



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

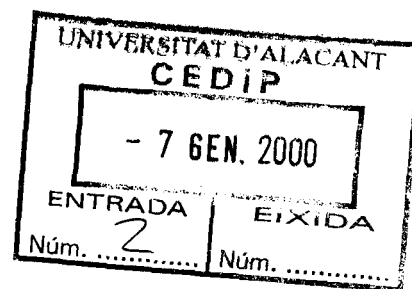
Aquesta tesi doctoral conté un índex que enllaça a cadascun dels capítols. Existeixen així mateix botons de retorn a l'índex al principi i final de cadascun dels capítols .

[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



**OBTENCION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS
ALILICOS MEDIANTE LITIACION CATALIZADA POR UN ARENO:
APLICACIONES A LA SINTESIS DE DIOXABICICLO Y
DIOXAESPIROALCANOS**

Memoria que para optar al grado de Doctor
en Ciencias Químicas presenta el licenciado:

EMILIO LORENZO MARTINEZ

Alicante. febrero de 2000.

Los Directores

MIGUEL YUS ASTIZ



FRANCISCO ALONSO VALDES



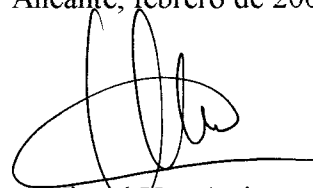
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

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 “Obtención de Compuestos Organolíticos Alílicos Mediante Litiación Catalizada por un Areno: Aplicaciones a la Síntesis de Dioxabicycloalcanos y Dioxaspiroalcanos”, presentada por Don Emilio Lorenzo Martínez para aspirar al grado de Doctor en Ciencias Químicas, ha sido realizada en este Departamento bajo mi dirección y la del Dr. Francisco Alonso Valdés.

Alicante, febrero de 2000.



Miguel Yus Astiz



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

A mi madre



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PROLOGO



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Prólogo

En el departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante se viene investigando desde octubre de 1988 la preparación de compuestos organolíticos funcionalizados,* basada en la litiación catalizada por un areno de sustratos susceptibles de sufrir reducción. El interés de estas especies radica en el hecho de que en su reacción con agentes electrofílicos pueden generar, en un solo paso, esqueletos orgánicos funcionalizados.

En la presente memoria se aborda la preparación de diferentes sistemas organolíticos alílicos, utilizando el método de litiación que emplea litio metálico y cantidades catalíticas de un areno como transportador de electrones, permitiendo la litiación en condiciones muy suaves. Como sustratos de partida se utilizan compuestos clorados asequibles comercialmente o derivados de fácil preparación. El empleo de compuestos carbonílicos como electrófilos permite obtener dioles metilidénicos, que se pueden transformar fácilmente en perhidrofurofuranos, perhidrofuropiranos y dioxabicycloalcanos, unidades estructurales presentes en un gran número de moléculas biológicamente activas.

Con lo expuesto hasta aquí se puede justificar el orden expositivo que sigue:

I. ANTECEDENTES SOBRE COMPUESTOS ORGANOLITICOS

II. APLICACIONES DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS ALILICOS

Capítulo 1: Síntesis de Compuestos que Contienen la Unidad Perhidrofuro[2,3-*b*]furano

Capítulo 2: Síntesis de Compuestos que Contienen la Unidad Perhidrofuro[2,3-*b*]pirano

Capítulo 3: Síntesis de Compuestos que Contienen la Unidad 1,6-Dioxaespiro[3.4]octano

III. PARTE EXPERIMENTAL

IV. CONCLUSIONES

V. BIBLIOGRAFIA

* 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. Fernández (1998), E. Alonso (1998), J. Ortiz (1999), A. Gutiérrez (1999).

Prólogo

Parte de los resultados descritos en esta memoria han sido objeto de las publicaciones detalladas a continuación:

"Substituted 1,7-Dioxabicyclo[3.3.0]octanes: New Easy Access to the Perhydrofurofuran Core of Aflatoxins and Analogues." Alonso, F.; Lorenzo, E.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2187.

"2-Chloromethyl-3-(2-methoxyethoxy)propene: Naphthalene-catalysed Lithiation and Reaction towards Electrophiles." Alonso, F.; Lorenzo, E.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3303.

"New Trimethylenemethane Dianion Synthons: Applications to the Preparation of Substituted 1,7-Dioxabicyclo[3.3.0]octanes." Lorenzo, E.; Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **2000** (en prensa).

"Substituted Perhydrofuropyrans: Easy Preparation from 2-Chloromethyl-3-(2-methoxyethoxy)propene through 3-Methylene-1,6-diols." Lorenzo, E.; Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2000** (en prensa).

Estos estudios han sido financiados por la DGICYT del Ministerio de Educación y Cultura (Proyectos nº PB 94-1514, PB 97-0133 y beca FPI).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

RESUMEN/SUMMARY



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Resumen/Summary

En la presente memoria se recogen los resultados obtenidos del estudio sobre la preparación y reactividad de compuestos organolíticos alílicos, así como su aplicación a la síntesis de unidades estructurales que forman parte de compuestos naturales biológicamente activos.

En el primer capítulo se estudia la reacción de litiación del 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno, utilizando para ello litio en polvo y una cantidad catalítica de naftaleno como transportador de electrones. Esta reacción ha sido llevada a cabo en condiciones *Barbier*, lo que permite minimizar la formación de productos de acoplamiento tipo *Wurtz*. Cuando se han utilizado compuestos carbonílicos como electrófilos se han obtenido los correspondientes metilidendioles homoalílicos, los cuales por hidrobora-ción-oxidación, seguida de oxidación final con clorocromato de piridinio o el complejo diclorotris(trifenilfosfina)rutenio(II), han sido transformados en una serie de perhidrofuro[2,3-*b*]furanos simétricamente sustituidos. Este tipo de compuestos son la unidad básica de una gran familia de metabolitos secundarios de potente actividad biológica, tales como las aflatoxinas o la asteltoxina.

La metodología de litiación antes mencionada, pero aplicada al 2-clorometil-3-(2-metoxietoxi)prop-1-eno permite un intercambio cloro/litio selectivo frente a la ruptura reductora del éter alílico. De este modo, se pueden introducir dos electrófilos diferentes en un sólo paso, entre éstos no sólo compuestos carbonílicos sino también derivados halogenados, iminas, clorotrimetilsilano, etc. En este caso los metilidendioles homoalílicos derivados de compuestos carbonílicos como electrófilos, fueron transformados en los correspondientes perhidrofuro[2,3-*b*]furanos no sustituidos simétricamente, siguiendo la estrategia anteriormente mencionada.

En el capítulo segundo se estudian las condiciones óptimas en las que el 2-clorometil-3-(2-metoxietoxi)prop-1-eno permite introducir como primer electrófilo un compuesto carbonílico y como segundo electrófilo un epóxido, aplicando la metodología descrita en el capítulo anterior. En este caso los metilidendioles homo/bishomoalílicos obtenidos son transformados en una serie de perhidrofuro[2,3-*b*]piranos, aplicando la secuencia de hidrobora-ción-oxidación/oxidación descrita anteriormente. Este tipo de compuestos se halla presente en el esqueleto de un gran número de biomoléculas de potente actividad tales como las euplotinas o la azadiractina.

En el capítulo tercero se estudia la síntesis de una serie de 1,6-dioxaespiro[3.4]octanos a partir de los metilidendioles homoalílicos sintetizados en el capítulo primero, usando para ello el sistema I_2/Ag_2O en presencia de agua. Dado que prácticamente no existen metodologías de síntesis de este tipo de estructuras, la descrita en este capítulo se puede considerar novedosa, así como directa y sencilla. La unidad 1,6-dioxaespiro[3.4]octano posee una escasa representatividad entre los productos naturales, tal es el caso de las clementeínas y subexpinatinas.

Resumen/Summary

In the present work, the results obtained from a study on the preparation and reactivity of allylic organolithium compounds, as well as their application to the synthesis of structural units present in biologically active natural compounds, are reported.

In the first chapter, the lithiation reaction of 3-cloro-2-(chloromethyl)prop-1-ene with lithium powder and a catalytic amount of naphthalene, as electron carrier, is described. This reaction has been carried out under *Barbier* conditions, minimising the formation of *Wurtz* type coupling products. When carbonyl compounds have been utilised as electrophiles, the corresponding homoallylic methylidenediols have been obtained, which by hydroboration-oxidation, followed by final oxidation with pyridinium chlorochromate or dichlorotris(triphenylphosphine)ruthenium (II), have been transformed into a series of symmetrically substituted perhydrofuro[2,3-*b*]furans. This type of compounds are the basic moiety of a large family of secondary metabolites with important biological activity, such as aflatoxins or asteltoxin.

The methodology of lithiation above mentioned, but applied to the substrate 2-chloromethyl-3-(2-methoxyethoxy)prop-1-ene, allows a selective chloro/lithium exchange *versus* the reductive cleavage of the allylic ether. Thus, two different electrophiles can be introduced in "one pot", among them not only carbonyl compounds but also halogenated derivatives, imines, chlorotrimethylsilane, etc. In this case, the homoallylic methylidenediols, derived from the carbonyl compounds as electrophiles, were transformed into the corresponding unsymmetrically substituted perhydrofuro[2,3-*b*]furans, following the above mentioned protocol.

In the second chapter, there have been optimised the reaction conditions for the lithiation of 2-chloromethyl-3-(2-methoxyethoxy)prop-1-ene, to allow the introduction of a carbonyl compound as a first electrophile, and an epoxide as a second electrophile. In this case, the resulting homo/bishomoallylic methylidenediols were transformed into a series of perhydrofuro[2,3-*b*]pyrans, applying the hydroboration-oxidation/oxidation sequence previously described. This type of compounds are present in the skeleton of a large number of biomolecules with potent activity, such as euplotins or azadirachtin.

Finally, in the third chapter, the synthesis of a series of 1,6-dioxaspiro[3.4]octanes is studied, starting from the homoallylic methylidenediols synthesized in the first chapter. As practically there are no methodologies of synthesis for these type of compounds, the one describe therein can be considered as a novel, direct, and simple one. The 1,6-dioxaspiro[3.4]octane unit is scarcely represented in the natural products, such as clementeins or subexpinnatins.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

I. ANTECEDENTES SOBRE COMPUESTOS ORGANOLITICOS



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Antecedentes

Se pueden establecer dos grandes grupos en función de la naturaleza del elemento "metálico":

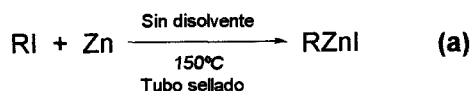
a) Compuestos organometálicos de los grupos principales: el enlace C-M puede ser iónico o covalente (preferentemente tipo σ).

b) Compuestos organometálicos de metales de transición: el enlace C-M puede ser tanto σ como π .

Se puede generalizar que la química de los compuestos organometálicos de los grupos principales está gobernada por el grupo al que pertenece el metal, mientras que en la de los compuestos organometálicos de los metales de transición la naturaleza del ligando es lo que la define. Así, por ejemplo, carbaniones especialmente estables y/o los metales menos electronegativos dan lugar a compuestos organometálicos preferentemente iónicos: $\text{Na}^+[\text{C}_5\text{H}_5]^-$, $\text{K}^+[\text{CPh}_3]^-$, $\text{Na}^+[\text{C}\equiv\text{CR}]^-$.

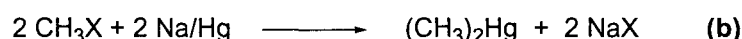
Si la capa de valencia del metal posee menos electrones que la mitad del número máximo de electrones que puede ocupar dicha capa, se tienen enlaces con varios centros ("enlaces deficientes en electrones"). El catión M^{n+} que forma este tipo de enlace es muy polarizante (la relación carga/radio es grande). Algunos ejemplos que presentan este tipo de enlace son $(\text{LiCH}_3)_4$, $[\text{Be}(\text{CH}_3)_2]_n$ y $[\text{Al}(\text{CH}_3)_3]_2$.

La química de los compuestos organometálicos comienza en 1760 cuando *L. C. Cadet de Glassicourt*² obtuvo el primer compuesto organometálico al tratar óxido de arsénico (III) con acetato de potasio, lo llamó "líquido humeante de Cadet", y contenía óxido de cacodilo, $[(\text{CH}_3)_2\text{As}]_2\text{O}$. El primer compuesto organometálico con ligando olefínico, $\text{Na}[\text{PtCl}_3\text{C}_2\text{H}_4]$, fue sintetizado por *W. C. Zeise*³ en 1827. Años más tarde, en 1840, *R. W. Bunsen* continuó el estudio de los compuestos de cacodilo de *Cadet* así como de moléculas del tipo $\text{R}_2\text{As}-\text{AsR}_2$, que permitió la síntesis de moléculas como $(\text{CH}_3)_2\text{AsCN}$. La química de los compuestos organozincicos la inicia un alumno de *Bunsen*, *E. Frankland*,⁴ en 1849. *Frankland* descubrió la formación de compuestos alquilzincicos por reacción de yodoalcanos con zinc metálico (Ecuación a).



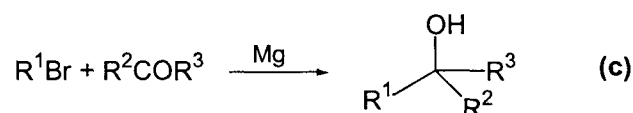
 Antecedentes

Frankland había llevado a cabo esta reacción con el fin de obtener radicales orgánicos que podrían ser generados por ataque del Zn sobre el halógeno; de hecho pensó que estos compuestos debían poseer naturaleza radicalaria o bien jugar el mismo papel que radicales orgánicos. En sus publicaciones, *Frankland* reveló una admirable técnica de manipulación de sustancias sensibles al aire, como atmósfera protectora empleaba H₂ gaseoso. En 1852, *Frankland* extrapola esta metodología a la preparación de compuestos alquilméricos (Ecuación b).

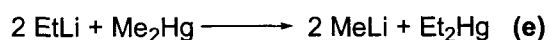
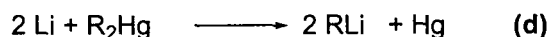


En los años siguientes, las reacciones de transferencia de alquilo usando R₂Hg y R₂Zn se emplearon para sintetizar numerosos reactivos organometálicos de los grupos principales.

En 1899, *P. Barbier*⁵ empleó la metodología de *Frankland* para sintetizar alcoholes terciarios, por reacción de un compuesto organomagnesiano, generado en el medio de reacción, con una cetona (Ecuación c).

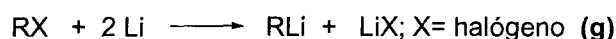
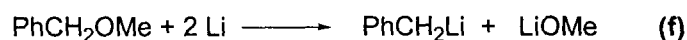


Sin embargo, fue un alumno de *Barbier*, *V. Grignard*,⁶ en 1900, el responsable de la introducción del magnesio con fines sintéticos en química orgánica, usando una metodología en dos etapas: la síntesis del reactivo organomagnesiano (reactivo de Grignard), seguida de la reacción con un sustrato. Los resultados de estos estudios fueron fundamentales para el desarrollo de la síntesis de los reactivos organolíticos. Así, en 1917, *W. Schlenk* y *J. Holtz*⁷ estudiaron la síntesis de estos compuestos vía transalquilación (Ecuaciones d y e).



 Antecedentes

K. Ziegler y col.⁸ introdujeron en 1930 un método de síntesis de reactivos organolíticos más potente, basado en la ruptura de éteres bencílicos en presencia de litio (Ecuación **f**), que sigue siendo extensamente empleado en la actualidad. El método introducido por *H. Gilman* y col.⁹ en 1949, intercambio halógeno-litio, es uno de los métodos de síntesis de reactivos organolíticos más importantes (Ecuación **g**).



Los reactivos organolíticos y los organomagnesianos son ampliamente utilizados con fines sintéticos debido a su elevada reactividad. Son, sin lugar a dudas, los compuestos organometálicos más importantes de los grupos I y II, respectivamente.

2. ESTRUCTURA Y ENLACE DE LOS COMPUESTOS ORGANOLITICOS¹⁰

Los compuestos organolíticos poseen una gran tendencia a formar unidades oligoméricas,¹¹ principalmente tetrámeros o hexámeros, en estado sólido, líquido y gaseoso. Incluso en disolución se encuentran formando estructuras oligoméricas. Un ejemplo clásico es la estructura del metil-litio (**Figura 2**), estudiada por *E. Weiss*^{11a-c} en 1964, cuya celda unidad se describe como un cuerpo cúbico distorsionado, con tetraedros-Li₄ en sus vértices, cuyo centro contiene la unidad (LiCH₃)₄. Cada átomo de litio enlaza con otros tres átomos de litio y tres átomos de carbono, y cada carbono se encuentra enlazado con tres átomos de litio. Estos enlaces multicéntricos poseen características propias de un compuesto iónico.

El grado de asociación de los compuestos organolíticos (LiR)_n, depende, en gran medida, de la naturaleza del disolvente (**Tabla 1**). La presencia de estos oligómeros (LiR)_n en disolución está avalada por datos experimentales de medidas osmométricas, de resonancia magnética nuclear de Li (RMN ⁷Li)¹² y de resonancia de espín electrónico (RSE).¹³

Durante muchos años, el enlace carbono-litio en los compuestos organolíticos fue considerado predominantemente covalente ya que los compuestos de alquil-litio

Antecedentes

son bastante volátiles y solubles en benceno, propiedades no aplicables a compuestos iónicos. Sin embargo, cálculos mecanocuánticos, realizados por *A. Streitwieser*¹⁴ hallaron valores muy pequeños de densidad electrónica entre los átomos de carbono y litio en el MeLi. La existencia de un momento dipolar importante,¹ aproximadamente 6 Debye en el MeLi (sería predecible 95 Debye de ser un enlace iónico puro con una completa separación de cargas) y valores de distancia de enlace C-Li, parecen confirmar que existe un elevado carácter iónico en este enlace.

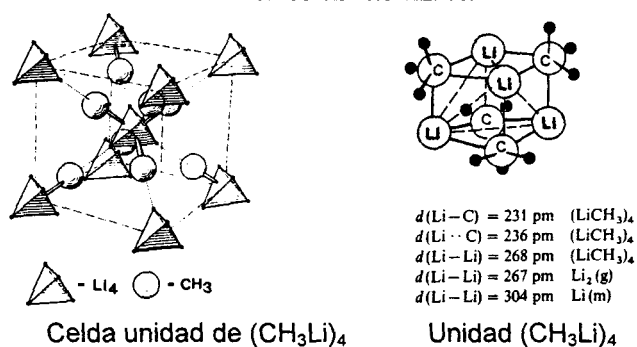


Figura 2: Estructura cristalina del MeLi.

Tabla 1. Influencia del disolvente en el grado de asociación de compuestos organolíticos

RLi	Disolvente	Agregación
CH ₃ Li	Hidrocarburo	Hexámero (octaedro Li ₆)
	THF, Et ₂ O	Tetrámero (tetraedro Li ₄)
	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ NMe ₂	Monómero
<i>n</i> -C ₄ H ₉ Li	Ciclohexano	Hexámero
	Et ₂ O	Tetrámero
<i>t</i> -C ₄ H ₉ Li	Hidrocarburo	Tetrámero
C ₆ H ₅ Li	THF, Et ₂ O	Dímero
C ₆ H ₅ CH ₂ Li	THF, Et ₂ O	Monómero
C ₃ H ₅ Li (alil-litio)	Et ₂ O	Cadena infinita
	THF	Monómero

Antecedentes

3. METODOS DE PREPARACION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS¹⁵

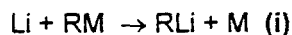
Existen diferentes métodos de síntesis de compuestos organolíticos, entre los más importantes se encuentran los que se exponen a continuación:

3.1. Síntesis directa⁹

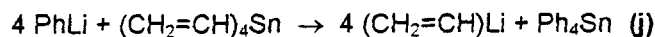
Emplea litio metálico que se hace reaccionar con un sustrato susceptible de ser reducido. La Ecuación h, donde X = halógeno, describe la estequiometría de la reacción. La elevada entalpía de formación de la sal LiX hace que esta reacción sea generalmente exotérmica. Existen variantes de esta metodología, rupturas reductoras,^{9,16} donde se emplea un grupo X diferente a halógeno, por ejemplo X = OR', SR'; en estos casos se requiere que R sea un grupo que estabilice el anión formado (bencilo, alilo, etc.).

**3.2. Transmetalación**

Se hace reaccionar litio con un reactivo organometálico produciéndose el intercambio del metal por el litio (Ecuación i). Para emplear este método es preciso que RM sea un compuesto con una entalpía de formación débilmente exotérmica o preferentemente endotérmica, como ocurre con los compuestos organoestánicos y los organomercuriales del tipo R₂Hg (transmetalación mercurio-litio).¹⁷ Esta metodología permite obtener disoluciones del organolítico libres de sales.

**3.3. Intercambio del metal**

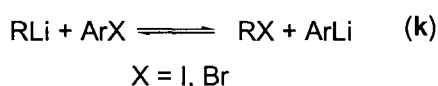
Tiene lugar entre un compuesto organolítico y otro compuesto organometálico (Ecuación j). La fuerza impulsora en esta reacción es la formación de un precipitado de Ph₄Sn, que permite la obtención de vinil-litio con buenos rendimientos. Los derivados de vinil-litio no son sencillos de obtener generalmente, por ello se recurre a métodos específicos para llevar a cabo su síntesis.¹⁸



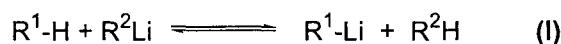
Antecedentes

3.4. Intercambio metal-halógeno

Implica la reacción entre un compuesto organolítico y un haluro aromático o vinílico, yoduro o bromuro (Ecuación k). El equilibrio está desplazado hacia la derecha sólo en aquellos casos en que R no pueda estabilizar la carga negativa mejor que Ar. A veces se producen reacciones secundarias de acoplamiento tipo *Wurtz*.

**3.5. Metalación¹⁹**

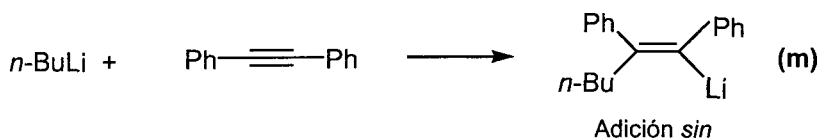
Consiste en la sustracción de un protón de un carbono ácido por un compuesto organolítico (Ecuación l). Las metalaciones (intercambio de H por M) son equilibrios ácido/base, al aumentar la acidez de R¹H el equilibrio está más desplazado hacia la derecha. La acidez de un hidrocarburo es dependiente en gran medida de la hibridación del átomo de carbono que soporta al hidrógeno ácido, siendo ésta mayor al aumentar el carácter s; así un carbono con hibridación sp es más ácido que uno sp² y éste, a su vez, más que uno sp³.



Cuando R¹ = Ar, la presencia de un grupo funcional en el anillo aromático, capaz de coordinarse con el compuesto organolítico, hace que la metalación tenga lugar preferentemente en la posición *orto*. Este grupo dirige la aproximación del reactivo organolítico hacia la posición de metalación en *orto*, debido a una interacción entre los orbitales no enlazantes llenos del grupo activante y el metal (efecto CIPE).²⁰

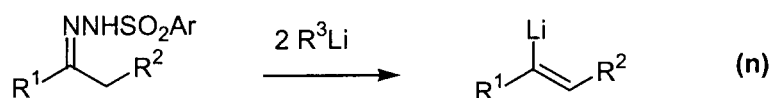
3.6. Carbometalación

El reactivo organolítico se forma por reacción entre un compuesto organolítico (con hibridación sp³ sobre el C que soporta la densidad electrónica negativa) y un alqueno o un alquino (Ecuación m), constituyendo un método de síntesis de reactivos organolíticos vinílicos muy interesante.

Antecedentes**3.7. Otros métodos**

Se pueden englobar en este apartado todos aquellos métodos que no se puedan incluir en la clasificación de los apartados 2.1 a 2.6.

Una reacción muy interesante es la reacción de Shapiro.¹⁸ Tiene lugar entre arilsulfonilhidrazonas y un exceso de reactivo organolítico (Ecuación n). Es un método muy versátil para sintetizar compuestos del tipo 1-alqueniil-litio.



La ruptura de enlaces carbono-carbono es otro ejemplo interesante. Se produce en moléculas con enlaces especialmente débiles que además contengan grupos estabilizantes del anión (Ecuación o), conduciendo a la formación de dos compuestos organolíticos.



De todos los métodos citados de preparación de compuestos organolíticos, los más extensamente empleados son la síntesis directa y la metalación, incluso a escala industrial. Estos compuestos son muy sensibles al aire, por ello es preciso manipularlos en atmósfera inerte (N₂, Ar). Comercialmente son asequibles en disolución de hidrocarburos inertes o éteres.

Antecedentes

4. METODOS DE ACTIVACION DE LITIO²¹

La síntesis directa, método 2.1, es ampliamente utilizada para sintetizar reactivos organolíticos, sin embargo es difícilmente aplicable cuando los compuestos organolíticos son estables sólo a baja temperatura (por ejemplo si existen grupos funcionales reactivos en la molécula). En estas condiciones puede suceder que el litio metálico no sea suficientemente reactivo como para llevar a cabo la litiación, en cuyo caso se requiere una previa activación. A continuación se expondrán diferentes procedimientos para llevar a cabo la activación de litio metálico.

4.1. Activación por otro metal

Consiste en la adición de pequeñas cantidades de otro metal, capaz de generar un mayor número de sitios reactivos en la superficie, disminuyendo la pasivación. *C. W. Kamienski y D. L. Esmay*²² comprobaron que el litio metálico contaminado con sodio (hasta un 0'005%) no llegaba a reaccionar por completo con *p*-bromo-*N,N*-dimetilani-lina, sin embargo, al aumentar el contenido de sodio presente en el litio a un 0'02% los rendimientos de esta reacción fueron excelentes.

4.2. Activación por ultrasonidos

En 1980, *J.-L. Luche* y col.²³ introdujo la técnica de ultrasonidos para llevar a cabo reacciones *Barbier* con litio metálico, antes usada para dispersar, emulsionar, desgasificar y lavar en química orgánica sintética. Se observó²⁴ que esta simple metodología implicaba, generalmente, tiempos de reacción cortos y rendimientos altos, lo que fue atribuido al fenómeno de la cavitación.

Cuando las ondas de sonido se propagan por un líquido causan gradientes locales de presión, estos gradientes locales no sólo limpian la superficie del metal, con lo que se crean nuevos centros activos, sino que además aumentan la interacción molecular entre aquellas moléculas que se encuentren en la cavidad donde se está produciendo el gradiente de presión, con lo cual la reacción es más rápida. Además se ha verificado que los ultrasonidos aceleran de manera importante los procesos de transferencia monoeléctronica²⁵ (mecanismo SET) desde el metal hasta el reactivo. Las

Antecedentes

condiciones²⁴ de cavitación simulan unas condiciones de varios cientos de atmósferas de presión y de varios miles de grados Celsius de temperatura durante una corta escala de tiempo de 10 ns. Estos fenómenos de cavitación suelen ocurrir en condiciones óptimas en el intervalo de frecuencias de 20-100 kHz.

4.3. Activación por disolventes

El disolvente HMPA,^{26a} polar aprótico, es capaz de disolver el litio dando disoluciones de color azul de concentración máxima 1M, que son estables durante varias horas. Estas disoluciones son especialmente reactivas para producir el reactivo organolítico por síntesis directa.

Por otra parte, las disoluciones de litio en amoníaco o aminas primarias son muy utilizadas. En estas condiciones el litio se disocia más o menos completamente para dar Li^+ y electrones solvatados, generando disoluciones metaestables de color azul oscuro.^{26b}

4.4. Técnicas de vaporización-condensación de litio

Se presupone que la máxima reactividad del litio se obtiene cuando éste se haya distribuido de forma monoatómica, que se logra tras su vaporización.²⁷ El litio puede vaporizarse a temperaturas próximas a 1000 °C en alto vacío. Una vez generado el vapor, es condensado a baja temperatura en un disolvente adecuado y entonces se lleva a cabo la reacción con la suspensión resultante. Este método permite obtener hidrocarburos perlitados a partir de clorohidrocarburos por condensación del vapor de litio (ej.: CLi_4 a partir de CCl_4 y Li).

4.5. Uso de transportadores de electrones

El uso de un agente transportador de electrones, un areno o dieno, desde la superficie del litio hasta el sustrato a reducir permite llevar a cabo reacciones a baja temperatura, con lo que se hace posible la existencia de un mayor número de grupos funcionales en dicho sustrato, en presencia de un enlace altamente reactivo carbono-litio.

Antecedentes

A continuación se describen algunas propiedades importantes de los aniones y dianiones de ciertos hidrocarburos aromáticos, responsables del transporte de electrones.

4.5.1. Arenos como transportadores de electrones

El anión radical de un hidrocarburo aromático (ArH) es la especie resultante de la reducción química, fotolítica o electroquímica de dicho compuesto. Esta especie posee número impar de electrones (Figura 3), con un electrón ocupando un orbital π antienlazante, el de menor energía en ArH (LUMO). La posterior reducción de este anión radical da lugar a una especie diamagnética con un par de electrones en el mismo orbital molecular.

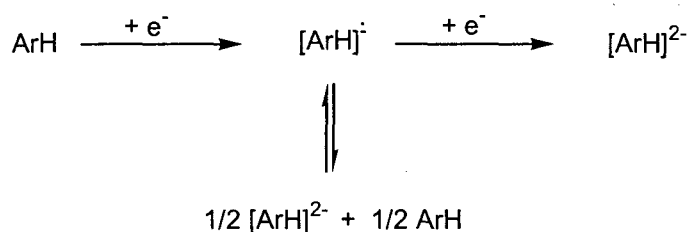


Figura 3

Los dianiones también pueden obtenerse por desproporción²⁸ de los monoaniones radicales; esto hace que incluso en aquellos casos en que la segunda transferencia electrónica no esté favorecida termodinámicamente puedan existir en disolución pequeñas cantidades de dianión.

La temperatura es un factor importante en los equilibrios de desproporción. Así, se observó que el naftalenuro de litio en 2-metiltetrahidrofurano existía como anión radical a -120°C , pero a temperaturas más altas se formaba el dianión.²⁹ La fuerza impulsora de este proceso endotérmico parece ser la mayor atracción entre el dianión y su contraión, el catión Li^+ , y un aumento de la entropía debido a la menor solvatación de los iones. El disolvente es también muy importante en estos equilibrios, los disolventes muy polares tales como HMPA o DME favorecen la formación de aniones

Antecedentes

radicales libres muy estables que no desproporcionan.²⁷ Disolventes poco polares como el dioxano favorecen la formación del dianión al solvatar peor al catión.

Tanto los aniones radicales como los dianiones de los hidrocarburos aromáticos reaccionan de dos formas distintas:

a) El núcleo aromático puede actuar como simple portador de electrones (Figura 4). En presencia de un receptor C, se transfiere un electrón hasta éste y a continuación puede sufrir una variedad de transformaciones dependiendo de su naturaleza.

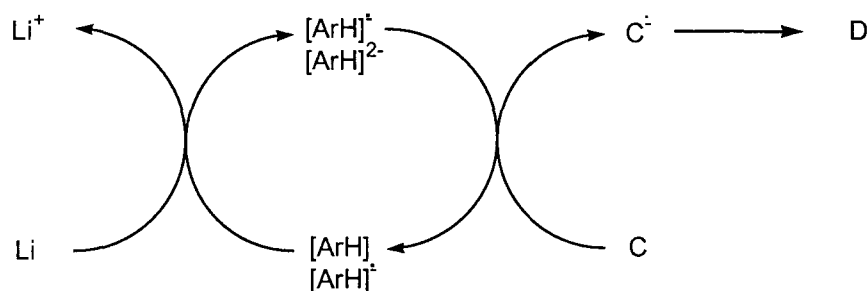


Figura 4

b) Los aniones radicales y los dianiones son también sustancias capaces de abstraer un protón de sustratos ácidos, $pK_a < 33$ (Ecuación p).



De los dos procesos, la transferencia de electrones es el proceso más rápido. Su velocidad varía en el rango de 10^6 - $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, mientras que la velocidad de transferencia del protón se haya entre 10^4 - $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Esta diferencia hace que la transferencia de electrones sea el proceso preferido, incluso en sistemas donde la desprotonación se encuentra termodinámicamente favorecida (compuestos con $pK_a \sim 20$ -23).

La característica más importante para definir la reactividad de un anión radical es la facilidad con la que el núcleo es reducido. Existen varias técnicas que permiten cuantificar la capacidad de reducción del núcleo aromático como: i) la afinidad electrónica en fase gaseosa o en disolución (teniendo en cuenta la solvatación de los

Antecedentes

compuestos),³⁰ ii) la valoración potenciométrica de compuestos aromáticos con una disolución patrón de bifenilo y bifeniluro de litio,³¹ pero quizás la más representativa sea, iii) la medida del potencial de reducción (**Tabla 2**).³²

Tabla 2. Potenciales de reducción de algunos hidrocarburos aromáticos en DMF

Compuesto	$E_{1/2}$ (V) ^a
Trifenilo	-2.87
4,4'-di- <i>t</i> -Butilbifenilo	-2.14
2,7-di- <i>t</i> -Butilnaftaleno	-2.09
2,6-di- <i>t</i> -Butilnaftaleno	-2.07
Bifenilo	-2.05
Naftaleno	-1.98
Azuleno	-1.10

^a Frente a electrodo de gotas de Hg

Los aniones radicales que resultan, como los del naftaleno, bifenilo y 4,4'-di-*t*-butilbifenilo son agentes reductores muy potentes, no tanto como el litio, con la ventaja adicional de que son solubles en disolventes orgánicos. El litio forma con facilidad el anión radical de todos los hidrocarburos aromáticos que aparecen en la **Tabla 2**.

4.5.2. Arenos como catalizadores

Los aniones radicales y/o los dianiones de arenuro de litio pueden reaccionar con una gran variedad de sustratos dado su carácter carbaniónico (por ejemplo, actuando como nucleófilos sobre un precursor clorado). Estas reacciones secundarias influyen negativamente en los rendimientos de las reacciones puesto que consumen el transportador de electrones, el sustrato a litiar y además dificultan la separación del producto deseado de reacción.

Por otra parte, se usa en estas reacciones una gran cantidad de areno que ha de ser separado de los productos de reacción una vez finalizada ésta, ya sea por cromato-

Antecedentes

grafía o por destilación. Este problema puede solventarse en parte con el uso de 1-(dimetilamino)naftaleno,³³ que se elimina fácilmente por tratamiento ácido.

Para favorecer la transferencia de electrones frente a otras reacciones secundarias se puede aumentar el impedimento estérico del areno. Por ello, el 4,4'-di-*t*-butilbifenilo se puede considerar como la mejor fuente de electrones atendiendo a la diferencia de los potenciales de reducción y a la tensión estérica creada por los dos grupos *t*-butilo presentes en dicha molécula.

Todos estos hechos llevaron a pensar en la conveniencia del empleo de una cantidad catalítica de areno. Ya en 1963, *J. J. Eisch* y col. comprobaron que la ruptura reductora de sistemas oxigenados se podía conseguir usando una cantidad catalítica de un areno.³⁴ Posteriormente este método se ha empleado en la ruptura reductora de feniltioéteres,³⁵ sistemas halogenados,³⁶ ciclopropanos activados,³⁷ en la adición de litio a sistemas carbonílicos³⁸ y en la preparación de otros metales activados³⁹ por reducción de las correspondientes sales con la mezcla de litio y un areno en cantidad subestequiométrica. El ciclo catalítico⁴⁰ propuesto para la síntesis directa de compuestos organolíticos a partir de haluros de alquilo se representa en la **Figura 5**.

Generalmente la cantidad de areno empleada no supera el 10% en moles, con lo que la separación del mismo y de los productos de reacción es muy sencilla, minimizando también de esta manera las reacciones secundarias. Usando este procedimiento se han generado de forma muy efectiva reactivos organolíticos con o sin funcionalidad partiendo de diversos sustratos orgánicos,⁴¹ permitiendo trabajar en condiciones de reacción muy suaves (temperaturas de hasta -100°C).

Las reacciones en las que el reactivo organolítico se sintetiza en el medio de reacción pueden llevarse a cabo por dos vías, dependiendo de la estabilidad del reactivo organolítico generado: a) reacción por pasos (si el reactivo organolítico es suficientemente estable). En una primera etapa se genera el reactivo organolítico y entonces se captura éste por reacción con un electrófilo. b) reacción en un sólo paso (método *Barbier*)^{5,42} donde el reactivo organolítico se genera en el medio de reacción en presencia del electrófilo. Este método está especialmente indicado en el caso de que los compuestos organolíticos no sean suficientemente estables.

Antecedentes

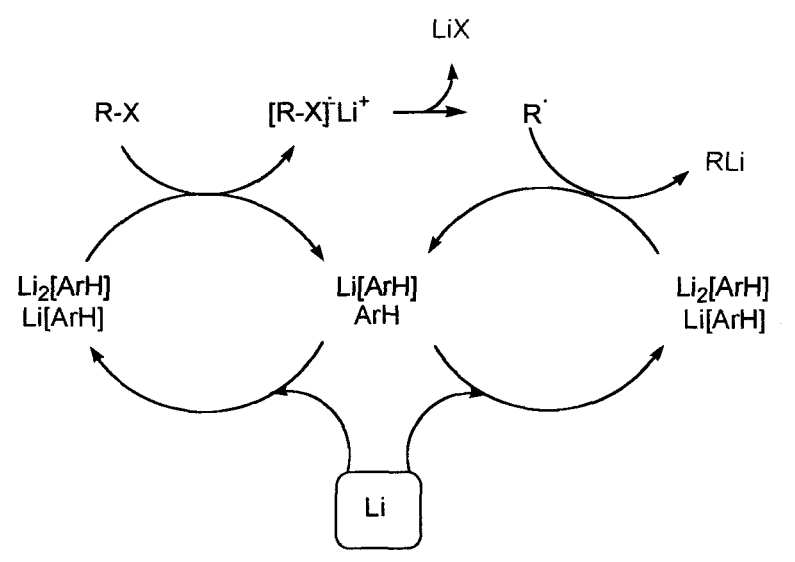


Figura 5



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



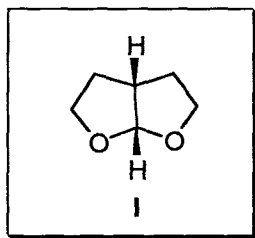
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

II. APLICACIONES DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS ALILICOS



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo 1

CAPITULO 1**SÍNTESIS DE COMPUESTOS QUE CONTIENEN LA UNIDAD
PERHIDROFURO[2,3-*b*]FURANO****1. Introducción**

La unidad perhidrofuro[2,3-*b*]furano (I) se halla presente en muchos productos naturales biológicamente activos. Un importante grupo de moléculas que poseen este fragmento son las que pertenecen a la familia de diterpenos del tipo clerodano. Algunos ejemplos representativos son las lupulinas A-D⁴³ (II-V, Figura 6), estas moléculas han sido aisladas de la planta *Ajuga reptans*, empleada popularmente como planta medicinal en el noroeste de China; las lupulinas A-D muestran una potente actividad antibacteriana *in vitro* contra *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. La escutelaterina C (VI) y sus derivados deshidratados, escutelaterinas A y B⁴⁴ (VII y VIII, respectivamente) fueron aisladas de la planta *Scutellaria lateriflora*.

Capítulo 1

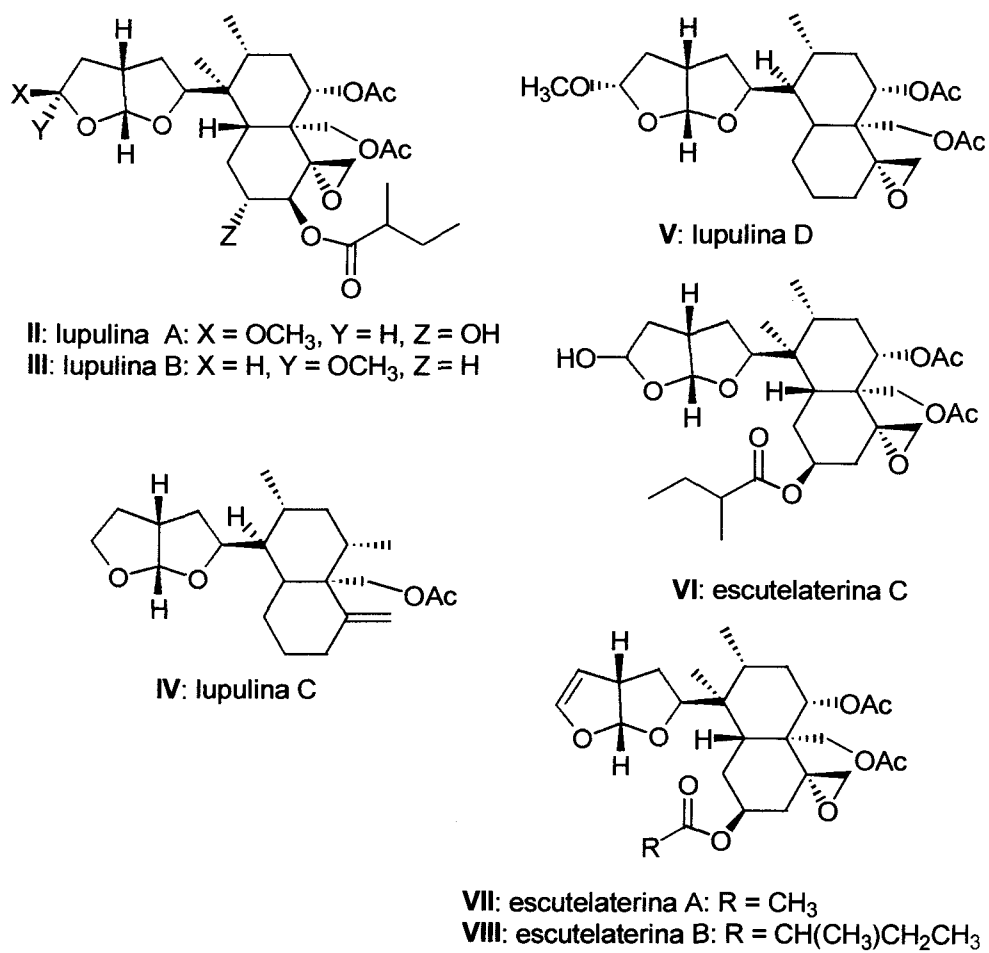
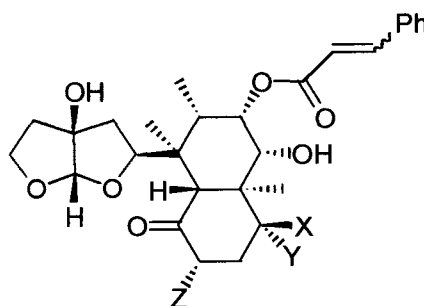


Figura 6

En ocasiones la unidad perhidrofur[2,3-*b*]furano puede poseer en la posición 3a grupo hidroxilo como ocurre con las escuterepeninas A₁, A₂, B, C₁ y C₂⁴⁵ (IX-**II**), que aparecen en la **Figura 7**. Todos estos compuestos fueron aislados de *tellaria repens*.

