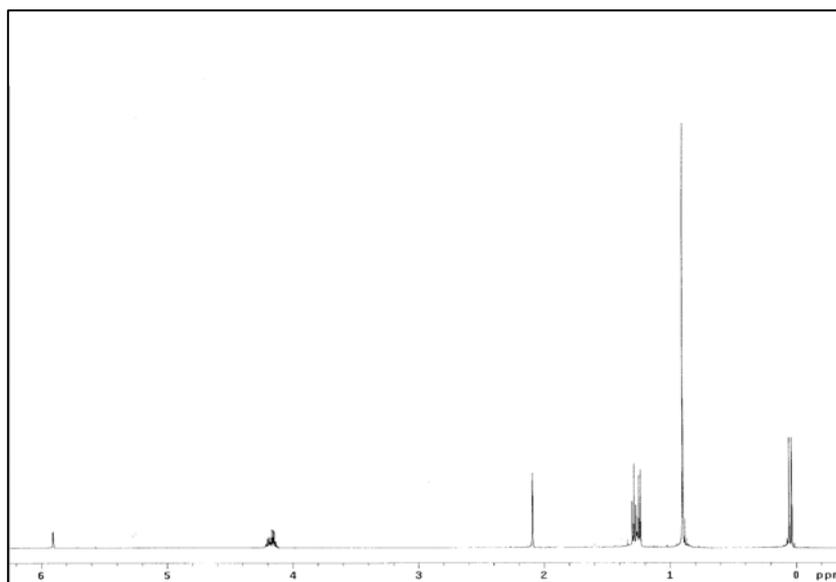
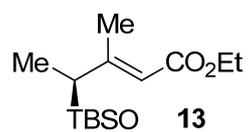


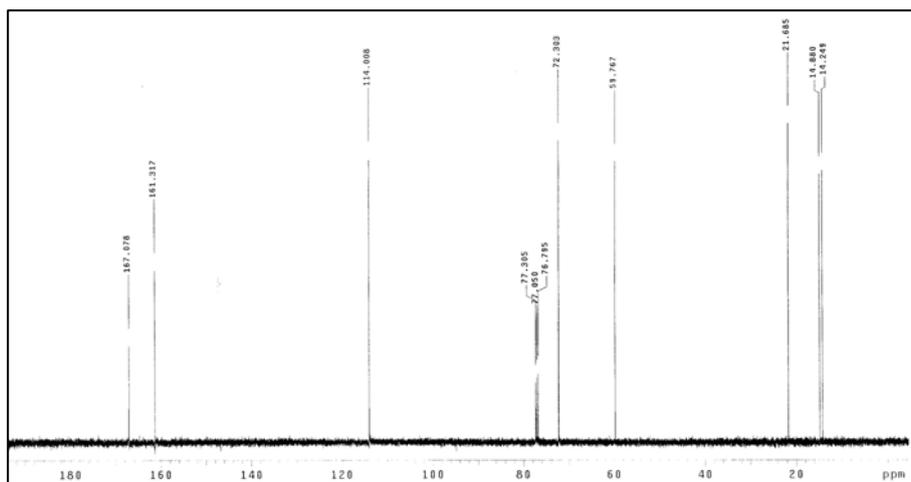
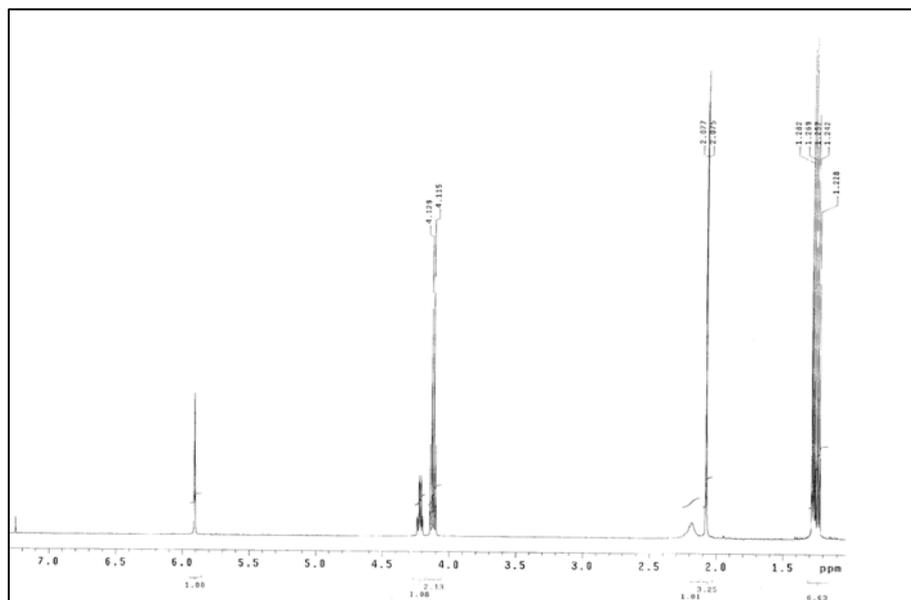
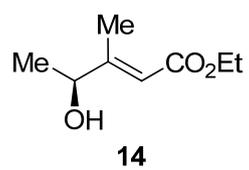


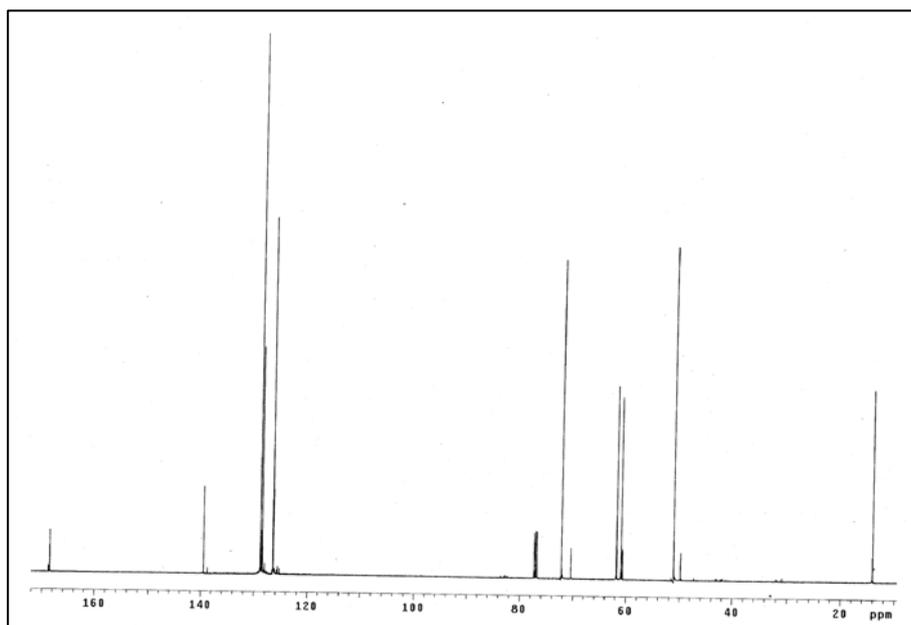
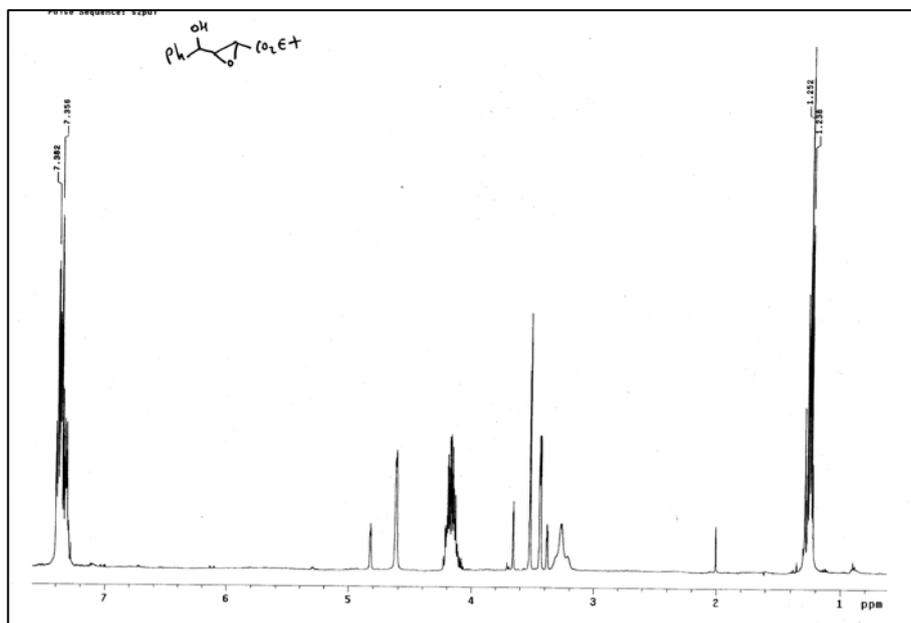
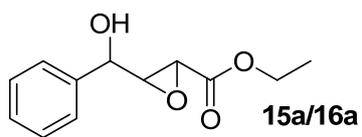


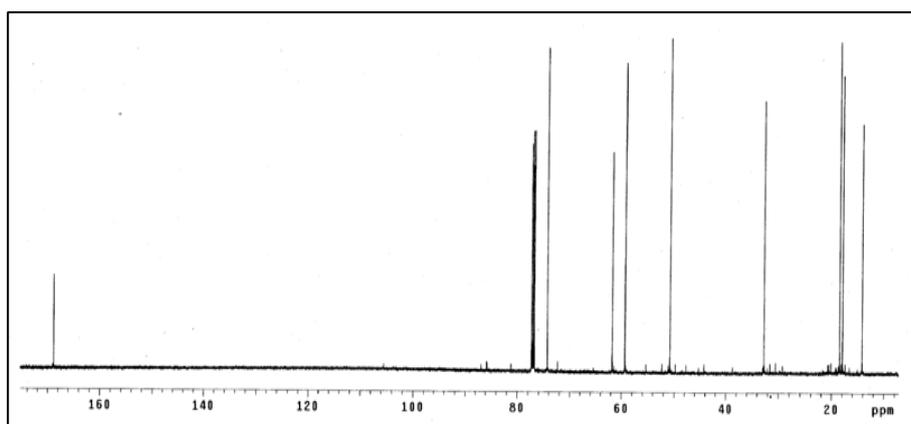
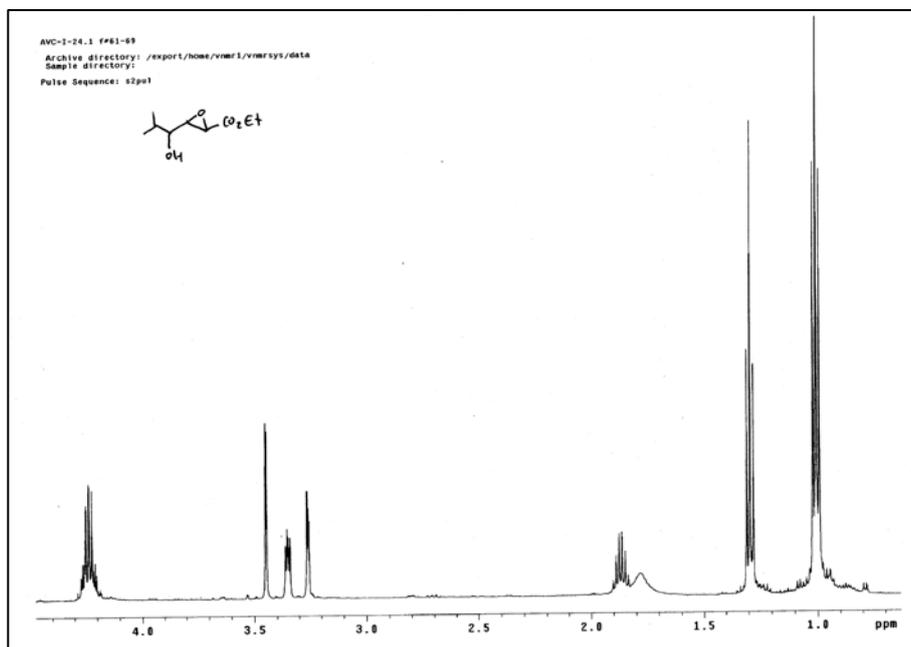
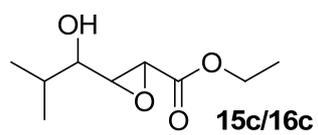


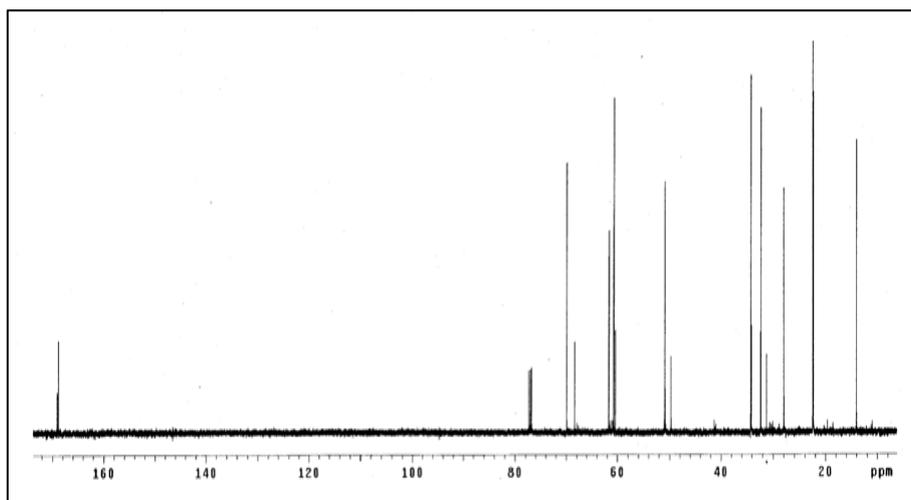
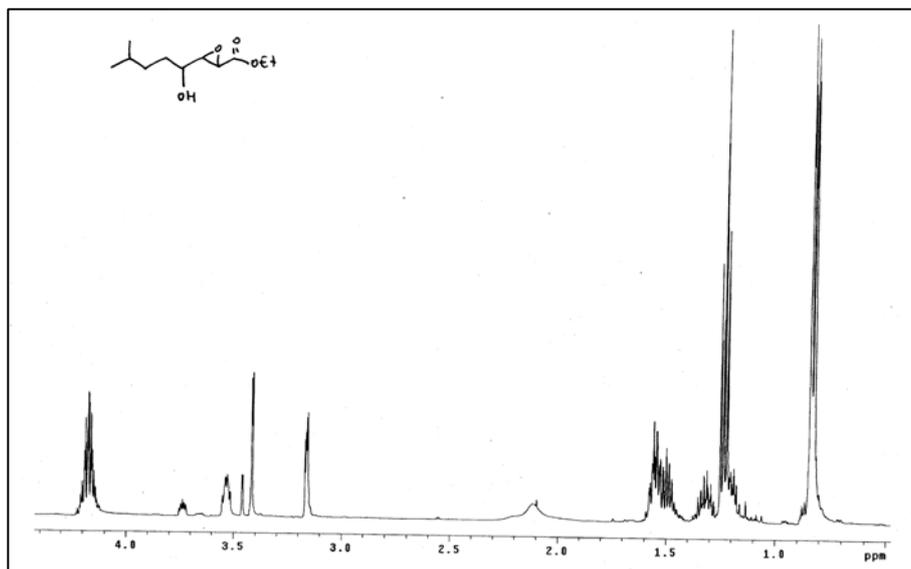
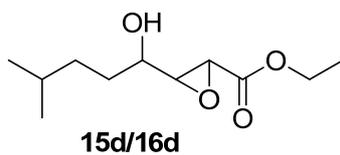


