

## Tesis de Posgrado

# Síntesis de dihidropiranonas ópticamente activas derivadas de hidratos de carbono : su uso como dienófilos en cicloadiciones [4+2]

Iriarte Capaccio, Christian Ariel

Tesis presentada para obtener el grado de de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

#### Cita tipo APA:

Iriarte Capaccio, Christian Ariel. (). Síntesis de dihidropiranonas ópticamente activas derivadas de hidratos de carbono : su uso como dienófilos en cicloadiciones [4+2]. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_3580\\_IriarteCapaccio.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3580_IriarteCapaccio.pdf)

#### Cita tipo Chicago:

Iriarte Capaccio, Christian Ariel. "Síntesis de dihidropiranonas ópticamente activas derivadas de hidratos de carbono : su uso como dienófilos en cicloadiciones [4+2]". Tesis de . Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. .  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_3580\\_IriarteCapaccio.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3580_IriarteCapaccio.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires

Universidad de Buenos Aires

**Síntesis de Dihidropiranas Ópticamente Activas  
derivadas de Hidratos de Carbono.**

**Su uso como Dienófilos en Cicloadiciones [4+2]**

Christian Ariel Iriarte Capaccio

Director: Dr. Oscar Varela

Tesis presentada para optar por el Título de  
Doctor de la Universidad de Buenos Aires

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Departamento de Química Orgánica

*A mi padre Jorge y a mis hermanas Lorena y  
Deborah.*

*A la memoria de mi madre.*

*Mi sincero agradecimiento al Dr. Oscar Varela,  
Director de esta Tesis, quien me propuso el tema  
de investigación y me brindó sus conocimientos,  
trabajo y experiencia para cumplir los objetivos.*

## Agradecimientos

---

Quiero agradecer a las personas e Instituciones cuya ayuda fueron muy valiosos para la realización de este trabajo.

Al Departamento de Química Orgánica de la FCEyN, por brindarme la posibilidad de llevar a cabo esta Tesis.

A mis compañeros de laboratorio, Patricia, Diego, Pablo, Lorena, Romina, Laura y Lucía, por las horas de trabajo compartidas.

A todos los docentes del Departamento de Química Orgánica con quienes compartí tareas de docencia y cursé materias de doctorado.

Al Dr. Richard R. Schmidt, del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Konstanz (Alemania), por el espacio de trabajo que me brindó en su laboratorio durante el desarrollo de una pasantía subvencionada por la DAAD.

A mis compañeros de trabajo en Alemania, Alina, Naomi, Anne, Ralf, por el tiempo compartido durante mi estadía.

A la Dra. Rosa Erra Balsells y Dra. Norma D'Accorso, por depositar su confianza en mi para las tareas de docencia.

A la Lic. Marta Marcote y a UMYFOR por la realización de los microanálisis.

A Patricia por los espectros de RMN realizados.

Al Lic. Eskuche, del Lanais RMN, por todos los espectros de RMN de 500 MHz.

A los Drs. K. Kover y L. Szilagyi de la Universidad de Debrecen (Hungría), por sus espectros de ROESY y COSY del primer cicloaducto aislado.

Al Dr. Gerardo Burton, por facilitarme software de computación en diferentes oportunidades.

Al personal no docente del Departamento de Química Orgánica, en especial a Olga y María del Carmen por su ayuda.

A mis amigos Javier, Cecilia, Victoria (las dos) y Horacio, por su buena onda.

A Pampa y Evangelina, con quienes estuve en diferentes etapas de mi Tesis y me alentaron para que las cosas me salgan bien.

## **Síntesis de Dihidropiranas Ópticamente Activas derivadas de Hidratos de Carbono. Su uso como Dienófilos en Cicloadiciones [4+2]**

Las dihidropiranas quirales son precursores útiles de productos naturales y moléculas asimétricas biológicamente activas. El sistema carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado les confiere a las dihidropiranas una gran versatilidad para diversos tipos de transformaciones químicas. Además, la presencia de estereocentros en sus moléculas les permite el control de la enantioselectividad en una variedad de reacciones. A partir de estas premisas, se planteó como objetivo general de esta Tesis el estudio de la reactividad del sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado de dihidropiranas derivadas de azúcares y la influencia de los estereocentros de las mismas en el curso estereoquímico de las reacciones aplicadas. Además de cumplimentarse este objetivo general, se alcanzaron los siguientes objetivos específicos:

- 1) Mediante una secuencia de reacciones simples y estereocontroladas, se obtuvo un glicósido de la *D-epi*-purpurosamina, un aminotradesoxiazúcar del tipo encontrado en antibióticos aminoglicosídicos. Se utilizó como compuesto de partida quiral una dihidropirana derivada de *D*-galactosa.
- 2) Se construyeron sistemas carbocíclicos mediante adiciones de Diels-Alder de dienos a la mencionada dihidropirana y a otra derivada de la *L*-fucosa. Estos carbociclos, generados bajo estereocontrol, eran ópticamente puros y presentaban numerosas funcionalidades, por lo cual constituían intermediarios útiles para posteriores transformaciones sintéticas.
- 3) La dihidropirana derivada de *D*-galactosa presentaba una reactividad limitada como dienófilo. Por eso, se prepararon dihidropiranas derivadas de pentosas. Se estableció la configuración absoluta y la pureza óptica de estos compuestos portadores de un único estereocentro. Asimismo, se prepararon dihidropiranas enantioméricamente puras por glicosidación de glicales con alcoholes quirales.
- 4) Las 2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas derivadas de pentosas resultaron excelentes dienófilos, tanto con butadienos como con dienos cíclicos. Se optimizaron las condiciones de las reacciones de cicloadición y se obtuvieron una variedad de carbociclos bajo estereocontrol.
- 5) Se determinaron las estructuras de los carbociclos obtenidos mediante técnicas de RMN, y se confirmaron las mismas por conversión de los cicloaductos en policiclos. Estos últimos resultan intermediarios útiles en la síntesis de una variedad de moléculas quirales.

**Palabras clave:** aminotradesoxiazúcares, síntesis enantioselectiva, hidratos de carbono, dihidropiranas, cicloadiciones, Diels-Alder, carbociclos.

## **Synthesis of Optically Active Dihydropyranones derived from Carbohydrates. Their use as Dienophiles in [4+2]-Cycloadditions.**

Chiral dihydropyranones are useful precursors of natural products and asymmetric molecules that display varied biological activities. The  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl system of the dihydropyranones is suitable for a large number of well-known chemical transformations. Furthermore, due to the presence of stereocenters, most of the reactions applied to the conjugated carbonyl group proceed under stereocontrol. Therefore, in this work we studied the reactivity of the  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl system of sugar-derived dihydropyranones, and the influence of their stereocenters in the stereochemical course of the reactions employed. The following specific goals, originally proposed, have been achieved:

- 1) A sequence of simple and highly diastereoselective reactions was employed for the synthesis of a glycoside of *D-epi*-purpurosamine, an aminotetradexosugar of the type found in aminoglycosyl antibiotics. A dihydropyranone derived from *D*-galactose was used as chiral starting material.
- 2) Carbocyclic systems were constructed by means of Diels-Alder additions of dienes to the mentioned dihydropyranone, and to another one derived from *L*-fucose. The resulting carbocycles, generated under stereocontrol, were optically pure products; and as they possess a number of functionalities, they may be considered useful intermediates for further chemical transformations.
- 3) The dihydropyranone derived from *D*-galactose showed only a moderate dienophilic activity. For this reason, dihydropyranones having a single stereocenter were synthesized from pentoses. The absolute configuration of such stereocenter, and the optical purity of the products have been established. Furthermore, enantiomerically pure dihydropyranones were prepared by glycosylation of glycals with chiral alcohols.
- 4) The 2-alkoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-ones derived from pentoses showed to be excellent dienophiles in cycloadditions with butadienes and cyclic dienes. The reaction conditions for the Diels-Alder cycloadditions were optimized to yield varied carbocyclic products under stereocontrol.
- 5) The structures of the carbocycles were determined using mono and bidimensional NMR techniques, and they were further confirmed by conversion of the adducts into polycyclic products. Such polycycles may be employed as chiral precursors in the enantioselective synthesis of asymmetric molecules.

**Keywords:** aminotetradexosugars, enantioselective synthesis, carbohydrates, dihydropyranones, cycloadditions, Diels-Alder, carbocycles.

**Índice**

**Introducción.**

Capítulo 1.- Síntesis y reactividad de dihidropiranas.....	1
1.1.- 6-Aciloimetil- y 6-metil- 2-alcoxi-2 <i>H</i> -pirán-3(6 <i>H</i> )-onas.....	2
1.2.- 2-Aldehidoalquil-, 2-alquénil- y 2-cetoalquil- 2 <i>H</i> -pirán-3(6 <i>H</i> )-onas.....	6
1.3.- Levoglucosenona.....	8
1.4.- Isolevoglucosenona.....	11
1.5.- 6-Benzoiloimetil- y 6-metil- 4-benzoiloxi-2 <i>H</i> -pirán-3(6 <i>H</i> )-onas.....	12
1.6.- 6-Aciloimetil- y 6-metil-, 4-aciloxi-, 2-aciloxi- y 2-alcoxi- 2 <i>H</i> -pirán-3(6 <i>H</i> )-onas	13
1.7.- 6-Aciloimetil-3-aciloxi-4 <i>H</i> -pirán-4(5,6- <i>H</i> )-onas.....	21
1.8.- 4 <i>H</i> -Pirán-4(5,6- <i>H</i> )-onas obtenidas por reacciones de hetero-Diels-Alder.....	22
1.9.- 2-Benzoiloimetil-4-benzoiloxi-6-metoxi-2 <i>H</i> -pirán-3(6 <i>H</i> )-ona.....	24
1.10.- 6-Alcoxi-2 <i>H</i> -pirán-3(6 <i>H</i> )-onas.....	27
Capítulo 2.- Reacciones de Diels-Alder de dihidropiranas.....	31
2.1.- Levoglucosenona.....	32
2.2.- Isolevoglucosenona.....	33
2.3.- 6-Benzoiloimetil-4-benzoiloxi-2 <i>H</i> -pirán-3(6 <i>H</i> )-onas.....	34
2.4.- 6-Alcoxi-2 <i>H</i> -pirán-3(6 <i>H</i> )-onas.....	37
<b>Objetivos de la Tesis</b>	
Capítulo 3.- Objetivos de la Tesis.....	41



**Resultados y Discusión.**

Capítulo 4.- Uso de dihidropiranonas derivadas de hexosas para la síntesis enantioespecífica de un glicósido de *D-epi*-purpurosamina..... 43

Capítulo 5.- Uso de dihidropiranonas derivadas de hexosas como dienófilos en reacciones de Diels-Alder..... 61

5.1.- Estudio de cicloadiciones con 2,3-dimetil-1,3-butadieno..... 61

5.2.- Estudio de cicloadiciones con ciclopentadieno..... 69

Capítulo 6.- Síntesis de las dihidropiranonas derivadas de pentosas 2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas..... 75

Capítulo 7.- Cicloadiciones de Diels-Alder de 2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas..... 95

7.1.- Cicloadiciones con butadienos..... 95

7.2.- Cicloadiciones con dienos cíclicos (ciclopentadieno y 1,3-ciclohexadieno)..... 108

7.3.- Causas y control de la selectividad diastereofacial en las reacciones de Diels-Alder de las 2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas..... 121

7.4.- Uso de los aductos de Diels-Alder en la síntesis de policiclos..... 132

**Sección Experimental.**

Capítulo 8.- Sección experimental..... 143

8.1.- Instrumental y métodos generales..... 143

8.2.- Purificación de solventes..... 144

8.3.- Purificación de reactivos generales..... 146

8.4.- Síntesis del isopropil glicósido de *D-epi*-purpurosamina..... 147

## Índice

---

8.5.- Uso de dihidropiranoas derivadas de hexosas como dienófilos en reacciones de Diels-Alder.....	158
8.6.- Dihidropiranoas derivadas de pentosas.....	164
8.7.- Reacciones de Diels-Alder de dihidropiranoas derivadas de pentosas.....	178

### Apéndice.

Bibliografía.....	i
Resumen.....	ix

**Abreviaturas**

Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azo-bis(isobutironitrilo)
Bn	bencilo (PhCH <sub>2</sub> -)
Bz	benzoílo (PhCO-)
CAN	nitrate amónico cérico
col.	colaboradores
CCD	cromatografía en capa delgada
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DME	dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ed	exceso diastereomérico
ee	exceso enantiomérico
eq	equivalente(s)
Et	etilo
Fig.	figura(s)
fod	6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octanodionato
CG	cromatografía gaseosa
h	hora(s)
hfc	(3-heptafluoropropilhidroximetilén)-(+)-canforato
Hz	hertz
HOMO	orbital molecular ocupado de mayor energía
<i>i</i> Pr	isopropilo
Lit.	literatura
LUMO	orbital molecular desocupado de menor energía

## Abreviaturas

---

Me	metilo
MHz	megahertz
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
min	minuto(s)
mol	molar(es)
Ms	mesilo (metánsulfonilo, CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -)
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
NMO	<i>N</i> -óxido de metilmorfolina
PCC	clorocromato de piridinio
Pd/C	paladio sobre carbón
pf	punto de fusión
Ph	fenilo
PPL	lipasa pancreática de cerdo
ppm	partes por millón
rd	relación diastereomérica
Rend.	rendimiento
R <sub>f</sub>	relación de frente
RMN	resonancia magnética nuclear
T amb	temperatura ambiente
tBu	<i>ter</i> -butilo
Tf	trifluorometánsulfonilo (CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano ((CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Si) ó sustituyente trimetilsililo ((CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si-)
Tr	tritilo (Ph <sub>3</sub> C-)
Ts	tosilo ( <i>p</i> -toluénsulfonilo, <i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> -)
UV	ultravioleta
[α] <sub>D</sub>	rotación óptica específica
δ	desplazamiento químico

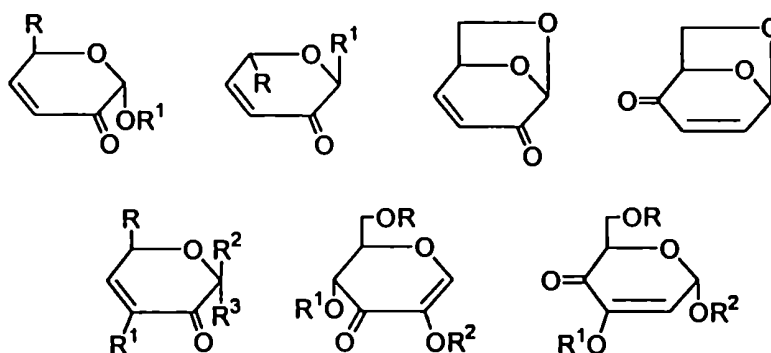
# **INTRODUCCIÓN**

## Capítulo 1

### Síntesis y Reactividad de Dihidropirranonas

Las enonas derivadas de hidratos de carbono se han empleado para la síntesis de una variedad de moléculas asimétricas y como bloques de construcción en la obtención de productos naturales y análogos.<sup>1</sup>

Una familia importante de las enonas derivadas de monosacáridos son las dihidropirranonas.<sup>2,3</sup> La utilidad sintética de las mismas reside en la versatilidad que les confiere la presencia del grupo carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado.



### Dihidropirranonas

Las dihidropirranonas pueden dividirse en distintas clases, de acuerdo a cómo esté ordenado su grupo cetona  $\alpha,\beta$ -insaturado y a la presencia o ausencia de sustituyentes en distintas posiciones del anillo. A su vez, se han sintetizado dihidropirranonas

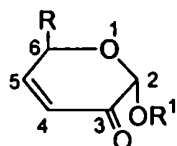
enantioméricamente puras, u ópticamente activas, generalmente mediante el uso de hidratos de carbono como fuente de quiralidad.

Resulta evidente que la variedad de dihidropirranonas, junto a la cantidad de reacciones que pueden efectuarse sobre su sistema carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado, más la posibilidad de que estereocentros en distintas posiciones del anillo sean capaces de inducir estereoselectividad, dan a esta familia de compuestos un potencial enorme para su aplicación en la síntesis de compuestos quirales.

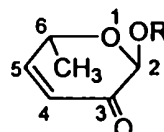
A continuación se describirán las clases más importantes de dihidropirranonas y se citarán sus principales rutas de obtención (ilustrando con algunos ejemplos) y sus usos en reacciones químicas y en síntesis de interés.

Cabe aclarar que por el momento no se mencionarán las reacciones de Diels-Alder de estas enonas, pues esta temática se tratará más detalladamente en el Capítulo 2.

### 1.1.- 6-Aciloximetil- y 6-metil- 2-alcoxi-2H-pirán-3(6H)-onas (1a-g y 2a-c).

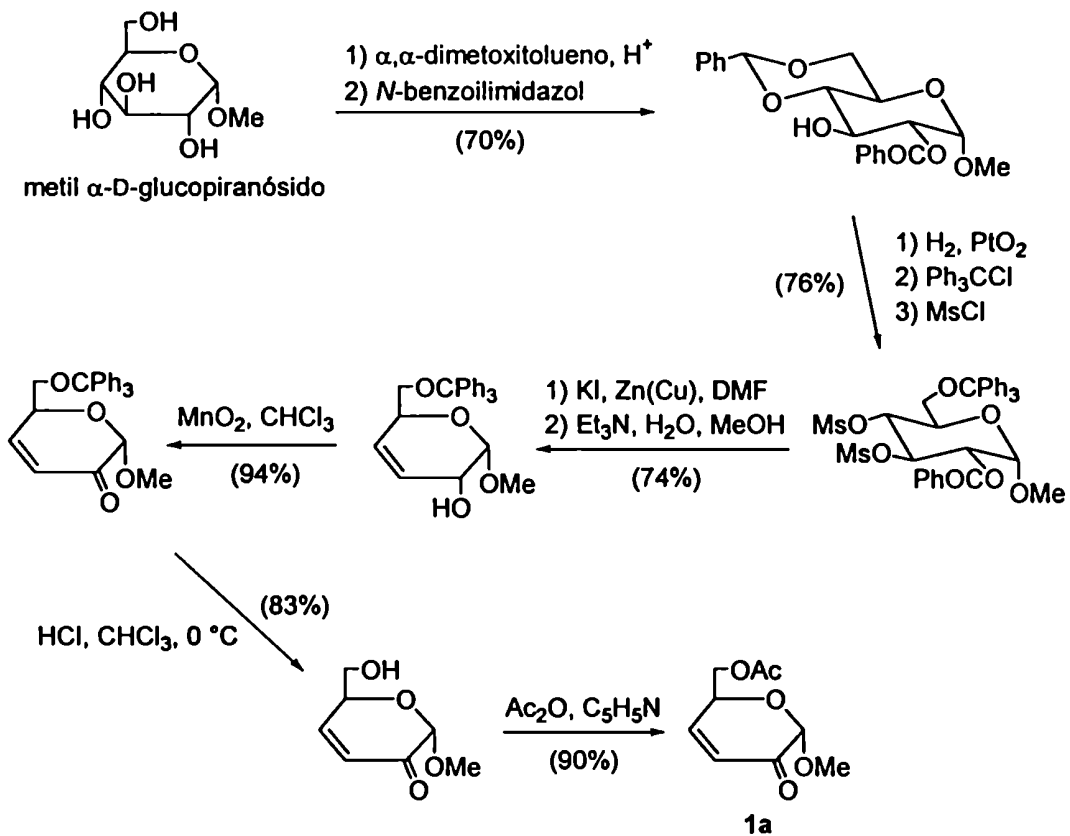


- 1a R = CH<sub>2</sub>OAc, R<sup>1</sup> = Me  
 1b R = CH<sub>2</sub>OAc, R<sup>1</sup> = *i*Pr  
 1c R = CH<sub>2</sub>OAc, R<sup>1</sup> = colesterilo  
 1d R = CH<sub>2</sub>OAc, R<sup>1</sup> = *t*Bu  
 1e R = CH<sub>2</sub>OBz, R<sup>1</sup> = Me  
 1f R = CH<sub>2</sub>OBz, R<sup>1</sup> = *i*Pr  
 1g R = CH<sub>2</sub>OBz, R<sup>1</sup> = colesterilo

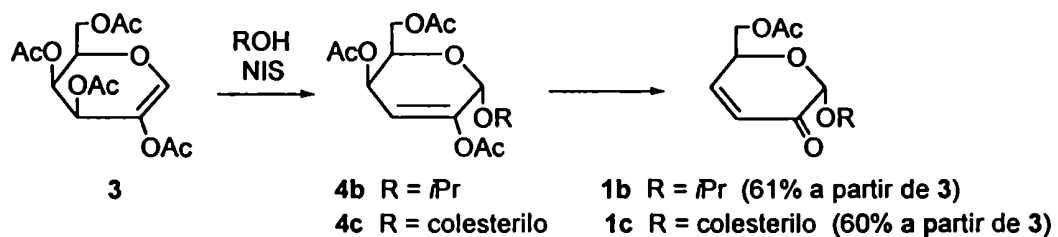


- 2a R = Me  
 2b R = *i*Pr  
 2c R = colesterilo

La primera síntesis de este tipo de compuestos con rendimiento moderado fue publicada por Fraser-Reid.<sup>4</sup> Si bien después hubo algunas mejoras para la preparación de intermediarios de esta ruta,<sup>3</sup> la misma resultaba poco práctica ya que involucraba muchos pasos, como se muestra en el siguiente esquema de síntesis de 1a.

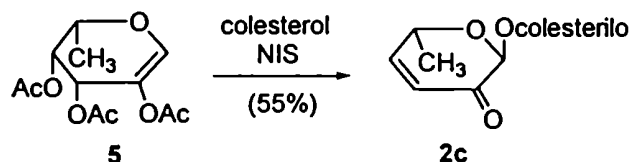


Posteriormente, Varela y De Fina desarrollaron un procedimiento más eficiente que consistía en la obtención de **1b,c** por reacción de 2-aciloxiglicales peracilados con alcoholes en presencia de *N*-iodosuccinimida (NIS).<sup>5,6</sup> En esta reacción, el 2-acetoxigalactal peracetilado (**3**), fácilmente asequible, experimenta una glicosidación estereoselectiva mediante un reordenamiento alílico (reordenamiento de Ferrier<sup>7</sup>) promovido por la NIS, el cual conduce al 3-desoxi-2-enopirranósido **4b,c**. En el paso siguiente el alcohol ataca al enol éster de **4b,c** para dar, mediante un segundo reordenamiento de Ferrier, la correspondiente dihidropirranona **1b,c** como un único diastereoisómero.

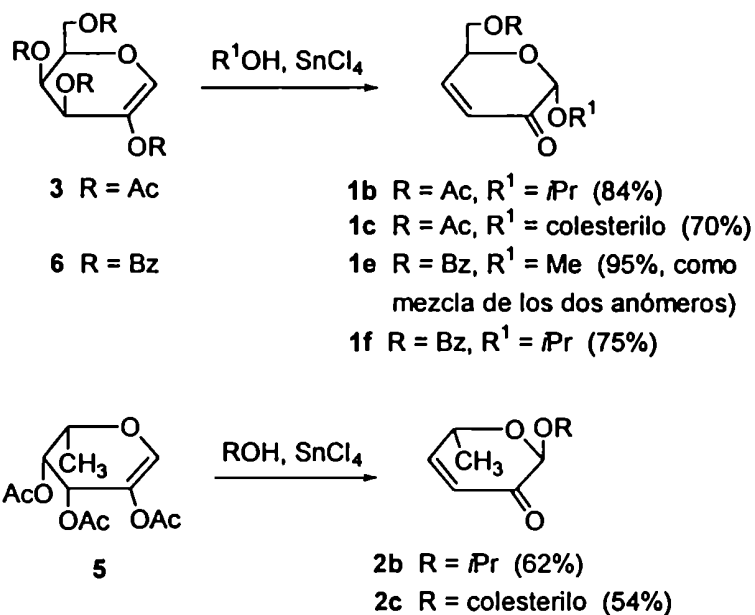




De manera análoga, esta metodología condujo a la enona cristalina 2c a partir del 2-hidroxiglicilal peracetilado 5 y colesterol.

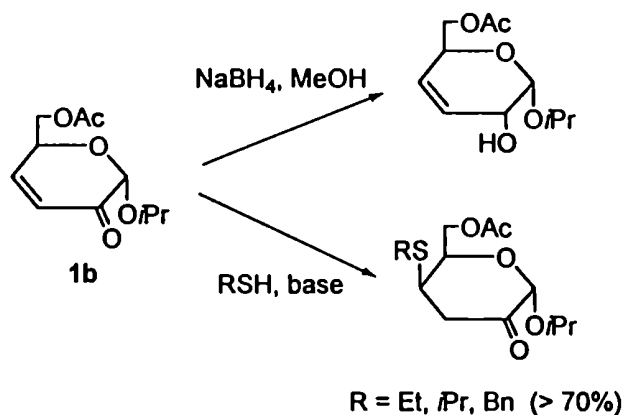


Los mismos autores encontraron también que el uso de tetracloruro de estaño(IV) ( $\text{SnCl}_4$ ), en lugar de NIS, promovía la glicosidación de 2-hidroxiglicales peracetilados y conducía a dihidropirranonas.<sup>8</sup> Así prepararon las enonas 1b,c,e,f y 2b,c. El mecanismo postulado para la glicosidación con el ácido de Lewis, similar al que se producía en presencia de NIS, sugiere un primer reordenamiento de Ferrier, seguido por la ruptura del enol éster con un segundo reordenamiento alílico para dar la enona final.

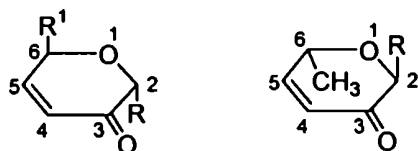


Esta ruta sencilla condujo a esta clase de dihidropirranonas en escala preparativa y con buenos rendimientos. Cabe destacar que en todos los casos la reacción fue estereoespecífica (la única excepción fue la obtención de **1e** promovida por  $\text{SnCl}_4$  cuando se empleaba metanol como agente glicosidante).

La utilidad de estos compuestos como moldes quirales en síntesis enantioespecífica se puso en manifiesto porque distintas reacciones sobre el sistema carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado resultaron estereoselectivas debido a la inducción de los estereocentros presentes, sobre todo del centro anomérico (C-2). Así, se observó que la reducción del grupo carbonilo de **1b** con  $\text{NaBH}_4$ <sup>9</sup> daba un único diastereoisómero y las adiciones de Michael de tioles<sup>10</sup> al doble enlace carbono-carbono de **1b** también producían un único producto, en ambos casos resultantes del ataque de los reactivos a la enona por el lado opuesto al grupo OR de la posición anomérica (C-2). Similarmente, la adición-1,4 de  $\text{LiCu}(\text{CH}_3)_2$  al compuesto **2a**<sup>11</sup> resultó altamente estereoselectiva.



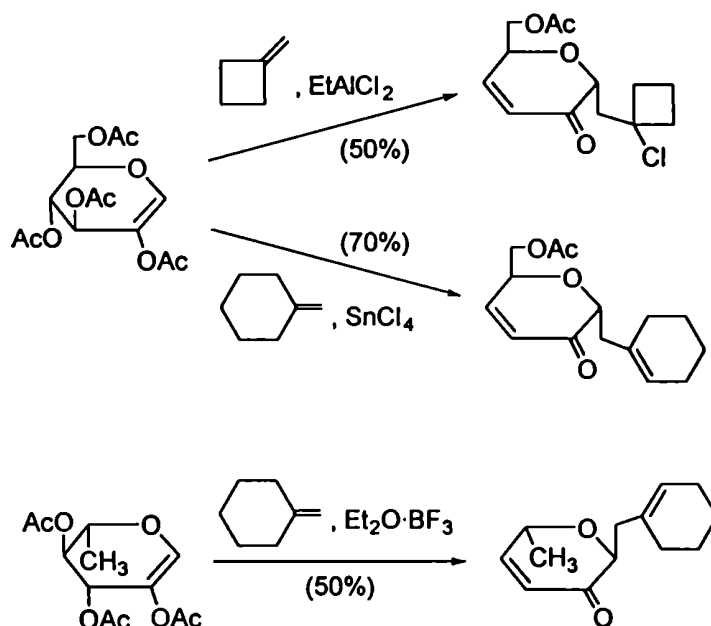
Como ejemplo del uso de estas enonas en síntesis enantioespecífica citaremos que la dihidropirranona **1b** se empleó como compuesto de partida en la síntesis de la purpurosamina **C**<sup>12</sup> y la enona **1d** fue un intermediario clave en la síntesis de un precursor de la boromicina.<sup>13</sup>

1.2.- 2-Aldehidoalquil-, 2-alquenil- y 2-cetoalquil- 2*H*-pirán-3(6*H*)-onas.

R = aldehidoalquilo, alquenilo, cetoalquilo

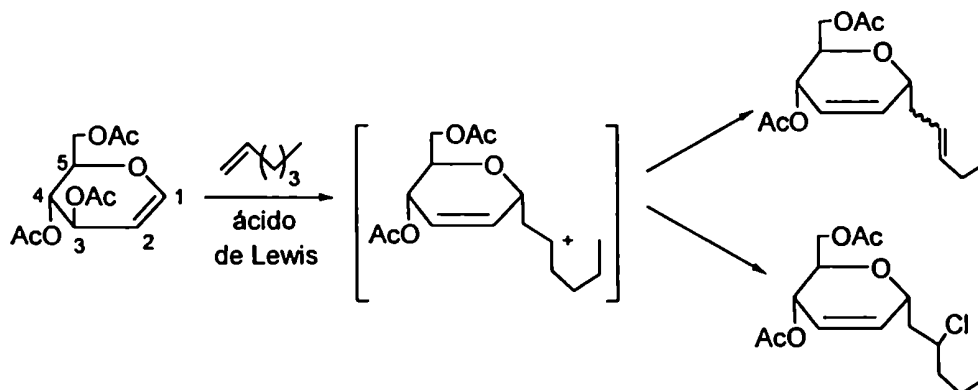
R<sup>1</sup> = H, CH<sub>2</sub>OAc

Antonakis y col.<sup>14</sup> emplearon el doble reordenamiento alílico promovido por ácidos de Lewis para la *C*-glicosidación de 2-aciloxiglicales peracilados. Las primeras dihidropirranonas de esta clase contenían un grupo alquenilo en C-2, que resultaba de la adición anomérica de un alqueno. Se obtuvieron así una variedad de *C*-glicósidos con un alto grado de estereoselectividad.



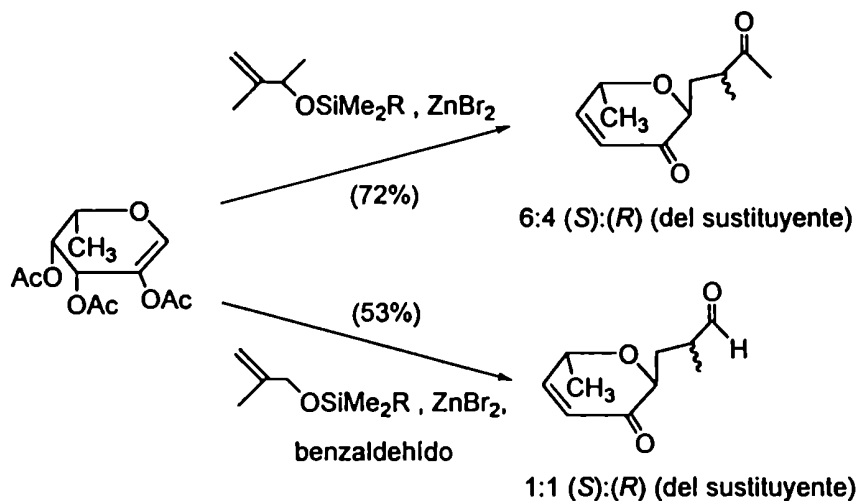
En algunos casos se observó la presencia de cloro en el sustituyente *C*-anomérico. El

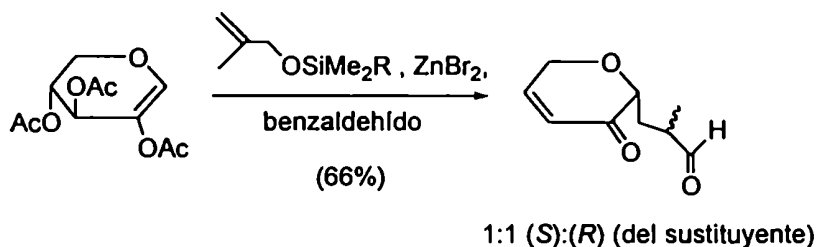
cloro provenía del catalizador y su introducción se explicaría mediante el siguiente mecanismo carbocatiónico de glicosidación de un glicial común con un alqueno.<sup>14</sup>



Si esta reacción se realizaba sobre un glicial con un grupo aciloxi en C-2 experimentaba la ruptura de su enol éster seguida de un segundo reordenamiento de Ferrier para dar una dihidropirranona, que en este caso poseía un átomo de cloro en el sustituyente C-anomérico.

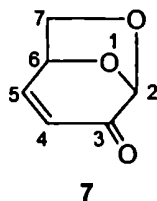
Análogamente se prepararon dihidropirranonas con un grupo aldehídoalquilo o cetoalquilo en C-2 a partir de 2-aciloxiglicales peracilados y éteres sililoxi alílicos.<sup>15</sup> Nuevamente se observó un alto grado de estereoselectividad en la C-glicosidación y las enonas resultantes se obtuvieron con una única configuración en C-2.





Estos compuestos sirvieron de intermediarios para la obtención de naftopiranos, en el estudio de la síntesis de antibióticos cuasinoides y tetrahidronaftalenos.<sup>16</sup>

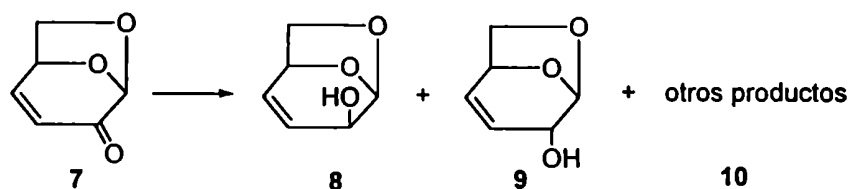
### 1.3.- Levoglucosenona.



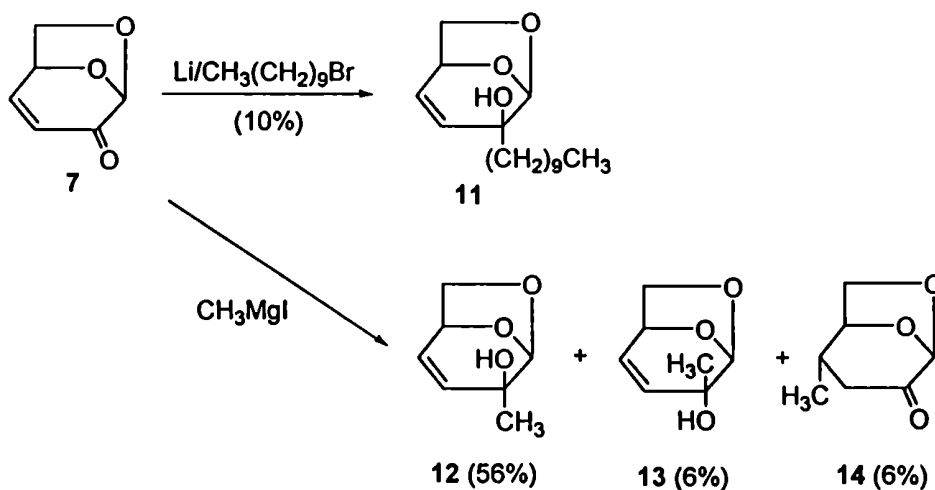
La levoglucosenona<sup>17</sup> es la dihidropiranoa más popular derivada de azúcares. Se la obtiene por pirólisis de celulosa tratada con ácido, usando papel como fuente de celulosa.<sup>18</sup> Los rendimientos por este método son de aproximadamente un 3%.

Las reacciones sobre esta enona han sido objeto de numerosos estudios debido a la alta inducción quiral que ejerce el anillo dioxolano. En efecto, el impedimento estérico de este puente 2,7-anhidro induce la aproximación de reactivos por la cara opuesta del anillo de la piranoa para dar el diastereoisómero correspondiente como producto mayoritario.

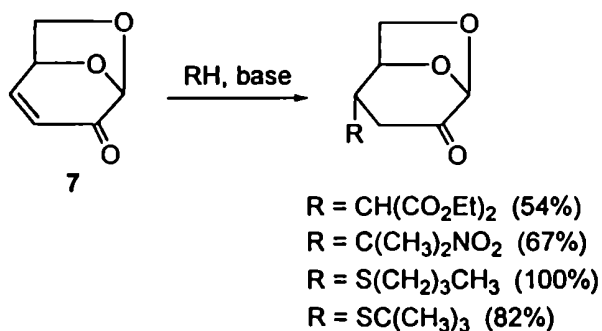
Por ejemplo, la reducción del grupo carbonilo con  $\text{NaBH}_4/\text{H}_2\text{O}$  ó con  $\text{LiAlH}_4$  produjo una relación de productos (GLC) 8:9:10 de 95:2:3 y 87:4:1, respectivamente. El producto mayoritario (8) resultaba del ataque del hidruro por la cara menos impedida de la enona.<sup>18</sup>



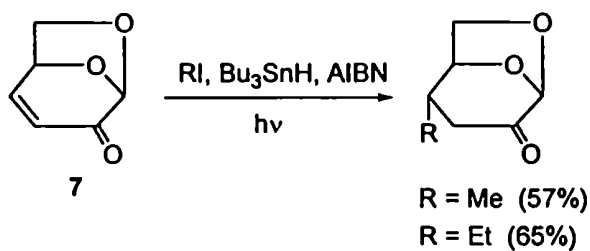
Las adiciones-1,2 de reactivos organometálicos transcurrieron también con buena diastereoselectividad facial. La reacción con  $\text{Li}/\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{Br}$  produjo un único producto (11) y la reacción de Grignard con  $\text{CH}_3\text{MgI}$  dio 12 como producto mayoritario.<sup>19</sup>



Asimismo, las adiciones de Michael de malonato de dietilo, 2-nitropropano y otros donores de Michael condujeron solamente a los productos resultantes del ataque por la cara menos impedida.<sup>20</sup> La adición conjugada de tioles tuvo lugar con la misma estereoespecificidad.<sup>21</sup>

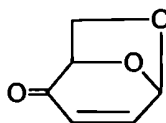


Las adiciones-1,4 por mecanismo radicalario también resultaron diastereoselectivas, ya que sólo se aislaron los productos del ataque por la cara contraria al puente 2,7-anhidro, con rendimientos de moderados a buenos.<sup>22</sup>



Por su versatilidad, la levoglucosenona se utilizó como bloque de construcción quiral en numerosas síntesis.<sup>23</sup> Como ejemplo de compuestos de interés biológico que se prepararon a partir de levoglucosenona citaremos antibióticos,<sup>24,25</sup> aminoazúcares,<sup>26</sup> feromonas de insectos,<sup>27,28</sup> constituyentes de cerebrósidos y glicosfingolípidos,<sup>29</sup> C-disacáridos y tiodisacáridos inhibidores de glicosidasas<sup>30,31,32</sup> y nucleósidos.<sup>33</sup>

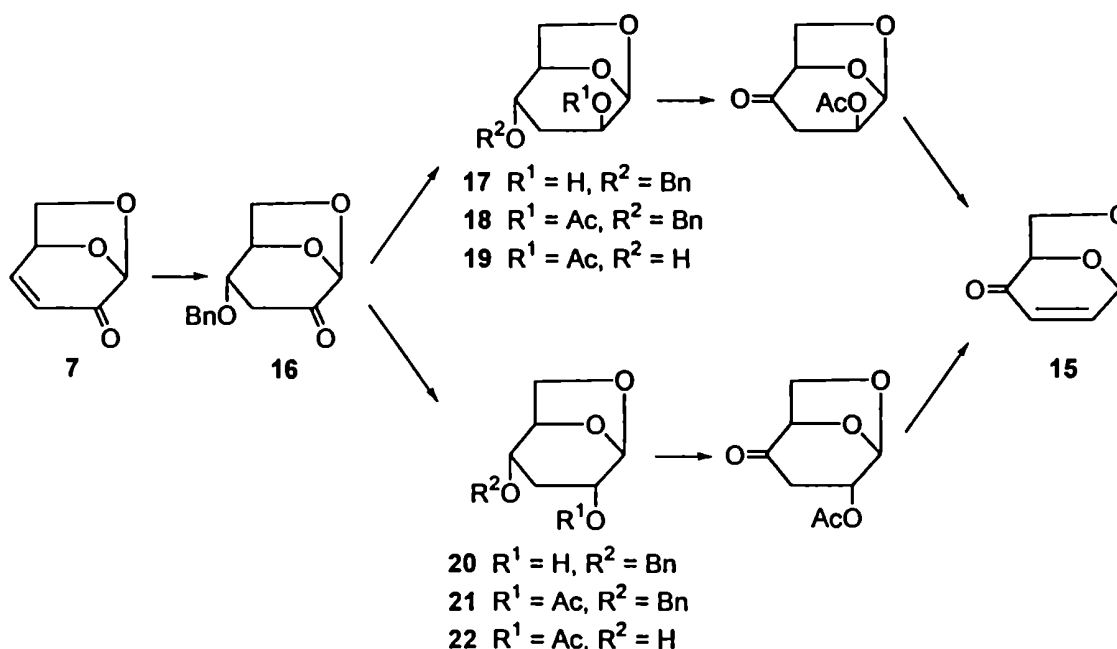
## 1.4.- Isolevoglucosenona.



15

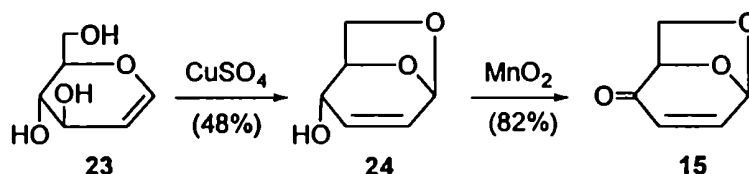
Esta dihidropirranona es similar a la levoglucosenona descrita anteriormente, con la diferencia que su sistema cetona  $\alpha,\beta$ -insaturado se encuentra invertido dentro del ciclo.

Shafizadeh sintetizó 15 en seis pasos a partir de levoglucosenona (7).<sup>34</sup> La secuencia comenzó con una adición de Michael de alcohol bencílico a la levoglucosenona para dar estereoespecíficamente la cetona 16. La reducción de este compuesto con  $\text{NaBH}_4$  condujo a una mezcla de 17 y 20 (en relación 11:9). Estos compuestos se acetilaron con  $\text{Ac}_2\text{O}$  en piridina para dar 18 y 21, los cuales se desbencilaron por hidrogenólisis en presencia de  $\text{Pd/C}$  a los alcoholes 19 y 22, respectivamente. Por oxidación de estos alcoholes con clorocromato de piridinio (PCC) y posterior eliminación de  $\text{AcOH}$ , bajo catálisis con acetato de tetraetilamonio, se obtuvo la isolevoglucosenona (15) con un rendimiento global de aproximadamente 25%.



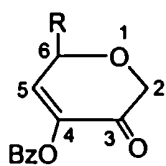


Posteriormente, Witczak desarrolló un procedimiento más simple que consistía en la obtención de **15** a partir del glucal (**23**), comercialmente disponible.<sup>35</sup> La secuencia comenzaba con el reordenamiento intramolecular de Ferrier<sup>7</sup> de **23** para dar el alcohol alílico **24**, el cual por oxidación con  $\text{MnO}_2$  conducía a la isolevoglucosenona (**15**) con un rendimiento global del 40%.



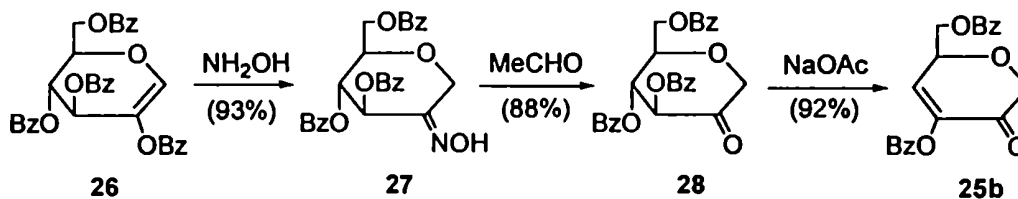
En los ítems 1.9 y 1.10 se describe con algunos ejemplos la reactividad de enonas del tipo de **15**.

#### 1.5.- 6-Benzoiloximetil- y 6-metil- 4-benzoiloxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas (enolonas no sustituidas en C-2, **25a,b**).



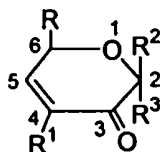
**25a** R = Me  
**25b** R =  $\text{CH}_2\text{OBz}$

Lichtenthaler sintetizó el compuesto **25b** a partir del 2-benzoiloxigical perbenzoilado **26**.<sup>36,37</sup> Por hidroxilaminólisis selectiva de **26** se produjo la ruptura de su función enol éster para dar la cetoxima **27**. Por tratamiento de **27** con acetaldehído se obtuvo la cetona **28**, la cual experimentó la eliminación del grupo benzoiloxi  $\beta$ , bajo condiciones levemente básicas, para dar **25b**.



Esta enolona (25b) se usó para la síntesis de productos naturales no relacionados con los hidratos de carbono, como la (-)-palitazina<sup>36</sup> y (-)-bissetona.<sup>37</sup>

#### 1.6.- 6-Acioximetil- y 6-metil-, 4-aciloxi-, 2-aciloxi- y 2-alcoxi- 2*H*-pirán-3(6*H*)-onas (enolonas con sustituyente en C-2).



R = Me, CH<sub>2</sub>OAc, CH<sub>2</sub>OBz

R<sup>1</sup> = OAc, OBz

R<sup>2</sup> = OAc, OBz, OMe, OEt, OBn, H

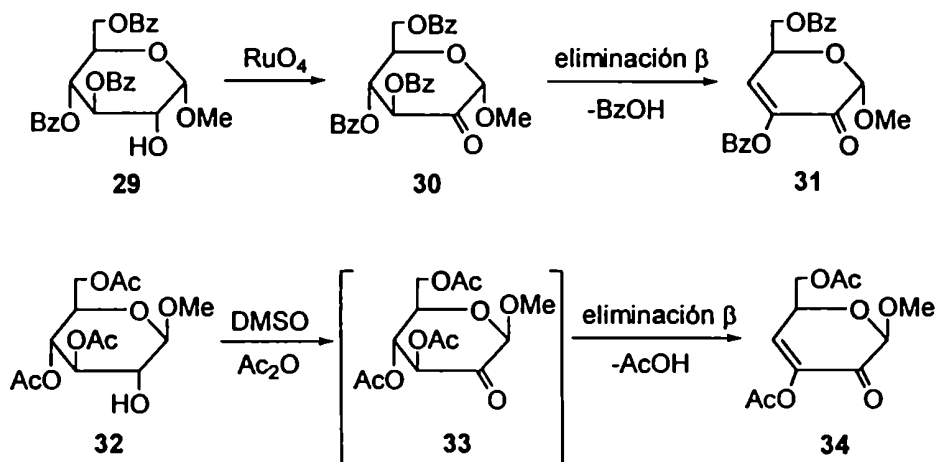
R<sup>3</sup> = OBz, OMe, H (R<sup>3</sup> ≠ R<sup>2</sup>)

Esta clase de dihidropirranonas, a diferencia de las anteriores, tienen el grupo cetona vecino a un centro quiral, lo cual las hace potencialmente aptas para ser transformadas en otros grupos funcionales por reacciones de adición con control estereoquímico por el carbono anomérico.

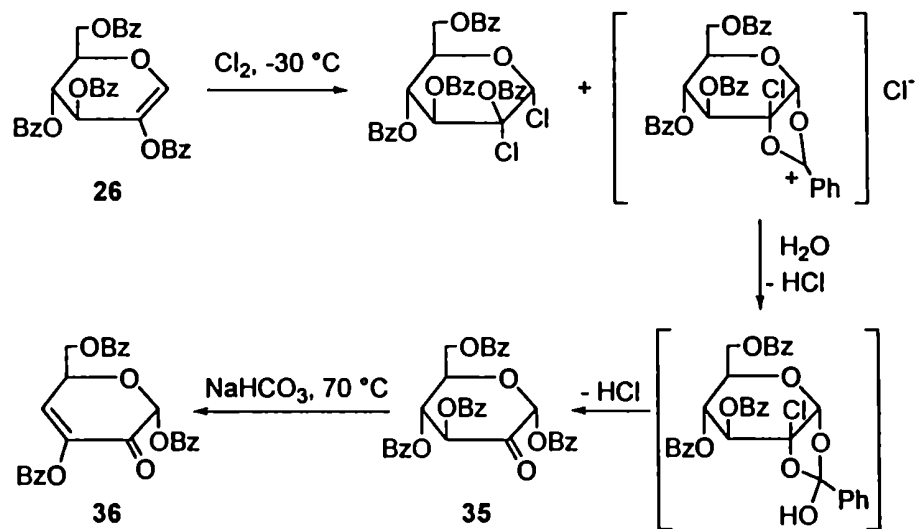
La mayoría de las síntesis de estos compuestos se basaron en la obtención de hexopiranosidulosas peraciladas como 30 y 33, las cuales tienen tendencia a experimentar

eliminación del grupo aciloxi en posición  $\beta$  al carbonilo para formar el doble enlace de las respectivas enolonas 31 y 34.

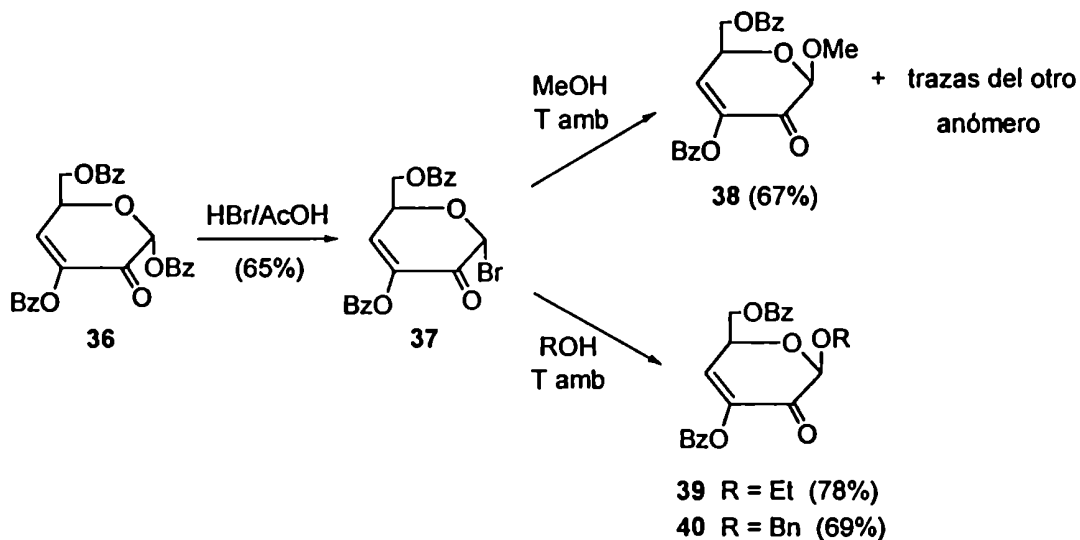
Precisamente fueron éstas las primeras enolonas preparadas a partir de los glucósidos parcialmente acilados 29 y 32. Por oxidación de estos compuestos se obtuvieron las hexopiranosidulosas peraciladas 30 y 33, que a su vez por eliminación  $\beta$  de sus grupos aciloxi dieron las enolonas 31 y 34. Cabe destacar que esta eliminación en 30 para dar 31 se produjo durante la purificación cromatográfica de 30, mientras que la eliminación de 33 a 34 se produjo espontáneamente sin ser posible aislar el intermediario 33.<sup>38</sup>



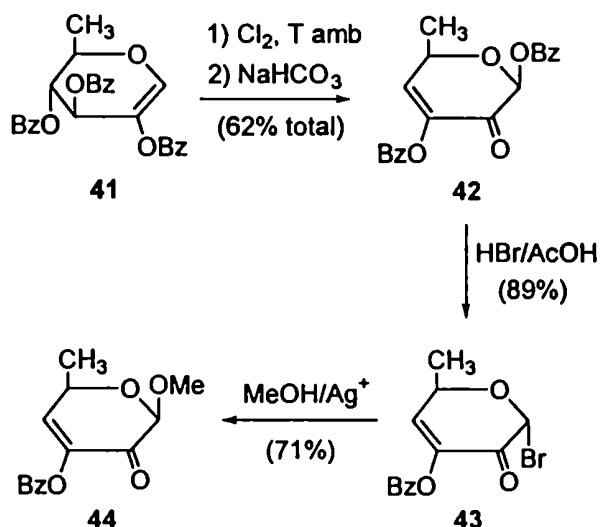
Posteriormente se mejoró la preparación de estas enolonas cuando se emplearon como compuestos de partida 2-hidroxiglicales peracilados. Así se sintetizó la dihidropirranona 36 a partir del 2-benzoiloxiglucal perbenzoilado (26). El método consistió en la cloración de 26 seguida de hidrólisis para dar la cetona 35, la cual se convirtió en 36 por tratamiento en medio básico suave, debido a un proceso de eliminación beta del grupo benzoiloxi. La enona 36 se obtuvo como un único estereoisómero con un rendimiento global de 65% a partir de 26.<sup>39,40</sup>



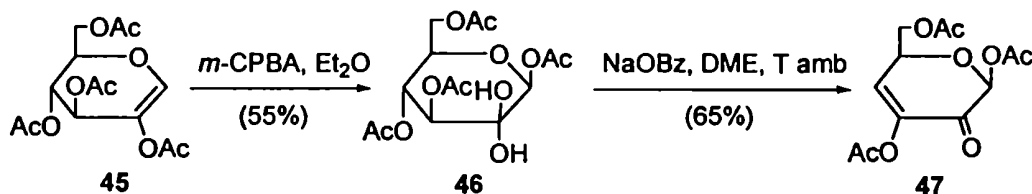
Se estudiaron algunas transformaciones de **36** en otras enolonas. Por ejemplo, **36** se convirtió fácilmente en la correspondiente bromoenolona **37** por tratamiento con  $\text{HBr}/\text{AcOH}$ . Por alcoholísis a temperatura ambiente **37** dio mayoritariamente los glicósidos correspondientes (**38-40**) con inversión de la configuración anomérica.<sup>39,40</sup>



La cloración y tratamiento alcalino del 2-hidroxiciglicol peracilado **41** condujo a la dihidropirranona **42**. La reacción de **42** con HBr/AcOH produjo la bromoenolona **43**, la cual por alcoholisis dio **44**. Cabe destacar que la bromoenolona **43**, intermediaria en esta secuencia, poseía la misma configuración anomérica que la de la secuencia anterior (**37**), a pesar que sus enolonas de partida **42** y **36** tenían configuración diferente. Este resultado se atribuyó a que la entrada del bromo estaba dirigida por efecto anomérico y por lo tanto la estereoquímica de la reacción era independiente de la configuración anomérica del compuesto de partida.<sup>38</sup>



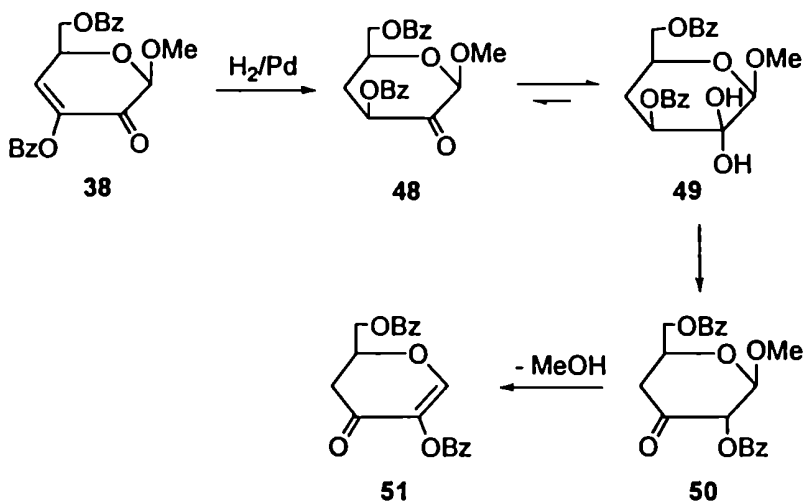
Otra ruta para obtener esta clase de enolonas a partir de 2-hidroxiciglicales peracilados consistió en tratar a estos últimos con ácido metacloroperbenzoico.<sup>41</sup> De esta manera el 2-acetoxiglucal peracetilado (**45**) se epoxidó para dar, por un posterior reordenamiento, una mezcla 1:2 de los dos anómeros de cetonas, de las cuales se aisló el isómero mayoritario **46** en forma de hidrato. La eliminación del grupo aciloxi β al carbonilo de **46**, en condiciones suavemente alcalinas, condujo a la dihidropirranona **47** como producto final.



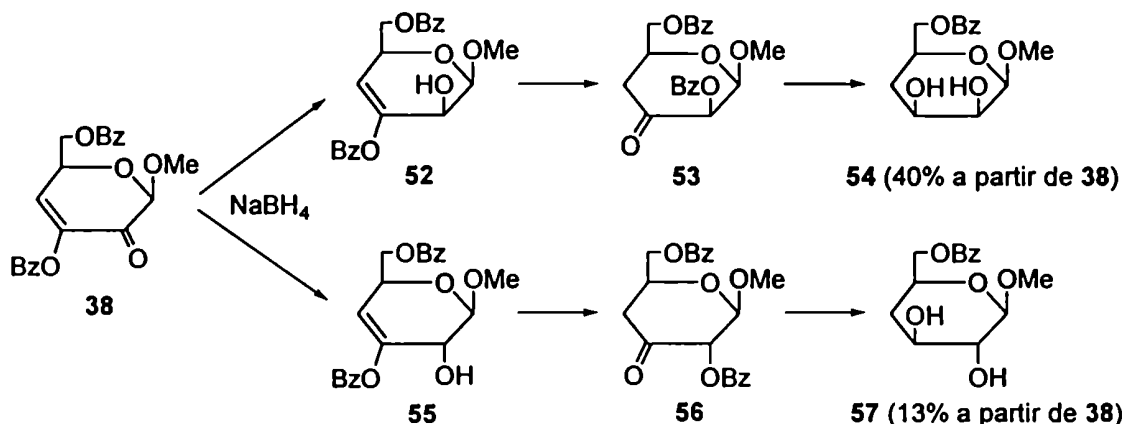
Se observó que las enolonas y sus productos de reacción experimentan reacciones de reordenamiento con facilidad. Una de las razones de esta particular reactividad es la presencia en el anillo de varios grupos éster, los cuales pueden dar migraciones al producirse reacciones que generen en la molécula grupos hidroxilo. Otra razón es la presencia de un grupo enol éster, cuya posible hidrólisis puede dar origen a un nuevo grupo cetona. Adicionalmente, es factible la eliminación de un grupo aciloxi en posición  $\beta$  al carbonilo. Esta última reacción puede ocurrir espontáneamente o bien ser promovida por catálisis alcalina.

Esta particular reactividad hace que muchas de las reacciones sobre este tipo de dihidropirranonas den lugar a productos muy diferentes comparados con los obtenidos por las mismas reacciones sobre un carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado común. Esto se observa aún para transformaciones muy simples, como la reducción o adición al carbonilo o adiciones al doble enlace.

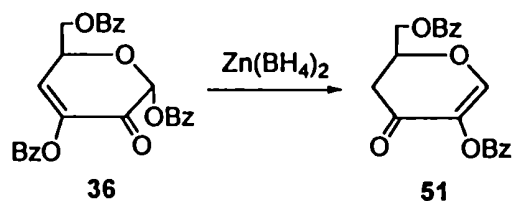
Una de las reacciones que produjo resultados inesperados fue la hidrogenación catalítica del doble enlace de **38**.<sup>42</sup> Dicha hidrogenación transcurrió en forma estereoespecífica para producir la cetona **48**, la cual se encontraba en equilibrio con su forma hidratada (**49**). En este compuesto tuvo lugar la migración del grupo benzilo vecino al carbonilo hidratado. La subsiguiente eliminación de agua produjo un enol, que a su vez, por equilibrio tautomérico dio origen a la cetona **50**. En contacto con silicagel, **50** experimentó la eliminación  $\beta$  del grupo alcoxilo anomérico para dar una nueva enolona (**51**) como producto final.



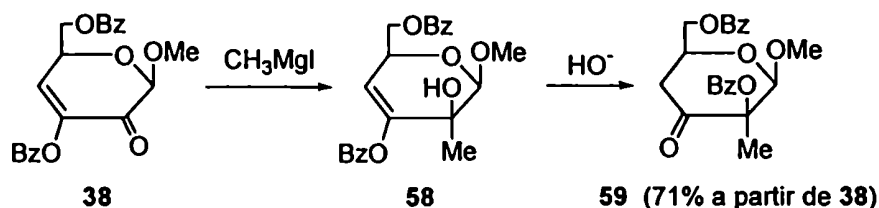
Como ejemplo adicional, mencionaremos que la simple reducción de 38 con  $NaBH_4$  dio los productos anómalos 54 y 57.<sup>42</sup> Inicialmente la reducción del carbonilo de 38 produjo los alcoholes 52 y 55 con pobre estereoselectividad (relación 2:1). Por migración del grupo benzoilo al hidroxilo vecino de 52 y 55 se formaron, vía los correspondientes enoles, las respectivas cetonas 53 y 56. Finalmente, la reducción de los carbonilos de estas cetonas, por acción del hidruro presente, condujo a los glicósidos de las 4-desoxipirranosas 54 y 57.



Por reducción de **36** con  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  se obtuvo el compuesto **51**, el cual resultaría de reordenamientos análogos a los observados en la hidrogenación de **38**.<sup>42</sup>



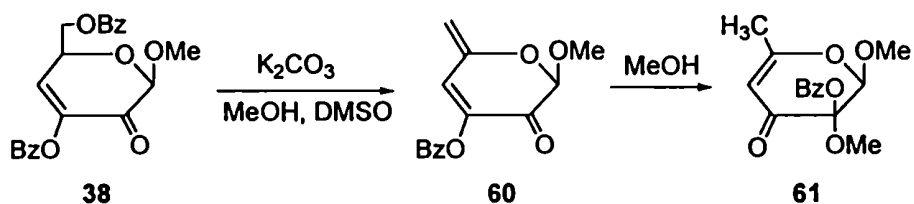
La reacción de **38** con el reactivo de Grignard  $\text{CH}_3\text{MgI}$  produjo adición 1,2 al carbonilo (no se detectaron productos originados por adición 1,4) para dar **58** como producto mayoritario (sólo se detectaron por CCD cantidades minoritarias del epímero producido por el ataque del reactivo por la otra cara). Si bien este compuesto (**58**) se pudo aislar con 55% de rendimiento, trazas de álcali promovieron la migración del grupo benzoílo al hidroxilo vecino, para dar un enol que por tautomería ceto-enólica dio origen al 4-desoxi-3-ulósido **59**.<sup>43</sup>



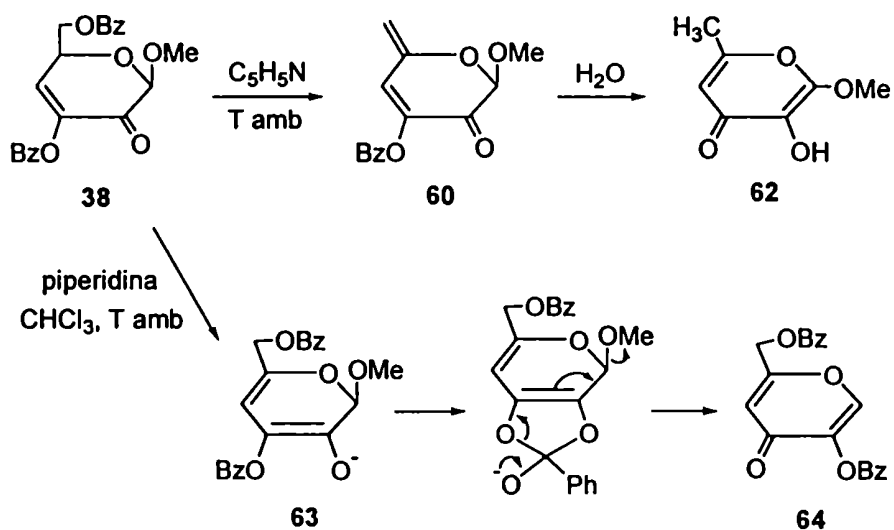
La enolona **38** experimentó en medio básico suave y en presencia de un alcohol, un reordenamiento estereoespecífico a la dihidropirranona **61**.<sup>40</sup> Primeramente se produce la eliminación catalizada por la base del grupo benzoíloxi de C-7 en **38** para dar la dienolona **60**. La protonación del doble enlace exocíclico de **60**, seguida por la migración del benzoílo y la adición del nucleófilo (metanol) estereocontrolada por el sustituyente

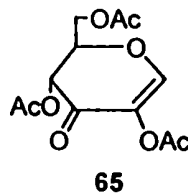
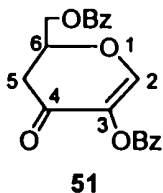


anomérico, condujo a 61.

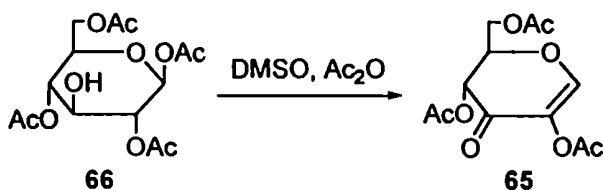


Cuando la misma enolona **38** se trató con piridina o con piperidina experimentó reordenamientos a las  $\gamma$ -pironas **62** y **64** respectivamente.<sup>39</sup> Similar al caso anterior, la piridina ocasionaba la eliminación del grupo benzoiloxi de C-7 en **38** para dar la dienona **60**, junto a otros productos más polares. Esta dienona sólo era estable en solución de piridina y por adición de agua se transformaba en el compuesto **62**. Por otro lado, la piperidina abstraería el H-6 de **38** para dar el intermediario **63**, el cual por migración del grupo benzoilo y posterior eliminación del alcóxido anomérico conduciría a **64** como producto final.

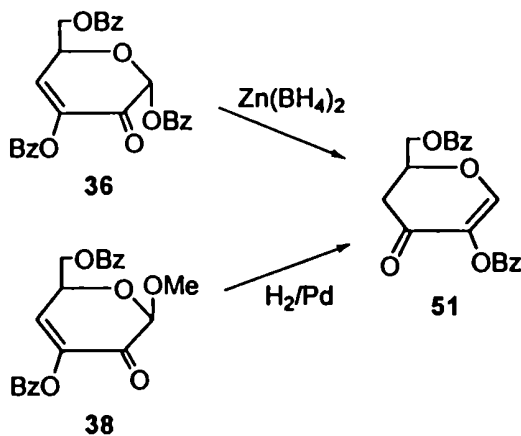


1.7.- 6-Aciloximetil-3-aciloxi-4*H*-pirán-4(5,6-*H*)-onas (51 y 65).

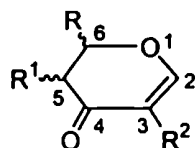
La enona **65** se obtuvo por oxidación del HO-3 del tetraacetato **66** y posterior eliminación  $\beta$  del grupo acetoxi anomérico.<sup>38</sup>



La enona **51**, estructuralmente relacionada con **65** pero desoxigenada en C-5, era el producto de reordenamiento en reacciones de **36** y **38**, las cuales se detallaron anteriormente.<sup>42</sup>



### 1.8.- 4H-Pirán-4(5,6-H)-onas obtenidas por reacciones de hetero-Diels-Alder.

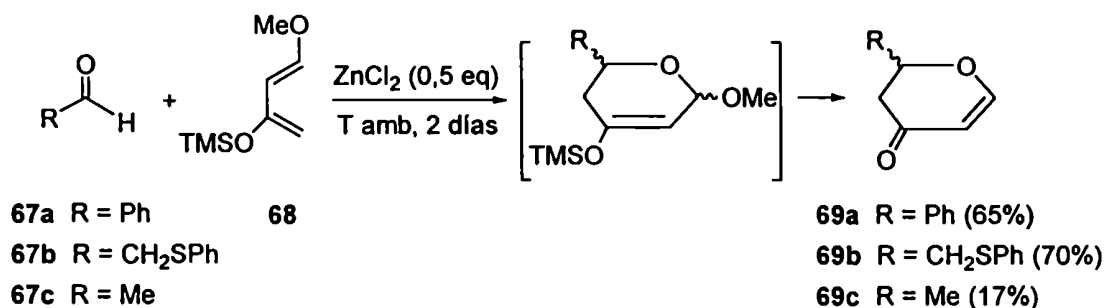


R = alquilo, arilo, etc.

R<sup>1</sup> = H, Me,

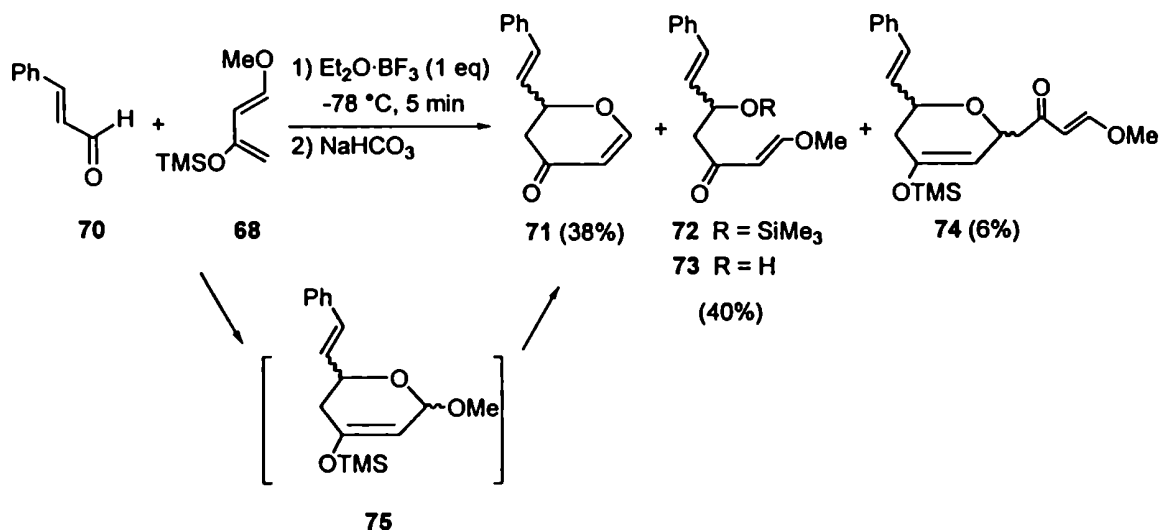
R<sup>2</sup> = H, Me, Et

Danishefsky y otros autores sintetizaron este tipo de dihidropirranonas, estructuralmente relacionadas con 51 y 65, por reacciones de hetero-Diels-Alder de aldehídos con sililoxidienos. Es decir, se empleaba una reacción de construcción del anillo piranona sin utilizar un azúcar como precursor. Por ejemplo, la reacción de 67a-c con el dieno 68 condujo a las enonas 69a-c.<sup>44</sup>

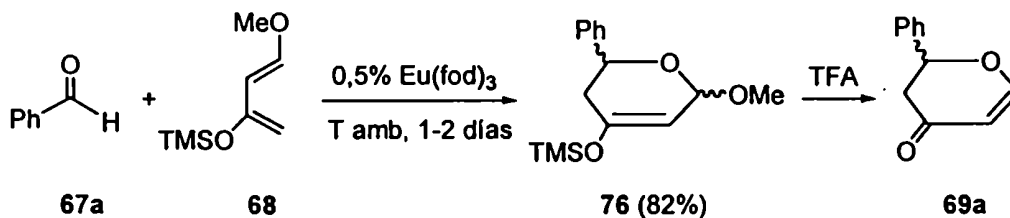


Por reacción del mismo dieno 68 con el aldehído 70 bajo catálisis de trifluoruro de boro-etil eterato (Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>) durante 5 minutos, se obtuvo una mezcla de productos entre los cuales uno era la dihidropirranona esperada 71.<sup>45</sup> Los compuestos 72 y 73 eran los

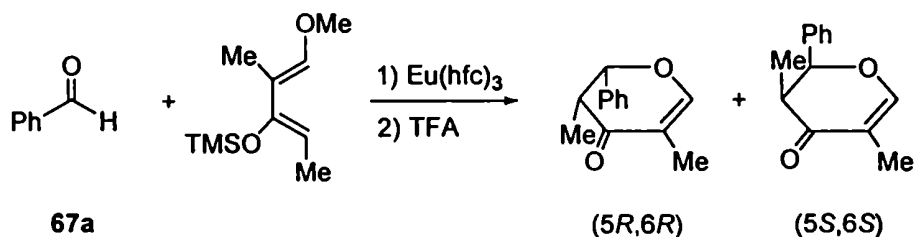
productos de una reacción tipo Mukaiyama, y **74** un bis aducto. Por otro lado, se observó que **72** y **73** se transformaban en **71** cuando se sometían a las mismas condiciones de reacción, pero lo hacían muy lentamente (en 1-4 h daban una conversión de un 70%) como para ser los intermediarios principales de la formación de **71**. Se demostró así que la mayor parte del producto **71** se producía por una ruta que involucraba una cicloadición de hetero-Diels-Alder, con el aducto **75** como intermediario.



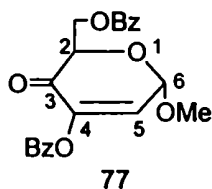
La cicloadición de **67a** con **68** promovida por  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  permitió aislar el intermediario **76**, el cual reordenaba a **69a** por tratamiento con ácido trifluoroacético.<sup>46</sup>



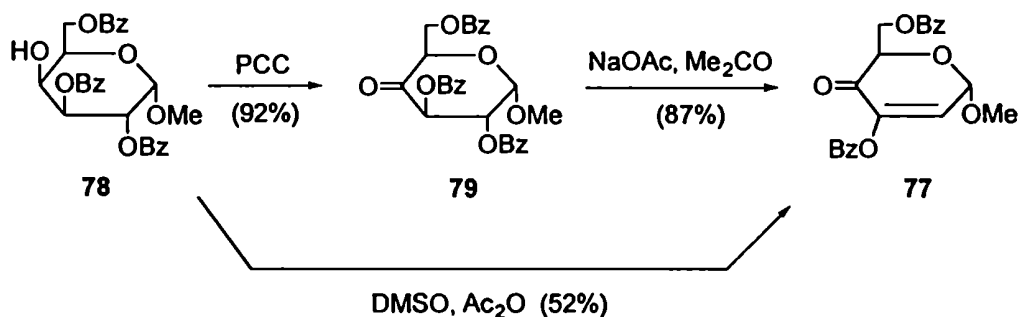
Con el empleo del catalizador quiral tris[3-(heptafluoropropilhidroximetilén)-(+)-canforato] de europio(III) ( $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ) se logró inducir asimetría, obteniéndose en la siguiente reacción el enantiómero (5*R*,6*R*) como producto mayoritario ( $\text{ee} > 50\%$ ).<sup>46</sup>



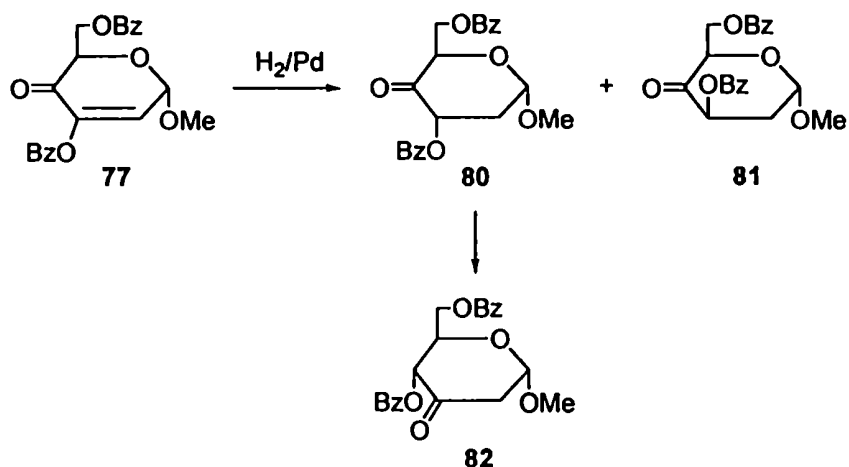
### 1.9.- 2-Benzoiloximetil-4-benzoiloxi-6-metoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-ona (77).



