



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Esta tesis doctoral contiene un índice que enlaza a cada uno de los capítulos de la misma.

Existen asimismo botones de retorno al índice al principio y final de cada uno de los capítulos.

[Ir directamente al índice](#)

Para una correcta visualización del texto es necesaria la versión de [Adobe Acrobat Reader 7.0](#) o posteriores

Aquesta tesi doctoral conté un índex que enllaça a cadascun dels capítols. Existeixen així mateix botons de retorn a l'índex al principi i final de cadascun dels capítols .

[Anar directament a l'índex](#)

Per a una correcta visualització del text és necessària la versió d' [Adobe Acrobat Reader 7.0](#) o posteriors.

UNIVERSIDAD DE ALICANTE

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

UNIVERSITAT D'ALACANT
UNIVERSIDAD DE ALICANTE
SIBID
N.º DOCUMENTO
N.º COPIA 500128120



UNIVERSITAT D'ALACANT
CEDIP
04 ABR. 2001
ENTRADA SIXIDA
Núm. 172 Núm.

Preparación de estructuras derivadas de productos naturales (hidratos de carbono, esteroides y alcaloides) a través de intermedios organolíticos funcionalizados

Memoria que para optar al grado de Doctora
en Ciencias Químicas presenta la licenciada:

Tatiana Soler García
Alicante, mayo de 2001.



Los Directores

MIGUEL YUS ASTIZ

FRANCISCO FOUBELO GARCÍA



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant Universidad de Alicante

Departament de Química Orgànica
Departamento de Química Orgánica

MIGUEL YUS ASTIZ, Director del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante,

CERTIFICO:

Que la presente memoria titulada “Preparación de estructuras derivadas de productos naturales (hidratos de carbono, esteroides y alcaloides) a través de intermedios organolíticos funcionalizados”, presentada por Dña. Tatiana Soler García para aspirar al grado de Doctora en Ciencias Químicas, ha sido realizada en este Departamento bajo mi dirección y la del Dr. Francisco Foubelo García.

Alicante, mayo de 2001.

Miguel Yus Astiz

Campus de Sant Vicent del Raspeig
Ap. 99. E-03080 Alacant
Tel. +34-6-5903549 / +34-6-5903986
Fax +34-6-5903549
e-mail: dqorg@ua.es
www.ua.es/dept.quimorg



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PRÓLOGO



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Parte de los resultados descritos en esta memoria han sido objeto de las siguientes publicaciones:

“Branched-Chain Functionalised Carbohydrates via β -Functionalised Organolithium Compounds”; Soler, T.; Bachki, A.; Falvello, L. R.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3939-3943.

“Structural Modification of Carbohydrates via Functionalised Organolithium Intermediates: EPC Preparation of Branched-chain Functionalised Sugars”; Soler, T.; Bachki, A.; Falvello, L. R.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 493-517.

“Synthesis of Functionalised Enantiopure Steroids From Estrone and Cholestanone Through Organolithium Intermediates”; Falvello, L. R.; Foubelo, F.; Soler, T.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2063-2066.

“Synthesis of Functionalised Steroids From Estrone and Cholestanone Through Organolithium Intermediates” Yus, M.; Soler, T.; Foubelo, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, en prensa.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación por parte de la DGES del Ministerio de Educación y Cultura (MEC) (proyectos PB94-1514, PB97-0133) y de la Conselleria de Educació i Ciència de la Generalitat Valenciana (proyecto GV-C-CN-09-066-96), así como por una beca predoctoral de FPI concedida por la Conselleria de Educació i Ciència de la Generalitat Valenciana.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

RESUMEN
SUMMARY



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

En la presente memoria se describe la síntesis de derivados de distintos productos naturales (carbohidratos, esteroides y alcaloides pirrolidínicos) a través de compuestos organolíticos funcionalizados.

En el primer capítulo, se estudia la apertura reductora de distintos epóxidos, cuyos precursores fueron la D-glucosa y D-fructosa, utilizando como agente de litiación litio en polvo y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo. La reacción de los compuestos organolíticos funcionalizados obtenidos tras la apertura reductora de los epóxidos con distintos electrófilos, llevó a la obtención de derivados de carbohidratos C-funcionalizados. También se han preparado azúcares modificados estructuralmente siguiendo una estrategia diferente, consistente en la reacción de especies organolíticas funcionalizadas con compuestos carbonílicos derivados de monosacáridos.

En el segundo capítulo se describe la preparación de compuestos derivados de estrona y colestanona a través de la apertura reductora de los epóxidos sintetizados a partir de éstos, por litiación mediante la metodología descrita en el apartado anterior, seguida de reacción con distintos electrófilos. De igual manera se han preparado derivados de esteroides por reacción de intermedios organolíticos funcionalizados con colestanona y con la estrona convenientemente protegida.

En el tercer capítulo se recoge la preparación de pirrolidinas 2-sustituídas a partir de iminas cloradas. La litiación de las iminas por intercambio cloro-litio, utilizando como agente de litiación un exceso de litio metal y una cantidad catalítica de un areno, lleva a la obtención de los heterociclos nitrogenados de cinco eslabones esperados por ciclación de los intermedios organolíticos inicialmente formados.

In this work, the synthesis of several structurally modified natural products (carbohydrates, steroids and pyrrolidine alkaloids) through functionalised organolithium compounds is described.

In the first chapter, the reductive opening of different epoxides derived from D-glucose and D-fructose has been studied, lithium powder and a catalytic amount of 4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl being the lithiation reagent. The reaction of the resulting oxido-functionalised organolithium compounds with different electrophiles yields the expected branched-chain functionalised carbohydrates. These kind of compounds can also be prepared following an alternative strategy: reaction of an external functionalised organolithium compound with ketones derived from carbohydrates.

In the second chapter, the preparation of estrone and cholestanone derivatives has been described using the same methodology as for the previously mentioned carbohydrates: lithium arene catalysed reductive opening of epoxides derived from estrone and cholestanone followed by reaction with electrophiles, and reaction of functionalised organolithium compounds with cholestanone or *O*-protected estrone.

Finally, the preparation of 2-substituted pyrrolidines has been studied in the third chapter. Arene catalysed lithiation of chlorinated imines yields the corresponding imino functionalised organolithium derivatives, which undergo an intramolecular cyclization to the expected nitrogen containing five membered heterocycles.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

INTRODUCCIÓN



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

La química de los compuestos organometálicos derivados de los grupos principales ha adquirido una gran relevancia en la segunda mitad de este siglo debido a su utilización en síntesis orgánica. Especial interés presentan los sistemas de este tipo que portan algún tipo de funcionalidad en la molécula, porque la reacción de los mismos con distintos electrófilos permite que éstos transfieran el grupo funcional que soportan, conduciendo a moléculas polifuncionalizadas en pocos pasos de reacción.

En el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante se viene desarrollando desde 1988 una línea de investigación dentro del campo de los compuestos organolíticos funcionalizados y su aplicación en síntesis orgánica.* Los estudios realizados en este campo han permitido desarrollar una nueva metodología, como es la utilización de litio metal en presencia de una cantidad catalítica de un areno, para preparar compuestos organolíticos a partir de una gran cantidad de sustratos orgánicos en condiciones de reacción suaves. En la presente memoria se aplica esta metodología para la síntesis de distintos derivados de productos naturales. En los dos primeros capítulos se sintetizan derivados de hidratos de carbono y esteroides respectivamente, de forma diastereoisoméricamente pura, a partir de compuestos organolíticos funcionalizados formados por apertura reductora de epóxidos derivados de estos productos naturales, y posterior reacción con electrófilos de los mismos. En el tercer capítulo se utilizan compuestos organolíticos iminofuncionalizados, generados por intercambio cloro-litio, para la síntesis de derivados de pirrolidinas.

Todo lo que antecede justifica el orden expositivo que se sigue en esta memoria:

ANTECEDENTES

CAPÍTULO I: "Modificación estructural de monosacáridos a través de compuestos organolíticos funcionalizados"

CAPÍTULO II: "Modificación estructural de esteroides a través de compuestos organolíticos funcionalizados"

CAPÍTULO III: "Síntesis de pirrolidinas a través de compuestos organolíticos iminofuncionalizados"

PARTE EXPERIMENTAL

CONCLUSIONES

* Tesis doctorales de D. J. Ramón (1993), J. F. Gil (1994), D. Guijarro (1994), A. Guijarro (1995), J. J. Almena (1996), A. Bachki (1997), F. F. Huerta (1998), E. Alonso (1998), J. Ortiz (1999), A. Gutiérrez (1999), E. Lorenzo (2000), I. Pastor (2000).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

**ANTECEDENTES
SOBRE COMPUESTOS
ORGANOLÍTICOS**



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. INTRODUCCIÓN

Un compuesto organometálico¹ es aquel que presenta al menos un enlace metal-carbono, entendiendo por metal todos aquellos elementos cuya electronegatividad es inferior a la del carbono. De acuerdo con esto, se pueden considerar como metales a todos los elementos excepto a los gases nobles, halógenos, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. De esta definición deberíamos excluir aquellos compuestos que, aunque presentan un enlace metal-carbono muestran propiedades² similares a compuestos inorgánicos, como son los carburos metálicos (TiC, ZrC, SiC, ...) o los cianuros metálicos (NaCN, KCN, ...).

Una clasificación de los compuestos organometálicos puede hacerse en base al tipo de enlace.¹ Podemos de esta manera establecer una división en dos grupos:

- (a) los organometálicos de los grupos principales, donde el enlace preferentemente es σ (con un mayor o menor carácter iónico-covalente) y son las propiedades del metal las que rigen la química de los compuestos.
- (b) los organometálicos de los metales de transición, donde el enlace entre el metal y el carbono puede ser de tipo σ ó π . En este segundo caso tenemos metales que presentan orbitales *d* que no están completos y se pueden utilizar para formar otro tipo de enlace con el carbono. Estos compuestos pueden, por otra parte, rodearse de distintos ligandos que afecten en cierta medida al enlace metal-carbono, influyendo notablemente en la química de los mismos.

La química organometálica de los metales de grupos principales tiene su inicio con la preparación de dietilzinc (*Frankland*,³ 1849) por reacción directa de zinc metal y yoduro de etilo. Con esta síntesis se abrió el camino hacia la síntesis de distintos compuestos organometálicos, haciéndose extensivos los estudios a otros metales, como mercurio, litio, sodio, cadmio, magnesio, estaño, plomo y silicio, entre otros.¹ Cabe destacar los trabajos realizados por *Grignard* sobre magnesio⁴ a finales del siglo XIX y principios del XX. Los estudios sobre compuestos organometálicos de otros metales, entre los que se encontraban los organolíticos, se fueron desarrollando en la misma época. Los primeros trabajos sobre compuestos de litio se deben a *Schlenk* y *Holtz* (1917),^{2b} pero éstos cobraron más importancia cuando *Ziegler* (1930)⁵ puso a punto un método sintético para la preparación de compuestos de alquil-litio. A partir de ese momento, y dada su mayor reactividad,

¹ Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics*; VCH: New York, 1989.

² (a) Omae, I. *Applications of Organometallic Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, 1998. (b) Mehrotra, R. C.; Singh, A. *Organometallic Chemistry*; John Wiley & Sons: New Delhi, 1991.

³ (a) Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *71*, 171. (b) Thayer, J. S. *J. Chem. Educ.* **1969**, *46*, 764.

⁴ (a) Grignard, V. *C. R. Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322. (b) Grignard, V. *C. R. Acad. Sci.* **1904**, *138*, 1048.

⁵ Ziegler, K.; Colonius, H. *Ann.* **1930**, *479*, 1048.

los reactivos organolíticos fueron desplazando a los reactivos de Grignard en la síntesis orgánica, tanto a nivel de laboratorio como en el ámbito industrial.

La elevada reactividad de los compuestos organolíticos⁶ es debida, fundamentalmente, a la polarización del enlace carbono-litio (del orden del 60%). Así, estos compuestos son útiles para preparar estructuras carbonadas cuando reaccionan con distintos electrófilos.

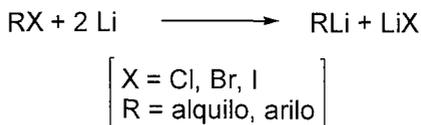
Una vez vista la importancia que presentan los compuestos organolíticos dentro de los reactivos organometálicos, se pasará a describir los distintos métodos más utilizados para la preparación de los mismos.

2. MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

Los métodos más usados para la preparación de compuestos organolíticos se pueden clasificar atendiendo al sustrato de partida empleado.^{6c,7}

2.1. Preparación a partir de haluros de alquilo

Se pueden generar compuestos organolíticos a partir de haluros de alquilo utilizando litio metal u otro compuesto organolítico.⁸ El primer caso viene representado en el esquema I, y es el método que usó *Ziegler* para la preparación de compuestos de alquil-litio.⁵



Esquema I

La reactividad de los haluros de alquilo decrece según el orden $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl}$, siendo la misma tendencia la que siguen éstos para dar acoplamientos de tipo Wurtz.^{6c,9} Por esa razón, aunque los cloruros son los sustratos de partida menos reactivos, son los más utilizados.

El proceso que utiliza un compuesto organolítico previamente generado, se ha representado en el esquema II. El equilibrio está desplazado hacia el compuesto organolítico con mayor capacidad para estabilizar la carga negativa.

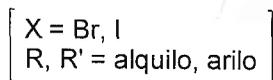
⁵ Ziegler, K.; Colonius, H. *Ann.* **1930**, 479, 1048.

⁶ (a) Wakefield, B. J. *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Pergamon Press: Oxford, 1974. (b) Bates, R. B.; Ogle, C. A. *Carbanion Chemistry*; Springer: Berlín, 1983. (c) Wakefield B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: London, 1988.

⁷ Revisión: Jones, R. G.; Gilman, H. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 835.

⁸ Jones, R. G.; Gilman, H. *Org. React.* **1951**, 6, 339.

⁹ (a) Wakefield, B. J. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Barton, D.; Ollie, W. D., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1979; vol. 3, cap. 15.1. (b) March, J. *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 1992, p. 499.



Esquema II

2.2. Metalación directa y transmetalación

La reacción de metalación directa hace referencia al intercambio hidrógeno-litio (esquema III).¹⁰ Lo más importante en este tipo de reacción es que el hidrógeno que se va a intercambiar por litio debe ser más ácido que el del alcano que se genera en la reacción. Este método es útil para las síntesis de compuestos de litio donde éste está soportado sobre un carbono sp^2 , o bien un carbono sp^3 en el que existe algún grupo adyacente capaz de estabilizar la carga que se genera.



Esquema III

La reacción de transmetalación consiste en el intercambio de un metal por litio (esquema IV). Los reactivos organometálicos que se utilizan principalmente son los de estaño¹¹ o mercurio.¹² Estas reacciones son un equilibrio que se desplaza hacia la formación del organolítico más estable, en el caso de partir de compuestos organometálicos de estaño, o cuando se trata de compuestos organometálicos de mercurio debido a la precipitación de mercurio elemental en el medio de reacción.



Esquema IV

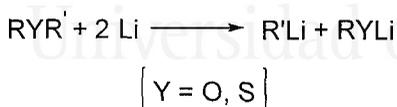
¹⁰ Revisiones: (a) Gilman, H.; Morton, J. W. *Org. React.* **1954**, *9*, 286. (b) Mallan, J. M.; Bebb, R. L. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 693.

¹¹ (a) Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5881. (b) Seyferth, D.; Lambert, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *88*, 287. (c) Seebach, D.; Bürstinghaus, R. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 37. (d) Quintard, J.-P.; Elissondo, B.; Jousseume, B. *Synthesis* **1984**, 495.

¹² (a) Thoennes, D.; Weiss, E. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3157. (b) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Yus, M.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2015. (c) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4798.

2.3. Preparación a partir de éteres y tioéteres

Por ruptura reductiva de éteres y tioéteres (esquema V) también es posible preparar compuestos organolíticos. La ruptura reductora de los tioéteres es mucho más general que la de éteres, pudiéndose preparar diferentes reactivos de alquil-litio a partir de fenil tioéteres.^{13,14}

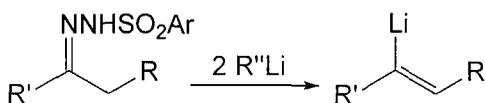


Esquema V

Un caso especial a considerar dentro de este apartado serían los heterociclos, cuya apertura reductora es mayormente la base del trabajo descrito en la presente memoria. La preparación de compuestos organolíticos a partir de los mismos se comentará de forma más detallada posteriormente.

2.4. Otros métodos

Existen otros métodos para la preparación de compuestos organolíticos, dentro de los que podemos destacar, la reacción de *Shapiro*,¹⁵ en la que se generan compuestos de 1-alkenil-litio a partir de arilsulfonilhidrazonas por reacción con un exceso de compuesto organolítico (esquema VI).



Esquema VI

Además, es posible la adición de litio a dobles enlaces, donde la carga negativa que se genera queda muy estabilizada (por ejemplo el caso del estilbena), y de igual forma se han generado compuestos organolíticos a partir de distintos precursores no halogenados¹⁶ (ruptura carbono-heteroátomo, adición a múltiples

¹³ (a) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064. (b) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 713.

¹⁴ Cohen, T.; Weisenfeld, R. B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3601.

¹⁵ Shapiro, R. H. *Org. React.* **1976**, *23*, 405.

¹⁶ Revisión: Guijarro, D.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1998**, *2*, 713.

enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo), tanto con litio metal como con reactivos organolíticos.

El litio metal, a pesar de ser muy utilizado en forma directa para la preparación de compuestos organolíticos, en ocasiones puede no ser lo suficientemente reactivo como para que se dé la reacción de litiación. En estos casos es necesaria la activación del metal. Por esta razón, a continuación se pasará a describir los distintos métodos que se pueden utilizar para este fin.

3. MÉTODOS DE ACTIVACIÓN DE LITIO METAL

Como se ha comentado en el apartado anterior, el litio metal es uno de los reactivos más utilizados en la preparación de compuestos organolíticos. En algunos casos, el proceso de generación de estos compuestos debe de realizarse a baja temperatura, para evitar la descomposición del intermedio organolítico (por ejemplo, si soporta algún grupo funcional). En estas condiciones el litio metal puede no ser suficientemente reactivo como para llevar a cabo la reacción de litiación. Existen en la bibliografía varios métodos para activar el metal, dentro de los que destacamos los que se indican a continuación.¹⁷

3.1. Activación por otro metal

Una de las formas de activar el litio es añadir pequeñas cantidades de otro metal. En la mayoría de los casos una pequeña cantidad de sodio (1-2%) aumenta la reactividad del litio¹⁸ frente a haluros de alquilo. El efecto del sodio se debe a la distorsión que crea en la red cristalina del litio, aumentando de esta manera la densidad de dislocaciones reactivas en la superficie, lo que facilita la iniciación de la reacción. Sin embargo, una mayor cantidad de sodio puede disminuir los rendimientos debido a reacciones secundarias, por ejemplo, las de acoplamiento tipo Wurtz.

3.2. Activación por ultrasonidos

La sonicación,^{17,19} debido al fenómeno de la cavitación, crea y expone nuevas superficies limpias de metal a los reactivos. De esta forma, se pueden generar metales finamente divididos que aumentan el área superficial efectiva, aumentando además la dispersión del metal en el medio de reacción. Se ha verificado que los ultrasonidos aceleran los procesos de transferencia monoelectrónica^{19b} (mecanismo SET) desde el metal al reactivo. Con esta metodología se han llevado a cabo reacciones en condiciones más suaves y en tiempos de reacción más cortos.^{19b,20}

¹⁷ Cintas, P. *Activated Metals in Organic Synthesis*; CRC Press: Boca Ratón, 1993.

¹⁸ Kamienski, C. W.; Esmay, D. L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1807.

¹⁹ (a) Abdulla, R. F. *Aldrichimia Acta* **1988**, *21*, 31. (b) Luche, J. L.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Sinisterra-Gago, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4125.

²⁰ (a) Luche, J. L.; Damiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7926. (b) De Souza-Barboza, J. C.; Petrier, J.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1212.

3.3. Activación por disolventes

Es conocido que en algunas reacciones con metales, éstos se pueden activar usando determinados disolventes. El litio, por ejemplo, se puede disolver en HMPA (hexametilfosforamida, disolvente polar aprótico) dando una disolución de color azul, con una concentración en torno a 1 M, que es estable durante algunas horas. Así, con este disolvente se pueden generar reactivos organolíticos con buenos rendimientos.²¹

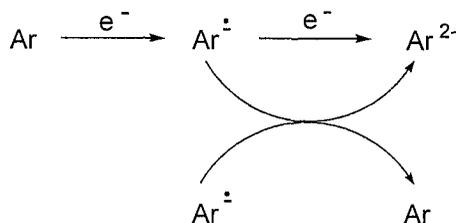
También se utilizan las disoluciones de litio en amoníaco o en aminas primarias^{20b} (disoluciones de color azul oscuro), en las que el litio se disocia más o menos completamente para dar Li^+ y electrones solvatados.

3.4. Uso de transportadores de electrones

El uso de un areno o un dieno como transportador de electrones desde la superficie del metal hasta el sustrato es un modo eficaz de activación de las reacciones de litación.²² Este método permite llevar a cabo reacciones a baja temperatura, haciendo posible la presencia de distintos grupos funcionales en los organolíticos generados. Este método de activación del litio metal es el método empleado en esta memoria.

3.4.1. Arenos como transportadores de electrones

Un anión radical de un hidrocarburo aromático se puede definir como la especie que resulta de la reducción química, electrolítica o fotolítica de este compuesto. El proceso puede continuar, y una segunda reducción da origen a una especie diamagnética con un par de electrones en un mismo orbital molecular, si bien el dianión también se puede originar por desproporción del anión radical (esquema VII).



Esquema VII

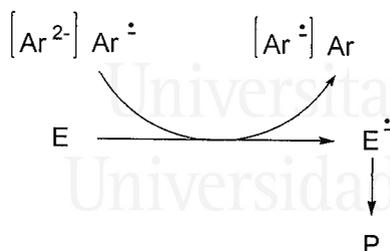
Estas especies (aniones radicales y dianiones) pueden dar lugar a dos tipos de procesos. En primer lugar, el sistema aromático puede actuar meramente como un

^{20b} De Souza-Barboza, J. C.; Petrier, J.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1212.

²¹ (a) Fraenkel, G.; Ellis, S. H.; Dix, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1406. (b) Dye, J. L. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *32*, 327.

²² Revisión: Holy, N. L. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 243.

portador de electrones, transfiriendo un electrón a una especie receptora (E) que por posteriores transformaciones evoluciona hasta el producto (P) (esquema VIII).



Esquema VIII

Por otro lado, el anión radical (o el dianión) pueden actuar como bases fuertes, abstrayendo protones de compuestos con $\text{pK}_a < 33$. Los dos procesos son rápidos, aunque comparativamente la transferencia electrónica es mucho más rápida. Así, incluso en compuestos donde la abstracción de protones está favorecida termodinámicamente ($\text{pK}_a = 20-23$), se da preferentemente la transferencia de electrones.

Una forma de determinar la reactividad de un anión radical es el potencial de reducción del areno en cuestión. Estos potenciales son muy bajos para los sistemas aromáticos más utilizados [4,4'-di-*tert*-butilbifenilo (-2'14 V), naftaleno (-1'98 V), bifenilo (-2'05 V)]²³ pero el litio es capaz de reducirlos, generando así potentes agentes reductores en disolución que pueden dar lugar a reducciones de los substratos orgánicos de forma más efectiva. El poder de reducción se verá aumentado por la presencia del dianión: los factores que favorezcan la aparición de esta especie harán más efectivo el proceso. Por ejemplo, el empleo de una cantidad subestequiométrica del areno y un exceso de litio metal favorece la aparición del dianión. Además el uso de una pequeña cantidad de areno presenta las ventajas de evitar reacciones laterales del areno con el substrato y facilitar la purificación del producto de reacción. En el esquema IX podemos ver el ciclo catalítico de este tipo de procesos.

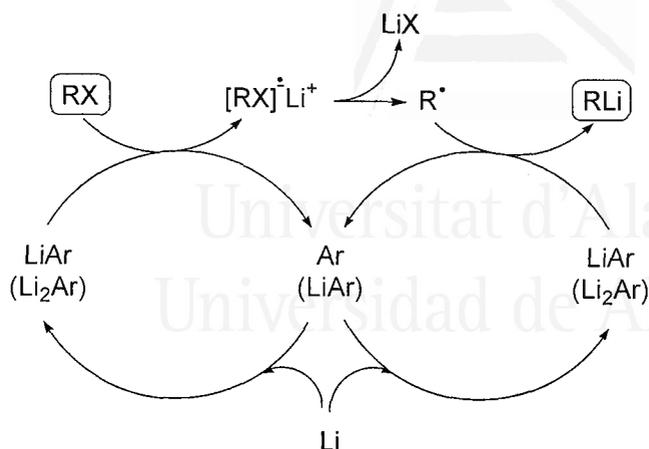
En 1978, Screttas^{13a} utilizó una cantidad catalítica de naftaleno en la ruptura de fenil tioéteres y en 1981, Rieke²⁴ aprovechó el poder reductor del sistema litio-areno para poder reducir sales metálicas, originando metales finamente divididos, muy activos. Además, el procedimiento ha resultado eficaz en la formación de compuestos organolíticos a partir de substratos orgánicos variados.²⁵

^{13a} Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064.

²³ Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924.

²⁴ Rieke, R.; Tzu-jung Li, P.; Uhm, S. T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4323.

²⁵ Revisión: Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 155.



Esquema IX

Una vez vistos, de una forma general, los distintos métodos para la formación de compuestos organolíticos y para la activación del litio metal, se pasará a desarrollar de una forma más detallada la obtención de compuestos organolíticos funcionalizados, en especial a partir de apertura reductora de heterociclos, utilizando un areno para la activación del metal, ya que esta metodología es la empleada mayoritariamente en el trabajo descrito en la presente memoria.

4. COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS FUNCIONALIZADOS

Los compuestos organolíticos funcionalizados²⁶ son intermedios útiles en química orgánica sintética porque su reacción con diferentes electrófilos da directamente moléculas polifuncionalizadas.²⁷ La estabilidad de estos compuestos organolíticos depende de tres factores:

- la hibridación del átomo de carbono que soporta el átomo de litio.
- la compatibilidad de la función con el enlace carbono-litio.
- las posiciones relativas de la función y el centro carbaniónico.

Los intermedios de tipo **I** con $n = 0$, también llamados carbenoides, son especies inestables que descomponen por un proceso de α -eliminación para dar carbenos.²⁸ Todavía son más inestables los intermedios de tipo **I** con $n = 1$, los cuales incluso a temperaturas muy bajas dan procesos de β -eliminación para dar olefinas.²⁹ En el caso de intermedios de tipo **II** con $Y = O$, NR y $n = 1$, esta reacción

²⁶ (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem* **1991**, 2, 155. (b) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, 1, 67.

²⁷ Ver ref.: 6a, 6c, p. 8.

²⁸ (a) Schöllkopf, U.; Küppers, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 1503. (b) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1970**, 9, 763.

²⁹ Barluenga, J.; Yus, M.; Concellón, J. M.; Bernad, P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2721, y las referencias citadas en ésta publicación.

lateral puede ser evitada a temperaturas muy bajas cuando existe una carga negativa sobre el heteroátomo (figura I).²⁶

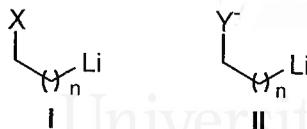
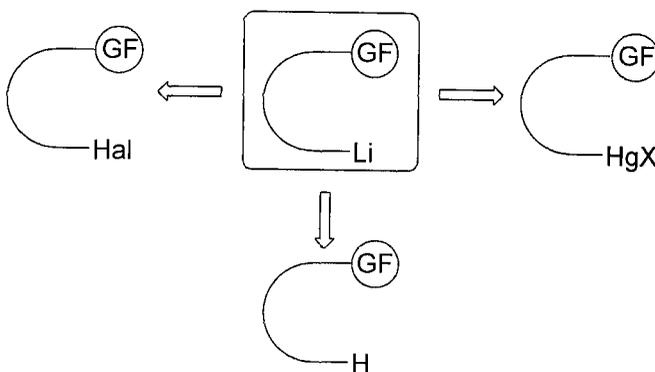


Figura I

Para $n > 2$ la estabilidad de los intermedios de tipo I ó II se incrementa considerablemente porque los procesos de ω -eliminación se dan menos fácilmente.

Los métodos que han sido empleados mayoritariamente para la preparación de compuestos organolíticos funcionalizados son:

- transmetalación mercurio-litio³⁰
- intercambio halógeno-litio³¹
- litiación directa de algunas moléculas funcionalizadas con una base fuerte (esquema X).³²



Esquema X

²⁶ (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem* **1991**, 2, 155. (b) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, 1, 67.

³⁰ Ver: (a) ref. 12a, p. 9. (b) ref. 12b, p. 9. (c) Barluenga, J.; Villamaña, J.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 355. (d) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Villamaña, J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1560. (e) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Villamaña, J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2685.

³¹ (a) Barluenga, J.; Flórez, J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1153. (b) Barluenga, J.; Fernández, J. R.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 203. (c) Barluenga, J.; Rubiera, C.; Fernández, J. R.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 425. (d) Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3767. (e) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7643.

³² (a) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1135. (b) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4859. (c) Beak, P.; Basu, A.; Gallagher, D. J.; Park, Y. S.; Thayumanovan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 552 y referencias citadas en esta publicación.

El litio comercialmente asequible es suficientemente reactivo para llevar a cabo estas transformaciones, salvo que la reacción tenga que ser llevada a cabo a baja temperatura. En este caso es necesario activar al metal.¹⁷ La activación del metal puede ser llevada a cabo, tal y como se ha visto anteriormente, disolviendo el mismo en presencia de una cantidad estequiométrica de un areno,²² siendo el tetrahidrofurano el disolvente utilizado más comúnmente, y el naftaleno y 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo (DTBB) los arenos más comunes. Más recientemente,³³ se ha encontrado que el uso de una cantidad catalítica de un areno es un método muy útil para la preparación de compuestos organolíticos inestables bajo condiciones de reacción muy suaves.³⁴ Esta litiación catalizada por un areno ha sido utilizada para la preparación de:

- (a) compuestos organolíticos a partir de compuestos no halogenados.³⁵
- (b) intermedios organolíticos funcionalizados inestables.³⁶
- (c) sintones polilitados.³⁷

Entre los precursores no halogenados de compuestos organolíticos, son especialmente interesantes los heterociclos (debido a su accesibilidad), que pueden ser abiertos por un proceso de apertura reductora de dos electrones.³⁸ Pasaremos a desarrollar ahora la preparación de este tipo de compuestos organolíticos, y sus aplicaciones sintéticas.

5. COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS FUNCIONALIZADOS A PARTIR DE LA APERTURA REDUCTORA DE HETEROCICLOS

El tratamiento de diferentes heterociclos con litio en presencia de un areno (naftaleno y 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo son los usados más frecuentemente, como se

¹⁷ Cintas, P. *Activated Metals in Organic Synthesis*; CRC Press: Boca Ratón, 1993.

²² Holy, N. L. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 243.

³³ Yus, M.; Ramón, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398.

³⁴ Ver ref. 25, p. 13.

³⁵ Publicaciones de nuestro laboratorio en este campo: (a) Alonso, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11457. (b) Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11445. (c) Guijarro, D.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1327. (d) Guijarro, D.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8551.

³⁶ Publicaciones de nuestro laboratorio en este campo: (a) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1907. (b) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2997. (c) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1649. (d) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3210.

³⁷ Publicaciones de nuestro laboratorio en este campo: (a) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2011. (b) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 253. (c) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7857. (d) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13269. (e) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 231. (f) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3375. (g) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1747.

³⁸ Gray, M.; Tinkl, M.; Snieckus, V. En *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G.; McKillop, A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1995; vol. 11, p. 12.

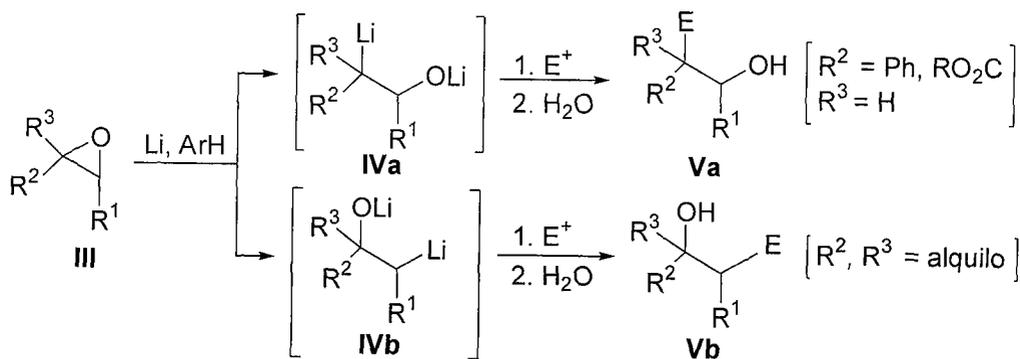
ha visto en el apartado anterior) de forma estequiométrica o catalítica, lleva a la obtención de compuestos organolíticos funcionalizados, los cuales por reacción con distintos electrófilos dan lugar a moléculas polifuncionalizadas. Las condiciones de reacción necesarias para la apertura reductora de estos sistemas depende del tamaño del ciclo, de los distintos sustituyentes y de la naturaleza del heteroátomo en los heterociclos.

En los siguientes apartados se describirá, clasificada según el tamaño del ciclo, la información recogida en la literatura científica sobre apertura reductora de distintos heterociclos.

5.1. Heterociclos de tres eslabones

5.1.1. Epóxidos

La preparación y caracterización de dianiones obtenidos por la apertura reductora de epóxidos (**III**) con litio y una cantidad estequiométrica de un areno (bifenilo o naftaleno) fue estudiada por *Bartmann*³⁹ en 1986. La conversión de epóxidos en compuestos organolíticos β -oxigenados no es posible a bajas temperaturas con el metal sin activar, pero las reacciones tienen que ser llevadas a cabo a -90°C para evitar la descomposición del mismo. Por eso es necesaria la activación del metal con el areno. La regioselectividad en la apertura del anillo se investigó para el caso de epóxidos sustituidos en los que los dos enlaces carbono-oxígeno son diferentes. En todos los casos, tras la reacción con electrófilos solo se encontró uno de los posibles regioisómeros. Cuando el sustituyente es un grupo fenilo o éster (**Va**), la apertura reductora se da a través del carbanión más sustituido. Sin embargo, en el caso de sustituyentes alquilo (**Vb**), la reacción transcurre a través de un anión alquílico primario, más estable. Esto indica que o bien hay un efecto estabilizante de los sustituyentes durante la formación del carbanión o una diferencia en la estabilidad de los dos posibles intermedios (**IVa** y **IVb**) inicialmente formados (esquema XI).⁴⁰



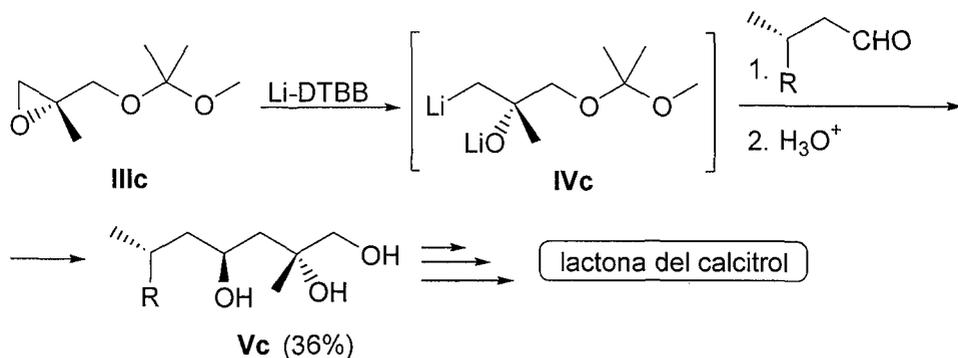
Esquema XI

³⁹ Bartmann, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 653.

⁴⁰ Dorigo, A. E.; Houk, K. N.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8976.

La apertura reductora de epóxidos es uno de los métodos más generales y fáciles para la generación de compuestos organolíticos β -oxigenados. La reacción de estos dianiones con compuestos carbonílicos es especialmente interesante debido a que, dependiendo de las condiciones de reacción, se pueden obtener 1,3-dioles en un solo paso de forma estereoselectiva.⁴¹ Estos intermedios también pueden ser preparados por desprotonación de compuestos β -hidroximercurícos, seguida de transmetalación mercurio-litio⁴² y por desprotonación de β -clorohidrinás seguida de litiación con naftalenuro de litio.^{31a}

Dado que se pueden obtener fácilmente epóxidos enantioméricamente puros a partir de hidroxiaácidos naturales, o por epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos,⁴³ la apertura reductora de epóxidos permite la preparación de dianiones quirales del tipo **II** ($Y = O$, $n = 1$; figura I). Esta estrategia se emplea en uno de los pasos de la síntesis de la lactona del calcitrol⁴⁴ usando di-*tert*-butilbifeniluro de litio como agente de reducción (esquema XII).



Esquema XII

Más recientemente, se han preparado dioles y β -hidroxiaácidos de forma enantioméricamente pura partiendo de epóxidos quirales comercialmente asequibles o fácilmente sintetizables^{45,46}. En esos casos, la apertura reductora se llevó a cabo con litio y una cantidad catalítica de DTBB,³³ obteniéndose los correspondientes

^{31a} Barluenga, J.; Flórez, J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1153.

³³ Yus, M.; Ramón, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398.

⁴¹ Cohen, T.; Jeong, I.-H.; Mudryk, B.; Bhupathy, M.; Awad, M. M. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1528.

⁴² Ver ref. 29, p. 14.

⁴³ Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

⁴⁴ Conrow, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5553.

⁴⁵ Moriarty, R. M.; Enache, L. A.; Kinney, W. A.; Allen, C. S.; Canary, J. W.; Tuladhar, S. M.; Guo, L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5139.

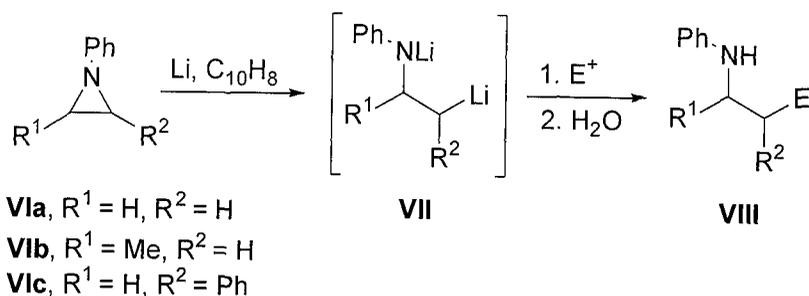
⁴⁶ (a) Tarhouni, R.; Kirschleger, B.; Rambaud, M.; Villeras, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 835.

(b) Sadhu, K. M.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 795.

compuestos quirales. Cuando se utiliza como electrófilo un compuesto carbonílico proquiral, se obtiene una mezcla de diastereoisómeros que puede ser fácilmente separable por cromatografía "flash" en columna, para dar los productos correspondientes de forma enantioméricamente pura.³⁶

5.1.2. Aziridinas y tiiranos

Las aziridinas no sufren apertura reductora por litoarenos a baja temperatura en las condiciones de reacción necesarias para evitar la descomposición de los correspondientes intermedios dianiónicos **VII**.⁴⁷ Sin embargo, la apertura reductora de estos heterociclos pueden llevarse a cabo con un exceso de litio en polvo junto con una cantidad catalítica de naftaleno. El tratamiento de las aziridinas **VI** bajo estas condiciones de reacción da los correspondientes intermedios organolíticos **VII**, los cuales por tratamiento con electrófilos a temperaturas entre -78 y 20°C dio las correspondientes aminas funcionalizadas **VIII**, tras hidrólisis (esquema XIII). Una limitación de esta reacción es que sólo tiene lugar si hay un grupo fenilo en el anillo de aziridina.



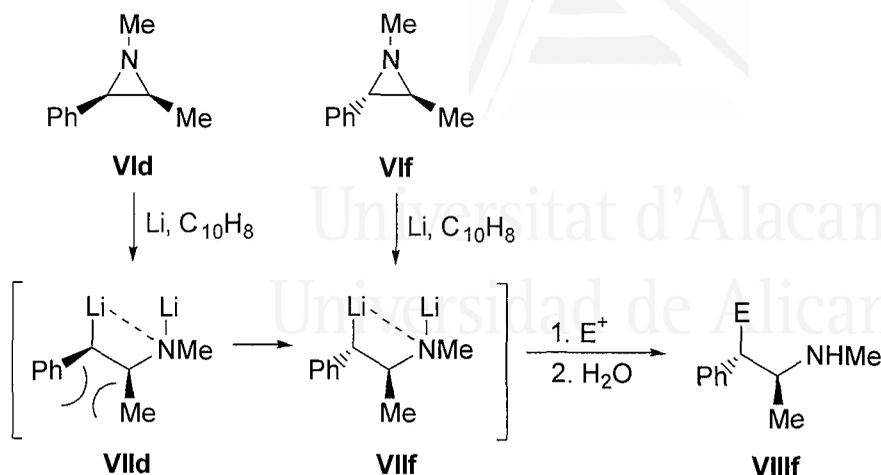
Esquema XIII

Cuando las aziridinas enantioméricamente puras **VIId** y **VIIf**⁴⁸ fueron sometidas a una litiación catalizada por naftaleno, seguida de la reacción con distintos electrófilos, se aislaron únicamente los productos **VIIIIf** en ambos casos.^{36c} Una posible explicación para estos resultados es que la especie dianiónica **VIIId** sufre inversión en el centro bencílico del carbanión para dar el intermedio **VIIIIf**, menos impedido estéricamente (esquema XIV).

³⁶ (a) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1907. (b) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2997. (c) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1649.

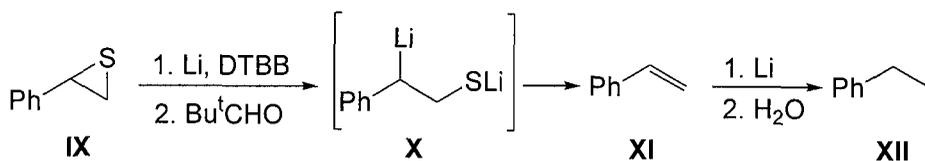
⁴⁷ Foubelo, F. Tesis Doctoral, Universidad de Oviedo, **1989**.

⁴⁸ Las aziridinas **IVd** y **IVf** se prepararon partiendo de la (-)-efedrina por cloración-ciclación intramolecular y a través de una reacción intramolecular tipo Mitsunobu, respectivamente.



Esquema XIV

Los tiiranos se pueden obtener fácilmente a partir de époxydos por tratamiento con tiourea en cloroformo.⁴⁹ Sin embargo, la apertura reductora de los mismos no se puede aplicar para la preparación de tioles funcionalizados. Como ejemplo tenemos la apertura del feniltiirano **IX** con un exceso de litio en la presencia de una cantidad catalítica de DTBB a -78°C , que bajo condiciones de reacción tipo Barbier (litiación en presencia del electrófilo),⁵⁰ dio feniletano (**XII**) después de hidrólisis (esquema XV).⁵¹



Esquema XV

Este resultado se puede explicar porque el compuesto organolítico β -tiofuncionalizado **X** es altamente inestable, por lo que sufre β -eliminación incluso a baja temperatura, para dar estireno (**XI**), el cual da lugar a feniletano (**XII**) en el medio fuertemente reductor que se genera tras la hidrólisis.

⁴⁹ Bordwell, F. G.; Anderson, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4959.

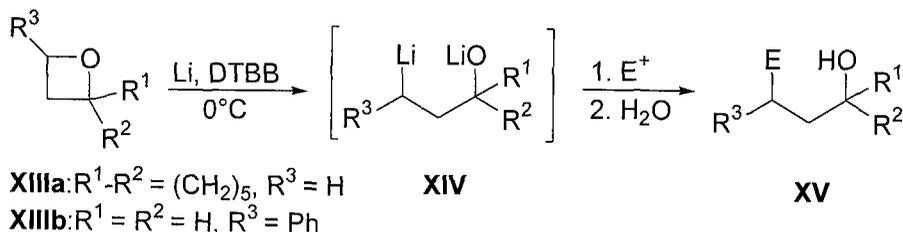
⁵⁰ Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related One-Pot Processes*; Springer-Verlag: Berlin, 1993.

⁵¹ Almena, J. Tesis Doctoral, Universidad de Alicante, **1996**.

5.2. Heterociclos de cuatro eslabones

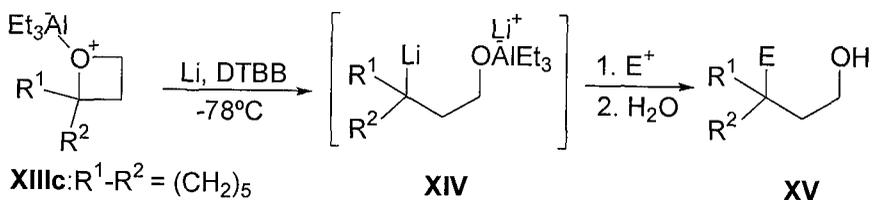
5.2.1. Oxetanos

Los oxetanos pueden sufrir apertura reductora con litio y una cantidad estequiométrica de DTBB en THF a 0°C para dar compuestos organolíticos γ -oxigenados de tipo **II** (Y = O, n = 2; figura I).⁵² Estas especies son mucho más estables que las correspondientes especies β -oxigenadas, las cuales deben ser preparadas a -78°C para evitar su descomposición. En el caso de los oxetanos asimétricos **XIII**, la apertura reductora se da de forma que se obtiene el compuesto organolítico menos sustituido, salvo para el caso de que el oxetano tenga un sustituyente fenilo, en el cual se obtiene el dianión bencílico ($R^3 = Ph$). La reacción de estas especies dianiónicas con electrófilos, mayoritariamente compuestos carbonílicos, da los alcoholes funcionalizados **XV**, después de hidrólisis (esquema XVI).⁵²



Esquema XVI

Se puede obtener la regioquímica opuesta para la apertura de oxetanos asimétricos cuando ésta se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis, como $AlEt_3$ a -78°C en THF con litio y DTBB (esquema XVII).⁵³



Esquema XVII

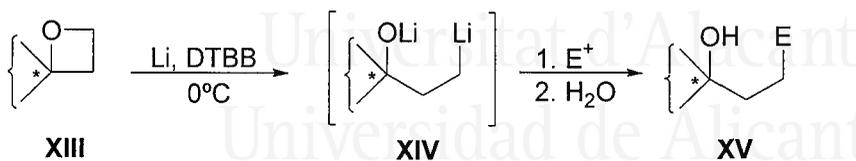
Los oxetanos quirales **XIII**, por ejemplo los obtenidos a partir de la (-)-mentona y (+)-mentona, o el preparado a partir del (-)-glicidol *O*-MOM protegido (comercialmente asequible, figura II),⁵⁴ sufren apertura reductora a 0°C en THF, con

⁵² (a) Gil, J. F.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9535. (b) Gil, J. F.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7307.

⁵³ Mudryk, B.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5760.

⁵⁴ Okuma, K.; Tanaka, Y.; Kaji, S.; Ohta, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5133.

un exceso de litio en presencia de una cantidad catalítica de DTBB para dar los intermedios **XIV**, los cuales por reacción con distintos electrófilos dan lugar a los alcoholes funcionalizados quirales **XV** (esquema XVIII).⁵⁵



Esquema XVIII

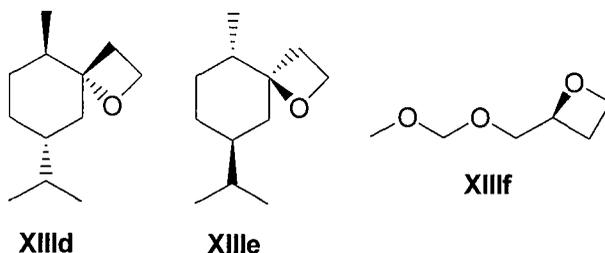
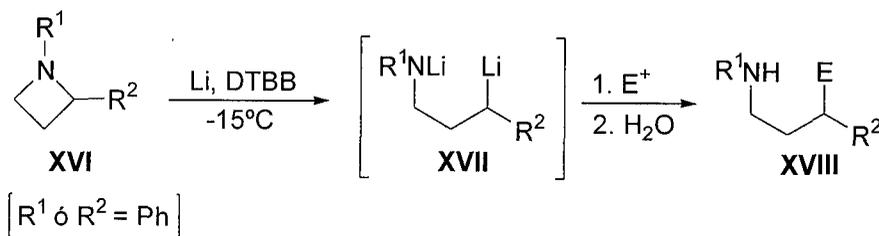


Figura II

5.2.2. Azetidinas y tietanos

Las azetidinas y tietanos también sufren apertura reductora del anillo en presencia de litio y una cantidad catalítica de DTBB para dar, tras reacción con distintos electrófilos seguida de hidrólisis, las correspondientes aminas y tioles funcionalizados. Debido a la menor tensión en el anillo, los procesos de apertura han de ser llevados a cabo a temperaturas más elevadas que en el caso de los correspondientes ciclos de tres eslabones.

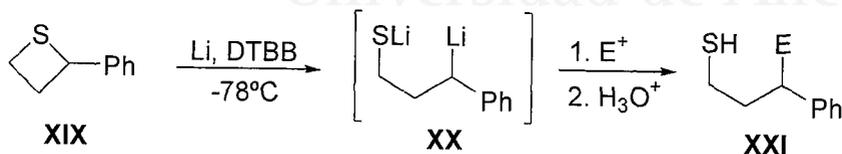
En el caso de las azetidinas **XVI**, la apertura reductora ha de ser llevada a cabo a -15°C para obtener los intermedios organolíticos γ -nitrogenados **XVII** de tipo **II** ($\text{Y} = \text{NR}$, $n = 2$, figura I), siendo además necesaria la presencia de un grupo fenilo en la posición 1 ó 2 para que tenga lugar (esquema XIX).



⁵⁵ Bachki, A.; Falvello, L. R.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2633.