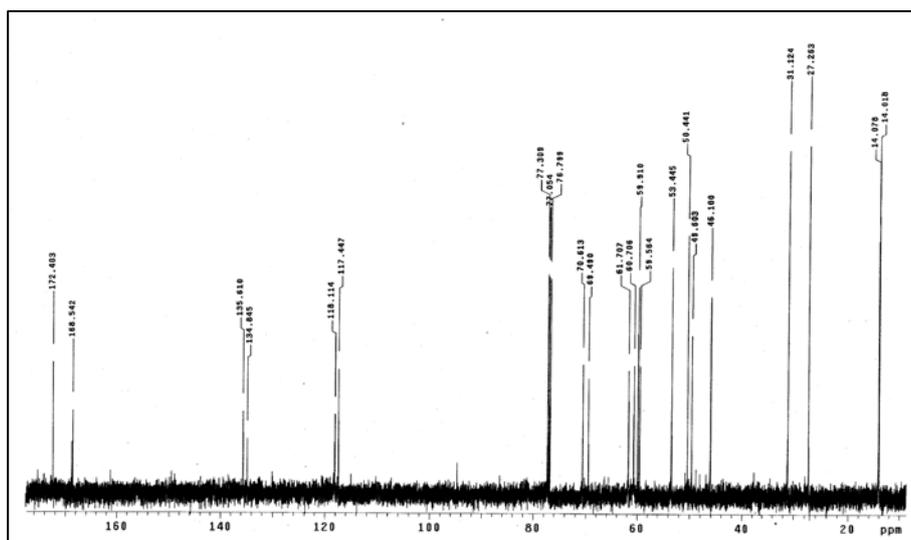
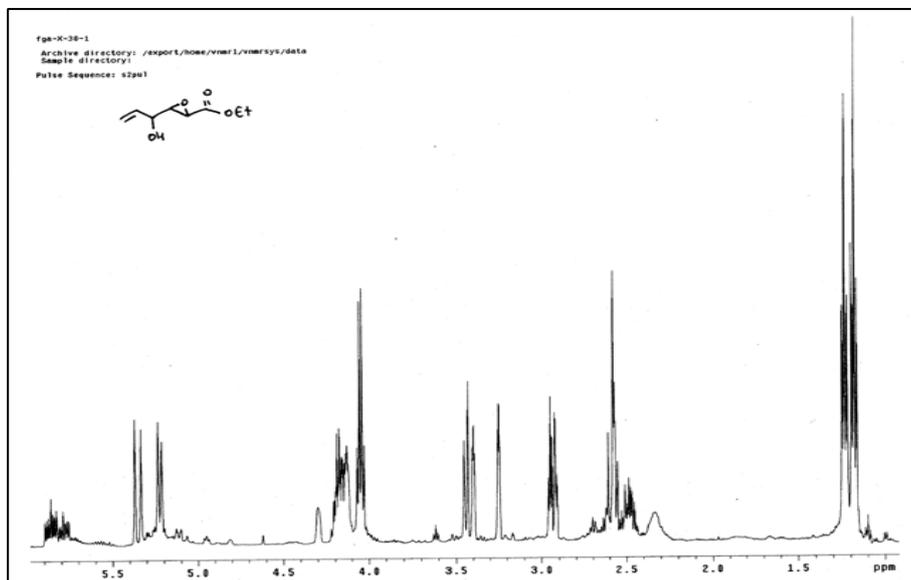
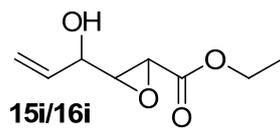


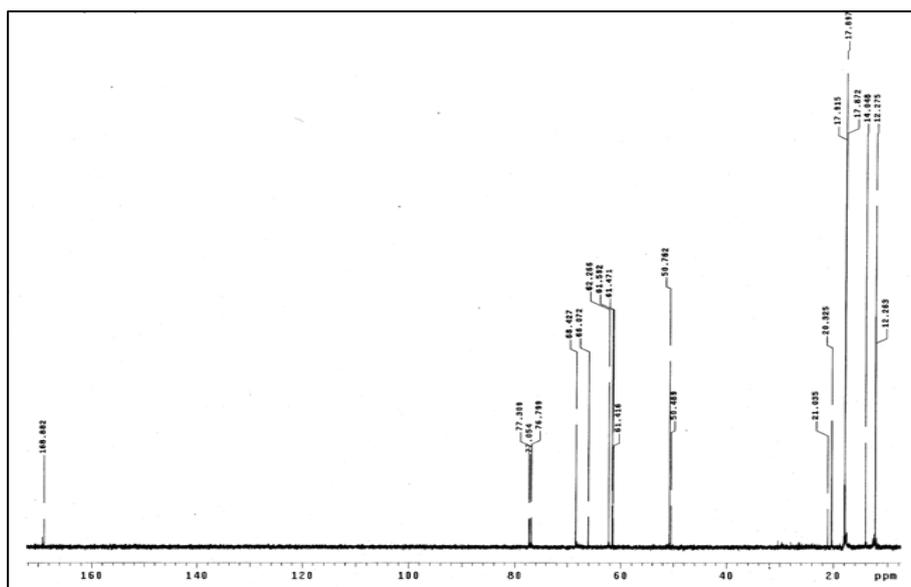
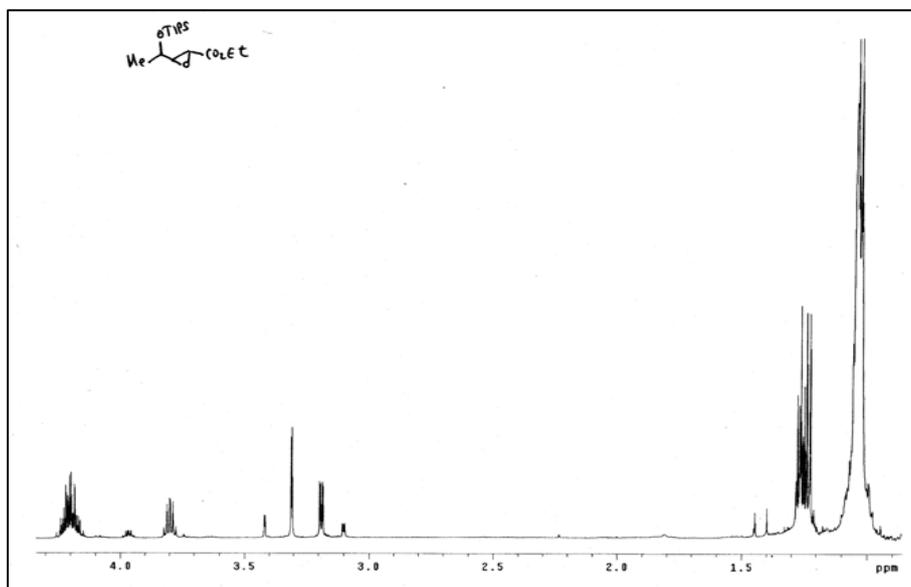
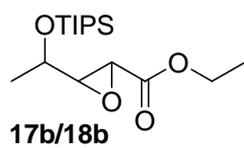


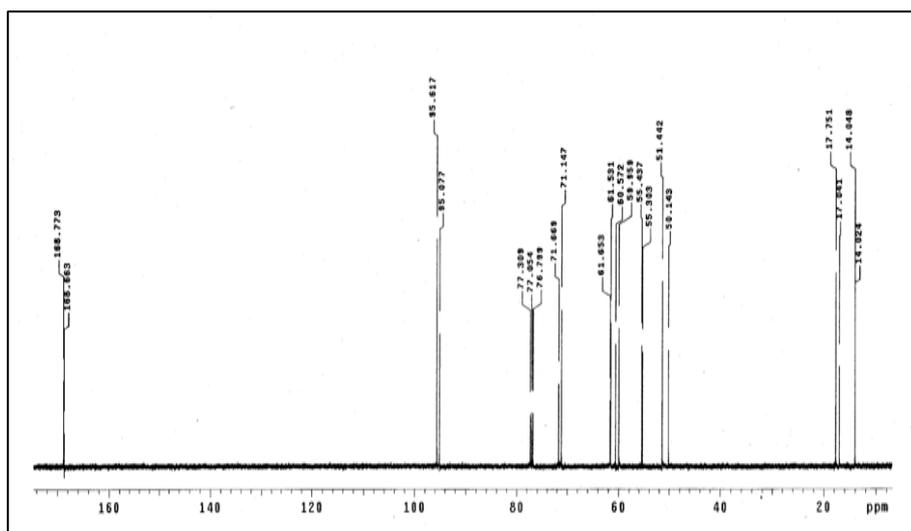
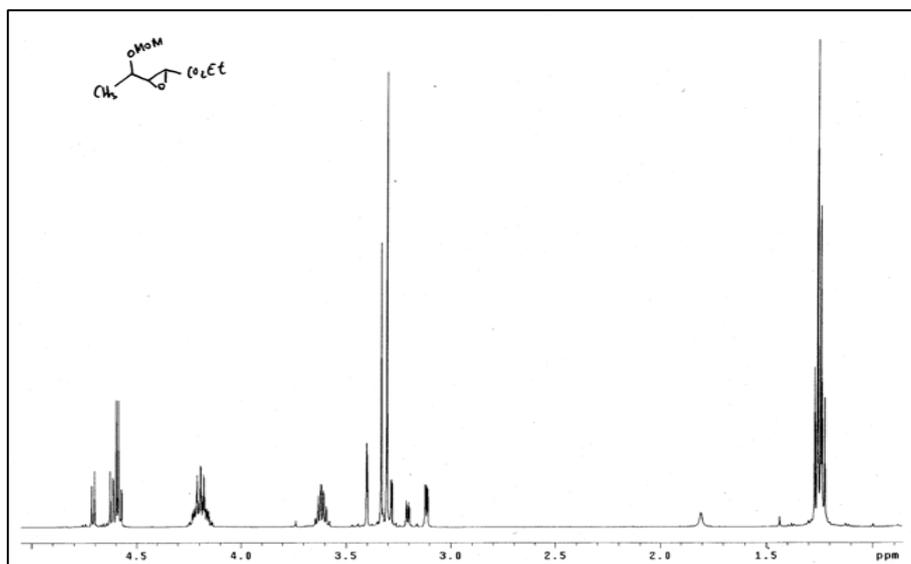
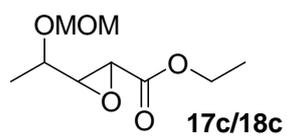


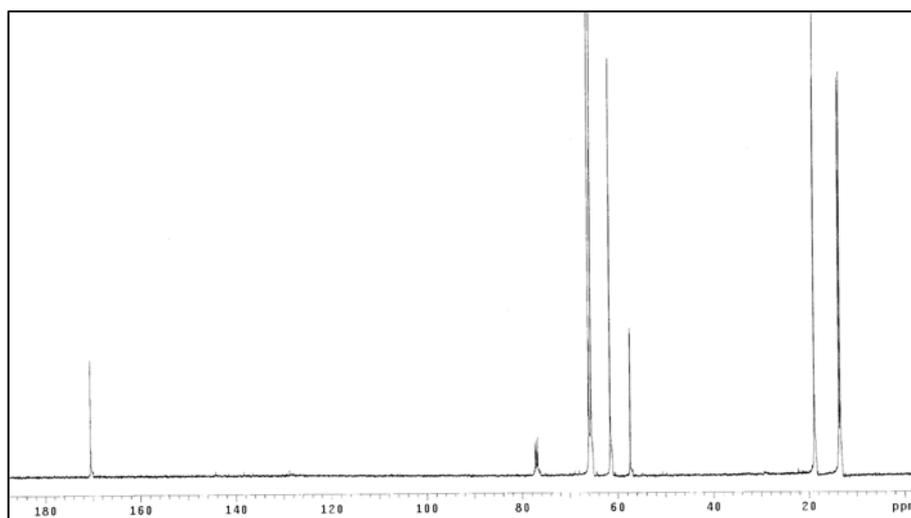
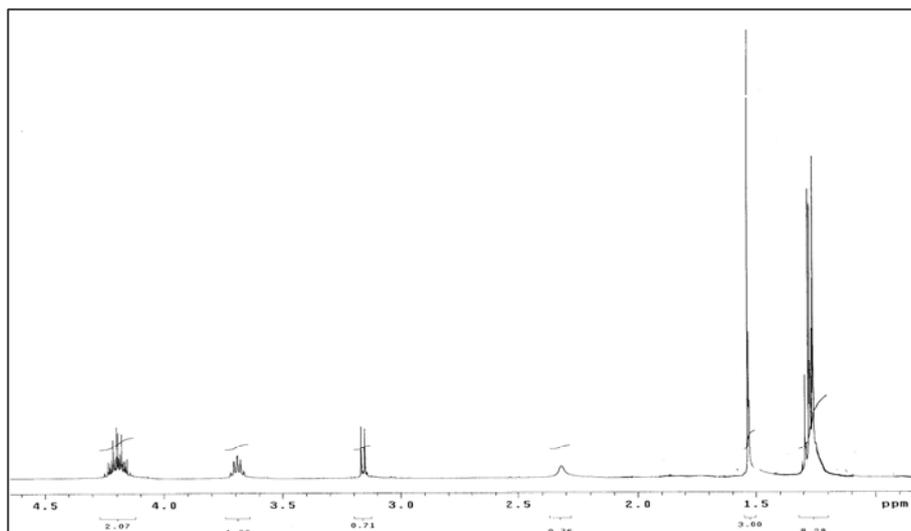
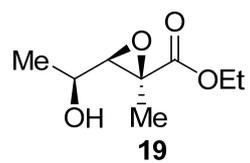


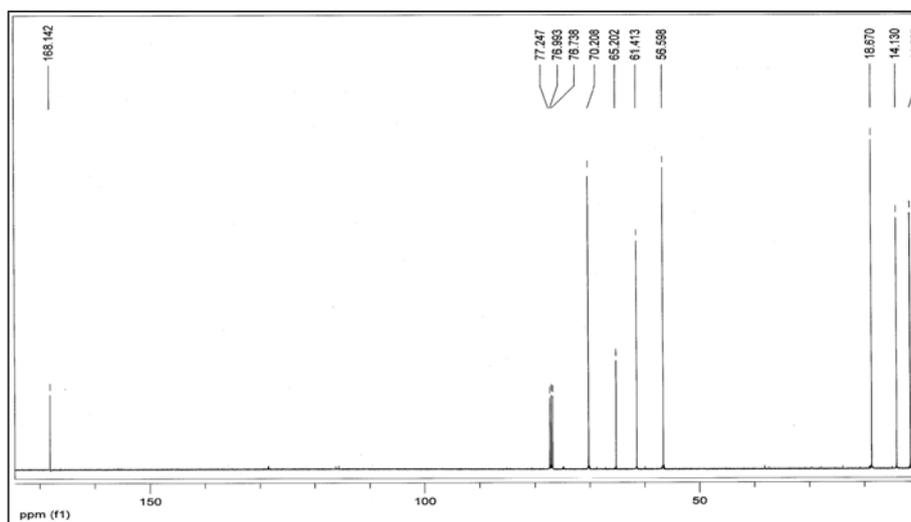
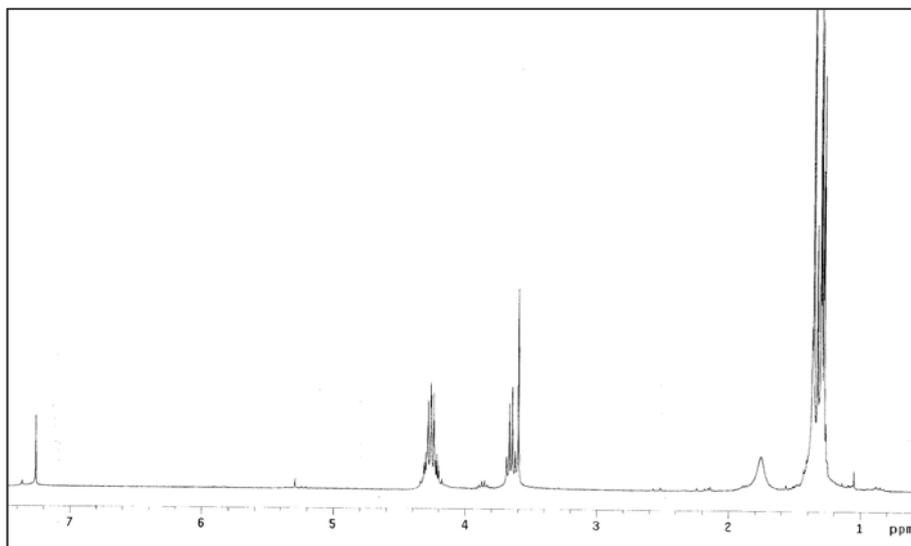
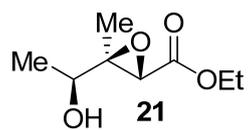