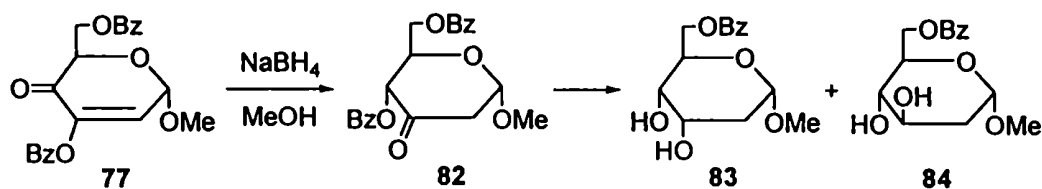
Esta dihidropiranonona, estructuralmente relacionada con la isolevoglucosenona (15), fue sintetizada por Lichtenthaler<sup>47</sup> por oxidación del metil tribenzoilgalactopiranosido 78, el cual se obtenía a partir de galactosa en dos pasos. Si la oxidación se realizaba con PCC, era necesario agregar luego un reactivo básico para producir la eliminación  $\beta$  del grupo benzoiloxi en el intermediario 79. En cambio, si la oxidación se llevaba a cabo con  $\text{DMSO}/\text{Ac}_2\text{O}$  la eliminación  $\beta$  se produce *in situ* una vez formado el grupo carbonilo.



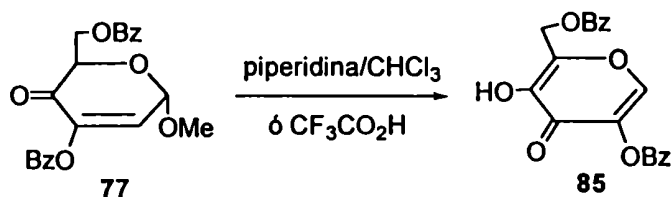
Respecto a la reactividad de estas enonas, ellas y sus productos de reacción muestran la misma tendencia a experimentar reacciones de reordenamiento que en el caso de otras enonas descritas anteriormente. Por lo tanto, se observa también que reacciones muy simples aplicadas a estos compuestos pueden conducir a productos que no serían los mismos que los obtenidos en la reacción con una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada común. Por ejemplo, al hidrogenar **77** con  $\text{H}_2/\text{Pd}$  se obtuvo como producto principal de la reacción la ulosa **82**.<sup>38,42</sup> Este resultado se explicó considerando que **80**, el producto mayoritario de la hidrogenación (**80:81** en relación 3:1), al entrar en contacto con la silicagel durante su purificación experimenta enolización del grupo cetona, seguida de la migración de benzoílo al enol y posterior recetonización para dar **82**.

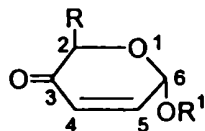


Es interesante también la reducción de **77** con  $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ , la cual conduce a una mezcla de **83** y **84**.<sup>38,42</sup> La obtención de estos productos se atribuyó a que el producto mayoritario de la reducción de **77** experimenta migración del grupo benzoílo enólico y cetonización del enol resultante para dar la cetona **82**. Esta cetona por una nueva reducción con  $\text{NaBH}_4$  producía **83** y **84** en una relación 1,7:1. Cabe destacar que cuando la reducción se realizaba con un hidruro menos reactivo ( $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  en lugar de  $\text{NaBH}_4$ ) se obtenía la cetona **82** con 44% de rendimiento.

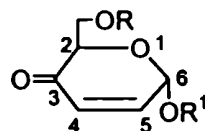


Las dihidropirranonas del tipo de **77** tienen tendencia a reordenarse en medio básico y también en medio ácido. Por ejemplo, al tratar **77** con piperidina/ $\text{CHCl}_3$  se observó su conversión en la  $\gamma$ -pirona **85**, a la vez que el tratamiento de la misma enolona con ácido trifluoroacético condujo también a **85** con 89% de rendimiento.



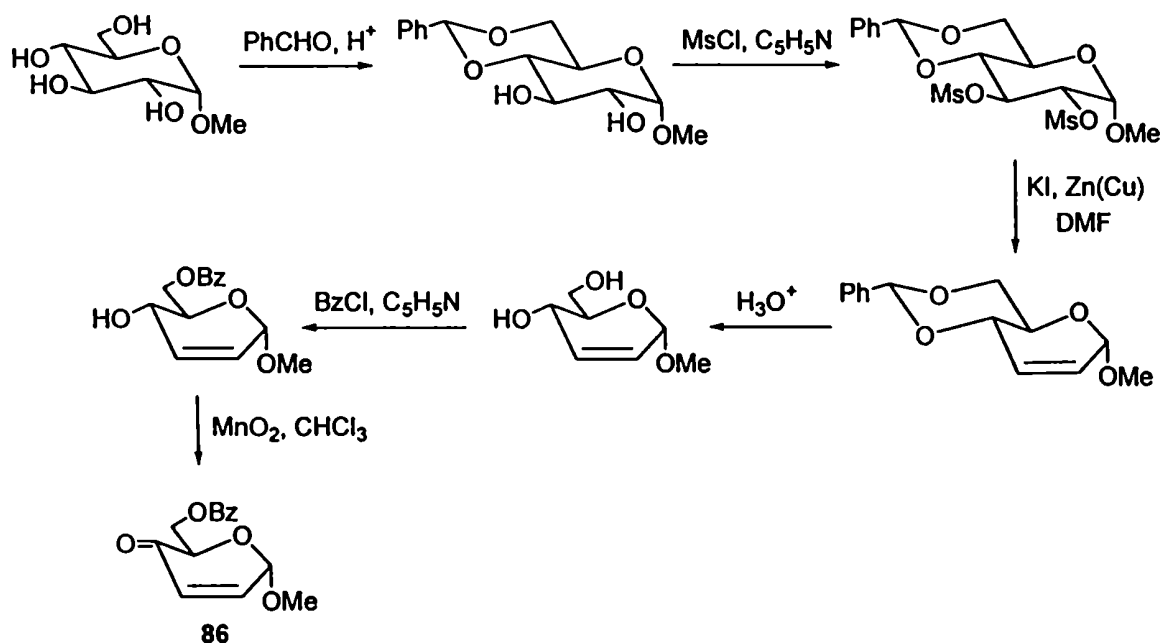
1.10.- 6-Alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas.

R = H, Me  
R<sup>1</sup> = Me, Et



R = H, Ac, Bz, Ts, Tr  
R<sup>1</sup> = Me, Et

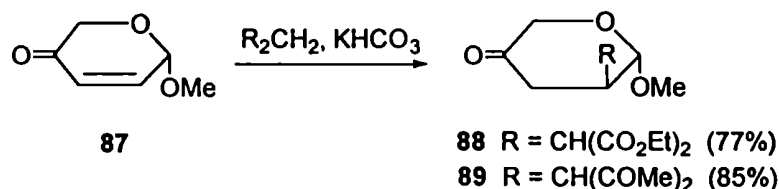
Los métodos de síntesis de este tipo de dihidropirranonas fueron recopilados por Holder.<sup>3</sup> El procedimiento general más representativo fue desarrollado por Fraser-Reid y col.<sup>48</sup> El método consiste en la protección de un glicósido con un grupo protector monofuncional (acetato, tritilo) o bifuncional (bencilidén), para dejar en la molécula un 1,2-diol libre. Este diol derivatizado por grupos sulfoniloxi se convertía en una olefina. La hidrólisis del grupo protector regeneraba el grupo hidroxilo alílico que por oxidación daba el carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado de la enona. En el siguiente esquema se ilustra la síntesis de la dihidropirranona **86** por la ruta descrita.



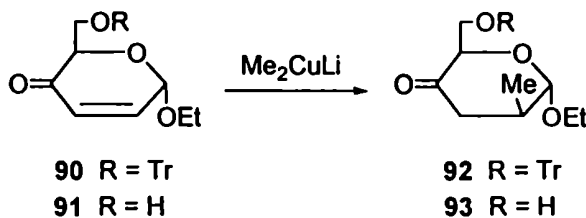


Las estereoselectividad de las reacciones sobre esta clase de enonas queda definida por factores estereoelectrónicos y/o conformacionales. En cada reacción puede influir uno o ambos factores en forma diferente y por esta razón se estudió cada caso por separado.

Las adiciones-1,4 de nucleófilos sobre el carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado de estos compuestos resultaron altamente diastereoselectivas, y los productos observados resultaban del ataque del reactivo por la cara contraria al grupo alcoxilo anomérico (C-6) vecino al doble enlace carbono-carbono.<sup>3</sup> Por ejemplo, las adiciones de Michael de malonato de dietilo y de 2,4-pentanodiona sobre **87** tuvieron lugar con una excelente estereoselectividad para dar **88** y **89** respectivamente.

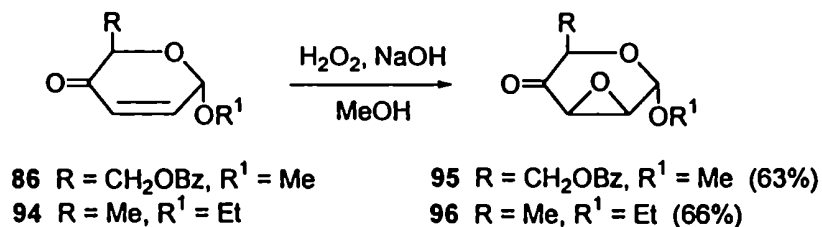


Asimismo, la adición-1,4 de  $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$  a **90** y **91** condujo a los compuestos **92** y **93** como únicos productos de adición conjugada (en algunos casos se observaron también productos de adición-1,2).<sup>49,50</sup>

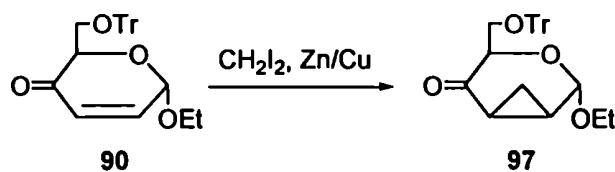


Las epoxidaciones de **86** y **94** también fueron estereoselectivas y dieron los productos

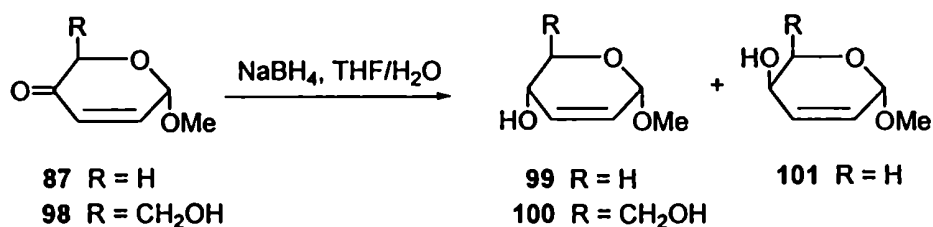
95 y 96, respectivamente.<sup>51,52</sup>



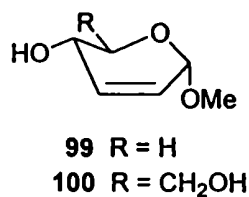
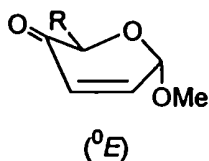
La adición de metileno al doble enlace (ciclopropanación) de **90** bajo condiciones de Simmons-Smith, tuvo lugar con la misma estereoinducción del grupo alcoxilo anomérico para dar **97**.<sup>3</sup>



La reducción de **87** con NaBH<sub>4</sub> en THF/H<sub>2</sub>O produjo una relación 90:8 de **99:101** y la misma reacción sobre **98** dio **100** como único producto.<sup>53,54</sup>



La selectividad diastereofacial de las reacciones descriptas anteriormente se justificó en base a la conformación preferencial de las dihidropirranonas de partida (**87** y **98**). Estas enonas adoptan casi exclusivamente la conformación  ${}^0E$ , la cual induciría la aproximación del nucleófilo al doble enlace por la cara menos impedida (opuesta a la que contiene el sustituyente alcoxilo). En el caso particular de la reducción con borohidruro se observa este comportamiento. Además se cumple la regla de Barton<sup>55</sup> para la reducción de cetonas no impedidas, la cual predice como producto mayoritario el epímero con el OH ecuatorial (**99** y **100**, respectivamente).



## Capítulo 2

### Reacciones de Diels-Alder de Dihidropiranas

En el Capítulo 1 se han descrito métodos de síntesis de distintos tipos de dihidropiranas y se ilustró la reactividad química de las mismas.

Por poseer un carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado, se estudió la potencialidad de algunas enonas como dienófilos en cicloadiciones de Diels-Alder. Es sabido que la presencia de un doble enlace carbono-carbono conjugado con un grupo atractor de electrones, como un grupo carbonilo, disminuye la energía del orbital molecular vacío más bajo (LUMO) del doble enlace y favorece la transición de energía necesaria para una reacción de cicloadición con un dieno, lo cual se manifiesta como una mayor velocidad de reacción.<sup>56,57</sup>

Las reacciones de Diels-Alder resultan de utilidad para la construcción de biciclos o policiclos y son reacciones clave en síntesis de moléculas complejas y en particular de productos naturales.<sup>58,59</sup>

Una ventaja adicional de las dihidropiranas como potenciales dienófilos deriva de la posibilidad de catalizar estas cicloadiciones con ácidos de Lewis. La coordinación del ácido de Lewis con el oxígeno del grupo carbonilo del dienófilo provoca una disminución considerable del LUMO del doble enlace carbono-carbono, por lo cual las cicloadiciones transcurren más rápidamente y a menor temperatura.<sup>60,61</sup>

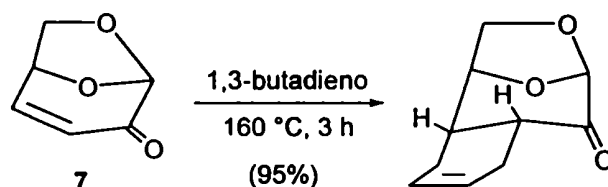
Desde el punto de vista de la selectividad, se mostró en el Capítulo 1 que las reacciones sobre el grupo carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado de dihidropiranas quirales resultan generalmente estereoselectivas, debido a la inducción asimétrica de los estereocentros en distintas posiciones de su anillo.

A continuación se describirán los antecedentes sobre el uso de las distintas clases de dihidropiranas en reacciones de Diels-Alder, detallándose los resultados obtenidos

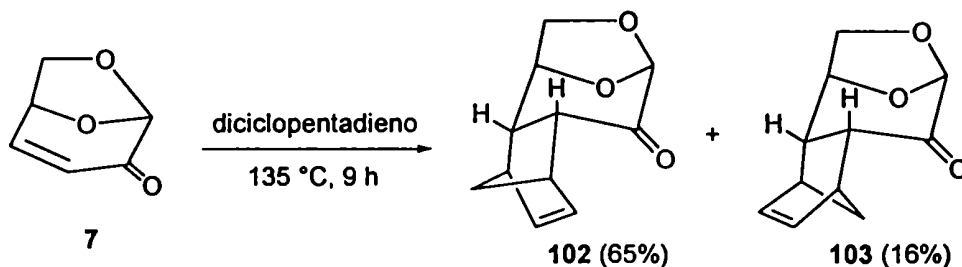
respecto a las condiciones de reacción utilizadas y al control estereoquímico en la formación de los aductos.

### 2.1.- Levoglucosenona.

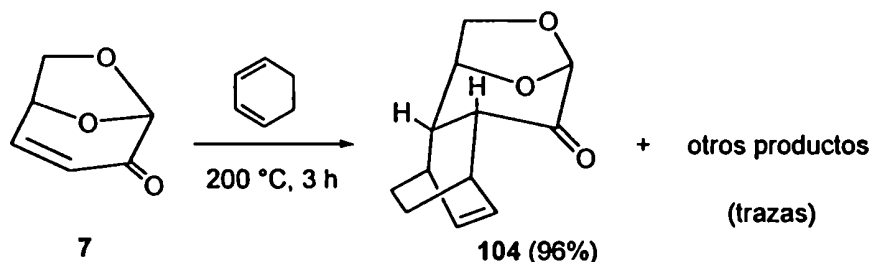
Según se describió en el Capítulo 1, las reacciones sobre la levoglucosenona (**7**) resultan altamente estereoselectivas debido al impedimento estérico del puente 2,7-anhidro que induce la aproximación de reactivos por la cara opuesta. También se observó esta tendencia en las reacciones de Diels-Alder de **7**, de modo que los aductos mayoritarios resultaban del ataque del dieno al doble enlace carbono-carbono por la cara menos impedida de la enona.<sup>62,63</sup> Por ejemplo, la cicloadición térmica de **7** con 1,3-butadieno condujo a un único aducto, producto del ataque por la cara opuesta a la que contiene al anillo dioxolano.<sup>62</sup>



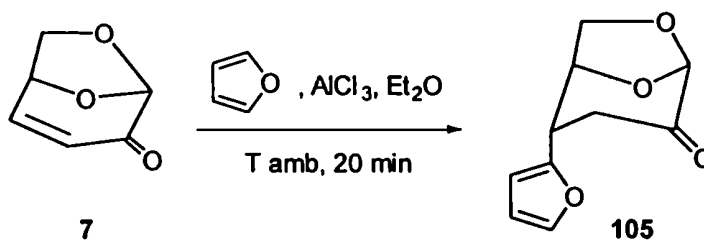
Para la reacción térmica de **7** con ciclopentadieno se empleó directamente el dímero, y la misma condujo a los aductos endo **102** (mayoritario) y exo **103**, los cuales se formaban por ataque del dieno por la cara menos impedida de **7**.<sup>62,63</sup>



De manera similar, la reacción de **7** con 1,3-ciclohexadieno produjo el aducto endo **104** con alto rendimiento, junto con trazas de otros productos.<sup>62</sup>



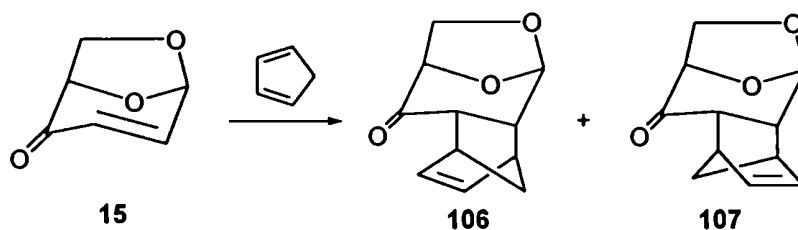
Los intentos de cicloadición térmica de **7** con furano resultaron infructuosos. Es conocida la baja reactividad del furano como dieno en este tipo de reacciones, por lo cual se recurrió a la cicloadición a temperatura ambiente y en presencia de  $\text{AlCl}_3$  como catalizador. La reacción, en lugar de dar un aducto de Diels-Alder, condujo a un producto de adición de Michael de la enona (**105**), el cual provenía de la sustitución electrofílica en el C-2 del anillo furano.<sup>62</sup>



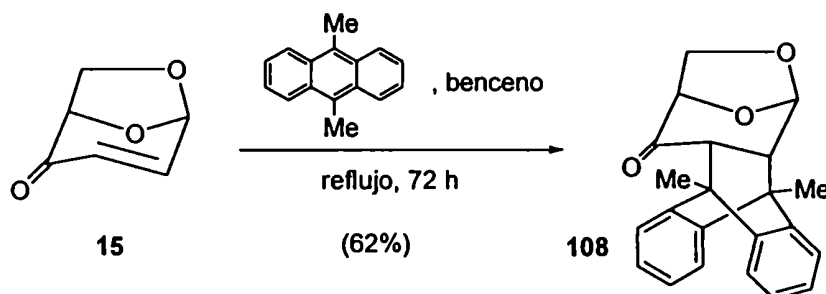
## 2.2.- Isolevoglucosenona.

Al igual que con la levoglucosenona (**7**), la isolevoglucosenona (**15**) experimentó reacciones de Diels-Alder con alta selectividad diastereofacial para dar solamente aductos resultantes del ataque del dieno por la cara menos impedida de la enona.<sup>64,65</sup> Así, la cicloadición de ciclopentadieno a **15** condujo a los aductos endo (**106**) y exo (**107**) en una

relación **106:107** de 11:1 en condiciones térmicas (benceno a reflujo por 1-2 h, 88% de rendimiento) y de 4,5:1 bajo catálisis con  $\text{ZnCl}_2$  (en  $\text{Et}_2\text{O}$  a 48 °C durante 45 min, 83% de rendimiento).<sup>64,65</sup>

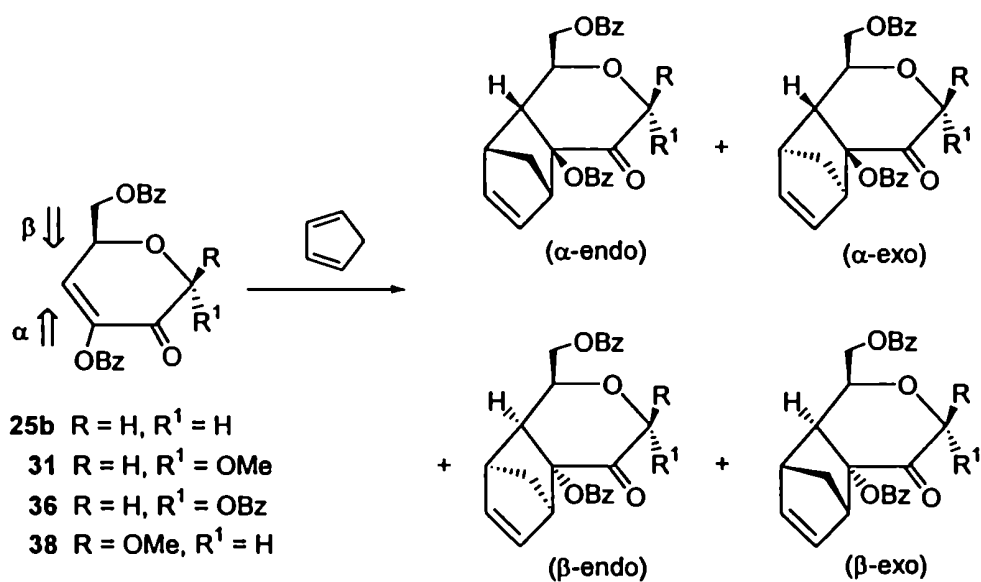


Asimismo, la reacción con el dieno simétrico 9,10-dimetilantraceno produjo **108** como único aducto, con 62% de rendimiento.<sup>65</sup>



### 2.3.- 6-Benzoiloximetil-4-benzoiloxi-2H-pirán-3(6H)-onas (enlonas).

Lichtenthaler estudió la cicloadición de las enlonas **25b**, **31**, **36** y **38** con ciclopentadieno en variadas condiciones. Se determinaron rendimientos, selectividades faciales ( $\alpha:\beta$ ) y relación endo:exo de los productos.<sup>66</sup> A continuación se ilustran los cuatro posibles aductos resultantes de cada enlona y en la Tabla 1 se detallan los resultados obtenidos.

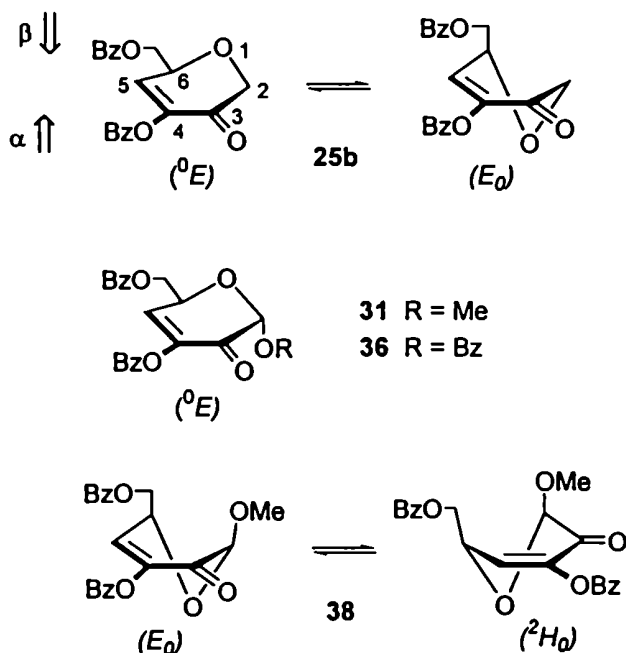


**Tabla 1: Cicloadiciones de las enolonas 25b, 31, 36 y 38 en condiciones térmicas, bajo catálisis y a alta presión.**

Enolona	Condiciones	Rend. (%)	Relación de aductos		
			$\alpha:\beta$	$\alpha$ endo:exo	$\beta$ endo:exo
<b>25b</b>	a) Alta T	38	3:1	8:1	5:1
	b) Catálisis TiCl <sub>4</sub>	16	4:1	1,2:1	1:1,3
	c) T amb, 15 kbar	85	3:1	5:1	4,3:1
<b>31</b>	a) Alta T	37	1:1,7	1:1,7	2,5:1
	b) Catálisis SnCl <sub>4</sub>	23	$\alpha$	1:1,3	
	c) T amb, 15 kbar	44	1:6	1:1	7:1
<b>36</b>	a) Alta T	72	1:5	2,3:1	6:1
	b) Catálisis SnCl <sub>4</sub>	8	$\beta$		9:1
	c) T amb, 15 kbar	94	1:6	4:1	6,5:1
<b>38</b>	a) Alta T	48	6:1	3:1	1:1
	b) Catálisis TiCl <sub>4</sub>	82	$\alpha$	100:1	
	c) T amb, 15 kbar	97	40:1	8:1	1:1



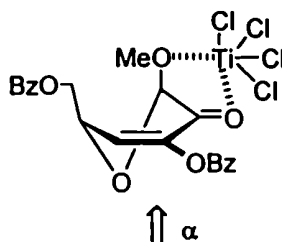
Las diastereoselectividades faciales observadas (relación  $\alpha:\beta$ ) se justificaron tomando en cuenta las conformaciones preferenciales de los dienófilos en solución, las cuales se establecieron en base a cálculos de mecánica molecular y se corroboraron por datos de RMN  $^1\text{H}$ .



Se estudió entonces la estereoquímica de las cicloadiciones de estas enolonas a alta presión. La aproximación del ciclopentadieno por la cara  $\alpha$  o  $\beta$  de la dihidropiranoa dependía del impedimento estérico ocasionado por los sustituyentes de C-2 y C-6. Por ejemplo, en **25b** el grupo benzoiloximetilo de C-6 impediría la adición del dieno por la cara  $\beta$  (selectividad  $\alpha:\beta$  3:1). Contrariamente, la preferencia (6:1) para la adición por la cara  $\beta$  observada por las enolonas **31** y **36** se justificó por el predominio de la conformación  $^0E$  en la cual el grupo  $\alpha$ -metoxilo o  $\alpha$ -benzoiloxi orientado cuasi-axialmente ocasiona mayor impedimento estérico que el grupo  $\beta$ -benzoiloximetilo cuasi-ecuatorial.

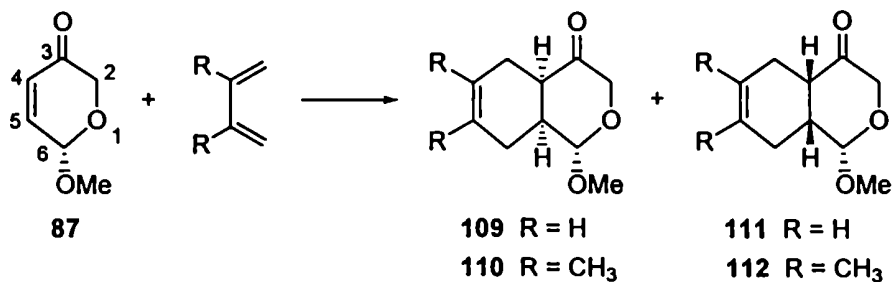
La correlación entre la cara menos impedida estéricamente en la conformación favorecida y la preferencia del ataque se cumpliría también para las reacciones inducidas térmicamente, pues como se muestra en la Tabla 1, las selectividades  $\alpha:\beta$  para las cicloadiciones en condiciones de alta temperatura resultaban ser similares a las observadas en condiciones de alta presión.

Si bien el análisis de los resultados en condiciones de catálisis por ácidos de Lewis era más somero, los autores destacaban la alta selectividad diastereofacial observada para **38** (bajo catálisis sólo se observó el producto de ataque por la cara  $\alpha$ ), lo cual se atribuyó a la formación del siguiente complejo con el  $\text{TiCl}_4$ .

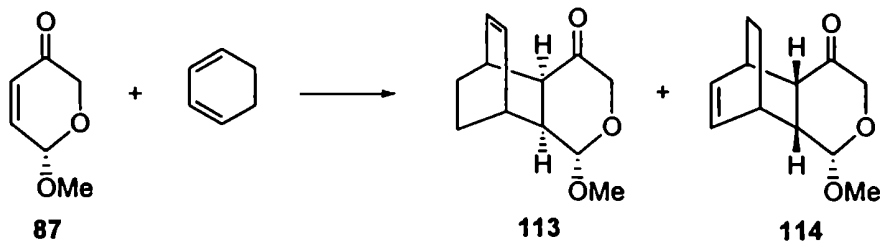


#### 2.4.- 6-Alcoxi-2H-pirán-3(6H)-onas.

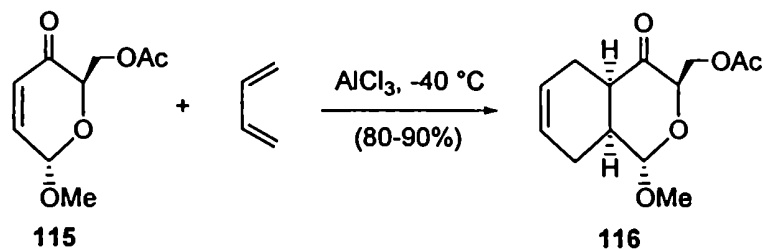
Jurczak<sup>67</sup> estudió las reacciones de Diels-Alder de la dihidropiranonona **87** con diferentes dienos a alta presión (11 kbar y temperatura ambiente). Dichas cicloadiciones mostraron diastereoselectividades faciales inducidas por el grupo presente en el C-6 superiores a las de las mismas reacciones realizadas a alta temperatura (100 °C y presión atmosférica). Por ejemplo, las cicloadiciones de **87** con 1,3-butadieno y 2,3-dimetil-1,3-butadieno produjeron respectivamente una relación 109:111 de 93:7 y 110:112 de 92:8 para las reacciones inducidas térmicamente, mientras que en condiciones de alta presión se observó en ambos casos una relación de productos de 98:2 (con rendimientos mayores al 70%).



La cicloadición de **87** con 1,3-ciclohexadieno inducida térmicamente mostró una relación **113:114** de 95:5, mientras que a alta presión el único producto observado fue **113**. Esta diferencia de selectividad entre las reacciones llevadas a cabo a alta presión y las realizadas a presión atmosférica se justificó considerando que las adiciones que conducían a **113** y **114** tenían diferentes volúmenes de activación.



Fraser-Reid y col.<sup>68</sup> obtuvieron altos rendimientos y sólo el estereoisómero esperado (**116**) en la cicloadición de **115** con 1,3-butadieno promovida por  $\text{AlCl}_3$ .



Los mismos autores compararon la reactividad en cicloadiciones de Diels-Alder de estos compuestos con los correspondientes sin un oxígeno en el ciclo y obtuvieron como resultado que la presencia de este oxígeno en el anillo aumenta la reactividad de estos compuestos como dienófilos.<sup>69</sup> Se postuló que esta mayor reactividad es de origen electrónico y obedecería al efecto electroatractor de ese oxígeno sobre el carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado, el cual facilitaría el proceso de cicloadición controlado por el LUMO.

## Capítulo 3

### Objetivos de la Tesis

Se describió en los Capítulos 1 y 2 la utilidad de las dihidropiranos, en su mayoría derivadas de azúcares, en la síntesis de moléculas asimétricas. En contraste con sus monosacáridos precursores, las dihidropiranos poseen un número menor de grupos hidroxilo ó funciones derivadas de él. Además, la presencia del sistema carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado les confiere una gran versatilidad para diversos tipos de transformaciones químicas. Simultáneamente, los estereocentros ubicados en distintas posiciones del anillo son capaces de inducir estereoselectividad en las reacciones ejecutadas sobre ese grupo cetona conjugado.

Como objetivo general de este trabajo de tesis se planteó el estudio de la reactividad del sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado de dihidropiranos, como así también establecer la influencia de los estereocentros presentes en las mismas en el curso estereoquímico de diversas reacciones. Dado que el número de estereocentros es reducido, la ubicación estratégica de éstos, con la quiralidad deseada, permitiría el control eficiente de la estereoselectividad de dichas transformaciones.

Como continuación de trabajos previos de este laboratorio, se propuso como primer objetivo específico la síntesis de la *D-epi*-purpurosamina, un diaminotetradesoxyzúcar del tipo encontrado en antibióticos aminoglicosídicos, a partir de una dihidropirano derivada de D-galactosa ((2*R*,6*S*)-6-acetoximetil-2-(2-propiloxi)-2*H*-pirán-3(6*H*)-ona).

El segundo objetivo específico consistió en el estudio de dicha dihidropirano como dienófilo en cicloadiciones de Diels-Alder. Esta reacción, de importancia fundamental en síntesis orgánica, permitiría construir enlaces C-C y por ende compuestos carbocíclicos. Si fuera factible el estereocontrol en tales cicloadiciones se podrían generar policiclos de

configuración definida en todos sus estereocentros.

Sin embargo, era previsible que en estas reacciones el grupo acetoximetilo en el C-6 de las dihidropiranas derivadas de hexosas pudiera ejercer efectos estereoelectrónicos que dificultarían la adición del dieno. Por esa razón se planteó la síntesis de dihidropiranas derivadas de pentosas (2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas). En este caso era necesario generar estereoselectivamente el único estereocentro presente en la molécula (el centro anomérico) pues éste gobernaría la estereoselectividad de las reacciones a realizar.

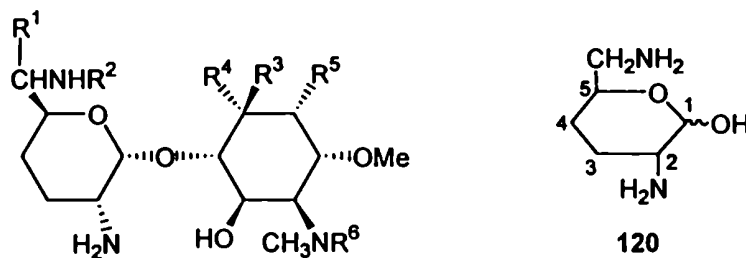
Además, para completar este objetivo se propuso llevar a cabo las cicloadiciones de Diels-Alder sobre estas nuevas dihidropiranas, con las cuales se esperaban mejores resultados por no poseer sustituyente en C-6. Esta última propuesta implicaba un estudio detallado de la estereoquímica de los aductos resultantes, como así también de los factores que determinarían la estereoselectividad en la reacción.

# **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## Capítulo 4

### Uso de Dihidropirranonas Derivadas de Hexosas para la Síntesis Enantioespecífica de un Glicósido de D-*epi*-Purpurosamina

Los pseudodisacáridos del tipo de 117-119 constituyen una clase estructuralmente simple de antibióticos aminoglicósidos. En ellos se encuentran azúcares del tipo de la D-purpurosamina (120) unidos por enlaces  $\alpha$ -glicosídicos a un derivado 1,4-diaminociclitol. El patrón de sustitución de las unidades permite diferenciar entre sí las distintas familias de estos antibióticos: Fortimicinas<sup>70</sup> (por ejemplo 117a y 117b), Istamicinas<sup>71</sup> (118a y 118b), Sanamicinas<sup>72,73</sup> (119), etc.



**Fortimicina A (117a)**  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{NH}_2$ ,  $R^4 = \text{H}$ ,  $R^5 = \text{OH}$ ,  $R^6 = \text{COCH}_2\text{NH}_2$

**Fortimicina B (117b)**  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{NH}_2$ ,  $R^4 = \text{H}$ ,  $R^5 = \text{OH}$ ,  $R^6 = \text{H}$

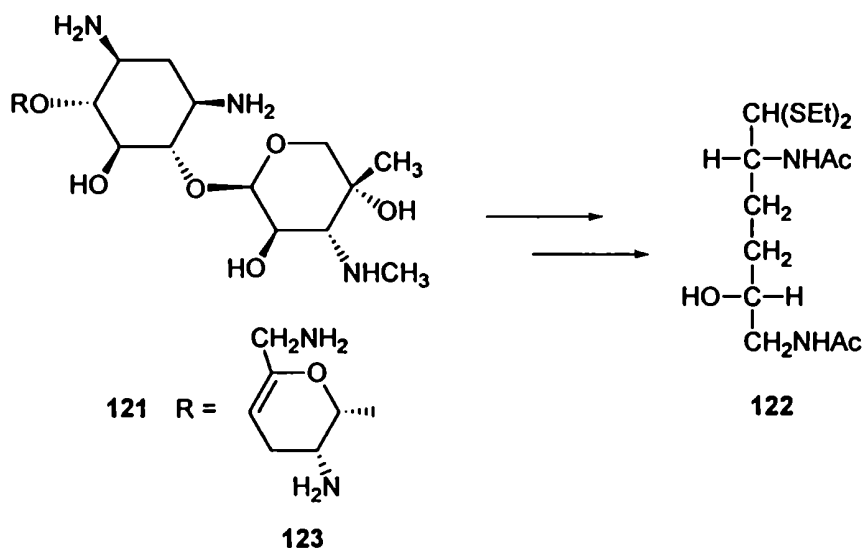
**Istamicina A (118a)**  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$ ,  $R^3 = \text{NH}_2$ ,  $R^4 = \text{H}$ ,  $R^5 = \text{H}$ ,  $R^6 = \text{COCH}_2\text{NH}_2$

**Istamicina B (118b)**  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$ ,  $R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{NH}_2$ ,  $R^5 = \text{H}$ ,  $R^6 = \text{COCH}_2\text{NH}_2$

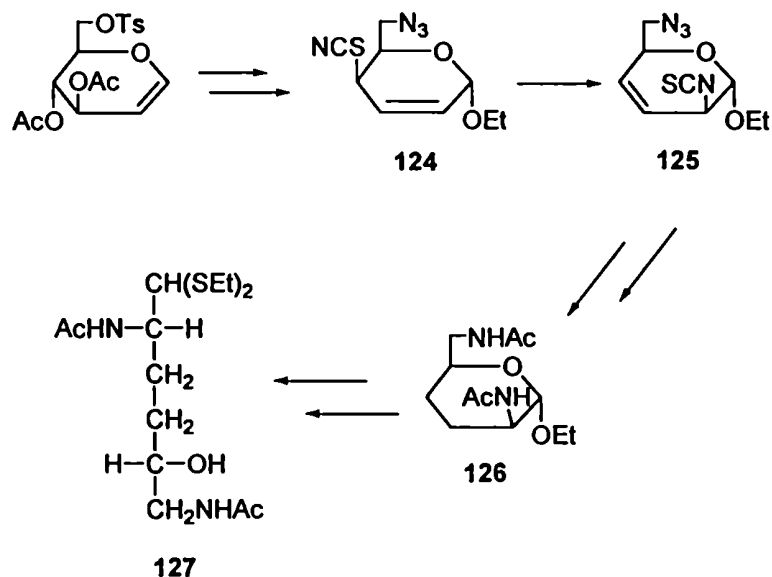
**Sanamicina A (119)**  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{NH}_2$ ,  $R^4 = \text{H}$ ,  $R^5 = \text{H}$ ,  $R^6 = \text{COCH}_2\text{NH}_2$



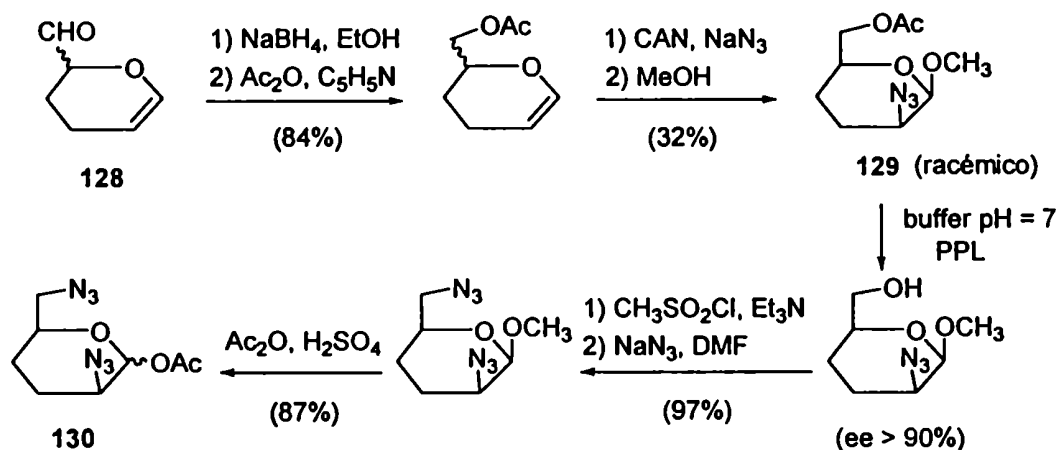
A otro antibiótico aminoglicósido natural, estructuralmente relacionado con los anteriores, llamado sisomicina<sup>74</sup> (121), se le aplicó una secuencia de reacciones a efectos de confirmar su estructura. Dicha secuencia condujo al dietil ditioacetal 122 que brindaba información estructural del componente 2,6-diaminotradesoxihexenopiranososa (123) de 121.<sup>75,76</sup>



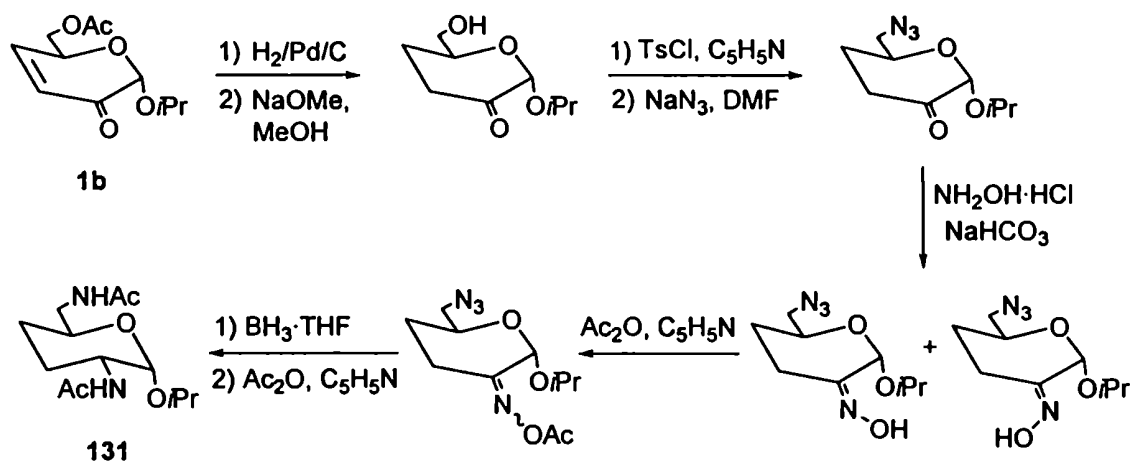
Guthrie y Williams<sup>77,78</sup> informaron una ruta de síntesis de la etil *N,N*-diacetil-*D-epi*-purpurosamina (126), la cual incluye como paso clave el reordenamiento del grupo tiocianato alílico de 124 para dar el 2-isotiocianato 125. Una secuencia de reacciones aplicadas a 125 condujo a 126, el cual se lo transformó en el dietil ditioacetal 127. El hecho de que este compuesto era enantiomérico de 122 suministró una confirmación estructural del componente 2,6-diaminotradesoxihexenopiranososa (123) de la sisomicina (121). Gero y col.<sup>79,80</sup> describieron una secuencia similar, la cual involucraba el reordenamiento alílico de un 4-azido-2-enósido que conducía a la metil *N,N*-diacetil-*D-epi*-purpurosamina análoga.



Por otra parte, a efectos de determinar la relación estructura-actividad biológica de los primeros antibióticos mencionados (117-119), Prinzbach y col.<sup>81,82</sup> prepararon varios derivados de purpurosamina y su 2-*epi*- análogo como precursores sintéticos de esos pseudodisacáridos. En el procedimiento que condujo al 2-*epi*- análogo se partió del dímero de acroleína racémico **128** (3,4-dihidro-2*H*-pirán-2-carbaldehído racémico) y se siguió la secuencia del esquema, la cual incluye una azidonitración para introducir la función amino en C-2 y una resolución enzimática para separar el racemato **129**. Estos dos pasos bajaban el rendimiento en la síntesis, obteniéndose el producto deseado (**130**, precursor directo de la 2-*epi*-purpurosamina) con un rendimiento total del 7-9% y con un ee > 90%.



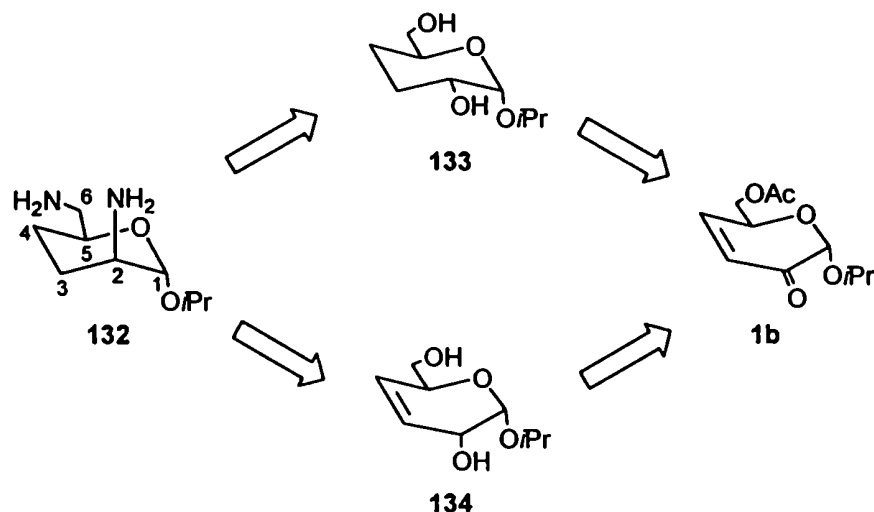
En nuestro laboratorio, se había sintetizado en forma enantioespecífica la 2-propil *N,N*-diacetil-purpurosamina (131) a partir de la (2*R*,6*S*)-6-acetoximetil-2-(2-propiloxi)-2*H*-pirán-3(6*H*)-ona (1b), de acuerdo a la siguiente secuencia.<sup>12</sup>



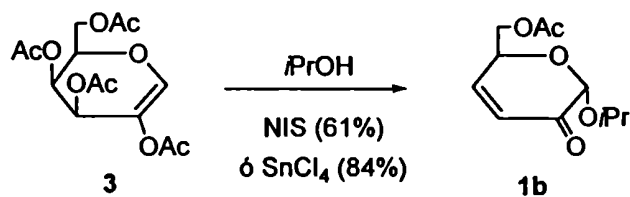
Como continuación de este proyecto de preparación de aminoglicósidos, se planteó como uno de los objetivos de esta Tesis la síntesis enantioespecífica de un glicósido de la *D-epi*-purpurosamina, también a partir de la dihidropiranona 1b.

#### 4.1.- Síntesis.

El examen de la estructura del glicósido de *D-epi*-purpurosamina 132 indica la presencia en su molécula de dos grupos amino, uno de los cuales se encuentra en un carbono quiral (C-2). Los dioles saturado 133 ó insaturado 134 serían precursores adecuados de 132, pues mediante una sustitución nucleofílica en un derivado éster sulfónico de 133 ó 134 se podrían introducir los grupos amino con la estereoquímica correcta. Estos dioles (133 y 134) derivarían de la dihidropiranona 1b por reducción estereoselectiva del grupo carbonilo, acompañada o no de la saturación del doble enlace.

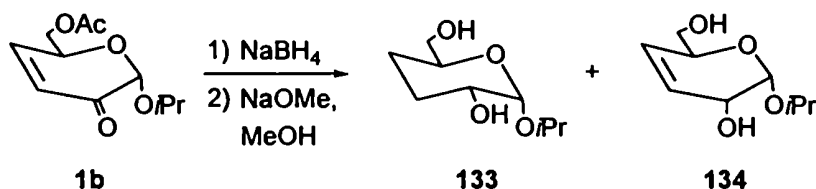


En el Capítulo 1 se describió la preparación de la dihidropiranona 1b por glicosidación promovida por NIS ó  $\text{SnCl}_4$  del 2-acetoxigalactal peracetilado (3).<sup>5,6,8</sup> Dado que este procedimiento conducía a 1b en forma enantioespecífica y con rendimientos altos, aún en escala preparativa, esta enona resultaba un compuesto de partida adecuado para la síntesis propuesta.

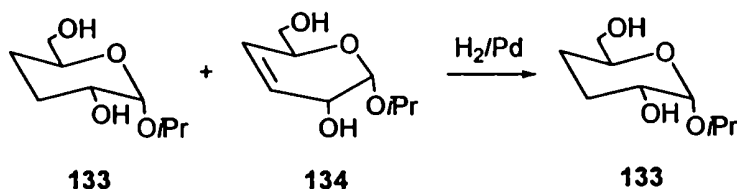


A efectos de preparar el diol 133, se llevó a cabo la reducción del grupo carbonilo de 1b con borohidruro de sodio en metanol, seguida de la desacetilación *in situ* del grupo éster con metóxido de sodio. La reducción del carbonilo transcurrió con saturación parcial del doble enlace para dar, después de la saponificación del acetato, una mezcla 1:3,6 del producto saturado 133 e insaturado 134. Cabe destacar que la reducción del grupo carbonilo ocurrió con una alta selectividad diastereofacial, ya que solamente se obtuvieron los dioles 133 y 134 de configuración D-*eritro*. Esta selectividad se atribuyó al impedimento estérico del sustituyente acetálico en 1b, que induciría el ataque del hidruro

por la cara opuesta.<sup>9</sup>



La mezcla resultante (133 + 134) se hidrogenó en presencia de Pd/C como catalizador para dar como único producto al diol saturado 133, con un rendimiento total del 84% a partir de 1b.



De acuerdo al planteo retrosintético detallado anteriormente, los estereocentros del compuesto 133 tienen la configuración adecuada para dar, vía una sustitución nucleofílica bimolecular en un derivado éster sulfónico, un precursor conveniente del glicósido de la D-*epi*-purpurosamina 132 con la estereoquímica correcta. La sulfonilación de 133 se realizó con cloruro de tosilo en una mezcla 3:1 de cloroformo-piridina,<sup>83</sup> para dar el ditosilato 135 con 82% de rendimiento. El espectro de RMN <sup>1</sup>H de 135, que concordaba con lo esperado para la estructura de este compuesto, se muestra en la Fig. 1.

Desafortunadamente, la reacción de 135 con azida de sodio en DMF, a efectos de sustituir ambos grupos tosilo, no resultó satisfactoria. Cuando la reacción se conducía a alta temperatura (60 a 125 °C), se observaba por CCD la formación de un producto principal que era sensible a la luz UV y tenía mayor movilidad cromatográfica que el compuesto de partida. El espectro de RMN <sup>1</sup>H de este compuesto (Fig. 2) presentaba dos dobletes a 7,79 y 7,34 ppm, lo cual indicaba que un grupo tosilo permanecía intacto. El desplazamiento químico del H-2 similar al de su precursor 135 y la constante de acoplamiento  $J_{1,2} = 3,5$  Hz

(idéntica a la de 135) sugerían una configuración (*R*) en C-2 y que el sulfonato de esta posición no había sido sustituido. Por el contrario, el desplazamiento a campos más altos de H-6 y H-6' con respecto a las mismas señales en 135, demostraba que el grupo tosilo en el C-6 primario sí se había sustituido. De esta manera, 136 era el producto resultante de la sustitución del grupo tosilo primario del C-6 por azida, mientras que el sulfonato en el C-2 secundario permanecía inalterado. El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 136 (Fig. 3) confirmaba la estructura propuesta. Este compuesto era estable, pero cuando se incrementaba la temperatura de la reacción ( $\sim 140\text{ }^\circ\text{C}$ ) a efectos de forzar la sustitución en el C-2, ocurría descomposición total.

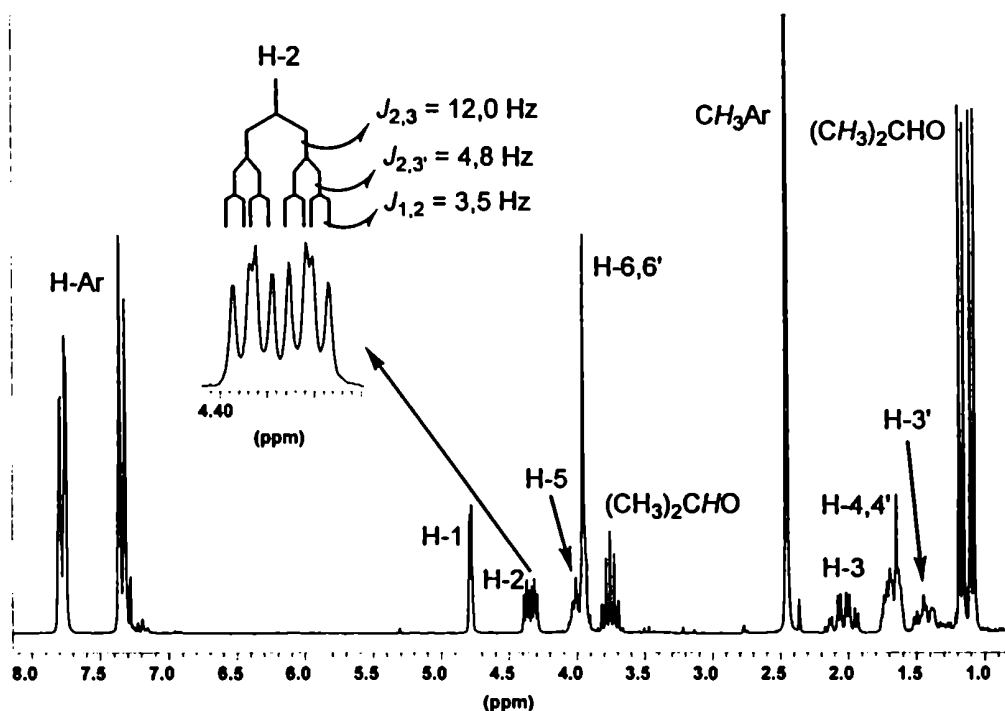
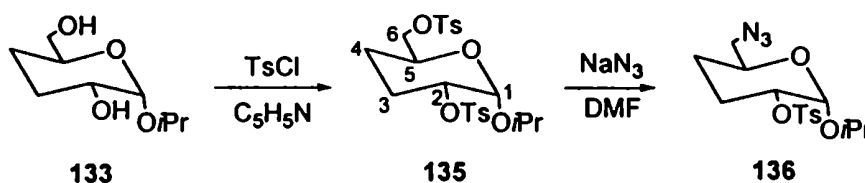


Fig. 1: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) de 135

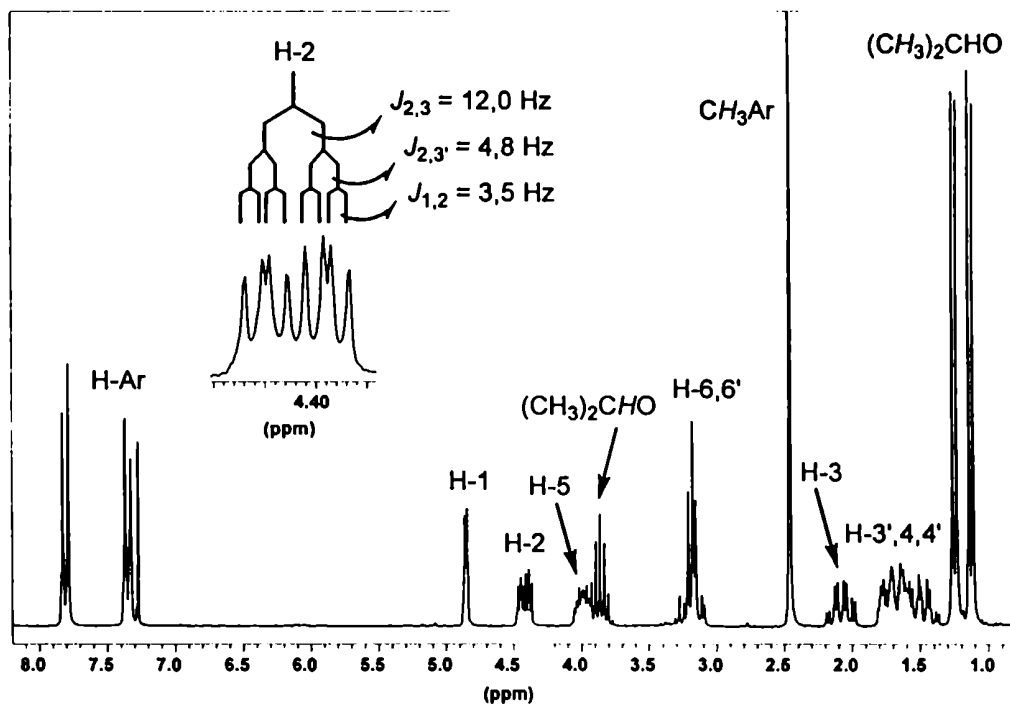


Fig. 2: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) de 136

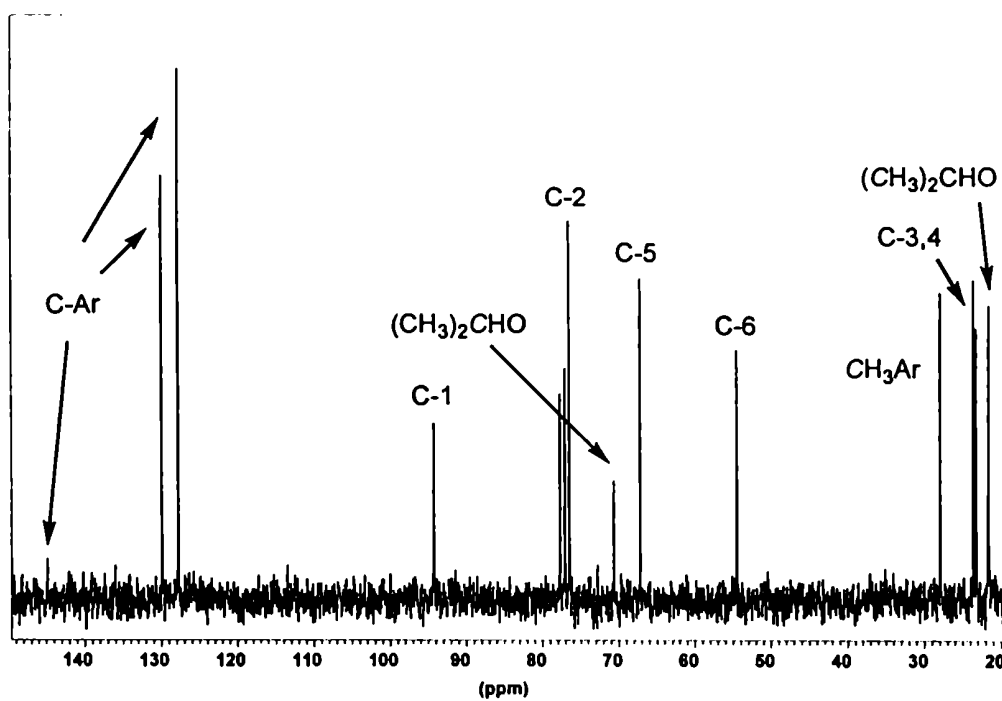
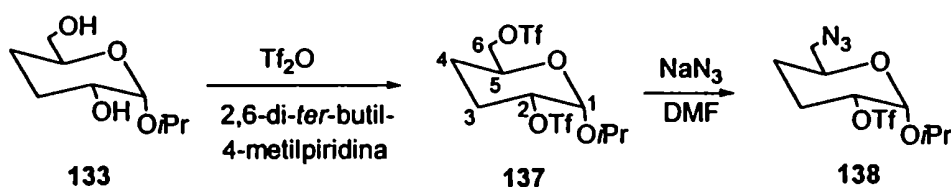


Fig. 3: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 136

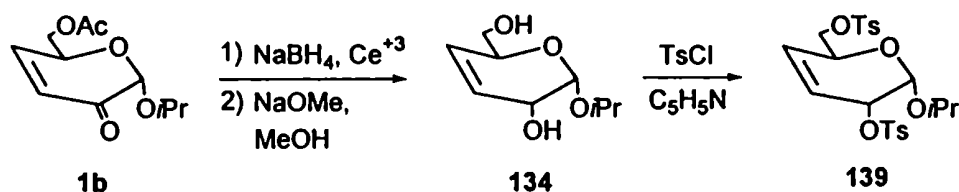
Se procedió entonces a sintetizar el triflato de 133, por ser conocida la propiedad del grupo trifluorometánsulfonato como mejor nucleóforo que el tosilato.<sup>84,85</sup> El diol 133 se trató con anhídrido triflico y 2,6-di-*ter*-butil-4-metilpiridina a baja temperatura para dar el ditriflato 137, el cual se purificó por cromatografía flash.

Sin embargo, el derivado 137 tampoco experimentó la doble sustitución por azida. Todas las condiciones ensayadas para la sustitución de ambos grupos triflato de 137 condujeron al derivado monosustituido 138 como producto principal. Nuevamente, al intentar forzar las condiciones (aumento de la temperatura) para lograr la sustitución en el C-2, se produjo la descomposición total del compuesto.



Los resultados infructuosos nos indujeron a intentar la secuencia alternativa a través del alcohol alílico 134, el cual se preparó manteniendo intacto el doble enlace que estaba presente en el compuesto de partida 1b. Era de esperar que el sulfonato secundario alílico (en C-2) derivado de 134 experimentara más fácilmente una sustitución nucleofílica con azida que el análogo del alcohol saturado 133.

La nueva ruta comenzó con la reducción quimioselectiva del grupo carbonilo de la enona de 1b. La reducción se llevó a cabo con borohidruro de sodio en presencia de cloruro de cerio(III) para evitar la saturación del doble enlace.<sup>86</sup> Por posterior desacetilación con metóxido de sodio, se obtuvo el diol 134 con 81% de rendimiento.





Se tosiló 134 por tratamiento con cloruro de tosilo en una mezcla 3:1 de cloroformo-piridina<sup>83</sup> para dar el ditosilato 139 con 86% de rendimiento. Las estructuras de 134 y 139 se confirmaron por espectroscopía de RMN. Los respectivos espectros de RMN <sup>13</sup>C se muestran en la Fig. 4 y Fig. 5.

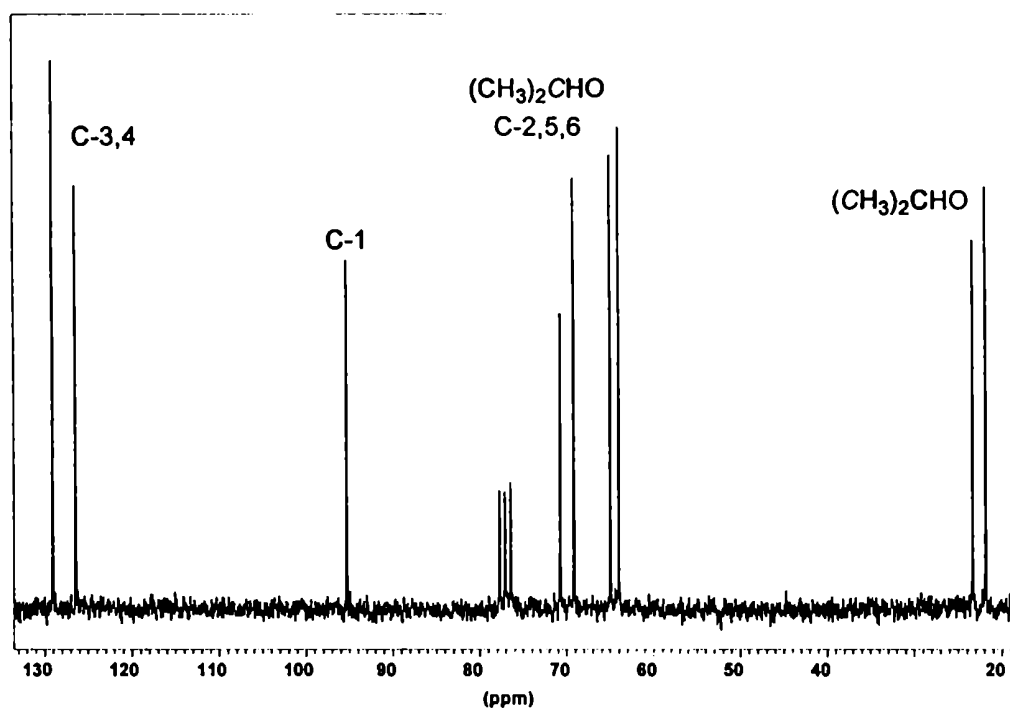


Fig. 4: Espectro RMN <sup>13</sup>C (50 MHz) de 134

El derivado 139 se trató con azida de sodio en DMF a 80 °C durante 3 h, cuando la mezcla de reacción mostró por CCD dos productos principales de mayor movilidad que el compuesto de partida. Las manchas correspondientes no eran activas a la luz UV, lo cual sugería que había ocurrido la sustitución de los grupos tosilo. Los productos se separaron por cromatografía en columna y sus estructuras se determinaron por espectroscopía de RMN <sup>1</sup>H, con la ayuda de experimentos de RMN 2D COSY y técnicas de desacople <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H.

El producto menos polar resultó ser la diazida 140, producida por la sustitución directa de ambos grupos tosilo. El espectro de RMN <sup>1</sup>H de 140 (Fig. 6) mostraba un desplazamiento a campos más altos de las señales del H-2, H-6 y H-6', y el cambio en el valor de la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  (< 1 Hz), de menor magnitud que en 139 (4,1

Hz). Estas alteraciones coincidían con las esperadas para la disustitución por azida con cambio en la configuración del estereocentro de C-2.

El otro producto aislado de la reacción se identificó como el 4-azido-2-enopiranosido **141**, el cual sería resultado de un reordenamiento alílico del grupo azido de **140** desde el C-2 al C-4. Esta clase de reordenamientos alílicos son conocidos y han sido informados para tiocianatos<sup>77</sup> y azidas<sup>75,79,80,87</sup> derivados de enósidos. Durante el reordenamiento tuvo lugar transferencia de la quiralidad, y la configuración del nuevo estereocentro en C-4 pudo determinarse en base a datos del espectro de RMN <sup>1</sup>H de **141** (Fig. 8). Así, el valor pequeño de  $J_{4,5}$  (2,4 Hz) indicó una disposición *gauche* entre H-4 y H-5 y por ende una configuración *D-treo* para los centros quirales de **141**. Los espectros de RMN <sup>13</sup>C de **140** (Fig. 7) y **141** (Fig. 9) daban una confirmación adicional a las asignaciones estructurales.

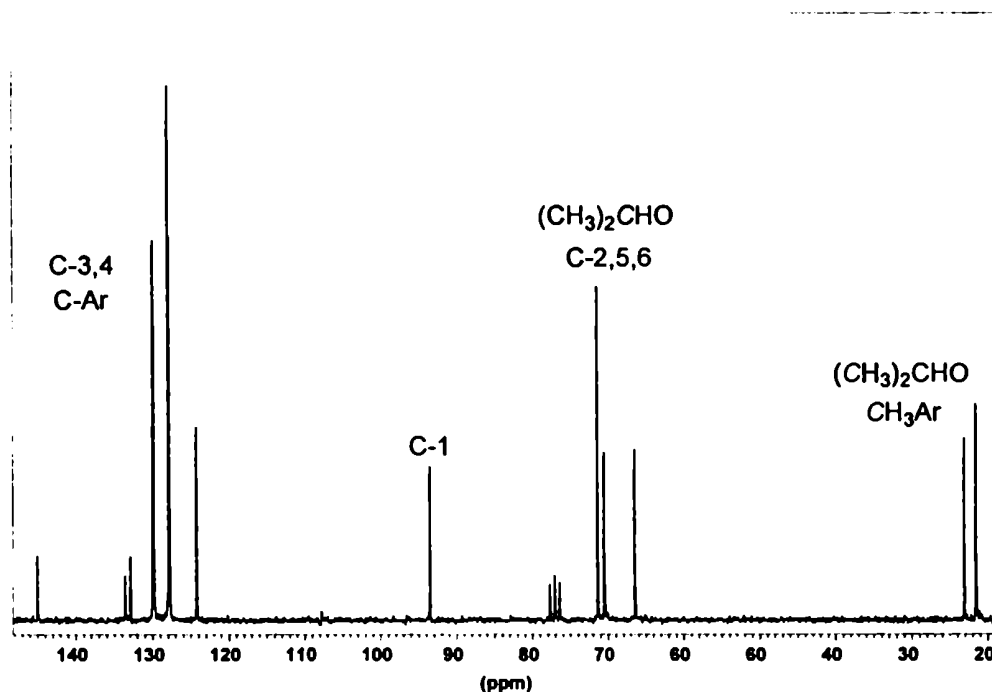
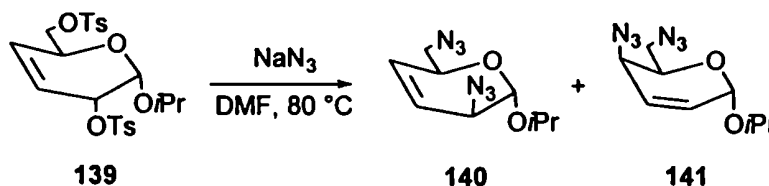


Fig. 5: Espectro RMN <sup>13</sup>C (50 MHz) de **139**

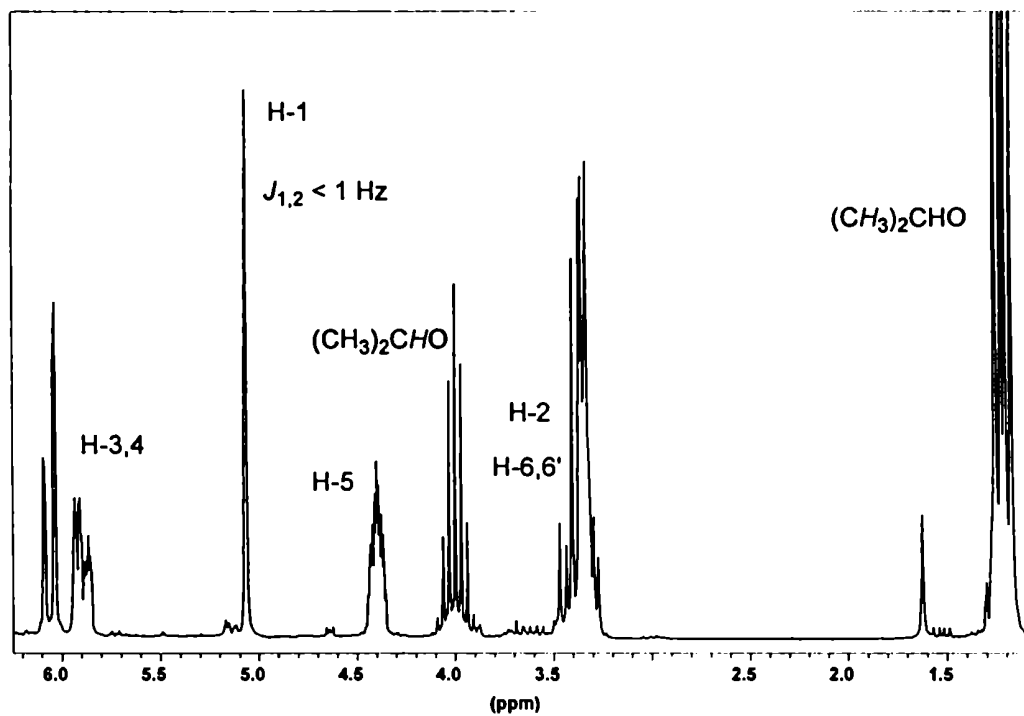


Fig. 6: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) de 140

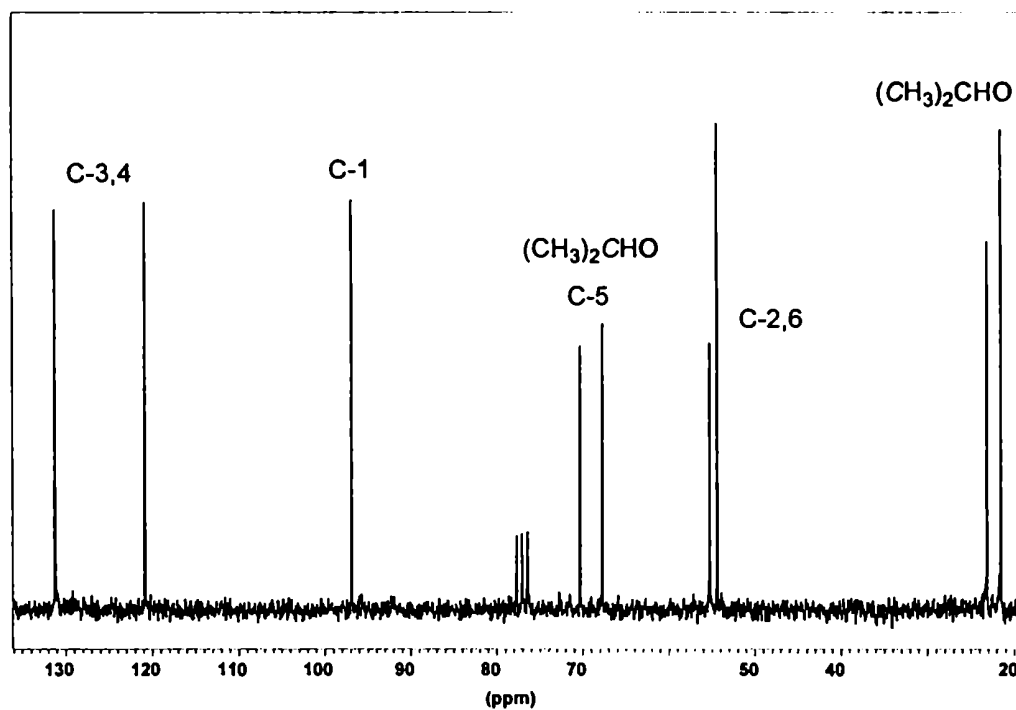
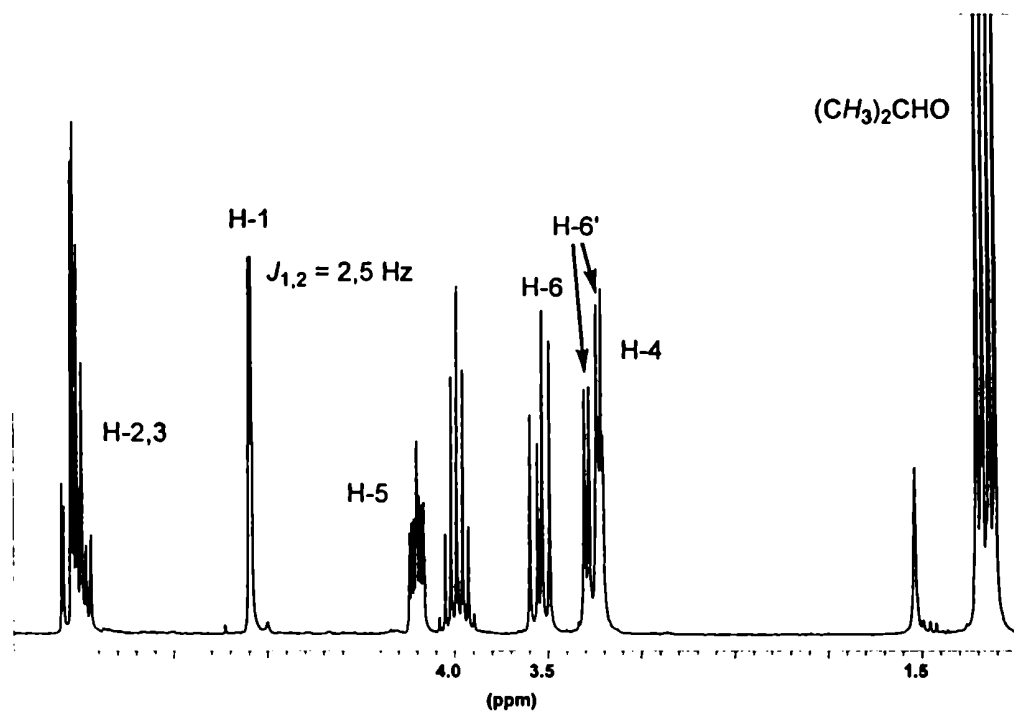
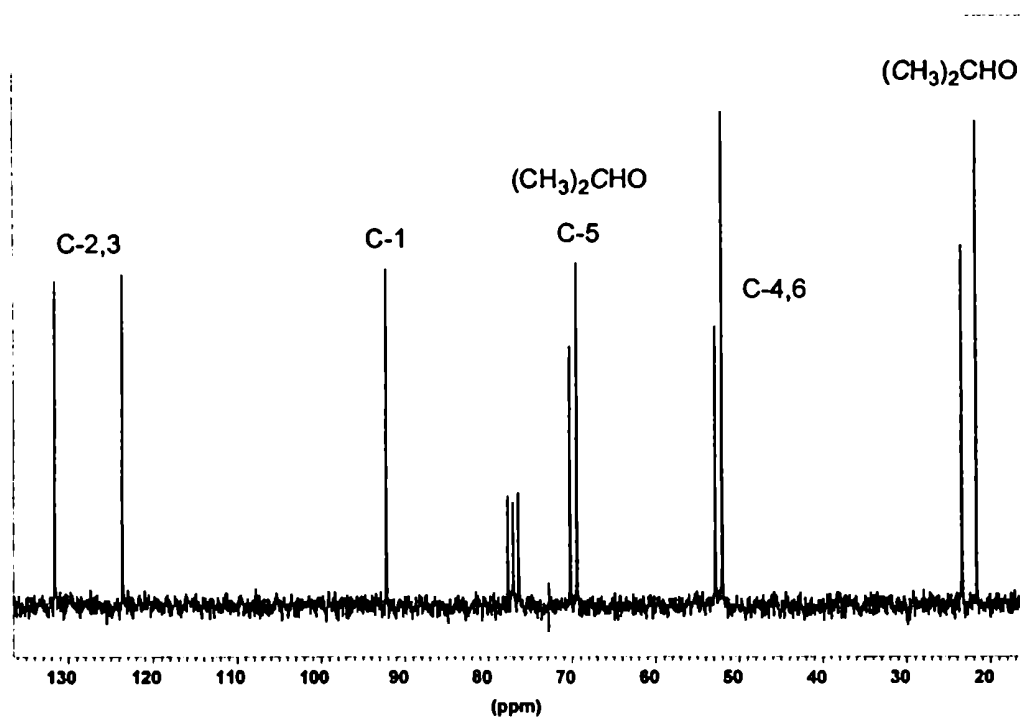


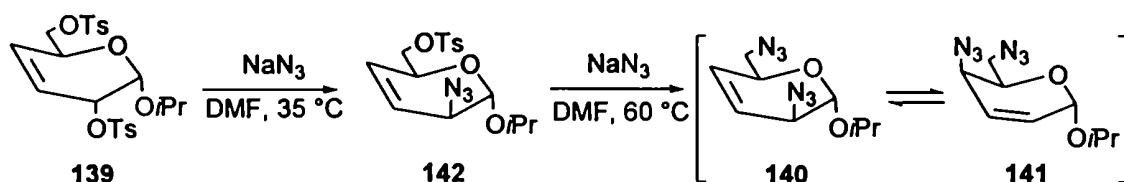
Fig. 7: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 140

Fig. 8: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) de 141Fig. 9: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 141

Tanto **140** como **141** eran susceptibles de experimentar el reordenamiento alílico. Esto se comprobó al dejar en solución muestras puras de **140** y **141**, por separado, a temperatura ambiente. En ambos casos, después de unos pocos días se detectó en ambas muestras la presencia del otro isómero. En cambio, cuando se condujo la misma experiencia a  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ , no se observaron cambios aún después de una semana. Esto demostraba que la isomerización era reversible y, por tratarse de un reordenamiento de origen térmico,<sup>80</sup> ocurría más rápidamente al aumentar la temperatura.

