

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tercer objetivo: Avances sintéticos hacia los alcaloides del grupo Tuberostemospironina

4.1. Consideraciones previas

Una vez sintetizada la nitrona homoquiral **54-sin**, a escala multigramo, nos propusimos avanzar en la secuencia sintética hacia la obtención de alguno de los alcaloides de *Stemonaceae*.

Más concretamente, decidimos centrar nuestros esfuerzos en la síntesis de alcaloides pertenecientes al grupo Tuberostemospironina, los cuales presentan como característica estructural común un anillo de butanolida espiránico (Figura 26). De los 7 miembros constituyentes de este grupo, decidimos concentrarnos en los alcaloides croomina, stemospironina y stemonidina. Estos tres compuestos son estructuralmente muy similares: la croomina y la stemospironina únicamente se diferencian en la presencia o no de un grupo metoxi en el carbono 8', mientras que la stemospironina y la stemonidina son compuestos epiméricos, difiriendo en la configuración del centro estereogénico del carbono 2. Por ello, pensamos en diseñar una aproximación que nos permitiese abordar la síntesis de los tres alcaloides de forma paralela.

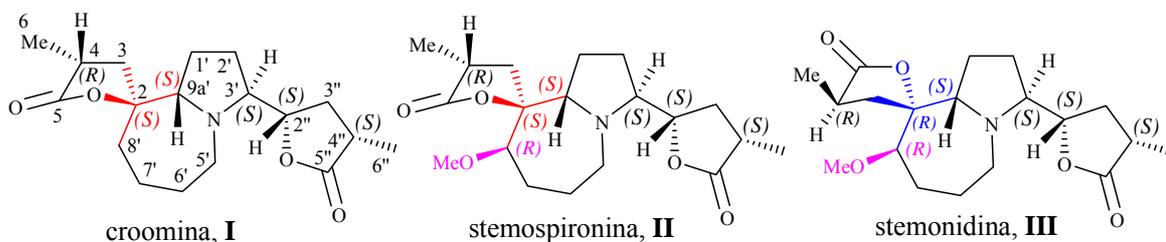
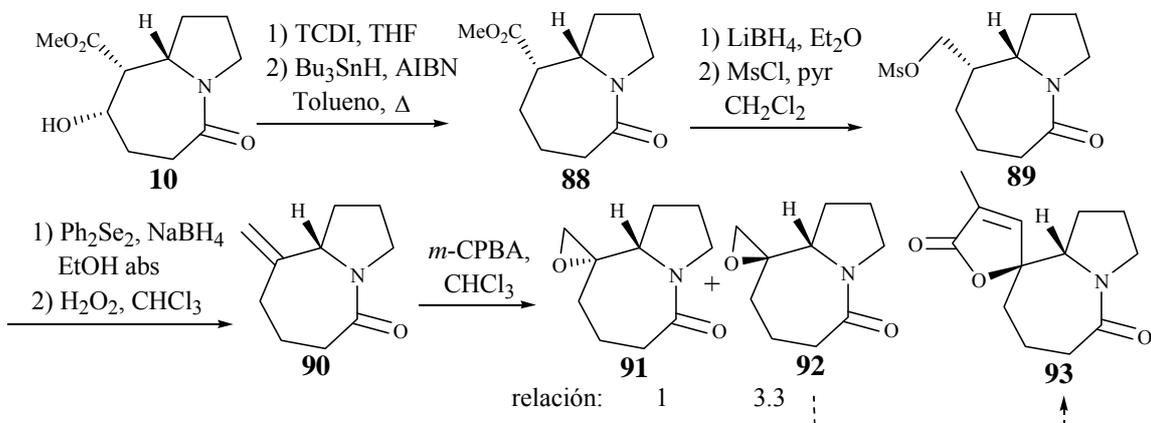


Figura 26: Algunos alcaloides del grupo Tuberostemospironina.

La Dra. Elena Sanfeliu, durante su Tesis Doctoral, realizó numerosos estudios dirigidos a la construcción del anillo de butirolactona espiránico, utilizando como precursor sintético la lactama modelo **10** (Esquema 63).

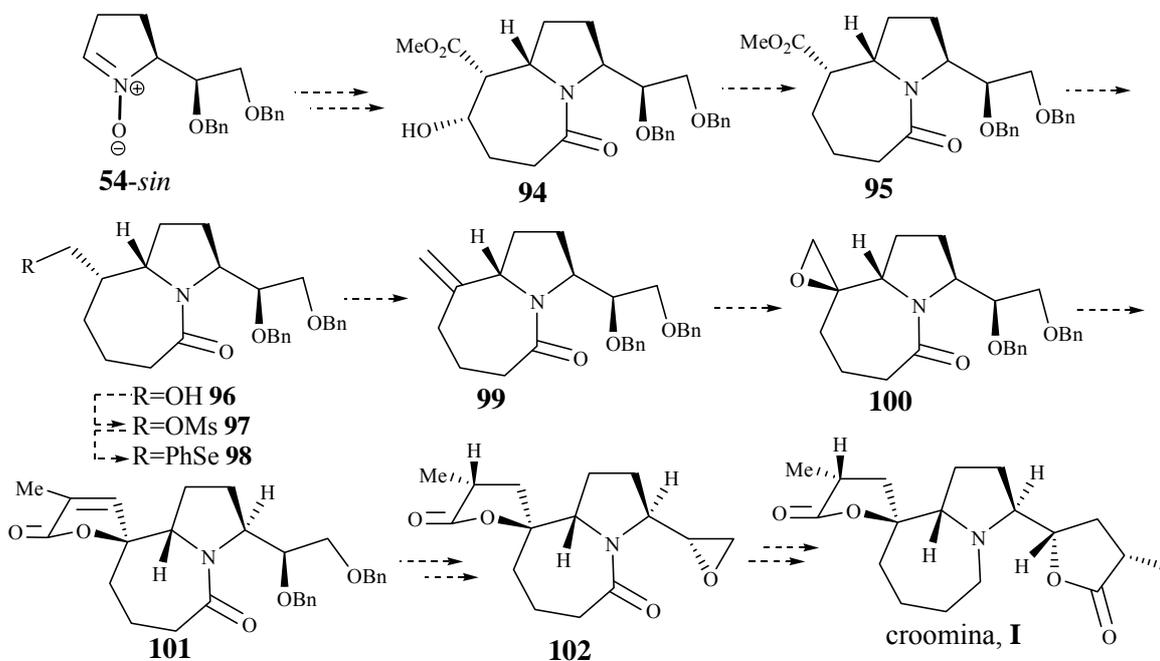
Estos estudios aportaron algunos datos significativos: se comprobó como la protección del nitrógeno en forma de amida representaba un avance crucial dentro de nuestra estrategia sintética, por comparación con los resultados obtenidos en los derivados tipo amina, y al mismo tiempo, se sintetizaron intermedios avanzados (oxiranos **91** y **92**) para la construcción de la butirolactona espiránica. Sin embargo, los últimos ensayos

dirigidos a la conversión de **92** a la correspondiente lactona **93** se realizaron a escala de pocos miligramos y no aportaron datos concluyentes.



Esquema 63: Ruta sintética ensayada para la construcción de la lactona espiránica en compuestos modelo.

Aun así, decidimos en primer lugar aplicar a la nitrona **54-sin** la metodología desarrollada con el modelo para preparar intermedios que nos permitieran completar la síntesis de alguno de los alcaloides objetivo. En el Esquema 64 se muestra la secuencia propuesta para la síntesis de (+)-croomina, alcaloide más sencillo de su grupo al no presentar sustitución en C₈, por simple extrapolación de los estudios realizados previamente a partir de la lactama modelo **10**.

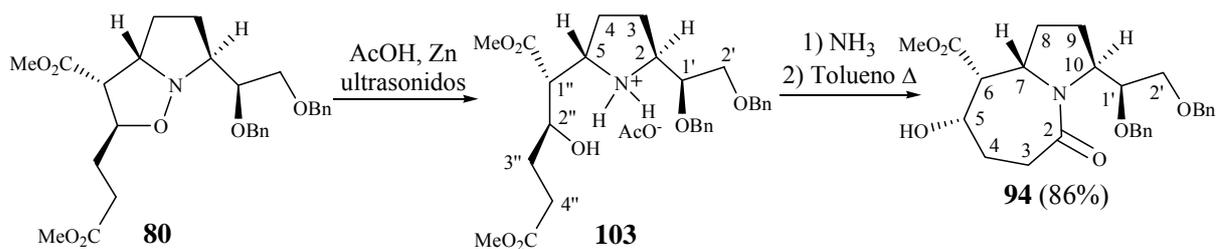


Esquema 64: Secuencia diseñada para la obtención de (+)-croomina, de acuerdo con los estudios desarrollados con el compuesto modelo **10**.

De esta forma, el primer objetivo a plantearnos sería la formación de la lactama **94** a partir de la nitrona **54-sin**. Para la síntesis de croomina, un aspecto importante de esta aproximación será la diastereoselectividad del proceso de epoxidación. Como es lógico, nos interesa que sea lo más favorable posible al epóxido **100**, cuya configuración relativa es igual a la del alcaloide.

4.2. Avances en la síntesis de croomina. Preparación de intermediarios azabíclicos y estudio de formación de la butirolactona espiránica

La lactama **94** se obtuvo por tratamiento básico seguido de calefacción de la sal de pirrolidinio **103**, generada a su vez por reducción del enlace N-O en la isoxazolidina **80** (Esquema 65). Como ya se comentó anteriormente, el compuesto **80** se obtiene como cicloaducto mayoritario en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la olefina **8** y la nitrona **54-sin**.



Esquema 65: Síntesis de la lactama **94**.

En este caso, la reducción del enlace oxígeno-nitrógeno se realizó por tratamiento de la isoxazolidina **80** con Zn en polvo,¹⁰⁰ en ácido acético glacial como disolvente y en un baño de ultrasonidos.¹⁰¹ En estas condiciones se obtiene el acetato de pirrolidinio **103** que se identifica por RMN y se utiliza en la siguiente reacción sin más purificación. En el espectro de ¹H-RMN de **103**, el protón H_{1''} (H₃ en la isoxazolidina **80**) se desplaza a campos mayores respecto al sustrato de partida, de δ 3.11 a 2.66, y aparece en forma de doble doblete. Otra señal destacable es un singlete a 2.39 ppm correspondiente al grupo metilo del acetato que actúa como contraíon. En la Tabla 9 se muestran los valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento más significativos del espectro de ¹H- y ¹³C-RMN para la elucidación estructural de **103**.

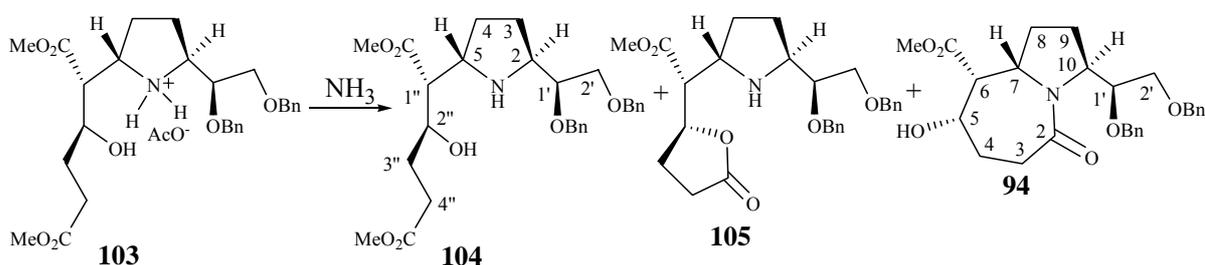
¹⁰⁰ El Zn se activa previamente por tratamiento con HCl al 10%.

¹⁰¹ La presencia de los grupos bencilo nos hicieron descartar *a priori* el método de hidrogenación catalítica utilizado en el modelo.

Tabla 9: Datos más significativos de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de la sal de pirrolidinio **103**.

δ (ppm), multiplicidad				J(Hz)		
$\text{H}_{2''}$	H_5	H_2	$\text{H}_{1''}$	AcO^-	$\text{J}_{1'',2''}$	$\text{J}_{1'',5}$
4.11, td	3.61, m	3.36, m	2.66, dd	3.39, s	8.6	4.4
δ (ppm)						
$\text{C}_{2''}$	C_5/C_2		$\text{C}_{1''}$			
69.4	75.8/69.3		52.6			

Para su desprotonación, la sal **103** se diluyó en una mezcla $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$, se basificó con amoníaco hasta $\text{pH} \approx 11$ y se extrajo con cloroformo. En estas condiciones se obtuvo un crudo complejo mezcla del correspondiente aminoalcohol **104**, de la lactama objetivo **94** y de la lactona **105** (Esquema 66). Sin embargo, se observó como la presencia de estos compuestos era un juego de equilibrios donde la lactama **94** resultó ser el producto termodinámicamente más estable. La calefacción del crudo resultante de la basificación en tolueno a reflujo, permitió obtener **94** como único producto de reacción, con un 86% de rendimiento desde **80**.



Esquema 66: Tratamiento básico del acetato de pirrolidinio **103**.

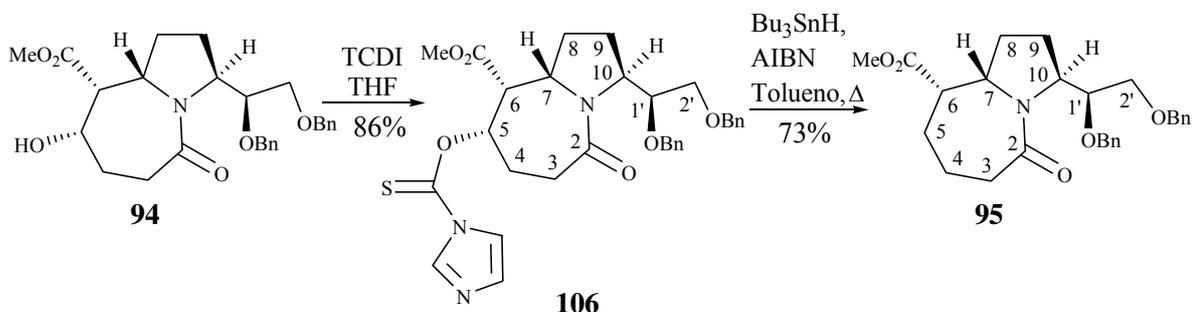
El compuesto **94** se caracterizó plenamente en base a sus datos espectroscópicos y presentó análisis elemental correcto. El espectro de masas muestra el pico correspondiente a la suma de sodio ($[\text{M}+\text{Na}]^+=490$). En el espectro de IR se observa una absorción intensa a 1600 cm^{-1} correspondiente al grupo amida y una banda intensa a 1732 cm^{-1} atribuida al grupo éster.

La asignación de las señales de ^1H - y ^{13}C -RMN se ha realizado en base a sus desplazamientos químicos y con la ayuda de experimentos mono- y bidimensionales tipo DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, y por analogía con la lactama modelo **10**. Es característico de este compuesto la absorción a δ 2.91 del protón H_6 , en forma de doblete

($J_{6,5}=5.0$ Hz), y la presencia de un único grupo metilo de éster a δ 3.59. Presenta un valor de poder rotatorio $[\alpha]_D = -87$ (c 1.1, CHCl_3).

Siguiendo la ruta sintética ensayada con el modelo, el siguiente paso correspondería a la reacción de desoxigenación, necesaria para la síntesis del alcaloide croomina. Para ello se utilizó el método de Barton-Mc-Combie,¹⁰² consistente en la conversión del alcohol en tiocarbamato y su posterior reducción radicalaria por tratamiento con hidruro de tributilestaño en presencia de AIBN como iniciador.

La reacción de **94** con TCDI en el seno de THF anhidro a 60 °C dio lugar al derivado **106** con un 86% de rendimiento (Esquema 67). Este compuesto resultó inestable sometándose a la siguiente reacción sin purificación adicional. Su reducción con Bu_3SnH permitió obtener **95** con un 73% de rendimiento.



Esquema 67: Obtención del producto desoxigenado **95**.

Los compuestos **95** y **106** se caracterizaron plenamente en base a sus datos espectroscópicos y **95** presentó análisis elemental correcto.

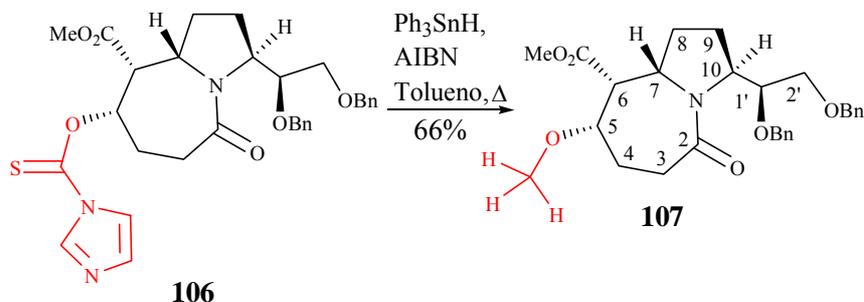
En el espectro de ^1H -RMN del derivado **106**, el protón H_5 está más empobrecido electrónicamente debido a la influencia del grupo tiocarbamato, resonando a campos menores, δ 5.56, en forma de doble triplete (en el precursor aparecía a δ 3.61). Asimismo, se observan a δ 8.16, 7.45 y 6.98 tres singletes correspondientes al grupo imidazol. En el espectro de ^{13}C -RMN, el desplazamiento del C_5 (δ 83.3) nos indica la presencia de un grupo electroatrayente en comparación al alcohol libre, δ 73.7. Se observan también las señales de los carbonos del imidazol a δ 182.3, 131.0 y 118.7.

En el producto de desoxigenación **95** el carbono 5 pasa de ser CH a ser CH_2 , presentando una señal a δ 32.5. De igual forma, los dos protones H_5 presentan señales a

¹⁰² (a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574-85. (b) Barton, D. H. R.; Dorchak, J.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1992**, 48, 7435-46.

campos mayores, en la zona alifática. El compuesto presenta un valor de poder rotatorio $[\alpha]_D = -38$ (c 1.6, CHCl_3).

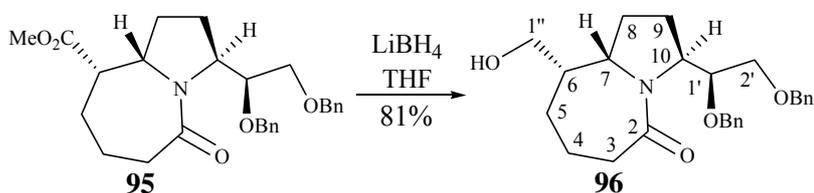
En estudios paralelos se utilizó el sistema, en principio equivalente, de Ph_3SnH -AIBN (Esquema 68). Sin embargo, en estas condiciones se obtuvo, como único producto de reacción, el compuesto metilado **107** con un 66% de rendimiento.



Esquema 68: Síntesis del compuesto metilado **107**.

Esta reacción, inesperada inicialmente, ya había sido descrita en la bibliografía como proceso competitivo en la desoxigenación de alcoholes.¹⁰³ Los trabajos publicados, utilizando el sistema Bu_3SnH -AIBN, postulan un mecanismo donde el grupo metoxi deriva del propio carbono del tiocarbamato. Describen también como la utilización de elevadas concentraciones y temperaturas favorece la reacción de desoxigenación, no observándose la presencia de los compuestos metilados.

Ya que en nuestro caso la reacción con Bu_3SnH había dado buenos resultados, y considerando que la reacción de metilación ya había sido estudiada por otros autores, decidimos no realizar ensayos adicionales y concentrarnos en avanzar en la secuencia sintética hacia (+)-croomina. Para ello, se ensayó la reducción selectiva del grupo éster de **95** a alcohol (Esquema 69).



Esquema 69: Reducción selectiva del grupo éster. Formación del alcohol **96**.

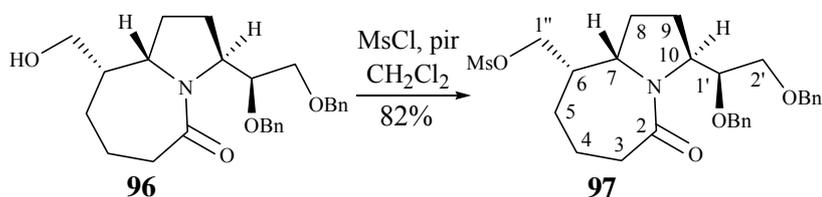
Esta reacción se realizó en el seno de THF anhidro utilizando como agente reductor LiBH_4 , reactivo que permite la reducción selectiva de ésteres frente amidas. Tras

¹⁰³ Bensasson, C. S.; Cornforth, S. J.; Du, M.-H.; Hanson, J. R. *Chem. Commun.* **1997**, 1509-10.

purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvo con un 81% de rendimiento un sólido blanco que se identificó como **96**.

Este compuesto fue caracterizado plenamente y presentó análisis elemental correcto. La desaparición en el espectro de ^1H -RMN del singlete correspondiente al grupo metoxi del éster y la aparición de las señales de dos nuevos protones α -hidroxílicos a δ 3.63 y 3.42, evidencian la reducción del grupo éster. En el espectro de ^{13}C -RMN destaca la presencia de una nueva señal a δ 59.2 asignada al grupo hidroximetilo. El espectro de IR presenta una banda ancha a 3400 cm^{-1} indicativa de la presencia del grupo hidroxilo.

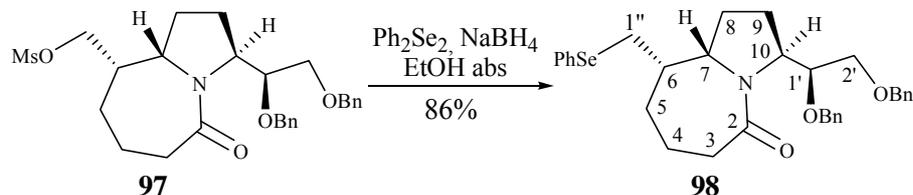
Siguiendo la ruta del Esquema 64, el siguiente paso consistiría en la conversión del alcohol en el correspondiente mesilato **97** (Esquema 70). El tratamiento de **96** con cloruro de mesilo y piridina en el seno de cloruro de metileno dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, a un sólido blanco que se identificó como el mesilato **97**, con un rendimiento del 82%. Este compuesto presenta una rotación específica $[\alpha]_{\text{D}} = -69$ (c 1.6, CHCl_3). Como señales más significativas de su espectro de ^1H -RMN podemos citar el singlete del grupo metilo del resto mesilo a 2.94 ppm, así como el desplazamiento a campos menores (δ 4.20 y 4.02) de los dos protones $\text{H}_{1''}$ por el efecto desapantallante del sustituyente. La absorción a δ 37.3 en el espectro de ^{13}C -RMN evidencia también la presencia del grupo mesilo.



Esquema 70: Síntesis del mesilato **97**.

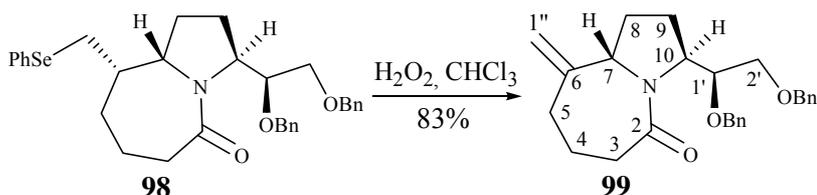
A continuación se sintetizó el derivado de selenio **98**, mediante una reacción de sustitución nucleófila de fenilselenuro sobre el mesilato **97** (Esquema 71). La reacción se llevó a cabo a reflujo de EtOH durante 14 h, generándose la especie nucleófila mediante reducción de difenildiselenio con NaBH_4 . Tras tratamiento y purificación por cromatografía de gel de sílice, se obtuvo **98** con un 86% de rendimiento. En el espectro de ^1H -RMN se evidencia su formación por la desaparición del grupo mesilo, el aumento de la señal aromática y el desplazamiento de los dos protones $\text{H}_{1''}$ a campos mayores, δ 2.94 en

forma de doble doblete ($J_{\text{gem}}=12.0$ Hz y $J_{1'',6}=3.5$ Hz) y δ 2.69 como triplete ($J_{\text{gem}}\approx J_{1'',6}\approx 11.7$ Hz).



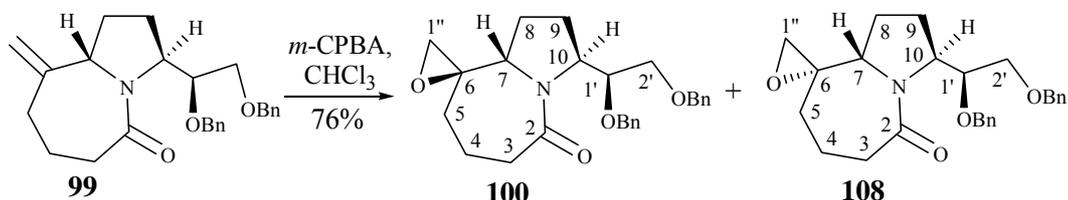
Esquema 71: Síntesis del derivado de selenio **98**.

La síntesis de la olefina exocíclica **99** se realizó mediante oxidación del selenuro **98** a selenóxido y posterior eliminación. La reacción se llevó a cabo en el seno de CHCl_3 utilizando H_2O_2 como oxidante (Esquema 72). Tras 2 h se obtuvo un compuesto que se identificó en base a sus datos espectroscópicos como **99**, con un rendimiento del 83%. Del espectro de ^1H -RMN de **99** debemos destacar la presencia a δ 4.86 y 4.82 de dos singletes, correspondientes a los dos protones olefínicos $\text{H}_{1''}$.



Esquema 72: Síntesis de la olefina exocíclica **99**.

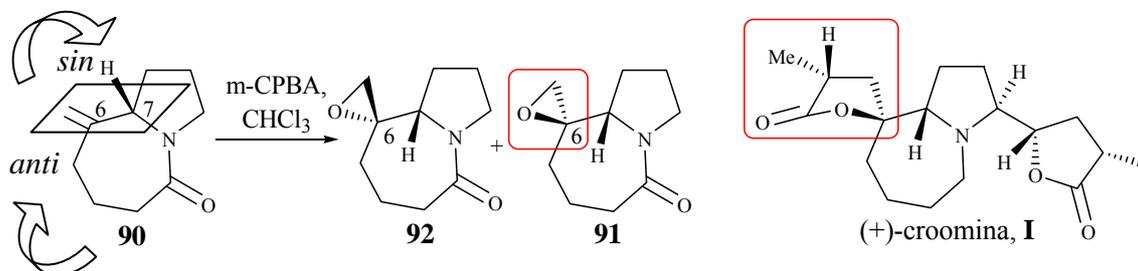
Para la epoxidación de la olefina **99** se utilizó *m*-CPBA como agente oxidante y CHCl_3 como disolvente (Esquema 73). Tras 2 días a -15 °C, se obtuvo una mezcla aproximadamente 2/1 del epóxido **100** y su isómero **108**, con un 76% de rendimiento global.



Esquema 73: Epoxidación de **99**. Obtención de los epóxidos **100** y **108**.

Controlar la diastereoselectividad en la reacción de epoxidación era importante para la síntesis, ya que la configuración del nuevo centro asimétrico formado (C_6) determinará la de la lactona en el producto final.

En los estudios realizados con el modelo, se había determinado, tanto teórica como experimentalmente, que la cara *sin* al protón 7 presentaba menores impedimentos estéricos, dando lugar como diastereoisómero mayoritario al epóxido **91**, cuya estereoquímica relativa es igual a la que presenta el alcaloide croomina (Esquema 74).



Esquema 74: Epoxidación de **90**. Obtención de los epóxidos **91** (mayoritario) y **92** (minoritario).

De igual forma, en el caso de la olefina **99**, el conformero de mínima energía (protocolo SPARTAN PRO), presentaba mayor accesibilidad a la cara *sin* respecto a H₇ y por tanto, *a priori*, el diastereoisómero mayoritario de la epoxidación debería corresponder al epóxido de interés **100** (Figura 27). Esta hipótesis quedó corroborada posteriormente mediante experimentos n.O.e.

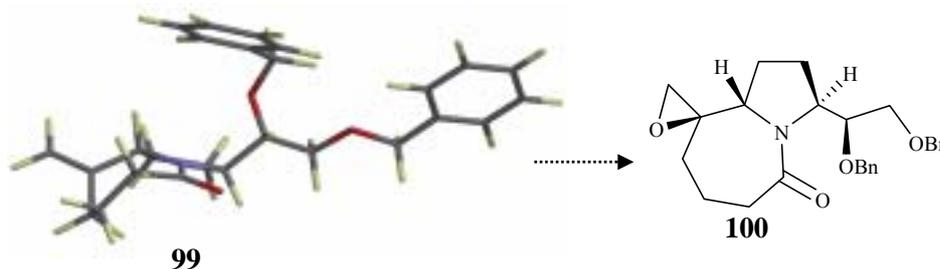


Figura 27: La conformación de mínima energía de **99** indica que la cara menos impedida daría lugar al epóxido **100** como diastereoisómero mayoritario.

La asignación de las señales correspondientes a todos los protones y carbonos de los espectros de RMN de **100** y **108** se realizó con ayuda de experimentos mono- y bidimensionales. En la Tabla 10 se muestran los valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento más significativos del espectro de ¹H- y ¹³C-RMN, para la elucidación estructural y estereoquímica de los dos epóxidos.

Tabla 10: Datos más significativos de los espectros de ^1H -y ^{13}C -RMN de **100** y **108**.

	δ (ppm), multiplicidad				J(Hz)	
	H ₁₀	H ₇	H _{1''}	H _{1''}	J _{10,9}	J _{1'',1''}
100	4.23, d	3.82, dd	2.64, d	2.55, d	7.5	4.1
108	4.17, m	3.93, dd	2.73, d	2.55, d	-	4.5
δ (ppm)						
	C ₇	C ₁₀	C ₆	C _{1''}		
100	62.5	60.1	58.1	51.1		
108	60.1	59.6	58.9	52.7		

Los experimentos n.O.e. se realizaron con una mezcla enriquecida en el epóxido mayoritario (Figura 28). La irradiación de los protones H_{1''} genera efecto n.O.e. sobre el protón H₁₀ del epóxido mayoritario, **100**, pero no sobre el del minoritario, **108**. Este efecto solamente es posible si H_{1''} y H₁₀ se encuentran en la misma cara del sistema azabíclico confirmándonos la configuración inicialmente supuesta para cada epóxido.

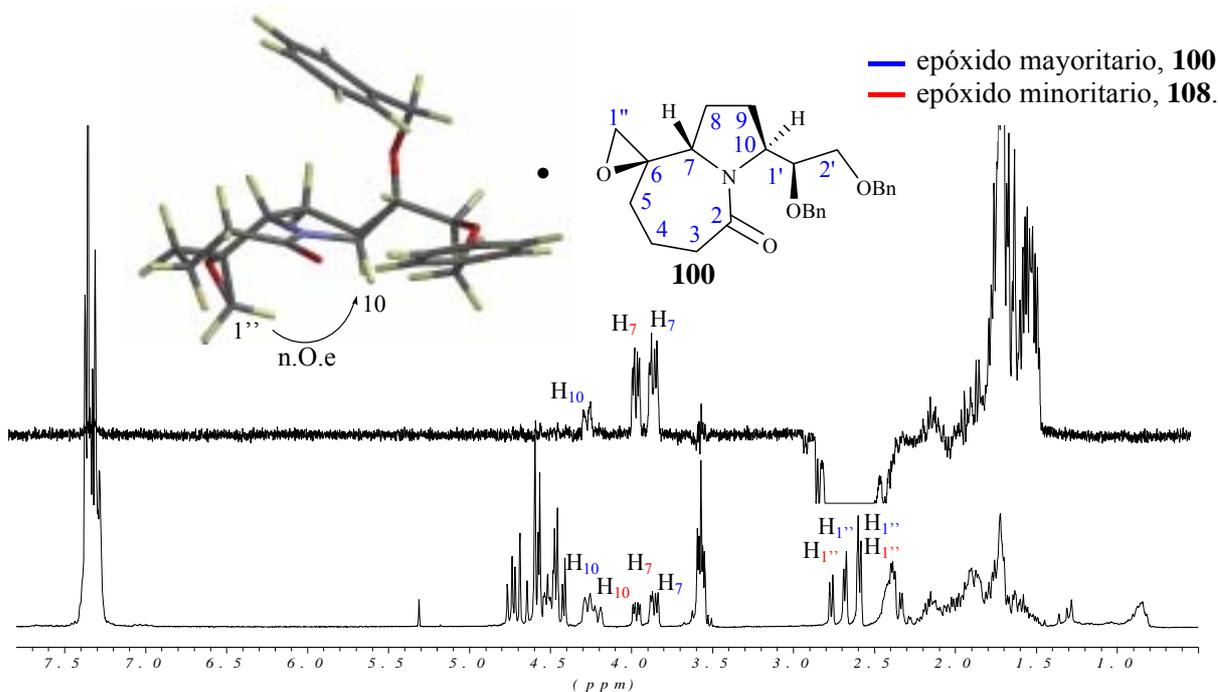
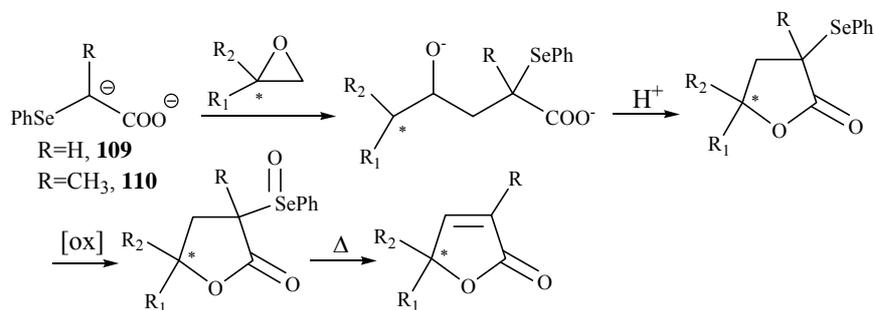


Figura 28: n.O.e. (250 MHz, CDCl_3) de una mezcla de **100** y **108**.

Para la construcción de la lactona espiránica pensamos en aprovechar la reactividad del dianión del ácido fenilselenopropiónico frente a epóxidos (Esquema 75). Este tipo de reacciones han sido ampliamente estudiadas en la bibliografía por diversos grupos de

investigación,¹⁰⁴ incluido el nuestro.¹⁰⁵ En esta metodología la etapa de eliminación del selenóxido intermedio tiene lugar generalmente en condiciones suaves (0 °C), siendo aplicable a compuestos ópticamente activos.



Esquema 75: Reacción entre epóxidos y los dianiones **109** y **110**.

De los ensayos de formación de la lactona espiránica a partir del epóxido modelo **92** dedujimos que la conformación adoptada por este compuesto presentaba problemas estéricos en el ataque del nucleófilo, ya que el grupo metileno quedaba en la cara concava, menos accesible, de la molécula. Aunque, tal y como ya se comentó, estos resultados debían interpretarse con cautela ya que se había trabajado en muy pequeña escala.

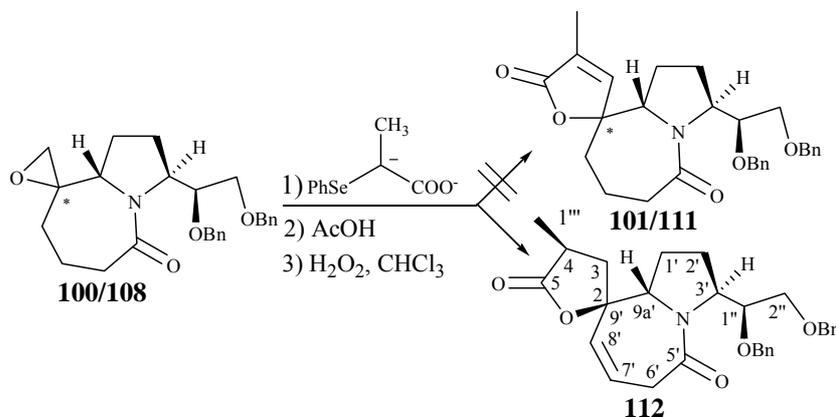
Previendo un comportamiento semejante del epóxido **100**, decidimos llevar a cabo la reacción de condensación a reflujo de THF utilizando una relación molar 4/1 del dianión del ácido fenilselenopropiónico respecto al epóxido (Esquema 76).¹⁰⁶ La reacción se monotorizó por cromatografía en capa fina y se dio por finalizada al cabo de 4 h. A continuación se acidificó la mezcla y se calentó a reflujo de THF durante toda la noche para favorecer la reacción de lactonización. El espectro de ¹H-RMN del crudo resultante presentaba algunas señales que podrían corresponder a la selenolactona intermedia. Sin embargo, el hecho de trabajar con mezclas de diastereoisómeros y generar en la condensación un nuevo centro estereogénico nos complicaba enormemente la interpretación del espectro. Decidimos entonces llevar a cabo la reacción de oxidación-eliminación directamente con el crudo de reacción, con el objetivo de simplificar las señales del espectro de ¹H-RMN. La oxidación se llevó a cabo en el seno de CHCl₃, utilizando H₂O₂ al 30% como oxidante y se dio por finalizada al cabo de 1 h. Tras

¹⁰⁴ (a) Iwaki, K.; Kawai, M.; Kosugi, H.; Uda, H. *Chem. Lett.* **1974**, 385-8. (b) Iwaki, K.; Kawai, M.; Kosugi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 242-7. (c) Hanessian, S.; Hodges, P. J.; Murray, P. J.; Sahoo, S. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 754-5.

¹⁰⁵ Figueredo, M.; Font, J.; Virgili, A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1881-6.

¹⁰⁶ En estos ensayos, debido a la dificultad en su separación cromatográfica, se utilizó una mezcla ~2.5/1 de los epóxidos **100** y **108**.

purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo, como único producto identificable, la olefina **112** con un 24% de rendimiento.



Esquema 76: Obtención de la lactona espiránica **112**.

La elucidación estructural y estereoquímica de **112** se realizó en base a experimentos de resonancia magnética nuclear mono- y bidimensionales (^1H -, ^{13}C -RMN, DEPT, COSY, correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enlace, correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a larga distancia y experimentos n.O.e.). En la Tabla 11 se muestran los valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento más significativos de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN.

Tabla 11: Datos más significativos de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN del compuesto **112**.

δ (ppm), multiplicidad					J(Hz)	
$\text{H}_{7'}$	$\text{H}_{8'}$	$\text{H}_{3'}$	H_4	Me	$J_{8',7'}$	$J_{\text{Me},4}$
6.12, m	5.98, d	4.27, d	2.78, m	1.28, d	10.6	7.3
δ (ppm)						
$\text{C}_{7'}$	$\text{C}_{8'}$	C_2	C_4	C_{Me}		
132.4	130.6	92.5	33.5	15.2		

En el espectro de ^1H -RMN se observa un aumento del área relativa de las señales de la zona alifática, debido a la presencia de un mayor número de protones de cadena saturada. El grupo metilo presente en la lactona espiránica se asocia fácilmente a la señal en forma de doblete a δ 1.28, cuya integral corresponde a 3 protones. El desplazamiento químico y la multiplicidad de los protones olefínicos $\text{H}_{7'}$ y $\text{H}_{8'}$ y los alílicos $\text{H}_{6'}$, nos permiten ubicar el doble enlace en el sistema azabíclico. La obtención de **112** resulta sorprendente ya que formalmente supone la migración del doble enlace del anillo de butenolida hacia el de azepina. Por otro lado, aunque *a priori* debería ser más favorable la formación de la lactama α,β -insaturada, estabilizada por conjugación, la conformación

adoptada por el anillo de 7 miembros provoca que esta conjugación entre el doble enlace y el grupo carbonilo no sea efectiva. De hecho, tal y como se verá más adelante con productos estructuralmente similares, esta posición del doble enlace resulta más favorable por cuestiones conformacionales. Aun así, el compuesto presenta la misma configuración relativa que el alcaloide por lo que resultaría útil para nuestros propósitos sintéticos.

La estereoquímica de **112** se determinó mediante experimentos n.O.e. (Figura 29). La irradiación de la señal del grupo metilo genera efecto n.O.e. sobre las de los protones H₄ y H₃, como es coherente para esta estructura aunque no nos aporta información estereoquímica, y sobre los protones H₂' y H₃', efecto que únicamente puede observarse si el metilo se encuentra cercano a estos dos protones siendo esto únicamente posible si la configuración de los centros 2 y 4 de la lactona es *R* y *S*, respectivamente.

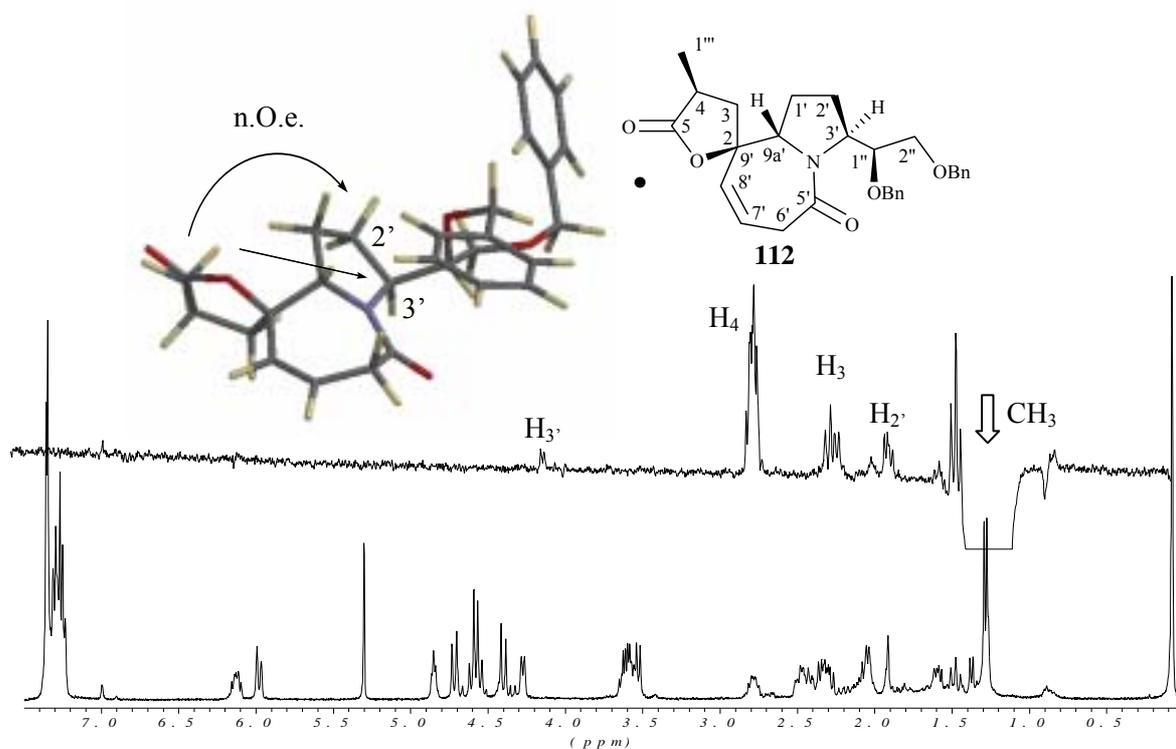
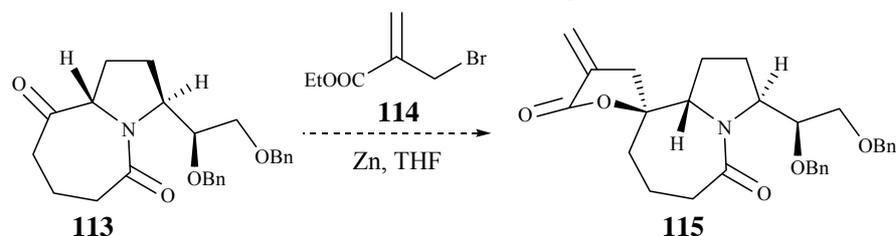


Figura 29: n.O.e. (250 MHz, CDCl₃) de **112**.

Se realizaron otras pruebas con el fin de encontrar mejores condiciones para la formación de la lactona objetivo **101** o aumentar el rendimiento de obtención de **112**. Pero todos los ensayos resultaron infructuosos.