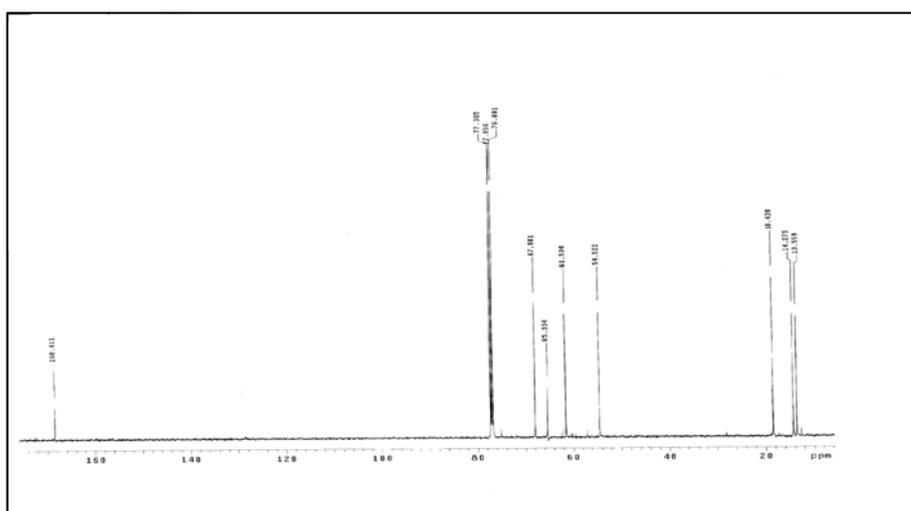
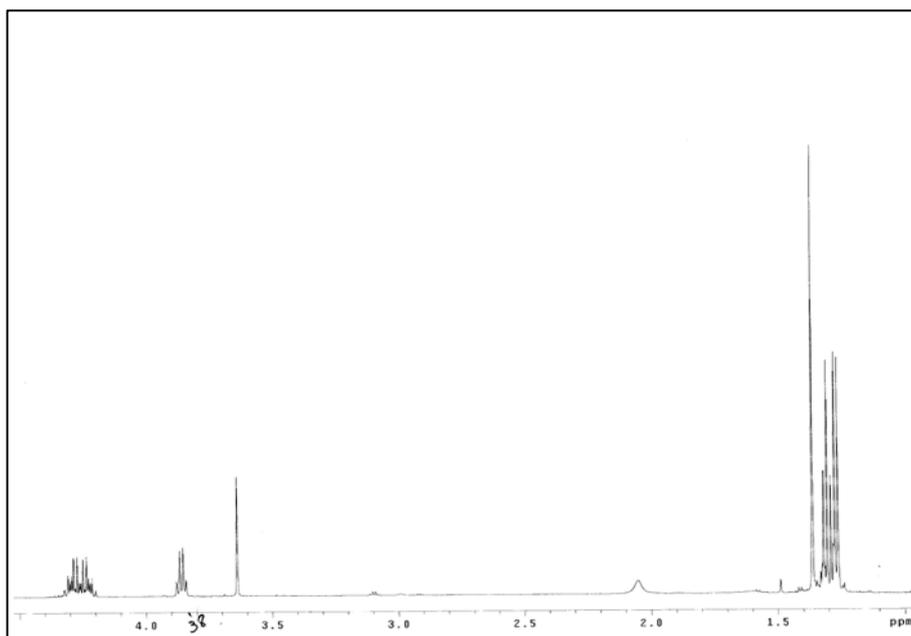
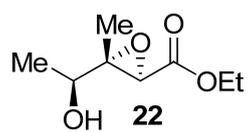


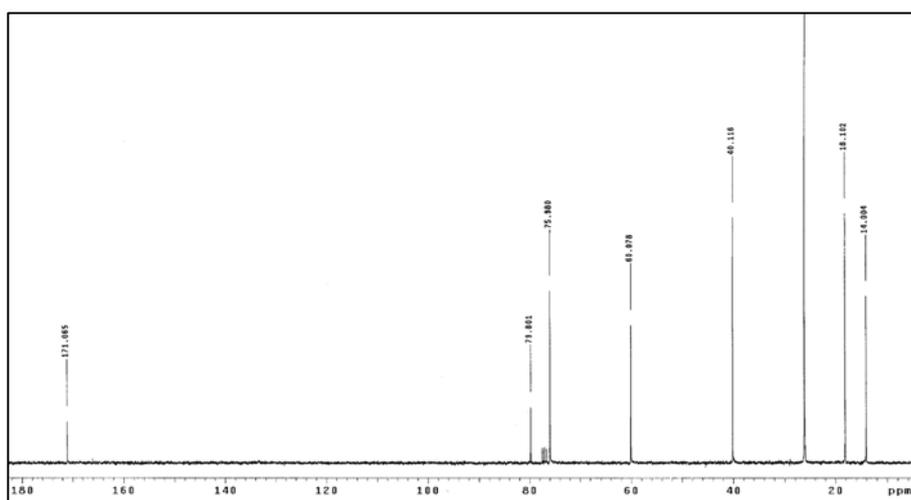
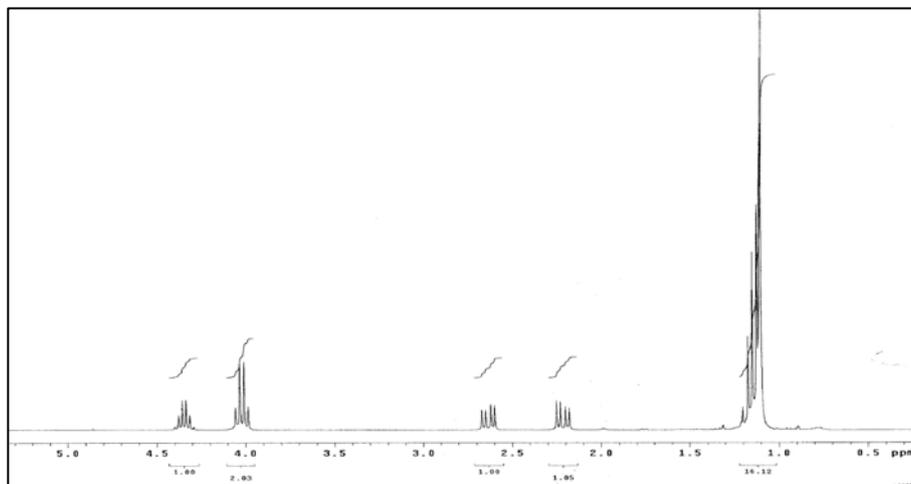
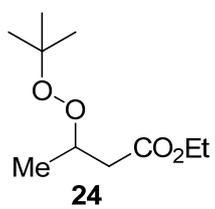


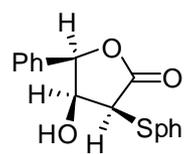




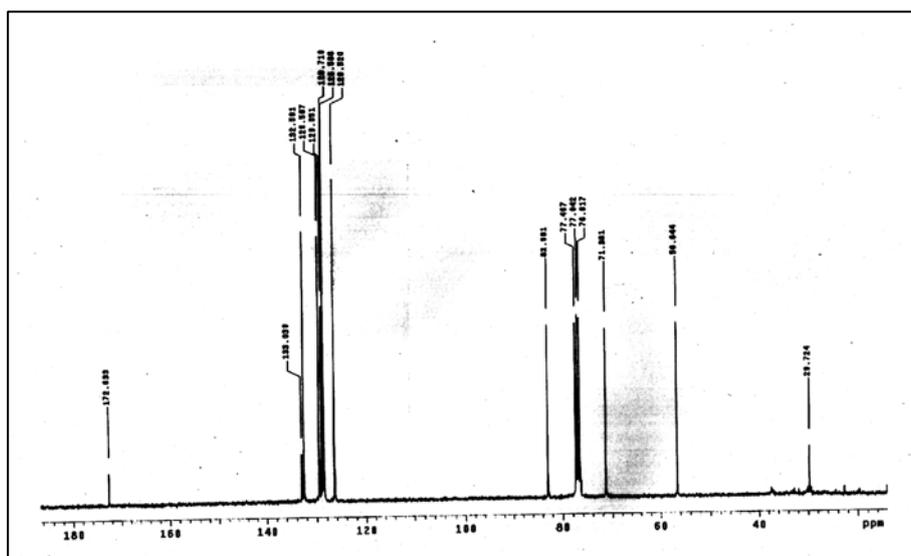
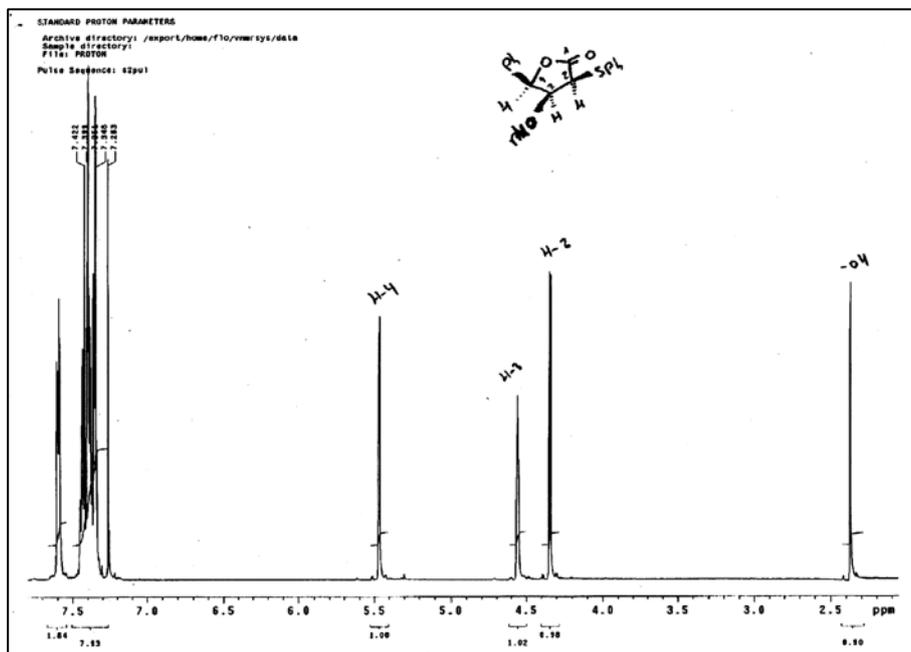


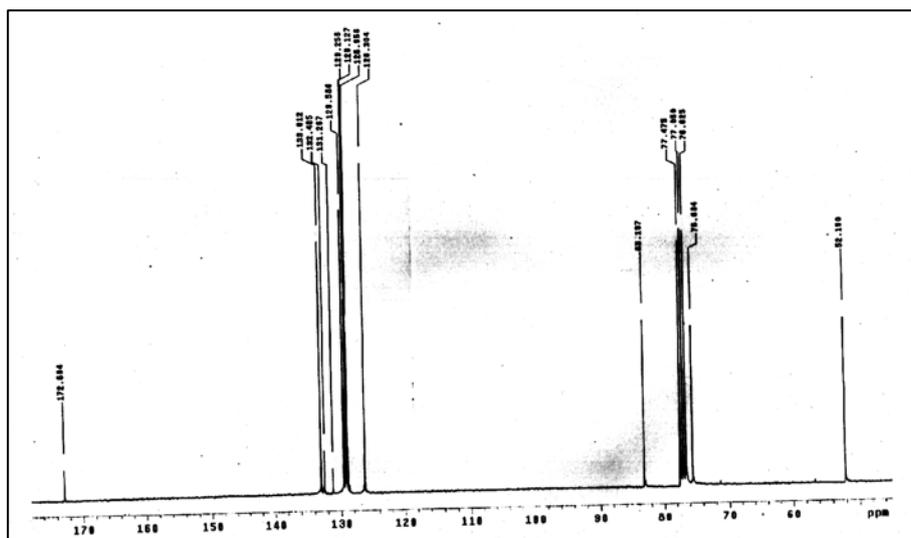
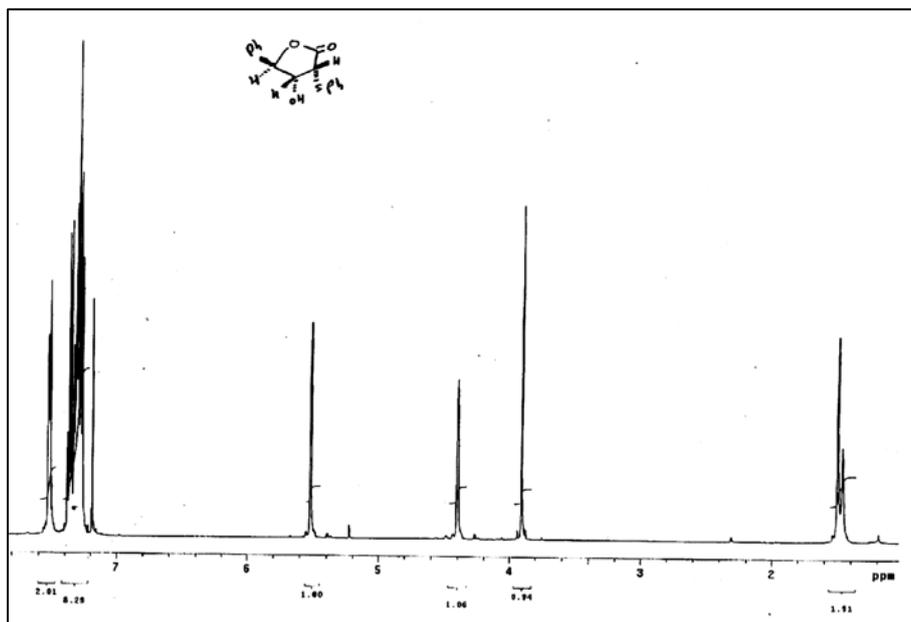
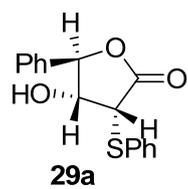