Se condujo entonces la sustitución por azida del ditosilato **139** a menor temperatura. Al llevar a cabo la reacción a  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , por CCD se observó la formación de un nuevo producto (**142**), sensible al UV, el cual se aisló por cromatografía en columna. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **142** (Fig. 10) mostraba señales aromáticas a 7,82 y 7,35 ppm, lo cual indicaba que un grupo tosilo permanecía intacto. Los desplazamientos químicos de los H-6 y H-6', similares a los de su precursor **139**, sugerían que el sulfonato de esta posición no se había sustituido. Por el contrario, el desplazamiento a campos más altos del H-2 con respecto a las mismas señales en **139** demostraba la sustitución por azida del grupo tosilo en C-2. De esta manera, **142** era el producto resultante de la sustitución del grupo tosilo secundario alílico del C-2 por azida, mientras que ahora el sulfonato en el C-6 primario resultaba más difícil de sustituir y permanecía inalterado.

Cuando el compuesto **142** se trató con azida de sodio en DMF a mayor temperatura, con la intención de sustituir el tosilato primario del C-6, se observaba que a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  se producía dicha sustitución pero el producto resultante **140** se equilibraba con el reordenado **141**. Esta experiencia demostraba que para la sustitución por azida del tosilato primario de **139** ó **142** se requerían temperaturas a las cuales el reordenamiento de **140** a **141** era rápido, lo cual impedía obtener con buen rendimiento el compuesto deseado **140**.



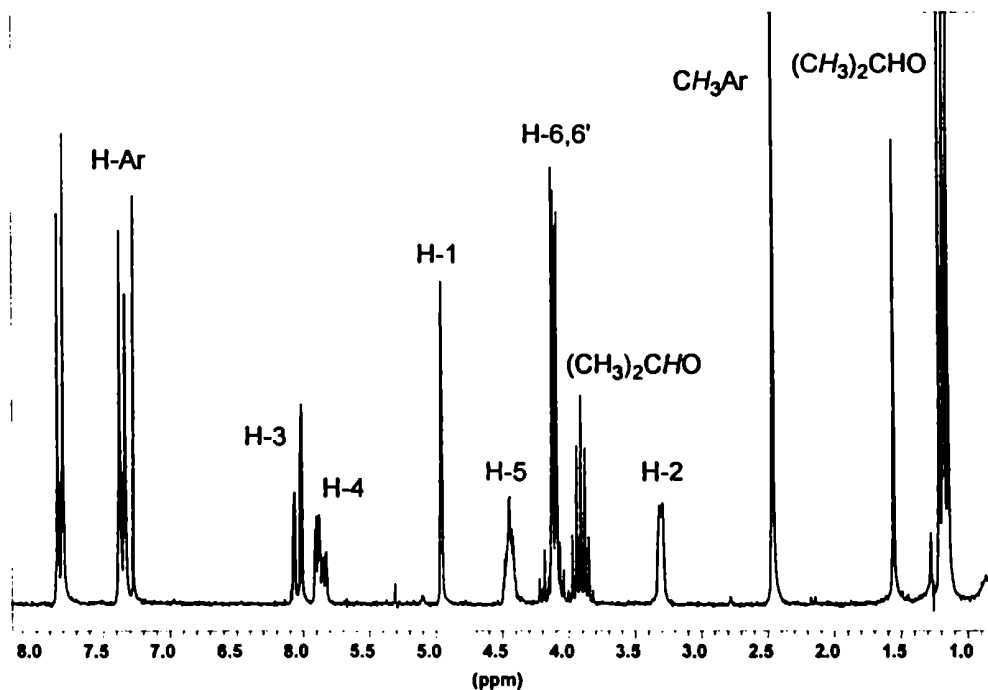
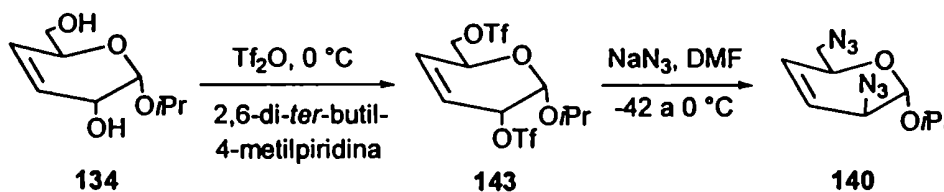


Fig. 10: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) de 142

Se procedió entonces a preparar el ditriflato 143 para llevar a cabo la sustitución por azida a menor temperatura y evitar así el reordenamiento alílico. El diol 134 reaccionó con anhídrido triflico y 2,6-di-*ter*-butil-4-metilpiridina a 0 °C para dar el ditriflato 143, el cual era inestable y se descomponía fácilmente a temperatura ambiente. Por ello, se trató directamente el producto crudo de sulfonación (143) con azida de sodio en DMF a baja temperatura (desde -42 a 0 °C), condiciones en las cuales se produjo la conversión completa del ditriflato 143 en la diazida 140. No se observó producto de reordenamiento (141) y se aisló 140 con 67% de rendimiento a partir de 134.



El compuesto **140** se disolvió en una solución de ácido clorhídrico en metanol y se hidrogenó a 45 psi en presencia de 10% Pd/C. En estas condiciones se produjo la saturación del doble enlace y la simultánea reducción de ambos grupos azida a amina, dando lugar al diclorhidrato del glicósido de *D-epi*-purpurosamina **144**. El mismo se obtuvo como un sólido por precipitación de la mezcla de reacción con el agregado de pequeñas cantidades de éter etílico. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Fig. 11) y  $^{13}\text{C}$  (Fig. 12) de **144** estaban de acuerdo con la estructura esperada. El primero mostraba dos singuletes anchos para H-1 y H-2, que indicaban valores pequeños para las constantes de acoplamiento  $J_{1,2}$ ,  $J_{2,3}$  y  $J_{2,3'}$  y por ende configuración (*S*) para el C-2.

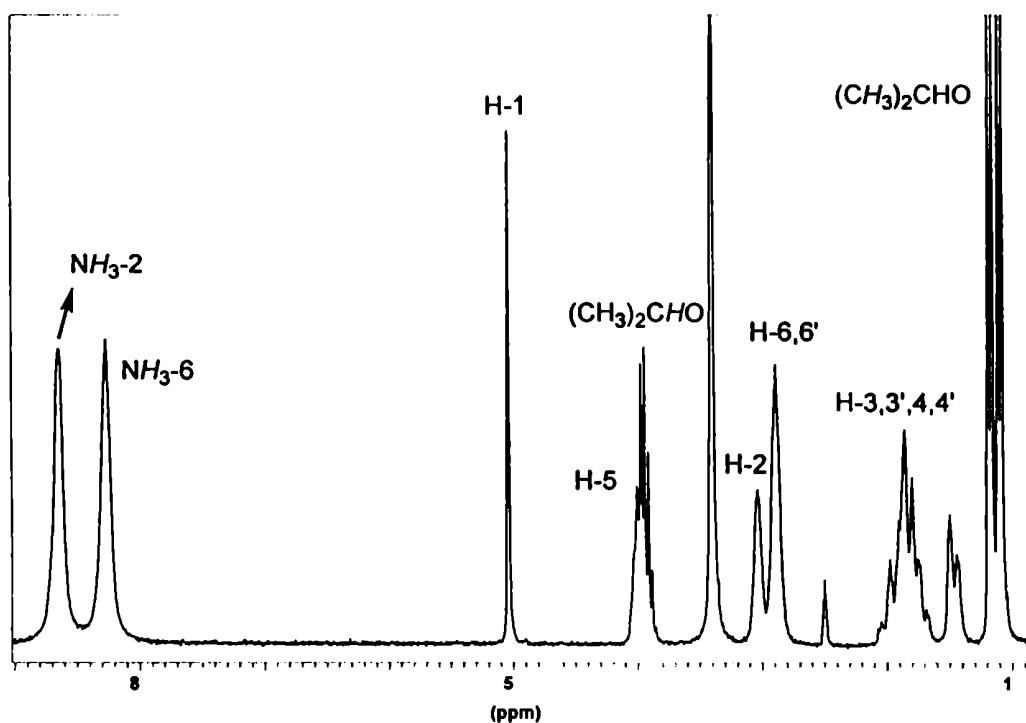
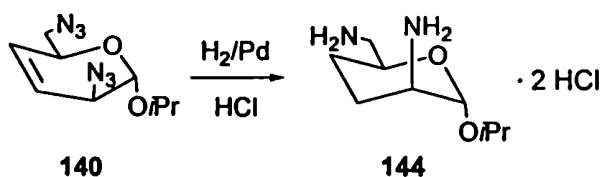


Fig. 11: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) de **144**

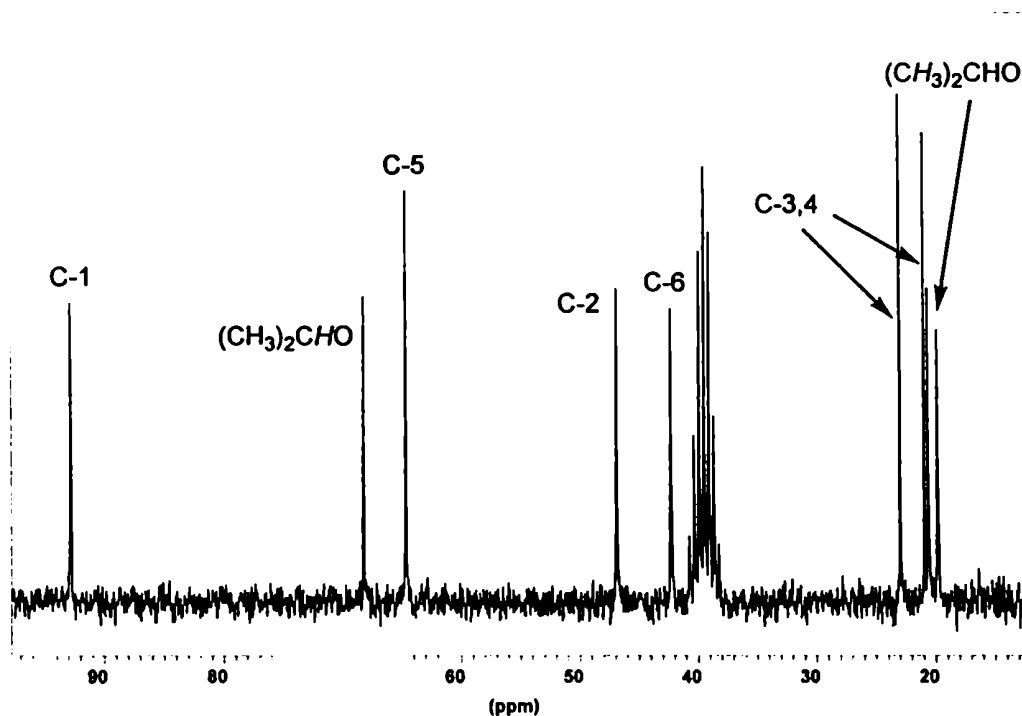
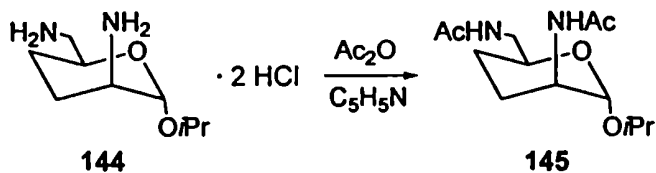


Fig. 12: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 144

La estructura de 144 se confirmó por acetilación de los grupos amino para dar la diamida 145. En efecto, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 145 (Fig. 13) la resonancia del H-1 aparecía como un singulete ancho ( $J_{1,2} < 1$  Hz), a diferencia del doblete ( $J_{1,2} = 3,4$  Hz) observado para el glicósido de purpurosamina C,<sup>12</sup> lo cual permitía concluir que ambos compuestos poseen una configuración opuesta en el C-2.





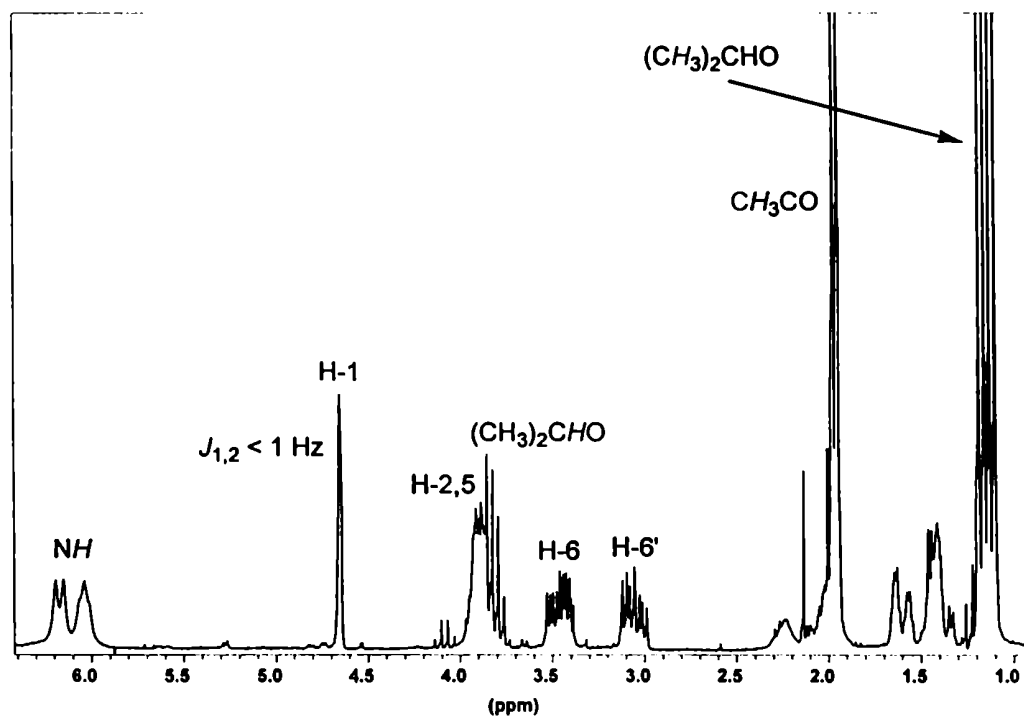


Fig. 13: Espectro RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) de 145

Mediante esta ruta de síntesis, se obtuvo el diclorhidrato del glicósido de *D-epi*-purpurosamina 144 con un rendimiento global del 43% a partir del diol 134. Este es el primer glicósido cristalino informado para este aminodesoxiazúcar.

## Capítulo 5

### **Uso de Dihidropiranoas Derivadas de Hexosas como Dienófilos en Reacciones de Diels-Alder**

En el Capítulo 2 se ha descrito el uso de distintos tipos de dihidropiranoas como dienófilos en reacciones de Diels-Alder y se comentó la importancia de dichas cicloadiciones en la síntesis de moléculas complejas y productos naturales.<sup>58,59</sup>

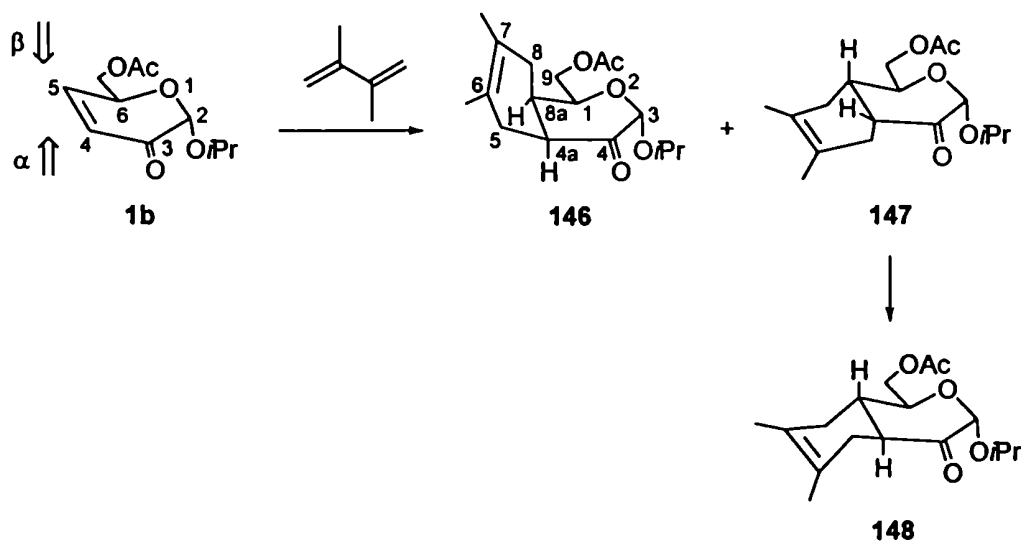
En el Capítulo anterior se ejemplificó el uso de una dihidropiranoa enantioméricamente pura, la 6-acetoximetil-2-(2-propiloxi)-2*H*-pirán-3(6*H*)-ona (**1b**), como compuesto de partida en la síntesis enantioespecífica de un glicósido de *D-epi*-purpurosamina. En esta síntesis y en otras aplicaciones de esta enona detalladas en el Capítulo 1, se puso en manifiesto la capacidad de los estereocentros de **1b** (fundamentalmente el C-2) de inducir estereoselectividad en diferentes reacciones.<sup>9-11</sup>

En base a estos resultados, se exploró la utilidad de las dihidropiranoas **1b** y **2b** como dienófilos en reacciones de Diels-Alder, a efectos de conocer la reactividad de estas enonas y la habilidad de sus estereocentros de inducir selectividad facial en dichas cicloadiciones. Esta reacción conduciría a una variedad de carbociclos enantioméricamente puros.

#### **5.1.- Estudio de cicloadiciones de **1b** con 2,3-dimetil-1,3-butadieno.**

En primer término se estudió la cicloadición térmica de **1b** con 2,3-dimetil-1,3-butadieno. La reacción se realizó a 115 °C durante 90 h y en presencia de hidroquinona para desfavorecer la polimerización del dieno. La mezcla de reacción mostró por CCD (hexano-EtOAc 3:1) dos manchas débiles de  $R_f = 0,44$  y  $R_f = 0,33$ , junto a otra más intensa

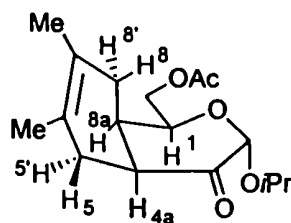
correspondiente a compuesto de partida sin reaccionar. Se procedió entonces a separar y purificar los dos productos por cromatografía flash, aislándose sin inconvenientes el compuesto de mayor movilidad (de  $R_f = 0,44$ ). Por el contrario, el producto más polar ( $R_f = 0,33$ ) no podía obtenerse puro, pues durante la purificación se transformaba parcialmente en otro compuesto de  $R_f = 0,42$ , el cual se aisló puro en una segunda separación cromatográfica.



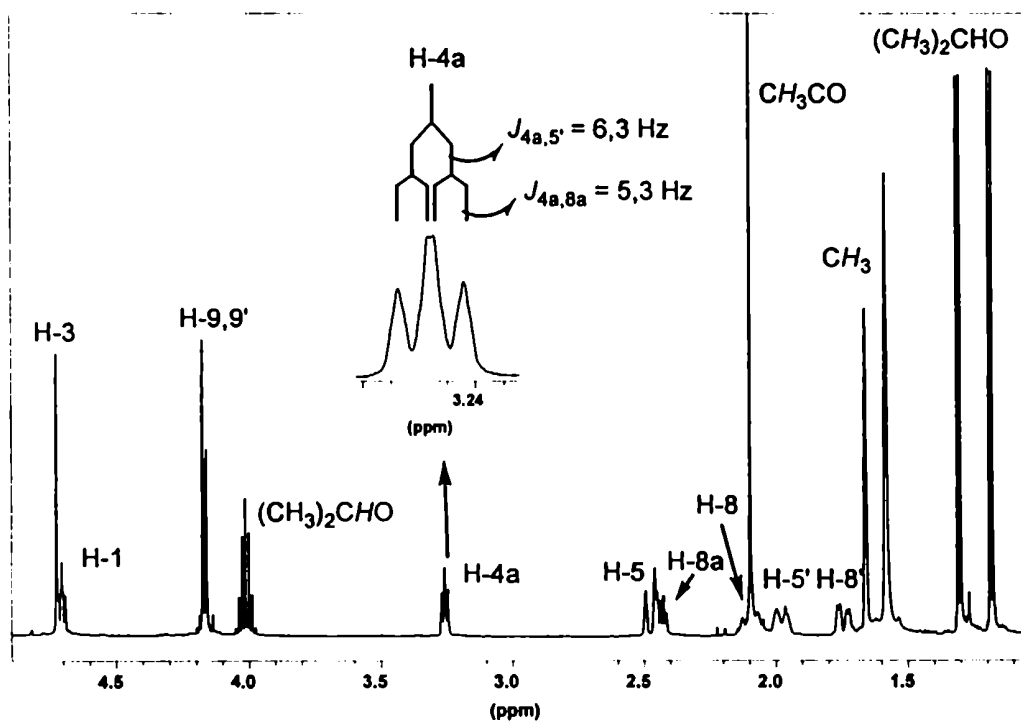
Las estructuras de los productos obtenidos se determinaron por espectroscopía de RMN. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) del compuesto de  $R_f = 0,44$  admitía un análisis de primer orden (Fig. 14). La presencia de dos singuletes a 1,64 y 1,57 ppm, característicos de cicloaductos del 2,3-dimetilbutadieno,<sup>88</sup> indicaban que se trataba de un producto de cicloadición. El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del producto (Fig. 15) presentaba las señales vinílicas (C-6,7) y el carbonilo (C-4) junto con tres señales de metileno (C-5,8,9), confirmando que se trataba de un aducto de Diels-Alder.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto, el valor de  $J_{4a,8a}$  (5,3 Hz) era compatible con una relación *gauche* axial-ecuatorial para H-4a y H-8a, y junto al valor pequeño de  $J_{1,8a}$  (1,8 Hz) definían la configuración de los estereocentros C-4a y C-8a, la cual resultaba de la fusión cis del anillo ciclohexeno a la cara  $\beta$  de la piranona (opuesta a la que contiene el grupo OiPr). De este modo la estructura de este producto se formuló como **146**. Además,

los valores de  $J_{8,8a}$  (11,3 Hz) y de  $J_{8',8a}$  (5,7 Hz) eran compatibles con una respectiva disposición trans-diaxial y axial-ecuatorial de H-8a con H-8 y H-8'; mientras que los valores pequeños de  $J_{4a,5}$  (< 1 Hz) y  $J_{4a,5'}$  (6,3 Hz) sugieren que el enlace C-H-4a bisecta el ángulo diedro del grupo H-5-C-H-5'. Estos datos eran consistentes con una conformación semisilla ( $^4H_{8a}$ ) para el anillo ciclohexeno; en tanto que la piranona se encontraría en una conformación ligeramente distorsionada respecto de la original ( $^0E$ ).



146

Fig. 14: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 146

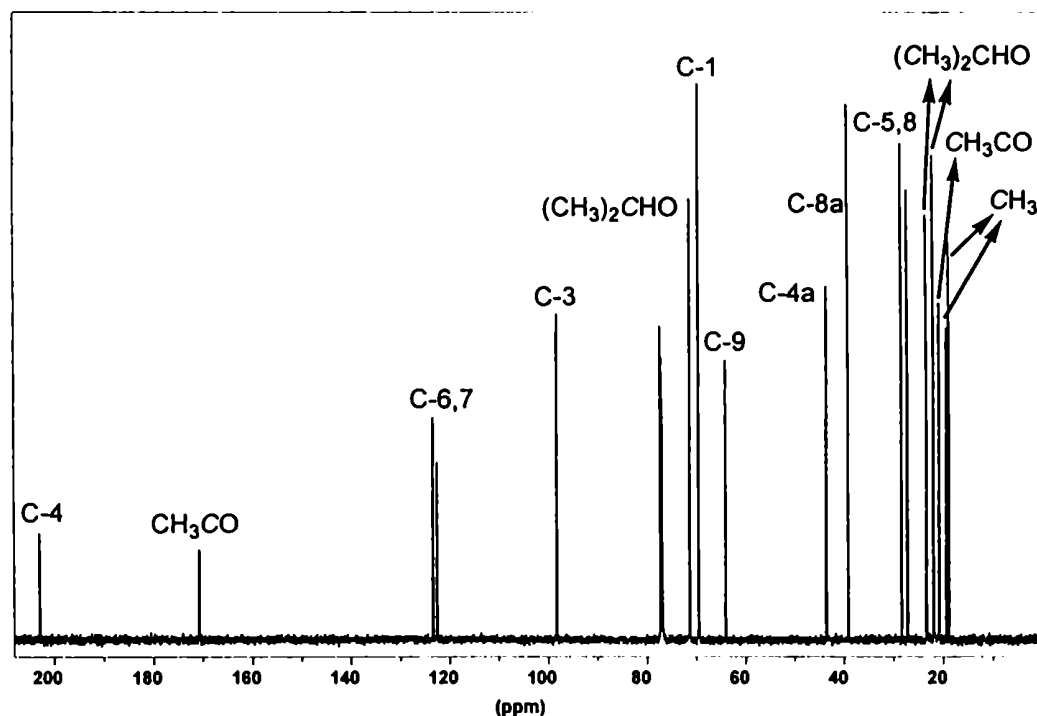


Fig. 15: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) de 146

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto de  $R_f = 0,42$  (Fig. 16) también presentaba dos singletes a 1,65 y 1,61 ppm, característicos de cicloaductos del 2,3-dimetilbutadieno,<sup>88</sup> e indicaba que se trataba de un producto de cicloadición. El valor grande de  $J_{4a,8a}$  (11,3 Hz) era consistente con una disposición trans-diaxial entre los protones de la unión de los dos anillos (H-4a y H-8a) y sugería que el anillo ciclohexeno se encontraba trans-fusionado al anillo piranona. Asimismo, el valor grande de  $J_{1,8a}$  (9,6 Hz) era compatible con una disposición trans-diaxial entre los protones H-1 y H-8a e indicaba que C-8a tenía configuración (*S*). En base a esta información espectral se asignó la estructura del compuesto como 148. Las configuraciones relativas de los distintos estereocentros en esta estructura hacían previsible que 148 se formaría por epimerización del C-4a, vecino al carbonilo, del aducto primario 147 ( $R_f = 0,33$ ) resultante de la adición del dieno por la cara  $\alpha$  de 1b.

El análisis del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 148 había resultado algo complicado debido a que la señal de H-8a se encontraba en una zona compleja del espectro. Se consideró que un

cambio estructural sencillo en 148, como por ejemplo la hidrólisis del acetato, podría conducir a una simplificación del mismo. Por este motivo se desacetiló 148 por tratamiento con NaOEt/*i*PrOH, para dar 149. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 149 (Fig. 17) era también un tanto complejo en la región de la señal del H-8a, pero con la ayuda de técnicas de desacople  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  se obtuvieron los valores de  $J_{1,8a}$  (9,8 Hz) y  $J_{4a,8a}$  (11,5 Hz), los cuales confirmaban la esteoquímica asignada a 149 y por ende, la de su precursor 148. El espectro RMN 2D HETCOSY de 149 (Fig. 18) permitió asignar todas las resonancias de los carbonos y confirmar la estructura propuesta.

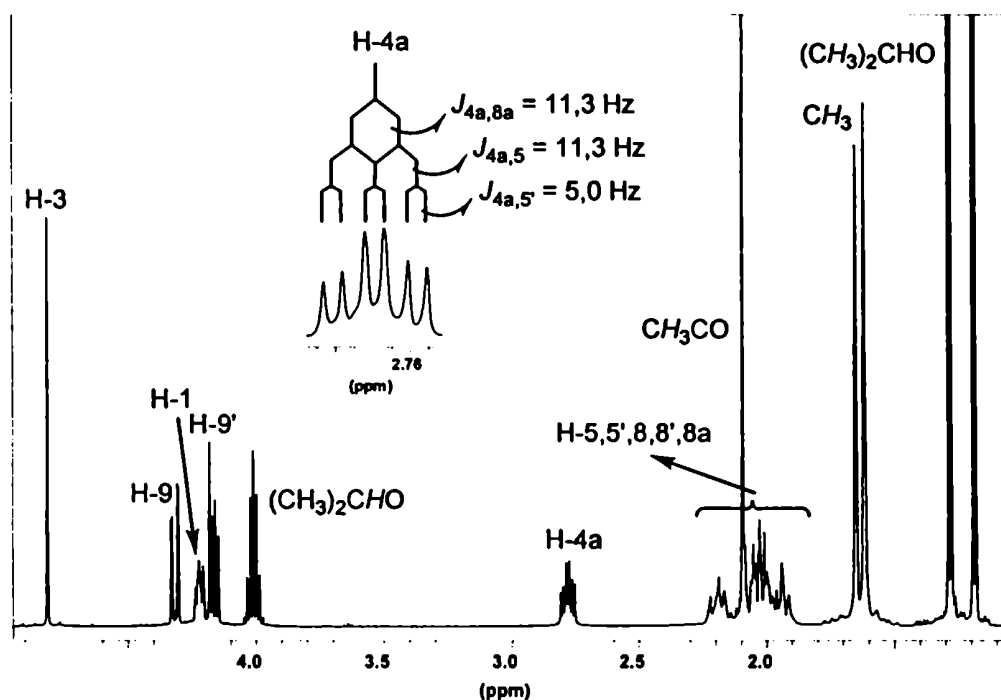
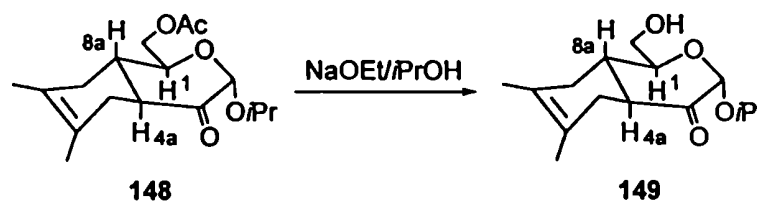


Fig. 16: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 148

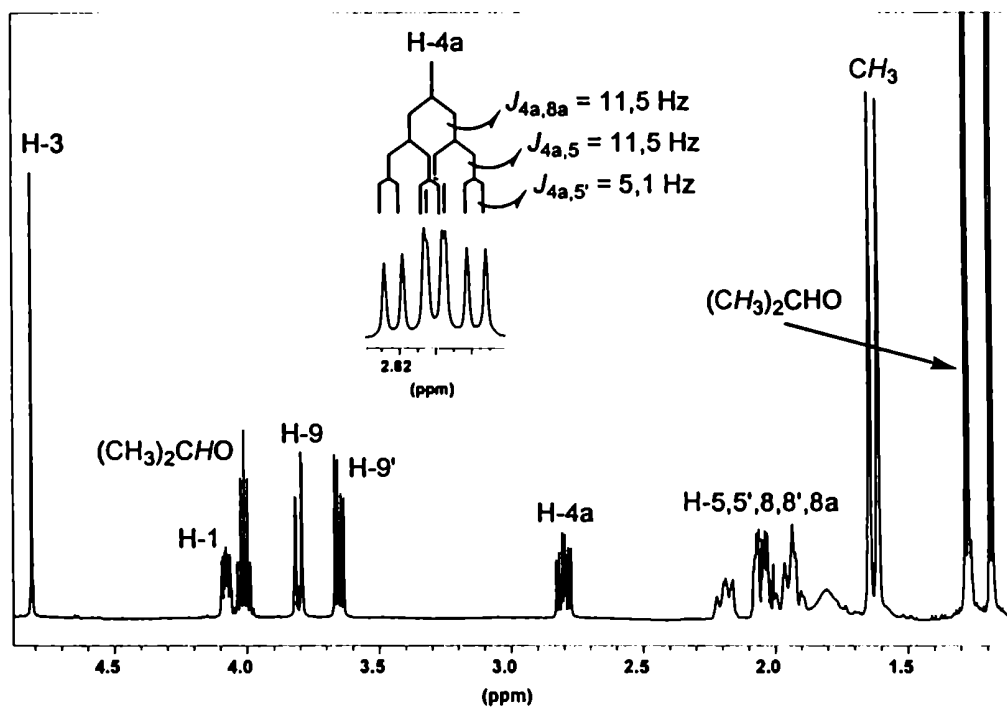


Fig. 17: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 149

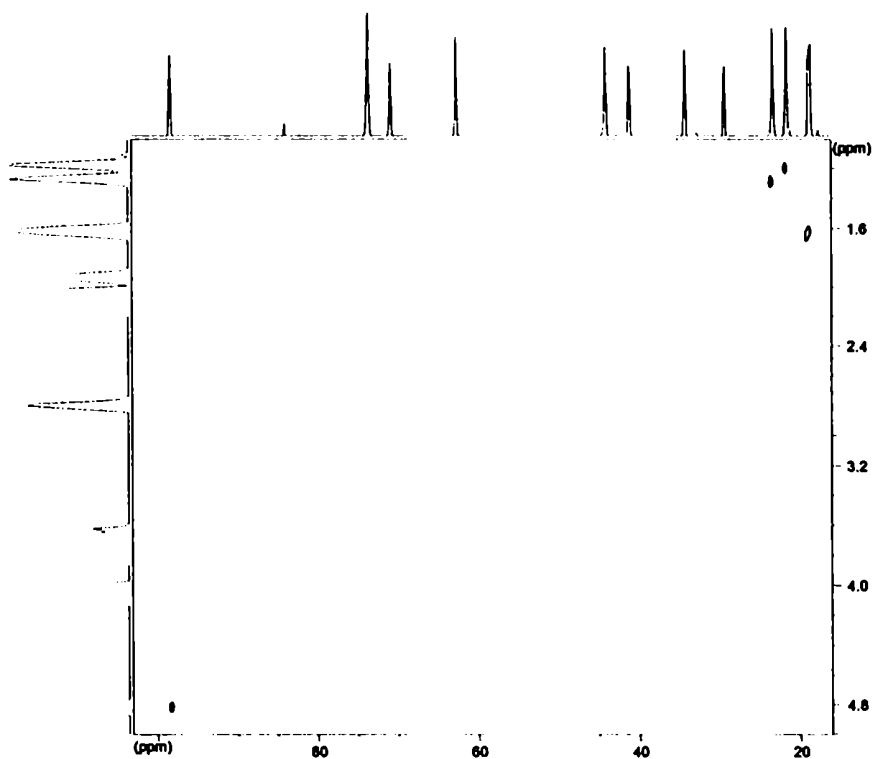


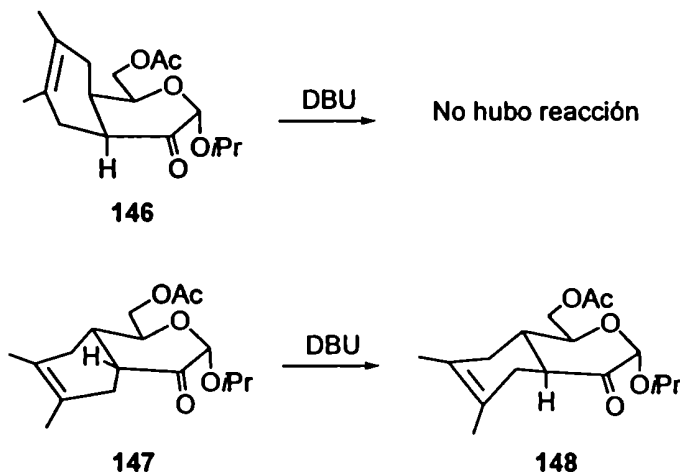
Fig. 18: Espectro RMN 2D HETCOSY de 149

La epimerización propuesta de **147** que conducía a **148** se sustentaba en el hecho de que los aductos primarios de esta cicloadición (**146** y **147**) poseían hidrógenos en posición  $\alpha$  al grupo carbonilo (H-3 y H-4a), de modo que la isomerización podría producirse por enolización para dar un producto termodinámicamente más estable.

En la literatura se describen casos de epimerización de cicloaductos.<sup>88,89</sup> Por ejemplo, carbociclos que también poseen hidrógenos  $\alpha$  a un carbonilo, como las cis-octalonas (obtenidas por reacciones de Diels-Alder promovidas por ácidos de Lewis entre ciclohexenonas conjugadas y butadienos), se equilibran en el medio ácido de la reacción para dar el isómero trans.<sup>88</sup> Por el contrario, las hidrobensosuberonas derivadas de la cicloheptenona experimentan una isomerización lenta en las condiciones ácidas de su reacción de formación, pero muy rápida bajo catálisis básica.<sup>88</sup>

A efectos de confirmar la epimerización postulada de **147** a **148**, se estudió la estabilidad de los productos primarios de la cicloadición térmica de **1b** con 2,3-dimetilbutadieno en condiciones básicas, en las cuales se ven favorecidos los equilibrios vía enolato. Así, se repitió la cicloadición de **1b** con 2,3-dimetilbutadieno en las condiciones ya descritas y por cromatografía flash de la mezcla de reacción se obtuvieron dos fracciones. La primera contenía el producto de  $R_f = 0,44$  (**146**) y la segunda contenía la mezcla de los compuestos de  $R_f = 0,42$  (**148**) y  $R_f = 0,33$  (postulado como **147**). Se procedió entonces a tratar ambas fracciones por separado con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como reactivo alcalino. Se verificó que mientras **146** no experimentaba ningún cambio, en la segunda fracción se observaba por CCD el incremento de la mancha a  $R_f = 0,42$  y la desaparición total del producto de  $R_f = 0,33$ . Las señales del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del producto crudo de esta reacción eran totalmente coincidentes con las correspondientes al espectro de **148**, confirmándose la isomerización de **147** en **148** por tratamiento alcalino.





La epimerización de 147 a 148 se encontraría favorecida pues permite eliminar la interacción 1,3-diaxial entre el sustituyente acetálico y el C-5 del anillo ciclohexeno de 147. Esta interacción no aparece en 146, y además la epimerización de 146 iría acompañada de un cambio conformacional desfavorable de la unidad piranona.

Cabe destacar que aductos análogos a 147, provenientes de cicloadiciones de Diels-Alder de dihidropiranos derivadas de pentosas, experimentan isomerizaciones similares, como se detallará en el Capítulo 7.

Una vez identificados los productos, se procedió a determinar la selectividad facial de la cicloadición. Para ello, se registró el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla cruda de reacción conducida en condiciones térmicas (115 °C durante 90 h) y luego tratada con DBU para isomerizar totalmente 147 a 148. Por integración de las señales de dicho espectro, se determinó una relación promedio de áreas de 1,1:1,0 entre las señales de 146 y 148, con lo cual se estableció la diastereoselectividad facial  $\beta:\alpha$  de la cicloadición. El rendimiento global de la cicloadición térmica de 1b para dar 146 + 148 (purificados por columna) era del 23%.

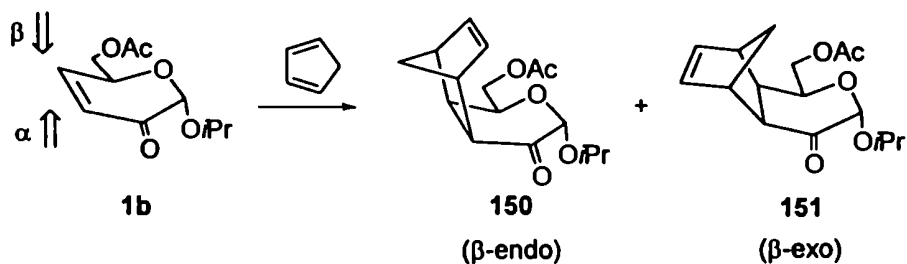
Por otra parte, se estudió la cicloadición promovida por ácidos de Lewis; de los varios empleados el trifluoruro de boro-etil eterato ( $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ ) resultó el más adecuado pues la reacción mostraba a la vez alguna formación de productos y escasa polimerización del

dieno, lo cual permitía la purificación de los aductos. La cicloadición, llevada a cabo en condiciones optimizadas (2,5 h a  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ , con tolueno como solvente y 1 equivalente molar del ácido de Lewis) y con posterior tratamiento con DBU, daba un rendimiento global de (146 + 148) del 9%. La selectividad  $\beta:\alpha$ , determinada por RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla cruda de reacción, era de 8:1 para 146:148.

Tanto en las cicloadiciones térmicas como en las promovidas por ácidos de Lewis el rendimiento de aductos fue bajo. En primera instancia, esto hizo pensar que la pobre reactividad de **1b** en estas cicloadiciones podría deberse a que dicha dihidropirranona posee sustituyentes en ambas caras del anillo que ejercerían un impedimento estérico considerable para la aproximación de los dienos. Sin embargo, era llamativo el bajo rendimiento de la cicloadición bajo catálisis. Más adelante volveremos sobre este punto.

## 5.2.- Estudio de cicloadiciones con ciclopentadieno.

Se llevaron a cabo cicloadiciones de Diels-Alder de **1b** con ciclopentadieno en condiciones térmica y promovida por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ . En ambos casos, los únicos productos que pudieron ser aislados fueron **150** ( $\beta$ -endo) y **151** ( $\beta$ -exo).



La cicloadición térmica de **1b** con ciclopentadieno se realizó a  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 110 h y en presencia de hidroquinona. El crudo de la mezcla de reacción mostraba por RMN  $^{13}\text{C}$  y CCD la presencia de dos compuestos principales (**150** y **151**) junto a otros productos en baja proporción que no fueron aislados. El rendimiento de aductos purificados por

cromatografía flash fue del 51% para **150** y 10% para **151**. A partir del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla cruda de reacción se determinó una selectividad **150**( $\beta$ -endo):**151**( $\beta$ -exo) de 5:1 y se estimó una selectividad  $\beta$ : $\alpha$  mayor a 15:1.

Las estructuras de **150** y **151** se determinaron en base a los respectivos espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) (Fig. 19 y Fig. 20, respectivamente), los cuales al igual que los de los productos con 2,3-dimetilbutadieno admitieron un análisis de primer orden. Los espectros de ambos compuestos mostraban valores de constantes de acoplamiento entre H-1 y H-8a relativamente pequeños ( $J_{1,8a} = 4,3$  Hz para **150** y  $J_{1,8a} = 4,2$  Hz para **151**), compatibles con una disposición axial-ecuatorial de dichos protones. Por otro lado, los valores grandes de  $J_{4a,8a}$  (9,1 Hz para **150** y 8,4 Hz para **151**) indicaban una disposición cis de H-4a y H-8a en el sistema norborneno. Los datos espectroscópicos demostraban pues, que en ambos aductos, el anillo ciclopenteno estaba cis-fusionado por la cara  $\beta$  (opuesta a la que contiene el grupo OiPr) del anillo piranoide.

Las configuraciones endo/exo se asignaron por comparación con datos informados en la literatura para aductos de dienos cíclicos con ciclohexenonas<sup>90,91</sup> y enolonas.<sup>66</sup> Los desplazamientos químicos de los protones olefinicos (H-6 y H-7) suelen ser diagnósticos de la estereoquímica de los cicloaductos. El aducto endo **150** mostró una diferencia grande entre los desplazamientos químicos de H-6 y H-7 ( $\Delta = 0,21$  ppm), comparado con la coincidencia observada en el producto exo **151** ( $\Delta \sim 0$  ppm). La similitud magnética de los protones vinílicos en el aducto exo **151** se atribuyó a que al encontrarse alejados del anillo pirano, este no ejercería efectos anisotrópicos intensos sobre los mismos.<sup>66</sup> Por el contrario, los protones olefinicos en **150** se encuentran relativamente cerca de dicho anillo, el cual por anisotropía (por ejemplo del grupo carbonilo) induciría diferencias apreciables en los desplazamientos químicos de H-6 y H-7. También los desplazamientos químicos de los protones de los anillos fusionados, H-4a y H-8a, son dependientes de la estereoquímica y de la orientación endo/exo.<sup>66</sup> Estos protones aparecen a campos más altos en los compuestos exo por estar enfrentados al doble enlace, el cual ejerce un efecto anisotrópico protector; mientras que en los aductos endo aparecen más desprotegidos pues el enlace olefinico se encuentra más distante a dichos protones, desfavoreciéndose el efecto

anisotrópico. Así, mientras en el aducto exo 151 la señal del H-4a aparece a 2,36 ppm, en el aducto endo 150 dicho hidrógeno resonaba a 3,05 ppm. De manera análoga, el desplazamiento químico del H-8a de estos aductos era también consistente con su orientación ( $\delta = 1,79$  en 151 y  $\delta = 2,54$  en 150).

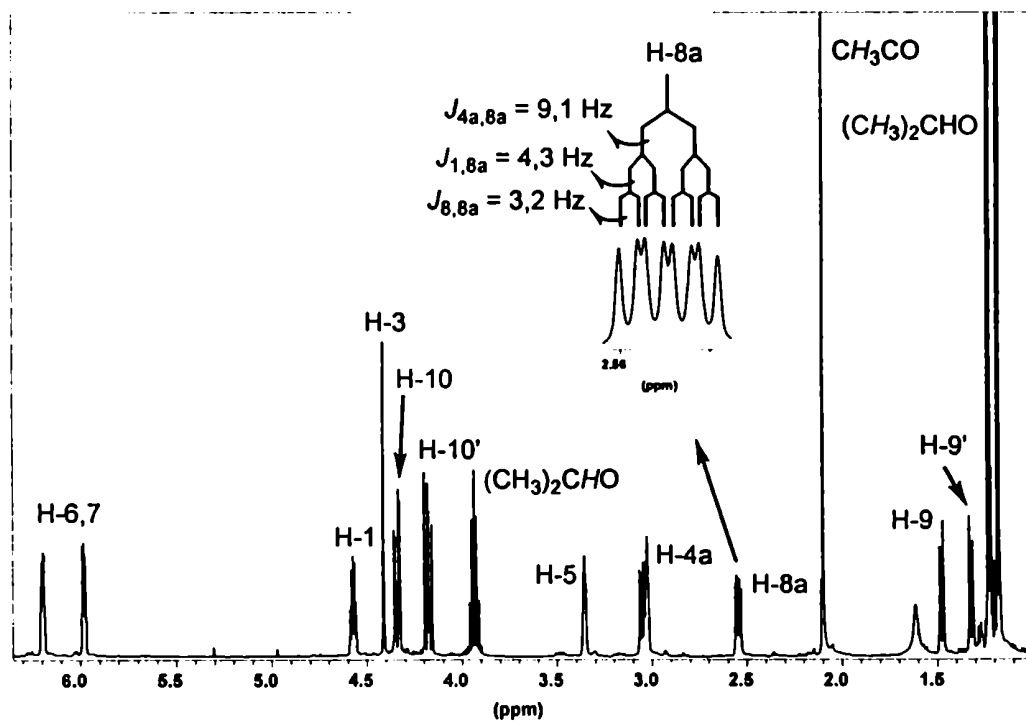
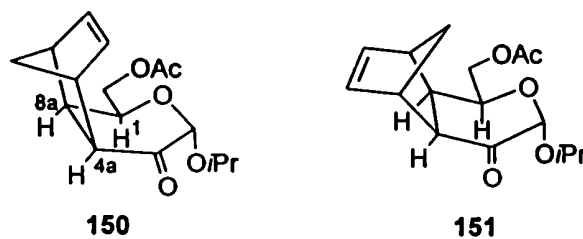


Fig. 19: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 150

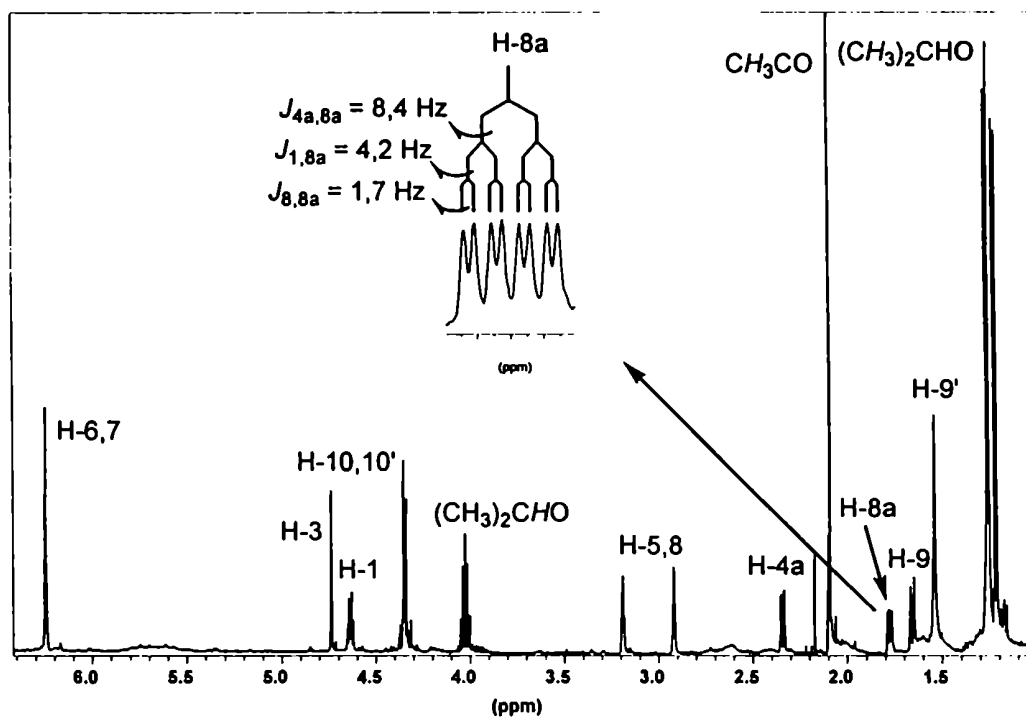


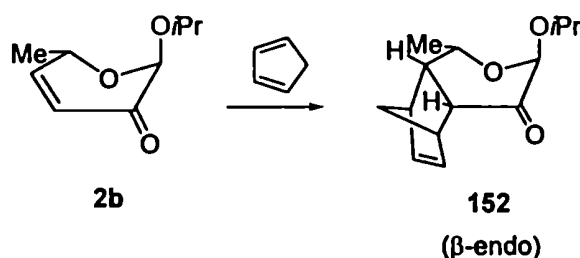
Fig. 20: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 151

Por otra parte la reacción de 1b con ciclopentadieno promovida por  $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$  se llevó a cabo a  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 hora, con tolueno como solvente y con 1 equivalente molar del ácido de Lewis. A pesar de tratarse de condiciones optimizadas, el rendimiento de productos aislados fue sólo del 34% para 150 y del 2% para 151. A partir del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla cruda de reacción se determinó una selectividad 150( $\beta$ -endo):151( $\beta$ -exo) de 21:1 y no se observaron otros productos más que dichos aductos  $\beta$ .

Los resultados de estas cicloadiciones con ciclopentadieno, más reactivo que el 2,3-dimetil-1,3-butadieno, mostraron un rendimiento moderado de aductos en condiciones térmicas y un llamativo bajo rendimiento en la reacción promovida por  $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ . La baja dienofilicidad de 1b en condiciones de catálisis llevó a pensar que el grupo éster del acetoximetilo podría competir con el carbonilo del C-3 en la complejación del ácido de Lewis. De ocurrir esta complejación competitiva, se vería perturbado electrónicamente el LUMO del dienófilo y se perjudicaría el efecto catalítico del ácido de Lewis. Por esta

razón, se procedió a explorar la cicloadición catalizada por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  con **2b**, análoga de **1b**, que por poseer en C-6 un sustituyente metilo en vez de acetoximetilo se evitaría la presencia de ese potencial segundo sitio de coordinación al ácido de Lewis.

La cicloadición de **2b** con ciclopentadieno promovida por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  se condujo en condiciones optimizadas ( $-18\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 hora, tolueno como solvente y 1 equivalente molar del ácido de Lewis), con lo cual se aisló **152** con un rendimiento del 74%. El espectro RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla cruda de reacción mostró una selectividad endo:exo mayor a 26:1. La estructura de **152** se dedujo por análisis de sus espectros de RMN, que guardaban una estrecha semejanza con los de **150**.



El mayor rendimiento de aductos en la cicloadición de ciclopentadieno con **2b** respecto de **1b** bajo condiciones de catálisis, parecería indicar que el grupo éster básico (acetoximetilo) de **1b** (no presente en **2b**) sería responsable de la baja dienofilicidad de **1b** en dichas condiciones.

Las cicloadiciones de **1b** y **2b** con ciclopentadieno resultaron con una alta diastereoselectividad endo, de acuerdo con la regla endo de Alder.<sup>92</sup> Esta estereoselectividad se ha justificado en base a interacciones secundarias de orbitales y a efectos estéricos entre el dieno y el dienófilo en el estado de transición.<sup>93-96</sup>

La comparación de los datos espectroscópicos de los aductos **146-152** con los obtenidos con dihidropiranonas derivadas de pentosas descritos en el Capítulo 7, cuyas configuraciones se confirmaron mediante transformaciones químicas, convalidó totalmente las asignaciones estructurales realizadas.

Las reacciones de cicloadición de **1b** y **2b** conducen a carbociclos que poseen

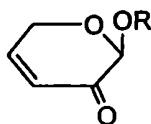
múltiples estereocentros, los cuales pueden generarse bajo estereocontrol. Estos carbociclos ópticamente puros presentan numerosas funcionalidades de utilidad para posteriores transformaciones sintéticas.

## Capítulo 6

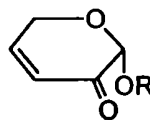
### Síntesis de Dihidropiranonas Derivadas de Pentosas: 2-Alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas

En el Capítulo anterior se exploró la utilidad de las dihidropiranonas derivadas de hexosas **1b** y **2b** como dienófilos en reacciones de Diels-Alder. Como se describió, varias de estas cicloadiciones daban bajos rendimientos, tal vez por efectos estereoelectrónicos producidos por el sustituyente en C-6.

Por tal motivo se propuso como objetivo la síntesis de 2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas (**153-160**), análogas de **1b** y **2b**, pero que carecen del sustituyente en el C-6. Se esperaba que la ausencia de este sustituyente dejara una de las caras del anillo libre para la aproximación del dieno al doble enlace y así dar mejores resultados en las cicloadiciones.



- 153** R = Me  
**154** R = Bn  
**155** R = 2-(*R*)-octilo  
**156** R = 2-(*S*)-octilo



- 157** R = Me  
**158** R = Bn  
**159** R = 2-(*R*)-octilo  
**160** R = 2-(*S*)-octilo

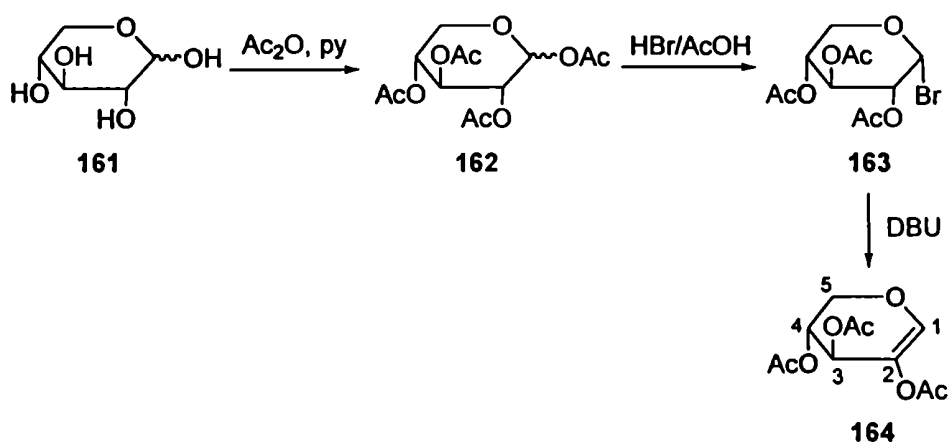
El procedimiento empleado para la obtención de este nuevo tipo de enonas consistió básicamente en la glicosidación de 2-acetoxiglicales peracetilados derivados de pentosas con alcoholes, en presencia de ácidos de Lewis.

Los 2-aciloxiglicales peracilados se pueden preparar a partir de haluros de glicosilo acilados por eliminación de halogenuro de hidrógeno.<sup>97</sup> De esta manera, para sintetizar 2-acetoxiglicales peracetilados derivados de pentosas se siguió el procedimiento de Rao y



col.<sup>98</sup> modificado por De Fina<sup>6</sup> para la síntesis de los glicales análogos derivados de hexosas (como por ejemplo, 3).

Así, para preparar el 2-acetoxi-3,4-di-*O*-acetil-D-xilal (164) se comenzó con la peracetilación de D-xilosa (161) con anhídrido acético y piridina para dar 162. Este producto reaccionó con HBr 32% en ácido acético glacial obteniéndose el bromuro correspondiente 163. La eliminación de bromuro de hidrógeno con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) condujo al derivado acetilado del xilal 164. En todos los pasos se usaron como intermediarios productos crudos y 164 se obtuvo en forma cristalina con 72% de rendimiento a partir de 161. Su punto de fusión y poder rotatorio eran coincidentes con los valores informados en la literatura.<sup>97</sup>



El espectro de RMN <sup>1</sup>H de 164 (Fig. 21) mostraba valores pequeños para las constantes de acoplamiento entre los protones del anillo ( $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$  y  $J_{4,5'}$ ), lo cual sugería una conformación preferida <sup>5</sup>H<sub>4</sub>(D). De manera similar, el análogo sin sustituyente en C-2 de 164 adopta la conformación preferencial <sup>5</sup>H<sub>4</sub>(D).<sup>99,100</sup> Dicha conformación, libre de interacciones 1,3-diaxiales entre sustituyentes, presenta el grupo acetoxi alílico orientado cuasialmente que provee estabilización conformacional adicional<sup>100</sup> ("efecto alílico"). El espectro de RMN <sup>13</sup>C de 164 (Fig. 22) presentaba las señales vinílicas y tres señales de carbono unido a oxígeno que confirmaban la estructura del compuesto.

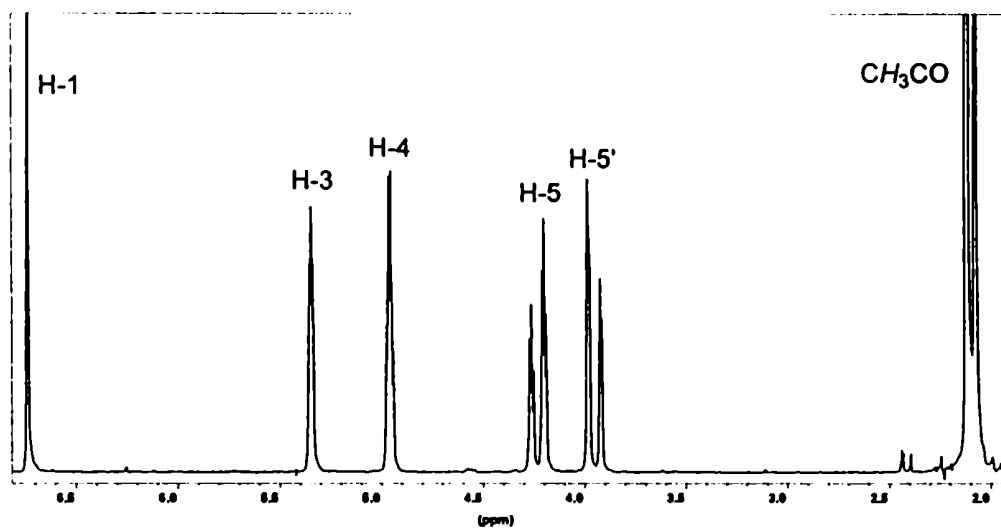
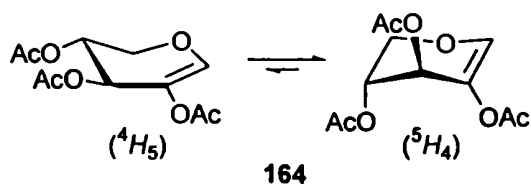


Fig. 21: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) de 164

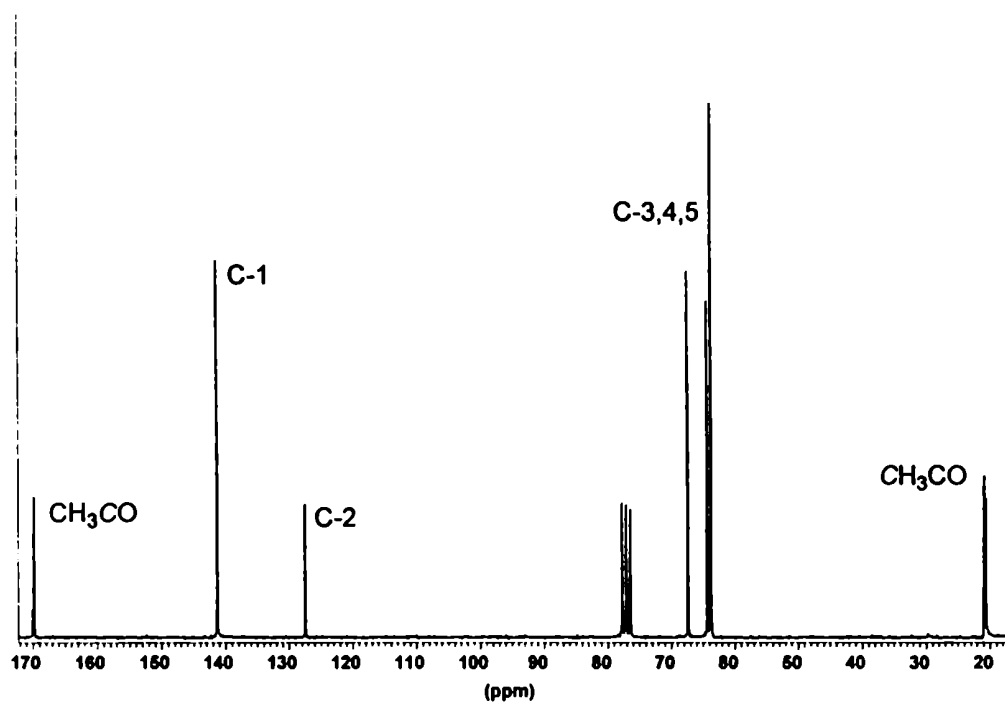
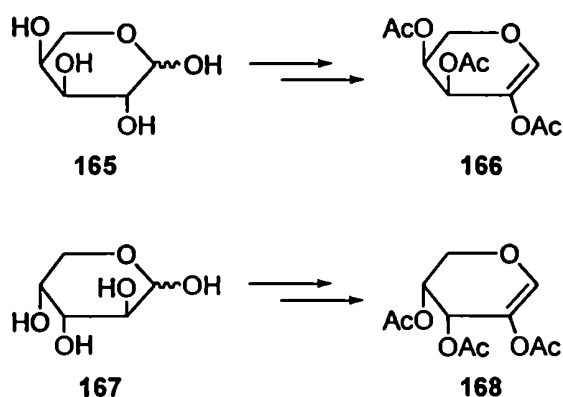
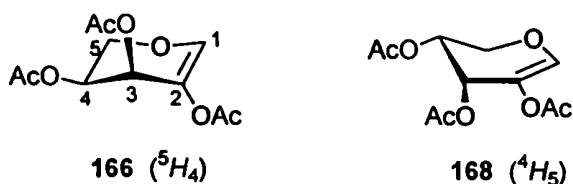


Fig. 22: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 164

Por una secuencia similar de peracetilación, bromación y eliminación, a partir de L-arabinosa (165) y D-arabinosa (167) se obtuvieron 166 y 168 con 43% y 44% de rendimiento total, respectivamente. El derivado de D-arabinal 168 presentaba un poder rotatorio coincidente con el informado en la literatura<sup>101</sup> y, como era de esperar, este valor era de igual magnitud y signo opuesto al de 166.



La conformación preferencial para los glicales enantioméricos 166 y 168 se dedujo de sus espectros de RMN <sup>1</sup>H. El valor grande para la constante de acoplamiento entre H-4 y H-5' (10,2 Hz) indicó una disposición diaxial para estos protones, compatible con una conformación <sup>5</sup>H<sub>4</sub> para 166 (o <sup>4</sup>H<sub>5</sub> para 168). Estas conformaciones eran similares a la encontrada anteriormente para 164 y para los análogos no sustituidos en C-2, y también se encontrarían estabilizadas por el "efecto alílico".



Una vez obtenidos estos 2-hidroxiglicales peracetilados derivados de pentosas, se los transformó en las 2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas mediante el doble reordenamiento alílico promovido por ácidos de Lewis que se describió en el Capítulo 1, para la síntesis de enonas análogas a partir de glicales derivados de hexosas.<sup>6,8</sup>

Así, cuando el pent-1-enitol 164 disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y a -18 °C se lo trató con alcohol bencílico en presencia de tetracloruro de estaño(IV), se obtuvo la (2*S*)-2-benciloxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-ona (154), la cual se aisló con 85% de rendimiento. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H (Fig. 23) y RMN <sup>13</sup>C (Fig. 24) de 154 confirmaban su estructura.

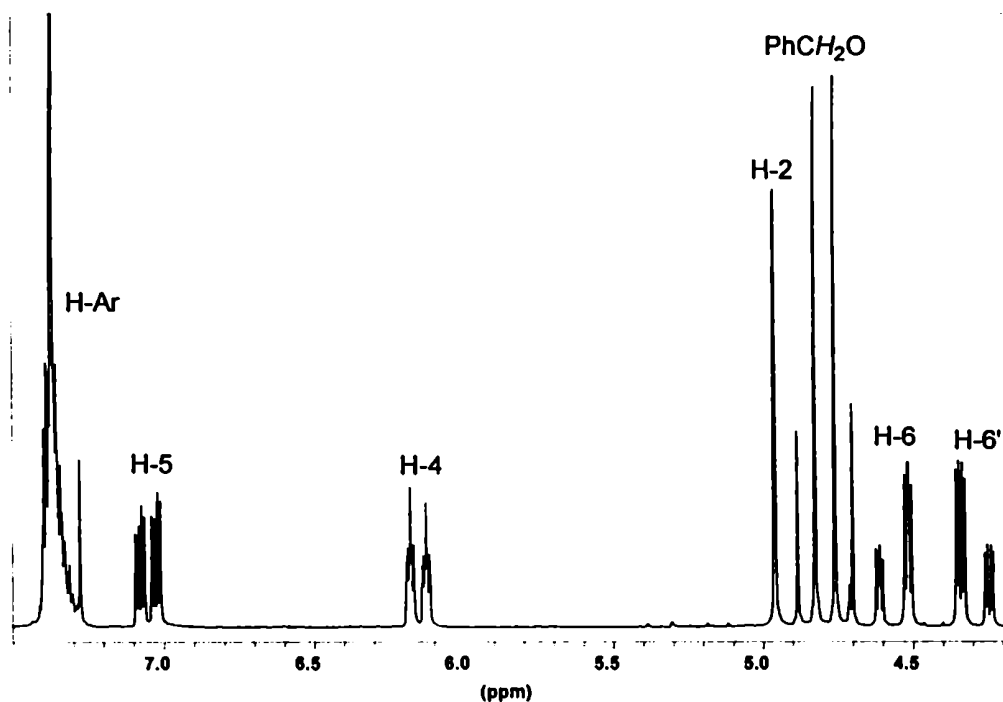
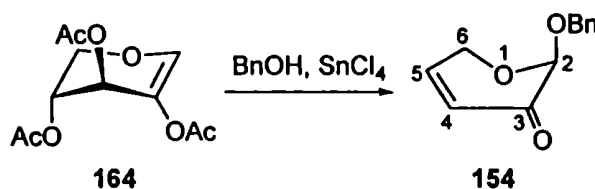


Fig. 23: Espectro RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) de 154

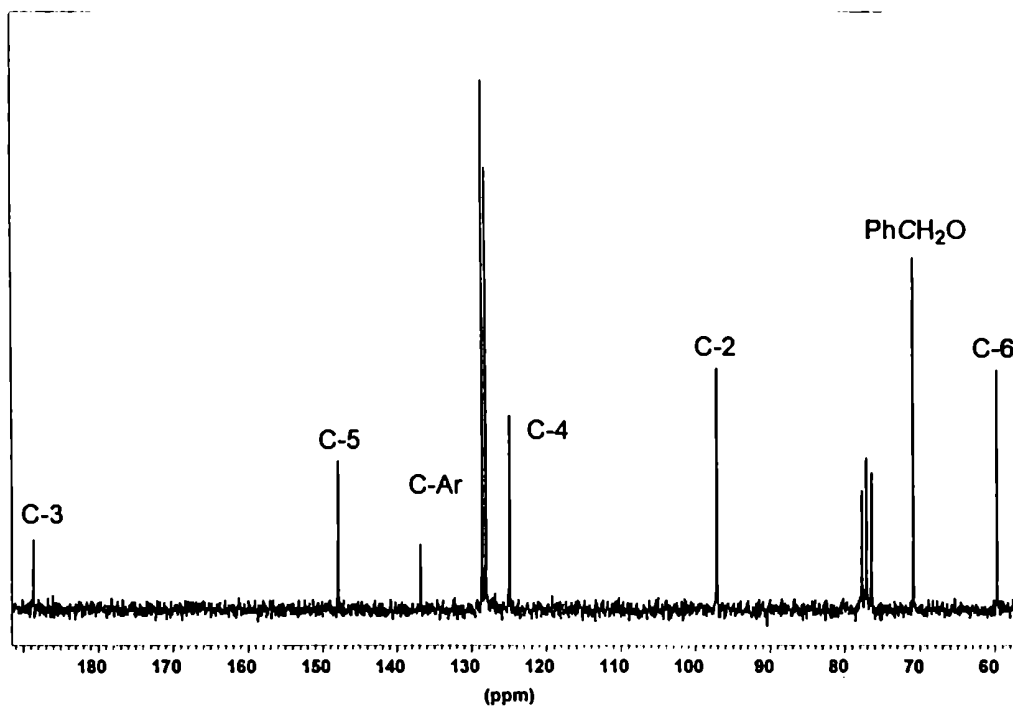


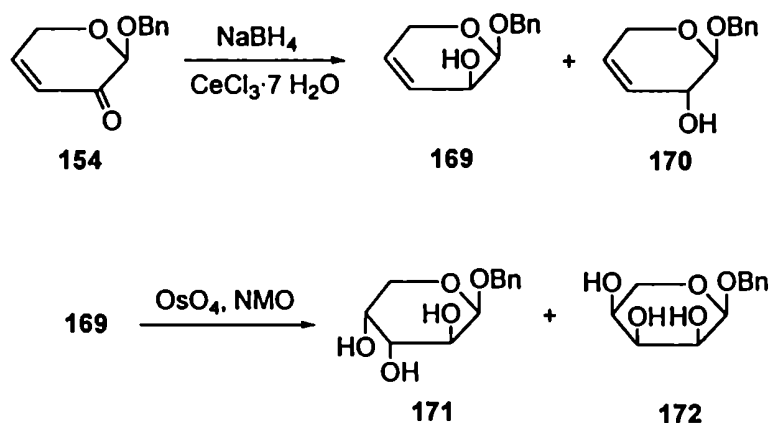
Fig. 24: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 154

De ahora en más se denominarán dihidropiranonas con configuración acetálica  $\alpha$  ó  $\beta$  a aquellas que tienen el sustituyente en C-2 respectivamente por debajo o por encima del plano del anillo. Vale esta aclaración tomando en cuenta que estos compuestos no poseen sustituyente en C-6 que definan la serie D ó L, con lo cual la nomenclatura  $\alpha$  ó  $\beta$  no resulta obvia.