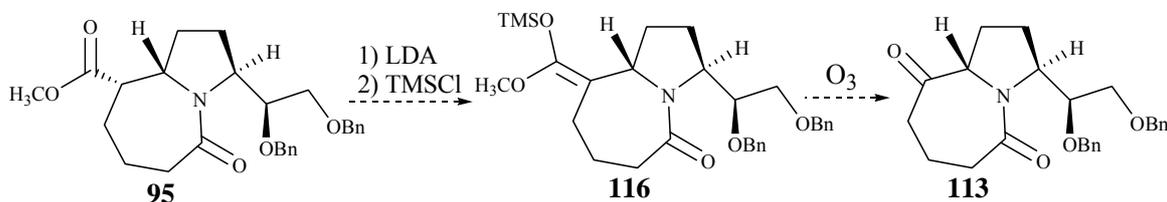
Estos resultados invalidaban la estrategia planteada a partir del epóxido, por lo que pensamos en buscar un camino alternativo para la construcción de la lactona espiránica. En la bibliografía existen diferentes procedimientos para la síntesis de espirobutirolactonas,

generalmente basados en la ciclación del correspondiente 3-hidroxiácido o alguno de sus derivados.¹⁰⁷ De entre los distintos métodos encontrados, decidimos ensayar la reacción tipo Reformatsky entre un grupo carbonilo (en nuestro caso la cetona **113**), bromometilacrilato de etilo, **114**, y Zn en THF (Esquema 77), reacción descrita en la literatura para la formación de α -metileno- γ -lactonas espiránicas.¹⁰⁸



Esquema 77: Procedimiento planteado para la formación de la lactona espiránica **115**.

El primer paso consistiría por tanto, en la formación de la cetona **113**, que podía obtenerse mediante reacción de ozonólisis y posterior reducción del ozónido intermedio,¹⁰⁹ a partir de la olefina **99** obtenida en los anteriores estudios de preparación de epóxidos. Sin embargo, dado que la síntesis de **99** conlleva un considerable número de pasos pensamos en buscar una vía más corta para llegar a **113** con mayor eficacia. Una posible alternativa pasaría a través del enolato silílico del éster presente en la lactama **95** (Esquema 78).



Esquema 78: Metodología planeada para la síntesis de la cetona **113**.

Para la formación del acetal **116** se ensayaron condiciones descritas en la literatura,¹¹⁰ mediante formación del enolato con LDA seguido de sililación con exceso de cloruro de trimetilsililo. Estas condiciones habían aportado buenos resultados en los sistemas tipo amina previos a este trabajo de investigación, sin embargo, en el caso de **95** no se observó la formación del acetal **116** pero sí la parcial epimerización del centro estereogénico del carbono 6 (Esquema 79). La utilización de otras bases, como Et_3N o

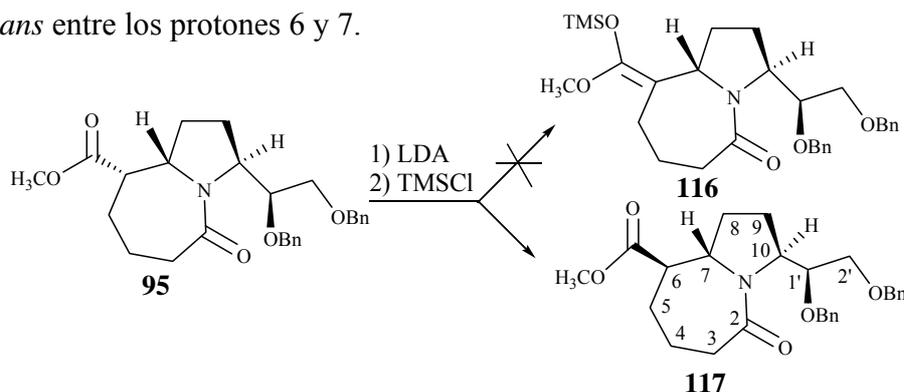
¹⁰⁷ Black, T. H.; DuBay III, W. J.; Tully, P. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5922-7.

¹⁰⁸ (a) Newman, M. S.; Evans, Jr., F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 946-7. (b) Rauter, A. P.; Figueiredo, J.; Ismael, M.; Canda, T.; Font, J.; Figueredo, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1131-46.

¹⁰⁹ Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's*, Fifth Edition, **1989**.

¹¹⁰ Adam, W.; Fieroo, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1159-61.

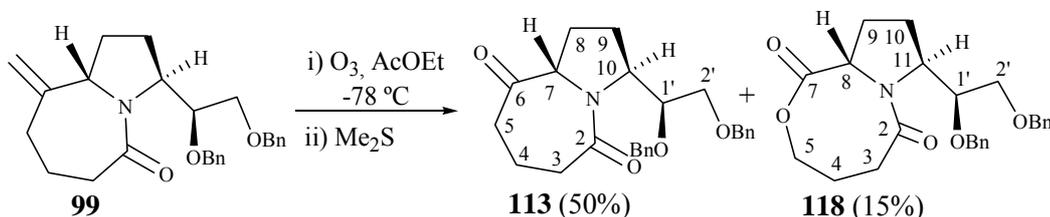
piridina, u otras especies de silicio como TIPSOTf, proporcionaron resultados equivalentes no observándose la formación de **116** en ninguno de los crudos de reacción. Debemos destacar que, si se utilizaba KHMDS como base, se producía una total conversión al epímero **117**. La señal más característica del espectro de ^1H -RMN de este compuesto corresponde al protón H_7 que pasa de ser un doblete (δ 3.86, $J_{7,8}=9.4$ Hz) en el éster de partida **95**, a ser un triplete (δ 3.87, $J_{7,8}=J_{7,6}=9.4$ Hz), indicando una nueva disposición relativa *trans* entre los protones 6 y 7.



Esquema 79: Epimerización de carbono 6 en el compuesto **95**. Formación del epímero **117**.

Dada la problemática encontrada decidimos no entretenernos más con esta reacción y ensayar directamente la ozonólisis de la olefina **99**. Si la posterior reacción de formación de la lactona espiránica a partir de la cetona **113** nos aportaba resultados positivos, ya buscaríamos un mejor camino para su síntesis.

La ozonólisis de **99** (Esquema 80) se realizó a -78 °C en el seno de AcOEt mediante burbujeo de O_3 durante 5 min seguido de tratamiento con Me_2S , obteniéndose la cetona **113** con un 50% de rendimiento. Se detectó también la formación del subproducto **118** con un rendimiento aproximado del 15%, resultado de una reacción de tipo Baeyer-Villiger de **113**, proceso que ya había sido descrito en la literatura en la ozonólisis de olefinas.¹¹¹



Esquema 80: Síntesis de la cetona **113** conjuntamente con el subproducto **118**.

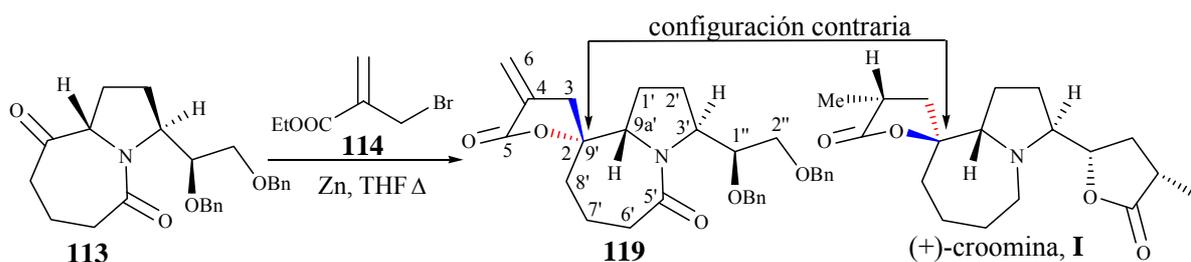
La elucidación estructural de **113** se realizó mediante experimentos de RMN (^1H -, ^{13}C -RMN y DEPT). Como señal más característica en el espectro de ^{13}C -RMN de este

¹¹¹ *Environmental Science and Technology*, **1998**, 32, 647-9.

compuesto debemos destacar la señal de la cetona (C_6) a δ 210.7. Asimismo, en el espectro de IR se observa a 1718 cm^{-1} una banda intensa atribuible al stretching de la cetona.

La formación de **118** se determinó en base a las señales observables en el espectro de ^1H -RMN de una fracción de cromatografía obtenida en la purificación de la cetona **113**. Como señales a destacar se observa la aparición de dos nuevos protones α -oxígeno H_5 a $\delta \approx 3.6$. Por otro lado, los acoplamientos entre el resto de protones evidencian un cambio de conformación preferente debido a la variación en el tamaño del anillo.

Disponiendo de la cetona **113**, se ensayó su reacción con bromometilacrilato de etilo y Zn ,¹⁰⁰ en el seno de THF a reflujo, utilizando una relación molar cetona/bromuro de 1/1.5 (Esquema 81). La reacción se siguió por cromatografía en capa fina y se dio por finalizada al cabo de 2 h. Tras tratamiento y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvo un único producto que se identificó como **119**, con un 77% de rendimiento.



Esquema 81: Formación de la lactona espiránica **119**.

Como puede observarse, la configuración del nuevo centro asimétrico formado (C_2) es justamente la contraria a la que presenta el producto natural, (+)-croomina. Como señales más significativas del espectro de ^1H -RMN de **119** destacan las señales de los protones olefinicos H_6 a δ 6.26 y 5.64, ambos en forma de triplete ($J_{6,3}=2.9\text{ Hz}$ y $J_{6,3}=2.5\text{ Hz}$, respectivamente), y la presencia de dos sistemas tipo AB : δ 2.76 ($J_{\text{gem}}=17.7\text{ Hz}$, $J_{3,6}\sim 2.7\text{ Hz}$) y δ 2.60 ($J_{\text{gem}}=17.7\text{ Hz}$, $J_{3,6}\sim 2.7\text{ Hz}$), correspondientes a la absorción de los protones alílicos H_3 . En el espectro de ^{13}C -RMN se observa la presencia del carbono carbonílico de lactona (δ 169.1), así como la señal del carbono espiránico C_2 (δ 83.9). Son características también las señales de los carbonos olefinicos, C_4 a δ 133.8 y C_6 a δ 123.

Para la determinación de la estereoquímica relativa del nuevo centro estereogénico, C_2 , se llevaron a cabo experimentos tipo n.O.e. La irradiación de los protones alílicos H_3 genera un importante efecto n.O.e. sobre los protones olefinicos y sobre el protón $H_{9a'}$,

pero no sobre el protón H_3 , indicando una disposición en el espacio únicamente posible en el caso de la lactona espiránica de configuración *R* en el carbono 2 (Figura 30).

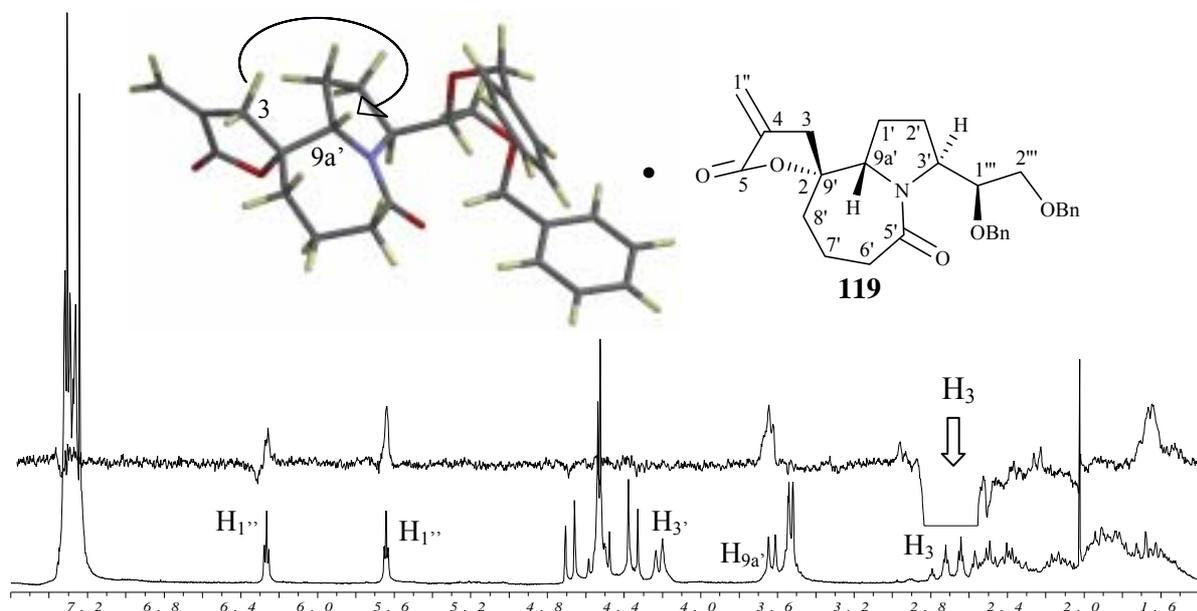
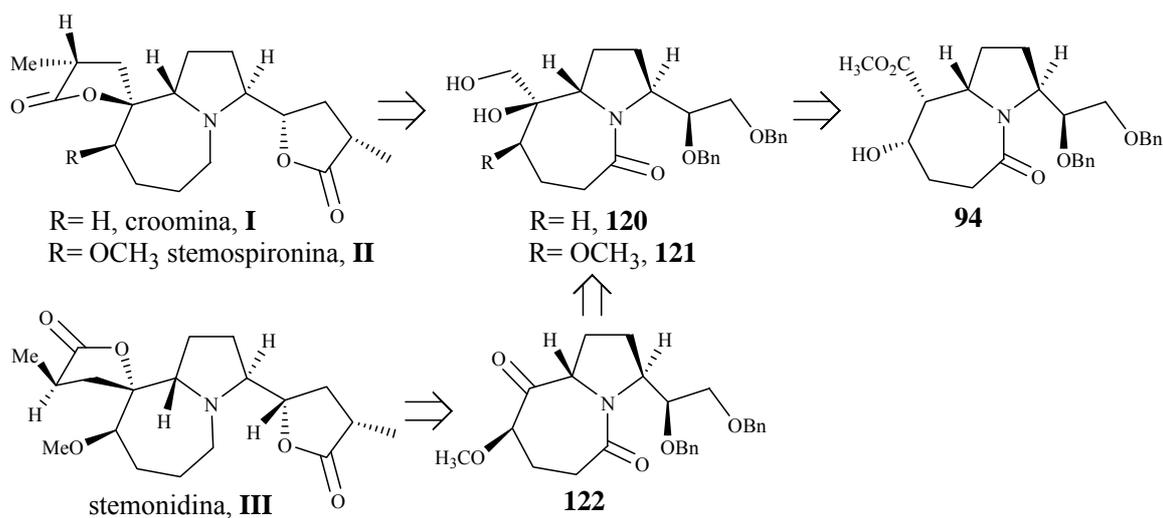


Figura 30: Experimento τ .@.e. (250 MHz, $CDCl_3$) con **119**.

Los resultados obtenidos indican como la conformación del sistema azabiciclo favorece la reactividad por la cara convexa de la molécula, por lo que decidimos modificar nuestro planteamiento inicial buscando una aproximación que introdujera los sustituyentes por esta cara. En el Esquema 82 se presenta el nuevo análisis retrosintético.



Esquema 82: Esquema retrosintético para los alcaloides croomina, stemospironina y stemonidina.

Los dioles **120** y **121** serían precursores adecuados para croomina y stemospironina, respectivamente, y además por rotura oxidativa de **121** se podría obtener la cetona **122**, precursora de stemonidina. Los compuestos **120** y **121** deberán obtenerse a partir de la lactama **94**, a la cual podemos acceder a partir de la nitrona quiral **54-sin**, según hemos visto anteriormente.

Sin embargo, antes de centrarnos en nuestro propio trabajo debemos considerar más detalladamente los precedentes de síntesis y caracterización de los alcaloides, stemospironina y stemonidina.

Tal y como se comentó en el apartado de Introducción, la configuración absoluta del alcaloide stemospironina fue inequívocamente establecida a finales de los años 70 por el grupo del profesor Murakoshi, mediante difracción de rayos-X del correspondiente hidrobromuro.¹² El alcaloide presenta un valor de poder rotatorio $[\alpha]_D^{27} = -8.2$ (*c* 0.92, CHCl₃).

En el año 2001, Williams y colaboradores publicaron la primera síntesis total de (-)-stemospironina, con la que se llega al alcaloide con un poder rotatorio $[\alpha]_D^{24} = -7.5$ (*c* 0.85, CHCl₃).⁴¹

En 1982, Xu y colaboradores, publican la determinación estructural y estereoquímica del alcaloide stemonidina realizada mediante técnicas de resonancia magnética nuclear.^{28a} En este artículo concluyen que el alcaloide presenta una configuración relativa (2*R*,2''*S*,3'*S*,4*R*,4''*S*,8'*S*,9'*aR*), con un valor de poder rotatorio $[\alpha]_D^{24} = -5.4$ (*c* 0.9, acetona), (Figura 31). Aproximadamente 6 años más tarde, estos mismos autores, rectifican su asignación inicial afirmando que este alcaloide presenta en realidad una configuración relativa (2*R*,2''*S*,3'*S*,4*R*,4''*S*,8'*R*,9'*aS*).^{28c} Estos estudios se realizaron también mediante técnicas de resonancia magnética nuclear.

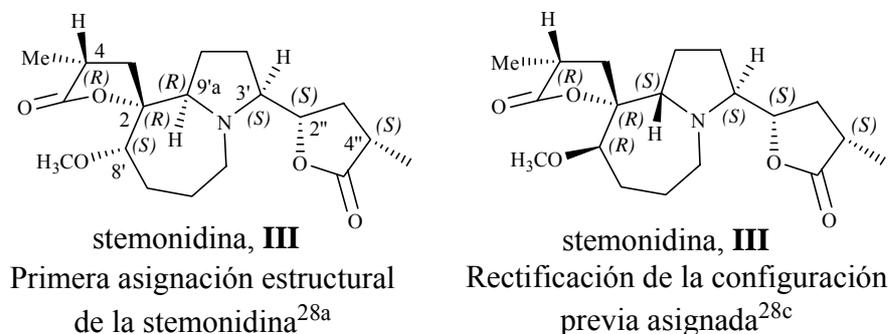


Figura 31: Configuración absoluta de la stemonidina.

Sin embargo, Williams y colaboradores en base a la gran similitud de datos físicos y espectroscópicos encontrados para stemospirotonina sintética y stemonidina natural, se hacen la pregunta clave: ¿existe realmente el alcaloide stemonidina o son estos dos compuestos en realidad uno sólo, la stemospirotonina? Estos autores realizan una comparación entre los valores de desplazamientos químicos de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN, encontrando muy sutiles diferencias (Figura 32), aunque tratándose de diastereoisómeros podrían presentar valores similares.

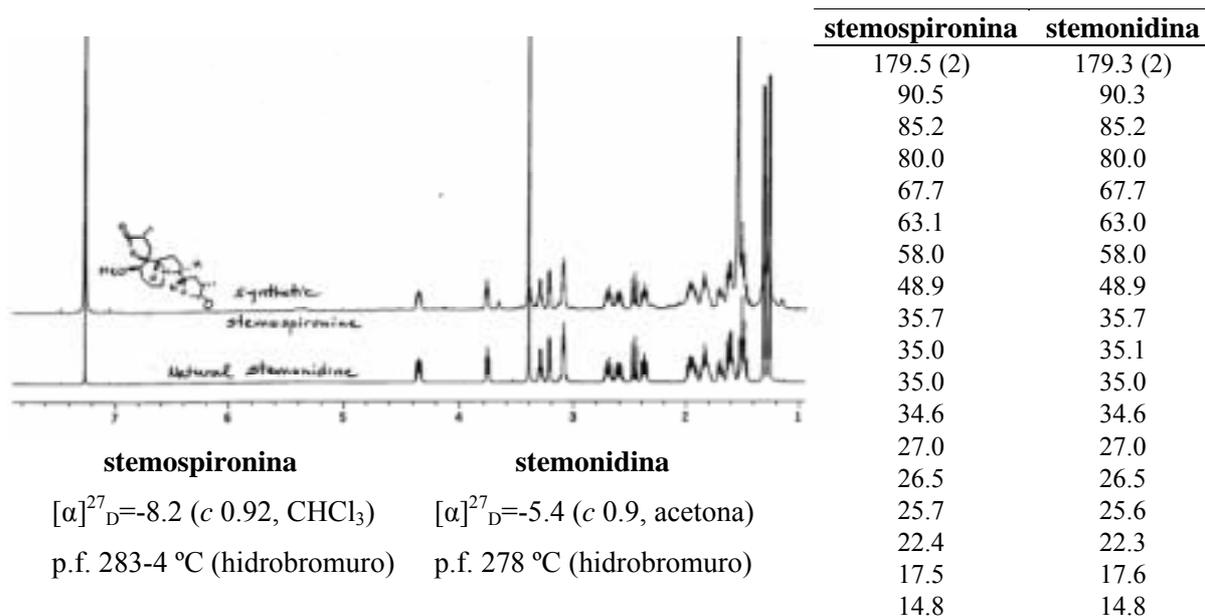
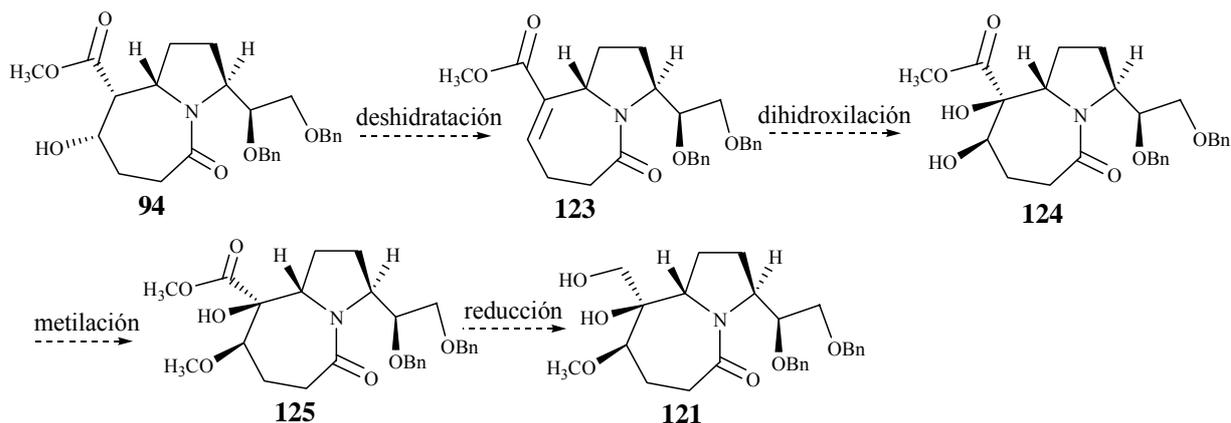


Figura 32: Comparación de los desplazamientos químicos de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de los alcaloides stemospirotonina y stemonidina.

La disyuntiva patente en la literatura sobre la existencia o no del alcaloide stemonidina hace, si cabe, más interesante su síntesis ya que permitiría resolver el interrogante planteado.

4.3. Avances en la síntesis de stemospirotonina

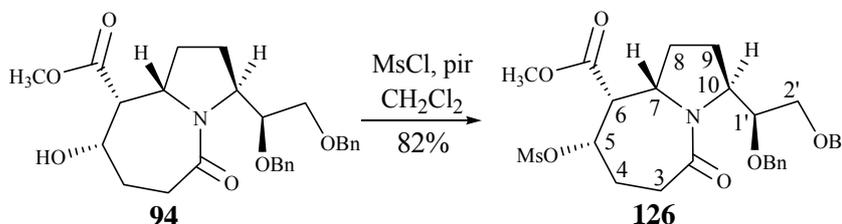
En el Esquema 83 se muestra la secuencia que se diseñó para convertir el compuesto **94** en el diol **121**. Un paso clave de esta secuencia será la reacción de dihidroxilación del doble enlace presente en la olefina conjugada **123** ya que en esta transformación se generarán dos nuevos centros estereogénicos cuya configuración relativa determinará la validez de la propuesta.



Esquema 83: Aproximación propuesta para la formación del diol **121**.

En primer lugar estudiamos la reacción de deshidratación del alcohol secundario **94** para la formación del éster α,β -insaturado **123**. Un procedimiento ampliamente utilizado para este tipo de transformaciones consiste en la formación del correspondiente mesilato y tratamiento del derivado con base.

El alcohol **94** se hizo reaccionar con cloruro de mesilo y piridina en el seno de cloruro de metileno, obteniéndose tras 24 h un compuesto que se identificó, en base a sus datos espectroscópicos, como el mesilato **126** (Esquema 84). El rendimiento fue del 82% y el compuesto presenta una rotación específica $[\alpha]_D = -123$ (c 3.15, CHCl_3).

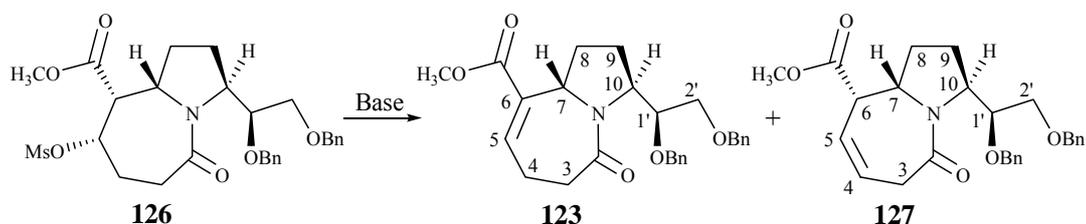


Esquema 84: Mesilación de **94**.

El mesilato **126** presentó análisis elemental correcto. Como señales más características del espectro de ^1H -RMN se observa el desplazamiento del protón H_5 a campos menores, δ 4.73 (δ 3.73 en el precursor), así como la señal del grupo metilo del mesilato resonando a 2.98 ppm. Respecto al espectro de ^{13}C -RMN debemos destacar nuevamente el desplazamiento químico del carbono 5, δ 80.8, respecto al encontrado en el alcohol libre, δ 73.7.

El tratamiento en medio básico del mesilato **126** debería proporcionarnos, mediante una reacción de β -eliminación, el éster α,β -insaturado **123** (Esquema 85). En este punto

nos encontramos con un problema de isomerización del doble enlace con formación de la olefina no conjugada **127**. Aunque en principio el compuesto **123** debería resultar más estable como consecuencia de su conjugación con el grupo éster, la ausencia de planaridad de la conformación preferente imposibilita la conjugación, resultando termodinámicamente más estable el producto de isomerización **127**.¹¹²



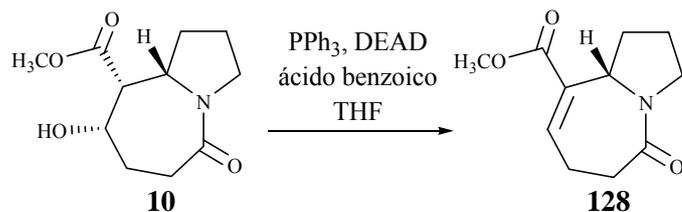
Esquema 85: Formación de las olefinas **123** y **127**.

La utilización de diversas bases y disolventes, ^tBuOK, CH₃ONa, NaH, LDA en THF y DBU en CH₂Cl₂, no permitió obtener **123** como único producto de reacción. Encontramos como mejores condiciones utilizar DBU en CH₂Cl₂, controlando la evolución de la reacción mediante cromatografía en capa fina y deteniéndola con las primeras indicaciones de formación del producto de isomerización **127**. En estas condiciones se recuperaba parte del sustrato de partida que, tras separación por cromatografía en columna de gel de sílice, podía tratarse nuevamente con base para dar lugar a la olefina **123**. Aun así el mejor rendimiento conseguido fue del 60% (sobre el sustrato de partida consumido).

La elucidación estructural de **123** se realizó en base a experimentos de resonancia magnética nuclear mono- y bidimensionales. Como señal más significativa del espectro de ¹H-RMN, debemos destacar la presencia de un único protón olefínico H₅, que aparece a campos bajos, δ 6.68, por efecto del grupo éster. El espectro de RMN de carbono-13 presenta, como señales más características, las de los carbonos olefínicos: C₆ a δ 138.7 y C₅ a δ 135.0.

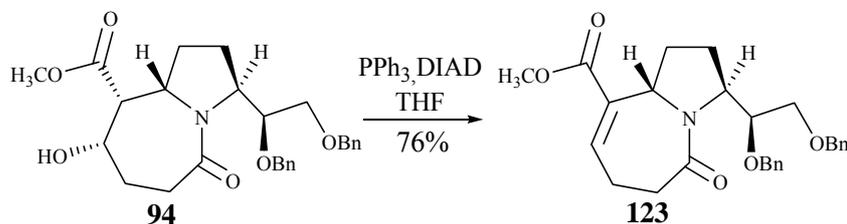
Simultáneamente a estos estudios Francisco Sánchez, miembro de nuestro grupo de investigación, realizó algunos ensayos con el objetivo de invertir la configuración del alcohol en la lactama modelo **10**, siguiendo para ello la metodología de la reacción de Mitsunobu^{89c} (Esquema 86). En estas condiciones el único producto obtenido resultó ser precisamente la olefina conjugada **128**.

¹¹² La presencia de la olefina en la posición 4 y 5 parece ser un pozo de potencial, como ya observamos con la formación del compuesto **112**.



Esquema 86: Formación de la olefina conjugada **128**, mediante la metodología de Mitsunobu.

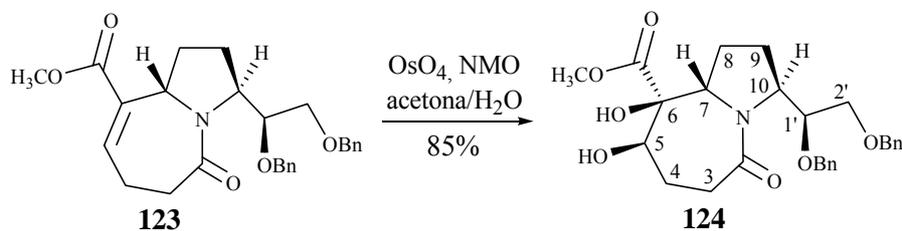
Basándonos en estos resultados, ensayamos esta metodología con la lactama **94** (Esquema 87). El tratamiento del alcohol **94** con PPh₃ y DIAD en el seno de THF dio lugar, tras 1 h de reacción, a la olefina conjugada **123** con un rendimiento del 76%. En estas condiciones no se observa la formación del producto de isomerización **127**.



Esquema 87: Formación de la olefina conjugada **123**, mediante la metodología de Mitsunobu.

Este nuevo procedimiento representó un gran avance para la viabilidad de la secuencia sintética general ya que, por un lado, disminuíamos el número de pasos y, por otro, aumentábamos el rendimiento global.

La dihidroxilación del doble enlace de **123** se llevó a cabo a 60 °C en el seno de acetona/agua utilizando el sistema OsO₄/NMO como oxidante, siguiendo metodologías estándar.¹¹³ La reacción se dio por finalizada al cabo de 1 h, obteniéndose con un 85% de rendimiento, un compuesto que se identificó como el diol **124** (Esquema 88) y que presenta un valor de poder rotatorio [α]_D = -84 (*c* 2.6, CHCl₃).



Esquema 88: Dihidroxilación de **123**.

¹¹³ (a) Sivik, M. R.; Gallucci, J. C.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 391-3. (b) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem Rev.* **1994**, *94*, 2483-547.

En base a los precedentes encontrados hasta el momento y considerando la conformación de mínima energía (protocolo SpartanPro) que presenta la olefina precursora **123**, asumimos que la dihidroxilación tiene lugar por la cara convexa de la molécula, esto es, la de menor apantallamiento, obteniéndose el diol de configuración deseada (Figura 33).

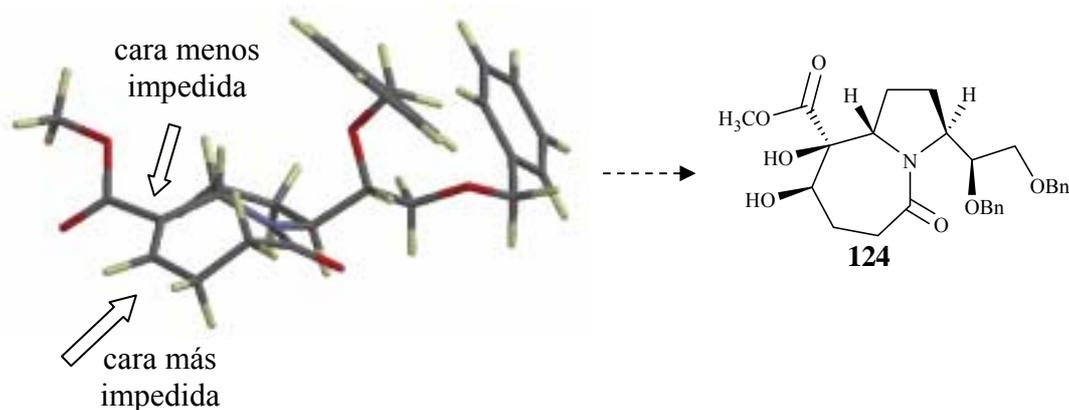


Figura 33: Conformer de mínima energía de la olefina **124**, protocolo SpartanPro.

En el espectro de ^1H -RMN de **124** debemos destacar la desaparición de la señal olefínica así como la aparición de un nuevo protón α -hidroxílico a δ 3.82, correspondiente a la posición 5. Las señales a δ 76.8 (C_6) y 71.7 (C_5) en el espectro de RMN de carbono-13 son también coherentes con la estructura de **124**.

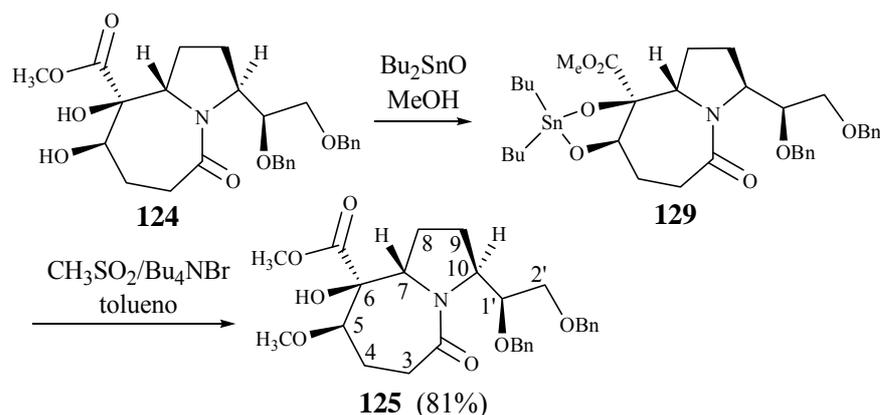
El siguiente paso consiste en la metilación selectiva del alcohol secundario en el diol **124**. Esto nos aportaría dos ventajas: por un lado protegeríamos uno de los grupos hidroxilo, y por otro incluiríamos en el esqueleto el grupo metoxi que presentan stemospironina y stemonidina.

La metilación de **124** se realizó mediante un protocolo en dos etapas por formación de un compuesto de estaño intermedio, procedimiento ampliamente utilizado en la literatura para la protección o alquilación selectiva de dioles¹¹⁴ (Esquema 89). Para ello, se hizo reaccionar el diol **124** con óxido de dibutilestaño en el seno de metanol a reflujo hasta obtener una disolución totalmente homogénea, indicativa de la formación del intermedio **129**.¹¹⁵ Seguidamente, se evaporó el disolvente a presión reducida y el

¹¹⁴ (a) Wagner, D.; Verheyden, J. P. H.; Moffat, J. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 24-9. (b) Busqué, F.; Hopkins, S. A.; Konopelski, J. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6097-103.

¹¹⁵ La reacción no se puede controlar mediante cromatografía en capa fina ya que el intermedio **129** se hidroliza.

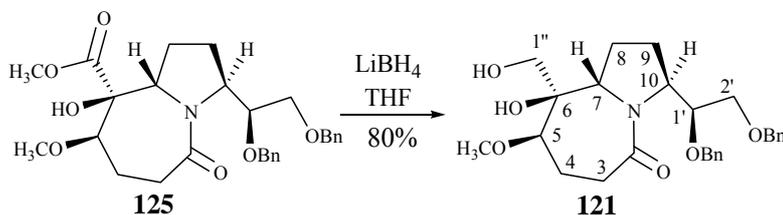
residuo resultante se trató con sulfato de dimetilo y Bu₄NBr en el seno de tolueno a 80 °C. Tras 24 h y purificación se obtuvo, con un 81% de rendimiento, un compuesto que se identificó como **125**. La señal más característica en su espectro de ¹H-RMN es un singlete a δ 3.33 asignado al metilo del grupo metoxi, que también se observa en el espectro de ¹³C-RMN resonando a 57.5 ppm.



Esquema 89: Metilación del alcohol secundario en **124**.

La siguiente transformación prevista consiste en la reducción del grupo éster a alcohol para dar lugar al diol **121**, intermedio a partir del cual la ruta se bifurca siguiendo caminos divergentes en función del alcaloide objetivo.

La reducción de **125** se llevó a cabo en el seno de THF utilizando LiBH₄ como agente reductor (Esquema 90). La reacción se dio por finalizada al cabo de 24 h obteniéndose un sólido blanco que se identificó como el diol **121**. El rendimiento fue de 80% y el compuesto presenta un valor de poder rotatorio [α]_D = -109 (*c* 0.7, CHCl₃).

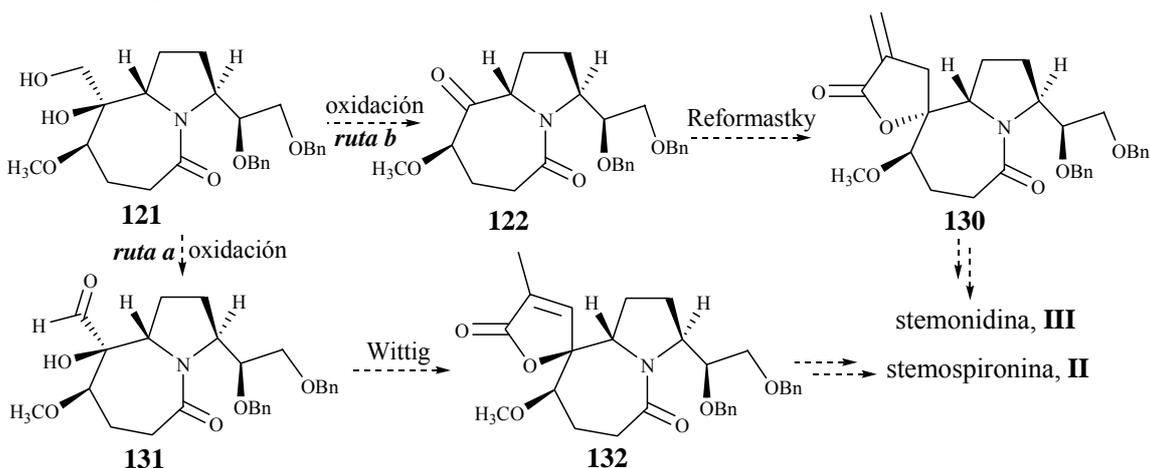


Esquema 90: Reducción selectiva del éster en **125**.

En el espectro de ¹H-RMN debemos destacar la ausencia del grupo éster, así como la aparición de dos nuevos protones α -hidroxílicos (2H_{1''}), que presentan señales uno de ellos en el intervalo de 3.58-3.43 ppm y el otro a δ 3.36. Respecto al espectro de

^{13}C -RMN debemos destacar la señal a δ 61.3 del carbono α -hidroxílico $\text{C}_{1'}$, así como la desaparición de la señal característica del grupo éster presente en los anteriores productos de la serie.

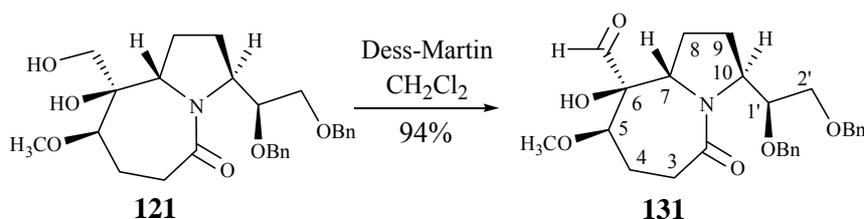
Disponiendo del intermedio **121** decidimos estudiar de forma paralela las dos rutas sintéticas propuestas, que nos deberían conducir a la obtención de los alcaloides stemospironina y stemonidina, en lo que a la formación de la lactona espiránica se refiere (Esquema 91).



Esquema 91: Ruta propuesta para la construcción de las lactonas espiránicas.

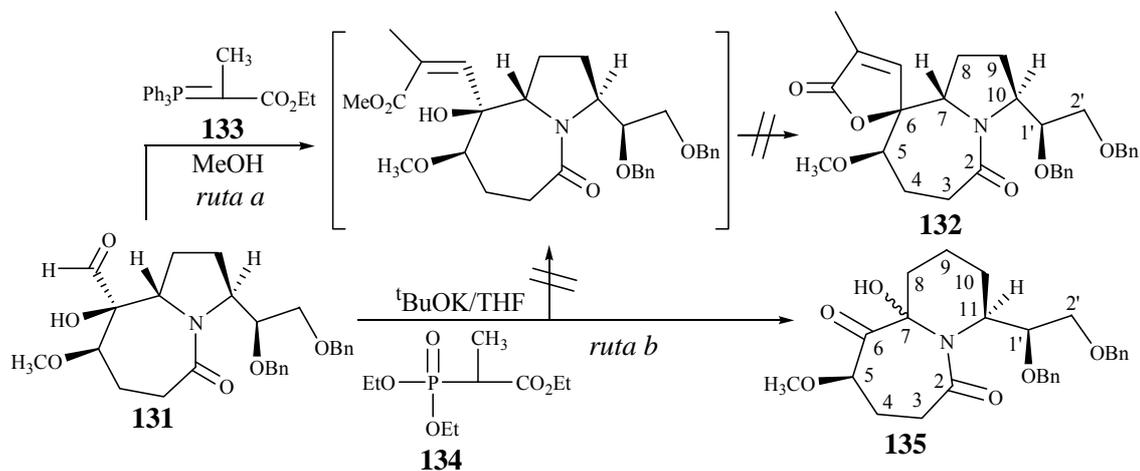
En primer lugar se ensayó la secuencia sintética diseñada para la obtención de la stemospironina, que pasaría por la oxidación del alcohol primario en **121** a aldehído, seguido por reacción de Wittig con un iluro de fósforo adecuado.

El aldehído **131** se obtuvo con un 94% de rendimiento mediante oxidación controlada del diol **121** con el reactivo periodinano de Dess-Martin en el seno de CH_2Cl_2 , utilizando una relación molar diol/reactivo oxidante de 1/1 (Esquema 92). Es importante controlar la cantidad de reactivo oxidante utilizada para evitar posibles procesos de sobreoxidación.



Esquema 92: Obtención del aldehído **131**.

La elucidación estructural del aldehído **131** se realizó mediante experimentos de RMN (^1H -, ^{13}C -RMN y DEPT). La señal más significativa corresponde al protón del aldehído resonando a campos bajos, δ 9.71. En el espectro de ^{13}C -RMN este grupo presenta su señal característica a 202.3 ppm.



Esquema 93: Reacción de Wittig sobre el aldehído **131**. Formación de **135**.

El siguiente paso consiste en la reacción de Wittig de **131** con un iluro de fósforo que nos introduzca los dos átomos de carbono necesarios (Esquema 93). En esta reacción nos interesaba obtener el doble enlace de configuración relativa *Z*, que proporcionara un intermedio viable para que se produjese la reacción de lactonización. No obstante, la obtención de mezclas de olefinas *E/Z* tampoco representaba un problema importante ya que en los alcaloides el anillo de furanona no presenta insaturaciones adicionales y, por tanto, el doble enlace carbono-carbono deberá hidrogenarse posteriormente permitiendo la lactonización independientemente de la configuración del éster α,β -insaturado original.

Los primeros ensayos se llevaron a cabo en el seno de metanol para favorecer la formación de la olefina *Z*, utilizando como reactivo de Wittig el iluro estabilizado **133** (Esquema 93, *ruta a*). Sin embargo, en estas condiciones únicamente se recuperó el sustrato de partida inalterado, posiblemente consecuencia de la conformación adoptada por la molécula que sitúa el grupo carbonilo del aldehído en una zona bastante inaccesible, hecho que le confiere una elevada estabilidad y escasa reactividad.

Se ensayó también el tratamiento de **131** con el fosfonato **134** a reflujo de THF (*ruta b*). En estas nuevas condiciones se obtuvo un producto cuyo espectro de ^1H -RMN

inicialmente nos desconcertó, ya que indicaba que se había producido un importante cambio en la conformación o en la propia estructura de la molécula, en relación al resto de los productos de la serie. Tras un análisis detallado de sus datos espectroscópicos, se determinó que se había formado el compuesto **135**, el cual presenta un sistema de 1-azabicyclo[5.4.0]undecano, en lugar del núcleo de 1-azabicyclo[5.3.0]decano característico de los anteriores compuestos. En la Figura 34 se muestran y comparan los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) de los compuestos **135** y **121** (ejemplo representativo de su serie).