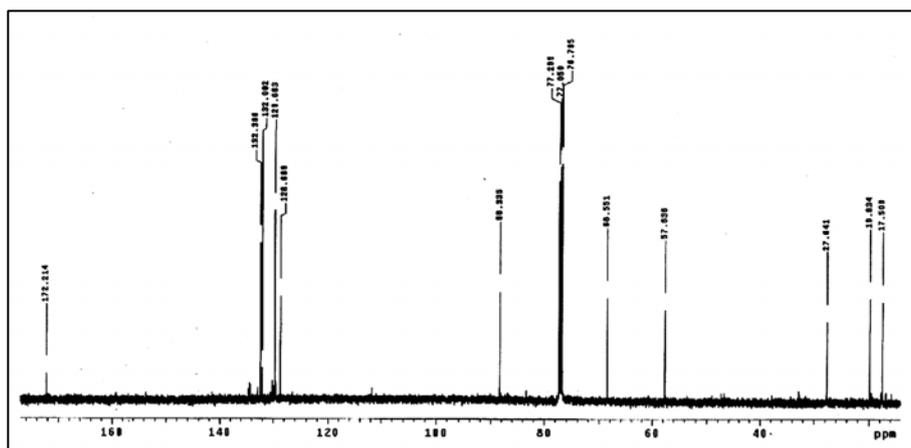
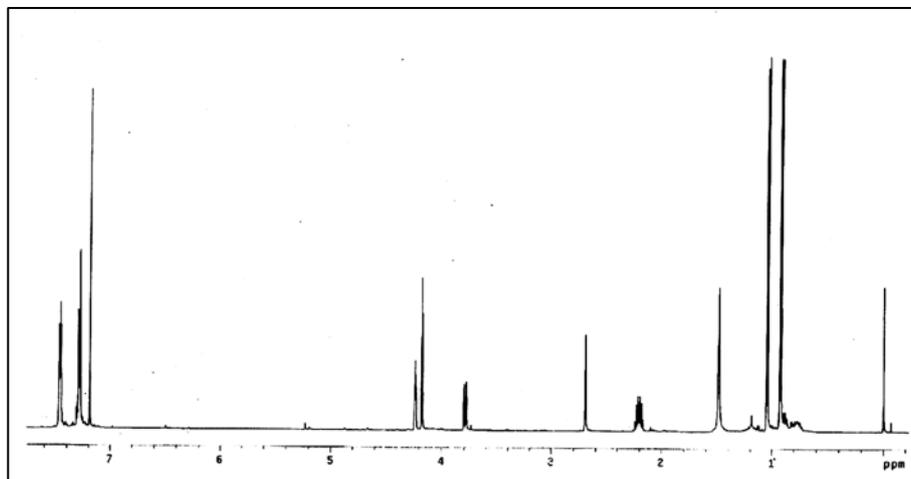
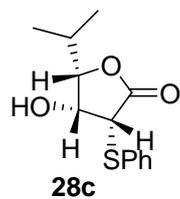


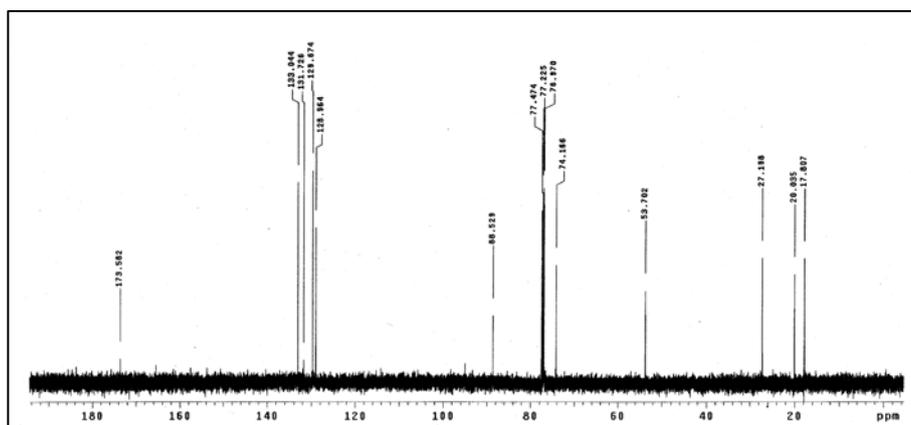
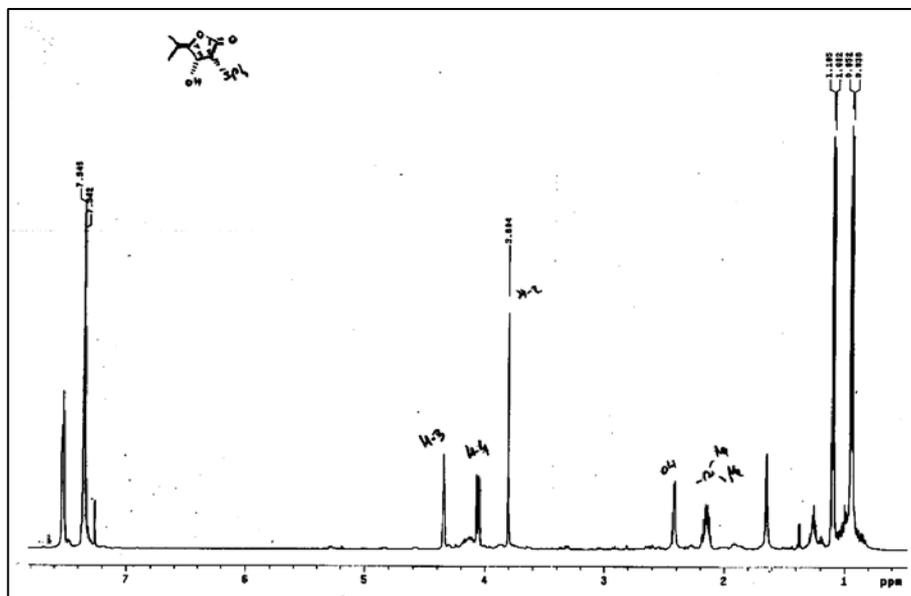
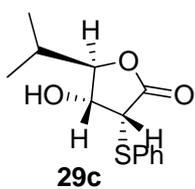


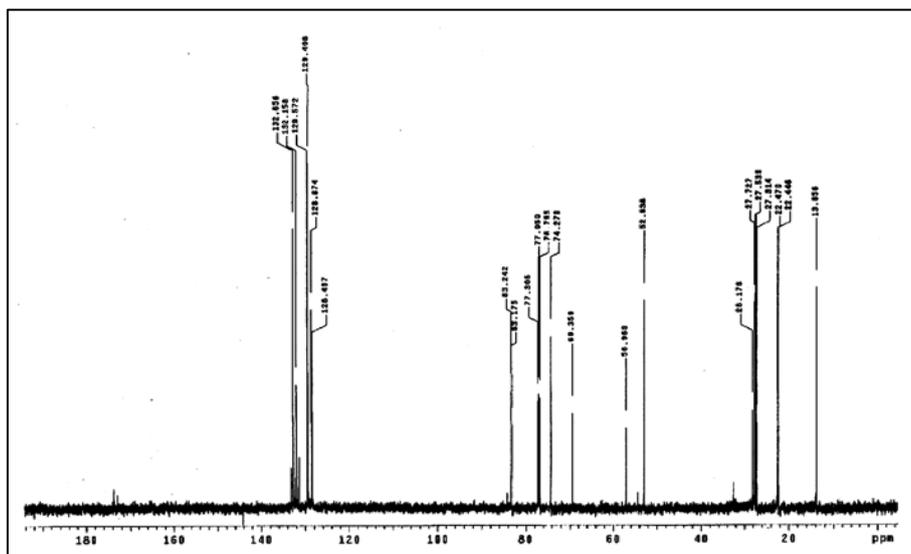
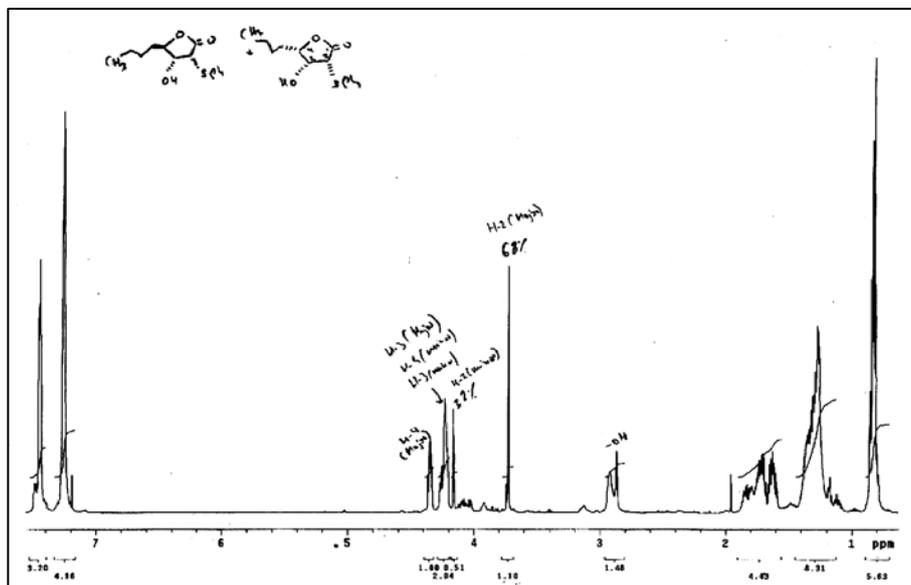
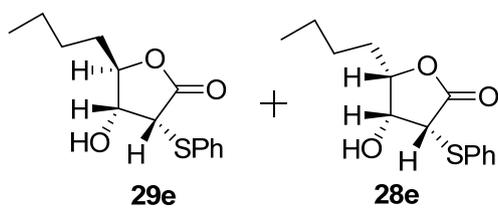
28a

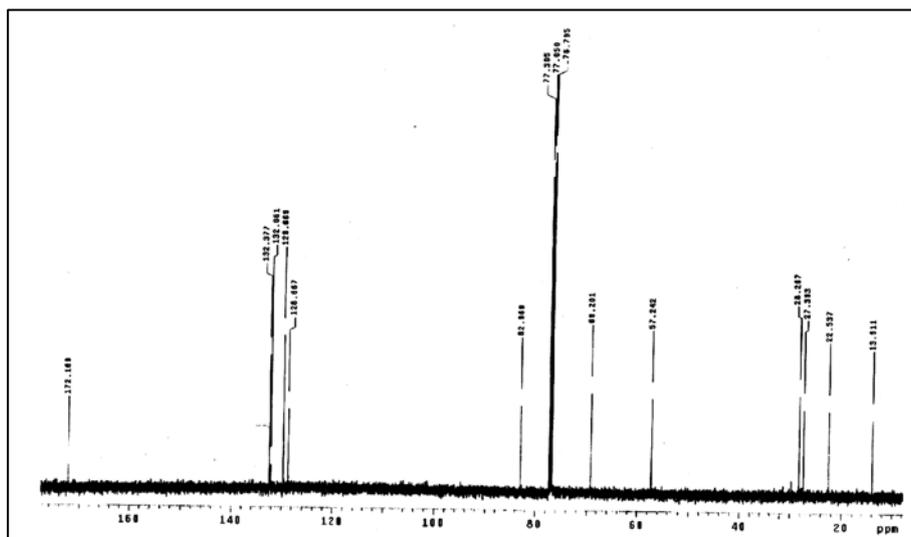
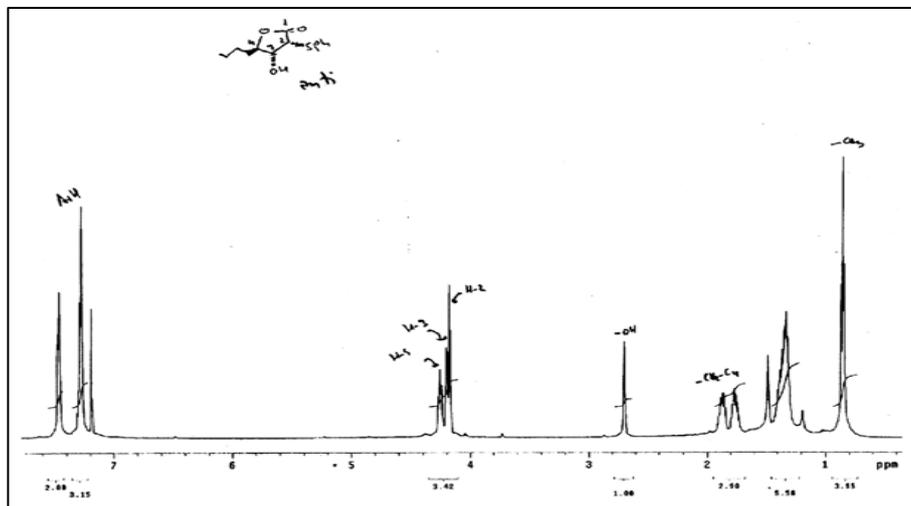
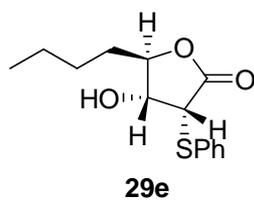


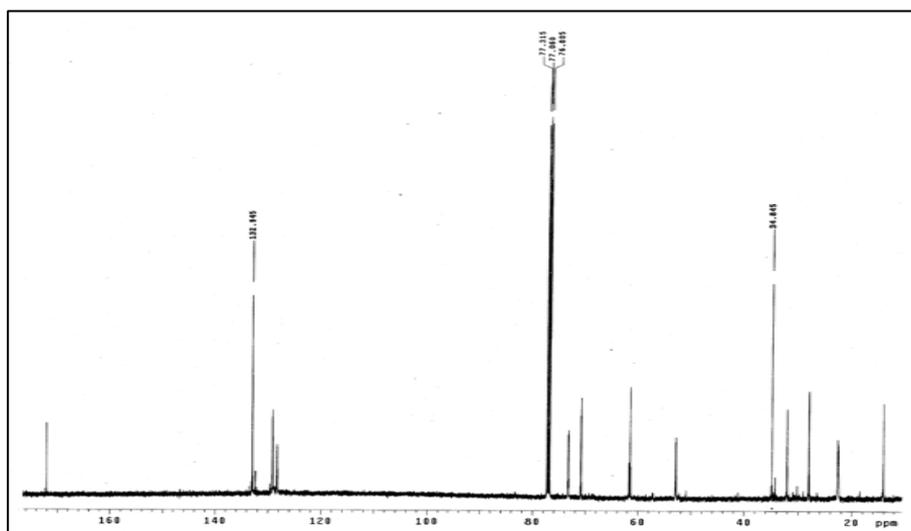
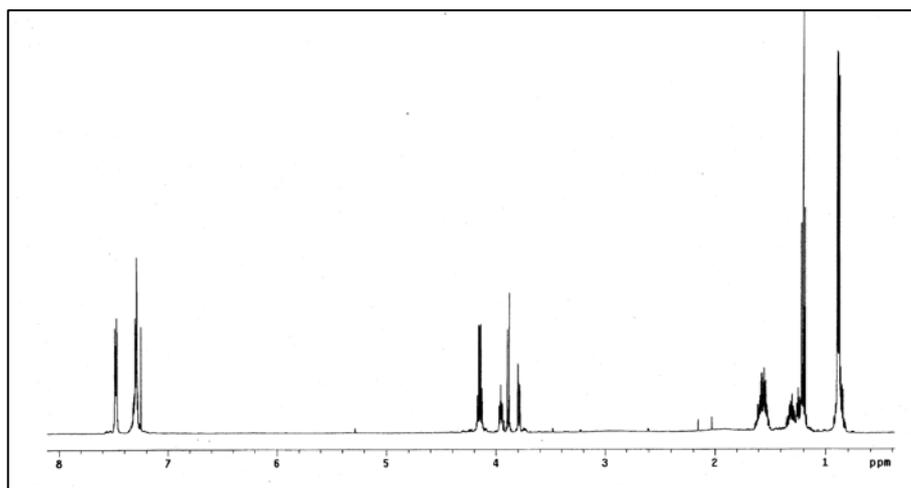
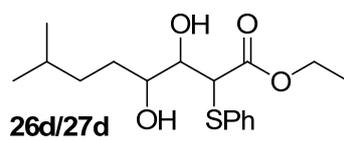