 Capítulo 1

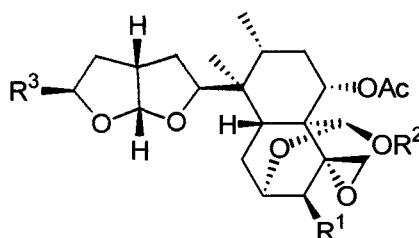


	X	Y	Z	Isómero
IX: escuterepenina A ₁	CH ₂ OH	OH	H	Z
X: escuterepenina A ₂	CH ₂ OH	OH	H	E
XI: escuterepenina B	CH ₂ OH	OH	OH	Z
XII: escuterepenina C ₁	CH ₂ O	OH	OH	Z
XIII: escuterepenina C ₂	CH ₂ O	OH	OH	E

Figura 7

De la planta *Scutellaria polyodon* se han aislado las escupolinas A-E (**XIV-XVIII, Figura 8**).⁴⁶ Otros diterpenos del tipo neoclerodano, conteniendo la unidad perhidrofurofurano, son las escupontinas (*Scutellaria pontica*),⁴⁷ 11-episcutecolumnina C (*Scutellaria columnae*),⁴⁸ areptina A (*Ajuga reptans*)⁴⁹ y 3-β-hidroxi jugaven-sina A (*Ajuga reptans*).⁵⁰ En general, los derivados diterpénicos del tipo clerodano poseen actividad inhibidora del apetito en insectos,⁵¹ actividad antibacteriana⁴³ y fungicida.⁴⁷

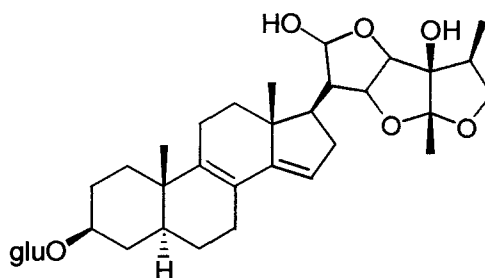
Capítulo 1



	R ¹	R ²	R ³
XIV: escupolina A	H	-COCH(CH ₃) ₂	H
XV: escupolina B	Ac	Ac	H
XVI: escupolina C	Bz	Bz	H
XVII: escupolina D	H	H	-COCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
XVIII: escupolina E	H	-COCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	OH

Figura 8

En ciertas ocasiones el mencionado sistema heterocíclico está unido a un esteroide, como ocurre con la vernioniosida D₁ (**XIX**).⁵²

**XIX:** vernioniosida D₁

Como derivado benzofurofuránico, la unidad I se halla presente en las aflatoxinas B₁, B₂ y G₂ (metabolitos del hongo *Aspergillus flavus*),⁵³ (**Figura 9**) importantes micotoxinas debido a su potente toxicidad y carácter carcinógeno⁵⁴ y a que han sido encontradas en diversos alimentos, de ahí el interés que suscitan estas moléculas para

Capítulo 1

toxicólogos e instituciones gubernamentales.⁵⁵ La aflatoxina B₁⁵⁶ (XX) es con diferencia la más extensamente estudiada de esta familia de moléculas. Fue originariamente descubierta en el polvo de cacahuete contaminado con fungicidas, el cual se había comprobado que era responsable de la intoxicación letal de animales de granja y roedores. Necrosis de tejidos, hemorragias y degeneración del hígado eran algunos de los primeros síntomas de la infección, además los primeros estudios realizados confirmaron una potente hepatocarcinogénesis. Muchas micotoxinas del tipo de las aflatoxinas suelen emplearse como herbicidas, fungicidas, insecticidas, acaricidas, etc.⁵⁷ La versicolorina B⁵⁸ (XXIII) es un intermedio en la biosíntesis de la aflatoxina B₁. La semiglabrina y su epímero pseudosemiglabrina (XXIV, Figura 10) son metabolitos flavonoides aislados de plantas tropicales del género *Tephrosia*;⁵⁹ se ha comprobado que inhiben la agregación de plaquetas humanas inducida por la droga mimética del tromboxano, U46619. Otros derivados flavonoides son la (+)-tefropurpurina y la (+)-purpurina, aisladas de *Tephrosia purpurea*,⁶⁰ que se emplea en ciertas zonas de India como remedio contra la impotencia y para tratar el asma, diarrea, gonorrea, reumatismo y desórdenes urinarios.

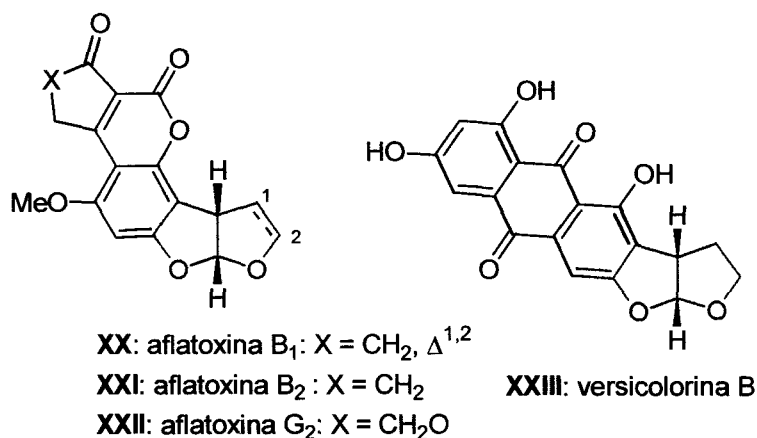
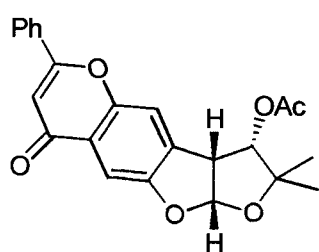
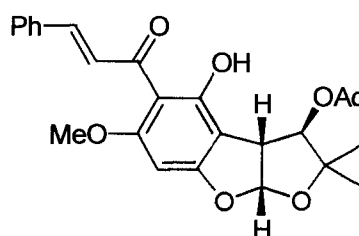
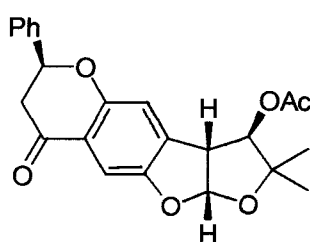
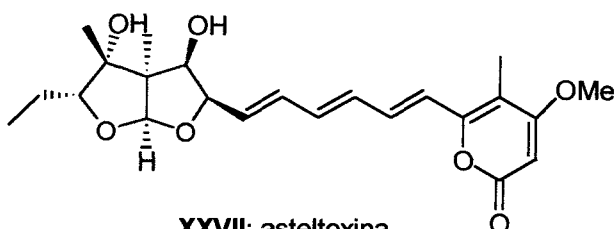


Figura 9

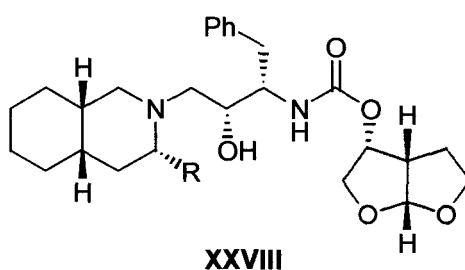
Capítulo 1

**XXIV:**(-)-pseudosemiglabrina**XXV:** (+)-tefropurpurina**XXVI:** (+)-purpurina**Figura 10**

Otros ejemplos de moléculas de interés que contienen la citada unidad son la asteltoxina⁶¹ (**XXVII**) (aislada del hongo *Aspergillus stellatus*, es un inhibidor de la ATP-asa con toxicidad comparable a la de las aflatoxinas) y el compuesto **XXVIII**⁶² (un ligando no peptídico que forma parte de un complejo inhibidor de la proteasa del HIV-1).

**XXVII:** asteltoxina

Capítulo 1



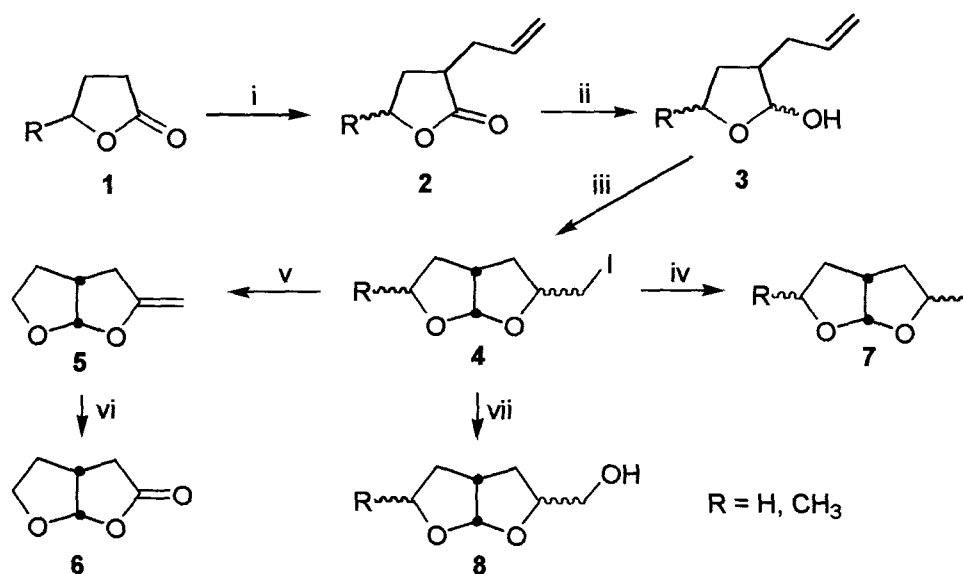
2. Metodologías de síntesis de compuestos perhidrofuro[2,3-*b*]furánicos

En los últimos años se han propuesto diferentes metodologías de síntesis de la unidad perhidrofurofurano (**I**), siendo de especial interés las síntesis estereoselectivas. A continuación se resumen algunas de las metodologías más relevantes que aparecen en la bibliografía. La mayoría de ellas se caracterizan por partir de un sustrato que contiene el anillo de tetrahidrofurano, el cual en forma de lactol o de derivado de éste, sufre ciclación intramolecular a través de reacciones de sustitución o adición.

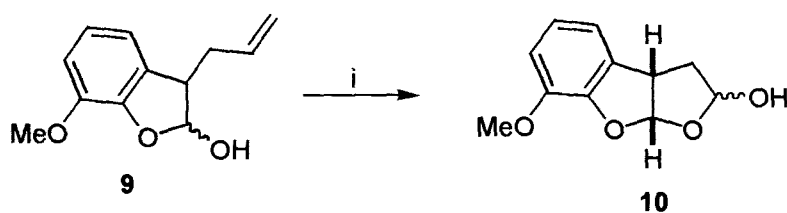
J.-Y. Lallemand y col.⁶³ propusieron una metodología basada en estudios de yodo-lactonización (o yodo-cicloeterificación) aplicados a los lactoles insaturados **3** (**Esquema 1**), obtenidos por reducción con hidruro de diisobutilaluminio de las lactonas **2**. El tratamiento de los lactoles **3** con yodo condujo a la mezcla de diastereoisómeros perhidrofurofuránicos esperados **4**. Éste fue convertido en los derivados **6**, **7** y **8** mediante procedimientos convencionales de la química de los yoduros de alquilo. Este método no fue diastereoselectivo, obteniéndose mezclas de todos los diastereoisómeros posibles de **4**, **7** y **8**.

Una metodología aplicada con éxito por *M. G. Kulkarni* y col.⁶⁴ para sintetizar furo[2,3-*b*]benzofuranos (**Esquema 2**), supuso el partir de lactoles del tipo **9** para obtener los compuestos **10** por ruptura oxidativa del alqueno seguida de ciclación intramolecular.

Capítulo 1



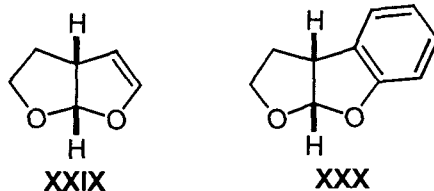
Esquema 1. *Reactivos y condiciones:* i, LDA, THF, HMPA, bromuro de alilo, -78°C; ii, DIBAL, tolueno, -60°C; iii, I₂, CH₃CN, NaHCO₃, -15°C, 3 h; iv, LiAlH₄, éter, Δ, 4 h; v, DBU, benceno, Δ, 12 h; vi, O₃, CH₂Cl₂, -78°C, Me₂S; vii, AgNO₃, H₂O, THF, 60°C, 4 h.



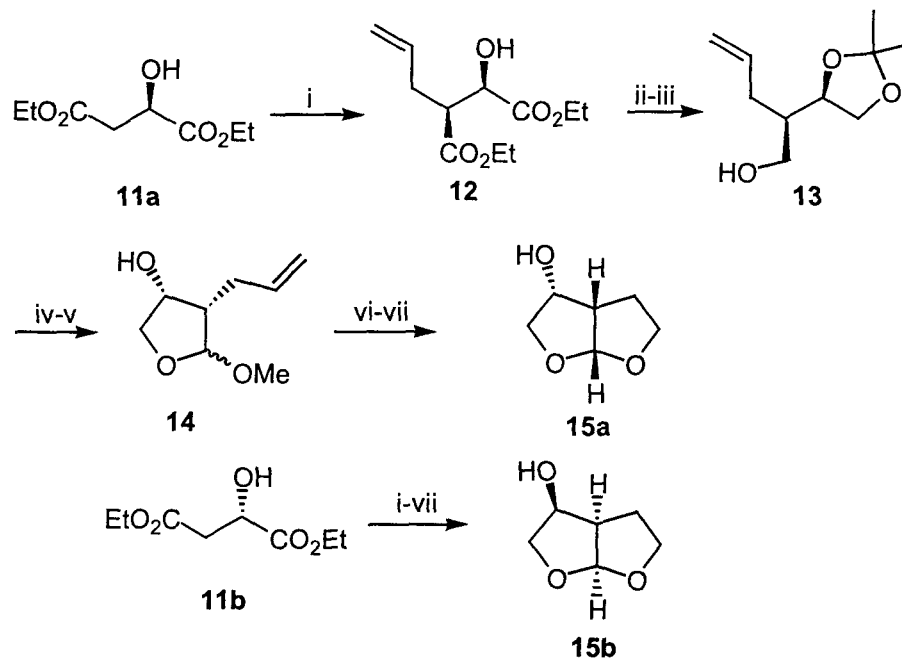
Esquema 2. *Reactivos y condiciones:* i, OsO₄, cat. 2.2 equiv. NaIO₄, THF-H₂O 2:1, 25°C, 5 h.

Estos derivados en los que el heterociclo perhidrofurfuránico I se halla parcialmente oxidado son muy comunes en muchos productos naturales biológicamente activos, por ej. las aflatoxinas B₂ y G₂. En los últimos años han aparecido en la bibliografía numerosos métodos para llevar a cabo la síntesis de derivados oxidados de I, del tipo XXIX⁶⁵ y XXX.⁶⁶

 Capítulo 1



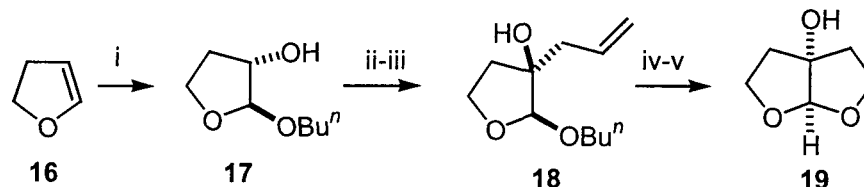
En 1996, *A. K. Ghosh* y col.⁶² llevaron a cabo la síntesis enantioselectiva de los compuestos **15** (Esquema 3). La alilación de los ésteres dietílicos del ácido málico **11**, seguida de reducción con LAH dio el correspondiente triol, que fue tratado con una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico en acetona para dar lugar al compuesto **13**. La oxidación de Swern sobre este sustrato condujo al aldehído, el cual por tratamiento con CSA en MeOH condujo a una mezcla (relación 4:1) de los cetales **14**. Tras ozonólisis y posterior reducción del aldehído a alcohol con NaBH₄, seguida de tratamiento con CSA, se obtuvieron los compuestos **15**.



Esquema 3. *Reactivos y condiciones:* i, LDA, CH₂=CHCH₂Br; ii, LAH, Et₂O; iii, acetona, *p*-TsOH; iv, oxidación de Swern; v, CSA, MeOH; vi, ozonólisis y después NaBH₄; vii, CSA, CH₂Cl₂.

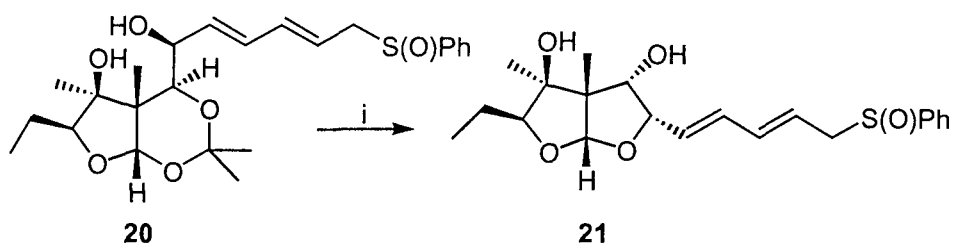
Capítulo 1

Los mismos autores diseñaron una metodología para sintetizar derivados hidroxilados del tipo **19**, la cual se muestra en el **Esquema 4**. Los derivados **15** y **19** se han empleado como ligandos de moléculas más complejas que poseen actividad biológica.⁶²



Esquema 4. *Reactivos y condiciones:* i, *m*-CPBA, *n*-butanol, 0°C; ii, Py·SO₃, DMSO, Et₃N; iii, CH₂=CHCH₂MgBr, Et₂O, 0-23°C; iv, O₃, CH₂Cl₂-MeOH, -78 a 0°C/NaBH₄, EtOH, 0°C; v, *p*-TsOH, CH₂Cl₂, 23°C.

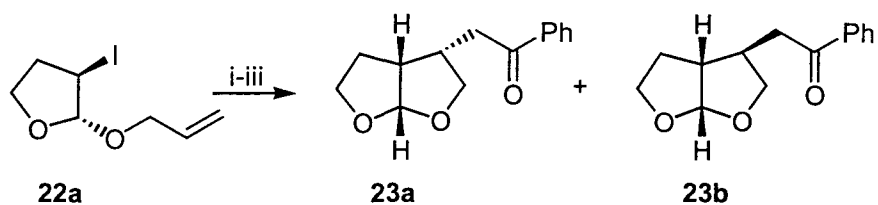
Una de las etapas clave de la síntesis total de la asteltoxina (**XXVII**), sintetizada por vez primera por *S. L. Schreiber* y col.⁶⁷ fue la síntesis de la unidad dioxabicycloalcano. Emplearon para ello una metodología similar a la citada (**Esquema 5**). Así, el compuesto **20** bajo condiciones ácidas condujo al derivado perhidrofurfuránico **21**.



Esquema 5. *Reactivos y condiciones:* i, CSA, CH₂Cl₂.

En 1994, *P. Knochel* y col.⁶⁸ llevaron a cabo la síntesis estereoselectiva de los perhidrofurfuranos **23** partiendo del halocetal **22a**, a través de una reacción de carbozincación intramolecular (**Esquema 6**). La reacción de **22a** con Et₂Zn en presencia de una cantidad catalítica de Ni(acac)₂ generó los compuestos **23a** y **23b**.

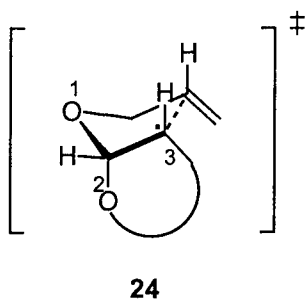
Capítulo 1



Esquema 6. *Reactivos y condiciones:* i, Et_2Zn (2 equiv.), $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (2% en moles); ii, $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$; iii, PhCOCl ; (**23a**:**23b** = 98:2).

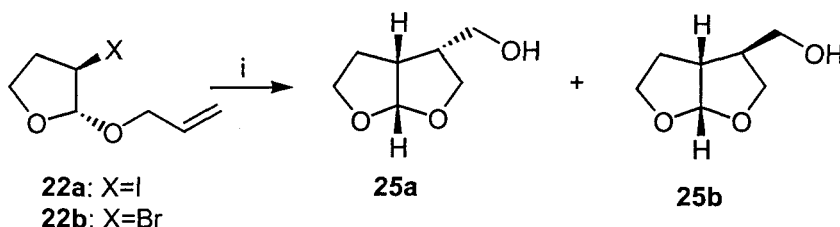
Esta metodología implica una ciclación del yodocetal insaturado **22a** promovida por dietilzinc y $\text{Ni}(\text{acac})_2$ como catalizador. La reacción transcurre a través del yoduro de (tetrahidrofuranil)zinc, el cual reacciona con el electrófilo después de la transmetalación con $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$. El mecanismo de ciclación propuesto es radicalario y ésta procede con selectividad *endo*.

El motivo por el cual se obtiene como producto mayoritario **23a** en esta reacción parece ser la mayor estabilidad de la conformación en la que el estado de transición de naturaleza radicalaria **24**, por el que se cree que transcurre la reacción, posee la cadena *O*-alquilada en posición pseudoaxial debido a la estabilización por el efecto anomérico.



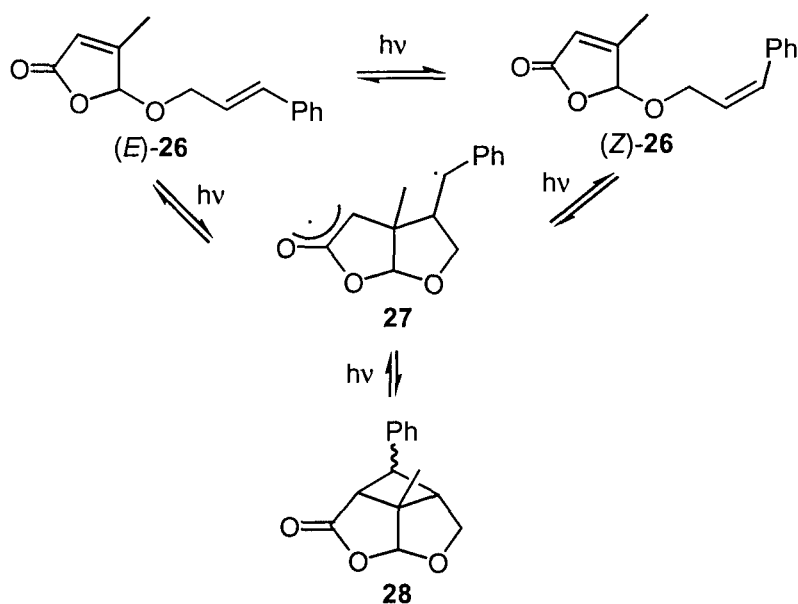
J. Prandi y col.⁶⁹ estudiaron rutas para acceder a la unidad perhidrofurfurano vía reacciones de ciclación radicalaria en presencia de oxígeno, catalizadas por estaño y cobalto. De este modo, se obtuvieron los compuestos **25a** y **25b** con excesos diastereoméricos moderados (**Esquema 7**).

Capítulo 1



Esquema 7. *Reactivos y condiciones:* Método A: i, NaBH₄, Bu₃SnCl (cat.), AIBN, O₂, 80°C, 24 h., (**25a**: **25b** = 15:1). Método B: i, NaBH₄, NaOH, Co(salen) (cat.), O₂, 40°C, 2 h. (**25a**:**25b** = 7:1).

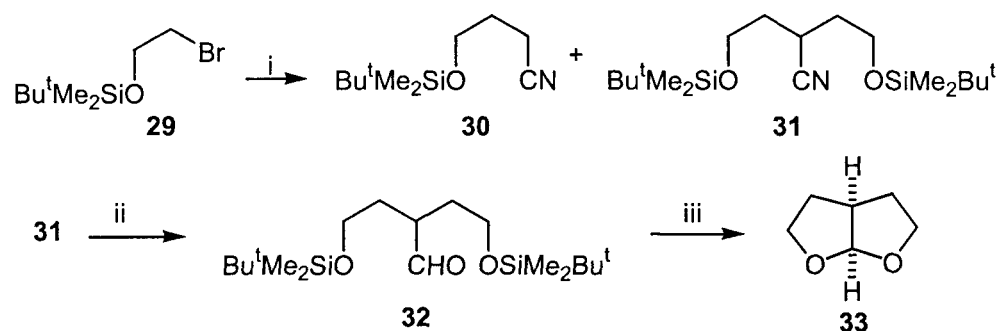
N. Braussaud y col.⁷⁰ llevaron a cabo la síntesis de sistemas del tipo I basada en reacciones fotoquímicas, utilizando acetona como disolvente y sensibilizador (**Esquema 8**). El compuesto **26** evoluciona según una fotocicloación [2+2] intramolecular para generar, vía el intermedio radicalario **27**, el compuesto **28**. Sistemas de perhidrofuro[2,3-*b*]furanona como el descrito, pero con diferentes sustituyentes en la posición α , han sido sintetizados por *D. Enders* y col.⁷¹ de forma estereoselectiva, aplicando la metodología de la SAMP-hidrazona.



Esquema 8

Capítulo 1

Finalmente, *A. de Groot* y col.^{72a} sintetizaron el sistema perhidrofurfuránico más sencillo **33**, esto es sin sustituyentes, a través de una doble ciclación intramolecular, partiendo de un compuesto acíclico (**Esquema 9**). El 2-bromo-1-etanol fue protegido como *t*-butildimetilsilil éter (**29**). La reacción de éste con 2-litioacetonitrilo dio lugar a una mezcla de los compuestos **30** y **31**. Posterior reducción de **31** con hidruro de diisobutilaluminio, seguida de la desprotección de los grupos hidroxilos y ciclación intramolecular espontánea, condujo al compuesto **33**.



Esquema 9. *Reactivos y condiciones:* i, CH₃CN, LDA, THF, HMPA, -78°C, (**30:31** = 2':1); ii, DIBAL, -78°C, tolueno; iii, HCl conc., éter, 20 h.

Recientemente,^{72b} el mismo grupo ha aplicado esta metodología a la síntesis de 3a-hidroxitetrahydrofuro[2,3-*b*]furanos, los cuales han mostrado una moderada actividad como agentes inhibidores del apetito en larvas de *Pieris brassicae*.

3. Discusión de resultados

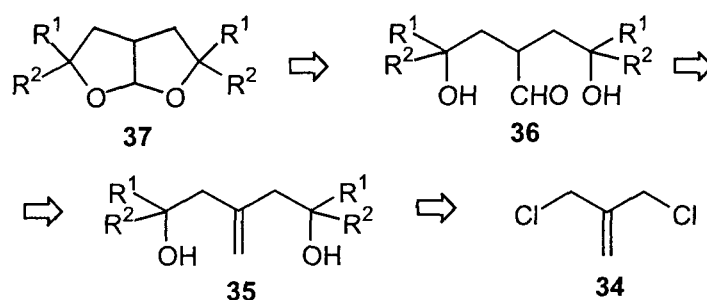
3.1. Síntesis de perhidrofurfuranos del tipo 37

3.1.1. Introducción

La última metodología descrita en el apartado anterior fue utilizada como referencia a la hora de realizar el análisis retrosintético de compuestos con estructura general del tipo **37** (**Esquema 10**). Se propuso la síntesis de estos derivados usando como precursores de los mismos, metilendioles del tipo **35**. Un producto intermedio

 Capítulo 1

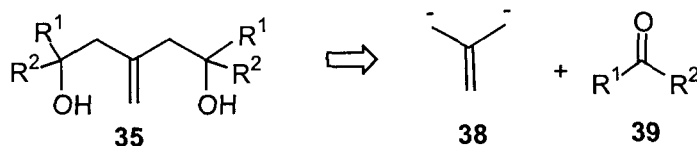
en la síntesis de **37** sería el dihidroxialdehído **36**, que podría ser obtenido por oxidación del doble enlace del metilendiol **35**.



Esquema 10

Existen descritas en la bibliografía multitud de metodologías para llevar a cabo la síntesis de alcoholes homoalílicos. La tradicionalmente más común es la que implica la interacción entre un compuesto organometálico alílico y un compuesto carbonílico, dando lugar en todos los casos a compuestos monohidroxiados.⁷³

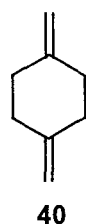
La síntesis del diol homoalílico **35** requiere la reacción de un intermedio dianiónico del tipo **38** con un compuesto carbonílico **39** (**Esquema 11**). Este dianión tiene gran interés no sólo desde un punto de vista teórico,⁷⁴ sino también desde el punto de vista sintético, ya que permite introducir dos electrófilos en un sólo paso de reacción. Existen algunos métodos de síntesis de este tipo de dianiones, como los que involucran una doble desprotonación usando *n*-butil-litio en presencia de TMEDA⁷⁵ o *tert*-butóxido de potasio.^{76,77} Recientemente, *A. G. M. Barret* y col.^{77e} han descrito la síntesis asimétrica de dioles homoalílicos del tipo **35** ($\text{R}^2 = \text{H}$) a través de una doble alilación de aldehídos, utilizando el 1,3-bis(isopinocanfeilboril)-2-metilidenpropano como material de partida.



Esquema 11

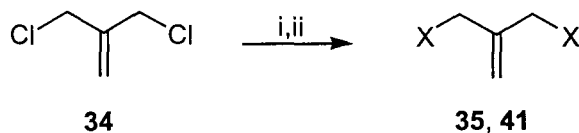
 Capítulo 1

El uso de la reacción de intercambio cloro/litio a partir del dicloruro alílico **34** fracasa debido al acoplamiento intermolecular del derivado monolitiado formado inicialmente, generando el 1,4-metilidenciclohexano (**40**). Este problema fue resuelto satisfactoriamente,^{41b,h} llevando a cabo la reacción de litiación, catalizada por un areno,^{40,41ba,41ck} en presencia del electrófilo (condiciones tipo Barbier).⁴² Esta metodología de litiación fue la empleada para la síntesis de los metilidendoles **35**, utilizando el 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno **34** como material de partida.



3.1.2. Litiación del 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (**34**)

La reacción del 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (**34**)⁷⁸ con litio y una cantidad catalítica de naftaleno (5% en moles), en presencia de diferentes electrófilos [Pr^iCHO , Bu^iCHO , Me_2CO , Et_2CO , Cy_2CO , $(\text{CH}_2)_4\text{CO}$, $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, $\text{Y}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CO}$ ($\text{Y} = \text{O}, \text{S}, \text{Pr}^n\text{N}$), Bu^iCOMe , PhCOMe , EtCOMe , Me_3SiCl , $(\text{MeS})_2$], en THF, a una temperatura desde -78 hasta 20°C condujo, después de hidrólisis con agua, a los productos esperados **35** y **41**, como aparece descrito en el Esquema 12 y en la Tabla 3. Algunos de ellos ya fueron descritos empleando esta metodología.^{41ba,41ck}



Esquema 12. *Reactivos y condiciones:* i, Li, C_{10}H_8 cat. (5%), $\text{E} = \text{Pr}^i\text{CHO}$, Bu^iCHO , Me_2CO , Et_2CO , Cy_2CO , $(\text{CH}_2)_4\text{CO}$, $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, $\text{Y}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CO}$ ($\text{Y} = \text{O}, \text{S}, \text{Pr}^n\text{N}$), Bu^iCOMe , PhCOMe , EtCOMe , Me_3SiCl , $(\text{MeS})_2$, THF, -78 a 20°C ; ii, H_2O .

Capítulo 1

Tabla 3. Obtención de los Compuestos 35 y 41

Entrada	Electrófilo	Producto ^a		
		No.	X	Rto. (%) ^b
1	Pr ⁱ CHO	35a	Pr ⁱ CHOH	64 ^c
2	Bu ⁱ CHO	35b	Bu ⁱ CHOH	61 ^c
3	Me ₂ CO	35c	Me ₂ COH	74
4	Et ₂ CO	35d	Et ₂ COH	72
5	Cy ₂ CO ^d	35e	Cy ₂ COH	50
6	(CH ₂) ₄ CO	35f	(CH ₂) ₄ COH	56
7	(CH ₂) ₅ CO	35g	(CH ₂) ₅ COH	67
8	- ^e	35h	- ^e	69
9	O(CH ₂ CH ₂) ₂ CO	35i	O(CH ₂ CH ₂) ₂ COH	56
10	S(CH ₂ CH ₂) ₂ CO	35j	S(CH ₂ CH ₂) ₂ COH	43
11	Pr ⁿ N(CH ₂ CH ₂) ₂ CO	35k	Pr ⁿ N(CH ₂ CH ₂) ₂ COH	34
12	Bu ⁱ COMe	35l	Bu ⁱ C(OH)Me	66 ^c
13	PhCOMe	35m	PhC(OH)Me	41 ^c
14	EtCOMe	35n	EtC(OH)Me	52 ^c
15	Me ₃ SiCl	41a	Me ₃ Si	73 ^f
16	(MeS) ₂	41b	MeS	82 ^f

^a Todos los productos 35 y 41 se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y RMN ¹H 300 MHz) y fueron completamente caracterizados e identificados (espectroscopía de IR, RMN ¹H y RMN ¹³C, y espectrometría de masas). ^b Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/dietil éter) basado en el compuesto 34. ^c El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros ca. 1:1. ^d Cy = ciclohexilo. ^e Se empleó como electrófilo adamantanona. ^f Rendimiento determinado a partir del crudo de reacción.

Quando se emplearon compuestos carbonílicos como electrófilos la reacción tuvo lugar, generalmente, con rendimientos moderados, obteniéndose los mejores

Capítulo 1

resultados con acetona y 3-pentanona (Entradas 3 y 4, respectivamente, **Tabla 3**). La reacción con aldehídos y con cetonas no sustituidas de forma simétrica condujo a una mezcla de los dos diastereoisómeros posibles en una proporción *ca.* 1:1 (Entradas 1, 2, 12, 13 y 14, **Tabla 3**). Este resultado supone que el intermedio monolitiado **44** (**Esquema 13**), que posee un estereocentro y que se cree se genera durante el transcurso de la reacción, no induce asimetría durante la entrada de la segunda molécula de electrófilo.

Además de electrófilos carbonílicos, también se utilizaron clorotrimetilsilano y disulfuro de dimetilo (Entradas 15 y 16, respectivamente, **Tabla 3**), obteniéndose muy buen rendimiento en este último caso. Es sabido que, en general, estos dos electrófilos reaccionan con reactivos organolíticos, generados en condiciones *Barbier*, con excelentes rendimientos.

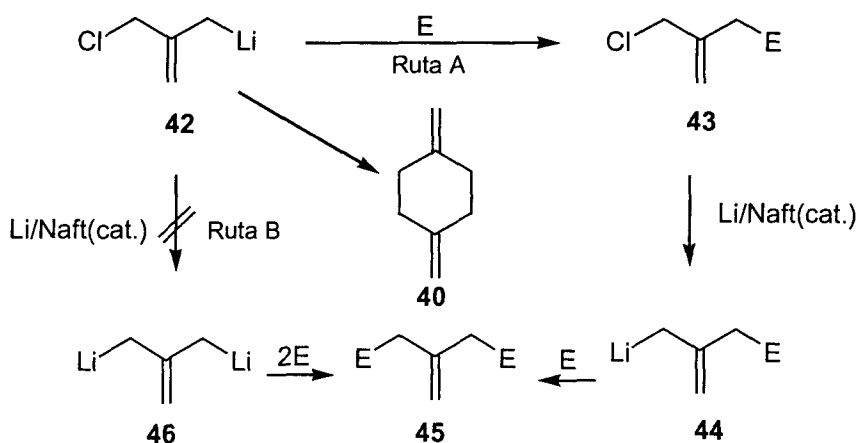
Respecto al mecanismo de la reacción, se cree que implica un proceso en dos etapas: reacción de litación-reacción S_E con el electrófilo que se halla presente en el medio de reacción (ruta A). En ausencia del electrófilo, tiene lugar una reacción de acoplamiento intermolecular del intermedio monolitiado **42** formado inicialmente, generando el 1,4-dimetilidenciclohexano (**40**) como único producto de reacción.^{41ba,41ck} Por tanto, para este tipo de reacción, es muy probable que no se genere el anión dilitiado **46** (ruta B). Por el contrario, es posible que una vez generado el compuesto monolitiado **42**, éste reaccione con una molécula de electrófilo para dar el intermedio monoclorado **43**. Sobre éste tendría lugar una nueva reacción de intercambio cloro-litio generando la especie monolitiada **44**, que finalmente por reacción con una segunda molécula de electrófilo daría lugar al producto **45**.

Electrófilos menos reactivos con el anión resultante de la reacción de litación de **34** condujeron únicamente al compuesto **40**.

Así, cuando se burbujeó CO_2 sobre una suspensión de litio, una cantidad catalítica de naftaleno y el producto diclorado de partida (**34**) a $-30^\circ C$, se obtuvo exclusivamente el producto de acoplamiento **40**. Esta reacción resultaba interesante desde el punto de vista sintético ya que se creyó que el producto dicarboxilado sería un precursor adecuado del compuesto **33**. A fin de obtener dicho precursor se utilizaron como

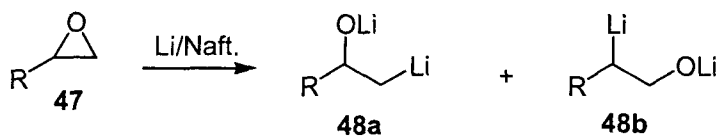
Capítulo 1

electrófilos, paraformaldehído y cloroformiato de etilo, los cuales no reaccionaron con las especies organolíticas generadas.



Esquema 13

Los ácidos carboxílicos tampoco fueron eficaces como electrófilos y no reaccionaron con los intermedios aniónicos derivados de **34**. El mismo resultado se obtuvo cuando se trató de hacer reaccionar una mezcla de **34** y un epóxido (**47**) (óxido de propileno u óxido de estireno) a -78 y a 0°C , bajo las condiciones *Barbier* anteriormente descritas. En este caso, el proceso de intercambio cloro/litio o el de ataque nucleofílico sobre el epóxido, compite con la apertura reductora del anillo por parte del litio, estando este último proceso mucho más favorecido, dando lugar a intermedios organolíticos funcionalizados del tipo **48** (Esquema 14). La obtención de **48a** o **48b** depende de la naturaleza del grupo R, si éste es capaz de estabilizar la carga negativa (R = Ph) se obtiene mayoritariamente **48b**, en caso contrario se obtiene **48a**.



Esquema 14

Capítulo 1

La reacción entre **34** y un haluro de alquilo [Bu^nCl , $\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{R}$ ($\text{R} = \text{Ph}$, CH_3)], en presencia de litio activado con una cantidad catalítica de naftaleno, condujo a **40** y al correspondiente producto de acoplamiento tipo Wurtz del haluro. La reacción con $\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ habría permitido obtener un precursor de **33**.

Las iminas ($\text{PhCH}=\text{NPh}$, $\text{Bu}^n\text{CH}=\text{NBu}^n$) no reaccionaron con las especies aniónicas generadas en el medio de reacción, obteniéndose una mezcla de **40** y la amina resultante de la reducción de la imina con litio.

3.1.3. Síntesis de los perhidrofurfuranos **37** partiendo de los metilidendoles **35**.

La transformación de los dioles **35** en los correspondientes compuestos perhidrofurfuránicos **37** se llevó a cabo en tres etapas, las dos primeras idénticas independientemente del diol de partida (**Esquema 15**, **Tabla 4**).

La primera etapa consistió en la hidroborcación⁷⁹ de los metilidendoles **35** con una disolución de borano en THF a 0°C. Una segunda etapa de oxidación del compuesto organoborano **49**, generado *in situ*, con una disolución de H_2O_2 (33%) y NaOH 3 M. Tras estas dos etapas se obtuvo el correspondiente triol **50**, que fue utilizado en el paso siguiente sin previa purificación (**Figura 11**).

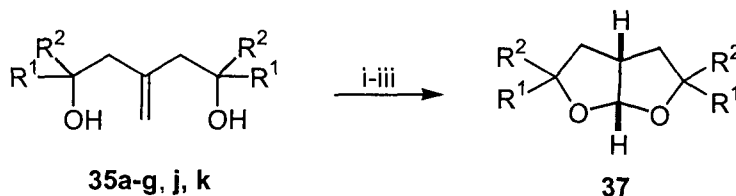
En la tercera etapa, dependiendo de la naturaleza del triol **50**, éste fue oxidado al correspondiente dioxabicycloalcano **37** por dos métodos distintos:

Método A: cuando el triol generado **50** tenía grupos hidroxialquilo secundarios ($\text{R}^2 = \text{H}$), susceptibles de ser oxidados junto con el primario (Entradas 1 y 2, **Tabla 4**), se tuvo que emplear un sistema oxidante selectivo. Muchos complejos de rutenio permiten llevar a cabo la oxidación selectiva de un alcohol primario frente a otro secundario,⁸⁰ en nuestro caso el sistema utilizado fue el diclorotris(trifenilfosfina)rutenio(II), $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuCl}_2]$, en benceno a 0°C. Aunque se empleó una cantidad estequiométrica de agente oxidante, en la actualidad hay estudios sobre este tipo de complejos en los que la reacción de oxidación selectiva de grupos hidroxialquilo se lleva a cabo empleando una cantidad catalítica de complejo en condiciones aeróbicas.^{80j}

Método B: fue aplicado cuando el triol generado **50** no poseía otros grupos hidroxilo que pudieran ser oxidados junto con el alcohol primario ($\text{R}^2 \neq \text{H}$) (Entradas 3-9, **Tabla**

Capítulo 1

4). El sistema PCC en CH_2Cl_2 dio excelentes resultados para llevar a cabo esta transformación.



Esquema 15. *Reactivos y condiciones:* i, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, 0°C ; ii, H_2O_2 33%, NaOH 3 M, 0°C ; iii, $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuCl}_2$, PhH , 0°C (para $\text{R}^2 = \text{H}$) o PCC , CH_2Cl_2 , 0°C (para $\text{R}^2 \neq \text{H}$).

Tabla 4. Preparación de los Compuestos 37

Entrada	Diol	Método de oxidación ^b	Producto ^a				
			No.	R^1	R^2	Rto. (%) ^c	<i>trans/cis-A/cis-B</i> ^d
1	35a	A	37a	Pr^i	H	41	71/-/29
2	35b	A	37b	Bu^i	H	57	53/21/26
3	35c	B	37c	Me	Me	51	-
4	35d	B	37d	Et	Et	75	-
5	35e	B	37e	Cy	Cy	60	-
6	35g	B	37g	$(\text{CH}_2)_5$		58	-
7	35i	B	37i	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$		56	-
8	35l	B	37l	Bu^i	Me	68	47/47/6
9	35m	B	37m	Ph	Me	53	36 ^e /47/17 ^e

^a Todos los productos 37 se obtuvieron con un grado de pureza >95% (CGL y RMN ^1H 300 MHz) y fueron caracterizados por métodos espectroscópicos (IR, RMN, y espectrometría de masas). ^b Correspondiente al último paso (reacción iii en el Esquema 15); Método A: $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuCl}_2$; Método B: PCC. ^c Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/dietil éter) basado en el correspondiente diol de partida 35. ^d Relación diastereomérica determinada por CGL; las correspondientes asignaciones fueron hechas en base a experimentos de RMN sobre los diastereoisómeros aislados (ver texto). ^e Estos diastereoisómeros no pudieron ser separados y por tanto las asignaciones se realizaron a partir de la correspondiente mezcla.