En la síntesis similar descrita en el Capítulo 1 para preparar 6-aciloximetil- y 6-metil-2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas (1a-g y 2a-c) a partir de 2-hidroxiglicales peracilados derivados de hexosas, se mostró que esas dihidropiranonas se obtenían con una configuración  $\alpha$  en el centro acetálico. Pero en el caso de 154, el valor negativo grande de su rotación óptica ( $[\alpha]_D -200,6$ ) sugirió la configuración  $\beta(S)$  para su estereocentro, por comparación con los poderes rotatorios de pentopiranosidos. Sin embargo, esta asignación requería una confirmación adicional.

A efectos de confirmar la configuración del centro quiral de 154, este compuesto se sometió a transformaciones químicas para convertirlo en un producto conocido, el bencil

pentopiranosido (171). La secuencia consistió en la reducción del grupo carbonilo, seguido de la dihidroxilación (osmilación) del doble enlace.

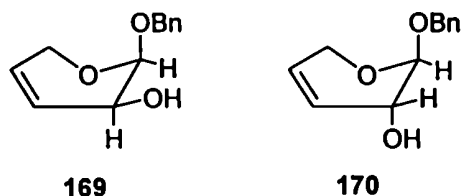


Relaciones diastereoméricas: 40:1 para 169:170

6:1 para 171:172

El compuesto 154 se trató con borohidruro de sodio en presencia de cloruro de cerio(III) para evitar la reducción del doble enlace carbono-carbono.<sup>86</sup> La mezcla de reacción mostró por CCD que el compuesto de partida se había consumido y se observó una mancha principal de mayor movilidad que otra mucho más débil. La mezcla se separó por cromatografía flash y el producto principal se aisló con 88% de rendimiento y se caracterizó como 169. Su espectro de RMN <sup>1</sup>H presentaba un  $J_{1,2} = 4,0$  Hz característico de una disposición ecuatorial-cuasiaxial para H-1 y H-2, y los valores pequeños de  $J_{2,3}$ ,  $J_{4,5}$  y  $J_{4,5}$  indicaban una orientación relativa cis de los sustituyentes hidroxilo y benciloxi en el anillo. Análogos de 169 sustituidos en C-6, con disposición cis entre los estereocentros de C-1 y C-2, presentaban valores similares de acoplamiento.<sup>9,102</sup> El espectro de RMN <sup>1</sup>H del producto minoritario (170) de reducción de 154 reveló una relación trans entre los sustituyentes del ciclo, puesto que el valor más pequeño de  $J_{1,2}$  (2,5 Hz) sugería una disposición trans ecuatorial-cuasiecuatorial para H-1 y H-2. Del espectro de RMN <sup>1</sup>H de la

mezcla cruda de reducción de **154** se determinó un exceso diastereomérico mayor que 95% (ed > 95%) para **169**. Esta alta diastereoselectividad se atribuyó a la inducción ejercida por el centro acetálico en la adición del hidruro al carbonilo vecino. En el Capítulo 1 se describió un estereocontrol similar del centro acetálico en reacciones de adición sobre el carbonilo adyacente en dihidropirranonas.<sup>9,12,43</sup>



La osmilación catalítica<sup>103</sup> de **169** produjo los correspondientes bencil pentopirranósidos **171** y **172**. La mezcla cruda de reacción reveló por espectroscopía de RMN <sup>1</sup>H un ed > 71% en favor del producto mayoritario (**171**), el cual se aisló por cromatografía flash. El espectro de RMN <sup>13</sup>C de **171** (Fig. 25) indicó la estructura del bencil β-arabinopirranósido,<sup>104,105</sup> y el valor negativo de su poder rotatorio ([α]<sub>D</sub> -184,0) llevó a la conclusión de que provenía de la serie D. Sin embargo, este valor resultó ser de menor magnitud que el informado en la literatura para el bencil β-D-arabinopirranósido enantioméricamente puro ([α]<sub>D</sub> -217,0),<sup>104</sup> lo cual indicaba que **171** es un producto parcialmente racémico. En base a estos datos se calculó el exceso enantiomérico (ee) para **171** (ee > 84%). La configuración de los estereocentros generados en la osmilación de **169** se determinó por el ataque del tetróxido de osmio por la cara del anillo opuesta al grupo hidroxilo alílico (también opuesta al sustituyente anomérico benciloxi). Este resultado estaba de acuerdo con la regla empírica de Kishi de osmilación de alcoholes alílicos.<sup>106</sup> La estructura del componente minoritario de la mezcla (**172**) se asignó como el bencil α-L-ribopirranósido parcialmente racémico, por comparación de su espectro de RMN <sup>13</sup>C con el del análogo metil glicósido de configuración anomérica α.<sup>105</sup>

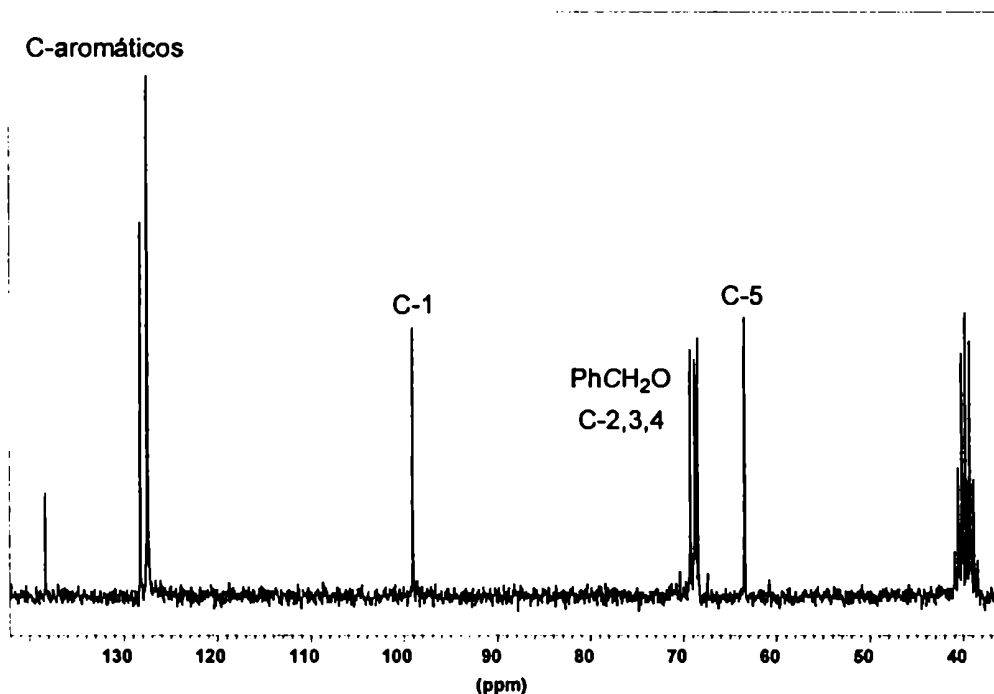
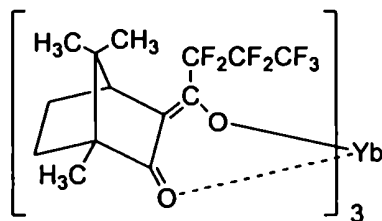


Fig. 25: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 171

La síntesis anterior confirmaba que el enantiómero en exceso en 154 posee la configuración  $\beta(S)$ . Para determinar la composición enantiomérica directamente a partir de 154, se llevaron a cabo experimentos de RMN con un reactivo de resolución quiral.<sup>107</sup>

Para ello se procedió a agregar cantidades conocidas de tris[3-(heptafluoropropilhidroximetilén)-(+)-canforato] de iterbio(III) a una solución de 154 en tetracloruro de carbono con 1% de benceno deuterado y a registrar el espectro después de cada adición. Se observó un desplazamiento gradual de todas las señales a campos bajos, siendo las del H-2 (anomérico) y H-4 (vinílico) las más afectadas, ya que se encontraban más cerca del sitio de coordinación con el iterbio.<sup>108</sup> Cuando la señal del H-2 de 154 se resolvió como dos singuletes, fue posible calcular la relación enantiomérica por integración de las áreas de las señales. Se obtuvo así un valor de ee > 86% en favor del isómero  $\beta(S)$ , coincidente con el calculado anteriormente a partir de la rotación óptica del bencil  $\beta$ -D-arabinopiranosido (171) derivado de 154.

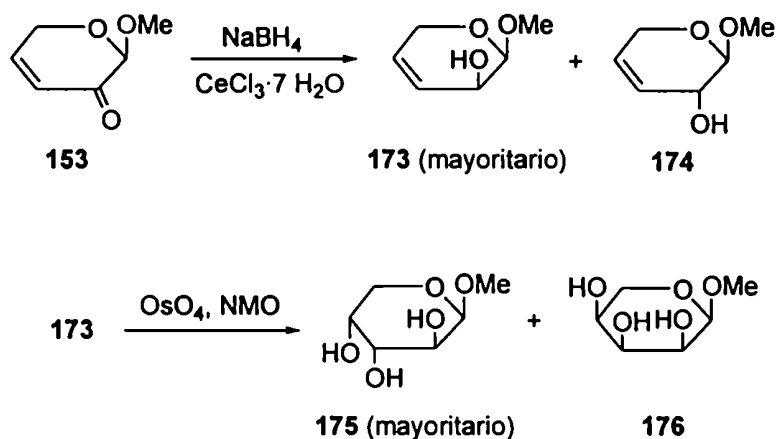




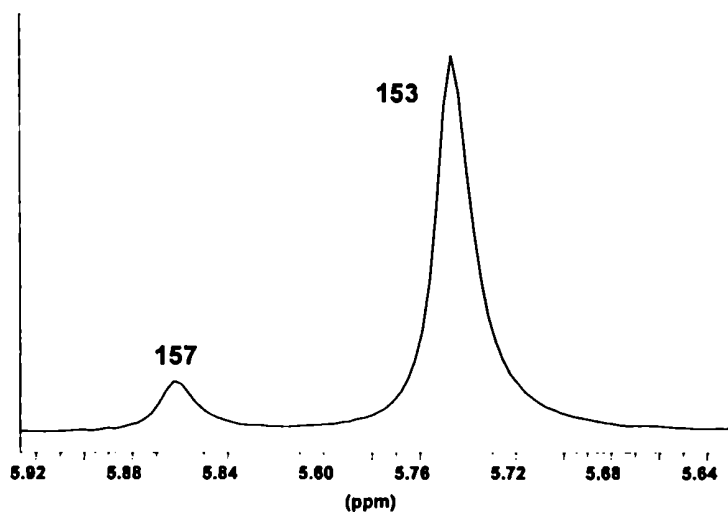
**Reactivo de desplazamiento  
quiral de iterbio**

Por otro lado, también se llevó a cabo la glicosidación de **164** promovida por  $\text{SnCl}_4$  con metanol como nucleófilo y se obtuvo la 2-metoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-ona **153** con 77% de rendimiento.

Al igual que su análogo 2-benciloxi (**154**), la dihidropiranonona **153** mostró un valor negativo grande de rotación óptica ( $[\alpha]_D -160,5$ ), lo cual sugería nuevamente una configuración  $\beta$  (en este caso *R*) para el C-2. Se procedió entonces a la obtención de un derivado conocido para confirmar la configuración acetálica. Por una secuencia análoga a la aplicada a **154** para obtener el bencil  $\beta$ -D-arabinopiranosido (**171**), por reducción y osmilación de **153** se obtuvo el metil  $\beta$ -D-arabinopiranosido **175** parcialmente racémico. Por comparación del valor del poder rotatorio de este derivado **175** ( $[\alpha]_D -180,9$ ) con el informado en la literatura para este compuesto enantioméricamente puro ( $[\alpha]_D -240,6$ ),<sup>109,110</sup> se confirmó la configuración  $\beta(R)$  para **153** y se calculó un ee > 75% para esta enona.



También se llevó a cabo la determinación directa de la composición enantiomérica de 153 por RMN  $^1\text{H}$  con el mismo agente de resolución quiral de iterbio utilizado anteriormente para el análogo bencilado (154). Después de la adición del reactivo se observó una separación de la señal del metilo de 153 (Fig. 26) y por integración de estas señales se estableció un ee > 77% para 153. Cabe destacar que este valor era coincidente con el calculado para 153 a partir del poder rotatorio del derivado 175.



**Fig. 26: Región del espectro de RMN  $^1\text{H}$  que muestra la separación de la señal del metilo de 153 y de su enantiómero (157)**

Las dihidropirranonas 153 y 154 se obtuvieron en forma ópticamente activa con un alto ee. Sin embargo, para su uso en síntesis enantioselectiva resultaba conveniente preparar enonas en forma enantioméricamente puras. Para ello, se consideró realizar la glicosidación promovida por  $\text{SnCl}_4$  de 164 con un alcohol quiral como agente glicosidante. La introducción de un estereocentro adicional de configuración definida conduciría esta vez a productos diastereoméricos, los cuales podrían separarse por métodos convencionales.

Así, se llevó a cabo la glicosidación de 164 promovida por  $\text{SnCl}_4$  con (*R*)-2-octanol como nucleófilo y se obtuvieron los dos diastereómeros 155 y 159. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del crudo de la mezcla de reacción presentaba señales características de ambos compuestos,

y a partir del promedio de la integral de estas señales se determinó un  $ed > 80\%$  para **155**. La mezcla se purificó por cromatografía en columna para dar **155** puro ( $ed > 97\%$ ). El espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de **155** se muestra en la Fig. 27.

También se condujo la glicosidación de **164** con (*S*)-2-octanol para dar nuevamente dos productos diastereoméricos **156** y **160**. La purificación por cromatografía en columna de la mezcla produjo **156** prácticamente puro ( $ed > 96\%$ ), el cual se caracterizó mediante sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (Fig. 28).

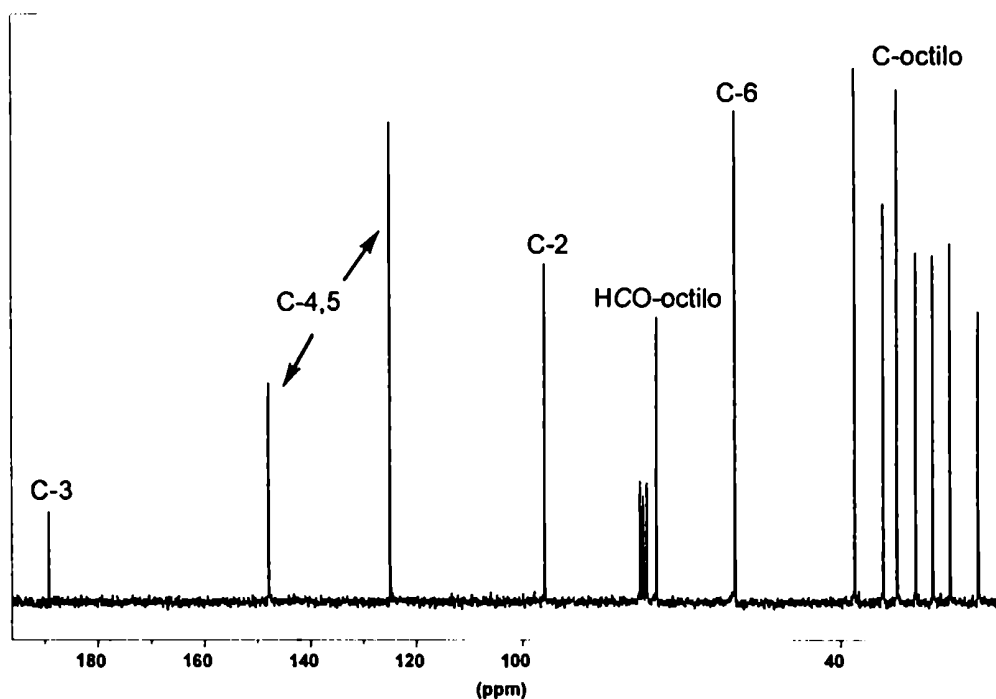
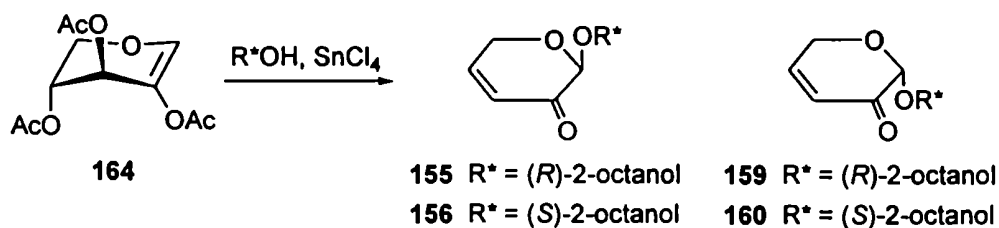


Fig. 27: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de **155**

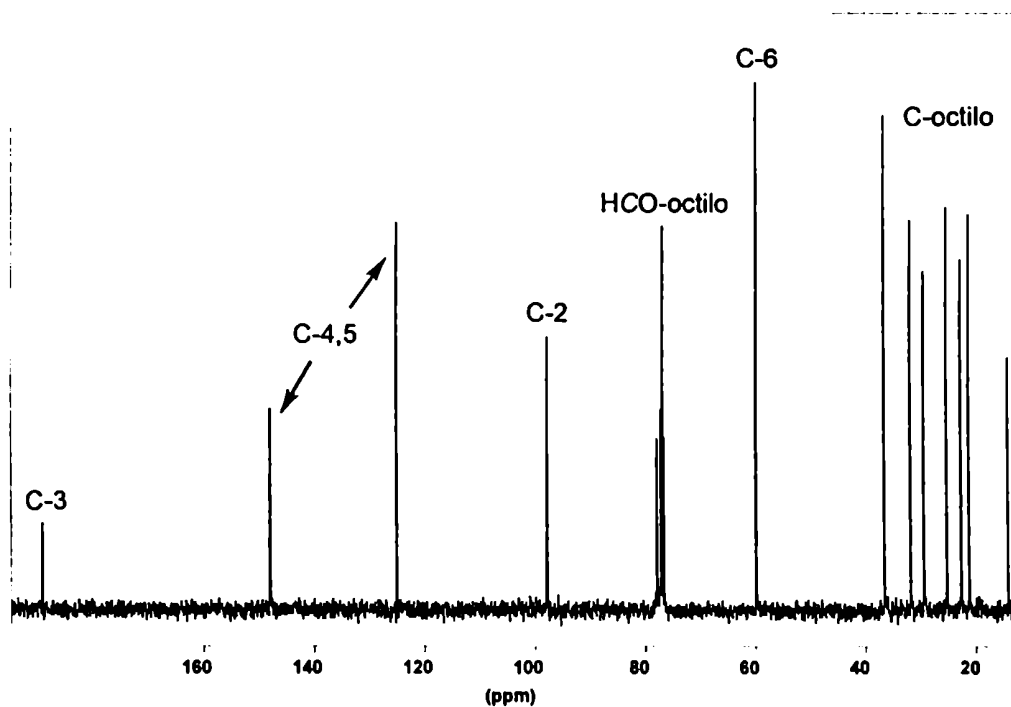


Fig. 28: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 156

Al comparar los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de crudos de reacción de ambas glicosidaciones (con (*R*)- y (*S*)-2-octanol) de 164, se obtuvo una evidencia estructural adicional. Se observó que en la reacción de 164 con (*R*)-2-octanol todas las señales intensas aparecían acompañadas de otras de menor intensidad (Fig. 29). Estas señales correspondían a la dihidropiranona mayoritaria (155) junto a la diastereomérica minoritaria (159). Lo mismo ocurrió en el espectro del producto de la glicosidación con (*S*)-2-octanol, donde la enona mayoritaria era 156 y la minoritaria 160. Resultó interesante observar que los desplazamientos químicos de las señales intensas del primer espectro (con (*R*)-2-octanol) coincidían con las señales débiles del segundo (con (*S*)-2-octanol) y también las señales débiles del primero eran coincidentes con las intensas del segundo. Este resultado era lógico, pues el compuesto mayoritario de la primera glicosidación (155) es enantiomérico del minoritario de la segunda (160), y la misma relación estereoisomérica existe entre 156 y 159. Esto constituía una prueba adicional de las estructuras asignadas a las enonas.

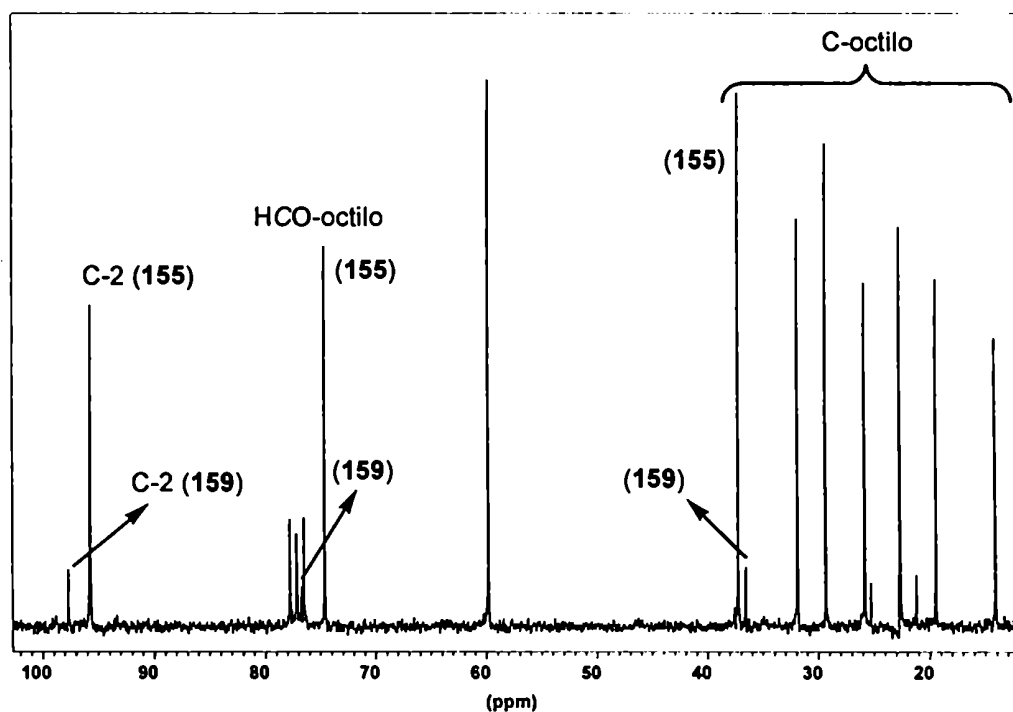
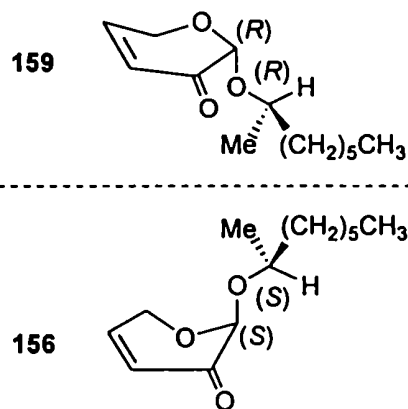
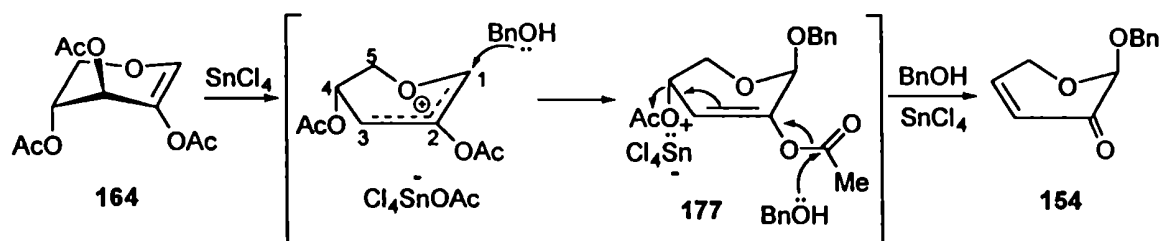


Fig. 29: Espectro parcial de RMN <sup>13</sup>C del producto de reacción de 164 con (*R*)-2-octanol, que conduce a una mezcla de 155 y 159

La selectividad en favor del isómero β en la formación de 154 puede explicarse tomando en cuenta el mecanismo propuesto para la glicosidación de 164. Si se asume que 164 reacciona en la conformación <sup>5</sup>H<sub>4</sub> preferida, el grupo acetoxi alílico cuasialial puede eliminarse fácilmente por coordinación con el ácido de Lewis. La migración simultánea del

doble enlace (reordenamiento de Ferrier<sup>7</sup>) genera un carbocatión en C-1, estabilizado por la participación del par de electrones libre del oxígeno del anillo y probablemente también por asistencia anquimérica del grupo acetilo en C-2. En este intermediario el grupo aciloxi orientado cuasialxialmente en C-4 induciría el ataque del alcohol bencílico por la cara opuesta para dar el 2-enopiranosido de configuración anomérica  $\beta$  177. El enopiranosido resultante experimentaría un segundo reordenamiento de Ferrier que conduciría a la dihidropirano 154.



Se estudió también la glicosidación promovida por  $\text{SnCl}_4$  con alcohol bencílico con otros 2-hidroxiglicales peracetilados, con el objeto de verificar el mecanismo postulado y de determinar el estereocontrol de la glicosidación al cambiar el glical de partida. Los resultados obtenidos se ilustran en la Tabla 2.

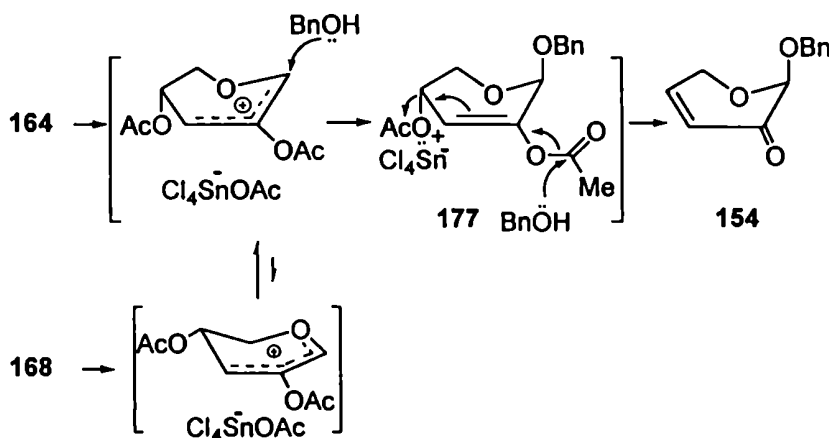
Tabla 2: Preparación de 2-alcoxi-2 <i>H</i> -pirán-3(6 <i>H</i> )-onas						
Glical de partida	Catalizador (eq mol)	T (°C)	Tiempo (min)	Rend. (%)	$[\alpha]_D$	ee (%)
164	$\text{SnCl}_4$ (1,3)	-18	30	85	-200,6	>86
166	$\text{SnCl}_4$ (1,3)	-18	30	81	+200,3	>86
168	$\text{SnCl}_4$ (1,3)	-18	30	83	-200,4	>86
164	$\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ (2,0)	5	30	82	-210,8	>91
168	$\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ (2,0)	5	30	81	-211,2	>91
164	$\text{I}_2$ (1,0)	25	45	75	-167,9	>72

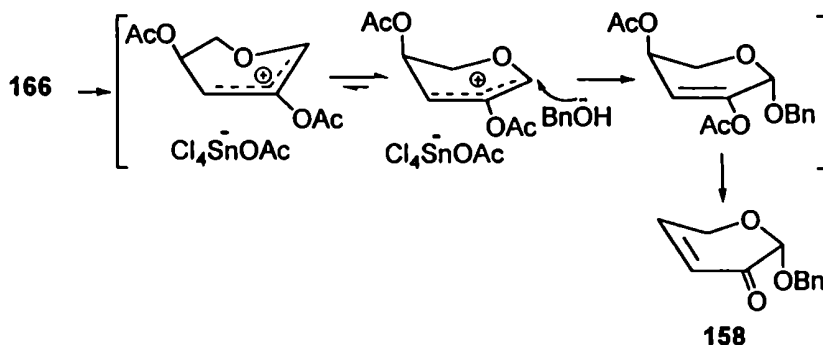
Por glicosidación de **168** con alcohol bencílico, promovida por  $\text{SnCl}_4$ , se obtuvo la dihidropiranonona **154** con un  $[\alpha]_D -200,4$ , valor casi idéntico al del producto obtenido a partir del glicial **164** (el cual poseía un  $[\alpha]_D -200,6$ ). Como los glicales **164** y **168** tienen idéntica configuración en C-4 y difieren únicamente en la configuración del C-3, este resultado demuestra que el estereocentro C-3 no tendría incidencia en la determinación de la estereoquímica del C-2 de la enona final.

Por el contrario, la glicosidación análoga del glicial **166** condujo a un producto con un  $[\alpha]_D +200,3$ . Los glicales **164** y **166** tienen igual configuración en C-3 y contraria en C-4, y dan como producto de la glicosidación enonas con un poder rotatorio de valor absoluto casi idéntico y signo opuesto. Este resultado sugiere que el C-4 es el que determina la configuración del estereocentro de la dihidropiranonona resultante.

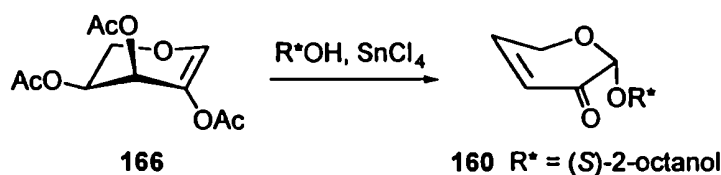
Así, por glicosidación de **166** (obtenido a partir de L-arabinosa) se obtuvo **158**, el enantiómero de **154**. Por espectroscopía de RMN  $^1\text{H}$  con el reactivo de desplazamiento quiral de iterbio usado anteriormente, se determinó un ee > 86% para **158**. De esta manera se pudo controlar la configuración del C-2 ( $\alpha$  ó  $\beta$ ) de esta nueva clase de enonas.

Además, los resultados obtenidos constituyen una prueba adicional del mecanismo propuesto anteriormente para la glicosidación. El hecho de que la configuración del C-4 del glicial de partida (**164**, **166** ó **168**) determina la configuración del carbono anomérico (C-2) de la dihidropiranonona final (**154** ó **158**) sustenta la presencia de un carbocatión intermediario, el cual tiene como único carbono quiral el C-4.





Tomando en cuenta que anteriormente se obtuvieron dihidropirranonas enantioméricamente puras con configuración anomérica  $\beta$  por glicosidación de 164 con alcoholes quirales, se procedió a sintetizar las dihidropirranonas enantioméricamente puras de configuración  $\alpha$  a partir del glicial 166. Para ello, se glicosidó 166 con (*S*)-2-octanol en presencia de  $\text{SnCl}_4$  y por purificación por cromatografía en columna se obtuvo el compuesto 160 con un  $ed > 97\%$ . Como era de esperar, esta enona tenía sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  iguales y un poder rotatorio ( $[\alpha]_D +183,5$ ) casi idéntico en valor absoluto y de signo puesto a su enantiómero puro 155 ( $[\alpha]_D -183,6$ ;  $ed > 97\%$ ).



También se observó que la estructura del glicial de partida tenía incidencia en la reactividad, puesto que bajo las mismas condiciones (temperatura, catálisis con  $\text{SnCl}_4$ ) el glicial 164 reaccionaba más rápido que los glicales 166 y 168. Este comportamiento se atribuyó a la disposición del grupo 4-acetoxi en 164, el cual al encontrarse en anti a la unión C-3–O, facilitaría la ruptura de este enlace por participación anquimérica. De manera similar, se ha descrito que glicales derivados de hexosas con una disposición trans de los sustituyentes de C-3 y C-4 experimentan el reordenamiento alílico más rápidamente que aquellos que poseen dichos grupos en relación cis.<sup>111</sup>



Del mecanismo se deduce que de poder aislarse el enopiranosido 177, postulado como intermediario, sería factible incrementar la pureza óptica de la dihidropiranonona final 154. Dado que el estereocentro del C-4 del glical de partida se mantiene durante la adición del alcohol al C-1, se formaría una mezcla de anómeros del enopiranosido 177, la cual podría separarse por métodos convencionales. Sin embargo, cuando se empleó SnCl<sub>4</sub> como catalizador bajo las condiciones normales de reacción no se pudo aislar 177, y la dihidropiranonona 154 fue siempre el único producto obtenido.

Se utilizaron entonces otras especies para promover la glicosidación. Por ejemplo, el trifluoruro de boro etil eterato (Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>) también indujo la reacción de 164 o 168 con alcohol bencílico para dar 154 (Tabla 2), pero este ácido de Lewis resultó menos efectivo que el SnCl<sub>4</sub> puesto que se necesitó una concentración mayor de Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> y temperatura más alta para completar la reacción.

Por otra parte, el iodo y agentes que liberan iodo electrofílico se han usado para la activación anomérica de glicales.<sup>112</sup> También en el Capítulo 1 se mostró que la *N*-iodosuccinimida había resultado útil para promover la glicosidación de 2-aciloxiglicales peracilados derivados de hexosas.<sup>5</sup> En base a estos antecedentes se intentó la glicosidación de 164, 166 y 168 promovida por iodo. Sin embargo, esta reacción condujo a dihidropiranonas con rendimientos menores y un poder rotatorio más pobre en valor absoluto que el de las enonas preparadas por catálisis con ácidos de Lewis. Además, se comprobó que la reacción avanzaba más rápido al aumentar la concentración de iodo o al emplear solventes de reacción más polares (acetonitrilo > diclorometano > tolueno). En particular, cuando la reacción de 164 con alcohol bencílico se condujo en presencia de 0,07 equivalentes de iodo y en acetonitrilo como solvente, se detectó por CCD el enopiranosido 177. Desafortunadamente los intentos de su purificación por cromatografía no resultaron prácticos puesto que 177 y su anómero tenían la misma movilidad en una variedad de solventes. Así, el compuesto 177 se pudo aislar con bajo rendimiento (20%) como una mezcla 8:1 de 177 y su anómero, de acuerdo al espectro de RMN <sup>1</sup>H. Este resultado resultó interesante puesto que esta composición era similar a la relación enantiomérica determinada para la dihidropiranonona 154, la cual es producida a partir de 177. Este hecho

---

sugería que la formación del estereocentro de las dihidropiranas tenía lugar en el momento del ataque del alcohol y que no ocurrían isomerizaciones posteriores.

Puede concluirse que el procedimiento presentado en este capítulo para la preparación de dihidropiranas derivadas de pentosas conduce a estos compuestos en forma ópticamente activa, con altos rendimientos y en pocos pasos. Las síntesis anteriores de estos productos, descritas en la literatura, sólo conducían a mezclas racémicas.<sup>113,114</sup>

## Capítulo 7

### **Cicloadiciones de Diels-Alder de 2-Alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas**

En este Capítulo se describen los estudios realizados acerca de la reactividad de las 2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas, obtenidas a partir de pentosas, en reacciones de Diels-Alder con butadienos y dienos cíclicos tanto en condiciones térmicas como promovidas por ácidos de Lewis. También se detallan los estudios de elucidación estructural de los cicloaductos resultantes y se propone un modelo que justifica las causas de la diastereoselectividad facial observada en las cicloadiciones. Asimismo, se discute como pueden estereocontrolarse estas transformaciones al emplear distintas condiciones de reacción.

#### **7.1.- Cicloadiciones con butadienos.**

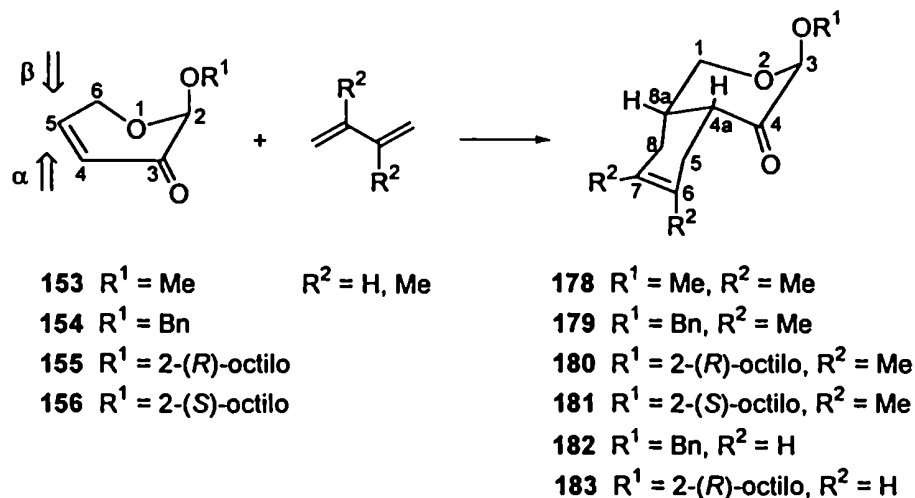
En primera instancia, se llevaron a cabo reacciones de Diels-Alder de las 2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas 153-156, de configuración  $\beta$  en el C-2 acetálico (en el Capítulo 6 se definió el uso de los descriptores  $\alpha$  y  $\beta$  para estos compuestos), con 1,3-butadieno y 2,3-dimetil-1,3-butadieno.

En la Tabla 3 se muestran los resultados de los experimentos más representativos, a efectos de ilustrar la influencia de las distintas condiciones de reacción sobre el rendimiento y la diastereoselectividad de los productos.

Tabla 3: Reacciones de Diels-Alder de 153, 154, 155 y 156 con butadienos en condiciones térmicas y promovidas por Et <sub>2</sub> O·BF <sub>3</sub>							
Dienófilo	Dieno <sup>a</sup> (eq mol)	Et <sub>2</sub> O·BF <sub>3</sub> (eq mol)	Solvente	T (°C)	Tiempo (h)	ed <sup>b</sup> (%)	Rend. <sup>c</sup> (%)
153	A (3,7)		PhMe	110	90	82	51
154	A (3,7)		PhMe	115	90	82	47
155	A (3,7)		PhMe	115	90	91	46
154	B (3,7)		PhMe	125	90	85	45
155	A (1,5)	1,0	PhMe	-18	0,25	98	81
155	A (1,5)	0,2	PhMe	-18	0,50		32
155	A (1,5)	1,6	PhMe	-18	0,50	98	81
155	A (1,7)	1,0	PhMe	-18	0,25	98	83
155	A (1,7)	1,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-18	0,25	98	80
155	A (2,8)	1,0	CH <sub>3</sub> CN	-18	0,25	99	70
155	A (3,5)	1,0	THF	-18	0,25		
153	A (1,7)	1,0	PhMe	-18	0,25	94	80
154	A (1,7)	1,0	PhMe	-18	0,25	96	81
156	A (1,7)	1,0	PhMe	-18	0,25	98	81
154	B (2,0)	1,0	PhMe	25	0,90	99	81
155	B (2,0)	1,0	PhMe	25	0,90		80

<sup>a</sup> A: 2,3-dimetilbutadieno, B: 1,3-butadieno. <sup>b</sup> El exceso diastereomérico (ed) se determinó a partir del espectro de RMN <sup>1</sup>H de la mezcla cruda de reacción.

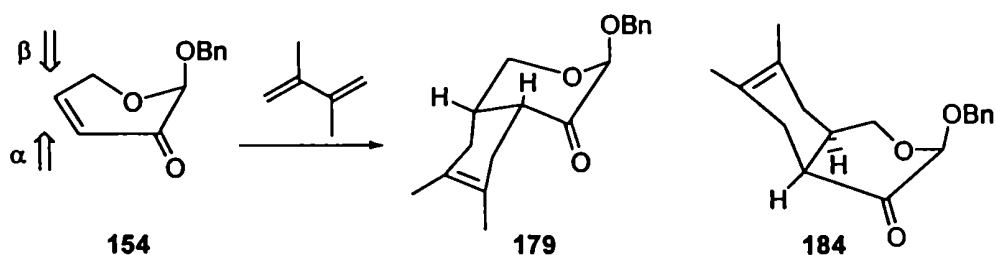
<sup>c</sup> Rendimiento de los aductos mayoritarios después de aislarlos por cromatografía flash.



Las reacciones de Diels-Alder térmicas de 153, 154 y 155 se llevaron a cabo a 110-125 °C con un exceso de dieno (3,7 equivalentes molares) durante períodos largos (3-4 días) y en presencia de hidroquinona para disminuir la polimerización del dieno. De este modo, dicha polimerización fue baja o moderada, se obtuvo el cicloaducto principal con rendimientos moderados (45-51%) y se recuperó compuesto de partida. Se comprobó también que concentraciones más altas de dieno, mayores temperaturas ó tiempos de reacción más largos, no mejoraban el rendimiento de la cicloadición y en muchos casos aumentaban la formación de polímero dificultando la purificación de los productos. El material recuperado total después de la reacción (suma de aductos más compuesto de partida) fue mayor al 85% incluso para mayores tiempos de calentamiento, lo cual indicaba que tanto las dihidropirranonas como los correspondientes aductos eran estables a la temperatura.

Los productos principales de las reacciones con 2,3-dimetilbutadieno fueron 178, 179 y 180. Estos aductos resultaban del ataque del dieno por la cara  $\alpha$  de las respectivas dihidropirranonas 153, 154 y 155, que es la cara opuesta a la que posee el sustituyente OR del C-2. Las cicloadiciones térmicas ocurrían pues con una alta selectividad diastereofacial, con excesos diastereoméricos mayores al 80% (ed > 80%) determinados a partir de los espectros de RMN <sup>1</sup>H de crudos de reacción. Cuando la cicloadición se llevó a cabo en

escala preparativa, a partir de **154** (~ 1,0 g) y 2,3-dimetilbutadieno, se pudo aislar con bajo rendimiento (2%) el producto minoritario **184**, formado por el ataque del dieno por la cara  $\beta$  de la piranona.



Se observaron diastereoselectividades faciales similares ( $ed > 85\%$ ) en la preparación de **182** por cicloadición térmica de 1,3-butadieno a **154**.

Se estudió también la cicloadición promovida por ácidos de Lewis, para lo cual se empleó la dihidropiranona **155** como dienófilo modelo. Se condujo la reacción con diferentes ácidos de Lewis ( $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ) y se seleccionó en principio al  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  porque mostró a la vez una baja polimerización de dieno, estabilidad de los compuestos durante la cicloadición y fácil tratamiento de las mezclas de reacción, pudiéndose aislar los aductos con altos rendimientos.

Se evaluó el efecto de diferentes concentraciones de  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  en la adición de 2,3-dimetilbutadieno a **155** (Tabla 3). Los mejores resultados se obtuvieron cuando se empleaba 1 equivalente molar del ácido de Lewis. Con cantidades menores de catalizador disminuía el rendimiento de productos, y con cantidades mayores no se observaba incremento de los mismos.

También se determinó que el rendimiento de aductos cuando el dieno se agregaba a la solución de la dihidropiranona entre 4 y 5 minutos después de la adición del catalizador era similar al obtenido cuando la adición del dieno se realizaba a tiempos mayores. Este hecho sugería que la formación del complejo entre la enona y el ácido de Lewis ocurría rápidamente, en contraste con lo informado para las cicloadiciones catalizadas de cicloalquenas comunes, en las cuales el tiempo de complejación de la cetona por el

catalizador influía dramáticamente en el rendimiento del producto.<sup>115</sup>

En cuanto al efecto del solvente en la cicloadición de 2,3-dimetilbutadieno con **155**, el tolueno y el diclorometano mostraron ser los más adecuados, pues en ellos sólo se necesitaba un pequeño exceso de dieno para que se completara la reacción y, además, ocurría poca polimerización. La reacción transcurrió menos eficientemente en solventes donores como acetonitrilo y tetrahidrofurano (THF). En el caso del acetonitrilo era necesario agregar un mayor exceso de dieno para completar la reacción, aunque esto no producía incremento de la polimerización del dieno. En THF, la cicloadición resultó fuertemente inhibida aún para concentraciones altas de dieno, no observándose formación de aductos.

Las condiciones optimizadas para la reacción de **155** con 2,3-dimetilbutadieno (1 equivalente molar de Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>, tolueno, 15 minutos a -18 °C) se aplicaron a cicloadiciones con las otras dihidropiranonas (**153**, **154** y **156**). Como se esperaba, se obtuvieron muy buenos rendimientos (~ 80%) de los aductos mayoritarios **178**, **179** y **181** (todos resultantes del ataque del dieno por la cara α de la enona). También bajo condiciones de catálisis con Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>, **154** y **155** reaccionaron con 1,3-butadieno para dar ~ 80% de rendimiento de **182** y **183**, respectivamente.

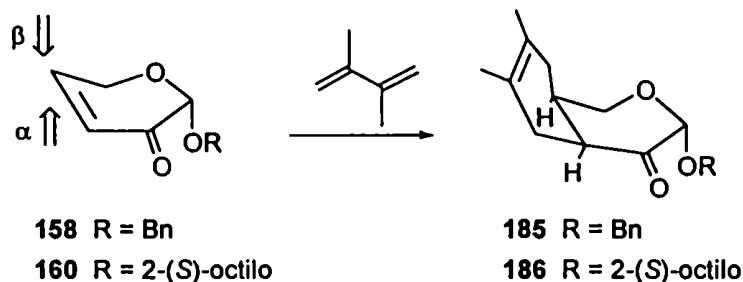
Cabe destacar que las cicloadiciones promovidas por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> fueron altamente diastereoselectivas, ya que a partir de espectros de RMN <sup>1</sup>H de crudos de reacción se calculó un *ed* > 94% en favor de los aductos mayoritarios resultantes del ataque del dieno por la cara α (opuesta al grupo OR acetálico) de las dihidropiranonas **153-156**.

Dado que las dihidropiranonas **153** y **154** empleadas en las reacciones de Diels-Alder eran ópticamente activas con un *ee* > 86%, los productos de cicloadición con butadienos poseían la misma pureza óptica (*ee* > 86%). Estos valores de exceso enantiomérico para los aductos se corroboraron a partir de la integral de las señales resueltas de los enantiómeros del espectro de RMN <sup>1</sup>H en presencia del reactivo de desplazamiento quiral tris[3-(heptafluoropropilhidroximetilén)-(+)-canforato] de iterbio(III).<sup>107</sup> Sin embargo, fue posible obtener los aductos ópticamente puros cuando se condujo la cicloadición con las dihidropiranonas enantioméricamente puras **155** y **156** (*ed* > 97% y *ed* > 96%, respectivamente).

Las reacciones bajo condiciones de catálisis por ácidos de Lewis también se condujeron en escala preparativa. Por ejemplo, al partir de **154** (~ 1,0 g) se aisló el producto **179** con 82% de rendimiento, y la dihidropiranonas enantioméricamente pura **155** (0,4 g) condujo al aducto ópticamente puro **180** con 79% de rendimiento. En contraste con las reacciones térmicas, no se formaron cantidades significativas de otros diastereoisómeros.

El único centro quiral en C-2 (configuración  $\beta$ ) de estas dihidropiranonas era capaz de inducir asimetría en la formación de los aductos en las cicloadiciones térmicas y en las promovidas por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ . Así, la configuración de los nuevos estereocentros de los aductos mayoritarios quedaba definida de acuerdo al estereocontrol ejercido por la configuración del C-2 de la dihidropiranonas de partida.

A efectos de obtener el cicloaducto enantiomérico de **179**, se llevó a cabo la cicloadición promovida por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  de 2,3-dimetilbutadieno a la dihidropiranonas de configuración  $\alpha$  **158** (ee > 86%, enantiomérica de **154**). Como era previsible, el producto mayoritario fue **185** (también ópticamente activo con un ee > 86%), el cual provenía del ataque del dieno por la cara  $\beta$  (menos impedida) del dienófilo **158**. Asimismo, a partir de la dihidropiranonas enantioméricamente pura de configuración  $\alpha$  **160** (ed > 97%, enantiómero de **155**) se obtuvo como cicloaducto mayoritario el producto enantioméricamente puro **186** (enantiomérico de **180**).





Las estructuras de los cicloaductos se determinaron por técnicas de RMN y se empleó el aducto **180** para un completo análisis estructural. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) (Fig. 30) y  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) (Fig. 31) de este compuesto presentaban las señales de los protones y carbonos de los dos anillos de seis miembros bien resueltas, y confirmaban la pureza óptica del producto. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  admitía un análisis de primer orden y a partir de las resonancias de H-1 y H-1' (los protones del metileno unido al átomo de oxígeno del anillo) se asignaron todas las otras señales. Las identidades de las señales se confirmaron mediante el espectro de RMN 2D COSY-45 de **180** (Fig. 32).

La estereoquímica relativa del anillo piranona de **180** se estableció en base a la magnitud de las constantes de acoplamiento. Así, los valores pequeños de  $J$  entre H-1–H-8a (2,3 Hz) y H-1'–H-8a (1,1 Hz) indicaban que el enlace C–H-8a bisecta el ángulo diedro del grupo H-1–C–H-1', y el valor de  $J_{4a,8a}$  (5,3 Hz) era compatible con una relación *gauche* axial-ecuatorial para H-4a y H-8a. La configuración determinada para los estereocentros C-4a y C-8a en el cicloaducto **180** indicaba que el anillo ciclohexeno se encontraba cis-fusionado a la cara  $\alpha$  de la piranona. Además, el valor grande de la constante de acoplamiento entre H-8a y H-8 (11,8 Hz) y el valor chico para H-8a y H-8' (4,6 Hz) eran compatibles con una respectiva disposición trans-diaxial y axial-ecuatorial para los protones acoplados; mientras que los valores pequeños de  $J_{4a,5}$  ( $\sim 1$  Hz) y  $J_{4a,5'}$  (6,1 Hz) sugerían que el enlace C–H-4a bisecta el ángulo diedro del grupo H-5–C–H-5'. Estos datos eran consistentes con una conformación semisilla ( $^4aH_{8a}$ ) para el anillo ciclohexeno.

La estructura de **180** se confirmó por experimentos de espectroscopía NOE (efecto nuclear Overhauser) usando ROESY- $^1\text{H}, ^1\text{H}$ .<sup>116</sup> Los picos de entrecruzamiento (cross-peaks) observados en el espectro ROESY entre H-1 y H-4a confirmaban la orientación 1,3-diaxial de los mismos en la conformación silla distorsionada del anillo piranoide. De la misma manera, la aparición de cross-peaks de H-5' con H-8a y de H-1' con H-8' mostraban la proximidad de estos pares de protones localizados en diferentes lados del plano del anillo piranona. La ausencia de NOE entre H-4a y H-3, y el cross-peak de H-3 con H-2' de la cadena del octilo eran también consistentes con la estereoquímica propuesta para **180**.

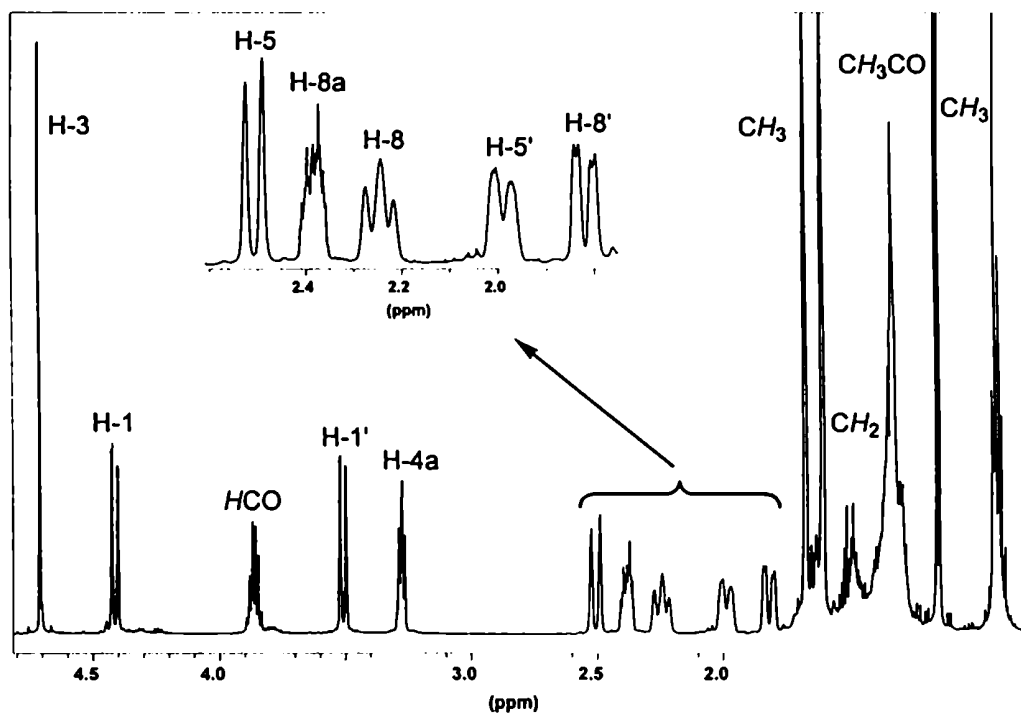


Fig. 30: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 180

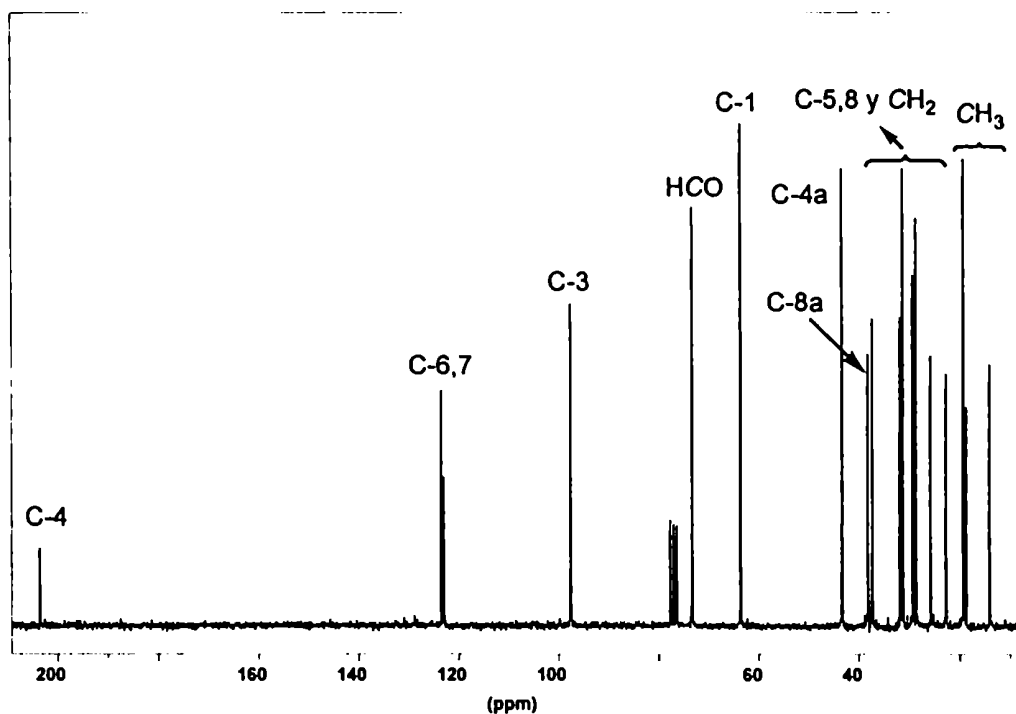


Fig. 31: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 180

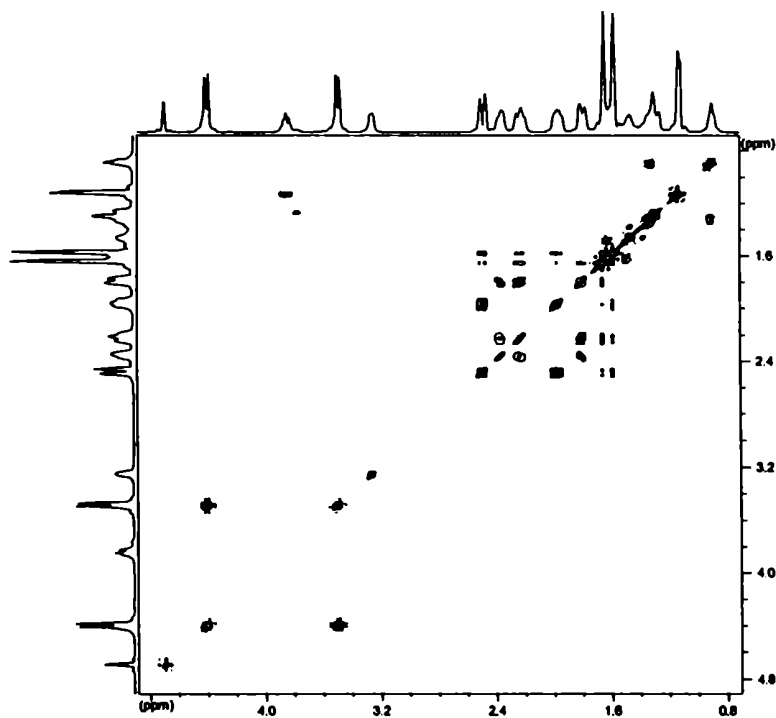
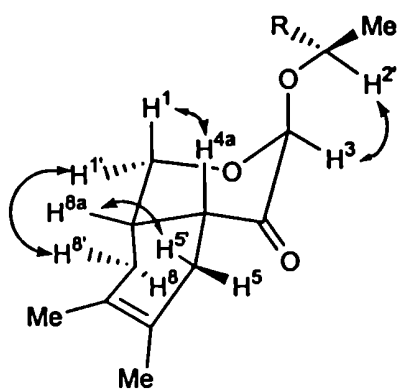


Fig. 32: Espectro RMN 2D COSY-45 de 180



**Correlaciones importantes observadas  
en el espectro ROESY de 180**

La estructura de los otros aductos 178, 179 y 181 se establecieron por comparación de sus espectros de RMN con los de 180. Las posiciones similares de las señales de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y la analogía de las constantes de acoplamiento H-H para las señales del sistema bicíclico de 178, 179 y 181 con las correspondientes medidas para 180, indicaron que todos estos productos tienen la misma estereoquímica en sus carbonos quirales. Por ejemplo, las Fig. 33 y 34 muestran los respectivos espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de 179.

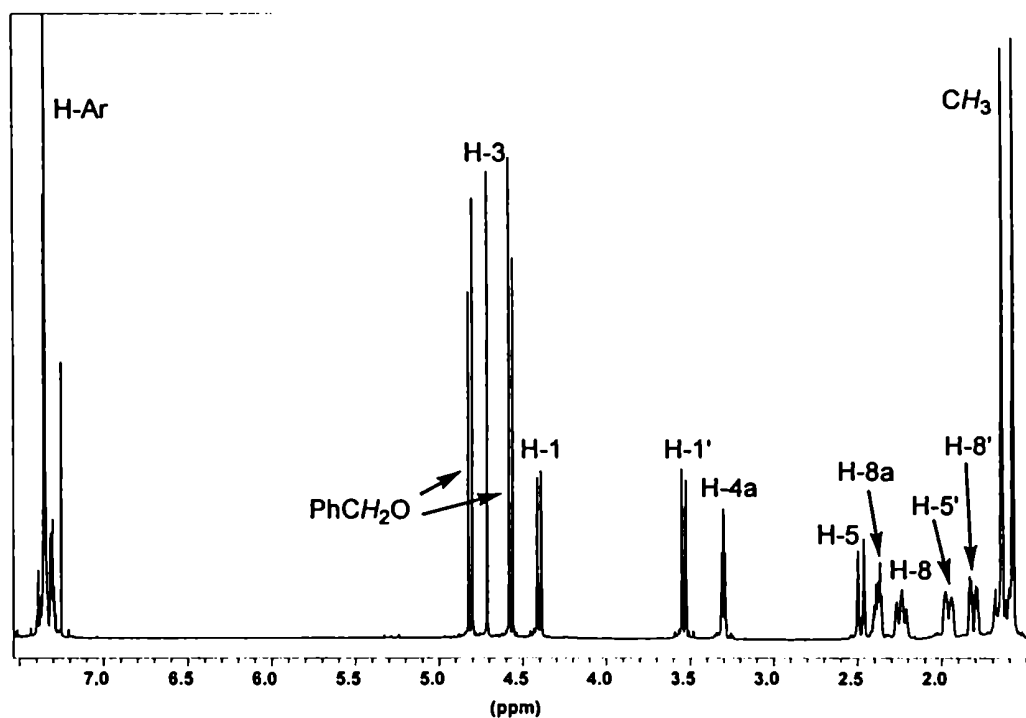
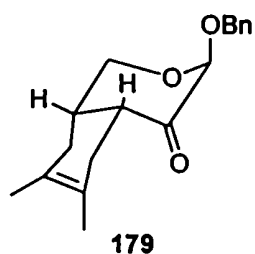


Fig. 33: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 179

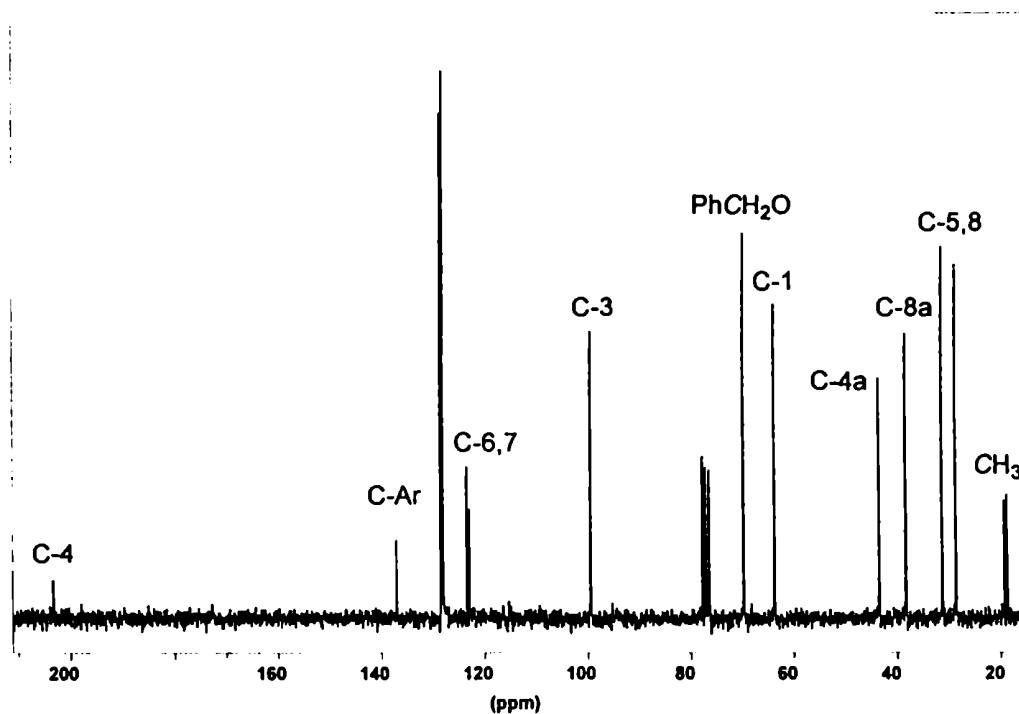
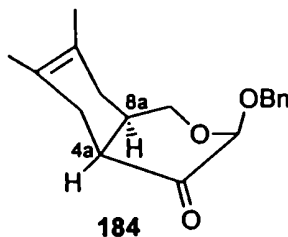


Fig. 34: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 179

Para el aducto 184, postulado como el producto minoritario resultante del ataque del dieno por la cara  $\beta$  de la dihidropiranona 154, las configuraciones de C-4a y C-8a serían opuestas a las del aducto 179. En efecto, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 184 (Fig. 35) mostraba constantes de acoplamiento relativamente grandes entre H-8a-H-1 y H-8a-H-1' (7,8 y 4,3 Hz, respectivamente), comparadas con las de 179, indicando una disposición cuasiaxial para H-8a. El valor de  $J_{4a,8a}$  (6,2 Hz) era también consistente con una disposición *gauche* cuasiecuatorial-cuasiaxial para H-4a y H-8a.



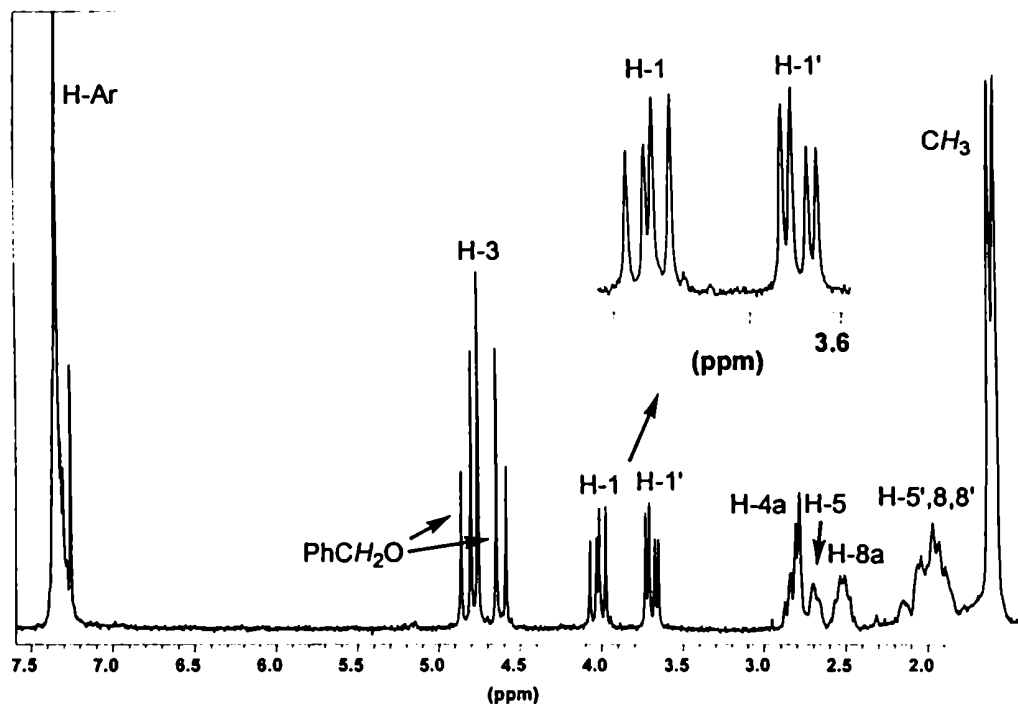


Fig. 35: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) de 184

Tomando en cuenta que los aductos obtenidos en estas cicloadiciones poseen hidrógenos en posición  $\alpha$  al grupo carbonilo, un punto de interés era estudiar si estos productos eran estables frente a condiciones ácidas y básicas, o si tenían tendencia a isomerizar para dar compuestos más estables termodinámicamente vía un enol o enolato intermediario. En el Capítulo 5 se detalló una epimerización de esta naturaleza en un aducto de la dihidropiránona análoga **1b** con 2,3-dimetilbutadieno, y también hay otros casos descritos en la literatura.<sup>88,89</sup>

Los aductos **179** y **184** resultaron estables y no experimentaron isomerización cuando se trataron con soluciones de  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  durante períodos relativamente largos.

Por otro lado, para determinar la estabilidad de **179** y **184** en condiciones básicas, se trataron estos compuestos con una solución de etóxido de sodio en etanol. El cicloaducto **179** se recuperó inalterado, mientras que **184** experimentó una transformación rápida en un producto de mayor movilidad cromatográfica, el cual se aisló de la mezcla de reacción y se

identificó como la tetrahidrobenzopirano *trans* 187. La estereoquímica de este compuesto se dedujo de su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Fig. 36), el cual mostró valores de  $J$  grandes (11,0 Hz) para el acoplamiento de H-8a con H-1 y H-4a, consistentes con una disposición *trans*-diaxial para los protones de la unión de los dos anillos. Además, los valores también grandes para  $J_{4a,5}$  (12,4 Hz) y  $J_{8a,8}$  (11,0 Hz) indicaban que estos protones acoplados se encontraban orientados axialmente. Esta disposición es compatible con una conformación  $^4a\text{H}_{8a}$  para el anillo ciclohexeno *trans*-fusionado con el anillo piranona.

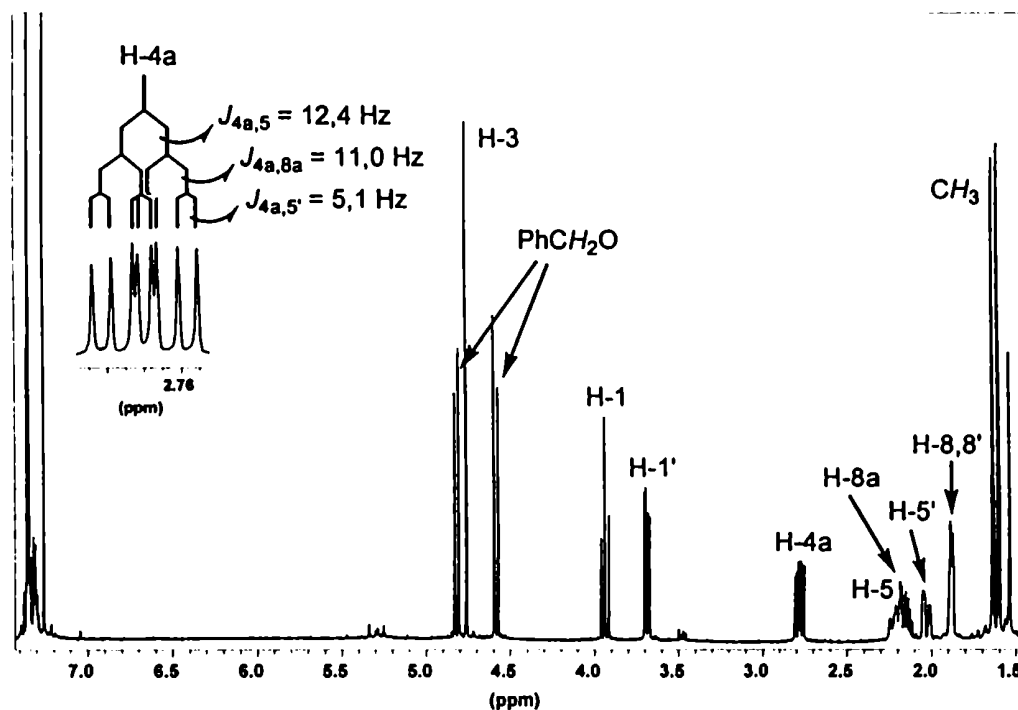
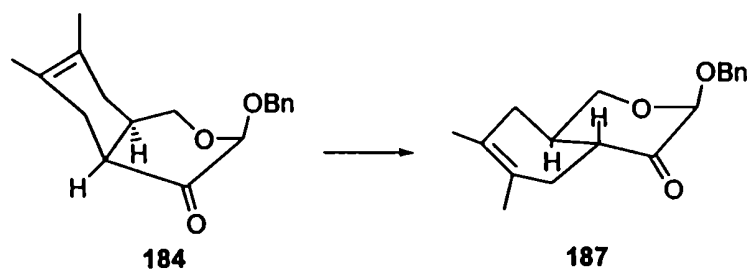


Fig. 36: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 187

**7.2.- Cicloadiciones con dienos cíclicos (ciclopentadieno y 1,3-ciclohexadieno).**

Se llevaron a cabo reacciones de Diels-Alder de 2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas con los dienos cíclicos ciclopentadieno y 1,3-ciclohexadieno en condiciones térmicas y promovidas por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>. En estos casos, además de la selectividad α/β, debía considerarse la posibilidad de formación de isómeros endo/exo. En la Tabla 4 se ilustran los resultados de las cicloadiciones optimizadas de la dihidropiranona **154**, de configuración β en el C-2 acetálico, tomada en principio como dienófilo modelo.

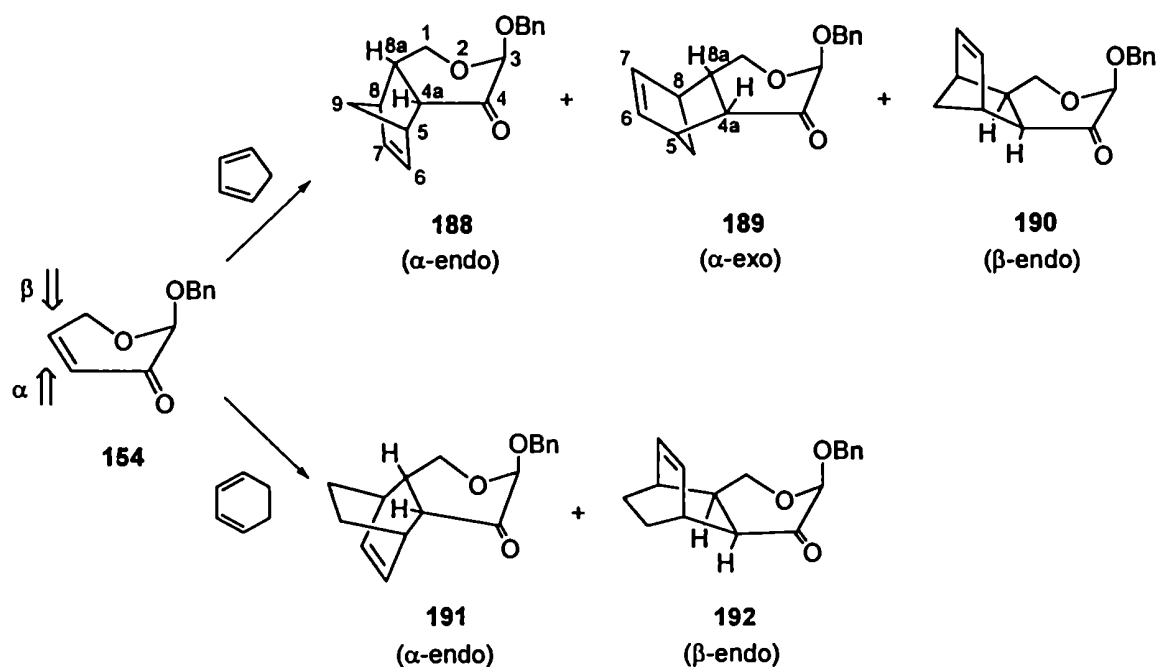
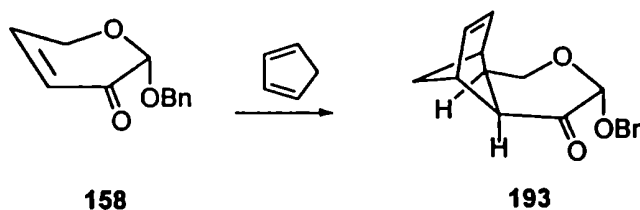




Tabla 4: Reacciones de Diels-Alder de 154 con dienos cíclicos en condiciones térmicas y promovidas por Et <sub>2</sub> O·BF <sub>3</sub>						
Dieno (eq mol)	Et <sub>2</sub> O·BF <sub>3</sub> (eq mol)	T (°C)	Tiempo (h)	rd <sup>a</sup> α/β endo	rd <sup>a</sup> endo/exo	Rend. <sup>b</sup> (%)
ciclopentadieno (3,4)		90	96	21,4:1	10,1:1	79
1,3-ciclohexadieno (11,2)		130	110	10,9:1	>30:1	70
ciclopentadieno (2,0)	1,0	-18	0,25	18,7:1	13,4:1	64
1,3-ciclohexadieno (12,7)	1,0	0	0,75	3,3:1 <sup>c</sup>	>30:1	68

<sup>a</sup> La relación diastereomérica (rd) se calculó a partir del espectro de RMN <sup>1</sup>H de la mezcla cruda de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento de aductos después de aislarlos por cromatografía flash. <sup>c</sup> Incluye también el producto de isomerización 194 (como se describe en la discusión).