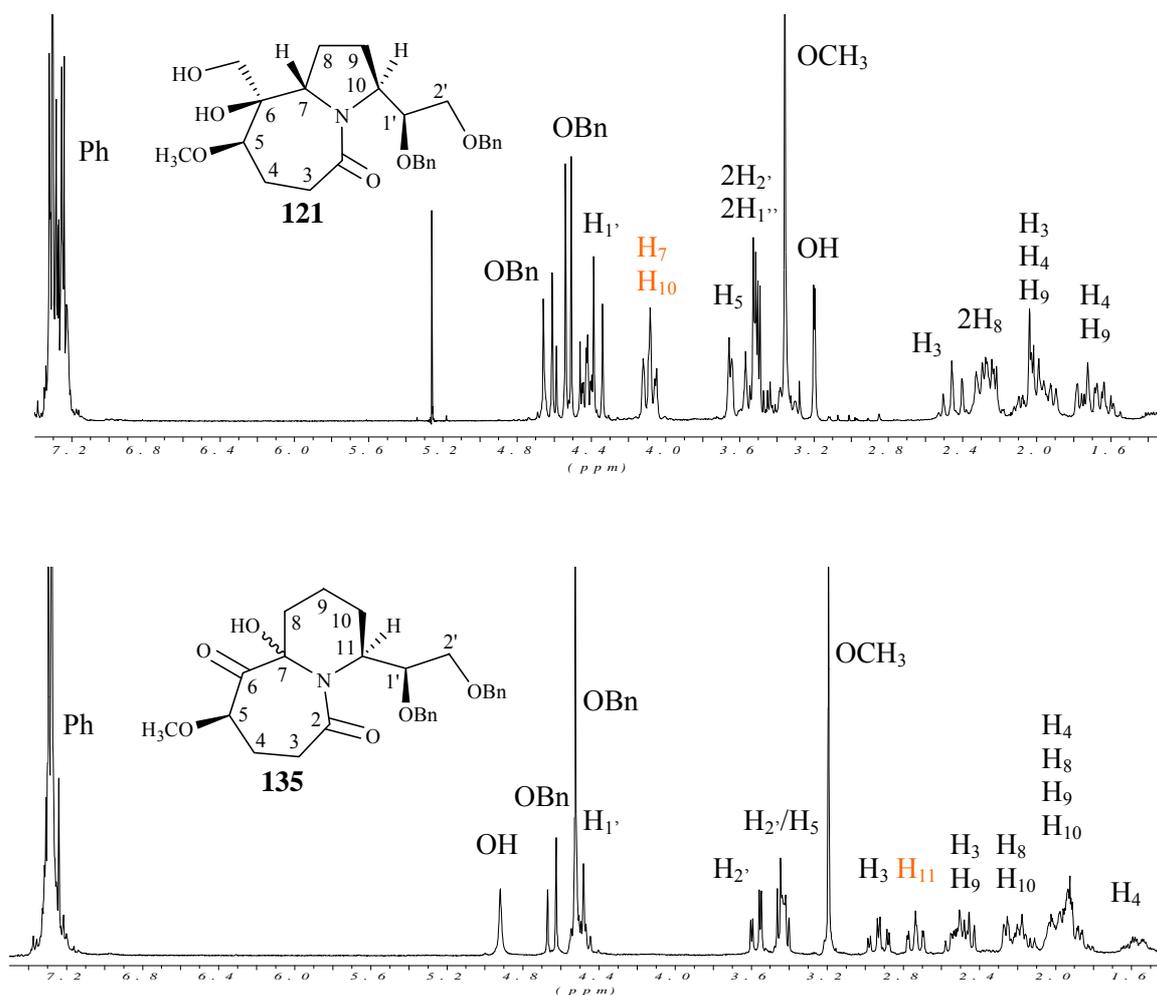
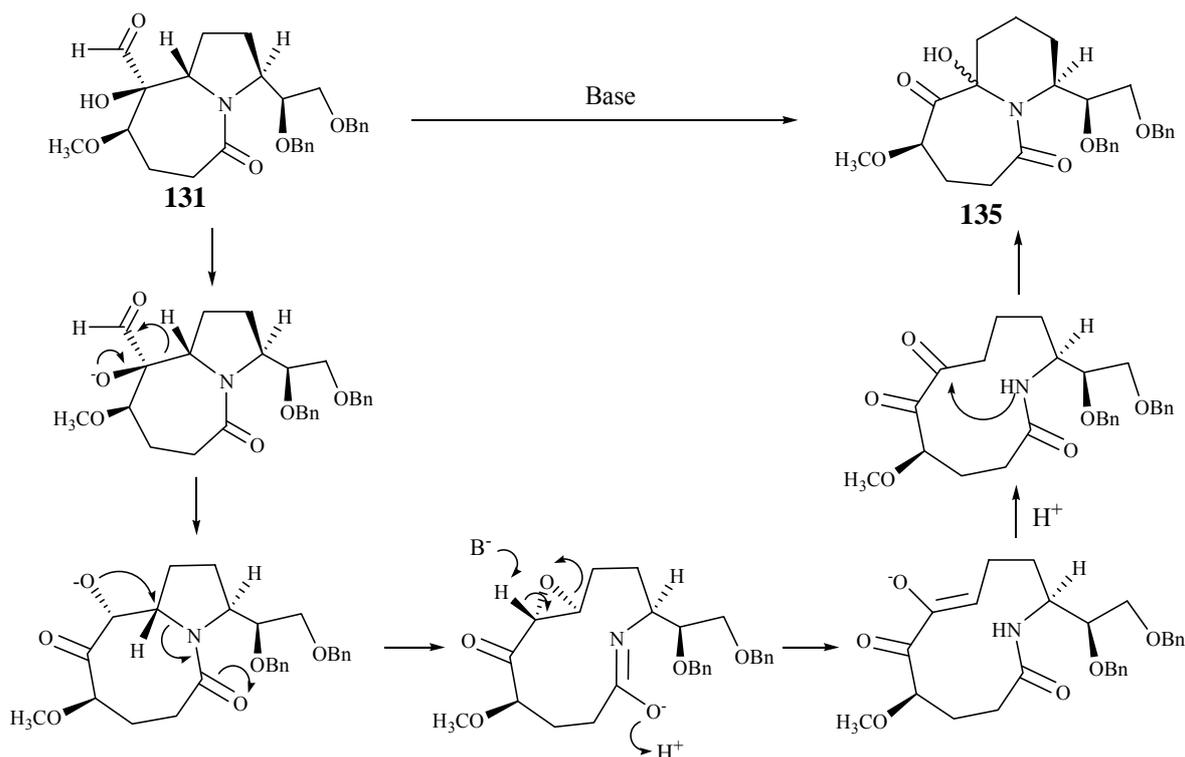


Figura 34: Comparación ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **121** y **135**.

La asignación de todas las señales de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN se ha realizado con la ayuda de experimentos mono- y bidimensionales tipo DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. Se observa como el protón H_{11} (H_{10} en **121**), se desplaza a campos mayores en forma de triple doblete debido al cambio en el tamaño del anillo. Se observa

también un aumento en la zona de absorción de los protones alifáticos. En el espectro de ^{13}C -RMN debemos destacar la señal del grupo carbonilo de cetona a 212.5 ppm y la señal del carbono 7 a δ 89.8.

Un mecanismo plausible para la formación de **135** se representa en el Esquema 94 donde, de hecho, el fosfonato no juega ningún papel relevante sino que la reacción se produce como consecuencia de la presencia de la base en el medio.



Esquema 94: Mecanismo propuesto para la formación del compuesto **135**.

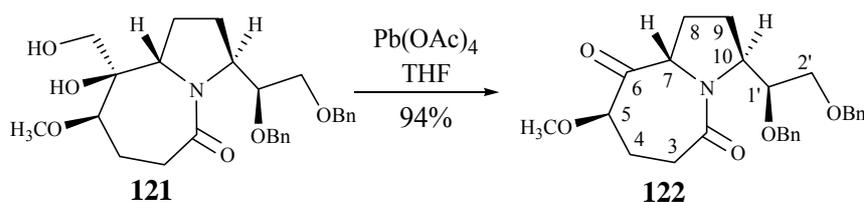
Debido a los problemas encontrados para la formación de la lactona espiránica a partir del aldehído (*ruta a*, Esquema 91) y teniendo en cuenta que paralelamente se estaba ensayando la *ruta b*, decidimos interrumpir provisionalmente los intentos de síntesis de stemospiroquina y centrarnos en stemonidina. No obstante, en el grupo de investigación se prosigue con estos estudios hacia stemospiroquina.

4.4. Síntesis de stemonidina

La estrategia planteada en la *ruta b* cuyo objetivo último es la síntesis del alcaloide stemonidina, tiene como paso clave la reacción tipo Reformatsky entre

bromometilacrilato de etilo, **114**, y la cetona **122** que, considerando los resultados obtenidos previamente con la cetona **113**, debería proporcionarnos la butenolida espiránica de configuración *R* en el carbono 2 como producto de adición mayoritario, llegándose a la configuración relativa que presenta la stemonidina.

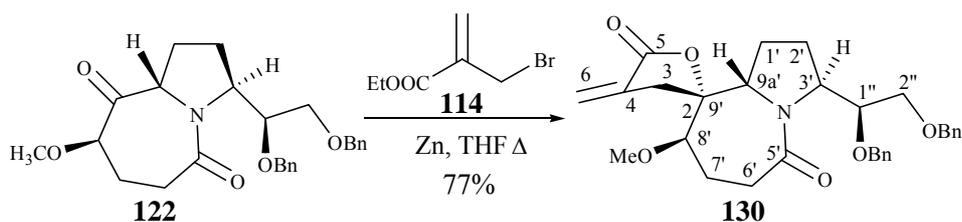
La ruptura oxidativa del diol **121** se realizó con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en el seno de THF anhidro (Esquema 95). Tras 1.5 h de reacción y filtración a través de *Celite*[®], se obtuvo un aceite que se identificó como la cetona **122**, con un 98% de rendimiento.



Esquema 95: Ruptura oxidativa del diol **121** y formación de la cetona **122**.

El dato espectroscópico más característico de este compuesto es la señal a 208.7 ppm en su espectro de ^{13}C -RMN, correspondiente al carbono carbonílico. En el espectro de IR se observa a 1722 cm^{-1} una banda intensa asignada a la absorción stretching de la cetona.

A continuación, se hizo reaccionar **122** con bromometilacrilato de etilo, **114**, y Zn activado en el seno de THF a reflujo (Esquema 96). Tras 1.5 h, se obtuvo un único compuesto que se identificó, tras el estudio de sus datos espectroscópicos, como **130**. El rendimiento fue del 77%.



Esquema 96: Obtención de **130**.

La asignación de las señales de todos los protones y átomos de carbono de sus espectros de RMN se ha realizado con ayuda de experimentos mono- y bidimensionales (DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$). En la Tabla 9 se recogen los valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento más significativos para la elucidación estructural y estereoquímica de **130**.

Tabla 9: Datos más significativos de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de **130**.

δ (ppm), multiplicidad, J(Hz)					
H_6	H_6	$\text{H}_{3'}$	$\text{H}_{9a'}$	H_3	H_3
6.20, t	5.60, t	4.18, d	3.84, d	2.88, dt	2.61, dt
$J_{6,3}=2.9$	$J_{6,3}=2.5$	$J_{3',2'}=9.0$	$J_{9a',1'}=9.1$	$J_{\text{gem}}=18.1/ J_{3,6}=2.9$	$J_{\text{gem}}=18.1/ J_{3,6}=2.5$
δ (ppm)					
C_4	C_6	C_2	$\text{C}_{9a'}$	$\text{C}_{3'}$	
133.6	123.0	83.5	61.9	61.0	

La determinación de la configuración del nuevo centro estereogénico (C_2) se realizó con ayuda de experimentos n.O.e. (Figura 35). La irradiación del protón $\text{H}_{9a'}$ genera efecto n.O.e. sobre uno de los protones H_3 mientras que la irradiación del otro protón H_3 genera efecto n.O.e. sobre el protón $\text{H}_{8'}$, coherente con la configuración asignada, que coincide con la descrita para la stemonidina natural.^{28c}

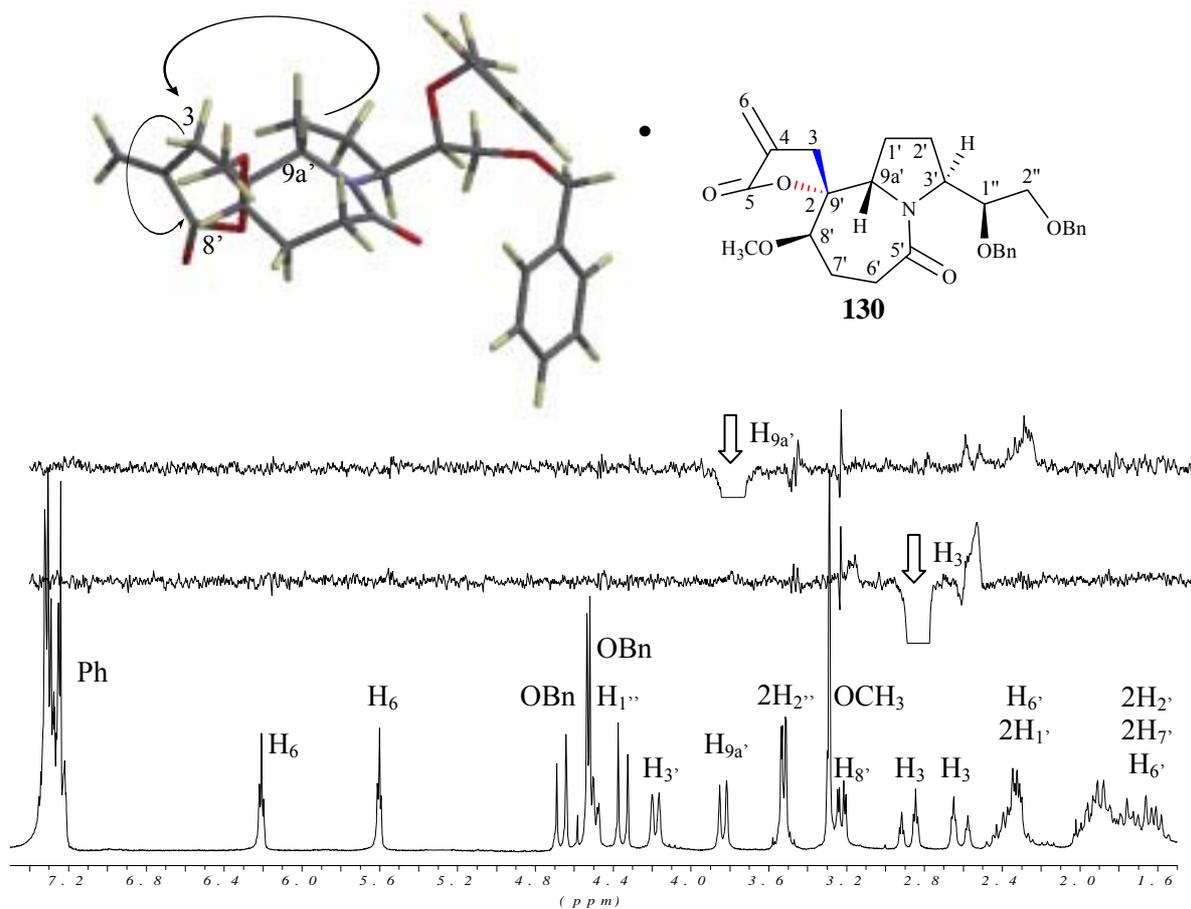


Figura 35: n.O.e. (250 MHz, CDCl_3) de **130**.

Disponiendo del intermedio **130** las siguientes transformaciones químicas se encaminaron a la construcción del otro anillo de lactona presente en el alcaloide, que se encuentra como sustituyente de la subunidad de pirrolidina.

La Dra. Elena Sanfeliu, dentro de los trabajos pertenecientes a su Tesis Doctoral, había realizado un estudio dirigido a la síntesis de los alcaloides pandamarilactonina-A y -B y norpandamarilactonina-A y B (Figura 36).¹¹⁶ Estos compuestos pertenecientes a plantas de la especie *Pandanus*, género Pandanacias, son utilizadas dentro de la medicina tradicional de las regiones tropicales y subtropicales como diuréticos o tónicos del corazón, así como aditivos aromáticos en la cocina del suroeste asiático.¹¹⁷

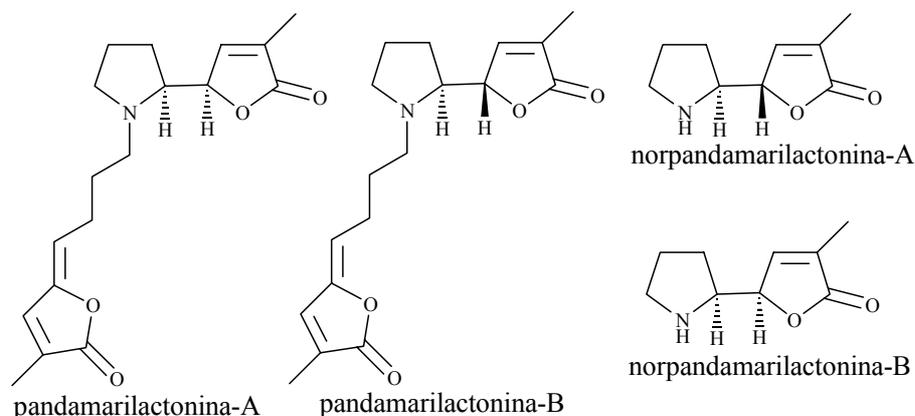


Figura 36: Ejemplos de alcaloides de *Pandanus*.

Su estructura, aunque más simple, está estrechamente relacionada con la de los alcaloides de las especies de *Stemona*, por lo que su síntesis nos podía servir como modelo en los ensayos de formación del sistema de pirrolidil-furanona.

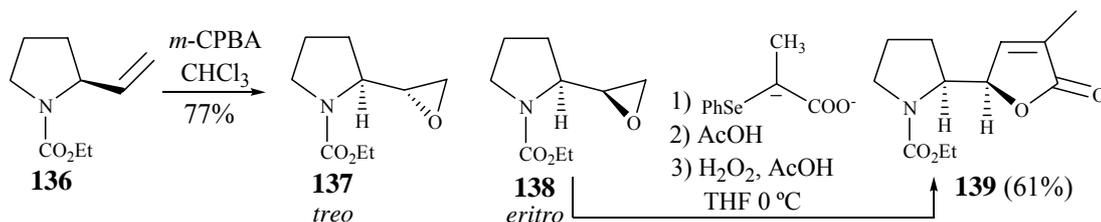
La formación de este fragmento se logró con éxito a partir del carbamato **136** preparado a partir de L-prolinol que actúa como fuente de asimetría (Esquema 97).¹¹⁸ La oxidación de la olefina **136** con *m*-CPBA proporcionó dos oxiranos: **137** (*treo*) y **138** (*eritro*), en una relación 1/1.5. El diastereoisómero mayoritario **138** se hizo reaccionar con el dianión del ácido fenilselenopropionico seguido de tratamiento ácido y

¹¹⁶ (a) Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5583-5.
(b) Blanco, P.; Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 48-53.

¹¹⁷ Existe un elevado número de páginas web basadas en el uso de plantas de estas especies como aditivos culinarios y, aunque en menor medida, como productos medicinales.

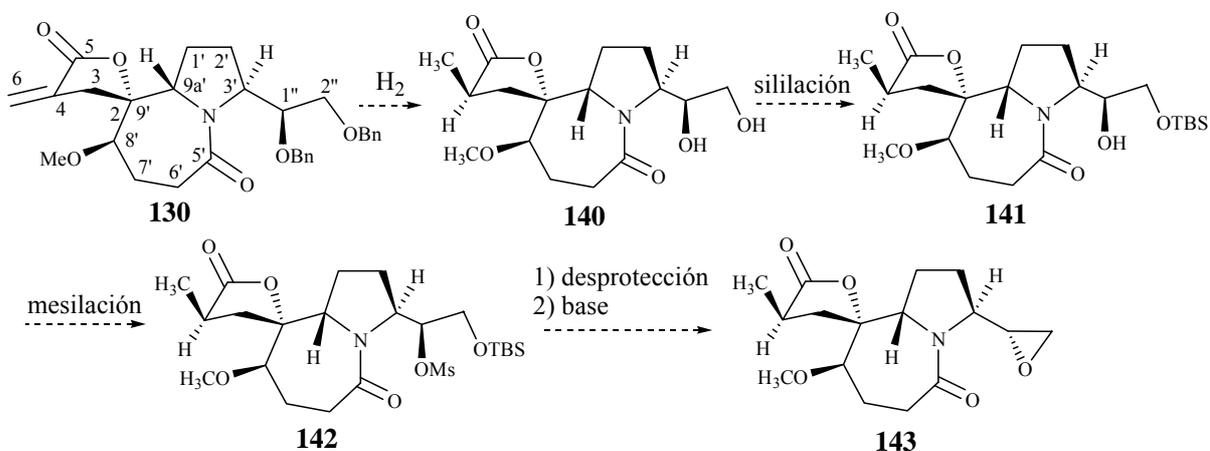
¹¹⁸ Sato, T.; Tsujimoto, K.; Matsubayashi, K.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2308-12.

oxidación-eliminación, para dar lugar con un 61% de rendimiento a la α -metil butenolida **139**.



Esquema 97: Síntesis del sistema de pirrolidil-furanona.

Considerando estos resultados, pensamos en seguir una estrategia similar para la formación del fragmento de pirrolidil-lactona presente en stemonidina, que posteriormente podría aplicarse a otros alcaloides de *Stemona*. Con esta metodología, el centro estereogénico de la posición γ de la lactona mantiene la configuración del epóxido precursor. Teniendo en cuenta que la configuración del carbono C_{1''} en el intermedio **130** es contraria a la del correspondiente centro en el alcaloide, será necesario invertir la configuración de este centro. En el Esquema 98 se muestran las transformaciones que deberían permitir la formación del oxirano **143** a partir de **130**.

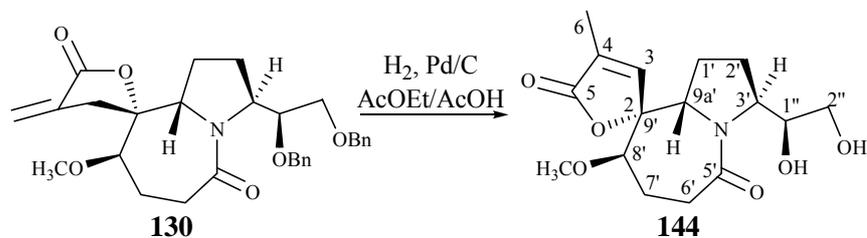


Esquema 98: Ruta sintética diseñada para la conversión de **130** en **143**.

La formación del epóxido con inversión de configuración se realizaría por protección selectiva del alcohol primario, mesilación del secundario, desprotección y tratamiento con base, siguiendo un protocolo estándar que en nuestro grupo se ha aplicado con éxito en la síntesis de feromonas quirales.¹¹⁹

¹¹⁹ de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *2*, 163-5.

La hidrogenación de **130** se realizó a presión atmosférica utilizando Pd-C como catalizador y una mezcla acetato de etilo/ácido acético como disolvente (Esquema 99). La reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina, dándose por finalizada al cabo de 30 min. Se obtuvo con un 81% de rendimiento un compuesto que se identificó como el diol **144**.



Esquema 99: Hidrogenación catalítica de **130**.

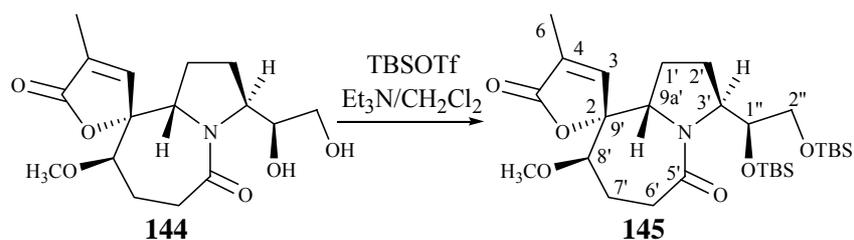
La isomerización del doble enlace exocíclico a endocíclico, probablemente debido al ácido presente en el medio dificulta su hidrogenación, pero no representa un problema ya que, cuando se forme la butenolida a partir del epóxido, se generará un doble enlace adicional que también deberá hidrogenarse. Por otro lado, la hidrogenación del doble enlace endocíclico en este tipo de sistemas ha sido previamente estudiada por Williams y colaboradores en la síntesis de croomina.²⁹

La asignación de las señales de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN en **144** se ha realizado con la ayuda de experimentos DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. En el espectro de protón, realizado en CDCl_3 , se observan señales poco definidas probablemente consecuencia de la formación de puentes de hidrógeno.

En el espectro de ^{13}C -RMN debemos destacar las señales de los carbonos C_3 (δ 152.0) y C_4 (δ 129.3) del doble enlace endocíclico y se constata la pérdida de los restos bencílicos.

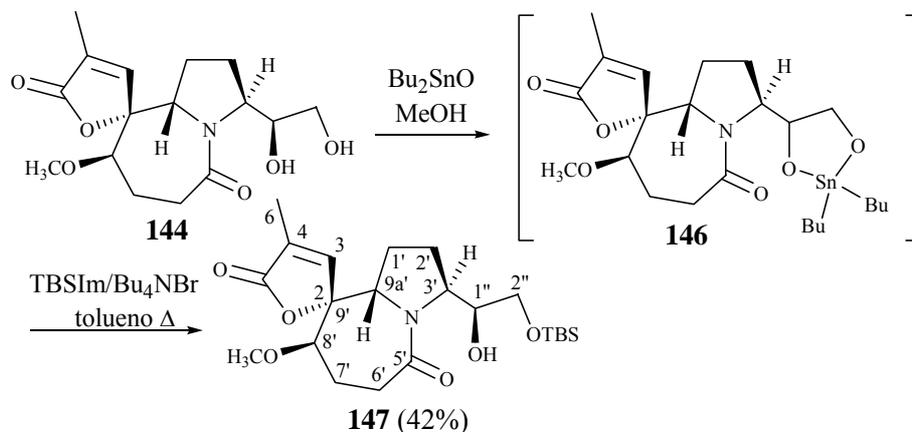
En los primeros ensayos de sililación se utilizaron condiciones estándar como son piridina o trietilamina como base, CH_2Cl_2 como disolvente y cloruro de *tert*-butildimetilsililo como reactivo sililante. Sin embargo, en todos los casos se recuperaba el material de partida inalterado. Esta baja reactividad se atribuyó a la posibilidad de formar fuertes enlaces de hidrógeno con la participación de los dos grupos hidroxilo y el átomo de oxígeno del carbonilo de amida. Al utilizar un compuesto sililante más reactivo, como es el triflato de *tert*-butildimetilsililo (Esquema 100), en el seno de

CH₂Cl₂ utilizando Et₃N como base, no fuimos capaces de aislar el derivado monosililado, obteniéndose una mezcla del sustrato de partida y un compuesto que se identificó como el derivado disililado **145**. En su espectro de ¹H-RMN destacan las señales de los grupos *tert*-butildimetilsililo, δ 0.86/0.83 (^tBu) y δ 0.02/0.01 (Me), con una área relativa que indica la incorporación de dos restos silílicos. Asimismo, los protones H_{1''} (δ 4.54) y H_{2''} (δ 3.50 y 3.40) se han desplazado a campos menores respecto a su posición en el diol de partida, como consecuencia de la nueva sustitución.



Esquema 100: Formación del compuesto disililado **145**.

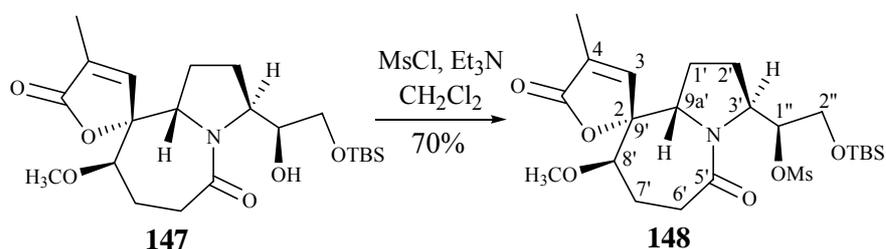
Como procedimiento alternativo para la obtención del producto monosililado se pensó en la preparación de un derivado de estaño intermedio, método que había proporcionado excelente resultado en la reacción de monometilación del diol **124**. Con este propósito, el compuesto **144** se hizo reaccionar con óxido de dibutilestaño en el seno de metanol a reflujo, hasta completa homogeneización de la disolución (Esquema 101). A continuación, se evaporó el disolvente y el residuo se hizo reaccionar con *tert*-butildimetilsililimidazol y Bu₄NBr en el seno de tolueno a reflujo. Tras 24 h se obtuvo con un 42% de rendimiento un compuesto que se identificó como **147**.



Esquema 101: Sililación del diol **144**. Formación de **147**.

El producto monosililado **147** se identificó en base a los datos extraídos de su espectro de ^1H -RMN. En este caso, las señales características del grupo *tert*-butildimetilsililo (δ 0.84 y 0.03) presentan un área relativa coherente con la protección de solamente uno de los grupos hidroxilo. Por otro lado, únicamente los protones $\text{H}_{2''}$ sufren el efecto del sustituyente desplazándose a campos menores, corroborando la regioselectividad del proceso.

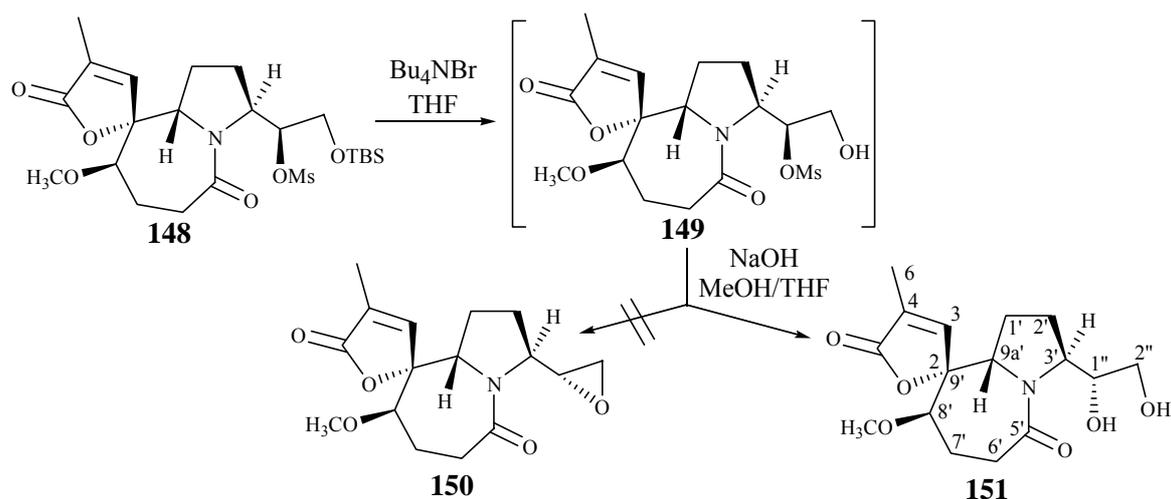
El alcohol **147** se trató con cloruro de mesilo y Et_3N en el seno de CH_2Cl_2 obteniéndose un compuesto que se identificó como el mesilato **148** (Esquema 102). El rendimiento fue del 70%.



Esquema 102: Mesilación del alcohol **147**.

La señal más característica del espectro de ^1H -RMN de **148** es la del protón $\text{H}_{1''}$ a δ 5.38 (δ 4.11 en el precursor), desplazada a campos menores por el efecto desapantallante del grupo mesilo. Otra señal significativa es el singlete a 2.99 ppm correspondiente al metilo del grupo mesilo. Este compuesto resultó ser inestable descomponiéndose rápidamente aun almacenándose a $-18\text{ }^\circ\text{C}$.

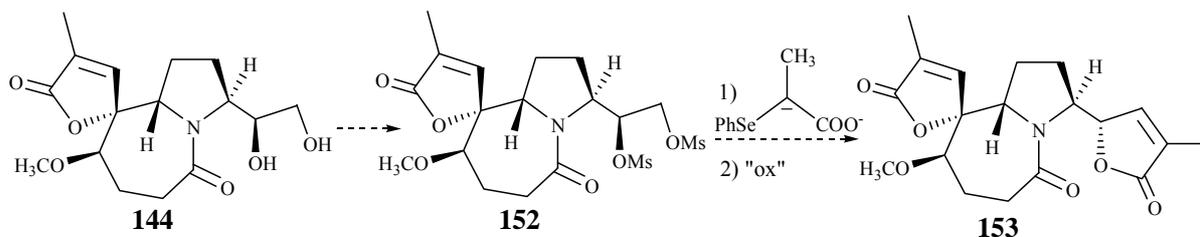
Para la formación del epóxido **150** (Esquema 103) era necesario desproteger el alcohol primario y tratar el producto resultante con base para inducir una reacción tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ intramolecular que provocaría la inversión de configuración de $\text{C}_{1''}$. La desprotección del alcohol se llevó a cabo por tratamiento de **148** con Bu_4NBr en el seno de THF anhidro. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina y se dio por finalizada al cabo de 1 h. El crudo obtenido no se purificó y se trató directamente con NaOH en una mezcla THF/MeOH durante 45 min. Finalmente, y tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvo un sólido blanco que se identificó como el diol epímero de **144** en $\text{C}_{1''}$, **151**.



Esquema 103: Intentos de síntesis del epóxido **150**. Formación del diol **151**.

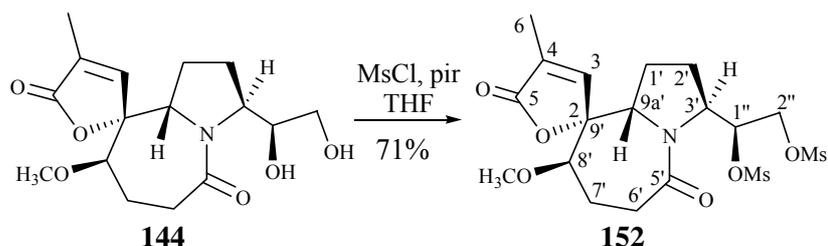
La asignación de las señales de ^1H - y ^{13}C -RMN se ha realizado en base a sus desplazamientos químicos y con la ayuda de experimentos mono- y bidimensionales tipo DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. En el espectro de ^1H -RMN la señal más significativa es un singlete ancho a δ 5.20 correspondiente al grupo hidroxilo. Por otro lado, ahora el protón $\text{H}_{3'}$ aparece como dt acoplado con los protones $\text{H}_{2'}$ ($J_{3',2'}=7.9$ Hz y $J_{3',2'}=1.8$ Hz) y $\text{H}_{1''}$ ($J_{3',1''}=7.9$ Hz). Este compuesto podría derivar directamente del mesilato **149** mediante reacción de sustitución nucleófila intermolecular de OH^- , o bien del epóxido **150** por apertura en medio básico.

Los problemas encontrados en los intentos de formación del epóxido, esto es: bajo rendimiento de la sililación, inestabilidad del mesilato y fácil formación del alcohol epímero, nos indujeron a plantear otras alternativas para la formación del anillo de lactona. Como opción más inmediata se pensó en la bimesilación del diol **144** y posterior tratamiento con el dianión del ácido fenilselenopropiónico el cual, mediante una doble reacción de sustitución nucleófila, podría proporcionarnos la lactona de estereoquímica adecuada (Esquema 104).



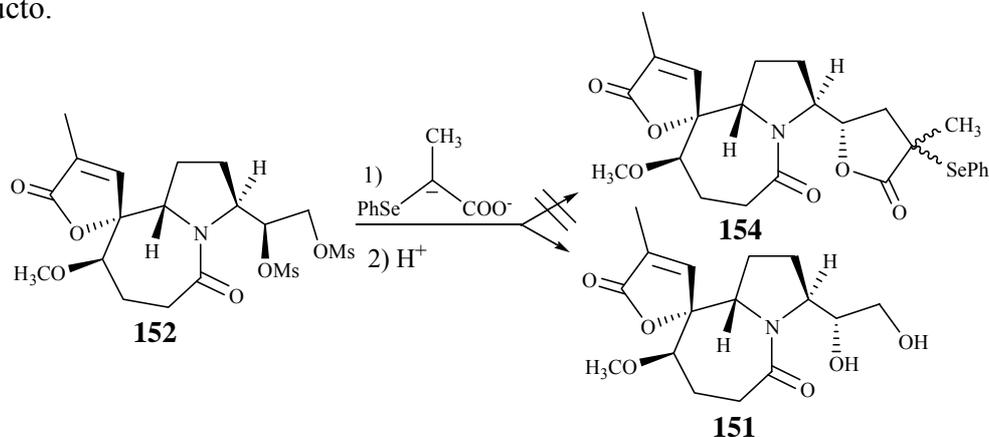
Esquema 104: Estrategia planteada para la formación de la lactona **153**.

El bimesilato **152** se obtuvo por tratamiento del diol **144** con cloruro de mesilo y piridina en el seno de CH_2Cl_2 durante 2 h, con un 71% de rendimiento (Esquema 105). En su espectro de ^1H -RMN destacan las señales de los protones $\text{H}_{1''}$ (δ 5.61) y $\text{H}_{2''}$ (δ 4.28), a desplazamientos químicos mayores respecto al precursor ($\delta \sim 3.5$). Además, se observan también los singletes a δ 3.07 y 3.05 de los metilos de los grupos mesilo.



Esquema 105: Dimesilación de **144**.

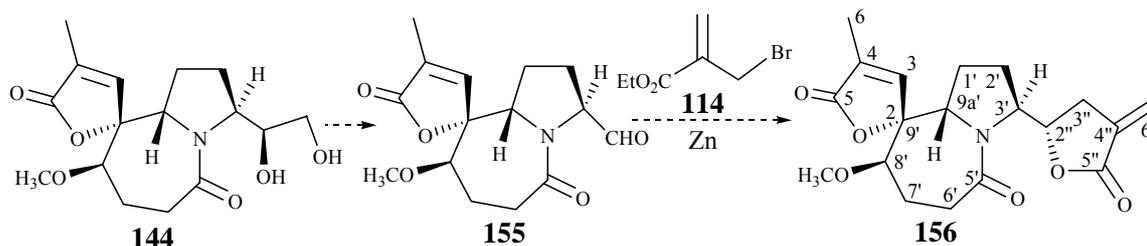
Del tratamiento del derivado **152** con el dianión del ácido fenilselenopropiónico en el seno de THF anhidro a reflujo durante 2 h (Esquema 106), se recuperó una parte del material de partida inalterado, junto con el diol epimérico **151**, como único producto.



Esquema 106: Intento de formación del sistema de pirrolidinil-lactona a partir de **151**.

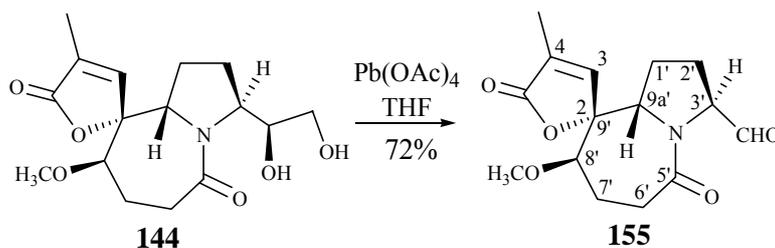
En el Esquema 107 se muestra otra opción consistente en aplicar de nuevo la reacción de tipo Reformatsky con bromometilacrilato de etilo al aldehído **155**, que podía obtenerse por ruptura oxidativa del diol **144**. Esta aproximación presenta el inconveniente de que la información estereoquímica de $\text{C}_{1''}$ se pierde, sin garantía de tener una buena diastereoselectividad en la adición del zincato sobre el aldehído **155**.

Sin embargo, considerando el largo camino recorrido, decidimos que aunque se obtuviese una baja diastereoselectividad en la formación de la lactona, los intermedios formados nos permitirían avanzar en la ruta sintética y evaluar la viabilidad de las posteriores reacciones. Por otra parte, el completar la síntesis de stemonidina, independientemente del rendimiento global, permitiría confirmar la asignación estructural de este alcaloide o descartar su existencia. No obstante, la formación de la lactona por procedimientos que no impliquen la pérdida de la información estereoquímica preexistente es un objetivo que continúa abierto.



Esquema 107: Alternativa sintética para la construcción del sistema de pirrolidinil-lactona.

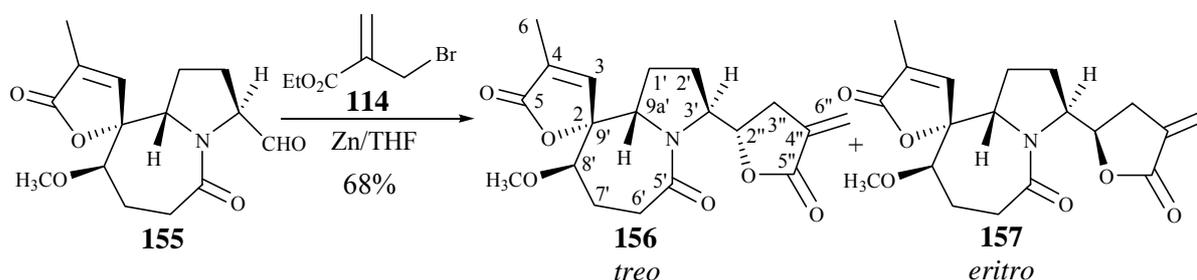
El aldehído **155** se obtuvo por tratamiento del diol **144** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en el seno de THF anhidro, con un 72% de rendimiento (Esquema 108). Como señales más características de su espectro de ^1H -RMN podemos destacar la del protón acílico a δ 9.51. Se observa también una disminución de señales en la zona de 3.5-5 ppm, donde ahora únicamente aparecen los dos protones α -nitrógeno, $\text{H}_{3'}$ (δ 4.64) y $\text{H}_{9a'}$ (δ 4.47).



Esquema 108: Obtención del aldehído **155**.

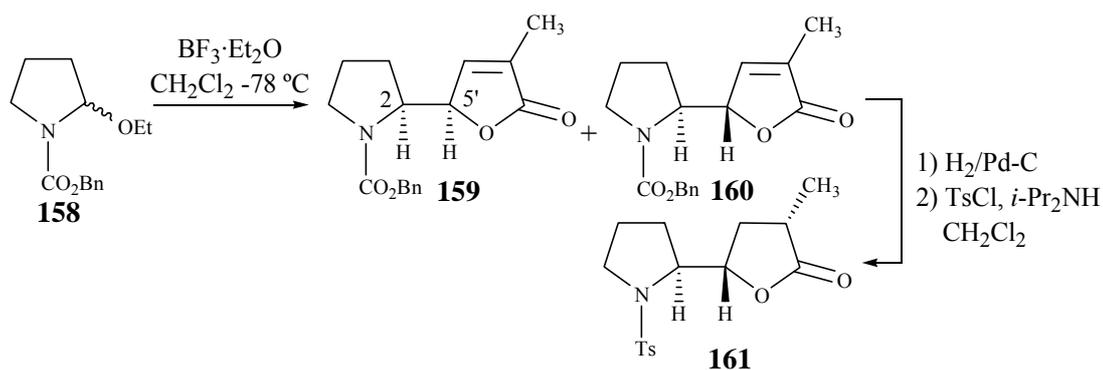
Este aldehído se trató con bromometilacrilato de etilo, **114**, y Zn activado en el seno de THF a reflujo (Esquema 109). Tras 30 min y purificación se obtuvo un aceite que se identificó como una mezcla aproximadamente 1/1.2 de *treo*-**156**, y su epímero *eritro*-**157**, con un rendimiento global del 68%. No fue posible su separación mediante cromatografía en columna de gel sílice, haciéndose reaccionar conjuntamente la mezcla

en la reacción posterior. Sí pudieron obtenerse fracciones enriquecidas en cada uno de los epímeros que facilitaron el análisis de sus espectros de RMN.



Esquema 109: Síntesis de las bislactonas **156** y **157**.