Esquema XIX

Los tietanos están menos tensionados que otros heterociclos anteriormente comentados debido a la mayor longitud del enlace carbono-heteroátomo. Por esa razón los tietanos **XIX** sólo pueden ser abiertos reductoramente cuando en la posición 2- tienen un grupo fenilo. En este caso la apertura puede ser llevada a cabo en menos de 1 hora a -78°C , y tras posterior reacción del intermedio organolítico γ -funcionalizado **XX** con distintos electrófilos, seguida de hidrólisis ácida, se obtienen los tioles funcionalizados **XXI** (esquema XX).⁵¹



Esquema XX

5.3. Heterociclos de cinco eslabones

Como se ha visto anteriormente, debido a la tensión del anillo, los heterociclos de tres eslabones sufren apertura reductora a temperaturas más bajas que los de cuatro, y éstos que los de cinco. Se ha logrado, sin embargo, la apertura reductora a -78°C del tetrahidrofurano en presencia de trifluoruro de boro-eterato, un exceso de litio y una cantidad catalítica de un areno, para dar compuestos organolíticos γ -funcionalizados.^{56,57}

Se ha visto también, que tanto para los heterociclos de cinco eslabones oxigenados, como para los de nitrógeno y azufre, la apertura reductora del ciclo puede ser llevada a cabo de forma satisfactoria a baja temperatura, cuando en la posición 2- del ciclo hay un sustituyente fenilo o alqueno, necesario para la apertura, debido a que estabiliza el carbanión que se forma.^{51,56,58}

Un ejemplo de este tipo de reacciones de apertura reductora de heterociclos de cinco eslabones es la apertura del ftalano **XXII**, que puede ser abierto con litio y una cantidad catalítica de DTBB para dar el dianión **XXIII**, que tras tratamiento con distintos electrófilos y posterior hidrólisis da lugar a los correspondientes productos **XXV**.⁵⁹ Los dioles derivados de la reacción del intermedio **XXIII** con compuestos carbonílicos son fácilmente ciclados en medio ácido para dar éteres cíclicos de 6 eslabones. Además, si tras la adición del primer electrófilo se mantiene el alcoholato resultante a temperatura ambiente durante cuatro horas junto con el agente de

⁵¹ Almena, J. Tesis Doctoral, Universidad de Alicante, 1996.

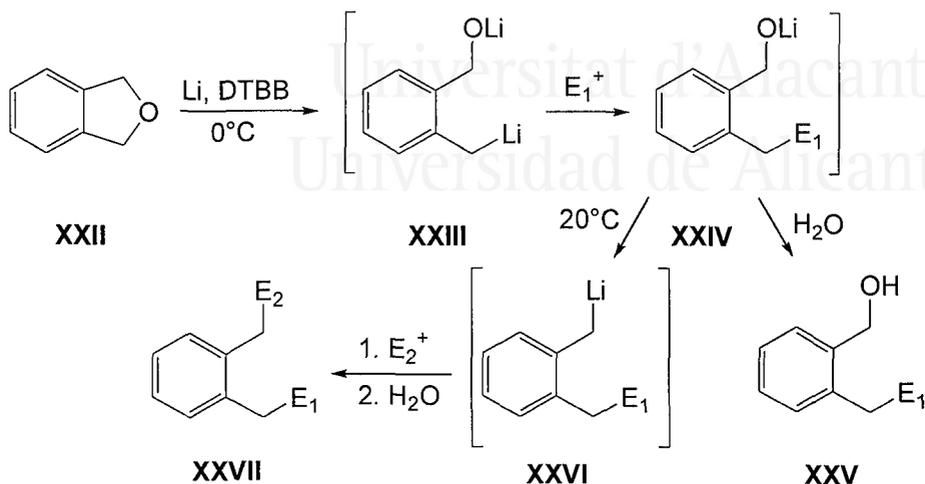
⁵⁶ Para la versión estequiométrica, ver: Mudryk, B.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1866.

⁵⁷ Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3585.

⁵⁸ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8545.

⁵⁹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351.

litiación, se obtiene el organolítico **XXVI**, que reacciona con un segundo electrófilo para dar lugar tras hidrólisis a los productos difuncionalizados **XXVII** (esquema **XXI**).⁵⁹



Esquema XXI

Para el caso de ftalanos con sustituyentes en la posición 2, la apertura reductora en las condiciones anteriores se da mayoritariamente a través del dianión más estable de los dos posibles.⁶⁰

La *N*-fenilindolina sufre el mismo tipo de apertura reductora que el ftalano, cuando la reacción tiene se llevar a cabo a 20°C.⁵⁸ En este caso, por tanto, no se puede dar el proceso de introducción de un segundo electrófilo siguiendo la metodología mostrada anteriormente.

En el caso del tioftalano, la reacción sí que se da exactamente en las mismas condiciones de reacción y a la misma temperatura que el ftalano, con lo cual la funcionalización secuencial del mismo, transcurre de forma similar a éste.⁶¹

Aplicando la metodología desarrollada por *Screttas* y *Micha-Screttas* para la generación de carbaniones a partir de feniltioéteres por tratamiento con naftalenuro de litio,^{13b} también se han abierto heterociclos de cinco eslabones con un átomo de azufre unido al anillo aromático condensado, usando litio-DTBB, para dar tiofenoles funcionalizados tras la reacción con electrófilos y posterior hidrólisis con agua.^{62,63}

^{13b} Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 713.

⁵⁸ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8545.

⁵⁹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351.

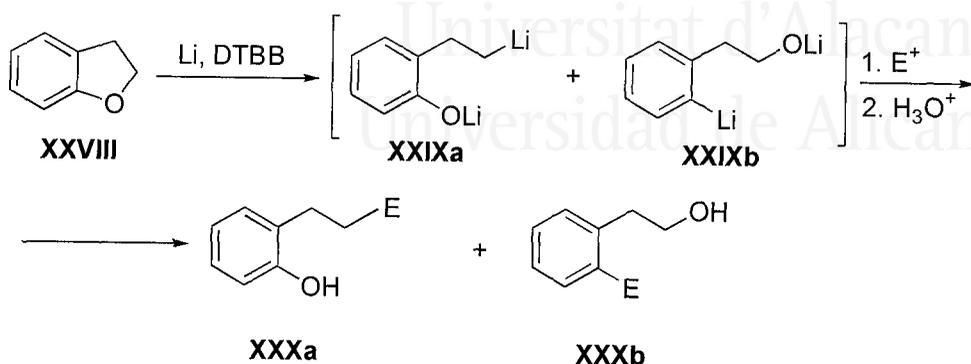
⁶⁰ (a) Azzena, U.; Demartis, S.; Fiori, M. G.; Melloni, G.; Pissano, L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8123. (b) Azzena, U.; Demartis, S.; Melloni, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4913.

⁶¹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1859.

⁶² (a) Cohen, T.; Chen, F.; Kulinski, T.; Florio, S.; Capriati, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4459. (b) Florio, S.; Capriati, V.; Gallo, A.; Cohen, T.; Chen, F.; Kulinski, T. *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, *126*, 351.

⁶³ Florio, S.; Capriati, V.; Gallo, A.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4463.

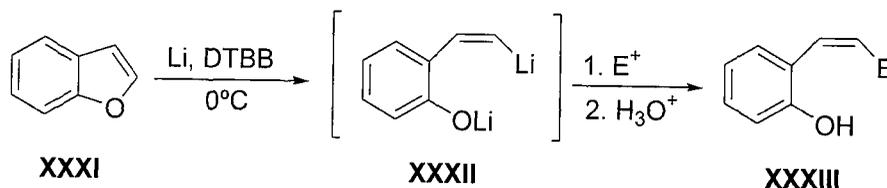
Recientemente, en nuestro departamento se ha conseguido llevar a cabo la apertura reductora del 2,3-dihidrobencofurano (**XXVIII**),⁶⁴ comercialmente asequible, con litio en polvo y una cantidad catalítica de DTBB, observándose la formación de los productos **XXIXa** y **XXIXb**, en proporción 4/1 respectivamente (esquema XXII).



Esquema XXII

Para todos los electrófilos utilizados, se aisló el producto **XXIXa**, no ocurriendo lo mismo en el caso del producto **XXIXb**, ya que es el minoritario y sólo se pudo aislar en algunos casos.

También se ha estudiado recientemente la apertura reductora del 2,3-benzofurano (**XXXI**),^{64b} comercialmente asequible, que tras reacción con electrófilos y posterior hidrólisis, dio los compuestos **XXXIII**, siendo en todos los casos *Z* la configuración del doble enlace (esquema XXIII).



Esquema XXIII

5.4. Heterociclos de seis eslabones.

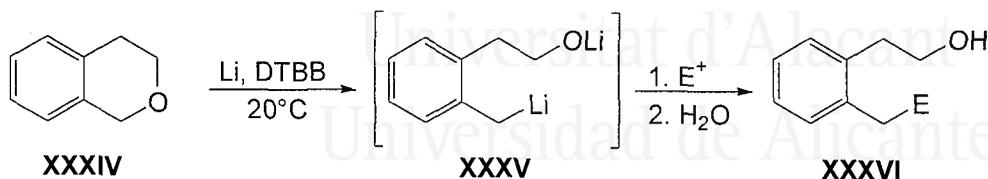
Al igual que en el caso de los heterociclos de cinco eslabones, para que se de la apertura reductora del tetrahidropirano, la piperidina y el tiano con litio y DTBB, se necesita la presencia en el ciclo de sustituyentes que estabilicen la especie dianiónica que se forma tras la apertura.^{51,56}

⁵¹ Almena, J. Tesis Doctoral, Universidad de Alicante, 1996.

⁵⁶ Mudryk, B.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 1866.

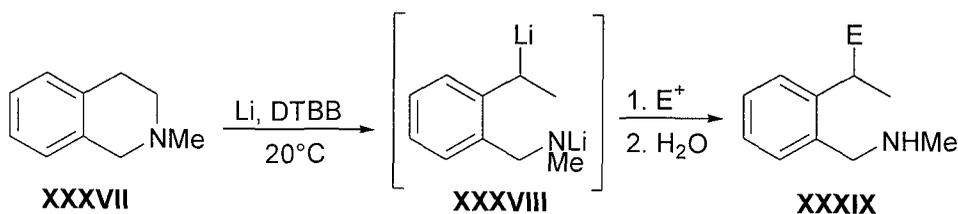
⁶⁴ (a) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 7759. (b) Vicente Ferrández, F. J. Tesis de Licenciatura, Universidad de Alicante, 2000.

El isocromano **XXXIV**, un homólogo heterocíclico del ftalano **XXII**, da la especie dianiónica **XXXV** cuando se trata con litio y una cantidad catalítica de DTBB. A través del intermedio **XXXV** se obtienen los alcoholes funcionalizados **XXXVI**, tras reacción con distintos electrófilos e hidrólisis final (esquema XXIV).⁶⁵



Esquema XXIV

Para el caso de la *N*-feniltetrahydroisoquinolina, la apertura reductora con litio y una cantidad catalítica de DTBB, transcurrió de forma similar al caso del ftalano. Sin embargo, en el caso de la *N*-metiltetrahydroisoquinolina **XXXVII**, en las mismas condiciones de reacción, se aislaron los productos **XXXIX** que proceden del dianión **XXXVIII**, en lugar de las aminas homólogas al alcohol **XXXVI** (esquema XXV).⁵⁸



Esquema XXV

El anillo de tioisocromano también sufre la misma apertura reductora que el isocromano con litio en exceso y una cantidad catalítica de DTBB, a -78°C , para dar los correspondientes tioles funcionalizados.⁶¹

De igual manera,¹³ el heterociclo **XL** sufre apertura reductora con litio-DTBB a -10°C para dar lugar a los intermedios **XLI**, los cuales conducen a los tiofenoles 2-funcionalizados **XLII** tras tratamiento con electrófilos e hidrólisis final ácida (esquema XXVI).⁶²

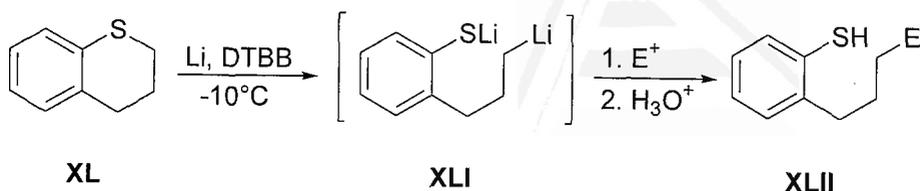
¹³ (a) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064. (b) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 713.

⁵⁸ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8545.

⁶¹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1859.

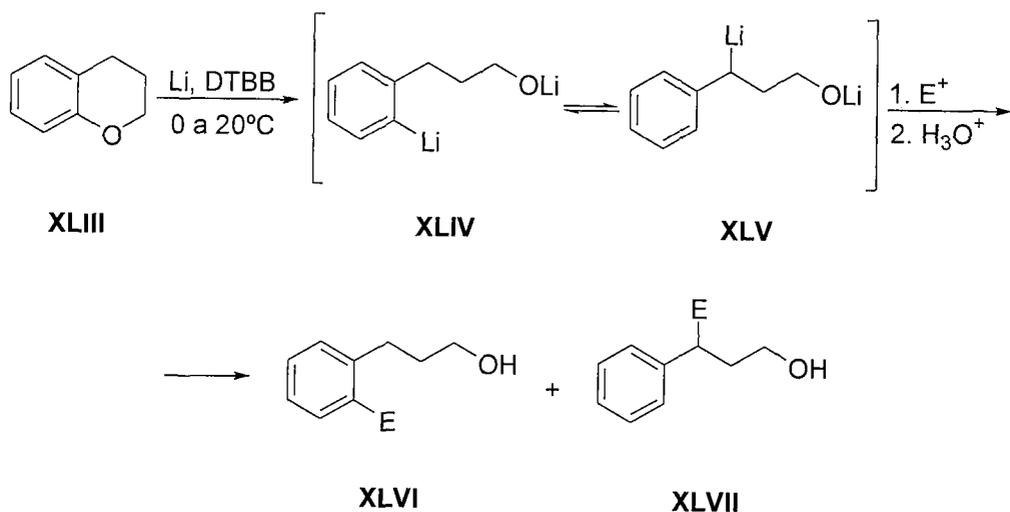
⁶² (a) Cohen, T.; Chen, F.; Kulinski, T.; Florio, S.; Capriati, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4459. (b) Florio, S.; Capriati, V.; Gallo, A.; Cohen, T.; Chen, F.; Kulinski, T. *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, *126*, 351.

⁶⁵ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 3365.



Esquema XXVI

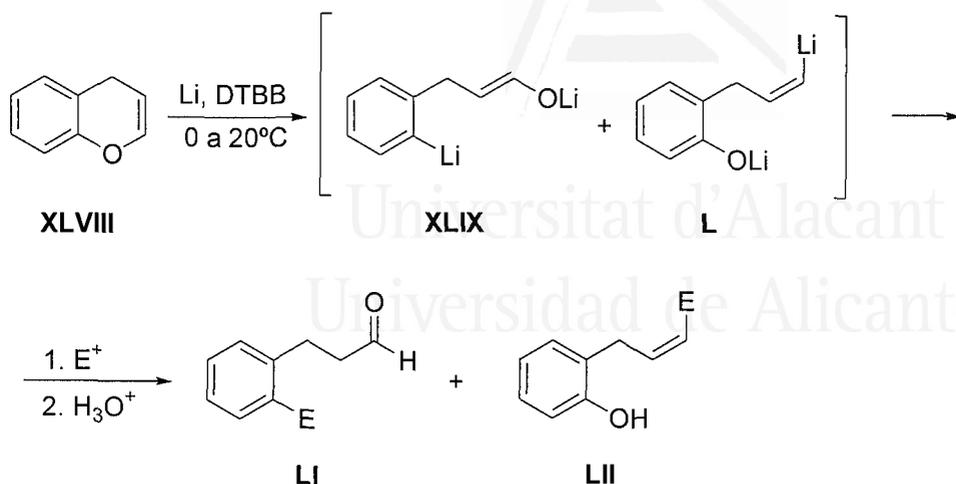
También se ha estudiado recientemente la apertura reductora del 3,4-dihidro-2H-benzopirano (**XLIII**).^{64b} En este caso, la hidrólisis ácida final, tras adición de los correspondientes electrófilos condujo a la obtención de los dos isómeros **XLVI** y **XLVII**, que pudieron ser aislados por cromatografía en columna. La obtención de esos productos se explica porque el intermedio organolítico inicialmente formado **XLIV** podría evolucionar con el tiempo al isómero bencílico **XLV**, más estable, a través de una reacción ácido-base intra o intermolecular (esquema XXVII).



Esquema XXVII

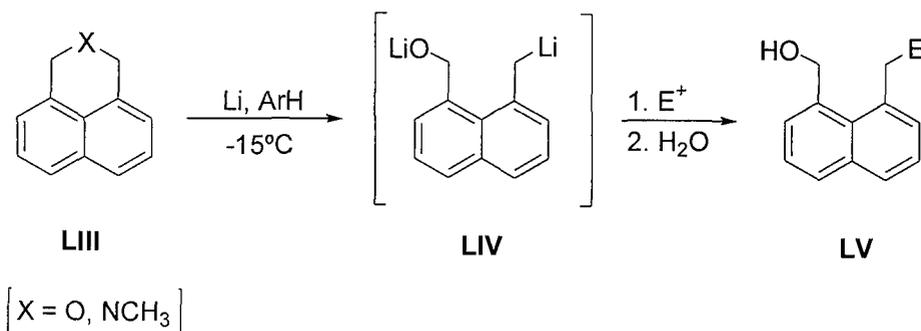
La apertura reductora del 4H-cromeno (**XLVIII**)^{64b} fue llevada a cabo de la misma forma, obteniéndose los compuestos **LI** y **LII** a través de los correspondientes intermedios organolíticos **XLIX** y **L** (esquema XXVIII). A través del intermedio **XLIX**, por equilibrio cetoenólico, se obtiene el aldehído **LI**. A través del otro intermedio, el compuesto organolítico **L**, se obtiene la correspondiente olefina **Z LII**.

^{64b} Vicente Ferrández, F. J. Tesis de Licenciatura, Universidad de Alicante, 2000.



Esquema XXVIII

La apertura reductora de los heterociclos de seis eslabones **LIII** con litio y una cantidad catalítica de un areno y su reacción posterior con electrófilos también ha sido utilizada recientemente para la síntesis de los derivados de naftaleno 1,8-disustituídos **LV** (esquema XXIX).⁶⁶



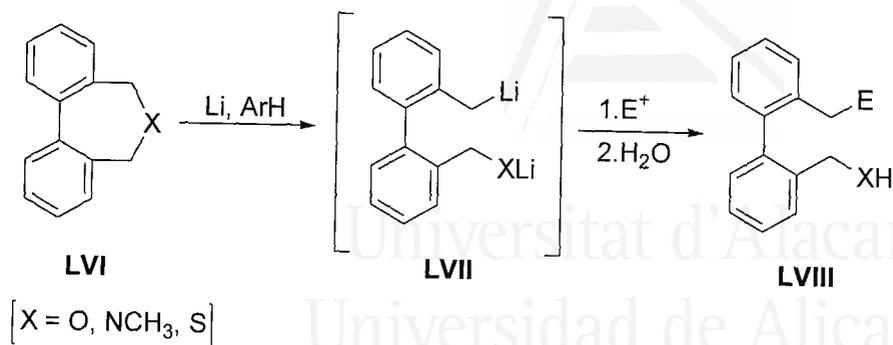
Esquema XXIX

5.5. Heterociclos de siete eslabones.

Los heterociclos de siete eslabones del tipo **LVI**, también sufren apertura reductora, para dar los biarilos-2,2'-disustituídos **LVIII** (esquema XXX).^{66,67} La temperatura a la que se lleva a cabo la reacción varía según cual sea el heteroátomo que forma parte del ciclo (-15°C para X = O, 0°C para NCH₃, -78°C para X = S).

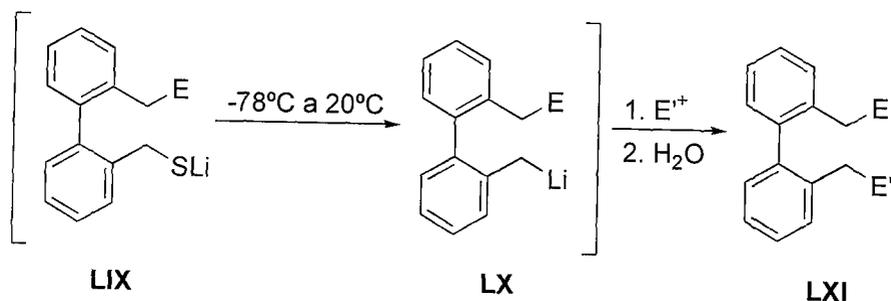
⁶⁶ Azzena, U.; Demartis, S.; Pilo, L.; Piras, E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8375.

⁶⁷ Yus, M.; Foubelo, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2469.



Esquema XXX

Quando se realiza esta reacción con la 1,7-dihidrobenzotiepina (LVI, X = S), se pueden introducir dos electrófilos distintos en la molécula. Si tras la introducción del primer electrófilo (LIX) se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente, se produce la rotura bencílica del enlace C-S, formándose el intermedio organolítico LX, que tras reacción con un segundo electrófilo y posterior hidrólisis con agua da los productos LXI (esquema XXXI).⁶⁷



Esquema XXXI

6. CONCLUSION

La apertura reductora de heterociclos con litio en presencia de un areno en cantidades estequiométricas o catalíticas es uno de los métodos más generales para preparar compuestos organolíticos funcionalizados, especies que pueden ser preparadas a veces a partir de metodologías más tediosas y/o usando materiales de partida menos accesibles. La reacción de estos intermedios organolíticos con diferentes electrófilos da compuestos polifuncionalizados de interés sintético en un solo paso, pudiéndose obtener compuestos enantioméricamente puros cuando se parte de heterociclos quirales.

⁶⁷ Yus, M.; Foubelo, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2469.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO I
**“Modificación estructural de
monosacáridos a través de
compuestos organolíticos
funcionalizados”**



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. INTRODUCCIÓN

Los azúcares son productos naturales que presentan un gran interés debido a que se pueden encontrar formando parte de la estructura de muchos compuestos biológicamente activos. Además, están dotados con una gran riqueza de atributos estereoquímicos,^{68,69} por lo que la investigación en esta área se ha visto impulsada a lo largo de los últimos años.

Las características que presentan los azúcares que hacen que se ajusten a muchos de los requisitos buscados por un químico orgánico en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros se pueden resumir en:

- (a) son una fuente relativamente barata y renovable de compuestos quirales, disponibles en una gran variedad de formas cíclicas y acíclicas, longitudes de cadena y estados de oxidación.
- (b) están dotados de una gran cantidad de características conformacionales, funcionales y estereoquímicas, lo que permite su utilización en un gran número de reacciones de forma selectiva.

Estas características aseguran que las reacciones en las que participan van a tener lugar de forma regio- y estereoselectiva, hecho que no se da fácilmente en el caso de otros compuestos orgánicos.

Cuando los monosacáridos son utilizados como material de partida, se tiene la opción de usar un esqueleto carbonado cíclico o acíclico de 3 a 7 átomos de carbono y crear o destruir centros asimétricos por la manipulación química de la funcionalidad, bien por alargamiento, ramificación o rotura de la cadena.

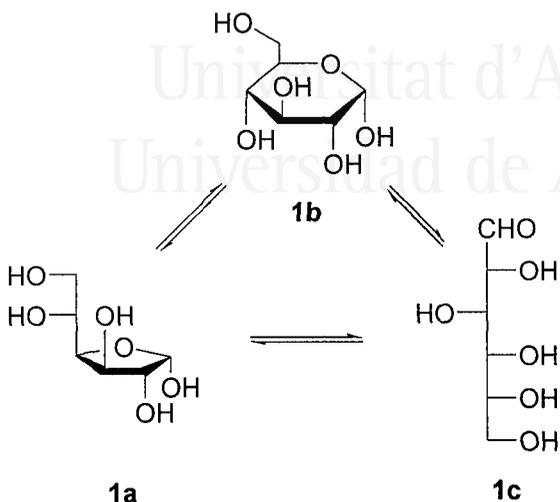
1.1. Estereoquímica y conformación en monosacáridos

La definición más simple de un monosacárido es que es un polihidroxialdehído o cetona, que puede existir en forma cíclica o acíclica. Según esta definición, el (*R*)-(+)-o (*S*)-(-)-gliceraldehído se puede considerar como el monosacárido acíclico más simple. En los monosacáridos con más átomos de carbono, cada uno de éstos posee una configuración determinada, y puede ser manipulado o usado como referencia estereoquímica de forma absoluta. Si se toma la D-glucosa como ejemplo, existe un equilibrio entre el polihidroxialdehído acíclico (**1c**) y dos formas cíclicas (**1a** y **1b**) (esquema 1). El anillo de seis miembros de piranosa está favorecido frente al de cinco y siete miembros, tal y como se esperaría teniendo en cuenta criterios conformacionales, ya que en esa forma la

⁶⁸ (a) Umezawa, S. *MTP International Science Review*, Organica Series Two, 1976; vol. 7, p. 149. (b) Suhadolnik, R. J. *Nucleoside Antibiotics*, Wiley-Interscience: New York, 1970. (c) Johnson, F. *The Total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1973; vol. 1, p. 33.

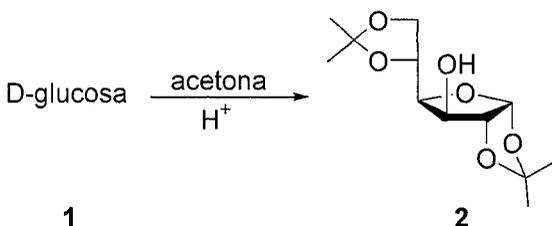
⁶⁹ (a) Reden, J.; Dürckheimer, W. *Top. Curr. Chem.* **1979**, *83*, 105. (b) Cox, D. A.; Richardson, K.; Ross, B. C. *Top. Antibiotic Chem.* **1977**, *1*, 1. (c) Umezawa, S. *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, *30*, 183.

α -D-glucopiranososa (**1b**) tiene todos los sustituyentes ecuatoriales, salvo el del carbono anomérico.



Esquema 1

Sin embargo, cuando se trata la D-glucosa (**1**) con acetona y una cantidad catalítica de ácido, se forma la 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (**2**) (esquema 2),⁷⁰ compuesto cristalino muy utilizado en síntesis química y que será uno de los empleados en esta memoria.



Esquema 2

Por tanto, dependiendo de las características que se necesiten en el precursor, se puede elegir el monosacárido de partida, en la forma cíclica o acíclica que sea más adecuada para el tipo de reacción que queramos llevar a cabo.

⁷⁰ Schmidt, O. T. *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 318.

1.2. Monosacáridos en síntesis orgánica

Como se ha visto anteriormente, los monosacáridos poseen características estructurales que los hacen especialmente interesantes para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros, bien siendo utilizados para formar parte del esqueleto del compuesto, bien como auxiliares quirales en síntesis asimétrica.

Algunos ejemplos recientes de reacciones en las que se usan monosacáridos son la preparación de las acetogeninas (3) y (4) a partir de sintones tetrahidrofurano metoxisustituídos, sintetizados a partir de la D-glucosa de forma enantioméricamente pura (figura 1).⁷¹

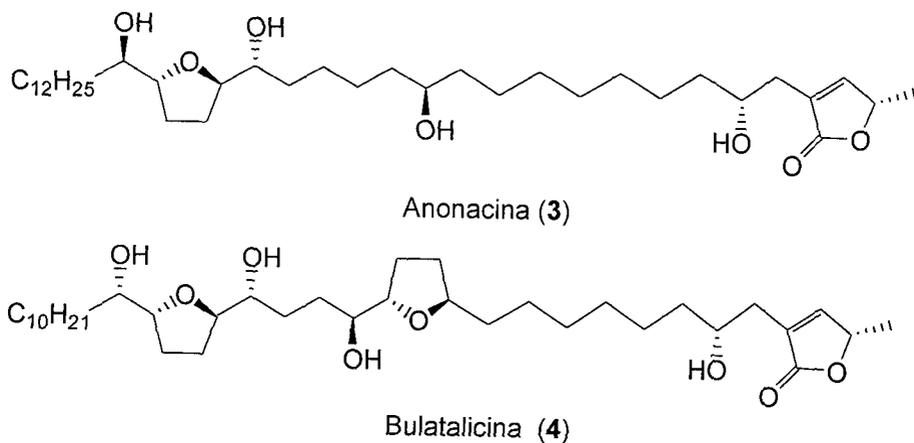


Figura 1

Otros ejemplos son las numerosas síntesis de monosacáridos C-sustituídos, entre las que se pueden destacar la obtención de disacáridos C-unidos, como la metil-C-gentiobiosida (5),⁷² C-glicosilaminoácidos (6)⁷³ y espiroacetales (7)⁷⁴ (figura 2).

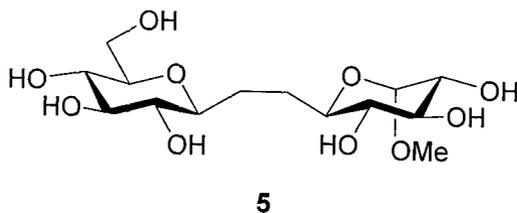


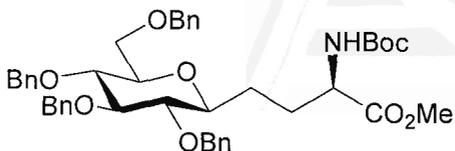
Figura 2

⁷¹ Gesson, J.-P.; Renoux, B.; Tranoy, I. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6739.

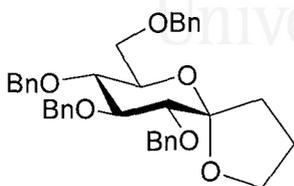
⁷² Griffin, F. K.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2939.

⁷³ Campbell, A. D.; Paterson, D. E.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **1999**, 1599.

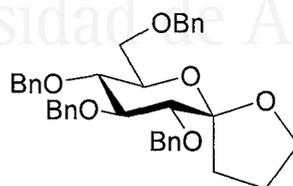
⁷⁴ Alcaraz, M.-L.; Griffin, F. K.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8179.



6



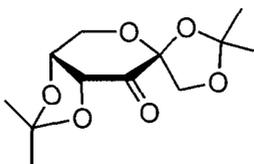
7a



7b

Figura 2 (cont.)

En cuanto a la utilización de monosacáridos como auxiliares quirales, se ha empleado la cetona derivada de la fructosa **8** como catalizador en reacciones de epoxidación asimétrica⁷⁵ y para la resolución cinética de olefinas cíclicas racémicas.⁷⁶



8

Figura 3

Por todo lo visto anteriormente, la modificación estructural de los monosacáridos tiene un gran interés, tanto por las variadas aplicaciones de éstos en reacciones de síntesis orgánica, como por la potencial actividad biológica que poseen las moléculas de las que forman parte (por ejemplo, algunos C-disacáridos actúan como inhibidores de enzimas).⁷²

⁷² Griffin, F. K.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2939.

⁷⁵ Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224.

⁷⁶ Frohn, M.; Zhou, X.; Zhang, J.-R.; Tang, Y.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7718.

2. DERIVADOS DE MONOSACÁRIDOS A PARTIR DE LA D-GLUCOSA

Los monosacáridos son moléculas que tienen una importante actividad biológica ya que forman parte de casi todos los procesos biológicos esenciales.^{77,78} Se ha visto en la introducción que desde el punto de vista químico los carbohidratos forman uno de los más importantes grupos de productos naturales, y que debido a su quiralidad pueden ser usados en la preparación de moléculas enantioméricamente puras,⁷⁹ siendo la D-glucosa (**1**) una de las moléculas más utilizadas dentro de este grupo.⁸⁰

En nuestro departamento se ha venido estudiando la apertura reductora de heterociclos utilizando litio en polvo y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo (DTBB). Como se ha visto anteriormente en los *Antecedentes*, este método permite preparar compuestos organolíticos de forma sencilla a partir de productos de partida fácilmente accesibles. Además, si se parte de compuestos enantioméricamente puros, como en la apertura reductora no se produce racemización, tras reacción con electrófilos los compuestos que se obtienen también lo son.

Teniendo en cuenta todo esto, se creyó de interés la preparación de derivados de monosacáridos a partir de D-glucosa, mediante este método.^{22,25,33,81,82}

Para la obtención de los derivados de D-glucosa y D-alosa se decidíó partir de distintos epóxidos y oxetanos derivados de la D-glucosa. Pasaremos ahora a describir los métodos empleados para la preparación de estos compuestos de partida.

2.1. Derivados de D-glucosa y D-alosa funcionalizados en el C₃

En este apartado describiremos la metodología empleada para la síntesis de distintos epóxidos y oxetanos espiránicos, a partir de los cuales por apertura reductora y reacción con electrófilos, se obtendrán distintos derivados de monosacáridos funcionalizados en C₃.

²² Holy, N. L. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 243.

²⁵ Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 155.

³³ Primer ejemplo de esta metodología: Yus, M.; Ramón, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398.

⁷⁷ Wade Jr., L. G. *Organic Chemistry*, 3ª edn.; Prentice-Hall: London, 1999; cap. 23.

⁷⁸ Por ejemplo: Borman, S. *Chem. Eng. News* **1998**, *76* (29), 49.

⁷⁹ Por ejemplo: (a) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*; Pergamon Press: Oxford, 1983. (b) Lichtenthaler, F. En *Modern Synthetic Methods 1992*; Scheffold, R., Ed.; VCA Publishers: New York, 1992; p. 273. (c) Bols, M. *Carbohydrate Building Blocks*; John Wiley & Sons: New York, 1996.

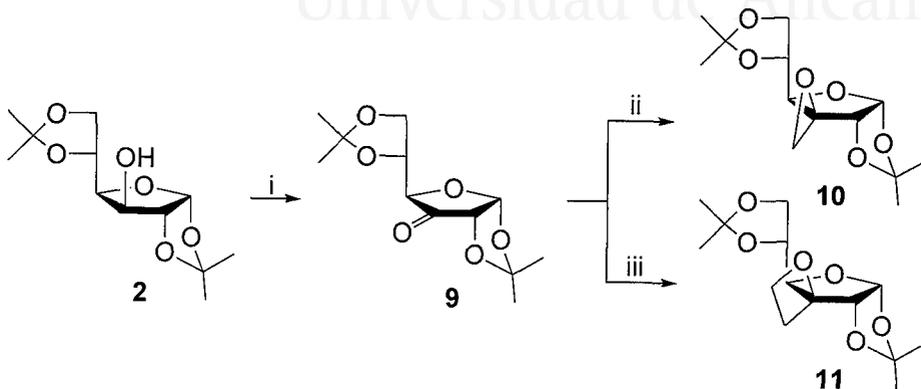
⁸⁰ Seebach, D.; Hungerbühler, E. En *Modern Synthetic Methods*; Scheffold, R., Ed.; Salle & Sauerländer-Verlag: Aarau, 1980; p. 91.

⁸¹ Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2257.

⁸² Para una versión sobre soporte sólido del proceso, ver: (a) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1397. (b) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7017.

2.1.1. Preparación de los epóxidos **10** y **12**, el oxetano **11** y la clorohidrina **13** a partir de D-glucosa

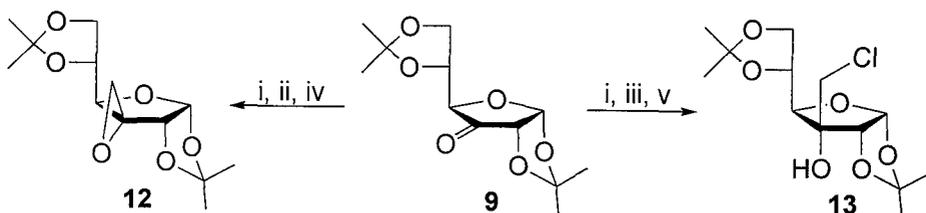
Los compuestos de partida **10** y **11** fueron preparados con un rendimiento del 80-85% a partir de la 1,2;5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **2**, comercialmente asequible, el cual primero fue oxidado con clorocromato de piridinio (PCC) en CH_2Cl_2 para dar la cetona **9**, y después se trató con una cantidad estequiométrica o un exceso del iluro de trimetilsulfoxonio respectivamente (esquema 3).⁵⁵



Esquema 3. *Reactivos y condiciones:* (i) PCC, Ac_2O , CH_2Cl_2 , 20°C , 30 min; (ii) KOBu^t (1 eq.), Me_3SOI (1 eq.), Bu^tOH , 50°C , 2'5 h; (iii) KOBu^t (4 eq.), Me_3SOI (4 eq.), Bu^tOH , 50°C , 1'5 h.

Mediante este método se obtuvieron exclusivamente el epóxido y el oxetano en los que el oxígeno está situado en la cara β de la molécula.

Se prepararon también los derivados **12** (epímero del epóxido **10**) y **13**, enantioméricamente puros, a partir de la cetona **9** por reacción con clorometil-litio, generado *in situ* a partir de cloroyodometano y Bu^nLi , siendo la única diferencia la temperatura de la hidrólisis de la reacción: a baja temperatura el alcoholato intermedio no cicla, dando tras la hidrólisis la clorohidrina **13**, pero a temperatura ambiente el compuesto que se forma es el epóxido **12** (esquema 4).



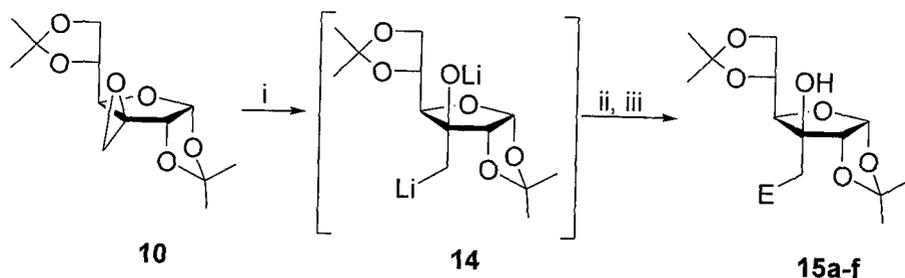
Esquema 4. *Reactivos y condiciones:* (i) ClCH_2I , LiBr , THF, 10 min; (ii) Bu^nLi , THF, -78 a 20°C ; (iii) Bu^nLi , THF, -78°C ; (iv) H_2O ; (v) H_2O , -78 a 20°C .

⁵⁵ Bachki, A.; Falvello, L. R.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2633.

Una vez mostrada la preparación de los compuestos de partida derivados de D-glucosa funcionalizados en el C₃, se describirá la reacción de los productos de apertura reductora con distintos electrófilos, para dar los monosacáridos derivados de D-glucosa y D-alosa.

2.1.2. Preparación de los derivados de D-glucosa y D-alosa a través de los intermedios organolíticos obtenidos a partir de los compuestos **10**, **11**, **12** y **13**

La apertura reductora del epóxido de la D-glucosa protegida **10** con un exceso de litio (proporción 1/14) y una cantidad catalítica de DTBB (proporción 1/0'1, 5% molar) en THF a -78°C durante 2 h, seguida del tratamiento con distintos electrófilos [E⁺ = H₂O, D₂O, Me₃SiCl, PhCHO, Me₂CO, (CH₂)₅CO] a esta misma temperatura durante 10 min llevó, tras hidrólisis con agua, a los productos esperados **15a-f**. La apertura reductora del epóxido **10**, transcurre, tal y como se ha visto en los *Antecedentes*, con retención de la configuración en el C₃ del intermedio organolítico **14**, que es el que está involucrado en el proceso (esquema 5, tabla 1).



Esquema 5. *Reactivos y condiciones:* (i) Li, DTBB (5%), THF, -78°C, 2 h; (ii) E⁺ = H₂O, D₂O, Me₃SiCl, PhCHO, Me₂CO, (CH₂)₅CO, -78°C, 10 min; (iii) H₂O, -78 a 20°C.

Cuando se utiliza como electrófilo un compuesto carbonílico proquiral, como el benzaldehído, se aísla una mezcla de diastereoisómeros en proporción 2/3 (tabla 1, entrada 4). Éstos fueron separados por cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo), obteniéndose los correspondientes diastereoisómeros puros. La asignación de la estereoquímica de los estereocentros formados en los dioles **15d** y **15d'** (figura 4) se realizó mediante el análisis cristalográfico del compuesto **15d'** (figura 5).⁸³

⁸³ (a) Datos cristalográficos (depositados en el Cambridge Crystallographic Data Centre): C₂₀H₂₈O₇, M = 380'42; monoclinico, a = 14'5447(13), b = 6'6448(10), c = 21'591(3) Å, β = 91'129(9)°; U = 2086'3(5) Å³; grupo espacial P2₁; Z = 4; D_c = 1'211 Mg·m⁻³; λ = 0'71073 Å; μ = 0'091 mm⁻¹; F(000) = 816; T = 24-25±1°C. Los datos de intensidad se midieron en un difractor CAD-4.

Tabla 1

Preparación de los compuestos **15** a partir del epóxido **10**

Entrada	E ⁺	Producto ^a		
		No.	E	Rto. (%) ^b
1	H ₂ O	15a	H	95
2	D ₂ O	15b	D	95 ^c
3	Me ₃ SiCl	15c	Me ₃ Si	50 (70)
4	PhCHO	15d+15d'	PhCHOH	50 (65) ^d
5	Me ₂ CO	15e	Me ₂ COH	20 (55)
6	(CH ₂) ₅ CO	15f	(CH ₂) ₅ COH	60

^a Todos los productos **15** se obtuvieron con una pureza $\geq 95\%$ (¹H-RMN 300 MHz y/o CGL).

^b Rendimiento aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) basado en el compuesto de partida **10**; en paréntesis, rendimiento obtenido por CGL. ^c 75% de incorporación de deuterio (calculado a partir del espectro de MS). ^d Mezcla de diastereoisómeros en proporción 2/3 (75 MHz ¹³C-RMN).

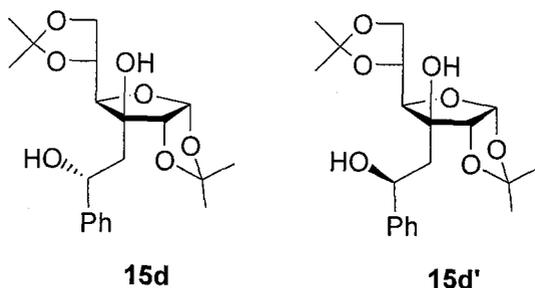
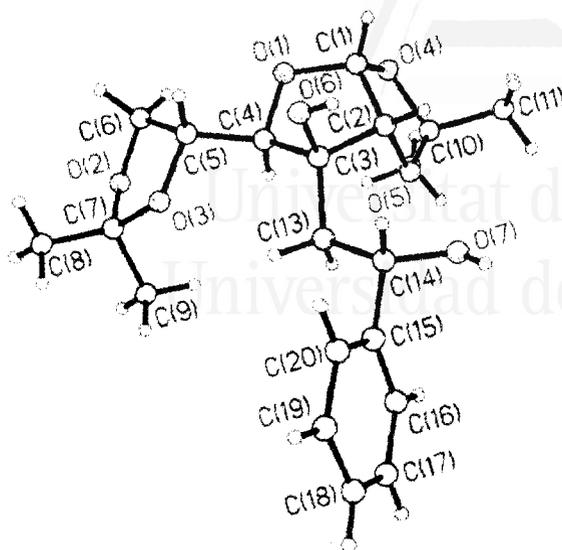


Figura 4

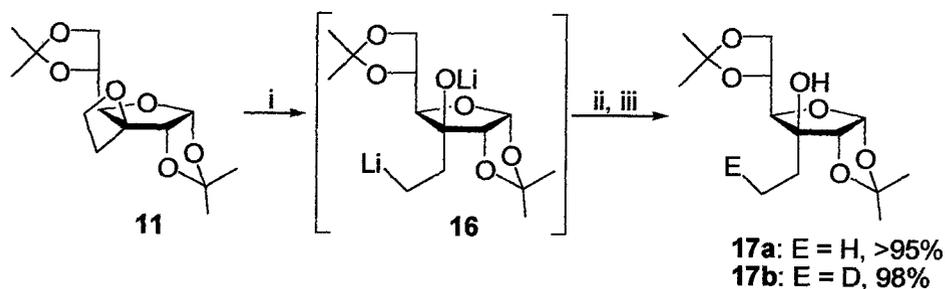
Como los oxetanos también pueden sufrir apertura reductora utilizando litio y una cantidad catalítica de DTBB,⁸⁴ se pensó en emplear la metodología anteriormente mencionada utilizando el oxetano **11** como compuesto de partida (esquema 6). En este caso, sin embargo, se necesita realizar la litiación de dicho oxetano **11** a una temperatura más elevada (-40°C) que la utilizada para el epóxido **10**, debido a que, tal y como hemos visto en los *Antecedentes*, al tener menos tensión estérica, éstos no sufren apertura reductora a -78°C.

⁸⁴ (a) Mudryk, B.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5657. (b) Mudryk, B.; Shook, C. A.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6389. (c) Ver: ref. 9, p. 8. (d) Ver: ref. 53, p. 21.



15d'

Figura 5

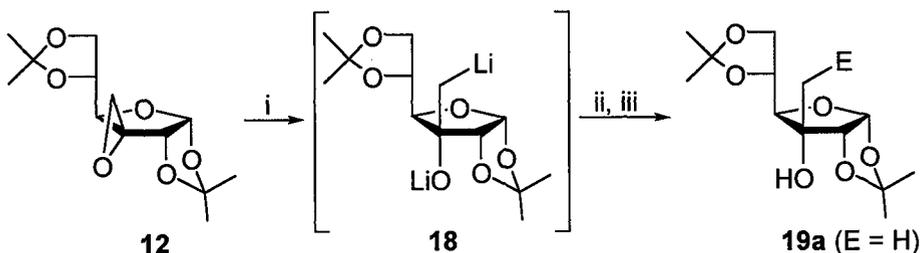


Esquema 6. *Reactivos y condiciones:* (i) Li, DTBB (5%), THF, -40°C , 3 h; (ii) $\text{E}^+ = \text{H}_2\text{O}$, D_2O , -40°C , 10 min; (iii) H_2O , -40 a 20°C .

La reacción con distintos electrófilos [H_2O , D_2O , PhCHO , Me_2CO , $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$] llevó en todos los casos al producto de reducción **17a** ($\text{E} = \text{H}$; $>95\%$) excepto en el caso de la deuterólisis, en el cual se obtuvo el compuesto **17b** con un rendimiento del 98%, aunque con únicamente un 55% de incorporación de deuterio (MS). Esto es debido a que, en estas condiciones de reacción, el intermedio organolítico **16** descompone parcialmente por abstracción de un protón del medio de reacción, probablemente del THF, llevando a la formación del compuesto **17a** en lugar de reaccionar con el electrófilo. La única excepción se da, como se ha mencionado anteriormente, en el caso de que se utilice como electrófilo el óxido de deuterio.

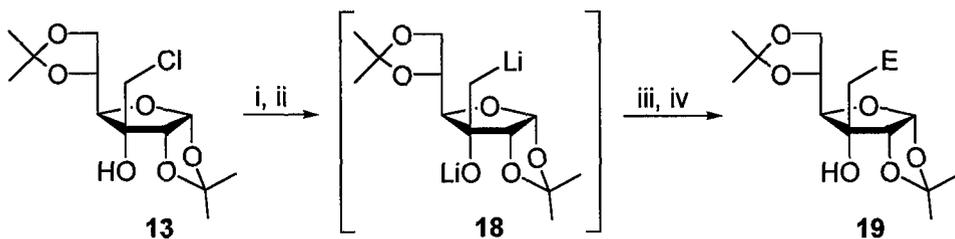
Con los compuestos de partida mostrados hasta el momento, se obtuvieron distintos derivados de D-glucosa, es decir, compuestos en los que el grupo hidroxilo situado en el C₃ se encontraba por la cara β de la molécula. Las reacciones que se mostrarán a continuación se realizaron para estudiar la formación de D-alosas C₃ funcionalizadas.

Cuando se aplica el mismo procedimiento mostrado en el esquema 5, utilizando como compuesto de partida el epóxido **12**, epimero de **10**, y distintos electrófilos [H₂O, D₂O, PhCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO], siempre se obtiene el producto resultante de un intercambio litio/hidrógeno (**19a**). Esto podría deberse a que, en este caso el correspondiente dianión **18** es muy inestable y descompone durante el tiempo de litiación (2 h), en las condiciones de reacción empleadas, por abstracción de un protón del medio de reacción (esquema 7).⁸⁵



Esquema 7. Reactivos y condiciones: (i) Li, DTBB (5%), THF, -78°C, 2 h; (ii) E⁺ = H₂O, D₂O, PhCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, -78°C; (iii) H₂O.

Para evitar este problema, se pensó litar la clorohidrina **13**, previamente desprotonada con BuⁿLi en THF a -78°C, usando el mismo procedimiento mencionado anteriormente, ya que en este caso el correspondiente intermedio **18** se formaba en 30 min solamente, pudiéndose evitar su descomposición. De esta forma se logró aislar los compuestos **19** tras reacción con D₂O, (CH₂)₅CO y la cetona **9** (esquema 8, tabla 2).



Esquema 8. Reactivos y condiciones: (i) BuⁿLi, THF, -78°C; (ii) Li, DTBB (5%), THF, -78°C, 30 min; (iii) E⁺ = D₂O, (CH₂)₅CO, **9**, -78 a 0°C; (iv) H₂O.

⁸⁵ Bates, R. B.; Kroposki, L. M.; Potter, D. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 560.

Tabla 2

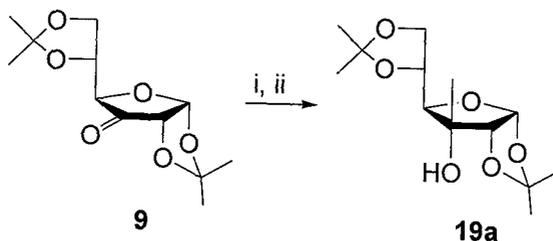
Preparación de los compuestos **19** a partir de la clorohidrina **13**

Entrada	E ⁺	Producto ^a		
		No.	E	Rto. (%) ^b
1	D ₂ O	19b	D	65 (78)
2	(CH ₂) ₅ CO	19c	(CH ₂) ₅ COH	61
3	9	19d	-- ^c	20 (63)

^a Todos los productos **19** se obtuvieron con una pureza $\geq 93\%$ (¹H-RMN 300 MHz y/o CGL).

^b Rendimiento aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) basado en el compuesto de partida **13**; en paréntesis, rendimiento obtenido en CGL. ^c Ver figura 6.

La estereoquímica del compuesto **19d** es la que corresponde al ataque del intermedio **18** por la cara superior de la cetona **9** (figura 6).⁸⁶ La estereoquímica de los compuestos **19** se comprobó mediante la preparación del compuesto **19a**, con un 85% de rendimiento, por reacción de la cetona **9** con metil-litio (esquema 9). La estereoquímica del producto obtenido a través de dicha reacción es conocida, ya que el metil-litio ataca a la cetona **9** por la cara menos impedida, que es la cara superior de la molécula. Tras llevar a cabo la reacción, se compararon los espectros de resonancia magnética nuclear de los compuestos **19a** obtenidos por cada uno de los métodos especificados, comprobando que eran iguales. Esto nos permitió afirmar que la estereoquímica asignada a los compuestos **19** obtenidos a partir de la clorohidrina era la correcta.