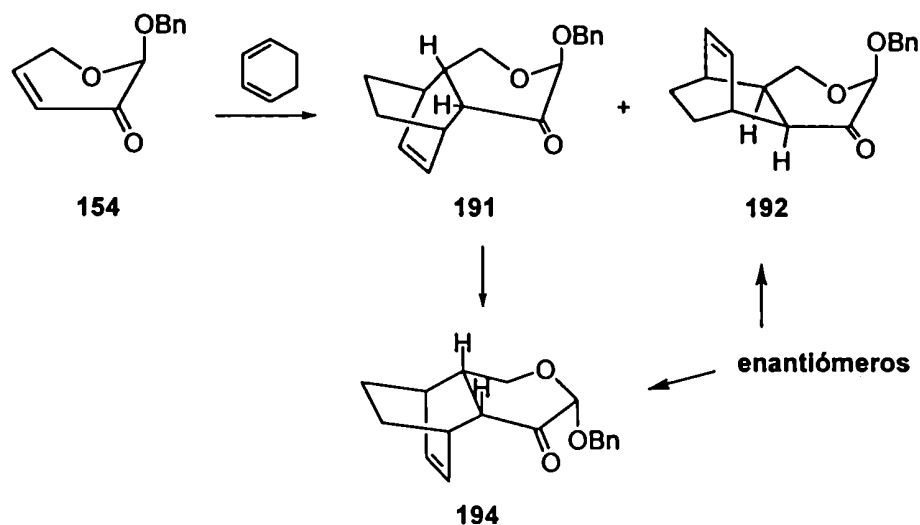
En la Tabla puede observarse que las cicloadiciones de la dihidropiránona de configuración β 154 con dienos cíclicos, al igual que con los butadienos, resultaron con una alta diastereoselectividad facial, con preferencia por la adición del dieno por la cara α del dienófilo. Así, la adición de ciclopentadieno a 154 tanto en condiciones térmicas como promovidas por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> condujo al aducto α-endo 188 como producto mayoritario, mientras que los isómeros 189 (α-exo) y 190 (β-endo) se aislaron con bajos rendimientos. Asimismo, al repetir las mismas cicloadiciones con la dihidropiránona de configuración α 158 (enantiomérica de la dihidropiránona β 154) se obtuvo como aducto mayoritario 193 (enantiómero de 188).



En concordancia con lo informado en literatura,<sup>91</sup> el 1,3-ciclohexadieno resultó menos reactivo que el ciclopentadieno en las reacciones de Diels-Alder de estas dihidropiranonas. De este modo, tanto en condiciones térmicas como en las promovidas por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>, se necesitaron mayores temperaturas y tiempos de reacción más largos para llevar a cabo la cicloadición.

Como era de esperar, la cicloadición térmica de 154 con 1,3-ciclohexadieno dio mayoritariamente el aducto α-endo 191, el análogo de 188 derivado del ciclopentadieno, junto con pequeñas cantidades del producto β-endo 192.

Contrariamente, la misma reacción de 154 con 1,3-ciclohexadieno promovida por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> condujo a una aparente pobre diastereoselectividad facial, puesto que el espectro de RMN <sup>1</sup>H del crudo de reacción revelaba una supuesta relación diastereomérica α-endo/β-endo de sólo 3,3:1. Sin embargo, una vez aislado el “aparente” producto 192 presentaba un valor de rotación óptica opuesto en signo al del aducto 192 obtenido bajo condiciones térmicas. El cambio inesperado de su rotación óptica podría justificarse si se asume que bajo catálisis por el ácido de Lewis, el carbono acetálico C-3 del aducto mayoritario α-endo 191 experimenta isomerización para dar 194, que es enantiomérico de 192. De esta manera, la conversión parcial de 191 en 194 resultaría en un incremento aparente de 192 (obviamente, los espectros de RMN de 192 y 194 son idénticos) y conllevaría a una modificación de su rotación óptica.



A efectos de confirmar la isomerización propuesta, se trató el compuesto **191** con Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> bajo las mismas condiciones empleadas para la cicloadición. Por CCD se observó una conversión gradual y parcial de **191** en un producto más polar (**194**) que tenía la misma movilidad que **192**. Además, los espectros de esta mezcla de reacción mostraban la presencia de **191** y el producto de isomerización **194**, el cual es espectroscópicamente idéntico a **192**. De esta manera se verificó que el ácido de Lewis promovía la isomerización de **191** en **194** bajo las condiciones de reacción empleadas para la cicloadición de **154** con 1,3-ciclohexadieno catalizada por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>. También se observó que el compuesto **194**, obtenido por isomerización de **191** y purificado por cromatografía flash, isomerizaba parcialmente a **191** al ser tratado con Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> bajo las mismas condiciones. A partir de estos resultados se concluyó que en esas condiciones la isomerización entre **191** y **194** era reversible y que se establecía un equilibrio entre ambas especies.

Las cicloadiciones de **154** con ciclopentadieno y 1,3-ciclohexadieno resultaron con una alta diastereoselectividad endo, como predice la regla endo de Alder.<sup>92</sup> En las reacciones de **154** con ciclopentadieno la relación entre aductos endo/exo resultó mayor a 10:1 y con 1,3-ciclohexadieno la formación de los aductos exo era despreciable. La estereoselectividad endo se ha justificado en base a interacciones secundarias de orbital y a efectos estéricos entre el dieno y el dienófilo en el estado de transición.<sup>93-96</sup>

La estructura de los cicloaductos **188-192** se determinaron en base a sus espectros RMN <sup>1</sup>H (500 MHz), los cuales al igual que los aductos con butadienos admitían un análisis de primer orden. Los espectros de RMN 2D resultaron útiles para confirmar las estructuras y las asignaciones establecidas.

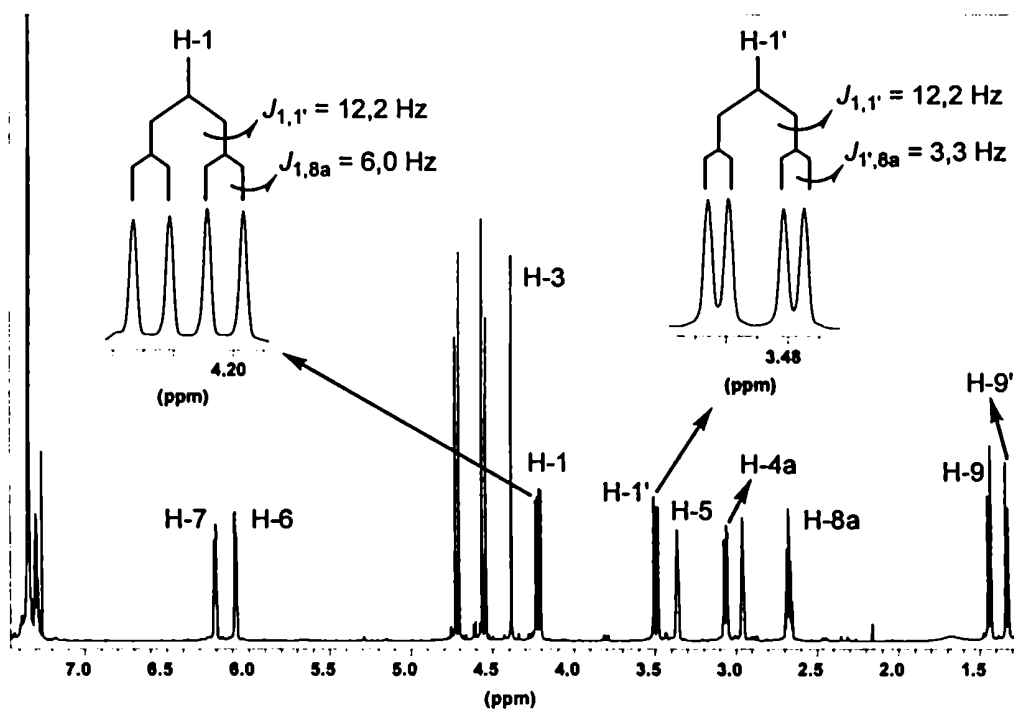
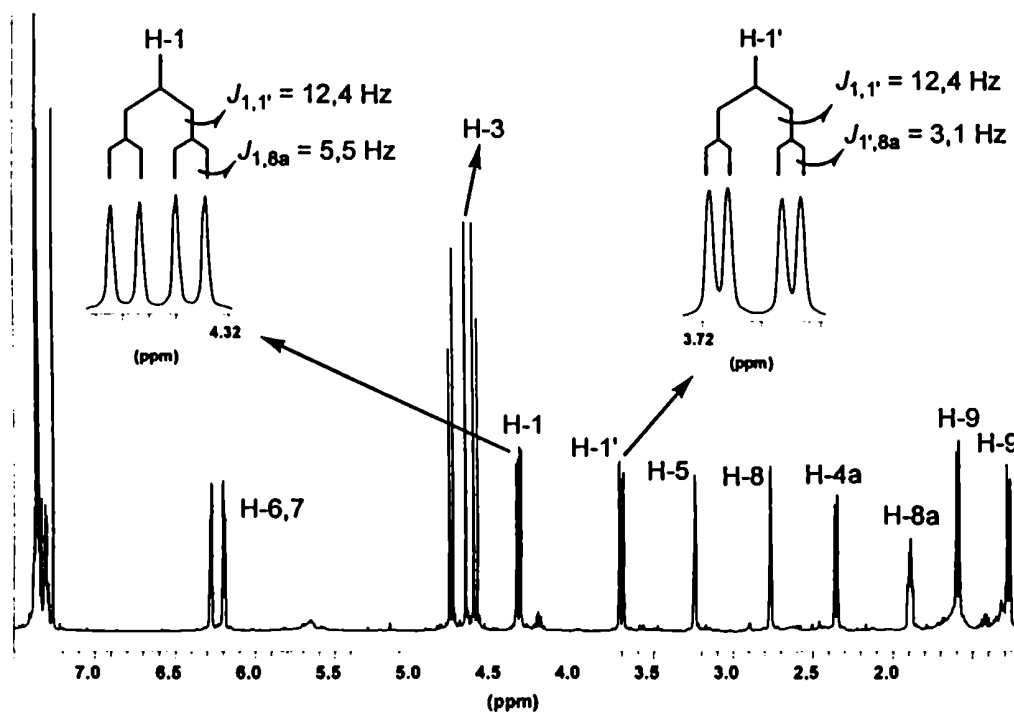
En los aductos provenientes de la cicloadición con ciclopentadieno, la fusión α ó β de la porción carbocíclica con el anillo piranona y las asignaciones endo/exo se establecieron siguiendo los mismos razonamientos empleados en el Capítulo 5 para determinar la estructura de los aductos obtenidos a partir de dihidropiranonas derivadas de hexosas. Así, los espectros de RMN <sup>1</sup>H de los isómeros **188** y **189** (Fig. 37 y 38) mostraban constantes de acoplamiento de H-1 y H-1' con el H-8a vecino relativamente pequeñas ( $J_{1,8a} = 6,0$  Hz y

$J_{1',8a} = 3,3$  Hz para **188**; y  $J_{1,8a} = 5,5$  Hz y  $J_{1',8a} = 3,1$  Hz para **189**), lo cual indicaba que el enlace C–H-8a bisecta el ángulo del grupo H-1–C–H-1' y que el anillo ciclopenteno estaba cis-fusionado por la cara  $\alpha$  (opuesta a la que contiene el grupo OBn) del anillo piranona. Por el contrario, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del isómero **190** (Fig. 39) presentaba un valor grande de  $J_{1',8a}$  (12,0 Hz) compatible con una orientación diaxial para H-1' y H-8a, como se esperaría para un aducto cis-fusionado por la cara  $\beta$ .

Los productos **188** y **190** presentaban diferencias grandes entre los desplazamientos químicos de H-6 y H-7 ( $\Delta = 0,13$  ppm en **188** y  $\Delta = 0,32$  ppm en **190**) típicos de aductos endo, mientras que **189** mostraba una diferencia pequeña ( $\Delta = 0,08$  ppm) compatible con una estereoquímica exo.<sup>66</sup> También los desplazamientos químicos de los protones H-4a y H-8a, que como se explicó en el Capítulo 5 aparecen a campos más altos en los aductos exo,<sup>66</sup> resultaron compatibles con las asignaciones endo/exo. Así, mientras que en el aducto exo **189** la señal del H-4a aparecía a 2,35 ppm, en los productos endo **188** y **190** el H-4a resonaba respectivamente a 3,05 y 2,83 ppm, respectivamente. De manera análoga, el desplazamiento químico del H-8a de estos aductos también era consistente con la configuración propuesta ( $\delta$  1,89 en **189** y  $\delta$  2,67 y 3,06 en **188** y **190**, respectivamente).

Efectos anisotrópicos similares operarían sobre el H-1ax en **188**, **189** y **190** confirmaban la asignación  $\alpha$  ó  $\beta$  y la orientación endo/exo del carbociclo. Por ejemplo el H-1ax, enfrentado al enlace  $\pi$  en el isómero  $\beta$ -endo **190**, resuena a campos más altos ( $\sim 1$  ppm) que el H-1ax de **188** y **189**, en los cuales dicho protón está localizado lejos del doble enlace. Cabe señalar que los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de **188** y **189** guardan una relación estrecha con los respectivos aductos endo y exo de la levoglucosenona con ciclopentadieno.<sup>19,54,55</sup>

Desplazamientos químicos diagnósticos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de **188**, **189** y **190** (Fig. 40, 41 y 42, respectivamente) confirmaban las asignaciones anteriores. Por ejemplo, la señal del C-9 del puente está mucho más protegida ( $\sim 4$  ppm) en el aducto exo **189** que en los productos endo **188** y **190**. También, la señal del C-1 está desplazada a campos más altos ( $\sim 2$  ppm) en **188** con respecto a **189**, en coincidencia con lo descrito para isómeros endo y exo de sistemas análogos.<sup>90</sup>

Fig. 37: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 188Fig. 38: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 189

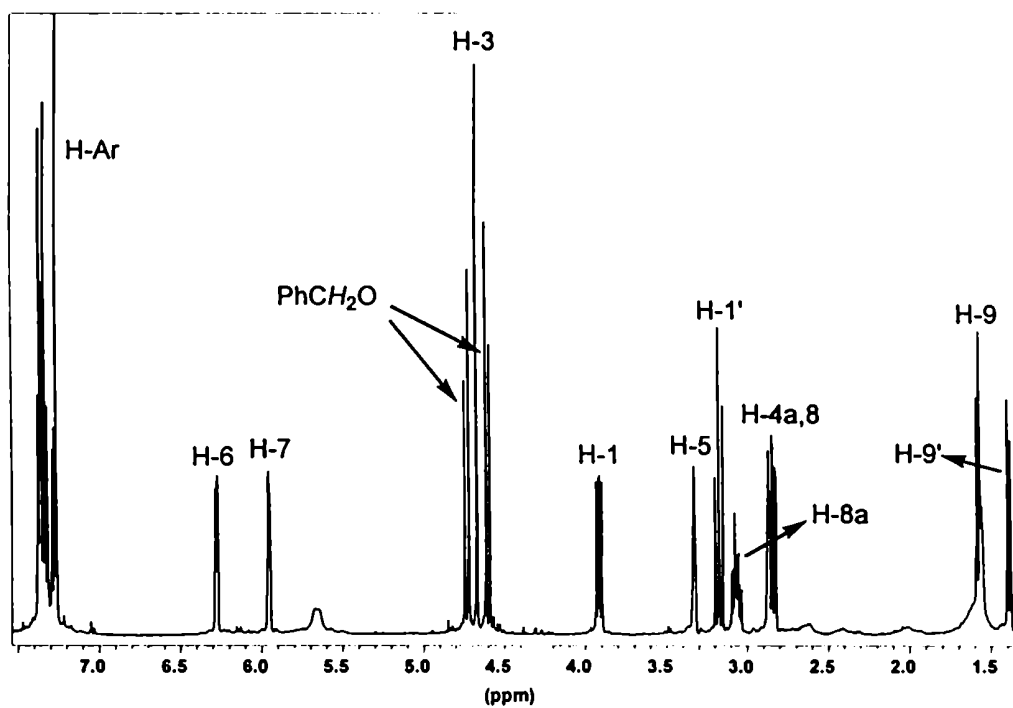


Fig. 39: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 190

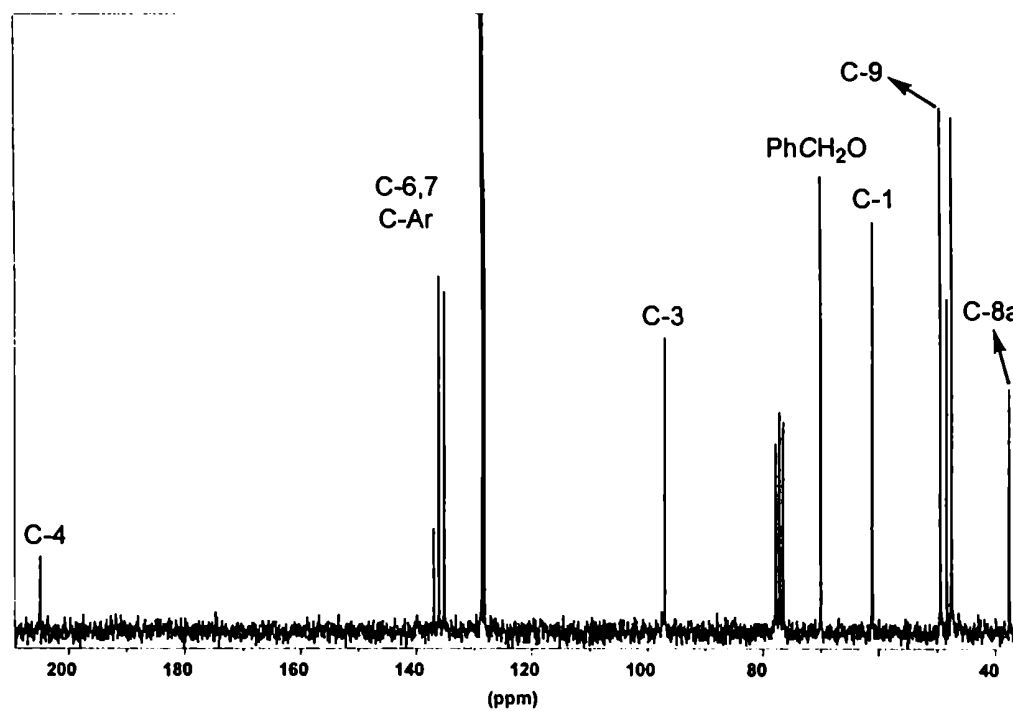


Fig. 40: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 188

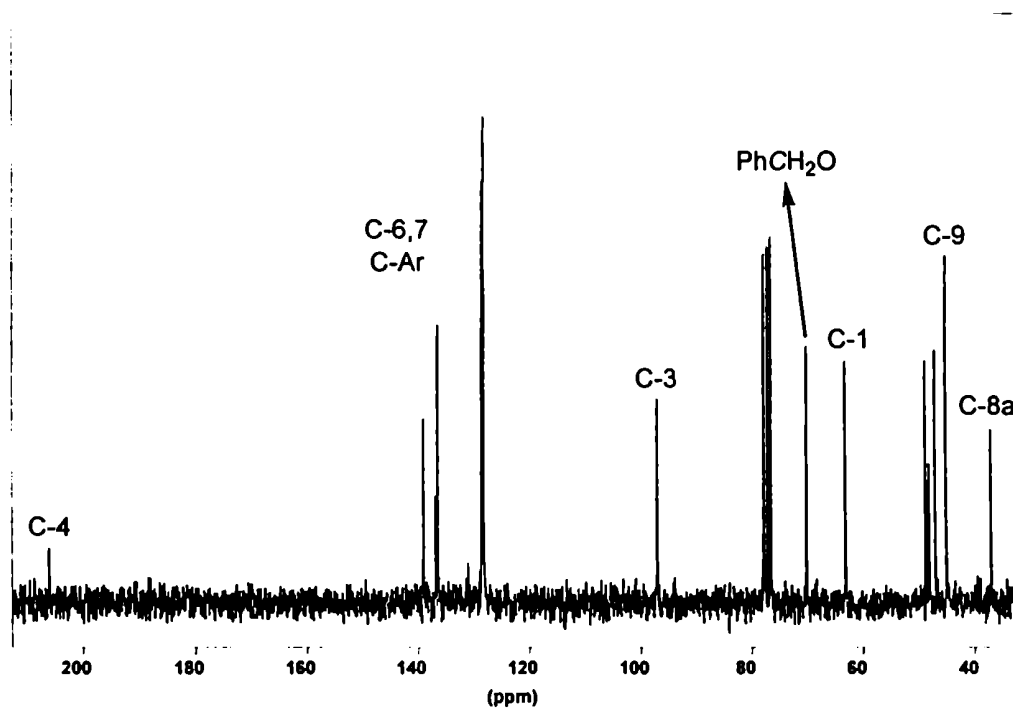


Fig. 41: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 189

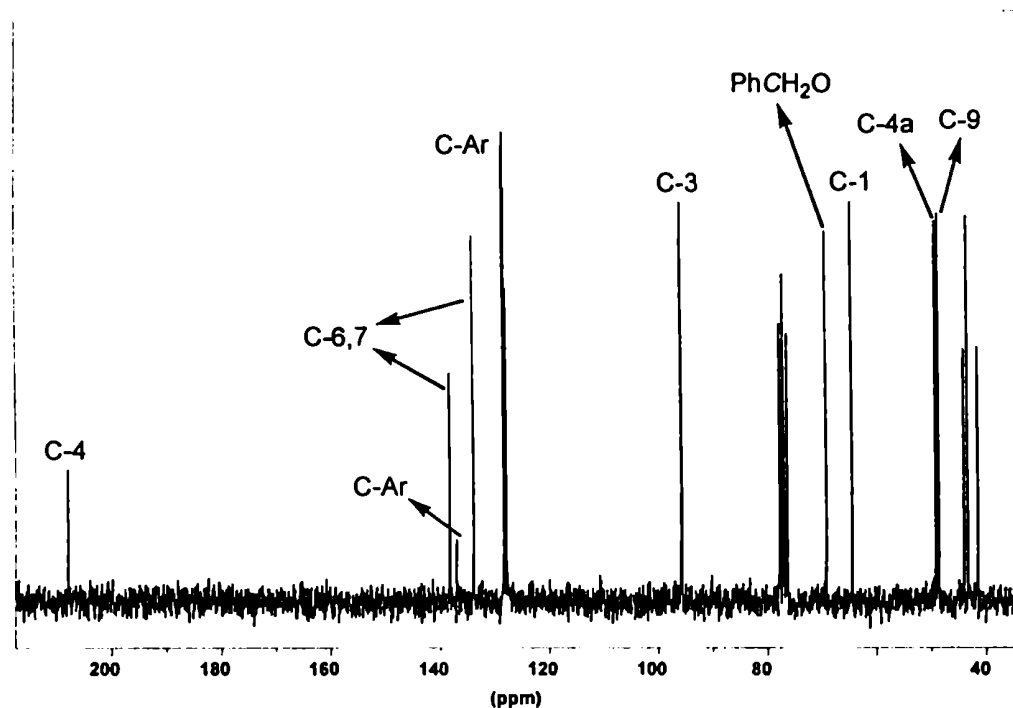


Fig. 42: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 190

Para los cicloaductos derivados de **154** y 1,3-ciclohexadieno se llevó a cabo un análisis espectroscópico similar para establecer sus estructuras. Los valores de las constantes de acoplamiento  $J_{1,8a}$  (5,1 Hz) y  $J_{1',8a}$  (6,3 Hz) del espectro RMN  $^1\text{H}$  de **191** (Fig. 43), sugieren que el enlace H-8a bisecta el ángulo formado por H-1-C-H-1', como sería de esperar para un aducto  $\alpha$ . Por el contrario, el valor grande de  $J_{1',8a}$  (12,1 Hz) en **192** (Fig. 44) era consistente con una estructura  $\beta$ .

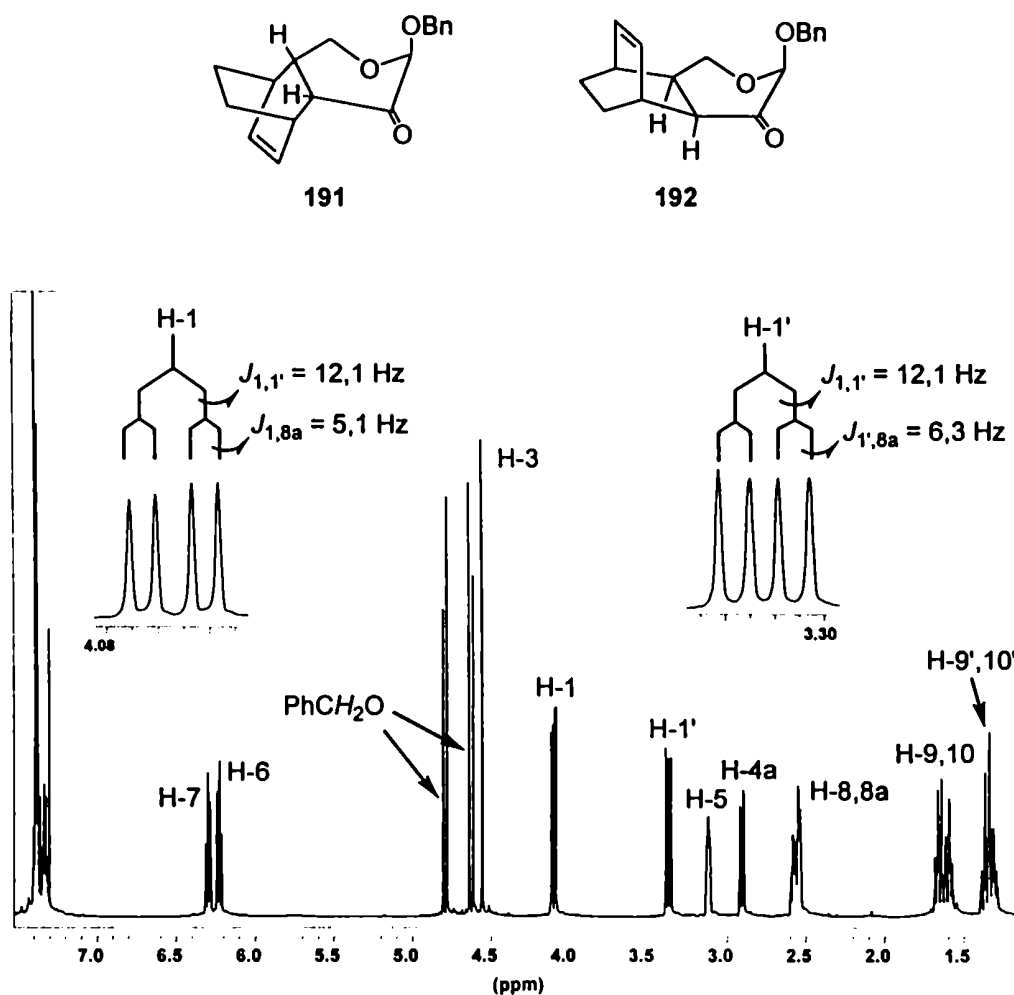


Fig. 43: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de **191**



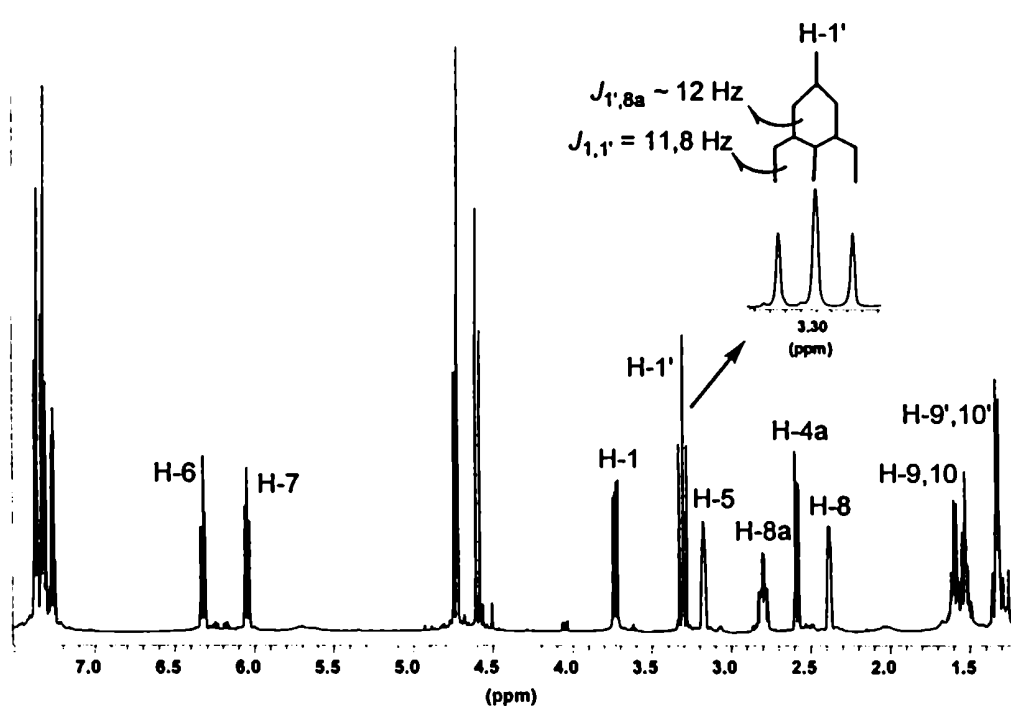
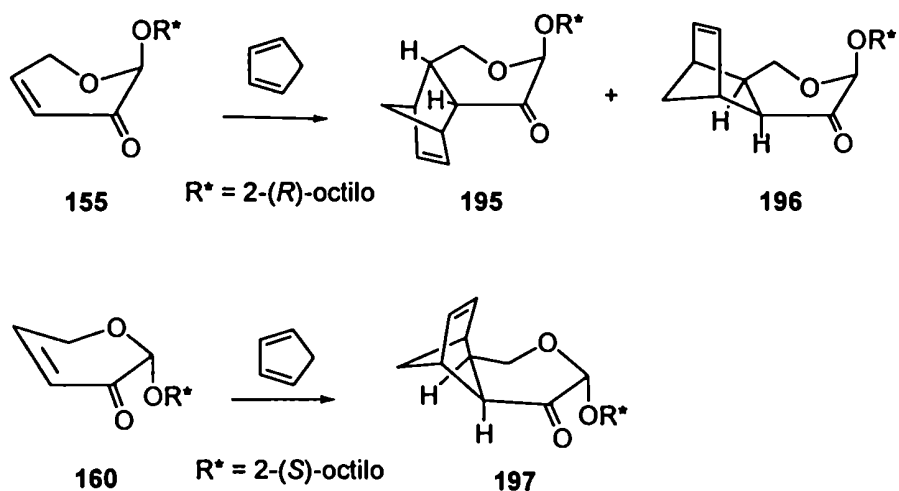


Fig. 44: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 192

Los experimentos de NOESY resultaron útiles para confirmar estas estructuras. Así, los cross-peaks observados por interacción entre los protones dispuestos 1,3 como H-4a con H-1<sub>ax</sub>, H-4a con H-10 y H-8a con H-9 indicaban la configuración  $\alpha$ -endo para 191. De la misma manera, los cross-peaks entre H-1<sub>eq</sub> con H-8, H-8a con H-9 y H-4a con H-10 resultaban consistentes con una estructura  $\beta$ -endo para 192.

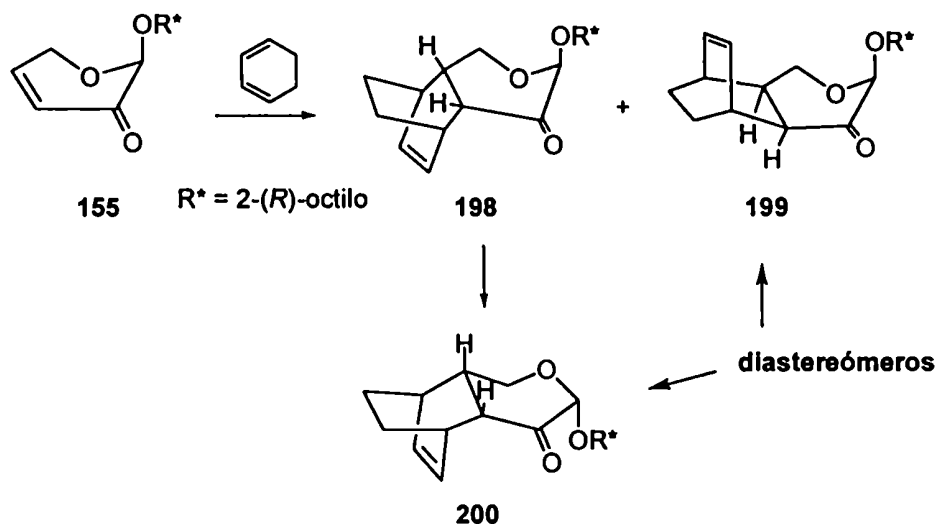
Dado que los aductos 188-192 se obtuvieron a partir de la dihidropirano de configuración  $\beta$  154 que poseía un ee > 86%, dichos productos deberían presentar la misma pureza óptica. De todos modos, los excesos enantioméricos de los aductos se corroboraron, como se describió anteriormente para los aductos del butadieno, a partir de la integral de las señales resueltas de los enantiómeros del espectro de RMN  $^1\text{H}$  en presencia del reactivo de desplazamiento quiral tris[3-(heptafluoropropilhidroximetilén)-(+)-canforato] de iterbio(III).<sup>107</sup>

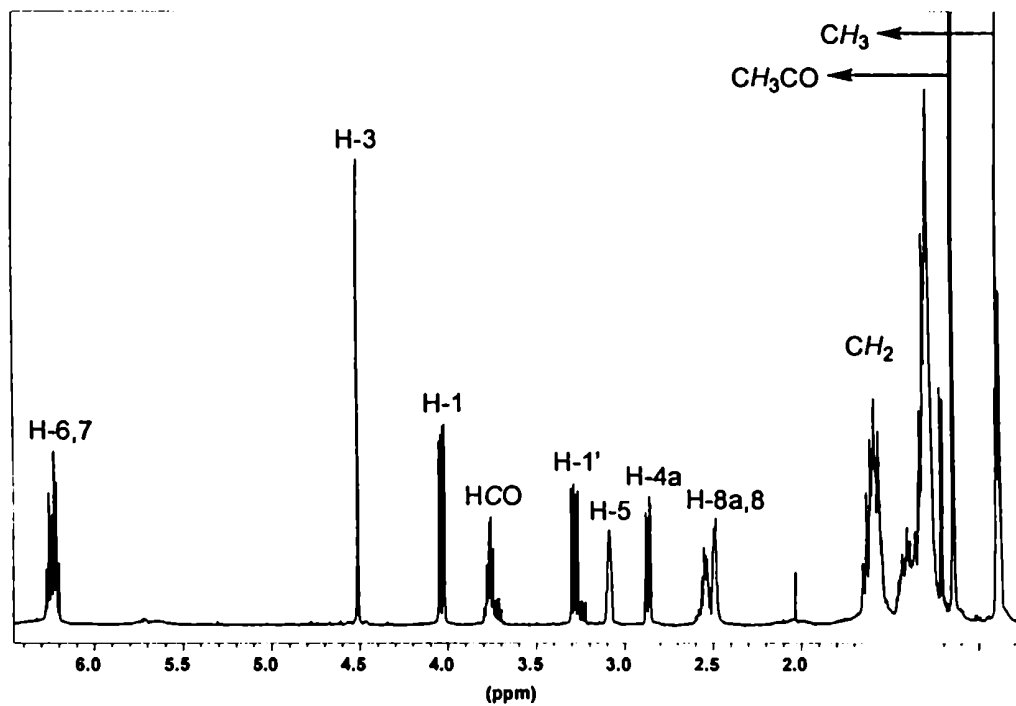
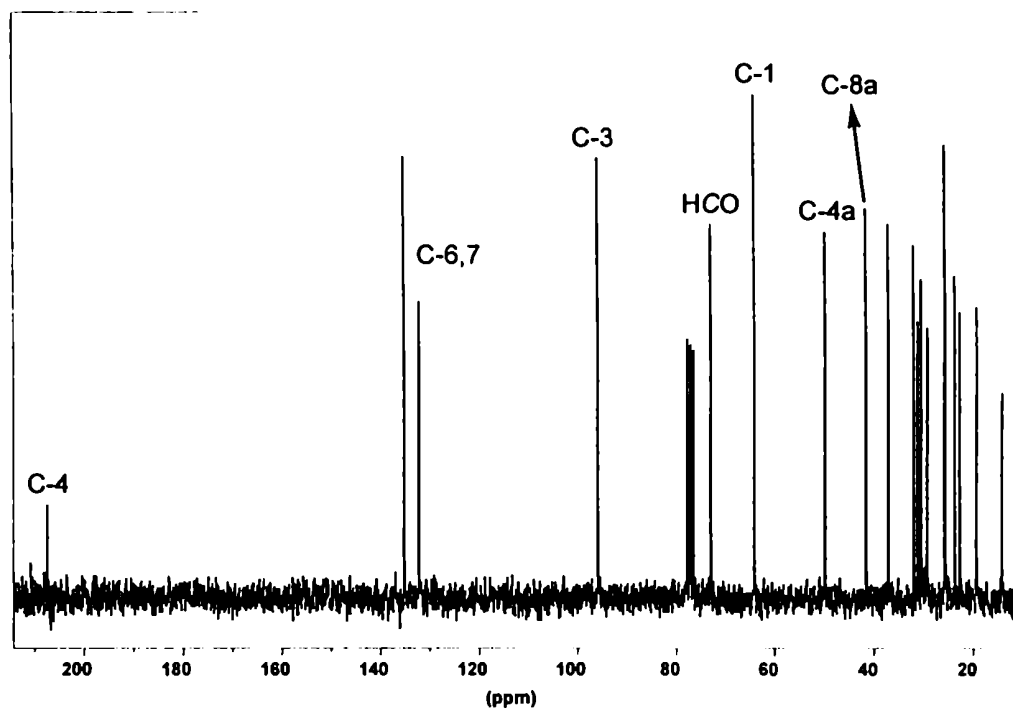
Por otra parte, se llevó a cabo la reacción de Diels-Alder de la dihidropiránona enantioméricamente pura **155** con ciclopentadieno, tanto en condiciones térmicas como promovidas por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ , a los efectos de obtener los productos enantioméricamente puros **195** ( $\alpha$ -endo, mayoritario) y **196** ( $\beta$ -endo). De manera similar, la enona enantioméricamente pura **160** (enantiómero de **155**) condujo al producto mayoritario **197** (enantiómero de **195**). De esta manera, una vez más se pudo observar la preferencia por la adición del dieno por la cara del dienófilo opuesta a la que posee el grupo OR del C-2 acetálico.



Como era de esperar, la cicloadición térmica de **155** con 1,3-ciclohexadieno condujo al aducto  $\alpha$ -endo **198** como producto mayoritario, junto a pequeñas cantidades del producto  $\beta$ -endo **199**. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción promovida por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  se obtuvo una evidencia adicional de la isomerización del C-3 acetálico de los aductos mayoritarios  $\alpha$ -endo del 1,3-ciclohexadieno en presencia de un ácido de Lewis. Una epimerización análoga se había descrito anteriormente para el aducto **191**, obtenido en la cicloadición de **154** con 1,3-ciclohexadieno. Así, al llevar a cabo la reacción de **155** con 1,3-ciclohexadieno

bajo condiciones de catálisis por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  se aislaron los aductos  $\alpha$ -endo **198** y su producto de isomerización **200** como productos principales, junto a una pequeña cantidad del  $\beta$ -endo **199**. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **199** (Fig. 45) y **200** eran casi idénticos y mostraban que ambos eran productos endo con el carbociclo fusionado al anillo piranoide del mismo lado del OR acetálico; mientras que el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **199** (Fig. 46) mostraba señales distintas para el C-3 y otros carbonos localizados cerca del estereocentro de la cadena alcoxilo de **200** (Fig. 47). Esto indicaba que **200** era el producto de isomerización en el C-3 acetálico de **198**, el cual tenía configuración opuesta a **199** en todos los centros quirales excepto en el correspondiente al sustituyente alcoxi ( $R$  en ambos). Por lo tanto, mientras que en la cicloadición de **154** descrita anteriormente se obtenían **192** y **194** (producto de isomerización de **191**) que eran enantioméricos y no podían separarse por métodos convencionales, ahora los productos **199** y **200** resultaban diastereoméricos y podían separarse por cromatografía flash y presentaban las diferencias espectroscópicas descritas. Además, de la misma manera que sucedía con **191**, el compuesto **198** se transformaba gradualmente en **200** por tratamiento con  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  bajo las mismas condiciones empleadas para la cicloadición.



Fig. 45: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 198Fig. 46: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 199

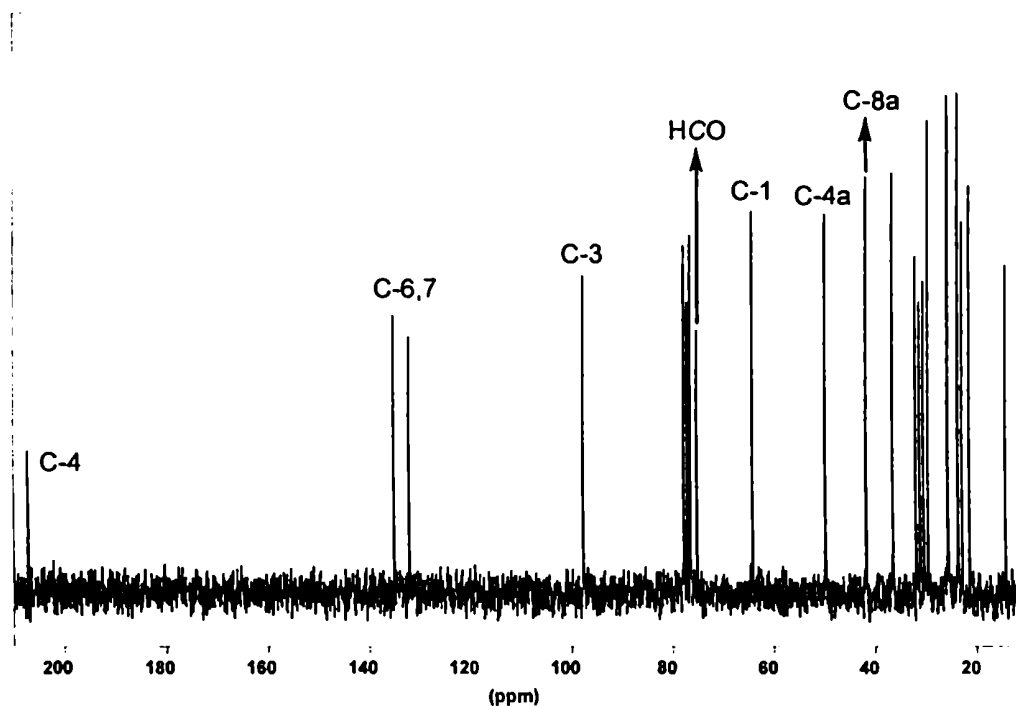
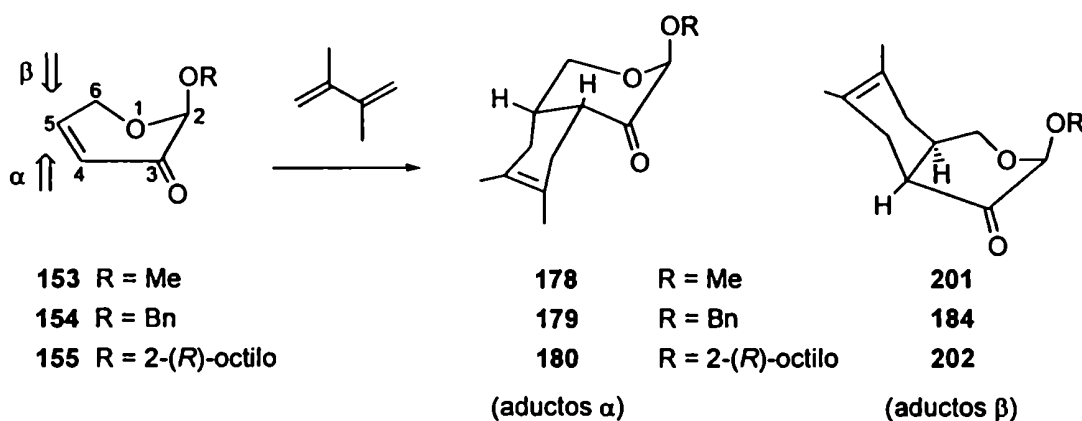
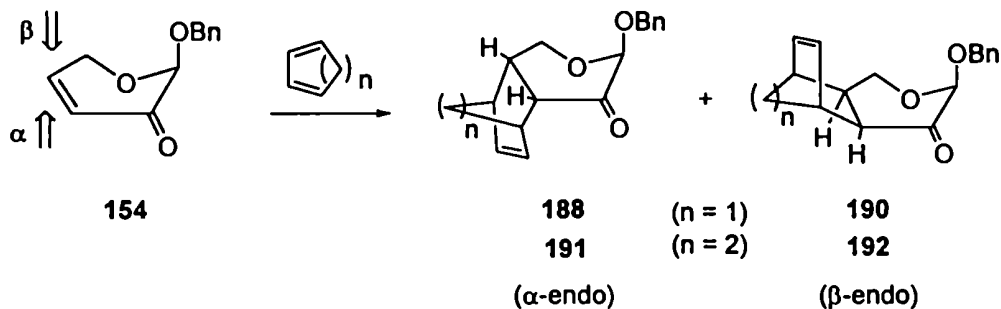


Fig. 47: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de 200

### 7.3.- Control de la selectividad diastereofacial en las reacciones de Diels-Alder de las 2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas.

En la Tabla 5 se indican las diastereoselectividades faciales de las cicloadiciones anteriores de las dihidropiranonas 153, 154 y 155 (de configuración  $\beta$  en el C-2 acetálico) con distintos dienos, llevadas a cabo en condiciones térmicas.





**Tabla 5: Reacciones de Diels-Alder de 153, 154 y 155 con dienos en condiciones térmicas.**

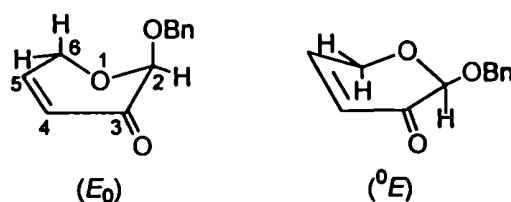
Dienófilo	Dieno (eq mol)	T (°C)	Tiempo (h)	rd <sup>a,b</sup> α/β	Rend. aducto
<b>153</b>	2,3-dimetilbutadieno (3,7)	110	90	11:1	51 <sup>c</sup>
<b>154</b>	2,3-dimetilbutadieno (3,7)	115	90	11:1	47 <sup>c</sup>
<b>155</b>	2,3-dimetilbutadieno (3,7)	115	90	22:1	46 <sup>c</sup>
<b>154</b>	1,3-butadieno (3,7)	125	90	13:1	45 <sup>c</sup>
<b>154</b>	ciclopentadieno (3,4)	90	96	21:1	79 <sup>d</sup>
<b>154</b>	1,3-ciclohexadieno (11,2)	130	110	11:1	70 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> La relación diastereomérica (rd) se calculó a partir del espectro de RMN <sup>1</sup>H de la mezcla cruda de reacción. <sup>b</sup> Relación α/β endo para dienos cíclicos.

<sup>c</sup> Rendimiento de los aductos mayoritarios después de aislarlos por cromatografía flash. <sup>d</sup> Rendimiento total de aductos después de aislarlos por cromatografía flash.

Puede observarse que en todos los casos las cicloadiciones térmicas resultaron con una alta diastereoselectividad facial, con relaciones diastereoméricas mayores a 10:1. Los productos principales eran los aductos formados por el ataque del dieno por la cara α de las respectivas dihidropiranonas 153, 154 y 155, que es la cara opuesta a la que posee el sustituyente OR del C-2.

Para explicar esta selectividad, se llevó a cabo un análisis conformacional de estas dihidropiranonas, para lo cual se empleó 154 como enona modelo. Este compuesto puede adoptar conformaciones sobre (*E*) con el oxígeno abajo ( $E_0$ ) o arriba ( ${}^0E$ ) del plano formado por los átomos del sistema carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado del anillo. El H-2 posee una orientación ecuatorial en la conformación  $E_0$  y axial en la  ${}^0E$ . Respecto a los protones del C-6, el protón que está axial en la forma  $E_0$  pasa a estar ecuatorial en la  ${}^0E$ , mientras que ocurre lo contrario con el otro protón de este mismo carbono.

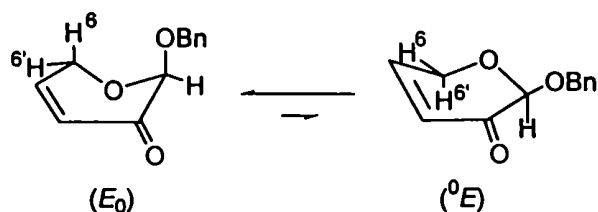


Conformaciones sobre (*E*) de 154

Del espectro de RMN  ${}^1\text{H}$  de 154 (ver Fig. 23 en el Capítulo 6) se determinó que las constantes de acoplamiento alílicas entre el H-5 vinílico y los protones del C-6 eran  $J_{5,6}$  grande (3,8 Hz) y  $J_{5,6}$  (1,8 Hz) chica (Fig. 48). Ecuaciones del tipo de Karplus (ec. de Garbisch),<sup>117</sup> que posteriormente fueron parametrizadas para dihidropiranonas como 2-aril 2-metil-6-hidroxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas,<sup>118</sup> predicen que dichos valores relativos de las constantes de acoplamiento alílicas corresponden a una conformación sobre (*E*) preferencial en la cual el H-6 está orientado axial y el H-6' ecuatorial respecto al plano del anillo. Por otro lado, de la comparación de las constantes de acoplamiento homoalílicas (entre el protón H-4 y los protones del C-6) resultaba que  $J_{4,6}$  (2,5 Hz) era mayor que  $J_{4,6}$  (1,8 Hz). Estos valores, según las mismas ecuaciones de Garbisch, eran también consistentes con una disposición axial para el H-6 y ecuatorial para el H-6'.

Con esto se demostraba que la conformación *E* que adopta 154 poseía el H-6 axial y el H-6' ecuatorial. Sin embargo, como ambas formas  $E_0$  y  ${}^0E$  poseen un protón axial y otro ecuatorial en C-6, se necesitaba otro dato adicional para conocer cuál de ellas es la

preferencial. También por trabajos de Garbisch, se sabe que las constantes de acoplamiento a larga distancia para sistemas del tipo H-C-(C=O)-C-H alcanzan su máximo valor cuando los dos protones y los tres carbonos están en un mismo plano.<sup>119,120</sup> La detección de  $J_{2,4} = 0,7$  Hz, valor relativamente grande para el acoplamiento a larga distancia entre H-2 y H-4, indicaba entonces que el H-2 estaba orientado ecuatorial y la conformación preferencial era  $E_0$ , en la cual el protón axial era H-6 y el ecuatorial H-6'.



Equilibrio conformacional de 154

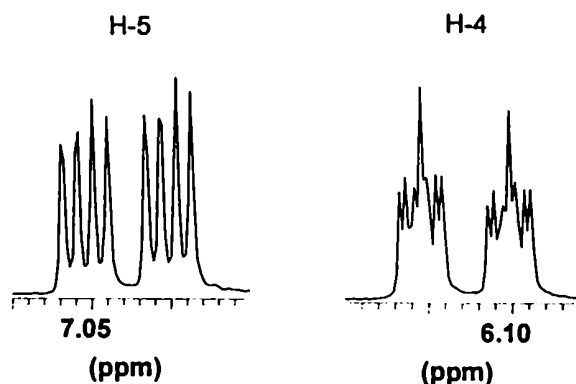


Fig. 48: Señales del H-4 y H-5 de 154

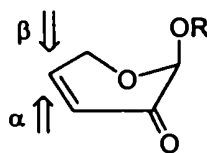
Cabe destacar que las constantes de acoplamiento de 154 resultaron ser similares a las encontradas en la levoglucosenona (incluyendo la constante a larga distancia entre el H-2 y el H-4), en la cual la piranona está fija en la conformación  $E_0$  a causa del anillo fusionado de 5 miembros.<sup>121,122</sup>



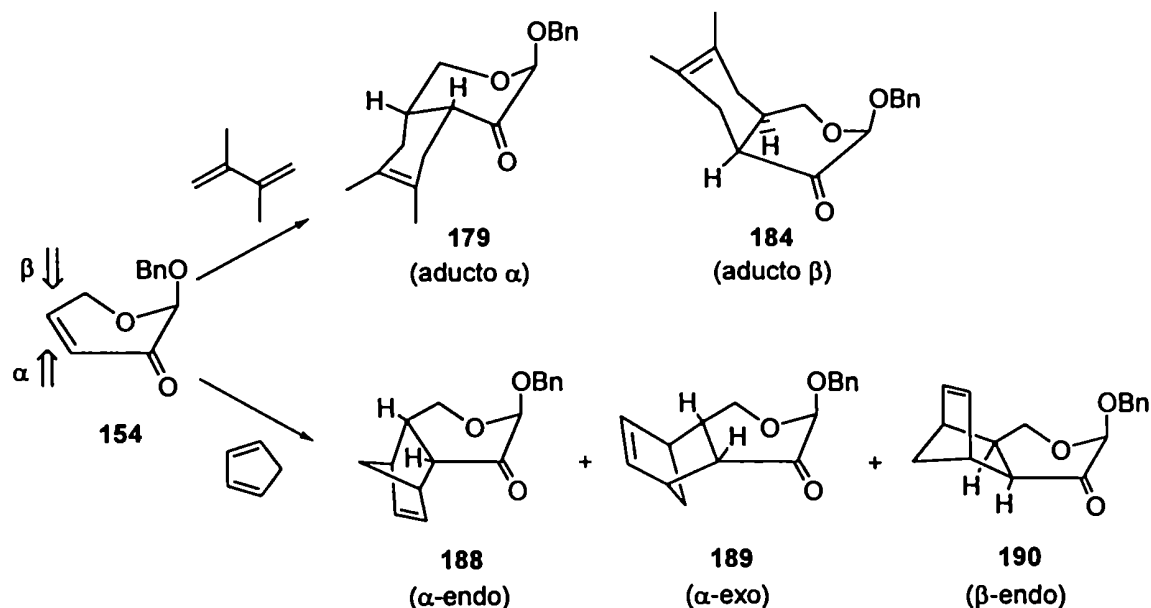
Las otras dihidropiranonas análogas 153 y 155 tenían todas sus constantes de acoplamiento casi idénticas a 154, con lo cual valen los mismos razonamientos, y se encontrarían también preferencialmente en la misma conformación  $E_0$ . Esta preferencia conformacional podría atribuirse al efecto anomérico, probablemente intensificado por la presencia de un grupo carbonilo adyacente al centro anomérico.<sup>66</sup>

Por otro lado, se llevaron a cabo cálculos semiempíricos con el método AM1<sup>123</sup> (con el programa MOPAC) para la dihidropiranonona 153. Estos cálculos predecían que el conformero que tiene el grupo metoxilo orientado axialmente ( $E_0$ ) es más estable en 12,7 kJ/mol sobre el conformero que tiene este sustituyente dispuesto ecuatorial ( $^0E$ ). De manera similar, cálculos de mecánica molecular llevados a cabo en enolonas sustituidas en C-2 y C-6 mostraron una marcada preferencia por el conformero que posee el grupo alcoxilo del C-2 en una orientación axial.<sup>66</sup>

Se concluyó entonces que las enonas 153-155 en sus conformaciones preferenciales  $E_0$  poseen el sustituyente del C-2 (el OR) orientado axialmente. Si se acepta que las dihidropiranonas reaccionaban en esta conformación, puede explicarse la diastereoselectividad facial observada en las cicloadiciones con distintos dienos, pues el grupo OR orientado axialmente impediría estéricamente la cara  $\beta$  y resultarían favorecidos los aductos resultantes del ataque del dieno por la cara opuesta.



Por otro lado, en la Tabla 6 se muestran las diastereoselectividades faciales de las cicloadiciones de la dihidropiranonona 154 (de configuración  $\beta$  en el C-2 acetálico) promovidas por distintos ácidos de Lewis.



**Tabla 6: Selectividades faciales de reacciones de Diels-Alder de 154 con dienos en condiciones de catálisis con ácidos de Lewis.**

Dieno <sup>a</sup> (eq mol)	Catalizador (eq mol)	Solvente	T (°C)	Tiempo (h)	Rend. <sup>b</sup> (%)	rd <sup>c,d</sup> $\alpha/\beta$	rd <sup>c,e</sup> endo/exo
A (2,1)	ZnCl <sub>2</sub> (2,0)	PhMe	45	7	62	9:1	
A (1,7)	Et <sub>2</sub> O· BF <sub>3</sub> (1,0)	PhMe	-18	0,25	81	50:1	
A (2,6)	SnCl <sub>4</sub> (0,15)	PhMe	-18	1	62	19:1	
A (1,7)	SnCl <sub>4</sub> (1,0)	PhMe	-18	0,25	79	1:3,1	
A (2,1)	SnCl <sub>4</sub> (1,0)	CH <sub>3</sub> CN	-18	0,50	72	21:1	
A (exceso)	TiCl <sub>4</sub> (1,0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-42	0,50	58	1:1,9	
A (3,5)	TiCl <sub>4</sub> (1,0)	<i>f</i>	-30	0,50	72	20:1	
B (2,0)	Et <sub>2</sub> O· BF <sub>3</sub> (1,0)	PhMe	-18	0,25	64	20:1	13,4:1
B (2,0)	SnCl <sub>4</sub> (0,15)	PhMe	-18	0,50	61	4,4:1	12,1:1
B (2,0)	SnCl <sub>4</sub> (1,0)	PhMe	-18	0,25	64	1,2:1	12,6:1

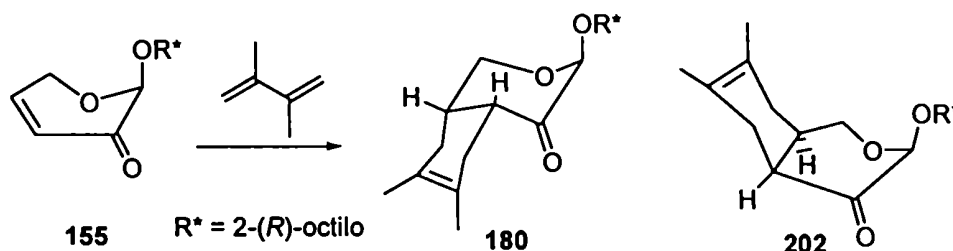
<sup>a</sup> A: 2,3-dimetilbutadieno, B: ciclopentadieno. <sup>b</sup> Rendimiento de aductos después de aislarlos por cromatografía flash. <sup>c</sup> La relación diastereomérica (rd) se calculó a partir del espectro de RMN <sup>1</sup>H de la mezcla cruda de reacción. <sup>d</sup> Incluye el isómero exo. <sup>e</sup> Relación de isómeros  $\alpha$ . <sup>f</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN 7:1

Como puede observarse en la Tabla 6, la cicloadición promovida por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> de **154** con 2,3-dimetilbutadieno mostraba una relación α(**179**):β(**184**) de 50:1 (ed > 96%), y con ciclopentadieno la selectividad α:β era 20:1. Con ZnCl<sub>2</sub> las cicloadiciones presentaban un comportamiento similar a las catalizadas por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> respecto a la selectividad facial, y la concentración de ambos catalizadores no influía en la estereoquímica de la reacción.

Por el contrario, otros ácidos de Lewis como el SnCl<sub>4</sub> y TiCl<sub>4</sub> mostraban que la concentración de catalizador tenía una fuerte influencia en la selectividad facial de las cicloadiciones. Aunque las reacciones de **154** con dienos en presencia de 0,1-0,2 equivalentes molares de SnCl<sub>4</sub> conducían a los aductos α (**179** y **188**) como productos principales, un incremento en la concentración del ácido de Lewis inducía un cambio significativo en la selectividad facial. Así, con 1 equivalente molar de SnCl<sub>4</sub> la diastereoselectividad en la adición de 2,3-dimetilbutadieno a **154** se invirtió en favor del aducto β (relación **179**:**184** de 1:3,1), mientras que se obtuvieron cantidades casi iguales de **188** y **190** en la reacción de **154** con ciclopentadieno. El uso de TiCl<sub>4</sub> como catalizador de las cicloadiciones de **154** mostraba un comportamiento similar.

Estos resultados sugerían que el SnCl<sub>4</sub> y el TiCl<sub>4</sub> inducían un cambio en la dirección de ataque de los dienos a **154** o que, alternativamente, el ácido de Lewis promovía la isomerización en el centro acetálico (C-3) de los aductos α **179** y **188** para dar respectivamente los enantiómeros de los aductos β **184** y **190**. Previamente en este Capítulo se describió este tipo de epimerización para aductos de Diels-Alder de **154** con 1,3-ciclohexadieno. Para excluir la posibilidad de dicha isomerización, se llevó a cabo la cicloadición de la dihidropiranona ópticamente pura **155** con 2,3-dimetilbutadieno. Como **155** posee un estereocentro adicional fijo en el sustituyente acetálico (2-(*R*)-octilo), los productos **202** y el resultante de la isomerización de **180** tendrían propiedades físicas y espectrales diferentes por ser diastereoméricos. Sin embargo, la mezcla cruda de reacción de la cicloadición promovida por SnCl<sub>4</sub> de **155** mostró como únicos productos a **202** y **180**, con lo cual se comprobaba que la eventual isomerización de **180** no tenía lugar. Además, se

verificó que los compuestos **180** y **202** eran estables cuando se trataban con  $\text{SnCl}_4$  bajo las condiciones empleadas para la cicloadición, puesto que se los recuperaba intactos (idénticos espectros y rotación óptica) de las respectivas mezclas de reacción.



Una vez excluida la posibilidad de isomerización de **179** y **188** durante la cicloadición, las estereoselectividades observadas resultarían de efectos estereoelectrónicos que operarían en especies intermediarias generadas por la interacción de **154** con ácidos de Lewis. Como la espectroscopía de RMN se utilizó para determinar estructuras y distribuciones de carga de complejos de ácidos de Lewis con compuestos carbonílicos,<sup>124-127</sup> se condujeron experimentos de RMN  $^1\text{H}$  para detectar la formación de complejos entre **154** y los ácidos de Lewis. Dado que el cloroformo no reacciona con ácidos de Lewis,<sup>128</sup> se registraron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **154** en  $\text{CDCl}_3$  después de sucesivas adiciones de dichos ácidos. La dihidropiranona **154** era suficientemente estable en una solución que contenía una cantidad equimolar del ácido de Lewis a temperaturas entre  $-20$  y  $20$  °C durante los tiempos requeridos para registrar el espectro, y además se observaban sólo ligeros cambios en espectros registrados en ese rango de temperaturas. En la Tabla 7 se esquematizan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de las señales de los protones de **154** en presencia de  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  y  $\text{SnCl}_4$ .

Tabla 7: Datos seleccionados del espectro de RMN <sup>1</sup> H de 154 registrado en presencia de ácidos de Lewis.							
Ácido de Lewis (eq mol)	H-5			H-6		H-6'	
	$\delta^a$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$\delta^a$	$J_{4,6}$	$\delta^a$	$J_{4,6'}$
Et <sub>2</sub> O· BF <sub>3</sub> (1,0)	7,05	1,8	3,8	4,56	2,5	4,27	1,8
SnCl <sub>4</sub> (0,1)	7,15	1,8	3,8	4,56	2,5	4,29	1,7
SnCl <sub>4</sub> (~ 0,6)	7,13	2,0	3,7	4,57	2,4	4,31	1,8
SnCl <sub>4</sub> (1,0)	7,31	2,5	3,1	4,64	2,0	4,40	2,1
SnCl <sub>4</sub> (1,0)	7,37	2,6	3,0	4,67	2,0	4,44	2,1
SnCl <sub>4</sub> (1,0) <sup>b</sup>	7,27	2,1	3,6	4,62	2,4	4,38	1,8

<sup>a</sup> En ppm. <sup>b</sup> Se empleó como solvente CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>CN (9:1).

Tabla 7 (continuación)				
Ácido de Lewis (eq mol)	H-2		H-4	CH <sub>2</sub> Ph
	$\delta^a$	$J_{2,4}$	$\delta^a$	$\delta^a$
Et <sub>2</sub> O· BF <sub>3</sub> (1,0)	4,96	0,7	6,15	4,85, 4,73
SnCl <sub>4</sub> (0,1)	5,01	0,7	6,23	4,85, 4,73
SnCl <sub>4</sub> (~ 0,6)	5,00	0,6	6,21	4,86, 4,73
SnCl <sub>4</sub> (1,0)	5,11	< 0,5	6,38	5,07, 4,89
SnCl <sub>4</sub> (1,0)	5,13	< 0,5	6,41	5,10, 4,92
SnCl <sub>4</sub> (1,0) <sup>b</sup>	5,07	0,6	6,34	4,94, 4,80

<sup>a</sup> En ppm. <sup>b</sup> Se empleó como solvente CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>CN (9:1).

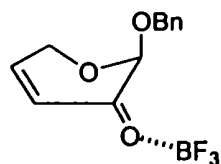
En primera instancia, de la Tabla 7 se infiere que tanto el Et<sub>2</sub>O· BF<sub>3</sub> como el SnCl<sub>4</sub> producían un desplazamiento de la resonancia del H-5 a campos más bajos. Esto indicaba la formación de un complejo con el grupo carbonilo de 154, puesto que el cambio de  $\delta$  del protón vinílico en posición  $\beta$  al carbonilo constituye una evidencia de la complejación de

un compuesto carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado con un ácido de Lewis.<sup>124-127</sup>

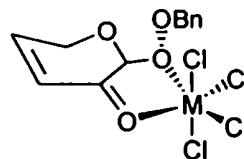
Los espectros de **154** registrados con y sin  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  resultaban casi idénticos, excepto por el desapantallamiento observado sobre el H-4 y H-5 en presencia de dicho ácido de Lewis. Este resultado sugiere que con  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  la coordinación se produce con el oxígeno carbonílico y no con otros posibles sitios de coordinación presentes en la piranona. En concordancia con este resultado, sólo se observaron cambios poco significativos en los desplazamientos químicos de las señales de H-6,6' y de las de los protones metilenos del grupo benciloxi. Además, las constantes de acoplamiento indicaban que, en presencia o ausencia de  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ , la dihidropiranona **154** adoptaba la misma conformación  $E_0$ .

En contraste con los pequeños cambios que produce la adición de  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  en el espectro de **154**, en presencia de concentraciones crecientes de  $\text{SnCl}_4$  se observaron variaciones progresivas de desplazamientos químicos y en la magnitud de las constantes de acoplamiento. El incremento gradual en los valores relativos de  $J_{5,6}$  y  $J_{4,6'}$ , y los valores pequeños de  $J_{5,6}$  y  $J_{4,6}$  eran compatibles con un cambio del H-6 de una orientación axial a ecuatorial (y un comportamiento inverso para el H-6'). El patrón de las constantes de acoplamiento sugiere que, debido a la complejación, el equilibrio de **154** cambia de la forma  $E_0$  a la  $^0E$ . Otro dato a tomar en cuenta es el desplazamiento gradual a campos bajos de los protones metileno del grupo benciloxi, lo cual indicaba la coordinación del átomo de oxígeno de este grupo con el  $\text{SnCl}_4$ . En la Tabla 7 también puede observarse que el espectro de **154** registrado en presencia de  $\text{SnCl}_4$  y un solvente donador (como acetonitrilo) tiende a parecerse al de **154** con  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  en solución de  $\text{CDCl}_3$ .

Todos estos resultados son consistentes con la quelación de **154** por el  $\text{SnCl}_4$ . Este ácido de Lewis es capaz de formar complejos octaédricos hexacoordinados del tipo de **204** con sistemas  $\alpha$ -alcoxi carbonílicos,<sup>129,130</sup> y la formación de un intermediario quelato que involucra al carbonilo y al grupo alcoxi vecino de **154** induciría una inversión conformacional del anillo piranona. En presencia de un solvente donador que compite con el ligando por los sitios de coordinación del ácido de Lewis,<sup>131-133</sup> prevalecen complejos del tipo de **203** sin cambiar la conformación de la enona.



203



204 (M = Sn, Ti)

La diastereoselectividad observada en las cicloadiciones de 154 con dienos promovidas por ácidos de Lewis, pueden justificarse en base a los efectos estéricos que operarían en los complejos intermediarios. Así, la selectividad facial en las cicloadiciones de 203 estaría controlada por el impedimento estérico ejercido por el grupo benciloxi orientado axialmente en la cara  $\beta$ . La quelación de 154 con  $\text{SnCl}_4$  inducía un cambio conformacional que haría ambas caras del doble enlace disponibles para la aproximación del dieno. Como el  $\text{TiCl}_4$  tiene la misma habilidad que el  $\text{SnCl}_4$  de formar quelatos,<sup>131</sup> ambos catalizadores ejercen la misma influencia sobre el curso estereoquímico de la reacción.

Es importante destacar que el uso de  $\text{SnCl}_4$  ó  $\text{TiCl}_4$  permite obtener cicloaductos que no son asequibles en escala preparativa en cicloadiciones térmicas o promovidas por  $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ . Como la selectividad también depende de la configuración del estereocentro C-2 de las dihidropiranonas, y en el Capítulo anterior se describió la preparación de ambos enantiómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de dichos compuestos, las cicloadiciones estudiadas posibilitan la preparación de distintos estereoisómeros carbocíclicos. Este hecho acrecienta la potencialidad sintética de los mismos.

#### 7.4.- Uso de los aductos de Diels-Alder en la síntesis de policiclos.

Como último objetivo de esta Tesis, se propuso el empleo de los productos obtenidos en las cicloadiciones anteriores para la síntesis de policiclos. Sistemas policíclicos resultantes de cicloadiciones se han empleado como intermediarios útiles en la síntesis de una variedad de moléculas.<sup>134-137</sup> Además de su potencialidad sintética, la formación de dichos compuestos permitiría confirmar químicamente las estructuras propuestas para los cicloaductos de Diels-Alder. De esta manera, se llevaron a cabo reacciones de reducción, oxidación y adición sobre los mismos, y se determinó el nivel de estereocontrol en la generación de los nuevos estereocentros en estas transformaciones.

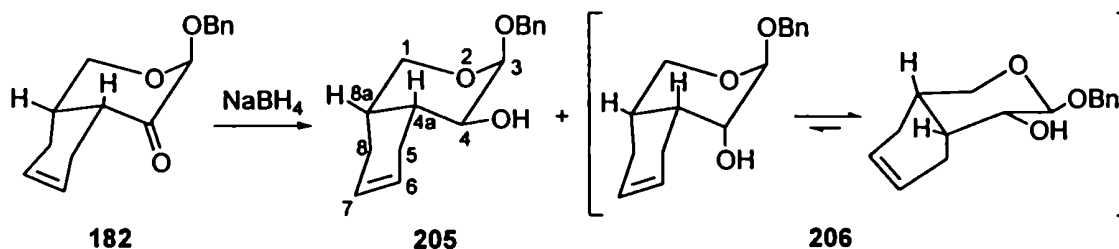
A efectos de generar un grupo nucleofílico (HO) en el C-3 de las dihidropiranonas se procedió a reducir el grupo carbonilo de dicha posición. Así, la reducción con borohidruro de sodio del carbonilo de **182** condujo a dos productos que por CCD mostraban un  $R_f = 0,45$  y  $R_f = 0,33$ , los cuales se separaron por cromatografía flash.

El compuesto menos polar se identificó como **205**, resultante del ataque del hidruro al carbonilo de **182** por la cara contraria a la que contiene el grupo benciloxi. Su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Fig. 49) mostraba valores de  $J_{3,4}$  (3,6 Hz) y  $J_{4,4a}$  (10,8 Hz) compatibles con una disposición axial del H-4 en la conformación silla  $^1\text{C}_4$  del anillo tetrahidropirano sustituido (por analogía con la conformación de piranosas se ha empleado la nomenclatura  $^1\text{C}_4$  y  $^4\text{C}_1$ , aunque en realidad C-1 y C-4 en la piranosa corresponden a los respectivos C-3 y C-8a en los aductos). De la misma manera, los valores pequeños para  $J_{1,8a}$  (1,9 Hz) y  $J_{1',8a}$  (~ 0 Hz) indicaban que H-8a bisecta el ángulo formado por H-1 y H-1'.

El producto de  $R_f = 0,33$  se caracterizó como **206**, y resultaba del ataque del hidruro por la cara contraria a la que posee el anillo ciclohexano. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **206** (Fig. 50) mostraba constantes de acoplamiento intermedias para  $J_{3,4}$  (5,4 Hz),  $J_{1,8a}$  (3,7 Hz) y  $J_{1',8a}$  (7,7 Hz), las cuales sugerían un desplazamiento del equilibrio conformacional del anillo piranoide a la forma  $^4\text{C}_1$ , probablemente para evitar la interacción 1,3-diaxial entre el HO-4 y el sustituyente en C-8a presente en el conformero  $^1\text{C}_4$ .



A partir del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla cruda de reacción se determinó una relación 1:1,4 para 205:206.



La configuración absoluta del C-4 de 205 y 206 se confirmó químicamente por oxidación de 206 con ácido *m*-cloroperbenzoico. La reacción mostraba por CCD la formación de dos productos más polares de  $R_f = 0,41$  y  $R_f = 0,38$ , y cuando la oxidación se prolongó por tiempos largos se detectó un tercer compuesto todavía más polar de  $R_f = 0,25$ . Por separación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo primeramente el compuesto de  $R_f = 0,41$ , que correspondía al epóxido estable 207. Su espectro de RMN  $^1\text{H}$  se muestra en la Fig. 51. De las siguientes fracciones de la columna se obtuvo el compuesto de  $R_f = 0,38$ , que se identificó como 208. Este producto aparecía algo contaminado con el tercer compuesto de  $R_f = 0,25$ , el cual se aisló y caracterizó como el alcohol policíclico 209. Este policiclo (209) se formaba por ataque intramolecular del grupo hidroxilo del C-4 sobre el C-6 del epóxido 208. Además, esta transformación ocurría espontáneamente pues se comprobó que 208 se transformaba en 209 al dejar a temperatura ambiente una solución clorofórmica de 208. Cabe destacar que en la literatura se describe una ciclación similar durante la epoxidación del 5-norborneno-2-endo-metanol.<sup>138</sup>

Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de 208 y 209 confirmaban sus estructuras; por ejemplo, las resonancias de los carbonos del oxirano C-6 y C-7 ( $\sim 52$  ppm) en 208 experimentaban un fuerte desplazamiento a campos más bajos en 209 ( $> 70$  ppm) como resultado de la apertura intramolecular del epóxido por el HO-4. Además, la incorporación del C-4 en el anillo tetrahidropirano de cinco miembros ocasionaba desprotección de la señal del C-4 en 209, comparada con la misma señal en 208. En la Fig. 52 se muestra el espectro RMN 2D

COSY-45 de 209, el cual permitió asignar las señales de todos los hidrógenos.

