



UNIVERSITAT JAUME I

Escola Superior de Tecnologia i Ciències Experimentals

Departament de Química Inorgànica i Orgànica

**ADICIONES ALDÓLICAS CON INDUCCIÓN
ASIMÉTRICA DOBLE Y SU APLICACIÓN A LA
SÍNTESIS DE COMPUESTOS
FARMACOLÓGICAMENTE ACTIVOS**

Tesis Doctoral
Santiago Díaz Oltra
Castellón 2005

D. Miguel Carda Usó, Catedrático de Química Orgánica de la Universitat Jaume I y D. Juan Murga Clausell, contratado Ramón y Cajal de la Universitat Jaume I, certifican que:

D. Santiago Díaz Oltra ha realizado bajo su dirección el trabajo que se recoge en esta memoria para optar al grado de Doctor.

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

Y para que así conste a los efectos legales presentamos dicha Tesis y firmamos este certificado en Castelló a 13 de junio de dos mil cinco.

D. Miguel Carda Usó

D. Juan Murga Clausell

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado en el Departament de Química Inorgànica i Orgànica de l'Escola Superior de Tecnologia i Ciències Experimentals de la Universitat Jaume I de Castelló, bajo la direcció del Dr. D. Miguel Carda Usó y el Dr. D. Juan Murga Clausell, a quienes quiero manifestar mi agradecimiento por sus enseñanzas, apoyo y ayuda prestados en todo momento. Hago extensivo este agradecimiento al Dr. D. J. Alberto Marco Ventura por su colaboración en el desarrollo del presente trabajo.

Asimismo quiero expresar mi agradecimiento:

A la Consellería de Educació de la Generalitat Valenciana por una beca pre-doctoral FPI. Al Ministerio de Ciencia y Tecnología (proyecto BQU2002-00468), a la Fundació Caixa-Castelló-Univ. Jaume I (proyecto P1-1B2002-06) y a la AVCiT de la Generalitat Valenciana (proyecto Grupos03/180) por el apoyo financiero.

Muy especialmente a la Dra. Eva Falomir Ventura, por sus consejos y ayuda desde que me incorporé al grupo de investigación y compartíamos laboratorio hasta el último momento.

Al Dr. D. Gabriel Peris por su ayuda en la resolución de estructuras mediante difracción de rayos X.

A mis compañeros de laboratorio Celia, Jorge, Puri, Paula y al resto de personal del departamento con los que he compartido cafés, comidas, discusiones y momentos divertidos: Bea, Floren, Santiago, Raquel, Richard, Elena, Macarena, Mónica, Rosa, Hector, Naum y un largo etc.

Por supuesto, a mi familia, que aunque no entiendan muy bien a que me dedico, siempre puedo contar con ellos.

Y por último y sobre todo a Yolanda, a quien le dedico esta Tesis por todo lo que hemos vivido juntos.

ABREVIATURAS

Ac = acetato	PCC = cromato de <i>N</i> -cloropiridinio
ac. = acuoso	Ph = fenilo
AL = ácido de Lewis	PMB = <i>p</i> -metoxibencilo
Ar = arilo	PPTS = <i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
ba = banda ancha	Pr = propilo
Bn = bencilo	q = cuadruplete
9-BBN = 9-borabiciclo[3.3.1]nonano	quint = quintuplete
Bz = benzoílo	s = singulete
Bu = butilo	t = triplete
CDI = carbonildiimidazol	T = temperatura
Chx = ciclohexilo	t.a. = temperatura ambiente
Cq = carbono cuaternario	TBAF = fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
CSA = ácido canforsulfónico	TBAI = ioduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
d = doblete	TABH = triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio
DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	TBDMS = TBS = <i>t</i> -butildimetilsilil
d.e. = exceso diastereoisomérico	TES = trietilsilil
DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio	TFA = ácido trifluoroacético
DIPCI = cloruro de diisopinocanfeilborano	THF = tetrahidrofurano
DIPEA = <i>N,N</i> -diisopropiletilamina	TIPS = triisopropilsilil
DMAP = 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina	TLC = cromatografía en capa fina
DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida	TMEDA = <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-1,2-etilendiamina
DMP = 2,2-dimetoxipropano	TMS = trimetilsilil
DMSO = dimetilsulfóxido	TMSO = <i>N</i> -trimetilsilil-2-oxazolidinona
DPPA = difenilfosforilazida	Ts = tosilo (<i>p</i> -toluen sulfonilo)
d.r. = relación de diastereoisómeros	TPS = TBDPS = <i>t</i> -butildifenilsilil
e.e. = exceso enantiomérico	Tr = trifenilmetil
ET = estado de transición	
HMPA = hexametilfosforotriamida	
lpc = isopinocanfeílo	
KHMDS = hexametildisililamiduro de potasio	
LDA = diisopropilamiduro de litio	
m = multiplete	
ma = multiplete ancho	
MeCN = acetonitrilo	
MEMCl = cloruro de metoxietoximetilo	
MOMCl = cloruro de metoximetilo	
Mes = mesitilo	
Ms = mesilo (metil sulfonilo)	
N.O.E. = nuclear Overhauser effect	
OTf = trifluorometanosulfonilo	

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	REACCIÓN DE CONDENSACIÓN ALDÓLICA.....	1
1.2	REACCIÓN DE ADICIÓN ALDÓLICA DIASTEREOSELECTIVA	2
1.2.1	Reacciones de adición aldólica con enolatos de boro	7
1.2.2	Reacciones de adición aldólica con enolatos quirales de α -oxi y α -amino cetonas	16
1.2.3	Reacciones de adición aldólica <i>sin</i> utilizando auxiliares quirales	28
1.2.4	Reacciones aldólicas <i>anti</i> con el empleo de auxiliares quirales	41
1.2.5	Adiciones aldólicas con equivalentes sintéticos de acetato	51
1.2.6	Reacciones aldólicas con enolatos que exhiben ligandos quirales	57
1.2.7	Adiciones aldólicas con empleo de catalizadores quirales ..	62
1.2.8	Reacciones de aldolización asimétrica directa.....	87
1.3	REACCIONES DE ADICIÓN ALDÓLICA CON DERIVADOS DE ERITRULOSA	97
1.3.1	Síntesis de estereotriadas.....	106
1.3.2	Aplicaciones de las reacciones de adición aldólica de derivados de eritrosa a la síntesis de productos naturales	108
2.	OBJETIVOS.....	117
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	119
3.1	ANTECEDENTES: modelos de Felkin-Anh y Cornforth.....	119
3.2	ADICIONES ALDÓLICAS DE LA CETONA 1.2 A ALDEHÍDOS α -QUIRALES.....	128

3.2.1	Adiciones aldólicas de la cetona 1.2 a α -metilaldehídos 3.5 ..	133
3.2.2	Adiciones aldólicas de la cetona 1.2 a los α -alcoialdehídos 3.6 ..	138
3.2.3	Resumen ..	144
3.2.4	Determinación de la configuración absoluta de los aldoles obtenidos a partir de la cetona 1.2 ..	146
3.2.5	Aplicación de la metodología a la síntesis de (+)-anamarina .	161
3.2.6	Parte experimental ..	167
3.3	ADICIONES ALDÓLICAS DE LA ETILCETONA 3.40 A ALDEHÍDOS α -QUIRALES ..	211
3.3.1	Adiciones aldólicas de la etilcetona 3.40 a α -metilaldehídos 3.5 ..	214
3.3.2	Adiciones aldólicas de la etilcetona 3.40 a α -alcoialdehídos 3.6 ..	219
3.3.3	Resumen ..	224
3.3.4	Determinación de la configuración absoluta de los aldoles obtenidos a partir de la etilcetona 3.40 ..	226
3.3.5	Aplicación de la metodología a la síntesis del fragmento C ₁ -C ₉ del sorafeno A _{1α} ..	235
3.3.6	Parte experimental ..	250
4.	RESUMEN Y CONCLUSIONES ..	303
5.	ESPECTROS SELECCIONADOS ..	307

1 INTRODUCCIÓN

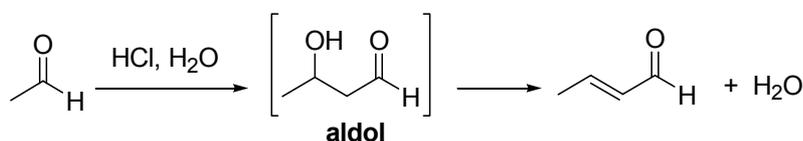
1.1 REACCIÓN DE CONDENSACIÓN ALDÓLICA

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

La condensación aldólica es la reacción entre un compuesto carbonílico, que actúa como nucleófilo en forma de enol o de enolato, y otro compuesto carbonílico que actúa como electrófilo. El producto de la reacción es un compuesto β -hidroxicarbonílico que, bajo determinadas condiciones de reacción, puede experimentar *in situ* un proceso de deshidratación para dar lugar a un compuesto carbonílico α,β -insaturado. El nombre de condensación aldólica se debe a Wurtz, quien en 1872 denominó de esta manera a la

¹ a) D.A. Evans, J.V. Nelson, T.R. Taber en *Top Stereochem.* **1982**, *13*, 1-115; b) D.A. Evans en *Asymmetric Synthesis*; Ed. J.D. Morrison, Academic Press: New York, **1984**, Vol. 3, pp. 1-110; c) C.H. Heathcock en *Asymmetric Synthesis*; Ed. J.D. Morrison, Academic Press: New York, **1984**, Vol. 3, pp. 111-212; d) H.B. Meikelburger; C.S. Wilcox en *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds. B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt, Pergamon Press: Oxford, **1993**, Vol. 2, pp. 99-131; e) C.H. Heathcock en *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds. B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt, Pergamon Press: Oxford, **1993**, Vol. 2, pp. 133-179 y 181-238; f) B.M. Kim; S.F. Williams; S. Masamune en *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds. B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt, Pergamon Press: Oxford, **1993**, Vol. 2, pp. 239-275; g) M.W. Rathke; P. Weipert en *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds. B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt, Pergamon Press: Oxford, **1993**, Vol. 2, pp. 277-299; h) I. Paterson en *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds. B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt, Pergamon Press: Oxford, **1993**, Vol. 2, pp. 301-319; i) M. Braun en *Houben-Weyl's Methods of Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis*; Eds. G. Helmchen, R.W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1996**, Vol. 3, pp. 1603-1666 y 1713-1735. j) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095-1120. k) C. Palomo, M. Oiarbide, J.M. García, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36-44. l) C. Palomo, M. Oiarbide, J.M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65-75. m) *Modern Aldol Reactions*, R. Mahrwald, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

reacción de formación del (*E*)-2-butenal mediante autocondensación del acetaldehído catalizada por ácido.

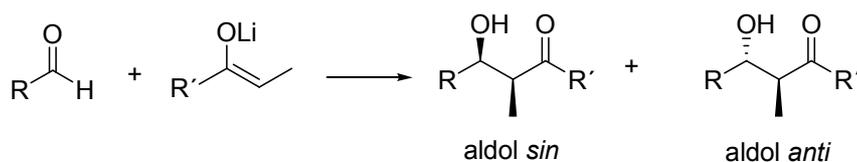


Esquema 1.1.1

Tradicionalmente la condensación aldólica se ha venido llevando a cabo bajo condiciones prácticas, en las cuales el enolato se genera de modo reversible. En tiempos mucho más recientes, el proceso se lleva normalmente a cabo mediante el uso de bases de gran fortaleza, gracias a las cuales el enol o enolato se generan con gran rapidez y de modo esencialmente irreversible previamente a la adición del electrófilo. El renacimiento de la condensación aldólica se ha debido al desarrollo de métodos que permiten la formación regio- y estereoselectiva de enolatos.¹

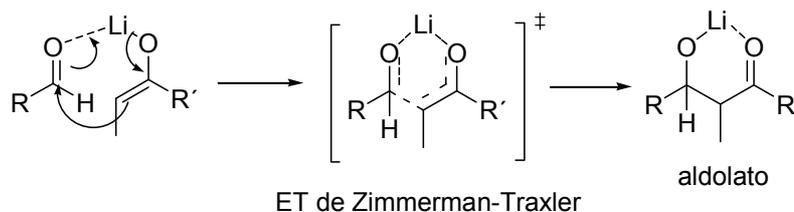
1.2 REACCIÓN DE ADICIÓN ALDÓLICA DIASTEREOSELECTIVA

La reacción entre un enolato lítico proquiral y un aldehído aquiral puede formar dos aldol diastereoisoméricos, denominados aldol *sin* (o *eritro*) y aldol *anti* (o *treo*), cada uno de ellos en sus dos formas enantioméricas.



Esquema 1.2.1

El modelo mecanístico más aceptado para explicar el transcurso estereoquímico de este tipo de reacciones es el de Zimmerman-Traxler.² En este modelo, el aldehído se coordina reversiblemente con el metal del enolato, de tal manera que la adición aldólica tiene lugar a través de un estado de transición (ET) cíclico de seis eslabones:



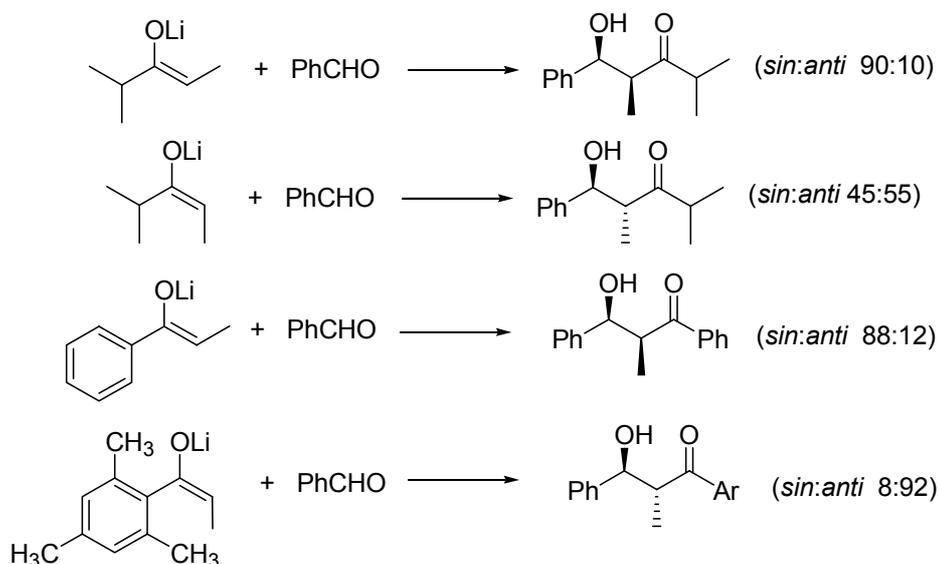
Esquema 1.2.2

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

En las reacciones aldólicas con enolatos metálicos de los grupos I, II y III la configuración relativa del aldol depende de la geometría del enolato. Si el enolato es de configuración *Z* se obtiene mayoritariamente el aldol *sin*, mientras que si el enolato es *E*, el aldol mayoritario es de configuración *anti*.³ A continuación, se indican las relaciones *sin/anti* conseguidas en las adiciones aldólicas de una serie de enolatos líticos.

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

³ a) C.H. Heathcock, C.T. Buse, W.A. Kleschick, M.C. Pirrung, J.E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066. b) C.H. Heathcock, M.C. Pirrung, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1727. c) C.H. Heathcock, *Science* **1981**, *214*, 395. d) C.H. Heathcock, C.T. Buse, W.A. Kleschick, M.C. Pirrung, J.E. Sohn, J. Lampe, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4087.

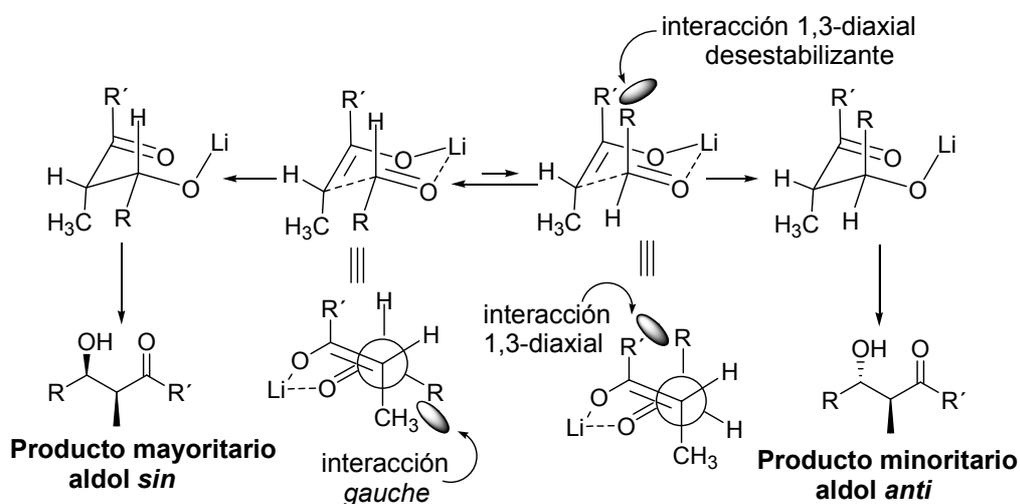


Esquema 1.2.3

Las relaciones estereoquímicas del esquema anterior se pueden explicar mediante estados de transición cíclicos hexagonales de tipo Zimmerman-Traxler en conformación de silla. En el ataque del enolato de configuración *Z* al aldehído $RCHO$ se pueden dibujar dos estados de transición alternativos, tal y como se indica en el Esquema 1.2.4.

Si en el estado de transición el grupo voluminoso R del aldehído se coloca en posición ecuatorial, se genera una interacción *gauche* desestabilizante. Este estado de transición es el que conduce al aldol *sin*. Alternativamente, si el grupo voluminoso R del aldehído se coloca en posición axial, se genera un estado de transición que conduce al aldol *anti* pero que presenta una interacción estérica desestabilizante de tipo 1,3-diaxial entre el grupo R del aldehído y el grupo R' del enolato. La interacción 1,3-diaxial es más desestabilizante que la interacción *gauche* y, en condiciones de control cinético, el aldol mayoritario es el de configuración relativa *sin*:

Esteroselectividad en la adición aldólica de enolatos Z

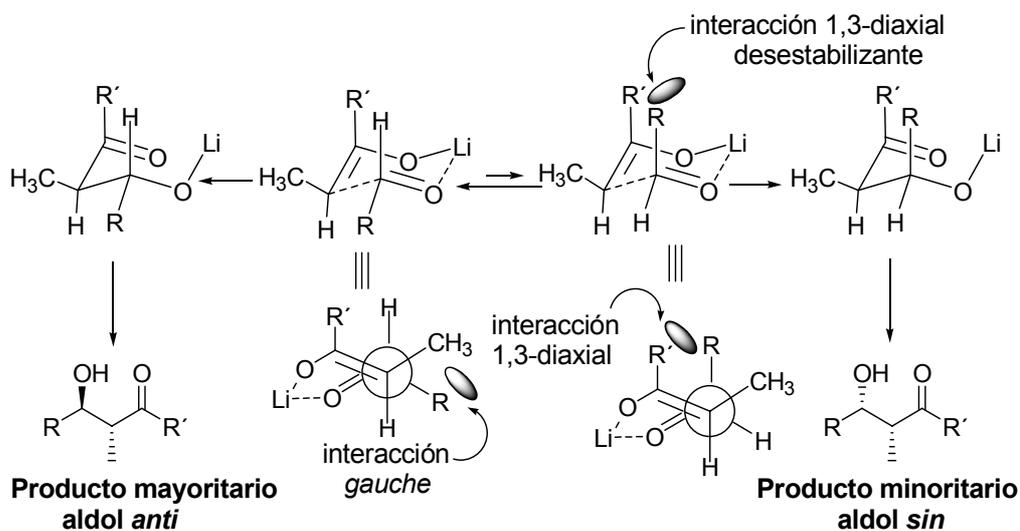


Esquema 1.2.4

En el caso de enolatos *E* las interacciones estéricas son similares a las ya comentadas en los enolatos *Z*. El cambio de configuración en la geometría del enolato explica la formación preferente del aldol *anti*.^{1c,4}

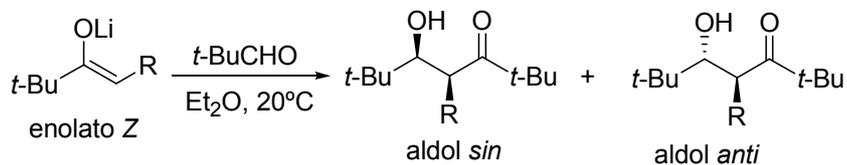
⁴ a) P. Fellmann, J.E. Dubois, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1349. b) E.L. Eliel, S.H. Wiley, L.N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York **1994**.

Esteroselectividad en la adición aldólica de enolatos E



Esquema 1.2.5

Si el tamaño del sustituyente del enolato aumenta se puede producir un cambio en la estereoselectividad del proceso, hasta el punto de que el enolato *Z* puede llegar a proporcionar mayoritariamente el aldol *anti*, tal y como indica la entrada 6 de la tabla que se da a continuación:^{4a}



Esquema 1.2.6

Entrada	R	Aldol <i>sin</i>	Aldol <i>anti</i>
1	Me	100	0
2	Et	100	0
3	<i>n</i> -Pr	98	2
4	<i>i</i> -Bu	97	3
5	<i>i</i> -Pr	29	71
6	<i>t</i> -Bu	0	100

Tabla 1.2.1

1.2.1 Reacciones de adición aldólica con enolatos de boro

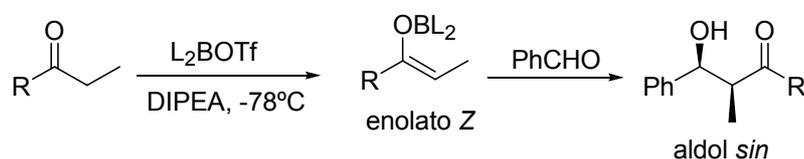
La estereoselectividad de las reacciones aldólicas también depende del átomo metálico. De hecho, las adiciones aldólicas de enolatos de boro son más estereoselectivas que las reacciones con sus homólogos líticos. Este hecho se explica por la comparativamente pequeña longitud de enlace B-O, lo que da lugar a estados de transición más compactos que exhiben por tanto mayor grado de inducción interna. En la tabla que se da a continuación se indican a modo comparativo una serie de distancias metal-oxígeno:

Enlace	Distancia Å
Li-O	1.92-2.00
Mg-O	2.01-2.03
Zn-O	1.92-2.16
Al-O	1.92
B-O	1.36-1.47
Ti-O	1.62-1.73
Zr-O	2.15

Tabla 1.2.2

El método más empleado para la formación estereocontrolada de enolatos de boro es la combinación L₂BOTf/DIPEA (L=ligando). Con estos reactivos las etilcetonas se convierten de forma altamente estereocontrolada en enolatos

de boro de configuración Z, que se adicionan a aldehídos para dar aldoles *sin*:^{1a,1f,5}



Esquema 1.2.7

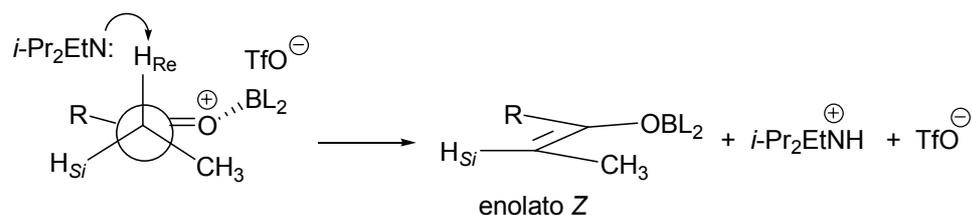
R	L	enolato (relación Z:E)	aldol (<i>sin:anti</i>)
Et	Bu	>97:3	>97:3
Et	ciclopentilo	82:18	84:16
Ph	9-BBN	>95:5	>97:3
Ph	ciclopentilo	>99:1	>95:5

Tabla 1.2.3

La formación del enolato Z con reactivos L_2BOTf se explica mediante una coordinación inicial del átomo de boro del reactivo enolizante con el oxígeno carbonílico del compuesto a enolizar. Esta complejación aumenta la acidez de los hidrógenos en α de manera que éstos pueden ser eliminados por bases nitrogenadas como Et_3N o DIPEA. El fragmento del boro se sitúa en *trans* con respecto al grupo etilo, colocándose el grupo CH_3 antiperiplanar con respecto a R. En esta disposición espacial, la eliminación del hidrógeno H_{Re} conduce al enolato Z (ver Esquema 1.2.8).⁶

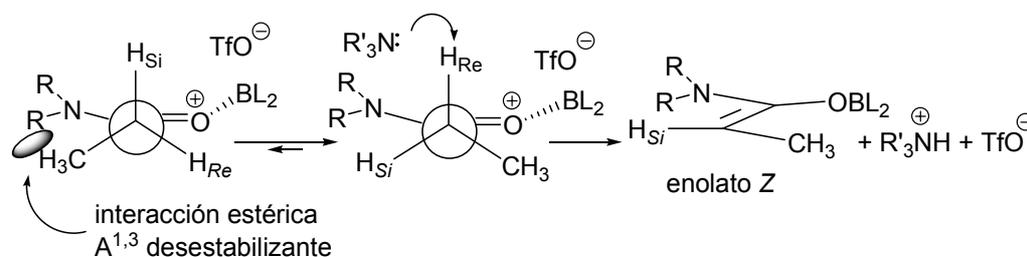
⁵ a) T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, 28, 203. b) C.J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, 51, 1.

⁶ a) D.A. Evans, J.V. Nelson, E. Vogel, T.R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099. b) D.A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, 15, 23.



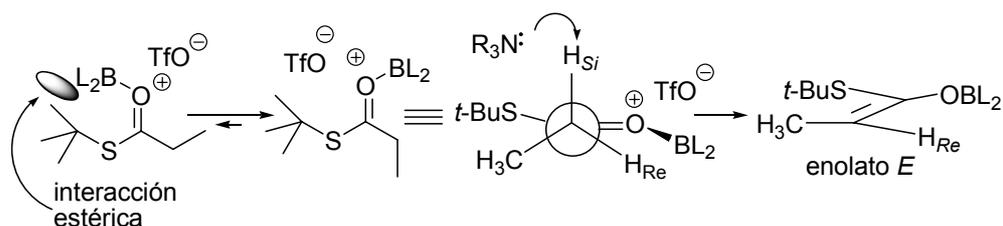
Esquema 1.2.8

Las amidas son altamente diastereoselectivas en la formación de enolatos Z con L₂BOTf, porque con estos sustratos la tensión alílica A^{1,3} entre el grupo CH₃ y el grupo R (R = NR₂) desestabiliza extraordinariamente el estado de transición que conduce al enolato *E*, formándose de manera muy preferente el enolato Z.⁶



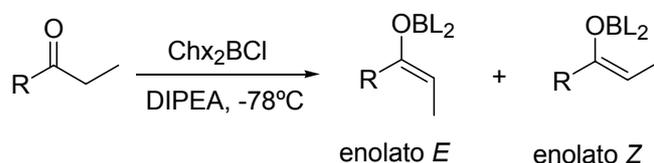
Esquema 1.2.9

Con determinado tipo de sustratos tales como los *t*-butiltoésteres, la interacción repulsiva entre R y L₂BO es tan fuerte que el fragmento de boro se orienta *trans* con respecto a R y en consecuencia el grupo CH₃ se coloca *syn*-periplanar a R, a fin de evitar la interacción estérica con los ligandos del boro. En estas circunstancias, la eliminación del hidrógeno H_{Si} genera el enolato *E*.⁶



Esquema 1.2.10

La preparación estereoselectiva de enolatos *E* derivados de cetonas fue descrita inicialmente por H.C. Brown, quien propuso para tal fin el empleo de la combinación dicalohexilcloroborano/ Et_3N (o DIPEA).⁷



Esquema 1.2.11

R	Relación <i>E/Z</i>
Ph	>99:1
<i>i</i> -Pr	>99:1
Chx	>99:1
Et	79:21

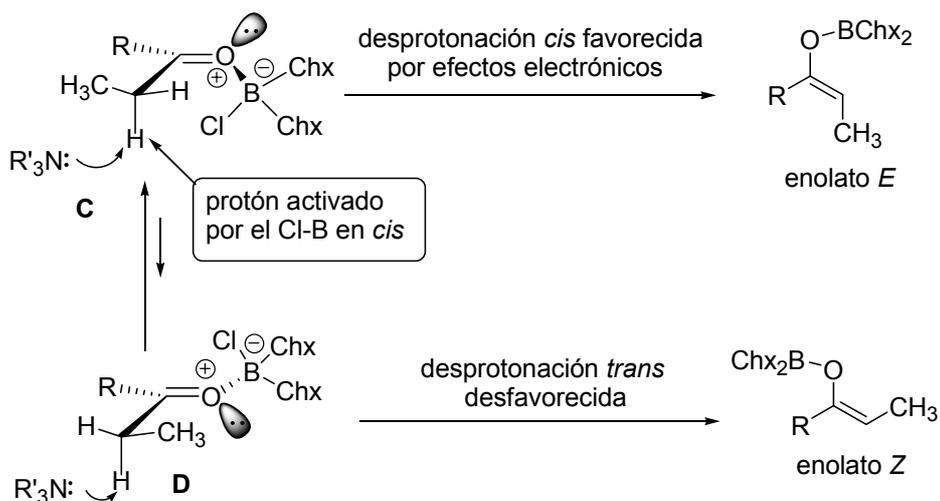
Tabla 1.2.4

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

⁷ H.C. Brown, R.J. Dhar, R.K. Bakshi, P.K. Pandiarajan, B. Singaram, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441.

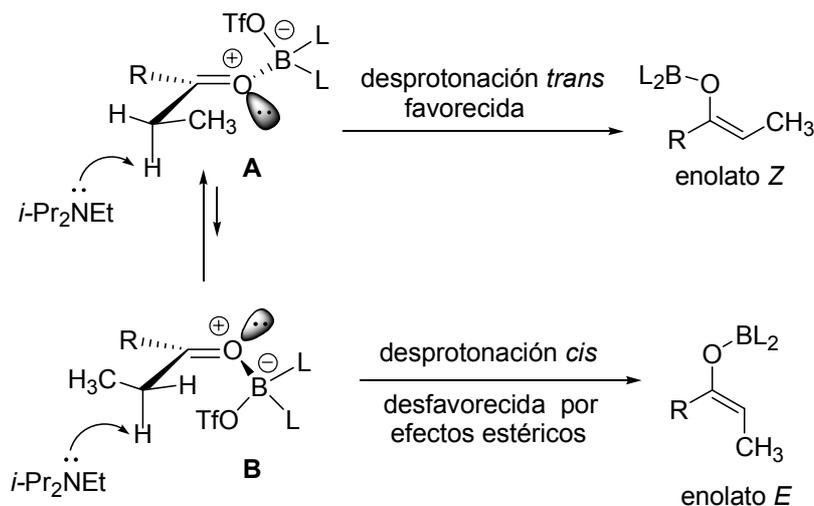
Paterson y J.M. Goodman han propuesto una explicación para la formación estereoselectiva de enolatos de boro con los reactivos L_2BX .⁸ Estos compuestos se complejan preferentemente con el par solitario del oxígeno carbonílico en *cis* con respecto al grupo alquilo que es capaz de estabilizar mejor una carga negativa, y que normalmente es el grupo alquilo menos sustituido. Recuérdese a este respecto que el orden de facilidad de estabilización de carga negativa por parte de los grupos alquilo es: $Me > Et > i-Pr \cong i-Bu$. Si el reactivo de enolización es L_2BCl , la complejación de éste con el carbonilo cetónico provoca el eclipsamiento entre el doble enlace $C=O$ y el Cl debido a un fuerte efecto anomérico $n_O \rightarrow \sigma^*_{B-Cl}$. Además, si $L =$ ciclohexilo, los efectos estéricos de los voluminosos ligandos ciclohexilo refuerzan todavía más esta preferencia conformacional, de manera que el átomo de cloro apunta hacia uno de los hidrógenos del grupo metilo en *cis* e induce una carga parcial negativa sobre el carbono α , aumentando así la acidez de los hidrógenos unidos a este carbono. Debido a esta carga negativa inducida, la abstracción del hidrógeno por parte de la base estará mucho más favorecida en el complejo **C** (en el que el protón está activado) que en el complejo **D**, generándose de esta forma el enolato de configuración *E* (Esquema 1.2.12).

⁸ J.M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7223.



Esquema 1.2.12

En el caso de L_2BX ($X = OTf$), el tamaño del grupo triflato provoca un aumento del ángulo diedro $X-B-O=C$, reduciéndose la importancia del efecto anomérico antes citado y por lo tanto la inducción de carga negativa sobre el carbono α . Además, también debido al tamaño del grupo triflato, la carga negativa del boro queda más lejos de los grupos alquilo, reduciéndose de esta forma la preferencia electrónica en la colocación del ácido de Lewis *cis* con respecto al grupo alquilo que mejor estabiliza la carga negativa. En este caso, la regioselectividad en la desprotonación viene determinada por efectos estéricos y no electrónicos, de manera que una base nitrogenada estéricamente impedida desprotona selectivamente el complejo **A** porque es el que presenta menor impedimento estérico (Esquema 1.2.13).



Esquema 1.2.13

Experimentalmente se observa que el empleo de cloroboranos L₂BCl con ligandos poco voluminosos (L = *n*-Bu) proporciona enolatos de configuración Z mientras que el uso de cloroboranos con ligandos voluminosos (L = Chx) da lugar a enolatos de configuración E.

Cálculos teóricos efectuados en nuestro grupo de investigación sobre un sistema modelo formado por 3-pentanona y los reactivos de enolización Me₂BCl y *i*-Pr₂BCl proporcionaron resultados cuya interpretación diverge de la teoría propuesta por Goodman y Paterson.⁹ Con ambos reactivos se observó la formación de un complejo, previo a la desprotonación promovida por la base, tal y como proponían Goodman y Paterson. Sin embargo, el cálculo de las cargas sobre los carbonos en α al grupo carbonilo de ambos complejos no mostraba diferencias significativas, ni entre los dos carbonos de un mismo complejo ni entre los carbonos en α de los dos complejos. Por tanto, la posible carga parcial negativa que, según Paterson y Goodman, sería inducida por el átomo de cloro sobre el átomo de carbono en α al carbonilo y que aumentaría

⁹ J. Murga, E. Falomir, M. Carda, J.A. Marco, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6239.

la acidez de los protones unidos al mismo, favoreciendo su desprotonación por la base, no se vio respaldada por nuestros cálculos.

Nosotros encontramos que la conformación que adopta el complejo está regida por factores tanto electrónicos como estéricos, ambos estrechamente relacionados entre sí. Los factores electrónicos son dos: el efecto anomérico anteriormente explicado y la interacción atractiva que ejerce el átomo de Cl sobre uno de los hidrógenos del carbono en α (se observa una distancia Cl-H menor de lo que cabría esperar al sumar los radios de Van der Waals de ambos átomos). El tamaño de los ligandos unidos al B influye también en la conformación, debido a que la acomodación de los ligandos para disminuir la repulsión estérica en el complejo obliga, de acuerdo con la propuesta de Paterson, a un mayor eclipsamiento entre el doble enlace C=O y el Cl, reforzándose aún más el efecto anomérico.

Debido a la conjunción de todos estos factores, cuando los ligandos unidos al boro son pequeños, el complejo adopta una disposición en la que los ligandos se sitúan apuntando únicamente a una de las dos caras del plano definido por el enlace C=O (cara **A** posterior, ver **complejo-1** de la Figura 1.2.1). Sin embargo, cuando los ligandos son voluminosos, éstos se dirigen cada uno hacia cada una de las dos caras de este plano (cara **A** y cara **B** anterior, ver **complejo-2** de la figura).

El enolato se forma cuando la base captura uno de los hidrógenos en α al grupo carbonilo. Son posibles cuatro aproximaciones diferentes debido a la presencia de cuatro átomos de hidrógeno en el complejo. El ataque de la base debe producirse siempre de forma perpendicular al doble enlace C=O, de manera que el solapamiento orbitálico sea máximo: es decir, la base debe aproximarse por una de las dos caras del plano definido por el enlace C=O, **A** ó **B**.

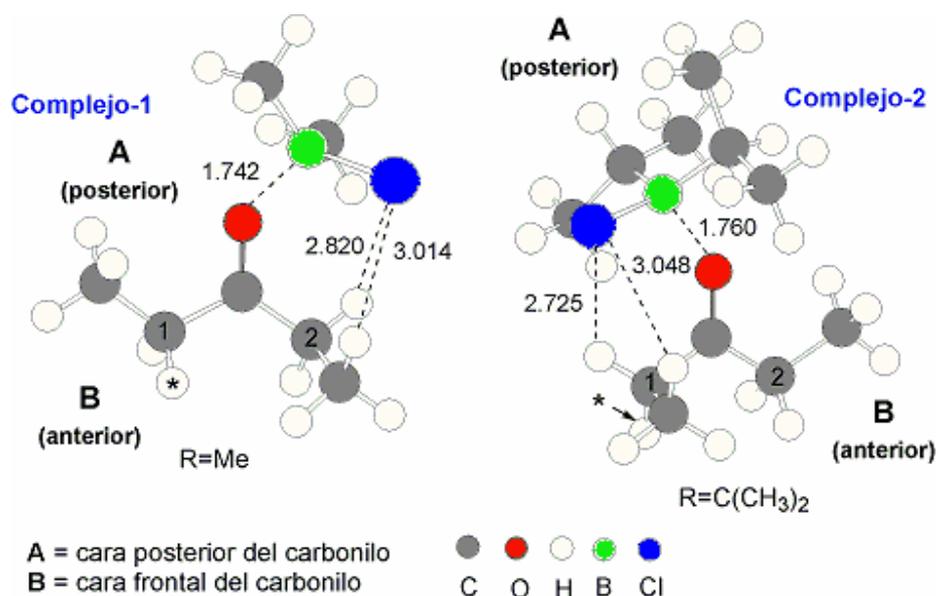


Figura 1.2.1

En el **complejo-1**, en el que los ligandos son pequeños, la cara **A** queda estéricamente bloqueada, puesto que ambos ligandos apuntan hacia esta cara. En este caso la desprotonación se produce desde la cara **B**. La barrera energética de menor energía es la asociada a la pérdida del hidrógeno señalado con un asterisco (*) en el **complejo-1**, que origina el enolato de boro de configuración *Z*.

Los ligandos voluminosos en el **complejo-2** apuntan cada uno hacia cada una de las caras **A** y **B**, pero la aproximación de la base al hidrógeno del C₁ tiene un menor impedimento estérico que la aproximación a los hidrógenos del C₂, ya que los ligandos se orientan hacia el lado en el que se encuentra este carbono (ver **complejo-2**). Nuevamente, el cálculo de las barreras energéticas de las diferentes vías de desprotonación indicó que la barrera energética de menor energía es la que conlleva la desprotonación del hidrógeno marcado con (*) en el **complejo-2**, que conduce a la formación de un enolato *E*.

Por tanto, la formación del enolato *E* o *Z* con cloroboranos como agentes de enolización se debe a factores estéricos en el proceso de desprotonación, si bien existen factores tanto estéricos como electrónicos que controlan la conformación del complejo que será desprotonado.

1.2.2 Reacciones de adición aldólica con enolatos quirales de α -oxi y α -amino cetonas

El empleo de enolatos quirales permite la discriminación de las dos caras del aldehído, y en este sentido se han investigado una serie de α -oxi y α -amino cetonas, algunas de las cuales (ver estructuras en la Figura 1.2.2) permiten conseguir elevados niveles de selectividad π -facial en el proceso de adición aldólica.¹⁰

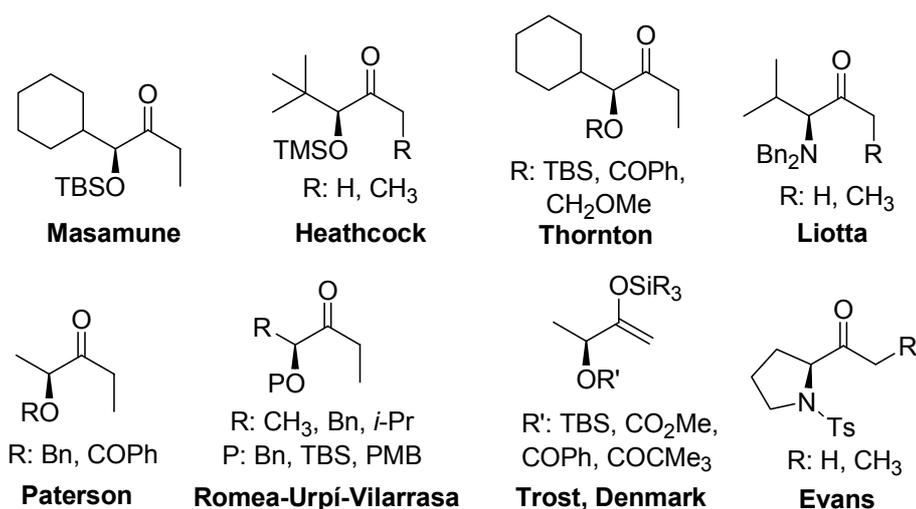
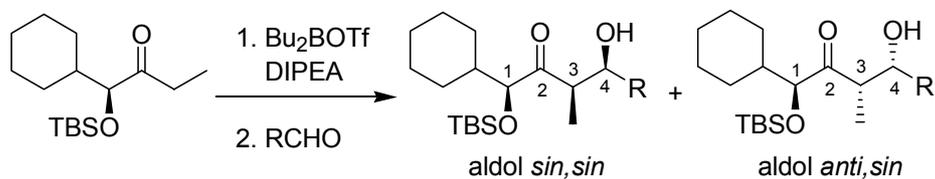


Figura 1.2.2

¹⁰ C. Palomo, M. Oiarbide, J.M. Aizpurua, A. González, J.M. García, C. Landa, I. Odriozola, A. Linden, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8193.

La α -sililoxicetona desarrollada por S. Masamune genera el enolato de boro Z por reacción con $\text{Bu}_2\text{BOTf}/\text{DIPEA}$, que se adiciona a aldehídos para proporcionar casi de forma exclusiva el aldol *sin, sin*.¹¹



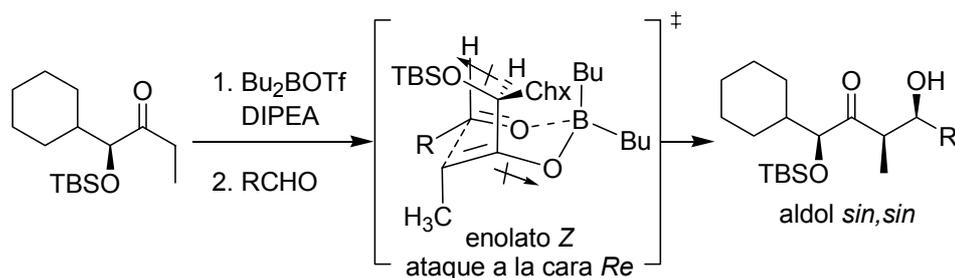
Esquema 1.2.14

R	1,3- <i>sin</i> /1,3- <i>anti</i>
Ph	97:3
Et	98:2
Me_2CH	100:0

Tabla 1.2.5

El ataque preferente a la cara *Re* del aldehído se puede explicar admitiendo la participación de un estado de transición de tipo Zimmerman-Traxler, que disminuye al mismo tiempo la repulsión electrónica entre los dos dipolos formados por los enlaces $\text{C}_{\text{enolato}}-\text{O}$ y $\text{C}_{\alpha}-\text{O}$ del enolato y la interacción estérica, puesto que el voluminoso grupo ciclohexilo se coloca lejos de los ligandos del boro. El ataque alternativo a la cara *Si* del aldehído sufriría de impedimentos estéricos entre el sustituyente ciclohexilo y uno de los ligandos del boro:

¹¹ S. Masamune, W. Choy, F.A.J. Kerdesky, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566.



Esquema 1.2.15

Esta metodología ha sido utilizada por Masamune y colaboradores en la síntesis de varios productos naturales de tipo macrólido.¹²

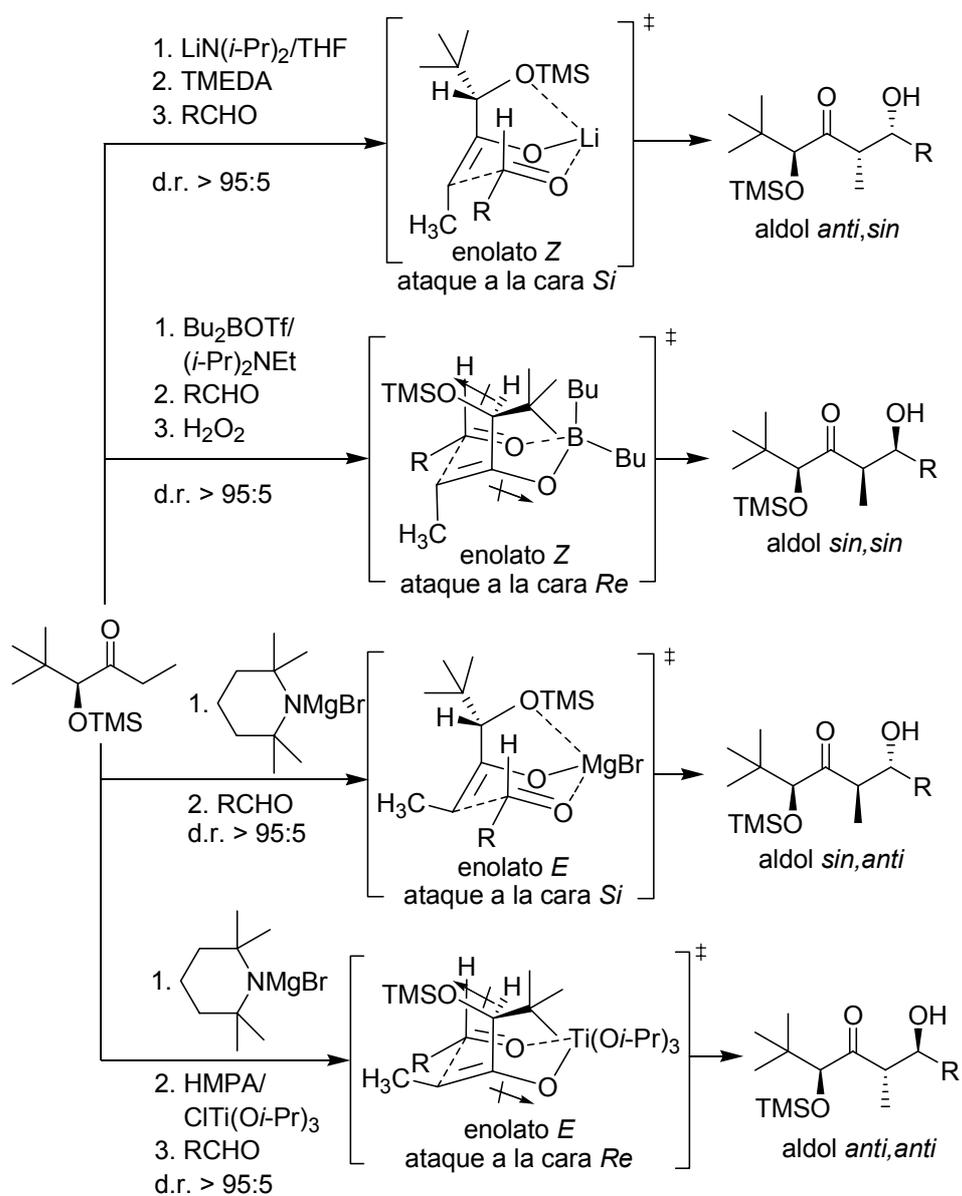
Heathcock y colaboradores han demostrado que, a partir de una etilcetona quiral α -oxigenada, se pueden obtener selectivamente cualquiera de los cuatro posibles aldoles diastereoisoméricos si se controla la estereoquímica del enolato y se selecciona adecuadamente el metal utilizado en el proceso de enolización (ver Esquema 1.2.16).¹³

Los enolatos de litio y de boro proporcionan los aldoles *sin* diastereoisoméricos. El enolato de litio, de configuración *Z*, ataca la cara *Si* de los aldehídos debido a la capacidad de quelación del catión Li , que se coordina con el átomo de oxígeno en α del enolato, produciéndose de esta forma el bloqueo estérico de una de las dos caras del enolato por parte del voluminoso grupo *t*-butilo.

En el caso del enolato de boro, también de configuración *Z*, no existe la quelación con el oxígeno en α , y la orientación del grupo *t*-butilo viene dada por la conformación de mínima repulsión electrónica entre los dos dipolos formados por los enlaces $\text{C}_{\text{enolato}}\text{-O}$ y $\text{C}_{\alpha}\text{-O}$ del enolato, lo que produce el ataque a la cara *Re* del aldehído.

¹² a) S. Masamune, M. Hiram, S. Mori, S.A. Ali, D.S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1568. b) T. Kaiho, S. Masamune, T. Toyoda, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1612. c) S. Masamune, D.-L. Lu, W. P. Jackson, T. Kaiho, T. Toyoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5523.

¹³ N.A. van Draanen, S. Arseniyadis, M.T. Crimmins, C.H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2499.

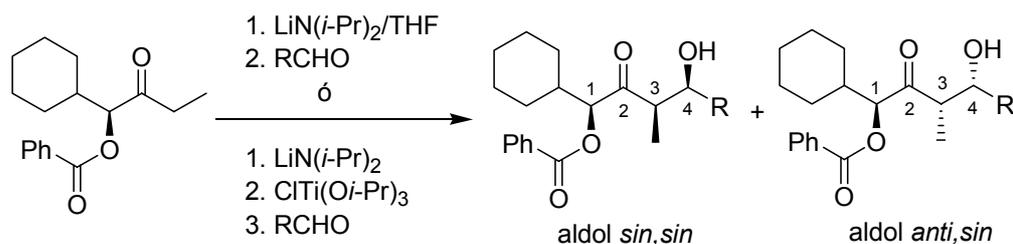


Esquema 1.2.16

Los dos aldoles *anti* diastereoisoméricos se forman a partir de los enolatos de magnesio y titanio de configuración *E*. En el caso del enolato de magnesio el ataque a la cara *Si* del aldehído se debe a la quelación del

magnesio con el oxígeno en α del enolato. El ataque a la cara *Re* del aldehído se consigue mediante la transmetalación del *E*-enolato de magnesio por reacción con $\text{ClTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$. En este enolato de titanio no se produce la quelación intramolecular con el oxígeno en α ya que se forma mayoritariamente el aldol *anti,anti*. En este caso el factor de estereocontrol es la disminución de la interacción dipolo-dipolo, y la disminución de las interacciones estéricas del grupo *t*-butilo, lo que lleva al ataque preferente a la cara *Re* del aldehído.

La α -benzoiloxicetona de Thornton, que se muestra en el siguiente ejemplo, también reacciona estereoselectivamente con aldehídos para dar aldoles *sin*. Sorprendentemente, tanto los enolatos de litio como los de titanio conducen a la formación predominante de los aldoles *sin,sin*, aunque la estereoselectividad obtenida con el enolato de titanio es ligeramente superior a la de su análogo lítico.¹⁴



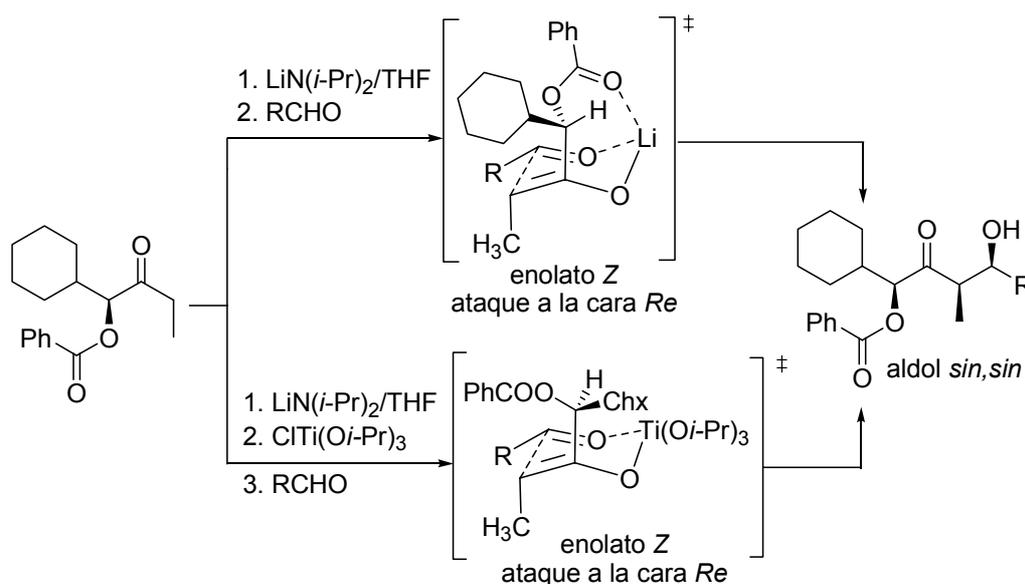
Esquema 1.2.17

Metal	R	1,3- <i>sin</i> /1,3- <i>anti</i>
Li	Et	96:4
Li	Me_2CH	96:4
Ti	Et	97:3
Ti	Me_2CH	97.7:2.3

Tabla 1.2.6

¹⁴ a) A. Choudhury, E. Thornton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5701. b) A. Choudhury, E. Thornton, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2221.

Para los enolatos de litio cabría esperar la formación predominante del aldol *anti,sin*, por analogía con la cetona de Heathcock (ver Esquema 1.2.16), pero la presencia del grupo protector benzoílo hace que el litio no se coordine con el oxígeno en α sino con el oxígeno carbonílico del benzoato, como se muestra en el Esquema 1.2.18, lo que provoca la inversión de la selectividad π -facial del enolato y la formación del aldol *sin,sin* en lugar del aldol *anti,sin*:



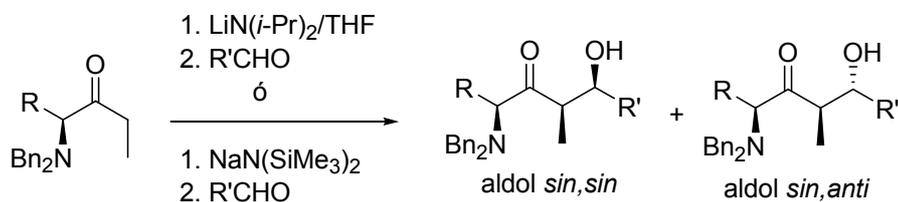
Esquema 1.2.18

Con el enolato de titanio no se produce la quelación y los factores que gobiernan el estereocontrol de la adición son la disminución de las interacciones dipolo-dipolo y las interacciones estéricas del grupo ciclohexilo.

El grupo de D. Liotta ha demostrado que los enolatos de litio y sodio derivados de α -*N,N*-dibencilaminocetonas pueden comportarse de forma altamente estereoselectiva en los procesos de adición aldólica.¹⁵ El sodio es un contraión que no se utiliza frecuentemente en adiciones aldólicas

¹⁵ J.B. Goh, B.R. Lagu, J. Wurster, D.C. Liotta, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6029.

estereoselectivas, sin embargo, los enolatos sódicos derivados de las α -aminocetonas de Liotta se mostraron más efectivos que sus análogos líticos.

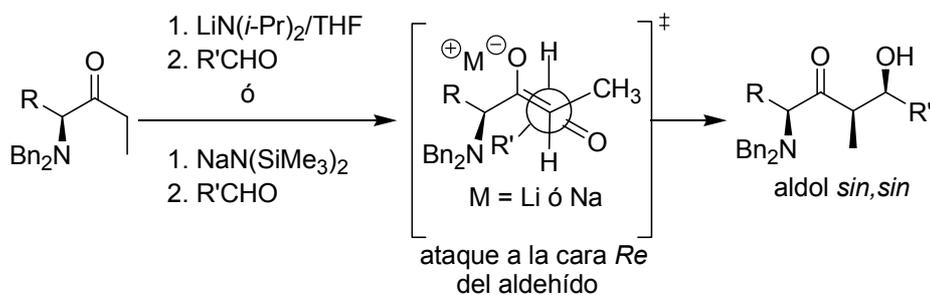


Esquema 1.2.19

Metal	R	R'	<i>syn,sin/sin,anti</i>
Li	Me	Ph	89:11
Na	Me	Ph	94:6
Li	Me_2CH	Ph	63:37
Na	Me_2CH	Ph	>95:5

Tabla 1.2.7

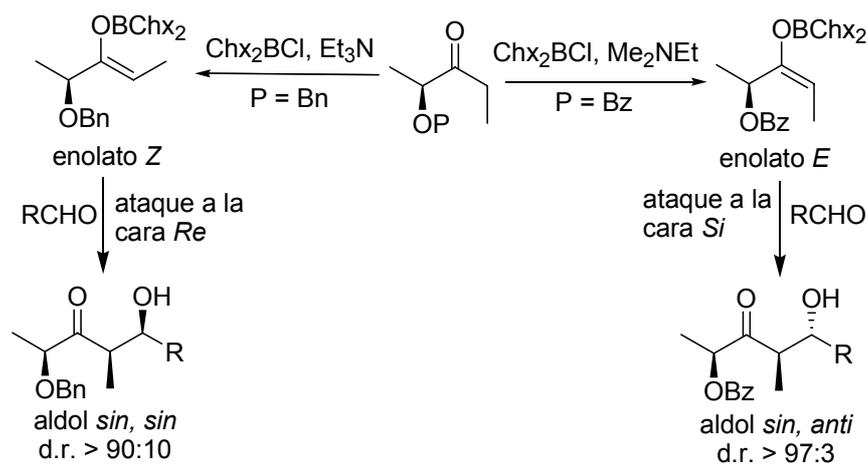
La formación predominante del aldol *syn,sin* se explica mediante un estado de transición abierto, muy favorecido frente al estado de transición cíclico, sobre todo cuando se emplean enolatos sódicos, que son más iónicos que los enolatos de litio.



Esquema 1.2.20

Paterson y colaboradores han demostrado que se pueden obtener de forma altamente estereoselectiva aldoles *syn* o *anti* en función del grupo

protector de una serie de α -alcoxicetonas derivadas de ácido láctico.¹⁶ Con estas cetonas se consigue la formación estereoselectiva de enolatos de boro de configuración *Z*, y el subsiguiente aldol *sin, sin*, por enolización de la *O*-bencilcetona con la combinación $\text{Chx}_2\text{BCl}/\text{Et}_3\text{N}$, mientras que el aldol *sin, anti*, se obtiene, vía enolato *E*, por enolización de la cetona benzoilada con $\text{Chx}_2\text{BCl}/\text{Me}_2\text{NEt}$ (Esquema 1.2.21).

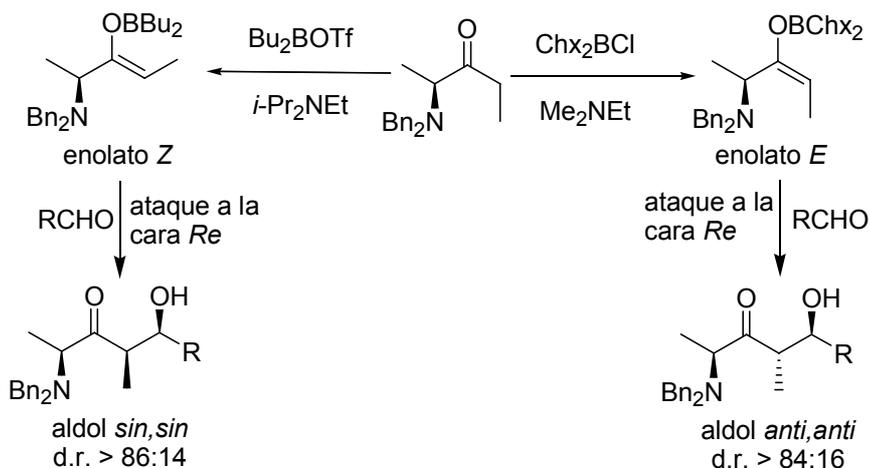


Esquema 1.2.21

Esta metodología aldólica ha sido también aplicada por el grupo de Paterson para el caso de etil α -(*N,N*)-dibencilamino cetonas aunque, a diferencia de las α -alcoxicetonas, las aminocetonas generan el enolato *Z* con la combinación $\text{Bu}_2\text{BOTf}/\text{Et}_3\text{N}$ (Esquema 1.2.22).¹⁷

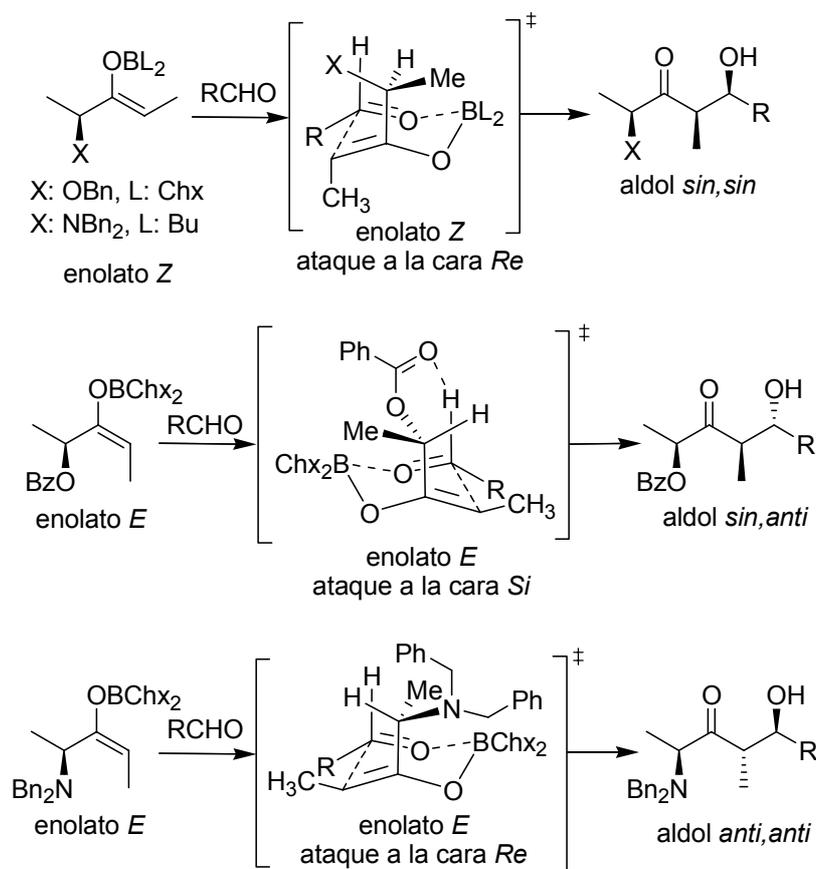
¹⁶ I. Paterson, D.J. Wallace, S.M. Velázquez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9083.

¹⁷ I. Paterson, A.C. Mackay, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9269.



Esquema 1.2.22

El ataque preferente de los enolatos de configuración Z α -oxigenados y α -aminados a la cara *Re* de los aldehídos, se explica mediante la intervención de un estado de transición con mínima repulsión entre los dipolos C-O y C-X de la parte del enolato, y mínima interacción estérica del grupo metilo del estereocentro que se dirige hacia fuera del estado de transición (ver Esquema 1.2.23). Con la α -benzoiloxicetona la combinación Chx_2BCl/Me_2NEt genera el enolato *E*, que ataca a la cara *Si* de los aldehídos debido a la estabilización electrónica que surge de la coordinación intramolecular entre el carbonilo del benzoato y el hidrógeno aldehídico. Por otro lado, el ataque preferente del enolato *E* derivado de la α -aminocetona a la cara *Re* de los aldehídos se basa en la disminución de las interacciones alílicas $A^{1,3}$ entre los sustituyentes del estereocentro y el grupo metilo del enolato, lo que lleva a la colocación del voluminoso grupo α -dibencilamino hacia fuera del estado de transición, en una posición de mínima interferencia estérica (ver Esquema 1.2.23).



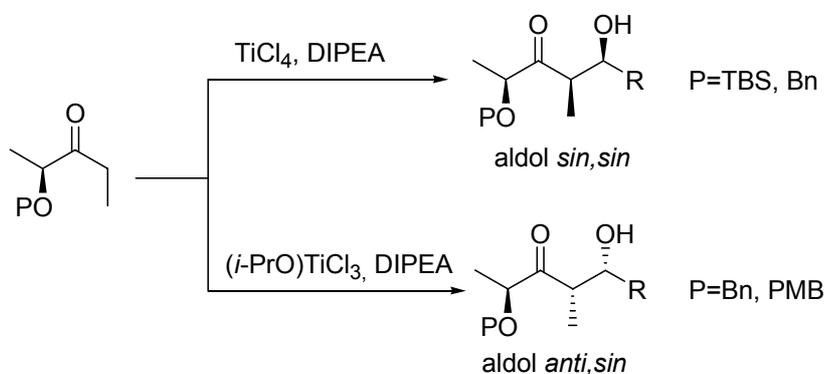
Esquema 1.2.23

Esta metodología ha sido utilizada habitualmente por Paterson y colaboradores en la síntesis de productos naturales complejos de tipo polipropionato o macrólido.¹⁸

Recientemente, el grupo de investigación de Romea y Urpí ha demostrado que los enolatos de titanio de α -alcoxicetonas derivadas de ácido láctico, se pueden comportar de forma estereodivergente si se elige

¹⁸ a) I. Paterson, D.J. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9477. b) I. Paterson, H.-G. Lombart, C. Allerton, *Org. Lett.* **1999**, 1, 19. c) I. Paterson, D.Y.-K. Chen, J.L. Aceña, A. Franklin, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1513. d) I. Paterson, L.A. Collet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1187. e) I. Paterson, S.B. Blakey, C.J. Cowden, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6005. f) I. Paterson, A.C. Mackay, *Synlett* **2004**, 1359.

adecuadamente el grupo protector del hidroxilo y el reactivo de enolización, tal y como se indica en el Esquema 1.2.24.¹⁹



Esquema 1.2.24

P	Ácido de Lewis	R	<i>sin,sin/anti,sin</i>
TBS	TiCl ₄	Ph	50:1
Bn	TiCl ₄	Ph	93:7
PMB	(<i>i</i> -PrO)TiCl ₃	Ph	3:97
Bn	(<i>i</i> -PrO)TiCl ₃	Ph	8:92

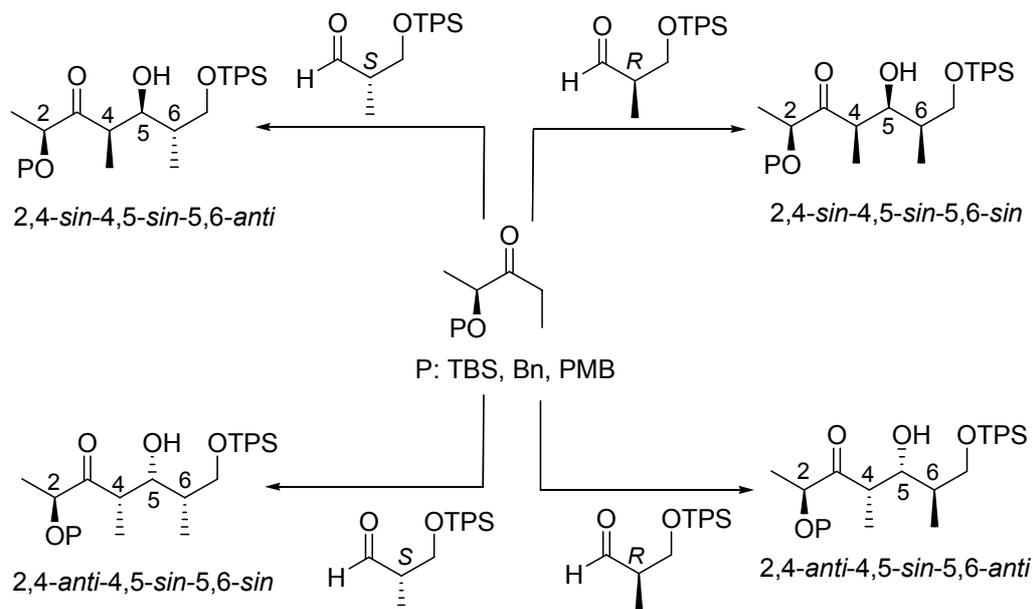
Tabla 1.2.8

El grupo de Romea y Urpí también ha demostrado que los enolatos de titanio derivados de las α -alcoxicetonas superan la inducción asimétrica de una serie de α -metilaldehídos quirales, puesto que la estereoselectividad de la adición aldólica es independiente de la configuración del aldehído quiral (Esquema 1.2.25).²⁰

¹⁹ a) S. Figueras, R. Martín, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1637.

b) J.G. Solsona, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2003**, 5, 519.

²⁰ a) J.G. Solsona, P. Romea, F. Urpí, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5379. b) J.G. Solsona, J. Nebot, P. Romea, F. Urpí, *Synlett* **2004**, 2127.



Esquema 1.2.25

P	Enolización	Aldehído	Aldol mayoritario	d.r.
TBS	TiCl ₄ /DIPEA	R	2,4- <i>sin</i> -4,5- <i>sin</i> -5,6- <i>sin</i>	90:10
TBS	TiCl ₄ /DIPEA	S	2,4- <i>sin</i> -4,5- <i>sin</i> -5,6- <i>anti</i>	97:3
Bn	TiCl ₄ /DIPEA	R	2,4- <i>sin</i> -4,5- <i>sin</i> -5,6- <i>sin</i>	70:30
Bn	TiCl ₄ /DIPEA	S	2,4- <i>sin</i> -4,5- <i>sin</i> -5,6- <i>anti</i>	90:10
Bn	TiCl ₄ /DIPEA	R + TiCl ₄	2,4- <i>anti</i> -4,5- <i>sin</i> -5,6- <i>anti</i>	99:1
Bn	TiCl ₄ /DIPEA	S + TiCl ₄	2,4- <i>anti</i> -4,5- <i>sin</i> -5,6- <i>sin</i>	98:2
PMB	(<i>i</i> -OPr)TiCl ₃ /DIPEA	R	2,4- <i>anti</i> -4,5- <i>sin</i> -5,6- <i>anti</i>	99:1
PMB	(<i>i</i> -OPr)TiCl ₃ /DIPEA	S	2,4- <i>anti</i> -4,5- <i>sin</i> -5,6- <i>sin</i>	94:6

Tabla 1.2.9

Esta metodología ha sido utilizada por el grupo de investigación de Romea y Urpí en la síntesis de fragmentos de polipropionato de diferentes macrólidos.^{20b,21}

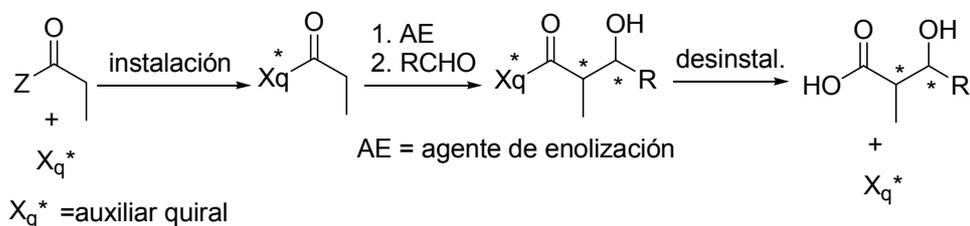
²¹ a) C. Esteve, M. Ferreró, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5083. b) J.G. Solsona, P. Romea, F. Urpí, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4681.

1.2.3 Reacciones de adición aldólica *sin* utilizando auxiliares quirales

Esta metodología utiliza auxiliares quirales que se unen de forma covalente al sustrato, de manera que el proceso de enolización genera un enolato quiral que es capaz de discriminar las dos caras del compuesto carbonílico que actúa como aceptor electrofílico. Después del proceso de aldolización el auxiliar quiral se elimina del producto de reacción, lo que permite su recuperación y su empleo en un nuevo proceso de aldolización. Por tanto, un buen auxiliar quiral debe cumplir las condiciones que se señalan a continuación:

- Se debe poder instalar en el sustrato a enolizar con alto rendimiento y pureza óptica.
- Debe ser estable a las condiciones de enolización y aldolización.
- Debe inducir una elevada selectividad diastereofacial.
- Debe ser fácilmente recuperado mediante desinstalación del sustrato en condiciones que no provoquen pérdida de pureza óptica.

En el siguiente esquema se describen las etapas de un proceso de aldolización con empleo de auxiliares quirales:

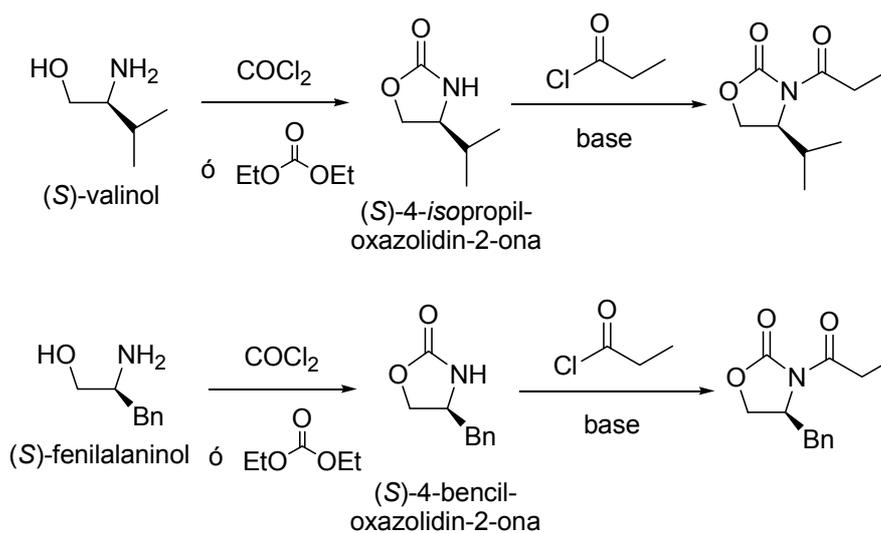


Esquema 1.2.26

La metodología más versátil para llevar a cabo reacciones aldólicas enantio y diastereoselectivas utilizando auxiliares quirales, es la desarrollada por el grupo de D. Evans.^{6,22} En esta metodología se emplean *N*-

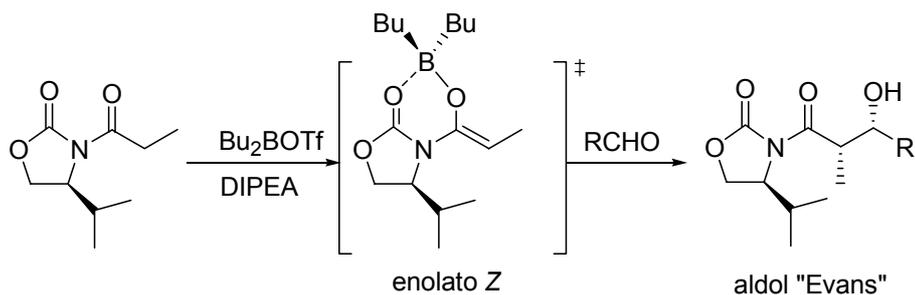
²² D.A. Evans, J. Bartroli, T.L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

aciloxazolidinonas quirales derivadas de aminoalcoholes. Concretamente, a partir del (*S*)-valinol y (*S*)-fenilalaninol por reacción con fosgeno o carbonato de dietilo se obtiene la (*S*)-4-isopropil-oxazolidin-2-ona y la (*S*)-4-bencil-oxazolidin-2-ona, respectivamente. La *N*-propanoilación de estos compuestos conduce a las correspondientes *N*-propanoiloxazolidinonas:



Esquema 1.2.27

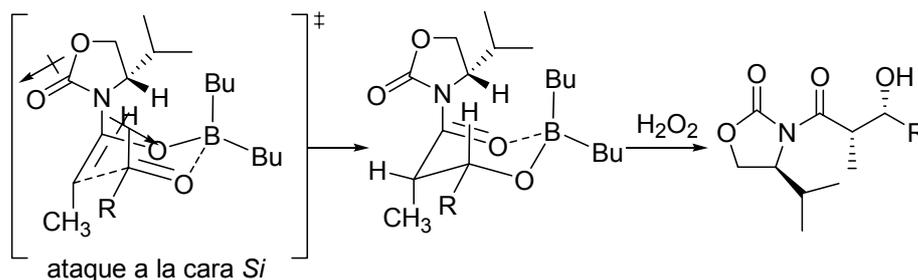
La enolización de estos compuestos con la combinación $\text{Bu}_2\text{BOTf}/\text{DIPEA}$ genera los correspondientes enolatos de boro de configuración *Z*, que se adicionan a la cara *Si* de los aldehídos para dar lugar a los *sin* aldoles que se indican a continuación. En ocasiones se denominan aldoles “Evans” a los que exhiben tal tipo configuracional.



Esquema 1.2.28

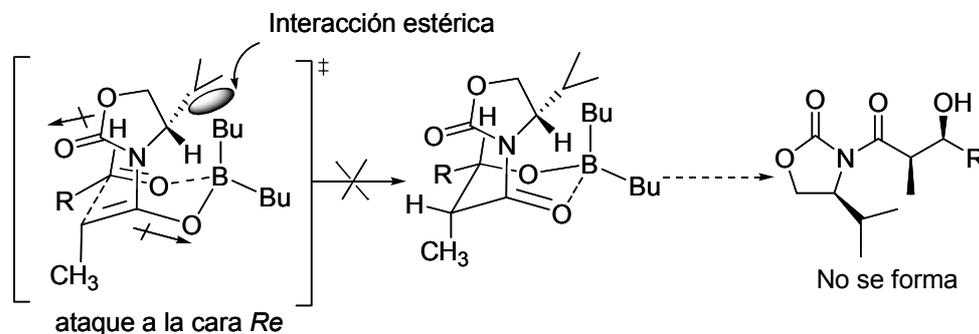
La selectividad π -facial de la oxazolidinona derivada del (S)-fenilalaninol es la misma que la arriba representada para la derivada del (S)-valinol. Desde un punto de vista práctico se prefiere la primera porque la presencia de la agrupación fenilo la hace visible al ultravioleta y permite su fácil localización en cromatografía de capa fina.

La selectividad π -facial de estos dos enolatos de boro quirales depende tanto de factores estéricos como electrónicos y se explica admitiendo que el ataque al aldehído transcurre mediante un estado de transición cíclico de seis eslabones de tipo Zimmerman-Traxler. Cuando se ataca la cara *Si* del aldehído, se genera un estado de transición en el que se minimizan al mismo tiempo tanto las interacciones dipolo-dipolo (el dipolo del grupo carbonilo de la oxazolidinona y el del átomo de oxígeno del enolato están en una situación de máxima separación) como las interacciones estéricas (el grupo *isopropilo* se sitúa lejos de los ligandos del boro), tal y como se indica en el esquema siguiente:



Esquema 1.2.29

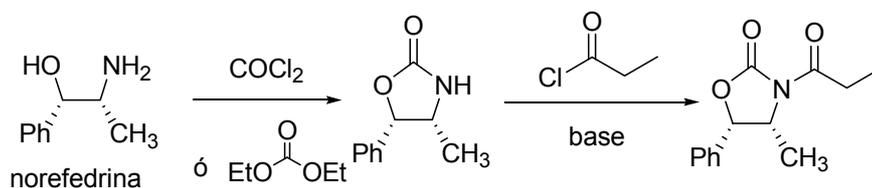
Por el contrario, el ataque del enolato a la cara *Re* del aldehído no es capaz de acomodar al mismo tiempo las interacciones electrónicas y estéricas que se producen en el estado de transición. Como se observa en el esquema que se indica a continuación (Esquema 1.2.30), la minimización de la interacción dipolo-dipolo, mediante la máxima separación entre el oxígeno carbonílico y el oxígeno del enolato, provoca un aumento de la interacción estérica porque el grupo *isopropilo* se coloca cerca de los ligandos del boro. Una rotación del enlace C–N disminuiría la interacción estérica pero aumentaría al propio tiempo la mencionada interacción dipolo-dipolo.



Esquema 1.2.30

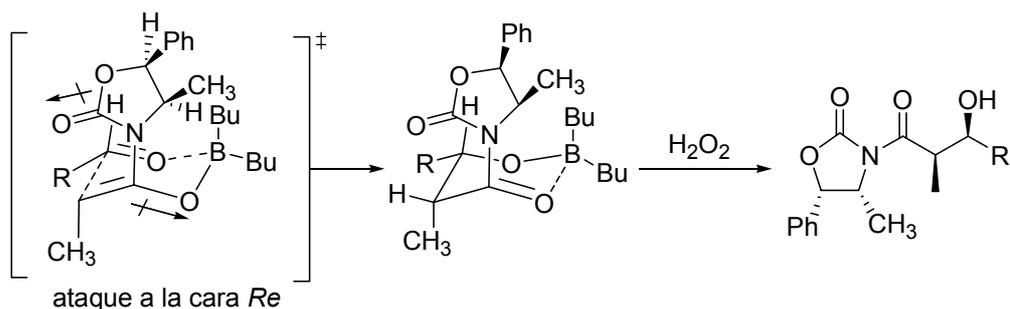
Esta claro pues que el estado de transición asociado al ataque a la cara *Si* del aldehído es mucho menos energético que el que se genera cuando se ataca la cara *Re*, y es por tanto el que explica la selectividad π -facial de los anteriores auxiliares quirales de Evans.

El ataque a la cara *Re* de los aldehídos se consigue mediante el empleo de la oxazolidinona derivada de norefedrina, cuya síntesis se efectúa del siguiente modo:



Esquema 1.2.31

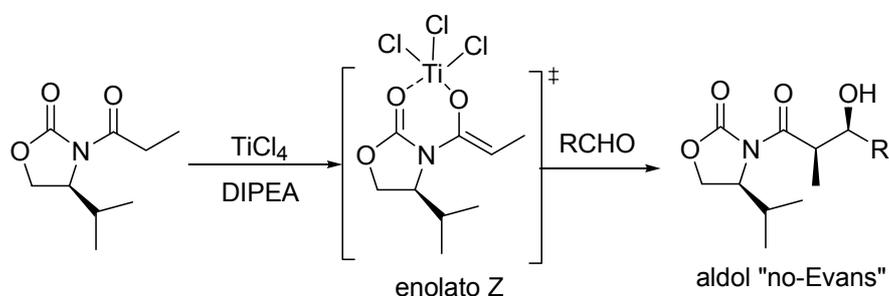
Con este auxiliar quiral se produce una elevada selectividad π -facial en el ataque a la cara *Re* del aldehído, debido a que el correspondiente estado de transición es capaz de disminuir al mismo tiempo tanto las interacciones estéricas como las dipolares:



Esquema 1.2.32

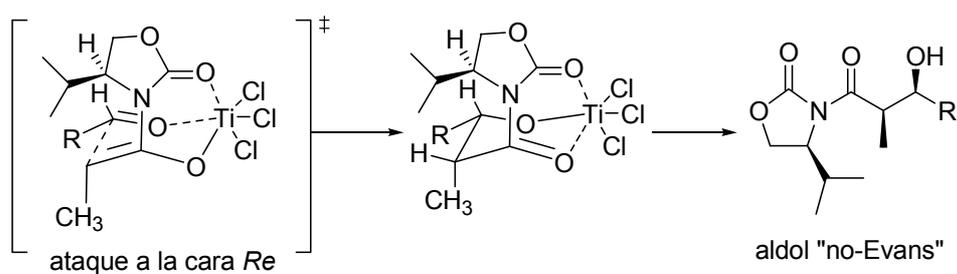
Las *N*-aciloxazolidinonas de Evans también se pueden enolizar mediante el empleo de la combinación TiCl₄/DIPEA. La ventaja de este método es que emplea TiCl₄, reactivo mucho más barato que Bu₂BOTf. Sin embargo, con enolatos de titanio se produce un cambio en la selectividad π -facial, de

manera que con el auxiliar quiral derivado de valinol se produce el ataque a la cara *Re* de los aldehídos.²³



Esquema 1.2.33

La selectividad π -facial con (Z)-enolatos de titanio se explica mediante la intervención de un estado de transición en el que, debido a la esfera de coordinación ampliada del átomo de titanio que incluye orbitales *d*, se produce una estabilización adicional por quelación del átomo de titanio con el oxígeno carbonílico. Esta quelación supone un factor energético favorable adicional de mayor importancia cuantitativa que la repulsión dipolar antes mencionada. Dado que el aldol *sin* así formado tiene la configuración opuesta al formado en la reacción con enolatos de boro, es frecuente denominar a dichos aldoles de manera informal como aldoles "no-Evans".



Esquema 1.2.34

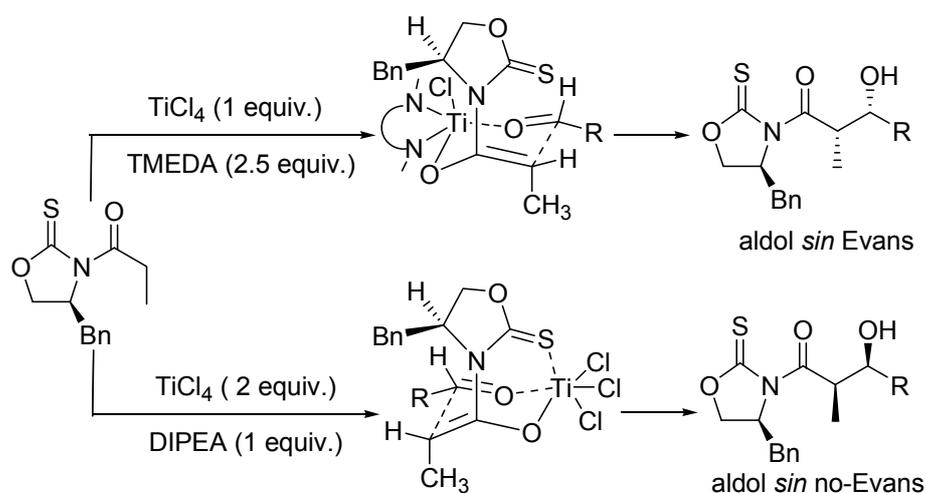
²³ D.A. Evans, F. Urpí, T.C. Somers, J.S. Clark, M.T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8215.

Un avance de importancia práctica en la metodología anterior ha sido publicado por M.T. Crimmins, que ha demostrado que se puede obtener tanto el aldol Evans como el no-Evans a partir de la misma fuente de información quiral, que en este caso es una oxazolidin-2-tiona, un tioderivado de las antes mencionadas oxazolidinonas de Evans.²⁴

El método de Crimmins permite efectuar las reacciones aldólicas a 0°C y con tan sólo un equivalente del aldehído. La estereodivergencia del proceso se consigue ajustando la cantidad de TiCl₄ y la cantidad y naturaleza de la base empleada en el proceso de enolización. El aldol Evans se obtiene en la reacción de adición aldólica entre un aldehído RCHO y el (Z)-enolato de titanio generado por reacción de la (S)-4-bencil-oxazolidin-2-tiona con un equivalente de TiCl₄ y 2.5 equivalentes de *N,N,N',N'*-tetrametil-1,2-etilendiamina (TMEDA). En este caso la coordinación de la diamina con el átomo de titanio impide que éste se coordine con la parte de tiocarbonilo, lo que lleva al ataque a la cara *Si* del aldehído, y en consecuencia a la formación del aldol *sin* Evans, como se indica en el Esquema 1.2.35.

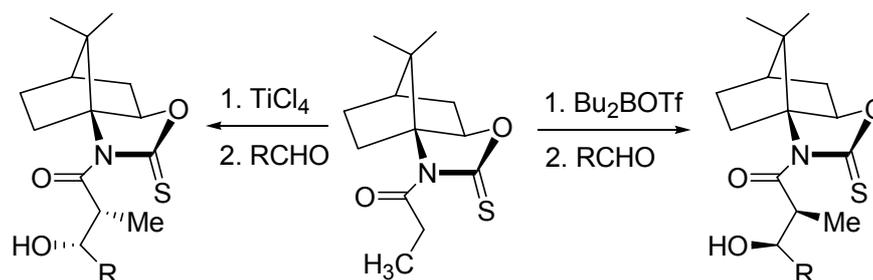
El aldol no-Evans se prepara por adición aldólica del (Z)-enolato de titanio generado por reacción de la (S)-4-bencil-oxazolidin-2-tiona con dos equivalentes de TiCl₄ y un equivalente de DIPEA. Este aldol se forma a través de un estado de transición quelado en el que el átomo de azufre de la oxazolidintiona se coordina con el átomo metálico y el enolato ataca a la cara *Re* del aldehído. En este último caso, el método exige ciertamente un átomo con un cierto grado de “tiofilia”, propio más bien de los de la tercera fila del sistema periódico, como es el caso del titanio.

²⁴ a) M.T. Crimmins, B.W. King, E.A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883. b) M.T. Crimmins, B.W. King, E.A. Tabet, K. Chaudahry, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894.



Esquema 1.2.35

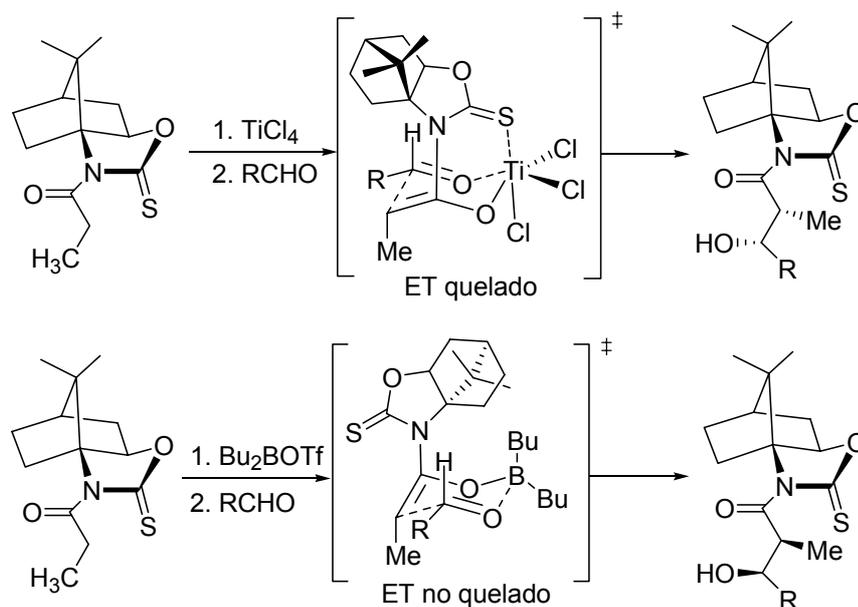
El auxiliar quiral de Yan, derivado de alcanfor, también permite la estereodivergencia del proceso de aldolización en función de los reactivos empleados en la etapa de enolización:²⁵



Esquema 1.2.36

La formación de los aldoles se explica también mediante la participación de estados de transición quelados, en el caso de la enolización con TiCl_4 , y no quelados, en el caso de la participación de los enolatos de boro, tal y como se indica en el siguiente esquema:

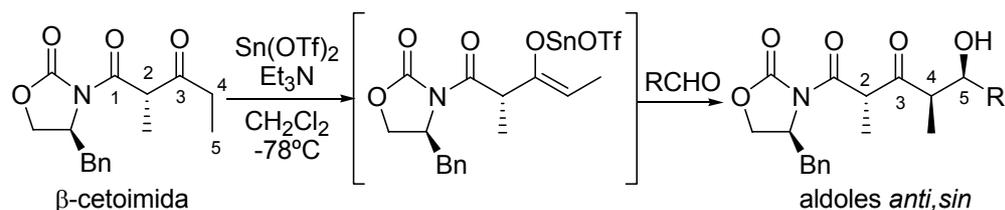
²⁵ T.-H. Yan, C.-W. Tan, H.-C. Lee, H.-C. Lo, T.-Y. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2613.



Esquema 1.2.37

El grupo de D.A. Evans también ha demostrado la aplicabilidad sintética de los enolatos derivados de β -cetoimidias, que se pueden emplear como equivalentes sintéticos de dipropionato.²⁶ La estabilidad configuracional del estereocentro C₂ de estas β -cetoimidias se debe a las interacciones no enlazantes de tipo A^{1,3} que inhiben el alineamiento de los dos grupos carbonilo y disminuyen en consecuencia la acidez del hidrógeno situado en el carbono C₂. El grupo de Evans ha demostrado que la enolización de la β -cetoimida con Sn(OTf)₂/Et₃N genera un enolato de estaño de configuración Z, que se adiciona de forma altamente estereoselectiva a la cara *Re* de los aldehídos para dar aldoles de configuración relativa *anti,sin*:

²⁶ D.A. Evans, J.S. Clark, R. Metternich, V.J. Novack, G.S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866.