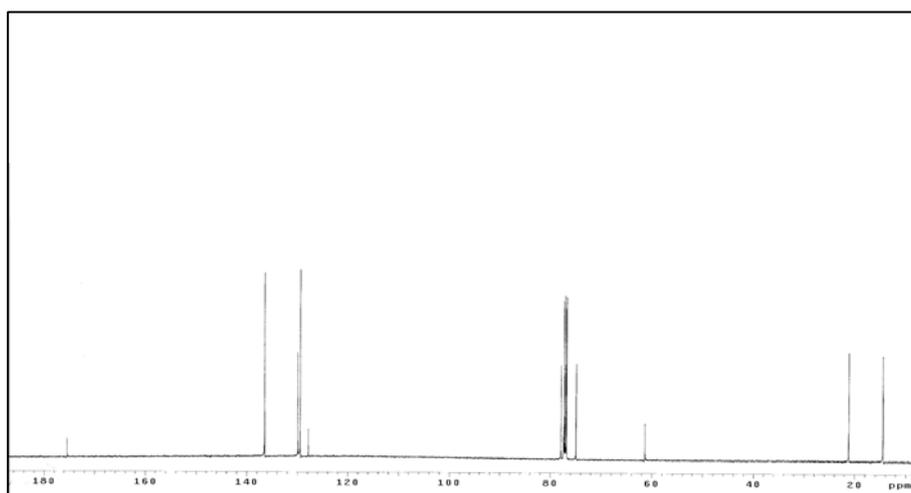
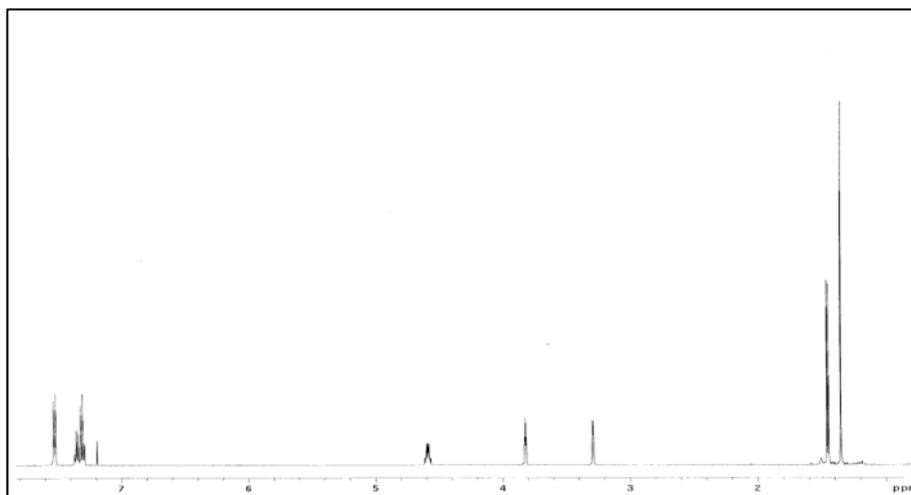
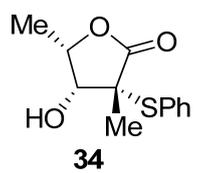


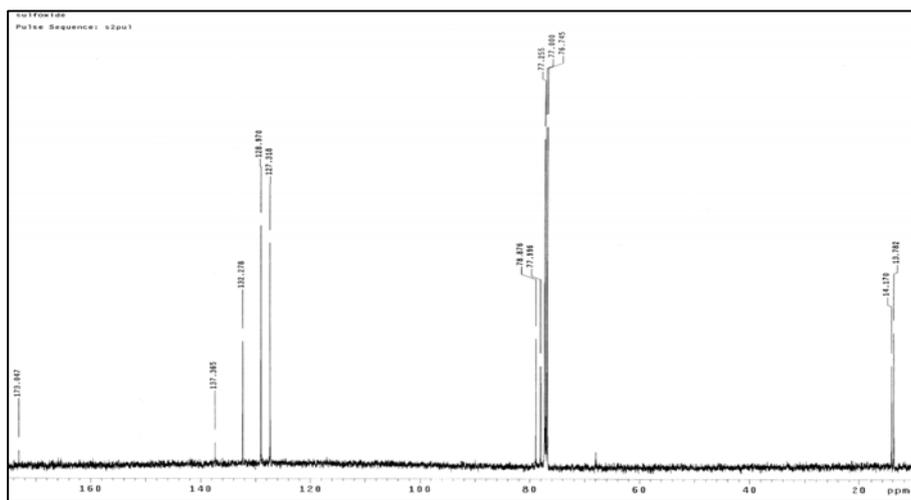
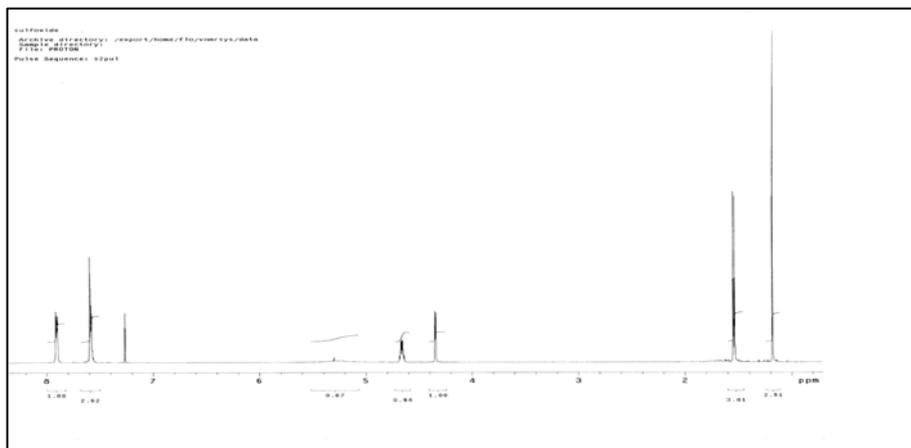
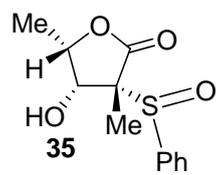


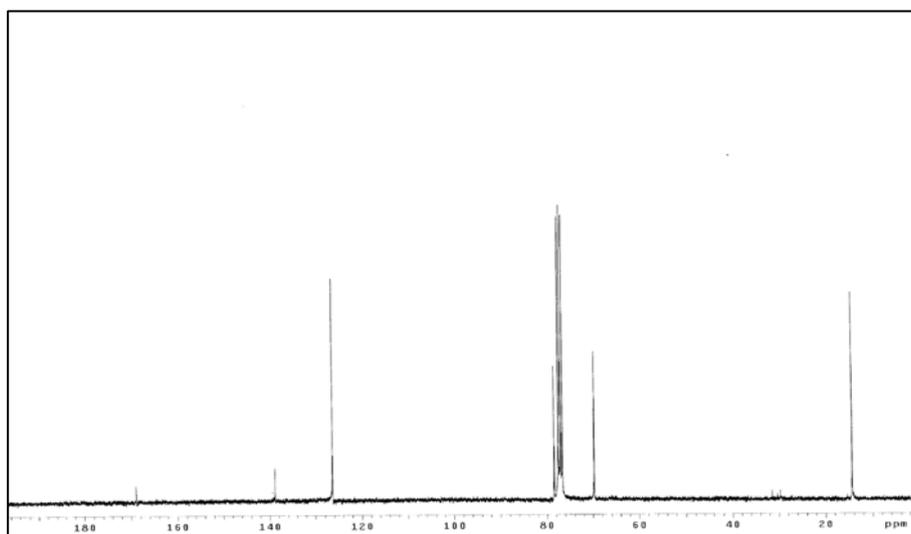
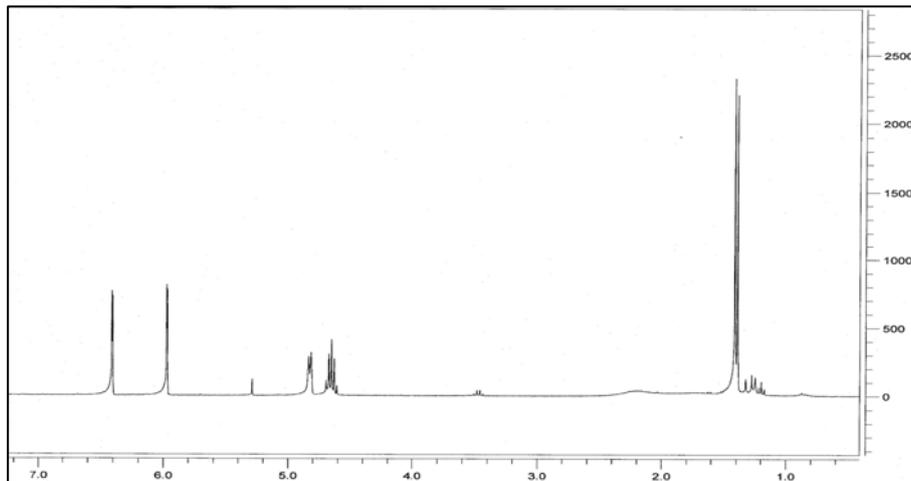
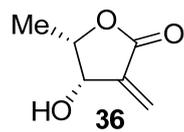


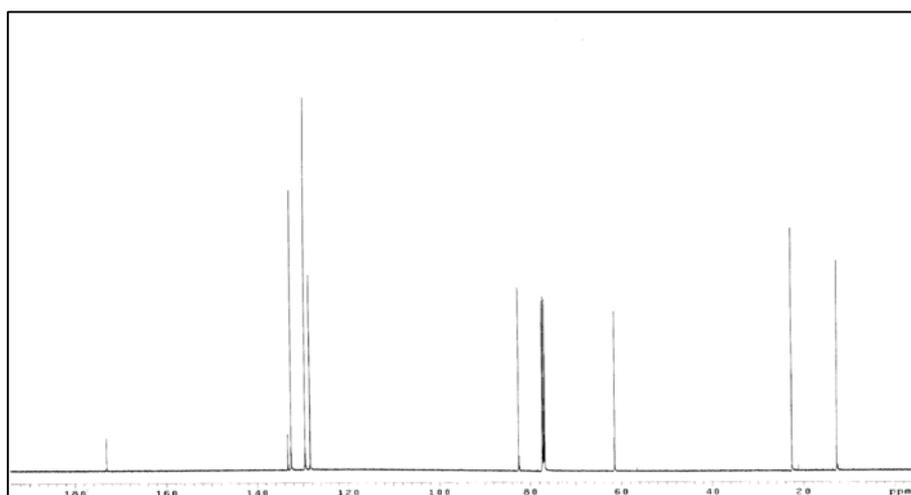
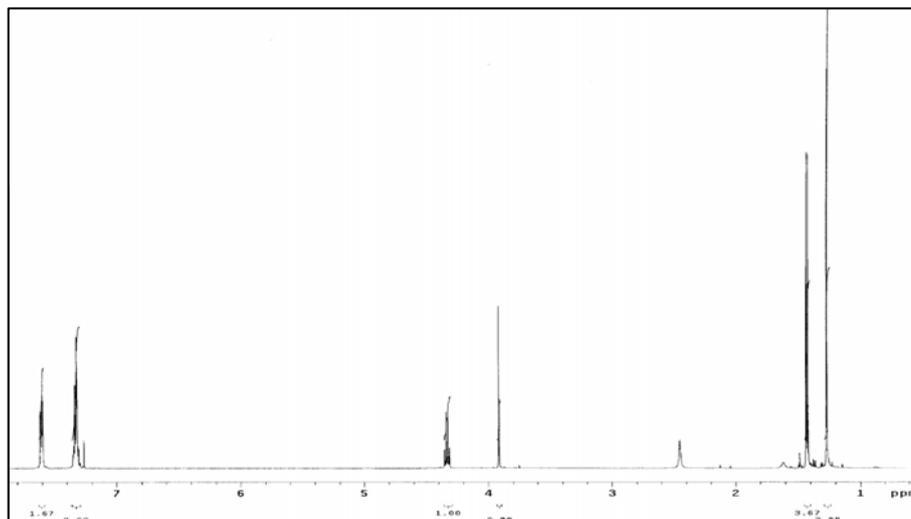
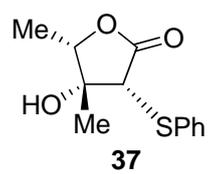


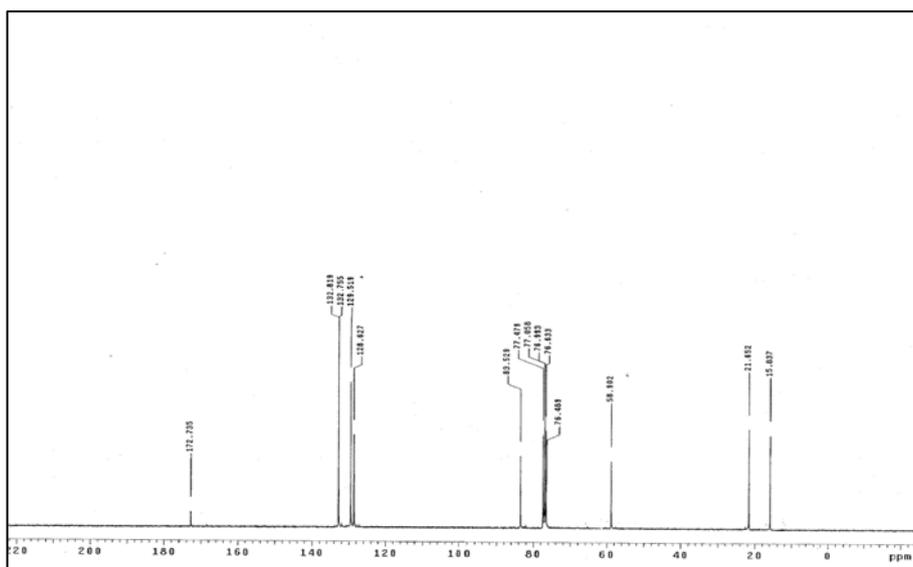
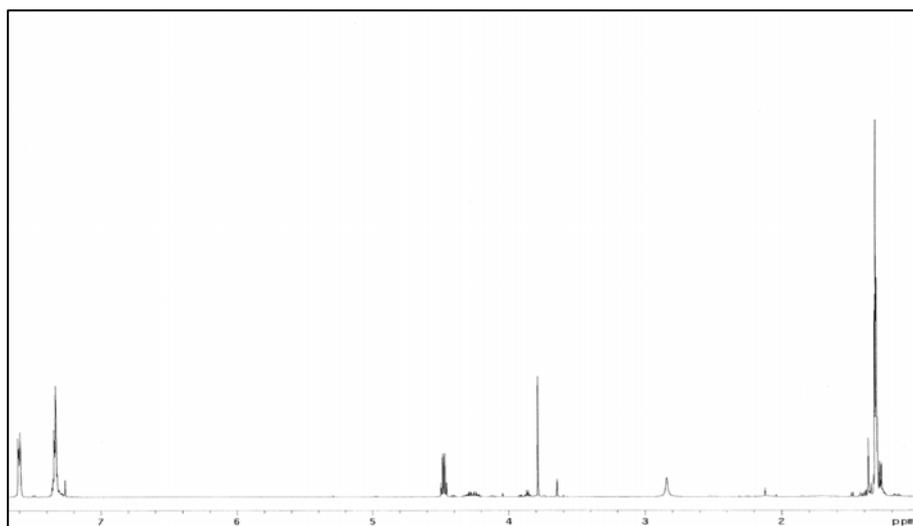
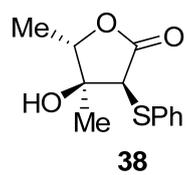