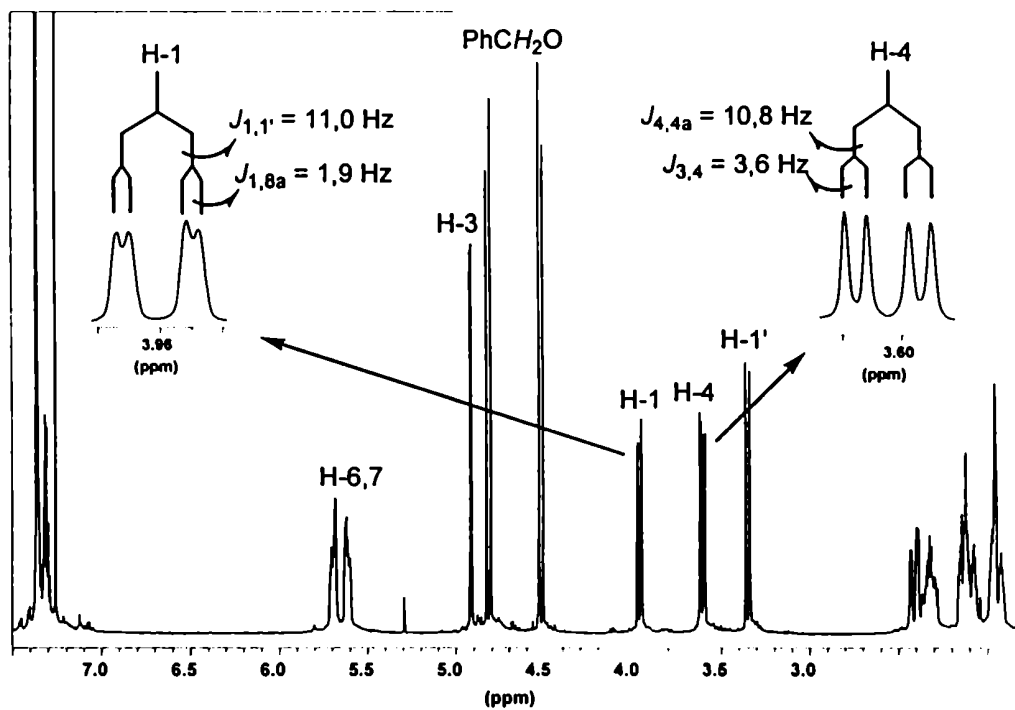
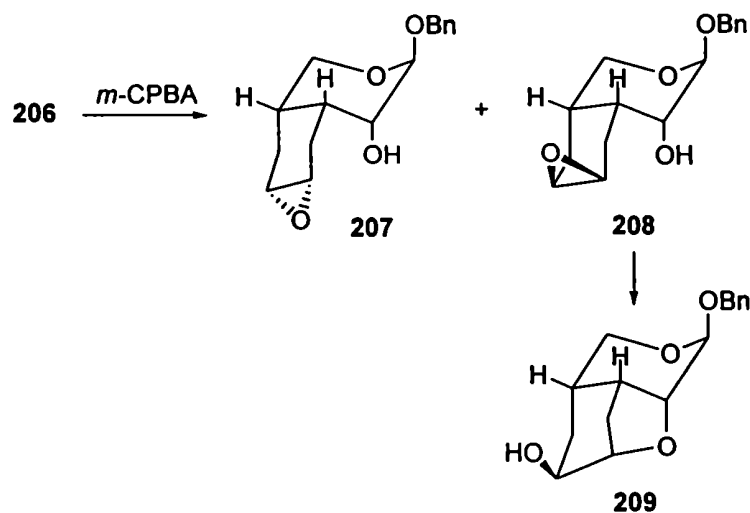
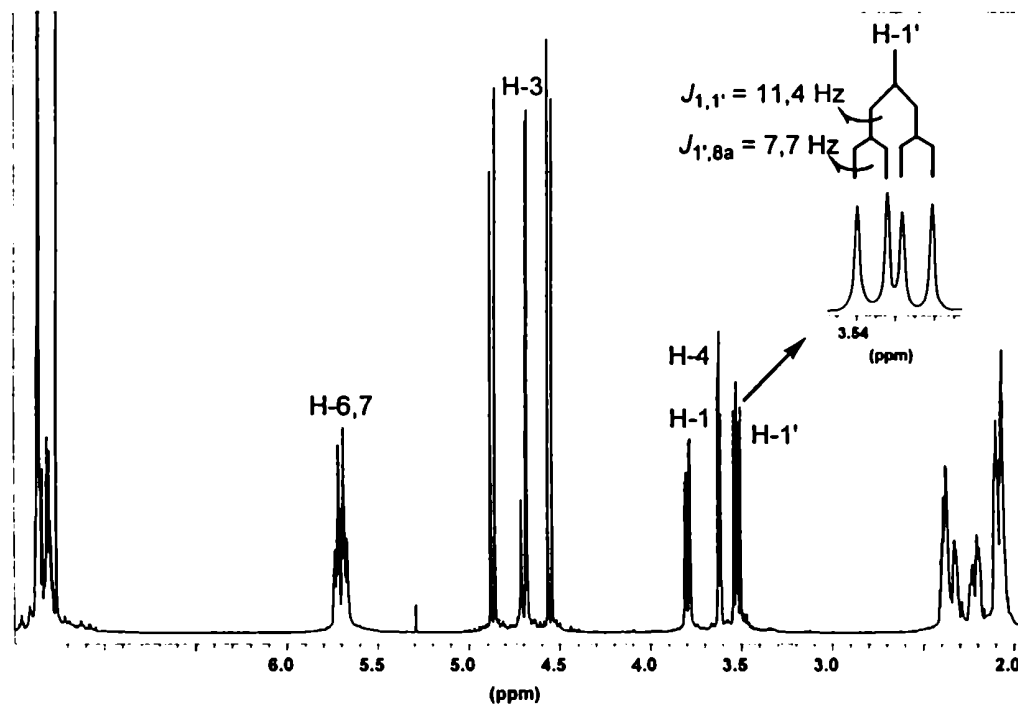
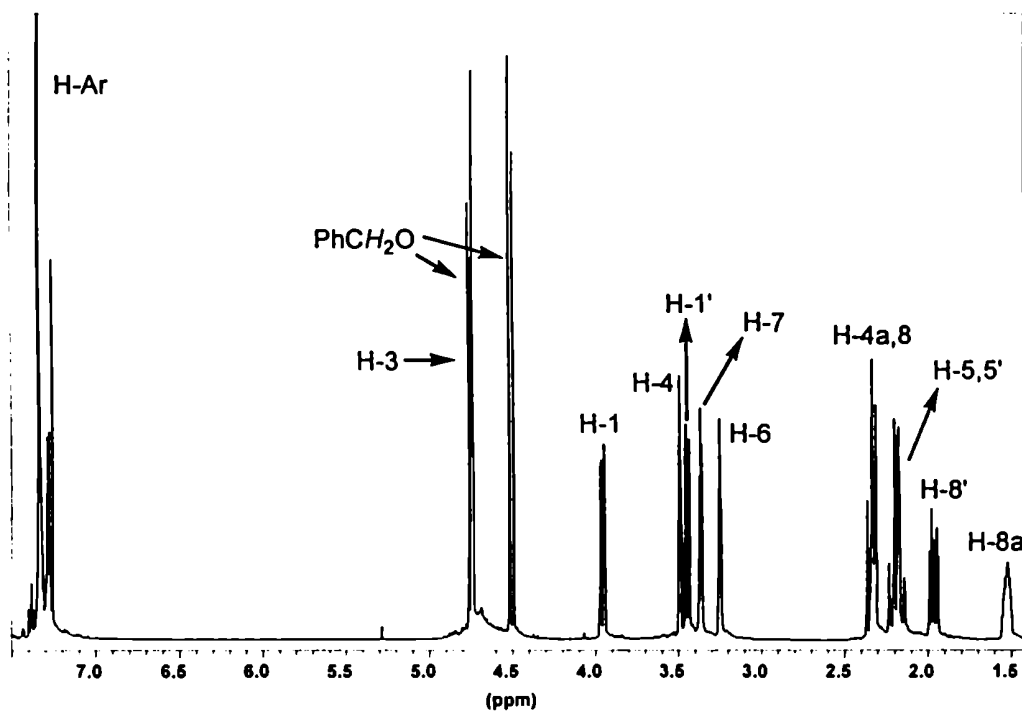


Fig. 49: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 205

Fig. 50: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 206Fig. 51: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 207

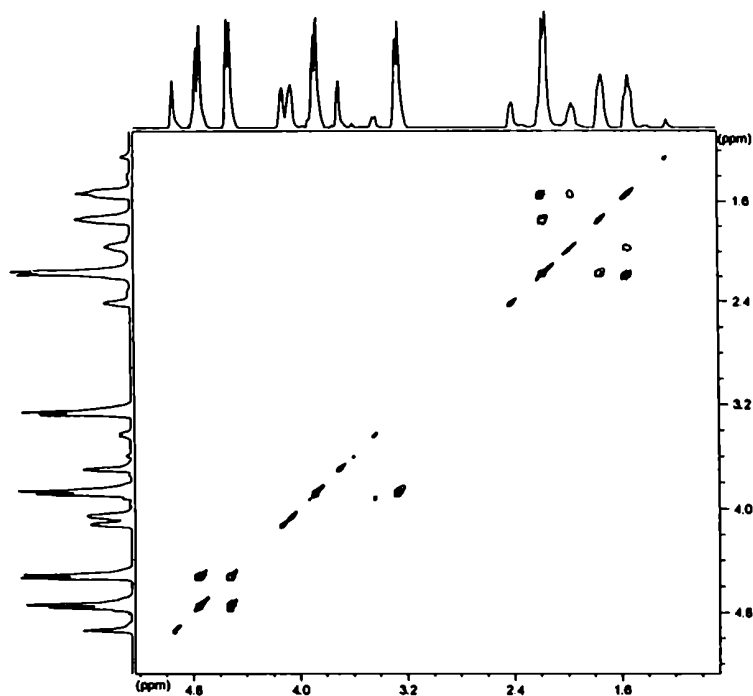


Fig. 52: Espectro RMN 2D COSY-45 de 209

El cicloaducto **188**, análogo de **182** pero derivado de ciclopentadieno, se sometió a la misma secuencia de reducción y epoxidación. La reducción con borohidruro de sodio de **188** resultó altamente diastereoselectiva en favor del alcohol endo **210** (ed > 95%). Esta alta selectividad sugiere que el ataque del hidruro está más impedido estéricamente desde la cara  $\alpha$  del carbonilo, la cual es endo al sistema biciclo[2.2.1]hept-2-eno de **188**. En el caso de los aductos del ciclopentadieno con levoglucosenona e isolevoglucosenona la reducción era menos selectiva, pues tanto el puente 1,6-anhidro como el anillo ciclopenteno ejercían un impedimento estérico similar.<sup>63,65</sup>

Aunque el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **210** demostraba que la reducción de **188** había sido efectiva (desaparición del carbonilo y aparición de una señal C-O a 70,3 ppm), la configuración del C-4 en **210** no resultaba evidente a partir de su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Fig. 53). Las constantes de acoplamiento no resultaban definitivas puesto que la presencia del anillo de cinco miembros fusionado a la piranosa produce distorsión en su conformación  $^1\text{C}_4$ ,<sup>139</sup> y además es posible que aparecieran promediadas por la contribución del conformero  $^4\text{C}_1$  (por ejemplo, se observaban valores promedio para  $J_{1,8a}$  y  $J_{1',8a}$ ). Sin

embargo, la ciclación observada al epoxidar 210 confirmaba totalmente su estructura.

En efecto, al llevar a cabo la epoxidación de 210 con ácido *m*-cloroperbenzoico se obtuvo el alcohol policíclico 211 y el oxirano intermediario sólo se detectó como una mancha en CCD. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 211 (Fig. 54) mostraba un valor de  $J_{6,7}$  ( $\sim 0$  Hz) que indicaba que los H-6 y H-7 estaban dispuestos trans en el sistema norborneno.<sup>63</sup> El espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 211 mostraba que los desplazamientos químicos de los carbonos unidos a oxígeno eran consistentes con los encontrados en el alcohol policíclico 209 y otros compuestos estructuralmente relacionados.<sup>63,65</sup> La ciclación espontánea de 210 durante la epoxidación ponía de manifiesto que sus funcionalidades reactivas (alcohol y epóxido) se encontraban dispuestas favorablemente, y daba una prueba estructural concluyente.

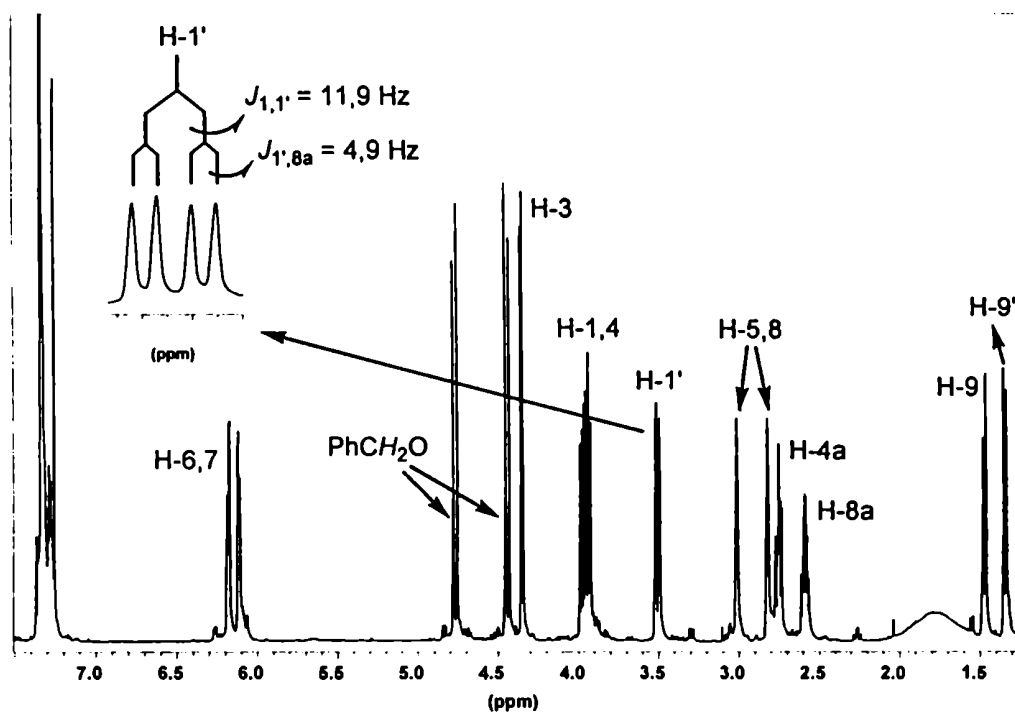
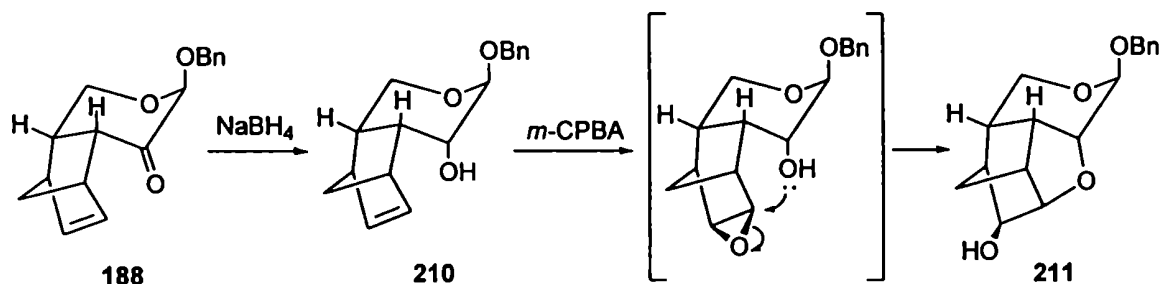


Fig. 53: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 210

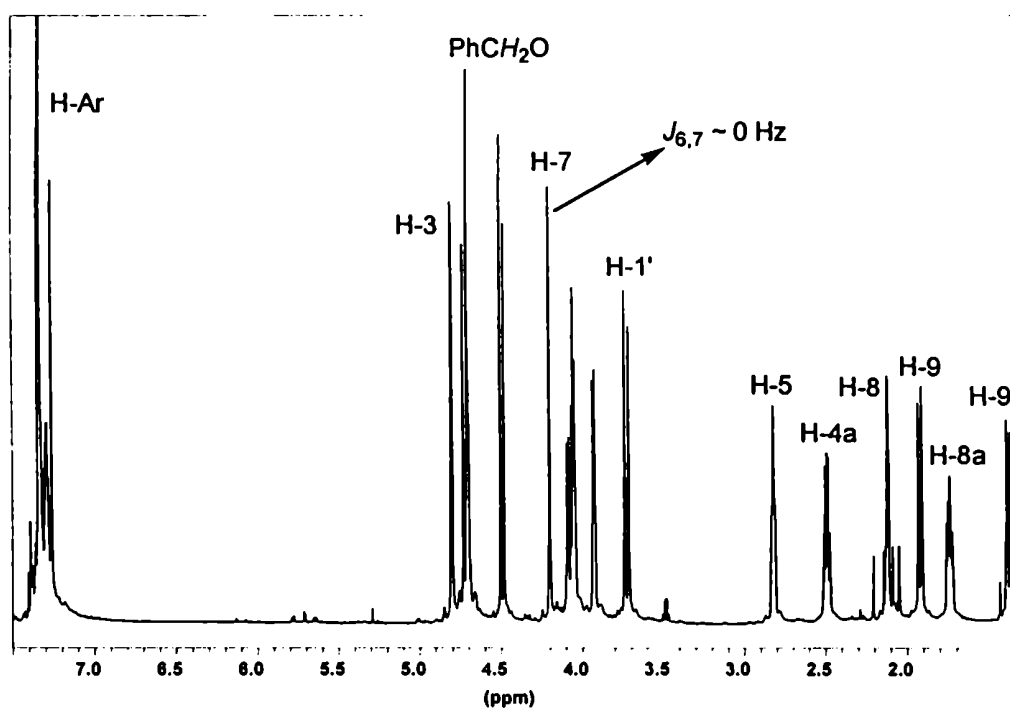
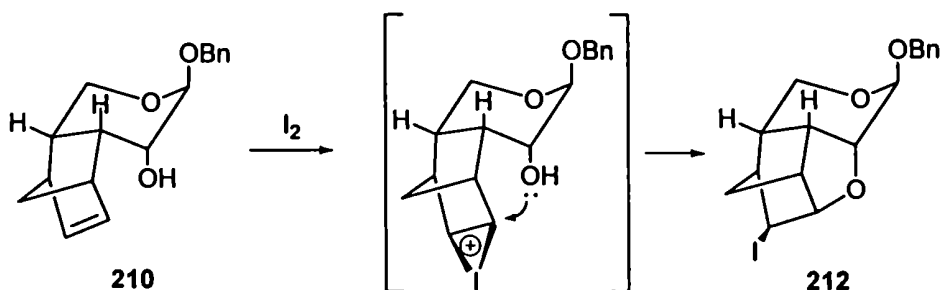


Fig. 54: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 211

En vista de los resultados observados en la epoxidación-eterificación del doble enlace de 210, se estudió la adición electrofílica de iodo. Al tratar 210 con una solución etanólica del halógeno se obtuvo el ioduro policíclico 212 como el único producto de reacción. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Fig. 55) y  $^{13}\text{C}$  (Fig. 56) de 212 resultaron muy similares a los de 211, excepto por el desplazamiento a campos altos de la señal del C-7 (unido a iodo) en 212. La adición de iodo a 210 tendría lugar por un mecanismo análogo al de la iodo-lactonización,<sup>140</sup> y consistiría en una apertura irreversible y estereoespecífica anti de un ion iodonio intermediario por el grupo HO-4 nucleofílico.



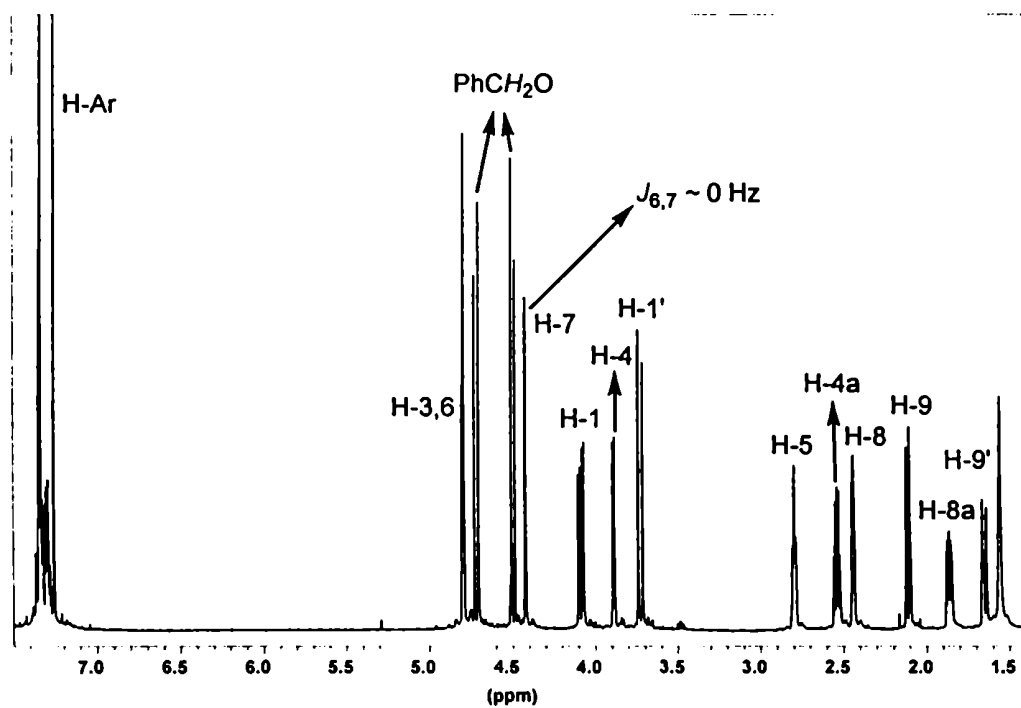
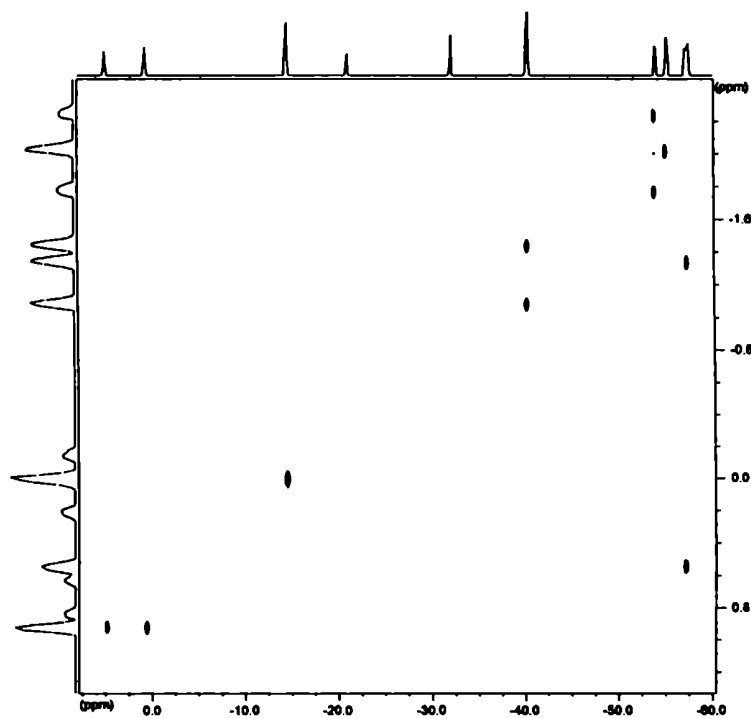
Fig. 55: Espectro RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) de 212

Fig. 56: Espectro RMN 2D HETCOSY de 212

También se llevó a cabo la secuencia de reducción y epoxidación del cicloadducto **190**. Como era de esperar, la reducción con borohidruro de **190** condujo al alcohol **213** como único producto, puesto que los dos sustituyentes OBn y ciclopenteno se encuentran en la misma cara del anillo piranona, por lo cual el hidruro ataca exclusivamente por el lado contrario. El espectro RMN  $^1\text{H}$  de **213** (Fig. 57) era consistente con la estructura propuesta, puesto que el valor grande de  $J_{1',8a}$  (11,8 Hz) mostraba la preferencia de una conformación  $^1C_4$  de su anillo piranona y la magnitud de  $J_{3,4}$  (3,2 Hz) indicaba una disposición axial-ecuatorial para H-3 y H-4.

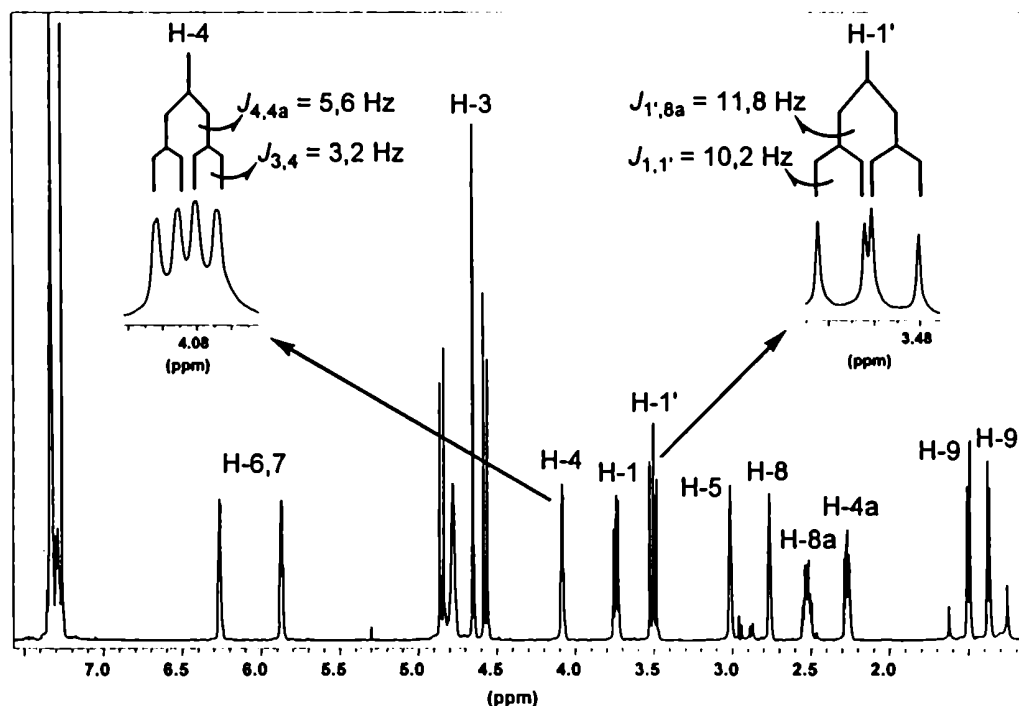
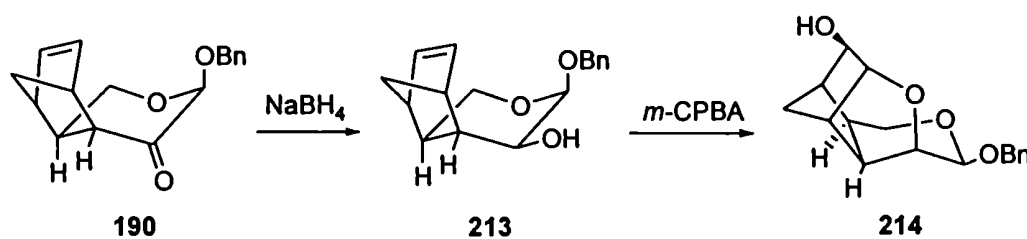


Fig. 57: Espectro RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de **213**



---

La epoxidación de **213** aportó una demostración concluyente de la configuración de los estereocentros de **213**. De manera análoga a lo observado para **210**, el oxirano intermediario formado por epoxidación del doble enlace de **213** experimentó el ataque intramolecular del grupo hidroxilo para formar el anillo tetrahidropirano de cinco miembros del alcohol policíclico **214**.

Además de la utilidad de las reacciones precedentes para determinar mediante transformaciones químicas las configuraciones de los cicloaductos, ellas pusieron de manifiesto la selectividad facial de las funcionalidades de los mismos en las reacciones estudiadas. La alta diastereoselectividad en la reducción del grupo carbonilo de **188** y **190** puede atribuirse al impedimento estérico del sistema norborneno vecino que induce la aproximación del hidruro por la cara opuesta. La epoxidación de los alcoholes resultantes **210** y **213** resultó también con una alta selectividad diastereofacial y tuvo lugar desde la cara exo del doble enlace. Por el contrario, la pobre selectividad observada en la reducción de **182** puede explicarse en que el anillo ciclohexeno fusionado a la piranona ejerce un menor stereocontrol comparado con el sistema biciclo[2.2.1]hept-2-eno de **188** y **190**.

# **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

## Capítulo 8

### Sección Experimental

#### 8.1.- Instrumental y métodos generales.

##### *Cromatografía en capa delgada (CCD):*

Se utilizó la técnica ascendente en cromatofolios de silicagel 60 F<sub>254</sub> de 0,20 mm de espesor sobre soporte de aluminio (Merck). Los sistemas de solventes se indican en cada caso.

El revelado se efectuó por exposición a luz ultravioleta ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), y/o por inmersión en una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5% (v/v) en etanol con un 0,5% (v/v) de *p*-anisaldehído con posterior calentamiento sobre plancha calefactora.

##### *Cromatografía en columna:*

Se efectuó con silicagel 60, con un tamaño de partícula de 0,040-0,063 mm (230-400 mesh, Merck). Por “cromatografía flash” se entiende que se aceleró la elución por aplicación de aire comprimido. Los solventes de elución se indican en cada caso.

##### *Microanálisis:*

Las muestras para microanálisis se secaron previamente a presión reducida en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> o KOH, a la temperatura necesaria.

##### *Podere rotatorios:*

Se midieron con un polarímetro Perkin-Elmer modelo 343 empleando una lámpara de sodio ( $\lambda 589 \text{ nm}$ ), en celdas de 1 dm de longitud y a temperatura ambiente, utilizando los

solventes y concentraciones indicados en cada caso.

*Puntos de fusión:*

Se determinaron con un aparato de Fisher-Johns y no se han corregido.

*Resonancia magnética nuclear:*

Los espectros de RMN se adquirieron con un espectrómetro Bruker AC 200 (200 MHz para  $^1\text{H}$  y 50 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) o con un Bruker AMX-500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ).

Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm). Para soluciones en  $\text{CDCl}_3$  se usó como referencia el tetrametilsilano (TMS); para los otros solventes deuterados utilizados se empleó como referencia la señal del mismo solvente.

Para asignar o corroborar señales y constantes de acoplamiento se realizaron, cuando se consideró necesario, experimentos mono (doble irradiación, DEPT, etc) o bidimensionales (COSY, HETCOSY, NOESY, etc).

## 8.2.- Purificación de solventes.

Todos los solventes se purificaron por destilación. Se describen a continuación los procedimientos empleados para obtener solventes anhidros:

*Acetonitrilo:*

Se reflujo sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  durante 3 h y posteriormente se destiló recogéndolo sobre tamices moleculares de 3 Å.

*Cloroformo:*

Se secó sobre  $\text{CaCl}_2$  y se filtró. Se reflujo sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  durante 2 h y luego se destiló guardándolo sobre tamices moleculares de 4 Å.

*1,2-Dicloroetano:*

Se secó por reflujo sobre  $P_2O_5$  durante 2 h y luego se destiló guardándolo sobre tamices moleculares de 4 Å.

*Diclorometano:*

Se reflujo sobre  $P_2O_5$  durante 2 h y luego se destiló guardándolo sobre tamices moleculares de 4 Å.

*N,N-Dimetilformamida:*

El reactivo comercial anhidro se mantuvo sobre tamices moleculares de 4 Å.

*Etanol:*

Sobre granallas de magnesio desengrasado y seco (5 g) e iodo (0,5 g) se agregó etanol 96% (75 ml). La mezcla se calentó hasta la desaparición del color del iodo (si no se observaba desprendimiento de hidrógeno se le agregó más iodo). Se reflujo hasta que todo el magnesio se convirtió en el etóxido correspondiente. Luego se le agregó el resto del etanol (900 ml) y se reflujo durante una hora más. El alcohol se destiló y se recogió sobre tamices moleculares de 3 Å.

*Metanol:*

Se siguió la misma técnica usada para la preparación de etanol anhidro, descrita anteriormente.

*Piridina:*

Se reflujo sobre KOH durante 3 h y luego se destiló recogéndola sobre lentejas de KOH.

*Tetracloruro de carbono:*

Se reflujo sobre  $P_2O_5$  durante 2 h y luego se destiló. El destilado se sometió a una segunda destilación.

*Tetrahidrofurano:*

Se reflujo sobre cintas de sodio con agregado de una punta de espátula de benzofenona como indicador de humedad. Cuando la solución adquirió una coloración azul-violácea se destiló recogiendo sobre tamices moleculares de 4 Å.

*Tolueno:*

Se reflujo sobre cintas de sodio durante 3 h y luego se destiló recogiendo sobre tamices moleculares de 4 Å.

**8.3.- Purificación de reactivos generales.***Ciclopentadieno:*

Se destiló el dímero comercial inmediatamente antes de usarlo, recogiendo sobre tamices moleculares de 3 Å en un recipiente enfriado externamente a -42 °C.

*Cloruro de p-toluénsulfonilo (cloruro de tosilo):*

Se purificó por disolución del material (10 g) en  $\text{CHCl}_3$  (25 ml). Se filtró el insoluble y el filtrado se diluyó con 5 veces el volumen de hexano (125 ml). Se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida hasta un volumen de 10 ml. El cloruro de tosilo que precipitó se lo recogió por filtración, se lo secó a presión reducida y se lo guardó en desecador.

*Sulfato de magnesio anhidro:*

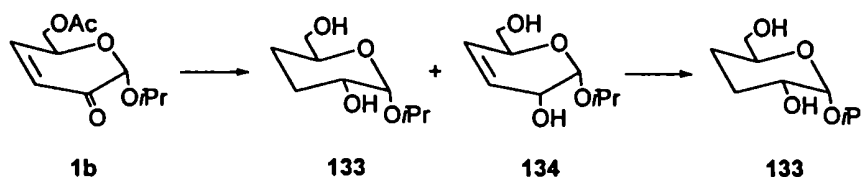
Se secó por calentamiento en mufla a 200 °C.

*Tamices moleculares de 3 y 4 Å:*

Se regeneraron por calentamiento en mufla a 310 °C.

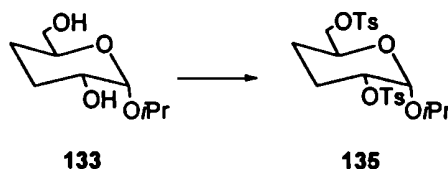
#### 8.4.- Síntesis del isopropil glicósido de D-*epi*-purpurosamina.

##### 2-Propil 3,4-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hexopiranosido (133).



Una solución de (2*R*,6*S*)-6-acetoximetil-2-(2-propiloxi)-2*H*-pirán-3(6*H*)-ona<sup>5,6,8</sup> (1b, 146 mg, 0,64 mmol) en MeOH anhidro (8 ml) se enfrió a 0 °C y se agregó lentamente NaBH<sub>4</sub> (140 mg, 3,70 mmol). Después de agitar durante 1 h a 0 °C no se detectó por CCD compuesto de partida. La mezcla de reacción se trató con una solución 0,5 M de metóxido de sodio en MeOH (1,3 ml) a temperatura ambiente por 30 min. La solución se neutralizó con resina Dowex 50W (H<sup>+</sup>), se filtró, concentró y se efectuaron evaporaciones sucesivas con MeOH (3 x 15 ml). El residuo resultante mostró por CCD (EtOAc) dos productos principales de R<sub>f</sub> = 0,57 y R<sub>f</sub> = 0,53. El análisis por RMN de la mezcla evidenció la presencia de 134 y 133 en relación 3,6:1. La mezcla se disolvió en EtOAc (10 ml), se enfrió a 0 °C, y se hidrogenó a presión atmosférica con 10% Pd/C (30 mg). Después de 16 h se observó por CCD conversión total de la mezcla en el producto de R<sub>f</sub> = 0,53, el cual se purificó por cromatografía en columna con un gradiente de polaridad creciente de tolueno-EtOAc desde 3:1 hasta 1:1. El compuesto 133 (102 mg, 84% a partir de 1b) se aisló como un jarabe incoloro; [α]<sub>D</sub> = +129,7 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>) (Lit.<sup>9</sup> [α]<sub>D</sub> = +128). Sus espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C eran coincidentes con los ya descritos.<sup>9</sup>

##### 2-Propil 3,4-didesoxi-2,6-di-*O*-tosil- $\alpha$ -D-*eritro*-hexopiranosido (135).



El compuesto 133 (305 mg, 1,60 mmol) se disolvió en una mezcla de  $\text{CHCl}_3$  anhidro (3 ml) y piridina (1 ml, 12,4 mmol). La solución se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se agregó cloruro de tosilo (1,20 g, 6,29 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 16 h, se verificó por CCD (tolueno-EtOAc 3:1) que no quedaba compuesto de partida 133 y que se había formado un producto menos polar de  $R_f = 0,73$ . La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y se lavó sucesivamente con HCl 10% acuoso, solución saturada (ss) de  $\text{NaHCO}_3$  y agua. El extracto orgánico se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna con un gradiente de polaridad creciente (hexano-EtOAc desde 20:1 a 5:1). El ditosilato 135 se obtuvo como un jarabe cromatográficamente homogéneo (652 mg, 82%).

$[\alpha]_D = +63,6$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

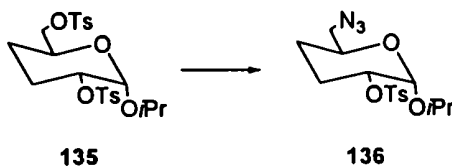
Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{S}_2$ : %C: 55,40; %H: 6,06.

encontrado: %C: 55,84; %H: 6,56.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,78 (d, 2,  $J = 8,3$  Hz), 7,76 (d, 2,  $J = 8,3$  Hz), 7,33 (d, 4,  $J = 8,3$  Hz), 4,78 (d, 1,  $J = 3,5$  Hz, H-1), 4,33 (ddd, 1,  $J = 3,5, 4,8, 12,0$  Hz, H-2), 4,03-3,90 (m, 3, H-5,6,6'), 3,75 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 2,45 (s, 6, 2  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2,03 (dq, 1,  $J = 4,8, \sim 12$  Hz, H-3), 1,67 (m, 2, H-4,4'), 1,44 (m, 1, H-3'), 1,15 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ -*i*Pr), 1,07 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ -*i*Pr).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144,8, 129,9 (x 2), 129,8 (x 2), 128,0 (x 2), 127,8 (x 2), 94,3, 76,2, 71,4, 70,6, 65,5, 26,6, 23,4, 23,2, 21,7, 21,5.

### 2-Propil 6-azido-2-*O*-tosil-3,4,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hexopiranosido (136).





A una solución de 135 (389 mg, 0,78 mmol) en DMF anhidra (3,2 ml) se agregó azida de sodio (101 mg, 1,55 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h, y luego a 125 °C por 2 h. Se observó por CCD (tolueno-EtOAc 6:1) conversión completa de 135 en un producto menos polar ( $R_f = 0,54$ , mancha activa al UV). La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo dos veces con éter etílico (50 ml). El extracto etéreo se secó ( $MgSO_4$ ) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 20:1) para dar 136 (231 mg, 80%) como un jarabe viscoso.

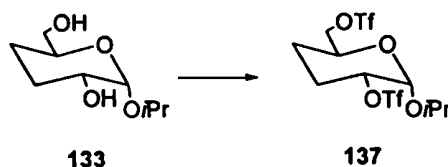
$[\alpha]_D = +80,0$  ( $c$  0,8,  $CHCl_3$ ).

Análisis elemental: calculado para  $C_{16}H_{23}N_3O_5S$ : %C: 52,02; %H: 6,27.  
 encontrado: %C: 52,01; %H: 6,21.

RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,79 (d, 2,  $J = 8,3$  Hz), 7,34 (d, 2,  $J = 8,3$  Hz), 4,84 (d, 1,  $J = 3,5$  Hz, H-1), 4,41 (ddd, 1,  $J = 3,5, 4,8, 12,0$  Hz, H-2), 4,00 (m, 1, H-5), 3,85 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz,  $(CH_3)_2CHO$ ), 3,22 (dd, 1,  $J = 6,6, 12,9$  Hz, H-6), 3,12 (dd, 1,  $J = 4,0, 12,9$  Hz, H-6'), 2,45 (s, 3,  $CH_3Ar$ ), 2,07 (dq, 1,  $J = 4,5, \sim 12$  Hz, H-3), 1,78-1,35 (m, 3, H-3',4,4'), 1,23 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $CH_3-iPr$ ), 1,15 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $CH_3-iPr$ ).

RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  145,0, 134,2, 129,8 (x 2), 127,7 (x 2) (C-aromáticos), 94,2 (C-1), 76,4 (C-2), 70,6 ( $(CH_3)_2CHO$ ), 67,1 (C-5), 54,4 (C-6), 27,8 ( $CH_3Ar$ ), 23,5, 23,1 (C-3,4), 21,6, 21,5 ( $(CH_3)_2CHO$ ).

### 2-Propil 3,4-didesoxi-2,6-di-*O*-trifluorometánsulfonil- $\alpha$ -D-*eritro*-hexopiranosido (137).



A una solución de 133 (132 mg, 0,69 mmol) en  $CH_2Cl_2$  anhidro (40 ml) se agregó 2,6-di-*ter*-butil-4-metilpiridina (0,892 g, 4,34 mmol). La solución se enfrió a -42 °C ( $CH_3CN$ -hielo seco) y se agregó lentamente anhídrido trifluorometánsulfónico (0,38 ml, 2,26 mmol).

La mezcla se agitó a 0 °C por 4 h, cuando se observó por CCD (tolueno-EtOAc 6:1) la conversión completa de 133 en un producto menos polar. La mezcla de reacción se volcó en agua helada (30 ml) y se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y concentró, y el jarabe resultante se purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc 20:1). Se obtuvo así el compuesto 137 (230 mg, 73%) como un jarabe incoloro.

$[\alpha]_D = +73,1$  (*c* 1,3, CHCl<sub>3</sub>).

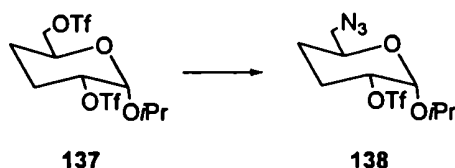
Análisis elemental: calculado para C<sub>11</sub>F<sub>6</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: %C: 29,08; %H: 3,55.

encontrado: %C: 29,27; %H: 3,53.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,02 (d, 1, *J* = 3,6 Hz), 4,75 (ddd, 1, *J* = 3,6, 5,0, 12,0 Hz), 4,36 (d, 2, *J* = 4,7 Hz), 4,14 (dddd, 1, *J* = 2,7, 4,7, 4,7, 12,0 Hz), 3,89 (septeto, 1, *J* = 6,2 Hz), 2,24 (dq, 1, *J* = 4,7, ~ 12 Hz), 1,98 (m, 1), 1,78 (m, 1), 1,56 (m, 1), 1,20 (d, 3, *J* = 6,2 Hz), 1,13 (d, 3, *J* = 6,2 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 118,5 (q, *J*<sub>C,F</sub> ~ 316 Hz), 93,9, 82,3, 76,6, 71,6, 65,3, 26,0, 23,5, 23,0, 21,4.

**2-Propil 6-azido-3,4,6-tridesoxi-2-*O*-trifluorometánsulfonil- $\alpha$ -D-*eritro*-hexopiranosido (138).**



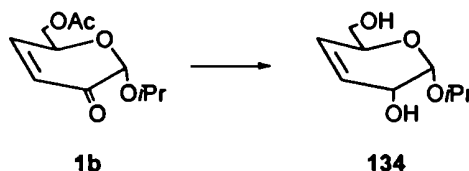
La mezcla cruda de 137 obtenida por sulfonilación de 133 (130 mg, 0,68 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) previamente enfriada a -18 °C. A esta temperatura se agregó lentamente azida de sodio (200 mg, 3,08 mmol). La mezcla se agitó a -10 °C por 1 h, cuando por CCD se verificó consumo completo del compuesto de partida. El producto se extrajo y cromatografió como se indicó para 136, obteniéndose el compuesto 138 (72 mg, 30% a partir de 133).

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,09 (d, 1,  $J = 4,5$  Hz), 4,84 (ddd, 1,  $J = 4,5, 5,0, 12,0$  Hz), 4,07 (m, 1), 4,01 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz), 3,28 (dd, 1,  $J = 6,5, 13,0$  Hz), 3,19 (dd, 1,  $J = 4,1, 13,0$  Hz), 2,29 (dq, 1,  $J = 4,6, \sim 12$  Hz), 2,02 (m, 1), 1,86-1,51 (m, 2), 1,30 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz), 1,21 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  93,8, 83,1, 71,2, 67,3, 54,3, 27,8, 23,8, 23,2, 21,5.

El intento de sustituir el grupo triflato en C-2 de 138 por azida, por incremento de la temperatura, resultó en descomposición total.

### 2-Propil 3,4-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-3-enopiranosido (134).



A una solución de 1b (315 mg, 1,38 mmol) en MeOH anhidro (17 ml) se adicionó cloruro de cerio(III) heptahidrato (514 mg, 1,38 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se agregó  $\text{NaBH}_4$  (209 mg, 5,52 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 1 h y luego se trató con una solución 0,5 M de metóxido de sodio en MeOH (12 ml) a temperatura ambiente por 30 min, cuando por CCD (EtOAc) se observó una mancha principal de  $R_f = 0,57$ . El sólido formado se filtró, y el filtrado se neutralizó con resina Dowex 50W ( $\text{H}^+$ ). El tratamiento posterior fue análogo al descrito para la preparación de 133. Después de la purificación por cromatografía en columna (tolueno-EtOAc desde 3:1 hasta 1:1) se obtuvo el diol insaturado 134 (211 mg, 81%) como un jarabe viscoso.

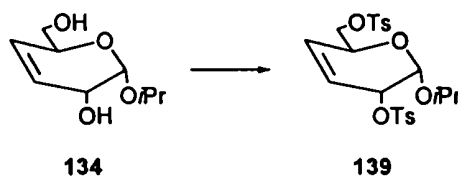
$[\alpha]_D = +34,6$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Análisis elemental: calculado para  $C_9H_{16}O_4$ : %C: 57,43; %H: 8,57.  
 encontrado: %C: 57,05; %H: 8,63.

RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,78 (da, 1,  $J = 10,7$  Hz), 5,67 (d, 1,  $J = 10,7$  Hz), 5,09 (d, 1,  $J = 4,1$  Hz), 4,20 (m, 2), 4,00 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz), 3,70 (dd, 1,  $J = 3,4, 11,4$  Hz), 3,57 (dd, 1,  $J = 5,9, 11,4$  Hz), 2,16 (sa, 2, intercambio con  $D_2O$ ), 1,25 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz), 1,20 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz).

RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  129,0, 126,4, 95,3, 70,7, 69,2, 65,0, 64,0, 23,3, 21,9.

### 2-Propil 3,4-didesoxi-2,6-di-*O*-tosil- $\alpha$ -D-eritro-hex-3-enopiranosido (139).



La tosilación de 134 (302 mg, 1,60 mmol) bajo las condiciones descritas para la preparación de 135, dio el derivado ditosilato 139 (687 mg, 86%) como un producto cristalino.

pf = 69-69,5 °C.

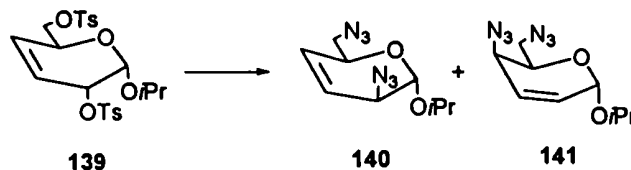
$[\alpha]_D = +11,4$  ( $c$  0,8,  $CHCl_3$ ).

Análisis elemental: calculado para  $C_{23}H_{28}O_8S_2$ : %C: 55,32; %H: 5,62.  
 encontrado: %C: 55,01; %H: 5,92.

RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,78 (d, 2,  $J = 8,2$  Hz), 7,76 (d, 2,  $J = 8,2$  Hz), 7,34 (d, 4,  $J = 8,2$  Hz), 5,71 (dt, 1,  $J = 1,9, 10,6$  Hz), 5,55 (da, 1,  $J = 10,6$  Hz), 5,02 (d, 1,  $J = 4,1$  Hz), 4,89 (m, 1), 4,34 (m, 1), 4,06 (dd, 1,  $J = 3,6, 10,6$  Hz), 4,01 (dd, 1,  $J = 5,5, 10,6$  Hz), 3,82 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz), 2,44 (s, 6), 1,16 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz), 1,12 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz).

RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  145,1, 133,7, 133,0, 130,0 (x 2), 129,9 (x 2), 128,0 (x 2), 127,8 (x 2), 124,3, 93,6, 71,5 (x 2), 70,6, 66,5, 23,2, 21,6.

**2-Propil 2,6-diazido-2,3,4,6-tetradesoxi- $\alpha$ -D-*treo*-hex-3-enopiranosido (140) y 2-propil 4,6-diazido-2,3,4,6-tetradesoxi- $\alpha$ -D-*treo*-hex-2-enopiranosido (141).**



A una solución de 139 (1,30 g, 2,62 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se agregó azida de sodio (1,49 g, 22,9 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h, cuando se observaron por CCD (tolueno-EtOAc 6:1) dos manchas principales de  $R_f = 0,66$  y  $R_f = 0,63$ , las cuales no eran fluorescentes a la luz UV. La mezcla de reacción se diluyó con éter etílico (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). El extracto orgánico se secó ( $MgSO_4$ ) y concentró. El residuo se cromatografió por columna con mezclas de polaridad creciente de hexano-EtOAc (desde 70:1 hasta 40:1). Las fracciones de la columna que contenían el producto de  $R_f = 0,66$  se concentraron para dar 140 (0,32 g, 51%) como un jarabe.

$[\alpha]_D = +396,5$  ( $c$  1,2,  $CHCl_3$ ).

Análisis elemental: calculado para  $C_9H_{14}N_6O_2$ : %C: 45,37; %H: 5,92.  
 encontrado: %C: 45,64; %H: 5,82.

RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,01 (dd, 1,  $J = 1,1, 10,5$  Hz), 5,82 (dddd, 1,  $J = 1,1, 2,0, 5,0, 10,5$  Hz), 5,00 (s, 1, H-1), 4,32 (m, 1, H-5), 3,93 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz,  $(CH_3)_2CHO$ ), 3,35 (dd, 1,  $J = 7,1, 12,7$  Hz, H-6), 3,27 (m, 1, H-2), 3,24 (dd, 1,  $J = 4,6, 12,7$  Hz, H-6'), 1,17 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $CH_3$ -iPr), 1,12 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $CH_3$ -iPr).

RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  131,2, 120,9 (C-3,4), 96,9 (C-1), 70,3 (C-5), 67,8 ( $(CH_3)_2CHO$ ), 55,3, 54,4 (C-2,6), 23,2, 21,6 ( $(CH_3)_2CHO$ ).

Al concentrar las fracciones siguientes de la columna se obtuvo 141 (0,19 g, 30%) también como jarabe.

$[\alpha]_D = -379,9$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

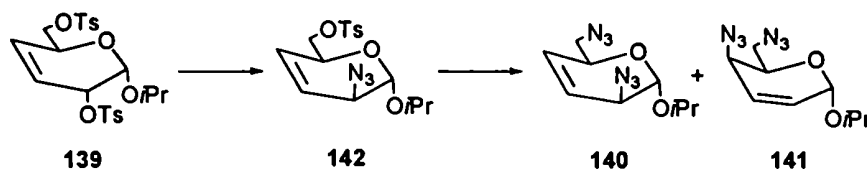
Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$ : %C: 45,37; %H: 5,92.

encontrado: %C: 45,63; %H: 6,03.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,07 (dd, 1,  $J = 2,5, 10,0$  Hz, H-2), 5,98 (dd, 1,  $J = 5,1, 10,0$  Hz, H-3), 5,10 (d, 1,  $J = 2,5$  Hz, H-1), 4,20 (ddd, 1,  $J = 2,4, 4,9, 8,0$  Hz, H-5), 3,99 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 3,55 (dd, 1,  $J = 8,0, 12,8$  Hz, H-6), 3,26 (dd, 1,  $J = 4,9, 12,8$  Hz, H-6'), 3,22 (dd, 1,  $J = 2,4, 5,1$  Hz, H-4), 1,19 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ - $i\text{Pr}$ ), 1,13 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ - $i\text{Pr}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131,6, 123,6 (C-2,3), 92,1 (C-1), 70,2, 69,4 (C-5,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 52,8, 52,0 (C-4,6), 23,4, 21,6 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ).

### 2-Propil 2-azido-2,3,4-tridesoxi-6-*O*-tosil- $\alpha$ -D-*treo*-hex-3-enopiranosido (142).



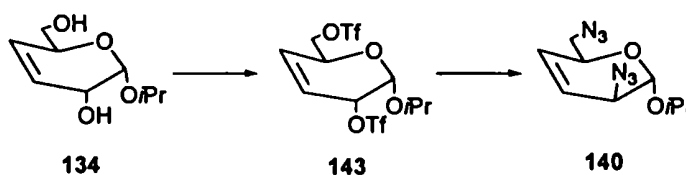
Una solución de 139 (230 mg, 0,46 mmol) y azida de sodio (71 mg, 1,09 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se dejó a 35 °C. Por CCD (tolueno-EtOAc 6:1) se detectó conversión gradual de 139 en un producto menos polar de  $R_f = 0,56$ . Se tomó una alícuota de 1 ml de la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con éter etílico. El extracto se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró para dar un jarabe viscoso, el cual contenía el producto de  $R_f = 0,56$  y compuesto de partida ( $R_f = 0,45$ ). El primero se aisló por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 30:1) y se identificó espectroscópicamente como 142.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 (d, 2,  $J = 8,2$  Hz), 7,35 (d, 2,  $J = 8,2$  Hz), 6,04 (dd, 1,  $J = 1,4, 10,3$  Hz), 5,86 (dddd, 1,  $J = 1,0, 2,1, 5,0, 10,3$  Hz), 4,96 (s, 1), 4,44 (m, 1), 4,12 (dd, 1,  $J = 6,1, 10,4$  Hz), 4,08 (dd, 1,  $J = 5,5, 10,4$  Hz), 3,91 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz), 3,30 (m, 1), 2,46 (s, 3), 1,19 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz), 1,16 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144,8, 134,0, 129,8 (x 2), 129,6, 128,0 (x 2), 121,5, 96,7, 70,8, 70,3, 66,5, 55,2, 23,1, 21,5.

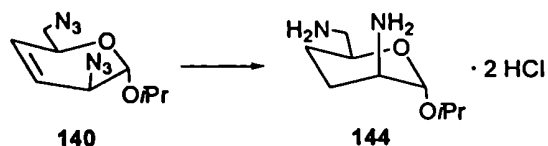
A su vez, la mezcla original se calentó a 60 °C por 1,5 h, verificándose por CCD la formación de las diazidas 140 y 141. La mezcla se procesó como se describió anteriormente y el producto crudo resultante mostró por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  las señales características de los compuestos 140 y 141.

**2-Propil 3,4-didesoxi-2,6-di-*O*-trifluorometánsulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hex-3-enopiranosido (143) y su conversión en 140.**



A una solución de 134 (198 mg, 1,05 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (60 ml) se agregó 2,6-di-*ter*-butil-4-metilpiridina (1,15 g, 5,60 mmol). La mezcla se enfrió a -42 °C ( $\text{CH}_3\text{CN}$ -hielo seco), se agregó anhídrido trifluorometánsulfónico (0,66 ml, 3,92 mmol) y se dejó ascender la temperatura lentamente hasta 0 °C. Después de 30 min se observó por CCD (tolueno:EtOAc 6:1) conversión completa de 134 en un producto de mayor movilidad ( $R_f = 0,56$ ). La mezcla se concentró a 0 °C y el residuo se disolvió en DMF (20 ml) previamente enfriada a -42 °C, y a esta temperatura se agregó azida de sodio (860 mg, 13,23 mmol). La temperatura se incrementó lentamente hasta 0 °C, y en aproximadamente 1 h se evidenció por CCD que el ditriflato intermedio 143 se había convertido completamente en un producto mayoritario de polaridad idéntica a 140. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (20 ml), se extrajo con éter etílico (3 x 50 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y cromatografió para dar 140 (168 mg, 67% a partir de 134). Este compuesto mostró las mismas propiedades físicas y espectroscópicas que el producto sintetizado previamente a partir de 139.

**Diclorhidrato de 2-propil 2,6-diamino-2,3,4,6-tetradesoxi- $\alpha$ -D-*treo*-hexopiranosido (144, diclorhidrato de 2-propil D-*epi*-purpurosamina).**



El compuesto 140 (68 mg, 0,29 mmol) disuelto en una mezcla de MeOH (5 ml) y HCl concentrado (0,15 ml) se hidrogenó a 45 psi en presencia de 10% Pd/C (20 mg). Después de 2 h, por CCD se observó el consumo completo del compuesto de partida 140. Se filtró el catalizador y al filtrado se agregó lentamente éter etílico para inducir la cristalización del diclorhidrato 144, el cual precipitó como un sólido blanco (48 mg, 64%).

pf > 230 °C.

$[\alpha]_D = +102,4$  (c 0,8, MeOH).

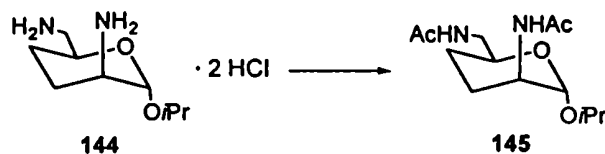
Análisis elemental:	calculado para $C_9Cl_2H_{22}N_2O_2$ :	%C: 41,39;	%H: 8,49;
		%N: 10,73.	
	encontrado:	%C: 41,63;	%H: 8,40;
		%N: 10,68.	

RMN  $^1H$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,62 (sa, 3,  $NH_3$ -2), 8,26 (sa, 3,  $NH_3$ -6), 5,04 (sa, 1, H-1), 4,00 (m, 1, H-5), 3,94 (septeto, 1,  $J = 6,1$  Hz,  $(CH_3)_2CHO$ ), 3,03 (sa, 1, H-2), 2,90 (m, 2, H-6,6'), 1,98-1,74 (m, 3), 1,48 (m, 1), 1,18 (d, 3,  $J = 6,1$  Hz,  $CH_3$ -*iPr*), 1,09 (d, 3,  $J = 6,1$  Hz,  $CH_3$ -*iPr*).

RMN  $^1H$  (200 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  5,08 (sa, 1, H-1), 4,20 (m, 1, H-5), 4,06 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz,  $(CH_3)_2CHO$ ), 3,38 (sa, 1, H-2), 3,22-3,00 (m, 2, H-6,6'), 2,26 (m, 1), 1,92 (m, 1), 1,75-1,59 (m, 2), 1,26 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $CH_3$ -*iPr*), 1,20 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $CH_3$ -*iPr*).

RMN  $^{13}C$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  92,8 (C-1), 68,2 ( $(CH_3)_2CHO$ ), 64,6 (C-5), 46,8 (C-2), 42,3 (C-6), 23,0, 20,9 (C-3,4), 20,6, 19,8 ( $(CH_3)_2CHO$ ).



**2-Propil 2,6-*N,N*-diacetamido-2,3,4,6-tetradesoxi- $\alpha$ -D-*treo*-hexopiranosido (145).**

Una solución de **144** (50 mg, 0,19 mmol) en piridina anhidra (1 ml) se enfrió a 0 °C y se agregó anhídrido acético (1 ml) bajo argón. La mezcla se agitó a 0 °C por 1 h, y luego a temperatura ambiente por 5 h más, cuando se observó por CCD (EtOAc-MeOH 4:1) la conversión completa de **144** en un producto de  $R_f = 0,43$ . La mezcla de reacción, enfriada a 0 °C, se diluyó con MeOH (8 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (10 ml) y se concentró en vacío para eliminar el exceso de piridina (este proceso se repitió cuatro veces). El jarabe resultante se purificó por cromatografía en columna con solventes de polaridad creciente (desde EtOAc hasta EtOAc-MeOH 10:1). Se obtuvo así el compuesto **145** (38 mg, 73%) como un producto cristalino.

pf = 31 °C.

$[\alpha]_D = +100,4$  ( $c$  1,0, MeOH).

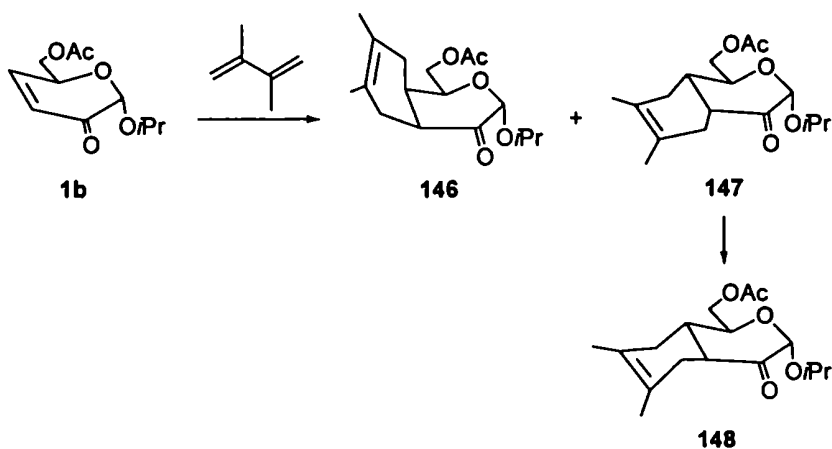
Análisis elemental:	calculado para $C_{13}H_{24}N_2O_4$ :	%C: 57,33;	%H: 8,88;
		%N: 10,29.	
	encontrado:	%C: 56,93;	%H: 8,79;
		%N: 10,26.	

RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,16 (d, 1,  $J = 8,3$ , NH), 6,03 (ta, 1, NH), 4,65 (s, 1, H-1), 3,89 (m, 2, H-2,5), 3,84 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz,  $(CH_3)_2CHO$ ), 3,46 (ddd, 1,  $J = 3,7, 6,9, 13,6$  Hz, H-6), 3,05 (ddd, 1,  $J = 4,9, 7,9, 13,6$  Hz, H-6'), 2,00 (m, 1), 1,97 (s, 3), 1,94 (s, 3), 1,59 (m, 1), 1,42 (m, 2), 1,17 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz), 1,11 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz).

RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170,0, 169,4 (CO), 96,7 (C-1), 69,4, 67,3 (C-5,  $(CH_3)_2CHO$ ), 46,2 (C-2), 43,8 (C-6), 23,4, 23,2, 23,1, 21,7 ( $CH_3$ ), 23,3, 22,3 (C-3,4).

## 8.5.- Uso de dihidropirranonas derivadas de hexosas como dienófilos en reacciones de Diels-Alder.

### 8.5.1- Aductos de la dihidropirranona 1b con 2,3-dimetil-1,3-butadieno.



### Procedimiento para la cicloadición térmica.

A una mezcla del compuesto 1b (312 mg, 1,37 mmol), hidroquinona (4 mg) y tolueno anhidro (0,2 ml), contenida en un tubo de pirólisis, se le pasó una corriente de argón seco y se le agregó 2,3-dimetil-1,3-butadieno (402 mg, 4,89 mmol). El tubo se selló y se calentó en un baño de arena a 115 °C por 90 h. Luego de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 2 gotas) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (4 ml) y en presencia de tamices moleculares de 3 Å. Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 min, la mezcla se neutralizó con ácido acético glacial y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc 17:1) para dar 146 (50,5 mg, 11,9%) y 148 (47,1 mg, 11,1%).

**Procedimiento para la cicloadición promovida por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>.**

A una solución de **1b** (409 mg, 1,79 mmol) en tolueno anhidro (4,5 ml), enfriada a -18 °C, se le agregó bajo argón Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> (0,23 ml, 1,83 mmol). El tubo se selló con un septum y la mezcla se agitó a -18 °C por 15 min. A esta solución se inyectó lentamente 2,3-dimetil-1,3-butadieno (317 mg, 3,86 mmol) disuelto en tolueno anhidro (2,5 ml). Después de agitar a -18 °C durante 2,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con éter etílico, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ss), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y concentró. El residuo se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en condiciones análogas a las descritas en el ítem anterior, y se purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc 17:1) para dar **146** (44,5 mg, 8,0%) y **148** (5,6 mg, 1,0%).

Tanto en la cicloadición térmica como en la promovida por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>, el seguimiento por CCD (hexano-EtOAc 3:1) demostró que se formaban dos compuestos de R<sub>f</sub> = 0,44 (**146**) y R<sub>f</sub> = 0,33, de los cuales este último por el tratamiento con DBU se transformaba en otro de R<sub>f</sub> = 0,42 (**148**).

**(1S,3S,4aS,8aR)-1-Acetoximetil-6,7-dimetil-3-(2-propiloxi)-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-2-benzopirán-4(3H)-ona (aducto β, 146).**

pf = 47 °C.

[α]<sub>D</sub> = -9,8 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

Análisis elemental: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>: %C: 65,78; %H: 8,44.

encontrado: %C: 66,07; %H: 8,47.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,71 (sa, 1, H-3), 4,69 (ddd, 1, J<sub>1,8a</sub> = 1,8, J<sub>1,9</sub> = 5,6, J<sub>1,9'</sub> = 7,3 Hz, H-1), 4,18 (dd, 1, J<sub>9,9'</sub> = 11,4 Hz, H-9), 4,15 (dd, 1, H-9'), 4,00 (septeto, 1, J = 6,2 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO), 3,24 (dda, 1, J<sub>4a,5</sub> < 1,0, J<sub>4a,5'</sub> = 6,3, J<sub>4a,8a</sub> = 5,3 Hz, H-4a), 2,47 (da, 1, J<sub>5,5'</sub> = 17,4 Hz, H-5), 2,42 (dddd, 1, J<sub>8,8a</sub> = 11,3, J<sub>8,8a</sub> = 5,7 Hz, H-8a), 2,08 (s, 3, CH<sub>3</sub>CO superpuesto con un ta, 1, H-8), 1,97 (da, 1, H-5'), 1,73 (dda, 1, J<sub>8,8'</sub> = 17,2 Hz, H-8'), 1,64, 1,57 (2 sa, 6, 2 CH<sub>3</sub>), 1,29, 1,17 (2 d, 6, J = 6,2 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,9 (C-4), 170,7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 123,4, 122,5 (C-6,7), 98,3 (C-3), 71,3 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 69,5 (C-1), 64,1 (C-9), 43,5 (C-4a), 39,2 (C-8a), 28,4 (C-5), 27,2 (C-8), 23,4, 21,9 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 20,8 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 19,3, 18,8 (2  $\text{CH}_3$ ).

**(1*S*,3*S*,4*aS*,8*aS*)-1-Acetoximetil-6,7-dimetil-3-(2-propiloxi)-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (148, producto de isomerización en C-4a del aducto  $\alpha$  147).**

$[\alpha]_{\text{D}} = +179,7$  (*c* 1,1,  $\text{CHCl}_3$ ).

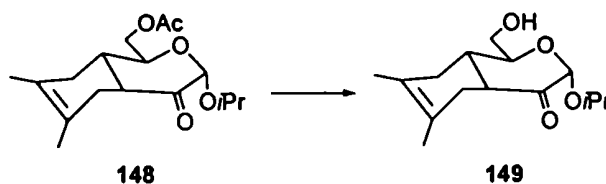
Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$ : %C: 65,78; %H: 8,44.

encontrado: %C: 65,39; %H: 8,57.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,81 (s, 1, H-3), 4,32 (dd, 1,  $J_{1,9} = 2,0$ ,  $J_{9,9'} = 11,7$  Hz, H-9), 4,22 (ddd, 1,  $J_{1,9'} = 5,7$ ,  $J_{1,8a} = 9,6$  Hz, H-1), 4,16 (dd, 1, H-9'), 4,01 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 2,78 (td, 1,  $J_{4a,5'} = 5,0$ ,  $J_{4a,5} \sim J_{4a,8a} = 11,3$  Hz, H-4a), 2,23-1,90 (m, 5, H-5,5',8,8',8a), 2,09 (s, 3,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1,65, 1,61 (2 s, 6, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,28, 1,18 (2 d, 6,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,1 (C-4), 171,0 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 124,7, 123,1 (C-6,7), 98,4 (C-3), 71,4, 71,3 (C-1,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 63,8 (C-9), 44,4, 41,6 (C-4a,8a), 34,4, 29,4 (C-5,8), 23,3, 21,8 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 20,8 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 19,0, 18,7 (2  $\text{CH}_3$ ).

**Desacetilación de 148: Síntesis de 149.**

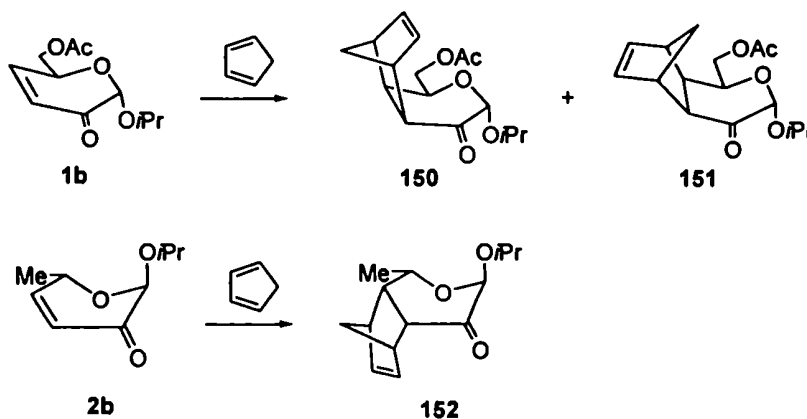


Una solución de 148 (45 mg) en 5% de etóxido de sodio en isopropanol (2 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se neutralizó con ácido acético. La solución se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con  $\text{NaCl}$  (ss), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró. El residuo se purificó por columna flash (hexano-EtOAc 8:1) para dar 149 (35 mg, 90%).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4,81 (s, 1, H-3), 4,07 (ddd, 1,  $J_{1,9} = 2,6$ ,  $J_{1,9'} = 5,8$ ,  $J_{1,8a} = 9,8$  Hz, H-1), 4,01 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 3,79 (dd, 1,  $J_{9,9'} = 11,8$  Hz, H-9), 3,64 (dd, 1, H-9'), 2,80 (ddd, 1,  $J_{4a,5'} = 5,1$ ,  $J_{4a,5} \sim J_{4a,8a} = 11,5$  Hz, H-4a), 2,23-1,88 (m, 5, H-5,5',8,8',8a), 1,65, 1,61 (2 s, 6, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,27, 1,18 (2 d, 6,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  203,8 (C-4), 124,6, 123,0 (C-6,7), 98,1 (C-3), 73,5 (C-1), 70,7  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ , 62,6 (C-9), 44,1 (C-4a), 41,1 (C-8a), 34,2 (C-8), 29,3 (C-5), 23,5, 21,7  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ , 19,0, 18,8 (2  $\text{CH}_3$ ).

### 8.5.2- Aductos de las dihidropirranonas 1b y 2b con ciclopentadieno.



### Procedimiento para la cicloadición térmica.

Una mezcla del compuesto 1b (166,4 mg, 0,73 mmol), hidroquinona (4 mg) y tolueno anhidro (0,1 ml) se colocó en un tubo de pirólisis, se pasó una corriente de argón seco y se agregó ciclopentadieno (208 mg, 3,15 mmol). El tubo se selló y se calentó en un baño de arena a 140 °C durante 110 h. Luego de este tiempo la solución se concentró y purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc 17:1) para dar 150 (109,1 mg, 51%) y 151 (21,8 mg, 10%).

**Procedimiento para las cicloadiciones promovidas por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>.**

A una solución de **1b** (271 mg, 1,19 mmol) en tolueno anhidro (4 ml) enfriada a -18 °C, se le agregó, bajo argón, Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> (190 µl, 1,19 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a -18 °C durante 15 min, cuando comenzó a inyectarse lentamente una solución de ciclopentadieno (146 mg, 2,21 mmol) en tolueno anhidro (1 ml). Al finalizar la adición, la mezcla se agitó a -18 °C por 1 h y luego se diluyó con éter etílico, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ss), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y concentró. Por cromatografía flash se obtuvo **150** (120,1 mg, 34,4%) y **151** (5,7 mg, 1,6%).

El mismo procedimiento aplicado a **2b** (200 mg) condujo al aducto **152** (206 mg, 74%) junto a pequeñas cantidades de otros productos, que no fueron analizados.

**(1S,3S,4aS,5R,8S,8aR)-1-Acetoximetil-3-(2-propiloxi)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metano-1H-2-benzopirán-4(3H)-ona (aducto β-endo, 150).**

R<sub>f</sub> = 0,41 (hexano-EtOAc 5:2).

[α]<sub>D</sub> = +58,7 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

Análisis elemental: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: %C: 65,29; %H: 7,53.

encontrado: %C: 65,50; %H: 7,63.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,19, 5,98 (2 dd, 2, J<sub>5,6</sub> = J<sub>7,8</sub> = 2,8, J<sub>6,7</sub> = 5,7 Hz, H-6,7), 4,57 (ddd, 1, J<sub>1,8a</sub> = 4,3, J<sub>1,10</sub> = 4,0, J<sub>1,10'</sub> = 8,4 Hz, H-1), 4,41 (s, 1, H-3), 4,34 (dd, 1, J<sub>10,10'</sub> = 11,6 Hz, H-10), 4,17 (dd, 1, H-10'), 3,93 (septeto, 1, J = 6,2 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO), 3,35 (m, J<sub>4a,5</sub> = 4,5, J<sub>5,9</sub> ~ 1,8 Hz, H-5), 3,05 (ddd, 1, J<sub>4a,8a</sub> = 9,1 Hz, H-4a), 3,02 (sa, 1, H-8), 2,54 (ddd, 1, J<sub>8,8a</sub> = 3,2 Hz, H-8a), 2,10 (s, 3, CH<sub>3</sub>CO), 1,48 (dt, 1, J<sub>5,9</sub> ~ J<sub>8,9</sub> ~ 1,0, J<sub>9,9'</sub> = 8,5 Hz, H-9), 1,32 (da, 1, H-9'), 1,23, 1,18 (2 d, 6, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204,8 (C-4), 170,8 (CH<sub>3</sub>CO), 135,6, 134,1 (C-6,7), 95,7 (C-3), 70,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO), 65,3 (C-1), 65,0 (C-10), 49,8 (C-9), 47,8 (x 2) (C-4a,8a), 44,2, 38,6 (C-5,8), 23,1, 21,3, 20,8 (3 CH<sub>3</sub>).

**(1*S*,3*S*,4*aS*,5*S*,8*R*,8*aR*)-1-Acetoximetil-3-(2-propiloxi)-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-metano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (aducto  $\beta$ -exo, 151).**

$R_f = 0,48$  (hexano-EtOAc 5:2).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,26 (ta, 2,  $J_{5,6} \sim J_{7,8} = 1,8$  Hz, H-6,7), 4,75 (sa, 1, H-3), 4,65 (ddd, 1,  $J_{1,8a} = 4,2$ ,  $J_{1,10} = 4,4$ ,  $J_{1,10'} = 7,7$  Hz, H-1), 4,37 (dd, 1,  $J_{10,10'} = 11,6$  Hz, H-10), 4,35 (dd, 1, H-10'), 4,04 (septeto, 1,  $J = 6,2$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 3,20, 2,93 (2 m, 2, H-5,8), 2,36 (da, 1,  $J_{4a,8a} = 8,4$  Hz, H-4a), 2,11 (s, 3,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1,79 (ddd, 1,  $J_{8,8a} = 1,7$  Hz, H-8a), 1,67 (da, 1,  $J_{9,\gamma} = 9,1$  Hz, H-9), 1,55 (da, 1, H-9'), 1,27, 1,23 (2 d, 6,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,9 (C-4), 170,8 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 139,2, 137,3 (C-6,7), 95,9 (C-3), 70,6 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 67,1, 65,2 (C-1,10), 49,3, 47,7, 45,0, 42,5, 38,2 (C-4*a*,5,8,8*a*,9), 23,1, 21,3, 20,8 (3  $\text{CH}_3$ ).