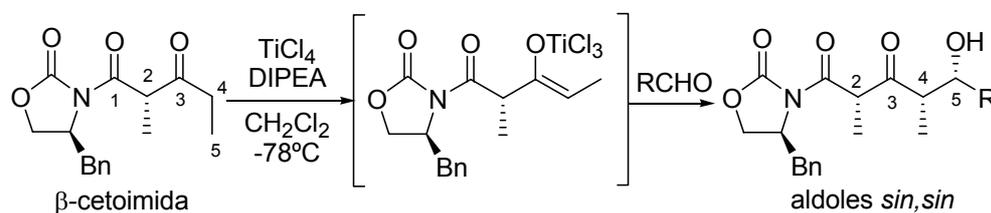


Esquema 1.2.38

R	Rto. (%)	2,4- <i>anti</i> /2,4- <i>sin</i>
<i>i</i> -Pr	83	95:5
CH ₂ =C(CH ₃)	77	95:5
Et	71	79:21
Ph	85	89:11

Tabla 1.2.10

Si la β-cetoimida se enoliza con la combinación TiCl₄/DIPEA se genera un enolato de titanio de configuración *Z*, que se adiciona de forma altamente estereoselectiva a la cara *Si* del aldehído para dar aldoles de configuración relativa *sin,sin*:

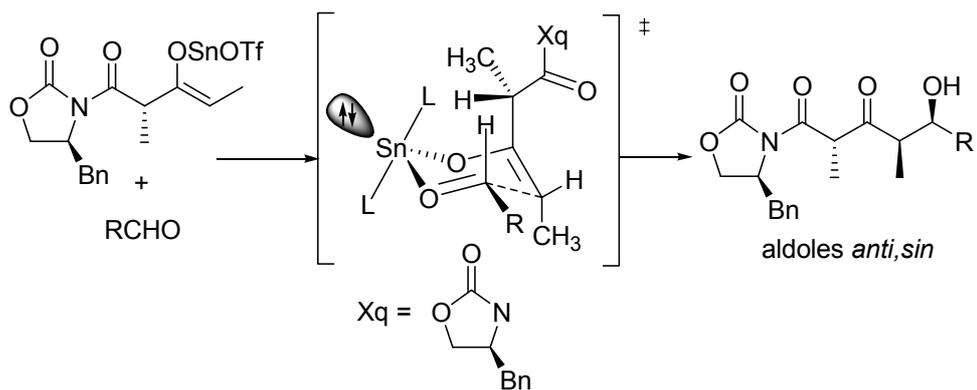


Esquema 1.2.39

R	Rto. (%)	2,4- <i>anti</i> /2,4- <i>sin</i>
<i>i</i> -Pr	86	1<99
CH ₂ =C(CH ₃)	77	2:98
Et	71	<1:99
Ph	85	4:96

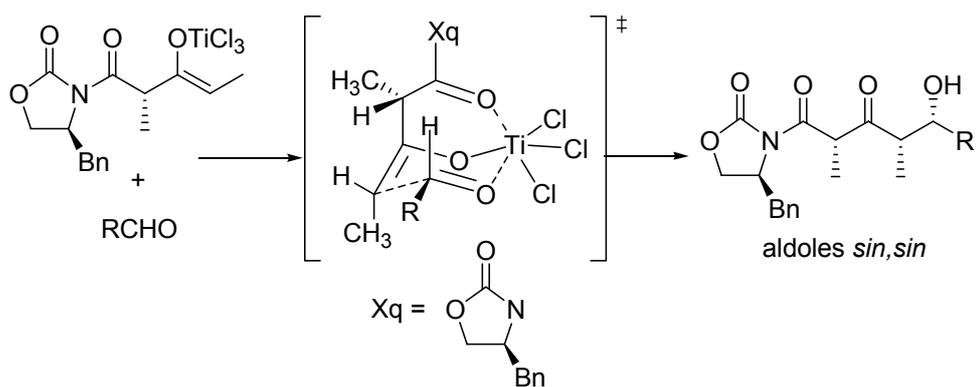
Tabla 1.2.11

En el caso del enolato de estaño, la selectividad π -facial se explica mediante un estado de transición cíclico de seis eslabones en el que el factor principal de estereoinducción reside en la colocación del grupo metilo de C₂, que apunta *hacia fuera* del estado de transición, y por tanto en una posición de mínima interferencia estérica:



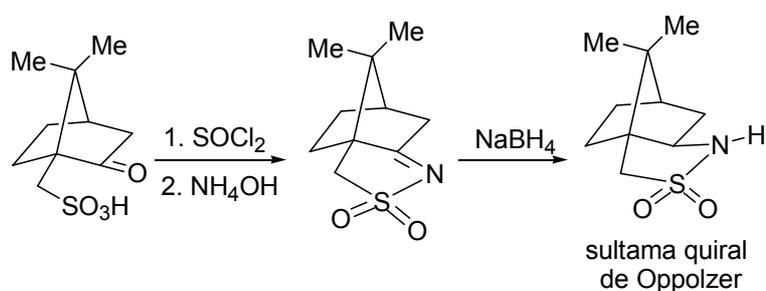
Esquema 1.2.40

En el caso del enolato de titanio, el ataque selectivo a la cara *Si* de los aldehídos se explica mediante un estado de transición cíclico con quelación interna del oxígeno imídico con el átomo metálico, en el cual el grupo metilo del estereocentro C₂ apunta hacia fuera del pseudociclo y por tanto en posición de mínima interferencia estérica:



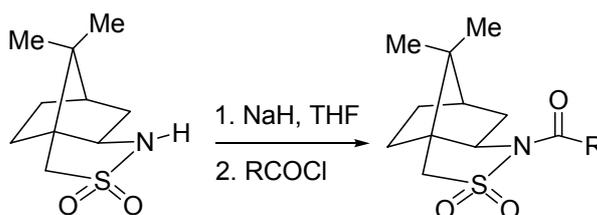
Esquema 1.2.41

Otra metodología que también consigue adiciones aldólicas enantio y diastereoselectivas es la diseñada por Oppolzer, en la que se emplea como auxiliar quiral una sultama obtenida a partir del ácido canforsulfónico de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:²⁷



Esquema 1.2.42

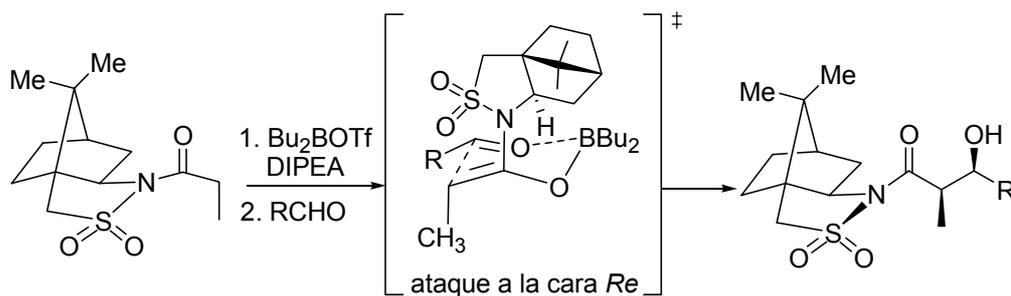
La *N*-acilación de la sultama proporciona los sustratos para las adiciones aldólicas.



Esquema 1.2.43

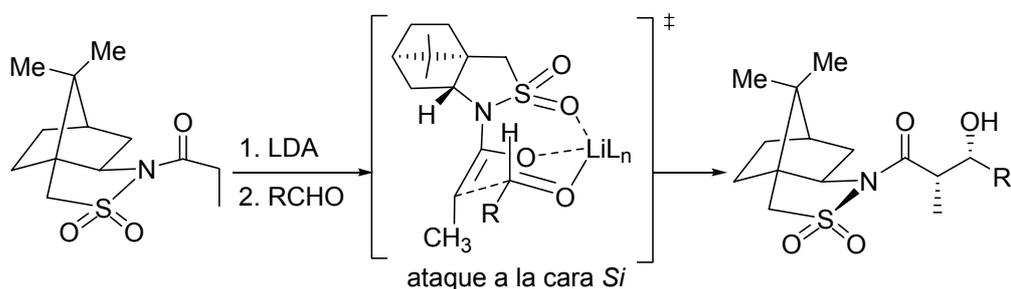
Las adiciones aldólicas de enolatos de boro derivados de la *N*-propanoil sultama de Oppolzer son altamente estereoselectivas, y proporcionan los aldoles de configuración relativa *syn* mediante un estado de transición de seis eslabones de tipo Zimmerman-Traxler que logra acomodar eficazmente las interacciones estéricas y electrónicas, tal como se indica en el siguiente esquema:

²⁷ a) W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1987**, 43, 1969. b) W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 39. c) W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodríguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2767.



Esquema 1.2.44

Las adiciones aldólicas con el auxiliar quiral de Oppolzer son también altamente estereoselectivas con enolatos de litio y estaño. En estos casos se obtienen aldoles *sin* diastereoisoméricos de los que se obtienen con los enolatos de boro. La selectividad π -facial se explica en este caso mediante un estado de transición cíclico de seis eslabones con quelación intramolecular entre el átomo metálico y el oxígeno de la parte SO_2 de la sultama, lo que explica el ataque a la cara *Si* del aldehído:



Esquema 1.2.45

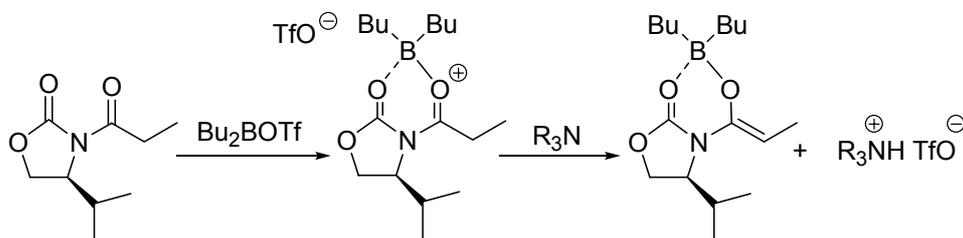
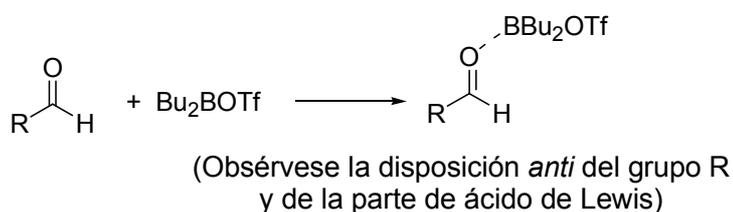
Una ventaja importante de la metodología desarrollada por Oppolzer es que muy a menudo los productos de la adición aldólica son sólidos cristalinos. Esto facilita su separación y purificación, lo que redonda en un aumento de la pureza diastereoselectiva de los aldoles obtenidos y en la posibilidad de realizar análisis por difracción de rayos X.

1.2.4 Reacciones aldólicas *anti* con el empleo de auxiliares quirales

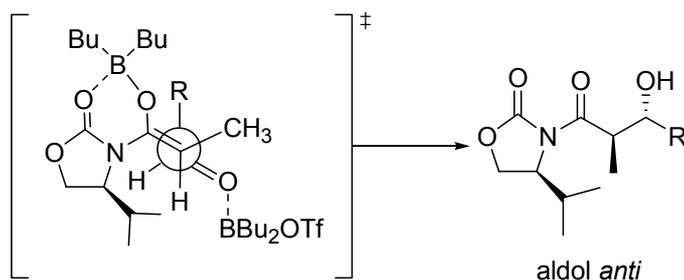
La obtención de aldoles *anti* con auxiliares quirales no es frecuente debido principalmente a que los enolatos *E*, que se necesitan para los estados de transición cerrados, no son fáciles de generar de manera altamente estereoselectiva.

Una forma de obtener aldoles *anti* empleando la metodología de Evans consiste en efectuar la enolización en presencia de dos equivalentes de Bu₂BOTf y dos equivalentes de la base nitrogenada.²⁸ En estas condiciones la adición aldólica tiene lugar a través de un estado de transición abierto. El primer equivalente de Bu₂BOTf se coordina con los átomos de oxígeno carbonílicos de la *N*-propanoiloloxazolidinona, aumentando la acidez de los átomos de hidrógeno en α al carbonilo y favoreciendo la desprotonación. El segundo equivalente de Bu₂BOTf se coordina con el oxígeno aldehídico de manera que el ataque del (*Z*)-enolato de boro al complejo RCHO-BBu₂OTf tiene lugar a través de un estado de transición abierto en el que el enolato ataca a la cara *Si* del aldehído, tal y como se indica en el siguiente esquema:

²⁸ H. Danda, M.H. Hansen, C.H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173.

1. Enolización del auxiliar quiral con el primer equivalente de Bu_2BOTf y R_3N 2. Complejación del aldehído con el segundo equivalente de Bu_2BOTf 

3. Adición aldólica del (Z)-enolato de boro al aldehído complejoado



ataque a la cara *Si* del aldehído mediante un estado de transición abierto

Esquema 1.2.46

El ataque a la cara *Si* del aldehído complejoado está favorecido sobre el ataque a la cara *Re*, porque aquél minimiza la interacción estérica entre el grupo metilo y la parte de carbonilo complejoado:

ataque a la cara *Si* del aldehído: mínima
interferencia estérica CH₃-OBu₂OTf

ataque a la cara *Re* del aldehído:
interferencia estérica CH₃-OBu₂OTf

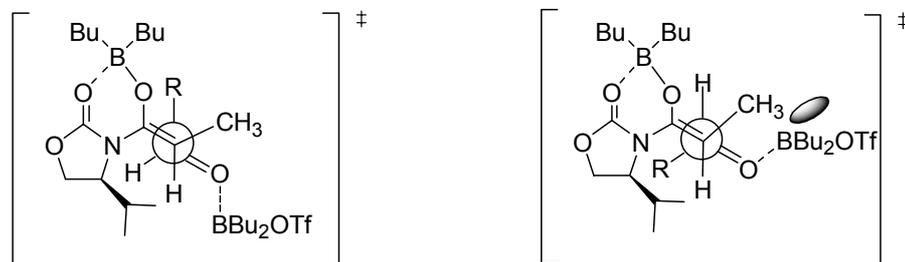
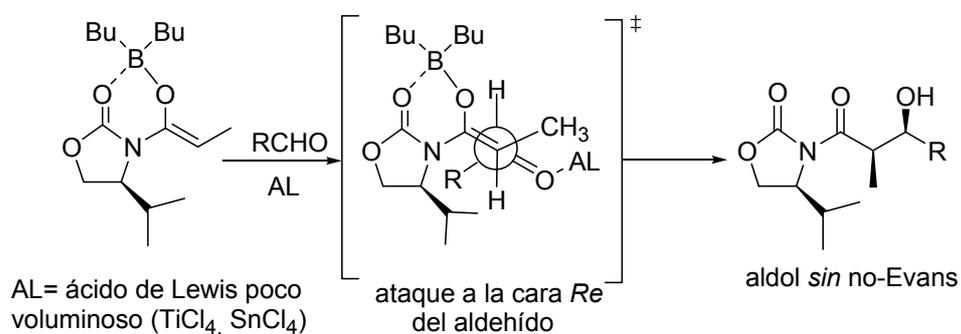


Figura 1.2.3

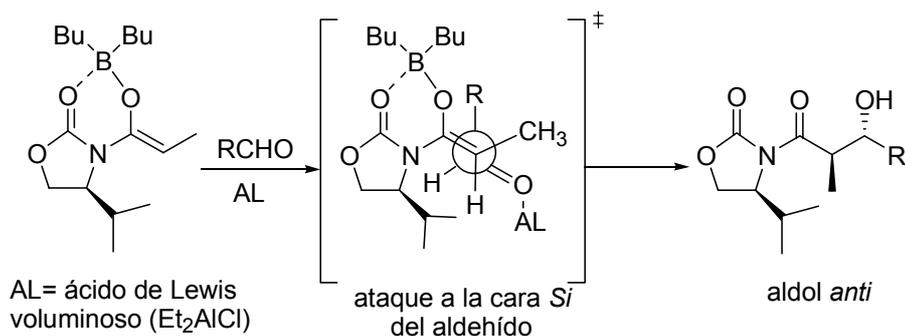
El efecto del exceso de Bu₂BOTf en las reacciones aldólicas de Evans se ha podido generalizar para otros ácidos de Lewis. Si el enolato de boro reacciona con un aldehído RCHO en presencia de un ácido de Lewis poco voluminoso, tal como TiCl₄ o SnCl₄, la adición tiene lugar a través de un estado de transición abierto en el que el metilo de la parte de enolato y el grupo R del aldehído se encuentran en posición *anti*-periplanar, lo que conduce a la formación del aldol *sin* no-Evans:



Esquema 1.2.47

Si el ácido de Lewis es voluminoso, como por ejemplo Et₂AlCl o Bu₂BOTf, la coordinación con el oxígeno carbonílico genera un complejo mucho más voluminoso que los complejos RCHO-TiCl₄ o RCHO-SnCl₄, debido, por una

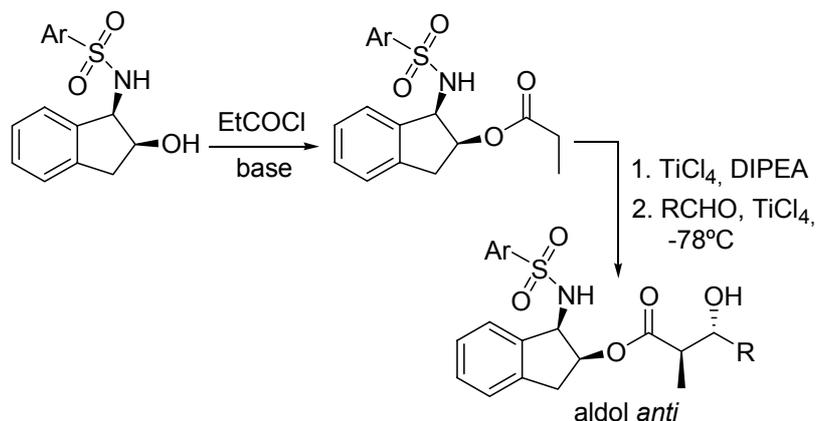
parte, a la menor distancia del enlace B-O, en comparación con las distancias de enlace Ti-O o Sn-O, y por otra al mayor tamaño de los ligandos sobre el aluminio o el boro. En este caso el enolato ataca la cara *Si* del aldehído porque de esta forma la interacción entre el grupo metilo del enolato y el carbonilo complejoado es menor.



Esquema 1.2.48

El auxiliar quiral diseñado por A. Ghosh para las reacciones aldólicas *anti* es un *N*-arilsulfonamido-*cis*-2-indanol. El enol se forma aquí no a partir de una amida, como en los casos anteriores, sino a partir de un éster. La *O*-acilación del auxiliar (por ejemplo, *O*-propanoilación) seguida de enolización con TiCl_4 y DIPEA genera el correspondiente (*Z*)-enolato de titanio que se adiciona a aldehídos precomplejados con TiCl_4 para dar aldoles *anti*.²⁹

²⁹ A.K. Ghosh, M. Onishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2527.

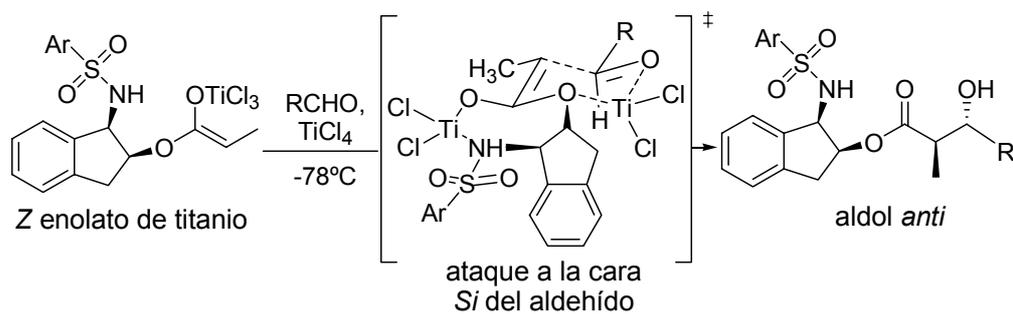


Esquema 1.2.49

R	Rto. (%)	<i>anti/sin</i>
Me	50	85:15
Et	50	85:15
<i>n</i> -Pr	74	95:5
<i>i</i> -Bu	97	99:1
PhCH ₂ CH ₂	44	96:4
PhCH=CH	63	99:1

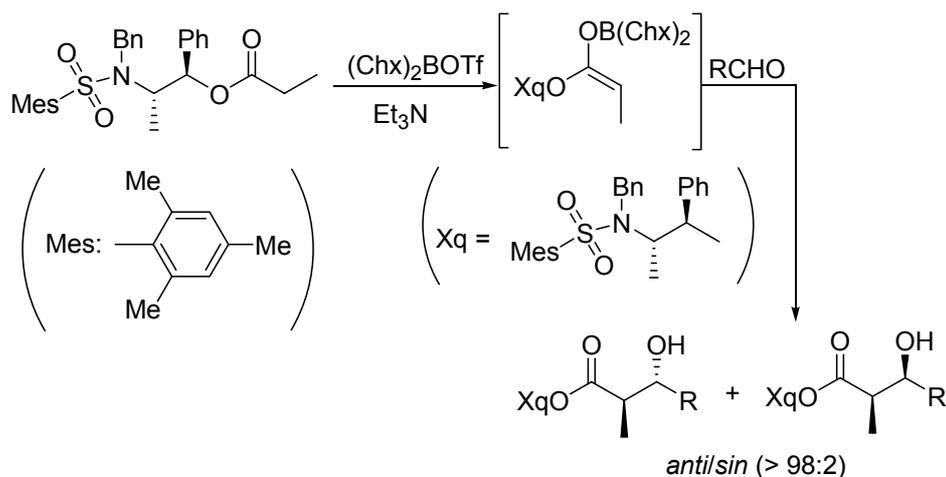
Tabla 1.2.12

En el esquema que se da a continuación se indica un modelo estereoquímico que explica la selectividad del auxiliar quiral de Ghosh mediante la participación de un estado de transición cíclico de seis eslabones, en el que el átomo de titanio, coordinado previamente con el carbonilo aldehídico, se coordina también con el átomo de oxígeno de la parte de indanoilo. El otro átomo de titanio, el unido al enolato, forma parte de un metalacido de siete eslabones que fija la conformación del sistema. En esta situación estérica, el enolato ataca estereoselectivamente la cara *Si* del aldehído.



Esquema 1.2.50

El método de Abiko y Masamune para la obtención de aldoles *anti* emplea un éster quiral de tipo *O*-acilnorefedrina, que genera estereoselectivamente el enolato de boro de configuración *E* por reacción con $\text{Chx}_2\text{BOTf}/\text{Et}_3\text{N}$. La adición a aldehídos alifáticos, aromáticos y α,β -insaturados proporciona los correspondientes aldoles *anti* con relaciones *anti/sin* de hasta 99:1.³⁰



Esquema 1.2.51

³⁰ A. Abiko, J. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586.

Un inconveniente de la metodología anterior es el largo periodo de reacción necesario para la eliminación del auxiliar quiral, que puede llegar a ser de hasta tres días.

Recientemente el grupo de D.A. Evans ha publicado una solución para las reacciones aldólicas *anti* con sus *N*-aciloxazolidinonas quirales. Consiste en la enolización de éstas con dos equivalentes de trietilamina y 1.5 equivalentes de trimetilclorosilano (TMSCl) en presencia de un 10 mol% de MgCl₂ en THF o AcOEt como disolventes.³¹ La reacción proporciona aldoles *O*-sililados de configuración relativa *anti*, cuya desililación conduce a los correspondientes aldoles con buenos rendimientos químicos y estereoselectivos. La reacción funciona con aldehídos alifáticos y aromáticos, e incluso con aldehídos α,β -insaturados como la metacroleína, con rendimientos en la mayoría de los casos de más del 90%. No funciona tan bien, sin embargo, en el caso de aldehídos β -sustituídos tales como el *isobutiraldehído*, (CH₃)₂CHCHO, donde el rendimiento no pasa del 36%.



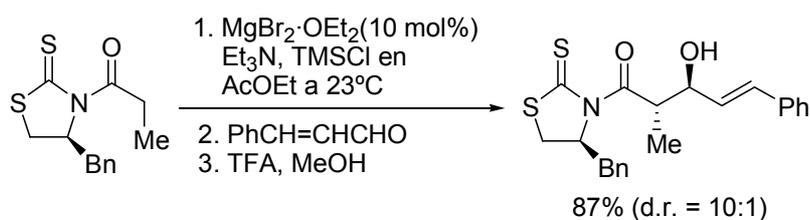
Esquema 1.2.52

³¹ D.A. Evans, J.S. Tedrow, J.T. Shaw, C.W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392.

R	d.r.	Rto. (%)
Ph	32:1	91
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	32:1	91
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	7:1	71
(<i>E</i>)-PhCH=CH	21:1	92
PhCH=C(CH ₃)	28:1	92
CH ₂ =C(CH ₃)	16:1	77
α -naftilo	14:1	91
2-furilo	6:1	80

Tabla 1.2.13

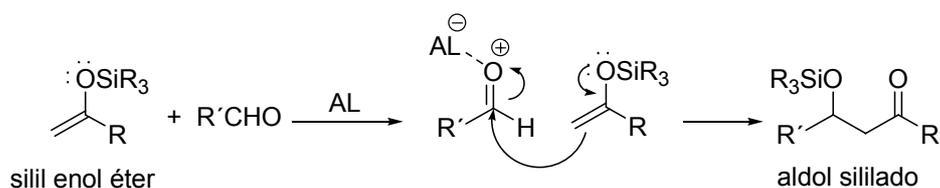
Si la reacción se lleva a cabo sobre una *N*-propanoiltiazolidintona se obtiene el aldol *anti* de configuración opuesta a la que se obtiene con las *N*-propanoilofoxazolidinonas:



Esquema 1.2.53

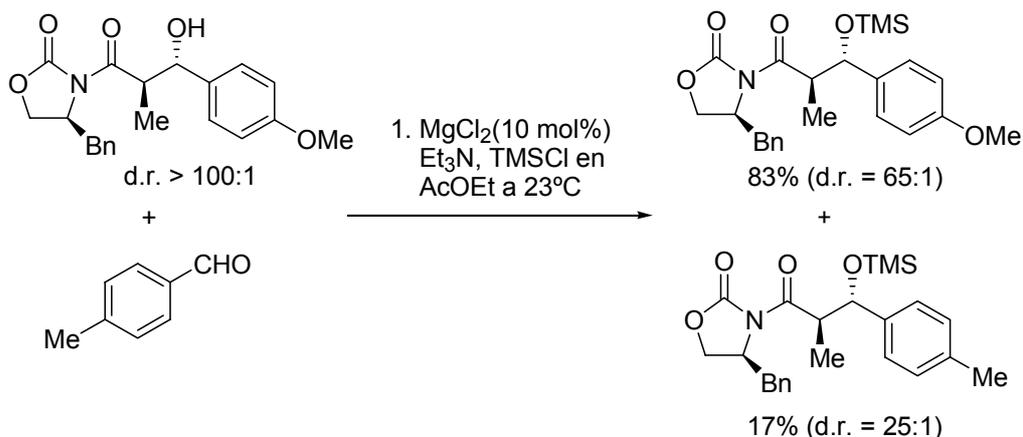
Aparentemente, las condiciones de estas adiciones aldólicas *anti* son las mismas que se utilizan en la reacción aldólica de Mukaiyama, en la cual un silil enol éter se adiciona a un aldehído en presencia de un ácido de Lewis, tal y como se indica en el siguiente esquema:

Mecanismo general de la reacción aldólica de Mukaiyama



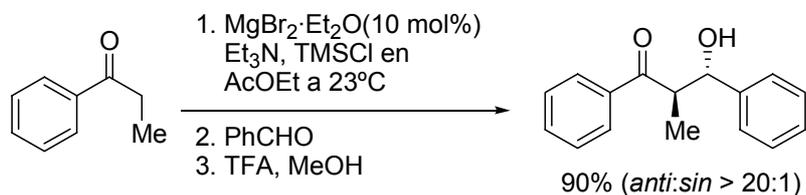
Esquema 1.2.54

Sin embargo, D.A. Evans excluye un proceso de adición aldólica de tipo Mukaiyama a través del enolsilano de la *N*-propanoiloxazolidinona, pues ha demostrado que éste no se forma en las condiciones de enolización utilizadas. Además, la reacción aldólica no funciona cuando se genera de forma independiente el silil enol éter de la *N*-propanoiloxazolidinona y se intenta la adición a benzaldehído en presencia de MgCl_2 . Estos datos han llevado a Evans y colaboradores a afirmar que la sililación del aldolato metálico intermedio es esencial para la catálisis del proceso. A fin de investigar la importancia de la sililación del aldol y del proceso de aldolización-retroaldolización, el grupo de Evans ha llevado a cabo una serie de experimentos en los que se determinó primero que la velocidad de la reacción del *p*-tolualdehído es el doble que la del *p*-metoxibenzaldehído (mediante un experimento de competencia directa). A continuación, una mezcla del aldol *anti*, procedente de la adición aldólica a *p*-metoxibenzaldehído en forma diastereoisoméricamente pura, y una cantidad equivalente de *p*-tolualdehído se sometió a las condiciones de reacción, obteniéndose mayoritariamente el aldol del *p*-metoxibenzaldehído sililado (83%), junto con un 17% del aldol *anti* procedente del *p*-tolualdehído. Este experimento demuestra que ciertamente hay un pequeño porcentaje de proceso retroaldólico pues sólo así se puede formar el producto minoritario. Experimentos análogos pero partiendo del aldol ya sililado mostraron que, una vez sililado, el aldol no se interconvierte mediante un proceso de epimerización:



Esquema 1.2.55

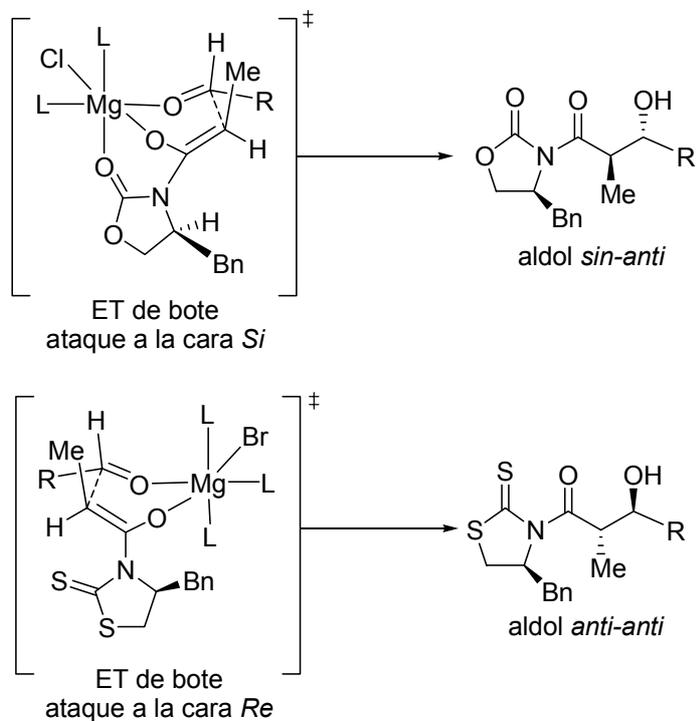
La adición aldólica *anti* descubierta por el grupo de Evans no está limitada a los enolatos derivados de *N*-aciloxazolidinonas o *N*-aciltiazolidintionas puesto que la reacción de la propiofenona con benzaldehído en las condiciones anteriores proporciona el correspondiente aldol *anti* con un 90% de rendimiento y con excelente estereoselectividad:



Esquema 1.2.56

El modelo estereoquímico que ha propuesto Evans para explicar la formación de aldoles *anti* en las reacciones aldólicas mediadas por sales de magnesio, se basa en la formación de un enolato de configuración *Z*, que se adiciona al aldehído a través de un estado de transición de bote con quelación del oxígeno imídico por el magnesio. Cuando la reacción se lleva a cabo con una *N*-propanoiltiazolidintionona, el átomo de azufre del tiocarbonilo no se coordina con el metal y el enolato *Z* prefiere atacar la cara *Re* del aldehído,

obteniéndose el aldol *anti* de configuración opuesta al que se obtiene con las *N*-propanoiloloxazolidinonas, tal y como se indica a continuación:³²

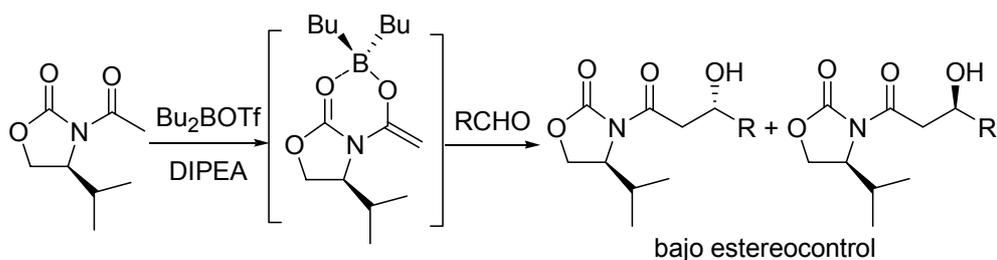


Esquema 1.2.57

³² D.A. Evans, C.W. Downey, J.T. Shaw, J.S. Tedrow, *Organic Lett.* **2002**, *4*, 1127.

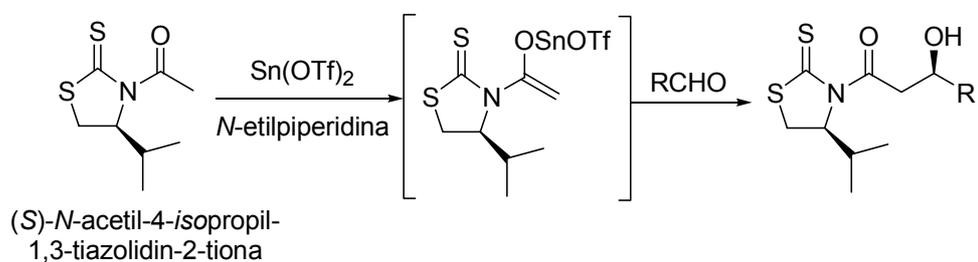
1.2.5 Adiciones aldólicas con equivalentes sintéticos de acetato

Un inconveniente no pequeño de la metodología de Evans es que no permite conseguir adiciones aldólicas altamente estereoselectivas cuando se emplean enolatos de acetato.



Esquema 1.2.58

La falta de estereoselectividad en las adiciones aldólicas de las *N*-acetiloxazolidinonas de Evans ha sido solucionada en buena medida por la metodología de Nagao, que utiliza el enolato de estaño de la *N*-acetil-(*S*)-4-isopropil-1,3-tiazolidin-2-tiona para conseguir adiciones aldólicas a aldehídos α,β -insaturados con excelentes niveles de estereocontrol.³³



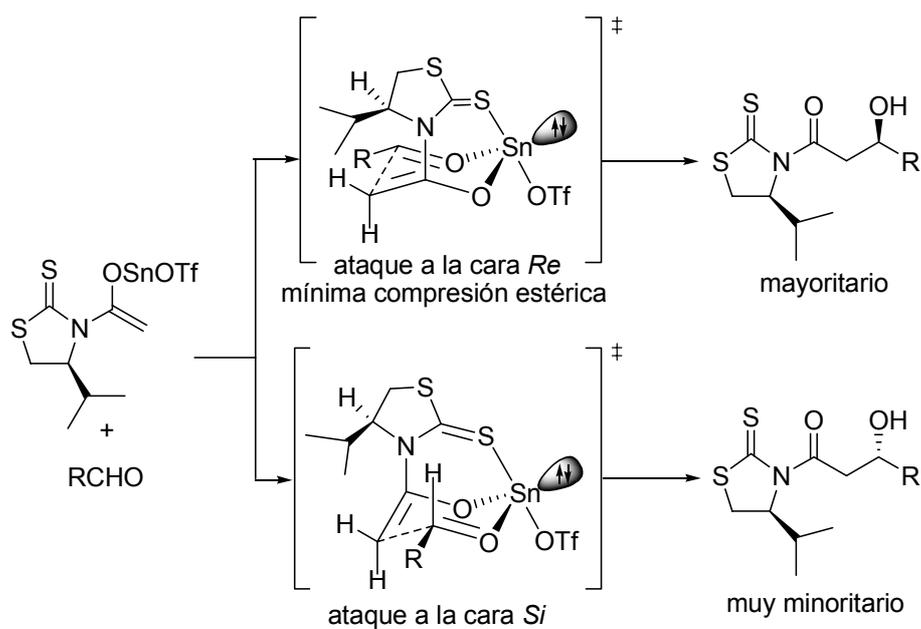
Esquema 1.2.59

³³ Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391.

R	Rto. (%)	sin/anti
(E) PhCH=CH	77	92:8
CH ₂ =C(CH ₃)	74	93:7
(CH ₃) ₂ C=CH	72	97:3

Tabla 1.2.14

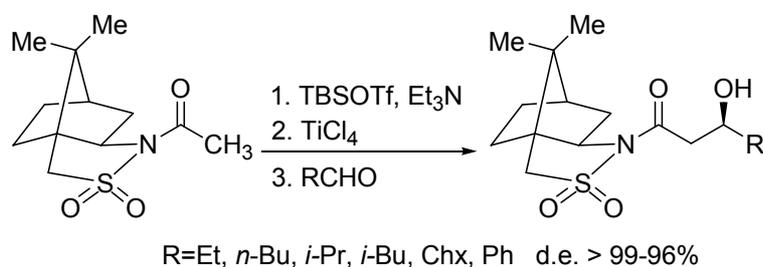
La selectividad π -facial se explica mediante un estado de transición cíclico con quelación intramolecular del átomo de azufre de la tiona con el átomo de estaño. De los dos estados de transición alternativos, el favorecido es el que se genera en el ataque a la cara *Re* del aldehído porque el grupo *isopropilo* de la parte de tiazolidintiona apunta *hacia fuera* del pseudociclo del estado de transición, y por tanto se encuentra en una posición de mínima compresión estérica:



Esquema 1.2.60

Una ventaja adicional del método de Nagao es que las tiazolidintionas son de color amarillo lo que facilita mucho la purificación cromatográfica de los productos obtenidos en la reacción aldólica.

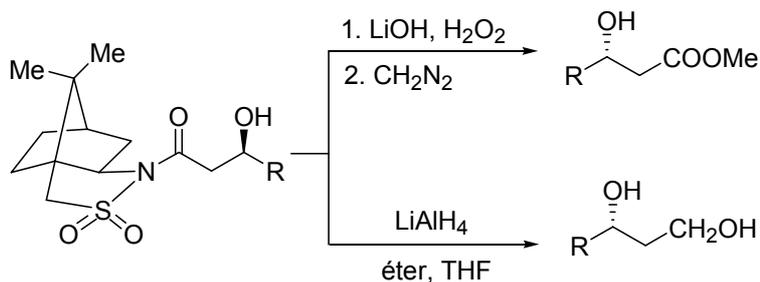
Una metodología que también consigue adiciones aldólicas de acetato con buen estereocontrol es la diseñada por Oppolzer.³⁴ En este caso, las adiciones aldólicas se llevan a cabo mediante enolización del *N*-acilderivado con Et₃N en presencia de TBDMSOTf, seguida de adición del correspondiente silil enol éter a una disolución del aldehído precomplejado con TiCl₄. Como se aprecia en el siguiente esquema, las reacciones tienen lugar con elevados excesos diastereoselectivos.



Esquema 1.2.61

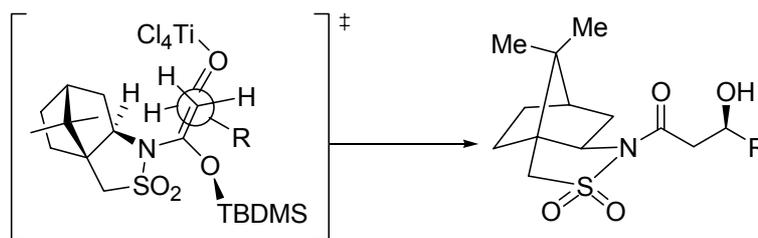
La eliminación del auxiliar quiral con LiOH/H₂O₂, seguida de esterificación proporciona los correspondientes β-hidroxiésteres con elevados excesos enantioméricos. Alternativamente, la eliminación reductora del auxiliar quiral con LiAlH₄ conduce a 1,3-dioles quirales:

³⁴ W. Oppolzer, C. Starkemann, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2439.



Esquema 1.2.62

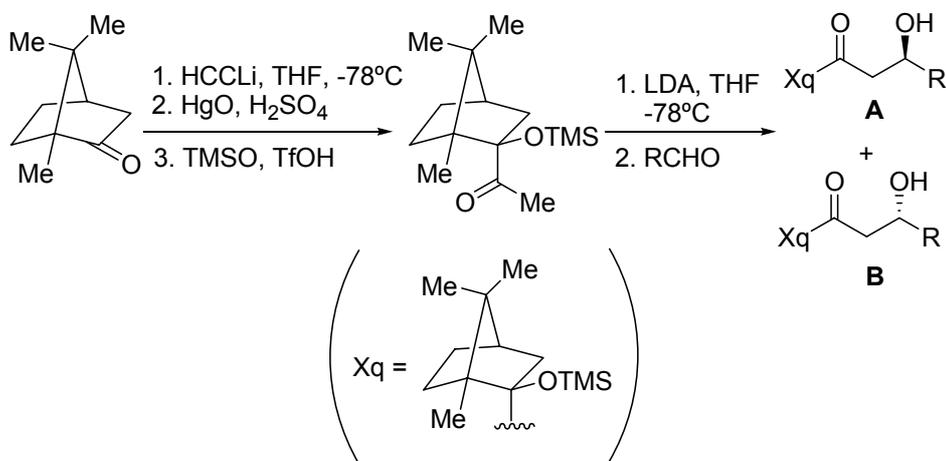
La diastereoselectividad del proceso se explica mediante un estado de transición abierto en el que el grupo TBDMS se orienta hacia el observador, bloqueando con ello la cara frontal del doble enlace del enolato. Por tanto, el aldehído RCHO, que se encuentra coordinado con el TiCl_4 , se aproxima al doble enlace desde la cara posterior y se orienta de forma que el grupo R se coloque lejos del fragmento terpénico:



Esquema 1.2.63

Una de las últimas adiciones a la lista de auxiliares quirales para conseguir adiciones aldólicas de acetato se debe al grupo de C. Palomo, que ha empleado un auxiliar quiral preparado a partir de alcanfor en tan solo tres pasos. La enolización de la parte de metilcetona con LDA y la subsiguiente adición de aldehídos a la mezcla de reacción proporciona las correspondientes β -hidroxicetonas con elevados niveles de estereocontrol:^{10,35}

³⁵ C. Palomo, A. González, J.M. García, C. Landa, M. Oiarbide, S. Rodríguez, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 180.



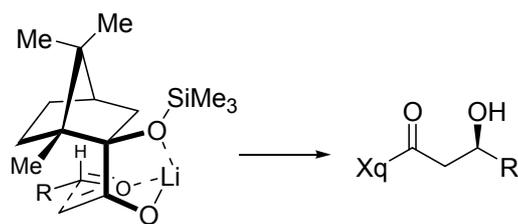
Esquema 1.2.64

Ent.	R	Rto. (%)	A/B
1	Ph	80	96:4
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	67	96:4
3	PhCH ₂ CH ₂	85	95:5
4	<i>i</i> -C ₃ H ₇	67	97:3
5	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	75	96:4

Tabla 1.2.15

La eliminación del auxiliar quiral permite la obtención de β-hidroxialdehídos y β-hidroxiácidos con elevados excesos enantioméricos.

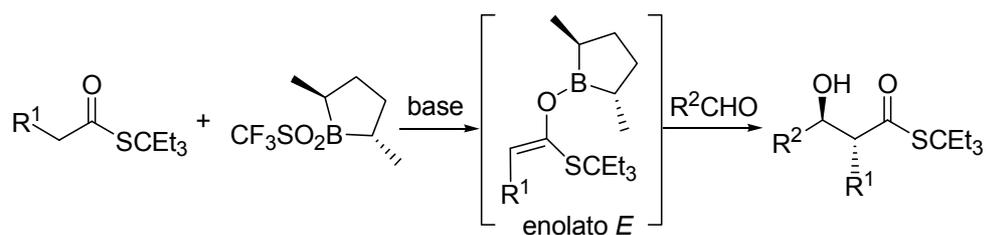
El modelo estereoquímico que se ha propuesto para explicar la selectividad π-facial del auxiliar quiral de Palomo se basa en un estado de transición cíclico de tipo Zimmerman-Traxler, en el que la conformación del enolato queda fijada por la quelación intramolecular del átomo de litio con los átomos de oxígeno del enolato y del grupo sililoxi. En esta situación el aldehído se aproxima al enolato desde la cara estéricamente menos congestionada, colocando además al grupo R en posición ecuatorial:



Esquema 1.2.65

1.2.6 Reacciones aldólicas con enolatos que exhiben ligandos quirales

En 1986, el grupo de S. Masamune publicó un método de adición aldólica que empleaba enolatos de boro quirales obtenidos por reacción de *t*-heptiltiolésteres con (*S,S*)-2,5-dimetilborolil triflato en presencia de una base.³⁶ En estas condiciones se generan (*E*)-enolatos que se adicionan a aldehídos para dar lugar a aldoles *anti*.



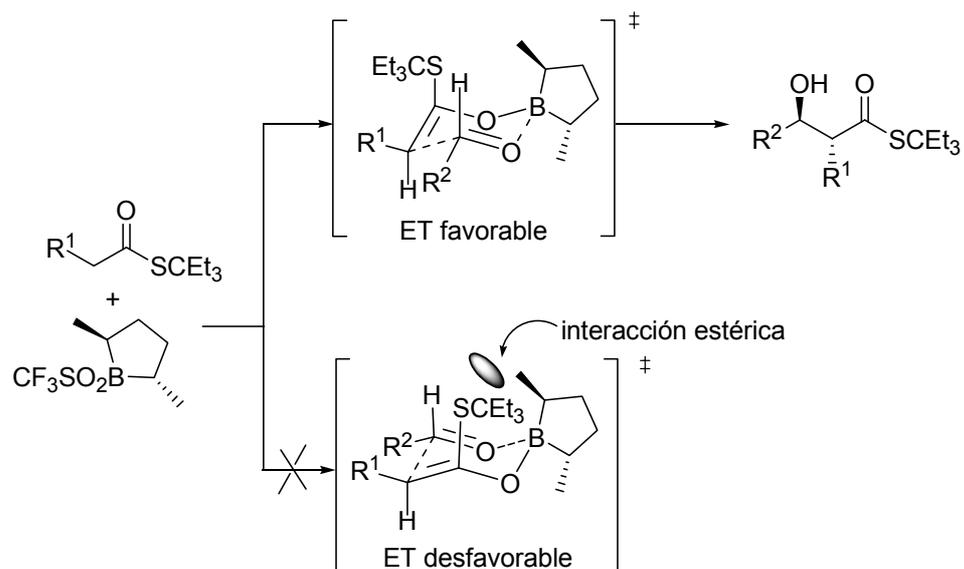
Esquema 1.2.66

³⁶ S. Masamune, T. Sato, B. Kim, T.A. Wollmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8279.

R¹	R²	e.e. (%)
H	<i>n</i> -Pr	86.6
H	<i>i</i> -Pr	86.6
H	<i>t</i> -Bu	94.4
H	Chx	85.6
H	Ph	88.4
Me	<i>n</i> -Pr	97.9
Me	<i>i</i> -Pr	99.5
Me	<i>t</i> -Bu	99.9
Me	Chx	98.0
Me	Ph	99.8

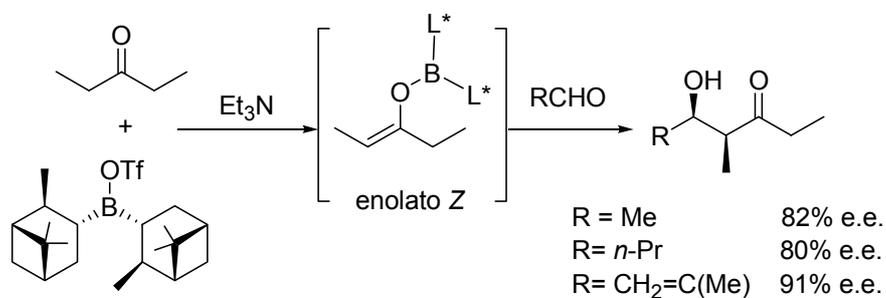
Tabla 1.2.16

La estereoselectividad de la reacción se explica mediante un estado de transición cíclico en el que el principal factor de estereocontrol es la interacción del voluminoso grupo *t*-heptilo con uno de los metilos del boraciclo. El estado de transición menos energético es consiguientemente el que coloca a ambos grupos lo más alejados posibles entre sí. Por otra parte, cuando el grupo R¹ es un grupo metilo, la tensión A^{1,3} subsiguiente fuerza al grupo *t*-heptilo a situarse cerca del boraciclo, provocando con ello un aumento de la tensión estérica e incrementando la diferencia de energía ($\Delta\Delta G^\ddagger$) entre los dos estados de transición alternativos, lo que explica el aumento de estereocontrol que se observa al pasar de R¹ = H a R¹ = Me.



Esquema 1.2.67

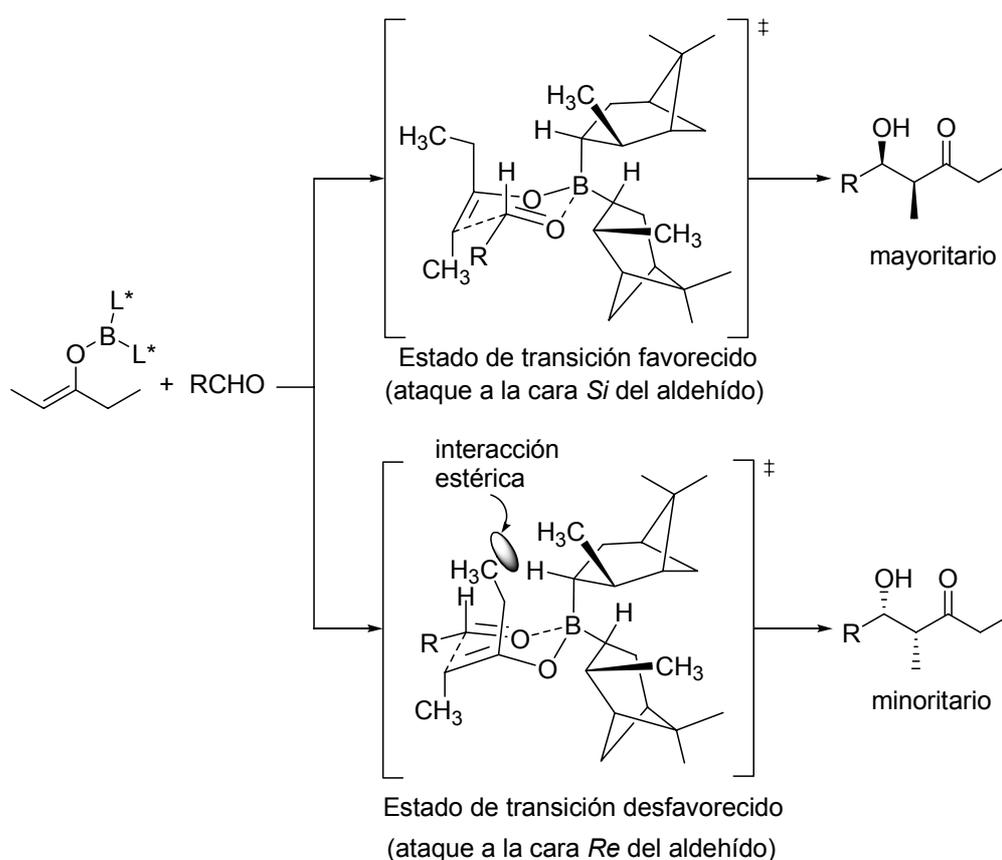
Paterson publicó también en 1986 una metodología, conceptualmente similar a la de Masamune, en la que empleó un (*Z*)-enolato de boro quiral, generado en este caso por reacción de la 3-pentanona con la combinación (-)-(lpc)₂BOTf/Et₃N.³⁷ El (*Z*)-enolato de boro quiral se adicionó a la cara *Si* de aldehídos para dar lugar a aldoles de configuración *sin*.



Esquema 1.2.68

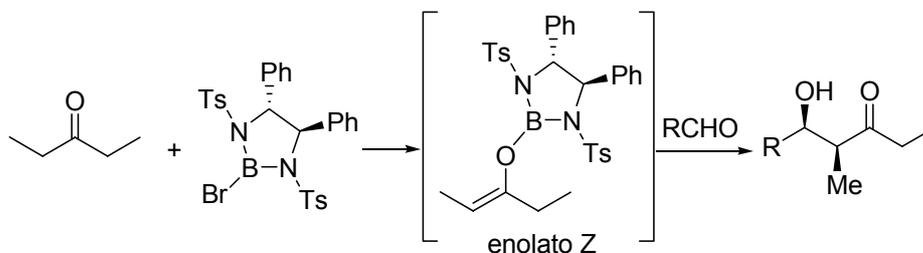
³⁷ I. Paterson, M.A. Lister, C.K. McClure, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4787.

La selectividad π -facial de la reacción anterior se explica mediante un estado de transición cíclico de seis eslabones en el que el ligando axial del boro coloca el enlace C–H sobre el anillo de seis eslabones, y el ligando del boro en posición ecuatorial orienta el enlace C–H hacia el ligando axial. De esta forma, los dos grupos metilo de las partes de *isopinocanfeno* se dirigen hacia el observador. El estado de transición favorecido es el que disminuye la interacción estérica entre el etilo de la parte del enolato y el metilo del grupo *isopinocanfeno* axial.



Esquema 1.2.69

E.J. Corey ha diseñado una diazaborolidina quiral con simetría C_2 , que reacciona con cetonas generando enolatos quirales de configuración *Z*, cuya adición subsiguiente a aldehídos conduce, con excelente rendimiento químico y elevada enantioselectividad, a aldoles de configuración *sin*:³⁸



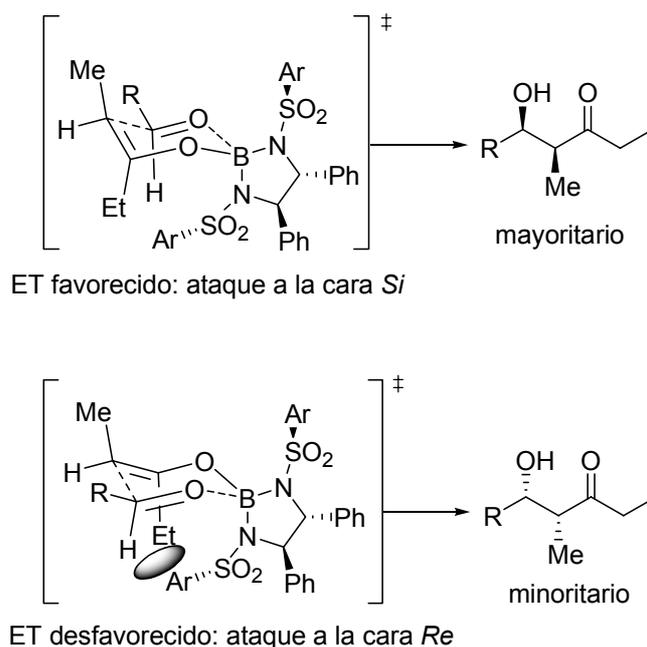
Esquema 1.2.70

R	Rto. (%)	e.e. (%)
Ph	95	97
<i>i</i> -Pr	85	95
Et	91	>98

Tabla 1.2.17

El modelo estereoquímico que explica la selectividad π -facial del reactivo de Corey se basa en un estado de transición cíclico de tipo Zimmerman-Traxler en el que los grupos fenilo obligan a los grupos arilo, de la parte de sulfonamida vecinal, a colocarse en *trans*. De esta manera el estado de transición favorecido es el que se genera cuando se ataca la cara *Si* de los aldehídos, porque el ataque a la cara *Re* provocaría una importante interacción estérica entre el grupo etilo, de la parte de enolato, y el grupo arilo de la parte de sulfonamida:

³⁸ E.J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y.B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.



Esquema 1.2.71

1.2.7 Adiciones aldólicas con empleo de catalizadores quirales

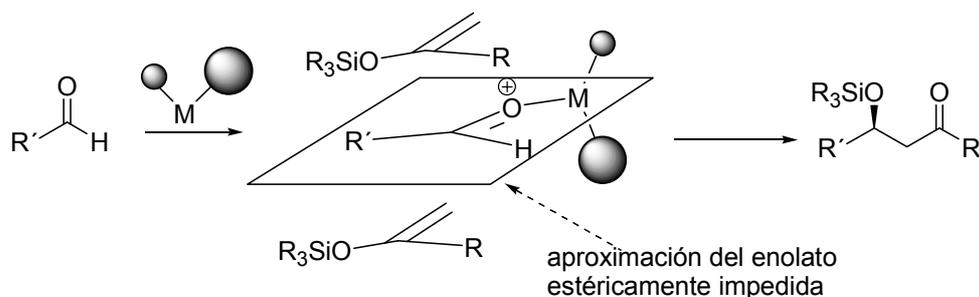
Una de las áreas de mayor interés en síntesis asimétrica es la dedicada al diseño de catalizadores que permitan la creación de enlaces C–C y C–X (X = heteroátomo) de forma estereo y enantiocontrolada. En este sentido, las reacciones de adición aldólica de Mukaiyama han sido de las primeras en conocer su versión asimétrica mediante el empleo de ácidos de Lewis quirales.

En la reacción aldólica de Mukaiyama, la adición de un silil enol éter a un aldehído está promovida por un ácido de Lewis, que se coordina con el oxígeno carbonílico para dar el producto de adición aldólica sililado, tal y como se ha explicado anteriormente en el Esquema 1.2.54 (pág. 49).

Si el ácido de Lewis es quiral, la coordinación con el compuesto carbonílico genera una especie que presenta una diferenciación entre las dos

caras del grupo carbonilo, de manera que el subsiguiente ataque nucleofílico del silil enol éter puede tener lugar con selectividad π -facial.

Adición aldólica asimétrica de Mukaiyama catalizada por un ácido de Lewis quiral



Esquema 1.2.72

a) Catalizadores derivados de ácidos (*R,R*) y (*S,S*)-tartárico

Yamamoto ha publicado el empleo de complejos de aciloxiborano (CAB) como catalizadores quirales en reacciones aldólicas de Mukaiyama. Los complejos quirales se preparan a partir de derivados de los ácidos (*R,R*)- o (*S,S*)-tartárico.³⁹

³⁹ a) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1041. b) Ver también ref. 1m, vol. 2, pág. 41.

Ácidos de Lewis quirales de Yamamoto

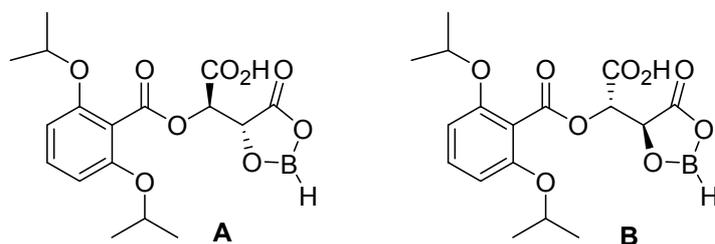
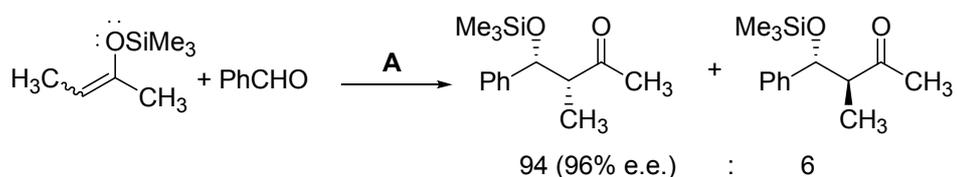


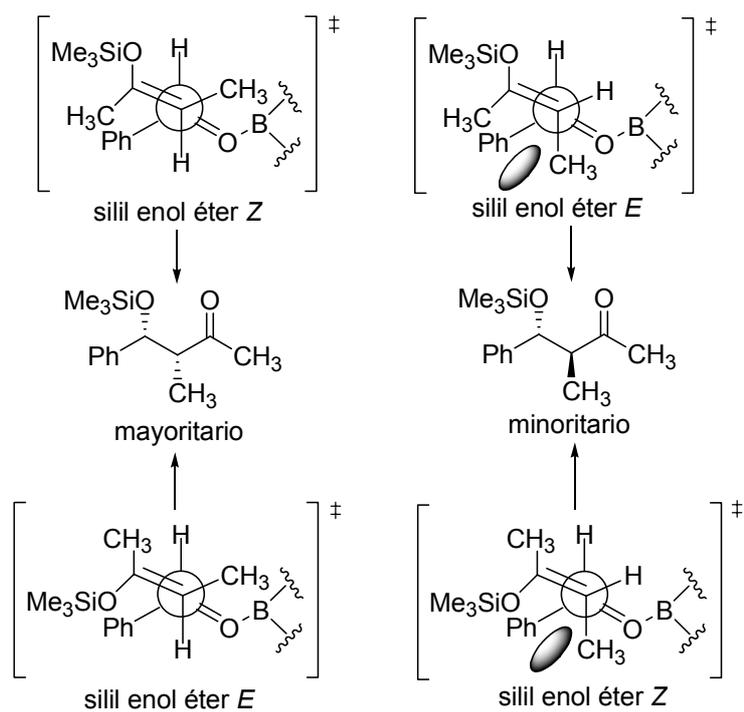
Figura 1.2.4

Por ejemplo, la adición aldólica entre el silil enol éter derivado de 2-butanona y el benzaldehído, en presencia de cantidades catalíticas del ácido de Lewis **A**, proporciona una mezcla 94:6 de aldol *sin/anti* con un 96% de exceso enantiomérico (e.e.) en el aldol mayoritario:



Esquema 1.2.73

La estereoquímica relativa de los aldol obtenidos es independiente de la geometría del enolato inicial (*E* o *Z*), lo que se explica mediante un estado de transición abierto en el que el aldol *anti* está desfavorecido por la presencia de interacciones *gauche* entre el grupo metilo de la parte de enol éter y el grupo fenilo del aldehído, tal y como se indica en el Esquema 1.2.74. Por otro lado, la selectividad π -facial depende del ácido de Lewis empleado, que en este caso bloquea la cara *Si* del aldehído, produciéndose mayoritariamente el ataque nucleofílico a la cara *Re*.

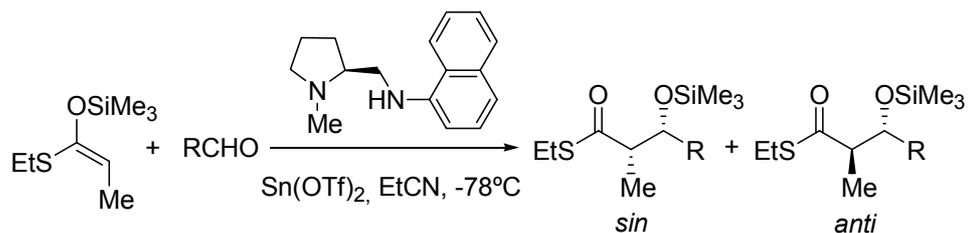


Esquema 1.2.74

b) Catalizadores Sn(II)-diaminas quirales

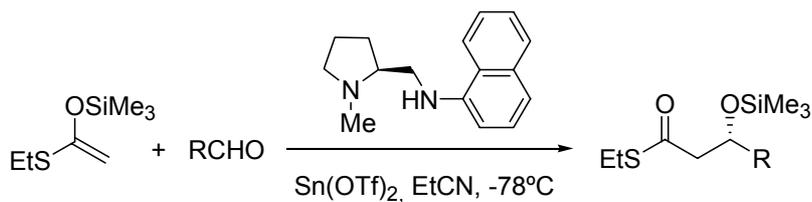
Los complejos divalentes de estaño modificados con diaminas quirales también son capaces de catalizar las adiciones aldólicas de Mukaiyama de silil enol éteres de tioésteres de acetato y de (*E*)-propionato, como se indica a continuación.⁴⁰

⁴⁰ a) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, H. Uchiro, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1990**, 129. b) S. Kobayashi, Y. Fujishita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, 1455.



R	Rto. (%)	<i>sin/anti</i>	% e.e. (<i>sin</i>)
Ph	77	93:7	90
CH ₃ (CH ₂) ₆	80	100:0	>98
Chx	71	100:0	>98
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	75	89:11	91
(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CH	76	96:4	93
(<i>E</i>)- <i>n</i> -BuCH=CH	73	97:3	93

Tabla 1.2.18



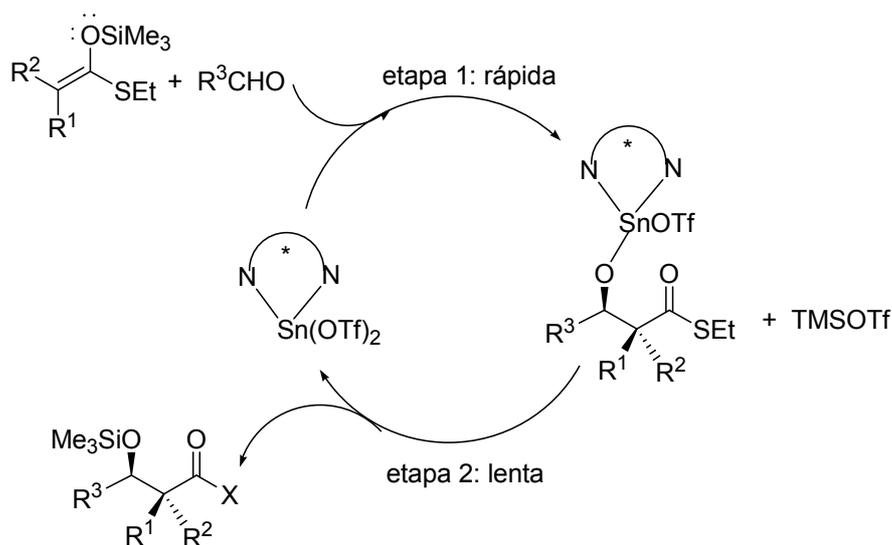
R	Rto. (%)	% e.e.
CH ₃ (CH ₂) ₃	79	93
Chx	81	92
<i>i</i> -Pr	48	90
<i>n</i> -BuCC	68	88
Me ₃ SiCC	75	77

Tabla 1.2.19

Las reacciones anteriores se llevan a cabo en presencia de 20 mol% de un catalizador compuesto por una mezcla 1/1.1 de Sn(OTf)₂/diamina quiral. El

ciclo catalítico de estas reacciones implica la participación de dos etapas (ver siguiente esquema), siendo la segunda etapa, en la que se produce la liberación del alcóxido sililado, la etapa lenta del proceso:

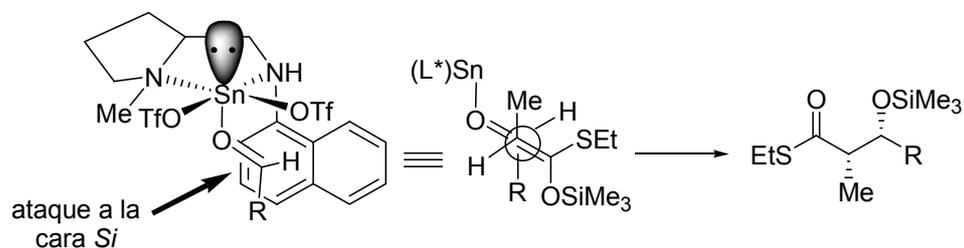
Ciclo catalítico de la reacción de Mukaiyama-Kobayashi



Esquema 1.2.77

Los disolventes polares, como el propionitrilo, aumentan la eficiencia del proceso catalítico porque aumentan seguramente la velocidad de la segunda etapa del ciclo anterior. El modelo estereoquímico que se ha postulado para explicar la selectividad π -facial de las reacciones anteriores se basa en la participación de un complejo piramidal cuadrado plano $Sn(II)$ -diamina-aldehído, y en el cual el aldehído se coordina con el átomo metálico ocupando la posición apical. El grupo naftilo bloquea el acceso a la cara *Re* del aldehído, de manera que el ataque nucleofílico a la cara *Si* proporciona los aldoles de configuración *S*. Además, la formación mayoritaria del aldol *sin*, cuando se emplean los acetales de propionato, se explica mediante la participación de un estado de transición abierto en el que el grupo metilo de la parte de enolato se

coloca antiperiplanar al grupo R del aldehído, tal y como se indica en el siguiente esquema:



Esquema 1.2.78

c) *Catalizadores derivados de aminoácidos*

Los grupos de investigación de Kiyooka,⁴¹ Masamune,⁴² y Corey⁴³ han conseguido adiciones aldólicas asimétricas de tipo Mukaiyama empleando los ácidos de Lewis quirales (oxazaborolidinonas) derivados de aminoácidos que se indican a continuación:

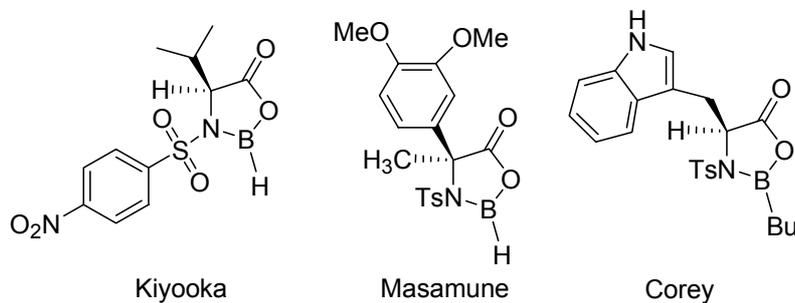


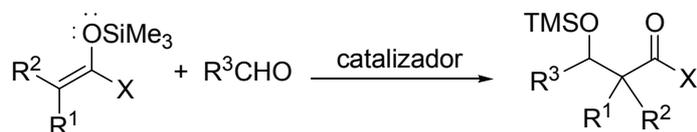
Figura 1.2.5

⁴¹ S.-I. Kiyooka, Y. Kaneko, M. Komura, H. Matsuo, M. Nakano, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276.

⁴² E.R. Parmee, O. Tempkin, S. Masamune, A. Abiko, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9365.

⁴³ E.J. Corey, C.L. Cywin, T.D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907.

A continuación, se tabulan los rendimientos químicos y los excesos enantioméricos obtenidos con estos catalizadores:

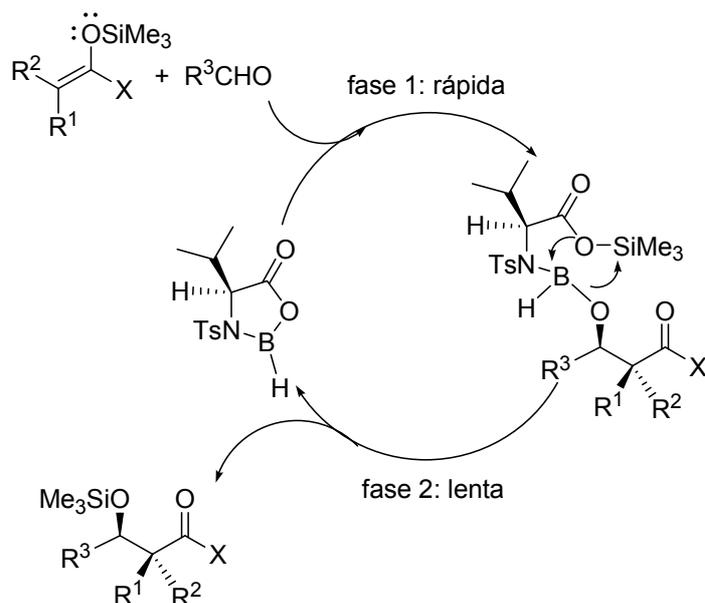


Esquema 1.2.79

Cataliz.	R ¹ , R ²	X	R ³	Rto. (%)	e.e. (%)
Kiyooka	Me, Me	OEt	Ph, (<i>E</i>)-PhCH=CH, Ph(CH ₂) ₂	80-87	91-96
Masamune	Me, Me	OEt	<i>n</i> -Pr, <i>i</i> -Bu, Ph, <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ , Ph(CH ₂) ₂ , BnO(CH ₂) ₂	68-86	92-99
Corey	H, H	<i>n</i> -Bu, Ph	<i>n</i> -Pr, <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ , 2-furilo, Ph	56-100	93-96

Tabla 1.2.20

El ciclo catalítico mediante el que operan estos catalizadores consta de dos fases. En la primera, comparativamente rápida, el silil enoléter se adiciona al complejo generado entre el compuesto carbonílico y la oxazaborolidinona quiral. La fase lenta es la segunda, en la que se regenera el catalizador y se libera el producto de la adición aldólica. En el siguiente esquema se indica el ciclo catalítico con participación de la oxazaborolidinona quiral de Kiyooka:

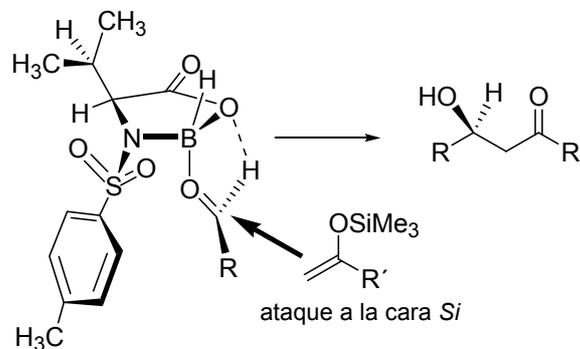


Esquema 1.2.80

El catalizador de Kiyooka y el de Masamune solo funcionan en la adición de silil enoléteres derivados de ésteres mientras que el catalizador de Corey funciona con silil enoléteres derivados de cetonas. La diferencia más importante entre el catalizador de Masamune y el de Kiyooka es que el primero interviene catalíticamente pero el de Kiyooka no. Esta diferencia de reactividad se achaca a la presencia del estereocentro cuaternario en el catalizador de Masamune, que provoca el cierre del ángulo de enlace N–C–CO, acelerando la transferencia de silicio en la etapa lenta del proceso catalítico y dando lugar una mayor eficiencia en la regeneración del catalizador.

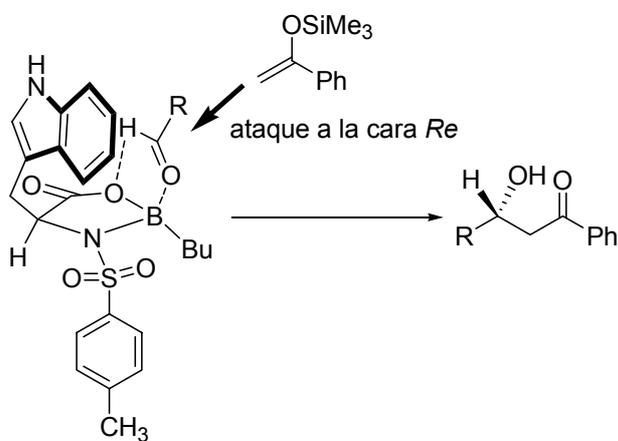
El estado de transición que ha propuesto Kiyooka para explicar la selectividad π -facial de su catalizador, se indica a continuación y se basa en el

bloqueo de la cara *Re* de los aldehídos por la parte de sulfonamida, que se orienta *trans* con respecto al grupo isopropilo del estereocentro:⁴⁴



Esquema 1.2.81

La selectividad π -facial de la adición aldólica que emplea el catalizador de Corey se explica también mediante una interacción π -stacking del grupo carbonilo con la nube π del anillo indólico, que bloquea el acceso del nucleófilo a la cara *Si* del aldehído:

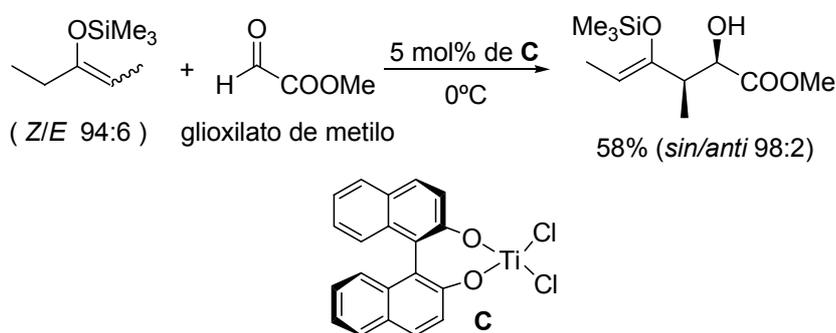


Esquema 1.2.82

⁴⁴ Para un estudio computacional de la reacción aldólica de Kiyooka ver: R. Fujiyama, K. Goh, S.-I. Kiyooka, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1211.

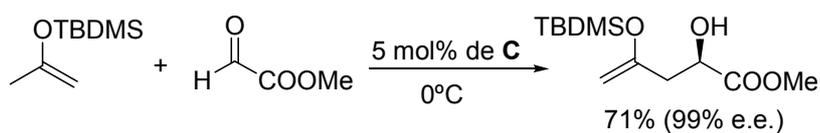
d) Catalizadores derivados de binaftol

En 1993 Mikami publicó la adición aldólica del silil enoléter derivado de 3-pentanona a glioxilato de metilo en presencia de un diclorodialcoxitanio quiral derivado del (*R*)-binaftol (compuesto **C** del esquema a continuación).⁴⁵ La reacción se llevó a cabo a 0°C durante 30 minutos con un 5 mol% de catalizador y proporcionó el aldol de configuración relativa *sin* con elevada enantioselectividad (e.e. 99%).



Esquema 1.2.83

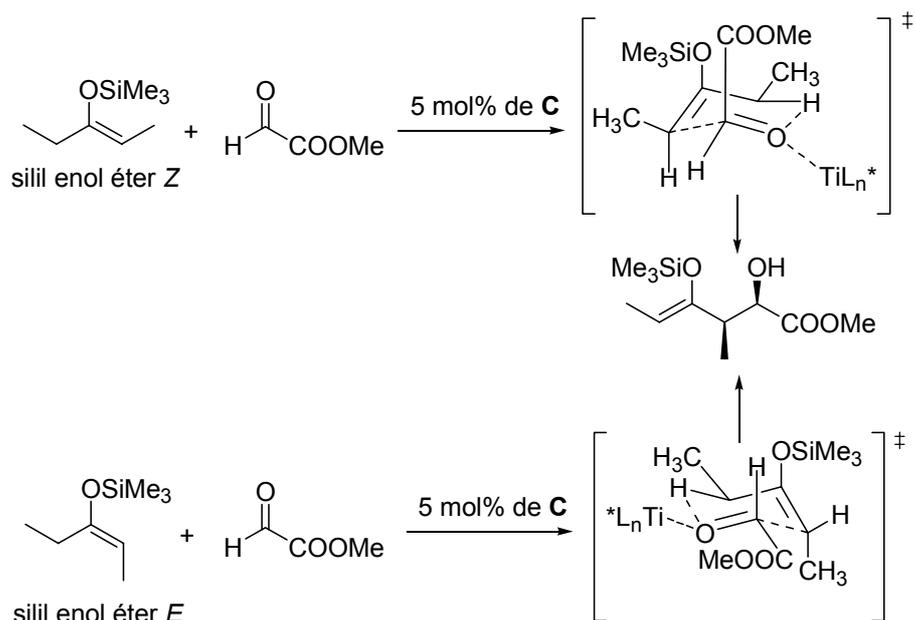
Una selectividad muy similar se obtuvo en la adición del *t*-butildimetilsilil enoléter de la acetona al glioxilato de metilo:



Esquema 1.2.84

La aldolización de Mikami proporciona el aldol *sin* independientemente de la geometría del silil enoléter, lo que los autores explican mediante la participación de estados de transición cíclicos de tipo énico:

⁴⁵ K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039.

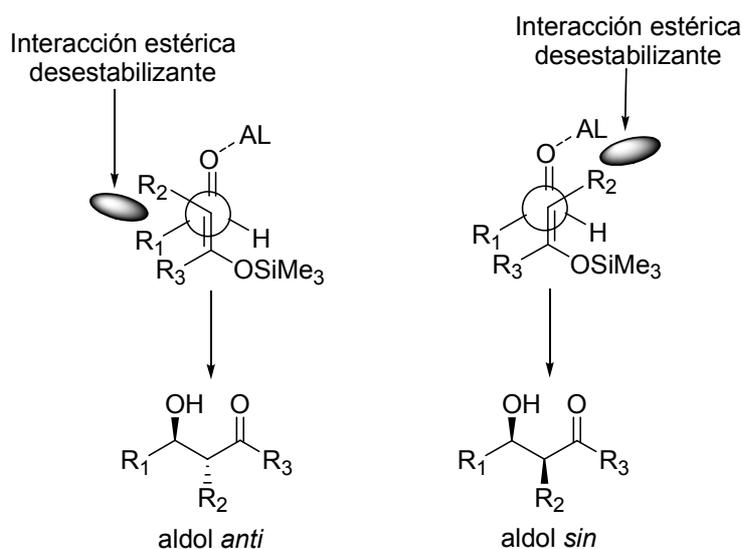


Esquema 1.2.85

Noyori, sin embargo, explica el transcurso de esta reacción mediante estados de transición extendidos del tipo de los propuestos para las aldolizaciones de Mukaiyama.⁴⁶

La mayoría de catalizadores empleados en adiciones aldólicas de Mukaiyama proporcionan el aldol *sin*, independientemente de la configuración del enolsilano. El aldol *anti* está desfavorecido por la presencia de una interacción estérica entre el grupo alquilo del aldehído (R_1) y el grupo alquilo α del silil enolato (R_2) en el estado de transición acíclico de la reacción:

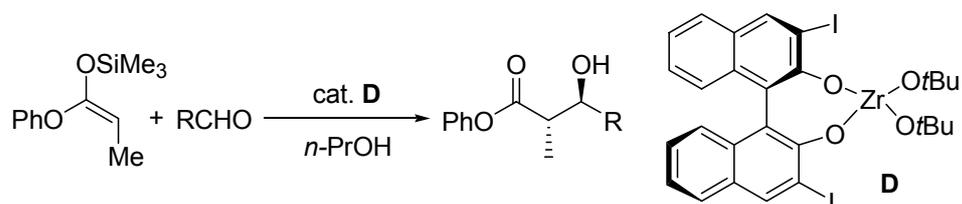
⁴⁶ S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248.



Esquema 1.2.86

A pesar de que el aldol *syn* es el que se forma mayoritariamente, el esquema anterior pone de manifiesto que el estado de transición que conduce al aldol *syn* está desfavorecido por la interacción estérica que se establece entre el ácido de Lewis y el grupo alquilo α del silil enolato (R_2). Si esta interacción supera a la interacción R_1 - R_2 la reacción puede formar mayoritariamente el aldol *anti*. Basándose en esta hipótesis el grupo de Kobayashi ha diseñado el catalizador de zirconio quiral **D**, que proporciona, en las reacciones aldólicas de Mukaiyama que se indican a continuación, mayoritariamente aldoles *anti*, debido al enorme volumen estérico que le confiere al catalizador la presencia de los átomos de yodo.⁴⁷

⁴⁷ Y. Yamashita, H. Ishitani, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3292.



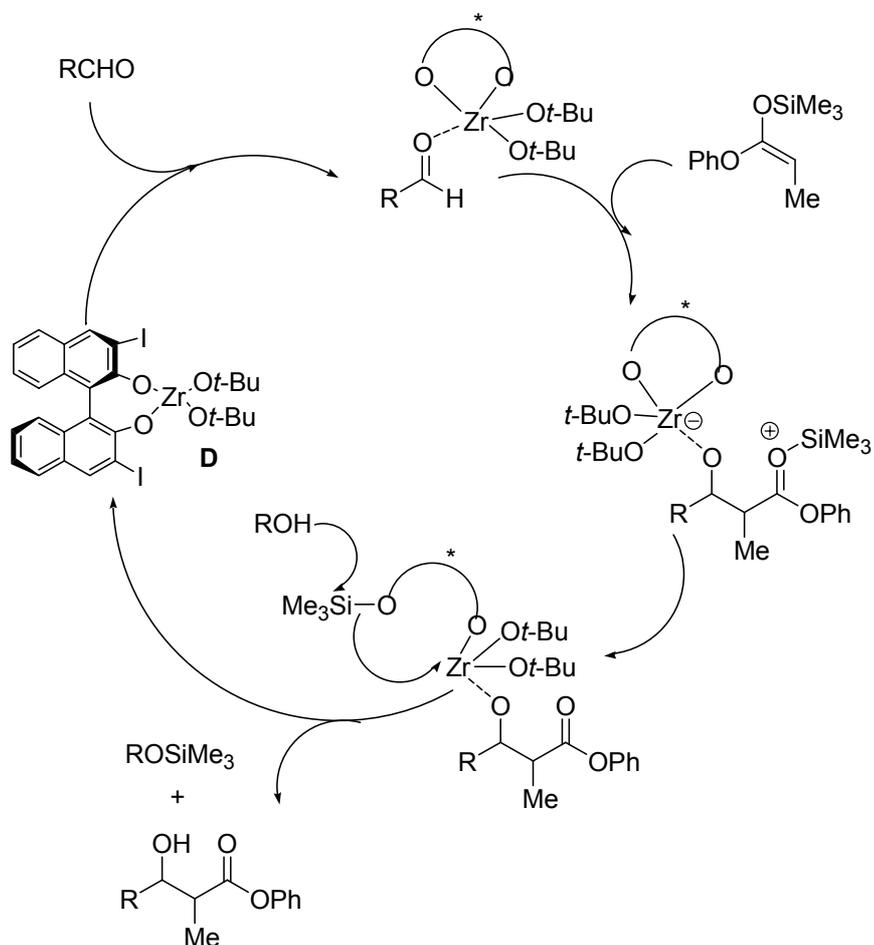
Esquema 1.2.87

R	Rto. (%)	anti/sin	e.e. (%)
Ph	94	95:5	99
4MeOC ₆ H ₄	89	93:7	98
(E)-CH ₃ CH=CH	65	89:11	92
(E)-PhCH=CH	92	85:15	98
PhCH ₂ CH ₂	61	86:14	98

Tabla 1.2.21

Un aspecto interesante del catalizador **D** es que requiere la presencia de dadores próticos (alcoholes) y de pequeñas cantidades de agua para que su eficiencia catalítica sea elevada, como se explica en el siguiente ciclo catalítico, en el cual el alcohol ataca nucleofílicamente al intermedio indicado provocando la ruptura del enlace Si-O y la del enlace Zr-O, lo que lleva a la regeneración del catalizador y a la formación del β -hidroxiéster.

Ciclo catalítico de la adición aldólica de Kobayashi

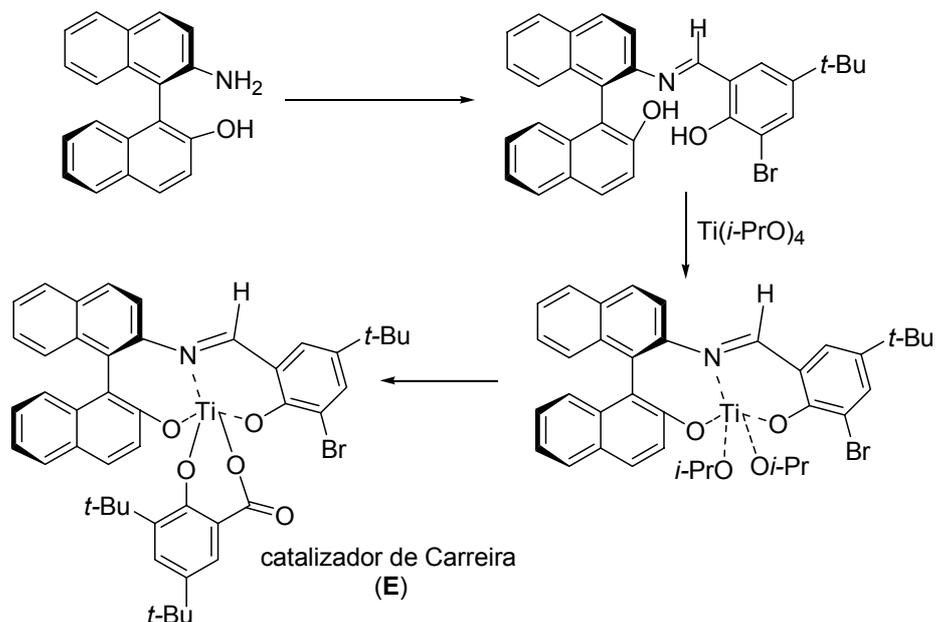


Esquema 1.2.88

El mecanismo anterior está apoyado por el hecho de que la reacción proporciona directamente los β -hidroxiésteres, con el grupo hidroxilo libre, y por la formación de los alcoholes sililados, que se han detectado en análisis de Gases-Masas.

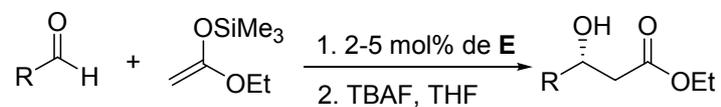
Carreira ha sintetizado a partir de una binaftol quiral el catalizador que se indica a continuación mediante la siguiente secuencia de reacciones:⁴⁸

⁴⁸ E.M. Carreira, R.A. Singer, R.A. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837.



Esquema 1.2.89

Con el catalizador anterior se consigue la adición del silil enol éter derivado del acetato de etilo a aldehídos para dar β -hidroxiésteres, después de la desililación, con buenos rendimientos y buenos excesos enantioméricos:

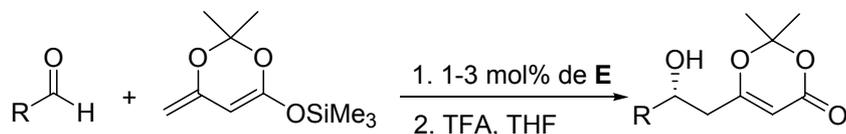


Esquema 1.2.90

R	Rto. (%)	e.e. (%)
(E)-CH ₃ CH=CH	82	98
CH ₃ CH ₂ CH ₂	76	95
(E)-PhCH=CH	99	98
PhCH ₂ CH ₂	98	94
C ₆ H ₁₁	81	95
Ph(CH ₂) ₃ C≡C	84	96
TBSOCH ₂ C≡C	91	96
PhC≡C	96	94

Tabla 1.2.22

Con el catalizador de Carreira también se pueden efectuar adiciones aldólicas enantioselectivas del dienolato derivado del ácido acetilacético:⁴⁹



Esquema 1.2.91

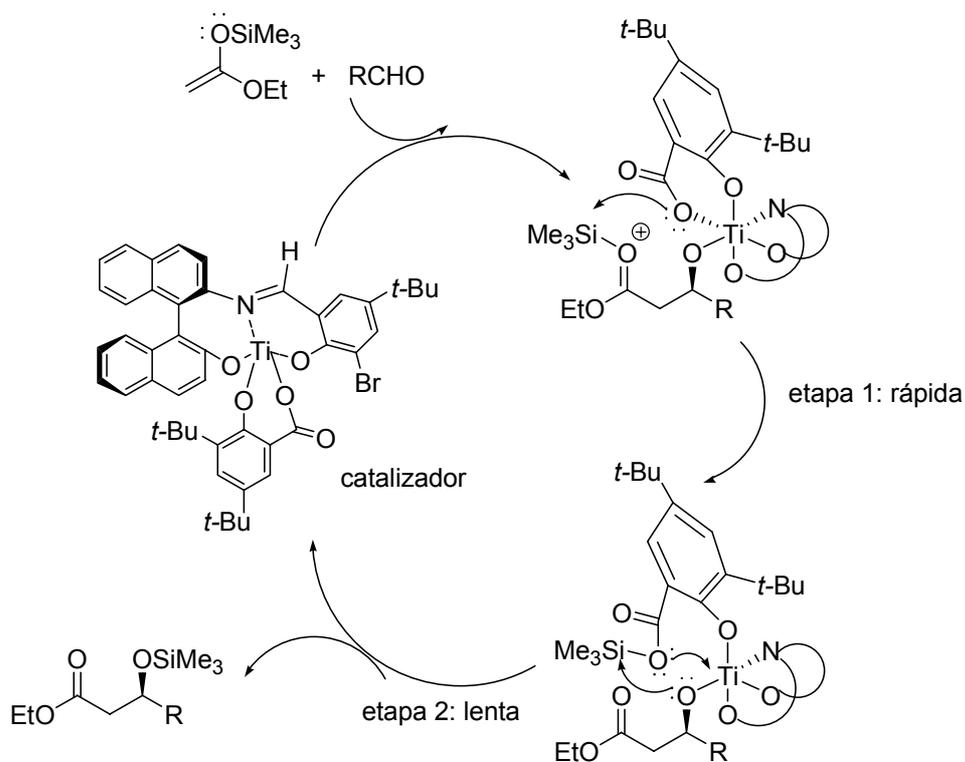
R	Rto. (%)	e.e. (%)
TIPS-C≡C	86	91
(Z)-TBDMSOCH ₂ CH=CH	97	94
(E)-PhCH=CH	88	92
PhCH ₂ CH ₂	97	80
(E,E) CH ₃ CH=CHCH=CH	95	92

Tabla 1.2.23

La eficiencia del catalizador de Carreira se basa en la presencia del ligando 3,5-di-*t*-butilsalicílico. La misión de este ligando es la captura intramolecular del grupo trimetilsililo facilitando la rápida transferencia de éste al oxígeno del aldolato con la subsiguiente regeneración eficiente del catalizador:

⁴⁹ R.A. Singer, E.M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360.

Ciclo catalítico de la adición aldólica de Carreira

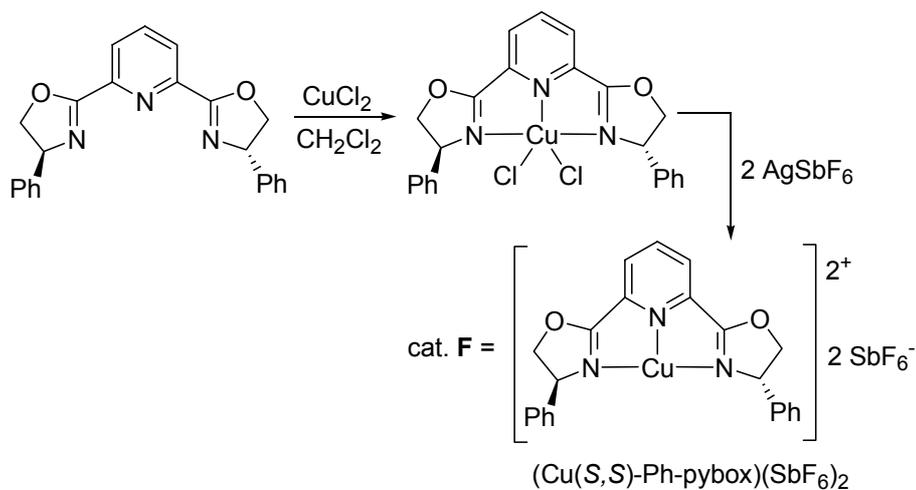


Esquema 1.2.92

e) Bis(oxazolinil) catalizadores quirales con simetría C_2

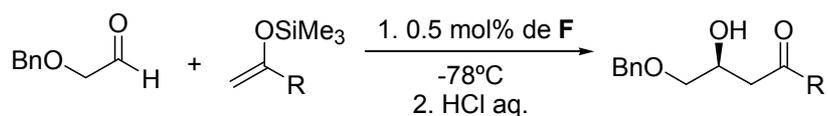
El grupo de D.A. Evans ha empleado el catalizador **F**, cuya síntesis se indica a continuación, en adiciones aldólicas de silil enoléteres a aldehídos bidentados (α -alcoxialdehídos).⁵⁰

⁵⁰ D.A. Evans, J.A. Murry, M.C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.



Esquema 1.2.93

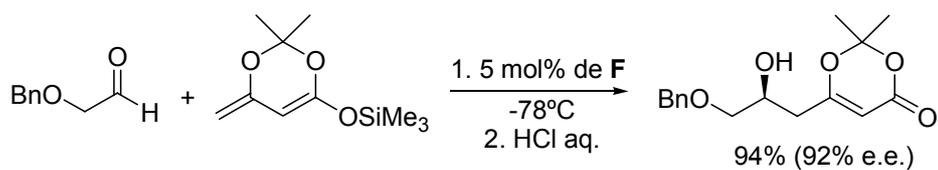
Se dan a continuación algunos ejemplos de las reacciones aldólicas enantioselectivas que se consiguen con el catalizador **F**:



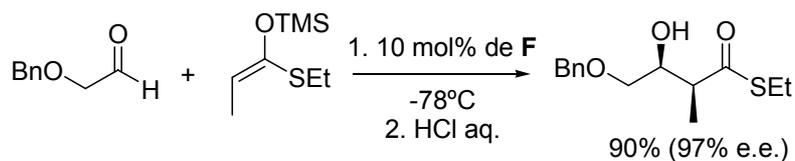
Esquema 1.2.94

R	Rto. (%)	e.e. (%)
S- <i>t</i> -Bu	100	99
SEt	95	98
OEt	99	98

Tabla 1.2.24

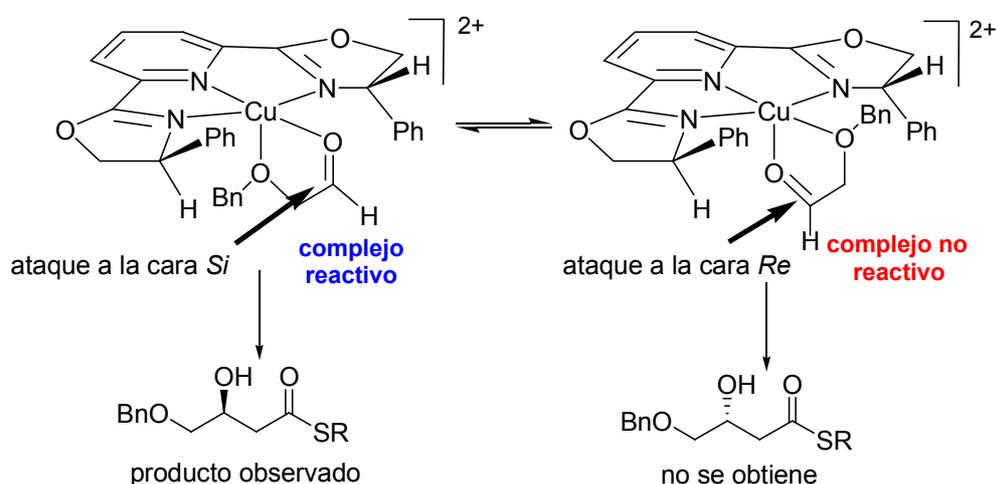


Esquema 1.2.95



Esquema 1.2.96

La selectividad π -facial del catalizador **F** se explica mediante la participación de un estado de transición en el que el cobre adopta una disposición pentacoordinada con una geometría de pirámide plano-cuadrada. En esta situación es posible la intervención de dos complejos diastereoisoméricos, tal y como se indica a continuación:



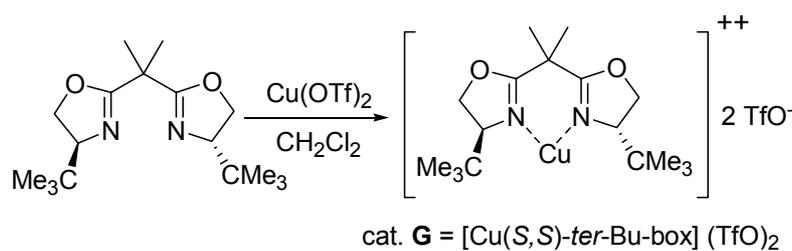
Esquema 1.2.97

La posición que origina una mayor coordinación del metal con el aldehído es la situada en el plano (posición ecuatorial), siendo la posición axial la que da lugar a una coordinación más débil. Como consecuencia, para que la activación del compuesto carbonílico sea máxima el oxígeno carbonílico se ha de situar en la posición ecuatorial. En el otro complejo diastereoisomérico el oxígeno carbonílico ocupa la posición axial y por tanto el grupo carbonilo no se encuentra eficazmente activado hacia el ataque del nucleófilo. En el

complejo reactivo, la cara *Re* del grupo carbonilo se encuentra estéricamente bloqueada al acceso de los reactivos nucleofílicos por la presencia del grupo fenilo, produciéndose mayoritariamente el ataque nucleofílico a la cara *Si*.