Capítulo 1

En ningún caso se detectó el aldehído **51**; la ciclación de éste resultó ser espontánea en el medio de reacción, obteniendo los productos esperados **37**.

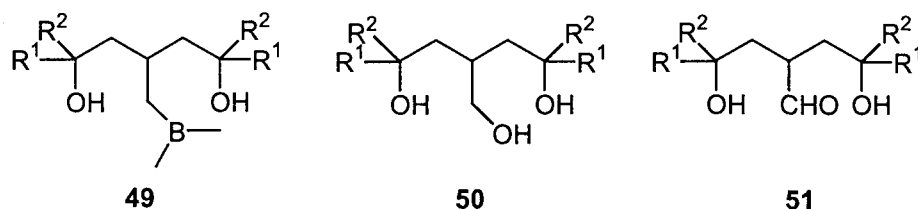


Figura 11

En aquellos casos en los que se partió de la mezcla diastereomérica de dioles, obtenidos a partir de un aldehído (**35a**, **35b**) o de una cetona sustituida de forma no simétrica (**35l** y **35m**) (Entradas 1,2,8 y 9, respectivamente, **Tabla 4**), se obtuvo una mezcla de los diastereoisómeros posibles para la unidad perhidrofuro[2,3-*b*]furano, con fusión *cis* entre los dos anillos. Esta mezcla ha sido designada como *trans* + *cis*-**A** + *cis*-**B**, según se representa en la **Figura 12**.

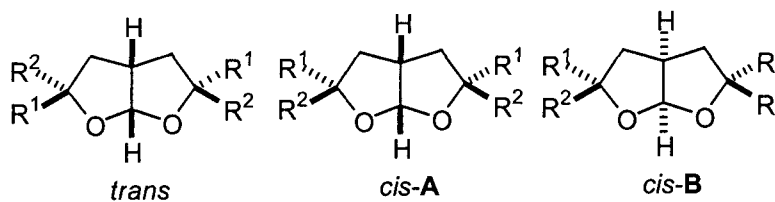


Figura 12

En todos los casos descritos la fusión entre anillos era *cis*-3a,6a, lo que fue confirmado por experimentos de RMN (experimentos n.O.e.-1D, véase la parte experimental), y está en concordancia con los resultados recogidos en la bibliografía,⁸¹ en los que siempre la fusión resultó ser *cis*. La designación *cis/trans* a la que se hace mención en la **Figura 12** se refiere a la disposición relativa de los grupos R¹ (o R²).

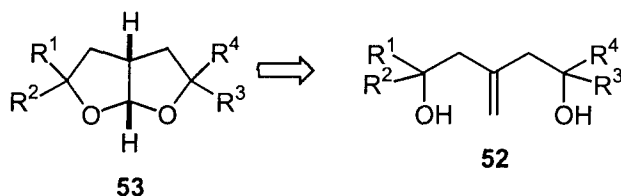
 Capítulo 1

En general, esta secuencia de tres reacciones permitió obtener los correspondientes productos **37** con rendimientos aceptables, siendo en cualquier caso una ruta bastante directa de acceso a la unidad perhidrofurfuránica.

3.2. Síntesis de perhidrofurfuranos del tipo **53**

3.2.1 Introducción

Con los resultados expuestos en el apartado anterior se propuso como análisis retrosintético de los compuestos **53** el que aparece en el **Esquema 16**. El principal inconveniente surgió al intentar obtener el diol **52**. En la bibliografía tan sólo aparece una metodología para llevar a cabo la síntesis de compuestos del tipo **52**, basada en una alilación de compuestos carbonílicos catalizada por Pd.⁸²

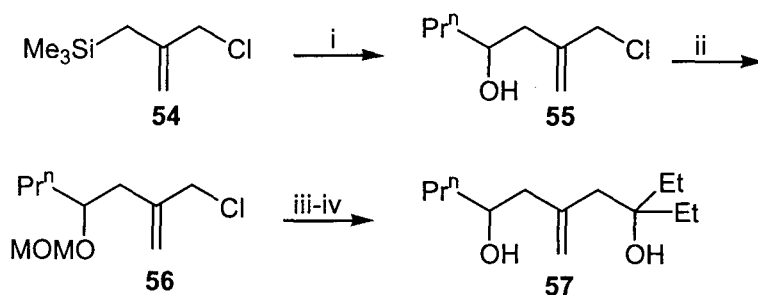


Esquema 16

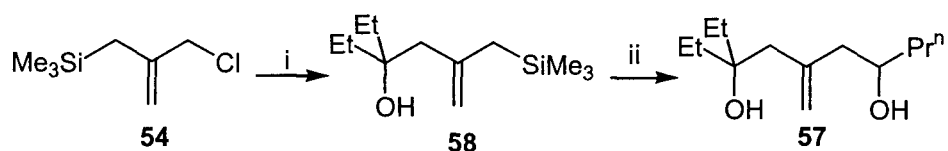
Se diseñaron diversas rutas con el fin de llegar a obtener los dioles del tipo **52**. La primera de ellas implicaba la reacción del 3-cloro-2-(trimetilsililmetil)prop-1-eno (**54**) (**Esquema 17**), comercialmente asequible, con un aldehído en presencia de un ácido de Lewis (reacción de alilación de Sakurai),^{73a-c} para obtener el cloroalcohol **55**; la protección de éste como éter metoximetílico, seguida de la reacción de intercambio Cl/Li en presencia de 3-pentanona y de desprotección, condujo al diol **57**.

También se probó con éxito la ruta en la que se llevaba a cabo en primer lugar la reacción de litiación y se empleaba 3-pentanona como electrófilo, seguida de la reacción de alilación de Sakurai con butiraldehído, obteniendo el diol **57** (**Esquema 18**).

Capítulo 1



Esquema 17. *Reactivos y condiciones:* i, Pr^nCHO , TiCl_4 , CH_2Cl_2 , 0°C , 65%; ii, CIMOM, Pr^i_2EtN , CH_2Cl_2 , 70%; iii, Li , C_{10}H_8 cat. (5%), EtCOEt , THF , -78 a 20°C ; iv, H_2O , 45% desde 54.



Esquema 18. *Reactivos y condiciones:* i, Li , C_{10}H_8 cat. (5%), EtCOEt , THF , -78°C , 73%; ii, Pr^nCHO , TiCl_4 , CH_2Cl_2 , 33% desde 54.

Estos métodos aunque útiles, a la hora de obtener dioles del tipo 52 implicaban varios pasos, lo cual hacía el procedimiento tedioso y con rendimientos globales relativamente bajos.

Intentamos por tanto obtener un sistema que permitiera, a ser posible, en un sólo paso, la incorporación de dos electrófilos distintos. El sistema que mostró la reactividad deseada fue el cloroéter 59.

3.2.2. Litiación de 2-clorometil-3-(2-metoxietoxi)prop-1-eno (59)

El reactivo 2-clorometil-3-(2-metoxietoxi)prop-1-eno permitió obtener los alcoholes 60, con buenos rendimientos, por litiación catalizada por naftaleno a -78°C en presencia de compuestos carbonílicos, según se muestra en el Esquema 19 y en la Tabla 5.

Capítulo 1



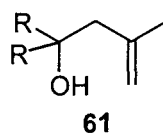
Esquema 19. *Reactivos y condiciones:* i, Li, C₁₀H₈ cat. (5%), E = R₂CO, THF, -78°C; ii, H₂O.

Tabla 5. Obtención de los Compuestos **60** a partir de **59**

Entrada	Electrófilo	Producto ^a		
		No.	R	Rto. (%) ^b
1	Et ₂ CO	60a	Et	97
2	(CH ₂) ₅ CO	60b	(CH ₂) ₅	65

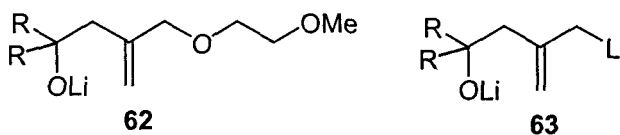
^a Los productos **60** se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y RMN ¹H 300 MHz) y fueron completamente caracterizados e identificados (espectroscopía de IR, RMN ¹H y ¹³C, y espectrometría de masas). ^b Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/dietil éter) basado en el compuesto **59**.

Cuando se mantuvo la mezcla de reacción a baja temperatura pero durante un período de tiempo prolongado se obtuvieron **60a** y **60b** impurificados con los correspondientes productos reducidos **61**.

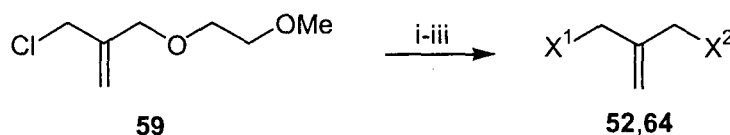


Se trató entonces de optimizar aquellas condiciones que permitieran obtener el intermedio **63** (precursor de **61**). La temperatura fue el factor clave a la hora de llevar a cabo la ruptura del éter alílico en condiciones reductoras. Así, una vez generado el alcoholato **62** a -78°C, si se dejaba subir la temperatura hasta -30°C se producía la ruptura del sistema alílico, observándose (después de hidrólisis) en CGL sólo la señal correspondiente a **61**.

Capítulo 1



Empleando estas condiciones de reacción se abordó la síntesis de los compuestos **52** y **64**. Así, cuando se hizo reaccionar 2-clorometil-3-(2-metoxietoxi)prop-1-eno (**59**) con litio, una cantidad catalítica de naftaleno (2'5% en moles), en presencia de diferentes electrófilos [Bu^1CHO , Et_2CO , $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CO}$, PhCOMe , Me_3SiCl] a -78°C , tuvo lugar el intercambio halógeno/litio y el ataque del anión generado al electrófilo presente en el medio de reacción. Esta reacción se siguió por CGL (~ 1 h.) y a continuación se dejó subir la temperatura hasta -30°C , para provocar la ruptura del éter alílico, a la vez que se adicionaba un segundo electrófilo [Bu^1CHO , Me_2CO , Et_2CO , Bu^1_2CO , $(\text{CH}_2)_4\text{CO}$, $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, Bu^1COMe , PhCH=NPh , Me_3SiCl , MeI , Bu^nHal ($\text{Hal} = \text{Cl, Br, I, D}_2\text{O}$)]. Se mantuvo la agitación durante varias horas y tras hidrólisis con agua se obtuvieron los correspondientes productos **52** y **64**, como aparece descrito en el Esquema 20 y en la Tabla 6.



Esquema 20 Reactivos y condiciones: i, Li , C_{10}H_8 cat. (2'5%), $\text{E}^1 = \text{Bu}^1\text{CHO}$, Et_2CO , $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CO}$, PhCOMe , Me_3SiCl , THF , -78 a -30 (o 0°C); ii, $\text{E}^2 = \text{Bu}^1\text{CHO}$, Me_2CO , Et_2CO , Bu^1_2CO , $(\text{CH}_2)_4\text{CO}$, $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, Bu^1COMe , PhCH=NPh , Me_3SiCl , MeI , Bu^nHal ($\text{Hal} = \text{Cl, Br, I, D}_2\text{O}$), THF , -30 a 20°C ; iii, H_2O .

En general los rendimientos obtenidos fueron moderados, si bien cabe destacar que la transformación tiene lugar en un solo paso, siendo por tanto un método directo y versátil para la síntesis de compuestos del tipo **52** y **64**.

El orden de adición de los electrófilos resultó ser, sorprendentemente, importante en algunos casos. Así, el producto **64b** (Entradas 7 y 17, Tabla 6) se obtuvo en el caso de emplear trimetilclorosilano como primer electrófilo, con un rendimiento muy

Capítulo 1

Tabla 6. Preparación de los Compuestos **52** y **64**

Entr.	Electrófilo		Producto ^a			
	E ¹	E ²	No.	X ¹	X ²	Rto. (%) ^b
1	Bu ¹ CHO	Et ₂ CO	52a	Bu ¹ CHOH	Et ₂ COH	43
2	Et ₂ CO	Bu ¹ CHO	52a	Et ₂ COH	Bu ¹ CHOH	34
3	Et ₂ CO	Me ₂ CO	52b	Et ₂ COH	Me ₂ COH	47
4	Et ₂ CO	Bu ¹ COMe	52c	Et ₂ COH	Bu ¹ C(OH)Me	44
5	Et ₂ CO	Bu ¹ ₂ CO	52d	Et ₂ COH	Bu ¹ ₂ COH	61
6	Et ₂ CO	PhCH=NPh	64a	Et ₂ COH	PhCHNPh	34
7	Et ₂ CO	Me ₃ SiCl	64b	Et ₂ COH	Me ₃ Si	12
8	Et ₂ CO	MeI	64c ^c	Et ₂ COH	Me	42
9	Et ₂ CO	Bu ⁿ Cl	64d ^c	Et ₂ COH	Bu ⁿ	40
10	Et ₂ CO	Bu ⁿ Br	64d ^c	Et ₂ COH	Bu ⁿ	45
11	Et ₂ CO	Bu ⁿ I	64d ^c	Et ₂ COH	Bu ⁿ	38
12	Et ₂ CO	D ₂ O	64e	Et ₂ COH	D	77
13	(CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₄ CO	52e	(CH ₂) ₅ COH	(CH ₂) ₄ COH	57
14	(CH ₂) ₅ CO	PhCH=NPh	64f	(CH ₂) ₅ COH	PhCHNPh	25
15	O(CH ₂ CH ₂) ₂ CO	(CH ₂) ₅ CO	52f	O(CH ₂ CH ₂) ₂ COH	(CH ₂) ₅ COH	47
16	PhCOMe	(CH ₂) ₅ CO	52g	PhC(OH)Me	(CH ₂) ₅ COH	38
17	Me ₃ SiCl	Et ₂ CO	64b	Me ₃ Si	Et ₂ COH	75

^a Los productos **52** y **64** se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y RMN ¹H 300 MHz) y fueron completamente caracterizados e identificados (espectroscopía de IR, RMN ¹H y ¹³C, y espectrometría de masas). ^b Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/dietil éter) basado en el primer electrófilo. ^c El segundo electrófilo se adicionó a 0°C.

 Capítulo 1

bueno, en cambio cuando se empleó 3-pentanona como primer electrófilo el rendimiento obtenido fue muy bajo. Este resultado puede atribuirse a que el clorotrimetilsilano a temperaturas mucho mayores que -78°C puede ser reducido con facilidad por el litio.

La bencilidenanilina (Entradas 6 y 14, **Tabla 6**) sólo reaccionó como segundo electrófilo, debido probablemente a la escasa reactividad de las iminas a bajas temperaturas, cuando se emplean como electrófilos en este tipo de sistemas. La reacción con otras iminas ($\text{PhCH}=\text{NBu}^n$ y $\text{Pr}^n\text{CH}=\text{NBu}^n$) no dio buenos resultados.

Merece ser destacada la reactividad de las especies **63** con halogenuros de alquilo (Entradas 8-11, **Tabla 6** y ruta B, **Figura 13**), sobre todo teniendo en cuenta que, en general, la metodología de litiación catalizada por un areno ha mostrado ser incompatible con tales electrófilos bajo las condiciones estándar de reacción.⁴¹ La optimización de la temperatura de reacción (0°C) y el empleo de un exceso de halogenuro de alquilo permitió obtener los compuestos **64c-d**, minimizando la formación de productos de acoplamiento tipo Wurtz (ruta A, **Figura 13**), que inevitablemente se obtuvieron como productos secundarios.

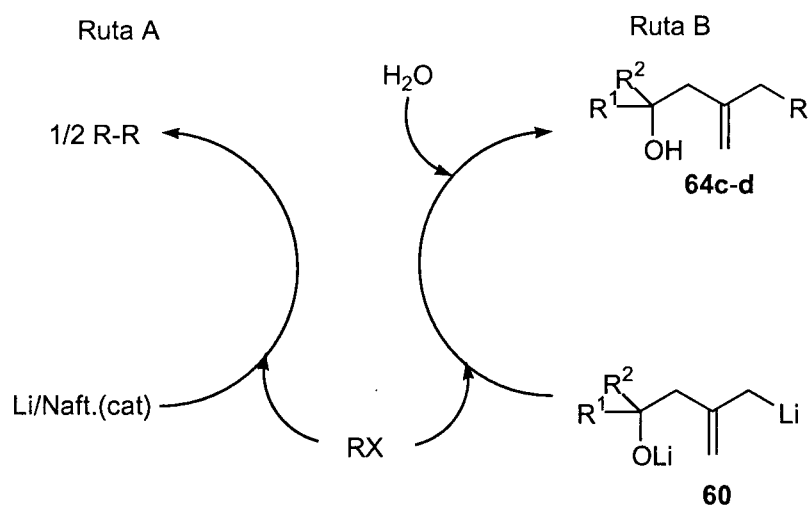


Figura 13

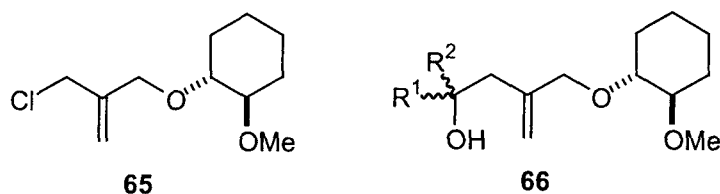
 Capítulo 1

No se consiguió hacer reaccionar a los aniones **63** con CO₂, ClCO₂Et, ácidos carboxílicos (PrⁿCO₂H), ni paraformaldehído, como segundo electrófilo obteniéndose en todos los casos únicamente el producto **61**.

En estas condiciones de temperatura tampoco se consiguió llevar a cabo la incorporación de un epóxido (óxido de propileno) como segundo electrófilo. La velocidad de apertura del epóxido, en condiciones reductoras, parece ser que es mucho mayor que su reactividad frente a especies del tipo **63**.

Compuestos carbonílicos α,β-insaturados resultaron ser inertes frente al ataque nucleofílico de los aniones **63**, obteniéndose como único producto el alcohol **61**.

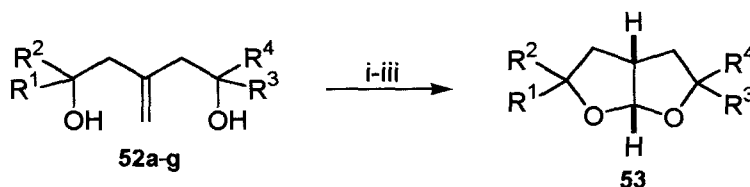
Con la intención de llevar a cabo la síntesis asimétrica de dioles del tipo **52**, se sintetizó el compuesto **65** (a partir de *trans*-ciclohexano-1,2-diol racémico), el cual se hizo reaccionar con aldehídos y cetonas no sustituidas simétricamente bajo las condiciones descritas en el **Esquema 19**. La reacción de intercambio Cl/Li en presencia de los citados electrófilos condujo a una mezcla *ca.* 1:1 de los dos posibles diastereoisómeros **66**, lo que demostró la baja inducción asimétrica del auxiliar quiral utilizado en este tipo de sistemas y bajo estas condiciones de reacción.



3.2.3. Síntesis de los perhidrofurofuranos **53** a partir de los metilendioles **52**

La transformación de los metilendioles **52** en los compuestos heterocíclicos **53** se llevó a cabo en tres etapas, las mismas que fueron descritas en el apartado 3.1.3. Nuevamente se empleó el método A o el método B dependiendo de que el diol de partida contuviese o no más de una función alcohol susceptible de oxidación. Los resultados obtenidos se muestran en el **Esquema 21** y en la **Tabla 7**.

Capítulo 1



Esquema 21. *Reactivos y condiciones:* i, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, 0°C ; ii, H_2O_2 33% NaOH 3 M, 0°C ; iii, $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuCl}_2$, PhH , 0°C (para $\text{R}^2 = \text{H}$) o PCC , CH_2Cl_2 , 0°C (para $\text{R}^2 \neq \text{H}$).

Tabla 7. Preparación de los Compuestos 53

Entrada	Diol	Método de oxidación ^b	Producto ^a					
			No.	R^1	R^2	R^3	R^4	Rto. (%) ^c
1	52a	A	53a	Bu^t	H	Et	Et	36 ^d
2	52b	B	53b	Et	Et	Me	Me	58
3	52c	B	53c	Et	Et	Bu^t	Me	53 ^d
4	52d	B	53d	Et	Et	Bu^t	Bu^t	72
5	52e	B	53e		$(\text{CH}_2)_5$	$(\text{CH}_2)_4$		56
6	52f	B	53f		$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	$(\text{CH}_2)_5$		47
7	52g	B	53g	Ph	Me	$(\text{CH}_2)_5$		47 ^d

^a Todos los productos 53 se obtuvieron con grado de pureza $>95\%$ (CGL y RMN ^1H 300 MHz) y fueron caracterizados por métodos espectroscópicos (IR, RMN ^1H y ^{13}C , y espectrometría de masas). ^b Correspondiente al último paso (reacción iii en el Esquema 21); Método A: $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuCl}_2$; Método B: PCC . ^c Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el correspondiente diol de partida 52. ^d Relación diastereomérica *ca.* 1:1, determinada por CGL; las correspondientes asignaciones fueron hechas en base a experimentos de RMN sobre los diastereoisómeros aislados (ver texto).

3.3. Cálculos teóricos sobre el perhidrofurofurano 37c

Tal y como se ha mencionado anteriormente, en todos los casos descritos los perhidrofurofuranos se obtuvieron exclusivamente con una estereoquímica *cis* en la fusión de los anillos. Aunque estos resultados eran los esperables, según la bibliografía consultada, se decidió llevar a cabo unos cálculos teóricos, basados en el método semiempírico PM3,⁸³ que permitieran mostrar las diferencias energéticas entre los

Capítulo 1

isómeros *cis* y *trans*, así como tener una referencia sobre la estructura tridimensional de ambos y poder comparar estos datos con los de los perhidrofuropiranos que se estudian en el siguiente capítulo.

El compuesto objeto de estudio fue el 2,2,5,5-tetrametilperhidrofuro[2,3-*b*]furano (**37c**). Por una parte se calcularon los calores de formación de los dos isómeros: ΔH_f (*cis*-**37c**) = -118.56 Kcal/mol; ΔH_f (*trans*-**37c**) = -89.78 Kcal/mol. La diferencia de energía entre ambos es de 28.78 Kcal/mol, valor de magnitud considerable y que estaría en concordancia con que la formación del isómero *cis*-**37c** sea la más favorable.

Por otra parte el mismo método semiempírico se utilizó para optimizar la geometría de ambas moléculas. Como breve comentario tan sólo citar que en el estereoisómero *cis*-**37c** (**Figura 14**) los dos anillos de tetrahidrofurano presentan una conformación prácticamente plana, mientras que en el *trans*-**37c** (**Figura 15**), dichos anillos adoptan una conformación de sobre ligeramente distorsionado, con los hidrógenos en C3a y C6a en una disposición *trans*-pseudoaxial.

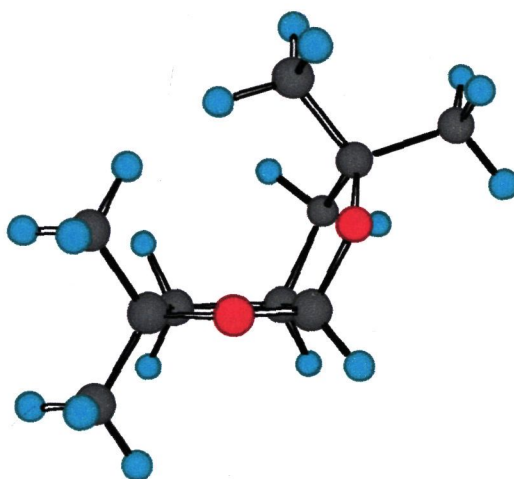


Figura 14

Capítulo 1

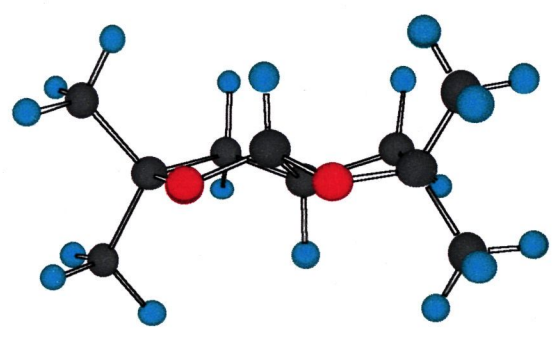


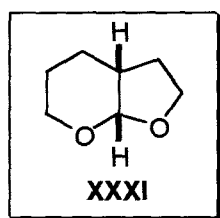
Figura 15



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo 2

CAPITULO 2

SÍNTESIS DE COMPUESTOS QUE CONTIENEN LA UNIDAD
PERHIDROFURO[2,3-*b*]

1. Introducción

La unidad perhidrofuro[2,3-*b*]pirano (XXXI) se halla presente en un gran número de moléculas biológicamente activas. Así, las euplotinas⁸⁴ A, B y C (XXXII, XXXIII y XXXIV, respectivamente, **Figura 16**) son ésteres hemiacetálicos sesquiterpénicos presentes en todas las cepas de las morfoespecies ciliadas *Euplotes crassus*. Estos metabolitos inhiben la división celular de otras especies ciliadas competidoras, llegando a veces a causar la muerte de éstas. El hidrato de udoteatrial⁸⁵ (XXXV) aislado del alga verde *Udotea flabellum*, muestra una moderada actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*. La duroína⁸⁶ (XXXVI) es un sistema tetracíclico altamente funcionalizado que se aisló de las raíces de *Duroia hirsuta*, crece en los bosques tropicales y posee propiedades alelopáticas, con las que inhibe el crecimiento de otras plantas que coexistan en su mismo hábitat.

Capítulo 2

La remaglulina A (**XXXVII**), junto con las remaglulinas C-D, fueron aisladas a partir de *Rehmanniae Radix*, la raíz seca de *Rehmannia glutinosa* Libosch. Esta planta es conocida por sus propiedades antianémicas, antipiréticas y tónicas, recetada en muchas preparaciones medicinales en China.⁸⁷

Los compuestos **XXXII** a **XXXVII** de la **Figura 16** son iridoides,⁸⁸ una gran familia de productos naturales que contienen la subunidad *cis*-2-oxabicyclo[4.3.0]nonano, altamente oxigenada; la actividad biológica de este tipo de compuestos es muy variada: sedantes, antileucémicos, antimicrobianos, inhibidores del apetito en los insectos, etc.

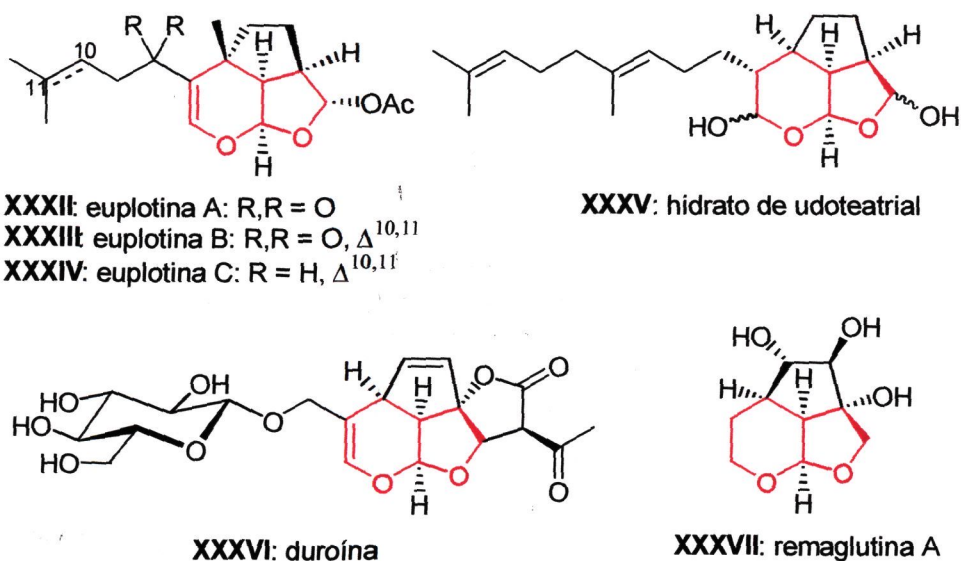
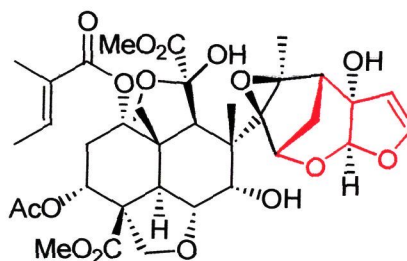


Figura 16

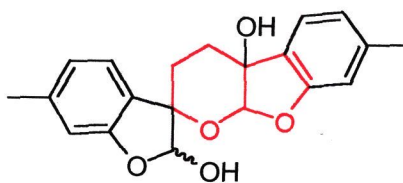
La azadiractina (**XXXVIII**) y sus análogos⁸⁹ (azadiractinas A-G) son *C-seco* limonoides aislados del árbol *Azadirachta indica* A. Jussieu, con potente actividad inhibidora del apetito en insectos, fungicida e inhibidora del crecimiento. Concretamente la azadiractina es muy eficaz (0'04 ppm) contra la langosta del desierto (*Schistocerca gregaria*).

Capítulo 2



XXXVIII: azadiractina

La unidad **XXXI** aparece, parcialmente oxidada en forma de derivado benzofuropiránico, en un terpenoide muy poco común (**XXXIX**), derivado dimérico del timol y aislado recientemente de la planta *Arnica sachalinensis* (Asteraceae).⁹⁰



XXXIX

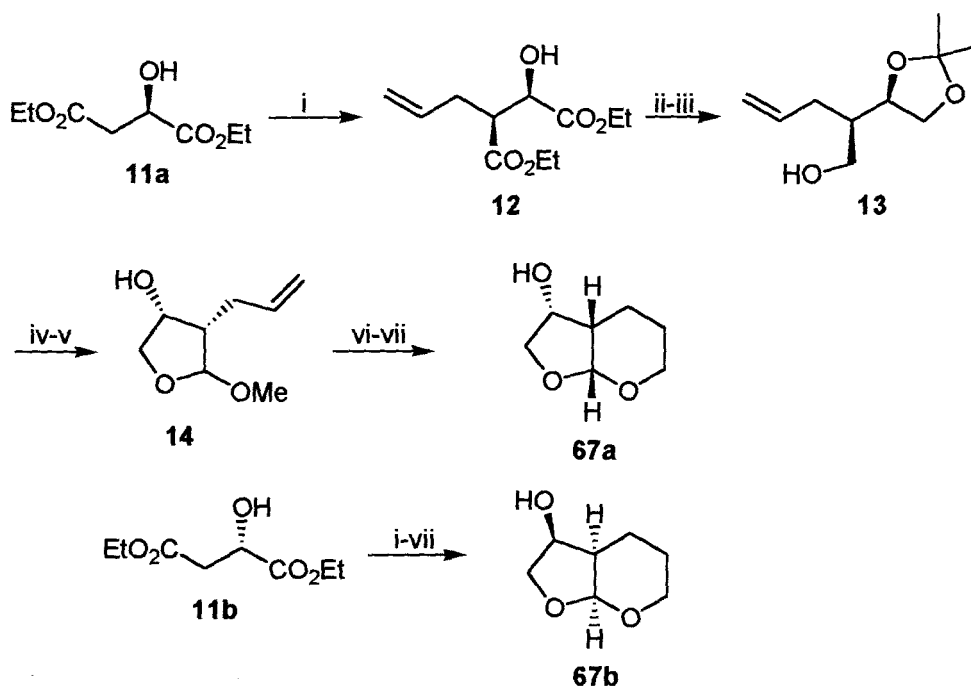
Debido a la importante actividad biológica de estos sistemas, el estudio de metodologías que permitan acceder a la citada unidad ha suscitado un gran interés entre los químicos orgánicos.

2. Metodologías de síntesis de compuestos perhidrofuro[2,3-*b*]piránicos

En este apartado se describen algunas de las metodologías que han sido empleadas con éxito en la síntesis de compuestos que contienen la unidad **XXXI**. Las metodologías descritas para los sistemas perhidrofurofuránicos en el capítulo anterior son comunes, en muchas ocasiones, para llevar a cabo la síntesis de los sistemas perhidrouropiránicos que se estudian en este capítulo.

Capítulo 2

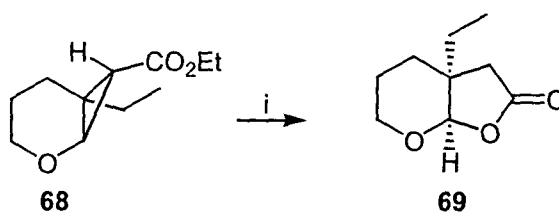
Una de las metodologías consiste en la ciclación intramolecular inducida por ácido del derivado de un lactol.⁹¹ Así, por ejemplo, se ha diseñado una síntesis enantioselectiva⁶² de los compuestos **67** partiendo de **11** (Esquema 22). Los cinco primeros pasos de esta síntesis son idénticos a los descritos en el capítulo anterior para la síntesis de los perhidrofurfuranos **15** (Esquema 3).



Esquema 22. Reactivos y condiciones: i, LDA, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$; ii, LAH, Et_2O ; iii, acetona, *p*-TsOH; iv, oxidación de Swern; v, CSA, MeOH; vi, 9-BBN, THF, NaOH (ac.), H_2O_2 ; vii, CSA, CH_2Cl_2 .

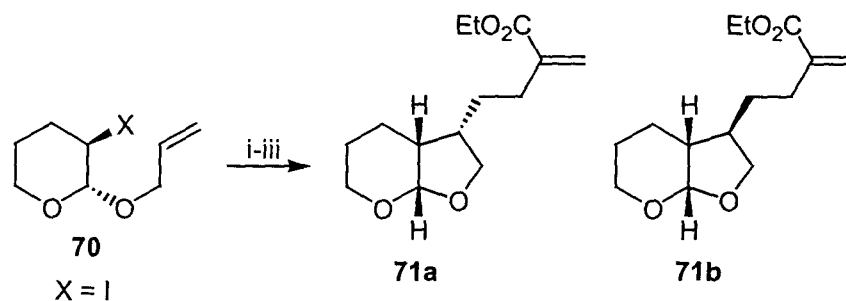
P. G. Andersson y col.,⁹² en la síntesis total de la (+)-quebrachamina describieron la apertura del ciclopropano **68** inducida por ácido, para obtener la lactona **69** (Esquema 23).

Capítulo 2



Esquema 23. Reactivos y condiciones: i, H₂SO₄ 10%, dioxano, reflujo, 15 h.

La reacción de carbozincación intramolecular⁶⁸ se aplicó, exactamente igual a como fue descrita en el capítulo anterior, para sintetizar los compuestos **71**, pero partiendo de un sustrato piránico **70** en lugar de furánico (**Esquema 24**).

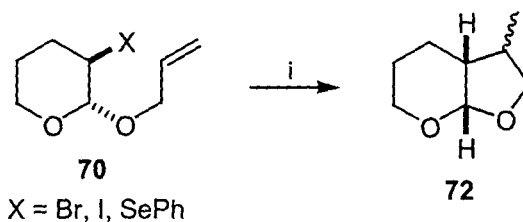


Esquema 24. Reactivos y condiciones: i, Et₂Zn (2 equiv.), Ni(acac)₂ (2% en moles); ii, CuCN·2LiCl; iii, BrCH₂C(=CH₂)CO₂Et; (**67a**:**67b** = 96:4).

Con diferencia, las metodologías más abundantes son las que implican una ciclación radicalaria, siendo la más común la que utiliza el sistema hidruro de tributilestaño en presencia de una cantidad catalítica de azobis(isobutironitrilo) (AIBN) (**Esquema 25**).⁹³

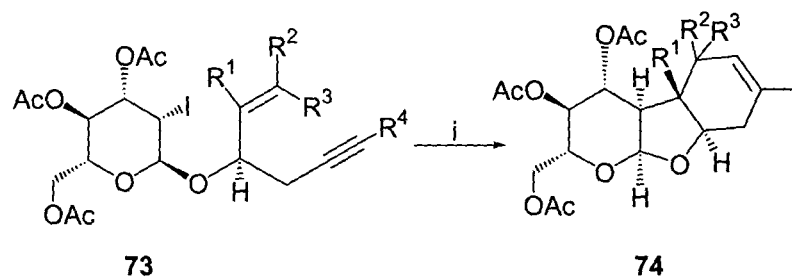
Inconvenientes derivados de la separación del producto final de los organoestannanos generados en el medio de reacción, que pueden disminuir ostensiblemente los rendimientos, instaron al desarrollo de metodologías radicalarias alternativas que no emplean hidruros organoestánicos.

Capítulo 2



Esquema 25 Reactivos y condiciones: i, Bu₃SnH, AIBN, benceno seco, 25°C, 2 h.

Así, por ejemplo, *H. M. R. Hoffmann* y col.⁹⁴ en un estudio sobre la síntesis de glucopiranosidos policíclicos del tipo **74**, vía reacción radicalaria tandem, no consiguieron buenos resultados con el sistema Bu₃SnH/AIBN. Sin embargo la combinación Et₃B/O₂/EtI dio lugar a la ciclación en modo 5-*exo-trig*, 6-*endo-dig*, con transferencia del átomo de yodo (**Esquema 26**).

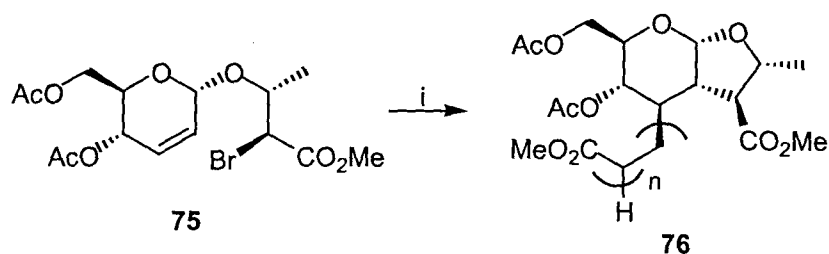


Esquema 26. Reactivos y condiciones: i, BEt₃, aire, EtI, tolueno, reflujo.

Otras metodologías utilizan materiales de partida del tipo **70** con los sistemas NaBH₄/NaOH/aire/Co(salen)/EtOH,⁹⁵ Mn(0),⁹⁶ NEt₃/hv.^{93b} Actualmente se está intentando encontrar sistemas que permitan la ciclación a escala industrial, lo cual obliga a buscar sistemas no tóxicos y relativamente baratos. En una publicación reciente se ha descrito que el uso de ácido hipofosforoso (H₃PO₂) y sus sales, el hipofosfito de 1-etilpiperidina^{59d} (EPPH) dan excelentes rendimientos en la reacción de ciclación de sustratos del tipo **70** (X = Br), en presencia de AIBN, para dar derivados de **XXXI**.

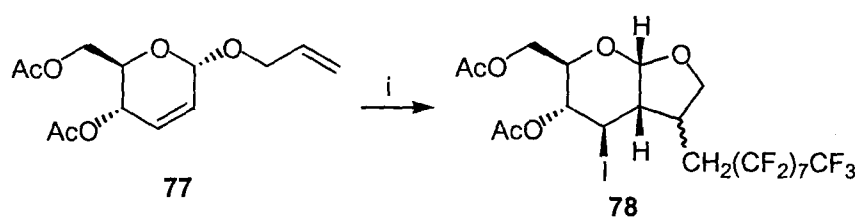
Capítulo 2

H. J. Schäfer y col.⁹⁷ han sintetizado el compuesto **76** partiendo del bromuro **75** en presencia de acetato de cromo (II) y de acrilato de metilo, a través de una ciclación reductora en la que participan intermedios de cromo (III) (**Esquema 27**).



Esquema 27. Reactivos y condiciones: i, Cr(OAc)₂, H₂C=CHCO₂Me, THF.

R. Miethchen y col.⁹⁸ emplearon una metodología que se basaba en la adición radicalaria de 1-haloperfluoroalcanos, iniciada por ditionito de sodio, al doble enlace carbono-carbono del grupo alilo de un carbohidrato (**Esquema 28**).

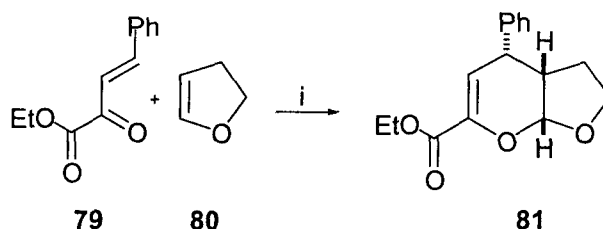


Esquema 28. Reactivos y condiciones: i, CF₃(CF₂)₇CH₂I, Na₂S₂O₄, NaHCO₃.

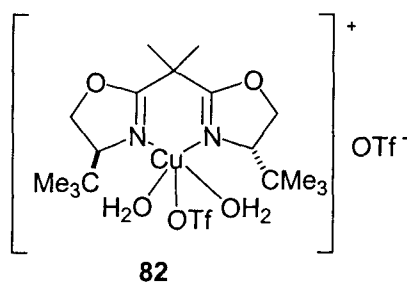
La reacción hetero Diels-Alder⁹⁹ entre el dieno **79** y el dienófilo **80** permitió la síntesis enantioselectiva de **81**, en presencia del complejo quiral de Cu (II) (**82**), con simetría C₂, con excelentes rendimientos, véase el **Esquema 29**.

Estructuras del tipo XXXI con un doble enlace carbono-carbono endocíclico (furánico o piránico), como **81**, son frecuentes en la naturaleza, y han sido sintetizadas utilizando algunas de las metodologías ya citadas en el Capítulo 1.^{65a,b,e}

 Capítulo 2



Esquema 29. *Reactivos y condiciones:* i, **82** (2% en moles), tamiz molecular (3Å), THF, 0°C; 97% e.e.



Conviene destacar que todas las metodologías halladas tienen en común el hecho de que en el producto obtenido la fusión entre los anillos es *cis*.

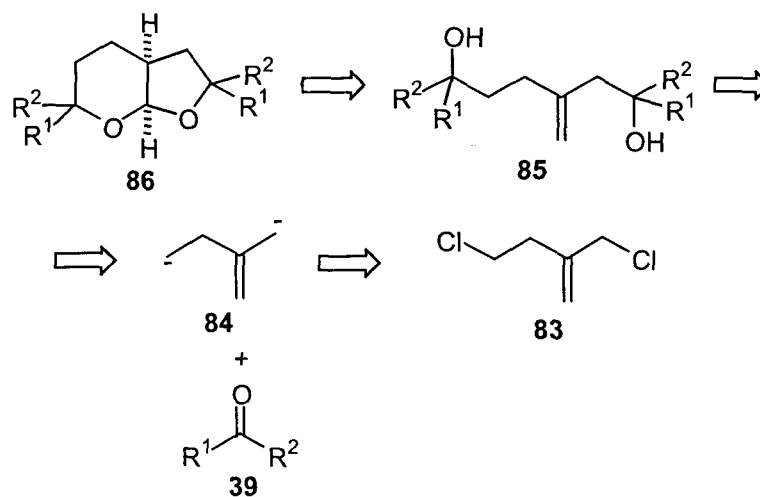
Con estos antecedentes se creyó de interés estudiar la síntesis de sistemas que contuvieran la unidad **XXXI**, empleando alguna metodología similar a la que ha sido descrita para la síntesis de sistemas perhidrofurofuránicos en el capítulo primero de la presente memoria.