La estereoquímica relativa *eritro*/*treo* se determinó por comparación con sustratos estructuralmente relacionados. Martin y colaboradores fueron los primeros autores en estudiar la formación del esqueleto de pirrolidil-butirolactona utilizando, para ello, una reacción tipo Mannich vinílica (Esquema 110).¹²⁰



Esquema 110: Formación del sistema de pirrolidil-lactona por Martin y colaboradores.¹²⁰

En estos estudios no pudieron determinar, inicialmente, la estereoquímica relativa de los diastereoisómeros formados mediante técnicas espectroscópicas convencionales y fue necesario convertir el carbamato **160** en la sulfonamida **161** y realizar su difractograma de rayos-X. Posteriormente, la comparación de los datos espectroscópicos de los dos diastereoisómeros **159** y **160**, conjuntamente con otros compuestos análogos,¹¹⁶ permitió establecer una tendencia general. Así, en los derivados de estereoquímica *treo* el protón H₂ resuena a campos menores que en los correspondientes *eritro*, al contrario que ocurre con el protón H₅.

¹²⁰ (a) Martin, S. F.; Corbett, J. W. *Synthesis* **1992**, 55-7. (b) Martin, S. F. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, 67, 571-6. (c) Martin, S. F.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8905-14.

En el espectro de ^1H -RMN de los compuestos **156** y **157** (Figura 37) se observa: el protón $\text{H}_{2''}$ (H_5 , en los anteriores sistemas) del diastereoisómero mayoritario resuena a campos mayores (δ 4.97) respecto al otro diastereoisómero (δ 5.34), mientras que $\text{H}_{3'}$ (H_2 en los anteriores sistemas) presenta señal a δ 4.50 en el primero y a δ 4.20 en el segundo, por lo que se asignan como *treo*-**156** y *eritro*-**157**, respectivamente. Por otra parte, el protón $\text{H}_{3'}$ del diastereoisómero mayoritario aparece como un doblete ($J_{3',2''}=9.3$ Hz) no presentando acoplamiento con el protón $\text{H}_{2''}$, como en la mayoría de los compuestos de la serie *eritro*. Por el contrario, en el diastereoisómero minoritario asignado como *treo*-**156**, el protón $\text{H}_{3'}$ presenta señal en forma de multiplete.

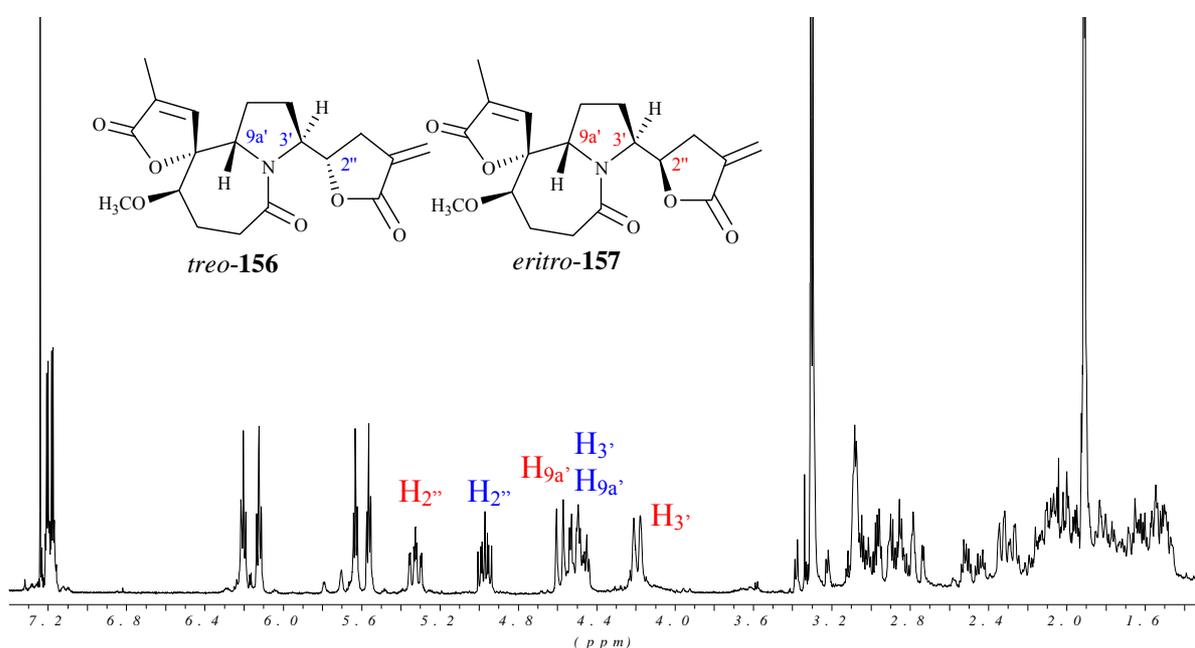
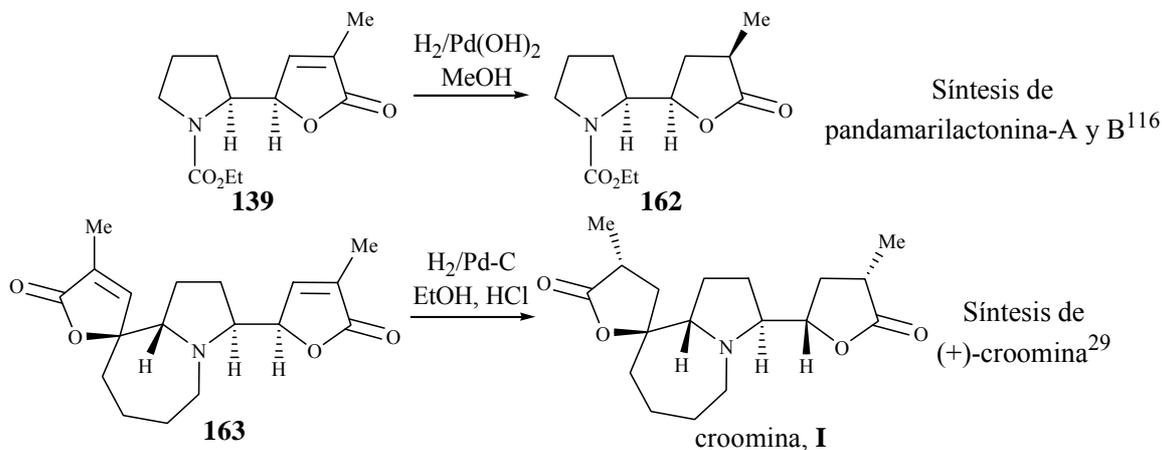


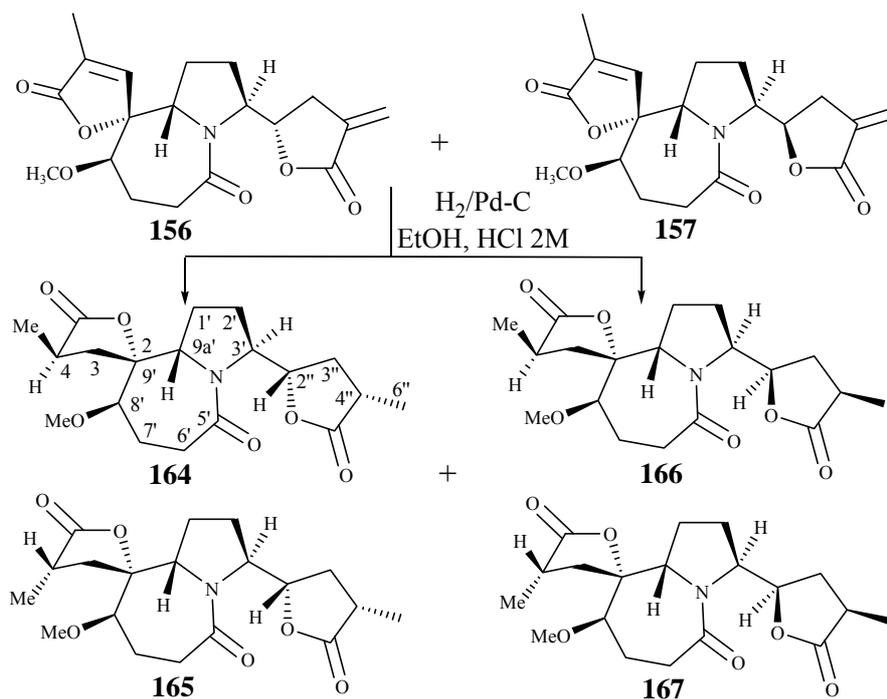
Figura 37: Espectros de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3), de las lactonas **156** y **157**.

La siguiente etapa consiste en la hidrogenación de los dos dobles enlaces carbono-carbono (endo- y exocíclico), con la consiguiente formación de dos nuevos centros estereogénicos en las posiciones α -carbonílicas. La hidrogenación se realizó con una mezcla $\sim 1/1$ de los dos epímeros **156** y **157** y, por tanto, en el proceso de hidrogenación podrían obtenerse hasta ocho estereoisómeros, 4 procedentes de *treo*-**156** y otros 4 de *eritro*-**157**. Sin embargo, en base a los precedentes bibliográficos^{29,116} pensamos que la hidrogenación del doble enlace de la lactona no espiránica ocurriría de forma estereoselectiva por la cara menos impedida, conduciendo a una disposición *cis* de los sustituyentes del anillo. Aunque en los ejemplos precedentes (Esquema 111) el

doble enlace es endocíclico, mientras que en nuestros sustratos **156** y **157** es exocíclico, preveíamos que en el medio ácido que se utilizaría para la hidrogenación, la migración del doble enlace a la posición endocíclica sería más rápida que la propia hidrogenación.



Esquema 111: Hidrogenación de butenolidas estructuralmente relacionadas con los alcaloides de *Stemona*.



Esquema 112: Hidrogenación de las butenolidas en **156** y **157**.

La reacción de hidrogenación (Esquema 112) se llevó a cabo a presión atmosférica utilizando Pd-C como catalizador en el seno de una mezcla EtOH/HCl 2M,

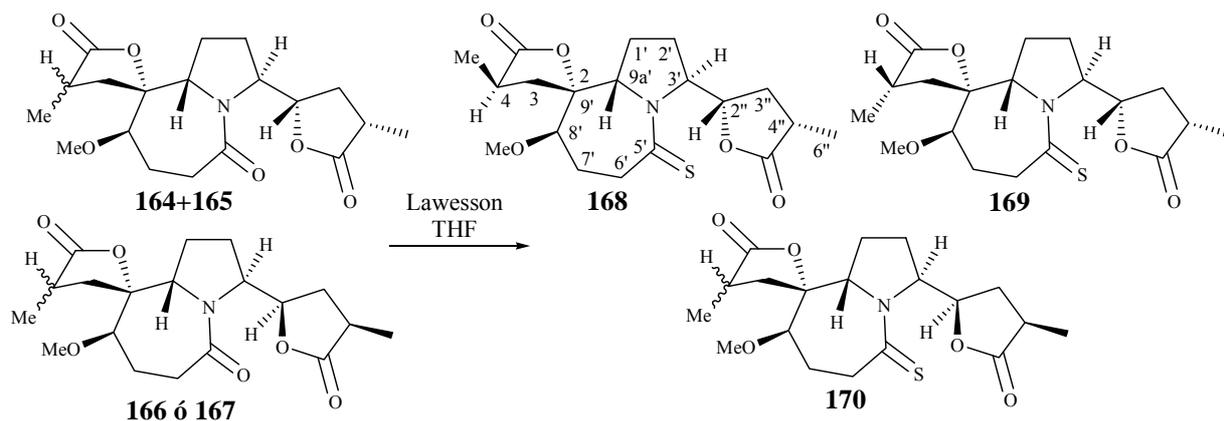
condiciones utilizadas por Williams y colaboradores en la síntesis de la croomina.²⁹ Tras 8 h se obtuvo un crudo relativamente complejo en el cual se detectaba la presencia de al menos 4 productos de reacción. La cromatografía en columna de gel de sílice permitió la obtención de una muestra enriquecida en los dos diastereoisómeros *treo*, **164** y **165**, conjuntamente con uno de los diastereoisómeros *eritro*, **166** ó **167**.

De acuerdo con lo expuesto, pensamos que se habían formado dos diastereoisómeros por cada una de las bislactonas reaccionantes, **164** y **165** a partir de **156**, y **166** y **167** a partir de **157**, como resultado de la no discriminación de caras en el proceso de hidrogenación de la butenolida espiránica.

En la síntesis de croomina, cuyo precursor **163** tiene configuración *S* en el carbono 2 (contraria a la descrita para la stemonidina), se ha observado una diastereoselectividad total respecto a la hidrogenación, como consecuencia de la conformación adoptada donde el doble enlace presenta una de las caras mucho más accesible que la otra. Sin embargo, en el caso de las lactonas **156** y **157**, de configuración contraria en el centro espiránico, los modelos moleculares muestran que no existe una diferenciación significativa entre las dos caras del doble enlace, siendo esto coherente con la formación de los dos posibles diastereoisómeros en el proceso de hidrogenación.

De acuerdo con la estructura asignada a la stemonidina,^{28c} este alcaloide debería obtenerse por reducción a amina de la lactama **164**. Decidimos utilizar para ello el procedimiento aplicado previamente por Wipf y colaboradores en la síntesis de stenina,³² consistente en transformar la lactama en tiolactama y posterior desulfuración.

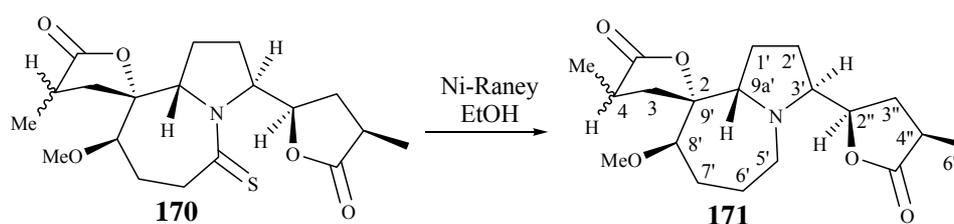
La formación de las tiolactamas se llevó a cabo por tratamiento de una mezcla de los epímeros *treo* **164**, **165** y un tercer isómero *eritro* **166** ó **167**, con el reactivo de Lawesson en el seno de THF a reflujo (Esquema 113). Se obtuvo un crudo de reacción cuya purificación por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó dos fracciones: una primera que contenía los dos estereoisómeros *treo*, epímeros en C₄, **168** y **169**, y una segunda que contenía principalmente el diastereoisómero *eritro* **170**, del cual desconocemos la configuración de C₄.



Esquema 113: Formación de las tiolactamas **168**, **169** y **170**.

La identificación de las tiolactamas fue posible a partir de los datos extraíbles de sus espectros de ^1H -RMN. Como señal más característica se observa en los tres casos, el desplazamiento del protón $\text{H}_{2''}$ a campos menores ($\delta \sim 5.5$) en relación a las lactamas precursoras ($\delta \sim 5.0$), un efecto también observado anteriormente en sistemas estructuralmente similares.³²

La reducción con Ni-Ra se realizó en primer lugar con la tiolactama **170**, que a pesar de no presentar la configuración adecuada en los centros estereogénicos de la lactona espiránica, serviría como modelo para la reducción de las tiolactamas **168** y **169**. La reacción se llevó a cabo en el seno de EtOH durante 4 h (Esquema 114), obteniéndose un compuesto que se identificó en base a los datos extraídos de su espectro de ^1H -RMN como la amina **171**.

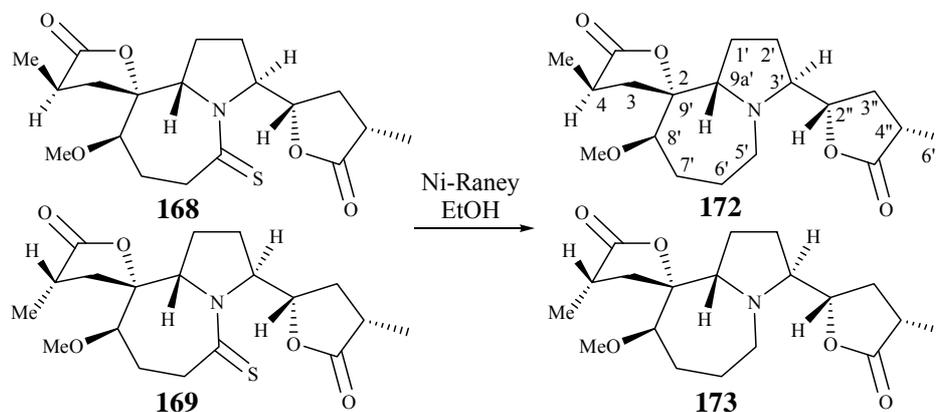


Esquema 114: Reducción de **170**. Obtención de la amina **171**.

En el espectro de ^1H -RMN de **171** se observa el desplazamiento del protón $\text{H}_{2''}$ a campos mayores ($\delta 4.70$) en relación a su precursor ($\delta 5.65$), así como un aumento de la señal en la zona correspondiente a los protones α -nitrógeno ($\delta 3-4$).

Posteriormente se procedió a reducir la mezcla de tiolactamas **168** y **169** utilizando las mismas condiciones ensayadas con **170** (Esquema 115). Aunque no fue

posible separar los epímeros en C-4 **172** y **173**, ni purificar totalmente la mezcla debido a la poca cantidad de que disponíamos, la comparación de los espectros de ^1H -RMN de la stemonidina natural (Figura 38) y de la mezcla de las aminas **172** y **173**, muestra claramente que son compuestos diferentes.



Esquema 115: Reducción de las tioletamas **168** y **169**. Obtención de las aminas **172** (stemonidina) y **173**.

Actualmente, se está trabajando para aislar y caracterizar plenamente estos compuestos, a fin de establecer de forma irrefutable la determinación estructural equívoca del alcaloide natural aislado al que se denominó stemonidina^{28c} y que, muy probablemente, se trate de stemospironina.

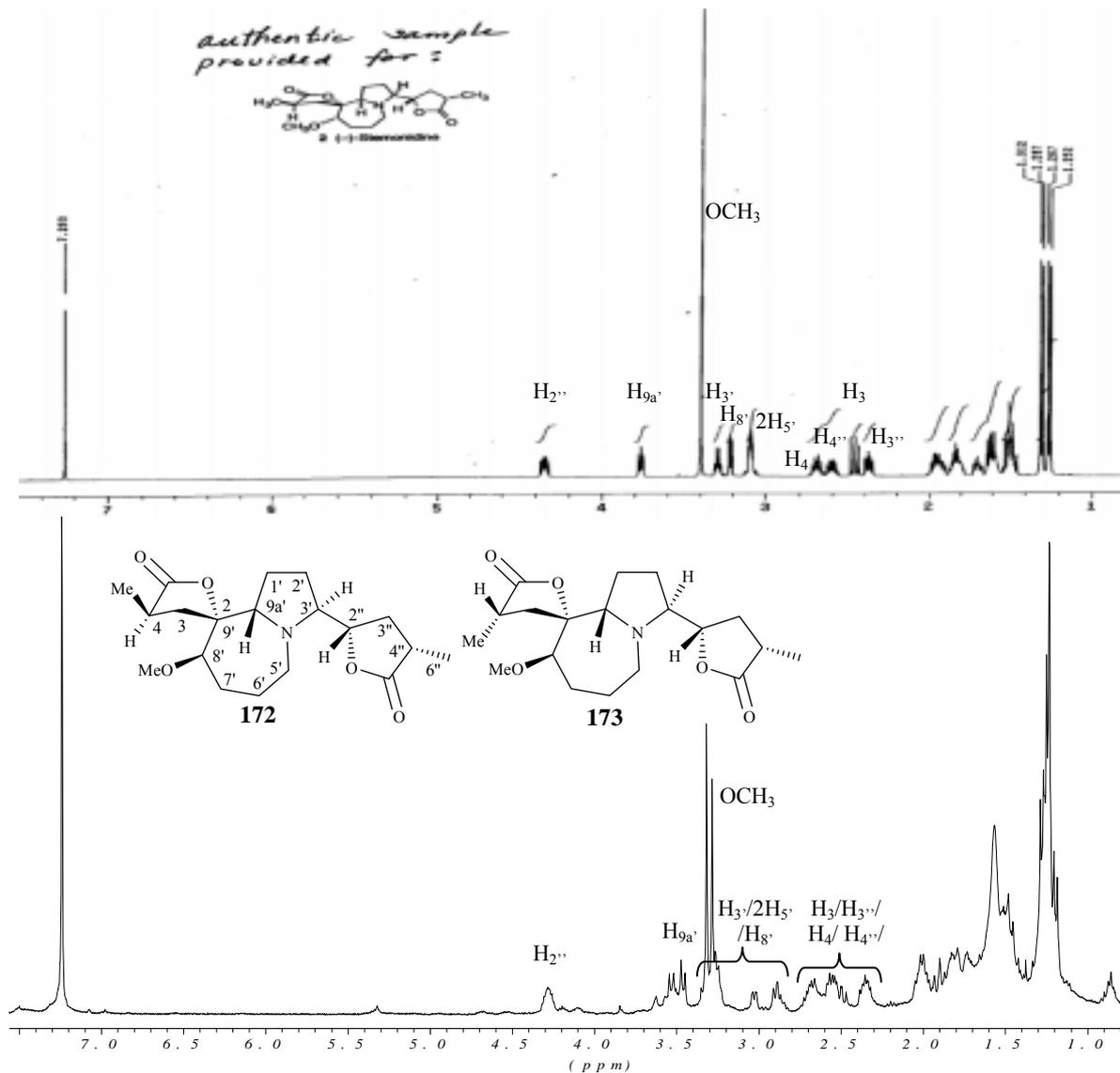


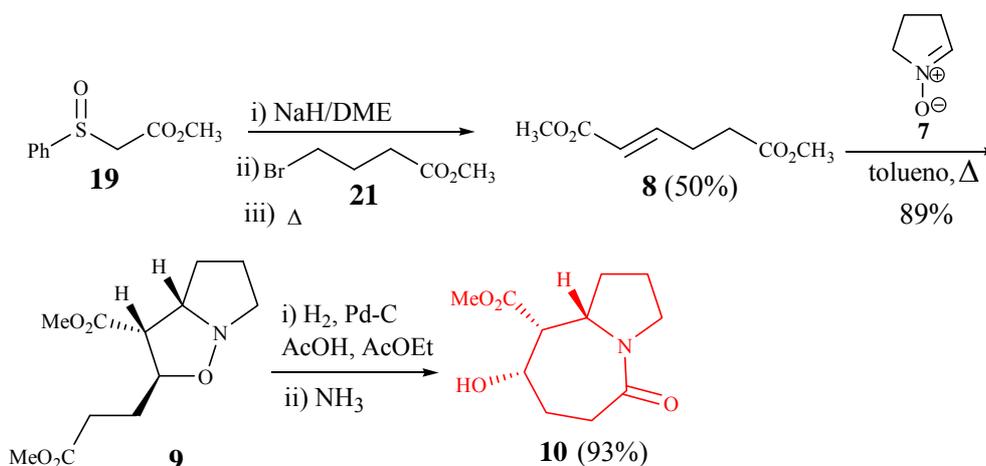
Figura 38: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) de la stemonidina natural y ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de una mezcla de **172** y **173**.

V. RESUMEN

V. RESUMEN

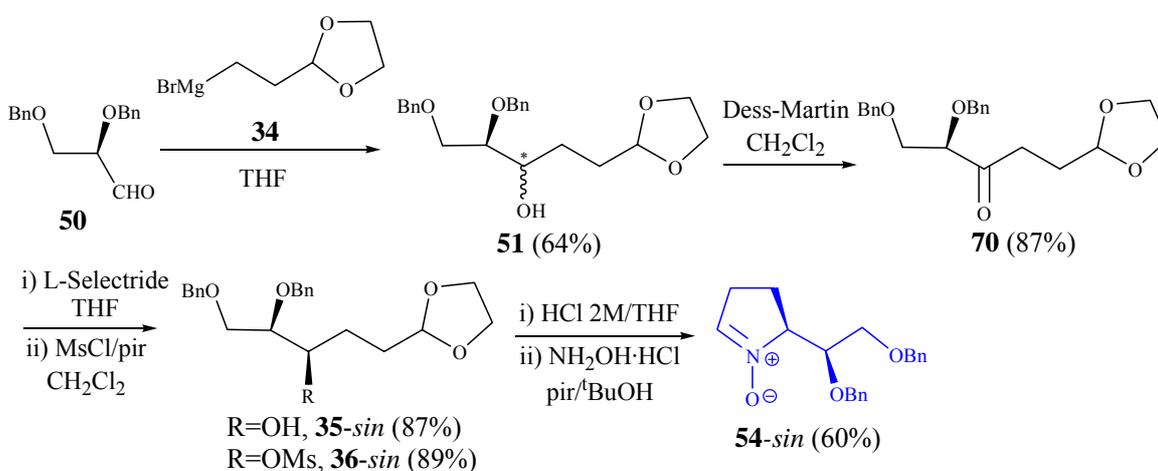
Durante el desarrollo de la presente Tesis Doctoral se han realizado estudios sintéticos dirigidos a la obtención de alcaloides de *Stemona*. Se ha diseñado una estrategia que posibilita la obtención de diversos alcaloides a partir de un intermedio que presenta el esqueleto de 1-azabicyclo[5.3.0]decano, sobre el que, posteriormente, se construirán los anillos de γ -lactona de acuerdo con el alcaloide objetivo.

Se ha sintetizado la lactama modelo **10**, siguiendo la secuencia del Esquema 116.



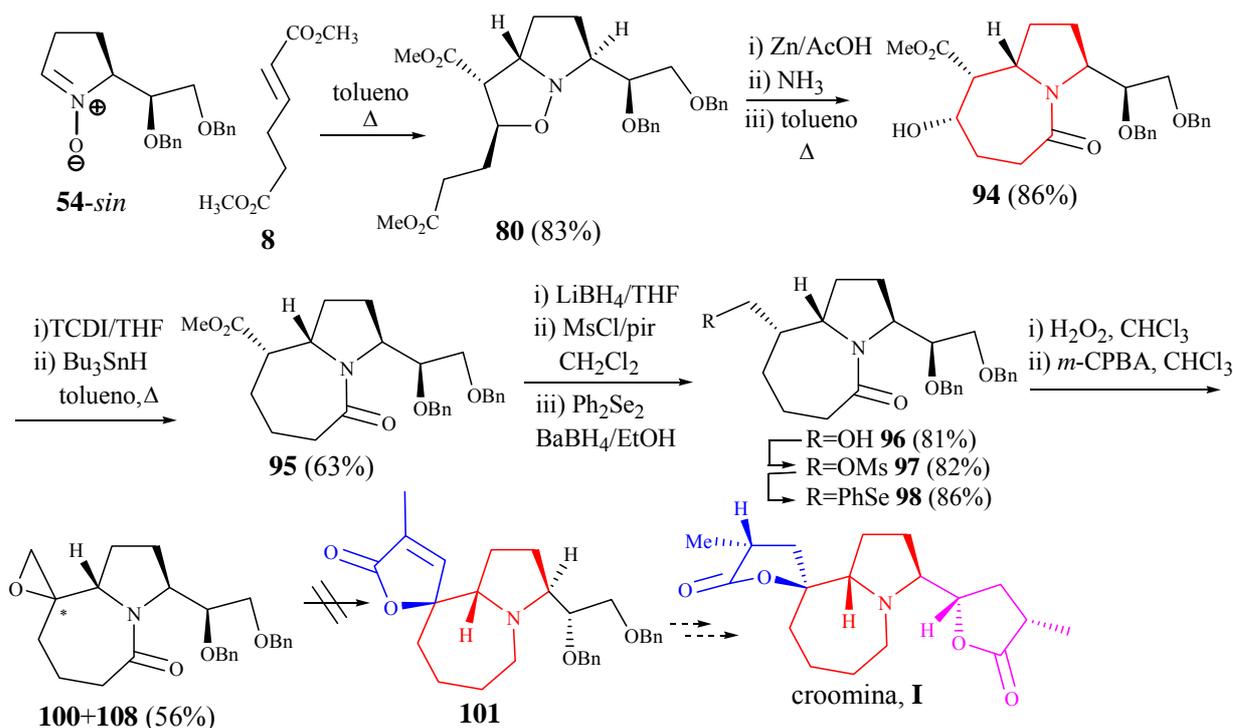
Esquema 116: Síntesis de la lactama modelo **10**.

Se ha sintetizado la nitrona **54-sin** (Esquema 117) a escala multigramo y en forma enantiopura y se ha estudiado su reactividad en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar a diversos dipolarófilos, encontrándose una elevada estereoselectividad antifacial.



Esquema 117: Secuencia sintética desarrollada para la obtención de la nitrona **54-sin**.

A partir de la nitrona **54-sin** se ha sintetizado la lactama **94** (Esquema 118) de forma análoga a la preparación de la lactama modelo **10**. En los primeros estudios se llevó a cabo la desoxigenación de **94** que nos abriría paso al alcaloide (+)-croomina. A partir del éster **95** se ensayó la formación del anillo de γ -lactona espiránico, constatándose que la conformación adoptada por el oxirano **100**, donde el grupo metileno resulta poco accesible, dificulta la formación de la correspondiente lactona.



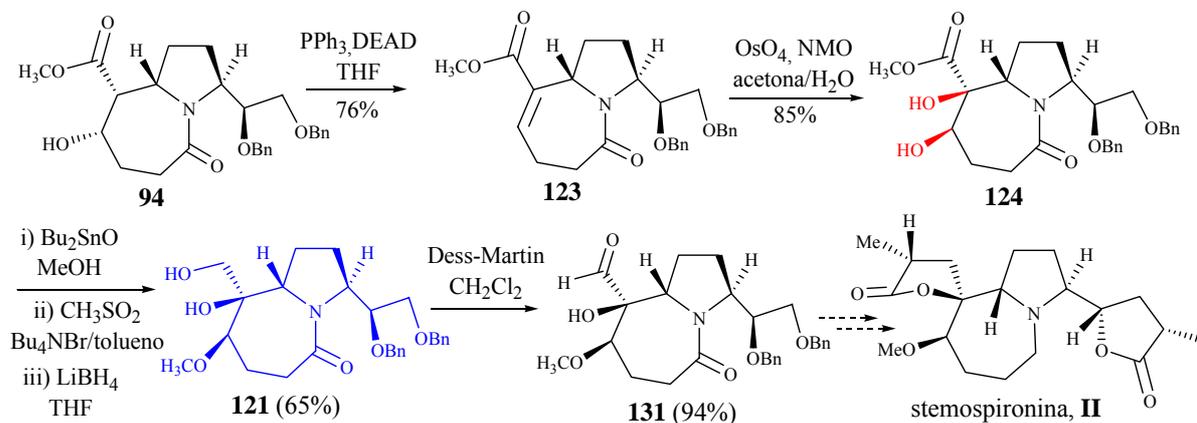
Esquema 118: Preparación de **95** y estudios dirigidos a la construcción del anillo de γ -lactona espiránico para la síntesis de croomina.

Considerando la mayor accesibilidad de la cara convexa del sistema azabicíclico, decidimos modificar la estrategia sintética aprovechando esta característica (Esquema 119). Así, la deshidratación de **94** condujo a **123**, cuya dihidroxilación genera dos nuevos centros estereogénicos de configuración relativa igual a la que presenta el alcaloide stemospironina. La monometilación de **124** y su posterior reducción da lugar al diol **121** que por oxidación conduce al aldehído **131**, cuya conversión en stemospironina se encuentra todavía en estudio.

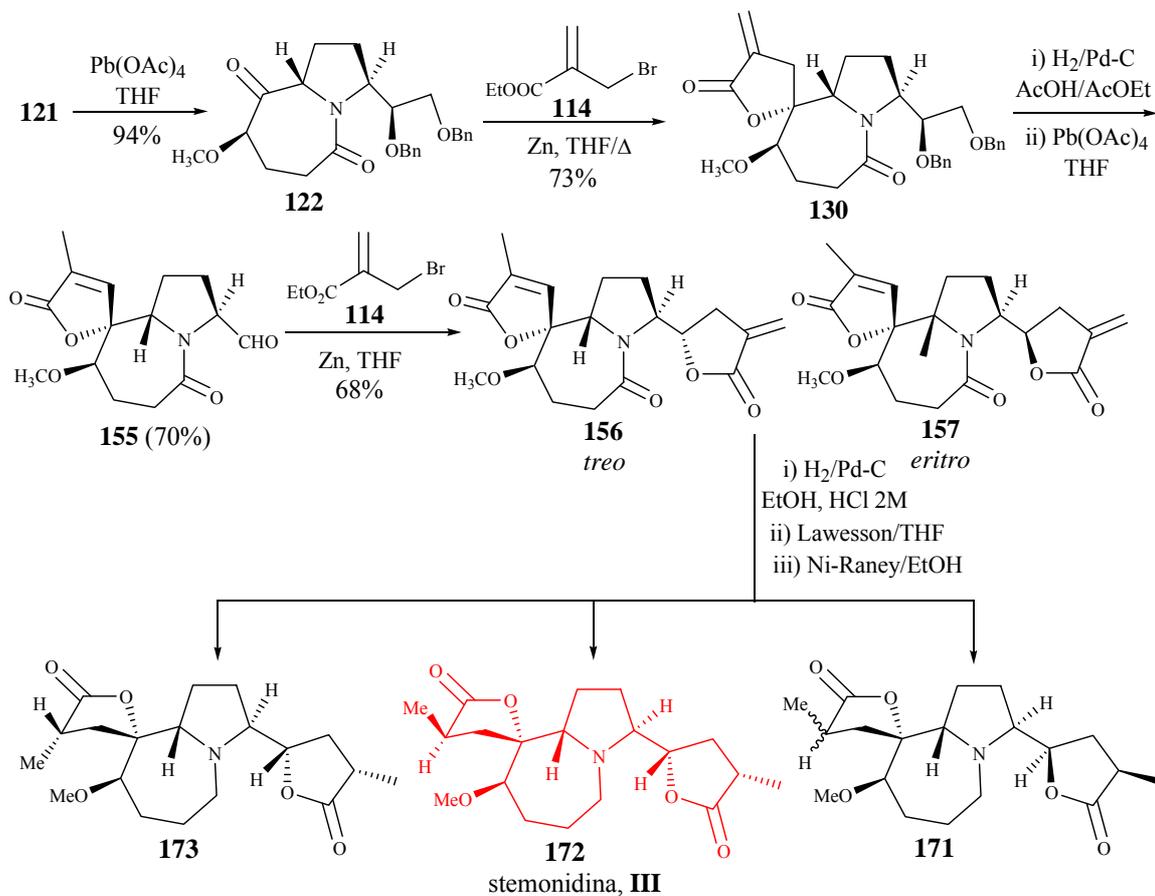
Teniendo en cuenta la disyuntiva planteada en la bibliografía sobre la existencia de stemonidina, decidimos centrar nuestros esfuerzos en la formación de este alcaloide (Esquema 120). Para ello se llevó a cabo la rotura oxidativa de **121** que condujo a la cetona **122**. Tanto la lactona espiránica como la que se encuentra como sustituyente del anillo de

pirrolina se construyeron mediante una reacción de Reformsky sobre la cetona **122** y el aldehído **155**, respectivamente.

A partir de los resultados obtenidos podemos concluir que la estructura asignada la stemonidina es equívoca y que, muy probablemente, el alcaloide es en realidad stemospironina.

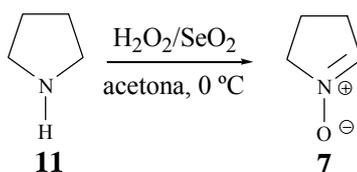


Esquema 119: Avances en la síntesis de stemospironina.



Esquema 120: Síntesis de stemonidina.

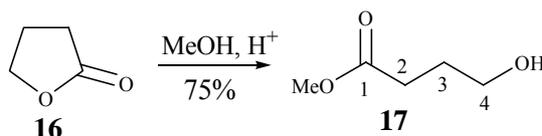
VI. PARTE EXPERIMENTAL

N-Óxido de 1-pirrolina, 7⁵⁶

En un matraz de 3 bocas de 1 l de capacidad, provisto de agitación magnética y embudo de adición de presión compensada, se disuelven 12.55 g (177 mmol) de pirrolidina y 986 mg (8.9 mmol) de SeO₂ en 500 ml de acetona. La mezcla se enfría a 0 °C en un baño de agua-hielo y se adicionan, gota a gota, 58 ml de H₂O₂ al 30% (512 mmol), controlando que la temperatura se mantenga a 0 °C. Finalizada la adición se deja reaccionar a temperatura ambiente durante toda la noche.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo acuoso resultante se extrae con CH₂Cl₂ (4 x 400 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida.

El crudo oleoso de color marrón oscuro resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla cloroformo/metanol (9/1), obteniéndose 10.2 g (113 mmol, 64% de rendimiento) de la nitrona **7**, que deberá conservarse en disolución de CH₂Cl₂ a -30 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 6.8 (m, 1H: H₂), 3.9 (m, 2H: 2H₅), 2.7 (m, 2H: 2H₃), 2.2 (m, 2H: 2H₄).

4-Hidroxibutanoato de metilo, 17⁵⁸

En un matraz de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera de N₂, se disuelven 2.5 g (29 mmol) de γ -butirolactona en 50 ml de CH₃OH anhidro. A continuación se adicionan 3 gotas de H₂SO₄ concentrado y se calienta la mezcla a reflujo de metanol durante 5 h.

Transcurrido este tiempo, se enfría la mezcla en un baño de agua-hielo, se añaden 250 mg de NaHCO₃ y agita la mezcla en agitación durante 10 min. Se filtra para eliminar el exceso de sólido y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose 2.55 g de una mezcla 3:1 del éster **17** (16.2 mmol) y de γ -butirolactona, **16**, (7.4 mmol) respectivamente según su espectro de ¹H-RMN.

Rendimiento de la obtención de **17**: 75%.

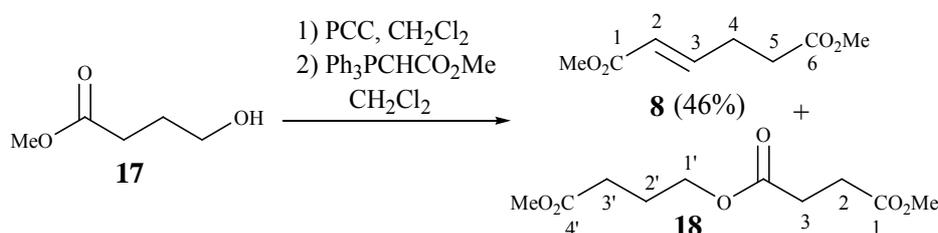
La mezcla no se intenta purificar para evitar mayores problemas de relactonización.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 3.66 (t, $J_{4,3}=6.2$ Hz, 2H: 2H_4), 3.66 (s, 3H: OCH_3), 2.43 (t, $J_{2,3}=7.3$ Hz, 2H: 2H_2), 1.86 Hz (falso q, $J_{3,2}\approx J_{3,4}\approx 6.6$ Hz, 2H: 2H_3), 1.76 (s ancho, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 174.4 (C_1), 61.9 (C_4), 51.6 (OCH_3), 30.7 (C_2), 27.6 (C_3).

(E)-2-Hexenodioato de dimetilo, **8**

Método A



En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de N_2 , se prepara una suspensión de 2.92 g (14.0 mmol) de PCC en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidro. A continuación se adicionan, gota a gota, 1.78 g de una mezcla de 4-hidroxiutanoato de metilo, **17**, (1.35 g, 11.0 mmol) y γ -butirolactona, **16**, (445 mg, 5 mmol) en 6 ml de CH_2Cl_2 anhidro.

Se deja reaccionar la mezcla durante 5 h controlando su evolución mediante cromatografía en capa fina (eluyente: éter etílico/hexano, 1/1). Transcurrido este tiempo se añaden 30 ml de éter y se agita la mezcla durante 10 min. Se decanta la fase orgánica y el sólido remanente se lava con éter (2 x 10 ml). Se reúnen las fracciones orgánicas y se concentran por evaporación a presión reducida hasta aproximadamente unos 30 ml. A continuación se filtra a través de una placa fritada que contiene una capa de *Celite*® y se transvasa la fase orgánica a un matraz de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética.

Seguidamente se añaden 5.03 g (15.0 mmol) de metoxycarbonilmetileno-trifenilfosforano lentamente durante 1 h y se deja evolucionar la reacción durante toda la noche (13 h), observándose la desaparición del aldehído por cromatografía en capa fina (eluyente: éter etílico/hexano, 2/1). Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo sólido resultante se lava repetidamente con una mezcla hexano/éter (1/1) caliente.

Se evapora la fase orgánica en el rotavapor, obteniéndose un residuo oleoso que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizándose como eluyente una mezcla hexano/éter (1/1).

Se obtienen por orden de elución las siguiente fracciones:

- 212 mg de γ -butirolactona, **16**.
- 1.046 g de un compuesto identificado como **8** (8.48 mmol, 46% de rendimiento).
- 89 mg de butanodioato de metilo y 3-metoxicarbonilpropilo, **18**.

8:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.93 (dt, $J_{3,2}=15.8$ Hz, $J_{3,4}=6.5$ Hz, 1H: H_3), 5.84 (dt, $J_{2,3}=15.8$ Hz, $J_{2,4}=1.4$ Hz, 1H: H_2), 3.70 (s, 3H: OCH_3), 3.66 (s, 3H: OCH_3), 2.48 (m, 4H: 2H_4 , 2H_5).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 172.6 (C_6), 166.7 (C_1), 146.8 (C_3), 121.8 (C_2), 51.8 (OCH_3), 51.5 (OCH_3), 32.2/27.2 (C_4/C_5).

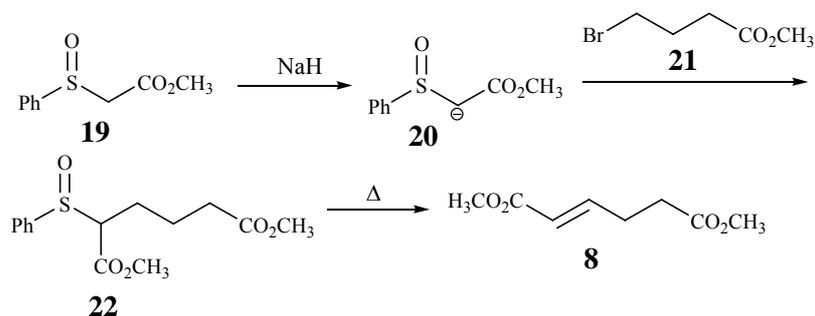
IR (film) v: 2925 (i), 2853 (m), 1728 (i), 1659 (m), 1437 (m).

18:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 4.11 (t, $J_{1,2}=6.3$ Hz, 2H: $2\text{H}_{1'}$), 3.67 (s, 3H: OCH_3), 3.66 (s, 3H: OCH_3), 2.60 (s, 4H: 2H_2 , 2H_3), 2.38 (t, $J_{3',2'}=7.3$ Hz, 2H: $2\text{H}_{3'}$), 1.95 (m, 2H: $2\text{H}_{2'}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 173.2/ 172.7/ 172.1 ($\text{C}_1/\text{C}_4/\text{C}_4'$), 63.6 ($\text{C}_{1'}$), 51.8 (OCH_3), 51.6 (OCH_3), 30.4 ($\text{C}_{3'}$), 29.0/ 28.8 (C_2/C_3), 23.9 ($\text{C}_{2'}$).

Metodo B



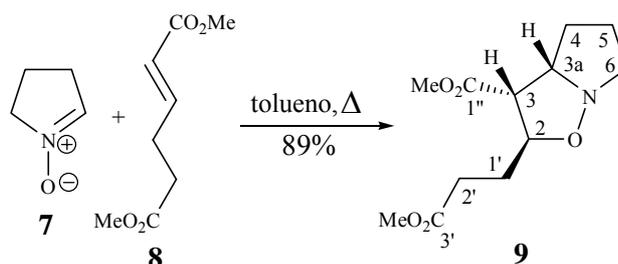
En un matraz de 1 l de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 4.54 g (113.5 mmol) de NaH en 200 ml de DME anhidro y 20 ml de HMPA. A continuación, se adiciona lentamente una disolución de 15 g (76.7 mmol) del sulfóxido **19** en 100 ml de DME anhidro y se deja reaccionar la mezcla

durante 45 min. Transcurrido este tiempo, se adicionan 19 ml (151.3 mmol) del bromuro **21** disueltos en 100 ml de DME anhidro dejando evolucionar la mezcla durante 24 h.

Tras este tiempo, se sustituye la línea de N₂ por un refrigerante de reflujo y se calienta la mezcla a 100 °C durante 16 h.

A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo oleoso resultante se redisuelve en 150 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con H₂O, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). El conjunto de extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un crudo oleoso que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente mezclas hexano/acetato de etilo, 100:0→85:15. Se obtienen 6.49 g (37.7 mmol, 50% de rendimiento) de un aceite poco viscoso que se identifica como la olefina **8**.