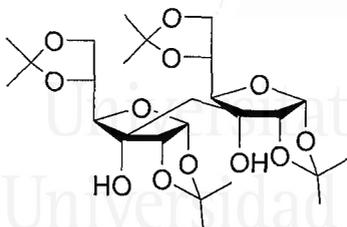


Esquema 9. Reactivos y condiciones: (i) MeLi, THF, -78 a 20°C; (ii) H₂O.

El compuesto **19d** tiene simetría C_2 . Una prueba definitiva de este hecho se puede observar en los espectros de ¹H y ¹³C de RMN, ya que debido a dicha simetría los hidrógenos y carbonos equivalentes de cada uno de los fragmentos de glucosa que forman el dímero **19d** presentan exactamente la misma señal en los espectros de

⁸⁶ Por ejemplo: (a) Peterson, M. A.; Mitchell, J. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8237. (b) Yamauchi, N.; Kishida, M.; Sawada, K.; Ohashi, Y.; Eguchi, T.; Kakinura, K. *Chem. Lett.* **1998**, 475.

resonancia magnética nuclear, con lo cual éstos son mucho más sencillos que si la molécula careciese de dicha simetría (ver *Parte Experimental*).



19d

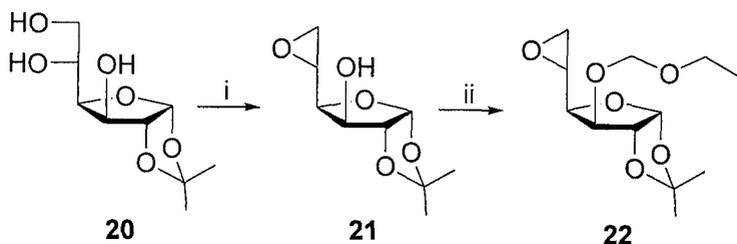
Figura 6

2.2. Derivados de D-glucosa C₆ funcionalizados

Los dos epóxidos **10** y **12**, el oxetano **11** y la clorohidrina **13**, vistos hasta el momento, permiten la formación de derivados de D-glucosa y D-alosa funcionalizados en C₃. Para ampliar el estudio, se pensó intentar la funcionalización de la D-glucosa en otro átomo de carbono.

2.2.1. Preparación del epóxido terminal **22** derivado de la D-glucosa

La funcionalización de la D-glucosa en otro carbono podía ser llevada a cabo partiendo del epóxido **22**, derivado de la misma, cuya apertura reductora nos iba a permitir obtener derivados de D-glucosa funcionalizados en C₆. La preparación de éste epóxido se realizó siguiendo una metodología distinta a la seguida para la síntesis de los compuestos de partida anteriores, ya que se basó en la ciclación de dioles vecinales, en lugar de la formación de epóxidos a partir de cetonas. Por tanto, se partió del triol comercialmente asequible **20**, el cual se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y trifenilfosfina en reflujo de benceno, para dar el epóxido **21**.⁸⁷ El grupo hidroxilo de este epóxido fue finalmente protegido con clorometil etil éter para dar **22** (esquema 10).⁸⁸



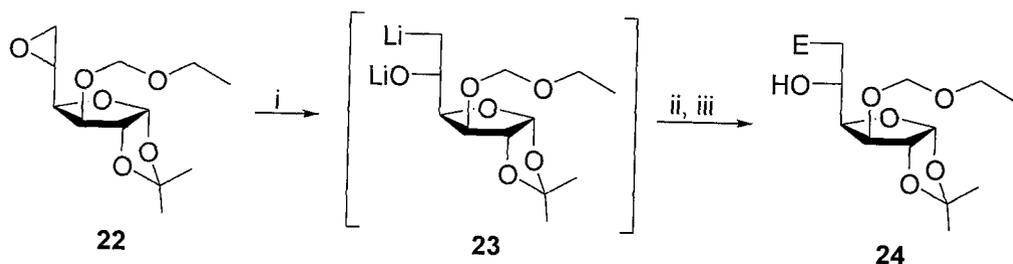
Esquema 10. *Reactivos y condiciones:* (i) PPh₃, DIAD, reflujo de PhH, 2'5 h; (ii) BuⁿLi, ClCH₂OEt, THF, -78 a 20°C.

⁸⁷ Achab, S.; Dos, B. C. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 931.

⁸⁸ Gokel, G. W.; Dishong, D. M.; Diamond, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1053.

2.2.2. Apertura reductora del epóxido **22** y reacción con electrófilos

La apertura reductora del epóxido **22** fue llevada a cabo usando el mismo procedimiento mostrado en el esquema 3. Posteriormente fue tratado con distintos electrófilos [H_2O , D_2O , PhCHO , Me_2CO , $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, CO_2] y tras hidrólisis con H_2O se aislaron los compuestos **24** esperados, formados probablemente a través del intermedio dianiónico **23** (esquema 11, tabla 3). En este caso, al igual que ocurrió tras la apertura reductora de los otros epóxidos estudiados, cuando se usó benzaldehído como electrófilo se obtuvieron los compuestos **24c** y **24c'** como mezcla de diastereoisómeros en una proporción 3/1 (tabla 3, entrada 3). El compuesto **24f**, obtenido cuando se utiliza el dióxido de carbono como electrófilo, se purificó por extracción ácido-base.



Esquema 11. *Reactivos y condiciones:* (i) Li, DTBB (5%), THF, -78°C , 2.5 h; (ii) $\text{E}^+=\text{H}_2\text{O}$, D_2O , PhCHO , Me_2CO , $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, CO_2 , -78°C , 10 min; (iii) H_2O , -78 a 20°C .

Tabla 3

 Preparación de los compuestos **24** a partir del epóxido **22**

Entrada	E^+	Producto ^a		
		No.	E	Rto. (%) ^b
1	H_2O	24a	H	95
2	D_2O	24b	D	95 ^c
3	PhCHO	24c+24c'	PhCHOH	80 ^d
4	Me_2CO	24d	Me_2COH	25
5	$(\text{CH}_2)_5\text{CO}$	24e	$(\text{CH}_2)_5\text{COH}$	65
6	CO_2	24f	CO_2H	34

^a Todos los productos **24** se obtuvieron con una pureza $\geq 95\%$ (^1H -RMN y/o CLG).

^b Rendimiento aislado tras cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) basado en el compuesto de partida **22**. ^c 90% de incorporación de deuterio (obtenido por del MS). ^d Mezcla 3/1 de diastereoisómeros (^{13}C -RMN 75 MHz).

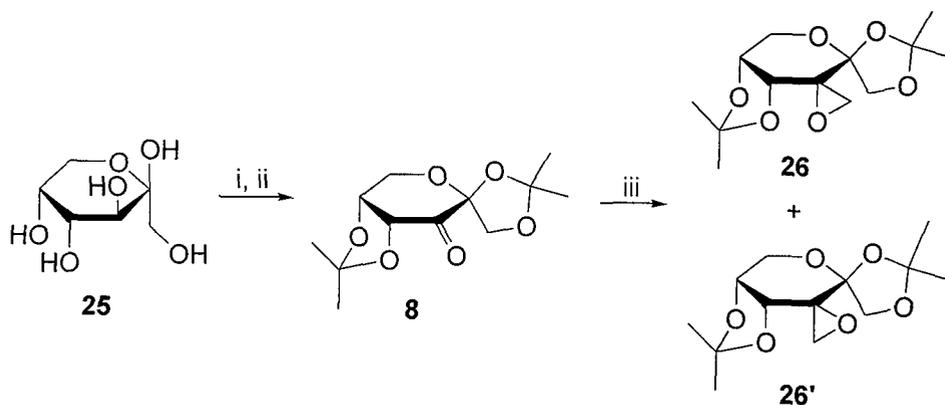
3. DERIVADOS DE MONOSACÁRIDOS A PARTIR DE LA D-FRUCTOSA

Una vez comprobado que mediante la metodología puesta a punto en nuestro departamento se podían obtener derivados de D-glucosa, se creyó de interés estudiar si el método era igualmente útil para funcionalizar otros azúcares.

Como se ha visto en la introducción de este capítulo, hay ciertos derivados de la D-fructosa que pueden ser utilizados como auxiliares quirales en reacciones de epoxidación asimétrica o resolución cinética de olefinas cíclicas. Además es otro monosacárido muy abundante en la naturaleza, y que junto a la glucosa forma parte de la sacarosa. Por lo tanto la modificación estructural de la misma tiene interés desde el punto de vista químico, por sus aplicaciones en síntesis orgánica. También resulta podría resultar interesante su modificación por los cambios en las propiedades de la misma que pueden derivar de pequeñas diferencias en su estructura, debido a las cuales podría tener aplicaciones farmacológicas.

3.1. Preparación de los epóxidos **26** y **26'** a partir de la D-fructosa (**25**)

Para preparar los compuestos de partida derivados de D-fructosa, se utilizó la metodología que se detalla en el esquema 10. Se partió de la D-fructosa (**25**), compuesto comercialmente asequible, el cual se trató en primer lugar con 2,2-dimetoxipropano en acetona con ácido perclórico como catalizador, para proteger los grupos hidroxilo de la misma. Una vez protegida, la D-fructosa se oxidó utilizando clorocromato de piridinio (PCC) y anhídrido acético en diclorometano para dar la cetona **8**, a partir de la cual finalmente se obtuvo la mezcla de epóxidos **26** y **26'** (en proporción 4/1, respectivamente), utilizando la misma metodología utilizada anteriormente para la obtención del epóxido derivado de D-glucosa (**2**) (esquema 12).

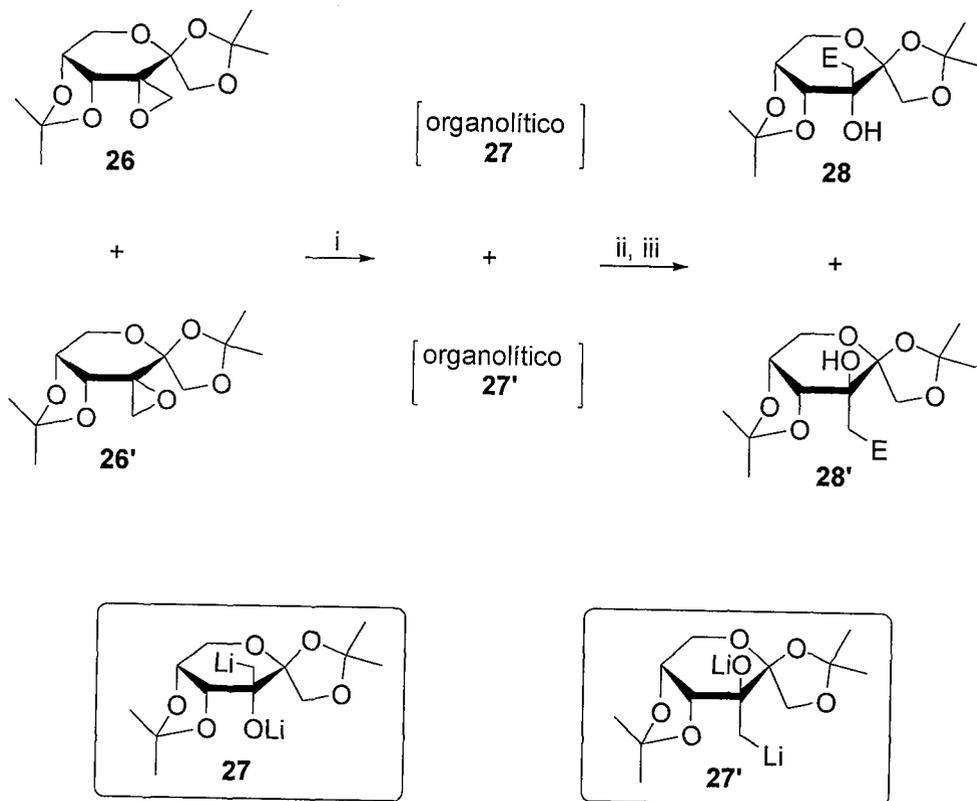


Esquema 12. *Reactivos y condiciones:* (i) Me₂C(OMe)₂, HClO₄ cat., Me₂CO, 0°C, 6 h; (ii) PCC, Ac₂O, CH₂Cl₂, 30 min; (iii) KOBu^t (1 eq.), Me₃SOI (1 eq.), Bu^tOH, 50°C, 2,5 h.

En este caso se obtiene una mezcla de los epóxidos **26** y **26'**, en proporción 4/1 respectivamente, en lugar de darse la reacción de forma diastereoselectiva. Esto, sin embargo, no resultó ser un problema importante respecto a la obtención de los distintos derivados de D-fructosa **28** y **28'**, como veremos a continuación.

3.2. Preparación de los derivados de D-fructosa **28** y **28'** por apertura reductora de los epóxidos derivados de D-fructosa **26** y **26'** y reacción con electrófilos

Partiendo de la mezcla diastereoisomérica de los epóxidos **26** y **26'**, que no pudieron ser separados mediante cromatografía en columna, y siguiendo la metodología habitual para la apertura reductora de epóxidos, utilizando litio en exceso y una cantidad catalítica de DTBB, se obtuvieron los derivados de D-fructosa **28** y **28'** (esquema 13 y tabla 4).



Esquema 13. *Reactivos y condiciones:* (i) Li, DTBB (5%), THF, -78°C , 2 h; (ii) $\text{E}^+ = \text{H}_2\text{O}$, D_2O , PhCHO, Et_2CO , $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, **8**, -78°C , 10 min; (iii) H_2O , -78 a 20°C .

Tabla 4

Preparación de los compuestos **28** y **28'** a partir de los epóxidos **26** y **26'**

Entrada	E ⁺	Producto ^a		
		No.	E	Rto. (%) ^b
1	H ₂ O	28a	H	95 ^c
2	D ₂ O	28b+28'b	D	95 ^{c,d}
3	PhCHO	28c+28c'	PhCHOH	75 ^e
4	Et ₂ CO	28d	Et ₂ COH	40
5	(CH ₂) ₅ CO	28e	(CH ₂) ₅ COH	42
6	8	28f	-- ^f	15

^a Todos los productos **28** se obtuvieron con una pureza $\geq 97\%$ (¹H-RMN 300 MHz y/o CGL).

^b Rendimiento aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) basado en el compuesto de partida **26**. ^c Se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros 4/1 (¹³C-RMN 75 MHz). ^d 90% de incorporación de deuterio en ambos compuestos (MS). ^e Se obtuvo una mezcla diastereoisomérica, correspondiente a las estructuras **28** con el grupo OH en la cara inferior de la molécula, en proporción 8/1. ^f Ver figura 7.

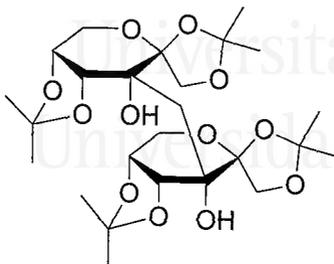
Después de la litiación y reacción con distintos electrófilos, por lo tanto, se obtuvo en todos los casos el producto de reacción **28** derivado de la apertura reductora del epóxido **26**, diastereoisómero mayoritario, excepto para el compuesto **28** con E = D, en el cual se aisló una mezcla de diastereoisómeros (**28b** y **28'b**) en la misma proporción 4/1 que el producto de partida (tabla 4, entrada 2). En este caso, sin embargo, dichos productos **28b** y **28'b** pudieron ser aislados por cromatografía en columna, obteniéndose puros cada uno de los diastereoisómeros.

Cuando se utilizó un electrófilo proquiral (benzaldehído), al igual que ocurría en las distintas reacciones llevadas a cabo con D-glucosa, se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros **28c** y **28c'** en proporción 8/1 correspondiente a los productos de reacción que se obtendrían a partir del epóxido de partida **26**.

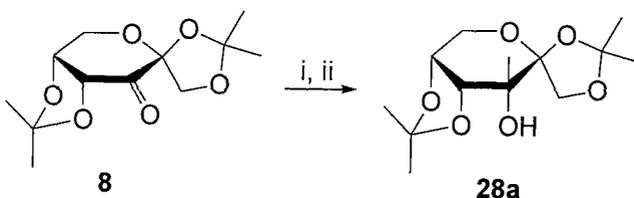
Según los resultados obtenidos, la reacción de litiación transcurre mayoritariamente a través del intermedio organolítico **27**. Se podría pensar que esto es debido a que este intermedio organolítico es más estable en las condiciones de reacción que el intermedio organolítico **27'**, y que por tanto es el único que está presente en el medio cuando se adiciona el electrófilo. Esto, sin embargo, no nos permitiría explicar la obtención de los productos **28b** y **28'b** en las mismas proporciones que la mezcla diastereoisomérica de los epóxidos de partida. Los resultados obtenidos podrían explicarse, por lo tanto, teniendo en cuenta los mayores impedimentos estéricos que encuentran los electrófilos para reaccionar con el intermedio **27'**.

Con esta metodología se pudo preparar el dímero de la fructosa, compuesto **28f**, cuando se utilizó la cetona **8** como electrófilo (tabla 4, entrada 6). También en este caso se obtuvo como único producto de reacción el obtenido a través del

intermedio organolítico **27**. Este compuesto **28f** también presenta simetría C_2 , y al igual que en el caso del compuesto **19d**, esto se puede comprobar estudiando los espectros de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ (ver parte experimental, figura 7).

**28f****Figura 7**

La estereoquímica de los compuestos **26** y **28** también fue confirmada, como en el caso de los derivados de D-glucosa **19**, mediante la preparación del compuesto **28a**, con un 62% de rendimiento, por reacción de la cetona **8** con metil-litio (esquema 14).⁸⁶



Esquema 14. *Reactivos y condiciones:* (i) MeLi, THF, -78 a 20°C; (ii) H₂O.

La comparación de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos **28a** obtenidos por apertura reductora del epóxido **26** y por tratamiento con metil-litio de la cetona **8** nos confirmó que ambos compuestos tenían la misma configuración absoluta en el C₃. Esto nos permitió afirmar que el epóxido **26**, mayoritario en la mezcla diastereoisomérica, es el que tiene el grupo metileno en la cara superior de la molécula de D-fructosa.

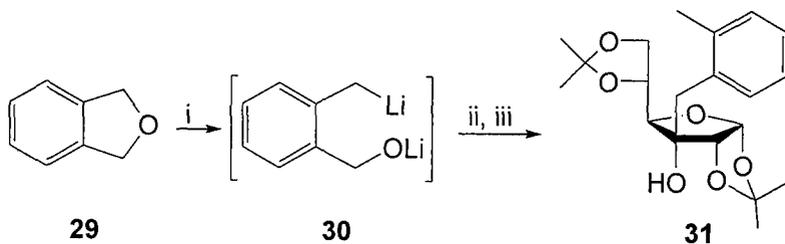
⁸⁶ Por ejemplo: (a) Peterson, M. A.; Mitchell, J. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8237. (b) Yamauchi, N.; Kishida, M.; Sawada, K.; Ohashi, Y.; Eguchi, T.; Kakinura, K. *Chem. Lett.* **1998**, 475.

4. UTILIZACIÓN DE DERIVADOS DE MONOSACÁRIDOS COMO ELECTRÓFILOS: PREPARACIÓN DE AZÚCARES RAMIFICADOS

Como parte final de este estudio sobre modificación de azúcares a través de compuestos organolíticos, se pensó utilizar una aproximación diferente para la preparación de los mismos. Ésta consistía en la adición de compuestos organolíticos funcionalizados derivados de la apertura de ftalano (**29**)⁵⁹ e isocromano (**32**),⁶⁵ que ya había sido llevada a cabo con éxito en nuestro departamento anteriormente, a la 1,2;4,5-di-*O*-isopropiliden- β -D-fructopiranos-3-ulosa **8** y la 1,2;5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranos-3-ulosa **9**, que también habían sido utilizadas como electrófilos en esta memoria para la formación de los dímeros **19d** y **28f**.

4.1. Reacción de los compuestos organolíticos derivados de ftalano (**29**) e isocromano (**30**) con las cetonas derivadas de D-glucosa (**9**) y D-fructosa (**8**)

Inicialmente la litación catalizada por DTBB del ftalano (**29**), comercialmente asequible, se llevó a cabo a 0°C, tal y como se había realizado anteriormente en nuestro departamento.⁵⁹ Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción a -40°C para adicionar la cetona **9** como electrófilo. El producto obtenido, sin embargo, no fue el producto esperado **34**, sino el compuesto **31**. Esto es debido a que, una vez que el intermedio organolítico **30** ha reaccionado con el electrófilo, a 0°C se produce la rotura bencílica del enlace C-O (esquema 15).

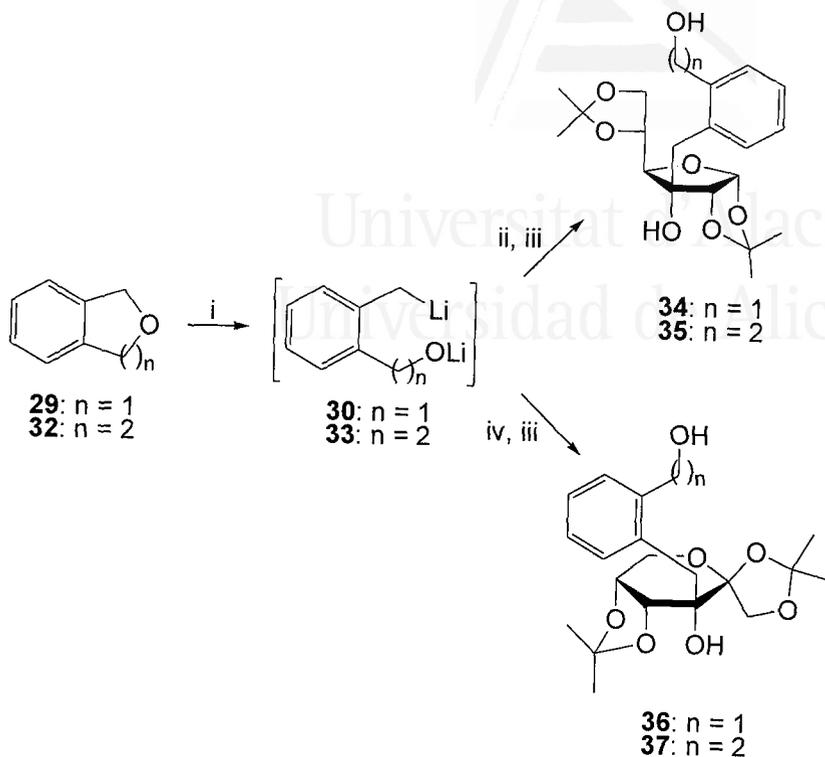


Esquema 15. *Reactivos y condiciones:* (i) Li, DTBB (2'5%), THF, 0°C, 30 min; (ii) **9**, -40°C, 10 min; (iii) H₂O, -40 a 20 °C.

Sin embargo, cuando la litación catalizada por DTBB del ftalano (**29**) e isocromano (**32**), también comercialmente asequible, se llevó a cabo a -78°C, se obtuvieron los dianiones **30** y **33** respectivamente. La reacción de los mismos con las cetonas **8** y **9** a -78°C durante 10 min dio lugar, tras hidrólisis con H₂O, a los compuestos esperados **34**, **35** y **36**, **37**, respectivamente (esquema 16).

⁵⁹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351.

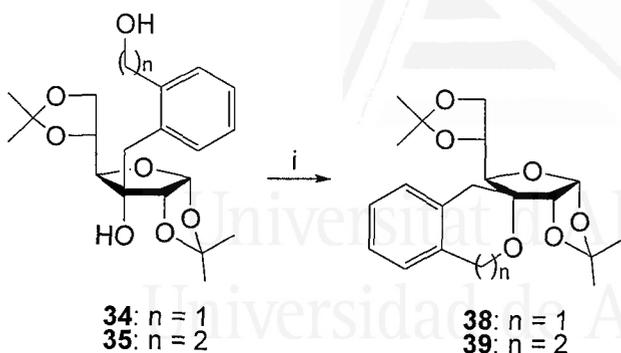
⁶⁵ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.



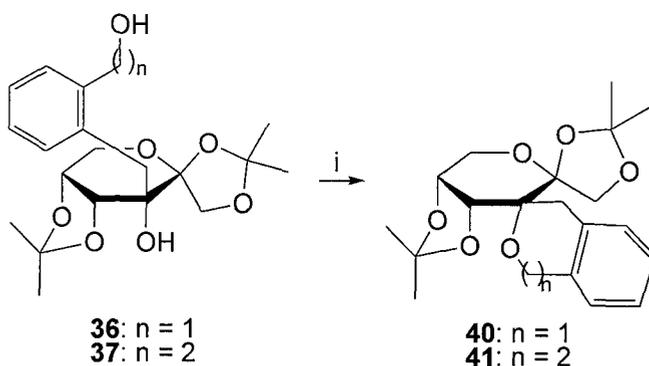
Esquema 16. *Reactivos y condiciones:* (i) Li, DTBB (2'5%), THF, -78 a 20°C, 30 min; (ii) **9**, -78°C, 10 min; (iii) H₂O, -78 a 20 °C; (iv) **8**, -78°C, 10 min.

4.2. Compuestos espiránicos derivados de los dioles **34**, **35**, **36** y **37**

La disposición 1,5 ó 1,6 de los grupos hidroxilo de los compuestos obtenidos a partir de la metodología descrita en el apartado anterior, los hace ser adecuados precursores de heterociclos oxigenados tras sufrir la correspondiente deshidratación y ciclación intramolecular. Para ello se utilizaron condiciones de reacción tipo Mitsunobu, mediante las cuales se obtuvieron los compuestos espiránicos esperados **38** y **40**, en los que el nuevo ciclo formado es de seis eslabones (esquema 17) y el **39** y **41**, en los que el nuevo ciclo es de siete eslabones (esquema 18).



Esquema 17. *Reactivos y condiciones:* (i) PPh_3 , DIAD, reflujo de PhH, 3h.



Esquema 18. *Reactivos y condiciones:* (i) PPh_3 , DIAD, PhH, 80°C , 3 h.

En resumen, en este capítulo se ha mostrado un nuevo método para la preparación de derivados de azúcares ramificados en C_3 y C_6 , bien a partir de compuestos organolíticos funcionalizados obtenidos a partir de D-glucosa o D-fructosa, bien utilizando las cetonas derivadas de estos monosacáridos (compuestos **8** y **9**) como electrófilos frente a compuestos organolíticos formados por apertura reductora de ftalano (**29**) e isocromano (**32**).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO II
**“Modificación estructural de
esteroides a través de
compuestos organolíticos
funcionalizados”**



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. INTRODUCCIÓN

Los esteroides son moléculas biológicamente activas muy importantes que se pueden encontrar tanto en plantas como en animales, siendo la ruta biosintética que lleva a su formación prácticamente la misma en ambos casos.⁸⁹

En general, a pesar de que los esteroides tienen muchas características estructurales comunes, cualquier pequeño cambio en los grupos funcionales unidos al esqueleto del esteroide puede dar lugar a importantes cambios en su actividad biológica.⁹⁰ Por esa razón resulta interesante modificar de forma selectiva la estructura de los esteroides existentes en la naturaleza ya que se obtendrán nuevas propiedades relativas a su actividad biológica y, por tanto, puede dotarles de interesantes aplicaciones terapéuticas. Ejemplos de esteroides con aplicaciones terapéuticas son las hormonas sexuales (*ej.* estradiol, progesterona, testosterona), anticonceptivos (*ej.* noretindrone, mestranol), agentes antiinflamatorios (*ej.* cortisona), esteroides con propiedades sobre el sistema circulatorio (*ej.* digitoxigenina), diuréticos (*ej.* espironolactona), antibióticos (*ej.* ácido fusídico), los esteroides relacionados con el sistema digestivo (*ej.* ácido deshidrocólico), o los precursores de la vitamina D (*ej.* ergosterol).

Por otra parte, el método de litiación catalizada por un areno desarrollado en nuestro departamento,^{25,33,81,82,91} como hemos visto anteriormente, es un método muy útil para preparar compuestos organolíticos en condiciones de reacción suaves, siendo posible preparar compuestos organolíticos funcionalizados.²⁶ Éstos resultan muy interesantes debido a que pueden transferir la funcionalidad de que son portadores al electrófilo con el que reaccionen, dando moléculas polifuncionalizadas en un solo paso de reacción. Como se ha mostrado en los *Antecedentes* los compuestos heterocíclicos,⁹² entre ellos los epóxidos, son precursores adecuados para generar compuestos organolíticos funcionalizados.

Teniendo en cuenta todo esto, se creyó de interés llevar a cabo la modificación estructural de distintos esteroides siguiendo la misma metodología empleada en el caso de los azúcares (capítulo I):

- (a) formación de los epóxidos derivados de los esteroides sobre los que se iba a llevar a cabo el estudio

²⁵ Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 155.

²⁶ (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1991**, 1, 155. (b) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, 1, 67.

³³ Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398.

⁸¹ Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2257.

⁸² Para una versión en soporte sólido, ver: (a) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1397. (b) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7017.

⁸⁹ Fullerton, D. S. En *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic, Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*; Delgado, J. N.; Remers, W. A., Eds.; Lippincott-Raven: Philadelphia, 1998; cap. 23.

⁹⁰ Witzmann, R. F. *Steroids-Key to Life*; Van Nostrum Reinhold: New York, 1981.

⁹¹ Lorenzo, E.; Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1661.

⁹² Yus, M.; Foubelo, F. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, 17, 73.

- (b) apertura reductora de estos epóxidos y reacción con distintos electrófilos para obtener los esteroides funcionalizados

Por otra parte, como los esteroides son productos naturales dotados de quiralidad, si se utilizan como compuestos de partida epóxidos derivados de ellos y su apertura reductora tiene lugar sin epimerización del intermedio organolítico, podremos obtener los distintos derivados de forma enantioméricamente pura.⁸⁰

Para llevar a cabo el estudio sobre modificación de esteroides se escogieron como compuestos de partida la estrona (**42**) y la colestanona (**43**), interesantes tanto por sus características estructurales como por su actividad biológica (figura 8). Pasaremos ahora a mostrar algunos de los últimos trabajos aparecidos en la literatura científica sobre modificación de esteroides.

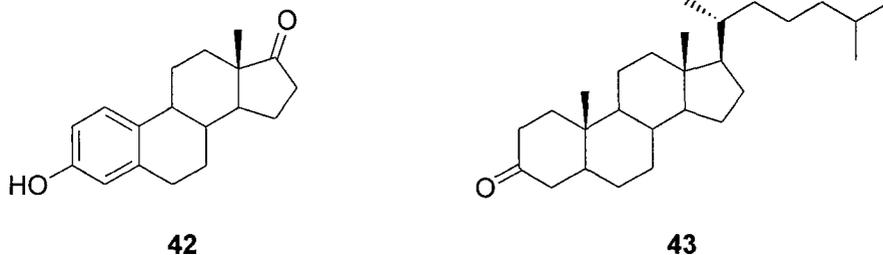


Figura 8

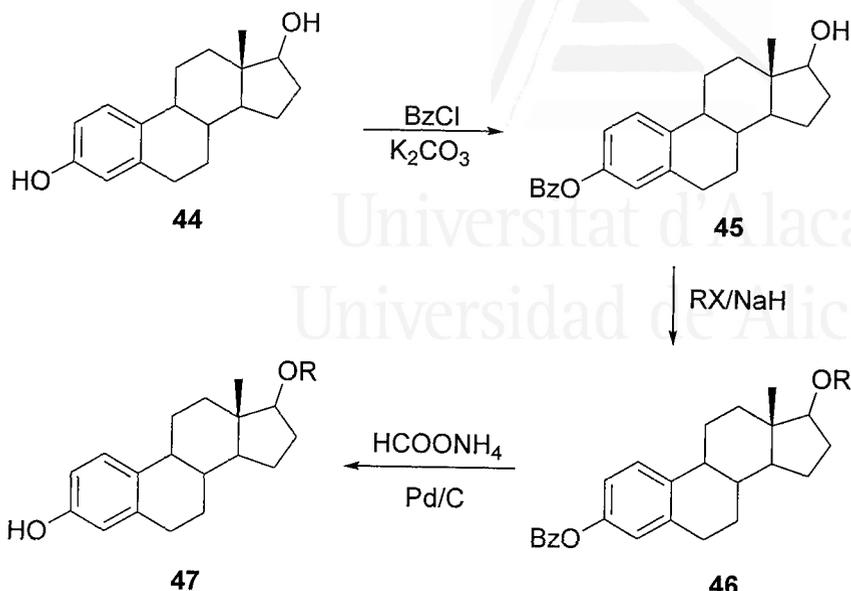
1.1 Síntesis de derivados de esteroides potencialmente activos biológicamente

Los estrógenos tienen propiedades antioxidantes debido posiblemente a su capacidad de captar los radicales libres que causan la muerte de las neuronas. Esta oxidación ha sido relacionada con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Se ha demostrado que el estrógeno más activo biológicamente, el 17β -estradiol (**44**), es un potente antioxidante y tiene actividad neuroprotectiva.⁹³ Con el fin de aumentar la lipofiliidad de éste, se prepararon distintos 17β -O-alkiléteres (**47**, esquema 19).⁹⁴ El estudio posterior de las propiedades de éstos éteres, mostró que las propiedades de protección neuronal del 17β -estradiol, no sólo se mantenían, sino que en algunos de los casos incluso aumentaban. También se encontró que era necesaria la existencia del anillo fenólico para que la molécula fuese activa.

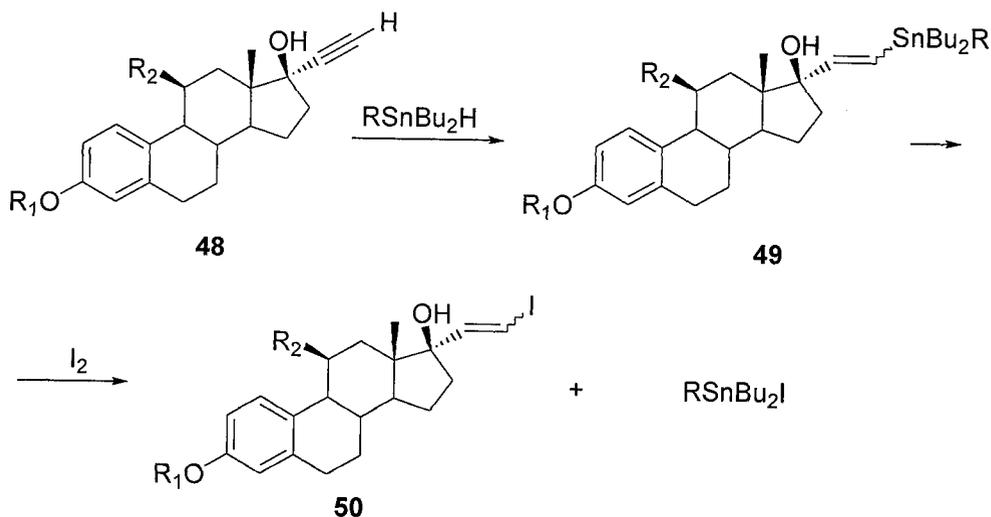
⁸⁰ Seebach, D.; Hungerbühler, E. En *Modern Synthetic Methods*; Scheffold, R., Ed.; Salle & Sauerländer-Verlag: Aarau, 1980; p. 91.

⁹³ Gridley, K. E.; Green, P. S.; Simpkins, J. W. *Mol. Pharmacol.* **1998**, *54*, 874.

⁹⁴ Prokai, L.; Oon, S.-M.; Prokai-Tatrai, K.; Abboud, K. A.; Simpkins, J. W. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 110.



Otro trabajo de modificación de esteroides, muestra la preparación de los estrógenos yodados **50** utilizando compuestos organometálicos de estaño anclados en un soporte polimérico (R = soporte polimérico). Estos compuestos yodados son interesantes debido a que cuando se sintetizan con isótopos radiactivos de yodo se utilizan como agentes para el diagnóstico y tratamiento de diferentes enfermedades, como el cáncer de pecho y ovarios (esquema 20).⁹⁵



⁹⁵ Dumartin, G.; Kharboutli, J.; Delmond, B.; Frangin, Y.; Pereyre, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 781.

La modificación de las cadenas laterales de los esteroides es interesante debido al papel que juegan en la actividad biológica de los mismos. Por ejemplo, en la brasinolida (**51**) y el sutinasterol (**52**), un esteroide marino que se aísla de una especie de esponja marina, la *Xetospongia*, las cadenas laterales son responsables de la actividad sobre el crecimiento de las plantas y sobre el papel que juegan como refuerzo mecánico de las membranas celulares, respectivamente (figura 9).⁹⁶

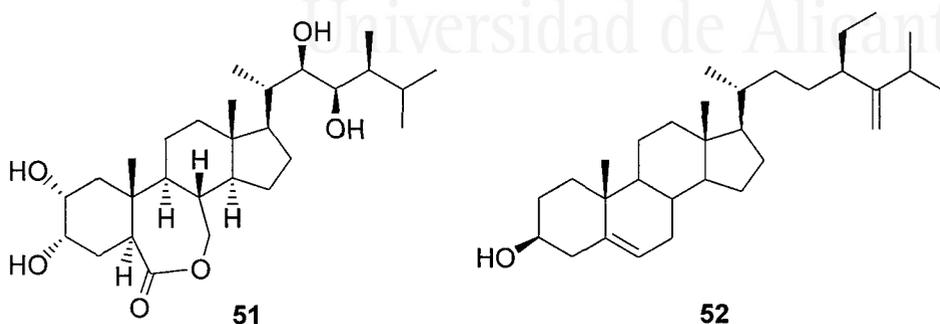


Figura 9

Para estudiar el efecto de los sustituyentes oxigenados y su estereoquímica en la posición C₂₂, se sintetizaron distintos 24-alkil-22-hidroxiesteroides mediante reacciones radicalarias controladas por quelación.⁹⁶ Se partió del aldehído **53**, sintetizado a partir del estigmasterol **54** (figura 10).

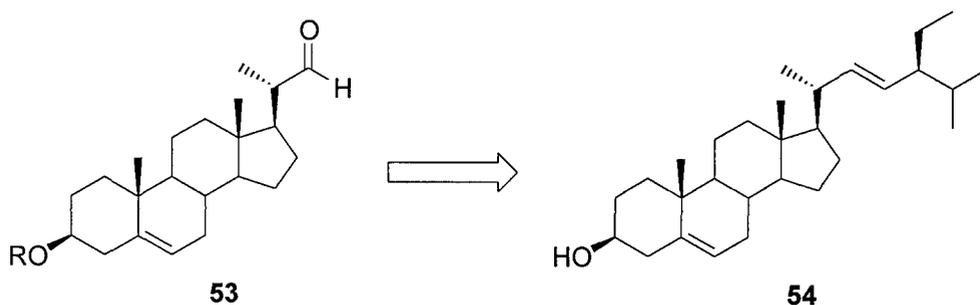


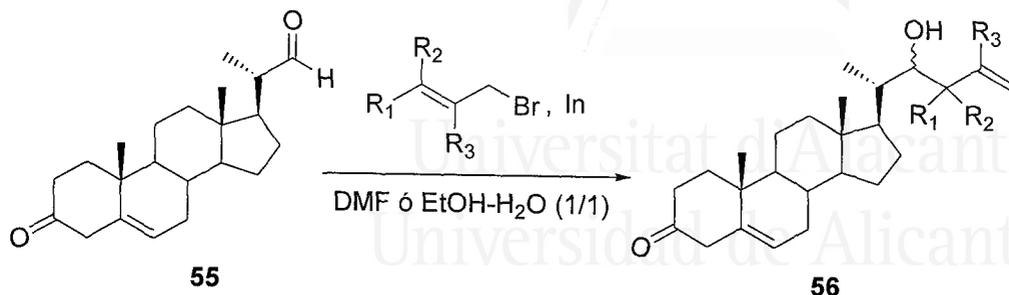
Figura 10

La modificación de los esteroides por hidroxilación en la posición C₂₂ también ha sido llevada a cabo por alilación promovida por indio, como en la conversión del aldehído **55** en los alcoholes **56** (esquema 21).⁹⁷ La síntesis de hidroxiesteroides es de gran interés debido a que estos pueden intervenir en tres rutas

⁹⁶ Nagano, H.; Matsuda, M.; Yajima, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 174.

⁹⁷ Loh, T.-P.; Hu, Q.-Y.; Vittal, J. J. *Synlett* **2000**, 523.

metabólicas cruciales: la biosíntesis de hormonas, la síntesis de ácidos biliares y la conversión de lanosterol a colesterol.



Esquema 21

La modificación estructural de la estrona (42) y la epiandrosterona (57) (figura 11) en el C₁₇, ha sido llevada a cabo también en fase sólida.⁹⁸ Para ello se utilizó una resina de cloruro de tritilo, y el sulfamato como grupo de anclaje. La modificación estructural de los esteroides en el C₁₇ se llevó a cabo a través de la apertura nucleofílica de los epóxiderivados de los mismos, anclados en la resina anteriormente nombrada (esquema 22).

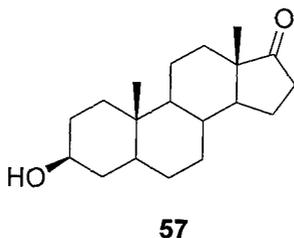
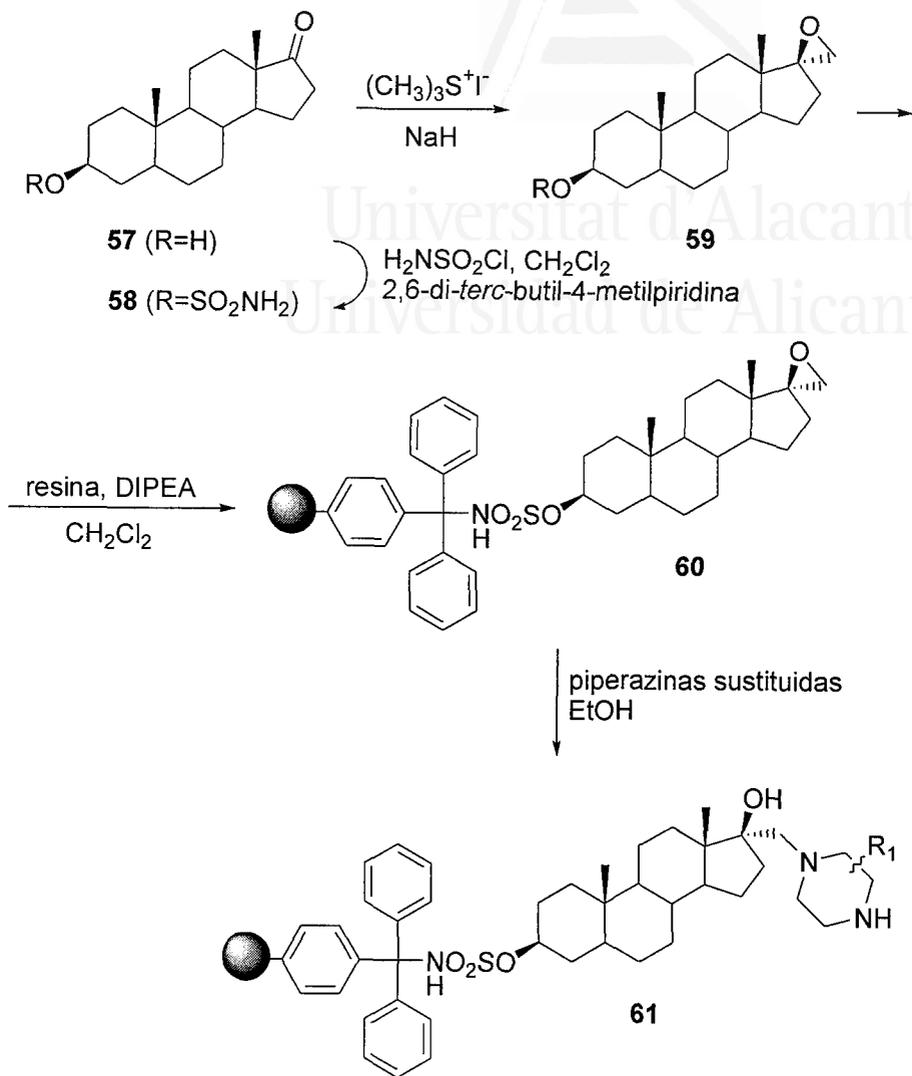


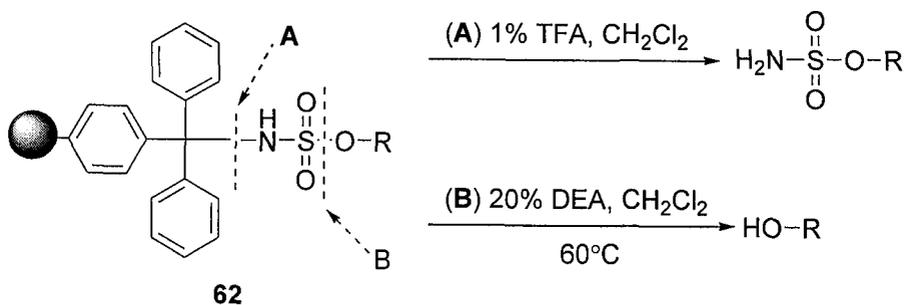
Figura 11

En el esquema viene representado el proceso para la modificación estructural de la epiandrosterona (57). Para llevar a cabo la modificación de la estrona (42) se siguen los mismos pasos. Este método permitía en el caso de los derivados de esta última, dependiendo de si las condiciones de desanclaje del polímero eran ácidas o básicas, obtener el correspondiente sulfamato derivado del esteroide, o el fenol, respectivamente (esquema 23). Debido a las numerosas propiedades biológicas de los sulfamatos (antibacterianas, antitumorales, citotóxicas y anticonvulsivas) y de los esteroides en si, este método resulta muy interesante debido a que se puede utilizar para la preparación de quimiotecas de estos productos.

⁹⁸ Ciobanu, L. C.; Maltais, R.; Poirier, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 445.



Esquema 22



Esquema 23

En resumen, la modificación estructural de esteroides resulta muy interesante debido a que pequeñas modificaciones en el esqueleto de los mismos, pueden producir cambios en su actividad biológica. Estas modificaciones en su actividad, pueden ser interesantes en muchos campos (como por ejemplo en farmacia o medicina) debido a que los esteroides están presentes en muchas rutas biosintéticas y procesos biológicos.

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

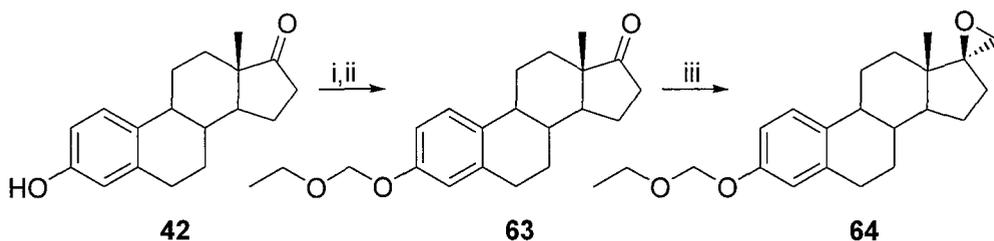
2. DERIVADOS DE ESTEROIDES A PARTIR DE LA ESTRONA (42)

Como hemos visto anteriormente, el hecho de que los esteroides tengan una estructura relativamente rígida hace que tengan propiedades físicas y químicas predecibles, pero al mismo tiempo, cualquier pequeño cambio en su estructura puede originar cambios importantes en su actividad biológica,⁹⁰ y consecuentemente en sus aplicaciones terapéuticas. Por todo esto se consideró de interés la preparación de derivados de los mismos a través de compuestos organolíticos funcionalizados.

El primero de los esteroides que se pensó en estudiar fue la estrona (42), a partir de la cual se obtuvieron diferentes derivados del estradiol. Como se ha visto en la *Introducción*, la modificación de esta molécula en el C₁₇ ha sido muy estudiada, ya que es uno de los estrógenos más activos biológicamente, además de un potente antioxidante. Debido a esto, la modificación estructural de la misma, utilizando la apertura reductora de heterociclos con litio y una cantidad catalítica de DTBB y la reacción posterior del intermedio organolítico con diferentes electrófilos, resultaba de gran interés.

2.1. Preparación del epóxido de partida 64 derivado de la estrona

El compuesto 64, derivado de la estrona (42), comercialmente asequible, se preparó a partir de la misma mediante la siguiente secuencia de reacciones (esquema 24): primero, formación del etoximetil éter para dar la cetona 63,⁸⁸ después, epoxidación con yoduro de trimetilsulfonio y hidruro de sodio en dimetilsulfóxido (DMSO) a temperatura ambiente para dar el epóxido 64.⁹⁸



Esquema 24. *Reactivos y condiciones:* (i) BuⁿLi (1.2 eq.), THF, -78°C; (ii) EtOCH₂Cl, THF, -78°C; (iii) NaH (5 eq.), Me₃SI (2 eq.), DMSO, 25°C.

Cuando se trabaja en estas condiciones de reacción, con yoduro de trimetilsulfonio e hidruro de sodio para formar el iluro, se llega únicamente al epóxido derivado de la estrona 64, que es el que se obtiene a partir del ataque del

⁸⁸ Gokel, G. W.; Dishong, D. M.; Diamond, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1053.

⁹⁰ Witzmann, R. F. *Steroids-Key to Life*; Van Nostrum Reinhold: New York, 1981.

⁹⁸ Ciobanu, L. C.; Maltais, R.; Poirier, D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 445.

grupo metileno del iluro por la cara menos impedida de la estrona (**42**). Sin embargo, el uso de yoduro de trimetilsulfoxonio y *terc*-butóxido de potasio en *terc*-butanol dio lugar a una mezcla de diastereoisómeros en proporción 4/1 del compuesto **64** y el epímero de este epóxido en C₁₇, respectivamente. Por eso se eligió el método mostrado en el esquema 24 para la formación del epóxido de partida **64** de forma diastereoisoméricamente pura.

2.2. Preparación de los derivados de estradiol **66** modificados en el C₁₇ a través de la reacción del intermedio organolítico formado por apertura reductora del epóxido **64** con electrófilos

Pasaremos a mostrar ahora la metodología empleada para la modificación estructural de los derivados de estrona **42** cuya síntesis se ha descrito en el apartado anterior.

Cuando se hace reaccionar el epóxido **64** derivado de la estrona (**42**) con un exceso de litio en polvo (en proporción 1/16 molar) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo (DTBB, 1/0'14 molar, 7% molar), usando como disolvente THF a -78°C durante 2 h, se obtuvo una disolución del correspondiente intermedio organolítico **65**. Dicho intermedio se trató con diferentes electrófilos [H₂O, D₂O, PhCHO, Me₂CO, (CH₂)₅CO, **8**, **9**, **63** (figura 12), CO₂], manteniendo la disolución a baja temperatura durante 10 min. La hidrólisis posterior con agua condujo a la obtención de los esteroides funcionalizados esperados **66** (esquema 25, tabla 5).