3. Discusión de resultados

3.1. Introducción

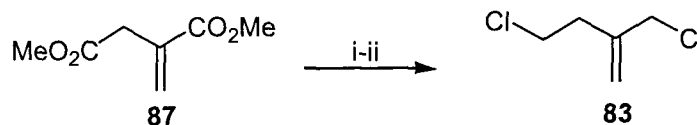
A la vista de los resultados obtenidos en el capítulo anterior, la ruta que se creyó más inmediata para la síntesis de perhidrofuro[2,3-*b*]piranos del tipo **86** (**Esquema 30**), fue la que empleaba equivalentes sintéticos del dianión **84** y compuestos carbonílicos como electrófilos; un precursor de **84** podría ser el compuesto diclorado **83**.

 Capítulo 2



Esquema 30

La síntesis de **83** se llevó a cabo por reducción del itaconato de dietilo (**87**) con DIBAL, seguida del doble intercambio OH/Cl¹⁰⁰ (Esquema 31).



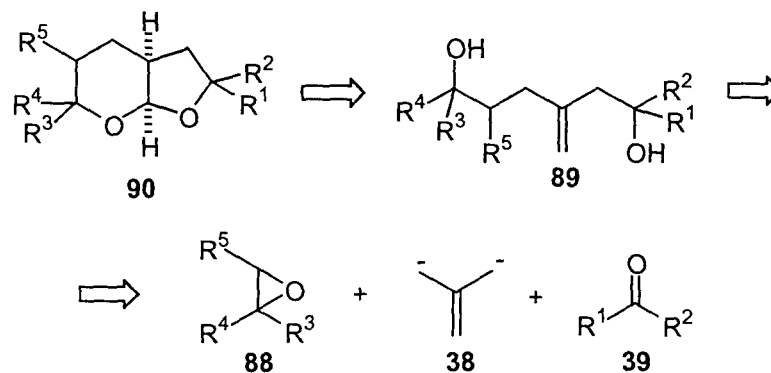
Esquema 31. *Reactivos y condiciones:* i, DIBAL, tolueno, -30°C; ii, SOCl₂, Et₃N, Et₂O.

Cuando se adicionó el compuesto **83** junto con un compuesto carbonílico sobre una suspensión de litio y una cantidad catalítica de areno (naftaleno o DTBB), en THF y en el rango de temperaturas -90 a -78°C, se consumió el producto de partida, detectándose sólo el pinacol derivado del compuesto carbonílico, o bien éste último reducido. Muy probablemente se produjo la ciclación intramolecular del monoanión organolítico alílico para dar lugar al metilidenciclobutano.

Descartado el empleo del compuesto diclorado **83** como precursor del dianión **84**, se propuso un análisis retrosintético alternativo, que permitiera la síntesis de dioles

 Capítulo 2

del tipo **89**, y en el que participaría el dianión **38**, un compuesto carbonílico y un epóxido **88** (Esquema 32).

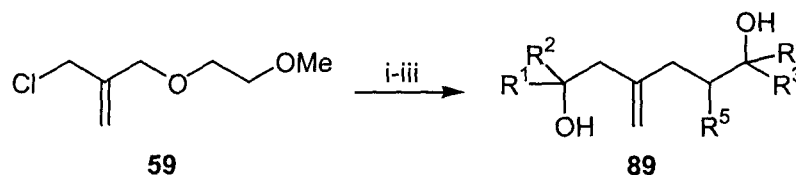


Esquema 32

3.2. Obtención de dioles del tipo **89** a partir del cloroéter **59**

Como equivalente sintético del dianión **38** se utilizó el 2-clorometil-3-(2-metoxietoxi)prop-1-eno (**59**). Tal y como se cita en el primer capítulo, bajo las condiciones allí descritas (-78 a -30°C) no tuvo lugar la reacción de **59** con un epóxido como segundo electrófilo; sin embargo, sí fue posible introducir el fragmento derivado del epóxido cuando la adición de éste se efectuó a 0°C.

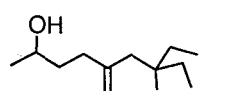
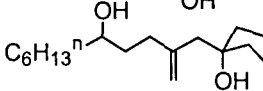
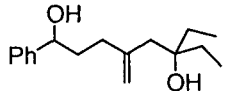
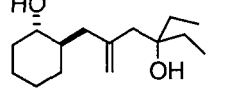
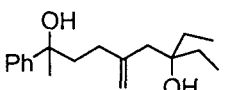
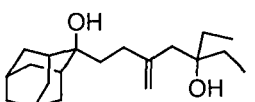
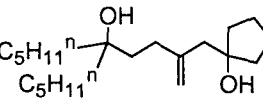
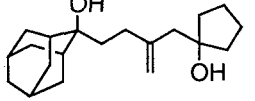
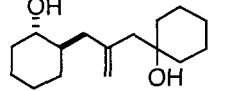
Así, la reacción del 2-clorometil-3-(2-metoxietoxi)prop-1-eno (**59**) con litio y una cantidad catalítica de naftaleno (2'5% en moles), en presencia de diferentes compuestos carbonílicos [EtCOEt, (CH₂)₄CO, (CH₂)₅CO], en THF desde -78 hasta 0°C condujo, después de la adición de un epóxido (**88**) e hidrólisis con agua, a los productos esperados **89**, como aparece descrito en el Esquema 33 y en la Tabla 8.



Esquema 33. Reactivos y condiciones: i, Li, C₁₀H₈ cat. (2'5%), E¹ = Et₂CO, (CH₂)₄CO, (CH₂)₅CO, THF, -78 a 0°C; ii, E² = **88**, THF, 0 a 20°C; iii, H₂O.

Capítulo 2

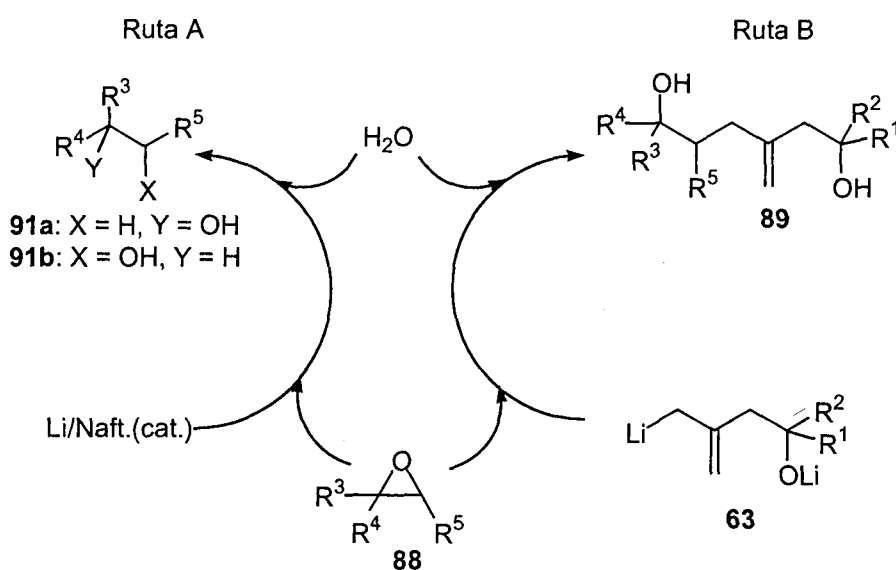
Tabla 8. Preparación de los Compuestos 89

Entr.	Cetona (E ¹)		Epóxido (E ²)				Producto ^a		
	R ¹	R ²	no.	R ³	R ⁴	R ⁵	no.	Estructura	Rto (%) ^b
1	Et	Et	88a	H	Me	H	89a		54
2	Et	Et	88b	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	89b		55
3	Et	Et	88c	H	Ph	H	89c		68
4	Et	Et	88d	H	(CH ₂) ₄	H	89d		46 ^c
5	Et	Et	88e	Me	Ph	H	89e		31
6	Et	Et	88f	- ^d		H	89f		41
7	(CH ₂) ₄		88g	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	89g		35
8	(CH ₂) ₄		88f	- ^d		H	89h		69
9	(CH ₂) ₅		88d	H	(CH ₂) ₄	H	89i		43 ^c

^a Los productos **89** se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y RMN ¹H 300 MHz) y fueron completamente caracterizados e identificados (IR, RMN ¹H y ¹³C, y espectroscopía de masas). ^b Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el compuesto **59**. ^c Sólo se obtuvo el diastereoisómero *trans* (la estereoquímica fue determinada por experimentos RMN). ^d Se empleó óxido de metilidenadaman-tanona como segundo electrófilo.

Capítulo 2

La temperatura demostró ser un factor determinante y clave en el comportamiento del intermedio organolítico **63** frente al epóxido **88**. Aunque a 0°C la reacción de apertura reductora del epóxido cabría esperar que tuviese lugar con facilidad (ruta A, **Esquema 34**), también se puede ver incrementada la reactividad del intermedio **63** como nucleófilo. En estas condiciones, fue incluso posible llevar a cabo la reacción con epóxidos en los que la apertura reductora está muy favorecida, por la elevada estabilidad del monoanión radical que se genera, tal es el caso del óxido de estireno y el óxido de α -metilestireno (Entradas 3 y 5 respectivamente, **Tabla 8**). En todos los casos, se debió emplear un exceso de epóxido, ya que en parte se consumía a través de la ruta A, no deseada.



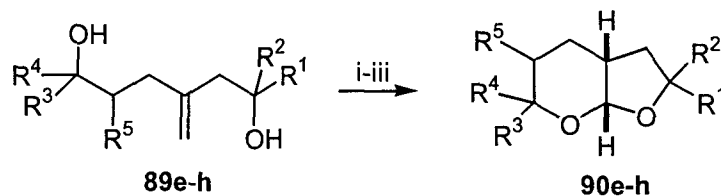
Esquema 34

3.3. Síntesis de los perhidrofuropiranos **90** a partir de los metilidendoles **89**

Los compuestos **90** se sintetizaron a partir de los dioles **89**, empleando la misma metodología descrita en el capítulo anterior para obtener los perhidrofurofuranos **37** y **53** (a partir de los dioles **35** y **52**, respectivamente), es decir hidroborcación seguida de oxidación con peróxido de hidrógeno en medio básico, y oxidación final con PCC

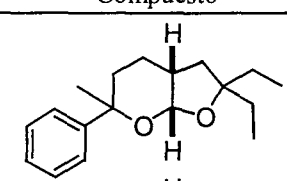
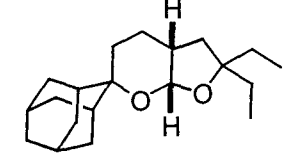
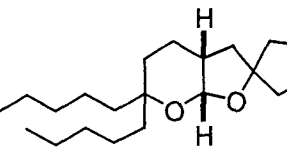
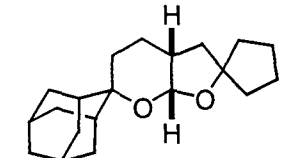
 Capítulo 2

(Esquema 35, Tabla 9). Los compuestos intermedios en esta secuencia son los análogos de 49, 50 y 51, representados en el Capítulo 1 (Figura 11).



Esquema 35. *Reactivos y condiciones:* i, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, 0°C ; ii, H_2O_2 , 33%, NaOH 3M, 0°C ; iii, PCC, CH_2Cl_2 .

Tabla 9. Síntesis de los Compuestos 90

Entrada	Diol	Producto ^a		
		nº	Compuesto	Rto (%) ^b
1	89e	90e		60
2	89f	90f		57
3	89g	90g		62
4	89h	90h		64

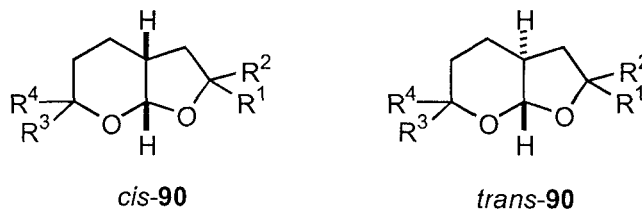
^a Los productos 90 se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y RMN ^1H 300 MHz) y fueron completamente caracterizados e identificados (IR, RMN ^1H y ^{13}C , y espectrometría de masas). ^b Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el compuesto 89. ^c Mezcla de diastereoisómeros *c.a.* 1:1.

Capítulo 2

3.4. Cálculos teóricos sobre los perhidrofuropiranos **90**

Al igual que sucedía con los perhidrofurofuranos **37** y **53**, todos los compuestos **90** aislados mostraron una esteoquímica *cis*-3a,7a (confirmada por experimentos n.O.e. de RMN). Sin embargo, en los compuestos **90f-h** se detectaron por RMN señales que pudieran corresponder al diastereoisómero *trans*, minoritario (<10%), que no se llegó a aislar en ningún caso. Toda la bibliografía consultada muestra fusiones *cis* para este tipo de sistemas.

Además, cálculos teóricos basados en el método semiempírico PM3⁸³ para los compuestos *cis*-**90** y *trans*-**90**, denotan claramente una mayor estabilidad de los diastereoisómeros *cis*, tal y como muestran los valores de las entalpías de formación (Tabla 10). Un análisis comparativo de estos resultados con los previamente mostrados para el caso de un perhidrofurofurano (**37c**), indica una menor diferencia de estabilidad entre los dos estereoisómeros de **90**, lo cual permite no descartar la posible formación del diastereoisómero *trans*, si bien cabría esperar que fuese minoritario.

Tabla 10. Entalpías de formación de los compuestos **90**

Entrada	Compuesto	ΔH_f (Kcal/mol)		
		<i>cis</i>	<i>trans</i>	$\Delta H_{f\ cis} - \Delta H_{f\ trans}$
1	90ea	-89'8 ^a	-78'6	-11'2
	90eb	-90'4 ^b	-78'5	-11'9
2	90f	-132'9	-123'0	-9'9
3	90g	-159'0	-148'9	-10'1
4	90h	-125'5	-115'5	-10'0

^a (3aR^{*}, 7aR^{*}, 6R^{*})-2,2-dietil-6-fenil-6-metilperhidrofurofurano[2,3-*b*]pirano. ^b(3aR^{*}, 7aR^{*}, 6S^{*})-2,2-dietil-6-fenil-6-metilperhidrofurofurano[2,3-*b*]pirano.

Capítulo 2

También en el caso de los perhidrofuropiranos se llevó a cabo la optimización de la geometría de dos diastereoisómeros *cis/trans* (fusión de anillos), concretamente del compuesto **90h**. Para el diastereoisómero *cis-90h* (**Figura 17**) el anillo de tetrahydrofurano presenta una conformación de sobre ligeramente distorsionado y un anillo de tetrahidropirano con una conformación de bote torcido. Sin embargo, el diastereoisómero *trans-90h* muestra el anillo de tetrahydrofurano en conformación de sobre y el de tetrahidropirano en clara conformación de silla, quedando los hidrógenos sobre los carbonos C3a y C7a en disposición *trans*-diaxial.

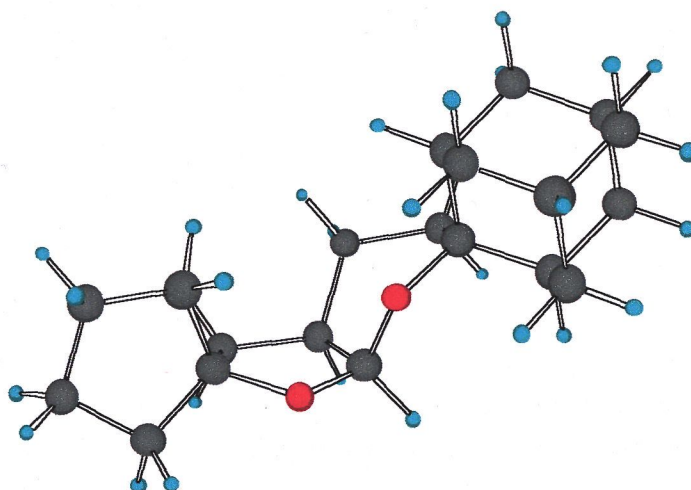


Figura 17

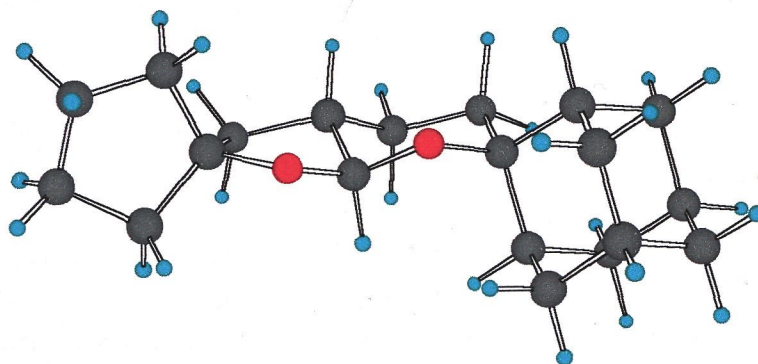
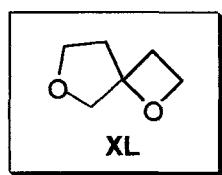


Figura 18

Capítulo 3

CAPITULO 3

SINTESIS DE COMPUESTOS QUE CONTIENEN LA UNIDAD
1,6-DIOXAESPIRO[3.4]OCTANO**1. Introducción**

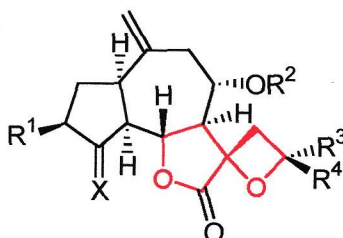
Se conoce un reducido número de productos naturales¹⁰¹ que contienen un anillo de oxetano en su estructura, cuya bioactividad se cree que podría deberse a la presencia del citado anillo (agentes de agregación de plaquetas,^{101a} anticancerígenos,¹⁰² antibióticos¹⁰³).

En los últimos años se ha mostrado un gran interés por la síntesis de productos naturales que presentan esa unidad, sobre todo como consecuencia de la elevada actividad anticancerígena del taxol y derivados.

La unidad 1,6-dioxaespiro[3.4]octano (XL) es muy poco frecuente en la naturaleza. Aparece formando parte de la estructura de las lactonas sesquiterpénicas: clementeína (XLI), clementeína B (XLII), clementeína C (XLIII), subexpinatina B (XLIV) y subexpinatina C (XLV), todas aisladas de *Centaurea clementei* Boiss. y *Centaurea canariensis* Brouss (var. *subexpinnata* Burch.) (Figura 19).¹⁰⁴

El anillo de oxetano que ocupa la posición α de la γ -lactona posee una elevada reactividad, siendo por ejemplo fácilmente abierto por nucleófilos bajo condiciones suaves (tanto en medio ácido como en medio básico).^{103b,c}

 Capítulo 3



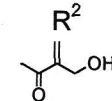
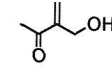
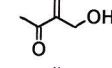
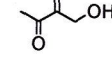
	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
XL I	CH ₂	OH		CH ₃	H
XL II	CH ₂	OH		H	CH ₃
XL III	H _β , CH _{3α}	OH		H	CH ₃
XL IV	CH ₂	H		H	CH ₃
XL V	CH ₂	H	H	H	CH ₃

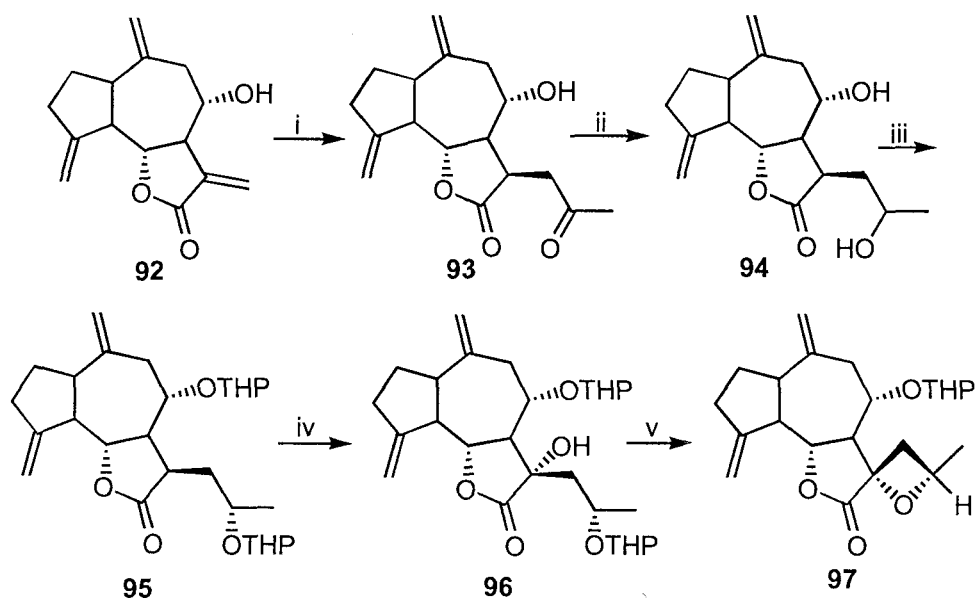
Figura 19

2. Metodologías de síntesis de 1,6-dioxaspiro[3.4]octanos

Son muy pocas las metodologías descritas en la bibliografía que permitan acceder a la unidad 1,6-dioxaspiro[3.4]octano. En la mayoría de los casos se parte de un sustrato que ya contiene un anillo de tetrahydrofurano, bien como tal o bien en forma de lactona. Además, estas metodologías conducen a productos con la unidad **XL** oxidada (β - o γ - lactonas).

Así, por ejemplo, *G. M. Massanet* y col.^{104d} consiguieron transformar la unidad de α -metiliden γ -lactona presente en la desacetilsubexpinatina **92**, en el correspondiente derivado de oxetano **97** (subexpinatina C). La secuencia de la reacción involucra la fotoadición conjugada con acetaldehído, α -hidroxilación estereoselectiva y ciclación a través de un proceso S_N2 (**Esquema 36**). Esta misma metodología fue aplicada a la síntesis de la clementeína (**XL I**) y clementeína B (**XL II**), partiendo de cinaropicrina.^{104e}

Capítulo 3

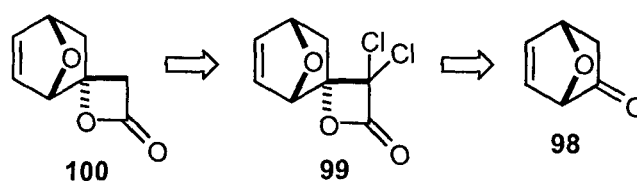


Esquema 36. Reactivos y condiciones: i, CH_3CHO , $h\nu$, 25°C ; ii, NaBH_4 , MeOH , 25°C ; iii, DHP, $p\text{-TsOH}$; iv, LDA, THF, -70°C , seguido de O_2 , 0°C y H^+ ; v, HCl - MeOH acuoso.

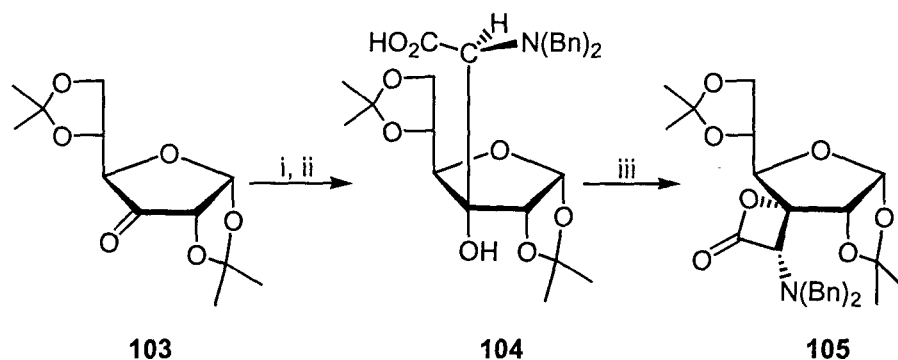
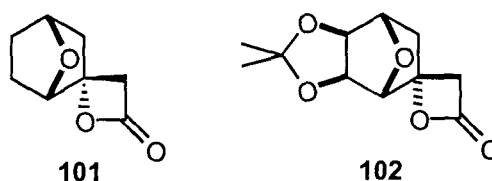
Otra metodología de síntesis de derivados que contienen la unidad XL es la descrita por *J. Plumet* y col.,¹⁰⁵ concretamente para obtener el compuesto **100** (Esquema 37). Ésta consistió en la reacción de cicloadición de dicloroceteno a la cara *exo* del grupo carbonilo de la 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona (**98**). La generación *in situ* del dicloroceteno, por deshalogenación del cloruro de tricloroacetilo con zinc activado, dio lugar a unas sales de zinc que podrían activar el grupo carbonilo, aumentando su reactividad frente al dicloroceteno. La deshalogenación de la diclorolactona **99**, con amalgama de aluminio, condujo a la correspondiente espiro β -lactona **100**. Esta metodología fue también aplicada a la síntesis de los compuestos **101** y **102**.

En un estudio sobre la síntesis asimétrica de glucosil- α -aminoácidos, *J.-P. Lavergne* y col.¹⁰⁶ describieron la síntesis de la espirolactona **105**, por adición diastereoselectiva del enolato del derivado de la glicina **106**, al grupo carbonilo de la α -D-ribohexofuranos-3-ulosa protegida **103**, seguida de hidrólisis y lactonización (Esquema 38).

 Capítulo 3



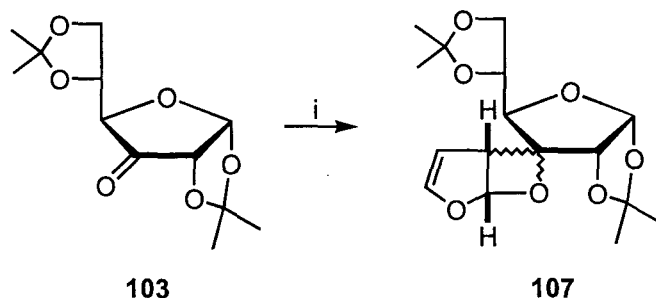
Esquema 37



Esquema 38. *Reactivos y condiciones:* i, $(\text{Bn})_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (**106**), LDA, -78°C ; ii, NaOH 2 M, dioxano/ H_2O ; iii, BOP/DIEA/ CH_2Cl_2 .

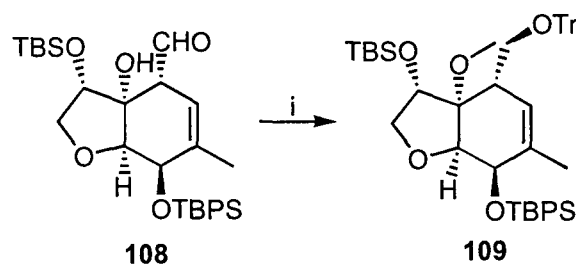
En la bibliografía consultada tan sólo aparecen dos casos en los que la unidad espiránica XL no está en forma de lactona. En el primero,¹⁰⁷ el mismo sustrato **103** fue irradiado con una lámpara de mercurio de alta presión, en presencia de furano, para dar lugar a los cuatro fotoaductos estereoisoméricos **107** (Esquema 39).

Capítulo 3



Esquema 39. *Reactivos y condiciones:* i, furano, hv.

Finalmente, *M. Hirama* y col.¹⁰⁸ describieron la obtención de **109**, como producto intermedio en la síntesis total de la milbemicina α_1 . En este caso, la unidad **XL**, presente en el sistema tricíclico **109**, surge de la reacción de **108** con triflato de tritilo en presencia de 2,6-lutidina (**Esquema 40**).

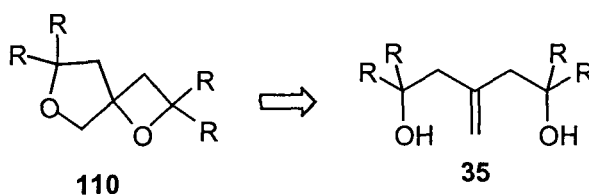


Esquema 40. *Reactivos y condiciones:* i, TrOTf (2'5 equiv.), 2,6-lutidina (5'0 equiv.) CH_2Cl_2 , 0°C.

3. Discusión de resultados. Síntesis de 1,6-dioxaespiro[3.4]octanos del tipo 110

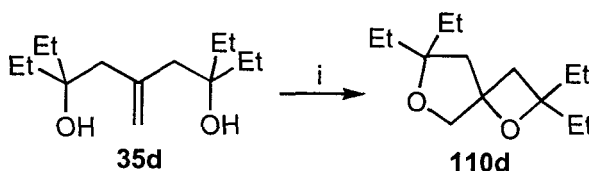
De los antecedentes anteriormente citados se infiere cierta falta de metodologías que permitan un acceso, más o menos directo, a la unidad espiránica **XL**. La estrategia de síntesis que se detalla a continuación, permitió la obtención de 1,6-dioxaespiro[3.4]octanos del tipo **110**, utilizando como productos de partida los metilidendioles **35** ya descritos en esta memoria (Capítulo 1) (**Esquema 41**).

Capítulo 3



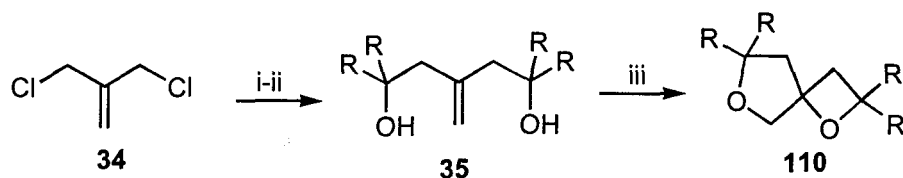
Esquema 41

Los metilidendioles **35**, sintetizados por reacción de litiación del 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (**34**), en presencia de un compuesto carbonílico (Esquema 12) presentan una reactividad interesante en una mezcla de I_2 /dioxano/ H_2O . Así, el metilidendiol **35d** en presencia de I_2 /dioxano/ H_2O y al cabo de 48 h., condujo al compuesto **110d** en un 15% de rendimiento, recuperándose el resto como material de partida (Esquema 42).



Esquema 42. *Reactivos y condiciones:* i, I_2 , dioxano/agua (7:1), rto. 15%.

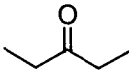
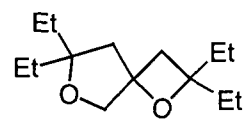
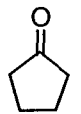
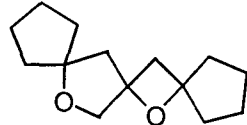
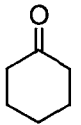
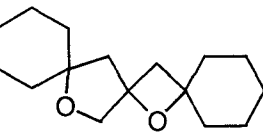
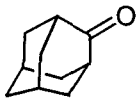
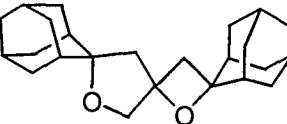
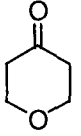
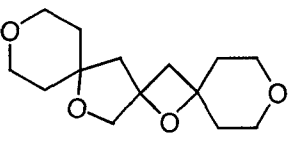
El rendimiento de esta reacción se pudo mejorar añadiendo a la mezcla de reacción óxido de plata (I). De este modo, la reacción de los metilidendioles **35** con I_2 (1'5 equiv.), Ag_2O (1'5 equiv.), en dioxano/agua 7:1 y a temperatura ambiente, condujo a los correspondientes 1,6-dioxaespiro[3.4]octanos **110** con rendimientos moderados (Esquema 43, Tabla 11).



Esquema 43. *Reactivos y condiciones:* i, Li, $C_{10}H_8$ cat.(5%), E = Et_2CO , $(CH_2)_5CO$, $(CH_2)_4CO$, $O(CH_2CH_2)_2CO$, 2-adamantanona, THF, $-78^\circ C$ a $20^\circ C$; ii, H_2O ; iii, I_2 , Ag_2O , dioxano/agua (7:1), $25^\circ C$.

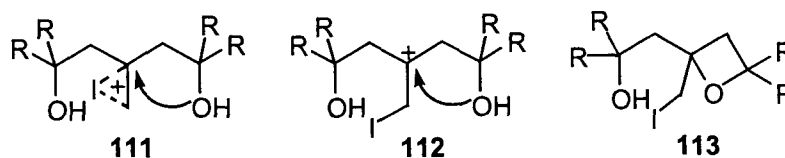
Capítulo 3

Tabla 11. Síntesis de los Compuestos **110** a partir de los dioles **35**

Entrada	Diol	R ₂ CO	Producto ^a		
			no.	Estructura	Rto.(%) ^b
1	35d		110d		60
2	35f		110f		57
3	35g		110g		63
4	35h		110h		53
5	35i		110i		57

^a Los productos **110** se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y RMN ¹H 300 MHz) y fueron completamente caracterizados e identificados (IR, RMN ¹H y ¹³C, y espectrometría de masas). ^b Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el compuesto **35**.

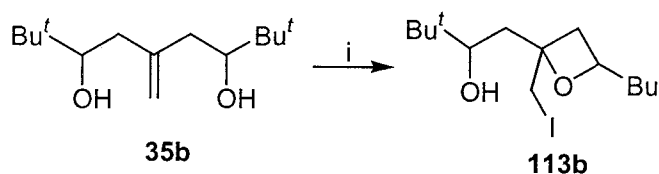
El mecanismo de obtención de **110** probablemente transcurra vía el catión yodonio **111** o vía el carbocatión **112**, que sufre el ataque intramolecular de uno de los grupos hidroxilo para dar el producto intermedio **113**, seguido de una reacción de ciclación intramolecular S_N2 entre el grupo hidroxilo y el yodo.



Capítulo 3

El papel que juega en esta reacción el Ag_2O es el de ácido de Lewis, actuando como agente de activación del haluro por coordinación, facilitando la salida de éste en el intermedio **113** y favoreciendo así la reacción de sustitución nucleófila intramolecular. Esta actividad del Ag_2O es muy conocida¹⁰⁹ y ha sido empleada con éxito para sintetizar epóxidos a partir de *trans*-1,2-halohidrinas.^{108a,108b}

La reacción del diol **35b**, bajo estas mismas condiciones condujo a un rendimiento muy bajo del compuesto dioxaspiránico correspondiente, pero permitió aislar un producto intermedio de la reacción cuyos espectros de masas y de RMN (el espectro de RMN ^{13}C muestra un CH_2 muy apantallado indicativo de la presencia de un grupo CH_2I) se correspondían con los esperados para el compuesto **113b**, lo que parece confirmar el mecanismo anteriormente expuesto (Esquema 44).

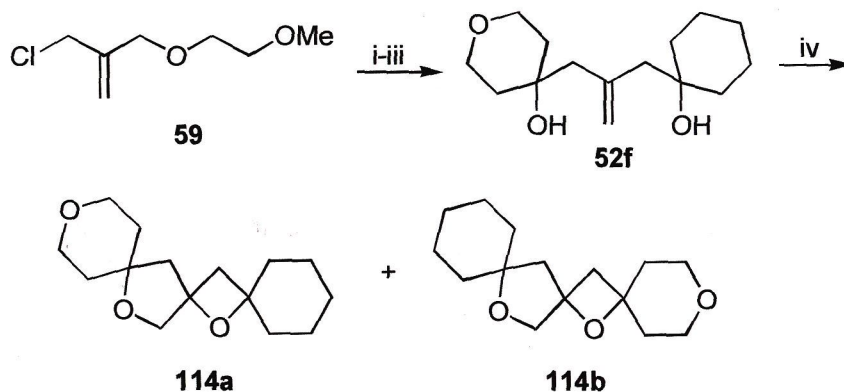


Esquema 44. *Reactivos y condiciones:* i, I_2 , Ag_2O , dioxano/agua (7:1), 25°C .

En lo que se refiere a la reactividad de los compuestos **110**, todos mostraron ser muy sensibles a la humedad y a la presencia de trazas de ácido. Generalmente todos descomponían al cabo de unos días, a excepción del compuesto **110h**, compuesto sólido que se mantuvo inalterado durante un mes.

Con la intención de extender esta metodología a la síntesis de 1,6-dioxaspiro[3.4]octanos no sustituidos simétricamente, se utilizó como diol de partida el compuesto **52f**, preparado a partir del cloroéter **57**, tetrahidro-4-*H*-piran-4-ona como primer electrófilo y ciclohexanona como segundo electrófilo, bajo las condiciones descritas en el Capítulo 1. La reacción del diol **52f** con $\text{I}_2/\text{Ag}_2\text{O}$ en dioxano/ H_2C condujo a los compuestos espiránicos tetracíclicos regioisoméricos **114**, en una proporción de 3:1 y con un rendimiento del 65% (Esquema 45).

Capítulo 3



Esquema 45. *Reactivos y condiciones:* i, Li, C₁₀H₈ (5% en moles), O(CH₂CH₂)₂CO, THF, -78 a -30°C; ii, (CH₂)₅CO, THF, -30°C, iii, H₂O; iv, I₂, Ag₂O, dioxano/agua (7:1), 25°C.

Los compuestos **110** y **114** son interesantes desde el punto de vista estructural. Así, para llevar a cabo la asignación de las señales de RMN ¹H y ¹³C fue preciso recurrir a experimentos de RMN-2D (NOESY, HETCOR y COLOC). Los resultados más representativos del compuesto **110d** se resumen en la **Tabla 12**. Igualmente, en la **Figura 20** se muestra una representación tridimensional del compuesto **110d**, optimizada con el método semiempírico PM3,⁸³ y en la que se observa una conformación plana tanto para el anillo de oxetano como para el de tetrahidrofurano, en concordancia con los diferentes experimentos de RMN.

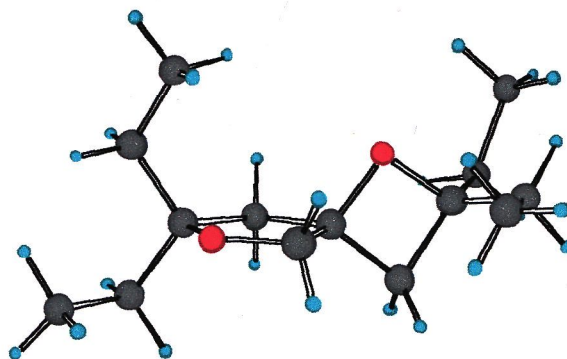
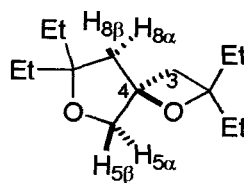


Figura 20

Capítulo 3

**110d****Tabla 12.** Correlaciones observadas por técnicas de RMN-2D en **110d**

H (δ) ^a	C ^b (δ) ^a	COLOC	NOESY
5α (3'87)	5 (78'35)		5β,3
5β (4'05)		4	5α
3 ^c (2'37)	3 (39'5)	5, 4	5α, 8α
8α (1'90)	8 (49'6)		3, 8β
8β (2'19)		4	8α

^a Desplazamiento químico en partes por millón (ppm). ^b Asignación en base a experimento HETCOR. ^c Se observó una única señal para los 2 hidrógenos

III. PARTE EXPERIMENTAL

Experimental

1. GENERAL

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

Para las mezclas frigoríficas a -78°C se utilizó acetona/nitrógeno líquido, y para las de -30°C , etanol-agua (1:1)/nitrógeno líquido.

1.1. Disolventes y reactivos

Los disolventes empleados fueron secados antes de su empleo. El tetrahidrofurano (THF) y el éter etílico se trataron previamente con sodio hilado, y a continuación se sometieron a reflujo con sodio/benzofenona e hidruro de aluminio y litio, respectivamente; el tolueno se secó a reflujo con sodio, el diclorometano fue secado a reflujo con pentóxido de fósforo, siendo todos ellos destilados en atmósfera inerte, de argón o de nitrógeno. Los demás disolventes empleados (hexano, acetato de etilo, éter etílico, metanol, etanol) fueron del mejor grado comercialmente asequibles.

El litio se utilizó en polvo (Stream o Aldrich), el sodio se empleó en barras. Los reactivos de partida comercialmente asequibles se adquirieron del mejor grado comercial, y se usaron sin posterior purificación.

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 0'001g de muestra por cada 0'150g de KBr.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ($\text{RMN-}^1\text{H}$) se realizaron en el Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con los espectrómetros Bruker AC-300 de 300 MHz y Bruker Avance DRX-500 de 500 MHz, empleando como disolvente cloroforno deuterado y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. A no ser que se

Experimental

especifique lo contrario todos los espectros de resonancia magnética nuclear de proton fueron realizados a 300 MHz. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono (RMN- ^{13}C) 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).

Los microanálisis se realizaron en el Servicio de Microanálisis de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con un analizador elemental Carlo Erba EA 1108(CHNS-O).

Los análisis de espectrometría de masas (EI-70eV) se efectuaron en un espectrómetro Shimadzu GC/HS QP-500, 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 iónico. 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 955.

1.3. Cromatografía

Para cromatografía en capa fina (CCF) se emplearon cromatoplasmas prefabricadas Schleicher & Schuell F1500/LS 254, de 20 x 20 cm de área y 0'2 mm de espesor de gel de sílice 60, 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 con alúmina básica Merck 90, 0'063-0'200 mm. Ésta se introdujo en la columna previa preparación de una papilla con el eluyente inicial, eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo o éter 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, 12 psi de presión en el inyector,

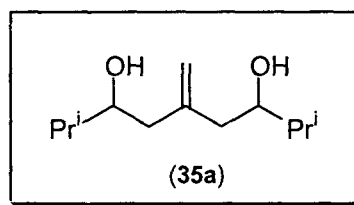
Experimental

270°C de temperatura de los bloques de inyección y detección, 0'2 μ l de volumen de muestra, y una velocidad de registro de 5 mm/min; el programa de temperatura seleccionado fue 60°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 μ m. Los tiempos de retención vienen dados bajo esas condiciones en minutos.

2. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 1

2.1. Preparación de los compuestos (35) y (41)

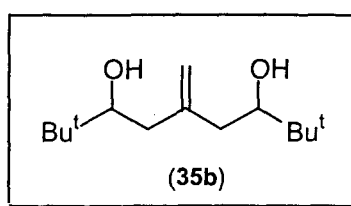
Procedimiento General. Se adicionó una disolución de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (0'16 ml, 2 mmol) y el correspondiente electrófilo (3'96 mmol) en THF (6 ml) sobre una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (25 mg, 0'2 mmol) en THF (6ml) a -78°C. Una vez alcanzada la temperatura ambiente se mantuvo la agitación durante 8 h. Luego fue hidrolizada con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida (15 Torr), el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), que permitió aislar los compuestos (35) y (41). Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación:



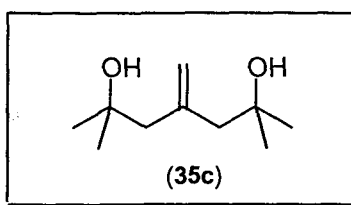
dl y meso-2,8-dimetil-5-metilidenononano-3,7-diol (35a):^{41ba,41ck} aceite incoloro; t_r 10'68; R_f 0'47 (hexano/acetato de etilo 3:2); ν (líquido) 3360 (OH), 3060, 1630

 Experimental

(C=CH), y 1050 cm^{-1} (CO); δ_{H} 0'80-1'10 (24H, m, $8\times\text{CH}_3$), 1'60-1'75 (4H, m, $4\times\text{CHCH}_3$), 2'00-2'15, 2'20-2'35 (8H, 2m, $4\times\text{CH}_2\text{CO}$), 2'85 (4H, s, $4\times\text{OH}$), 3'40-3'60 (4H, m, $4\times\text{CHOH}$), 4'88, y 4'99 (4H, s, $2\times\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_{C} 17'3, 17'7, 18'4, 18'55 ($8\times\text{CH}_3$), 33'4, 33'5 ($4\times\text{CHCH}_3$), 40'12, 41'25 ($4\times\text{CH}_2\text{CO}$), 73'75, 74'85 ($4\times\text{CO}$), 114'95, 114'5 ($2\times\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 144'5, y 145'15 ($2\times\text{C}=\text{CH}_2$); m/z 157 (M^+-43 , 1%), 145 (33), 95 (100), 81 (20), 73 (68), 69 (17), 68 (23), 67 (15), 57 (11), 56 (12), 55 (45), 43 (31) y 41 (29). Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2 \cdot 1/3\text{ H}_2\text{O}$ C, 69'86; H, 12'05, encontrado C, 69'7; H, 11'7.