La principal limitación del catalizador de Evans [Cu(*S,S*)-Ph-pybox] (SbF_6)₂ es que sólo funciona con α -alcoxialdehídos. Por ejemplo, la adición al benciltio(acetaldehído) BnSCH_2CHO transcurre sólo con un 36% de exceso enantiomérico. Los β -alcoxialdehídos, que generan quelatos de seis eslabones, tampoco son sustratos adecuados para el catalizador **F**. Por ejemplo, la adición aldólica al benciloxipropanal ($\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$) transcurre con menos del 10% de exceso enantiomérico.

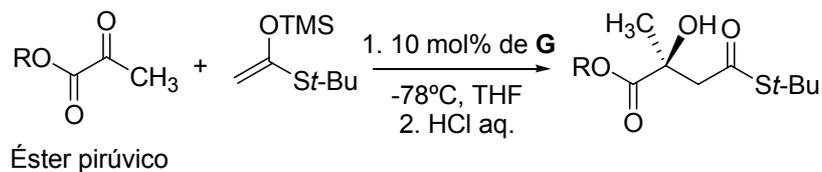
Otro catalizador diseñado por D.A. Evans, y empleado con éxito en las adiciones aldólicas de silil enoléteres a α -cetoésteres de tipo ácido pirúvico, es el [Cu(*S,S*)-*ter*-Bu-box](OTf)₂ (catalizador **G**), cuya síntesis se indica en el siguiente esquema:⁵¹



Esquema 1.2.98

A continuación se indican algunos ejemplos de reacciones de adición aldólica con el catalizador **G**:

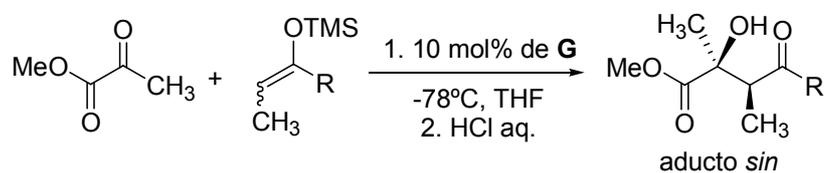
⁵¹ D.A. Evans, C.S. Burgey, M.C. Kozlowski, S.W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 686.



Esquema 1.2.99

R	Rto. (%)	e.e. (%)
CH ₃	99	96
Bn	99	95
<i>t</i> -Bu	99	91

Tabla 1.2.25



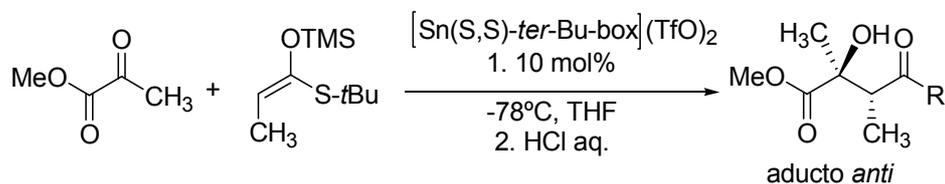
Esquema 1.2.100

R	enolato	Rto. (%)	e.e. (%)
<i>t</i> -Bu	<i>Z</i>	96	96
<i>t</i> -Bu	<i>E</i>	98	98
EtS	<i>Z</i>	93	90
EtS	<i>E</i>	98	91

Tabla 1.2.26

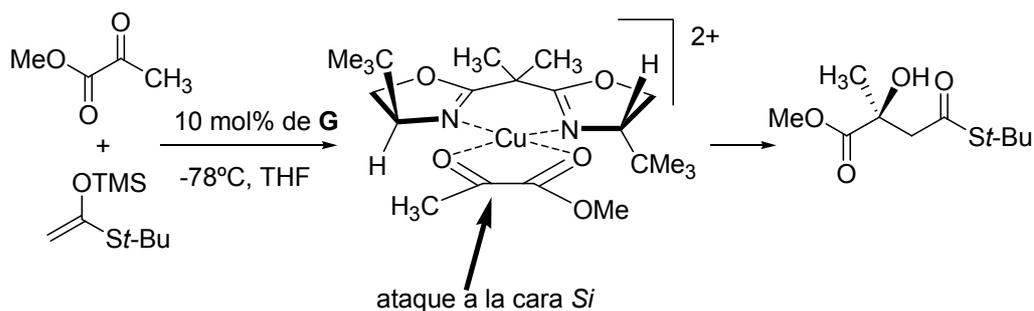
Hay que señalar con respecto a la tabla anterior que los enolatos *E* y *Z* reaccionan de forma estereoconvergente, probablemente debido a que la reacción transcurre a través de estados de transición abiertos, donde el metilo del enolsilano se orientará siempre hacia la parte menos congestionada estéricamente del complejo formado por el éster pirúvico y el catalizador. Además, el cambio del metal Cu por Sn en el catalizador provoca un cambio en la estereoselectividad del proceso obteniéndose con el catalizador de

estaño $[\text{Sn}(\text{S,S-}i\text{-ter-Bu-box})(\text{OTf})_2]$ los aductos *anti* con excelente estereo (*anti/sin* 92:8) y enantiocontrol (94% e.e.).⁵²



Esquema 1.2.101

El modelo estereoquímico que explica la enantioselectividad con el catalizador **G** se basa en la formación de un complejo cuadrado plano entre el catalizador y el α -cetoéster de manera que la cara *Re* del carbonilo cetónico queda estéricamente bloqueada por la presencia en su proximidad del grupo *t*-butilo, produciéndose el ataque nucleofílico a la cara *Si*.

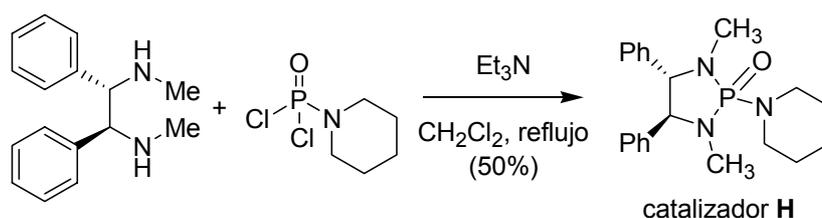


Esquema 1.2.102

⁵² D.A. Evans, D.W.C. MacMillan, K.R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859.

f) Adiciones aldólicas asimétricas con el empleo de catalizadores básicos quirales

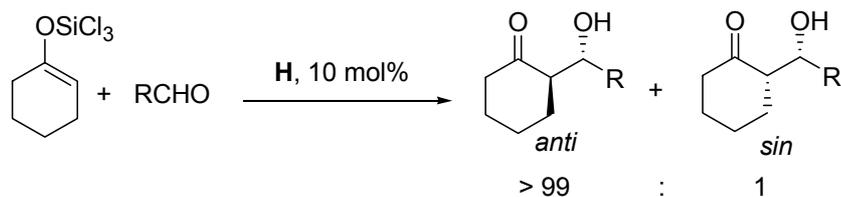
El grupo de S. Denmark ha empleado fosforamidas quirales como catalizadores básicos en reacciones de adición aldólica en las que se emplean triclorosilil enoléteres, más reactivos que los silil enoléteres usuales.⁵³ Al contrario que los ácidos de Lewis, que se coordinan con el aldehído en las adiciones aldólicas de Mukaiyama, las bases de Lewis empleadas por Denmark se coordinan temporalmente con el átomo de silicio de los triclorosilil enolatos generando de este modo enolatos fuertemente activados que se adicionan espontáneamente a aldehídos incluso a -80°C . Una de las fosforamidas quirales desarrolladas por S. Denmark se obtiene a partir de la (*S,S*)-*N,N'*-dimetil-1,2-difeniletano-1,2-diamina mediante el esquema sintético que se indica a continuación:



Esquema 1.2.103

El grupo de Denmark encontró que la fosforamida quiral **H** catalizaba la adición aldólica del triclorosilil enolato de ciclohexanona a aldehídos con excelentes niveles de diastereo (*anti/sin* >99:1) y enantioselectividad (>97% e.e. para el aducto *anti*):

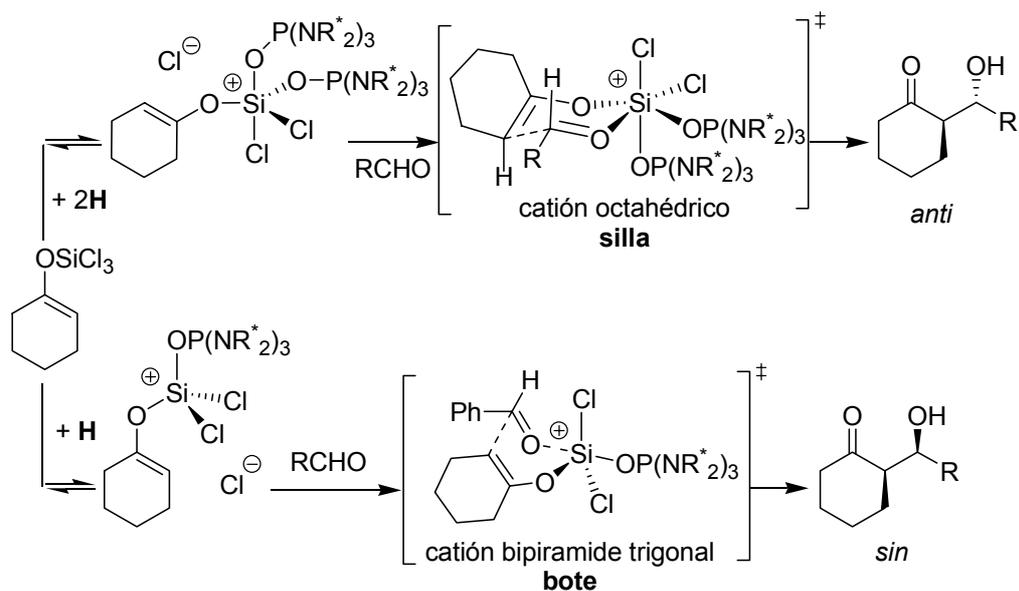
⁵³ S.E. Denmark, S.B.D. Winter, X. Su, K. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404.



Esquema 1.2.104

El mecanismo que se ha propuesto para explicar la diastereo y la enantioselectividad del proceso anterior se muestra en el Esquema 1.2.105. El desplazamiento en el triclorosilil enol éter de dos aniones cloruro por dos unidades de fosforamida quirales lleva a la participación de un estado de transición de tipo silla, que conduce a la formación del aldol *anti* con elevada selectividad π -facial, debido probablemente a la mayor influencia estereoquímica de las dos unidades quirales enlazadas al silicio. Por el contrario, si únicamente se desplaza un anión cloruro en el triclorosilil enol éter la adición aldólica transcurre a través de un estado de transición de tipo bote que origina el aldol *sin* con bajo estereocontrol.

En general, cuando se utilizan fosforamidas con sustituyentes muy voluminosos, o cantidades de catalizador insuficientes, la reacción transcurre a través del estado de transición de tipo bote. Con fosforamidas menos voluminosas y cantidades de catalizador más altas se produce la unión de una segunda molécula de catalizador al átomo de silicio, de manera que la coordinación con el aldehído genera un catión de silicio octaédrico que origina el estado de transición de tipo silla, que conduce en última instancia al aldol *anti* con excelente estereocontrol.



Esquema 1.2.105

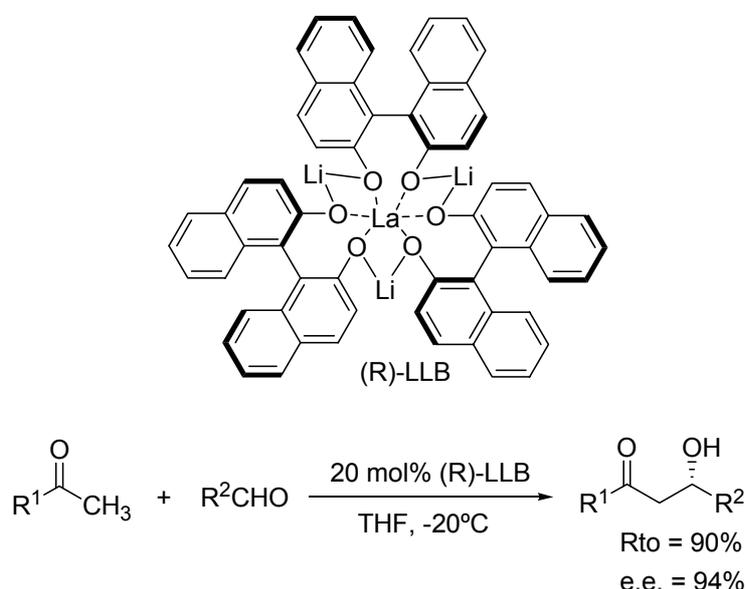
1.2.8 Reacciones de aldolización asimétrica directa

Un objetivo muy deseable en el campo de investigación de las adiciones aldólicas asimétricas es el descubrimiento de nuevos métodos que permitan efectuar este tipo de reacciones en el modo directo, es decir, sin enolización previa de uno de los dos componentes carbonílicos. Hasta la fecha son dos las variantes que se han empleado en la consecución de adiciones aldólicas de este tipo. Una de ellas emplea catalizadores químicos y la otra, catalizadores de tipo biológico, tales como enzimas o anticuerpos catalíticos.

a) Catalizadores bimetálicos

El grupo de Shibasaki ha diseñado el catalizador heterobimetálico LLB, $LaLi_3$ (binaftóxido), que contiene un centro ácido de Lewis y un centro básico

de Brønsted, capaz por ello de activar simultáneamente el carácter nucleofílico de la cetona y el carácter electrofílico del aldehído.⁵⁴ El catalizador se prepara por adición de $\text{La}(i\text{-PrO})_3$ a una disolución de (*R*)-binaftol en THF. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente se evapora el disolvente, se seca el residuo, se disuelve en THF, se añade *n*-BuLi y se agita 12 horas a temperatura ambiente, lo que proporciona una disolución del catalizador en THF. Con el catalizador de Shibasaki las metilcetonas se adicionan a aldehídos, en THF y a temperaturas de entre -50 a -20°C , para dar, después de 3-10 días de reacción, β -hidroxicetonas con buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos.



Esquema 1.2.106

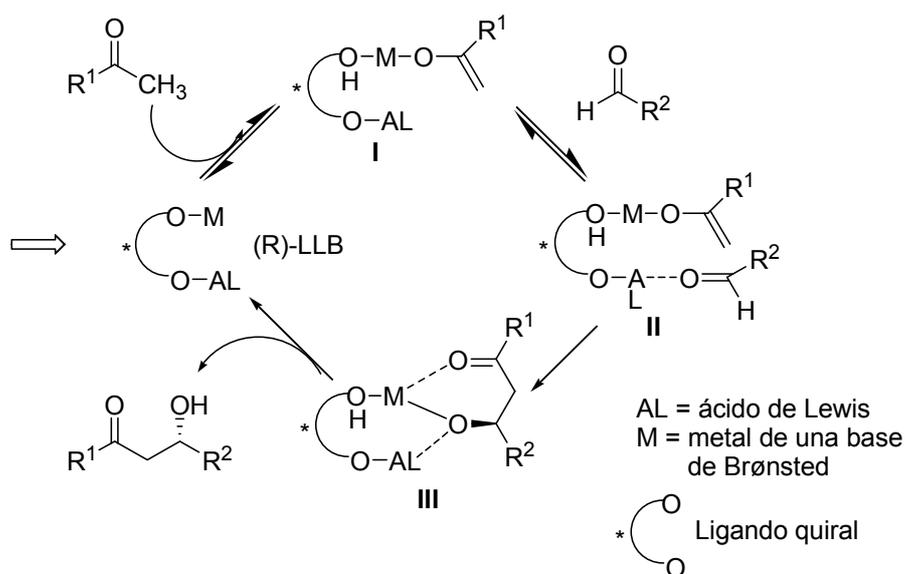
Si se le añade al catalizador anterior KOH, generado *in situ* a partir de $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ y H_2O , se genera una especie heteropolimetálica capaz de

⁵⁴ Y.M.A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871.

promover adiciones aldólicas con menores cantidades de catalizador (8 mol%) y con menores tiempos de reacción (5 horas).⁵⁵

El ciclo catalítico de la adición aldólica con (*R*)-LLB se basa, por una parte, en la basicidad de Brønsted del catalizador, que desprotona a la cetona para generar un enolato metálico **I** (ver esquema a continuación), y por otra en la acidez de Lewis que activa al aldehído por coordinación con el carbono carbonílico para generar el intermedio **II**, que experimenta el ataque nucleofílico del enolato metálico dando un β-cetoalcóxido metálico **III**. El intercambio protónico entre el alcóxido metálico y un protón de un hidroxilo aromático, o bien de un protón en α de la cetona, da lugar al aldol y regenera el catalizador.

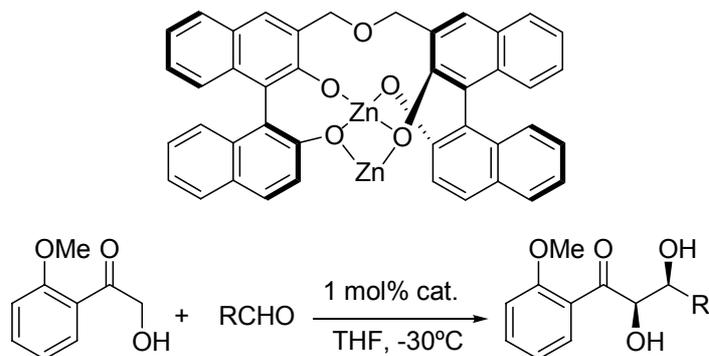
Ciclo catalítico para la adición aldólica enantioselectiva de Shibasaki



Esquema 1.2.107

⁵⁵ M. Yoshikawa, Y.M.A. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168.

Otro catalizador polimetálico diseñado recientemente por el grupo de Shibasaki es el complejo dinuclear de zinc que se indica a continuación, y que funciona con α -hidroxicetonas para proporcionar, con buena diastereo y enantioselectividad, los correspondientes aldoles *sin*.⁵⁶



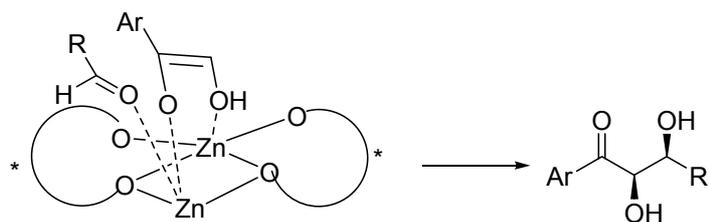
Esquema 1.2.108

R	Rto. (%)	<i>sin/anti</i>	e.e. (%)
PhCH ₂ CH ₂	94	89:11	92
CH ₃ (CH ₂) ₄	88	88:12	95
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	84	93:7	95
CH ₃ CO(CH ₂) ₂	91	93:7	95
BnO(CH ₂) ₂	81	86:14	95
BnOCH ₂	84	72:28	96
(CH ₃) ₂ CH	83	97:3	98
<i>c</i> -C ₅ H ₁₁	95	97:3	98

Tabla 1.2.27

Se cree que el catalizador anterior funciona como un ligando bidentado que se coordina con el enolato de la α -hidroxiacetofenona, como se indica de forma simplificada en el esquema que se da a continuación:

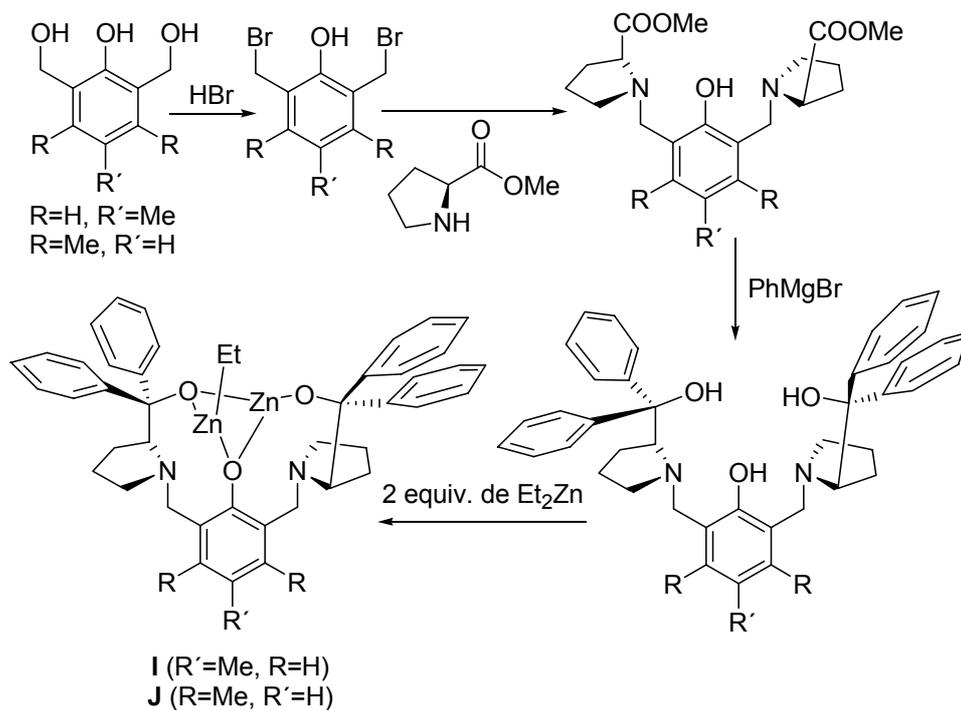
⁵⁶ N. Kumagai, S. Matsunaga, T. Konoshita, S. Harada, S. Okada, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169.



Esquema 1.2.109

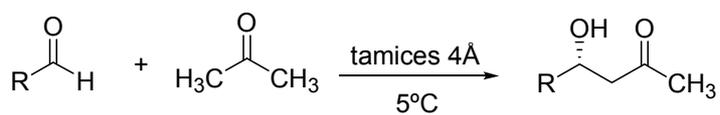
Trost ha sintetizado los complejos quirales de Zn(II) **I** y **J**, indicados en el esquema siguiente, que funcionan como catalizadores eficientes en adiciones aldólicas directas de cetonas a aldehídos.⁵⁷ Estos complejos se preparan a partir de 2,6-(hidroximetil)-4-metilfenol y 2,6-(hidroximetil)-3,5-dimetilfenol, respectivamente, por tratamiento secuencial con HBr, metil éster de prolina y bromuro de fenilmagnesio. Esta secuencia da lugar a unos diaminofenoles quirales, que por reacción con dietilzinc se convierten en los complejos **I** y **J**:

⁵⁷ a) B.M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12993. b) B.M. Trost, E.R. Silcoff, H. Ito, *Organic Lett.* **2001**, *3*, 2497.



Esquema 1.2.110

Con estos catalizadores se consiguen adiciones aldólicas directas de acetona a aldehídos alifáticos, con buenos rendimientos y notables excesos enantioméricos.

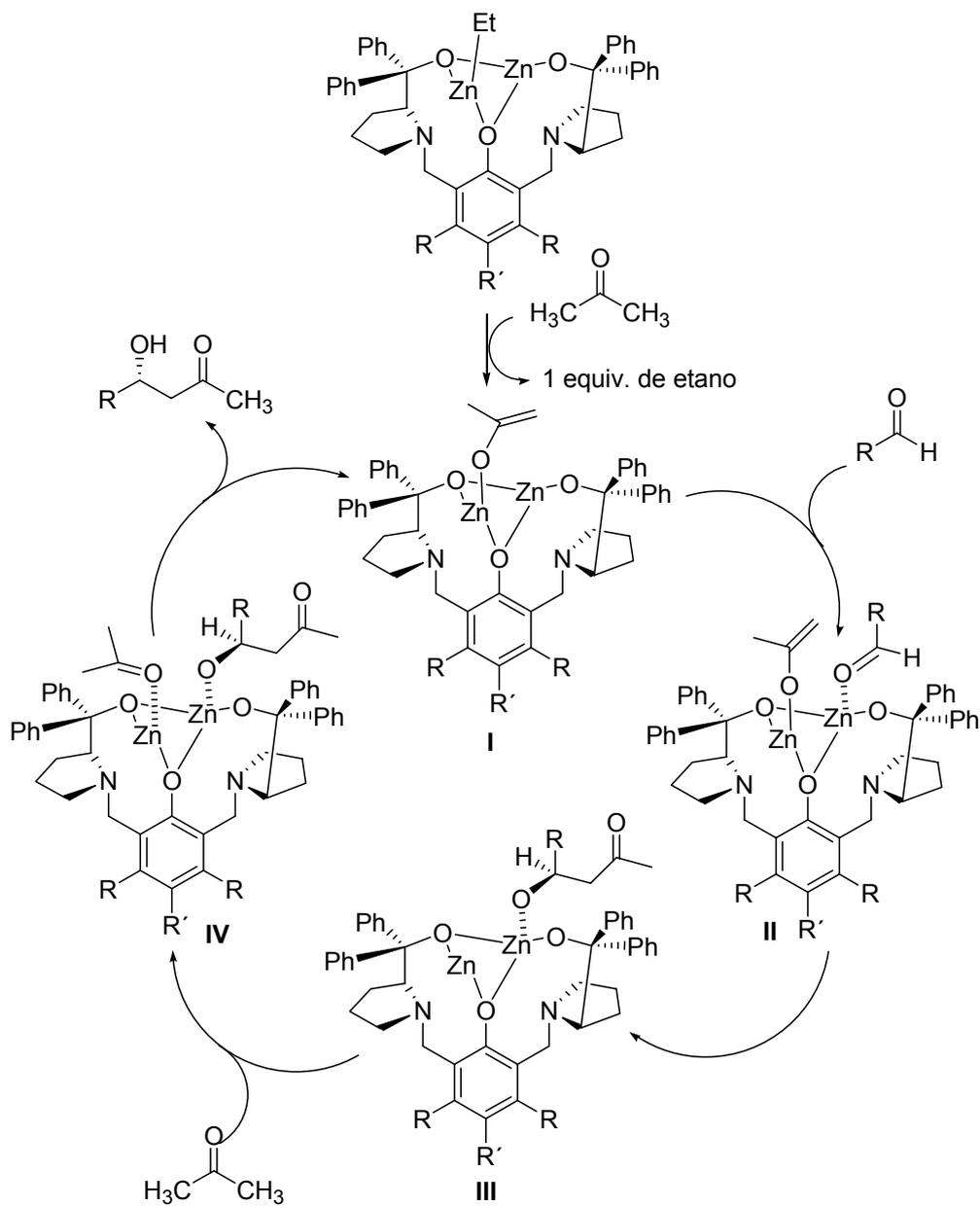


Esquema 1.2.111

R	catalizador	Rto. (%)	e.e. (%)
ciclohexilo	I	85	93
ciclohexilo	J	89	92
<i>i</i> -Pr	I	80	87
<i>i</i> -Pr	J	89	91
<i>i</i> -Bu	I	24	76
<i>i</i> -Bu	J	59	84
<i>n</i> -Pr	I	56	84
<i>n</i> -Pr	J	69	89
Ph	I	55	88
Ph	J	78	83

Tabla 1.2.28

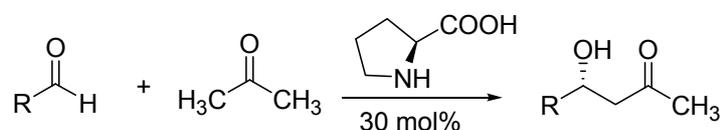
El ciclo catalítico mediante el que operan estos catalizadores es similar al del catalizador de Shibasaki puesto que la adición aldólica se inicia con la enolización de la acetona que se transforma en un enolato de zinc (complejo I). La coordinación del aldehído con el segundo átomo de zinc conduce al intermedio II, que es el que experimenta la adición aldólica asimétrica para dar lugar al alcóxido de zinc III. Finalmente, la coordinación de la acetona forma el complejo IV, en el que tiene lugar una transferencia interna de protón, con enolización de la acetona y protonación del alcóxido. Ésta última va seguida de expulsión del compuesto β -hidroxicarbonílico dando de nuevo lugar al complejo I, que inicia de nuevo el ciclo catalítico.



Esquema 1.2.112

b) Organocatalizadores

List y Barbas han descubierto que la prolina mimetiza la actividad catalítica de las aldolasas de clase I⁵⁸ puesto que es capaz de catalizar la adición aldólica directa de acetona y de α -hidroxiacetona a aldehídos.⁵⁹ Así, con un 30 mol% de prolina y en mezclas DMSO/acetona 4:1, se consigue la adición aldólica de acetona a aldehídos aromáticos y aldehídos α -ramificados con buenos rendimientos y excesos enantioselectivos. Este método resulta menos eficiente en la adición aldólica de aldehídos no ramificados en α .



Esquema 1.2.113

R	Rto. (%)	e.e. (%)
Ph	62	60
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	68	76
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	94	69
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	74	65
<i>i</i> -Pr	97	96

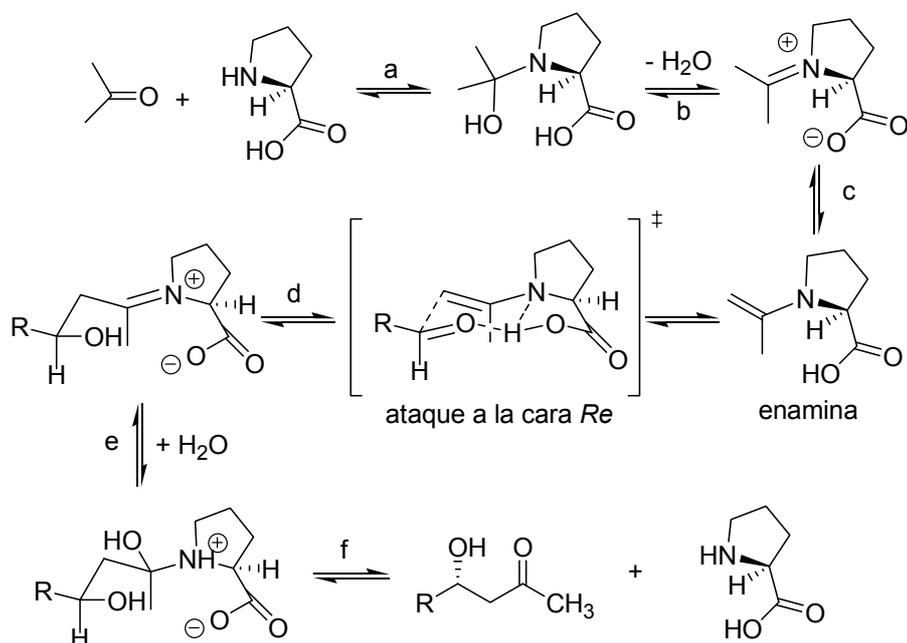
Tabla 1.2.29

En el mecanismo que han propuesto List y Barbas, de tipo enamínico, la prolina actúa como una *micro-aldolasa*, aportando al mismo tiempo el grupo amino nucleofílico y un cocatalizador ácido/base en forma de grupo carboxilato, según el esquema que se da a continuación:

⁵⁸ Las aldolasas Clase I funcionan mediante un mecanismo de tipo enamina mientras que las aldolasas Clase II catalizan las adiciones aldólicas utilizando un cofactor de zinc.

⁵⁹ B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

Mecanismo de la adición aldólica catalizada por prolina



Esquema 1.2.114

El cocatalizador facilita cada etapa individual del mecanismo incluyendo: el ataque nucleofílico del grupo amino (etapa a, ver esquema anterior), la reacción de deshidratación del intermediario carbinol amina (etapa b), la desprotonación del ión iminio (etapa c), la etapa de formación del enlace carbono-carbono (etapa d) y las etapas de hidrólisis del intermediario aldol-iminio (etapas e y f).

El modelo estereoquímico que explica la selectividad π -facial con la L-prolina se basa en un estado de transición de tipo Zimmerman-Traxler, en el que el átomo de hidrógeno del grupo carboxilo activa al aldehído y al mismo tiempo se coordina con el átomo de nitrógeno, sustentando un sistema tricíclico en el que resulta atacada estereoselectivamente la cara *Re* del aldehído (ver esquema anterior).

1.3 REACCIONES DE ADICIÓN ALDÓLICA CON DERIVADOS DE ERITRULOSA

La cetotetrosa eritrusosa **1.1**, un carbohidrato relativamente simple que contiene un único estereocentro de configuración *S*, es suministrado a nuestro grupo de investigación por el doctor Harald Röper, de la empresa Eridania Béghin-Say en Vilvoorde, Bélgica (integrada actualmente dentro del Cargill TDC Food Europe, Cerestar Vilvoorde R&D Centre).

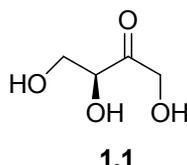


Figura 1.3.1

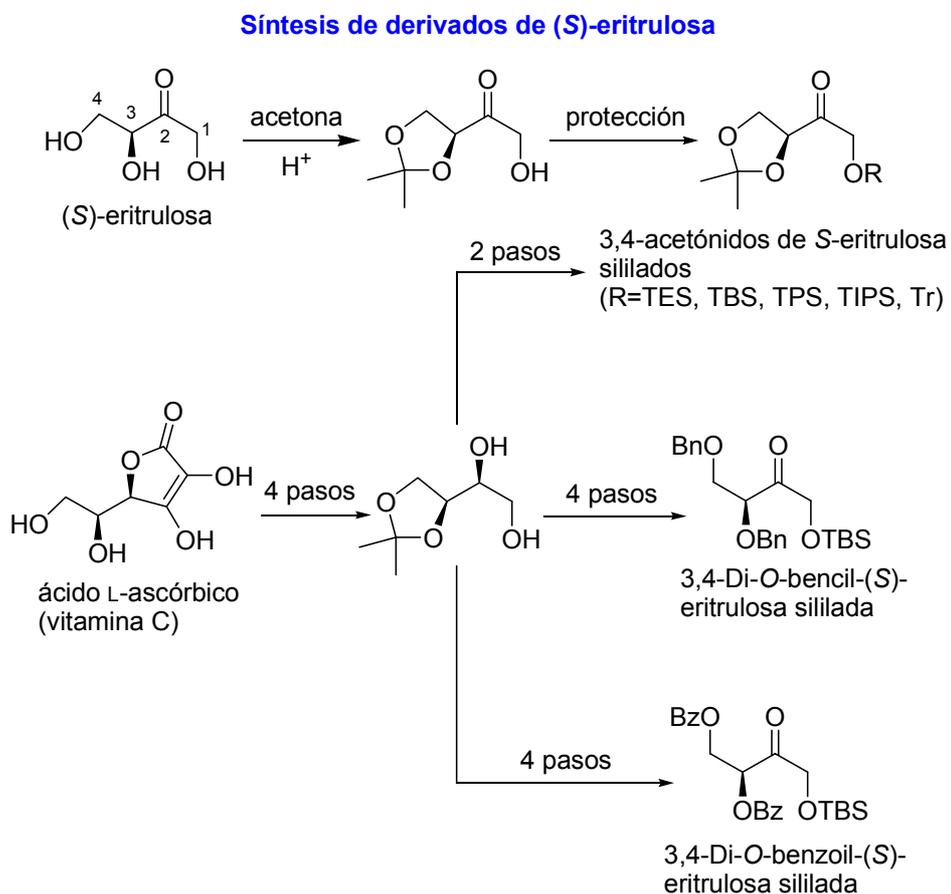
Los derivados protegidos de la eritrusosa⁶⁰ y quirones estructuralmente relacionados,⁶¹ pueden resultar de extrema utilidad en la síntesis estereoselectiva de diversos productos naturales quirales altamente funcionalizados, tales como carbohidratos y antibióticos de tipo macrólido o poliéter. Nuestro grupo de investigación empezó a estudiar en 1991 la diastereoselectividad en la adición de reactivos nucleofílicos a derivados de este carbohidrato.⁶² Además de la propia eritrusosa, se pueden emplear otros productos naturales como materiales de partida para la síntesis de derivados de la misma, tanto de configuración *S* como de configuración enantiomérica

⁶⁰ a) E. Van der Eycken, H. De Wilde, L. Deprez, M. Vanderwalle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4759. b) J.L. Marco, *J. Chem. Res. (s)* **1988**, 276.

⁶¹ J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer, *Tetrahedron* **1986**, 42, 447.

⁶² a) M. Carda, F. González, S. Rodríguez, J.A. Marco, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1511. b) M. Carda, F. González, S. Rodríguez, J.A. Marco, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1799. c) J.A. Marco, M. Carda, J. Murga, S. Rodríguez, E. Falomir, M. Oliva, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1679. d) J.A. Marco, M. Carda, J. Murga, R. Portolés, E. Falomir, J. Lex, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3237.

R.⁶³ Por ejemplo, se pueden obtener diversos derivados de (S)-eritrososa a partir del ácido L-ascórbico:

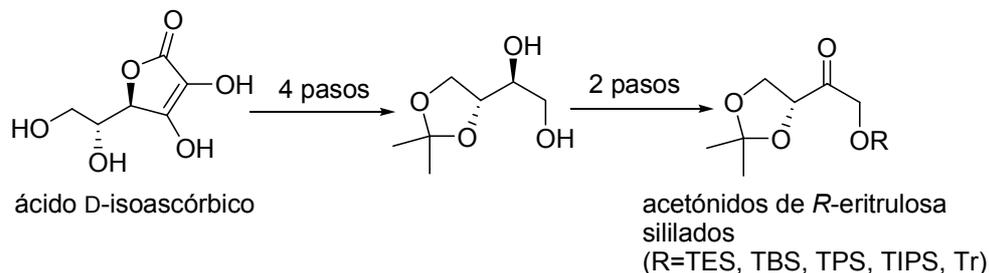


Esquema 1.3.1

Los acetónidos de (R)-eritrososa se han sintetizado de manera similar a partir del ácido D-isoascórbico:

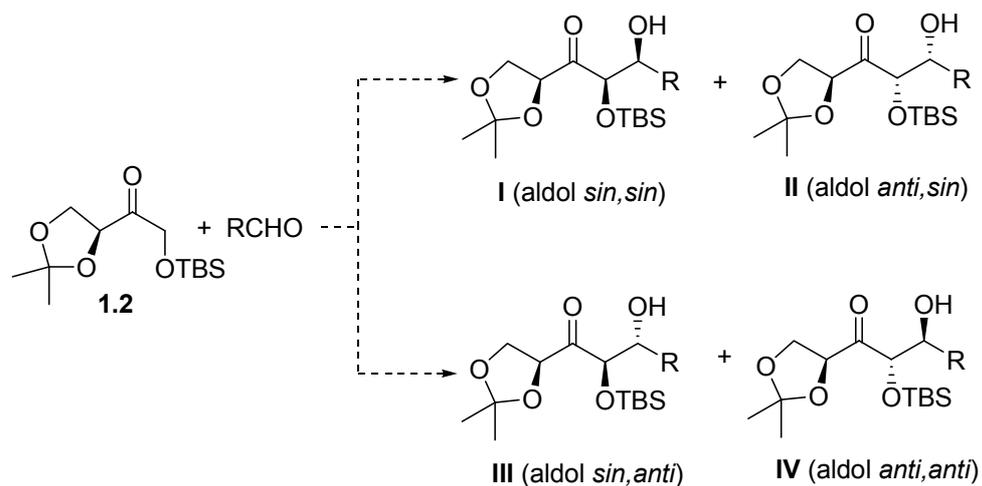
⁶³ a) J.A. Marco, M. Carda, F. González, S. Rodríguez, J. Murga, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1801. b) M. Carda, S. Rodríguez, J. Murga, E. Falomir, J.A. Marco, H. Röper, *Synth. Comun.* **1999**, 29, 2601.

Síntesis de derivados de (*R*)-eritrososa



Esquema 1.3.2

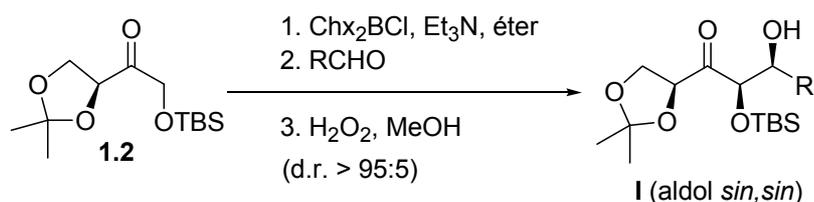
En 1996 se empezaron a investigar las reacciones de adición aldólica de enolatos derivados de eritrososa.⁶⁴ La reacción aldólica entre aldehídos y enolatos derivados del compuesto **1.2** puede generar un total de cuatro aldoles cuyas estructuras se representan a continuación:



Esquema 1.3.3

⁶⁴ a) J.A. Marco, M. Carda, E. Falomir, C. Palomo, M. Oiarbide, J.A. Ortiz, A. Linden, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1065. b) M. Carda, J. Murga, E. Falomir, F. González, J.A. Marco, *Tetrahedron* **2000**, 56, 677. c) M. Carda, J. Murga, E. Falomir, F. González, J.A. Marco, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3211.

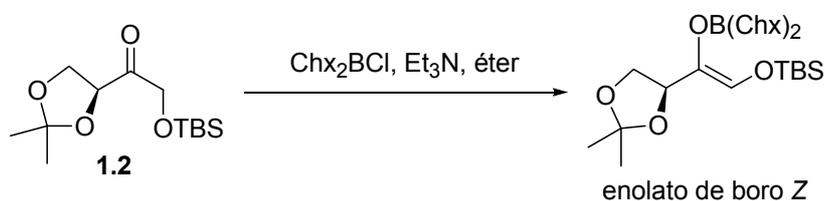
En nuestro grupo de investigación se han estudiado diversos métodos para la generación de enolatos derivados de eritrosulosa. El más adecuado para esta clase de sustratos es el que emplea la combinación $\text{Chx}_2\text{BCl}/\text{Et}_3\text{N}$. Por ejemplo, cuando los acetónidos de (*S*)-eritrosulosa **1.2** se enolizan con diciclohexilcloroborano y trietilamina y a continuación se añade a la mezcla de enolización un aldehído, RCHO , se obtienen con excelente control estereoselectivo los aldóles de tipo **I** (configuración relativa *sin, sin*).



Esquema 1.3.4

Las dos etapas claves del proceso de adición aldólica son el paso de enolización y el paso de ataque nucleofílico del enolato al aldehído.

a) Etapa de enolización del acetónido de eritrosulosa **1.2**, en la que éste se transforma en el enolato de boro de configuración *Z*:



Esquema 1.3.5

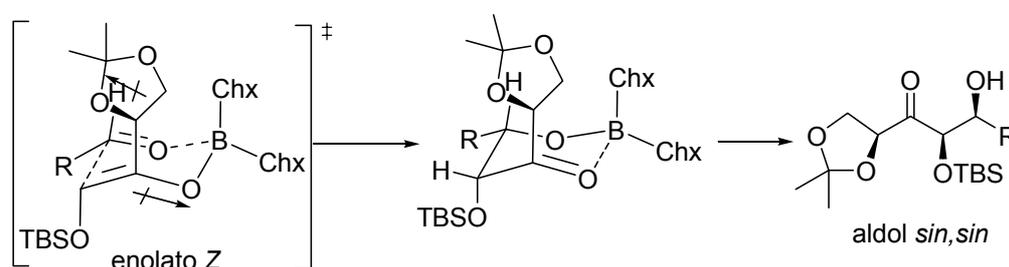
b) Etapa de adición del enolato al aldehído: ataque estereoselectivo a la cara *Re*.

En condiciones de control cinético se obtendrá mayoritariamente el aldol que se forme a través del estado de transición menos energético, que es aquel capaz de acomodar mejor las interacciones estéricas y electrónicas que

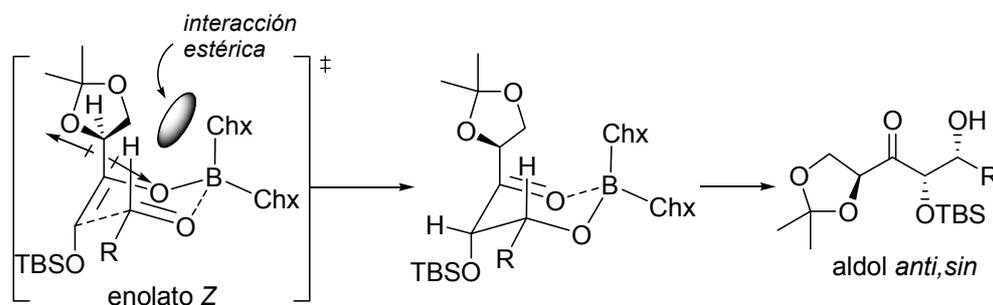
se producen en el ataque del enolato al aldehído. El enolato de boro *Z* puede atacar a la cara *Re* o a la cara *Si* del aldehído y por tanto, a priori, son posibles dos estados de transición competitivos.

A continuación, se predicen los productos de reacción que resultarían de los ataques del enolato de boro *Z* a las caras *Re* y *Si* del aldehído. Para ello se asume que la conformación que adoptan los dos estados de transición es la del modelo cíclico de tipo Zimmerman-Traxler:

Ataque del enolato *Z* a la cara *Re* del aldehído



Ataque del enolato *Z* a la cara *Si* del aldehído

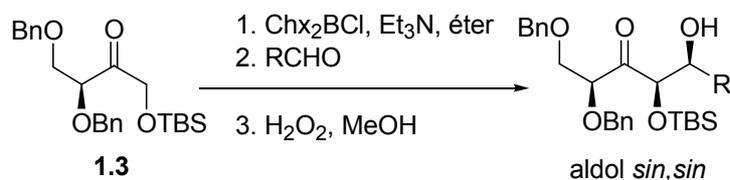


Esquema 1.3.6

El ataque a la cara *Re* del aldehído proporciona el aldol *sin,sin* mediante la participación de un estado de transición cíclico que logra disminuir tanto las interacciones estéricas como las interacciones dipolo-dipolo (orientación

anticoplanar de los enlaces C-O_{enolato} y C_α-O). Por el contrario, el ataque a la cara *Si* del aldehído, que daría lugar al aldol *anti,sin*, tiene lugar a través de un estado de transición que minimiza las interacciones dipolo-dipolo pero a costa de aumentar las interacciones de tipo estérico entre el anillo de dioxolano (que en este caso queda orientado hacia dentro del ciclo) y el voluminoso ligando del boro, tal y como se describe en el esquema anterior. La reacción proporcionará mayoritariamente el aldol *sin,sin* porque este compuesto se forma a través de un estado de transición menos energético que el que requiere el ataque a la cara *Si*.

Otro tipo de derivado de eritrosa investigado en nuestro grupo de investigación ha sido el derivado dibencilado de estructura **1.3**. Con este sustrato se obtienen también aldoles de configuración *sin,sin*.⁶⁵

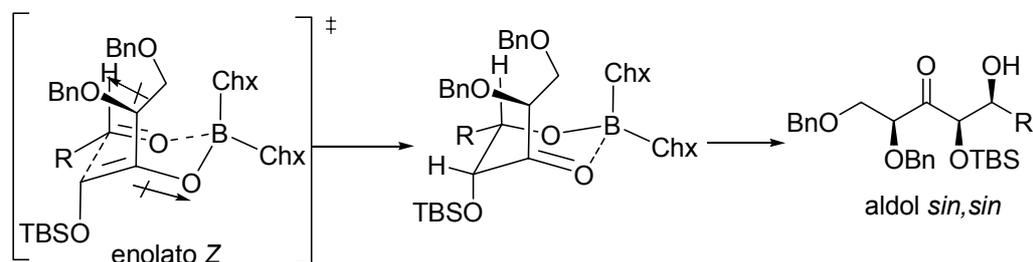


Esquema 1.3.7

La formación de este aldol se puede explicar también mediante el mismo modelo mecanístico que se ha aplicado en el caso del sustrato **1.2** y que predice el ataque preferente a la cara *Re* del aldehído:

⁶⁵ M. Carda, E. Falomir, J. Murga, E. Castillo, F. González, J.A. Marco, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6845.

Ataque favorecido del enolato Z derivado de 1.3 a la cara Re del aldehído

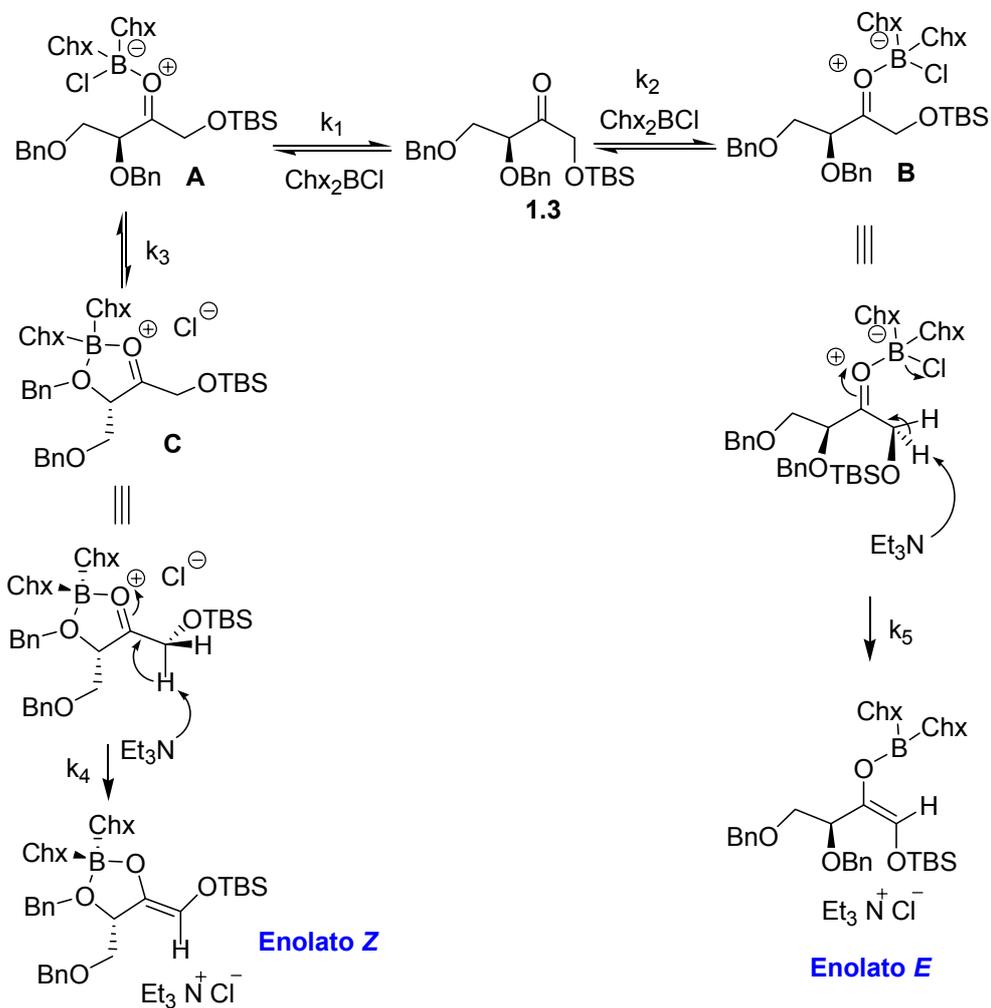


Esquema 1.3.8

La formación de enolatos de boro de configuración Z con Chx_2BCl es un resultado anómalo puesto que este reactivo fue diseñado por H.C. Brown para la generación estereoselectiva de enolatos de boro de configuración E.⁷ La formación de enolatos de boro Z con el derivado dibencilado 1.3 se podría explicar del siguiente modo. La reacción de la cetona con el ácido de Lewis Chx_2BCl formaría los complejos moleculares **A** y **B** que se describen en el Esquema 1.3.9. La velocidad de formación de estos dos complejos podría ser similar ($k_1 \sim k_2$), sin embargo el complejo **A** podría convertirse en el quelato **C** en un proceso muy rápido. De hecho algunos cálculos teóricos llevados a cabo sobre sustratos similares indican que estos quelatos se forman sin barrera de activación. El punto clave sería la desprotonación del quelato **C** que competiría muy favorablemente con la desprotonación del complejo **B**, de manera que la velocidad de formación del enolato Z sería mucho mayor que la velocidad de formación del enolato E ($k_4 \gg k_5$). En definitiva, el enolato Z se formaría a través de un quelato mucho más rápidamente que el enolato E y en condiciones de control cinético éste sería el enolato que atacaría al aldehído para dar lugar a los aldoles de configuración relativa *sin*.⁶⁶

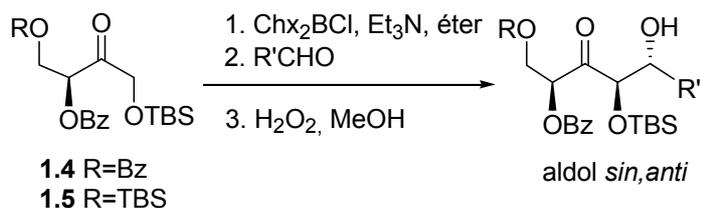
⁶⁶ J. Murga, E. Falomir, M. Carda, F. González, J.A. Marco, *Organic Lett.* **2001**, 3, 901.

Mecanismos para la formación de enolatos *Z* o *E* con Chx_2BCl



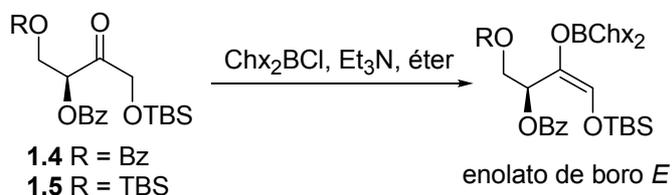
Esquema 1.3.9

Un tercer tipo de sustratos estudiados han sido los derivados benzoylados **1.4** y **1.5**. Con estos compuestos, y bajo las mismas condiciones de reacción aplicadas en las cetonas **1.2** y **1.3**, se han obtenido los aldoles de configuración relativa *sin,anti*.

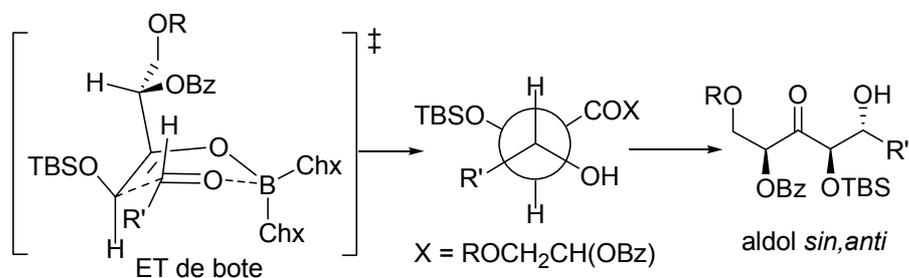


Esquema 1.3.10

La formación estereoselectiva de estos aldoles se puede explicar admitiendo que las eritrosas benzoiladas **1.4-1.5** reaccionan con la combinación $\text{Chx}_2\text{BCl}/\text{Et}_3\text{N}$ generando el enolato de boro de configuración *E* y que éste ataca estereoselectivamente a la cara *Si* del aldehído a través de un estado de transición de tipo bote (ver Esquema 1.3.11):



Enolato *E* derivado de eritrosas 1.4-1.5: ataque favorecido a la cara *Si* del aldehído



Esquema 1.3.11

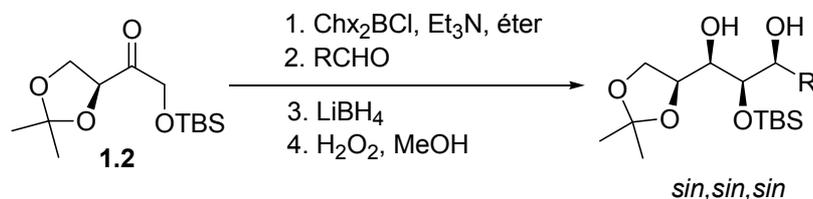
La propuesta de conformación de bote en el estado de transición del ataque del enolato *E* está basada en cálculos teóricos llevados a cabo en nuestro grupo de investigación. Estos estudios han demostrado que esta

conformación de bote logra acomodar mucho mejor que la conformación de silla las interacciones estéricas y electrónicas que se originan en el estado de transición.⁶⁷

1.3.1 Síntesis de estereotriadas

En nuestro grupo de investigación se ha demostrado que las reacciones aldólicas de derivados de eritrosa permiten sintetizar estereoselectivamente *in situ* sistemas polioxigenados si a la mezcla de aldolización se le añade LiBH_4 antes del procesado oxidante.

Síntesis de estereotriadas *sin,sin,sin*



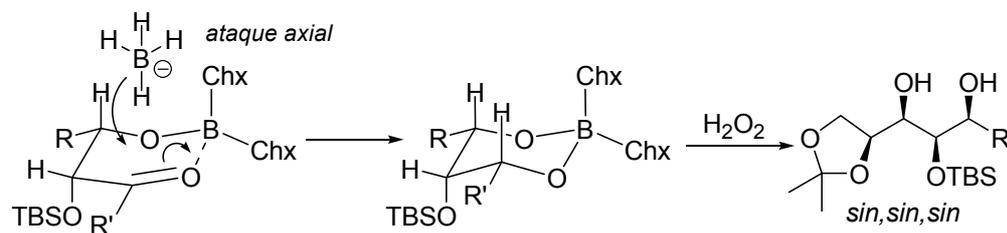
Esquema 1.3.12

La estereoselectividad en el proceso de reducción se explica admitiendo un ataque preferente del agente reductor desde la dirección axial, estereoelectrónicamente favorecida, a la cara *Re* del carbonilo cetónico, que se encuentra formando un quelato con la parte de alcoxiborano generada en el paso de adición aldólica.⁶⁸

⁶⁷ J. Murga, E. Falomir, F. González, M. Carda, J.A. Marco, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9697.

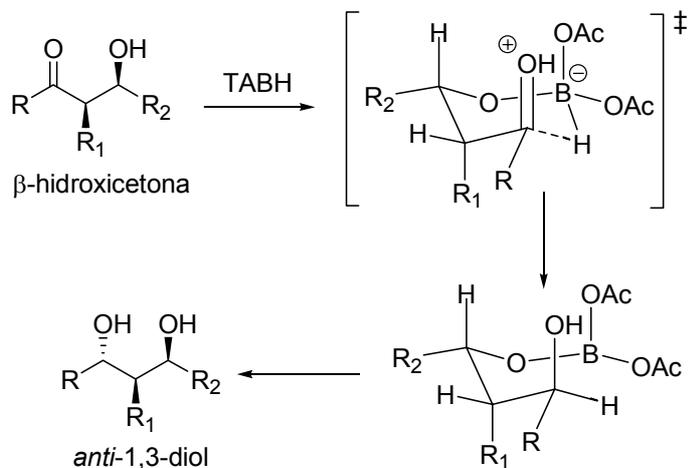
⁶⁸ J. Murga, E. Falomir, M. Carda, J.A. Marco, *Tetrahedron:Asymmetry* **2002**, *13*, 2317.

Reducción estereoselectiva de *sin, sin*- β -alcoxiboranos con LiBH_4



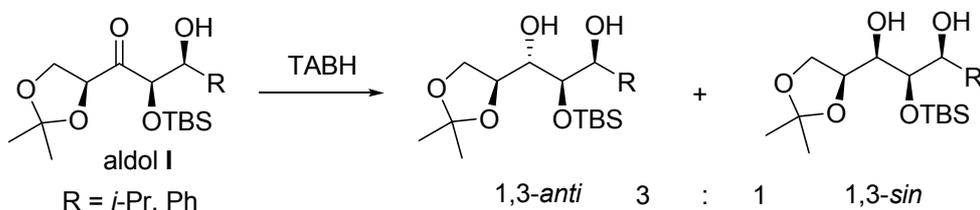
Evans y colaboradores han demostrado que los sistemas de β -hidroxicetona se pueden convertir en *anti*-1,3-dioles mediante reducción con triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (TABH). El mecanismo que se ha propuesto para explicar la estereoselectividad de esta reacción se basa en la unión del anión triacetoxiborohidruro con el hidroxilo de la β -hidroxicetona, seguida de la transferencia intramolecular de hidruro al carbonilo cetónico, que adopta la conformación representada en el siguiente esquema:⁶⁹

Reducción estereoselectiva de β -hidroxicetonas con TABH



⁶⁹ D.A. Evans, K.T. Chapman, E.M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

La aplicación de este método de reducción a los aldoles de estructura general I transcurrió con bajo estereocontrol puesto que se obtuvieron mezclas de *anti*-1,3-dioles y de *sin*-1,3-dioles en relación aproximada 3:1.⁶⁸



Esquema 1.3.15

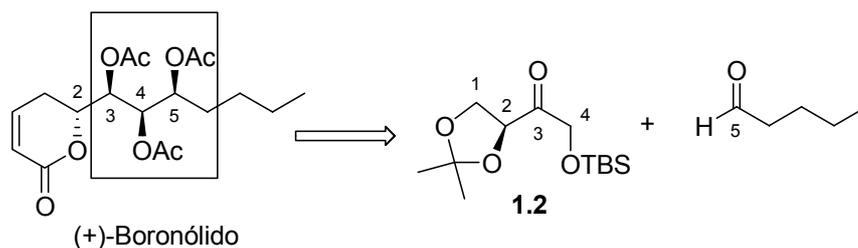
1.3.2 Aplicaciones de las reacciones de adición aldólica de derivados de eritrosa a la síntesis de productos naturales

a) Síntesis de (+)-boronólido

En nuestro grupo de investigación se ha conseguido la síntesis del (+)-boronólido,^{68,70} una triacetoxilactona de origen natural que se ha aislado de diversas especies del género *Tetradenia*, de la familia de las Lamiáceas.⁷¹ El extracto obtenido de estas plantas se utilizaba por las tribus zulúes como emético, mientras que de las hojas se obtenía una infusión que se empleaba como antimalárico. En el siguiente esquema se representa la estructura del (+)-boronólido y se indica el fragmento estructural que se puede obtener mediante la aplicación de la metodología de adiciones aldólicas con enolatos de eritrosa. Se han numerado los átomos oxigenados de la estructura del boronólido para indicar su procedencia desde el acetónido de (*S*)-eritrosa y del pentanal:

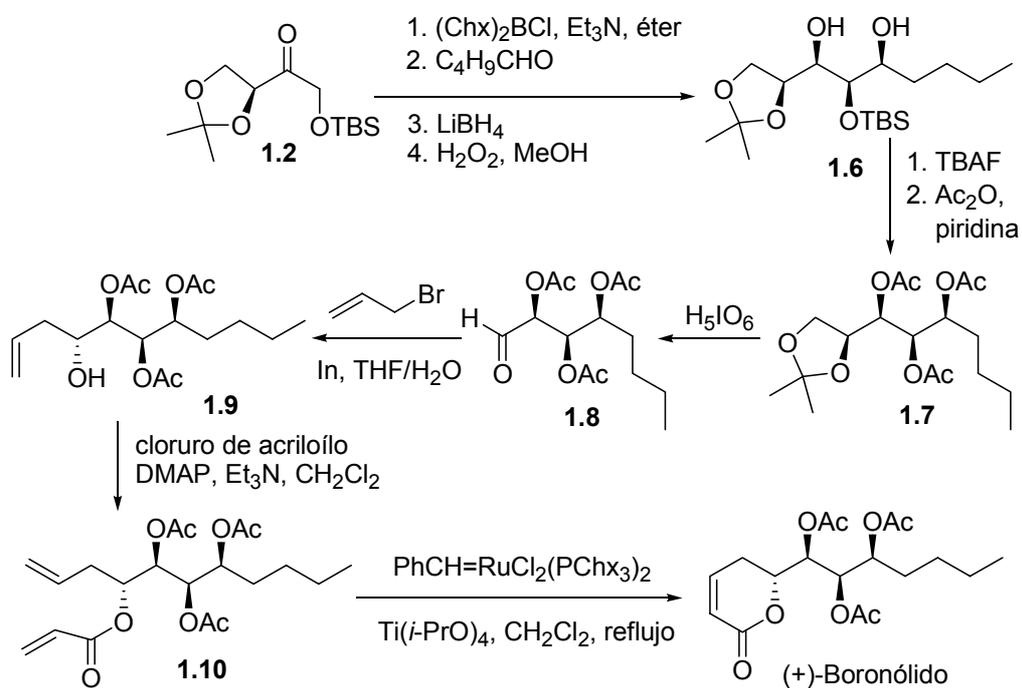
⁷⁰ M. Carda, S. Rodríguez, B. Segovia, J.A. Marco, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6560.

⁷¹ M.T. Davies-Coleman, D.E.A. Rivett, *Phytochemistry* **1987**, 26, 3047.



Esquema 1.3.16

La síntesis del boronólido se indica a continuación:



Esquema 1.3.17

Uno de los pasos clave de esta síntesis fue la adición aldólica del acetónido de eritrosa 1.2 al pentanal, con reducción *in situ* de la mezcla de aldolización mediante adición de LiBH_4 , lo que condujo al diol 1.6. En estas condiciones, y en un solo paso operativo, se construyeron tres de los cuatro

estereocentros necesarios para la síntesis del producto natural. Otro paso clave de la síntesis fue la creación del estereocentro lactónico mediante control Felkin-Anh⁷² (este modelo estereoquímico se explica detalladamente en el apartado 3.1, pág. 119), que se consiguió mediante alilación estereoselectiva del aldehído 1.8 por reacción con bromuro de alilo mediada por indio en medio acuoso. El último paso clave de la síntesis fue la obtención del sistema de lactona α,β -insaturada mediante metátesis ciclante utilizando el catalizador de Grubbs de primera generación y $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$.⁷³

b) Síntesis de (-)-citoxazona

La (-)-citoxazona se aisló en 1988 de especies de hongos del género *Streptomyces* y presenta una potente acción inmunosupresora por su capacidad para inhibir las citokinas de tipo II.⁷⁴ En la estructura de la citoxazona se han numerado una serie de átomos de carbono para indicar su procedencia desde la (S)-eritrusosa y del aldehído empleado en la adición aldólica, que en este caso fue un derivado protegido del hidroxiacetaldehído.

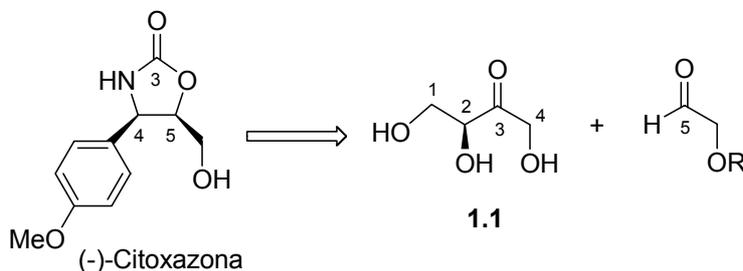


Figura 1.3.2

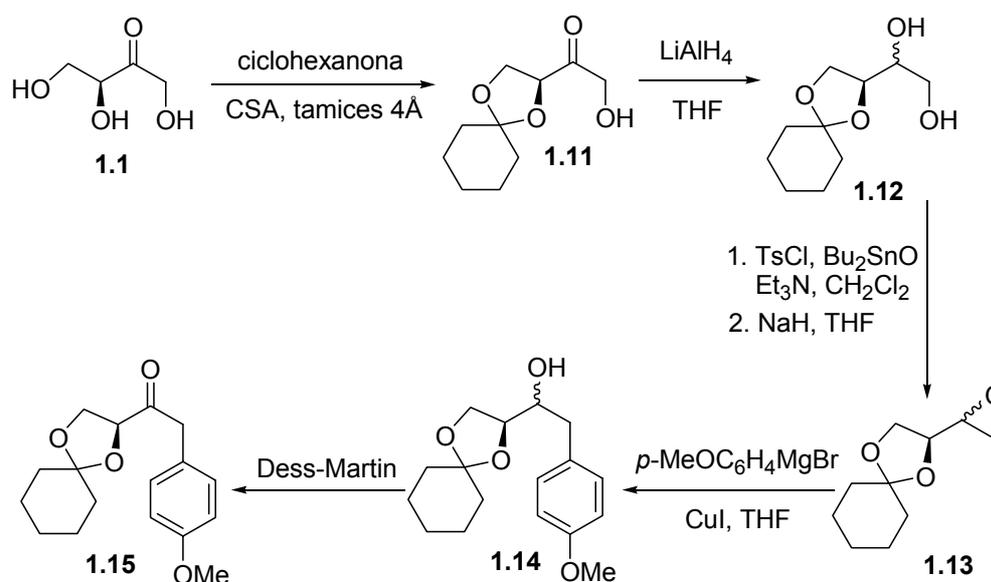
⁷² a) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2199. b) N.T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145.

⁷³ R.H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413.

⁷⁴ a) H. Kayeka, M. Norishita, K. Kobinata, M. Osono, M. Ishizuka, J. Osada, *J. Antibiotics* **1998**, 51, 1126. b) H. Kayeka, M. Norishita, H. Koshino, T. Morita, K. Kobayashi, H. Osada, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1052.

La síntesis de la citoxazona se inició con la conversión de la (*S*)-eritrosulosa **1.1** en la cetona quiral **1.15**, que era la que se requería para la adición aldólica.⁷⁵

Síntesis de citoxazona: obtención de la cetona quiral **1.15**

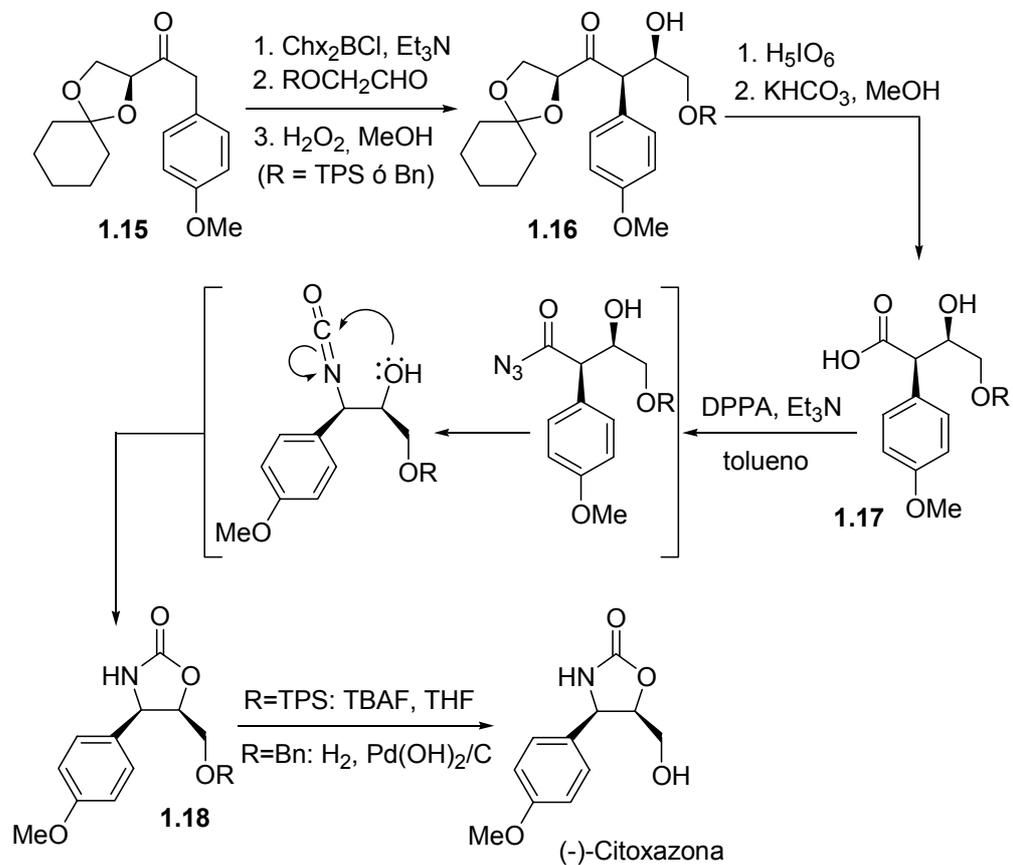


Esquema 1.3.18

Uno de los pasos clave de la síntesis de citoxazona fue la adición aldólica de la cetona **1.15**, que se llevó a cabo sobre *t*-butildifenilsililoxiacetaldehído (TPSOCH₂CHO) y benciloxicetaldehído (BnOCH₂CHO) (ver Esquema 1.3.19). Estas reacciones proporcionaron con excelente estereocontrol los aldoles **1.16**. El otro paso clave del proceso sintético fue la construcción del anillo de oxazolidinona, que se consiguió mediante reacción de transposición de Curtius estereoespecífica del hidroxiaácido **1.17**, seguida del ataque intramolecular de la función hidroxilo al isocianato intermedio (ver Esquema 1.3.19).

⁷⁵ M. Carda, F. González, R. Sánchez, J.A. Marco, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1005.

Síntesis de la (-)-citoxazona a partir de la cetona quiral 1.15

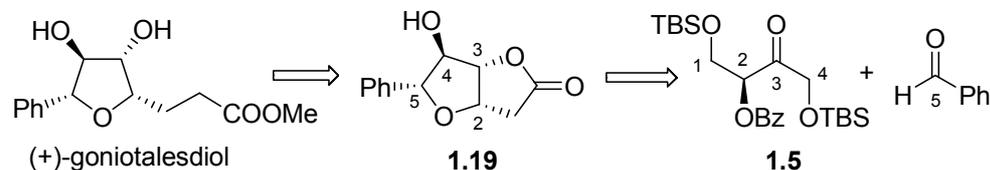


Esquema 1.3.19

c) Síntesis de (+)-goniotalesdiol

El (+)-goniotalesdiol, un compuesto tetrahidrofuránico 2,3,4,5-tetrasustituido, se aisló en 1998 de la corteza del árbol de Malasia *Goniothalamus borneensis* (Annonáceas) y ha demostrado tener una notable actividad citotóxica en líneas tumorales de células de ratón P388.⁷⁶

Hasta el momento se han publicado dos síntesis de éste metabolito bioactivo. Una de ellas utiliza D-glucuronolactona como producto de partida y da lugar finalmente al (-)-goniotalesdiol, enantiómero del producto natural, a través de una secuencia de dieciséis pasos.⁷⁷ La otra síntesis comienza con D-manitol que es convertido, mediante una secuencia de nueve etapas de reacción, una de ellas no estereoselectiva (mezcla de diastereoisómeros ~ 1:1), en la lactona **1.19**. Finalmente, este intermedio se convierte en goniotalesdiol mediante el empleo de reacciones estándar.⁷⁸ En el Esquema 1.3.20 se han numerado los átomos de carbono del intermedio **1.19** para indicar su procedencia desde la eritruosa benzoilada **1.5** y del aldehído empleado en la adición aldólica que en este caso fue el benzaldehído.



Esquema 1.3.20

En nuestro grupo de investigación se ha conseguido una síntesis formal del (+)-goniotalesdiol,⁷⁹ ya que nuestro objetivo sintético fue en realidad la

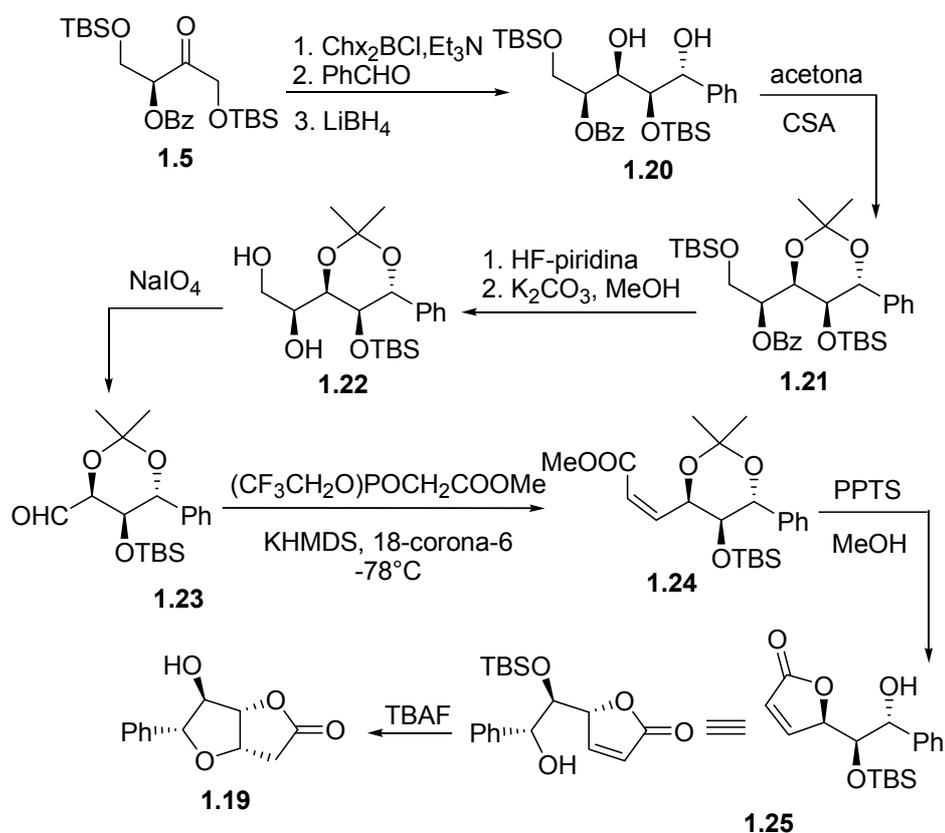
⁷⁶ S.G. Cao, X.H. Wu, K.Y. Sim, B.K.T. Tan, J.T. Pereira, S.H. Goh, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2143.

⁷⁷ H. Yoda, Y. Nakaseko, K. Takabe, *Synlett* **2002**, 1532.

⁷⁸ M. Babjak, P. Capitán, T. Gracza, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6983.

⁷⁹ J. Murga, P. Ruiz, E. Falomir, M. Carda, G. Peris, J.A. Marco, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1987.

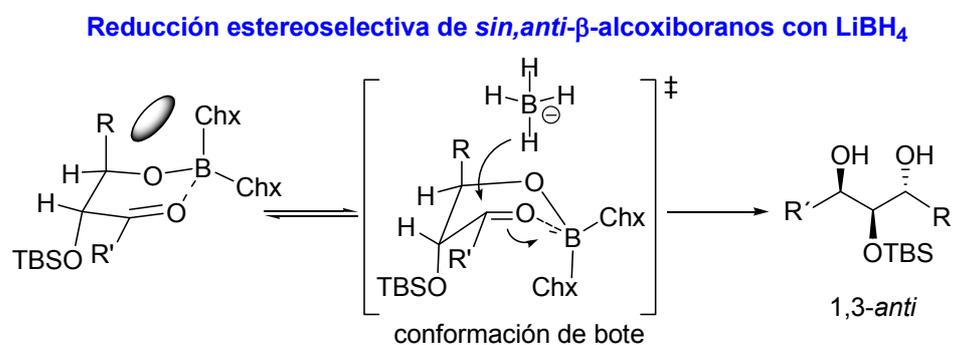
lactona **1.19**. Uno de los pasos clave de esta síntesis fue la adición de la cetona benzoilada **1.5** al benzaldehído, con reducción *in situ* de la mezcla de aldolización, lo que proporcionó el *anti*-1,3-diol **1.20**. El otro punto clave de la síntesis fue la formación del sistema de éster conjugado **1.24**, de configuración *Z* en el doble enlace,⁸⁰ cuya descetalización y desililación proporcionó, mediante adición conjugada Michael intramolecular, el compuesto **1.19**.



Esquema 1.3.21

⁸⁰ W.C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.

Un punto que merece ser comentado en la síntesis del goniatalesdiol es la formación estereoselectiva del sistema de *anti*-1,3-diol en el proceso de aldolización-reducción con LiBH_4 , proceso que tiene lugar con un curso estereoquímico opuesto al esperado. Un posible modelo estereoquímico para esta reducción se indica en el Esquema 1.3.22. En este modelo el ataque del reductor a la cara *Re* del carbonilo cetónico se produce sobre el anillo de aldolato cíclico, que adopta una conformación de bote a fin de disminuir las interacciones estéricas entre el sustituyente R y uno de los ligandos del boro, lo que lleva en última instancia a la formación del sistema de *anti*-1,3-diol:



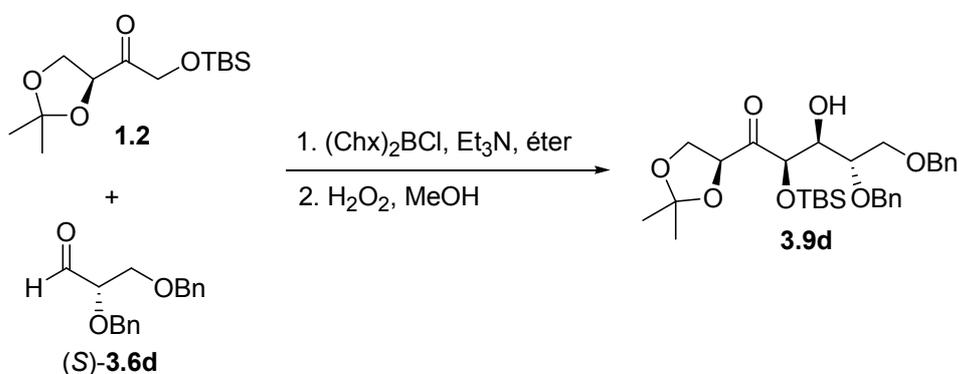
2 OBJETIVOS

Como ya se ha explicado en la introducción, las reacciones de adición aldólica de enolatos derivados de eritrusosa pueden ser de gran utilidad sintética en la preparación diastereoselectiva de productos naturales polioxigenados, tales como carbohidratos y antibióticos de tipo macrólido o poliéter.

A la vista de la excelente diastereoselectividad de las adiciones de enolatos derivados de eritrusosa a aldehídos aquirales, se pensó introducir un grado más de complejidad (doble inducción asimétrica) utilizando aldehídos α -quirales. Este tipo de reacciones aumentarían las posibilidades sintéticas de la eritrusosa como quirón de partida.

Algunos ensayos preliminares habían dado resultados prometedores.¹⁶¹ La adición aldólica entre el enolato de boro derivado de la eritrusosa **1.2** y el aldehído (S)-**3.6d** proporcionó con excelente control estereocontrol el compuesto **3.9d**.

Reacción aldólica entre pares consonantes



Esquema 2.1

¹⁶¹ E. Falomir, *Tesis doctoral*, Universitat Jaume I, 1998, pág. 83-87.

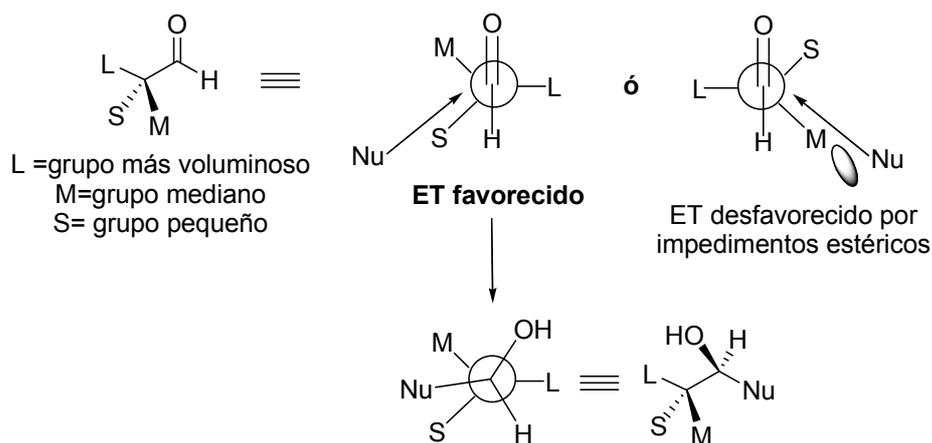
Por lo tanto, los objetivos que se plantearon desde el inicio de este trabajo fueron:

1. Estudiar la diastereoselectividad de las reacciones entre diferentes enolatos derivados de eritrosa y aldehídos α -quirales.
2. Aplicar dicha metodología a la síntesis asimétrica de productos naturales.

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 ANTECEDENTES: MODELOS DE FELKIN-ANH Y CORNFORTH

El modelo más aceptado hoy en día para explicar la estereoselectividad en la adición de especies nucleofílicas a aldehídos α -quirales es el de Felkin-Anh.⁷² En este modelo estereoquímico, el sustituyente en la posición α más voluminoso se coloca *anti*-periplanar al grupo carbonilo de manera que el subsiguiente ataque nucleofílico se produce desde la cara estéricamente más accesible, teniendo en cuenta que la trayectoria estereoelectrónicamente más favorable para dicho ataque es la descrita por Bürgi-Dunitz (aproximadamente 100-110° desde el oxígeno carbonílico):¹⁶³



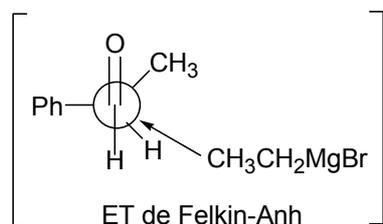
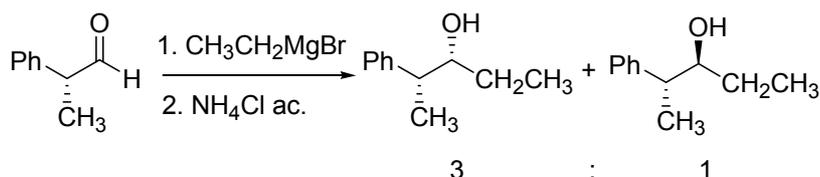
Pero no siempre se puede predecir qué sustituyente tomará el rol del más voluminoso (*anti* respecto al ataque del nucleófilo). Anh propuso una regla simple: el sustituyente *anti* debe ser el que tenga el orbital antienlazante σ^*_{C-X}

¹⁶³ R.E. Gawley, J. Aubé, *Principles of Asymmetric Synthesis*; Pergamon, 1996; Capítulo 4.

de menor energía. Esta regla explica las anomalías observadas cuando el sustituyente en α es un heteroátomo, ya que el orbital σ^* del enlace C-heteroátomo es de menor energía que el del enlace C-C, y por lo tanto el sustituyente *anti* es el heteroátomo.¹⁶³

En 1987 Heathcock refinó esta hipótesis, demostrando que es la combinación de efectos estéricos y electrónicos la que determina cuál es el sustituyente *anti*.¹⁶⁴ Un orden orientativo de la preferencia de algunos sustituyentes por la posición *anti* sería el siguiente: MeO>*t*-Bu>Ph>*i*-Pr>Et>Me>H.

Por ejemplo, la adición de bromuro de etilmagnesio al (*R*)-2-fenilpropionaldehído proporciona una mezcla de diastereoisómeros, donde el producto mayoritario es el alcohol de configuración relativa *sin*, correspondiente al ataque a la cara *Re* del grupo carbonilo, según predice el modelo de Felkin-Anh:¹⁶⁵

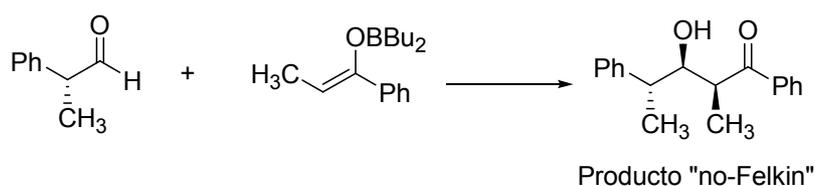


Esquema 3.1.2

¹⁶⁴ E.P. Lodge, C.H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353.

¹⁶⁵ D.J. Cram, F.A.A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828.

Sin embargo, cuando el nucleófilo es un *Z*-enolato el producto de la reacción aldólica es el opuesto al que predice el modelo de Felkin-Anh (que llamaremos en lo sucesivo producto “no-Felkin”), como en la adición aldólica que se indica en el siguiente esquema en el que el (*Z*) enolato de boro derivado de la etil fenil cetona se adiciona a la cara *Si* del (*R*)-2-fenilpropionaldehído:¹⁶⁶

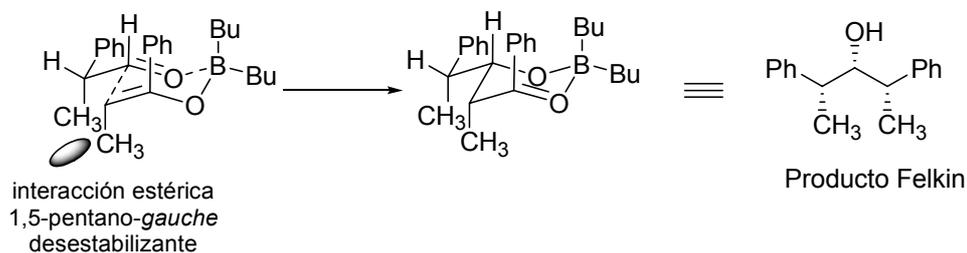


Esquema 3.1.3

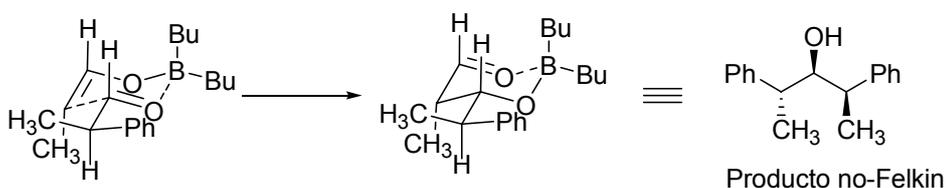
W.R. Roush propuso en 1991 una explicación para la formación de productos “no-Felkin” en las reacciones de adición aldólica a aldehídos α -quirales, que se basa en las interacciones desestabilizantes de tipo pentano-*gauche* que se establecen en este tipo de reacciones.¹⁶⁶ Los dos estados de transición alternativos para la adición aldólica de un (*Z*)-enolato de boro al (*R*)-2-fenilpropionaldehído se dan a continuación:

¹⁶⁶ W.R. Roush, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4151.

Producto Felkin: ataque a la cara *Re* del aldehído



Producto no-Felkin: ataque a la cara *Si* del aldehído



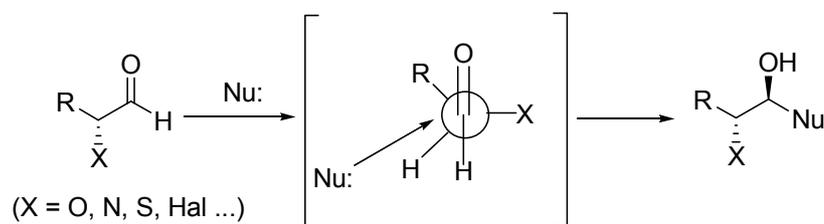
Esquema 3.1.4

En el esquema anterior se puede observar que en el ataque a la cara *Re* del (*R*)-2-fenilpropionaldehído éste adopta una conformación Felkin-Anh, puesto que el grupo voluminoso del estereocentro (fenilo) se sitúa perpendicular al grupo carbonilo y el grupo mediano (metilo) se coloca *sin* con respecto al oxígeno carbonílico. Dicha disposición está energéticamente desfavorecida porque en la trayectoria de aproximación del (*Z*)-enolato de boro se produce una interacción estérica de tipo 1,5-pentano-*gauche* entre el grupo metilo del estereocentro aldehídico y el grupo metilo del enolato. Dicha interacción desfavorable es evitada, sin embargo, en el ataque del enolato a la cara *Si* del carbonilo aldehídico por lo que dicho ataque se ve favorecido con respecto al ataque a la cara *Re*.

Cuando el aldehído α -quiral contiene un heteroátomo polar en el carbono estereogénico, la conformación Felkin-Anh favorecida es la que coloca al heteroátomo perpendicular al grupo carbonilo, de manera que el ataque nucleofílico favorecido es el que tiene lugar desde la cara estéricamente menos impedida. En el siguiente esquema se indica el modelo de Felkin-Anh

para la adición nucleofílica a un compuesto carbonílico con un heteroátomo polar en el carbono α :¹⁶³

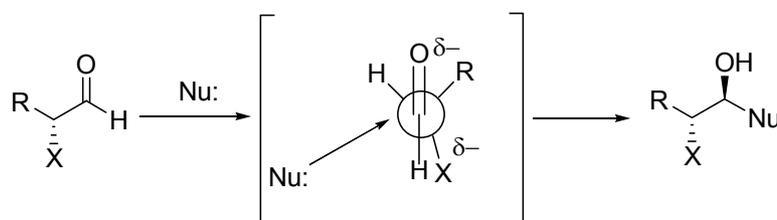
Modelo Felkin-Anh para la adición a compuestos carbonílicos α -heteroatómicos



Esquema 3.1.5

Ya algo antes del modelo de Felkin-Anh, el modelo de Cornforth había sido propuesto para explicar la selectividad π -facial en las adiciones de nucleófilos a aldehídos α -quirales que presentaran un heteroátomo en el carbono α .¹⁶⁷ En este modelo el heteroátomo se coloca en *anti* con respecto al grupo carbonilo al objeto de minimizar las interacciones dipolares, produciéndose el ataque nucleofílico a la cara que presenta un menor impedimento estérico.

Modelo de Cornforth para la adición a compuestos carbonílicos α -heteroatómicos

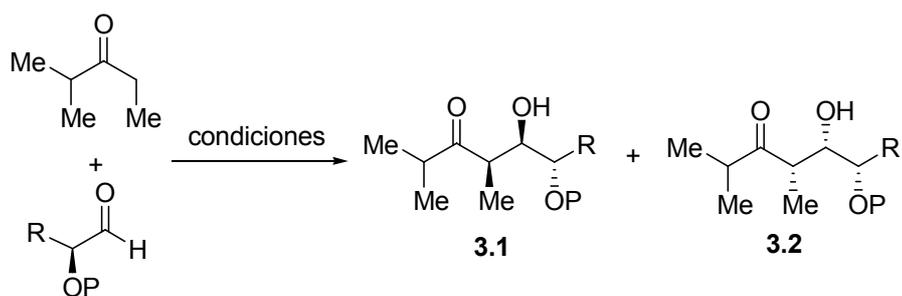


Esquema 3.1.6

¹⁶⁷ J.W. Cornforth, R.H. Cornforth, K.K. Mathew, *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.