**(1*S*,3*R*,4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-1-Metil-3-(2-propiloxi)-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-metano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (aducto  $\beta$ -endo, 152).**

$R_f = 0,61$  (hexano-EtOAc 4:1).

$[\alpha]_D = -86,5$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

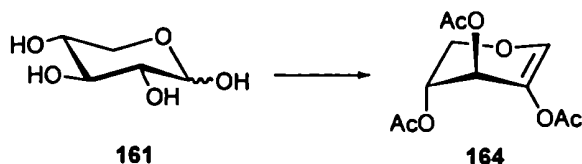
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,22, 5,95 (2 dd, 2,  $J_{5,6} \sim J_{7,8} \sim 2,9$ ,  $J_{6,7} = 5,6$  Hz, H-6,7), 4,46 (dq, 1,  $J_{1,8a} = 4,5$ ,  $J_{1,10} = 6,5$  Hz, H-1), 4,35 (s, 1, H-3), 3,89 (septeto, 1,  $J = 6,1$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 3,33 (m, 1, H-5), 3,09 (sa, 1, H-8), 3,00 (ddd, 1,  $J_{4a,5} = 4,6$ ,  $J_{4a,8a} = 9,0$ ,  $J = 1,1$  Hz, H-4a), 2,46 (ddd, 1,  $J_{8,8a} = 3,2$  Hz, H-8a), 1,44 (dt, 1,  $J_{5,9} \sim J_{8,9} \sim 1,8$ ,  $J_{9,\gamma} = 8,5$  Hz, H-9), 1,31 (d, 3, H-10), 1,30 (m, 1, H-9'), 1,20, 1,16 (2 d, 6,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,8 (C-4), 136,0, 133,7 (C-6,7), 96,2 (C-3), 70,3 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ ), 63,1 (C-1), 49,5, 48,2, 47,9, 44,2 42,4 (C-4*a*,5,8,8*a*,9), 23,3, 21,5, 18,8 (3  $\text{CH}_3$ ).

## 8.6.- Dihidropiranonas derivadas de pentosas.

### 8.6.1.- Síntesis.

#### 2,3,4-Tri-*O*-acetil-1,5-anhidro-D-*treo*-pent-1-enitol (2-acetoxi-3,4-di-*O*-acetil-D-xilal, 164).



A una mezcla de piridina anhidra (40 ml) y anhídrido acético (32 ml) a 0 °C se agregó D-xilosa (161, 5,00 g, 33,30 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A esta solución se agregó lentamente metanol a 0 °C, y se agitó a 0 °C (1 h) y luego a temperatura ambiente (1 h). La solución se concentró y se eliminó la piridina por evaporaciones sucesivas con tolueno.

El jarabe resultante, que era homogéneo por CCD ( $R_f = 0,51$ , hexano-EtOAc 1,6:1), se disolvió en 1,2-dicloroetano anhidro (14 ml), se enfrió a 0 °C y se agregó gota a gota en la oscuridad HBr 32% en ácido acético glacial (12,2 ml). Después de 2 h, se observó por CCD una mancha principal ( $R_f = 0,62$ ). La solución se evaporó en vacío (a no más de 20 °C) y por disoluciones sucesivas seguidas de evaporación con tolueno y luego con éter etílico se obtuvo un producto parcialmente cristalino. Éste se disolvió en 1,2-dicloroetano anhidro (20 ml), se enfrió a -18 °C y se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 5,6 ml) gota a gota en la oscuridad. Después de agitar por 30 min a temperatura ambiente, se observó por CCD una mancha principal de  $R_f = 0,55$ . La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con HCl 10% acuoso,  $\text{NaHCO}_3$  (ss) y NaCl (ss). El extracto orgánico se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró para dar un producto parcialmente cristalino. Por purificación por cromatografía flash (hexano-EtOAc 7:1) se obtuvo 164 cristalino (6,22 g, 72% a partir de D-xilosa).



pf = 80-81 °C (Lit.<sup>97</sup> pf = 81-82 °C).

$[\alpha]_D = -272,3$  (*c* 1,0, CHCl<sub>3</sub>) (Lit.<sup>97</sup>  $[\alpha]_D = -280$ ).

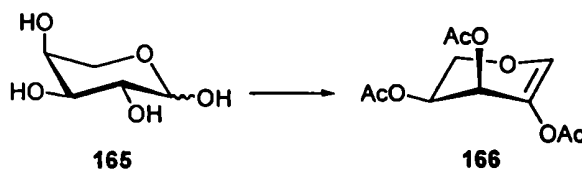
Análisis elemental: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>: %C: 51,17; %H: 5,46.

encontrado: %C: 51,12; %H: 5,48.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,73 (s, 1, H-1), 5,34 (dd, 1, *J*<sub>3,4</sub> = 2,2, *J*<sub>3,5</sub> = 1,8 Hz, H-3), 4,95 (ddd, 1, *J*<sub>4,5</sub> = 2,2, *J*<sub>4,5'</sub> = 1 Hz, H-4), 4,23 (ddd, 1, *J*<sub>5,5'</sub> = 12,4 Hz, H-5), 3,95 (dd, 1, H-5'), 2,11, 2,10, 2,07 (3 s, 9, 3 CH<sub>3</sub>CO).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,9, 169,8 (× 2), 141,3, 127,5, 67,4, 64,3, 63,7, 20,9, 20,8, 20,6.

**2,3,4-Tri-*O*-acetil-1,5-anhidro-*L*-eritro-pent-1-enitol (2-acetoxi-3,4-di-*O*-acetil-*L*-arabinal, 166).**



Se disolvió *L*-arabinosa (165, 4,50 g, 29,97 mmol) en piridina anhidra hirviendo (20 ml) con agitación vigorosa. La mezcla se enfrió rápidamente a 0 °C y se agregó gota a gota anhídrido acético (35 ml). La solución se mantuvo a 0 °C durante 16 h, y luego se volcó sobre hielo-agua y se extrajo varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ss) fría, luego con agua fría, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El exceso de piridina se eliminó por evaporaciones sucesivas con tolueno.

El producto resultante se disolvió en HBr 32% en ácido acético glacial (34 ml) manteniendo la temperatura a 0 °C, y se agregó anhídrido acético (0,34 ml) gota a gota en la oscuridad. Después de 1 h, se detectó por CCD una mancha principal (*R*<sub>f</sub> = 0,53, hexano-EtOAc 2:1) y ausencia del compuesto de partida (*R*<sub>f</sub> = 0,34). La solución se concentró en vacío y el residuo se disolvió y evaporó sucesivamente con tolueno y luego con éter etílico para dar un producto parcialmente cristalino, el cual se lavó rápidamente con éter etílico

anhidro frío.

Este material se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (20 ml) y a la solución resultante, enfiada a  $-18\text{ }^\circ\text{C}$ , se le agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 5 ml) gota a gota en la oscuridad. Después de agitar por 20 min se observó por CCD una mancha principal de  $R_f = 0,39$ . La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con HCl 10% acuoso,  $\text{NaHCO}_3$  (ss) y NaCl (ss). El extracto orgánico se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), concentró, y purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc 7:1) para dar **166** cristalino (3,33 g, 43% a partir de L-arabinosa).

pf = 61-62  $^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_D = -207,8$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

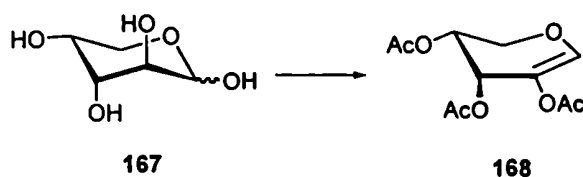
Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_7$ : %C: 51,17; %H: 5,46.

encontrado: %C: 51,33; %H: 5,64.

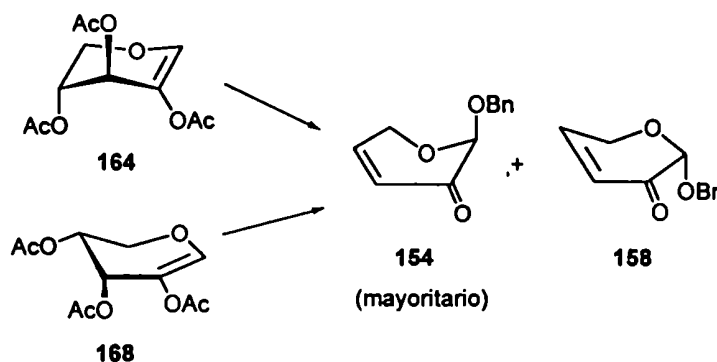
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,67 (sa, 1, H-1), 5,72 (dd, 1,  $J_{3,4} = 4,4$ ,  $J_{3,5} = 1,2$  Hz, H-3), 5,29 (ddd, 1,  $J_{4,5} = 4,0$ ,  $J_{4,5'} = 10,2$  Hz, H-4), 4,03 (ddd, 1,  $J_{5,5'} = 10,6$  Hz, H-5), 3,92 (dd, 1, H-5'), 2,11, 2,08, 2,05 (3 s, 9,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,4, 169,6, 169,4 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 141,2 (C-1), 127,1 (C-2), 65,4, 64,4 (C-3,4), 62,7 (C-5), 20,8, 20,6, 20,5 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

**2,3,4-Tri-O-acetil-1,5-anhidro-D-eritro-pent-1-enitol (2-acetoxi-3,4-di-O-acetil-D-arabinal, 168).**



Se la preparó a partir de D-arabinosa (**167**, 4,24 g, 28,24 mmol) mediante el procedimiento descrito para **166**. Se obtuvo así **168** (3,21 g, 44% a partir de D-arabinosa),  $[\alpha]_D = +207,6$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.<sup>101</sup>  $[\alpha]_D = +202$ ) y espectros de RMN- $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  idénticos a los del enantiómero **166**.

**(2S)-2-Benciloxi-2H-pirán-3(6H)-ona (154).**

**Nota:** Para cada síntesis de **154** y de las otras dihidropiranos se informa el exceso enantiomérico (ee), el cual se determinó de la manera descrita en el ítem 8.6.3.

**a) A partir de 164: Procedimiento general.**

Una solución de **164** (1,00 g, 3,87 mmol) y alcohol bencilico (0,77 ml, 7,48 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 ml) se enfrió a  $-18\text{ }^\circ\text{C}$ , y se agregó tetracloruro de estaño (0,58 ml, 4,92 mmol). La mezcla se agitó a  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  hasta que se observó por CCD (hexano-EtOAc 2:1) que el compuesto de partida se había consumido completamente ( $\sim 30$  min). Se diluyó entonces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la solución se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (ss), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc 14:1) para dar la dihidropirano **154**, parcialmente racémica, como un jarabe incoloro (0,67 g, 85%).

$[\alpha]_{\text{D}} = -200,6$  ( $c$  1,1,  $\text{CHCl}_3$ ), este valor corresponde a un ee  $> 86\%$  para **154**.

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$ : %C: 70,58; %H: 5,92.

encontrado: %C: 70,28; %H: 5,92.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (sa, 5, H-aromáticos), 7,05 (ddd, 1,  $J_{4,5} = 10,6$ ,  $J_{5,6} = 1,8$ ,  $J_{5,6'} = 3,8$  Hz, H-5), 6,15 (dddd, 1,  $J_{2,4} = 0,7$ ,  $J_{4,6} = 2,5$ ,  $J_{4,6'} = 1,8$  Hz, H-4), 4,96 (sa, 1, H-2), 4,85, 4,73 (2 d, 2,  $J = 11,8$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,56 (ddd, 1,  $J_{6,6'} = 19,0$  Hz, H-6), 4,27 (ddd, 1, H-6').

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188,6 (C-3), 147,9 (C-5), 136,8, 128,6, 128,1 (C-aromáticos), 124,9 (C-4), 97,1 (C-2), 70,8 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 59,8 (C-6).

*b) A partir de 168.*

El mismo método se empleó en la reacción de **168** (0,10 g, 0,39 mmol) y alcohol bencílico (50  $\mu\text{l}$ , 0,49 mmol) con  $\text{SnCl}_4$  (60  $\mu\text{l}$ , 0,51 mmol) a  $-18^\circ\text{C}$ . Se obtuvo **154** (66 mg, 83%) de  $[\alpha]_{\text{D}} = -200,4$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ; ee > 86%).

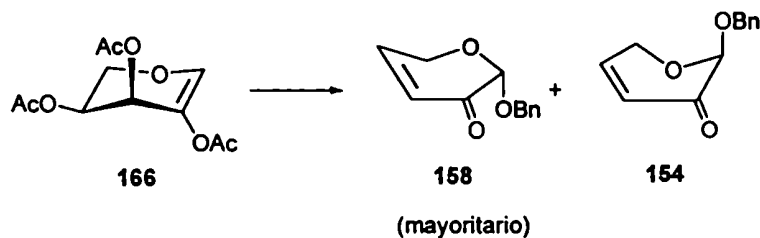
**Uso de otros catalizadores para la síntesis de 154.**

*i) Trifluoruro de boro-etil eterato.*

El mismo procedimiento general de glicosidación se empleó para la reacción de **164** o **168** (0,10 g, 0,39 mmol) y alcohol bencílico (50  $\mu\text{l}$ , 0,49 mmol) con  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  (98  $\mu\text{l}$ , 0,78 mmol, 2,0 eq mol) a  $5^\circ\text{C}$ . Se obtuvo así **154** [a partir de **164**: 65 mg, 82%,  $[\alpha]_{\text{D}} = -210,8$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ); a partir de **168**: 64 mg, 81%,  $[\alpha]_{\text{D}} = -211,2$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ )]. En ambos casos el poder rotatorio corresponde a un ee > 91%.

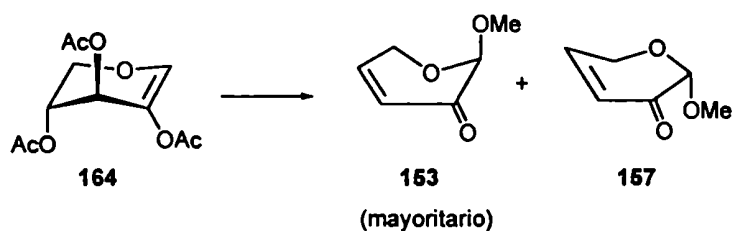
*ii) Iodo.*

Una solución de **164** (135 mg, 0,52 mmol) y alcohol bencílico (108  $\mu\text{l}$ , 1,05 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 ml) se trató, en la oscuridad, con iodo (132 mg, 0,52 mmol) a temperatura ambiente por 45 min. Después de diluir con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la solución se lavó con una mezcla 5:1 (v/v) de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (ss) y  $\text{NaHCO}_3$  (ss), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash como en los casos anteriores obteniéndose **154** (80 mg, 75%),  $[\alpha]_{\text{D}} = -167,9$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ; ee > 72%). Los espectros RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de este producto eran idénticos a los de **154** obtenido anteriormente.

**(2R)-2-Benciloxi-2H-pirán-3(6H)-ona (158, enantiómero de 154).**

Se siguió el método general descrito para la preparación de 154. Se utilizó como compuesto de partida 166 (0,10 g, 0,39 mmol), el cual reaccionó con alcohol bencílico (50  $\mu$ l, 0,49 mmol) en presencia de tetracloruro de estaño (60  $\mu$ l, 0,51 mmol, 1,3 eq. mol.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,5 ml) a  $-18\text{ }^\circ\text{C}$ . Se obtuvo 158 (64 mg, 81%),  $[\alpha]_{\text{D}} = +200,3$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ; ee > 86%).

Este compuesto mostró espectros RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  idénticos a los de su enantiómero 154.

**(2R)-2-Metoxi-2H-pirán-3(6H)-ona (153).**

El mismo procedimiento general (descrito para la preparación de 154) a partir de 164 (1,00 g, 3,87 mmol) y metanol (0,30 ml, 7,40 mmol) en lugar de alcohol bencílico condujo a 153 (0,38 g, 77%) como un jarabe incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = -160,5$  ( $c$  1,2,  $\text{CHCl}_3$ ), este valor corresponde a un ee > 77% para 153.

Análisis elemental: calculado para  $C_6H_8O_3$ : %C: 56,25; %H: 6,29.

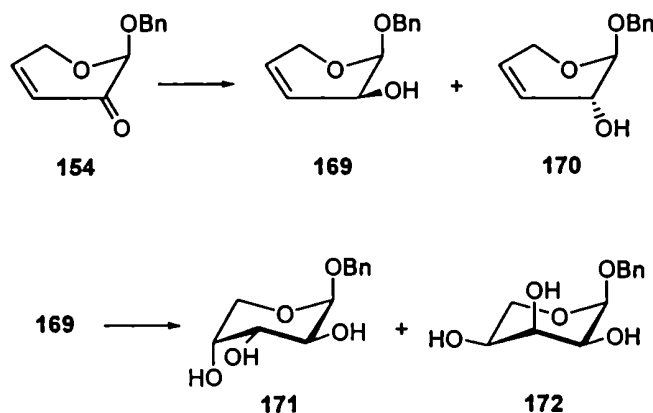
encontrado: %C: 55,90; %H: 6,62.

RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,04 (ddd, 1,  $J_{4,5} = 10,6$ ,  $J_{5,6} = 1,8$ ,  $J_{5,6'} = 3,7$  Hz, H-5), 6,10 (dddd, 1,  $J_{2,4} = 0,7$ ,  $J_{4,6} = 2,4$ ,  $J_{4,6'} = 1,8$  Hz, H-4), 4,72 (sa, 1, H-2), 4,53 (ddd, 1,  $J_{6,6'} = 19,0$  Hz, H-6), 4,27 (ddd, 1, H-6'), 3,52 (s, 3,  $OCH_3$ ).

RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  188,7 (C-3), 148,0, 124,7 (C-4,5), 98,9 (C-2), 59,6 (C-6), 56,7 ( $CH_3O$ ).

### 8.6.2.- Determinación de la estructura de las dihidropiranonas por transformaciones químicas.

#### Conversión de 154 en los pentopiranosidos parcialmente racémicos 171 y 172.



#### a) Reducción del carbonilo de 154: Síntesis de 169 y 170.

A una solución de 154 (131 mg, 0,64 mmol) en MeOH anhidro (13 ml) se agregó cloruro de cerio(III) heptahidrato (64 mg, 0,17 mmol).<sup>86</sup> La solución se agitó por 10 min a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0 °C. Se agregó borohidruro de sodio (25 mg,

0,66 mmol), y la agitación se mantuvo por 20 min, cuando por CCD (hexano-EtOAc 2:1) se observaron dos manchas de  $R_f = 0,44$  (mayoritaria) y  $R_f = 0,26$ , y no se detectaron restos del compuesto de partida ( $R_f = 0,50$ ). La mezcla se diluyó con un exceso de éter etílico, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (ss), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró. Por cromatografía flash del residuo (hexano-EtOAc 10:1) se aisló el producto principal, el cual se caracterizó espectroscópicamente<sup>102</sup> como **169** (116 mg, 88%).

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (sa, 5, H-aromáticos), 5,82, 5,73 (2 da, 2,  $J_{3,4} = 11,3$  Hz, H-3,4), 4,96 (d, 1,  $J_{1,2} = 4,0$  Hz, H-1), 4,85, 4,63 (2 d, 2,  $J = 11,8$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,69 (sa, 1, HO), 4,18 (m, 2, H-2,5), 4,03 (da, 1,  $J_{5,5'} = 17,2$  Hz, H-5').

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137,4, 128,6, 128,0 (C-aromáticos), 127,1, 126,2 (C-3,4), 96,0 (C-1), 70,0 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 64,3 (C-2), 60,3 (C-5).

De fracciones posteriores de elución de la columna con hexano-EtOAc 9:1, se aisló el producto minoritario (4 mg, 3%), que se identificó como **170** en base a sus espectros de RMN.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (sa, 5, H-aromáticos), 5,91 (m, 2, H-3,4), 4,84, 4,61 (d, 2,  $J = 12,0$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,79 (d, 1,  $J_{1,2} = 2,5$  Hz, H-1), 4,70 (sa, 1, HO), 4,27 (da, 1,  $J_{5,5'} = 16,8$  Hz, H-5), 4,12 (da, 1, H-5'), 3,92 (sa, 1, H-2).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137,5, 128,6, 128,1 (C-aromáticos), 129,0, 124,7 (C-3,4), 100,0 (C-1), 70,2 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 65,0 (C-2), 61,0 (C-5).

La integral de las señales vinílicas del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla cruda de reacción indicó una relación de aproximadamente 40:1 para **169**:**170**.

*b) Osmilación de 169: Síntesis de 171 y 172.*

Se disolvió **169** (75 mg, 0,36 mmol) en una mezcla 1:1 de *ter*-butanol-agua (0,30 ml) y se agregó *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (70 mg, 0,60 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y

se trató con solución de tetróxido de osmio 2% (p/v) en *ter*-butanol (38  $\mu$ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h, cuando se verificó por CCD (EtOAc) la conversión completa de 169 ( $R_f = 0,80$ ) en dos productos de  $R_f = 0,25$  y  $R_f = 0,18$ . La solución se diluyó con *ter*-butanol (4 ml), se agitó con bisulfito de sodio (0,3 g) y se filtró. El residuo se lavó con un exceso de *ter*-butanol, y el filtrado y los líquidos de lavado se juntaron y concentraron. El jarabe resultante se purificó por cromatografía flash (EtOAc-hexano 10:1) para dar el bencil  $\beta$ -D-arabinopiranosido (171, 72 mg, 82%) como un sólido cristalino parcialmente racémico.

pf = 168-169 °C (Lit.<sup>104</sup> pf = 167-169 °C).

$[\alpha]_D = -184,0$  (c 0,6, H<sub>2</sub>O) (Lit.<sup>104</sup>  $[\alpha]_D = -217,0$  para el glicósido ópticamente puro).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,34 (m, 5, H-aromáticos), 4,75 (sa, 1, H-1), 4,64, 4,44 (2 d, 2,  $J = 12,4$  Hz, PhCH<sub>2</sub>O), 3,70-3,62 (m, 5), 3,45 (dd, 1,  $J_{4,5'} = 2,7$ ,  $J_{5,5'} = 12,0$  Hz, H-5').

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  138,3, 128,4 ( $\times 2$ ), 127,8 ( $\times 2$ ), 127,6 (C-aromáticos), 99,0 (C-1), 69,1, 68,7, 68,4 (C-2,3,4), 68,8 (PhCH<sub>2</sub>O), 63,4 (C-5).

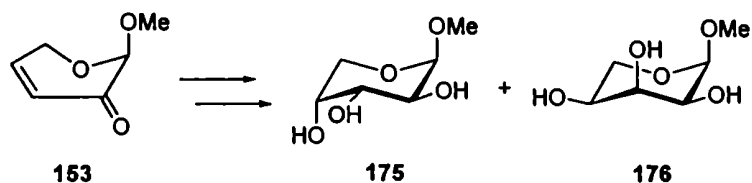
En las primeras fracciones de la columna se detectó la presencia del componente minoritario de la mezcla, y su estructura se asignó como bencil  $\alpha$ -L-ribopiranosido<sup>105</sup> (172) por espectroscopia de RMN.

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de los carbonos del anillo  $\delta$  98,7 (C-1), 70,3, 69,5, 67,3 (C-2,3,4), 60,9 (C-5).

Se determinó la diastereoselectividad de la osmilación por integración de las señales del espectro de RMN <sup>1</sup>H de la mezcla cruda de reacción, la cual mostró una relación 6:1 para 171:172.



**Conversión de 153 en los pentopiranosidos parcialmente racémicos 175 y 176.**



El compuesto 153 (0,394 g, 3,08 mmol) disuelto en MeOH anhidro (65 ml) se redujo con NaBH<sub>4</sub> (0,15 g, 3,97 mmol) en presencia de CeCl<sub>3</sub>· 7 H<sub>2</sub>O (0,31 g, 0,83 mmol) como se describió para 154. El crudo de reacción, que mostraba una mancha principal por CCD ( $R_f = 0,33$ , hexano-EtOAc 2:1), se disolvió en una mezcla de *ter*-butanol (10 ml) y agua (1 ml) y se agregó *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,60 g, 5,12 mmol). La mezcla resultante, enfriada a 0 °C, se trató con una solución de tetróxido de osmio 2% (p/v) en *ter*-butanol (0,34 ml). Después de agitar a temperatura ambiente por 16 h, la mezcla se procesó como se describió para 171, y se purificó por cromatografía flash (EtOAc-MeOH 10:1) para dar el metil β-D-arabinopiranosido (175, 0,365 g, 72% a partir de 153) como un producto cristalino parcialmente racémico.

pf = 162-164 °C (Lit.<sup>109,110</sup> pf = 167-168 °C).

$[\alpha]_D = -180,9$  ( $c$  1,1, H<sub>2</sub>O) (Lit.<sup>109,110</sup>  $[\alpha]_D = -240,6$  para el glicósido ópticamente puro).

En las siguientes fracciones de la columna se detectó el componente minoritario de la mezcla, el metil α-L-ribopiranosido (176). Su espectro de RMN <sup>13</sup>C resultó idéntico al descrito<sup>105</sup> para su enantiómero de la serie D.

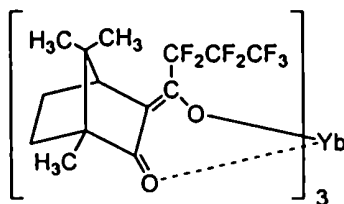
### 8.6.3.- Determinación de la pureza óptica de las dihidropiranonas por RMN $^1\text{H}$ .

#### Pureza óptica de 154.

El exceso enantiomérico para 154 (preparado por el método general) se determinó por RMN  $^1\text{H}$  con tris[3-(heptafluoropropilhidroximetilén)-(+)-canforato] de iterbio(III) como agente de resolución quiral. A una solución de 154 (0,05 mmol) en tetracloruro de carbono con 1% de benceno- $d_6$ , se agregó (en porciones sucesivas) 0,005 a 0,030 mmoles del reactivo de iterbio. Se registró el espectro de RMN  $^1\text{H}$  después de cada adición. Cuando se habían adicionado 0,6 eq mol la resonancia del H-2 se separó en dos singuletes (diferencia entre los desplazamientos químicos de los enantiómeros<sup>108</sup>  $\Delta\Delta\delta = 0,14$ ). A partir de la integral de estas señales (relación 14:1) se estableció la composición enantiomérica (ee > 86%) para 154.

#### Pureza óptica de 153.

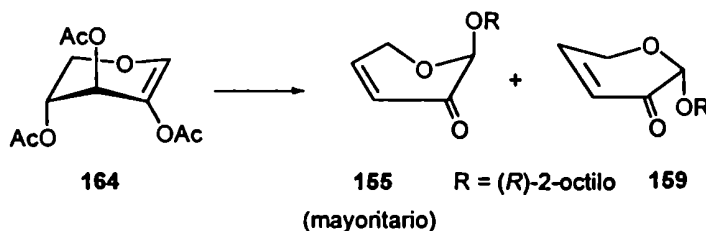
Como para 154, el exceso enantiomérico de 153 se estableció a partir del espectro de RMN  $^1\text{H}$  registrado en presencia de 0,02-0,40 eq mol del agente de resolución de iterbio. En este caso se observó separación de la resonancia del grupo metilo ( $\Delta\Delta\delta = 0,12$  para 0,4 eq mol del compuesto de Yb) con una relación de señales de 8:1.



Reactivo de desplazamiento  
quiral de iterbio

## 8.6.4.- Obtención de dihidropirranonas enantioméricamente puras.

(2*S*)-[(*R*)-2'-Octiloxi]-2*H*-pirán-3(6*H*)-ona (155) y (2*R*)-[(*R*)-2'-octiloxi]-2*H*-pirán-3(6*H*)-ona (159).



Se siguió la metodología general descrita para la preparación de 154, empleándose (*R*)-2-octanol (1,16 ml, 7,46 mmol) en lugar de alcohol bencílico. A partir de 164 (1,00 g, 3,87 mmol) se obtuvo, por glicosidación en presencia de SnCl<sub>4</sub> (0,58 ml, 4,92 mmol), una mezcla de 155 y 159 (en una proporción 9,5:1 calculado por integración del espectro RMN <sup>1</sup>H) como un jarabe incoloro (0,74 g, 84% rendimiento total). Dos purificaciones sucesivas por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 60:1) condujeron a 155 (0,60 g, 68%).

$[\alpha]_D = -183,6$  (*c* 1,0, CHCl<sub>3</sub>), este valor corresponde a un exceso diastereomérico (ed) mayor que 97% (determinado por RMN <sup>1</sup>H).

Análisis elemental: calculado para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: %C: 68,99; %H: 9,80.

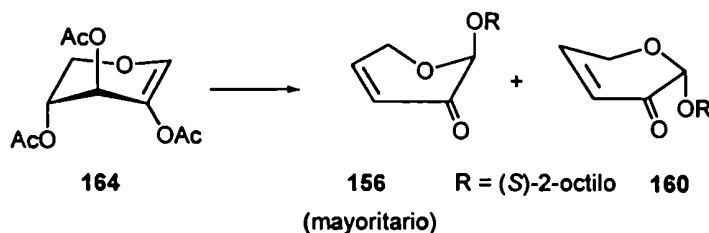
encontrado: %C: 69,30; %H: 10,08.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,05 (ddd, 1,  $J_{4,5} = 10,5$ ,  $J_{5,6} = 1,8$ ,  $J_{5,6'} = 4,0$  Hz, H-5), 6,13 (dddd, 1,  $J_{2,4} = 0,5$ ,  $J_{4,6} = 2,5$ ,  $J_{4,6'} = 1,6$  Hz, H-4), 4,93 (sa, 1, H-2), 4,58 (ddd, 1,  $J_{6,6'} = 18,9$  Hz, H-6), 4,27 (ddd, 1, H-6'), 3,87 (sexteto, 1, HCO octilo), 1,64-1,22 (m, 10, CH<sub>2</sub> octilo), 1,20 (d, 3,  $J = 6,5$  Hz, CH<sub>3</sub>CHO octilo), 0,89 (t, 3,  $J = 6,6$  Hz, CH<sub>3</sub> octilo).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 189,1 (C-3), 147,9, 125,0 (C-4,5), 95,7 (C-2), 74,6 (HCO octilo), 59,7 (C-6), 37,2, 31,8, 29,3, 25,8, 22,6, 19,4, 14,1 (C-octilo).

Las otras fracciones de la columna estaban enriquecidas en **159**. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  mostraron un patrón de señales para **159** idéntico al de su enantiómero **156** (que se describe posteriormente).

(*2S*)-[(*S*)-2'-Octiloxi]-2*H*-pirán-3(*6H*)-ona (**156**) y (*2R*)-[(*S*)-2'-octiloxi]-2*H*-pirán-3(*6H*)-ona (**160**).



A partir de **164** (1,00 g, 3,87 mmol), (*S*)-2-octanol (1,16 ml, 7,46 mmol) y  $\text{SnCl}_4$  (0,58 ml, 4,92 mmol) se obtuvo una mezcla de **156** y **160** (0,72 g, 82% de rendimiento total, ed > 80%), la cual se trató como se describió para **155** y **159**. Después de dos purificaciones sucesivas por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 60:1) se obtuvo por un lado **156** (0,61 g, 70%).

$[\alpha]_{\text{D}} = -152,6$  ( $c$  1,2,  $\text{CHCl}_3$ ), este valor corresponde a un exceso diastereomérico (ed) mayor que 96% (determinado por RMN  $^1\text{H}$ ).

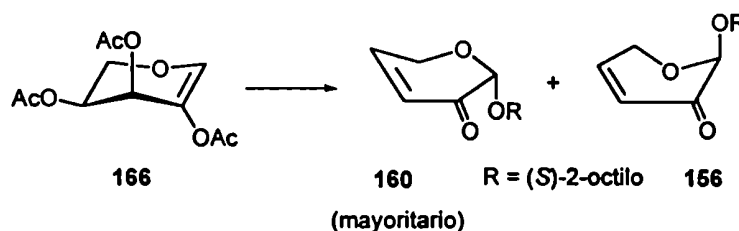
Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ : %C: 68,99; %H: 9,80.  
 encontrado: %C: 69,09; %H: 9,84.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,03 (ddd, 1,  $J_{4,5} = 10,4$ ,  $J_{5,6} = 1,8$ ,  $J_{5,6'} = 4,0$  Hz, H-5), 6,12 (dddd, 1,  $J_{2,4} = 0,7$ ,  $J_{4,6} = 2,6$ ,  $J_{4,6'} = 1,5$  Hz, H-4), 4,92 (sa, 1, H-2), 4,58 (ddd, 1,  $J_{6,6'} = 18,9$  Hz, H-6), 4,27 (ddd, 1, H-6'), 3,82 (sexteto, 1, HCO octilo), 1,62-1,25 (m, 10,  $\text{CH}_2$  octilo), 1,27 (d, 3,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHO}$  octilo), 0,88 (t, 3,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{CH}_3$  octilo).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188,9 (C-3), 147,9, 125,0 (C-4,5), 97,7 (C-2), 76,7 (HCO octilo), 59,7 (C-6), 36,5, 31,8, 29,3, 25,2, 22,6, 21,2, 14,1 (C-octilo).

Las otras fracciones de la columna estaban enriquecidas en **160**, cuyo espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  mostró un patrón de señales idéntico al de su enantiómero **155**.

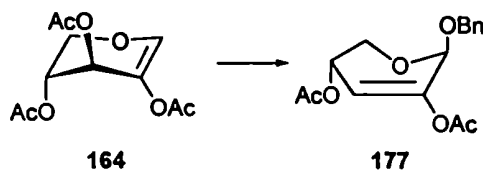
(2*R*)-[(*S*)-2'-Octiloxi]-2*H*-pirán-3(6*H*)-ona (**160**, enantiómero de **155**).



El método general de glicosidación de **166** (1,00 g, 3,87 mmol) con (*S*)-2-octanol (1,16 ml, 7,46 mmol) y  $\text{SnCl}_4$  (0,58 ml, 4,92 mmol) condujo a **160** como producto mayoritario. Dos purificaciones sucesivas por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 60:1) condujo a **160** (0,60 g, 68%),  $[\alpha]_{\text{D}} = +183,5$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ;  $ed > 97\%$ ).

Este compuesto presentaba espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  idénticos a los de su enantiómero **155**.

Aislamiento del bencil 2,4-di-*O*-acetil-3-desoxi- $\beta$ -*D*-glicero-hex-2-enopiranosido (**177**).

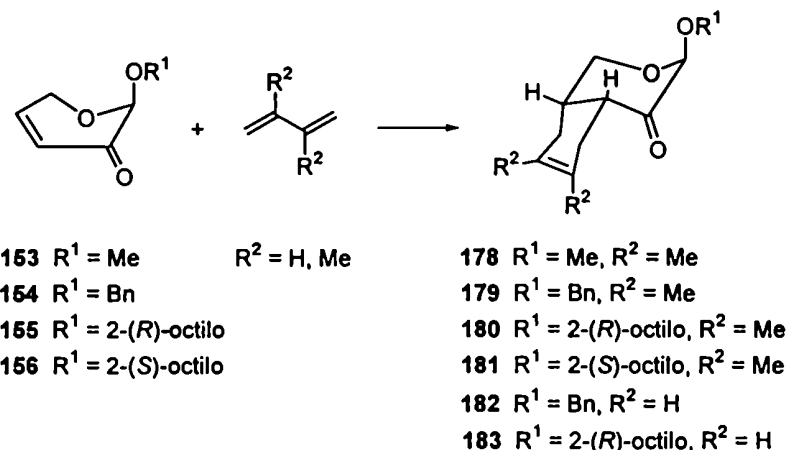


Una solución de **164** (442 mg, 1,71 mmol) y alcohol bencílico (187  $\mu\text{l}$ , 1,82 mmol) en acetonitrilo anhidro (6 ml) se trató, en la oscuridad, con yodo (29,1 mg, 0,11 mmol) a temperatura ambiente por 20 min. Después de diluir con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la solución se lavó con una mezcla 5:1 (v/v) de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (ss) y  $\text{NaHCO}_3$  (ss), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc 14:1) obteniéndose **177** (106 mg, 20%) como una mezcla 8:1 de anómeros  $\beta$  y  $\alpha$ . El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200

MHz, CDCl<sub>3</sub>) del anómero β resultó δ 7,32 (sa, 5, H-aromáticos), 5,89 (d, 1,  $J_{3,4} = 5,8$  Hz, H-3), 5,16 (dd, 1,  $J_{4,5} = 2,7$  Hz, H-4), 5,08 (sa, 1, H-1), 4,78, 4,58 (2 d, 2,  $J = 12,2$  Hz, PhCH<sub>2</sub>O), 4,18 (dd, 1,  $J_{5,5'} = 13,2$  Hz, H-5ax), 3,83 (d, 1,  $J_{4,5'} < 1$  Hz, H-5'ec), 2,11, 2,07 (2 s, 6, CH<sub>3</sub>CO); para el anómero α (señales distinguibles) δ 5,75 (d,  $J_{3,4} = 2,9$  Hz, H-3), 5,10 (sa, 1, H-1). El espectro de RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del anómero β resultó δ 170,5, 167,9 (CH<sub>3</sub>CO), 149,2 (C-2), 137,4, 128,5, 128,0, 127,9 (C-aromáticos), 111,7 (C-3), 92,1 (C-1), 70,1 (PhCH<sub>2</sub>O), 65,0 (C-4), 61,2 (C-5), 21,0, 20,9 (CH<sub>3</sub>CO); para el anómero α (espectro parcial) δ 115,3 (C-3), 92,9 (C-1), 70,3 (PhCH<sub>2</sub>O), 65,3 (C-4), 60,2 (C-5).

### 8.7.- Reacciones de Diels-Alder de dihidropiranonas derivadas de pentosas.

#### 8.7.1- Aductos de las dihidropiranonas 153, 154, 155 y 156 con 2,3-dimetil-1,3-butadieno, y de 154 y 155 con 1,3-butadieno.



#### Procedimiento general para la cicloadición térmica.

Una mezcla de la dihidropiranona (153, 154 ó 155, 0,25 mmol), hidroquinona (1 mg) y tolueno anhidro (0,02 ml) se colocó en un tubo de pirólisis con tapa de teflón. Se hizo pasar una corriente de argón, se agregó el butadieno correspondiente (el 1,3-butadieno se lo

agregó previamente condensado a baja temperatura), se tapó el tubo y se lo calentó en un baño de arena a la temperatura y durante el tiempo indicado en la Tabla 3. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc 60:1) para dar los aductos 178, 179, 180 y 182.

#### Procedimiento general para la cicloadición promovida por Et<sub>2</sub>O· BF<sub>3</sub>.

La dihidropiranona (153, 154, 155 ó 156, 0,24 mmol) se pesó en un tubo equipado con una barra magnética. Se agregó el solvente anhidro (0,25 ml), se hizo pasar una corriente de argón seco y se selló con un septum. La solución se enfrió a -18 °C y se agregó mediante una jeringa Et<sub>2</sub>O· BF<sub>3</sub>. La mezcla se agitó a -18 °C durante 5 min y el tubo se colocó en un baño a la temperatura programada para la cicloadición (Tabla 3). A esta solución se le inyectó lentamente una solución del dieno en el solvente anhidro (0,6 ml), y la temperatura se mantuvo durante el tiempo indicado en la Tabla 3. La mezcla de reacción se diluyó con éter etílico (30 ml), excepto para la reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en cuyo caso se usó el mismo solvente para la dilución. La solución resultante se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ss) y NaCl (ss), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc 60:1) para dar los correspondientes cicloaductos 178, 179, 180, 181, 182 y 183. Los rendimientos se indican en la Tabla 3.

Para la preparación de 180, 181 y 183, se emplearon las dihidropiranonas ópticamente puras 155 y 156. La composición enantiomérica de 178, 179 y 182 se corroboraron por experimentos de RMN <sup>1</sup>H mediante el uso de tris[3-(heptafluoropropilhidroximetilén)-(+)-canforato] de iterbio(III) como reactivo de desplazamiento quiral.

**(3*R*,4*aR*,8*aS*)-6,7-Dimetil-3-metoxi-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (178).**

El compuesto 178 se aisló con un exceso enantiomérico mayor al 75% (ee > 75%).

$[\alpha]_D = +20,4$  (*c* 1,1, CHCl<sub>3</sub>).

Análisis elemental: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: %C: 68,55; %H: 8,63.

encontrado: %C: 68,21; %H: 8,92.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,50 (sa, 1, H-3), 4,33 (dd, 1,  $J_{1,8a} = 2,3$ ,  $J_{1,1'} = 11,3$  Hz, H-1), 3,51 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 1,2$  Hz, H-1'), 3,46 (s, 3, CH<sub>3</sub>O), 3,24 (ddd, 1,  $J_{4a,5} < 1$ ,  $J_{4a,5'} = 6,4$ ,  $J_{4a,8a} = 5,4$  Hz, H-4a), 2,48 (da, 1,  $J_{5,5'} = 17,5$  Hz, H-5), 2,37 (m, 1, H-8a), 2,23 (dda, 1,  $J_{8a,8} = 12,0$ ,  $J_{8,8'} = 16,3$  Hz, H-8), 1,97 (da, 1, H-5'), 1,81 (dda, 1,  $J_{8a,8'} = 6,4$  Hz, H-8'), 1,68, 1,65 (2 sa, 6, 2 CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,4 (C-4), 123,3, 122,8 (C-6,7), 101,0 (C-3), 63,3 (C-1), 43,2 (C-4a), 38,1 (C-8a), 31,1, 28,5 (C-5,8), 19,1, 18,6 (2 CH<sub>3</sub>).

**(3*S*,4*aR*,8*aS*)-3-Benciloxi-6,7-dimetil-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (179).**

El aducto 179 se obtuvo con un ee > 86%.

$[\alpha]_D = -49,7$  (*c* 1,1, CHCl<sub>3</sub>).

Análisis elemental: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: %C: 75,50; %H: 7,74.

encontrado: %C: 75,18; %H: 8,06.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (sa, 5, H-aromáticos), 4,81, 4,57 (2 d, 2,  $J = 11,5$  Hz, PhCH<sub>2</sub>O), 4,71 (sa, 1, H-3), 4,40 (dd, 1,  $J_{1,8a} = 2,2$ ,  $J_{1,1'} = 11,2$  Hz, H-1), 3,53 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 1,1$  Hz, H-1'), 3,30 (ddd, 1,  $J_{4a,5} < 1$ ,  $J_{4a,5'} = 6,5$ ,  $J_{4a,8a} = 5,6$  Hz, H-4a), 2,48 (da, 1,  $J_{5,5'} = 17,4$  Hz, H-5), 2,37 (m, 1, H-8a), 2,24 (dda, 1,  $J_{8a,8} = 11,5$ ,  $J_{8,8'} = 17,2$  Hz, H-8), 1,96 (da, 1, H-5'), 1,81 (dda, 1, H-8'), 1,64, 1,58 (2 sa, 6, 2 CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,2 (C-4), 137,0, 128,5, 128,1 (C-aromáticos), 123,4, 123,0 (C-6,7), 99,4 (C-3), 69,7 (PhCH<sub>2</sub>O), 63,7 (C-1), 43,2 (C-4a), 38,2 (C-8a), 31,2, 28,6 (C-5,8), 19,2, 18,7 (2 CH<sub>3</sub>).



**(3*S*,4*aR*,8*aS*)-6,7-Dimetil-3-[(*R*)-2'-octiloxi]-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (180).**

$[\alpha]_D = -39,7$  (*c* 1,1, CHCl<sub>3</sub>), correspondiente al aducto con un exceso diastereomérico mayor al 98% (ed > 98%).

Análisis elemental: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>: %C: 73,98; %H: 10,46.  
 encontrado: %C: 73,65; %H: 10,78.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,71 (sa, 1, H-3), 4,40 (dd, 1, *J*<sub>1,8*a*</sub> = 2,3, *J*<sub>1,1'</sub> = 11,4 Hz, H-1), 3,84 (sexteto, 1, *J* = 6,3 Hz, HCO octilo), 3,50 (dd, 1, *J*<sub>1',8*a*</sub> = 1,1 Hz, H-1'), 3,27 (ddd, 1, *J*<sub>4*a*,5</sub> ~ 1, *J*<sub>4*a*,5'</sub> = 6,1, *J*<sub>4*a*,8*a*</sub> = 5,3 Hz, H-4*a*), 2,49 (da, 1, *J*<sub>5,5'</sub> = 17,6 Hz, H-5), 2,38 (m, 1, *J*<sub>8*a*,8</sub> = 11,8, *J*<sub>8*a*,8'</sub> = 4,6 Hz, H-8*a*), 2,25 (ta, 1, *J*<sub>8,8'</sub> = 16,5 Hz, H-8), 1,98 (da, 1, H-5'), 1,81 (dda, 1, H-8'), 1,65, 1,59 (2 sa, 6, 2 CH<sub>3</sub>), 1,62-1,25 (m, 10, CH<sub>2</sub> octilo), 1,14 (d, 3, *J* = 6,3 Hz, CH<sub>3</sub>CO octilo), 0,90 (t, 3, *J* = 6,0 Hz, CH<sub>3</sub> octilo).

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,6 (C-4), 123,4, 123,0 (C-6,7), 97,6 (C-3), 73,3 (HCO octilo), 63,6 (C-1), 43,3 (C-4*a*), 38,2 (C-8*a*), 37,3, 31,9, 31,2, 29,3, 28,7, 25,8, 22,7 (C-5,8 y 5 CH<sub>2</sub> octilo), 19,2, 19,1, 18,7, 14,1 (4 CH<sub>3</sub>).

**(3*S*,4*aR*,8*aS*)-6,7-Dimetil-3-[(*S*)-2'-octiloxi]-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (181).**

$[\alpha]_D = -14,3$  (*c* 0,9, CHCl<sub>3</sub>), correspondiente a un ed > 98%.

Análisis elemental: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>: %C: 73,98; %H: 10,46.  
 encontrado: %C: 73,82; %H: 10,57.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,69 (sa, 1, H-3), 4,42 (dd, 1, *J*<sub>1,8*a*</sub> = 2,2, *J*<sub>1,1'</sub> = 11,3 Hz, H-1), 3,77 (sexteto, 1, *J* = 6,2 Hz, HCO octilo), 3,49 (dd, 1, *J*<sub>1',8*a*</sub> = 1,2 Hz, H-1'), 3,27 (ddd, 1, *J*<sub>4*a*,5</sub> < 1, *J*<sub>4*a*,5'</sub> = 6,3, *J*<sub>4*a*,8*a*</sub> = 5,4 Hz, H-4*a*), 2,49 (da, 1, *J*<sub>5,5'</sub> = 17,5 Hz, H-5), 2,37 (m, 1, *J*<sub>8*a*,8</sub> = 11,8, *J*<sub>8*a*,8'</sub> = 4,4 Hz, H-8*a*), 2,24 (dda, 1, *J*<sub>8,8'</sub> = 17,2 Hz, H-8), 1,98 (da, 1, H-5'), 1,80 (dda, 1, H-8'), 1,65, 1,59 (2 sa, 6, 2 CH<sub>3</sub>), 1,63-1,24 (m, 10, CH<sub>2</sub> octilo), 1,27 (d, 3, *J* = 6,2 Hz, CH<sub>3</sub>CO octilo), 0,88 (t, 3, *J* = 6 Hz, CH<sub>3</sub> octilo).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,5 (C-4), 123,5, 123,0 (C-6,7), 99,7 (C-3), 75,7 (HCO octilo), 63,6 (C-1), 43,2 (C-4a), 38,3 (C-8a), 36,5, 31,8, 31,2, 29,4, 28,7, 25,2, 22,6 (C-5,8 y 5  $\text{CH}_2$  octilo), 21,4, 19,2, 18,8, 14,1 (4  $\text{CH}_3$ ).

**(3*S*,4*aR*,8*aS*)-3-Benciloxi-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (182).**

El ciclooaducto 182 se obtuvo con un ee > 86%.

$[\alpha]_{\text{D}} = -83,8$  (*c* 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : %C: 74,40; %H: 7,02.  
 encontrado: %C: 74,57; %H: 7,21.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (sa, 5, H-aromáticos), 5,62 (m, 2, H-6,7), 4,82, 4,57 (2 d, 2,  $J = 11,7$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,74 (sa, 1, H-3), 4,40 (dd, 1,  $J_{1,8a} = 2,2$ ,  $J_{1,1'} = 11,3$  Hz, H-1), 3,53 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 0,8$  Hz, H-1'), 3,37 (ta, 1,  $J \sim 5,7$  Hz, H-4a), 2,62 (da, 1,  $J_{5,5'} = 17,5$  Hz, H-5), 2,41 (m, 1, H-8a), 2,26 (m, 1, H-8), 2,00 (m, 2, H-5',8').

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,0 (C-4), 136,9, 128,5, 128,1 (C-aromáticos), 124,9, 124,3 (C-6,7), 99,4 (C-3), 69,7 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 63,9 (C-1), 42,7 (C-4a), 37,7 (C-8a), 24,7, 22,3 (C-5,8).

**(3*S*,4*aR*,8*aS*)-3-[(*R*)-2'-Octiloxi]-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (183).**

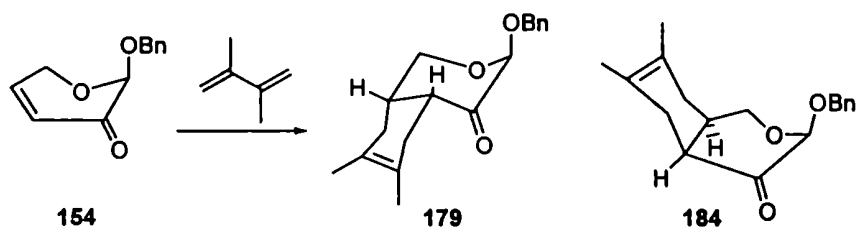
$[\alpha]_{\text{D}} = -63,0$  (*c* 1,1,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un ed > 98%.

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$ : %C: 72,82; %H: 10,06.  
 encontrado: %C: 73,09; %H: 10,25.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,64 (m, 2, H-6,7), 4,73 (sa, 1, H-3), 4,42 (dd, 1,  $J_{1,8a} = 2,2$ ,  $J_{1,1'} = 11,3$  Hz, H-1), 3,85 (sexteto, 1,  $J = 6,0$  Hz, HCO octilo), 3,49 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 1,3$  Hz, H-1'), 3,34 (ta, 1,  $J_{4a,8a} \sim J_{4a,5'} = 5,6$  Hz, H-4a), 2,64 (da, 1,  $J_{5,5'} = 17,5$  Hz, H-5), 2,42 (m, 1,  $J_{8a,8} = 11,2$  Hz, H-8a), 2,27 (m, 1,  $J_{8,8'} = 16,8$  Hz, H-8), 2,00 (m, 2, H-5',8'), 1,62-1,32 (m,

10,  $\text{CH}_2$  octilo), 1,14 (d, 3,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CO}$  octilo), 0,91 (t, 3,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_3$  octilo).  
 RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,5 (C-4), 124,9, 124,3 (C-6,7), 97,6 (C-3), 73,3 (HCO octilo), 63,9 (C-1), 42,7 (C-4a), 37,7 (C-8a), 37,3, 31,9, 29,3, 25,8, 24,7, 22,7, 22,3 (C-5,8 y 5  $\text{CH}_2$  octilo), 19,3, 14,2 (2  $\text{CH}_3$  octilo).

**Síntesis preparativa de 179 bajo condiciones térmicas. Aislamiento del isómero (3*S*,4*aS*,8*aR*)-3-benciloxi-6,7-dimetil-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (184).**



Se siguió el procedimiento general para la cicloadición térmica, a partir de 154 (0,94 g, 4,60 mmol), hidroquinona (18 mg) y tolueno anhidro (0,37 ml). Después del agregado de 2,3-dimetil-1,3-butadieno (1,42 g, 17,3 mmol) la solución se calentó, en un tubo cerrado bajo atmósfera de argón, a 120 °C durante 168 h. La mezcla resultante se concentró y por cromatografía flash del residuo (hexano-EtOAc 60:1) se aisló primeramente el cicloaducto menos polar ( $R_f = 0,68$ , hexano-EtOAc 6:1), el cual se identificó como 179 (0,67 g, 51%). Este compuesto presentaba las mismas propiedades físicas y espectroscópicas que el producto 179 preparado en menor escala.

De fracciones posteriores de elución de la columna ( $R_f = 0,52$ ) se aisló el producto minoritario 184 (26,6 mg, 2%).

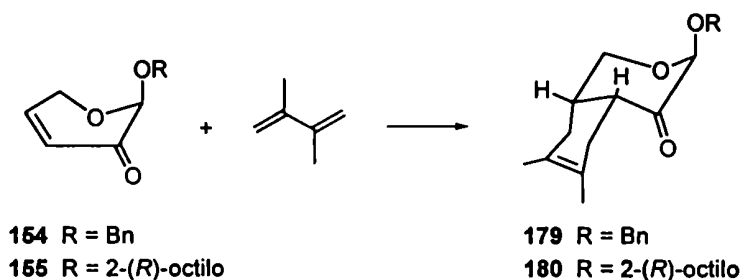
$[\alpha]_D = -11,6$  ( $c$  1,1,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un  $ee > 86\%$ .

Análisis elemental:	calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$ :	%C: 75,50;	%H: 7,74.
	encontrado:	%C: 75,20;	%H: 8,09.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (sa, 5, H-aromáticos), 4,82, 4,61 (2 d, 2,  $J = 12,1$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4,76 (sa, 1, H-3), 4,02 (dd, 1,  $J_{1,8a} = 7,8$ ,  $J_{1,1'} = 11,4$  Hz, H-1), 3,69 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 4,3$  Hz, H-1'), 2,83 (dd, 1,  $J_{4a,5} \sim J_{4a,8a} = 6,2$ ,  $J_{4a,5'} \sim 6,0$  Hz, H-4a), 2,73 (dda, 1,  $J_{5,5'} = 16,5$  Hz, H-5), 2,51 (m, 1, H-8a), 2,08 (dda, 1,  $J_{8,8a} = 5,1$ ,  $J_{8,8'} = 17,4$  Hz, H-8), 1,93 (m, 2, H-5',8'), 1,62, 1,58 (2 sa, 6,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204,0 (C-4), 137,1, 128,5, 127,9, 122,9 (C-aromáticos, C-6,7), 98,9 (C-3), 69,9 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 63,3 (C-1), 45,7 (C-4a), 35,6 (C-8a), 32,0, 28,4 (C-5,8), 19,0, 18,8 (2  $\text{CH}_3$ ).

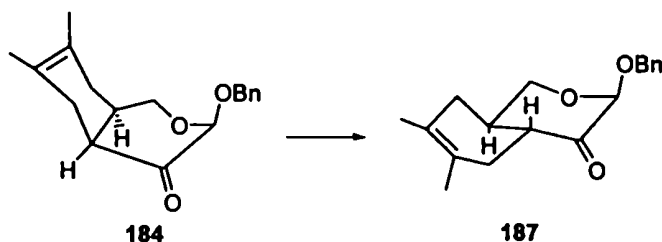
### Síntesis preparativa de 179 y 180 promovida por $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ .



A una solución de **154** (0,95 g, 4,65 mmol) en tolueno anhidro (10 ml), enfriada a  $-18$  °C, se agregó  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  (584  $\mu\text{l}$ , 4,65 mmol) bajo argón. El tubo se cerró con un septum, y después de 5 min se inyectó lentamente una solución de 2,3-dimetil-1,3-butadieno (1,14 g, 13,9 mmol) en tolueno anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a  $-18$  °C durante 15 min, y luego se procesó como se describió en el procedimiento general. Por cromatografía flash (hexano-EtOAc 60:1) se obtuvo el cicloaducto **179** (1,09 g, 82%).

Bajo las mismas condiciones, a partir de **155** (0,42 g, 1,86 mmol) enantioméricamente puro se obtuvo, después de purificación por cromatografía, el aducto **180** (0,45 g, 79%). Los compuestos **179** y **180** mostraron las mismas propiedades físicas y espectroscópicas que los respectivos productos aislados en menor escala.

## Epimerización de 184.



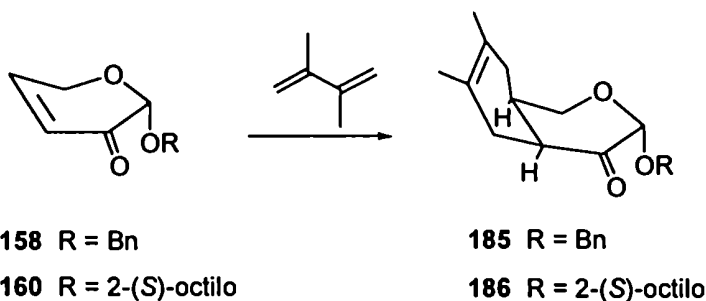
Se disolvió **184** (20 mg) en una solución de etóxido de sodio 0,05 M en etanol (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Por CCD (hexano-EtOAc 6:1) se observó conversión completa de **184** ( $R_f = 0,52$ ) en un producto menos polar ( $R_f = 0,69$ ). La solución se neutralizó con ácido acético en etanol y se concentró. Por cromatografía flash (hexano-EtOAc 60:1) se aisló el aducto menos polar (18 mg), el cual se identificó como **187** en base a sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (sa, 5, H-aromáticos), 4,81, 4,58 (2 d, 2,  $J = 11,7$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,76 (sa, 1, H-3), 3,94 (t, 1,  $J_{1,1'} = 11,3$ ,  $J_{1,8a} \sim 11$  Hz, H-1), 3,69 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 4,5$  Hz, H-1'), 2,78 (ddd, 1,  $J_{4a,5} = 12,4$ ,  $J_{4a,5'} = 5,1$ ,  $J_{4a,8a} = 11,0$  Hz, H-4a), 2,21 (ta, 1,  $J_{5,5'} = 17,7$  Hz, H-5), 2,16 (dddd, 1,  $J_{8a,8} \sim 11$ ,  $J_{8a,8'} = 8,2$  Hz, H-8a), 2,03 (dda, 1, H-5'), 1,88 (da, 2, H-8,8'), 1,64, 1,60 (2 sa, 6, 2  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,6 (C-4), 137,0, 128,6, 128,0 (C-aromáticos), 124,7, 123,2 (C-6,7), 99,3 (C-3), 69,6 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 64,2 (C-1), 45,8 (C-4a), 41,4 (C-8a), 33,8, 29,2 (C-5,8), 19,1, 18,8 (2  $\text{CH}_3$ ).

Se aplicó el mismo tratamiento alcalino al compuesto **179**, pero en este caso se lo recuperó inalterado de la mezcla de reacción (idénticos  $R_f$  y espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ).

**8.7.2.- Aduetos de las dihidropirranonas 158 y 160 con 2,3-dimetil-1,3-butadieno:**  
**(3*R*,4*aS*,8*aR*)-3-benciloxi-6,7-dimetil-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona**  
**(185) y (3*R*,4*aS*,8*aR*)-6,7-dimetil-3-[(*S*)-2'-octiloxi]-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-2-**  
**benzopirán-4(3*H*)-ona (186).**

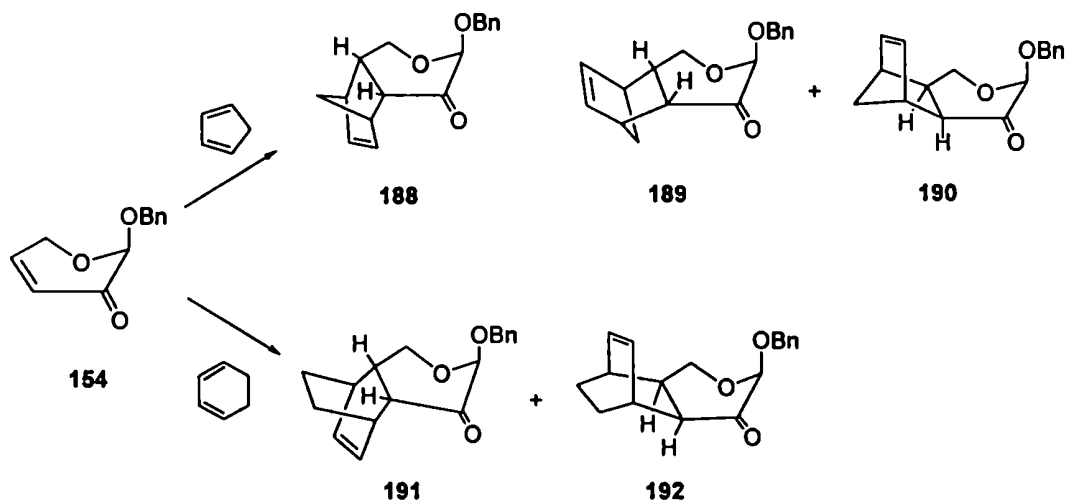


La cicloadición promovida por trifluoruro de boro-etil eterato de 2,3-dimetil-1,3-butadieno con **158** (51,3 mg, 0,25 mmol, ee > 86%) condujo a **185** (59,1 mg, 82% de rendimiento);  $[\alpha]_D = +49,8$  (*c* 1,0, CHCl<sub>3</sub>), correspondiente a un ee > 86%.

Al emplear el mismo procedimiento a partir de 2,3-dimetil-1,3-butadieno y **160** (54,6 mg, 0,24 mmol, de > 97%), se obtuvo **186** (60,3 mg, 81% de rendimiento);  $[\alpha]_D = +39,9$  (*c* 1,0, CHCl<sub>3</sub>), correspondiente a un ee > 98%.

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **185** y **186** resultaron idénticos a los de sus respectivos enantiómeros **179** y **180**.

8.7.3.- Aductos de la dihidropiranona 154 con ciclopentadieno y 1,3-ciclohexadieno: 3-benciloxi-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metano-1H-2-benzopirán-4(3H)-onas (188, 189 y 190) y 3-benciloxi-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-etano-1H-2-benzopirán-4(3H)-onas (191, 192).



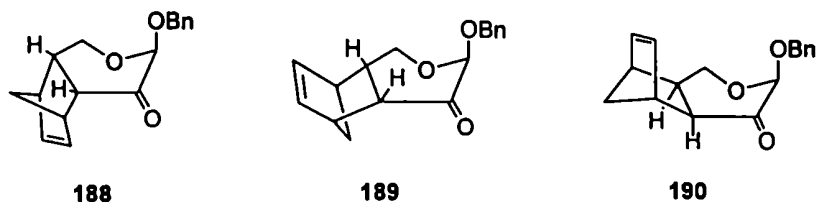
#### Procedimiento general para la cicloadición térmica.

Una mezcla de la dihidropiranona 154 (204 mg, 1 mmol), hidroquinona (10 mg) y tolueno anhidro (0,2 ml) se colocó en un tubo de pirólisis, se pasó una corriente de argón seco y se agregó el dieno recién destilado en la cantidad especificada en la Tabla 4. El tubo se selló y se calentó en un baño de arena a la temperatura y por el tiempo indicados en la Tabla 4. Luego la solución se concentró y purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc desde 60:1 hasta 50:1) para dar los aductos 188-190 ó 191 y 192. Mediante este procedimiento se obtuvieron los siguientes rendimientos de cicloaductos para la reacción de 154 (57 mg, 0,37 mmol) con ciclopentadieno: 188 (70,2 mg, 70,7%), 189 (5,8 mg, 5,8%) y 190 (3,0 mg, 3,0%). Por otro lado, por cicloadición térmica de 154 (263 mg, 1,29 mmol) con 1,3-ciclohexadieno se aislaron 191 (238 mg, 65,0%) y 192 (17,4 mg, 4,8%).

**Procedimiento general para la cicloadición promovida por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ .**

A una solución de **154** (204,2 mg, 1 mmol) en tolueno anhidro (4 ml), enfriada a  $-18^\circ\text{C}$ , se le agregó bajo argón  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  (125  $\mu\text{l}$ , 1 mmol). El tubo se cerró y la mezcla se agitó a  $-18^\circ\text{C}$  durante 15 min, y se inyectó lentamente el dieno disuelto en tolueno anhidro (1 ml). Cuando finalizó la adición, la solución se agitó a la temperatura y por el tiempo indicado en la Tabla 4. La mezcla de reacción se diluyó con éter etílico, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (ss), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró. Por adición de hexano al residuo resultante se precipitó parte del material polimérico formado, el cual se filtró. El filtrado se concentró y sometió a cromatografía flash (hexano-EtOAc desde 60:1 hasta 50:1) para dar los correspondientes cicloaductos. Así, a partir de **154** (137 mg, 0,67 mmol) y ciclopentadieno se obtuvieron **188** (103,3 mg, 57,0%), **189** (7,0 mg, 3,9%) y **190** (5,3 mg, 2,9%). De la misma manera la reacción de **154** (416 mg, 2,04 mmol) con 1,3-ciclohexadieno condujo a **191** (314 mg, 54,2%) y **192** junto con su producto de isomerización **194** (80 mg total, 13,8% total). La detección de **194** se detalla más adelante.

La dihidropiranona de partida **154** empleada para todas estas reacciones tenía un ee  $> 86\%$ ; por lo tanto, los respectivos cicloaductos **188-190** y **191** poseían la misma pureza óptica. La composición enantiomérica de los productos mayoritarios se determinó por experimentos de RMN  $^1\text{H}$  con tris[3-(heptafluoropropilhidroximetilén)-(+)-canforato] de iterbio(III) y se indica en cada caso individual.

**Aductos de **154** con ciclopentadieno.**



Los compuestos 188-190, obtenidos a partir de 154 en condiciones térmicas o en reacciones promovidas por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ , mostraron las siguientes propiedades (los valores de  $R_f$  descriptos se determinaron usando como solvente de desarrollo hexano-EtOAc 5:2).

**(3*S*,4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-3-Benciloxi-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-metano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (188, aducto  $\alpha$ -endo).**

El producto mayoritario 188 presentaba  $R_f = 0,56$ , intermedio entre los otros dos cicloaductos obtenidos.

$[\alpha]_D = -123,4$  ( $c$  1,2,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un  $ee > 86\%$ .

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : %C: 75,53; %H: 6,71.

encontrado: %C: 75,29; %H: 6,76.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (sa, 5, H-aromáticos), 6,20 (dd, 1,  $J_{6,7} = 5,6$ ,  $J_{7,8} = 3,0$  Hz, H-7), 6,07 (dd, 1,  $J_{5,6} = 2,9$  Hz, H-6), 4,71, 4,55 (2 d, 2,  $J = 11,7$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,38 (sa, 1, H-3), 4,21 (dd, 1,  $J_{1,8a} = 6,0$ ,  $J_{1,1'} = 12,2$  Hz, H-1ax), 3,49 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 3,3$  Hz, H-1'ec), 3,35 (m, 1, H-5), 3,05 (dd, 1,  $J_{4a,5} = 4,3$ ,  $J_{4a,8a} = 9,3$  Hz, H-4a), 2,95 (sa, 1, H-8), 2,67 (dddd, 1,  $J_{8,8a} = 3,0$  Hz, H-8a), 1,43 (dt, 1,  $J_{5,9} \sim J_{8,9} \sim 1,8$ ,  $J_{9,9'} = 8,4$  Hz, H-9), 1,32 (da, 1,  $J_{5,9'} \sim J_{8,9'} < 1$  Hz, H-9').

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204,8 (C-4), 136,9, 128,5, 128,1, 128,0 (C-aromáticos), 136,0, 135,1 (C-6,7), 96,9 (C-3), 69,9 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 61,0 (C-1), 49,3 (C-9), 48,3, 47,5, 47,4 (C-4a,5,8), 37,5 (C-8a).

**(3*S*,4*aR*,5*R*,8*S*,8*aS*)-3-Benciloxi-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-metano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (189, aducto  $\alpha$ -exo).**

El aducto menos polar 189 ( $R_f = 0,62$ ) se obtuvo con  $ee > 86\%$ .

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (sa, 5, H-aromáticos), 6,27, 6,19 (2 dd, 2,  $J_{5,6} = J_{7,8} = 2,9$ ,  $J_{6,7} = 5,5$  Hz, H-6,7), 4,77, 4,61 (2 d, 2,  $J = 11,7$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,68 (sa, 1, H-3), 4,35 (dd, 1,  $J_{1,8a} = 5,5$ ,  $J_{1,1'}$  = 12,4 Hz, H-1ax), 3,70 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 3,1$  Hz, H-1'ec), 3,24 (sa, 1, H-5), 2,76 (sa, 1, H-8), 2,35 (da, 1,  $J_{4a,8a} = 8,8$  Hz, H-4a), 1,89 (dddd, 1,  $J_{8,8a} = 1,8$  Hz, H-8a), 1,59 (d, 1,  $J_{5,9} \sim J_{8,9} < 1,0$ ,  $J_{9,9'} = 9,1$  Hz, H-9), 1,28 (ddd, 1,  $J_{5,9'} = J_{8,9'} = 1,8$  Hz, H-9').

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,9 (C-4), 139,0, 136,4 (C-6,7), 136,8, 128,5, 128,2, 128,0 (C-aromáticos), 96,9 (C-3), 70,1 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 63,1 (C-1), 48,6, 48,1, 46,9 (C-4a,5,8), 44,9 (C-9), 36,9 (C-8a).

**(3*S*,4*aS*,5*R*,8*S*,8*aR*)-3-Benciloxi-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-metano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (190, aducto  $\beta$ -endo).**

El producto más polar 190 ( $R_f = 0,46$ ) se aisló con ee > 86%.

pf = 59-60 °C.

$[\alpha]_D = +29,2$  (c 1,1,  $\text{CHCl}_3$ ).

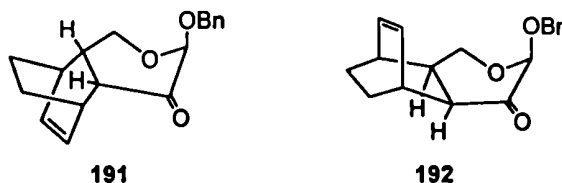
Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : %C: 75,53; %H: 6,71.

encontrado: %C: 75,18; %H: 6,68.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (m, 5, H-aromáticos), 6,27 (dd, 1,  $J_{5,6} = 2,8$ ,  $J_{6,7} = 5,7$  Hz, H-6), 5,95 (dd, 1,  $J_{7,8} = 3,0$  Hz, H-7), 4,73, 4,60 (2 d, 2,  $J = 12,4$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,67 (sa, 1, H-3), 3,91 (dd, 1,  $J_{1,1'} = 11,5$ ,  $J_{1,8a} = 6,6$  Hz, H-1ec), 3,32 (sa, 1, H-5), 3,17 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 12,0$  Hz, H-1'ax), 3,06 (dddd, 1,  $J_{4a,8a} = 9,9$ ,  $J_{8,8a} = 3,3$  Hz, H-8a), 2,86 (sa, 1, H-8), 2,83 (dd, 1,  $J_{4a,5} = 3,9$  Hz, H-4a), 1,58 (ddd, 1,  $J_{5,9} = J_{8,9} = 1,8$ ,  $J_{9,9'} = 8,5$  Hz, H-9), 1,38 (da, 1,  $J_{5,9'} \sim J_{8,9'} < 1$  Hz, H-9').

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207,9 (C-4), 138,3, 134,0 (C-6,7), 137,0, 128,4, 128,1, 127,8 (C-aromáticos), 95,8 (C-3), 69,2 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 64,5 (C-1), 49,2 (C-4a), 48,7 (C-9), 44,1, 43,4, 41,6 (C-5,8,8a).

## Aductos de 154 con 1,3-ciclohexadieno.



Los compuestos **191** y **192** (ó mezclas con su enantiómero **194**), obtenidos a partir de **154** en condiciones térmicas o en reacciones promovidas por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ , mostraron las siguientes propiedades (los valores de  $R_f$  descriptos se determinaron usando como eluyente hexano-EtOAc 5:2).

**(3*S*,4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-3-Benciloxi-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-etano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (191, aducto  $\alpha$ -endo).**

Como producto mayoritario de la cicloadición térmica de **154** con 1,3-ciclohexadieno se obtuvo **191** ( $R_f = 0,68$ ).

$[\alpha]_D = -114,3$  ( $c$  0,9,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un  $ee > 86\%$ .

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : %C: 76,03; %H: 7,09.

encontrado: %C: 75,77; %H: 7,33.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (sa, 5, H-aromáticos), 6,25 (ta, 1,  $J_{6,7} = 7,6$ ,  $J_{7,8} = 6,5$ ,  $J_{5,7} < 1$  Hz, H-7), 6,18 (ddd, 1,  $J_{5,6} = 6,5$ ,  $J_{6,8} = 1,1$  Hz, H-6), 4,75, 4,59 (2 d, 2,  $J = 11,9$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,51 (sa, 1, H-3), 4,06 (dd, 1,  $J_{1,8a} = 5,1$ ,  $J_{1,1'} = 12,1$  Hz, H-1), 3,33 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 6,3$  Hz, H-1'), 3,07 (m, 1, H-5), 2,86 (dd, 1,  $J_{4a,5} = 3,0$ ,  $J_{4a,8a} = 10,0$  Hz, H-4a), 2,53 (dddd, 1,  $J_{8a,8} = 1,5$  Hz, H-8a), 2,50 (m, 1, H-8), 1,62 (m, 1, H-9), 1,55 (m, 1, H-10), 1,32 (m, 1, H-10'), 1,27 (m, 1, H-9').

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206,2 (C-4), 137,0, 128,5, 128,1, 127,9 (C-aromáticos),

134,1, 132,7 (C-6,7), 97,9 (C-3), 70,1 (PhCH<sub>2</sub>O), 64,6 (C-1), 49,4 (C-4a), 39,3 (C-8a), 34,1, 32,6 (C-5,8), 26,1, 23,3 (C-9,10).

El compuesto **191** obtenido por cicloadición promovida por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>, mostró propiedades idénticas a las del producto aislado en condiciones térmicas.

**(3S,4aS,5R,8S,8aR)-3-Benciloxi-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-etano-1H-2-benzopirán-4(3H)-ona (192, aducto β-endo) y (3R,4aR,5S,8R,8aS)-3-benciloxi-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-etano-1H-2-benzopirán-4(3H)-ona (194, producto de isomerización de 191 en C-3).**

De la cicloadición térmica de **154** con 1,3-ciclohexadieno se aisló como producto minoritario **192** (R<sub>f</sub> = 0,60, ee > 86%).

[α]<sub>D</sub> = +10,4 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

Análisis elemental: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: %C: 76,03; %H: 7,09.  
 encontrado: %C: 75,70; %H: 7,28.