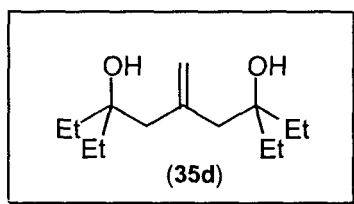


dl y meso-2,2,8,8-Tetrametil-5-metilidenonono-3,7-diol (35b): cristales incoloros; t_{r} 11'760 y 11'757; R_{f} 0'73 (hexano/acetato de etilo 1:1); p.f. 50-52°C; ν (KBr) 3394 (OH), 3072, 1645 (C=CH), y 1032 cm^{-1} (CO); δ_{H} 0'93 (36H , s, $12\times\text{CH}_3$), 2'00 (4H, dd, $J = 14'0$, $11'0$, $4\times\text{HCHCOH}$), 2'35 (4H, d, $J = 14'0$, $4\times\text{HCHCOH}$), 3'32 (4H, dd, $J = 11'0$, $1'8$, $4\times\text{CH}$), y 5'01 (4H, s, $4\times\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_{C} 25'7 ($12\times\text{CH}_3$), 34'55 ($4\times\text{CCH}_3$), 37'8 ($4\times\text{CH}_2\text{CO}$), 76'3 ($4\times\text{CHOH}$), 115'55 ($2\times\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), y 145'3 ($2\times\text{C}=\text{CH}_2$); m/z 174 (M^+-54 , 1%), 135 (16), 109 (12), 71 (26), 58 (33), 57 (78), 56 (20), 55 (16), 44 (38), 43 (100), 42 (34), y 41 (67); HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2$ 228'2089, ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{O}$) 195'1749, encontrado 195'1743.

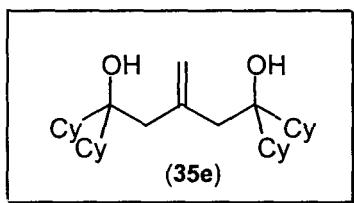


 Experimental

2,6-Dimetil-5-metilidenheptano-2,6-diol (35c):^{41ba,41ck} cristales incoloros; p.f. 77-79°C; t_r 8'13; R_f 0'20 (hexano/acetato de etilo 3:2) v (KBr): 3300 (OH), 3060, 1630 (C=CH), y 1130 cm^{-1} (CO); δ_H 1'22 (12H, s, 4xCH₃), 2'39 (4H, s, 2xCH₂CO), 3'25 (2H, s, 2xOH), y 4'91 (2H, s, H₂C=C); δ_C 29'85 (4xCH₃), 49'75 (2xCH₂CO), 70'85 (2xCO), 117'65 (H₂C=C), y 144'25 (C=CH₂); m/z 142 (M⁺-30, 1%), 123 (34), 98 (32), 85 (13), 83 (78), 81 (11), 70 (12), 59 (100), 58 (12), 57 (15), 56 (81), 55 (19), 43 (58), y 41 (21).

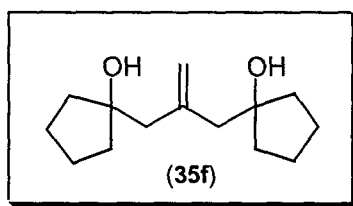


3,7-Diethyl-5-metilidenonano-3,7-diol (35d):^{41ba,41ck} cristales incoloros; p.f. 57-59°C; t_r 12'06; R_f 0'44 (hexano/acetato de etilo 4:1); v (KBr): 3320 (OH), 3060, 1630 (C=CH), y 960 cm^{-1} (CO); δ_H 0'84 (12H, t, $J = 7'5$, 4xCH₃), 1'45 (8H, c, $J = 7'5$, 4xCH₂CH₃), 2'42 (4H, s, 2xCH₂C=CH₂), 3'45 (2H, s, 2xOH) y 4'85 (2H, s, H₂C=C); δ_C 7'85 (4xCH₃), 31'2 (4xCH₂CH₃), 44'5 (2xCH₂C=C), 74'75 (2xCO), 117'25 (H₂C=C), y 144'3 (C=CH₂); m/z 199 (M⁺-29, 1%), 181 (20), 163 (66), 124 (39), 109 (52), 105 (17), 96 (10), 95 (92), 87 (97), 82 (11), 81 (12), 69 (29), 67 (15), 57 (100), 55 (15), 45 (45), 43 (19), y 41 (26). Análisis calculado para C₁₄H₂₈O₂·1/4 H₂O C, 72'21; H, 12'23, encontrado C, 72'2; H, 11'8.

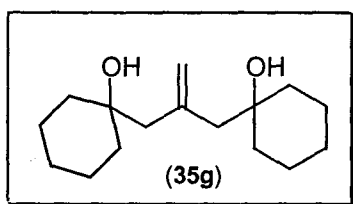


Experimental

1,1,5,5-Tetraciclohexil-3-metilidenpentano-1,5-diol (35e): cristales incoloros; p.f. 126-128°C; t_r 16'34; ν (KBr) 3250 (OH), 3062, 1633 (C=CH), y 1120 cm^{-1} (CO); δ_H (C_6D_6) 1'11-1'68, 1'78-1'91 [44H, 2m, 4x(CH₂)₅, 4xCH], 2'65 (4H, s ancho, 2xCH₂CO), y 4'94 (2H, s, H₂C=C); δ_C (C_6D_6) 27'15, 27'65, 27'8, 28'05 [4x(CH₂)₅], 42'05 (2xCH₂CO), 46'7 (2xCH), 77'75 (2xCO), 117'25 (H₂C=C), y 149'3 (C=CH₂); m/z 444 (M^+ , <1%), 111 (32), 95 (11), 83 (100), 55 (53), 41 (42), y 40 (11); HRMS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_2$ 444'3967, encontrado 444'3984.

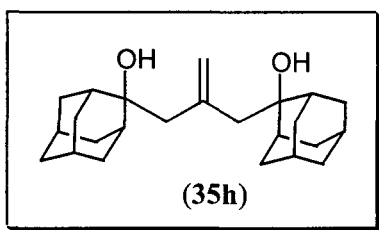


1-[2-(1-Hidroxiciclopentilmetil)alil]ciclopentan-1-ol (35f):^{41ba,41ck} cristales incoloros; p.f. 75-77°C; t_r 13'45; R_f 0'44 (hexano/acetato de etilo 3:2); ν (KBr): 3360 (OH), 3060, 1620 (C=CH), y 1000 cm^{-1} (CO); δ_H 1'50-1'90 [16H, m, 2x(CH₂)₄], 2'48 (4H, s, 2xCH₂C=C), 3'14 (2H, s, 2xOH), y 4'93 (2H, s, H₂C=C); δ_C 23'35, 39'75, 47'5 [2x(CH₂)₄], 81'75 (2xCO), 116'65 (H₂C=C), y 144'95 (C=CH₂); m/z 206 (M^+ -18, 2%), 177 (27), 149 (15), 122 (71), 108 (13), 107 (78), 103 (15), 94 (25), 93 (55), 91 (11), 89 (100), 81 (12), 80 (13), 79 (30), 77 (11), 67 (76), 57 (23), 56 (14), 55 (68), 53 (11), 43 (22) y 41 (46). Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ C, 73'48; H, 10'79, encontrado C, 74'5; H, 11'6.

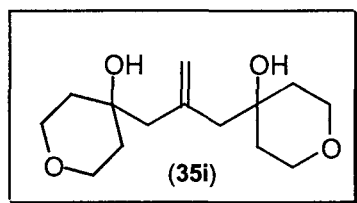


Experimental

1-[2-(1-Hidroxiciclohexilmetil)alil]ciclohexan-1-ol (35g):^{41ba,41ck} cristales incoloros; p.f. 78-80°C; t_r 15'15; R_f 0'33 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (KBr): 3280 (OH), 3060, 1630 (C=CH), y 1000 cm^{-1} (CO); δ_H 1'15-1'75 [20H, m, 2x(CH₂)₅], 2'38 (4H, s, 2xCH₂C=C), 2'95 (2H, s, 2xOH), y 4'91 (2H, s, H₂C=C); δ_C 22'25, 25'55, 38'0 [2x(CH₂)₅], 71'4 (2xCO), 117'45 (H₂C=C), y 143'15 (C=CH₂); m/z 252 (M⁺, <1%), 136 (71), 122 (16), 121 (67), 117 (20), 107 (16), 100 (12), 99 (100), 94 (24), 93 (20), 81 (80), 80 (12), 79 (24), 69 (16), 67 (11), 55 (46), 43 (19), 42 (10), y 41 (31). Análisis calculado para C₁₈H₂₈O₂·1/4 H₂O C, 74'81; H, 11'18, encontrado C, 74'9; H, 11'0.



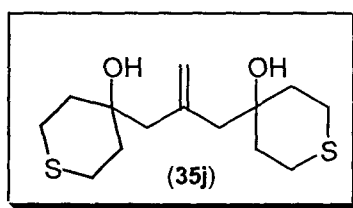
2-[2-(2-hidroxi-2-adamantilmetil)alil]-2-adamantanol (35h); t_r 13'61; R_f 0'73 (hexano/acetato de etilo 4:1); p.f.: 215-217°C; ν (KBr) 3335 (OH), 3060, 1622 (C=CH), y 1038, 998 cm^{-1} (CO); δ_H 1'25-2'18 (28H, m, 10xCHCH₂, 8xCH₂CH), 2'63 (4H, s, 2xCH₂=CCH₂), 2'87 (2H, s ancho, 2xOH), y 4'97 (2H, H₂C=C); δ_C 27'25, 27'3, 38'35 (8xCH), 33'05, 34'65, 37'4, 44'3 (12xCH₂), 75'25 (2xCOH), 118'1 (2xH₂C=C), y 143'45 (2xC=CH₂); m/z 206 (M⁺-150, 1%), 151 (100), 91 (22), 81 (11), 79 (15), 67 (11), 55 (17), y 41 (21).



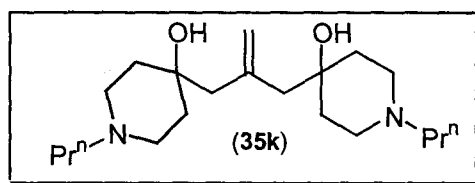
4-[2-(4-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)alil]tetrahidro-2H-piran-4-ol (35i): aceite incoloro; t_r 16'45 ; R_f 0'53 (metanol); ν (líquido) 3342 (OH), 3096, 1635

Experimental

(C=CH), 1109, 1061, y 1026 cm^{-1} (CO); δ_{H} 1'66, 1'85 (8H, 2s anchos, $4\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1'91, 1'95, 2'31, 2'83 (4H, 4d, $J = 6'1, 13'4$, $2\times\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 3'39-3'93 (8H, m, $4\times\text{CH}_2\text{O}$) 4'78, 4'98 (2H, 2s, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_{C} 37'2, 37'85, 39'4 ($2\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 49'2, 51'35 ($2\times\text{CH}_2=\text{C}$), 72'35, 73'9 ($2\times\text{CO}$), 116'05 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), y 141'95 ($\text{C}=\text{CH}_2$); m/z 238 ($\text{M}^+ - 18$, <1%), 138 (22), 123 (26), 120 (11), 101 (77), 93 (20), 91 (13), 83 (100), 79 (18), 73 (15), 71 (58), 57 (11), 55 (31), 53 (40), 43 (55), 42 (20), 41 (34), y 40 (15); HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 256'1675, ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$) 238'1568, encontrado 238'1553.

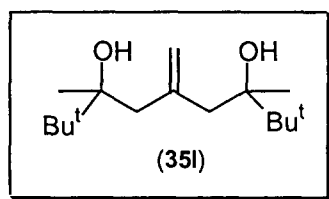


4-[2-(4-Hidroxitetrahidro-2H-4-tiopiranilmetil)alil]tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol (35j): aceite incoloro; t_{r} 17'86; R_{f} 0'80 (metanol); ν (líquido) 3391 (OH), 3095, 1638 (C=CH), y 1073 cm^{-1} (CO); δ_{H} 1'68-1'87 (8H, m, $4\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1'97 (2H, s ancho, $2\times\text{OH}$), 2'35 (4H, s, $2\times\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2'35-2'47, 2'63-2'94 (8H, 2m, $4\times\text{CH}_2\text{S}$), y 4'97 (2H, s, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_{C} 24'45 ($4\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 39'0 ($2\times\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 49'6 ($4\times\text{CH}_2\text{S}$), 70'1 ($2\times\text{CO}$), 119'35 ($\text{CH}_2=\text{C}$), y 141'3 ($\text{C}=\text{CH}_2$); m/z 290 ($\text{M}^+ + 2$, <1%), 288 (M^+ , <1%), 172 (44), 154 (29), 139 (34), 126 (11), 117 (70), 116 (25), 115 (15), 111 (11), 107 (16), 105 (12), 99 (100), 97 (17), 93 (18), 91 (15), 89 (11), 88 (11), 87 (23), 83 (38), 79 (16), 77 (10), 73 (13), 71 (22), 67 (10), 65 (14), 61 (42), 60 (11), 59 (14), 57 (11), 55 (81), 53 (26), 47 (31), 46 (15), 45 (38), 43 (47), 41 (41), y 40 (17); HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}_2$ 288'1217, encontrado 288'1228.



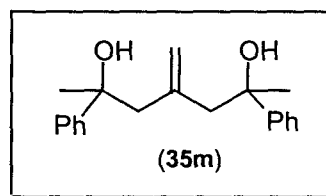
 Experimental

4-[2-(4-Hidroxi-1-propil-4-piperidilmetil)alil]-1-propilpiperidin-4-ol (**35k**): aceite incoloro; t_r 20'21; R_f 0'18 (metanol); ν (líquido) 3369 (OH), 3066, 1629 (C=CH), 1139, 1065, y 1105 (CO, CN) cm^{-1} ; δ_H 0'86 (6H, t, $J = 7.4$, $2 \times \text{CH}_3$), 1'41- 1'80 (12H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2'24-2'32 (8H, m, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2'36 (4H, s, $2 \times \text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2'53-2'65 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), y 4'91 (2H, s, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_C 12'05 ($2 \times \text{CH}_3$), 20'25 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 37'65 ($4 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 49'6, 60'8 ($6 \times \text{CN}$), 49'7 ($2 \times \text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 70'35 ($2 \times \text{CO}$), 118'45 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), y 142'35 ($\text{C}=\text{CH}_2$); m/z 320 ($\text{M}^+ - 18$, <1%), 168 (10), 150 (12), 143 (12), 140 (14), 114 (100), 112 (39), 86 (16), 84 (13), 72 (25), 70 (13), 36 (19), 55 (22), 44 (21), 43 (93), 41 (32), y 40 (19).

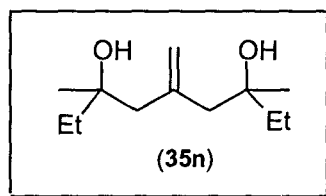


dl y meso-2,2,3,7,8,8-Hexametil-5-metilidennonano-3,7-diol (**35l**): (primer diastereoisómero): cristales incoloros; P. f. 50-52°C; t_r 13'82; R_f 0'62 (hexano/acetato de etilo 2:1); ν (líquido) 3404 (OH), 3060, 1637 (C=CH), y 1049 cm^{-1} (CO); δ_H 0'94 [18H, s, $2 \times (\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1'08 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 2'08-2'32 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{CO}$), y 4'83 (2H, s, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_C 21'2 ($2 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 25'30 [$2 \times (\text{CH}_3)_3\text{C}$], 38'45 [$2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$], 42'05 ($2 \times \text{CH}_2\text{CO}$), 76'0 ($2 \times \text{CO}$), 117'95 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), y 147'7 ($\text{C}=\text{CH}_2$); m/z 181 ($\text{M}^+ - 75$, 1%), 123 (11), 101 (11), 83 (13), 57 (44), 55 (13), 44 (100), y 43 (54); HRMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$ 256'2402, ($\text{M}^+ - \text{H}_3\text{O}_2$) 221'2269, encontrado 221'2298 (segundo diastereoisómero): cristales incoloros; P. f. 50-52°C; t_r 13'91; R_f 0'62 (hexano/acetato de etilo 2:1); ν (líquido) 3404 (OH), 3060, 1637 (C=CH), y 1049 cm^{-1} (CO); δ_H 0'96 [18H, s, $2 \times (\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1'15 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 2'37-2'49 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{CO}$), y 4'98 (2H, s, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_C 22'5 ($2 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 25'40 [$2 \times (\text{CH}_3)_3\text{C}$], 38'15 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 43'55 ($2 \times \text{CH}_2\text{CO}$), 76'6 ($2 \times \text{CO}$), 118'4 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), y 146'1 ($\text{C}=\text{CH}_2$); m/z 163 ($\text{M}^+ - 93$, 1%), 123 (11), 101 (14), 83 (13), 57 (48), 44 (100), y 43 (58).

 Experimental

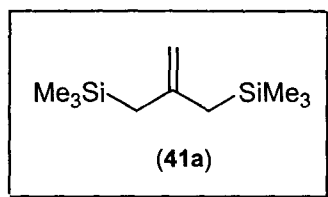


2,6-Difenil-4-metilidenheptano-2,6-diol (35m): aceite incoloro; t_r 15'81; R_f 0'75 (hexano/acetato de etilo 1:1); ν (líquido) 3402 (OH), 3060, 3023, 1637 (C=CH), y 1051 cm^{-1} (CO); δ_H 1'46, 1'50 (6H, 2s, 2xCH₃), 2'28-2'57 (2H, m, CH₂CO), 4'76, 4'85 (2H, 2s, H₂C=C), y 7'18-7'38 (10H, m, ArH); δ_C 29'9, 30'55 (2xCH₃), 50'35, 50'45 (2xCH₂CO), 74'0, 74'3 (2xCO), 119'55, 119'65 (2xH₂C=C), 124'75, 124'8, 126'45, 126'55, 128'0, 142'75, 143'05, 147'9, y 148'1 (12xArC y C=CH₂); m/z 260 (M^+ -36, 1%), 158 (25), 143 (69), 142 (11), 141 (12), 129 (14), 128 (23), 121 (27), 120 (10), 115 (14), 105 (54), 91 (15), 78 (10), 77 (51), 51 (26), y 43 (100); HRMS calculado para C₂₀H₂₄O₂ 296'1776, (M^+ -2H₂O) 260'1565, encontrado 260'1564.

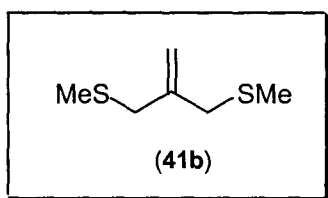


dl y meso-3,7-Dimetil-5-metilidenononano-3,7-diol (35n): aceite incoloro; t_r 11'29; R_f 0'23 (hexano/dietil éter 2:1); ν (líquido) 3425 (OH), 3068, 1633 (C=CH), y 1059 cm^{-1} (CO); δ_H 0'90, 0'91 (12H, 2t, $J = 7'6$, 4xCH₃CH₂), 1'13, 1'14 (12H, 2s, 4xCH₃CO), 1'49 (8H, c, $J = 7'6$, 4xCH₂CH₃), 2'04-2'54 (4H, 2m, 4xCH₂C=C), y 4'91 (4H, d, $J = 2'1$, 2xH₂C=C); δ_C 8'35 (4xCH₃CH₂), 26'35, 26'6 (4xCH₃CO), 35'15, 35'6 (4xCH₂CH₃), 47'5, 47'6 (4xCH₂C=C), 73'0 (4xCO), 117'75, 117'8 (2xH₂C=C), y 144'25 (2xC=CH₂); m/z 153 (M^+ -47, <1%), 95 (27), 73 (36), 57 (16), 55 (22), y 43 (100); HRMS calculado para C₁₂H₂₄O₂ 200'1766, (M^+ -CH₃O) 167'1436, encontrado 167'1452.

 Experimental



3-Trimethylsilyl-2-(trimethylsilylmethyl)prop-1-eno (41a): aceite incoloro; t_f 7'26; R_f 0'91 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 3073, 1629 (C=CH), y 1252 (CSi) cm^{-1} ; δ_H 0'05 (18H, s, 6xCH₃), 1'49 (4H, s, 2xCH₂Si), y 4'39 (2H, s, H₂C=C); δ_C -1'3 (6xCH₃), 29'3 (2xCH₂Si), 105'5 (H₂C=C), y 145'1 (C=CH₂); m/z 202 (M^+ +2, <1%), 200 (M^+ , 8%), 185 (11), 112 (45), 97 (21), 74 (15), 73 (100), 45 (41), 44 (10), y 43 (18); HRMS calculado para C₁₀H₂₄Si₂ 200'1417, encontrado 200'1420.



3-Methylsulfanyl-2-methylsulfanylmethylprop-1-eno (41b): aceite incoloro; t_f 9'15; R_f 0'56 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 3078, 1653 (C=CH) cm^{-1} ; δ_H 1'95 (6H, s, 2xCH₃), 3'24 (4H, s, 2xCH₂S), y 4'96 (2H, s, H₂C=C); δ_C 14'75 (2xCH₃), 37'5 (2xCH₂S), 115'25 (H₂C=C), y 139'9 (C=CH₂); m/z 150 (M^+ +2, <1%), 148 (8), 101 (54), 100 (13), 99 (18), 85 (100), 61 (46), 59 (12), 55 (22), 53 (16), 47 (14), 46 (13), 45 (51), y 40 (17); HRMS calculado para C₆H₁₂S₂ 148'0380, encontrado 148'0386.

2.2. Hidroboración-oxidación de los dioles (35)

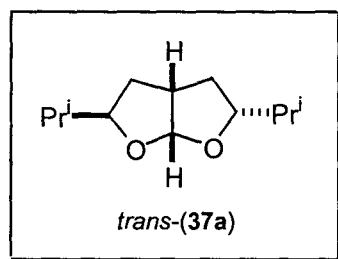
Procedimiento general. Se adicionó una disolución de BH₃·THF 1M (5 mmol) sobre el correspondiente metilidendiol (35) (1 mmol) a 0°C y se mantuvo la agitación durante 6 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 ml) a 0°C y después de 5 min se adicionó una disolución de NaOH 3M (10 ml) seguido de una disolución de H₂O₂ (33% vol.) (10 ml). Se mantuvo la agitación durante 8 h. La mezcla de reacción fue

Experimental

extraída con acetato de etilo (3x15ml), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida (15 Torr), se obtuvieron los correspondientes trioles que fueron empleados en la siguiente reacción sin purificación previa.

2.3. Preparación de los Perhidrofuro[2,3-b]furanos (37)**2.3.1 Preparación de los Perhidrofuro[2,3-b]furanos (37a) y (37b)**

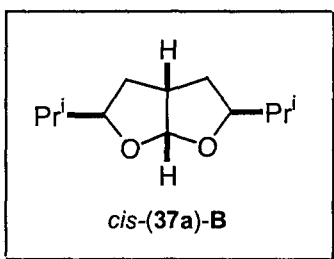
Procedimiento general. Se adicionó el complejo $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuCl}_2$ (767 mg, 0,8 mmol) sobre una disolución del correspondiente triol (1 mmol) derivado de (35) (véase el apartado 2.2), en benceno (10 ml). Se mantuvo la agitación de la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente y luego se pasó la mezcla a través de una columna cromatográfica que contenía alúmina neutra. Se eliminó el disolvente a presión reducida (15 Torr), y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) dando lugar a los productos (37a) y (37b) (Método A, Tabla 4).



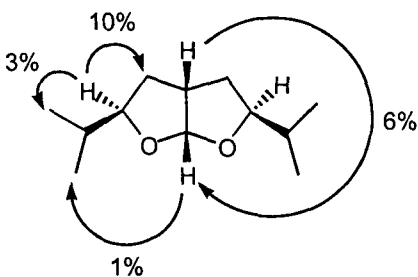
(2R*, 3aS*, 5R*, 6aR*)-2,5-Diisopropilperhidrofuro[2,3-b]furano (trans-37a): aceite incoloro; t_f 10'82; R_f 0'12 (hexano/ acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 1031 cm^{-1} (CO); δ_H 0'86, 0'88 (6H, 2d, $J = 6'4, 6'7, 2x\text{CH}_3$), 0'99 (6H, d, $J = 6'7, 2x\text{CH}_3$), 1'18-1'28 (2H, m, $2x\text{CHCH}_3$), 1'51-1'86 (4H, m, $2x\text{CH}_2$), 2'72-2'89 (1H, m, CH_2CHCH_2), 3'41-3'49, 3'65-3'89 (2H, 2m, $2x\text{CH}_2\text{CHO}$), y 5'30 (1H, d, $J = 5'5, \text{OCHO}$); δ_C 18'35, 18'4, 19'65, 19'75 ($4x\text{CH}_3$), 32'55, 32'95 ($2x\text{CHCH}_3$), 35'0, 35'95 ($2x\text{CH}_2$), 43'2 (CH_2CHCH_2), 82'75, 84'4 ($2x\text{COCH}_2$), y 108'5 (OCO); m/z 156 ($\text{M}^+ - 42, 5\%$), 155 (48), 137 (13), 109 (14), 95 (11), 93 (40), 82 (12), 81 (10), 71 (10), 70 (13), 69 (52),

 Experimental

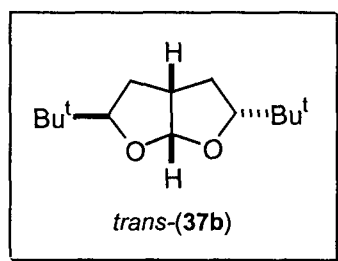
67 (13), 57 (20), 56 (26), 55 (36), 44 (100), 43 (71), y 42 (13); HRMS calculado para $C_{12}H_{22}O_2$ 198'1620, encontrado 198'1592.



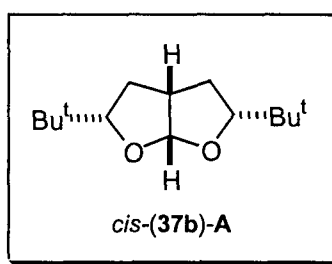
(2R, 3as, 5S, 6a α)-2,5-Diisopropilperhidrofuro[2,3-b]furano (cis-37a-B): aceite incoloro; t_r 10'97; R_f 0'12 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 1031 cm^{-1} (CO); δ_H 0'84, 0'99 (12xH, 2d, $J = 6'4$, 4xCH₃), 1'18-1'23 (2H, m, 2xCHCH₃), 1'54-1'67, 1'71-1'80 (4H, 2m, 2xCH₂), 2'85-2'98 (1H, m, CH₂CHCH₂), 3'74-3'90 (2H, 2m, 2xCH₂CHO), y 5'70 (1H, d, $J = 5'2$, OCHO); δ_C 18'3, 18'4, 19'45, 19'5 (4xCH₃), 32'55, 32'95 (2xCHCH₃), 35'0, 36'0 (2xCH₂), 43'15 (CH₂CHCH₂), 85'35, 86'65 (2xCOCH₂), y 108'75 (OCO); m/z 156 ($M^+ - 42$, 7%), 155 (64), 137 (14), 109 (17), 95 (15), 93 (49), 83 (10), 82 (12), 81 (11), 71 (14), 70 (15), 69 (62), 67 (15), 57 (24), 56 (33), 55 (43), 44 (100), 43 (82), y 42 (16); HRMS calculado para $C_{12}H_{22}O_2$ 198'1620, encontrado 198'1592.



Experimental



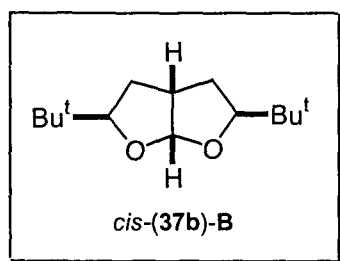
(2R*, 3aS*, 5R*, 6aR*)-2,5-Di(terc-butil)perhidrofuro[2,3-b]furano (trans-37b): aceite incoloro; t_r 11'75; R_f 0'77 (hexano/dietil éter 3:2); ν (líquido) 1128 cm^{-1} (CO); δ_H 0'89, 0'92 [18H, 2s, 2x(CH₃)₃C], 1'33-1'45, 1'63-1'76 (4H, 2m, 2xCH₂), 2'73-2'82 (1H, m, CH₂CHCH₂), 3'50-3'55, 3'74-3'80 (2H, 2m, 2xCH₂CHO), y 5'57 (1H, d, $J = 5'5$, OCHO); δ_C 25'6, 25'95 (6xCH₃), 32'15, 33'0 (2xCH₂), 43'1 (CH₂CHCH₂), 85'2, 86'9 (2xCOCH₂), y 108'5 (OCO); m/z 193 ($M^+ - 33$, <1%), 170 (11), 169 (100), 151 (16), 125 (22), 123 (18), 121 (18), 109 (26), 107 (73), 95 (12), 83 (63), 81 (17), 71 (25), 70 (66), 69 (24), 67 (15), 57 (71), 56 (10), 55 (61), 53 (11), 44 (53), 43 (83), y 42 (15).



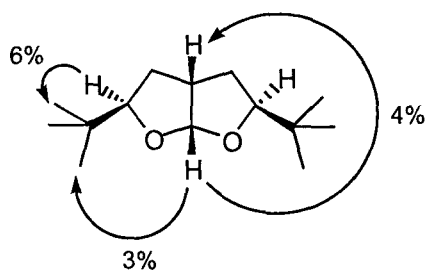
(2R, 3a α , 5S, 6a α s)-2,5-Di(terc-butil)perhidrofuro[2,3-b]furano (cis-37b-A): aceite incoloro; t_r 12'00; R_f 0'77 (hexano/dietil éter 3:2); ν (líquido) 1050 cm^{-1} (CO); δ_H 0'92 [18H, s, 2x(CH₃)₃C], 1'22-1'47 (4H, m, 2xCH₂), 2'65-2'71 (1H, m, CH₂CHCH₂), 3'50-3'56 (2H, m, 2xCH₂CHO), y 5'40 (1H, d, $J = 5'2$, OCHO); δ_C 25'55 (6xCH₃), 33'15 (2xCH₂), 42'75 (CH₂CHCH₂), 89'0 (2xCOCH₂), y 108'3 (OCHO); m/z 211 ($M^+ - 15$, <1%), 169 (69), 151 (15), 123 (14), 121 (16), 109 (23), 107 (62), 95 (10), 83 (54), 81

 Experimental

(17), 71 (20), 70 (50), 69 (21), 67 (12), 57 (61), 55 (53), 44 (100), 43 (82), y 42 (16);
 HRMS calculado para $C_{14}H_{26}O_2$ 226'1933, ($M^+ - C_2H_5$) 197'1541, encontrado 197'1554.



(2*R*, 3*as*, 5*S*, 6*ar*)-2,5-Di(terc-butil)perhidrofuro[2,3-*b*]furano (cis-37b-B): aceite incoloro; t_r 11'85; R_f 0'77 (hexano/dietil éter 3:2); ν (líquido) 1074 cm^{-1} (CO); δ_H 0'87 [18H, s, 2x(CH₃)₃C], 1'57-1'62, 1'79-1'86 (4H, 2m, 2xCH₂), 2'69-2'87 (1H, m, CH₂CHCH₂), 3'83-3'96 (2H, m, 2xCH₂CHO), y 5'67 (1H, d, $J = 5'0$, OCHO); δ_C 25'7 (6xCH₃), 33'45, 33'6 (2xCH₂), 42'95 (CH₂CHCH₂), 87'45 (2xCOCH₂), y 109'15 (OCO); m/z 193 ($M^+ - 33$, <1%), 170 (12), 169 (100), 151 (13), 125 (21), 123 (17), 121 (19), 109 (27), 107 (73), 95 (13), 83 (69), 71 (28), 70 (70), 69 (25), 67 (14), 57 (76), 55 (67), 53 (10), 44 (73), 43 (89), y 42 (17).

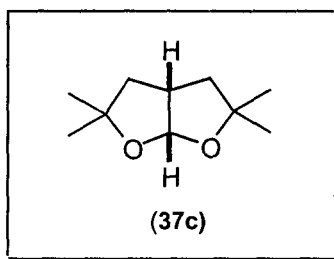


2.3.2. Preparación de los Perhidrofuro[2,3-*b*]furanos (37c-e, g, i, l-m)

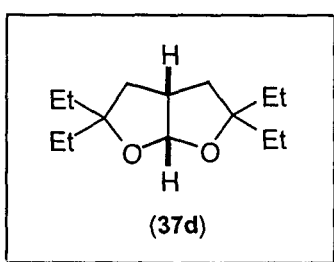
Procedimiento general. Se añadió clorocromato de piridinio (2'4 mmol, 254 mg) sobre una disolución del correspondiente triol (1 mmol), derivado del metilidendiol 35 (véase apartado 2.2), en CH₂Cl₂ (5 ml) y la agitación se matuvo durante 6 h a temperatura ambiente. Luego se pasó la mezcla a través de una columna cromat-

 Experimental

toográfica que contenía alumina, el disolvente se eliminó a presión reducida (15 Torr), y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), para aislar los compuestos **37c-e**, **g**, **i** y **l-m** (Método B, **Tabla 4**).



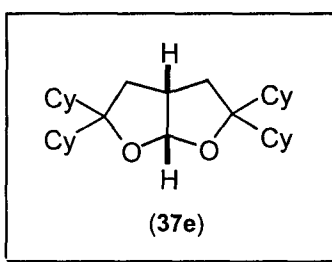
2,2,5,5-Tetrametilperhidrofuro[2,3-b]furano (37c): aceite incoloro; t_r 6'44; R_f 0'27 (hexano/acetato de etilo 7:3); ν (líquido) 1090 y 1024 cm^{-1} (CO); δ_H 1'20, 1'41 (12H, 2s, 4xCH₃), 1'69, 2'00 (4H, 2dd, $J = 12'8, 5'5$ y $12'8, 9'8$, 2xCH₂), 3'0 (1H, ddd, $J = 12'8, 9'8, 5'5$, CHCH₂), y 5'66 (1H, d, $J = 5'5$, OCHO); δ_C 29'2, 29'3 (4xCH₃), 44'5 (CHCH₂), 44'95 (2xCH₂), 83'25 (2xCOCH₂), y 109'35 (OCO); m/z 170 (M^+ , <1%), 155 (36), 109 (20), 107 (10), 97 (10), 95 (21), 70 (12), 69 (19), 67 (11), 59 (21), 57 (10), 56 (31), 55 (20), 44 (34), y 43 (100); HRMS calculado para C₁₀H₁₈O₂ 170'1307, (M^+ -CH₃) 155'1072, encontrado 155'1049.



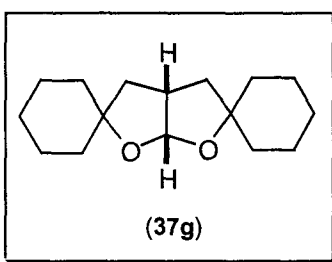
2,2,5,5-Tetraetilperhidrofuro[2,3-b]furano (37d): aceite incoloro; t_r 12'51; R_f 0'10 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 1034 cm^{-1} (CO); δ_H 0'83-0'91 (12H, m, 4xCH₃), 1'18-1'23, 1'34-1'81, 1'89-1'97 (12H, 3m, 6xCH₂), 2'83-2'92 (1H, m, CHCH₂), y 5'61 (1H, d, $J = 5'5$, OCHO); δ_C 8'2, 8'85 (4xCH₃), 30'85, 31'6

Experimental

($4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 41'0 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}$), 43'7 (CHCH_2), 88'7 ($2 \times \text{COCH}_2$), y 108'95 (OCO); m/z 199 ($\text{M}^+ - 27$, <1%), 197 (40), 179 (13), 125 (19), 123 (12), 107 (79), 96 (10), 84 (10), 83 (12), 81 (14), 69 (17), 57 (100), 55 (55), y 43 (37); HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2$ 226'1933, ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$) 197'1542, encontrado 197'1549.



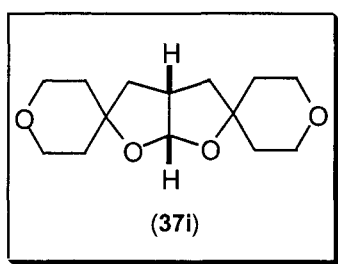
2,2,5,5-Tetraciclohexilperhidrofuro[2,3-b]furano (37e): cristales incoloros; p.f. 158-160°C; R_f 0'81 (hexano/ acetato de etilo 5:1); ν (KBr) 1110 cm^{-1} (CO); δ_H 0'83-2'89 (48H, m, $22 \times \text{CH}_2$, 4x ciclohexil CH), 2'66-2'89 (1H, m, CHCHO), y 5'61 (1H, d, $J = 6'1$, OCHO); δ_C 22'7, 26'65, 26'8, 27'0, 27'1, 27'6, 28'25, 28'55, 28'95, 29'35, 29'7, 31'95, 37'55 ($22 \times \text{CH}_2$), 44'55, 45'05, 45'55 (4x ciclohexil CH, CHCHO), 94'65 ($2 \times \text{COCH}_2$), y 110'8 (OCO); Anal. calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_2$: C, 81'39; H, 11'38; encontrado C, 81'19; H, 11'58.



Diespiro[ciclohexano-1,2'-perhidrofuro[2,3-b]furano-5',1''-ciclohexano] (37g): aceite incoloro; t_r 15'78; R_f 0'68 (hexano/dietil éter 2:1); ν (líquido) 1018 cm^{-1} (CO); δ_H 1'20-1'81 [20H, m, $2 \times (\text{CH}_2)_5$], 1'98 (4H, dd, $J = 12'8$, 9'5, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}$), 2'90 (1H, m, CHCH_2), y 5'64 (1H, d, $J = 5'2$, OCHO); δ_C 23'35, 23'75, 25'50, 38'2 [$2 \times (\text{CH}_2)_5$],

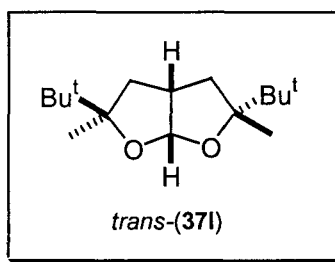
Experimental

43'05 (CHCH₂), 85'3 (2xCOCH₂), y 108'15 (OCO); *m/z* 251 (M⁺+1, 3%), 250 (21), 232 (15), 207 (29), 194 (12), 161 (12), 151 (15), 138 (14), 137 (30), 136 (17), 134 (14), 133 (32), 119 (58), 118 (47), 109 (13), 108 (23), 107 (19), 99 (25), 97 (11), 96 (11), 95 (37), 94 (18), 93 (18), 91 (25), 83 (10), 82 (10), 81 (46), 79 (36), 77 (15), 71 (17), 69 (21), 67 (55), 57 (17), 55 (100), 54 (14), 53 (24), 43 (58), y 41 (25); HRMS calculado para C₁₆H₂₆O₂ 250'1932, encontrado 250'2014.

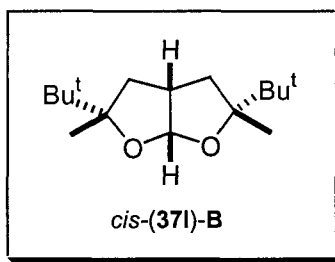


Diespiro[1-oxaciclohexano-4, 2'-perhidrofuro[2,3-b]furano-5', 4''-1''-oxaciclohexano] (37i): aceite incoloro; *t_r* 14'39; *R_f* 0'13 (hexano/acetato de etilo 4:1); *v* (líquido) 1101 y 1019 cm⁻¹ (CO); δ_{H} 1'52-1'85 (12H, m, 4xCH₂CH₂CO, 2xCH₂CH), 2'87-3'04 (1H, m, CHCH₂), 3'61-3'69, 3'77-3'89 (8H, 2m, 4xCH₂O), y 5'70 (1H, d, *J* = 5'5, OCHO); δ_{C} 38'15, 38'8, 43'85 (4xCH₂CH₂O, 2xCH₂CH), 42'55 (CHCH₂), 64'85, 65'15 (4xCH₂O), 82'15 (2xCOCH₂CH), y 108'55 (OCO); *m/z* 254 (M⁺, 21%), 208 (30), 195 (18), 153 (31), 152 (16), 140 (22), 135 (13), 123 (16), 121 (20), 115 (18), 114 (35), 109 (25), 108 (12), 107 (17), 105 (11), 101 (14), 99 (19), 97 (18), 96 (88), 95 (26), 93 (19), 91 (18), 84 (10), 83 (65), 82 (11), 81 (38), 79 (35), 77 (14), 73 (33), 71 (22), 70 (11), 69 (16), 68 (18), 67 (43), 59 (21), 57 (26), 55 (78), 54 (12), 53 (43), 45 (11), 43 (74), 42 (25), y 41 (100); HRMS calculado para C₁₄H₂₂O₄ 254'1518, encontrado 254'1544.

Experimental

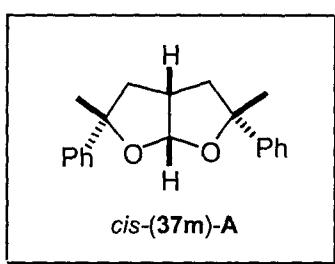
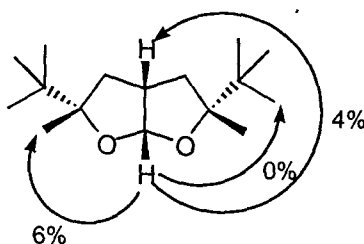


(2R*, 3aS*, 5R*, 6aR*)-2,5-Di(terc-butil)-2,5-dimetilperhidrofuro[2,3-b]furano (*trans*-37I): aceite incoloro; t_r 13'25 ; R_f 0'33 (hexano/dietil éter 3:2); ν (líquido) 1100 cm^{-1} (CO); δ_H 0'88, 0'99 [18H, 2s, 2x(CH₃)₃C], 1'13, 1'37 (6H, 2s, 2xCH₃CO), 1'72-1'88 (4H, m, 2xCH₂), 2'81-3'05 (1H, m, CHCH₂), y 5'64 (1H, d, $J = 5'5$, OCHO); δ_C 21'85, 25'2 (2xCH₃CO), 25'35, 25'75 [2x(CH₃)₃C], 36'45 [2xC(CH₃)₃], 39'25, 39'75 (2xCH₂), 49'05 (CHCH₂), 89'9, 91'9 (2xCOCH₂), y 109'95 (OCO); m/z 253 ($M^+ - 1$, <1%), 197 (32), 123 (11), 121 (67), 95 (11), 85 (13), 84 (18), 83 (13), 69 (13), 57 (81), 55 (27), y 43 (100).