Como se deduce de los dos esquemas anteriores, tanto el modelo de Felkin-Anh como el modelo dipolar de Cornforth predicen el ataque a la misma cara del aldehído. Probablemente por tal motivo, y dado el aparentemente mejor fundamento teórico del modelo de Felkin-Anh, éste quedó en adelante en la bibliografía como el modelo standard, quedando preterido el modelo de Cornforth.

El grupo de D.A. Evans ha demostrado recientemente que los modelos estereoquímicos de Felkin-Anh y de Cornforth no son necesariamente equivalentes, pudiéndoseles diferenciar en el caso de ataques nucleofílicos a aldehídos α -quirales cuando se emplean enolatos de litio o de boro configuracionalmente definidos.¹⁶⁸ Así, por ejemplo, cuando se llevan a cabo adiciones aldólicas de (*Z*)-enolatos de boro o litio sobre α -alcoialdehídos quirales se observan los siguientes resultados:



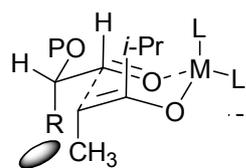
¹⁶⁸ D.A. Evans, S.J. Siska, V.J. Cee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1761.

Condiciones	Configuración del enolato	P	R	Rto. (%)	3.1 : 3.2
9-BBNOTf, DIPEA	Z	Bn	Me	95	89:11
9-BBNOTf, DIPEA	Z	Bn	<i>i</i> -Pr	73	98:2
9-BBNOTf, DIPEA	Z	TBS	Me	77	98:2
9-BBNOTf, DIPEA	Z	TBS	<i>i</i> -Pr	72	98:2
LiHMDS	Z	Bn	Me	67	89:11
LiHMDS	Z	Bn	<i>i</i> -Pr	77	98:2
LiHMDS	Z	TBS	Me	65	95:5
LiHMDS	Z	TBS	<i>i</i> -Pr	71	99:1

Tabla 3.1.1

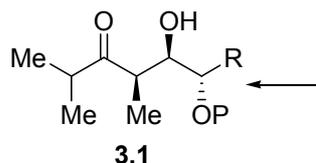
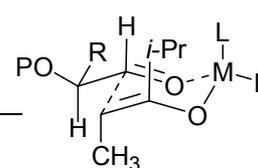
Los modelos de Felkin-Anh y de Cornforth para la adición de los (Z)-enolatos de litio o boro a α -alcoialdehídos son los siguientes:

Modelo de Felkin-Anh



interacción estérica
1,5-pentano-*gauche*
desestabilizante

Modelo de Cornforth



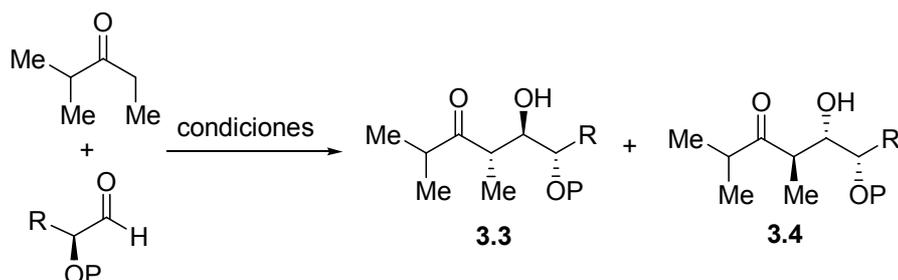
Estereoisómero más coherente
con el modelo de Cornforth

Esquema 3.1.8

Como se aprecia en el esquema anterior, el estereoisómero mayoritario (aldol **3.1**) que se obtiene en las adiciones aldólicas de (Z)-enolatos de boro, o de litio, no se explica bien mediante el modelo estereoquímico de Felkin-Anh porque la formación de **3.1** tendría lugar a través de un estado de transición que presenta una interacción estérica desestabilizante 1,5-pentano-*gauche*. Una rotación de 120° alrededor del estereocentro lleva a una conformación de tipo Cornforth, en la que el grupo alcoxígeno se coloca *anti* con respecto del oxígeno carbonílico, disminuyendo así las repulsiones dipolares. Dicha

disposición espacial no implica además ninguna otra interacción estérica desfavorable por lo que el modelo de Cornforth constituye una explicación mejor del resultado estereoquímico observado.

Si las adiciones aldólicas tienen lugar entre (*E*)-enolatos de boro o de litio sobre α -alcoxialdehídos quirales se obtienen los siguientes resultados:

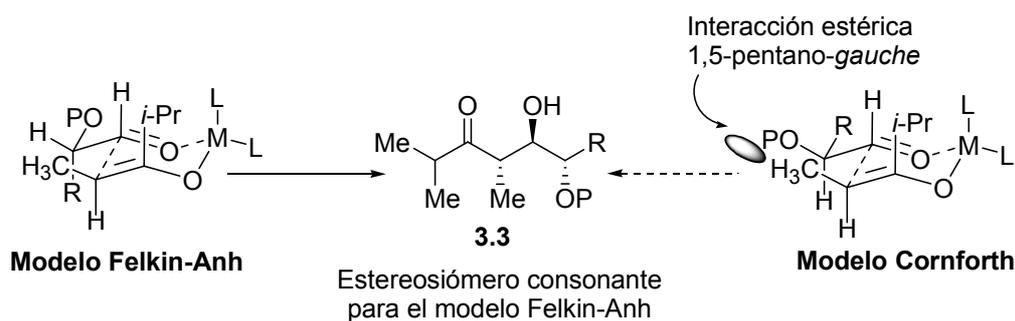


Esquema 3.1.9

Condiciones	Configuración del enolato	P	R	Rto. (%)	3.3 : 3.4
(Chx) ₂ BCl, Et ₃ N	<i>E</i>	Bn	Me	59	33:67
(Chx) ₂ BCl, Et ₃ N	<i>E</i>	Bn	<i>i</i> -Pr	77	67:33
(Chx) ₂ BCl, Et ₃ N	<i>E</i>	TBS	Me	77	21:79
(Chx) ₂ BCl, Et ₃ N	<i>E</i>	TBS	<i>i</i> -Pr	85	43:57

Tabla 3.1.2

Como se observa en la tabla anterior los (*E*)-enolatos de boro se adicionan a α -alcoxialdehídos dando lugar a mezclas de diastereoisómeros en las que predomina ligeramente, en la mayoría de los casos, el aldol de configuración relativa **3.4**. Este es un resultado que no puede ser explicado por el modelo Felkin-Anh, que predice la formación única del aldol **3.3** a través de un estado de transición que no presenta interacciones electrónicas o estéricas desfavorables, como se observa en el siguiente esquema:



Esquema 3.1.10

En las adiciones aldólicas acabadas de comentar, el aldehído es quiral y el enolato, aunque de configuración definida en el doble enlace, es aquiral. A este tipo de proceso se le denomina de inducción asimétrica simple. Por el contrario, si la reacción aldólica combina un enolato quiral y un aldehído quiral la inducción asimétrica es doble, abriéndose entonces dos posibilidades:

a) si el enolato y el aldehído son quirales y cooperan en sus inducciones asimétricas la reacción aldólica transcurre con elevado stereocontrol. Estos pares quirales que cooperan mutuamente en la inducción asimétrica se denominan pares consonantes (en inglés pares *matched*).

b) si la inducción asimétrica del aldehído quiral se opone a la inducción asimétrica del enolato, se dice que el par es disonante (*mismatched*); si ninguno de los dos componentes de la adición aldólica logra imponer su inducción asimétrica, la reacción tendrá lugar con bajo stereocontrol.

3.2 ADICIONES ALDÓLICAS DE LA CETONA 1.2 A ALDEHÍDOS α -QUIRALES

El estudio de la diastereoselectividad en las reacciones aldólicas con inducción asimétrica doble se realizó inicialmente con la cetona **1.2** y los 6 aldehídos enantioméricamente puros (**3.5-3.6**), en sus dos formas (*R*) y (*S*), que se muestran en la siguiente figura:

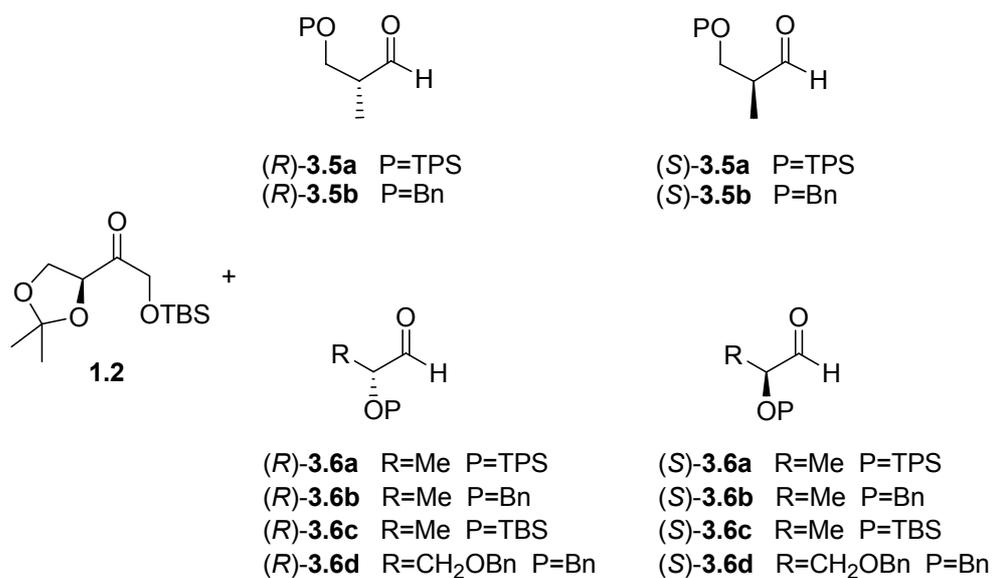
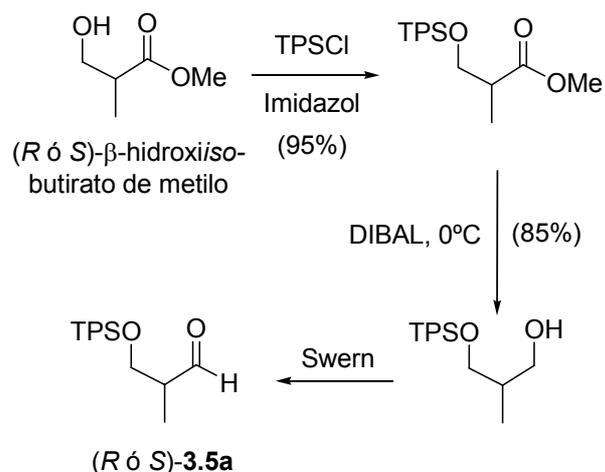


Figura 3.2.1

La obtención de la cetona **1.2** a partir de (*S*)-eritrosa se ha mostrado en el Esquema 1.3.1 de la introducción, y se explica más detalladamente en la parte experimental (pág. 168). Los aldehídos se prepararon siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía, como se explica a continuación.

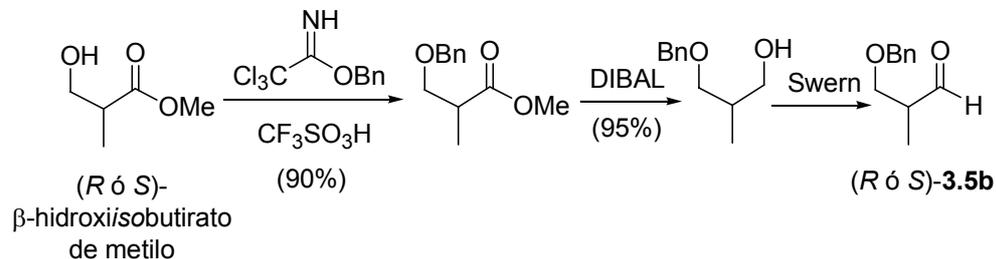
Los α -metilaldehídos sililados **3.5a** se prepararon a partir del β -hidroxisobutirato de metilo, en su forma enantioméricamente pura correspondiente, mediante la siguiente secuencia de reacciones:¹⁶⁹

¹⁶⁹ W.R. Roush, A.D. Palkowitz, M.A. Palmer, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 316.



Esquema 3.2.1

Los α -metilaldehídos bencilados **3.5b** se prepararon a partir de los mismos ésteres de partida que sus equivalentes sililados, mediante una secuencia de reacciones muy similar que implicaba protección inicial del hidroxilo en posición β utilizando el reactivo de Iversen (2,2,2-tricloroacetimidato de bencilo) y ácido trifílico como catalizador.¹⁷⁰

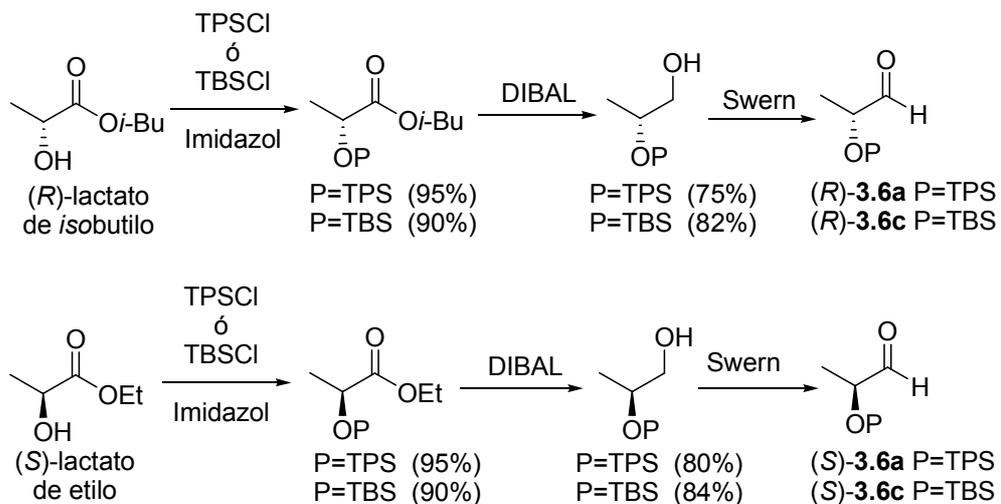


Esquema 3.2.2

Los α -alcoxialdehídos sililados (R)-**3.6** y (S)-**3.6** se prepararon a partir de los ésteres (R)-lactato de isobutilo y (S)-lactato de etilo respectivamente.¹⁷¹

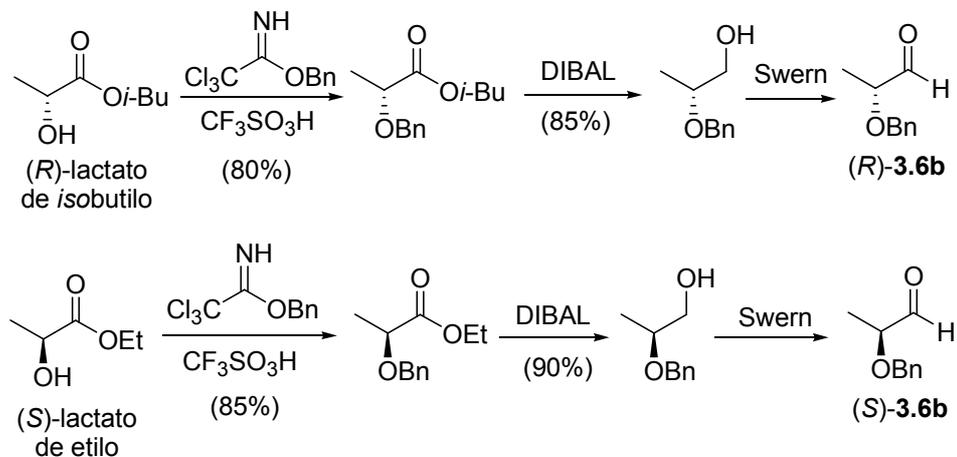
¹⁷⁰ T. Iversen, D.R. Bundle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1240.

¹⁷¹ S.K. Massad, L.D. Hawkins, D.C. Baker, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180.



Esquema 3.2.3

Los α -alcoxialdehídos bencilados (R) -**3.6b** y (S) -**3.6b**¹⁷² se prepararon de la misma forma que sus equivalentes sililados excepto la protección inicial del hidroxilo en posición α , que se realizó mediante la metodología de Iversen.¹⁷⁰

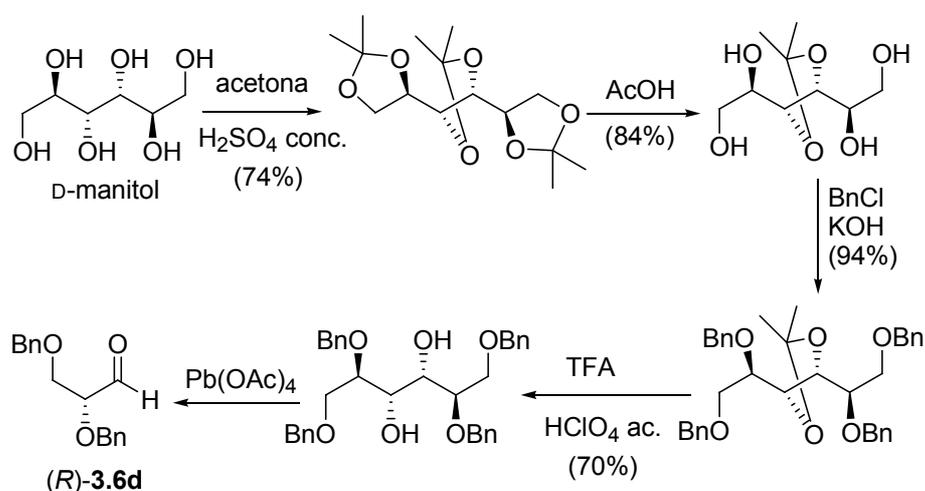


Esquema 3.2.4

¹⁷² Y. Ito, Y. Kobayashi, T. Kawabata, M. Takase, S. Terashima, *Tetrahedron* **1989**, 45, 5767.

Para evitar la pérdida de pureza óptica de los aldehídos obtenidos en la oxidación de Swern, éstos se empleaban inmediatamente, y sin purificación cromatográfica, en el proceso de adición aldólica. Por esta razón no se han expuesto en los esquemas anteriores los rendimientos químicos obtenidos en la reacción de Swern, y los productos que se almacenaban eran los alcoholes primarios precursores de los aldehídos.

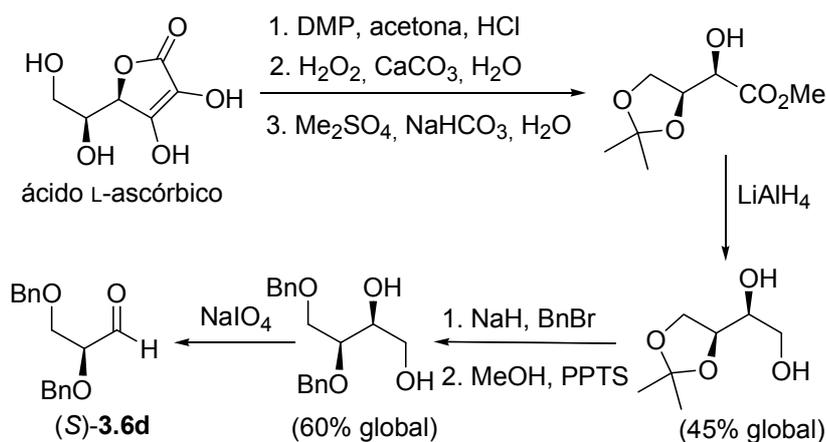
El α -alcoxialdehído bencilado (*R*)-**3.6d** se preparó a partir de D-manitol según la siguiente secuencia de reacciones:¹⁷³



El α -alcoxialdehído bencilado (*S*)-**3.6d** se preparó a partir del ácido L-ascórbico según la siguiente secuencia de reacciones:¹⁷⁴

¹⁷³ Y. Ohgo, J. Yoshimura, M. Kono, T. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2957.

¹⁷⁴ A.B. Mikkilineni, P. Kumar, E. Abushanab, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6005.



Esquema 3.2.6

Los aldehídos (*R*)-3.6d y (*S*)-3.6d, obtenidos mediante rupturas oxidantes, también se utilizaron en las reacciones aldólicas recién preparados y en su forma cruda, sin purificación previa, para evitar posibles racemizaciones. Por esta razón no se han expuesto en los esquemas anteriores los rendimientos químicos de sus reacciones de obtención.

Las adiciones aldólicas se realizaron mediante enolización con diciclohexilcloroborano y Et₃N en éter a 0°C. De esta forma se generó el enolato Z (Esquema 1.3.9 de la introducción), al cual se le adicionó el aldehído crudo correspondiente también disuelto en éter, dejando luego reaccionar 5-6 horas a 0°C. Por último se realizó un procesado oxidante con H₂O₂ para romper los enlaces O–B y obtener así los correspondientes aldoles.

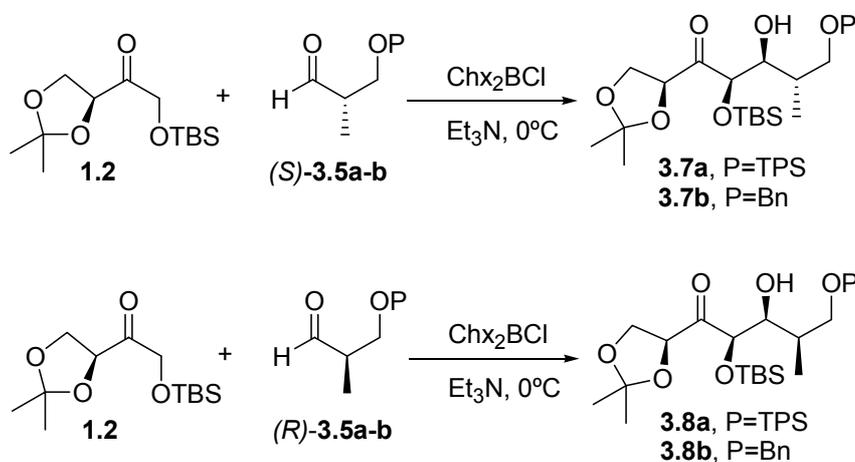
Los resultados de las reacciones aldólicas fueron marcadamente diferentes en el caso de los α-metilaldehídos 3.5 con respecto a los α-alcoialdehídos 3.6, por lo que se ha preferido separar su discusión en dos apartados diferentes.

Las estereoestructuras de los productos aldólicos se establecieron mediante metodologías de correlaciones químicas y, en uno de los casos, mediante análisis de difracción de rayos X. Esto se explica con detalle en el apartado 3.2.4.

3.2.1 Adiciones aldólicas de la cetona **1.2** a α -metilaldehídos **3.5**

Los resultados obtenidos en las reacciones aldólicas de la cetona **1.2** y los α -metilaldehídos (*R*)-**3.5** y (*S*)-**3.5** se muestran en el Esquema 3.2.7 y la Tabla 3.2.1. Las reacciones con los aldehídos (*S*)-**3.5** fueron relativamente rápidas (conversión total en 5-6 horas) y completamente estereoselectivas en cuanto a la capacidad de detección de la espectroscopia de RMN (hasta d.r. > 95:5). Los aldoles **3.7** se formaron a través del ataque del enolato *Z* a la cara *Re* del carbonilo aldehídico (ver Esquema 1.3.6 de la introducción).

Adiciones aldólicas de la cetona **1.2** a los α -metilaldehídos **3.5**



Entrada	Aldehído	Rto. (%)	d.r.
1	(<i>S</i>)- 3.5a	72	>95:5 ^a
2	(<i>S</i>)- 3.5b	80	>95:5 ^a
3	(<i>R</i>)- 3.5a	88	>95:5 ^b
4	(<i>R</i>)- 3.5b	60	>95:5 ^b

^aEl único diastereoisómero detectado fue **3.7a-b**. ^bEl único diastereoisómero detectado fue **3.8a-b**.

Tabla 3.2.1: Adiciones aldólicas de la cetona **1.2** a los α -metilaldehídos **3.5**

Las reacciones con los aldehídos (*R*)-**3.5** también fueron completamente diastereoselectivas. Así, cuando el grupo protector P era un sililo el único diastereoisómero detectado era **3.8a**, de nuevo como resultado del ataque del enolato *Z* a la cara *Re* del aldehído. Cuando P=bencilo, inicialmente se observó la formación de una mezcla de diastereoisómeros (d.r. ~ 80:20), pero más tarde se pudo comprobar que el aldol minoritario provenía de la racemización parcial del aldehído. Por alguna razón que desconocemos, el aldehído (*R*)-**3.5b** es más sensible a la racemización que su análogo sililado, pero si se lleva a cabo su preparación con el debido cuidado se minimiza la racemización, y se forma estereoselectivamente el aldol **3.8b**.

Se puede concluir por tanto que la preferencia facial del enolato de la cetona **1.2** (ataque a la cara *Re* del aldehído) es lo suficientemente fuerte como para superar la preferencia facial inherente del grupo carbonilo en los α -metilaldehídos **3.5**, hecho que aumenta el valor sintético de esta metodología para la preparación de fragmentos polioxigenados.

Estos resultados pueden ser entendidos dentro del mismo marco mecanístico presentado en el Esquema 1.3.6 de la introducción para aldehídos quirales, donde se proponía un estado de transición (ET) cíclico de seis eslabones de tipo Zimmerman-Traxler.

En el caso de aldehídos quirales, éstos presentan dos caras del carbonilo diastereotópicas, cuyas reactividades relativas con nucleófilos son dictadas por una combinación de efectos estéricos y electrónicos, habitualmente resumidos en el modelo de Felkin-Anh. Para los α -metilaldehídos como **3.5**, este modelo predice la formación del estereoisómero de configuración relativa *sin* entre los grupos vecinales hidroxilo y metilo (como en los aldoles **3.8**). Cuando el modelo de Felkin-Anh se aplica a las reacciones aldólicas con inducción asimétrica doble de los enolatos de boro de eritrolusa a los aldehídos **3.5**, las características esenciales del ET del Esquema 1.3.6 se deben combinar con las de dicho modelo. Además, otra característica importante es evitar las interacciones repulsivas 1,5-pentano-*gauche* entre el grupo OTBS del enolato y un sustituyente del carbono α del aldehído (en el

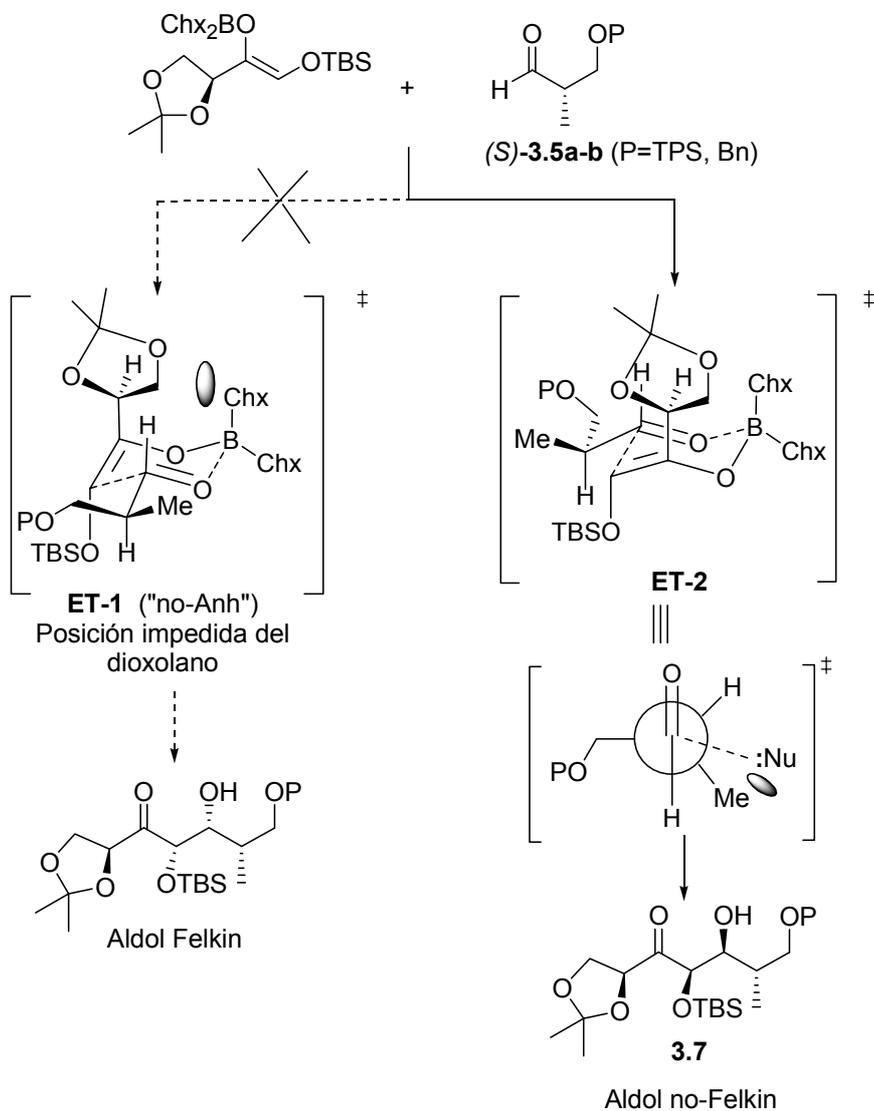
Esquema 3.1.4 se puede ver la importancia de este tipo de interacción). Esta interacción, muy a menudo asociada con ET de adiciones aldólicas con enolatos Z, se cree que es un elemento dominante del estereocontrol que determina la selectividad π -facial del aldehído en muchas situaciones.

Teniendo en cuenta todos estos factores, en el Esquema 3.2.8 se muestran los ET propuestos para la reacción con los aldehídos (S)-**3.5**. Con estos aldehídos sólo se formaron los estereoisómeros no-Felkin **3.7**, lo cual solamente puede ser explicado asumiendo un ET tal como **ET-2**, que también es de tipo Felkin-Anh (el enolato ataca en *anti* respecto al grupo voluminoso CH₂OP), aunque el nucleófilo se acerca al carbonilo por el lado del grupo metilo y no por el lado del protón. Esta característica negativa del ET es probablemente de importancia cuantitativa menor.

El ataque alternativo no observado del enolato a la cara *Si* del aldehído debe tener lugar, teniendo en cuenta siempre el impedimento de las interacciones 1,5-pentano-*gauche*, a través del rotámero **ET-1**, al que juntamente con Heathcock denominamos estado de transición “no-Anh”,¹⁶⁴ el cual muestra una interacción estérica adicional entre el anillo de dioxolano y uno de los ligandos del boro. Esta última interacción se puede evitar mediante rotación del enlace C_{enolato}-C _{α} , pero solo a costa de aumentar la repulsión dipolar entre los enlaces C-O_{enolato} y C _{α} -O.

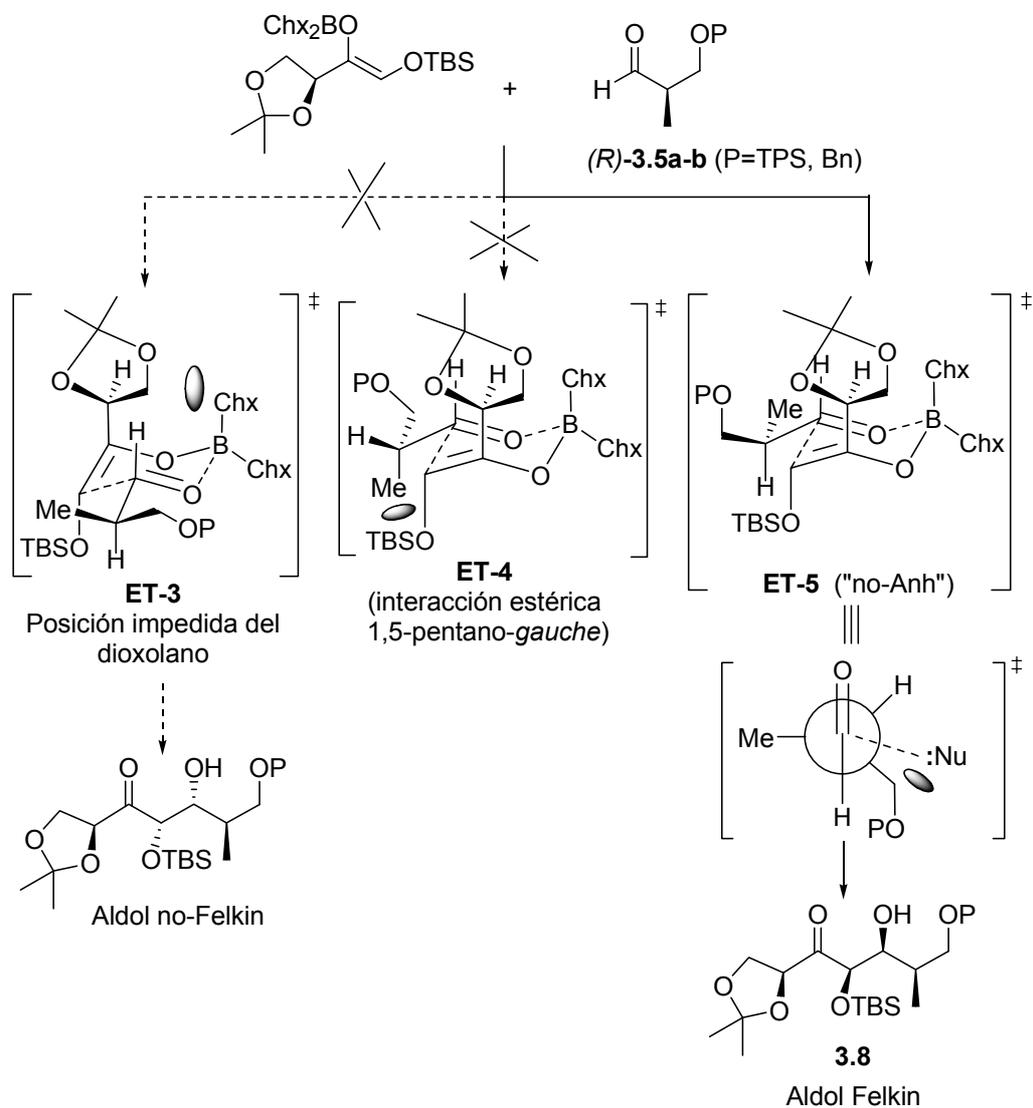
Todo esto parece indicar que en el presente caso el estereocontrol (preferencia π -facial) es ejercido por el enolato quiral (ataque preferente a la cara *Re* del aldehído), capaz de sobreponerse a cualquier preferencia intrínseca Felkin-Anh del aldehído. Esto no es demasiado sorprendente ya que el estereocontrol Felkin-Anh nunca es muy fuerte (a lo más d.r. 3:1) para los α -metilaldehídos.

ET para la adición del enolato de boro de 1.2 a los aldehídos (S)-3.5



Esquema 3.2.8

Las reacciones aldólicas con los aldehídos (R)-3.5 dieron mayoritariamente el estereoisómero de Felkin 3.8, con la misma configuración absoluta en los dos nuevos estereocentros formados (Esquema 3.2.9).

ET para la adición del enolato de boro de 1.2 a los aldehídos (*R*)-3.5

Esquema 3.2.9

Este resultado estereoquímico, de nuevo debido al ataque preferente del enolato a la cara *Re* del aldehído, solo puede ser explicado si el proceso aldólico transcurre vía el rotámero **ET-5** de tipo "no-Anh". Como se ha dicho antes, esta característica negativa representa un factor cuantitativamente

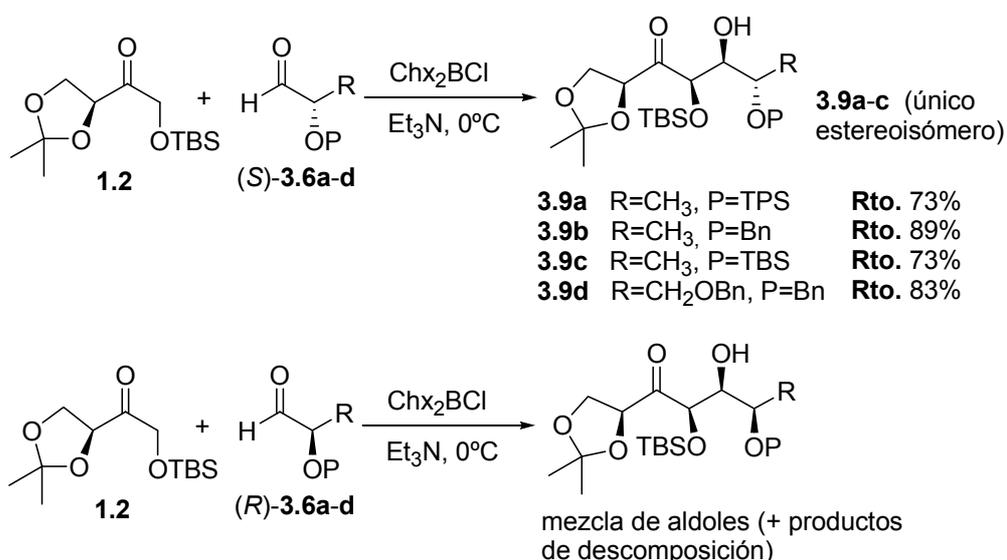
menor y es menos desestabilizante que las interacciones 1,5-pentano-*gauche* presentes en el rotámero de tipo Felkin-Anh **ET-4** (Esquema 3.2.9).

Igual que en el caso anterior, el ataque del enolato a la cara *Si* del aldehído (**ET-3**), para dar el estereoisómero “no-Felkin”, sufriría de interacciones estéricas entre el anillo de dioxolano y uno de los grupos ciclohexilo del boro.

3.2.2 Adiciones aldólicas de la cetona **1.2** a los α -alcoialdehídos **3.6**

Los resultados de las reacciones aldólicas entre la cetona **1.2** y los α -alcoialdehídos (*R*)-**3.6** y (*S*)-**3.6** se muestran en el Esquema 3.2.10.

Adiciones aldólicas de la cetona **1.2** a los α -alcoialdehídos **3.6**



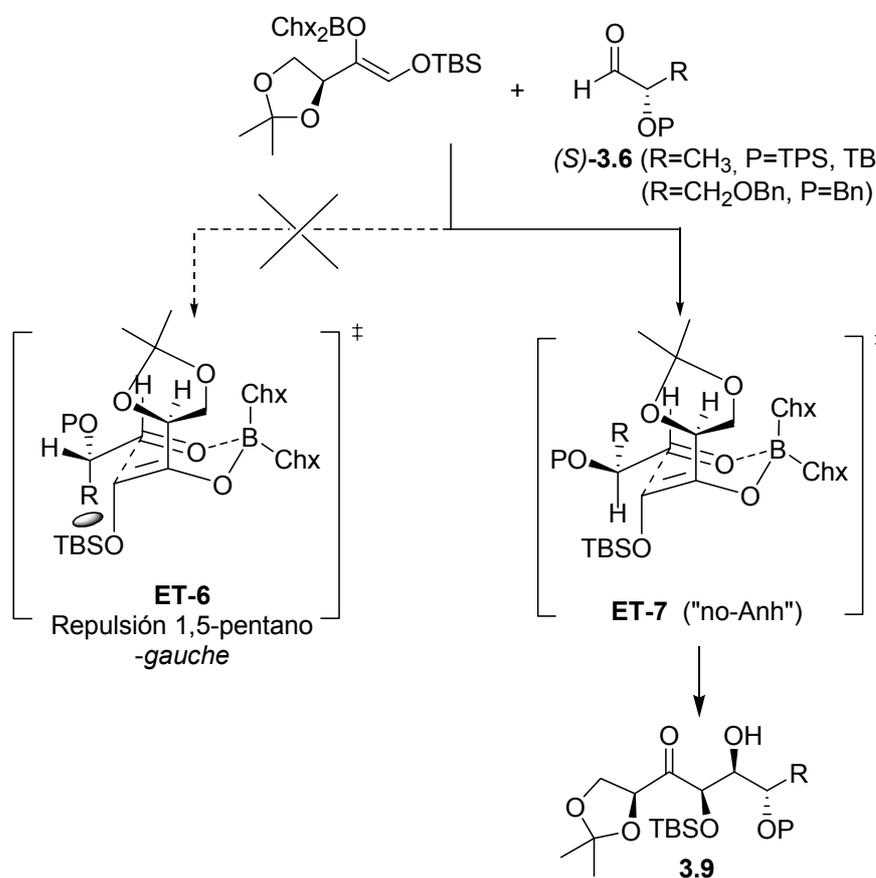
Esquema 3.2.10

Las reacciones con los aldehídos (*S*)-**3.6** fueron altamente diastereoselectivas y dieron los aldoles **3.9** (d.r. > 95:5), una vez más a través del ataque del enolato a la cara *Re* del aldehído. Por el contrario, las reacciones de los aldehídos (*R*)-**3.6** fueron muy lentas (menos del 50% de

conversión después de 12 horas), obteniéndose mezclas de 3-4 aldoles estereoisoméricos junto con productos de descomposición.

Para los ataques nucleofílicos a aldehídos α -oxigenados (un grupo OP en posición α), el modelo de Felkin-Anh predice la formación del estereoisómero con relación *anti* entre los grupos vecinales hidroxilo y OP, como se observa en los aldoles **3.9**. A primera vista parece que la preferencia π -facial de los aldehídos (*S*)-**3.6** coincide con la del enolato quiral (inducción asimétrica doble consonante) para reaccionar a través de un ET estándar de Felkin-Anh. Sin embargo, un análisis más detallado muestra que éste no es el caso.

ET para las adiciones de los enolatos de boro de 1.2 a los α -alcoialdehídos (*S*)-3.6

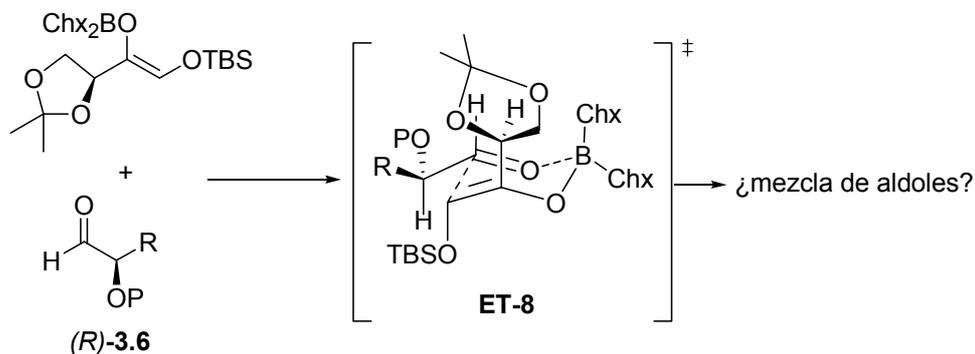


Esquema 3.2.11

Como se muestra en el Esquema 3.2.11, el estado de transición **ET-6**, de tipo Felkin-Anh, sufre la repulsión estérica 1,5-pentano-*gauche* entre el grupo OTBS y el grupo R del aldehído. Si esta repulsión se evita girando el enlace C $_{\alpha}$ -CHO, resulta un rotámero de tipo no-Anh (**ET-7**) en el cual el ataque del enolato tiene lugar a través de una trayectoria *anti* al grupo R. Aunque antes hemos comentado que éste debe ser un factor de importancia menor con α -metilaldehídos como **3.5**, no tiene por qué ser también así con aldehídos con un heteroátomo en α .

Las reacciones con los aldehídos (*R*)-**3.6** son aún más difíciles de racionalizar con el modelo de Felkin-Anh. Se puede proponer un ET coherente con el modelo de Felkin-Anh tal como **ET-8**, que daría lugar a la formación del producto no-Felkin, y no presenta ninguna característica estérica desfavorable de tipo 1,5-pentano-*gauche* o entre los ligandos del boro y el anillo de dioxolano (ver Esquema 3.2.12).

ET para las adiciones de los enolatos de boro de 1.2 a los α -alcoialdehídos (*R*)-**3.6**

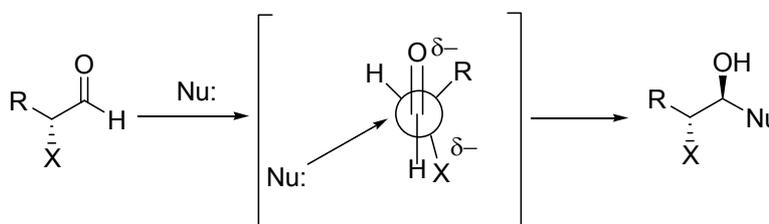


Esquema 3.2.12

Sin embargo, el proceso fue en la práctica muy lento y no estereoselectivo, y vino además acompañado de un gran porcentaje de descomposición. Esto parece indicar que el modelo estándar de Felkin-Anh no da una explicación satisfactoria para este tipo de adiciones aldólicas a aldehídos α -oxigenados.

La ya mencionada publicación de Evans y colaboradores aparecida en 2003 llamó nuestra atención hacia una explicación alternativa de estos hechos.¹⁶⁸ Para explicar los resultados estereoquímicos de las adiciones aldólicas a aldehídos con un heteroátomo electronegativo (X) en α , estos autores propusieron una resurrección del clásico modelo de Cornforth, explicado anteriormente en el apartado 3.1 de este capítulo. De acuerdo con este modelo, las adiciones nucleofílicas a este tipo de aldehídos tienen lugar en una conformación donde los dipolos C=O y C-X están en su máxima oposición (*anti* coplanar, ver Esquema 3.1.6), minimizándose así la repulsión dipolar. El nucleófilo ataca entonces por la cara menos impedida del carbonilo.

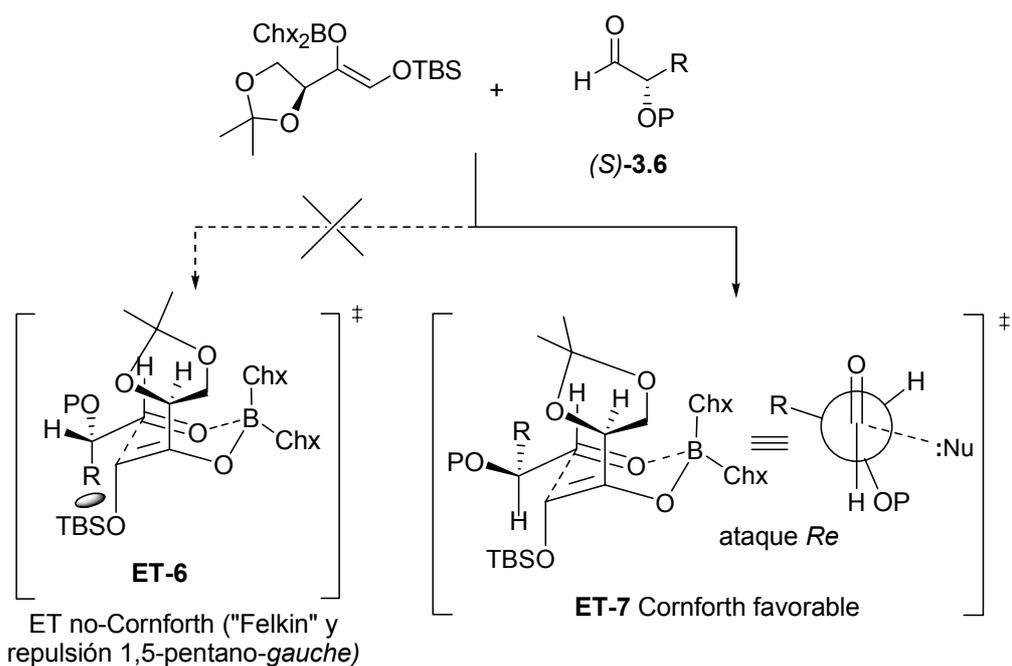
Modelo de Cornforth para la adición a compuestos carbonílicos α -heteroatómicos



Como también se ha dicho antes, este modelo predice la formación del mismo aducto de configuración 1,2-*anti* que el modelo de Felkin-Anh para nucleófilos simples. Sin embargo, la contribución de Evans y colaboradores, que específicamente trata de reacciones aldólicas a través de ET cíclicos en conformación de silla de tipo Zimmerman-Traxler, es el primer caso donde se ha encontrado que los dos modelos predicen resultados diferentes. Dichos autores demostraron que los resultados estereoquímicos de las adiciones aldólicas de enolatos de litio o boro de etil/sopropilcetona a un grupo de α -alcoxialdehídos quirales, no pueden ser bien explicados por el modelo de Felkin-Anh, mientras que con el modelo de Cornforth sí se encuentra una explicación satisfactoria (ver Esquema 3.1.7 y Tabla 3.1.1).

A la vista de esto, decidimos aplicar el modelo de Cornforth al caso de los aldehídos **3.6**. Un nuevo estudio de los ET propuestos en el Esquema 3.2.11 revela que, para las reacciones con los aldehídos (S)-**3.6**, solo el **ET-7** tiene la geometría propuesta por el modelo de Cornforth (ver Esquema 3.2.13). Además, este ET no sólo no muestra ninguna de las otras características desestabilizantes previamente mencionadas sino que también implica la formación del estereoisómero **3.9**, como se observa experimentalmente. El rotámero alternativo **ET-6** también predice la formación de los aldoles **3.9**, pero sufre impedimentos estéricos 1,5-pentano-*gauche*. Por lo tanto podemos concluir que una geometría de tipo Cornforth es intrínsecamente más favorable en adiciones a α -alcoialdehídos que la predicha por el modelo de Felkin-Anh.

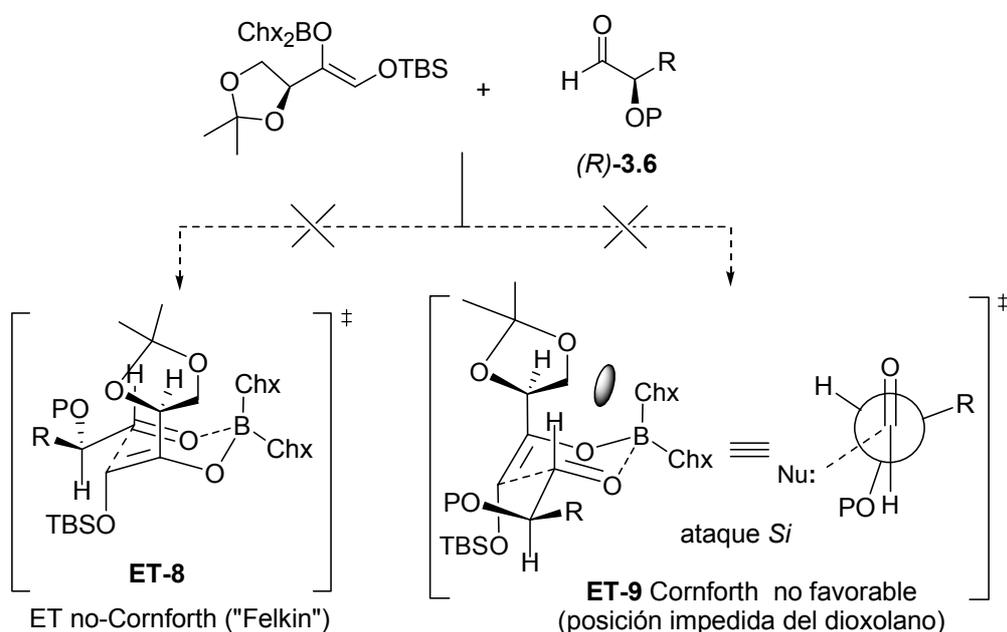
**ET para las adiciones de los enolatos de boro de 1.2
a los α -alcoialdehídos (S)-3.6**



Esquema 3.2.13

Esta conclusión parece ser reforzada por los resultados de las adiciones aldólicas con los aldehídos (*R*)-**3.6**, que mostraron ser lentas y además no estereoselectivas. Ya que el aparentemente favorable **ET-8** no es capaz de predecir los resultados estereoquímicos del proceso, no queda más remedio que asumir que su desviación de la geometría de Cornforth aumenta su contenido energético lo suficiente como para hacer este camino de reacción muy desfavorable (ver Esquema 3.2.14).

**ET para las adiciones de los enolatos de boro de 1.2
a los α -alcoialdehídos (*R*)-3.6**



Si se intenta conseguir una geometría de tipo Cornforth por medio de una rotación en el enlace C_{α} -CHO, sólo se consigue generar una interacción 1,5-pentano-*gauche* entre los grupos OTBS del enolato y R del aldehído. Además, el ataque del enolato a la cara *Si* del aldehído a través de una geometría de Cornforth nos llevaría al **ET-9**, con el mismo tipo de impedimento estérico

observado en **ET-1** y **ET-3** entre el anillo de dioxolano y un ligando del boro (Esquema 3.2.14). Como este camino de reacción también debe ser lento, se puede explicar así que la reacción, además de dar opciones a pautas de descomposición, fuera asimismo poco estereoselectiva.

3.2.3 Resumen

El modelo de Cornforth ha sido aplicado por primera vez a una reacción aldólica con doble inducción asimétrica. Se pueden resumir los resultados obtenidos en un concepto general unificado, en el cual se deben tener en cuenta varios factores para predecir los resultados estereoquímicos de las reacciones aldólicas entre el enolato de boro de la cetona **1.2** y aldehídos α -quirales. Se asume la participación de estados de transición cíclicos no quelados de tipo Zimmerman-Traxler. En orden decreciente de importancia energética, estos factores son los siguientes:

- a) Para α -alcoialdehídos los ET de Cornforth (**ET-7**) son marcadamente preferidos.
- b) Las interacciones 1,5-pentano-*gauche* entre el grupo OTBS y un sustituyente en α del aldehído son interacciones bastante importantes energéticamente (**ET-4**, **ET-6**) y deben ser evitadas mediante rotación del enlace C–C.
- c) Cuando el ataque tiene lugar desde la cara *Si* del enolato surgen interacciones estéricas entre el anillo de dioxolano y uno de los ciclohexilos del boro (**ET-1**, **ET-3**, **ET-9**). Una rotación del enlace C–C para evitar esta interacción da lugar al aumento simultáneo de la repulsión dipolar entre los enlaces C–O_{enolato} y C _{α} –O.

- d) La predisposición π -facial Felkin-Anh no es muy fuerte para aldehídos con sólo sustituyentes carbonados en α . En este caso, el estereocontrol es ejercido siempre por el enolato quiral y no por el aldehído. Esto da lugar a un ET rotamérico en el que se desarrolla una interacción estérica entre el enolato entrante y un sustituyente no hidrogenado en α del aldehído (**ET-2**, **ET-5**, **ET-8**).

Teniendo todos estos factores en consideración, nosotros proponemos que los α -metilaldehídos (*S*)-**3.5** reaccionan con el enolato de boro de **1.2** para dar selectivamente los aldoles **3.7** a través del **ET-2** (Esquema 3.2.8) mientras los aldehídos (*R*)-**3.5** generan mayoritariamente aldoles **3.8** a través del **ET-5** (Esquema 3.2.9), en ambos casos con estereocontrol por parte del enolato quiral.

Los α -alcoialdehídos (*S*)-**3.6** reaccionan para dar exclusivamente los aldoles **3.9** a través del estado de transición de tipo Cornforth **ET-7** (Esquema 3.2.13). Sus enantiómeros (*R*)-**3.6** reaccionan lentamente y no estereoselectivamente porque la energía del **ET-9** de tipo Cornforth (Esquema 3.2.14) se ve aumentada por el asimismo importante factor (c). La energía del estado de transición alternativo **ET-8** se ve aumentada por su desviación de la geometría de Cornforth, es decir por la predominancia del factor (a).

En vista de esto y de los recientes resultados descritos por Evans y colaboradores, parece que el modelo de Cornforth tendrá que ser considerado en adelante para explicar los resultados estereoquímicos de las adiciones aldólicas a los grupos carbonílicos con heteroátomos en α .¹⁷⁵

¹⁷⁵ J.A. Marco, M. Carda, S. Díaz-Oltra, J. Murga, E. Falomir, H. Röper, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8577.

3.2.4 Determinación de la configuración absoluta de los aldoles obtenidos a partir de la cetona 1.2

Los aldoles obtenidos a partir de la cetona 1.2 eran mayoritariamente de consistencia aceitosa. Solamente el producto **3.7a**, obtenido en la reacción con el aldehído (S)-**3.5a**, proporcionó un cristal de calidad suficiente para un análisis por difracción de rayos X. Su estructura se representa a continuación y exhibe una configuración relativa 2,4-*sin*/4,5-*sin*/5,6-*anti* entre los cuatro estereocentros:

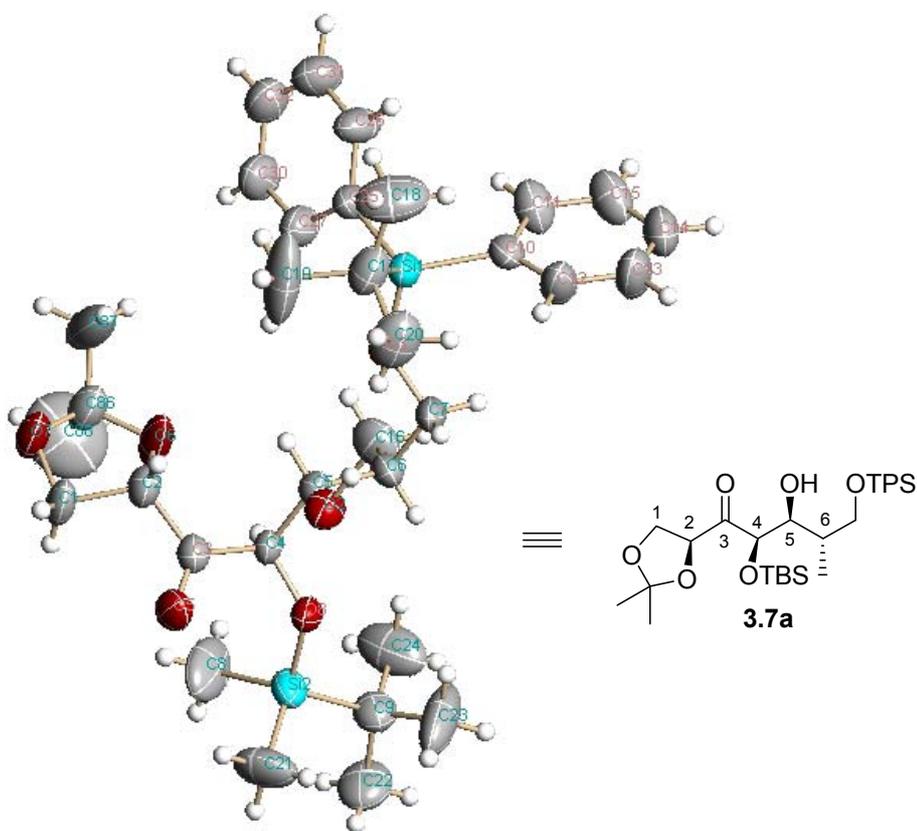


Figura 3.2.2

Para la determinación de la configuración absoluta del resto de los aldoles obtenidos (ver figura siguiente) se realizaron diversas correlaciones químicas que se detallan en las páginas siguientes.

Aldoles obtenidos a partir de la cetona 1.2

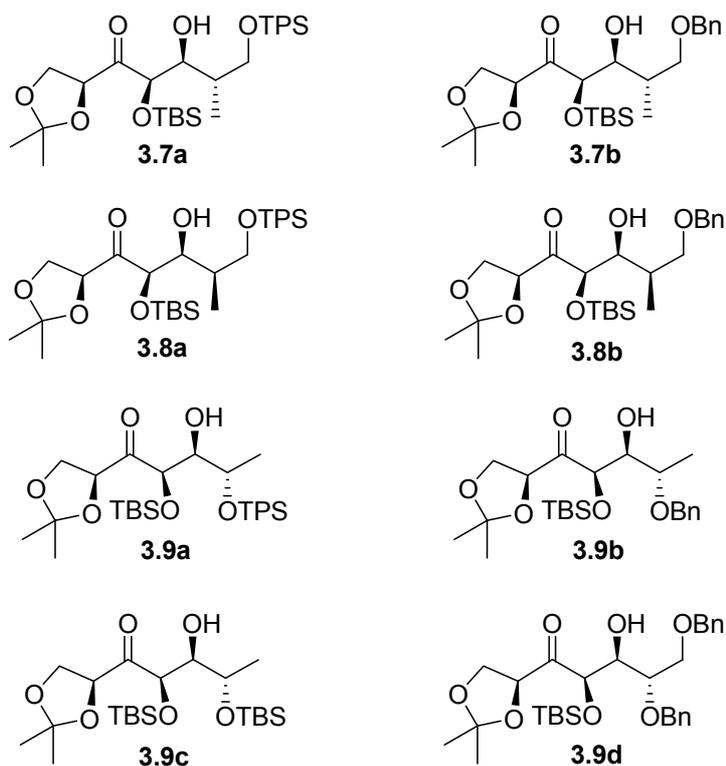
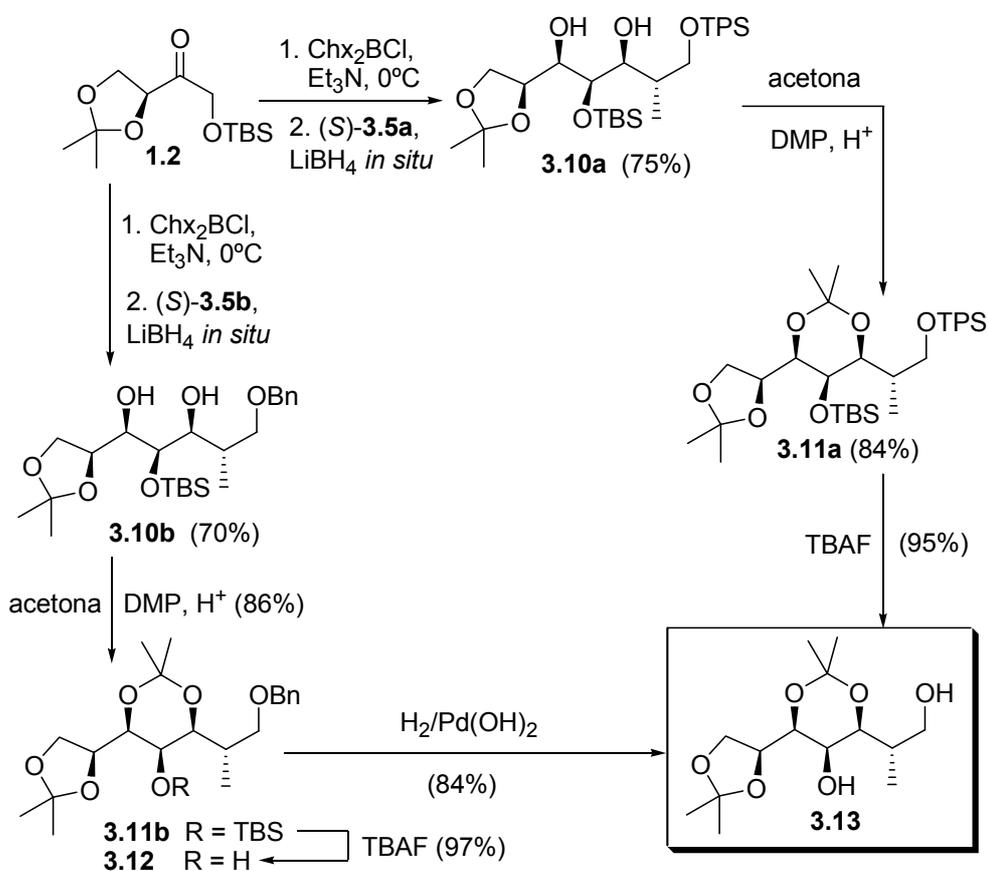


Figura 3.2.3

El producto **3.7b**, generado en la reacción de la cetona **1.2** con el aldehído (*S*)-**3.5b**, se correlacionó químicamente con el aldol **3.7a**, de configuración absoluta determinada por difracción de rayos X (Esquema 3.2.15). Con este propósito, las mezclas de reacción en las que se generan los aldoles **3.7a** y **3.7b** fueron reducidas directamente *in situ* con LiBH_4 de acuerdo con el

procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁷⁶ Esto dio lugar, respectivamente, a los *sin*-1,3-dioles **3.10a** y **3.10b** (el mecanismo de esta reducción se puede ver en el Esquema 1.3.13 de la introducción), que fueron convertidos luego en sus correspondientes acetónidos **3.11a** y **3.11b**. La eliminación de los grupos protectores sililo y bencilo dio lugar finalmente y en ambos casos al mismo producto **3.13**. De ello se puede concluir que los aldoles **3.7a** y **3.7b** exhiben la misma configuración absoluta.

Correlación química del aldol 3.7b con el aldol 3.7a



Esquema 3.2.15

¹⁷⁶ I. Paterson, J.A. Channon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 797.

Las estereoestructuras del resto de los aldoles fueron establecidas mediante el estudio por RMN de ^1H y ^{13}C de los acetónidos derivados de los 1,3-dioles, con especial énfasis en experimentos N.O.E. y mediante la aplicación del método de Rychnovsky,¹⁷⁷ como se explica seguidamente.

El método empírico de Rychnovsky permite asignar la configuración relativa de los sistemas de 1,3-diol, mediante su conversión en acetónidos y la subsiguiente medida de los desplazamientos químicos en RMN de los carbonos del sistema acetálico. Un *sin*-1,3-diol genera un acetónido que presenta el carbono cuaternario entre 98-100 ppm y los metilos del acetónido a 18-20 ppm y 29-30 ppm. En cambio, el acetónido generado a partir del sistema de *anti*-1,3-diol presenta la señal del carbono cuaternario entre 100-102 ppm y los dos grupos metilo, muy cercanos, alrededor de 25 ppm:

Desplazamientos químicos en RMN de ^{13}C según Rychnovsky

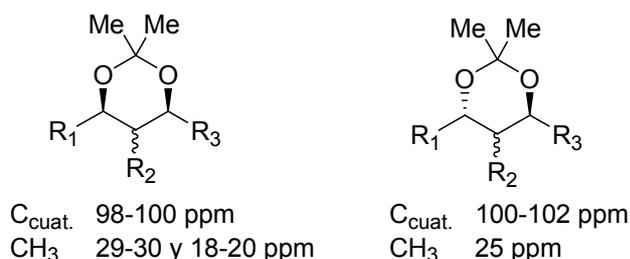


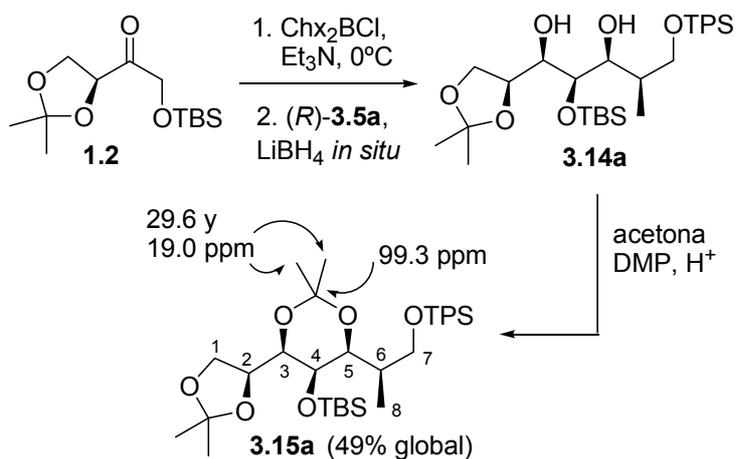
Figura 3.2.4

Las estereoestructuras de los aldoles **3.8**, obtenidos en las reacciones de la cetona **1.2** con los aldehídos (*R*)-**3.5**, fueron establecidas mediante la siguiente correlación química (ver Esquema 3.2.16). La reacción aldólica que conduce al producto **3.8a**, seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 dio lugar al diol **3.14a**, que se convirtió en su correspondiente acetónido **3.15a**. Este compuesto presentaba unos desplazamientos químicos del carbono acetálico

¹⁷⁷ S.D. Rychnovsky, B.N. Rogers, T.I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9.

y de los metilos del sistema de acetónido hexagonal, concordantes con una relación 3,5-*sin* según el método de Rychnovsky:

Correlación química del aldol 3.8a: determinación de la configuración relativa



Esquema 3.2.16

La configuración relativa *sin-sin* entre los estereocentros C_3 , C_4 y C_5 se confirmó mediante la medida de las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos H_3 - H_4 ($J_{3,4} < 1$ Hz) y H_4 - H_5 ($J_{4,5} < 1$ Hz), ya que valores de J entre 0-4 Hz indican una relación *gauche* entre los hidrógenos, mientras que relaciones *trans-diaxial* darían lugar a valores de la constante de acoplamiento mas elevadas (entre 7 y 12 Hz). Además, el efecto N.O.E. observado entre los hidrógenos H_3 y H_5 confirmó adicionalmente la configuración relativa *sin* (ver Figura 3.2.5).

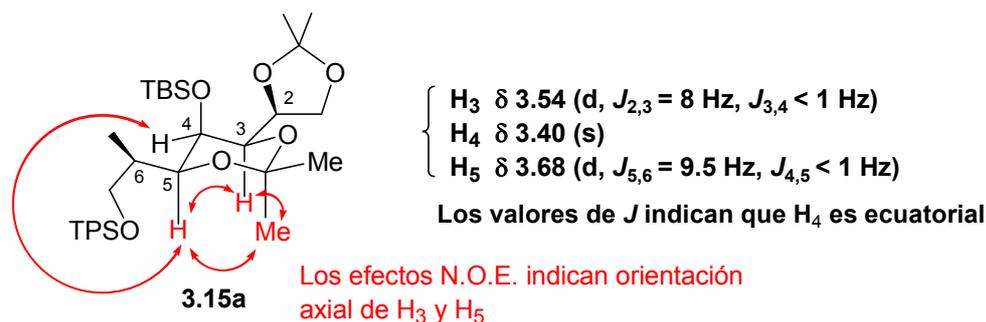
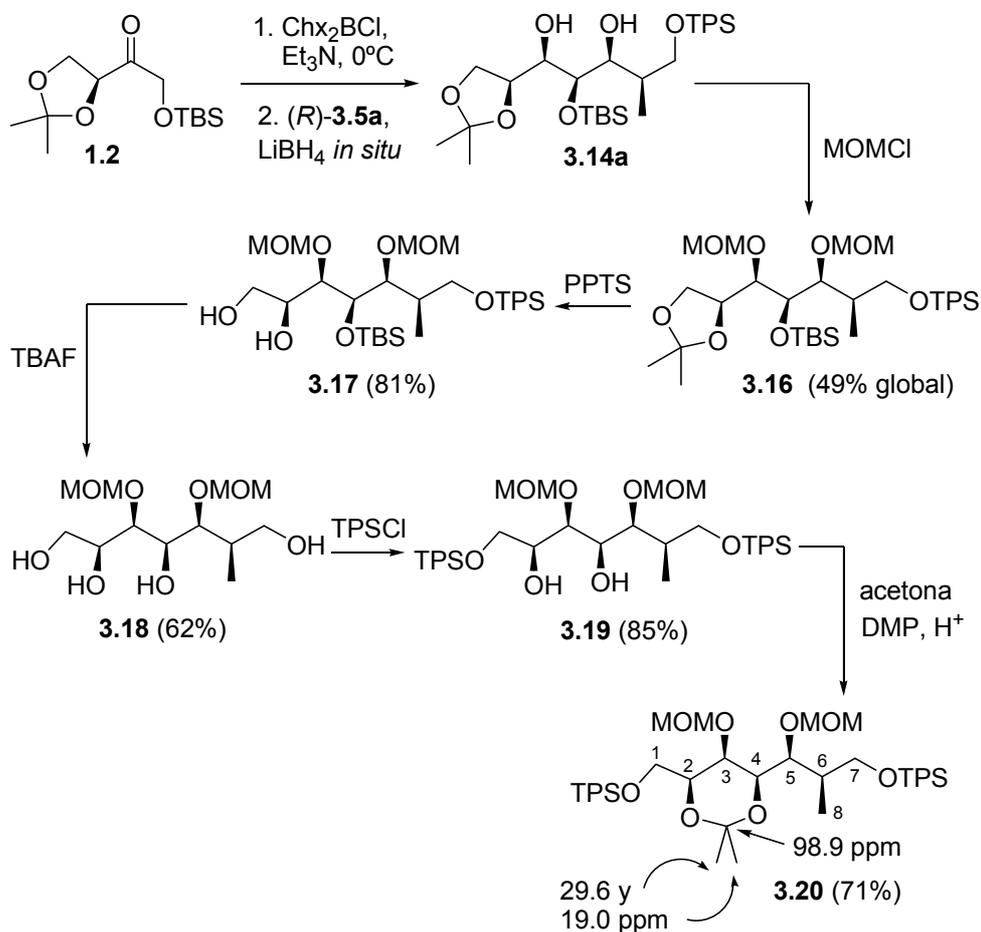


Figura 3.2.5

Para determinar la configuración absoluta del aldol **3.8a**, se necesitaba formar un producto cíclico en el que estuvieran enlazados rígidamente el estereocentro C_2 , de configuración absoluta conocida -proviene de la (S)-eritrosa-, y el nuevo estereocentro creado C_4 . El compuesto cíclico deseado se consiguió mediante la secuencia de reacciones que se indica en el Esquema 3.2.17.

En primer lugar se procedió a la protección del diol **3.14a** (preparado de la misma forma que en el Esquema 3.2.16) como su bis(metoximetil) derivado, lo que proporcionó el compuesto **3.16**. A continuación, la eliminación de la función acetónido con PPTS en MeOH acuoso, seguida de desprotección de los grupos sililo con TBAF, y sililación selectiva de los hidroxilos primarios proporcionó el diol **3.19**. Por último, la acetalización de los dos hidroxilos remanentes, por reacción con 2,2-dimetoxipropano en acetona en presencia de un catalizador ácido, condujo al acetónido **3.20**.

Correlación química del aldol 3.8a: determinación de la configuración absoluta



Esquema 3.2.17

El compuesto **3.20** mostraba unos desplazamientos químicos para los carbonos de la función acetálica concordantes con una configuración 2,4-*sin*. Además, la medida de las constantes de acoplamiento del hidrógeno H_3 (inferiores a 1 Hz), y la presencia de efectos N.O.E. entre los hidrógenos H_2 y H_4 , y entre ellos y uno de los metilos del acetónido, puso de manifiesto la relación *sin* entre los estereocentros C_2 y C_4 del compuesto **3.20**. Se

estableció así la configuración absoluta del compuesto **3.20** y, por consiguiente, la del aldol **3.8a**.

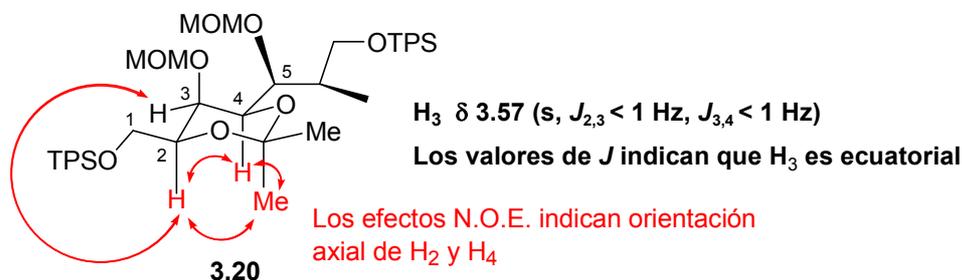
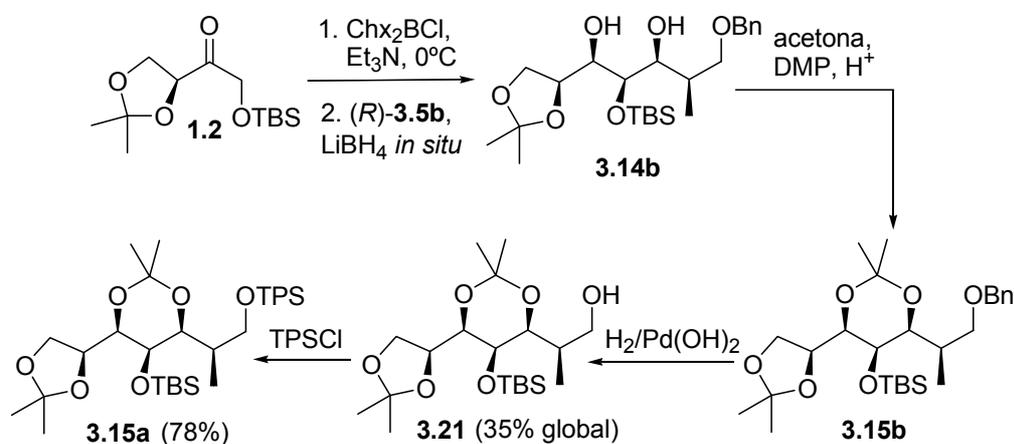


Figura 3.2.6

Con la intención de establecer la configuración absoluta del aldol **3.8b**, obtenido en la reacción de **1.2** con (*R*)-**3.5b**, la mezcla aldólica se sometió a la reducción *in situ* con LiBH_4 . El diol obtenido **3.14b**, fue primero convertido en el acetónido **3.15b** y luego sometido a un intercambio de grupo protector (bencilo por sililo) lo que proporcionó el producto ya conocido **3.15a**. De ello se puede concluir que los aldoles **3.8a** y **3.8b** exhiben la misma configuración absoluta.

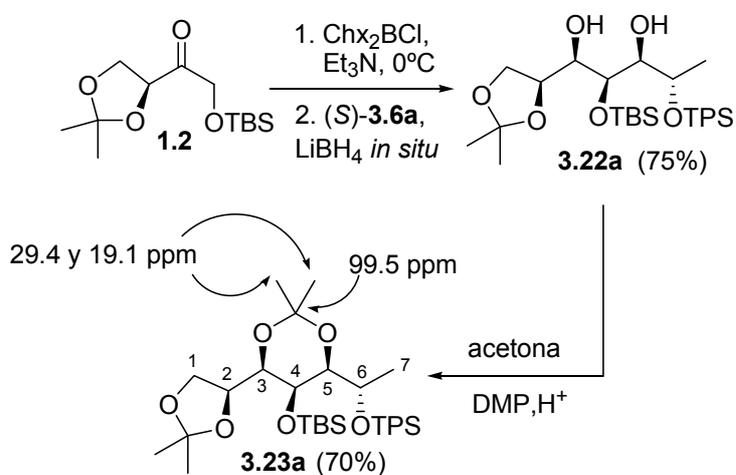
Correlación química del aldol **3.8b** con el aldol **3.8a**



Esquema 3.2.18

Las configuraciones de los aldoles **3.9**, derivados de los aldehídos α -oxigenados (*S*)-**3.6**, fueron establecidas mediante correlaciones químicas de naturaleza muy similar. El aldol **3.9a**, proveniente de la reacción de **1.2** con el aldehído (*S*)-**3.6a**, fue reducido *in situ* con LiBH_4 para dar el diol **3.22a**, y convertido en su correspondiente acetónido **3.23a** (ver Esquema 3.2.19). De nuevo, las señales de RMN de ^{13}C del acetónido hexagonal indicaban una configuración relativa 3,5-*sin*:

Correlación química del aldol 3.9a: determinación de la configuración relativa



Esquema 3.2.19

La configuración relativa *sin-sin* entre los estereocentros C_3 , C_4 y C_5 , se confirmó mediante la medida de las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos H_3 , H_4 y H_5 , y mediante la presencia de efectos N.O.E. entre los hidrógenos H_3 y H_5 , y entre ellos y uno de los metilos del acetónido, como se muestra en la siguiente figura:

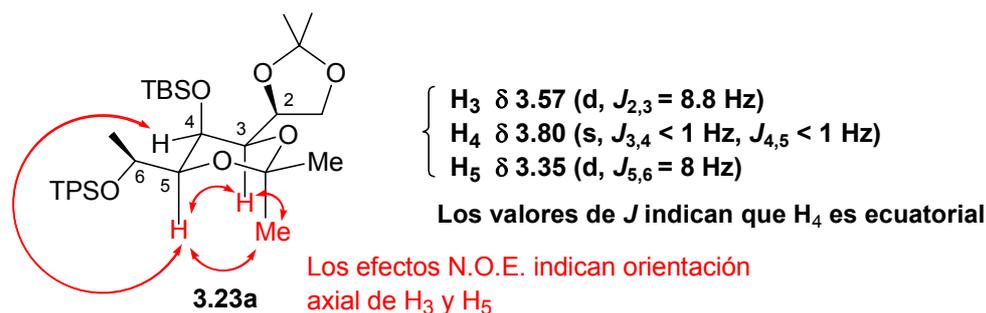
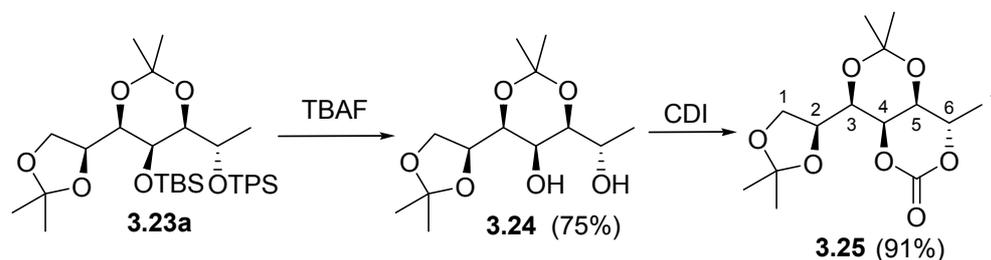


Figura 3.2.7

Para determinar la configuración absoluta del aldol **3.9a**, se necesitaba formar un producto cíclico en el que estuvieran enlazados rígidamente un estereocentro de configuración absoluta conocida (C_2 o C_6), y el nuevo estereocentro creado C_4 . El compuesto cíclico deseado se consiguió a partir del producto **3.23a**, mediante la desprotección de los grupos sililo con TBAF para dar el diol **3.24**, y formación del carbonato **3.25** con carbonildiimidazol (Esquema 3.2.20).

Correlación química del aldol **3.9a**: determinación de la configuración absoluta



Esquema 3.2.20

El compuesto **3.25** mostraba unos valores de la constante de acoplamiento del hidrógeno H_5 con H_4 y H_6 , que indicaban una relación *gauche* entre ellos (ver Figura 3.2.8), y unos efectos N.O.E. entre H_4 y el metilo del C_6 que ponían de manifiesto la relación 4,5-*sin*-5,6-*anti* propuesta inicialmente. Como la configuración absoluta de C_6 es conocida (proviene del

aldehído de partida), se estableció así la configuración absoluta del compuesto **3.25** y, por consiguiente, la del aldol **3.9a**.

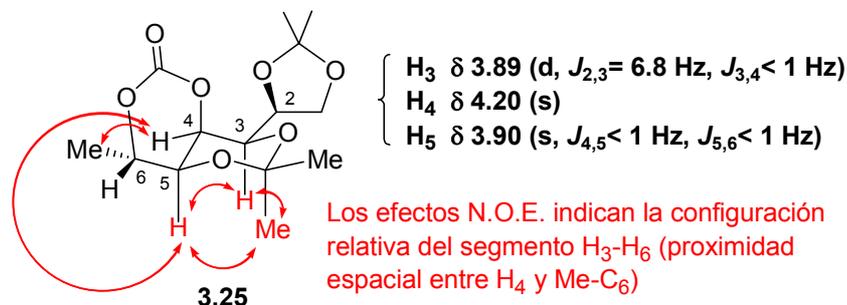
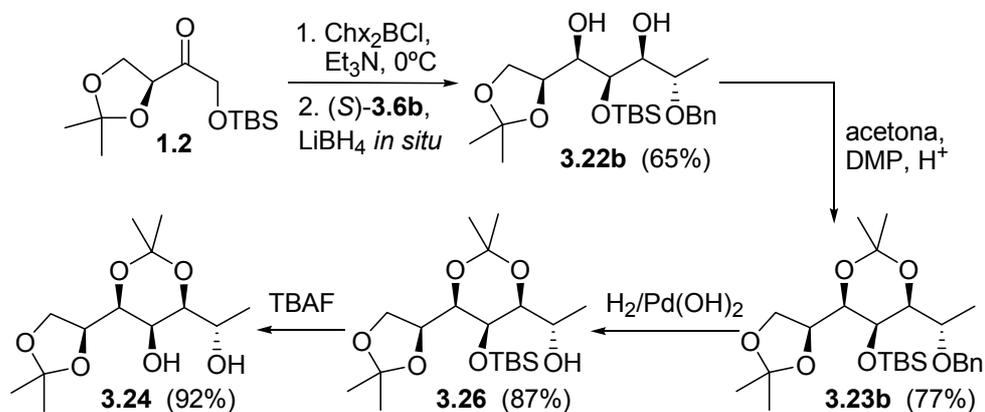


Figura 3.2.8

El aldol **3.9b**, obtenido en la reacción de **1.2** con el aldehído (S)-**3.6b**, se correlacionó con el aldol **3.9a**, mediante la reducción *in situ* con LiBH₄ de la mezcla aldólica para dar el diol **3.22b**, seguida de formación del correspondiente acetónido **3.23b** y eliminación de los grupos protectores bencilo y sililo, para dar el producto ya conocido **3.24** (Esquema 3.2.21). De ello se puede concluir que los aldoles **3.9a** y **3.9b** poseen la misma configuración absoluta.

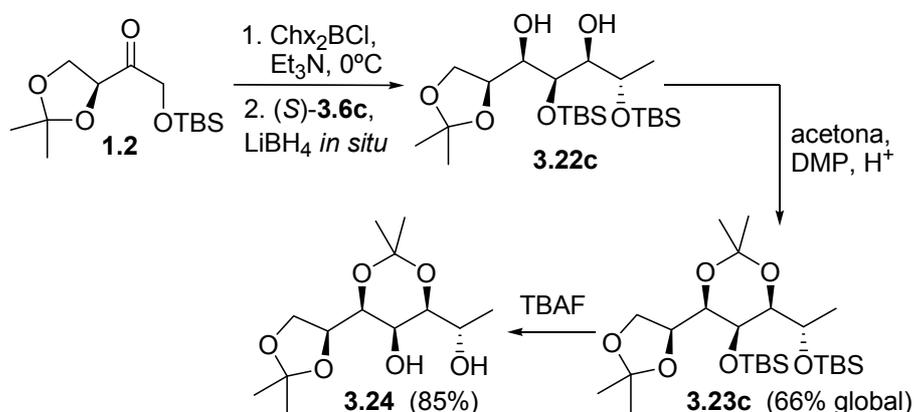
Correlación del aldol 3.9b con el aldol 3.9a



Esquema 3.2.21

El aldol **3.9c**, obtenido en la reacción de **1.2** con el aldehído (S)-**3.6c**, se correlacionó con el aldol **3.9a** de la misma forma que se hizo para el aldol **3.9b**, mediante la reducción *in situ* con LiBH_4 de la mezcla aldólica para dar el diol **3.22c**, seguida de formación del correspondiente acetónido **3.23c** y eliminación de los grupos protectores sililo, para dar el producto ya conocido **3.24** (Esquema 3.2.22). De ello se puede concluir que los aldoles **3.9a**, **3.9b** y **3.9c** poseen la misma configuración absoluta.

Correlación del aldol 3.9c con el aldol 3.9a



Esquema 3.2.22

Además, para el producto **3.23c** también se pudieron observar los mismos efectos N.O.E. que mostró el producto **3.23a**, confirmándose de nuevo la configuración relativa *sin-sin* entre los estereocentros C_3 , C_4 y C_5 , como se muestra en la siguiente figura:

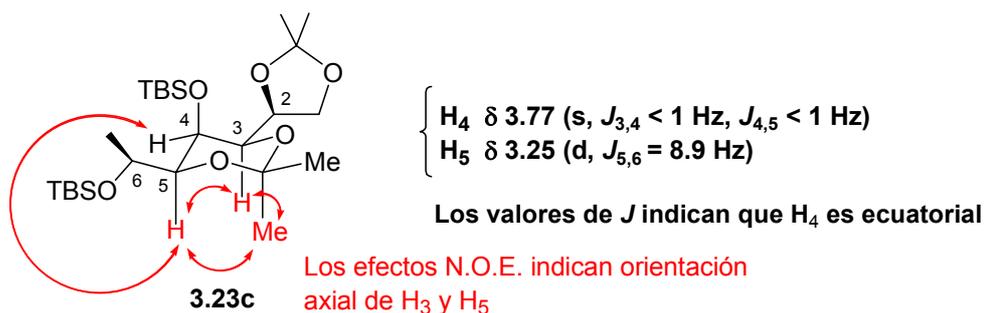
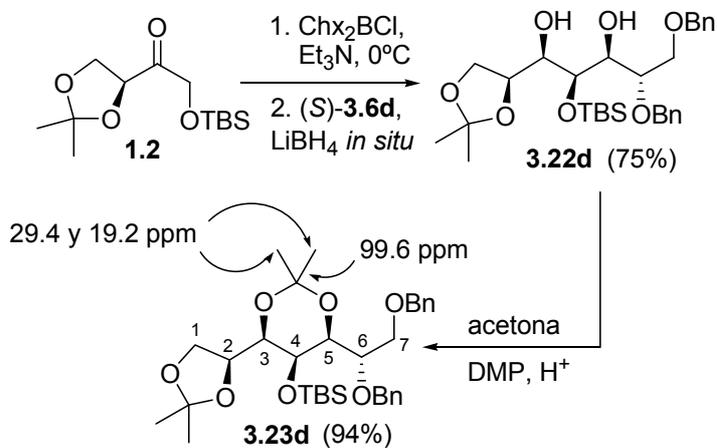


Figura 3.2.9

Finalmente, la configuración absoluta del aldol **3.9d**, obtenido a partir de **1.2** y el aldehído (*S*)-**3.6d**, fue establecida a través de una secuencia similar de reacciones. La adición aldólica correspondiente con reducción *in situ* dio el diol **3.22d** (Esquema 3.2.23), que fue convertido a continuación en el bisacetónido **3.23d**. De nuevo, las señales de RMN de ^{13}C del acetónido hexagonal indicaban una configuración relativa 3,5-*sin*:

Correlación química del aldol 3.9d: determinación de la configuración relativa



Esquema 3.2.23

La configuración relativa *sin-sin* entre los estereocentros C₃, C₄ y C₅, se confirmó mediante la medida de las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos H₃, H₄ y H₅, y mediante la presencia de efectos N.O.E. entre los hidrógenos H₃ y H₅, y entre ellos y uno de los metilos del acetónido:

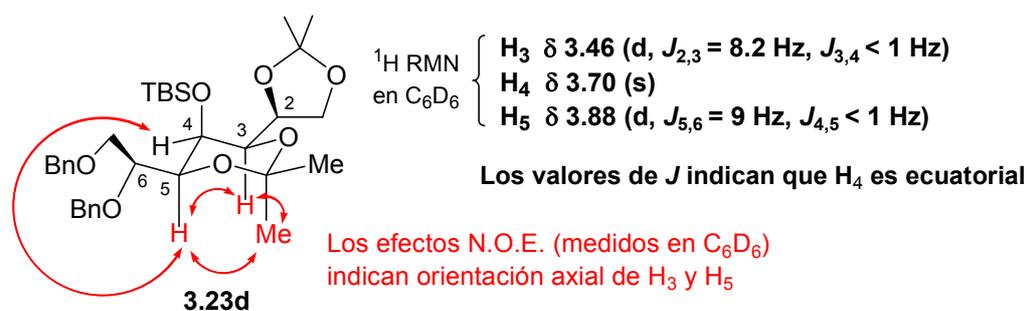
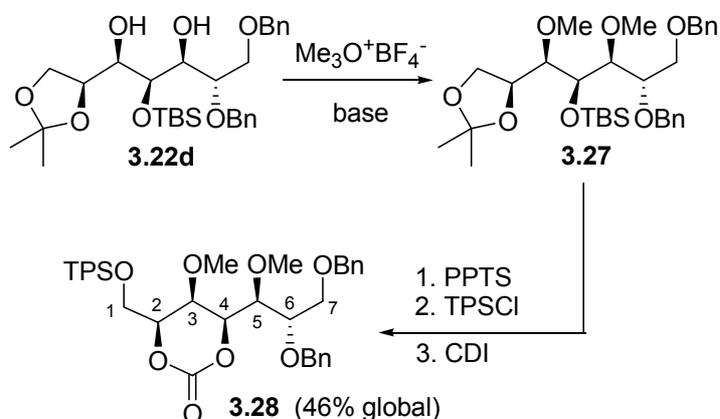


Figura 3.2.10

Por otra parte, se llevo a cabo la metilación de los dos grupos hidroxilos de **3.22d**, seguida de eliminación de los grupos protectores acetónido y sililo por tratamiento ácido para dar un triol, que fue selectivamente sililado en el hidroxilo primario con TPSCl. La función 1,3-diol fue convertida a continuación en el carbonato cíclico **3.28**, en el que están enlazados rígidamente el estereocentro C₂, de configuración absoluta conocida, y el nuevo estereocentro creado C₄ (Esquema 3.2.24).

Correlación química del aldol 3.9d: determinación de la configuración absoluta



Los estudios de RMN de este compuesto permitieron la determinación de la configuración relativa 2,3-*sin*-3,4-*sin*, debido a los bajos valores de la constante de acoplamiento del hidrógeno H₃ con H₂ y H₄ ($J = 1.5$ Hz), y a la presencia de efectos N.O.E. entre H₂ y H₄. Como la configuración absoluta de C₂ es conocida, quedó establecida la configuración absoluta del compuesto **3.28** y, por lo tanto, la del aldol **3.9d**.