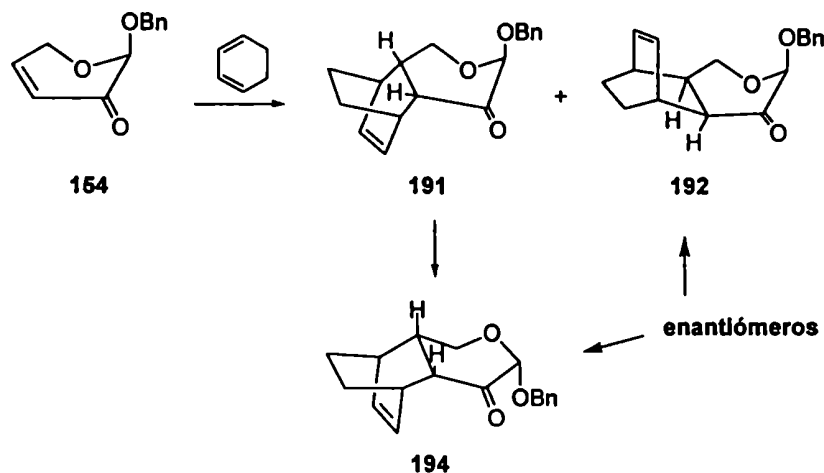
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (m, 5, H-aromáticos), 6,32 (ddd, 1, J<sub>6,7</sub> = 7,2, J<sub>5,6</sub> = 6,4, J<sub>6,8</sub> = 1,1 Hz, H-6), 6,05 (t, 1, J<sub>7,8</sub> = 6,7, J<sub>5,7</sub> < 1 Hz, H-7), 4,74, 4,60 (2 d, 2, J = 12,2 Hz, PhCH<sub>2</sub>O), 4,73 (sa, 1, H-3), 3,73 (dd, 1, J<sub>1,8a</sub> = 6,4, J<sub>1,1'</sub> = 11,8 Hz, H-1ec), 3,30 (t, 1, J<sub>1',8a</sub> ~ 12 Hz, H-1'ax), 3,17 (ma, 1, H-5), 2,80 (dddd, 1, J<sub>4a,8a</sub> = 10,5, J<sub>8,8a</sub> = 1,3 Hz, H-8a), 2,59 (dd, 1, J<sub>4a,5</sub> = 2,7 Hz, H-4a), 2,38 (sa, 1, H-8), 1,59 (m, 1, H-9), 1,53 (m, 1, H-10), 1,33 (m, 2, H-9',10').

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206,4 (C-4), 137,1, 128,3, 128,0, 127,7 (C-aromáticos), 135,0, 132,0 (C-6,7), 96,7 (C-3), 69,1 (PhCH<sub>2</sub>O), 64,5 (C-1), 49,7 (C-4a), 41,5 (C-8a), 31,0, 30,1 (C-5,8), 25,5, 23,4 (C-9,10).

La reacción análoga promovida por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> produjo como producto minoritario un compuesto con [α]<sub>D</sub> = -6,7 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>) y espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C idénticos a los del compuesto **192** descriptos anteriormente. El valor diferente (y de signo opuesto) de la

rotación óptica de este compuesto comparado con **192** obtenido por vía térmica, sugería isomerización de algún aducto durante la exposición al ácido de Lewis. Se verificó (ver experimento siguiente) que este producto era en realidad una mezcla parcialmente racémica de **194** y **192** (relación 4:1).

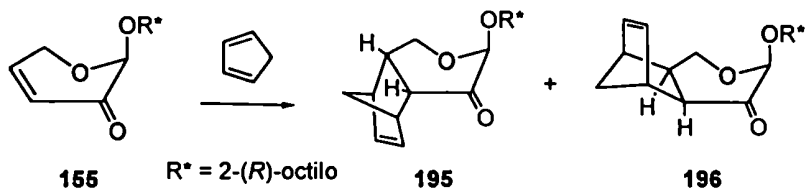
#### Conversión del aducto $\alpha$ -endo **191** en **194**.



Una solución de **191** (52 mg, 0,18 mmol, ee > 86%) en tolueno anhidro (1 ml) se enfrió a  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agregó, bajo argón,  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  (22,6  $\mu\text{l}$ , 0,18 mmol). La mezcla se agitó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y se observó por CCD (hexano-EtOAc 5:2) la conversión gradual del compuesto de partida **191** ( $R_f = 0,68$ ) en un producto que tenía la misma movilidad que **192** ( $R_f = 0,60$ ). Después de 25 min la mezcla se trató de manera habitual, y por cromatografía flash del producto crudo resultante se obtuvo **194** (ee > 86%),  $[\alpha]_D = -11,2$  ( $c$  0,9,  $\text{CHCl}_3$ ). Sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  eran idénticos a los descritos anteriormente para su enantiómero **192**.

En base al poder rotatorio de este producto y al de **192** obtenido en la cicloadición promovida por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ , se dedujo la composición enantiomérica de este último aducto, obteniendo una relación 4:1 para **194**:**192**.

**8.7.4.- Aductos de la dihidropiranona 155 con ciclopentadieno: (3*S*,4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-3-[(*R*)-2'-octiloxi]-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-metano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (195) y (3*S*,4*aS*,5*R*,8*S*,8*aR*)-3-[(*R*)-2'-octiloxi]-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-metano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (196).**



Se siguió el procedimiento general descrito en 8.7.3 para la cicloadición promovida por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ . Así, a partir de 155 (72 mg, 0,32 mmol) y ciclopentadieno (57 mg, 0,86 mmol) se obtuvo como producto mayoritario el aducto  $\alpha$ -endo 195 (54 mg, 58%).

$[\alpha]_{\text{D}} = -100,3$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ), este valor corresponde al compuesto con un  $ed > 98\%$ .

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3$ : %C: 73,93; %H: 9,65.  
 encontrado: %C: 73,78; %H: 9,84.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,20 (dd, 1,  $J_{6,7} = 5,6$ ,  $J_{7,8} = 3,1$  Hz, H-7), 6,10 (dd, 1,  $J_{5,6} = 2,8$  Hz, H-6), 4,38 (sa, 1, H-3), 4,22 (dd, 1,  $J_{1,1'} = 12,3$ ,  $J_{1,8a} = 6,1$  Hz, H-1), 3,74 (m, 1,  $J = 6,1$  Hz, HCO octilo), 3,44 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 3,4$  Hz, H-1'), 3,37 (sa, 1, H-5), 3,07 (dd, 1,  $J_{4a,5} = 4,3$ ,  $J_{4a,8a} = 9,5$  Hz, H-4a), 2,96 (sa, 1, H-8), 2,67 (dddd, 1,  $J_{8,8a} = 3,2$  Hz, H-8a), 1,44 (dt, 1,  $J_{5,9} \sim J_{8,9} \sim 1,8$ ,  $J_{9,9'} = 8,5$  Hz, H-9), 1,34 (da, 1, H-9'), 1,62-1,27 (m, 10,  $\text{CH}_2$  octilo), 1,14 (d, 3,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CO}$  octilo), 0,90 (t, 3,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{CH}_3$  octilo).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,5 (C-4), 136,1, 134,9 (C-6,7), 95,6 (C-3), 73,9 (HCO octilo), 61,0 (C-1), 49,3 (C-9), 48,2, 47,4, 47,2 (C-4a,5,8), 37,6 (C-8a), 37,1, 31,8, 29,3, 25,7, 22,6 ( $\text{CH}_2$  octilo), 19,2, 14,1 ( $\text{CH}_3$  octilo).

Además se aisló como producto minoritario el aducto  $\beta$ -endo 196 (5 mg, 5%).

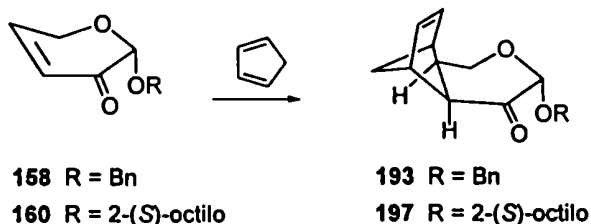
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,26 (dd, 1,  $J_{5,6} = 2,8$ ,  $J_{6,7} = 5,7$  Hz, H-6), 5,95 (dd, 1,  $J_{7,8} = 2,9$  Hz, H-7), 4,69 (sa, 1, H-3), 3,86 (dd, 1,  $J_{1,1'} = 11,2$ ,  $J_{1,8a} = 6,6$  Hz, H-1), 3,72 (m, 1,  $J = 6,1$  Hz, HCO octilo), 3,33 (sa, 1, H-5), 3,17 (t, 1,  $J_{1',8a} = 12,0$  Hz, H-1'), 3,05 (dddd, 1,  $J_{4a,8a} = 10,0$ ,  $J_{8,8a} = 3,4$  Hz, H-8a), 2,86 (sa, 1, H-8), 2,83 (dd, 1,  $J_{4a,5} = 3,9$  Hz, H-4a), 1,57 (ddd, 1,  $J_{5,9} \sim J_{8,9} \sim 1,8$ ,  $J_{9,9'} = 8,6$  Hz, H-9), 1,39 (da, 1, H-9'), 1,60-1,24 (m, 10,  $\text{CH}_2$  octilo), 1,14 (d, 3,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CO}$  octilo), 0,88 (t, 3,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3$  octilo).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208,4 (C-4), 138,2, 134,0 (C-6,7), 94,9 (C-3), 72,8 (HCO octilo), 64,0 (C-1), 49,2 (C-4a), 48,7 (C-9), 44,3, 43,5, 41,5 (C-5,8,8a), 37,0, 31,8, 29,2, 25,7, 22,6 ( $\text{CH}_2$  octilo), 19,1, 14,1 ( $\text{CH}_3$  octilo).

La cicloadición térmica de **155** con ciclopentadieno produjo los aductos **195** y **196**, que mostraron las mismas propiedades que los sintetizados por catálisis con ácido de Lewis.

#### 8.7.5.- Aductos de las dihidropiranonas **158** y **160** con ciclopentadieno:

(3*R*,4*aS*,5*R*,8*S*,8*aR*)-3-benciloxi-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-metano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (**193**) y (3*R*,4*aS*,5*R*,8*S*,8*aR*)-3-[(*S*)-2'-octiloxi]-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-metano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (**197**).



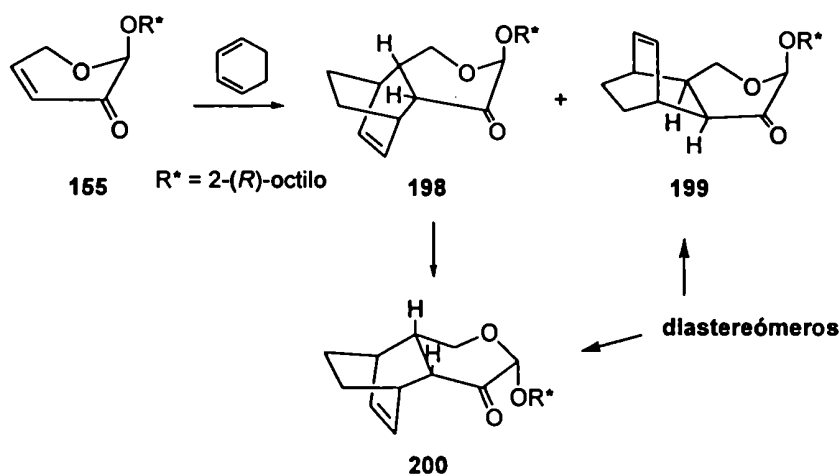
Se siguió el mismo procedimiento general descrito en 8.7.3 para la cicloadición promovida por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ .

Así, a partir de **158** (122 mg, 0,60 mmol, ee > 86%) y ciclopentadieno (81 mg, 1,22 mmol), se obtuvo **193** (91 mg, 56% de rendimiento);  $[\alpha]_D = +122,9$  (*c* 1,0, CHCl<sub>3</sub>), correspondiente a un ee > 86%. Los espectros de RMN de **193** eran idénticos a los de su enantiómero **188**.

La cicloadición de **160** (156 mg, 0,69 mmol) con ciclopentadieno (91 mg, 1,38 mmol) produjo mayoritariamente el aducto endo **197** (115 mg, 57% de rendimiento);  $[\alpha]_D = +100,4$  (*c* 1,1, CHCl<sub>3</sub>), correspondiente a un ed > 98%. Los espectros de RMN de **197** coincidían con los descritos anteriormente para su enantiómero **195**.

#### 8.7.6.- Aductos de la dihidropirana **155** con 1,3-ciclohexadieno :

(3*S*,4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-3-[(*R*)-2'-octiloxi]-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-etano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (**198**); (3*S*,4*aS*,5*R*,8*S*,8*aR*)-3-[(*R*)-2'-octiloxi]-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-etano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (**199**) y (3*R*,4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-3-[(*R*)-2'-octiloxi]-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-5,8-etano-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (**200**).



Se siguió el procedimiento general descrito en 8.7.3 para la cicloadición promovida por Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> de **155** (407 mg, 1,80 mmol) y 1,3-ciclohexadieno (1,75 g, 21,8 mmol). La reacción se realizó a 0 °C por 45 min. Después del tratamiento usual y la purificación por cromatografía flash se obtuvieron tres productos. El de mayor movilidad se identificó como



el aducto  $\alpha$ -endo **198** (71 mg, 13%).

$[\alpha]_D = -95,3$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un ed > 98%.

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$ : %C: 74,47; %H: 9,87.

encontrado: %C: 74,26; %H: 9,79.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,26 (ta, 1,  $J_{6,7} \sim J_{7,8} = 7,0$  Hz, H-7), 6,21 (dt, 1,  $J_{5,6} \sim 7,0$ ,  $J_{6,8} = 1,3$  Hz, H-6), 4,51 (sa, 1, H-3), 4,03 (dd, 1,  $J_{1,8a} = 5,2$ ,  $J_{1,1'} = 12,0$  Hz, H-1ec), 3,76 (sexteto, 1,  $J = 6,2$  Hz, HCO octilo), 3,28 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 6,6$  Hz, H-1'ax), 3,08 (m, 1, H-5), 2,87 (dd, 1,  $J_{4a,5} = 3,0$ ,  $J_{4a,8a} = 10,0$  Hz, H-4a), 2,55 (dddd, 1,  $J_{8a,8} = 1,6$  Hz, H-8a), 2,49 (m, 1, H-8), 1,65-1,27 (m, 14, H-9,9',10,10',  $\text{CH}_2$  octilo), 1,14 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CO}$  octilo), 0,90 (t, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3$  octilo).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206,7 (C-2), 133,9, 132,8 (C-6,7), 96,8 (C-3), 74,2 (HCO octilo), 64,5 (C-1), 49,2 (C-4a), 39,4 (C-8a), 37,1, 34,0, 29,2, 26,1, 25,6, 23,3, 22,6 (C-9,10,  $\text{CH}_2$  octilo), 32,3, 31,8 (C-5,8), 19,4 ( $\text{CH}_3\text{CO}$  octilo), 14,1 ( $\text{CH}_3$  octilo).

El segundo compuesto que eluyó de la columna fue **200** (206 mg, 37%). Este aducto resultaba de la isomerización en C-3 de **198** (análogo a lo observado para **191**).

$[\alpha]_D = -1,0$  (c 1,1,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un ed > 98%.

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$ : %C: 74,47; %H: 9,87.

encontrado: %C: 74,09; %H: 9,84.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,33 (dd,  $J_{6,7} = 7,7$ ,  $J_{5,6} = 6,5$  Hz, H-6), 6,05 (dd,  $J_{7,8} = 7,3$  Hz, H-7), 4,77 (sa, 1, H-3), 3,70 (m, 2,  $J_{1,8a} = 6,2$ ,  $J_{1,1'} = 12,1$  Hz, H-1ec, HCO octilo), 3,30 (t, 1,  $J_{1',8a} = 12,1$  Hz, H-1'ax), 3,18 (sa, 1, H-5), 2,79 (ddd, 1,  $J_{4a,8a} = 10,5$  Hz, H-8a), 2,60 (dd, 1,  $J_{4a,5} = 2,7$  Hz, H-4a), 2,39 (sa, 1, H-8), 1,59 (m, 2, H-9,10), 1,40-1,28 (m, 12, H-9',10',  $\text{CH}_2$  octilo), 1,17 (d, 3,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CO}$  octilo), 0,88 (t, 3,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{CH}_3$  octilo).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207,0 (C-4), 135,1, 132,0 (C-6,7), 97,7 (C-3), 75,1 (HCO octilo), 64,1 (C-1), 49,7 (C-4a), 41,6 (C-8a), 36,4, 31,8, 29,4, 25,6, 25,4, 23,5, 22,6 (C-9,10,  $\text{CH}_2$  octilo), 31,0, 30,2 (C-5,8), 21,3 ( $\text{CH}_3\text{CO}$  octilo), 14,1 ( $\text{CH}_3$  octilo).

El producto de menor movilidad se caracterizó como el aducto  $\beta$ -endo 199 (11,3 mg, 2,1%).

$[\alpha]_D = -39,9$  ( $c$  1,1,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un  $ed > 98\%$ .

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$ : %C: 74,47; %H: 9,87.

encontrado: %C: 74,18; %H: 9,82.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,32 (dd,  $J_{6,7} = 7,7$ ,  $J_{5,6} = 6,5$  Hz, H-6), 6,05 (dd,  $J_{7,8} = 7,3$  Hz, H-7), 4,76 (sa, 1, H-3), 3,70 (m, 2,  $J_{1,8a} = 6,3$ ,  $J_{1,1'}$  = 12,1 Hz, H-1ec, HCO octilo), 3,30 (t, 1,  $J_{1',8a} = 12,1$  Hz, H-1'ax), 3,18 (sa, 1, H-5), 2,79 (ddd, 1,  $J_{4a,8a} = 10,2$  Hz, H-8a), 2,60 (dd, 1,  $J_{4a,5} = 2,6$  Hz, H-4a), 2,39 (sa, 1, H-8), 1,60 (m, 2, H-9,10), 1,40-1,26 (m, 12, H-9',10',  $\text{CH}_2$  octilo), 1,14 (d, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CO}$  octilo), 0,88 (t, 3,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3$  octilo).  
 RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207,3 (C-4), 135,1, 132,0 (C-6,7), 95,9 (C-3), 72,9 (HCO octilo), 64,1 (C-1), 49,7 (C-4a), 41,5 (C-8a), 37,0, 31,9, 29,2, 25,7, 25,5, 23,6, 22,6 (C-9,10,  $\text{CH}_2$  octilo), 31,0, 30,4 (C-5,8), 19,2 ( $\text{CH}_3\text{CO}$  octilo), 14,1 ( $\text{CH}_3$  octilo).

La cicloadición térmica de 1,3-ciclohexadieno (718 mg, 8,96 mmol) con 155 (180 mg, 0,80 mmol) produjo como aducto mayoritario 198 (123 mg, 50%) con una cantidad muy minoritaria de 199. El aducto 198 mostró propiedades físicas y espectroscópicas idénticas al producto aislado y descrito anteriormente en condiciones de catálisis por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ .

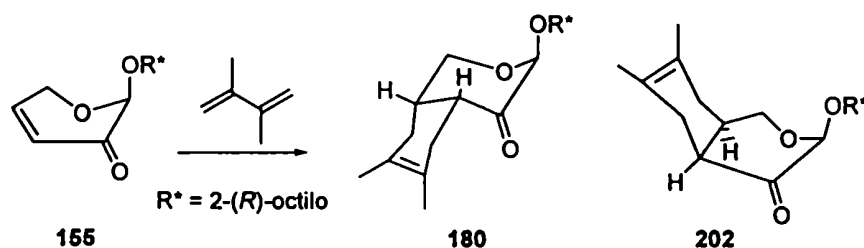
#### 8.7.7.- Control de la selectividad diastereofacial en las reacciones de Diels-Alder de las 2-alcoxi-2H-pirán-3(6H)-onas.

##### Procedimiento general para las cicloadiciones promovidas por diferentes ácidos de Lewis.

El dienófilo 154 (50 mg, 0,24 mmol) se pesó en un tubo equipado con una barra magnética. Se agregó el solvente anhidro (0,5 ml), se hizo pasar una corriente de argón seco y se selló el tubo con un septum. La solución se enfrió a  $-18$  °C y se agregó

lentamente mediante una jeringa el ácido de Lewis. En el caso particular de las reacciones promovidas por  $\text{TiCl}_4$ , este catalizador se agregó en una solución del solvente anhidro (0,3 ml). La mezcla se agitó a  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  durante 10 min y el tubo se colocó en un baño a la temperatura programada para la cicloadición (Tabla 6). A esta solución se le inyectó lentamente una solución del dieno en el solvente anhidro (0,6 ml), y la temperatura se mantuvo durante el tiempo indicado en la Tabla 6. La mezcla de reacción se diluyó con éter etílico (30 ml), excepto para la reacción en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en cuyo caso se usó el mismo solvente para la dilución. La solución resultante se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (ss) y  $\text{NaCl}$  (ss), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (Hexano-EtOAc 60:1) para dar los correspondientes cicloaductos. Los rendimientos se indican en la Tabla 6.

**Cicloadición de 155 con 2,3-dimetilbutadieno promovida por  $\text{SnCl}_4$ . Aislamiento de (3*S*, 4*aS*, 8*aR*)-6,7-dimetil-3-[(*R*)-2'-octiloxi]-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-2-benzopirán-4(3*H*)-ona (202).**



Se siguió el procedimiento general para la cicloadición promovida por ácidos de Lewis a partir de 155 (240 mg, 1,06 mmol); se empleó como catalizador  $\text{SnCl}_4$  (0,13 ml, 1,10 mmol) y como dieno 2,3-dimetilbutadieno (161 mg, 1,96 mmol). La mezcla de reacción, que mostraba por CCD (hexano-EtOAc 6:1) dos productos de  $R_f = 0,65$  y  $R_f = 0,50$ , se procesó de la manera habitual. Por cromatografía flash (hexano-EtOAc 60:1) se obtuvo primeramente el producto menos polar 180 (67 mg, 20%). Este compuesto presentó las propiedades físicas y espectroscópicas ya descritas (ítem 8.7.1).

De siguientes fracciones de la columna se aisló el compuesto de menor movilidad, que se caracterizó como el aducto  $\beta$  202 (160 mg, 49%).

$[\alpha]_D$ : -13,7 (*c* 1,1,  $\text{CHCl}_3$ ).

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3$ : %C: 73,98; %H: 10,46.

encontrado: %C: 73,79; %H: 10,67.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,77 (sa, 1, H-3), 4,01 (dd, 1,  $J_{1,1'} = 11,4$ ,  $J_{1,8a} = 11,4$  Hz, H-1ax), 3,82 (m, 1,  $J = 6,1$  Hz, HCO octilo), 3,58 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 4,6$  Hz, H-1'ec), 2,78 (m, 2, H-4a,5), 2,51 (m, 1,  $J_{4a,8a} = 7,1$ ,  $J_{8,8a} \sim J_{8',8a} \sim 4,6$  Hz, H-8a), 2,11 (da, 1,  $J_{8,8'} = 19,1$  Hz, H-8), 1,92 (da, 1,  $J_{5,5'} = 16,0$  Hz, H-5'), 1,85 (da, 1, H-8'), 1,63, 1,60 (2 sa, 6, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,50-1,25 (m, 10,  $\text{CH}_2$  octilo), 1,15 (d, 3,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CO}$  octilo), 0,89 (t, 3,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_3$  octilo).

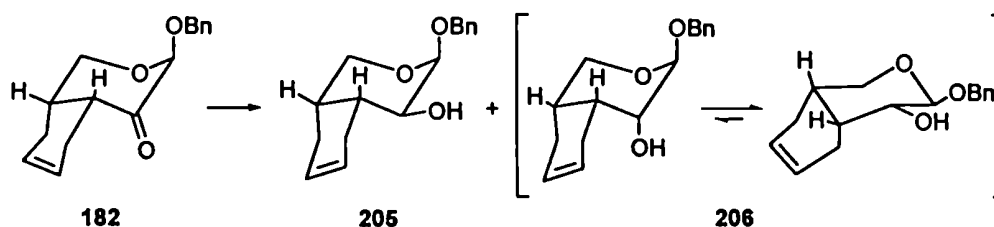
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204,9 (C-4), 122,9, 122,7 (C-6,7), 97,5 (C-3), 73,5 (HCO octilo), 62,2 (C-1), 45,7, 35,5 (C-4a,8a), 37,2, 32,1, 31,9, 29,2, 28,4, 25,7, 22,6 (C-5,8 y 5  $\text{CH}_2$  octilo), 19,1 (x 2), 18,8, 14,1 (4  $\text{CH}_3$ ).

### Complejación de 154 con ácidos de Lewis.

La complejación de 154 se verificó por los experimentos de RMN  $^1\text{H}$  esquematizados en la Tabla 7. Para llevar a cabo dichos ensayos, la dihidropiranona 154 (10 mg) se disolvió en  $\text{CDCl}_3$  (0,6 ml) en un tubo de RMN. El tubo se enfrió a  $-78$  °C (acetona-hielo seco) y se agregaron los equivalentes molares de ácido de Lewis indicados en la Tabla 7. La solución se agitó y se permitió que alcance temperatura ambiente para registrar el espectro.

### 8.7.8.- Construcción de policiclos a partir de aductos de Diels-Alder.

**Reducción de 182: Síntesis de (3*S*,4*S*,4*aR*,8*aS*)-3-benciloxi-4-hidroxi-3,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahidro-1*H*-2-benzopirano (205) y (3*S*,4*R*,4*aR*,8*aS*)-3-benciloxi-4-hidroxi-3,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahidro-1*H*-2-benzopirano (206).**



A una solución de 182 (0,66 g, 2,55 mmol, ee > 86%) en etanol 96% (25 ml), enfriada a 0 °C, se agregó borohidruro de sodio (0,11 g, 2,91 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a esa temperatura durante 15 min, cuando se observó por CCD (hexano-EtOAc 6:1) la desaparición del compuesto de partida ( $R_f = 0,63$ ) y la formación de dos productos de menor movilidad ( $R_f = 0,45$  y  $R_f = 0,33$ ). Se agregó un exceso de metanol y se concentró, repitiendo este procedimiento varias veces. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la solución se lavó con NaCl (ss), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró. Por cromatografía flash con hexano-EtOAc 45:1 se obtuvo primeramente el producto menos polar 205 (0,22 g, 33%).

pf = 60 °C.

$[\alpha]_D = -101,4$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un ee > 86%.

Análisis elemental:	calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$ :	%C: 73,82;	%H: 7,74.
	encontrado:	%C: 73,50;	%H: 8,01.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,36 (m, 5, H-aromáticos), 5,69, 5,61 (m, 2, H-6,7), 4,92 (d, 1,  $J_{3,4} = 3,6$  Hz, H-3), 4,81, 4,51 (2 d, 2,  $J = 11,6$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3,96 (dd, 1,  $J_{1,1'} = 11,0$ ,  $J_{1,8a} = 1,9$  Hz, H-1), 3,60 (dd, 1,  $J_{4,4a} = 10,8$  Hz, H-4), 3,34 (d, 1,  $J_{1',8a} \sim 0$  Hz, H-1'), 2,44-1,90 (m, 6, H-4a,5,5',8,8',8a).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  137,6, 128,5, 128,0, 127,9 (C-aromáticos), 125,5, 124,3 (C-6,7), 97,8 (C-3), 69,4 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 66,4 (C-4), 63,8 (C-1), 34,1 (C-4a), 32,4 (C-8a), 24,7, 24,3 (C-5,8).

Se continuó la elución de la columna incrementando la polaridad del solvente de elución hasta hexano-EtOAc 30:1, con el cual se aisló 206 (0,35 g, 53%).

$[\alpha]_{\text{D}} = -92,0$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un  $ee > 86\%$ .

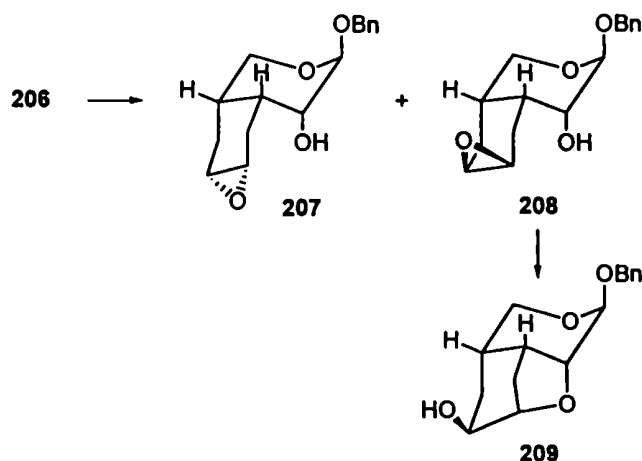
Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : %C: 73,82; %H: 7,74.  
encontrado: %C: 73,99; %H: 7,76.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,35 (sa, 5, H-aromáticos), 5,73, 5,69 (m, 2, H-6,7), 4,87, 4,55 (2 d, 2,  $J = 11,8$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,68 (d, 1,  $J_{3,4} = 5,4$  Hz, H-3), 3,79 (dd, 1,  $J_{1,1'} = 11,4$ ,  $J_{1,8a} = 3,7$  Hz, H-1), 3,62 (dd, 1,  $J_{4,4a} = 4,6$  Hz, H-4), 3,52 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 7,7$  Hz, H-1'), 2,41-2,04 (m, 6, H-4a,5,5',8,8',8a).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  137,5, 128,5, 128,1, 127,9 (C-aromáticos), 125,7, 125,2 (C-6,7), 99,7 (C-3), 72,1 (C-4), 70,2 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 64,9 (C-1), 32,4, 31,6 (C-4a,8a), 26,1, 23,3 (C-5,8).

Se determinó la diastereoselectividad de la reducción por integración de las señales del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla cruda de reacción, la cual mostró una relación 1,0:1,4 para 205:206.

Conversión de 206 en (3*S*,4*R*,4*aR*,6*S*,7*R*,8*aS*)-3-benciloxi-6,7-epoxi-4-hidroxi-perhidro-1*H*-2-benzopirano (207), (3*S*,4*R*,4*aR*,6*R*,7*S*,8*aS*)-3-benciloxi-6,7-epoxi-4-hidroxi-perhidro-1*H*-2-benzopirano (208) y el alcohol policíclico 209 (producto de ciclación de 208).



A una solución del compuesto 206 (0,15 g, 0,58 mmol, ee > 86%) en cloroformo (4 ml) se agregó ácido *m*-cloroperbenzoico 80-85% (0,20 g, 0,93 mmol) disuelto en el mismo solvente (4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, cuando se observó por CCD (hexano-EtOAc 1:1) la desaparición del compuesto de partida y la formación de dos productos de menor movilidad ( $R_f = 0,41$  y  $R_f = 0,38$ ) y una tercera mancha ( $R_f = 0,25$ ), la cual se intensificaba cuando se dejaba la reacción por más tiempo. La mezcla se diluyó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (ss), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc 4:1) aislándose el producto menos polar 207 (85 mg, 53%).

$[\alpha]_D = -70,5$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un ee > 86%.

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : %C: 69,55; %H: 7,29.

encontrado: %C: 69,68; %H: 7,49.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (m, 5, H-aromáticos), 4,75 (d, 1,  $J_{3,4} = 2,1$  Hz, H-3),

4,75, 4,51 (2 d, 2,  $J = 11,6$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3,96 (dd, 1,  $J_{1,1'} = 11,4$ ,  $J_{1,8a} = 3,4$  Hz, H-1), 3,49 (dd, 1,  $J_{4,4a} = 3,2$  Hz, H-4), 3,45 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 2,4$  Hz, H-1'), 3,37 (dd, 1,  $J_{6,7} = 4,0$ ,  $J_{7,8} < 1$ ,  $J_{7,8'} = 5,8$  Hz, H-7), 3,25 (ddd, 1,  $J_{5,6} = 2,7$ ,  $J_{5',6} \sim 1,4$  Hz, H-6), 2,34 (dd, 1,  $J_{8,8'} = 16,0$ ,  $J_{8,8a} = 11,6$  Hz, H-8), 2,33 (dd, 1,  $J_{4a,5} = 8,0$ ,  $J_{4a,5'} = 2,8$ ,  $J_{4a,8a} = 6,0$  Hz, H-4a), 2,21 (ddd, 1,  $J_{5,5'} = 16,4$  Hz, H-5), 2,16 (ddd, 1, H-5'), 1,96 (ddd, 1,  $J_{8',8a} = 7,0$  Hz, H-8'), 1,51 (dddd, 1, H-8a).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137,6, 128,4, 127,9, 127,7 (C-aromáticos), 99,0 (C-3), 69,3 (C-4), 69,1 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 63,0 (C-1), 53,1, 51,3 (C-6,7), 30,0, 28,6 (C-4a,8a), 26,5, 24,4 (C-5,8).

De las siguientes fracciones de la columna se aisló 208 (9 mg, 6%), algo contaminado con el producto más polar.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (m, 5, H-aromáticos), 4,79, 4,51 (2 d, 2,  $J = 11,8$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,68 (d, 1,  $J_{3,4} = 3,9$  Hz, H-3), 3,85 (dd, 1,  $J_{1,1'} = 11,4$ ,  $J_{1,8a} = 3,8$  Hz, H-1), 3,53 (t, 1,  $J_{4,4a} = 3,9$  Hz, H-4), 3,43 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 5,2$  Hz, H-1'), 3,23 (ta, 1,  $J_{6,7} \sim J_{7,8} \sim 4,0$  Hz, H-7), 3,21 (m, 1, H-6), 2,24 (dd, 1,  $J_{8,8'} = 15,5$ ,  $J_{8,8a} = 8,2$  Hz, H-8), 2,18 (m, 1, H-4a), 2,11 (ddd, 1,  $J_{4a,5} = 8,2$ ,  $J_{5,5'} = 15,5$ ,  $J_{5,6} = 2,7$  Hz, H-5), 2,05 (ddd, 1,  $J_{4a,5'} = 1,4$ ,  $J_{5,6} = 6,6$  Hz, H-5'), 1,88 (dt, 1,  $J_{8',8a} \sim 4,0$  Hz, H-8'), 1,82 (m, 1, H-8a).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137,4, 128,5, 128,0, 127,9 (C-aromáticos), 99,6 (C-3), 71,9 (C-4), 69,5 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 64,3 (C-1), 52,9, 51,8 (C-6,7), 28,5, 28,1 (C-4a,8a), 25,6, 23,9 (C-5,8).

Finalmente, se continuó la elución de la columna incrementando la polaridad del solvente de elución hasta hexano-EtOAc 2:1, con el cual se aisló 209 (34 mg, 21%).

$[\alpha]_D = -67,4$  (c 1,4,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un ee > 86%.

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : %C: 69,55; %H: 7,29.

encontrado: %C: 69,83; %H: 7,38.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (m, 5, H-aromáticos), 4,94 (sa, 1, H-3), 4,75, 4,52 (2 d,

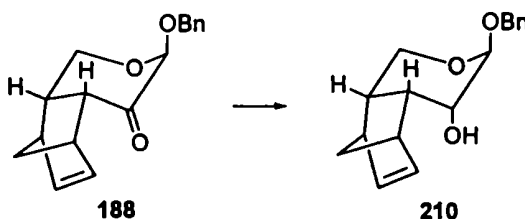


2,  $J = 11,8$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,13 (dd, 1,  $J_{5,6} = 6,1$ ,  $J_{6,7} = 3,2$  Hz, H-6), 4,06 (ddd, 1,  $J_{7,8} = 7,1$ ,  $J_{7,8'} = 3,7$  Hz, H-7), 3,88 (dd, 1,  $J_{1,1'} = 11,2$ ,  $J_{1,8a} = 2,1$  Hz, H-1), 3,70 (d, 1,  $J_{4,4a} = 3,6$  Hz, H-4), 3,27 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 1,8$  Hz, H-1'), 2,42 (m, 1, H-4a), 2,19 (ddd, 1,  $J_{8,8'} = 15,0$ ,  $J_{8,8a} = 6,0$  Hz, H-8), 2,17 (d, 1,  $J_{4a,5} < 1$ ,  $J_{5,5'} = 11,6$  Hz, H-5), 1,97 (m, 1, H-8a), 1,75 (ddd, 1,  $J_{4a,5'} \sim 5,5$  Hz, H-5'), 1,54 (ddd, 1,  $J_{8',8a} = 9,8$  Hz, H-8').

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137,7, 128,4, 128,0, 127,8 (C-aromáticos), 95,8 (C-3), 78,6 (C-6), 76,2 (C-4), 70,4 (C-7), 69,0 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 63,0 (C-1), 32,7 (C-4a), 29,9, 29,8 (C-5,8), 28,1 (C-8a).

El compuesto **208** en solución de cloroformo, mantenida a temperatura ambiente, experimentaba una conversión casi cuantitativa en el alcohol policíclico **209**. La selectividad de la reacción (relación **207:209** de 1,9:1,0) se determinó a partir del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla cruda de reacción después de conversión completa de **208** a **209**.

**Reducción de 188: Síntesis de (3*S*,4*R*,4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-3-benciloxi-4-hidroxi-3,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahidro-5,8-metano-1*H*-2-benzopirano (**210**).**



A una solución de **188** (0,55 g, 2,03 mmol, ee > 86%) en etanol 96% (20 ml), enfriada a 0 °C, se le agregó borohidruro de sodio (95 mg, 2,51 mmol). La solución se agitó a esa temperatura durante 15 min, cuando por CCD (hexano-EtOAc 3:1) se observó desaparición del compuesto de partida ( $R_f = 0,40$ ) y la formación de un producto mayoritario de  $R_f = 0,23$ . Se agregó exceso de metanol y se concentró, repitiendo esta operación varias veces. El residuo se disolvió en etanol y se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Esta solución se lavó con NaCl (ss), y la fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró. Por cromatografía flash del residuo

con hexano-EtOAc 20:1 se obtuvo el producto mayoritario **210** (0,46 g, 83%) como un sólido amorfo.

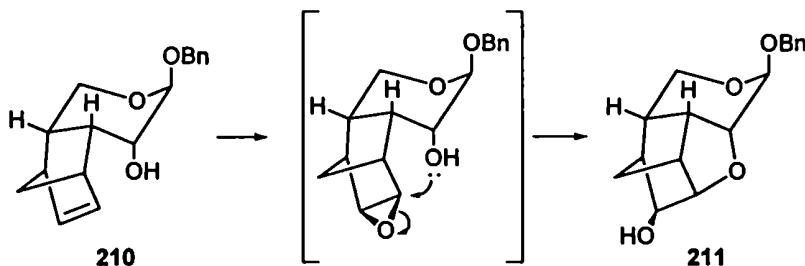
$[\alpha]_D = -103,4$  ( $c$  1,1,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un  $ee > 86\%$ .

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : %C: 74,97; %H: 7,40.  
 encontrado: %C: 75,29; %H: 7,07.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (sa, 5, H-aromáticos), 6,18, 6,11 (2 dd, 2,  $J_{6,7} = 5,6$ ,  $J_{5,6} \sim J_{7,8} = 3,0$  Hz, H-6,7), 4,77, 4,44 (2 d, 2,  $J = 11,7$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,35 (d, 1,  $J_{3,4} = 6,5$  Hz, H-3), 3,97 (dd, 1,  $J_{1,1'} = 11,9$ ,  $J_{1,8a} = 5,8$  Hz, H-1), 3,94 (dd, 1,  $J_{4,4a} = 7,8$  Hz, H-4), 3,51 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 4,9$  Hz, H-1'), 3,01, 2,82 (2 sa, 2, H-5,8), 2,75 (ddd, 1,  $J_{4a,5} = 3,5$ ,  $J_{4a,8a} = 10,4$  Hz, H-4a), 2,59 (m, 1,  $J_{8,8a} \sim 4,0$  Hz, H-8a), 1,76 (sa, 1, HO), 1,47 (da, 1,  $J_{9,9'} = 8,2$  Hz, H-9), 1,34 (da, 1, H-9').

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137,9, 128,4, 127,9, 127,7 (C-aromáticos), 135,8, 134,5 (C-6,7), 100,5 (C-3), 70,3 (C-4), 69,6 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 63,8 (C-1), 51,1 (C-9), 46,5, 44,8, 40,5, 39,4 (C-4a,5,8,8a).

### Conversión de **210** en el alcohol policíclico **211**.



A una solución del compuesto **210** (105 mg, 0,39 mmol,  $ee > 86\%$ ) en cloroformo (4 ml) se agregó ácido *m*-cloroperbenzoico 80-85% (150 mg, 0,70 mmol) disuelto en el mismo solvente (4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, cuando se observó por CCD (hexano-EtOAc 2:1) la desaparición del compuesto de partida ( $R_f = 0,52$ ) y la formación de un producto de menor movilidad ( $R_f = 0,29$ ). Este compuesto se

transformaba en otro aún más polar ( $R_f = 0,14$ ), el cual pasó a dar la mancha más intensa por CCD. La mezcla de reacción se diluyó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (ss), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró. El producto de  $R_f = 0,14$  se aisló por cromatografía flash (hexano-EtOAc 2,5:1) y se identificó como al alcohol policíclico **211** (93 mg, 84%).

pf = 137 °C.

$[\alpha]_D = -58,3$  ( $c$  1,1,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un ee > 86%.

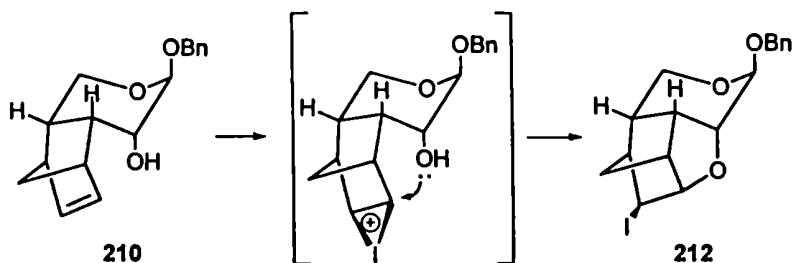
Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : %C: 70,81; %H: 6,99.

encontrado: %C: 70,48; %H: 6,86.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,33 (sa, 5, H-aromáticos), 4,80 (d, 1,  $J_{3,4} = 1,6$  Hz, H-3), 4,72, 4,49 (2 d, 2,  $J = 11,8$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,20 (sa, 1,  $J_{6,7} \sim 0$  Hz, H-7), 4,07 (dd, 1,  $J_{1,1'} = 12,3$ ,  $J_{1,8a} = 5,5$  Hz, H-1ax), 4,04 (d, 1,  $J_{5,6} = 4,8$  Hz, H-6), 3,92 (dd, 1,  $J_{4,4a} = 5,3$  Hz, H-4), 3,72 (d, 1,  $J_{1',8a} \sim 0$  Hz, H-1'ec), 2,82 (ddd, 1,  $J_{4a,5} = 5,1$ ,  $J_{5,9} = 1,2$  Hz, H-5), 2,49 (ddd, 1,  $J_{4a,8a} = 10,2$  Hz, H-4a), 2,12 (sa, 1, H-8), 1,92 (da, 1,  $J_{8,9} \sim 1,4$ ,  $J_{9,9'} = 10,7$  Hz, H-9), 1,74 (ddd, 1,  $J_{8,8a} = 3,9$  Hz, H-8a), 1,38 (da, 1, H-9').

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  137,4, 128,5, 127,9, 127,8 (C-aromáticos), 95,3 (C-3), 88,9 (C-6), 76,4, 76,2 (C-4,7), 69,1 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 58,2 (C-1), 48,0, 46,7 (C-5,8), 32,9, 32,7 (C-4a,8a), 31,8 (C-9).

### Conversión de **210** en el ioduro policíclico **212**.



A una solución de iodo (0,12 g, 0,47 mmol) en etanol 96% (7 ml) se agregó gota a gota una solución de **210** (0,10 g, 0,37 mmol, ee > 86%) también en etanol 96% (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, cuando por CCD (hexano-EtOAc

2:1) se observó desaparición del compuesto de partida ( $R_f = 0,52$ ) y la formación de un producto de mayor movilidad ( $R_f = 0,68$ ). La solución se evaporó hasta la mitad de su volumen original y se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El extracto orgánico se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (ss), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc 50:1) para dar **212** (0,12 g, 81%) como un sólido blanco cristalino.

pf = 126 °C.

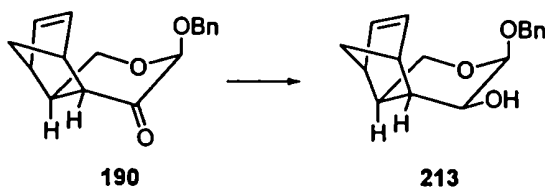
$[\alpha]_D = -18,9$  ( $c$  1,1,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un ee > 86%.

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{IO}_3$ : %C: 51,27; %H: 4,81;  
%I: 31,87.  
encontrado: %C: 51,69; %H: 4,92;  
%I: 31,46.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (sa, 5, H-aromáticos), 4,80-4,79 (m, 2, H-3,6), 4,71, 4,50 (2 d, 2,  $J = 11,8$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,42 (d, 1,  $J_{6,7} \sim 0$ ,  $J_{7,9} = 2,5$  Hz, H-7), 4,08 (dd, 1,  $J_{1,1'} = 12,5$ ,  $J_{1,8a} = 5,2$  Hz, H-1ax), 3,89 (dd, 1,  $J_{3,4} = 1,7$ ,  $J_{4,4a} = 5,4$  Hz, H-4), 3,73 (d, 1,  $J_{1',8a} \sim 0$  Hz, H-1'ec), 2,79 (ddd, 1,  $J_{4a,5} = 5,1$ ,  $J_{5,6} = 4,8$ ,  $J_{5,9} = 1,3$  Hz, H-5), 2,54 (ddd, 1,  $J_{4a,8a} = 10,0$  Hz, H-4a), 2,44 (sa, 1, H-8), 2,11 (da, 1,  $J_{8,9} = 1,1$ ,  $J_{9,9'} = 10,9$  Hz, H-9), 1,86 (ddd, 1,  $J_{8,8a} = 3,7$  Hz, H-8a), 1,65 (da, 1, H-9').

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137,3, 128,5, 128,0, 127,9 (C-aromáticos), 95,0 (C-3), 90,8 (C-6), 75,7 (C-4), 69,2 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 58,1 (C-1), 50,0 (C-5), 49,9 (C-8), 36,3 (C-9), 35,0 (C-8a), 33,2 (C-7), 32,8 (C-4a).

**Reducción de 190: Síntesis de (3*S*,4*S*,4*aS*,5*R*,8*S*,8*aR*)-3-benciloxi-4-hidroxi-3,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahidro-5,8-metano-1*H*-2-benzopirano (213).**



Se redujo el grupo carbonilo de **190** (0,33 g, 1,22 mmol, ee > 86%) con borohidruro de

sodio (57 mg, 1,51 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito para la reducción de 188. Después de 1 h, la mezcla de reacción se procesó de la forma usual y por cromatografía flash se aisló 213 (0,29 g, 87%) como un sólido amorfo.

$[\alpha]_D = -57,3$  (c 1,1,  $\text{CHCl}_3$ ), correspondiente a un ee > 86%.

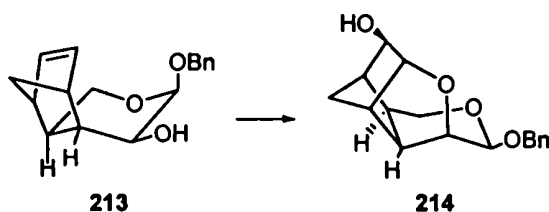
Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : %C: 74,97; %H: 7,40.

encontrado: %C: 75,09; %H: 7,39.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,33 (sa, 5, H-aromáticos), 6,26, 5,87 (2 dd, 2,  $J_{6,7} = 5,6$ ,  $J_{5,6} \sim J_{7,8} = 3,1$  Hz, H-6,7), 4,85, 4,57 (2 d, 2,  $J = 11,9$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,65 (dd, 1,  $J_{3,4} = 3,2$  Hz, H-3), 4,08 (dd, 1,  $J_{4,4a} = 5,6$  Hz, H-4), 3,74 (ddd, 1,  $J_{1,1'} = 10,2$ ,  $J_{1,8a} = 6,2$  Hz, H-1ec), 3,50 (dd, 1,  $J_{1',8a} = 11,8$  Hz, H-1'ax), 3,01 (sa, 1, H-5), 2,76 (sa, 1, H-8), 2,52 (dddd, 1,  $J_{4a,8a} = 10,0$ ,  $J_{5,8a} = 3,6$  Hz, H-8a), 2,27 (ddd, 1,  $J_{4a,5} = 3,4$  Hz, H-4a), 1,50 (dt, 1,  $J_{5,9} \sim J_{8,9} = 1,8$ ,  $J_{9,9'} = 8,0$  Hz, H-9), 1,37 (da, 1, H-9').

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137,9, 131,1 (C-6,7), 137,8, 128,4, 127,9, 127,7 (C-aromáticos), 95,7 (C-3), 69,2 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 68,0 (C-4), 65,0 (C-1), 51,3 (C-9), 45,6, 44,1, 40,7, 39,7 (C-4a,5,8,8a).

#### Conversión de 213 en el alcohol policíclico 214.



Se condujo la epoxidación del compuesto 213 (103 mg, 0,38 mmol, ee > 86%) con ácido *m*-cloroperbenzoico 80-85% (150 mg, 0,70 mmol) de la manera descrita para la epoxidación de 210. Después de 3 h la mezcla de reacción se procesó de la misma manera y por cromatografía flash (hexano-EtOAc 2,5:1) se aisló el alcohol policíclico 214 (71 mg, 65%).

$[\alpha]_D = -43,9$  (*c* 1,2, CHCl<sub>3</sub>), correspondiente a un ee > 86%.

Análisis elemental: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: %C: 70,81; %H: 6,99.

encontrado: %C: 70,45; %H: 6,97.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 7,33 (m, 5, H-aromáticos), 4,90, 4,64 (2 d, 2, *J* = 12,5 Hz, PhCH<sub>2</sub>O), 4,32 (sa, 1, *J*<sub>6,7</sub> ~ 0 Hz, H-7), 4,24 (sa, 1, *J*<sub>3,4</sub> ~ 0 Hz, H-3), 4,18 (d, 1, *J*<sub>1,1'</sub> = 12,8, *J*<sub>1,8a</sub> < 1 Hz, H-1<sub>ec</sub>), 4,16 (d, 1, *J*<sub>5,6</sub> = 4,7 Hz, H-6), 4,02 (d, 1, *J*<sub>4,4a</sub> = 5,2 Hz, H-4), 3,77 (dd, 1, *J*<sub>1',8a</sub> = 5,2 Hz, H-1'<sub>ax</sub>), 2,78 (dta, 1, *J*<sub>4a,5</sub> = 5,0, *J*<sub>5,9</sub> = 1,1 Hz, H-5), 2,43 (ddd, 1, *J*<sub>4a,8a</sub> = 10,0 Hz, H-4a), 2,12 (sa, 1, H-8), 1,95 (d, 1, *J*<sub>9,9'</sub> = 10,6 Hz, H-9), 1,66 (ddd, 1, *J*<sub>8,8a</sub> ~ 4,0 Hz, H-8a), 1,36 (dda, 1, H-9').

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137,4, 128,3, 128,2, 127,7 (C-aromáticos), 98,7 (C-3), 89,1 (C-6), 77,1, 76,2 (C-4,7), 70,0 (PhCH<sub>2</sub>O), 66,1 (C-1), 47,5, 46,2 (C-5,8), 38,8, 34,1 (C-4a,8a), 32,6 (C-9).

# **APÉNDICE**

---

**Bibliografía**

- 1.- Fraser-Reid, B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 57.
- 2.- Lichtenthaler, F. W. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 728.
- 3.- Holder, N. L. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 287.
- 4.- Holder, N. L.; Fraser-Reid, B. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 3357.
- 5.- Varela, O.; De Fina, G. M.; Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 187.
- 6.- De Fina, G. M. Tesis Doctoral, "*Glicosidación estereoselectiva de 2-hidroxiglicales peracilados. Síntesis de cetoisounucleósidos insaturados*"; Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, **1990**.
- 7.- Ferrier, R. J. En "*The Carbohydrates Chemistry/Biochemistry*"; Pigman, W., Horton, D., Eds.; Academic Press: New York, **1980**; Vol. IB, p 852.
- 8.- De Fina, G. M.; Varela, O.; Lederkremer, R. M. *Synthesis* **1988**, 891.
- 9.- Varela, O.; De Fina, G. M.; Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1993**, *246*, 371.
- 10.- Uhrig, M. L.; Varela, O. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 155.
- 11.- Paulsen, H.; Koebernick, W.; Koebernick, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2297.
- 12.- Zunszain, P. A.; Varela, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1269.
- 13.- Hanessian, S. "*Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*"; Pergamon Press, **1980**, p 104.
- 14.- Herscovici, J.; Muleka, K.; Boumaïza, L.; Antonakis, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1995.
- 15.- Herscovici, J.; Boumaïza, L.; Antonakis, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2476.
- 16.- Herscovici, J.; Delatre, S.; Boumaïza, L.; Antonakis, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3928.
- 17.- Isobe, M.; Yamamoto, N.; Nishikawa, T. "*Levoglucosenone and Levoglucosans Chemistry and Applications*"; Witczak, Z. J., Ed.; ATL Press Inc. Science Publishers: Mount Prospect, Illinois, **1994**, p 99.
- 18.- Shafizadeh, F.; Furneaux, R. H.; Stevenson, T. T. *Carbohydr. Res.* **1979**, *71*, 169.



- 
- 19.- Shafizadeh, F.; Essig, M. G.; Ward, D. D. *Carbohydr. Res.* **1983**, *114*, 71.
  - 20.- Shafizadeh, F.; Ward, D. D.; Pang, D. *Carbohydr. Res.* **1982**, *102*, 217.
  - 21.- Essig, M. G. *Carbohydr. Res.* **1986**, *156*, 225.
  - 22.- Blattner, R.; Page, D. M. *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 27.
  - 23.- Witczak, Z. J. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2189.
  - 24.- Swenton, J. S.; Freskos, J. N.; Dalidowicz, P.; Kerns, M. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 459.
  - 25.- Freskos, J. N.; Swenton, J. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 658.
  - 26.- Matsumoto, K.; Ebata, T.; Matsushita, H. *Carbohydr. Res.* **1995**, *267*, 187.
  - 27.- Mori, M.; Chuman, T.; Kato, K. *Carbohydr. Res.* **1984**, *129*, 73.
  - 28.- Witczak, Z. J.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2595.
  - 29.- Matsumoto, K.; Ebata, T.; Matsushita, H. *Carbohydr. Res.* **1995**, *279*, 93.
  - 30.- Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Boryczewski, D. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 543.
  - 31.- Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chen, H.; Xie, X. *Carbohydr. Res.* **1997**, *301*, 167.
  - 32.- Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chojnacki, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2215.
  - 33.- Kuno, H.; Nühata, S.; Ebata, T.; Matsushita, H. *Heterocycles* **1995**, *41*, 523.
  - 34.- Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Shafizadeh, F.; Stevenson, T. T. *Carbohydr. Res.* **1986**, *146*, 113.
  - 35.- Witczak, Z. J.; Chen, H.; Kaplon, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 519.
  - 36.- Jarglis, P.; Lichtenthaler, F. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 141.
  - 37.- Brehm, M.; Dauben, W. G.; Köhler, P.; Lichtenthaler, F. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1271.
  - 38.- Lichtenthaler, F. W. *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 1343.
  - 39.- Lichtenthaler, F. W.; Kraska, U. *Carbohydr. Res.* **1977**, *58*, 363.
  - 40.- Lichtenthaler, F. W. *"Natural Products Chemistry"*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Springer: New York, 1986, p 227.
  - 41.- Lichtenthaler, F. W.; Jarglis, P. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 489.
  - 42.- Lichtenthaler, F. W.; Kraska, U.; Ogawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1323.
  - 43.- Lichtenthaler, F. W.; Nishiyama, S.; Köhler, P.; Lindner, H. J. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 13.

- 
- 44.- Danishefsky, S.; Kerwin, J. F.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 358.
- 45.- Larson, E. R.; Danishefsky, S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1975.
- 46.- Bednarski, M.; Danishefsky, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3716.
- 47.- Lichtenthaler, F. W.; Ogawa, S.; Heidel P. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3324.
- 48.- Fraser-Reid, B.; Boctor, B. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 393.
- 49.- Yunker, M. B.; Plaumann, D. E.; Fraser-Reid, B. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 4002.
- 50.- Fraser-Reid, B.; Holder, N. L.; Yunker, M. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1286.
- 51.- Sakakibara, T.; Kawahara, T.; Sudoh, R. *Carbohydr. Res.* **1977**, *58*, 39.
- 52.- Shono, T.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1363.
- 53.- Achmatowicz, O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973.
- 54.- Achmatowicz, O.; Bukowski, P. *Rocz. Chem.* **1973**, *47*, 99.
- 55.- Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1027.
- 56.- Oppolzer, W. En "*Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*"; Trost, B. M., Fleming, I., Paquette, L. A., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 5, p 315.
- 57.- Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Overman, L. E.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7381.
- 58.- Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1668.
- 59.- Corey, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1650.
- 60.- Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436.
- 61.- Fray, G. I.; Robinson, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 249.
- 62.- Ward, D. D.; Shafizadeh, F. *Carbohydr. Res.* **1981**, *95*, 155.
- 63.- Bhaté, P.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1983**, *122*, 189.
- 64.- Horton, D.; Roski, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 759.
- 65.- Horton, D.; Roski, J. P.; Norris, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3783.
- 66.- Dauben, W. G.; Kowalczyk, B. A.; Lichtenthaler, F. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2391.
- 67.- Jurczak, J.; Tkacz, M. *Synthesis* **1979**, 42.

- 
- 68.- Primeau, J. L.; Anderson, R. C.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1980, 6.
- 69.- Fraser-Reid, B.; Underwood, R.; Osterhout, M.; Grossman, J. A.; Liotta, D. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2152.
- 70.- Egan, R. S.; Stanaszek, R. S.; Cirovic, M.; Mueller, S. L.; Tadanier, J.; Martin, J. R.; Collum, P.; Goldstein, A. W.; De Vault, R. L.; Sinclair, A. C.; Fager, E. E.; Mitscher, L. A. *J. Antibiot.* 1977, 30, 552.
- 71.- Ikeda, D.; Horiuchi, Y.; Yoshida, M.; Miyasaka, T.; Kondo, S.; Umezawa, H. *Carbohydr. Res.* 1982, 109, 33.
- 72.- Watanabe, I.; Deushi, T.; Yamaguchi, T.; Kamaiya, K.; Nakayama, M.; Mori, T. *J. Antibiot.* 1979, 32, 1066.
- 73.- Deushi, T.; Yamaguchi, Y.; Kamiya, K.; Iwasaki, A.; Mizoguchi, T.; Nakayama, M.; Okuchi, M.; Hoh, H.; Mori, T. *J. Antibiot.* 1980, 33, 1274.
- 74.- Kugelman, M.; Mallans, A. K.; Vernay, H. F. *J. Antibiot.* 1973, 26, 394.
- 75.- Reimann, H.; Jaret, R. S.; Cooper, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1971, 924.
- 76.- Cleophax, J.; Gero, S. D.; Jegou-Aumont, E.; Leboul, J.; Mercier, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1975, 11.
- 77.- Guthrie, R. D.; Williams, G. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1971, 923.
- 78.- Guthrie, R. D.; Williams, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1972, 2619.
- 79.- Cleophax, J.; Olesker, A.; Rolland, A.; Gero, S. D. *Tetrahedron* 1977, 33, 1303.
- 80.- Cleophax, J.; Leboul, J.; Olesker, A.; Gero, S. D. *Tetrahedron Lett.* 1973, 49, 4911.
- 81.- Ludin, C.; Weller, T.; Seitz, B.; Meier, W.; Erbeck, S.; Hoenke, C.; Krieger, R.; Keller, M.; Knothe, L.; Pelz, K.; Wittmer, A.; Prinzbach, H. *Liebigs Ann.* 1995, 291.
- 82.- Erbeck, S.; Liang, X.; Krieger, R.; Prinzbach, H. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 481.
- 83.- Kabalka, G. W.; Varma, M.; Varma, R. S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2386.
- 84.- Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis* 1982, 85.
- 85.- Binkley, R. W.; Ambrose, M. G. *J. Carbohydr. Chem.* 1984, 1, 1.
- 86.- Gemal, A. L.; Luche, J. -L. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 5454.
- 87.- David, S.; Lubineau, A. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4986.
- 88.- Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Taticchi, A.; Halls, T. D. J.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* 1982,

47, 5056.

89.- Martin, J. G.; Hill, R. K. *Chem. Rev.* 1961, 61, 537.

90.- Angell, E. C.; Fringuelli, F.; Guo, M.; Minuti, L.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4325.

91.- Fringuelli, F.; Guo, M.; Minuti, L.; Pizzo, F.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 710.

92.- Alder, K.; Stein, G. *Angew. Chem.* 1937, 50, 510.

93.- García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 658.

94.- Ginsburg, D. *Tetrahedron* 1983, 39, 2095.

95.- Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* 1975, 8, 361.

96.- Gleiter R.; Bohm, M. C. *Pure Appl. Chem.* 1983, 55, 237.

97.- Ferrier, R. J.; Sankey, G. H. *J. Chem. Soc. (C)* 1966, 2339.

98.- Rao, D. R.; Lerner, L. M. *Carbohydr. Res.* 1971, 19, 133.

99.- Rico, M.; Santoro, J. *J. Magn. Reson.* 1976, 8, 49.

100.- Chalmers, A. A.; Hall, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1974, 728.

101.- Bock, K.; Pedersen, C. *Acta Chem. Scand.* 1970, 24, 2465.

102.- Haque, E. M.; Kikuchi, T.; Kanemitsu, K.; Yoshisuke, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 1016.

103.- Jarosz, S. *Carbohydr. Res.* 1992, 224, 73.

104.- Kawasaki, M.; Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron* 1988, 44, 5695.

105.- Bock, K.; Pedersen, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1983, 41, 27.

106.- Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* 1984, 40, 2247.

107.- McCreary, M. D.; Lewis, D. W.; Wernick, D. L.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 1038.

108.- Mayo, B. C. *Chem. Soc. Rev.* 1973, 249.

109.- Breitmaier, E.; Voelter, W.; Jung, G.; Tänzler, C. *Chem. Ber.* 1971, 104, 1147.

110.- Mizutani, K.; Kasai, R.; Tanaka, O. *Carbohydr. Res.* 1980, 87, 19.

111.- Ferrier, R. J.; Prasad, N.; Sankey, G. H. *J. Chem. Soc. (C)* 1968, 974.

112.- Vaino, A. R.; Szarek, W. A. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 2001, 56, 9.

- 
- 113.- Chmielewski, M.; Zamojski, A. *Rocz. Chem.* **1972**, *46*, 1767.
- 114.- Saroli, A.; Descours, D.; Anker, D.; Pacheco, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 765.
- 115.- Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2802.
- 116.- Kessler, H.; Gehrke, M.; Griesinger, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 490.
- 117.- Garbisch, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5561.
- 118.- Georgiadis, M. P.; Couladouros, E. A.; Polissiou, M. G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3054.
- 119.- Garbisch, E. W. *Abstracts Papers Am. Chem. Soc. Meeting* **1963**, *145*, 360.
- 120.- Anet, E. F. L. *J. Carbohydr. Res.* **1966**, *1*, 348.
- 121.- Halpern, Y.; Riffer, R.; Broido, A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 204.
- 122.- Shafizadeh, F.; Chin, P. P. S. *Carbohydr. Res.* **1977**, *58*, 79.
- 123.- Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
- 124.- Fratiello, A.; Schuster, R. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2237.
- 125.- Childs, R. F.; Mulholland, D. L.; Nixon, A. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 801.
- 126.- Bonnesen, P. V.; Puckett, C. L.; Honeychuck, R. V.; Hersh, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6070.
- 127.- Faller, J. W.; Ma, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1579.
- 128.- Arnett, E. M.; Petro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5408.
- 129.- Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4327.
- 130.- Castellino, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5197.
- 131.- Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556.
- 132.- Reetz, M. T.; Westermann, J. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 647.
- 133.- Dawoodi, Z.; Green, M. L. H.; Mtetwa, V. S. B.; Prout, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 802.
- 134.- Honzumi, M.; Hiroya, K.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 1985.
- 135.- Konno, H.; Ogasawara, K. *Synlett* **1998**, 1004.
- 136.- Konno, H.; Hiroya, K.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6023.
- 137.- Nemoto, H.; Shiraki, M.; Yamada, N.; Raku, N.; Fukumoto, K. *Tetrahedron Lett.*

---

1996, 37, 6355.

138.- Henbest, H. B.; Nicholls, B. *J. Chem. Soc.* 1959, 221.

139.- Romero Zaliz, C. L.; Varela, O. *J. Carbohydr. Chem.* 2001, 20, 689.

140.- Dowle, M. D.; Davies, D. I. *Chem. Soc. Rev.* 1979, 8, 171.

## Resumen

Las dihidropirranonas quirales son compuestos útiles para la síntesis enantioselectiva de productos naturales y de moléculas asimétricas biológicamente activas. La presencia del sistema carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado les confiere a las dihidropirranonas una gran versatilidad para diversos tipos de transformaciones químicas. Además, en contraste con sus monosacáridos precursores, las dihidropirranonas poseen un número menor de grupos hidroxilo y estereocentros. Estos últimos, ubicados en posiciones estratégicas del anillo, son capaces de inducir estereoselectividad en las reacciones ejecutadas sobre el carbonilo conjugado.

Como objetivo general de este trabajo de tesis se planteó el estudio de la reactividad del sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado de dihidropirranonas derivadas de azúcares, como así también establecer la influencia de los estereocentros presentes en las mismas en el curso estereoquímico de diversas reacciones.

Como primer objetivo específico se propuso demostrar la utilidad de una dihidropirranona derivada de la D-galactosa (la ((2*R*,6*S*)-6-acetoximetil-2-(2-propiloxi)-2*H*-pirán-3(6*H*)-ona, **1b**) como precursora de la D-*epi*-purpurosamina, un diaminotetradesoxyzúcar del tipo encontrado en antibióticos aminoglicosídicos. El compuesto **1b** se sintetizó en escala preparativa por glicosidación por SnCl<sub>4</sub> del 2-acetoxi-3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal. La secuencia más conveniente consistió en la reducción del carbonilo de **1b** con borohidruro de sodio-cloruro cérico, para evitar la saturación del doble enlace, y posterior desacetilación. El diol alílico resultante se convirtió en el derivado trifluorometánsulfonato (triflato), el cual experimentó una doble sustitución por azida. El derivado diazida se hidrogenó catalíticamente (Pd/C) en presencia de ácido clorhídrico para dar el glicósido de D-*epi*-purpurosamina como el diclorhidrato cristalino. El rendimiento total de la síntesis fue del 43% y se obtuvo el primer glicósido cristalino informado para el

mencionado aminodesoxiazúcar. En esta síntesis se puso de manifiesto la capacidad del estereocentro acetálico (axialmente dispuesto en la conformación preferencial  ${}^0E$  de **1b**) de controlar estéricamente la adición del hidruro al carbonilo, para dar un único diastereoisómero.

Si el mismo estereocontrol tenía lugar en otros sitios reactivos de **1b**, como por ejemplo sobre el doble enlace C-C, mediante reacciones de cicloadición sería posible obtener una variedad de carbociclos enantioméricamente puros. A efectos de determinar la reactividad del sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado en adiciones de Diels-Alder, y de establecer el curso estereoquímico de las mismas, se propuso como segundo objetivo específico estudiar dichas cicloadiciones utilizando **1b** como dienófilo.

Las adiciones [4+2] de 2,3-dimetilbutadieno y ciclopentadieno a **1b** dieron, tanto en condiciones térmicas como en las promovidas por ácidos de Lewis, rendimientos bajos a moderados de los aductos mayoritarios. Las estructuras de estos aductos se determinaron por técnicas mono y bidimensionales de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). La selectividad facial fue pobre en el caso de la adición de 2,3-dimetilbutadieno a **1b**, obteniéndose en condiciones térmicas proporciones semejantes de los productos de adición por la cara  $\alpha$  (el cual experimentaba epimerización del C vecino al carbonilo) y por la cara  $\beta$  de la piranona. La diastereoselectividad facial se incrementó apreciablemente en la reacción promovida por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  (relación  $\beta:\alpha$  8:1). Para las cicloadiciones térmicas y catalizadas por ácidos de Lewis de **1b** con ciclopentadieno los productos de adición por la cara  $\beta$  (endo y exo) fueron los únicos aislados. Confirmándose la regla de Alder, los aductos endo eran los mayoritarios.

La baja dienofilicidad de **1b** podía atribuirse al efecto estérico de los sustituyentes isopropiloxi y acetoximetilo que perturbarían la aproximación del dieno respectivamente por las caras  $\alpha$  y  $\beta$  de la piranona. Pero resultaba llamativa la baja reactividad de **1b** en condiciones de catálisis por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ . Se especuló que el grupo éster del acetoximetilo de **1b** podría competir con el carbonilo del C-3 en la complejación al ácido de Lewis. Esto provocaría una perturbación electrónica en el LUMO del dienófilo que perjudicaría el efecto catalítico del ácido de Lewis. Para confirmar esta hipótesis se probó la cicloadición



con la dihidropiranona 2b, análoga de 1b en la cual el acetoximetilo de C-6 se reemplazaba por metilo. Por reacción con ciclopentadieno de dicha piranona se obtuvo el aducto mayoritario ( $\beta$ -endo) con un rendimiento que prácticamente duplicaba a los aductos de 1b, obtenido en iguales condiciones. Esto parecía confirmar que el éster básico (acetoximetilo) de 1b sería responsable de su baja dienofilicidad en reacciones catalizadas por ácidos de Lewis.

Los carbociclos resultantes de las cicloadiciones de 1b y 2b poseen múltiples estereocentros, los cuales pueden generarse bajo estereocontrol. Estos carbociclos ópticamente puros presentan numerosas funcionalidades que los hacen útiles para ulteriores transformaciones sintéticas.

Con la finalidad de explorar las reacciones de cicloadición en dihidropiranos que carecen del sustituyente en C-6, el cual sería responsable de efectos estereoelectrónicos que disminuyen la dienofilicidad de las mismas, se planteó como próximo objetivo específico la síntesis de dihidropiranos derivadas de pentosas.

A partir de D-xilosa y de D- y L-arabinosa se prepararon los correspondientes 2-acetoxiglicales acetilados, mediante una secuencia simple de acetilación, bromación anomérica y eliminación. Los glicales se glicosidaron con alcoholes en presencia de  $\text{SnCl}_4$  para dar, a través de un doble reordenamiento de Ferrier, las correspondientes dihidropiranos, con buenos rendimientos. Dado que éstas poseían un solo estereocentro (el acetálico), se procedió a determinar la configuración absoluta del mismo por conversión en los correspondientes glicósidos, mediante la reducción del carbonilo y osmilación del doble enlace. Adicionalmente, se determinó la pureza óptica de las dihidropiranos mediante experimentos de RMN con un reactivo de resolución quiral de iterbio. Los excesos enantioméricos (ee) resultaron altos, por ejemplo, la (2*S*)-benciloxidihidropirano dio un ee > 86%.

Se prepararon también dihidropiranos enantioméricamente puros por glicosidación de glicales con un alcohol quiral de configuración definida. Los productos diastereoméricos resultantes se purificaron por métodos cromatográficos convencionales.

Se postuló el mecanismo de formación de dihidropiranos por glicosidación de derivados de glicales. El mismo involucraría intermediarios carbocatiónicos y daba cuenta

---

de los resultados experimentales. Se verificó la validez del mecanismo propuesto al realizar la glicosidación de distintos glicales de partida y con diferentes ácidos de Lewis ( $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  e iodo) como catalizadores. El método descrito en este trabajo permitía sintetizar dihidropiranas ópticamente activas con altos rendimientos y en pocos pasos, y superaba a métodos anteriores informados en la literatura, que eran más complejos y conducían a mezclas racémicas.

Las 2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas obtenidas a partir de pentosas se emplearon como dienófilos en reacciones de Diels-Alder con butadienos y dienos cíclicos, tanto en condiciones térmicas como promovidas por ácidos de Lewis. La reactividad dienofílica de estas piranonas se incrementó considerablemente si se las compara con la de **1b**. En condiciones optimizadas de reacción, bajo catálisis con ácidos de Lewis, se obtuvieron rendimientos totales de aductos en escala preparativa, entre 64-81%. De los estudios realizados se pudo concluir que:

- En las cicloadiciones promovidas por ácidos de Lewis influía el solvente de reacción y el catalizador empleados. Para el  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  se optimizaron las condiciones de reacción con butadienos (tolueno, a  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 minutos y con 1 equivalente molar del ácido de Lewis).
- Las cicloadiciones térmicas y las promovidas por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  resultaron altamente diastereoselectivas. Los aductos mayoritarios eran los que provenían del ataque del dieno por la cara de la dihidropirana opuesta a la que contenía al grupo alcoxi acetalico.
- Dado que la configuración de los nuevos estereocentros en los aductos mayoritarios quedaba definida de acuerdo al estereocontrol ejercido por la configuración del C-2 de la piranona de partida, y como se habían sintetizado piranonas de configuración opuesta para ese estereocentro, resultó factible obtener cicloaductos enantioméricos.
- Se sintetizaron dichos cicloaductos en forma ópticamente pura a partir de las dihidropiranas sustituidas por un grupo alcoxi quiral (que eran también enantioméricamente puras).
- Cuando se condujeron cicloadiciones [4+2] con distintos ácidos de Lewis, se observó un cambio importante en la selectividad diastereofacial de las reacciones. Mientras que el  $\text{ZnCl}_2$  mostraba un comportamiento similar a las cicloadiciones térmicas y a las

---

promovidas por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ , otros ácidos de Lewis ( $\text{SnCl}_4$  y  $\text{TiCl}_4$ ) inducían un cambio significativo de la selectividad facial, el cual dependía además de la concentración del catalizador.

- Se verificó que el  $\text{SnCl}_4$  y el  $\text{TiCl}_4$  inducían un cambio en la dirección del ataque del dieno al anillo piranona. Se estableció que este cambio era originado por una inversión conformacional de la dihidropiranona (por ejemplo de  $E_0$  a  $^0E$ ) ocasionada por la formación de quelatos que involucraban al carbonilo de C-3 y al alcoxilo vecino de la piranona. Esto se comprobó mediante experimentos de RMN.

- El uso de  $\text{SnCl}_4$  y  $\text{TiCl}_4$  permitía obtener cicloaductos que no eran asequibles en escala preparativa en cicloadiciones térmicas o promovidas por  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ .

- Las estructuras de los carbociclos obtenidos se determinaron utilizando técnicas de RMN mono y bidimensionales. También se confirmaron por transformaciones químicas de los aductos en policiclos. Además se pudo establecer el grado de estereocontrol de dichas transformaciones aplicadas a distintas funcionalidades presentes en la molécula. Los policiclos resultantes son intermediarios útiles en la síntesis de productos naturales y moléculas biológicamente activas.

Los estudios realizados durante esta Tesis condujeron a una nueva familia de dihidropiranoas quirales, las 2-alcoxi-2*H*-pirán-3(6*H*)-onas. Este trabajo aportó, además, conocimientos valiosos sobre la reactividad del sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado de estas dihidropiranoas y otras derivadas de hexosas respecto a un número de reacciones como reducción, oxidación, sustitución y de "reacciones poderosas" como las cicloadiciones de Diels-Alder. También se mostró la utilidad de las piranoas en la síntesis enantioselectiva de moléculas de interés.

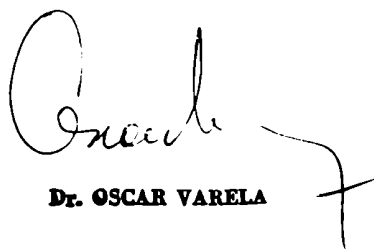
Parte de este trabajo de Tesis dio origen a las siguientes publicaciones:

"Enantiospecific synthesis of a glycoside of D-*epi*-purpurosamine". Iriarte Capaccio, C. A.; Varela, O. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 4945.


"Synthesis of optically active 2-alkoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-ones. Their use as dienophiles in Diels-Alder cycloadditions". Iriarte Capaccio, C. A.; Varela, O. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8859.

"Stereocontrolled Diels-Alder cycloadditions of sugar-derived dihydropyranones with dienes". Iriarte Capaccio, C. A.; Varela, O. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7839.

"Influence of Lewis acids on the facial selectivity in cycloadditions of sugar-derived dihydropyranones". Iriarte Capaccio, C. A.; Varela, O. *Tetrahedron Lett.* 2003, en prensa.



Dr. OSCAR VARELA



Lic. CHRISTIAN A. IRIARTE C.