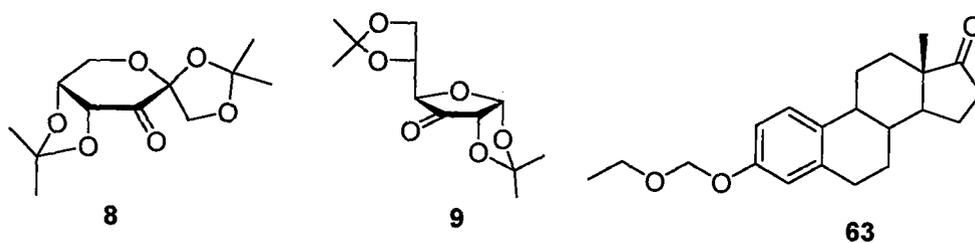
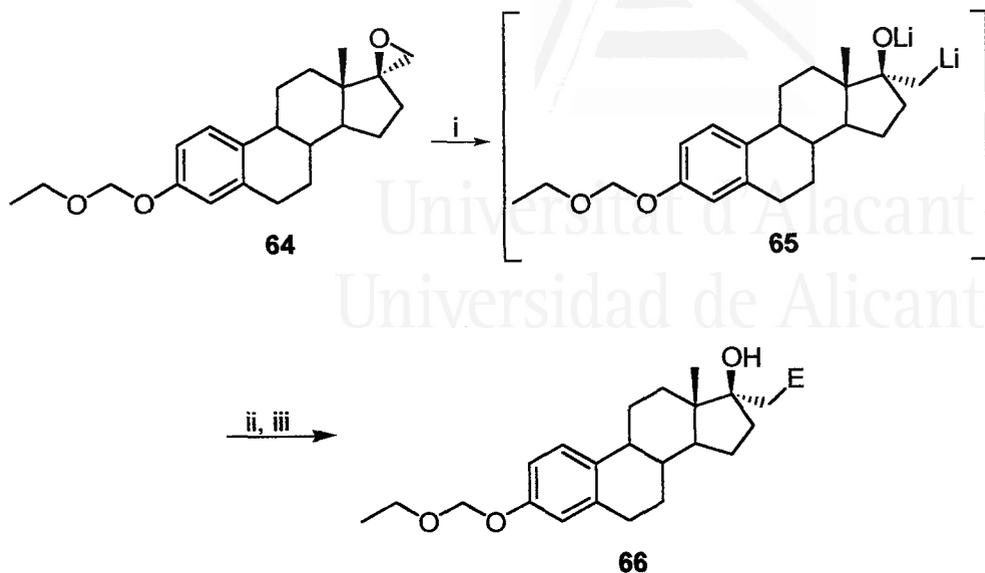
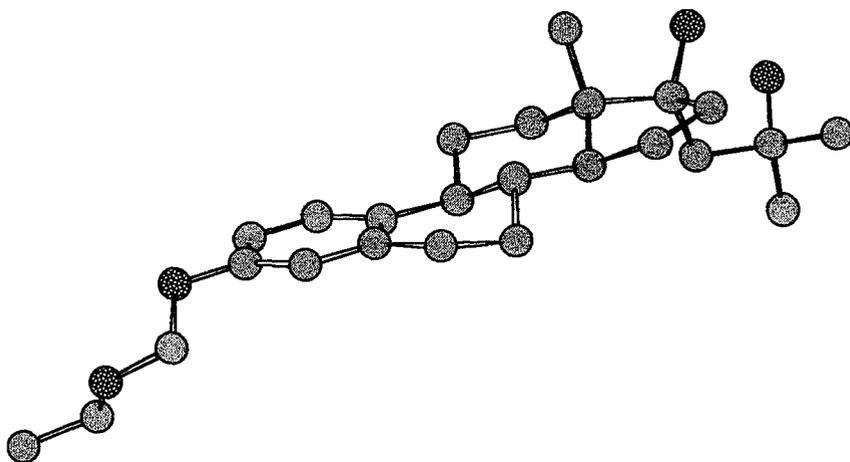


Figura 12

La estereoquímica común para los compuestos **64** y **66** se asignó no sólo mediante los experimentos de resonancia magnética de protón, sino también mediante el análisis de rayos X del compuesto **66d** (tabla 5, entrada 4), en el cual se observa que el carbono C₁₇ contiene el oxígeno en la posición β de la molécula (figura 13). En lo referente a la existencia de una posible inducción asimétrica en estas reacciones, cuando se emplea un electrófilo proquiral como el benzaldehído el producto **66c** se obtiene como una mezcla diastereoisomérica, en proporción prácticamente 1/1 (tabla 5, entrada 3, y nota d al pie de tabla).



Esquema 25. Reactivos y condiciones. (i) Li, DTBB (7%), THF, -78°C , 2 h; (ii) $\text{E}^+ = \text{H}_2\text{O}$, D_2O , PhCHO, Me_2CO , Et_2CO , $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, **8**, **9**, **63** (figura 12), CO_2 , -78°C , 10 min; (iii) H_2O , -78 a 20°C .



66d

Figura 13

Por otra parte, cuando se utiliza la cetona **63** como electrófilo frente al compuesto organolítico **65** se obtiene un dímero, el compuesto **66f** (figura 14), que tiene simetría C_2 . La alta simetría de este compuesto viene confirmada por la sencillez de los espectros de resonancia magnética nuclear, en los que se observa que los protones y carbonos equivalentes de ambas mitades de la molécula dan una

única señal. El ataque del intermedio organolítico tiene lugar únicamente desde la cara menos impedida de la cetona que es la cara inferior (tabla 5, entrada 6).

Tabla 5

Preparación de los compuestos **66** a partir del epóxido **64**

Entrada	E ⁺	Producto ^a		
		No.	E	Rto. (%) ^b
1	H ₂ O	66a	H	>99
2	D ₂ O	66b	D	>99 ^c
3	PhCHO	66c	PhCHOH	55 ^d
4	Me ₂ CO	66d	Me ₂ COH	60
5	(CH ₂) ₅ CO	66e	(CH ₂) ₅ COH	27
6	63^e	66f^f	--	26
7	9^e	66g^f	--	16
8	8^e	66h^f	--	10
9	CO ₂	66i	CO ₂ H	31

^a Todos los productos **66** se obtuvieron con una pureza $\geq 95\%$ (¹H-RMN 300 MHz).

^b Rendimiento aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) basado en el epóxido de partida **64**. ^c Se obtuvo aproximadamente un 90% de incorporación de deuterio (calculado a partir del espectro de masas). ^d Mezcla de diastereoisómeros en proporción 1/1. ^e Ver figura 12. ^f Ver figuras 14 y 15.

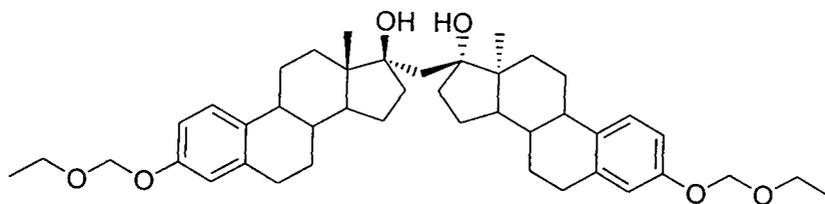
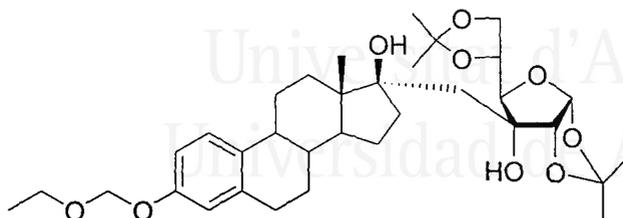
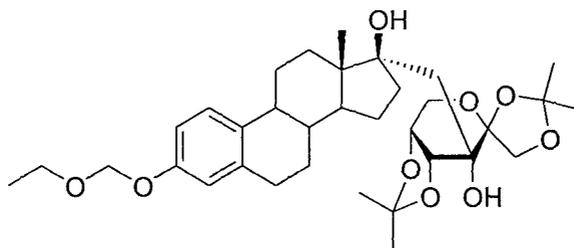
**66f**

Figura 14

Cuando se utilizaron como electrófilos las cetonas **9** y **8**, las cuales derivan de D-glucosa y D-fructosa, respectivamente, se obtuvieron los híbridos de azúcar y esteroide **66g** y **66h** (tabla 5, entradas 7 y 8 y figura 15). La estereoquímica de estos compuestos corresponde, al igual que en el caso anterior, a la que se obtiene cuando

el ataque del intermedio organolítico **65** tiene lugar por la cara menos impedida de las cetonas **8** y **9**, esto es, la cara superior.

**66g****66h****Figura 15**

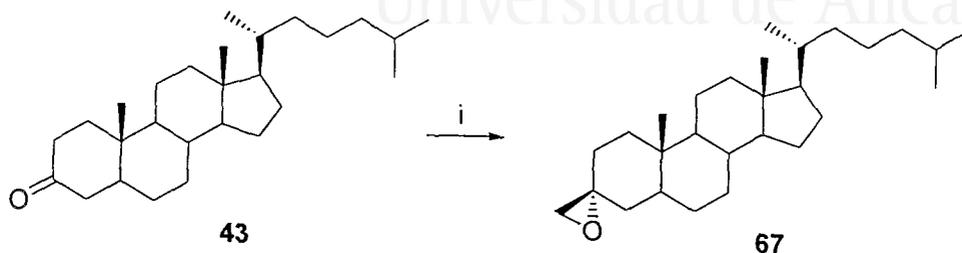
3. DERIVADOS DE ESTEROIDES A PARTIR DE LA COLESTANONA (43)

El otro compuesto que se eligió para ampliar el estudio sobre modificación de esteroides fue la colestanona (**43**). La modificación de la misma se llevó a cabo en el C₃, siguiendo la misma metodología que se utilizó para la estrona y los azúcares comentados anteriormente (capítulo I). La mayoría de los trabajos que hemos visto en la *Introducción* realizan la modificación de los compuestos análogos a la colestanona sobre la cadena lateral de la molécula. Por ello se consideró interesante la funcionalización en otra parte de la estructura, la cual nos permitió obtener derivados funcionalizados en C₃ del epímero del dihidrocolesterol. Éste es un precursor de la vitamina D₃, en la que se transforma mediante irradiación con luz ultravioleta, por lo que resultaba interesante su modificación, no sólo por el estudio de la metodología de síntesis empleada, sino también por las posibles repercusiones sobre la actividad de la molécula debidas a dicha funcionalización en el C₃.

Pasaremos ahora a describir el método empleado para la síntesis del epóxido **67**, derivado de la colestanona (**43**), que se empleó como material de partida para la obtención de los correspondientes compuestos organolíticos.

3.1. Preparación del epóxido 67 a partir de la colestanona

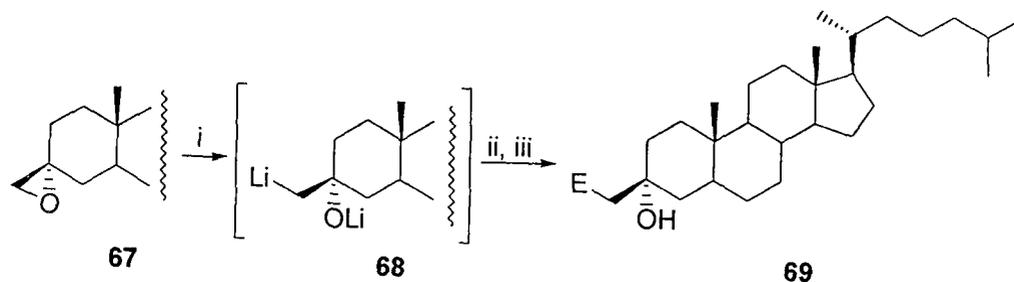
El epóxido de partida 67, derivado de la colestanona (43) comercialmente asequible, se preparó en un sólo paso por tratamiento con yoduro de trimetilsulfoxonio y *terc*-butóxido de potasio en *terc*-butanol (esquema 26).⁵⁵ En este caso, mediante este método se obtiene uno sólo de los dos diastereoisómeros posibles, el que tiene el metileno del epóxido en posición ecuatorial.



Esquema 26. *Reactivos y condiciones:* (i) Bu[']OK (1 eq.), MeSOI (1 eq.), Bu[']OH, 50°C, 2'5 h.

3.2. Apertura reductora del epóxido 67 y reacción con electrófilos para dar los compuestos 69

El mismo procedimiento descrito anteriormente para la litiación del epóxido 64 derivado de la estrona, se aplica al epóxido 67 derivado de colestanona. De este modo, se forma el intermedio organolítico 68 y a partir de éste, tras reacción con distintos electrófilos [H₂O, D₂O, PhCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO] e hidrólisis final con agua, se obtienen los productos esperados 69 (esquema 27, tabla 6).



Esquema 27. *Reactivos y condiciones:* (i) Li, DTBB (7% mol), THF, -78°C, 2 h; (ii) E⁺ = H₂O, D₂O, PhCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, -78°C, 10 min; (iii) H₂O, -78 a 20°C.

⁵⁵ Bachki, A.; Falvello, L. R.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 2633.

Cuando se usó benzaldehído como electrófilo, al igual que en el caso de los correspondientes derivados de la estrona **66c**, se obtuvieron los dioles **69c** como una mezcla de diastereoisómeros en proporción aproximada 1/1, tras la hidrólisis de la reacción, siendo ésta también una prueba de que no existe inducción asimétrica en el proceso (tabla 6, entrada 3 y nota d a pie de tabla). En este caso, la nueva estereoquímica generada en el C₃ en los compuestos **67** y **69** se asignó por comparación de los datos físicos para el compuesto **69a** con aquellos descritos en la bibliografía.⁹⁹

Tabla 6

Preparación de los compuestos **69** a partir del epóxido **67**

Entrada	E ⁺	Producto ^a		
		No.	E	Rto. (%) ^b
1	H ₂ O	69a	H	>99
2	D ₂ O	69b	D	>99 ^c
3	PhCHO	69c	PhCOH	25 ^d
4	Et ₂ CO	69d	Et ₂ COH	20
5	(CH ₂) ₅ CO	69e	(CH ₂) ₅ COH	30

^a Todos los productos **69** se obtuvieron con una pureza $\geq 95\%$ (¹H-RMN 300 MHz)

^b Rendimiento aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) basado en el epóxido de partida **67**. ^c Se obtuvo aproximadamente un 60% de incorporación de deuterio (calculado a partir del espectro de ¹³C-RMN). ^d Mezcla de diastereoisómeros en proporción 1/1 (calculada a partir del GLC y ¹H-RMN 300 MHz).

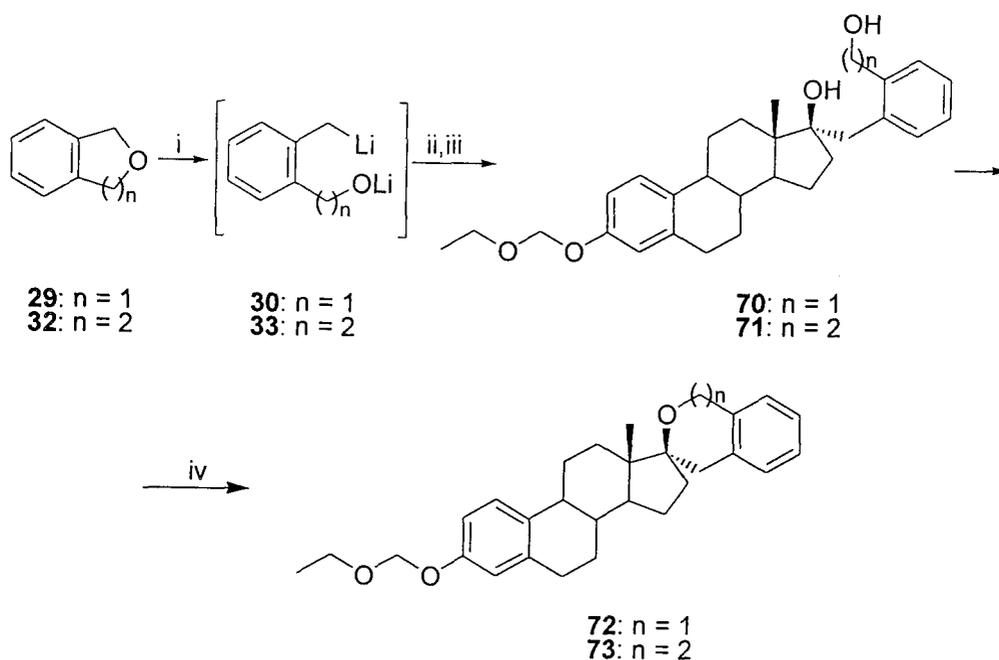
4. DERIVADOS DE ESTEROIDES COMO ELECTRÓFILOS

En la parte final de este estudio se usó una aproximación diferente a la empleada hasta el momento para la preparación de esteroides modificados. Ésta consistía en utilizar la cetona derivada de la estrona **63** (figura 12) y la colestanona (**43**) (figura 8) como electrófilos frente a compuestos organolíticos funcionalizados, en lugar de formar los intermedios organolíticos a partir de los esteroides.

⁹⁹ Punto de fusión para el compuesto **69a**: 124°C (pentano). Datos recogidos en la bibliografía: punto de fusión :126-128°C (punto de fusión para el alcohol epimérico en la posición C₃: 147-149°C); Ver: Li, T.-S.; Li, A.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1913.

4.1. Reacción de los compuestos organolíticos funcionalizados derivados de la apertura del ftalano (29) e isocromano (32) con los esteroides 43 y 63 como electrófilos

Para llevar a cabo esta nueva aproximación se eligieron el ftalano (29) e isocromano (32) para formar los correspondientes compuestos organolíticos funcionalizados. La apertura reductora de estos compuestos para formar sus derivados organolíticos funcionalizados ya había sido estudiada anteriormente en nuestro laboratorio,^{59,65} siendo estos mismos dianiones 30 y 33 utilizados de forma satisfactoria frente a las cetonas derivadas de D-glucosa 9 y D-fructosa 8. Los compuestos organolíticos 30 y 33 se pueden obtener fácilmente mediante la apertura reductora de los heterociclos 29 y 32 con litio y una cantidad catalítica de DTBB. La reacción de estos compuestos organolíticos funcionalizados con el derivado de la estrona 63 (figura 12) dio, tras hidrólisis, los compuestos esperados 70 y 71, respectivamente. El ataque nucleofílico de los intermedios organolíticos tuvo lugar exclusivamente por la cara inferior, esto es, la menos impedida del grupo carbonilo, (esquema 28).



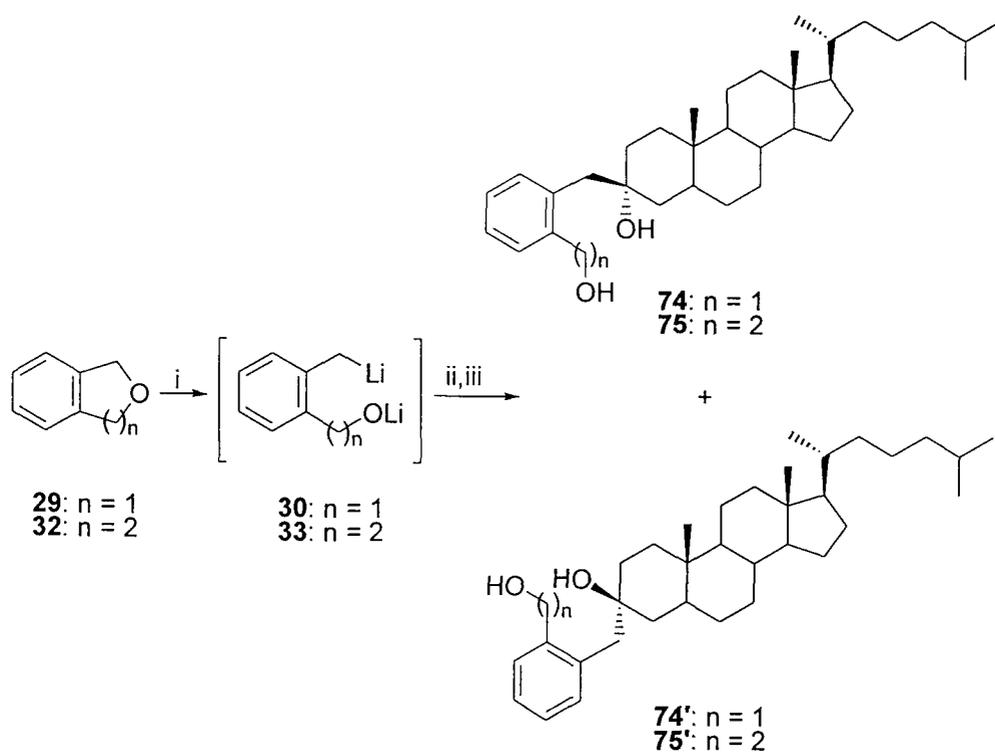
Esquema 28. *Reactivos y condiciones:* (i) Li, DTBB (2'5% mol), THF, -78 a 20°C, 30 min; (ii) 63, -78°C, 10 min; (iii) H₂O, -78 a 20°C; (iv) PPh₃, DIAD, PhH, 80°C, 3 h.

⁵⁹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351.

⁶⁵ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.

Los dioles **70** y **71** derivados de la estrona fueron ciclados en condiciones Mitsunobu, es decir, usando trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en las condiciones mostradas en el esquema 28, para dar los compuestos espiránicos **72** y **73**.

Por otra parte, para el caso de la colestanona (**43**, esquema 26), partiendo del compuesto organolítico funcionalizado derivado del ftalano (**29**), la reacción anterior da una mezcla de los dioles epiméricos **74** y **74'** y una mezcla de los dioles epiméricos **75** y **75'** en el caso de partir del isocromano (**32**). En ambos casos, la proporción aproximada de diastereoisómeros fue de 1/1, lo que es debido a que no posible discriminar cada una de las caras del grupo carbonilo frente al ataque nucleofílico. (esquema 29).



Esquema 29. Reactivos y condiciones: (i) Li, DTBB (2'5% mol), THF, -78 a 20°C, 30 min; (ii) **43**, -78°C, 10 min; (iii) H₂O, -78 a 20°C.

Las mezclas de los compuestos **74** + **74'** y **75** + **75'** no fueron ciclados para dar los correspondientes compuestos espiránicos, como se hizo con los compuestos **70** y **71**. En este caso, se procedió a la separación de los correspondientes dioles diastereoisoméricos con el fin de realizar su caracterización.

En resumen, se han sintetizado derivados de esteroides funcionalizados en el C₁₇, a partir de la estrona (**42**) y funcionalizados en el C₃, a partir de colestano (**43**), por apertura reductora de los epóxidos correspondientes **64** y **67** y posterior reacción de los compuestos organolíticos formados con distintos electrófilos. También se han utilizado las cetonas **43** y **63** como electrófilos frente a los compuestos organolíticos formados a partir de la apertura reductora del fitalano (**29**) e isocromano (**32**), obteniéndose con esta metodología nuevos derivados de esteroides.

Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO III
**“Síntesis de pirrolidinas a través de
compuestos organolíticos
iminofuncionalizados”**



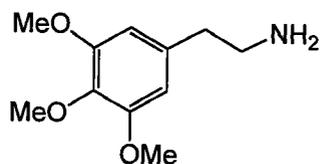
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. INTRODUCCIÓN

Los alcaloides son una familia de productos naturales que se encuentran en animales, insectos, microorganismos, organismos marinos y plantas. Los alcaloides se han utilizado como medicinas, venenos y pociones mágicas. Éstos son metabolitos secundarios que contienen en su estructura átomos de nitrógeno. Son metabólicamente activos, y juegan un papel muy importante en la fisiología de las plantas y otros organismos. Los alcaloides que se encuentran en las plantas tienen una función de protección frente a depredadores y agentes patógenos. Durante muchos años se ha mostrado un gran interés por la producción de alcaloides por plantas o células de plantas, ya que más del 25% de los medicamentos derivados de alcaloides se obtienen de las plantas.^{100,101} Cada año se descubren más de 1500 nuevas estructuras, muchas de las cuales se encuentran que son útiles para los humanos.¹⁰¹ Son conocidas las estructuras químicas de cerca de 130000 alcaloides y su síntesis en plantas es uno de los temas de investigación más estudiado.

Se han propuesto muchas rutas biosintéticas para los alcaloides. Para su estudio, se administran a la planta los correspondientes precursores marcados, y posteriormente se aíslan los alcaloides, los cuales son entonces degradados de una manera sistemática para determinar la posición de los átomos marcados. Usando éste método se ha encontrado que muchos alcaloides, por ejemplo, morfina, nicotina, colchicina, gramina, tropano y los alcaloides indólicos, derivan de aminoácidos.

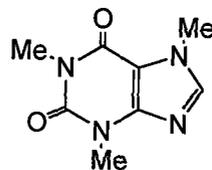
Los alcaloides se clasifican en tres grupos: alcaloides verdaderos, protoalcaloides y pseudoalcaloides. Los alcaloides verdaderos son los que derivan de aminoácidos, y muestran un amplio espectro de actividad biológica. Los protoalcaloides son aminas simples, donde el nitrógeno del grupo aminoácido no se encuentra formando parte de un anillo heterocíclico, por ejemplo, la mescalina (76) y efedrina (77) (figura 16). Los pseudoalcaloides, sin embargo, no derivan de aminoácidos, por ejemplo, alcaloides derivados de purina (cafeína, 78) y alcaloides esteroidales (conesina, 79) (figura 16).



Mescalina (76)



Efedrina (77)

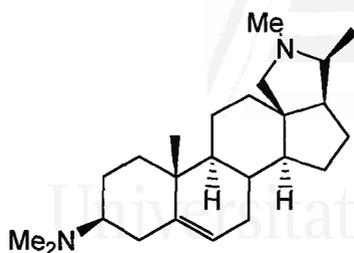


Cafeína (78)

Figura 16

¹⁰⁰ Farnsworth, N. R. En *Natural Product and Drug Development*; Krogsgaard-Larsen, P.; Brogger Christenssen, S.; Kofud, H. Eds.; Musksgaard: Copenhagen, 1984; p. 17.

¹⁰¹ Stafford, A.; Morris, P.; Fowler, M. W. *Enzyme Microb. Tech.* **1986**, *8*, 578.



Conesina (79)

Figura 16 (cont.)

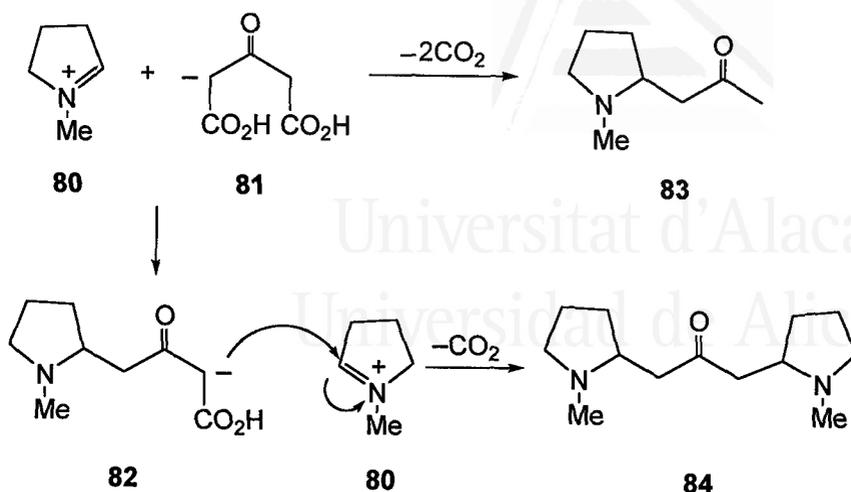
La mayoría de los alcaloides se producen por la combinación de unidades de acetato y terpenos y a través de hidroxilaciones aromáticas, metilaciones, etc. Por ello, además de partir de aminoácidos, los alcaloides pueden derivar de núcleos de purina o por la adición de amoníaco o de una alquilamina a varias unidades de un terpeno.

Los alcaloides pirrolidínicos se encuentran en la naturaleza en formas muy variadas.¹⁰² La 2-(3-piridino)-pirrolidina (normicotina) y su *N*-metil derivado (nicotina) se encuentran en el tabaco (*Nicotinium tabacum*), zanahoria silvestre (*Daucus carota*) y la belladona (*Atropa belladonna*). La higrina y cuscohigrina se encuentran en el arbusto peruano de coca (*Erythroxylon truxillense*). Aparte muchos alcaloides pirrolidínicos se obtienen biosintéticamente por condensación de una ornitina ciclada y una unidad de acetoacetato o poliactato. Un ejemplo de este tipo de reacciones, es la síntesis de dos de los alcaloides pirrolidínicos nombrados anteriormente, la higrina y la cuscohigrina. El enolato del ácido 1,3-acetona-dicarboxílico (**81**) reacciona con el catión *N*-metilpirrolinio (**80**) para formar un intermedio **82** que sufre una doble descarboxilación para dar la higrina (**83**). La oxidación con ácido crómico de la higrina lleva a la obtención del ácido higrínico, que puede ser relacionado con la L-prolina. Un ataque nucleofílico sobre una segunda molécula del catión *N*-metil- Δ^1 -pirrolinio da la cuscohigrina (**84**) (esquema 30). El catión *N*-metilpirrolinio (**80**) es un intermediario muy importante en la biosíntesis de alcaloides pirrolidínicos.¹⁰³

Una vez vista esta breve introducción sobre la biosíntesis de alcaloides pirrolidínicos, pasaremos a describir la metodología que se pensó utilizar para la síntesis de los mismos en esta memoria.

¹⁰² *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Barton, D.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O.; Kelly, J. W. Eds.; Elsevier: Oxford, 1999; vol. 4, cap. 4.03.

¹⁰³ Herbert, R. B. *The Biosynthesis of Secondary Metabolites*; Chapman & Hall: London, 1989.



Esquema 30

1.1. Iminas cloradas como productos de partida para la síntesis de pirrolidinas sustituidas en el C₂

En éste último capítulo, se va a utilizar una aproximación completamente nueva para obtener intermedios organolíticos a través de los cuales se van a obtener los productos deseados. Hasta ahora, la metodología de síntesis que se ha seguido consistía en la apertura reductora de epóxidos u oxetanos con litio metal y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo, seguida de reacción con distintos electrófilos, generalmente compuestos carbonílicos. La hidrólisis final llevaba a la obtención de distintos dioles derivados de los correspondientes productos de partida. Para la síntesis de pirrolidinas sustituidas en el C₂, sin embargo, partiremos de compuestos clorados portadores de una función imina en la misma molécula.

Se ha visto en los *Antecedentes* que es posible generar compuestos organolíticos a partir de haluros de alquilo, bien utilizando litio metal, bien utilizando otro compuesto organolítico. También se ha visto que los cloruros, a pesar de ser los sustratos de partida menos reactivos, son los más utilizados porque tienen menos tendencia a dar acoplamiento tipo Wurtz.^{6b,9}

Por otro lado, el grupo imino ha demostrado ser más resistente en las condiciones de litiación que el grupo carbonilo, que sufre reducción para dar el correspondiente alcohol, originando en algunos casos acoplamiento pinacólico.²⁶

Teniendo ambas cosas en cuenta, se pensó que la litiación de distintas iminas cloradas, en las cuales están juntos el electrófilo y el organolítico, podría ser

^{6b} Wakefield B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: London, 1988.

⁹ (a) Wakefield, B. J. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Barton, D.; Ollie, W. D., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1979, vol. 3, cap. 15.1. (b) March, J. *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 1992, p. 499.

²⁶ (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem* 1991, 2, 155. (b) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* 1997, 1, 67.

un método adecuado para la síntesis de pirrolidinas sustituidas en el C₂. Fue necesario trabajar a baja temperatura para minimizar los riesgos de reducción no deseada del grupo imino, y en estas condiciones era necesario activar al metal, por tanto el intercambio cloro-litio se llevó a cabo usando el método puesto a punto en nuestro departamento consistente en usar un exceso de litio metal y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo para activar el mismo a baja temperatura.

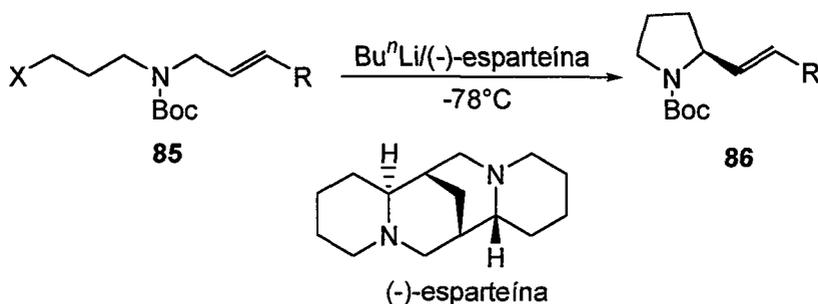
Una vez vista la metodología que se va a utilizar en esta memoria para la síntesis de las pirrolidinas C-sustituidas, se describirán distintos métodos aparecidos en la literatura científica para la preparación de las mismas, así como otras publicaciones en las que aparecen aplicaciones en medicina de las mismas, lo cual hace que sea muy interesante el desarrollo de nuevos métodos de síntesis.

1.2. Síntesis y aplicaciones de pirrolidinas C-sustituidas

En un primer ejemplo de síntesis de pirrolidinas C-sustituidas, las iminas cíclicas de cinco miembros pudieron ser alquiladas o ariladas con reactivos organolíticos. Éstas se generaron *in situ* por reacción de la 1-cloropirrolidina con KOH en éter seco con una cantidad catalítica de éter 18-corona-6. Luego, por tratamiento con un compuesto organolítico adecuado estas iminas se alquilaron o arilaron para dar las correspondientes pirrolidinas C-sustituidas.¹⁰⁴

También hay varios trabajos en los que se sintetizan de forma asimétrica pirrolidinas y piperidinas *N*-Boc-2-sustituidas, utilizando en algunos casos BuⁿLi y (-)-esparteína como auxiliar quiral. Así, se consigue la síntesis de (*S*)-2-aril-*N*-Boc-pirrolidinas por tratamiento de las correspondientes *N*-arilmetil-*N*-Boc-*N*-(3-cloropropil)-aminas con BuLi/(-)-esparteína, síntesis que transcurre a través de una desprotonación asimétrica.¹⁰⁵

En otro caso se parte de distintas *N*-Boc-*N*-(3-halopropil) alilaminas **85** para, por litiación asimétrica-sustitución, obtener las correspondientes *N*-Boc-2-alquenilpirrolidinas **86** (esquema 31). El paso determinante de la enantioselectividad es la ciclación asimétrica bajo la influencia del ligando quiral.¹⁰⁶



Esquema 31

¹⁰⁴ Scully, F. E. Jr. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1515.

¹⁰⁵ Wu, S.; Lee, S.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 715.

¹⁰⁶ Serino, C.; Stehle, N.; Park, Y. S.; Florio, S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1160.

Una aproximación diferente a la síntesis de pirrolidinas de forma asimétrica es la que parte de las iminas quirales aromáticas **87** derivadas de (*R*)-fenilglicidol, que por tratamiento con reactivos de Grignard da las correspondientes (*R*)-2-aril- y (*R,R*)-2,5-bis(aril)pirrolidinas, **88** y **89** respectivamente (figura 17).¹⁰⁷

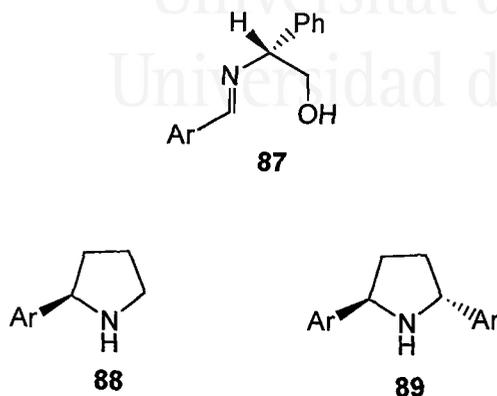


Figura 17

Otra síntesis asimétrica de pirrolidinas sustituidas en el C₂ va a través de la ciclodeshidratación de distintos ácidos 3-acilpropiónicos y (*R*)-fenilglicidol para dar las lactamas bicíclicas **90**. El tratamiento de éstas con hidruro de aluminio, reduce el grupo carbonilo y rompe el enlace C-O, con lo que se obtienen las pirrolidinas **91** con excesos enantioméricos elevados. La rotura reductora del grupo *N*-bencilo conduce a las pirrolidinas libres sustituidas en el C₂ (figura 18).¹⁰⁸

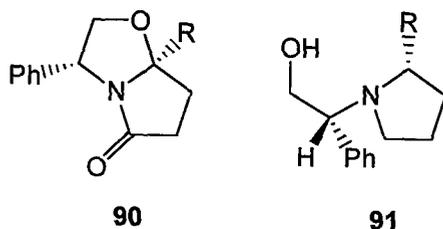


Figura 18

¹⁰⁷ Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 108.

¹⁰⁸ Meyers, I.; Burgess, L. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2294.

En otra aproximación, mediante la aminación reductiva del 4-fenil-4-oxobutanal con el éster metílico de la (*S*)-valina y cianoborohidruro de sodio, se obtuvieron las correspondientes (*S*)-2-fenilpirrolidinas *N*-sustituídas con elevados excesos diastereoisoméricos.¹⁰⁹

También se pueden obtener *N*-Boc-pirrolidinas sustituidas en el C₂ a partir del clorhidrato de 3-cloropropanamina. Tras proteger el grupo amino, se trata el compuesto clorado con benzotriazol y después con BuⁿLi, obteniéndose las correspondientes pirrolidinas por ciclación intramolecular. El tratamiento de las mismas con compuestos organozíncicos da las *N*-Boc-pirrolidinas **92** sustituidas en C₂. (figura 19).¹¹⁰

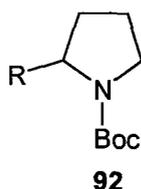


Figura 19

En cuanto a la actividad biológica, se ha visto que las 2-fenilpirrolidinas son ligandos muy potentes para los receptores de determinados tipos de enzimas.¹¹¹ También se han preparado derivados de 1-arenosulfonil-2-arilpirrolidinas (**93** y **94**) como antagonistas/agonistas del receptor del glutamato, para el tratamiento de los desordenes del sistema nervioso central (figura 20).¹¹²

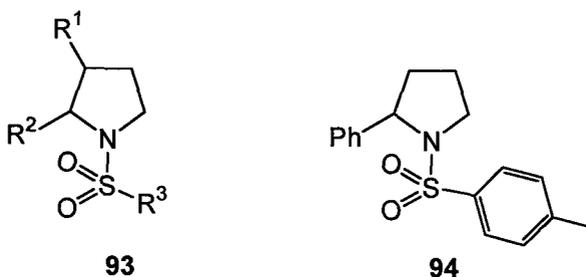


Figura 20

¹⁰⁹ Manescalchi, F.; Nardi, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2775.

¹¹⁰ Katritzky, A. R.; Luo, Z.; Fang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9691.

¹¹¹ Elliot, R. L.; Ryther, K.B.; Anderson, D. J.; Raszkiewicz, J. L.; Campbell, J. E.; Sullivan, J.; Garvey, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 991.

¹¹² Mutel, V.; Vieira, E.; Wichmann, J. WO 2000058285 [*Chem. Abstr.* **2000**, 133, 266722].

Las pirrolidinas sustituidas, por tanto, son interesantes por sus propiedades farmacológicas, puesto que actúan sobre el sistema nervioso central y son inhibidores antagonistas o agonistas de determinados receptores de enzimas. También presenta un gran interés ampliar el uso de la metodología de síntesis con litio en exceso y una cantidad catalítica de DTBB hacia la síntesis de derivados de productos naturales. Por tanto, una vez vistos los trabajos relacionados con la síntesis de pirrolidinas, se creyó de interés la preparación de distintas pirrolidinas sustituidas en el C₂ partiendo de iminas cloradas. A continuación se describirá el método seguido en nuestro departamento para llevar a cabo dicha síntesis.

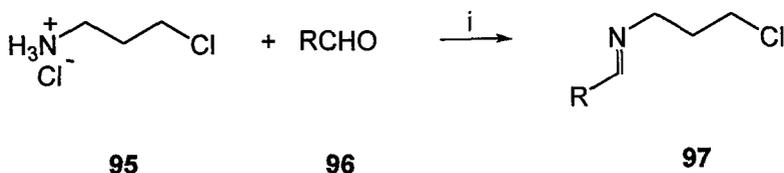
2. PIRROLIDINAS SUSTITUIDAS EN EL C₂

Como hemos visto en la introducción, las pirrolidinas son un grupo funcional presente en una determinada familia de alcaloides, los alcaloides pirrolidínicos, que se encuentran en un gran número de especies vegetales, y cuyos derivados pueden presentar propiedades muy interesantes debido a su bioactividad. Esa es la razón por la que se creyó de interés llevar a cabo la funcionalización de pirrolidinas en el C₂. Para ello se utilizaron como sustratos de partida distintas iminas cloradas, cuya síntesis se pasará a describir a continuación.

2.1. Preparación de las iminas cloradas de partida 97 y 99

Las iminas de partida se sintetizaron a partir del clorhidrato de 3-cloropropanamina y distintos aldehídos y cetonas. El método que se empleó para la formación de las iminas fue ligeramente diferente según cual fuera el compuesto carbonílico a utilizar.

Quando se utilizaron como compuestos carbonílicos aldehídos, el método seguido consistió en adicionar el correspondiente aldehído de partida sobre una suspensión del clorhidrato de 3-cloropropanamina (**95**) y carbonato de sodio en agua (esquema 32, método A).¹¹³ Tras la adición del aldehído **96** se observó casi instantáneamente la formación de turbidez en la disolución, debida posiblemente a que los aldehídos no son totalmente solubles en agua. Esta disolución se dejó reaccionando toda la noche, extrayéndose con acetato de etilo una vez concluida la reacción para obtener las iminas deseadas (figura 21), con los rendimientos detallados en la tabla 7. En todos los casos quedó algo de aldehído o cetona de partida, lo cual no influyó en el siguiente paso de reacción.



Esquema 32. *Reactivos y condiciones.* (i) Na₂CO₃, H₂O, 20°C, 15 h.

Quando se utilizaron como compuestos carbonílicos las cetonas **98**, el método seguido consistió en adicionar la cetona directamente sobre una mezcla del clorhidrato de 3-cloropropanamina y carbonato de sodio. Esta mezcla se disolvió en MeOH, se dejó reaccionando toda la noche, y se eliminaron las sales por filtración,

¹¹³ Grigg, R.; Gunaratne, H. Q. N.; Kemp, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 41.

obteniéndose las iminas deseadas **99** (figura 21), con los rendimientos detallados en la tabla 7 (esquema 33, método B).

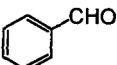
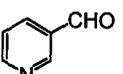
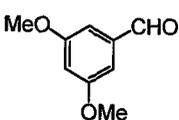
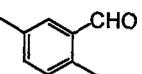
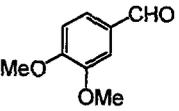
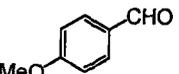


Esquema 33. *Reactivos y condiciones.* Na₂CO₃, MeOH, 20°C, 15 h.

Cuando los compuestos carbonílicos eran cetonas, fue necesario utilizar este segundo método porque las cetonas no eran solubles en agua, y quedaban formando una capa hidrofóbica sobre ésta, con lo cual no tenía lugar la reacción.

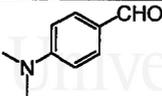
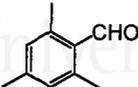
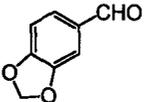
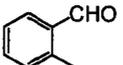
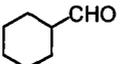
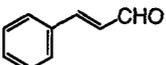
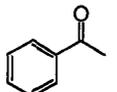
Tabla 7

Preparación de las iminas cloradas **97** y **99**

Entrada	Compuesto carbonílico		Producto		
	No.	Estructura	No.	Rto (%) ^a	Método
1	96a		97a	84	A
2	96b		97b	87	A
3	96c		97c	75	A ^b
4	96d		97d	84	A
5	96e		97e	55	A ^b
6	96f		97f	70	A

^a Rendimiento referido a los productos de partida **96** y **98**. ^b En los casos en los que el aldehído de partida es sólido, la reacción se llevó a cabo en una mezcla 2/1 (H₂O/THF) para facilitar la disolución del mismo y favorecer la reacción.

Tabla 7 (cont.)

Entrada	Compuesto carbonílico		Producto		
	No.	Estructura	No.	Rto. (%) ^a	Método
7	96g		97g	48	A ^b
8	96h		97h	50	A
9	96i		97i	70	A ^b
10	96j		97j	88	A
11	96k		97k	89	A
12	96l		97l	80	A
13	98a		99a	90	B

^a Rendimiento referido a los productos de partida 96 y 98. ^b En los casos en los que el aldehído de partida es sólido, la reacción se llevó a cabo en una mezcla 2/1 (H₂O/THF) para facilitar la disolución del aldehído y favorecer la reacción.

Observando los rendimientos de los compuestos que aparecen en la tabla 7 también se observa la influencia que tienen los sustituyentes del anillo aromático en la formación de la imina. Esta influencia viene determinada por factores estéricos y también electrónicos. La presencia de dos sustituyentes en las posiciones *orto* al grupo carbonilo del aldehído (96h), reduce considerablemente el rendimiento de formación de la imina. Por otro lado, la presencia de grupos que ceden carga al anillo en posición *orto* o *para* al grupo carbonilo del aldehído, también reducen considerablemente los rendimientos de la reacción, debido a que inactivan al carbonilo frente al ataque nucleofílico de la amina.

Además de con la acetofenona (98a), se intentó la formación de las iminas de la benzofenona (98b), la dicalohexilcetona (98c) y ciclohexanona (98d) por ambos métodos mostrados anteriormente, pero en todos los casos se recuperó íntegro el producto de partida. Posiblemente en éstos casos la imina no se forma debido a impedimentos estéricos, por lo cual ni siquiera el método B es efectivo para

la formación de las mismas, o bien, en el caso de la ciclohexanona, debido a reacciones laterales de formación de la enamina.

Para intentar ampliar el espectro de iminas susceptibles de ser utilizadas como productos de partida y/o mejorar rendimientos en algunos de los casos, se intentaron otros métodos para la formación de las mismas, pero con ninguno se llegó a resultados satisfactorios.

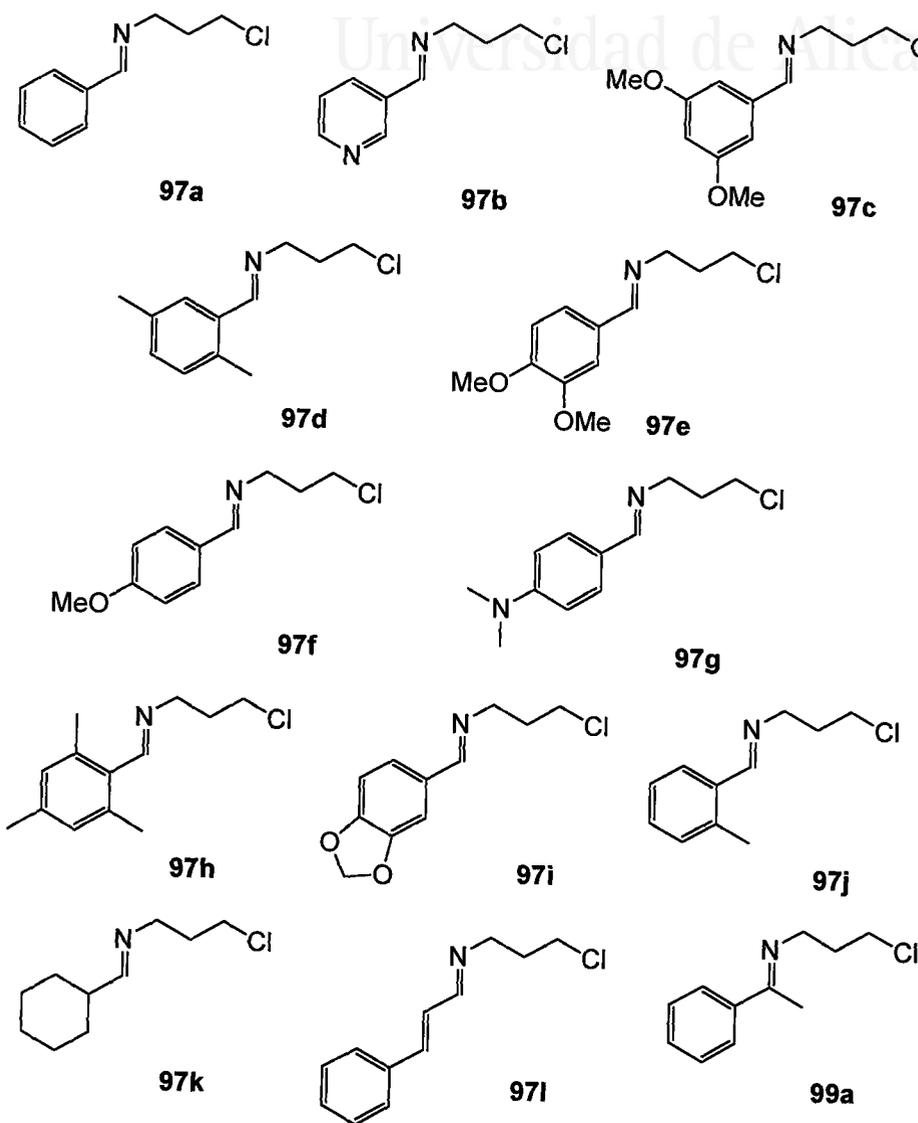


Figura 21

Algunos ejemplos de métodos empleados fueron:

- (a) la reacción de la cetona y la 3-cloropropanamina en benceno, en presencia de tamiz molecular de 4 Å.¹¹⁴ En este caso se recuperó inalterado el producto de partida, posiblemente porque en la publicación de referencia se formaba la imina con aminas aromáticas, y ese no era el caso del compuesto que nosotros utilizamos.
- (b) la reacción de la cetona y la 3-cloropropanamina en tetrahidrofurano, en presencia de sulfato de sodio anhidro.
- (c) la sustitución nucleofílica del cloro por tiofenolato, con tiofenol e hidróxido de potasio, seguida de reacción con la cetona en THF, utilizando $TiCl_4$ como ácido de Lewis para activar al grupo carbonilo.¹¹⁵
- (d) la sustitución nucleofílica del cloro por tiofenolato, y posterior reacción con la cetona a reflujo de benceno, en presencia de tamiz molecular de 4 Å.

Ninguno de estos métodos resultó ser satisfactorio para la síntesis de las iminas de partida, bien porque directamente no se producía la reacción con el compuesto carbonílico, bien porque se obtenían productos secundarios difíciles de separar de la imina buscada.