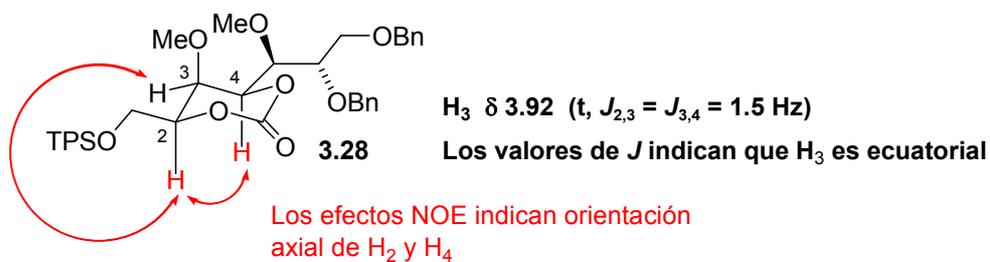


Figura 3.2.11

3.2.5 Aplicación de la metodología a la síntesis de (+)-anamarina

Con el propósito de mostrar la utilidad sintética de las reacciones aldólicas expuestas anteriormente, se ha llevado a cabo la síntesis total y estereoselectiva de la lactona natural anamarina (Figura 3.2.12). Esta lactona α,β -insaturada y varios análogos estructurales tales como el espicigerólido, hiptólido y sinrotólido, han sido aislados de especies de *Hyptis* y otros géneros botánicamente relacionados (las configuraciones naturales se muestran en la siguiente figura).¹⁷⁸

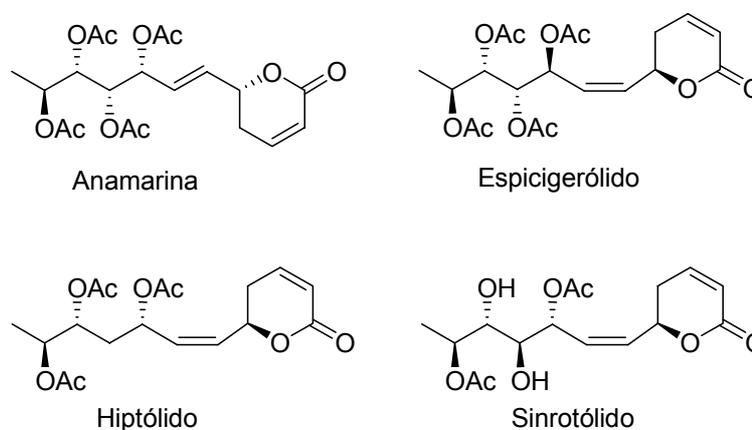


Figura 3.2.12

Estos compuestos contienen una cadena polioxigenada conectada con una lactona de seis miembros α,β -insaturada y muestran diferentes propiedades farmacológicas, tales como citotoxicidad sobre células tumorales humanas, antimicrobiales o actividad antifúngica, etc. Estas propiedades farmacológicas hacen de estos compuestos interesantes objetivos sintéticos. Los trabajos en este sentido estuvieron limitados durante bastante tiempo a la

¹⁷⁸ a) A. Alemany, C. Márquez, C. Pascual, S. Valverde, M. Martínez-Ripoll, J. Fayos, A. Perales, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3583. b) R. Pereda-Miranda, M. Fragoso-Serrano, C.M. Cerda-García-Rojas, *Tetrahedron* **2001**, 57, 47. c) S.A. Achmad, T. Høyer, A. Kjær, L. Makmur, R. Norrestam, *Acta Chem. Scand.* **1987**, 41B, 599. d) M.T.D. Coleman, R.B. English, D.E.A. Rivett, *Phytochemistry* **1987**, 26, 1497.

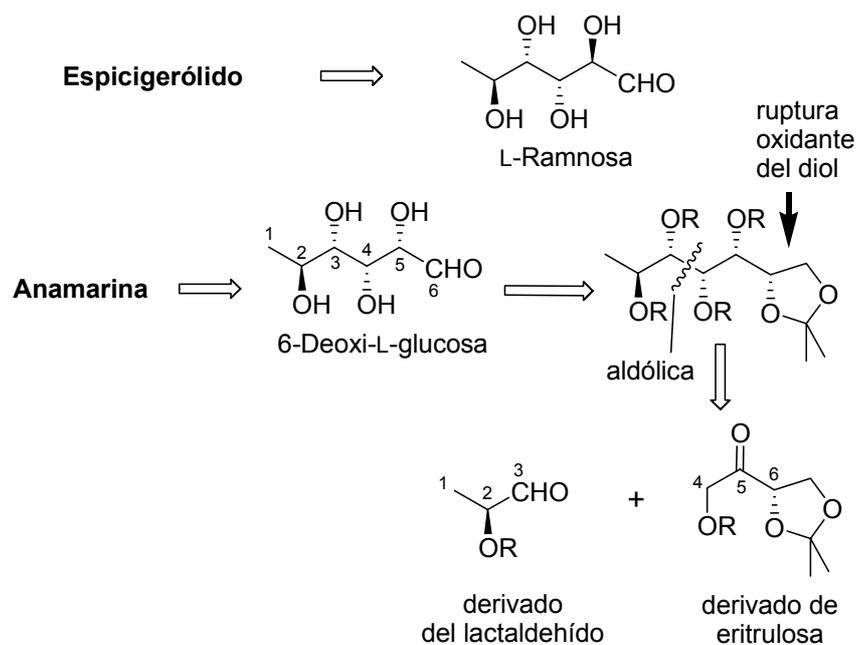
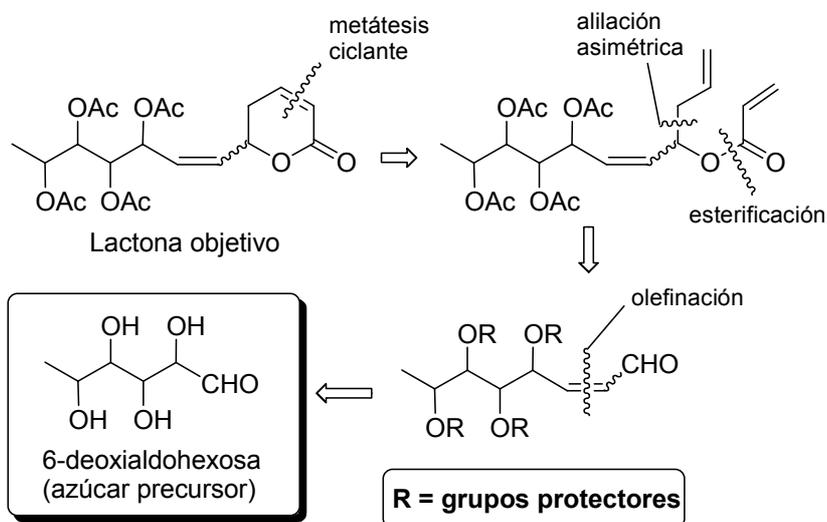
síntesis de la (+)-anamarina natural (Figura 3.2.12) y de su (-)-enantiómero no natural.¹⁷⁹ Recientemente nuestro grupo de investigación ha publicado las síntesis estereoselectivas de los enantiómeros naturales de espicigerólido e hiptólido.¹⁸⁰

Las síntesis previas de los dos enantiómeros de la anamarina utilizaban carbohidratos como productos quirales de partida, en los cuales estaban ya presentes todos los carbonos estereogénicos necesarios. La síntesis que aquí se explica se basa en el concepto general utilizado por nuestro grupo de investigación en las síntesis recientes de lactonas estructuralmente similares, síntesis en las que alilaciones asimétricas y metátesis ciclantes eran los pasos claves. Como se muestra en el Esquema 3.2.25, el análisis retrosintético general para este tipo de lactonas conduce a una 6-deoxialdohexosa como producto de partida. En la síntesis del espicigerólido desarrollada previamente por nuestro grupo de investigación, se aprovechó el hecho de que la cadena polioxigenada del producto natural tiene la misma configuración absoluta que la L-ramnosa (6-deoxi-L-manosa), azúcar comercialmente disponible. Sin embargo, el mismo análisis conduce en el caso de la anamarina al azúcar 6-deoxi-L-glucosa, no disponible comercialmente. Se diseñó por consiguiente una síntesis para este último compuesto en una forma apropiadamente protegida y utilizando para tal fin nuestra propia metodología aldólica basada en el uso de derivados de eritruosa (ver esquema siguiente), donde la eritruosa actúa como un sintón d^3 (incorpora 3 de sus 4 átomos de carbono al producto final).

¹⁷⁹ a) F. Lichtenthaler, K. Lorenz, W. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 47. b) K. Lorenz, F. Lichtenthaler, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6437. c) S. Valverde, A. Hernández, B. Herradón, R.M. Rabanal, M. Martín-Lomas, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3499. El rendimiento global de estas síntesis bastante largas era menor del 1 %.

¹⁸⁰ a) E. Falomir, J. Murga, P. Ruiz, M. Carda, J.A. Marco, R. Pereda-Miranda, M. Fragoso-Serrano, C.M. Cerda-García-Rojas, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5672. b) J. García-Fortanet, J. Murga, M. Carda, J.A. Marco, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12261.

Análisis retrosintético general para lactonas polioxigenadas relacionadas estructuralmente con la anamarina



Esquema 3.2.25

Como se ha explicado anteriormente (Esquema 3.2.10), la reacción entre el enolato de boro de la cetona **1.2** y el derivado de lactaldehído (*S*)-**3.6a**,¹⁸¹ seguida de reducción *in situ* con LiBH₄ del aldolato de boro intermedio **3.29**, da lugar al *sin*-1,3-diol **3.22a** (Esquema 3.2.26). Después de la protección de los grupos hidroxilo de **3.22a** como MOM derivados, se sometió el anillo de acetónido a hidrólisis ácida con PPTS en MeOH,¹⁸² lo que condujo al diol **3.31**, que fue luego escindido a aldehído por oxidación con Pb(OAc)₄.¹⁸³ Sin purificación previa, el α -alcoialdehído intermedio se sometió a olefinación de Wittig con el reactivo Ph₃P=CHCHO con la idea de llegar así directamente al aldehído conjugado **3.34**. Desafortunadamente, la reacción no dio resultados satisfactorios (se recuperaba el producto de partida o, al forzar las condiciones de reacción, se producía descomposición). Finalmente, una olefinación de Horner-Wittig-Emmons en condiciones modificadas¹⁸⁴ dio lugar al éster conjugado **3.32**, el cual, por reducción a alcohol con DIBAL y oxidación con PCC, dio el aldehído deseado **3.34**.¹⁸⁵

¹⁸¹ Este α -alcoialdehído está protegido como OTPS. También se inició la síntesis con el lactaldehído protegido como OTBS (*S*)-**3.6c** y el resultado no varió.

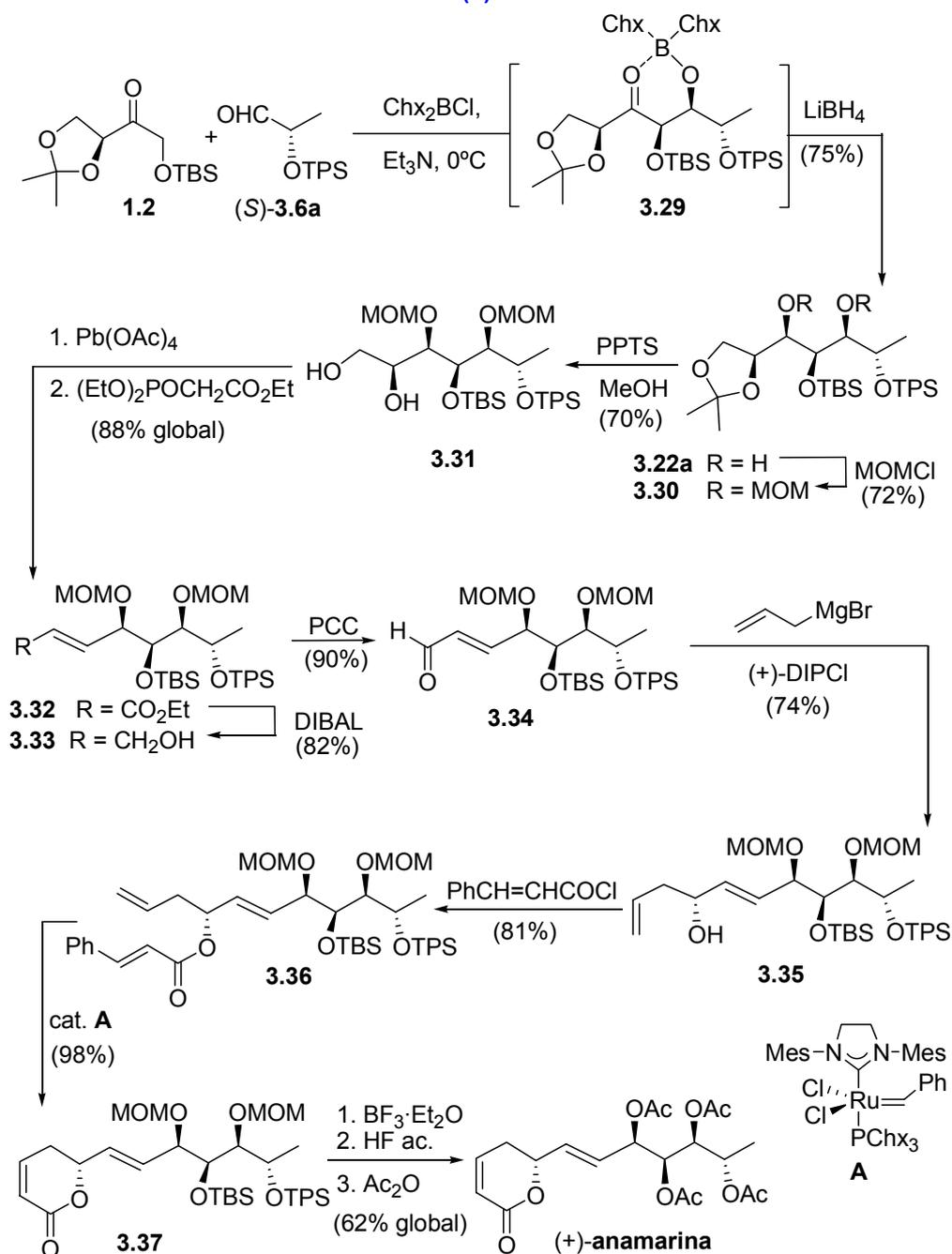
¹⁸² Cuando la síntesis se comenzó con el lactaldehído protegido como OTBS, éste no resistió las condiciones ácidas de la desprotección del acetónido. El grupo TBS interno, sin embargo, sí que sobrevivió a estas condiciones si bien, como se explica en la parte experimental, esto también depende del tiempo de reacción.

¹⁸³ En un principio se trató de obtener el aldehído por oxidación directa del acetónido **3.30** con H₅IO₆, pero se formó un hemiacetal del mismo como resultado de la desprotección paralela del grupo OTPS y posterior ataque de uno de los hidroxilos libres al carbonilo aldehídico. Sin embargo, el hemiacetal se mostró inerte a todos los intentos de olefinación de Wittig. Se hizo entonces necesario recurrir al procedimiento secuencial en dos pasos arriba descrito.

¹⁸⁴ M.A. Blanchette, W. Choy, J.T. Davis, A.P. Essensfeld, S. Masamune, W.R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.

¹⁸⁵ La reducción directa con DIBAL del éster conjugado a aldehído producía mezclas de producto de partida, aldehído y alcohol (a -78°C), por lo que se prefirió reducir todo el producto a alcohol y oxidar éste con PCC para dar el aldehído conjugado **3.34**.

Síntesis de (+)-anamarina



Esquema 3.2.26

La alilación asimétrica del aldehído **3.34** utilizando la metodología de Brown,¹⁸⁶ proporcionó una mezcla del alcohol homoalílico **3.35** y su epímero en relación 88:12, que se separaron mediante cromatografía en columna para proporcionar un 74% de rendimiento del compuesto **3.35** puro, que fue sometido a esterificación con cloruro de cinamoilo.¹⁸⁷ Se decidió llevar a cabo la esterificación con cloruro de cinamoilo porque en nuestro grupo de investigación no habían funcionado bien algunas esterificaciones con cloruro de acrilóilo sobre sustratos similares.

La metátesis ciclante del cinamato **3.36** resultante, en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación **A**,¹⁸⁸ produjo la lactona conjugada **3.37**. Las operaciones que restaban para completar la síntesis de la anamarina eran la eliminación de los grupos protectores y la peracetilación de los hidroxilos. Tras algún intento inicial sin éxito,¹⁸⁹ se llevó a cabo la desprotección de los grupos OMOM con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, seguida de desililación con HF y peracetilación del producto crudo. Esto dio lugar a un producto sintético idéntico a la (+)-anamarina natural en todas sus propiedades físicas y espectroscópicas. El rendimiento global fue de un 8% aproximadamente (a partir de la cetona **1.2**), valor que se compara favorablemente con el de las síntesis publicadas previamente, más largas y complejas.^{179,190}

En el marco de la síntesis que acaba de describirse cabe destacar que, mediante la metodología de adición aldólica de los enolatos de boro de la

¹⁸⁶ P.V. Ramachandran, G.-M. Chen, H.C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2417.

¹⁸⁷ P.V. Ramachandran, J.S. Chandra, M.V.R. Reddy, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7547.

¹⁸⁸ T. Trnka, R.H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. El catalizador estándar de rutenio $\text{PhCH}=\text{RuCl}_2(\text{PCh}_3)_2$ se mostró inefectivo en este caso.

¹⁸⁹ En un ensayo inicial basado en nuestras experiencias previas con otras lactonas similares, se probó a efectuar la desprotección de los grupos OMOM con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y la eliminación de los grupos sililados con PPTS en MeOH, seguida de peracetilación del residuo obtenido. Sin embargo, no se obtuvo la anamarina. Los productos obtenidos no se caracterizaron, pero por RMN se observó la presencia de grupos metoxilo, lo que nos hizo pensar que el metanol se había adicionado en medio ácido durante el paso de desililación, con posible apertura del anillo lactónico.

¹⁹⁰ Durante el periodo de redacción de esta Tesis se ha publicado una síntesis de 10-*epi*-anamarina y 5,10-*diepi*-anamarina: D. Dao, G.A. O'Doherty, *Organic Lett.* **2005**, *7*, 1069.

cetona **1.2** a α -alcoialdehídos seguida de reducción *in situ*, se obtienen estereoselectivamente tres nuevos estereocentros en un solo paso de reacción, creándose de esta manera en la primera reacción de la secuencia toda la cadena lateral polioxigenada presente en la (+)-anamarina. Los otros pasos claves de la síntesis son la creación del quinto estereocentro de la anamarina mediante una alilación asimétrica y, por último, la metátesis ciclante que permite obtener el sistema de δ -lactona α,β -insaturada.¹⁹¹

3.2.6 Parte experimental

a) Características generales:

Los espectros de RMN fueron registrados a 300, 400 ó 500 MHz (frecuencia de ^1H) en disolución de CDCl_3 a 30°C . Las medidas de efectos N.O.E. en el compuesto **3.23d** fueron realizadas en disolución de C_6D_6 debido a la marcada superposición de las señales clave en los espectros medidos en CDCl_3 . Las multiplicidades de las señales en RMN de ^{13}C fueron determinadas con el pulso de secuencia DEPT. Las asignaciones de las señales de carbono se han llevado a cabo mediante correlaciones heteronucleares bidimensionales (HMQC/HMBC). Los espectros de masas se midieron por los modos de impacto electrónico (EIMS, 70 eV) o bombardeo por átomos rápidos (FAB MS, matriz de alcohol *m*-nitrobencílico). Los espectros de IR fueron medidos como aceites en pastillas de NaCl o como disoluciones sólidas en KBr, y sólo se dan cuando hay funciones relevantes presentes (C=O, OH). Las rotaciones ópticas fueron medidas a 25°C y las concentraciones de las disoluciones se expresan en g/100ml.

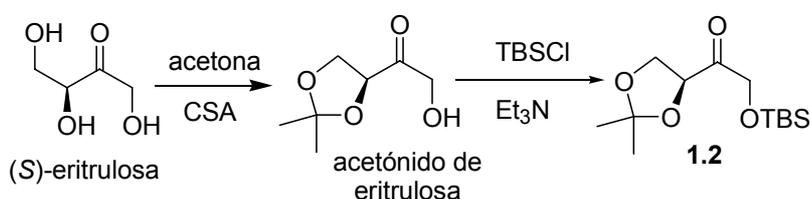
Las reacciones que requerían una atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo N_2 seco y los reactivos se añadieron con jeringuillas. Los reactivos comerciales se emplearon sin tratamiento previo. Los disolventes se secaron y se destilaron antes de su uso según las técnicas habituales. THF, Et_2O y tolueno se destilaron sobre sodio metálico antes de su uso. El diclorometano se destiló sobre CaH_2 y se guardó sobre tamiz molecular de 4Å . Las aminas terciarias se destilaron sobre KOH antes de su uso. La acetona, DMF y DMSO se destilaron y se guardaron sobre tamices de 3Å . Si no se especifica otra cosa, "procesado" significa verter la mezcla de reacción sobre

¹⁹¹ S. Díaz-Oltra, J. Murga, E. Falomir, M. Carda, J.A. Marco, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2979.

disolución saturada de NH_4Cl (si se han utilizado bases en la reacción) o NaHCO_3 (si se han utilizado ácidos), extracción con el disolvente apropiado, lavado adicional con salmuera, secado sobre Na_2SO_4 o MgSO_4 anhidro y eliminación del disolvente a vacío. Las columnas cromatográficas se realizaron con sílica gel (60-200 μ). Para las cromatografías en capa fina (TLC) se utilizaron cromatofolios de gel de sílice de Merck 5554.

b) Procedimientos experimentales:

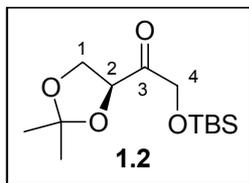
Obtención de la cetona derivada de eritrosulosa 1.2:



Esquema 3.2.27

- 1) *Secado de la eritrosulosa*: la eritrosulosa comercial contiene proporciones variables de agua según la procedencia, que se eliminó mediante el protocolo siguiente. Se disolvió hidrato de eritrosulosa (15 g) en una mezcla de tolueno-metanol (4:1) (50 mL) y se concentró en el rotavapor. El aceite residual se disolvió en tolueno (60 mL) y se concentró de nuevo en el rotavapor. Finalmente el residuo aceitoso se secó en una bomba de vacío durante 4 horas, dando un peso final de 12 g.
- 2) *Acetalización de la eritrosulosa*: la eritrosulosa seca anterior se disolvió en acetona seca (200 mL) y se le añadieron tamices moleculares de 3 Å (6 g) y ácido canforsulfónico (60 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió con hexano-AcOEt (7:3) obteniéndose el acetónido de eritrosulosa (10 g, 52% de rendimiento neto). La elución con CH_2Cl_2 -*t*-BuOH (1:1) permitió recuperar 6.3 g de eritrosulosa sin reaccionar (94% de rendimiento respecto a producto consumido).
- 3) *Sililación del acetónido de eritrosulosa*: a una disolución del acetónido de eritrosulosa (3.2 g, 20 mmol) en CH_2Cl_2 seco (60 mL) bajo atmósfera inerte, se le añadió Et_3N (5.5 mL, 39.6 mmol), DMAP (50 mg) y TBSCl (3.3 g, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A

continuación se realizó el procesado (extracciones con CH_2Cl_2), se evaporó el disolvente y el residuo resultante se cromatógrafió con hexano-AcOEt (9:1) para dar el derivado de eritrusosa **1.2** (3.84 g, 70%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -32.1$ (*c* 2.9; CHCl_3).

RMN ^1H (400 MHz) δ 4.66 (1H, dd, $J = 8, 5.8$ Hz, H_2), 4.48 (2H, s, H_4, H_4'), 4.24 (1H, dd, $J = 8.5, 8.2$ Hz, H_1), 4.00 (1H, dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, H_1'), 1.46, 1.37 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 0.90 (9H, s, Me_3CSi), 0.07 (6H, s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (100 MHz) δ 208.0 (C=O), 110.9 (Cq acetónido), 78.9 (C_2), 67.6, 66.4 (C_1, C_4), 25.9 (Me_3CSi), 25.7, 25.0 (2 x Me acetónido), 18.4 (Me_3CSi), -5.5, -5.6 (Me_2Si).

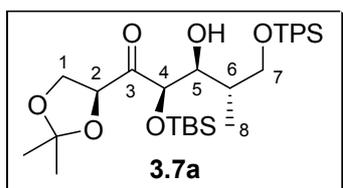
Preparación de dicitclohexilcloroborano (Chx_2BCl):

La preparación del organoborano se llevó a cabo en un matraz de dos bocas (250 mL) seco, bien sellado y purgado con N_2 . En este matraz se disolvió ciclohexeno seco (16 mL, 158 mmol) en éter seco (50 mL), adicionando a continuación gota a gota $\text{BH}_2\text{Cl}\cdot\text{SMe}_2$ (7.8 mL, 75 mmol), enfriando con un baño de agua para evitar un aumento de la temperatura. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas y, posteriormente, se eliminó el disolvente a vacío (manteniendo el sistema bajo N_2). Finalmente, el residuo blanco se destiló a presión reducida obteniéndose el organoborano como un aceite incoloro.

Procedimiento general para las adiciones aldólicas de la cetona **1.2** utilizando dicitclohexilcloroborano:

A una disolución de Chx_2BCl (395 μL , 1.8 mmol) y Et_3N (280 μL , 2 mmol) en Et_2O seco (5 mL) se le añadió, a -78°C y bajo atmósfera inerte, una disolución del derivado de eritrusosa **1.2** (1 mmol) en Et_2O seco (5 mL). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C y se mantuvo a esa temperatura durante una hora. Luego, se enfrió de nuevo la mezcla a -78°C y se añadió una disolución del aldehído crudo correspondiente (2.5 mmol, preparados como se indica en las pág. 129-132) en Et_2O seco (6 mL). Tras agitar durante 30 minutos a -78°C , la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 5 horas

más. A continuación se añadieron secuencialmente una disolución tampón de pH 7¹⁹² (6 mL), MeOH (6 mL) y H₂O₂ ac. al 30% (3 mL). Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, se realizó el procesado (extracciones con Et₂O). El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con mezclas de hexano-AcOEt para dar el correspondiente producto de adición aldólica.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 72%.

Sólido incoloro, pf 61-62 °C; $[\alpha]_D -27.8$ (c 1.1; CHCl₃).

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3450 (ba, OH), 1735 (C=O).

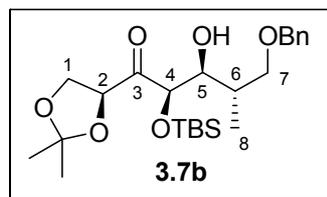
RMN ¹H (500 MHz) δ 7.75-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 5.00 (1H, s, H₄), 4.70 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz, H₂), 4.30-4.20 (3H, ma, H₅, H₁, H_{1'}), 3.95 (1H, dd, $J = 9.7, 4.6$ Hz, H₇), 3.85 (1H, dd, $J = 9.7, 4.3$ Hz, H₇), 2.50 (1H, d, $J = 10$ Hz, OH), 2.00 (1H, m, H₆), 1.53, 1.46 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.16 (9H, s, Me₃CSi), 1.14 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H₈), 1.00 (9H, s, Me₃CSi), 0.24, 0.11 (2 x 3H, 2 x s, Me₂Si).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 208.4 (C=O), 135.6, 135.5, 134.7 (CH aromáticos), 133.7, 133.5 (Cq aromáticos), 129.6, 129.5, 127.6 (CH aromáticos), 110.7 (Cq acetónido), 78.6, 76.7, 73.3 (C₂, C₄, C₅), 66.6, 66.3 (C₁, C₇), 38.4 (C₆), 26.9 (Me₃CSi), 26.0 (Me acetónido), 25.9 (Me₃CSi), 24.9 (Me acetónido), 19.3, 18.5 (2 x Me₃CSi), 13.8 (C₈), -4.2, -5.3 (Me₂Si).

HR FABMS m/z 601.3387 (M+H⁺). Calculado para C₃₃H₅₃O₆Si₂: 601.3380.

Análisis Calculado para C₃₃H₅₂O₆Si₂: C, 65.96; H, 8.72. Encontrado, C, 65.80; H, 8.89.

¹⁹² Para preparar 1 L de disolución tampón de pH 7 se mezclaron 291 mL de una disolución 0.1M de NaOH y 500 mL de una disolución 0.1M de KH₂PO₄. Finalmente, la disolución resultante se diluyó con agua hasta un volumen de 1 L.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 80%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D -51.2$ (c 1; CHCl_3).

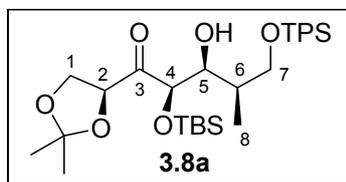
IR ν_{max} (cm^{-1}) 3450 (ba, OH), 1735 (C=O).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.35-7.20 (5H, ma, aromáticos), 4.92 (1H, s, H_4), 4.64 (1H, dd, $J = 6.5, 6$ Hz, H_2), 4.55 (2H, s, OCH_2Ph), 4.20 (2H, m, H_1, H_1'), 4.00 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H_5), 3.67 (1H, dd, $J = 9, 5$ Hz, H_7), 3.59 (1H, dd, $J = 9, 6$ Hz, H_7'), 2.70 (1H, d, $J = 7$ Hz, OH), 2.06 (1H, m, H_6), 1.46, 1.41 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.05 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_8), 0.96 (9H, s, Me_3CSi), 0.15, 0.04 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 208.3 (C=O), 138.4 (Cq aromático), 128.3, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 110.8 (Cq acetónido), 78.5, 76.7, 74.2 ($\text{C}_2, \text{C}_4, \text{C}_5$), 73.3 (x 2), 66.6 ($\text{C}_1, \text{C}_7, \text{OCH}_2\text{Ph}$), 36.4 (C_6), 26.0 (Me acetónido), 25.9 (Me_3CSi), 24.9 (Me acetónido), 18.4 (Me_3CSi), 14.0 (C_8), -4.2, -5.3 (Me_2Si).

HR EIMS m/z (rel. int.) 437.2354 ($\text{M}^+ - \text{Me}, 5$), 91 (100). Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si} - \text{Me}$: 437.2359.

Analisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si}$: C, 63.68; H, 8.91. Encontrado, C, 63.80; H, 9.00.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 88%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D -40.8$ (c 1.1; CHCl_3).

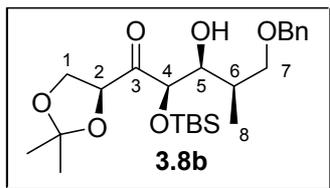
IR ν_{max} (cm^{-1}) 3400 (ba, OH), 1735 (C=O).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.85 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_4), 4.70 (1H, t, $J = 6.5$ Hz, H_2), 4.20 (3H, m, $\text{H}_5, \text{H}_1, \text{H}_1'$), 3.73 (1H, dd, $J = 10, 5.3$ Hz, H_7), 3.65 (1H, dd, $J = 10, 5.5$ Hz, H_7'), 2.30 (1H, d, $J = 10$ Hz, OH), 2.00 (1H, m, H_6), 1.38, 1.34 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.14 (9H, s, Me_3CSi), 1.13 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_8), 0.95 (9H, s, Me_3CSi), 0.12, 0.01 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 207.6 (C=O), 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 133.6, 133.4 (Cq aromáticos), 129.6, 127.6 (CH aromáticos), 110.7 (Cq acetónido), 77.9, 77.7, 71.9 (C₂, C₄, C₅), 66.3, 66.0 (C₁, C₇), 38.8 (C₆), 26.9 (Me₃CSi), 26.0 (Me acetónido), 25.9 (Me₃CSi), 24.8 (Me acetónido), 19.3, 18.3 (2 x Me₃CSi), 12.6 (C₈), -4.3, -5.3 (Me₂Si).

HR FABMS m/z 601.3396 (M+H⁺). Calculado para C₃₃H₅₃O₆Si₂: 601.3380.

Analisis Calculado para C₃₃H₅₂O₆Si₂: C, 65.96; H, 8.72. Encontrado, C, 66.08; H, 8.64.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 60%.

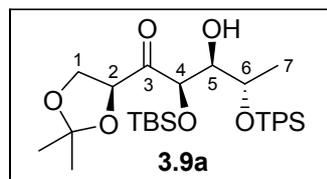
Aceite incoloro; $[\alpha]_D$ -50.6 (c 1.7; CHCl₃).

IR ν_{max} (cm⁻¹) 3500 (ba, OH), 1734 (C=O).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.36-7.25 (5H, ma, aromáticos), 4.89 (1H, d, J = 2.4 Hz, H₄), 4.66 (1H, dd, J = 7.3, 5.5 Hz, H₂), 4.52 (2H, d, J = 2.9 Hz, OCH₂Ph), 4.20 (1H, dd, J = 8.7, 7.3 Hz, H₁), 4.13 (1H, dd, J = 8.7, 5.5 Hz, H_{1'}), 4.04 (1H, m, H₅), 3.50 (1H, dd, J = 9.2, 6 Hz, H₇), 3.41 (1H, dd, J = 9.2, 5.3 Hz, H₇), 2.28 (1H, d, J = 9.7 Hz, OH), 2.05 (1H, m, H₆), 1.40, 1.37 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.09 (3H, d, J = 7 Hz, H₈), 0.93 (9H, s, Me₃CSi), 0.08, 0.00 (2 x 3H, 2 x s, Me₂Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 208.0 (C=O), 138.3 (Cq aromático), 128.3, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 110.8 (Cq acetónido), 78.2, 77.7 (C₂, C₄), 73.3, 73.2 (C₇, OCH₂Ph), 72.9 (C₅), 66.5 (C₁), 36.8 (C₆), 26.0 (Me acetónido), 25.9 (Me₃CSi), 25.0 (Me acetónido), 18.4 (Me₃CSi), 13.2 (C₈), -4.4, -5.1 (Me₂Si).

HR EIMS m/z (rel. int.) 437.2354 (M⁺-Me,5), 91 (100). Calculado para C₂₄H₄₀O₆Si-Me: 437.2359.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 73%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D -41.6$ (c 0.9; CHCl₃).

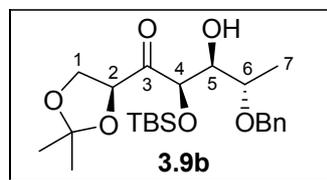
IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3450 (ba, OH), 1733 (C=O).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.75-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 5.30 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H₄), 4.65 (1H, dd, $J = 7, 6.2$ Hz, H₂), 4.20 (2H, m, H₁, H_{1'}), 4.00 (1H, quint, $J = 6.5$ Hz, H₆), 3.86 (1H, ddd, $J = 10, 6.5, 1.5$ Hz, H₅), 2.40 (1H, d, $J = 10$ Hz, OH), 1.42, 1.41 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.10 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H₇), 1.05, 0.88 (2 x 9H, 2 x s, Me₃CSi), 0.10, 0.00 (2 x 3H, 2 x s, Me₂Si).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 207.6 (C=O), 135.8 (CH aromático), 135.2, 134.4 (Cq aromáticos), 129.7, 129.6, 127.7, 127.5 (CH aromáticos), 110.8 (Cq acetónido), 78.0, 76.1, 75.8, 70.5 (C₂, C₄, C₅, C₆), 66.0 (C₁), 27.0 (Me₃CSi), 26.0 (Me acetónido), 25.9 (Me₃CSi), 25.2 (Me acetónido), 19.9 (C₇), 19.3, 18.5 (2 x Me₃CSi), -4.3, -5.0 (Me₂Si).

HR FABMS m/z 587.3200 (M+H⁺). Calculado para C₃₂H₅₁O₆Si₂: 587.3224.

Analisis Calculado para C₃₂H₅₀O₆Si₂: C, 65.49; H, 8.59. Encontrado, C, 65.60; H, 8.79.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 89%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D -44.4$ (c 1.5; CHCl₃).

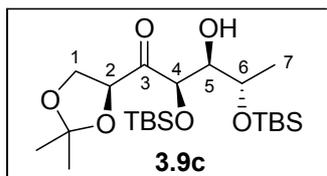
IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3450 (ba, OH), 1732 (C=O).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.35-7.25 (5H, ma, aromáticos), 5.26 (1H, s, H₄), 4.70 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, OCH₂Ph), 4.60 (1H, dd, $J = 7.7, 5.2$ Hz, H₂), 4.38 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, OCH₂Ph), 4.20 (1H, dd, $J = 8.8, 7.7$ Hz, H₁), 4.10 (1H, dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, H_{1'}), 3.90 (1H, m, H₅), 3.60 (1H, dq, $J = 8.5, 6$ Hz, H₆), 2.40 (1H, s, OH), 1.40 (3H, d, $J = 6$ Hz, H₇), 1.36, 1.35 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 0.92 (9H, s, Me₃CSi), 0.08, -0.01 (2 x 3H, 2 x s, Me₂Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 208.8 (C=O), 138.7 (Cq aromático), 128.2, 127.4, 127.2 (CH aromáticos), 111.0 (Cq acetónido), 78.6, 75.3, 75.1 (C₂, C₄, C₅), 74.2 (OCH₂Ph), 69.9 (C₆), 66.8 (C₁), 25.9 (Me acetónido), 25.8 (Me₃CSi), 25.0 (Me acetónido), 18.4 (Me₃CSi), 16.0 (C₇), -4.4, -5.3 (Me₂Si).

HR FABMS m/z 439.2529 (M+H⁺). Calculado para C₂₃H₃₉O₆Si: 439.2516.

Análisis Calculado para C₂₃H₃₈O₆Si: C, 62.98; H, 8.73. Encontrado, C, 62.80; H, 8.90.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 73%.

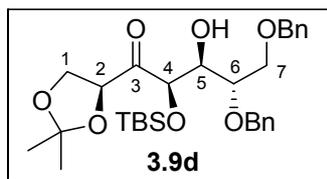
Aceite incoloro; $[\alpha]_D$ -44.1 (c 3.6; CHCl₃).

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3500 (ba, OH), 1733 (C=O).

RMN ^1H (500 MHz) δ 5.12 (1H, s, H₄), 4.62 (1H, dd, $J = 7, 6.2$ Hz, H₂), 4.13 (2H, m, H₁, H_{1'}), 4.00 (1H, quint, $J = 6.2$ Hz, H₆), 3.86 (1H, dd, $J = 10.4, 6.2$ Hz, H₅), 2.43 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, OH), 1.38, 1.35 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.27 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H₇), 0.91, 0.89 (2 x 9H, 2 x s, Me₃CSi), 0.10 (6H, s, Me₂Si), 0.07, 0.01 (2 x 3H, 2 x s, Me₂Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 207.6 (C=O), 110.6 (Cq acetónido), 77.8, 75.8, 75.5, 69.1 (C₂, C₄, C₅, C₆), 65.9 (C₁), 26.0 (Me acetónido), 25.9, 25.8 (2 x Me₃CSi), 25.0 (Me acetónido), 20.3 (C₇), 18.4, 18.0 (2 x Me₃CSi), -3.2, -4.3, -4.5, -5.1 (2 x Me₂Si).

HR EIMS m/z (rel. int.) 447.2599 (M⁺-Me, 2), 387 (15), 329 (22), 159 (100). Calculado para C₂₂H₄₆O₆Si₂-Me: 447.2598.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 83%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D +14.2$ (c 1; CHCl_3).

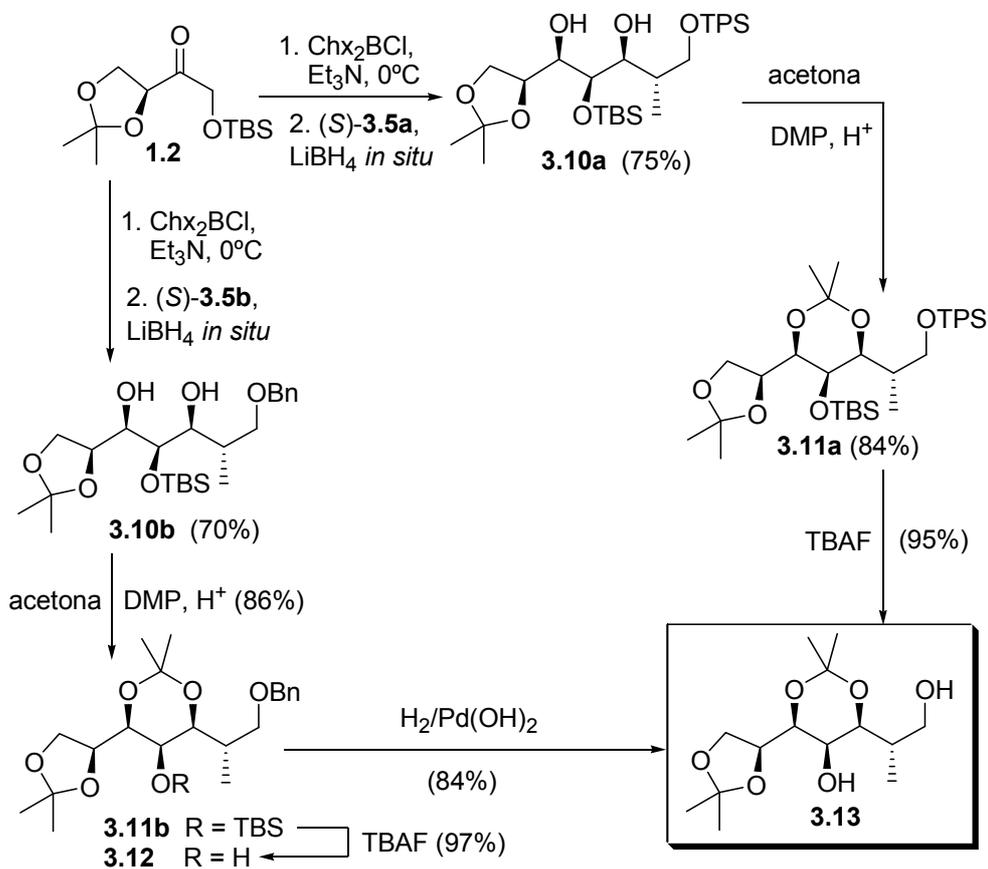
IR ν_{max} (cm^{-1}) 3450 (ba, OH), 1735 (C=O).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.40-7.35 (10H, ma, aromáticos), 5.20 (1H, d, $J = 1$ Hz, H_4), 4.88 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.61 (1H, dd, $J = 7.7, 5.3$ Hz, H_2), 4.58 (2H, m, OCH_2Ph), 4.52 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.20-4.15 (2H, ma, H_1, H_5), 4.10 (1H, dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, H_1), 3.94 (1H, dd, $J = 10.6, 2.4$ Hz, H_7), 3.78 (1H, dd, $J = 10.6, 5.2$ Hz, H_7), 3.69 (1H, ddd, $J = 9, 5.2, 2.4$ Hz, H_6), 2.50 (1H, d, $J = 10$ Hz, OH), 1.36 (6H, s, 2 x Me acetónido), 0.93 (9H, s, Me_3CSi), 0.08, -0.02 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 208.5 (C=O), 138.7, 138.4 (Cq aromáticos), 128.4, 128.2, 127.7, 127.6, 127.4, 127.3 (CH aromáticos), 111.0 (Cq acetónido), 78.4, 78.3, 75.4 ($\text{C}_2, \text{C}_4, \text{C}_5$), 73.5, 71.5 (2 x OCH_2Ph), 70.7 (C_6), 70.1 (C_7), 66.7 (C_1), 25.9 (Me_3CSi), 25.6, 24.9 (2 x Me acetónido), 18.4 (Me_3CSi), -4.3, -5.2 (Me_2Si).

HR FABMS m/z 545.2949 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_7\text{Si}$: 545.2934.

Analisis Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Si}$: C, 66.14; H, 8.14. Encontrado, C, 66.36; H, 8.10.

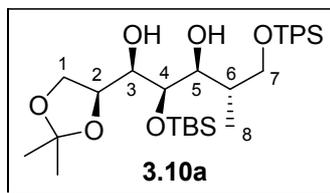
Correlaciones químicas:**Correlación química del aldol 3.7b con el aldol 3.7a**

Esquema 3.2.15

Procedimiento general para la reacción secuencial de adición aldólica-reducción con diciclohexilcloroborano y LiBH₄:

El procedimiento de adición aldólica es idéntico al ya descrito (pág. 169), pero en este caso después de añadir el aldehído y agitar durante 5 horas a 0°C, se enfrió de nuevo a -78°C y se añadió una disolución 2M de LiBH₄ en THF (1.5 mL, 3 mmol) y se mantuvo la agitación a -78°C durante 2 horas más. A continuación se adicionaron secuencialmente una disolución tampón de pH 7 (6 mL), MeOH (6 mL) y H₂O₂ ac. al 30% (3 mL). Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, se realizó el procesado (extracciones con AcOEt). El residuo obtenido se purificó por

cromatografía de columna con mezclas de hexano-AcOEt para dar el correspondiente *sin*-1,3-diol.

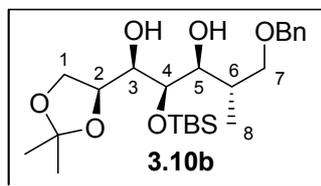


Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 75%.

Aceite incoloro.

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.78-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.50-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.34 (1H, m, H_2), 4.06 (1H, dd, $J = 8, 6.5$ Hz, H_1), 3.92 (1H, dd, $J = 8, 7.3$ Hz, H_1), 3.87 (1H, dd, $J = 4.7, 1.9$ Hz, H_4), 3.83 (2H, d, $J = 5.1$ Hz, H_7, H_7), 3.68 (2H, m, H_3, H_5), 2.99 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, OH), 2.54 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, OH), 1.98 (1H, m, H_6), 1.47, 1.40 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.11 (9H, s, Me_3CSi), 1.01 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_8), 0.97 (9H, s, Me_3CSi), 0.21, 0.17 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.6, 135.5, 134.8 (CH aromáticos), 133.5, 133.4 (Cq aromáticos), 129.6, 129.5, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 109.0 (Cq acetónido), 76.4, 74.1, 73.4, 72.5 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5$), 67.1, 66.3 (C_1, C_7), 37.8 (C_6), 26.8 (Me_3CSi), 26.6 (Me acetónido), 26.0 (Me_3CSi), 25.3 (Me acetónido), 19.2, 18.3 (2 x Me_3CSi), 14.1 (C_8), -4.1, -4.5 (Me_2Si).



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 8:2. Rendimiento: 70%.

Aceite incoloro.

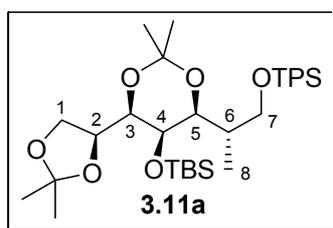
RMN ^1H (500 MHz) δ 7.35-7.20 (5H, ma, aromáticos), 4.53 (2H, s, OCH_2Ph), 4.27 (1H, m, H_2), 3.99 (1H, dd, $J = 7, 6.8$ Hz, H_1), 3.82 (2H, m), 3.67-3.50 (4H, ma), 2.92 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, OH), 2.63 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, OH), 2.02 (1H, m, H_6), 1.45, 1.37 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.00 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H_8), 0.94 (9H, s, Me_3CSi), 0.16, 0.15 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 138.0 (Cq aromático), 128.3, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 109.8 (Cq acetónido), 76.4, 73.9, 73.8 (CH), 73.3, 73.2 (CH_2), 72.4 (CH), 66.2 (CH_2),

35.7 (C₆), 26.5 (Me acetónido), 25.9 (Me₃CSi), 25.3 (Me acetónido), 18.2 (Me₃CSi), 14.6 (C₈), -4.2, -4.5 (Me₂Si).

Procedimiento general para la formación de acetónidos:

El *sin*-1,3-diol correspondiente (1 mmol) se disolvió en una mezcla 4:1 de acetona seca y 2,2-dimetoxipropano (DMP) (20 mL). Se añadieron a continuación tamices moleculares de 3Å (600 mg) y ácido canforsulfónico (19 mg, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 12 horas. Después se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con mezclas de hexano-AcOEt, obteniéndose los diversos acetónidos.



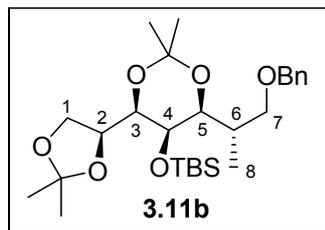
Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 84%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D +2.8$ (c 2; CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.75-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.46-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.37 (1H, td, $J = 8.6, 6$ Hz, H₂), 4.09 (1H, dd, $J = 8.3, 6$ Hz, H₁), 3.99 (1H, dd, $J = 9.6, 3.8$ Hz, H₇), 3.79 (1H, dd, $J = 8.3, 6$ Hz, H_{1'}), 3.74 (2H, m, H₃, H₅), 3.58 (1H, s, H₄), 3.55 (1H, dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, H₇), 1.93 (1H, m, H₆), 1.52, 1.49, 1.46, 1.41 (4 x 3H, 4 x s, Me acetónidos), 1.07 (9H, s, Me₃CSi), 1.04 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₈), 0.92 (9H, s, Me₃CSi), 0.16, 0.12 (2 x 3H, 2 x s, Me₂Si).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 134.0, 133.7 (Cq aromáticos), 129.5, 129.4, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 109.6 (Cq acetónido de 5), 99.2 (Cq acetónido de 6), 76.1, 75.9, 73.5, 65.7 (C₂, C₃, C₄, C₅), 65.2, 64.0 (C₁, C₇), 35.0 (C₆), 29.6, 27.2 (2 x Me acetónido), 26.9 (Me₃CSi), 26.0 (Me₃CSi), 25.4 (Me acetónido), 19.3 (Me₃CSi), 19.2 (Me acetónido), 18.9 (Me₃CSi), 13.1 (C₈), -2.7, -3.2 (Me₂Si).

HR EIMS m/z (rel. int.) 627.3523 (M⁺-Me, 12), 469 (30), 269 (47), 199 (100). Calculado para C₃₆H₅₈O₆Si₂-Me: 627.3537.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 86%.

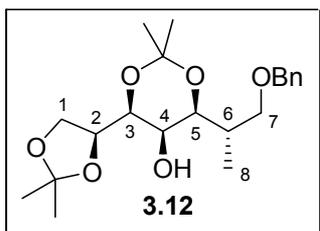
Aceite incoloro.

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.40-7.20 (5H, ma, m, aromáticos), 4.53, 4.46 (2 x 1H, 2 x d, $J = 12.1$ Hz, OCH_2Ph), 4.34 (1H, m, H_2), 4.06 (1H, dd, $J = 7.5, 7$ Hz, H_1), 3.72 (1H, t, $J = 7$ Hz, H_1'), 3.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H_3), 3.60-3.46 (4H, ma, $\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_7, \text{H}_7'$), 2.02 (1H, m, H_6), 1.48, 1.45, 1.41, 1.38 (4 x 3H, 4 x s, *Me* acetónidos), 1.00 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_8), 0.92 (9H, s, Me_3CSi), 0.17, 0.12 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 139.0 (Cq aromático), 128.2, 127.4, 127.3 (CH aromáticos), 109.6 (Cq acetónido de 5), 99.2 (Cq acetónido de 6), 76.2, 75.8, 74.0 (CH), 73.1, 71.4, 65.7 ($\text{C}_1, \text{C}_7, \text{OCH}_2\text{Ph}$), 65.2 (CH), 33.6 (C_6), 29.6, 27.1 (2 x *Me* acetónido), 26.0 (Me_3CSi), 25.4, 19.1 (2 x *Me* acetónido), 18.9 (Me_3CSi), 13.2 (C_8), -2.7, -3.2 (Me_2Si).

Procedimiento general para la desililación de los silil derivados:

Una disolución del producto sililado (1 mmol) en THF (3 mL) se trató con TBAF (315 mg, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición total del producto de partida (controlada por TLC). La reacción se detuvo añadiendo agua (0.1 mL) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con mezclas de hexano-AcOEt, obteniéndose los diversos alcoholes.



Tiempo de reacción: 2 horas.

Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 8:2. Rendimiento: 97%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D -24.7$ (c 1; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3490 (ba, OH).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.38-7.24 (5H, ma, aromáticos), 4.54, 4.46 (2 x 1H, 2 x d, $J = 12.1$ Hz, OCH_2Ph), 4.35 (1H, m, H_2), 4.13 (1H, dd, $J = 7.9, 6.8$ Hz, H_1), 3.78 (2H, m, H_1, H_3), 3.73 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H_5), 3.54 (1H, dd, $J = 8.6, 5$ Hz, H_7), 3.48 (1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, H_7), 3.32 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H_4), 2.61 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, OH), 2.04 (1H, m, H_6), 1.47 (3H, s, Me acetónido), 1.44 (6H, s, 2 x Me acetónido), 1.40 (3H, s, Me acetónido), 1.03 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_8).

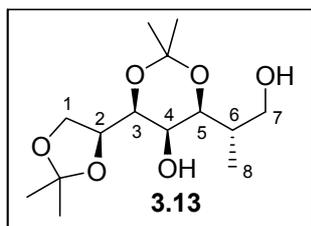
RMN ^{13}C (125 MHz) δ 138.8 (Cq aromático), 128.3, 127.5, 127.4 (CH aromáticos), 109.8 (Cq acetónido de 5), 99.5 (Cq acetónido de 6), 76.6, 75.0, 73.3 (CH), 73.2, 71.3, 65.3 ($\text{C}_1, \text{C}_7, \text{OCH}_2\text{Ph}$), 64.2 (CH), 34.4 (C_6), 29.7, 26.7, 25.6, 19.0 (4 x Me acetónidos), 13.0 (C_8).

Obtención del producto 3.13 a partir de 3.11a:

A partir del producto **3.11a**, y mediante el procedimiento general de desililaciones descrito en la página anterior, aunque en este caso se utilizaron 2.4 equivalentes de TBAF y un tiempo de reacción de 24 horas, se obtuvo el producto **3.13** (rendimiento: 95%).

Obtención del producto 3.13 a partir de 3.12:

El alcohol bencilado **3.12** (380 mg, 1 mmol) se disolvió en AcOEt (5 mL) y se añadió sobre una suspensión de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20% en peso, 150 mg) en AcOEt (5 mL) bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición total del producto de partida (monitorizada por TLC, 6 horas). La reacción se detuvo filtrando sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna con una mezcla de hexano-AcOEt (1:1), obteniéndose el diol **3.13** (244 mg, 84%).



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 1:1.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D -1.9$ (c 1.9; CHCl_3).

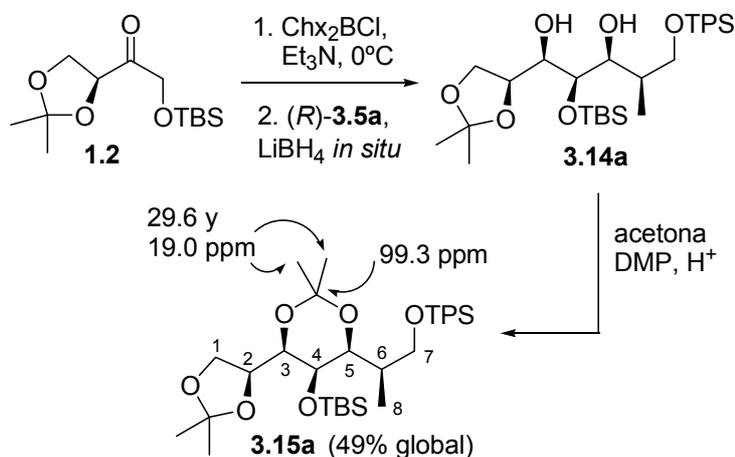
IR ν_{max} (cm^{-1}) 3470 (ba, OH).

RMN ^1H (500 MHz) δ 4.33 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H_2), 4.12 (1H, dd, $J = 8.3, 6.7$ Hz, H_1), 3.80 (2H, m, H_1, H_3), 3.70-3.55 (3H, ma, $\text{H}_7, \text{H}_7, \text{H}_5$), 3.33 (1H, s, H_4), 2.70 (1H, s, OH), 2.10 (1H, m, H_6), 1.50, 1.49, 1.44, 1.38 (4 x 3H, 4 x s, Me acetónidos), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 109.9 (Cq acetónido de 5), 99.7 (Cq acetónido de 6), 77.3, 76.5, 74.6 (CH), 66.7, 65.3 (C_1, C_7), 64.3 (CH), 35.6 (C_6), 29.7, 26.6, 25.6, 19.0 (4 x Me acetónidos), 12.6 (C_8).

HR EIMS m/z (rel. int.) 291.1787 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1), 275 (35), 199 (69), 59 (100). Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_6+\text{H}^+$: 291.1807.

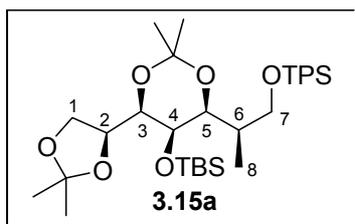
Correlación química del aldol 3.8a: determinación de la configuración relativa



Esquema 3.2.16

Obtención del producto 3.15a a partir de la cetona 1.2:

El producto **3.15a** se preparó siguiendo el procedimiento general para la reacción secuencial de adición aldólica-reducción descrito en la pág. 176, y el crudo obtenido se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción. La formación del acetónido **3.15a** se realizó siguiendo el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178.



Columna cromatográfica: hexano-éter 95:5. Rendimiento: 49% desde la cetona **1.2**.

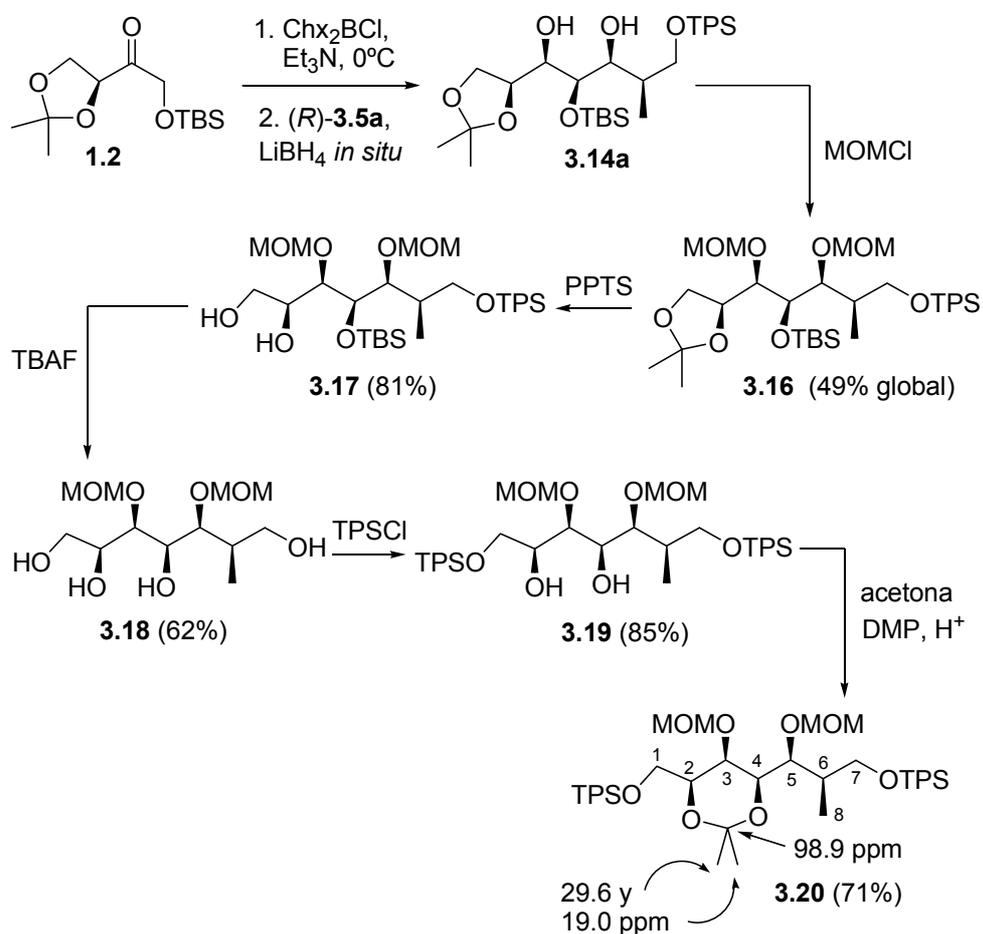
Aceite incoloro; $[\alpha]_D -19.5$ (c 1.9; CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.60 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.30 (6H, ma, aromáticos), 4.25 (1H, dd, $J = 8, 6.5$ Hz, H_2), 3.92 (1H, dd, $J = 8, 6.5$ Hz, H_1), 3.68 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H_5), 3.65-3.55 (2H, ma, H_7, H_7'), 3.54 (1H, d, $J = 8$ Hz, H_3), 3.45 (1H, dd, $J = 8, 6.5$ Hz, H_1'), 3.40 (1H, s, H_4), 1.90 (1H, m, H_6), 1.48 (3H, s, Me acetónido), 1.43 (6H, s, 2 x Me acetónido), 1.36 (3H, s, Me acetónido), 1.10 (9H, s, Me_3CSi), 1.09 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_8), 0.83 (9H, s, Me_3CSi), 0.00, -0.03 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.6 (CH aromático), 133.5, 133.4 (Cq aromáticos), 129.9, 129.7, 127.8, 127.7 (CH aromáticos), 109.6 (Cq acetónido de 5), 99.3 (Cq acetónido de 6), 76.1, 75.7, 74.4, 66.1 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5$), 65.3, 64.9 (C_1, C_7), 34.8 (C_6), 29.6, 27.0 (2 x Me acetónido), 26.9, 26.0 (2 x Me_3CSi), 25.5 (Me acetónido), 19.3 (Me_3CSi), 19.0 (Me acetónido), 18.8 (Me_3CSi), 13.8 (C_8), -2.7, -3.2 (Me_2Si).

HR EIMS m/z (rel. int.) 627.3551 ($\text{M}^+ - \text{Me}, 5$), 469 (16), 239 (44), 199 (100). Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2 - \text{Me}$: 627.3537.

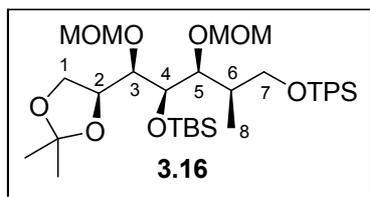
Correlación química del aldol **3.8a**: determinación de la configuración absoluta



Esquema 3.2.17

Formación del MOM derivado **3.16**:

El diol **3.14a** se preparó siguiendo el procedimiento general para la reacción secuencial de adición aldólica-reducción descrito en la pág. 176, a partir de la cetona **1.2** (548 mg, 2 mmol) y se utilizó en su forma cruda. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 seco (50 mL) y se le añadió DIPEA (4 mL, 23 mmol) y MOMCl (1.5 mL, 20 mmol) bajo atmósfera inerte. A continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 días. El procesado (extracciones con CH_2Cl_2) seguido de la purificación del crudo resultante mediante cromatografía de columna con hexano-AcOEt (95:5) proporcionó el MOM derivado **3.16** (676 mg, 49% desde la cetona **1.2**).



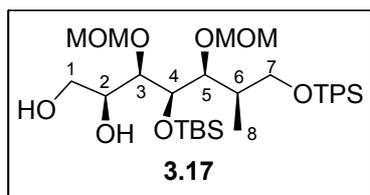
Aceite incoloro; $[\alpha]_D -19$ (c 4; CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.80-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.30 (6H, ma, aromáticos), 4.85, 4.76 (2 x 1H, 2 x d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.72, 4.61 (2 x 1H, 2 x d, $J = 6.4$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.20 (1H, m, H_2), 4.13 (1H, dd, $J = 8.5, 7$ Hz), 4.08 (1H, dd, $J = 8.5, 6.2$ Hz), 3.96 (1H, dd, $J = 9.1, 3$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 9$ Hz), 3.69 (1H, m), 3.61 (1H, dd, $J = 9.3, 6.2$ Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 9.3, 6.4$ Hz), 3.46, 3.16 (2 x 3H, 2 x s, OCH_2OCH_3), 2.46 (1H, m, H_6), 1.43, 1.32 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.12, 0.95 (2 x 9H, 2 x s, Me_3CSi), 0.90 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_8), 0.19, 0.13 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.7, 135.6 (CH aromáticos), 133.9, 133.8 (Cq aromáticos), 129.5, 129.4, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 108.4 (Cq acetónido), 98.9, 96.9 (2 x OCH_2OCH_3), 80.4, 78.7, 76.1, 73.9 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5$), 66.4, 65.9 (C_1, C_7), 55.7, 55.6 (2 x OCH_2OCH_3), 36.2 (C_6), 26.9 (Me_3CSi), 26.8 (Me acetónido), 26.0 (Me_3CSi), 25.8 (Me acetónido), 19.1, 17.9 (2 x Me_3CSi), 10.7 (C_8), -4.7, -4.8 (Me_2Si).

Formación del diol 3.17:

A una disolución del producto **3.16** (676 mg, 0.98 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió PPTS (12 mg, 0.05 mmol) y una gota de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición total del producto de partida (controlada por TLC, 2 días). La reacción se detuvo añadiendo NaHCO_3 sólido. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-AcOEt (7:3), obteniéndose el diol **3.17** (516 mg, 81%).



Aceite incoloro.

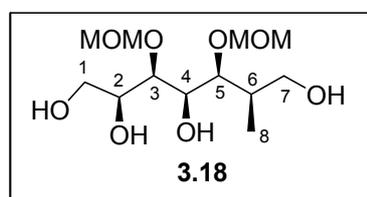
RMN ^1H (500 MHz) δ 7.70-7.62 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.70 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.69, 4.64 (2 x 1H, 2 x d, $J = 6.5$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.58 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.20 (2H, m), 3.79 (1H, dd, $J = 9.9,$

6.6 Hz), 3.68 (3H, ma), 3.59 (1H, dd, $J = 6, 4.2$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 9.9, 7.7$ Hz), 3.42, 3.27 (2 x 3H, 2 x s, OCH_2OCH_3), 2.91 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, OH), 2.80 (1H, s, OH), 2.23 (1H, m, H_6), 1.08 (9H, s, Me_3CSi), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H_8), 0.83 (9H, s, Me_3CSi), 0.08, 0.07 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.7, 135.6 (CH aromáticos), 133.9, 133.8 (Cq aromáticos), 129.6, 129.5, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 98.6, 98.4 (2 x OCH_2OCH_3), 80.8, 79.9, 73.6, 69.9 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5$), 66.7, 63.8 (C_1, C_7), 56.2, 55.6 (2 x OCH_2OCH_3), 36.6 (C_6), 26.9, 25.9 (2 x Me_3CSi), 19.2, 17.8 (2 x Me_3CSi), 12.2 (C_8), -4.7, -4.8 (Me_2Si).

Formación del tetraol 3.18:

Se obtuvo a partir del producto **3.17** mediante el procedimiento general de desililaciones descrito en la pág. 179, aunque en este caso se utilizaron 2.4 equivalentes de TBAF y un tiempo de reacción de 5 horas.



Columna cromatográfica: AcOEt-MeOH 9:1. Rendimiento: 62%.

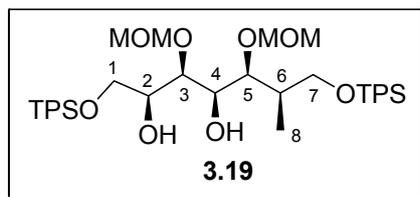
Aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz) δ 4.78-4.64 (4H, m, 2 x OCH_2OCH_3), 4.10-3.40 (12H, ma), 3.40, 3.39 (2 x 3H, 2 x s, OCH_2OCH_3), 1.94 (1H, m, H_6), 0.85 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ 98.4, 98.2 (2 x OCH_2OCH_3), 80.5, 80.2, 71.5, 70.5 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5$), 64.0, 62.7 (C_1, C_7), 56.1, 55.9 (2 x OCH_2OCH_3), 36.7 (C_6), 10.7 (C_8).

Formación del TPS derivado 3.19:

A una disolución del alcohol de partida **3.18** (146 mg, 0.49 mmol) e imidazol (64 mg, 1.2 mmol) en DMF seca (2 mL) se le añadió TPSCI (282 μL , 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 18 horas. A continuación se realizó el procesado (extracciones con éter) y, mediante cromatografía de columna con una mezcla de hexano-AcOEt (7:3), se obtuvo el silil derivado **3.19** (325 mg, 85%).



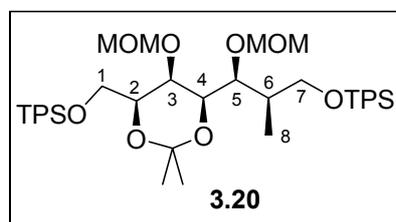
Aceite incoloro.

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.77-7.66 (8H, ma, aromáticos), 7.48-7.37 (12H, ma, aromáticos), 4.81, 4.74 (2 x 1H, 2 x d, $J = 6.7$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.70, 4.67 (2 x 1H, 2 x d, $J = 6.1$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.27 (2H, ma), 4.00 (1H, dd, $J = 9, 2.4$ Hz), 3.96-3.84 (3H, ma), 3.68 (1H, dd, $J = 9, 8.2$ Hz), 3.62 (1H, dd, $J = 9, 5.9$ Hz), 3.45 (1H, s, OH), 3.38, 3.37 (2 x 3H, 2 x s, OCH_2OCH_3), 3.33 (1H, dd, $J = 8.6, 3.7$ Hz), 2.13 (1H, m, H_6), 1.12, 1.11 (2 x 9H, 2 x s, Me_3CSi), 0.88 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.7, 135.6, 135.5, 135.4 (CH aromáticos), 133.6, 133.5, 133.4, 133.2 (Cq aromáticos), 129.8, 129.7, 129.6, 127.7, 127.6 (CH aromáticos), 98.7, 98.3 (2 x OCH_2OCH_3), 81.7, 79.6, 72.8, 72.3 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5$), 65.8, 64.8 (C_1, C_7), 56.2, 55.7 (2 x OCH_2OCH_3), 37.1 (C_6), 26.9, 26.8 (2 x Me_3CSi), 19.3, 19.2 (2 x Me_3CSi), 10.5 (C_8).

Formación del acetónido 3.20:

El producto **3.20** se preparó a partir del diol **3.19** mediante el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 71%.

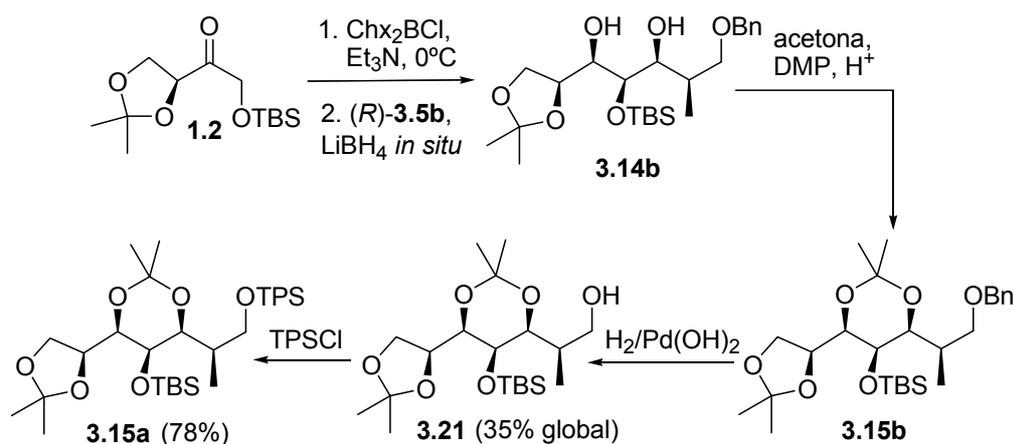
Aceite incoloro; $[\alpha]_D -6.9$ (c 1.8; CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.60 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.80 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.75 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.71 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.62 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, OCH_2OCH_3), 3.90-3.80 (3H, ma, $\text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_4$), 3.80-3.70 (3H, ma, $\text{H}_1, \text{H}_5, \text{H}_7$), 3.61 (1H, dd, $J = 9.5, 8$ Hz, H_7), 3.57 (1H, ba, s, H_3), 3.25, 3.17 (2 x 3H, 2 x s, OCH_2OCH_3), 2.20 (1H, m, H_6), 1.42, 1.37 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.13, 1.12 (2 x 9H, 2 x s, Me_3CSi), 1.00 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.7, 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 133.9, 133.8, 133.6, 133.4 (Cq aromáticos), 129.7, 129.5, 129.4, 127.7, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 98.9 (Cq acetónido), 98.5, 97.6 (2 x OCH_2OCH_3), 76.5 (C_2), 75.0 (C_4), 73.4 (C_5), 69.6 (C_3), 67.3 (C_7), 63.4 (C_1), 35.5 (C_6), 29.6 (*Me* acetónido), 26.9, 26.8 (2 x Me_3CSi), 19.3, 19.2 (2 x Me_3CSi), 19.0 (*Me* acetónido), 10.4 (C_8).

HR FABMS m/z 815.4396 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{67}\text{O}_8\text{Si}_2$: 815.4374.

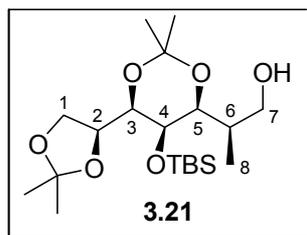
Correlación química del aldol **3.8b** con el aldol **3.8a**



Esquema 3.2.18

Obtención del producto **3.21** a partir de la cetona **1.2**:

El producto **3.14b** se preparó siguiendo el procedimiento general para la reacción secuencial de adición aldólica-reducción descrito en la pág. 176 a partir de la cetona **1.2** (548 mg, 2 mmol), utilizándose el crudo resultante en el siguiente paso de reacción. La formación del acetónido **3.15b** se realizó siguiendo el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178, y el residuo crudo obtenido se sometió a la reacción de hidrogenólisis. El alcohol bencilado **3.15b** en su forma cruda se disolvió en AcOEt (10 mL) y se añadió sobre una suspensión de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20% en peso, 300 mg) en AcOEt (10 mL) bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición total del producto de partida (monitorizada por TLC, 16 horas). La reacción se detuvo filtrando sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna con una mezcla de hexano- AcOEt (7:3), obteniéndose el alcohol **3.21** (283 mg, 35% desde la cetona **1.2**).



Aceite incoloro.

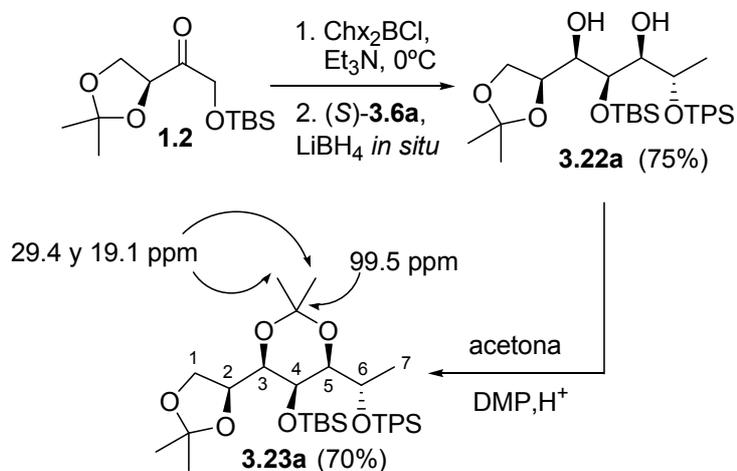
RMN ^1H (500 MHz) δ 4.31 (1H, m, H₂), 4.04 (1H, m), 3.75-3.46 (7H, ma), 1.95 (1H, m, H₆), 1.49, 1.43, 1.42, 1.36 (4 x 3H, 4 x s, Me acetónidos), 1.00 (3H, d, J = 6.5 Hz, H₈), 0.90 (9H, s, Me₃CSi), 0.14, 0.09 (2 x 3H, 2 x s, Me₂Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 109.6 (Cq acetónido de 5), 99.3 (Cq acetónido de 6), 75.8, 75.7, 74.7, 66.4 (C₂, C₃, C₄, C₅), 65.2, 64.2 (C₁, C₇), 35.0 (C₆), 29.5, 27.1 (2 x Me acetónido), 26.0 (Me₃CSi), 25.4, 19.1 (2 x Me acetónido), 18.8 (Me₃CSi), 13.3 (C₈), -2.6, -3.0 (Me₂Si).

Preparación del compuesto **3.15a** a partir del alcohol **3.21**:

A una disolución del alcohol de partida **3.21** (283 mg, 0.7 mmol) e imidazol (45 mg, 0.8 mmol) en DMF seca (3 mL) se le añadió TPSCI (205 μL , 0.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 7 horas. A continuación se realizó el procesado (extracciones con éter) y, mediante cromatografía de columna con una mezcla de hexano-éter (95:5), se obtuvo el silil derivado ya descrito **3.15a** (350 mg, 78%).

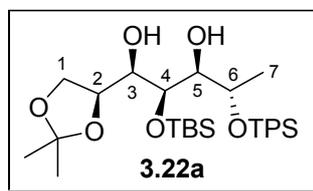
Correlación química del aldol 3.9a: determinación de la configuración relativa



Esquema 3.2.19

Formación del diol 3.22a:

La reacción aldólica de la cetona **1.2** con el aldehído **(S)-3.6a** promovida por Chx_2BCl , seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 se realizó como se explica en el procedimiento general de la pág. 176, para dar el *syn*-1,3-diol **3.22a**.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 75%.

Aceite incoloro.

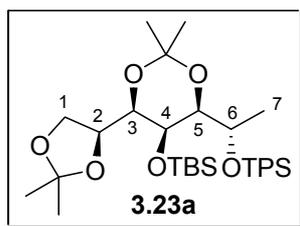
IR ν_{max} (cm^{-1}) 3400 (ba, OH).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.65 (4H, m, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, m, aromáticos), 4.25 (1H, ba, q, $J = 6.5$ Hz, H_6), 4.10 (1H, dd, $J = 8, 4.5$ Hz, H_1), 4.00-3.80 (3H, ma), 3.55-3.45 (2H, ma), 1.43, 1.36 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.07 (9H, s, Me_3CSi), 1.07 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, superpuesta, H_7), 0.86 (9H, s, Me_3CSi), 0.12, 0.03 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.9, 135.8 (CH aromáticos), 134.0, 133.8 (Cq aromáticos), 129.7, 129.6, 127.7, 127.5 (CH aromáticos), 109.2 (Cq acetónido), 76.0, 74.4, 72.5, 70.2, 68.2 (C₂, C₃, C₄, C₅, C₆), 66.3 (C₁), 27.1 (Me₃CSi), 26.7 (Me acetónido), 26.0 (Me₃CSi), 25.8 (Me acetónido), 19.2, 19.1 (2 x Me₃CSi), 18.2 (C₇), -4.2, -4.5 (Me₂Si).

Formación del acetónido 3.23a:

El producto **3.23a** se preparó a partir del diol **3.22a** mediante el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178.



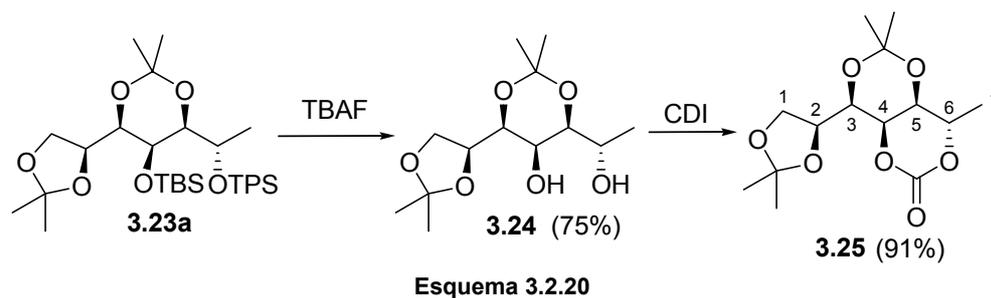
Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 70%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D +7.6$ (*c* 2.8; CHCl₃).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.60 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.32 (1H, dt, $J = 8.8, 6$ Hz, H₂), 4.15 (1H, dq, $J = 8, 6.5$ Hz, H₆), 4.06 (1H, dd, $J = 8.5, 6$ Hz, H₁), 3.80 (1H, s, H₄), 3.66 (1H, dd, $J = 8.5, 6$ Hz, H₁'), 3.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H₃), 3.35 (1H, d, $J = 8$ Hz, H₅), 1.48, 1.46, 1.40, 1.35 (4 x 3H, 4 x s, Me acetónidos), 1.04 (9H, s, Me₃CSi), 1.03 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H₇), 0.88 (9H, s, Me₃CSi), 0.18, 0.00 (2 x 3H, 2 x s, Me₂Si).

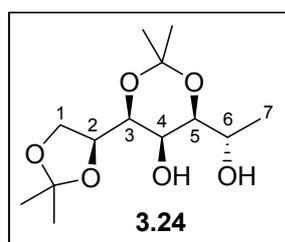
RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.8, 135.7 (CH aromáticos), 135.4, 134.5 (Cq aromáticos), 129.7, 129.6, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 109.7 (Cq acetónido de 5), 99.5 (Cq acetónido de 6), 78.0, 76.2, 75.7, 68.5, 65.3 (C₂, C₃, C₄, C₅, C₆), 65.2 (C₁), 29.4, 27.2 (2 x Me acetónido), 27.1, 26.1 (2 x Me₃CSi), 25.4 (Me acetónido), 19.8 (C₇), 19.3 (Me₃CSi), 19.1 (Me acetónido), 18.8 (Me₃CSi), -2.6, -3.2 (Me₂Si).

Correlación química del aldol 3.9a: determinación de la configuración absoluta



Formación del diol 3.24:

A partir del producto **3.23a**, y mediante el procedimiento general de desililaciones descrito en la pág. 179, aunque en este caso se utilizaron 2.4 equivalentes de TBAF y un tiempo de reacción de 18 horas, se obtuvo el producto **3.24**.



Columna cromatográfica: AcOEt. Rendimiento: 75%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D -3.4$ (*c* 1.6; CHCl₃).

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3527 (ba, OH).

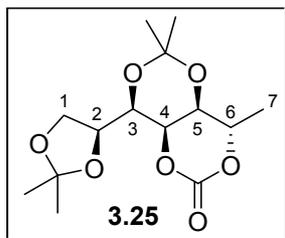
RMN ¹H (500 MHz) δ 4.35 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H₂), 4.13 (1H, dd, *J* = 8.2, 6.4 Hz, H₁), 3.94 (1H, m, H₆), 3.78 (2H, m, H_{1'}, H₃), 3.64 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H₄), 3.49 (1H, d, *J* = 7 Hz, H₅), 3.08 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, OH₄), 2.52 (1H, s, OH₆), 1.50, 1.48, 1.44, 1.38 (4 x 3H, 4 x s, Me acetónidos), 1.26 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, H₇).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 109.9 (Cq acetónido de 5), 99.5 (Cq acetónido de 6), 76.4, 75.7, 74.2, 66.8 (CH), 65.2 (C₁), 63.7 (CH), 29.6, 26.6, 25.5 (3 x Me acetónidos), 19.2 (C₇), 19.0 (Me acetónido).

HR EIMS *m/z* (rel. int.) 261.1347 (M⁺-Me, 37), 203 (27), 101 (78), 59 (100). Calculado para C₁₃H₂₄O₆-Me: 261.1338.

Formación del carbonato 3.25:

Al *sin*-1,3-diol **3.24** (276 mg, 1 mmol) disuelto en tolueno seco (8 mL) se le añadió CDI (333 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Después se realizó el procesado (extracciones con AcOEt). Tras evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-AcOEt (9:1, 8:2), obteniéndose el carbonato **3.25** (275 mg, 91%).



Aceite incoloro.

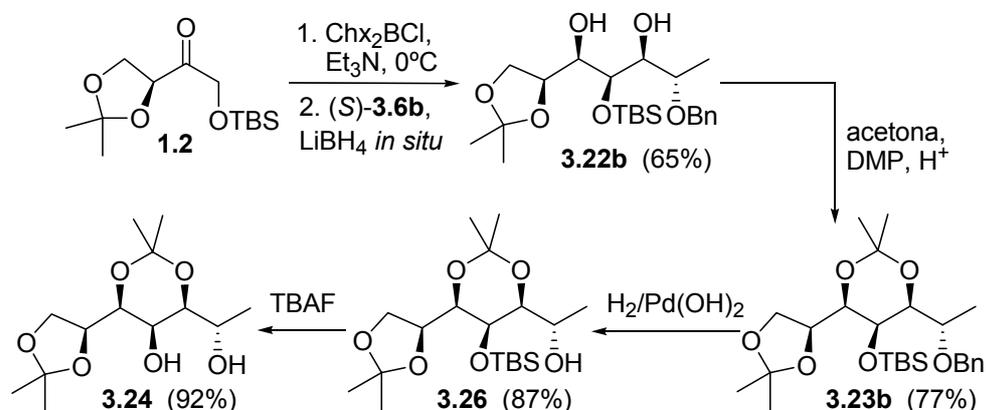
IR ν_{\max} (cm^{-1}) 1725 (C=O).

RMN ^1H (500 MHz) δ 4.50 (1H, q, $J = 7$ Hz, H_6), 4.45 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H_2), 4.20 (1H, s, H_4), 4.14 (1H, dd, $J = 8.4, 6.8$ Hz, H_1), 3.90 (1H, s, H_5), 3.89 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H_3), 3.76 (1H, dd, $J = 8.4, 6.8$ Hz, H_1), 1.47 (6H, s, 2 x Me acetónido), 1.41 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_7), 1.40, 1.35 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 147.1 (C=O), 110.1 (Cq acetónido de 5), 99.7 (Cq acetónido de 6), 77.5, 75.2, 72.2, 68.5 (CH), 64.9 (C_1), 64.5 (CH), 29.1, 26.9, 25.3, 18.9 (4 x Me acetónidos), 17.9 (C_7).

HR EIMS m/z (rel. int.) 287.1132 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 100), 229 (13), 140 (10), 125 (22), 101 (62).
Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_7 - \text{Me}$: 287.1131.

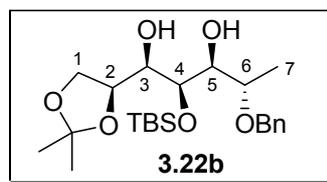
Correlación del aldol 3.9b con el aldol 3.9a



Esquema 3.2.21

Formación del diol 3.22b:

La reacción aldólica de la cetona **1.2** con el aldehído (*S*)-**3.6b** promovida por Chx_2BCl , seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 se realizó como se explica en el procedimiento general de la pág. 176, para dar el *sin*-1,3-diol **3.22b**.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 8:2. Rendimiento: 65%.

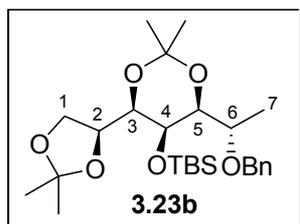
Aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz) δ 7.35-7.25 (5H, ma, aromáticos), 4.65, 4.40 (2 x 1H, 2 x d, $J = 11.7$ Hz, OCH_2Ph), 4.30 (1H, m, H_2), 4.10 (1H, dd, $J = 4.5, 1.8$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 8.3, 6.3$ Hz), 3.84 (1H, dd, $J = 8.2, 6.9$ Hz), 3.64-3.46 (3H, ma), 2.69, 2.66 (2 x 1H, 2 x s, OH_3, OH_5), 1.43, 1.36 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.32 (3H, d, $J = 5.7$ Hz, H_7), 0.91 (9H, s, Me_3CSi), 0.12, 0.06 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ 138.4 (Cq aromático), 128.2, 127.4, 127.3 (CH aromáticos), 108.9 (Cq acetónido), 75.9, 75.1, 72.9, 72.1 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5$), 71.6 (OCH_2Ph), 69.8 (C_6), 66.3 (C_1), 26.5 (Me acetónido), 25.9 (Me_3CSi), 25.3 (Me acetónido), 18.1 (Me_3CSi), 15.6 (C_7), -4.2, -4.8 (Me_2Si).

Formación del acetónido 3.23b:

El producto **3.23b** se preparó a partir del diol **3.22b** mediante el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 77%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D +11.5$ (*c* 1; CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.40-7.25 (5H, ma, aromáticos), 4.67, 4.44 (2 x 1H, 2 x d, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 4.35 (1H, dt, *J* = 8.7, 6 Hz, H₂), 4.07 (1H, dd, *J* = 8.4, 6.2 Hz, H₁), 3.85 (1H, s, H₄), 3.80 (1H, m, H₆), 3.74 (1H, dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, H₁'), 3.68 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H₃), 3.51 (1H, d, *J* = 9 Hz, H₅), 1.52, 1.46, 1.45, 1.39 (4 x 3H, 4 x s, Me acetónidos), 1.27 (3H, d, *J* = 6 Hz, H₇), 0.95 (9H, s, Me₃CSi), 0.18, 0.10 (2 x 3H, 2 x s, Me₂Si).

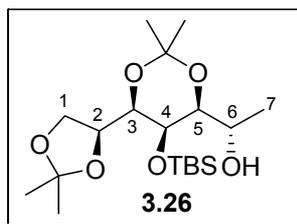
RMN ¹³C (125 MHz) δ 138.7 (Cq aromático), 128.3, 127.4, 127.3 (CH aromáticos), 109.5 (Cq acetónido de 5), 99.4 (Cq acetónido de 6), 76.5, 75.9, 75.7, 72.4 (C₂, C₃, C₄, C₅), 69.7, 65.2 (C₁, OCH₂Ph), 64.7 (C₆), 29.4, 27.1 (2 x Me acetónido), 26.1 (Me₃CSi), 25.4, 19.1 (2 x Me acetónido), 18.8 (Me₃CSi), 15.7 (C₇), -3.1, -3.3 (Me₂Si).

HR EIMS *m/z* (rel. int.) 465.2714 (M⁺-Me, 1), 256 (8), 198 (9), 142 (17), 91 (100).

Calculado para C₂₆H₄₄O₆Si-Me: 465.2672.

Obtención del producto 3.26:

El alcohol bencilado **3.23b** (480 mg, 1 mmol) se disolvió en AcOEt (5 mL) y se añadió sobre una suspensión de Pd(OH)₂/C (20% en peso, 150 mg) en AcOEt (5 mL) bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición total del producto de partida (monitorizada por TLC, 24 horas). La reacción se detuvo filtrando sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna con una mezcla de hexano-AcOEt (9:1), obteniéndose el alcohol **3.26** (339 mg, 87%).



Aceite incoloro.

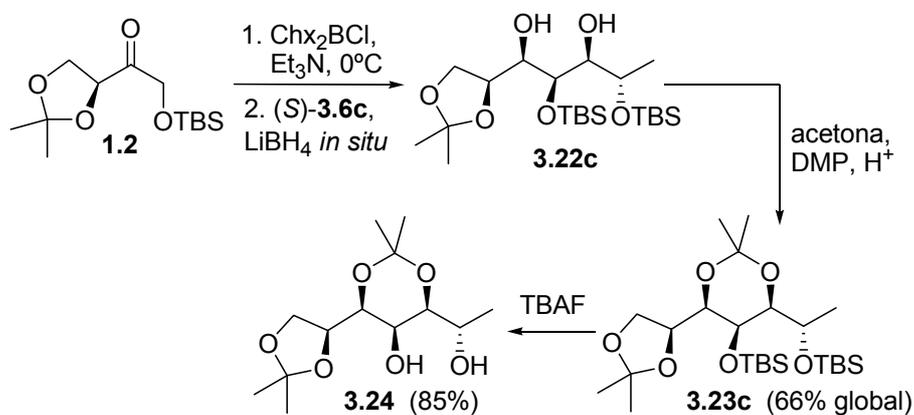
RMN ^1H (500 MHz) δ 4.33 (1H, m, H_2), 4.04 (1H, dd, $J = 8.4, 6.2$ Hz, H_1), 3.80 (1H, m, H_6), 3.74 (1H, superpuesta, dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, H_1), 3.74 (1H, s, H_4), 3.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H_3), 3.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H_5), 1.47, 1.44, 1.42, 1.36 (4 x 3H, 4 x s, Me acetónidos), 1.23 (3H, d, $J = 6$ Hz, H_7), 0.93 (9H, s, Me_3CSi), 0.15, 0.06 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 109.6 (Cq acetónido de 5), 99.0 (Cq acetónido de 6), 77.8, 2 x 75.6 (CH), 65.2 (C_1), 65.0, 63.9 (CH), 29.5, 27.1 (2 x Me acetónido), 26.0 (Me_3CSi), 25.3 (Me acetónido), 20.8 (C_7), 19.1 (Me acetónido), 18.7 (Me_3CSi), -3.6, -3.9 (Me_2Si).

Obtención del producto 3.24 a partir de 3.26:

A partir del producto **3.26**, y mediante el procedimiento general de desililaciones descrito en la pág. 179 (en este caso el tiempo de reacción fue 3.5 horas), se obtuvo el producto **3.24** ya descrito (rendimiento: 92%).

Correlación del aldol 3.9c con el aldol 3.9a

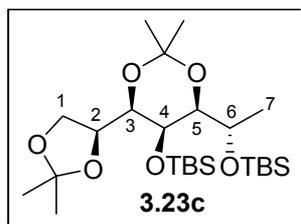


Formación del diol 3.22c:

La reacción aldólica de la cetona **1.2** con el aldehído (S)-**3.6c** promovida por Chx_2BCl , seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 se realizó como se explica en el procedimiento general de la pág. 176, para dar el *sin*-1,3-diol **3.22c**, utilizándose el crudo en la siguiente reacción.

Formación del acetónido 3.23c:

El producto **3.23c** se preparó a partir del diol crudo **3.22c** mediante el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 66% desde la cetona **1.2**.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D +1.6$ (*c* 4.1; CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz) δ 4.32 (1H, m, H_2), 4.04 (1H, dd, $J = 8, 6.6$ Hz, H_1), 3.94 (1H, m, H_6), 3.77 (1H, s, H_4), 3.65 (2H, m, H_1, H_3), 3.25 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H_5), 1.48 (3H, s, Me acetónido), 1.42 (6H, s, 2 x Me acetónido), 1.35 (3H, s, Me acetónido), 1.13 (3H, d, $J = 6$ Hz, H_7), 0.89, 0.86 (2 x 9H, 2 x s, Me_3CSi), 0.22, 0.08 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si), 0.07 (6H, s, Me_2Si).

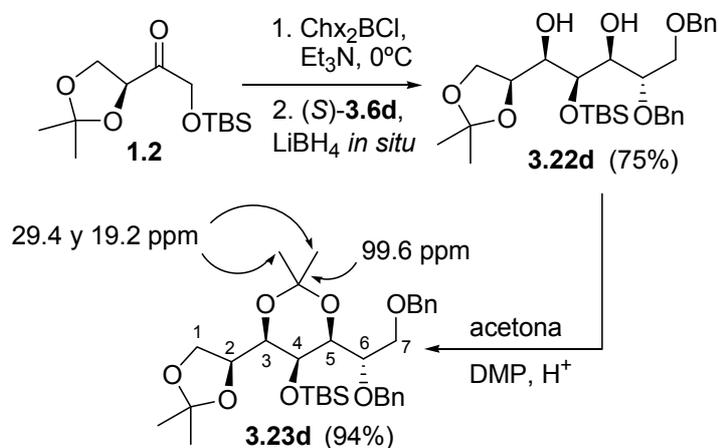
RMN ^{13}C (125 MHz) δ 109.6 (Cq acetónido de 5), 99.5 (Cq acetónido de 6), 78.1, 76.3, 75.7, 66.2 (CH), 65.2 (C_1), 65.1 (CH), 29.3, 27.0 (2 x Me acetónido), 26.0, 25.8 (2 x Me_3CSi), 25.3 (Me acetónido), 20.0 (C_7), 19.2 (Me acetónido), 18.9, 17.9 (2 x Me_3CSi), -2.4, -3.0, -3.1, -4.2 (2 x Me_2Si).

HR EIMS m/z (rel. int.) 489.3080 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 33), 389 (28), 331 (33), 159 (100). Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Si}_2 - \text{Me}$: 489.3067.

Formación del diol 3.24 a partir del producto 3.23c:

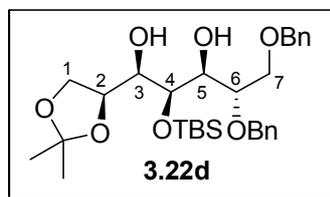
A partir del producto **3.23c**, y mediante el procedimiento general de desililaciones descrito en la pág. 179, aunque en este caso se utilizaron 2.4 equivalentes de TBAF y un tiempo de reacción de 6 horas, se obtuvo el producto **3.24** (rendimiento: 85%).

Correlación química del aldol 3.9d: determinación de la configuración relativa



Formación del diol 3.22d:

La reacción aldólica de la cetona **1.2** con el aldehído (*S*)-**3.6d** promovida por Chx_2BCl , seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 se realizó como se explica en el procedimiento general de la pág. 176, para dar el *sin*-1,3-diol **3.22d**.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 8:2. Rendimiento: 75%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D +15.9$ (*c* 0.8; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3400 (ba, OH).