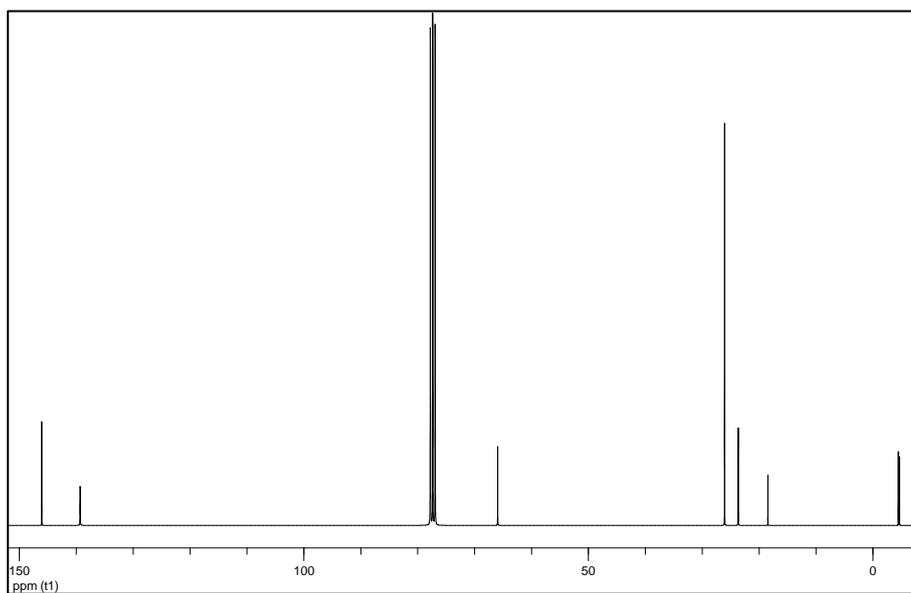
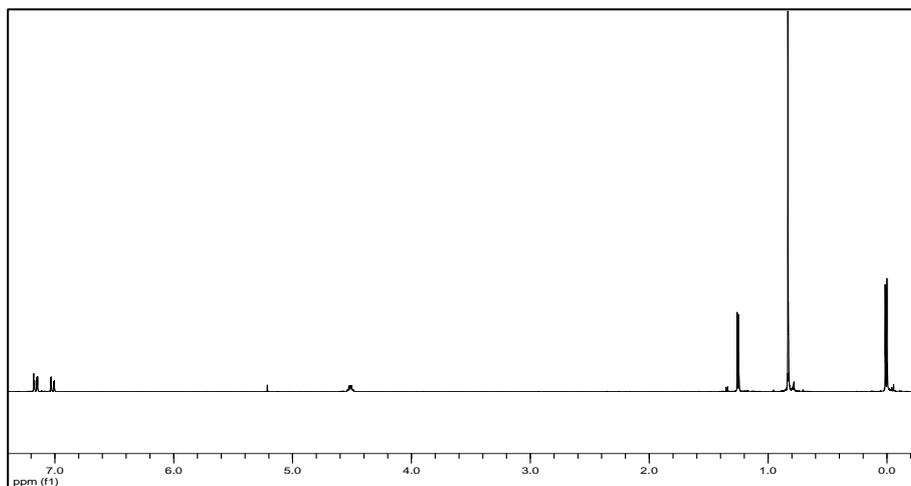
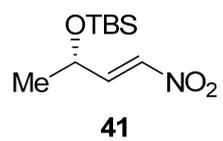


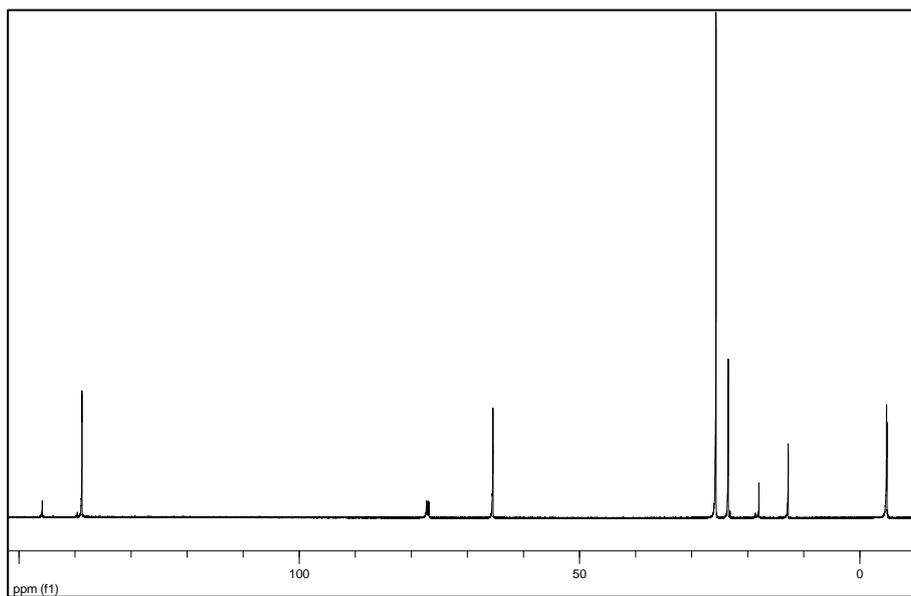
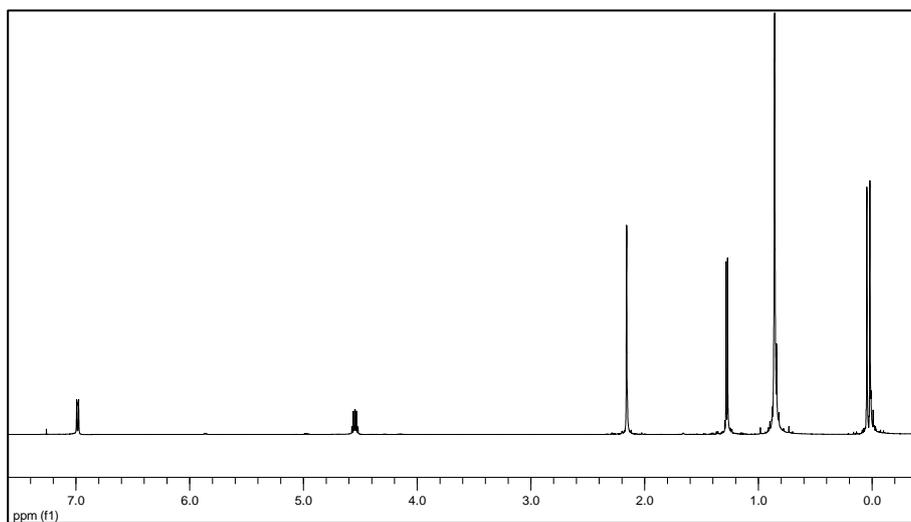
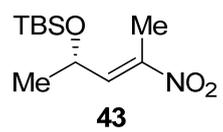




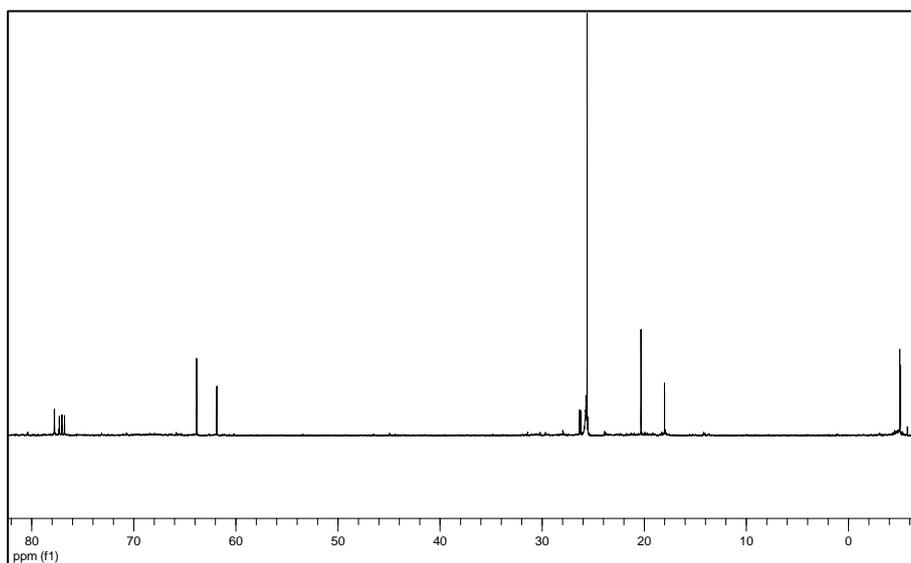
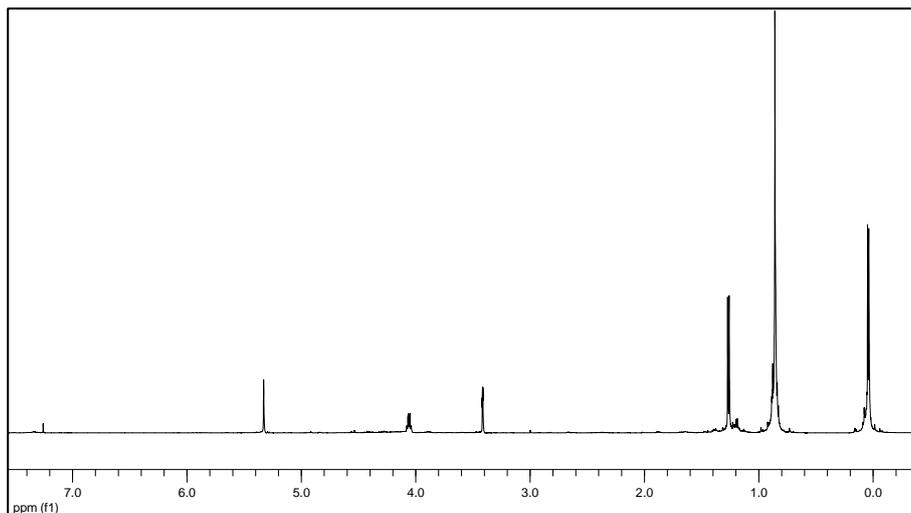
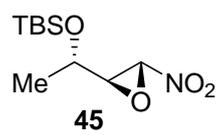


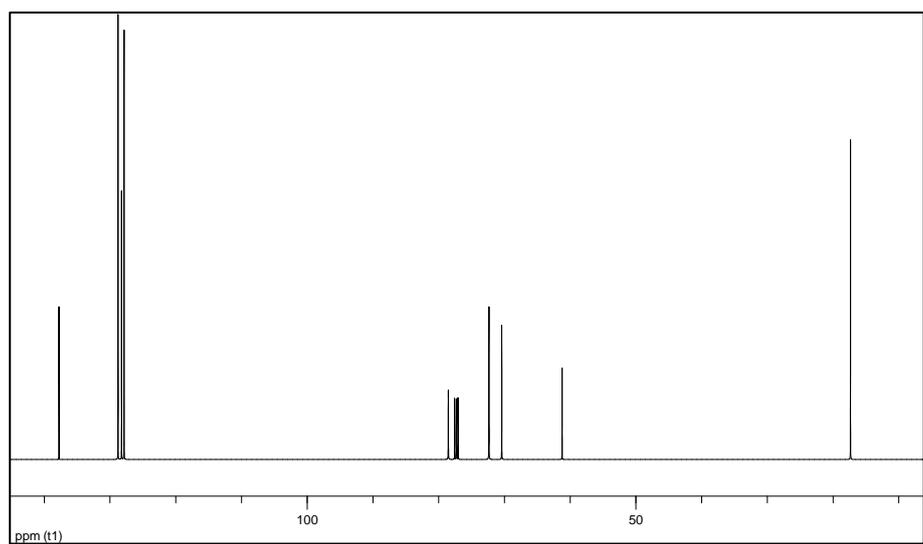
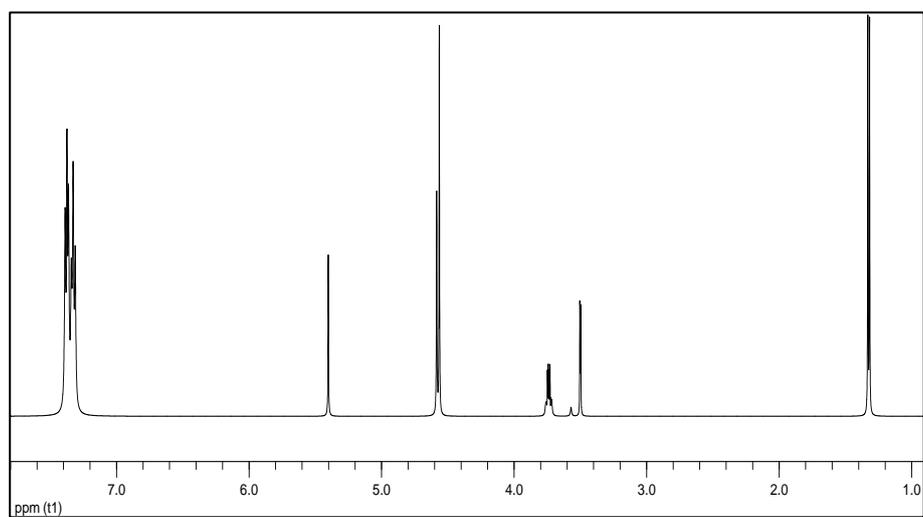
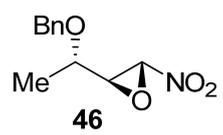