(2RS,3SR,3aRS)-2-(2-Metoxicarboniletil)hexahidropirrolo[1,2-b]isoxazol-3-carboxilato de metilo, 9



En un matraz de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se disuelven 250 mg (2.94 mmol) de *N*-óxido de 1-pirrolina, **7**, en 5 ml de tolueno. A continuación se adicionan 245 mg (1.42 mmol) de (*E*)-2-hexenodioato de dimetilo, **8**, en 1 ml de tolueno y se calienta la mezcla a reflujo durante 2.5 h.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo). Se obtienen 332 mg (1.29 mmol) de **9**, con un 89% de rendimiento.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.24 (td, J_{2,1'}≈J_{2,3}≈8.2 Hz, J_{2,1'}=4.1 Hz, 1H: H₂), 3.87 (falso c, J_{3a,3}≈J_{3a,4}≈J_{3a,4}≈7.9 Hz, 1H: H_{3a}), 3.68 (s, 3H: OCH₃), 3.63 (s, 3H: OCH₃), 3.26 (t, J_{3,2}≈J_{3,3a}≈8.0 Hz, 1H: H₃), 3.12 (m, 2H: 2H₆), 2.42 (ddd, J_{gem}=16.0 Hz, J_{2',1'}=9.1 Hz, J_{2',1'}=6.2 Hz, 1H: H_{2'}), 2.35 (ddd, J_{gem}=16.0 Hz, J_{2',1'}=9.1 Hz, J_{2',1'}=6.2 Hz, 1H: H_{2'}), 2.12-1.74 (absorción compleja, 4H: 2H_{1'}, H₄, H₅), 1.68 (m, 1H: H₅), 1.53 (m, 1H: H₄).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.4 ($\text{C}_{3'}$), 170.7 ($\text{C}_{1''}$), 76.4 (C_2), 67.2 (C_{3a}), 56.8 (C_6), 56.8 (C_3), 52.0 (OCH_3), 51.6 (OCH_3), 30.5 ($\text{C}_{2'}$), 28.6 ($\text{C}_{1'}$), 27.3 (C_4), 24.2 (C_5).

IR (film): ν 2954 (i), 2875 (m), 1738 (i), 1439 (i), 1367 (m), 1247 (i), 1202 (i), 1172 (i).

EM m/z (%): 257 (M^+ , 7), 141 (12), 110 (21), 86 (53), 85 (100), 70 (22), 55 (36).

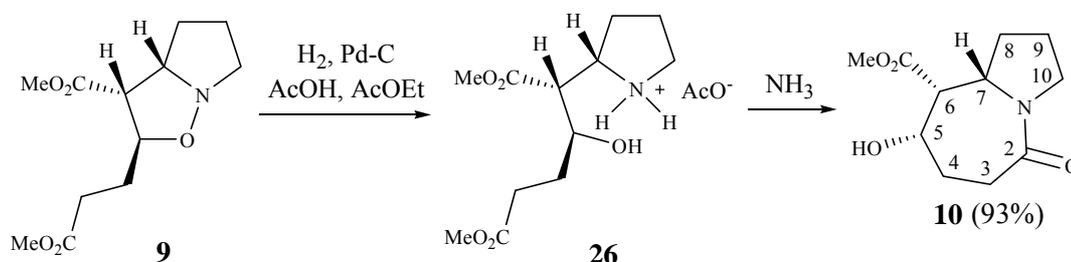
Análisis elemental:

% Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C: 56.02 H: 7.44 N: 5.44

% Experimental: C: 56.03 H: 7.22 N: 5.11

(*5RS,6SR,7RS*)-5-Hidroxi-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, **10**

Método A: hidrogenación catalítica



En un matraz de dos bocas de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se disuelven 60 mg (0.23 mmol) del aducto **10** en 4 ml de acetato de etilo de HPLC. A continuación, se adicionan 73 μl (1.2 mmol) de ácido acético glacial y 6 mg de Pd/C 10%.

El matraz se conecta a una bureta de gases y la mezcla se deja evolucionar bajo H_2 (1 atm) durante 8.5 h, controlando su evolución mediante cromatografía en capa fina (eluyente: cloroformo/metanol 9/1).

Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla a través de una placa fritada que contiene una capa de *Celite*[®] y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite incoloro correspondiente a la sal, **26**.

El producto resultante se disuelve en 2 ml de H_2O y se adiciona NH_3 (3M) hasta pH 9-10 de la fase acuosa. A continuación, se realizan repetidas extracciones con CH_2Cl_2 (5 x 5 ml), obteniéndose un sólido amarillento que se recrystaliza en acetato de etilo/hexano. Se obtienen 50 mg (22.0 mmol, 93% de rendimiento) de la lactama **10**.

Punto de fusión: 153-153 $^\circ\text{C}$ (recrystalizado en acetato de etilo/hexano)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.87 (dd, $J_{7,8} \approx J_{7,8} \approx 7.1$ Hz, 1H: H_7), 3.81 (dt, $J_{5,4} = 6.2$ Hz, $J_{5,6} \approx J_{5,4} \approx 4.7$ Hz, 1H: H_5), 3.69 (m, 1H: H_{10}), 3.69 (s, 3H: OCH_3), 3.26 (dt,

$J_{\text{gem}}=11.4$ Hz, $J_{10,9}=7.6$ Hz, 1H: H₁₀), 3.04 (d, $J_{6,5}=4.7$ Hz, 1H: H₆), 2.85 (banda ancha, OH), 2.55 (dd, $J_{\text{gem}}=13.5$ Hz, $J_{3,4}=6.5$ Hz, 1H: H₃), 2.36 (dd, $J_{\text{gem}}\approx J_{3,4}\approx 13.5$ Hz, 1H: H₃), 2.27 (m, 1H: H₈), 2.21 (m, 1H: H₄), 2.12 (m, 1H: H₈), 1.93 (m, 1H: H₄), 1.74 (m, 2H: 2H₉).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 172.0 (C=O lactama), 171.2 (C=O éster), 74.1 (C₅), 56.0 (C₇), 53.3 (C₆), 52.0 (OCH₃), 47.1 (C₁₀), 33.8 (C₃), 32.3 (C₈), 28.0 (C₄), 23.1 (C₉).

IR (KBr): ν 3277 (ancha, i), 2979 (m), 2881 (m), 2361 (d), 1732 (i), 1618 (i), 1475 (i), 1436 (m).

EM m/z (%): 227 (M⁺, 9), 199 (3) 140 (10), 108 (12), 70 (100), 41(7).

Análisis elemental:

% Calculado para C₁₂H₁₉NO₅: C: 58.14 N: 6.16 H: 7.54

% Experimental: C: 57.97 N: 6.07 H: 7.54

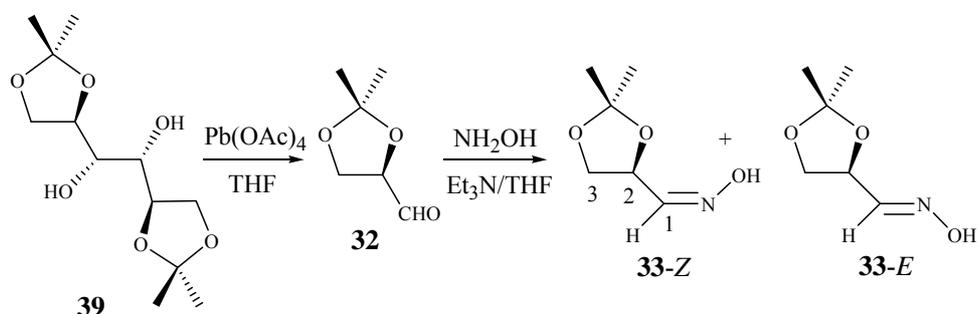
Método B: molibdeno hexacarbonilo

En un matraz de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se disuelven 250 mg (0.97 mmol) del aducto **9** y 180 mg (0.68 mmol) de molibdeno hexacarbonilo en 15 ml de acetonitrilo y 1 ml de H₂O. A continuación, se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h, controlando su evolución mediante cromatografía en capa fina utilizando como eluyente una mezcla cloroformo/metanol, 9/1.

Transcurrido este tiempo, se filtra a través de sílica gel y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marronoso que se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: cloroformo/metanol, 9/1).

Se obtienen 91 mg (0.40 mmol, 41% de rendimiento) de la amida **10**.

(Z) y (E)-2,3-O-Isopropiliden-D-gliceraldoxima, **33**



En un matraz de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disponen 6.75 g (15.2 mmol) de Pb(OAc)₄. A continuación se adiciona una disolución de 4.00 g (15.3 mmol) del diol **39** en 42 ml de THF anhidro y se agita la

mezcla durante 1.5 h. Seguidamente, se transvasa la disolución a un matraz de tres bocas de 50 ml de capacidad, utilizando para ello una jeringa con un algodón en la aguja que permite filtrar el sólido.

Paralelamente, se prepara una disolución de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.66 g, 38.2 mmol) y, 5.34 ml (38.3 mmol) de trietilamina destilada en 25 ml de metanol anhidro. Se adiciona lentamente esta disolución a la que contiene el 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehído, **32**, controlando la temperatura alrededor de 10 °C. Se agita la mezcla durante 5 h.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un sólido blanco que se disuelve en CHCl_3 . Se lava tres veces con H_2O , se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora en el rotavapor a presión reducida. Se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (8/2).

Finalmente se obtienen 3.16 g (21.8 mmol, 79% de rendimiento) de una mezcla de **33-E** y **33-Z**.

33-E:

$^1\text{H-RMN}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 9.13-8.49 (banda ancha, 1H: OH), 6.93 (d, $J_{1,2}=4.1$ Hz, 1H: H_1), 5.08 (ddd, $J_{2,3}=7.2$ Hz, $J_{2,3}=6.6$ Hz, $J_{2,1}=4.1$ Hz, 1H: H_2), 4.33 (dd, $J_{\text{gem}}=8.6$ Hz, $J_{3,2}=7.2$ Hz, 1H: H_3), 3.77 (dd, $J_{\text{gem}}=8.6$ Hz, $J_{3,2}=6.6$ Hz, 1H: H_3), 1.42 (s, 3H: CH_3), 1.37 (s, 3H: CH_3).

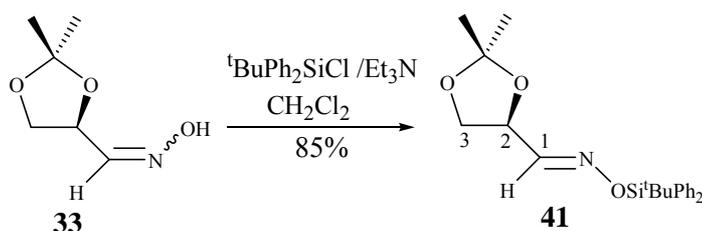
$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 152.7 (C_1), 109.7 (C, acetónido), 70.6 (C_2), 67.8 (C_3), 26.0 (CH_3), 25.2 (CH_3).

33-Z:

$^1\text{H-RMN}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 9.13-8.49 (banda ancha, 1H: OH), 7.36 (d, $J_{1,2}=7.0$ Hz, 1H: H_1), 4.61 (ddd, $J_{2,1}=7.0$ Hz, $J_{2,3}=6.5$ Hz, $J_{2,3}=6.3$ Hz, 1H: H_2), 4.14 (dd, $J_{\text{gem}}=8.6$ Hz, $J_{3,2}=6.5$ Hz, 1H: H_3), 3.84 (dd, $J_{\text{gem}}=8.6$ Hz, $J_{3,2}=6.3$ Hz, 1H: H_3), 1.42 (s, 3H: CH_3), 1.37 (s, 3H: CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 149.6 (C_1), 110.3 (C, acetónido), 73.1 (C_2), 67.3 (C_3), 26.5 (CH_3), 25.4 (CH_3).

IR (KBr): ν 2989 (i), 2887 (m), 1456 (m), 1375 (i), 1217 (i), 1156 (i), 1065 (i).

(E)-O-*tert*-Butildifenilsilioxima del 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído, 41

En un matraz de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 250 mg (1.72 mmol) de la oxima **33** en 4 ml de CH₂Cl₂ anhidro. A continuación se adicionan 0.45 ml (1.72 mmol) de cloruro de *tert*-butildifenilsililo y 0.24 ml (1.72 mmol) de trietilamina destilada. Se agita la mezcla durante 14 h.

Transcurrido este tiempo, se lava la fase orgánica con H₂O (2 x 2 ml) y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 2ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con Mg₂SO₄ anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 874 mg de un crudo oleoso.

La cromatografía en columna de gel de sílice del crudo, utilizando como eluyente una mezcla acetato de etilo/hexano (9/1), permite obtener 560 mg (1.46 mmol, 85% de rendimiento) de un aceite incoloro que se identifica como **41**.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 7.73-7.65 (abs. compl., 5H: 5H_{arom}), 7.42-7.34 (m, 6H: H₁, 5H_{arom}), 4.67 (ddd, J_{2,3}=6.6 Hz, J_{2,1}≈6.6 Hz, J_{2,1}=6.3 Hz, 1H: H₂), 4.12 (dd, J_{gem}=8.6 Hz, J_{3,2}=6.6 Hz, 1H: H₃), 3.88 (dd, J_{gem}=8.6 Hz, J_{3,2}=6.3 Hz, 1H: H₃), 1.45 (s, 3H: CH₃), 1.38 (s, 3H: CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 154.4 (C₁), 135.5/133.2/129.7/127.6 (C_{arom}), 110.1 (C, acetónido), 73.1 (C₂), 67.4 (C₃), 27.0 (Me₃C), 26.5 (CH₃), 25.5 (CH₃), 19.3 (Me₃C).

IR (KBr): ν 3050 (d), 2933(m), 2859 (m), 1960 (d), 1888 (d), 1822 (d), 1473 (m), 1428 (m), 1381 (m), 11219 (m), 1116 (i), 1065 (i).

Poder rotatorio: [α]_D = +19 (c 1.50, EtOH).

lentamente una disolución de 1.02 g (5.38 mmol) del bromuro **43** en 6 ml de tetrahidrofurano anhidro. El sistema agita durante aproximadamente 1 h a 30 °C, observándose el consumo casi total del Mg y un oscurecimiento de la disolución. A continuación, se coloca el matraz que contiene el magnesiano en un baño de acetona/nieve carbónica (T = -78 °C), y se adiciona gota a gota una disolución de 500 mg (3.84 mmol) del aldehído **32** en 2 ml de THF anhidro. Se deja reaccionar la mezcla a -78 °C durante 4 h.

Transcurrido este tiempo, se trata con una disolución saturada de NH₄Cl, se evapora el THF a presión reducida y la fase acuosa resultante se extrae con acetato de etilo (4 x 4 ml); se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 806 mg de un crudo amarillento que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (7/3). Se obtienen 526 mg (2.27 mmol, 59% de rendimiento) de una mezcla 4/1 de los diastereoisómeros **35-anti** y **35-sin**.

35-anti y 35-sin (datos espectroscópicos de la mezcla de **35-anti** y **35-sin**):

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 4.88 (t, J_{1,2}=4.3 Hz, 1H: H₁), 4.00-3.81 (abs. compl., 7H: H₅, 2H₆, 2H₁, 2H₂), 3.70 (m) y 3.52 (m, 1H: H₄), 2.68 (d, J_{OH,4}=3.4 Hz, 1H: OH), 1.93-1.42 (abs. compl., 4H: 2H₂, 2H₃), 1.38 (s, 3H: CH₃), 1.32 (s, 3H: CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: isómero mayoritario **35-anti**, 109.0 (C, acetónido), 104.2 (C₁), 78.6 (C₅), 71.3 (C₄), 65.4 (C₆), 64.9 (C₁+C₂), 30.0 (C₂), 27.0 (C₃), 26.5 (CH₃), 25.3 (CH₃).

Isómero minoritario **35-sin**, 109.4 (C, acetónido), 104.2 (C₁), 79.0 (C₅), 71.8 (C₄), 66.1 (C₆), 64.9 (C₁+C₂), 29.7 (C₂), 27.6 (C₃), 26.5 CH₃), 25.3 (CH₃).

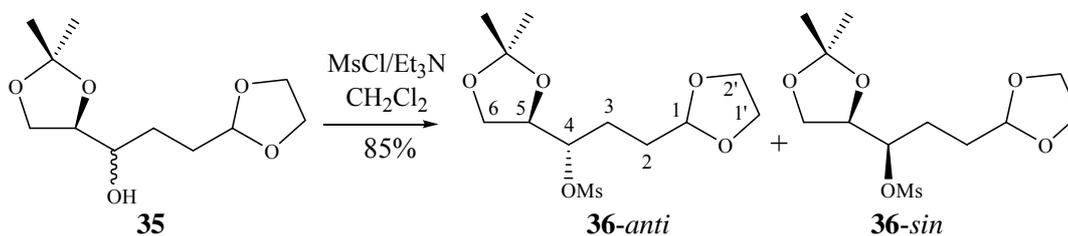
IR (KBr): ν 3446 (ancha, m), 2932 (m), 1636 (d), 1576 (d), 1381 (m), 1142 (m), 1067 (m).

E/M m/z (%): 217 (M⁺-CH₃, 9), 131 (29), 101 (C₅H₉O₂⁺, 33), 73 (C₃H₅O₂⁺, 100), 59(19), 45 (30), 43 (66).

Análisis elemental

% Calculado para C ₁₁ H ₂₀ O ₅	C: 56.92	H: 8.62
% Experimental	C: 56.80	H: 8.86

(4*R*,5*R*)- y (4*S*,5*R*)-Etilenacetal del 5,6-*O*-isopropiliden-5,6-dihidroxi-4-mesiloxihexanal, **36-sin** y **36-anti**



En un matraz de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno se disuelven 210 μ l (270 mmol) de cloruro de mesilo en 480 μ l (2.4 mmol) de piridina a 0 °C.

A continuación se adicionan lentamente 348 mg (1.5 mmol) de la mezcla 4/1 de los dos diastereoisómeros **35-anti** y **35-sin** en 6 ml de CH_2Cl_2 anhidro: la reacción se deja evolucionar durante 21 h y, transcurrido este tiempo, se lava con H_2O (2 x 4 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con $\text{Mg}(\text{SO}_4)_2$ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida.

Se obtienen 344 mg de un aceite que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (8/2). Se obtienen 289 mg (0.93 mmol, 85% de rendimiento) de un sólido que se identifica como una mezcla 1/4 de **36-sin** y **36-anti**.

La recrystalización en éter dietílico/hexano permite la separación de una muestra del diastereoisómero mayoritario **36-anti** puro.

36-anti

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.89 (m, 1H: H_1), 4.80 (m, 1H: H_4), 4.19 (td, $J_{5,6}\approx J_{5,4}\approx 6.5$ Hz, $J_{5,6}=4.7$ Hz, 1H: H_5), 4.04 (dd, $J_{\text{gem}}=8.5$ Hz, $J_{6,5}=6.5$ Hz, 1H: H_6), 3.97-3.81 (abs. compl., 5H: H_6 , $2\text{H}_{1'}$, $2\text{H}_{2'}$), 3.05 (s, 3H: OMs), 1.91-1.76 (abs. compl., 4H: 2H_2 , 2H_3), 1.41 (s, 3H: CH_3), 1.34 (s, 3H: CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 109.8 (C, acetónido), 103.5 (C_1), 81.1 (C_4), 76.1 (C_3), 65.3 (C_6), 65.0 ($\text{C}_1'+\text{C}_2'$), 38.9 (OMs), 28.9 (C_2), 26.3 (CH_3), 25.3 (C_3), 25.1 (CH_3).

IR (KBr): ν 3024 (d), 2938 (i), 1636 (d), 1348 (i), 1174 (i).

EM m/z (%): 295 (M^+-CH_3 , 7), 101 (30), 87 (44), 73 (100).

Poder rotatorio: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+47$ (c 0.8, EtOH).

Análisis elemental

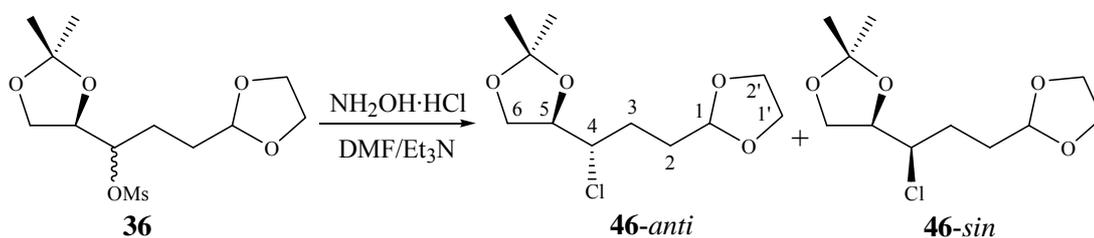
% Calculado para C ₁₂ H ₂₂ O ₇ S	C: 46.46	H: 7.09	S: 10.34
---	----------	---------	----------

% Experimental	C: 46.58	H: 7.36	S: 10.31
----------------	----------	---------	----------

36-sin (señales observables extraídas de una mezcla de **36-sin** y **36-anti**)

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) señales δ: 4.67 (td, J_{4,3}≈J_{4,5}≈6.8 Hz, J_{4,5}=5.4 Hz, 1H: H₄), 3.09 (s, 3H: OMs).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 110.1 (C, acetónido), 103.5 (C₁), 83.5 (C₄), 76.8 (C₃), 65.7 (C₆).

(4R,5R)-, 46-sin, y (4S,5R)-Etilenacetal del 5,6-O-isopropiliden-4-cloro-5,6-dihidroxihexanal, 46-anti

En un matraz de dos bocas de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante de reflujo se disuelven 269 mg (3.9 mmol) de NH₂OH·HCl en 4 ml de DMF anhidra. A continuación se adicionan 400 mg (1.3 mmol) de una mezcla 4/1 de los diastereoisómeros **36-anti** y **36-sin**, en 2 ml de DMF y 1.1 ml (7.9 mmol) de trietilamina destilada.

La mezcla de reacción se deja evolucionar a 100 °C durante 3 días. A continuación se adicionan 25 ml de acetato de etilo y se lava la fase orgánica con H₂O (2 x 10 ml). La fase acuosa resultante se extrae con acetato de etilo (2 x 10 ml), se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, resultando un crudo oleoso que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo, 9/1).

Se obtienen por orden de elución:

- 34 mg del isómero minoritario, **46-anti** (11% de rendimiento).
- 167 mg del isómero mayoritario, **46-sin** (52% de rendimiento).

46-sin:

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 4.88 (m, 1H: H₁), 4.14-4.02 (abs. compl., 2H: H₅, H₆), 3.97-3.77 (abs. compl., 6H: H₄, H₆, 2H₁, 2H₂), 2.16 (m, 1H: H₃), 1.97 (m, 1H: H₂), 1.84-1.65 (abs. compl., 4H: 2H₂, 2H₃), 1.38 (s, 3H: CH₃), 1.32 (s, 3H: CH₃).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 110.2 (C, acetónido), 103.8 (C_1), 78.8 (C_5), 68.0 (C_6), 64.93/64.86 (C_1'/C_2'), 63.1 (C_4), 30.0 (C_2), 28.9 (C_3), 26.7 (CH_3), 25.4 (CH_3).

IR (film): ν 2960 (m), 2883 (m), 1635 (d), 1372 (m), 1260 (m), 1127 (i), 1069 (i).

EM m/z (%): 236 (4), 234 (11), 139 (3), 101 (17), 87 (5), 73 (100).

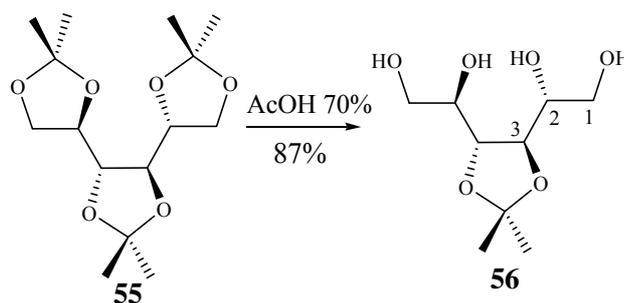
46-anti:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4.88 (t, $J_{1,2}=3.9$ Hz, 1H: H_1), 4.26 (td, $J_{5,6}\approx J_{5,4}\approx 6.4$ Hz, $J_{5,6}=5.2$ Hz, 1H: H_5), 4.05 (dd, $J_{6,6}=8.6$ Hz, $J_{6,5}=6.6$ Hz, 1H: H_6), 3.99-3.79 (abs. compl., 6H: H_4 , H_6 , $2\text{H}_{1'}$, $2\text{H}_{2'}$), 2.03-1.71 (abs. compl., 4H: 2H_2 , 2H_3), 1.43 (s, 3H: CH_3), 1.34 (s, 3H: CH_3).

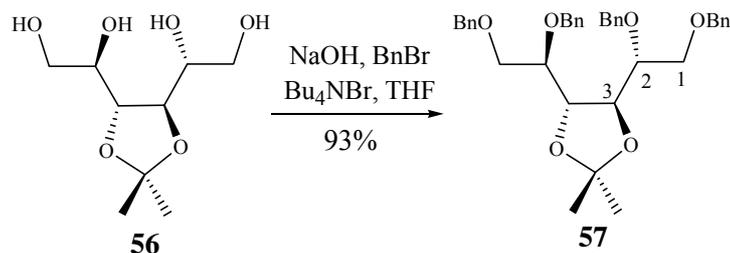
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 110.0 (C, acetónido), 103.7 (C_1), 78.4 (C_5), 68.3 (C_6), 65.0/64.9 (C_1'/C_2'), 62.4 (C_4), 30.6 (C_2), 27.7 (C_3), 26.2 (CH_3), 25.2 (CH_3).

IR (film): ν 2961 (m), 2886 (m), 2342 (d), 1650 (d), 1381 (m), 1260 (m), 1215 (m), 1143 (i), 1060 (i).

3,4-Di-*O*-isopropiliden-D-manitol, 56⁸⁸



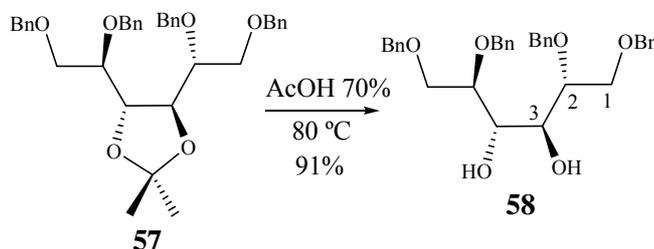
En un matraz de 500 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se disuelven 10.19 g (33.7 mmol) de 1,2:3,4:5,6-tri-*O*-isopropiliden-D-manitol, **55**, en 200 ml de ácido acético al 70%. Se calienta la mezcla a 40 °C durante 90 min y a continuación se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se extrae con 200 ml de acetona, quedando D-manitol sin disolver que se separa por filtración. El filtrado se concentra a sequedad quedando un residuo sólido que se recrystaliza en tolueno. Se obtienen 6.51 g (29.3 mmol, 87% de rendimiento) de un sólido blanco que se identifica como 3,4-di-*O*-isopropiliden-D-manitol, **56**. ^1H -RMN (250 MHz, DMSO-d_6) δ : 5.10 (d, $J_{\text{OH},2}=4.0$ Hz, 1H: OH), 4.48 (t, $J_{\text{OH},1}=5.5$ Hz, 1H: OH), 3.90 (m, 1H: H_3), 3.62-3.38 (abs. compl., 3H: 2H_1 , H_2), 1.33 (s, 3H: CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+19$ (c 1.00, piridina) (Lit.⁸⁸: +19 (c 0.97, piridina)).

1,2,4,6-Tetra-*O*-bencil-3,4-di-*O*-isopropiliden-*D*-manitol, **57⁸⁷**

En un matraz de 500 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se disponen 200 ml de una disolución acuosa de NaOH al 25%, 140 ml de THF, 9.08 g (28.2 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio y 12.51 g (56.3 mmol) del tetrol **56**. A continuación se añaden 40 ml (340 mmol) de bromuro de bencilo, y se calienta la mezcla a 60 °C durante 16 h.

Transcurrido este tiempo, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida.

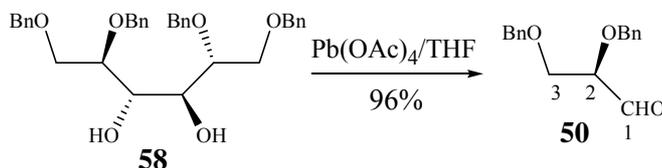
Se obtiene un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (9/1). Se obtienen 30.61 g (52.5 mmol, 93% de rendimiento) de **57**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.27 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.74 (d, J_{gem}=11.8 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.59 (d, J_{gem}=11.8 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.48 (s, 2H: OCH₂Ph), 4.19 (dd, J_{3,2}=3.2 Hz, J_{3,1}=1.4 Hz, 1H: H₃), 3.83-3.72 (abs. compl., 2H: H₁, H₂), 3.63 (dd, J_{gem}=11.1 Hz, J_{1,2}=6.8 Hz, 1H: H₁), 1.35 (s, 3H: CH₃).

1,2,4,6-Tetra-*O*-bencil-*D*-manitol, **58**

En un matraz de 500 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se disuelven 9.50 g (16.3 mmol) de **57**, en 100 ml de ácido acético al 70%. Se calienta la mezcla a 80 °C durante 4 h y a continuación se evapora el disolvente a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice permite 8.1 g (14.9 mmol, 91% de rendimiento) de un sólido blanco que se identifica como **58**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)

δ : 7.37-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.78 (d, $J_{gem}=11.5$ Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.65 (d, $J_{gem}=11.5$ Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.61 (s, 2H: OCH₂Ph), 4.06 (d, $J_{3,2}=5.91$ Hz, 1H: H₃), 3.89-3.68 (abs. compl., 3H: 2H₁, H₂).

2,3-Di-O-bencil-D-gliceraldehído, **50**^{87a}

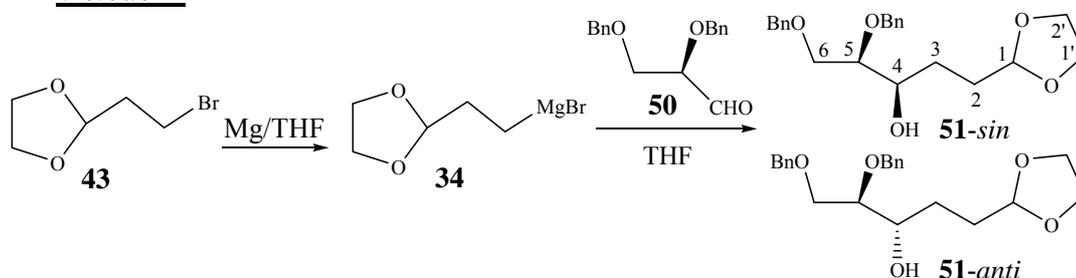


En un matraz de 500 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 15.53 g (35.0 mmol) de Pb(OAc)₄ en 85 ml de THF anhidro. A continuación, se adiciona una disolución de 11.88 g (21.9 mmol) de **58** en 85 ml de THF anhidro y se agita la mezcla durante 4 h.

Seguidamente, se filtra la mezcla a través de *Celite*[®] y el filtrado se concentra por evaporación a presión reducida. Se obtienen 11.40 g (42.17 mmol, 96% de rendimiento) del aldehído **50**. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 9.71 (d, $J_{1,2}=1.3$ Hz, 1H: CHO), 7.38-7.25 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.71 (d, $J_{gem}=11.9$ Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.70 (d, $J_{gem}=11.9$ Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.54 (m, 2H: OCH₂Ph), 3.97 (ddd, $J_{2,3}=5.0$ Hz, $J_{2,3}=4.1$ Hz, $J_{2,1}=1.3$ Hz, 1H: H₂), 3.78 (m, 2H: 2H₃). ¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 202.2 (CHO), 137.5/137.1/128.5/128.4/128.1/128.0/127.8/127.7 (C_{arom}), 82.6 (C₂), 73.6/72.7 (2 x OCH₂Ph), 69.1 (C₃).

(4R,5R)-, 51-sin, y (4S,5R)-Etilenacetal de 5,6-dibenciloxi-4-hidroxihexanal, 51-anti.

Método A



En un matraz de 500 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se pesan 1.70 g (70.1 mmol) de virutas de Mg. A continuación, se adiciona lentamente una disolución de 8.0 ml (70.1 mmol) del bromuro **43** en 150 ml de THF

anhidro. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 90 min, observándose el consumo casi total del magnesio y un oscurecimiento de la disolución.

A continuación se adiciona lentamente a 0 °C una disolución de 11.88 g (43.8 mmol) del aldehído **50** en 70 ml de THF anhidro. Se deja reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h.

Transcurrido este tiempo, se trata la reacción con una disolución saturada de NH₄Cl, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml); se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un crudo oleoso que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano:acetato de etilo (7/3). Se obtienen 10.49 g (28.2 mmol, 64% de rendimiento) de una mezcla 1/1.2 de los diastereoisómeros **51-sin** y **51-anti**. No es posible su separación mediante cromatografía en columna.

51-sin:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.38-7.25 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.92 (t, J_{1,2}=4.4 Hz, 1H: H₁), 4.81 (d, J_{gem}=11.6 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.64-4.53 (abs. compl., 3H: OCH₂Ph), 4.05-3.82 (abs. compl., 4H: 2H_{1'}, 2H_{2'}), 3.81-3.63 (abs. compl., 3H: H₄, 2H₆), 3.54 (c, J_{5,4}≈J_{5,6}≈4.8 Hz, 1H: H₅), 2.65 (s, 1H: OH), 1.90-1.68 (abs. compl., 4H: 2H₂, 2H₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 135.6/135.4/126.1/125.7/125.4 (C_{arom}), 103.2 (C₁), 80.2 (C₅), 73.6/73.1 (2 x OCH₂Ph), 71.6 (C₄), 70.4 (C₆), 65.31/65.26 (C_{1'}/C_{2'}), 32.0 (C₂), 29.6 (C₃).

DEPT, COSY y correlación ¹H/¹³C registrados.

IR (film): ν 3457 (i), 2914 (i), 2872 (i), 1723 (m), 11454 (i), 1100 (i).

E/M m/z (ESI+) (%): 373 ([M⁺+1], 100), 395 ([M⁺+Na], 7).

Poder rotatorio: [α]_D⁻⁹ (c 1.70, CHCl₃).

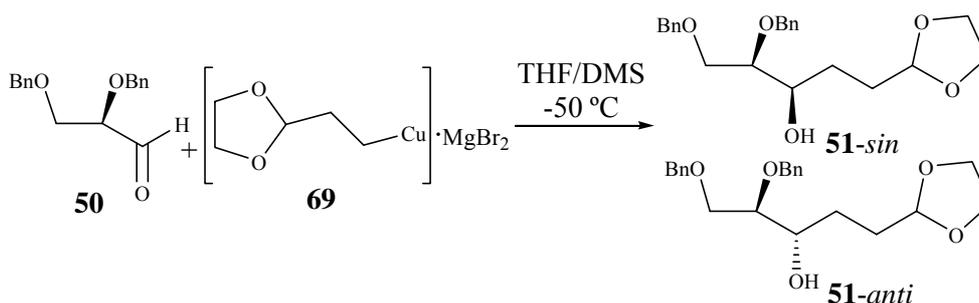
Análisis elemental:

% Calculado para C₂₂H₂₈O₅ C: 70.94 H: 7.58

% Experimental C: 70.46 H: 7.55

51-anti: (señales observables extraídas de una mezcla 1:1 de **51-sin** y **51-anti**)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.88 (t, J_{1,2}=4.4 Hz, 1H: H₁), 4.72 (d, J_{gem}=11.6 Hz, 1H: OCH₂Ph), 3.98-3.78 (abs. compl., 4H: 2H_{1'}, 2H_{2'}), 3.74-3.59 (abs. compl., 2H: H₄, H₆), 3.51 (m, 1H: H₅), 2.80 (s ancho, 1H: OH).

Método B

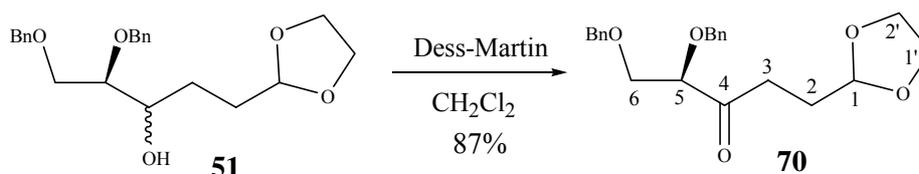
En un matraz de 25 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se pesan 26 mg (1.07 mmol) de virutas de Mg. A continuación, se adiciona lentamente una disolución de 168 mg (0.89 mmol) del bromuro **43** en 3 ml de THF anhidro. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 90 min, observándose el consumo casi total del magnesio y un oscurecimiento de la disolución.

A continuación, se adiciona el magnesiano a una disolución que contiene 182 mg (0.89 mmol) de CuBr/DMS disueltos en 2 ml de THF y 1 ml de sulfuro de de dimetilo a -20 °C. Se observa un llamativo cambio de color a azul oscuro por formación del cuprato **69**.

Se disminuye la temperatura hasta -50 °C y se adicionan 150 mg (0.56 mmol) del aldehído **50** disueltos en 1.5 ml de THF anhidro. Se deja reaccionar la mezcla a esta temperatura durante 2.5 h.

Transcurrido este tiempo, se trata la reacción con una disolución saturada de NH₄Cl, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 10 ml); se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente presión reducida.

El análisis mediante ¹H-RMN indica una relación aproximada 2.5/1 de los diastereoisómeros, **51-sin** y **51-anti**.

(5R)-Etilenacetal de 5,6-dibenciloxi-4-oxo-hexanal, 70

En un matraz de 250 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una disolución de 8.57 g (20.23 mmol) del reactivo de Dess-Martin en 90 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Paralelamente, se prepara una disolución de 4.47 g

(12.00 mmol) del alcohol **51** en 60 ml de CH₂Cl₂ anhidro. A continuación, se adiciona la disolución del alcohol sobre la del reactivo oxidante y se deja evolucionar la mezcla durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se diluye con 200 ml de éter dietílico y a la suspensión resultante se adicionan 100 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico que contiene 9.46 g de Na₂S₂O₃. Se agita la mezcla durante unos minutos observándose la disolución del sólido; se separan las fases y la fase etérea se lava con H₂O. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un crudo oleoso que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (7/3). Se obtienen 4.31 g (4.44 mmol, 87% de rendimiento) de **70**.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.34-7.25 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.89 (t, J_{1,2}=4.3 Hz, 1H: H₁), 4.64 (d, J_{gem}=11.8 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.59 (d, J_{gem}=11.8 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.52 (m, 2H: OCH₂Ph), 4.03 (t, J_{5,6}=4.5 Hz, 1H: H₅), 3.95-3.73 (abs. compl., 6H: 2H_{1'}, 2H_{2'}, 2H₆), 2.72 (t, J_{3,2}=7.3 Hz, 2H: 2H₃), 1.96 (dt, J_{2,3}=7.3 Hz, J_{2,1}=4.3 Hz, 2H: 2H₂).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 209.9 (C₄), 137.7/137.4/128.4/128.3/127.8/127.63/127.60 (C_{arom}), 103.2 (C₁), 83.7 (C₅), 73.4/72.5 (2 x OCH₂Ph), 70.3 (C₆), 64.7 (C_{1'+C_{2'}}), 33.3 (C₃), 26.9 (C₂).

DEPT, COSY y correlación ¹H/¹³C registrados.

IR (film): ν 2944 (d), 2883 (i), 1718 (i), 1454 (i), 1097 (i).

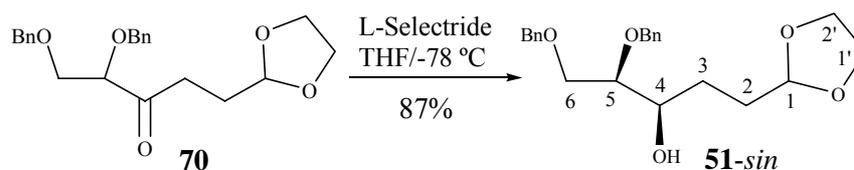
E/M m/z (%): 235 (30), 181 (79), 129 (246), 91 (1000), 85 (142), 45 (63).

Poder rotatorio: [α]_D = -22 (c 1.3, CHCl₃).

Análisis elemental:

% Calculado para C ₂₂ H ₂₆ O ₅ :	C: 71.33	H: 7.07
% Experimental	C: 71.37	H: 7.08

(4R,5R)-Etilenacetal de 5,6-dibenciloxi-4-hidroxihexanal, 51-sin

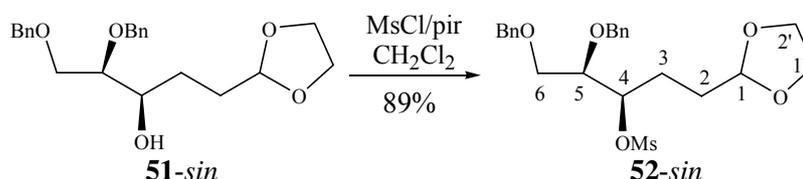


En un matraz de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 3.52 g (9.50 mmol) de la cetona **70** en 60 ml de THF anhidro.

La disolución se coloca en un baño de acetona/nieve carbónica a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionan lentamente 10.45 ml (10.45 mmol) de L-Selectride[®] 1M en THF. Se deja reaccionar la mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h.

Transcurrido este tiempo, se adicionan 4 ml de una disolución saturada de NH_4Cl y 50 ml de H_2O , se separan las fases y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml); se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un crudo oleoso que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (7/3). Se obtienen 3.08 g (8.27 mmol, 87% de rendimiento) de un aceite que se identifica como **51-sin**.

(4R,5R)-Etilenacetal de 5,6-dibenciloxi-4-mesiloxihexanal, 52-sin



En un matraz de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 1.22 ml (15.70 mmol) de cloruro de mesilo en 3.17 ml (39.25 mmol) de piridina a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se adicionan lentamente 2.91 g (7.85 mmol) del alcohol **51-sin** en 60 ml de CH_2Cl_2 anhidro. La reacción se deja evolucionar durante 2.5 días.

Transcurrido este tiempo, se lava con 25 ml de HCl 0.5 M y 25 ml de H_2O . La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un crudo oleoso que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (1/1). Se obtienen 3.15 g (6.99 mmol, 89% de rendimiento) de un aceite que se identifica como **52-sin**.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.34-7.22 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.96-4.79 (abs. compl., 2H: H_1, H_4), 4.77 (d, $J_{\text{gem}}=11.5\text{ Hz}$, 1H: OCH_2Ph), 4.61 (d, $J_{\text{gem}}=11.5\text{ Hz}$, 1H: OCH_2Ph), 4.60 (d, $J_{\text{gem}}=11.8\text{ Hz}$, 1H: OCH_2Ph), 4.53 (d, $J_{\text{gem}}=11.8\text{ Hz}$, 1H: OCH_2Ph), 4.00-3.60 (abs. compl., 7H: $2\text{H}_{1'}$, $2\text{H}_{2'}$, H_5 , 2H_6), 2.96 (s, 3H: OMs), 2.10-1.84 (abs. compl., 4H: $2\text{H}_2, 2\text{H}_3$).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 138.3/138.2/128.88/128.86/128.5/128.4/128.2 (C_{arom}), 104.1 (C_1), 82.6 (C_4), 78.7 (C_5), 73.9/73.4 (2 x OCH_2Ph), 69.1 (C_6), 65.4 (C_1+C_2), 38.9 (Ms), 26.9/25.4 (C_2/C_3).

DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ registrados.

IR (film): ν 3030 (d), 2873 (i), 1959 (d), 1725 (d), 1351 (i).

E/M m/z (%): 209 (15), 181 (24), 151 (184), 143 (27), 113 (71), 91 (1000), 73 (288).

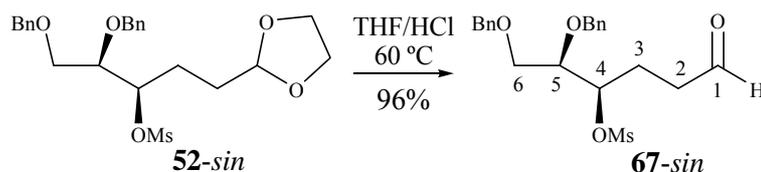
Poder rotatorio: $[\alpha]_{\text{D}}=-3$ (c 4.55, CHCl_3).