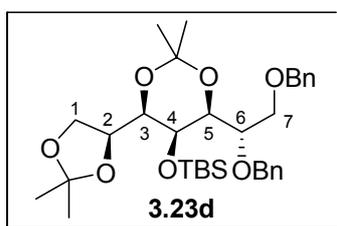
RMN ^1H (400 MHz) δ 7.40-7.25 (10H, ma, aromáticos), 4.78 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, OCH_2Ph), 4.56 (2H, s, OCH_2Ph), 4.53 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, OCH_2Ph), 4.26 (1H, m, H_2), 4.07 (1H, dd, $J = 4.7, 1.9$ Hz, H_4), 3.98 (1H, dd, $J = 8.2, 6.6$ Hz, H_1), 3.90 (1H, dd, $J = 10.4, 3$ Hz, H_7), 3.82 (2H, m, H_1, H_5), 3.71 (1H, dd, $J = 10.4, 5$ Hz, H_7), 3.59 (2H, m, H_3, H_6), 2.75 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, OH_5), 2.54 (1H, d, $J = 6$ Hz, OH_3), 1.42, 1.35 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 0.89 (9H, s, Me_3CSi), 0.10, 0.05 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (100 MHz) δ 138.5, 138.2 (Cq aromáticos), 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 109.2 (Cq acetónido), 78.3 (C₆), 75.8 (C₂), 73.5 (OCH₂Ph), 72.8 (C₃), 72.0 (C₄), 71.6 (OCH₂Ph), 69.8 (C₇), 69.3 (C₅), 66.4 (C₁), 26.6 (Me acetónido), 26.0 (Me₃CSi), 25.4 (Me acetónido), 18.3 (Me₃CSi), -4.1, -4.5 (Me₂Si).

HR EIMS m/z (rel. int.) 531.2770 (M⁺-Me, 2), 291 (5), 181 (39), 91 (100). Calculado para C₃₀H₄₆O₇Si-Me: 531.2778.

Formación del acetónido **3.23d**:

El producto **3.23d** se preparó a partir del diol **3.22d** mediante el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 94%.

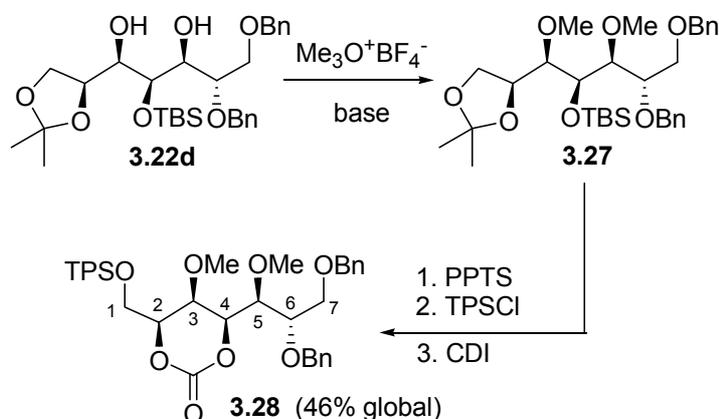
Aceite incoloro; $[\alpha]_D -6.7$ (c 0.9; CHCl₃).

RMN ^1H (500 MHz, C₆D₆) δ 7.35-7.05 (10H, ma, aromáticos), 4.74, 4.44 (2 x 1H, 2 x d, J = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.40 (1H, m, H₂), 4.30 (2H, sistema AB, J = 12 Hz, OCH₂Ph), 3.94 (1H, dd, J = 8.2, 6.3 Hz, H₁), 3.88 (1H, d, J = 9 Hz, H₅), 3.83 (1H, ddd, J = 9, 3.7, 2 Hz, H₆), 3.70 (1H, s, H₄), 3.69 (1H, dd, J = 10.7, 2 Hz, H₇), 3.60 (1H, dd, J = 10.7, 3.7 Hz, H₇), 3.46 (1H, d, J = 8.2 Hz, H₃), 3.40 (1H, t, J = 7.5 Hz, H₁), 1.43, 1.35, 1.27, 1.23 (4 x 3H, 4 x s, Me acetónidos), 0.95 (9H, s, Me₃CSi), 0.15, 0.02 (2 x 3H, 2 x s, Me₂Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 138.6, 138.5 (Cq aromáticos), 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 127.4 (CH aromáticos), 109.6 (Cq acetónido de 5), 99.6 (Cq acetónido de 6), 76.1, 75.7, 75.6 (CH), 73.3 (OCH₂Ph), 71.8 (CH), 71.0, 67.8, 65.3 (OCH₂Ph, C₁, C₇), 65.0 (CH), 29.4, 27.0 (2 x Me acetónido), 26.1 (Me₃CSi), 25.5, 19.2 (2 x Me acetónido), 18.8 (Me₃CSi), -3.0, -3.3 (Me₂Si).

HR EIMS m/z (rel. int.) 571.3089 (M⁺-Me, 2), 181 (14), 143 (14), 91 (100). Calculado para C₃₃H₅₀O₇Si-Me: 571.3091.

Correlación química del aldol 3.9d: determinación de la configuración absoluta



Esquema 3.2.24

Formación del O-metil derivado 3.27:

A una disolución del diol **3.22c** (382 mg, 0.7 mmol) en CH_2Cl_2 seco (8 mL) se le añadió $\text{Me}_3\text{O}^+ \text{BF}_4^-$ (1.2 g, 8.4 mmol) en presencia de 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (1.8 g, 8.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 24 horas. A continuación se realizó el procesado (extracciones con CH_2Cl_2) y el metil derivado **3.27** se utilizó en su forma cruda para la siguiente reacción.

Eliminación de los grupos acetónido y TBS mediante hidrólisis ácida:

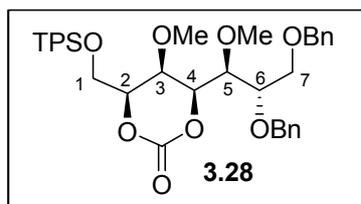
A una disolución del crudo anterior en MeOH (15 mL) se le añadió PPTS (5 mg, 0.02 mmol) y una gota de agua. La mezcla de reacción se agitó a reflujo hasta la consumición total del producto de partida (controlada por TLC, 16 horas). La reacción se detuvo añadiendo NaHCO_3 sólido, se filtró sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se sometió a la reacción de sililación.

Formación del TPS derivado:

A una disolución del triol crudo anterior e imidazol (43 mg, 0.8 mmol) en DMF seca (3 mL) se le añadió TPSCI (205 μL , 0.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 18 horas. A continuación se realizó el procesado (extracciones con éter) y el residuo resultante se utilizó para la siguiente reacción.

Formación del carbonato 3.28:

Al *sin*-1,3-diol crudo anterior disuelto en tolueno seco (6 mL) se le añadió CDI (233 mg, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Después se realizó el procesado (extracciones con AcOEt). Tras evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-AcOEt (9:1), obteniéndose el carbonato **3.28** (214 mg, 46% desde el diol **3.22d**).



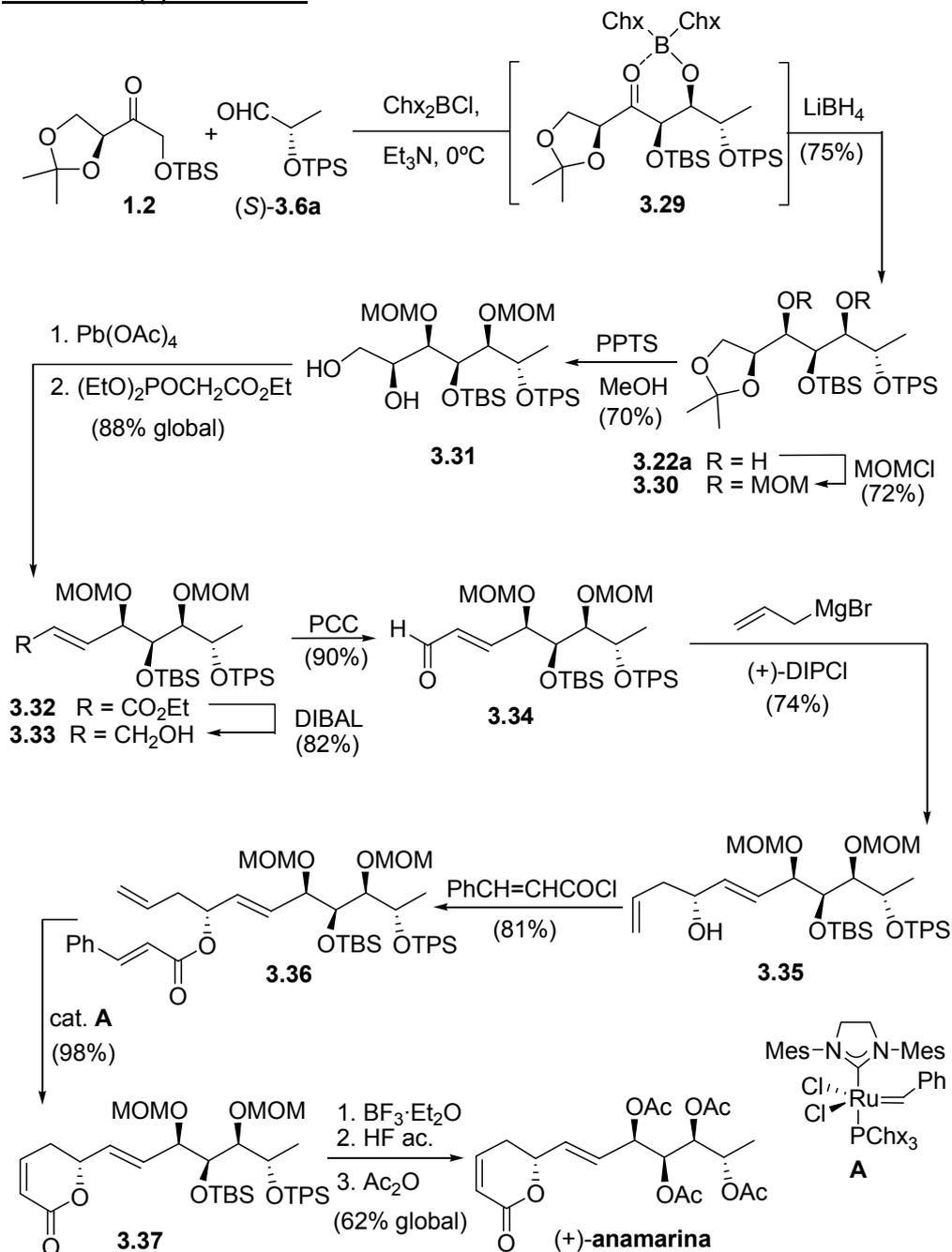
Aceite incoloro; $[\alpha]_D +5.5$ (c 1; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 1760 (C=O).

RMN ^1H (400 MHz) δ 7.60-7.50 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.25 (16H, ma, aromáticos), 4.68, 4.58 (2 x 1H, 2 x d, $J = 12$ Hz, OCH_2Ph), 4.50 (2H, s, OCH_2Ph), 4.42 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, H_4), 4.14 (1H, ddd, $J = 8.5, 6.3, 1.4$ Hz, H_2), 3.92 (1H, t, $J = 1.5$ Hz, H_3), 3.85-3.80 (2H, ma, H_5, H_7), 3.75 (2H, m, H_1, H_1'), 3.65 (2H, m, H_6, H_7), 3.59, 3.32 (2 x 3H, 2 x s, OMe), 1.03 (9H, s, Me_3CSi).

RMN ^{13}C (100 MHz) δ 147.7 (C=O), 137.7, 137.6 (Cq aromáticos), 135.5, 135.4 (CH aromáticos), 132.5, 130.2 (Cq aromáticos), 128.6, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7 (CH aromáticos), 83.2 (C_4), 80.5 (C_2), 79.5 (C_5), 76.9 (C_6), 73.6, 71.7 (2 x OCH_2Ph), 69.8 (C_3), 67.6 (C_7), 61.6, 60.7 (2 x OMe), 60.6 (C_1), 26.9 (Me_3CSi), 19.2 (Me_3CSi).

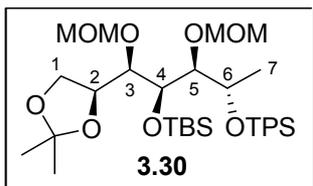
HR FABMS m/z (rel. int.) 665.3533 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{O}_8\text{Si}$: 665.3509.

Síntesis de (+)-anamarina:

Esquema 3.2.26

Formación del MOM derivado 3.30:

El diol **3.22a** (2.36 g, 4 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (100 mL) y se añadió DIPEA (8 mL, 46 mmol) y MOMCl (3 mL, aprox. 40 mmol) bajo atmósfera inerte. A continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 días. El procesado (extracciones con CH₂Cl₂) seguido de la purificación del crudo resultante mediante cromatografía de columna con hexano-AcOEt (95:5) proporcionó el MOM derivado **3.30** (1.95 g, 72%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -25.5$ (c 0.9; CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.80-7.70 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.86 (2H, sistema AB, $J = 6.2$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.60, 4.40 (2 x 1H, 2 x d, $J = 6.7$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.20 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, H₆), 3.95-3.90 (2H, m, H₁, H₂), 3.85 (1H, m, H_{1'}), 3.77 (1H, d, $J = 8$ Hz, H₅), 3.56 (1H, dd, $J = 8, 3.6$ Hz, H₄), 3.49 (1H, dd, $J = 8, 3.7$ Hz, H₃), 3.48, 3.20 (2 x 3H, 2 x s, OCH₂OCH₃), 1.31, 1.20 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.07 (9H, s, Me₃CSi), 1.02 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H₇), 0.87 (9H, s, Me₃CSi), 0.04, 0.00 (2 x 3H, 2 x s, Me₂Si).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 136.1, 135.9 (CH aromáticos), 134.2, 134.1 (Cq aromáticos), 129.6, 129.5, 127.5, 127.4 (CH aromáticos), 108.2 (Cq acetónido), 97.7, 97.0 (2 x OCH₂OCH₃), 80.8, 80.1, 76.5, 73.7, 70.1 (CH), 65.8 (C₁), 56.1, 55.6 (2 x OCH₂OCH₃), 27.1 (Me₃CSi), 26.8 (Me acetónido), 26.0 (Me₃CSi), 25.7 (Me acetónido), 19.1, 18.0 (2 x Me₃CSi), 17.7 (C₇), -4.7, -5.0 (Me₂Si).

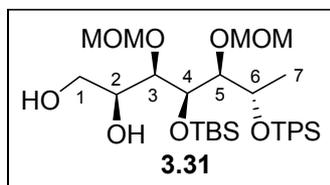
HR EIMS m/z (rel. int.) 561.3238 (M⁺-SiMe₂*t*-Bu, 2), 283 (5), 213 (6), 157 (100).
Calculado para C₃₆H₆₀O₈Si₂-SiMe₂*t*-Bu: 561.3248.

Análisis Calculado para C₃₆H₆₀O₈Si₂: C, 63.87; H, 8.93. Encontrado, C, 64.01; H, 9.00.

Formación del diol 3.31:

El acetónido **3.30** (1.35 g, 2 mmol) se disolvió en MeOH (20 mL) y se trató con PPTS (12 mg, 0.05 mmol) y una gota de agua. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas (más tiempo de reacción provoca la desprotección parcial del grupo OTBS), y se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ sólido. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con

mezclas de hexano-AcOEt (9:1, 7:3), recuperándose parte del producto de partida (226 mg) y obteniéndose el compuesto **3.31** (892 mg, 70%, 84% respecto del producto de partida consumido).¹⁹³



Aceite incoloro; $[\alpha]_D +7.3$ (c 0.9; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3400 (ba, OH).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.87 (2H, sistema AB, $J = 6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.48 (2H, sistema AB, $J = 6.5$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.08 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, H_6), 3.94 (1H, d, $J = 6$ Hz, H_5), 3.72 (2H, m, H_2 , H_4), 3.66 (2H, m, H_1 , OH), 3.57 (1H, m, H_1), 3.49 (3H, s, OCH_2OCH_3), 3.44 (1H, t, $J = 5$ Hz, H_3), 3.27 (3H, s, OCH_2OCH_3), 2.20 (1H, s, OH), 1.09 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_7), 1.07, 0.86 (2 x 9H, 2 x s, Me_3CSi), 0.05, 0.04 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 136.1, 135.9 (CH aromáticos), 134.5, 133.9 (Cq aromáticos), 129.6, 129.5, 127.6, 127.4 (CH aromáticos), 98.2, 97.7 (2 x OCH_2OCH_3), 81.5, 80.8, 73.0, 70.2, 69.9 (CH), 64.1 (C_1), 56.1 (2 x OCH_2OCH_3), 27.1, 26.0 (2 x Me_3CSi), 19.1, 18.4 (2 x Me_3CSi), 18.0 (C_7), -4.6, -4.8 (Me_2Si).

HR FABMS m/z 659.3393 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{NaO}_8\text{Si}_2$: 659.3411.

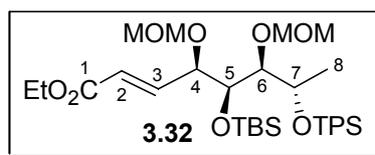
Análisis Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_8\text{Si}_2$: C, 62.23; H, 8.86. Encontrado, C, 62.03; H, 9.02.

Formación del éster **3.32**:

A una disolución del diol **3.31** (636 mg, 1 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) se le añadió, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, tetraacetato de plomo (488 mg, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró sobre celite y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se redisolvió en Et_2O , se enfrió en un baño de hielo y se trató con K_2CO_3 sólido (1.38 g, 10 mmol),

¹⁹³ Se intentó mejorar este paso de reacción llevándolo a cabo con un exceso de 1,2-etanodiol y *p*-TsOH como catalizador, pero únicamente se observó la descomposición del producto de partida. También se hicieron varios ensayos con BiCl_3 como catalizador en acetonitrilo, pero el rendimiento de la reacción no mejoró.

manteniendo la mezcla en agitación a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo seco (20 mL) y se añadió, a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte, sobre una mezcla de DIPEA (610 μ L, 3.5 mmol), LiCl (212 mg, 5 mmol) y (EtO)₂POCH₂COOEt (790 μ L, 4 mmol) en acetonitrilo seco (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de realizar el procesado (extracciones con Et₂O), y eliminar el disolvente a vacío, el residuo generado se purificó mediante cromatografía de columna (hexano-AcOEt, 9:1), obteniéndose el éster **3.32** (594 mg, 88%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -22.5$ (c 1; CHCl₃).

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 1724 (C=O).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.70-7.60 (4H, ma, aromáticos), 7.40-7.30 (6H, ma, aromáticos), 7.00 (1H, dd, $J = 16, 4.5$ Hz, H₃), 5.86 (1H, dd, $J = 16, 1.7$ Hz, H₂), 4.84, 4.76 (2H, sistema AB, $J = 6$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.35 (2H, sistema AB, $J = 6.6$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.17 (3H, m, H₄, OCH₂CH₃), 3.98 (1H, dq, $J = 2, 6.5$ Hz, H₇), 3.68 (1H, dd, $J = 7.7, 2$ Hz, H₆), 3.60 (1H, dd, $J = 7.7, 4.5$ Hz, H₅), 3.46, 3.20 (2 x 3H, 2 x s, 2 x OCH₂OCH₃), 1.29 (3H, t, $J = 7$ Hz, OCH₂CH₃), 1.04 (9H, s, Me₃CSi), 1.02 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H₈), 0.88 (9H, s, Me₃CSi), 0.05 (6H, s, Me₂Si).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 165.9 (C=O), 144.5 (C₃), 136.1, 136.0 (CH aromáticos), 134.7, 133.8 (Cq aromáticos), 129.5, 129.4, 127.5, 127.4 (CH aromáticos), 122.2 (C₂), 97.8, 95.3 (2 x OCH₂OCH₃), 81.5, 77.5, 74.1, 70.1 (C₄, C₅, C₆, C₇), 60.3 (OCH₂CH₃), 56.1, 55.8 (2 x OCH₂OCH₃), 27.1, 25.9 (2 x Me₃CSi), 19.1 (Me₃CSi), 18.1 (C₈), 18.0 (Me₃CSi), 14.2 (OCH₂CH₃), -4.5, -5.0 (Me₂Si).

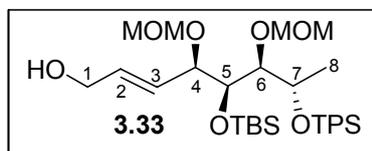
HR FABMS m/z 697.3599 (M+Na⁺). Calculado para C₃₆H₅₈NaO₈Si₂: 697.3562.

Análisis Calculado para C₃₆H₅₈O₈Si₂: C, 64.06; H, 8.66. Encontrado, C, 64.03; H, 8.88.

Formación del alcohol **3.33**:

Una disolución del éster **3.32** (540 mg, 0.8 mmol) en hexano seco (10 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató con DIBAL (2.4 mL de una disolución 1M en hexano, 2.4 mmol). La disolución se agitó a 0°C durante 4 horas y se paró la reacción por adición de una disolución saturada de NH₄Cl. Después de filtrar sobre celite, el

disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (hexano-AcOEt, 8:2) para dar el alcohol **3.33** (415 mg, 82%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -37.8$ (c 1.7; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3430 (ba, OH).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.70-7.60 (4H, ma, aromáticos), 7.40-7.30 (6H, ma, aromáticos), 5.70 (1H, dt, $J = 16, 5.2$ Hz, H_2), 5.55 (1H, dd, $J = 16, 5.5$ Hz, H_3), 4.86, 4.73 (2H, sistema AB, $J = 6.2$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.38, 4.26 (2H, sistema AB, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.02 (2H, m, H_7, H_4), 3.96 (2H, m, H_1, H_1'), 3.78 (1H, dd, $J = 7.5, 2$ Hz, H_6), 3.50 (1H, dd, $J = 7.5, 4$ Hz, H_5), 3.46, 3.16 (2 x 3H, 2 x s, OCH_2OCH_3), 1.04 (9H, s, Me_3CSi), 1.03 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_8), 0.87 (9H, s, Me_3CSi), 0.03 (6H, s, Me_2Si).

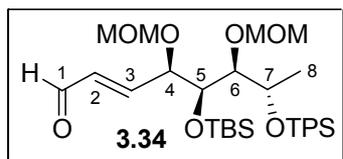
RMN ^{13}C (125 MHz) δ 136.1, 136.0 (CH aromáticos), 134.4, 134.3 (Cq aromáticos), 132.3, 129.6, 129.5, 127.5, 127.4 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{CH}$ aromáticos), 97.2, 94.4 (2 x OCH_2OCH_3), 80.0, 77.8, 74.1, 70.4 ($\text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7$), 63.1 (C_1), 55.9, 55.5 (2 x OCH_2OCH_3), 27.1, 25.9 (2 x Me_3CSi), 19.1, 18.1 (2 x Me_3CSi), 17.7 (C_8), -4.5, -4.9 (Me_2Si).

HR FABMS m/z 655.3475 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{NaO}_7\text{Si}_2$: 655.3462.

Analisis Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{Si}_2$: C, 64.51; H, 8.92. Encontrado, C, 64.44; H, 8.80.

Formación del aldehído 3.34:

Una disolución del alcohol **3.33** (380 mg, 0.6 mmol) en CH_2Cl_2 seco (6 mL) se añadió sobre una mezcla de PCC (194 mg, 0.9 mmol) y celite (180 mg) en CH_2Cl_2 seco (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, se filtró sobre celite y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (hexano-AcOEt, 9:1) para dar el aldehído **3.34** (341 mg, 90%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -10.8$ (c 1.5; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 1697 (C=O).

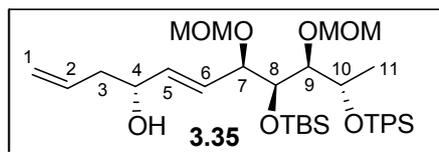
RMN ^1H (500 MHz) δ 9.40 (1H, d, $J = 8$ Hz, H_1), 7.70-7.60 (4H, ma, aromáticos), 7.40-7.30 (6H, ma, aromáticos), 6.82 (1H, dd, $J = 16, 4.3$ Hz, H_3), 6.10 (1H, ddd, $J = 16, 8, 1$ Hz, H_2), 4.80, 4.76 (2H, sistema AB, $J = 6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.39 (2H, sistema AB, $J = 6.7$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.28 (1H, m, H_4), 4.00 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, H_7), 3.70-3.60 (2H, m, H_6, H_5), 3.43, 3.20 (2 x 3H, 2 x s, OCH_2OCH_3), 1.06 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_8), 1.05, 0.87 (2 x 9H, 2 x s, Me_3CSi), 0.04, 0.03 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 193.1 (C_1), 153.5 (C_3), 136.0, 135.9 (CH aromáticos), 134.5, 133.8 (Cq aromáticos), 132.3 (C_2), 129.7, 129.5, 127.6, 127.4 (CH aromáticos), 97.7, 95.7 (2 x OCH_2OCH_3), 81.3, 77.6, 74.2, 70.2 ($\text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7$), 56.1, 55.9 (2 x OCH_2OCH_3), 27.0, 25.9 (2 x Me_3CSi), 19.1 (C_8), 18.1, 18.0 (2 x Me_3CSi), -4.6, -5.0 (Me_2Si).

HR FABMS m/z 653.3325 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{NaO}_7\text{Si}_2$: 653.3305.

Formación del alcohol 3.35:

A una disolución de cloruro de (+)-diisopinocanfeilborano (243 mg, 0.76 mmol) en Et_2O seco (5 mL) se le añadió, poco a poco, a -78°C y bajo atmósfera inerte, bromuro de alilmagnesio (disolución comercial 1M en Et_2O , 640 μL , 0.64 mmol). La mezcla se dejó calentar a 0°C , y se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Las sales formadas se filtraron bajo atmósfera inerte y la disolución obtenida se enfrió de nuevo a -78°C . A continuación se añadió poco a poco una disolución del aldehído **3.34** (330 mg, 0.52 mmol) en Et_2O seco (5 mL). La disolución resultante se agitó a -78°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se paró mediante la adición de tampón pH 7¹⁹² (2 mL), MeOH (3 mL) y H_2O_2 al 30% (2 mL). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO_3 y se realizó el procesado (extracciones con Et_2O). El estudio por RMN del crudo de reacción mostró una mezcla de diastereoisómeros en proporción 88:12. Los diastereoisómeros pudieron separarse mediante una cuidadosa cromatografía de columna (hexano-AcOEt, 95:5), obteniéndose el alcohol **3.35** (299 mg, 74%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -47.6$ (c 1.8; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3450 (ba, OH).

RMN ^1H (400 MHz) δ 7.70-7.60 (4H, ma, aromáticos), 7.40-7.30 (6H, ma, aromáticos), 5.77 (1H, m, H_2), 5.62 (1H, ddd, $J = 15.7, 5.4, 1$ Hz, H_5), 5.47 (1H, ddd, $J = 15.7, 6.6, 1$ Hz, H_6), 5.15-5.10 (2H, m, H_1, H_1'), 4.86, 4.75 (2H, sistema AB, $J = 6.2$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.37, 4.22 (2H, sistema AB, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.05 (1H, dq, $J = 2.2, 6.5$ Hz, H_{10}), 4.00 (2H, m, H_4, H_7), 3.76 (1H, dd, $J = 7.5, 2.2$ Hz, H_9), 3.53 (1H, dd, $J = 7.5, 4.3$ Hz, H_8), 3.46, 3.17 (2 x 3H, 2 x s, OCH_2OCH_3), 2.20 (2H, m, H_3, H_3'), 1.70 (1H, s, OH), 1.05 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_{11}), 1.04, 0.86 (2 x 9H, 2 x s, Me_3CSi), 0.03, 0.02 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

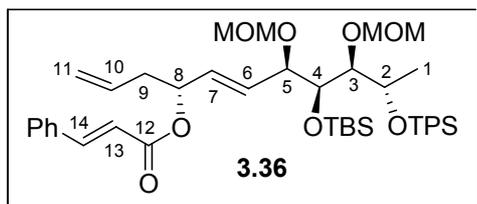
RMN ^{13}C (100 MHz) δ 136.5 (C_5), 136.1 (CH aromáticos), 134.5, 134.3 (Cq aromáticos), 134.3 (C_2), 129.6, 129.5, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 126.1 (C_6), 118.2 (C_1), 97.5, 94.1 (2 x OCH_2OCH_3), 80.6 (C_9), 78.2 (C_7), 74.4 (C_8), 70.8 (C_4), 70.4 (C_{10}), 56.0, 55.5 (2 x OCH_2OCH_3), 41.7 (C_3), 27.1, 26.0 (2 x Me_3CSi), 19.1, 18.1 (2 x Me_3CSi), 18.0 (C_{11}), -4.5, -4.8 (Me_2Si).

HR FABMS m/z 695.3757 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{NaO}_7\text{Si}_2$: 695.3775.

Analisis Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{O}_7\text{Si}_2$: C, 66.03; H, 8.99. Encontrado, C, 65.93; H, 9.08.

Formación del éster 3.36:

El alcohol **3.35** (270 mg, 0.4 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (8 mL) y se trató con Et_3N (140 μL , 1 mmol), cloruro de (*E*)-cinamoilo (133 mg, 0.8 mmol) y DMAP (5 mg, 0.04 mmol aprox.). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y se realizó el procesado (extracciones con CH_2Cl_2). La columna cromatográfica (hexano-AcOEt, 95:5) dio el éster **3.36** (260 mg, 81%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -60.4$ (c 3; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 1716 (C=O).

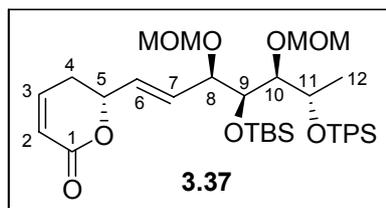
RMN ^1H (500 MHz) δ 7.70-7.60 (5H, ma, H_{14} , aromáticos), 7.50 (3H, m, aromáticos), 7.40-7.30 (8H, ma, aromáticos), 6.42 (1H, d, $J = 16$ Hz, H_{13}), 5.78 (1H, m, H_{10}), 5.66 (1H, dd, $J = 15.7, 5.1$ Hz, H_6 o H_7), 5.62 (1H, dd, $J = 15.7, 6.5$ Hz, H_6 o H_7), 5.45 (1H, m, H_8), 5.15-5.10 (2H, m, $\text{H}_{11}, \text{H}_{11'}$), 4.84 y 4.76 (2H, sistema AB, $J = 6.2$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.43 y 4.28 (2H, sistema AB, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.07 (1H, dq, $J = 2.2, 6.5$ Hz, H_2), 4.03 (1H, m, H_5), 3.79 (1H, dd, $J = 7.2, 2.5$ Hz, H_3), 3.58 (1H, dd, $J = 7.5, 4.7$ Hz, H_4), 3.45, 3.20 (2 x 3H, 2 x s, OCH_2OCH_3), 2.22 (2H, m, H_9), 1.06 (9H, s, Me_3CSi), 1.05 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_1), 0.86 (9H, s, Me_3CSi), 0.04, 0.02 (2 x 3H, 2 x s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 165.9 (C=O), 144.8, 136.0, 135.9 (CH aromáticos y doble enlace), 134.8, 134.5, 134.1 (Cq aromáticos), 133.3, 132.2, 130.2, 129.6, 129.4, 128.8, 128.4, 128.1, 127.6, 127.4, 118.4 (CH aromáticos y dobles enlaces), 118.0 (C_{11}), 97.6, 94.2 (2 x OCH_2OCH_3), 80.8, 78.2, 74.2, 72.8, 70.6 (CH), 56.0, 55.5 (2 x OCH_2OCH_3), 39.0 (C_9), 27.1, 26.0 (2 x Me_3CSi), 19.1 (C_1), 18.3, 18.1 (2 x Me_3CSi), -4.4, -4.8 (Me_2Si).

Análisis Calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{O}_8\text{Si}_2$: C, 68.79; H, 8.28. Encontrado, C, 68.93; H, 8.10.

Formación de la lactona α,β -insaturada **3.37**:

El catalizador de rutenio **A**, pág. 203 (26 mg, 0.03 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (17 mL) y se añadió sobre una disolución del éster **3.36** (240 mg, 0.3 mmol) en CH_2Cl_2 seco (25 mL) bajo atmósfera inerte. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (hexano-AcOEt, 4:1), obteniéndose la lactona α,β -insaturada **3.37** (206 mg, 98%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -15.2$ (c 1.4; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 1733 (C=O).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.40-7.30 (6H, ma, aromáticos), 6.74 (1H, m, H_3), 6.00 (1H, d, $J = 10$ Hz, H_2), 5.74 (1H, dd, $J = 16$, 5.1 Hz, H_7), 5.64 (1H, dd, $J = 16$, 5.5 Hz, H_6), 4.83, 4.76 (2H, sistema AB, $J = 6.2$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.70 (1H, m, H_5), 4.36, 4.26 (2H, sistema AB, $J = 6.5$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.04 (2H, m, H_8 , H_{11}), 3.70 (1H, dd, $J = 7.7$, 1.5 Hz, H_9), 3.53 (1H, dd, $J = 7.5$, 4.5 Hz, H_{10}), 3.46, 3.16 (2 x 3H, 2 x s, OCH_2OCH_3), 2.15 (2H, m, H_4 , H_4'), 1.06 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_{12}), 1.04, 0.86 (2 x 9H, 2 x s, Me_3CSi), 0.03 (6H, s, Me_2Si).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 163.8 (C=O), 144.6, 136.0, 135.9 (CH aromáticos y doble enlace), 134.4, 134.3 (Cq aromáticos), 130.3, 129.6, 129.5, 129.3, 127.5, 127.4, 121.5 (CH aromáticos y dobles enlaces), 97.5, 94.7 (2 x OCH_2OCH_3), 80.7, 77.6, 77.4, 74.0, 70.2 (CH), 55.9, 55.5 (2 x OCH_2OCH_3), 29.5 (C_4), 27.0, 25.9 (2 x Me_3CSi), 19.1, 18.1 (2 x Me_3CSi), 17.9 (C_{12}), -4.5, -5.0 (Me_2Si).

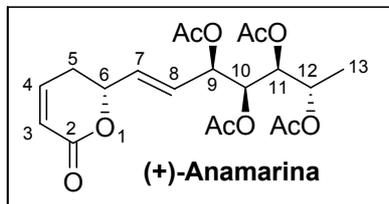
HR FABMS m/z 697.3655 ($\text{M}-\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{O}_8\text{Si}_2$: 697.3592.

Análisis Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_8\text{Si}_2$: C, 65.29; H, 8.36. Encontrado, C, 65.23; H, 8.16.

Formación de la (+)-anamarina:

A una disolución de la lactona **3.37** (196 mg, 0.28 mmol) en SMe_2 (3 mL) se le añadió, a -10°C , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (710 μL , 5.6 mmol) y se agitó a dicha temperatura durante 30 minutos. El procesado (extracciones con CH_2Cl_2) y la eliminación del disolvente a vacío, proporcionó un residuo que se disolvió en MeCN (5 mL) y se trató a temperatura ambiente con HF ac. al 48% (115 μL , 2.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y, seguidamente, se añadió NaHCO_3 sólido y se filtró la mezcla de reacción. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y se trató con Et_3N (310 μL , 2.2 mmol), anhídrido acético (190 μL , 2 mmol) y DMAP (4 mg, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se realizó el procesado (extracciones con CH_2Cl_2). Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo

generado se purificó mediante cromatografía de columna (hexano-AcOEt, 7:3, 1:1) para dar la (+)-anamarina (74 mg, 62% global).



Sólido blanco, pf 110-111 °C (recristalizado en éter), para la anamarina natural^{178a} pf 110-112 °C.

$[\alpha]_D +14.5$ (c 0.06; CHCl₃); para la anamarina natural^{178a}, $[\alpha]_D +28.2$ (c 0.52; CHCl₃), valor más tarde revisado a +18.8; para la (+)-anamarina sintética^{178b}, $[\alpha]_D +15.9$ (c 0.8; CHCl₃); para la (-)-anamarina sintética^{178c}, $[\alpha]_D -15$ (c 0.02; CHCl₃).

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 1738 (C=O).

RMN ¹H (500 MHz) δ 6.88 (1H, ddd, $J = 10, 5.2, 3$ Hz, H₄), 6.04 (1H, dt, $J = 10, 1.5$ Hz, H₃), 5.85-5.75 (2H, m, H₇, H₈), 5.36 (1H, dd, $J = 7, 6.5$ Hz, H₉), 5.30 (1H, dd, $J = 7, 3.5$ Hz, H₁₀), 5.17 (1H, dd, $J = 7, 3.5$ Hz, H₁₁), 4.95 (1H, m, H₆), 4.90 (1H, quint, $J = 6.5$ Hz, H₁₂), 2.45 (2H, m, H₅, H₅), 2.12, 2.07, 2.06, 2.02 (4 x 3H, 4 x s, OCOCH₃), 1.17 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H₁₃).

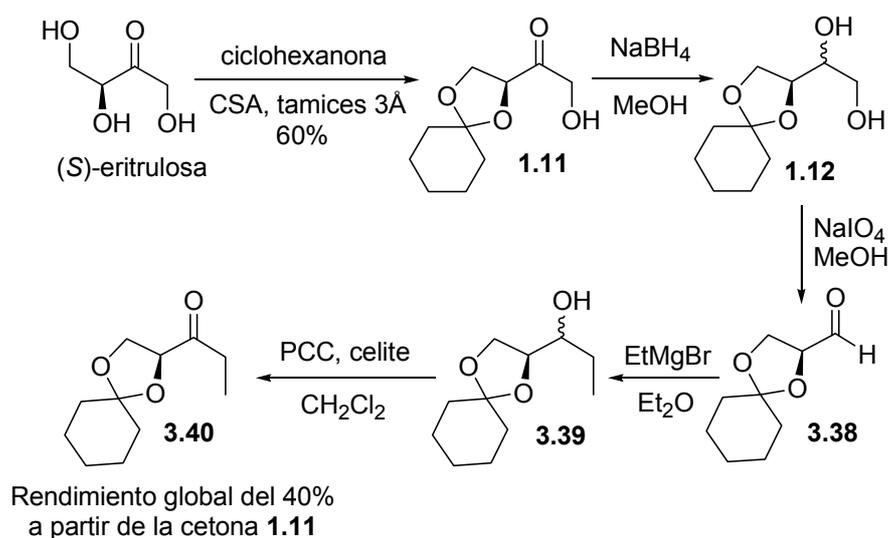
RMN ¹³C (125 MHz) δ 170.0, 169.8, 169.7, 169.6 (4 x OCOCH₃), 163.4 (C₂), 144.5 (C₄), 133.0, 125.7, 121.6 (CH dobles enlaces), 75.9, 71.9, 71.7, 70.5, 67.4 (CH), 29.2 (C₅), 21.0, 20.9, 20.8, 20.6 (4 x OCOCH₃), 15.8 (C₁₃).

3.3 ADICIONES ALDÓLICAS DE LA ETILCETONA 3.40 A ALDEHÍDOS α -QUIRALES

a) Antecedentes

Además de los derivados de eritrosa mencionados en capítulos anteriores, en nuestro grupo de investigación se han utilizado también como sustratos para reacciones aldólicas 1-desoxi-1-alkil derivados de eritrosa tales como **3.40**,¹⁹⁴ cuya síntesis se describe a continuación (ver Esquema 3.3.1).^{64c}

Obtención de la etilcetona quiral **3.40**



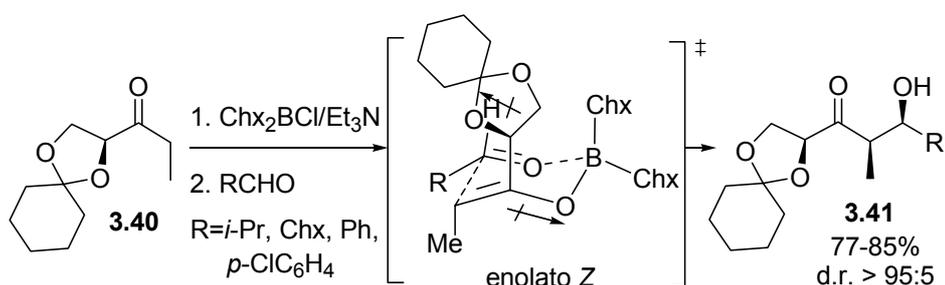
Esquema 3.3.1

La protección del sistema glicólico en forma de ciclohexanónido, y no en forma de acetónido como en los casos anteriores, se debe a la excesiva

¹⁹⁴ Otro ejemplo de esta clase de sustratos es la cetona **1.15**, utilizada en la síntesis de la citoxazona que se describe en el apartado **1.3.2 b)** en la página 111 de la introducción.

volatilidad de alguno de los intermedios de la secuencia que exhiben dicho protector, incluyendo también la propia etilcetona **3.40**.

La enolización de esta cetona con $(\text{Chx})_2\text{BCl}/\text{Et}_3\text{N}$ y subsiguiente adición a aldehídos RCHO lleva de forma altamente estereoselectiva a aldoles de estructura general **3.41** (Esquema 3.3.2).^{64c} Estos resultados se pueden explicar también admitiendo de nuevo la formación del enolato de boro de configuración *Z* y el posterior ataque estereoselectivo a la cara *Re* del aldehído, al igual que ocurría con la cetona **1.2**.



Esquema 3.3.2

A la vista del excelente estereocontrol conseguido en la adición de **3.40** a aldehídos acirales decidimos estudiar también sobre esta cetona la inducción asimétrica doble en su adición a aldehídos quirales. Estas adiciones aldólicas pueden dar lugar a la formación de fragmentos de polipropionato (alternancia de grupos metilo e hidroxilo), tan frecuentes en productos naturales con propiedades farmacológicas, lo que supone un elemento adicional de interés a la hora de investigar este tipo de reacciones.

b) Estudio de la inducción asimétrica doble en las adiciones aldólicas de **3.40** a aldehídos α -quirales

Los aldehídos utilizados en este estudio (Figura 3.3.1) son los mismos que se utilizaron con la cetona **1.2**,¹⁹⁵ agrupados en dos tipos según el sustituyente en α al carbonilo: α -metilaldehídos **3.5** y α -alcoxialdehídos **3.6**. Estos aldehídos se prepararon siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía, como se explica en el apartado **3.2**.

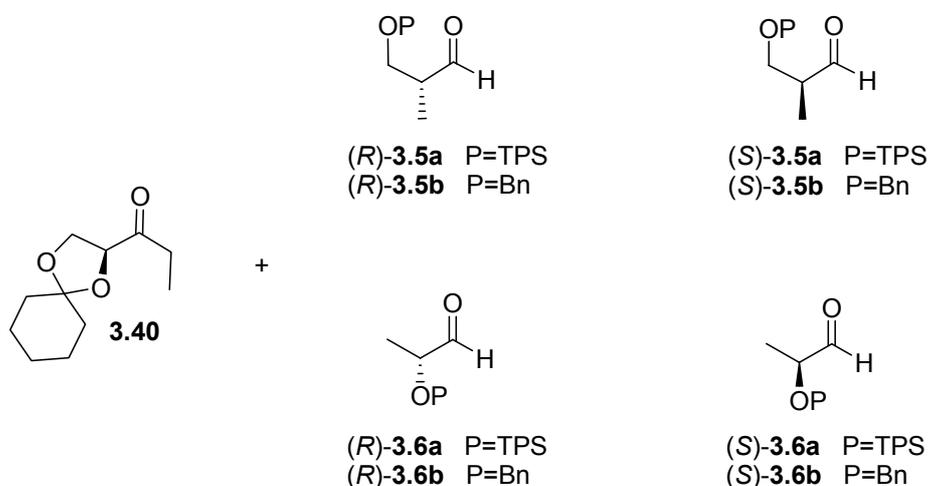


Figura 3.3.1

Inicialmente se utilizaron para las reacciones de la etilcetona **3.40** con los aldehídos quirales las mismas condiciones experimentales que se habían utilizado para las reacciones con aldehídos aquirales (por ejemplo, en la reacción con benzaldehído solo se necesitaban 2 horas de reacción a -78°C para que la adición del enolato fuera completa). Sin embargo, cuando se

¹⁹⁵ Como los aldehídos **3.6c** (P=TBS) dieron esencialmente los mismos resultados que los aldehídos **3.6a** (P=TPS), y los aldehídos **3.6d** dieron esencialmente los mismos resultados que los aldehídos **3.6b**, en las reacciones aldólicas con la cetona **1.2** (en los dos últimos casos se trata de α -alcoxialdehídos bencilados), solo **3.6a** y **3.6b** se han utilizado en el estudio de las reacciones aldólicas con la cetona **3.40**.

ensayó la reacción de adición del enolato de **3.40** al α -metilaldehído (*S*)-**3.5a** a -78°C no hubo reacción. Después de varias pruebas para optimizar la temperatura y el tiempo de reacción de la adición aldólica, se llegó a las mismas condiciones de reacción que se utilizaban con la cetona **1.2** (5-6 horas de reacción a 0°C). Las adiciones aldólicas se llevaron a cabo mediante enolización con diciclohexilcloroborano y Et_3N en éter a 0°C . De esta forma se genera el enolato *Z* (ver Esquema 1.3.9 de la introducción), al cual se le adiciona el aldehído crudo correspondiente también disuelto en éter y se deja reaccionar 5-6 horas a 0°C . Por último se realiza un tratamiento oxidante con H_2O_2 para romper los enlaces O–B, y obtener así los correspondientes aldoles.

Los resultados de las reacciones aldólicas fueron esencialmente coincidentes con los obtenidos con la cetona **1.2**. Los α -metilaldehídos **3.5** mostraron un comportamiento diferente de los α -alcoialdehídos **3.6**, por lo que también en este caso se ha preferido separar su discusión en dos apartados diferentes. Las estereoestructuras de los productos aldólicos se establecieron, cuando fue posible, mediante análisis de difracción de rayos X, y en los demás casos, mediante metodologías de correlación química. Esto se explica con detalle en el apartado **3.3.4**.

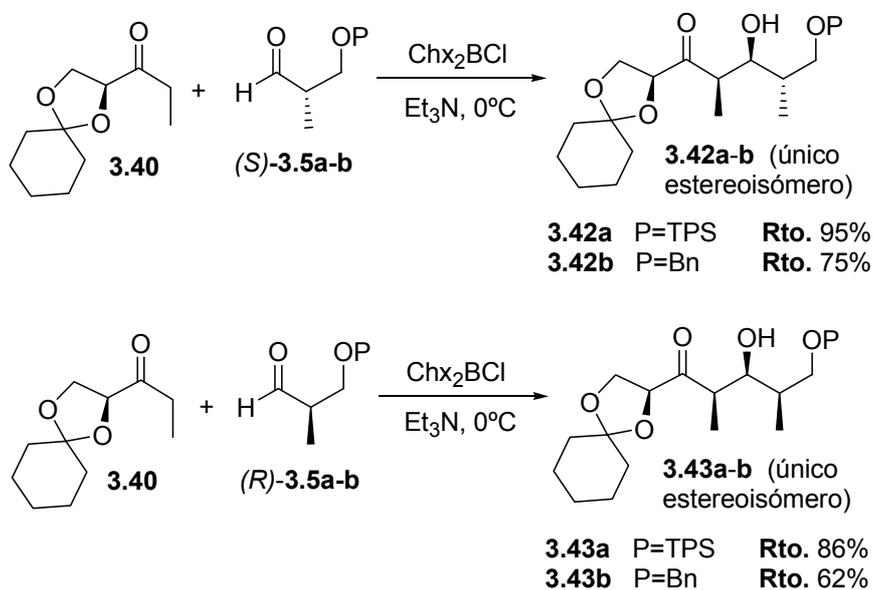
3.3.1 Adiciones aldólicas de la etilcetona 3.40 a α -metilaldehídos 3.5

Los resultados obtenidos en las reacciones aldólicas de la etilcetona **3.40** y los α -metilaldehídos (*R*)-**3.5** y (*S*)-**3.5** se muestran en el Esquema 3.3.3. Las reacciones con los aldehídos (*S*)-**3.5** fueron relativamente rápidas (conversión total en 5 horas) y completamente estereoselectivas, dentro de la capacidad de detección de la RMN (d.r. hasta 95:5). Los aldoles **3.42a-b**, de tipo no-Felkin, se formaron vía ataque del enolato *Z* a la cara *Re* del carbonilo aldehídico (ver Esquema 1.3.6 de la introducción).

Las reacciones con los aldehídos (*R*)-**3.5** también fueron completamente diastereoselectivas, siendo los aldoles Felkin **3.43a-b** los únicos detectados

en la mezcla de reacción, de nuevo como resultado del ataque del enolato Z a la cara *Re* del aldehído. Se puede concluir por tanto que la preferencia facial del enolato de la etilcetona **3.40** (ataque a la cara *Re* del aldehído) es lo suficientemente fuerte como para superar la preferencia facial inherente del grupo carbonilo en los α -metilaldehídos **3.5**, que es en definitiva el mismo comportamiento que se observa con el enolato de la cetona **1.2**. Este hecho aumenta el valor sintético de esta metodología aldólica para la preparación de fragmentos de polipropionato.

Adiciones aldólicas de la etilcetona **3.40** a los α -metilaldehídos **3.5**



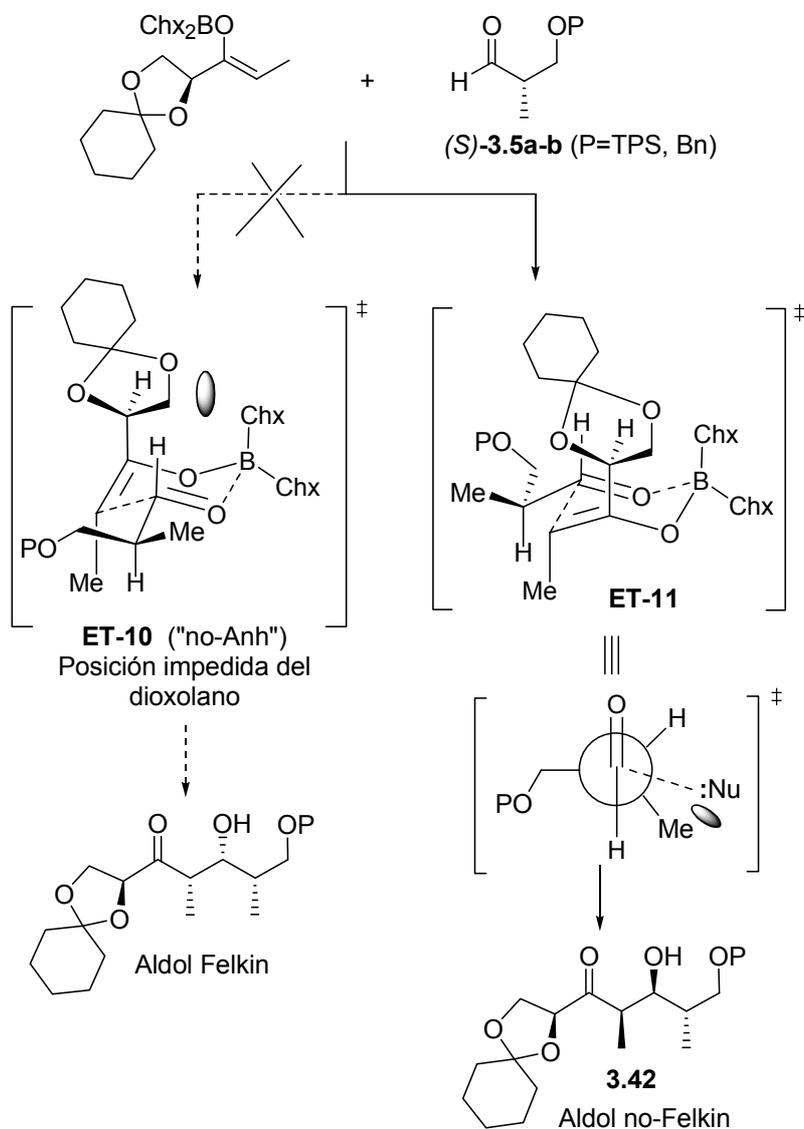
Esquema 3.3.3

Estos resultados pueden ser entendidos dentro del mismo marco mecanístico expuesto anteriormente para la cetona **1.2**. La combinación de efectos estéricos y electrónicos de los estados de transición será muy similar para el enolato de la etilcetona **3.40** y para el de la cetona **1.2**. La sustitución del anillo de acetónido por uno de ciclohexanónido no debe ser un hecho de gran relevancia, al no estar dicho fragmento demasiado cerca del centro de

reacción, pero si tuviera alguna influencia sería en todo caso para aumentar aún más la importancia de la preferencia facial del enolato, al ser el fragmento de ciclohexanónido más voluminoso que el de acetónido. La otra diferencia entre ambas cetonas es el grupo OTBS de la cetona **1.2**, que es reemplazado por un grupo metilo en **3.40**. La diferencia de volumen de un grupo a otro es considerable, pero su influencia en el mecanismo de las reacciones aldólicas viene dada por las interacciones 1,3-pentano-*gauche*, que estarán también presentes con el grupo metilo. Precisamente la importancia de estas interacciones 1,3-pentano-*gauche* se descubrió en las reacciones de adición aldólicas de etilcetonas a α -metilaldehídos⁸¹ (ver Esquema 3.1.4, pág. 122).

Teniendo en cuenta todos estos factores, en el Esquema 3.3.4 se muestran los ET propuestos para la reacción entre el enolato de la etilcetona **3.40** con los aldehídos (*S*)-**3.5**. Con estos aldehídos solo se forman los estereoisómeros no-Felkin **3.42**. Esto solo puede ser explicado asumiendo un ET como **ET-11**, que también es de tipo Felkin-Anh (el enolato ataca en *anti* respecto al grupo voluminoso CH₂OP), pero en el que el nucleófilo se acerca al carbonilo por el lado del grupo metilo y no por el lado del protón, evitando de este modo interacciones de tipo 1,3-pentano-*gauche*. Como se ha comentado antes en el caso de la cetona **1.2**, esta única característica negativa del ET es probablemente de importancia menor desde el punto de vista cuantitativo. El ataque alternativo no observado del enolato a la cara *Si* del aldehído tendría lugar a través del rotámero de tipo no-Anh **ET-10**, que sufriría la interacción estérica adicional entre el anillo de dioxolano y uno de los ligandos del boro. Esta última interacción se puede evitar mediante rotación del enlace C_{enolato}-C _{α} , pero solo a costa de aumentar la repulsión dipolar entre los enlaces C-O_{enolato} y C _{α} -O. Todo parece indicar que en este caso el estereocontrol es ejercido completamente por el enolato quiral (ataque preferente a la cara *Re* del aldehído), el cual sobrepasa cualquier posible preferencia Felkin-Anh del aldehído. Esto es lo mismo que ocurría con el enolato de la cetona **1.2**.

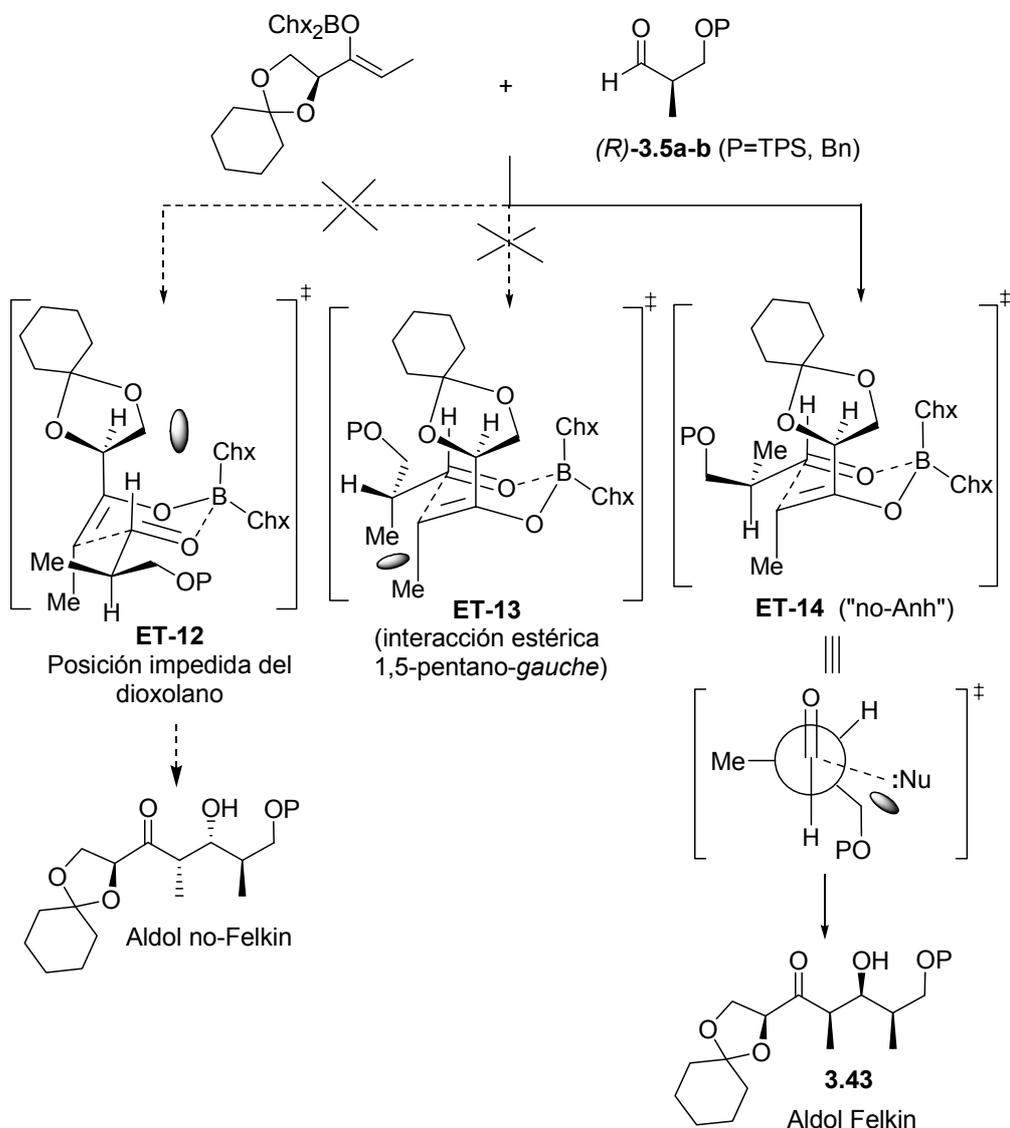
ET para la adición del enolato de boro de 3.40 a los aldehídos (S)-3.5



Esquema 3.3.4

Las reacciones aldólicas con los aldehídos (*R*)-3.5 dieron en cambio selectivamente el estereoisómero de tipo Felkin **3.43** (Esquema 3.3.5).

ET para la adición del enolato de boro de 3.40 a los aldehídos (*R*)-3.5



Esquema 3.3.5

Este resultado estereoquímico, de nuevo debido al ataque preferente del enolato a la cara *Re* del aldehído, sólo puede ser explicado si el proceso aldólico transcurre vía el rotámero no-Anh **ET-14**. Como se ha dicho

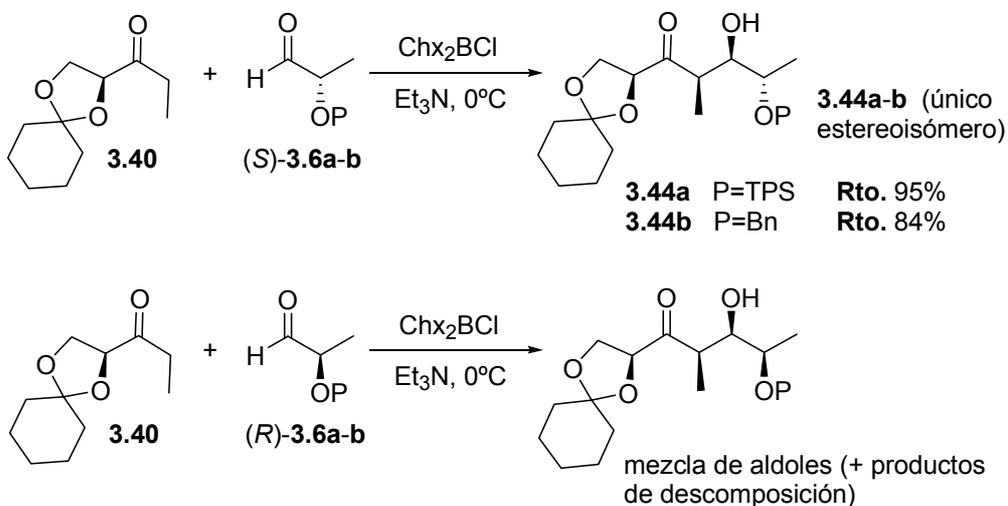
previamente, esta característica negativa representa un factor energético menor y es menos desestabilizante que las interacciones 1,5-pentano-*gauche* entre los dos grupos metilo que presentaría el verdadero rotámero de Felkin-Anh **ET-13**.

Al igual que en el caso anterior, el ataque del enolato a la cara *Si* del aldehído (**ET-12**), para dar el estereoisómero no-Felkin, sufriría de interacciones estéricas entre el anillo de dioxolano y uno de los grupos ciclohexilo del boro.

3.3.2 Adiciones aldólicas de la etilcetona **3.40** a α -alcoialdehídos **3.6**

Los resultados de las reacciones aldólicas entre la etilcetona **3.40** y los α -alcoialdehídos (*R*)-**3.6** y (*S*)-**3.6** son casi idénticas a los obtenidos con la cetona **1.2** (Esquema 3.3.6).

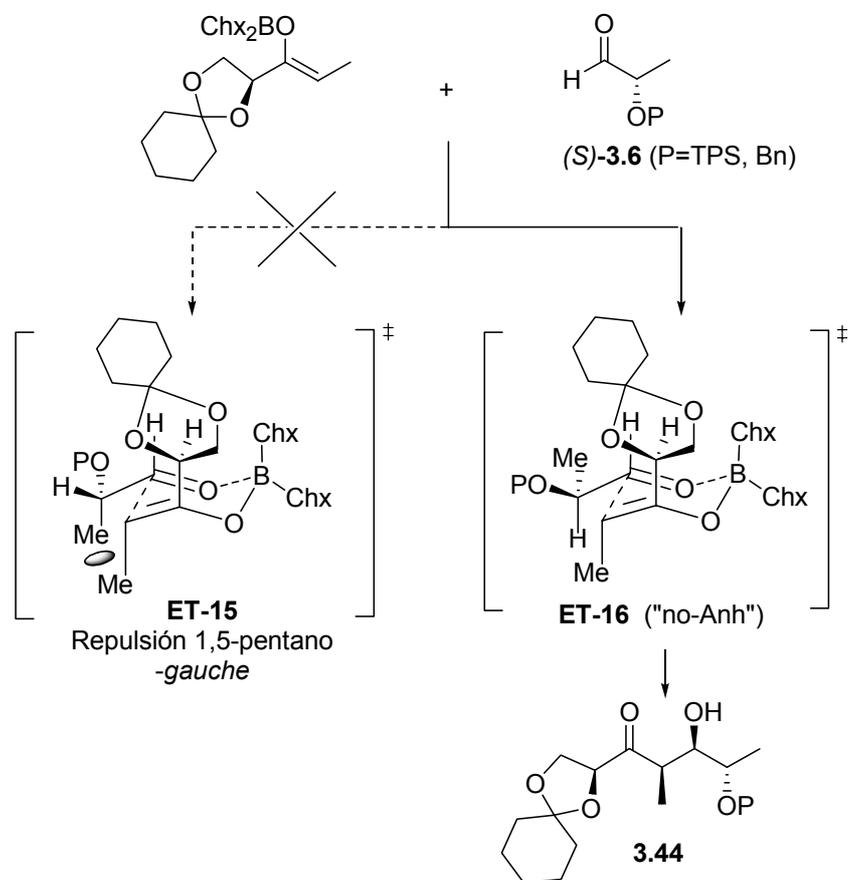
Las reacciones con los aldehídos (*S*)-**3.6** fueron altamente diastereoselectivas y dieron los aldoles **3.44a-b** (d.r.>95:5), una vez más a través del ataque del enolato a la cara *Re* del aldehído. Por el contrario, las reacciones de los aldehídos (*R*)-**3.6** fueron muy lentas (menos del 50% de conversión tras 12 horas), obteniéndose mezclas de 3-4 aldoles estereoisoméricos junto con productos de descomposición.

Adiciones aldólicas de la etilcetona **3.40** a los α -alcoialdehídos **3.6**

Esquema 3.3.6

Estos resultados coinciden con los obtenidos a partir del enolato de la cetona **1.2**. Los compuestos **3.44a** y **3.44b** son formalmente aldoles “Felkin”. Sin embargo, el modelo de Felkin-Anh se muestra de nuevo incapaz de dar una explicación satisfactoria para este tipo de adiciones aldólicas a aldehídos α -oxigenados, como se muestra en el Esquema 3.3.7. Para la reacción con los aldehídos (S)-**3.6**, el ET de tipo Felkin-Anh **ET-15** presenta interacciones estéricas 1,5-pentano-*gauche* entre el grupo metilo del enolato y el grupo metilo en α del aldehído. Si esta repulsión se evita girando el enlace $\text{C}_\alpha\text{-CHO}$, resulta un rotámero de tipo no-Anh (**ET-16**) en el cual el ataque del enolato tiene lugar a través de una trayectoria *anti* al grupo metilo. Ya se ha comentado antes que aunque éste debe ser un factor de importancia menor con α -metilaldehídos como **3.5**, no tiene porque ser también así con aldehídos con un heteroátomo en α .

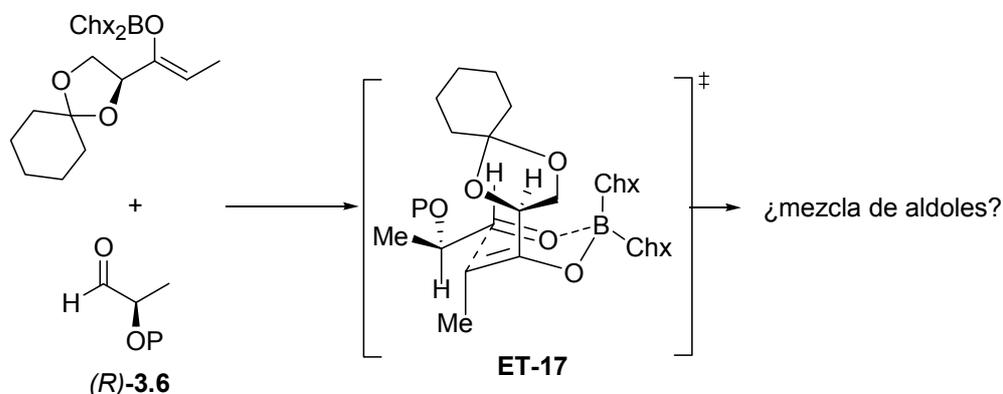
**ET para las adiciones de los enolatos de boro de 3.40
a los α -alcoxialdehídos (S)-3.6**



Esquema 3.3.7

Las reacciones con los aldehídos (*R*)-3.6 son aún más difíciles de racionalizar con el modelo de Felkin-Anh. Se puede proponer un ET coherente con el modelo de Felkin-Anh tal como **ET-17**, que daría lugar a la formación del producto no-Felkin, y no presenta ninguna característica estérica desfavorable de tipo 1,5-pentano-*gauche* o entre los ligandos del boro y el anillo de dioxolano (Esquema 3.3.8).

**ET para las adiciones de los enolatos de boro de 3.40
a los α -alcoialdehídos (*R*)-3.6**

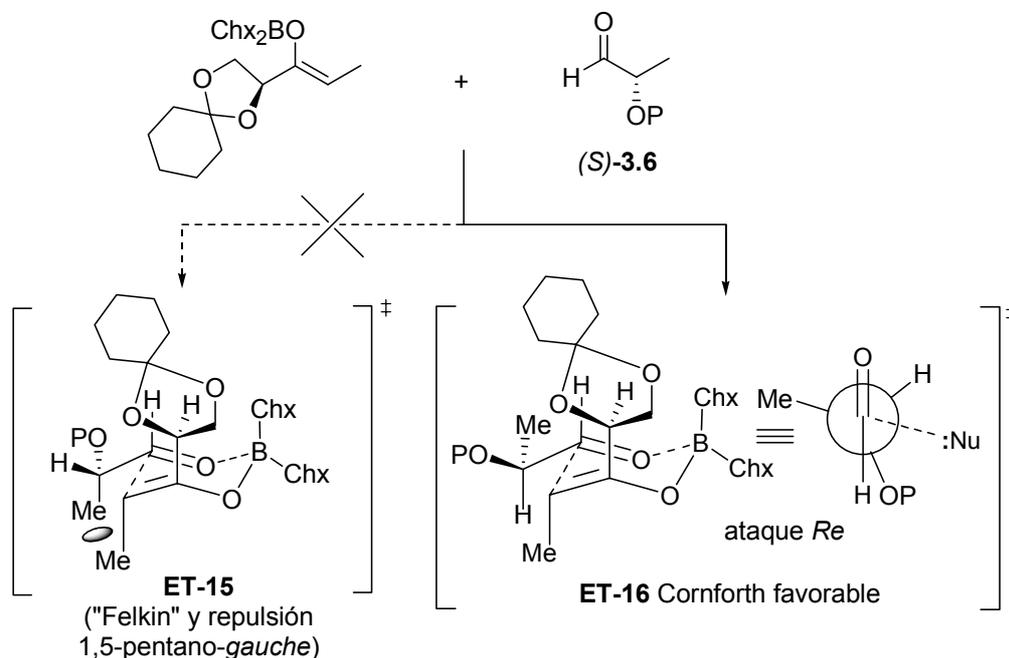


Esquema 3.3.8

Sin embargo, el proceso es en la práctica muy lento y no estereoselectivo, y viene además acompañado de un gran porcentaje de descomposición. De nuevo, parece que el modelo estándar de Felkin-Anh no da una explicación satisfactoria para este tipo de adiciones aldólicas a aldehídos α -oxigenados.

Estos resultados experimentales se pueden explicar aplicando el modelo de Cornforth, como en el caso de la cetona **1.2**. Un nuevo estudio de los ET propuestos en el Esquema 3.3.7 revela que, para las reacciones con los aldehídos (*S*)-**3.6**, solo el **ET-16** tiene la geometría propuesta por el modelo de Cornforth (ver Esquema 3.3.9). Este ET no muestra ninguna de las ya conocidas características desestabilizantes de tipo estérico o dipolar. El rotámero alternativo **ET-15** de tipo Felkin-Anh (con el grupo OP perpendicular al carbonilo aldehídico) también predice la formación de los aldoles **3.44**, pero sufriría de impedimentos estéricos 1,5-pentano-*gauche* entre el metilo del enolato y el metilo del aldehído.

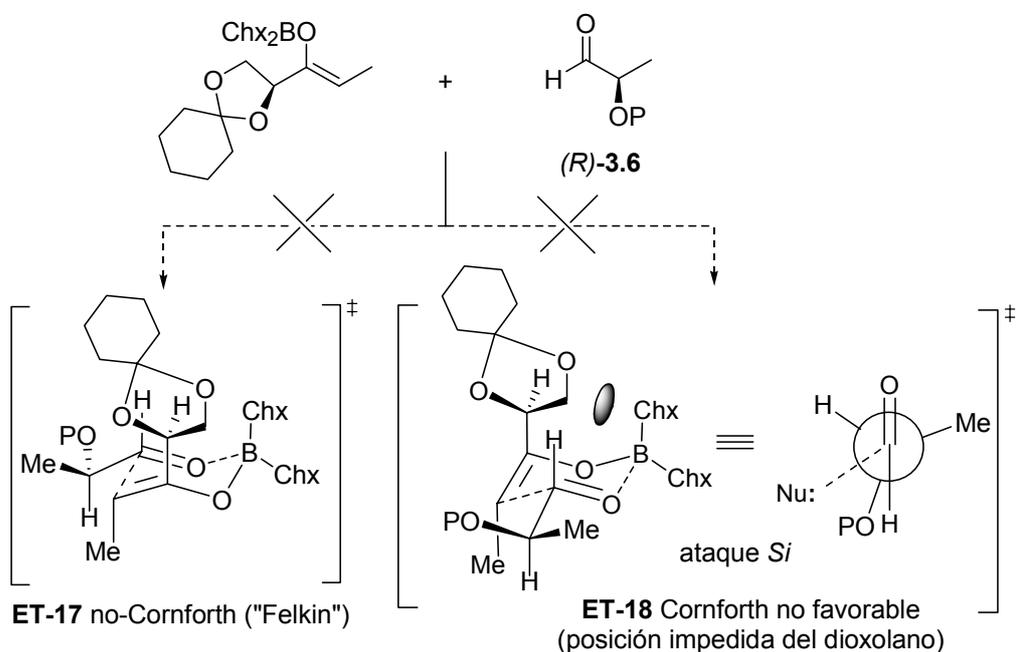
**ET para las adiciones de los enolatos de boro de 3.40
a los α -alcoialdehídos (S)-3.6**



Esquema 3.3.9

Para los aldehídos (*R*)-3.6, el modelo de Cornforth predice el ataque a la cara *Si*, pero esto nos llevaría a un estado de transición tal como **ET-18**, que presenta impedimento estérico entre el anillo de dioxolano y uno de los ligandos del boro (Esquema 3.3.10). En un ataque a la cara *Re*, en el que se cumpliera la geometría de Cornforth, se provocaría también una interacción 1,5-pentano-*gauche* entre el grupo metilo del enolato y el metilo del aldehído. Aquí sería posible dibujar un ET de tipo Felkin-Anh como **ET-17** con ataque del enolato a la cara *Re* del aldehído, que no presenta ninguna característica estérica desfavorable de tipo 1,5-pentano-*gauche* o entre los ligandos del boro y el anillo de dioxolano, pero su desviación de la geometría de Cornforth haría aumentar la energía de este camino de reacción. Se puede explicar así que la reacción sea lenta y poco estereoselectiva, dando además posibilidades a pautas alternativas de descomposición.

**ET para las adiciones de los enolatos de boro de 3.40
a los α -alcoialdehídos (*R*)-3.6**



Esquema 3.3.10

Por lo tanto podemos concluir que también para el caso de la cetona **3.40** una geometría de tipo Cornforth es intrínsecamente más favorable en adiciones a α -alcoialdehídos que la predicha por el modelo de Felkin-Anh.

3.3.3 Resumen

De la misma forma que se hizo para las reacciones aldólicas entre el enolato de boro de la cetona **1.2** y aldehídos α -quirales, se pueden resumir también los resultados estereoquímicos obtenidos en las reacciones aldólicas entre el enolato de boro de la cetona **3.40** y aldehídos α -quirales en un concepto general unificado, en el cual se deben tener en cuenta varios factores. Se asume la participación de estados de transición cíclicos no

quelados de tipo Zimmerman-Traxler. En orden decreciente de importancia energética, estos factores son los siguientes:

- a) Para α -alcoialdehídos los ET de Cornforth (**ET-16**) son marcadamente preferidos.
- b) Las interacciones 1,5-pentano-*gauche* entre el grupo metilo del enolato y un sustituyente en α del aldehído son interacciones bastante importantes energéticamente (**ET-13**, **ET-15**) y deben ser evitadas mediante rotación del enlace C–C.
- c) Cuando el ataque tiene lugar desde la cara *Si* del enolato surgen interacciones estéricas entre el anillo de dioxolano y uno de los ciclohexilos del boro (**ET-10**, **ET-12**, **ET-18**). Una rotación del enlace C–C para evitar esta interacción da lugar al aumento simultáneo de la repulsión dipolar entre los enlaces C–O_{enolato} y C α –O.
- d) La predisposición π -facial Felkin-Anh no es muy fuerte para aldehídos con solo sustituyentes carbonados en α . En este caso, el estereocontrol es ejercido casi siempre por el enolato quiral y no por el aldehído. Esto da lugar a un ET rotamérico en el que se desarrolla una interacción estérica entre el enolato entrante y un sustituyente no hidrogenado en α del aldehído (**ET-11**, **ET-14**, **ET-17**).

Teniendo todos estos factores en consideración, nosotros proponemos que los α -metilaldehídos (*S*)-**3.5** reaccionan con el enolato de boro de **3.40** para dar selectivamente los aldoles **3.42** a través del **ET-11** (Esquema 3.3.4) mientras los aldehídos (*R*)-**3.5** generan mayoritariamente aldoles **3.43** a través del **ET-14** (Esquema 3.3.5), en ambos casos con estereocontrol por parte del enolato quiral.

Los α -alcoxialdehídos (*S*)-**3.6** reaccionan para dar exclusivamente los aldoles **3.44** a través del estado de transición de tipo Cornforth **ET-16** (Esquema 3.3.9). Sus enantiómeros (*R*)-**3.6** reaccionan lentamente y no estereoselectivamente porque la energía del **ET-18** de tipo Cornforth (Esquema 3.3.10) se ve aumentada por el asimismo importante factor (c). La energía del estado de transición alternativo **ET-17** se ve aumentada por su desviación de la geometría de Cornforth, es decir por la predominancia del factor (a).

En vista de estos resultados, parece que se refuerza la idea de que el modelo de Cornforth tendrá que ser considerado en adelante para explicar los resultados estereoquímicos de las adiciones aldólicas a los grupos carbonílicos con heteroátomos en α .¹⁹⁶

3.3.4 Determinación de la configuración absoluta de los aldoles obtenidos a partir de la etilcetona 3.40

Los aldoles obtenidos a partir de la cetona **3.40** (ver figura siguiente) eran mayoritariamente de consistencia aceitosa, por lo que se intentó obtener derivados que fueran cristalinos para realizar los correspondientes análisis por difracción de rayos X y determinar inequívocamente su configuración absoluta.

¹⁹⁶ S. Díaz-Oltra, J. Murga, E. Falomir, M. Carda, G. Peris, J.A. Marco, *J. Org. Chem.*, enviado a publicación.

Aldoles obtenidos a partir de la cetona 3.40

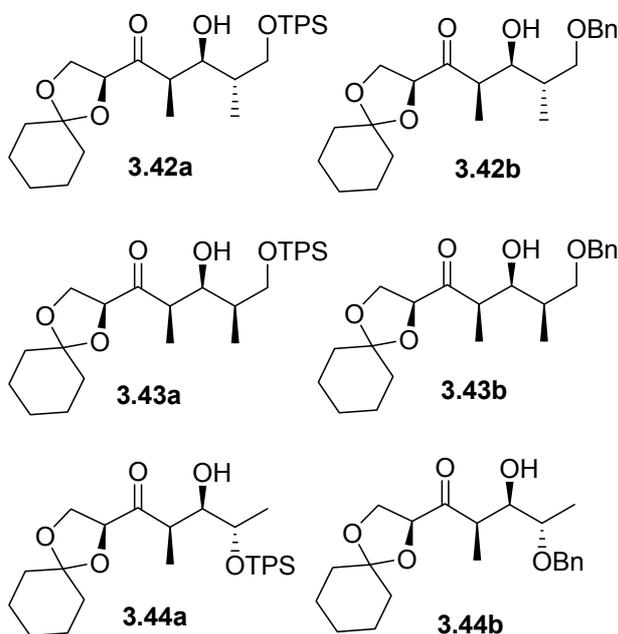
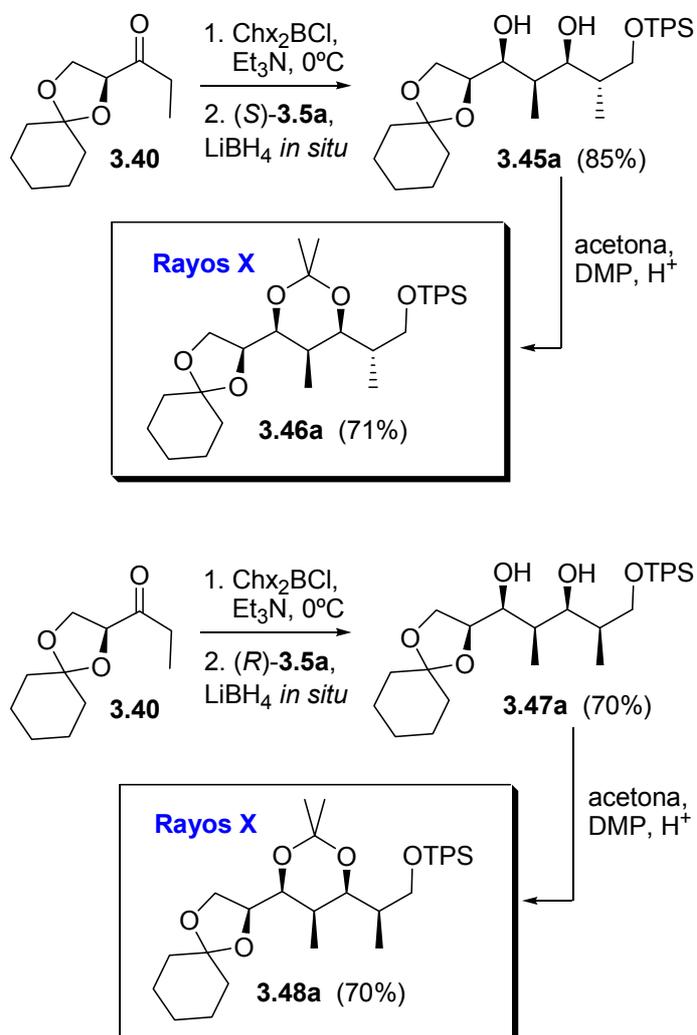


Figura 3.3.2

Los productos **3.42a** y **3.43a**, obtenidos en las reacciones de **3.40** con los aldehídos (*S*)-**3.5a** y (*R*)-**3.5a** respectivamente, se transformaron ambos de la misma forma en derivados cristalinos. Como muestra el Esquema 3.3.11, las mezclas de reacción aldólica que generan **3.42a** y **3.43a** fueron reducidas *in situ* con LiBH_4 dando lugar, respectivamente, a los *syn*-1,3-dioles **3.45a** y **3.47a**,¹⁷⁶ convertidos posteriormente en sus correspondientes acetónidos. El mecanismo de la reducción con LiBH_4 se ha explicado en el capítulo 1.3.1 de la introducción, Esquema 1.3.13.

Estos acetónidos resultaron ser sólidos cristalinos que proporcionaron cristales analizables por difracción de rayos X. Su estructura se confirmó inequívocamente y con ello también la de sus respectivos aldoles **3.42a** y **3.43a**.

Obtención de los derivados cristalinos de los aldoles 3.42a y 3.43a



Esquema 3.3.11

Las estructuras de los productos **3.46a** y **3.48a** se representan a continuación. El compuesto **3.46a** exhibe una configuración relativa 2,3-*sin*/3,4-*sin*/4,5-*sin*/5,6-*anti* entre los cinco estereocentros, y el compuesto **3.48a** exhibe una configuración relativa *sin* entre los cinco estereocentros:

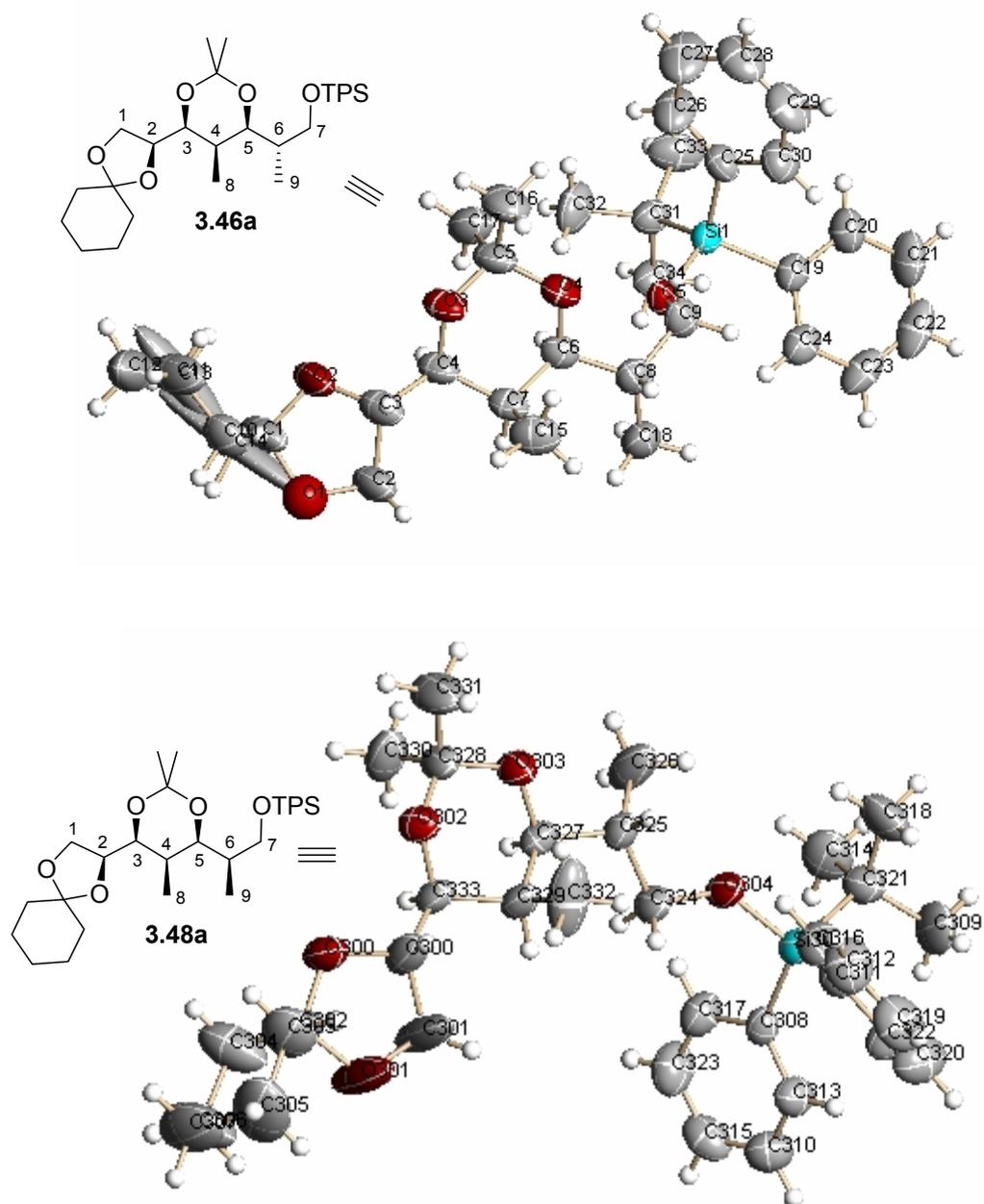


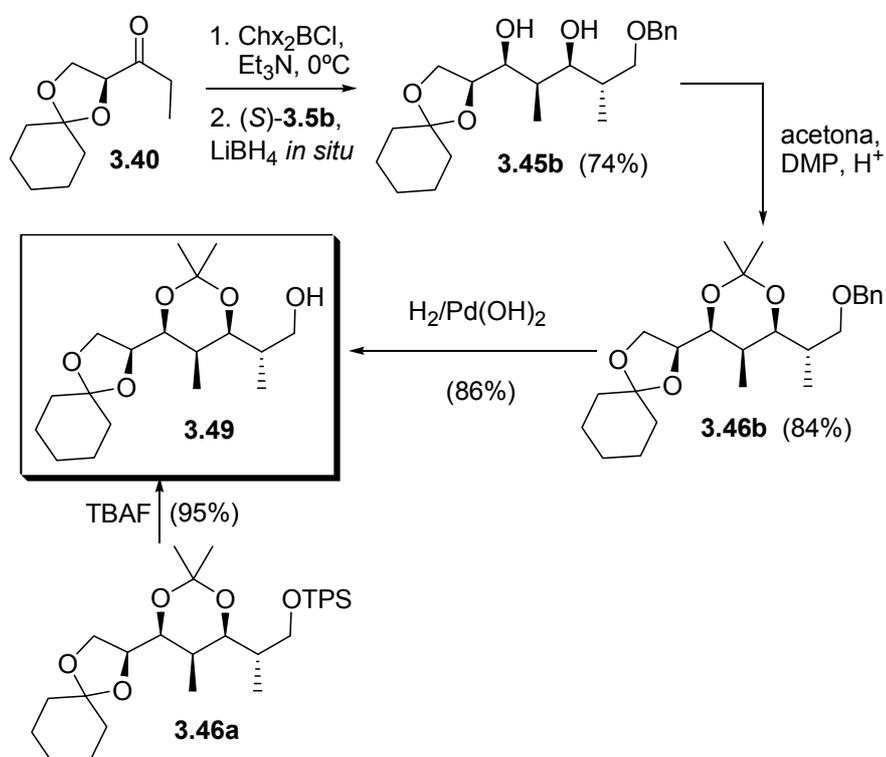
Figura 3.3.3

Los productos diastereoisoméricos **3.42b** y **3.43b**, generados en las reacciones de la cetona **3.40** con los α -metilaldehídos bencilados (*S*)-**3.5b** y

(*R*)-**3.5b**, se correlacionaron químicamente con los acetónidos **3.46a** y **3.48a**, de configuración absoluta determinada por difracción de rayos X (Esquema 3.3.12 y Esquema 3.3.13).

Con este fin se llevó a cabo la reacción aldólica con el aldehído (*S*)-**3.5b** seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 , dando el diol **3.45b**, que se convirtió a continuación en su acetónido **3.46b**. La eliminación por hidrogenólisis del grupo protector bencilo de éste último permitió obtener el alcohol **3.49**, el mismo producto que se pudo también obtener por desililación del acetónido ya conocido **3.46a**.

Correlación química del aldol 3.42b

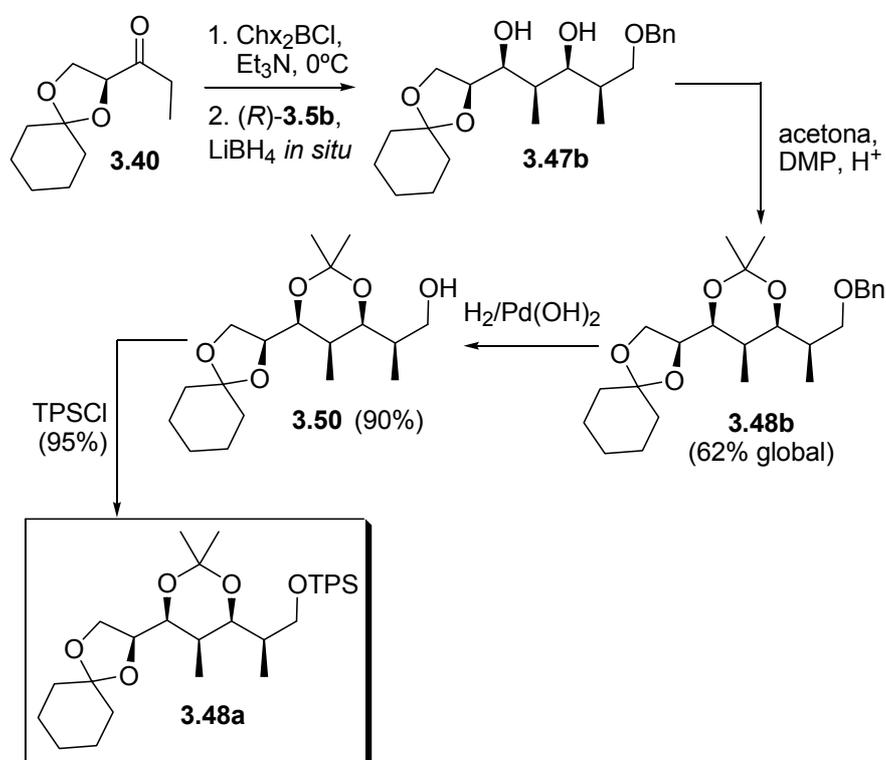


Esquema 3.3.12

Por otro lado se llevó a cabo la reacción aldólica con el aldehído (*R*)-**3.5b** seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 , dando el diol **3.47b**, que se convirtió a continuación en su acetónido **3.48b**. La eliminación por hidrogenólisis del grupo protector bencilo de éste último permitió obtener el alcohol **3.50**. La posterior sililación dio finalmente el acetónido conocido **3.48a**.

Por todo esto, cabe concluir que la configuración absoluta de ambos aldoles bencilados **3.42b** y **3.43b** coincide con la de sus equivalentes sililados **3.42a** y **3.43a**.

Correlación química del aldol 3.43b

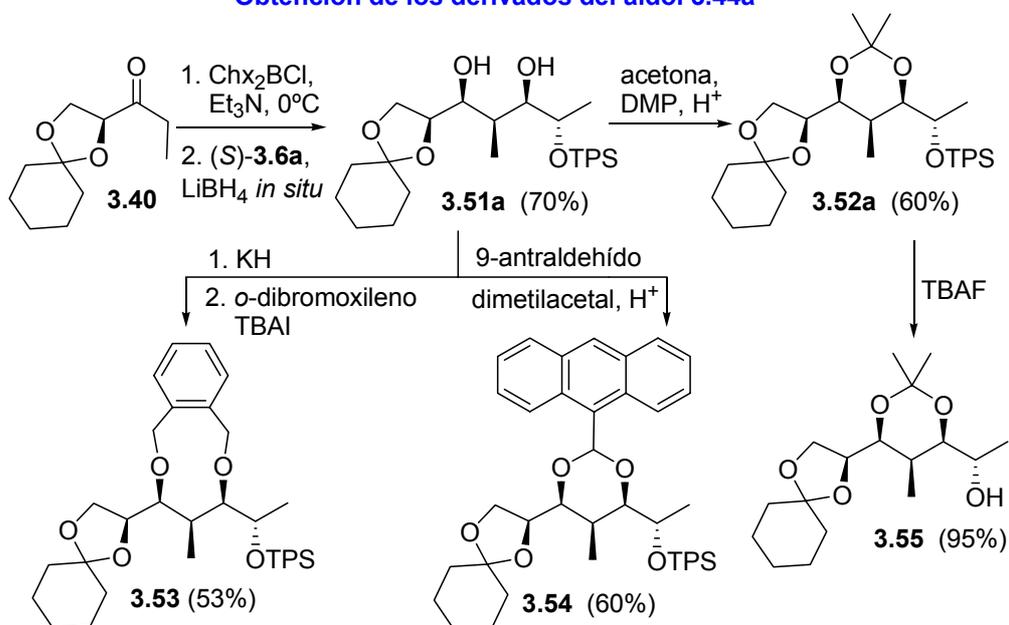


Esquema 3.3.13

Las configuraciones de los aldoles **3.44**, derivados de los aldehídos α -oxigenados (*S*)-**3.6**, se intentaron establecer utilizando la misma metodología.

Para determinar la configuración del aldol **3.44a**, proveniente de la reacción de la cetona **3.40** con el α -alcoxialdehído sililado (*S*)-**3.6a**, se prepararon también derivados similares a los anteriores (Esquema 3.3.14) mediante reacción aldólica, reducción *in situ* para dar el *syn*-1,3-diol **3.51a** y posterior formación del acetónido **3.52a**. Desgraciadamente, ninguno de los dos productos resultó ser sólido. Se intentaron preparar otros derivados sólidos, mediante alquilación con *o*-dibromoxileno para dar el producto **3.53**,¹⁹⁷ mediante formación del acetal del antraldehído **3.54**¹⁹⁸ o mediante desililación a **3.55**, pero en ningún caso se consiguió un cristal adecuado para análisis por difracción de rayos X.