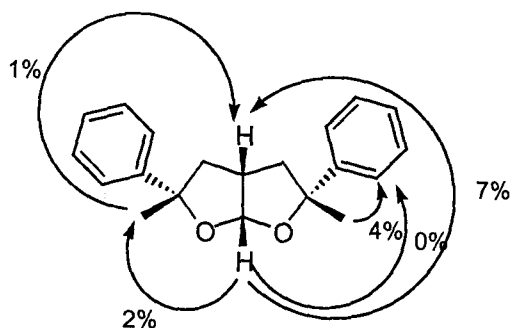


(2R, 3aR, 5S, 6aS)-2,5-Di(terc-butil)-2,5-dimetilperhidrofuro[2,3-b]furano (*cis*-37I-B): aceite incoloro; t_r 13'15 ; R_f 0'33 (hexano/dietil éter 3:2); ν (líquido) 1082 y 1028 cm^{-1} (CO); δ_H 0'97 [18H, s, 2x(CH₃)₃C], 1'14 (6H, s, 2xCH₃CO), 1'66-1'84 (4H, m, 2xCH₂), 2'93-3'07 (1H, m, CHCH₂), y 5'60 (1H, d, $J = 6'1$, OCHO); δ_C 22'3 (2xCH₃CO), 25'7 [2x(CH₃)₃C], 36'3 [2xC(CH₃)₃], 38'6 (2xCH₂), 42'05 (CHCH₂), 91'3 (2xCOCH₂), y 107'9 (OCO); m/z 240 ($M^+ - 14$, <1%), 197 (55), 123 (16), 121 (93), 113 (11), 95 (12), 85 (12), 81 (11), 69 (12), 57 (66), 55 (26), y 43 (100); HRMS calculado para C₁₆H₃₀O₂ 254'2245, encontrado 254'2233.

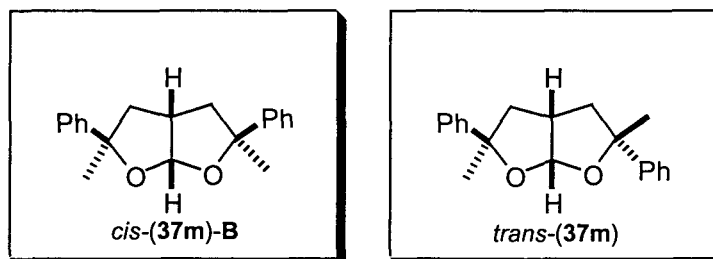
 Experimental



(2R, 3*a*r, 5S, 6*a*s)-2,5-Difenil-2,5-dimetilperhidrofuro[2,3-*b*]furano (*cis*-37m-A): aceite incoloro; t_r 16'81; R_f 0'65 (hexano/dietil éter 3:2); ν (líquido) 1047 cm^{-1} (CO); δ_H 1'44 (6H, s, 2xCH₃), 1'88-1'94, 2'13-2'21 (4H, 2m, 2xCH₂), 3'13-3'22 (1H, m, CHCH₂), 6'05 (1H, d, $J = 5.5$, OCHO), 7'04-7'11, y 7'20-7'54 (10H, 2m, ArH); δ_C 31'4 (2xCH₃), 43'5 (2xCH₂), 44'45 (CHCH₂), 86'85 (2xCCCH₃), 109'6 (OCHO), y 124'75, 127'6, 126'05, 147'6 (12xArC); m/z 281 ($M^+ - 13$, <1%), 280 (10), 279 (49), 261 (16), 143 (16), 132 (14), 131 (17), 129 (11), 117 (14), 115 (12), 105 (100), 91 (29), 78 (11), 77 (34), 51 (12), 44 (91), y 43 (62).



Experimental



(2R*, 3aS*, 5R*, 6aR*) y (2R, 3as, 5S, 6ar)-2,5-Difenil-2,5-dimetilperhidrofuro[2,3-b]furano (*trans*-37m y *cis*-37m-B): aceite incoloro; t_r 17'36, 17'89; R_f 0'65 (hexano/dietil éter 3:2); ν (líquido) 1047 cm^{-1} (CO); δ_H 1'23, 1'52, 1'73 (12H, s, 4xCH₃), 2'11-2'25, 2'51-2'61 (8H, 2m, 4xCH₂), 2'66-2'81 (2H, m, 2xCHCH₂), 5'79, 5'95 (2H, 2d, $J = 5'5, 5'8, 2 \times \text{OCHO}$), y 7'18-7'61 (20H, m, ArH); δ_C 29'85, 31'55, 32'7 (4xCH₃), 43'6, 43'8, 43'95 (4xCH₂), 44'1 (2xCHCH₂), 87'1, 87'3 (4xCCH₃), 109'15, 109'6 (2xOCO), 124'35, 124'4, 125'45, 126'4, 127'8, 128'1, 128'2, 128'05, y 148'1 (24xArC); m/z (t_r 17'36) 281 ($M^+ - 13, < 2\%$), 145 (12), 143 (10), 105 (13), 91 (10), 44 (100), y 43 (30); m/z (t_r 17'89) 281 ($M^+ - 13, < 1\%$), 145 (10), 105 (12), 44 (100), y 43 (30); HRMS calculado para C₂₀H₂₂O₂ 294'1620, ($M^+ + 1$) 295'1698, encontrado 295'1674.

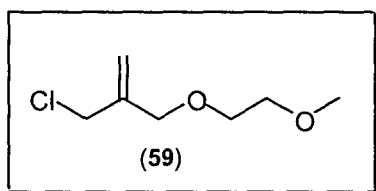
2.4. Preparación de los Perhidrofuro[2,3-b]furanos (53)

2.4.1. Preparación del 2-clorometil-3-(2-metoxietoxi)prop-1-eno (59)

Se añadió THF seco (14 ml) sobre NaH (dispersión en aceite mineral al 60%), previamente lavado con tolueno seco, la suspensión resultante se enfrió a 0°C y se añadió entonces una disolución de 2-metoxietan-1-ol (1'6 ml, 20 mmol) en THF (14 ml). Se mantuvo la agitación durante 30 min, y se añadió a continuación 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (2'43 ml, 21 mmol), continuando la agitación durante 8 h. La mezcla fue hidrolizada con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml), el conjunto de las fases orgánicas se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida (15 Torr). El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obte-

Experimental

niéndose el compuesto **59** con un 40% rto. Sus datos físicos, analíticos y espectroscópicos se muestran a continuación:

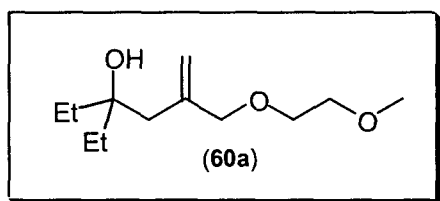


2-Clorometil-3-(2-metoxietoxi)prop-1-eno (59): aceite incoloro; t_f 7'40; R_f 0'83 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 3067, 1656 (C=CH), 1199, y 1045 cm^{-1} (CO); δ_H 3'34 (3H, s, CH₃), 3'53 (4H, m, OCH₂CH₂O), 4'06 (4H, s, CH₂Cl y C=CCH₂O), 5'20, y 5'25 (2H, 2s, H₂C=C); δ_C 45'05 (CH₂Cl), 59'0 (CH₃), 69'5, 71'25, 71'8 (3xCH₂O), 116'8 (H₂C=C), y 141'9 (C=CH₂); m/z 129 (M⁺-35'5, 35%), 91 (11), 89 (36), 59 (100), 55 (22), 53 (64), y 45 (99); HRMS calculado para C₇H₁₃ClO₂ 164'0604, encontrado 164'0620.

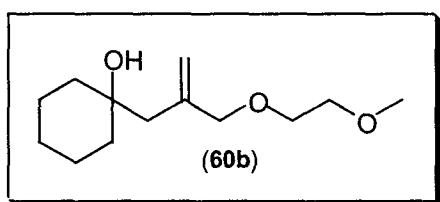
2.4.2. Preparación de los alcoholes (60)

Procedimiento general. Se adicionó una disolución del cloroéter **59** (329 mg, 2 mmol) y el electrófilo correspondiente (1'98 mmol) en THF (6 ml), a una suspensión verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (25 mg, 0'2 mmol) en THF (6 ml) a -78°C, durante 1'5 h. Se mantuvo la agitación a esa temperatura durante 0'5 h. Se hidrolizó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml), el conjunto de las fases orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida (15 Torr). El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para proporcionar los compuestos **60a** y **60b**. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se resumen a continuación:

Experimental



3-Etil-5-(2-metoxietoximetil)hex-5-en-3-ol (60a): aceite amarillo; t_r 12'15; R_f 0'24 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 3460 (OH), 3073, 1649 (C=CH), y 910 cm^{-1} (CO); δ_H 0'82 (6H, t, $J = 7'3$, $2x\text{CH}_3\text{CH}_2$), 1'44 (4H, c, $J = 7'3$, $2x\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2'28 (2H, s, C=CCH₂CO), 3'29 (1H, s banda ancha, OH), 3'35 (3H, s, CH₃O), 3'50-3'59 (4H, m, OCH₂CH₂O), 4'01 (2H, s, C=CCH₂O), 5'20, y 5'25 (2H, 2s, H₂C=C); δ_C 8'05 ($2x\text{CH}_3\text{CH}_2$), 30'85 ($2x\text{CH}_2\text{CH}_3$), 43'95 (C=CCH₂CO), 59'0 (CH₃O), 69'5, 71'7 (OCH₂CH₂O), 73'75 (COH), 75'8 (C=CCH₂O), 117'8 (H₂C=C), y 142'45 (C=CH₂); m/z 198 ($M^+ - 18$, 1%), 130 (23), 111 (64), 107 (10), 93 (17), 87 (63), 83 (10), 81 (14), 71 (15), 69 (21), 60 (10), 59 (100), 57 (93), 55 (40), 54 (38), 53 (13), 45 (91), 43 (47), y 41 (44); HRMS calculado para C₁₂H₂₄O₃ 216'1725, ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$) 198'1620, encontrado 198'1653.



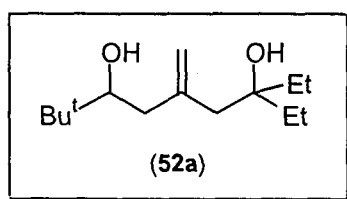
1-[2-(Metoxietoximetil)alil]ciclopentan-1-ol (60b): aceite amarillo; t_r 12'15; R_f 0'23 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 3469 (OH), 3073, 1649 (C=CH), y 1112, y 1058 cm^{-1} (CO); δ_H 1'58-2'10 [8H, m, (CH₂)₄], 2'42 (2H, s, C=CCH₂CO), 3'26 (1H, s ancho, OH), 3'38 (3H, s, CH₃O), 3'54-3'62 (4H, m, OCH₂CH₂O), 4'04 (2H, s, C=CCH₂O), 5'15 y 5'16 (2H, 2s, H₂C=C); δ_C 23'65, 39'8 [(CH₂)₄], 46'35 (C=CCH₂CO), 69'3 (CH₃O), 69'3, 71'6 (OCH₂CH₂O), 75'55 (C=CCH₂O), 80'88 (COH), 117'75 (H₂C=C), y 142'9 (C=CH₂); m/z 196 ($M^+ - 18$, 3%), 120 (29), 105 (39),

Experimental

93 (14), 92 (65), 91 (47), 79 (40), 78 (11), 77 (18), 67 (27), 59 (100), 55 (39), 54 (14), 53 (16), 45 (50), y 43 (26); HRMS calculado para $C_{12}H_{22}O_3$ 214'1569, (M^+-H_2O) 196'1463, encontrado 196'1469.

2.4.3. Preparación de los compuestos (52) y (64)

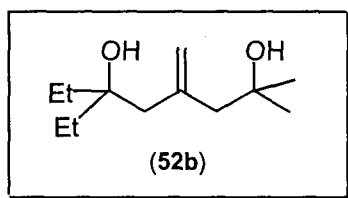
Procedimiento general. Se adicionó una disolución del cloroéter **59** (329 mg, 2 mmol) y el primer electrófilo (1'98 mmol) en THF (6 ml) durante 1'5 h, a una suspensión verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (25 mg, 0'2 mmol) en THF (6 ml) a -78°C . Después de terminar la adición de la mezcla, se dejó que alcanzase la temperatura de -30°C , entonces se añadió una disolución del segundo electrófilo (4 mmol) en THF (6 ml), durante 1'5 h (0'5 min para los compuestos **64b** y **64e**). Se mantuvo la agitación durante 8 h a temperatura ambiente. Luego fue hidrolizada con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml), el conjunto de las fases orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida (15 Torr). El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para proporcionar los compuestos **52** y **64**. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación:



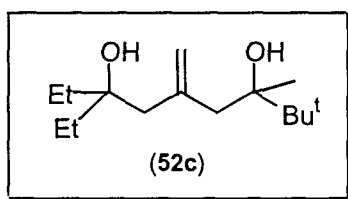
7-Etil-2,2-dimetil-5-metilidennonano-3,7-diol (52a): aceite incoloro; t_f 12'42; R_f 0'22 (hexano/ acetato de etilo 7:3); ν (líquido) 3384 (OH), 3070, 1629 (C=CH), y 925 cm^{-1} (CO); δ_H 0'87 (6H, t, $J = 7'3$, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), 0'92 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1'42-1'54 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2'19-2'32, 2'41-2'49 (4H, 2m, $2 \times \text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 3'36 (1H, dd, $J = 10'4$, 1'8, CH), 4'92, 5'01 (2H, 2s, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_C 7'9, 8'00 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), 25'65 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 30'7, 31'1 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 34'7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 39'75, 44'15 ($2 \times \text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 65'8 (CH), 74'95 (COCH_2CH_3), 116'3 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), y 145'35 ($\text{C}=\text{CH}_2$); m/z 199 (M^+-29 , <1%), 135 (20), 109 (62), 95 (33), 87 (100), 83 (11), 82 (30), 81 (14), 71 (13), 69 (48), 68 (10), 67

 Experimental

(20), 57 (92), 55 (25), 45 (71), y 43 (56); HRMS calculado para $C_{14}H_{28}O_2$ 228'2089, ($M^+ - C_2H_5$) 199'1714, encontrado 199'1698.



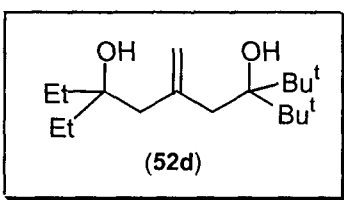
6-Etil-2-metil-4-metilidenoctano-2,6-diol (52b): aceite incoloro; t_r 10'86; R_f 0'125 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 3371 (OH), 3072, 1637 (C=CH), y 1138 cm^{-1} (CO); δ_H 0'86 (6H, t, $J = 7'5$, $2xCH_3CH_2$), 1'22 (6H, s, $2xCH_3CO$), 1'47 (4H, c, $J = 7'5$, $2xCH_2CH_3$), 2'20-2'60 (2H, br s, $2xOH$), 2'38, 2'42 (4H, 2s, $2xCH_2C=C$), y 5'26 (2H, s, $H_2C=C$); δ_C 8'0 ($2xCH_3CH_2$), 30'1 ($2xCH_3CO$), 31'25 ($2xCH_2CH_3$), 44'95, 49'85 ($2xCH_2C=C$), 70'95 ($COCH_3$), 75'05 ($COCH_2CH_3$), 117'85 ($H_2C=C$), y 144'25 ($C=CH_2$); m/z 164 ($M^+ - 36$, 3%), 135 (17), 107 (12), 96 (22), 95 (23), 93 (13), 87 (37), 81 (33), 79 (16), 77 (11), 69 (16), 67 (21), 59 (44), 57 (100), 55 (29), 53 (16), 45 (44), 44 (100), 43 (88), y 42 (12); HRMS calculado para $C_{12}H_{24}O_2$ 200'1776, ($M^+ - H_3O$) 181'1592, encontrado 181'1617.



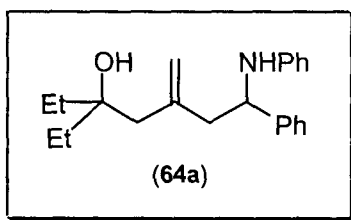
7-Etil-2,2,3-trimetil-5-metilidennonano-3,7-diol (52c): cristales incoloros; p.f. 85-87°C; t_r 13'23; R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (KBr) 3320 (OH), 3068, 1628 (C=CH), y 1113 cm^{-1} (CO); δ_H 0'84, 0'88 (6H, 2t, $J = 7'2$, $7'6$, $2xCH_3CH_2$), 0'95 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'09 (3H, s, CH_3CO), 1'45, 1'46 (4H, 2c, $J = 7'2$, $7'6$, $2xCH_2CH_3$), 2'18, 2'74 (4H, 2m, $2xCH_2C=C$), 4'86, 4'90 (2H, 2s, $H_2C=C$); δ_C 7'65, 8'35 ($2xCH_3CH_2$),

 Experimental

21'4 (CH₃CO), 25'35 [(CH₃)₃C], 30'55, 32'3 (2xCH₂CH₃), 42'2, 44'8 (2xCH₂C=C), 75'2, 76'5 (2xCO), 117'9 (H₂C=C), y 145'2 (C=CH₂); *m/z* 177 (M⁺-65, 2%), 149 (17), 123 (11), 109 (10), 101 (24), 95 (12), 83 (25), 81 (13), 69 (10), 57 (98), 55 (28), 45 (20), 44 (100), 43 (88), y 42 (14); HRMS calculado para C₁₅H₃₀O₂ 242'2245, encontrado 242'2173.



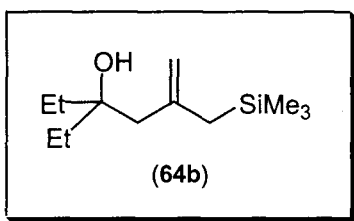
3-(*terc-Butil*)-7-*etil*-2,2-dimetil-5-metilidenonano-3,7-diol (52d): cristales incoloros; p.f. 63-65°C; *t_r* 14'91; *R_f* 0'49 (hexano/acetato de etilo 5:1); *v* (KBr) 3425 (OH), 3068, 1628 (C=CH), y 1105 cm⁻¹ (CO); *δ_H* 0'86 (6H, t, *J* = 7'5, 2xCH₃CH₂), 1'10 [18H, s, 2x(CH₃)₃C], 1'46 (4H, 2m, 2xCH₂CH₃), 2'51, 2'66 (4H, 2s, 2xCH₂C=C), 4'82, y 4'96 (2H, 2s, H₂C=C); *δ_C* 8'05 (2xCH₃CH₂), 29'45 [2x(CH₃)₃C], 31'4 (2xCH₂CH₃), 39'95 [2xC(CH₃)₃], 42'45, 45'75 (2xCH₂C=C), 75'1 (COCH₂CH₃), 82'2 [CO(CH₃)₃], 117'3 (H₂C=C), y 147'75 (C=CH₂); *m/z* 209 (M⁺-75, 3%), 87 (22), 85 (10), 57 (100), y 43 (11); HRMS calculado para C₁₈H₃₆O₂ 284'2715, (M⁺-C₄H₁₁O) 209'1905, encontrado 209'1917.



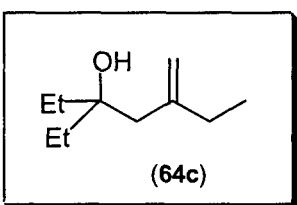
5-(2-Anilino-2-feniletil)-3-etilhex-5-en-3-ol (64a): aceite amarillo; *t_r* 19'46; *R_f* 0'20 (hexano/acetato de etilo 7:3); *v* (líquido) 3564 (OH), 3406 (NH), 3060, 3026, 1601, 1495 (C=CH), y 917 cm⁻¹ (CO); *δ_H* 0'85, 0'87 (6H, 2t, *J* = 7'3, 2xCH₃CH₂), 1'47 (4H,

Experimental

c, $J = 7.3$, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2'20, 2'13 (2H, Sistema AB, $J_{\text{AB}} = 10.1$, $\text{C}=\text{CCH}_2\text{CO}$), 2'47, 2'78 (2H, 2dd, $J = 14.3$, 10.1 , y $J = 14.3$, 3.8 , CH_2CN), 4'45 (1H, dd, $J = 10.1$, 3.8 , CHN), 4'96, 5'06 (2H, 2s, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 6'46-6'60, 6'62-6'64, y 7'04-7'40 (10H, 3m, ArH); δ_{C} 8'0, 8'05 ($2 \times \text{CH}_3$), 30'6, 31'5 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 43'4 (CH_2CN), 47'55 ($\text{C}=\text{CCH}_2\text{CO}$), 56'35 (CN), 75'05 (CO), 113'4 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 117'15, 117'25, 126'15, 126'8, 128'55, 128'95, 143'95, 147'6 ($12 \times \text{ArC}$), y 144'45 ($\text{C}=\text{CH}_2$); m/z 267 ($\text{M}^+ - 56$, 22%), 266 (100), 135 (66), 93 (22), 79 (23), 77 (12), 67 (11), 55 (11), y 44 (72); HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}$ 323'2249, encontrado 323'2239.

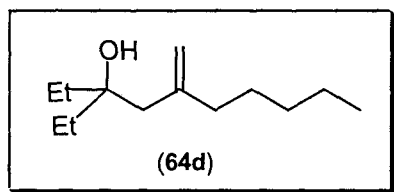


4-Etil-2-(trimetilsililmetil)hex-1-en-4-ol (64b): aceite incoloro; t_r 9.87; R_f 0.50 (hexano/acetato de etilo 9:1); IR (líquido) ν : 3430, 3060 1620, 1240 y 980 cm^{-1} ; δ_{H} 0'01 (9H, s, $3 \times \text{CH}_3\text{Si}$), 0'85 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, $2 \times \text{CH}_3\text{C}$), 1'23 (1H, s ancho, OH), 1'45 (4H, c, $J = 7.4$ Hz, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1'63 (2H, s, CH_2Si), 2'08 (2H, s, CCH_2CO), 4'62, 4'69 (2H, s, $\text{CH}_2=\text{C}$); δ_{C} 1'45 [$(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 8'1 (CH_3CH_2), 29'25 ($\text{SiCH}_2\text{C}=\text{C}$), 30'8 (CH_2CH_3), 46'15 ($\text{HOCCH}_2\text{C}=\text{C}$), 74'1 (COH), 111'4 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 144'55 ($\text{C}=\text{CH}_2$); m/z 199 ($\text{M}^+ - 15$, <1%), 185 (11), 159 (14), 87 (45), 75 (25), 73 (100), 69 (12), 57 (30), 45 (50), 43 (17) and 41 (10).

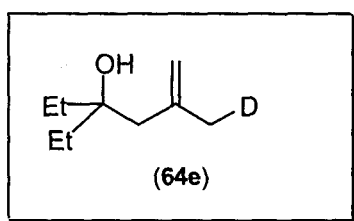


Experimental

3,5-Dietilhex-5-en-3-ol (64c): aceite incoloro; t_r 7'81; R_f 0'14 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 3425 (OH), 3080, 3024, 1634 (C=CH), y 1017 cm^{-1} (CO); δ_H 0'89 (6H, t, $J = 8'7$, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 1'04 (3H, t, $J = 7'3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 1'47 (4H, t, $J = 8'7$, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 2'13 (2H, t, $J = 7'3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2'19 (2H, s, C=CCH₂CO), y 4'81, 4'92 (2H, 2s, H₂C=C); δ_C 8'05 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 12'55 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 30'96 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 44'7 (C=CCH₂O), 74'35 (CO), 112'35 (H₂C=C), y 148'5 (C=CH₂); m/z 141 ($\text{M}^+ - 15$, <1%), 87 (35), 71 (11), 70 (14), 69 (12), 57 (81), 55 (23), 45 (62), 44 (14), 43 (100), 42 (68), 41 (69), y 40 (46); HRMS calculado para C₁₀H₂₀O 156'1514, ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$) 141'1279, encontrado 141'1290.

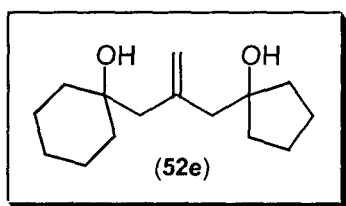


3-Etil-5-pentilhex-5-en-3-ol (64d): aceite incoloro; t_r 10'89; R_f 0'42 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 3493 (OH), 3074, 1637 (C=CH), y 975 cm^{-1} (CO); δ_H 0'88 (9H, m, $J = 7'3$, $3 \times \text{CH}_3$), 1'26-1'40 [6H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1'47 (4H, c, $J = 7'3$, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 2'10 [2H, t, $J = 6'9$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 2'17 (2H, s, C=CCH₂CO) 4'81, y 4'92 (2H, 2s, H₂C=C); δ_C 8'10 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 14'05 [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$], 22'6, 23'4, 29'7, 30'95 [$2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 38'00, 44'35 [C=CCH₂CO, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 74'35 (CO), 113'35 (H₂C=C), y 147'1 (C=CH₂); m/z 169 ($\text{M}^+ - 29$, <5%), 112 (10), 88 (17), 87 (100), 69 (28), 57 (86), 56 (39), 55 (21), 45 (72), 43 (25), y 41 (50); HRMS calculado para C₁₃H₂₆O 198'1984, ($\text{M}^+ + 1$) 199'2062, encontrado 199'2084.

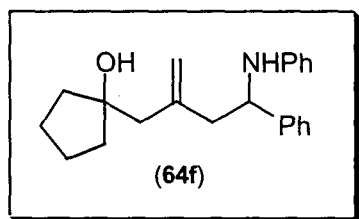


Experimental

6-Deuterio-3-etil-5-metilidenhexan-3-ol (64e): aceite incoloro; t_r 6'42; R_f 0'27 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 3375 (OH), 3033, 1596 (C=CH), y 1031 cm^{-1} (CO); δ_H 0'79 (6H, t, $J = 7'3$, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), 1'39 (4H, d, $J = 7'3$, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1'74 (2H, br s, CH_2D), 2'08 (2H, s, C=CCH₂CO), 4'67, y 4'83 (2H, 2s, H₂C=C); δ_C 7'95 ($2 \times \text{CH}_3$), 24'7 (t, $J = 19'5$, CH_2D), 31'25 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 46'15, (C=CCH₂CO), 114'6 (H₂C=C), y 142'75 (C=CH₂); m/z 114 ($\text{M}^+ - 30$, 3%), 87 (71), 69 (20), 57 (100), y 43 (21); HRMS calculado para C₉H₁₇DO 143'1436, ($\text{M}^+ - \text{OH}$) 126'1406, encontrado 126'1408.

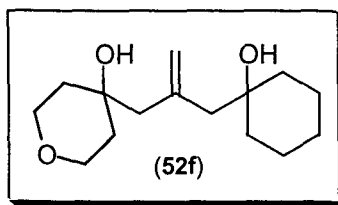


1-[2-(1-Hidroxiciclopentilmetil)alil]ciclohexan-1-ol (52e): cristales incoloros; p.f. 57-59°C; t_r 15'05; R_f 0'10 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (KBr) 3332 (OH), 3071, 1632 (C=CH), y 1055 cm^{-1} (CO); δ_H 1'23-1'33, 1'38-1'64, 1'68-1'85 [18H, 3m, (CH₂)₅, (CH₂)₄], 2'37, 2'49 (4H, 2s, $2 \times \text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 4'92, 4'96 (2H, 2s, H₂C=C); δ_C 22'35, 23'4, 25'7, 38'1, 38'15, 39'95 (11 \times CH₂), 71'55, 81'7 (2 \times CO), 117'35 (H₂C=C), y 144'1 (C=CH₂); m/z 203 ($\text{M}^+ - 35$, <1%), 145 (12), 122 (23), 121 (13), 107 (28), 105 (12), 99 (55), 94 (13), 93 (25), 91 (23), 85 (19), 81 (51), 80 (10), 79 (37), 77 (19), 69 (15), 67 (40), 56 (16), 55 (88), 53 (20), 44 (100), 43 (52), y 42 (40); HRMS calculado para C₁₅H₂₆O₂ 238'1933, ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$) 220'1827, encontrado 220'1824.



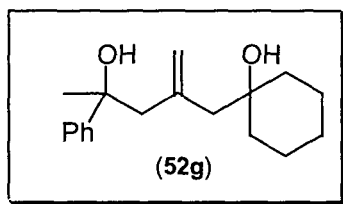
 Experimental

1-[2-(2-anilino-2-fenilet)alil]ciclohexan-1-ol (64f): aceite marrón; t_r 22'67; R_f 0'28 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 3521 (OH), 3420 (NH), 3055, 3026, 1603, 1504 (C=CH), y 1045 cm^{-1} (CO); δ_H 1'22-1'64 [10H, m, (CH₂)₅], 2'11, 2'20 (2H, sistema AB, $J_{AB} = 14'0$, C=CCH₂CO), 2'44, 2'74 (2H, 2dd, $J = 14'3$, 10'1, y $J = 14'3$, 3'9, CH₂CN), 4'44 (1H, dd, $J = 10'1$, 3'9, HCN), 6'17, 6'18 (2H, 2s, H₂C=C), y 6'45-6'62, 7'00-7'38 (10H, m, ArH); δ_C 22'15, 22'2, 25'5, 37'25, 38'4 [(CH₂)₅], 47'5 (CH₂CH), 56'2 (C=CCH₂CO), 71'45 (CN), 73'25 (CO), 117'3 (H₂C=C), 116'95, 117'0, 125'1, 126'0, 126'65, 128'4, 128'45, 128'8, 130'95, 136'75, 143'4, 144'35, 147'5 (12xArC, C=CH₂); m/z 317 (M⁺-18, 1%), 183 (15), 182 (100), 181 (13), 180 (15), 104 (14), 93 (10), 77 (37), 55 (12), 51 (13), y 44 (52); HRMS calculado para C₂₃H₂₉NO 335'2249, encontrado 335'2279.



4-[2-(1-Hidroxiciclohexilmetil)alil]tetrahidro-2H-piran-4-ol (52f): aceite incoloro; t_r 16'16; R_f 0'57 (acetato de etilo); ν (líquido) 3449 (OH), 3048, 1637 (C=CH), 1117, 1026, 996 cm^{-1} (CO); δ_H 1'17-1'68 (14H, m, (CH₂)₅, 2xCH₂CH₂O), 2'33, 2'61 (4H, 2s, 2xCH₂C=C), 3'61-3'75 (4H, m, 2xCH₂O), 4'87, 4'88 (2H, 2s, H₂C=C); δ_C 22'3, 25'45, 38'0, 38'3 [(CH₂)₅, 2xCH₂CH₂O), 37'85, 49'3 (2xCH₂C=C), 63'9 (2xCH₂O), 68'4, 71'95 (2xCO), 118'25 (H₂C=C), y 142'2 (C=CH₂); m/z 255 (M⁺+1, <1%), 101 (100), 83 (18), 73 (18), 71 (87), 57 (12), 56 (44), 55 (36), 53 (50), 45 (10), 43 (54), 42 (21), 41 (44), y 40 (17); HRMS calculado para C₁₅H₂₆O₃ 254'1882, encontrado 254'1908.

Experimental



1-[2-(2-Hidroxi-2-fenilpropil)alil]ciclohexan-1-ol (52g): aceite incoloro; t_f 15'06; R_f 0'17 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido): 3360 (OH), 3093, 3070, 3020, 1625, 1601 (C=CH), y 1070 cm^{-1} (CO); δ_H 1'23-1'62 [10H, m, (CH₂)₅], 1'55 (3H, s, CH₃), 2'09, 2'10 (4H, 2s, 2xCH₂C=C), 4'87, 4'88 (2H, s, H₂C=C), 7'19-7'35, y 7'43-7'45 (5H, 2m, ArH); δ_C 22'3, 22'35, 25'6, 38'0, 38'4 (7xCH₂), 30'3 (CH₃), 71'75, 74'05 (2xCO), 118'75 (H₂C=C) y 124'85, 126'4, 128'0, 143'1, 144'1 (6xArC, C=CH₂); m/z 241 (M⁺-33, 4%), 238 (20), 223 (19), 181 (15), 156 (16), 155 (13), 144 (14), 143 (98), 142 (20), 141 (21), 136 (15), 129 (16), 128 (34), 121 (79), 115 (17), 105 (46), 99 (18), 93 (10), 91 (34), 81 (34), 79 (22), 78 (11), 77 (44), 69 (12), 65 (12), 55 (50), 53 (16), 51 (22), 44 (84), 43 (100), y 42 (30); HRMS calculado para C₁₈H₂₆O 274'1933, (M⁺-H₂O-CH₃) 241'1592, encontrado 241'1576.

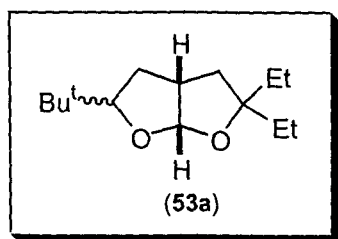
2.4.4. Hidroboración-oxidación de los dioles (52)

Procedimiento general. Se adicionó una disolución de BH₃: THF 1M (5 mmol) sobre el correspondiente metilendiool (52) (1 mmol) a 0°C y se mantuvo la agitación durante 6 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 ml) a 0°C y después de 5 min se adicionó una disolución de NaOH 3M (10 ml) seguido de una disolución de H₂O₂ (33% vol.) (10 ml). Se mantuvo la agitación durante 8 h. La mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo (3x15ml), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida (15 Torr), se obtuvieron los correspondientes trioles que fueron empleados en la siguiente reacción sin purificar.

 Experimental

2.4.5. Preparación del Perhidrofuro[2,3-b]furano (53a)

Procedimiento general. Se adicionó el complejo $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuCl}_2$ (767 mg, 0'8 mmol) sobre una disolución del triol (1 mmol) derivado de **52a** (véase el apartado 2.4.3) en benceno (10 ml). Se mantuvo la agitación de la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente y luego se pasó la mezcla a través de una columna cromatográfica que contenía alúmina neutra. Se eliminó el disolvente a presión reducida (15 Torr), y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna dando el producto **53a** (Método A, **Tabla 7**). Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de éste se dan a continuación:

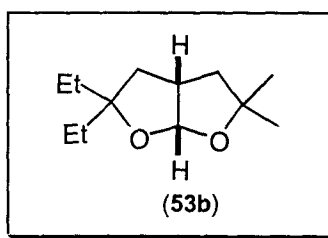


(*3aR**, *5R**, *6aS**) y (*3aR**, *5S**, *6aS**)-5-(*tert*-Butil)-2,2-diethylperhidrofuro[2,3-b]furano (**53a**, mezcla de diastereoisómeros): aceite incoloro; t_f 11'75, 11'89; R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 1100 y 1031 cm^{-1} (CO); δ_H 0'85, 0'86 (12H, 2t, $J = 7'7, 7'6, 4 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), 0'89, 0'93 [18H, 2s, $2 \times (\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1'57-2'00 (16H, m, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3, 4 \times \text{CH}_2\text{CH}$), 2'78, 2'87 (2H, 2m, $2 \times \text{CH}_2\text{CHCH}_2$); 3'59, 3'80 (2H, 2dd, $J = 11'0, 5'0$ y $10'4, 6'0, 2 \times \text{CH}_2\text{CHO}$); 5'51, y 5'61 (2H, 2d, $J = 5'5, 5'2, 2 \times \text{OCHO}$); δ_C 8'35, 8'8, 8'85 ($4 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$); 25'75, 25'85 [$2 \times (\text{CH}_3)_3\text{C}$], 30'5, 31'05, 31'4, 31'95 ($4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 32'8, 33'0, 33'2, 33'35 ($4 \times \text{CH}_2\text{CH}$), 39'95, 40'2 ($2 \times \text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 43'3 [$2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$], 76'95 ($2 \times \text{COCH}_2\text{CH}_3$), 85'0, 87'35 [$2 \times \text{CHC}(\text{CH}_3)_3$], 108'7, y 108'85 ($2 \times \text{OCO}$); m/z (t_f 11'75) 197 ($\text{M}^+ - 29, 22\%$), 169 (29), 151 (11), 125 (13), 123 (15), 121 (12), 107 (57), 83 (26), 81 (17), 70 (17), 69 (17), 57 (100), 55 (51), 44 (45), y 43 (55); m/z (t_f 11'89) 197 ($\text{M}^+ - 29, 22\%$), 169 (26), 151 (11), 125 (13), 123 (15), 121 (13), 109 (12), 107 (60), 83 (25), 70 (16), 69 (17), 67 (10), 57 (100), 55 (51), 44 (39), y 43 (56); HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2$ 226'1933, encontrado 226'1950.

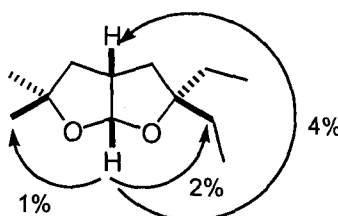
Experimental

2.4.6. Preparación de los Perhidrofuro[2,3-b]furanos (53b-d, f-h)

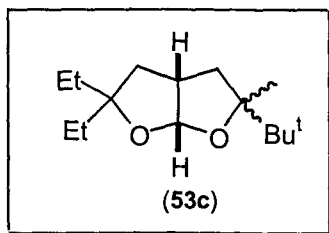
Procedimiento general. Se añadió clorocromato de piridinio (2'4 mmol, 254 mg) sobre una disolución del correspondiente triol (1 mmol), derivado del metilidendiol **52** (véase apartado 2.4.3), en CH₂Cl₂ (5 ml) y la agitación se matuvo durante 6 h a temperatura ambiente. Luego se pasó la mezcla a través de una columna cromatográfica que contenía alúmina, el disolvente se eliminó a presión reducida (15 Torr), y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para dar los compuestos **53b-d, f-h** (Método B, Tabla 7). Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de estos compuestos se dan a continuación:



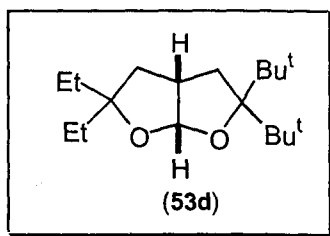
(3*a*R*, 6*a*S*)-2,2-Diethyl-5,5-dimetilperhidrofuro[2,3-b]furano (**53b**): aceite incoloro; t_f 10'27; R_f 0'38 (hexano/ acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 1094 y 1024 cm⁻¹ (CO); δ_H 0'84, 0'89 (6H, 2t, $J = 7'6$, 2xCH₃CH₂), 1'20, 1'41 (6H, 2s, 2xCH₃CO), 1'44, 1'75 (4H, 2c, $J = 7'6$, 2xCH₂CH₃), 1'64, 1'98 (4H, 2m, 2xCH₂CH), 2'93 (1H, m, CHCH₂), y 5'63 (1H, d, $J = 5'7$, OCHO); δ_C 8'2, 8'9 (2xCH₃CH₂), 29'5, 29'55 (2xCH₃CO), 30'45, 31'4 (2xCH₂CH₃), 41'9 (H₂CCCH₂CH₃), 44'1 (CHCH₂), 44'95 (CH₂CCH₃), 83'15 (COCH₂), 88'7 (COCH₃), y 109'1 (OCO); m/z 183 (M⁺-15, <1%), 169 (35), 151 (10), 123 (10), 121 (10), 95 (17), 69 (15), 57 (100), 44 (45), y 43 (55); HRMS calculado para C₁₂H₂₂O₂ 198'1620, (M⁺-C₂H₅) 169'1229, encontrado 169'1231.



Experimental

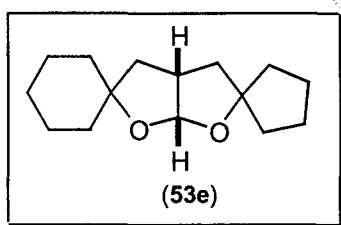
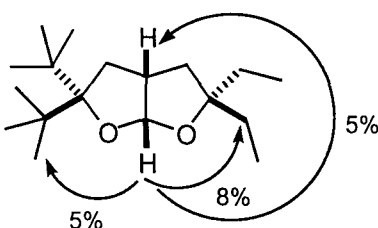


(2R*, 3aS*, 6aR*) y (2S*, 3aS*, 6aR*)-2-(tert-Butil)-5,5-dietil-2-metilperhidro-furo[2,3-b]furano (**53c**, mezcla de diastereoisómeros): cristales incoloros; p.f. 154°C; t_r 12'73, 12'83; R_f 0'21 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 1091 y 1019 cm^{-1} (CO); δ_H 0'83, 0'94 (12H, m, 4xCH₃CH₂), 0'85, 0'97 [18H, 2s, 2x(CH₃)₃C], 1'12, 1'25 (6H, 2s, 2xCH₃CO), 1'40-1'79 (16H, m, 4xCH₂CH₃, 4xCH₂CH), 2'74-2'92 (2H, m, 2xCHCH₂); 5'60, y 5'62 (2H, 2d, $J = 5'5$, 2xOCHO); δ_C 8'15, 8'3, 8'85, 8'95 (4xCH₃CH₂), 22'25 (2xCOCH₃), 25'44, 25'8 [2x(CH₃)₃C], 30'6, 31'4, 31'6, 32'0 (4xCH₂CH₃), 36'4, 38'1 [2xC(CH₃)₃], 38'05, 39'4, 39'9, 40'0 (4xCH₂CH), 43'1, 44'65 (2xCHCH₂), 87'85, 88'9, 91'05, 91'5 (2xCOCH₂CH₃, 2xCOCH₃), 108'5, 110'2 (2xOCO); m/z (t_r 12'73) 225 ($M^+ - 15$, 2%), 211 (21), 183 (27), 137 (12), 125 (23), 121 (47), 109 (10), 107 (51), 84 (14), 83 (15), 81 (11), 69 (15), 57 (100), 55 (43), 43 (76), y 41 (58); m/z (t_r 12'83) 225 ($M^+ - 15$, 1%), 211 (20), 183 (36), 165 (11), 125 (16), 123 (15), 121 (45), 107 (67), 84 (14), 83 (18), 69 (14), 57 (100), 43 (91), y 41 (62); HRMS calculado para C₁₅H₂₈O₂ 240'2089, ($M^+ + 1$) 241'2168, encontrado 241'2158.



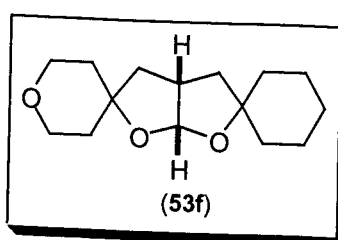
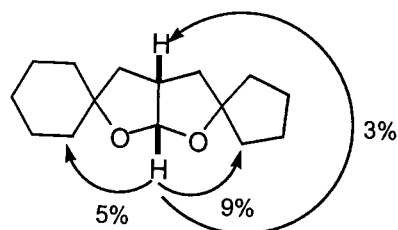
 Experimental

(3*aR**, 6*aS**)-2,2-di(tert-Butil)-5,5-dietilperhidrofuro[2,3-*b*]furano (**53d**): aceite incoloro; t_r 15'14; R_f 0'29 (hexano/dietil ether 5:1); ν (líquido) 1109 y 1033 cm^{-1} (CO); δ_H 0'86 (6H, t, $J = 7'5$, 2xCH₃CH₂), 1'10 [18H, s, 2x(CH₃)₃C], 1'18-1'84, 1'93-2'25 (8H, 2m, 2xCH₂CH₃, 2xCH₂CH), 2'90 (1H, m, CHCH₂), y 5'71 (1H, d, $J = 8'1$, OCHO); δ_C 7'95 (2xCH₃CH₂), 28'95 [2x(CH₃)₃C], 29'15, 29'4, 40'4, 42'0 (4xCH₂), 38'6 [2x C(CH₃)₃], 43'4 (CHCH₂), 73'1, 82'15 (2xCH₂CO), y 111'15 (OCO); m/z 264 (M^+ -18, <1%), 107 (16), 57 (100), 55 (15), 44 (11), y 43 (15); HRMS calculado para C₁₈H₃₄O₂ 282'2559, (M^+ -C₄H₆) 225'1854, encontrado 225'1853.



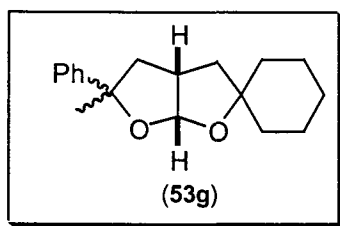
(3*aR**, 6*aS**)-Dispiro[ciclohexano-1,2'-perhidrofuro[2,3-*b*]furano-5',1''-ciclopentano] (**53e**): aceite incoloro; t_r 14'56; R_f 0'81 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 1018 cm^{-1} (CO); δ_H 1'20-1'80, 1'95-2'14 (22H, m, 11xCH₂), 2'94 (1H, m, CHCH₂), y 5'63 (1H, d, $J = 5'2$, OCHO); δ_C 23'3, 23'5, 23'75, 24'35, 25'55, 37'4, 38'5, 39'1, 39'9, 42'65 (11xCH₂), 43'4 (2xCHCH₂), 73'35, 85'05 (2xCOCH₂), y 108'15 (OCO); m/z 236 (M^+ , 20%), 207 (20), 194 (10), 180 (10), 151 (14), 137 (19), 133 (20), 123 (18), 108 (16), 107 (12), 105 (16), 99 (11), 95 (31), 94 (22), 93 (17), 91 (19), 85 (19), 83 (10), 81 (42), 80 (12), 79 (35), 77 (12), 71 (10), 69 (12), 67 (51), 57 (20), 55 (66), 53 (20), 43 (39), 42 (18), y 41 (100); HRMS calculado para C₁₅H₂₄O₂ 236'1776, encontrado 236'1770.

 Experimental



(3aR*, 6aS*)-Diespiro[ciclohexano-1,2'-perhidrofuro[2,3-b]furano-5',4''-1''-oxaclohexano] (53f): aceite incoloro; t_r 14'32 ; R_f 0'17 (hexano/acetato de etilo 5:1); ν (líquido) 1105 y 1031 cm^{-1} (CO); δ_H 1'23-2'05 [18H, m, $(\text{CH}_2)_5$, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}$, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$], 2'90-2'99 (1H, m, CHCH_2), 3'60-3'67, 3'74-3'89 (4H, 2m, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$), y 5'66 (1H, d, $J = 5'5$, OCHO); δ_C 23'25, 23'65, 25'4, 37'85, 38'3, 38'75, 38'8 [$(\text{CH}_2)_5$, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$], 42'75 (CHCH_2), 43'0, 43'9 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}$), 64'9, 65'15 ($2 \times \text{CH}_2\text{O}$), 81'95, 85'4 ($2 \times \text{COCH}_2\text{CH}$), y 108'35 (OCO); m/z 254 ($M^+ + 2$, <1%), 253 ($M^+ + 1$, 7%), 252 (M^+ , 39%), 223 (20), 209 (35), 196 (16), 151 (15), 138 (13), 137 (11), 121 (12), 119 (12), 118 (10), 110 (12), 109 (11), 107 (14), 99 (24), 97 (20), 96 (57), 95 (28), 94 (12), 93 (21), 91 (20), 83 (32), 82 (11), 81 (40), 79 (31), 77 (12), 71 (18), 69 (18), 68 (12), 67 (43), 57 (18), 55 (86), 54 (13), 53 (28), 43 (55), 42 (24), 41 (100), y 40 (13); HRMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ 252'1725, encontrado 252'1725.

Experimental

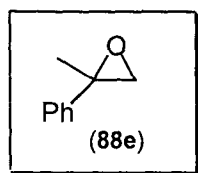


(2R*, 3aR*, 6aS*) y (2S*, 3aR*, 6aS*)-2-Fenil-2-metilperhidrofuro[2,3-b]furano-5-espino-1'-ciclohexano (**53g**, mezcla de diastereoisómeros): aceite incoloro; t_r 16'18, 16'72; R_f 0'72 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 1010 cm^{-1} (CO); δ_H 1'12-2'00 [20H, m, 2x(CH₂)₅], 1'63 (6H, 2s, 2xCH₃), 1'77, 2'04, 2'26, 2'61 (8H, 4br s, 4xCH₂CH), 2'73, 3'03 (2H, 2m, 2xCHCH₂), 5'71, 5'86 (2H, 2d, $J = 5'2, 5'5$, 2xOCHO), y 7'19-7'51 (10H, m, ArH); δ_C 23'35, 23'4, 23'55, 23'7, 25'45 [2x(CH₂)₅], 25'4 (2xCH₃), 38'5, 38'75, 44'95, 46'1 (4xCH₂CH), 43'35, 43'75 (2xCHCH₂), 85'65, 86'3 (4xCOCH₂), 108'65, 108'95 (2xOCO), 124'35, 125'15, 126'2, 126'35, 127'65, 128'1, 148'1, 148'15 (12xArC); m/z (t_r 16'18) 273 ($M^+ + 1$, 5%), 272 (27), 258 (10), 257 (53), 243 (15), 188 (20), 187 (10), 173 (16), 160 (16), 156 (14), 135 (13), 145 (23), 143 (17), 137 (53), 129 (36), 128 (11), 121 (12), 119 (31), 118 (44), 117 (25), 115 (17), 107 (15), 103 (12), 99 (18), 97 (13), 95 (12), 91 (45), 81 (20), 79 (18), 78 (13), 77 (36), 71 (13), 69 (14), 67 (22), 57 (13), 55 (58), 53 (15), 52 (13), 43 (100), 42 (24), 41 (85), y 40 (12); m/z (t_r 16'72) 273 ($M^+ + 1$, 5%), 272 (22), 258 (13), 257 (64), 243 (16), 188 (19), 187 (10), 173 (14), 156 (16), 155 (14), 152 (11), 145 (21), 144 (15), 143 (16), 141 (10), 137 (15), 131 (56), 130 (14), 129 (37), 128 (10), 121 (16), 119 (37), 118 (51), 117 (26), 115 (19), 108 (13), 107 (17), 105 (71), 103 (13), 99 (17), 97 (15), 95 (13), 91 (45), 81 (23), 79 (21), 78 (25), 77 (36), 71 (12), 69 (14), 67 (25), 65 (10), 55 (58), 52 (12), 43 (100), y 41 (94); HRMS calculado para C₁₈H₂₄O₂ 272'1776, encontrado 272'1794 y 272'1793.

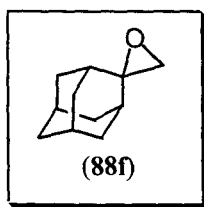
Experimental

3. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 2**3.1 Síntesis de los epóxidos (88e-g)**

Procedimiento General.^{41cg} Se disolvió potasio (0'6g, 16 mmol) en Bu'OH (40 ml) a temperatura ambiente. Se añadió esta disolución sobre otra que contenía (CH₃)₃SOI (3'3 g, 15 mmol) en Bu'OH (40 ml). Se calentó la mezcla hasta 50°C y a los 30 min. se añadió la correspondiente cetona (14'6 mmol). Se mantuvo la temperatura durante 2 h. Se evaporaron a presión reducida (15 Torr) *ca.* 50 ml de Bu'OH. Luego se añadió agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x35 ml), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida (15 Torr), el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) que permitió aislar los compuestos (88e-g). Los datos físicos analíticos y espectroscópicos se dan a continuación:

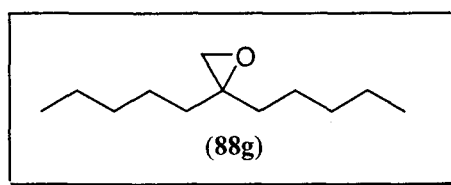


2-Fenil-2-metiloóxirano (88e); t_r 6'14; R_f 0'42 (hexano/acetato de etilo 9:1); v (líquido) 3035, 1610 (CH₂=C), y 1108 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'71 (3H, s, CH₃), 2'78, 2'95 (2H, sistema AB, $J_{AB} = 5'5$, CH₂O), y 7'24-7'58 (5H, m, ArH); δ_C 21'8 (CH₃), 57'0 (CH₂O), 56'75 (C₆H₅CO), 125'3, 127'5, 128'35, y 141'1 (ArC); m/z 119 (M⁺-15, 32%), 119 (33), 91 (100), 90 (42), 89 (49), 65 (29), 63 (21), 51 (21) y 50 (13).



 Experimental

Oxido de metilidenadamantano (88f); t_r 16'82; R_f 0'76. (hexano/acetato de etilo 4:1); v (líquido) 3045 (CH oxirano), 1091 y 919 cm^{-1} (CO); δ_H 1'36-2'06 (14H, m, $5 \times \text{CH}_2\text{CH}$ y $4 \times \text{CH}_2\text{CH}$), 2'63 (2H, s, CH_2O); δ_C 26'9, 35'8 ($4 \times \text{CH}$), 34'95, 36'75, 37'0, 34'15 ($5 \times \text{CH}_2\text{CH}$), 54'7 (CH_2O), 64'5 [$(\text{CH})_2\text{CO}$]; m/z 165 ($\text{M}^+ + 1$, 11%), 164 (100), 149 (11), 135 (51), 123 (16), 122 (74), 121 (36), 109 (12), 107 (14), 105 (17), 93 (39), 92 (28), 91 (63), 81 (15), 80 (18), 79 (61), 78 (16), 77 (39), 67 (31), 65 (17), 55 (17), 53 (20), 43 (11) y 41 (58).



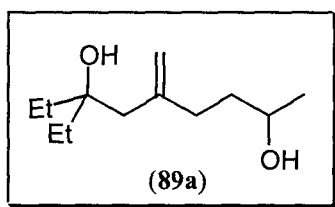
2,2-Dipentiloxirano (88g):¹¹⁰ t_r 8'43; R_f 0'53 (hexano/acetato de etilo 9:1); v (líquido) 3066 (CH oxirano), y 1058 cm^{-1} (CO); δ_H 0'85 (6H, t, $J = 7'3$, $2 \times \text{CH}_3$), 1'22-1'59 [16H, m, $2 \times (\text{CH}_2)_4$], y 2'53 (2H, s, CH_2O); δ_C 13'95 ($2 \times \text{CH}_3$), 22'75, 24'5, 31'9, 34'15 [$2 \times (\text{CH}_2)_4$], 52'55 (CH_2O); m/z 184 (M^+ , <1%), 141 (46), 113 (31), 96 (13), 86 (19), 85 (53), 81 (29), 72 (85), 71 (53), 69 (21), 68 (18), 67 (34), 57 (53), 56 (19), 55 (74), 54 (11), 53 (15), 43 (83), 42 (22), y 41 (100).

3.2 Síntesis de los metilidendioles (89)

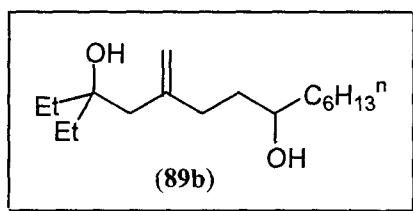
Procedimiento general. Se adicionó una disolución del cloroéter **59** (329 mg, 2 mmol) y el primer electrófilo (1'98 mmol) en THF (6 ml) durante 1'5 h, a una suspensión verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (25 mg, 0'2 mmol) en THF (6 ml) a -78°C . Después de terminar la adición de la mezcla, la temperatura se dejó subir hasta 0°C , entonces se añadió una disolución del epóxido (6 mmol) en THF (6 ml) durante 1'5h. Se mantuvo la agitación durante 8 h a temperatura ambiente. A continuación fue hidrolizada con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3×15 ml), el conjunto de las fases orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida (15 Torr). El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo)

Experimental

para proporcionar los compuestos **89**. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación:



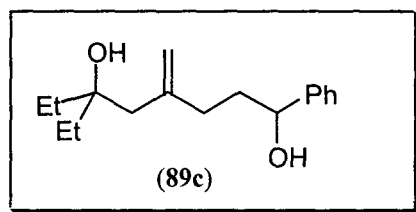
7-Etil-5-metilidennonano-2,7-diol (**89a**); t_r 10.44; R_f 0'17 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 3469 (OH), 3069, 1645 (C=CH) 1100, y 1054 cm^{-1} (CO); δ_H 0'86 (6H, t, $J = 8'0$, 2x CH_3CH_2), 1'19 (3H, d, $J = 6'1$, CH_3CH), 1'44 (4H, c, $J = 8'0$, 2x CH_2CH_3), 1'59-1'61 (2H, m, CH_2CHCH_3), 1'7 (1H, s ancho, OH), 2'15-2'28 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2'18 (2H, s, $\text{C}=\text{CCH}_2\text{COH}$), 3'81 (1H, m, CH), 4'93, y 4'94 (2H, 2s, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_C 8'0 (2x CH_3CH_2), 23'5 (CH_3CH), 31'05, 33'75, 37'5, 44'5 (5x CH_2), 67'6 (CH), 74'75 (2xCOH), 113'65 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), y 146'6 ($\text{C}=\text{CH}_2$); m/z 182 (M^+-18 , < 1%), 99 (21), 87 (91), 81 (47), 69 (18), 67 (10), 58 (20), 57 (100), 55 (29), 45 (85), 43 (49), y 41 (43).



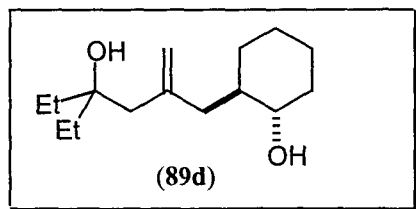
3-Etil-5-metilidentradecano-3,8-diol (**89b**); t_r 15'79; R_f 0'12 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 3389 (OH), 3080, 1643 (C=CH) 1125, y 917 cm^{-1} (CO); δ_H 0'86 (6H, t, $J = 7'3$, 2x CH_2CH_3), 0'87 [3H, t, $J = 4'3$, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 1'07-1'69 [12H, m, $(\text{CH}_2)_5$ y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$], 1'47 (4H, c, $J = 7'3$, 2x CH_2CH_3), 2'04 (2H, s, $\text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_2\text{COH}$), 2'14-2'30 (12H, m, $\text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_2\text{CH}_2$), 3'52-3'67 (1H, m, CHOH), 4'93 y 4'94 (2s, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_C 7'95, 8'0, 14'0 (3x CH_3), 25'6, 29'3, 30'6, 30'95, 31'8, 33'5, 35'6, 37'45, 44'5

Experimental

(10xCH₂), 71'3 (CHOH), 74'8 (CH₃CH₂COH), 113'47 (H₂C=C), y 146'8 (H₂C=C); *m/z* 242 (M⁺-28, < 1%), 113 (10), 99 (10), 95 (22), 82 (15), 81 (58), 71 (34), 70 (35), 69 (21), 68 (47), 67 (21), 59 (16), 58 (53), 57 (20), 56 (10), 55 (83), 53 (11), 43 (100), 42 (13) y 41 (70).



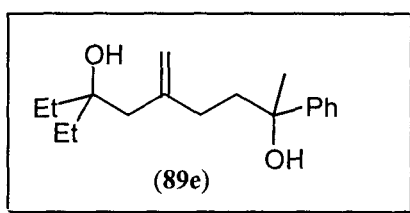
6-Etil-1-fenil-4-metilidenoctano-1,6-diol (89c); *t_r* 16.32; *R_f* 0'11 (hexano/acetato de etilo 4:1); *v* (líquido) 3410 (OH), 3090, 1602 (C=CH) y 1094 cm⁻¹ (CO); δ_{H} 0'82 (6H, t, *J* = 7'3, 2xCH₃CH₂), 1'44 (4H, c, *J* = 7'3, 2xCH₂CH₃), 1'75-1'90 (2H, m, CH₂CH₂CH), 1'96-2'31 (2H, m, CH₂CH₂CH), 2'03 (2H, s, H₂C=CCH₂COH), 4'64 (1H, dd, *J* = 6'3 y 4'9, CHOH), 4'91, 4'92 (2H, 2s, H₂C=C), 7'16-7'46 (5H, m, ArH); δ_{C} 7'75, 7'90 (2xCH₃), 30'55, 30'85, 33'6, 37'4, 44'4 (5xCH₂), 73'6 (CH₃CH₂COH), 74'65 (CHOH), 113'55 (H₂C=C), 125'7, 127'15, 128'1, 128'2, 144'75, y 144'2 (C=CH₂ y ArC); *m/z* 261 (M⁺-1, 3%), 146 (20), 145 (100), 143 (16), 131 (17), 128 (14), 121 (93), 120 (43), 117 (23), 115 (15), 104 (22), 103 (92), 92 (14), 91 (83), 79 (25), 78 (15), 77 (52), 73 (24), 65 (21), 63 (10), 57 (36), 51 (21), 45 (14), 44 (31), 43 (83), 42 (17) y 41 (41).



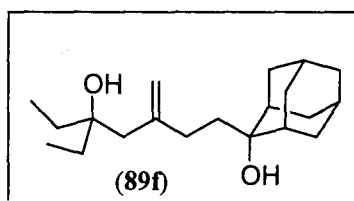
(1R*, 2S*)-2-[2-(2-Etil-2-hidroxibutil)alil]ciclohexan-1-ol (**89d**); *t_r* 13'21; *R_f* 0'13 (hexano/acetato de etilo 4:1); *v* (líquido) 3389 (OH), 3080, 1602 (C=CH), 1119, 1072

Experimental

y 1094 cm^{-1} (CO); δ_{H} 0'81, 0'83 (2x3H, 2t, $J = 8'0$ y $7'9$, 2x CH_2CH_3), 1'43 (2x2H, 2c, $J = 8'0$ y $7'9$, 2x CH_2CH_3), 1'56-1'99 [18H, m, (CH_2)₄ y (CH_2)₅], 1'90 (1H, dd, $J = 13'8$, 8'3, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHHCH}$), 1'92-2'00 (1H, m, CHCOH), 2'15, 2'23 (2H, sistema AB, $J_{\text{AB}} = 13'9$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_2\text{COH}$), 2'70 (1H, dd, $J = 13'8$ y $3'9$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CCHHCH}$), 4'07, 4'09 (2H, 2s, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_{C} 7'95, 8'15 (2x CH_3), 24'95, 25'65, 30'85, 31'4, 35'45, 41'25, 43'95 (8x CH_2), 43'35 (CHCHOH), 74'9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COH}$), 76'65 (CHOH), 115'25 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), y 145'9 ($\text{C}=\text{CH}_2$); m/z 223 (M^+-17 , 3%), 175 (11), 139 (33), 135 (11), 121 (24), 111 (11), 109 (16), 107 (18), 105 (16), 98 (32), 97 (15), 95 (20), 94 (14), 93 (34), 90 (19), 87 (32), 83 (12), 81 (70), 80 (13), 79 (35), 77 (24), 69 (22), 67 (36), 57 (81), 55 (50), 53 (22), 45 (31), 44 (41), 43 (87), 41 (100), y 40 (38).

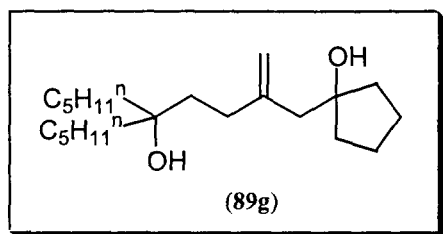


7-Etil-2-fenil-5-metilidennonano-2,7-diol (89e); t_r 10'05; R_f 0'27 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 3389 (OH), 3053, 1596 ($\text{C}=\text{CH}$), y 1031 cm^{-1} (CO); δ_{H} 0'80, 0'81 (2x3H, 2t, $J = 6'3$ y $7'3$, 2x CH_3CH_2), 1'38, 1'39 (2x2H, 2c, $J = 6'3$ y $7'3$, 2x CH_2CH_3), 1'56 (3H, s, CH_3CO), 1'57-1'77 (2H, m, CH_2CCH_3), 1'94-2'19 (4H, m, 2x $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$), 4'75, 4'85 (2H, 2s, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), y 7'13-7'45 (5H, m, ArH); δ_{C} 8'0 (2x CH_3), 30'45 (CH_3COH), 30'85, 30'95, 32'2, 42'3 (5x CH_2), 74'7 (2xCOH), 113'7, 124'75, 126'55, 128'15, y 147'0 (ArC y $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), y 145'75 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); m/z 259 (M^+-17 , 6%), 105 (37), 79 (11), 44 (100), 43 (15), y 42 (11).



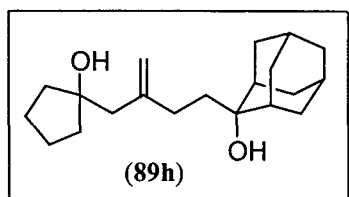
Experimental

2-[3-(2-etil-2-hidroxibutil)but-3-enil]adamantan-2-ol (**89f**); t_r 21'45; R_f 0'41 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 3394 (OH), 3064, 1599 (C=CH), 1123 y 1035 cm^{-1} (CO); δ_H 0'86 (6H, t, $J = 7'5$, $2x\text{CH}_3\text{CH}_2$), 1'34-1'88 (20H, m, $2x\text{CH}_3\text{CH}_2$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_2\text{CH}_2$, $5x\text{CH}_2\text{CH}$, $4x\text{CH}_2\text{CH}$), y 2'18-2'25 (4H, m, $2x\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$), 4'93, 5'30 (2H, 2s, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_C 7'95 ($2x\text{CH}_3$), 27'1, 27'2, 27'35 ($4x\text{CHCH}_2$), 32'8, 34'4, 36'5, 36'7, 38'2, 38'3, 44'15, 44'35 ($10x\text{CH}_2$), 113'3 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), y 147'8 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); m/z 288 (M^+-18 , 1%), 270 (27), 252 (18), 205 (18), 202 (57), 187 (61), 161 (10), 159 (17), 15 (29), 145 (19), 135 (82), 133 (14), 131 (18), 129 (20), 122 (28), 117 (20), 109 (18), 107 (69), 106 (13), 105 (40), 95 (16), 94 (81), 93 (62), 92 (18), 91 (74), 87 (42), 81 (39), 80 (19), 79 (13), 77 (38), 69 (21), 67 (55), 65 (16), 57 (76), 53 (825), 45 (835), 44 (13), 43 (34), y 41 (100).

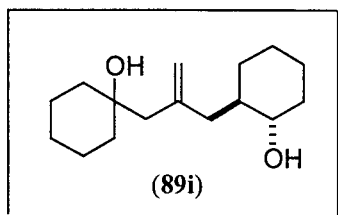


1-[2-(3-Hidroxi-3-pentilooctil)alil]ciclopentan-1-ol (**89g**); t_r 16'43; R_f 0'37 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 3395 (OH), 3055, 1612 (C=CH₂), y 1023 cm^{-1} (CO); δ_H 0'88 (6H, t, $J = 6'1$, $2x\text{CH}_3$), 1'26-1'81 [26H, m, $3x(\text{CH}_2)_4$ y $\text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_2\text{CH}_2$], 2'11 (2H, t, $J = 7'9$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_2\text{CH}_2$), 2'34 (2H, s, $\text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_2\text{COH}$), 4'91 y 4'96 (2H, 2s, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); δ_C 14'05 ($2x\text{CH}_3$), 22'6, 23'15, 23'4, 23'5, 31'15, 32'4, 37'55, 39'05, 40'0, 47'0 ($15x\text{CH}_2$), 75'0, 81'4 ($2x\text{COH}$), 116'95 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), y 147'75 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); m/z 288 (M^+-36 , 6%), 231 (12), 217 (32), 207 (19), 151 (11), 147 (10), 132 (42), 123 (12), 122 (12), 121 (18), 119 (13), 109 (17), 107 (17), 105 (24), 99 (16), 97 (10), 95 (35), 93 (46), 91 (30), 85 (15), 81 (50), 79 (48), 77 (18), 71 (23), 69 (37), 68 (11), 67 (59), 57 (22), 56 (10), 55 (96), 53 (16), 44 (15), y 43 (86).

Experimental



2-[3-(1-Hidroxiciclopentilmetil)but-3-enil]adamantan-2-ol (**89h**); t_r 20'37; R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 3378 (OH), 3032, 1596 (C=CH₂), 1097 y 1022 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'52-1'96 (24H, m, 5xCHCH₂, 4xCHCH₂, (CH₂)₄ y H₂C=CCH₂CH₂), 2'13-2'23 (2H, m, H₂C=CCH₂CH), 2'36 (2H, s, H₂C=CCH₂COH), 4'82 y 4'92 (2H, 2s, H₂C=C); δ_C 23'4, 23'5, 27'4, 29'9, 32'9, 34'5, 38'3, 40'0, 46'95 (5xCH₂CH, H₂C=CCH₂CH₂, 2x H₂C=CCH₂, y (CH₂)₄), 27'2, 27'3, 36'9, (4xCH) 75'0, 81'4 (2xCOH), 113'05 (H₂C=C), y 148'25 (H₂C=C); m/z 286 (M⁺-18, <1%), 268 (44), 205 (20), 202 (34), 187 (46), 161 (10), 159 (13), 15 (30), 148 (11), 147 (25), 145 (18), 142 (12), 135 (24), 134 (13), 133 (87), 132 (35), 131 (24), 129 (19), 124 (41), 122 (24), 121 (12), 120 (28), 119 (25), 117 (36), 115 (11), 109 (10), 107 (28), 104 (64), 95 (14), 92 (28), 84 (21), 81 (37), 80 (22), 79 (96), 77 (43), 67 (79), 65 (18), 55 (63), 53 (29), 44 (21), 43 (33) y 41 (100).



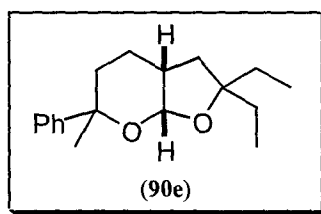
(1R*, 2S*)-1-[2-(2-Hidroxiciclohexilmetil)etil]ciclohexan-1-ol (**89i**); t_r 14'05; R_f 0'33 (hexano/acetato de etilo 4:1); p.f. 53-55°C, ν (líquido) 3389 (OH), 3041, 1605 (C=CH), 1042 y 916 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'30-1'82 [18H, m, (CH₂)₅ y (CH₂)₄], 1'87 (1H, dd, J = 13'8 y 8'5, H₂C=CCHHCH), 1'94-1'99 (1H, m, CHCHOH), , 1'92-2'00 (1H, m, CHCOH), 2'17, 2'26 (2H, sistema AB, J_{AB} = 13'6, H₂C=CCH₂COH), 2'70 (1H, dd, J = 13'8, 4'1, H₂C=CCHHCH), 4'81, 4'91 (2H, 2s, H₂C=C); δ_C 22'3, 22'35, 24'9, 25'6,

Experimental

25'75, 30'95, 35'5, 37'6, 38'3, 41'75 (11xCH₂), 43'55 (CHCHOH), 71'55 (H₂C=CCH₂COH), 75'25 (CHOH), 115'25 (H₂C=C), y 145'75 (H₂C=C); *m/z* 252 (M⁺, <1%), 207 (10), 105 (15), 99 (20), 98 (23), 93 (19), 91 (23), 81 (55), 80 (12), 79 (34), 77 (19), 69 (15), 67 (25), 55 (58), 53 (18), 44 (100), 43 (72), 42 (29), y 41 (73).

3.3. Síntesis de los Perhidrofuro[2,3-*b*]piranos (90e-h)

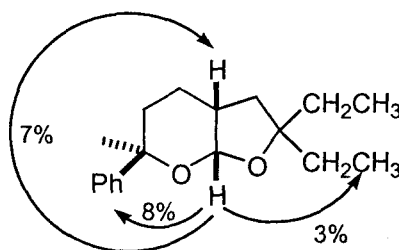
Procedimiento general. Se añadió clorocromato de piridinio (2'4 mmol, 254 mg) sobre una disolución del correspondiente triol (1 mmol), derivado del metilidendiol **89** (sintetizado según lo descrito en el apartado 2.2), en CH₂Cl₂ (5 ml), manteniendo la agitación durante 6 h a temperatura ambiente. A continuación se pasó la mezcla a través de una columna cromatográfica que contenía alúmina, el disolvente se eliminó a presión reducida (15 Torr), y el residuo resultante fue purificado por de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para aislar los compuestos **90e-h** (Tabla 9). Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de estos compuestos se dan a continuación:



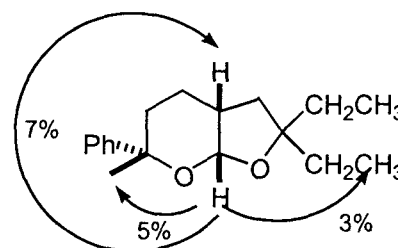
(3*aR**, 7*aR**, 6*R**) y (3*aR**, 7*aR**, 6*S**)-2,2-Dietil-6-fenil-6-metilperhidrofuro[2,3-*b*]pirano (**90e**) (mezcla de diastereoisómeros); *t_r* 15'57 y 15'83; *R_f* 0'72 (hexano/acetato de etilo 4:1); *v* (líquido) 910 y 1031 cm⁻¹ (CO); δ_{H} 0'84-0'97 (12H, m, 4xCH₂CH₂), 1'39, 1'50 (2x3H, 2s, 2xCH₃CO), 1'44-1'93 (20H, m, 10xCH₂), 2'07-2'16 y 2'31-2'37 (2x1H, 2m, 2xCHCHO), 5'01, 5'40 (2x1H, 2d, *J*=3'3, 3'7, 2xCHCHO), y 7'19-7'49 (10H, m, ArH); δ_{C} 8'4, 8'5, 9'15, 9'25 (4xCH₂CH₃), 20'75, 20'9 (4xCH₂CH₃), 23'05 (2xCH₃CO), 28'15, 30'75, 30'8, 31'4, 32'95, 33'0, 34'15, 36'05 (2xCH₂CH₂, 2xCH₂CCH₂CH₃), 34'6, 37'4 (2xCHCH₂), 76'15, 76'6, 88'15, 88'45 (2xCH₃CO y 2xCH₂CO), 98.3, 98'55 (2xOCHO), 124'2, 126'0, 126'3, 126'5, 127'95, 128'45, y

Experimental

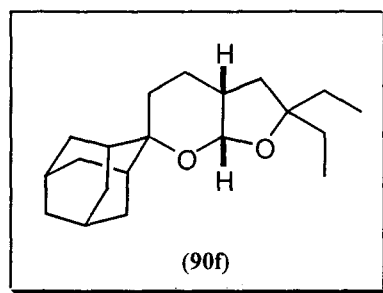
149'35 (ArC); m/z ($t_r = 15'57$): 274 (M^+ , 5%), 245 (22%), 227 (12), 145 (14), 144 (15), 131 (36), 129 (11), 127 (13), 126 (41), 121 (15), 119 (12), 118 (100), 105 (42), 103 (12), 97 (30), 91 (39), 81 (12), 79 (11), 78 (14), 77 (24), 73 (18), 57 (79), 55 (30), 53 (12), 51 (10), 43 (50), y 41 (52). m/z ($t_r = 15'83$): 274 (M^+ , <1%), 259 (12), 245 (23), 155 (44), 145 (11), 144 (10), 139 (17), 131 (41), 129 (14), 127 (19), 126 (99), 121 (28), 119 (12), 118 (93), 117 (34), 115 (22), 109 (10), 105 (45), 103 (16), 97 (49), 95 (11), 91 (53), 81 (16), 79 (17), 77 (34), 73 (19), 69 (11), 67 (14), 57 (100), 55 (44), 53 (17), 51 (15), 44 (10), 43 (68), y 41 (75).



$$\delta_{H3a} = 5'01, \delta_{H7a} = 2'07-2'16$$



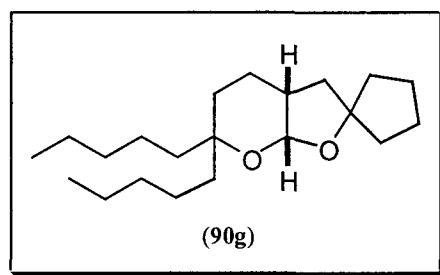
$$\delta_{H3a} = 5'40, \delta_{H7a} = 2'31-2'37$$



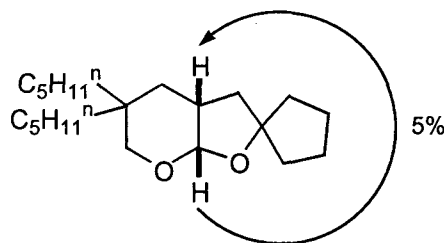
Espiro[adamantano-2,6'-(2',2'-diethyl)perhidrofuro[2,3-b]pirano] (90f); t_r 16'22; R_f 0'81 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 1099, 1025, 910 cm^{-1} (CO); δ_H 0'88 (6H, t, $J = 5'6$, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1'25-1'95 (24H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$, $7 \times \text{CH}_2\text{CH}$, $4 \times \text{CHCH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2'01-2'22 (1H, m, CHCH_2CH_2), y 5'17 (1H, d, $J = 3'7$, CHO); δ_C 8'45, 8'9 ($2 \times \text{CH}_3$), 14'2, 19'85 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 27'55, 27'75, 29'8, 30'9, 39'55 ($5 \times \text{CHCH}_2$),

Experimental

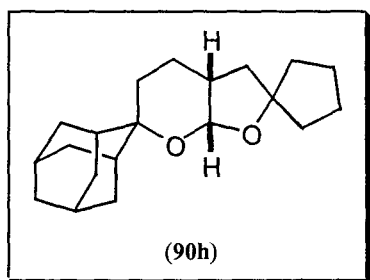
29'7, 31'35, 31'95, 32'45, 32'55, 34'0, 34'05, 35'75 ($5 \times \text{CH}_2\text{CH}$, CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3$), 87'55, 96'75 ($\text{OC}(\text{CH})_2$, CCH_2CH_3), y 96'75 (OCHO); m/z 304 (M^+ , < 1%), 275 (34), 161 (17), 126 (100), 110 (15), 105 (13), 97 (24), 95 (15), 93 (15), 92 (12), 91 (22), 81 (21), 79 (29), 77 (12), 69 (10), 67 (23), 57 (57), 55 (43), 53 (12), 44 (12), 43 (29), 41 (59), 40 (15).



Espiro[ciclopentano-1,2'-(6',6'-dipentil)perhidrofuro[2,3-b]pirano] (90g); t_r 15'98; R_f 0'85 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 1105, 1018, 904 cm^{-1} (CO); δ_H 0'88 (6H, t, $J = 5'6$, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), 1'16-2'17 (30H, m, $15 \times \text{CH}_2$), 2'10- 2'21 (1H, m, CHCH_2CH_2), y 5'12 (1H, d, $J = 3'8$, CHO); δ_C 14'05 ($2 \times \text{CH}_3$), 22'65, 22'7, 22'9, 23'5, 23'75, 26'5, 32'45, 32'55, 32'65, 13'1, 39'7, 39'85 ($15 \times \text{CH}_2$), 37'75 (CH), 76'65, 77'2 ($2 \times \text{COH}$), y 97'6 (CHO); m/z 322 ($\text{M}^+ - 29$, < 1%), 251 (58), 233 (18), 215 (17), 151 (14), 137 (27), 124 (59), 119 (27), 109 (14), 108 (15), 99 (18), 97 (13), 95 (30), 93 (16), 91 (11), 85 (12), 83 (17), 81 (36), 79 (22), 71 (21), 69 (31), 67 (46), 56 (27), 55 (95), 53 (11), 43 (97), 41 (100) y 40 (10).



Experimental



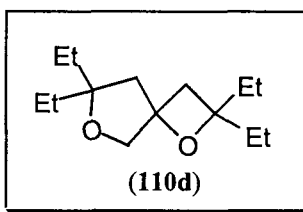
Diespiro[adamantano-2,6'-perhidrofuro[2,3-b]pirano-2',1''-ciclopentano] (90h); t_r 16.82; R_f 0.76 (hexano/acetato de etilo 4:1); ν (líquido) 1042 y 1112 cm^{-1} (CO); δ_H 1.23-1.99 (28H, m, 12xCH₂ y 4xCH₂CHCH₂), 2.07-2.25 (1H, m, CHCHO), 5.16 (1H, d, $J = 3.7$, CHCHO); δ_C 21.05, 23.65, 26.1, 29.7, 32.0, 32.5, 34.0, 34.15, 37.95, 39.25, 40.05, 40.35 (12xCH₂), 27.55, 27.75, 30.15, 38.1, 38.4 (4xCH₂ y CHCHO), 92.05 (2xCH₂CO), 96.75 (CHO); m/z 303 ($M^+ + 1$, 2%), 302 (M^+ , 7%), 202 (14), 161 (25), 149 (21), 148 (100), 135 (11), 133 (11), 119 (13), 108 (22), 107 (13), 105 (16), 95 (14), 93 (25), 92 (17), 91 (33), 81 (24), 79 (42), 77 (16), 67 (36), 55 (37), 53 (13), 43 (13), 41 (50).

4. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 3

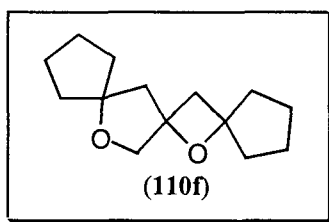
4.1. Síntesis de los compuestos dioxaspiránicos (110d, 110f-i y 114a-b)

Procedimiento General. Se adicionó I₂ (0.382 g, 1.5 mmol) sobre una disolución del correspondiente diol 35 o 52g en dioxano/agua 7:1 (20 ml). La mezcla se agitó durante 5 min. a temperatura ambiente y a continuación se adicionó Ag₂O (0.346 g, 1.5 mmol), manteniendo la agitación durante 24 h. La suspensión resultante se filtró, se añadió H₂O (10 ml) sobre el filtrado, se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHSO₃ (2x10 ml) y con H₂O (2x 10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida (15 Torr), el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), que permitió aislar los compuestos 110d, 110f-i y 114a-b. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de éstos se dan a continuación:

Experimental



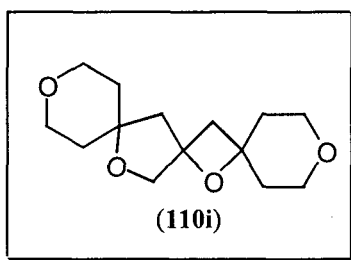
2,2,7,7-Tetraetil-1,6-dioxaespiro[3.4]octano (110d); t_r 9'54 ; R_f 0'72 (hexano/acetato de etilo 9:1); ν (líquido) 1055 cm^{-1} (CO); δ_H 0'75-0'91 (12H, m, $4\times\text{CH}_3$), 1'44-1'81 (8H, m, $4\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1'90, 2'19 (2H, sistema AB, $J_{AB} = 13'5$, CCH_2C anillo tetrahidrofurano), 2'37 (2H, s, CH_2 anillo oxetano), 3'87 y 4'05 (2H, sistema AB, $J_{AB} = 9'9$, CH_2O); δ_C 7'6 ($4\times\text{CH}_3$), 29'45, 29'75, 31'5, 31'6 ($4\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), 39'5 (CH_2 anillo oxetano), 49'6 (CCH_2C anillo tetrahidrofurano), 78'35 (CH_2O), 82'05, 86'2 ($2\times\text{CCH}_2\text{CH}_3$), 84'5 [$\text{C}(\text{CH}_2)_3$]; m/z : 197 (M^+ -29, 22%), 125 (13), 113 (22), 111 (31), 107 (30), 85 (18), 84 (26), 83 (18), 81 (10), 69 (36), 57 (93), 56 (25), 55 (63), 53 (13), 45 (16), 43 (91), 42 (16), 41 (58), 40 (100).



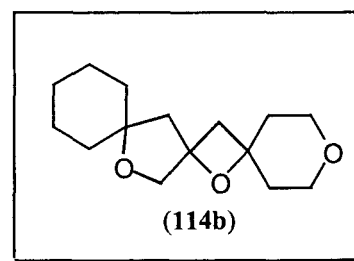
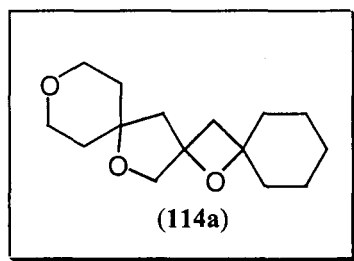
Triespiro[ciclopentano-1,2'-oxaciclobutano-4',3''-oxaciclopentano-5'',1'''-ciclopentano] (110f); t_r 10'82 ; R_f 0'74 (hexano/acetato de etilo 9:1); ν (líquido) 971, y 1058 cm^{-1} (CO); δ_H 1'53-2'14 [16H, m, $2\times(\text{CH}_2)_4$], 2'05, 2'28 (2H, sistema AB, $J_{AB} = 13'4$, CCH_2C anillo tetrahidrofurano), 2'58 (2H, s, CH_2 anillo oxetano), 3'83, 3'97 (2H, sistema AB, $J_{AB} = 9'7$, CH_2O); δ_C 23'15, 23'3, 23'65, 25'9, 37'9, 38'1, 40'1, 40'15 ($10\times\text{CH}_2$), 78'0 (CH_2O), 84'65, 91'25 [$2\times(\text{CH}_2)_4\text{CO}$], 87'15 [$\text{C}(\text{CH}_2)_3$]; m/z : 222 (M^+ , 1%), 141 (18), 140 (12), 111 (15), 109 (11), 98 (10), 95 (12), 83 (15), 82 (50), 54 (19), 53 (16), 43 (15), 42 (13), 41 (51), 40 (13).

Experimental

50'95 (10xCH₂CH, CCH₂C anillo tetrahidrofurano, CH₂ oxetano), 82'9, 83'7 (2x(CH₂)₅CO), 83'7 (C(CH₂)₃); *m/z*: 356 (M⁺+2,0'13%), 355 (1), 354 (4), 336 (22), 206 (24), 205 (28), 204 (14), 175 (47), 165 (13), 149 (19), 148 (100), 133 (15), 119 (16), 107 (10), 106 (18), 105 (25), 93 (28), 92 (39), 91 (49), 81 (14), 80 (21), 79 (47), 78 (11), 77 (22), 67 (18), 65 (10), 55 (18), 53 (16), 44 (11), 41 (34).



Triespiro[1-oxaciclohexano-4',2'-oxaciclobutano-4',3''-oxaciclopentano-5'',4'''-1'''-oxaciclohexano] ((110i); *t_r* 15'31 ; *R_f* 0'12 (acetato de etilo 9:1); *v* (líquido) 1124, y 1028 cm⁻¹ (CO); δ_H 1'52-2'43 (12H, m, 4xOCH₂CH₂, CH₂ anillo oxetano, CCH₂C anillo tetrahidrofurano), 3'45-4'50 (10H, m, 5xCH₂O); δ_C 38'55, 39'4, 46'55, 48'95 (4xCH₂CH₂O, CCH₂C anillo tetrahidrofurano, CH₂ anillo oxetano), 63'35, 63'45, 63'75, 63'7 (4xCH₂CH₂O), 69'55 (CH₂O anillo tetrahidrofurano), 77'05, 77'85, 81'2 (2xO(CH₂)₂CO y C(CH₂)₂); *m/z*: 254 (M⁺, 3%), 157 (11), 125 (13), 99 (12), 98 (26), 96 (32), 83 (24), 81 (12), 70 (22), 69 (17), 68 (40), 67 (38), 57 (10), 55 (20), 53 (16), 44 (61), 43 (38), 41 (29), 40 (100).



Triespiro[ciclohexano-1, 2'-oxaciclobutano-4', 3''-oxaciclopentano-5'',4'''-1'''-oxaciclohexano] (114a) y *triespiro*[ciclohexano-1,2'-oxaciclopentano-4',2''-oxaciclo-

Experimental

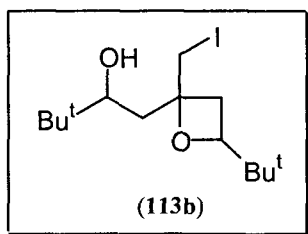
butano-4'',4'''-1'''-oxaciclohexano] (**114b**); t_r 13'61 y t_r 13'68 ; R_f 0'11 (hexano/acetato de etilo 9:1); ν (líquido) 927, 1054, y 1124 cm^{-1} (CO); δ_H 1'3-1'85 [28H, m, $(\text{CH}_3)_5$, $2x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ de (**114a**) y $(\text{CH}_3)_5$, $2x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ de (**114b**)], 1'76, 2'15 y 1'84, 2'22 [2x2H, sistema AB, $J_{AB} = 13'4$, CCH₂C anillo tetrahydrofurano de (**114a**) y CCH₂C anillo tetrahydrofurano de (**114b**)], 2'28, 2'36 [2x2H, 2s, CH₂ anillo oxetano de (**114a**) y CH₂ anillo oxetano de (**114a**)], 3'60-3'81 y 4'01-4'09 [12H, 2m, $3x\text{CH}_2\text{O}$ de (**114a**) y (**114b**)]; δ_C 14'15, 20'95, 22'6, 23'45, 23'55, 24'95, 25'55, 36'65, 36'9, 37'3, 37'35, 39'0, 39'15, 39'45, 40'75, 52'0 ($(\text{CH}_2)_5$, CCH₂C anillo tetrahydrofurano, CH₂CH₂O de (**114a**) y [$(\text{CH}_2)_5$, CCH₂C anillo tetrahydrofurano, CH₂CH₂O de (**114b**)], 64'15, 65'05, 67'0 [2xCH₂CH₂O de (**114a**) y 2xCH₂CH₂O de (**114b**)], 78'0, 79'6, 79'7, 84'4, 85'0 [2x(CH₂)₂CO, C(CH₂)₃ de (**114a**) y 2x(CH₂)₂CO, C(CH₂)₃ de (**114b**)]; m/z (t_r 13'61): 252 (M^+ , 13%), 155 (30), 152 (12), 127 (14), 123 (14), 122 (19), 115 (12), 113 (11), 111 (18), 109 (15), 99 (18), 98 (26), 97 (27), 95 (25), 83 (52), 82 (14), 81 (100), 80 (13), 79 (21), 70 (17), 69 (21), 68 (46), 67 (63), 57 (12), 55 (72), 54 (34), 53 (37), 43 (38), 42 (30), 41 (79), y 40 (28); m/z (t_r 13'68): 253 (M^+ , 1,4%), 252 (22), 223 (10), 209 (18), 152 (10), 151 (11), 133 (10), 121 (15), 119 (11), 110 (10), 109 (18), 108 (12), 107 (16), 105 (12), 99 (19), 97 (17), 96 (45), 95 (28), 94 (12), 93 (20), 91 (28), 83 (39), 82 (12), 81 (49), 80 (10), 79 (38), 82 (12), 81 (49), 80 (10), 79 (38), 77 (20), 71 (18), 70 (10), 69 (20), 68 (15), 67 (46), 65 (12), 57 (17), 55 (79), 53 (31), 44 (17), 43 (57), 42 (25), 42 (10), y 40 (23).

4.2. Síntesis de la yodohidrina 113b

Procedimiento General. Se adicionó I₂ (0'382 g, 1'5 mmol) sobre una disolución del diol **35b** en dioxano/agua 7:1 (20 ml). Después de agitar la mezcla durante 5 min. a temperatura ambiente se adicionó Ag₂O (0'346 g, 1'5 mmol) y se mantuvo la agitación durante 24 h. La suspensión resultante se filtró, se añadió H₂O (10 ml) sobre el filtrado, se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHSO₃ (2x10 ml) y con H₂O (2x 10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida (15 Torr), el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice,

 Experimental

hexano/acetato de etilo), que permitió aislar la yodohidrina **113b**. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de ésta se dan a continuación:



1-[4-(terc-Butil)-2-iodometil-2-oxetanilmetil]-2,2-dimetilpropan-1-ol (113b); t_f 12'67; R_f 0'21 (hexano/acetato de etilo 9:1); ν (líquido) 3353 (OH), 1116, y 1026 cm^{-1} (CO); δ_H 0'85, 0'92 (2x9H,2s, 2x(CH₃)₃C), 1'93-2'43 (4H, m, CH₂CHOH y CH₂ anillo de oxetano), 3'39-3'45 (3H, m, CH₂I y CHC(CH₃)₃), 4'23 (1H, t, J = 13'0, CHC(CH₃)₃); δ_C 11'45 (CH₂I), 23'85, 25'6 (2xC(CH₃)₃), 33'25, 33'3 (2xC(CH₃)₃), 35'1, 36'45 (2xCH₂CHOH), 76'35, 81'95 (2xCH), y 82'45 (OCCH₂I); m/z 297 (M⁺-57, 6%), 253 (28), 211 (12), 87 (58), 71 (15), 69 (32), 57 (100), 55 (27), 45 (11), 43 (48), y 41 (75).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

IV. CONCLUSIONES



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo 1

Se ha estudiado la reactividad de sistemas organolíticos alílicos, generados a partir de precursores clorados o derivados, en presencia de litio y una cantidad catalítica de naftaleno, con diferentes electrófilos. Entre otros compuestos, se han obtenido dioles homoalílicos simétricamente sustituidos y no simétricamente sustituidos, haciendo posible la síntesis en pocas etapas de sistemas perhidrofurofuránicos.

Capítulo 2

Los estudios llevados a cabo en el capítulo primero han permitido extrapolar la metodología a la síntesis de dioles homo/bishomoalílicos mediante el empleo de epóxidos como electrófilos, lo cual resulta ser novedoso debido a la facilidad con la que estos sufren apertura del anillo en el medio reductor. Estos compuestos se han utilizado como sustratos para la síntesis de derivados perhidrofuropiránicos, en pocos pasos y empleando la estrategia descrita en el capítulo 1.

Capítulo 3

Se ha puesto a punto una metodología novedosa, directa, y simple de síntesis de 1,6-dioxaespiro[3.4]octanos, que implica la reacción de los dioles homoalílicos sintetizados en el capítulo 1, con yodo y óxido de plata(I) en presencia de agua.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

V. BIBLIOGRAFIA



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Bibliografía

- ¹ Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics*, VCH: Weinheim, 1989, p 7.
- ² Cadet de Glassicourt, L. C. *Mem. Math. Phys.* **1760**, *3*, 623.
- ³ Mehrotra, R. C.; Sing, A. *Organometallic Chemistry*, John Wiley & Sons: New Delhi, 1991, pp 1-4.
- ⁴ (a) Frankland, E. *Ann.* **1849**, *71*, 171; (b) Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1849**, *2*, 263; (c) Frankland, E. *Ann.* **1849**, *71*, 213; (d) Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1849**, *2*, 297; (d) Frankland, E. *Ann.* **1855**, *95*, 28.
- ⁵ Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, *128*, 110.
- ⁶ Grignard, V. *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322.
- ⁷ Schlenk, W.; Holtz, J.; *J. Chem. Ber.* **1917**, *50*, 262.
- ⁸ Ziegler, K.; Colonius, H. *Ann.* **1930**, *479*, 135.
- ⁹ Gilman, H.; Beel, J. A.; Brannen, C. G.; Bullock, M. W.; Dunn, G. E.; Miller, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1499
- ¹⁰ (a) Willard, P. G. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Schreiber, S. L. Eds; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 1, pp1-26. (b) cita 1; (c) Sapse ; A-M.; Schleyer, P.von R. *Lithium Chemistry*; Wiley Interscience: New York, 1994.
- ¹¹ (a) Weiss, E.; Lucken, E. A. C. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 197; (b) Brown T. L. *Adv. Organomet. Chem.* **1965**, *3*, 365; (c) Weiss, E.; Hencken, G. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *21*, 265; (d) Oliver, J. P. *Adv. Organomet. Chem.* **1977**, *15*, 235; (e) Wardell, J. L. *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Wilkinson G., Stone, F. G. A., Abel E. W. Eds.; Pergamon Press: Oxford, Vol. 1, p 43, 1982; (f) Setzer, W. N.; Schleyer, P. von R. *Adv. Organomet. Chem.* **1985**, *24*, 353.
- ¹² (a) Dechter, J. J. *Prog. Inorg. Chem.* **1982**, *29*, 285; (b) Dechter, J. J. *Prog. Inorg. Chem.* **1985**, *33*, 393; (c) Benn, R.; Rufinska, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 861; (d) Günther, H.; Moskau, D.; Bast, P.; Scmalz, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1212; (e) Mann, B. E. *Adv. Organomet. Chem.* **1988**, *28*, 397; (f) Bauer W.; Schleyer, P. von R. *Adv. Carbanion Chem.* **1992**, *19*, 89; (g) Schade, S.; Boche, G. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *550*, 359.
- ¹³ (a) Wertz, J.; Bolton, J. R. *Electron Spin Resonance*, McGraw-Hill: New York, 1972; (b) Kirmse, R.; Stach, J. *ESR-Spektroskopie, Anwendungen in der Chemie*, Akademie Verlag: Berlin, 1985.
- ¹⁴ Streitwieser, A. Jr.; Williams, J. W.; Alexandratos, S.; McKelvey, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4778.
- ¹⁵ (a) Dewar, M. J. S.; Dunitz, J. D.; Hafner, K.; Heilbronner, E.; Ito, S.; Lehn, J. -M.; Niedenzu, K.; Raymond, K. N.; Rees, C. W.; Wögtle, F.; Wittig, G., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1987; Vol. 138, pp 1-61; (b) Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: London, 1988. (c) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis*; John Wiley & Sons: Chichester 1994; Capítulo 1; (d) Bartsch, R.; Drost, C.; Klingebiel, U. In *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry*; Auner, N.; Klingebiel, U. Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1996, Vol. 2; pp 1-23; (e) Para la preparación de hidrocarburos polilitados ver: Maercker, A.; Theis, M. *Topics in Current Chemistry*; (f) Dewar, M. J. S.; Dunitz, J. D.; Hafner, K.; Heilbronner, E.; Ito,

Bibliografía

- S.; Lehn, J. -M.; Niedenzu, K.; Raymond, K. N.; Rees, C. W.; Wögtle, F.; Wittig, G., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1987; Vol. 138, pp 1-61.
- ¹⁶(a) Eisch, J. J. *Organometallic Synthesis*; Academic Press: New York, 1981, Vol. 2, p. 9; (b) Maercker, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 972.
- ¹⁷(a) Cita 7; (b) Thoennes, D.; Weiss, E. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3157; (c) Barluenga, J.; Fañanas, F. J.; Yus, M.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2015; (d) Barluenga, J.; Fañanas, F. J.; Yus, M.; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4798.
- ¹⁸Shapiro, R. H. *Org. React.* **1976**, *23*, 405.
- ¹⁹(a) Gilman, H.; Moron, J. W. *Org. React.* **1954**, *8*, 286; (b) Mallan, J. M.; Bebb, R. L. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 693.
- ²⁰(a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356; (b) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- ²¹(a) Cintas, P. *Activated Metals in Organic Synthesis*; CRC Press: Boca Raton (Florida), 1993; (b) Fürstner, A. *Active Metals*; VCH Publishers: Weinheim, 1996.
- ²²Kamienski, C. W.; Esmay, D. L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1807.
- ²³Luche J.-L.; Damiano J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7926.
- ²⁴(a) Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related Processes*; Springer-Verlag: Berlin, 1993, pp. 90-94; (b) Kimura T.; Ando, T. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **1988**, *46*, 1124.
- ²⁵(a) Luche, J. L.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Sinisterra-Cago, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4125; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Dickens, M. J.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4129.
- ²⁶(a) Gremmo, N.; Randless, J. E. B. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1974**, *70*, 1480; (b) Dye, J. L. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *32*, 327.
- ²⁷Kündig, E. P.; Moskovits, M.; Ozin, G. A. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 314.
- ²⁸Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1441.
- ²⁹Carst, J. F.; Cole, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4352.
- ³⁰Hush, N. S.; Blakadge, J. *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 514.
- ³¹Slates, R. V.; Szwarc, M. *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 4124.
- ³²(a) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924; (b) Weast, R. C. *Handbook of Chemistry and Physics* C. R. C. Press: Boca Raton, 1989, p. D-159.
- ³³Cohen, T.; Matz, J. R. *Synth. Commun.* **1980**, *6*, 311.
- ³⁴(a) Eisch, J. J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 707; (b) Eisch, J. J.; Jacobs, M. A. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2145; (c) Mudrick, B.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *54*, 5657; (d) Azzena, V.; Demartis, S.; Fiori, M. A.; Melloni, G.; Pisano, L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5641.
- ³⁵(a) Schlenk, W.; Bergmann, E. *Ann.* **1928**, *464*, 35; (b) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064; (c) Referencia 9; (d) Rychnousky, S. D.; Skalitzky, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4336.
- ³⁶(a) Pearce, P. J.; Richards, D. H.; Scilly, N. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 1655; (b) Choi, H.; Pinkerton, A. A.; Fry, J. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 225; (c) Mistryukov, E. A. *J. Chem. Soc., Mendeleev Commun.* **1993**, 251.
- ³⁷Maescker, A.; Girreser, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 667.

Bibliografía

- ³⁸ (a) Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita, T.; Fujiyoshi, K. *Israel J. Chem.* **1978**, *8*, 731; (b) Karaman, R.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4931; (c) Karaman, R.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4935; (d) Karaman, R.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6267; (e) Karaman, R.; Kohlman, D. T.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6155.
- ³⁹ Rieke, R. D.; Tzu-Jung, L. P.; Burns, T. P.; Uhm, S. T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4323.
- ⁴⁰ Yus, M.; Ramón, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398.
- ⁴¹ (a) Yus, M.; Ramón, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 750; (b) Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2217; (c) Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3585; Guijarro, D.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4593; (e) Guijarro, D.; Mancheño, B. Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5297; (f) Guijarro, A.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *49*, 469; (g) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *34*, 1649; (h) Gómez, C.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4117; (i) Gil, J. F.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4923; (j) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2011; (k) Guijarro, D.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1327; (l) Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7761; (m) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3487; (n) Gil, J. F.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9535; (o) Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7115; (p) Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10103; (q) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 253; (r) Gil, J. F.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3427; (s) Guijarro, D.; Guillena, G.; Mancheño, B.; Yus, M. **1994**, *50*, 3427; (t) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3210; (u) Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3447; (v) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5575; (x) Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2695; (y) Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8551; (z) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7857; (aa) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13269; (ab) Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4831; (ac) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7643; (ad) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 231; (ae) Alonso, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2699; (af) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351; (ag) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365; (ah) Huerta, F. F.; Gómez, C.; Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3375; (ai) Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11445; (aj) Alonso, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11457; (ak) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1903; (al) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *49*, 11883; (am) Huerta, F. F.; Gómez, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8333; (an) Huerta, F. F.; Gómez, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13243; (ao) Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13739; (ap) Guijarro, A.; Mancheño, B.; Ortiz, J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1643; (aq) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5593; (as) Guijarro, A.; Ortiz, J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5597; (at) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1747; (au) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. **1996**, *52*, 14341; (av) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1859; (ax) Huerta, F. F.; Gómez, C.; Yus, M.

Bibliografía

Tetrahedron **1996**, *52*, 8333; (ay) Almena, J.; Foubelo, F. Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8545; (az) Alonso, F.; Lorenzo, E.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6058; (ba) Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 155; (bb) Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6925; (bc) Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2911; (bd) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2997; (be) Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *An. Quim. Int. Ed.* **1996**, *92*, 280; (bf) Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 149; (bg) Gómez, C.; Huerta, F. F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 687; (bh) Ortiz, J.; Guijarro, A.; Yus, M. *An. Quim. Int. Ed.* **1997**, *53*, 4791; (bi) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4921; (bj) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5563; (bk) Alonso, D. A.; Alonso, E.; Nájera, C.; Yus, M. *Synlett* **1997**, 491; (bl) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67; (bm) Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4837; (bn) Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2479; (bo) Bachki, A.; Falvello, L. R.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2633; (bp) Gómez, C.; Huerta, F. F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13897; (bq) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355; (br) Gómez, C.; Huerta, F. F.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17201; (bs) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8903; (bt) Foubelo, F.; Yus, M. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, *17*, 73; (bu) Gómez, C.; Huerta, F. F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1853; (bv) Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1921; (bv) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *An. Quim. Int. Ed.* **1998**, *94*, 56; (ca) Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1239; (cb) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1397; (cc) Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651; (cd) Gómez, C.; Huerta, F. F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6177; (ce) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13629; (cf) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7759; (cg) Soler, T.; Bachki, A.; Falvello, L. R.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3939; (ch) Foubelo, F.; Yus, M. *Trends in Organic Chemistry* **1998**, *7*, 1; (ci) Ramón, D. J.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1998**, *2*, 593; (cj) Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 743; (ck) Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Chem.* in press (Microreview).

⁴² (a) cita 24; (b) Para una revisión reciente sobre la reacción Barbier véase: Alonso F.; Yus, M. *Recent Res. Dev. in Organic Chem.* **1997**, *1*, 397.

⁴³ Chen, H.; Tan, R.; Lin, Z. L.; Zhang, Y. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 668.

⁴⁴ Bruno, M.; Cruciata, M.; Bondi, M. L.; Piozzi, F.; de la Torre, M. C.; Rodríguez, B.; Servattaz, G. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 687.

⁴⁵ Kizu, H.; Sugita, N.; Tomimori, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 988.

⁴⁶ De la Torre, M. C.; Rodríguez, B.; Bruno, M.; Vasallo, N.; Bondi, M. L.; Piozzi, F.; Servattaz, O. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1229.

⁴⁷ Rodríguez, B.; de la Torre, M. C.; Jimeno, M.-L.; Bruno, M.; Vasallo, N.; Bondi, M. L.; Piozzi, F.; Servehaz, O. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 348.

⁴⁸ Malakov, P. Y.; Papanov, G. Y.; Deltchev, V. B. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 348.

⁴⁹ Malakov, P. Y.; Papanov, G. Y. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 811.

Bibliografia

- ⁵⁰ Bremmer, P. O.; Simmonds, M. S. J.; Blaney, W. M.; Veitch, N. C. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1227.
- ⁵¹ (a) Camps, F.; Coll, J. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1361; (b) Belles, X.; Camps, F.; Coll, J.; Pinlachs, M. D. *J. Chem. Ecol.* **1985**, *11*, 1439.
- ⁵² Sanogo, R.; Germano, M. P.; de Tommasi, N.; Pizza, C.; Aquino, R. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 73.
- ⁵³ (a) Büchi, G.; Foulkes, D. M.; Kuromo, M.; Mitchell, G. F.; Schneider, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6745; (b) Schuda, P. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *91*, 75 (c) Büchi, G.; Francisco, M. A.; Lusch, J. M.; Schuda, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3497; (d) Castellina, A. J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1006; (f) Weeratunga, G.; Horne, S.; Rodrigo, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 721; (e) Wolf, S.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1988**, 760; (g) Horne, S.; Weeratunga, G.; Rodrigo, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 39; (h) Kraus, G. A.; Johnston, B. E.; Applegate, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5688; (i) Koreeda, M.; Dixon, L. A.; Hsi, J. D. *Synlett* **1993**, 555; (j) Civitello, E. R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3775; (k) Pirrung, M. C.; Lee, Y. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2391; (l) Knight, J. A.; Roberts, J. C.; Roffey, P.; Sheppard, A. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 706; (m) Para una revisión de aflatoxinas ver: Minto, R. E.; Townsed, C. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2537; (n) Para una revisión, ver: Townsed, C. A.; Minto, R. E. In *Comprehensive Natural Products Chemistry* Barton, D.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, D.; Eds., 2nd Ed.; Elsevier: Oxford, 1999; Vol. 1, Capítulo 1.17.
- ⁵⁴ (a) Busby, W. F., Jr.; Wogan, G. N. In *Chemical Carcinogens*, 2nd Ed.; Searle, C., Ed.; American Chemical Society: Washington, DC, 1984; Vol. 182, pp 945; (b) Johnson, W. W.; Harris, P. M.; Gwengerich, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8213.
- ⁵⁵ *Mycotoxins-Economic and Health Risks*, Council for Agricultural Science and Technology: Ames, 1988.
- ⁵⁶ Véase: "Food, Nutrition and The Prevention of Cancer: a Global Perspective." World Cancer Research Foundation in association with American institute for Cancer Research. 1997, pp213-214.
- ⁵⁷ H.,-D. Belitz; W. Grosch *Food Chemistry*; Springer: Berlín: 1999, pp 446-450.
- ⁵⁸ (a) *Natural Products Chemistry*, Nakanishi, K.; Goto, T.; Ito, S.; Natori, S.; Nozoe, S. Eds.; Academic Press: New York, 1975; Vol. 2; (b) Grayhill, T. L.; Casillas, E. G.; Pal, K.; Townsed, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7729.
- ⁵⁹ Pirrung, M. C.; Lee, Y. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4814.
- ⁶⁰ Chang, L. C.; Gerhäuser, C.; Song, L.; Farnsworth, N. R.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 869.
- ⁶¹ (a) Mulzer, J.; Mohr, J., -T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1160; (b) Raman, J. V.; Lee, H. K.; Vlegaar, R.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3095.
- ⁶² Ghosh, A. K.; Kincaid, J. F.; Walters, D. E.; Chen, Y.; Chaudhuri, N. C.; Thompson, W. J.; Culberson, C.; Fitzgerald, P. M. D.; Lee, H. Y.; McKee, S. P.; Munson P. M.; Duong, T. T.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Schleif, W. A.; Axel, M. G.; Lin, J. R. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3278.
- ⁶³ Jalali, M.; Boussac, G.; Lallemand, J. -Y. *Tetrahedron Lett* **1983**, *24*, 4307.
- ⁶⁴ Kulkarni, M. G.; Rasne, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2471.

Bibliografía

- ⁶⁵ Se han estudiado diferentes métodos: A) Vía ciclación promovida por el metal: (a) Mn(III): Mellor, J. M.; Mohammed, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7107; (b) Ce(IV): Roy, S. C.; Mandal, P. K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12495; (c) Ag(I): Lee, Y. R.; Kim, B. S.; Wang, H. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12215; B) Vía inserción carbenoide intramolecular: (d) Yong, K.; Salim, M.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9828; C) Vía cicloadición dipolar: (e) Pirrung, M. C.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987; (e) Pirrung, M. C.; Lee Y. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 673; D) Por otras vías: (f) Bouchard, H.; Soulie, J. Lallemanad, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2621; (g) cita 47; (h) Roy, S. C.; Petit, F.; Furstoss, R. *Synthesis* **1995**, 1517; (i) Mandal, P. K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12495; (j) Lee, Y. R.; Kim, B. S.; Wang H. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12215; (k) Yong, K.; Salim, M.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9828.
- ⁶⁶ (a) Pirrung, M. C.; Lee, Y. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4814; (b) Kulkarni, M. G.; Rasne, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 2479; (c) Kaweck, R.; Mazurek, A. P.; Kozerski, L.; Maurin, J. K. *Synthesis* **1999**, 751; (d) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543; (e) Banihashemi, A.; Rahmatpour, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7271.
- ⁶⁷ (a) Schreiber, S. L.; Satake, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6723; (b) Schreiber, S. L.; Satake, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4186.
- ⁶⁸ (a) Knochel, P.; Vaupel, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8349; (b) Knochel, P.; Vaupel, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5743.
- ⁶⁹ (a) Ciclación radicalaria promovida por estaño y cobalto en presencia de oxígeno: Mayer, S.; Prandi, J.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3117; (b) Bamhaoud, T.; Prandi, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1229; (c) Mayer, S.; Prandi, J.; Bamhaoud, T.; Bakkas, S.; Guillou, O. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8753-8770; (d) cita 66d.
- ⁷⁰ Braussaud, N.; Hoffmann, N.; Scharf, H.-D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14701.
- ⁷¹ Enders, D.; Vázquez, J.; Raube, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 701.
- ⁷² (a) Vader, J.; Sengers, H.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2131; (b) Gebbinck, E. A.; Bouwman, C. T.; Bourgoil, M.; Jansen, B.J.M.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11051.
- ⁷³ (a) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295; (b) Hosomi, A.; Endo, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1976**, 941; (c) Yamamoto, Y. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 243; (d) Koreda, M.; Tanaka, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 143; (e) Keck, G. E.; Abbott, D. E.; Wiley, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 139; (f) Yamamoto, Y. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 243; (g) Koreda, M.; Tanaka, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 143; (h) Kira, M.; Hino, T.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1099; (i) D'Aniello, F.; Géhanne, S.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5621; (j) Yamamoto, Y.; Kobayashi, K.; Okano, H.; Kadota, I. *J. Organometallic Chem.* **1992**, *57*, 7003; (k) Majetich, G.; Nishidie, H.; Zhang, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 453; (l) Yeon S. H.; Lee, B. W.; Yoo, B. R.; Suk, M.-Y., Jung, N. *Organometallics* **1995**, *14*, 2361; (m) Masuyama, Y.; Kagawa, M.; Kurusu, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1585; (n) Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723; (ñ) Weigand, S.; Brückner, R. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1077; (o) Short, J. D.; Attenoux, S.; Berrisford,

Bibliografía

- D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2351; (p) Asao, N.; Liu, P.; Maruoka *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2507; (q) Almendros, P.; Gruttadauria, M.; Helliwell, M.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2549; (r) Marshall, J. A. *Chemtracts-Org. Chem.* **1997**, *10*, 649.
- ⁷⁴ Maerker, A.; Theis, M. *Topics in Current Chemistry*; Dewar, M. J. S.; Dunitz, J. D.; Hafner, K. Heilbronner, E.; Ito, S.; Lehn, J.-M.; Niedenzu, K.; Raymond, K. N.; Dees, C. W.; Vögge, F.; Wittig, G. Eds.; Springer-Verlag: Berlín, 1987; Vol. 138, p 18.
- ⁷⁵ (a) Klein, J.; Medlik, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 275; (b) Bates, R. B.; Beavers, W.; Greene, M. G.; Klein, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5640; (c) Klein, J.; Medlik-Balan, A.; Meyer, A. Y.; Chorev, M. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1839; (d) Bahl, J. J.; Bates, R. B.; Beavers, W. A.; Mills, N. S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1620; (e) Bates, R. B.; Gordon III, B.; Keller, P. C.; Rund, J. V.; Mills, N. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 168.
- ⁷⁶ (a) Lochmann, L.; Pospisil, J.; Lin, D. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 257; (b) Schlosser, M. J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 9; (c) Bates, R. B.; Gordon III, B.; Mills, M. S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3800.
- ⁷⁷ Para otras alternativas a esta reacción ver: (a) Markó, I. E.; Bailey, M.; Murphy, F.; Declercq, J.-P.; Tinant, B.; Feneau-Dupont, J.; Krief, A.; Dumont, W. *Synlett* **1995**, 123; (b) Majetich, G.; Nishidie, H.; Zhang, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 453; (c) Krief, A.; Dumont, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 657; (d) Manteca, I.; Etxarri, B.; Ardeo, A.; Arrasate, S.; Osante, I.; Sotomayor, N.; Cete, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *54*, 12361; (e) Barret, A. G. M.; Braddock, D. C.; de Koning, P. D. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1999**, 459; (f) Agami, C.; Comesse, S.; Kadouri-Puchot; Lusinch, M.; Lusinch, M. *Synlett* **1999**, 1094.
- ⁷⁸ (a) Ver cita 41ca; (b) Ver cita 41ck.
- ⁷⁹ Zweifel, G.; Brown, H. C. *Org. React.* **1963**, *13*, 1; (b) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic Press: London, 1988.
- ⁸⁰ (a) Doyle, M. P.; Dow, R. L.; Patrie, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2795; (b) Tomioka, H.; Takai, K.; Nozaki, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1605; (c) Matsumoto, M.; Ito, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 907; (d) Kanemoto, S.; Matsubara, S.; Takai, K.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2185; (e) Larock, R. C.; Varaprath, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3435; (f) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625; (g) Bäckvall, J.-E.; Chowdhury, R. L.; Karlsson, U. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 473; (h) Torii, S.; Yoshida, A. *Chem. Lett.* **1995**, 369; (i) Hinzen, B.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1907; (j) Hanyu, A.; Takezawa; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 555.
- ⁸¹ Vease Capítulo 1, Sección 2 de esta memoria.
- ⁸² Masuyama, Y.; Kagawa, M.; Kurusu, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1585.
- ⁸³ Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.* **1991**, *12*, 320.
- ⁸⁴ Guella, G.; Dini, F.; Pietra, F. *Helvetica. Chim. Acta* **1996**, *79*, 710.
- ⁸⁵ (a) Nakatsu, T.; Ravi, B. N.; Faulkner D., J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2435.

Bibliografía

(b) Ge, Y.; Kondo, S.; Odagaki, Y.; Katsumura, S.; Nakatani, K.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2621-2624.

⁸⁶ Aquino, R.; De Tommasi, N.; Tapia, M.; Lauro, M. R.; Rastrelli, L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 560.

⁸⁷ (a) Kitagawa, I.; Fukuda, Y.; Taniyama, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1399; (b) Marco-Contelles, J.; Ruiz, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6393.

⁸⁸ Bobbitt, J. M.; Segebarth, K. P. *Cyclopentanoid Terpene Derivatives*; Marcel Dekker, New York, 1969.

⁸⁹ (a) Watanabe, H.; Watanabe, T.; Mori, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13939; (b) Ishihara, J.; Fukuzaki, T.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1907; (c) Mongan, E.; Wilson, I. D.; In *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Barton, D.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O.; Mori, K. Eds.; Elsevier: Oxford, **1999**; Vol. 8, p 324; (d) Ishihara, J.; Yamamoto, Y.; Kanoh, N.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4387-4390.

⁹⁰ Passreiter, C. M.; Willuhn, G.; Weber, H.; Schleifer, K.-J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2997.

⁹¹ Duhamel, P.; Deyine, A.; Dujardin, G.; Plé, G.; Poirier, J.-M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2103.

⁹² Temme, O.; Taj, S.-A.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6007.

⁹³ (a) Ueno, Y.; Chino, K.; Watanabe, M.; Moriya, O.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5564; (b) Cossy, J.; Ranaivosata, J. L.; Bellosta, V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8261; (c) Engman, L.; Gupta, V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 157; (d) Terstiege, I.; Maleczka, R. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 342; (e) Graham, S. R.; Murphy, J. A.; Coates, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2415.

⁹⁴ (a) Hoffmann, H. M. R.; Herden, U.; Breithor, M.; Rhode, O. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8383; (b) Breithor, M.; Herden, U.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8401.

⁹⁵ Bamhaoud, T.; Prandi, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1229.

⁹⁶ Tang, J.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Synlett* **1998**, 1075.

⁹⁷ Lübbers, T.; Schäfer, H. *Synlett* **1992**, 743.

⁹⁸ Hein, M.; Miethchen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2429.

⁹⁹ Evans, D. A.; Olhava, E. J.; Johnson, J. S.; Janey, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3372.

¹⁰⁰ Fuchs, J.; Szeimes, G. *Chem. Ber.* **1992**, *11*, 2517.

¹⁰¹ (a) Hamberg, M.; Svensson, J.; Samuelsson, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1975**, *72*, 2994; (b) Kurata, K.; Suzuki, T.; Suzuki, M.; Kurosawa, E.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. *Chem. Lett.* **1979**, 301; (c) Kingston, D. G. I.; Hawkins, D. R.; Ovington, L. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 466; (d) Eguren, L.; Perales, A.; Fayos, J.; Rodríguez B.; Savona, G.; Piozzi, F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4157; (e) Ortega, A.; Maldonado, E. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 699.

¹⁰² Samarayake, G.; Magri, N. F.; Jitrangsri, Ch.; Kinston, D. G. I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5114.

¹⁰³ (a) Omura, S.; Murata, M.; Inramura, N.; Iwai, Y.; Tanaka, H.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1324; (b) Yawahata, Y.; Takatsuto, S.; Ikekawa,

Bibliografía

- N.; Murata, M.; Omura, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *34*, 3102; (c) Hoshino, H.; Hasegawa, S.; Shimada, N.; Takita, T.; Takeuchi, J. *Antibiot.* **1987**, *40*, 1078.
- ¹⁰⁴ (a) Massanet, G. M.; Gonzalez, I.; Macías, F. A.; Bohlmann, F.; Jakupovic, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1641; (b) Collado, I. G.; Macías, F. A.; Massanet, G. M.; Rodríguez-Luis, F. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2107; (c) González, I.; Macías, F. A.; Massanet, G. M.; Rodríguez-Luis, F. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3611; (d) Gonzalez, I.; Macías, F. A.; Massanet, G. M.; Molinillo, J. M. G.; Luis, F. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3323; (e) Macías, F. A.; Molinillo, J. M. G.; Massanet, G. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2499.
- ¹⁰⁵ (a) Arjona, O.; Fernández de la Pradilla, R.; Pérez, S.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5505; (b) Arjona, O.; Fernández de la Pradilla, R.; Pérez, S.; Plumet, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1235; (c) Arjona, O.; Fernández de la Pradilla, Plumet, J.; Viso, A. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4565.
- ¹⁰⁶ Bouifraden, S.; Lavergne, J.-P.; Martínez, J.; Viallefont, P.; Riche, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 949.
- ¹⁰⁷ Jarosz, S.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1453
- ¹⁰⁸ Hiram, M.; Noda, T.; Yasuda, S.; Ito, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1830.
- ¹⁰⁹ (a) Schmidlin, J.; Wettstein, A. *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1241; (b) Curtin, D. Y.; Harder, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2357; (c) Either, J. C.; Neville, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5297; (d) Parrilli, M.; Barone, G.; Adinolfi, M.; Mangoni, L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 207; (e) Polniaszek, R. P.; Stevens, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *51*, 3023;
- ¹¹⁰ Shimizu, M.; Yoshioka, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4101.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

ACRONIMOS



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Acrónimos

- AIBN:** 2,2'-Azobis(isobutironitrilo)
BOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
CIPE: Efecto de proximidad inducido por complejación
COLOC: Espectroscopía de correlación vía acoplamiento a larga distancia
COSY: Espectroscopía de correlación
CSA: Acido canforsulfónico
DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DHP: 3,4-dihidro-2*H*-pirano
DIBAL: Hidruro de diisobutilaluminio
DIEA: Diisopropil etil amina
DME: 1,2-Dimetoxietano
DMF: *N,N*-Dimetilformamida
DMSO: Dimetilsulfóxido
DTBB: 4,4'-Di-*tert*-butilbifenilo
HETCOR: Correlación por transferencia de polarización C, H
HMPA: Hexametilfosforotriamida
HRMS: Espectroscopía de masas de alta resolución
LAH: Hidruro de litio y aluminio
LDA: Diisopropilamiduro de litio
LUMO: Orbital molecular no ocupado de menor energía
***m*-CPBA:** Acido *m*-cloroperbenzoico
MOM: Metoximetilo
n.O.e.: Efecto nuclear Overhauser
NOESY: Espectroscopía 2D por efecto nuclear Overhauser
PCC: Clorocromato de piridinio
SAMP: (*S*)-1-Amino-2-(metoximetil)-pirrolidina
SET: Single electron transfer
THF: Tetrahidrofurano
THP: Tetrahidropirano
TMEDA: *N,N,N',N'*-Tetrametiletildiamina



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

BIOGRAFIA



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Biografía

Nací el día 21 de diciembre de 1972 en Alicante, donde actualmente resido.

Realicé los estudios de E.G.B., B.U.P. y C.O.U. en el colegio Salesianos Don Bosco de Alicante.

Entre los cursos 90-91 y 94-95 realicé los estudios correspondientes a la Licenciatura de Ciencias Químicas, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante.

En septiembre de 1995 me incorporé al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, donde realicé mi Tesis de Licenciatura, la cual defendí en diciembre de 1995 y por la que obtuve la calificación de sobresaliente.

Desde entonces he estado preparando mi Tesis Doctoral, cuyos resultados se recogen en esta memoria.

Durante el curso 94-95 disfruté de una Beca de Colaboración y entre enero de 1996 y mayo de 1999 de una Beca FPI del Ministerio de Educación y Cultura, ambas en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante.

Desde junio de 1999 ocupo una plaza temporal de Técnico Superior en los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante, encargado del manejo y mantenimiento del equipo de Resonancia Magnética Nuclear.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

INDICE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Indice

PROLOGO	i
RESUMEN/SUMMARY	vii
I. ANTECEDENTES SOBRE COMPUESTOS ORGANOLITICOS	1
1. INTRODUCCION	3
2. ESTRUCTURA Y ENLACE DE LOS COMPUESTOS ORGANOLITICOS	6
3. METODOS DE PREPARACION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS	8
3.1. Síntesis directa.....	8
3.2. Transmetalación	8
3.3. Intercambio del metal	8
3.4. Intercambio metal-halógeno	9
3.5. Metalación.....	9
3.6. Carbometalación.....	9
3.7. Otros métodos.....	10
4. METODOS DE ACTIVACION DE LITIO	
4.1. Activación por otro metal	11
4.2. Activación por ultrasonidos.....	11
4.3. Activación por disolventes	12
4.4. Técnicas de vaporización-condensación de litio	12
4.5. Uso de transportadores de electrones	12
4.5.1 Arenos como transportadores de electrones	13
4.5.2 Arenos como catalizadores.....	15

Indice

II. APLICACIONES DE LOS COMPUESTOS ORGANOLITICOS19

CAPITULO 1: SINTESIS DE COMPUESTOS QUE CONTIENEN LA

UNIDAD PERHIDROFURO[2,3-*b*]FURANO21

1. Introducción21
2. Metodologías de síntesis de compuestos perhidrofuro[2,3-*b*]-
furánicos27
3. Discusión de resultados33
 - 3.1. Síntesis de perhidrofurofuranos del tipo **37**33
 - 3.1.1. Introducción.....33
 - 3.1.2. Litiación del 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno35
 - 3.1.3. Síntesis de los perhidrofurofuranos **37** partiendo de los
metilendoles **35**39
 - 3.2. Síntesis de perhidrofurofuranos del tipo **53**42
 - 3.2.1. Introducción.....42
 - 3.2.2. Litiación de 2-clorometil-3-(2-metoxietoxi)prop-1-eno43
 - 3.2.3. Síntesis de los perhidrofurofuranos **53** a partir de los
metilendoles **52**.....48
 - 3.3. Cálculos teóricos sobre el perhidrofurofurano **37c**49

CAPITULO 2: SINTESIS DE COMPUESTOS QUE CONTIENEN LA

UNIDAD PERHIDROFURO[2-3*b*]PIRANO53

1. Introducción.....53
2. Metodologías de síntesis de compuestos perhidrofuro[2,3-*b*]-
piránicos.....55
3. Discusión de resultados60
 - 3.1. Introducción60
 - 3.2. Obtención de dioles del tipo **89** a partir del cloroéter **57**.....62
 - 3.3. Síntesis de los perhidrofuropiranos **90** a partir de los
metilendoles **89**64
 - 3.4. Cálculos teóricos sobre los perhidrofuropiranos **90**66

Índice

CAPITULO 3: SINTESIS DE COMPUESTOS QUE CONTIENEN LA	
UNIDAD 1,6-DIOXAESPIRO[3.4]OCTANO	69
1. Introducción	69
2. Metodologías de síntesis de 1,6-dioxaespiro[3.4]octanos.....	70
3. Discusión de resultados. Síntesis de 1,6-dioxaespiro[3.4]octanos del tipo 110	73
III. EXPERIMENTAL	79
1. GENERAL	81
1.1. Disolventes y reactivos	81
1.2. Instrumentación	81
1.3. Cromatografía	82
2. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO I.....	83
2.1. Preparación de los compuestos (35) y (41)	83
2.2. Hidroboración-oxidación de los dioles (35).....	91
2.3. Preparación de los Perhidrofuro[2,3- <i>b</i>]furanos (37)	92
2.3.1. Preparación de los Perhidrofuro[2,3- <i>b</i>]furanos (37a, b)	92
2.3.2. Preparación de los Perhidrofuro[2,3- <i>b</i>]furanos (37c-e, g, 37i, l-m).....	95
2.4. Preparación de los Perhidrofuro[2,3- <i>b</i>]furanos (53).....	101
2.4.1. Preparación del 2-clorometil-3-(2-metoxietoxi)prop-1-eno (59)	101
2.4.2. Preparación de los alcoholes (60)	102
2.4.3. Preparación e los compuestos (52) y (64)	104
2.4.4. Hidroboración-oxidación de los dioles (52).....	111
2.4.5. Preparación del Perhidrofuro[2,3- <i>b</i>]furano (53a)	112
2.4.6. Preparación de los Perhidrofuro[2,3- <i>b</i>]-furanos (53b-d, 53j, 53l-m)	113

 Índice

3. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO II.....	118
3.1. Síntesis de los epóxidos (88e-g).....	118
3.2. Síntesis de los metilidendioles (89).....	119
3.3. Síntesis de los Perhidrofuro[2,3-b]piranos (90e-h).....	125
4. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO III.....	128
4.1. Síntesis de los compuestos dioxaspiránicos (110d, 110f-i, 114a-b).....	128
4.2. Síntesis de la yodohidrina (113).....	132
IV. CONCLUSIONES.....	135
V. BIBLIOGRAFIA.....	139
ACRONIMOS.....	151
BIOGRAFIA.....	155
INDICE.....	159

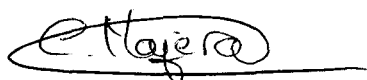
UNIVERSIDAD DE ALICANTE

Comisión de Doctorado

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la fecha acordó otorgar, por Unanidad a la Tesis Doctoral de Don/Dña. Emilio Lorenzo Martínez la calificación de sobresaliente cum laude

Alicante 15 de Febrero de 2000

El Presidente,



Parvex Najera

El Secretario,



Marcelo Martín Gamido