Una vez vista la preparación de las distintas iminas cloradas **97** y **99**, pasaremos a describir el método seguido para la síntesis de las distintas pirrolidinas sustituidas en C_2 .

2.2. Síntesis de las pirrolidinas sustituidas en el C_2 **102** y **103** a través de intermedios organolíticos iminofuncionalizados

Como se ha comentado en la introducción de éste capítulo, los compuestos halogenados, son materiales de partida adecuados para generar intermedios organolíticos funcionalizados. Entre los compuestos halogenados, los compuestos clorados son los más utilizados, a pesar de que son los menos reactivos, porque son los que menos tendencia tienen a sufrir reacciones de acoplamiento tipo Wurtz.^{6c,9} Por esto se pensó que a partir de las distintas iminas cloradas **97** y **99**, por intercambio cloro-litio, se podrían formar las correspondientes pirrolidinas funcionalizadas **102** y **103**.

El método seguido consistió en tratar las iminas de partida **97** y **99** con un exceso de litio metal y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo, en atmósfera inerte y a $-78^\circ C$ (esquema 34). Transcurridas dos horas se observó que la mezcla de reacción había recuperado el color azul intenso característico del anión radical del areno, lo cual era indicativo de que la reacción había concluido. La hidrólisis de ésta se llevó a cabo con agua.

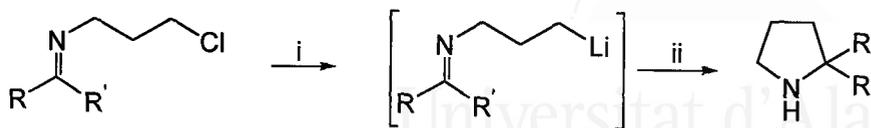
^{6c} Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: London, 1988.

⁹ (a) Wakefield, B. J. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Barton, D.; Ollie, W. D., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1979; vol. 3, cap. 15.1. (b) March, J. *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 1992, p. 499.

¹¹⁴ Taguchi, K.; Westheimer, F. H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570.

¹¹⁵ De Kimpe, N.; Verhé, R.; De Buyck, L.; Moëns, L.; Schamp, N. *Synthesis* **1982**, 43.

Los productos de reacción se obtuvieron puros tras la extracción ácido-base de la mezcla obtenida tras la hidrólisis.



97: R' = H

99: R = Ph, R' = CH₃

100: R' = H

101: R = Ph, R' = CH₃

102: R' = H

103: R = Ph, R' = CH₃

Esquema 34. *Reactivos y condiciones.* (i) Li, DTBB (5%), -78°C; (ii) H₂O, -78 a 20°C.

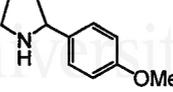
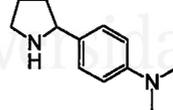
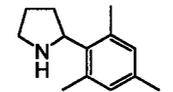
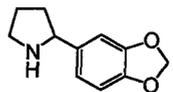
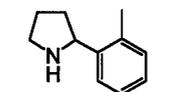
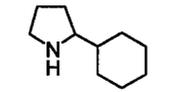
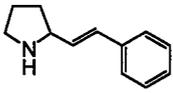
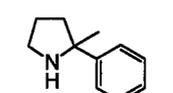
Tabla 8

Preparación de las pirrolidinas sustituidas **102** y **103**

Entrada	Imina No.	Pirrolidina ^a		
		Estructura	No.	Rto (%) ^b
1	97a		102a	>99
2	97b		102b	-- ^c
3	97c		102c	84
4	97d		102d	98
5	97e		102e	92

^a Todos los productos **102** y **103** se obtuvieron con una pureza >97% (¹H-RMN y/o CGL) ^b Rendimiento referido a los compuestos de partida **97** y **99** tras extracción ácido-base para la purificación de los productos. ^c La nornicotina (**102b**) no pudo ser aislada de forma pura.

Tabla 8 (cont.)

Entrada	Imina		Pirrolidina ^a	
	No.	Estructura	No.	Rto. (%) ^b
6	97f		102f	>99
7	97g		102g	>99
8	97h		102h	67
9	97i		102i	90
10	97j		102j	>99
11	97k		102k	50
12	97l		102l	33 ^d
13	99a		103a	41

^a Todos los productos **102** y **103** se obtuvieron con una pureza >97% (¹H-RMN y/o CGL) ^b Rendimiento referido a los compuestos de partida **97** y **99** tras extracción ácido-base para la purificación de los productos.

^d El producto **102l** no pudo ser aislado puro, por lo que no se tienen datos espectroscópicos del mismo.

Los intermedios organolíticos **100** y **101** que se forman en la reacción, sufren a esa temperatura un proceso de ciclación endo trigonal que se da más rápidamente que el proceso de reducción de la imina. Para este tipo de compuestos, y al contrario de lo que sucedía con los compuestos carbonílicos, es posible la existencia del electrófilo en la misma molécula a partir de la cual se genera el intermedio organolítico, con lo que se pueden dar reacciones de ciclación intramolecular.

Como se observa en la tabla 8, las pirrolidinas sustituidas en el C₂ se obtienen con buenos rendimientos. Además la purificación de las mismas resulta muy sencilla, porque se aíslan con un elevado grado de pureza simplemente por extracción ácido-base de la mezcla de reacción. Únicamente en los casos de la

nornicotina (**102b**) y la pirrolidina **102i** no se pudo aislar el compuesto deseado. En ambos se obtuvo una mezcla de productos, que en el caso de la pirrolidina **102i** entre otros productos secundarios contenía el resultante de la reducción del doble enlace carbono-carbono.

Por lo tanto, podemos concluir que la utilización de una mezcla de litio en exceso y una cantidad catalítica de un areno (DTBB en nuestro caso), es un método apropiado para la síntesis de distintos derivados de pirrolidinas mono- y disustituídos en el C₂, tanto con sustituyentes aromáticos como alifáticos, a través de compuestos organolíticos iminofuncionalizados. Además se sigue estudiando la aplicación de este método para la síntesis de derivados de azetidinas y piperidinas sustituidas en C₂, así como la posible inducción asimétrica en el proceso.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

**PARTE
EXPERIMENTAL**



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. GENERAL

Todas las reacciones con derivados organometálicos se realizaron en atmósfera inerte, de argón o de nitrógeno, habiendo sido el material de vidrio secado y evacuado antes de su utilización.

Para las mezclas frigoríficas a -78°C se utilizó acetona/nitrógeno líquido.

1.1. Disolventes y reactivos

Los disolventes empleados en las reacciones que precisaban condiciones anhidras fueron secados antes de su uso. El tetrahidrofurano (THF) y el dietil éter se trataron previamente con sodio hilado, y a continuación se sometieron a reflujo con sodio/benzofenona e hidruro de litio y aluminio, respectivamente; el diclorometano se secó a reflujo con pentóxido de fósforo. Todos ellos se destilaron en atmósfera inerte, de argón o nitrógeno justo antes de su uso. Los demás disolventes empleados (hexano, acetato de etilo, dietil éter, metano, etanol) fueron del mejor grado comercialmente asequible.

El sodio se empleó en barras. Los reactivos de partida comercialmente asequibles se adquirieron del mejor grado comercial, y se usaron sin posterior purificación.

El litio se utilizó en polvo (Strem o Aldrich), o se preparó a partir de litio en gránulos (Aldrich) usando un molino de impacto (modelo de IKA: MF10), bajo atmósfera inerte y arrastrando con mezclas de silicona/hexano (3/1). La silicona previamente se calentó a 200°C y presión reducida (0.1 Torr) durante 2 horas, y el hexano se trató previamente con sodio y luego se secó a reflujo con sodio, destilándose inmediatamente antes de su uso. El litio se liberó posteriormente de la silicona con sucesivos lavados con hexano seco.

1.2. Instrumentación

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio de platina calefactora Reichert Thermovar y no han sido corregidos.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 400 D-FT. Las muestras se prepararon en película capilar sobre cristales de cloruro de sodio. Para las muestras sólidas se prepararon las correspondientes pastillas de bromuro de potasio, en una proporción de 1 mg de muestra por cada 150 mg de KBr.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ($^1\text{H-RMN}$) se realizaron en el Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con el espectrómetro Bruker AC-300 de 300 MHz, empleando como disolvente cloroformo deuterado (a no ser que se indique otro) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Si no se especifica lo contrario todos los espectros de resonancia magnética nuclear de protón fueron realizados a 300 MHz. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono ($^{13}\text{C-RMN}$) se realizaron en el citado espectrómetro Bruker AC-300 de 75 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en unidades delta (δ), en partes

por millón (ppm), y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). Algunas asignaciones se hicieron en base a experimentos DEPT y/o nOe , también realizados en el espectrómetro Bruker.

Los análisis de espectrometría de masas (EI-70eV) se efectuaron en un espectrómetro Shimadzu GC/HS QP-5000, introduciendo la muestra por inyección a través de un cromatógrafo de gases, equipado con una columna HP-1 de 12 m de longitud, 0,2 mm de diámetro interno y 0,33 μm de espesor de película de goma de metilsilicona de cadena cruzada, realizándose los estudios en la modalidad de impacto electrónico. Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en el Servicio de Espectrometría de Masas de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con un espectrómetro Finningan MAT 95 S.

Los análisis elementales se llevaron a cabo en el Servicio de Microanálisis en la Universidad de Alicante.

La medida de los valores de rotación específica se realizó utilizando un polarímetro JASCO DIP-1000.

1.3. Cromatografía

Para cromatografía en capa fina (CCF) se emplearon placas cromatográficas prefabricadas Schleicher & Schuell F1500/LS 254, de 20 x 20 cm de área y 0,2 mm de espesor de gel de sílice Merck 60f-254, sobre soporte de poliéster, con indicador fluorescente sensible a $\lambda = 254 \text{ nm}$.

La cromatografía en columna se realizó en columnas de vidrio, utilizándose como fase estacionaria gel de sílice Merck 60, con un tamaño de partícula de 0,040-0,063 mm, o gel de sílice J. T. Baker, con un tamaño de partícula de 0,040 mm y $\text{pH} = 6,7-7,3$. Ésta se introdujo en la columna previa preparación de una papilla con el eluyente inicial, eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente, a no ser que se especifique otra cosa.

Los cromatogramas de gases se realizaron en un cromatógrafo de gases HP-5890, conectado a un registrador-integrador HP-3390A. Las condiciones cromatográficas fueron: detector FID, gas portador nitrógeno (2 ml/min), 12 psi de presión en el inyector, 270°C de temperatura de los bloques de inyección y detección, 0,2 μl de volumen de muestra y una velocidad de registro de 5 mm/min. El programa de temperatura seleccionado fue: 80°C de temperatura inicial, 3 min de tiempo inicial, velocidad de calentamiento de 15°C/min y 270°C de temperatura final. La columna utilizada era del tipo WCOT HP-1 de vidrio de sílice, de 12 m de longitud, 0,20 mm y 0,33 mm de diámetros interno y externo respectivamente, siendo la fase estacionaria OV-101, con un espesor de 0,2 μm .

2. CAPÍTULO I

2.1. MONOSACÁRIDOS C₃ Y C₆ FUNCIONALIZADOS A PARTIR DE LOS DERIVADOS COMERCIALMENTE ASEQUIBLES DE D-GLUCOSA (2) Y (20)

2.1.1. Preparación de los compuestos de partida derivados de la D-glucosa

2.1.1.1. *Preparación de la cetona 9*: A una disolución en diclorometano (70 ml) del derivado, comercialmente asequible, de α -D-glucofuranosa **2** (5'2 g, 20 mmol) se añadió ácido acético (8 ml, 84'6 mmol) y PCC (13 g, 60 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 30 min. La mezcla resultante se filtró a través de celita y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) para dar la 1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranos-3-ulososa (**9**):¹¹⁶ (Rendimiento: 83%) R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo, 4/1); ν (líquido) 1774 (C=O), 1215 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'34 (6H, s, 2xCH₃), 1'44 (3H, s, CH₃), 1'46 (3H, s, CH₃), 4'02-4'05 (2H, m, CHCHH), 4'35-4'40 (2H, m, CHCHCHH), 4'36 (1H, d, $J = 4'6$, CHCHO₂), 6'14 (1H, d, $J = 4'6$, OCHO); δ_C 25'3, 25'9, 27'1, 27'5 (4xCH₃), 64'3 (CH₂O), 76'3 (CHCH₂), 77'2 (CH₂CHCH), 78'9 (CHCHO₂), 103'1 (OCHO), 110'4, 114'3 [2xC(CH₃)₂], 176'2 (CO); m/z 243 [M⁺-(CH₃), 5'5%, 101 (56), 85 (17), 71 (10), 59 (12), 43 (100) [encontrado: M⁺-(CH₃), 243'0825; C₁₁H₁₅O₆ calculado: M, 243'0869]; $[\alpha]_D^{20} = +131'5$ [$c = 1'27$ (CH₂Cl₂)] {lit.^{116b} [α]_D²⁰ = +107 (CHCl₃)}

2.1.1.2. *Preparación del epóxido 10*: A una disolución en *terc*-butanol (30 ml) de yoduro de trimetilsulfoxonio (3'30 g, 15 mmol) se añadió una disolución de *terc*-butóxido de potasio (1'80 g, 16 mmol) en *terc*-butanol (30 ml) a 50°C en atmósfera de argón. Tras 30 min a esta temperatura, se añadió una disolución de la cetona **9** (3'77 g, 14'6 mmol) en *terc*-butanol (15 ml) y se continuó la agitación durante 3 h. El disolvente de la mezcla resultante fue entonces evaporado a presión reducida (15 mmHg) y el residuo resultante se hidrolizó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) para dar la 3,3'-anhidro-3-C-hidroximetil-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (**10**):¹¹⁷ (Rendimiento: 82%) R_f 0'48 (hexano/acetato de etilo, 4/1); ν (líquido) 1213, 1166 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'27 (3H, s, CH₃), 1'32 (3H, s, CH₃), 1'34 (3H, s, CH₃), 1'40 (3H, s, CH₃), 3'09 (1H, d, $J = 4'9$, OCHHC), 3'17 (1H, d, $J = 4'9$, OCHFC), 4'00-4'04 (3H, m, CH₂CH), 4'29 (1H, d, $J = 3'7$, CHCHO₂), 4'37 (1H, d, $J = 6'7$, CHCHCH₂), 5'95 (1H, d, $J = 3'7$, OCHO); δ_C 25'2, 26'4, 26'8, 26'9 (4xCH₃), 46'3 (CH₂C), 65'05 (CH₂C), 66'9 (CH₂CH), 72'9

¹¹⁶ (a) Sato, K.; Suzuki, K.; Ueda, M.; Katayama, M.; Kajihara, Y. *Chem. Lett.* **1991**, 1469.
(b) *Dictionary of Organic Compounds*, 5ª ed.; Chapman and Hall: New York, 1982; Vol. 3, p. 2943.

¹¹⁷ Funabashi, M.; Sato, H.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 788.

(CHCHCH₂), 76'4 (CHCH₂), 84'5 (CHCHO₂), 104'2 (OCHO), 109'5, 112'6 [2xC(CH₃)₂]; *m/z* 257 [M⁺-(CH₃), 4'3%], 101 (26), 59 (12), 43 (100) [encontrado: M⁺-(CH₃), 257'1029; C₁₂H₁₇O₆ calculado: M, 257'1025]; [α]_D²⁰ = +55'5 [*c* = 1'08 (CH₂Cl₂)] {lit.¹¹⁷ [α]_D²⁰ = +55 [*c* = 1'7 (MeOH)]}.

2.1.1.3. Preparación del oxetano 11: A una disolución en *tert*-butanol (30 ml) de yoduro de trimetilsulfoxonio (8'80 g, 40 mmol) se añadió una disolución de *tert*-butóxido de potasio (4'48 g, 40 mmol) en *tert*-butanol (30 ml) a 50°C en atmósfera de argón. Tras 30 min a esta temperatura, se añadió una disolución de la cetona **9** (2'58 g, 10 mmol) en *tert*-butanol (10 ml) y se continuó la agitación durante 3 h. El disolvente de la mezcla resultante fue entonces evaporado a presión reducida (15 mmHg) y el residuo resultante hidrolizado con agua (30 ml) y extraído con acetato de etilo (3x40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) para dar la 3,3'-anhidro-3-*C*-hidroxietil-1,2;5,6-di-*O*-isopropiliden-α-D-glucofuranosa (**11**): (Rendimiento: 83%) *R*_f 0'46 (hexano/acetato de etilo, 4/1); *v* (líquido) 1215, 1076 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'34 (3H, s, CH₃), 1'41 (3H, s, CH₃), 1'48 (6H, s, 2xCH₃), 2'77-2'86 (2H, m, CH₂CH₂O), 3'89 (1H, d, *J* = 7'6, CHCHCH₂), 4'02 (1H, dd, *J* = 8'5, 5'8, CHCHH), 4'14 (1H, dd, *J* = 8'5, 6'4, CHCHH), 4'48-4'56 (1H, m, CHCH₂), 4'57-4'61 (2H, m, OCH₂CH₂), 4'67 (1H, d, *J* = 3'5, CHCHO₂), 5'79 (1H, d, *J* = 3'5, OCHO); δ_C 23'7, 25'4, 26'4, 26'9 (4xCH₃), 31'2 (OCH₂CH₂), 67'5 (OCH₂CH₂), 73'2 (CH₂CO), 77'2 (CH₂CH), 82'05 (CHCHCH₂), 85'5 (CHCHCH₂), 90'9 (CHCHO₂), 104'05 (OCHO), 109'3, 112'1 [2xC(CH₃)₂]; *m/z* 271 [M⁺-(CH₃), 2'0%], 271 (13), 111 (11), 101 (90), 99 (20), 97 (19), 95 (13), 85 (12), 83 (16), 73 (16), 72 (19), 71 (13), 69 (11), 59 (24), 55 (20), 43 (100), 42 (21) [encontrado: M⁺-(CH₃), 271'1176; C₁₃H₁₉O₆ calculado: M, 271'1181]; [α]_D²⁰ = +27'9 [*c* = 0'98 (CH₂Cl₂)].

2.1.1.4. Preparación del epóxido 12: A una suspensión de bromuro de litio (0'79 g, 9'1 mmol) en THF (15 ml) se añadió cloroyodometano (0'66 ml, 9'1 mmol) y la cetona **9** (1'7 g, 6'5 mmol) a 25°C, en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una disolución 1'6 M de *n*-butil-litio (4'5 ml, 7'8 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche y posteriormente fue hidrolizada con agua (30 ml) y extraída con acetato de etilo (3x30 ml). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) para dar la 3,3'-anhidro-3-*C*-hidroximetil-1,2;5,6-di-*O*-isopropiliden-α-D-allofuranosa (**12**):^{116a} (Rendimiento: 30%) *R*_f 0'15 (hexano/acetato de etilo, 4/1); *v* (líquido) 1074, 1020 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'32 (3H, s, CH₃), 1'37 (3H, s, CH₃), 1'40 (3H, s, CH₃), 1'63 (3H, s, CH₃), 2'99 (1H, d, *J* = 5'2, OCHHC), 3'39 (1H, d, *J* = 5'2, OCHHC), 3'91 (1H, dd, *J* = 7'3, 4'9, CHCHH), 3'96-4'08 (2H, m, CHCHH), 4'25

^{116a} Sato, K.; Suzuki, K.; Ueda, M.; Katayama, M.; Kajihara, Y. *Chem. Lett.* **1991**, 1469.

¹¹⁷ Funabashi, M.; Sato, H.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 788.

(1H, d, $J = 6.7$, CHCHCH₂), 4.43 (1H, d, $J = 3.7$, CHCHO₂), 5.87 (1H, d, $J = 4.3$, OCHO); δ_c 25.2 (CH₃), 26.5 (2xCH₃), 26.8 (CH₃), 26.9 (CH₂), 64.3 (CH₂), 67.0 (CHCH₂), 75.1 (CHCH₂), 75.7 (CHCHCH₂), 80.5 (CHCHO₂), 103.8 (OCHO), 109.9, 113.6 [2xC(CH₃)₂]; m/z 257 [M⁺-(CH₃), 0.4%], 101 (17), 59 (20), 55 (18), 44 (12), 43 (100), 41 (16); $[\alpha]_D^{20} = +85.6$ [$c = 1.20$ (CH₂Cl₂)].

2.1.1.5. Preparación de la clorohidrina 13: A una suspensión de bromuro de litio (1.31 g, 14.7 mmol) en THF (20 ml) se añadió cloroyodometano (1.08 ml, 15.6 mmol) y la cetona **9** (2.7 g, 10.5 mmol) a 25°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una disolución 1.6 M en hexano de *n*-butil-litio (9.3 ml, 14.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min y se hidrolizó con agua (30 ml). Después se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) para dar la 3-*C*-clorometil-1,2,5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-alofurano (**13**): (Rendimiento: 20%); R_f 0.30 (hexano/acetato de etilo, 4/1); p. f. 122-123°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3675-3028 (OH), 1210, 1081, 1016 (CO), 800-600 cm⁻¹ (CCl); δ_H 1.36 (3H, s, CH₃), 1.39 (3H, s, CH₃), 1.46 (3H, s, CH₃), 1.61 (3H, s, CH₃), 3.01 (1H, s ancho, OH), 3.60 (1H, d, $J = 12.2$, CHHCl), 3.89-3.97 (3H, m, CHHCl, CHCHCH₂), 4.09-4.16 (2H, m, CHCH₂), 4.64 (1H, d, $J = 3.7$, CHCHO₂), 5.80 (1H, d, $J = 3.7$, OCHO); δ_c 25.1, 26.5, 26.6, 26.65 (4xCH₃), 45.5 (CH₂Cl), 67.9 (CHCH₂O), 73.0 (CHCH₂O), 79.2 (COH), 80.9 (CHCHCH₂), 82.1 (CHCHO₂), 103.8 (OCHO), 110.0, 112.9 [2xC(CH₃)₂]; m/z 293 [M⁺-(CH₃), 7.0%], 101 (33), 72 (12), 59 (46), 55 (19), 43 (100), 41 (14); anal. calc. para C₁₃H₂₁ClO₆: C, 50.57; H, 6.85; encontrado: C, 50.36; H, 6.63; $[\alpha]_D^{20} = +23.4$ [$c = 1.20$ (CH₂Cl₂)].

2.1.1.6. Preparación del epóxido 21: A una disolución en benceno (40 ml) del derivado comercialmente asequible de D-glucosa **20** (1.0 g, 4.54 mmol) y trifetilfosfina (1.31 g, 4.98 mmol), en presencia de tamiz molecular de 4 Å y bajo argón, se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0.97 ml, 4.98 mmol) a 25°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2.5 h. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se concentró a presión reducida (15 mmHg) y el residuo resultante se hidrolizó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) para dar la 5,6-anhidro-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofurano (**21**):⁸⁷ (Rendimiento: 80%) R_f 0.28 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3538-3140 (OH), 1083, 1065 cm⁻¹ (CO); δ_H 1.32 (3H, s, CH₃), 1.48 (3H, s, CH₃), 2.87 (1H, dd, $J = 4.6, 2.7$, OCHH), 2.97-3.00 (1H, m, OCHH), 3.30 (1H, s ancho, OH), 3.40-3.43 (1H, m, CHCH₂), 4.00-4.03 (1H, m, CHCHCH₂), 4.24-4.29 (1H, m, CHOH), 4.52 (1H, d, $J = 3.7$, CHCHO₂), 5.98 (1H, d, $J = 3.7$, OCHO); δ_c 26.1, 26.7

⁸⁷ Achab, S.; Das, B. S. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 931.

(2xCH₃), 45'9 (CH₂O), 50'3 (CHCH₂), 75'2 (COH), 79'2 (CHCHCH₂), 85'0 (CHCHO₂), 104'9 (OCHO), 111'8 [C(CH₃)₂]; *m/z* 187 [M⁺-(CH₃), 12'2%], 59 (82), 57 (13), 55 (15), 43 (100); [α]_D²⁰ = -25.0 [*c* = 1'00 (CHCl₃)] {lit.⁸⁷ [α]_D²⁰ = -25 [*c* = 1'00 (CHCl₃)]}.

2.1.1.7. *Preparación del epóxido 22*: A una disolución del epóxido **21** (0'91 g, 4'56 mmol) en THF (40 ml), a -78°C bajo atmósfera de argón se añadió una disolución 1'6 M de *n*-butil-litio en hexano (3'64 ml, 5'47 mmol). Después de 5 min a esta temperatura, se adicionó clorometil etil éter (0'92 ml, 5'47 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente se hidrolizó la misma con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) para dar la 5,6-anhidro-3-*O*-etoximetil-1,2-*O*-isopropiliden-α-D-glucofuranosa (**22**): (Rendimiento: 79%) *R_f* 0'60 (hexano/acetato de etilo, 3/2); *v* (líquido) 1088, 1031 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'24 (3H, t, *J* = 6'9, CH₂CH₃), 1'47 (3H, s, CH₃), 1'49 (3H, s, CH₃), 2'76-2'78 (1H, m, CHCHH), 2'87-2'92 (1H, m, CHCHH), 3'20-3'24 (1H, m, CHCH₃), 3'60-3'71 (2H, m, CH₂CH₃), 3'76 (1H, dd, *J* = 7'0, 3'0, CHCHCH₂), 4'31 (1H, d, *J* = 3'0, CHOCH₂O), 4'62 (1H, d, *J* = 3'5, CHCHO₂), 4'77-4'83 (2H, m, OCH₂O), 5'92-5'98 (1H, m, OCHO); δ_C 14'9 (CH₂CH₃), 26'1, 26'7 (2xCH₃), 46'8 (CHCHCH₂), 48'1 (CHCHCH₂), 63'8 (CH₂CH₃), 79'4 (CHOCH₂O), 81'4 (CHCHCH₂), 83'1 (CHCHO₂), 94'3 (OCH₂O), 105'2 (OCHO), 111'9 (OCO); *m/z* 245 [M⁺-(CH₃), 5'5%], 129 (30), 117 (16), 85 (25), 73 (12), 69 (12), 59 (100), 57 (15), 55 (36) 43 (84) [encontrado: M⁺, 260'1251; C₁₂H₂₀O₆ calculado: M, 260'1259]; [α]_D²⁰ = -38'8 [*c* = 1'44 (CH₂Cl₂)].

2.1.2. Preparación de los derivados de D-glucosa y D-alosa a través de los correspondientes intermedios organolíticos funcionalizados

2.1.2.1 *Apertura reductora por litiación catalizada por DTBB de los epóxidos 10, 12 y 22, y reacción con electrófilos. Obtención de los compuestos 15, 19a y 24. Procedimiento general*: A una suspensión de color azul de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo (0'03 g, 0'11 mmol) en THF (5 ml), enfriada a -78°C en atmósfera de argón, se añadió el epóxido correspondiente (1'0 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h para el caso de los epóxidos **10** y **12** y 2'5 h en el caso del epóxido **24**. Después el correspondiente electrófilo (1'2 mmol; 0'5 ml en el caso de agua o óxido de deuterio; el CO₂ fue burbujeado durante 30 min) se adicionó a -78°C y a los 10 min la reacción se hidrolizó con agua (20 ml) y se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano acetato de etilo)

⁸⁷ Achab, S.; Das, B. S. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 931.

y/o recristalizado para dar los productos puros **15**, **19a** y **24**. Los rendimientos de los compuestos **15** y **24** se incluyen en las tablas 1 y 3. Los datos físicos, espectroscópicos y analíticos de estos compuestos, así como el rendimiento del compuesto **19a**, se detallan a continuación.

1,2;5,6-Di-O-isopropiliden-3-C-metil- α -D-glucofuranosa (15a):¹¹⁷ R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo, 4/1); ν (líquido) 3664-3061 (OH), 1215, 1076 cm^{-1} (CO); δ_H 1'32 (3H, s, CH₃), 1'35 (3H, s, CH₃), 1'44 (3H, s, CH₃), 1'47 (3H, s, CH₃), 1'51 (3H, s, CH₃), 2'14 (1H, s ancho, OH), 3'80 (1H, d, $J = 7'6$, CHCHCH₂), 3'97-4'02 (1H, m, OCHH), 4'12-4'17 (1H, m, OCHH), 4'23 (1H, d, $J = 3'5$, CHCHO₂), 4'25-4'30 (1H, m, CHCH₂), 5'86 (1H, d, $J = 3'5$, OCHO); δ_C 20'0, 25'2, 26'4, 26'7, 27'1 (5xCH₃), 67'7 (CHCH₂), 73'6 (CHCH₂), 80'05 (CHCHCH₂), 83'1 (CHCHO₂), 87'65 (COH), 104'6 (OCHO), 109'6, 112'3 [2xC(CH₃)₂]; m/z 259 [M⁺-(CH₃), 16'6%], 159 (16), 101 (48), 100 (44), 99 (11), 85 (30), 83 (19), 73 (11), 72 (13), 71 (13), 59 (67), 55 (14), 43 (100), 42 (16) [encontrado: M⁺-(CH₃), 259'1158; C₁₂H₁₉O₆ necesita M, 259'1182]; $[\alpha]_D^{20} = +21'1$ [$c = 0'72$ (CH₂Cl₂)] {lit.¹¹⁷ $[\alpha]_D^{20} = +23$ [$c = 1'0$ (Me₂CO)]}.

3-C-Deuteriometil-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (15b): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo, 4/1); ν (líquido) 3664-3061 (OH), 1215, 1076 cm^{-1} (CO); δ_H 1'32 (3H, s, CH₃), 1'36 (3H, s, CH₃), 1'44 (3H, s, CH₃), 1'47 (2H, s, CH₂D), 1'51 (3H, s, CH₃), 2'35 (1H, s ancho, OH), 3'80 (1H, d, $J = 7'6$, CHCHCH₂), 3'98-4'02 (1H, m, OCHH), 4'11-4'16 (1H, m, OCHH), 4'23 (1H, d, $J = 3'5$, CHCHO₂), 4'25-4'32 (1H, m, CHCH₂), 5'86 (1H, d, $J = 3'5$, OCHO); δ_C 19'6 (t, $J_{CD} = 19'5$, CH₂D), 25'2, 26'4, 26'65, 27'1 (4xCH₃), 67'7 (CHCH₂), 73'5 (CHCH₂), 79'9 (CHCHCH₂), 83'0 (CHCHO₂), 87'6 (COH), 104'5 (OCHO), 109'5, 112'2 [2xC(CH₃)₂]; m/z 260 [M⁺-(CH₃), 9'3%], 101 (39), 100 (40), 85 (23), 84 (10), 72 (14), 59 (63), 55 (10), 44 (63), 43 (100), 42 (16) [encontrado: M⁺-(CH₃), 260'1247; C₁₂H₁₈DO₆ calculado: M, 260'1244]; $[\alpha]_D^{20} = +22'9$ [$c = 1'25$ (CH₂Cl₂)].

1,2;5,6-Di-O-isopropiliden-3-C-(trimetilsililmetil)- α -D-glucofuranosa (15c): R_f 0'27 (hexano/acetato de etilo, 4/1); ν (líquido) 3643-3117 (OH), 1069, 1013 cm^{-1} (CO); δ_H 0'18 [9H, s, Si(CH₃)₃], 1'21 (2H, s, CH₂Si), 1'31 (3H, s, CH₃), 1'36 (3H, s, CH₃), 1'45 (3H, s, CH₃), 1'50 (3H, s, CH₃), 1'95 (1H, s ancho, OH), 3'81 (1H, d, $J = 6'7$, CHCHCH₂), 3'96-4'01 (1H, m, OCHH), 4'11-4'16 (1H, m, OCHH), 4'25 (1H, d, $J = 3'7$, CHCHO₂), 4'25-4'29 (1H, m, CHCH₂), 5'83 (1H, d, $J = 3'7$, OCHO); δ_C 0'3 [Si(CH₃)₃], 21'5 (CH₂Si), 25'2, 26'2, 26'6, 27'1 (4xCH₃), 67'7 (COH), 74'1 (CH₂O), 82'7 (CHCH₂O), 84'5 (CHCHCH₂), 86'1 (CHCHO₂), 104'6 (OCHO), 109'6, 112'0 [2xC(CH₃)₂]; m/z 331 [M⁺-(CH₃), 0'1%], 115 (45), 101 (19), 100 (47), 85 (26), 75 (34), 73 (76), 59 (25), 55 (10), 45 (19), 44 (27), 43 (100) [encontrado: M⁺-(CH₃), 331'1585; C₁₅H₂₇O₆Si calculado: M, 331'1577]; $[\alpha]_D^{20} = +21'9$ [$c = 1'18$ (CH₂Cl₂)].

¹¹⁷ Funabashi, M.; Sato, H.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 788.

(2'R)-3-C-(2-Hidroxi-2-fenilmetil)-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (15d), isómero minoritario: R_f 0'29 (hexano/acetato de etilo, 4/1); ν (líquido) 3691-3107 (OH), 3033 (ArH), 1065 cm^{-1} (CO); δ_H 1'34 (3H, s, CH_3), 1'37 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 1'51 (3H, s, CH_3), 2'02-2'07 (1H, m, COHCHH), 2'25-2'33 (1H, m, COHCHH), 2'66 (1H, s ancho, OH), 2'88 (1H, s ancho, OH), 3'83 (1H, d, $J = 6'7$, CHCHCH₂), 4'00-4'13 (2H, m, OCHCH₂), 4'38-4'42 (1H, m, OCHCH₂), 4'60 (1H, d, $J = 3'4$, CHCHO₂), 5'19-5'23 (1H, m, CHOH), 5'93 (1H, d, $J = 3'4$, OCHO), 7'12-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 25'3, 26'6, 26'7, 27'2 ($4\times\text{CH}_3$), 39'5 (CH_2COH), 67'2 (CH_2COH), 73'0 (CH_2CHOH), 73'7 (CH_2O), 82'1 (CHCH_2O), 83'6 (CHCHCH_2), 85'9 (CHCHO_2), 104'8 (OCHO), 109'1, 112'4 [$2\times\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 125'6, 128'1, 128'7 ($5\times\text{ArCH}$), 144'0 (ArC); m/z 289 [$\text{M}^+(\text{CH}_3, \text{CH}_3\text{COCH}_3, \text{H}_2\text{O})$, 1'6%], 105 (13), 104 (13), 101 (18), 100 (20), 85 (13), 59 (12), 58 (14), 44 (32), 43 (100), 42 (11) [encontrada: $\text{M}^+(\text{CH}_3, \text{CH}_3\text{COCH}_3, \text{H}_2\text{O})$, 289'1081; $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5$ calculado: M, 289'1076]; $[\alpha]_D^{20} = +33'3$ [$c = 1'11$ (CH_2Cl_2)].

(2'S)-3-C-(2-Hidroxi-2-fenilmetil)-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (15d'), isómero mayoritario:⁸³ R_f 0'24 (hexano/acetato de etilo, 4/1); p. f. 94-95°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3708-3118 (OH), 3061, 3036 (ArH), 1222, 1063 cm^{-1} (CO); δ_H 1'28 (3H, s, CH_3), 1'36 (3H, s, CH_3), 1'41 (3H, s, CH_3), 1'49 (3H, s, CH_3), 2'25-2'28 (2H, m, COHCH₂), 3'00 (1H, s ancho, OH), 3'70 (1H, s ancho, OH), 3'88 (1H, d, $J = 7'3$, CHCHCH₂), 4'00 (1H, dd, $J = 8'5, 6'1$, CHCHH), 4'14 (1H, dd, $J = 8'5, 6'1$, CHCHH), 4'35-4'41 (2H, m, OCHCH₂, CHCHO₂), 5'23-5'29 (1H, m, CHOH), 5'82 (1H, d, $J = 3'4$, OCHO), 7'11-7'37 (5H, m, ArH); δ_C 25'4, 26'4, 26'6, 27'1 ($4\times\text{CH}_3$), 40'4 (CH_2COH), 67'8 (CH_2COH), 71'2 (CH_2CHOH), 72'9 (CH_2O), 81'2 (CHCH_2O), 84'1 (CHCHCH_2), 87'4 (CHCHO_2), 104'3 (OCHO), 109'5, 112'2 [$2\times\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 125'6, 127'6, 128'5 ($5\times\text{ArCH}$), 144'4 (ArC); m/z 322 [$\text{M}^+(2\times\text{CH}_3, \text{H}_2\text{O})$, 0'6%], 105 (14), 104 (15), 101 (14), 100 (21), 85 (14), 59 (13), 58 (15), 44 (18), 43 (100), 42 (10) [encontrada: $\text{M}^+(\text{CH}_3)$, 365'1605; $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_7$ calculado: M, 365'1600]; $[\alpha]_D^{20} = +19'5$ [$c = 1'12$ (CH_2Cl_2)].

3-C-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (15e): R_f 0'27 (hexano/acetato de etilo, 4/1); ν (líquido) 3670-3074 (OH), 1165, 1069 cm^{-1} (CO); δ_H 1'32 (3H, s, CH_3), 1'35 (3H, s, CH_3), 1'37 (3H, s, CH_3), 1'44 (3H, s, CH_3), 1'47 (3H, s, CH_3), 1'49 (3H, s, CH_3), 1'95 (1H, d, $J = 14'9$, CHHCOH), 2'16 (1H, d, $J = 14'9$, CHHCOH), 2'37 (1H, s ancho, OH), 3'77 (1H, d, $J = 6'4$, CHCHCH₂), 4'03-4'13 (2H, m, CHCH₂), 4'34-4'41 (1H, m, CHCH₂), 4'50 (1H, d, $J = 3'4$, CHCHO₂), 5'11 (1H, s ancho, OH), 5'87 (1H, d, $J = 3'4$, OCHO); δ_C 25'45, 26'5, 26'7, 27'2 ($4\times\text{CH}_3$), 28'9, 33'7 [$\text{COH}(\text{CH}_3)_2$], 40'0 (CH_2C), 67'4 [$\text{COH}(\text{CH}_3)_2$], 73'1 (COHCH_2), 77'2 (CH_2O), 81'5 (CHCH_2), 84'2 (CHCHCH_2), 86'2 (CHCHO_2),

⁸³ Datos cristalográficos (depositados en el Cambridge Crystallographic Data Centre): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_7$, M = 380'42; monoclinico, $a = 14'5447(13)$, $b = 6'6448(10)$, $c = 21'591(3)$ Å, $\beta = 91'129(9)^\circ$; $U = 2086'3(5)$ Å; grupo espacial P2₁; Z = 4; $D_c = 1'211$ Mg·m⁻³; $\lambda = 0'71073$ Å; $\mu = 0'091$ mm⁻¹; $F(000) = 816$; $T = 24-25 \pm 1^\circ\text{C}$. Los datos de intensidad se midieron en un difractor CAD-4.

105'0 (OCHO), 109'1, 112'0 [$2 \times C(CH_3)_2$]; m/z 299 [$M^+-(CH_3, H_2O)$, 1'6%], 241 (12), 143 (35), 111 (11), 101 (55), 100 (68), 97 (10), 85 (55), 83 (29), 73 (11), 72 (15), 71 (31), 59 (76), 58 (12), 57 (17), 56 (13), 55 (33), 44 (10), 43 (100), 42 (18) [encontrado: $M^+-(CH_3)$, 317'1555; $C_{15}H_{25}O_7$ calculado: M, 317'1600]; $[\alpha]_D^{20} = +27'8$ [$c = 1'50$ (CH_2Cl_2)].

3-C-(1-Hidroxiciclohexilmetil)-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (15f):¹¹⁸ R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo, 4/1); p. f. 108-109°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3689-3093 (OH), 1222, 1158 cm^{-1} (CO); δ_H 1'32 (3H, s, CH_3), 1'37 (3H, s, CH_3), 1'44 (3H, s, CH_3), 1'50 (3H, s, CH_3), 1'30-1'96 [10H, m, $(CH_2)_5$], 2'00-2'08 (2H, m, $COHCH_2$), 2'47 (2H, s ancho, $2 \times OH$), 3'78 (1H, d, $J = 7'3$, $CHCHCH_2$), 4'01-4'13 (2H, m, $CHCH_2$), 4'34-4'41 (1H, m, $CHCH_2$), 4'46 (1H, d, $J = 3'1$, $CHCHO_2$), 5'85 (1H, d, $J = 3'1$, OCHO); δ_C 21'8, 21'9, 25'3 ($3 \times CH_2$), 25'45, 26'5, 26'7, 27'25 ($4 \times CH_3$), 36'6, 39'15, 41'15 ($3 \times CH_2$), 67'3 [$COH(CH_2)_5$], 73'1 (COHCH), 74'0 (CH_2O), 81'3 ($CHCH_2$), 84'2 ($CHCHCH_2$), 86'4 ($CHCHO_2$), 105'0 (OCHO), 109'0, 111'9 [$2 \times C(CH_3)_2$]; m/z 357 [$M^+-(CH_3)$, 0'6%], 281 (23), 183 (21), 143 (52), 101 (83), 100 (100), 99 (36), 95 (35), 85 (71), 81 (43), 71 (38), 67 (21), 59 (62), 57 (21), 55 (63), 43 (98), 42 (28); $[\alpha]_D^{20} = +30'1$ [$c = 1'70$ (CH_2Cl_2)].

1,2;5,6-Di-O-isopropiliden-3-C-metil- α -D-alofuranosa (19a):^{116a} (Rendimiento: 48%) R_f 0'13 (hexano/acetato de etilo, 4/1); ν (líquido) 3637-3107 (OH), 1076, 1008 cm^{-1} (CO); δ_H 1'28 (3H, s, CH_3), 1'35 (3H, s, CH_3), 1'36 (3H, s, CH_3), 1'45 (3H, s, CH_3), 1'59 (3H, s, CH_3), 2'68 (1H, s ancho, OH), 3'78 (1H, d, $J = 7'3$, $CHCHCH_2$), 3'98 (1H, dd, $J = 11'1$, 8'1, $CHCHH$), 4'07-4'13 (2H, m, $CHCHH$), 4'17 (1H, d, $J = 3'7$, $CHCHO_2$), 5'7 (1H, d, $J = 3'7$, OCHO); δ_C 19'5, 25'2, 26'4, 26'6, 26'7 ($5 \times CH_3$), 67'7 ($CHCH_2$), 73'7 ($CHCH_2$), 77'4 ($CHCHCH_2$), 81'4 ($CHCHO_2$), 84'7 (COH), 103'6 (OCHO), 109'5, 112'8 [$2 \times C(CH_3)_2$]; m/z 259 [$M^+-(CH_3)$, 6'4%], 101 (16), 100 (24), 85 (13), 59 (39), 55 (14), 44 (13), 43 (100) [encontrado: $M^+-(CH_3)$, 259'1176; $C_{12}H_{19}O_6$ calculado: M, 259'1182]; $[\alpha]_D^{20} = +23'7$ [$c = 1'26$ (CH_2Cl_2)].

6-Desoxi-3-O-etoximetil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (24a): R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3645-3106 (OH), 1082, 1025 cm^{-1} (CO); δ_H 1'24 (3H, t, $J = 7'0$, CH_2CH_3), 1'34 (3H, d, $J = 6'1$, $CHCH_3$), 1'50 (3H, s, CH_3), 1'56 (3H, s, CH_3), 3'06 (1H, d, $J = 4'6$, OH), 3'56-3'71 (2H, m, CH_2CH_3), 3'93 (1H, dd, $J = 8'2$, 2'7, $CHCHOH$), 3'98-4'02 (1H, m, $CHOH$), 4'22 (1H, d, $J = 2'7$, $CHCHCHOH$), 4'56 (1H, d, $J = 3'7$, $CHCHO_2$), 4'75 (1H, d, $J = 6'4$, $OCHHO$), 4'80 (1H, d, $J = 6'4$, $OCHHO$), 5'92 (1H, d, $J = 3'7$, OCHO); δ_C 14'9 (CH_2CH_3), 20'4 ($CHOHCH_3$), 26'3, 26'8 ($2 \times CH_3$), 64'4 (CH_2CH_3), 64'9 ($CHOCH_2O$), 81'7 (CHOH), 83'6 ($CHCHOH$), 84'1 ($CHCHO_2$), 95'6 (OCH_2O), 105'1 (OCHO), 111'8 (OCO); m/z 247 [$M^+-(CH_3)$, 0'5%], 113 (32), 85 (13), 59 (100), 55 (11), 45 (21), 44

^{116a} Sato, K.; Suzuki, K.; Ueda, M.; Katayama, M.; Kajihara, Y. *Chem. Lett.* 1991, 1469.

¹¹⁸ Para los compuestos 15f, 17d y 17f no fue posible obtener espectros de masas de alta resolución ni datos de microanálisis.

(11), 43 (72) [encontrado: M^+ -(CH_3), 247'1176; $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_6$ calculado: M , 247'1182]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48'2$ [$c = 1'10$ (CH_2Cl_2)].

6-Desoxi-6-deuterio-3-O-etoximetil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (24b): R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3645-3106 (OH), 1082, 1025 cm^{-1} (CO); δ_{H} 1'26 (3H, t, $J = 3'6$, CH_2CH_3), 1'31 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 1'32-1'35 (2H, m, CH_2D), 3'1 (1H, d, $J = 4'9$, OH), 3'56-3'74 (2H, m, CH_2CH_3), 3'93 (1H, dd, $J = 8'1$, 2'9, CHCHOH), 3'99-4'10 (1H, m, CHOH), 4'23 (1H, d, $J = 3'0$, CHOCH_2O), 4'56 (1H, d, $J = 3'8$, CHCHO_2), 4'75 (1H, d, $J = 6'4$, OCHHO), 4'80 (1H, d, $J = 6'4$, OCHHO), 5'90 (1H, d, $J = 3'8$, OCHO); δ_{C} 14'9 (CH_2CH_3), 20'1 (t, $J_{\text{CD}} = 20'1$, CH_2D), 26'2, 26'7 ($2\times\text{CH}_3$), 64'4 (CH_2CH_3), 64'8 (CHOCH_2O), 81'7 (CHOH), 83'6 (CHCHOH), 84'0 (CHCHO_2), 95'5 (OCH_2O), 105'1 (OCHO), 111'8 (OCO); m/z 263 [M^+ , 8'9%], 257 (13), 113 (14), 85 (13), 73 (14), 69 (14), 59 (79), 58 (13), 57 (84), 55 (13), 45 (16), 44 (77), 43 (100), 41 (23) [encontrado: M^+ , 263'1475; $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{DO}_6$ calculado: M , 263'1479]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41'3$ [$c = 1'46$ (CH_2Cl_2)].

(1'S)-6-Desoxi-3-O-etoximetil-6-C-(hidroxifenilmetil)-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (24c), isómero mayoritario: R_f 0'27 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3682-3085 (OH), 3024 (ArH), 1085, 1031 cm^{-1} (CO); δ_{H} 1'22 (3H, t, $J = 7'0$, CH_2CH_3), 1'30 (3H, s, CH_3), 1'49 (3H, s, CH_3), 2'00-2'10 (1H, m, CHOHCHH), 2'20 (1H, dd, $J = 14'6$, 7'9, CHOHCHH), 3'24 (1H, s ancho, OH), 3'51-3'70 (2H, m, CH_2CH_3), 3'78 (1H, s ancho, OH), 4'10 (2H, m, CHCHOH), 4'20 (1H, m, CHCHCHOH), 4'53 (1H, d, $J = 3'7$, CHCHO_2), 4'72 (1H, d, $J = 6'7$, OCHHO), 5'08-5'11 (1H, m, CHPh), 4'77 (1H, d, $J = 6'7$, OCHHO), 5'88 (1H, d, $J = 3'7$, OCHO), 7'22-7'40 (5H, m, ArH); δ_{C} 14'9 (CH_2CH_3), 26'3, 26'8 ($2\times\text{CH}_3$), 41'7 (CHOHCH_2), 64'6 (CH_2CH_3), 66'3 (CHOCH_2O), 71'5 (CHCHOH), 82'0 (PhCHOH), 82'2 (CHCHOH), 83'6 (CHCHO_2), 95'9 (OCH_2O), 105'1 (OCHO), 111'9 (OCO), 125'6, 127'1, 128'3 ($5\times\text{ArCH}$), 144'5 (ArC); m/z 335 [M^+ -(CH_3 , H_2O), 0'2%], 113 (31), 105 (16), 77 (10), 59 (100), 43 (36) [encontrado: M^+ -($2\text{H}_2\text{O}$, CH_3COCH_3), 274'1208; $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ calculado: M , 274'1205]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18'2$ [$c = 1'00$ (CH_2Cl_2)].

(1'R)-6-Desoxi-3-O-etoximetil-6-C-(hidroxifenilmetil)-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (24c'), isómero minoritario: R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3658-3113 (OH), 3058, 3054 (ArH), 1085, 1024 cm^{-1} (CO); δ_{H} 1'25 (3H, t, $J = 3'7$, CH_2CH_3), 1'30 (3H, s, CH_3), 1'46 (3H, s, CH_3), 1'84-1'96 (1H, m, CHOHCHH), 2'15-2'20 (1H, m, CHOHCHH), 3'57-3'79 (2H, m, CH_2CH_3), 3'82 (1H, s ancho, OH), 3'98 (1H, dd, $J = 8'2$, 2'7, CHCHOH), 4'16 (1H, m, CHOH), 4'19 (1H, s ancho, OH), 4'21 (1H, d, $J = 3'0$, CHCHCHOH), 4'55 (1H, d, $J = 3'7$, CHCHO_2), 4'76 (1H, d, $J = 6'7$, OCHHO), 4'84 (1H, d, $J = 6'7$, OCHHO), 5'00-5'03 (1H, m, CHPh), 5'89 (1H, d, $J = 3'7$, OCHO), 7'24-7'40 (5H, m, ArH); δ_{C} 14'9 (CH_2CH_3), 26'3, 26'7 ($2\times\text{CH}_3$), 42'8 (CHOHCH_2), 64'5 (CH_2CH_3), 69'7 (CHOCH_2O), 75'0 (CHCHOH), 81.5 (PhCHOH), 82'7 (CHCHOH), 83'6 (CHCHO_2), 95'8 (OCH_2O), 105'1 (OCHO), 112'0 (OCO), 125'6, 127'4, 128'3 ($5\times\text{ArCH}$), 144'4 (ArC); m/z 321 [M^+ -(CH_2CH_3 , H_2O), 0'6%], 113 (16), 105 (15),

77 (10), 59 (100), 43 (39) [encontrado: $M^+-(2H_2O, CH_3COCH_3)$, 274'1208; $C_{16}H_{18}O_4$ calculado: M, 274'1205]; $[\alpha]_D^{20} = -38'3$ [$c = 1'15$ (CH_2Cl_2)].