Análisis elemental:

% Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{S}$ C: 61.31 H: 6.71 S: 7.12

% Experimental C: 61.70 H: 6.53 S: 6.85

(4*R*,5*R*)-5,6-Dibenciloxi-4-mesiloxihexanal, 67-sin



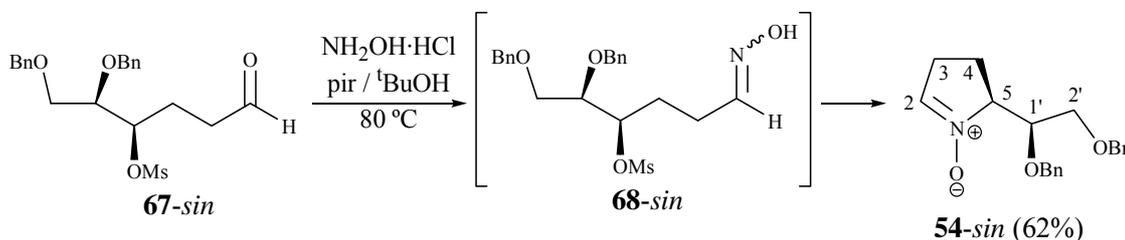
En un matraz de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se disuelven 1.01 g (2.24 mmol) del mesilato **52-sin** en 25 ml de THF. A continuación se adicionan 5.6 ml de HCl 2M y se calienta la mezcla a 55 °C durante 26 h.

Transcurrido este tiempo, se neutraliza la mezcla con NaHCO_3 sólido, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml); se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un crudo oleoso que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (3/2). Se obtienen 0.88 g (2.15 mmol, 96% de rendimiento) de **67-sin**. El compuesto es inestable siendo necesario hacerlo reaccionar en el menor tiempo posible.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.71 (s, 1H: CHO), 7.36-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.79 (m, 1H: H_4), 4.71 (d, $J_{\text{gem}}=11.5$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.56 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.53 (d, $J_{\text{gem}}=11.5$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.49 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 3.73-3.57 (abs. compl., 3H: H_5 , 2H_6), 2.90 (s, 3H: OMs), 2.58 (t, $J_{2,3}=7.3$ Hz, 2H: 2H_2), 2.07 (m, 1H: H_3), 1.89 (m, 1H: H_3).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 200.7 (C_1), 137.5/128.4/128.0/127.7 (C_{arom}), 81.4 (C_4), 78.5 (C_5), 73.4/72.7 (2 x OCH_2Ph), 68.1 (C_6), 39.3 (C_2), 38.2 (Ms), 25.5 (C_3).

N*-Óxido de (5*S*)-[(1*S*)-1,2-dibenciloxietil]-1-pirrolina, 54-*sin



En un matraz de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se disuelve el aldehído **67-*sin*** (1.96 g, 4.82 mmol) en 40 ml de $t\text{BuOH}$. A continuación se adicionan 2.33 ml de piridina y 670 mg (9.64 mmol) de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$. La mezcla se calienta a 80 °C durante 3 días.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se redissuelve en 50 ml de CH_2Cl_2 y se lava con H_2O . Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un crudo oleoso negrozco que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (39/1). Se obtiene 1.00 g (3.09 mmol, 62% de rendimiento) de **54-*sin***.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.36-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 6.90 (dd, $J_{2,3}=4.6$ Hz, $J_{2,3}=2.5$ Hz, 1H: H_2), 4.67 (d, $J_{\text{gem}}=11.5$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.63 (m, 1H: H_1), 4.62 (d, $J_{\text{gem}}=11.5$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.53 (d, $J_{\text{gem}}=12.1$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.47 (d, $J_{\text{gem}}=12.1$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.13 (m, 1H: H_5), 3.57 (dd, $J_{\text{gem}}=10.2$ Hz, $J_{2',1'}=5.6$ Hz, 1H: H_2'), 3.47 (dd, $J_{\text{gem}}=10.2$ Hz, $J_{2',1'}=6.3$ Hz, 1H: H_2'), 2.58 (m, 2H: 2H_3), 2.40 (m, 1H: H_4), 2.12 (m, 1H: H_4).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 135.7 (C_2), 138.4/137.7/128.2/127.5 (C_{arom}), 74.9 (C_1'), 74.1 (C_5), 73.5/73.1 (2x OCH_2Ph), 69.6 (C_2'), 27.2 (C_3), 18.8 (C_4).

DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ registrados.

IR (film): ν 3028 (d), 2920 (d), 2854 (m), 1710 (m), 1586 (i), 1453 (m), 1203 (i), 1091 (i).

E/M m/z (%): 325 (1), 218 (24), 202 (18), 112 (277), 91 (1000), 65 (89).

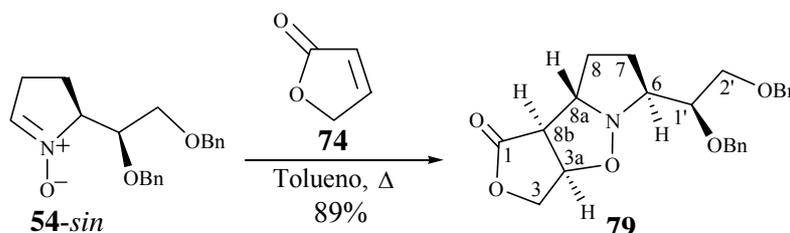
Poder rotatorio: $[\alpha]_{\text{D}}=-27$ (c 1.8, CHCl_3).

Análisis elemental:

% Calculado para C₂₀H₂₃NO₃ C: 73.82 H: 7.12 N: 4.30

% Experimental C: 73.63 H: 7.40 N: 4.33

(3a*R*,6*S*,8a*S*,8b*S*)-6-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]perhidrofuro[3,4-*d*]pirrolo[1,2-*b*]isoxazol-1-ona, **79**



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se disuelven 110 mg (0.34 mmol) de nitrona en 1.5 ml de tolueno. A continuación se adicionan 34 mg (0.41 mmol) de 2(5*H*)-furanona, **74**, en 1 ml de tolueno y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 2/3). Se obtienen 123 mg (0.30 mmol, 89% de rendimiento) de un sólido que se identifica como **79**.

Punto de fusión: 89-90 °C (cristalizado en tolueno).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.37-7.25 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.83 (ddd, J_{3a,8b}=6.4 Hz, J_{3a,3}=4.1 Hz, J_{3a,3}=1.8 Hz, 1H: H_{3a}), 4.72 (d, J_{gem}=11.6 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.59 (d, J_{gem}=11.6 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.53 (s, 2H: OCH₂Ph), 4.37 (dd, J_{gem}=10.8 Hz, J_{3,3a}=4.1 Hz, 1H: H₃), 4.32 (dd, J_{gem}=10.8 Hz, J_{3,3a}=1.8 Hz, 1H: H₃), 3.95 (td, J_{8a,8}=7.0 Hz, J_{8a,8b}=1.8 Hz, 1H: H_{8a}), 3.65 (m, 3H: H_{1'}, 2H_{2'}), 3.41 (m, 1H: H₆), 3.21 (dd, J_{8b,3a}=6.4 Hz, J_{8b,8a}=1.8 Hz, 1H: H_{8b}), 2.14 (m, 1H: H₈), 2.00 (m, 1H: H₇), 1.85-1.61 (abs. compl., 2H: H₇, H₈).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 176.5 (C₁), 138.3/128.3/127.9/127.6 (C_{arom}), 79.5 (C_{1'}), 75.8 (C_{3a}), 73.3/72.9 (2 x OCH₂Ph), 71.6 (C₃), 70.4 (C_{2'}), 69.3 (C_{8a}), 67.1 (C₆), 54.7 (C_{8b}), 30.2 (C₈), 25.9 (C₇).

DEPT, COSY y correlación ¹H/¹³C y n.O.e. diferencial registrados.

IR (film): ν 2900 (d), 1766 (i), 1450 (d), 1159 (m), 1084 (i), 737 (i).

E/M m/z (ESI+) (%): 410 ([M⁺+1], 100), 432 ([M⁺+Na], 7).

Poder rotatorio: $[\alpha] = -34$ (c 2.55, CHCl_3).

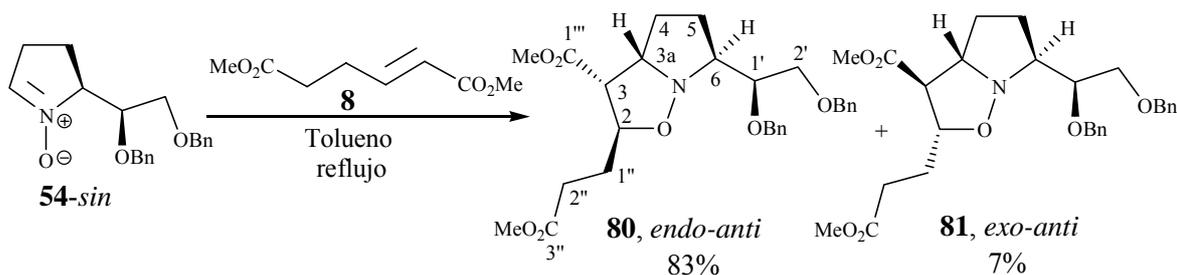
Análisis elemental:

% Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ C: 70.40 H: 6.65 N: 3.42

% Experimental C: 70.41 H: 6.64 N: 3.30

Realizado difractograma de rayos-X.

(2*S*,3*R*,3*aS*,6*S*)-, **80**, y (2*R*,3*S*,3*aS*,6*S*)-6-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-2-(2-metoxicarboniletil)perhidropirrolo[1,2-*b*]isoxazol-3-carboxilato de metilo, **81**



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se disuelven 150 mg (0.46 mmol) de nitrona en 1.5 ml de tolueno. A continuación se adicionan 87 mg (0.51 mmol) de (*E*)-2-hexenodioato de dimetilo, **8**, en 1 ml de tolueno y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1). Se obtienen por orden de elución:

- 190 mg (0.38 mmol, 83% de rendimiento) de **80**.
- 16 mg (0.03 mmol, 7% de rendimiento) de **81**.

80 (*endo-anti*):

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.37-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.81 (d, $J_{\text{gem}}=11.6$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.68 (d, $J_{\text{gem}}=11.6$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.60 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.57 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.17 (ddd, $J_{2,3}=9.3$ Hz, $J_{2,1'}=8.3$ Hz, $J_{2,1''}=3.8$ Hz, 1H: H_2), 4.00 (c, $J_{3a,3}\approx J_{3a,4}\approx 8.1$ Hz, 1H: H_{3a}), 3.80-3.56 (m, 3H: $\text{H}_{1'}$, $2\text{H}_{2'}$), 3.68 (s, 3H: OCH_3), 3.64 (s, 3H: OCH_3), 3.26 (m, 1H: H_6), 3.11 (t, $J_{3,3a}\approx J_{3,2}\approx 9.3$ Hz, 1H: H_3), 2.42 (m, 2H: $2\text{H}_{2''}$), 2.15-1.97 (abs. compl., 2H: $\text{H}_{1''}$, H_5) 1.93-1.75 (abs. compl., 2H: $\text{H}_{1''}$, H_4), 1.69-1.46 (abs. compl., 2H: H_4 , H_5).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 173.3 (C_{3''}), 170.4 (C_{1'''}), 138.8/138.4/128.2/128.1/127.6/127.5/127.4/127.3 (C_{arom}), 80.5 (C_{1'}), 75.0 (C₂), 73.2/73.0 (2 x OCH₂Ph), 71.3 (C_{2''}), 68.6 (C₆), 66.1 (C_{3a}), 55.9 (C₃), 51.8/51.5 (2 x OCH₃), 30.5 (C_{2'''}), 27.0 (C_{1''+C₄}), 26.4 (C₅).

DEPT, COSY, correlación ¹H/¹³C y n.O.e diferencial registrados.

IR (film): ν 3029 (d), 2950 (d), 1733 (i), 1436 (m), 1367 (d), 1202 (m), 1173 (d).

E/M m/z (ESI+) (%): 498 ([M⁺+1], 100), 520 ([M⁺+Na], 16).

Poder rotatorio: [α]_D = -74 (c 1.85, CHCl₃).

Análisis elemental:

% Calculado para C₂₈H₃₅NO₇ C: 67.59 H: 7.09 N: 2.81

% Experimental C: 67.60 H: 7.08 N: 2.82

81 (exo-anti):

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.37-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.73 (d, J_{gem}=11.5 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.61 (d, J_{gem}=11.5 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.56 (d, J_{gem}=12.7 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.50 (d, J_{gem}=12.7 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.14 (td, J_{2,3}≈J_{2,1'}≈8.1 Hz, J_{2,1'}=4.1 Hz, 1H: H₂), 3.91 (c, J_{3a,3}≈J_{3a,4}≈6.5 Hz, 1H: H_{3a}), 3.76-3.50 (abs. compl., 3H: H_{1'}, 2H_{2'}), 3.72 (s, 3H: OCH₃), 3.53 (s, 3H: OCH₃), 3.43 (m, 1H: H₆), 2.74 (dd, J_{3,2}=8.7 Hz, J_{3,3a}=5.9 Hz, 1H: H₃), 2.43 (m, 2H: 2H_{2''}), 2.20-1.62 (abs. compl., 6H: 2H_{1''}, 2H₄, 2H₅).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 173.3 (C_{3''}), 171.7 (C_{1'''}), 138.8/138.4/128.3/128.2/127.8/127.6/127.5/127.4 (C_{arom}), 80.7 (C₂), 79.6 (C_{1'}), 73.3/73.0 (2 x OCH₂Ph), 71.2 (C_{2''}), 69.5 (C_{3a}), 69.0 (C₆), 58.2 (C₃), 52.2/51.6 (2 x OCH₃), 30.8 (C_{2'''}), 30.2/29.0/26.3 (C_{1''/C₄/C₅}).

IR (film): ν 2950 (d), 1734 (i), 1436 (m), 1367 (d), 1271 (m), 1173 (d).

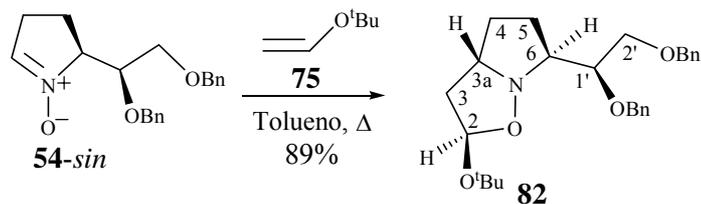
E/M m/z (ESI+) (%): 498 ([M⁺+1], 100), 420 ([M⁺-Na], 5).

Poder rotatorio: [α]_D = -58 (c 2.3, CHCl₃).

Análisis elemental:

% Calculado para C₂₈H₃₅NO₇ C: 67.59 H: 7.09 N: 2.81

% Experimental C: 67.71 H: 7.24 N: 2.85

(2R,3aS,6S)-2-(*tert*-Butoxi)-6-[(1S)-1,2-dibenciloxietil]-perhidropirrol[1,2-*b*]isoxazol, 82

En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se disuelven 100 mg (0.31 mmol) de nitrona en 1.5 ml de tolueno. A continuación se adicionan 400 μ l (3.1 mmol) de *tert*-butil vinil éter, **75**, en 1 ml de cloroformo y se calienta la mezcla a reflujo durante 6 h.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1). Se obtienen 116 mg (0.27 mmol, 89% de rendimiento) de un aceite que se identifica como **82**.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 5.49 (dd, $J_{2,3}=5.4$ Hz, $J_{2,3}=1.6$ Hz, 1H: H_2), 4.80 (d, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.62 (d, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.58 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.52 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 3.85 (m, 1H: H_2'), 3.80 (qn, $J_{3a,3}=J_{3a,4}=7.0$ Hz, 1H: H_{3a}), 3.64 (m, 2H: H_1' , H_2'), 3.31 (c, $J_{6,1'}=J_{6,5}=7.6$ Hz, 1H: H_6), 2.22 (ddd, $J_{\text{gem}}=12.6$ Hz, $J_{3,3a}=7.5$ Hz, $J_{3,2}=1.9$ Hz, 1H: H_3), 2.03 (m, 2H: H_3 , H_5), 1.97 (m, 1H: H_4), 1.74 (dc, $J_{\text{gem}}=12.9$ Hz, $J_{5,4}=J_{5,6}=8.5$ Hz, 1H: H_5), 1.57 (m, 1H: H_4), 1.23 (s, 9H: ^tBu).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 139.0/138.6/128.2/128.1/127.8/127.5/127.3 (C_{arom}), 97.6 (C_2), 80.4 ($\text{C}_{1'}$), 74.3 (OCMe_3), 73.3/72.8 (2 x OCH_2Ph), 71.6 ($\text{C}_{2'}$), 68.6 (C_{3a}), 63.6 (C_6), 43.0 (C_3), 29.5 (C_4), 28.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.6 (C_5).

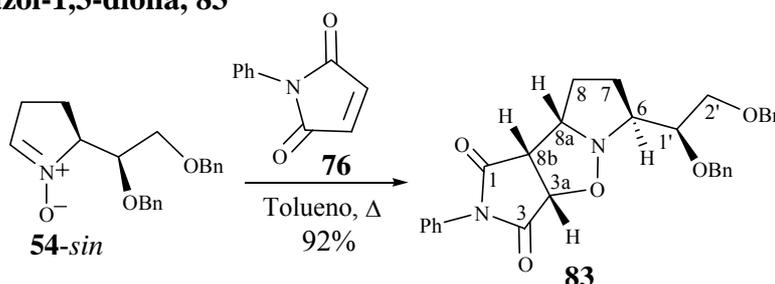
DEPT, COSY, correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ y n.O.e. diferencial registrados.

E/M m/z (ESI+) (%): 426 ($[\text{M}^++1]$, 100), 448 ($[\text{M}^++\text{Na}]$, 9).

Poder rotatorio: $[\alpha]_{\text{D}}=-136$ (c 1.95, CHCl_3).

Análisis elemental:

% Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4$	C: 73.38	H: 8.29	N: 3.29
% Experimental	C: 73.20	H: 8.51	N: 3.19

(3aR,6S,8aS,8bS)-6-[(1S)-1,2-Dibenciloxietil]-2-fenilperhidropirrolo[1,2-b;3',4'-d]isoxazol-1,3-diona, 83

En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se disuelven 200 mg (0.62 mmol) de nitrona en 1.5 ml de tolueno. A continuación se adicionan 117 mg (0.68 mmol) de *N*-fenilmaleimida, **76**, en 1 ml de tolueno y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1). Se obtienen 282 mg (0.57 mmol, 92% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el compuesto **83**.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.25 (abs. compl., 15H: 15H_{arom}), 4.98 (d, $J_{3a,8b}=7.9$ Hz, 1H: H_{3a}), 4.73 (d, $J_{\text{gem}}=11.6$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.65 (d, $J_{\text{gem}}=11.6$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.55 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.47 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.02 (m, 1H: H_{8a}), 3.87 (dd, $J_{8b,8a}=9.2$ Hz, $J_{8b,3a}=7.9$ Hz, 1H: H_{8b}), 3.80 (c, $J_{1',2'}\approx J_{1',6}\approx 5.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$), 3.58 (m, 2H: $2\text{H}_2'$), 3.48 (dt, $J_{6,7}=8.3$ Hz, $J_{6,1'}=4.8$ Hz, 1H: H_6), 2.07 (m, 2H: 2H_8), 1.94 (m, 2H: 2H_7).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 174.2 (C_3), 173.0 (C_1), 139.1/138.6/131.6/129.7/128.8/128.7/128.1/128.0/126.5 (C_{arom}), 79.5 ($\text{C}_{1'}$), 78.8 (C_{3a}), 73.8/73.5 (2 x OCH_2Ph), 71.0 (C_2'), 68.5 ($\text{C}_{8a}+\text{C}_6$), 52.6 (C_{8b}), 25.4 (C_7), 24.7 (C_8).

DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ registrados.

IR (film): ν 2866 (d), 1713 (i), 1495 (m), 1381 (i), 1196 (i), 1067 (i).

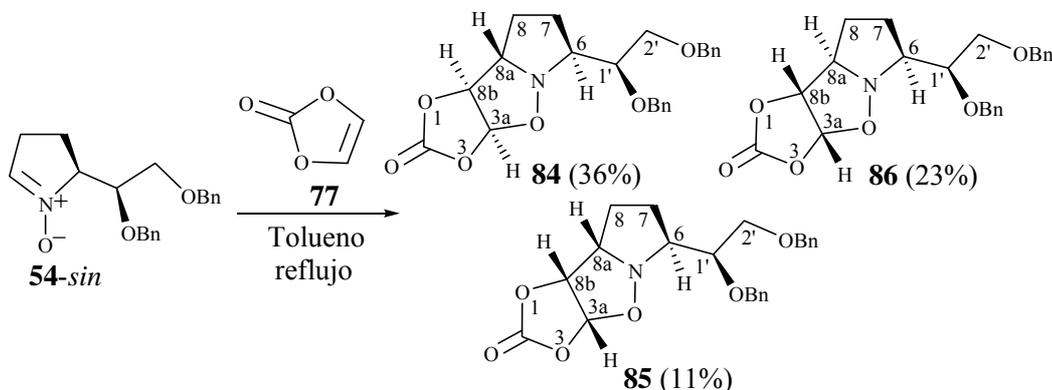
E/M m/z (ESI+) (%): 499 ($[\text{M}^++1]$, 100), 521 ($[\text{M}^++\text{Na}]$, 9).

Poder rotatorio: $[\alpha]_{\text{D}}=-62$ (c 3.2, CHCl_3).

Análisis elemental:

% Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$	C: 72.27	H: 6.06	N: 5.62
% Experimental	C: 71.82	H: 6.15	N: 5.68

(3a*R*,6*S*,8a*S*,8b*S*)-, **84**, (3a*S*,6*S*,8a*S*,8b*R*)-, **85**, y (3a*S*,6*S*,8a*R*,8b*R*)-6-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]perhidro[1,3]dioxolo[4,5-*d*]pirrolo[1,2-*b*]isoxazol-2-ona, **86**



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se disuelven 140 mg (0.43 mmol) de nitrona en 1.5 ml de tolueno. A continuación se adicionan 44 mg (0.52 mmol) de **77** en 1 ml de tolueno y se calienta la mezcla a reflujo durante 20 h.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite negrozco que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 1/1). Se obtienen por orden de elución:

- 64 mg (0.16 mmol, 36% de rendimiento) de un sólido que se identifica como el compuesto **84**.

- 41 mg (0.10 mmol, 23% de rendimiento) de un sólido que se identifica como el compuesto **85**.

- 19 mg (0.05 mmol, 11% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el compuesto **86**.

84 (*exo-anti*):

Punto de fusión: 116-117 °C (cristalizado en acetato de etilo/hexano).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.34-7.21 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 6.07 (d, J_{3a,8b}=5.0 Hz, 1H: H_{3a}), 5.18 (d, J_{8b,3a}=5.0 Hz, 1H: H_{8b}), 4.68 (d, J_{gem}=11.7 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.54-4.49 (abs. compl., 3H: OCH₂Ph), 3.90 (m, 1H: H₆), 3.84 (c, J_{1',2'}≈J_{1',6'}≈5.1 Hz, 1H: H_{1'}), 3.72 (dd, J_{8a,8}=10.6 Hz, J_{8a,8}=7.3 Hz, 1H: H_{8a}), 3.58 (dd, J_{gem}=10.0 Hz, J_{2',1'}=5.3 Hz, 1H: H_{2'}), 3.51 (dd, J_{gem}=10.0 Hz, J_{2',1'}=5.9 Hz, 1H: H_{2'}), 2.12 (m, 1H: H₇), 1.89-1.65 (abs. compl., 2H: H₇, H₈), 1.40 (m, 1H: H₈).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 153.2 (C₂), 138.2/138.0/128.4/127.8/127.7/127.5 (C_{arom}), 99.9 (C_{3a}), 86.6 (C_{8b}), 78.8 (C_{1'}), 73.3/72.9 (2 x OCH₂Ph), 71.0 (C_{8a}), 70.0 (C_{2'}), 68.9 (C₆), 27.1 (C₈), 25.2 (C₇).

DEPT, COSY, correlación ¹H/¹³C y n.O.e diferencial registrados.

IR (film): ν 2924 (d), 1773 (i), 1741 (m), 1377 (m), 1191 (i), 1064 (i), 729 (i).

E/M m/z (ESI+) (%): 534 ([M⁺+Na], 100).

Poder rotatorio: [α]_D = -121 (c 2.8, CHCl₃).

Análisis elemental:

% Calculado para C ₂₃ H ₂₅ NO ₆	C: 67.14	H: 6.12	N: 3.40
--	----------	---------	---------

% Experimental	C: 66.98	H: 6.44	N: 3.40
----------------	----------	---------	---------

85 (endo-anti):

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.44-7.25 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 6.22 (d, J_{3a,8b} = 5.3 Hz, 1H: H_{3a}), 5.17 (t, J_{8b,3a} ≈ J_{8b,8a} ≈ 5.6 Hz, 1H: H_{8b}), 4.76 (d, J_{gem} = 11.7 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.69 (d, J_{gem} = 11.7 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.55 (d, J_{gem} = 12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.50 (d, J_{gem} = 12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 3.82 (m, 1H: H_{8a}), 3.75 (ddd, J_{1',2'} = 5.9, J_{1',6} = 5.0 Hz, J_{1',2'} = 4.1, 1H: H_{1'}), 3.65 (dd, J_{gem} = 10.3 Hz, J_{2',1'} = 4.1 Hz, 1H: H_{2'}), 3.57 (dd, J_{gem} = 10.3 Hz, J_{2',1'} = 5.9 Hz, 1H: H_{2'}), 3.33 (td, J_{6,7} = 8.1 Hz, J_{6,1'} = 5.0 Hz, 1H: H₆), 2.18 (m, 1H: H₈), 2.11-1.97 (abs. compl., 2H: H₇, H₈), 1.89 (m, 1H: H₇).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 152.2 (C₂), 138.7/138.2/128.3/128.2/127.7/127.6/127.5/127.4 (C_{arom}), 105.9 (C_{3a}), 85.8 (C_{8b}), 79.2 (C_{1'}), 73.3/73.2 (2 x OCH₂Ph), 70.7 (C_{2'}), 67.9 (C₆), 66.3 (C_{8a}), 24.7 (C₇), 20.1 (C₈).

DEPT, COSY, correlación ¹H/¹³C y n.O.e diferencial registrados.

IR (film): ν 2924 (d), 1773 (i), 1741 (m), 1377 (m), 1191 (i), 1064 (i), 729 (i).

E/M m/z (ESI+) (%): 412 ([M⁺+1], 100), 534 ([M⁺+Na], 6).

Poder rotatorio: [α]_D = -44 (c 2.70, CHCl₃).

Análisis elemental:

% Calculado para C ₂₃ H ₂₅ NO ₆	C: 67.14	H: 6.12	N: 3.40
--	----------	---------	---------

% Experimental	C: 66.98	H: 6.49	N: 3.41
----------------	----------	---------	---------

86 (exo-sin):

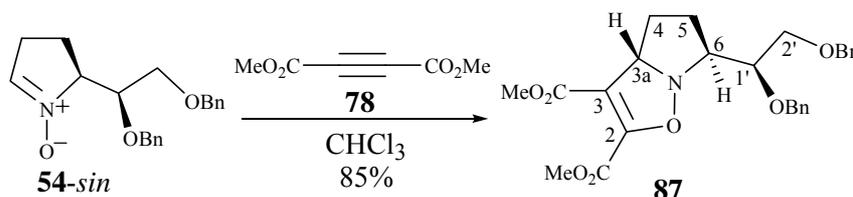
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42-7.21 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 6.09 (dd, J_{3a,8b} = 5.0 Hz, J_{3a,8b} = 1.8 Hz, 1H: H_{3a}), 5.16 (d, J_{8b,3a} = 5.0 Hz, 1H: H_{8b}), 4.77 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.60 (d, J_{gem} = 12.3 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.59 (d, J_{gem} = 12.3 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.53 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H: OCH₂Ph), 3.93 (dd, J_{gem} = 10.6 Hz, J_{2',1'} = 2.1 Hz, 1H:

H_{2'}), 3.76 (m, 2H: H_{1'}, H_{8a}), 3.72 (dd, J_{gem}=10.6 Hz, J_{2',1'}=5.3 Hz, 1H: H_{2'}), 3.45 (m, 1H: H₆), 2.20-2.01 (abs. compl., 2H: H₇, H₈), 1.90 (m, 1H: H₇). 1.52 (m, 1H: H₈).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 153.5 (C₂), 138.9/138.8/128.8/128.7/128.4/128.1/128.05/127.96 (C_{arom}), 101.1 (C_{3a}), 87.4 (C_{8b}), 79.4 (C_{1'}), 73.8/73.0 (2 x OCH₂Ph), 71.6 (C_{8a}), 70.8 (C_{2'}), 69.5 (C₆), 27.6 (C₇), 26.3 (C₈).

DEPT, COSY y correlación ¹H/¹³C registrados.

(3a*S*,6*S*)-6-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-3a,4,5,6-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoxazol-2,3-dicarboxilato de dimetilo, **87**



En un matraz de 5 ml de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 100 mg (0.31 mmol) de nitrona en 2.5 ml de CHCl₃. A continuación se adicionan 42 μl (0.34 mmol) de acetilendicarboxilato de dimetilo, **78**, y se deja evolucionar la mezcla durante 30 min.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 9/1). Se obtienen 122 mg (0.26 mmol, 89% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el compuesto **87**.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.37-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.81 (m, 1H: H_{3a}), 4.77 (d, J_{gem}=11.8 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.67 (d, J_{gem}=11.8 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.57 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.51 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 3.86 (s, 3H: OCH₃), 3.73 (s, 3H: OCH₃), 3.81-3.53 (abs. compl., 4H: H₆, H_{1'}, 2H_{2'}), 2.22 (m, 1H: H₄), 2.02-1.83 (abs. compl., 2H: H₄, H₅), 1.77 (m, 1H: H₅).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 162.6/159.4 (2 x C=O), 151.2 (C₂), 138.5/138.2/128.3/128.2/127.7/127.52/127.49 (C_{arom}), 109.2 (C₃), 78.3 (C_{1'}), 73.3/73.1 (2 x OCH₂Ph), 71.9 (C_{3a}), 70.9 (C_{2'}), 69.5 (C₆), 53.1/51.7 (2 x OCH₃), 30.7 (C₄), 23.4 (C₅).

IR (film): ν 2952(d), 2866 (d), 1738 (i), 1710 (i), 1602 (m), 1220 (m), 1091 (m).

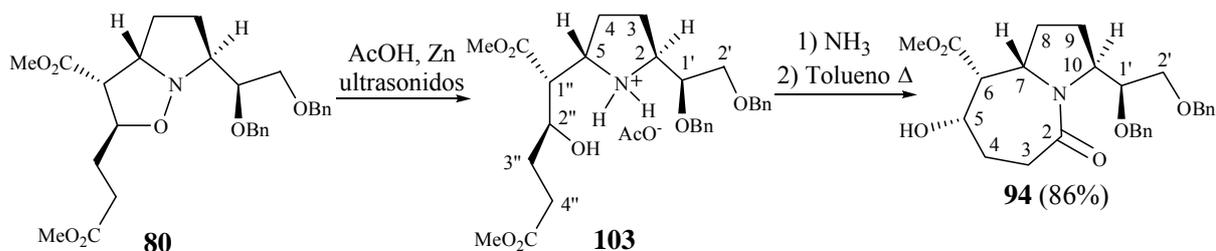
E/M *m/z* (ESI+) (%): 468 ([M⁺+1], 6), 490 ([M⁺+Na], 100).

Poder rotatorio: [α]_D=-105 (*c* 1.9, CHCl₃).

Análisis elemental:

% Calculado para C ₂₆ H ₂₉ NO ₇	C: 66.80	H: 6.25	N: 3.00
% Experimental	C: 66.37	H: 6.41	N: 2.96

(5*S*,6*R*,7*S*,10*S*)-10-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-5-hidroxi-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, **94**



En un matraz de 250 ml de capacidad se prepara una disolución de 4.40 g (8.9 mmol) del aducto **80** en 90 ml de AcOH. A continuación se adicionan 40.5 g (0.62 mol) de Zn previamente activado¹⁰² y se introduce la mezcla en un baño de ultrasonidos durante aproximadamente 2.5 h. Se filtra el Zn a través de una placa fritada y se lava varias veces con tolueno. Se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se identifica como la sal **103**.

Se diluye el crudo obtenido en la reacción anterior en 60 ml de CHCl₃, se adicionan 25 ml de H₂O y se basifica hasta pH≈11 con una disolución de amoníaco al 30%; se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CHCl₃ (2 x 30 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se redisuelve en 110 ml de tolueno y se calienta la mezcla a reflujo durante 14 h.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite muy viscoso que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente acetato de etilo. Se obtienen 3.55 g (7.6 mmol, 86% de rendimiento) de un sólido blanco que se identifica como la lactama **94**.

103:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.45-7.12 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.81 (d, J_{gem}=11.9 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.56 (m, 3H: OCH₂Ph), 4.11 (td, J_{2'',1''}=J_{2'',3''}=8.9 Hz, J_{2'',3''}=2.8 Hz, 1H: H_{2''}), 3.70 (s, 3H: OCH₃), 3.61 (m, 4H: H_{1'}, 2H_{2'}, H₅), 3.36 (m, 1H: H₂), 2.66 (dd, J_{1'',2''}=8.6 Hz, J_{1'',5}=4.4 Hz, 1H: H_{1''}), 2.52 (m, 2H: H_{3''}, H_{4''}), 2.39 (s, 3H: AcO⁻), 1.95-1.62 (abs. compl., 6H: 2H₃, 2H₄, H_{3''}, H_{4''}).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 174.2 (C=O), 172.7 (C=O), 138.3/137.9/128.3/127.8/127.7/127.6/127.5 (C_{arom}), 78.6 ($\text{C}_{1'}$), 73.4/72.6 (2 x OCH_2Ph), 71.2 ($\text{C}_{2'}$), 69.4 ($\text{C}_{2''}$), 59.2/58.4 (C_2/C_5), 52.6 ($\text{C}_{1''}$), 51.5 (OCH_3), 30.9 ($\text{C}_{3''}$), 30.0/28.2/26.9 ($\text{C}_3/\text{C}_4/\text{C}_{4''}$).

DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ registrados.

94:

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.34-7.23 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.62 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.59 (d, $J_{\text{gem}}=12.1$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.52 (d, $J_{\text{gem}}=12.1$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.37 (d, $J_{1',2'}=1.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$), 4.36 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.11 (d, $J_{10,9}=9.3$ Hz, 1H: H_{10}), 3.73 (m, 2H: H_5, H_7), 3.59 (s, 3H: OCH_3), 3.54 (d, $J_{2',1'}=5.5$ Hz, 2H: $2\text{H}_{2'}$), 2.91 (d, $J_{6,5}=5.0$ Hz, 1H: H_6), 2.62 (m, 1H: H_8), 2.36 (m, 1H: H_3), 2.17-1.77 (abs. compl., 5H: $\text{H}_3, 2\text{H}_4, \text{H}_8, \text{H}_9$), 1.57 (m, 1H: H_9).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 171.8 (C_2), 171.3 (C=O), 139.0/138.31/128.28/128.0/127.5/127.4 (C_{arom}), 76.9 ($\text{C}_{1'}$), 73.7 (C_5), 73.6/73.1 (2 x OCH_2Ph), 71.2 ($\text{C}_{2'}$), 60.6 (C_{10}), 56.8 (C_7), 54.8 (C_6), 51.9 (OCH_3), 33.9 (C_3), 32.7 (C_8), 27.5 (C_4), 23.5 (C_9).

E/M m/z (%): 490 ($[\text{M}^++\text{Na}]$, 100).

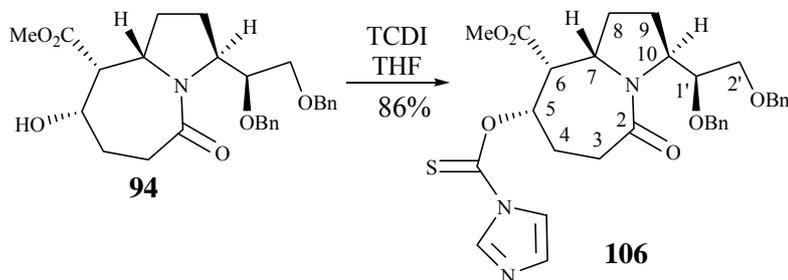
Poder rotatorio: $[\alpha]_{\text{D}}=-64$ (c 1.5, CHCl_3).

Análisis elemental:

% Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_6$: C: 69.36 H: 7.11 N: 3.00

% Experimental: C: 69.77 H: 7.23 N: 3.00

(5*S*,6*R*,7*S*,10*S*)-10-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-5-imidazoliltiocarboniloxi-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, 106



En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante de reflujo, se disuelven 1.28 g (2.74 mmol) del alcohol **94** en 50 ml de THF anhidro. A continuación, se adiciona una disolución de 1.08 g

(5.50 mmol) de TCDI en 20 ml de THF anhidro y se calienta la mezcla a reflujo durante 2.5 h.

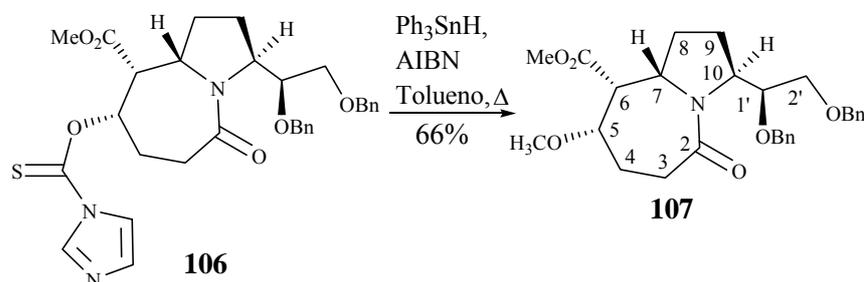
Se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un residuo oleoso que se redissuelve en 60 ml de CH₂Cl₂ y se lava con H₂O (2 x 30 ml). La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1.36 g (2.36 mmol, 86% de rendimiento) de un aceite amarillento que se identifica como el compuesto **106**. Se hace reaccionar sin mayor purificación debido a que presenta una elevada inestabilidad.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8.16 (s, 1H: Im), 7.45 (s, 1H: Im), 7.37-7.18 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 6.98 (s, 1H: Im), 5.56 (dt, J_{5,4}=11.6 Hz, J_{5,4}≈J_{5,6}≈5.2 Hz, 1H: H₅), 4.67 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.57 (d, J_{gem}=12.1 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.49 (d, J_{gem}=12.1 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.34 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.34 (m, 1H: H_{1'}), 4.13 (d, J_{10,9}=9.3 Hz, 1H: H₁₀), 3.83 (d, J_{7,8}=9.3 Hz, 1H: H₇), 3.65 (s, 3H: OCH₃), 3.52 (m, 2H: 2H_{2'}), 3.14 (d, J_{6,5}=5.2 Hz, 1H: H₆), 2.68 (m, 1H: H₈), 2.43 (m, 2H: H₃, H₄), 2.19-1.91 (abs. compl., 3H: H₃, H₄, H₉), 1.79 (m, 1H: H₈), 1.50 (m, 1H: H₉).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 182.3 (C=S), 170.9 (C₂), 169.8 (C=O), 136.7 (Im), 131.0 (Im), 138.9/138.2/128.34/128.27/128.0/127.49/127.46 (C_{arom}), 117.7 (Im), 83.3 (C₅), 76.7 (C_{1'}), 73.4/73.1 (2 x OCH₂Ph), 71.0 (C_{2'}), 60.7 (C₁₀), 56.5 (C₇), 52.3 (OCH₃), 50.7 (C₆), 33.1 (C₃), 32.7 (C₈), 23.4/23.3 (C₄/C₉).

DEPT, COSY y correlación ¹H/¹³C registrados.

(5*S*,6*R*,7*S*,10*S*)-10-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-5-metoxi-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, **107**



En un matraz de dos bocas de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante de reflujo, se disponen 110 μl (0.42 mmol) de Ph₃SnH en 1.5 ml de tolueno anhidro. La mezcla se calienta a reflujo y se adicionan 3 mg (0.016 mmol) de AIBN disueltos en 1 ml de tolueno anhidro. A continuación, se añaden 60

mg (0.10 mmol) del compuesto **106** disueltos en 6 ml de tolueno y se mantiene la mezcla a reflujo durante 1.5 h.

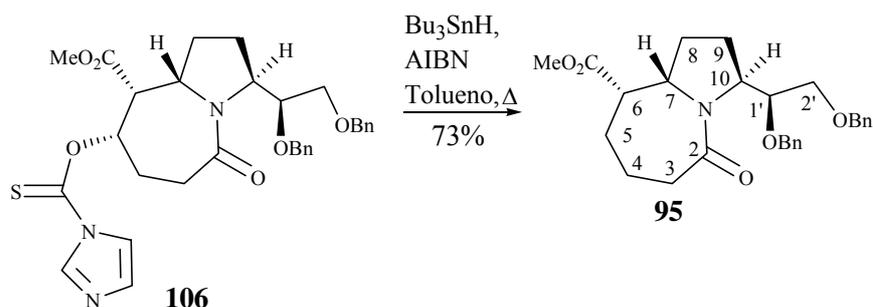
Pasado este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (7/3). Se obtienen 33 mg (0.07 mmol, 66% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el compuesto **107**.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.19 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.69 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.59 (d, J_{gem}=12.1 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.50 (d, J_{gem}=12.1 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.36 (m, 1H: H_{1'}), 4.35 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.08 (d ancho, J_{10,9}=9.7 Hz, 1H: H₁₀), 3.71 (d, J_{7,8}=9.5 Hz, 1H: H₇), 3.63 (s, 3H: OCH₃), 3.52 (m, 2H: 2H_{2'}), 3.33 (s, 3H: OCH₃), 3.23 (m, 1H: H₅), 3.00 (d, J_{6,5}=5.0 Hz, 1H: H₆), 2.61 (m, 1H: H₈), 2.38 (m, 1H: H₃), 2.20-1.62 (abs. compl., 5H: H₃, 2H₄, H₈, H₉), 1.48 (m, 1H: H₉).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 171.8 (C₂), 170.9 (C=O), 139.1/138.4/129.1/128.0/127.5 (C_{arom}), 82.5 (C₅), 77.2 (C_{1'}), 73.6/73.1 (2 x OCH₂Ph), 71.3 (C_{2'}), 60.6 (C₁₀), 56.8 (OCH₃), 56.6 (C₇), 52.0 (C₆+OCH₃), 33.8 (C₃), 32.9 (C₈), 24.2 (C₄), 23.5 (C₉).

Poder rotatorio: [α]_D = -10 (c 1.1, CHCl₃)

(6S,7S,10S)-10-[(1S)-1,2-Dibenciloxietil]-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, 95



En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante de reflujo, se disponen 640 μl (2.39 mmol) de Bu₃SnH en 25 ml de tolueno anhidro. La mezcla se calienta a reflujo y se adicionan 26 mg (0.16 mmol) de AIBN disueltos en 2 ml de tolueno anhidro. A continuación, se añaden 460 mg (0.80 mmol) del compuesto **106** disueltos en 15 ml de tolueno y se mantiene la mezcla a reflujo durante 2 h.

Pasado este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como

eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (1/1). Se obtienen 264 mg (0.58 mmol, 73% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el éster **95**.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42-7.16 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.68 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.57 (d, J_{gem}=12.1 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.51 (d, J_{gem}=12.1 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.41 (t, J_{1',2'}=5.5 Hz, J_{1',10}=1.8 Hz, 1H: H_{1'}), 4.38 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.13 (d ancho, J_{10,9}=9.4 Hz, 1H: H₁₀), 3.86 (d ancho, J_{7,8}=9.4 Hz, 1H: H₇), 3.61 (s, 3H: OCH₃), 3.53 (d, J_{2',1'}=5.5 Hz, 2H: 2H_{2'}), 2.62 (s ancho, 1H: H₆), 2.55 (ddd, J_{gem}=12.3 Hz, J_{8,7}=9.0 Hz, J_{8,9}=3.4 Hz, 1H: H₈), 2.39 (dd, J_{gem}=13.5 Hz, J_{3,4}=6.8 Hz, 1H: H₃), 2.20-1.89 (abs. compl., 4H: H₃, 2H₄, H₉), 1.83-1.57 (abs. compl., 4H: 2H₅, H₈, H₉).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 173.1 (C₂+C=O), 139.1/138.3/128.2/128.0/127.9/127.5/127.4 (C_{arom}), 76.9 (C_{1'}), 73.6/73.0 (2 x OCH₂Ph), 71.3 (C_{2'}), 60.7 (C₁₀), 59.9 (C₇), 51.7 (OCH₃), 47.4 (C₆), 38.4 (C₃), 32.6 (C₈), 32.3 (C₅), 23.3 (C₉), 19.3 (C₄).

IR (ATR-Zafiro): ν 2950 (m), 2859 (m), 1719 (i), 1617 (i), 1452 (i), 1249 (m), 1152 (m).