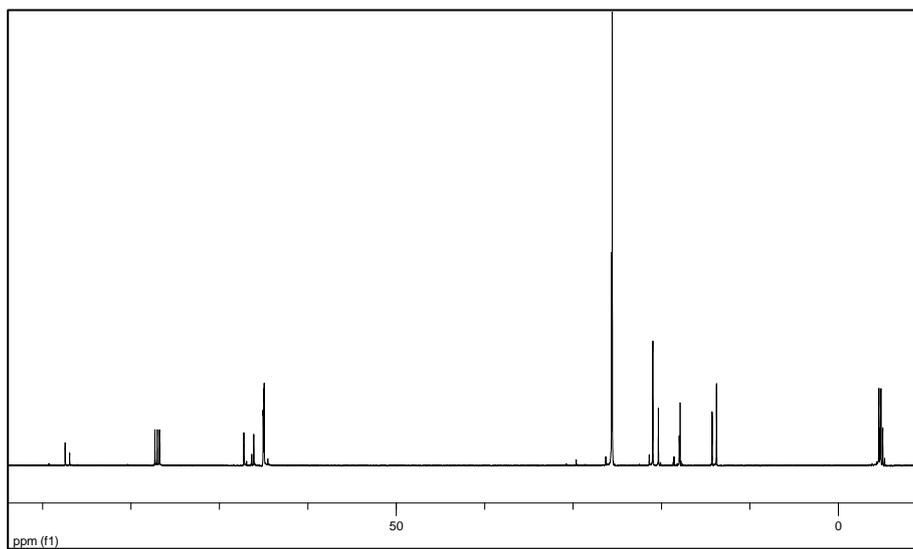
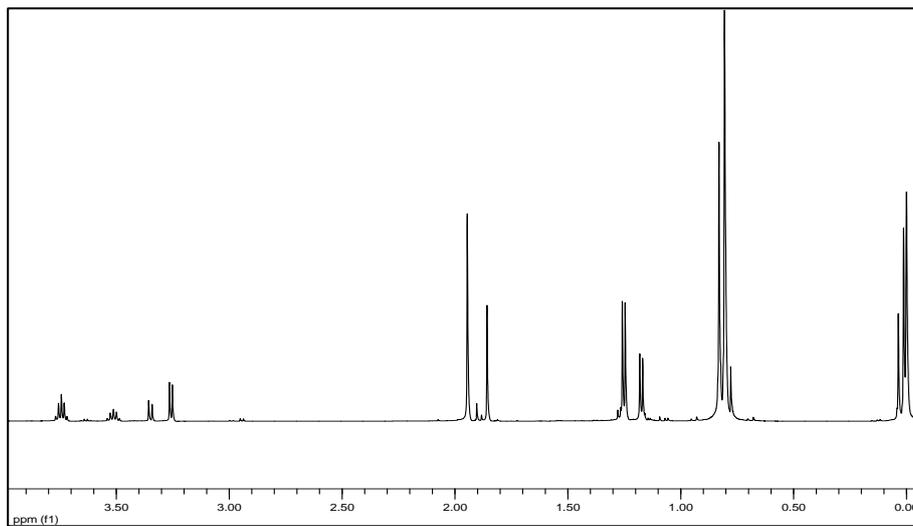
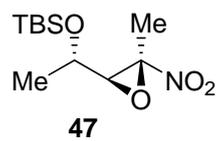


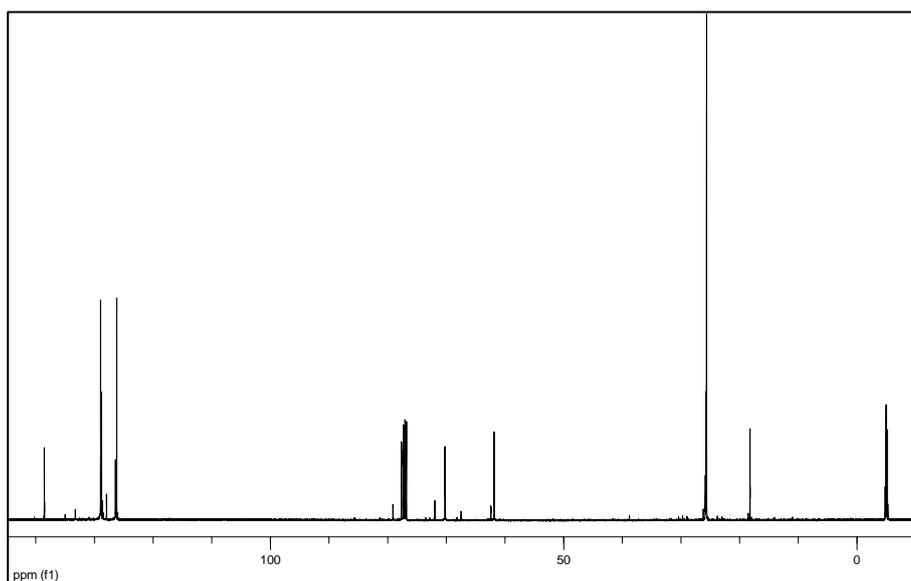
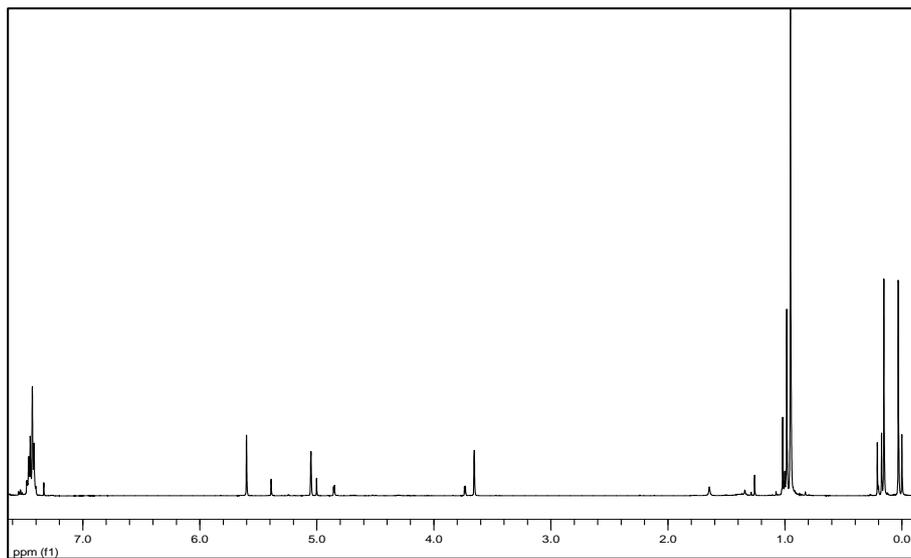
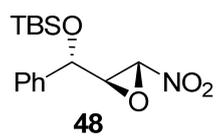


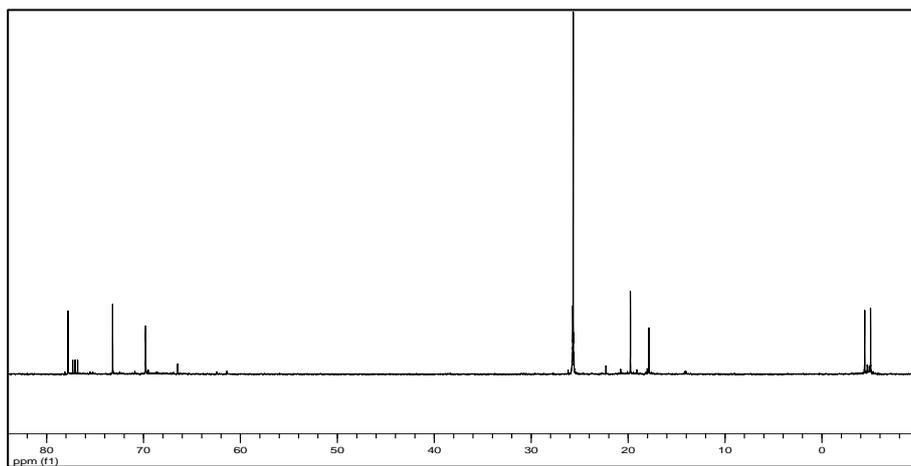
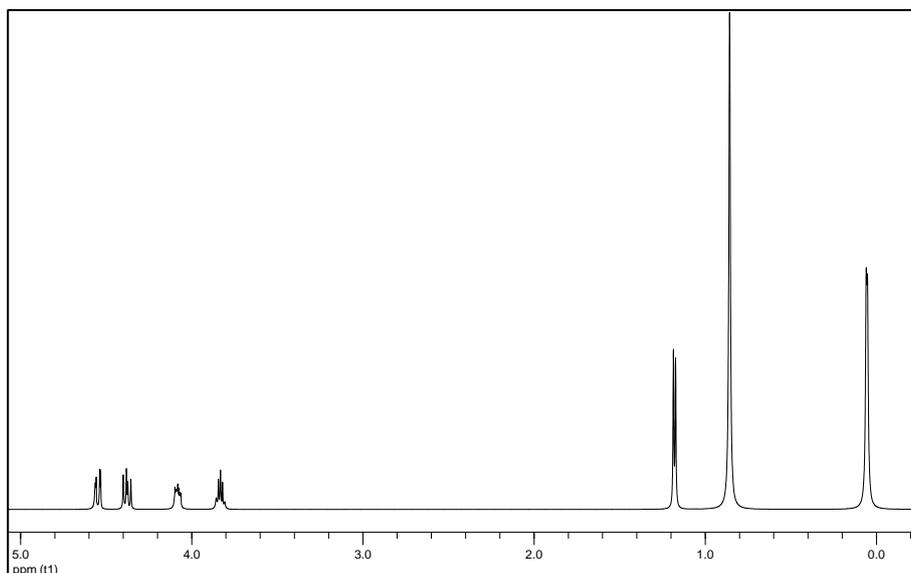
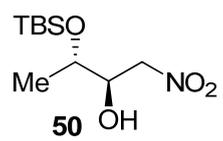


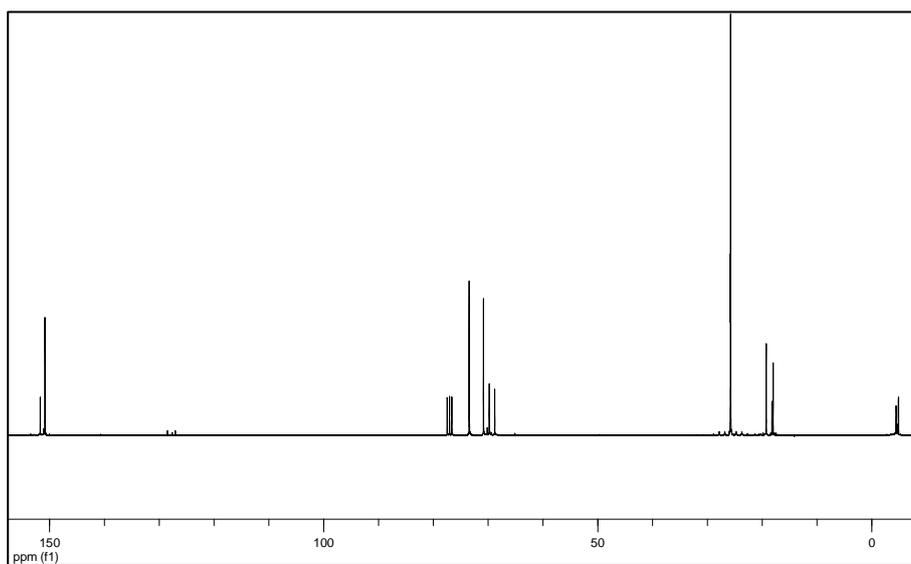
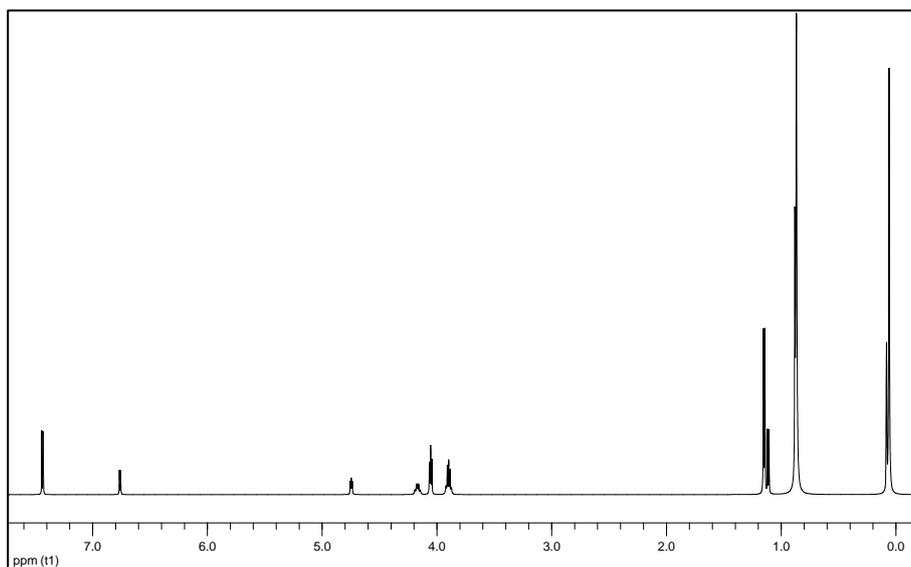
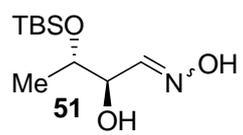


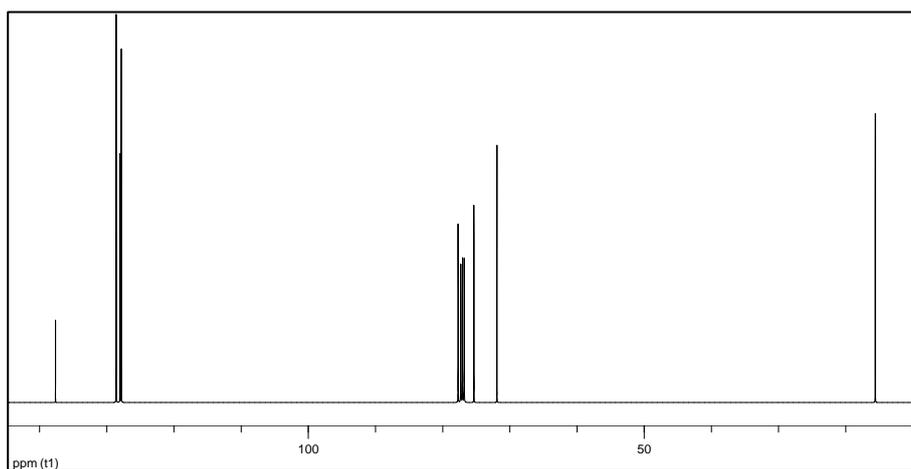
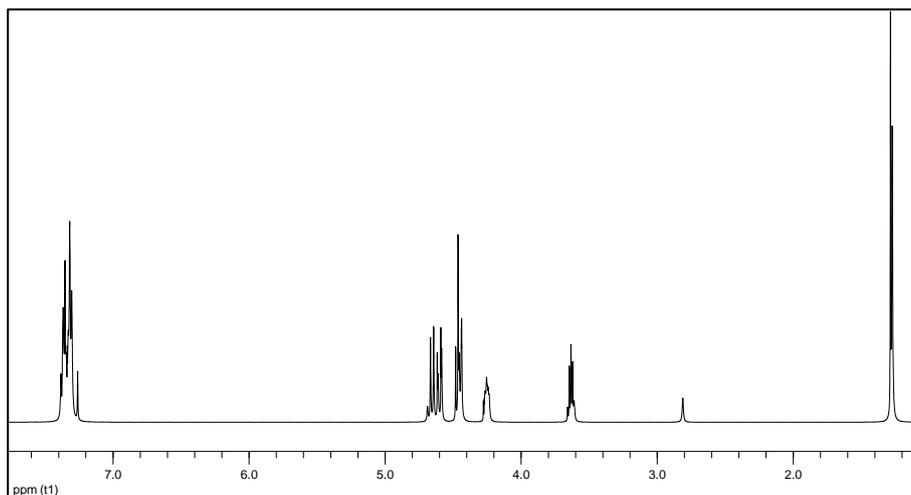
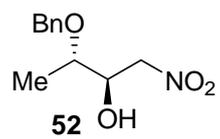