6-Desoxi-3-O-etoximetil-6-C-[(1-hidroxi-1-metil)etil]-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (24d):¹¹⁸ R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3670-3087 (OH), 1083, 1033 cm^{-1} (CO); δ_H 1'26 (3H, t, $J = 7'0$, CH_2CH_3), 1'27 (3H, s, CH_3), 1'31 (3H, s, CH_3), 1'33 (3H, s, CH_3), 1'49 (3H, s, CH_3), 1'73 (1H, dd, $J = 14'6$, 11'0, $CHOHCHH$), 1'78 (1H, dd, $J = 14'6$, 2'4, $CHOHCHH$), 3'42 (1H, s ancho, OH), 3'59-3'77 (2H, m, CH_2CH_3), 3'97 (1H, dd, $J = 8'5$, 3'0, $CHOHCH$), 4'08 (1H, s ancho, OH), 4'22-4'27 (2H, m, $CHOH, CHOCH_2O$), 4'56 (1H, d, $J = 3'7$, $CHCHO_2$), 4'77 (1H, d, $J = 6'1$, $OCHHO$), 4'84 (1H, d, $J = 6'1$, $OCHHO$), 5'90 (1H, d, $J = 3'7$, $OCHO$); δ_C 14'9 (CH_2CH_3), 26'3, 26'8 ($2 \times CH_3$), 27'9, 31'6 ($2 \times COHCH_3$), 45'2 ($CHOHCH_2$), 64'4 (CH_2CH_3), 66'8 ($CHOCH_2O$), 71'3 (COH), 81'5 (CHOH), 83'6 (CHCHOH), 95'8 (OCH_2O), 105'0 (OCHO), 111'9 (OCO); m/z 305 [$M^+-(CH_3)$, 0'4%], 59 (100), 43 (71); $[\alpha]_D^{20} = -17'0$ [$c = 1'15$ (CH_2Cl_2)].

6-Desoxi-3-O-etoximetil-6-C-(1-hidroxiclohexil)-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (24e): R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3648-3115 (OH), 1086, 1024 cm^{-1} (CO); δ_H 1'22-1'25 (3H, m, CH_2CH_3), 1'31 (3H, s, CH_3), 1'49 (3H, s, CH_3), 1'55-1'71 [12H, m, (CH_2)₅, CH_2COH], 3'23 (1H, s ancho, OH), 3'59-3'75 (2H, m, CH_2CH_3), 3'96 (1H, dd, $J = 8'4$, 2'7, $CHCHOH$), 4'06 (1H, s ancho, OH), 4'22 (1H, d, $J = 2'7$, CH_2OCH), 4'22-4'26 (1H, m, $CHOH$), 4'56 (1H, d, $J = 3'7$, $CHCHO_2$), 4'75 (1H, d, $J = 6'4$, $OCHHO$), 4'83 (1H, d, $J = 6'4$, $OCHHO$), 5'90 (1H, d, $J = 3'7$, $OCHO$); δ_C 14'9 (CH_2CH_3), 22'1, 22'3, 25'8 ($3 \times CH_2$), 26'3, 26'8 ($2 \times CH_3$), 36'1, 40'1 ($2 \times CH_2$), 43'5 ($CHOHCH_2$), 64'4 (CH_2CH_3), 66'0 (CHOH), 72'2 (COH), 81'3 (CH_2OCH), 83'1 ($CHOHCH$), 83'6 ($CHCHO_2$), 95'7 (OCH_2O), 105'1 (OCHO), 111'9 (OCO); m/z 314 [$M^+-(CH_3CH_2OH)$, 0'1%], 113 (38), 85 (13), 81 (15), 71 (12), 59 (100), 57 (19), 55 (33), 44 (21), 43 (65), 42 (10) [encontrado: $M^+-(CH_3CH_2OH)$, 314'1707; $C_{16}H_{26}O_6$ calculado: M, 314'1729]; $[\alpha]_D^{20} = -23'5$ [$c = 1'35$ (CH_2Cl_2)].

6-C-Carboxi-6-desoxi-3-O-etoximetil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (24f):¹¹⁸ R_f 0'12 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3694-3043 (OH), 1723 ($C=O$), 1084, 1029 cm^{-1} (CO); δ_H 1'24 (3H, t, $J = 7'1$, CH_2CH_3), 1'31 (3H, s, CH_3), 1'49 (3H, s, CH_3), 2'58 (1H, dd, $J = 16'5$, 9'5, $CHOHCHH$), 2'88 (1H, dd, $J = 16'5$, 2'4, $CHOHCHH$), 3'56-3'76 (2H, m, CH_2CH_3), 4'06 (1H, dd, $J = 8'8$, 2'7, $CHCHOH$), 4'23 (1H, d, $J = 2'7$, $CHCHCHOH$), 4'24-4'33 (1H, m, $CHOH$), 4'57 (1H, d, $J = 3'4$, $CHCHO_2$), 4'76 (1H, d, $J = 6'7$, $OCHHO$), 4'81 (1H, d, $J = 6'7$, $OCHHO$), 5'88 (1H, d, $J = 3'4$, $OCHO$); δ_C 14'8 (CH_2CH_3), 26'2, 26'8 ($2 \times CH_3$), 38'6 ($CHOHCH_2$), 64'4 (CH_2CH_3), 65'1 (CHOH), 81'1 ($CHOCH_2$), 81'8 (CHCHOH), 83'6 ($CHCHO_2$), 95'7 (OCH_2O), 105'1 (OCHO), 112'0 (OCO), 177'2 (CO_2H); $[\alpha]_D^{20} = -19'9$ [$c = 0'89$ (CH_2Cl_2)].

¹¹⁸ Para los compuestos 15f, 24d y 24f no fue posible obtener espectros de masas de alta resolución ni datos de microanálisis.

2.1.2.2. Preparación de los compuestos 19 a partir de la clorohidrina 13.
Procedimiento general: A una disolución de la clorohidrina **13** (0'31 g, 1'0 mmol) en THF (5 ml) a -78°C bajo argón, se le añade una disolución 1'6 M de *n*-butil-litio en THF. Después de 10 min a esta temperatura, la disolución resultante se transfirió vía cánula a una suspensión azul de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo (0'03 g, 0'11 mmol) en THF (5 ml) a -78°C , también bajo argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Entonces se adicionó el electrófilo correspondiente (1'1 mmol; 0'5 ml en el caso del óxido de deuterio) a -78°C y se dejó reaccionar 10 min, transcurridos los cuales se hidrolizó la reacción con agua (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) y/o recristalización para dar los productos puros **19**. Los rendimientos se incluyen en la tabla 2. Los datos físicos, espectroscópicos y analíticos se dan a continuación.

3-C-Deuteriometil-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa (19b): R_f 0'19 (hexano/acetato de etilo, 4/1); p. f. 123-124 $^{\circ}\text{C}$ (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3625-3113 (OH), 1267, 1076, 1014 cm^{-1} (CO); δ_H 1'27 (2H, s, CH_2D), 1'35 (3H, s, CH_3), 1'36 (3H, s, CH_3), 1'45 (3H, s, CH_3), 1'59 (3H, s, CH_3), 2'68 (1H, s, OH), 3'78 (1H, d, $J = 6'7$, CHCHCH_2), 3'90-3'96 (1H, m, CHCHH), 4'07-4'13 (2H, m, CHCHH), 4'17 (1H, d, $J = 3'7$, CHCHO_2), 5'70 (1H, d, $J = 3'7$, OCHO); δ_C 18'9 (t, $J_{\text{CD}} = 20'1$, CH_2D), 25'2, 26'4, 26'6, 26'7 (4x CH_3), 67'7 (CHCH_2), 73'7 (CHCH_2), 77'3 (CHCHCH_2), 81'4 (CHCHO_2), 84'7 (COH), 103'5 (OCHO), 109'5, 112'8 [$2\times\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; m/z 260 [$\text{M}^+(\text{CH}_3)$, 6'7%], 101 (19), 100 (26), 85 (11), 72 (11), 59 (48), 55 (15), 44 (53), 43 (100), 42 (14), 41 (13); anal. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{DO}_6$: C, 56'71; H, 8'42; encontrado: C, 56'79; H, 8'86; $[\alpha]_D^{20} = +26'2$ [$c = 1'35$ (CH_2Cl_2)].

3-C-(1-Hidroxiciclohexilmetil)-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa (19c): R_f 0'22 (hexano/acetato de etilo, 4/1); p. f. 122-123 $^{\circ}\text{C}$ (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3665-3083 (OH), 1214, 1085, 1018 cm^{-1} (CO); δ_H 1'36 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 1'44 (3H, s, CH_3), 1'58 (3H, s, CH_3), 1'24-1'68 (10H, m, $5\times\text{CH}_2$), 1'73-1'77 (1H, m, COHCHH), 2'00 (1H, d, $J = 15'3$, COHCHH), 2'82 (1H, s ancho, OH), 3'08 (1H, s ancho, OH), 3'76 (1H, d, $J = 7'3$, CHCHCH_2), 3'92 (1H, dd, $J = 7'9$, 5'5, CHCHCHO), 4'07-4'18 (2H, m, CHCHHO), 4'94 (1H, d, $J = 3'7$, CHCHO_2), 5'71 (1H, d, $J = 3'7$, OCHO); δ_C 21'9, 22'2 ($2\times\text{CH}_2$), 25'3, 25'6 ($2\times\text{CH}_3$), 26'6 (CH_2), 26'7 ($2\times\text{CH}_3$), 39'7 ($2\times\text{CH}_2$), 4'08 (COHCH_2), 67'6 (OCH_2CH), 71'9 (COH), 73'3 (OCH_2CH), 80'0 (COH), 81'5 (OCH_2CHCH), 83'3 (CHCHO_2), 103'7 (OCHO), 109'6, 112'5 [$2\times\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; m/z 357 [$\text{M}^+(\text{CH}_3)$, 0'12%], 101 (22), 100 (10), 95 (14), 85 (11), 73 (15), 71 (14), 67 (10), 59 (17), 55 (16), 44 (23), 43 (100), 42 (14), 41 (29); anal. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_7$: C, 61'27; H, 8'66; encontrado: C, 61'19; H, 8'66; $[\alpha]_D^{20} = -7'5$ [$c = 1'00$ (CH_2Cl_2)].

Compuesto 19d: R_f 0'32 (hexano/acetato de etilo, 3/2); p. f. 169-170°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3691-3133 (OH), 1260, 1068, 1030 cm^{-1} (CO); δ_H 1'37 (12H, s, 4xCH₃), 1'45 (6H, s, 2xCH₃), 1'59 (6H, s, 2xCH₃), 1'91 (2H, s, CCH₂C), 2'81 (2H, s ancho, 2xOH), 3'78 (2H, dd, $J = 12'5, 7'5$, 2xCHCHHO), 3'93-3'97 (2H, m, 2xCHCHHO), 4'07-4'12 (4H, m, 2xCHCHCH₂), 5'26 (2H, d, $J = 3'4$, 2xCHCHO₂), 5'77 (2H, d, $J = 3'4$, 2xOCHO); δ_C 25'3, 26'6, 26'7 (8xCH₃), 32'9 (CCH₂C), 67'8 (2xCHCH₂O), 73'1 (2xCHCH₂O), 79'6 (2xCHCHCH₂), 80'5 (2xCHCHO₂), 82'8 (2xCOH), 103'8 (2xOCHO), 109'7, 112'5 [4xC(CH₃)₂]; m/z 515 [M^+ -(OH), 3'8%], 207 (11), 101 (15), 58 (10), 57 (18), 56 (10), 55 (12), 44 (56), 43 (100), 42 (18), 41 (27); anal. calc. para C₂₅H₄₀O₁₂: C, 56'38; H, 7'57; encontrado: C, 56'69; H, 7'50; $[\alpha]_D^{20} = +32'7$ [$c = 1'05$ (CH₂Cl₂)].

2.1.2.3. Apertura reductora por litiación catalizada por DTBB del oxetano 11 y reacción con electrófilos para dar los compuestos 17. Procedimiento general: El oxetano 11 (0'27 g, 1'0 mmol) se adicionó a una suspensión de color azul intenso de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo (0'03 g, 0'11 mmol) en THF (6 ml), a -40°C bajo argón. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 3 h, tras las cuales se adicionó el correspondiente electrófilo (1'2 mmol; 0'5 ml en el caso del agua y óxido de deuterio) a -40°C. Tras 10 min, la reacción se hidrolizó con agua y se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) y/o se recrystalizó para obtener los productos puros 17. Los rendimientos se dan en el esquema 6. Los datos físicos, espectroscópicos y analíticos se dan a continuación.

3-C-Etil-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (17a): R_f 0'32 (hexano/acetato de etilo, 4/1); ν (líquido) 3670-3099 (OH), 1075 cm^{-1} (CO); δ_H 1'05 (3H, t, $J = 7'4$, CH₂CH₃), 1'32 (3H, s, CH₃), 1'35 (3H, s, CH₃), 1'42 (3H, s, CH₃), 1'51 (3H, s, CH₃), 1'81 (2H, c, $J = 7'4$, CH₂CH₃), 2'34 (1H, s ancho, OH), 3'81 (1H, d, $J = 7'6$, CHCHCH₂), 3'99 (1H, dd, $J = 8'5, 5'5$, CHCHCHH), 4'12 (1H, dd, $J = 8'5, 6'4$, CHCHCHH), 4'24-4'28 (1H, m, CHCHCH₂), 4'31 (1H, d, $J = 3'4$, CHCHO₂), 5'85 (1H, d, $J = 3'4$, OCHO); δ_C 7'9 (CH₂CH₃), 25'1 (CH₂CH₃), 25'6, 26'4, 26'6, 27'1 (4xCH₃), 67'65 (OCH₂), 73'45 (COH), 82'9 (CHCH₂O), 83'5 (CHCHCH₂), 85'2 (CHCHO₂), 104'5 (OCHO), 109'4, 112'2 [2xC(CH₃)₂]; m/z 273 [M^+ -(CH₃), 5'0%], 101 (37), 100 (30), 85 (19), 71 (12), 59 (34), 57 (40), 55 (12), 43 (100), 42 (10) [encontrado: M^+ -(CH₃), 273'1340; C₁₃H₂₁O₆ calculado: M, 273'1338]; $[\alpha]_D^{20} = +25'5$ [$c = 0'69$ (CH₂Cl₂)].

3-C-(2-Deuterioetil)-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (17b): R_f 0'32 (hexano/acetato de etilo, 4/1); ν (líquido) 3657-3112 (OH), 1074 cm^{-1} (CO); δ_H 1'05 (2H, t, $J = 7'3$, CH₂D), 1'32 (3H, s, CH₃), 1'35 (3H, s, CH₃), 1'43 (3H, s, CH₃), 1'51 (3H, s, CH₃), 1'81 (2H, t, $J = 7'3$, CH₂CH₂D), 2'10 (1H, s ancho, OH), 3'81 (1H, d, $J = 7'6$, CHCHCH₂), 3'98 (1H, dd, $J = 8'5, 5'5$, CHCHCHH), 4'10-4'15 (1H, m, CHCHCHH), 4'24-4'28 (1H, m, CHCHCH₂), 4'31 (1H, d, $J = 3'4$, CHCHO₂), 5'85

(1H, d, $J = 3.4$, OCHO); δ_C 77 (t, $J_{CD} = 20.7$, CH_2D), 25.2 (CH_3), 25.7 (CH_2CH_2D), 26.4, 26.6, 27.2 ($3 \times CH_3$), 67.7 (OCH₂), 73.6 (COH), 83.0 (CHCH₂), 83.5 (CHCHCH₂), 85.2 (CHCHO₂), 104.6 (OCHO), 109.5, 112.3 [$2 \times C(CH_3)_2$]; m/z 274 [$M^+-(CH_3)$, 4.0%], 101 (39), 100 (45), 85 (27), 72 (11), 71 (14), 59 (50), 58 (28), 57 (35), 55 (10), 44 (14), 43 (100), 42 (13) [encontrado: $M^+-(CH_3)$, 274.1394; $C_{13}H_{20}DO_6$ calculado: M, 274.1401]; $[\alpha]_D^{20} = +28.5$ [$c = 1.26$ (CH_2Cl_2)].

2.1.2.4. Preparación del compuesto 19a por adición de metil-litio a la cetona 9: A una disolución de la cetona 9 (0.5 mmol) en THF (5 ml), bajo argón a $-78^\circ C$, se añadió una disolución 1.6 M de metil-litio en dietil éter (0.5 ml, 0.8 mmol). Después de 10 min a esta temperatura la mezcla de reacción se hidrolizó con agua (15 ml), dejando posteriormente que alcanzara $25^\circ C$. Después se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto 19a. El rendimiento viene dado en el texto y los datos físicos, espectroscópicos y analíticos se han dado anteriormente.

2.2. FUNCIONALIZACIÓN ESTEREOSELECTIVA DE LA D-FRUCTOSA EN LA POSICIÓN C-3 A PARTIR DE LOS EPÓXIDOS 26 Y 26'

2.2.1. Preparación de compuestos de partida derivados de D-fructosa (25)

2.2.1.1. Preparación de la cetona 8: A una suspensión de D-fructosa (25) (18.42 g, 100 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (7.4 ml, 60 mmol) en acetona (370 ml) se añadió ácido perclórico (4.3 ml, 70%) a $0^\circ C$. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 6 h. Posteriormente, se añadió una disolución acuosa saturada de hidróxido amónico (5 ml). La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida (15 mmHg) y el residuo resultante se hidrolizó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3x40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante, la 1,2;4,5-di-O-isopropiliden- β -D-fructofuranosa (7.74 g, 30 mmol), sin purificación posterior, se disolvió en diclorometano (80 ml) y se trató con anhídrido acético (12 ml, 126.9 mmol) y PCC (19.5 g, 90 mmol). La disolución se agitó a $25^\circ C$ durante 30 min. Después la mezcla resultante se filtró a través de celita y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar la 1,2;4,5-di-O-isopropiliden- β -D-fructopiranos-3-ulososa (8):¹¹⁹ (Rendimiento: 91%) R_f 0.23 (hexano/acetato de etilo, 4/1); p. f. $96-97^\circ C$ (diclorometano/pentano) (lit.^{116b} p. f. $102-103^\circ C$); ν (KBr) 1748 (C=O), 1229, 1099 cm^{-1} (CO); δ_H 1.40 (6H, s, $2 \times CH_3$), 1.46 (3H, s, CH_3), 1.55 (3H, s, CH_3), 3.99 (1H, d, $J = 9.5$, CCHO), 4.12 (1H, d, $J = 13.4$, CHCHO), 4.39

^{116b} *Dictionary of Organic Compounds*, 5^a ed.; Chapman and Hall: New York, 1982; Vol. 3, p. 2943.

¹¹⁹ (a) Mio, S.; Kumagawa, Y.; Sugai, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2133. (b) ver: ref. 116b.

(1H, dd, $J = 13.4, 1.8$, CHCHHO), 4.55 (1H, dd, $J = 5.5, 1.2$, CHCHCO), 4.61 (1H, d, $J = 9.5$, CCHHO), 4.73 (1H, d, $J = 5.5$, CHCO); δ_C 26.0 (2xCH₃), 26.5 (CH₃), 27.1 (CH₃), 60.1 (CHCH₂O), 70.0 (CHCH₂O), 75.8 (CCH₂O), 77.9 (CHCO), 104.1 (CCH₂O), 110.6, 113.8 [2xC(CH₃)₂], 196.9 (CO); m/z 243 [M^+ -(CH₃), 9.0%], 117 (33), 114 (36), 85 (36), 72 (11), 59 (72), 58 (10), 56 (14), 43 (100), 42 (47), 41 (23); $[\alpha]_D^{20} = -100.9$ [$c = 1.35$ (CH₂Cl₂)].

2.2.1.2. *Preparación de la mezcla de epóxidos 26 y 26'*: A una disolución en *tert*-butanol (50 ml) de yoduro de trimetilsulfonio (4.58 g, 20.8 mmol) se adicionó una disolución en *tert*-butanol (50 ml) de *tert*-butóxido de potasio (2.33 g, 20.8 mmol) a 50°C, en atmósfera de argón. Después de 30 min a esta temperatura, se añadió una disolución en *tert*-butanol (50 ml) de la cetona **8** (5.38 g, 20.8 mmol) y se continuó la agitación durante 3 h. Entonces la mezcla de reacción se concentró a presión reducida (15 mmHg) y el residuo resultante se hidrolizó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo en mezclas de polaridad creciente) para dar la mezcla 4/1 de 3,3'-anhidro-3-*C*-hidroximetil-1,2;4,5-di-*O*-isopropiliden- β -D-psicopiranososa (**26**) y 3,3'-anhidro-3-*C*-hidroximetil-1,2;4,5-di-*O*-isopropiliden- α -D-psicopiranososa (**26'**). Los datos físicos, espectroscópicos y analíticos que se dan a continuación se refieren al epóxido mayoritario de la mezcla, **26**: (Rendimiento: 83%); R_f 0.55 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 1096, 1021 cm⁻¹ (CO); δ_H 1.32 (3H, s, CH₃), 1.33 (3H, s, CH₃), 1.48 (3H, s, CH₃), 1.54 (3H, s, CH₃), 2.68 (1H, d, $J = 5.5$, CHCCHHO), 3.22 (1H, d, $J = 5.5$, CHCCHHO), 3.83-3.84 (1H, m, CHCHHO), 4.01-4.08 (3H, m, CHCHHO, CHCH₂O), CCHHO), 4.23 (1H, d, $J = 9.1$, CCHHO), 4.39 (1H, d, $J = 7.3$, CHCHCH₂); δ_C 25.1 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.1 (2xCH₃), 48.6 (CHCCH₂O), 63.8 (CHCCH₂O, CHCH₂O), 73.5 (CCCH₂O), 75.0 (CHCH₂O), 75.8 (CHCHCH₂O), 110.4 (2xCCH₃), 110.8 (CCCH₂O); m/z 257 [M^+ -(CH₃), 15%], 139 (14), 72 (29), 59 (15), 55 (12), 43 (100), 42 (25), 41 (15) [encontrado: M^+ , 272.1280; C₁₃H₂₀O₆ calculado: M, 272.1260]; $[\alpha]_D^{20} = -120.1$ [$c = 1.20$ (CH₂Cl₂)].

2.2.2. *Apertura reductora de los epóxidos 26 y 26' por litiación catalizada por DTBB y reacción con electrófilos: obtención de derivados de D-fructosa C₃ funcionalizados*

2.2.2.1. *Litiación catalizada por DTBB de la mezcla de epóxidos 26 y 26' y reacción con electrófilos. Aislamiento de los compuestos 28 y 28'*. *Procedimiento general*: A una suspensión de color azul de litio en polvo (0.10 g, 14.0 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo (0.03 g, 0.11 mmol) en THF (5 ml), enfriada a -78°C en atmósfera de argón, se añadió la correspondiente mezcla de epóxidos (1.0 mmol) y la mezcla se mantuvo agitando a esa temperatura durante 2 h. Transcurrido este tiempo, el correspondiente electrófilo (1.2 mmol; 0.5 ml en el caso de agua y óxido de deuterio; el CO₂ se burbujeó durante 30 min) se adicionó a -78°C, y tras 10 min se hidrolizó la reacción con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se

evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) y/o recristalización para dar los productos puros **28** y **28'**. Los rendimientos de los mismos se dan en la tabla 4. Los datos físicos, espectroscópicos y analíticos se dan a continuación:

1,2,4,5-Di-O-isopropiliden-3-C-metil-β-D-psicopiranososa (28a): R_f 0'62 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3623-3122 (OH), 1215, 1044 cm^{-1} (CO); δ_H 1'24 [3H, s, C(OH)CH₃], 1'39 (3H, s, CH₃), 1'42 (3H, s, CH₃), 1'49 (3H, s, CH₃), 1'60 (3H, s, CH₃), 2'53 (1H, s ancho, OH), 3'97 (1H, d, $J = 9'8$, CCHHO), 4'06 (1H, d, $J = 5'5$, CHCHCH₂), 4'10-4'18 (3H, m, CHCH₂), 4'30 (1H, d, $J = 9'8$, CCHHO); δ_C 20'2 [C(OH)CH₃], 25'5, 25'7, 25'8, 26.2 (4xCH₃), 59'7 (CHCH₂), 70'4 (COH), 71'6 (CCH₂), 71'8 (CHCH₂), 75'5 (CHCHCH₂), 106'9, 108'9 [2xC(CH₃)₂], 112'3 (CCH₂O); m/z 259 [M^+ -(CH₃), 4'6%], 157 (10), 99 (20), 85 (12), 79 (11), 59 (36), 52 (11), 43 (100), 42 (11) [encontrado: M^+ -(CH₃), 259'1187; C₁₂H₁₉O₆ calculado: M, 259'1182]; $[\alpha]_D^{20} = -118'7$ [$c = 1'10$ (CH₂Cl₂)].

3-C-Deuteriometil-1,2,4,5-di-O-isopropiliden-β-D-psicopiranososa (28b), isómero mayoritario: R_f 0'62 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3645-3078 (OH), 1220, 1097, 1030 cm^{-1} (CO); δ_H 1'23 (2H, m, CH₂D), 1'39, 1'42, 1'49, 1'60 (12H, s, 4xCH₃), 2'51 (1H, s ancho, OH), 3'97 (1H, d, $J = 9'5$, CCHHO), 4'06 (1H, d, $J = 5'5$, CHCHCH₂), 4'14-4'21 (3H, m, CHCH₂O), 4'30 (1H, d, $J = 9'5$, CCHHO); δ_C 19'5 (t, $J_{CD} = 19'5$, CH₂D), 25'5, 25'7, 25'8, 26'2 (4xCH₃), 59'7 (CHCH₂O), 70'3 (COH), 71'6 (CCH₂O), 71'8 (CHCH₂O), 75'5 (CHCHCH₂O), 106'9 (CCH₂O), 108'9, 112'3 [2xC(CH₃)₂]; m/z 260 [M^+ -(CH₃), 8'0%], 158 (18), 117 (14), 100 (36), 99 (15), 85 (23), 84 (16), 72 (13), 59 (64), 57 (16), 55 (10), 43 (100), 42 (29), 41 (18) [encontrado: M^+ , 275'1440; C₁₃H₂₁DO₆ calculado: M, 275'1479]; $[\alpha]_D^{20} = -133'7$ [$c = 1'30$ (CH₂Cl₂)].

3-C-Deuteriometil-1,2,4,5-di-O-isopropiliden-β-D-fructopiranososa (28b'), isómero minoritario: R_f 0'52 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3645-3078 (OH), 1220, 1077, 1030 cm^{-1} (CO); δ_H 1'31 (2H, m, CH₂D), 1'35, 1'44, 1'49, 1'51 (12H, s, 4xCH₃), 2'53 (1H, s ancho, OH), 3'81 (1H, d, $J = 12'8$, CHCHCH₂), 3'90 (1H, d, $J = 9'8$, CCHHO), 4'19-4'26 (3H, m, CHCHCHHO), 4'30 (1H, dd, $J = 7'3$, 2'4, CHCHHO); δ_C 21'8 (t, $J_{CD} = 20'7$, CH₂D), 24'8, 25'7, 26'0, 26'4 (4xCH₃), 62'6 (CHCH₂O), 71'3 (COH), 72'3 (CCH₂O), 73'0 (CHCH₂O), 77'9 (CHCHCH₂O), 105'9 (CCH₂O), 109'0, 110'5 [2xC(CH₃)₂]; m/z 260 [M^+ -(CH₃), 9'0%], 158 (16), 117 (13), 100 (31), 99 (13), 85 (20), 84 (14), 72 (19), 59 (51), 57 (14), 55 (10), 44 (100), 43 (53), 42 (27), 41 (15) [encontrado: M^+ , 275'1440; C₁₃H₂₁DO₆ calculado: M, 275'1479]; $[\alpha]_D^{20} = -89'6$ [$c = 0'85$ (CH₂Cl₂)].

(2'R)-3-C-(2-Hidroxi-2-feniletíl)-1,2,4,5-di-O-isopropiliden-β-D-psicopiranososa (28c), isómero mayoritario: R_f 0'40 (hexano/acetato de etilo, 3/2); p. f. 126-127°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3606-3278 (OH), 3016, 3004 (ArH), 1217, 1089, 1040 cm^{-1} (CO); δ_H 1'36 (3H, s, CH₃), 1'43 (3H, s, CH₃), 1'46 (3H, s, CH₃), 1'68

(3H, s, CH₃), 1'93 (2H, d, $J = 5'5$, COHCH₂), 2'71 (2H, s ancho, 2xOH), 3'94 (1H, d, $J = 9'8$, CCHHO), 4'17-4'38 (4H, m, CHCH₂O, CCHHO), 4'62 (1H, d, $J = 1'8$, CHCHCH₂O), 5'13 (1H, m, CHOH), 7'24-7'41 (5H, m, ArH); δ_C 25'1 (CH₃), 25'6 (CH₃), 25'7 (CH₃), 26'3 (CH₃), 45'1 (COHCH₂), 59'6 (CHCH₂O), 68'9 (CHOH), 71'7 (CCH₂O), 72'3 (CHCH₂O), 75'9 (CHCHCH₂), 77'2 (COH), 107'5 (CCH₂O), 109'3, 112'6 [2xC(CH₃)₂], 125'7, 126'9, 128'2 (5xArCH), 144'9 (ArC); m/z 347 [M⁺-(H₂O, CH₃), 8%], 131 (12), 114 (23), 105 (20), 104 (24), 85 (14), 77 (11), 59 (15), 55 (11), 44 (10), 43 (100), 42 (21), 41 (12); anal. calc. para C₂₀H₂₈O₇: C, 63'14; H, 7'41; encontrado: C, 63'07; H, 7'11; $[\alpha]_D^{20} = -123'5$ [c = 0'98 (CH₂Cl₂)].

(2'S)-3-C-(2-hidroxi-2-feniletíl)-1,2;4,5-di-O-isopropiliden-β-D-psicopiranososa (28c'), isómero minoritario: R_f 0'44 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3670-3133 (OH), 3006, 3000 (ArH), 1225, 1069, 1026 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'37 (3H, s, CH₃), 1'45 (3H, s, CH₃), 1'46 (3H, s, CH₃), 1'65 (3H, s, CH₃), 2'96 (1H, d, $J = 16'2$, COHCHH), 3'16 (1H, d, $J = 16'2$, COHCHH), 3'46 (1H, d, $J = 9'8$, CCHHO), 3'73 (1H, d, $J = 9'8$, CCHHO), 4'03-4'18 (3H, m, CHCHCH₂, OH), 4'24-4'28 (1H, m, PhCHOH), 4'67 (1H, d, $J = 13'4$, CHCHHO), 4'92 (1H, d, $J = 13'4$, CHCHHO), 5'29 (1H, s ancho, OH), 7'09-7'28 (5H, m, ArH); δ_C 24'5 (CH₃), 25'1 (CH₃), 26'2 (CH₃), 26'6 (CH₃), 41'1 (COHCH₂), 63'7 (CHCH₂O), 70'7 (CHOH), 72'3 (CCH₂O), 72'6 (CHCH₂O), 73'6 (CHCHCH₂), 73'9 (COH), 105'2 (CCH₂O), 109'4, 110'2 [2xC(CH₃)₂], 125'8, 127'5, 128'4 (5xArCH), 144'1 (ArC); m/z 347 [M⁺-(H₂O, CH₃), 13'5%], 131(11), 105 (19), 104 (17), 59 (11), 55 (15), 44 (10), 43 (100), 42 (18), 41 (12) [encontrado: M⁺-(H₂O, CH₃), 347'1521; C₁₉H₂₃O₆ calculado: M, 347'1495]; $[\alpha]_D^{20} = -57'7$ [c = 1'33 (CH₂Cl₂)].

3-C-(2-Etil-2-hidroxibutil)-1,2;4,5-di-O-isopropiliden-β-D-psicopiranososa (28d): R_f 0'48 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3555-3107 (OH), 1218, 1053 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'90 (6H, dd, $J = 14'6$, 7'3, 2xCH₂CH₃), 1'26-1'63 (4H, m, 2xCH₂CH₃), 1'34 (3H, s, CH₃), 1'46 (3H, s, CH₃), 1'49 (3H, s, CH₃), 1'51 (3H, s, CH₃), 1'81 (1H, d, $J = 15'0$, COHCHH), 1'96 (1H, d, $J = 15'0$, COHCHH), 2'82 (1H, s ancho, OH), 3'67 (1H, m, CHCHH), 3'87 (1H, d, $J = 10'1$, CCHHO), 4'18 (1H, d, $J = 10'1$, CCHHO), 4'24-4'35 (3H, m, CHCHH, OH), 4'69 (1H, d, $J = 7'3$, CHCHCH₂); δ_C 7'5, 8'2 (2xCH₂CH₃), 24'4 (CH₃), 25'1 (CH₃), 26'3 (CH₃), 26'6 (CH₃), 31'9, 33'7 (2xCH₂CH₃), 36'1 (C(OH)CH₂), 64'0 (CHCH₂O), 72'6 (CCH₂O), 73'0 (CHCH₂O), 74'3 (CH₃CH₂COH), 75'6 (CHCHCH₂), 76'1 (CCCOH), 105'7, 109'1 [2xC(CH₃)₂], 109'6 (CCH₂O); m/z 345 [M⁺-(CH₃), 1'0%], 197 (18), 111 (13), 99 (13), 87 (12), 85 (22), 83 (23), 79 (11), 69 (11), 59 (38), 57 (59), 55 (26), 45 (15), 43 (100), 42 (15), 41 (25) [encontrado: M⁺-(CH₃), 345'1912; C₁₇H₂₉O₇ calculado: M, 345'1913]; $[\alpha]_D^{20} = -46'2$ [c = 1'00 (CH₂Cl₂)].

3-C-(1-Hidroxiciclohexilmetil)-1,2;4,5-di-O-isopropiliden-β-D-psicopiranososa (28e): R_f 0'56 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3665-3101 (OH), 1214, 1067, 1012 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'32-1'70 (10H, m, 5xCH₂), 1'35, 1'47, 1'48, 1'51 (12H, s, 4xCH₃), 1'77 (1H, d, $J = 15'3$, COHCHH), 2'02 (1H, m, COHCHH), 2'85 (1H, s

ancho, OH), 3'68 (1H, dd, $J = 12'8, 1'8$, CHCHHO), 3'88 (1H, d, $J = 10'1$, CCHHO), 4'18 (1H, d, $J = 10'1$, CCHHO), 4'27-4'32 (3H, m, CHCHHO, OH), 4'68 (1H, d, $J = 7'3$, CHCHCH₂); δ_C 22'1, 24'5, 25'1, 25'5, 26'2, 26'6 (4xCH₃, 3xCH₂, COHCH₂COH), 38'5 (COHCH₂CH₂), 40'2 (COHCH₂CH₂), 41'0 (COHCH₂CH₂), 63'8 (CHCH₂O), 72'5 (CCH₂O), 72'9 (CHCH₂O), 74'3 (CHCOHC), 76'0 (CHCHCH₂), 105'7 (OCCH₂), 109'0, 109'7 [2xC(CH₃)₂]; m/z 354 [M⁺-(H₂O), 0'4%], 339 [M⁺-(CH₃, H₂O), 5'0%], 123 (12), 117 (10), 95 (49), 94 (10), 85 (20), 81 (19), 79 (11), 67 (16), 59 (53), 57 (17), 55 (28), 43 (100), 42 (20), 41 (33) [encontrado: M⁺-(CH₃), 357'1907; C₁₉H₃₂O₇ calculado: M, 357'1913]; $[\alpha]_D^{20} = -60'8$ [$c = 1'30$ (CH₂Cl₂)].

Compuesto 28f: R_f 0'49 (hexano/acetato de etilo, 3/2); p. f. 232-233°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3634-3150 (OH), 1220, 1079 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'39 (6H, s, 2xCH₃), 1'47 (12H, s, 4xCH₃), 1'61 (6H, s, 2xCH₃), 1'94 (2H, s, CCH₂C), 4'01 (2H, d, $J = 9'8$, 2xCCHHO), 4'05-4'18 (4H, m, 2xCHCH₂), 4'25-4'29 (2H, m, 2xCHCH₂), 4'35 (2H, d, $J = 6'1$, 2xCHCHCH₂), 4'44 (2H, d, $J = 9'8$, 2xCCHHO), 4'58 (2H, s ancho, 2xOH); δ_C 24'9, 25'4, 26'2, 26'6 (8xCH₃), 43'4 (CCH₂C), 60'7 (2xCHCH₂), 70'6 (2xCCH₂), 71'0 (2xCOH), 72'5 (2xCHCH₂), 75'8 (2xCHCHCH₂), 107'1, 109'2, 111'9 [4xC(CH₃)₂, 2xCCH₂O]; m/z 317 [M⁺-(215), 0'2%], 85 (17), 59 (22), 43 (100), 42 (12), 41 (10); anal. calc. para C₂₅H₄₀O₁₂: C, 56'38; H, 7'57; encontrado: C, 56'15; H, 7'57; $[\alpha]_D^{20} = -104'6$ [$c = 1'00$ (CH₂Cl₂)].

2.2.2.2. *Preparación del compuesto 28a por adición de metil-litio a la cetona 8:* A una disolución de la cetona **8** (0'5 mmol) en THF (5 ml), bajo argón a -78°C, se añadió una disolución 1'6 M de metil-litio en dietil éter (0'5 ml, 0'8 mmol). Después de 10 min a esta temperatura la mezcla de reacción se hidrolizó con agua (15 ml), dejando posteriormente que alcanzara 25°C. Después se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto **28a**. El rendimiento viene dado en el texto y los datos físicos, espectroscópicos y analíticos se han dado anteriormente.

2.3. UTILIZACIÓN DE DERIVADOS DE MONOSACÁRIDOS COMO ELECTRÓFILOS: PREPARACIÓN DE AZÚCARES RAMIFICADOS

2.3.1. *Reacción de los compuestos organolíticos derivados de ftalano (29) e isocromano (32) con las cetonas derivadas de D-glucosa (9) y D-fructosa (8)*

2.3.1.1. *Reacción del intermedio 30, derivado del ftalano (29) con la cetona 9. Obtención del compuesto 31:* A una suspensión azul de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo (0'015 g, 0'05 mmol), enfriada a 0°C, se añadió el ftalano (29) (1'0 mmol) bajo argón. Transcurrida media hora, se enfrió la mezcla de reacción a -40°C y se añadió una disolución de la cetona **9** (1'0 mmol) en THF (0'5 ml), gota a gota. Se mantuvo la agitación durante 10 min

a la misma temperatura, y después se hidrolizó con agua (15 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) y/o recristalización para dar el producto **31**. El rendimiento (basado en el material de partida) y los datos físicos, espectroscópicos y analíticos se dan a continuación:

3-C-(2-metilfenilmetil)-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa (31): (Rendimiento: 60%) R_f 0'41 (hexano/acetato de etilo, 4/1); p. f. 116-117°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3550-3402 (OH), 3019 (ArH), 1005 cm^{-1} (CO); δ_H 1'25 (3H, s, CH₃), 1'40 (3H, s, CH₃), 1'48 (3H, s, CH₃), 1'50 (3H, s, CH₃), 2'32 (3H, s, PhCH₂), 2'70 (1H, d, $J = 14'5$, CHHPh), 2'73 (1H, s ancho, OH), 3'17 (1H, d, $J = 14'5$, CHHPh), 3'88 (1H, d, $J = 7'9$, CHCHCH₂), 3'99 (1H, dd, $J = 8'4$, 5'9, CHCHCHH), 4'14-4'19 (1H, m, CHCHCHH), 4'17 (1H, d, $J = 3'5$, CHCHO₂), 4'29-4'35 (1H, m, CHCHCH₂), 5'79 (1H, d, $J = 3'5$, OCHO), 7'14-7'43 (4H, m, ArH); δ_C 20'4 (CH₃Ph), 25'4, 26'4, 26'6, 26'7 (4xCH₃), 33'3 (CH₂Ph), 67'9 (OCH₂), 73'2 (COH), 80'1 (CHCH₂), 80'4 (CHCHCH₂), 82'7 (CHCHO₂), 103'7 (OCHO), 109'7, 112'5 [2xC(CH₃)₂], 125'8, 126'7, 130'4, 131'6 (ArCH), 134'5, 137'2 (ArC); m/z 349 [M⁺-(CH₃), 1'6%], 245 (19), 201 (23), 159 (12), 143 (13), 106 (22), 105 (64), 101 (46), 100 (32), 85 (27), 72 (11), 71 (36), 59 (41), 55 (20), 43 (100), 42 (12) [encontrado: M⁺-(CH₃), 349'1671; C₁₉H₂₅O₆ calculado: M, 349'1651]; $[\alpha]_D^{20} = +27'6$ [$c = 1'17$ (CH₂Cl₂)].

2.3.1.2. Reacción de los intermedios 30 y 33 con las cetonas 8 y 9. Obtención de los compuestos 34 a 37. Procedimiento general: A una suspensión azul de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo (0'04 g, 0'15 mmol), enfriada a -78°C, se añadió el ftalano (**29**) o el isocromano (**32**) (1'0 mmol) bajo argón. Se dejó a la mezcla alcanzar 25°C en 30 min. Después se volvió a enfriar la disolución a -78°C y se añadió una disolución de las cetonas **8** o **9** (1'0 mmol) en THF (0'5 ml), gota a gota. La agitación se mantuvo durante 10 min a la misma temperatura, y después se hidrolizó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) y/o recristalización para dar los productos **34** a **37**. Los rendimientos (basados en el material de partida) y los datos físicos, espectroscópicos y analíticos se dan a continuación:

3-C-[2-(Hidroximetil)fenilmetil]-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa (34): (Rendimiento: 58%) R_f 0.39 (hexano/acetato de etilo, 3/2); p. f. 119-120°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3600-3106 (OH), 3000 (ArH), 1069, 1006 cm^{-1} (CO); δ_H 1'25 (3H, s, CH₃), 1'41 (3H, s, CH₃), 1'48 (3H, s, CH₃), 1'54 (3H, s, CH₃), 2'67 (1H, d, $J = 14'4$, COHCHH), 3'44 (1H, d, $J = 14'4$, COHCHH), 3'46-3'57 (2H, s ancho, 2xOH), 3'89 (1H, d, $J = 8'2$, CHCHCH₂), 3'96-4'00 (1H, m, CHCHH), 4'14-4'19 (1H, m, CHCHH), 4'26-4'31 (1H, m, CHCH₂), 4'34 (1H, d,

$J = 3.5$, CHCHO_2), 4.55 (1H, d, $J = 12.1$, CHHOH), 4.75 (1H, d, $J = 12.1$, CHHOH), 5.85 (1H, d, $J = 3.5$, OCHO), 7.14-7.43 (4H, m, ArH); δ_{C} 25.3 (CH_3), 26.4 (CH_3), 26.6 ($2\times\text{CH}_3$), 33.9 (CH_2COH), 63.0 (CH_2OH), 67.9 (CH_2O), 73.2 (CHCH_2), 79.3 (CHCHCH_2), 80.5 (COH), 82.6 (CHCHO_2), 103.4 (OCHO), 109.7, 112.4 [$2\times\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 127.3, 127.7, 130.6, 131.9 (ArCH), 134.3, 140.9 (ArC); m/z 347 [$\text{M}^+(\text{CH}_3, \text{H}_2\text{O})$, 0.8 %], 145 (12), 104 (25), 101 (17), 100 (11), 85 (11), 44 (24), 43 (100), 42 (10); anal. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_7$: C, 63.14; H, 7.42; encontrado: C, 62.91; H, 7.12; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.6$ [$c = 0.98$ (CH_2Cl_2)].

3-C-[2-(2-Hidroxietil)fenilmetil]-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa (35): (Rendimiento: 67%) R_f 0.16 (hexano/acetato de etilo, 3/2); p. f. 112-113°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3680-3052 (OH), 3022 (ArH), 1071 cm^{-1} (CO); δ_{H} 1.26 (3H, s, CH_3), 1.40 (3H, s, CH_3), 1.50 (3H, s, CH_3), 1.55 (3H, s, CH_3), 2.72 (1H, d, $J = 14.8$, PhCHHC), 2.85 (1H, s ancho, OH), 2.87-3.06 (2H, m, PhCH_2CH_2), 3.31 (1H, d, $J = 14.8$, PhCHHC), 3.38 (1H, s ancho, OH), 3.80-3.88 (3H, m, CH_2OH , CHCHCH_2), 3.99 (1H, dd, $J = 8.2$, 5.8, CHCHH), 4.17 (1H, dd, $J = 8.2$, 6.2, CHCHH), 4.24 (1H, d, $J = 3.7$, CHCHO_2), 4.28-4.35 (1H, m, CHCH_2), 5.82 (1H, d, $J = 3.7$, OCHO), 7.19-7.40 (4H, m, ArH); δ_{C} 25.4, 26.4, 26.6, 26.7 ($4\times\text{CH}_3$), 33.2 (PhCH_2C), 35.9 (PhCH_2CH_2), 63.4 (CH_2OH), 67.9 (CH_2O), 73.2 (COH), 79.9 (CHCH_2), 80.4 (CHCHCH_2), 82.7 (CHCHO_2), 103.6 (OCHO), 109.7, 112.5 [$2\times\text{C}(\text{CH}_3)$], 126.4, 127.1, 129.8, 132.1 (ArCH), 134.7, 138.1 (ArC); m/z 379 [$\text{M}^+(\text{CH}_3)$, 0.15%], 117 (10), 101 (21), 100 (18), 85 (12), 71 (12), 59 (17), 54 (11), 44 (55), 43 (100), 42 (13); anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_7$: C, 63.46; H, 7.65; encontrado: C, 63.46; H, 7.65; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32.2$ [$c = 1.00$ (CH_2Cl_2)].

3-C-[2-(Hidroximetil)fenilmetil]-1,2;4,5-di-O-isopropiliden- β -D-psicopiranososa (36): (Rendimiento: 80%) R_f 0.41 (hexano/acetato de etilo, 3/2); p. f. 181-182°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3498-3091 (OH), 3060, 3023 (ArH), 1209, 1076 cm^{-1} (CO); δ_{H} 1.27 (3H, s, CH_3), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.53 (3H, s, CH_3), 1.57 (3H, s, CH_3), 3.03 (1H, d, $J = 14.6$, PhCHH), 3.07 (1H, s ancho, OH), 3.14 (1H, d, $J = 14.6$, PhCHH), 3.43 (1H, s ancho, OH), 3.96 (1H, d, $J = 9.8$, CCHHO), 4.05-4.13 (1H, m, CHCHHO), 4.20-4.25 (2H, m, CHCHHO , PhCHHOH), 4.35 (1H, d, $J = 5.5$, PhCHHOH), 4.42 (1H, d, $J = 9.8$, CCHHO), 4.64-4.66 (2H, m, CHCHCH_2O), 7.21-7.39 (4H, m, ArH); δ_{C} 25.2 (CH_3), 25.3 (CH_3), 25.8 (CH_3), 26.5 (CH_3), 37.4 (PhCH_2), 59.9 (CHCH_2O), 63.3 (PhCH_2OH), 71.5 (CCH_2O), 72.3 (CHCH_2O), 75.4 (CHCHCH_2), 107.0 (CCH_2O), 108.9, 112.4 [$2\times\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 127.0, 127.1 (ArCH), 127.4 (COH), 130.3, 132.5 (ArCH), 134.7, 140.5 (ArC); m/z 362 [$\text{M}^+(\text{H}_2\text{O})$, 2.5%], 145 (10), 129 (11), 117 (12), 115 (12), 105 (12), 104 (27), 103 (10), 91 (12), 85 (15), 59 (15), 58 (10), 55 (12), 44 (24), 43 (100), 42 (15), 41 (14); anal. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_7$: C, 63.14; H, 7.42; encontrado: C, 63.22; H, 7.31; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.1$ [$c = 1.10$ (CH_2Cl_2)].

3-C-[2-(2-Hidroxietil)fenilmetil]-1,2;4,5-di-O-isopropiliden- β -D-psicopiranososa (37): (Rendimiento: 85%) R_f 0.27 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3649-3112 (OH), 3071 (ArH), 1213, 1078, 1060 cm^{-1} (CO); δ_{H} 1.25, 1.40, 1.53, 1.56

(12H, s, 4xCH₃), 1'91 (1H, s ancho, OH), 2'88 (1H, s ancho, OH), 2'95 (1H, d, $J = 14'0$, PhCHHC), 3'06-3'12 (3H, m, PhCHHO, PhCH₂CH₂), 3'91 (2H, m, PhCH₂CH₂), 3'96 (1H, d, $J = 9'5$, CCHHO), 4'04-4'09 (1H, m, CHCHH), 4'16-4'21 (2H, m, CHCHH), 4'29 (1H, d, $J = 6'1$, CHCHCH₂), 4'43 (1H, d, $J = 9'5$, CCHHO), 7'13-7'36 (4H, m, ArH); δ_C 25'2 (CH₃), 25'3 (CH₃), 25'7 (CH₃), 26'5 (CH₃), 35'4, 37'2 (2xPhCH₂), 60'0 (CH₂OH), 63'2 (CHCH₂O), 71'5 (CCH₂O), 72'4 (CHCH₂O), 72'6 (COH), 75'2 (CHCHCH₂), 107'1 (CCH₂O), 108'8, 112'3 [2xC(CH₃)₂], 125'7, 126'8, 129'1, 132'5 (ArCH), 135'5, 138'1 (ArC); m/z 379 [M⁺-(CH₃), 0'5%], 201 (14), 129 (10), 118 (12), 117 (31), 115 (14), 105 (10), 91 (11), 85 (16), 59 (41), 57 (12), 55 (11), 43 (100), 42 (14), 41 (16), 40 (10) [encontrado: M⁺-(CH₃), 379'1776; C₂₀H₂₇O₇ calculado: M, 379'1757]; $[\alpha]_D^{20} = -74'6$ [$c = 1'00$ (CH₂Cl₂)].

2.3.2. Compuestos espiránicos derivados de los dioles 34, 35, 36 y 37

Ciclación de los compuestos 34 a 37. Obtención de los compuestos 38 a 41.