Obtención de los derivados del aldol 3.44a



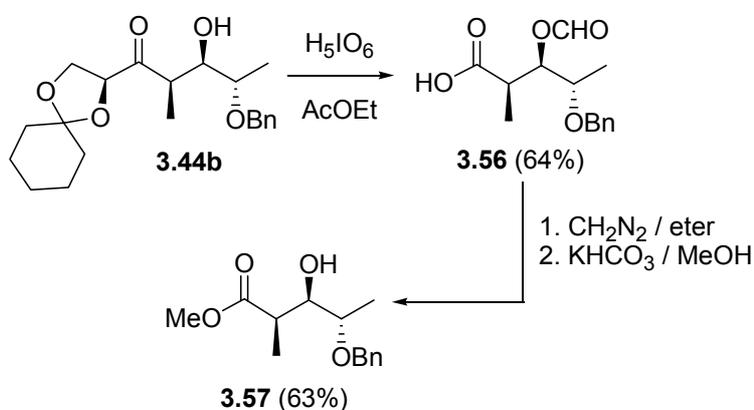
Esquema 3.3.14

¹⁹⁷ M. Müller, U. Huchel, A. Geyer, R.R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6190.

¹⁹⁸ U. Ellervik, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 2279.

La falta de derivados cristalinos de los aldoles **3.44a** ó **3.44b** nos obligó a determinar su estructura mediante correlación con compuestos descritos en la bibliografía. Para ello, el aldol **3.44b** se convirtió en el β -hidroxiéster **3.57**, producto previamente descrito en la bibliografía,¹⁹⁹ mediante hidrólisis de la función acetal y ruptura oxidante con ácido periódico,^{64b} para dar el β -hidroxiácido formilado **3.56**, esterificación con diazometano y saponificación del grupo formilo. De esta forma quedó establecida la configuración absoluta del aldol **3.44b**.

Correlación del aldol 3.44b



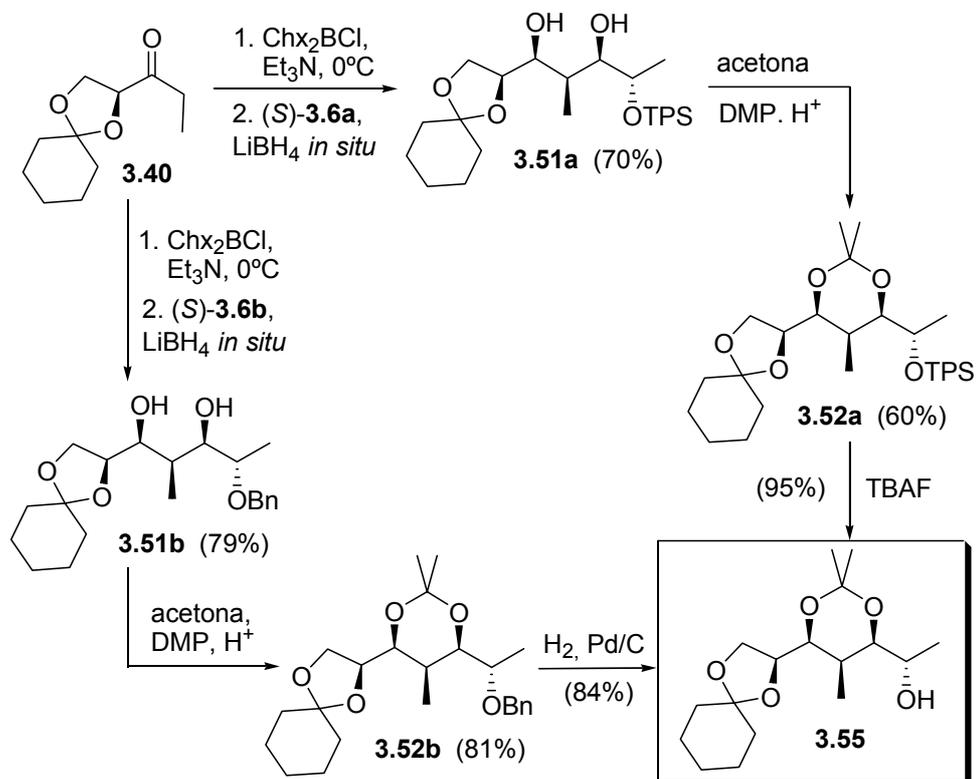
Esquema 3.3.15

Por último, el aldol **3.44a** se correlacionó con el aldol de **3.44b** del modo que se indica en el Esquema 3.3.16. Para ello, los dos aldoles se redujeron *in situ* con LiBH_4 para dar los *sin*-1,3-dioles **3.51a** y **3.51b**, que se convirtieron en sus correspondientes acetónidos **3.52a** y **3.52b**. La desililación de **3.52a** proporcionó el compuesto **3.55**, idéntico en sus constantes físicas y espectroscópicas al compuesto obtenido en la desbencilación por

¹⁹⁹ C-X. Zhao, M.O. Duffey, S.J. Taylor, J.P. Morken, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1829. El producto descrito aquí es el enantiómero de **3.57**.

hidrogenólisis del acetónido **3.52b**. De esta forma se demostró que los aldoles **3.44a** y **3.44b** exhiben la misma configuración absoluta (Esquema 3.3.16).

Correlación del aldol **3.44a** con el aldol **3.44b**



Esquema 3.3.16

3.3.5 Aplicación de la metodología a la síntesis del fragmento C₁-C₉ del sorafeno A_{1α}

Como se ha comentado anteriormente, la metodología aldólica desarrollada puede ser particularmente útil para la síntesis de cadenas polioxigenadas o cadenas de polipropionato, tales como las presentes en policétidos naturales bioactivos. Con la intención de mostrar la utilidad sintética de las reacciones aldólicas expuestas anteriormente, se planteó llevar a cabo la síntesis estereoselectiva del fragmento C₁-C₉ del producto natural antifúngico sorafeno A_{1α} (Esquema 3.3.17), ya que contiene una secuencia de estereocentros accesible en principio mediante nuestra metodología de adiciones aldólicas a partir de la etilcetona **3.40** y α-metilaldehídos del tipo (S)-**3.5**.

El sorafeno A_{1α} es el compuesto principal de una familia de macrólidos aislados de una cepa de la mixobacteria *Sorangium cellulosum*. Presenta una potente actividad antifúngica por ser un inhibidor específico de la acetil CoA carboxilasa de los hongos, lo cual da lugar a una interferencia en la biosíntesis de lípidos de los mismos.²⁰⁰

Hasta la fecha solo se ha publicado una síntesis total del sorafeno A_{1α},²⁰¹ aunque han aparecido en la bibliografía varias aproximaciones sintéticas a fragmentos de su estructura o análogos.²⁰²

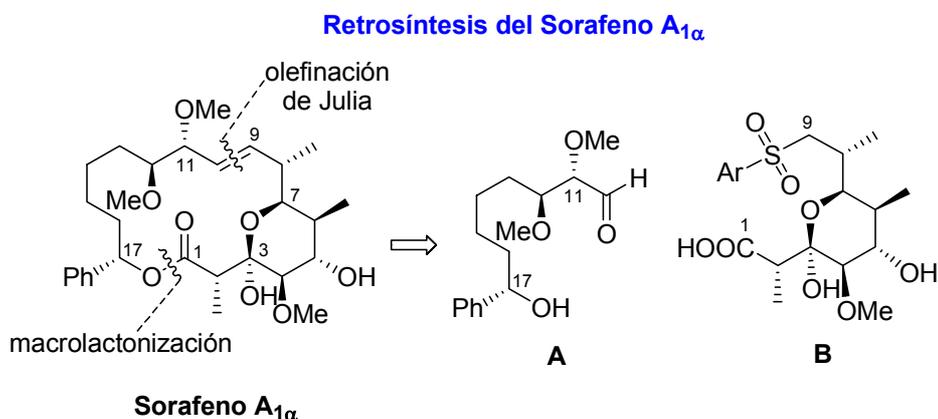
En el esquema que se da a continuación se muestra el análisis retrosintético del sorafeno. Las desconexiones de las funciones éster y doble

²⁰⁰ a) N. Bedorf, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1017. b) K. Gerth, H. Reichenbach, N. Bedorf, H. Irschik, G. Höfle, *J. Antibiotics* **1994**, *47*, 23. c) K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, S. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233.

²⁰¹ a) S. Abel, D. Faber, O. Hüter, B. Giese, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2466. b) S. Abel, D. Faber, O. Hüter, B. Giese, *Synthesis* **1999**, 188.

²⁰² a) B. Loubinoux, J.-L. Sinnes, A.C. O'Sullivan, T. Winkler, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 953. b) B. Loubinoux, J.-L. Sinnes, A.C. O'Sullivan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 521. c) M.K. Gurjar, A.S. Mainkar, P. Srinivas, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5967. d) Y. Cao, A.F. Eweas, W.A. Donaldson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7831. e) S.H. Park, H.W. Lee, S.-U. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1613.

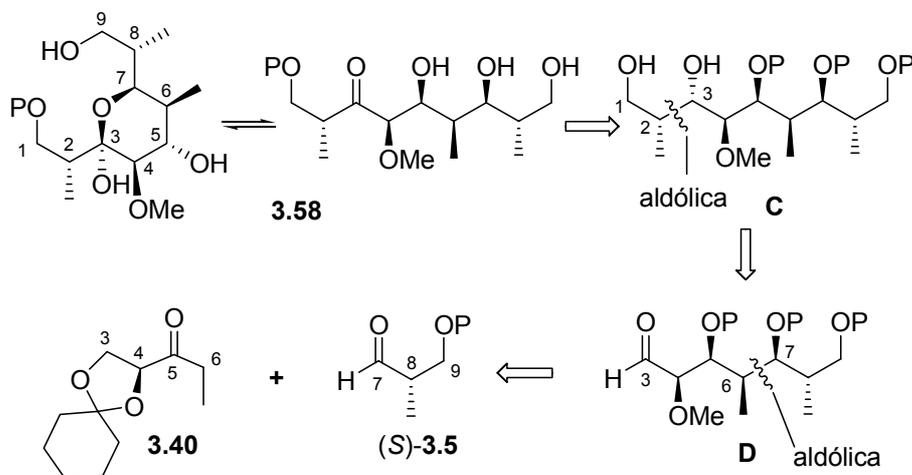
enlace llevan a las estructuras **A** y **B**, esta última contiene los átomos de C₁ a C₉ de la molécula de sorafeno A_{1α}.



Esquema 3.3.17

A continuación se explica la síntesis del compuesto **3.58** (dibujado en el Esquema 3.3.18 en sus dos formas hemiacetálica y abierta),¹⁹⁶ un precursor del fragmento **B**, que se puede analizar de la siguiente forma: una modificación funcional del compuesto **3.58** llevaría al intermedio **C** (en el que P son grupos protectores), la desconexión de éste vía reacción retroaldólica generaría el producto **D**, el cual podría ser accesible mediante nuestra metodología aldólica a partir de la cetona **3.40** y un aldehído del tipo (S)-**3.5**. Se han numerado los átomos de carbono de la cadena principal de la estructura del compuesto **3.58** para indicar su procedencia desde la cetona **3.40** y el aldehído utilizado. La etilcetona de partida actúa en este caso como un sintón quiral α^{δ} , incorporando todos sus átomos de carbono al producto final y por lo tanto maximizando la economía atómica.

Análisis retrosintético del compuesto 3.58

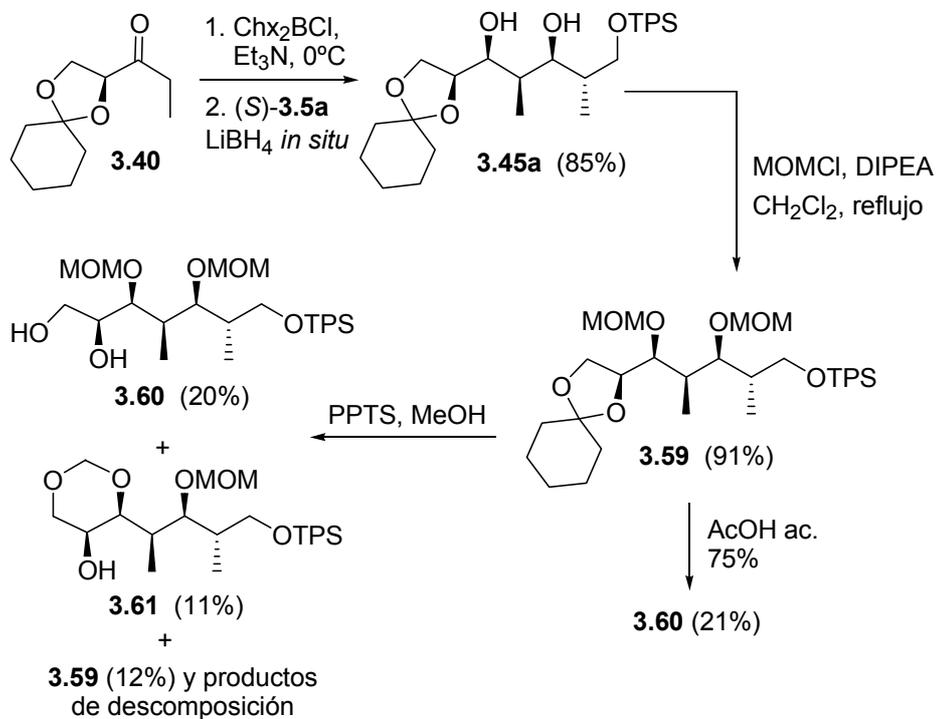


Esquema 3.3.18

Nuestro primer objetivo sintético fue el fragmento **D**. Los cinco estereocentros de dicho fragmento se obtuvieron en un solo paso de reacción, mediante la adición aldólica del enolato de la cetona **3.40** al aldehído (S)-**3.5a**, seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 , lo que proporcionó el *sin*-1,3-diol **3.45a** (ver Esquema 3.3.19), que se convirtió en su bis-MOM-derivado **3.59**. Cuando se intentó la eliminación del grupo ciclohexanónido con PPTS/MeOH se obtuvieron mezclas constituidas por el diol **3.60**, el metilendioxiacetal **3.61**, junto con material de partida y productos de descomposición.²⁰³ Cuando se intentó la descetalización con 1,2-etanoditiol o BiCl_3 se provocó la descomposición del material de partida. Con ácido acético al 75% en agua a temperatura ambiente el sustrato **3.59** se mostró inerte, y al calentar se provocó de nuevo la formación de una mezcla de reacción similar a la que se obtenía con PPTS/MeOH.

²⁰³ Aunque no se caracterizaron, también se observó la presencia de productos de desilación por RMN.

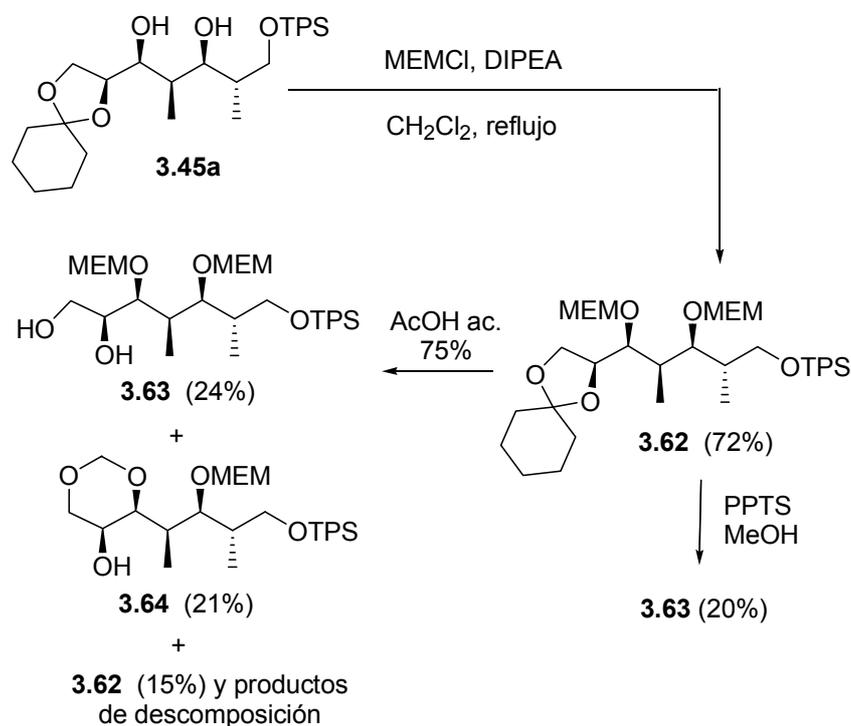
1ª Aproximación a la síntesis del fragmento D



Esquema 3.3.19

El compuesto **3.45a** también se transformó en su bis-MEM-derivado **3.62**, pero tampoco se consiguió la eliminación eficiente del ciclohexanónido con AcOH acuoso o con PPTS/MeOH, obteniéndose mezclas constituidas por el diol **3.63**, el metilendioxiacetal **3.64**, junto con material de partida y productos de descomposición.

2ª Aproximación a la síntesis del fragmento D



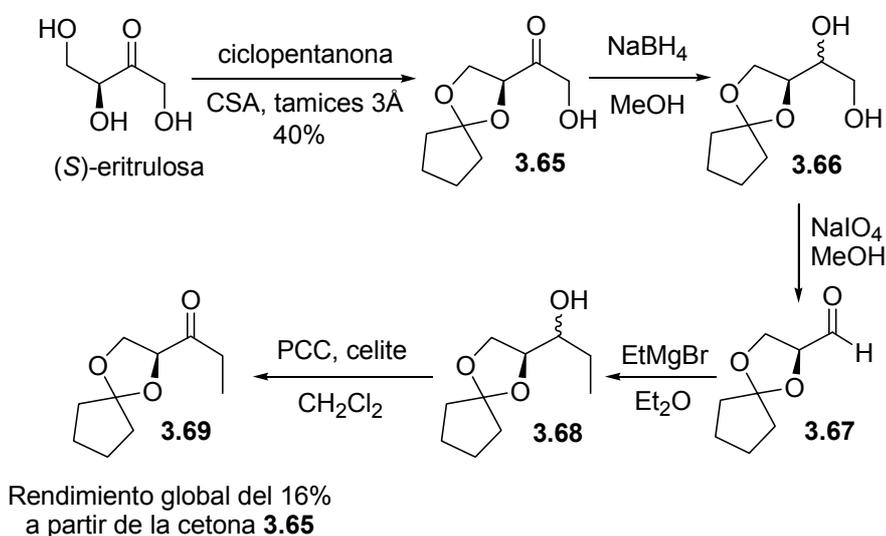
Esquema 3.3.20

A la vista de los problemas encontrados en la etapa de desprotección del ciclohexanónido en presencia de los grupos sensibles a ácidos MOM y MEM decidimos llevar a cabo, en paralelo, dos rutas sintéticas alternativas. En una de ellas, se mantuvieron los grupos MOM pero se cambió el grupo protector del sistema de 1,2-diol. En la otra, se cambiaron los grupos protectores de los hidroxilos por grupos bencilo, que a priori, no deberían plantear problemas en la etapa de desprotección ácida del acetal. Estas dos secuencias se explican a continuación.

La facilidad de hidrólisis de los acetales comúnmente empleados en la protección de sistemas de 1,2-diol es ciclohexanónido > acetónido >

ciclohexanónido.²⁰⁴ Por ello, preparamos a partir de (S)-eritrosulosa el ciclopentanónido **3.69**, que se obtuvo mediante una secuencia sintética similar a la empleada en la preparación de **3.40**, utilizando ciclopentanona en lugar de ciclohexanona (Esquema 3.3.21). El rendimiento global en la obtención de **3.69** a partir del ciclopentanónido de eritrosulosa **3.65** fue del 16%, mientras que el rendimiento global en la síntesis de **3.40** a partir de ciclohexanónido de eritrosulosa fue del 40%. Esta notable merma de rendimiento cabe achacarla a la mayor volatilidad de los intermedios sintéticos y de la propia cetona **3.69**.

Obtención de la etilcetona quiral **3.69**

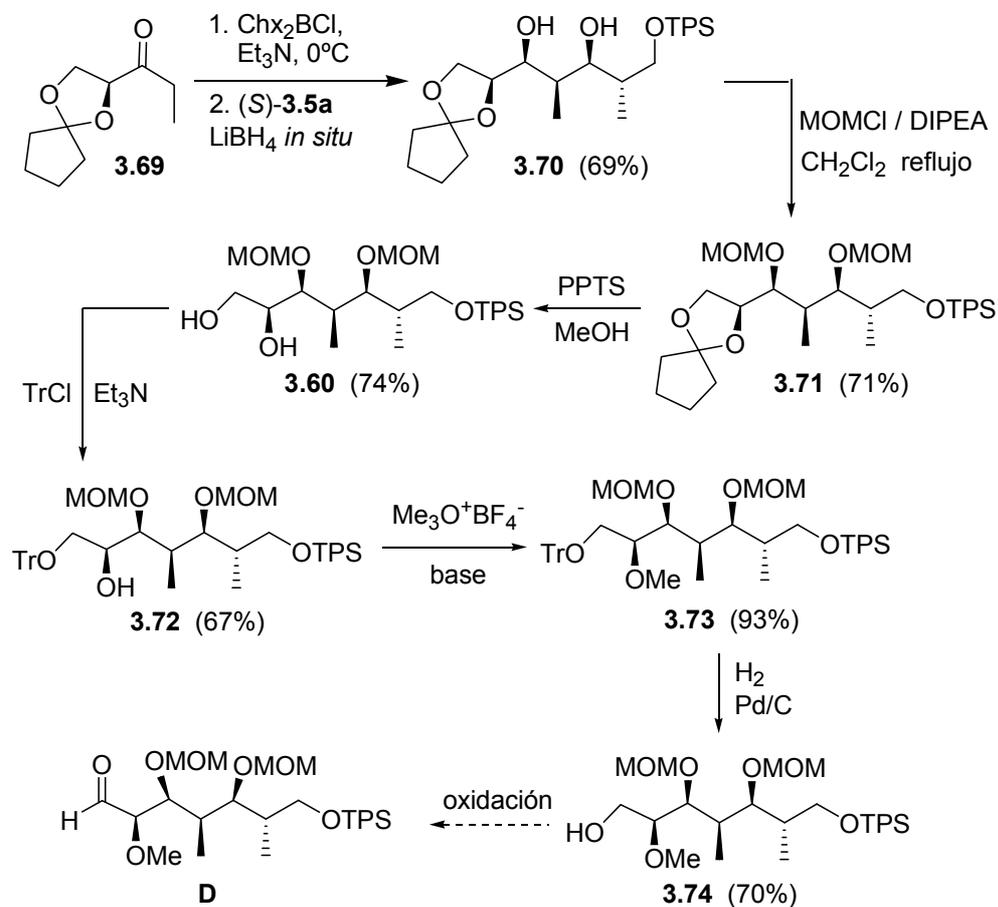


Esquema 3.3.21

El ciclopentanónido **3.69** se sometió al proceso de aldolización-reducción para proporcionar el diol **3.70** (Esquema 3.3.22). La protección de los grupos hidroxilo como metoximetil éteres condujo al bis-MOM-derivado **3.71**, que a diferencia de los ciclohexanónidos **3.59** ó **3.62**, se pudo desproteger con buen rendimiento por reacción con PPTS en MeOH.

²⁰⁴ T.W. Green, P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3thrd edition, New York, 1999.

3ª Aproximación a la síntesis del fragmento D



Esquema 3.3.22

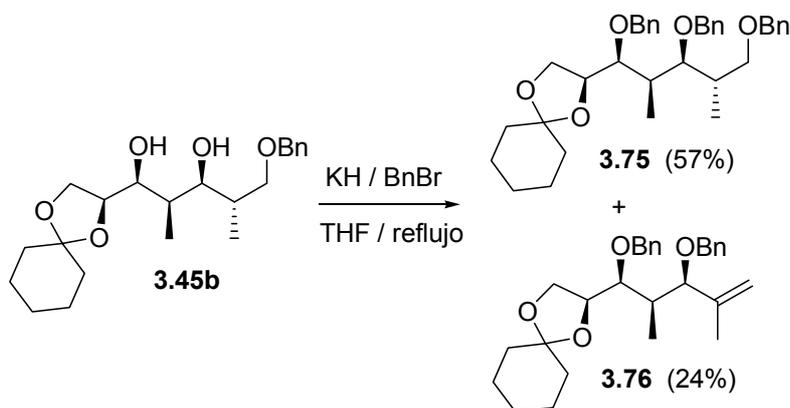
La protección selectiva del hidroxilo primario con cloruro de tritilo (TrCl), seguida de O-metilación del hidroxilo remanente con una sal de Meerwein²⁰⁵ condujo al compuesto 3.73, cuya destritilación por hidrogenólisis proporcionó el alcohol 3.74.²⁰⁶ La oxidación de este compuesto nos habría proporcionado

²⁰⁵ Esta metilación se probó primero con triflato de metilo y también con $\text{KH}/\text{CH}_3\text{I}$, pero con bajos rendimientos en ambos casos.

²⁰⁶ La eliminación del grupo tritilo se intentó en primer lugar con TFA, pero se obtenían mezclas constituidas por el producto de destritilación y un metilendioxisderivado similar a 3.61.

el aldehído **D**, sin embargo esta reacción no se llegó a ensayar por las razones que se explican a continuación. La primera de ellas, que ya ha sido comentada, es el bajo rendimiento global (16%) en la obtención de la etilcetona de partida **3.69**. Otras reacciones del Esquema 3.3.22 tampoco funcionaron con elevados rendimientos, como el paso de formación del derivado tritilado **3.72**, el cual solo pudo obtenerse con un rendimiento máximo del 67% utilizando un exceso de reactivo (10 equivalentes de TrCl) y 3 días de reacción. Además, los grupos MOM generaban subproductos de tipo metilendioxiacetal en el paso de metanólisis del ciclopentanónido. En esta reacción también se obtenían cantidades variables de productos de desililación. Estos subproductos no se formaban en cantidades significativas pero complicaban el proceso de purificación del producto final.

Alternativamente, se llevó a cabo la siguiente secuencia sintética sustituyendo los problemáticos grupos MOM por otros protectores más robustos, como los grupos bencilo. Para ello, elegimos como compuesto de partida el diol **3.45b**, obtenido mediante adición aldólica del enolato de **3.40** al aldehído (*S*)-**3.5b**, seguida de reducción *in situ* con LiBH₄ (ver Esquema 3.3.12). La aparentemente trivial reacción de *O*-bencilación (ver Esquema 3.3.23) se ensayó en primer lugar mediante ionización del diol con NaH en THF y subsiguiente adición de BnBr en presencia de cantidades catalíticas de TBAI.



Esquema 3.3.23

Sin embargo, en todos los casos ensayados se obtuvieron mezclas de productos monobencilados y dibencilados, incluso cuando se utilizaron 6 equivalentes de NaH y BnBr, obteniéndose en estas condiciones el producto dibencilado **3.75** con un 50% de rendimiento. La reacción con KOH y BnBr produjo únicamente el producto monobencilado. Por otro lado, la bencilación de Iversen con tricloroacetimidato de bencilo y ácido triflico¹⁷⁰ como catalizador provocó la migración del anillo de ciclohexanónido a posiciones internas de la cadena. Cuando la protección se intentó mediante ionización con KH en THF a reflujo seguida de adición de BnBr se obtuvo el producto dibencilado **3.75** (57% de rendimiento), junto con el producto de eliminación **3.76** (24% de rendimiento, ver Esquema 3.3.23).

El producto **3.76** tenía una gran tendencia a formar cristales y su estructura se pudo determinar inequívocamente mediante difracción de RX, como se muestra en la siguiente figura ORTEP:

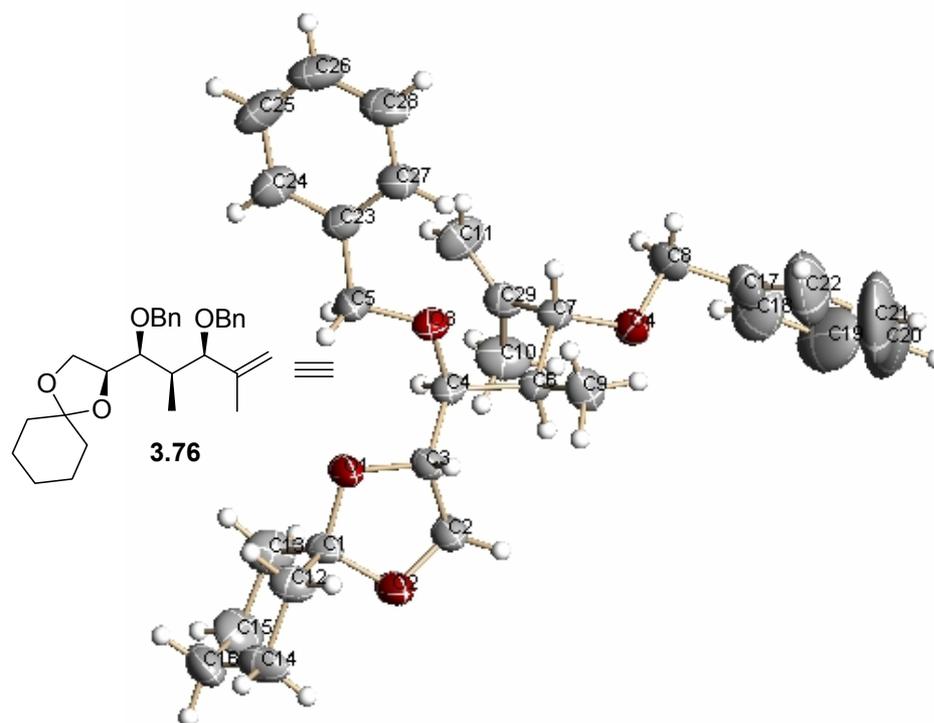
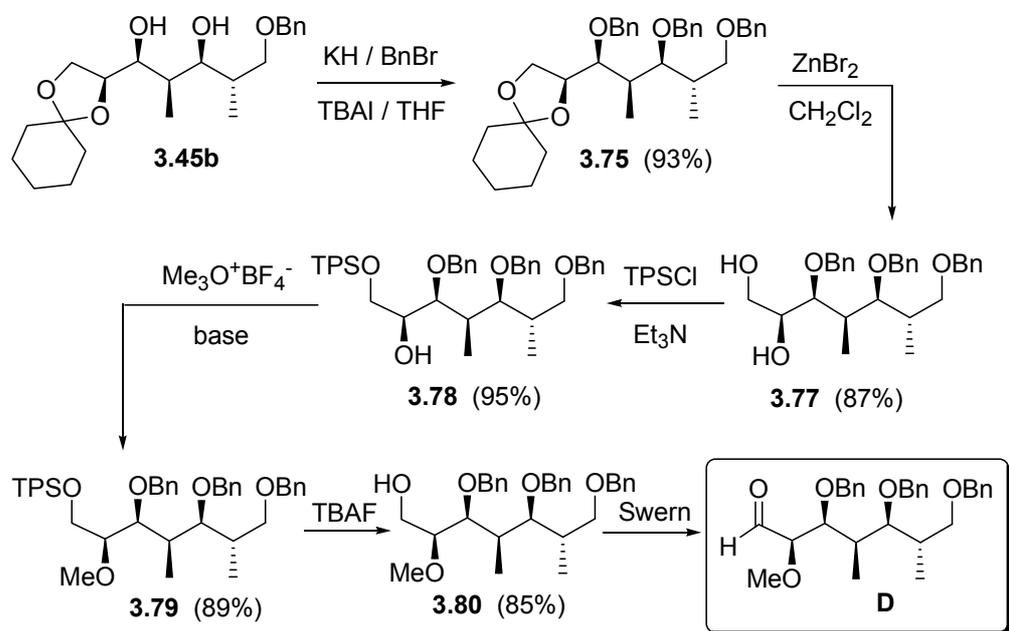


Figura 3.3.4

Finalmente, la bencilación de **3.45b** se pudo conseguir con elevado rendimiento, y sin formación del producto de eliminación **3.76**, mediante ionización con KH (2 equivalentes) en THF a temperatura ambiente durante media hora, seguida de adición de BnBr (4 equivalentes) junto con cantidades catalíticas de yoduro de tetrabutilamonio. En estas condiciones la reacción era completa a las dos horas y el producto dibencilado **3.75** se obtuvo con un rendimiento del 93% (ver Esquema 3.3.24).

Síntesis del fragmento D



Esquema 3.3.24

La desprotección del ciclohexanónido de **3.75** se ensayó en primer lugar con PPTS/MeOH ó AcOH acuoso al 75%, pero los rendimientos en la formación del diol **3.77** no superaron el 60%. En nuestro grupo, y en otro contexto de investigación, habíamos observado que los intentos de desprotección de grupos MEM con ZnBr₂ provocaban la desprotección

concomitante de funciones acetónido. Por ello, pasamos a ensayar la eliminación de la función ciclohexanónido con ZnBr_2 en CH_2Cl_2 , lo que proporcionó el diol **3.77** con un rendimiento del 87%. Esta desprotección de un grupo ciclohexanónido con ZnBr_2 no había sido descrita previamente en la bibliografía, por lo que en estos momentos se está realizando un estudio en nuestro grupo de investigación para averiguar el alcance y limitaciones de este método de desprotección de acetales.

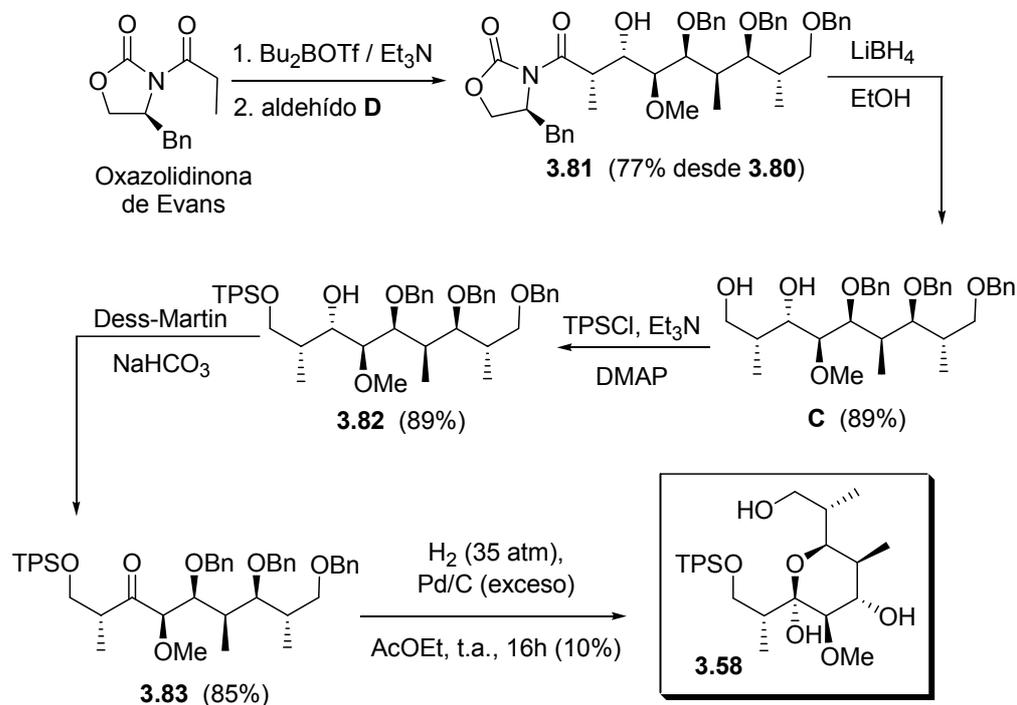
La silylación del hidroxilo primario del diol **3.77** seguida de O-metilación del hidroxilo remanente y posterior desilylación proporcionó el alcohol **3.80**, cuya oxidación Swern dio el aldehído **D**.

La transformación de **D** en el hemiacetal **3.58** (ver Esquema 3.3.25) se inició con la adición aldólica del (Z)-enolato de boro derivado de la (S)-4-bencil-3-propionil-oxazolidin-2-ona²² al aldehído **D**, lo que proporcionó el aldol **3.81**. La eliminación reductiva del auxiliar quiral proporcionó el diol **C**, que por silylación selectiva del hidroxilo primario se convirtió en **3.82**.

La oxidación de **3.82** con el método de Swern proporcionó la cetona **3.83** con tan sólo el 53% de rendimiento. Sin embargo, la oxidación con el reactivo de Dess-Martin, en presencia de bicarbonato sódico, condujo a la cetona **3.83** con un rendimiento del 85%.²⁰⁷

²⁰⁷ a) D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. b) D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.

Síntesis del fragmento C y su transformación en el producto 3.58

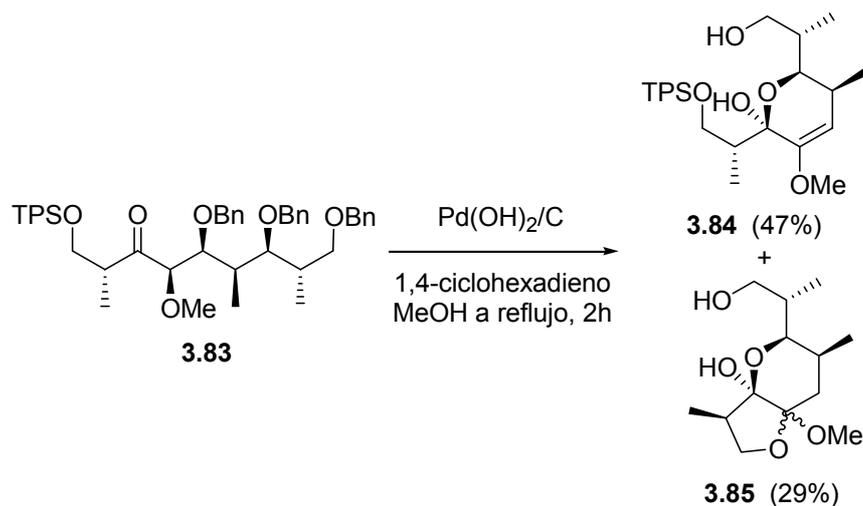


Esquema 3.3.25

La transformación de la cetona **3.83** en el hemiacetal **3.58** implicaba la eliminación de los grupos bencilo, lo que generaría una trihidroxicetona cuya ciclación intramolecular debería proporcionar el compuesto hemiacetalico. En primer lugar se ensayó la desbencilación mediante hidrogenólisis, para lo cual se utilizaron una batería de catalizadores (Pd/C , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, Ni-Raney), en diferentes disolventes (MeOH, EtOH y AcOEt) y en ausencia o presencia de ácidos. Sólo cuando se empleó un gran exceso de Pd/C a 35 atm de presión de hidrógeno se pudo obtener el compuesto **3.58**, aunque con un rendimiento del 10%.²⁰⁸

²⁰⁸ Para una recopilación de métodos de desprotección de bencil éteres ver: P.J. Kocienski, *Protecting Groups* (3rd Ed.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2004**, pág. 241-356.

La desbencilación por hidrogenólisis también se intentó mediante transferencia de hidrógeno desde ciclohexeno²⁰⁹ o 1,4-ciclohexadieno.²¹⁰ En este último caso, y empleando como catalizador Pd(OH)₂/C en MeOH a reflujo se obtuvo una mezcla de compuestos constituida por el producto de deshidratación **3.84** y el acetal mixto **3.85** (ver Esquema 3.3.26).



Esquema 3.3.26

Además de la desbencilación por hidrogenólisis también se intentó la eliminación de los grupos bencilo mediante el empleo de ácidos de Lewis como BCl₃·SMe₂,²¹¹ FeCl₃,²¹² BBr₃,²¹³ y TMSI,²¹⁴ observándose en cromatografía de capa fina la formación de mezclas de descomposición del producto de partida. Otros reactivos empleados, como DDQ,²¹⁵

²⁰⁹ D.S. Matteson, H.-W. Man, O.C. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4560.

²¹⁰ a) A.M. Felix, E.P. Heimer, T.J. Lambros, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4194. b) J. Tao, R.V. Hoffman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6240.

²¹¹ M.S. Congreve, E.C. Davison, M.A.M. Fuhry, A.B. Holmes, A.N. Payne, R.A. Robinson, S.E. Ward, *Synlett* **1993**, 663.

²¹² J.S. Debenham, R. Rodebaugh, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6478.

²¹³ A.K. Ghosh, A. Bischoff, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2131.

²¹⁴ G.A. Olah, S.C. Narang, B.G.B. Gupta, R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247.

²¹⁵ K. Fujiwara, A. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10770.

NaBrO₃/Na₂S₂O₄ o KBrO₃/NaHSO₃,²¹⁶ tampoco proporcionaron el hemiacetal **3.58**, o la trihidroxiketona precursora de éste, observándose de nuevo la descomposición del material de partida o, en el último caso, la formación de productos de oxidación de las posiciones bencílicas (mezclas de productos benzoilados). La saponificación de éstos tampoco llevó al hemiacetal **3.58**.

En la siguiente tabla se resumen los métodos ensayados y los resultados obtenidos:

Reactivo	Disolvente	T (°C)	tiempo (horas)	Resultado
BCl ₃ ·SMe ₂	CH ₂ Cl ₂	-78	1	No hay reacción
BCl ₃ ·SMe ₂	CH ₂ Cl ₂	-30	3	No hay reacción
BCl ₃ ·SMe ₂	CH ₂ Cl ₂	0	4	Mezcla de producto de partida y productos de descomposición
BCl ₃ ·SMe ₂	CH ₂ Cl ₂	25	2	Descomposición
FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂	0	5	No hay reacción
FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂	25	16	Descomposición
BBr ₃	CH ₂ Cl ₂	0	1	Descomposición
TMSCl/NaI	MeCN	0	1	No hay reacción
TMSCl/NaI	MeCN	25	1	Descomposición
DDQ	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	25	3	Descomposición
KBrO ₃ /NaHSO ₃	AcOEt/H ₂ O	25	1	Mezcla de productos benzoilados
NaBrO ₃ /Na ₂ S ₂ O ₄	AcOEt/H ₂ O	25	1	Mezcla de productos benzoilados

Tabla 3.3.1: Métodos de desbencilación de la cetona **3.83** ensayados.

La tendencia del producto **3.83** a la descomposición, o a la deshidratación, podría deberse a la presencia del carbonilo cetónico, que

²¹⁶ a) M. Adinolfi, G. Barone, L. Guariniello, A. Iadonisi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8439. b) M. Adinolfi, L. Guariniello, A. Iadonisi, L. Mangoni, *Synlett* **2000**, 1277. c) T. Nakamura, M. Shiozaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8779.

permitiría la participación del sustrato en reacciones retroaldólicas o de eliminación.²¹⁷

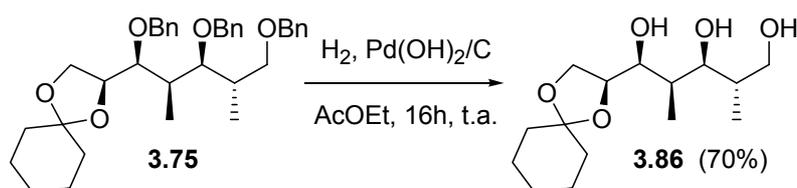
Estos hechos nos llevaron a intentar la protección del carbonilo cetónico del compuesto **3.83**, en forma de acetal e incluso tioacetal (ver Tabla 3.3.2) pero en ninguno de los ensayos realizados se consiguió una protección eficiente de este sustrato, debido probablemente al impedimento estérico de la cetona. Al forzar las condiciones de reacción se formaron subproductos de desililación o de eliminación.²¹⁸ En la siguiente tabla se resumen los métodos ensayados²¹⁹ y los resultados obtenidos:

Reactivo	Catalizador	Disolvente	Resultado
(TMSOCH ₂) ₂	TMSOTf	CH ₂ Cl ₂	Descomposición ^a
Etilenglicol	TMSCl	MeOH	Descomposición ^b
2,2-dimetil-1,3-propanodiol	PPTS	Tolueno	No hay reacción ^c
1,2-etanoditiol	Zn(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	No hay reacción ^d

^a3 días a temp. amb. (con menos tiempo o temperatura no hubo reacción). ^b24 h a 60°C. ^c16 h a 110°C. ^d24h a 60°C (solo se formó algo de producto de partida desililado).

Tabla 3.3.2: Métodos de protección de la cetona **3.83** ensayados.

²¹⁷ De hecho, cuando se llevó a cabo la desprotección de tres grupos bencilos de una molécula modelo (con este fin se utilizó uno de los primeros intermedios de esta ruta sintética, el producto **3.75**) se obtuvo el triol **3.86** con buen rendimiento:



²¹⁸ Los productos obtenidos no se caracterizaron, pero por RMN se pudo observar la ausencia del grupo sililo o la formación de dobles enlaces.

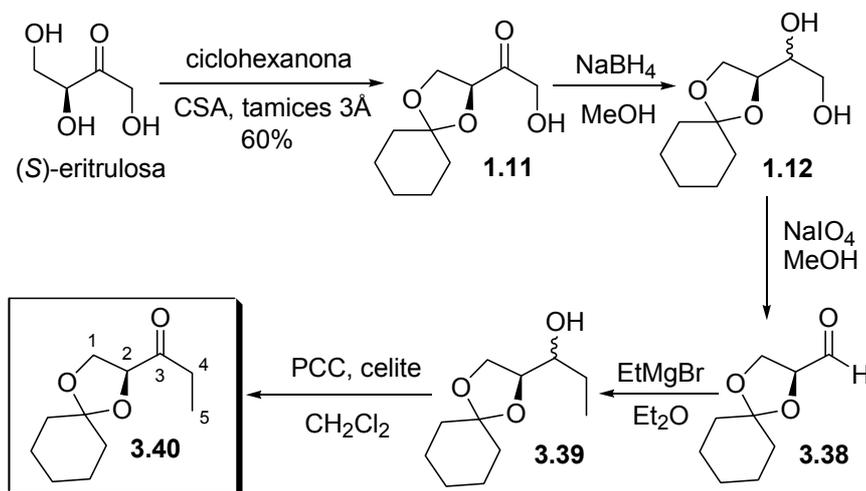
²¹⁹ a) T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1357. b) T.H. Chan, M.A. Brook, T. Chaly, *Synthesis* **1983**, 203. c) E.J. Corey, K. Shimoji, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 169.

El bajo rendimiento obtenido en el paso final de desprotección que conduce al compuesto **3.58** aconseja un cambio en los grupos protectores empleados, que permita la obtención de este compuesto con un mayor rendimiento.

3.3.6 Parte experimental

Las características generales de esta parte experimental son las mismas expuestas en el apartado **3.2.6 a)** (pág. 167). Los procedimientos experimentales y los datos físicos y espectroscópicos de los productos obtenidos se exponen a continuación.

Obtención de la etilcetona derivada de eritrusosa **3.40**:



Esquema 3.3.1

1) *Acetalización de la eritrusosa*: la eritrusosa (12 g), secada como se explica en el apartado **3.2.6 b)** (pág. 168), se disolvió en ciclohexanona seca (100 mL) y se le añadieron tamices moleculares de 3Å (6 g) y ácido canforsulfónico (60 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió sobre gel de

sílice con hexano-AcOEt (7:3) obteniéndose el ciclohexanónido de eritrolosa **1.11** (12 g, 60%).

2) *Transformación del derivado de eritrolosa 1.11 en la etilcetona 3.40*: el ciclohexanónido de eritrolosa **1.11** (12 g, 60 mmol) se disolvió en MeOH seco (360 mL) y se trató con NaBH₄ (4.1 g, 108 mmol), añadido en porciones y a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 horas, parándose la reacción con NH₄Cl saturado. La mezcla resultante se concentró para eliminar el MeOH y se realizó el procesado (extracciones con AcOEt). Después de evaporar el disolvente, el diol **1.12** obtenido en crudo como una mezcla de diastereoisómeros, se disolvió de nuevo en MeOH (180 mL) y se trató con una disolución de NaIO₄ (15.4 g, 72 mmol) en agua (72 mL), manteniendo la mezcla de reacción en un baño de agua durante la adición, para evitar sobrecalentamientos. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se filtró y se concentró el MeOH sin que la temperatura del rotavapor superara los 35°C (para evitar la evaporación del aldehído **3.38** formado). Se llevó a cabo el procesado (extracciones con éter) y se eliminó el disolvente a vacío. El aldehído crudo **3.38** obtenido se disolvió en éter seco (135 mL) y se trató con una disolución 3M en éter de bromuro de etil magnesio (39 mL, 117 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2 horas, parándose la reacción con NH₄Cl saturado. Se realizó el procesado (extracciones con éter) y se evaporó el disolvente a vacío. El alcohol crudo **3.39** obtenido como una mezcla de diastereoisómeros, se disolvió en CH₂Cl₂ seco (180 mL) y se trató con celite (18 g) y PCC (19.4 g, 90 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se filtró y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió con hexano-AcOEt (9:1), obteniéndose la etilcetona **3.40** (4.8 g, 40% rendimiento respecto al ciclohexanónido de eritrolosa **1.11**).

Aceite incoloro; [α]_D -72.4 (*c* 2.3; CHCl₃).

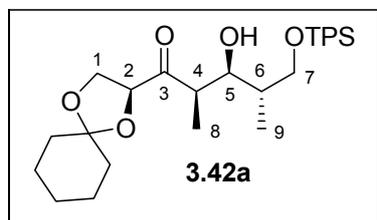
RMN ¹H (500 MHz) δ 4.38 (1H, dd, *J* = 7.6, 5.8 Hz, H₂), 4.14 (1H, dd, *J* = 8.5, 7.6 Hz, H₁), 3.90 (1H, dd, *J* = 8.5, 5.8 Hz, H₁'), 2.60 (2H, q, *J* = 7.3 Hz, H₄, H₄'), 1.70-1.50 (8H, ma, ciclohexilo), 1.45-1.30 (2H, ma, ciclohexilo), 1.01 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H₅).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 211.3 (C=O), 111.3 (C_q ciclohexilo), 79.7 (C₂), 66.0 (C₁), 35.5, 34.3, 31.6, 24.9, 23.7, 23.5 (C₄, CH₂ ciclohexilo), 6.8 (C₅).

Aldoles:

El procedimiento experimental mediante el que se obtuvieron los aldoles derivados de la etilcetona **3.40** es el mismo utilizado en las adiciones aldólicas de la

cetona **1.2**, que se explica en el apartado **3.2.6 b**) (pág. 169). A continuación se exponen los datos físicos y espectroscópicos de los aldoles obtenidos:



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 95%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D -36.5$ (c 1.4; CHCl_3).

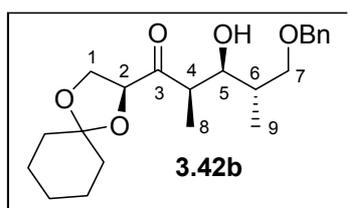
IR ν_{max} (cm^{-1}) 3490 (ba, OH), 1715 (C=O).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.70-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.64 (1H, dd, $J = 7.7, 5.7$ Hz, H_2), 4.24 (1H, dt, $J = 8.8, 3$ Hz, H_5), 4.20 (1H, dd, $J = 8.5, 7.7$ Hz, H_1), 4.10 (1H, dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, H_1), 3.84 (1H, dd, $J = 10.2, 4$ Hz, H_7), 3.74 (1H, dd, $J = 10.2, 7.2$ Hz, H_7), 3.60 (1H, d, $J = 3$ Hz, OH), 3.27 (1H, dq, $J = 3, 7$ Hz, H_4), 1.84 (1H, m, H_6), 1.65-1.55 (8H, ma, ciclohexilo), 1.40 (2H, m, ciclohexilo), 1.10 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_8), 1.07 (9H, s, Me_3CSi), 0.87 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_9).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 212.8 (C=O), 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 132.9, 132.8 (Cq aromáticos), 129.9, 129.8, 127.7, 127.6 (CH aromáticos), 111.3 (Cq ciclohexilo), 79.1, 74.7 (C_2, C_5), 68.8, 66.3 (C_1, C_7), 45.1 (C_4), 37.7 (C_6), 35.8, 34.6 (CH_2 ciclohexilo), 26.9 (Me_3CSi), 25.1, 24.0, 23.8 (CH_2 ciclohexilo), 19.1 (Me_3CSi), 13.4, 7.5 (C_8, C_9).

HR FABMS m/z 525.3043 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{O}_5\text{Si}$: 525.3036.

Analisis Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$: C, 70.95; H, 8.45. Encontrado, C, 70.80; H, 8.49.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 75%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D -42.6$ (c 1.5; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3480 (ba, OH), 1718 (C=O).

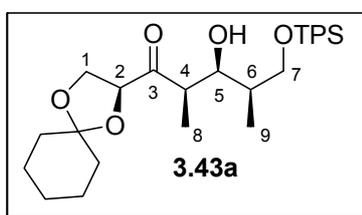
RMN ^1H (500 MHz) δ 7.35-7.25 (5H, ma, aromáticos), 4.59 (1H, dd, $J = 8, 5.5$ Hz, H_2), 4.52, 4.49 (2H, sistema AB, $J = 11.7$ Hz, OCH_2Ph), 4.16 (1H, t, $J = 8$ Hz, H_1), 4.10 (1H,

dd, $J = 8.5, 3$ Hz, H_5), 4.05 (1H, dd, $J = 8, 5.5$ Hz, H_1), 3.62 (1H, dd, $J = 9, 4$ Hz, H_7), 3.55-3.50 (2H, ma, H_7 , OH), 3.25 (1H, dq, $J = 3.5, 7$ Hz, H_4), 1.94 (1H, m, H_6), 1.65-1.50 (8H, ma, ciclohexilo), 1.40 (2H, m, ciclohexilo), 1.05 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_8), 0.92 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_9).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 212.8 (C=O), 137.7 (Cq aromático), 128.5, 127.9, 127.7 (CH aromáticos), 111.4 (Cq ciclohexilo), 79.1 (C_2), 75.5 (OCH₂Ph), 75.2 (C_5), 73.6, 66.3 (C_1, C_7), 45.1 (C_4), 36.1 (C_6), 35.8, 34.6, 25.1, 24.0, 23.9 (CH₂ ciclohexilo), 13.7, 7.8 (C_8, C_9).

HR EIMS m/z (rel. int.) 376.2227 (M^+ , 1), 198 (12), 141 (50), 91 (100). Calculado para $C_{22}H_{32}O_5$: 376.2249.

Analisis Calculado para $C_{22}H_{32}O_5$: C, 70.18; H, 8.57. Encontrado, C, 70.09; H, 8.70.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 86%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D -29.8$ (c 1.8; CHCl₃).

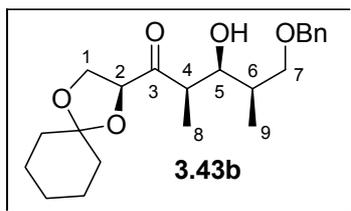
IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3500 (ba, OH), 1711 (C=O).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.70-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.46 (1H, dd, $J = 7.7, 5.7$ Hz, H_2), 4.18 (1H, t, $J = 8.5, 7.7$ Hz, H_1), 4.05 (1H, m, H_5), 3.98 (1H, dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, H_1), 3.69 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz, H_7), 3.62 (1H, dd, $J = 10.2, 5$ Hz, H_7), 3.37 (1H, quint, $J = 7$ Hz, H_4), 2.90 (1H, d, $J = 3$ Hz, OH), 1.75-1.55 (9H, ma, H_6 , ciclohexilo), 1.40 (2H, m, ciclohexilo), 1.18 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_8), 1.07 (9H, s, Me₃CSi), 1.02 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_9).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 214.2 (C=O), 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 133.2, 133.1 (Cq aromáticos), 129.8, 129.7, 127.7, 127.6 (CH aromáticos), 111.7 (Cq ciclohexilo), 79.6 (C_2), 74.3 (C_5), 68.2, 66.3 (C_1, C_7), 44.8 (C_4), 37.8 (C_6), 35.6, 34.4 (CH₂ ciclohexilo), 26.9 (Me₃CSi), 25.1, 24.0, 23.8 (CH₂ ciclohexilo), 19.1 (Me₃CSi), 12.1, 11.5 (C_8, C_9).

HR EIMS m/z 467.2170 ($M^+ - t\text{-Bu}$, 1), 269 (100), 239 (96), 183 (62). Calculado para $C_{31}H_{44}O_5\text{Si} - t\text{-Bu}$: 467.2253.

Analisis Calculado para $C_{31}H_{44}O_5\text{Si}$: C, 70.95; H, 8.45. Encontrado, C, 71.02; H, 8.38.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 62%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D -43.8$ (c 0.9; CHCl_3).

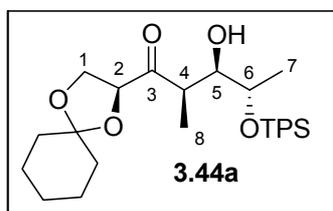
IR ν_{max} (cm^{-1}) 3490 (ba, OH), 1711 (C=O).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.35-7.25 (5H, ma, aromáticos), 4.45-4.40 (3H, m, H_2 , OCH_2Ph), 4.10 (1H, t, $J = 8$ Hz, H_1), 3.90 (2H, m, H_1 , H_5), 3.40 (2H, m, H_7 , H_7), 3.28 (1H, quint, $J = 7$ Hz, H_4), 2.80 (1H, s, OH), 1.75 (1H, m, H_6), 1.65-1.50 (8H, ma, ciclohexilo), 1.35 (2H, m, ciclohexilo), 1.11 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_8), 0.97 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_9).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 214.2 (C=O), 138.1 (Cq aromático), 128.4, 127.7, 127.5 (CH aromáticos), 111.6 (Cq ciclohexilo), 79.6 (C_2), 74.6 (OCH_2Ph), 74.2 (C_5), 73.3, 66.4 (C_1 , C_7), 44.7 (C_4), 36.3 (C_6), 35.6, 34.4, 25.1, 24.0, 23.8 (CH_2 ciclohexilo), 12.0, 11.9 (C_8 , C_9).

HR FABMS m/z (rel. int.) 377.2322 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_5$: 377.2328.

Analisis Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$: C, 70.18; H, 8.57. Encontrado, C, 70.32; H, 8.48.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 95%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D -25.6$ (c 1.5; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3500 (ba, OH), 1712 (C=O).

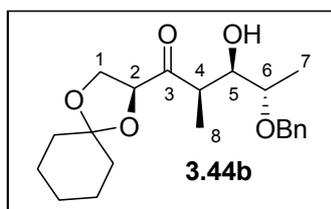
RMN ^1H (500 MHz) δ 7.70-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.49 (1H, dd, $J = 8.5$, 6 Hz, H_2), 4.19 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H_1), 3.97 (1H, dd, $J = 8.5$, 6 Hz, H_1), 3.94 (1H, m, H_5), 3.80 (1H, quint, $J = 6$ Hz, H_6), 3.55 (1H, dq, $J = 4$, 7 Hz, H_4), 2.70 (1H, s, OH), 1.70-1.55 (8H, ma, ciclohexilo), 1.40 (2H, m, ciclohexilo), 1.11 (3H, d, $J = 6$ Hz, H_7), 1.09 (9H, s, Me_3CSi), 1.07 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 214.4 (C=O), 135.8, 135.7 (CH aromáticos), 134.3, 133.2 (Cq aromáticos), 129.8, 129.6, 127.7, 127.5 (CH aromáticos), 111.5 (Cq ciclohexilo), 79.2

(C₂), 75.1, 70.1 (C₅, C₆), 66.3 (C₁), 42.8 (C₄), 35.6, 34.2 (CH₂ ciclohexilo), 27.0 (Me₃CSi), 25.0, 23.9, 23.7 (CH₂ ciclohexilo), 19.3 (C₇), 19.2 (Me₃CSi), 10.1 (C₈).

HR EIMS *m/z* 453.2089 (M⁺-*t*-Bu, 2), 255 (69), 199 (100). Calculado para C₃₀H₄₂O₅Si-*t*-Bu: 453.2097.

Análisis Calculado para C₃₀H₄₂O₅Si: C, 70.55; H, 8.29. Encontrado, C, 70.42; H, 8.30.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 84%.

Aceite incoloro; [α]_D -3.1 (c 1.75; CHCl₃).

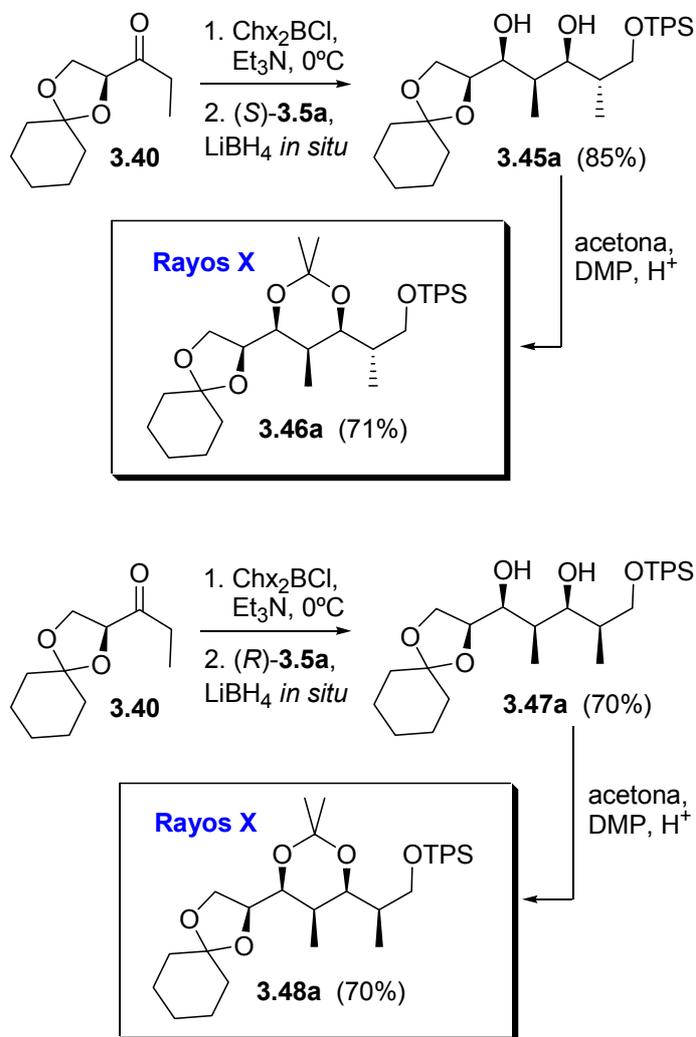
IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3460 (ba, OH), 1710 (C=O).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.35-7.25 (5H, ma, aromáticos), 4.60 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.44 (1H, dd, *J* = 8, 6 Hz, H₂), 4.40 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.13 (1H, t, *J* = 8 Hz, H₁), 3.95-3.90 (2H, m, H_{1'}, H₅), 3.45-3.40 (2H, m, H₄, H₆), 2.60 (1H, s, OH), 1.70-1.50 (8H, ma, ciclohexilo), 1.40 (2H, m, ciclohexilo), 1.27 (3H, d, *J* = 6 Hz, H₇), 1.07 (3H, d, *J* = 7 Hz, H₈).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 214.5 (C=O), 138.3 (Cq aromático), 128.4, 127.7, 127.6 (CH aromáticos), 111.7 (Cq ciclohexilo), 79.4 (C₂), 75.4, 74.0 (C₅, C₆), 70.7 (OCH₂Ph), 66.5 (C₁), 43.0 (C₄), 35.7, 34.3, 25.1, 24.0, 23.8 (CH₂ ciclohexilo), 15.6 (C₇), 10.7 (C₈).

HR EIMS *m/z* 362.2079 (M⁺, 1), 141 (58), 91 (100). Calculado para C₂₁H₃₀O₅: 362.2093.

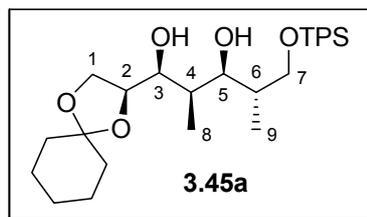
Análisis Calculado para C₂₁H₃₀O₅: C, 69.59; H, 8.34. Encontrado, C, 69.36; H, 8.50.

Correlaciones químicas:**Obtención de los derivados cristalinos de los aldoles 3.42a y 3.43a**

Esquema 3.3.11

Formación del diol 3.45a:

La reacción aldólica de la cetona **3.40** con el aldehído (S)-**3.5a** promovida por Chx_2BCl , seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 se realizó como se explica en el procedimiento general de la pág. 176, para dar el *sin*-1,3-diol **3.45a**.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 8:2. Rendimiento: 85%.

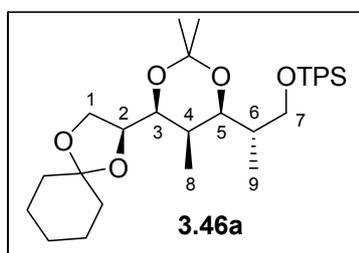
Aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz) δ 7.75-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.50-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.26 (1H, m, H_2), 4.18 (1H, s, OH), 4.04 (1H, dd, $J = 8.1, 6.3$ Hz, H_1), 3.84-3.66 (5H, ma, $\text{H}_1, \text{H}_3, \text{H}_5, \text{H}_7, \text{H}_7$), 3.24 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, OH), 1.90 (2H, m, H_4, H_6), 1.70-1.55 (8H, ma, ciclohexilo), 1.42 (2H, m, ciclohexilo), 1.08 (9H, s, Me_3CSi), 1.02 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H_9), 0.78 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 132.9, 132.8 (Cq aromáticos), 129.8, 129.7, 127.7, 127.6 (CH aromáticos), 109.9 (Cq ciclohexilo), 78.9, 76.8, 76.4 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5$), 68.8, 65.8 (C_1, C_7), 37.4, 37.2 (C_4, C_6), 36.2, 35.0 (CH_2 ciclohexilo), 26.7 (Me_3CSi), 25.1, 23.9, 23.8 (CH_2 ciclohexilo), 19.0 (Me_3CSi), 13.0, 6.3 (C_8, C_9).

Obtención del producto 3.46a:

La formación del acetónido **3.46a** se realizó siguiendo el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 71%.

Sólido blanco, pf 118-119 °C; $[\alpha]_D +6.5$ (c 2.5; CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.70 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.23 (1H, td, $J = 7.2, 6.5$ Hz, H_2), 4.07 (1H, dd, $J = 8.2, 6.5$ Hz, H_1), 3.95-3.90 (3H, ma, $\text{H}_3, \text{H}_5, \text{H}_7$), 3.74 (1H, dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz, H_1), 3.62 (1H, dd, $J = 9.5, 2.4$ Hz, H_7), 1.80-

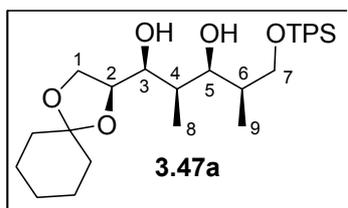
1.30 (12H, superpuesta, ma, H₄, H₆, ciclohexilo), 1.48 (6H, s, Me acetónido), 1.11 (9H, s, Me₃CSi), 0.99 (3H, d, *J* = 7 Hz, H₉), 0.91 (3H, d, *J* = 7 Hz, H₈).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 133.8, 133.7 (Cq aromáticos), 129.5, 129.4, 127.5, 127.4 (CH aromáticos), 110.2 (Cq ciclohexilo), 99.1 (Cq acetónido), 76.7, 76.0, 72.5 (C₂, C₃, C₅), 64.7, 64.5 (C₁, C₇), 36.5 (CH), 36.4, 35.3 (CH₂ ciclohexilo), 30.6 (CH), 29.8 (Me acetónido), 26.9 (Me₃CSi), 25.1, 24.0, 23.8 (CH₂ ciclohexilo), 19.5 (Me acetónido), 19.3 (Me₃CSi), 12.4, 5.6 (C₈, C₉).

HR EIMS *m/z* 566.3402 (M⁺, 20), 551 (15), 353 (45), 269 (77), 199 (100), 135 (22).
Calculado para C₃₄H₅₀O₅Si: 566.3427.

Formación del diol **3.47a**:

La reacción aldólica de la cetona **3.40** con el aldehído (*R*)-**3.5a** promovida por Chx₂BCl, seguida de reducción *in situ* con LiBH₄ se realizó como se explica en el procedimiento general de la pág. 176, para dar el *sin*-1,3-diol **3.47a**.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 8:2. Rendimiento: 70%.

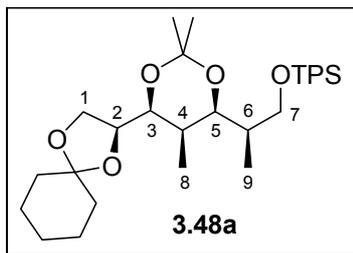
Aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.72-7.66 (4H, ma, aromáticos), 7.46-7.38 (6H, ma, aromáticos), 4.14 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, H₂), 3.98 (1H, t, *J* = 8, 6.5 Hz, H₁), 3.84 (1H, dd, *J* = 7, 4 Hz, H₅), 3.68-3.58 (4H, ma, H_{1'}, H₃, H₇, H_{7'}), 2.99 (2H, s, OH), 1.88 (1H, m, H₆), 1.71 (1H, m, H₄), 1.68-1.55 (8H, ma, ciclohexilo), 1.42 (2H, m, ciclohexilo), 1.09 (9H, s, Me₃CSi), 1.08 (3H, d, *J* = 7 Hz, H₉), 0.99 (3H, d, *J* = 7 Hz, H₈).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 135.5, 135.4 (CH aromáticos), 133.3, 133.2 (Cq aromáticos), 129.6, 127.7, 127.6 (CH aromáticos), 110.1 (Cq ciclohexilo), 77.1, 77.0, 76.1 (C₂, C₃, C₅), 67.4, 65.7 (C₁, C₇), 37.7, 37.5 (C₄, C₆), 36.3, 35.0 (CH₂ ciclohexilo), 26.8 (Me₃CSi), 25.0, 23.9, 23.7 (CH₂ ciclohexilo), 19.1 (Me₃CSi), 12.9, 7.13 (C₈, C₉).

Formación del acetónido **3.48a**:

El producto **3.48a** se preparó a partir del diol **3.47a** mediante el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178.



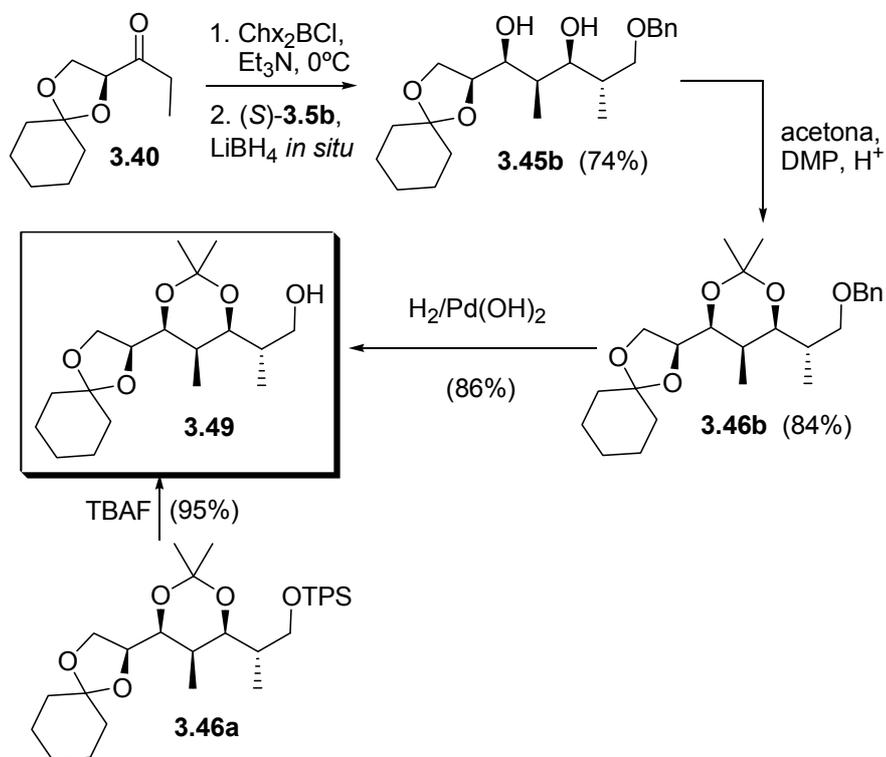
Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 70%.

Sólido blanco, pf 123-124 °C; $[\alpha]_D -19.9$ (c 1.6; CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.70-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.13 (1H, td, $J = 8, 6$ Hz, H_2), 3.96 (1H, dd, $J = 8, 6$ Hz, H_1), 3.78 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz, H_3), 3.73 (1H, dd, $J = 9.7, 1.5$ Hz, H_5), 3.55 (2H, m, H_7, H_7), 3.49 (1H, t, $J = 8$ Hz, H_1), 1.80-1.30 (12H, superpuesta, ma, H_6, H_4 , ciclohexilo), 1.48, 1.47 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.07 (9H, s, Me_3CSi), 1.05 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_9), 0.82 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 133.6, 133.5 (Cq aromáticos), 129.7, 129.6, 127.7, 127.6 (CH aromáticos), 110.2 (Cq ciclohexilo), 99.4 (Cq acetónido), 76.7, 76.1, 75.7 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5$), 65.3, 64.8 (C_1, C_7), 36.4 (CH), 36.3, 35.4 (CH_2 ciclohexilo), 31.6 (CH), 29.9 (Me acetónido), 26.9 (Me_3CSi), 25.1, 24.0, 23.8 (CH_2 ciclohexilo), 19.4 (Me acetónido), 19.3 (Me_3CSi), 14.3, 6.3 (C_8, C_9).

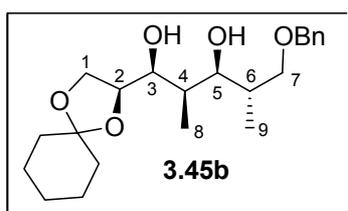
HR EIMS m/z 566.3452 (M^+ , 2), 551 (1), 353 (8), 269 (33), 199 (92), 135 (100).
Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}$: 566.3427.

Correlación química del aldol **3.42b**

Esquema 3.3.12

Formación del diol **3.45b**:

La reacción aldólica de la cetona **3.40** con el aldehído $(S)\text{-3.5b}$ promovida por Chx_2BCl , seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 se realizó como se explica en el procedimiento general de la pág. 176, para dar el *sin*-1,3-diol **3.45b**.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 8:2. Rendimiento: 74%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D +15.8$ (c 3.1; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3470 (ba, OH).

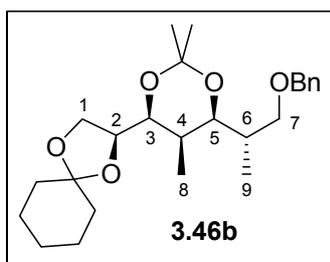
RMN ¹H (500 MHz) δ 7.35-7.25 (5H, ma, aromáticos), 4.52 (2H, s, OCH₂Ph), 4.20 (1H, dt, *J* = 8, 6 Hz, H₂), 4.00 (1H, dd, *J* = 8, 6 Hz, H₁), 3.70 (3H, m, H₁, H₃, H₅), 3.57 (1H, dd, *J* = 10, 5 Hz, H₇), 3.54 (1H, dd, *J* = 10, 7 Hz, H₇), 3.10 (2H, s, OH), 1.96 (1H, m, H₆), 1.65-1.55 (9H, ma, H₄, ciclohexilo), 1.40 (2H, m, ciclohexilo), 0.97 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H₈), 0.81 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H₉).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 137.9 (Cq aromático), 128.5, 127.8, 127.7 (CH aromáticos), 110.1 (Cq ciclohexilo), 79.3, 76.9, 76.7 (C₂, C₃, C₅), 75.5, 73.5, 65.9 (C₁, C₇, OCH₂Ph), 37.3 (CH), 36.4 (CH₂ ciclohexilo), 36.0 (CH), 35.1, 25.2, 24.1, 23.9 (CH₂ ciclohexilo), 13.5, 6.3 (C₈, C₉).

HR EIMS *m/z* (rel. int.) 378.2350 (M⁺, 1), 141 (20), 91 (100). Calculado para C₂₂H₃₄O₅: 378.2406.

Formación del acetónido 3.46b:

El producto **3.46b** se preparó a partir del diol **3.45b** mediante el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 84%.

Aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.40-7.10 (5H, ma, aromáticos), 4.53, 4.45 (2H, sistema AB, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.16 (1H, q, *J* = 7 Hz, H₂), 4.02 (1H, dd, *J* = 7, 6.5 Hz, H₁), 3.82 (1H, dd, *J* = 7, 1 Hz, H₃), 3.72 (1H, d, *J* = 10 Hz, H₅), 3.64 (1H, dd, *J* = 7, 6.5 Hz, H₁), 3.53 (1H, dd, *J* = 9, 2.5 Hz, H₇), 3.47 (1H, dd, *J* = 9, 6 Hz, H₇), 1.82 (1H, m, H₆), 1.70-1.30 (11H, superpuesta, ma, H₄, ciclohexilo), 1.44, 1.41 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 0.93 (3H, d, *J* = 7 Hz, H₉), 0.88 (3H, d, *J* = 7 Hz, H₈).

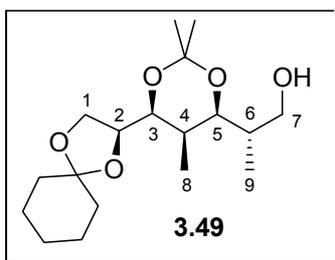
RMN ¹³C (125 MHz) δ 138.8 (Cq aromático), 128.2, 127.4, 127.3 (CH aromáticos), 110.3 (Cq ciclohexilo), 99.2 (Cq acetónido), 76.6, 76.0, 73.3 (C₂, C₃, C₅), 73.1, 72.0, 64.7 (C₁, C₇, OCH₂Ph), 36.3, 35.3 (CH₂ ciclohexilo), 34.9, 30.6 (C₄, C₆), 29.8 (Me acetónido), 25.1, 23.9, 23.7 (CH₂ ciclohexilo), 19.4 (Me acetónido), 12.5, 5.4 (C₈, C₉).

Obtención del alcohol 3.49 a partir de 3.46a:

A partir del producto **3.46a**, y mediante el procedimiento general de desililaciones descrito en la pág. 179, en este caso el tiempo de reacción fue de 24 horas, se obtuvo el producto **3.49** (rendimiento: 95%).

Obtención del alcohol 3.49 a partir de 3.46b:

El alcohol bencilado **3.46b** (418 mg, 1 mmol) se disolvió en AcOEt (5 mL) y se añadió sobre una suspensión de Pd(OH)₂/C (20% en peso, 150 mg) en AcOEt (5 mL) bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición total del producto de partida (monitorizada por TLC, 6 horas). La reacción se detuvo filtrando sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna con una mezcla de hexano-AcOEt (7:3), obteniéndose el alcohol **3.49** (282 mg, 86%).



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 7:3.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D +4.8$ (c 2.7; CHCl₃).

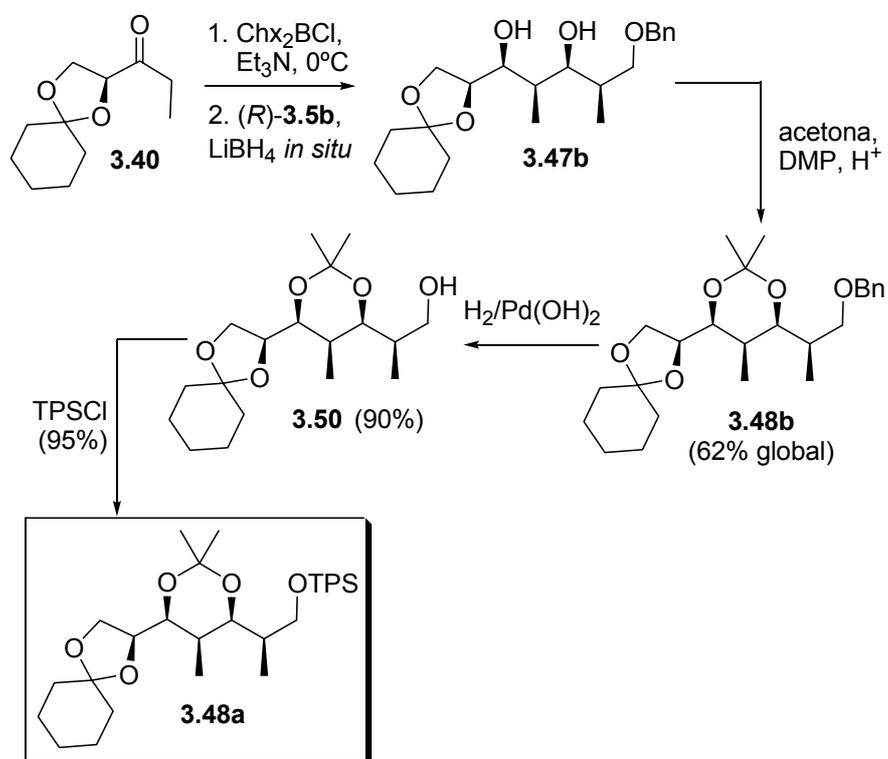
IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3500 (ba, OH).

RMN ¹H (500 MHz) δ 4.09 (1H, td, $J = 7.2, 6.5$ Hz, H₂), 3.95 (1H, dd, $J = 8.2, 6.5$ Hz, H₁), 3.78 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz, H₃), 3.66 (1H, dd, $J = 10, 2$ Hz, H₅), 3.58 (1H, dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz, H_{1'}), 3.54 (1H, dd, $J = 10.8, 7.3$ Hz, H₇), 3.46 (1H, dd, $J = 10.8, 3.5$ Hz, H_{7'}), 3.00 (1H, s, OH), 1.80 (1H, m, H₆), 1.60-1.20 (11H, superpuesta, ma, H₄, ciclohexilo), 1.41, 1.38 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 0.84 (3H, d, $J = 7$ Hz, H₈), 0.71 (3H, d, $J = 7$ Hz, H₉).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 110.2 (Cq ciclohexilo), 99.2 (Cq acetónido), 78.4, 76.4, 75.7 (C₂, C₃, C₅), 67.8, 64.6 (C₁, C₇), 36.2 (CH₂ ciclohexilo), 35.9 (CH), 35.1 (CH₂ ciclohexilo), 30.9 (CH), 29.7 (Me acetónido), 25.0, 23.8, 23.6 (CH₂ ciclohexilo), 19.4 (Me acetónido), 11.8, 5.6 (C₈, C₉).

HR EIMS m/z 328.2282 (M⁺, 30), 313 (15), 285 (45), 269 (17), 155 (62), 55 (100).
Calculado para C₁₈H₃₂O₅: 328.2249.

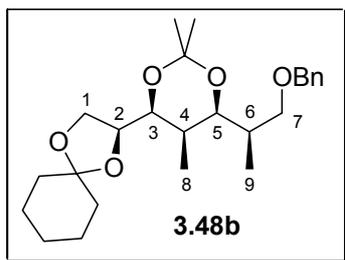
Correlación química del aldol 3.43b



Esquema 3.3.13

Obtención del producto 3.48b a partir de la cetona 3.40:

El procedimiento experimental para la reacción secuencial de adición-reducción, con diciclohexilcloroborano y LiBH_4 , mediante el que se obtuvo el *sin*-1,3-diol **3.47b** se explica en la pág. 176, y el crudo obtenido se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción. La formación del acetónido **3.48b** se realizó siguiendo el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178.



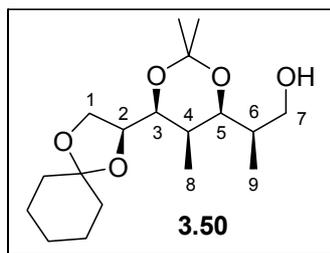
Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 62% desde la cetona **3.40**. Aceite incoloro.

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.38-7.10 (5H, ma, aromáticos), 4.50, 4.43 (2H, sistema AB, $J = 12.2$ Hz, OCH_2Ph), 4.12 (1H, m, H_2), 3.96 (1H, dd, $J = 8, 6.4$ Hz, H_1), 3.78 (1H, dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, H_3), 3.65 (1H, dd, $J = 9.7, 1.5$ Hz, H_5), 3.56 (1H, t, $J = 8$ Hz, H_1), 3.32 (2H, d, $J = 4.6$ Hz, H_7, H_7), 1.85 (1H, m, H_6), 1.70-1.24 (11H, superpuesta, ma, H_4 , ciclohexilo), 1.44, 1.42 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.03 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H_9), 0.86 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 138.3 (Cq aromático), 128.3, 127.5, 127.4 (CH aromáticos), 110.2 (Cq ciclohexilo), 99.3 (Cq acetónido), 76.6, 75.9, 75.4 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5$), 73.1, 71.4, 64.7 ($\text{C}_1, \text{C}_7, \text{OCH}_2\text{Ph}$), 36.2, 35.3 (CH_2 ciclohexilo), 34.6, 31.4 (C_4, C_6), 29.8 (Me acetónido), 25.1, 23.9, 23.7 (CH_2 ciclohexilo), 19.4 (Me acetónido), 14.5, 6.2 (C_8, C_9).

Obtención del alcohol **3.50**:

El alcohol bencilado **3.48b** (418 mg, 1 mmol) se disolvió en AcOEt (5 mL) y se añadió sobre una suspensión de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20% en peso, 150 mg) en AcOEt (5 mL) bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición total del producto de partida (monitorizada por TLC, 5 horas). La reacción se detuvo filtrando sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna con una mezcla de hexano-AcOEt (7:3), obteniéndose el alcohol **3.50** (295 mg, 90%).



Aceite incoloro.

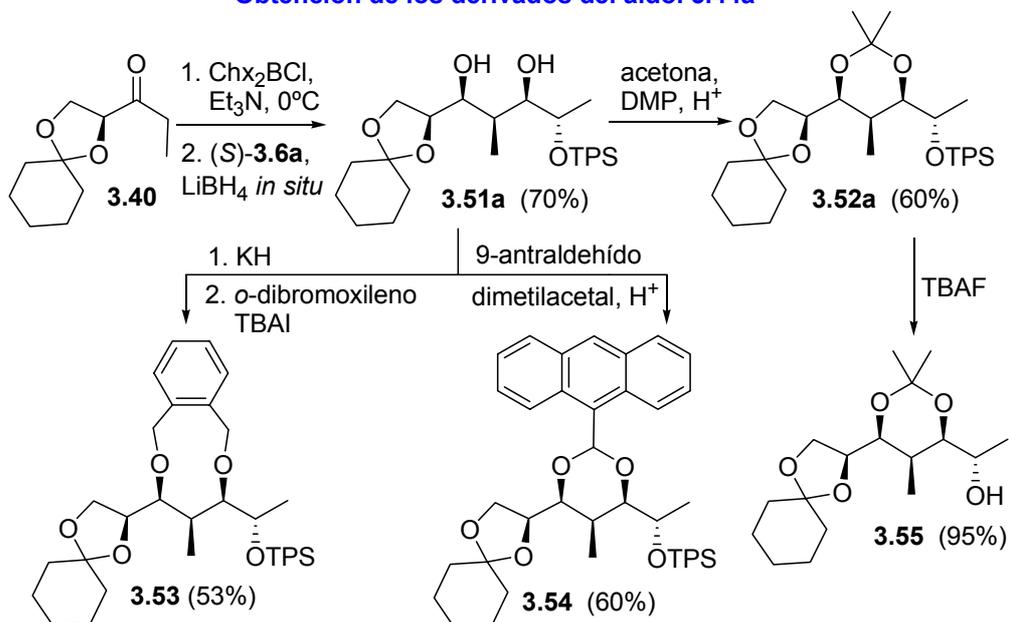
RMN ^1H (500 MHz) δ 4.14 (1H, m, H₂), 4.00 (1H, dd, J = 8.3, 6.3 Hz, H₁), 3.81 (1H, dd, J = 8, 2.2 Hz, H₃), 3.65 (2H, m, H_{1'}, H₅), 3.58 (1H, dd, J = 11, 3.7 Hz, H₇), 3.51 (1H, dd, J = 11, 5.1 Hz, H₇), 1.90 (1H, s, OH), 1.76 (1H, m, H₆), 1.68-1.22 (11H, superpuesta, ma, H₄, ciclohexilo), 1.44, 1.43 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz, H₉), 0.90 (3H, d, J = 6.8 Hz, H₈).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 110.3 (Cq ciclohexilo), 99.4 (Cq acetónido), 76.6, 75.8, 75.0 (C₂, C₃, C₅), 64.7, 64.0 (C₁, C₇), 36.3 x 2 (CH, CH₂ ciclohexilo), 35.3 (CH₂ ciclohexilo), 31.4 (CH), 29.8 (Me acetónido), 25.1, 23.9, 23.7 (CH₂ ciclohexilo), 19.4 (Me acetónido), 13.8, 6.2 (C₈, C₉).

Preparación del compuesto 3.48a a partir del alcohol 3.50:

A una disolución del alcohol de partida **3.50** (230 mg, 0.7 mmol) e imidazol (45 mg, 0.8 mmol) en DMF seca (3 mL) se le añadió TPSCI (205 μL , 0.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 16 horas. A continuación se realizó el procesado (extracciones con éter) y, mediante cromatografía de columna con una mezcla de hexano-éter (95:5), se obtuvo el silil derivado ya descrito **3.48a** (376 mg, 95%).

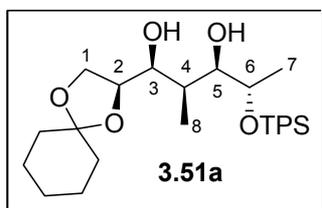
Obtención de los derivados del aldol 3.44a



Esquema 3.3.14

Formación del diol 3.51a:

La reacción aldólica de la cetona **3.40** con el aldehído $(S)\text{-3.6a}$ promovida por Chx_2BCl , seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 se realizó como se explica en el procedimiento general de la pág. 176, para dar el *sin*-1,3-diol **3.51a**.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 70%.

Aceite incoloro.

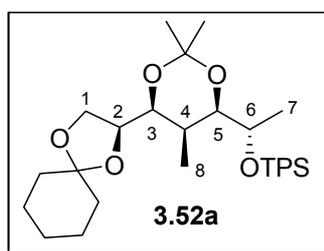
RMN ^1H (500 MHz) δ 7.70-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.34 (6H, ma, aromáticos), 4.08 (1H, m, H_2), 3.94 (1H, dd, $J = 8, 6.2$ Hz, H_1), 3.77 (1H, m, H_6), 3.65 (2H, m, H_3, H_5), 3.51 (1H, t, $J = 8$ Hz, H_4), 1.96 (1H, m, H_4), 1.65-1.49 (8H, ma, ciclohexilo), 1.40

(2H, m, ciclohexilo), 1.14 (3H, d, $J = 6$ Hz, H_7), 1.04 (9H, s, Me_3CSi), 0.72 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.8, 135.7 (CH aromáticos), 134.2, 133.4 (Cq aromáticos), 129.7, 129.5, 127.6, 127.3 (CH aromáticos), 110.1 (Cq ciclohexilo), 80.0, 77.4, 77.0, 69.6 (C_2, C_3, C_5, C_6), 65.5 (C_1), 36.2, 35.0 (CH_2 ciclohexilo), 34.9 (C_4), 26.9 (Me_3CSi), 24.9, 23.9, 23.7 (CH_2 ciclohexilo), 20.0 (Me_3CSi), 19.1 (C_7), 5.9 (C_8).

Formación del acetónido 3.52a:

La formación del acetónido **3.52a** se realizó siguiendo el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 95:5. Rendimiento: 60%.

Aceite incoloro.

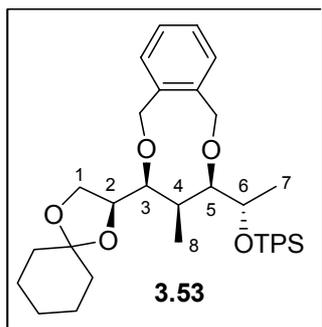
RMN 1H (500 MHz) δ 7.74-7.68 (4H, ma, aromáticos), 7.46-7.36 (6H, ma, aromáticos), 4.17 (1H, m, H_2), 4.04 (1H, dd, $J = 8.2, 6.3$ Hz, H_1), 3.87 (1H, dd, $J = 8.1, 2$ Hz, H_3), 3.75-3.64 (3H, ma, H_1, H_5, H_6), 1.85 (1H, m, H_4), 1.76-1.48 (8H, ma, ciclohexilo), 1.46, 1.42 (2 x 3H, 2 x s, Me acetónido), 1.31 (2H, m, ciclohexilo), 1.10 (3H, d, $J = 5.9$ Hz, H_7), 1.06 (9H, s, Me_3CSi), 0.75 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.8, 135.7 (CH aromáticos), 134.4, 133.4 (Cq aromáticos), 129.7, 129.5, 127.5, 127.3 (CH aromáticos), 110.3 (Cq ciclohexilo), 99.3 (Cq acetónido), 77.7, 76.6, 75.9, 68.3 (C_2, C_3, C_5, C_6), 64.6 (C_1), 36.3, 35.2 (CH_2 ciclohexilo), 30.1 (C_4), 29.6 (Me acetónido), 26.9 (Me_3CSi), 25.1, 23.9, 23.7 (CH_2 ciclohexilo), 20.8 (C_7), 19.4 (Me acetónido), 19.1 (Me_3CSi), 6.0 (C_8).

Formación del producto 3.53:

En un matraz de 2 bocas se pesó el KH (suspensión al 30% en aceite mineral, 535 mg, 4 mmol) y se agitó con hexano seco bajo atmósfera inerte. La suspensión se decantó y el líquido sobrenadante se eliminó con una jeringuilla. Esta operación se repitió una vez más con hexano seco y otra vez con THF seco. A continuación se

añadió THF seco (8 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió el *sin*-1,3-diol **3.51a** (512 mg, 1 mmol) disuelto en THF seco (4 mL) y se agitó durante 30 minutos a 0°C. A continuación se adicionó TBAI (5 mg) y *o*-dibromoxileno (1.1 g, 4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 2 horas. Después de realizar el procesado (extracciones con CH₂Cl₂), eliminar el disolvente a vacío y cromatografiar el residuo obtenido sobre gel de sílice con una mezcla de hexano-éter (95:5), se obtuvo el producto **3.53** (325 mg, 53%).



Aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.62-7.50 (4H, ma, aromáticos), 7.36-7.14 (10H, ma, aromáticos), 5.10 (1H, d, *J* = 12.7 Hz, OCH₂Ph), 5.06 (1H, d, *J* = 11 Hz, OCH₂Ph), 4.72 (1H, d, *J* = 12.7 Hz, OCH₂Ph), 4.47 (1H, d, *J* = 11 Hz, OCH₂Ph), 4.12 (1H, m, H₂), 3.80 (1H, dd, *J* = 7.8, 6.5 Hz, H₁), 3.60 (1H, m, H₆), 3.32 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H₁), 3.16 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H₃), 2.94 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, H₅), 1.83 (1H, m, H₄), 1.70-1.44 (8H, ma, ciclohexilo), 1.36 (2H, m, ciclohexilo), 1.13 (3H, d, *J* = 5.9 Hz, H₇), 0.91 (9H, s, Me₃CSi), 0.66 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H₈).

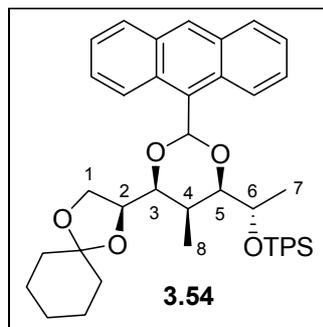
RMN ¹³C (125 MHz) δ 139.2, 136.9 (Cq aromáticos), 135.9, 135.8 (CH aromáticos), 134.4, 133.2 (Cq aromáticos), 131.7, 129.9, 129.8, 129.5, 128.4, 128.3, 127.6, 127.3 (CH aromáticos), 109.8 (Cq ciclohexilo), 86.4, 84.3 (2 x ba, C₃, C₅), 78.4 (CH), 73.0, 71.6 (2 x ba, 2 x OCH₂Ph), 70.0 (CH), 66.2 (C₁), 36.5, 35.3 (CH₂ ciclohexilo), 35.1 (C₄), 26.9 (Me₃CSi), 25.2, 24.1, 23.9 (CH₂ ciclohexilo), 21.5 (C₇), 19.2 (Me₃CSi), 6.5 (C₈).