E/M m/z (ESI+) (%): 474 ([M⁺+Na], 100).

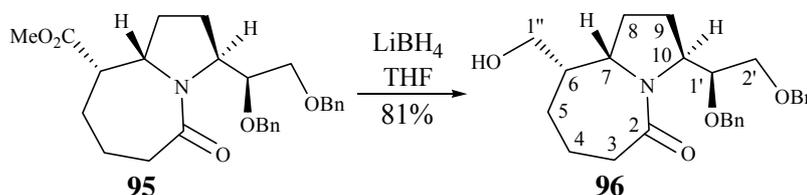
Poder rotatorio: [α]_D=-54 (c 0.7, CHCl₃).

Análisis elemental:

% Calculado para C₂₇H₃₃NO₅: C: 71.82 N: 3.10 H: 7.37

% Experimental: C: 71.55 N: 2.93 H: 7.19

(6S,7S,10S)-10-[(1S)-1,2-Dibenciloxietil]-6-hidroximetil-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **96**



En un matraz de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 500 mg (1.12 mmol) del éster **95** en 15 ml de THF anhidro. A continuación se adicionan 2.2 ml (4.43 mmol) de LiBH₄ 2M en THF y se deja evolucionar la mezcla durante 40 h.

Transcurrido este tiempo, se trata la mezcla con una disolución saturada de NH₄Cl (muy lentamente ya que se produce mucha efervescencia), se evapora el disolvente a

presión reducida y el residuo se redisuelve en 50 ml de CHCl_3 . Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CHCl_3 (2 x 25 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite incoloro que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo.

Se obtienen 380 mg (0.90 mmol, 81% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el alcohol **96**.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.36-7.15 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.68 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.59 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.52 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.39 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.39 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$), 4.13 (d ancho, $J_{10,9}=9.1$ Hz, 1H: H_{10}), 3.86 (d, $J_{7,8}=10.0$ Hz, 1H: H_7), 3.63 (dd, $J_{\text{gem}}=10.3$ Hz, $J_{1'',6}=5.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 3.54 (m, 2H: $2\text{H}_{2'}$), 3.42 (dd, $J_{\text{gem}}=10.3$ Hz, $J_{1'',6}=9.1$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 2.52 (m, 1H: H_8), 2.29 (m, 1H: H_3), 2.08 (abs. compl., 2H: H_3, H_5), 2.02-1.35 (abs. compl., 7H: $2\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_8, 2\text{H}_9$).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 173.6 (C_2), 139.0/138.3/128.3/127.9/127.5 (C_{arom}), 76.5 ($\text{C}_{1'}$), 73.5/73.1 (2 x OCH_2Ph), 71.2 ($\text{C}_{2'}$), 60.9 (C_7+C_{10}), 59.2 ($\text{C}_{1''}$), 44.6 (C_6), 38.9 (C_3), 32.8 (C_8), 31.3 (C_5), 24.3 (C_9), 18.1 (C_4).

DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ registrados.

IR (ATR-Zafiro): ν 3400 (banda ancha, OH), 2928 (m), 2857 (m), 1607 (i), 1453 (i), 1360 (m), 1043 (i).

E/M (ESI+) m/z (%): 446 ($[\text{M}^++\text{Na}]$, 100).

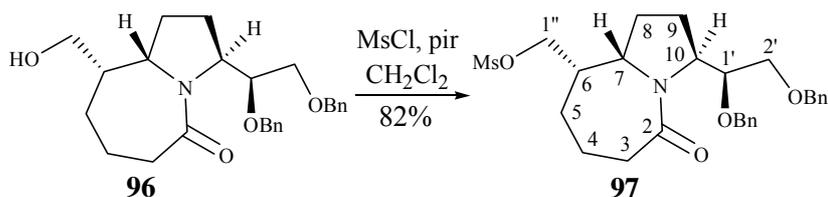
Poder rotatorio: $[\alpha]_{\text{D}} = -68$ (c 2.5, CHCl_3).

Análisis elemental:

% Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$: C: 73.73 H: 7.85 N: 3.31

% Experimental: C: 73.36 H: 7.73 N: 3.20

(6S,7S,10S)-10-[(1S)-1,2-Dibenciloxietil]-6-mesiloximetil-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **97**



En un matraz de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y un baño de hielo, se disponen 570 μ l (7.08 mmol) de piridina. A continuación, se adicionan lentamente 220 μ l (2.83 mmol) de MsCl y una disolución de 600 mg (1.42 mmol) del alcohol **96** en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se deja evolucionar la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h.

Pasado este tiempo, se trata la mezcla con una disolución 2M de HCl, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo.

Se obtienen 583 mg (1.16 mmol, 82% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el mesilato **97**.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.65 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.56 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.49 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.36 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$), 4.33 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.20 (m, 2H: $\text{H}_{1''}$, H_{10}), 4.02 (dd, $J_{\text{gem}}=10.0$ Hz, $J_{1'',6}=9.1$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 3.87 (d, $J_{7,8}=10.0$ Hz, 1H: H_7), 3.54 (dd, $J_{\text{gem}}=10.4$ Hz, $J_{2',1'}=6.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 3.49 (dd, $J_{\text{gem}}=10.4$ Hz, $J_{2',1'}=5.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 2.94 (s, 3H: OMs), 2.61 (m, 1H: H_8), 2.36 (m, 1H: H_3), 2.14-1.95 (abs. compl., 4H: H_3 , H_6 , H_8 , H_9), 1.83-1.50 (abs. compl., 5H: 2H_4 , 2H_5 , H_9).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 173.2 (C_2), 138.9/138.2/128.31/128.25/127.9/127.6/127.5 (C_{arom}), 76.3 ($\text{C}_{1'}$), 73.4/73.1 (2 x OCH_2Ph), 71.0 ($\text{C}_{2'}$), 66.8 ($\text{C}_{1''}$), 60.9 (C_{10}), 60.1 (C_7), 42.4 (C_6), 38.7 (C_3), 37.3 (Ms), 32.5 (C_8), 31.4 (C_5), 24.3 (C_9), 17.9 (C_4).

DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ registrados.

IR (ATR-Zafiro): ν 2931 (d), 2861 (d), 1719 (d), 1631 (i), 1452 (m), 1353 (i), 1171 (i), 955 (i).

E/M (ESI+) m/z (%): 524 ($[\text{M}^++\text{Na}]$, 100).

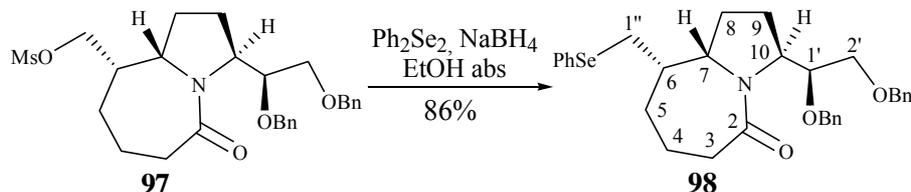
Poder rotatorio: $[\alpha]_{\text{D}}=-69$ (c 1.6, CHCl_3)

Análisis elemental:

% Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{S}$: C: 64.65 H: 7.03 N: 2.79 S: 6.39

% Experimental: C: 64.62 H: 6.74 N: 2.71 S: 6.09

(6S,7S,10S)-10-[(1S)-1,2-Dibenciloxietil]-6-fenilselenometil-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **98**



En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante de reflujo, se disuelven 252 mg (0.81 mmol) de Ph_2Se_2 en 35 ml de EtOH absoluto. A continuación, se adicionan de forma fraccionada 64 mg (1.70 mmol) de NaBH_4 , observándose un cambio de coloración de amarillo a transparente debido a la reducción del difenildiselenio. Seguidamente, se adiciona una disolución de 450 mg (0.90 mmol) del mesilato **97** en 5 ml de etanol absoluto y se calienta la mezcla a reflujo durante 14 h.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se redisuelve en 20 ml de CH_2Cl_2 . Se lava con 10 ml NaOH 2M y con 10 ml de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla acetato de etilo/hexano (7/3).

Se obtienen 435 mg (0.77 mmol, 86% de rendimiento) de un aceite que se identifica como **98**.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (m, 2H: 2H_{arom}), 7.42-7.23 (abs. compl., 13H: 13H_{arom}), 4.69 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.61 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.53 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.44 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$), 4.39 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.27 (d, $J_{10,9}=9.4$ Hz, 1H: H_{10}), 3.90 (d, $J_{7,8}=10.0$ Hz, 1H: H_7), 3.58 (dd, $J_{\text{gem}}=10.3$ Hz, $J_{2',1'}=6.1$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 3.54 (dd, $J_{\text{gem}}=10.3$ Hz, $J_{2',1'}=5.3$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 2.94 (dd, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, $J_{1'',6}=3.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 2.69 (t, $J_{\text{gem}}\approx J_{1'',6}\approx 11.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 2.57 (m, 1H: H_8), 2.39 (m, 1H: H_3), 2.28 (m, 1H: H_8), 2.03 (m, 2H: H_3 , H_9), 1.88 (m, 2H: H_6 , H_9), 1.53 (m, 4H: 2H_4 , 2H_5).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 173.4 (C_2), 139.1/138.3/133.0/130.1/129.1/128.3/127.9/127.5/127.4/127.1 (C_{arom}), 76.6 ($\text{C}_{1'}$), 73.5/73.1 (2 x OCH_2Ph), 71.2 ($\text{C}_{2'}$), 62.0 (C_7), 61.1 (C_{10}), 43.1 (C_6), 39.0 (C_3), 33.2 (C_5), 32.8 (C_8), 25.3 ($\text{C}_{1''}$), 24.6 (C_9), 17.6 (C_4).

DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ registrados.

IR (ATR-Zafiro): ν 2927 (d), 2853 (d), 1632 (i), 1578 (d), 1412 (m), 1072 (m), 734

(i).

E/M (ESI+) m/z (%): 586 ($[M^+ + Na]$, 100), 602 ($[M^+ + K]$, 4).

Poder rotatorio: $[\alpha]_D = -80$ (c 0.6, $CHCl_3$)

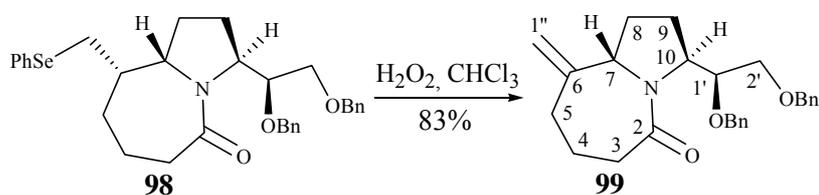
Análisis elemental:

% Calculado para $C_{32}H_{37}NO_3Se$: C: 68.32 H: 6.63 N: 2.49

% Experimental: C: 68.02 H: 6.63 N: 2.48

(7S,10S)-10-[(1S)-1,2-Dibenciloxietil]-6-metilen-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona,

99



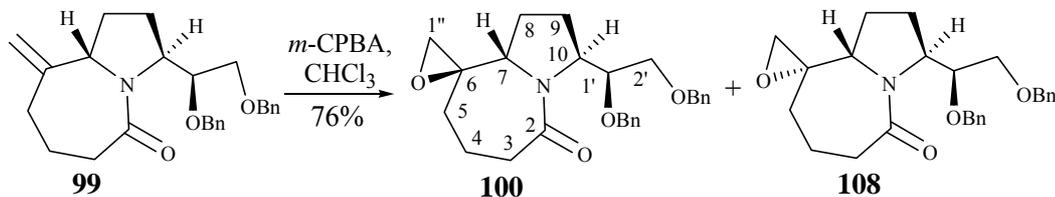
En un matraz de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se disuelven 360 mg (0.64 mmol) del compuesto **98** en 8 ml de $CHCl_3$. A continuación, se adicionan gota a gota 260 μ l (2.5 mmol) de H_2O_2 y se agita la mezcla durante 2 h. Seguidamente, se trata la reacción con agua, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con $CHCl_3$. Se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla cloroformo/metanol (98/2).

Se obtienen 216 mg (0.53 mmol, 83% de rendimiento) de un aceite que se identifica como la olefina **99**.

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.58-7.10 (abs. compl., 10H: $10H_{arom}$), 4.86 (s, 1H: $H_{1''}$), 4.82 (s, 1H: $H_{1''}$), 4.72 (d, $J_{gem}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.58 (d, $J_{gem}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.53 (m, 1H: $H_{1'}$), 4.51 (d, $J_{gem}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.46 (d, $J_{gem}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.21 (m, 2H: H_7, H_{10}), 3.54 (m, 2H: $2H_{2'}$), 2.42-1.56 (abs. compl., 10H: $2H_3, 2H_4, 2H_5, 2H_8, 2H_9$).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.3 (C_2), 139.0/138.3/128.3/127.9/127.6/127.50/127.45 (C_{arom}), 110.6 ($C_{1''}$), 76.3 ($C_{1'}$), 73.6/73.1 (2 x OCH_2Ph), 71.0 ($C_{2'}$), 63.6/59.9 (C_7/C_{10}), 34.5/33.8/31.2/24.0/23.0 ($C_3/C_4/C_5/C_8/C_9$).

(6*R*,7*S*,10*S*)-, 100, y (6*S*,7*S*,10*S*)-10-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-6-metil-6,1''-epoxi-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, 108



En un matraz de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se disuelven 160 mg (0.39 mmol) de la olefina **99** en 10 ml de CHCl₃. A continuación se adicionan 308 mg (0.99 mmol) de *m*-CPBA al 55% (sin agua), y se deposita el matraz en el congelador a -15 °C durante 2 días. Transcurrido este tiempo, se lava la mezcla con bisulfito sódico y con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla cloroformo/metanol (95/5).

Se obtienen 111 mg (0.26 mmol, 67% de rendimiento) de un aceite que se identifica como una mezcla 2/1 de los diastereoisómeros **100** y **108**.

100: (señales observables extraídas de una mezcla de **100** y **108**)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.35-7.25 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.67 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.58 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.50 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.45 (m, 1H: H_{1'}), 4.39 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.23 (d ancho, J_{10,9}=7.5 Hz, 1H: H₁₀), 3.82 (dd, J_{7,8}=8.4 Hz, J_{7,8}=4.0 Hz, 1H: H₇), 3.54 (dd, J_{gem}=10.2 Hz, J_{2',1'}=6.1 Hz, 1H: H_{2'}), 3.50 (dd, J_{gem}=10.2 Hz, J_{2',1'}=5.7 Hz, 1H: H_{2'}), 2.64 (d ancho, J_{gem}=4.1 Hz, 1H: H_{1''}), 2.55 (d, J_{gem}=4.1 Hz, 1H: H_{1''}), 2.42-1.50 (abs. compl., 10H: 2H₃, 2H₄, 2H₅, 2H₈, 2H₉).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 172.7 (C₂), 138.8/138.2/128.3/128.2/128.0/127.9/127.5 (C_{arom}), 76.1 (C_{1'}), 73.5/73.1 (2 x OCH₂Ph), 71.0 (C_{2'}), 62.5 (C₇), 60.1 (C₁₀), 58.1 (C₆), 51.1 (C_{1''}), 37.0 (C₃), 35.0 (C₅), 26.7 (C₈), 23.7 (C₉), 21.1 (C₄).

IR (ATR-Zafiro): ν 2916 (m), 2848 (m), 1721 (i), 1614 (i), 1452 (i), 1244 (m), 1070 (m), 750 (i).

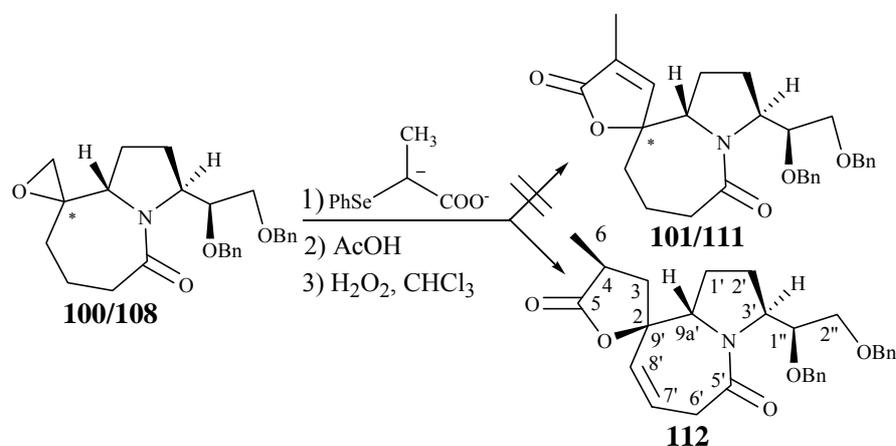
DEPT, COSY, correlación ¹H/¹³C y n.O.e. diferencial registrados.

108: (señales observables extraídas de una mezcla de **100** y **108**)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.71 (d, $J_{gem}=12.0$ Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.17 (m, 1H: H₁₀), 3.93 (dd, $J_{7,8}=7.5$ Hz, $J_{7,8}=3.1$ Hz, 1H: H₇), 2.73 (d, $J_{gem}=4.5$ Hz, 1H: H_{1''}), 2.55 (d, $J_{gem}=4.5$ Hz, 1H: H_{1''}).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 172.1 (C₂), 139.1/138.3 (C_{arom}), 76.7 (C_{1'}), 73.7/73.1 (2 x OCH₂Ph), 71.3 (C_{2'}), 59.6 (C₁₀), 58.9 (C₆), 52.7 (C_{1''}), 36.0 (C₃), 34.0 (C₅), 27.2 (C₈), 23.9 (C₉), 19.3 (C₄).

(2*R*,3'*S*,4*S*,9*a*'*S*)-3'-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-4-metil-1',2',3',9*a*'-tetrahidro-3*H*-espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2-*a*]azepin}-5,5'(4*H*,6'*H*)-diona, **112**



En un matraz de dos bocas de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante de reflujo, se disuelven 135 μ l (0.95 mmol) de diisopropilamina anhidra en 1.5 ml de THF anhidro. La disolución se enfría a 0 °C y se adicionan 0.6 ml (0.95 mmol) de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano. Se deja evolucionar la mezcla durante 30 min a la misma temperatura. A continuación, se adiciona una disolución de 109 mg (0.48 mmol) de ácido fenilselenopropiónico en 1 ml de THF anhidro. Se deja evolucionar a 0 °C durante 15 min y a 40 °C durante 30 min.

A continuación, se enfría nuevamente la mezcla a 0 °C y se adicionan 50 mg (0.12 mmol) de la mezcla de los epóxidos **100** y **108** en 1 ml de THF anhidro. Se deja reaccionar durante 4 h observándose la desaparición del sustrato de partida mediante cromatografía en capa fina. Seguidamente, se adicionan 0.8 ml de AcOH glacial y se calienta a reflujo durante toda la noche.

La mezcla de reacción se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se juntan los extractos orgánicos, se

secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un residuo oleoso que se hace reaccionar sin mayor purificación.

En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se disuelve el crudo obtenido en la reacción anterior en 3 ml de THF. Se enfría la mezcla a 0 °C en un baño de hielo y se adicionan 18 µl de AcOH glacial. A continuación se añaden, gota a gota, 80 µl (0.70 mmol) de H₂O₂ al 30% y se deja reaccionar por 1 h.

Se neutraliza la mezcla con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt. Se obtienen 19 mg (0.04 mmol, 24% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el compuesto **112**.

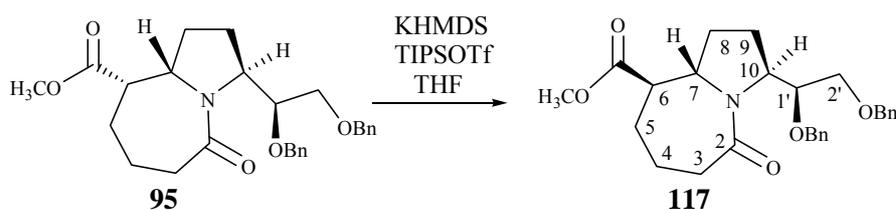
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 6.12 (m, 1H: H₇), 5.98 (d, J_{8,7}=10.6 Hz, 1H: H₈), 4.85 (m, 1H: H_{1'}), 4.72 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.61 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.56 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.40 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), , 4.27 (d, J_{3,2}=7.9 Hz, 1H: H₃), 3.57 (m, 3H: 2H₂, H_{9a}), 2.78 (m, 1H: H₄), 2.54-2.25 (abs. compl., 4H: H₃, 2H₆, H_{1'}), 2.04 (m, 2H: 2H₂), 1.65-1.35 (abs. compl., 2H: H₃, H_{1'}), 1.28 (d, J_{Me,4}=7.3 Hz, 3H: CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 178.1 (C₅), 167.1 (C_{5'}), 132.2 (C₇), 130.6 (C₈), 139.1/138.2/129.6/128.3/128.0/127.6/127.5 (C_{arom}), 92.5 (C₂), 77.2 (C_{1'}), 75.5/73.6 (2 x OCH₂Ph), 71.3 (C_{2'}), 64.2 (C_{9a}), 60.3 (C_{3'}), 38.2 (C₁), 34.8 (C₃), 33.5 (C₄), 25.9 (C₆), 25.0 (C_{2'}), 15.2 (CH₃).

DEPT, COSY, correlación ¹H/¹³C y n.O.e. diferencial registrados.

IR (ATR-Zafiro): ν 2921 (d), 2851 (d), 1770 (i), 1649 (i), 1606 (i), 1412 (m), 1255 (m), 1064 (i), 816 (m).

(6R,7S,10S)-10-[(1S)-1,2-Dibenciloxietil]-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, 117



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 27 mg (0.13 mmol) de KHMDS en 1.5 ml de THF anhidro. A continuación, se coloca el matraz en una baño de hielo y se adicionan 50 mg (0.11 mmol) del éster **95** disueltos en 1 ml de THF anhidro. Se deja evolucionar la mezcla a temperatura ambiente por 45 min.

A continuación, se adicionan 26 μ l (0.12 mmol) de TIPSOTf y se deja reaccionar durante 28 h.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite cuyos datos espectroscópicos concuerdan con el epímero **117**.

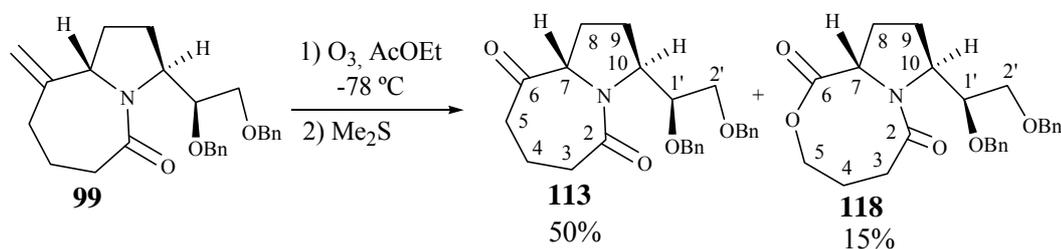
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.37-7.18 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.66 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.58 (d, $J_{\text{gem}}=12.1$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.49 (d, $J_{\text{gem}}=12.1$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.41 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$), 4.38 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.14 (d ancho, $J_{10,9}=8.8$ Hz, 1H: H_{10}), 3.87 (t, $J_{7,8}=J_{7,6}=9.4$ Hz, 1H: H_7), 3.66 (s, 3H: OCH_3), 3.55 (m, 2H: 2H_2), 2.57-2.18 (abs. compl., 4H: 2H_3 , H_6 , H_8), 1.98 (m, 2H: H_4 , H_9), 1.81 (m, 4H: H_4 , 2H_5 , H_8), 1.49 (m, 1H: H_9).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 174.4 ($\text{C}=\text{O}$), 173.3 (C_2), 138.8/138.3/128.3/128.0/127.51/127.46 (C_{arom}), 77.2 ($\text{C}_{1'}$), 73.6/73.1 (2 x OCH_2Ph), 71.1 ($\text{C}_{2'}$), 59.8 (C_{10}), 59.6 (C_7), 51.7 (OCH_3), 48.9 (C_6), 37.3 (C_3), 32.5 (C_8), 31.4 (C_5), 23.4 (C_9), 21.2 (C_4).

DEPT, COSY registrados.

E/M (ESI+) m/z (%): 474.2 ($[\text{M}^++\text{Na}]$, 100).

(7S,10S)-10-[(1S)-1,2-Dibenciloxietil]-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2,6-diona, **113**



En un matraz de dos bocas de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética se prepara una disolución de 50 mg (0.12 mmol) de la olefina **99** en 2.5 ml de AcOEt. A continuación, se coloca el matraz en un baño de acetona/nieve carbónica a -78°C y se hace burbujear ozono durante 5 min. Seguidamente, se hace pasar una corriente de nitrógeno para eliminar el exceso de ozono que haya quedado en la mezcla de reacción.

A continuación, se adicionan 45 μl (0.61 mmol) de Me_2S y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se evapora el disolvente y el aceite resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (1/1). Se obtienen por orden de elución:

- 8 mg (0.02 mmol, 15% de rendimiento) de un aceite que contiene mayoritariamente el compuesto **118**.

- 25 mg (0.06 mmol, 50% de rendimiento) de un aceite que se identifica como la cetona **113**.

113:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48-7.13 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.72 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.61 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.54 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.44 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$), 4.41 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.31 (m, 1H: H_{10}), 4.00 (dd, $J_{7,8}=5.0$ Hz, $J_{7,8}=8.8$ Hz, 1H: H_7), 3.59 (dd, $J_{\text{gem}}=10.3$ Hz, $J_{2',1'}=6.2$ Hz, 1H: H_2'), 3.56 (dd, $J_{\text{gem}}=10.2$ Hz, $J_{2',1'}=5.3$ Hz, 1H: H_2'), 2.72 (td, $J_{\text{gem}}\approx J_{3,4}\approx 11.4$ Hz, $J_{3,4}=7.9$ Hz, 1H: H_3), 2.47-1.76 (abs. compl., 9H: H_3 , 2H_4 , 2H_5 , 2H_8 , 2H_9).

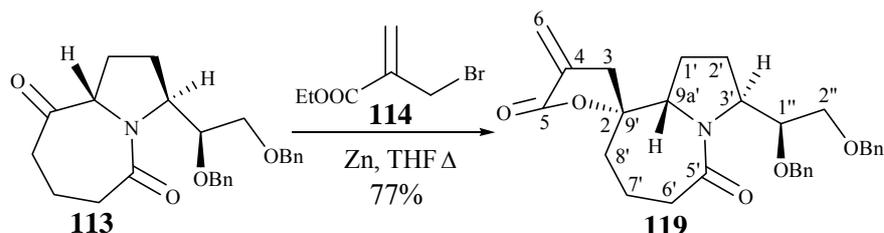
$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 210.7 (C_6), 171.1 (C_2), 138.8/138.3/128.41/128.38/128.1/127.6 (C_{arom}), 76.6 ($\text{C}_{1'}$), 73.6/73.3 (2 x OCH_2Ph), 71.0 ($\text{C}_{2'}$), 67.7 (C_7), 60.3 (C_{10}), 38.0 (C_3), 34.6 (C_5), 30.0 (C_8), 24.0 (C_9), 20.9 (C_4).

IR (ATR-Zafiro): ν 3029 (d), 2852 (d), 1718 (i) 1621 (i), 1495 (m), 1272 (i), 1093 (m).

118:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) (señales significativas) δ : 7.44-7.15 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.75 (d, $J_{\text{gem}}=11.2$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.45 (d, $J_{\text{gem}}=11.2$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.39/4.28 (m, 2H: H_7 , H_{10}), 3.59 (m, 4H: $2\text{H}_2'$, 2H_5).

(2*R*,3'*S*,9*a*'*S*)-3'-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-4-metilenhexahidro-3*H*-espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2-*a*]azepin}-5,5'(4*H*,6'*H*)-diona, 119



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se depositan 10 mg (0.15 mmol) de Zn previamente activado. A continuación, se adiciona una disolución de 20 mg (0.051 mmol) de la cetona **113** en 1 ml de THF anhidro y 15 mg (0.076 mmol) del bromuro **114** en 1 ml de THF anhidro. Se agita la mezcla a reflujo de THF durante 1.5 h.

Pasado ese tiempo, se trata la mezcla con una disolución 2M de HCl, se separan las fases y la fase orgánica se extrae con AcOEt (2 x 4 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite amarillento que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (1/1).

Se obtienen 18 mg (0.038 mmol, 77% de rendimiento) de un aceite que se identifica como **119**.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 6.26 (t, J_{6,3}=2.9 Hz, 1H: H₆), 5.64 (t, J_{6,3}=2.5 Hz, 1H: H₆), 4.68 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.57 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.52 (m, 1H: H_{1''}), 4.49 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.35 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.22 (d ancho, J_{3',2'}=9.0 Hz, 1H: H_{3'}), 3.63 (d ancho, J_{9a',1'}=9.0 Hz, 1H: H_{9a'}), 3.52 (m, 2H: 2H_{2''}), 2.76 (dt, J_{gem}=17.7 Hz, J_{3,6}≈2.7 Hz, 1H: H₃), 2.60 (dt, J_{gem}=17.7 Hz, J_{3,6}≈2.7 Hz, 1H: H₃), 2.59-1.43 (abs. compl., 10H: 2H_{1'}, 2H_{2'}, 2H_{6'}, 2H_{7'}, 2H_{8'}).

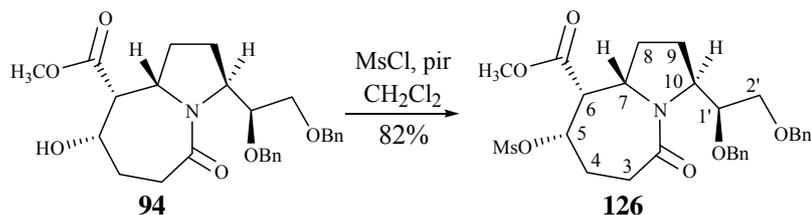
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 172.9 (C_{5'}), 169.1 (C₅), 133.8 (C₄), 139.1/138.3/129.6/128.3/128.0/127.6/127.53/127.47 (C_{arom}), 123.3 (C₆), 83.9 (C₂), 77.2 (C_{1''}), 73.6/73.2 (2 x OCH₂Ph), 71.2 (C_{2''}), 64.2 (C_{9a'}), 60.8 (C_{3'}), 40.3 (C₃), 37.9 (C_{6'}), 36.2 (C_{8'}), 27.3 (C_{1'}), 24.0 (C_{2'}), 17.0 (C_{7'}).

DEPT, COSY, correlación ¹H/¹³C y n.O.e. diferencial registrados.

IR (ATR-Zafiro): ν 2933 (d), 1764 (m), 1710 (i), 1599 (i), 1452 (m), 1275 (i), 1065 (i).

Poder rotatorio: [α]_D=-26 (c 0.7, CHCl₃)

(5*S*,6*R*,7*S*,10*S*)-10-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-5-mesiloxi-2-oxo-1-azabicclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, 126



En un matraz de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y un baño de hielo, se disponen 650 μl (8.03 mmol) de piridina. A continuación, se adicionan lentamente 250 μl (3.21 mmol) de MsCl y una disolución de 750 mg (1.61 mmol) del alcohol **94** en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se deja evolucionar la mezcla durante 24 h.

Pasado este tiempo, se trata la reacción con una disolución 2M de HCl, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo.

Se obtienen 728 mg (1.33 mmol, 82% de rendimiento) de un sólido blanco que se identifica como el mesilato **126**.

Punto de fusión: 94-95 $^{\circ}\text{C}$ (cristalizado en hexano/acetato de etilo).

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.37-7.18 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.73 (d, $J_{5,4}=8.0$ Hz, $J_{5,4}\approx J_{5,6}\approx 4.9$ Hz, 1H: H_5), 4.67 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.58 (d, $J_{\text{gem}}=12.1$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.50 (d, $J_{\text{gem}}=12.1$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.31 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.30 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$), 4.06 (d ancho, $J_{10,9}=9.0$ Hz, 1H: H_{10}), 3.70 (d ancho, $J_{7,8}=9.7$ Hz, 1H: H_7), 3.66 (s, 3H: OCH_3), 3.52 (d, $J_{2',1'}=5.6$ Hz, 2H: $2\text{H}_{2'}$), 3.07 (d ancho, $J_{6,5}=5.4$ Hz, 1H: H_6), 2.98 (s, 3H: OMs), 2.64 (m, 1H: H_8), 2.46 (m, 1H: H_4), 2.34 (m, 1H: H_3), 1.97 (m, 3H: $\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_9$), 1.80 (dd, $J_{\text{gem}}=12.7$ Hz, $J_{8,9}=7.7$ Hz, 1H: H_8), 1.45 (m, 1H: H_9).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 170.7 (C_2), 169.5 ($\text{C}=\text{O}$), 138.8/138.1/128.3/128.2/128.1/127.4 (C_{arom}), 80.8 (C_5), 76.6 ($\text{C}_{1'}$), 73.4/73.0 (2 x OCH_2Ph), 70.9 ($\text{C}_{2'}$), 60.5 (C_{10}), 56.4 (C_7), 52.7 (C_6), 52.3 (OCH_3), 38.9 (Ms), 33.1 (C_3), 32.5 (C_8), 25.3 (C_4), 23.3 (C_9).

DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ registrados.

IR (ATR-Zafiro): ν 2950 (d), 2857 (d), 1731 (i), 1599 (i), 1452 (i), 1259 (d), 1092 (i), 752 (i).

Poder rotatorio: $[\alpha]_D = -124$ (c 3.2, CHCl_3)

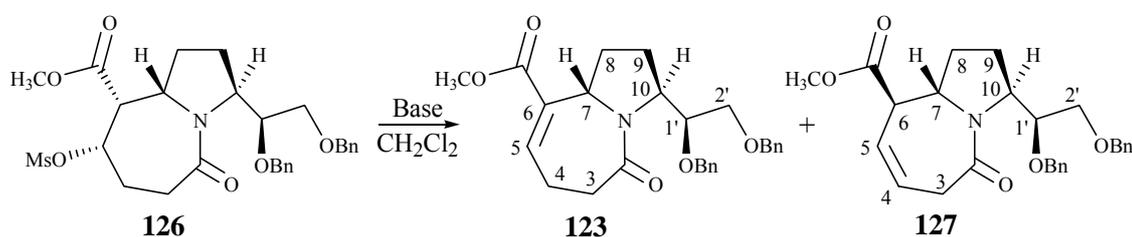
Análisis elemental:

% Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_8$: C: 61.63 H: 6.47 N: 2.57 S: 5.88

% Experimental: C: 61.51 H: 6.62 N: 2.52 S: 5.71

(7*S*,10*S*)-10-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]dec-5-eno-6-carboxilato de metilo, **123**

Metodo A: (base $t\text{BuOk}$).



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética se prepara una disolución de 100 mg (0.18 mmol) del mesilato **126** en 4 ml de CH_2Cl_2 . A continuación, se adicionan 23 mg (0.20 mmol) de *t*-butóxido potásico y se deja evolucionar la mezcla por 1 h.

Se lava la reacción con agua y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. La cromatografía en columna de gel de sílice del crudo obtenido utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (1/1), rinde por orden de elución:

- 37 mg (0.08 mmol, 45% de rendimiento) de la olefina conjugada **123**.
- 20 mg (0.04 mmol, 24% de rendimiento) de la olefina no conjugada **127**.

123:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.37-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 6.68 (m, 1H: H_5), 4.75 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.72 (m, 1H: H_7), 4.62 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.55 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.55 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$), 4.48 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.27 (m, 1H: H_{10}), 3.74 (s, 3H: OCH_3), 3.62 (dd, $J_{\text{gem}}=10.2$ Hz, $J_{2',1'}=6.1$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 3.56 (dd, $J_{\text{gem}}=10.2$ Hz, $J_{2',1'}=5.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 2.69-2.24 (abs. compl., 4H: H_3 , 2H_4 , H_8), 2.01 (m, 1H: H_9), 1.77 (m, 2H: H_8 , H_9).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 172.0 (C₂), 168.7 (C=O), 138.7 (C₅), 135.0 (C₆), 138.9/138.3/128.3/128.0/127.5 (C_{arom}), 76.5 (C_{1'}), 73.5/73.1 (2 x OCH₂Ph), 71.1 (C_{2'}), 60.6 (C₁₀), 57.0 (C₇), 51.7 (OCH₃), 34.8 (C₃), 32.4 (C₈), 24.6 (C₄), 22.7 (C₉).

DEPT, COSY y correlación ¹H/¹³C registrados.

IR (ATR-Zafiro): 2915 (i), 2847 (i), 1715 (i), 1658 (m), 1464 (m), 1259 (i).

E/M (ESI) *m/z* (%): 472 ([M⁺+Na], 100).

Poder rotatorio: [α]_D = -166 (c 1.3, CHCl₃)

Análisis elemental:

% Calculado para C₂₇H₃₁NO₅: C: 72.14 H: 6.95 N: 3.12

% Experimental: C: 72.47 H: 7.20 N: 3.02

127:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36-7.21 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 5.73 (ddt, J_{4,5}=11.5 Hz, J_{4,3}=9.2 Hz, J_{4,3}=J_{4,6}=2.6 Hz, 1H: H₄), 5.46 (dt, J_{5,4}=11.5 Hz, J_{5,6}=J_{5,7}=3.2 Hz, 1H: H₅), 4.67 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.58 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.48 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.48 (m, 1H: H_{1'}), 4.39 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.34 (dd, J_{7,6}=11.4 Hz, J_{7,8}=8.0 Hz, 1H: H₇), 4.13 (d, J_{10,9}=9.4 Hz, 1H: H₁₀), 3.70 (s, 3H: OCH₃), 3.57 (dd, J_{gem}=10.3 Hz, J_{2',1'}=5.9 Hz, 1H: H_{2'}), 3.53 (dd, J_{gem}=10.3 Hz, J_{2',1'}=5.3 Hz, 1H: H_{2'}), 3.17 (m, 2H: H₃, H₆), 2.63 (dd, J_{3,3}=15.5 Hz, J_{3,4}=9.2, 1H: H₃), 2.53 (m, 1H: H₈), 2.06 (m, 1H: H₉), 1.82 (m, 1H: H₉), 1.22 (dd, J_{8,8}=12.6 Hz, J_{8,7}=7.0 Hz, 1H: H₈).

COSY registrado.

IR (ATR-Zafiro): ν 2952 (d), 2851 (d), 1735 (i), 1600 (i), 1452 (m), 1262 (m).

Metodo B: (base DBU).

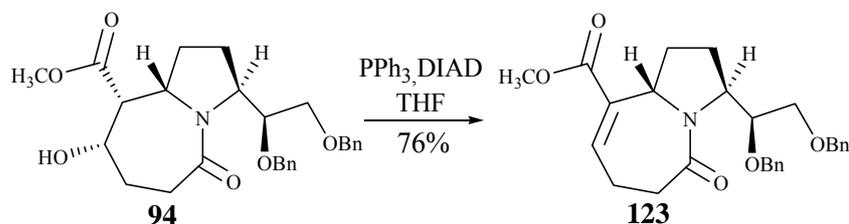
En un matraz de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una disolución de 1.54 g (2.82 mmol) del mesilato **126** en 20 ml de CH₂Cl₂ anhidro. A continuación, se adicionan 0.85 ml (5.64 mmol) de DBU y se agita la mezcla a temperatura ambiente siguiendo su evolución mediante cromatografía en capa fina, con el fin controlar la formación de la olefina no conjugada **127**.

Se trata la mezcla con HCl 2M, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (1/1→0/1).

Se obtienen por orden de elución:

- 570 mg (1.27 mmol, 45% de rendimiento, 60% sobre el mesilato no recuperado) de la olefina **123**.
- 380 mg (0.71 mmol, 25% de recuperación) del sustrato de partida **126**.

Metodo C

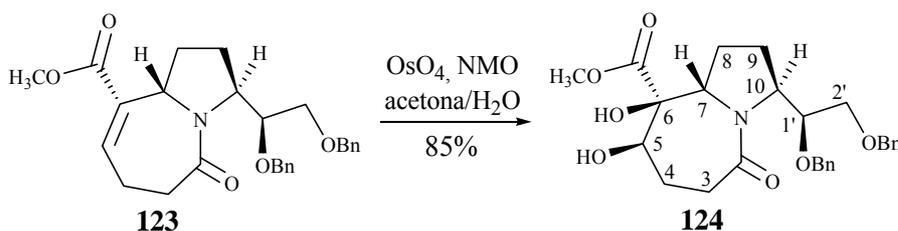


En un matraz de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una disolución de 2.50 g (5.35 mmol) de la lactama **94** y 2.10 g (8.02 mmol) de PPh₃ en 40 ml de THF anhidro. A continuación, se adicionan lentamente 3.7 ml (8.02 mmol) de DIAD y se agita la mezcla durante 1 h.

Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (2/1→1/1).

Se obtienen 1.82 g (4.04 mmol, 76% de rendimiento) de un aceite incoloro que se identifica como la olefina conjugada **123**.

(5*R*,6*S*,7*S*,10*S*)-10-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-5,6-dihidroxi-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, **124**



En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se prepara una disolución de 1.35 g (3.00 mmol) de la olefina **123** y 527 mg (4.50 mmol) de *N*-óxido de morfolina en 45 ml de acetona (10% acuosa). A continuación se adicionan 5.5 ml de una disolución de OsO₄ al 2.5% en ^tBuOH y se calienta la mezcla a 60 °C durante 1 h.

Transcurrido este tiempo, se trata la mezcla con bisulfito sódico para provocar la precipitación del osmio y se filtra la disolución. Se evapora el disolvente a presión

reducida y el residuo resultante se redissuelve en CH_2Cl_2 . Se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo.

Se obtienen 1.24 g (2.56 mmol, 85% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el diol **124**.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.64 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.57 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.49 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.41 (td, $J_{1',2'}=5.6$ Hz, $J_{1',10}=1.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$), 4.35 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.18 (d ancho, $J_{7,8}=9.0$ Hz, 1H: H_7), 4.01 (d ancho, $J_{10,9}=9.3$ Hz, 1H: H_{10}), 3.82 (m, 1H: H_5), 3.74 (s, 3H: OCH_3), 3.54 (dd, $J_{\text{gem}}=10.4$ Hz, $J_{2',1'}=5.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 3.48 (dd, $J_{\text{gem}}=10.4$ Hz, $J_{2',1'}=5.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 3.09 (s ancho, 1H: OH), 2.67 (m, 1H: H_3), 2.38 (m, 1H: H_8), 2.18-1.85 (abs. compl., 5H: H_3 , 2H_4 , H_8 , H_9), 1.27 (m, 1H: H_9).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 174.0 ($\text{C}=\text{O}$), 172.9 (C_2), 138.6/138.3/128.32/128.27/127.9/127.6/127.50/127.47 (C_{arom}), 76.8 (C_6), 76.3 ($\text{C}_{1'}$), 73.5/73.0 (2 x OCH_2Ph), 71.7 (C_5), 71.0 ($\text{C}_{2'}$), 60.4 (C_{10}), 58.7 (C_7), 53.7 (OCH_3), 30.7 (C_3), 26.7 (C_8), 25.9 (C_4), 22.9 (C_9).

DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ registrados.

IR (ATR-Zafiro): ν 3400 (banda ancha, OH), 2926 (d), 2853 (d), 1720 (i), 1618 (i), 1451 (m), 1243 (i).

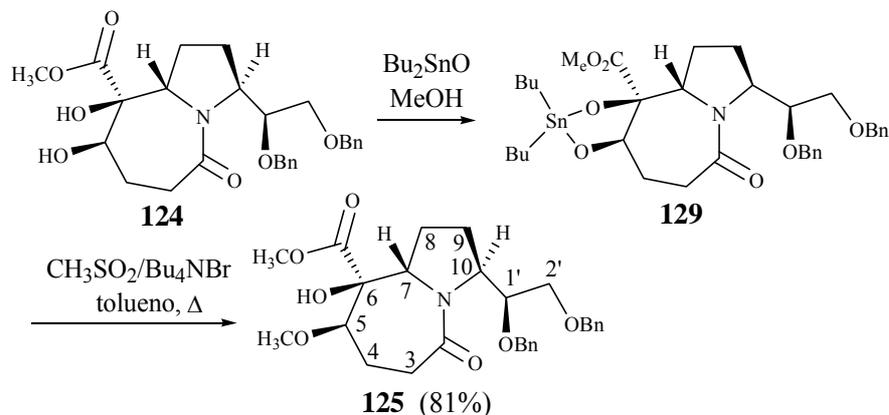
E/M (ESI+) m/z (%): 506 ($[\text{M}^++\text{Na}]$, 100), 522 ($[\text{M}^++\text{K}]$, 6).

Poder rotatorio: $[\alpha]_{\text{D}}=-84$ (c 2.6, CHCl_3).