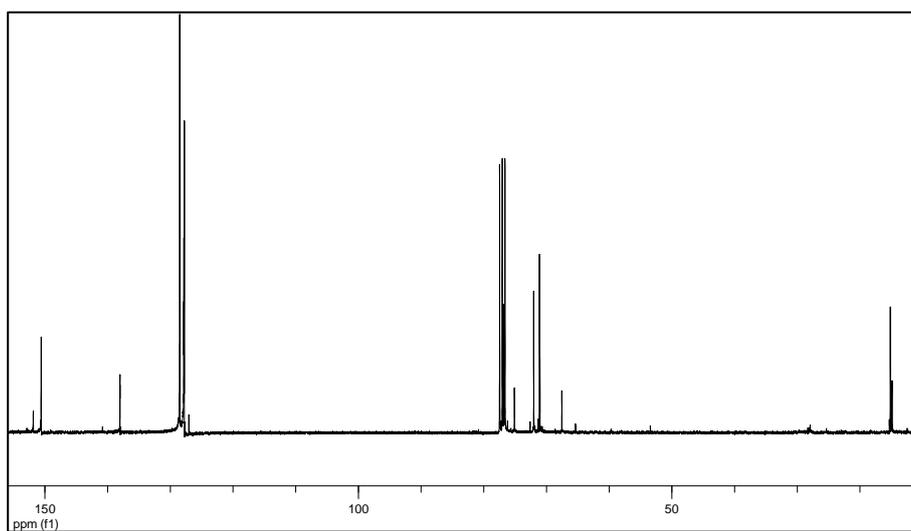
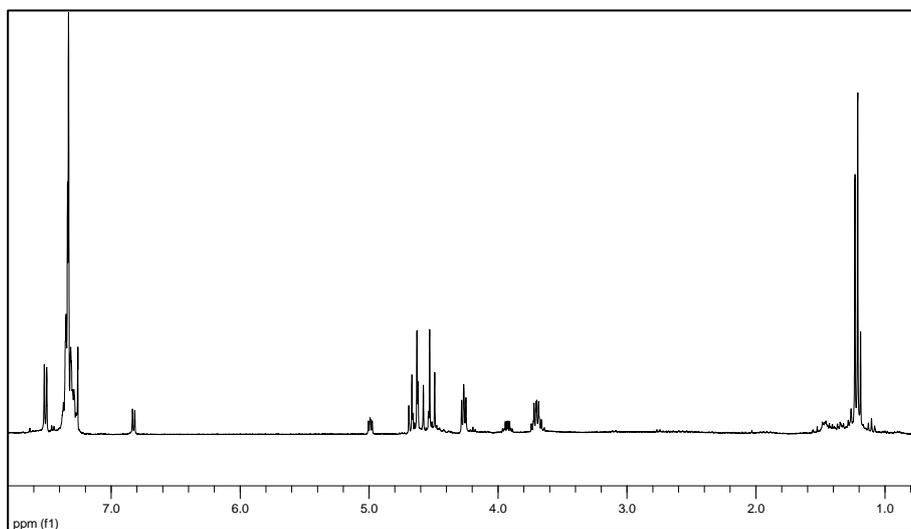
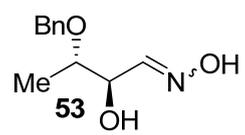




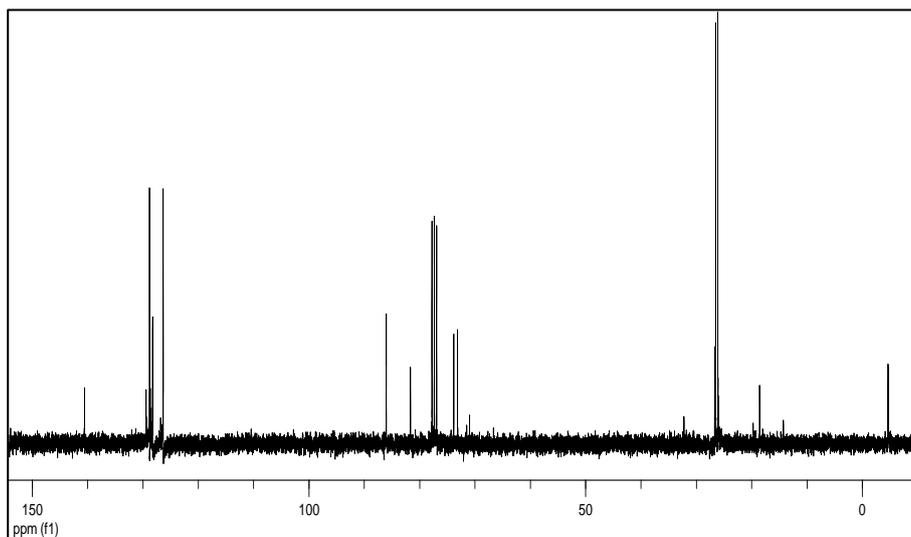
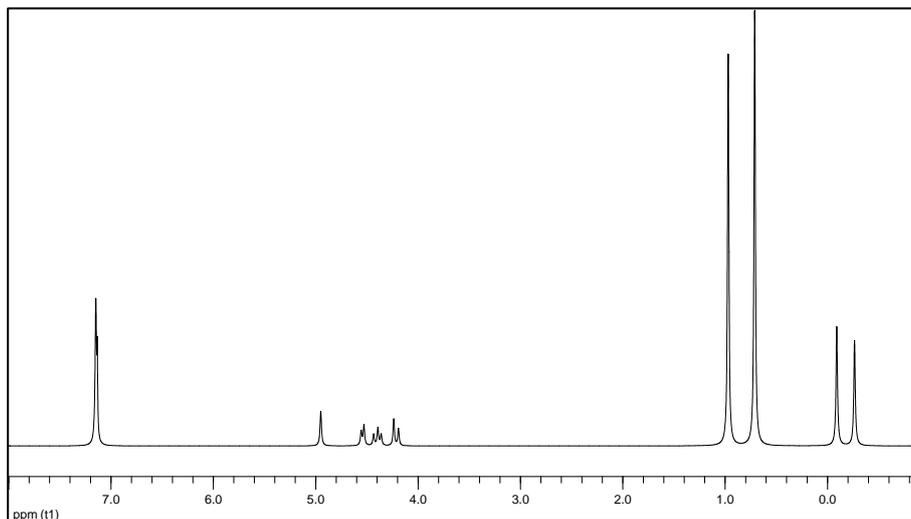
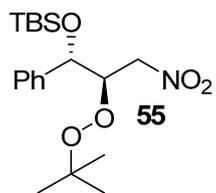


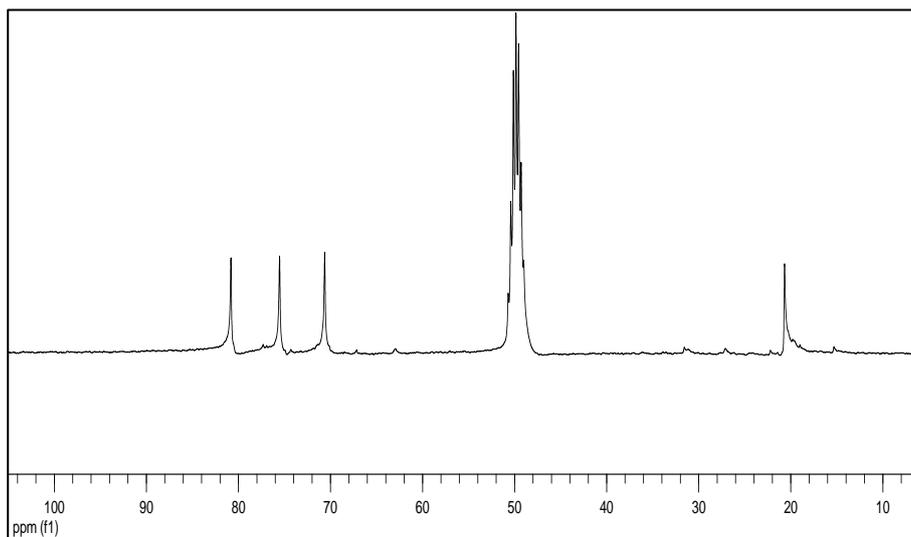
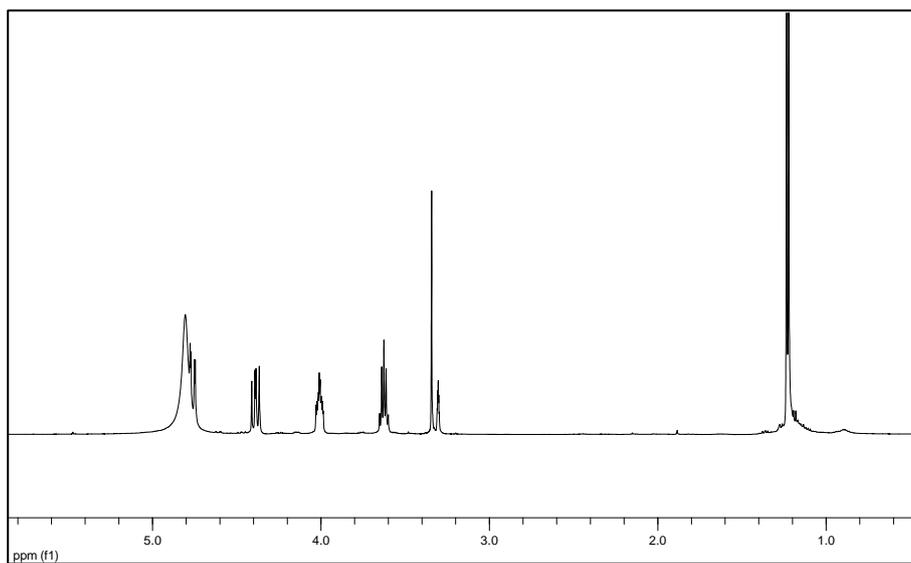
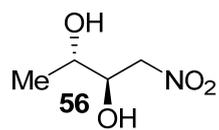


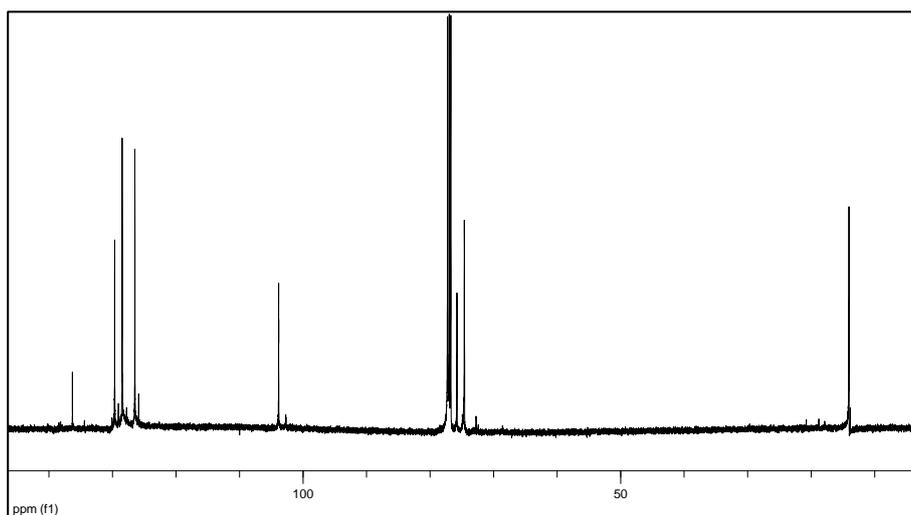
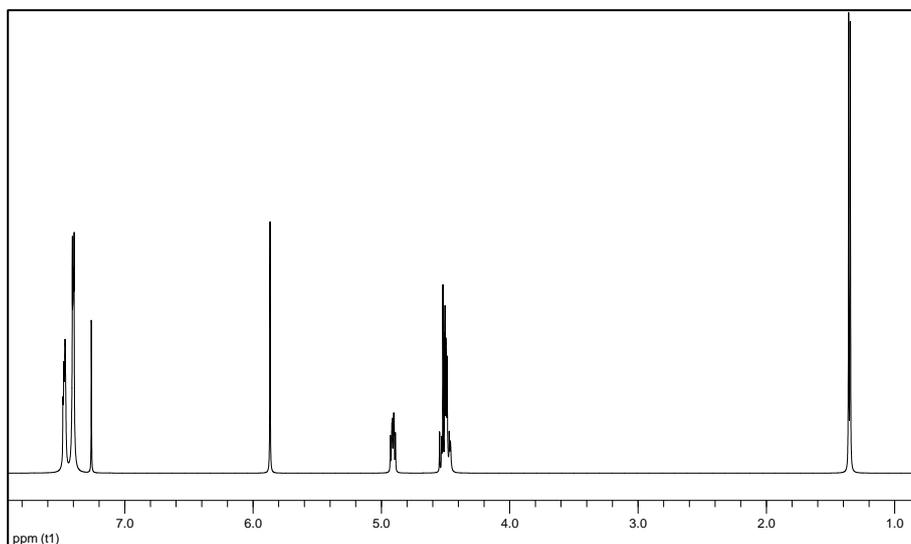
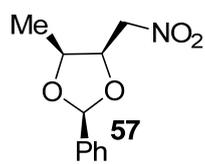


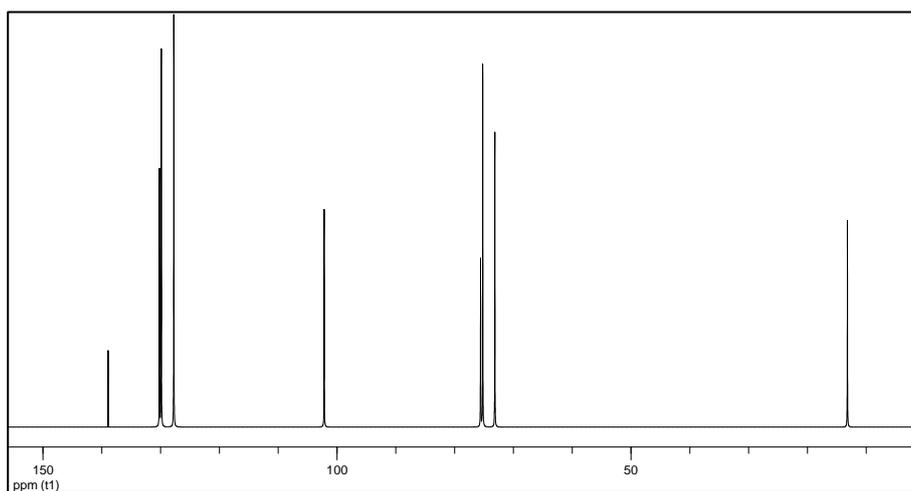
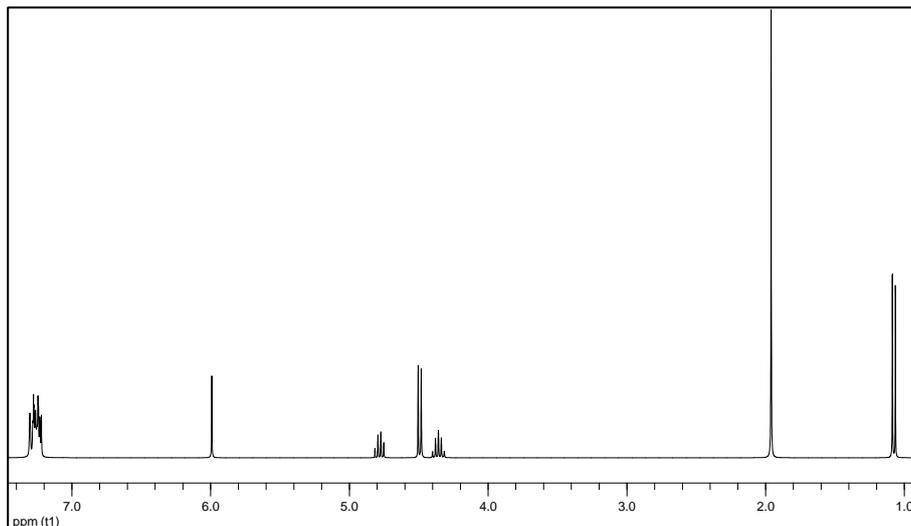
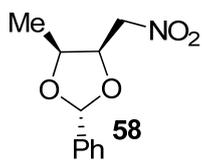












11.2 NOE