Formación del producto **3.54**:

A una disolución del diol **3.51a** (512 mg, 1 mmol) y el dimetil acetal del 9-antraldehído²²⁰ (315 mg, 1.25 mmol) en MeCN seco (10 mL) se le añadió *p*-TsOH (5

²²⁰ Preparado a partir del 9-antraldehído como se explica en la ref. 198.

mg) y se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 3 horas. A continuación se realizó el procesado (extracciones con AcOEt) y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con mezclas de hexano-éter (98:2, 95:5), obteniéndose el producto **3.54** (420 mg, 60%).



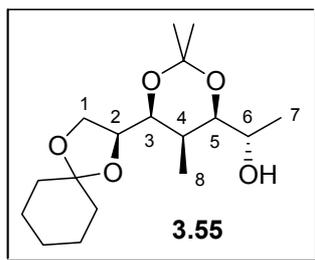
Aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz) δ 8.80 (2H, d, J = 8.8 Hz, CH aromáticos), 8.49 (1H, s, CH aromático), 8.02 (2H, d, J = 8.3 Hz, CH aromáticos), 7.84-7.78 (4H, ma, aromáticos), 7.56-7.42 (10H, ma, aromáticos), 7.03 (1H, s, ArCH), 4.52 (1H, m, H₂), 4.23 (2H, m, H₁, H₃), 4.02 (2H, m, H₅, H₆), 3.91 (1H, t, J = 8.1 Hz, H₁), 2.30 (1H, m, H₄), 1.82-1.50 (10H, ma, ciclohexilo), 1.32 (6H, d, J = 6.8 Hz, H₇, H₈), 1.19 (9H, s, Me₃CSi).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 135.9, 135.8 (CH aromáticos), 134.5, 133.4, 131.5, 130.0 (Cq aromáticos), 129.8, 129.6, 129.4, 128.8 (CH aromáticos), 127.9 (Cq aromático), 127.6, 127.4, 125.7, 125.1, 124.6 (CH aromáticos), 110.6 (Cq ciclohexilo), 101.8 (ArCH), 87.0, 84.3, 76.4, 68.2 (C₂, C₃, C₅, C₆), 64.8 (C₁), 36.2, 35.2 (CH₂ ciclohexilo), 31.0 (C₄), 27.0 (Me₃CSi), 25.1, 24.0, 23.7 (CH₂ ciclohexilo), 21.0 (C₇), 19.2 (Me₃CSi), 8.4 (C₈).

Obtención del alcohol **3.55**:

A partir del producto **3.51a**, y mediante el procedimiento general de desililaciones descrito en la pág. 179, en este caso el tiempo de reacción fue de 4 horas, se obtuvo el producto **3.55**.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 7:3. Rendimiento: 95%.

Aceite incoloro; $[\alpha]_D +2$ (c 1.3; CHCl_3).

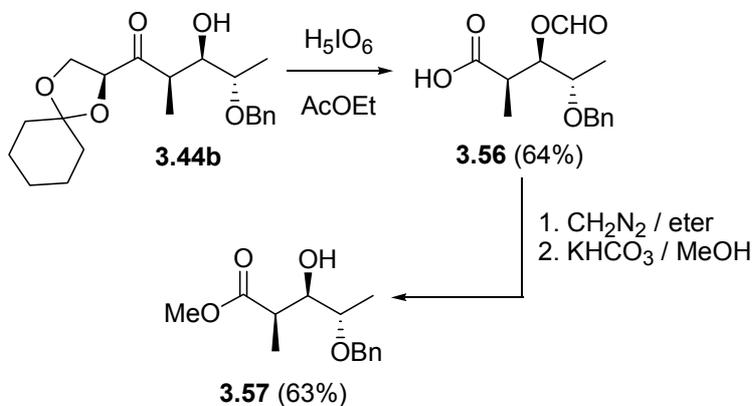
IR ν_{max} (cm^{-1}) 3480 (ba, OH).

RMN ^1H (500 MHz) δ 4.10 (1H, td, $J = 8, 6.3$ Hz, H_2), 3.99 (1H, dd, $J = 8, 6.3$ Hz, H_1), 3.76 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz, H_3), 3.66 (1H, dq, $J = 8.2, 6$ Hz, H_6), 3.59 (1H, t, $J = 8$ Hz, H_1), 3.48 (1H, dd, $J = 8.2, 2$ Hz, H_5), 2.10 (1H, s, OH), 1.65-1.40 (11H, ma, H_4 , ciclohexilo), 1.39 (6H, s, 2 x Me acetónido), 1.16 (3H, d, $J = 6$ Hz, H_7), 0.88 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 110.2 (Cq ciclohexilo), 99.2 (Cq acetónido), 77.0, 76.5, 75.7, 66.3 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5, \text{C}_6$), 64.6 (C_1), 36.2, 35.2 (CH_2 ciclohexilo), 29.9 (C_4), 29.6 (Me acetónido), 25.0, 23.8, 23.7 (CH_2 ciclohexilo), 20.4 (C_7), 19.4 (Me acetónido), 6.2 (C_8).

HR FABMS m/z (rel. int.) 315.2139 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_5$: 315.2171.

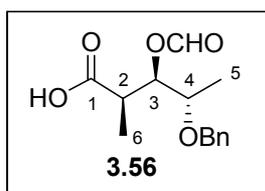
Correlación del aldol 3.44b



Esquema 3.3.15

Formación del producto 3.56:

Una disolución del aldol **3.44b** (362 mg, 1 mmol) en AcOEt (10 mL) se trató con H_5IO_6 (800 mg, 3.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición total del producto de partida (3 horas, monitorizada por TLC) y se añadió $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ sólido (500 mg, aprox. 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó 5 minutos, se filtro sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla de CH_2Cl_2 -MeOH (95:5) obteniéndose el ácido **3.56** (171 mg, 64%).



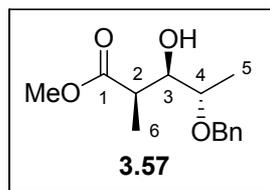
Aceite incoloro.

RMN 1H (500 MHz) δ 8.14 (1H, s, OCHO), 7.38-7.22 (5H, ma, aromáticos), 5.44 (1H, dd, $J = 7, 6.2$ Hz, H_3), 4.60, 4.52 (2H, sistema AB, $J = 11.7$ Hz, OCH_2Ph), 3.66 (1H, quint., $J = 6.2$ Hz, H_4), 2.92 (1H, quint, $J = 7$ Hz, H_2), 1.24 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H_5), 1.20 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_6).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 179.3, 160.3 (2 x C=O), 137.8 (Cq aromático), 128.4, 127.8, 127.7 (CH aromáticos), 74.6, 73.6 (C_3, C_4), 70.8 (OCH_2Ph), 40.1 (C_2), 15.5, 12.1 (C_5, C_6).

Formación del producto 3.57:

El compuesto **3.56** (171 mg, 0.64 mmol) se trató con un exceso de una disolución de diazometano en éter y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (1 mL) y se trató con $KHCO_3$ (75 mg, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición total del producto de partida (1 hora, monitorizada por TLC) y se realizó el procesado (extracciones con CH_2Cl_2). El residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla de hexano-AcOEt (7:3), obteniéndose el β -hidroxiéster **3.57** (102 mg, 63%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D +30.7$ (c 0.4; CHCl_3).

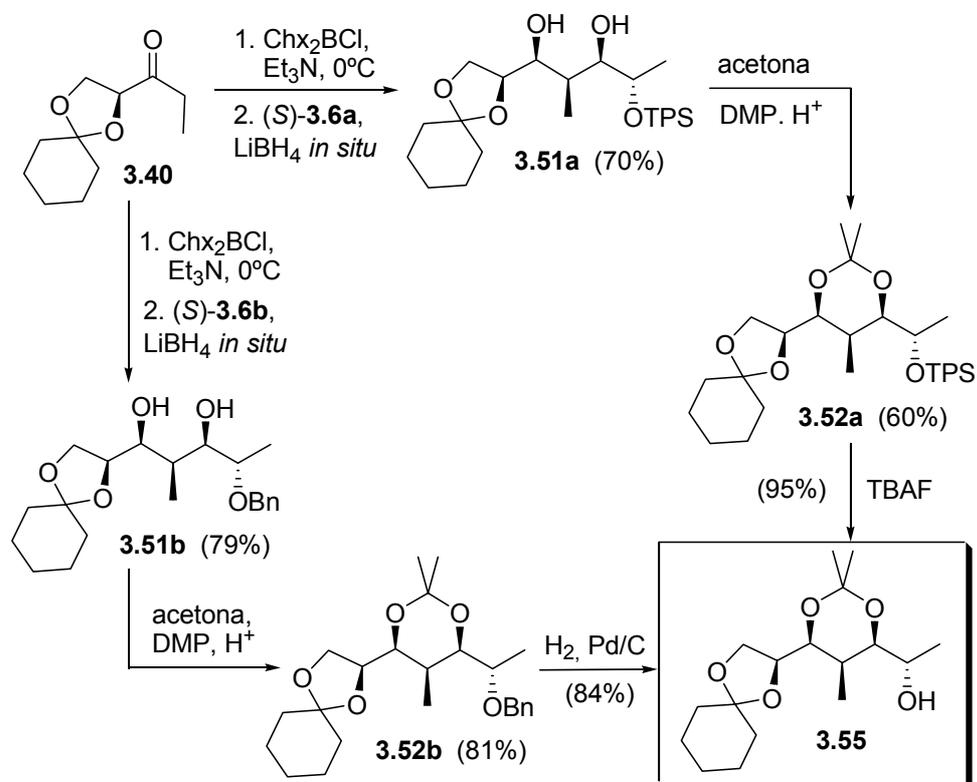
IR ν_{max} (cm^{-1}) 3500 (ba, OH), 1733 (C=O).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.35-7.25 (5H, ma, aromáticos), 4.61, 4.41 (2 x 1H, 2 x d, $J = 11.6$ Hz, OCH_2Ph), 3.90 (1H, dd, $J = 5, 6$ Hz, H_3), 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.46 (1H, quint, $J = 6$ Hz, H_4), 2.80 (1H, dq, $J = 5, 7$ Hz, H_2), 2.60 (1H, s, OH), 1.25 (3H, d, $J = 6$ Hz, H_5), 1.16 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_6).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 176.5 (C=O), 138.3 (Cq aromático), 128.5, 127.8, 127.7 (CH aromáticos), 74.9, 74.0 (C_3, C_4), 70.7 (OCH_2Ph), 51.8 (OCH_3), 41.0 (C_2), 15.1, 11.7 (C_5, C_6).

HR FABMS m/z (rel. int.) 253.1422 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4$: 253.1439.

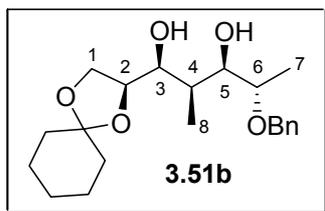
Los datos de RMN son esencialmente idénticos a los descritos en la ref. 199 excepto que la señal de ^1H a δ 4.61 se describe en el artículo a δ 4.71. Todo parece indicar que esto se debe a un error tipográfico.

Correlación del aldol **3.44a** con el aldol **3.44b**

Esquema 3.3.16

Formación del diol **3.51b:**

La reacción aldólica de la cetona **3.40** con el aldehído (S)-**3.6b** promovida por Chx_2BCl , seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 se realizó como se explica en el procedimiento general de la pág. 176, para dar el *sin*-1,3-diol **3.51b**.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 8:2. Rendimiento: 79%.

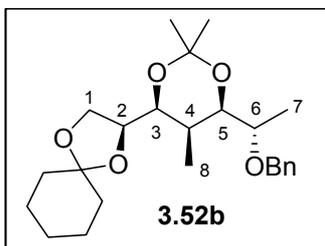
Aceite incoloro.

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.35-7.20 (5H, ma, aromáticos), 4.65, 4.41 (2H, sistema AB, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.14 (1H, q, $J = 7$ Hz, H_2), 4.00 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz, H_1), 3.72-3.60 (3H, ma, $\text{H}_1, \text{H}_3, \text{H}_5$), 3.51 (1H, m, H_6), 3.05 (2H, s, OH), 1.96 (1H, m, H_4), 1.66-1.52 (8H, ma, ciclohexilo), 1.41 (2H, m, ciclohexilo), 1.30 (3H, d, $J = 6$ Hz, H_7), 0.87 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 138.4 (Cq aromático), 128.3, 127.8, 127.6 (CH aromáticos), 110.2 (Cq ciclohexilo), 78.0, 76.8, 75.5, 74.6 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5, \text{C}_6$), 70.6 (OCH_2Ph), 65.7 (C_1), 36.3 (C_4), 35.4, 35.0, 25.0, 23.9, 23.7 (CH_2 ciclohexilo), 15.9 (C_7), 6.2 (C_8).

Formación del acetónido 3.52b:

La formación del acetónido **3.52b** se realizó siguiendo el procedimiento general para la formación de acetónidos descrito en la pág. 178.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 81%.

Aceite incoloro.

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.37-7.26 (5H, ma, aromáticos), 4.66, 4.39 (2H, sistema AB, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.16 (1H, m, H_2), 4.03 (1H, dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz, H_1), 3.83 (1H, dd, $J = 8.1, 2$ Hz, H_3), 3.67 (2H, m, H_1, H_5), 3.48 (1H, m, H_6), 1.75 (1H, m, H_4), 1.72-1.28 (10H, superpuesta, ma, ciclohexilo), 1.46 (6H, s, Me acetónido), 1.26 (3H, d, $J = 5.9$ Hz, H_7), 0.84 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_8).

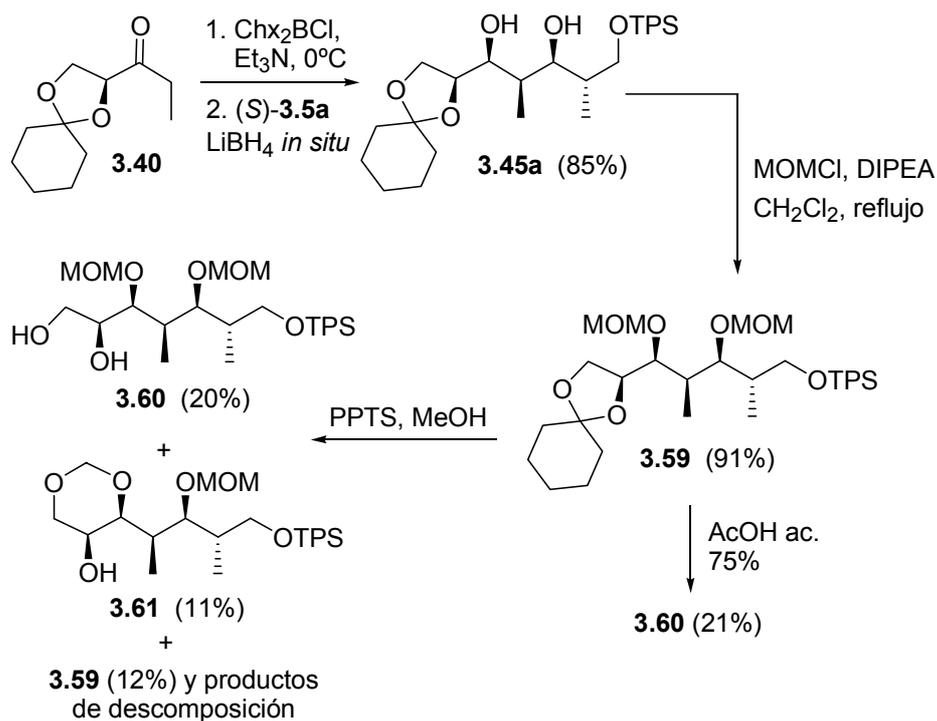
RMN ^{13}C (125 MHz) δ 138.2 (Cq aromático), 128.2, 127.7, 127.6 (CH aromáticos), 110.1 (Cq ciclohexilo), 99.2 (Cq acetónido), 76.6, 76.3, 75.7, 72.8 (C₂, C₃, C₅, C₆), 70.4 (OCH₂Ph), 64.7 (C₁), 36.2, 35.3 (CH₂ ciclohexilo), 30.0 (C₄), 29.6 (Me acetónido), 25.0, 23.8, 23.7 (CH₂ ciclohexilo), 19.3 (Me acetónido), 16.3 (C₇), 5.9 (C₈).

Obtención del alcohol 3.55 a partir de 3.52b:

El alcohol bencilado **3.52b** (404 mg, 1 mmol) se disolvió en AcOEt (5 mL) y se añadió sobre una suspensión de Pd(OH)₂/C (20% en peso, 150 mg) en AcOEt (5 mL) bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición total del producto de partida (monitorizada por TLC, 5 horas). La reacción se detuvo filtrando sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna con una mezcla de hexano-AcOEt (7:3), obteniéndose el producto ya descrito **3.55** (264 mg, 84%).

Aplicación de la metodología a la síntesis del fragmento C₁-C₉ del sorafeno A_{1a}:

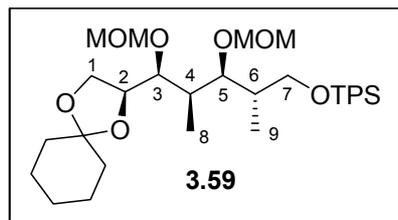
1ª Aproximación a la síntesis del fragmento D



Esquema 3.3.19

Formación del MOM derivado 3.59:

El diol **3.45a** (1.05 g, 2 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (50 mL) y se añadió DIPEA (4 mL, 23 mmol) y MOMCl (1.5 mL, 20 mmol) bajo atmósfera inerte. A continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 días. El procesado (extracciones con CH₂Cl₂) seguido de la purificación del crudo resultante mediante cromatografía de columna con hexano-AcOEt (9:1) dieron el MOM derivado **3.59** (1.12 g, 91%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -13.1$ (c 2.0; CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.70-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.88, 4.68, 4.64, 4.56 (4 x 1H, 4 x d, $J = 6.6$ Hz, 2 x OCH₂OCH₃), 4.32 (1H, m, H₂), 4.00 (1H, dd, $J = 7.9, 6.2$ Hz, H₁), 3.74 (1H, dd, $J = 9.9, 4.4$ Hz, H₇), 3.60 (1H, dd, $J = 9.9, 6.8$ Hz, H₇), 3.56 (3H, m, H₁, H₃, H₅), 3.42, 3.30 (2 x 3H, 2 x s, OCH₂OCH₃), 2.05 (1H, m, H₆), 1.86 (1H, m, H₄), 1.70-1.55 (8H, ma, ciclohexilo), 1.40 (2H, m, ciclohexilo), 1.08 (9H, s, Me₃CSi), 1.07 (3H, d, $J = 7$ Hz, H₉), 0.96 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H₈).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 135.7, 135.6 (CH aromáticos), 133.8, 133.7 (Cq aromáticos), 129.6, 129.5, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 109.5 (Cq ciclohexilo), 98.6, 97.8 (2 x OCH₂OCH₃), 82.7, 79.7, 77.2 (C₂, C₃, C₅), 65.8, 65.3 (C₁, C₇), 56.2, 55.8 (2 x OCH₂OCH₃), 38.5, 37.7 (C₄, C₆), 36.3, 35.2 (CH₂ ciclohexilo), 26.9 (Me₃CSi), 25.2, 24.1, 24.0 (CH₂ ciclohexilo), 19.3 (Me₃CSi), 15.1, 10.3 (C₈, C₉).

HR FABMS m/z 615.3619 (M+H⁺). Calculado para C₃₅H₅₅O₇Si: 615.3717.

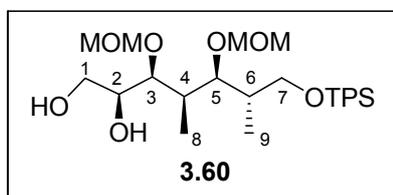
Desprotección del ciclohexanónido 3.59 con PPTS en MeOH:

El ciclohexanónido **3.59** (737 mg, 1.2 mmol) se disolvió en MeOH (12 mL) y se trató con PPTS (7 mg, 0.03 mmol) y una gota de agua. La disolución se agitó a 50°C durante 48 horas y se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ sólido. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con

mezclas de hexano-AcOEt (7:3, 1:1), recuperándose parte del producto de partida (88 mg) y obteniéndose los compuestos **3.60** (128 mg, 20%) y **3.61** (66 mg, 11%).²²¹

Desprotección del ciclohexanónido **3.59** con AcOH:

El ciclohexanónido **3.59** (167 mg, 0.27 mmol) se trató con AcOH acuoso al 75% (2.7 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ sólido. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice con mezclas de hexano-AcOEt (7:3, 1:1), recuperándose parte del producto de partida (93 mg) y obteniéndose el compuesto **3.60** (31 mg, 21%). Se intentó llevar a cabo la reacción a 40°C pero se formaron mezclas similares a las obtenidas con PPTS en MeOH.



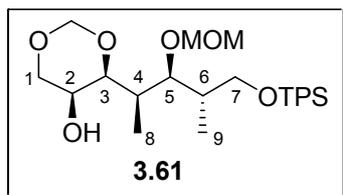
Aceite incoloro; $[\alpha]_D +31.4$ (c 4.7; CHCl₃).

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3440 (ba, OH).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.72-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.72 (1H, d, $J = 7$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.67 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.62 (1H, d, $J = 7$ Hz, OCH₂OCH₃), 4.52 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH₂OCH₃), 3.84 (1H, ma, H₂), 3.73 (1H, dd, $J = 10, 4.5$ Hz, H₇), 3.68-3.56 (4H, ma, H₁, H_{1'}, H₅, H_{7'}), 3.54 (1H, dd, $J = 7, 4$ Hz, H₃), 3.43, 3.31 (2 x 3H, 2 x s, OCH₂OCH₃), 2.74 (2H, s, OH), 2.07 (1H, m, H₄), 1.95 (1H, m, H₆), 1.10 (9H, s, Me₃CSi), 1.01 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₉), 0.99 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H₈).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 133.7, 133.6 (Cq aromáticos), 129.6, 129.5, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 98.5, 98.1 (2 x OCH₂OCH₃), 82.7, 81.4, 71.5 (C₂, C₃, C₅), 65.4, 63.8 (C₁, C₇), 56.0, 55.5 (2 x OCH₂OCH₃), 39.0, 36.3 (C₄, C₆), 26.9 (Me₃CSi), 19.2 (Me₃CSi), 14.2, 10.0 (C₈, C₉).

²²¹ Se intentó realizar esta desprotección a temperatura ambiente pero después de 6 días de reacción se obtuvo el diol **3.60** con un 32% de rendimiento, material de partida y productos de descomposición.

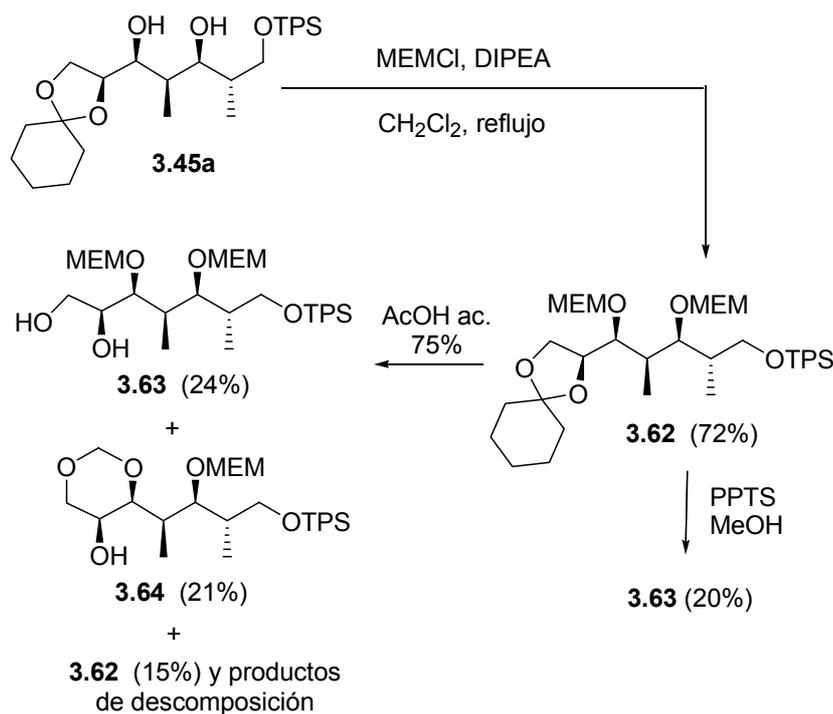


Aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.70-7.64 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.78 (1H, d, $J = 7$ Hz, OCH_2O), 4.70 (2H, sistema AB, $J = 4.1$ Hz, OCH_2O), 4.66 (1H, d, $J = 7$ Hz, OCH_2O), 3.92-3.82 (3H, ma, H_1, H_1', H_5), 3.76 (1H, dd, $J = 9.6, 3.1$ Hz, H_7), 3.68 (1H, dd, $J = 9.6, 5.9$ Hz, H_7), 3.63 (1H, m, H_2), 3.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H_3), 3.43 (3H, s, OCH_2OCH_3), 2.25 (1H, s, OH), 2.18 (1H, q, $J = 7.3$ Hz, H_4), 1.88 (1H, m, H_6), 1.07 (9H, s, Me_3CSi), 0.98 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_9), 0.91 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, H_8).

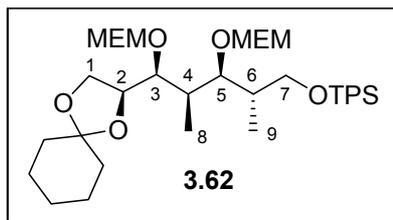
RMN ¹³C (125 MHz) δ 135.7, 135.6 (CH aromáticos), 133.8 (Cq aromáticos), 129.6, 129.5, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 96.3, 93.5 (2 x OCH_2O), 79.8, 74.2, 73.7 (C_2, C_3, C_5), 65.6, 62.8 (C_1, C_7), 56.0 (OCH_2OCH_3), 37.6, 36.9 (C_4, C_6), 26.9 (Me_3CSi), 19.3 (Me_3CSi), 14.1, 10.5 (C_8, C_9).

2ª Aproximación a la síntesis del fragmento D



Formación del MEM derivado 3.62:

El diol **3.45a** (1.05 g, 2 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (50 mL) y se añadió DIPEA (4 mL, 23 mmol) y MEMCl (2.3 mL, 20 mmol) bajo atmósfera inerte. A continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días. El procesado (extracciones con CH₂Cl₂) seguido de la purificación del crudo resultante mediante cromatografía de columna con hexano-AcOEt (8:2) dieron el MEM derivado **3.62** (1.01 g, 72%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -11$ (c 1.4; CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.68-7.64 (4H, ma, aromáticos), 7.42-7.34 (6H, ma, aromáticos), 4.95, 4.78, 4.72, 4.64 (4 x 1H, 4 x d, $J = 6.8$ Hz, 2 x OCH₂O), 4.31 (1H, td, $J = 8.1, 6.2$ Hz, H₂), 3.90 (1H, dd, $J = 7.7, 6.2$ Hz, H₁), 3.74 (2H, m, OCH₂CH₂OCH₃), 3.71 (1H, dd, $J = 10, 4.3$ Hz, H₇), 3.65 (1H, m, OCH₂CH₂OCH₃), 3.60-3.52 (7H, ma, H_{1'}, H₃, H₅, H_{7'}, OCH₂CH₂OCH₃), 3.46 (2H, m, OCH₂CH₂OCH₃), 3.37, 3.34 (2 x 3H, 2 x s, OCH₂CH₂OCH₃), 2.03 (1H, m, H₆), 1.82 (1H, m, H₄), 1.66-1.50 (8H, ma, ciclohexilo), 1.38 (2H, m, ciclohexilo), 1.06 (9H, s, Me₃CSi), 1.05 (3H, d, $J = 7$ Hz, H₉), 0.94 (3H, d, $J = 7$ Hz, H₈).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 135.5 (CH aromáticos), 133.6, 133.5 (Cq aromáticos), 129.5, 129.4, 127.4 (CH aromáticos), 109.3 (Cq ciclohexilo), 97.4, 96.6 (2 x OCH₂O), 82.6, 79.6, 76.9 (C₂, C₃, C₅), 71.6, 71.5, 67.6, 67.4 (2 x OCH₂CH₂OCH₃), 65.6, 65.1 (C₁, C₇), 58.8, 58.7 (2 x OCH₂CH₂OCH₃), 38.4, 37.6 (C₄, C₆), 36.1, 35.0 (CH₂ ciclohexilo), 26.8 (Me₃CSi), 25.1, 23.9, 23.8 (CH₂ ciclohexilo), 19.1 (Me₃CSi), 15.0, 10.2 (C₈, C₉).

HR EIMS m/z (rel. int.) 702.4220 (M⁺, 1), 326 (47), 199 (73), 138 (100). Calculado para C₃₉H₆₂O₉Si: 702.4163.

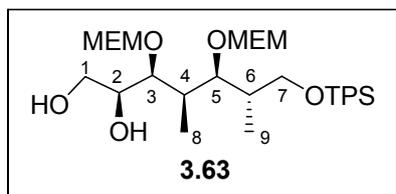
Desprotección del ciclohexanónido 3.62 con AcOH:

El ciclohexanónido **3.62** (211 mg, 0.3 mmol) se trató con AcOH acuoso al 75% (2 mL) y se agitó a 30°C durante 8 días. A continuación la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ sólido. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con mezclas de hexano-AcOEt (1:1, 2:8), recuperándose parte del producto de partida (32 mg) y obteniéndose los

compuestos **3.63** (45 mg, 24%) y **3.64** (34 mg, 21%). La reacción también se llevó a cabo a temperaturas más elevadas pero no se mejoró el rendimiento.

Desprotección del ciclohexanónido **3.62** con PPTS en MeOH:

El ciclohexanónido **3.62** (140 mg, 0.2 mmol) se disolvió en MeOH (2 mL) y se trató con PPTS (5 mg, 0.02 mmol) y una gota de agua. La disolución se agitó a 40°C durante 18 horas y se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ sólido. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice con mezclas de hexano-AcOEt (1:1, 2:8), obteniéndose el compuesto **3.63** (25 mg, 20%).²²²



Aceite incoloro; $[\alpha]_D^{25} +27.6$ (c 2.8; CHCl₃).

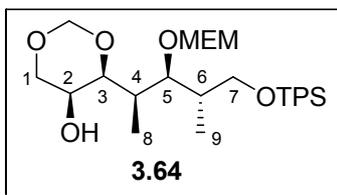
IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3450 (ba, OH).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.68-7.62 (4H, ma, aromáticos), 7.44-7.34 (6H, ma, aromáticos), 4.82, 4.73, 4.68, 4.61 (4 x 1H, 4 x d, $J = 6.8$ Hz, OCH₂O), 3.82 (2H, m), 3.74-3.46 (12H, ma), 3.43 (1H, m), 3.37, 3.35 (2 x 3H, 2 x s, OCH₂CH₂OCH₃), 2.77 (2H, s, OH), 2.03 (1H, m, H₄), 1.92 (1H, m, H₆), 1.07 (9H, s, Me₃CSi), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₉), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₈).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 133.7, 133.6 (Cq aromáticos), 129.5, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 97.4, 97.1 (2 x OCH₂O), 82.5, 81.5 (CH), 2 x 71.6, 71.5 (CH, OCH₂CH₂OCH₃), 67.8, 67.4 (OCH₂CH₂OCH₃), 65.4, 63.5 (C₁, C₇), 58.9, 58.8 (2 x OCH₂CH₂OCH₃), 39.0, 36.5 (C₄, C₆), 26.8 (Me₃CSi), 19.2 (Me₃CSi), 14.3, 10.2 (C₈, C₉).

HR FABMS m/z 623.3670 (M+H⁺). Calculado para C₃₃H₅₅O₉Si: 623.3615.

²²² Aunque no se aislaron, se observó por TLC la presencia en la mezcla de reacción de material de partida y productos de descomposición.

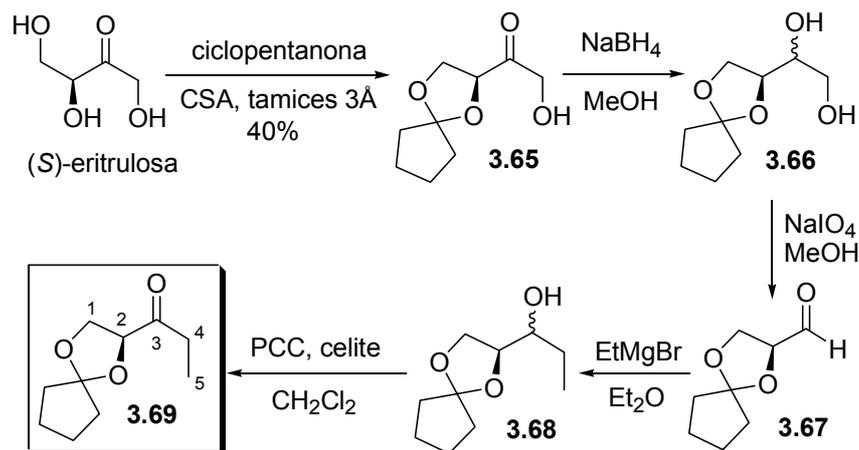


Aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.68-7.64 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.86, 4.72 (2 x 1H, 2 x d, $J = 7.3$ Hz, OCH_2O), 4.68, 4.64 (2H, sistema AB, $J = 4$ Hz, OCH_2O), 3.92-3.50 (12H, ma), 3.40 (3H, s, $OCH_2CH_2OCH_3$), 2.15 (1H, m, H_4), 1.87 (1H, m, H_6), 1.07 (9H, s, Me_3CSi), 0.96 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_9), 0.91 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H_8).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 135.7, 135.6 (CH aromáticos), 133.8 (Cq aromáticos), 129.6, 129.5, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 93.5, 93.3 (2 x OCH_2O), 77.5, 74.2, 73.4 (C_2, C_3, C_5), 71.6, 67.5 ($OCH_2CH_2OCH_3$), 65.6, 61.5 (C_1, C_7), 59.0 ($OCH_2CH_2OCH_3$), 37.6, 35.9 (C_4, C_6), 27.0 (Me_3CSi), 19.3 (Me_3CSi), 14.2, 10.4 (C_8, C_9).

Obtención de la etilcetona quiral 3.69

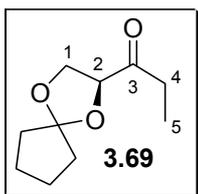


Esquema 3.3.21

1) *Acetalización de la eritrososa*: la eritrososa (12 g), secada como se explica en el apartado 3.2.6 b) (pág. 168), se disolvió en ciclopentanona seca (100 mL) y se le añadieron tamices moleculares de 3Å (6 g) y ácido canforsulfónico (60 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió sobre gel de

sílice con hexano-AcOEt (7:3) obteniéndose el ciclopentanónido de eritrosulosa **3.65** (7.4 g, 40%).

2) *Transformación del derivado de eritrosulosa 3.65 en la etilcetona 3.69*: el ciclopentanónido de eritrosulosa **3.65** (7.4 g, 40 mmol) se disolvió en MeOH seco (200 mL) y se trató con NaBH₄ (2.7 g, 72 mmol), añadido en porciones y a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 horas, parándose la reacción por adición de una disolución acuosa de NH₄Cl saturado. La mezcla resultante se concentró para eliminar el MeOH y se realizó el procesado (extracciones con AcOEt). Después de evaporar el disolvente a vacío, el diol **3.66** crudo obtenido, como una mezcla de diastereoisómeros, se disolvió de nuevo en MeOH (120 mL) y se trató con una disolución de NaIO₄ (10.3 g, 48 mmol) en agua (48 mL), manteniéndose la mezcla de reacción en un baño de agua durante la adición, para evitar sobrecalentamientos. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se filtró y se concentró el MeOH sin que la temperatura del rotavapor superara los 35°C (para evitar la evaporación del aldehído **3.67** formado). Se llevo a cabo el procesado (extracciones con éter) y se eliminó el disolvente a vacío. El aldehído crudo **3.67** obtenido, se disolvió en éter seco (90 mL) y se trató con una disolución 3M en éter de bromuro de etil magnesio (26 mL, 78 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2 horas, parándose la reacción por adición de una disolución acuosa de NH₄Cl saturado. Se realizó el procesado (extracciones con éter) y se evaporó el disolvente a vacío. El alcohol **3.68** crudo obtenido como una mezcla de diastereoisómeros, se disolvió en CH₂Cl₂ seco (120 mL) y se trató con celite (12 g) y PCC (12.9 g, 60 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se filtró y se concentró. El residuo obtenido se cromatógrafió con hexano-éter (9:1), obteniéndose la etilcetona **3.69** (1.2 g, 16% rendimiento respecto al ciclopentanónido de eritrosulosa **3.65**).

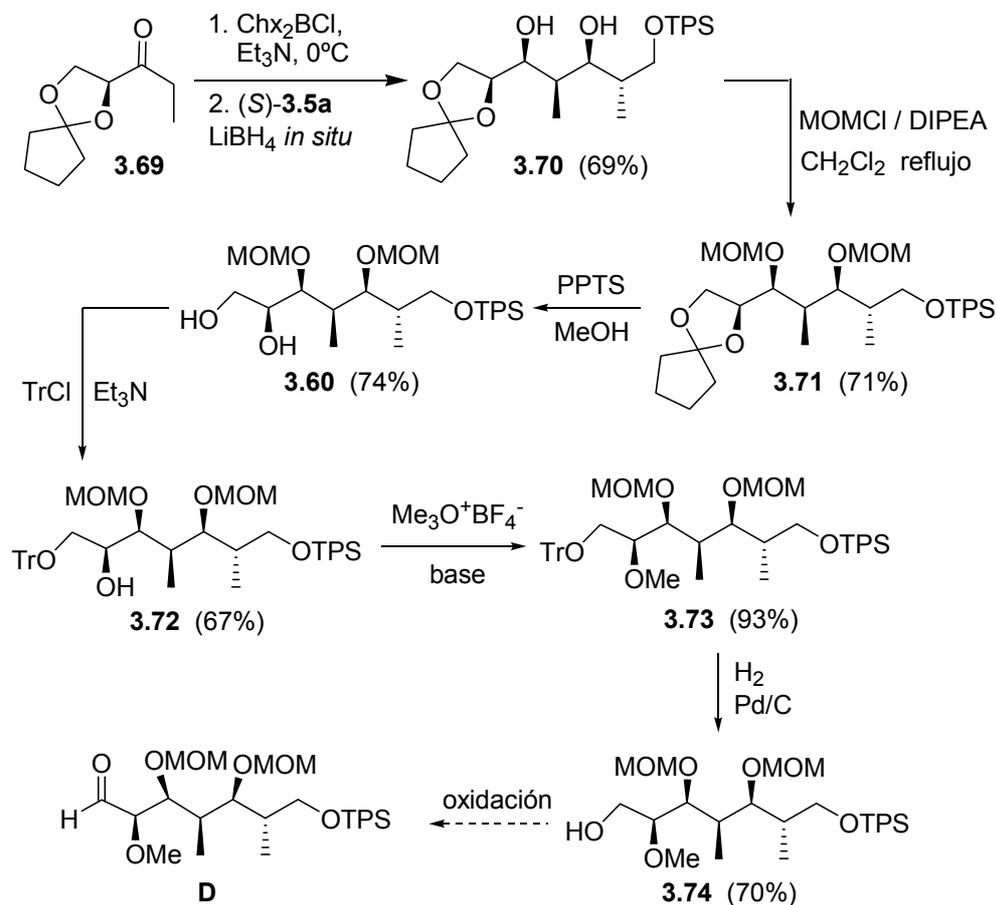


Aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz) δ 4.32 (1H, dd, *J* = 7.6, 4.9 Hz, H₂), 4.05 (1H, dd, *J* = 8.7, 7.6 Hz, H₁), 3.89 (1H, dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, H_{1'}), 2.57 (2H, m, H₄, H_{4'}), 1.98-1.78 (2H, ma, ciclopentilo), 1.78-1.60 (6H, ma, ciclopentilo), 0.99 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, H₅).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ 211.9 (C=O), 120.6 (Cq ciclopentilo), 79.7 (C₂), 66.8 (C₁), 35.8, 35.7, 31.9, 23.5, 23.2 (C₄, CH₂ ciclopentilo), 6.8 (C₅).

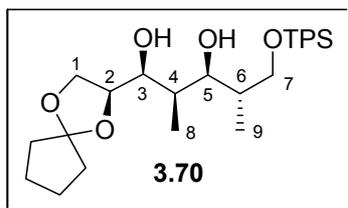
3ª Aproximación a la síntesis del fragmento D



Esquema 3.3.22

Formación del diol **3.70**:

La reacción aldólica de la cetona **3.69** con el aldehído (S)-**3.5a** promovida por Chx_2BCl , seguida de reducción *in situ* con LiBH_4 se realizó como se explica en el apartado **3.2.6 b**) (pág. 176), para dar el *syn*-1,3-diol **3.70**.



Columna cromatográfica: hexano-AcOEt 9:1. Rendimiento: 69%.

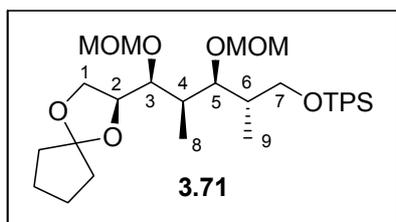
Aceite incoloro; $[\alpha]_D +11.3$ (c 1.6; CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.74-7.66 (4H, ma, aromáticos), 7.50-7.38 (6H, ma, aromáticos), 4.18 (2H, m, H_2 , OH), 3.90 (1H, dd, $J = 7.6, 7.1$ Hz, H_1), 3.78 (3H, m), 3.69 (2H, m), 3.26 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, OH), 1.96-1.64 (8H, ma, H_4, H_6 , ciclopentilo), 1.60 (2H, m, ciclopentilo), 1.07 (9H, s, Me_3CSi), 1.02 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H_9), 0.76 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 132.9, 132.8 (Cq aromáticos), 129.9, 129.8, 127.8, 127.7 (CH aromáticos), 119.4 (Cq ciclopentilo), 79.5, 77.1, 76.7 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5$), 69.2, 66.1 (C_1, C_7), 37.4, 37.1 (C_4, C_6), 36.6, 36.2 (CH_2 ciclopentilo), 26.8 (Me_3CSi), 23.7, 23.4 (CH_2 ciclopentilo), 19.1 (Me_3CSi), 13.0, 6.2 (C_8, C_9).

Formación del MOM derivado 3.71:

El diol **3.70** (1.02 g, 2 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (50 mL) y se añadió DIPEA (4 mL, 23 mmol) y MOMCl (1.5 mL, 20 mmol) bajo atmósfera inerte. A continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 días. El procesado (extracciones con CH_2Cl_2) seguido de la purificación del crudo resultante mediante cromatografía de columna con hexano-AcOEt (9:1) dieron el MOM derivado **3.71** (852 mg, 71%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -13.1$ (c 1.3; CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.74-7.66 (4H, ma, aromáticos), 7.46-7.36 (6H, ma, aromáticos), 4.88, 4.70 (2 x 1H, 2 x d, $J = 6.8$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.66, 4.58 (2 x 1H, 2 x d, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.28 (1H, m, H_2), 3.90 (1H, dd, $J = 7.5, 7$ Hz, H_1), 3.76 (1H, dd, $J = 10, 4.6$ Hz, H_7), 3.60 (1H, dd, $J = 10, 6.6$ Hz, H_7), 3.58 (3H, m, $\text{H}_1, \text{H}_3, \text{H}_5$), 3.43 (3H, s,

OCH₂OCH₃), 3.32 (3H, s, OCH₂OCH₃), 2.07 (1H, m, H₆), 1.92-1.66 (9H, ma, H₄, ciclopentilo), 1.11 (9H, s, Me₃CSi), 1.08 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H₉), 0.99 (3H, d, *J* = 7 Hz, H₈).

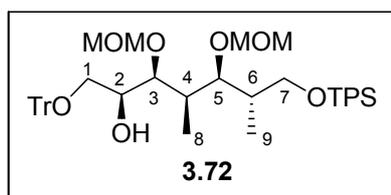
RMN ¹³C (125 MHz) δ 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 133.7, 133.6 (Cq aromáticos), 129.5, 129.4, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 118.8 (Cq ciclopentilo), 98.5, 97.7 (2 x OCH₂OCH₃), 82.6, 79.3, 77.2 (C₂, C₃, C₅), 65.9, 65.2 (C₁, C₇), 56.0, 55.7 (2 x OCH₂OCH₃), 38.4, 37.4 (C₄, C₆), 36.4, 36.1 (CH₂ ciclopentilo), 26.9 (Me₃CSi), 23.5, 23.3 (CH₂ ciclopentilo), 19.2 (Me₃CSi), 15.0, 10.2 (C₈, C₉).

Formación del diol **3.60** a partir del ciclopentanónido **3.71**:

El ciclopentanónido **3.71** (0.6 g, 1 mmol) se disolvió en MeOH (10 mL) y se trató con PPTS (12 mg, 0.05 mmol) y una gota de agua. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ sólido. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice con mezclas de hexano-AcOEt (7:3, 1:1), obteniéndose el diol ya descrito **3.60** (395 mg, 74%).

Formación del compuesto **3.72**:

A una disolución del alcohol **3.60** (374 mg, 0.7 mmol) y Et₃N (1.76 mL, 12.6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (7 mL) se le añadió TrCl (1.95 g, 7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 3 días. A continuación se realizó el procesado (extracciones con CH₂Cl₂) y, mediante cromatografía de columna con mezclas de hexano-AcOEt (9:1, 8:2), se obtuvo el tritil derivado correspondiente **3.72** (364 mg, 67%).



Aceite incoloro.

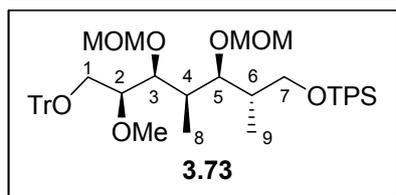
RMN ¹H (500 MHz) δ 7.79-7.73 (4H, ma, aromáticos), 7.60-7.52 (6H, ma, aromáticos), 7.50-7.40 (5H, ma, aromáticos), 7.38-7.31 (6H, ma, aromáticos), 7.30-7.24 (4H, ma, aromáticos), 4.70 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, OCH₂OCH₃), 4.60, 4.58 (2H, sistema AB, *J* = 6.6 Hz, OCH₂OCH₃), 4.54 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, OCH₂OCH₃), 4.20 (1H, m, H₂), 3.78 (1H, dd, *J* = 9.9, 4 Hz, H₇), 3.72 (2H, m, H₅, H₇), 3.62 (1H, dd, *J* = 7.9, 2.4 Hz, H₃), 3.36 (1H, dd, *J* = 9.3, 7 Hz, H₁), 3.28, 3.23 (2 x 3H, 2 x s, OCH₂OCH₃), 3.22 (1H, dd, *J* = 9.3, 5.1

Hz, H₁), 2.86 (1H, d, *J* = 5.9 Hz, OH), 2.17 (1H, m, H₄), 1.90 (1H, m, H₆), 1.18 (9H, s, Me₃CSi), 1.04 (3H, d, *J* = 7 Hz, H₉), 1.02 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, H₈).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 143.9 (3 x Cq aromáticos), 135.6 (2 x CH aromáticos), 133.8, 133.7 (Cq aromáticos), 129.5, 128.6, 127.7, 127.5, 126.9 (CH aromáticos), 98.2, 98.0 (2 x OCH₂OCH₃), 86.7 (OCPh₃), 81.5, 80.8, 70.5 (C₂, C₃, C₅), 65.8, 65.7 (C₁, C₇), 56.0, 55.5 (2 x OCH₂OCH₃), 39.3, 36.1 (C₄, C₆), 27.0 (Me₃CSi), 19.3 (Me₃CSi), 14.3, 10.3 (C₈, C₉).

Formación del compuesto 3.73:

A una disolución del alcohol **3.72** (310 mg, 0.4 mmol) y 1,8-bis-(dimetilamino)-naftalina (514 mg, 2.4 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL), se adicionó Me₃O⁺BF₄⁻ (sal de Meerwin, 325 mg, 2.2 mmol) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 3 horas. Después se realizó el procesado (extracciones con CH₂Cl₂) y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna con una mezcla de hexano-AcOEt (9:1), obteniéndose el producto metilado **3.73** (294 mg, 93%).



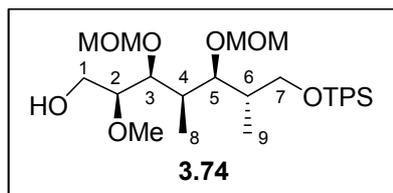
Aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.77-7.71 (4H, ma, aromáticos), 7.57-7.50 (6H, ma, aromáticos), 7.48-7.40 (5H, ma, aromáticos), 7.37-7.31 (6H, ma, aromáticos), 7.30-7.24 (4H, ma, aromáticos), 4.74, 4.60, 4.54, 4.52 (4 x 1H, 4 x d, *J* = 6.5 Hz, 2 x OCH₂OCH₃), 3.84 (1H, m, H₂), 3.78 (1H, dd, *J* = 9.9, 5 Hz, H₇), 3.74 (1H, dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, H₇), 3.66 (1H, dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, H₅), 3.63 (1H, dd, *J* = 9.2, 1.8 Hz, H₃), 3.61 (3H, s, OCH₃), 3.50 (1H, dd, *J* = 10.1, 6.9 Hz, H₁), 3.29 (1H, dd, *J* = 10.1, 4.7 Hz, H₁), 3.24, 3.20 (2 x 3H, 2 x s, OCH₂OCH₃), 2.18 (1H, m, H₄), 1.92 (1H, m, H₆), 1.18 (9H, s, Me₃CSi), 1.03 (3H, d, *J* = 7 Hz, H₉), 0.98 (3H, d, *J* = 7 Hz, H₈).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 144.1 (3 x Cq aromáticos), 135.7 (2 x CH aromáticos), 133.8, 133.7 (Cq aromáticos), 129.6, 128.7, 127.7, 127.6, 127.5, 126.9 (CH aromáticos), 98.6, 98.4 (2 x OCH₂OCH₃), 87.1 (OCPh₃), 81.6, 81.2, 80.5 (C₂, C₃, C₅), 65.6, 65.2 (C₁, C₇), 59.7 (OCH₃), 56.1, 55.5 (2 x OCH₂OCH₃), 39.1, 35.9 (C₄, C₆), 27.0 (Me₃CSi), 19.4 (Me₃CSi), 14.7, 9.9 (C₈, C₉).

Formación del compuesto 3.74:

Una disolución del producto **3.73** (237 mg, 0.3 mmol) en MeOH seco (2 mL) se mezcló con Pd/C al 10% (20 mg) bajo atmósfera de hidrógeno. A continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se detuvo filtrando sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con mezclas de hexano-AcOEt (7:3, 1:1), obteniéndose el producto **3.74** (115 mg, 70%).

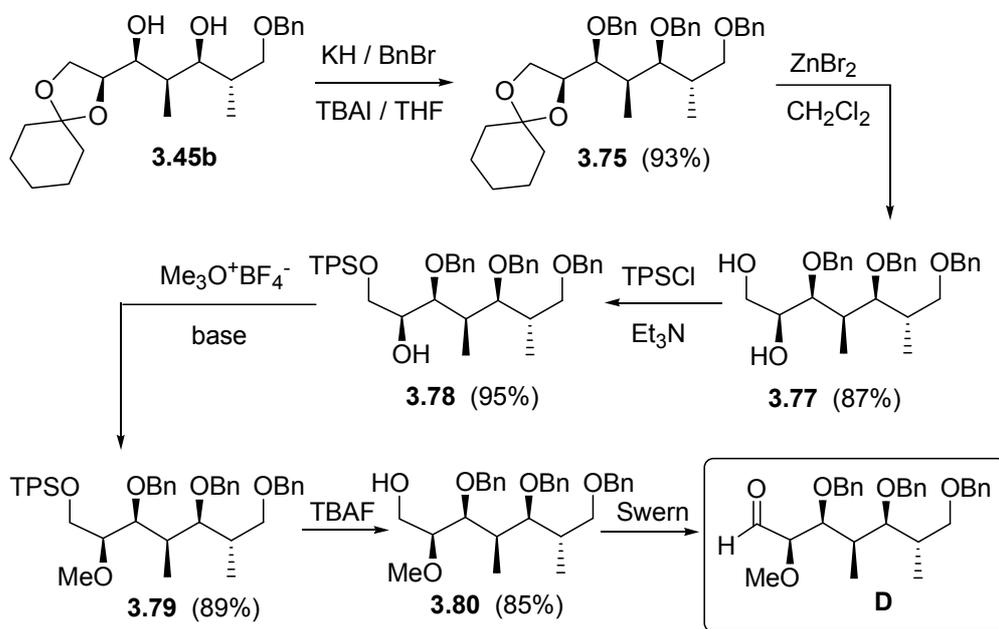


Aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz) δ 7.77-7.76 (4H, ma, aromáticos), 7.50-7.30 (6H, ma, aromáticos), 4.76, 4.70 (2H, sistema AB, $J = 6.9$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.68, 4.48 (2H, sistema AB, $J = 6.9$ Hz, OCH_2OCH_3), 3.80-3.54 (8H, ma, $\text{H}_1, \text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_5, \text{H}_7, \text{H}_7, \text{OH}$), 3.47 (6H, s, 2 x OCH_2OCH_3), 3.31 (3H, s, OCH_3), 2.20 (1H, m, H_4), 1.86 (1H, m, H_6), 1.08 (9H, s, Me_3CSi), 0.99 (3H, d, $J = 7.7$ Hz, H_9), 0.96 (3H, d, $J = 7.7$ Hz, H_8).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ 135.8, 135.7 (CH aromáticos), 133.6, 133.5 (Cq aromáticos), 129.6, 129.5, 127.6, 127.5 (CH aromáticos), 99.3, 98.5 (2 x OCH_2OCH_3), 81.3, 81.0, 79.9 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5$), 65.2, 60.0 (C_1, C_7), 58.6 (OCH_3), 56.5, 55.6 (2 x OCH_2OCH_3), 38.7, 35.8 (C_4, C_6), 27.0 (Me_3CSi), 19.3 (Me_3CSi), 14.7, 9.7 (C_8, C_9).

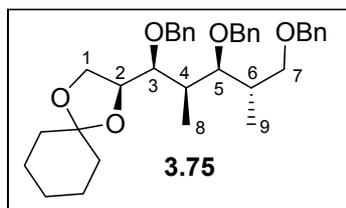
Síntesis del fragmento D



Esquema 3.3.24

Formación del producto 3.75:

En un matraz de 2 bocas se pesó el KH (suspensión al 30% en aceite mineral, 3.2 g, 24 mmol) y se agitó con hexano seco (20 mL) bajo atmósfera inerte. La suspensión se dejó reposar y el líquido sobrenadante se eliminó con una jeringuilla. Esta operación se repitió una vez más con hexano seco y otra vez con THF seco. A continuación se añadió THF seco (20 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió el *sin*-1,3-diol **3.45b** (2.27 g, 6 mmol) disuelto en THF seco (20 mL) y se agitó durante 30 minutos a 0°C. A continuación se adicionó TBAI (185 mg, 0.5 mmol) y BnBr (5.7 mL, 48 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 2 horas. Después de realizar el procesado (extracciones con CH₂Cl₂), eliminar el disolvente a vacío y cromatografiar el residuo obtenido sobre gel de sílice con una mezcla de hexano-éter (95:5), se obtuvo el producto tribencilado **3.75** (3.11 g, 93%). Es importante no permitir que la reacción se caliente debido a la formación de cantidades variables del producto de eliminación **3.76**.

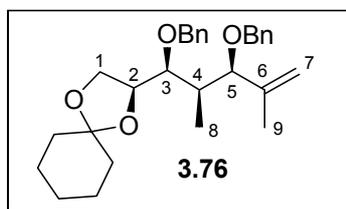


Aceite incoloro; $[\alpha]_D -11.1$ (c 1.8; CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.40-7.25 (15H, ma, aromáticos), 4.82, 4.63 (2 x 1H, 2 x d, $J = 12$ Hz, OCH_2Ph), 4.58 (2H, sistema AB, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.44 (2H, s, OCH_2Ph), 4.28 (1H, m, H_2), 3.87 (1H, dd, $J = 8, 6$ Hz, H_1), 3.58 (1H, dd, $J = 9, 5.5$ Hz, H_7), 3.50 (1H, dd, $J = 7.3, 3$ Hz, H_3), 3.45-3.40 (2H, ma, H_1, H_5), 3.34 (1H, dd, $J = 9, 6.3$ Hz, H_7), 2.00 (1H, m, H_6), 1.83 (1H, m, H_4), 1.65-1.25 (10H, ma, ciclohexilo), 1.05 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_8), 0.99 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_9).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 139.2, 139.1, 138.6 (Cq aromáticos), 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4 (CH aromáticos), 109.8 (Cq ciclohexilo), 83.9, 80.8, 79.0 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5$), 75.2, 73.5, 73.1, 72.0, 65.9 ($\text{C}_1, \text{C}_7, 3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 38.7 (CH), 36.5 (CH_2 ciclohexilo), 36.2 (CH), 35.5, 25.3, 24.1, 24.0 (CH_2 ciclohexilo), 16.2, 10.7 (C_8, C_9).

HR EIMS m/z (rel. int.) 558.3380 (M^+ , 1), 309 (10), 269 (16), 181 (42), 91 (100).
Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_5$: 558.3345.



Sólido incoloro, pf 25-26 °C; $[\alpha]_D +20.2$ (c 1.4; CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.45-7.30 (15H, ma, aromáticos), 5.16 (1H, s, H_7), 5.10 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, OCH_2Ph), 4.94 (1H, s, H_7), 4.54 (2H, m, OCH_2Ph), 4.38 (1H, m, H_2), 4.29 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.06 (1H, dd, $J = 8, 6$ Hz, H_1), 3.88 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H_5), 3.74 (1H, dd, $J = 8.4, 8$ Hz, H_1), 3.42 (1H, d, $J = 8$ Hz, H_3), 1.80-1.60 (9H, superpuesta, ma, H_4 , ciclohexilo), 1.74 (3H, s, H_9), 1.56-1.40 (2H, ma, ciclohexilo), 1.22 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_8).

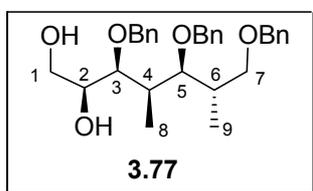
RMN ^{13}C (125 MHz) δ 142.8 (C_6), 139.6, 138.6 (Cq aromáticos), 128.2, 128.0, 127.8, 127.3, 127.0, 126.9 (CH aromáticos), 116.6 (C_7), 109.9 (Cq ciclohexilo), 85.5 (C_5),

80.7, 79.0 (C₂, C₃), 73.3, 70.3 (2 x OCH₂Ph), 66.1 (C₁), 38.1 (C₄), 36.5, 35.2, 25.1, 24.0, 23.9 (CH₂ ciclohexilo), 16.4, 10.5 (C₈, C₉).

HR EIMS *m/z* (rel. int.) 450.2768 (M⁺, 1), 179 (15), 161 (13), 107 (12), 91 (100).
Calculado para C₂₉H₃₈O₄: 450.2770.

Formación del producto 3.77:

A una disolución del producto tribencilado **3.75** (2.8 g, 5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (60 mL) se adicionó ZnBr₂ anhidro (6.75 g, 30 mmol) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 3 horas. A continuación se realizó el procesado (extracciones con CH₂Cl₂) y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de hexano-AcOEt (7:3), obteniéndose el diol **3.77** (2.08 g, 87%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D +7.7$ (c 1.8; CHCl₃).

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3440 (ba, OH).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.40-7.25 (15H, ma, aromáticos), 4.67, 4.63 (2 x 1H, 2 x d, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.60-4.55 (4H, m, 2 x OCH₂Ph), 3.80 (1H, m, H₂), 3.65 (1H, dd, *J* = 9, 5 Hz, H₇), 3.60-3.55 (3H, ma, H₁, H₅, H₇), 3.53 (1H, dd, *J* = 11.5, 4.5 Hz, H₁), 3.48 (1H, dd, *J* = 7, 4 Hz, H₃), 2.80 (1H, s, OH), 2.30 (1H, s, OH), 2.25 (2H, m, H₄, H₆), 1.14, 1.09 (2 x 3H, 2 x d, *J* = 7 Hz, H₈, H₉).

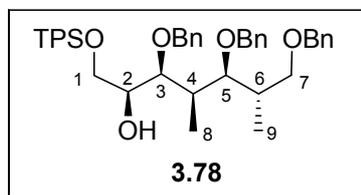
RMN ¹³C (125 MHz) δ 138.9, 138.4, 138.1 (Cq aromáticos), 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4 (CH aromáticos), 81.2, 80.8 (CH), 74.5, 74.0, 73.2, 72.4 (CH₂), 72.3 (CH), 64.5 (CH₂), 37.4, 36.6 (C₄, C₆), 15.0, 10.4 (C₈, C₉).

HR FABMS *m/z* 479.2824 (M+H⁺). Calculado para C₃₀H₃₉O₅: 479.2797.

Formación del producto 3.78:

A una disolución del diol **3.77** (1.9 g, 4 mmol), Et₃N (1.1 mL, 7.6 mmol) y DMAP (aprox. 27 mg) en CH₂Cl₂ seco (12 mL), se adicionó TPSCI (1.1 mL, 4.4 mmol) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 6 horas. A continuación se realizó el procesado (extracciones con CH₂Cl₂) y se eliminó

el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla de hexano-AcOEt (95:5), obteniéndose el alcohol **3.78** (2.72 g, 95%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -9.6$ (*c* 2.1; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3500 (ba, OH).

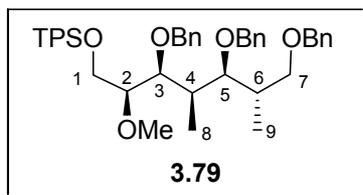
RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.70 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.25 (21H, ma, aromáticos), 4.71 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.66-4.58 (3H, ma, OCH_2Ph), 4.55 (2H, sistema AB, $J = 12$ Hz, OCH_2Ph), 4.05 (1H, m, H_2), 3.81 (1H, dd, $J = 10, 6.5$ Hz, H_1), 3.75-3.70 (2H, ma, H_1, H_3), 3.65-3.60 (3H, ma, $\text{H}_5, \text{H}_7, \text{H}_7$), 2.60 (1H, d, $J = 7$ Hz, OH), 2.32 (1H, m, H_4), 2.23 (1H, m, H_6), 1.19 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_8), 1.16 (9H, s, Me_3CSi), 1.13 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_9).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 139.1, 138.7, 138.4 (Cq aromáticos), 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 133.3, 133.2 (Cq aromáticos), 129.7, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 127.2 (CH aromáticos), 81.1, 80.0 (CH), 74.6, 74.0, 73.1, 72.5 (CH_2), 72.0 (CH), 65.2 (CH_2), 37.2, 37.0 (C_4, C_6), 26.9 (Me_3CSi), 19.2 (Me_3CSi), 15.0, 10.5 (C_8, C_9).

HR FABMS m/z 717.3998 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{O}_5\text{Si}$: 717.3970.

Formación del producto **3.79**:

A una disolución del alcohol **3.78** (2.15 g, 3 mmol) y 1,8-bis-(dimetilamino)-naftalina (3.9 g, 18 mmol) en CH_2Cl_2 seco (50 mL), se adicionó $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ (sal de Meerwin, 2.22 g, 15 mmol) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 3 horas. A continuación se realizó el procesado (extracciones con CH_2Cl_2) y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de hexano-AcOEt (95:5), obteniéndose el producto metilado **3.79** (1.95 g, 89%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -17.3$ (c 1.5; CHCl_3).

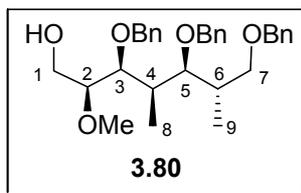
RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.70 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.30 (21H, ma, aromáticos), 4.72 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, OCH_2Ph), 4.66 (2H, d, $J = 11.3$ Hz, OCH_2Ph), 4.60 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, OCH_2Ph), 4.52 (2H, sistema AB, $J = 12$ Hz, OCH_2Ph), 3.91 (1H, dd, $J = 10.5, 6$ Hz, H_1), 3.87 (1H, dd, $J = 10.5, 5.7$ Hz, H_1), 3.71 (1H, dd, $J = 7.4, 4$ Hz, H_3), 3.65-3.60 (3H, ma, $\text{H}_2, \text{H}_7, \text{H}_7$), 3.52 (1H, dd, $J = 7.4, 3.4$ Hz, H_5), 3.49 (3H, s, OCH_3), 2.30 (1H, m, H_4), 2.18 (1H, m, H_6), 1.16 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_8), 1.13 (9H, s, Me_3CSi), 1.08 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_9).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 139.2, 138.8, 138.7 (Cq aromáticos), 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 133.4, 133.3 (Cq aromáticos), 129.7, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 127.2 (CH aromáticos), 83.0, 82.0, 80.5 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5$), 74.7, 74.3, 73.0, 72.4, 63.3 ($\text{C}_1, \text{C}_7, 3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 59.2 (OCH_3), 37.2, 37.1 (C_4, C_6), 26.9 (Me_3CSi), 19.2 (Me_3CSi), 15.4, 10.3 (C_8, C_9).

HR EIMS m/z (rel. int.) 730.4010 (M^+ , 1), 639 ($\text{M}^+ - \text{Bn}$, 1), 269 (36), 181 (100), 91 (84).
Calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}$: 730.4053.

Formación del alcohol 3.80:

A una disolución del producto metilado **3.79** (1.83 g, 2.5 mmol) en THF (25 mL), se adicionó TBAF (0.88 g, 2.8 mmol) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 5 horas. A continuación se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla de hexano-AcOEt (8:2), obteniéndose el alcohol **3.80** (1.05 g, 85%).



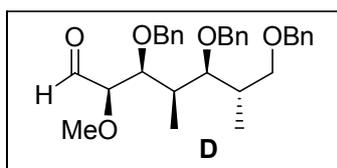
Aceite incoloro; $[\alpha]_D -2.7$ (c 3.3; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3450 (ba, OH).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.40-7.30 (15H, ma, aromáticos), 4.82, 4.66 (2 x 1H, 2 x d, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.62 (2H, sistema AB, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.55 (2H, sistema AB, $J = 12$ Hz, OCH_2Ph), 3.76 (1H, dd, $J = 12, 4$ Hz, H_1), 3.69 (2H, m, H_5, H_7), 3.59 (1H, dd, $J = 12, 5$ Hz, H_1), 3.50 (3H, s, OCH_3), 3.50-3.45 (3H, ma, $\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_7$), 2.30 (1H, s, OH), 2.20 (2H, m, H_4, H_6), 1.16, 1.05 (2 x 3H, 2 x d, $J = 7$ Hz, H_8, H_9).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 139.1, 138.8, 138.4 (C_q aromáticos), 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 127.2 (CH aromáticos), 83.3, 82.8, 80.2 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5$), 74.5, 74.3, 72.9, 72.0, 61.1 ($\text{C}_1, \text{C}_7, 3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 58.4 (OCH_3), 37.4, 36.5 (C_4, C_6), 15.6, 10.2 (C_8, C_9).

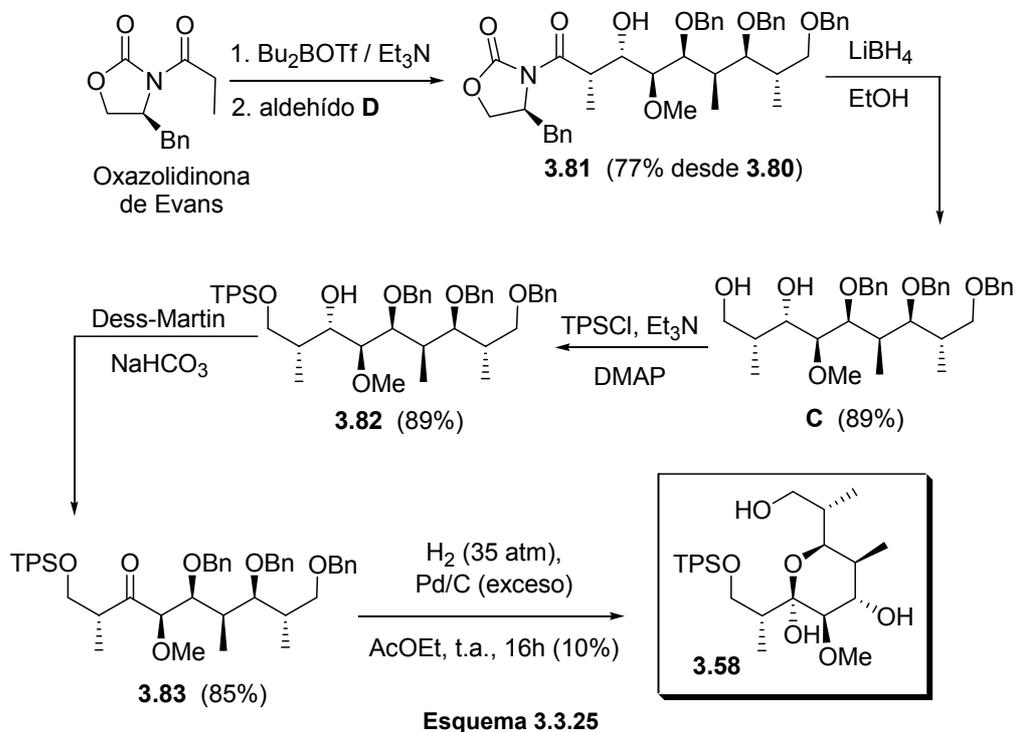
HR FABMS m/z 493.2919 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_5$: 493.2948.



Formación del aldehído D:

A una disolución de cloruro de oxalilo (330 μL , 2.5 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) a -78°C y bajo atmósfera inerte, se le adicionó lentamente DMSO (350 μL , 5 mmol) y se mantuvo en agitación durante 15 minutos a la misma temperatura. A continuación se adicionó una disolución del alcohol **3.80** (985 mg, 2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL), manteniendo de nuevo la agitación a -78°C durante 15 minutos. Por último, se adicionó Et_3N (1.4 mL, 10 mmol) y se mantuvo en agitación a 0°C durante 15 minutos. Después se realizó el procesado (extracciones con CH_2Cl_2) y se eliminó el disolvente a vacío. El aldehído **D** crudo obtenido se empleó en el siguiente paso de reacción. A efectos de cálculos en la siguiente reacción, la oxidación se consideró cuantitativa.

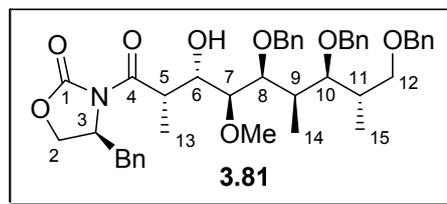
Síntesis del fragmento C y su transformación en el producto 3.58



Esquema 3.3.25

Formación del aldol 3.81:

A una disolución de Bu_2BOTf en CH_2Cl_2 (1M, 3.6 mL, 3.6 mmol) bajo atmósfera inerte y a -78°C , se le adicionó Et_3N (560 μL , 4 mmol) y una disolución de (S)-(+)-4-bencil-3-propionil-2-oxazolidinona (466 mg, 2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 mL), manteniéndose la mezcla de reacción en agitación a -78°C durante 30 minutos y 1 hora a 0°C . Después se adicionó una disolución del aldehído **D** crudo (aprox. 2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) a -78°C . A continuación se dejó calentar la mezcla de reacción a -20°C y se mantuvo la agitación a esa temperatura durante 14 horas. Después se adicionaron secuencialmente 15 mL de tampón pH 7, 15 mL de MeOH y 8 mL de H_2O_2 al 30% a -20°C , agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Más tarde se realizó el procesado (extracciones con CH_2Cl_2) y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano-AcOEt (8:2) como eluyente, obteniéndose el aldol **3.81** (1.11 g, 77% desde **3.80**).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D +8.1$ (c 1.2; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3490 (ba, OH), 1781, 1694 (2 x C=O).

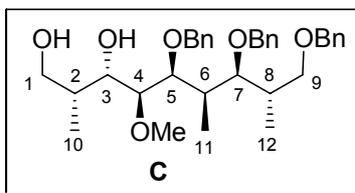
RMN ^1H (500 MHz) δ 7.40-7.25 (20H, ma, aromáticos), 4.72, 4.66 (2 x 1H, 2 x d, $J = 11.3$ Hz, OCH_2Ph), 4.65-4.50 (5H, ma, H_3 , 2 x OCH_2Ph), 4.24 (1H, m, H_6), 4.13 (1H, dd, $J = 9, 2.7$ Hz, H_2), 4.05 (2H, m, H_2' , H_5), 3.92 (1H, dd, $J = 7.7, 2.8$ Hz, H_8), 3.61 (2H, m, H_{12} , H_{12}'), 3.51 (1H, dd, $J = 7.8, 2.8$ Hz, H_{10}), 3.47 (1H, superpuesta, m, H_7), 3.46 (3H, s, OCH_3), 3.30 (1H, s, OH), 3.25 (1H, dd, $J = 13.5, 3.5$ Hz, CHCH_2Ph), 2.80 (1H, dd, $J = 13.3, 9.5$ Hz, CHCH_2Ph), 2.40 (1H, m, H_9), 2.14 (1H, m, H_{11}), 1.37 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_{13}), 1.19 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_{14}), 1.10 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_{15}).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 177.1 (C_4), 152.8 (C_1), 139.2, 138.8, 138.4, 135.2 (Cq aromáticos), 129.4, 128.9, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3 (CH aromáticos), 81.8, 81.0, 80.0 (CH), 74.5, 74.1, 73.0, 72.6 (CH_2), 71.0 (CH), 66.0 (CH_2), 59.6 (OCH_3), 55.0 (C_3), 39.6 (C_5), 37.8 (CHCH_2Ph), 37.4, 37.2 (C_9 , C_{11}), 15.3, 12.1, 10.1 (C_{13} , C_{14} , C_{15}).

HR FABMS m/z 724.3770 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{NO}_8$: 724.3849.

Formación del diol C:

A una disolución del aldol **3.81** (1.09 g, 1.5 mmol) en éter seco (20 mL) bajo atmósfera inerte y a -10°C , se le adicionó EtOH (105 μL , 1.8 mmol) y una disolución 2M de LiBH_4 en THF (0.9 mL, 1.8 mmol). La mezcla resultante se mantuvo en agitación a -10°C durante 2 horas, añadiéndose después una disolución acuosa de NaOH 1M (4 mL) y manteniéndose la agitación durante 15 minutos a 0°C . Más tarde se realizó el procesado (extracciones con éter) y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice con una mezcla de hexano-AcOEt (8:2), obteniéndose el diol **C** (735 mg, 89%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -27.2$ (c 2.6, CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3430 (ba, OH).

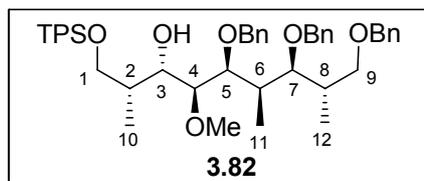
RMN ^1H (500 MHz) δ 7.40-7.30 (15H, ma, aromáticos), 4.70, 4.66, 4.61, 4.58 (4 x 1H, 4 x d, $J = 11.5$ Hz, 2 x OCH_2Ph), 4.55 (2H, s, OCH_2Ph), 4.04 (1H, dd, $J = 9, 1.7$ Hz, H_3), 3.88 (1H, dd, $J = 6.6, 3.4$ Hz, H_5), 3.73 (1H, dd, $J = 10.6, 4$ Hz, H_1), 3.66 (2H, m, $\text{H}_{11}, \text{H}_9$), 3.57 (2H, m, H_7, H_9), 3.43 (3H, s, OCH_3), 3.41 (1H, dd, $J = 9, 3.4$ Hz, H_4), 3.30 (1H, s, OH), 2.70 (1H, s, OH), 2.38 (1H, m, H_6), 2.16 (1H, m, H_8), 2.00 (1H, m, H_2), 1.20 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_{11}), 1.09 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_{12}), 1.03 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_{10}).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 139.2, 138.5, 138.1 (Cq aromáticos), 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 127.2 (CH aromáticos), 82.1, 80.3, 79.7 (CH), 73.9, 73.8 (CH_2), 73.1 (CH), 73.0, 72.5, 67.6 (CH_2), 59.4 (OCH_3), 37.0, 36.8, 35.5 ($\text{C}_2, \text{C}_6, \text{C}_8$), 15.4, 10.1, 9.6 ($\text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}$).

HR FABMS m/z 551.3405 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{O}_6$: 551.3372.

Formación del alcohol 3.82:

A una disolución del diol **C** (0.55 g, 1 mmol), Et_3N (0.27 mL, 1.9 mmol) y DMAP (aprox. 6 mg) en CH_2Cl_2 seco (3 mL), se le adicionó TPSCI (0.28 mL, 1.1 mmol) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 16 horas. A continuación se realizó el procesado (extracciones con CH_2Cl_2) y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna con una mezcla de hexano-AcOEt (95:5), obteniéndose el alcohol sililado **3.82** (0.7 g, 89 %).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -24$ (c 2, CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3500 (ba, OH).

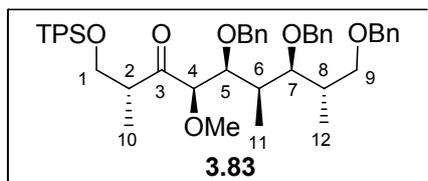
RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.70 (4H, ma, aromáticos), 7.50-7.30 (21H, ma, aromáticos), 4.82, 4.71 (2 x 1H, 2 x d, $J = 11.6$ Hz, OCH_2Ph), 4.69, 4.60 (2 x 1H, 2 x d, $J = 11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.56 (2H, s, OCH_2Ph), 4.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H_3), 3.98 (1H, dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz, H_5), 3.85-3.80 (2H, ma, H_1, H_1'), 3.68 (1H, dd, $J = 8.8, 3.8$ Hz, H_9), 3.64 (1H, dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, H_9), 3.60 (1H, dd, $J = 7.7, 3.1$ Hz, H_7), 3.50 (1H, superpuesta, m, H_4), 3.50 (3H, s, OCH_3), 3.10 (1H, s, OH), 2.42 (1H, m, H_6), 2.20 (1H, m, H_8), 2.10 (1H, m, H_2), 1.23 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_{11}), 1.15 (9H, s, Me_3CSi), 1.12 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_{12}), 1.10 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_{10}).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 139.3, 138.7, 138.6 (Cq aromáticos), 135.6, 135.5 (CH aromáticos), 133.3, 133.2 (Cq aromáticos), 129.7, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1 (CH aromáticos), 82.1, 80.8, 80.0 (CH), 74.4, 74.2, 73.0, 72.6 (CH_2), 72.2 (CH), 69.1 (CH_2), 59.7 (OCH_3), 37.3, 37.2, 35.6 ($\text{C}_2, \text{C}_6, \text{C}_8$), 26.9 (Me_3CSi), 19.2 (Me_3CSi), 15.3, 10.0, 9.8 ($\text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}$).

HR FABMS m/z 789.4546 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{65}\text{O}_6\text{Si}$: 789.4550.

Formación de la cetona 3.83:

A una disolución del alcohol **3.82** (552 mg, 0.7 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL), se le adicionó NaHCO_3 (0.12 g, aprox. 1.4 mmol) y periodinano de Dess-Martin (0.6 g, aprox. 1.4 mmol), manteniéndose la mezcla en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 45 minutos. A continuación se realizó el procesado (extracciones con CH_2Cl_2) y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla de hexano-AcOEt (95:5), obteniéndose la cetona **3.83** (468 mg, 85%).



Aceite incoloro; $[\alpha]_D -62.2$ (c 0.8; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 1725 (C=O).

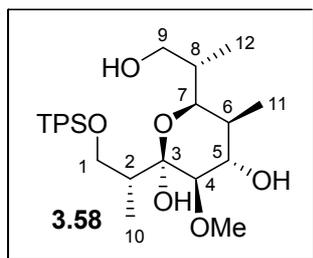
RMN ^1H (500 MHz) δ 7.65-7.60 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.20 (21H, ma, aromáticos), 4.62, 4.58 (2 x 1H, 2 x d, $J = 11.6$ Hz, OCH_2Ph), 4.55-4.45 (4H, ma, 2 x OCH_2Ph), 4.35 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H_4), 4.07 (1H, dd, $J = 8.3, 3.4$ Hz, H_5), 3.80 (1H, dd, $J = 9.3, 8.3$ Hz, H_1), 3.60-3.55 (3H, ma, $\text{H}_7, \text{H}_9, \text{H}_9$), 3.50 (1H, dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, H_7), 3.42 (3H, s, OCH_3), 3.05 (1H, m, H_2), 2.36 (1H, m, H_6), 2.10 (1H, m, H_8), 1.10 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{11}), 1.04 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_{12}), 1.03 (9H, s, Me_3CSi), 0.95 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{10}).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 212.1 (C=O), 139.3, 138.8, 138.3 (Cq aromáticos), 135.5, 135.4 (CH aromáticos), 133.1, 133.0 (Cq aromáticos), 129.8, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1 (CH aromáticos), 88.3 (C_4), 81.4, 80.0 (C_5, C_7), 74.2, 73.1, 72.6, 70.8, 67.6 ($\text{C}_1, \text{C}_9, 3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 59.1 (OCH_3), 45.4 (C_2), 37.4, 36.1 (C_6, C_8), 26.9 (Me_3CSi), 19.2 (Me_3CSi), 15.1, 12.8, 9.8 ($\text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}$).

HR FABMS m/z 787.4353 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{63}\text{O}_6\text{Si}$: 787.4393.

Formación del hemiacetal **3.58**:

Una disolución de la cetona **3.83** (393 mg, 0.5 mmol) en AcOEt (100 mL) se mezcló con Pd/C al 10% (1.6 g) bajo atmósfera de hidrógeno en un reactor a presión a 35 atm. A continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo filtrando sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con mezclas de hexano-AcOEt (7:3), obteniéndose el producto **3.58** (25 mg, 10%).



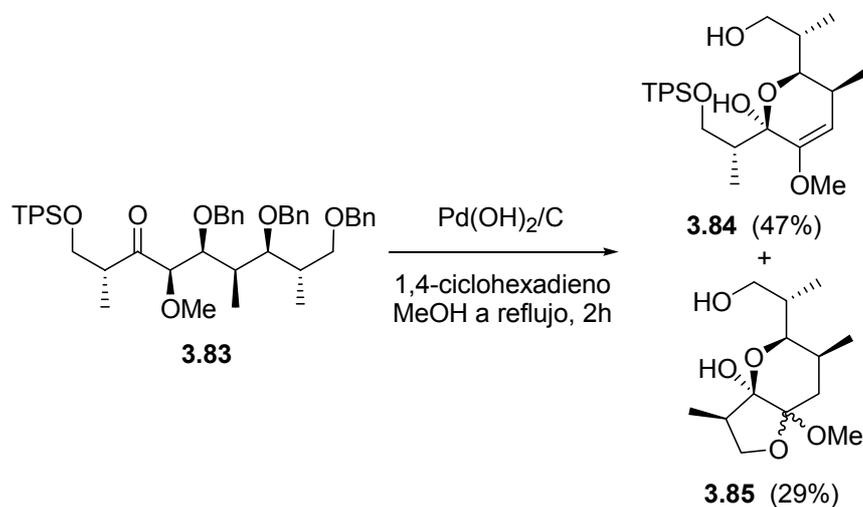
Aceite incoloro; $[\alpha]_D -3.3$ (c 0.2; CHCl_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3430 (ba, OH).

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.72-7.65 (4H, ma, aromáticos), 7.44-7.34 (6H, ma, aromáticos), 4.05 (1H, dd, $J = 9.2, 3.7$ Hz, H_1), 3.78 (1H, dd, $J = 10.7, 8.5$ Hz, H_5), 3.67-3.61 (1H, t, $J = 9.2$ Hz, H_1'), 3.59 (3H, s, OCH_3), 3.51-3.45 (2H, ma, H_7, H_9), 3.07 (2H, m, H_4, H_9), 2.26 (1H, m, H_2), 1.88 (2H, m, H_6, H_8), 1.16 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_{10}), 1.07 (9H, s, Me_3CSi), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{11}), 0.81 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{12}).

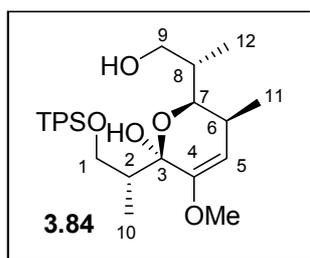
RMN ^{13}C (125 MHz) δ 135.7, 135.6 (CH aromáticos), 134.1, 134.0 (C_q aromáticos), 129.5, 129.4, 127.5, 127.3 (CH aromáticos), 100.4 (C_3), 84.4, 78.3, 73.6 ($\text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_7$), 63.6, 63.5 (C_1, C_9), 61.1 (OCH_3), 42.4, 40.3, 29.6 ($\text{C}_2, \text{C}_6, \text{C}_8$), 26.9 (Me_3CSi), 19.3 (Me_3CSi), 18.0, 12.1, 11.5 ($\text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}$).

HR EIMS m/z (rel. int.) 441.1928 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - t\text{-Bu}$, 6), 423 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O} - t\text{-Bu}$, 11), 391 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O} - \text{MeOH} - t\text{-Bu}$, 6), 285 (41), 265 (62), 199 (100). Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si} - \text{H}_2\text{O} - t\text{-Bu}$: 441.2091.



Formación de los productos 3.84 y 3.85:

A una disolución de la cetona **3.83** (92 mg, 0.12 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (20% en peso, 276 mg) y 1,4-ciclohexadieno (0.7 mL, 7.2 mmol), agitándose la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. La reacción se detuvo filtrando sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con mezclas de hexano:AcOEt (95:5, 9:1), obteniéndose el producto deshidratado **3.84** (28 mg, 47%) y el producto desililado **3.85** (9 mg, 29%).



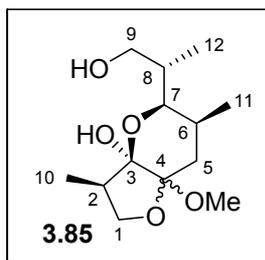
Aceite incoloro; $[\alpha]_D -17.0$ (c 1.0; CHCl₃).

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3400 (OH).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.75-7.70 (4H, ma, aromáticos), 7.45-7.35 (6H, ma, aromáticos), 4.74 (1H, s, H₅), 4.28 (1H, dd, $J = 9.6, 3.5$ Hz, H₉), 3.94 (1H, dd, $J = 11, 3.7$ Hz, H₁), 3.66 (1H, dd, $J = 9.7, 9.6$ Hz, H₉), 3.56 (1H, m, superpuesta, H₇), 3.56 (3H, s, OCH₃), 3.38 (1H, dd, $J = 11, 2.4$ Hz, H₁), 2.90 (1H, m, H₆), 2.40 (1H, m, H₈), 1.64 (1H, m, H₂), 1.07 (9H, s, Me₃CSi), 1.06 (3H, d, $J = 7.7$ Hz, H₁₀), 1.04 (3H, d, $J = 7$ Hz, H₁₂), 0.96 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, H₁₁).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 149.8 (C₄), 135.7, 135.6 (CH aromáticos), 134.6, 134.5 (Cq aromáticos), 129.3, 129.2, 127.5, 127.4 (CH aromáticos), 100.8 (C₅), 97.2 (C₃), 76.3 (C₇), 64.5, 64.4 (C₁, C₉), 54.1 (OCH₃), 40.8, 31.7, 27.0 (C₂, C₆, C₈), 26.9 (Me₃CSi), 19.3 (Me₃CSi), 18.6, 16.7, 12.2 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

HR FABMS m/z 480.2719 (M⁺-H₂O). Calculado para C₂₉H₄₀O₄Si: 480.2696.



Aceite incoloro; $[\alpha]_D +5.4$ (c 0.5; CHCl_3).

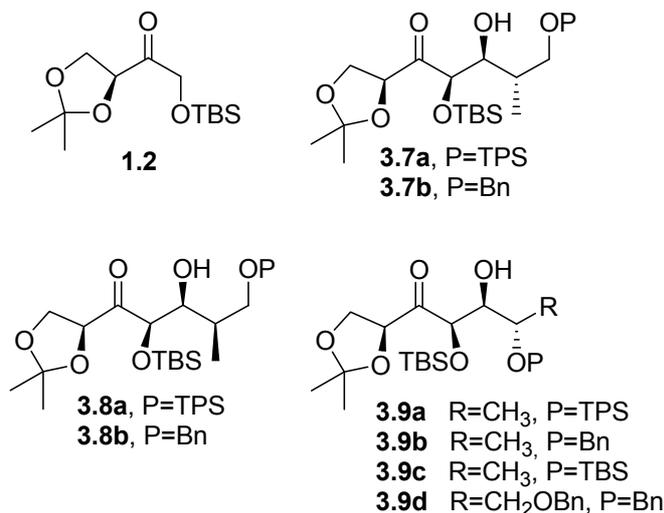
IR ν_{max} (cm^{-1}) 3400 (OH).

RMN ^1H (500 MHz) δ 4.16 (1H, dd, $J = 8.6, 8.5$, H_9), 4.44 (1H, dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, H_1), 3.59 (1H, dd, $J = 11.2, 6.1$ Hz, H_1), 3.54 (1H, ba, dd, $J = 3.9, 3.8$ Hz, H_7), 3.46 (1H, dd, $J = 8.5, 5.1$ Hz, H_9), 3.27 (3H, s, OCH_3), 2.30 (1H, dd, $J = 13.8, 5.7$ Hz, H_5), 2.26-2.12 (2H, m, H_6, H_8), 1.87 (1H, m, H_2), 1.60 (1H, dd, $J = 13.8, 12.8$ Hz, H_5), 1.14 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H_{10}), 1.10 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, H_{12}), 0.90 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_{11}).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 102.0, 101.3 (C_3, C_4), 78.7 (C_7), 72.1, 65.7 (C_1, C_9), 47.1 (OCH_3), 40.9 (C_2), 33.9 (C_5), 30.7, 27.4 (C_6, C_8), 19.0, 16.2, 15.2 ($\text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}$).

4 RESUMEN Y CONCLUSIONES

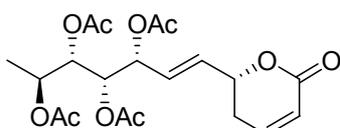
1. Se han estudiado las adiciones aldólicas de enolatos de boro derivados de la cetona **1.2** con aldehídos α -quirales. Para los α -metilaldehídos se ha observado que el estereocontrol es ejercido siempre por el enolato quiral y no por el aldehído, obteniéndose los aldoles **3.7** y **3.8** de forma diastereoisoméricamente pura. Las adiciones aldólicas a los α -alcoxialdehídos solo han sido altamente diastereoselectivas con los de configuración *S*, lo que ha permitido la obtención de los aldoles **3.9**. Para explicar estos resultados se ha aplicado por primera vez el modelo de Cornforth a una reacción aldólica con doble inducción asimétrica.



Estos estudios se han publicado en la revista *Journal of Organic Chemistry* con el título *Double diastereoselection in aldol reactions mediated by dicyclohexylchloroborane between L-erythrose derivatives and chiral aldehydes. The Felkin-Anh versus Cornforth dichotomy* (J.A. Marco, M. Carda, S. Díaz-Oltra, J. Murga, E. Falomir, H. Röper, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8577).

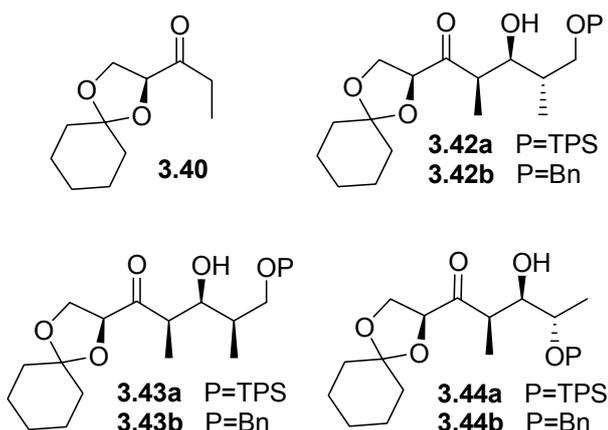
2. Con el propósito de mostrar la utilidad sintética de las reacciones aldólicas expuestas anteriormente, se ha llevado a cabo la síntesis total y estereoselectiva de la lactona natural anamarina, mejorando las síntesis previamente descritas en la bibliografía.

Esta síntesis se ha publicado en la revista *Tetrahedron* con el título *Stereoselective synthesis of anamarine* (S. Díaz-Oltra, J. Murga, E. Falomir, M. Carda, J.A. Marco, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2979).



Anamarina

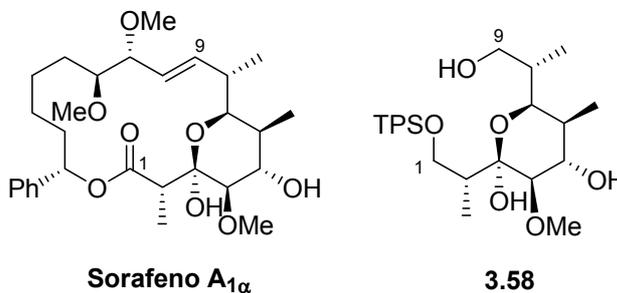
3. Se han estudiado las adiciones aldólicas de enolatos de boro derivados de la etilcetona **3.40** con aldehídos α -quirales. Los resultados han sido análogos a los obtenidos con la cetona **1.2**. Para los α -metilaldehídos se ha observado que el stereocontrol es ejercido siempre por el enolato quiral y no por el aldehído, obteniéndose los aldoles **3.42** y **3.43** de forma diastereoisoméricamente pura. Las adiciones aldólicas a los α -alcohaldehídos solo han sido altamente diastereoselectivas con los de configuración S, lo que ha permitido la obtención de los aldoles **3.44**.



Estos resultados refuerzan la idea de que el modelo de Cornforth tendrá que ser considerado en adelante para explicar los resultados estereoquímicos de las adiciones aldólicas a los grupos carbonílicos con heteroátomos en α , y es posible que los factores que estabilizan los ET de Cornforth en estos casos específicos estén operando en todas las adiciones nucleofílicas a los grupos carbonílicos con heteroátomos en α .

Este trabajo ha sido enviado a publicación a la revista *Journal of Organic Chemistry* con el título *Double diastereoselection in aldol reactions mediated by dicyclohexylchloroborane between chiral aldehydes and a chiral ethyl ketone derived from L-erythrose*.

4. Con la intención de mostrar la utilidad sintética de las reacciones aldólicas entre la etilcetona **3.40** y aldehídos α -quirales se ha llevado a cabo la síntesis estereoselectiva del fragmento C₁-C₉ del producto natural antifúngico sorafeno A_{1 α} (**3.58**). En este caso la etilcetona **3.40** actúa como un sintón quiral d^5 , incorporando todos sus átomos de carbono al producto final y por lo tanto maximizando la economía atómica.



Esta síntesis ha sido enviada a publicación junto con el estudio anterior en el artículo citado previamente.

5 ESPECTROS SELECCIONADOS