Análisis elemental:

% Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_7$	C: 67.06	H: 6.88	N: 2.90
% Experimental:	C: 67.16	H: 6.63	N: 2.78

(5*R*,6*S*,7*S*,10*S*)-10-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-6-hidroxi-5-metoxi-2-oxo-1-azabicclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, **125**



En un matraz de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 900 mg (1.86 mmol) del diol **124** y 510 mg (2.05 mmol) de Bu_2SnO en 30 ml de metanol anhidro. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 h y la reacción se da por finalizada al observarse la completa disolución del óxido de dibutilestaño.

Se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se redisuelve en 5 ml de tolueno anhidro. Se vuelve a evaporar y nuevamente repetimos este ciclo por dos veces con el fin de asegurar la total eliminación del metanol del medio. El residuo se utiliza en el siguiente paso sin mayor purificación.

En un matraz de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera de nitrógeno se depositan 630 mg (1.95 mmol) de Bu_4NBr . A continuación se adiciona el crudo obtenido en la reacción anterior disuelto en 45 ml de tolueno anhidro y 1.60 ml (16.8 mmol) de sulfato de dimetilo. Se calienta la mezcla a 80 °C durante 24 h.

Transcurrido este tiempo, se trata la reacción con 10 ml de NaHCO_3 y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se redisuelve en 15 ml de CHCl_3 , se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CHCl_3 (2 x 20 ml). Se juntan los extractos orgánicos y se lavan con una disolución 2M de HCl. La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla acetato de etilo/hexano (8/2).

Se obtienen 750 mg (1.51 mmol, 81% de rendimiento) de un aceite que se identifica como **125**.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.39-7.17 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.64 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.57 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.49 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.45 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$), 4.34 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.07 (d, $J_{10,9}=9.5$ Hz, 1H: H_{10}), 3.95 (d, $J_{7,8}=9.1$ Hz, 1H: H_7), 3.73 (s, 3H: CO_2CH_3), 3.51 (m, 3H: $2\text{H}_{2'}$, H_5), 3.33 (s, 3H: OCH_3), 2.41 (m, 2H: H_3 , H_8), 2.23 (m, 1H: H_3), 2.16-1.74 (abs. compl., 5H: 2H_4 , H_8 , H_9 , OH), 1.45 (m, 1H: H_9).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 172.9 ($\text{C}=\text{O}$), 171.7 (C_2), 138.9/138.3/128.33/128.28/127.9/127.5 (C_{arom}), 81.1 (C_5), 78.2 (C_6), 76.0 ($\text{C}_{1'}$), 73.5/73.1 (2 x OCH_2Ph), 71.1 ($\text{C}_{2'}$), 61.2 (C_7), 60.4 (C_{10}), 57.5 (OCH_3), 52.8 (CO_2CH_3), 31.5 (C_3), 27.2 (C_8), 23.0 (C_9), 20.5 (C_4).

DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ registrados.

IR (ATR-Zafiro): ν 2950 (d), 1724 (i), 1620 (i), 1436 (i), 1244 (m), 1119 (i).

E/M (ESI+) m/z (%): 520 ($[\text{M}^+ + \text{Na}]$, 100).

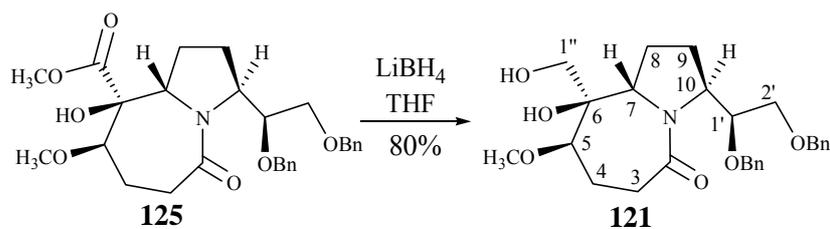
Poder rotatorio: $[\alpha]_{\text{D}} = -109$ (c 0.7, CHCl_3).

Análisis elemental:

% Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_7$: C: 67.59 H: 7.09 N: 2.81

% Experimental: C: 67.37 H: 7.21 N: 2.77

(5*R*,6*R*,7*S*,10*S*)-10-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-6-hidroxi-6-hidroximetil-5-metoxi-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **121**



En un matraz de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 650 mg (1.31 mmol) del compuesto **125** en 25 ml de THF anhidro. A continuación se adicionan 2.60 ml (5.23 mmol) de LiBH_4 2M en THF y se deja evolucionar la mezcla por 18 h.

Transcurrido este tiempo, se trata la mezcla con NH_4Cl (muy lentamente ya que se produce mucha efervescencia), se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se redisuelve en 50 ml de CHCl_3 . Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CHCl_3 (2 x 25 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico

anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo.

Se obtienen 490 mg (1.04 mmol, 80% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el diol **121**.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.44-7.13 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.63 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.56 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.48 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.42 (td, J_{1',2'}=5.5 Hz, J_{1',10}=1.8 Hz, 1H: H_{1'}), 4.36 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.08 (m, 2H: H₇, H₁₀), 3.65 (d ancho, J_{5,4}≈3.4 Hz, 1H: H₅), 3.58-3.43 (abs. compl., 3H: 2H_{2'}, H_{1''}), 3.36 (s, 3H: OCH₃), 3.36 (m, 1H: H_{1''}), 3.20 (d, J_{OH,1''}=1.8 Hz, 1H: OH), 2.46 (m, 1H: H₃), 2.28 (m, 2H: 2H₈), 2.13-1.88 (abs. compl., 3H: H₃, H₄, H₉), 1.80-1.57 (abs. compl., 2H: H₄, H₉).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 173.1 (C₂), 138.9/138.2/128.3/128.2/127.5 (C_{arom}), 79.4 (C₅), 76.1 (C₆), 75.6 (C_{1'}), 73.4/73.1 (2 x OCH₂Ph), 71.1 (C_{2'}), 61.3 (C_{1''}), 60.6/58.6 (C₇/C₁₀), 56.5 (OCH₃), 29.8 (C₃), 26.4 (C₈), 24.0 (C₉), 21.3 (C₄).

DEPT, COSY y correlación ¹H/¹³C registrados.

IR (ATR-Zafiro): ν 3400 (banda ancha, OH), 2932 (d), 2860 (d), 1609 (i), 1452 (i), 1179 (d), 1092 (i), 1063 (i).

E/M (ESI+) *m/z* (%): 492 ([M⁺+Na], 100), 508 ([M⁺+K], 3).

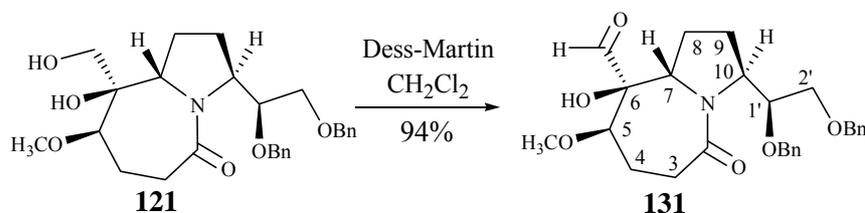
Poder rotatorio: [α]_D=-87 (c 0.6, CHCl₃).

Análisis elemental:

% Calculado para C₂₇H₃₅NO₆ C: 69.06 H: 7.51 N: 2.98

% Experimental: C: 68.86 H: 7.65 N: 2.88

(5*R*,6*S*,7*S*,10*S*)-10-[(1*S*)-1,2-Dibenciloxietil]-6-formil-6-hidroxi-5-metoxi-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **131**



En un matraz de 10 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una disolución de 100 mg (0.21 mmol) del diol **121** en 3.5 ml de

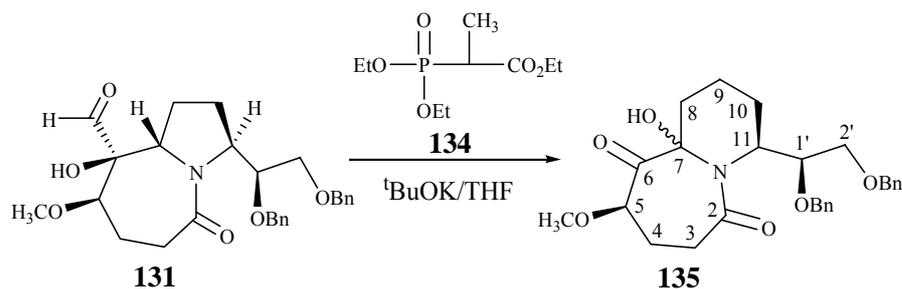
CH₂Cl₂ anhidro. A continuación se adicionan 485 µl (0.20 mmol) del reactivo de Dess-Martin al 15% en CH₂Cl₂ y se deja evolucionar la mezcla por 2 h.

Transcurrido este tiempo, se diluye con 15 ml de éter etílico y a la suspensión resultante se adicionan 5 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico que contiene Na₂S₂O₃. Se agita la mezcla durante unos minutos observándose la disolución del sólido; se separan las fases y la fase etérea se lava con H₂O. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 94 mg (0.20 mmol, 94% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el aldehído **131**.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 9.71 (CHO), 7.43-7.17 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.63 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.57 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.48 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.43 (td, J_{1',2'}=5.5 Hz, J_{1',10}=1.1 Hz, 1H: H_{1'}), 4.34 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.10 (d ancho, J_{7,8}=8.8 Hz, 1H: H₇), 4.04 (d ancho, J_{10,9}=9.1 Hz, 1H: H₁₀), 3.53 (dd, J_{gem}=10.4 Hz, J_{2',1'}=5.8 Hz, 1H: H_{2'}), 3.47 (dd, J_{gem}=10.4 Hz, J_{2',1'}=5.2 Hz, 1H: H_{2'}), 3.37 (m, 1H: H₅), 3.37 (s, 3H: OCH₃), 2.64-1.27 (abs. compl., 8H: 2H₃, 2H₄, 2H₈, 2H₉).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 202.3 (CHO), 172.4 (C₂), 138.9/138.2/128.33/128.29/128.0/127.51/127.48 (C_{arom}), 79.6 (C₆), 79.4 (C₅), 76.2 (C_{1'}), 73.4/73.1 (2 x OCH₂Ph), 71.0 (C_{2'}), 60.4/60.3/57.3 (C₇/C₁₀/OCH₃), 31.2/30.5/26.6/23.6 (C₃/C₄/C₈/C₉).

(5R,7SR,11S)-11-[(1S)-1,2-Dibenciloxietil]-5-metoxi-1-azabicyclo[5.4.0]undecan-2,6-diona, **135**



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante de reflujo, se disuelven 35 µl (0.16 mmol) del fosforano **134** en 2.5 ml de THF anhidro. A continuación, se coloca el matraz en un baño de hielo y se adicionan 19 mg (0.17 mmol) de *t*-butóxido potásico. Se deja evolucionar la mezcla a 0 °C por 10 min y a temperatura ambiente por 30 min.

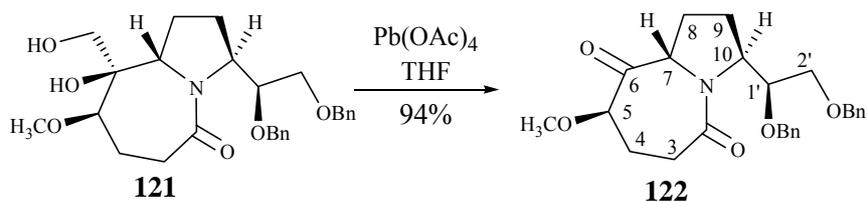
Transcurrido este tiempo, se adicionan 38 mg (0.08 mmol) del aldehído **131** disueltos en 1 ml de THF anhidro y se calienta la mezcla a reflujo por 18 h. A continuación, se trata la mezcla con NH_4Cl , se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CHCl_3 . Se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo.

Se obtienen 21 mg (0.05 mmol, 55% de rendimiento) de un aceite que se identifica como la cetona **135**.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.43-7.16 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.92 (s ancho, 1H: OH), 4.64 (d, $J_{\text{gem}}=11.3$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.52 (s, 3H: OCH_2Ph , $\text{H}_{1'}$), 4.46 (d, $J_{\text{gem}}=11.3$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 3.58 (dd, $J_{\text{gem}}=11.1$ Hz, $J_{2',1'}=2.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 3.43 (dd, $J_{\text{gem}}=11.1$ Hz, $J_{2',1'}=4.3$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 3.43 (m, 1H: H_5), 3.19 (s, 3H: OCH_3), 2.93 (td, $J_{\text{gem}}=J_{3,4}=12.4$ Hz, $J_{3,4}=3.3$ Hz, 1H: H_3), 2.73 (td, $J_{\text{gem}}\approx J_{11,10}\approx 9.8$ Hz, $J_{11,10}=1.8$ Hz, 1H: H_{11}), 2.49 (m, 2H: H_3 , H_4), 2.21 (m, 2H: H_4 , H_{10}), 2.07-1.80 (abs. compl., 4H: H_8 , 2H_9 , H_{10}), 1.57 (m, 1H: H_8).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 212.5 (C_6), 170.4 (C_2), 138.3/137.5/128.3/128.0/127.9/127.8/127.6 (C_{arom}), 89.8 (C_7), 80.0 (C_5), 77.9 ($\text{C}_{1'}$), 73.5/73.1 (2 x OCH_2Ph), 69.2 ($\text{C}_{2'}$), 61.9 (C_{11}), 56.4 (OCH_3), 42.0 (C_3), 27.3/27.1 (C_4/C_{10}), 26.2 (C_8), 18.8 (C_9).

(5R,7S,10S)-10-[(1S)-1,2-Dibenciloxietil]-5-metoxi-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2,6-diona, 122



En un matraz de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 567 mg (1.28 mmol) de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en 15 ml de THF anhidro. A continuación, se adiciona una disolución de 400 mg (0.85 mmol) del diol **121** en 5 ml de THF anhidro y se agita la mezcla durante 1.5 h.

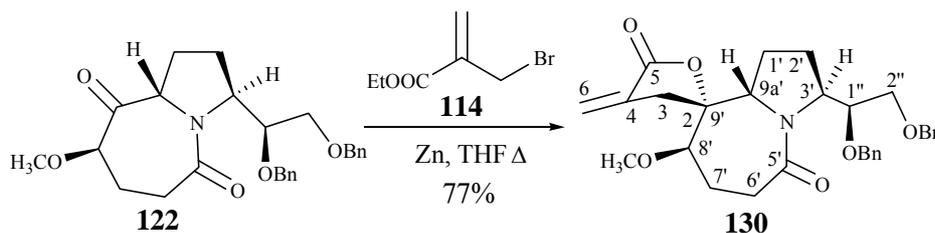
Seguidamente, se filtra la disolución a través de *Celite* y el filtrado se concentra por evaporación a presión reducida. Se obtienen 365 mg (0.83 mmol, 94% de rendimiento) de un aceite que se identifica como **122**.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.15 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 4.67 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.57 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.49 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.38 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$), 4.36 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H: OCH_2Ph), 4.20 (m, 2H: H_7 , H_{10}), 3.98 (m, 1H: H_5), 3.56 (dd, $J_{\text{gem}}=10.2$ Hz, $J_{2',1'}=5.9$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 3.50 (dd, $J_{\text{gem}}=10.2$ Hz, $J_{2',1'}=5.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 3.25 (s, 3H: OCH_3), 2.50-2.15 (abs. compl., 4H: 2H_3 , H_4 , H_8), 2.08 (m, 1H: H_9), 1.95-1.75 (m, 3H: H_4 , H_8 , H_9).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 208.7 (C_6), 170.8 (C_2), 138.6/138.1/128.4/128.3/128.1/127.7/127.5 (C_{arom}), 82.0 (C_5), 76.2 ($\text{C}_{1'}$), 73.4/73.2 (2 x OCH_2Ph), 70.7 ($\text{C}_{2'}$), 64.4 (C_7), 60.1 (C_{10}), 57.6 (OCH_3), 31.8 (C_3), 29.5 (C_8), 28.2 (C_4), 24.1 (C_9).

IR(ATR-Zafiro): ν 2984 (d), 2873 (d), 1722 (i), 1527 (i), 1412 (i), 1177 (m), 1029 (i).

(2*R*,3'*S*,8'*R*,9*a*'*S*)-3'-[(1*S*)-1,2-Dihidroxi-etil]-8'-metoxi-4-metilenehexahidro-3*H*-espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2-*a*]azepin}-5,5'(4*H*,6'*H*)-diona, 130



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se depositan 70 mg (1.05 mmol) de Zn previamente activado. A continuación se adiciona una disolución de 140 mg (0.34 mmol) de la cetona **122** en 3 ml de THF anhidro y 105 mg (0.53 mmol) del bromuro **114** en 1.5 ml de THF anhidro. Se agita la mezcla a reflujo de THF durante 1.5 h.

Pasado ese tiempo, se trata la mezcla con una disolución 2M de HCl, se separan las fases y la fase orgánica se extrae con AcOEt (2 x 4 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite amarillo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (1/1).

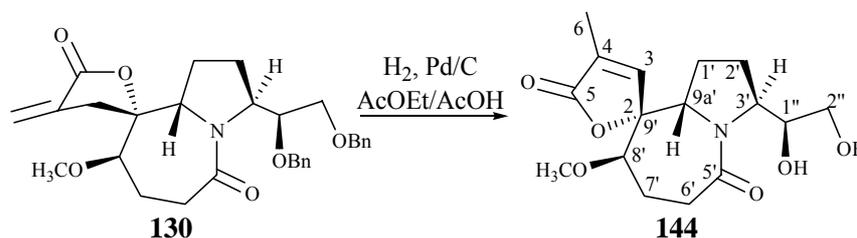
Se obtienen 120 mg (0.25 mmol, 73% de rendimiento) de una aceite que se identifica como la lactona **130**.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.20 (abs. compl., 10H: 10H_{arom}), 6.20 (t, J_{6,3}=2.9 Hz, 1H: H₆), 5.60 (t, J_{6,3}=2.5 Hz, 1H: H₆), 4.67 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.57 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.50 (m, 1H: H_{1''}), 4.50 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.35 (d, J_{gem}=12.0 Hz, 1H: OCH₂Ph), 4.18 (d, J_{3',2'}=9.0 Hz, 1H: H_{3'}), 3.84 (d, J_{9a',1'}=9.1 Hz, 1H: H_{9a'}), 3.52 (m, 2H: H_{2''}), 3.29 (s, 3H: OCH₃), 3.23 (dd, J_{8',7'}=8.1 Hz, J_{8',7'}=2.7 Hz, 1H: H_{8'}), 2.88 (dt, J_{gem}=18.1 Hz, J_{3,6}=2.9 Hz, 1H: H₃), 2.61 (dt, J_{gem}=18.1 Hz, J_{3,6}=2.5 Hz, 1H: H₃), 2.49-2.26 (abs. compl., 3H: 2H_{1'}, H_{6'}), 2.05-1.53 (abs. compl., 5H: 2H_{2'}, H_{6'}, 2H_{7'}).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 176.5 (C_{5'}), 169.0 (C₅), 133.6 (C₄), 138.5/137.8/128.7/128.41/128.37/127.8/127.7/127.6 (C_{arom}), 123.0 (C₆), 83.5 (C₂), 82.2 (C_{8'}), 75.9 (C_{1''}), 73.4/73.3 (2 x OCH₂Ph), 70.5 (C_{2''}), 61.9 (C_{9a'}), 61.0 (C_{3'}), 57.2 (OCH₃), 35.7 (C₃), 29.5 (C_{6'}), 26.9 (C_{1'}) 23.9 (C_{2'}), 20.0 (C_{7'}).

DEPT, COSY, correlación ¹H/¹³C y n.O.e. diferencial registrados.

(2*R*,3'*S*,8'*R*,9*a*'*S*)-3'-[(1*S*)-1,2-Dihidroxietyl]-8'-metoxi-4-metil-1',2',3',7',8',9*a*'-hexahidro-5*H*-espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2-*a*]azepin}-5,5'(6'*H*)-diona, 144



En un matraz de dos bocas de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se disuelven 300 mg (0.59 mmol) del compuesto **130** en 10 ml de acetato de etilo. A continuación, se adiciona 1 ml de ácido acético glacial y 100 mg (0.09 mmol de Pd) de Pd/C al 10%.

El matraz se conecta a una bureta de gases y la mezcla se mantiene en atmósfera de H₂ (1 atm) durante 1 h, controlando su evolución mediante cromatografía en capa fina (eluyente acetato: de etilo).

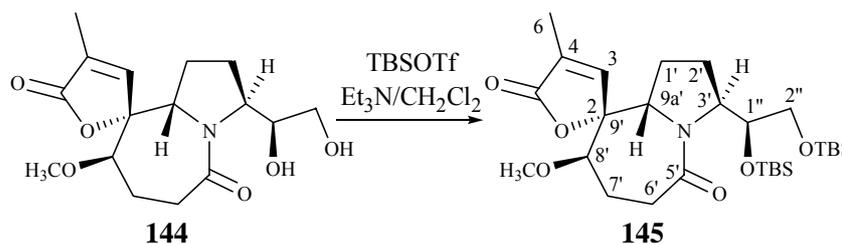
Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla a través de una placa fritada y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 188 mg (0.58 mmol, 97% de rendimiento) de un sólido blanco que se identifica como el diol **144**.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.18 (d, J_{3,Me}=1.6 Hz, 1H: H₃), 8.4 (d, J_{3',2'}=8.4 Hz, 1H: H_{3'}), 4.25-3.11 (abs. compl., 4H: H_{1''}, 2H_{2''}, H_{9a'}), 3.29 (s, 3H: OCH₃), 3.05 (m,

^1H : H_8), 2.95 (3H: OMs), 2.88-1.50 (abs. compl., 7H: 2H_1 , 2H_2 , 2H_6 , 2H_7), 1.90 (d, $J_{\text{Me},3}=1.6$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 173.4 ($\text{C}_5+\text{C}_5'$), 152.0 (C_3), 129.3 (C_4), 87.6 (C_2), 82.6 (C_8), 73.2 ($\text{C}_{1''}$), 63.6 ($\text{C}_{2''}$), 61.1 ($\text{C}_{3'}$), 57.2 ($\text{C}_{9a'}/\text{OCH}_3$), 30.4 (C_6), 28.1 (C_1), 26.9 ($\text{C}_{2'}$), 22.7 ($\text{C}_{7'}$), 11.0 (CH_3).

(2*R*,3'*S*,8*R*,9*a*'*S*)-3'-[(1*S*)-1,2-Di-*tert*-butildimetilsilioxietil]-8'-metoxi-4-metil-1',2',3',7',8',9*a*'-hexahidro-5*H*-espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2-*a*]azepin}-5,5'(6'*H*)-diona, 145



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 70 mg (0.22 mmol) del diol **144** en 4 ml de CH_2Cl_2 anhidro. A continuación se adicionan 45 μl (0.32 mmol) de trietilamina destilada y 50 μl (0.22 mmol) de triflato de *tert*-butildimetilsililo. Se agita la mezcla durante 12 h.

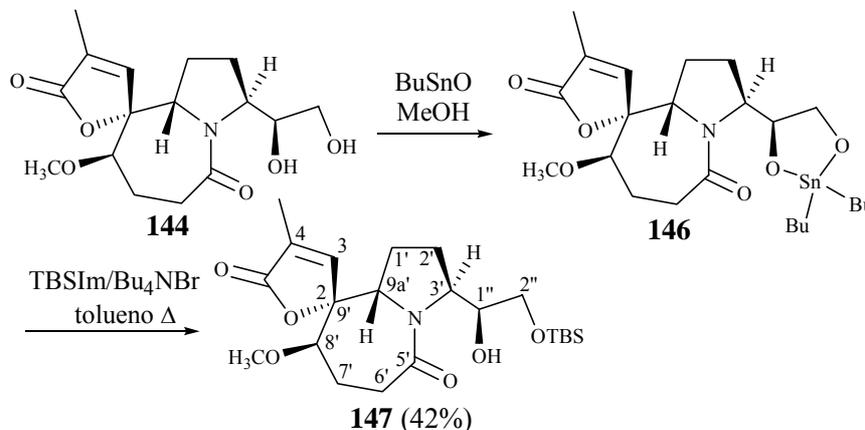
Transcurrido este tiempo, se lava la fase orgánica con H_2O y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se cromatografía en columna de gel del sílice utilizando como eluyente acetato de etilo/metanol (100/0 \rightarrow 95/5).

Se obtienen por orden de elución:

- 35 mg (0.08 mmol, 36% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el compuesto **145**.
- 19 mg (0.06 mmol) del sustrato de partida **144**.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.17 (m, 1H: H_3), 4.54 (dt, $J_{1'',2''}\approx 6.6$ Hz, $J_{1'',3''}=1.3$, 1H: $\text{H}_{1''}$), 4.36 (d, $J_{9a',1'}=8.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{9a'}$), 4.24 (d ancho, $J_{3',2'}=9.3$ Hz, 1H: $\text{H}_{3'}$), 3.50 (dd, $J_{\text{gem}}=10.4$ Hz, $J_{2'',1''}=5.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{2''}$), 3.40 (dd, $J_{\text{gem}}=10.4$ Hz, $J_{2'',1''}=6.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{2''}$), 3.38 (s, 3H: OCH₃), 3.07 (m, 1H: H_8), 2.81 (m, 1H: H_6), 2.33-1.19 (abs. compl., 7H: 2H_1 , 2H_2 , H_6 , 2H_7), 1.92 (d, $J_{\text{Me},3}=1.4$ Hz, 3H: CH_3), 0.86 (s, 9H: ^tBu), 0.83 (s, 9H: ^tBu), 0.02 (s, 3H: MeSi), 0.01 (s, 3H: MeSi), -0.003 (s, 3H: MeSi), -0.07 (s, 3H: MeSi).

(2*R*,3'*S*,8'*R*,9*a*'*S*)-3'-[(1*S*)-2-Di-*tert*-butildimetilsililoxi-1-hidroxi-etil]-8'-metoxi-4-metil-1',2',3',7',8',9*a*'-hexahidro-5*H*-espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2-*a*]azepin}-5,5'(6'*H*)-diona, **147**



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 70 mg (0.22 mmol) del diol **144** y 59 mg (0.24 mmol) de Bu₂SnO en 2.5 ml de metanol anhidro. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 h y se da por finalizada al observarse la completa disolución del óxido de dibutilestaño.

A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se redisuelve en 3 ml de tolueno anhidro. Se vuelve a evaporar el disolvente y nuevamente repetimos este ciclo por dos veces con el fin de asegurar la total eliminación del metanol. Se obtiene un sólido que se utiliza en el siguiente paso sin mayor purificación.

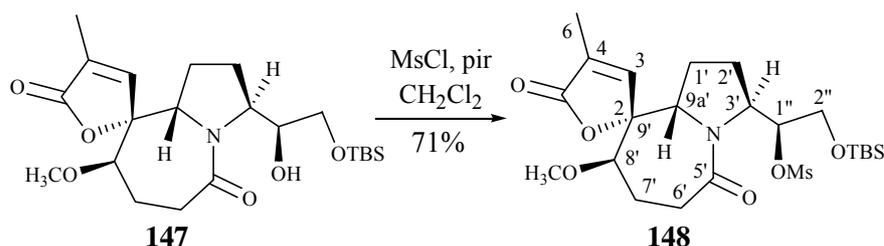
En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera de nitrógeno se depositan 76 mg (0.23 mmol) de Bu₄NBr. A continuación se adiciona el crudo obtenido en la reacción anterior disuelto en 4 ml de tolueno anhidro, 60 μl (0.43 mmol) de Et₃N y 64 μl (0.28 mmol) de *tert*-butildimetilsililimidazol. Se calienta la mezcla a reflujo de tolueno durante 24 h.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se redisuelve en 8 ml CHCl₃. Se lava la fase acuosa con H₂O, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CHCl₃ (2 x 6 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla acetato de etilo/hexano (7/3).

Se obtienen 40 mg (0.09 mmol, 42% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el derivado **147**.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.19 (m, 1H: H₃), 4.53 (d, J_{9a',1'}=8.4 Hz, 1H: H_{9a'}), 4.11 (m, 2H: H_{1''}, H_{3'}), 3.58 (dd, J_{gem}=10.4 Hz, J_{2'',1''}=5.2 Hz, 1H: H_{2''}), 3.43 (dd, J_{gem}=10.4 Hz, J_{2'',1''}=6.7 Hz, 1H: H_{2''}), 3.31 (s, 3H: OCH₃), 3.07 (m, 1H: H_{8'}), 2.90 (m, 1H: H_{6'}), 2.38-1.37 (abs. compl., 7H: 2H_{1'}, 2H_{2'}, H_{6'}, 2H_{7'}), 1.92 (s, 3H: CH₃), 0.84 (s, 9H: ^tBu), 0.03 (s, 6H: Me₂Si).

(2*R*,3'*S*,8'*R*,9a'*S*)-3'-[(1*S*)-2-Di-*terc*-butildimetilsililoxi-1-mesiloxietil]-8'-metoxi-4-metil-1',2',3',7',8',9a'-hexahidro-5*H*-espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2-*a*]azepin}-5,5'(6'*H*)-diona, 148



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y un baño de hielo, se disponen 33 μl (0.41 mmol) de piridina. A continuación, se adicionan lentamente 13 μl (0.17 mmol) de MsCl y una disolución de 30 mg (0.07 mmol) del alcohol **147** en 4 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Se deja evolucionar la mezcla durante 2 h.

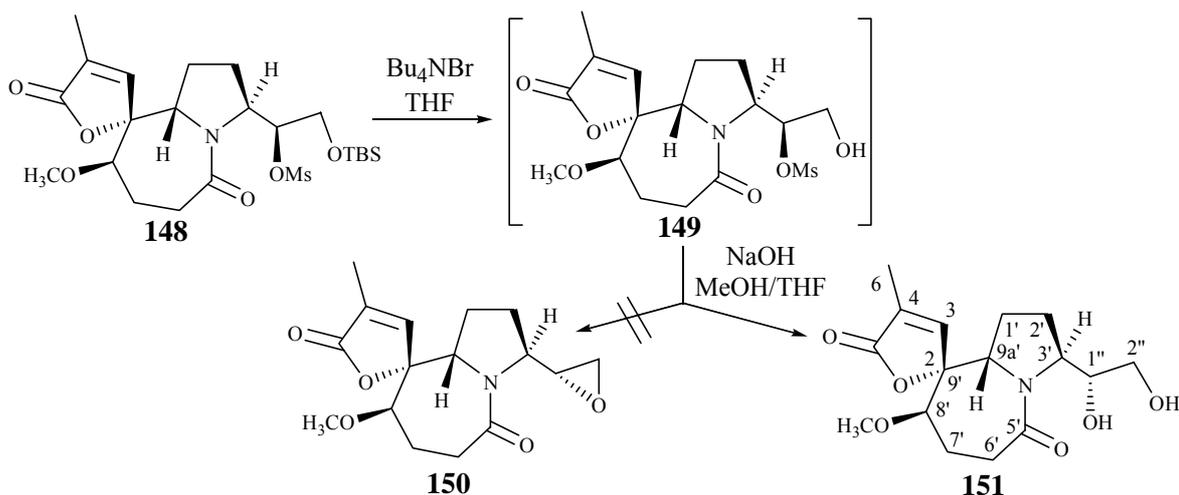
Transcurrido este tiempo, se trata la mezcla con H₂O, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo/hexano (1/1).

Se obtienen 25 mg (0.048 mmol, 71% de rendimiento) de un aceite que se identifica como **148**.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.19 (m, 1H: H₃), 5.38 (dd ancho, J_{1'',2''}=7.9 Hz, J_{1'',2''}=3.2 Hz, 1H: H_{1''}), 4.57 (d, J_{9a',1'}=9.1 Hz, 1H: H_{9a'}), 4.16 (d ancho, J_{3',2'}=8.6 Hz, 1H: H_{3'}), 3.74 (dd, J_{gem}=11.5 Hz, J_{2'',1''}=3.4 Hz, 1H: H_{2''}), 3.68 (dd, J_{gem}=11.5 Hz, J_{2'',1''}=8.1 Hz, 1H: H_{2''}), 3.29 (s, 3H: OCH₃), 3.09 (m, 1H: H_{8'}), 2.99 (s, 3H: OMs), 2.91 (m, 1H: H_{6'}), 2.30 (m, 2H: H_{1'}, H_{6'}), 2.15-1.50 (abs. compl., 5H: H_{1'}, 2H_{2'}, 2H_{7'}), 1.93 (d, J_{Me,3}=1.4 Hz, 3H: CH₃), 0.86 (s, 9H: ^tBu), 0.05 (s, 6H: Me₂Si).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 173.7/173.3 ($\text{C}_5/\text{C}_{5'}$), 151.9 (C_3), 129.0 (C_4), 87.8 (C_2), 83.0/82.2 ($\text{C}_{8'}/\text{C}_{1''}$), 63.5 ($\text{C}_{2''}$), 58.8/56.7/56.0 ($\text{C}_3'/\text{C}_{9a'}/\text{OCH}_3$), 38.2 (Ms), 29.8 (C_6'), 28.0 ($\text{C}_{1'}$), 25.9 (Me_3C), 24.7/22.3 (C_2'/C_7'), 18.4 (Me_3C), 10.7 (CH_3), 1.0 (Me-Si).

(2*R*,3'*S*,8'*R*,9*a*'*S*)-3'-[(1*R*)-1,2-Dihidroxietyl]-8'-metoxi-4-metil-1',2',3',7',8',9*a*'-hexahidro-5*H*-espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2-*a*]azepin}-5,5'(6'*H*)-diona, 151



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno se disuelven 20 mg (0.04 mmol) del mesilato **148** en 2.5 ml de THF anhidro. A continuación se adicionan 100 μl (0.1 mmol) de una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1.1 M en THF y se agita durante 1 h.

Seguidamente, se lava la mezcla con H_2O y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite que se utiliza en la siguiente reacción sin mayor purificación.

En un matraz de 10 ml de capacidad se disuelve el crudo obtenido en la reacción anterior en 3 ml de una mezcla THF/MeOH (1/1). Se enfría la mezcla a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionan lentamente 10 μl de una disolución acuosa de NaOH al 40%. Se deja evolucionar la mezcla durante 45 min.

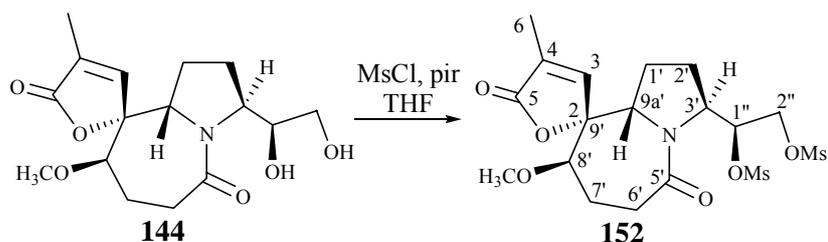
Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se redissuelve en 3 ml de CHCl_3 . Se lava la fase orgánica con H_2O y la fase acuosa se extrae con CHCl_3 ; se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla

acetato de etilo/metanol (9/1). Se obtienen 11 mg (0.034 mmol, 88% de rendimiento) de un sólido que se identifica como el diol epímero **151**.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (c, $J_{3,\text{Me}}=1.6$, 1H: H_3), 5.20 (s, 1H: OH), 4.53 (dd, $J_{9a',1'}=8.2$ Hz, $J_{9a',1'}=1.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{9a'}$), 4.23 (dt, $J_{3',2'}=J_{3',1''}=7.6$ Hz, $J_{3',2'}=1.9$ Hz, 1H: H_3), 3.51 (m, 3H: $\text{H}_{1''}$, $2\text{H}_{2''}$), 3.31 (s, 3H: OCH_3), 3.06 (m, 1H: $\text{H}_{8'}$), 2.92 (dt, $J_{\text{gem}}=J_{6',7'}=13.3$ Hz, $J_{6',7'}=2.3$ Hz, 1H: $\text{H}_{6'}$), 2.74 (s ancho, 1H: OH), 2.32 (m, 1H: $\text{H}_{6'}$), 2.18-1.94 (abs. compl., 3H: $\text{H}_{1'}$, $2\text{H}_{7'}$), 1.92 (d, $J_{\text{Me},3}=1.6$, 3H: CH_3), 1.76 (m, 1H: $\text{H}_{2'}$), 1.55 (m, 2H: $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{2'}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 176.4 ($\text{C}_{3'}$), 172.9 (C_5), 151.5 (C_3), 129.0 (C_4), 86.9 (C_2), 82.1 ($\text{C}_{8'}$), 75.6 ($\text{C}_{1''}$), 65.0 ($\text{C}_{2''}$), 61.4 ($\text{C}_{3'}$), 56.7/56.4 ($\text{C}_{9a'}/\text{OCH}_3$), 29.9 ($\text{C}_{6'}$), 27.6/27.4 ($\text{C}_{1'}/\text{C}_{2'}$), 22.1 ($\text{C}_{7'}$), 10.6 (CH_3).

(2*R*,3'*S*,8'*R*,9*a*'*S*)-3'-[(1*S*)-1,2-Dimesiloxietil]-8'-metoxi-4-metil-1',2',3',7',8',9*a*'-hexahidro-5*H*-espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2-*a*]azepin}-5,5'(6'*H*)-diona, **152**



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y un baño de hielo, se disponen 33 μl (0.41 mmol) de piridina. A continuación, se adicionan lentamente 13 μl (0.17 mmol) de MsCl y una disolución de 30 mg (0.068 mmol) del diol **144** en 4 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se deja evolucionar la mezcla durante 2 h.

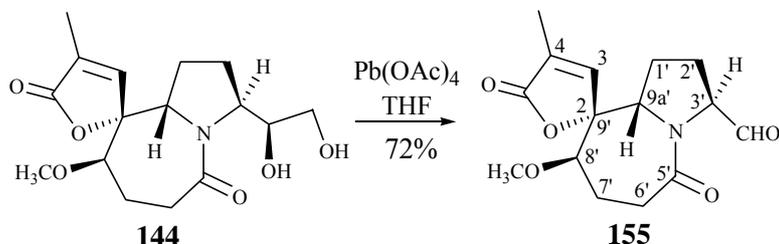
Transcurrido este tiempo, se trata la mezcla con una disolución 2M de HCl, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo/hexano (1/1).

Se obtienen 25 mg (0.05 mmol, 71% de rendimiento) de un aceite que se identifica como **152**.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (c, $J_{3,6}=1.6$ Hz, 1H: H_3), 5.61 (ddd, $J_{1'',3'}=7.2$ Hz, $J_{1'',2''}=4.5$ Hz, $J_{1'',2''}=1.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 4.60 (d, $J_{9a',1'}=8.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{9a'}$), 4.24 (m, 3H: H_3 , $2\text{H}_{2''}$), 3.30 (s, 3H: OCH_3), 3.07 (m, 1H: $\text{H}_{8'}$), 3.07 (s, 3H: OMs), 3.04 (s, 3H: OMs),

2.91 (m, 1H: H_{6'}), 2.42-1.03 (abs. compl., 7H: 2H_{1'}, 2H_{2'}, H_{6'}, 2H_{7'}), 1.93 (d, J_{Me,3}=1.6 Hz, 3H: CH₃).

(2*R*,3'*S*,8'*R*,9*a*'*S*)-8'-Metoxi-4-metil-5,5'-dioxo-1',2',3',5',6',7',8',9*a*'-octahidro-5*H*-espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2-*a*]azepin}-3'-carbaldehído, 155

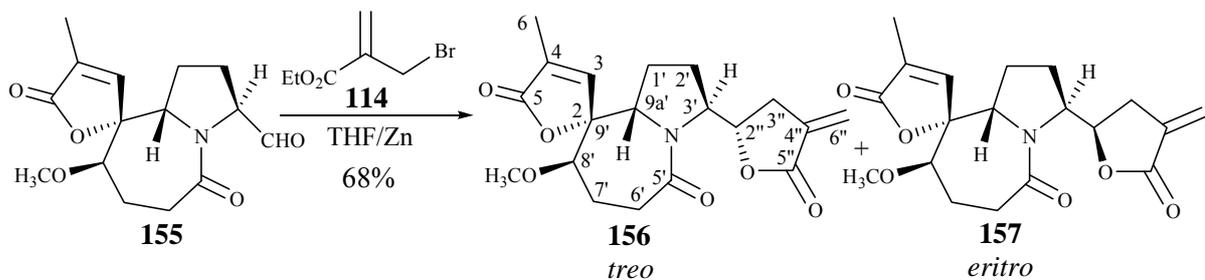


En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 81 mg (0.18 mmol) de Pb(OAc)₄ en 2.5 ml de THF anhidro. A continuación, se adiciona una disolución de 40 mg (0.12 mmol) del diol **144** en 1 ml de THF anhidro y se agita la mezcla durante 1.5 h.

Seguidamente, se filtra la disolución a través de *Celite*[®] y el filtrado se concentra por evaporación a presión reducida. Se obtienen 32 mg (0.11 mmol, 72% de rendimiento) de un aceite que se identifica como **155**.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 9.52 (d, J_{CHO,3'}=1.6 Hz, 1H: CHO). 7.20 (c, J_{3,6}=1.6 Hz, 1H: H₃), 4.55 (m, 2H: H_{3'}, H_{9*a*'}), 3.33 (s, 3H: OCH₃), 3.13 (dd, J_{8',7'}=4.5 Hz J_{8',7'}=2.0 Hz 1H: H_{8'}), 2.94 (ddd, J_{gem}=14.2 Hz, J_{6',7'}=12.2 Hz, J_{6',7'}=2.1 Hz, 1H: H_{6'}), 2.40-1.73 (abs. compl., 7H: 2H_{1'}, 2H_{2'}, H_{6'}, 2H_{7'}), 1.94 (d, J_{Me,3}=1.6 Hz, 3H: CH₃).

(2*R*,3'*S*,8'*R*,9*a*'*S*,2''*S*)-, 156, y (2*R*,3'*S*,8'*R*,9*a*'*S*)-8'-Metoxi-4-metil-3'-[(2*S*)-4-metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-1',2',3',7',8',9*a*'-hexahidro-5*H*-espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2-*a*]azepin}-5,5'(6'*H*)-diona, 157



En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se depositan 30 mg (0.46 mmol) de Zn previamente

activado. A continuación se adiciona una disolución de 45 mg (0.15 mmol) del aldehído **155** en 2 ml de THF anhidro y 46 mg (0.23 mmol) del bromuro **114** en 1 ml de THF anhidro. Se agita la mezcla a reflujo de THF durante 30 min.

Pasado ese tiempo, se trata la mezcla con una disolución 2M de HCl, se separan las fases y la fase orgánica se extrae con AcOEt (2 x 3 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (1/1).

Se obtienen 54 mg (0.15 mmol, 68% de rendimiento) de una aceite que se identifica como una mezcla de **156** y **157**. Sucesivas cromatografías en columna de gel de sílice permiten separa una muestra de **156** pura y una muestra enriquecida en **157**.

156:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.19 (m, 1H: H₃), 6.13 (t, J_{6'',3''}=2.9, 1H: H_{6''}), 5.55 (t, J_{6'',3''}=2.4 Hz, 1H: H_{6''}), 4.97 (ddd, J_{2'',3''}=8.4 Hz, J_{2'',3''}=5.2 Hz, J_{2'',3''}=3.4 Hz, 1H: H_{2''}), 4.50 (m, 2H: H_{3'}, H_{9a'}), 3.30 (s, 3H: OCH₃), 3.08-2.71 (abs. compl., 4H: H_{6'}, H_{8'}, 2H_{3''}), 2.40-1.19 (abs. compl., 7H: 2H_{1'}, 2H_{2'}, H_{6'}, 2H_{7'}), 1.92 (s, 3H: CH₃).

157:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.21 (m, 1H: H₃), 6.21 (t, J_{6'',3''}=2.9, 1H: H_{6''}), 5.55 (t, J_{6'',3''}=2.5 Hz, 1H: H_{6''}), 5.34 (ddd, J_{2'',3''}=8.1 Hz, J_{2'',3''}=6.3 Hz, J_{2'',3''}=1.3 Hz, 1H: H_{2''}), 4.58 (d, J_{9a',1'}=8.8 Hz, 1H: H_{9a'}), 4.20 (d ancho, J_{3',2'}=9.3 Hz, 1H: H_{3'}), 3.32 (s, 3H: OCH₃), 3.08 (m, 1H: H_{8'}), 2.90 (dt, J_{gem}=13.0 Hz, J_{6',7'}=13.0 Hz, J_{6',7'}=2.1 Hz, 1H: H_{6'}), 2.40-1.19 (abs. compl., 9H: 2H_{1'}, 2H_{2'}, 2H_{7'}, 2H_{3''}), 1.87 (s, 3H: CH₃).