Procedimiento general: A una disolución en benceno (5 ml) de los dioles 34 a 37 (0'25 mmol) y trifenilfosfina (0'16 g, 0'6 mmol) en la presencia de tamiz molecular de 4 Å (0'5 g), bajo argón, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0'12 ml, 0'6 mmol) a 25°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg) y el residuo resultante se hidrolizó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) para dar los compuestos 38 a 41. Los rendimientos (basados en los correspondientes materiales de partida), los datos físicos, espectroscópicos y analíticos se muestran a continuación:

Compuesto 38: (Rendimiento: 70%) R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo, 4/1); p. f. 123-124°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3035, 3023 (ArH), 1076, 1039 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'27 (3H, s, CH₃), 1'32 (3H, s, CH₃), 1'46 (3H, s, CH₃), 1'61 (3H, s, CH₃), 2'44 (1H, d, $J = 15'9$, CCHHPh), 3'25 (1H, d, $J = 15'9$, CCHHPh), 3'99 (1H, dd, $J = 8'1$, 5'0, CHCHH), 4'11 (1H, d, $J = 5'8$, CHCHCH₂), 4'12-4'24 (2H, m, CHCH₂, CHCHH), 4'19 (1H, d, $J = 3'7$, CHCHO₂), 4'90 (1H, d, $J = 15'3$, OCHHPh), 5'01 (1H, d, $J = 15'3$, OCHHPh), 5'69 (1H, d, $J = 3'7$, OCHO), 7'04-7'23 (4H, m, ArH); δ_C 25'3 (CH₃), 26'5 (CH₃), 26'6 (CH₃), 26'9 (CH₃), 30'0 (CCH₂Ph), 65'2 (CHCH₂), 67'6 (OCH₂Ph), 73'5 (CHCHCH₂), 80'8 (CHCH₂), 81'1 (CCH₂Ph), 81'9 (CHCHO₂), 103'6 (OCHO), 109'6, 113'0 [2xC(CH₃)₂], 124'3, 126'4, 126'6, 128'9 (ArCH), 130'8, 135'1 (ArC); m/z 347 [M⁺-(CH₃), 1'8%], 145 (18), 117 (13), 104 (21), 101 (24), 100 (23), 85 (23), 72 (10), 59 (10), 55 (12), 44 (12), 43 (100), 42 (12) [encontrado: M⁺-(CH₃), 347'1496; C₁₉H₂₃O₆ calculado: M, 347'1495]; $[\alpha]_D^{20} = +128'0$ [$c = 1'00$ (CH₂Cl₂)].

Compuesto 39: (Rendimiento: 50%) R_f 0.37 (hexano/acetato de etilo, 4/1); ν (líquido) 3053 (ArH), 1083 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'20 (3H, s, CH₃), 1'38 (3H, s, CH₃),

1'47 (3H, s, CH₃), 1'56 (3H, s, CH₃), 2'61 (1H, d, $J = 15'1$, CCHHPh), 2'74 (1H, dd, $J = 15'6$, 4'9, CH₂CHHPh), 3'31-3'39 (1H, m, CH₂CHHPh), 3'51 (1H, d, $J = 15'1$, CCHHPh), 3'75 (1H, m, CHHCH₂Ph), 4'02-4'04 (1H, m, CHCHH), 4'07-4'18 (4H, m, CHCHCHH, CHCHO₂), 4'25-4'31 (1H, m, CHHCH₂Ph), 5'66 (1H, d, $J = 3'7$, OCHO), 7'02-7'26 (4H, m, ArH); δ_C 25'5 (CH₃), 26'5 (CH₃), 26'6 (CH₃), 27'1 (CH₃), 38'7 (CCH₂Ph), 39'7 (CH₂CH₂Ph), 66'0 (CH₂CH₂Ph), 67'2 (CHCH₂), 73'3 (CHCHCH₂), 79'7 (CHCH₂), 81'8 (CCH₂Ph), 82'7 (CHCHO₂), 103'4 (OCHO), 109'4, 112'8 [2xC(CH₃)₂], 126'6, 127'1, 129'4, 130'2 (ArCH), 136'6, 141'4 (ArC); m/z 361 [M⁺-(CH₃), 1'7%], 118 (18), 117 (22), 115 (11), 101 (23), 100 (23), 91 (11), 85 (20), 71 (11), 59 (10), 55 (15), 44 (12), 43 (100), 42 (11) [encontrado: M⁺-(CH₃), 361'1651; C₂₀H₂₅O₆ calculado: M, 361'1651]; $[\alpha]_D^{20} = +41'8$ [c = 1'00 (CH₂Cl₂)].

Compuesto 40: (Rendimiento: 45%); R_f 0'64 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3029 (ArH), 1262, 1092, 1025 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'37 (3H, s, CH₃), 1'45 (6H, s, 2xCH₃), 1'46 (3H, s, CH₃), 2'97 (1H, d, $J = 16'2$, PhCHH), 3'16 (1H, d, $J = 16'2$, PhCHH), 3'47 (1H, d, $J = 9'8$, CCHHO), 3'73 (1H, d, $J = 9'8$, CCHHO), 4'06 (1H, dd, $J = 13'1$, 2'1, CHCHHO), 4'14-4'18 (2H, m, CHCHCHHO), 4'24-4'28 (1H, m, CHCH₂O), 4'67 (1H, d, $J = 13'4$, PhCHHO), 4'92 (1H, d, $J = 13'4$, PhCHHO), 7'09-7'26 (4H, m, ArH); δ_C 25'8 (CH₃), 26'0 (CH₃), 26'3 (CH₃), 26'5 (CH₃), 32'1 (PHCH₂C), 60'9 (CHCH₂O), 66'8 (PhCH₂O), 71'3 (CHCH₂O), 71'4 (CCH₂O), 73'7 (CHCHCH₂O), 77'7 (CCHCHCH₂), 106'6, 109'5 [2xC(CH₃)₂], 111'6 (CCH₂O), 124'4, 126'3, 127'2, 127'8 (ArCH), 134'1, 136'7 (ArC); m/z 362 (M⁺, 5'5%), 173 (14), 145 (15), 144 (15), 129 (11), 117 (16), 116 (13), 115 (13), 105 (14), 104 (27), 100 (12), 85 (20), 59 (19), 55 (14), 44 (16), 43 (100), 42 (18), 41 (17) [encontrado: M⁺, 362'1740; C₂₀H₂₆O₆ calculado: M, 362'1729]; $[\alpha]_D^{20} = -83'3$ [c = 0'94 (CH₂Cl₂)].

Compuesto 41 (Rendimiento: 40%); R_f 0'66 (hexano/acetato de etilo, 3/2); ν (líquido) 3067 (ArH), 1247, 1215, 1053 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'16 (3H, s, CH₃), 1'46 (3H, s, CH₃), 1'50 (3H, s, CH₃), 1'53 (3H, s, CH₃), 2'82 (1H, m, PhCHHCH₂), 3'12 (1H, d, $J = 15'9$, PhCHHC), 3'28 (1H, m, PhCHHCH₂), 3'65 (1H, dd, $J = 12'8$, 7'3, CHCHHO), 3'68 (1H, d, $J = 15'9$, PhCHHC), 3'91-4'19 (5H, m, CHCHCHHO, PhCH₂CH₂O), 4'20 (1H, d, $J = 9'8$, CCHHO), 4'39 (1H, d, $J = 9'8$, CCHHO), 7'04-7'26 (4H, m, ArH); δ_C 25'85 (2xCH₃), 26'8 (CH₃), 27'9 (CH₃), 38'1 (PhCH₂C), 39'2 (PhCH₂CH₂), 62'6 (CHCH₂O), 63'9 (CCH₂O), 67'55 (PhCH₂CH₂), 70'1 (CHCH₂O), 74'5 (PhCH₂C), 74'9 (CHCHCH₂O), 106'6, 109'9 [2xC(CH₃)₂], 110'3 (CCH₂O), 126'6, 126'9, 129'3, 130'1 (ArCH), 136'5, 139'6 (ArC); m/z 376 (M⁺, 2'6%), 176 (11), 118 (13), 117 (25), 115 (13), 100 (15), 91 (11), 85 (15), 59 (16), 55 (11), 44 (24), 43 (100), 42 (16), 41 (17) [encontrado: M⁺, 376'1926; C₂₁H₂₈O₆ calculado: M, 376'1886]; $[\alpha]_D^{20} = -19'4$ [c = 1'45 (CH₂Cl₂)].

3. CAPÍTULO II

3.1. DERIVADOS DE ESTEROIDES A PARTIR DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS FUNCIONALIZADOS DERIVADOS DE ESTRONA (42) Y COLESTANONA (43)

3.1.1. Preparación de los epóxidos 64 derivado de la estrona y 67 derivado de la colestanona

3.1.1.1. *Preparación del compuesto 63*: A una disolución de estrona (42) (0'54 g, 2'0 mmol) en THF (40 ml) a -78°C en atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió, gota a gota, una disolución de *n*-butil-litio en hexano 1'6 M (1'62 ml, 2'4 mmol). Tras 5 min, se adicionó a la misma temperatura clorometiletil éter (0'83 ml, 4'88 mmol), se dejó que la mezcla de reacción alcanzara los 25°C durante la noche y se hidrolizó con agua (20 ml). Luego se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para dar la 3-*O*-etoximetilestrona (63): (Rendimiento: 95%) R_f 0'42 (hexano/acetato de etilo, 4/1); ν (líquido) 3039, 3008 (ArH), 1736 (C=O), 1613, 1502 (ArC), 1008 cm^{-1} (CO); δ_H 0'90 (3H, s, CH₃), 1'23 (3H, t, $J = 7'0$, CH₃CH₂), 1'28-1'66 (6H, m), 1'93-2'54 (7H, m), 2'87-2'90 (2H, m), 3'72 (2H, q, $J = 7'3$, CH₃CH₂), 5'19 (2H, s, OCH₂O), 6'79 (1H, s, ArH), 6'83 (1H, d, $J = 8'5$, ArH), 7'19 (1H, d, $J = 8'5$, ArH); δ_C 13'8, 15'0 (CH₃), 21'5, 25'8, 26'5, 29'5, 31'5, 35'8 (CH₂), 38'2, 44'0 (CH), 47'9 (CCH₃), 50'3 (CH), 64'0 (CH₃CH₂O), 93'1 (OCH₂O), 113'8, 116'2, 126'2, (ArCH), 133'1, 137'7, 155'4 (ArC), 220'8 (C=O); m/z 328 (M⁺, 13%), 59 (100), 41 (15) [encontrado: M⁺, 328'2029; C₂₁H₂₈O₃ calculado: M, 328'2038]; [α]_D²⁰ = +124'7 [$c = 0'9$ (CH₂Cl₂)].

3.1.1.2 *Preparación del epóxido 64*: A una suspensión de hidruro de sodio (95%, 0'63 g, 25'0 mmol) y yoduro de trimetilsulfonio (2'1 g, 10'0 mmol) en DMSO (30 ml) se añadió, gota a gota, una disolución de la cetona 63 (1'64 g, 5'0 mmol) disuelta en una mezcla THF/DMSO (5/10 ml) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h y después se hidrolizó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4x30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5x20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida el disolvente (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para dar el 17,17'-anhidro-3-*O*-etoximetil-17 α -hidroximetil-17 β -estradiol (64): (Rendimiento: 86%) R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo, 10/1); ν (líquido) 3036 (ArH), 1619, 1502 (ArC), 1013 cm^{-1} (CO); δ_H 0'91 (3H, s, CH₃), 1'22 (3H, t, $J = 7'0$, CH₃CH₂), 1'34-1'54 (6H, m), 1'83-2'07 (5H, m), 2'22-2'34 (2H, m), 2'62 (1H, d, $J = 5'2$, CCHHO), 2'84-2'89 (2H, m), 2'94 (1H, d, $J = 5'2$, CCHHO), 3'71 (2H, q, $J = 7'3$, CH₃CH₂), 5'18 (2H, s, OCH₂O), 6'77 (1H, s, ArH), 6'28 (1H, d, $J = 8'5$, ArH), 7'18 (1H, d, $J = 8'5$, ArH); δ_C 14'2, 15'0 (CH₃), 23'2, 25'9, 27'1, 29'0, 29'6, 33'9 (CH₂), 38'8 (CH), 40'3 (CCH₃), 43'8, 51'8 (CH), 53'5 (OCH₂O), 64'0 (CH₂CH₃), 70'4 (CCH₂O), 93'1 (OCH₂O), 113'6, 116'1, 126'2 (ArCH), 133'4, 137'8, 155'3 (ArC);

m/z 342 (M^+ , 9'5%), 59 (100), 41 (17) [encontrado: M^+ , 342'2187; $C_{22}H_{30}O_3$ calculado: M , 342'2195]; $[\alpha]_D^{20} = +51'4$ [$c = 1'1$ (CH_2Cl_2)].

3.1.1.3. Preparación del epóxido 67: A una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (0'693 g, 3'0 mmol) en *terc*-butanol (10 ml) a 50°C, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se adicionó una disolución de *terc*-butóxido de potasio (0'37 g, 3'0 mmol) en *terc*-butanol (10 ml). Transcurridos 30 min a esta temperatura, se añadió a la mezcla una nueva disolución de colestanona (**43**, 0'773 g, 2'0 mmol) en *terc*-butanol (10 ml). La agitación se mantuvo durante 3 h. Entonces la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida (15 mmHg) y el residuo resultante se hidrolizó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para dar la 3,3'-anhidro-3 β -hidroximetil-5 α -colestan-3 α -ol (**67**): (Rendimiento: 85%) R_f 0'49 (hexano/acetato de etilo, 10/1); p. f. 124-125°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 1030 cm^{-1} (CO); δ_H 0'63-2'03 (46H, m), 2'59 (2H, m, CH_2O); δ_C 11'25, 12'1, 18'6 (CH_3), 21'0 (CH_2), 22'5, 22'8 (CH_3), 23'8, 24'2 (CH_2), 27'9 (CH), 28'2, 28'6, 29'2, 31'8 (CH_2), 35'4 (CCH_3), 35'5, 35'8 (CH), 35'85, 36'0 (CH_2), 36'2, 39'5, 40'0 (CH_2), 42'5 (CCH_3), 43'7 (CH), 53'4 (CH_2), 54'0 (CH), 56'2, 56'5 (CH), 58'6 ($OCCH_2$); m/z 400 (M^+ , 13%), 246 (33), 245 (35), 177 (37), 149 (13), 123 (11), 122 (11), 121 (19), 108 (35), 107 (33), 105 (24), 95 (32), 93 (35), 91 (21), 83 (22), 81 (40), 79 (29), 71 (20), 69 (26), 68 (17), 67 (43), 57 (60), 55 (85), 43 (100), 41 (70), 40 (35); anal. calc. para $C_{28}H_{48}O$: C, 83'93; H, 12'07; encontrado: C, 83'59; H, 11'93; $[\alpha]_D^{20} = +40'5$ [$c = 1'0$ (CH_2Cl_2)].

3.1.2. Apertura reductora catalizada por DTBB de los epóxidos 64 y 67, y reacción con electrófilos de los compuestos organolíticos generados

Obtención de los productos 66 y 69. Procedimiento general: A una suspensión de color azul de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo (0'04 g, 0'15 mmol) en THF (5 ml), enfriada a -78°C, se adicionó el correspondiente epóxido **64** o **67** (1'0 mmol) bajo atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se mantuvo agitando a la misma temperatura durante 2 h. Transcurrido este tiempo se adicionó el correspondiente electrófilo (1'2 mmol; 0'5 ml en el caso de ser éste agua o óxido de deuterio; el CO_2 se burbujeó durante 30 min) a -78°C y tras 10 min, la mezcla resultante se hidrolizó con agua (20 ml) y se dejó subir la temperatura hasta 20°C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano /acetato de etilo) y/o se recrystalizó para dar los productos puros **66** y **69**. El compuesto **66i**, que se obtenía tras la utilización como electrófilo del CO_2 , se purificó por extracción ácido-base. Los rendimientos están incluidos en las tablas 5 y 6. Los datos físicos, espectroscópicos y analíticos se detallan a continuación.

3-O-Etoximetil-17 α -metil-17 β -estradiol (66a): R_f 0'42 (hexano/acetato de etilo, 2/1); ν (líquido) 3661-3133 (OH), 3036 (ArH), 1605, 1501 (ArC), 1153, 1099, 1012 cm^{-1} (CO); δ_H 0'89 (3H, s, CH_3), 1'23 (3H, t, $J = 7'0$, CH_3CH_2), 1'27 (3H, s, COHCH_3), 1'30-1'90 (12H, m), 2'16 (1H, s ancho, OH), 2'29-2'33 (1H, m), 2'83-2'86 (2H, m), 3'72 (2H, q, $J = 7'0$, CH_3CH_2), 5'19 (2H, s, OCH_2O), 6'78 (1H, s, ArH), 6'83 (1H, dd, $J = 8'5$, 2'7, ArH), 7'20 (1H, d, $J = 8'5$, ArH); δ_C 13'8, 15'1 (CH_3), 22'9 (CH_2), 25'8 (COHCH_3), 26'2, 27'4, 29'75, 31'7 (CH_2), 39'0 (CH_2), 39'5, 43'9 (CH), 45'7 (CCH_3), 49'7 (CH), 60'0 (CH_2CH_3), 81'6 (COH), 93'2 (OCH_2O), 113'65, 116'2, 126'2 (ArCH), 133'8, 138'0, 155'2 (ArC); m/z 344 (M^+ , 21'5%), 241 (11), 159 (10), 59 (100); 44 (15), 43 (32), 41 (22), 40 (16) [encontrado: M^+ , 344'2360; $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ calculado: M, 344'2351]; $[\alpha]_D^{20} = +38'2$ [$c = 1'5$ (CH_2Cl_2)].

17 α -Deuteriometil-3-O-etoximetil-17 β -estradiol (66b): R_f 0'42 (hexano/acetato de etilo, 2/1); p. f. 70-71°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3678-3099 (OH), 3030 (ArH), 1609, 1500 (ArC), 1151, 1105, 1025 cm^{-1} (CO); δ_H 0'89 (3H, s, CH_3), 1'23 (3H, t, $J = 7'0$, CH_3CH_2), 1'26 (2H, s, CH_2D), 1'28-1'91 (12H, m), 2'17 (1H, s ancho, OH), 2'29-2'33 (1H, m), 2'83-2'88 (2H, m), 3'72 (2H, q, $J = 7'0$, CH_3CH_2), 5'19 (2H, s, OCH_2O), 6'77 (1H, d, $J = 2'4$, ArH), 6'83 (1H, dd, $J = 8'5$, 2'4, ArH), 7'20 (1H, d, $J = 8'5$, ArH); δ_C 13'8, 15'1 (CH_3), 22'9 (CH_2), 25'5 (t, $J_{\text{CD}} = 20'75$, CH_2D), 26'2, 27'4, 29'8, 31'7, 39'0 (CH_2), 39'6, 43'9 (CH), 45'7 (CCH_2D), 49'7 (CH), 64'1 (CH_2CH_3), 81'6 (COH), 93'2 (OCH_2O), 113'7, 116'2, 126'3 (ArCH), 133'8, 138'0, 155'2 (ArC); m/z 345 (M^+ , 9'5%), 59 (100), 44 (53), 43 (13), 41 (20); anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{DO}_3$: C, 76'48; H, 9'63; encontrado: C, 76'52; H, 9'23; $[\alpha]_D^{20} = +40'7$ [$c = 0'9$ (CH_2Cl_2)].

3-O-Etoximetil-17 α -(2-hidroxi-2-feniletíl)-17 β -estradiol (66c, mezcla de diastereoisómeros): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo, 2/1); ν (líquido) 3667-3202 (OH), 3152 (ArH), 1591, 1441 (ArC), 1109, 1042 cm^{-1} (CO); δ_H 0'93, 0'94 (3H, 2s, CH_3), 1'21, 1'22 (3H, 2t, $J = 7'3$, CH_2CH_3), 1'25-2'34 (17H, m, OH), 2'81-2'84 (2H, m, PhCH_2), 3'71, 3'72 (2H, 2q, $J = 6'9$, CH_2CH_3), 5'13-5'19 (3H, m, CH, OCH_2O), 6'76-6'84 (2H, m, ArH), 7'13-7'43 (6H, m, ArH); δ_C 13'7, 14'1, 15'0 (CH_3), 22'9, 23'4, 26'1, 26'3, 27'3, 27'4, 29'7, 31'3, 32'9, 34'9 (CH_2), 39'5, 39'6, 43'6, 43'7 (CH), 47'0 (CCH_3), 49'1, 49'5 (CH), 64'0 (CH_2CH_3), 72'0, 72'3 (CH), 84'0, 84'6 (COH), 93'1 (OCH_2O), 113'7, 116'2, 125'7, 125'8, 126'3, 127'4, 128'4, 128'5 (ArCH), 133'6, 137'9, 138'0, 145'1, 145'4, 155'3 (ArC); m/z 450 (M^+ , 4%), 107 (22), 104 (15), 79 (37), 77 (25), 59 (100), 41 (11) [encontrado: M^+ , 450'2775; $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_4$ calculado: M, 450'2770]; $[\alpha]_D^{20} = +6'7$ [$c = 1'0$ (CH_2Cl_2)].

3-O-Etoximetil-17 α -(2-hidroxi-2-metilpropil)-17 β -estradiol (66d): R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo, 2/1); p. f. 119-120°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3680-3045 (OH), 3011 (ArH), 1605, 1503 (ArC), 1152, 1027, 1004 cm^{-1} (CO); δ_H 0'89 (3H, s, CH_3), 1'23 (3H, t, $J = 7'0$, CH_3CH_2), 1'30 (3H, s, COHCH_3), 1'46 (3H, s, COHCH_3), 1'34-1'71 (10H, m), 1'87-1'91 (1H, m), 2'04-2'20 (2H, m), 2'32-2'42 (2H, m), 2'82-2'85 (2H, m), 3'07 (2H, s ancho, OH), 3'71 (2H, q, $J = 7'0$, CH_3CH_2),

5'19 (2H, s, OCH₂O), 6'77 (1H, d, $J = 2'1$, ArH), 6'83 (1H, dd, $J = 8'5$, 2'1, ArH), 7'20 (1H, d, $J = 8'5$, ArH); δ_C 13'8, 15'1 (CH₃), 23'8, 26'4, 27'4, 29'8 (CH₂), 30'0 (CH₃), 31'8 (CH₂), 33'4 (CH₃), 37'2 (CH₂), 39'8, 43'7 (CH), 44'9 (CH₂), 47'9 (CCH₃), 49'0 (CH), 64'1 (OCH₂CH₃), 72'1 (COHCH₃), 84'3 (COHCH₂), 93'2 (OCH₂O), 113'7, 116'2, 126'3 (ArCH), 133'7, 138'0, 155'3 (ArC); m/z 402 (M⁺, 0'5%), 387 (11), 354 (16), 255 (31), 99 (16), 81 (29), 59 (100), 55 (17); anal. calc. para C₂₅H₃₈O₄: C, 74'59; H, 9'51. encontrado: C, 75'59; H, 9'51; $[\alpha]_D^{20} = +31'2$ [$c = 1'65$ (CH₂Cl₂)].

3-O-Etoximetil-17 α -(1-hidroxiciclohexil)metil]-17 β -estradiol (66e): R_f 0'46 (hexano/acetato de etilo, 2/1); ν (líquido) 3665-3112 (OH), 3010 (ArH), 1605, 1503 (ArC), 1015 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'89 (3H, s, CH₃), 1'10-2'33 (30H, m), 2'84 (2H, m), 3'72 (2H, q, $J = 7'0$, CH₃CH₂), 5'19 (2H, s, OCH₂O), 6'77 (1H, s, ArH), 6'83 (1H, d, $J = 8'5$, ArH), 7'20 (1H, d, $J = 8'5$, ArH); δ_C 13'8, 15'1 (CH₃), 21'7, 22'9, 25'8, 26'2, 27'4, 29'8, 30'7, 31'3, 31'7, 39'00 (CH₂), 39'55, 43'9 (CH), 45'7 (CCH₃), 49'7 (CH), 64'0 (CH₂CH₃), 73'0, 81'6 (COH), 93'2 (OCH₂O), 113'65, 116'2, 126'2 (ArCH), 133'8, 138'0, 155'2 (ArC); m/z 442 (M⁺, 1%), 99 (12), 81 (25), 59 (100), 55 (17), 43 (12), 41 (17) [encontrado: M⁺, 442'3081; C₂₈H₄₂O₄ calculado: M, 442'3083]; $[\alpha]_D^{20} = +77'3$ [$c = 1'3$ (CH₂Cl₂)].

Compuesto 66f: R_f 0'25 (hexano/acetato de etilo, 1/1); ν (líquido) 3644-3110 (OH), 3020 (ArH), 1661, 1499 (ArC), 1014 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'93 (6H, s, 2xCH₃), 1'22 (6H, t, $J = 7'1$, 2xCH₂CH₃), 1'29-2'32 (28H, m), 2'83-2'85 (4H, m), 3'47 (1H, d, $J = 11'0$, COHCHHCOH), 3'72 (4H, q, $J = 7'1$, 2xOCH₂CH₃), 3'81 (1H, d, $J = 11'0$, COHCHHCOH), 5'19 (4H, s, 2xOCH₂O), 6'77 (2H, s, ArH), 8'43 (2H, d, $J = 8'5$ ArH), 7'18 (2H, d, $J = 8'5$, ArH); δ_C 14'1, 15'1 (CH₃), 23'2, 26'2, 27'4, 29'7, 32'4, 33'9 (CH₂), 39'35, 43'8 (CH), 45'6 (CCH₃), 50'25 (CH), 64'1, 67'0 (CH₂), 83'4 (COH), 93'2 (OCH₂O), 113'7, 116'2, 126'25 (ArCH), 133'6, 138'0, 155'3 (ArC); m/z 655 (M⁺-OH, 6%), 604 (10), 580 (14), 563 (18), 554 (19), 500 (14), 454 (18), 393 (23), 381 (19), 374 (23), 360 (42), 352 (26), 344 (30), 339 (42), 327 (85), 311 (100), 293 (89), 284 (64), 271 (46), 252 (84), 241 (40), 231 (52), 220 (30), 213 (68), 187 (38), 161 (87), 147 (52), 119 (75) [encontrado: M⁺-(2EtOH+H₂O), 562'3453; C₃₉H₄₆O₃ calculado: M, 562'3447]; $[\alpha]_D^{20} = +34'7$ [$c = 0'9$ (CH₂Cl₂)].

Compuesto 66g: R_f 0'33 (hexano/acetato de etilo, 2/1); p. f. 209-210°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3631-3145 (OH), 3020(ArH), 1615, 1497 (ArC), 1218, 1082, 1005 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'90 (3H, s, CH₃), 1'23 (2H, t, $J = 7'0$, CH₃CH₂O), 1'37, 1'38, 1'46, 1'59 (12H, 4s, 4xCH₃), 1'30-1'74 (10H, m), 1'87-2'00 (3H, m), 2'17-2'32 (2H, m), 2'80-2'85 (4H, m), 3'72 (2H, q, $J = 7'0$, CH₃CH₂O), 3'82 (1H, d, $J = 7'7$, COHCHCH₂), 3'91-3'95 (1H, m, CHCHH), 4'10-4'22 (2H, m, CHCHH), 5'06 (1H, d, $J = 3'3$, CHCHO₂), 5'19 (2H, s, OCH₂O), 5'72 (1H, d, $J = 3'3$, OCHO), 6'78 (1H, s, ArH), 6'83 (1H, d, $J = 8'5$, ArH), 7'20 (1H, d, $J = 8'5$, ArH); δ_C 13'8, 15'1 (CH₃), 23'5 (CH₂), 25'5 (CH₃), 26'2 (CH₂), 26'5, 26'6, 26'7 (4xCH₃), 27'3, 29'8, 31'2, 35'2, 37'4 (CH₂), 39'7, 43'7 (CH), 47'65 (C), 48'8 (CH), 64'05,

67'9 (CH₂), 73'1 (CH), 79'8 (C), 81'9, 82'9 (CH), 83'1 (COH), 93'2 (OCH₂), 103'8 (OCHO), 109'6, 112'4 [2xC(CH₃)₂], 113'7, 116'2, 126'2 (ArCH), 133'5, 138'0, 155'3 (ArC); *m/z* 602 (M⁺, 11%), 569 (16), 544 (48), 529 (19), 502 (23), 485 (50), 467 (29), 393 (51), 311 (64), 255 (50), 219 (100), 181 (83), 160 (51), 119 (88), 69 (95) [encontrado: M⁺, 602'3459; C₃₄H₅₀O₉ calculado: M, 602'3455]; anal. calc. para C₃₄H₅₀O₉: C, 67'74; H, 8'37; encontrado: C, 67'81; H, 8'43; [α]_D²⁰ = +31'4 [c = 0'9 (CH₂Cl₂)].

Compuesto 66h: R_f 0'37 (hexano/acetato de etilo, 2/1); ν (líquido) 3625-3120 (OH), 3032 (ArH), 1610, 1501 (ArC), 1198 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'92 (3H, s, CH₃), 1'23 (3H, t, J = 7'0, CH₃CH₂), 1'35 (3H, s, CH₃), 1'42 (3H, s, CH₃), 1'48 (3H, s, CH₃), 1'56 (3H, s, CH₃), 1'51-1'92 (13H, m), 1'99-2'07 (1H, m), 2'32 (2H, s, OH), 2'37-2'51 (1H, m), 2'87 (2H, m), 3'72 (2H, q, J = 7'0, CH₂CH₃), 3'99 (1H, d, J = 9'8, CCHHO), 4'07-4'18 (3H, m, CHCH₂), 4'26 (1H, d, J = 4'9, CHCHCH₂), 4'33 (1H, d, J = 9'8, CCHHO), 5'20 (2H, s, OCH₂O), 6'80 (1H, s ancho, ArH), 6'87 (1H, d, J = 8'5, ArH), 7'44 (1H, d, J = 8'5, ArH); δ_C 13'4, 15'1 (CH₃), 20'7, 23'1 (CH₂), 25'4, 25'7, 25'75, 26'2 (CH₃), 29'7, 29'8 (CH₂), 31'95 (C), 32'2 (CH), 32'3 (CH₂), 40'2 (C), 41'8, 44'7 (CH), 47'7, 53'8, 60'0 (CH₂), 64'2 (OCH₂), 71'4 (CH), 71'8 (CH₂), 72'7 (C), 74'8 (CH), 93'0 (OCH₂O), 106'6 (C), 109'3, 112'45 [2xC(CH₃)₂], 114'4, 116'4, 126'4 (ArCH), 135'35, 138'35, 156'7 (ArC); *m/z* 602 (M⁺, 2%), 555 (12), 455 (17), 354 (15), 324 (19), 285 (18), 267 (32), 231 (31), 195 (22), 181 (54), 155 (21), 133 (48), 105 (824), 69 (100) [encontrado: M⁺, 602'3460; C₃₄H₅₀O₉ calculado: M, 602'3455]; [α]_D²⁰ = -25'3 [c = 1'1 (CH₂Cl₂)].

17α-Carboximetil-3-O-etoximetil-17β-estradiol (66i): R_f 0'20 (hexano/acetato de etilo, 2/1); ν (líquido) 3695-2611 (COOH), 3062 (ArH), 1734 (C=O), 1610, 1516 (ArC), 1233, 1014 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'75 (3H, s, CH₃), 1'25 (3H, t, J = 7'3, CH₃CH₂), 1'30-2'33 (13H, m), 2'57 (1H, d, J = 16'2, CHHCO₂H), 2'74 (1H, d, J = 16'2, CHHCO₂H), 2'81-2'83 (3H, m, PhCH₂, OH), 3'72 (2H, q, J = 7'1, CH₃CH₂), 5'19 (2H, s, OCH₂O), 6'77 (1H, s, ArH), 6'82 (1H, d, J = 8'5, ArH), 7'17 (1H, d, J = 8'5, ArH), 8'06 (1H, s ancho, CO₂H); δ_C 13'8, 15'1 (CH₃), 21'6, 25'8, 26'5 (CH₂), 29'6 (CH), 31'6, 35'9 (CH₂), 38'3 (CH₂CO₂H), 43'6 (CCH₃), 44'0 (CH₂), 48'0, 50'4 (CH), 64'1 (CH₂CH₃), 82'1 (COH), 93'2 (OCH₂O), 113'8, 116'2, 126'3 (ArCH), 133'1, 137'8, 155'4 (ArC), 176'9 (CO₂H); *m/z* 388 (M⁺, 0'1%), 59 (100), 41 (15) [encontrado: M⁺, 388'2230; C₂₃H₃₂O₅ calculado: M, 388'2249]; [α]_D²⁰ = +114'0 [c = 1'2 (CH₂Cl₂)].

3β-Metil-5α-colestan-3α-ol (69a): R_f 0'24 (hexano/acetato de etilo, 10/1);⁹⁹ p. f. 123-124°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3545-3102 (OH), 1102 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'65 (3H, s, CH₃), 0'74 (3H, s, CH₃), 0'85 (6H, d, J = 6'7, 2xCHCH₃), 0'90 (3H, d, J = 6'7, CHCH₃), 1'19 (3H, s, COHCH₃), 0'64-1'98 (32H, m); δ_C 11'2, 12'1, 18'7 (CH₃), 21'0 (CH₂), 22'5, 22'8 (CH₃), 23'8, 24'2 (CH₂), 28'0 (CH), 28'2, 28'5

⁹⁹ Punto de fusión para el compuesto 69a: 124°C (pentano). Datos recogidos en la literatura: punto de fusión: 126-128°C (punto de fusión para el alcohol epimérico en la posición C₃: 147-149°C); ver: Li, T.-S.; Li, A.-X. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1* 1998, 1913.

(CH₂), 31'6 (CH₃), 32'0, 34'1, 34'9 (CH₂), 35'5, 35'8 (CH), 36'2, 39'5, 40'1 (CH₂), 41'15 (CH), 41'8 (CH₂), 42'6, 46'7 (C), 54'2, 56'3, 56'5 (CH), 69'8 (COH); *m/z* 402 (M⁺, 24%), 369 (33), 262 (10), 248 (24), 244 (14), 232 (15), 231 (42), 230 (28), 229 (100), 215 (15), 179 (16), 163 (14), 162 (14), 161 (27), 159 (13), 149 (21), 147 (14), 135 (26), 122 (25), 109 (21), 107 (24), 105 (25), 97 (23), 95 (40), 93 (31), 91 (21), 81 (39), 79 (29), 71 (34), 69 (25), 67 (21), 57 (34), 55 (37), 43 (63), 41 (21) [encontrado: M⁺, 402'3853; C₂₈H₅₀O calculado: M, 402'3862]; [α]_D²⁰ = +36'2 [c = 0'9 (CH₂Cl₂)].

3β-Deuteriometil-5α-colestan-3α-ol (69b): R_f 0'24 (hexano/acetato de etilo, 10/1); p. f. 124-125°C (diclorometano/ pentano); ν (KBr) 3615-3028 (OH), 1472, 1444 [CH(CH₃)₂], 1382 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'58-1'97 (37 H), 0'57 (3H, s, CH₃), 0'67 (3H, s, CH₃), 0'79 (6H, d, *J* = 6'7, 2xCHCH₃), 0'84 (3H, d, *J* = 6'7, CHCH₃); δ_C 11'2, 12'1, 18'7 (CH₃), 21'0 (CH₂), 22'5, 22'8 (CH₃), 23'8, 24'2 (CH₂), 28'0 (CH), 28'2, 28'5 (CH₂), 31'2 (CH₂D, t, *J*_{CD}=18'9), 32'0, 34'0, 34'9 (CH₂), 35'5, 35'8 (CH), 36'2, 39'5 (CH₂), 40'1 (CH₂), 41'15 (CH), 41'8 (CH₂), 42'6 (CCH₃), 54'2, 56'3, 56'5 (CH), 69'8 (CCH₃), 76'6 (COH); *m/z* 403 (M⁺, 16%), 402 (12), 369 (31), 248 (21), 245 (16), 231 (38), 229 (100), 215 (16), 161 (29), 135 (23), 122 (25), 95 (42), 93 (28), 91 (20), 81 (40), 79 (31), 71 (34), 69 (25), 67 (16), 57 (32), 55 (38), 43 (53); anal. calc. para C₂₈H₄₉DO: C, 83'30; H, 12'73; encontrado: C, 83'23; H, 12'64; [α]_D²⁰ = +35'8 [c = 0'8 (CH₂Cl₂)].

3β-[(2-Hidroxi-2-fenil)etil]-5α-colestan-3α-ol (69c, mezcla de diastereoisómeros): R_f 0'42 (hexano/acetato de etilo, 3/1); p. f. 195-196°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3703-3120 (OH), 3058, 3024 (ArH), 1062 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'65, 0'75 (6H, 2s, 2xCH₃), 0'86 (6H, d, *J* = 6'4, 2xCHCH₃), 0'91 (3H, d, *J* = 6'2, CHCH₃), 1'00-2'03 (33H, m), 3'05 (1H, s ancho, OH), 3'91 (1H; s ancho, OH), 5'10 (1H, d, *J* = 10'5, CHOH), 7'24-7'32 (5H, m, ArH); δ_C 11'2, 11'3, 12'1, 18'7 (CH₃), 21'0 (CH₂), 22'5, 22'8 (CH₃), 23'8, 24'2 (CH₂), 28'0 (CH), 28'2, 28'4, 28'7, 32'0, 32'05, 33'8 (CH₂), 35'5, 35'8 (CH), 35'9 (CCH₃), 36'2, 38'4, 39'5, 40'0 (CH₂), 40'5 (CH), 42'5 (CH₂), 42'6 (CCH₃), 51'5 (CH₂), 54'2, 56'2, 56'5 (CH), 71'3 (CHOH), 72'6, 72'65 (COH), 125'6, 127'4, 128'4 (4xArCH), 144'9 (ArC); *m/z* 508 (M⁺, 2%), 490 (10), 417 (21), 369 (33), 245 (63), 229 (21), 169 (31), 95 (42), 93 (28), 91 (100), 81 (42), 71 (36), 69 (26), 57 (35), 55 (31); anal. calc. para C₃₅H₅₆O₂: C, 82'61; H, 11'10; encontrado: C, 82'75; H, 11'07; [α]_D²⁰ = +46'9 [c = 0'8 (CH₂Cl₂)].

3β-(2-Hidroxi-2-etilbutil)-5α-colestan-3α-ol (69d): R_f 0'16 (hexano/acetato de etilo, 2/1); ν (líquido) 3578-3032 (OH), 1236, 1052 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'65 (3H, s, CH₃), 0'75 (3H, s, CH₃), 0'84-2'06 (52H, m), 2'24 (2H, s ancho, 2xOH); δ_C 7'8, 11'2, 12'1, 18'6 (CH₃), 21'0 (CH₂), 22'5, 22'8 (CH₃), 23'8, 24'2 (CH₂), 28'0 (CH), 28'2, 28'5, 29'8, 30'9, 31'4, 32'0, 33'3 (CH₂), 35'5, 35'8 (CH), 36'1 (CCH₃), 36'2, 36'7, 39'5, 40'0 (CH₂), 40'5 (CH), 42'6 (CCH₃), 54'2, 56'2, 56'5 (CH), 71'9 (2xCOH); *m/z* 471 [M⁺-(OH), 0'05%], 387 (37), 107 (11), 91 (25), 81 (16), 79 (15), 71 (24), 70 (11), 69 (26), 67 (14), 57 (54), 56 (18), 55 (43), 45 (10), 43 (100), 42 (11), 41 (47)

[encontrado: $M^+(\text{OH})$, 471'4556; $C_{33}H_{58}O$ calculado: M , 471'4566]; $[\alpha]_D^{20} = +25'4$ [$c = 0'85$ (CH_2Cl_2)].

3 β -[(1-Hidroxiciclohexil)metil]-5 α -colestán-3 α -ol (69e): R_f 0'15 (hexano/acetato de etilo, 10/1); p. f. 183-184°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3637-3051 (OH), 1113, 1014 cm^{-1} (CO); δ_H 0'64-1'82 (57H), 1'94-1'97 (2H, m, CH_2C), 3'17 (1H, s ancho, OH); δ_C 11'2, 12'1, 18'7 (CH_3), 21'0, 22'3 (CH_2), 22'6, 22'8 (CH_3), 23'8, 24'2, 25'6 (CH_2), 28'0 (CH), 28'2, 28'5, 28'6, 32'1, 33'8 (CH_2), 34'0 (CCH_3), 34'9 (CH_2), 35'4 (CCH_3), 35'5 (CH), 35'6 (CH_2), 35'8 (CH), 36'2, 39'5, 40'0, 40'1 (CH_2), 40'7 (CH), 41'15 (COH), 41'9, 42'6 (CH_2), 54'2, 56'3, 56'5 (CH), 73'3 (COH); m/z 500 (M^+ , 0'12%), 99 (58), 81 (47), 79 (14), 71 (17), 70 (11), 69 (21), 67 (15), 57 (30), 56 (18), 55 (58), 54 (11), 43 (100), 42 (18), 41 (35); anal. calc. para $C_{34}H_{60}O_2$: C, 81'54; H, 12'07; encontrado: C, 81'63; H, 11'89; $[\alpha]_D^{20} = +21'5$ [$c = 0'85$ (CH_2Cl_2)].

3.2. UTILIZACIÓN DE LAS CETONAS 43 Y 63 COMO ELECTRÓFILOS FRENTE A COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS FUNCIONALIZADOS DERIVADOS DEL FTALANO (29) E ISOCROMANO (32)

3.2.1. Reacción de los intermedios organolíticos 30 y 33 con las cetonas 43 y 63

Obtención de los productos 70, 71, 74, 74', 75 y 75'. Procedimiento general: A una suspensión de color azul de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo (0'015 g, 0'05 mmol) en THF (6 ml), enfriada a 0°C, se añadió ftalano (29) o isocromano (32) (1'0 mmol) bajo atmósfera inerte de nitrógeno, y la mezcla se dejó que alcanzara 25°C en 30 min. Después, se enfrió a -78°C y se añadió una disolución en THF (0'5 ml) de las cetonas 43 o 63 (1'0 mmol), gota a gota. Se mantuvo la agitación a la misma temperatura durante 10 min, y la mezcla de reacción se hidrolizó con agua (30 ml). Se dejó subir la temperatura hasta 25°C, y luego se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), y/o se recrystalizó para dar los productos puros 70, 71, 74, 74', 75 y 75'. Los rendimientos, basados en los compuestos de partida 29 y 32 y los datos físicos, espectroscópicos y analíticos se detallan a continuación.

3-O-Etoximetil-17 α -[2-(hidroximetil)fenilmetil]-17 β -estradiol (70): (Rendimiento: 25%); R_f 0'25 (hexano/acetato de etilo, 2/1); p. f. 110-111°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3675-3102 (OH), 3055, 3014 (ArH), 1604, 1498 (ArC), 1141, 1106, 1077, 1012 cm^{-1} (CO); δ_H 0'97 (3H, s, CH_3), 1'23 (3H, t, $J = 7'0$, CH_2CH_2), 1'28-2'41 (15H, m), 2'72 (1H, d, $J = 13'7$, COHCHHPH), 2'88-2'89 (2H, m), 3'22 (1H, d, $J = 13'7$, COHCHHPH), 3'73 (2H, q, $J = 7'3$, CH_2CH_2), 4'46 (1H, d, $J = 11'6$, PhCHHOH), 4'81 (1H, d, $J = 11'6$, PhCHHOH), 5'19 (2H, s, OCH_2O), 6'80 (1H, s, ArH), 6'85 (1H, d, $J = 8'5$, ArH), 7'21-7'41 (5H, m, ArH); δ_C 14'1,

15'0 (CH₃), 22'9, 26'2, 27'4, 29'7, 31'0, 33'4, 37'9 (CH₂), 39'7, 43'9 (CH), 47'2 (CCH₃), 49'3 (CH), 63'2, 64'0 (CH₂O), 83'1 (COH), 93'1 (OCH₂O), 113'7, 116'2, 126'2, 126'7, 127'5, 130'5, 132'5 (ArCH), 133'6, 137'0, 137'9, 140'5, 155'2 (ArC); *m/z* 450 (M⁺, 14%), 432 [M⁺-(H₂O), 22%], 386 (12), 329 (15), 328 (26), 311 (22), 298 (11), 284 (11), 283 (10), 271 (23), 213 (15), 160 (12), 159 (42), 157 (10), 145 (10), 133 (15), 105 (23), 104 (100), 77 (23), 59 (96), 41 (14); anal. calc. para C₂₉H₃₈O₄: C, 77'30; H, 8'50; encontrado: C, 77'04; H, 8'43; [α]_D²⁰ = +55'2 [c = 1'10 (CH₂Cl₂)].

3-O-Etoximetil-17α-[2-(2-hidroxi-etil)fenilmetil]-17β-estradiol (71): (Rendimiento: 30%); *R_f* 0'21 (hexano/acetato de etilo, 2/1); p. f. 53-54°C (diclorometano/pentano); *v* (KBr) 3674-3088 (OH), 3065, 3024 (ArH), 1607, 1503 (ArC), 1241, 1149, 1108, 1015 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'97 (3H, s, CH₃), 1'23 (3H, t, *J* = 7'0, CH₃CH₂), 1'28-1'97 (13H, m), 2'23-2'40 (2H, m), 2'81 (1H, d, *J* = 14'0, COHCHHPh), 2'86-2'89 (2H, m), 2'93-3'08 (3H, m, COHCHHPh, CH₂CH₂Ph), 3'73 (2H, q, *J* = 7'3, CH₃CH₂), 3'88-3'92 (2H, m, CH₂OH), 5'2 (2H, s, OCH₂O), 6'79-6'87 (2H, m, ArH), 7'20-7'32 (5H, m, ArH); δ_C 14'4, 15'0 (CH₃), 23'2, 26'2, 27'4, 29'7, 31'1, 33'6, 35'4, 38'1 (CH₂), 39'6, 43'8 (CH), 47'0 (CCH₃), 49'4 (CH), 63'3, 64'0 (CH₂O), 83'6 (COH), 93'1 (OCH₂O), 113'6, 116'1, 125'9, 126'2, 126'5, 129'5, 132'3 (ArCH), 133'7, 137'1, 137'9, 138'4, 155'2 (ArC); *m/z* 464 (M⁺, 4%), 329 (35), 328 (55), 311 (10), 298 (13), 283 (16), 159 (12), 133 (12), 128 (10), 118 (14), 117 (21), 115 (17), 106 (13), 105 (30), 91 (19), 79 (10), 59 (100), 41 (12); anal. calc. para C₃₀H₄₀O₄: C, 77'55; H, 8'68; encontrado: C, 77'12; H, 8'91; [α]_D²⁰ = +50'2 [c = 1'35 (CH₂Cl₂)].

3β-[2-(Hidroxi-etil)fenilmetil]-5α-colestan-3α-ol (74): (Rendimiento: 15%); *R_f* 0'46 (hexano/acetato de etilo, 2/1); p. f. 189-190°C (diclorometano/pentano); *v* (KBr) 3664-3051 (OH), 3029 (ArH), 1612, 1470 (ArC), 1114, 1016 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'58-1'91 (48H, m), 2'78 (2H, s, CH₂COH), 4'52 (2H, s, CH₂OH), 7'09-7'29 (4H, m, ArH); δ_C 11'3, 12'1, 18'65 (CH₃), 21'0 (CH₂), 22'5, 22'8 (CH₃), 23'8, 24'2 (CH₂), 28'0 (CH), 28'2, 28'5, 32'0, 33'8, 33'9 (CH₂), 35'5 (CH), 35'75 (CCH₃), 35'8 (CH), 36'2, 39'5, 40'0, 40'6 (CH₂), 41'1 (CH), 42'6 (CCH₃), 46'1 (CH₂COH), 54'2, 56'2, 56'5 (CH), 63'4 (CH₂OH), 71'6 (COH), 126'9, 127'5, 130'6, 132'2 (ArCH), 135'7, 140'3 (ArC); *m/z* 508 (M⁺, 0'2%), 490 (3), 104 (100), 43 (15); anal. calc. para C₃₅H₅₆O₂: C, 82'62; H, 11'09; encontrado: C, 82'71; H, 10'91; [α]_D²⁰ = +28'6 [c = 0'65 (CH₂Cl₂)].

3β-[2-(2-Hidroxi-etil)fenilmetil]-5α-colestan-3α-ol (75): (Rendimiento: 10%); *R_f* 0'14 (hexano/acetato de etilo, 2/1); p. f. 125-126°C (diclorometano/pentano); *v* (KBr) 3640-3114 (OH), 3055 (ArH), 1274 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'65-2'04 (47H, m), 2'34 (3H, s, CH₂COH), 2'98 (2H, t, *J* = 6'7, CH₂CH₂OH), 3'84 (2H, t, *J* = 6'7, CH₂CH₂OH), 7'12-7'15 (4H, m, ArH); δ_C 12'1, 12'3, 18'7 (CH₃), 21'3 (CH₂), 22'5, 22'8 (CH₃), 23'8, 24'2 (CH₂), 28'0 (CH), 28'2, 28'7, 31'5, 32'1 (CH₂), 35'4 (CCH₃), 35'5, 35'8 (CH), 36'2, 36'4, 37'0, 38'2, 39'5, 40'0 (CH₂), 42'6 (CCH₃), 44'9, 54'4, 56'3, 56'5 (CH), 62'6 (CH₂OH), 71'4 (COH), 126'0, 126'6, 129'6, 130'4 (ArCH), 136'4, 136'5 (ArC); *m/z* 504 [M⁺-(H₂O), 0'6%], 388 (29), 387 (100),

369 (15), 136 (44), 118 (41), 117 (39), 105 (38), 95 (19), 93 (25), 91 (25), 81 (30), 79 (20), 71 (13), 69 (11), 57 (15), 55 (22); anal. calc. para $C_{36}H_{58}O_2$: C, 82'70; H, 11'18; encontrado: C, 82'33; H, 11'58; $[\alpha]_D^{20} = +26'7$ [$c = 0'9$ (CH_2Cl_2)].

3 α -[2-(Hidroxi)etil]fenilmetil]-5 α -colestano-3 β -ol (74'): (Rendimiento: 15%); R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo, 2/1); p. f. 167-168°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3603-3109 (OH), 3071, 3022 (ArH), 1035, 1014 cm^{-1} (CO); δ_H 0'58-1'91 (48H, m), 2'89 (2H, s, CH_2COH), 4'50 (2H, s, CH_2OH), 6'99-7'27 (4H, m, ArH); δ_C 12'1, 12'3, 18'65 (CH_3), 21'3 (CH_2), 22'5, 22'8 (CH_3), 23'8, 24'2 (CH_2), 28'0 (CH), 28'2, 28'5, 32'1, 34'6 (CH_2), 35'6, 35'8 (CH), 36'1 (C), 36'15, 36'3, 39'0, 39'5, 40'0 (CH_2), 41'5 (CH_2COH), 42'6 (C), 44'0, 54'6, 56'3, 56'5 (CH), 63'3 (CH_2OH), 72'8 (COH), 126'8, 127'6, 130'7, 131'5 (ArCH), 136'3, 140'6 (ArC); m/z 508 (M^+ , 0'3%), 490 (1), 104 (100), 43 (12); anal. calc. para $C_{35}H_{56}O_2$: C, 82'62, H, 11'09; encontrado: C, 82'66, H, 11'02; $[\alpha]_D^{20} = +27'6$ [$c = 0'95$ (CH_2Cl_2)].

3 α -[2-(2-Hidroxietil)fenilmetil]-5 α -colestano-3 β -ol (75'): (Rendimiento: 20%); R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo, 2/1); p. f. 163-164°C (diclorometano/pentano); ν (KBr) 3570-3100 (OH), 3063, 3026 (ArH), 1047 cm^{-1} (CO); δ_H 0'64-1'97 (47H, m), 2'05 (OH), 2'81 (2H, s, CH_2COH), 3'01 (2H, t, $J = 6'7$, CH_2CH_2OH), 3'84 (2H, t, $J = 6'7$, CH_2CH_2OH), 7'13-7'26 (4H, m, ArH); δ_C 11'3, 12'0, 18'6 (CH_3), 20'9 (CH_2), 22'5, 22'7 (CH_3), 23'8, 24'1 (CH_2), 27'9 (CH), 28'2, 28'5, 32'0, 33'6, 33'7 (CH_2), 35'5 (CH), 35'7 (CCH_3), 35'75 (CH), 36'1, 39'4, 40'0, 40'5 (CH_2), 40'7 (CH), 42'5 (CCH_3), 46'1 (CH_2), 54'1, 56'2, 56'4 (CH), 60'3, 63'4 (CH_2), 72'1 (COH), 125'8, 126'7, 129'7, 132'1 (ArCH), 135'8, 138'2 (ArC); m/z 504 [M^+ (H_2O), 0'4%], 489 (2), 388 (27), 387 (100), 369 (16), 136 (40), 135 (13), 121 (10), 119 (15), 118 (43), 117 (46), 109 (11), 107 (21), 106 (20), 105 (46), 104 (15), 95 (21), 93 (25), 91 (25), 81 (30), 79 (24), 71 (17), 69 (21), 67 (15), 57 (35), 55 (42), 43 (86), 41 (43); anal. calc. para $C_{36}H_{58}O_2$: C, 82'70; H, 11'18; encontrado: C, 82'91; H, 11'12; $[\alpha]_D^{20} = +24'8$ [$c = 0'75$ (CH_2Cl_2)].

3.2.2. Ciclación de los compuestos 70 y 71

Obtención de los compuestos 72 y 73. Procedimiento general. A una disolución en benceno (5 ml) de los dioles **70** o **71** (0'25 mmol) y trifetilfosfina (0'16 g, 0'6 mmol), en presencia de tamiz molecular de 4 Å (0'5 g), bajo nitrógeno se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0'12 ml, 0'6 mmol) a 25°C. La mezcla de reacción fue calentada a 80°C durante 3 h, y posteriormente se evaporó el benceno a presión reducida (15 mmHg) y el residuo resultante se hidrolizó con agua (10 ml). Este residuo se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), para dar los compuestos **72** y **73**. Los rendimientos (basados en los dioles de partida **70** y **71**), y los datos físicos, espectroscópicos y analíticos se detallan a continuación.

Compuesto 72: (Rendimiento: 47%) R_f 0'43 (hexano/acetato de etilo, 10/1); ν (líquido) 3070, 3021 (ArH), 1609, 1497 (ArC), 1085, 1018 cm^{-1} (CO); δ_H 0'98 (3H, s, CH_3), 1'22 (3H, t, $J = 7'0$, CH_3CH_2), 1'38-1'87 (9H, m), 1'91-2'05 (2H, m), 2'19-2'26 (2H, m), 2'64 (1H, d, $J = 15'9$, CHHPh), 2'83-2'86 (2H, m), 3'10 (1H, d, $J = 15'9$, CHHPh), 3'71 (2H, q, $J = 6'7$, $7'3$, $6'7$, CH_3CH_2), 4'80 (1H, d, $J = 15'9$, OCHHPh), 4'87 (1H, d, $J = 15'9$, OCHHPh), 5'17 (2H, s, OCH_2O), 6'77-6'84 (2H, m, ArH), 6'95-6'98 (1H, m, ArH), 7'07-7'22 (4H, m, ArH); δ_C 13'7, 15'1 (CH_3), 23'0, 26'3, 27'4, 29'75, 32'5, 33'0, 35'0 (CH_2), 39'3, 43'8 (CH), 46'5 (CCH_3), 49'9 (CH), 64'0, 64'85 ($2\times\text{CH}_2\text{O}$), 83'95 (CO), 93'2 (OCH_2O), 113'65, 116'2, 123'6, 125'65, 126'1, 126'2, 129'1 (ArCH), 133'5, 133'7, 134'7, 137'9, 155'2 (ArC); m/z 432 (M^+ , 100%), 311 (37), 286 (49), 271 (65), 159 (64), 131 (38), 104 (62), 59 (88) [encontrado: M^+ , 432'2667; $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_3$ calculado: M, 432'2664]; $[\alpha]_D^{20} = +21'1$ [$c = 1'15$ (CH_2Cl_2)].

Compuesto 73: (Rendimiento: 15%) R_f 0'48 (hexano/acetato de etilo, 10/1); ν (líquido) 3063, 3021 (ArH), 1614, 1496 (ArC), 1008 cm^{-1} (CO); δ_H 0'94 (3H, s, CH_3), 1'23 (3H, t, $J = 7'1$, CH_3CH_2), 1'25-1'92 (11H, m), 2'20-2'34 (2H, m), 2'63-2'65 (1H, m, PhCHHCH_2), 2'72 (1H, d, $J = 14'3$, PhCHHC), 2'84-2'87 (2H, m), 3'20-3'23 (1H, m, PhCH_2CHH), 3'28 (1H, d, $J = 14'3$, PhCHHC), 3'58 (1H, m, PhCHHCH_2), 3'74 (2H, q, $J = 7'1$, OCH_2CH_3), 3'95-4'01 (1H, m, PhCH_2CHH), 5'19 (2H, s, OCH_2O), 6'78-6'86 (2H, m, ArH), 7'05-7'33 (5H, m, ArH); δ_C 14'5, 15'1 (CH_3), 23'2, 26'3, 27'6, 29'3, 29'7, 29'8 (CH_2), 38'9 (CH_2), 39'4 (CH), 44'0 (CH), 44'5 (CH_2), 47'9 (CCH_3), 49'3 (CH), 64'1, 64'8 (CH_2), 85'9 (CO), 93'2 (OCH_2O), 113'7, 116'2, 126'16, 126'2, 126'3, 128'7, 130'7 (ArCH), 133'9, 138'0, 139'4, 141'6, 155'2 (ArC); m/z 446 (M^+ , 10%), 148 (27), 117 (30), 91 (100), 75 (21) [encontrado: M^+ , 446'2831; $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_3$ calculado: M, 446'2821]; $[\alpha]_D^{20} = +14'5$ [$c = 0'7$ (CH_2Cl_2)].

4. CAPÍTULO III

4.1. PIRROLIDINAS SUSTITUIDAS EN EL C_2

4.1.1. Preparación de las iminas cloradas de partida 97 y 99

4.1.1.1. Método A. Procedimiento general: A una disolución del clorohidrato de 3-cloropropanamina **95** (0'286 g, 2'2 mmol) y carbonato de sodio (0'32 g, 2'0 mmol) en agua (10 ml) a 25°C se añadió el aldehído **96** (2'0 mmol). Se dejó reaccionando 15 h, transcurridas las cuales se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se utilizó sin purificación posterior. Los rendimientos de los compuestos **97** (basados en los compuestos carbonílicos de partida **96**) se dan en la tabla 7. Los datos espectroscópicos y analíticos se detallan a continuación:

N-(3-Cloropropil)fenilmetanimina (97a): ν (líquido) 3066, 3026 (ArH, $\text{CH}=\text{N}$), 1649 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$); δ_H 2'16 (2H, c, $J = 6'4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3'62 (2H, t, $J = 6'4$,

CH₂N), 3'74 (2H, t, $J = 6'4$, CH₂Cl), 7'39-7'41 (3H, m, ArH), 7'70-7'73 (2H, m, ArH), 8'30 (1H, s, CH=N); δ_c 33'2 (CH₂CH₂CH₂), 42'7 (CH₂Cl), 57'7 (CH₂N), 128'0, 128'5, 130'6 (5xArCH), 136'0 (ArC), 161'9 (C=N); m/z 182 (M⁺+1, 0'5%), 181 (M⁺, 1'5%), 119 (60), 118 (100), 104 (16), 91 (86), 89 (11), 77 (15), 51 (18), 41 (28), 40 (18) [encontrado: M⁺, 181'0663; C₁₀H₁₂NCl calculado: M, 181'0658].

N-(3-Cloropropil)-(3-piridil)metanimina (97b): ν (líquido) >3000 (ArH, CH=N), 1651 cm⁻¹ (C=N); δ_H 2'16-2'23 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 3'65 (2H, t, $J = 6'1$, CH₂N), 3'79 (2H, t, $J = 6'1$, CH₂Cl), 7'33-7'37 (1H, m, py), 8'10 (1H, d, $J = 7'9$, py), 8'37 (1H, s, CH=N), 8'65 (1H, d, $J = 3'7$ py), 8'87 (1H, s, py); δ_c 33'0 (CH₂CH₂CH₂), 42'5 (CH₂Cl), 57'8 (CH₂N), 123'5 (ArCH), 131'4 (ArC), 134'3, 150'0, 151'4 (ArCH), 159'0 (CH=N); m/z 184 (M⁺+2, 0'5%), 183 (M⁺+1, 0'5%), 182 (M⁺, 1'4%), 120 (71), 119 (100), 105 (12), 92 (72), 65 (20), 63 (14), 52 (10), 51 (19), 41 (37) [encontrado: M⁺, 182'0615; C₉H₁₁N₂Cl calculado: M, 182'0610].

N-(3-Cloropropil)-(3,5-dimetoxifenil)metanimina (97c): ν (líquido) 3092 (CH=N), 2851 (OCH₃), 1644 (C=N), 1601, 1459 (ArC), 1155 cm⁻¹ (CO); δ_H 2'11-2'15 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 3'58-3'62 (2H, m, CH₂N), 3'68-3'72 (2H, m, CH₂Cl), 3'78 (6H, s, 2xOCH₃), 6'50 (1H, d, $J = 1'8$, ArH), 6'85 (2H, d, $J = 1'8$, 2xArH), 8'2 (1H, s, CH=N); δ_c 33'1 (CH₂CH₂CH₂), 42'6 (CH₂Cl), 55'2 (2xOCH₃), 57'5 (CH₂N), 103'2 (ArCH), 105'6 (2xArCH), 137'9 (CH=N), 160'8 (ArC), 161'7 (2xArC); m/z 243 (M⁺+2, 12%), 242 (M⁺+1, 9%), 241 (M⁺, 37%), 240 (14), 193 (12), 192 (100), 178 (32), 165 (16), 164 (19), 163 (11), 148 (25), 147 (33), 132 (11), 120 (15), 104 (10), 92 (10), 89 (12), 77 (17), 65 (15), 63 (12), 51 (17), 41 (51), 40 (12) [encontrado: M⁺, 241'0871; C₁₂H₁₆O₂NCl calculado: M, 241'0869].

N-(3-Cloropropil)-(2,5-dimetilfenil)metanimina (97d): ν (líquido) 3040, 3014 (ArH, CH=N), 1649 (C=N), 1600, 1501 cm⁻¹ (ArC); δ_H 2'17-2'22 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 2'34 (3H, s, CH₃), 2'47 (3H, s, CH₃), 3'63-3'67 (2H, m, CH₂N), 3'76-3'80 (2H, m, CH₂Cl), 7'05-7'13 (2H, m, ArH), 7'69 (1H, s, ArH), 8'62 (1H, s, CH=N); δ_c 18'5, 20'7 (CH₃), 33'1 (CH₂CH₂CH₂), 42'6 (CH₂Cl), 58'1 (CH₂N), 127'4, 130'6, 131'0 (ArCH), 133'6, 134'4, 135'5 (ArC), 160'7 (CH=N); m/z 211 (M⁺+2, 9%), 210 (M⁺+1, 6%), 209 (M⁺, 27%), 194 (18), 161 (13), 160 (100), 146 (19), 144 (14), 133 (38), 132 (99), 131 (27), 130 (23), 119 (38), 117 (35), 115 (14), 103 (15), 91 (20), 77 (24), 66 (11), 65 (14), 54 (14), 51 (18), 41 (52), 40 (15) [encontrado: M⁺, 209'0964; C₁₂H₁₆NCl calculado: M, 209'0971].

N-(3-Cloropropil)-(3,4-dimetoxifenil)metanimina (97e): ν (líquido) 3073, 3012 (ArH), 2870 (OCH₃), 1687 (CH=N), 1642, 1595 (ArC), 1467 (C-N), 1266 cm⁻¹ (CO); δ_H 2'09-2'16 (CH₂CH₂CH₂), 3'56-3'60 (CH₂N), 3'65-3'70 (CH₂Cl), 3'86 (3H, s, OCH₃), 3'88 (3H, s, OCH₃), 6'82 (1H, d, $J = 8'5$, ArH), 7'09-7'12 (1H, m, ArH), 7'36-7'39 (1H, m, ArH), 8'17 (1H, s, CH=N); δ_c 33'2 (CH₂CH₂CH₂), 42'7 (CH₂Cl), 55'8 (OCH₃), 57'5 (CH₂N), 108'5, 110'3, 123'0 (ArCH); 129'1, 149'2, 151'3, (ArC), 161'4 (C=N); m/z 243 (M⁺+2, 8%), 242 (M⁺+1, 5%), 241 (M⁺, 26%), 192 (16), 179 (40), 178 (100), 164 (30), 147 (20), 136 (32), 107 (11), 92 (12), 91

(18), 89 (18), 79 (12), 77 (17), 65 (17), 63 (11), 51 (20), 41 (47) [encontrado: M^+ , 241'0891; $C_{12}H_{16}O_2NCl$ calculado: M , 241'0869].

N-(3-Cloropropil)-(4-metoxifenil)metanimina (97f): ν (líquido) 3073, 3006 (ArH, CH=N), 2838 (OCH₃), 1689 (C=N), 1266 (CO), cm^{-1} ; δ_H 2'08-2'17 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 3'60 (2H, t, $J = 6'4$, CH₂N), 3'68 (2H, t, $J = 6'4$, CH₂Cl), 3'79 (3H, s, OCH₃), 6'89 (2H, d, $J = 8'5$, ArH), 7'64 (2H, d, $J = 8'5$, ArH), 8'21 (1H, s, CH=N); δ_C 33'3 (CH₂CH₂CH₂), 42'7 (CH₂Cl), 55'2 (OCH₃), 57'55 (CH₂N), 113'8 (2xArCH), 114'1 (ArC), 129'5 (2xArCH), 131'8 (ArC-O), 161'2 (CH=N); m/z 213 ($M^+ + 2$, 2'5%), 211 (M^+ , 8%), 149 (55), 148 (100), 134 (20), 121 (90), 91 (16), 77 (14), 51 (14), 41 (22) [encontrado: M^+ , 211'0765; $C_{11}H_{14}ONCl$ calculado: M , 211'0764].

N-(3-Cloropropil)-[4-(*N,N*-dimetil)aminofenil]metanimina (97g): ν (líquido) 3338, 3269, 3200 (ArH), 1671 (CH=N), 1609, 1540 cm^{-1} (ArC); δ_H 2'09-2'13 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 2'95, 3'01 (6H, 2s, 2xNCH₃), 3'56-3'66 (4H, m, CH₂Cl, CH₂N), 6'64 (2H, d, $J = 8'5$, ArH-C-N), 7'56 (2H, d, $J = 8'5$, ArH), 8'13 (1H, s, CH=N); δ_C 33'4 (CH₂CH₂CH₂), 39'8 (NCH₃), 39'9 (NCH₃), 42'7 (CH₂Cl), 57'5 (CH₂N), 111'3 (2xArCH), 124'0 (ArC), 129'3 (2xArCH), 151'9 (ArC-N), 161'6 (CH=N); m/z 226 ($M^+ + 2$, 9%), 224 (M^+ , 21%), 162 (26), 161 (100), 147 (12), 146 (28), 145 (12), 134 (35), 118 (18), 117 (21), 80 (26), 42 (12), 41 (13) [encontrado: M^+ , 224'1078; $C_{12}H_{17}N_2Cl$ calculado: M , 224'1080].

N-(3-Cloropropil)-(2,4,6-trimetilfenil)metanimina (97h): ν (líquido) 3040 (ArH), 1699 cm^{-1} (CH=N); δ_H 2'13-2'17 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 2'36 (6H, s, 2xCH₃), 2'55 (3H, s, CH₃), 3'62-3'67 (2H, m, CH₂N), 3'72-3'77 (2H, m, CH₂Cl), 6'83 (1H, s, ArH), 6'87 (1H, s, ArH), 8'60 (1H, s, CH=N); δ_C 20'3, 20'4, 20'8 (CH₃), 33'3 (CH₂CH₂CH₂), 42'7 (CH₂Cl), 58'6 (CH₂N), 129'2 (2xArCH), 130'9 (ArC), 137'2 (ArC), 141'3 (ArC), 161'9 (CH=N); m/z 225 ($M^+ + 2$, 4%), 223 (M^+ , 14), 174 (35), 147 (18), 146 (100), 145 (13), 131 (25), 130 (15), 115 (11), 91 (11), 41 (25) [encontrado: M^+ , 223'1126; $C_{13}H_{18}NCl$ calculado: M , 223'1128].

N-(3-Cloropropil)-(3,4-O-metiliden-3,4-dihidroxifenil)metanimina (97i): ν (líquido) 3066 (ArH), 1683 (C=N), 1461 (C-N), 1260 cm^{-1} (C-O); δ_H 2'09-2'17 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 3'59-3'63 (2H, m, CH₂N), 3'67-3'71 (2H, m, CH₂Cl), 5'97 (2H, s, OCH₂O), 6'80 (1H, d, $J = 7'9$, ArH), 7'08 (1H, d, $J = 7'9$, ArH), 7'31 (1H, s, ArH), 8'17 (1H, s, CH=N); δ_C 33'3 (CH₂CH₂CH₂), 42'7 (CH₂Cl), 57'4 (CH₂N), 101'3 (OCH₂O), 106'4, 107'9, 124'3 (ArCH), 128'5, 148'2, 149'8 (ArC), 161'0 (CH=N); m/z 225 (M^+ , 13%), 163 (42), 162 (100), 148 (14), 135 (69), 132 (16), 104 (28), 81 (28), 77 (19), 76 (10), 63 (13), 51 (22), 50 (13), 41 (31) [encontrado: M^+ , 225'0549; $C_{11}H_{12}O_2NCl$ calculado: M , 225'0556].

N-(3-Cloropropil)-(2-metilfenil)metanimina (97j): ν (líquido) 3060, 3019 (ArH, CH=N), 1643 (C=N), 1448 cm^{-1} (C-N); δ_H 2'14-2'23 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 2'51 (3H, s, CH₃), 3'63-3'67 (2H, m, CH₂N), 3'76-3'80 (2H, m, CH₂Cl), 7'17-7'31 (3H,

m, ArH), 7'86 (1H, d, $J = 7'3$, ArH), 8'64 (1H, s, CH=N); δ_c 19'1 (CH₃), 33'2 (CH₂CH₂CH₂), 42'7 (CH₂Cl), 58'1 (CH₂N), 126'0, 127'3, 130'1, 130'7 (ArCH), 133'5 (ArC), 137'4 (ArC), 160'5 (CH=N); m/z 197 (M⁺+2, 8%), 195 (M⁺, 26%), 146 (76), 132 (28), 130 (14), 119 (28), 118 (100), 117 (31), 105 (44), 103 (14), 91 (20), 77 (16), 65 (19), 51 (17), 41 (37) [encontrado: M⁺, 195'0819; C₁₁H₁₄NCl calculado: M, 195'0815].

N-(3-Cloropropil)-ciclohexilmetanimina (**97k**): ν (líquido) 3061 (CH=N), 1681 (C=N), 1465 cm⁻¹ (C-N); δ_H 1'17-1'37, 1'66-1'90 [4H y 6H, 2m, (CH₂)₅], 2'06 (2H, t, $J = 6'1$, CH₂CH₂CH₂), 2'09-2'18 (1H, m, CHCH=N), 3'47-3'57 (4H, m, CH₂N, CH₂Cl), 7'53 (1H, d, $J = 4'9$, CH=N); δ_c 25'3, 25'9, 26'9 [5C, CH(CH₂)₅], 32'95 (CH₂CH₂CH₂), 42'5 (CH₂Cl), 43'4 (CHCH=N), 57'4 (CH₂N), 170'4 (CH=N); m/z 187 (M⁺, 1%), 186 (M⁺-1, 2%), 134 (16), 132 (52), 124 (14), 119 (31), 106 (10), 104 (22), 95 (10), 84 (19), 79 (11), 77 (26), 67 (11), 57 (13), 55 (18), 42 (24), 41 (100) [encontrado: M⁺, 187'1129; C₁₀H₁₈NCl calculado: M, 187'1128].

N-(3-Cloropropil)-3-fenil-2-propenimina (**97l**): ν (líquido) 3070, 3051, 3039 (ArH, C=CH), 1677 (C=N), 1636 cm⁻¹ (C=C); δ_H 2'10-2'14 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 3'56-3'67 (4H, m, CH₂Cl, CH₂N), 6'89-6'98 (2H, m, PhCH=CH), 7'26-7'54 (5H, m, ArH), 8'05 (1H, d, $J = 7'3$, CH=N); δ_c 33'1 (CH₂CH₂CH₂), 42'6 (CH₂Cl), 57'5 (CH₂N), 127'1 (2xArCH), 127'7 (ArCH), 128'7 (2xArCH), 129'1 (PhCH=CH), 135'5 (ArC), 141'9 (PhCH), 163'7 (CH=N); m/z 208 (M⁺+1, 22%), 207 (M⁺, 15%), 206 (M⁺-1, 67%), 172 (20), 145 (24), 144 (53), 130 (41), 117 (12), 116 (19), 115 (100), 103 (15), 91 (20), 77 (18), 72 (12), 68 (14), 51 (18), 42 (36), 41 (46) [encontrado: M⁺, 207'0814; C₁₂H₁₄NCl calculado: M, 207'0815].

4.1.1.2. Método B. Procedimiento general: Sobre una suspensión de carbonato de sodio (0'24 g, 1'5 mmol) en metanol (1 ml), se añadió el clorhidrato de 3-cloropropilamina 95 (0'195 g, 1'5 mmol) y la cetona 98 (1'0 mmol). Se dejó reaccionando 15 h, transcurridas las cuales se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente a presión reducida (15 mmHg). El residuo resultante se utilizó sin purificación posterior. Los rendimientos de los compuestos **99** (basados en los compuestos carbonílicos de partida **98**) se dan en la tabla 7. Los datos espectroscópicos y analíticos se detallan a continuación:

N-(3-Cloropropil)-1-feniletanimina (**99a**): ν (líquido) 3090, 3053, 3033, 3006 (ArH), 1690 cm⁻¹ (C=N); δ_H 2'17-2'23 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 2'24 (3H, s, CH₃), 3'57-3'63 (2H, m, CH₂N), 3'71-3'75 (2H, m, CH₂Cl), 7'35-7'36 (3H, m, ArH), 7'74-7'76 (2H, m, ArH); δ_c 33'5 (CH₂CH₂CH₂), 43'2 (CH₂Cl), 48'3 (CH₂N), 66'7 (CCH₃), 126'3, 128'0, 129'3 (5xArCH), 140'8 (ArC); m/z 195 (M⁺, 0'84%), 194 (M⁺-1, 2%), 180 (12), 160 (19), 133 (37), 132 (90), 104 (89), 103 (11), 91 (100), 77 (38), 65 (11), 51 (31), 50 (11), 42 (48), 41 (60) [encontrado: M⁺, 195'0830; C₁₁H₁₄NCl calculado: M, 195'0815].

4.1.2. Síntesis de las pirrolidinas sustituidas en el C₂ **102** y **103** a través de intermedios organolíticos iminofuncionalizados

Procedimiento general. A una suspensión de color azul de litio en polvo (0'07 g, 9'8 mmol) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo (0'03 g, 0'11 mmol) en THF (5 ml), enfriada a -78°C, se adicionó la correspondiente imina clorada **97** o **99** (1 mmol) bajo atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se mantuvo agitando a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se hidrolizó con agua (20 ml) y se dejó subir la temperatura hasta 20°C. El crudo se purificó por extracción ácido-base [3x15 ml de HCl (2 N); 3x15 ml de NaOH (4 M), 3x20 ml de acetato de etilo]. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporaron los disolventes a presión reducida (15 mmHg), obteniéndose puros los productos **102** y **103**. Los rendimientos, basados en las iminas de partida, se dan en la tabla 8. Los datos espectroscópicos y analíticos se dan a continuación:

2-Fenilpirrolidina (102a): ν (líquido) 3617-3139 (NH), 3062 (ArH), 1452 cm⁻¹ (C-N); δ_{H} 1'60-1'73 (1H, m, CH₂CHHCH₂), 1'80-1'94 (2H, m, CH₂CHHCHH), 2'14-2'21 (1H, m, CHHCH), 2'44 (1H, s ancho, NH), 2'95-3'04 (1H, m, CHHN), 3'16-3'23 (1H, m, CHHN), 4'10 (1H, t, $J=7'6$, CHN), 7'19-7'36 (5H, m, ArH); δ_{C} 25'5 (CH₂CH₂CH₂), 34'2 (CH₂CH), 46'9 (CH₂N), 62'5 (CHN), 126'5, 126'7, 128'3 (5xArCH), 144'6 (ArC); m/z 147 (M⁺, 24%), 146 (M⁺-1, 48%), 119 (19), 118 (100), 117 (17), 104 (14), 91 (16), 77 (16), 70 (52), 58 (12), 51 (16), 44 (17), 43 (28), 41 (36), 40 (32).

2-(3-piridil)pirrolidina (102b): ν (líquido) 3623-3142 (NH), 3056 (ArH), 1460 cm⁻¹ (C-N); δ_{H} 1'53-1'63 (1H, m, CHHCH₂CH), 1'70-1'89 (2H, m, CHHCHHCH), 2'13-2'17 (1H, m, CHHCH), 2'47 (1H, s ancho, NH), 2'89-2'94 (1H, m, CHHN), 3'01-3'08 (1H, m, CHHN), 3'98-4'03 (1H, m, CHN), 7'07-7'58 (2H, m, ArH), 8'16-8'43 (2H, m, ArH); δ_{C} 25'4 (CH₂CH₂CH₂), 34'1 (CH₂CH), 46'8 (CH₂N), 59'9 (CHN), 123'3, 134'1 (ArCH), 135'8 (ArC), 148'05, 148'3 (ArCH); m/z 148 (M⁺, 16%), 147 (M⁺-1, 29%), 120 (20), 119 (95), 118 (17), 106 (14), 105 (12), 92 (12), 80 (31), 78 (11), 70 (100), 65 (12), 52 (11), 51(20), 43 (16), 41 (29) [encontrado: M⁺, 148'0997; C₉H₁₂N₂ calculado: M, 148'1100].

2-(3,5-Dimetoxifenil)pirrolidina (102c): ν (líquido) 3651-3154 (NH), 2815 (OCH₃), 1608, 1467 (ArC), 1158 (CO); δ_{H} 1'63-1'77 (1H, m, CHHCH₂CH), 1'79-1'93 (2H, m, CHHCHHCH), 2'10-2'19 (1H, m, CHHCH), 2'52 (1H, s ancho, NH), 2'95-3'03 (1H, m, CHHN), 3'15-3'20 (1H, m, CHHN), 3'78 (6H, s, 2xOCH₃), 4'03-4'08 (1H, m, CHN), 6'33 (1H, s, ArH), 6'53 (2H, s, 2xArH); δ_{C} 25'3 (CH₂CH₂CH₂), 34'1 (CH₂CH), 46'8 (CH₂N), 55'2 (2xOCH₃), 62'6 (CHN), 98'8 (ArCH), 104'4 (2xArCH), 147'15 (ArC), 160'7 (2xArC); m/z 207 (M⁺, 25%), 178 (45), 176 (11), 165 (11), 164 (100), 148 (37), 104 (11), 77 (10), 70 (66), 43 (14), 41 (29) [encontrado: M⁺, 207'1259; C₁₂H₁₇O₂N calculado: M, 207'1259].

2-(2,5-Dimetilfenil)pirrolidina (102d): ν (líquido) 3588-3162 (NH), 3080 (ArH), 1609, 1465 cm⁻¹ (ArC, C-N); δ_{H} 1'53-1'63 (1H, m, CHHCH₂CH), 1'78-1'97 (2H,

m, CHHCHHCH), 2'12-2'26 (1H, m, CHHCH), 2'32 (3H, s, CH₃), 2'33 (3H, s, CH₃), 2'41 (1H, s ancho, NH), 2'98-3'07 (1H, m, CHHN), 3'22-3'29 (1H, m, CHHN), 4'27-4'32 (1H, m, CHN), 6'94-6'97 (1H, m, ArH), 7'02-7'05 (1H, m, ArH), 7'32 (1H, s, ArH); δ_c 18'9, 21'1 (2xCH₃), 25'5 (CH₂CH₂CH₂), 32'9 (CH₂CH), 46'8 (CH₂NH), 58'6 (CHN), 125'5, 127'0, 130'0 (3xArCH), 132'0, 135'4, 142'6 (3xArC); m/z 175 (M⁺, 22%), 174 (M⁺¹, 13%), 160 (25), 147 (13), 146 (34), 144 (12), 133 (11), 132 (100), 131 (15), 130 (11), 117 (16), 115 (13), 91 (15), 77 (12), 70 (58), 65 (11), 43 (11), 41 (28) [encontrado: M⁺, 175'1358; C₁₂H₁₇N calculado: M, 175'1361].

2-(3,4-Dimetoxifenil)pirrolidina (102e): ν (líquido) 3682-3118 (NH), 3007 (ArH), 2868, 2830 (OCH₃), 1596, 1521 (ArC), 1271 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'64-1'73 (1H, m, CHHCH₂CH), 1'81-1'96 (2H, m, CHHCHHCH), 2'13-2'21 (1H, m, CHHCH), 2'35 (1H, s ancho, NH), 2'96-3'04 (1H, m, CHHN), 3'17-3'24 (1H, m, CHHN), 3'86 (3H, s, OCH₃), 3'89 (3H, s, OCH₃), 4'04-4'09 (1H, m, CHN), 6'80-6'83 (1H, m, ArH), 6'88-6'91 (1H, m, ArH), 6'96 (1H, s, ArH); δ_c 25'4 (CH₂CH₂CH₂), 34'1 (CH₂CH), 46'7 (CH₂NH), 55'8, 55'9 (2xOCH₃), 62'5 (CHN), 109'9, 110'9, 118'5 (ArCH), 136'8, 147'9, 148'9 (ArC); m/z 207 (M⁺, 23%), 206 (M⁺¹, 36%), 190 (10), 179 (26), 178 (100), 177 (15), 176 (73), 164 (73), 148 (40), 147 (10), 136 (15), 104 (11), 103 (10), 91 (14), 79 (12), 77 (20), 70 (47), 65 (16), 63 (10), 53 (14), 52 (11), 51 (22), 44 (13), 43 (20), 42 (12), 41 (52), 40 (18) [encontrado: M⁺, 207'1266; C₁₂H₁₇O₂N calculado: M, 207'1259].

2-(4-Metoxifenil)pirrolidina (102f): ν (líquido) 3638-3137 (NH), 2837 (OCH₃), 1615, 1527 (ArC), 1252 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'50-1'76 (1H, m, CHHCH₂CH), 1'80-1'94 (2H, m, CHHCHHCH), 2'08-2'14 (1H, m, CHHCH), 2'15 (1H, s ancho, NH), 2'93-3'01 (1H, m, CHHN), 3'14-3'21 (1H, m, CHHN), 3'78 (3H, s, OCH₃), 4'01-4'07 (1H, m, CHN), 6'85 (1H, d, $J = 8'5$, ArH), 7'27 (1H, d, $J = 8'5$, ArH); δ_c 25'4 (CH₂CH₂CH₂), 34'1 (CH₂CH), 46'8 (CH₂N), 55'2 (OCH₃), 62'05 (CHN), 113'6 (2xArCH), 127'5 (2xArCH), 129'2, 136'5, 158'45 (ArC); m/z 177 (M⁺, 20%), 176 (M⁺¹, 44%), 149 (28), 148 (100), 147 (12), 134 (23), 133 (11), 118 (13), 91 (10), 77 (12), 70 (17), 51 (11), 41 (25) [encontrado: M⁺, 177'1143; C₁₁H₁₅NO calculado: M, 177'1153].

2-[4-(N,N-Dimetilamino)fenil]pirrolidina (102g): ν (líquido) 3676-3154 (NH), 3086 (ArH), 1625, 1526 (ArC), 1453 cm⁻¹ (C-N); δ_H 1'56-1'76 (1H, m, CH₂CHHCH₂), 1'77-1'99 (2H, m, CH₂CHHCHH), 2'07-2'20 (1H, m, CHHCH), 2'79 (6H, s, 2xNCH₃), 2'79-3'03 (1H, m, CHHN), 3'10-3'24 (1H, m, CHHN), 4'00-4'10 (1H, m, CHN), 4'55 (1H, s, NH), 6'71 (2H, d, $J = 8'2$, ArH), 7'23 (2H, d, $J = 8'2$, ArH); δ_c 25'4 (CH₂CH₂CH₂), 33'8 (CH₂CH), 40'7 (2xNCH₃), 46'6 (CH₂N), 62'2 (CHN), 112'6 (2xArCH), 127'3 (2xArCH), 131'8 (ArC), 149'7 (ArC); m/z 190 (M⁺, 33%), 189 (39), 162 (24), 161 (100), 160 (11), 147 (14), 146 (13), 134 (20), 121 (14), 120 (13), 118 (16), 117 (11), 80 (19), 70 (10), 42 (12) [encontrado: M⁺, 190'1469; C₁₂H₁₈N₂ calculado: M, 190'1470].

2-(2,4,6-Trimetilfenil)pirrolidina (102h): ν (líquido) 3697, 3104 (NH), 1444 cm^{-1} (C-N); δ_{H} 1'84-1'99 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2'04-2'25 (2H, m, CH_2CH), 2'28 (3H, s, CH_3), 2'44 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2'94-3'03 (1H, m, CHHN), 3'24-3'31 (1H, m, CHHN), 3'68-3'72 (1H, m, CHN), 4'54-4'59 (1H, m, NH); δ_{C} 20'5 (CH_3), 20'7 ($2\times\text{CH}_3$), 26'3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30'1 (CH_2CH), 47'3 (CH_2N), 58'4 (CHN), 129'3 (ArC), 130'0 ($2\times\text{ArCH}$), 135'7 (ArC), 136'6 ($2\times\text{ArC}$); m/z 189 (M^+ , 20%), 160 (19), 147 (13), 146 (100), 145 (11), 131 (14), 115 (10), 91 (10), 70 (33), 41 (17) [encontrado: M^+ , 189'1522; $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$ calculado: M, 189'1517].

2-(3,4-O-metiliden-3,4-dihidroxifenil)pirrolidina (102i): ν (líquido) 3694-3129 (NH), 3007 (ArH), 1250 cm^{-1} (C-O); δ_{H} 1'60-1'75 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHHCH}_2$), 1'79-1'99 (2H, m, CHHCHHCH), 2'08-2'17 (1H, m, CHHCH), 2'94-3'09 (1H, m, CHHN), 3'12-3'19 (1H, m, CHHN), 4'50-4'55 (1H, m, NH), 4'01-4'06 (1H, m, CHN), 5'91 (2H, s, OCH_2O), 6'68-6'88 (3H, m, ArH); δ_{C} 25'5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 34'2 (CH_2CH), 46'7 (CH_2N), 62'4 (CHN), 100'8 (OCH_2O), 107'2, 107'9, 119'6 (ArCH), 138'3, 146'4, 147'6 (ArC); m/z 191 (M^+ , 23%), 190 (31), 163 (21), 162 (100), 161 (17), 148 (13), 104 (10), 81 (11), 70 (20), 51 (10), 41 (25) [encontrado: M^+ , 191'0946; $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ calculado: M, 191'0946].

2-(2-Metilfenil)pirrolidina (102j): ν (líquido) 3685-3146 (NH), 3065, 3022 (ArH), 1409 (C-N); δ_{H} 1'48-1'61 (1H, m, CHHCH_2CH), 1'75-1'97 (2H, m, CHHCHHCH), 2'04-2'24 (2H, m, CHHCH , NH), 2'34 (3H, s, CH_3), 2'95-3'04 (1H, m, CHHN), 3'16-3'24 (1H, m, CHHN), 4'27-4'32 (1H, m, CHN), 7'09-7'19 (3H, m, ArH), 7'46 (1H, d, $J = 7'3$, ArH); δ_{C} 29'5 (CH_3), 33'4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 38'1 (CH_2CH), 43'6 (CH_2N), 54'2 (CHN), 113'0, 113'9, 114'1, 117'0 (ArCH), 120'8, 126'7 (ArC); m/z 161 (M^+ , 25%), 160 (M^+-1 , 21%), 146 (14), 133 (19), 132 (73), 131 (13), 130 (19), 118 (100), 117 (25), 115 (14), 91 (22), 77 (12), 70 (68), 66 (10), 65 (22), 51 (14), 43 (17), 41 (38), 40 (10) [encontrado: M^+ , 161'1200; $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$ calculado: M, 161'1204].

2-Ciclohexilpirrolidina (102k): ν (líquido) 3643-3123 (NH), 2931, 2857 (CH_2), 1459 cm^{-1} (C-N); δ_{H} 0'93-2'06 (15H, m, CH_2 , CH), 2'62-2'65 (1H, m, CHN), 2'82-2'84 (1H, m, CHHN), 2'98-3'00 (1H, m, CHHN), 4'11-4'15 (1H, m, NH); δ_{C} 26'0, 26'1, 26'5, 26'7, 29'5, 30'4, 31'0 (CH_2), 43'8 (CHCHN), 46'4 (CH_2N), 64'7 (CHN); m/z 153 (M^+ , 0'2%), 70 (100), 43 (13), 41 (15), 40 (11) [encontrado: M^+ , 153'1514; $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}$ calculado: M, 153'1517].

2-Fenil-2-metilpirrolidina (103a): ν (líquido) 3617-3127 (NH), 3087, 3053, 3019 (ArH), 1602, 1495 (ArC), 1454 (C-N); δ_{H} 1'44 (3H, s, CH_3), 1'71-1'80 (1H, m, CHHCH_2), 1'83-1'98 (2H, m, CHHCHH), 2'08-2'12 (1H, m, CH_2CHH), 2'95-3'04 (1H, m, NCHH), 3'09-3'17 (1H, m, NCHH), 7'17-7'22 (3H, m, ArH), 7'29-7'49 (2H, m, ArH); δ_{C} 25'4 (CH_3), 30'2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 40'0 (CH_2C), 45'7 (CH_2N), 65'2 (CCH_3), 125'4, 126'0, 128'1 ($5\times\text{ArCH}$), 148'9 (ArC); m/z 161 (M^+ , 0'4%), 160 (M^+-1 , 1'5%), 147 (11), 146 [M^+-CH_3 , 100%], 132 (24), 104 (10), 91 (10), 84 (24), 77 (15), 65 (12), 51 (13), 42 (17), 41 (11) [encontrado: M^+ , 161'1198; $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$ calculado: M, 161'1204].



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CONCLUSIONES



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

La apertura reductora de epóxidos utilizando como agente de litiación un exceso de litio metal y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo (DTBB), seguida de la reacción de los compuestos organolíticos formados con distintos electrófilos, es un método eficaz para la preparación de derivados de productos naturales, como hidratos de carbono y esteroides. Se ha demostrado que mediante este método se pueden obtener derivados de D-glucosa ramificados en el C₃ y C₆, y derivados de D-alosa y D-fructosa ramificados en el C₃. También se pueden obtener derivados de estrona, ramificados en el C₁₇, así como derivados de colestanona ramificados en el C₃.

Se ha demostrado que también es un método adecuado para la obtención de derivados de azúcares y esteroides la utilización de compuestos organolíticos funcionalizados derivados de la apertura reductora de otros heterociclos, como ftalano e isocromano, usando el mismo agente de litiación descrito en el párrafo anterior, y como electrófilos distintos compuestos carbonílicos derivados de monosacáridos o esteroides convenientemente modificados.

Los 1,5- y 1,6-dioles obtenidos tras la apertura reductora de ftalano e isocromano y posterior reacción con compuestos carbonílicos derivados de monosacáridos o esteroides modificados, pueden ser ciclados por deshidratación, en condiciones de reacción tipo Mitsunobu, para obtener los correspondientes derivados espiránicos de azúcares y esteroides.

La litiación catalizada por 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo de distintas *N*-(3-cloropropil)iminas funcionalizadas, permite la preparación de pirrolidinas que portan sustituyentes en la posición 2, siendo los productos de partida empleados compuestos carbonílicos y el clorhidrato de la 3-cloropropilamina.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

BIOGRAFÍA



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Nací en Jijona el día 18 de enero de 1974, donde resido en la actualidad.

Realicé los estudios de E.G.B. en los colegios "Eloy Coloma" y "Cristóbal Colón" en Jijona, y los de B.U.P. en el I.B. de Xixona, en la misma localidad.

Entre los cursos 1992/93 y 1996/97 realicé los estudios correspondientes a la licenciatura de Ciencias Químicas, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, por los que recibí el Premio Extraordinario de Licenciatura de la Universidad de Alicante.

En junio de 1997 me incorporé al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, donde realicé mi Tesis de Licenciatura, que defendí en mayo de 1998 y por la que obtuve la calificación de sobresaliente y recibí el premio San Alberto Magno otorgado por la Real Sociedad Española de Química.

Desde entonces hasta la actualidad he estado preparando mi Tesis Doctoral, cuyos resultados se recogen en la presente memoria.

Durante el curso académico 1996/97 disfruté de una Beca de Colaboración Docente en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante (concedida por el Ministerio de Educación y Cultura). Desde enero de 1998 disfruto de una Beca Predoctoral de FPI concedida por la Conselleria de Educació i Ciència de la Generalitat Valenciana.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

ÍNDICE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PRÓLOGO	I
RESUMEN/SUMMARY	V
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES SOBRE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS	5
1. Introducción.....	7
2. Métodos para la preparación de compuestos organolíticos	8
2.1. Preparación a partir de haluros de alquilo	8
2.2. Metalación directa y transmetalación.....	9
2.3. Preparación a partir de éteres y tioéteres.....	10
2.4. Otros métodos	10
3. Métodos de activación de litio metal.....	11
3.1. Activación por otro metal.....	11
3.2. Activación por ultrasonidos	11
3.3. Activación por disolventes	12
3.4. Uso de transportadores de electrones.....	12
3.4.1. Arenos como transportadores de electrones	12
4. Compuestos organolíticos funcionalizados	14
5. Compuestos organolíticos funcionalizados a partir de la apertura reductora de heterociclos	16
5.1. Heterociclos de tres eslabones.....	17
5.1.1. Epóxidos	17
5.1.2. Aziridinas y tiiranos.....	19
5.2. Heterociclos de cuatro eslabones	21
5.2.1. Oxetanos	21
5.2.2. Azetidinas y tietanos.....	22
5.3. Heterociclos de cinco eslabones.....	23
5.4. Heterociclos de seis eslabones	25
5.5. Heterociclos de siete eslabones	28
6. Conclusión	29
CAPÍTULO I: "Modificación estructural de monosacáridos a través de compuestos organolíticos funcionalizados"	31
1. Introducción.....	33
1.1. Estereoquímica y conformación en monosacáridos	33
1.2. Monosacáridos en síntesis orgánica	35
2. Derivados de monosacáridos a partir de la D-glucosa.....	37
2.1. Derivados de D-glucosa y D-alosa funcionalizados en el C ₃	37
2.1.1. Preparación de los epóxidos 10 y 12 , el oxetano 11 y la clorohidrina 13 a partir de D-glucosa	38
2.1.2. Preparación de los derivados de D-glucosa y D-alosa a través de los intermedios organolíticos obtenidos a partir de los compuestos 10 , 11 , 12 y 13	39
2.2. Derivados de D-glucosa C ₆ funcionalizados	44

2.2.1. Preparación del epóxido terminal 22 derivado de la D-glucosa.....	44
2.2.2. Apertura reductora del epóxido 22 y reacción con electrófilos	45
3. Derivados de monosacáridos a partir de la D-fructosa	46
3.1. Preparación de los epóxidos 26 y 26' a partir de la D-fructosa (25)..	46
3.2. Preparación de los derivados de D-fructosa 28 y 28' por apertura reductora de los epóxidos derivados de D-fructosa 26 y 26' y reacción con electrófilos.....	47
4. Utilización de derivados de monosacáridos como electrófilos: preparación de azúcares ramificados	50
4.1. Reacción de los compuestos organolíticos derivados de ftalano (29) e isocromano (30) con las cetonas derivadas de D-glucosa (9) y D-fructosa (8).....	50
4.2. Compuestos espiránicos derivados de los dioles 34 , 35 , 36 y 37	51
CAPÍTULO II: "Modificación estructural de esteroides a través de compuestos organolíticos funcionalizados"	53
1. Introducción.....	55
1.1. Síntesis de derivados de esteroides potencialmente activos Biológicamente	56
2. Derivados de esteroides a partir de la estrona (42).....	62
2.1. Preparación del epóxido de partida 64 derivado de la estrona.....	62
2.2. Preparación de los derivados de estradiol 66 modificados en el C ₁₇ a través de la reacción del intermedio organolítico formado por apertura reductora del epóxido 64 con electrófilos	63
3. Derivados de esteroides a partir de la colestanona (43).....	66
3.1. Preparación del epóxido 67 a partir de la colestanona	67
3.2. Apertura reductora del epóxido 67 y reacción con electrófilos para dar los compuestos 69	67
4. Derivados de esteroides como electrófilos	68
4.1. Reacción de los compuestos organolíticos funcionalizados derivados de la apertura del ftalano (29) e isocromano (32) con los esteroides 43 y 63 como electrófilos.....	69
CAPÍTULO III: "Síntesis de pirrolidinas a través de compuestos Organolíticos iminofuncionalizados"	73
1. Introducción.....	75
1.1. Iminas cloradas como productos de partida para la síntesis de Pirrolidinas sustituidas en el C ₂	77
1.2. Síntesis y aplicaciones de pirrolidinas C-sustituidas.....	78
2. Pirrolidinas sustituidas en el C ₂	82
2.1. Preparación de las iminas cloradas de partida 97 y 99	82
2.2. Síntesis de la pirrolidinas sustituidas en el C ₂ 102 y 103 a través de intermedios organolíticos iminofuncionalizados.....	86

PARTE EXPERIMENTAL	91
1. General.....	93
1.1. Disolventes y reactivos.....	93
1.2. Instrumentación.....	93
1.3. Cromatografía	94
2. Capítulo I.....	95
2.1. Monosacáridos C ₃ y C ₆ funcionalizados a partir de los derivados comercialmente asequibles de D-glucosa (2) y (20)	95
2.1.1. Preparación de los compuestos de partida derivados de la D-glucosa.....	95
2.1.1.1. Preparación de la cetona 9	95
2.1.1.2. Preparación del epóxido 10.....	95
2.1.1.3. Preparación del oxetano 11	96
2.1.1.4. Preparación del epóxido 12.....	96
2.1.1.5. Preparación de la clorohidrina 13	97
2.1.1.6. Preparación del epóxido 21.....	97
2.1.1.7. Preparación del epóxido 22.....	98
2.1.2. Preparación de los derivados de D-glucosa y D-alosa a a través de los correspondientes intermedios organolíticos funcionalizados.....	98
2.1.2.1. Apertura reductora por litiación catalizada por DTBB de los epóxidos 10, 12 y 22, y reacción con electrófilos. Obtención de los compuestos 15, 19a y 24. Procedimiento general.....	98
2.1.2.2. Preparación de los compuestos 19 a partir de la clorohidrina 13	104
2.1.2.3. Apertura reductora por litiación catalizada por DTBB del oxetano 11 y reacción con electrófilos para dar los compuestos 17. Procedimiento general	105
2.1.2.4. Preparación del compuesto 19a por adición de metil-litio a la cetona 9	106
2.2. Funcionalización estereoselectiva de la D-fructosa en la posición C ₃ a partir de los epóxidos 26 y 26'	106
2.2.1. Preparación de los epóxidos 26 y 26' derivados de D-fructosa (25)	106
2.2.1.1. Preparación de la cetona 8	106
2.2.1.2. Preparación de la mezcla de epóxidos 26 y 26'	107
2.2.2. Apertura reductora de los epóxidos 26 y 26' por litiación catalizada por DTBB y reacción con electrófilos: obtención de derivados de D-fructosa C ₃ funcionalizados.....	107
2.2.2.1. Litiación catalizada por DTBB de la mezcla de epóxidos 26 y 26' y reacción con electrófilos. Aislamiento de los compuestos 28 y 28'. Procedi- miento general.....	107
2.2.2.2. Preparación del compuesto 28a por adición de metil-litio a la cetona 8	110

2.3. Utilización de derivados de monosacáridos como electrófilos: preparación de azúcares ramificados.....	110
2.3.1. Reacción de los compuestos organolíticos derivados de ftalano (29) e isocromano (32) con las cetonas derivadas de D-glucosa (9) y D-fructosa (8).....	110
2.3.1.1. Reacción del intermedio 30, derivado del ftalano (29) con la cetona 9. Obtención del compuesto 31	110
2.3.1.2. Reacción de los intermedios 30 y 33 con las cetonas 8 y 9. Obtención de los compuestos 34 a a 37. Procedimiento general.....	111
2.3.2. Compuestos espiránicos derivados de los dioles 34, 35, 36 y 37	113
3. Capítulo II.....	115
3.1. Derivados de esteroides a partir de compuestos organolíticos funcionalizados derivados de estrona (42) y colestanona (43).....	115
3.1.1. Preparación de los epóxidos 64 derivado de la estrona y 67 derivado de la colestanona.....	115
3.1.1.1. Preparación del compuesto 63	115
3.1.1.2. Preparación del epóxido 64.....	115
3.1.1.3. Preparación del epóxido 67.....	116
3.1.2. Apertura reductora catalizada por DTBB de los epóxidos 64 y 67, y reacción con electrófilos de los compuestos organolíticos generados	116
3.2. Utilización de las cetonas 43 y 63 como electrófilos frente a compuestos organolíticos funcionalizados derivados del ftalano (29) e isocromano (32).....	121
3.2.1. Reacción de los intermedios organolíticos 30 y 33 con las cetonas 43 y 63	121
3.2.2. Ciclación de los compuestos 70 y 71.....	123
4. Capítulo III	124
4.1. Pirrolidinas sustituidas en el C ₂	124
4.1.1. Preparación de las iminas cloradas de partida 97 y 99	124
4.1.1.1. Método A. Procedimiento general	124
4.1.1.2. Método B. Procedimiento general	127
4.1.2. Síntesis de las pirrolidinas sustituidas en el C ₂ 102 y 103 a través de intermedios organolíticos iminofuncionalizados....	128
CONCLUSIONES	131
BIOGRAFÍA	135

* Sello de notas en página 133



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante