



FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

SÍNTESIS TOTAL DEL *CORE* DE *rac*-TETRODOTOXINA

TESIS DOCTORAL

SERGIO MAROTO QUINTANA



INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL
DEPARTAMENTO DE SÍNTESIS

Madrid, 2007



FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

SÍNTESIS TOTAL DEL *CORE* DE *rac*-TETRODOTOXINA

Memoria que presenta

SERGIO MAROTO QUINTANA

para optar al grado de

Doctor en Ciencias Químicas



INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL
DEPARTAMENTO DE SÍNTESIS

Madrid, 2007

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Síntesis del Instituto de Química Orgánica General (I.Q.O.G.) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (C.S.I.C.), bajo la dirección del Dr. Pedro Noheda Marín, Científico Titular de dicho Instituto.

El trabajo recogido en esta memoria ha sido financiado por el proyecto de investigación titulado “Síntesis Total y Estudios Biológicos de Tetrodotoxina y Análogos” suscrito entre Laboratorios Dr. Esteve S.A. y el C.S.I.C. (investigador responsable: Dr. Pedro Noheda Marín), y por una beca predoctoral asociada al mismo.

*A mis padres, grandes maestros,
y a Tati, compañera en este viaje.*

“La vida, al parecer, no es fácil para ninguno de nosotros. Pero hay que tener perseverancia y, sobretodo, confianza en uno mismo. Hay que creer que se está dotado para alguna cosa y que ésta se debe alcanzar cueste lo que cueste. Si acaso, todo saldrá bien en el momento en que menos lo esperemos.”

Marie Skłodowska-Curie

“La síntesis orgánica implica entusiasmo, aventura y desafío, y puede llegar a ser un gran arte.”

Robert Burns Woodward

ÍNDICE

<i>Agradecimientos</i>	<i>i</i>
<i>Abreviaturas y Acrónimos</i>	<i>iii</i>
<i>Nomenclatura</i>	<i>v</i>
INTRODUCCIÓN:	1
I. ALCALOIDES GUANIDÍNICOS	3
II. TETRODOTOXINA Y ANÁLOGOS	8
A. Estructura de Tetrodotoxina (TTX)	10
B. Derivados de Tetrodotoxina	13
B.1. Análogos Naturales de TTX	13
B.2. Derivados Semisintéticos de TTX	18
B.2.1. Modificaciones de C-4	18
B.2.2. Modificaciones de C-8	19
B.2.3. Modificaciones de C-9	19
B.2.4. Modificaciones de C-11	20
B.2.4.1. Esterificación Directa de C-11	20
B.2.4.2. Derivados de 11-oxo-TTX	21
B.2.5. Modificaciones de C-6. Derivados de Nor-TTX	22
B.2.6. Derivados de 6,11-Isopropiliden-TTX	23
B.2.7. Acetilización de TTX	24
C. Actividad Biológica de TTX	25
C.1. Canales de Sódio Dependientes del Voltaje (Na _v)	25
C.1.1. Estructura de los Canales Na _v	26
C.1.2. Clasificación de los Canales Na _v	29
C.1.3. Funcionamiento de los Canales Na _v	31
C.1.4. Implicación de los Canales Na _v en la Sensación de Dolor	33
C.2. Interacción entre TTX y los Canales Na _v	36
C.3. Relación Estructura-Actividad de TTX	40
C.4. Propiedades Farmacológicas de TTX	42

C.4.1. Toxicidad de TTX	42
C.4.2. Posible Uso Terapéutico de TTX	43
D. Biosíntesis de Tetrodotoxina	44
E. Síntesis de Tetrodotoxina	46
E.1. Preparación de Intermedios Sintéticos Avanzados del <i>Core</i> Ciclohexánico de TTX	46
E.1.1. Aproximación Sintética de Keana y col.	47
E.1.2. Aproximación Sintética de Fraser-Reid y col.	48
E.1.3. Aproximación Sintética de Fukuyama y col.	50
E.1.4. Aproximación Sintética de Taber y col.	51
E.2. Síntesis Totales de TTX	52
E.2.1. Síntesis de <i>rac</i> -TTX de Kishi y col.	53
E.2.2. Síntesis de (-)-TTX de Isobe y col.	57
E.2.3. Síntesis de (-)-TTX de Du Bois y col.	68
E.2.4. Síntesis de <i>rac</i> -TTX de Sato y col.	71
E.2.5. Tabla-Resumen de las Síntesis Totales de TTX	75
OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	77
<i>Objetivos</i>	79
<i>Plan de Trabajo</i>	84
DISCUSIÓN DE RESULTADOS:	85
1. SÍNTESIS DE CICLOHEXADIENONA-ESPIRO-β-LACTAMAS,	
ESTRUCTURAS A. SUSTRATOS DE PARTIDA	87
1.1. Preparación de las <i>N</i> -Alcoxiámidas 4a-c	94
1.2. Preparación de las Ciclohexadienona-espiro- β -lactamas 6a-c	98
1.3. Interacción π - π Intramolecular en la Ciclohexadienona-espiro- β -lactama 6c	105
1.4. Síntesis de la Ciclohexadienona-espiro- β -lactama (-)- 6d , Estructura A Quiral	107
1.4.1. Preparación de la <i>N</i> -Alcoxiámidas Enantioméricamente Pura (-)- 4d	107
1.4.2. Preparación de la Ciclohexadienona-espiro- β -lactama Enantioméricamente Pura (-)- 6d	111

1.5. Interacción π - π Intramolecular en la Ciclohexadienona-espiro- β -lactama (-)- 6d	114
1.6. Estudio Cristalográfico de las Ciclohexadienona-espiro- β -lactamas 6c y (-)- 6d	116
1.7. Anexo: Datos Espectroscópicos de las Estructuras A Sintetizadas	120
2. SÍNTESIS DE CICLOHEXENONA-ESPIRO-β-LACTAMAS, ESTRUCTURAS B. FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-7 Y C-8	121
2.1. Síntesis de Ciclohexenona-espiro- β -lactamas, Estructuras B , Racémicas	124
2.1.1. Dihidroxilación Diastereoselectiva de la Ciclohexadienona-espiro- β -lactama <i>Meso</i> 6c . Preparación del Diol 7	124
2.1.2. Estrategias de Protección del Diol 7	131
2.1.2.1. Protección Sucesiva de los Grupos Hidroxilos del Diol 7	132
2.1.2.1.1. Protección Selectiva del Hidroxilo Ecuatorial en C-6 del Diol 7 . Preparación del Silil Éter 8	133
2.1.2.1.2. Estudio Cristalográfico del Alcohol 8	138
2.1.2.1.3. Protección Intermolecular del Hidroxilo en C-5 del Alcohol 8	140
2.1.2.1.4. Protección Intramolecular del Hidroxilo en C-5 del Alcohol 8 . Reordenamiento de las Ciclohexenona-espiro- β -lactamas, Estructuras B , promovido por TMSOTf	150
2.1.2.2. Diprotección Simultánea de los Grupos Hidroxilos del Diol 7	154
2.2. Síntesis de Ciclohexenona-espiro- β -lactamas, Estructuras B , Enantioméricamente Puras	161
2.2.1. Dihidroxilación Diastereoselectiva de la Ciclohexadienona-espiro- β -lactama Enantioméricamente Pura (-)- 6d . Preparación de los Dioles (-)- 7a y (-)- 7b	163
2.2.2. Protección y Separación de los Dioles Diastereoisómeros (-)- 7a y (-)- 7b	168
2.3. Anexo: Datos Espectroscópicos de las Estructuras B Sintetizadas	174
3. SÍNTESIS DE CICLOHEXENO-ESPIRO-β-LACTAMAS, ESTRUCTURAS C. INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-11 Y FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-11 Y C-6	179

3.1. Introducción del Carbono C-11 por Reacción de las Ciclohexenona- espiro-β-lactamas, Estructuras B , con Cianuro. Preparación de Precusores de 6- <i>epi</i> -TTX	182
3.1.1. Adición 1,2 de Cianuro a las Ciclohexadienona-espiro-β-lactamas, Estructuras A . Preparación de las Cianhidrinas 17a,c y <i>epi</i> - 17a,c	185
3.1.2. Adición 1,2 de Cianuro a las Ciclohexenona-espiro-β-lactamas, Estructuras B . Preparación de las Cianhidrinas 18-20	187
3.1.3. Introducción del Carbono C-4 por Adición 1,4 de Cianuro a las Ciclohexenona-espiro-β-lactamas, Estructuras B . Preparación de las β-Cianocetonas 21 y 23 (Estructuras F)	195
3.2. Introducción del Carbono C-11 por Reacción de las Ciclohexenona- espiro-β-lactamas, Estructuras B , con Iluros de Azufre. Preparación del Epóxido Alílico 25	208
3.3. Introducción del Carbono C-11 por Reacción de las Ciclohexenona- espiro-β-lactamas, Estructuras B , con Iluros de Fósforo.	218
3.3.1. Preparación de los Dienes 28-29	219
3.3.2. Epoxidación Regio- y Diastereoselectiva de los Dienes 28-29 . Preparación de los Epóxidos Alílicos <i>epi</i> - 25 y 32	228
3.3.3. Dihidroxilación Regio- y Diastereoselectiva de los Dienes 28-29 . Preparación de los Dioles 33-34	236
3.3.3.1. Estudio Cristalográfico del Diol 34	248
3.3.3.2. Protección Selectiva del Hidroxilo Primario de los Dioles 33-34	250
3.3.3.2.1. Alquilación del Hidroxilo Primario de los Dioles 33-34	251
3.3.3.2.1.1. Preparación de los Etoximetoxi Éteres 36-37	251
3.3.3.2.1.2. Preparación del <i>p</i> -Metoxibencil Éter Derivado del Diol 34	255
3.3.3.2.2. Sililación del Hidroxilo Primario del Diol 33 . Preparación del Silil Éter 39	261
3.3.3.2.3. Sulfatación del Hidroxilo Primario del Diol 34 . Preparación del Sulfato 40	263
3.3.3.2.4. Acilación del Hidroxilo Primario de los Dioles 33-34	266

3.3.3.2.4.1. Preparación de los Carbonatos 41 y 41a	266
3.3.3.2.4.2. Preparación del <i>p</i> -Metoxifenilacetato 42	270
3.3.3.2.4.3. Preparación de los Benzoatos 43-44	273
3.3.3.3. Protección del Alcohol Alílico Terciario 39	279
3.3.3.3.1. Alquilación del Alcohol 39 . Preparación del Alil Vinil Éter 45	279
3.3.3.3.2. Ensayo de Transposición de Claisen del Alil Vinil Éter 45	281
3.4. Introducción del Carbono C-11 por Reacción de las Ciclohexenona- espiro- β -lactamas, Estructuras B , con Reactivos Organometálicos. Preparación de Precursores de 11-Análogos de TTX	284
3.5. Anexo: Datos Espectroscópicos de las Estructuras C Sintetizadas	292
4. SÍNTESIS DE CICLOHEXANONA-ESPIRO-β-LACTAMAS, ESTRUCTURAS D.	
FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-4a Y C-5	305
4.1. Funcionalización de las Posiciones C-4a y C-5 de las Ciclohexenona- espiro- β -lactamas, Estructuras B	307
4.1.1. Dihidroxilación Diastereoselectiva del Doble Enlace $\Delta^{8(9)}$ de las Ciclohexenonas 8 y 10	308
4.1.2. Introducción del Carbono C-11 por Reacción de Wittig de la Ciclohexanona 50	315
4.2. Funcionalización de las Posiciones C-4a y C-5 de las Ciclohexeno- espiro- β -lactamas, Estructuras C , Tipo Cianhidrina	322
4.2.1. Dihidroxilación Diastereoselectiva del Doble Enlace $\Delta^{8(9)}$ de la <i>O</i> -Sililcianhidrina 18	323
4.2.2. Protección Selectiva del Hidroxilo Ecuatorial en C-8 del diol 55b	335
4.2.3. Estudio Cristalográfico de las Cianhidrinas 55b y 57	338
4.3. Funcionalización de las Posiciones C-4a y C-5 de las Ciclohexeno- espiro- β -lactamas, Estructuras C , Tipo Hidroximetil-Carbinol	343
4.3.1. Epoxidación Diastereoselectiva del Doble Enlace $\Delta^{8(9)}$ de las Estructuras C Tipo Hidroximetil-Carbinol	344
4.3.1.1. Preparación de los Epóxidos 59-65	345
4.3.1.2. Apertura de los Epóxidos 59b y 65 por Adición de Cianuro	362

4.3.2. Dihidroxilación Diastereoselectiva del Doble Enlace $\Delta^{8(9)}$ de las Estructuras C Tipo Hidroximetil-Carbinol	374
4.3.2.1. Preparación de los Polialcoholes 71-80	374
4.3.2.2. Preparación de Ciclohexanona-espiro- β -lactamas, Estructuras D , a partir de los <i>cis</i> -1,2-Dioles 74a y 77a	391
4.3.2.2.1. Mono-oxidación del <i>cis</i> -1,2-Diol 74a . Preparación de las α -Hidroxicetonas 75a y 75b	391
4.3.2.2.2. Preparación de la Aciloína 85 Derivada del <i>cis</i> -1,2-Diol 77a	401
4.3.2.2.2.1. Diprotección Simultánea del <i>cis</i> -1,2-Diol 77a	403
4.3.2.2.2.2. Desprotección Selectiva del Derivado Tetrasililado 81	407
4.3.2.2.2.3. Oxidación del Alcohol 82	415
4.4. Anexo: Datos Espectroscópicos de las Estructuras D Sintetizadas	422
5. SÍNTESIS DE CICLOHEXANO-ESPIRO-β-LACTAMAS, ESTRUCTURAS E (CORE DE rac-TTX). INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-4	439
5.1. Introducción del Carbono C-4 por Adición de Cianuro a la Aciloína 85 en Presencia de Base. Preparación de la Carbolactona 87	442
5.2. Introducción del Carbono C-4 por Adición de Cianuro a la Aciloína 85 en Ausencia de Base. Preparación de la Cianhidrina 93	458
5.3. Anexo: Datos Espectroscópicos de las Estructuras E Sintetizadas	468
CONCLUSIONES	471
PARTE EXPERIMENTAL:	481
<i>MATERIALES Y MÉTODOS</i>	483
<i>A. Disolventes y Reactivos</i>	483
<i>B. Procedimientos Generales</i>	483
<i>C. Técnicas y Aparatos</i>	484
1. SÍNTESIS DE CICLOHEXADIENONA-ESPIRO-β-LACTAMAS, ESTRUCTURAS A. SISTRATOS DE PARTIDA	489
1.1. Preparación de las <i>N</i> -Alcoxiámidas 4a-d	489
1.2. Preparación de las Ciclohexadienona-espiro- β -lactamas 6a-d	495

2. SÍNTESIS DE CICLOHEXENONA-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS B . FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-7 Y C-8	505
2.1. Preparación de las Ciclohexenona-espiro- β -lactamas Racémicas 7-16	505
2.1.1. Dihidroxilación Diastereoselectiva de la Enona 6c	505
2.1.2. Monoprotección Selectiva del Diol 7	507
2.1.3. Protección Intermolecular del Alcohol 8	510
2.1.4. Protección Intramolecular del Alcohol 8	518
2.1.5. Diprotección Simultánea del Diol 7	521
2.2. Preparación de las Ciclohexenona-espiro- β -lactamas Enantioméricamente Puras 7a-b y 16a-b	526
3. SÍNTESIS DE CICLOHEXENO-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS C . INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-11 Y FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-11 Y C-6	531
3.1. Adición 1,2 de Cianuro a las Ciclohexadieno-espiro- β -lactamas 6a,c	531
3.2. Adición 1,2 de Cianuro a las Ciclohexeno-espiro- β -lactamas 10 y 16	534
3.3. Adición 1,4 de Cianuro a las Ciclohexeno-espiro- β -lactamas 10 y 16 . Introducción del Carbono C-4	538
3.4. Reacción de las Ciclohexeno-espiro- β -lactamas 10 y 16 con Iluros de Azufre	546
3.5. Reacción de las Ciclohexeno-espiro- β -lactamas 10 y 16 con Iluros de Fósforo	551
3.5.1. Preparación de los Dienes 28-29	551
3.5.2. Epoxidación Regio- y Diastereoselectiva de los Dienes 28-29	557
3.5.3. Dihidroxilación Regio- y Diastereoselectiva de los Dienes 28-29	562
3.5.4. Protección Selectiva del Hidroxilo Primario de los Dioles 33-34	567
3.5.5. Protección del Alcohol Alílico Terciario 39	584
3.6. Reacción de las Ciclohexeno-espiro- β -lactamas 10 y 16 con Reactivos Organolíticos	588
4. SÍNTESIS DE CICLOHEXANONA-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS D . FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-4a Y C-5	591
4.1. Funcionalización de las Posiciones C-4a y C-5 de las Ciclohexenona- espiro- β -lactamas, Estructuras B	591

4.1.1. Dihidroxilación Diastereoselectiva de las Ciclohexenonas 8 y 10	591
4.1.2. Reacción de Wittig de la Ciclohexanona 50 . Introducción del Carbono C-11	596
4.2. Funcionalización de las Posiciones C-4a y C-5 de las Ciclohexeno-espiro- β -lactamas, Estructuras C , Tipo Cianhidrina	602
4.2.1. Dihidroxilación Diastereoselectiva de la <i>O</i> -Sililcianhidrina 18	602
4.2.2. Protección Selectiva del Hidroxilo en C-8 del Diol 55b	607
4.3. Funcionalización de las Posiciones C-4a y C-5 de las Ciclohexeno-espiro- β -lactamas, Estructuras C , Tipo Hidroximetil-Carbinol	611
4.3.1. Epoxidación Diastereoselectiva de las Estructuras C Tipo Hidroximetil-Carbinol	611
4.3.1.1. Preparación de los Epóxidos 59-65	611
4.3.1.2. Reacciones de Apertura de los Epóxidos 59b y 65	631
4.3.2. Dihidroxilación Diastereoselectiva de las Estructuras C Tipo Hidroximetil-Carbinol	641
4.3.2.1. Preparación de los Polialcoholes 71-80	641
4.3.2.2. Preparación de las α -Hidroxicetonas 75a y 85 (Estructuras D)	666
5. SÍNTESIS DE CICLOHEXANO-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS E (<i>CORE</i> DE <i>rac</i> -TTX). INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-4	680
5.1. Introducción del Carbono C-4 por Adición de Cianuro en Presencia de Base. Preparación de la Carbolactona 87	680
5.2. Introducción del Carbono C-4 por Adición de Cianuro en Ausencia de Base. Preparación de la Cianhidrina 93 (<i>Core</i> de <i>rac</i> -TTX)	694
ANEXO A: DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X	A1
ANEXO B: ESPECTROS DE RMN SELECCIONADOS (Recogido en el CD adjunto a esta Memoria)	B1

AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Síntesis del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C., bajo la dirección del Dr. Pedro Noheda Marín, Científico Titular de dicho Instituto, a quien quiero expresar mi agradecimiento por haber confiado en mí al darme la oportunidad de desarrollar no sólo este proyecto, si no también otros anteriores; por la formación que he recibido durante este tiempo y haberme transmitido su personal forma de “ver” las moléculas y su síntesis.

También quiero agradecer al Dr. Manuel Bernabé Pajares su estrecha colaboración con nuestro grupo. Ha sido un lujo descubrir el apasionante mundo de la resonancia (RMN) de la mano de todo un Profesor de Investigación, y aún mejor persona, como él.

Agradezco a los directores que ha tenido el Instituto de Química Orgánica General durante estos años, los Drs. Ofelia Nieto y Bernardo Herradón, como representantes de todo un Instituto que ha sido imprescindible en la elaboración de este trabajo, por su acogida y disponibilidad. Asimismo, quisiera hacer extensivo dicho agradecimiento a todo el personal técnico, investigador y en formación del centro, por la ayuda que me han prestado a la hora de solventar las dificultades que han ido surgiendo.

Por último, me gustaría agradecer la ayuda económica aportada para la realización del proyecto de investigación “Síntesis Total y Estudios Biológicos de Tetrodotoxina y Análogos”, cuyo investigador responsable es el Dr. Pedro Noheda Marín, a los Laboratorios Dr. Esteve S.A., así como al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (C.S.I.C.), marco principal donde se está desarrollando.

Durante todos estos años habéis sido muchos los compañeros “precarios” con los que he convivido y compartido buenos y malos momentos. Desde los más veteranos, que pasaron a “mejor vida”, a los que habéis ido llegando, tanto al Centro como al grupo, quisiera agradecer vuestra contribución a crear un buen ambiente que ha hecho más llevaderas las largas jornadas de trabajo.

A los que habéis recorrido el camino conmigo, me habéis acompañado, enseñado, escuchado y animado a lo largo de este tiempo, os agradezco vuestra amistad. Especialmente a Luis Miguel, “el hombre de los mil nombres”, mi buen amigo e inseparable compañero de fatigas durante estos años, que no son pocos. Es duro y difícil avanzar por un camino tan bacheado como éste, pero la fortuna de trabajar codo con codo contigo en el laboratorio, todo lo que nos hemos reído y tu apoyo incondicional cuando lo he necesitado me han permitido llegar hasta la meta. Sé que siempre tendré un amigo.

También quiero agradecer a la gente más próxima que me ha apoyado desde fuera del laboratorio:

A mis amigos de toda la vida, siempre fundamentales, por recordarme, en innumerables homenajes al gran Risi, que sólo se pierde la lucha que se abandona.

A mis hermanos, por su absoluta confianza en mí y esperar tanto de su hermano. Los lazos que nos unen son para siempre.

A mis padres, que tanto me han dado, por su apoyo infinito, valiosos consejos y por esforzarse en comprender lo incomprensible.

A Tati, por ser como eres y compartirlo conmigo, por iluminar con tu alegría mi vida y hacer de mis sueños una realidad. Muchas de las horas aquí invertidas te las he robado y, a pesar de ello, siempre has estado a mi lado prestándome tu apoyo y cariño. Realmente, he tenido suerte de llegarte a conocer. Gracias por todo.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

En esta Memoria se han empleado los acrónimos y abreviaturas recomendados en *Guidelines for Authors* de la *American Chemical Society* (*J. Org. Chem.* **2007**, 72, 13A). Además se han utilizado las siguientes:

A _{1,2}	adición nucleófila 1,2 en sistemas enónicos
A _{1,4}	adición nucleófila 1,4 en sistemas enónicos
[α] _D ²⁵	rotación específica (25 °C, lámpara de Na, $\lambda = 589$ nm)
API-ES	ionización química por electrospray
ax	axial
BHT	2,6-di(<i>terc</i> -butil)-4-metilfenol
c	cuadruplete
col.	colaboradores
cuant.	cuantitativo
disol.	disolución
ec	ecuatorial
e.d.	exceso diastereomérico
e.e.	exceso enantiomérico
EI	ionización por impacto electrónico
EOM	etoximetilo
eq.	equivalente
h	heptuplete
Im	1 <i>H</i> -imidazolilo
IR	espectroscopía de infrarrojo
lit.	bibliografía
LRMS	espectrometría de masas de baja resolución
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
P.eb.	punto de ebullición
P.f.	punto de fusión
Phth	ftaloilo
PIFA	[bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno
PMB	<i>para</i> -metoxibencilo
PMP	<i>para</i> -metoxifenilo

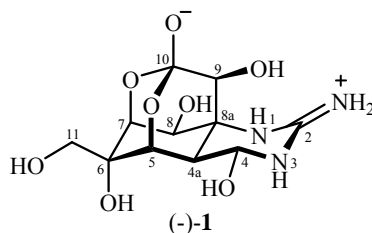
py	piridina
q	quintuplete
Ref.	referencia bibliográfica
rto.	rendimiento
¹ H-RMN	resonancia magnética nuclear de protón
¹³ C-RMN	resonancia magnética nuclear de carbono
RMN	resonancia magnética nuclear
sat.	disolución acuosa saturada
<i>sist.</i>	sistema
sx	sextuplete
t	tiempo
<i>T</i>	temperatura
t.a.	temperatura ambiente
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBHP	hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo
TIPDS	1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diilo
UV	ultravioleta

Particularmente, en la *Introducción* de esta Memoria también se han usado las abreviaturas indicadas a continuación:

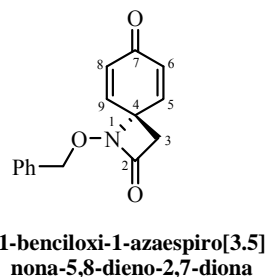
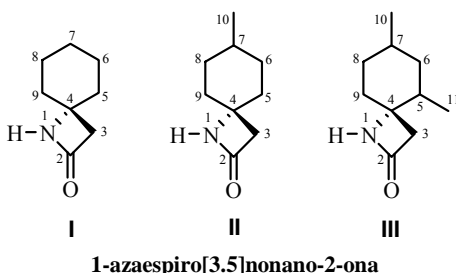
Alloc	aliloxicarbonilo
BOM	benciloximetilo
CSA	ácido camporsulfónico
<i>o</i> -DCB	<i>o</i> -diclorobenceno
IBX	ácido <i>o</i> -yodoxibenzoico
IDCP	perclorato de dicolidinyodonio
MMTr	(<i>p</i> -metoxifenil)difenilmetilo
Piv	pivaloilo
PNO	<i>N</i> -óxido de piridina
TBAF	floruro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>t</i> -butildimetilfenilsililo
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
TES	triethylsililo

NOMENCLATURA^{1,2}

La numeración empleada para la (-)-tetrodotoxina (TTX), (-)-**1**,³ será la indicada a continuación:



Las estructuras heterocíclicas espiránicas[3.5] sintetizadas, estructuras **I**, **II** (conteniendo el C-11 característico de la TTX) y **III** (conteniendo los carbonos C-4 y C-11 propios de la TTX), se nombrarán y numerarán como derivados de 1-azaespiro[3.5]nonano-2-ona.

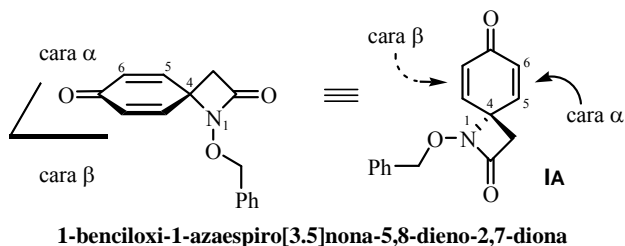


¹ La numeración de la bibliografía de esta Memoria es independiente para cada una de las *Partes* en las que se divide y las citas bibliográficas se podrán encontrar al pie de página.

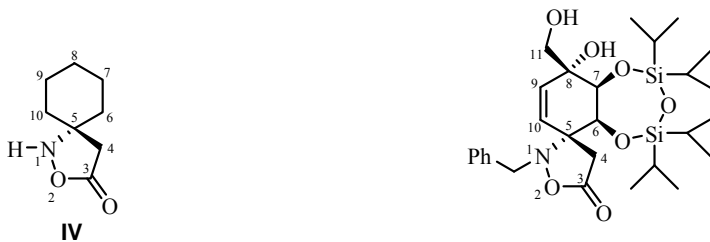
² Fernández, E.; Fariña, F. *Nomenclatura de la Química Orgánica (IUPAC). Secciones A, B, C, D, E, F y H*; C.S.I.C., Real Sociedad Española de Química: Madrid, 1987.

³ El nombre sistemático de la tetrodotoxina, de acuerdo con las recomendaciones recogidas en la Sección F de las Reglas de Nomenclatura Orgánica de la IUPAC para productos naturales [(a) IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 587-643. (b) Favre, H.A.; Giles, P.M.Jr.; Hellwich, K-H.; McNaught, A.D.; Moss, G.P.; Powell, W.H. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1283-1292], es: (4*R*,4*aR*,5*R*,7*S*,9*S*,10*S*,10*aR*,11*S*,12*S*)-octahidro-12-(hidroximetil)-2-imino-5,9:7,10*a*-dimetano-10*aH*-[1,3]dioxocino[6,5-*d*]pirimidino-4,7,10,11,12-pentol. Por otro lado, su Número de Registro CAS es el 4368-28-9, ver: *Chemical Abstracts Service, 9th Collective Index Nomenclature* (CAS-9CI, 1972-1976).

En estas estructuras espiránicas, estructuras **I**, **II** y **III**, se llamará cara β a la cara del plano definido por tres de los carbonos de anillo de seis miembros (por ejemplo, en el caso de **IA** los carbonos C-4, C-5 y C-6) en la que se encuentra el nitrógeno N-1 del anillo de β -lactama. Se llamará cara α a la opuesta a la cara β .



Las estructuras heterocíclicas espiránicas[4.5] sintetizadas, estructuras **IV**, se nombrarán y numerarán como derivados de 1-aza-2-oxaespiro[4.5]decan-3-ona.

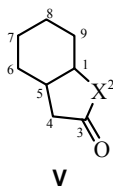


IV
1-aza-2-oxaespiro[4.5]decan-3-ona

rac-(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-1-bencil-6,7,8-trihidroxi-8-(hidroximetil)-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-aza-2-oxaespiro[4.5]dec-9-en-3-ona

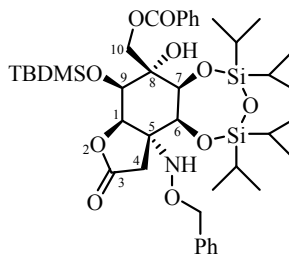
Las estructuras bicíclicas no espiránicas sintetizadas, estructuras **V**, se nombrarán y numerarán según las reglas establecidas por la IUPAC (extensión del sistema de Von Baeyer)⁴ para los hidrocarburos con puentes, indicando los heteroátomos por reemplazamiento.

⁴ IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 513-529.



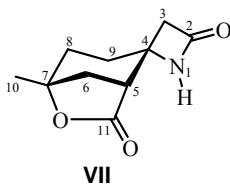
X = O, 2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-3-ona

X = N, 2-azabicyclo[4.3.0]nonan-3-ona

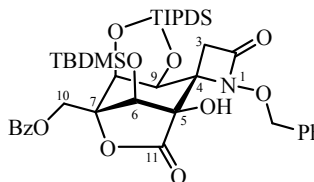


rac-(1*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-
5-(benziloxiamino)-8-(benzoiloximetil)-
9-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6,7,8-trihidroxi-
6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-
2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-3-ona

Las estructuras tricíclicas espiránicas[3.5] sintetizadas, estructuras **VII**, se nombrarán como derivados de 1-azaespiro[3.5]nonano-2-ona-5,7-carbolactona y se numerarán de acuerdo a la numeración establecida para las estructuras **III**.



VII
1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-
5,7-carbolactona



rac-(4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-
1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-
6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,8,9-trihidroxi-
8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-
1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-5,7-carbolactona

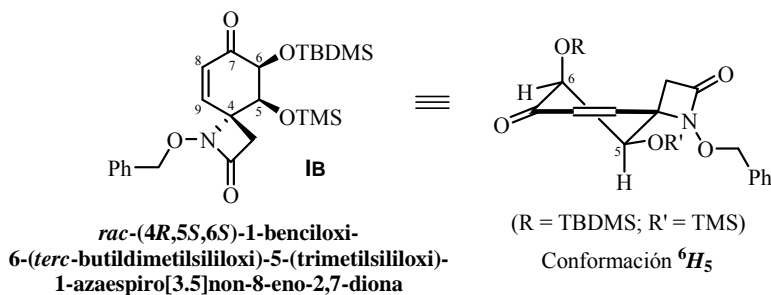
Las conformaciones mayoritarias de los anillos de cinco, seis y siete miembros de las estructuras sintetizadas en esta Memoria se denominarán siguiendo la notación,⁵



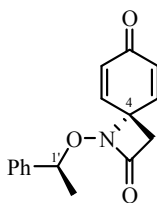
⁵ Este código de letras y números está basado en la nomenclatura recomendada por la IUPAC para definir las conformaciones de los anillos de cinco y seis miembros de los monosacáridos, ver: IUPAC-IUB, Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN) *Eur. J. Biochem.* **1980**, *111*, 295-298.

donde *X* representa el tipo de conformación según el siguiente código de letras: *C* (*chair*) indica una conformación de tipo silla, *H* (*halfchair*) representa una semisilla, *B* (*boat*) corresponde a una conformación de tipo bote y *E* (*envelope*) indica una conformación de tipo sobre. Los números que acompañan a estas abreviaturas indican los centros que están situados por encima (n) o por debajo (m) del plano formado por cuatro de los centros del anillo cuya conformación se está especificando.

Por ejemplo, el anillo de ciclohexenona del compuesto **IB** presenta una conformación mayoritaria 6H_5 , es decir, una conformación de tipo semisilla (*H*), en la que el carbono C-6 se encuentra por encima del plano que forman los carbonos C-4, C-7, C-8 y C-9, mientras que C-5 se encuentra por debajo de dicho plano.

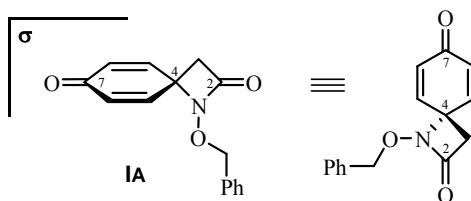


Mientras no se indique lo contrario, los productos quirales sintetizados en esta Memoria son racémicos (*rac*) y se representarán gráficamente mediante la figura de uno de sus enantiómeros. Los compuestos quirales obtenidos enantioméricamente puros se identificarán utilizando los prefijos (+) y (-) para indicar el signo de su rotación óptica (distinguiendo ambos enantiómeros) y, por lo tanto, sus representaciones gráficas sólo harán referencia a uno de ellos.



(-)-(S)-1-(1-feniletoksi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona

El término *meso* será utilizado para indicar la presencia de un elemento de simetría de segundo orden S_n ($n = 1$, plano de simetría (σ); $n = 2$, centro de inversión (i); $n \geq 2$, eje de rotación-reflexión) en un compuesto aquiral.⁶ Por ejemplo, la *meso*-dienona **IA** presenta un plano de simetría (σ), definido por el anillo de β -lactama, que contiene el centro proquiral C-4.



meso-1-benciloxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona

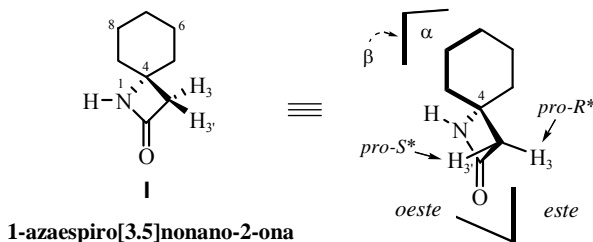
En la discusión de los datos espectroscópicos de ^1H -RMN de la presente Memoria, se emplearán las siguientes claves:⁷ J_{AB} , para definir la constante de acoplamiento entre los protones que constituyen un sistema AB (asignando la letra A al núcleo que resuena a campo más bajo); y J_w , para denominar a la constante

⁶ IUPAC, Organic Chemistry Division: Commission on Nomenclature of Organic Chemistry, Commission on Physical Organic Chemistry *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193-2222.

⁷ De forma general, para las constantes de acoplamiento se utilizará la notación estándar $^nJ_{a,b}$ donde el superíndice (aunque no siempre se muestra) indica el número de enlaces que separan los dos protones y el subíndice indica los núcleos acoplados. Para señalar la disposición estereoquímica relativa de los protones acoplados, también se usarán las siguientes abreviaturas: J_{gem} ($^2J_{\text{H-C-H}}$), J_{anti} ($^3J_{\text{H-C-C-H}}$), J_{gauche} ($^3J_{\text{H-C-C-H}}$), J_{cis} ($^3J_{\text{H-C=C-H}}$) y J_{trans} ($^3J_{\text{H-C=C-H}}$).

de acoplamiento a larga distancia entre dos protones (4J), cuando los cuatro enlaces σ que los separan presentan una disposición en forma de W.

De forma general, en los derivados de 1-azaespiro[3.5]nonano-2-ona (estructuras **I**, **II**, **III** y **VII**) se designará como H-3 al protón del metileno β -lactámico (*pro-S**) situado a la derecha del plano definido por el anillo de 2-azetidiona cuando se observa la molécula por su cara α , es decir, orientando el nitrógeno N-1 por debajo del plano molecular, para el enantiómero representado gráficamente en cada caso. Consecuentemente, H-3' será el protón metilénico (*pro-R**) situado a la izquierda de dicho plano.



Asimismo, se denominarán como partes *este* y *oeste* de las estructuras tipo 1-azaespiro[3.5]nonano-2-ona (**I**, **II**, **III** y **VII**) a aquellas situadas, respectivamente, a la derecha e izquierda del plano definido por el anillo β -lactámico cuando se observa la molécula por su cara α (opuesta al nitrógeno N-1).

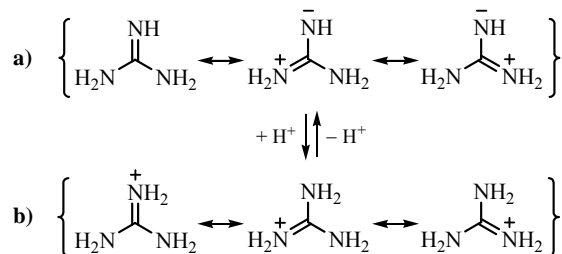
INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

I. ALCALOIDES GUANIDÍNICOS

Los alcaloides guanidínicos constituyen una amplia familia de productos naturales nitrogenados caracterizados por contener una agrupación guanidina en su estructura, normalmente cíclica.

La guanidina, imina de la urea, es una de las bases orgánicas más fuertes conocidas ($pK_a = 13.6$). Su gran basicidad esta relacionada con la estabilización termodinámica por resonancia de su forma protonada, el ion guanidinio, que es 6-8 kcal/mol más estable que la propia guanidina (ambas especies presentan una deslocalización de seis electrones π conocida como conjugación Y, Esquema I.1).¹ De forma general, la sustitución sobre los átomos de nitrógeno por grupos electrón-donadores (por ejemplo, restos alquilo) incrementa ligeramente su basicidad, mientras que grupos electrón-aceptores (por ejemplo, restos arilos) causan el efecto contrario.



Esquema I.1. Estabilización por resonancia de la guanidina (a) y de su ion guanidinio (b).

¹ (a) Yamamoto, Y.; Kojima, S. en *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Patai, S.; Rappoport, Z. Eds.; Wiley: New York, 1991; p. 485-526. (b) Sobre la basicidad de la guanidina, ver: Raczynska, E.D.; Cyranski, M.K.; Gutowski, M.; Rak, J.; Gal, J-F.; Maria, P-C.; Darowska, M.; Duczmal, K. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 91-106. (c) Sobre la conjugación en Y de estructuras tipo guanidina e ion guanidinio, ver: Gobbi, A.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2362-2372. Gund, P. *J. Chem. Educ.* **1972**, *49*, 100-104.

El grupo guanidinio forma parte de la estructura de muchos productos naturales de importancia biológica tales como arginina (un aminoácido), guanina (base nitrogenada púrica presente en los ácidos nucleicos ADN y ARN), creatina (intermedio implicado en síntesis de ATP en los músculos) y otros metabolitos secundarios entre los que se incluyen algunos alcaloides.²

En todos ellos, el estado de oxidación negativo de sus átomos de nitrógeno les confiere un cierto carácter básico que es modulado por el resto de la molécula, llegando a ser en algunos casos esencialmente neutras. De hecho, sus actividades biológicas suelen estar relacionadas con la protonación del grupo guanidinio a pH fisiológico, lo que les permite establecer interacciones no covalentes (electroestáticas) con biomoléculas que contienen restos aniónicos de tipo carboxilato o fosfato, de forma análoga a como los residuos de arginina contribuyen a la estabilización de las estructuras tridimensionales de las proteínas.³

De forma general, los derivados guanidínicos, que presentan estructuras y propiedades farmacológicas muy diversas, pueden ser clasificados según la fuente natural de la cual se aíslan, por criterios estructurales o en base a su relación biogenética.

Su distribución entre los organismos vivos es limitada y han sido aislados de algunos microorganismos, algas, animales (invertebrados, peces y anfibios) y en menor medida plantas superiores, siendo especialmente numerosos los alcaloides de origen marino.²

² Para una revisión bibliográfica sobre productos naturales que contienen al menos un grupo guanidinio, ver: (a) Berlinck, R.G.S.; Kossuga, M.H. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 516-550. (b) Berlinck, R.G.S. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 617-649. (c) Berlinck, R.G.S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 339-365. (d) Berlinck, R.G.S. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 377-409. (e) Berlinck, R.G.S. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1995**, *66*, 119-295.

³ Para una discusión general sobre las interacciones que estabilizan la estructura tridimensional de las proteínas, ver: (a) Branden, C.; Tooze, J. *Introduction to Protein Structure*; Garland Publishing: New York, 1999. (b) Creighton, T.E. *Proteins: Structures and Molecular Properties*; W.H. Freeman: New York, 1993.

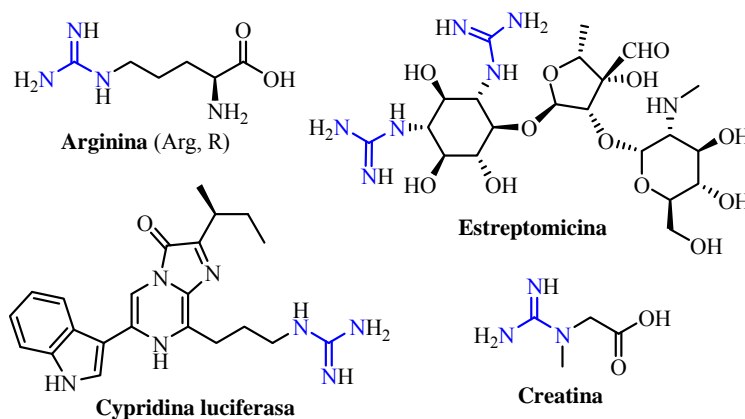


Figura I.1. Ejemplos de derivados guanidínicos *acíclicos* (se destaca en color azul la agrupación guanidina).

En cuanto a su estructura, los derivados guanidínicos se pueden distribuir en dos grandes grupos:

a) *acíclicos*, en los que la guanidina es un sustituyente de una cadena principal lineal, ramificada o cíclica, tales como las mencionadas arginina y creatina, o el antibiótico estreptomicina (Figura I.1).

b) *cíclicos*, aquellos en los que el grupo guanidinio forma parte de un heterociclo, entre los cuales se encuentran los alcaloides tetrodotoxina (TTX, **1**), saxitoxina (STX)⁴ y crambescidinas⁵ (Figura I.2).

⁴ La saxitoxina (STX), una neurotoxina aislada inicialmente de la almeja *Saxidomus giganteus*, se ha encontrado en numerosas especies de crustáceos (especialmente bivalvos) que se alimentan de los verdaderos productores de la toxina, ciertas microalgas *Dinoflagellatas* (extenso grupo de protistas flagelados, mayoritariamente especies unicelulares, que forman parte del placton marino). Algunas de estas especies son la dinoflagellata *Gonyaulax*, en zonas marinas, o la cianobacteria *Aphanizomenon*, en agua dulce. Ver: Kodama, M.; Ogata, T.; Sato, S. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 1075-1077.

⁵ Especialmente significativos son los casos de la Ptilomicalina A, primer miembro de este grupo en ser aislado de las esponjas *Ptilocaulis spiculifer* y *Hemimycale spiculifer*, y las crambescidinas 800 y 816, aisladas de la especie *Crambe crambe*. La estructura de estos alcaloides presentan una guanidina tricíclica central (cuya fusión *cis* entre los anillos le da forma de “vaso”) conectada a una unidad de espermidina a través de un ácido graso de cadena larga lineal (ω -hidroxiácido) empleado como separador. Suelen exhibir una amplia actividad biológica, pudiendo ser utilizados

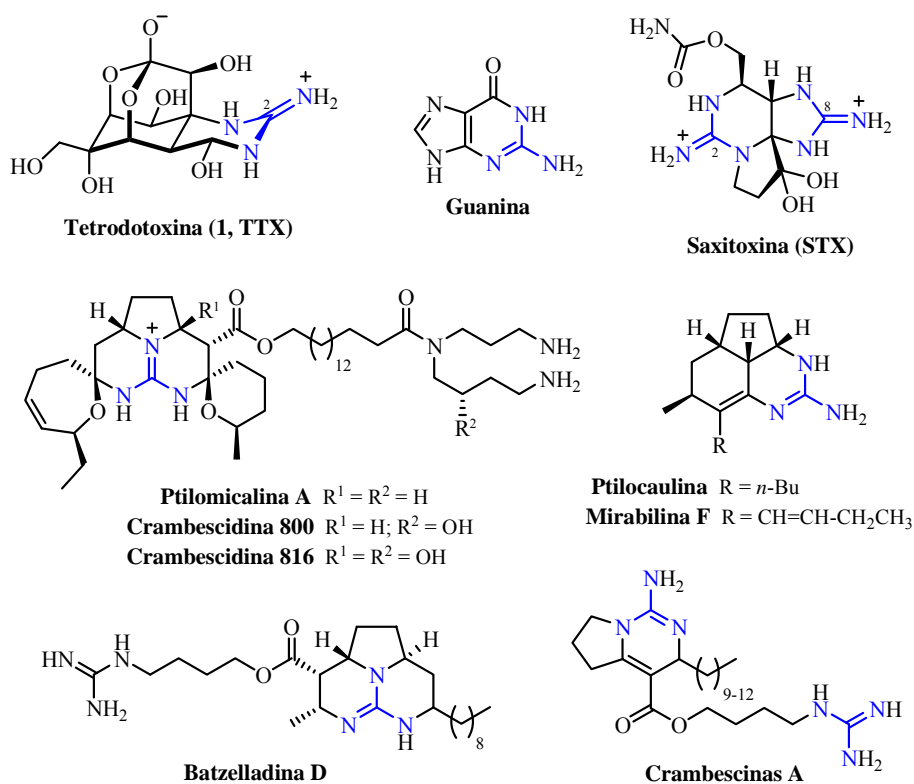


Figura I.2. Ejemplos de derivados guanidínicos *cíclicos* (se destaca en color azul la agrupación guanidina).

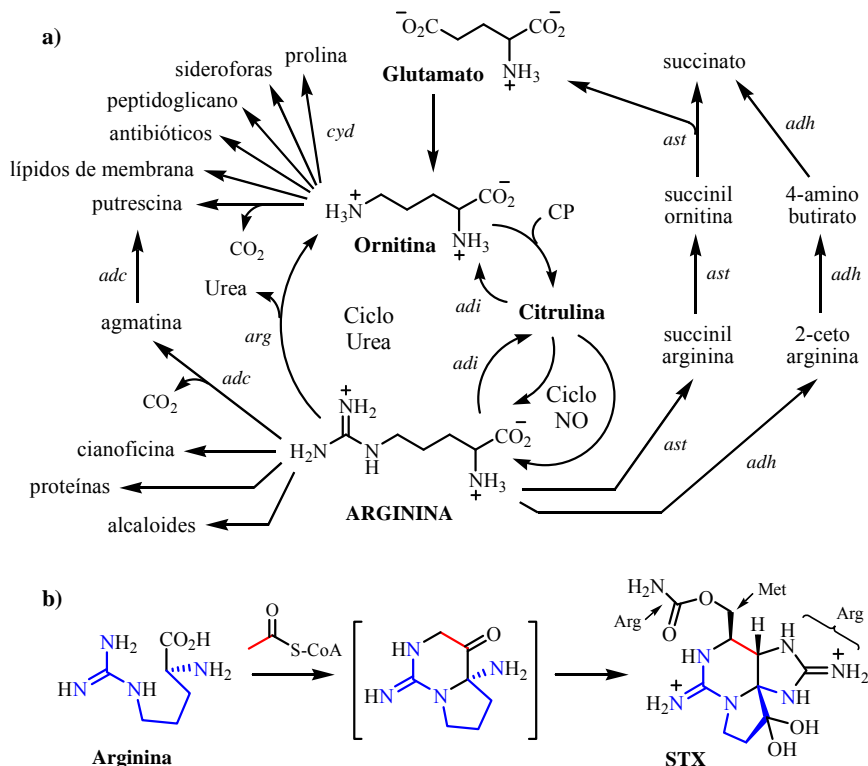
Desde un punto de vista biosintético, los alcaloides guanidínicos se pueden clasificar, según la procedencia de su función nitrogenada, en dos tipos:

a) *derivados de arginina*, es decir, aquellos que implican la participación de un aminoácido de arginina⁶ como fuente del grupo guanidinio e incorporan su

como antitumorales, antivirales, antifúngicos o inhibidores de las bombas de iones Na^+/K^+ y Ca^{2+} . Sobre el aislamiento y síntesis de ptilocalinas, crambescidinas y otros compuestos relacionados, ver: (a) Aron, Z.D.; Overman, L.E. *Chem. Commun.* **2004**, 253-265. (b) Nagasawa, K.; Hashimoto, Y. *Chem. Rec.* **2003**, 3, 201-211. (c) Heys, L.; Moore, C.G.; Murphy, P.J. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 57-67. (d) Coffey, D.S.; McDonald, A.I.; Overman, L.E.; Rabinowitz, M.H.; Renhowe, P.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4893-4903.

⁶ Para una discusión general sobre la biosíntesis y metabolismo de arginina, ver: (a) Glansdorff, N.; Xu, Y. en *Amino Acid Biosynthesis*; Wendisch, V.F. Ed; Springer: Berlin, 2007; p. 219-257.

esqueleto en la estructura del alcaloide, tal como se propone en la biosíntesis de las neurotoxinas STX⁷ y TTX⁸ (Esquema I.2).



Clave: *adi* = ruta arginina desiminasa; *ast* = ruta arginina succinilasa; *adh* = ruta arginina oxidada/deshidrogenasa/transaminasa; *arg* = ruta arginasa; *adc* = ruta arginina descarboxilasa; *cyd* = ornitina cicloidesaminasa; CP = carbamoilfosfato; CoA = coenzima A.

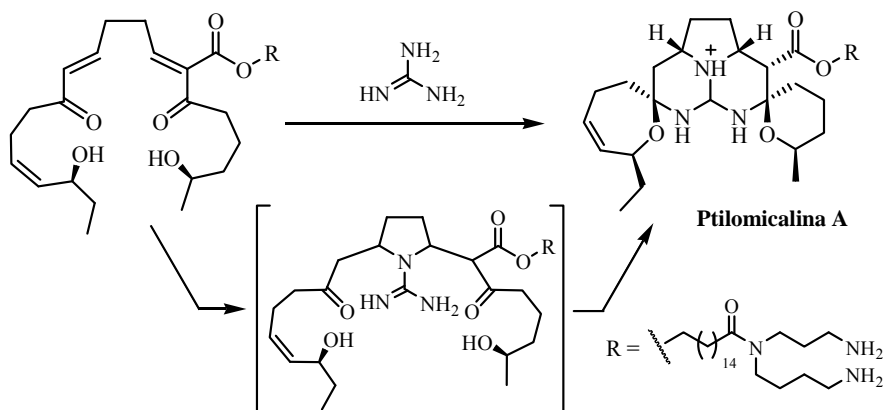
Esquema I.2. (a) Representación esquemática de las principales interconexiones metabólicas de la biosíntesis de arginina (sólo se muestran los intermedios clave);⁶ (b) Ruta biosintética de saxitoxina (STX) propuesta por Shimizu y col.⁷

(b) Cunin, R.; Glansdorff, N.; Piérard, A.; Stalon, V. *Microbiological Rev.* **1986**, 314-352.

⁷ Sobre la ruta biosintética de saxitoxina (STX) propuesta por Shimizu, en la que sus dos agrupaciones guanidina polares provienen de arginina, ver: (a) Shimizu, Y. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1685-1698. (b) Shimizu, Y. *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 257-262.

⁸ A pesar de no estar claro el origen biogénético de la TTX, se postula que su grupo guanidinio, igual que en el caso de la STX, procede de un precursor de arginina, ver: Kotaki, Y.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 827-830.

b) no procedentes de arginina, en los cuales los átomos de nitrógeno de la guanidina se incorporan vía aminación de otro tipo de sustrato carbonado, que pueden ser derivados de acetato, sikimato, terpenos o esteroides. Por ejemplo, la ruta biosintética propuesta para los alcaloides guanidínicos policíclicos aislados de algunas especies de esponjas marinas, entre los que se incluyen la ptilomicalina A, crambescidinas, crabescinas, ptilocaulinas, mirabilinas y batzelladinas (todos ellos relacionados biogenéticamente, Figura I.2), implica una doble adición conjugada de guanidina a una cadena de policétido (bis-enona) convenientemente funcionalizada (Esquema I.3).⁹



Esquema I.3. Ruta biosintética de ptilomicalina A propuesta por Snider y col.⁹

II. TETRODOTOXINA Y ANÁLOGOS

La tetrodotoxina (TTX, **1**) es un alcaloide guanidínico con una potente actividad neurotóxica, que bloquea selectivamente los canales de sodio dependientes del voltaje, inhibiendo su función en la membrana plasmática de las células excitables del sistema neuromuscular.

⁹ Sobre la biosíntesis de ptilomicalina A propuesta por Snider y col., extrapolable al resto de derivados de cambescidina, ver: Snider, B.B.; Shi, Z. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2526-2528.

La TTX fue aislada por primera vez en 1909 de los ovarios de un pez globo del orden *Tetraodontidae*.¹⁰ Entre los miembros de este orden se ha detectado TTX, o alguno de sus análogos, en los tejidos de peces globo de los géneros: *Tetraodon* (*T. fahaka*, *T. miurus* y *T. mbu*), *Fugu* (*F. flavidus*, *F. poecilonotus*, y *F. niphobles*), *Arothron* (*A. nigropunctatus*), *Chelonodon spp.*,¹¹ y *Takifugu* (*T. rubripes*).¹²

Por otro lado, la TTX también ha sido aislada de una variada gama de organismos, tanto acuáticos como terrestres, *a priori* no relacionados directamente entre sí. Estos incluyen: otros peces (*Yongeichthys sp.*); algunos anfibios, como salamandras (*Taricha spp.* y *Tariturus spp.*) y ranas (*Atelopus spp.* y *Brachycephalus spp.*); cefalópodos como el pulpo anillado de puntos azules (*Hapaloclaena maculosa*); equinodermos (*Astropecten sp.*); gastrópodos (*Nassarius spp.* y *Charonia spp.*); crustáceos (*Eriphia spp.* y *Carcinoscorpius spp.*); gusanos marinos (*Planocera spp.* y *Lineus spp.*); y algunas algas (*Jania spp.*) y dinoflagelatas.¹²

La amplia distribución de TTX en organismos tan distintos, junto con las variaciones en la concentración de la toxina encontradas según el individuo, región y estación del año, han llevado a proponer el origen bacteriano exógeno de la TTX. En este sentido, un cierto tipo de bacterias serían las responsables de la producción de TTX y después ésta se acumularía en los animales, bien por que la incorporen eventualmente en la dieta (vía cadena trófica), o bien actúen como anfitriones de dichos microorganismos de manera simbiótica.^{12,13}

¹⁰ (a) Tahara, Y. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1909**, 29, 587-625. *íd. Biochem. Z.* **1911**, 30, 255-275. (b) Para una breve perspectiva histórica sobre el aislamiento de TTX, ver: Fuhrman, F.A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1986**, 479, 1-14.

¹¹ Según la nomenclatura binomial biológica (taxonómica) de los organismos vivos, la abreviatura *spp.* se utiliza para denotar todas las especies de un taxón superior, mientras que *sp.* hace referencia a una única especie de un género determinado.

¹² Para unas revisiones bibliográficas sobre la distribución y origen biológico de TTX, ver: (a) Miyazawa, K.; Noguchi, T. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **2001**, 20, 11-33; y referencias citadas. (b) Yasumoto, T.; Nagai, H.; Yasumura, D.; Michishita, T.; Endo, A.; Yotsu, M.; Kotaki, Y. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1986**, 479, 44-51.

¹³ Daly, J.W. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1211-1215.

Se han identificado algunas especies de bacterias productoras de TTX de los géneros: *Vibrio*, *Pseudomonas*, *Alteromonas*, *Shewanella*, *Pasteurella*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* y *Flavobacterium*.¹⁴ Sin embargo, hasta la fecha, no se ha conseguido obtener TTX de origen bacteriano en el laboratorio de forma continuada.¹⁵

A. ESTRUCTURA DE TETRODOTOXINA (TTX)

A pesar de su pequeño tamaño molecular, la determinación de la estructura de la tetrodotoxina (TTX, **1**) resultó ser muy laboriosa debido a la elevada complejidad de su esqueleto y a sus inusuales propiedades químicas. Después de enormes esfuerzos, en 1964, los grupos de investigación de Goto,¹⁶ Tsuda¹⁷ y Woodward¹⁸ propusieron de forma independiente la misma estructura para la TTX (Esquema I.4).¹⁹ Posteriormente, la estereoquímica absoluta de la (-)-TTX natural ((-)-**1**) fue determinada inequívocamente por el análisis cristalográfico de difracción de rayos X de uno de sus análogos.^{20,21}

¹⁴ Sobre las distintas especies de bacterias productoras de TTX (**1**) identificadas, ver: (a) Matsumura, K. *Appl. Env. Microbiol.* **1995**, *61*, 3468-3470. (b) Yasumura, D.; Yotsu, M.; Michishita, T.; Endo, A.; Kotaki, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 793-795. (c) Noguchi, T.; Jeon, J.-K.; Arakawa, O.; Sugita, H.; Deguchi, Y.; Shida, Y.; Hashimoto, K. *J. Biochem.* **1986**, *99*, 311-314. (d) Referencias citadas en Ref. 12a.

¹⁵ Dos evidencias apoyan la hipótesis del origen bacteriano de la TTX: a) se han encontrado bacterias productoras de TTX en algunos de los animales que la contienen la toxina; y b) se ha observado que los peces globo de acuicultura no presentan TTX, pero la acumulan cuando son alimentados con restos de peces globo productores de TTX.

¹⁶ Goto, T.; Kishi, Y.; Takahashi, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2059-2088.

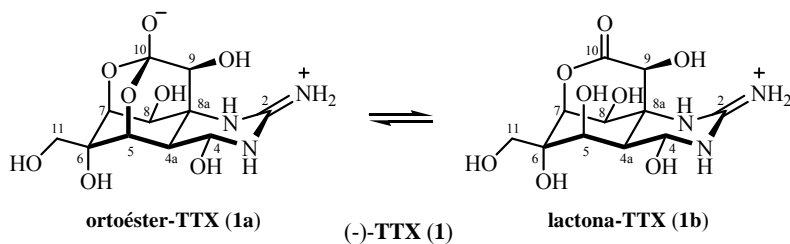
¹⁷ Tsuda, K.; Ikuma, S.; Kawamura, M.; Tachikawa, R.; Sakai, K.; Tamura, C.; Amakasu, O. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1964**, *12*, 1357-1374.

¹⁸ Woodward, R.B. *Pure. Appl. Chem.* **1964**, *9*, 49-74.

¹⁹ También en 1964, el grupo de Mosher publica la determinación estructural de la TTX (C₁₁H₁₇N₃O₈) refiriéndose a ella, originalmente, con el nombre de tarichatoxina (toxina aislada de algunas salamandras del género *Taricha*), ver: Mosher, H.S.; Fuhrman, F.A.; Buchwald, H.D.; Fischer, H.G. *Science* **1964**, *144*, 1100-1110.

²⁰ La estructura de (-)-TTX (**1**) fue confirmada por difracción de rayos X de su hidrobromuro derivado, ver: Furusaki, A.; Tomiie, Y.; Nitta, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3325-3331.

²¹ Para el estudio cristalográfico de otros derivados de TTX, ver: (a) Tsuda, K.; Tamura, C.;



Esquema I.4. Equilibrio tautomérico entre las formas ortoéster-TTX (**1a**) y lactona-TTX (**1b**) de (-)-TTX (**1**).

La estructura de TTX (**1**) se caracteriza por poseer (Esquema I.4): a) un esqueleto de dioxadamantano funcionalizado por grupos hidroxilo sobre los carbonos C-6, C-8 y C-9, y un hidroximetilo sobre C-6; b) una guanidina (C-2) que participa en la formación de un hemiaminal cíclico (C-4); y c) un ortoéster (C-10) que muestra acidez ($pK_a = 8.7$) y puede constituir un *zwitterion* con la guanidina.

Dicha estructura contiene ocho centros estereogénicos contiguos, dos de ellos tetrasustituídos, C-6 y C-8a, además de otros dos carbonos cuaternarios en las posiciones C-2 y C-10. También, cabe destacar como se concentra toda la sustitución del anillo de ciclohexano por la cara α de la molécula,²² a excepción de los centros cuaternarios C-6 y C-8a que disponen un oxígeno y un nitrógeno, respectivamente, por la cara contraria.

En disolución, la tetrodotoxina (TTX, **1**) presenta un equilibrio tautomérico entre sus formas ortoéster-TTX (**1a**) y lactona-TTX (**1b**), lo que se refleja, por ejemplo, en la complejidad de su espectro de RMN (Figura I.3).²³

Tachikawa, R.; Sakai, K.; Amakasu, O.; Kawamura, M.; Ikuma, S. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1964**, *12*, 643-645. (b) *ibíd.* **1963**, *11*, 1473-1475. (c) Tomiie, Y.; Furusaki, A.; Kasami, K.; Yasuoka, N.; Miyake, K.; Haisa, M.; Nitta, I. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 2101-2104. (d) Ref. 18.

²² Se denominará cara α de la molécula de TTX (**1**) a aquella por la cual se encuentra situado su nitrógeno N-1.

²³ (a) Habitualmente, los espectros de RMN de TTX (**1**) y sus análogos se registran a temperatura

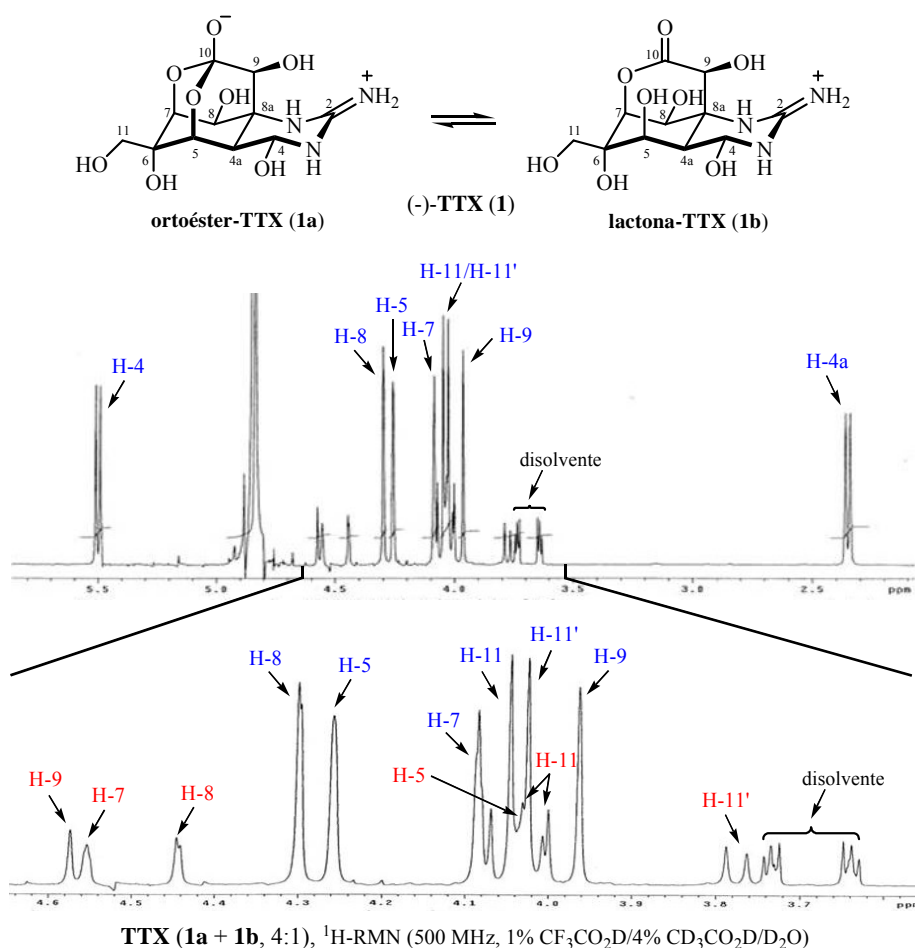


Figura I.3. Espectro de ¹H-RMN de TTX (1) muestra la existencia del equilibrio tautomérico entre sus formas ortoéster (**1a**, en color azul) y lactona (**1b**, en color rojo).²⁴

Por otro lado, la estructura cristalina de TTX (1) está constituida únicamente por el *zwitterion* de su forma ortoéster (**1a**). Mientras que en estado

ambiente (25 °C) empleando CD₃CO₂D al 4% en D₂O como disolvente. Además, la adición del 1% CF₃COOD a dicho disolvente mejora la resolución de las señales de ¹H-RMN de las muestras. (b) Sobre las metodologías utilizadas en la detección y caracterización de TTX, ver: Noguchi, T.; Mahmud, Y. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **2001**, *20*, 35-50.

²⁴ La proporción de entre los tautómeros de TTX **1a** (ortoéster) y **1b** (lactona) es variable (de [4:1] a [10:1], respectivamente) y depende del pH de la disolución ácida acuosa.

sólido es indefinidamente estable (P.f. = 220 °C), en disolución sólo es estable a pH neutro y en ácidos diluidos, descomponiendo a niveles de pH superiores a 8.5 o inferiores a 3.²⁵ La TTX cristalina no se disuelve en disolventes orgánicos neutros, tal como acetona o DMSO,²⁶ es insoluble en agua y muy soluble en ácidos diluidos.²⁷

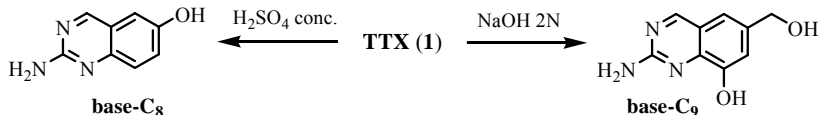
El grupo guanidinio tiene un pK_a de 11.6 y siempre se encuentra protonado a pH fisiológico (estando estabilizado por resonancia, *vide supra*). Por su parte, el anión del hemilactal ácido de C-10 (ortoéster-TTX, **1b**), con un pK_a de 8.7, coexiste con su forma protonada.¹⁶⁻¹⁹

B. DERIVADOS DE TETRODOTOXINA

B.1. Análogos Naturales de TTX

Hasta la fecha, han sido detectados y aislados de distintas fuentes naturales unas decenas de análogos de TTX (**1**) que presentan variaciones en la sustitución o estereoquímica de las posiciones C-4, C-5, C-6, C-9 y/o C-11.²⁸ De manera general, estos derivados se pueden agrupar en estructuras de tipo: ortoéster (Tabla I.1), lactona (Tabla I.2) y 4,9-anhidro (Tabla I.3).

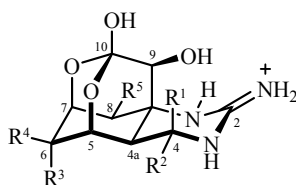
²⁵ La degradación de TTX (**1**) en condiciones básicas o ácidas drásticas conduce a los derivados de quinazolina conocidos como base-C₉ y base-C₈, respectivamente. Ver: (a) Goto, T.; Kishi, Y.; Hirata, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, 35, 1045-1046. (b) *ibíd.* 1244-1245.



²⁶ Cuando la TTX se encuentra como un sólido amorfo es parcialmente soluble en DMSO.

²⁷ Las particulares características físico-químicas de la TTX (**1**), imponen fuertes limitaciones en la metodología utilizada para su modificación química y el aislamiento de los productos de reacción. Normalmente, su aislamiento requiere el uso de disoluciones tampón y liofilización.

²⁸ Para una revisión bibliográfica sobre los derivados naturales de TTX (**1**), ver: (a) Yotsu-Yamashita, M. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **2001**, 20, 51-66. (b) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. en *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Mori, K. Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1999; Vol. 8, p. 480-485.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
TTX (1a)	H	OH	OH	CH ₂ OH	OH
4-<i>epi</i>-TTX	OH	H	OH	CH ₂ OH	OH
6-<i>epi</i>-TTX	H	OH	CH ₂ OH	OH	OH
11-desoxi-TTX	H	OH	OH	CH ₃	OH
4-<i>epi</i>-11-desoxi-TTX	OH	H	OH	CH ₃	OH
TTX-8-<i>O</i>-hemisuccinato	H	OH	OH	CH ₂ OH	O ₂ C(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻
chiriquitoxina (CTX)	H	OH	OH	^(R) CH(OH) ^(S) CH(NH ₃ ⁺)CO ₂ ⁻	OH
11-nor-TTX-6(<i>S</i>)-ol	H	OH	OH	H	OH
11-nor-TTX-6(<i>R</i>)-ol	H	OH	H	OH	OH
11-nor-TTX-6,6-diol	H	OH	OH	OH	OH
11-oxo-TTX	H	OH	OH	CH(OH) ₂	OH
ác. TTX-11-carboxílico	H	OH	OH	CO ₂ ⁻	OH

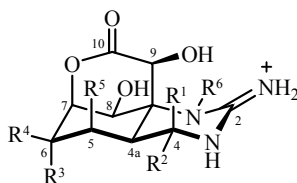
Tabla I.1. Análogos de TTX con estructura tipo ortoéster (se representa la forma predominante a pH fisiológico).

Los derivados 6-*epi*-TTX,²⁹ 11-desoxi-TTX²⁹ y los epímeros 11-nor-TTX-6(*R*)-ol³⁰ y 11-nor-TTX-6(*S*)-ol,³¹ presentan un equilibrio tautomérico entre sus formas ortoéster (Tabla I.1) y lactona (Tabla I.2) similar al que se observa para la TTX (**1**, Esquema I.4). Las proporciones ortoéster/lactona para cada uno de ellos son dependientes del pH y en disolución ácida (4% CD₃CO₂D/D₂O, 25 °C) suelen ser [6:4], [7:3], [3:1] y [3:2], respectivamente.

²⁹ Los análogos 6-*epi*-TTX y 11-desoxi-TTX fueron aislados de la salamandra *Cynops ensicauda*, ver: (a) Yotsu, M.; Iorizzi, M.; Yasumoto, T. *Toxicon* **1990**, *28*, 238-241. (b) Yasumoto, T.; Yotsu, M.; Murata, M.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2344-2345.

³⁰ El análogo 11-nor-TTX-6(*R*)-ol fue aislado del pez globo *Fugu niphobles*, ver: Endo, A.; Khora, S.S.; Murata, M.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4127-4128.

³¹ El análogo 11-nor-TTX-6(*S*)-ol fue aislado por primer vez del pez globo *Arothron nigropunctatus*, ver: Yotsu, M.; Hayashi, Y.; Khora, S.S.; Sato, S.; Yasumoto, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56*, 370-371.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
TTX (1b) (lactona)	H	OH	OH	CH ₂ OH	OH	H
6-<i>epi</i>-TTX (lactona)	H	OH	CH ₂ OH	OH	OH	H
11-desoxi-TTX (lactona)	H	OH	OH	CH ₃	OH	H
11-nor-TTX-6(<i>S</i>)-ol (lactona)	H	OH	OH	H	OH	H
11-nor-TTX-6(<i>R</i>)-ol (lactona)	H	OH	H	OH	OH	H
11-nor-TTX-6,6-diol (lactona)	H	OH	OH	OH	OH	H
5-desoxi-TTX	H	OH	OH	CH ₂ OH	H	H
5,11-didesoxi-TTX	H	OH	OH	CH ₃	H	H
4-<i>epi</i>-5,11-didesoxi-TTX	OH	H	OH	CH ₃	H	H
1-hidroxi-5,11-didesoxi-TTX	H	OH	OH	CH ₃	H	OH
5,6,11-tridesoxi-TTX	H	OH	H	CH ₃	H	H
4-<i>epi</i>-5,6,11-tridesoxi-TTX	OH	H	H	CH ₃	H	H

Tabla I.2. Análogos de TTX con estructura tipo lactona
(se representa la forma predominante a pH fisiológico).

En el caso de los derivados 4-*epi*-TTX,³² 4-*epi*-11-desoxi-TTX,²⁹ 11-oxo-TTX (aldehído hidratado)³³ y Chiriquitoxina (CTX, que contiene un resto de glicina sobre C-11)³⁴ no se observa ningún equilibrio tautomérico (en 4% CD₃CO₂D/D₂O, 25 °C) y únicamente se aíslan sus formas ortoéster (Tabla I.1).

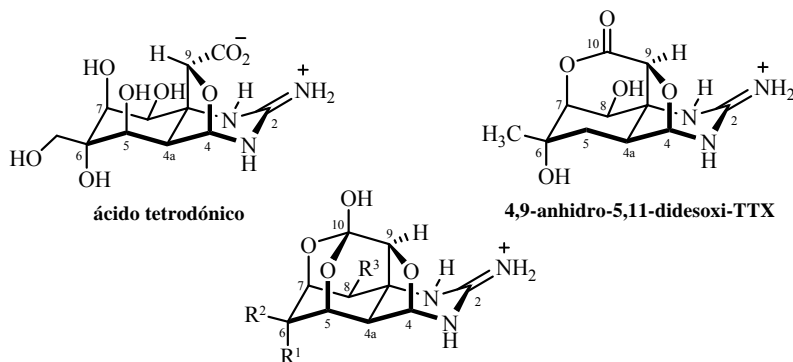
Por otra parte, han sido aislados varios análogos de estructura tipo 5-desoxi-10,7-lactona (Tabla I.2), en los que no se puede formar el hemilactal, tales

³² Los derivados 4-*epi*-TTX, 4,9-anhidro-TTX y ácido tetrodónico se aíslan, junto con la TTX (**1**), de los peces globo *Takifugu (Fugu) pardalis* y *Takifugu poecilonotus*, ver: Nakamura, M.; Yasumoto, T. *Toxicon* **1985**, 23, 271-276.

³³ El análogo 11-oxo-TTX fue aislado del pez globo *Arothron nigropunctatus*, ver: Khora, S.S.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4393-4394.

³⁴ La Chiriquitoxina (CTX) es el único derivado de TTX aislado de una rana, la *Atelopus chiriquiensis*, ver: Yotsu, M.; Yasumoto, T.; Kim, Y.H., Naoki, H.; Kao, C.Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3187-3190.

como: *N*-hidroxi-5,11-didesoxi-TTX (único derivado *N*-hidroxilado de TTX conocido),³⁵ 5,6,11-tridesoxi-TTX,³⁶ 4-*epi*-5,6,11-tridesoxi-TTX³⁷ y 5-desoxi-TTX.³⁷



	R ¹	R ²	R ³
4,9-anhidro-TTX	OH	CH ₂ OH	OH
4,9-anhidro-6-<i>epi</i>-TTX	CH ₂ OH	OH	OH
4,9-anhidro-11-desoxi-TTX	OH	CH ₃	OH
4,9-anhidro-TTX-8-<i>O</i>-hemisuccinato	OH	CH ₂ OH	O ₂ C(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻
4,9-anhidro-TTX-11-<i>O</i>-hemisuccinato	OH	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻	OH

Tabla I.3. Análogos de TTX con estructura tipo 4,9-anhidro (se representan las formas predominantes a pH fisiológico).

Los productos de deshidratación 4,9-anhidro-TTX,³² 4,9-anhidro-6-*epi*-TTX²⁹ y 4,9-anhidro-11-desoxi-TTX²⁹ se caracterizan por tener un esqueleto de tipo ortoéster con un puente 4,9-epoxi (Tabla I.3).³⁸

³⁵ El análogo *N*-hidroxi-5,11-didesoxi-TTX fue aislado de la salamandra *Taricha granulosa*, ver: Kotaki, Y.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 827-830.

³⁶ El análogo 5,6,11-tridesoxi-TTX fue aislado del pez globo *Fugu poecilonotus*, ver: Yotsu-Yamashita, M.; Yamagishi, Y.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9329-9332.

³⁷ Los análogos 4-*epi*-5,6,11-tridesoxi-TTX y 5-desoxi-TTX fueron aislados del pez globo *Fugu poecilonotus*, ver: Yotsu-Yamashita, M.; Schimmele, B.; Yasumoto, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, *63*, 961-963.

³⁸ Recientemente, nuestro grupo de investigación ha propuesto la estructura $\Delta^{4(4a)}$ -TTX (como equilibrio ortoéster/lactona) para uno de los compuestos minoritarios (de masa molecular 301) que se aíslan junto con la TTX (**1**) de algunas especies de pez globo *Takifugu*.

En general, el puente 4,9-epoxi estabiliza la forma ortoéster de las estructuras 4,9-anhidro (Tabla I.3) que, a diferencia de lo observado para la TTX (1), no se encuentra en equilibrio con su tautómero tipo lactona. Esta diferencia de estabilidad estructural se refleja en la menor complejidad del espectro de ^1H -RMN de la 4,9-anhidro-TTX (Figura I.4) con respecto al de la TTX (Figura I.3).

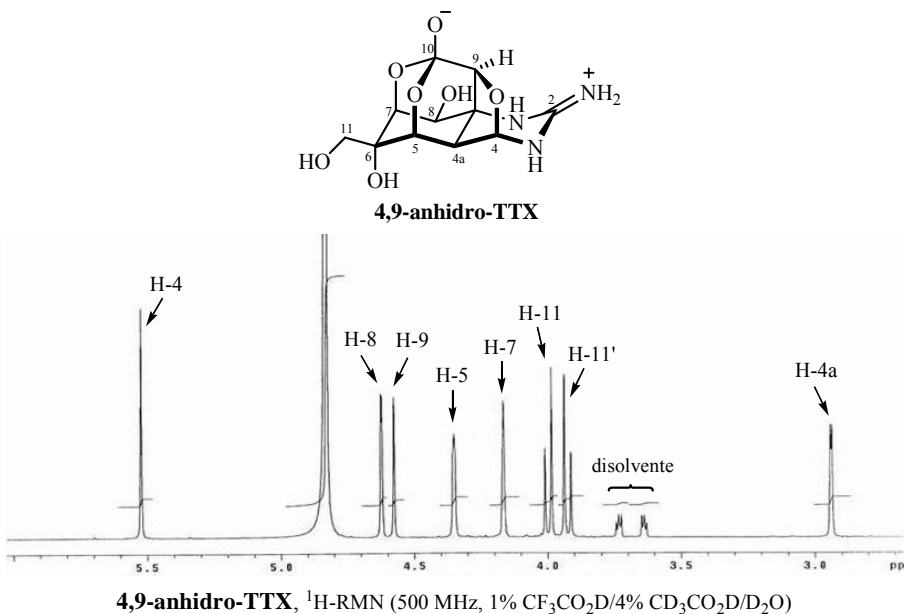
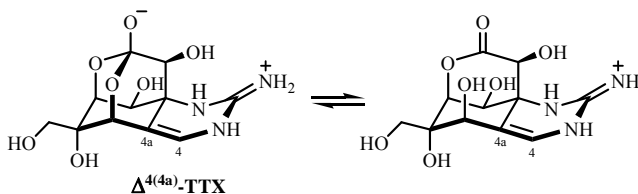


Figura I.4. Espectro de ^1H -RMN de 4,9-anhidro-TTX.

El ácido tetrodónico (o tetrodoico, Tabla I.3)^{32,39} es la única estructura de



³⁹ Además de obtenerse del pez globo, el ácido tetrodónico se encuentra en los gusanos marinos *Cephalothrix linearis* y *Planocera multitentaculata*, ver: Noguchi, T.; Ali, A.E.; Arakawa, O.; Miyazawa, K.; Kanoh, S.; Shida, Y.; Nishio, S.; Hashimoto, K. *Toxicon* **1991**, 29, 845-855.

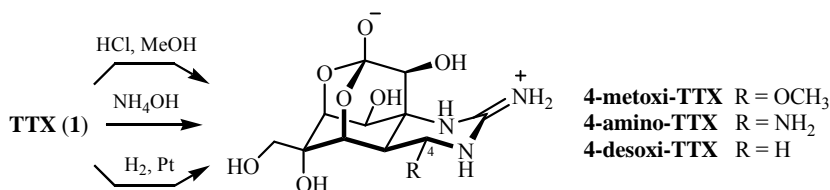
tipo 4,9-anhidro que presenta la configuración contraria a la TTX (**1**) en C-9, y como consecuencia de dicha estereoquímica no es posible la formación del ortoéster entre el grupo carboxilo C-10 y los hidroxilos de C-5 y C-7.

Por último, debemos señalar que tanto la 4-*epi*-TTX (Tabla I.1) como la 4,9-anhidro-TTX (Tabla I.3) se equilibran con la TTX (**1**) en un medio ácido acuoso (TFA-*d*₄ 4%).³²

B.2. Derivados Semisintéticos de TTX⁴⁰

B.2.1. Modificaciones de C-4

El tratamiento de TTX (**1**) con una disolución alcohólica de HCl conduce al 4-alcoxi derivado correspondiente.^{16,17} También se han obtenido a partir de TTX (**1**): la 4-amino-TTX, mediante su reacción con amoníaco;⁴¹ y la 4-desoxi-TTX, a través de una hidrogenación catalizada por platino.⁴² En todos los casos se mantiene la estereoquímica del producto natural en C-4 (Esquema I.5).



Esquema I.5. Modificaciones de la posición C-4 de TTX.

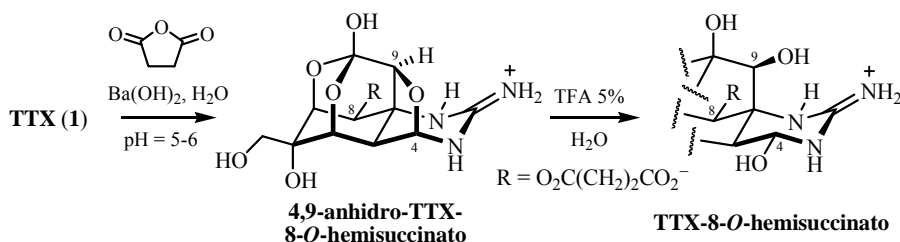
⁴⁰ Para una revisión bibliográfica sobre la química de TTX (**1**), ver: (a) Yotsu-Yamashita, M. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **2001**, *20*, 51-66. (b) Yotsu-Yamashita, M.; Yasumsoto, T. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **1996**, *15*, 81-90. (c) Mosher, H.S. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1986**, *479*, 32-43. (d) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. en *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Mori, K. Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1999; Vol. 8, p. 480-485.

⁴¹ Deguchi, T. *Jpn. J. Pharmacol.* **1967**, 267-278.

⁴² Narahashi, T.; Moore, J.W.; Poston, R.N. *Science* **1967**, *156*, 976-978.

B.2.2. Modificaciones de C-8

El tratamiento de TTX (**1**) con anhídrido succínico en una disolución acuosa de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ($\text{pH} = 5-6$)⁴³ da lugar al 4,9-anhidro-TTX-8-*O*-hemisuccinato como producto mayoritario (Esquema I.6),⁴⁴ esterificando selectivamente el hidroxilo secundario de C-8. La hidrólisis del puente 4,9-epoxi con TFA 5% acuoso proporciona el correspondiente TTX-8-*O*-hemisuccinato.



Esquema I.6. Modificaciones de la posición C-8 de TTX.

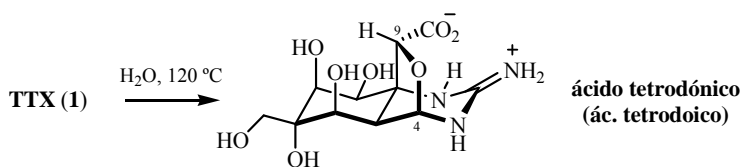
B.2.3. Modificaciones de C-9

El ácido tetrodónico es obtenido al calentar a reflujo una disolución de TTX (**1**) en agua (Esquema I.7).¹⁶ Si el H_2O es reemplazado por D_2O , el deuterio es incorporado en C-9. El ácido tetrodónico presenta un puente 4,9-anhidro con la estereoquímica contraria a la TTX en las posiciones C-4 y C-9, sin que se conozca bien el motivo por el cual se produce la inversión de la configuración de C-9 durante el proceso.⁴⁵

⁴³ Metodología establecida por el grupo de Keana, ver: Strong, P.N.; Keana, J.F.W. *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 255-262. En este artículo, se determina que el producto mayoritario de la succinación de TTX (**1**) en dichas condiciones es el 11-*O*-hemisuccinato de la 4,9-anhidro-TTX (posteriormente ha sido re-assignado a su regioisómero 8-*O*-hemisuccinato, ver Ref. 40a).

⁴⁴ Yotsu-Yamashita, M.; Sugimoto, A.; Takai, A.; Yasumoto, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *289*, 1688-1696.

⁴⁵ El ácido tetrodónico (9*R*) es el único análogo natural de TTX (9*S*) que presenta la estereoquímica contraria en la posición C-9.

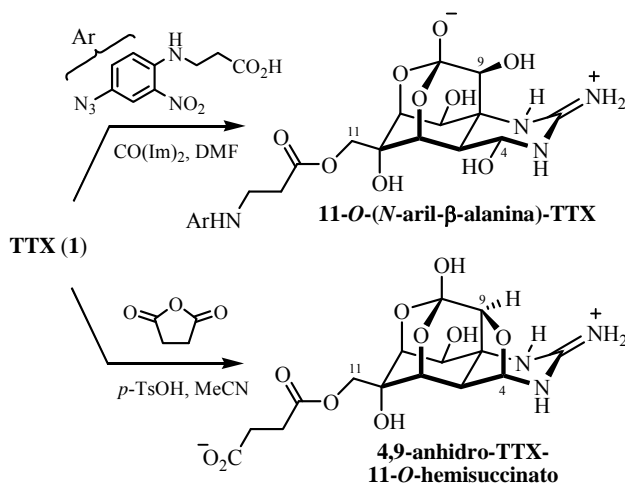


Esquema I.7. Modificaciones de la posición C-9 de TTX.

B.2.4. Modificaciones de C-11

B.2.4.1. Esterificación Directa de C-11

La esterificación de TTX (**1**) con *N*-(4-azido-2-nitrofenil)- β -alanina tiene lugar selectivamente sobre el grupo hidroxilo primario de C-11,⁴⁶ sin observarse la formación del puente 4,9-epoxi (Esquema I.8).



Esquema I.8. Esterificación de la posición C-11 de TTX.

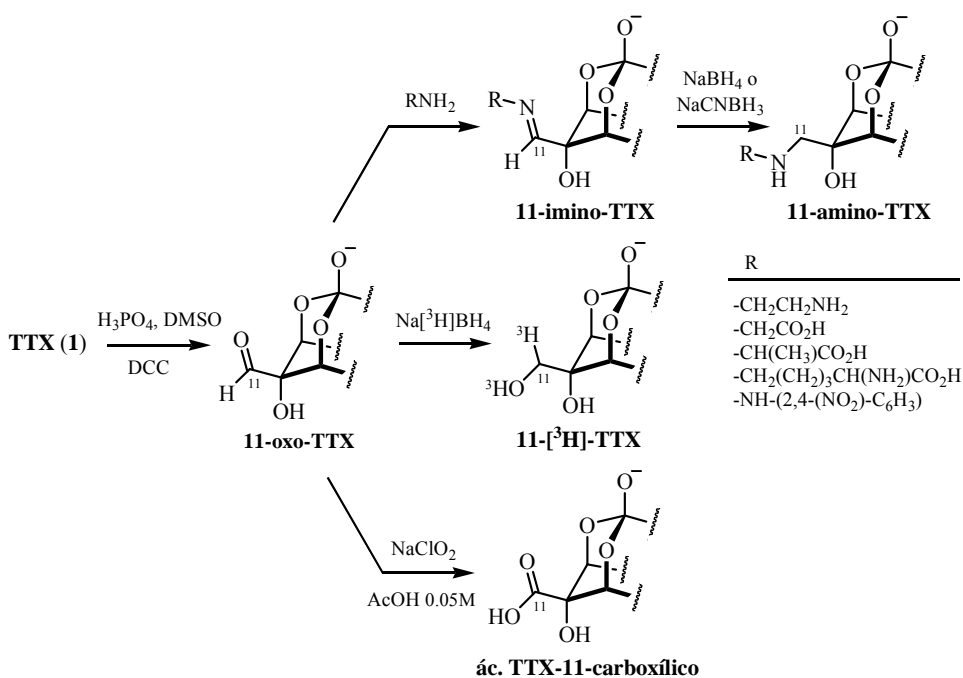
Sin embargo, cuando se trata TTX (**1**) con ácido fórmico o anhídrido succínico (*p*-TsOH/MeCN) se obtienen los correspondientes ésteres de C-11 en su forma 4,9-anhidro: 11-formil-4,9-anhidro-TTX,¹⁷ cuya hidrólisis básica conduce a

⁴⁶ Guillory, R.J.; Rayner, M.D.; D'arrigo, J.S. *Science* **1977**, *196*, 883-885.

4,9-anhidro-TTX con buen rendimiento; y 4,9-anhidro-TTX-11-*O*-hemi-succinato,⁴³ pudiéndose recuperar la TTX (**1**) mediante su hidrólisis con TFA 5%.

B.2.4.2. Derivados de 11-oxo-TTX

La preparación del aldehído de C-11 por oxidación de Pfitzner-Moffatt (DMSO/H₃PO₄/DCC) de TTX (**1**),⁴⁷ da acceso a varios 11-análogos de TTX de interés (Esquema I.9).



Esquema I.9. Derivados de 11-oxo-TTX.

Por un lado, el tratamiento de 11-oxo-TTX con una amina sustituida, seguida de la reducción (NaBH₄ o NaCNBH₃) de la base de Schiff resultante, proporciona el correspondiente 11-amino derivado (Esquema I.9).⁴⁷ La

⁴⁷ Chicheportiche, R.; Balerna, M.; Lombet, A.; Romey, G.; Lazdunsky, M. *Eur. J. Biochem.* **1980**, *104*, 617-625.

incorporación de aminas o aminoácidos (tales como Lys, Gly y β -Ala)⁴⁸ marcados radiactivamente con tritio permite obtener 11- ^3H amino-TTX⁴⁹ que presentan radiactividades de 5-45 Ci/mmol.⁵⁰

Por otro lado, la reducción de dicho aldehído con $\text{Na}[^3\text{H}]\text{BH}_4$ conduce a la TTX (**1**) específicamente tritiada en C-11, 11- ^3H -TTX (> 2.5 Ci/mmol),^{51,52} mientras que su oxidación con NaClO_2 da lugar al correspondiente ácido carboxílico C-11 (Esquema I.9).

B.2.5. Modificaciones de C-6. Derivados de Nor-TTX

La ruptura oxidativa de la agrupación 6,11-glicol de la TTX (**1**) con H_5IO_6 genera la cetona 11-nor-TTX, liberando formaldehído (Esquema I.10).^{16,17} Este 6-oxo derivado se obtiene mayoritariamente hidratado como una mezcla en equilibrio entre sus formas ortoéster y lactona (cuya proporción depende del pH del medio).

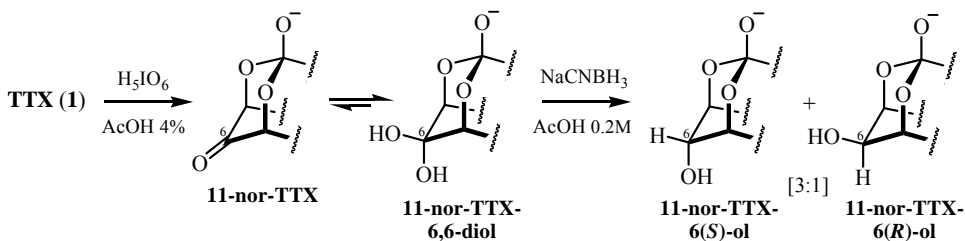
⁴⁸ Sobre la nomenclatura y símbolos recomendados por la IUPAC para los aminoácidos, ver: IUPAC-IUB, Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN) *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 595-624.

⁴⁹ (a) Chicheportiche, R.; Balerna, M.; Lombet, A.; Romey, G.; Lazdunsky, M. *Eur. J. Biochem.* **1980**, *104*, 617-625. (b) Bontemps, J.; Cantineau, R.; Grandfils, C.; Leprince, P.; Dandrifosse, G.; Shoffeniels, E. *Anal. Biochem.* **1984**, *139*, 149-157.

⁵⁰ El término Ci/mmol (actividad específica) representa la cantidad total de radiactividad de un compuesto marcado por unidad de masa. Un Curie (Ci) es la cantidad de material radiactivo que se desintegra a una velocidad de 3.7×10^{10} desintegraciones por segundo, y equivale a 3.7×10^{10} becquerels (Bq) (unidad de radiactividad del Sistema Internacional).

⁵¹ Wu, B.Q.; Yang, L.; Kao, C.Y.; Levinson, S.R.; Yotsu-Yamashita, M.; Yasumoto, T. *Toxicol.* **1996**, *34*, 407-416.

⁵² Otros procedimientos que han sido empleados para marcar radiactivamente la TTX (**1**) consisten en: a) exponer TTX a gas tritio [método Wilzbach, ver: Wilzbach, K.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1013-1015] para obtener ^3H -TTX, inespecíficamente marcada, con un rendimiento (1%) y una radiactividad (< 1 Ci/mmol) pobres [ver: Balerna, M.; Fosset, M.; Chicheportiche, R.; Romey, G.; Lazdunsky, M. *Biochemistry* **1975**, *14*, 5500-5511. Hafemann, D.R. *Biochim. Biophys. Acta* **1972**, *266*, 548-556]; y b) hidrolizar la 4,9-anhidro-TTX con óxido de tritio (T_2O) dando lugar a ^3H -TTX, presumiblemente mediante la incorporación de ^3H en C-4 (rendimiento < 1%, 18 Ci/mmol) [ver: Grünhagen, H.H.; Rack, M.; Stämpfli, R.; Fasold, H.; Reiter, P. *Arch. Biochem. Biophys.* **1975**, *206*, 198-204].



Esquema I.10. Derivados de 11-nor-TTX.

A partir de nor-TTX han sido preparados algunos cetales, aminaes, hemiaminaes, oximas y aminaes, todos ellos con bajos rendimientos.⁵³ Además, se han obtenido los alcoholes epímeros 11-nor-TTX-6(S)-ol y 11-nor-TTX-6(R)-ol en una proporción [3:1], respectivamente, por reducción de 11-nor-TTX-6,6-diol con $NaCNBH_3$ (Esquema I.10).⁵⁴

Al igual que la TTX (1), también la 4,9-anhidro-TTX es oxidada con peryodato para dar lugar a 11-nor-4,9-anhidro-TTX-6,6-diol,⁵⁵ que no muestra un equilibrio ortoéster-lactona. Una hidrólisis ácida posterior conduciría a 11-nor-TTX.

B.2.6. Derivados de 6,11-Isopropiliden-TTX

En la elucidación estructural de TTX llevada a cabo por el grupo de Woodward¹⁸ fue clave la preparación de los 6,11-isopropiliden derivados cristalinos denominados hidrocloeuos de Gougoutas⁵⁶ y Rajappa⁵⁷ (Figura I.5). El primero de ellos, que presenta el hidroxilo de C-4 metilado, se forma al tratar

⁵³ (a) Angelides, K.J. *Biochem.* **1981**, *20*, 4107-4118. (b) Chicheportiche, R.; Balerna, M.; Lombet, A.; Romey, G.; Lazdunsky, M. *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 1552-1557.

⁵⁴ Pavelka, L.A.; Fuhrman, F.A.; Mosher, H.S. *Heterocycles* **1982**, *17*, 225-230.

⁵⁵ Nachman, R.J.; Mosher, H.S. *Heterocycles* **1985**, *21*, 3055-3060.

⁵⁶ La hidrólisis (DCl , D_2O) del hidrocloeuo de Gougoutas da lugar a una mezcla [3:1] de TTX y 4,9-anhidro-TTX, respectivamente.

⁵⁷ La metilación (Me_2SO_4/MeI) del hidrocloeuo de Rajappa conduce al *O*-metil derivado de C-10, lo que evita la formación del típico *zwitterion* con la guanidina.

TTX (**1**) con una mezcla anhidra de MeOH/acetona/HCl. Sin embargo, en ausencia de metanol, es decir, cuando la TTX se trata sólo con acetona anhidra y HCl, se obtiene el 6,11-acetal que posee un esqueleto 4,9-anhidro.

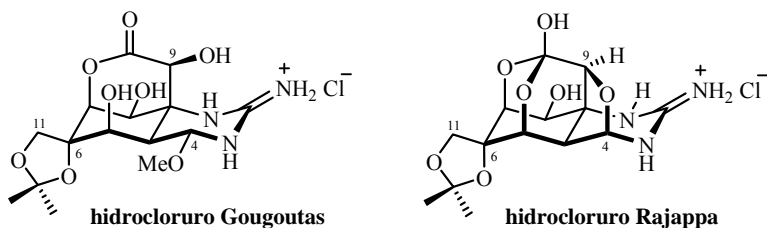
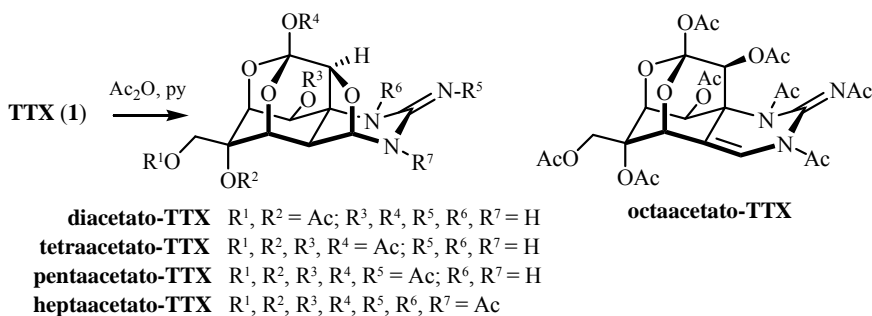


Figura I.5. Derivados de 6,11-isopropiliden-TTX.

B.2.7. Acetilación de TTX

La acetilación de TTX (**1**) ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{py}$) conduce a una serie de acetatos (di-, tetra-, penta- y hepta-) que presentan el esqueleto básico de la 4,9-anhidro-TTX (Esquema I.11).¹⁶⁻¹⁸ Aparentemente, el puente 4,9-epoxi es lo primero en formarse, a continuación se acetilan secuencialmente los hidroxilos de C-11, C-6, C-8 y C-10, y por último los nitrógenos de la guanidina NH_2 , N-1 y N-3 (en este orden). Forzando las condiciones, se registra la formación de un octaacetato en el que se ha eliminado el grupo oxigenado de C-4 para generar el doble enlace $\Delta^{4(4a)}$.¹⁷



Esquema I.11. Acetilación de TTX.

Se supone que la hidrólisis de los distintos grupos acetilo tiene lugar en el orden contrario al que han sido introducidos. Así, por ejemplo, los derivados di- y tetraacetilados han sido hidrolizados en presencia de NH_4OH o Et_3N liberando 4,9-anhidro-TTX.

C. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE TTX

La tetrodotoxina (TTX, **1**) es una neurotoxina que bloquea selectivamente los canales de sodio dependientes del voltaje, inhibiendo el transporte de los iones Na^+ a través de la membrana excitable de las neuronas. Por otro lado, junto con la saxitoxina (STX), la TTX ha sido empleada como una herramienta indispensable en neurofisiología para identificar y caracterizar estructural y funcionalmente las distintas isoformas de dichos canales iónicos.⁵⁸

C.1. Canales de Sodio Dependientes del Voltaje (Na_v)⁵⁹

Los canales de sodio dependientes del voltaje (Na_v) son responsables de la generación y propagación del potencial de acción en las neuronas y otras células eléctricamente excitables como los miocitos y las células endocrinas. El transporte selectivo de iones Na^+ a través de la membrana celular cumple un papel

⁵⁸ (a) *Tetrodotoxin, Saxitoxin and the Molecular Biology of the Sodium Channel*; Kao, C.Y.; Levinson, S.R. Eds.; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1986**, 479. (b) Anger, T.; Madge, D.J.; Mulla, M.; Riddall, D. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 115-137. (c) Hucho, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 39-50. (d) Catterall, W.A. *Physiol. Rev.* **1992**, 72, S15-S48. (e) Narahashi, T. *Physiol. Rev.* **1974**, 54, 813-889.

⁵⁹ Sobre la estructura y función de los canales de sodio dependientes del voltaje, ver: (a) Hargus, N.J.; Patel, M.K. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2007**, 16, 635-646. (b) Catterall, W.A.; Goldin, A.L.; Waxman, S.G. *Pharmacol. Rev.* **2005**, 57, 397-409. (c) Yu, F.H.; Catterall, W.A. *Genome Biol.* **2003**, 4, 207.1-207.7. (d) Goldin, A.L. *Ann. Rev. Physiol.* **2001**, 63, 871-894. (e) Catterall, W.A. *Neuron* **2000**, 26, 13-25. (f) Marban, E.; Yamagishi, T.; Tomaselli, G.F. *J. Physiol.* **1998**, 508, 647-657. (g) Hanck, D.A.; Fozzard, H.A. en *Biological Membrane Ion Channels: Dynamics, Structure and Applications*; Chung, S.H.; Andersen, O.S.; Krishnamurthy, V. Eds.; Springer: New York, 2006; p. 219-240. (h) *Ion Channels, Transmitters, Receptors & Disease* [en línea]; Neuromuscular Disease Center, Washington University: St. Louis, 19-6-2007; <<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mother/chan.html>>.

crucial en la transmisión de los impulsos nerviosos y en el acoplamiento de los procesos de excitación-contracción de los músculos.

C.1.1. Estructura de los Canales Na_v ⁵⁹

Los canales de Na^+ dependientes del voltaje son proteínas transmembrana heteroméricas complejas que están constituidas por una subunidad α de ~260 kDa, formadora del poro, asociada a una o más subunidades β auxiliares de 33-45 kDa (Figura I.6). Hasta ahora, han sido clonadas diez isoformas α ($\text{Na}_v1.1$ - $\text{Na}_v1.9$ y Na_x , una proteína aún no expresada funcionalmente) y cuatro subunidades β ($\beta1$ - $\beta4$).⁶⁰

La subunidad α se compone de cuatro dominios homólogos (DI-DIV), cada uno de los cuales contiene seis segmentos helicoidales (S1-S6) que atraviesan la membrana plasmática, y presenta los grupos amino y carboxilo terminal situados intracelularmente.

Los segmentos transmembrana están conectados mediante pequeños bucles, siendo el mayor de ellos el que enlaza S5 y S6 de forma extracelular reentrando en la membrana. Por otra parte, los cuatro dominios se unen a través de lazos citoplasmáticos más grandes.

El segmento S4 de cada dominio es anfipático y contiene numerosos residuos cargados positivamente de arginina y/o lisina, junto a otros residuos hidrofóbicos, lo que le permite actuar como sensor de voltaje del canal.⁶¹ Dichos residuos responden a la despolarización (decrecimiento del potencial) de la membrana orientando sus cargas positivas hacia el exterior del poro, lo que inicia la activación (apertura) del canal y permite que los iones Na^+ lo atraviesen.

⁶⁰ Candenas, L.; Seda, M.; Noheda, P.; Buschmann, H.; Cintado, C.G.; Martín, J.D.; Pinto, F.M. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *541*, 9-16; y referencias citadas.

⁶¹ (a) Yang, N.; George, A.L.Jr.; Horn, R. *Neuron* **1996**, *16*, 113-122. (b) Stühmer, W.; Conti, F.; Suzuki, H.; Wang, X.; Noda, M.; Yahagi, N.; Kubo, H.; Numa, S. *Nature* **1989**, *339*, 597-603.

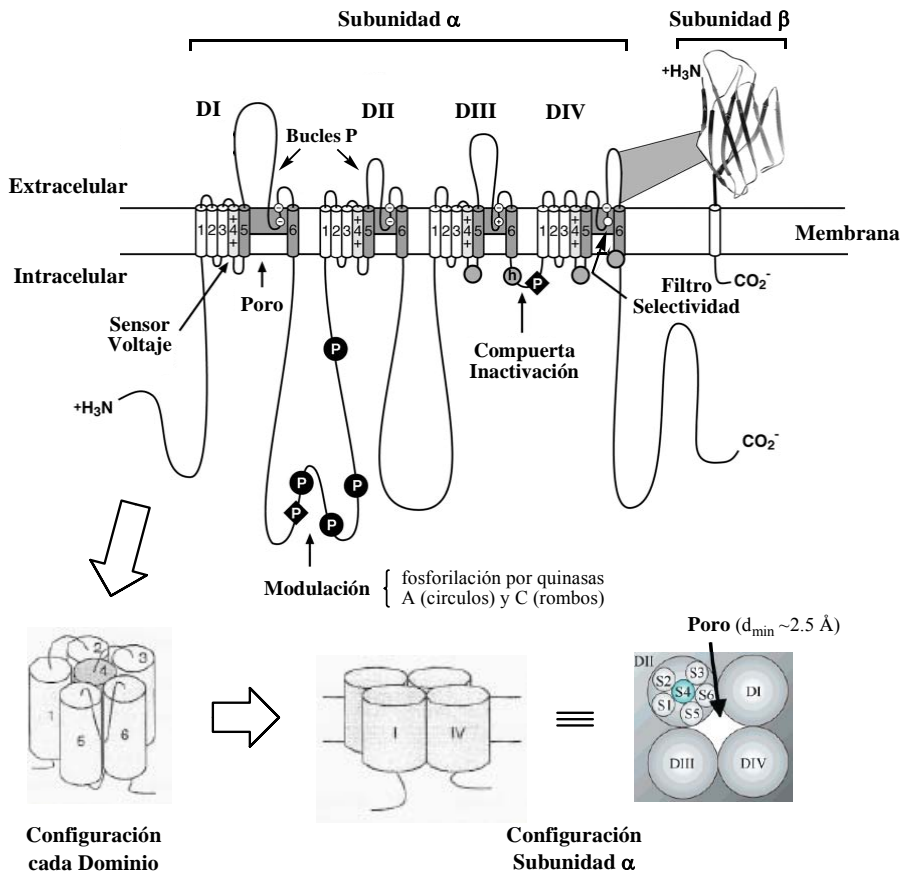


Figura I.6. Representación esquemática de la estructura de los canales de Na⁺ dependientes del voltaje (se muestra la organización transmembrana de su subunidad α).⁶²

Los segmentos S5 y S6 de los cuatro dominios, así como el lazo intramembrana P (re-entrante) que los unen, conforman el poro conductor de iones (Figura I.7).^{63,64} El vestibulo exterior del poro está constituido por los

⁶² Figura modificada de Ref. 59a.

⁶³ Sobre la modelización molecular de la estructura del poro de los canales de sodio dependientes del voltaje, ver: (a) Scheib, H.; McLay, I.; Guex, N.; Clare, J.J.; Blaney, F.E.; Dale, T.J.; Tate, S.N.; Robertson, G.M. *J. Mol. Model* **2006**, *12*, 813-822. (b) Lipkind, G.M.; Fozzard, H.A. *Biochemistry* **2000**, *39*, 8161-8170. (c) Bénitah, J-P.; Ranjan, R.; Yamagishi, T.; Janecki, M.; Tomaselli, G.F.; Marban, E. *Biophys. J.* **1997**, *73*, 603-613. (d) Lipkind, G.M.; Fozzard, H.A. *Biophys. J.* **1994**, *66*, 1-13.

cuatro bucles P cuyo alineamiento agrupa un conjunto de cuatro aminoácidos (aspartato, glutamato, lisina y alanina, secuencia DEKA), cada uno de ellos perteneciente a un dominio distinto, formando la parte más estrecha del poro que funciona como filtro de selectividad.⁶⁵ Cuando la proteína está en su configuración activa, estos aminoácidos se encuentran próximos unos de otros formando un anillo con carga neta de -1e. El extremo intracelular del poro es más ancho y está formado por los segmentos S5 y S6 de cada dominio.

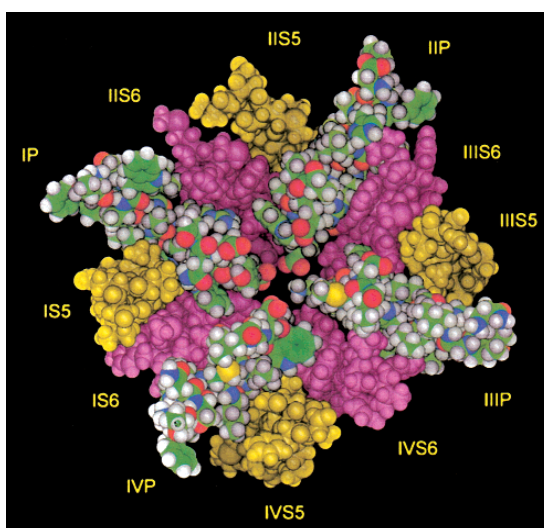


Figura I.7. Modelo molecular del vestíbulo exterior del canal de Na_v que incluye los bucles P y los segmentos S5 (en amarillo) y S6 (en rosa) de sus cuatro dominios I-IV.⁶⁶

El pequeño lazo intracelular que conecta los dominios homólogos III (S6) y IV (S1) es esencial para la rápida inactivación del canal de Na⁺. En particular,

⁶⁴ Para una imagen de un canal Na_v obtenida utilizando microscopía crioelectrónica con una resolución de 19 Å, ver: Sato, C.; Ueno, Y.; Asai, K.; Takahashi, K.; Sato, M.; Engel, A.; Fujiyoshi, Y. *Nature* **2001**, *409*, 1047-1051.

⁶⁵ (a) Sun, Y.M.; Favre, I.; Schild, L.; Moczydlowski, E. *J. Gen. Physiol.* **1997**, *110*, 693-715.

(b) Heinemann, S.H.; Terlau, H.; Stühmer, W.; Imoto, K.; Numa, S. *Nature* **1992**, *356*, 441-443.

⁶⁶ Modelo molecular del poro de los canales Na_v, propuesto por Lipkind y Fozzard [Ref. 63d].
Figura tomada de Ref. 63b.

son críticos tres residuos aminoácidos hidrofóbicos (isoleucina, fenilalanina y metionina, conocida como secuencia IFM), que actúan como una compuerta de inactivación que bloquea la boca interior del poro durante la despolarización de la membrana.⁶⁷

Por otra parte, han sido identificados algunos sitios de fosforilación por las proteínas quinasas A (PKA) y C (PKC) en los lazos interiores que conectan los dominios I-II, por un lado, y III-IV, por otro.⁶⁸ Ambas quinasas A y C han sido implicadas en procesos de dolor inflamatorio y neuropático, respectivamente.⁶⁹

Aunque la expresión de la subunidad α por si sola es suficiente para formar el canal iónico, las subunidades β adicionales modulan su funcionamiento, siendo especialmente importantes durante la expresión, localización y plegamiento del canal.^{60,70} Estas proteínas β contienen un único dominio transmembranal con el extremo amino extracelular y el carboxilo final intramolecular.

C.1.2. Clasificación de los Canales Na_v

De las diez isoformas de canal de Na^+ identificadas, nueve de ellas ($\text{Na}_v1.1\text{-Na}_v1.9$)⁷¹ han sido clonadas y expresadas funcionalmente (Tabla I.4). La

⁶⁷ (a) Rohl, C.A.; Boeckman, F.A.; Baker, C.; Scheuer, T.; Catterall, W.A.; Klevit, R.E. *Biochemistry* **1999**, 38, 855-861. (b) West, J.W. Patton, D.E.; Scheuer, T.; Wang, Y.; Goldin, A.L.; Catterall, W.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, 89, 10910-10914.

⁶⁸ (a) Murphy, B.J.; Rossie, S.; De Jongh, K.S.; Catterall, W.A. *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 27355-27362. (b) West, J.W.; Numann, R.; Murphy, B.J.; Scheuer, T.; Catterall, W.A. *Science* **1991**, 254, 866-868.

⁶⁹ Yajima, Y.; Narita, M.; Shimamura, M.; Narita, M.; Kubota, C.; Suzuki, T. *Brain Res.* **2003**, 992, 288-293.

⁷⁰ (a) Hanlon, M.R.; Wallace, B.A. *Biochemistry* **2002**, 41, 2886-2894. (b) Isom, L.L. *Am. J. Physiol.* **2000**, 278, G349-G353.

⁷¹ Según la nomenclatura recomendada por la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR), el nombre de un canal iónico individual está compuesto por el símbolo químico del ion penetrante (Na) y un subíndice que indica el regulador fisiológico principal (voltaje, Na_v). El número siguiente refleja la subfamilia del gen implicado (Na_v1), y separado con un punto, otro número identifica cada isoforma del canal (por ejemplo, $\text{Na}_v1.1$). Ver: (a) Goldin, A.L.; Barchi, R.L.; Caldwell, J.H.; Hofmann, F.; Howe, J.R.; Hunter, J.C. Kallen, R.G.; Mandel, G.;

comparación de la secuencia de aminoácidos de las nueve isoformas, idénticas en más de un 50% en los dominios transmembranales y extracelulares, junto con su relación filogenética y cromosómica,⁷² permite considerarlos como miembros de una única familia de proteínas.

<i>Isoformas α del canal</i>	<i>Genes humanos</i>	<i>Sensibilidad frente a TTX</i>	<i>Velocidad de inactivación</i>	<i>Localización principal</i>
Na _v 1.1	SCN1A	TTX-S	rápido	CNS y DRG
Na _v 1.2	SCN2A	TTX-S	rápido	CNS y DRG
Na _v 1.3	SCN3A	TTX-S	rápido	CNS embrionario
Na _v 1.4	SCN4A	TTX-S	rápido	músculo esquelético
Na _v 1.5	SCN5A	TTX-R	lento	miocitos cardiacos y DRG
Na _v 1.6	SCN8A	TTX-S	rápido	neuronas motoras PNS y DRG
Na _v 1.7	SCN9A	TTX-S	rápido	DRG y CNS
Na _v 1.8	SCN10A	TTX-R	lento	PNS y DRG
Na _v 1.9	SCN11A	TTX-R	lento	PNS y DRG

Clave: TTX-S = sensible a TTX; TTX-R = resistente a TTX; CNS = sistema nervioso central; DRG = ganglios de la raíz dorsal; PNS = sistema nervioso periférico.

Tabla I.4. Clasificación, propiedades y distribución de las isoformas α de los canales de Na⁺ dependientes del voltaje.⁷³

Debido a la ausencia de antagonistas selectivos para cada subtipo de canal Na_v, sus diferentes isoformas han sido clasificadas de acuerdo a su sensibilidad frente a tetrodotoxina (TTX, **1**). Así, los canales Na_v1.1-Na_v1.4, Na_v1.6 y Na_v1.7 son sensibles a TTX (TTX-S) con un valor de IC₅₀ de rango nanomolar,⁷⁴ mientras

Meisler, M.H.; Netter Y.B.; Noda, M.; Tamkun, M.M.; Waxman, S.G.; Wood, J.N.; Catterall, W.A. *Neuron* **2000**, 28, 365-368. (b) Ref. 59b.

⁷² (a) Plummer, N.W.; Meisler, M.H. *Genomics* **1999**, 57, 323-331. (b) Refs. 59b,c.

⁷³ Tabla elaborada a partir de los datos recogidos en Refs. 58b y 59a,b.

⁷⁴ (a) En este caso, el término IC₅₀ es utilizado para indicar la concentración molar de TTX que inhibe al 50% el transporte de iones a través del canal Na_v. (b) Para una revisión general de los parámetros usados para cuantificar las interacciones ligando-receptor recomendados por la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR), ver: Neubig, R.R.; Spedding, M.; Kenakin, T.; Christopoulos, A. *Pharmacol. Rev.* **2003**, 55, 597-606.

$\text{Na}_v1.5$, $\text{Na}_v1.8$ y $\text{Na}_v1.9$ son considerados resistentes a TTX (*TTX-R*) al presentar valores de IC_{50} de orden micromolar.

Cada una de estas isoformas se expresa mayoritariamente en tipo de tejido determinado (Tabla I.4). Hasta la fecha, se ha podido establecer que los canales $\text{Na}_v1.1$ - $\text{Na}_v1.3$ y $\text{Na}_v1.7$ se encuentran principalmente en el sistema nervioso central (CNS), los $\text{Na}_v1.4$ en el músculo esquelético, los $\text{Na}_v1.5$ en el corazón y las isoformas $\text{Na}_v1.8$ y $\text{Na}_v1.9$ en el sistema nervioso periférico (PNS).⁷⁵

C.1.3. Funcionamiento de los Canales Na_v ⁵⁹

Los canales de Na^+ dependientes del voltaje pueden presentar al menos tres estados conformacionalmente funcionales (Figura I.8): *de reposo* (cerrado pero activable), *activo* (abierto) e *inactivo* (cerrado).

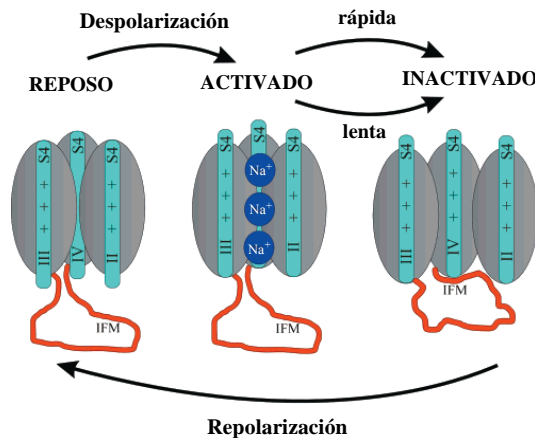


Figura I.8. Relación entre los estados *de reposo*, *activo* e *inactivo* de los canales Na_v .⁷⁶

Bajo el potencial residual de membrana (menores a -60 mV), los canales Na_v suelen encontrarse en un estado no conductor *de reposo* (cerrado). La

⁷⁵ (a) Mechaly, I.; Scamps, F.; Chabbert, C.; Sans, A.; Valmier, J. *Neuroscience* **2005**, *130*, 389-396. (b) Refs. 59c y 60.

⁷⁶ Figura modificada de Ref. 58b.

despolarización de la membrana, es decir, la disminución del potencial (que se hace menos negativo), incrementa la probabilidad de activación del canal, el cual se abre bruscamente permitiendo que los iones Na^+ fluyan hacia el interior celular (estado *activo*). Esta afluencia de iones cargados positivamente genera una inversión momentánea de la polaridad que constituye el potencial de acción. Cuando se produce la despolarización, los segmentos cargados S4 de cada dominio homólogo, sensores de voltaje, se desplazan hacia el exterior de la membrana iniciando un cambio conformacional que implica a los bucles intramembrana P y abre el poro del canal (Figura I.8).

La inactivación (cierre) del canal Na_v se produce de forma rápida (en milisegundos) e inmediatamente después de su apertura. El lazo intracelular que conecta los dominios III y IV contiene la secuencia hidrofóbica IFM que se comporta como una tapadera que cierra el poro del canal por su extremo citoplasmático, permaneciendo así durante toda la despolarización y abriéndose únicamente cuando se vuelve a repolarizar la membrana (Figura I.8). Esta inactivación rápida de los canales de sodio debe contribuir a la terminación del potencial de acción y a la regulación del periodo refractario posterior.

Cuando las despolarizaciones son prolongadas, los canales Na_v sufren un proceso conocido como inactivación lenta (de segundos a minutos). En este caso, el mecanismo de inactivación es más complejo e involucra el alineamiento adicional de una serie de aminoácidos de los segmentos S6. Esta inactivación lenta debe contribuir sobretodo a la excitabilidad de la membrana al incrementar el umbral del potencial de acción, de tal modo que limitan su duración y propagación a través del axón neuronal.

Una vez el canal Na_v ha alcanzado el estado *inactivo*, éste debe recuperar de nuevo el estado activable *de reposo* para poder abrirse en la despolarización siguiente. Esta recuperación ocurre durante la repolarización de la membrana e

involucra el movimiento de los segmentos S4 hacia el interior de la membrana y de la puerta de inactivación IFM lejos de la boca intracelular del poro (Figura I.8).

C.1.4. Implicación de los Canales Na_v en la Sensación de Dolor⁷⁷

La membrana plasmática de las neuronas presenta una diferencia de potencial eléctrico de aproximadamente -70 mV, en el que el citosol está cargado negativamente respecto al líquido intersticial externo debido a la distinta concentración iónica a cada lado de la membrana (siendo críticas las de Na^+ y K^+), que constituye el llamado potencial de reposo de la membrana.⁷⁸ Cuando el axón es estimulado, la despolarización de la membrana abre los canales Na_v que permiten la entrada precipitada de los iones Na^+ , lo que hace más positivo el lado intracelular, generando así una inversión momentánea de la polaridad denominada potencial de acción.⁷⁹ La transmisión del potencial de acción a lo largo de la membrana, siempre con la misma intensidad y sentido, constituye el impulso nervioso (Figura I.9).⁸⁰

⁷⁷ Sobre la implicación de los canales de Na^+ dependientes del voltaje en el dolor de origen neuropático, ver: (a) Hargus, N.J.; Patel, M.K. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2007**, *16*, 635-646. (b) Priestley, T.; Hunter, J.C. *Drug Dev. Res.* **2006**, *67*, 360-375. (c) Amir, R.; Argoff, C.E.; Bennett, G.J.; Cummins, T.R.; Durieux, M.E.; Gerner, P.; Gold, M.S.; Porreca, F.; Strichartz, G.R. *J. Pain* **2006**, *7*, S1-S29. (d) *Sodium Channels, Pain, and Analgesia*; Coward, K.; Baker, M.D. Eds.; Birkhäuser Verlag: Berlin, 2005.

⁷⁸ La bicapa lipídica de la membrana del axón integra proteínas que actúan como canales por los cuales los iones K^+ y Na^+ se pueden desplazar entre el citosol y el exterior celular. Los distintos tipos de canales son: a) los canales de escape de Na^+ y K^+ , que permanecen siempre abiertos y durante el estado de reposo permiten la difusión de los iones a través de la membrana a favor de su gradiente de concentración (el catión más abundante en el líquido intersticial es el de Na^+ , y en el citoplasma el de K^+); b) los canales de Na^+ (de entrada) y K^+ (de salida) dependientes del voltaje, que permanecen cerrados durante el estado de reposo y están implicados en la propagación del impulso nervioso; y c) la bomba Na^+/K^+ , que bombea tres iones Na^+ hacia afuera del axón por cada dos iones K^+ bombeados hacia adentro, manteniendo las diferencias de concentración en reposo.

⁷⁹ A continuación, la inactivación de los canales Na_v y la apertura de los correspondientes de K^+ regulados por voltaje, conlleva la repolarización de la membrana y un eventual reestablecimiento del estado de reposo.

⁸⁰ Para una discusión general sobre el impulso nervioso, ver: (a) Curtis, H. Barnes, N.S. *Biología* [CD-ROM]; Médica Panamericana: Madrid, 6ª Ed., 2000; cap. 47. (b) Purves, D.; Augustine, G.J.; Fitzpatrick, D.; Katz, L.C.; LaMantia, A-S.; McNamara, J.O.; Williams, S.M. *Voltage-Dependent Membrane Permeability en Neuroscience* [en línea]; Sinauer Associates: 2ª Ed., 2001;

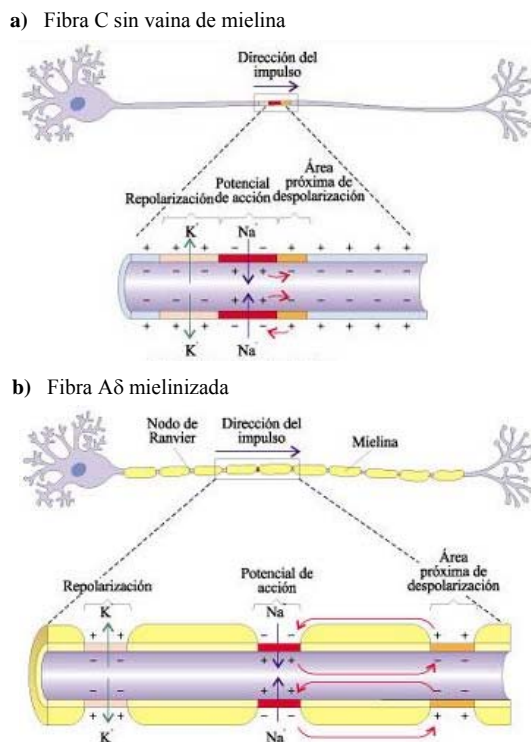


Figura I.9. Propagación del impulso nervioso a través del axón de fibras sin y con vaina de mielina (Fibras C y A δ , respectivamente).⁸¹

El dolor crónico de naturaleza neuropática tiene lugar como resultado de la lesión de un nervio, debida generalmente a una sobreestimulación prolongada de los sistemas nerviosos periférico y/o central.⁸² Se puede manifestar como hiperalgesia, es decir, una sensibilidad incrementada a estímulos dolorosos, o como alodinia, un dolor resultante de un estímulo físico normalmente subliminal (que no suele provocar dolor).

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=neurosci.chapter.172>>.

⁸¹ Figura tomada de Ref. 77a.

⁸² Para una discusión general sobre los tipos de dolor y sus posibles causas, ver: (a) Millan, M.J. *Prog. Neurobiol.* **1999**, 57, 1-167. (b) Stucky, C.L.; Gold, M.S.; Zhang, X. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 11845-11846. (c) Sociedad Española del Dolor (capítulo español de la International Association for the Study of Pain, IASP) [en línea]; <<http://www.sedolor.es/contenido.php?id=46>>.

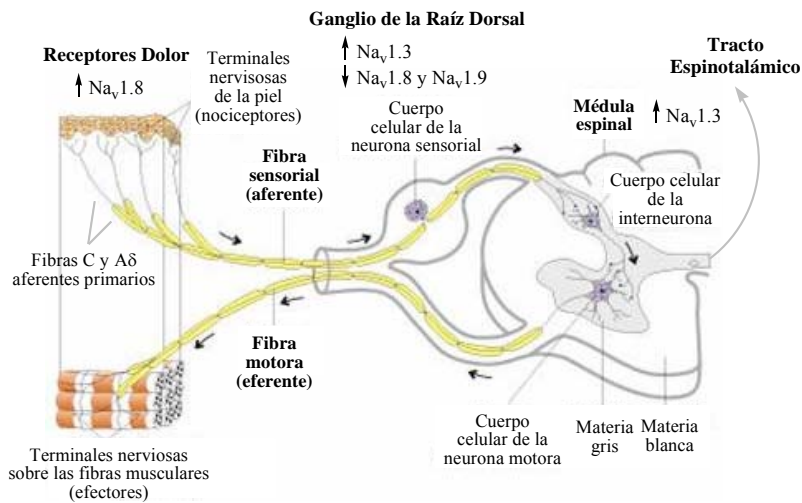


Figura I.10. Vías ascendente y descendente del dolor: alteración en la expresión y distribución de las isoformas de los canales Na_v (en el sistema nervioso periférico, ganglios de la raíz dorsal y médula espinal) debido a la lesión axonal de un nervio periférico.⁸³

Los nervios periféricos, relacionados con la nocicepción, son paquetes de axones que incluyen fibras mielínicas $\text{A}\alpha/\beta$, poco mielinizadas $\text{A}\delta$ y amielínicas C.⁸⁴ Las fibras $\text{A}\delta$ intervienen en un dolor rápido y punzante, mientras que las fibras C participan en un dolor lento y ardiente.⁸⁵ Los cuerpos celulares de estos nervios (fibras aferentes) son las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) que establecen la conexión primaria entre la periferia, la médula espinal y el tálamo (Figura I.10). En condiciones normales estas neuronas permanecen relativamente en reposo, pero la lesión de un nervio periférico hace que sean hiperexcitables, lo que provoca una actividad espontánea anormal de los aferentes primarios (sensibilización que potencia la sensación de dolor).

⁸³ Figura modificada de Ref. 80a según los datos recogidos en Ref. 77a.

⁸⁴ Los axones largos de los vertebrados generalmente están envueltos en vainas de mielina, formadas por células gliales especializadas (células de Schwann), que hace que la propagación del impulso nervioso sea mucho más rápida al saltar de nodo en nodo de Ranvier (zonas en contacto con el líquido intersticial en las que se concentran los canales iónicos). Ver Ref. 80a.

⁸⁵ Lawson, S.N. *Exp. Physiol.* **2002**, *87*, 239-244.

Las neuronas sensoriales DRG expresan al menos seis de las nueve isoformas de los canales Na_v implicados en el establecimiento del incremento en la excitabilidad neuronal. Cuatro de estas isoformas ($\text{Na}_v1.3$, $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$ y $\text{Na}_v1.9$) parecen estar especialmente relacionadas con la patogénesis del dolor neuropático (Figura I.10).^{77,86}

El bloqueo de los canales Na_v por parte de sus antagonistas es estado-dependiente ya que la inhibición de la corriente de Na^+ que producen frente a potenciales hiperpolarizados es menor que la observada para potenciales más despolarizados. Dicho de otro modo, los antagonistas presentan una mayor afinidad por el estado *inactivo* del canal que por sus estados *de reposo* o *activo*. En este contexto, dichos compuestos deberían suprimir selectivamente el impulso del potencial de acción que tiene lugar durante la sensación de dolor, sin afectar significativamente la generación del potencial de acción normal.⁸⁷ Además, la modulación específica de la inactivación lenta del canal tendría efectos significativos sobre la excitabilidad de la membrana.

C.2. Interacción entre TTX y los Canales Na_v ⁸⁸

La tetrodotoxina (TTX, **1**) y la saxitoxina (STX) se unen de forma competitiva a un sitio específico (*sitio 1*) de la subunidad α de los canales Na_v ,

⁸⁶ (a) Wood, J.N.; Boorman, J.P.; Okuse, K.; Baker, M.D. *J. Neurobiol.* **2004**, *61*, 55-71. (b) Dib-Hajj, S.D.; Fjell, J.; Cummins, T.R. *Pain* **1999**, *83*, 591-600.

⁸⁷ Esta afinidad por el estado *inactivo* debería reducir la proporción de canales Na_v dispuestos a abrirse y a generar una corriente despolarizante. Por otro lado, la recuperación de la actividad está dificultada, lo que permite la acumulación de canales inactivos en las neuronas DRG lesionadas. Ver Ref. 77a.

⁸⁸ Sobre la interacción entre TTX y los canales Na_v , ver: (a) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. en *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Mori, K. Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1999; Vol. 8, p. 485-489. (b) Soong, T.W.; Venkatesh, B. *Trends Gen.* **2006**, *22*, 621-626. (c) Choudhary, G.; Yotsu-Yamashita, M.; Shang, L.; Yasumoto, T.; Dudley, S.C. Jr. *Biophys. J.* **2003**, *84*, 287-294. (d) Narahashi, T. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **2001**, *20*, 67-84. (e) Penzotti, J.L.; Fozzard, H.A.; Lipkind, G.M.; Dudley, S.C. Jr. *Biophys. J.* **1998**, *75*, 2647-2657. (f) Yang, L.; Kao, C.Y. *J. Gen. Physiol.* **1992**, *100*, 609-622. (g) Refs. 58a y 63a.

bloqueando el extremo extracelular del poro e inhibiendo el transporte de iones Na^+ a través de la membrana plasmática (Tabla I.5). La unión de la TTX al canal Na_v es reversible (permanecen enlazadas unas decenas segundos), extremadamente fuerte ($K_d = 1\text{-}10\text{ nM}$)⁸⁹ e independiente de la conformación del canal.

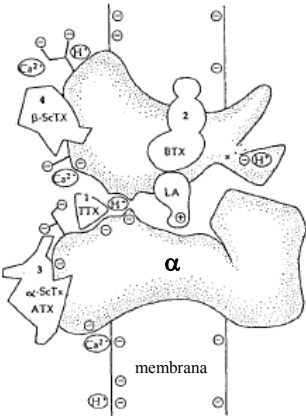
Sitio de unión (receptor)	Ligandos	Dominios	Efecto fisiológico	
	1	tetrodotoxina saxitoxina μ -conotoxina	IS2-S6, IIS2-S6 IIIS2-S6, IVS2-S6	inhiben el transporte de iones
	2	veratridina batrachotoxina aconitina grayanotoxina	IS6, IVS6	abren el canal, activación persistente
	3	toxinas escorpión α toxinas anémoma II δ -atracotoxinas	IS5-IS6, IVS3-S4 IVS5-S6	ralentizan la inactivación, activación persistente
	4	toxinas escorpión β	IS1-S2, IIS3-S4	realzan la activación
	5	brevetoxinas ciguatoxinas	IS6, IVS5	abren el canal e inhiben su inactivación
	6	δ -conotoxinas	IVS3-S4	inhiben la activación
	7	anestésicos locales anticonvulsivos	IS6, IIS6, IVS6	inhiben el transporte de iones

Tabla I.5. Sitios de unión de diferentes neurotoxinas en los canales Na_v (se incluye una representación de su localización dentro del canal).⁹⁰

El sitio de enlace de TTX (*sitio* 1, Tabla I.5) está constituido por dos conjuntos de aminoácidos alineados, cargados negativamente, que ocupan posiciones análogas en el bucle P que conecta los segmentos S5 y S6 de cada uno de los cuatro dominios. Estos residuos intramembrana forman dos anillos (Figura I.11): uno externo, con los aminoácidos E403 en DI, E758 en DII, M1240 en DIII

⁸⁹ La constante de disociación (K_d) es un parámetro utilizado para describir, de manera inversa, la afinidad de un receptor por su ligando. Es decir, cuanto menor sea K_d , mayor será dicha afinidad y más fuerte será la unión ligando-receptor. Ver Ref. 74b.

⁹⁰ Tabla elaborada a partir de los datos recogidos en Refs. 58b,c y 59b.

y D1532 en DIV (secuencia EEMD); y otro interno, con los aminoácidos D400 en DI, E755 en DII, K1237 en DIII y A1529 en DIV (secuencia DEKA), zona más estrecha del poro que funciona como filtro de la selectividad del canal.⁹¹

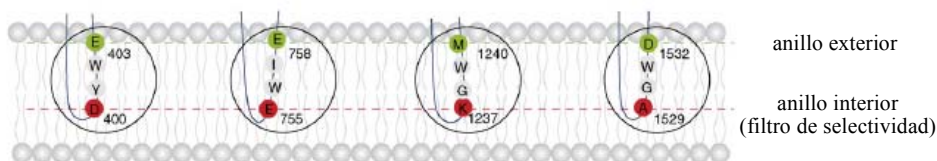


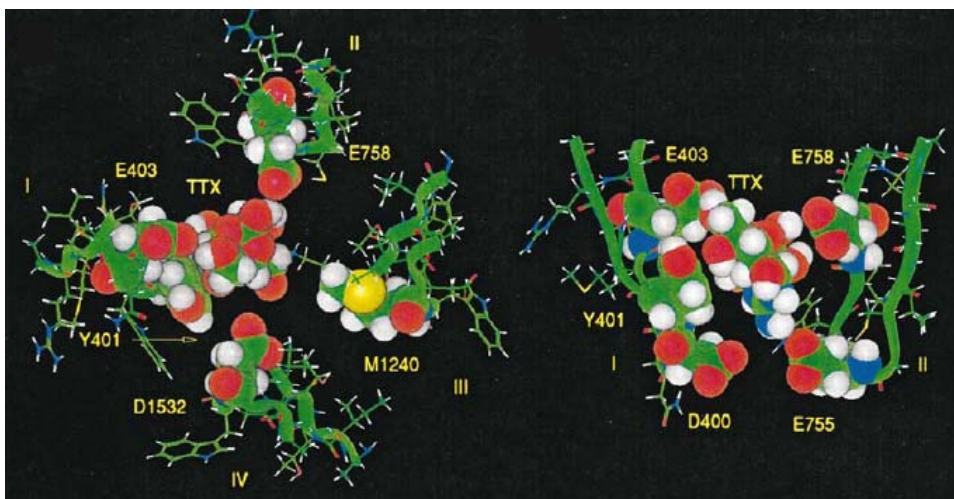
Figura I.11. Secuencias de aminoácidos DEKA (interior) y EEMD (exterior) del poro del canal Na_v , con las que interacciona la molécula de TTX.⁹²

A pesar de que todas las isoformas de la subunidad α presentan estos dos anillos, la diferencia en un aminoácido del bucle P del dominio I (el residuo 401) es crucial para discriminar la sensibilidad a la TTX de los distintos canales Na_v .^{88d} Así, los canales Na_v del sistema nervioso central y el músculo esquelético (*TTX-S*) contienen un aminoácido aromático en la posición 401, una fenilalanina o una tirosina, respectivamente. Sin embargo, los canales $\text{Na}_v1.5$ del músculo cardíaco que contienen una cisteína-401 son 200-1000 veces menos sensibles a la TTX (*TTX-R*). Los canales $\text{Na}_v1.8$ y $\text{Na}_v1.9$ de los ganglios de la raíz dorsal, con un resto de serina en el dominio I, son aún más resistentes a dicha toxina.

En resumen, la identidad de un residuo particular en la región de P del dominio I explica la sensibilidad frente a TTX observada para cada isoforma de Na_v : un aminoácido aromático en esta posición (401) confiere alta afinidad, mientras que su ausencia hace al canal *TTX-R*.

⁹¹ La numeración indicada para estos aminoácidos corresponde a la secuencia primaria de los canales $\text{Na}_v1.4$ del músculo esquelético de rata. Ver Ref. 88c.

⁹² Figura tomada de Ref. 88b.



Clave de colores: carbonos en verde; nitrógenos en azul; oxígenos en rojo; azufres en amarillo; hidrógenos en blanco.

Figura I.12. Modelo que muestra la orientación propuesta para la TTX dentro del vestíbulo exterior de los canales Na_v .⁹³

La orientación propuesta para la TTX dentro del vestíbulo exterior del poro del correspondiente canal Na_v (Figuras I.12) se caracteriza por presentar: a) una interacción electroestática del grupo guanidinio (cargado positivamente) con el filtro de selectividad DEKA; b) un apilamiento de la superficie apolar C4-C5-C7-C8 de la toxina con el residuo aromático Tyr401 (DI) y, probablemente, una interacción O-H... π entre C-8 y el anillo aromático; c) los grupos hidroxilo de C-4 y C-9 situados cerca del residuo Glu758 (DII) y el oxígeno del ortoéster C-10 próximo al Glu403 (DI); y d) el grupo hidroxilo de C-11 se dispone en las proximidades del Asp1532 (DIV),^{88c} lo que permite proponer la formación de un enlace de hidrógeno con el grupo carboxilo de dicho aminoácido (Figura I.13).⁹⁴

⁹³ Figura tomada de Ref. 88e.

⁹⁴ Alternativamente, Penzotti y col. han propuesto las siguientes interacciones: a) E755 (DII) con N-1, N-2 y N-3; b) Y401 (DI) con superficie apolar de C-4, C-5, C-7 y C-8 (posible interacción C-H... π); c) E758 (DII) con C-9 y C-10; y d) E403 (DI) con C-11. Ver Ref. 88e.

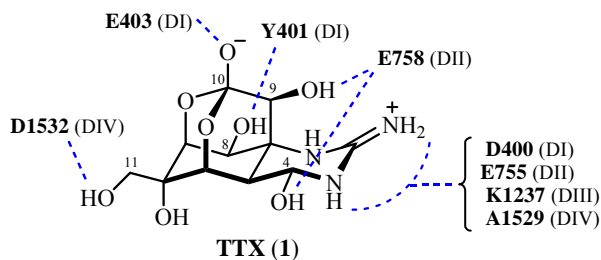


Figura I.13. Interacciones entre TTX (1) y el canal de Na_v propuestas por Choudhary y col.^{88c}

Las toxinas TTX y STX, de tamaño y funcionalidad similar, bloquean el canal Na_v empleando el mismo mecanismo (*sitio* 1, Tabla I.5). Aunque la unión de la guanidina con el filtro de selectividad DEKA es semejante, la presencia de un segundo grupo guanidinio en la STX implica importantes diferencias en su interacción con los residuos Tyr401, Glu758 y Asp1532.⁹⁵

C.3. Relación Estructura-Actividad de TTX

La modificación química de TTX (1) está extremadamente limitada debido a su compleja estructura y a sus inusuales propiedades químicas. Por ello, la relación estructura-actividad de TTX ha sido estudiada a través de sus análogos naturales y de algunos derivados semisintéticos del producto natural (Tabla I.6).⁹⁶

⁹⁵ Para una discusión sobre las diferencias en la interacción de las toxinas TTX y STX con el vestíbulo exterior de los canales Na_v, ver Ref. 88e.

⁹⁶ Para unas discusiones generales sobre la relación estructura-actividad de TTX (1), ver: (a) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. en *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Mori, K. Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1999; Vol. 8, p. 480-485. (b) Yotsu-Yamashita, M.; Sugimoto, A.; Takai, A.; Yasumoto, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, 289, 1688-1696. (c) Kao, C.Y. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1986**, 479, 52-67.

COMPUESTOS	IC ₅₀ (nM) ^a	K _d (nM) ^b	ED ₅₀ (nM) ^c
TTX (1)	13.7 ± 1.5	1.8 ± 0.1	4.6 ± 0.7
Chiriquitoxina	6.9 ± 1.9	1.0 ± 0.1	---
11-oxo-TTX	11.6 ± 1.8	1.5 ± 0.2	---
11-nor-TTX-6,6-diol	13.7 ± 1.1	1.6 ± 0.1	---
11-nor-TTX-6(S)-ol	161 ± 25	23 ± 1	---
11-nor-TTX-6(R)-ol	186 ± 25	31 ± 3	---
11-desoxi-TTX	279 ± 38	37 ± 2	270 ± 74
6- <i>epi</i> -TTX	295 ± 35	39 ± 3	---
4- <i>epi</i> -TTX	384 ± 45	68 ± 10	---
4,9-anhidro-TTX	1142 ± 256	180 ± 11	---
TTX-8- <i>O</i> -hemisuccinato	2553	> 380	---
ác. TTX-11-carboxílico	> 3000	> 2300	---
ác. Tetrodónico	> 3000	> 3600	---
5,6,11-tridesoxi-TTX	---	> 5000	---
8,11-didesoxi-TTX	---	---	9300 ± 3300

^a Los valores IC₅₀ (concentración requerida para inhibir al 50% la actividad) se obtuvieron mediante experimentos electrofisiológicos [Ref. 96a,c]. ^b Las constantes de disociación (K_d) fueron estimadas a partir de los datos recogidos en los ensayos de unión competitiva de los análogos de TTX y [³H]-STX con los canales Na_v1.4 de la membrana sináptica de cerebro de rata [Ref. 96b]. ^c Con ED₅₀ (dosis de ligando que produce el 50% de la respuesta efectiva máxima) se midió la actividad inhibitoria de la citotoxicidad de veratridina y ouabaina en neuroblastomas de ratón [Ref. 98].

Tabla I.6. Actividad biológica de los análogos de TTX.

Estos estudios han revelado que el grupo guanidinio (pK_a = 11.6), junto con el hemiaminal de C-4 (OH), el ortoéster C-10 (pK_a = 8.7) y el grupo hidroxilo en C-9 son esenciales, mientras que los grupos hidroxilos de C-6 y C-11 puede ser modificados sin una pérdida significativa de actividad biológica (Figura I.14). Recientemente, la síntesis total de 8,11-didesoxi-TTX,⁹⁷ primer 8-desoxi análogo de TTX (no natural), ha permitido evidenciar la importante contribución del grupo hidroxilo de C-8 en el mantenimiento de la actividad (Tabla I.6).⁹⁸

⁹⁷ Nishikawa, T.; Urabe, D.; Yoshida, K.; Iwabuchi, T.; Asai, M.; Isobe, M. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 251-257.

⁹⁸ Yotsu-Yamashita, M.; Urabe, D.; Asai, M.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Toxicon* **2003**, *42*, 557-560.

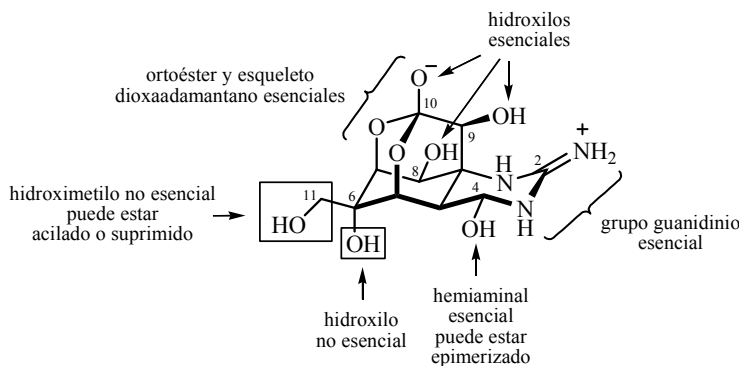


Figura I.14. Relación estructura-actividad de TTX (1).

C.4. Propiedades Farmacológicas de TTX

C.4.1. Toxicidad de TTX

La toxicidad de la TTX (1) se debe a que bloquean los canales Na_v de las membranas de las neuronas y otras células excitables, lo que conlleva la parálisis del sistema neuromuscular y, en consecuencia, la muerte por fallo respiratorio.

La TTX es una de las toxinas no peptídicas más potentes que se conocen, 10.000 veces más mortal que el cianuro.⁹⁹ La intoxicación se puede producir por ingestión,¹⁰⁰ inhalación o inoculación¹⁰¹ de la toxina, siendo la dosis letal (LD_{50})¹⁰¹ en ratas de 8 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, si es inyectada, o 30 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, cuando es ingerida. La TTX

⁹⁹ Sobre la toxicidad de la TTX (1), ver: (a) Patockaa, J.; Stredab, L. "Brief Review of Natural Nonprotein Neurotoxins", *ASA Newsletter* **2002**, 2(89) [en línea]; Applied Science and Analysis, Inc.; <<http://www.asanltr.com/newsletter/02-2/articles/Neurotoxins.htm>>. (b) Benzer, T.I. *Toxicity, Tetrodotoxin* [en línea]; eMedicine.com, 16-1-2007; <<http://www.emedicine.com/emerg/topic576.htm>>.

¹⁰⁰ De hecho, la intoxicación alimentaria por el consumo de algunas especies de pez globo de la familia *Tetraodontidae* es frecuente en Japón, donde el *fugu* es un plato tradicional muy apreciado. La TTX se concentra mayoritariamente (a niveles letales) en las gónadas e hígado de dichos peces, los cuales son inmunes al efecto de la toxina debido a una mutación de sus canales Na_v [Soong, T.W.; Venkatesh, B. *Trends Gen.* **2006**, 22, 621-626].

¹⁰¹ En toxicología se denomina LD_{50} (dosis semiletal) a aquella dosis de una sustancia que resulta mortal para la mitad de un conjunto de animales de prueba, es decir, aquella dosis que tiene una probabilidad de 50% de ser letal.

inhalada también resulta ser extremadamente tóxica, observándose un valor LD₅₀ en humanos de cerca de 2 µg/Kg.

El primer síntoma de intoxicación con TTX aparece entre 20 minutos y tres horas después de su ingestión, y consiste en un entumecimiento leve de labios y lengua. En una segunda fase, la insensibilidad se generaliza e intensifica, produciéndose parálisis y descoordinación muscular, hipotensión, debilitamiento mental, arritmia cardíaca y, finalmente, un fallo respiratorio que conduce a la muerte en un plazo de 4-6 horas. Debido a que la toxina actúa sobretodo en los nervios periféricos y no parece atravesar la barrera hematoencefálica, la víctima, aun estando totalmente paralizada, puede permanecer consciente hasta poco antes de morir.

C.4.2. Posible Uso Terapéutico de TTX¹⁰²

El interés por descubrir nuevas drogas que actúen sobre los canales Na_v para tratar desordenes neurológicos, incluido el dolor neuropático, se basa en el hecho de que los canales Na_v juegan un papel clave en el control de la excitabilidad de las neuronas.

La característica actividad biológica de la TTX, que actúa específicamente sobre los canales Na_v del nervio y músculo esquelético pero no del músculo cardíaco, junto con su eficacia analgésica (3000 veces mayor que la de la morfina pero sin ninguno de los efectos secundarios nocivos de los opioides, es decir, no es narcótica ni produce adicción), ha convertido a dicha toxina en un prometedor candidato a fármaco para el tratamiento de cierto tipo de dolor.¹⁰³

¹⁰² Sobre posibles aplicaciones terapéuticas de TTX (1), ver Ref. 77a.

¹⁰³ Actualmente, algunas empresas farmacéuticas están desarrollando la posible aplicación de TTX en el tratamiento de dolores oncológicos resistentes a los opioides, frente a la deshabitación de drogas y como anestésico local, ver: (a) Laboratorios del Dr. Esteve, S.A. [en línea]; <<http://www.esteve.es/EsteveFront/Proyectos.do?op=DP&div=id&con=14&cm=132>>.

D. BIOSÍNTESIS DE TETRODOTOXINA

Hasta la fecha, poco se sabe de la biosíntesis de TTX (**1**). Todavía no se ha conseguido identificar ninguna de las posibles enzimas implicadas en su preparación, por lo que las especulaciones realizadas sobre su origen biogenético están apoyadas en las particularidades estructurales de los distintos derivados naturales de TTX que se han ido aislando.¹⁰⁴

De forma análoga a lo propuesto para otros alcaloides guanidínicos, como saxitoxina (STX),¹⁰⁵ la biosíntesis de TTX implicaría la participación de una arginina, precursora del grupo guanidinio, y una unidad carbonada de cinco miembros derivada de algún aminoácido, isoprenoide, sikimato o carbohidrato ramificado (Esquema I.12).

Las variaciones estructurales observadas entre los derivados 11-desoxi-TTX, 11-nor-TTX-6-ol (ambos epímeros), 11-oxo-TTX y chiriquitoxina (CTX), que se limitan a distintos grados de oxidación o sustitución de las posiciones C-6 y C-11, son compatibles con las dos rutas biosintéticas alternativas que parten de arginina, planteadas por Shimizu y col.,¹⁰⁶ que se muestran en el Esquema I.12a.

Sin embargo, el aislamiento de análogos de TTX que carece de algún grupo oxigenado sobre su esqueleto ciclohexánico como la 1-hidroxi-5,11-didesoxi-TTX,¹⁰⁷ parece indicar que la TTX procede, efectivamente, de una oxidación progresiva de un sistema alicíclico accesible por condensación de una arginina con un isoprenoide tipo isopentenil-pirofosfato, tal como sugirió

(b) WEX Pharmaceuticals Inc. [en línea]; <<http://www.wexpharma.com/products/index.htm>>.

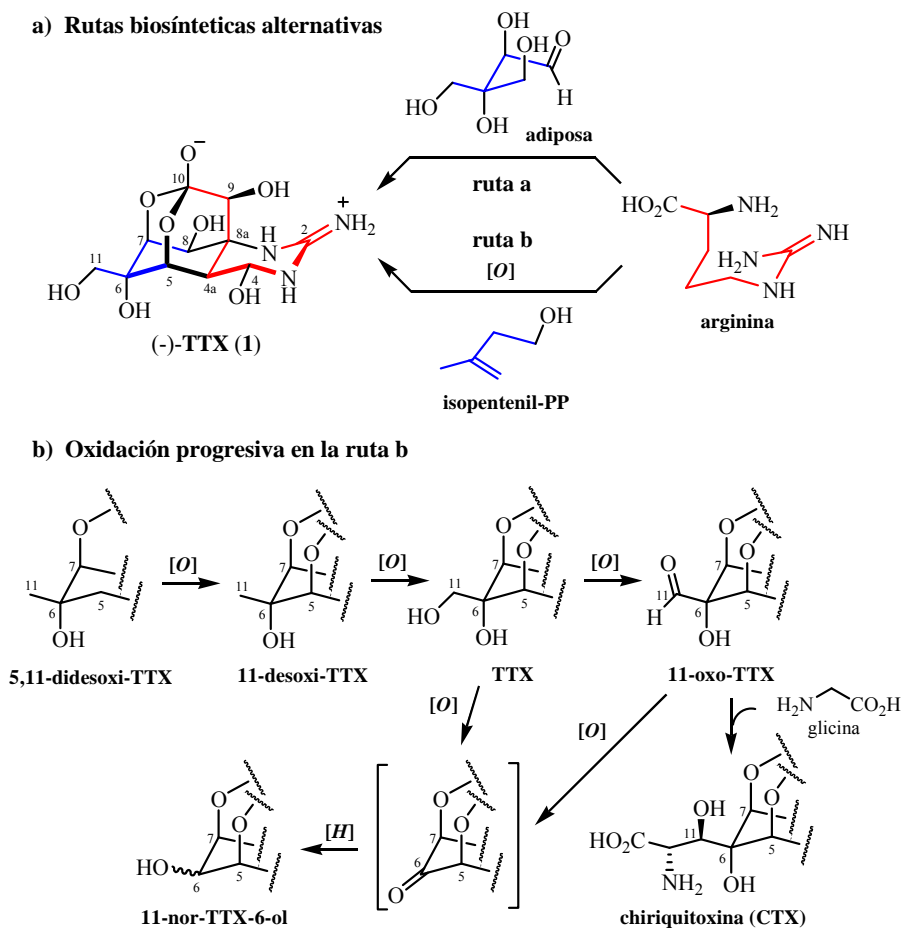
¹⁰⁴ Para una breve revisión sobre la biosíntesis de TTX (**1**), ver: Kobayashi, J.; Ishibashi, M. en *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Mori, K. Ed.; Elsevier: Oxford, 1999; vol. 8, p. 480-485.

¹⁰⁵ Sobre la biosíntesis de alcaloides guanidínicos derivados de arginina, ver el apartado I de esta *Introducción*.

¹⁰⁶ Shimizu, Y.; Kobayashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3625-3631.

¹⁰⁷ Kotaki, Y.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 827-830.

Yasumoto y col.¹⁰⁸ (ruta b, Esquema I.12), y excluye la posibilidad de que el origen del fragmento de cinco carbonos sea un carbohidrato ramificado (ruta a, Esquema I.12).



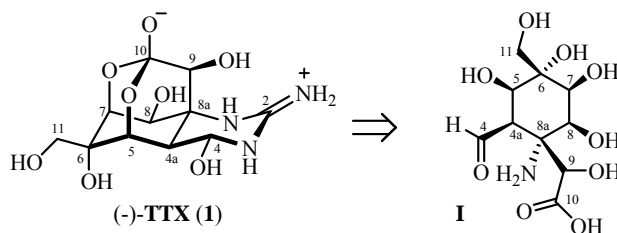
Esquema I.12. Rutas biosintéticas de TTX (**1**) y análogos propuestas por los grupos de Shimizu¹⁰⁷ y Yasumoto.¹⁰⁸

¹⁰⁸ (a) Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897-1909. (b) Yasumoto, T.; Yotsu, M.; Endo, A.; Murata, M.; Naoki, H. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 505-508. (c) Yasumoto, T.; Yotsu, M.; Murata, M.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2344-2345.

E. SÍNTESIS DE TETRODOTOXINA¹⁰⁹

Tanto por su singular estructura química, como por su interesante actividad biológica, son muchos los grupos de investigación que han abordado la síntesis de la tetrodotoxina (TTX, **1**). Sin embargo, debido a su elevada complejidad estructural, hasta la fecha, sólo el grupo de Kishi en 1972 y más recientemente los laboratorios de Isobe (2003 y 2004), Du Bois (2003) y Sato (2005), han completado con éxito la síntesis total del producto natural (el primero y el último, en su forma racémica).

La mayoría de las aproximaciones sintéticas a la TTX (**1**) descritas en la literatura se basan en una estrategia inicial común que consiste en preparar el anillo de ciclohexano completamente sustituido **I** (*core* de TTX), esqueleto carbonado que contiene siete centros estereogénicos contiguos (dos de ellos cuaternarios, C-6 y C-8a), antes de instalar los grupos polares guanidina y ortoéster ácido (Esquema I.13).



Esquema I.13. Análisis retrosintético inicial propuesto para la (-)-TTX (**1**).

E.1. Preparación de Intermedios Sintéticos Avanzados del *Core* Ciclohexánico de TTX

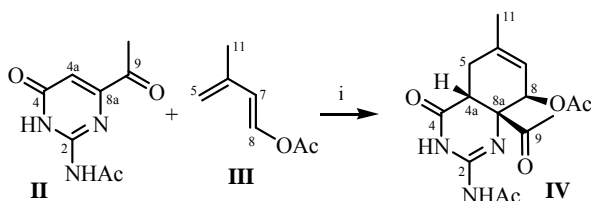
De todos los estudios sintéticos dirigidos a la preparación del *core*

¹⁰⁹ Todas las estructuras e intermedios que aparecen en esta sección se numerarán de acuerdo con la numeración establecida para (-)-TTX (**1**) en el apartado de *Nomenclatura*.

ciclohexánico de TTX que no culminan con la síntesis total del producto natural que han sido publicados, se resumen brevemente a continuación los trabajos más significativos realizados por los grupos de Keana, Fraser-Reid, Fukuyama y Taber.

E.1.1. Aproximación Sintética de Keana y col.

En 1983, Keana y col. construyeron el esqueleto carbonado de TTX (**1**) mediante una reacción de Diels-Alder entre la pirimidinona funcionalizada **II** (dienofilo) y el isopreno **III** (dieno) (Esquema I.14).¹¹⁰ La cicloadición [4+2] tiene lugar de forma regio- y estereoselectiva, obteniéndose como aducto mayoritario la hidroquinazolina **IV**, sistema bicíclico *cis*-fusionado que contiene la agrupación guanidina (C-2) integrada en el heterociclo, el puente hidroxilácido que forma parte del ortoéster (C-9 y C-10) enmascarado como una metilcetona y tres de los centros estereogénicos del producto natural (C-4a, C-8 y C-8a, los dos últimos con la configuración relativa correcta).



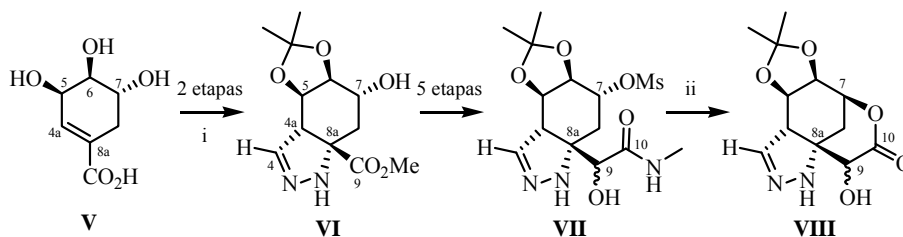
Clave: (i) THF, 165 °C (23% **IV** y 43% **II**).

Esquema I.14. Aproximación sintética a *rac*-TTX (vía hidroquinazolina) de Keana y col.^{110a}

Unos años antes, en 1971, el grupo de Keana había descrito una aproximación alternativa a (-)-TTX (**1**) que emplea el ácido sikímico (**V**) como equivalente sintético de su anillo de ciclohexano (Esquema I.15).¹¹¹

¹¹⁰ (a) Keana, J.F.W.; Bland, J.S.; Boyle, P.J.; Erion, M.; Hartling, R.; Husman, J.R.; Roman, R.B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3627-3631. (b) Keana, J.F.W.; Boyle, P.J.; Erion, M.; Hartling, R.; Husman, J.R.; Richman, J.E.; Roman, R.B.; Wah, R.M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3621-3626.

¹¹¹ (a) Keana, J.F.W.; Choung, U.K. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 118-127. (b) Recientemente, una



Clave: (i) CH_2N_2 , $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ (75%); (ii) py, H_2O , reflujo (cuant.).

Esquema I.15. Aproximación sintética a (-)-TTX a partir de ácido sikímico de Keana y col.^{111a}

En este caso, generan la pirazolina **VI** mediante una reacción del acetal del ácido sikímico (**V**) con exceso de diazometano, incorporando el nitrógeno sobre C-8a y el carbono C-4. Después de cinco etapas, el tratamiento con piridina acuosa a reflujo de la amida **VII**, que presenta el hidroxilo de C-7 activado como grupo saliente, conduce a la δ -lactona **VIII** a través de un proceso intramolecular de ciclación 6-*exo-tet*. El intermedio **VIII** posee un esqueleto ciclohexánico cuya sustitución, excepto en las posiciones C-6 y C-8, es referible a la encontrada en el producto natural.

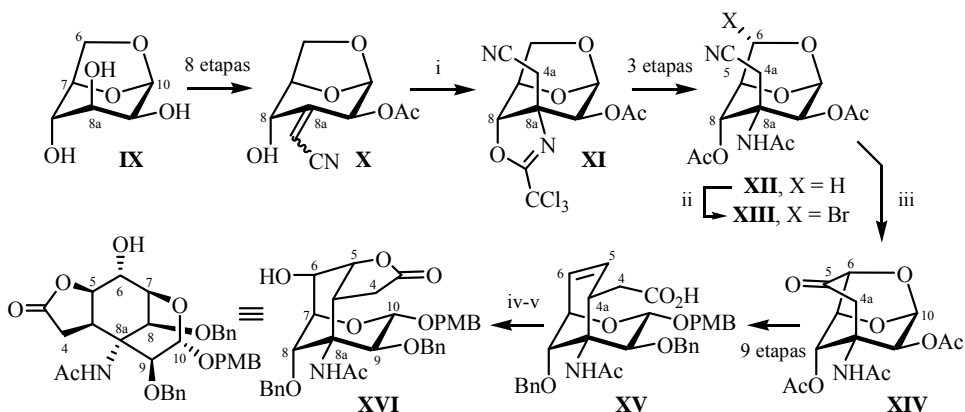
E.1.2. Aproximación Sintética de Fraser-Reid y col.

En la aproximación sintética a la (-)-TTX (**1**) de Fraser-Reid y col. (1996),¹¹² el esqueleto ciclohexánico del producto natural es construido empleando una ciclación radicalica intramolecular de un carbohidrato derivado de D-manosa¹¹³ convenientemente funcionalizado (Esquema I.16).

aproximación sintética a (-)-TTX que parte de un derivado del ácido quínico (implica la formación estereoselectiva del tetrol de C-5, C-6, C-7 y C-11) ha sido publicada, ver: Ohtani, Y.; Shinada, T.; Ohfune, Y. *Synlett* **2003**, 619-622.

¹¹² (a) Fraser-Reid, B.; Burgey, C.S.; Vollerthun, R. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 285-288. (b) Burgey, C.S.; Vollerthun, R.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1609-1618. (c) Alonso, R.A.; Burgey, C.S.; Rao, B.V.; Vite, G.D.; Vollerthun, R.; Zottola, M.A.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6666-6672.

¹¹³ Para otras aproximaciones sintéticas a (-)-TTX (**1**) basadas en la ciclación de carbohidratos funcionalizados, ver: (a) Nachman, R.J. *Synthetic Approaches to Tetrodotoxin and Analogs*,



Clave: (i) Cl_3CCN , DBU, CH_2Cl_2 (97%); (ii) NBS, hv, $(\text{BzO})_2$, CCl_4 (81%); (iii) *n*- Bu_3SnH , AIBN, xileno, 155°C (77%); (iv) IDCP, MeCN (86%); (v) O_2 , *n*- Bu_3SnH , Et_3B , tolueno (11%).

Esquema I.16. Aproximación sintética a (-)-TTX de Fraser-Reid y col.^{112a}

El tratamiento con tricloroacetitrilo del acrilonitrilo **X**, obtenido a partir de 1,6-anhidro- β -D-manopiranososa (**IX**) en ocho etapas, da lugar la oxazolina **XI** a través de una adición conjugada intramolecular del imidato intermedio. De esta forma se instala el nitrógeno del centro estereogénico tetrasustituido C-8a.

Tras hidrolizar la oxazolina y bromar con NBS/hv la acetamida **XII**, la calefacción del bromuro resultante **XIII** en presencia de hidruro de tributilestaño y AIBN (iniciador de radicales) genera un radical en C-6 que sufre la adición intramolecular del cianuro C-5 y termina formando la ciclohexanona **XIV**.

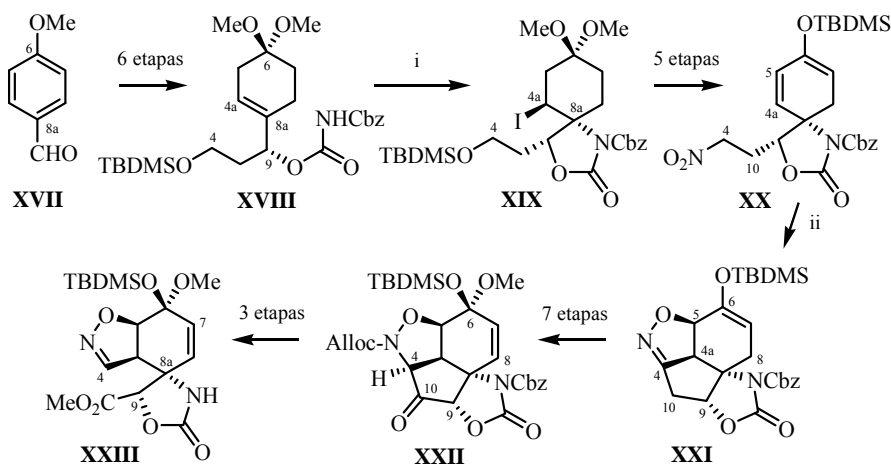
Finalmente, mediante una iodolactonización regioselectiva del ácido carboxílico γ,δ -insaturado **XV** promovida por perclorato de dicolidinyodonio (IDCP) se fija la estereoquímica de C-5 y se activa la posición C-6 para que la subsiguiente oxigenación conduzca a la γ -lactona **XVI**.

Tesis Doctoral; Universidad de Stanford, 1981. (b) Ozores, L.; Cagide, F.; Alonso, R. *Synlett* **2004**, 2746-2750. (c) Torrente, S.; Noya, B.; Branchadell, V.; Alonso, R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4772-4783. (d) Noya, B.; Paredes, M.D.; Ozores, L.; Alonso, R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5960-5968. (e) Nachman, R.J.; Hönel, M.; Williams, T.M.; Halaska, R.C.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4802-4806.

El intermedio **XVI** requeriría la introducción del carbono C-11 y el ajuste del estado de oxidación de alguna de sus posiciones para que se pueda completar una síntesis formal de la (-)-TTX (**1**) siguiendo la ruta desarrollada por Kishi y col. en 1972.¹¹⁴

E.1.3. Aproximación Sintética de Fukuyama y col.

En 2002, Fukuyama y col. publicaron una novedosa aproximación sintética a TTX (**1**) que utiliza una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de un óxido de nitrilo para introducir la funcionalidad β-hidroxi aldehído de C-5 y C-4a enmascarada como una isoxazolina (Esquema I.17).¹¹⁵



Clave: (i) LiAl(Ot-Bu)₄, THF; I₂, t.a. (ii) Boc₂O, DMAP cat., MeCN (90%).

Esquema I.17. Aproximación sintética a *rac*-TTX de Fukuyama y col.¹¹⁵

Mediante una yodoaminociclación regioselectiva del imidodicarbonato racémico **XVIII**, preparado en seis etapas a partir de *para*-anisaldehído (**XVII**)

¹¹⁴ La síntesis total de *rac*-TTX (**1**) desarrollada por el grupo de Kishi se discutirá más adelante [Kishi, Y.; Fukuyama, T.; Aratani, M.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219-9222].

¹¹⁵ Itoh, T.; Watanabe, M.; Fukuyama, T. *Synlett* **2002**, 1323-1325.

(equivalente sintético aromático del ciclohexano de TTX), se obtiene la oxazolidinona espiránica **XIX** que incorpora el nitrógeno sobre C-8a con una diastereoselectividad moderada (3:1).

Posteriormente, el tratamiento del nitroalcano **XX** con dicarbonato de di-*tert*-butilo y una cantidad catalítica de DMAP¹¹⁶ genera el correspondiente óxido de nitrilo, el cual sufre *in situ* una cicloadición [3+2] intramolecular con el doble enlace $\Delta^{4a,5}$ (que actúa como dipolarófilo) dando lugar a la isoxazolina **XXI** como único aducto.

Son necesarias diez reacciones más, incluida una oxidación Baeyer-Villiger regioselectiva de la ciclopentanona **XXII**, para ajustar los estados de oxidación de las posiciones C-4 y C-10 (como imina y éster, respectivamente) y obtener el intermedio tricíclico **XXIII**, que contiene el esqueleto ciclohexánico de *rac*-TTX (**1**) y cuatro de sus centros estereogénicos (C-4a, C-5, C-8a y C-9).

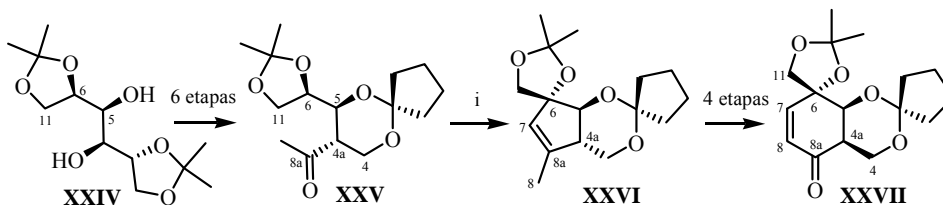
E.1.4. Aproximación Sintética de Taber y col.

En 2003, el grupo de Taber preparó un intermedio sintético avanzado de TTX (**1**) utilizando una reacción de inserción intramolecular de un carbeno para instalar el centro estereogénico tetrasustituido C-6 (Esquema I.18).¹¹⁷ Para evaluar esta estrategia emplearon D-manitol como sustrato de partida, por lo que la configuración absoluta de esta serie debería proporcionar, finalmente, el enantiómero no natural (+)-TTX (**1**).

La cetona **XXV** fue preparada a partir 1,2;5,6-di-*O*-isopropiliden-D-manitol **XXIV** en seis etapas, empezando por una ruptura oxidativa del glicol con NaIO₄ y posterior condensación del aldehído resultante con un fosfonoacetato.

¹¹⁶ Sobre la utilización de (Boc)₂O/DMAP para generar el correspondiente óxido de nitrilo de un nitroalcano, ver: Basel, Y.; Hassner, A. *Synthesis* **1997**, 309-312.

¹¹⁷ Taber, D.F.; Storck, P.H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7768-7771.



Clave: (i) TMSCHN₂, *n*-BuLi, THF, -78 °C a t.a. (83%).

Esquema I.18. Aproximación sintética a (+)-TTX de Taber y col.¹¹⁷

El tratamiento de la cetona **XXV** con (trimetilsilil)diazometano de litio (TMSCHN₂/*n*-BuLi)¹¹⁸ genera el correspondiente alquiliden-carbeno, cuya inserción intramolecular en el enlace C-H (metino) activado de C-6 da lugar al ciclopenteno **XXVI** con retención de la configuración del centro cuaternario.

A continuación, se prepara la ciclohexenona enantiopura **XXVII**, producto final de esta ruta, mediante una secuencia de cuatro etapas que implica una expansión formal de anillo (de cinco a seis miembros): a) la ozonolisis del ciclopenteno **XXVI**; b) una condensación aldólica del ceto-aldehído intermedio, que da lugar al esqueleto ciclohexánico; y c) una epimerización de C-4a en medio básico en la que se obtiene la enona más estable.

E.2. Síntesis Totales de TTX

Como ya se ha indicado, hasta la fecha, sólo existen cinco síntesis totales de tetrodotoxina (TTX, **1**), tres de ellas asimétricas,¹¹⁹ que han sido desarrolladas por los grupos de investigación de:

- Y. Kishi: primera síntesis total de *rac*-TTX (1972).

¹¹⁸ Sobre la formación y ciclación de alquiliden-carbenos usando TMSCHN₂/*n*-BuLi, ver: (a) Taber, D.F.; Meagley, R.P.; Doren, D.J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5723-5728. (b) Ohira, S.; Okai, K.; Moritani, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 721-722.

¹¹⁹ Para una revisión bibliográfica sobre las síntesis totales de TTX (**1**) publicadas hasta el año 2004, ver: Koert, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5572-5576.

- M. Isobe: primera síntesis de (-)-TTX enantioméricamente pura (2003). Posteriormente (en 2004), completan otra síntesis total más versátil y eficiente, siguiendo la misma estrategia que emplearon a la hora de sintetizar los análogos: 5,11-didesoxi-TTX (1999), 8,11-didesoxi-TTX (2002) y 11-desoxi-TTX (2002).
- J. Du Bois: síntesis asimétrica de (-)-TTX (2003), la más eficiente de las publicadas.
- K. Sato: síntesis total del racémico de TTX (2005), 33 años después de la de Kishi.

E.2.1. Síntesis de *rac*-TTX de Kishi y col.

La primera síntesis total de la tetrodotoxina (**1**), en su forma racémica, fue publicada por el grupo de Kishi en 1972 (Esquema I.19),¹²⁰ ocho años después de la elucidación estructural del producto natural.

El paso clave en la preparación de su esqueleto carbonado consiste en la reacción de Diels-Alder catalizada por un ácido de Lewis (SnCl₄) de la oximaquinona **XXIX**, generada en dos etapas a partir del derivado aromático **XXVIII**,¹²¹ y butadieno (Esquema I.19). La regioselectividad de la reacción es dirigida por el carácter electrón-atractor de la oxima y da lugar a la *cis*-decalina **XXXI** como único aducto. Una transposición de Beckmann posterior permite instalar el nitrógeno de C-8a, que al final de la síntesis soportará el grupo

¹²⁰ (a) Kishi, Y.; Fukuyama, T.; Aratani, M.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219-9222. (b) Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217-9219.

¹²¹ Kishi y col. utilizan 2-acetil-5-metilhidroquinona (**I**) preparada por acetilación de la toluhidroquinona de acuerdo al procedimiento descrito por Kurosawa (BF₃/AcOH), aunque no indican el rendimiento con el que la obtienen, ver: Kurosawa, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, *34*, 300-304.

guanidinio, generando la acetamida **XXXII**.¹²² La cicloadición [4+2] crea simultáneamente dos de los centros estereogénicos de la TTX (C-4a y C-8a) y la estructura cóncavo-convexa de la *cis*-decalina resultante permitirá controlar la estereoselectividad facial en la generación del resto de centros quirales oxigenados del ciclohexano (C-5, C-6, C-8 y C-9).

Así, mediante una serie de reacciones de reducción y epoxidación por la cara β de la molécula (más accesible),¹²³ se obtiene el intermedio **XXXV** que incorpora los grupos oxigenados de C-5, C-6, C-8, C-9, C-10 y C-11 propios de TTX con la estereoquímica adecuada (rto. 33% en 17 etapas).

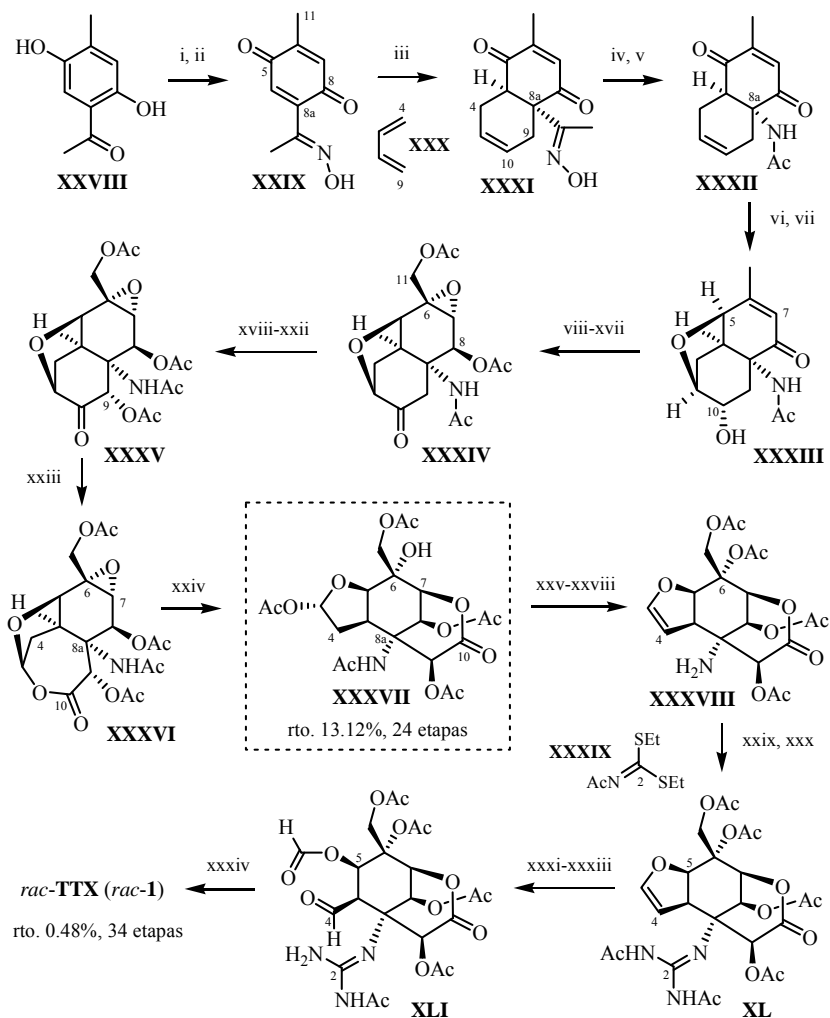
La reducción regio- y diastereoselectiva de la quinona **XXXII** con NaBH_4 (por la cara convexa del sistema de *cis*-decalina), seguida de la epoxidación con *m*-CPBA de la olefina más rica en electrones (por su cara *exo*) y la apertura espontánea del epóxido por el ataque intramolecular del hidroxilo secundario, conduce al éter cíclico **XXXIII** que presenta las posiciones C-5 y C-10 convenientemente oxigenadas (Esquema I.19).

A continuación, mediante la reducción estereoselectiva tipo Meerwein-Ponndorf-Verley de la cetona de C-8 por su cara α , la oxidación alílica de la posición C-11 con SeO_2 y epoxidación diastereoselectiva del doble enlace $\Delta^{6(7)}$ con *m*-CPBA, se obtiene el epóxido **XXXIV** que incorpora la cadena de hidroximetilo de C-6.

Para completar la preparación del intermedio **XXXV** se introduce el grupo acetoxi de la posición C-9 a través de una epoxidación diastereoselectiva del enol éter de la cetona **XXXIV**, seguida de su tratamiento en medio ácido.

¹²² (a) Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *59*, 5129-5132. (b) Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H.; Sugiura, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *59*, 5127-5128.

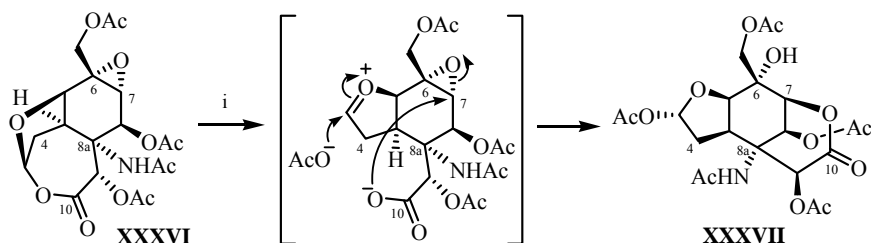
¹²³ En las estructuras de *cis*-decalina se llamará cara β a su cara convexa, es decir, a aquella por la que se encuentre el nitrógeno unido a C-8a. La cara α será la opuesta a la cara β .



Clave: (i) NH_2OH (92%); (ii) Ag_2O , Et_2O (86%); (iii) **XXX**, SnCl_4 , MeCN , t.a. (83%); (iv) MsCl , Et_3N (cuant.); (v) H_2O , 100 °C (61%); (vi) NaBH_4 , MeOH , 0 °C (96%); (vii) *m*-CPBA, CSA (75%); (viii) CrO_3 , $\text{py}/\text{H}_2\text{O}$, 50 °C (90%); (ix) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 (cuant.); (x) $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$; (xi) Ac_2O , py (95%, 2 etapas); (xii) SeO_2 , xileno, 180 °C (cuant.); (xiii) NaBH_4 , $\text{MeOH}/1,4\text{-dioxano}$, 0 °C (cuant.); (xiv) *m*-CPBA, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 90 °C (95%); (xv) Ac_2O , py (cuant.); (xvi) TFA, H_2O , 70 °C; (xvii) Ac_2O , py (80%, 2 etapas); (xviii) $\text{CH}(\text{OEt})_3$, EtOH , CSA, 80 °C; (xix) Ac_2O , py ; (xx) *o*-DCB, reflujo; (xxi) *m*-CPBA, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 ; (xxii) AcOH (70%, 5 etapas); (xxiii) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , t.a. (cuant.); (xxiv) KOAc , AcOH , 90 °C (cuant.); (xxv) Ac_2O , CSA, 100 °C (cuant.); (xxvi) 290-300 °C, vacío (80%); (xxvii) $\text{Et}_3\text{O}\cdot\text{BF}_4$, Na_2CO_3 , CH_2Cl_2 ; (xxviii) Ac_2O , CH_2Cl_2 ; (xxix) **XXXIX**, 120 °C; (xxx) AcNH_2 , 150 °C (20%, 4 etapas); (xxxi) NH_3 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; (xxxii) OsO_4 , THF, -20 °C; (xxxiii) NaIO_4 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, 0 °C; (xxxiv) NH_3OH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (25%, 4 etapas).

Esquema I.19. Síntesis de *rac*-TTX de Kishi y col.¹²⁰

La oxidación Baeyer-Villiger de la cetona **XXXV** conduce a la ϵ -lactona **XXXVI**, que después de un proceso de reordenamiento catalizado por el sistema KOAc/AcOH proporciona al esqueleto del ciclohexano hexasustituido **XXXVII**. Posiblemente, esta transformación tenga lugar a través de la formación de un ion oxonio y la consiguiente apertura de la lactona de siete miembros (Esquema I.20). Mientras que el ion oxonio es atacado por el acetato por su cara menos impedida, el carboxilato generado ataca intramolecularmente la posición oxiránica C-7, formando la correspondiente δ -lactona (ciclación 6-*exo-tet*).



Clave: (i) KOAc, AcOH, 90 °C (cuant.).

Esquema I.20. Mecanismo propuesto para la formación de la δ -lactona **XXXVII**.

El intermedio racémico **XXXVII** contiene todos los centros estereogénicos que presenta el *core* ciclohexánico de *rac*-TTX (**1**) y es obtenido con un 13.12% de rendimiento a partir de la hidroquinona **XXVIII** (24 etapas).

El resto de etapas se centran en ajustar el estado de oxidación de su carbono C-4 e incorporar el grupo guanidinio (Esquema I.19). Ambos procesos requieren la formación del dihidrofurano **XXXVIII** cuya amina sobre C-8a se encuentra libre. Por un lado, la aminación de la correspondiente isotiourea, obtenida por reacción de la amina con el ditiocarbonimidato **XXXIX**, proporciona el derivado guanidínico **XL**. Por otro, la posterior ruptura oxidativa del enol éter **XL**, vía glicol, conduce al aldehído en C-4 **XLI**.

Finalmente, la amonolisis (NH_4OH) de todos los grupos protectores acetato induce la formación del ortoéster y hemiaminal cíclicos propios del producto natural. De esta forma, Kishi y col. completan la síntesis total del racémico de TTX (*rac*-**1**) en 34 etapas y con un rendimiento global del 0.48%.

E.2.2. Síntesis de (-)-TTX de Isobe y col.

En enero de 2003, 31 años después de que el grupo de Kishi completase la síntesis total de *rac*-TTX (*rac*-**1**), Isobe y col. publican la primera síntesis asimétrica de (-)-TTX (**1**) (Esquemas I.21 y I.22).¹²⁴

La síntesis comienza con la preparación en dos etapas del acetal **XLIII** a partir de 2-acetoxi-tri-*O*-acetil-D-glucal (**XLII**),¹²⁵ compuesto quiral que contiene uno de los futuros oxígenos de la TTX (Esquema I.21). Aunque el glucal **XLII** elegido como sustrato de partida no posee ninguno de los centros estereogénicos presentes en el producto natural, la estereoquímica existente en C-4 participará en el control de la quiralidad de C-4a en posteriores transformaciones.

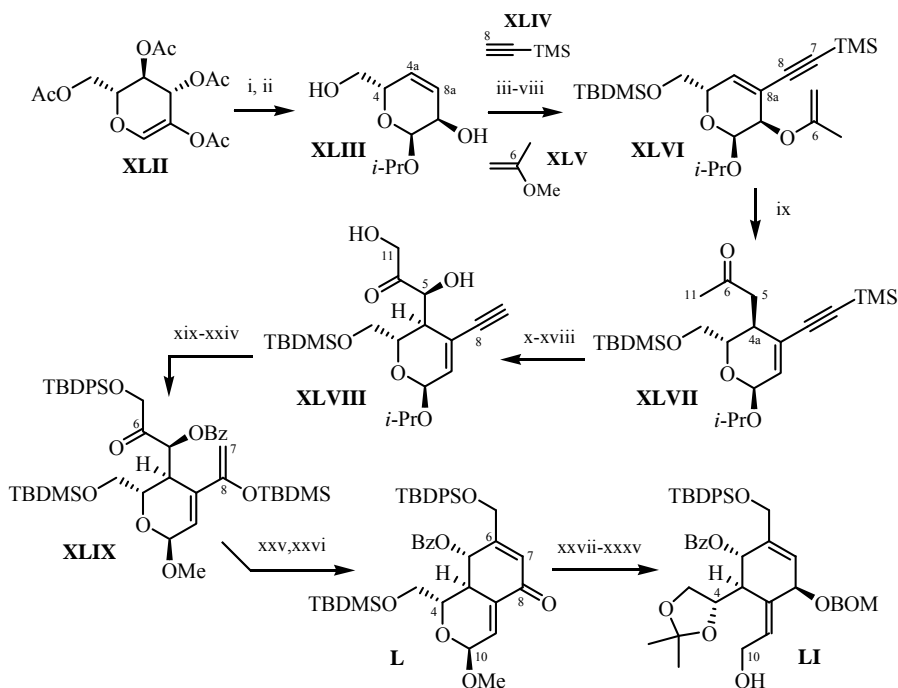
En este sentido, una transposición de Claisen del alil vinil éter **XLVI**, obtenido en seis etapas desde el alcohol alílico **XLIII** (incluido un acoplamiento de Sonogashira con el acetileno **XLIV** en el que se introducen los carbonos C-7 y C-8), genera en C-4a el primero de los centros quirales propios de (-)-TTX (**1**).

Una vez preparada la metilcetona **XLVII**, una serie de reacciones de desprotección, oxidación y protección permite incorporar de forma regio- y estereoselectiva los grupos oxigenados de C-5, C-8 y C-11, dando lugar al silil

¹²⁴ Ohyabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805.

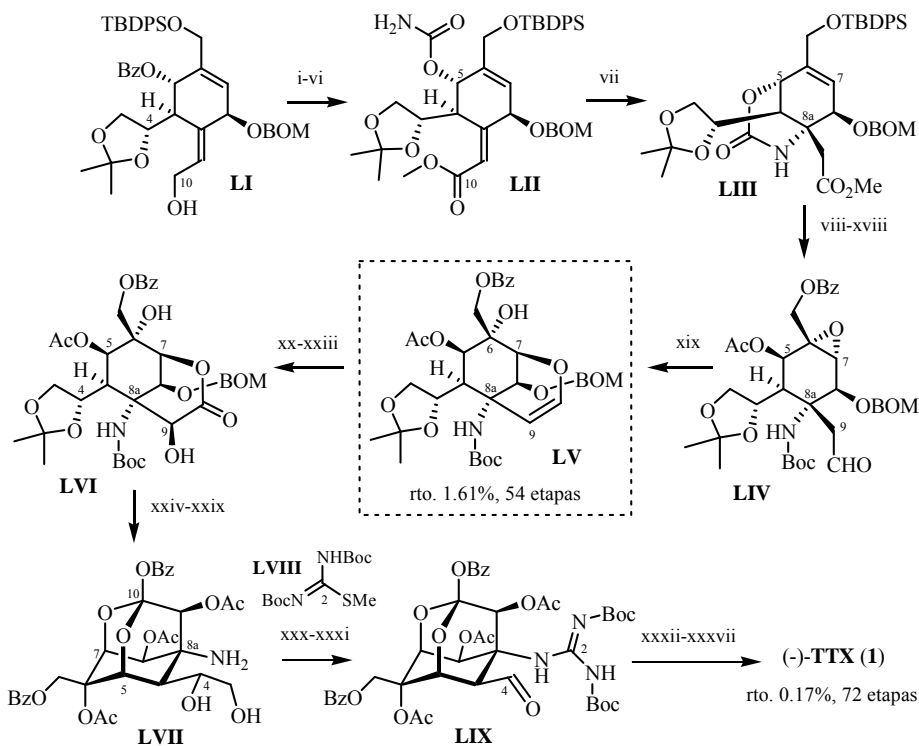
¹²⁵ (a) Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Bai, D-L.; Goto, T. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4737-4776. (b) El 2-acetoxi-D-glucal **XLII** de partida lo generan a partir de D-glucosa en tres etapas (sin que indiquen su rendimiento químico): una peracetilación con $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$, la bromación de C-1 con HBr y su posterior deshidrobromación promovida por DBU [ver: Shafizadeh, F. en *Methods in Carbohydrate Chemistry*; Whistler, R.L.; Wolfram, M.L. Eds.; Academic Press: New York, 1963; p.409-410].

enol éter **XLIX** (Esquema I.21). La posterior condensación aldólica intramolecular promovida por TBAF produce la ciclohexenona **L**, con un 30% de rendimiento en 17 etapas (desde **XLVII**), la cual actúa como equivalente sintético del anillo carbonado de seis miembros del producto natural.



Clave: (i) *i*-PrOH, BF₃·OEt₂, C₆H₆ (63%); (ii) LiAlH₄, THF, 0 °C (cuant.); (iii) TBDMSCl, Et₃N, DMF (77%); (iv) SO₃·py, Et₃N, DMSO (93%); (v) I₂, py/CH₂Cl₂; (vi) NaBH₄, CeCl₃·(H₂O)₇, MeOH (85%, 2 etapas); (vii) **XLIV**, Pd(OAc)₂, PPh₃, CuI, Et₃N, C₆H₆ (99%); (viii) **XLV**, PPTS, THF (89%, 3 ciclos); (ix) K₂CO₃, *o*-DCB, 150 °C (94%); (x) TBDMSOTf, Et₃N; (xi) Pb(OAc)₄, KHCO₃; (xii) TBAF, THF/H₂O; (xiii) Et₃N, MeOH/H₂O (98%, 4 etapas); (xiv) SO₃·py, Et₃N, DMSO; (xv) MOMCl, (*i*-Pr)₂EtN; (xvi) NaBH₄, CeCl₃·(H₂O)₇, MeOH (84%, 3 etapas); (xvii) *m*-CPBA, K₂CO₃, CH₂Cl₂; (xviii) Amberlita-15, THF/H₂O (74%, 2 etapas); (xix) TBDPSCl, imidazol, DMF; (xx) BzCl, DMAP, py (81%, 2 etapas); (xxi) H₂SO₄, MeOH; (xxii) HgO (82%, 2 etapas); (xxiii) TBDMSOTf, Et₃N, 2,6-lutidina; (xxiv) TBDMSCl, imidazol, DMF; (xxv) TBAF, THF/H₂O; (xxvi) Cl₃CCOCl, DMAP, py (74%, 4 etapas); (xxvii) NaBH₄, CeCl₃·(H₂O)₇, MeOH/CH₂Cl₂ (92%); (xxviii) BOMCl, (*i*-Pr)₂EtN, DMAP, (CH₂Cl)₂; (xxix) CSA, MeOH; (xxx) Ac₂O, DMAP, py (95%, 3 etapas); (xxxi) HgO, PPTS, acetona/H₂O (88%, 3 ciclos); (xxxii) Mg(OEt)₂, AcOEt/MeOH (87%, 3 ciclos); (xxxiii) NaBH₄, MeOH; (xxxiv) Me₂C(OMe)₂, CSA, acetona; (xxxv) PPTS, MeOH (93%, 3 etapas).

Esquema I.21. Primera síntesis asimétrica de (-)-TTX de Isobe y col. (1^a parte).¹²⁴



Clave: (i) DIBAL-H; (ii) TEMPO, NCS; (iii) NaClO₂, NaH₂PO₄, Me₂C=CHMe/H₂O; (iv) TMSCHN₂ (78%, 4 etapas); (v) Cl₃CC(O)NCO, CH₂Cl₂; (vi) Et₃N, MeOH (99%, 2 etapas); (vii) KO^t-Bu, THF, -78 a -15 °C (90%); (viii) LiBH₄, THF; (ix) MMTfCl, py (98%, 2 etapas); (x) Boc₂O, Et₃N, DMAP, THF; (xi) LiOH, MeOH/(CH₂Cl)₂/H₂O (84%, 2 etapas); (xii) *m*-CPBA, Na₂HPO₄, (CHCl₂)₂; (xiii) BzCl, Et₃N, CH₂Cl₂ (93%, 2 etapas); (xiv) Ac₂O, DMSO; (xv) NaBH₄, MeOH; (xvi) Ac₂O, py, DMAP (92%, 3 etapas); (xvii) TFA, MeOH; (xviii) IBX, DMSO (82%, 2 etapas); (xix) DBU, *o*-DCB, 130 °C; (xx) OsO₄, NMO, acetona/H₂O; (xxi) IBX, DMSO (68%, 3 etapas); (xxii) NaBH₄, MeOH (cuant.); (xxiii) Et₃N, MeOH; (xxiv) BzCl, Et₃N, py; (xxv) Ac₂O, DMAP (85%, 3 etapas); (xxvi) H₂, Pd(OH)₂-C, MeOH; (xxvii) Ac₂O, DMAP, py (96%, 2 etapas); (xxviii) TFA, MeOH; (xxix) CAN, MeOH, H₂O; (xxx) **LVIII**, HgCl₂, Et₃N, DMF (53%, 3 etapas); (xxxi) NaIO₄, MeOH, H₂O; (xxxii) TFA, MeOH (90%, 2 etapas); (xxxiii) HCl 4M, THF; (xxxiv) HCl 4M, MeOH/dioxano; (xxxv) Ac₂O, Et₃N, py (50%, 3 etapas); (xxxvi) Et₃N, MeOH/H₂O (85%); (xxxvii) TFA-*d* 2%, D₂O (65% TTX y 15% 4,9-anhidro-TTX).

Esquema I.22. Primera síntesis asimétrica de (-)-TTX de Isobe y col. (2^a parte).¹²⁴

Son necesarias nueve etapas más para formar el alcohol alílico **LI** (Esquema I.22), con un rendimiento del 62%, mediante la reducción con NaBH₄ de las posiciones C-8 y C-10 de la enona **L** (la primera de ellas tiene lugar

estereoselectivamente por su cara β).¹²⁶

La introducción estereocontrolada del nitrógeno de C-8a se lleva a cabo mediante la adición conjugada intramolecular del carbamato nucleófilo anclado en C-5 sobre el éster α,β -insaturado del intermedio **LII** (Esquema I.22).¹²⁷ Esta ciclación *6-exo-trig*, promovida en medio básico ($\text{KO}t\text{-Bu}$), proporciona estereoespecíficamente la oxazolidinona **LIII**.

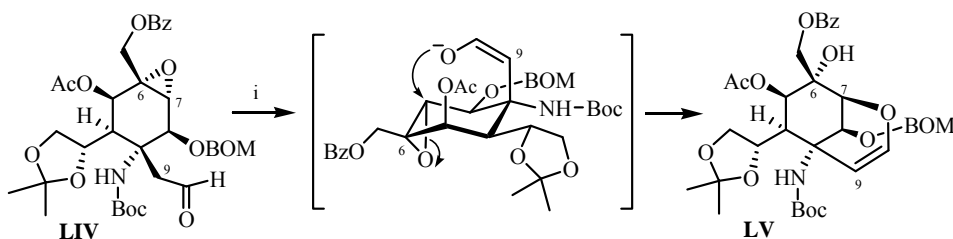
A continuación, se obtiene el epóxido **LIV** mediante una secuencia de once pasos que incluyen: a) la hidrólisis del carbamato cíclico y protección de la amina resultante de C-8a como su *N*-Boc derivado; b) la epoxidación del doble enlace $\Delta^{(6,7)}$ dirigida por el hidroxilo alílico de C-5 por la cara β de la molécula; c) la epimerización de C-5 para ajustar su configuración a la observada en la TTX; y d) la formación del aldehído en C-10.

Los dos últimos centros estereogénicos oxigenados del anillo de ciclohexano, C-6 y C-7, son instalados a través de la apertura del epóxido **LIV** por ataque nucleófilo intramolecular (*6-exo-tet*) del enolato *Z* del aldehído C-10 (Esquema I.23). La α -cetohidroxilación formal del enol éter **LV** conduciría a la δ -lactona **LVI** con la posición C-9 convenientemente sustituida.

El intermedio **LVI** contiene todos los centros estereogénicos que presenta el *core* ciclohexánico de (-)-TTX (**1**), con la configuración adecuada, y es obtenido con un 1.61% de rendimiento a partir del derivado de D-glucal **XLII** (en 54 etapas).

¹²⁶ De ahora en adelante, en todas las estructuras que contengan el esqueleto ciclohexánico presente en la TTX (**1**), la cara β del anillo será aquella por la que se encuentre el nitrógeno unido a C-8a y se llamará cara α a la contraria.

¹²⁷ Inicialmente, Isobe y col. intentaron, sin éxito, introducir de forma estereocontrolada el nitrógeno de C-8a mediante una transposición de Overman del tricloroacetimidato derivado del alcohol *exo*-alílico **X**. De hecho, cuando tratan el acetimidato intermedio con K_2CO_3 en xileno a reflujo, aíslan únicamente la tricloroacetamida primaria procedente de su transposición sigmatrópica [1,3].



Clave: (i) DBU, *o*-DCB, 130 °C.

Esquema I.23. Proceso de apertura intramolecular del epóxido **LIV**.

Los 15 pasos restantes son todos manipulaciones de grupos protectores a excepción de: a) la formación del ortoéster de la hidroxi- δ -lactona **LVI**;¹²⁸ b) la instalación del grupo guanidinio por reacción de la amina **LVII** con la isotiourea **LVIII**; c) la ruptura oxidativa del 1,2-glicol que libera el aldehído en C-4, **LIX**; y finalmente d) la generación del hemiaminal que conduce a (-)-TTX (**1**, Esquema I.22).¹²⁹

En resumen, la síntesis total de (-)-TTX (**1**) se completa en 72 etapas desde el D-glucal **XLII** con un rendimiento global del 0.17%. Para ello, Isobe emplea una gran variedad de grupos protectores, dedicando 33 etapas sintéticas a procesos de protección-desprotección. Además, la construcción del anillo de ciclohexano, precursor del esqueleto carbonado del producto natural, requiere 26 reacciones.

En 2004, Isobe y col. publicaron otra síntesis total de (-)-TTX (**1**), más eficiente y flexible que la anterior,¹³⁰ basada en una estrategia alternativa que

¹²⁸ La formación del ortoéster C-10 parece prevenir tanto la β -eliminación del hidroxilo de C-5, como la posible epimerización de C-9, durante las últimas etapas de la síntesis.

¹²⁹ En realidad se obtiene una mezcla de TTX y 4,9-anhidro-TTX en una proporción [4:1], respectivamente. Isobe indica que ambas especies son separables por HPLC, empleando una columna de intercambio iónico y AcOH 0.05 N como eluyente, y que la forma 4,9-anhidro se puede transformar mayoritariamente en TTX mediante su tratamiento con TFA-*d* 2% en D₂O.

¹³⁰ (a) Urabe, D.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Chem. Asian. J.* **2006**, 1-2, 125-135. (b) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4782-4785.

emplea levoglucosenona (**LX**)¹³¹ como material de partida quiral. Esta nueva aproximación les permitió preparar, a partir de un intermedio sintético común,¹³² tanto TTX (**1**), como sus análogos desoxigenados: 5,11-didesoxitetrodotoxina (**LXI**), en 1999;¹³³ 11-desoxitetrodotoxina (**LXII**), en 2002;¹³⁴ y 8,11-didesoxitetrodotoxina (**LXIII**), en 2002¹³⁵ (Figura I.15).

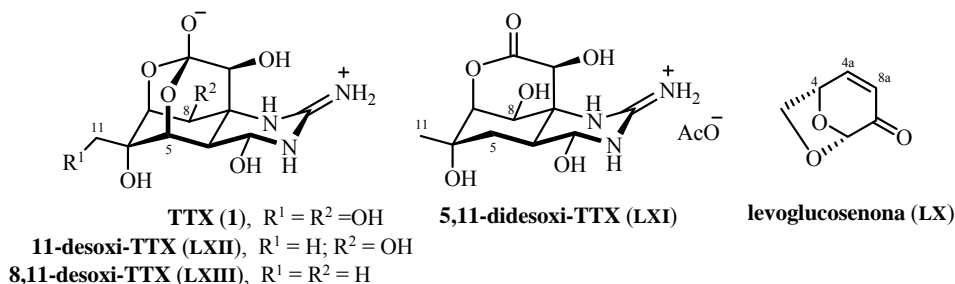


Figura I.15. Estructuras de los análogos de TTX sintetizados por Isobe y col. a partir de levoglucosenona (**LX**).

El esqueleto ciclohexánico de TTX (incluido C-11) se construye mediante una reacción de Diels-Alder de la bromolevoglucosenona **LXIV** e isopreno (**LXV**), catalizada por un ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), en la que se forma la 2-oxa-*cis*-decalina **LXVI** como cicloaducto mayoritario (Esquema I.24). Posteriormente,

¹³¹ (a) Isobe, M.; Yamamoto, N.; Nishikawa, T. en *Levoglucosenone and Levoglucosans, Chemistry and Applications*; Witczak, Z.J. Ed.; ATL Press: 1994; p. 99-118. (b) Para la preparación de levoglucosenona por pirólisis de celulosa en medio ácido, ver: Shafizadeh, F.; Chin, P.P.S. *Carbohydr. Res.* **1977**, *58*, 79-87.

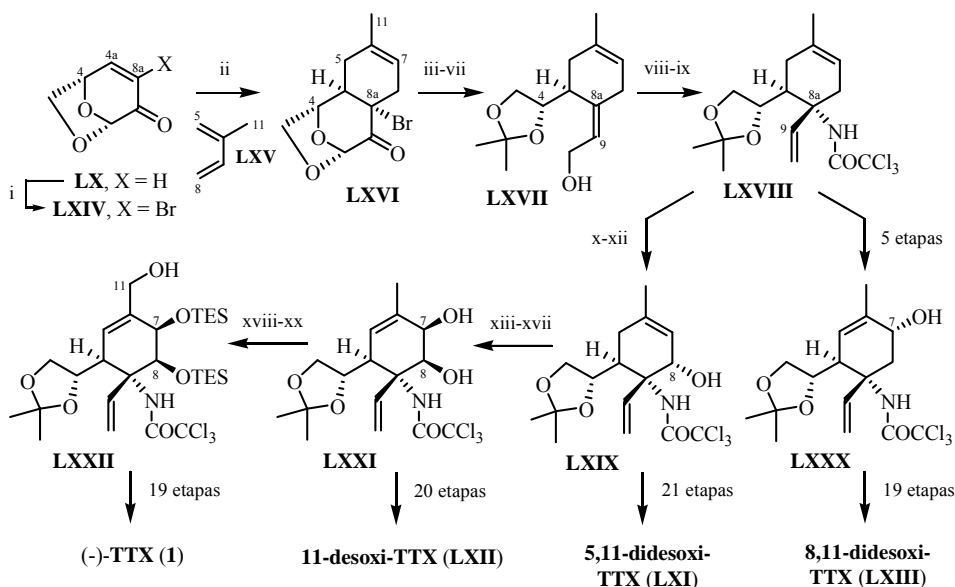
¹³² Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohayabu, N.; Yamamoto, N.; Fukuda, Y.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3875-3883.

¹³³ (a) Asai, M.; Nishikawa, T.; Ohayabu, N.; Yamamoto, N.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4543-4558. (b) Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohayabu, N.; Yamamoto, N.; Isobe, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3081-3084.

¹³⁴ (a) Nishikawa, T.; Asai, M.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7847-7852. (b) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Yoshida, K.; Iwabuchi, T.; Asai, M.; Isobe, M. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 251-257.

¹³⁵ (a) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Yoshida, K.; Iwabuchi, T.; Asai, M.; Isobe, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 452-462. (b) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Yoshida, K.; Iwabuchi, T.; Asai, M.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2679-2682. (c) Ref. 136b.

una transposición de Overman del tricloroacetimidato derivado del alcohol alílico **LXVII** permite instalar el nitrógeno de C-8a de forma estereoselectiva (*anti* al resto acetónico de C-4a para minimizar la tensión alílica), generando la acetamida **LXVIII** con un 32% de rendimiento desde **LX** (9 etapas).¹³⁶



Clave: (i) Br₂ y luego Et₃N (91%); (ii) **LXV**, BF₃·OEt₂, MeCN, t.a. (76%); (iii) NaBH₄, MeOH; (iv) TFA, Ac₂O (85%, 2 etapas); (v) Zn-Cu, DMF/H₂O (81%); (vi) LiAlH₄, H₂O; (vii) Me₂C(OMe)₂, CSA, acetona (74%, 2 etapas); (viii) DBU, CCl₃CN, CH₂Cl₂, 0 °C; (ix) K₂CO₃, xileno, reflujo (90%, 2 etapas); (x) pyH-Br₃, K₂CO₃, CH₂Cl₂ (91%); (xi) DBU, DMF, t.a.; (xii) *p*-TsOH, py/H₂O, 70 °C (71%, 2 etapas); (xiii) *m*-CPBA, Na₂HPO₄, CH₂Cl₂ (96%); (xiv) Ti(O*i*-Pr)₄, (CH₂Cl)₂, reflujo (90%); (xv) IBX, DMSO, 60 °C; (xvi) LiAlH (O*t*-Bu)₃, LiBr, THF, -78 °C; (xvii) NaBH₄, CeCl₃·(H₂O)₇, MeOH, -78 °C (80%, 3 etapas); (xviii) TESOTf, py, MeCN (86%); (xix) SeO₂, PNO, dioxano, reflujo; (xx) NaBH₄, CeCl₃·(H₂O)₇, MeOH, 0 °C (48%, 2 etapas).

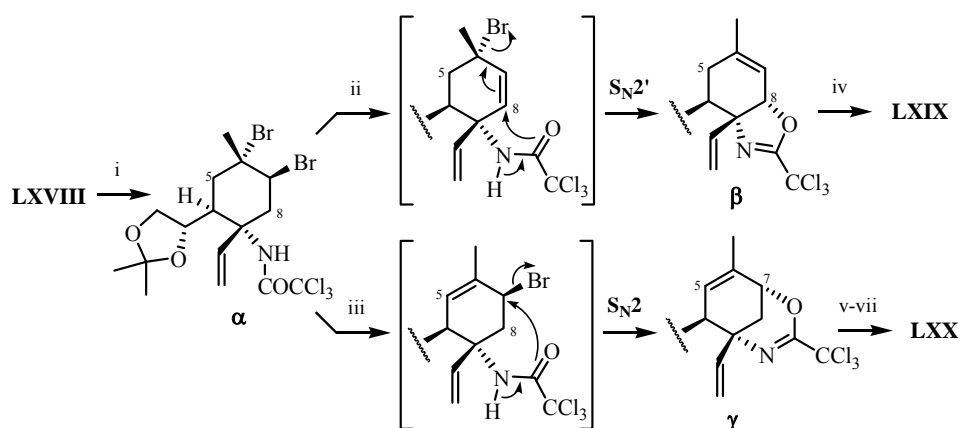
Esquema I.24. Síntesis de (-)-TTX y sus análogos a partir de levoglucosenona descrita por Isobe y col. (se muestran los intermedios comunes).¹³⁰⁻¹³⁵

La progresiva oxigenación regio- y estereoselectiva de las posiciones C-8, C-7 y C-11 del ciclohexeno **LXVIII**, da lugar sucesivamente a los alcoholes

¹³⁶ La acetamida **LXVIII**, obtenida a partir de levoglucosenosa, es el intermedio sintético común de las síntesis de desoxi análogos de TTX desarrolladas por el grupo de Isobe (ver: Ref. 132).

LXIX,¹³³ **LXXI**¹³⁴ y **LXXII**,¹³⁰ que son utilizados como intermedios en la síntesis de los diferentes desoxi derivados de TTX, tal como se recoge en el Esquema I.24.

Asimismo, la bromación del doble enlace endocíclico de la acetamida **LXVIII**, seguida de un proceso regioselectivo de deshidrobromación y ciclación intramolecular, permite acceder a los alcoholes alílicos **LXIX** o **LXX**, intermedios sintéticos de TTX (**1**) y 8,11-desoxi-TTX (**LXIII**), respectivamente, dependiendo de las condiciones básicas empleadas en la etapa de eliminación (Esquema I.25).



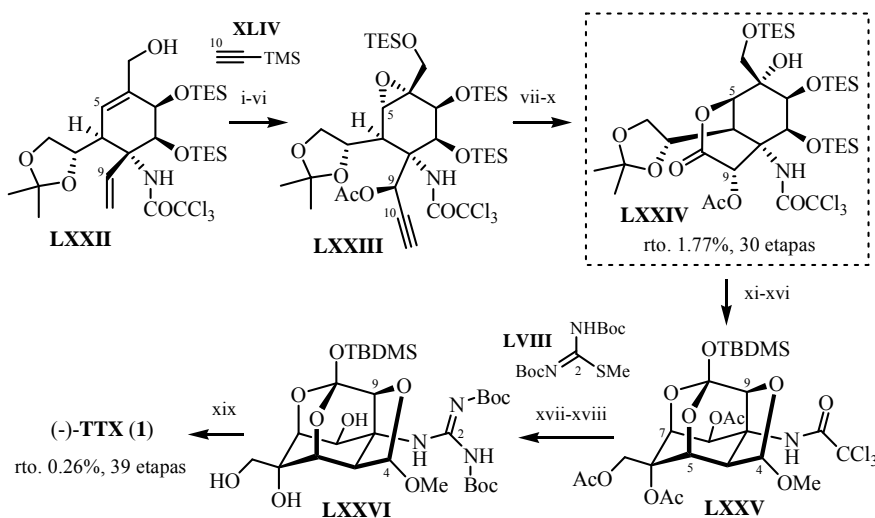
Clave: (i) pyH-Br₃, K₂CO₃, CH₂Cl₂ (91%); (ii) DBU, DMF; (iii) K₂CO₃, MeOH (78%); (iv) *p*-TsOH, py/H₂O (71%, 2 etapas); (v) AcOH, THF/H₂O; (vi) CCl₃COCl, py; (vii) K₂CO₃, MeOH (82%, 3 etapas).

Esquema I.25. Mecanismo propuesto para la formación regio- y estereoselectiva de los alcoholes alílicos **LXIX** y **LXX**.

El tratamiento del dibromuro **α** con DBU en un disolvente aprótico como DMF, genera un bromuro alílico terciario (por abstracción de H-8) que sufre el ataque S_N2' intramolecular (*5-exo-trig*) del oxígeno del grupo acetamida de C-8a para dar lugar a la oxazolina **β** (Esquema I.25). La hidrólisis ácida de dicho imidato conduciría al alcohol en C-8, **LXIX**. En cambio, cuando se trata el mismo dibromuro **α** con K₂CO₃ en un disolvente prótico como MeOH, se forma un

bromuro alílico secundario (por abstracción de H-5) cuya reacción S_N2 (6-*exo-tet*) con el oxígeno nucleófilo de la amida proporciona la 1,3-oxazina γ (Esquema I.25). En esta ocasión, la posterior hidrólisis en medio ácido libera el alcohol en C-7, **LXX**.

La síntesis de (-)-TTX (**1**) continua, desde el alcohol **LXIX**, con la preparación en ocho etapas del intermedio **LXXII**, que incorpora los grupos hidroxilos de C-7, C-8 y C-11 con la estereoquímica apropiada (Esquema I.26).



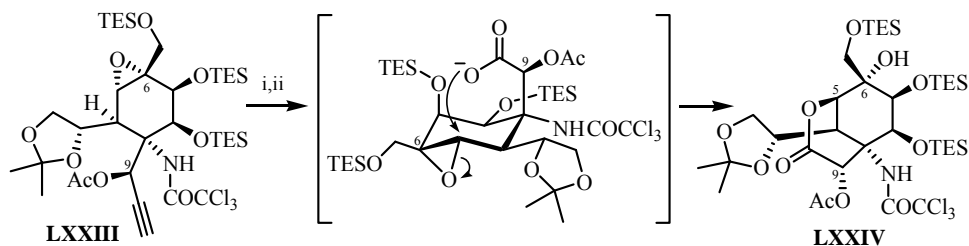
Clave: (i) TESOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 (89%); (ii) *m*-CPBA, Na_2HPO_4 , CH_2Cl_2 (89%); (iii) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; y luego Et_3N (90%); (iv) **XLIV**, EtMgBr , THF, 0°C (70%); (v) Ac_2O , DMAP, py; (vi) TBAF, THF, -10°C (92%, 2 etapas); (vii) KMnO_4 , NaIO_4 , NaHCO_3 , *t*-BuOH/ H_2O , 50°C ; (viii) H_2O_2 , NaHCO_3 , MeOH; (ix) TESOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , -40°C ; (x) Ac_2O , py (64%, 4 etapas); (xi) TBAF, MeCN, 0°C (75%); (xii) Ac_2O , py (94%); (xiii) H_5IO_6 , AcOMe; (xiv) $\text{HC}(\text{OMe})_3$, *p*-TsOH· H_2O , MeOH; (xv) NH_4OH , MeOH, 0°C ; (xvi) TBDMSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , 0°C (55%, 4 etapas); (xvii) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -40°C ; (xviii) **LVIII**, HgCl_2 , Et_3N , DMF (40%, 2 etapas); (xix) TFA/ H_2O , t.a. (36% TTX y 58% 4,9-anhidro-TTX).

Esquema I.26. Segunda síntesis asimétrica de (-)-TTX de Isobe y col. (a partir de levoglucosenona).¹³⁰

El alcohol alílico **LXXII** es transformado en la δ -lactona **LXXIV**, core ciclohexánico de TTX (**1**), siguiendo una secuencia análoga a la establecida

previamente en la síntesis total de sus derivados desoxigenados (Esquema I.26). Dicha estrategia implica: a) una epoxidación estereoselectiva del doble enlace $\Delta^{5(6)}$ dirigida por el oxígeno alílico de C-7 por la cara β de la molécula; b) la formación del centro estereogénico de C-9 mediante la ozonólisis del grupo vinilo y posterior adición estereoselectiva de acetiluro (**XLIV**) sobre el aldehído resultante (se obtiene un alcohol propargílico que actuará como equivalente sintético del ácido carboxílico de C-10); y por último c) una lactonización por apertura intramolecular del epóxido **LXXIII**.

En este sentido, la apertura del epóxido **LXXIII** mediante un ataque nucleófilo intramolecular (6-*exo-tet*) del carboxilato C-10, generado por la ruptura oxidativa del resto acetileno, permite instalar correctamente los grupos oxigenados de C-5 y C-6 al formarse la δ -lactona **LXXIV** (Esquema I.27).



Clave: (i) KMnO_4 , NaIO_4 , NaHCO_3 , *t*-BuOH/ H_2O ; (ii) H_2O_2 , NaHCO_3 , MeOH.

Esquema I.27. Proceso de apertura intramolecular del epóxido **LXXIII** (vía ruptura oxidativa del acetileno sobre C-9).

Con la preparación del intermedio **LXXIV**, con un 1.77% de rendimiento en 30 etapas desde levoglucosenona (**LX**), se completa la síntesis del *core* ciclohexánico hexasustituido de (-)-TTX (**1**).

En las siguientes seis etapas, antes de introducir el grupo guanidina en C-8a, la δ -lactona **LXXIV** se protege como el ortoéster sililado **LXXV**, que presenta un acetal intramolecular entre el hidroxilo de C-9 y el aldehído de C-4

(procedente de la ruptura oxidativa del glicol intermedio), para prevenir la epimerización de C-9 y la β -eliminación del hidroxilo de C-5 (Esquema I.26).

La desprotección reductora de la tricloroacetamida de **LXXV** por su tratamiento con DIBAL-H, seguida de la reacción de la correspondiente amina libre con la isotiourea **LVIII** en presencia de HgCl_2 , proporciona el derivado guanidínico *N*-Boc protegido **LXXVI** (Esquema I.26).¹³⁷ Finalmente, una última etapa de desprotección total en medio ácido (TFA/ H_2O), en la que se forma espontáneamente el hemiaminal cíclico de C-4, da lugar a la (-)-TTX (**1**).¹³⁸

De esta forma, Isobe y col. completan su segunda síntesis total de (-)-TTX (**1**) con un 0.26% de rendimiento global en 39 etapas, siendo más eficiente que la primera síntesis que publicaron en 2003. La elección de levoglucososa (**LX**) como material de partida quiral y una optimización en la utilización de los grupos protectores, les permiten reducir a casi la mitad el número de etapas sintéticas, a la vez que duplican el rendimiento. Además, es una síntesis versátil que presenta intermedios comunes con las síntesis totales de 5,11-didesoxi-TTX (**LXI**), 11-desoxi-TTX (**LXII**) y 8,11-didesoxi-TTX (**LXIII**), elaboradas por el grupo de Isobe en años anteriores, y da acceso a la preparación de otros desoxi análogos de interés empleando la misma estrategia.

¹³⁷ Las últimas etapas de las síntesis de desoxi análogos de TTX elaboradas por Isobe y col., incluyendo la instalación del grupo guanidinio, formación del hemiaminal y, en especial, la desprotección de la tricloroacetamida de C-8a (la utilización de medio básico epimeriza C-9), resultaron ser las más complicadas. Así, en las síntesis de 5,11-didesoxi-TTX (**LXI**) y 11-desoxi-TTX (**LXII**) optaron por transformar el grupo tricloroacetamida en guanidina, pasando previamente por intermedios tipo urea y carbodiimida, lo que requiere un número considerable de etapas. Más recientemente, en la síntesis de 8,11-didesoxi-TTX (**LXIII**) emplean un nuevo método de desprotección reductora de la tricloroacetamida con DIBAL-H, que requiere la formación del silil ortoéster de C-10, para después preparar la correspondiente guanidina en una única etapa por reacción de la amina libre con una isotiourea.

¹³⁸ En esta ocasión, se obtiene una mezcla de TTX y 4,9-anhidro-TTX en una proporción [2:3], respectivamente. Isobe indica que ambas especies son separables por HPLC empleando una columna de intercambio iónico y que la forma 4,9-anhidro se puede transformar mayoritariamente en TTX mediante su tratamiento con TFA-*d* 1% en D_2O .

E.2.3. Síntesis de (-)-TTX de Du Bois y col.

En junio de 2003, apenas cinco meses después de que lo hiciera el grupo de Isobe, Du Bois y col. publicaron una nueva síntesis total asimétrica de (-)-TTX (**1**, Esquema I.28).¹³⁹ En esta aproximación, la estrategia utilizada para instalar los centros estereogénicos tetrasustituidos C-6 y C-8a del producto natural se basa en dos etapas de activación de enlaces C-H catalizadas por rodio, que implican la inserción de un carbeno y un nitreno, respectivamente.

El ácido D-isoascórbico (**LXXVII**) elegido como material de partida quiral contiene estratégicamente dos de los centros estereogénicos de la (-)-TTX (C-6 y C-7), así como cuatro de sus ocho átomos de oxígeno. Además, la configuración de C-7 proporciona el estereocontrol necesario durante la reacción aldólica entre el oxalacetato **LXXX** y el aldehído **LXXIX**, accesible desde **LXXVII** en cinco etapas,¹⁴⁰ para generar diastereoselectivamente la butenolida **LXXXI** (siendo la adición del enolato de **LXXX** *anti* al silil éter de **LXXIX**). En este proceso se incorporan otros dos de los futuros oxígenos de la TTX, lo que reduce al mínimo el número de etapas de oxidación ha emplear a lo largo de la síntesis (Esquema I.28).

La formación del esqueleto carbonado ciclohexánico del producto natural se lleva a cabo empleando una reacción de inserción C-H intramolecular de un carbeno de rodio¹⁴¹ derivado de la α -diazocetona **LXXXII**, obtenida en cuatro etapas desde el éster bencílico **LXXXI** por adición de diazometano (Esquema

¹³⁹ Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.

¹⁴⁰ La amida **LXXVIII** (Esquema I.28), sustrato de partida de la síntesis en la publicación original y precursor directo del aldehído **LXXIX**, es preparada por Du Bois y col. a partir del ácido D-isoascórbico (**LXXVII**) en cuatro etapas (vía γ -lactona del ácido D-eritrónico), aunque no especifican ni las condiciones de reacción empleadas ni los rendimientos obtenidos [ver: (a) Carreira, E.M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106-8125. (b) Cohen, N; Banner, B.L.; Lopresti, R.J.; Wong, F.; Rsoenberg, M.; Liu, Y-Y.; Thom, E.; Liebmann, A.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3661-3672].

¹⁴¹ Para una revisión bibliográfica reciente sobre la inserción de carbenos metálicos a enlaces C-H, ver: Davies, H.M.L.; Beckwith, R.E.J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2903.

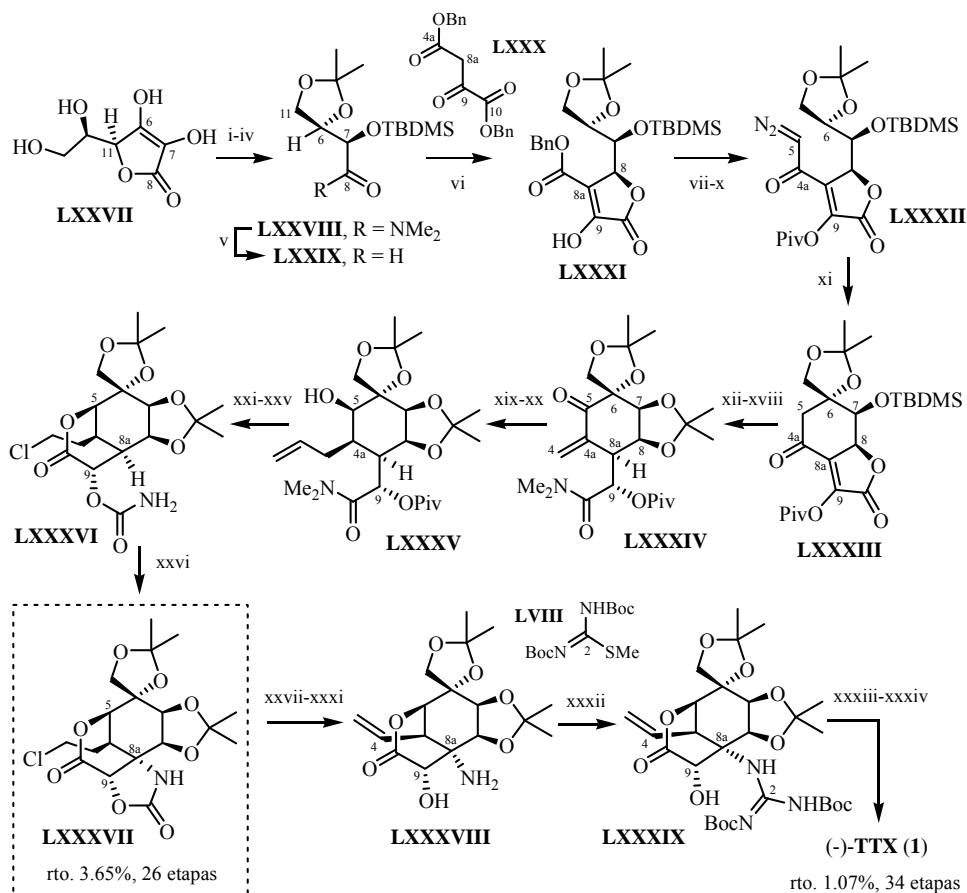
I.28). La descomposición del grupo diazo de C-5 catalizada por un complejo Rh-acetamida ($\text{Rh}_2(\text{HNCOCPH}_3)_4$) da lugar, exclusivamente, a la ciclohexanona **LXXXIII** con retención de la configuración del carbono tetrasustituído C-6.

A partir de la ciclohexanona **LXXXIII** se prepara la δ -lactona **LXXXVI**, que incorpora en C-9 el carbamato primario requerido para la posterior aminación de C-8a (Esquema I.28), mediante una secuencia de catorce etapas que implican: a) una hidrogenación selectiva del doble enlace $\Delta^{8a,9}$ por la cara convexa de la butenolida **LXXXIII**; b) una olefinación tipo Tebbe ($\text{Zn/TiCl}_4/\text{CH}_2\text{I}_2$)¹⁴² en la que se introduce el carbono C-4, seguida de la oxidación alílica de C-5, proporciona la cetona α,β -insaturada **LXXXIV**; y c) a través de la adición conjugada de un vinil cuprato sobre **LXXXIV** y la reducción de la cetona intermedia, ambas de forma diastereoselectiva, se obtiene el alcohol **LXXXV**, cuya lactonización está facilitada por la disposición axial del hidroxilo nucleófilo de C-5 (único oxígeno de TTX introducido por oxidación). En todas estas transformaciones, la conformación cóncavo-convexa de los sistemas bicíclicos tipo *cis*-perhidroindano generados, como la butenolida inicial **LXXXIII** o el 7,8-acetonido **LXXXIV** intermedio, controla la estereoselectividad observada en la instalación de los centros estereogénicos C-4a, C-5, C-8a y C-9 del anillo de ciclohexano.

Como ya se ha apuntado, la aminación de C-8a se lleva a cabo mediante un proceso de inserción C-H intramolecular del nitreno de rodio generado mediante el tratamiento oxidativo ($\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{MgO}$), catalizado por un complejo Rh-acetamida ($\text{Rh}_2(\text{HNCOCF}_3)_4$), del correspondiente carbamato **LXXXVI**.¹⁴³ La inserción del nitreno en el enlace C-H del metino C-8a es estereoespecífica, dando lugar a la oxazolidinona **LXXXVII** con retención de su configuración (Esquema I.28).

¹⁴² Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668-2670.

¹⁴³ Sobre la metodología desarrollada por el grupo de Du Bois para la conversión de carbamatos a oxazolidinonas mediante una reacción de inserción C-H catalizada por Rh(II), ver: Espino, C.G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.



Clave: (i) H₂O₂, K₂CO₃; y luego HCl; (ii) Me₂NH, MeOH; (iii) (MeO)₂CMe₂, *p*-TsOH; (iv) Sililación (no aportan datos); (v) DIBAL-H, *n*-BuLi, THF/hexano; (vi) **LXXX**, NaOAc, THF; (vii) *t*-BuCOCl, py, THF (85%, 3 etapas); (viii) H₂, Pd-C, THF (88%); (ix) (COCl)₂, DMF, THF; (x) CH₂N₂, CH₂Cl₂ (63-70%, 2 etapas); (xi) Rh₂(HNCOCPh₃)₄ 1.5% mol, CCl₄; (xii) NH₃·BH₃, CH₂Cl₂/MeOH (75%, 2 etapas); (xiii) H₂ (1200 psi), Rh-C 5% mol, TFA/MeOH; (xiv) Me₂C(OMe)₂, *p*-TsOH, THF (77%, 2 etapas); (xv) Me₂NH, THF (83%); (xvi) (*n*-Pr₄N)RuO₄, NMO, tamiz 4Å, CH₂Cl₂ (94%); (xvii) Zn, TiCl₄, CH₂Cl₂, PbCl₂ cat., THF (72%); (xviii) Ph₂Se₂, PhIO₂, py, C₆H₅Cl, 100 °C (70%); (xix) H₂C=CHMgBr, CuI, THF; (xx) *t*-BuNH₂·BH₃, (CH₂Cl)₂ (77%, 2 etapas); (xxi) *t*-BuCO₂H, C₆H₅Cl, 200 °C; (xxii) NaOMe, THF/MeOH (78%, 2 etapas); (xxiii) Cl₃CC(O)NCO, CH₂Cl₂; y luego Zn, MeOH (93%); (xxiv) O₃, CH₂Cl₂/MeOH; y luego NaBH₄ (83%); (xxv) MsCl, py, (CH₂Cl)₂ (86%); (xxvi) Rh₂(HNCOCF₃)₄ 10% mol, PhI(OAc)₂, MgO, C₆H₆, 65 °C (77%); (xxvii) NaSePh, THF/DMF (77%); (xxviii) *m*-CPBA; py, (CH₂Cl)₂, 55 °C (92%); (xxix) Boc₂O, Et₃N, DMAP, THF; (xxx) K₂CO₃, THF/MeOH, 84% (2 etapas); (xxxi) H₂O, 110 °C (95%); (xxxii) **LVIII**, HgCl₂, Et₃N, MeCN/CH₂Cl₂ (80%); (xxxiii) O₃, CH₂Cl₂/MeOH; y luego Me₂S; (xxxiv) TFA/H₂O (65%, TTX y 4,9-anhidro-TTX [1:1 → 4:1]).

Esquema I.28. Síntesis asimétrica de (-)-TTX de Du Bois y col.¹³⁹

El intermedio **LXXXVII**, obtenido con un 3.65% de rendimiento a partir de la amida **LXXVIII** (26 etapas), contiene todos los centros estereogénicos que presenta el *core* ciclohexánico de (-)-TTX (**1**).

Una vez introducido el nitrógeno N-1 sobre C-8a, la hidrólisis del carbamato cíclico de **LXXXVII** libera el correspondiente amino-alcohol **LXXXVIII**, cuyo tratamiento con la isotiourea **LVIII** en presencia de HgCl₂ conduce al derivado guanidínico *N*-Boc protegido **LXXXIX** (Esquema I.28).

Por último, la obtención del aldehído de C-4 por ozonólisis del grupo vinilo de **LXXXIX**, seguida de una desprotección general en medio ácido (TFA/H₂O), promueve la formación del hemiaminal cíclico (en el que participa la guanidina) y del ortoéster (que conforma la estructura de dioxadamantano) característicos de TTX (**1**).¹⁴⁴ Con ello, Du Bois y col. completan la síntesis total de (-)-TTX (**1**) en 34 etapas a partir del ácido D-isoascórbico (**LXXVII**), con un rendimiento global de 1.07% desde la amida **LXXVIII**.¹⁴⁵

E.2.4. Síntesis de *rac*-TTX de Sato y col

En 2005, Sato y col. completaron una nueva síntesis total del racémico de TTX (*rac*-**1**) empleando como sustrato de partida *mio*-inositol (**XC**),¹⁴⁶ compuesto *meso* cuyo esqueleto de ciclohexano hexahidroxilado comparte tres centros estereogénicos (C-5, C-7 y C-8) con el producto natural (Esquema I.29).¹⁴⁷

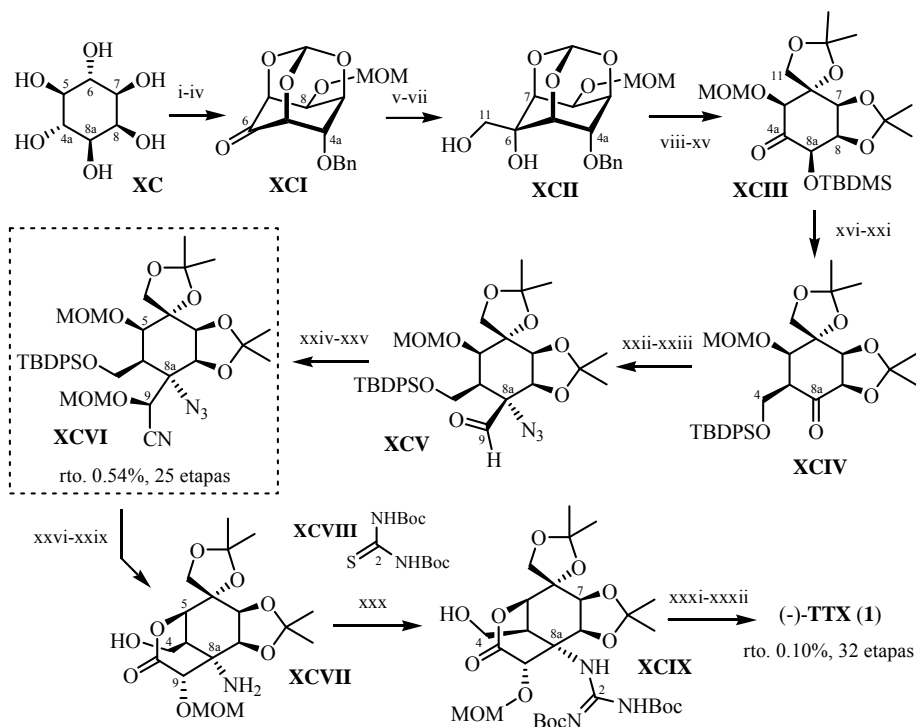
¹⁴⁴ Finalmente, Du Bois obtiene una mezcla equimolecular de (-)-TTX (**1**) y 4,9-anhidro-TTX que, según indica, puede ser enriquecida en TTX, hasta una proporción [4:1], si se mantiene en medio ácido acuoso (TFA/H₂O) durante cinco días.

¹⁴⁵ Los autores no aportan datos sobre el rendimiento de las cuatro primeras etapas de la síntesis, en las cuales preparan la amida **LXXVIII** a partir de ácido isoascórbico (**LXXVII**).

¹⁴⁶ Sato, K.; Akai, S.; Sugita, N.; Ohsawa, T.; Kogure, T.; Shoji, H.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7496-7504.

¹⁴⁷ Por otro lado, Sato y col. han empleado una estrategia similar en una aproximación sintética a la (-)-TTX (**1**) enantioméricamente pura que parte de D-glucosa, ver: Sato, K.; Kajihara, Y.; Nakamura, Y.; Yoshimura, J. *Chem. Lett.* **1991**, 1559-1562.

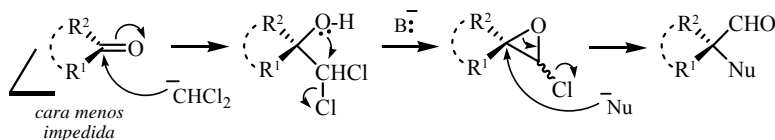
La estrategia empleada para incorporar sucesivamente los centros estereogénicos C-6, C-4a y C-8a, con la sustitución y estereoquímica propia de TTX (**1**), implica la oxidación a cetona de los hidroxilos de dichas posiciones y su homologación posterior por adición estereocontrolada del nucleófilo adecuado.



Clave: (i) $\text{CH}(\text{OEt})_3$, *p*-TsOH, DMF (70%); (ii) NaH, BnBr, DMF (81%); (iii) MOM-Cl, *i*-Pr₂EtN, CH_2Cl_2 (74%); (iv) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et₃N, CH_2Cl_2 (cuant.); (v) LDA, CH_2Cl_2 (76%); (vi) *n*-Bu₄NOH, DMSO; (vii) NaBH₄, MeOH (81%, 2 etapas); (viii) NaH, BnBr, DMF (89%); (ix) HCl 0.1M, MeOH (97%); (x) TBDMSCl, imidazol, DMF (62%); (xi) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PPTS, CH_2Cl_2 (93%); (xii) $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$, P₂O₅, CH_2Cl_2 (75%); (xiii) H₂, Pd(OH)₂-C 10%, EtOH (88%); (xiv) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PPTS, CH_2Cl_2 (99%); (xv) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et₃N, CH_2Cl_2 (95%); (xvi) $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, Et₂O (63%); (xvii) NaH, THF (79%); (xviii) BH_3 -THF, NaOH aq.; y luego H₂O₂ aq.; (xix) TBAF, CH_2Cl_2 (74%, 2 etapas); (xx) TBDPSCl, imidazol, DMF (99%); (xxi) peryodinano Dess-Martin, CH_2Cl_2 (99%); (xxii) LDA, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (79%); (xxiii) NaN₃, 15-corona-5, DMSO (63%); (xxiv) TMSCN, Et₃N, MeOH (45% y 29% de 9-*epi*); (xxv) $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$, P₂O₅, CH_2Cl_2 (93%); (xxvi) DIBAL-H, CH_2Cl_2 (87%); (xxvii) CrO₃-H₂SO₄, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$ (90%); (xxviii) H₂, Pd-C 10%, EtOH (cuant.); (xxix) TBAF, THF (90%); (xxx) **XCVIII**, HgCl₂, Et₃N, DMF (72%); (xxxi) PCC, CH_2Cl_2 ; (xxxii) a) HCl 4 M, dioxano; b) TFA 30%, H₂O; c) AcOH 4%, H₂O (30% TTX y 5% 4,9-anhidro-TTX, 2 etapas).

Esquema I.29. Síntesis de *rac*-TTX de Sato y col.¹⁴⁶

En este sentido, la adición estereoselectiva del diclorometil-litio a las cetonas en C-6 y C-8a por su cara menos impedida, seguida de la apertura regioselectiva del espiro- α -cloroepóxido intermedio por el ataque nucleófilo de un hidróxido o una azida, respectivamente, conduciría a los correspondientes α -hidroxialdehído y α -azidoaldehído homólogos (Esquema I.30).¹⁴⁸



Esquema I.30. Método general de homologación de cetonas, vía espiro- α -cloroepóxidos, desarrollado por Sato y col.^{148,149}

La síntesis comienza con una reacción de 1,3,5-ortoformilación del *meso*-inositol **XC** (Esquema I.29), que fija la conformación del anillo de ciclohexano y permite diferenciar los tres grupos hidroxilos libres restantes para obtener la cetona **XCI** en cuatro etapas.

La cadena de hidroximetilo sobre C-6 se introduce mediante la adición estereoselectiva del anión del diclorometano (LDA/ CH_2Cl_2) a la cetona **XCI**, seguido del tratamiento con *n*-Bu₄NOH del derivado α -hidroxi-diclorometilo intermedio (Esquema I.30).¹⁴⁹ La reducción del aldehído generado con NaBH₄ proporciona el 1,2-diol **XCII** como un único estereoisómero (Esquema I.29).

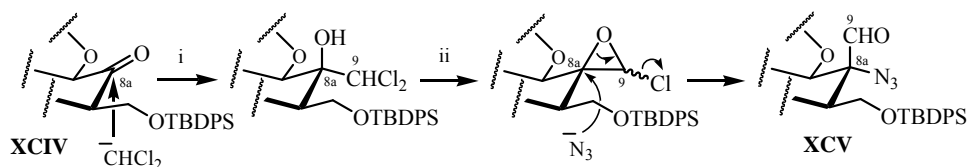
A partir del trioxaadamantano **XCII**, son necesarias catorce etapas para incorporar el carbono C-4 de TTX (Esquema I.29). Las ocho primeras se emplean

¹⁴⁸ Sobre la preparación y aplicaciones de espiro- α -cloroepóxidos, ver: (a) Sato, K.; Sekiguchi, T.; Hozumi, T.; Yamazaki, T.; Akai, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3087-3090. (b) Sato, K.; Suzuki, K.; Ueda, M.; Katayama, M.; Kajihara, Y. *Chem. Lett.* **1991**, 1469-1472.

¹⁴⁹ Sobre la metodología desarrollada por el grupo de Sato para preparar α -hidroxialdehídos a partir de α -hidroxidiclorometil derivados de cetonas, ver: (a) Sato, K.; Suzuki, K.; Ueda, M.; Kajihara, Y.; Hori, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 225-230. (b) Sato, K.; Yamamoto, Y.; Hori, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2799-2800. (c) Sato, K.; Suzuki, K.; Hashimoto, Y. *Chem. Lett.* **1995**, 83-84.

para obtener la ciclohexanona **XCIII** mediante una serie de manipulaciones de grupos protectores y la oxidación selectiva del alcohol de C-4a. Las seis siguientes, incluidas una olefinación de tipo Peterson, la posterior hidroboración del doble enlace generado y la oxidación de C-8a, implican la formación de la ciclohexenona **XCIV**, que presenta una cadena de hidroximetilo como precursor del aldehído C-4.

La ciclohexenona **XCIV** reacciona con LDA en diclorometano generando estereoselectivamente el correspondiente 2,2-dicloroetanol derivado (Esquema I.31), produciéndose el ataque nucleófilo del anión por la cara menos impedida del carbonilo de C-8a (*anti* a los oxígenos 1,3-diaxiales de C-3 y C-5). La formación del espiro- α -cloroepóxido y su posterior apertura por adición regioselectiva de un anión azida, dan lugar al α -azidoaldehído **XCV** que incorpora el nitrógeno N-1 sobre C-8a.



Clave: (i) LDA, CH_2Cl_2 , THF (79%); (ii) NaN_3 , éter 15-corona-5, DMSO (63%).

Esquema I.31. Preparación estereoselectiva del α -azido-aldehído **XCV** desde la ciclohexenona **XCIV** (a través de un α -cloroepóxido espiránico intermedio).

La reacción del aldehído **XCV** con $\text{TMSCN}/\text{Et}_3\text{N}$ genera de forma estereoselectiva la cianhidrina **XCVI** termodinámicamente más estable, incorporando el futuro carbono carboxílico C-10 como un grupo ciano (Esquema I.29). Dicha cianhidrina contiene todos los centros estereogénicos del *core* ciclohexánico de *rac*-TTX (incluido C-9) con la estereoquímica correcta y es obtenida a partir de *mio*-inositol (**XC**) con un rendimiento de 0.54% en 25 etapas.

Tras una serie de reacciones de reducción y desprotección, se obtiene la

δ -lactona **XCVII** que posee una amina libre en C-8a y cuyo tratamiento con la tiourea **XCVIII** en presencia HgCl_2 y Et_3N permite incorporar el grupo guanidinio de **XCIX** (Esquema I.29).

Para terminar, después de generar el aldehído en C-4 por oxidación del alcohol **XCIX** con PCC, la desprotección general en medio ácido conlleva la formación tanto del hemiaminal como del ortoéster presentes en la TTX (**1**, Esquema I.29).¹⁵⁰ De este modo, Sato y col. completan la síntesis total del *rac*-TTX (*rac-1*) con un rendimiento global del 0.10% en 32 etapas, siendo mucho menos eficiente que la síntesis diseñada por el grupo de Kishi 33 años antes.

E.2.5. Tabla-Resumen de las Síntesis Totales de TTX

A modo de resumen, en la Tabla I.7 se recogen los aspectos sintéticos más significativos de las cinco síntesis totales de TTX (**1**) publicadas hasta la fecha. Todas ellas son secuencias largas (32-72 etapas) y siguen una estrategia lineal. Además, la eficiencia de la síntesis de *rac*-TTX de Kishi y col. (rto. global de 0.48%) sólo es superada por la aproximación a la (-)-TTX enantioméricamente pura desarrollada por el grupo de Du Bois (rto. global de 1.07%).

Actualmente, debido a su actividad farmacológica y potencial aplicación terapéutica ha aumentado el interés por elaborar una síntesis total de TTX (**1**) alternativa, rentable y eficiente, que: a) por un lado, permita acceder a nuevos análogos (naturales o no), tanto racémicos como enantioméricamente puros, útiles para estudiar su actividad biológica; y b) por otro, pueda ser utilizada para la producción industrial de TTX, ya que ésta se aísla en pequeñas cantidades y su fuente natural (algunas especies de peces globo)¹⁵¹ es de difícil renovación.

¹⁵⁰ Finalmente, se aísla una mezcla de *rac*-TTX y *rac*-4,9-anhidro-TTX en una proporción [3:1], respectivamente.

¹⁵¹ Para extraer ~ 90 mg de TTX (**1**) son necesarios entre 45 y 90 Kg de ovarios de algunas especies de pez globo del género *Takifugu*.

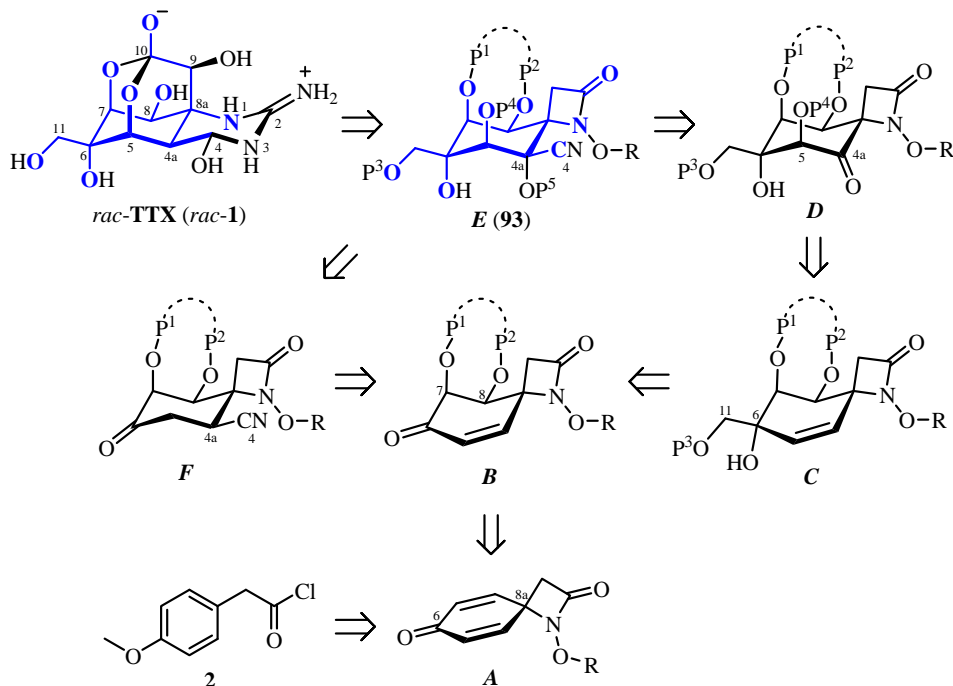
<i>Síntesis</i>	<i>rac</i> -TTX	(-)-TTX	(-)-TTX	(-)-TTX	<i>rac</i> -TTX
<i>Autor</i>	Kishi y col.	Isobe y col.	Isobe y col.	Du Bois y col.	Sato y col.
<i>Referencia</i>	<i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1972 , <i>94</i> , 9217-9222.	<i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2003 , <i>125</i> , 8798-8805.	<i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2004 , <i>43</i> , 4782-4785.	<i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2003 , <i>125</i> , 11510-11511.	<i>J. Org. Chem.</i> 2005 , <i>70</i> , 7496-7504.
<i>Nº etapas</i>	34	72	39	34	32
<i>Rto. global</i>	0.48%	0.17%	0.26%	1.07% (30 etapas)	0.10%
<i>Sustrato de partida</i>	5-acetiltoluhidroquinona	2-acetoxi-tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal	levoglucososa	ácido D-isoscórbico	<i>mio</i> -inositol
<i>Aspectos clave de la síntesis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Generación del esqueleto ciclohexánico mediante una reacción Diels-Alder. • Control cíclico en la formación de 6 centros estereogénicos. • Introducción del N de C-8a por una transposición de Beckmann. • Instalación del centro cuaternario C-6 mediante una apertura de epóxido intramolecular promovida por un carboxilato. • Fuente guanidina: ditiocarbomimidato • Sólo grupos protectores acetilo y cetil. 	<ul style="list-style-type: none"> • Formación del esqueleto ciclohexánico siguiendo la secuencia: acoplamiento Sonogashira, transposición de Claisen y condensación aldólica intramolecular. • Introducción del N de C-8a (protegido como tricloacetamida) por una transposición de Overman. • Utilización de un acetileno como equivalente sintético de ácido carboxílico. • Instalación del centro cuaternario C-6 mediante una apertura de epóxido intramolecular promovida por un carboxilato. • Fuente guanidina: isotiourea • Esta estrategia permite sintetizar desoxi análogos desde un intermedio común. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inserción de carbonos y nitrenos a enlaces C-H no activados utilizando Rh como catalizador. • Formación del esqueleto ciclohexánico y el centro cuaternario C-6 mediante una adición aldólica de oxalacetato, seguida de la inserción intramolecular de un Rh-carbeno. • Introducción del N de C-8a por inserción intramolecular de un Rh-nitreno. • O-5 es el único oxígeno introducido por oxidación. • Aldehído C-4 enmascarado como grupo vinilo. • Fuente guanidina: isotiourea 	<ul style="list-style-type: none"> • Esqueleto ciclohexánico incorporado en el sustrato. • Ortoformilación inicial permite la desimetrización del compuesto <i>meso</i>. • Generación de los centros cuaternarios C-6 y C-8a mediante la apertura regio- y estereoselectiva del correspondiente epóxido α-cloroepóxido derivado (equivalente sintético de hidroximetilo) promovida por un hidróxido (OH en C-6) o una azida (N en C-8a), respectivamente. • Introducción de C-4 vía olefinación de Peterson y de C-9 como cianhidrina. • Fuente guanidina: tiourea 	

Tabla I.7. Síntesis Totales de Tetrodotoxina (TTX, 1) publicadas hasta la fecha.

OBJETIVO Y PLAN DE TRABAJO

OBJETIVOS

El objetivo práctico de la presente Memoria consiste en la síntesis total del racémico del *core* de la tetrodotoxina (*rac*-TTX, *rac*-1),¹ estructuras **E**. Para conseguirlo se desarrollará el siguiente esquema retrosintético (Esquema A):



Clave: P¹⁻⁵ = grupos protectores; R = resto alquilo.

Para **93**: R = Bn; P¹ = P² = TIPDS; P³ = Bz; P⁴ = TBDMS; P⁵ = H.

Esquema A. Esquema retrosintético de *rac*-TTX (*rac*-1) (se resalta en color azul la estructura del *core* de TTX).

¹ Utilizaremos la palabra inglesa *core* para definir la estructura carbonada que presenta, con la disposición estereoquímica adecuada, los átomos de carbono y los grupos funcionales esenciales de la molécula objetivo de la síntesis. Así, consideraremos como *core* de la TTX a su esqueleto de ciclohexano altamente funcionalizado que incorpora, con la estereoquímica relativa apropiada, el puente carbonado del ortoéster (C-9 y C-10), los carbonos convenientemente sustituidos C-4 y C-11, el nitrógeno que soporta el grupo guanidinio (N-1) y las posiciones oxigenadas C-5, C-6, C-7 y C-8.

La síntesis del *core* de *rac*-TTX se realiza a partir de las estructuras **A**, compuestos *meso* cuyo esqueleto carbonado es precursor de ocho (C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9 y C-10) de los once carbonos presentes en *rac*-TTX.

Las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas, estructuras **A**, se prepararán mediante reacción intramolecular de desaromatización oxidativa de las correspondientes *N*-alcoxiámidas del cloruro de 4-metoxifenilacetilo (**2**).

A continuación, la desimetrización diastereoselectiva de las estructuras **A** por reacción de dihidroxilación y posterior protección selectiva, generará ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B**, racémicas con las posiciones C-7(*S**) y C-8(*S**) oxigenadas en *anti* al nitrógeno N-1, tal como se encuentran en *rac*-TTX.

El carbono convenientemente oxigenado C-11 y el grupo hidroxilo de C-6(*R**) se introducirán de forma estereocontrolada a partir de las enonas **B**, mediante una reacción de Wittig y posterior dihidroxilación regioselectiva del dieno resultante, para dar lugar a las ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C**, que presenta nueve de los carbonos de *rac*-TTX.

Posteriormente, se preparan las ciclohexanona-espiro- β -lactamas altamente funcionalizadas, estructuras **D**, mediante un proceso de oxidación de los ciclohexenos antes mencionados, estructuras **C**, que debe conseguir la introducción regioselectiva de un grupo carbonilo en C-4a y estereoselectiva de un grupo hidroxilo en C-5(*S**).

Por último, la introducción del carbono C-4 por reacción de las estructuras **D** con distintos agentes de cianación, completará la síntesis del *core* de *rac*-TTX, estructuras **E**.

Estas estructuras **E** poseen un esqueleto carbonado que coincide en diez (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9, C-10 y C-11) de los once carbonos

presentes en la TTX y contienen, con la disposición estereoquímica adecuada, la funcionalidad propia de ésta.

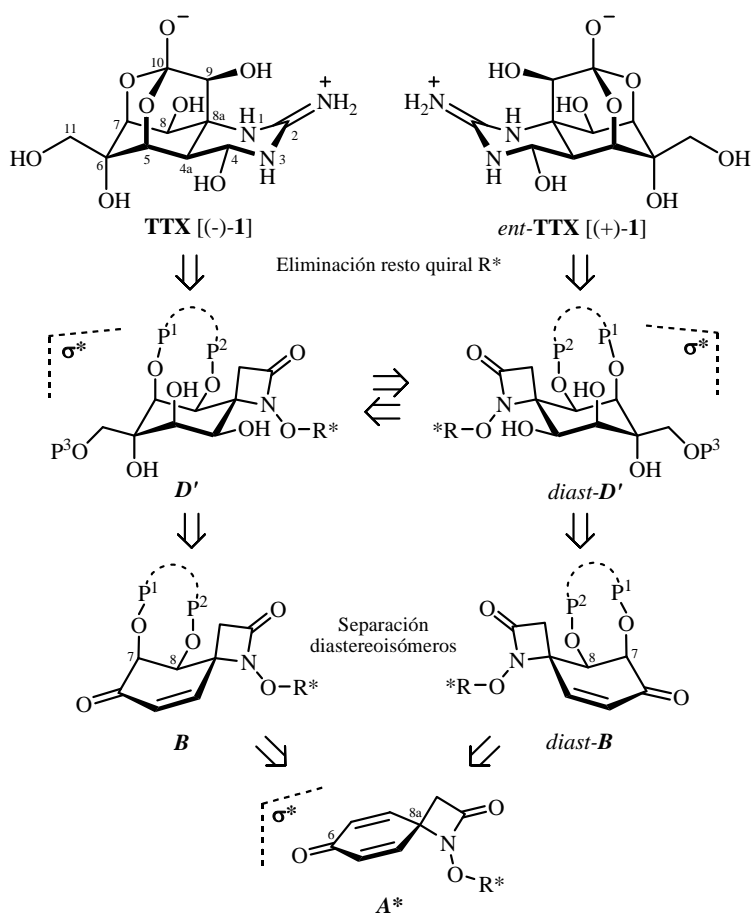
Por otra parte, las estructuras **E** presentan la funcionalidad adecuada para incorporar el grupo guanidinio, el hidroxilo en C-9, el hemiaminal y el ortoéster, característicos de la TTX

Alternativamente, se examinará la introducción del carbono C-4 en las primeras etapas de la síntesis mediante adición 1,4 de cianuro a las ciclohexenonas **B**. La preparación de las estructuras **F** posibilitará el desarrollo de una nueva aproximación sintética al *core* de *rac*-TTX.

Además, esta Memoria pretende conseguir un segundo objetivo, que consiste en preparar ciclohexenona-espiro- β -lactamas enantioméricamente puras, estructuras **B**, que permitan llevar a cabo una síntesis diastereoselectiva y enantiodivergente² de los dos enantiómeros de la TTX según un esquema retrosintético equivalente al desarrollado para la síntesis del racémico, *rac*-TTX (Esquema B).

Para ello, se utilizará como producto de partida una ciclohexadienona-espiro- β -lactama que presenta un centro estereogénico en el sustituyente *N*-alcoxilo, estructura de tipo **A** quiral (**A***) (Esquema B). Dicho sustituyente actuará como un auxiliar quiral y se eliminará en etapas posteriores de la síntesis.

² La presencia de un plano de quiralidad (σ^*) en el producto de partida o en cualquiera de los intermedios del plan sintético, es condición necesaria y suficiente para asegurarse un diseño enantiodivergente. Una vez elegido el intermedio que contiene el plano de quiralidad, por ejemplo, cambiando el orden de las reacciones a cada lado del dicho plano, se pueden obtener ambos enantiómeros de la molécula objetivo a partir de un enantiómero del sustrato de partida. Ver: (a) Hudlicky, T.; Price, J.D.; Rulin, F.; Tsunoda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9439-9440. (b) Hudlicky, T.; Reed, J.W. en *Advances in Asymmetric Synthesis*; Hassner, A., Ed.; JAI Press Inc.: Greenwich, 1995; vol. 1, p. 271-312.



Clave: *ent*-TTX = enantiómero de la TTX; *diast-B* = diastereoisómero de *B*; *A** = estructura *A* quiral; P¹⁻³ = grupos protectores; R* = resto alquilo quiral; σ^* = plano de quiralidad (diastereoselección).

Esquema B. Esquema retrosintético diastereoselectivo y enantiodivergente de los dos enantiómeros de la TTX.

La funcionalización de la estructura *A**, que contiene un plano de diastereoselección³ (σ^*), generará dos diastereoisómeros separables por métodos físicos, *B* y *diast-B*, ambos ópticamente activos (Esquema B). Una vez separados,

³ Un plano de diastereoselección es aquel plano de quiralidad que relaciona caras diastereotópicas. Sin embargo, un plano de quiralidad es considerado de enantioselectión cuando las caras que relaciona son enantiotópicas.

cada uno de estos diastereoisómeros podrán ser utilizados para sintetizar, de forma independiente, cada uno de los enantiómeros de la TTX siguiendo la misma secuencia sintética que la establecida para preparar *rac*-TTX (Esquema A).

Por otro lado, los intermedios avanzados *D'* y *diast-D'*, que también contienen un plano de quiralidad (σ^*), se podrían interconvertir mediante procesos regioselectivos de protección y desprotección de los grupos hidroxilos, lo cual implicaría el paso de un espacio diastereomérico al otro (Esquema B).

PLAN DE TRABAJO

Debido a que el objetivo práctico de la presente Memoria es la síntesis del *core* de *rac*-TTX, estructura **E**, de acuerdo con el esquema retrosintético mostrado en el Esquema A, su consecución implica el siguiente plan de trabajo:

1. Preparación de ciclohexadienona-espiro- β -lactamas, estructuras **A**.
2. Funcionalización de las posiciones C-7 y C-8: Preparación de ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B**.
3. Introducción del carbono oxigenado C-11 y funcionalización de la posición C-6: Preparación de ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C**.
4. Funcionalización de las posiciones C-4a y C-5: Preparación de ciclohexanona-espiro- β -lactamas, estructuras **D**.
5. Introducción del carbono C-4: Preparación de ciclohexano-espiro- β -lactamas altamente funcionalizadas, estructuras **E**.

Por otra parte, este plan de trabajo se amplía con:

6. Preparación de ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B**, enantioméricamente puras. Estableciendo, de esta forma, las primeras etapas de una síntesis diastereoselectiva de ambos enantiómeros de la TTX (Esquema B, *Objetivos*).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

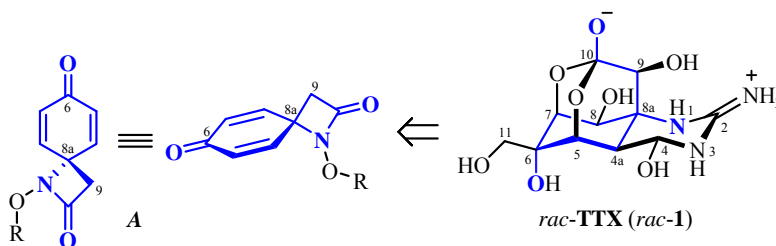
CAPÍTULO 1 _____

***SÍNTESIS DE CICLOHEXADIENONA-ESPIRO- β -LACTAMAS,
ESTRUCTURAS A. SUSTRATOS DE PARTIDA***

1. SÍNTESIS DE CICLOHEXADIENONA-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS A. SUSTRATOS DE PARTIDA

De acuerdo con el esquema retrosintético propuesto en el apartado de *Objetivos* (Esquema A), las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas, estructuras A, serán los primeros intermedios a sintetizar.

Desde un punto de vista sintético, las estructuras *meso* A constituyen un buen sustrato de partida para la síntesis de *rac*-TTX (*rac*-1), ya que sus esqueletos carbonados son precursores directos de ocho (C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9 y C-10) de los once carbonos presentes en *rac*-1 y contienen el futuro nitrógeno N-1 (Esquema 1.1).¹ Además, poseen la funcionalidad adecuada para permitir la incorporación tanto de los oxígenos de las posiciones C-5, C-7 y C-8, como de los carbonos C-2, C-4 y C-11, integrantes de *rac*-TTX (*rac*-1).



Clave: R = resto alquilo; numeración de acuerdo con TTX.

Esquema 1.1. Relación estructural entre *rac*-TTX (*rac*-1) y las estructuras A (en color azul se destaca el esqueleto común entre ambas).

Desde un punto de vista farmacológico, las estructuras A son intrínsecamente interesantes debido a la potencial actividad antibiótica que les confiere su peculiar esqueleto de espiro- β -lactama.

¹ El puente carbonado C(9)-C(10) de *rac*-TTX (*rac*-1) y su nitrógeno de la posición N-1 se encuentran enmascarados como una β -lactama.

La eficacia terapéutica de las β -lactamas en el tratamiento de infecciones bacterianas las ha convertido en una de las familias de compuestos químicos que más se han estudiado desde diferentes áreas del conocimiento científico.²

Existen numerosos procedimientos sintéticos para la preparación de β -lactamas a partir de una gran diversidad de sustratos de partida.³ De todos ellos, la condensación de iminas con enolatos metálicos de ésteres (por ejemplo, reactivos de Reformatsky),⁴ la cicloadición de isocianatos y alquenos,⁵ la reacción de carbenos de cromo con iminas,⁶ la ciclación de β -amino ácidos⁷ e hidroxamatos,⁸ y en particular, la reacción de Staudinger de cicloadición de iminas con cetenas o precursores de cetenas (un cloruro de ácido en presencia de una base terciaria),⁹ son las aproximaciones más frecuentemente empleadas para la construcción de anillos de 2-azetidiona.

² (a) *The Organic Chemistry of β -Lactams*; Georg, G.I., Ed.; VCH: New York, 1993. (b) *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*; Morin, M.B.; Gorman, M., Eds.; Academic Press: New York, 1982. (c) Nau, R.; Eiffert, A. *Clin. Microb. Rev.* **2002**, *15*, 95-110.

³ Para revisiones generales de métodos de preparación de β -lactamas, ver: (a) Ogliaruso, M.A.; Wolfe, J.F. en *Synthesis of Lactones and Lactams*; Patai, S.; Rappoport, Z., Eds.; Wiley: Chichester, 1993; p. 132-252. (b) *The Organic Chemistry of β -Lactams*; Georg, G.I. Ed.; VCH: New York, 1993. (c) Ghosez, L.; Marchand-Brynaert, J. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; vol. 5, p. 85-122. (d) Koppel, G.A. en *Small Ring Heterocycles*; Hassner, A. Ed.; Wiley: New York, 1983; vol. 42, p. 219-441. (e) France, S.; Weatherwax, A.; Taggi, A.E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592-600.

⁴ (a) Hart, D.J.; Ha, D-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447-1465. (b) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563-572.

⁵ (a) Chmielewski, M.; Kaluza, Z.; Furman, B. *Chem. Commun.* **1996**, 2689-2696. (b) Para una revisión bibliográfica sobre los usos sintéticos del clorosulfonil-isocianato, ver: Rasmussen, J.K.; Hassner, A. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 389-408.

⁶ (a) Hegedus, L.S. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 299-305. (b) Para una revisión bibliográfica sobre la aplicación de reactivos organometálicos en síntesis de β -lactamas, ver: Barrett, M.A.; Sturgess, M.A. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5615-5652.

⁷ Ternansky, R.J.; Morin, J.M. en *The Organic Chemistry of β -Lactams*; Georg, G.I. Ed.; VCH: New York, 1993; p. 259-267.

⁸ Miller, M.J. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 49-56.

⁹ (a) Primera síntesis de una β -lactama por combinación directa de una cetena aislada con una imina: Staudinger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51-123. (b) Para una revisión bibliográfica de la reacción de Staudinger asimétrica, ver: Palomo, C.; Aizpurua, J.M.; Gamboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223-3225. (c) Para ejemplos de reacción de Staudinger usando

Esta gran accesibilidad sintética a las β -lactamas ha permitido su empleo metodológico como sustrato de partida en la preparación de otros productos de interés, como son, por ejemplo, los α - y β -aminoácidos no proteínogénicos.¹⁰

La mayoría de los antibióticos β -lactámicos son de estructura policíclica¹¹ y son continuos los esfuerzos realizados para sintetizar nuevos esqueletos de β -lactamas que incrementen su actividad biológica. Recientemente, las espiro- β -lactamas han adquirido importancia debido a su potencial interés farmacológico.¹² Así, por ejemplo, se ha descrito su comportamiento como precursores de peptidomiméticos de giro- β ,¹³ en la preparación de β -amino ácidos α,α -disustituidos¹⁴ y en la síntesis de algunos productos naturales (inhibidores de la absorción de colesterol).¹⁵

En la actualidad, son varios los métodos de síntesis de espiro-lactamas descritos en la literatura.¹⁶ Sin embargo, para el caso concreto de las

otros componentes en lugar de iminas, como hidrazonas o carbodiimidas, ver: Martín-Zamora, E.; Ferrete, A.; Llera, J.M.; Muñoz, J.M.; Pappalardo, R.R.; Fernández, R.; Lassaletta, J.M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6111-6129. Sharma, S.D.; Pandhi, S.B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2196-2200. Belzecki, C.; Krawczyk, Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 302-303.

¹⁰ (a) Alcaide, B.; Almendros, P. *Synlett* **2002**, 381-393. (b) Palomo, C.; Aizpurua, J.M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Synlett* **2001**, 1813-1826. (c) Palomo, C.; Aizpurua, J.M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1763-1768. (d) Hatanaka, N.; Abe, R.; Ojima, I. *Chem. Lett.* **1982**, 445-448. (e) Para algunas revisiones de síntesis de amino ácidos, ver: Ojima, I. en *Advanced in Asymmetric Synthesis*; Hanssner, A., Ed.; JAI Press Inc.: Greenwich, 1995; vol. 1, p. 95-146. Manhas, M.S.; Wagle, D.R.; Chiang, J.; Bose, A.K. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1755-1802.

¹¹ (a) Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M.J.; Sierra, M.A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5743-5774. (b) Dürkheimer, W.; Blumbach, J.; Lattrell, R.; Scheunemann, K.H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 180-202.

¹² (a) Wu, G-Z.; Schering Corporation; Pat. WO 96/27587 (Sep. 12, 1996). (b) Georgiev, V.S.; Mullen, G. B.; Pennwalt Corporation; US Pat. 4,692,515 (Sep. 8, 1987).

¹³ Alonso, E.; López-Ortiz, F.; Del Pozo, C.; Peralta, E.; Macías, A.; González, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6333-6338.

¹⁴ (a) Alonso, E.; Del Pozo, C.; González, J. *Synlett* **2002**, 69-72. (b) Palomo, C.; Aizpurua, J.M.; Benito, A.; Galarza, R.; Khamrai, U.K.; Vazquez, J.; Pascual-Teresa, B.; Nieto, P.M.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3056-3058.

¹⁵ (a) Kambara, T.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9282-9285. (b) Wu, G.; Tormes, W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6412-6414.

¹⁶ (a) Csáky, A.G.; Medel, R.; Murcia, M.C.; Plumet, J. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1387-1396.

ciclohexadienona-espiro-lactamas, los procedimientos sintéticos más empleados están basados en la ciclación intramolecular de un ión nitrenio estabilizado.¹⁷

Existen dos métodos generales de generación de los adecuados iones *N*-alcoxi-*N*-acilnitrenio. El primero de ellos, consiste en el tratamiento de una *N*-cloro-*N*-alcoxi-amida con sales de metales de transición tales como el carbonato de plata¹⁸ o el acetato de zinc.¹⁹ Mientras que el segundo, implica la oxidación una *N*-alcoxi-amida con compuestos de yodo hipervalente²⁰ como el bis(trifluoroacetato)fenilyodo(III)²¹ (PIFA) o el [hidroxi(tosiloxi)yodo(III)]benceno²² (HTIB).

Una vez generado el ion nitrenio, se produce el ataque electrófilo intramolecular de éste sobre la posición *ipso* del grupo arilo que soporta a la amida, dando lugar a las correspondientes ciclohexadienona-espiro-lactamas (Esquema 1.2).²³

(b) Strauss, A.; Otto, H.-H. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *80*, 1823-1830. (c) Khasanov, A.B.; Ramirez-Weinhouse, M.M.; Webb, T.R.; Thiruvazhi, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5766-5769. (d) Cremonesi, G.; Dalla-Croce, P.; La Rosa, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 93-97. (e) Macías, A.; Alonso, E.; Del Pozo, C.; Venturini, A.; González, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7004-7012. (f) Arjona, O.; Csáky, A.G.; Murcia, M.C.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6405-6408. (g) Dalla-Croce, P.; La Rosa, C.; Rojas-Lima, S.; Farfam, N.; Santillan, R. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 2025-2035. (h) Anklam, S.; Liebscher, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6369-6384. (i) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Bindí, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2469-2474. (j) Boivin, J.; Yousfi, M.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5985-5988. (k) Le Blanc, S.; Pete, J.P.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1993-1996.

¹⁷ (a) Kikugawa, Y.; Kawase, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5728-5729. (b) Glover, S.A.; Goosen, A.; McClelland, W.; Schoonraad, J.L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2255-2260. (c) Glover, S.A.; Rowbottom, C.A.; Scott, A.P.; Schoonraad, J.L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7247-7262.

¹⁸ (a) Kawase, M.; Kitamura, T.; Kikugawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3394-3403. (b) Glover, S.A.; Goosen, A.; McClelland, C.W.; Schoonraad, J.L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2577-2592.

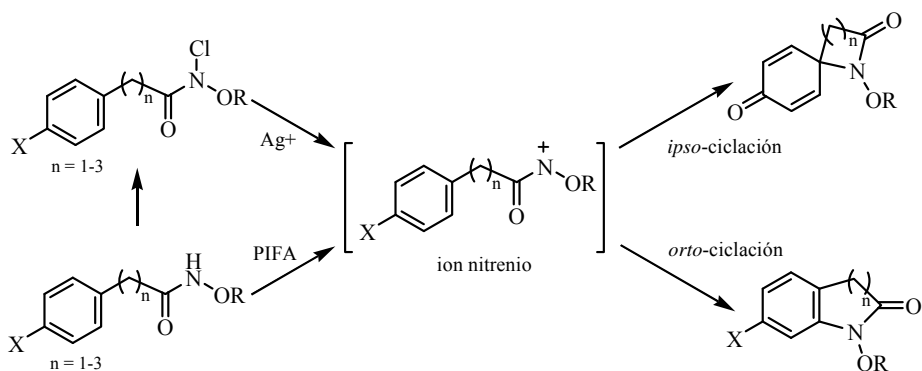
¹⁹ Kikugawa, Y.; Shimada, M.; Matsumoto, K. *Heterocycles* **1994**, *37*, 293-301.

²⁰ (a) Kikugawa, Y.; Nagashima, A.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Shiiya, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6739-6744. (b) Kikugawa, Y.; Kawase, M. *Chem. Lett.* **1990**, 581-582.

²¹ (a) Miyazawa, E.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Heterocycles* **2003**, *59*, 149-160. (b) Wardrop, D.J.; Burge, M.S.; Zhang, W.; Ortíz, J.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2587-2591.

²² Miyazawa, E.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5429-5432.

²³ Como ejemplos de la utilidad de ciclohexadieno-espiro-lactamas como intermedios en la síntesis de algunos productos de interés biológico, ver: (a) Wardrop, D.J.; Basak, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1053-1056. (b) Wardrop, D.J.; Wenming, Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2353-2356. (c)



Clave: X = grupo electrón-donador (OCH₃) o halógeno (efecto de retro-donación); R = resto alquilo.

Esquema 1.2. Ciclación de iones *N*-alcoxi-*N*-acilnitrenios.

El proceso de *ipso*-ciclación es desfavorable energéticamente ya que implica la pérdida de la aromaticidad del anillo bencénico, siendo competitiva la *orto*-ciclación intramolecular. Con el fin de promover el ataque *ipso* del ion nitrenio, las amidas empleadas como sustratos de partida suelen presentar sustituyentes electrón-donadores, tanto en la posición *para* aromática (normalmente un grupo metoxilo), como sobre el nitrógeno amídico (por ejemplo, un grupo alcoxi que estabilice el ion nitrenio).

El empleo de procesos de desaromatización, por ejemplo la reacción de Birch²⁴ o, más recientemente, los mediados por metales de transición,²⁵ es uno de los principales recursos tácticos de la síntesis orgánica.²⁶

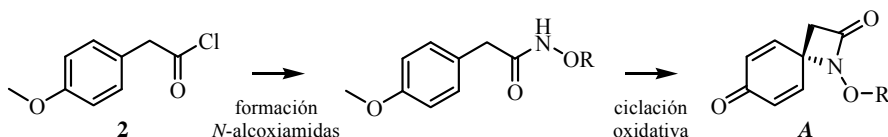
Ousner, M.; Braun, R.A.; Ciufolini, M.A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 765-767.

²⁴ Mander, C.N. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; vol. 8, p. 489-521.

²⁵ (a) Pape, A.R.; Kaliappan, K.P.; Kündig, E.P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2917-2940. (b) Bao, M.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 759-760. (c) Chordia, M.D.; Harman, W.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2725-2736. (d) Winemiller, M.D.; Harman W.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7835-7840.

²⁶ (a) Fuhrhop, J-H.; Penzlin, G. *Organic Synthesis*; Verlag Chemie: Weinheim, 1983. (b) Corey, E.J.; Min Cheng, X. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley: New York, 1989. (c) Como ejemplo, ver la síntesis de la eritronolida B de Corey y col.: Corey, E.J.; Trybulski, E.J.; Melvin Jr., L.S.; Nicolaou, K.C.; Secrist, J.A.; Lett, R.; Sheldrake, P.W.; Falck, J.R.; Brunelle,

En la presente Memoria, las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas, estructuras **A**, se prepararán mediante la ciclación intramolecular con desaromatización oxidativa de amidas tipo Weinreb²⁷ derivadas del 4-metoxifenilacetato (**2**) (Esquema 1.3).



Clave: R = resto alquilo.

Esquema 1.3. Secuencia sintética empleada en la preparación de las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas, estructuras **A**.

1.1. Preparación de N-Alcoxiámidas **4a-c**

Con objeto de evaluar el efecto de la sustitución del nitrógeno amídico en la posterior ciclación oxidativa, se prepararon tres amidas tipo Weinreb: la *N*-metoxiamida **4a**,²⁸ la *N*-aliloxiamida **4b** y la *N*-benciloxiamida **4c**. Además, la desprotección de sus respectivos grupos *N*-hidroxilo implicaría el uso de diferentes condiciones de reacción.²⁹

D.J.; Haslanger, M.F.; Kim, S.; Yoo, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4618-4620. Corey, E.J.; Kim, S.; Yoo, S.; Nicolaou, K.C.; Melvin Jr., L.S.; Brunelle, D.J.; Falck, J.R.; Trybulski, E.J.; Lett, R.; Sheldrake, P.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620-4622. (d) Para una revisión bibliográfica sobre la utilización de ciclohexadienonas en síntesis, ver: Magdziak, D.; Meek, S.J.; Pettus, T.R.R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1429.

²⁷ (a) Nahm, S.; Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818. (b) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Taddel, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2534-2537.

²⁸ La preparación de la *N*-alcoxiámida **4a** se describe en Ref. 18.

²⁹ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 3ª Ed., 1999. Todas las referencias a este libro que aparecen a lo largo de la presente Memoria corresponden a su tercera edición (1999). No obstante, recientemente ha sido publicada una cuarta edición (2007) de dicha obra. (b) Para una revisión bibliográfica de desalquilación de éteres, ver: Ranu, B.C.; Bhar, S. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 371-409. (c) Para una revisión bibliográfica sobre grupos protectores alílicos, ver: Guibé, F. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2967-3042. Guibé, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13509-13556.

asignadas al NH del grupo amida. Los dos dobletes centrados a 7.13 ppm ($J = 8.4$ Hz) y 6.78 ppm ($J = 8.4$ Hz) para **4a**, 7.12 ppm ($J = 8.3$ Hz) y 6.77 ppm ($J = 8.3$ Hz) para **4b**, y 7.09 ppm ($J = 8.3$ Hz) y 6.78 ppm ($J = 8.3$ Hz) para **4c**, se asignaron, respectivamente, a las partes AA' (H-2' y H-6') y BB' (H-3' y H-5') del sistema de segundo orden AA'BB' constituido por los protones del anillo de *p*-metoxifenilo. Cada una de las amidas **4a-c**, presenta un singlete que integran para tres protones localizado a 3.73, 3.72 y 3.73 ppm, respectivamente, que se asignaron al grupo metoxilo en C-4' y un singlete que integran para dos protones emplazado a 3.33, 3.32 y 3.29 ppm, respectivamente, que fueron asignados al metileno bencílico en α al grupo amida. En el caso de la *N*-metoxiamida **4a**, el singlete que aparece a 3.65 ppm se asignó al grupo metoxilo. En el caso de la *N*-aliloxiamida **4b**, el doblete que aparece a 4.28 ppm ($J = 6.3$ Hz) se asignó al metileno alílico, mientras que el doblete de tripletes centrado a 5.87 ppm ($J = 16.8, 10.0$ y 6.3 Hz) y los dos dobletes anchos localizados a 5.21 ppm ($J = 16.8$ Hz) y 5.18 ppm ($J = 10.0$ Hz), se asignaron a los tres protones olefinicos del grupo aliloxi. Por último, en el caso de la *N*-benciloxiamida **4c**, las señales que aparecen como singletes a 4.81 y 7.29 ppm, se asignaron, respectivamente, al metileno bencílico y al anillo aromático del grupo benciloxi.

En ^{13}C -RMN, las señales que aparecen a 169.1, 169.1 y 168.9 ppm para **4a-c**, respectivamente, se asignaron a los carbonos carboxílicos del grupo amida. Las señales localizadas a 158.5, 130.1, 126.1 y 113.9 ppm en el caso de **4a**; 158.5, 130.0, 126.2 y 113.8 ppm para **4b**; y 158.5, 130.0, 126.0 y 113.9 ppm para **4c**, se asignaron a los carbonos aromáticos correspondientes al anillo de *p*-metoxifenilo. Para **4a-c**, las señales que aparecen a 55.1, 55.0 y 55.0 ppm, respectivamente, se asignaron al carbono del grupo metoxilo en C-4' y las señales a 39.1, 39.2 y 39.3 ppm, respectivamente, fueron asignados al carbono metilénico en α al grupo amida. En el caso de la *N*-metoxiamida **4a**, la señal a 63.8 ppm se asignó al grupo

N-metoxilo. En el caso de la *N*-aliloxiamida **4b**, la señal situada a 76.9 ppm se asignó al carbono alílico, mientras que las señales a 131.9 y 120.2 ppm se asignaron a los dos carbonos olefinicos del grupo aliloxi. Por último, en el caso de la *N*-benciloxiamida **4c**, la señal que aparece a 77.8 ppm y el conjunto de señales a 135.0, 129.0, 128.4 y 128.3 ppm, se asignaron, respectivamente, al carbono bencilico y al anillo aromático del grupo benciloxi.

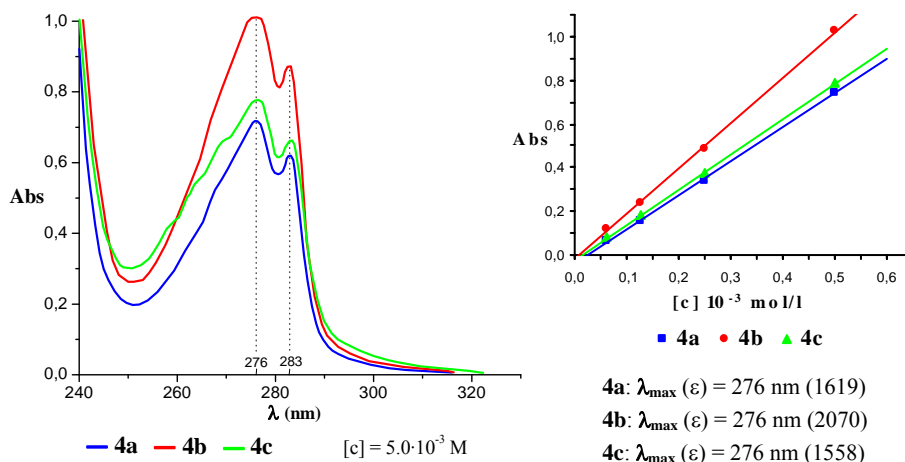
En IR se observa la banda de tensión C=O del grupo amida a 1644, 1641 y 1644 cm^{-1} para **4a-c**, respectivamente. Las bandas que aparecen a 3159 y 1513 cm^{-1} para **4a**, 3160 y 1514 cm^{-1} para **4b** y 3159 y 1512 cm^{-1} para **4c**, se atribuyen a las correspondientes vibraciones de tensión y flexión del enlace N-H para cada una de las amidas secundarias.

En los espectros de masas *LRMS* (*EI*) se observan los correspondientes picos moleculares *m/z*: 195 (M^+ , 3) para **4a**, 221 (M^+ , 37) para **4b**, y 271 (M^+ , 14) para **4c**.

Finalmente, los espectros de ultravioleta de las amidas **4a-c** realizados en MeOH (Figura 1.2), muestran una doble banda con un máximo de absorción a 276 nm, valor de λ_{max} característico para este tipo de compuestos aromáticos.³¹ Además, como se puede observar en la Figura 1.2, en todos los casos, los datos de absorbancia obtenidos a diferentes diluciones se ajustan a la Ley de Lambert-Beer.³²

³¹ Scott, A.I. *Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products*; Pergamon Press: Oxford, 1964.

³² Con el fin de calcular el coeficiente de extinción molar (ϵ) se registraron los espectros de UV de una serie de disoluciones de concentración conocida. De acuerdo a la Ley de Lambert-Beer: $A = \epsilon c b$, donde A es la absorbancia observada; c es la concentración del absorbente (mol/l); y b es la longitud de disolución que atraviesa la radiación (cm). Esta ley de proporcionalidad se cumple para luz monocromática y disoluciones diluidas de absorbente ($c < 0.01\text{M}$).



Clave: Abs = absorbancia; [c] = concentración (M); λ_{max} = longitud de onda del máximo de absorción (nm); ϵ = coeficiente extinción molar ($1 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

Figura 1.2. Espectros de UV en MeOH y representación de la ecuación de Lambert-Beer para las *N*-alcoxiámidas **4a-c**.

1.2. Preparación de Ciclohexadienona-espiro- β -lactamas **6a-c**

Las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas **6a-c** se prepararán mediante una ciclación electrófila intramolecular *4-exo-tet*³³ de un ión nitrenio generado por el tratamiento de las *N*-cloro-*N*-alcoxiámidas **5a-c** con carbonato de plata.

En primer lugar, las *N*-cloro-*N*-alcoxiámidas **5a-c**, precursoras de los correspondientes iones nitrenio, se obtuvieron por la *N*-cloración de las amidas **4a-c** utilizando hipoclorito de *tert*-butilo (*Método A*) o hipoclorito sódico (*Método B*) (Esquema 1.5).

³³ La ciclación *4-exo-tet* es un proceso favorecido según las reglas de Baldwin, ver: Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.

reacción se realiza en condiciones de semioscuridad, utilizando luz indirecta, y protegiendo el matraz de reacción con una camisa de papel de aluminio.

Las *N*-cloroamidas **5a-c**, obtenidas por cualquiera de los dos procedimientos descritos, se utilizan en la siguiente reacción sin purificar debido a que, como hemos comprobado, revierten a las correspondientes amidas de partida **4a-c** por efecto de la luz.

A continuación, el tratamiento de las *N*-cloro-*N*-alcoxi-amidas **5a-c** con una disolución de carbonato de plata en ácido trifluoroacético (TFA) genera las correspondientes ciclohexadienona-espiro- β -lactamas **6a-c** (Esquema 1.5). El rendimiento de esta reacción depende, en gran medida, del grado de fotodescomposición que pueda experimentar la *N*-cloroamida de partida **5a-c** durante el proceso. Para intentar minimizar este efecto, se trabaja en ausencia de luz, protegiendo el matraz con una camisa de papel de aluminio, pero a pesar de ello, en todos los casos se recuperan cantidades variables de las amidas no cloradas **4a-c**.

Cuando la reacción se lleva a cabo con las *N*-cloroamidas **5a-c** preparadas por el *Método A* (Esquema 1.5), se obtienen las correspondientes β -lactamas con un rendimiento, tras su purificación cromatográfica, del 43% para **6a**, 68% para **6b** y 68% para **6c**.³⁷ Las lactamas **6a** y **6c** son sólidos blancos, mientras que **4b** se aísla como un aceite incoloro.

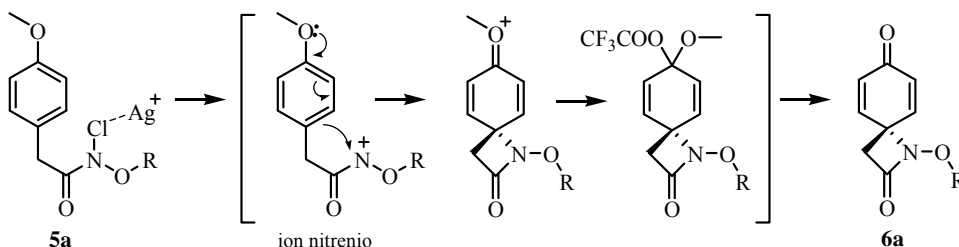
Por otro lado, cuando se utiliza como sustrato de partida la *N*-cloroamida **5c** preparada según el *Método B* (Esquema 1.5), se obtiene la espiro- β -lactama **6c** con un rendimiento del 55%³⁷ y un 6% de amida **4c**. Sin embargo, si el proceso de *N*-cloración con lejía y posterior ciclación con Ag_2CO_3 se realiza en una única

³⁷ Los rendimientos indicados corresponden a la formación de las espiro- β -lactamas **6a-c**, tras su purificación por cromatografía en columna, desde las respectivas amidas **4a-c**.

etapa sintética, es decir, sin aislar la *N*-cloroamida intermedia **5c**, el rendimiento de lactama **6c** aumenta hasta el 73%,³⁷ disminuyendo la cantidad de amida **4c** recuperada (1%). Tanto por su rendimiento químico, como por su comodidad experimental, este es el procedimiento que usualmente se emplea en nuestro grupo de investigación para la preparación de **6b**.

Las ciclohexadienona-espiro-β-lactamas **6a-c** sintetizadas son estables y se pueden almacenar bajo atmósfera de argón en el refrigerador (a 4 °C) durante semanas, especialmente el *N*-benciloxi derivado **6c**.

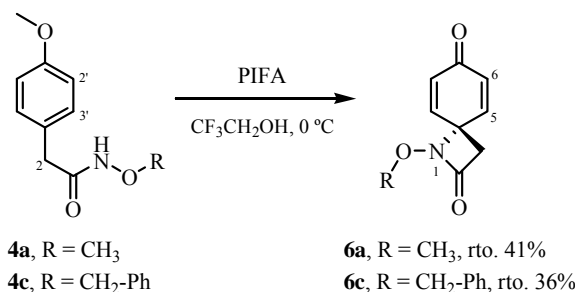
Según la propuesta mecanística de Kikugawa y col.³⁸ para este tipo de reacciones (Esquema 1.6), los cationes de Ag⁺ inducen la heterólisis del enlace N-Cl generando un ion *N*-alcoxi-*N*-acilnitrenio. Este ion nitrenio, estabilizado por los grupos alcoxilo y acilo, ataca intramolecularmente la posición *ipso* del anillo aromático debido a que la densidad electrónica en esta posición se incrementa por la presencia de un sustituyente electrón-donador en *para*. A continuación, el disolvente (TFA) captura el intermedio catiónico de tipo Wheland y la posterior hidrólisis, con pérdida de metanol, genera la espirodienona.



Esquema 1.6. Propuesta mecanística de Kikugawa y col. para la reacción de formación de la ciclohexadienona-espiro-lactama **6a** (R = CH₃).

³⁸ Propuesta mecanística formulada por Kikugawa y col. en Ref. 18a.

Alternativamente, se ensayó la preparación de las β -lactamas **6a** y **6c**, a partir de las correspondientes amidas **4a** y **4c**, generando el ion nitrenio intermedio por oxidación directa con PIFA (reactivo de yodo hipervalente) en trifluoroetanol (Esquema 1.7). Sin embargo, con esta aproximación las mezclas de reacción obtenidas son más complejas y los rendimientos de espiro- β -lactama aislada son menores, 41% para **6a** y 36% para **6c**. Además de recuperar amida de partida, los datos de RMN del crudo de reacción sugieren la formación de productos de *orto*-amidación por ataque del ion nitrenio a la posición *orto* del anillo aromático.



Esquema 1.7. Preparación de las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas **6a** y **6c** por oxidación directa de las amidas **4a** y **4c** con PIFA.

La asignación estructural de las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas **6a-c** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.3).³⁹ Tanto en los espectros de ¹H-RMN, como de ¹³C-RMN, se observan las señales características de un grupo *N*-metoxi para **6a**, un grupo *N*-aliloxi para **6b** y un grupo *N*-benciloxi para **6c**.

³⁹ Los datos espectroscópicos encontrados para la espirodienona **6a** coinciden con los descritos en la literatura, ver Ref. 18.

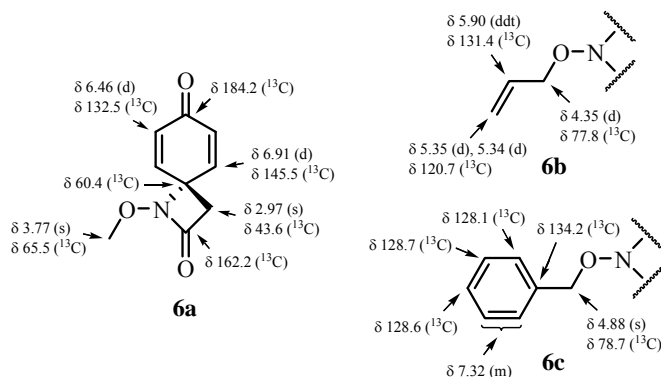


Figura 1.3. Selección de datos espectroscópicos de las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas **6a-c**.

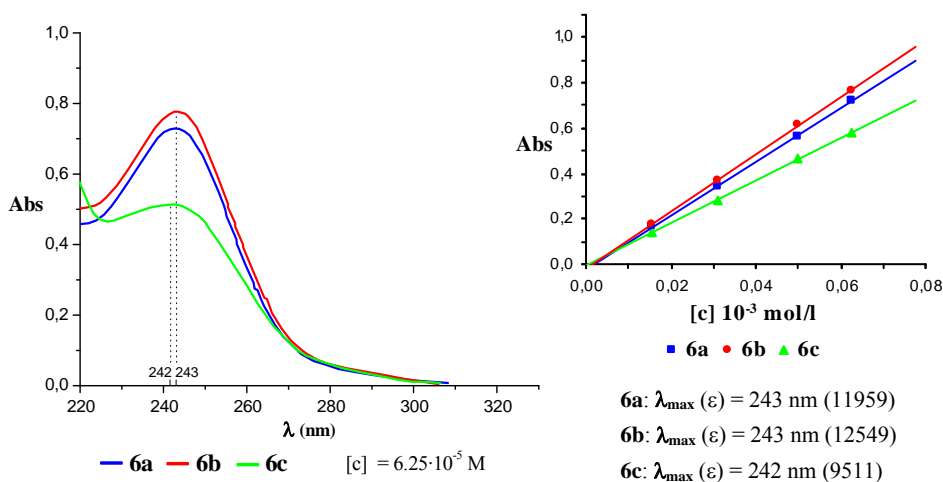
En ^1H -RMN, aparecen dos dobletes, que integran para dos protones cada uno, centrados a 6.91 ppm ($J = 10.2$ Hz) y 6.46 ppm ($J = 10.2$ Hz) para **6a**, 6.89 ppm ($J = 10.1$ Hz) y 6.44 ppm ($J = 10.1$ Hz) para **6b**, y 6.55 ppm ($J = 10.2$ Hz) y 6.17 ppm ($J = 10.2$ Hz) para **6c**, que se asignaron, respectivamente, a las partes AA' (H-5 y H-9) y BB' (H-6 y H-8) del sistema de segundo orden AA'BB' constituido por los protones olefínicos de la correspondiente ciclohexadienona. Los singletes que integran para dos protones localizados a 2.97, 2.96 y 2.89 ppm para **6a-c** respectivamente, se asignaron al metileno de la β -lactama.

En los espectros de ^{13}C -RMN para **6a-c**, las señales que aparecen a 184.2, 183.9 y 183.8 ppm, respectivamente, se asignaron a los carbonos carbonílicos (C-7) de la hemiquinona, y las señales a 162.2, 162.6 y 162.9 ppm, respectivamente, se asignaron a los carbonos carboxílicos (C-2) de la lactama. Las señales localizadas a 145.5 y 132.5 ppm para **6a**, 145.7 y 131.6 ppm para **6b** y 145.0 y 130.9 ppm para **6c**, se asignaron, respectivamente, a los carbonos olefínicos C-5 y C-6 del sistema ciclohexadiénico. Finalmente, las señales a 60.4 ppm para **6a**, 60.1 ppm para **6b** y 60.0 ppm para **6c**, se atribuyeron al carbono

espiránico C-4 y las situadas a 43.6 ppm para **6a**, 42.9 ppm para **6b**, y 42.9 ppm para **6c**, al metileno lactámico C-3.

En IR, las bandas a 1667 y 1772 cm^{-1} para **6a**, 1669 y 1783 cm^{-1} para **6b**, y 1672 y 1764 cm^{-1} para **6c**, fueron atribuidas, respectivamente, a las vibraciones de tensión del enlace C=O de la ciclohexadienona (característica de un carbonilo doblemente conjugado) y de tensión N-C=O⁴⁰ de la β -lactama (frecuencia especialmente alta como corresponde a una β -lactama espiránica).

En los espectros de masas *LRMS (EI)* aparecen los respectivos picos moleculares para **6a-c**, m/z 179 (M^+ , 1), 205 (M^+ , 1) y 255 (M^+ , 1).



Clave: Abs = absorbancia; [c] = concentración (M); λ_{max} = longitud de onda del máximo de absorción (nm); ϵ = coeficiente extinción molar ($\text{l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

Figura 1.4. Espectros de UV en MeOH y representación de la ecuación de Lambert-Beer para las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas **6a-c**.

Por último, se realizaron los espectros de UV de las ciclohexadienona-

⁴⁰ En la discusión de los espectros de IR de la presente Memoria, se emplearan los términos tensión N-C=O y tensión O-C=O para hacer referencia a las vibraciones de tensión del enlace C=O correspondientes a una agrupación tipo amida y tipo éster, respectivamente.

espiro- β -lactamas **6a-c** en MeOH (Figura 1.4), observándose un máximo de absorción a unas longitudes de onda de 243 nm (11959) para **6a**, 243 nm (12549) para **6b** y 242 nm (9511) para **6c**.⁴¹ En los tres casos, los datos de absorbancia obtenidos a distintas concentraciones se ajustan a la Ley de Lambert-Beer (Figura 1.4). Además, la dilución en la que se han registrado los espectros, del orden de 10^{-5} mol/l, sugiere que no se produce agregación intermolecular.

1.3. Interacción π - π Intramolecular en la Ciclohexadienona-espiro- β -lactama **6c**

Cuando se compara el espectro de UV de la lactama **6c** con el de **6a** (Figura 1.4), se observa un ensanchamiento de la banda de absorción acompañado de un ligero desplazamiento hipsocrómico del máximo, $\Delta\lambda_{\max}(\mathbf{6c-6a}) = -1$ nm.⁴²

Esta disminución de λ_{\max} indica, máxime teniendo en cuenta la dilución en la que se han registrado los espectros y el buen ajuste de los datos a la ley de Lambert-Beer,⁴³ la posible existencia de una interacción electrónica intramolecular estabilizante entre la nube π del anillo aromático (donador) y la nube π de la ciclohexadienona (aceptor)⁴⁴ de la β -lactama **6c** en la conformación mostrada en la Figura 1.5.⁴⁵

⁴¹ Entre paréntesis se indica el valor del coeficiente de extinción molar (ϵ), calculado experimentalmente de acuerdo con la Ley de Lambert-Beer. Las unidades en las que están expresadas $\lambda_{\max}(\epsilon)$ son nm ($l \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

⁴² Los valores de $\Delta\lambda_{\max}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\lambda_{\max}(\mathbf{x-y}) = \lambda_{\max}(\mathbf{x}) - \lambda_{\max}(\mathbf{y})$.

⁴³ Rao, C.N.R. *Ultra-violet and Visible Spectroscopy*; Butterworths: London, 1961.

⁴⁴ Para algunos estudios sobre las interacciones π - π , ver: (a) Steed, J.W.; Atwood, J.L. *Supramolecular Chemistry*; Wiley: Chichester, 2002; p. 26-28. (b) Meyer, E.A.; Castellano, R.K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210-1250. (c) Hunter, C.A.; Lawson, K.R.; Perkins, J.; Urch, C.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 651-669. (d) Hunter, C.A.; Sanders, J.K.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534. (e) Claessens, C.G.; Stoddart, J.F. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 254-272. (f) Morokuma, K. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 294-300. (g) Jorgensen, W.L.; Severance, D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4768-4774. (h) Cozzi, F.; Cinquini, M.; Annuziata, R.; Siegel, J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5330-5331. (i) Muehldorf, A.V.; Van Engen, D.; Warner, J.C.; Hamilton, A.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6561-6562.

⁴⁵ Esta interacción π - π estabilizante entre anillos puede ser la responsable de la especial

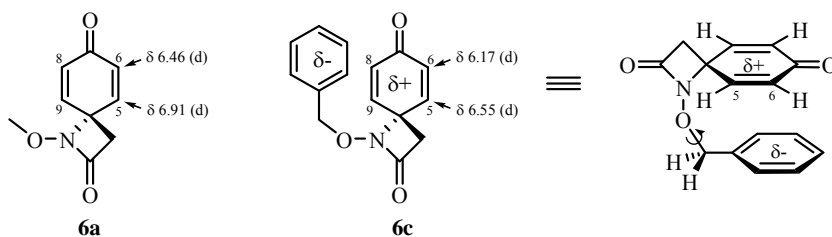


Figura 1.5. Interacción donador-aceptor intramolecular propuesta para la β-lactama **6c** y ausente en **6a** (se indican los desplazamientos químicos de ^1H -RMN de sus respectivos protones olefinicos).

Por otro lado, la comparación de los espectros de ^1H -RMN de las β-lactamas **6a** y **6c**, muestra un fuerte apantallamiento de los protones olefinicos de la ciclohexadienona de **6c** respecto a los de **6a** ($\Delta\delta_{\text{H-5}}(\mathbf{6c-6a}) = -0.36$ ppm y $\Delta\delta_{\text{H-6}}(\mathbf{6c-6a}) = -0.29$ ppm),⁴⁶ imputable al efecto del anillo aromático (Figura 1.5).

Por consiguiente, tanto de los espectros de UV como de ^1H -RMN, se puede deducir que la conformación más poblada de la espiro-β-lactama **6c** en disolución es la indicada en la Figura 1.5, en la cual la cara β del anillo de ciclohexadienona⁴⁷ está ocupada preferentemente por el sustituyente bencilo. Como se discutirá más adelante, este hecho favorece que los posteriores procesos de funcionalización de la ciclohexadienona-espiro-β-lactama **6c** transcurran selectivamente por su cara α, más accesible.

En este contexto, una *N*-benciloxi-β-lactama con un sustituyente metilo en la posición bencílica (Figura 1.6) probablemente presentaría una mayor población de la conformación con apilamiento π-π “cara a cara” intramolecular, referible a la mostrada en la Figura 1.5 para **6c**, ya que el grupo metilo

estabilidad observada para la *N*-benciloxi-espiro-β-lactama **6c** respecto a sus análogos *N*-metoxi **6a** y, sobretudo, *N*-aliloxi **6b**.

⁴⁶ Los valores de $\Delta\delta_{\text{H}}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{\text{H}}(\mathbf{x-y}) = \delta_{\text{H}}(\mathbf{x}) - \delta_{\text{H}}(\mathbf{y})$.

⁴⁷ Las caras α y β del anillo de ciclohexadienona de la espirolactama **6c** se definen según lo establecido en el apartado de *Nomenclatura* de la presente Memoria.

introducido podría ejercer un efecto de tipo Thorpe-Ingold⁴⁸ sobre el movimiento rotacional del resto *N*-benciloxi.

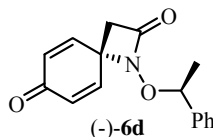
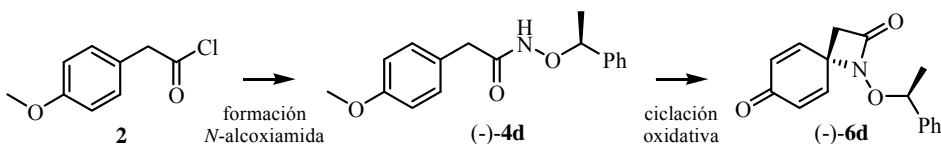


Figura 1.6. *N*-(1-Feniletoksi)-β-lactama (-)-**6d**.

1.4. Síntesis de la Ciclohexadienona-espiro-β-lactama (-)-**6d**, Estructura A Quiral

La ciclohexadieno-espiro-β-lactama quiral (-)-**6d** se preparó siguiendo la misma secuencia sintética que la establecida para la síntesis de las lactamas *meso* **6a-c**: a) formación de la amida quiral de tipo Weinreb (-)-**4d** derivada de 4-metoxifenilacetato (**2**), y b) ciclación intramolecular oxidativa 4-*exo-tet* de un ion nitrenio derivado de ésta, vía *N*-cloro-*N*-alcoxiámina (Esquema 1.8).

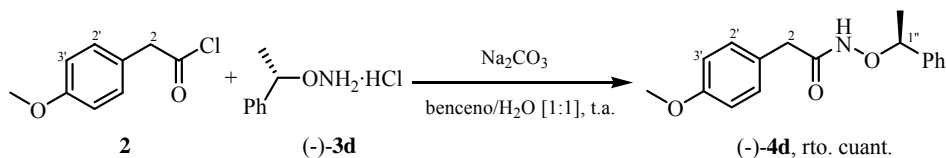


Esquema 1.8. Secuencia sintética empleada en la preparación de la ciclohexadienona-espiro-β-lactama (-)-**6d**.

1.4.1. Preparación de la *N*-Alcoxiámina Enantioméricamente Pura (-)-**4d**

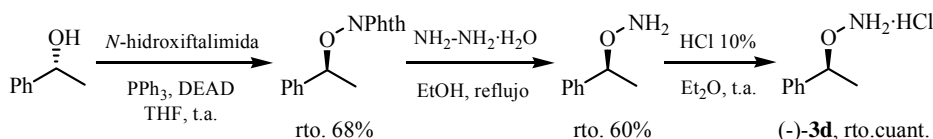
La (-)-(*S*)-*N*-(1-feniletoksi)amida (-)-**4d** se obtiene ópticamente pura, como un sólido blanco, por reacción del cloruro de 4-metoxifenilacetilo (**2**), el clorhidrato de la *N*-alcoxiámina quiral (-)-**3d** y carbonato sódico (Esquema 1.9).

⁴⁸ (a) Eliel, L.E.; Wilen, H.S. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1998; p. 682-684. (b) Beesley, R.M.; Ingold, C.K.; Thorpe, J.F. *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080-1106.



Esquema 1.9. Preparación de la *N*-alcoxiamida (-)-4d.

El clorhidrato de la (-)-(*S*)-(1-feniletoksi)amina ((-)-3d), no comercial, se prepara enantioméricamente puro a partir del (+)-(*R*)-feniletanol, disponible comercialmente con elevada pureza óptica (e.e. >97%), de acuerdo al procedimiento descrito en la literatura⁴⁹ (Esquema 1.10). En primer lugar, se realiza una reacción de Mitsunobu⁵⁰ del (*R*)-feniletanol utilizando *N*-hidroxiftalimida como nucleófilo (rto. 68%). A continuación, el derivado (*S*)-ftalimido obtenido se desprotege con hidracina para liberar la correspondiente (*S*)-*N*-alcoxiamina (rto. 60%), que finalmente, por tratamiento con HCl 10%, se transforma cuantitativamente en su clorhidrato enantioméricamente puro (-)-3d.⁵¹

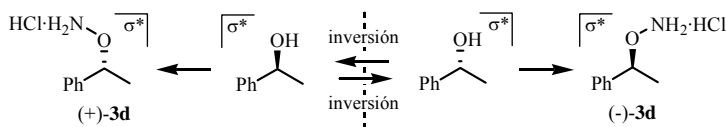


Esquema 1.10. Preparación del clorhidrato de (-)-(*S*)-(1-feniletoksi)amina ((-)-3d).

⁴⁹ (a) Grochowski, E.; Jurczak, J. *Synthesis* **1976**, 682-684. (b) La preparación de (+)-(*R*)-*N*-(1-feniletoksi)amina (*ent*-3d) está descrita en: Brown, D.S.; Gallagher, P.T.; Lightfoot, A.P.; Moody, C.J.; Slawin, A.M.Z.; Swann, E. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11473-11488.

⁵⁰ Sobre la reacción de Mitsunobu, ver: (a) Hughes, D.L. *Org. Prep.* **1996**, *28*, 127-164. (b) Hughes, D.L. *Org. Reactions* **1992**, *42*, 335-656. (c) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.

⁵¹ Esta secuencia sintética enantiodivergente da acceso tanto al clorhidrato (-)-3d como a su enantiómero (+)-3d. Al estar relacionados por un plano de quiralidad (σ^*), la interconversión de los enantiómeros del feniletanol de partida (ambos disponibles comercialmente) mediante una reacción de inversión de Mitsunobu, permitiría pasar de un espacio enantiomérico dado al otro (ver Ref. 2 de *Objetivos*).



La asignación estructural de (-)-**4d** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.7).

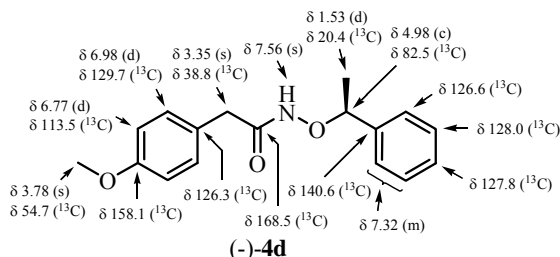


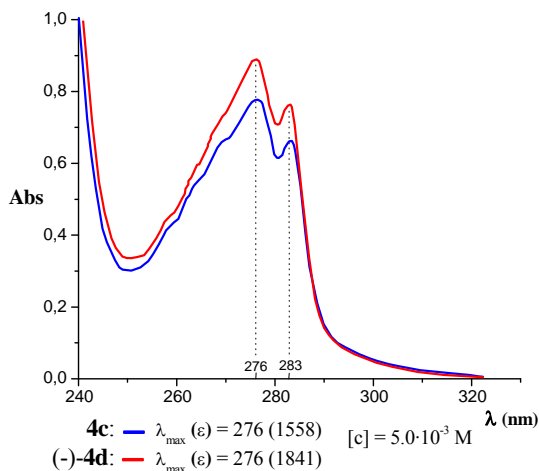
Figura 1.7. Selección de datos espectroscópicos de la *N*-alcoxiámiada (-)-**4d**.

En el espectro de ^1H -RMN de la *N*-alcoxiámiada (-)-**4d**, el singlete ancho que aparece a 7.56 ppm se asignó al NH del grupo amida. Los dos dobletes centrados a 6.98 ppm ($J = 7.1$ Hz) y 6.77 ppm ($J = 7.1$ Hz), se asignaron respectivamente a las partes *AA'* (H-2' y H-6') y *BB'* (H-3' y H-5') del sistema de segundo orden *AA'BB'* constituido por los protones del anillo de *p*-metoxifenilo. Los singletes localizados a 3.78 y 3.35 ppm fueron asignados al grupo metoxilo en C-4' y al metileno bencílico en α al grupo amida, respectivamente. Por último, el cuadruplete que integra para un protón a 4.98 ppm ($J = 6.6$ Hz), junto al doblete que integra para tres protones a 1.53 ppm ($J = 6.6$ Hz) y el multiplete centrado a 7.32 ppm (para cinco protones), se asignaron al sustituyente 1-feniletóxilo.

En ^{13}C -RMN, la señal que aparece a 168.5 ppm se asignó al carbono carboxílico del grupo amida. Se observan ocho señales de carbonos aromáticos atribuidas a los anillos de *p*-metoxifenilo (158.1, 129.7, 126.3 y 113.5 ppm) y fenilo (140.6, 128.0, 127.8 y 126.6 ppm). Las señales a 54.7 y 38.8 ppm corresponden al grupo metoxilo en C-4' y al metileno en α al grupo amida, respectivamente. Finalmente, los carbonos que aparecen a 82.5 y 20.4 ppm se asignaron, respectivamente, al metino y metilo del sustituyente 1-feniletóxilo.

En IR se observan las bandas de tensión C=O a 1652 cm^{-1} , de tensión N-H a 3202 cm^{-1} y de flexión N-H a 1512 cm^{-1} , correspondientes al grupo amida. En el espectro de masas *LRMS (EI)* aparece el pico molecular m/z 285 (M^+ , 3).

Por último, el espectro de ultravioleta de (-)-**4d** en MeOH (Figura 1.8) presenta una doble banda con un máximo de absorción a $\lambda_{\text{max}} = 276\text{ nm}$ (1841),⁵² referible a los valores obtenidos para las amidas **4a-c** (Figura 1.2). Esto implica que la amida (-)-**4d** no presenta interacciones π - π intramoleculares entre sus dos anillos aromáticos (fenilo y *para*-metoxifenilo).



Clave: **Abs** = absorbancia; **[c]** = concentración (M); λ_{max} = longitud de onda del máximo de absorción (nm); ϵ = coeficiente extinción molar ($\text{l mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$).

Figura 1.8. Espectros de UV en MeOH de las *N*-alcoxiámidas **4c** y (-)-**4d**.

⁵² Entre paréntesis se indica el valor del coeficiente de extinción molar (ϵ), calculado experimentalmente de acuerdo con la Ley de Lambert-Beer. Las unidades en las que están expresadas $\lambda_{\text{max}} (\epsilon)$ son nm ($\text{l mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$).

El rendimiento global del proceso (desde la amida (-)-**4d**) varía según el procedimiento empleado en la preparación de la *N*-cloroamida intermedia (-)-**5d**, siendo del 65%⁵⁶ si la *N*-cloración se realiza con el *Método A* (método de elección por su rendimiento químico) y del 53%⁵⁶ cuando se utiliza el *Método B* (método de elección en cuanto a su comodidad experimental).

La asignación estructural de la espiro- β -lactama (-)-**6d** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.9).⁵⁷

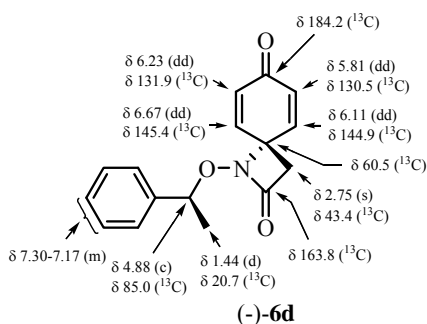


Figura 1.9. Selección de datos espectroscópicos de la espiro- β -lactama (-)-**6d**.

En ¹H-RMN, cabe destacar la presencia de cuatro dobletes de dobletes, que integran para un protón cada uno, a 6.67 ppm ($J = 10.0$ y 2.9 Hz), 6.23 ppm ($J = 10.0$ y 2.0 Hz), 6.11 ppm ($J = 10.0$ y 2.9 Hz) y 5.81 ppm ($J = 10.0$ y 2.0 Hz), que fueron asignados a los respectivos protones diastereotópicos H-9, H-8, H-5 y H-6 de la ciclohexadienona. También aparece un singlete a 2.75 ppm se asignó al metileno de la β -lactama.

En ¹³C-RMN, las señales que aparecen a 184.2 y 163.8 ppm se asignaron a los carbonos carbonílico (dienona, C-7) y carboxílico (lactama, C-2), respectiva-

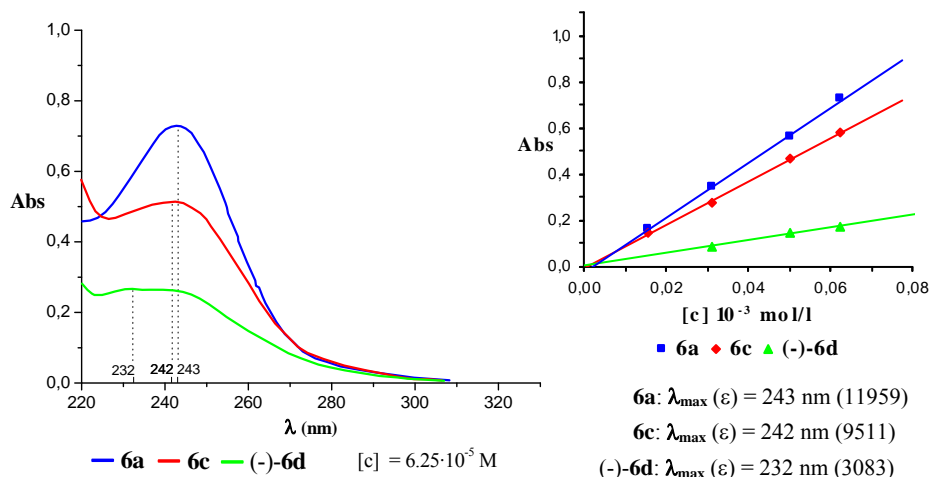
⁵⁶ Rendimiento de la espiro- β -lactama (-)-**6d** aislada después de su purificación por cromatografía en columna.

⁵⁷ La asignación de las señales de RMN de (-)-**6d** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

mente. Las señales a 145.4, 144.9, 131.9 y 130.5 ppm, se asignaron los respectivos carbonos olefínicos (C-9, C-5, C-8 y C-6) del sistema ciclohexadiénico. Finalmente, la señal a 60.5 ppm se atribuyó al carbono espiránico C-4 y la situada a 43.4 ppm al carbono metilénico C-3 de la β -lactama.

En IR, se observan las bandas de tensión C=O de la dienona, a 1668 cm^{-1} , y de tensión N-C=O de la β -lactama, a 1784 cm^{-1} . Además, en el espectro de masas LRMS (EI) aparece el pico molecular m/z 269 (M^+ , 1).

Por último, el espectro de ultravioleta de (-)-**6d** en MeOH presenta un máximo de absorción a $\lambda_{\text{max}} = 232\text{ nm}$ (3083)⁵⁸ (Figura 1.10).



Clave: Abs = absorbancia; $[c]$ = concentración (M); λ_{max} = longitud de onda del máximo de absorción (nm); ϵ = coeficiente extinción molar ($\text{l mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$).

Figura 1.10. Espectros de UV en MeOH y representación de la ecuación de Lambert-Beer para las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas **6a**, **6c** y (-)-**6d**.

⁵⁸ Entre paréntesis se indica el valor del coeficiente de extinción molar (ϵ), calculado experimentalmente de acuerdo con la Ley de Lambert-Beer. Las unidades en las que están expresadas $\lambda_{\text{max}} (\epsilon)$ son nm ($\text{l mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$).

Al igual que en los casos anteriores **6a-c**, se observa un buen ajuste de los datos de UV a la Ley de Lambert-Beer (Figura 1.10). Por otro lado, es importante destacar, que debido a dilución en la que han sido registrados los espectros, del orden de 10^{-5} mol/l, podemos considerar que no existe agregación intermolecular.

1.5. Interacción π - π Intramolecular en la Ciclohexadienona-espiro- β -lactama (-)-**6d**

Cuando se comparan los espectros de UV de las espiro- β -lactamas **6a**, **6c** y (-)-**6d** (Figura 1.10), se observa un desplazamiento hipsocrómico del máximo de absorción de las dos últimas respecto a la primera. El valor de $\Delta\lambda_{\max}(\mathbf{6c-6a})$ ⁵⁹ de 1 nm, pero sobretodo el de 11 nm para $\Delta\lambda_{\max}(\mathbf{6d-6a})$, indican la existencia de una fuerte interacción electrónica estabilizante intramolecular⁶⁰ entre la nube π del anillo aromático (donador) y la nube π de la ciclohexadienona (aceptor) de las β -lactamas **6c**⁶¹ y (-)-**6d** (Figura 1.11). Además, el valor de $\Delta\lambda_{\max}(\mathbf{6d-6c})$ de 10 nm revela una mayor fortaleza de esta interacción π - π en la lactama (-)-**6d**.

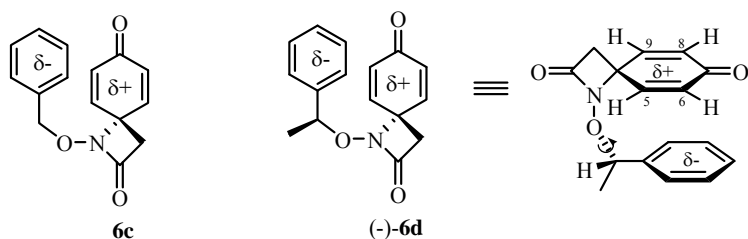


Figura 1.11. Interacción donador-aceptor intramolecular propuesta para las espiro- β -lactamas **6c** y (-)-**6d**.

⁵⁹ Los valores de $\Delta\lambda_{\max}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\lambda_{\max}(\mathbf{x-y}) = \lambda_{\max}(\mathbf{x}) - \lambda_{\max}(\mathbf{y})$.

⁶⁰ Se propone que la interacción π - π es intramolecular teniendo en cuenta la dilución en la que se han registrado los espectros.

⁶¹ La existencia de la interacción π - π intramolecular en la espiro- β -lactama **6c** se discutió en el apartado 1.3 del presente capítulo.

Por consiguiente, la presencia del sustituyente metilo en la posición benélica de (-)-**6d** aumenta la población de la conformación en la cual la cara β de la ciclohexadienona está ocupada preferentemente por el anillo aromático (Figura 1.11). La disposición *antiperiplanar* de dicho grupo metilo respecto al nitrógeno de la β -lactama estaría favorecida de acuerdo a un efecto de tipo Thorpe-Ingold.⁴⁸

Por otro lado, el cambio del grupo *N*-benciloxi aquiral por el *N*-(1-feniletoksi) quiral, que constituye la diferencia estructural entre **6c** y (-)-**6d**, afecta al desplazamiento de ¹H-RMN de los protones correspondientes a la ciclohexadienona (Figura 1.12), observándose un fuerte apantallamiento de H-5 ($\Delta\delta_{\text{H-5}}(\mathbf{6d-6c}) = -0.44$ ppm)⁶² y H-6 ($\Delta\delta_{\text{H-6}}(\mathbf{6d-6c}) = -0.36$ ppm), acompañado de un ligero desplazamiento a campo bajo de H-8 ($\Delta\delta_{\text{H-8}}(\mathbf{6d-6c}) = 0.06$ ppm) y H-9 ($\Delta\delta_{\text{H-9}}(\mathbf{6d-6c}) = 0.12$ ppm). Ambos efectos son imputables a su interacción intramolecular con el anillo aromático.

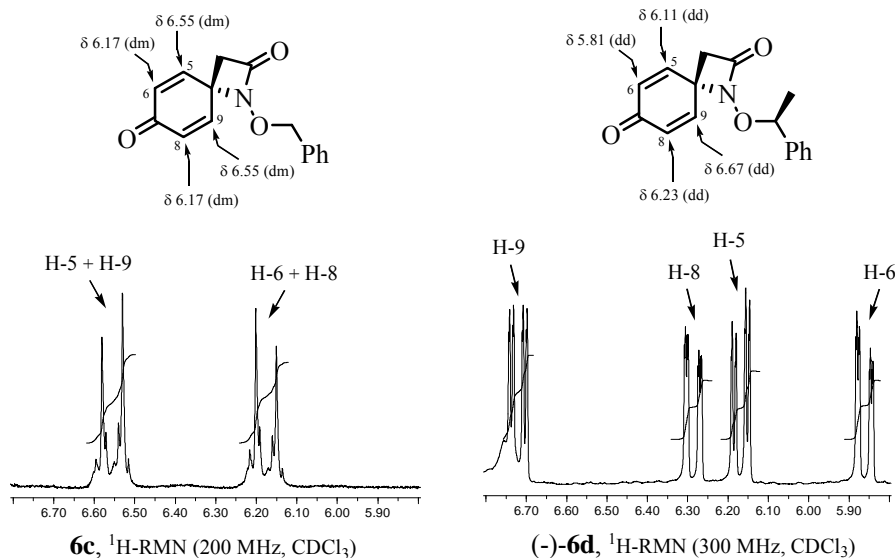


Figura 1.12. Detalle de los espectros de ¹H-RMN de las espiro- β -lactamas **6c** y (-)-**6d**.

⁶² Los valores de $\Delta\delta_{\text{H}}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{\text{H}}(\mathbf{x-y}) = \delta_{\text{H}}(\mathbf{x}) - \delta_{\text{H}}(\mathbf{y})$.

Según estos datos, la espiro- β -lactama (-)-**6d** debe presentar una conformación mayoritaria en disolución como la indicada en la Figura 1.10, en la cual, debido a la configuración absoluta (*S*) del centro estereogénico C-1', el anillo de fenilo se orienta de tal forma que su apilamiento π - π “*cara a cara*” intramolecular es más efectivo con el doble enlace $\Delta^{5(6)}$ de la dienona.

1.6. Estudio Cristalográfico de las Ciclohexadienona-espiro- β -lactamas **6c** y (-)-**6d**

La difracción de rayos X⁶³ de los compuestos **6c** y (-)-**6d**, se realizó con objeto de ratificar su estructura β -lactámica y analizar la posible existencia de interacciones intra- o intermoleculares en estado sólido comparables con las observadas en disolución.

Así, el estudio de los espectros de difracción de rayos X de **6c** confirma que presenta una estructura de ciclohexadienona-espiro- β -lactama. En la Figura 1.13 se muestra la numeración de los átomos⁶⁴ y una representación de la molécula teniendo en cuenta los valores obtenidos para las coordenadas atómicas.⁶⁵

El anillo de seis miembros C1-6 presenta una conformación tipo bote, mientras que el anillo de β -lactama es casi plano, siendo el ángulo de torsión C7-C8-N-C4 de $\pm 7.5(4)^\circ$.⁶⁶ El anillo fenílico del grupo *N*-benciloxi es plano y se

⁶³ La resolución de las estructuras de **6c** y (-)-**6d** por difracción de rayos X fue realizada por el Dr. Xavier Solans del Departamento de Cristalografía, Mineralogía y Depósitos Minerales de la Universidad de Barcelona, empleando los difractómetros *Enraf-Nonius CAD4* y *MarResearch MAR345* con detector *Image plate*, respectivamente, y el programa *SHELXL-97*.

⁶⁴ En la discusión de los datos cristalográficos de **6c**, se empleará la misma numeración de átomos que la establecida al obtener su estructura por difracción de rayos X (ver Figura 1.13).

⁶⁵ Las coordenadas atómicas obtenidas para **6c** se resumen en la Tabla A.2 del *Anexo A* de la presente Memoria.

⁶⁶ En la celda de esta estructura la mitad de las moléculas tienen ángulos de torsión de signo cambiado a la otra mitad.

dispone *anti* respecto al nitrógeno, como sugiere el ángulo de torsión N-O3-C9-C10 de $\pm 177.2(3)^\circ$. Además, presenta los siguientes ángulos de torsión: C4-N-O3-C9 de $\pm 107.4(4)^\circ$; O3-C9-C10-C11 de $\pm 107.3(4)^\circ$; y N-C4-C3-C2 de $\pm 138.6(3)^\circ$.

En estado sólido la estructura **6c** no presenta interacciones π - π “*cara a cara*” entre anillos (la distancia más corta entre centro de anillos corresponde a 4.555 Å entre dos β -lactamas C4-C7-C8-N). Sin embargo, existe una ligera interacción intermolecular C-H... π “*en forma de T*” de los enlaces C11-H11 y C14-H14 con los anillos aromáticos de otras dos moléculas, siendo las distancias H...anillo de 3.28 y 3.29 Å, respectivamente.

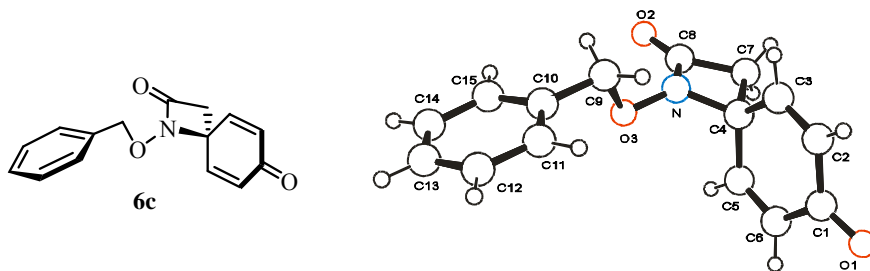


Figura 1.13. Representación de la estructura molecular de la espiro- β -lactama **6c** obtenida por difracción de rayos X.

Por otro lado, el estudio de los espectros de difracción de rayos X de la ciclohexadienona-espiro- β -lactama enantioméricamente pura (-)-**6d** nos permitió determinar inequívocamente su configuración absoluta. En la Figura 1.14 se muestra la numeración de los átomos⁶⁷ y una representación de la molécula teniendo en cuenta los valores obtenidos para las coordenadas atómicas.⁶⁸

El grupo espacial no es centrosimétrico, lo cual implica que el compuesto

⁶⁷ En la discusión de los datos cristalográficos de (-)-**6d**, se empleará la misma numeración de átomos que la establecida al obtener su estructura por difracción de rayos X (ver Figura 1.14).

⁶⁸ Las coordenadas atómicas obtenidas para (-)-**6d** se resumen en la Tabla A.4 del Anexo A de la presente Memoria.

es quiral. Su centro estereogénico C9 presenta la configuración *S*. El anillo de β -lactama aparece con una conformación casi plana (referible a la observada para **6c**), mientras que el ciclo de seis miembros C1-6 y el anillo aromático son planos.

En el sustituyente bencílico metilado, el fenilo adquiere una disposición *sinclinal* (*gauche*) con respecto al nitrógeno (ángulo de torsión N-O3-C9-C11 de $-80.8(2)^\circ$), a diferencia de lo que ocurría en **6c**, donde la conformación del *N*-benciloxi era *trans*. Además, se observan los siguientes ángulos de torsión: C6-N-O3-C9 de $-92.4(2)$ y $126.9(2)^\circ$; y N-C6-C1-C2 de $\pm 128.0(3)^\circ$.

A diferencia de lo propuesto en disolución en base a sus datos de UV y $^1\text{H-RMN}$, la difracción de rayos X de la estructura (-)-**6d** no muestra la existencia de interacciones π - π entre anillos, ni intra- ni intermoleculares, siendo definido su empaquetamiento en estado sólido por interacciones de Van der Waals.

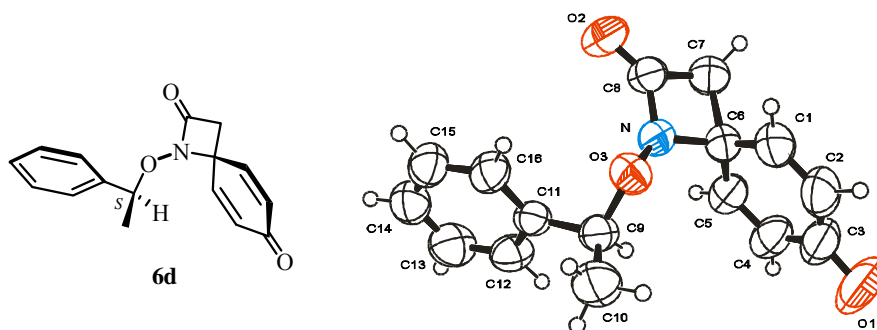


Figura 1.14. Representación de la estructura molecular de la espiro- β -lactama **6d** obtenida por difracción de rayos X.

En conclusión, los estudios de difracción de rayos X confirman que **6c** y (-)-**6d**, y por extensión el resto de estructuras *A* sintetizadas, presentan inequívocamente un esqueleto de espiro- β -lactama con la misma distribución atómica que se dedujo de sus datos espectroscópicos de RMN e IR.

En resumen, se han preparado las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas meso **6a-c** y la quiral (-)-**6d**, estructuras A (Esquema A, apartado Objetivos), por ciclación intramolecular oxidativa de las correspondientes N-alcoxiámidas **4a-d** derivadas del 4-metoxifenilacetato (**2**), con buenos rendimientos.

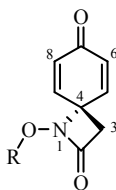
De todas ellas, se eligió a la N-benciloxi- β -lactama **6c** como sustrato de partida de la síntesis de rac-TTX que nuestro grupo de investigación está desarrollando, debido a que la interacción π - π intramolecular que presenta entre el grupo bencilo y la ciclohexadienona, por un lado, contribuye a estabilizar su estructura de hemiquinona-espiro- β -lactama, y por otro, presumiblemente, favorecerá que su posterior funcionalización tenga lugar de manera selectiva por la cara α de la molécula (anti al nitrógeno).

Por otro lado, la ciclohexadienona-espiro- β -lactama enantioméricamente pura (-)-**6d** sintetizada será utilizada como sustrato de partida de una síntesis enantiodivergente de ambos enantiómeros de la TTX, cuyo diseño emplea el resto alcóxido quiral introducido sobre el nitrógeno β -lactámico como un auxiliar quiral.

1.7. Anexo: Datos Espectroscópicos de las Estructuras A Sintetizadas

En la siguiente tabla se resumen los datos espectroscópicos más significativos de las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas, estructuras **A**, sintetizadas en este capítulo.

Tabla 1.1. Datos espectroscópicos de las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas **6a-d**.⁶⁹



		6a R = Me	6b R = CH ₂ CH=CH ₂	6c R = Bn	(-)-6d R = (S)-CH(CH ₃)Ph
¹ H-RMN: δ (l)	H-3 / H-3'	2.97 (s)	2.96 (s)	2.89 (s)	2.75 (s)
	H-5 / H-9	6.91 (dm: 10.2)	6.89 (dm: 10.1)	6.55 (dm: 10.2)	6.67 / 6.11 (dd: 10.0, 2.9)
	H-6 / H-8	6.46 (dm: 10.2)	6.44 (dm: 10.1)	6.17 (dm: 10.2)	6.23 / 5.81 (dd: 10.0, 2.0)
	H-C(1')	3.77 (s)	4.35 (dm: 6.3)	4.88 (s)	4.88 (c: 6.6)
¹³ C-RMN: δ	C-2	162.2	162.6	162.9	163.8
	C-3	43.6	42.9	42.9	43.4
	C-4	60.4	60.1	60.0	60.5
	C-5 / C-9	145.5	145.7	145.0	145.4 / 144.9
	C-6 / C-8	132.5	131.6	130.9	131.9 / 130.5
	C-7	184.2	183.9	183.8	184.2
	C-1'	65.5	77.8	78.7	85.0
UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ)		243 (11959)	243 (12549)	242 (9511)	232 (3038)
IR: ν	N-C=O	1772	1783	1764	1784
	C=O	1667	1669	1672	1668
$[\alpha]_D^{20}$		---	---	---	-63.6 (c 1.0, CHCl ₃)
Conformación		---	---	Int. π - π	Int. π - π

Unidades: δ (ppm), J (Hz), λ_{\max} (nm), ϵ (l mol⁻¹ cm⁻¹), ν (cm⁻¹).

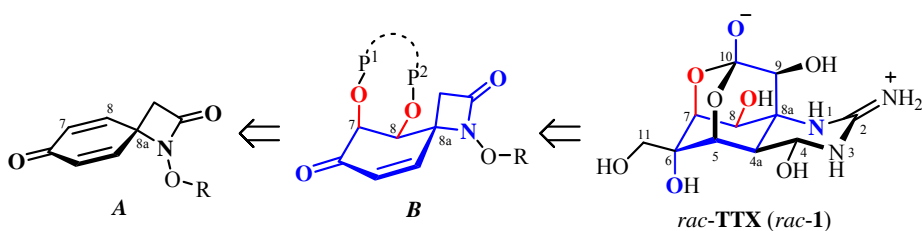
⁶⁹ Los datos de RMN indicados corresponden a espectros registrados empleando CDCl₃ como disolvente.

CAPÍTULO 2 _____

*SÍNTESIS DE CICLOHEXENONA-ESPIRO- β -LACTAMAS,
ESTRUCTURAS B. FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-7 Y C-8*

2. SÍNTESIS DE CICLOHEXENONA-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS *B*. FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-7 Y C-8

Las ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras *B*, que presenta las posiciones oxigenadas C-7 y C-8 con una disposición estereoquímica *trans* respecto al nitrógeno N-1, tal como se encuentran en la *rac*-TTX, se prepararán a partir de las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas, estructuras *A*, mediante una reacción de dihidroxilación y posterior protección selectiva de los grupos hidroxilo introducidos (Esquema 2.1).



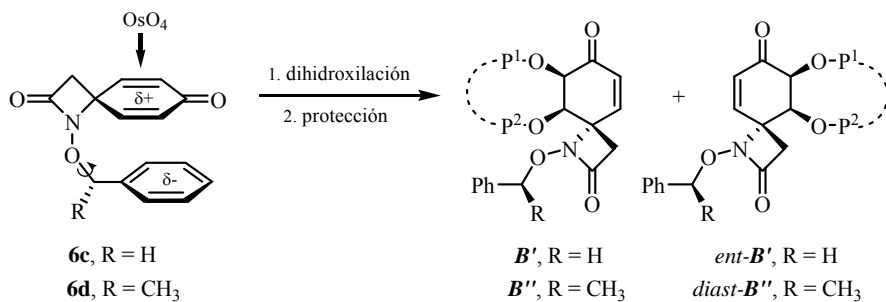
Clave: $\text{P}^{1,2}$ = grupos protectores; R = resto alquilo; numeración de acuerdo con TTX.

Esquema 2.1. Esquema retrosintético de las ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras *B*, y su relación estructural con *rac*-TTX (*rac*-1) (en color azul se muestra su esqueleto común, destacando en rojo los nuevos centros incorporados).

Se obtendrán estructuras de tipo *B* racémicas o enantioméricamente puras dependiendo de que la ciclohexadienona-espiro- β -lactama empleada como sustrato de partida sea el compuesto *meso*¹ **6c** o su análogo quiral (-)-**6d** (Esquema 2.2). En ambos casos, tal como se postuló en el capítulo anterior, la existencia de una interacción π - π intramolecular entre la ciclohexadienona y el anillo aromático del sustituyente bencilo, presumiblemente favorecerá que la

¹ Como se señaló en el apartado de *Nomenclatura* de la presente Memoria, en un sentido general, el término *meso* es utilizado para indicar la presencia de un eje de rotación impropio de segundo orden (S_2) en un compuesto químico, ver: IUPAC, Organic Chemistry Division *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193-2222.

reacción de dihidroxilación transcurre de forma selectiva por la cara α de la molécula, menos impedida estéricamente y *anti* al nitrógeno lactámico, obteniéndose, de este modo, estructuras **B** de la esteoquímica deseada.²



Clave: P^{1,2} = grupos protectores; *ent-B'* = enantiómero de **B'**; *diast-B''* = diastereoisómero de **B''**.

Esquema 2.2. Secuencia sintética empleada en la preparación de estructuras de tipo **B** racémicas (enantiómeros no separables) y ópticamente puras (diastereoisómeros separables), a partir de las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas **6c** y **6d**, respectivamente.

2.1. Síntesis de Ciclohexenona-espiro- β -lactamas, Estructuras **B**, Racémicas

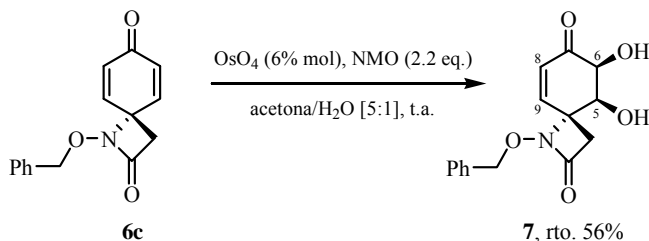
2.1.1. Dihidroxilación Diastereoselectiva de la Ciclohexadienona-espiro- β -lactama *Meso* **6c**. Preparación del Diol **7**

La desimetrización (ruptura de la simetría σ) diastereoselectiva de la *N*-benciloxi- β -lactama *meso* **6c** se realizó mediante una reacción de dihidroxilación catalizada con tetróxido de osmio,³ utilizando el *N*-óxido de la

² Para una revisión bibliográfica sobre reacciones dirigidas por el sustrato, ver: Hoveyda, A.H.; Evans, D.A.; Fu, G.C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.

³ (a) Para una discusión general sobre la *cis*-dihidroxilación de alquenos con OsO₄, ver: Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213. (b) Sobre la dihidroxilación asimétrica de olefinas, ver: Sundermeier, U.; Döbler, C.; Beller, M. en *Modern Oxidation Methods*; Bäckvall, J-E. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004, p. 1-20. Johnson, R.A.; Sharpless, K.B. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I. Ed.; VCH: New York, 1993; p. 227-272. Nicolau, K.C.; Sorensen, E.J. *Classics in Total Synthesis*; VCH: New York, 1996; p. 675-691. Noyori, R. *Asymmetric*

N-metilmorfolina⁴ (NMO) como cooxidante estequiométrico, para dar lugar al *cis*-1,2-diol racémico **7** (Esquema 2.3).⁵



Esquema 2.3. Dihidroxilación de la ciclohexadienona-espiro-β-lactama **6c**.

El mejor resultado se logra cuando se utiliza un 6% de OsO₄ (disol. al 2.5% en peso en *t*-BuOH) y 2.2 equivalentes de NMO, en una mezcla de acetona/agua [5:1] como disolvente, después de tres horas a temperatura ambiente (Esquema 2.3). Tras su aislamiento⁶ y purificación, se obtiene el diol racémico **7** como un sólido blanco con un rendimiento del 56% y un e.d. ≥ 98%.

La reacción se da por terminada en tres horas, a pesar de que quede algo de sustrato de partida sin reaccionar (usualmente se recuperan pequeñas cantidades de dienona **6c**, ~2%), ya que si se prolonga el tiempo de reacción se observa la desaparición del diol **7** por TLC.⁷

Catalysis in Organic Synthesis; Wiley-Interscience: New York, 1994; p. 150-155. Zaitsev, A.B.; Adolfsson, H. *Synthesis* **2006**, 1725-1756. Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

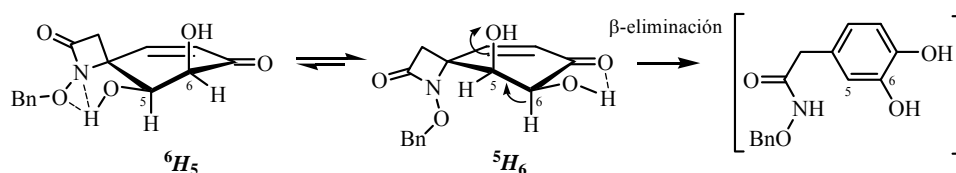
⁴ Para la utilización de NMO como cooxidante estequiométrico en reacciones de dihidroxilación catalizadas con OsO₄ (conocido como proceso Upjohn), ver: Van Rheenen, V.; Kelly, R.C.; Cha, D.Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973-1976.

⁵ Como se señaló en el apartado de *Nomenclatura* de la presente Memoria, los compuestos racémicos se representarán gráficamente mediante la figura de uno de sus enantiómeros.

⁶ De todos los procedimientos probados para aislar el diol **7**, la hidrólisis reductora de la reacción por adición de una disolución acuosa de tiosulfato sódico al 10%, seguida de la extracción exhaustiva con Et₂O de la mezcla resultante, es el que mejor resultado ofrece.

⁷ En nuestro grupo de investigación se están sondeando la posible formación en el medio de reacción de productos secundarios más polares (no detectables por TLC debido a su gran solubilidad en agua) tales como: a) tetroles procedentes de la bis-dihidroxilación del diol **7**,

La potencial descomposición de la α,β -dihidroxicetona **7** en el medio de reacción, vía β -eliminación de su hidroxilo de C-5 (Esquema 2.4), puede ser la responsable de los moderados rendimientos obtenidos. El proceso de β -eliminación estaría favorecido por la disposición *trans*-diaxial (*anti*) que presenta el hidroxilo OH-5 con respecto al protón ácido H-6 (en α al carbonilo) en la conformación 5H_6 de su anillo de ciclohexenona, una de las dos posibles semisillas en equilibrio.



Esquema 2.4. Equilibrio conformacional y reacción de β -eliminación propuestas para la α,β -dihidroxicetona **7** (con trazo discontinuo se representan algunos de los enlaces de hidrógeno intramoleculares posibles).

Se probaron otras condiciones de reacción,⁸ variando el cooxidante, el número de equivalentes de éste o el disolvente, pero en todos los casos los rendimientos químicos obtenidos fueron menores. También, se intentó capturar *in situ* el diol **7** llevando a cabo la reacción dihidroxilación de **6c** en presencia de ácido fenilborónico,^{8d} pero no se tuvo éxito.

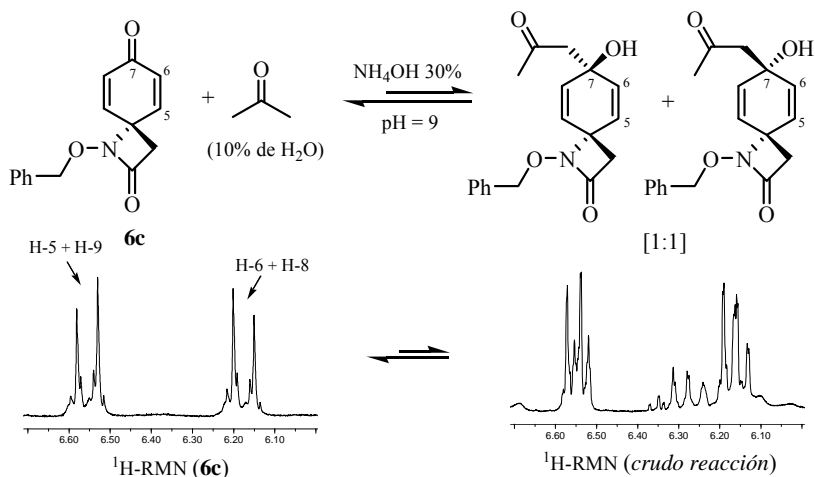
Además, todo parece indicar que la acetona juega un papel significativo en la dihidroxilación de **6c**, ya que cuando no es utilizada como disolvente, la reacción se ralentiza mucho o no tiene lugar. En este sentido, se propone que la

tanto o más reactivo que la dienona de partida **6c** en las condiciones de oxidación empleadas; y b) ácidos fenilacéticos producidos por la apertura de la β -lactama y la aromatización del anillo carbonado de seis miembros (ver, Esquema 2.4).

⁸ Algunas de las condiciones de dihidroxilación que se ensayaron fueron: a) OsO₄ (6%) y NMO (1-4 eq.) en acetona/agua [5:1]; b) OsO₄ (6%) y NMO (2.2 eq.) en acetona/agua [5:1]; c) OsO₄ (2%), NMO (2 eq.) y piridina (1 eq.) en acetona/agua [3:1]; y d) OsO₄ (2%), NMO (1.2 eq.) y PhB(OH)₂ (1.2 eq.) en CH₂Cl₂.

adición del enol de la acetona al carbonilo de la dienona **6c**, promovida por la *N*-metilmorfolina (NMM) que se genera en el medio,⁹ forma un alcohol alílico que activa sus dobles enlaces para la dihidroxilación.

Para comprobar esta hipótesis, se disolvió la dienona **6c** en una mezcla acetona/agua [10:1] y se basificó ligeramente el medio (pH = 9) con una gota de hidróxido amónico.^{9c} Después de dos días a temperatura ambiente, los datos de ¹H-RMN del crudo de reacción sugieren la formación, mediante un proceso reversible,¹⁰ de una mezcla [1:1]¹¹ de los dos posibles aductos (aldoles epímeros) de **6c** con acetona (Esquema 2.5).



Esquema 2.5. Reacción aldólica de la dienona **6c** con acetona en pH ligeramente básico (detalle de los espectros de ¹H-RMN de **6c** y del crudo de reacción).

⁹ Como ejemplos de ataque del enol de acetona a grupos carbonilos y formación del correspondiente aldol, ver: (a) Samanta, S.; Zhao, C-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3383-3386. (b) Strunz, G.M.; Yu, C-M. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1081-1083. (c) Corey, E.J.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5599-5600. (d) Yoshiaka, T.; Higashida, S.; Murayama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 636-638.

¹⁰ Cuando se intenta purificar por cromatografía en columna (SiO_2) el crudo de reacción, los aldoles generados revierten al sustrato de partida **6c**, el cual se recupera íntegramente.

¹¹ Como se discutirá en el próximo capítulo, los resultados obtenidos en otros procesos de adición nucleófila 1,2 a la dienona **6c** (tal como la formación de cianhidrinas), demuestran que la adición del nucleófilo no es selectiva y da lugar a mezclas [1:1] de los dos posibles aductos.

La asignación estructural del diol **7** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.1).¹²

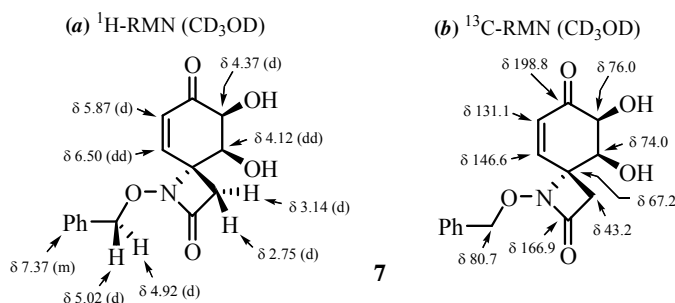


Figura 2.1. Selección de datos espectroscópicos del diol **7**.

En el espectro de ^1H -RMN, las señales que aparecen como un doblete de dobletes a 6.50 ppm ($J = 10.0$ y 1.2 Hz) y como un doblete a 5.87 ppm ($J = 10.0$ Hz), se asignaron a los correspondientes protones olefínicos H-9 y H-8. El doblete localizado a 4.37 ppm ($J = 2.9$ Hz) y el doblete de dobletes que aparece a 4.12 ppm ($J = 2.9$ y 1.2 Hz) se asignaron a los protones H-6 y H-5, respectivamente. Los protones del metileno bencílico, que en la *meso*-dienona de partida **6c** aparecían como un singlete, se muestran como un sistema *AB* cuyas partes *A* y *B* se encuentran a 5.02 y 4.92 ppm ($J_{AB} = 11.2$ Hz). Por otra parte, los dobletes aparentes centrados a 3.14 y 2.75 ppm se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 14.4$ Hz) constituido por los protones metilénicos de la β -lactama (se propone que H-3 aparece más desapantallado que H-3' debido posiblemente a su proximidad al grupo hidroxilo de la posición C-5).¹³

¹² La asignación de las señales de RMN del diol **7** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY. Los espectros se realizaron empleando CD_3OD como disolvente debido a la baja solubilidad del diol **7** en CDCl_3 .

¹³ De ahora en adelante, en la discusión de los datos espectroscópicos de las ciclohexenona-espiro- β -lactamas racémicas (estructuras **B**) sintetizadas en este capítulo, se designarán como H-3 y H-3' a los protones *pro-S** y *pro-R**, respectivamente, de su metileno β -lactámico C-3.

En ^{13}C -RMN, aparecen las señales correspondientes al carbono carbonílico de la enona (C-7, a 198.8 ppm) y a los carbonos de la β -lactama (C-2 carboxílico, a 166.9 ppm; C-4 espiránico, a 67.7 ppm; y C-3 metilénico, a 43.2 ppm). Además de presentar dos carbonos olefinicos a 131.1 ppm (C-8) y 146.6 ppm (C-9), se observan dos señales a 74.0 y 76.0 ppm que se asignaron a los carbonos C-5 y C-6, respectivamente.

En IR, aparte de la bandas de tensión C=O de la enona (1692 cm^{-1}) y de tensión N-C=O de la β -lactama (1772 cm^{-1}), se observa una banda ancha e intensa a 3429 cm^{-1} atribuida a la tensión O-H de los grupos hidroxilos. Por último, en el espectro de masas LRMS (API-ES $^{+}$) aparecen los picos m/z 312 (M+Na) $^{+}$ y 290 (M+H) $^{+}$, correspondientes a su peso molecular (289).

La estereoquímica relativa de los centros C-5 y C-6, junto a la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexenona en disolución, se determinaron mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y experimentos NOE (Figura 2.2).

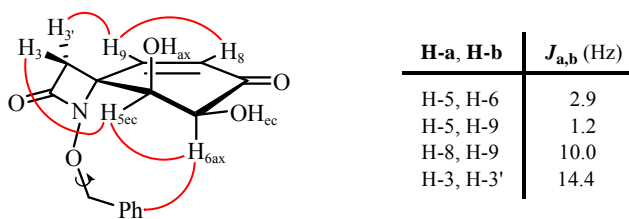


Figura 2.2. Relación de constantes de acoplamiento y NOEs más significativos del diol 7.

El protón H-5, además de tener una constante de acoplamiento tipo *gauche* (2.9 Hz) con H-6, presenta una constante de acoplamiento a larga distancia con el protón H-9 ($J_w = 1.2$ Hz), lo cual implica que se encuentra en una posición ecuatorial. Por otra parte, el NOE que presenta el protón H-3 de la β -lactama con H-5 (no observado para H-6), así como la existencia de NOEs entre

los protones aromáticos del fenilo y los del ciclohexeno (especialmente con H-6 y, en menor medida, con H-5), indican la orientación axial de H-6 por la cara β de la molécula (Figura 2.2).

Según estos datos espectroscópicos, se deduce que la ciclohexenona presenta una conformación de tipo semisilla 5H_6 en la que los grupos hidroxilos sobre los carbonos C-5(S^*) y C-6(S^*), ambos en *trans* con respecto al nitrógeno, se encuentran en disposición axial y ecuatorial, respectivamente.

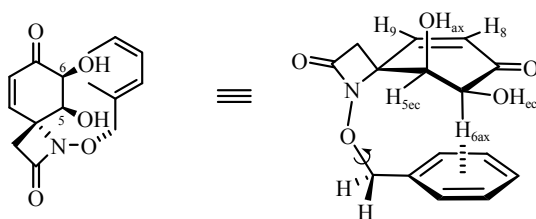


Figura 2.3. Interacción C-H... π aromático propuesta para el diol **7**.

Por otro lado, se propone que la conformación mayoritaria del diol **7** en disolución, en la cual la cara β del anillo de ciclohexenona se encuentra ocupada preferentemente por el sustituyente bencilo, está estabilizada por la presencia de una interacción C-H... π aromático¹⁴ entre el enlace C(6)-H(6) y el fenilo (Figura 2.3).¹⁵ El hecho de que los protones del metileno bencílico aparezcan como un sistema *AB* ($\Delta\delta_{AB} = 0.10$ ppm)¹⁶ en el espectro de 1H -RMN, que sugiere la presencia de un rotámero predominante, apoyaría dicha propuesta.

¹⁴ Para algunos estudios sobre las interacciones C-H... π , ver: (a) Nishio, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6923-6950. (b) Nishio, M.; Umezawa, Y.; Hirota, M.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8665-8701. (c) Nishio, M.; Hirota, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7201-7245. (d) Meyer, E.A.; Castellano, R.K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210-1250. (e) Muraki, M. *Protein Peptide Lett.* **2002**, *9*, 195-209. (f) Bogdanovic, G.A.; Medakovic, V.; Milcic, M.K.; Zaric, S.D. *Int. J. Mol. Sci.* **2004**, *5*, 174-185. (g) Tóth, G.; Murphy, R.F.; Lovas, S. *Protein Engineering* **2001**, *14*, 543-547.

¹⁵ En 1H -RMN, el desapantallamiento esperable para H-6 debido a su orientación axial se ve disminuido por el efecto apantallante del anillo aromático.

¹⁶ De ahora en adelante, para los protones que constituyan un sistema *AB* se representará con

En definitiva, la dihidroxilación de la ciclohexadienona **6c** tiene lugar diastereoselectivamente por la cara α de la molécula, *anti* al nitrógeno alílico N-1 que activa el doble enlace. Además, esta selectividad facial estaría de acuerdo con lo establecido en el capítulo anterior respecto a que el grupo benciloxi del sustrato de partida **6c**, en su conformación mayoritaria, y a pesar de su libre giro, permanece el tiempo suficiente por la cara β del sistema como para impedir la aproximación del oxidante por dicha cara¹⁷ (ver Esquema 2.2).

2.1.2. Estrategias de Protección del Diol 7

El diseño de una estrategia de grupos protectores acertada es uno de los factores decisivos para conseguir que la síntesis de una molécula polifuncional sea eficiente. Por eso, de la gran variedad de grupos protectores¹⁸ que existe para los distintos grupos funcionales, se optará por combinar la utilización de aquellos cuya protección y desprotección permita seleccionar a voluntad un único grupo reactivo en cada etapa sintética. Además, se debe tener en cuenta cómo y cuándo eliminar el grupo protector, y si este proceso afectará al resto de grupos presentes en la molécula.¹⁹

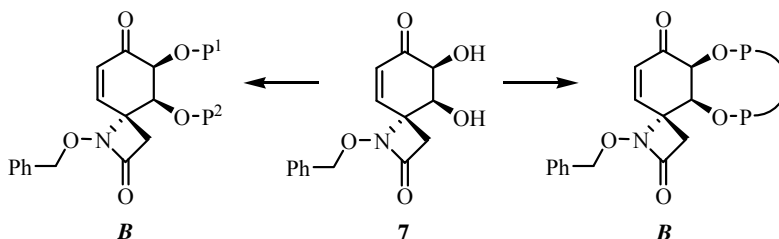
$\Delta\delta_{AB}$ la diferencia de desplazamiento químico de ¹H-RMN entre las correspondientes partes A y B del sistema (asignando la letra A al núcleo que resuena a campo más bajo). Los valores de $\Delta\delta_{AB}$ se calcularán según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{AB} = \delta_A - \delta_B$.

¹⁷ En otras palabras, la velocidad de reacción de la dihidroxilación catalizada por OsO₄ de la dienona **6c** es lo suficientemente lenta como para que el movimiento conformacional del grupo bencilo bloquee su cara β frente al ataque del oxidante.

¹⁸ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 3^a Ed., 1999 [recientemente ha sido publicada una 4^a edición (2007)]. (b) Kocienski, P. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2004. (c) Kunz, H.; Waldmann, H. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; vol. 6, p. 631-701. (d) Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 2056-2083.

¹⁹ Frecuentemente, la elección de los grupos protectores se realiza en función de: a) *su estabilidad ortogonal*, los grupos utilizados se eliminan bajo diferentes condiciones de reacción (desprotección independiente de cada uno de los grupos); y/o b) *la modulación de su labilidad*, los grupos son sensibles a las mismas condiciones de desprotección, aunque en diferente extensión (sólo se desprotege independientemente el más lábil, ya que la desprotección de

En este sentido, el diseño del esquema retrosintético de *rac*-TTX propuesto en la presente Memoria (Esquema A, apartado *Objetivos*) permite obtener las ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B**, siguiendo dos estrategias a la hora de proteger el diol **7** (Esquema 2.6). Por un lado, la protección de cada uno de los hidroxilos secundarios con un grupo protector diferente, lo que permitirá su desprotección selectiva en etapas sintéticas distintas, y por otro, su diprotección con el mismo grupo protector, lo que implicará su eliminación simultánea al final de la síntesis.



Clave: P^{1,2} = grupos protectores; P-P = grupo protector bifuncional.

Esquema 2.6. Estrategias de protección del diol **7**.

2.1.2.1. Protección Sucesiva de los Grupos Hidroxilos del Diol **7**

Teniendo en cuenta los antecedentes descritos en la literatura sobre la diferencia de reactividad axial-ecuatorial que presentan los hidroxilos secundarios,²⁰ nos planteamos proteger regioselectivamente el hidroxilo ecuatorial en C-6 del diol **7**.

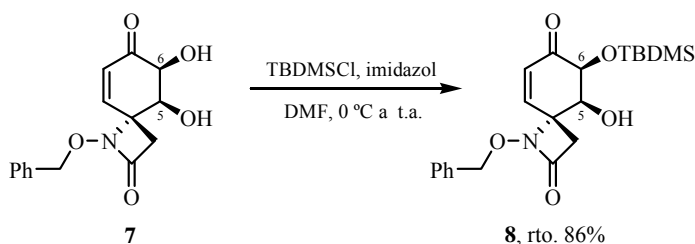
cualquiera de los demás implica la eliminación de los grupos más lábiles que él) [ver Ref. 18d].

²⁰ Para algunos ejemplos de monoprotección selectiva de OH ecuatoriales frente a OH axiales en sistemas ciclohexánicos con movilidad conformacional, ver: (a) García, G. *Síntesis Asimétrica, Enantiodivergente y Reflexiva de Morfinanos Aromáticos e Hidroaromáticos*, Tesis Doctoral; Universidad Autónoma de Madrid, 2001. (b) Maroto, S. *Síntesis Enantioselectiva de Morfinanos Tetracíclicos Hidroaromáticos Marcados con ¹⁵N*, Diploma de Estudios Avanzados; Universidad Autónoma de Madrid, 2002. (c) Rye, C.S.; Withers, S.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9756-9767. (d) Kozikowski, A.P.; Xia, Y.; Rusnak, J.M. *J. Chem.*

Posteriormente, se protegerá el hidroxilo de la posición C-5 del alcohol resultante con un grupo protector distinto (ortogonal o más lábil) al empleado en C-6, de forma que permita su desprotección selectiva.

2.1.2.1.1. Protección Selectiva del Hidroxilo Ecuatorial en C-6 del Diol 7. Preparación del Silil Éter 8

En primer lugar, se llevó a cabo la sililación regioselectiva del hidroxilo ecuatorial OH-6 del diol 7 con un grupo *tert*-butildimetilsililo (TBDMS),²¹ mediante su tratamiento con TBDMS-Cl e imidazol en DMF. Así, tras su purificación por cromatografía en columna, se obtuvo el silil éter deseado 8 como un sólido blanco y un rendimiento del 86% (Esquema 2.7).



Esquema 2.7. Sililación selectiva del hidroxilo en C-6 del diol 7 con TBDMSCl.

La asignación estructural del derivado sililado 8 se realizó en función de sus datos espectroscópicos,²² entre los que se encuentran las señales de RMN atribuidas al grupo protector TBDMS (Figura 2.4).

Soc., Chem. Commun. **1988**, 1301-1303.

²¹ El grupo TBDMS es un grupo protector basado en silicio voluminoso y bastante estable frente a medios básicos, aunque relativamente sensible a las condiciones ácidas. (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 127-132. (b) Para un ejemplo de sililación selectiva de un hidroxilo secundario ecuatorial frente a otro axial en un sistema ciclohexánico, ver Ref. 20c.

²² La asignación de las señales de RMN del silil éter 8 está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

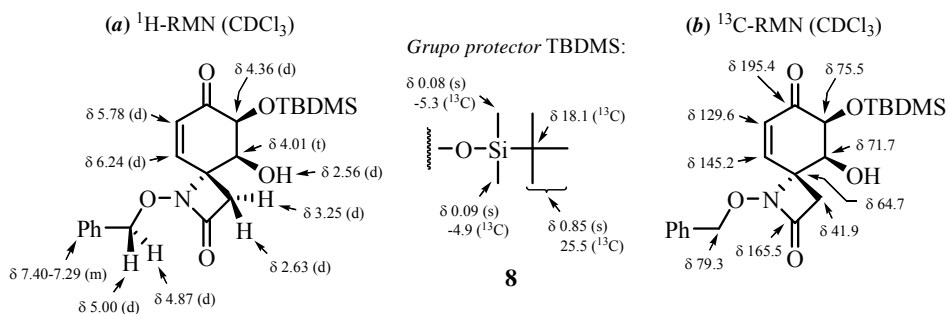


Figura 2.4. Selección de datos espectroscópicos del silil éter **8** (se destacan las señales de RMN características del grupo protector TBDMS).

En ^1H -RMN, el singlete que integra para nueve protones a 0.85 ppm y los dos singletes que integran para tres protones cada uno a 0.09 y 0.08 ppm, se asignaron, respectivamente, al grupo *terc*-butilo y a los dos metilos unidos a silicio del TBDMS. Por otra parte, las señales que aparecen como dos dobletes aparentes centrados a 6.24 y 5.78 ppm, se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 10.1$ Hz) constituido por sus correspondientes protones olefinicos H-9 y H-8. El doblete situado a 4.36 ppm ($J = 2.7$ Hz) se asignó a H-6, mientras que el aparente triplete localizado a 4.01 ppm ($J = 3.2$ Hz) se adjudicó al protón H-5. A 2.56 ppm aparece como un doblete ($J = 3.7$ Hz) el protón del grupo hidroxilo. Por último, los protones metilénicos de la β -lactama forman un sistema AB que aparece como dos dobletes aparentes centrados a 3.25 ppm (H-3) y 2.63 ppm (H-3'), con una constante de acoplamiento geminal (J_{AB}) de 14.6 Hz.

El espectro de ^{13}C -RMN presenta las señales del grupo TBDMS introducido. Los dos metilos unidos directamente a silicio aparecen a -4.9 y -5.3 ppm, mientras que el carbono cuaternario y los metilos del grupo *terc*-butilo se encuentran a 18.1 y 25.6 ppm, respectivamente.²³ Además, se conservan las

²³ Las señales de ^1H - y ^{13}C -RMN asignadas al grupo protector TBDMS aparecerán en los espectros de RMN de todos aquellos productos que contengan dicho grupo, por lo que ya no serán mencionadas en adelante.

señales características de los carbonos de la estructura de ciclohexenona-espiro- β -lactama, apareciendo C-9 a 145.2 ppm, C-8 a 129.6 ppm, C-6 a 76.0 ppm y C-5 a 74.0 ppm.

En IR, el grupo protector sililado TBDMS da lugar a las bandas que se observan a 1256 cm^{-1} , como consecuencia de la deformación en el plano Si-CH₃, a 1088 y 843 cm^{-1} , correspondientes a la vibración de tensión Si-O, y a 782 cm^{-1} , debida a la vibración de tensión del enlace Si-C.²⁴ Además, se mantienen las bandas de tensión C=O de la enona a 1682 cm^{-1} , la de tensión N-C=O de la β -lactama a 1767 cm^{-1} y la de tensión O-H de alcohol a 3453 cm^{-1} .

En el espectro de masas *LRMS (EI)* aparece el pico molecular m/z 403 (M^+ , 0.2). El pico m/z 346 (M^+-57 , 10) se asignó a la pérdida de 2-metil-1-propeno proveniente del grupo *tert*-butilo. En *LRMS (API-ES⁺)* aparecen los picos m/z 404 ($M+H$)⁺, 426 ($M+Na$)⁺ y 829 ($2M+Na$)⁺.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y experimentos NOESY, se determinó la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexenona y la configuración relativa de los centros C-5 y C-6 (Figura 2.5).

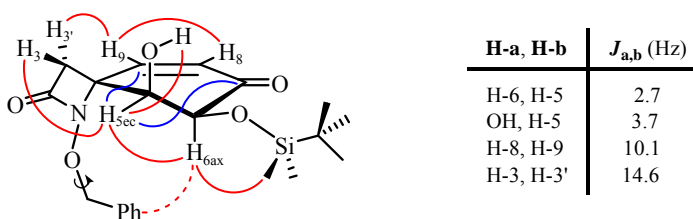


Figura 2.5. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del silil éter **8**.

²⁴ En el intervalo $1350\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ del espectro de IR aparecen una serie de bandas (algunas de ellas solapadas) atribuibles a las tensiones de vibración de los enlaces C-O, C-N, N-O y Si-O, presentes en la molécula.

La aparente multiplicidad de triplete que presenta el protón H-5, en *gauche* con respecto a H-6 ($J_{6,5} = 2.7$ Hz), es consecuencia de su acoplamiento adicional con el grupo hidroxilo ($J_{OH,5} = 3.7$ Hz) (comprobado mediante un experimento COSY) e implica la situación de éste sobre el carbono C-5. Además, los NOEs de H-5 con el hidroxilo y de H-6 con los metilos unidos a silicio del TBDMS confirman la regioquímica de la sililación (Figura 2.5).

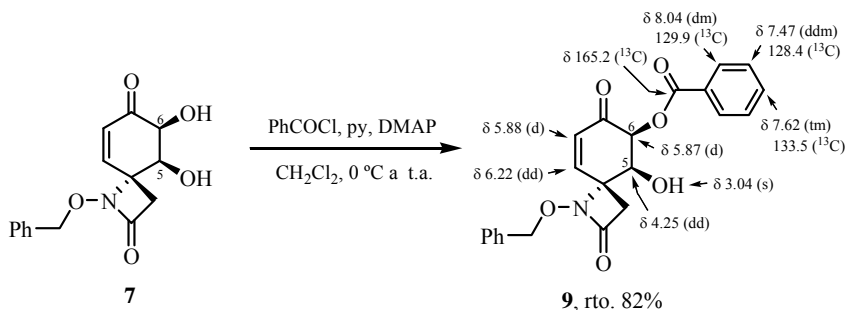
Por otra parte, el NOE que presenta el protón H-3 de la β -lactama con H-5, no observado con H-6, junto la existencia de NOEs, aunque de poca intensidad, de los protones aromáticos con H-5 y H-6, sugiere que estos dos protones se encuentran en disposición ecuatorial y axial, respectivamente, por la cara β de la molécula (Figura 2.5). Esta orientación del protón H-5_{ec} es constatada en HMBC por sus correlaciones a tres enlaces con los carbonos C-9 y C-7.²⁵

De los datos espectroscópicos anteriores, se deduce que la conformación mayoritaria en disolución de la ciclohexenona **8** es una semisilla 5H_6 , en la que el O-TBDMS ocupa la posición ecuatorial sobre C-6(*S**) y el hidroxilo libre de C-5(*S**) se encuentra en axial (Figura 2.5).

Alternativamente, también se llevó a cabo la acilación selectiva del hidroxilo ecuatorial en C-6 del diol **7**. Así, el tratamiento de **7** con cloruro de benzoilo, piridina y una cantidad catalítica de DMAP en CH_2Cl_2 ,²⁶ dio lugar al derivado benzoilado **9** con un 82% de rendimiento (Esquema 2.8).

²⁵ Los acoplamientos a tres enlaces protón-carbono son frecuentemente de mayor magnitud que los correspondientes a dos enlaces y presentan una relación tipo Karplus con el ángulo diedro [ver: Bistrow, V.F. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1976**, *10*, 41-82]. Teniendo esto en consideración, las correlaciones a tres enlaces en HMBC indicadas en la discusión de los datos espectroscópicos de la presente Memoria reflejan, debido a su intensidad, la disposición *anti* (ángulos diedros de 180°), o en algunos casos *sin* (ángulos diedros de 0°), entre el protón y el carbono relacionados.

²⁶ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 173-178. (b) Para un ejemplo de acilación selectiva de un hidroxilo ecuatorial frente a otro axial en un sistema ciclohexánico, ver Ref. 20d.



Esquema 2.8. Acilación selectiva del hidroxilo en C-6 del diol **7** con BzCl (se muestra una selección de datos espectroscópicos del benzoato **9** obtenido).

Al igual que en el silil éter **8**, la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexenona del benzoato **9** es una semisilla 5H_6 (Figura 2.6), donde el grupo benzoiloxi de C-6(S^*) ocupa una posición ecuatorial y el grupo hidroxilo libre de C-5(S^*) se encuentra en axial, tal como se deduce de las constantes de acoplamiento del protón H-5ec ($J_{5,6} = 2.7$ Hz y $J_{5,9} = 1.5$ Hz) y de sus NOEs con H-3 y el OH (no observados para H-6ax).²⁷

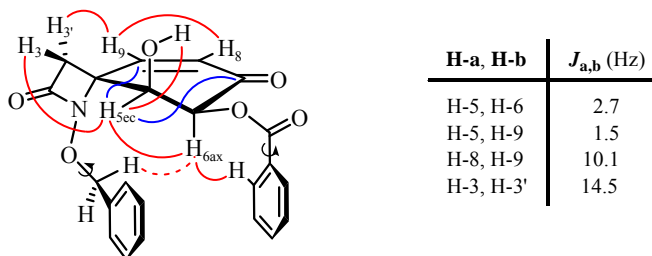


Figura 2.6. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del benzoato **9**.

Sin embargo, se descartó la utilización del alcohol acilado **9** como intermedio en la síntesis de *rac*-TTX, debido a la tendencia migratoria observada

²⁷ Además, en HMBC se observan correlaciones a tres enlaces entre el protón ecuatorial H-5 y los carbonos C-9 y C-7.

para el grupo benzoilo cuando se intentó proteger su hidroxilo en C-5 con un grupo trialkilsililo.²⁸

La protección del diol **7**, ya sea por sililación como por acilación, se produce de forma completamente regioselectiva en el hidroxilo ecuatorial de C-6(*S**), sin observarse epimerización de dicha posición (vía enolización del grupo carbonilo en α).

2.1.2.1.2. Estudio Cristalográfico del Alcohol **8**

El estudio de los espectros de difracción de rayos X²⁹ del alcohol racémico **8** nos permitió confirmar su estructura de ciclohexenona-espiro- β -lactama y las configuraciones relativas de sus tres centros estereogénicos: 4*R**, 5*S** y 6*S**. Además, se analizaron las diferencias existentes entre su ordenamiento en estado sólido y en disolución. En la Figura 2.7 se muestra la numeración de los átomos³⁰ y una representación de la molécula teniendo en cuenta los valores obtenidos para las coordenadas atómicas.³¹

El grupo espacial es centrosimétrico, por lo que se encuentran las dos moléculas enantiomórficas dentro del cristal, es decir, por cada molécula que presenta la configuración *R* en el átomo C10 y la *S* en C11 y C12, hay otra con las configuraciones opuestas.

²⁸ El tratamiento del alcohol **9** con TBDMSOTf y Et₃N, o con TBDMSCl e imidazol, dio lugar a mezclas de regioisómeros sililados (y no sililados) que provienen de la migración del grupo benzoilo entre los hidroxilos secundarios de sus posiciones C-5 y C-6.

²⁹ La resolución de la estructura de **8** por difracción de rayos X fue realizada por el Dr. Xavier Solans del Departamento de Cristalografía, Mineralogía y Depósitos Minerales de la Universidad de Barcelona, empleando un difractómetro *MarResearch MAR345* con detector *Image plate* y el programa *SHELXL-97*.

³⁰ En la discusión de los datos cristalográficos de **8**, se empleará la misma numeración de átomos que la fijada al obtener su estructura por difracción de rayos X (ver Figura 2.7), excepto a la hora de definir su conformación mayoritaria, momento en que se usará la numeración establecida en el apartado de *Nomenclatura*.

³¹ Las coordenadas atómicas obtenidas para **8** se resumen en la Tabla A.6 del *Anexo A* de la presente Memoria.

El anillo de β -lactama presenta una conformación casi plana (la desviación de los átomos con respecto al plano medio es $\pm 0.058(5)$ Å y el ángulo de torsión C9-C8-N-C10 tiene un valor de $9.5(4)^\circ$). El anillo fenílico del grupo *N*-benciloxi es plano y se dispone *anti* respecto al nitrógeno, como sugieren los valores de los ángulos de torsión N-O1-C7-C6 de $-171.7(4)^\circ$ y C8-N-O1-C7 de $-101.6(6)^\circ$.

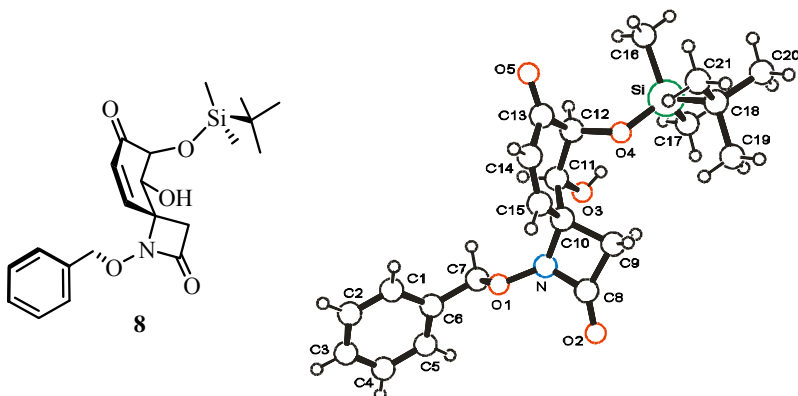
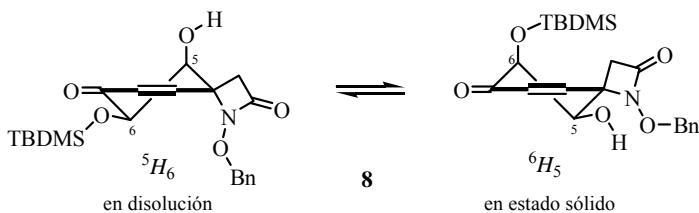


Figura 2.7. Representación de la estructura molecular del silil éter **8** obtenida por difracción de rayos X.

En estado sólido, a diferencia de lo observado en disolución por RMN (donde la conformación mayoritaria es 5H_6), el anillo de ciclohexeno C10-15 presenta una conformación de tipo semisilla 6H_5 (Esquema 2.9) con el grupo *tert*-butildimetilsililoxi (OTBDMS) de C12 en disposición axial y el hidroxilo sobre C11 en ecuatorial (ambos en *trans* al nitrógeno).



Esquema 2.9. Cambio conformacional del silil éter **8** entre estado sólido y disolución.

El cambio conformacional que experimenta el silil éter **8** al pasar de disolución a sólido (Esquema 2.9), está relacionado con la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre el hidroxilo libre de una molécula y el oxígeno carboxílico de la β -lactama de otra, O3-H3...O5, con unas distancias D-H = 0.82 Å, H...A = 2.31 Å y D...A = 2.835(6) Å, y un ángulo D-H...A = 122.55°.³² Esta interacción produce cadenas de moléculas enlazadas por enlaces de hidrógeno O3-H3...O5 a lo largo de la dirección cristalográfica *c*.

Por otra parte, la estructura cristalina no presenta interacciones π - π entre anillos, la distancia más corta entre centro de anillos es de 4.448 Å, y la distancia más corta H...anillo que pudiera sugerir una ligera interacción intermolecular C-H... π anillo es de 3.00 Å (C7-H7A...fenilo).

Finalmente, los datos de difracción de rayos X del silil derivado **8** (ejemplo de estructura **B**) confirman que el esqueleto espiro- β -lactámico permanece intacto y que la estereoquímica de los hidroxilos sobre C-5 y C-6 (éste último protegido con el grupo sililo) es la correcta y adecuada según el modelo estereoelectrónico propuesto para la dihidroxilación inicial, *trans* al nitrógeno N-1 y *cis* entre ellos, estando de acuerdo con lo establecido anteriormente por técnicas de RMN.

2.1.2.1.3. Protección Intermolecular del Hidroxilo en C-5 del Alcohol **8**

Una vez preparado el silil éter **8**, decidimos proteger su hidroxilo axial en C-5 con un grupo trimetilsililo (TMS).³³ La utilización de este grupo protector basado en silicio, menos voluminoso y más lábil que el TBDMS, nos permitirá desproteger selectivamente el hidroxilo en C-5 antes que el de C-6.³⁴

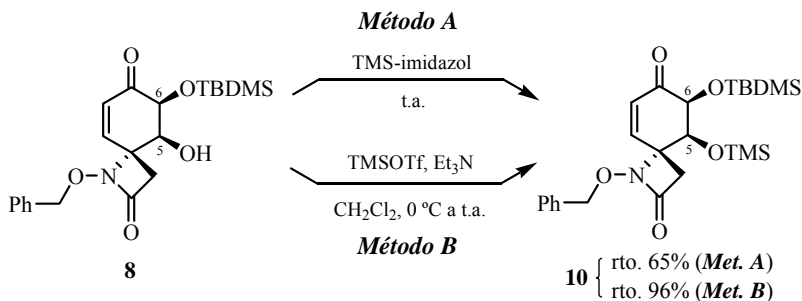
³² De forma general, los enlaces de hidrógeno se representarán utilizando la siguiente notación: D-H...A, donde D-H es el grupo protón-donador y A es el grupo protón-aceptor.

³³ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 116-121.

³⁴ Para una revisión bibliográfica sobre la desprotección selectiva de diferentes hidroxilos sililados

Inicialmente, la sililación del alcohol **8** se llevo a cabo mediante su tratamiento con 1-(trimetilsilil)imidazol (*Método A*, Esquema 2.10) para dar lugar, después de 16 horas a temperatura ambiente, al trimetilsilil derivado **10** como un sólido blanco con un 65% de rendimiento.

Sin embargo, el mejor resultado se obtiene cuando la protección se realiza empleando un agente sililante más reactivo, como el triflato de trimetilsililo.³⁵ Así, la reacción del alcohol **8**, TMSOTf y trietilamina en CH₂Cl₂ (*Método B*, Esquema 2.10) condujo, tras cinco horas a temperatura ambiente, al derivado diprotegido **10** con un 96% de rendimiento.³⁶

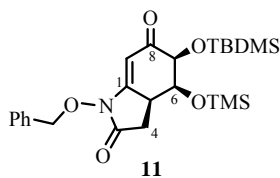


Esquema 2.10. Protección del alcohol **8** como su trimetilsilil derivado **10**.

en presencia de otros silil éteres, ver: Nelson, T.D.; Crouch, R.D. *Synthesis* **1996**, 1031-1069.

³⁵ Los triflatos de trialquilsililo son agentes sililantes altamente reactivos y muy sensibles a la humedad. (a) Para una discusión general sobre el uso de reactivos sililados como grupos protectores, ver: Lalonde, M.; Chan, T.H. *Synthesis* **1985**, 817-845. (b) Sobre el uso de triflatos de trialquilsililo como reactivos de sililación de alcoholes, ver: Corey, E.J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D.H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455-2458. Emde, H.; Simchen, G. *Synthesis* **1977**, 867-869.

³⁶ En algunas ocasiones, cuando el TMSOTf utilizado no procedía de un lote comercial recién abierto, el rendimiento disminuyó al 89% y se pudo aislar la γ-lactama **11** (rto. 4%) como producto de reordenamiento intramolecular de la β-lactama **10** (sus datos espectroscópicos se encuentran detallados en la *Parte Experimental*):



La asignación estructural del silil éter **10** se realizó en función de sus datos espectroscópicos,³⁷ entre los que se encuentran las señales de RMN características del grupo protector TMS introducido (Figura 2.8).

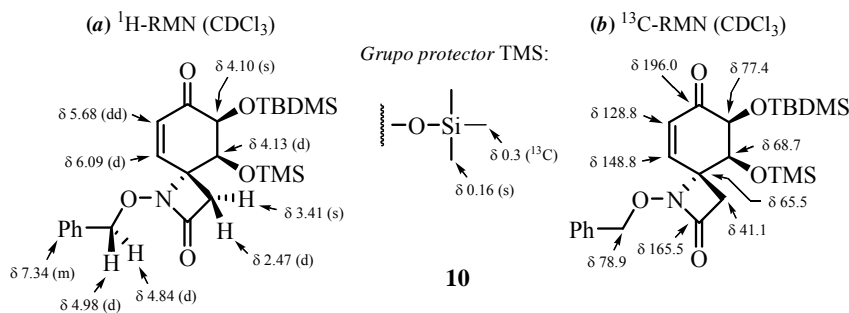


Figura 2.8. Selección de datos espectroscópicos del silil éter **10**
(se destacan las señales de RMN características del grupo protector TMS).

En ^1H -RMN, se observa a 0.16 ppm un singlete que integra para nueve protones atribuido a los metilos unidos directamente a silicio del grupo TMS. Las señales que aparecen como un doblete a 6.09 ppm ($J = 10.3$ Hz) y como un doblete de dobletes a 5.68 ppm ($J = 10.3$ y 1.1 Hz), se asignaron a los correspondientes protones olefinicos H-9 y H-8. El doblete situado a 4.13 ppm ($J = 2.4$ Hz) se asignó al protón H-5, mientras que H-6 se muestra como un aparente singlete ancho centrado a 4.10 ppm. Finalmente, el doblete centrado a 2.47 ppm ($J = 14.2$ Hz) y el singlete ancho a 3.41 ppm se asignaron, respectivamente, a los protones H-3' y H-3 del metileno β -lactámico.

El espectro de ^{13}C -RMN presenta una nueva señal a 0.3 ppm correspondiente a los tres metilos del TMS.³⁸ Además, se conservan las señales

³⁷ La asignación de las señales de RMN de **10** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HMQC, HMBC y NOESY

³⁸ Las señales de ^1H - y ^{13}C -RMN asignadas al grupo protector TMS aparecerán en los espectros de RMN de todos aquellos productos que contengan dicho grupo, por lo que ya no serán mencionadas en adelante.

características de los carbonos de la estructura de ciclohexenona-espiro-β-lactama, apareciendo C-9 a 148.8 ppm, C-8 a 128.8 ppm, C-6 a 77.4 ppm y C-5 a 68.7 ppm.

En IR, se observan las bandas de tensión C=O de la enona (1678 cm⁻¹), la de tensión N-C=O de la β-lactama (1779 cm⁻¹) y las pertenecientes a los grupos protectores sililados TBDMS y TMS (deformación en el plano Si-CH₃, a 1251 cm⁻¹; tensión Si-O-C, a 1148, 1103 y 848 cm⁻¹; y tensión Si-C, a 778 cm⁻¹).

En el espectro de masas *LRMS (EI)* aparece el pico molecular *m/z* 405 (M⁺, 3) y en *LRMS (API-ES⁺)* se aprecian los pertinentes picos *m/z* 476 (M+H)⁺, 548 (M+73)⁺, 498 (M+Na)⁺ y 973 (2M+Na)⁺. El catión (M+73)⁺, asignado a la transferencia de un grupo TMS al ion molecular, es característico del grupo protector introducido y se presentará en los espectros *LRMS (API-ES⁺)* de todos aquellos intermedios que contengan un TMS en su estructura.

El anillo de ciclohexenona del silil éter **10** presenta una conformación mayoritaria en disolución de tipo semisilla ⁶H₅, con el grupo O-TBDMS en C-6(S*) axial y el grupo O-TMS en C-5(S*) ecuatorial (Figura 2.9), deducida por la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre H-8 y H-6_{ec} (*J_w* = 1.1 Hz), y la ausencia de NOE entre el protón H-3 de la β-lactama y H-5_{ax}. También se observan NOEs, aunque de pequeña intensidad, entre los protones del sustituyente bencilo y los protones H-9, H-5 y, en menor extensión, H-6.

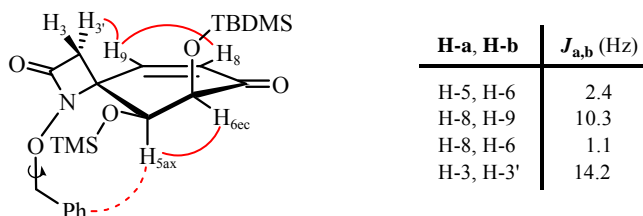
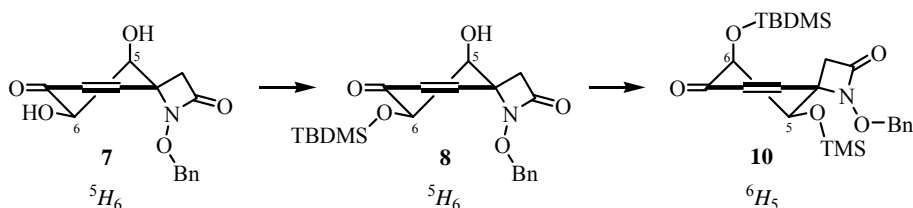


Figura 2.9. Relación de constantes de acoplamiento y NOEs más significativos del derivado bis-sililado **10**.

La forma no resuelta de las señales de ^1H -RMN asignadas a los protones H-3 y H-6ec, ambas aparecen como singletes muy anchos, parece estar motivada por el movimiento rotacional del cercano grupo O-TMS ecuatorial de la posición C-5.

Cabe destacar, el cambio conformacional (en disolución) que experimenta el anillo de ciclohexenona en el proceso de protección del hidroxilo HO-C(5) del alcohol **8**, que pasa de ser una semisilla 5H_6 a ser mayoritariamente 6H_5 en el derivado diprotegido **10** (Esquema 2.11).³⁹



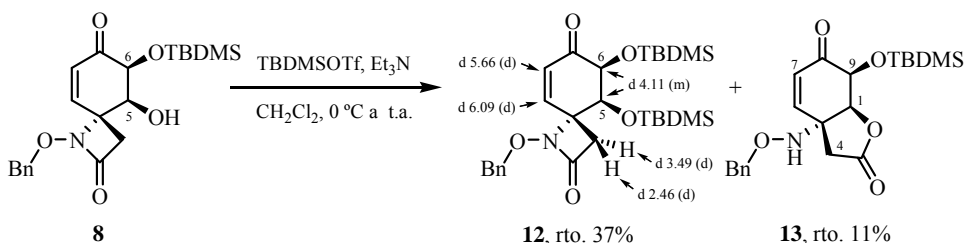
Esquema 2.11. Cambio conformacional en la protección del alcohol **8**.

El derivado bis-sililado **10**, obtenido por protección selectiva y sucesiva de los hidroxilos del diol **7** con dos grupos protectores basados en silicio de labilidad diferente, un TBDMS en C-6 y un TMS (más lábil) en C-5, será una de las ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B**, que emplearemos como intermedio en la síntesis de *rac*-TTX.

La sililación del hidroxilo axial en C-5 del alcohol **8** con un grupo *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), más voluminoso que el TMS, requiere la activación como triflato del agente sililante empleado, ya que con TBDMSCl e imidazol la reacción no tiene lugar (recuperando el sustrato de partida inalterado).

³⁹ En la conformación 6H_5 del anillo de ciclohexenona, los grupos oxigenados en C-6 (ax) y C-5 (ec) están orientados con la misma disposición axial/ecuatorial que presentan las correspondientes funciones oxigenadas de las posiciones C-7 (ax) y C-8 (ec) en la TTX.

El tratamiento del silil éter **8** con TBDMSOTf y Et₃N en CH₂Cl₂, y aunque después de 14 horas a temperatura ambiente la reacción no se completa (se recupera un 19% de sustrato de partida), se obtiene el deseado derivado bis-sililado **12** con un rendimiento del 37%, junto a la γ-lactona **13** (rto. 11%) (Esquema 2.12).



Esquema 2.12. Protección del alcohol **8** como su *tert*-butildimetilsilil derivado **12** (se muestra una selección de sus datos espectroscópicos).

Como se discutirá más adelante, la formación de la γ-lactona **13**, promovida por el TBDMSOTf,⁴⁰ transcurre a través de un proceso de reordenamiento de la β-lactama **8**, en el cual su estructura de espiro[3.5]-lactama pasa a ser un sistema biciclo[4.3.0]-lactona. Este proceso implica la protección del hidroxilo en C-5 del alcohol **8** mediante su acilación intramolecular.

La asignación estructural de la γ-lactona **13** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.10).⁴¹

⁴⁰ Los triflatos de trialquilsililo son excelentes agentes sililantes que también se pueden comportar como ácidos de Lewis, ver: Emde, H.; Domsch, D.; Feger, H.; Frick, U.; Götz, A.; Hergott, H.H.; Hofmann, K.; Kober, W.; Krägeloh, K.; Oesterle, T.; Steppan, W.; West, W.; Simchen, G. *Synthesis* **1982**, 1-26.

⁴¹ La asignación de las señales de RMN de la lactona **13** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

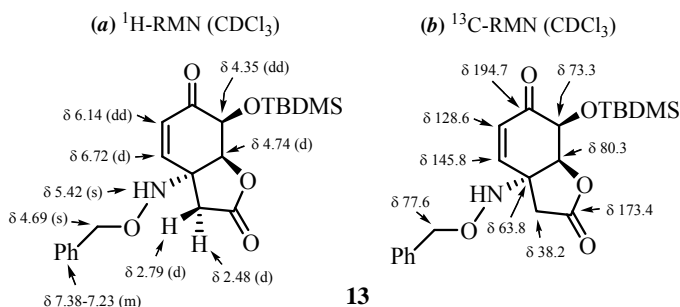


Figura 2.10. Selección de datos espectroscópicos de la γ -lactona **13**.

En ^1H -RMN, el singlete ancho localizado a 5.42 ppm se asignó al NH de la *N*-benciloxiamina, cuyos protones bencílicos aparecen como un singlete a 4.69 ppm (tal como se espera para un grupo benciloxi con libre giro). Los dobletes aparentes centrados a 2.79 y 2.48 ppm se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 17.4$ Hz) constituido por los respectivos protones metilénicos de la γ -lactona, H-4 y H-4'. El protón H-1 aparece como un doblete especialmente desapantallado a 4.74 ppm ($J = 3.7$ Hz), mientras que el doblete de dobletes a 4.35 ppm ($J = 3.7$ y 1.0 Hz) se asignó a H-9. Por último, las señales que aparecen como un doblete a 6.72 ppm ($J = 10.3$ Hz) y como un doblete de dobletes a 6.14 ppm ($J = 10.3$ y 1.0 Hz), se adjudicaron a los correspondientes protones olefínicos H-6 y H-7.

En ^{13}C -RMN, las señales atribuidas al anillo de γ -lactona aparecen a: 173.4 ppm (carbono carboxílico de éster, C-3), 63.8 ppm (C-5, cuaternario), 38.2 ppm (C-4, metilénico) y 80.3 ppm (C-1).

En IR, se observan las bandas de vibración de tensión C=O, a 1789 cm^{-1} , y tensión C-O, a 1293 y 1160 cm^{-1} , debidas a la nueva agrupación γ -lactona. Además, a 3243 cm^{-1} aparece la banda atribuida a la tensión N-H de la amina.

Por último, el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺), al igual que en el caso de su isómero **8**, presenta los picos m/z 404 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 426 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ y 829 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

La conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexenona de **13** es la de una semisilla 9H_1 con el grupo O-TBDMS en C-9(S^*) axial, el oxígeno lactónico en C-1(S^*) ecuatorial y la amina de C-5(R^*) pseudoecuatorial (Figura 2.11).⁴² Tanto la conformación, como la estereoquímica relativa, son deducidas a partir de la constante de acoplamiento a larga distancia que existe entre el protón olefínico H-7 y H-9ec ($J_w = 1.0$ Hz), y de los NOEs que presenta el NH de la amina con los protones H-6, H-1ax y H-4', todos ellos situados por la misma cara de la molécula (su cara β). Esta asignación es confirmada por la existencia en HMBC de correlaciones a tres enlaces entre el protón axial H-1 con el carbono carboxílico C-3 y el metileno C-4 de la γ -lactona, y por otra parte, entre el protón ecuatorial H-9 y los carbonos C-7 y C-5.

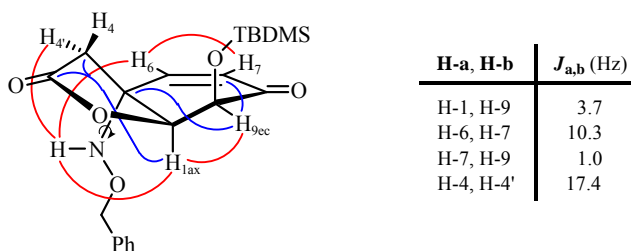


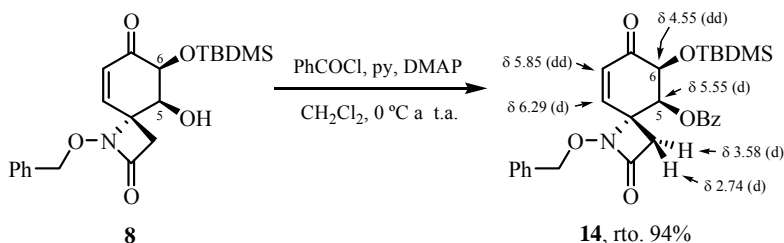
Figura 2.11. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la γ -lactona **13**.

Asimismo, el anillo de γ -lactona posee una conformación tipo sobre 4E , donde el protón metilénico H-4 (*pro-S**) se encuentra orientado pseudoaxial por la cara α de la molécula, ya que no se observa ningún NOE con este protón, mientras que H-4' (*pro-R**) está en pseudoecuatorial, como indica su correlación HMBC a tres enlaces con el carbono C-1 (Figura 2.11).

⁴² De acuerdo con la numeración establecida para los compuestos **13** y **10** (ver el apartado de *Nomenclatura*), una semisilla 9H_1 en la γ -lactona **13** equivale a una semisilla 6H_5 en la β -lactama **10**.

De forma general, la sililación del hidroxilo axial en C-5 del alcohol **8** se realiza con un triflato de trialquilsililo (TMSOTf o TBDMSOTf) en presencia de trietilamina. Cuando la protección intermolecular está dificultada por factores estéricos, es decir, si el grupo trialquilsililo a introducir es voluminoso (TBDMS), ésta compite con un proceso de reordenamiento intramolecular de la β -lactama, promovido, al parecer, por el carácter como ácido de Lewis del agente sililante. De hecho, como se mostrará posteriormente, cuando la reacción se realiza en ausencia de base, este reordenamiento es el único proceso que tiene lugar.

Por último, se llevó a cabo la acilación intermolecular del alcohol **8** con cloruro de benzoilo, para dar lugar al derivado benzoilado **14** con un 94 % de rendimiento (Esquema 2.13). El benzoato **14** está relacionado estructuralmente con γ -lactona **13**, ya que ambos presentan su hidroxilo en C-5 protegido con un grupo acilo (protector ortogonal al TBDMS) de C-6.



Esquema 2.13. Protección del alcohol **8** como su benzoato derivado **14** (se muestra una selección de sus datos espectroscópicos).

El derivado benzoilado **14**, al igual que su análogo bis-sililado **10**, posee una conformación mayoritaria en disolución tipo semisilla 6H_5 (Figura 2.12), ya que presenta una constante de acoplamiento a larga distancia entre H-8 y H-6ec ($J_w = 1.2$ Hz), y no se observa NOE entre el protón lactámico H-3 y H-5ax.⁴³

⁴³ Las correlaciones de HMBC a tres enlaces entre el protón H-6ec y los carbonos C-4 y C-8, y entre el protón H-5ax y el metileno C-3, estarían de acuerdo con la conformación propuesta.

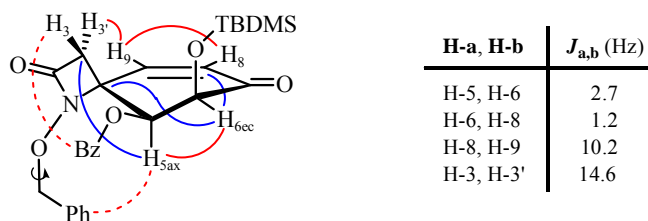
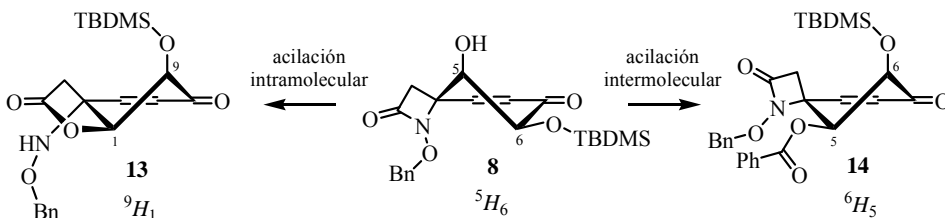


Figura 2.12. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del benzoato **14**.

En resumen, la acilación del hidroxilo en C-5 del alcohol **8** se puede realizar mediante un proceso intermolecular, que genera el benzoato **14**, o un reordenamiento intramolecular, que da lugar a la γ -lactona **13**. Es importante señalar, que ambos productos acilados presentan la misma conformación mayoritaria en el anillo de ciclohexenona, una semisilla 6H_5 para la β -lactama **14** es equivalente a una semisilla 9H_1 para la γ -lactona **13** (Esquema 2.14).



Esquema 2.14. Análisis conformacional de los procesos de acilación del alcohol **8**.

Desde el punto de vista sintético, la ciclohexenona-biciclo- γ -lactona **13**, cuyo hidroxilo en C-5 se encuentra protegido intramolecularmente como lactona, constituye una interesante alternativa a la utilización de ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B**, como intermedios en la síntesis de *rac*-TTX.⁴⁴

⁴⁴ Actualmente, en nuestro grupo de investigación se está explorando una nueva aproximación sintética a la *rac*-TTX a partir de la γ -lactona **13**.

2.1.2.1.4. Protección Intramolecular del Hidroxilo en C-5 del Alcohol **8. Reordenamiento de las Ciclohexenona-espiro- β -lactamas, Estructuras **B**, promovido por TMSOTf**

Los triflatos de trialquilsililo son agentes sililantes altamente reactivos. Las reacciones de sililación se llevan a cabo en presencia de una base, usualmente una amina terciaria, que capturar el ácido triflico liberado en el proceso, y a una temperatura entre 0-20 °C, lo que suele evitar las reacciones secundarias. Sin embargo, en ausencia de base, pueden actuar como ácidos de Lewis.⁴⁰

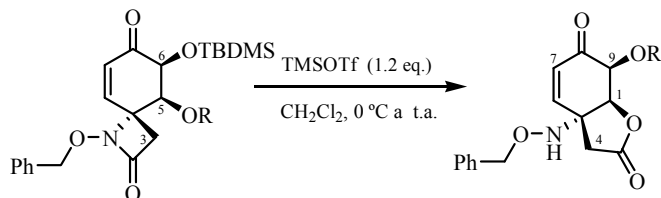
Como se ha descrito en el apartado anterior, en la sililación del hidroxilo en C-5 del alcohol **8** con triflato de *tert*-butildimetilsililo y trietilamina, además de generar el correspondiente derivado sililado, se obtiene como producto minoritario la γ -lactona **13** proveniente de la acilación intramolecular de dicho hidroxilo.

Con objeto de estudiar la posible aplicación sintética de la γ -lactona **13** y comprobar que el reordenamiento observado era debido al comportamiento como ácido de Lewis del agente sililante, ensayamos la reacción del triflato de trimetilsililo y los sustratos β -lactámicos **8** y **10**, en ausencia de base (Tabla 2.1).

En ambos casos, el único proceso que tiene lugar es el reordenamiento de la estructura de ciclohexenona-espiro[3.5]- β -lactama para formar el correspondiente sistema de ciclohexenona-biciclo[4.3.0]- γ -lactona (**13** y **13a**), que presenta el grupo hidroxilo en C-5 protegido intramolecularmente en forma de lactona (Tabla 2.1).⁴⁵ En el proceso, la estereoquímica relativa de los centros

⁴⁵ En ninguno de los dos casos se detecta la formación de las correspondientes *N*-sililaminas, aunque de producirse, éstas se hidrolizarían rápidamente durante el proceso de aislamiento del crudo de reacción (tratamiento acuoso). En general, los *N*-silil derivados son muy sensibles a la humedad y por ello no han sido empleados extensamente en la protección de aminas, sin embargo, proporcionan una protección satisfactoria cuando son preparados y utilizados en condiciones anhidras, ver: Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 600.

estereogénicos presentes en las β-lactamas de partida (4*R**,5*S**,6*S**) se mantiene en los productos reordenados, siendo (5*R**,6*S**,7*S**) para las γ-lactonas **13** y **13a**.



entrada	Sustrato de partida	tiempo de reacción ^a	Productos: rto. (%) ^b	
			13 , R' = TBDMS	13a , R' = H
1	8 , R = H	15 h	70	28
2	10 , R = TMS	48 h ^c	52	20

^a Una vez se completa la reacción se neutraliza el medio con Na₂HPO₄ 0.1 M y se extrae con CH₂Cl₂. ^b Rendimiento aislado de las lactonas **13** y **13a** tras su purificación por cromatografía en columna. ^c Después de 24 h de reacción se añade otro equivalente de TMSOTf.

Tabla 2.1. Reacción de reordenamiento de las β-lactamas **8** y **10** con TMSOTf.

Cuando se emplea el alcohol **8** como sustrato de partida (*entrada 1*, Tabla 2.1), la reacción se completa en 15 horas y da lugar mayoritariamente a la γ-lactona **13** (rto. 70%),⁴⁶ junto al derivado **13a** que proviene de la desprotección del TBDMS en el medio (rto. 28%).⁴⁷

Con el derivado diprottegido **10** (*entrada 2*, Tabla 2.1), es necesario duplicar el número de equivalentes de TMSOTf utilizado para completar la reacción en 48 horas y obtener las mismas γ-lactonas **13** y **13a**, con unos rendimientos ligeramente menores (52% y 20%, respectivamente).⁴⁸ En este caso,

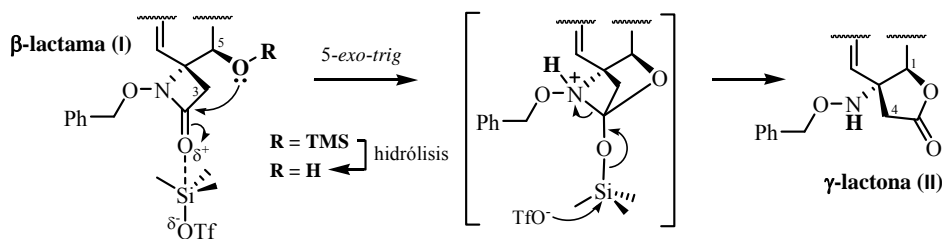
⁴⁶ Los rendimientos indicados corresponden a la formación de las γ-lactonas **13** y **13a**, tras su purificación por cromatografía en columna.

⁴⁷ La γ-lactona **13a**, una vez aislada, es inestable y se descompone en pocos días, incluso a baja temperatura (4 °C).

⁴⁸ Este proceso de reordenamiento del anillo de β-lactama a γ-lactona, también fue observado cuando se hizo reaccionar la enona bis-sililada **10** con TBDMSCN (1.06 eq.) y una cantidad

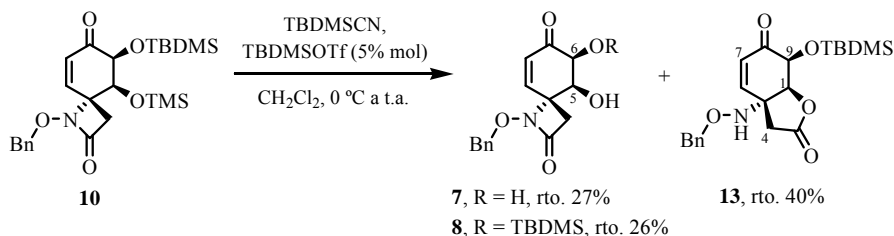
el hecho de que se observe por TLC la formación del alcohol **8** a tiempos de reacción cortos, parece indicar que para que se produzca la acilación intramolecular en la β -lactama **10**, se debe hidrolizar previamente el TMS de su posición C-5 (lábil en las condiciones ácidas de reacción), lo cual justificaría la disminución de reactividad observada.

Proponemos, que el proceso se inicia mediante un ataque nucleófilo intramolecular del oxígeno de la posición C-5 sobre el carboxilo de la β -lactama (**I**) activado por su coordinación con el TMSOTf (Esquema 2.15). Esta ciclación *5-exo-trig*, favorecida por las reglas de Baldwin,⁴⁹ forma un intermedio tricíclico altamente tensionado que evoluciona en el medio de reacción para dar lugar a la γ -lactona bicíclica (**II**).



Esquema 2.15. Propuesta mecanística para el reordenamiento del anillo de β -lactama promovido por TMSOTf (ácido de Lewis).

catalítica de TBDMSOTf (5% mol) en CH_2Cl_2 . En estas condiciones, después de 20 h a temperatura ambiente, se obtuvo la γ -lactona **13** con un 40% de rendimiento, junto a los productos de desprotección de los grupos hidroxilos de β -lactama **10**, el alcohol **8** (rto. 26%) y el diol **7** (rto. 27%):



⁴⁹ Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.

Los datos espectroscópicos más significativos de la γ -lactona **13**, que nos permiten asignar su estructura y distinguirla de la de su isómero estructural β -lactámico **8**, se muestran en la Figura 2.13.

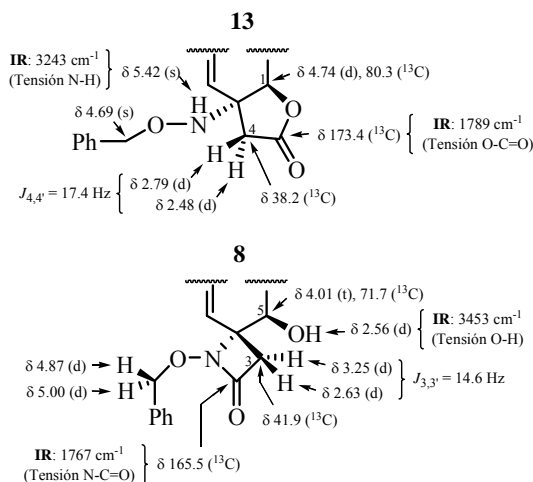


Figura 2.13. Comparación de los datos espectroscópicos más significativos de la γ -lactona **13** y la β -lactama **8**.

La presencia de un sustituyente *N*-benciloxi sobre una amina libre en la γ -lactona **13**, es evidenciada en ^1H -RMN por la aparición de singlete de la señal asignada para su metileno bencílico (4.69 ppm), en la β -lactama **8** estos protones aparecen como un sistema *AB* (5.00 y 4.87 ppm), y la sustitución de la señal atribuida al OH del alcohol **8** (2.56 ppm) por una señal de NH (5.42 ppm).

En ^1H -RMN, la constante de acoplamiento *geminal* de los protones del metileno en α al grupo carboxilo de la γ -lactona **13** ($J_{4,4'} = 17.4 \text{ Hz}$) es mayor que la observada para los protones metilénicos de la β -lactama **8** ($J_{3,3'} = 14.6 \text{ Hz}$). Como era de esperar, al aumentar el tamaño del ciclo (de cuatro a cinco miembros), se disminuye el carácter *s* de la hibridación del carbono metilénico y por ende, el ángulo de enlace H-C-H se aproxima al valor tetraédrico.

En ^{13}C -RMN, la señal asignada al carbono carboxílico tipo éster de la γ -lactona **13** (173.4 ppm) aparece desapantallada con respecto al carbono carboxílico amida típico de la β -lactama **8** (165.5 ppm). Además, la formación de la γ -lactona **13** implica el desapantallamiento de las señales de ^1H - y ^{13}C -RMN del centro que soporta el oxígeno lactónico (O-2).

Por último, en los espectros de IR, las bandas de tensión O-H del alcohol (3453 cm^{-1}) y de tensión N-C=O de la β -lactama (1767 cm^{-1}) presentes en **8**, son reemplazadas en **13** por las bandas de tensión N-H de la amina (3243 cm^{-1}) y de tensión O-C=O de la γ -lactona (1789 cm^{-1}).

Desde un punto de vista metodológico, el tratamiento con TMSOTf de la espiro- β -lactama **8** en CH_2Cl_2 , constituye un excelente método de protección intramolecular de su hidroxilo en C-5 mediante la formación de la biciclo- γ -lactona **13** con buenos rendimientos.

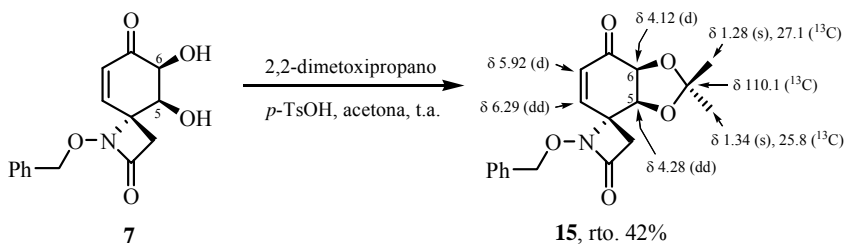
2.1.2.2. Diprotección Simultánea de los Grupos Hidroxilos del Diol **7**

A continuación, se protegerán los dos hidroxilos del 1,2-diol **7** con un grupo protector bifuncional, de forma que la segunda protección sea intramolecular y de lugar a ciclos (de cinco o siete miembros) que limiten la movilidad conformacional de la molécula.

La reacción del diol **7**, 2,2-dimetoxipropano y una cantidad catalítica de *p*-TsOH en acetona secada⁵⁰ dio lugar, con un conversión del 51% en 18 horas, al dimetilacetal **15** con un 42% de rendimiento⁵¹ tras su purificación cromatográfica (Esquema 2.16).

⁵⁰ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 207-215.

⁵¹ La formación del anillo de 1,3-dioxolano, debido a su tensión torsional, produce un aplanamiento de la semisilla del ciclohexeno con el que está fusionado, que puede potenciar la



Esquema 2.16. Protección del diol **7** como su dimetilacetal **15**
(se muestra una selección de sus datos espectroscópicos).

El acetal **15** presenta una conformación mayoritaria en disolución de tipo semisilla 5H_6 para el anillo de ciclohexenona y de tipo sobre E_5 para el 1,3-dioxolano (Figura 2.14).

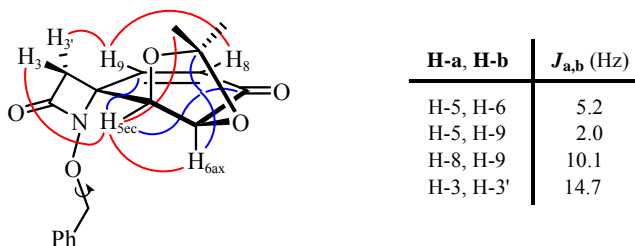


Figura 2.14. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del acetal **15**.

La disposición ecuatorial del protón H-5 se estableció debido a su acoplamiento a larga distancia con el protón olefínico H-9 ($J_w = 2.0$ Hz) y a los NOEs que presenta con el protón H-3 de la β-lactama y con uno de los metilos del dimetilacetal (que aparece a 1.34 ppm). Al mismo tiempo, en el HMBC se aprecia

acidez del protón H-6 y aumentar la inestabilidad de la β-hidroxi ciclohexenona protegida **15**. Sobre la influencia de la conformación de 1,3-dioxolanos *cis*-fusionados en piranosas, ver: (a) Jiménez-Barbero, J.; Bernabé, M.; Martín-Lomas, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1441-1447. (b) Cano, F.H.; Foces-Foces, C.; Jiménez-Barbero, J.; Alemany, A.; Bernabé, M.; Martín-Lomas, M. *Carbohydr. Res.* **1988**, *175*, 119-131. (c) Cano, F.H.; Foces-Foces, C.; Bernabé, M.; Jiménez-Barbero, J.; Martín-Lomas, M.; Penades-Ullate, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3875-3886.

una fuerte correlación a tres enlaces entre el protón pseudoaxial H-6 y el carbono cuaternario de dioxolano (110 ppm). La constante de acoplamiento vecinal de 5.2 Hz entre los protones H-5 y H-6 indica que éstos se encuentran en una disposición *gauche* más eclipsada de lo habitual, como cabe esperar en un ciclo de cinco miembros.

La formación de un ciclo de siete miembros, en lugar de uno de cinco, rebajaría su tensión de anillo (tanto angular, tensión de Baeyer, como torsional),⁵² aumentando su estabilidad, y permitiría que los protones H-5 y H-6 adoptasen una conformación *gauche* menos eclipsada.

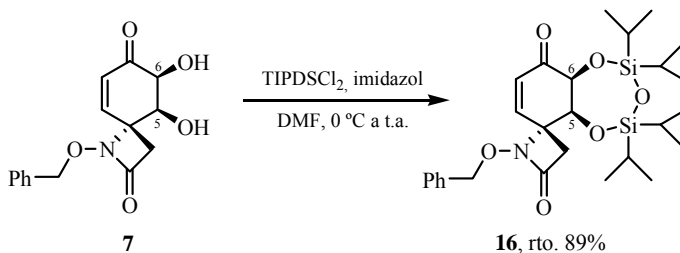
En este sentido, se llevo a cabo la protección simultánea de los dos hidroxilos del 1,2-diol **7** con un grupo protector bifuncional basado en silicio, el 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diilo (TIPDS),⁵³ para formar un análogo cíclico del derivado bis-sililado **10** (TBDMS/TMS, obtenido por dos sililaciones sucesivas).

El tratamiento del diol **7** con TIPDSCl₂ e imidazol en DMF, después de 18 horas a temperatura ambiente y posterior purificación cromatográfica del crudo de reacción,⁵⁴ dio lugar al silil derivado cíclico **16** como un sólido blanco con un 89% de rendimiento (Esquema 2.17).

⁵² (a) Eliel, E.L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, 1994; p. 675-678. (b) Wiberg, K.B. *Angew. Chem. Int. Engl.* **1986**, *25*, 312-322. (c) Baeyer, A. *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 2269-2281.

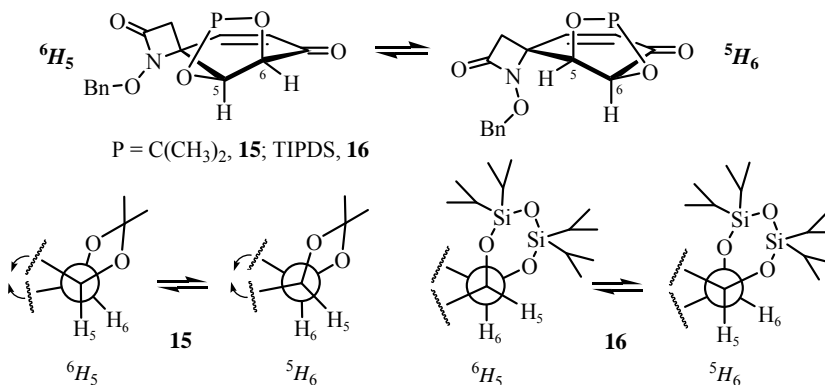
⁵³ El grupo TIPDS es un grupo protector basado en silicio bifuncional, voluminoso y bastante estable frente a medios ácidos y básicos, que es utilizado para proteger 1,2- y 1,3-dioles. (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 239-241. (b) Para el primer ejemplo de protección de dioles con TIPDSCl₂, ver: Markiewicz, W.T. *J. Chem. Res. Synop.* **1979**, 24-25. (c) Como ejemplo de protección simultánea de dos hidroxilos secundarios con el grupo TIPDS, ver: Verdegaal, C.H.M.; Jansse, P.L.; De Rooij, J.F.M.; Van Boom, J.H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1571-1574.

⁵⁴ El silil éter **16** se aísla siguiendo el procedimiento habitualmente empleado para este tipo de reacciones de sililación (tras hidrolizar la mezcla de reacción con agua y extraerla con AcOEt, la fase orgánica se lava sucesivamente con CuSO₄ sat. y NaCl sat.).



Esquema 2.17. Protección del diol **7** como su TIPDS-derivado **16**.

Se propone que el agente sililante TIPDSCl_2 reacciona inicialmente con el hidroxilo ecuatorial en C-6 y, una vez anclado, protege intramolecularmente el hidroxilo de C-5.⁵⁵ El puente disiloxano introducido da lugar a un ciclo de siete miembros de tipo 1,3,5-trioxa-2,4-disilepano, que aporta rigidez conformacional al anillo de ciclohexenona con el que está fusionado, permitiendo que los sustituyentes oxigenados de sus posiciones C-5 y C-6 acentúen sus respectivas orientaciones axial y ecuatorial (a diferencia de lo que ocurría en el acetal **15**, para el que estos protones están más eclipsados, Esquema 2.18).⁵⁶



Esquema 2.18. Equilibrio conformacional del anillo de ciclohexenona para el acetal **15** y el silil éter **16** (se muestran las proyecciones de Newman del enlace C(5)-C(6)).⁵⁶

⁵⁵ La posterior sililación del hidroxilo en C-5, a diferencia de las sililaciones intermoleculares anteriores, no requiere la activación adicional del agente sililante como triflato debido, probablemente, a que el proceso es intramolecular.

⁵⁶ Teniendo en cuenta esto, la barrera conformacional necesaria para interconvertir las dos

La asignación estructural del producto bis-sililado cíclico **16** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.15),⁵⁷ entre las que se encuentran las señales de RMN atribuidas al grupo protector TIPDS introducido.

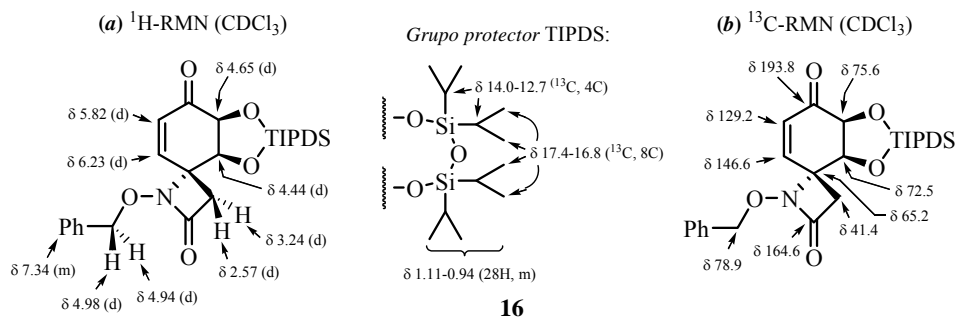


Figura 2.15. Selección de datos espectroscópicos del silil éter cíclico **16** (se destacan las señales de RMN características del grupo protector TIPDS).

En ¹H-RMN, el multiplete que integra para 28 protones localizado en el intervalo comprendido entre 1.11 y 0.94 ppm se asignó a los cuatro isopropilos del grupo TIPDS. Las señales que aparecen como dos dobletes aparentes centrados a 6.23 y 5.82 ppm, se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 10.2$ Hz) formado por sus correspondientes protones olefinicos H-9 y H-8. Los dobletes situados a 4.65 y 4.44 ppm, ambos con una constante de acoplamiento de 2.9 Hz, se asignaron a los protones H-6 y H-5, respectivamente. Los protones bencílicos se muestran como un sistema *AB* casi degenerado a 4.98 y 4.94 ppm ($J_{AB} = 11.5$ Hz). Por último, los dobletes aparentes centrados a 3.24 y 2.57 ppm se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 14.2$ Hz) constituido por los respectivos protones metilénicos de la β -lactama, H-3 y H-3'.

semisillas en equilibrio de la ciclohexenona (⁶H₅ y ⁵H₆) sería significativamente mayor cuando ésta se encuentra 1,2-*cis*-fusionada con un anillo de siete miembros (como en el silil éter **16**) que en el caso de estarlo con uno de cinco miembros (acetal **15**), donde las semisillas estarían ligeramente aplanadas y sus ángulos diedros (como O-C(5)-C(6)-O) serían más pequeños.

⁵⁷ La asignación de las señales de RMN de bis-silil éter **16** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

En el espectro de ^{13}C -RMN se observan las señales correspondientes al grupo TIPDS. Los ocho metilos de los isopropilos aparecen como siete señales a 17.4, 17.3, 17.15, 17.1, 17.0, 16.95 y 16.8 ppm, mientras que los cuatro carbonos CH unidos directamente al silicio se encuentran a 14.0, 13.4, 12.9 y 12.7 ppm.⁵⁸ Además, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura de ciclohexenona-espiro- β -lactama, apareciendo C-9 a 146.6 ppm, C-8 a 129.2 ppm, C-6 a 75.6 ppm y C-5 a 72.5 ppm.

En IR, desaparece la banda de tensión O-H presente en el diol de partida, surgiendo nuevas bandas originadas por el grupo protector sililado: a 1102 y 998 cm^{-1} , las de vibración de tensión Si-O-C; a 1060 cm^{-1} , la de tensión Si-O-Si; y a 816 cm^{-1} , la de tensión Si-C. Además, se observan las bandas de tensión C=O de la enona a 1694 cm^{-1} y la de tensión N-C=O de la β -lactama a 1781 cm^{-1} .

En el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) aparecen los picos *m/z* apropiados: 532 (M+H)⁺, 554 (M+Na)⁺ y 1085 (2M+Na)⁺.

El anillo de ciclohexenona del derivado bis-sililado **16** presenta una conformación mayoritaria tipo semisilla 5H_6 , deducible de la existencia del NOE entre el protón H-3 de la β -lactama y H-5ec (Figura 2.16). También se aprecia un NOE entre H-3 y los protones del grupo protector.⁵⁹ Teniendo en cuenta las orientaciones axial y ecuatorial de los oxígenos de sus respectivas posiciones C-5(*S**) y C-6(*S**), se propone que la conformación mayoritaria del anillo de trioxadisilepano formado por el grupo TIPDS es la de un bote $^{O(6),Si-O(5)}B$ (conformación más estable cuando se representa la molécula mediante modelos moleculares tipo *Dreiding*).

⁵⁸ Las señales de ^1H - y ^{13}C -RMN asignadas al grupo protector TIPDS aparecerán en los espectros de RMN de todos aquellos productos que contengan dicho grupo, por lo que ya no serán mencionadas en adelante.

⁵⁹ En HMBC se observan correlaciones a tres enlaces de poca intensidad entre el protón ecuatorial H-5 y los carbonos C-7 y C-9.

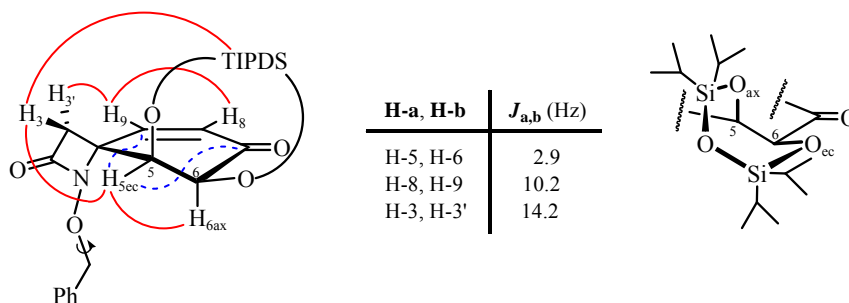
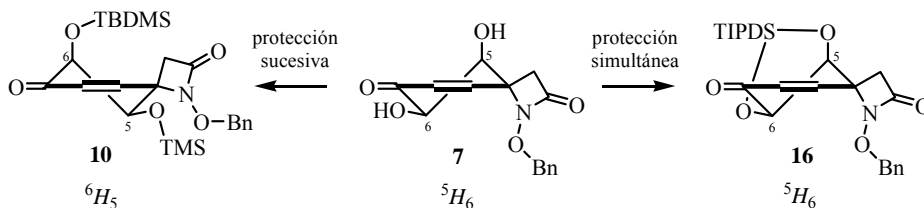


Figura 2.16. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del silil éter cíclico **16**.

Es importante destacar que los dioles protegidos con un grupo cíclico, tal como el acetal **15** o el disilil derivado **16**, presentan una conformación mayoritaria en disolución para el anillo de ciclohexenona de tipo semisilla 5H_6 , mientras que la observada para los dioles cuyos hidroxilos están protegidos con dos grupos protectores distintos, como el silil éter **10** y el benzoato **14**, es mayoritariamente una semisilla 6H_5 (Esquema 2.19).



Esquema 2.19. Análisis conformacional del anillo de ciclohexenona en los procesos de protección del diol **7**.

El derivado bis-sililado cíclico **16**, preparado mediante la protección del diol **7** con el grupo disiloxano TIPDS, junto con el disilil éter acíclico **10** (TBDMS/TMS), son las dos ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B**, que se emplearán como intermedios en la síntesis de *rac*-TTX.

2.2. Síntesis de Ciclohexenona-espiro- β -lactamas, Estructuras B, Enantioméricamente Puras

La desimetrización de la ciclohexadienona-espiro- β -lactama *meso* **6c** mediante su dihidroxilación en condiciones oxidantes aquirales (OsO_4 cat./NMO), da lugar diastereoselectivamente al diol racémico *rac*-**7**,⁶⁰ precursor de todas ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B**, racémicas descritas hasta el momento (Esquema 2.20).

Para obtener un único diol enantioméricamente enriquecido, **7** o *ent*-**7**, sería necesario que el proceso de ruptura de la simetría σ de la *meso*-dienona **6c** fuese enantioselectivo,⁶¹ lo cual implicaría la utilización de un oxidante quiral capaz de diferenciar sus dobles enlaces enantiotópicos (Esquema 2.20).

Con este objetivo, se ensayó la reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless⁶² por tratamiento de la *meso*-dienona **6c** con *AD-mix* (tanto α , como β)⁶³ y metanosulfonamida⁶⁴ en una mezcla *t*-BuOH/ H_2O [1:1]. Sin embargo, en

⁶⁰ Como ya se ha comentado, la existencia de una interacción π - π intramolecular entre el sustituyente bencilo y el anillo de ciclohexadienona en el sustrato de partida **6c**, probablemente hace que el ataque del oxidante (OsO_4) tenga lugar selectivamente por la cara α de la molécula, menos impedida estéricamente y *anti* al nitrógeno de la β -lactama.

⁶¹ (a) Para una discusión general sobre la utilización de compuestos *meso* en síntesis estereoselectivas, ver: Hoffmann, R.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1096-1109. (b) Para algunas revisiones de procesos de desimetrización enantioselectiva de *meso*-compuestos, ver: Willis, M.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1765-1784. Ward, R.S. *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 1-19. (c) Como ejemplo de desimetrización enantioselectiva de un *meso*-ciclohexadieno mediante dihidroxilación asimétrica, ver: Angelaud, R., Landais, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5202-5203.

⁶² (a) Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547. (b) Sharpless, K.B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K-S.; Kwong, H-L.; Morikawa, K.; Wang, Z-M.; Xu, D.; Zhang, X-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.

⁶³ El reactivo de dihidroxilación asimétrica de Sharpless, comercializado con el nombre de *AD-mix*, es una mezcla compuesta por: $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, como especie catalítica de osmio no volátil; $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (para *AD-mix- α*) o $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (para *AD-mix- β*), ligandos quirales derivados de dihidroquinina (DHQ) o dihidroquinidina (DHQD) y un puente de ftalazina (PHAL); y por último, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ que en presencia de K_2CO_3 actúa como cooxidante estequiométrico. Generalmente, para dihidroxilar 1 mmol de olefina son necesarios 1.4 g de

estas condiciones la reacción no tuvo lugar y sólo cuando se utilizó como disolvente una mezcla *t*-BuOH/H₂O/acetona [1:1:5],⁶⁵ además de recuperar gran parte del sustrato de partida inalterado, se detectaron trazas de diol tanto por TLC, como en espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.⁶⁶

Finalmente, la síntesis de las deseadas ciclohexenona-espiro-β-lactamas, estructuras **B**, enantioméricamente puras se llevaría a cabo mediante la dihidroxilación de la ciclohexadienona-espiro-β-lactama quiral (-)-**6d** en las mismas condiciones oxidantes aquirales (OsO₄ cat./NMO) que se emplearon en la preparación del diol *rac*-**7** (Esquema 2.20).

Igual que en el caso de **6c**, la existencia en (-)-**6d** de una interacción π-π intramolecular que bloquea la cara β de la dienona con su sustituyente bencílico,⁶⁷ favorece que la dihidroxilación tenga lugar selectivamente por la cara α de la molécula, *anti* al nitrógeno (Esquema 2.20). En esta ocasión, la proporción de los dioles generados no tiene porque ser [1:1] y dependerá de la velocidad de oxidación de cada uno de los dobles enlaces diastereotópicos de la dienona (-)-**6d**. Así, se obtendrían dos de los cuatro posibles dioles diastereoisómeros, (-)-**7a** y (+)-**7b**, ambos ópticamente activos y, en principio, separables por métodos físicos.⁶⁸

AD-mix [0.004 mmol de K₂OsO₂(OH)₄, 0.01 mmol de (DHQ)₂PHAL (para *AD-mix-α*) o (DHQD)₂PHAL (para *AD-mix-β*), 3 mmol de K₃Fe(CN)₆ y 3 mmol de K₂CO₃].

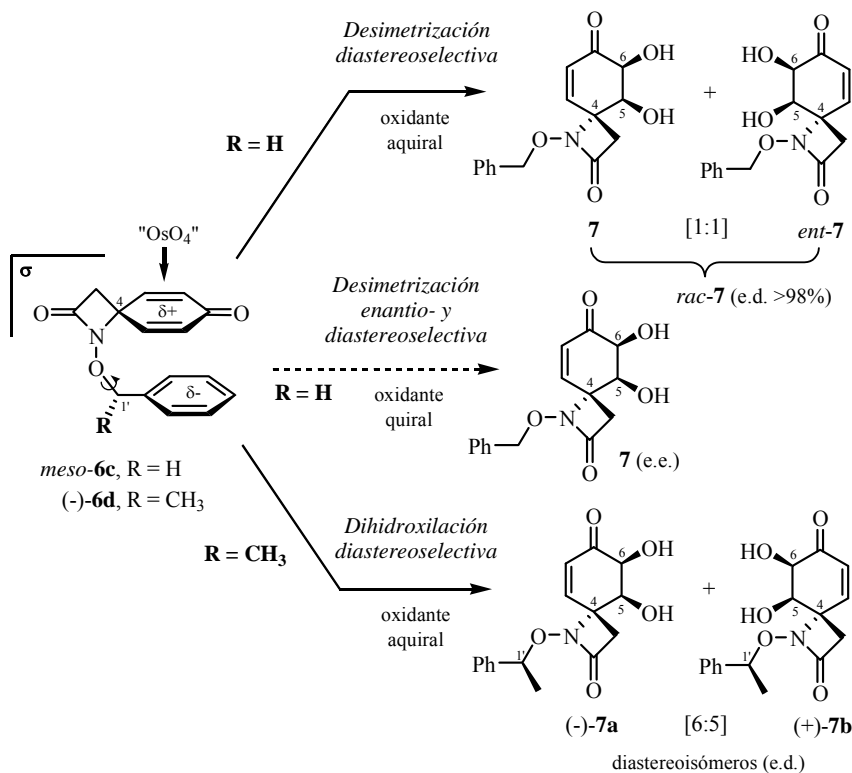
⁶⁴ La adición de sulfonamidas acelera considerablemente la hidrólisis del glicolato de osmio (VI) intermedio en las reacciones de dihidroxilación de olefinas con OsO₄.

⁶⁵ Como se indicó al principio de este capítulo (ver apartado 2.1.1), la acetona utilizada como disolvente activa la enona frente a su dihidroxilación con oxidantes de Os (VIII).

⁶⁶ Actualmente, en nuestro grupo de investigación se sigue trabajando en la preparación del diol **7** ópticamente activo, mediante la dihidroxilación asimétrica de la *meso*-dienona **6c** empleando distintas condiciones de reacción.

⁶⁷ Como se discutió en el capítulo anterior, la conformación mayoritaria de (-)-**6d** en disolución presenta este tipo de apilamiento π-π intramolecular.

⁶⁸ Una vez separados los diastereoisómeros, la eliminación del sustituyente bencílico quiral conduciría a dos ciclohexenona-espiro-β-lactamas, estructuras **B**, ópticamente activas y enantiómeras entre sí.



Clave: σ = plano de simetría (sólo en **6c**); *meso* = compuesto *meso*; *ent*-7 = enantiómero de 7; *rac* = racémico; e.d. = exceso diastereomérico; e.e. = exceso enantiomérico.

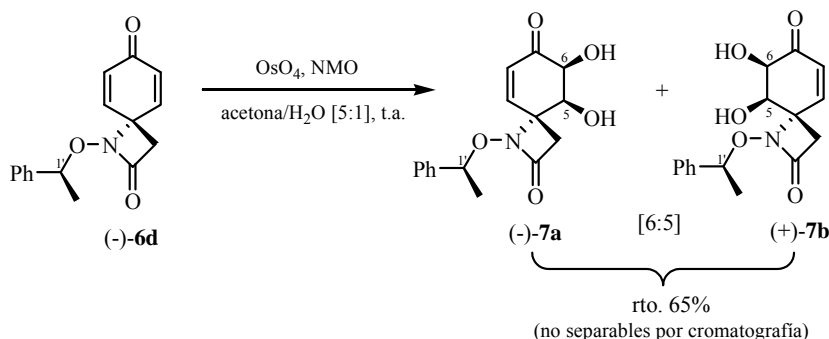
Esquema 2.20. Procesos de dihidroxilación de la *meso*-dienona **6c** y la dienona enantioméricamente pura (-)-**6d**.

2.2.1. Dihidroxilación Diastereoselectiva de la Ciclohexadienona-espiro- β -lactama Enantioméricamente Pura (-)-**6d**. Preparación de los Dioles (-)-**7a** y (+)-**7b**

La dihidroxilación de la dienona quiral (-)-**6d** con tetróxido de osmio (6%) y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (2.2 eq.) en una mezcla de acetona/agua [5:1],⁶⁹ después de cuatro horas a temperatura ambiente y tras la purificación

⁶⁹ Las condiciones de reacción empleadas son las mismas que las establecidas para la dihidroxilación de la *meso*-dienona **6c**.

cromatográfica del crudo de reacción, dio lugar a una mezcla de los dioles diastereoisómeros enantiopuros (-)-**7a** y (+)-**7b** en una proporción [6:5],⁷⁰ respectivamente, con un rendimiento del 65% (Esquema 2.21).



Esquema 2.21. Dihidroxilación de la ciclohexadienona-espiro- β -lactama (-)-**6d**.

Los dioles diastereoisómeros (-)-**7a** y (+)-**7b** generados resultaron ser inseparables por cromatografía en columna en las condiciones ensayadas. Se caracterizaron como una mezcla [6:5] y su asignación estructural se realizó en función de los datos espectroscópicos obtenidos para dicha mezcla (Figura 2.17).⁷¹

En el espectro de ^1H -RMN, cabe destacar las señales atribuidas a los cuatro protones del anillo de ciclohexenona para cada uno de los dioles (Figura 2.17). El doblete de dobletes centrado a 6.43 ppm ($J = 10.1$ y 2.1 Hz) y el doblete a 6.09 ppm ($J = 10.1$ Hz) se asignaron a los correspondientes protones olefinicos H-9 y H-8 del diol (-)-**7a**, mientras que el doblete localizado a 4.32 ppm ($J = 2.9$ Hz) y el doblete de dobletes que aparece a 3.98 ppm ($J = 2.9$ y 2.1 Hz) se imputaron a sus respectivos protones H-6 y H-5. Asimismo, las señales que aparecen como un doblete de dobletes a 5.78 ppm ($J = 10.1$ y 2.1 Hz), un doblete

⁷⁰ La proporción [6:5] de los diastereoisómeros (-)-**7a** y (+)-**7b** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ^1H -RMN que aparecen a δ 6.09 y 5.59, respectivamente.

⁷¹ La asignación de las señales de RMN correspondientes a cada uno de los dioles (-)-**7a** y (+)-**7b**, está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

a 5.59 ppm ($J = 10.1$ Hz), un doblete a 4.48 ppm ($J = 2.9$ Hz) y un doblete de dobletes a 4.22 ppm ($J = 2.9$ y 2.1 Hz), fueron asignadas, respectivamente, a los correspondientes protones H-9, H-8, H-6 y H-5 del diol (+)-**7b**. Además, se observan cuatro señales que aparecen como singletes anchos a 3.68, 3.64, 2.89 y 2.83 ppm atribuidas a los hidroxilos de ambos dioles. Por último, los dobletes aparentes centrados a 3.09 y 2.66 ppm, para (-)-**7a**, y a 3.07 y 2.62 ppm, para (+)-**7b**, se asignaron a los sistemas AB ($J_{AB} = 14.6$ Hz) constituido por los protones metilénicos, H-3 y H-3', de sus correspondientes β -lactamas.⁷²

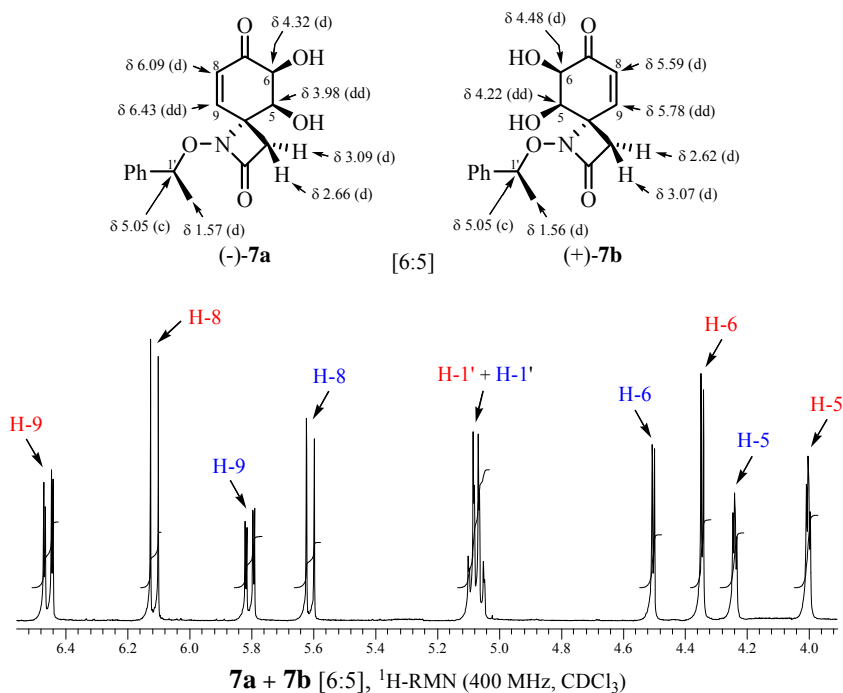


Figura 2.17. Selección de señales y detalle del espectro de ¹H-RMN de la mezcla de dioles (-)-**7a** y (+)-**7b** [6:5] (en colores rojo y azul se indican los protones correspondientes a **7a** y **7b**, respectivamente).

⁷² En el caso de los dioles diastereoisómeros (-)-**7a** y (+)-**7b**, y en sus derivados (quirales), con H-3 y H-3' se designarán a los correspondientes protones *pro-S* y *pro-R*, para (-)-**7a**, y *pro-R* y *pro-S*, para (+)-**7b**, de sus respectivos metilenos β -lactámicos.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y experimentos NOESY (Figura 2.18), se determinó que la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexenona en los dioles (-)-**7a** y (+)-**7b** es una semisilla 5H_6 , referible a la encontrada para el diol *rac*-**7**. En ambos casos, la disposición ecuatorial del protón H-5 se estableció debido a que está acoplado a larga distancia con el protón olefínico H-9 ($J_w = 2.1$ Hz) y presenta un NOE con el protón H-3 de la β -lactama. Por otra parte, el que no se observe NOE entre H-3 y H-6, y sí de éste último con el protón bencílico H-1' (aunque de pequeña intensidad, este NOE es mayor para **7a**), indica la orientación axial de H-6 por la cara β de la molécula. Según estos datos, los grupos hidroxilos sobre los carbonos C-5 y C-6 de ambos dioles se encuentran en *trans* con respecto al nitrógeno, ocupando una posición axial y ecuatorial, respectivamente.

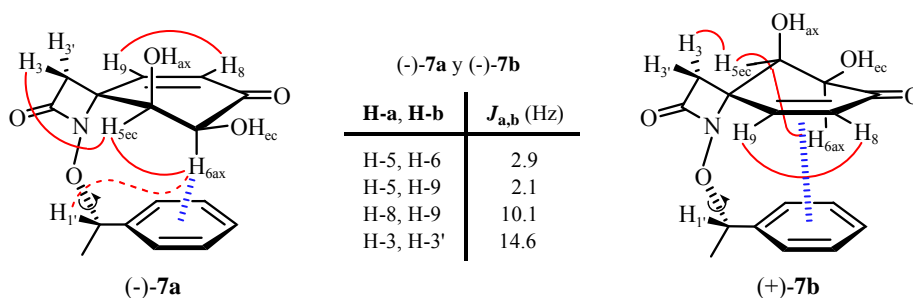


Figura 2.18. Relación de constantes de acoplamiento y NOEs más significativos de los dioles (-)-**7a** y (+)-**7b** (en color azul se representan las interacciones intramoleculares C-H... π y π - π propuestas para **7a** y **7b**, respectivamente).

La configuración absoluta de los nuevos centros estereogénicos formados, (*5S,6S*) para el diol (-)-**7a** y la opuesta (*5R,6R*) para su diastereoisómero (+)-**7b**, es deducida a partir de las diferencias de desplazamiento químico encontradas para los protones equivalentes de sus respectivos anillos de ciclohexenona.

Cuando se comparan las señales de ^1H -RMN asignadas a (-)-**7a** con

respecto a las correspondientes señales de (+)-**7b** (Figura 2.17), se observa un fuerte desapantallamiento de los protones H-9 ($\Delta\delta_{\text{H-9}}(\mathbf{7a-7b}) = 0.65 \text{ ppm}$)⁷³ y H-8 ($\Delta\delta_{\text{H-8}}(\mathbf{7a-7b}) = 0.50 \text{ ppm}$), acompañado de un moderado desplazamiento a campo alto de los protones H-5 ($\Delta\delta_{\text{H-5}}(\mathbf{7a-7b}) = -0.24 \text{ ppm}$) y H-6 ($\Delta\delta_{\text{H-6}}(\mathbf{7a-7b}) = -0.16 \text{ ppm}$). Estos valores de $\Delta\delta$ reflejan que el posible efecto de la anisotropía del sustituyente aromático sobre dichos protones es diferente en cada uno de los dioles. Es decir, en (-)-**7a** se apantallan los protones H-5 y H-6, mientras que en (+)-**7b** son los protones olefinicos H-8 y H-9 los apantallados.⁷⁴

Según estos datos, los dioles diastereoisómeros (-)-**7a** y (+)-**7b** presentan una conformación mayoritaria en disolución en la cual la cara β de la ciclohexenona está ocupada preferentemente por el sustituyente bencílico (Figura 2.18).⁷⁵ Debido a la presencia del centro estereogénico C-1'(S), la orientación del anillo aromático dependerá de cual sea la estereoquímica de los carbonos C-5 y C-6.

Así, para el diol (-)-**7a**, de configuración (5*S*,6*S*), se propone una interacción C-H... π aromático entre el enlace C(6)-H(6) y el fenilo (Figura 2.18), deducida del apantallamiento observado para sus protones H-5 y H-6. Mientras que para el diol (+)-**7b**, de configuración contraria (5*S*,6*S*), el fuerte desplazamiento a campo alto de sus protones H-8 y H-9, sugiere la existencia de un cierto apilamiento π - π intramolecular del anillo bencénico con el doble enlace $\Delta^{8(9)}$ (Figura 2.18).

Consecuentemente, tal como se había previsto, la dihidroxilación de la dienona enantioméricamente pura (-)-**6d**, se produce de forma completamente selectiva por la cara α de la molécula (menos impedida estéricamente),

⁷³ Los valores de $\Delta\delta_{\text{H}}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{\text{H}}(\mathbf{x-y}) = \delta_{\text{H}}(\mathbf{x}) - \delta_{\text{H}}(\mathbf{y})$.

⁷⁴ Como se verá más adelante, estas diferencias de desplazamiento químico entre los protones de la ciclohexenona de cada uno de los dioles de la mezcla (-)-**7a** y (+)-**7b**, especialmente la observada para los protones del doble enlace $\Delta^{8(9)}$, se reproducen en los espectros de ¹H-RMN de sus respectivos derivados protegidos, (-)-**16a** y (+)-**16b**, después de ser separados.

⁷⁵ Este tipo de conformación plegada, que aproxima el anillo aromático a la ciclohexenona, está favorecida por el efecto Thorpe-Ingold que ejerce el metilo del sustituyente bencílico.

La asignación estructural de los derivados sililados (-)-**16a** y (+)-**16b** se realizó en función de sus respectivos datos espectroscópicos (Figura 2.19),⁷⁷ entre los que se observan las señales de RMN atribuidas al grupo TIPDS introducido.

En el espectro de ¹H-RMN de (-)-**16a** (Figura 2.19), las señales que aparecen como dos dobletes situados a 6.58 y 6.02 ppm se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 10.2$ Hz) constituido por sus respectivos protones olefinicos H-9 y H-8. Los dobletes localizados a 4.61 ppm ($J = 3.0$ Hz) y 4.30 ppm ($J = 3.0$ Hz) corresponden a los protones H-6 y H-5, respectivamente. Por último, los dobletes aparentes centrados a 3.25 y 2.52 ppm forman parte del sistema *AB* ($J_{AB} = 14.2$ Hz) compuesto por los protones metilénicos de la β-lactama (H-3 y H-3').

Por otro lado, en el espectro de ¹H-RMN de (+)-**16b** (Figura 2.19), los protones olefinicos H-9 y H-8 aparecen como dos dobletes centrados a 5.80 y 5.58 ppm (sistema *AB*, $J_{AB} = 10.2$ Hz), mientras que sus correspondientes protones H-6 y H-5 se muestran como dos dobletes situados a 4.62 ppm ($J = 3.2$ Hz) y 4.43 ppm ($J = 3.2$ Hz), respectivamente. Además, los protones β-lactámicos H-3 y H-3' aparecen a 3.20 y 2.48 ppm componiendo un sistema *AB* ($J_{AB} = 14.1$ Hz).

En el espectro de ¹³C-RMN de (-)-**16a**, las señales localizadas a 147.4 y 129.6 ppm se asignaron a sus carbonos olefinicos C-9 y C-8, mientras que las señales que se encuentran a 75.7 y 72.6 ppm fueron atribuidas a sus correspondientes carbonos C-6 y C-5. Por otra parte, las señales de (+)-**16b** que aparecen a 146.9, 128.5, 75.5 y 72.2 ppm se asignaron a los carbonos de su anillo de ciclohexenona C-9, C-8, C-6 y C-5, respectivamente.

Para ambos isómeros, en IR se observan las bandas de tensión de C=O de la enona (1698 cm⁻¹ para **16a** y 1691 cm⁻¹ para **16b**) y la de tensión N-C=O de la β-lactama (1767 cm⁻¹ para **16a** y 1785 cm⁻¹ para **16b**), y en los espectros de masas

⁷⁷ La asignación de las señales de RMN de (-)-**16a** y (+)-**16b** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

LRMS ($API-ES^+$) aparecen los mismos picos m/z 546 ($M+H$)⁺, 568 ($M+Na$)⁺ y 1113 ($2M+Na$)⁺.

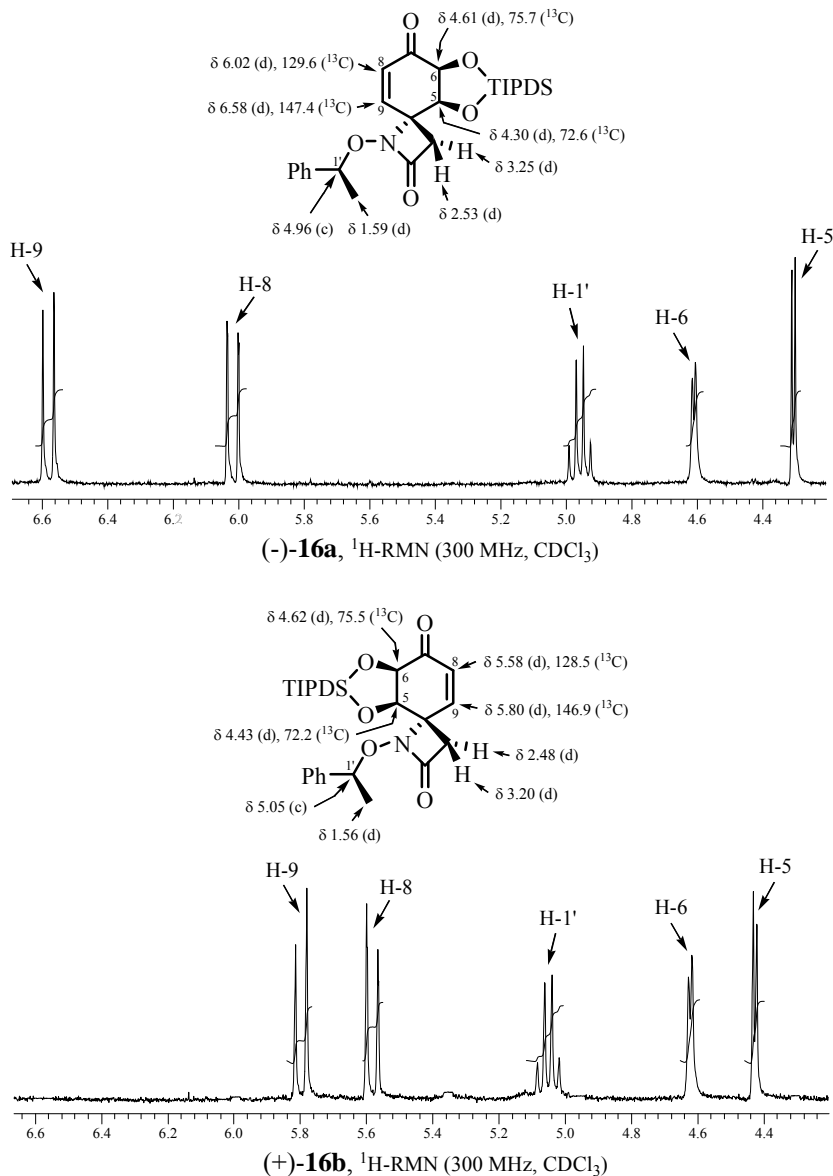


Figura 2.19. Selección de datos espectroscópicos de los silil éteres cíclicos (-)-**16a** y (+)-**16b**, y detalles de sus respectivos espectros de ¹H-RMN.

Las conformaciones mayoritarias en disolución de los diastereoisómeros (-)-**16a** y (+)-**16b**, así como la configuración de sus respectivos centros estereogénicos, fueron determinadas mediante experimentos NOESY (Figura 2.20).

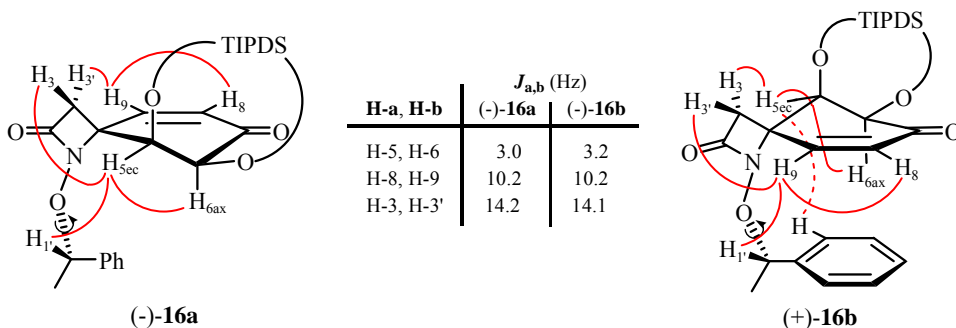


Figura 2.20. Relación de constantes de acoplamiento y NOEs más significativos de los silil derivados (-)-**16a** y (+)-**16b**.

En ambos isómeros **16a-b**, la existencia de un NOE (aunque débil) entre el protón H-3 de la β -lactama y el protón H-5, sugiere que sus correspondientes anillos de ciclohexenona presentan mayoritariamente una conformación 5H_6 (Figura 2.20), donde H-5 ocupa una disposición pseudoecuatorial y H-6 se encuentra en axial (siendo la constante de acoplamiento entre dichos protones de tipo *gauche*; 3.0 Hz para **16a** y 3.2 Hz para **16b**). Sin embargo, no se observan acoplamientos a larga distancia entre protones, ni correlaciones en HMBC entre los protones H-5 y H-6 con los carbonos del doble enlace $\Delta^{8(9)}$.

Las configuraciones absolutas de los centros C-5 y C-6 del silil éter (-)-**16a** (5*S*,6*S*) y de su diastereoisómero (+)-**16b** (5*R*,6*R*), fueron propuestas de los NOEs que presentan sus respectivos protones bencílicos H-1' con el protón H-5, en el caso de (-)-**16a**, y con el protón olefínico H-9, en el caso de (+)-**16b** (para éste también se advierte un NOE débil entre sus protones del fenilo y H-5) (Figura 2.20). Además, esta asignación es confirmada por la diferencia de desplazamiento

químico existente entre sus correspondientes protones olefínicos H-9 ($\Delta\delta_{\text{H-9}}(\mathbf{16b-16a}) = -0.78 \text{ ppm}$)⁷⁸ y H-8 ($\Delta\delta_{\text{H-8}}(\mathbf{16b-16a}) = -0.44 \text{ ppm}$) (Figura 2.19). Así, el fuerte apantallamiento observado para estos protones en (+)-**16b** es achacado a un apilamiento π - π efectivo del anillo aromático del sustituyente bencílico con el doble enlace Δ ⁸⁽⁹⁾ (tal como se muestra en la Figura 2.20). Por otro lado, que los desplazamientos químicos de los protones H-6 y H-5 sean parecidos en los dos isómeros ($\Delta\delta_{\text{H-6}}(\mathbf{16a-16b}) = 0.03 \text{ ppm}$ y $\Delta\delta_{\text{H-5}}(\mathbf{16a-16b}) = -0.13 \text{ ppm}$), parece indicar que no existen interacciones C-H... π (arilo) en ninguno de ellos.

En definitiva, la dihidroxilación de la dienona quiral (-)-**6d** y la posterior protección de la mezcla de dioles diastereoisómeros obtenida (**7a** + **7b**, 6:5), conduce a los silil derivados ópticamente activos (-)-**16a** y (+)-**16b**, separables por métodos cromatográficos, en una proporción [6:5], respectivamente.

Desde un punto de vista sintético, la preparación de ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B**, enantioméricamente puras, como (-)-**16a** y (+)-**16b**, nos ofrece la posibilidad de sintetizar, de forma independiente, cada uno de los enantiómeros de TTX siguiendo la misma secuencia sintética que utilizaremos para preparar *rac*-TTX a partir de las estructuras **B** racémicas (Esquema D, apartado *Objetivos*)

⁷⁸ Los valores de $\Delta\delta_{\text{H}}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{\text{H}}(\mathbf{x-y}) = \delta_{\text{H}}(\mathbf{x}) - \delta_{\text{H}}(\mathbf{y})$.

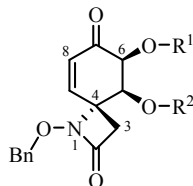
En resumen, mediante la dihidroxilación totalmente diastereoselectiva de las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas meso **6c** y quiral (-)-**6d** (estructuras **A**), se han conseguido preparar ciclohexenona-espiro- β -lactamas racémicas (**7-16**) y enantioméricamente puras (**7a,b** y **16a,b**), respectivamente (estructuras **B**), que incorporan los grupos oxigenados de las posiciones C-7 y C-8 de la TTX con la estereoquímica adecuada (anti al nitrógeno N-1).

De todas ellas, las enonas bis-sililadas racémicas **10** (TBDMS/TMS) y **16** (TIPDS) son las estructuras **B** elegidas para explorar la introducción de los carbonos C-11 y C-4 de la TTX mediante la formación de las correspondientes estructuras **C** y **F**, intermedios avanzados de la síntesis de rac-TTX que nuestro grupo de investigación está desarrollando (Esquema A, apartado de Objetivos).

Por otra parte, las enonas bis-sililadas enantioméricamente puras (-)-**16a** y (+)-**16b** (TIPDS), diastereoisómeras entre sí, permitirán sintetizar ambos enantiómeros de TTX siguiendo la misma secuencia sintética utilizada para preparar rac-TTX a partir de estructuras **B** racémicas (Esquema B, apartado de Objetivos).

2.3. Anexo: Datos Espectroscópicos de las Estructuras *B* Sintetizadas⁷⁹

Tabla 2.2. Datos espectroscópicos de las ciclohexenona-espiro-β-lactamas 7-10.

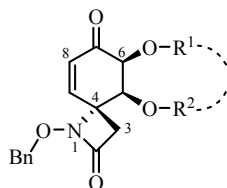


		7 ^(a) R ¹ = R ² = H	8 R ¹ = TBDMS R ² = H	9 R ¹ = Bz R ² = H	10 R ¹ = TBDMS R ² = TMS
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.14 / 2.73 (AB: 14.4)	3.25 / 2.63 (AB: 14.6)	3.15 / 2.73 (AB: 14.5)	3.41 / 2.47 (s* / d: 14.2)
	H-5	4.12 (dd: 2.9, 1.2)	4.01 (t: 3.2)	4.25 (dd: 2.7, 1.5)	4.13 (d: 2.4)
	H-6	4.37 (d: 2.9)	4.36 (d: 2.7)	5.87 (d: 2.7)	4.10 (s*)
	H-8	5.87 (d: 10.0)	5.78 (d: 10.1)	5.88 (d: 10.1)	5.68 (dd: 10.3, 1.1)
	H-9	6.50 (dd: 10.0, 1.2)	6.24 (d: 10.1)	6.22 (dd: 10.1, 1.5)	6.09 (d: 10.3)
	OCH₂Ph	5.02 / 4.92 (AB: 11.2)	5.00 / 4.87 (AB: 11.4)	5.06 / 4.95 (AB: 11.5)	4.98 / 4.84 (AB: 11.6)
	OH	...	2.56 (d: 3.7)	3.04 (s)	---
¹³ C-RMN: δ	C-2	166.9	165.5	164.6	165.5
	C-3	43.2	41.9	42.7	41.1
	C-4	67.2	64.7	64.9	65.5
	C-5	74.0	71.7	72.0	68.7
	C-6	76.0	75.5	75.3	77.4
	C-7	198.8	195.4	190.9	196.0
	C-8	131.1	129.6	130.2	128.8
	C-9	146.6	145.2	143.8	148.8
	OCH₂Ph	80.7	79.3	79.5	78.9
IR: ν	N-C=O	1772	1767	1768	1779
	C=O	1692	1682	1703	1678
	O-H	3429	3453	3434	---
Conformación	⁵ H ₆ (Int. C-H...π)	⁵ H ₆	⁵ H ₆	⁶ H ₅	

^(a) ¹H- y ¹³C-RMN (CD₃OD); * = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

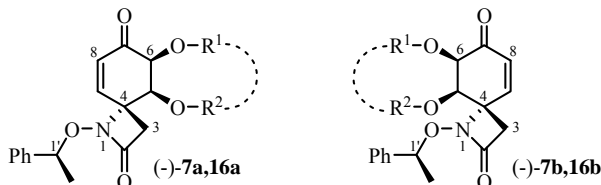
⁷⁹ Siempre que no se indique lo contrario, los datos de RMN recogidos en las siguientes tablas (2.2-2.5) corresponden a espectros registrados empleando CDCl₃ como disolvente.


Tabla 2.3. Datos espectroscópicos de las ciclohexenona-espiro-β-lactamas **12,14-16**.



		12 R ¹ = R ² = TBDMS	14 R ¹ = TBDMS R ² = Bz	15 R ¹ ---R ² = C(CH ₃) ₂	16 R ¹ ---R ² = TIPDS
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.49 / 2.46 (AB: 13.9)	3.58 / 2.74 (AB: 14.6)	3.18 / 2.79 (AB: 14.7)	3.24 / 2.57 (AB: 14.2)
	H-5	4.11 (m)	5.55 (d: 2.7)	4.28 (dd: 5.2, 2.0)	4.44 (d: 2.9)
	H-6	4.11 (m)	4.55 (dd: 2.7, 1.2)	4.12 (d: 5.2)	4.65 (d: 2.9)
	H-8	5.66 (d: 10.2)	5.85 (dd: 10.2, 1.2)	5.92 (d: 10.1)	5.82 (d: 10.2)
	H-9	6.09 (d: 10.2)	6.29 (d: 10.2)	6.29 (dd: 10.1, 2.0)	6.23 (d: 10.2)
	OCH₂Ph	4.98 / 4.85 (AB: 11.6)	4.91 / 4.85 (AB: 11.6)	4.94 / 4.86 (AB: 11.4)	4.98 / 4.94 (AB: 11.5)
¹³ C-RMN: δ	C-2	165.2	165.7	164.9	164.6
	C-3	41.1	42.3	43.5	41.4
	C-4	65.8	63.4	60.8	65.2
	C-5	69.0	70.5	77.4	72.5
	C-6	77.8	73.6	74.4	75.6
	C-7	196.7	193.6	194.4	193.8
	C-8	128.0	128.9	130.8	129.2
	C-9	148.9	147.0	143.8	146.6
	OCH₂Ph	78.8	79.1	79.6	78.9
IR: ν	N-C=O	1776	1783	1781	1781
	C=O	1681	1687	1688	1694
Conformación		⁶ H ₅	⁶ H ₅	⁵ H ₆ (E ₅)	⁵ H ₆ (^{06,05} -Si ^B)

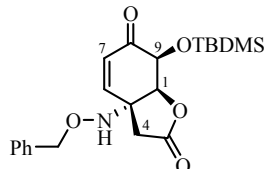
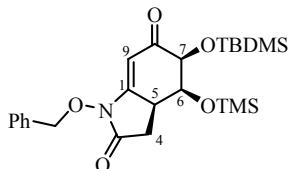
Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

Tabla 2.4. Datos espectroscópicos de las ciclohexenona-espiro-β-lactamas enantioméricamente puras (-)-**7a,16a** y (+)-**7b,16b**.

		(-)- 7a [6:5] ^(a) R ¹ = R ² = H	(+)- 7b	(-)- 16a R ¹ ---R ² = TIPDS	(+)- 16b R ¹ ---R ² = TIPDS
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.09 / 2.66 (AB: 14.6)	3.07 / 2.62 (AB: 14.6)	3.25 / 2.52 (AB: 14.2)	3.20 / 2.48 (AB: 14.1)
	H-5	3.98 (dd: 2.9, 2.1)	4.22 (dd: 2.9, 2.1)	4.30 (d: 3.0)	4.43 (d: 3.2)
	H-6	4.32 (d: 2.9)	4.48 (d: 2.9)	4.61 (d: 3.0)	4.62 (d: 3.2)
	H-8	6.09 (d: 10.1)	5.59 (d: 10.1)	6.02 (d: 10.2)	5.58 (d: 10.2)
	H-9	6.43 (dd: 10.1, 2.1)	5.78 (dd: 10.1, 2.1)	6.58 (d: 10.2)	5.80 (d: 10.2)
		5.05 (c: 6.6) 1.57 (d: 6.6)	5.05 (c: 6.6) 1.56 (d: 6.6)	4.96 (c: 6.6) 1.59 (d: 6.6)	5.05 (c: 6.6) 1.56 (d: 6.6)
	OH	---	---
¹³ C-RMN: δ	C-2	165.6	165.6
	C-3	43.3	43.4	41.2	41.4
	C-4	65.1	65.0
	C-5	73.9	74.0	72.6	72.2
	C-6	73.5	73.4	75.7	75.5
	C-7	194.0	194.0
	C-8	139.7	139.2	129.6	128.5
	C-9	145.1	143.8	147.4	146.9
	C-1' / CH₃	84.0 / 21.0	84.9 / 20.6
IR: ν	N-C=O	1771		1767	1785
	C=O	1698		1698	1691
	O-H	3428		---	---
[α]_D²⁰	---		-47.2 (c 1.2, CHCl ₃)	+11.0 (c 1.2, CHCl ₃)	
Conformación	⁵ H ₆ (Int. C-H...π)	⁵ H ₆ (Int. π-π)	⁵ H ₆	⁵ H ₆ (Int. π-π)	

^(a) ¹H- y ¹³C-RMN (CD₃OD); Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

Tabla 2.5. Datos espectroscópicos de las estructuras bicíclicas **11** (γ-lactama) y **13** (γ-lactona) procedentes del reordenamiento de espiro-β-lactamas.



	11		13	
$^1\text{H-RMN: } \delta (\text{J})$	H-4 / H-4'	2.63 / 2.52 (dd: 16.8, 8.3)	H-1	4.74 (d: 3.7)
	H-5	4.29 (t: 2.3)	H-4 / H-4'	2.79 / 2.48 (AB: 17.4)
	H-6	4.21 (d: 2.3)	H-6	6.72 (d: 10.3)
	H-7	5.54 (d: 2.3)	H-7	6.14 (dd: 10.3, 1.0)
	H-9	3.23 (tt: 8.3, 2.3)	H-9	4.35 (dd: 3.7, 1.0)
	OCH₂Ph	5.09 / 5.03 (AB: 10.0)	OCH₂Ph	4.69 (s)
	NH	5.42 (s)
$^{13}\text{C-RMN: } \delta$	C-3	169.7	C-1	80.3
	C-4	28.5	C-3	173.4
	C-5	37.7	C-4	38.2
	C-6	73.9	C-5	63.8
	C-7	78.7	C-6	145.8
	C-8	193.8	C-7	128.6
	C-9	99.7	C-8	194.7
	C-1	155.9	C-9	73.3
	OCH₂Ph	77.9	OCH₂Ph	77.6
IR: v	N-C=O	1759	O-C=O	1789
	C=O	1681	C=O	1708
	N-H	3243
Confor.	$^6\text{H}_7 / ^4\text{E}$		$^9\text{H}_1 / ^4\text{E}$	

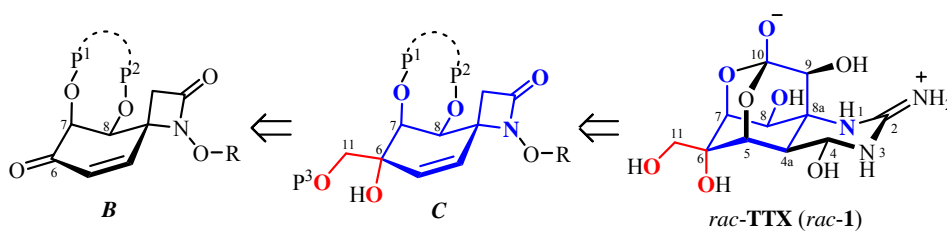
Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm^{-1}).

CAPÍTULO 3

*SÍNTESIS DE CICLOHEXENO-ESPIRO- β -LACTAMAS,
ESTRUCTURAS C. INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-11 Y
FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-6 Y C-11*

3. SÍNTESIS DE CICLOHEXENO-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS C. INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-11 Y FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-6 Y C-11

La síntesis de las ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C**, que incorporan los grupos hidroximetilo e hidroxilo en C-6 característicos de la *rac*-TTX (*rac*-**1**) con la estereoquímica apropiada, se llevará a cabo, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema A, apartado *Objetivos*), a partir de las ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B** (Esquema 3.1).



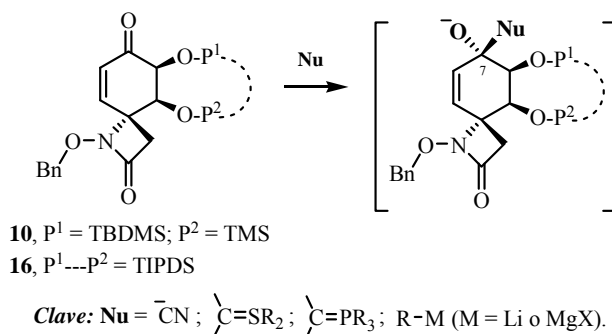
Clave: P¹⁻³ = grupos protectores; R = resto bencílico; numeración de acuerdo con TTX.

Esquema 3.1. Esquema retrosintético de las ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C**, y su relación estructural con *rac*-TTX (*rac*-**1**) (en color azul se muestra su esqueleto común, destacando en rojo los nuevos centros incorporados).

Para ello, se explorarán aquellos procesos que permitan introducir de forma estereocontrolada el carbono C-11 de la *rac*-TTX convenientemente funcionalizado, además de generar el centro estereogénico cuaternario y oxigenado de C-6 con la misma configuración relativa que presenta en la *rac*-TTX, es decir, disponiendo su átomo de oxígeno en *cis* con respecto al nitrógeno N-1 (Esquema 3.1).

Todas las secuencias sintéticas evaluadas a continuación, se basan en la incorporación inicial del carbono C-11 mediante la adición 1,2 de un nucleófilo carbonado adecuado (iones cianuro, iluros u organometales) al grupo carbonilo de

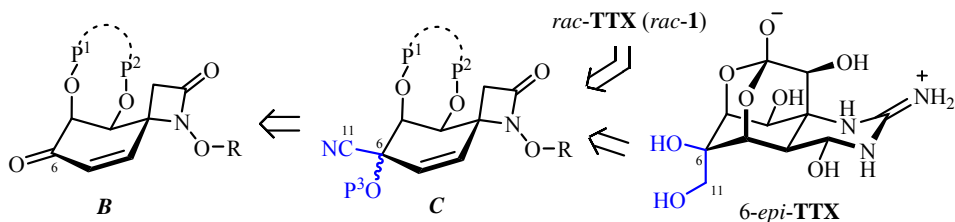
las ciclohexanonas **10** y **16** (Esquema 3.2).



Esquema 3.2. Incorporación del C-11 de *rac*-TTX por A_{1,2} de nucleófilos carbonados a las enonas **10** y **16**.

3.1. Introducción del Carbono C-11 por Reacción de las Ciclohexenona-espiro-β-lactamas, Estructuras **B**, con Cianuro. Preparación de Precursores de 6-*epi*-TTX

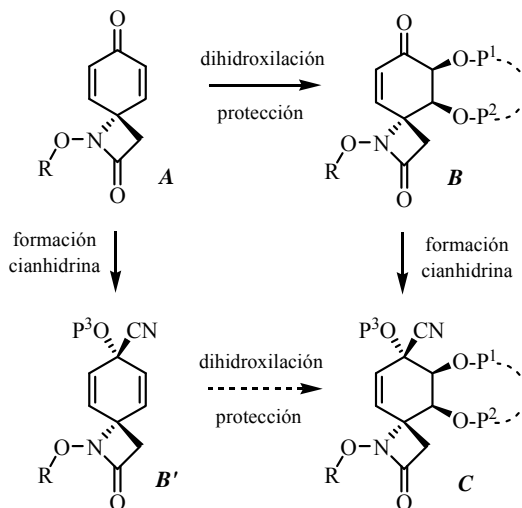
Desde el punto de vista sintético, la formación de las correspondientes cianhidrinas de las ciclohexenona-espiro-β-lactamas, estructuras **B**, dará lugar a un tipo de estructuras **C** que poseen una agrupación α-hidroxinitrilo como sintón de los grupos hidroximetilo e hidroxilo presentes en la posición C-6 de *rac*-TTX (*rac*-**1**) (Esquema 3.3).



Clave: P¹⁻³ = grupos protectores; R = resto bencílico; numeración de acuerdo con TTX.

Esquema 3.3. Esquema retrosintético de las ciclohexenocianhidrinas-espiro-β-lactamas **C** (en color azul se destaca la agrupación α-hidroxinitrilo introducida).

Las ciclohexenocianhidrina-espiro- β -lactamas **C** se podrían obtener a partir de las dienonas **A** siguiendo dos secuencias sintéticas alternativas (Esquema 3.4). Una implica la cianación de las ciclohexenonas dihidroxiladas **B** intermedias, mientras que la otra transcurre por dihidroxilación de las ciclohexadienocianhidrininas **B'** generadas previamente.



Clave: P¹⁻³ = grupos protectores; R = resto alquilo.

Esquema 3.4. Posibles secuencias de formación de ciclohexenocianhidrina-espiro- β -lactamas **C** a partir de estructuras **A**.

Existen numerosos procedimientos sintéticos descritos en la literatura para la preparación de cianhidrininas a partir de grupos carbonilo, tanto en su versión racémica como asimétrica.¹ Aunque la adición directa de cianuro de hidrógeno (líquido incoloro, muy tóxico y altamente volátil, P.eb. = 25.7 °C) es un método de hidrocianación habitualmente utilizado en la industria, por razones de

¹ Para revisiones bibliográficas sobre la preparación y aplicación sintética de cianhidrininas, ver: (a) Brunel, J-M.; Holmes, I.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752-2778. (b) North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147-176. (c) Gregory, R.J.H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649-3682. (d) Effenberger, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1555-1564. (e) North, M. *Synlett* **1993**, 807-820.

seguridad, en los laboratorios de investigación suelen emplearse otras fuentes de cianuro. De todas ellas, las sales de cianuro (como KCN),² la cianhidrina de la acetona (proceso de *trans*-hidrocianación),³ los cianoformiatos (forman *O*-acilcianhidrinas),⁴ y en particular, los cianuros de trialquilsililo (generan *O*-sililcianhidrinas cuya hidrólisis ácida da lugar a las cianhidrinas libres),⁵ son las más frecuentemente utilizadas.

La reacción con cianuro de trimetilsililo catalizada por iones cianuro,⁶ ácidos⁷ o bases⁸ de Lewis, permite obtener las cianhidrinas de gran variedad compuestos carbonílicos, incluyendo cetonas impedidas, conjugadas o fácilmente enolizables.⁹

En nuestro caso, la formación de las correspondientes cianhidrinas de las

² (a) Belokon, Y.N.; Carta, P.; Gutnov, A.V.; Maleev, V.; Moscalenko, M.A.; Yashkina, L.V.; Ikonnikov, N.S.; Voskoboev, N.V.; Khrustalev, V.N.; North, M. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3301-3312. (b) Smitskamp-Wilms, E.; Brussee, J.; van der Gen, A.; van Scharrenburg, G.J.M.; Sloothaak, J.B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, *110*, 209-215. (c) Yoneda, R.; Santo, K.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *Synthesis* **1986**, 1054-1055.

³ (a) Ooi, T.; Miura, T.; Takaya, K.; Ichikawa, H.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 867-873. (b) Ohno, H.; Mori, A.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1993**, 375-378. (c) Mori, A.; Kinoshita, K.; Osaka, M.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1171-1172. (d) Betts, B.E.; Davey, W. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4193-4196.

⁴ (a) Casas, J.; Baeza, A.; Sansano, J.M.; Nájera, C.; Saá, J.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197-200. (b) Tian, S-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195-6196. (c) Okimoto, M.; Chiba, T. *Synthesis* **1996**, 1188-1190.

⁵ Sobre las aplicaciones sintéticas de los cianuros de trialquilsililo, ver: Groutas, W.C.; Felker, D. *Synthesis* **1980**, 861-868.

⁶ (a) Greenlee, W.J.; Hangauer, D.G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4559-4560. (b) Evans, D.A.; Truesdale, L.K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4929-4932. (c) Para la preparación de *O*-sililcianhidrinas empleando TBDMSCN, ver: Golinski, M.; Brock, C.P.; Watt, D.S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 159-164.

⁷ (a) Chen, F.; Feng, X.; Qin, B.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 949-952. (b) Utimoto, K.; Takai, T.; Kasuga, Y.; Matsubara, S. *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, *9*, 413-419. (c) Reetz, M.T.; Kessler, K.; Jung, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 989-991. (d) Evans, D.A.; Carroll, G.L.; Truesdale, L.K. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 914-917. (e) Evans, D.A.; Truesdale, L.K.; Carroll, G.L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 55-56.

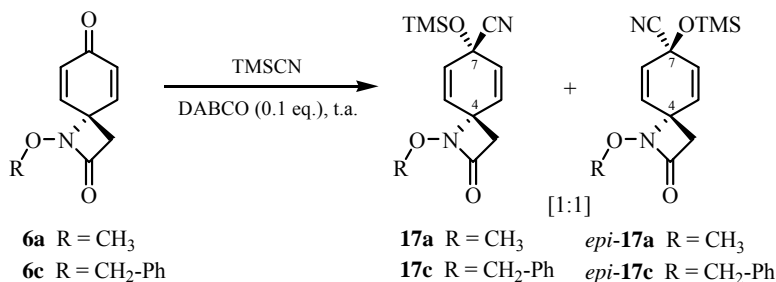
⁸ (a) Tian, S-K.; Hong, R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900-9901. (b) Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 537-540.

⁹ Como ejemplo de cianosililación de un sistema quinónico, ver: Evans, D.A.; Hoffman, J.M.; Truesdale, L.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5822-5823.

estructuras **A** y **B** se realizó utilizando cianuro de trimetilsililo o cianoformiato de metilo en presencia de una cantidad catalítica de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).¹⁰

3.1.1. Adición 1,2 de Cianuro a las Ciclohexadienona-espiro-β-lactamas, Estructuras A. Preparación de las Cianhidrinas **17a,c** y *epi*-**17a,c**

La reacción de las dienonas **6a,c** y cianuro de trimetilsililo (3 eq.) en presencia de DABCO (10% mol),^{10a} después de 24 horas (para **6a**) ó 6 horas (para **6c**) a temperatura ambiente, y tras eliminar los volátiles a presión reducida, dio lugar cuantitativamente¹¹ a la formación de las correspondientes ciclohexadieno-cianhidrina-espiro-β-lactamas **17a,c** como mezclas con sus respectivos epímeros en la posición C-7, *epi*-**17a,c** en una proporción [1:1]¹² (Esquema 3.5).



Esquema 3.5. Preparación de *O*-sililcianhidrinas de las dienonas **6a,c**.

Las *O*-sililcianhidrinas **17a,c** y *epi*(C-7)-**17a,c** son inestables tanto en disolución como en estado sólido, y al cabo de unas horas, revierten a las

¹⁰ Sobre la cianación de cetonas catalizada por bases de Lewis empleando como fuente de cianuro: (a) TMSCN, ver Ref. 8a; y (b) NCCO₂Me, ver Ref. 4b.

¹¹ Los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción únicamente muestran señales asignables a los protones pertenecientes a las correspondientes cianhidrinas, de lo que se puede deducir que los rendimientos de ambas reacciones son cuantitativos.

¹² La proporción [1:1] de las correspondientes cianhidrinas epímeras **17a,c** y *epi*(C-7)-**17a,c** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 0.24 y 0.23 para **17a/epi-17a** y a δ 0.26 y 0.19 para **17c/epi-17c**, asignadas a sus respectivos grupos TMS.

correspondientes dienonas de partida **6a,c**. Además, medios ligeramente ácidos aceleran el proceso de reversión.¹³

Teniendo en cuenta su inestabilidad, la asignación estructural de estas *O*-sililcianhidridinas se realizó únicamente en función de sus datos de ¹H-RMN (Figura 3.1). En ambos casos, la duplicidad de las señales [1:1] indica la presencia de los dos epímeros en C-7.

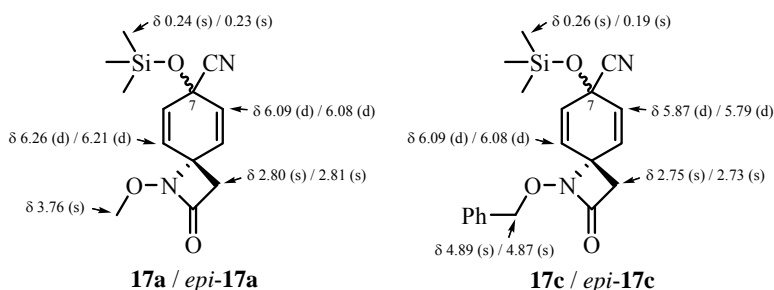


Figura 3.1. Selección de datos de ¹H-RMN de las *O*-sililcianhidridinas **17a/epi-17a** y **17c/epi-17c**.

Así, en el espectro de ¹H-RMN de la mezcla de **17c** y *epi-17c*, se observan a 0.26 y 0.19 ppm dos singletes que integran para nueve protones cada uno, atribuido a los metilos unidos directamente a silicio del grupo TMS para cada uno de los epímeros. Los cuatro dobletes que integran para dos protones cada uno y aparecen centrados a 6.09 ppm ($J = 10.1$ Hz) y 6.08 ppm ($J = 10.1$ Hz), por un lado, y 5.87 ppm ($J = 10.1$ Hz) y 5.79 ppm ($J = 10.1$ Hz), por otro, se asignaron, respectivamente, a las partes *AA'* (H-5 y H-9) y *BB'* (H-6 y H-8) del sistema de segundo orden *AA'BB'* constituido por los protones olefinicos de cada uno de los dos isómeros. Los singletes que integran para dos protones cada uno localizados a

¹³ De hecho, aunque en ambos casos la reacción se completa cuantitativamente, la purificación de las sililcianhidridinas por cromatografía en columna (SiO₂) hace que reviertan parcialmente a la enona de partida, obteniéndose la correspondiente mezcla de epímeros **17a,c** y *epi-17a,c* con un 41% y 43% de rendimiento, respectivamente, a la vez que se aísla un 36% de **6a** y un 51% de **6c**.

2.75 y 2.73 ppm, se asignaron al metileno de la β-lactama de ambos isómeros.

En el espectro de masas *LRMS (API-ES⁺)*, además de los picos *m/z* 355 (M+H)⁺, 377 (M+Na)⁺ y 731 (2M+Na)⁺, aparece el pico *m/z* 328 (M-26)⁺ asignable a la pérdida del grupo ciano.

Los datos espectroscópicos de la mezcla de *O*-sililcianhidrinas **17a** y *epi-17a* son referibles a los encontrados para la mezcla de **17c** y *epi-17c* (Figura 3.1).

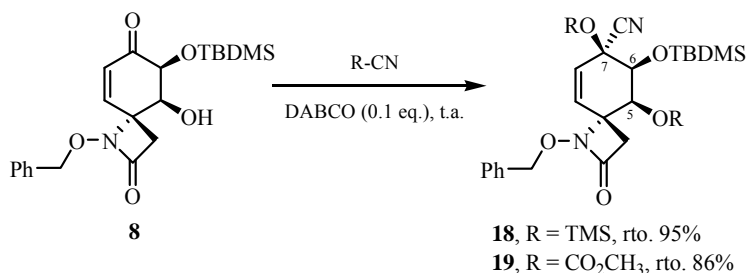
De acuerdo con los datos experimentales obtenidos, el proceso de adición nucleófila 1,2 de cianuro al grupo carbonilo de las ciclohexadienona-espiro-β-lactamas **6a,c** (estructuras **A**), transcurre con completa falta de diastereoselectividad, obteniéndose una mezcla equimolecular de los dos posibles aductos, las correspondientes sililcianhidrinas epímeras en C-7, **17a,c** y *epi-17a,c*.

Debido a su inestabilidad química y a la ausencia de diastereoselección en su formación, se descartó la utilización de estas ciclohexadienosililcianhidrinas (estructuras **B'**) como equivalentes sintéticos de las ciclohexenocianhidrina-espiro-β-lactamas, ejemplos de estructuras **C**.

3.1.2. Adición 1,2 de Cianuro a las Ciclohexenona-espiro-β-lactamas, Estructuras B. Preparación de las Cianhidrinas 18-20

La reacción de la enona **8**, cianuro de trimetilsililo (9 eq.) o cianoformiato de metilo (9 eq.), y DABCO (10% mol),¹⁰ después de 14 horas a temperatura ambiente, y tras eliminar los volátiles a presión reducida, dio lugar a la formación de las correspondientes ciclohexenocianhidrina-espiro-β-lactamas **18** ó **19**, con unos rendimientos del 95% y 86%, respectivamente¹⁴ (Esquema 3.6).

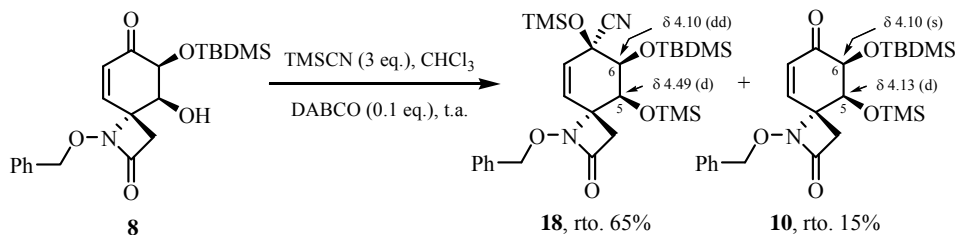
¹⁴ El rendimiento de la *O*-sililcianhidrina **18** se refiere al producto aislado tras su purificación cromatográfica, mientras que el indicado para la *O*-carbonatocianhidrina **19** corresponde al producto que se obtiene después de triturar el crudo de reacción con Et₂O.



Esquema 3.6. Preparación de las cianhidrinas **18** y **19** a partir de la enona **8**.

En ambos casos, la fuente de cianuro utilizada es capaz de proteger el hidroxilo secundario en C-5 de la enona **8**, probablemente antes de que se formen las respectivas cianhidrinas de su grupo carbonilo.¹⁵

De hecho, cuando se llevó a cabo la reacción del alcohol **8** con sólo 3 equivalentes de TMS-CN, empleando cloroformo como disolvente, además de obtener la *O*-sililcianhidrina **18** (rto. 65%) se aisló la cetona bis-sililada intermedia **10** (rto. 13%) como producto minoritario¹⁶ (Esquema 3.7).



Esquema 3.7. Protección del alcohol **8** empleando TMS-CN como agente sililante.

La asignación estructural de la *O*-sililcianhidrina **18** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.2).¹⁷

¹⁵ Sobre la utilización de cianuros de alquilsililo como agentes sililantes, ver: Mai, K.; Patil, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3545-3548.

¹⁶ Cuando se utiliza una cantidad equimolecular (1.1 eq.) de TMS-CN en CHCl₃, no se produce reacción y se recupera todo el alcohol de partida **8** inalterado.

¹⁷ La asignación de las señales de RMN de la cianhidrina **18** está apoyada en técnicas de doble

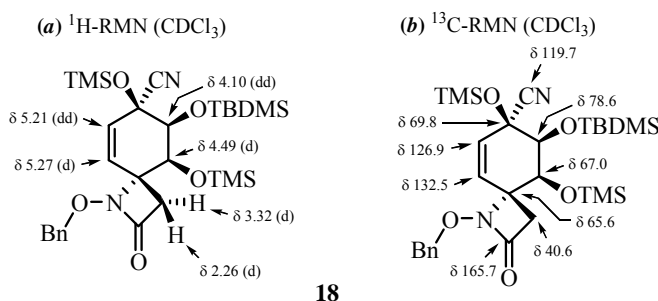


Figura 3.2. Selección de datos espectroscópicos de la *O*-sililcianhidrina **18**.

En $^1\text{H-RMN}$, los singletes que integra para nueve protones cada uno a 0.28 y 0.20 ppm se asignaron a los metilos unidos directamente a silicio de los dos grupos TMS introducidos en las posiciones C-5 y C-7. Las señales que aparecen como un doblete a 5.27 ppm ($J = 10.0$ Hz) y como un doblete de dobletes a 5.21 ppm ($J = 10.0$ y 1.9 Hz), se asignaron a los correspondientes protones olefínicos H-9 y H-8. El doblete situado a 4.49 ppm ($J = 1.5$ Hz) se asignó al protón H-5, mientras que H-6 se muestra como un doblete de dobletes a 4.10 ppm ($J = 1.9$ y 1.5 Hz).

En $^{13}\text{C-RMN}$, aparecen las señales correspondientes al grupo ciano, a 119.7 ppm, y a los carbonos unidos a silicio de los dos grupos TMS introducidos, a 1.4 y 0.2 ppm. La señal que aparece a 69.8 ppm se asignó al nuevo carbono cuaternario formado en C-7 (determinado por experimentos DEPT).

En IR, no aparecen las bandas de tensión O-H y C=O presentes en la enona de partida **8**, surgiendo nuevas bandas originadas por los grupos TMS introducidos. A 2244 cm^{-1} se observa la vibración de tensión del enlace C \equiv N de la cianhidrina y a 1785 cm^{-1} aparece la banda de tensión N-C=O de la β -lactama.

resonancia (desacoplamiento selectivo de espín por irradiación de las señales de $^1\text{H-RMN}$ que aparecen a δ 5.27, 5.21, 4.49 y 4.10) y en los siguientes experimentos bidimensionales: HSQC, HMBC y NOESY.

Por último, en el espectro de masas *LRMS* (*EI*) aparece el pico molecular m/z 574 (M^+ , 4) y en *LRMS* (*API-ES*⁺) se encuentran los correspondientes picos m/z 575 ($M+H$)⁺, 598 ($M+Na$)⁺, 647 ($M+73$)⁺ y 1171 ($2M+Na$)⁺.

La conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno de la *O*-sililcianhidrina **18** es una semisilla ⁶*H*₅, con el grupo *O*-TBDMS en C-6(*S*^{*}) axial y el grupo *O*-TMS en C-5(*S*^{*}) ecuatorial, deducida de la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre H-8 y H-6_{ec} ($J_w = 1.9$ Hz), y la ausencia de NOE entre el protón H-3 de la β-lactama¹⁸ y H-5_{ax} (Figura 3.3).

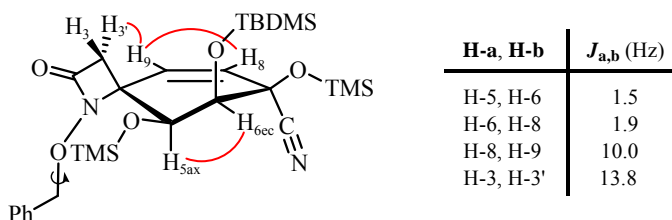


Figura 3.3. Relación de constantes de acoplamiento y NOEs más significativos de la *O*-sililcianhidrina **18**.

La configuración relativa del nuevo centro estereogénico C-7(*S*^{*}) de la cianhidrina **18**, cuyo grupo ciano ocupa una posición pseudoaxial por la cara β de la molécula (mientras que el grupo *O*-TMS es pseudoecuatorial), se determinó, de manera inequívoca, teniendo en cuenta la configuración de C-7 en los productos de dihidroxilación de su doble enlace $\Delta^{8(9)}$, de los cuales se dispone de las estructuras de difracción de rayos X.¹⁹

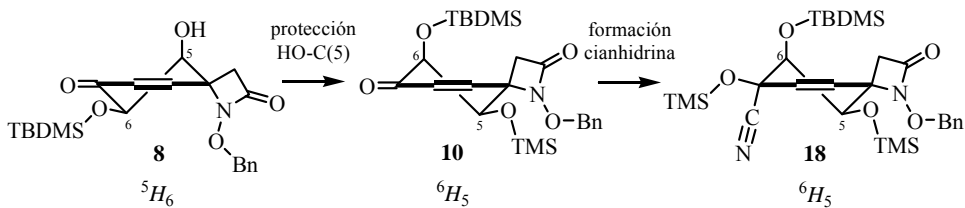
En este sentido, el fuerte desapantallamiento observado en ¹H-RMN para

¹⁸ De ahora en adelante, en la discusión de los datos espectroscópicos de las ciclohexeno-espiro-β-lactamas racémicas (estructuras **C**) sintetizadas en este capítulo, se designarán como H-3 y H-3' a los protones *pro-S*^{*} y *pro-R*^{*}, respectivamente, de su metileno β-lactámico C-3.

¹⁹ Los datos de la difracción de rayos X de los derivados dihidroxilados de **18** se discutirán en el Capítulo 4 (apartado 4.2.3) de la presente Memoria.

el protón axial H-5 de la *O*-sililcianhidrina **18** con respecto a su protón análogo de la enona **10** intermedia ($\Delta\delta_{H-5}(\mathbf{18-10}) = 0.36$ ppm),²⁰ atribuible a su proximidad al grupo ciano pseudoaxial incorporado, estaría de acuerdo con la configuración propuesta para el centro cuaternario creado en C-7 (Esquema 3.7).

Es importante destacar que el cambio conformacional que experimenta el anillo de ciclohexeno en el proceso de formación de la *O*-sililcianhidrina **18** a partir de la enona **8**, que pasa de ser una semisilla ⁵H₆ a ser mayoritariamente ⁶H₅, tiene lugar durante la etapa previa de sililación de su hidroxilo en C-5 que genera la enona bis-sililada intermedia **10** (semisilla ⁶H₅) (Esquema 3.8).



Esquema 3.8. Análisis conformacional del proceso de formación de la *O*-sililcianhidrina **18** a partir de la enona **8**.

Por otra parte, la asignación estructural de la *O*-acilcianhidrina **19** se realizó por correlación de sus datos espectroscópicos con los encontrados para la *O*-sililcianhidrina **18** (Figura 3.4).²¹ La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre los protones H-8 y H-6 ($J_w = 2.0$ Hz), indica la disposición ecuatorial de éste último y, por tanto, que la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno de **19** es una semisilla ⁶H₅ (igual que en el caso de **18**).

²⁰ El valor de $\Delta\delta_H$ se calcula según el siguiente criterio: $\Delta\delta_H(\mathbf{x-y}) = \delta_H(\mathbf{x}) - \delta_H(\mathbf{y})$.

²¹ La correlación entre los datos espectroscópicos de las cianhidrinas **18** y **19** (ver Tabla 3.3 del Anexo 3.5) sugiere que ambas presentan la misma configuración en el centro estereogénico C-7.

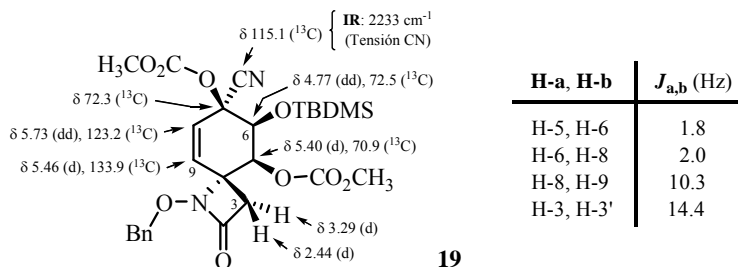
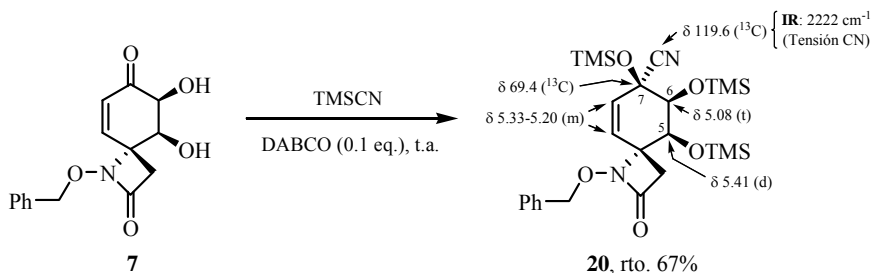


Figura 3.4. Selección de datos espectroscópicos y relación de constantes de acoplamiento de la *O*-acilcianhidrina **19**.

Empleando la misma metodología, se llevó a cabo la incorporación del grupo ciano (futuro carbono C-11 de *rac*-TTX) y la protección de los dos grupos hidroxilos del diol **7** en una única etapa sintética.

Así, la reacción del diol **7**, cianuro de trimetilsililo (9 eq.) y DABCO (10% mol) condujo, tras 14 horas a temperatura ambiente, evaporación de los volátiles a presión reducida y purificación, a la *O*-sililcianhidrina **20** con un 67% de rendimiento (Esquema 3.9).²²



Esquema 3.9. Preparación de la *O*-sililcianhidrina **20** a partir del diol **7** (se muestra una selección de sus datos espectroscópicos).

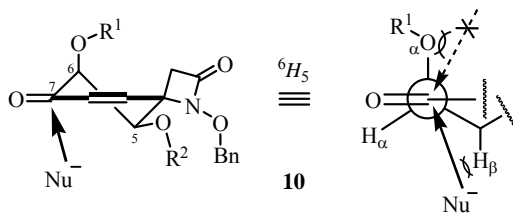
En resumen, el tratamiento de las enonas **7-8** con agentes de cianación

²² Los datos espectroscópicos de la *O*-sililcianhidrina **20** son muy similares a los anteriormente descritos para la *O*-sililcianhidrina **18** (ver Tabla 3.3 del Anexo 3.5), lo que sugiere que ambas poseen la misma configuración en el centro estereogénico C-7 y presentan una conformación mayoritaria ⁶H₅.

comerciales (TMSCN o NCCO₂Me) da lugar de forma totalmente regio- y diastereoselectiva a las cianhidrinas **18-20** con buenos rendimientos, productos estables que pueden almacenarse bajo atmósfera de argón en el refrigerador (a 4 °C) durante semanas.

En todos los casos, se produce la adición 1,2 (A_{1,2}) del ion cianuro por la cara β de la correspondiente enona, generando el centro estereogénico de C-7 con la configuración contraria a la que presenta el carbono C-6 de *rac*-TTX.

Asumiendo que la conformación mayoritaria ⁶H₅ de la enona de partida es la más reactiva, el ataque nucleófilo sobre el grupo carbonilo (C-7) tendría lugar selectivamente por su cara menos impedida (cara *Si*), *anti* a los grupos oxigenados de las posiciones C-6 y C-5 (Figura 3.5). A pesar de presentar una pequeña tensión estérica con H-5_{ax}, en esta aproximación el nucleófilo se encontraría libre de tensión torsional con el sustituyente axial en C-6.^{23,24}



Clave: R¹ = TBDMS; R² = TMS; Nu = CN.

Figura 3.5. Diastereoselectividad facial en la adición 1,2 de cianuro a la enona **10**.

²³ Para una discusión sobre la estereoquímica de las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos, ver: (a) Mander, L.N. en *Stereochemistry of Organic Compounds*; Eliel, E.L.; Wilen, S.H., Eds.; Wiley-Interscience: New York, 1994; p. 875-894. (b) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1223. (c) Gung, B.W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5263-5301. (d) Retz, M.T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462-468.

²⁴ Sobre los distintos modelos de estereoinducción propuestos para la adición nucleófila a grupos carbonilo, ver: (a) Cram, D.J.; Elhafez, F.A.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828-5835. (b) Cornforth, J.W.; Cornforth, M.R.H.; Mathew, K.K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112-127. (c) Karabatsos, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367-1371. (d) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199-2204. (e) Anh, N.T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145-162. (f) Cieplak, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540-4552. (g) Paddon-Row, M.N.; Rondan, N.G.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162-7166.

Además, la existencia de una interacción estabilizante $n\text{-}\sigma^*$ entre el par de electrones del nucleófilo y el orbital antienlazante vacío (σ^*) del enlace axial C(6)-O situado en α (consecuencia de su disposición *antiperiplanar*), favorecerá el ataque del cianuro por la cara β de la molécula (Figura 3.6).

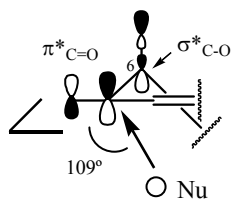
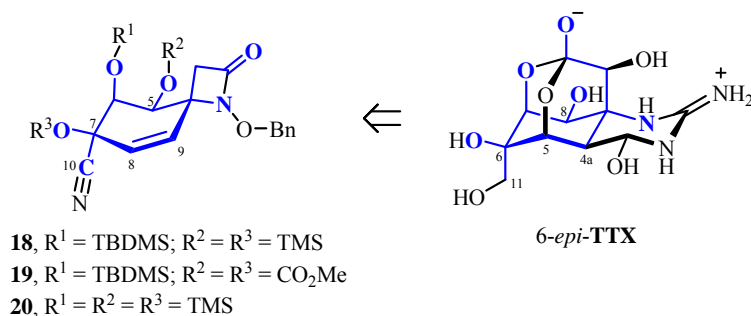


Figura 3.6. Interacciones orbitales estabilizantes que favorecen el ataque axial del nucleófilo (Nu = CN) por la cara β de la enona, con un ángulo de aproximación de $\sim 109^\circ$ respecto al plano del grupo carbonilo.²⁵

Desde un punto de vista sintético, las ciclohexenocianhidrina-espiro- β -lactamas **18-20** sintetizadas, estructuras **C** que presentan una agrupación α -hidroxinitrilo en C-6, pueden ser consideradas como precursores de la 6-*epi*-TTX (Figura 3.10).



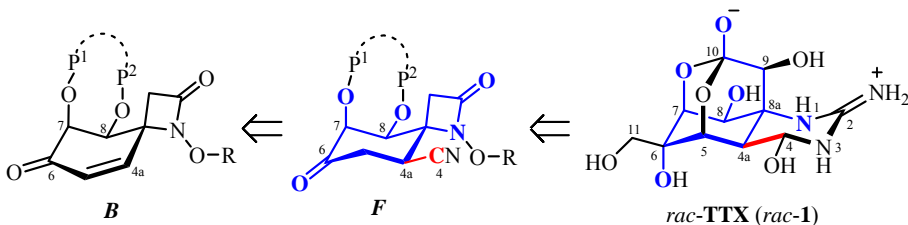
Esquema 3.10. Relación estructural entre la 6-*epi*-TTX y las cianhidrinas **18-20** (en color azul se muestra su esqueleto común).

²⁵ Sobre la trayectoria de Bürgi-Dunitz, ver: (a) Bürgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065-5067. (b) Bürgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Lehn, J.M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563-1572. (c) Ref. 23a, p.877.

En este sentido, una vez incorporado el carbono C-11 con la disposición estereoquímica propia de la 6-*epi*-TTX, en el próximo capítulo se estudiará la funcionalización del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de la *O*-sililcianhidrina **18**.

3.1.3. Introducción del Carbono C-4 por Adición 1,4 de Cianuro a las Ciclohexenona-espiro- β -lactamas, Estructuras B. Preparación de las β -Cianocetonas **21** y **23** (Estructuras F)

Con el objetivo de preparar intermedios sintéticos que incorporen el carbono C-4 de *rac*-TTX (*rac*-**1**) desde una etapa temprana de la síntesis, nos planteamos llevar a cabo la adición tipo Michael de cianuro a las ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B**, para generar las correspondientes cianociclohexanona-espiro- β -lactamas, estructuras **F**, de manera selectiva (Esquema 3.11).

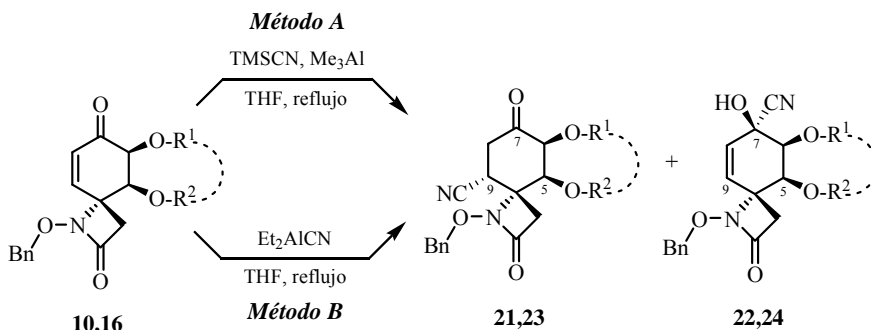


Clave: P^{1,2} = grupos protectores; R = resto bencilico; numeración de acuerdo con TTX.

Esquema 3.11. Esquema retrosintético de las cianociclohexanona-espiro- β -lactamas, estructuras **F**, y su relación estructural con *rac*-TTX (*rac*-**1**) (en color azul se muestra su esqueleto común, destacando en rojo el nuevo centro incorporado).

En este sentido, se estudió la adición conjugada (A_{1,4}) de cianuro a las enonas bis-sililadas racémicas **10** y **16**, empleando dos fuentes alternativas de cianuro basadas en derivados de aluminio: una combinación de cianuro de

trimetilsililo y trimetilaluminio (TMSCN-Me₃Al, *Método A*),²⁶ o el cianuro de dietilaluminio (Et₂AlCN, *Método B*).²⁷



Clave: R¹ = TBDMS y R² = TMS, para **10**, **21** y **22**; R¹---R² = TIPDS, para **16**, **23** y **24**.

entrada	Sustrato de partida		condiciones de reacción	Productos, rto. ^a		A _{1,4} :A _{1,2} ^b
				Aducto 1,4	Aducto 1,2	
1 ^c	10	R ¹ = TBDMS	A	21 , 42%	---	100:0
2 ^c		R ² = TMS			B	
3	16	R ¹ ---R ² = TIPDS	A	23 , 27%	---	100:0
4				B	23 , 67%	24 , 15%

^a Los rendimientos indicados corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna. ^b Relación calculada a partir de la masa de los aductos 1,4 y 1,2 puros. ^c Además de los correspondientes aductos, se obtiene el alcohol **8** (R¹ = TBDMS; R² = H) con unos rendimientos del 18% (*Método A*) y 10% (*Método B*), procedente de la desprotección selectiva de la enona de partida **10**.

Tabla 3.1. Reacciones de adición conjugada de cianuro a las enonas **10** y **16**.

²⁶ Modificación del método de hidrocianación de cetonas α,β-insaturadas con HCN-R₃Al, desarrollado por Nagata y col., en la que se utiliza el TMSCN como fuente de cianuro, ver: (a) Utimoto, K.; Wakabayashi, Y.; Horiie, T.; Inoue, M.; Shishiyama, Y.; Obayashi, M.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 967-973. (b) Utimoto, K.; Obayashi, M.; Shishiyama, Y.; Inoue, M.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3389-3392.

²⁷ (a) Nagata, W.; Yoshioka, M. *Org. React.* **1977**, *25*, 255-476. (b) Nagata, W.; Yoshioka, M.; Hirai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4635-4643. (c) Nagata, W.; Yoshioka, M.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4644-4653. (d) *ibid.* 4654-4672. (e) Nagata, W.; Yoshioka, M.; Terasawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4672-4683.

El procedimiento experimental del *Método A* consistió en calentar a reflujo una disolución de las correspondientes enonas **10** y **16**, TMSiCN (2.2 eq.) y Me₃Al (2.0 eq.) en THF. Después de 24 h, en el caso de **10**, y 16 h, en el de **16**,²⁸ el aislamiento²⁹ y purificación de los productos condujo a las β -cianocetonas **21** y **23** con unos rendimientos del 42% y 27%,³⁰ respectivamente (*entradas 1 y 3*, Tabla 3.1).

En estas condiciones (*Método A*), la adición del cianuro a la enona es totalmente regioselectiva obteniéndose únicamente los aductos 1,4.³¹ Si bien el TMSiCN es un excelente agente sililante, no se llegan a aislar los previsibles silil enol éteres de las β -cianocetonas **21** y **23**.³²

Por su parte, el *Método B* consistió en calentar a reflujo una disolución de la correspondiente enona y Et₂AlCN (1.2 eq.) en THF. En el caso de la enona **10**, después de 14 h de reacción, el aislamiento³³ y purificación de los productos proporcionó la β -cianocetona **21** (rto. 48%) y la cianhidrina **22** (rto. 21%) en una relación [70:30] (*entrada 3*, Tabla 3.1). Cuando se parte de la enona **16**, la

²⁸ La reacción se da por terminada cuando se observa por TLC (hexano/AcOEt, 3:1) la desaparición del correspondiente enona de partida **10** ($R_f = 0.47$) y **16** ($R_f = 0.49$), y la formación de las respectivas β -cianocetonas **21** ($R_f = 0.47$) y **23** ($R_f = 0.51$). Ambas β -cianocetonas presentan un color verde-azulado cuando la placa de TLC es revelada con una disolución ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina en EtOH.

²⁹ Tras evaporar el disolvente, el residuo se resuspendió en tolueno y se lavó, sucesivamente, con una disolución de NH₄Cl sat. fría y tampón fosfato Na₂HPO₄ 0.1 M.

³⁰ Los moderados rendimientos obtenidos, especialmente en el caso de **23**, son achacados a la baja solubilidad de las β -cianocetonas en los disolventes orgánicos empleados en su extracción y purificación.

³¹ Está bien establecido que la reacción de TMSiCN y compuestos carbonílicos α,β -insaturados en presencia de una *cantidad catalítica* de ácidos de Lewis (como Me₃Al) formar selectivamente las correspondientes *O*-sililcianhidrinas (aductos 1,2).

³² Los intentos de capturar *in situ* el enol silil éter de la β -cianocetona **21** no tuvieron éxito. En este sentido, se ensayó la hidrocianación de la enona **10** empleando TBDMSiCN como fuente de cianuro (*Método A*), pero después de 24 h de reacción sólo se obtuvo una mezcla [1:1] de las cetonas **21** y **10**.

³³ Se hidroliza la mezcla de reacción por tratamiento con una disolución de NH₄Cl sat. y se extrae con AcOEt.

reacción se completó en 3 h y dio lugar, tras eliminar el disolvente a presión reducida y extraer el residuo sucesivamente con metanol y 1,4-dioxano,³⁴ a los oportunos aductos β -cianocetona **23** (rto. 67%)³⁵ y cianhidrina **24** (rto. 15%) en una proporción [82:18], respectivamente (*entrada 4*, Tabla 3.1).

En esta ocasión (*Método B*), aun siendo mayoritaria la adición 1,4 del cianuro a la enona (70-80%), también se forman los correspondientes aductos 1,2 (20-30%). Debido su mayor rendimiento químico, éste es el procedimiento que usualmente se emplea en nuestro grupo de investigación para la preparación de las β -cianocetonas **21** y **23**.

Por otra parte, en los dos procesos de hidrocianación de la enona **10** (*entradas 1 y 2*, Tabla 3.1), además de los aductos indicados, se obtienen cantidades variables del alcohol **8** (rto. 18% en *Método A* y rto. 10% en *Método B*) procedente de la desprotección selectiva del grupo trimetilsililo de C-5 (lábil en presencia de ácidos de Lewis como el Me_3Al o Et_2AlCN).

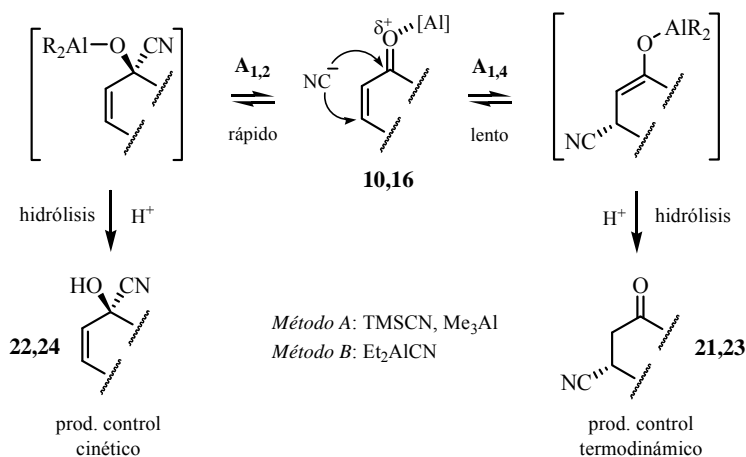
Según la propuesta mecanística formulada por Nagata y col.²⁷ para este tipo de reacciones de hidrocianación (*Métodos A y B*), las adiciones 1,2 y 1,4 de cianuro a cetonas α,β -insaturadas son reversibles y, *a priori*, tienen lugar competitivamente (Esquema 3.12). En ambos casos, la coordinación del oxígeno del carbonilo con el aluminio deficiente en electrones del ácido de Lewis activa el sistema enónico frente al ataque nucleófilo del cianuro.³⁶ En una etapa inicial la rápida $A_{1,2}$ excede a la lenta $A_{1,4}$, pero según avanza la reacción esta situación se

³⁴ De todos los procedimientos ensayados para aislar la β -cianocetona **23**, esta extracción sólido-líquido del crudo de reacción es la que mejores resultados ofrece. La β -cianocetona **23** es parcialmente soluble en MeOH y bastante más soluble en 1,4-dioxano.

³⁵ Los rendimientos indicados corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna.

³⁶ Utimoto y col. sugiere, de forma análoga a lo propuesto por Nagata y col. para la hidrocianación con $\text{HCN-R}_3\text{Al}$, que la especie que actúa como agente de cianación en el *Método A* es el anión complejo $[\text{Me}_3\text{AlCN}]^-$ generado *in situ* por reacción del TMSCN con Me_3Al , ver Refs. 26 y 27.

invierte, obteniendo finalmente el aducto 1,4 más estable como producto mayoritario,³⁷ máxime si tenemos en cuenta las condiciones de control termodinámico bajo las que se lleva a cabo la reacción (reflujo de THF). Para terminar, la hidrólisis ácida de los intermedios de aluminio generados³⁸ liberaría las correspondientes cianhidrinas **22,24** (aductos 1,2) y β-cianocetonas **21,23** (aductos 1,4) en las proporciones señaladas (Tabla 3.1).



Clave: [Al] = Me₃Al (*Mét. A*), Et₂AlCN (*Mét. B*); CN = [Me₃AlCN]⁻ (*Mét. A*), Et₂AlCN (*Mét. B*).

Esquema 3.12. Propuesta mecánica para la adición 1,4 y 1,2 de cianuro a las enonas **10** y **16**.

La especialmente rápida A_{1,2} del Et₂AlCN a las enonas **10** y **16**, que implica un proceso concertado de activación y cianación del grupo carbonilo a través de un estado de transición de cuatro miembros, podría explicar el hecho de

³⁷ De hecho, cuando se trató la cianhidrina **24** con Et₂AlCN, en las condiciones de reacción anteriormente descritas (*Método B*), se obtuvo mayoritariamente la β-cianocetona **23**. En otras palabras, se produce la isomerización del aducto 1,2 (producto cinético) para generar el aducto 1,4 (producto termodinámico).

³⁸ En el caso del *Método A*, esta hidrólisis puede estar precedida por la sililación de los mencionados derivados de aluminio.

que sólo se obtenga las cianhidrinas **22** y **24** minoritarias cuando se emplea el *Método B* de hidrocianación (*entradas 2 y 4*, Tabla 3.1).

Las cianhidrinas **22** y **24** son relativamente estables³⁹ y sus datos espectroscópicos (Figura 3.7) son referibles a los anteriormente descritos para la *O*-sililcianhidrina **18**.⁴⁰

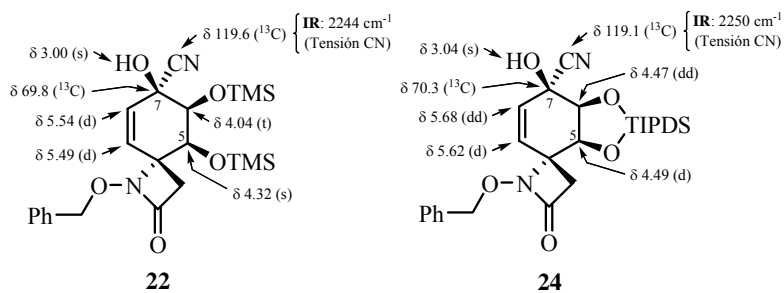


Figura 3.7. Selección de datos espectroscópicos de las cianhidrinas **22** y **24**.

Como ya se ha mencionado, los dos métodos de hidrocianación ensayados (*Métodos A y B*) se llevan a cabo en condiciones de control termodinámico que favorecen la formación regioselectiva del aducto 1,4 más estable (β -cianocetonas **21** y **23**).

La asignación estructural de la β -cianocetona **21** (TBDMS/TMS) se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.8).⁴¹

³⁹ Las cianhidrinas **22** y **24** se pueden purificar por cromatografía en columna (SiO₂) y almacenar en estado sólido durante 2-3 semanas (a 4 °C y bajo atmósfera de argón), pero a la poste revierten parcialmente a las enonas de partida **10** y **16**.

⁴⁰ La asignación estructural de las cianhidrinas **22** y **24** se realizó por correlación de sus datos espectroscópicos con los encontrados para la *O*-sililcianhidrina **18** (ver Tabla 3.3 del Anexo 3.5). Se propone que todas ellas poseen la misma configuración en el centro estereogénico C-7.

⁴¹ La asignación de las señales de RMN de la cetona **21** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC, TOCSY y NOESY.

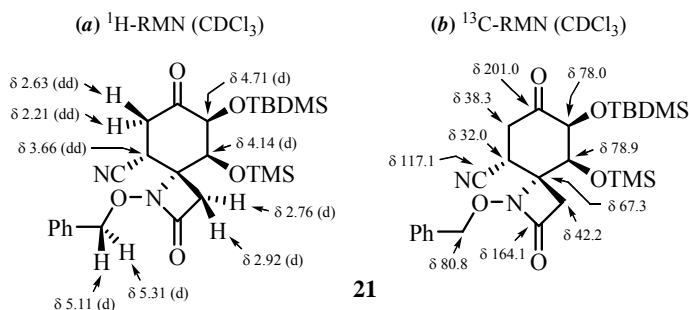


Figura 3.8. Selección de datos espectroscópicos de la β -cianocetona **21**.

En ^1H -RMN, las señales olefinicas del sustrato de partida son reemplazadas por las pertenecientes a tres nuevos protones unidos a carbonos de tipo sp^3 . Los dos dobletes de dobletes localizados a 2.63 ppm ($J = 14.1$ y 5.5 Hz) y 2.21 ppm ($J = 14.1$ y 12.6 Hz) se asignaron a los protones H-8 y H-8', respectivamente. Estos protones constituyen un sistema *ABX* con el protón H-9, el cual aparece a 3.66 ppm como un doblete de dobletes con unas constantes de acoplamiento de 12.6 Hz ($J_{9,8'}$) y 5.5 Hz ($J_{9,8}$). El doblete situado a 4.14 ppm ($J = 2.4$ Hz) se asignó al protón H-5, mientras que H-6 se muestra especialmente desapantallado como un doblete a 4.71 ppm ($J = 2.4$ Hz). Finalmente, los aparentes dobletes centrados a 2.76 y 2.92 ppm se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 14.4$ Hz) constituido por los respectivos protones metilénicos de la β -lactama, H-3 y H-3'.⁴²

En ^{13}C -RMN, las señales que aparecen a 38.3 y 32.0 ppm se asignaron a los dos nuevos carbonos sp^3 generados, C-8 y C-9, respectivamente. El carbono carbonílico C-7 aparece a 201.0 ppm, como corresponde a una cetona no conjugada, y la señal localizada a 117.1 ppm fue asignada al carbono del grupo ciano introducido.

⁴² En el caso de las β -cianocetonas **21** y **23**, de las dos señales de ^1H -RMN atribuibles a los protones del metileno β -lactámico C-3, se asignó al protón H-3' (*pro-R**) la que aparece más desapantallada.

En IR, se observa la banda originada por la vibración de tensión del enlace $C\equiv N$ a 2233 cm^{-1} . La banda atribuida a la tensión $N-C=O$ de la β -lactama a 1772 cm^{-1} se ha ensanchado, pudiendo albergar a la banda de tensión $C=O$ característica de la cetona no conjugada como un ligero hombro a $\sim 1750\text{ cm}^{-1}$.

En los espectros de masas *LRMS (API-ES)* se encuentran los siguientes picos m/z : $503 (M+H)^+$, $525 (M+Na)^+$ y $575 (M+73)^+$, en modo positivo; y $501 (M-H)^-$ y $475 (M-27)^-$, en modo negativo.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y experimentos NOESY, se determinó la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexanona y la configuración relativa del centro estereogénico formado en C-9 (Figura 3.9).

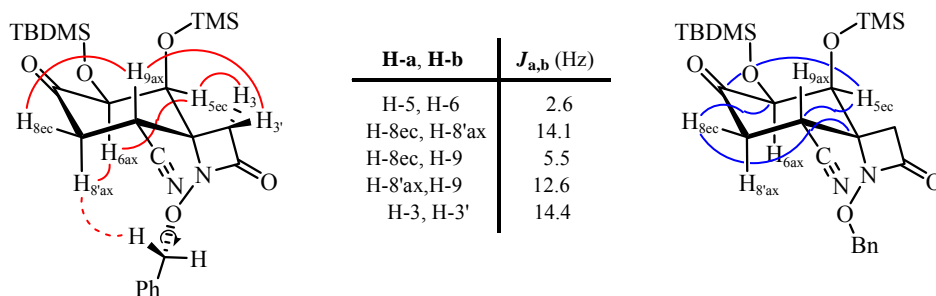


Figura 3.9. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la β -cianocetona **21**.

Las constantes de acoplamiento que presenta el protón H-9, una tipo *anti* (12.6 Hz) con H-8'ax y otra tipo *gauche* (5.5 Hz) con H-8ec, junto con los NOEs a los que da lugar con el protón H-3' (*pro-R**) de la β -lactama y el protón H-8ec, implican que se encuentra en una disposición axial por la cara α de la molécula.⁴³ Además, se aprecian NOEs entre el protón β -lactámico H-3 (*pro-S**) y H-5, lo

⁴³ La orientación ecuatorial del grupo ciano de C-9 por la cara β de la molécula explicaría el desapantallamiento observado para el protón ecuatorial H-8 (2.63 ppm) con respecto al axial H-8' (2.21 ppm).

que indica su orientación ecuatorial, y entre los protones axiales H-6 y H-8'ax (éste, a su vez, presenta un pequeño NOE con el protón bencílico que aparece a 5.11 ppm),⁴⁴ ambos situados por la cara β de la molécula.

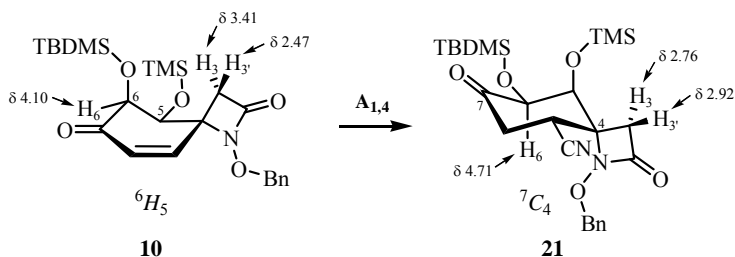
Según estos datos, la conformación mayoritaria de la β -cianocetona **21** es la de una silla 7C_4 , en la que el grupo ciano introducido en C-9(R^*) ocupa una posición ecuatorial, *trans* con respecto los grupos oxigenados O-TBDMS ecuatorial de C-6(S^*) y O-TMS axial de C-5(S^*) (Figura 3.9).

Asimismo, las correlaciones a tres enlaces observadas en HMBC para el protón H-5ec con el carbonilo C-7 y el nuevo estereocentro C-9, y para el protón H-8ec con los carbonos C-4 y C-6 (Figura 3.9), estarían de acuerdo con la conformación propuesta.

El cambio estructural que experimenta el anillo carbonado de seis miembros al pasar de la ciclohexenona **10** (semisilla 6H_5) a la ciclohexanona **21** (silla 7C_4), se refleja en los desplazamientos químicos de los protones del metileno β -lactámico (Esquema 3.13). El protón H-3 sufre un fuerte apantallamiento ($\Delta\delta_{H-3}(\mathbf{21-10}) = -0.65$ ppm)⁴⁵ al dejar de estar próximo a los pares electrónicos de los oxígenos de las posiciones C-5 y C-6, mientras que H-3' se desplaza a campo bajo ($\Delta\delta_{H-3'}(\mathbf{21-10}) = 0.45$ ppm) posiblemente por el efecto anisotrópico del grupo ciano ecuatorial de C-9. Por otra parte, al adoptar el nitrógeno de la β -lactama una orientación más axial, el oxígeno del sustituyente *N*-benciloxi se aproxima al protón H-6, lo que explicaría su particular desapantallamiento ($\Delta\delta_{H-6}(\mathbf{21-10}) = 0.61$ ppm).

⁴⁴ Las señales de 1H -RMN atribuidas al metileno bencílico constituyen un sistema *AB* cuyas partes *A* y *B* están centradas a 5.31 y 5.11 ppm ($J_{AB} = 10.6$ Hz).

⁴⁵ Los valores de $\Delta\delta_H$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_H(\mathbf{x-y}) = \delta_H(\mathbf{x}) - \delta_H(\mathbf{y})$.



Esquema 3.13. Cambio estructural en el proceso de $A_{1,4}$ de cianuro a la enona **10** y su influencia en los desplazamientos químicos de los protones de la β -lactama, H-3 y H-3'.

Por lo que se refiere a la β -cianocetona **23**, su asignación estructural se realizó en función de sus datos espectroscópicos,⁴⁶ siendo estos similares a los anteriormente descritos para la β -cianocetona **21** (Figura 3.10).

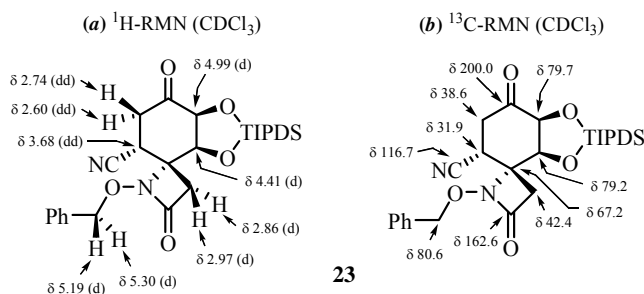


Figura 3.10. Selección de datos espectroscópicos de la β -cianocetona **23**.

En $^1\text{H-RMN}$, los dobletes de dobletes que aparecen a 2.74 ppm ($J = 14.3$ y 5.4 Hz), 2.60 ppm ($J = 14.3$ y 12.4 Hz) y 3.68 ppm ($J = 12.4$ y 5.4 Hz) se asignaron al sistema ABX constituido por los respectivos protones H-8, H-8' y H-9. En $^{13}\text{C-RMN}$, los carbonos C-8 y C-9 aparecen a 38.6 y 31.9 ppm, respectivamente, el carbono del grupo ciano introducido se encuentra a 116.7 ppm y el carbonilo C-7 se desplaza a 200.0 ppm al dejar de estar conjugado. En IR, se observan las bandas de

⁴⁶ La asignación de las señales de RMN de la cetona **23** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

la vibración de tensión características de los enlaces $C\equiv N$ (2250 cm^{-1}), $C=O$ de la cetona (1748 cm^{-1}) y $N-C=O$ de la β -lactama (1784 cm^{-1}). Por último, en su espectro de masas *LRMS (EI)* aparece el pico molecular m/z 558 (M^+ , 1).

Al igual que en la β -cianocetona **21**, la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexanona de **23** es una silla 7C_4 , en la que el grupo CN introducido en C-9(R^*) ocupa una posición ecuatorial, *trans* respecto a los oxígenos de las posiciones C-5(S^*) y C-6(S^*) (Figura 3.11).⁴⁷ Esto se deduce de las constantes de acoplamiento que presenta el protón H-9ax con H-8'ax ($J_{anti} = 12.4\text{ Hz}$) y H-8ec ($J_{gauche} = 5.4\text{ Hz}$), así como de los NOEs de: H-9 con los protones H-8ec y H-3' (*pro-R^**);⁴⁸ H-6ax (4.99 ppm) con el protón H-8'ax; y H-5ec (4.41 ppm) con el protón H-3 (*pro-S^**) de la β -lactama. Además, el HMBC corrobora esta asignación al observarse correlaciones a tres enlaces del protón H-5ec con los carbonos C-7 y C-9, y del protón H-8ec con los carbonos C-6 y C-4.

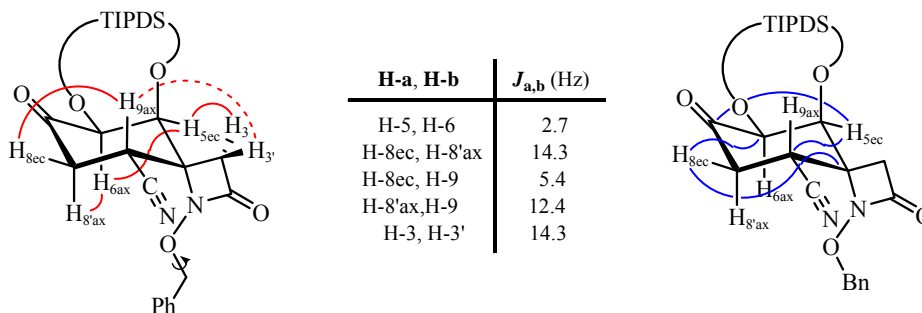


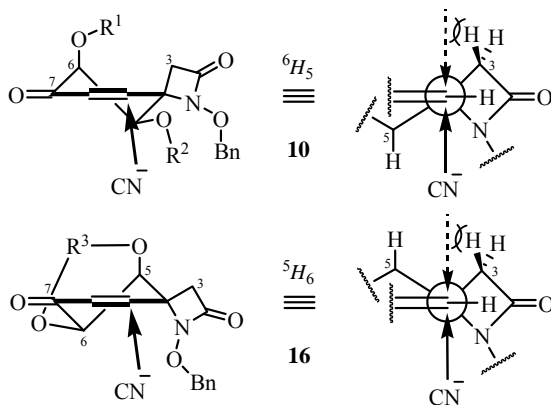
Figura 3.11. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la β -cianocetona **23**.

⁴⁷ Teniendo en cuenta la conformación 7C_4 del anillo de ciclohexanona, los modelos moleculares tipo *Dreiding* de la β -cianocetona **23** sugieren que la conformación más estable para el anillo de trioxadisilepano constituido por el grupo protector TIPDS es un bote $O(6),Si-O(5)B$.

⁴⁸ Al igual que en caso de **21**, las señales de 1H -RMN asignadas al metileno de la β -lactama constituyen un sistema *AB* ($J_{AB} = 14.3\text{ Hz}$) en el que el protón H-3' (2.97 ppm) aparece más desapantallado que H-3 (2.86 ppm).

En cuanto al transcurso estereoquímico se refiere, la preparación de las β -cianocetonas **21** y **23**, por hidrocianación (*Métodos A y B*) de las respectivas enonas **10** y **16**, transcurre de forma totalmente diastereoselectiva por su cara β .

Independientemente de cual sea la conformación reactiva de la enona de partida (6H_5 o 5H_6), y a pesar de que los requerimientos estéricos del grupo ciano lineal no son grandes, la adición conjugada del cianuro a la enona tiene lugar selectivamente por su cara menos impedida, *anti* al metileno de la β -lactama (Figura 3.12).

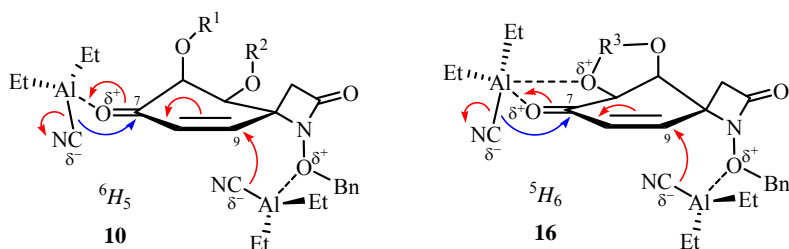


Clave: $\text{R}^1 = \text{TBDMS}$; $\text{R}^2 = \text{TMS}$; $\text{R}^3 = \text{TIPDS}$.

Figura 3.12. Diastereoselectividad facial en la adición 1,4 de cianuro a las enonas **10** y **16**.

Adicionalmente, para el *Método B*, se propone que la formación previa de un quelato del aluminio del Et_2AlCN con el oxígeno del sustituyente *N*-benciloxi, facilitaría la transferencia intramolecular del cianuro sobre C-9, por la cara β de la molécula, a través de un estado de transición de seis miembros⁴⁹ (Figura 3.13).

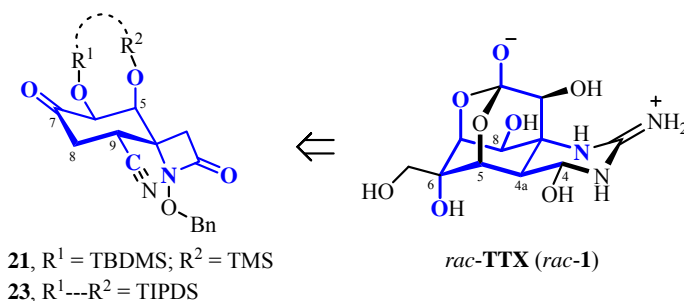
⁴⁹ Como ejemplo de hidrocianación de compuestos carbonílicos con Et_2AlCN en los que se propone la quelación del sustrato con el reactivo, ver: García Ruano, J.L.; Martín Castro, A.M.; Rodríguez, J.H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7235-7241.



Clave: R¹ = TBDMS; R² = TMS; R³ = TIPDS; A_{1,4} (en color rojo); A_{1,2} (en color azul).

Figura 3.13. Propuesta de quelación del Et₂AlCN con las enonas **10** y **16**.

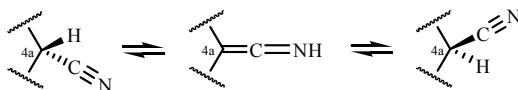
En resumen, mediante una adición tipo Michael de cianuro, se han conseguido sintetizar de forma regio- y estereoselectiva las β-cianocetonas **21** y **23**, que incorporan el carbono C-4 de la TTX y presentan la esteoquímica propia de la *epi*-4a-TTX en el centro estereogénico generado en C-9⁵⁰ (Esquema 3.14).



Esquema 3.14. Relación estructural entre *rac*-TTX (*rac*-**1**) y las β-cianocetonas **21** y **23** (en color azul se muestra su esqueleto común).

La preparación de estas cianociclohexanona-espiro-β-lactamas, estructuras **F**, posibilitará el desarrollo de una nueva aproximación sintética al

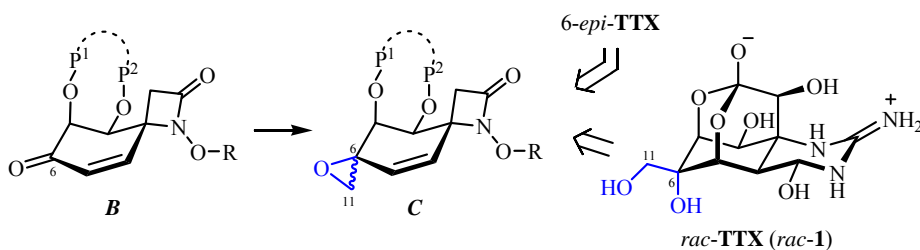
⁵⁰ Aprovechando la acidez del protón en α al grupo nitrilo de las β-cianocetonas **21** y **23**, la epimerización de su centro estereogénico C-9 (futuro C-4a de TTX), vía cetenimina, permitirá acceder a los correspondientes epímeros *epi*-**21** y *epi*-**23** que incorporan el carbono C-4 de TTX con la esteoquímica propia de ésta.



core de *rac*-TTX (*rac*-1) (Esquema A, apartado *Objetivos*).⁵¹

3.2. Introducción del Carbono C-11 por Reacción de las Ciclohexenona-espiro- β -lactamas, Estructuras *B*, con Iluros de Azufre. Preparación del Epóxido Alílico 25

Continuando con la idea de incorporar el carbono C-11 de la *rac*-TTX, se decidió estudiar la transferencia selectiva del alquilideno nucleófilo de un iluro de azufre⁵² sobre el grupo carbonilo de las ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras *B* (Esquema 3.15). Para conseguir este propósito, se utilizó como iluro el metiluro de dimetilsulfonio, ya que, como es bien conocido, su reacción con compuestos carbonílicos α,β -insaturados conduce regioselectivamente a la formación de vinil oxiranos.^{52b,53}



Clave: P^{1,2} = grupos protectores; R = resto bencílico; numeración de acuerdo con TTX.

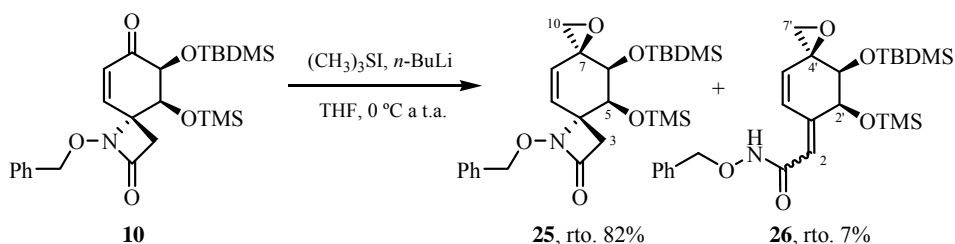
Esquema 3.15. Epoxidación de las ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras *B* (en color azul se destaca el anillo de oxirano formado).

⁵¹ Actualmente, en nuestro grupo de investigación se está llevando a cabo una aproximación sintética alternativa a la *rac*-TTX a partir de intermedios de estructura *F*, como la β -cianocetona **23**.

⁵² a) Para la reacción de epoxidación de compuestos carbonílicos con iluros de azufre, ver: Corey, E.J.; Chaykovsky, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1364. b) Sobre el mecanismo de transferencia de alquilidenos vía iluros de azufre, ver: Johnson, C.R.; Schroeck, C.W.; Shanklin, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7424-7431. c) Sobre la versión asimétrica y catalítica de este tipo de reacción de epoxidación, ver: Aggarwal, V.K.; Winn, C.L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 611-620. Li, A-H.; Dai, L-X.; Aggarwal, V.K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341-2372.

⁵³ Alternativamente, la reacción de iluros de oxosulfonio con grupos carbonilos α,β -insaturados conduce a la formación de acilciclopropanos. Para una revisión sobre las aplicaciones sintéticas del metiluro de dimetiloxosulfonio, ver: Gololobov, Y.G.; Nesmeyanov, A.N.; Lysenko, V.P.; Boldeskul, I.E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2609-2651.

En este sentido, la reacción de la enona **10** con el metiluro de dimetilsulfonio dio lugar, de forma regio- y diastereoselectiva, al epóxido alílico **25** (Esquema 3.16). Debido a su inestabilidad térmica,⁵⁴ el metiluro de dimetilsulfonio es generado *in situ* a baja temperatura mediante la desprotonación de la correspondiente sal de sulfonio disponible comercialmente.



Esquema 3.16. Epoxidación de la enona **10** con metiluro de dimetilsulfonio.

El procedimiento experimental consistió en adicionar lentamente a 0 °C, bajo atmósfera de argón, $n\text{-BuLi}$ (1.2 eq.) sobre una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio (1.2 eq.) en THF.⁵⁵ La disolución de iluro obtenida⁵⁶ se añadió gota a gota, a través de una cánula, sobre una disolución de la enona **10** en THF enfriada a 0 °C. Después de 12 horas a temperatura ambiente, y a pesar de que la conversión no fue total (se recuperó un 3% de sustrato de partida), se obtuvo el epóxido **25** con un 82% de rendimiento, junto con una mezcla de isómeros *E/Z* de la acrilamida **26** (rto. 7%) (Esquema 3.16).

⁵⁴ El metiluro de dimetilsulfonio descompone después de algunos minutos a temperatura ambiente liberando etileno y dimetilsulfuro. Sin embargo, a 0 °C su estabilidad es mucho mayor, y puesto que la formación del iluro parece ser instantánea, es posible realizar la reacción de epoxidación, sin pérdida significativa de reactivo, por adición inmediata del sustrato a baja temperatura.

⁵⁵ Chandler, M.; Conroy, R.; Cooper, A.W.J.; Lamont, R.B.; Smart, J.E.; Storer, J.E.; Weir, N.G.; Wilson, R.D.; Wyatt, P.G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1189-1197.

⁵⁶ La obtención de una disolución incolora denota que se ha completado la formación del iluro, el cual es soluble en THF.

Si la reacción se realiza por adición inversa de los reactivos, es decir, añadiendo la enona sobre el iluro de azufre (1.2 eq.) preformado a 0 °C, la conversión decrece (se obtiene un 10-15% de cetona **10** sin reaccionar). El rendimiento del oxirano **25** disminuye al 60% y aumenta la cantidad de acrilamida **26** generada (rto. 10%).⁵⁷

La asignación estructural del epóxido **25** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.14).⁵⁸

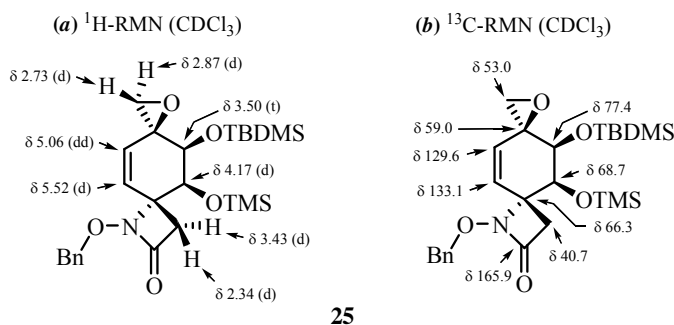


Figura 3.14. Selección de datos espectroscópicos del epóxido **25**.

En ¹H-RMN, los dobles que integran para un protón cada uno a 2.87 y 2.73 ppm, constituyen un sistema *AB* ($J_{AB} = 5.0$ Hz) y se asignaron a los protones H-10 y H-10' del metileno del epóxido terminal generado. Las señales que aparecen como un doblete a 5.52 ppm ($J = 10.1$ Hz) y como un doblete de dobles a 5.06 ppm ($J = 10.1$ y 1.9 Hz), se asignaron a los correspondientes protones olefínicos H-9 y H-8. El doblete situado a 4.17 ppm ($J = 1.9$ Hz) se

⁵⁷ Aunque un aumento en el número de equivalentes de iluro utilizado (1.0-1.5 eq.) generalmente mejora la conversión (en algunas ocasiones la reacción llega a completarse), al mismo tiempo, favorece la formación de la acrilamida **26**.

⁵⁸ La asignación de las señales de RMN del oxirano **25** está apoyada en técnicas de doble resonancia (desacoplamiento selectivo de espín por irradiación de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 5.52, 5.06, 4.17, 3.50, 2.87 y 2.73), NOEs monodimensionales y en los siguientes experimentos bidimensionales: HSQC y HMBC.

asignó al protón H-5, mientras que H-6 se muestra como un triplete a 3.50 ppm ($J = 1.9$ Hz).

En ^{13}C -RMN, la señal correspondiente al grupo carbonilo del sustrato de partida es reemplazada por un carbono cuaternario unido a oxígeno localizado a 59.0 ppm que fue asignado a C-7. La señal que aparece a 53.0 ppm se asignó al nuevo carbono metilénico C-10 introducido al formar el epóxido.

En IR, no aparece la banda de tensión C=O presente en la cetona de partida y se produce un aumento en la intensidad de las bandas situadas a 1253 y 839 cm^{-1} , atribuido a la vibración de tensión C-O-C del nuevo grupo oxirano.⁵⁹ La banda de tensión N-C=O de β -lactama aparece a 1778 cm^{-1} .

Por último, el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) muestra los picos m/z apropiados: 490 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 512 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 562 ($\text{M}+73$)⁺ y 1001 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y experimentos NOE, se determinó la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno y la configuración relativa del centro estereogénico formado en C-7 (Figura 3.15).

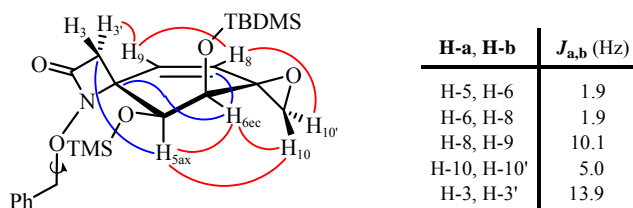


Figura 3.15. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del epóxido **25**.

⁵⁹ Las bandas de tensión C-O-C del grupo oxirano se solapan con las bandas de flexión Si-CH₃ y de tensión Si-O-C pertenecientes a los grupos protectores sililados (TBDMS y TMS) presentes en la molécula.

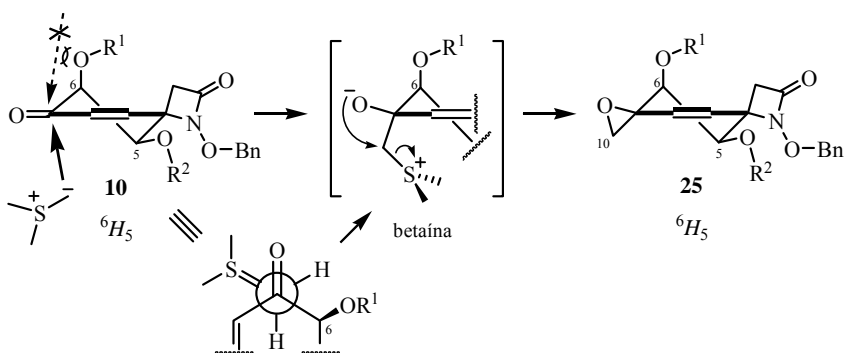
La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre H-8 y H-6ec ($J_w = 1.9$ Hz), y la ausencia de NOE entre el protón H-3 de la β -lactama y H-5ax, indican que el anillo de ciclohexeno presenta una conformación 6H_5 , en la que el grupo O-TBDMS de C-6(S^*) es axial y el grupo O-TMS de C-5(S^*) ocupa una posición ecuatorial (Figura 3.15). Esta asignación es ratificada en HMBC al observarse las correlaciones a tres enlaces del protón H-6ec con los carbonos C-4 y C-8, y del protón H-5ax con el metileno β -lactámico pseudoaxial C-3.⁶⁰

Por otra parte, uno de los protones metilénicos del anillo de oxirano, el que aparece a 2.87 ppm (H-10, *pro-S**), da lugar a NOEs con los protones H-6ec (6%) y H-5ax (1%) situados por la cara β de la molécula, de lo que se deduce que el carbono C-10 ocupa una disposición pseudoaxial por esa misma cara, mientras el oxígeno oxiránico se encuentra en pseudoecuatorial por la cara contraria. En definitiva, la configuración del centro cuaternario generado es $7S^*$ (Figura 3.15).

Consecuentemente, la transferencia del metileno nucleófilo del iluro se produce de forma completamente diastereoselectiva por la cara β de la enona **10**. Considerando la conformación mayoritaria del sustrato de partida (6H_5) como la más reactiva, el ataque nucleófilo del iluro sobre el grupo carbonilo C-7 tiene lugar preferentemente por su cara menos impedida (cara *Si*), *anti* al grupo oxigenado axial de C-6.⁶¹ Posteriormente, el colapso de la betaína intermedia conduciría al vinil oxirano **25** (Esquema 3.17).

⁶⁰ La correlación de HMBC a tres enlaces entre el protón H-5 y el carbono metilénico C-3 de la β -lactama sólo se observa cuando la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno es un semisilla 6H_5 , en la cual el ángulo diedro entre ambos núcleos es próximo a 180° (es decir, se encuentran en una disposición *antiperiplanar*).

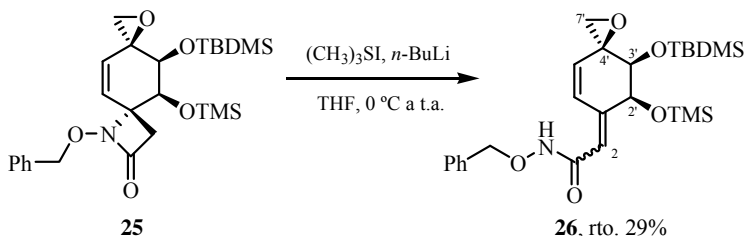
⁶¹ Sobre el transcurso estereoquímico de las reacciones de adición de nucleófilos a compuestos carbonílicos, ver Refs. 23-25. En nuestro caso, podemos afirmar, de manera general, que la adición 1,2 de nucleófilos a las ciclohexeno- β -lactamas, estructuras **B**, tiene lugar selectivamente por su cara β , es decir *anti* a los grupos oxigenados de C-6 y C-5, ya que



Clave: R¹ = TBDMS; R² = TMS.

Esquema 3.17. Transcurso estereoquímico de la formación del epóxido **25**
(aproximación axial del iluro por la cara β de la enona **10**).

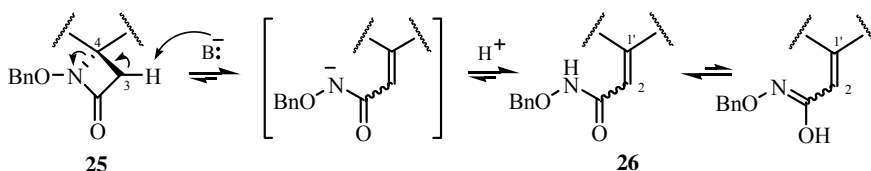
En las condiciones de epoxidación ensayadas, además del epóxido esperado, se aíslan cantidades variables de la acrilamida **26** procedente del reordenamiento del anillo de β-lactama de **25** en el medio de reacción. Tanto es así, que cuando se trató el oxirano **25** con 1.1 equivalentes de metiluro de dimetilsulfonio en CH₂Cl₂, después de 24 horas a temperatura ambiente, se obtuvo la acrilamida **26** con un rendimiento del 29%, a pesar de que se recuperó el 38% del sustrato de partida inalterado (Esquema 3.18).



Esquema 3.18. Preparación de la acrilamida **26** a partir del epóxido **25**.

presenta menores impedimentos estéricos y está favorecida por factores estereoelectrónicos (ambos efectos fueron discutidos anteriormente en la formación de las cianhidrinas **18-20**).

En el medio básico de reacción, la apertura del anillo de β -lactama de **25** se produciría por eliminación de uno de sus protones ácidos (H-3 o H-3') y salida del nitrógeno de C-4 (Esquema 3.19).⁶² Así, se obtendría la amida α,β -insaturada **26** como una mezcla de isómeros *E* y *Z* del doble enlace formado $\Delta^{2(1)}$, que se encontrarían en equilibrio con sus respectivos tautómeros imídicos.⁶³ El proceso inverso, es decir, la regeneración de la β -lactama **25** a partir de la acrilamida **26** mediante una ciclación 4-*endo-trig*, estaría desfavorecido por las reglas de Baldwin.



Esquema 3.19. Propuesta mecanística para la formación de la acrilamida **26**.

En cuanto a los datos espectroscópicos de la acrilamida **26**,⁶⁴ son relevantes la ausencia de todas las señales de RMN características del anillo de β -lactama (manteniéndose las atribuidas al esqueleto de epoxiciclohexeno) y la presencia en IR de las bandas de vibración de tensión de los enlaces N-H (3195 cm^{-1}) y C=O (1638 cm^{-1}) típicas de una amida secundaria (Figura 3.16).

⁶² Para algunos ejemplos de reordenamiento de β -lactamas a acrilamidas en medio básico, ver: (a) Begley, M.J.; Crombie, L.; Haigh, D.; Jones, R.C.F.; Osborne, S.; Webster, R.A.B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2027-2046. (b) Shirai, M.; Nishiwaki, T. *J. Chem. Res. Miniprint* **1990**, 9, 2018-2031. (c) Alcaide, B.; Domínguez, G.; Martín-Doménech, A.; Plumet, J.; Monge, A.; Pérez-García, V. *Heterocycles* **1987**, 26, 1461-1466.

⁶³ Para algunos ejemplos de tautomería amido-imídica, ver: (a) Perrin, C.L.; Lollo, C.P.; Johnston, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2749-2753. (b) Schlegel, H.B.; Gund, P.; Fluder, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5347-5351. (c) Beak, P.; Lee, J.; Zeigler, J.M. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1536-1538.

⁶⁴ La asignación de las señales de RMN de **26** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

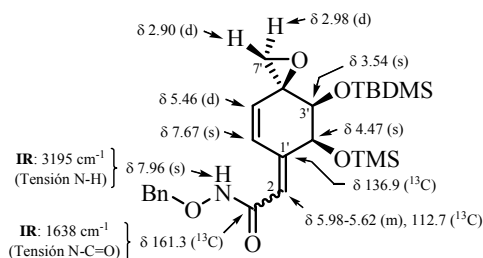
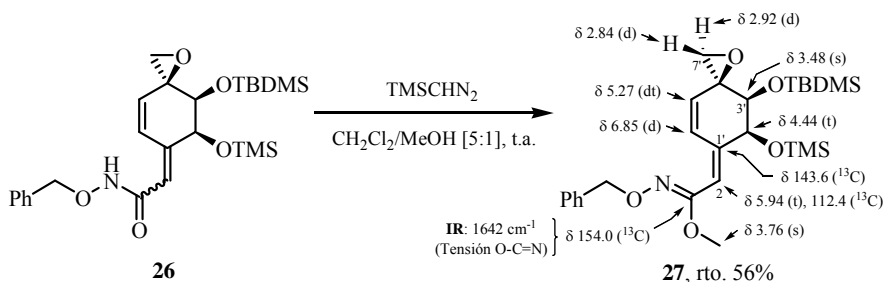


Figura 3.16. Selección de datos espectroscópicos de la acrilamida **26**.

Sin embargo, la mala resolución de los espectros de RMN de **26**,⁶⁵ debida probablemente al equilibrio tautomérico entre sus formas amida y ácido imídico, no permitió asignarle inequívocamente una estructura de tipo acrilamida.

Para evitar dicho equilibrio y despejar posibles dudas estructurales, se llevó a cabo la preparación de su imidato de metilo. El tratamiento de la amida **26** con trimetilsilildiazometano en CH₂Cl₂/MeOH [5:1], condujo a la formación del imidato **27** (rto. 56%) con la estereoquímica *E* en el doble enlace Δ^{2(1')} (Esquema 3.20).



Esquema 3.20. Preparación del imidato de metilo de la acrilamida **26**

(se muestra una selección de sus datos espectroscópicos).

⁶⁵ En el espectro de ¹H-RMN de **26**, donde todas las señales (excepto las asignadas a los grupos protectores y al oxirano) se encuentran ensanchadas, el nuevo protón olefínico H-2 aparece como un multiplete en el intervalo 5.98-5.62 ppm y el NH amídico se muestra como un singlete ancho a 7.97 ppm. Por otra parte, en el espectro de ¹³C-RMN no se aprecian bien las señales correspondientes a los carbonos del doble enlace Δ^{2(1')}, ni al carboxilo de la amida (C-1), teniendo que ser determinados sus desplazamientos químicos por HMBC.

La asignación estructural del imidato **27** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Esquema 3.20),⁶⁶ entre los que se encuentran las señales de RMN atribuidas al metilo introducido (un singlete a 3.76 ppm en ¹H-RMN y una señal a 56.8 ppm en ¹³C-RMN).

En ¹H-RMN, las señales que aparecen como un doblete a 6.85 ppm ($J = 10.4$ Hz), un triplete a 5.94 ppm ($J = 2.1$ Hz) y un doblete de tripletes a 5.27 ppm ($J = 10.4$ y 1.7 Hz), que integran para un protón cada una, se asignaron a los respectivos protones olefínicos H-6', H-2 y H-5' del sistema diénico. El protón H-2' se muestra como un triplete a 4.44 ppm ($J = 2.1$ Hz) y H-3' aparece como un singlete ancho a 3.48 ppm. Además, se observan a 2.92 y 2.84 ppm las señales pertenecientes al sistema *AB* ($J_{AB} = 5.0$ Hz) constituido por los protones del metileno oxiránico C-10.

En ¹³C-RMN, la señal a 154.0 ppm se asignó al carbono imídico (ligeramente más apantallado que el carboxilo de una amida) y las cuatro señales a 112.4, 143.6, 128.6 y 130.6 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos del dieno C-2, C-1', C-6' y C-5', respectivamente.

En IR, desaparece la banda de tensión N-H y la banda a 1642 cm⁻¹ fue atribuida a la vibración de tensión del enlace C=N del imidato. Por último, su espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) presenta los picos *m/z* adecuados, 504 (M+H)⁺ y 526 (M+Na)⁺.

La conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno del imidato **27** es una semisilla ³H₂ (referible a la ⁶H₅ del epóxido **25**). La orientación ecuatorial del protón H-3' se deduce del NOE que presenta con el protón oxiránico H-7' (*pro-S**) y de sus correlaciones a tres enlaces en HMBC con los carbonos C-1' y C-5' (Figura 3.17). Además, en el experimento COSY se aprecia el acoplamiento

⁶⁶ La asignación de las señales de RMN del imidato **27** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

a larga distancia entre los protones H-3'ec (singlete ancho) y H-5' (doblete de tripletes) como consecuencia de su disposición en W ($^4J_W = 1.7$ Hz).

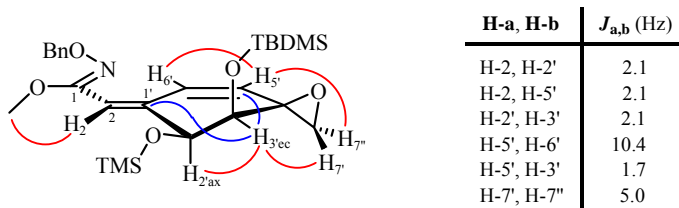
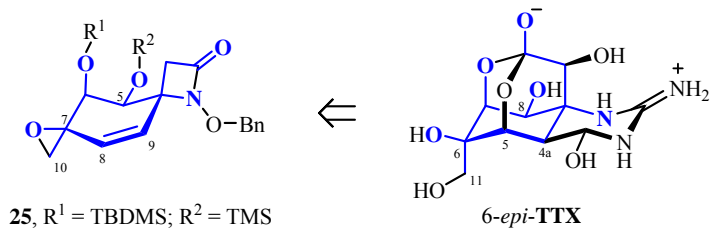


Figura 3.17. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del imidato **27**.

Por otra parte, la ausencia de NOE entre los protones olefinicos H-6' y H-2, y el NOE al que da lugar éste último con los protones del grupo metilo introducido, implican la estereoquímica *E* para el doble enlace exocíclico $\Delta^{2(1)}$ y su conformación *s-cis* respecto al grupo imidato de C-1 (Figura 3.17). Los acoplamientos observados en el COSY para el protón olefinico H-2 (tripleto aparente en $^1\text{H-RMN}$) con el protón alílico axial H-2' ($^4J_{\text{H-C=C-C-H}} = 2.1$ Hz) y el protón olefinico H-5' ($^5J_{\text{H-C=C-C=C-H}} = 2.1$ Hz, debida a su disposición en zig-zag), estarían de acuerdo con la conformación propuesta.

En resumen, mediante la reacción de epoxidación de la enona **10** (estructura **B**) con un iluro de azufre se ha conseguido introducir el C-11 de *rac*-TTX de forma completamente estereoselectiva, *sin* al nitrógeno N-1, generando el centro estereogénico cuaternario C-6 con la estereoquímica propia de la 6-*epi*-TTX (Esquema 3.21).

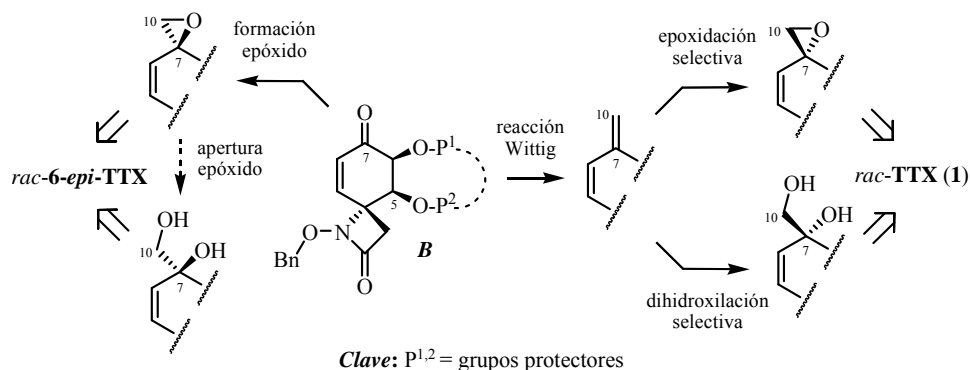
Desde un punto de vista sintético, los procesos de apertura del epóxido alílico sintetizado **25** (estructura tipo **C**) permitirán incorporar la función oxigenada en C-11 (mediante una $\text{S}_{\text{N}}2$) y el carbono C-4 (vía una $\text{S}_{\text{N}}2'$) presentes en la *rac*-TTX.



Esquema 3.21. Relación estructural entre *rac*-TTX (*rac*-1) y el epóxido **25** (en color azul se muestra su esqueleto común).

3.3. Introducción del Carbono C-11 por Reacción de las Ciclohexenona-espiro-β-lactamas, Estructuras **B**, con Iluros de Fósforo.

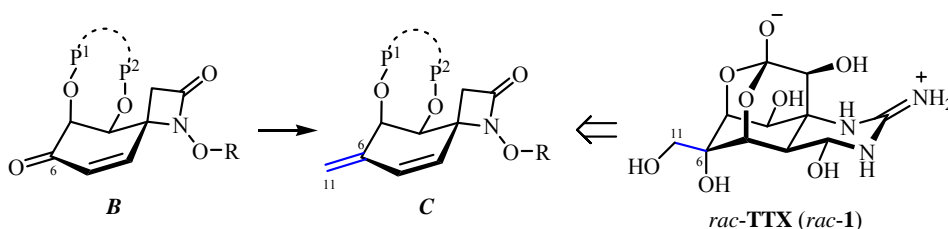
Los procesos de adición 1,2 de nucleófilos carbonados a las ciclohexenona-espiro-β-lactamas, estructuras **B**, estudiados hasta el momento (cianuro e iluros de azufre), permiten incorporar selectivamente el carbono C-11 de *rac*-TTX por la cara β de la molécula, dando lugar a ciclohexeno-espiro-β-lactamas, estructuras **C**, en las que el centro estereogénico formado presenta la configuración característica de la 6-*epi*-TTX (Esquema 3.22).⁶⁷



Esquema 3.22. Procesos de incorporación de las futuras posiciones oxigenadas C-6 y C-11 de *rac*-TTX a partir de las ciclohexenona-espiro-β-lactamas, estructuras **B**.

⁶⁷ La reacción de las estructuras **B** con iluros de azufre y la posterior apertura de los epóxidos generados por adición selectiva de un nucleófilo oxigenado adecuado, nos permitirían sintetizar estructuras **C** con las dos posiciones oxigenadas C-11 y C-6 de la TTX.

Con el objetivo de preparar las ciclohexeno-espiro-β-lactamas, estructuras **C**, se llevará a cabo, en primer lugar, la incorporación del carbono C-11 de TTX mediante la reacción de Wittig de las enonas **B** con un iluro de fósforo adecuado (Esquema 3.23).⁶⁸ Una vez preparado el correspondiente dieno, la oxidación regioselectiva de su doble enlace exocíclico Δ⁷⁽¹⁰⁾, mediante procesos de dihidroxilación y/o epoxidación, permitirá introducir la funcionalidad oxigenada en las posiciones C-7 y C-10 por la cara β de la molécula, con la misma estereoquímica que poseen C-6 y C-11 en *rac*-TTX (Esquema 3.23).



Clave: P^{1,2} = grupos protectores; R = resto bencílico; numeración de acuerdo con TTX.

Esquema 3.23. Olefinación de las ciclohexenona-espiro-β-lactamas, estructuras **B**
(en color azul se destaca el doble enlace generado).

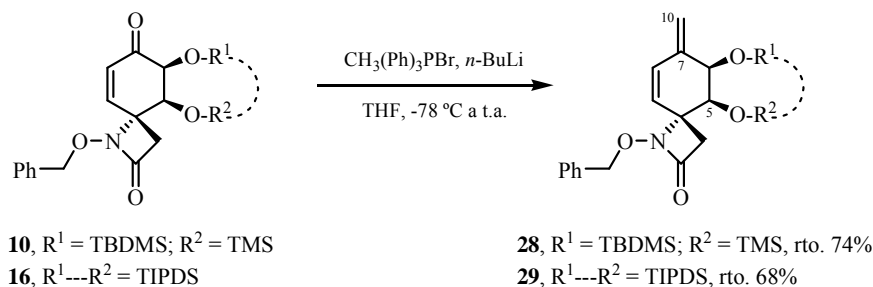
3.3.1. Preparación de los Dienos 28-29

La reacción de Wittig⁶⁹ de las enonas bis-sililadas racémicas **10** y **16** con metiluro de trifenilfosfonio, generado *in situ* por desprotonación de la pertinente

⁶⁸ En la olefinación de Wittig, de acuerdo con lo establecido experimentalmente para los casos de adición (A_{1,2}) de iones cianuro e iluros de azufre a las estructuras **B**, el ataque nucleófilo inicial del iluro de fósforo sobre el grupo carbonilo se produciría selectivamente por la cara β de la ciclohexenona.

⁶⁹ (a) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330. (b) Sobre la síntesis de alquenos utilizando iluros de fósforo, ver: Kelly, S.E. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; vol. 1, p. 755-782. (c) Para algunas revisiones bibliográficas sobre la reacción de Wittig, ver: Vedejs, E.; Peterson, M.J. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 1-157. Maryanoff, B.E.; Reitz, A.B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927. Bestmann, H.J.; Vostrowsky, O. *Top. Curr. Chem.* **1983**, *109*, 85-164.

sal de fosfonio comercial, nos permitió preparar los deseados dienos conjugados **28** (TBDMS/TMS) y **29** (TIPDS) (Esquema 3.24).



Esquema 3.24. Reacción de Wittig de las enonas **10** y **16**.

El procedimiento experimental utilizado en la preparación del fosforano consistió en la adición a -78 °C, bajo atmósfera de argón, de *n*-BuLi sobre una suspensión de bromuro de trifenilmetilfosfonio en THF. Sobre la disolución de iluro resultante, de color amarillo brillante, se añadió a -78 °C, lentamente, las correspondientes enonas **10** y **16** disueltas en THF. Después de 1-2 horas a temperatura ambiente, el aislamiento y purificación de los productos dio lugar los dienos **28** y **29** con unos rendimientos del 74% y 68%, respectivamente (Esquema 3.24).

En ambos casos, el rendimiento del dieno depende de la pureza de la sal de fosfonio comercial utilizada⁷⁰ y del número de equivalentes de iluro formado. Los mejores resultados (rtos. 65-75%) se obtienen cuando se emplea 1.05 equivalentes de fosforano, a pesar de que la conversión no sea total (se recupera el 13% y el 9% de sus respectivas enonas de partida **10** y **16**).⁷¹

En estas condiciones, además de los correspondientes dienos, se aislaron una serie de productos secundarios que derivan de la apertura del anillo de

⁷⁰ Es conveniente, secar previamente la sal de fosfonio en un desecador, conectado a vacío y provisto de pentóxido de fósforo como agente desecante, durante 24 horas.

⁷¹ Generalmente, la utilización de más de 1.05 equivalentes de iluro, aunque mejora la conversión, rinde menos dieno y genera una mayor cantidad de productos secundarios.

β -lactama. Para el caso concreto de la preparación del dieno **28**, se identificaron tres de estos productos: la γ -lactama **11** (4%), la acrilamida **30a** (2%) y el acrilato **31** (2%);⁷² mientras que en el caso del dieno **29** sólo se detectó la acrilamida **30b** (9%) (Figura 3.18).

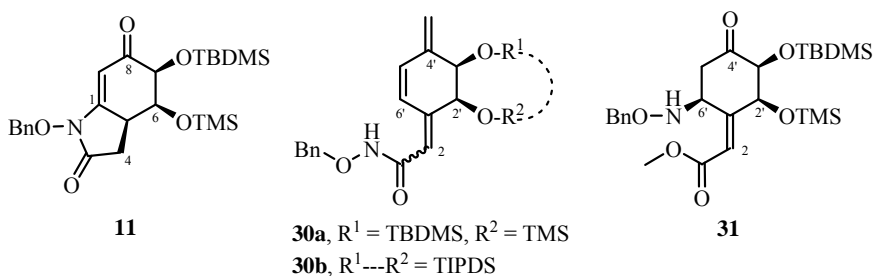
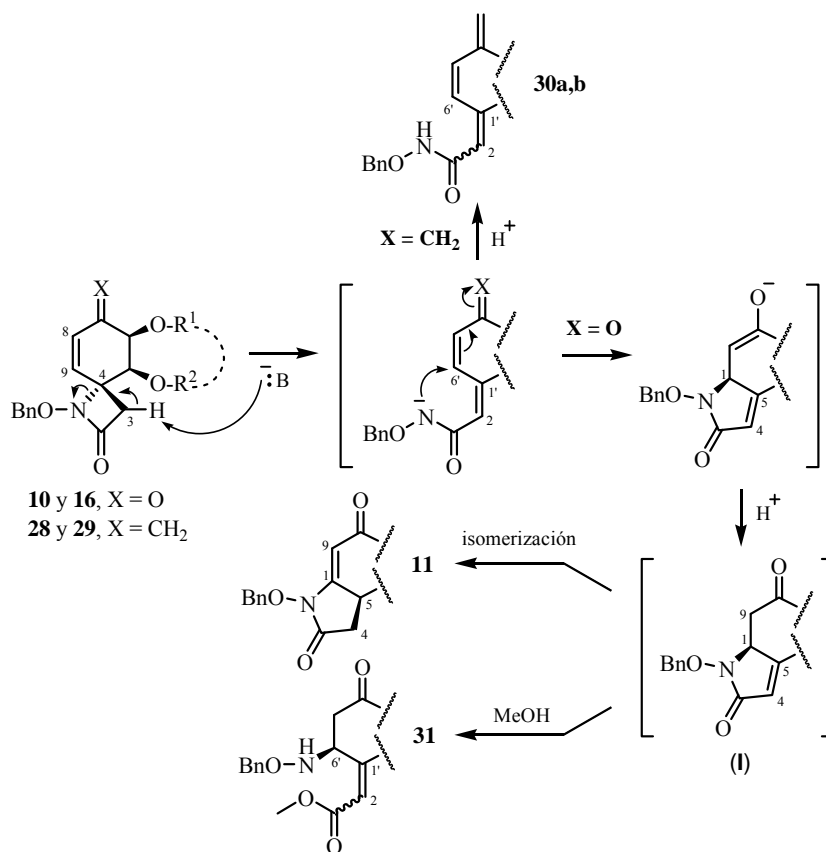


Figura 3.18. Productos secundarios de la reacción de Wittig de las enonas **10** y **16** con el metiluro de trifenilfosfonio.

La formación de **11**, **30a,b** y **31** podría seguir la secuencia indicada en el Esquema 3.25. En el medio básico de reacción, la apertura de la β -lactama se produciría mediante la eliminación de uno de sus protones metilénicos ácidos y salida del nitrógeno en C-4, con la consiguiente formación del correspondiente doble enlace. De este modo, a partir de los dienos **28** y **29** se obtienen las acrilamidas poliénicas **30a** y **30b**, respectivamente. Sin embargo, cuando se parte de la enona **10** (buen aceptor Michael), el ataque nucleófilo *5-exo-trig* del amiduro intermedio sobre C-6' da lugar a la γ -lactama insaturada (**1**), cuya enolización conduce a la γ -lactama **11** (por migración del doble enlace $\Delta^{4(5)}$ a la posición $\Delta^{1(9)}$) y su apertura con metanol genera el acrilato de metilo **31**.⁷³

⁷² La cantidad y proporción en la que se obtienen los distintos productos de apertura de la β -lactama **11**, **30a** y **31**, varía de unas ocasiones a otras.

⁷³ En la purificación cromatográfica del crudo de reacción, las fracciones correspondientes al acrilato **31** fueron eluidas pasando metanol por la columna.



Clave: R¹ = TBDMS y R² = TMS, para **10**, **11**, **28**, **30a** y **31**; R¹---R² = TIPDS, para **16**, **29** y **30b**.

Esquema 3.25. Propuesta mecanística para la formación de los productos secundarios **11**, **30a,b** y **31**, aislados en la reacción de Wittig de las enonas **10** y **16** con CH₂=PPh₃.

La asignación estructural del dieno **28** (TBDMS/TMS) se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.19).⁷⁴

⁷⁴ La asignación de las señales de RMN del dieno **28** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: HSQC, HMBC y NOESY.

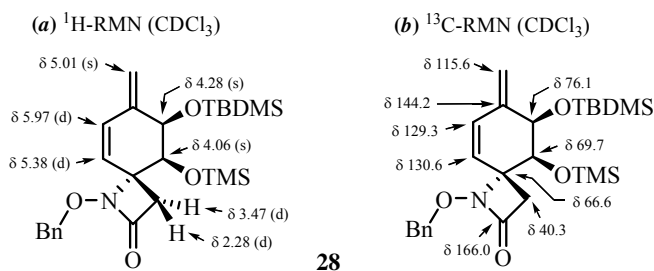


Figura 3.19. Selección de datos espectroscópicos del dieno **28**.

En $^1\text{H-RMN}$, la señal que aparece como un singlete ancho a 5.01 ppm, que integra para dos protones, se asignó a los nuevos protones olefinicos H-10 y H-10'. Los dobletes situados a 5.97 y 5.38 ppm se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 10.0$ Hz) constituido por los protones olefinicos H-8 y H-9, respectivamente. El protón alílico H-6 aparece como un singlete a 4.28 ppm, mientras que H-5 se muestra como otro singlete a 4.06 ppm.

En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ se observa la desaparición de la señal de carbono carbonílico y la aparición de dos nuevas señales, a 144.2 y 115.6 ppm, que se asignaron a los respectivos carbonos olefinicos C-7 y C-10. Los otros dos carbonos del sistema diénico se encuentran a 129.3 ppm (C-8) y 130.6 ppm (C-9).

En IR, además de perder la banda de tensión C=O característica de la enona de partida y conservar la tensión N-C=O de la β -lactama (1779 cm^{-1}), a 1656 y 1611 cm^{-1} se aprecian dos señales débiles correspondientes a la vibración de tensión de los enlaces C=C presentes en la molécula.

Finalmente, en el espectro de masas $LRMS$ ($API\text{-}ES^+$) aparecen los picos m/z 474 (M+H^+), 496 (M+Na^+), 546 (M+73^+) y 969 (2M+Na^+).

La conformación mayoritaria en disolución del dieno **28** se determinó mediante experimentos NOESY y HMBC (Figura 3.20).

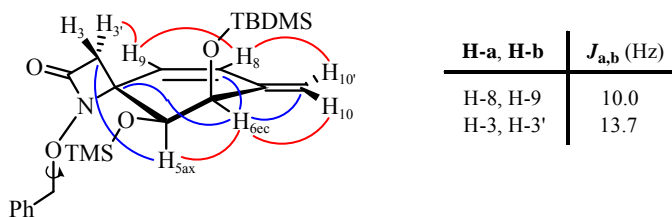


Figura 3.20. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del dieno **28**.

La disposición ecuatorial del protón H-6 se pone de manifiesto al presentar un NOE con uno de los protones H-10 del doble enlace exocíclico. Además, no se observa NOE entre H-5ax y el protón H-3 de la β -lactama. Al mismo tiempo, en HMBC existen correlaciones a tres enlaces del protón H-6ec con los carbonos C-4, C-8 y C-10, y del protón H-5ax con el metileno β -lactámico pseudoaxial C-3. Según estos datos, la conformación del anillo de ciclohexeno es una semisilla 6H_5 , donde el grupo oxigenado de la posición alílica C-6(R^*) se encuentra en axial (Figura 3.20).

Por otra parte, los datos espectroscópicos del dieno **29** (TIPDS) son referibles a los obtenidos para el dieno **28** (TBDMS/TMS) (Figura 3.21).⁷⁵

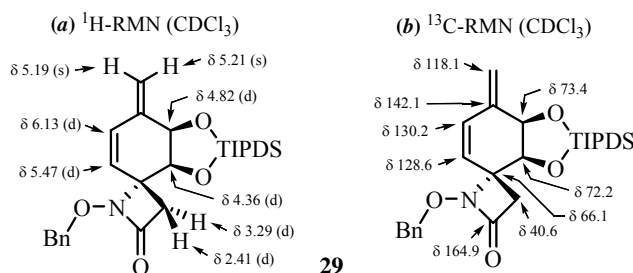


Figura 3.21. Selección de datos espectroscópicos del dieno **29**.

⁷⁵ La asignación de las señales de RMN del dieno **29** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

En ^1H -RMN, los protones del nuevo doble enlace exocíclico aparecen como dos singletes a 5.21 ppm (H-10) y 5.19 ppm (H-10'). Los dobletes situados a 6.13 y 5.47 ppm se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 10.0$ Hz) constituido por los protones del doble enlace endocíclico H-8 y H-9, respectivamente. El protón alílico H-6 aparece como un doblete especialmente desapantallado a 4.82 ppm ($J = 2.9$ Hz), mientras que H-5 se muestra como otro doblete a 4.36 ppm ($J = 2.9$ Hz).

En ^{13}C -RMN, además de desaparecer el carbono carbonílico, se observan las señales de los cuatro carbonos olefinicos del sistema diénico localizadas a 142.1 ppm (C-7), 130.2 ppm (C-8), 128.6 ppm (C-9) y 118.1 ppm (C-4).

En IR, la banda de tensión N-C=O de β-lactama se mantiene a 1780 cm^{-1} y se aprecian dos bandas débiles, a 1644 y 1602 cm^{-1} , atribuidas a la vibración de tensión de los enlaces C=C.

Por último, su espectro de masas $LRMS$ ($API-ES^+$) presenta los picos m/z 530 ($M+H$) $^+$, 552 ($M+Na$) $^+$ y 1081 ($2M+Na$) $^+$.

La conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno del dieno **29** es una semisilla 6H_5 deducible de la existencia de un acoplamiento a larga distancia entre el protón olefinico H-8 y H-6ec (observado en COSY), y del NOE que presenta éste último con el protón H-10 del doble enlace exocíclico (Figura 3.22). Asimismo, las correlaciones a tres enlaces observadas en HMBC para el protón ecuatorial H-6 con los carbonos C-4, C-8 y C-10, por un lado, y para el protón axial H-5 con el metileno pseudoaxial C-3 de la β-lactama, por otro, estarían de acuerdo con esta asignación.

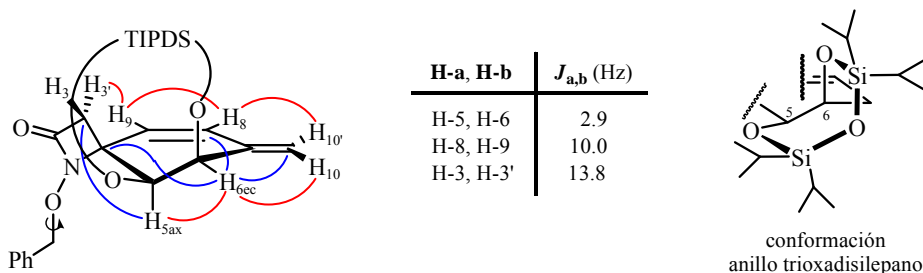


Figura 3.22. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del dieno **29**.

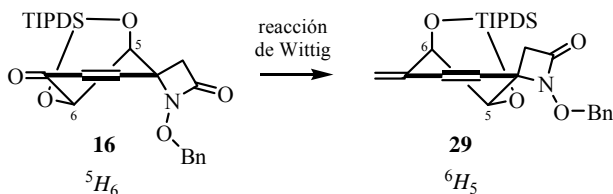
Por otro lado, los modelos moleculares tipo *Dreiding* del dieno **29** sugieren que la conformación más estable para el anillo de trioxadisilepano que conforma el grupo protector TIPDS es un bote $^{O(5),Si-O(6)}B$ (Figura 3.22).

Es importante destacar el cambio conformacional que experimenta el anillo de ciclohexeno durante la reacción de Wittig. La semisilla 5H_6 presente en la enona de partida **16**, pasa a ser mayoritariamente una semisilla 6H_5 en el dieno **29**, donde el grupo oxigenado alílico de C-6 ocupa una posición axial^{76,77} (Esquema 3.26).

⁷⁶ De manera general, los alcoholes alílicos tienden a presentar una conformación mayoritaria en la que el hidroxilo se dispone perpendicular al plano que contiene el doble enlace. Esta conformación estaría favorecida por dos motivos: (a) se minimizan las tensiones alílicas [ver: Hoffmann, R.W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860]; y (b) presenta una interacción estabilizante por solapamiento entre el orbital antienlazante vacío del enlace C-O (σ^*_{C-O}) y el HOMO del alqueno ($\pi_{C=C}$) [ver: Houk, K.N.; Paddon-Row, M.N.; Rondan, N.G.; Wu, Y.D.; Brown, F.K.; Spellmeyer, D.C.; Metz, J.T.; Li, Y.; Loncharich, R.J. *Science* **1986**, 231, 1108-1117]:



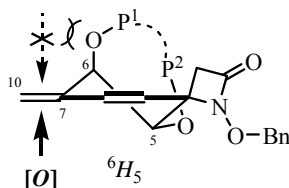
⁷⁷ Sobre el análisis conformacional de alcoholes alílicos y otros sistemas relacionados, ver: (a) Gung, B.W.; Melnick, J.P.; Wolf, M.A.; King, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1947-1951. (b) Kahn, S.D.; Hehre, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 666-671. (c) Kahn, S.D.; Pau, C.F.; Chamberlin, A.R.; Hehre, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 650-663. (d) Chamberlin, A.R.; Mulholland, R.L.; Kahn, S.D.; Hehre, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 672-677. (e) Houk, K.N.; Duh,



Esquema 3.26. Cambio conformacional en la reacción de Wittig de la enona **16**.

Una vez incorporado el carbono C-11 de la *rac*-TTX, la oxidación regioselectiva del doble enlace exocíclico $\Delta^{7(10)}$ (activado por el oxígeno alílico) de los dienos sintetizados, **28** y **29**, nos permitiría funcionalizar adecuadamente las futuras posiciones C-6 y C-11 de *rac*-TTX.

Con este fin, se estudiaron los procesos de epoxidación y dihidroxilación de dichos dienos dirigidos por el grupo oxigenado de su posición alílica C-6 (Figura 3.23).⁷⁸ Considerando la conformación mayoritaria 6H_5 del dieno como la más reactiva y un control estérico de aproximación para el oxidante, la oxidación del doble enlace exocíclico (activado por el oxígeno alílico) se produciría por su cara β , *anti* al voluminoso silil éter axial de C-6.



Clave: $P^{1,2}$ = grupos protectores; $[O]$ = agente oxidante.

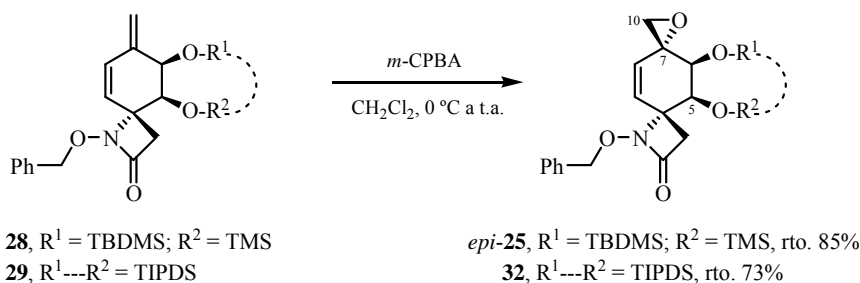
Figura 3.23. Transcurso estereoquímico de los procesos de oxidación del doble enlace exocíclico de los dienos **28** ($P^1 = \text{TBDMS}$, $P^2 = \text{TMS}$) y **29** ($P^1 \text{---} P^2 = \text{TIPDS}$).

H-Y.; Wu, Y-D.; Moses, S.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2754-2755. (f) Kahn, S.D.; Hehre, W.J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3647-3650. (g) Paddon-Row, M.N.; Rondan, N.G.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162-7166. (h) Para una discusión general sobre tensiones alílicas en anillos de seis miembros, ver: Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 357-413.

⁷⁸ Para una revisión bibliográfica sobre reacciones dirigidas por el sustrato, ver: Hoveyda, A.H.; Evans, D.A.; Fu, G.C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.

3.3.2. Epoxidación Regio- y Diastereoselectiva de los Dienes **28-29**. Preparación de los Epóxidos Alílicos *epi-25* y **32**.

Una vez obtenidos los dienos **28** y **29**, se llevó a cabo la epoxidación estereocontrolada de su doble enlace exocíclico mediante el tratamiento con ácido 3-cloroperbenzoico (*m*-CPBA)⁷⁹ en diclorometano. En estas condiciones, se obtuvieron los correspondientes epóxidos alílicos *epi-25* (TBDMS/TMS) y **32** (TIPDS) con unos rendimientos del 85% y 73%, respectivamente (Esquema 3.27).



Esquema 3.27. Epoxidación regio- y estereoselectiva de los dienos **28** y **29**.

La asignación estructural del epóxido *epi-25* (TBDMS/TMS) se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.24).⁸⁰

En ¹H-RMN, la señal que aparece como un singlete ancho a 2.97 ppm, que integra para dos protones, se asignó a los protones H-10 y H-10' del metileno oxiránico. Los dobletes centrados a 5.97 y 5.39 ppm se asignaron al sistema *AB* (*J*_{AB} = 9.8 Hz) constituido por los únicos protones olefínicos presentes en la

⁷⁹ (a) Como ejemplos de epoxidación regioselectiva del doble enlace exocíclico de un 3-metilenciclohexeno con *m*-CPBA, ver: White, J.D.; Shin, H.; Kim, T-S.; Cutshall, N.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2404-2419. Park, T.K.; Danishefsky, S.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2667-2670. (b) Sobre la síntesis de epóxidos utilizando peroxiácidos orgánicos, ver: Rao, A.S. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; vol. 7, p. 358-375.

⁸⁰ La asignación de las señales de RMN del epóxido *epi-25* está apoyada en los experimentos bidimensionales HSQC y NOESY (registrados en acetona perdeuterada).

molécula, H-9 y H-8, respectivamente. Los singletes anchos situados a 4.34 y 3.56 ppm, que integran para un protón cada uno, se atribuyeron indistintamente a los protones H-5 y H-6, o viceversa (sin poder precisar más su asignación).

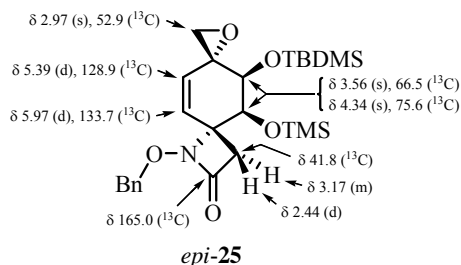


Figura 3.24. Selección de datos espectroscópicos del epóxido *epi-25* (RMN en $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$).

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales de dos de los carbonos olefínicos del sustrato de partida (los asignados al doble enlace exocíclico) son reemplazadas por las pertenecientes a dos nuevos carbonos unidos a oxígeno: el metileno C-10, a 52.9 ppm, y el carbono cuaternario C-7, a 55.9 ppm.

En IR, la banda de tensión $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ de β -lactama aparece a 1781 cm^{-1} , y su espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) presenta los picos m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 512 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 562 ($\text{M}+73$)⁺ y 1001 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

La conformación del anillo de ciclohexeno del epóxido *epi-25* no pudo ser determinada debido a la baja resolución que presenta su espectro de ^1H -RMN (Figura 3.25). Independientemente del disolvente perdeuterado empleado para registrar el espectro (cloroformo, acetona o benceno), todas las señales, excepto las asignadas a los grupos protectores, aparecen ensanchadas y no mejoran su resolución al bajar la temperatura de registro.

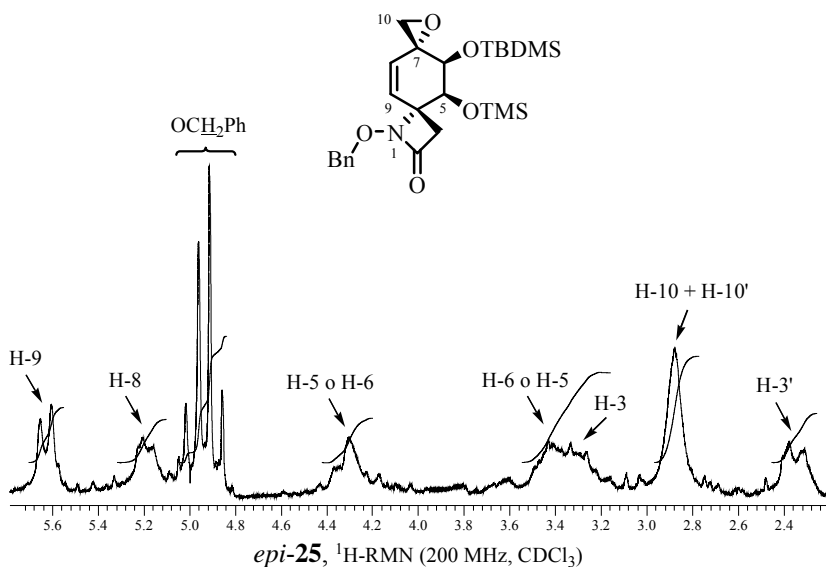


Figura 3.25. Detalle del espectro de ^1H -RMN del epóxido *epi-25*.

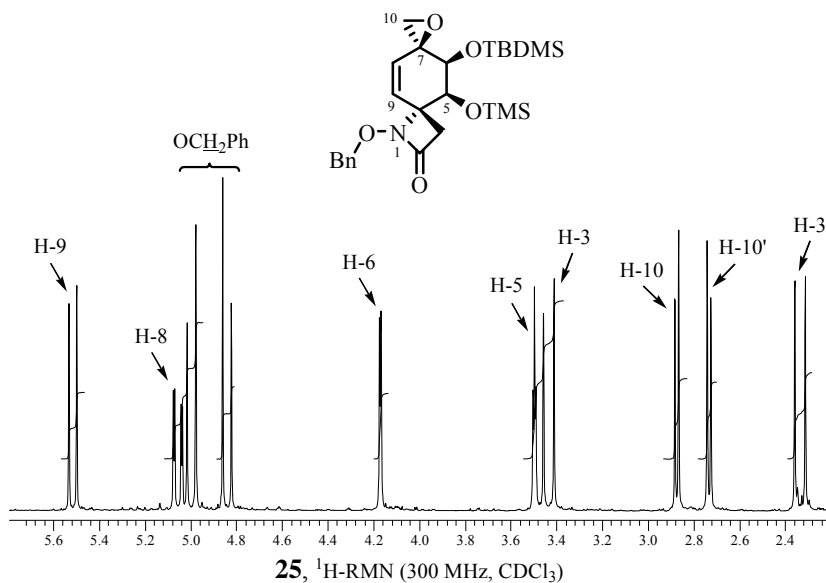
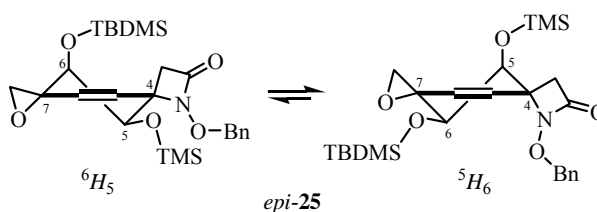


Figura 3.26. Detalle del espectro de ^1H -RMN del epóxido **25** (epímero en C-7 de *epi-25*).

Este ensanchamiento de las señales RMN del epóxido *epi-25* (Figura 3.25), contrasta significativamente con la gran resolución observada para el espectro de ^1H -RMN correspondiente a su epímero en C-7, es decir, el epóxido **25** (Figura 3.26).⁸¹

La comparación de los espectros de ^1H -RMN de ambos epóxidos (Figuras 3.25 y 3.26), refleja como el cambio en la configuración de uno de los centros estereogénicos de la molécula, el carbono espiránico C-7, afecta de forma espectacular a su movimiento conformacional. Mientras el epóxido **25** ($7S^*$) posee una conformación mayoritaria definida (una semisilla 6H_5 , hasta cierto punto fija), su epímero *epi-25* ($7R^*$) exhibe una mayor movilidad conformacional y no presenta un conformero predominante en el equilibrio (Esquema 3.28).⁸²



Esquema 3.28. Equilibrio conformacional propuesto para el epóxido *epi-25*.

Por lo que se refiere a la asignación estructural del vinil oxirano **32** (TIPDS), obtenido por epoxidación del dieno **29**, ésta se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.27).⁸³

⁸¹ Como se ha descrito anteriormente, la asignación estructural del epóxido **25**, obtenido por reacción de la enona **10** con el correspondiente metiluro de azufre, está apoyada en técnicas de doble resonancia (desacoplamiento homonuclear selectivo de espín de algunos de sus protones), NOEs y experimentos bidimensionales (HSQC y HMBC), ver Figura 3.14.

⁸² La flexibilidad conformacional del epóxido *epi-25* equilibra la orientación pseudoaxial-pseudoequatorial de los heteroátomos de las posiciones espiránicas C-4(R^*) y C-7(R^*), ambos situados por la misma cara de la molécula, provocando el ensanchamiento de las señales en sus espectros de RMN.

⁸³ La asignación de las señales de RMN del epóxido **32** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

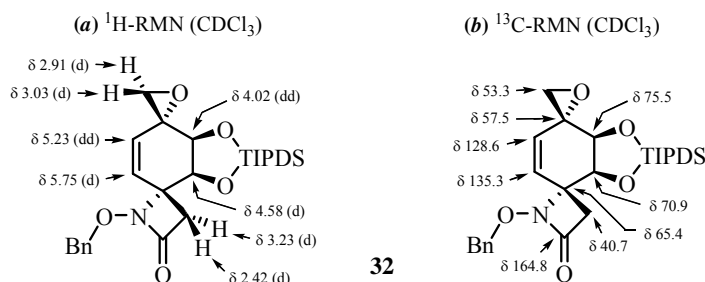


Figura 3.27. Selección de datos espectroscópicos del epóxido **32**.

En ^1H -RMN, las señales que aparecen como dos dobletes a 3.03 y 2.91 ppm, ambos con una constante de acoplamiento de 4.6 Hz, se asignaron al sistema *AB* que constituyen los protones H-10 y H-10' del metileno oxiránico. Sólo se observan dos señales pertenecientes a protones olefinicos, un doblete ($J = 9.9$ Hz) a 5.75 ppm atribuido a H-9 y un doblete de dobletes ($J = 9.9$ y 1.0 Hz) a 5.23 ppm asignado a H-8. El protón H-5 aparece como un doblete ($J = 2.9$ Hz) a 4.58 ppm, mientras que H-6 se muestra como un doblete de dobletes ($J = 2.9$ y 1.0 Hz) centrado a 4.02 ppm.

En ^{13}C -RMN, se aprecian dos señales olefinicas menos que en el sustrato de partida y aparecen dos nuevas señales situadas a 57.5 y 53.3 ppm, que se asignaron a los respectivos carbonos unidos a oxígeno, C-7 (cuaternario) y C-10 (metilénico), del oxirano formado.

En IR, la banda de tensión N-C=O de β -lactama se mantiene a 1777 cm^{-1} , y su espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) presenta los picos m/z 546 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 568 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ y 1113 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Experimentos NOESY y la medida de las constantes de acoplamiento del epóxido **32**, permitieron determinar la configuración relativa del centro estereogénico formado en C-7, así como, la conformación mayoritaria de su anillo de ciclohexeno (Figura 3.28).

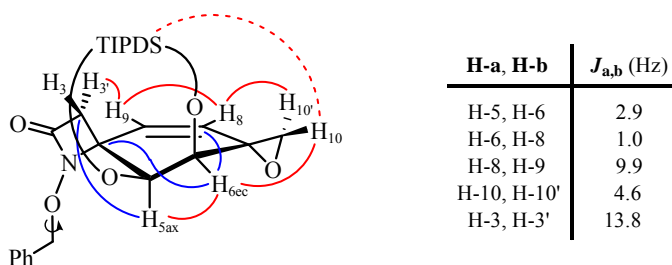


Figura 3.28. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del epóxido **32**.

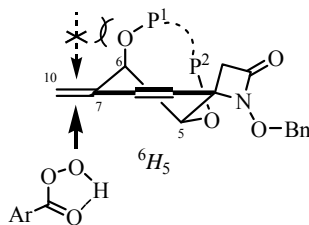
La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre el protón olefínico H-8 y H-6 ($J_w = 1.0$ Hz), y el NOE que presenta éste último con el protón H-10 (3.03 ppm) del metileno oxiránico, implican que H-6 ocupa una disposición ecuatorial. Además, en HMBC se observan correlaciones a tres enlaces para el protón H-6ec con los carbonos C-4 y C-8, y para el protón H-5ax con el metileno pseudoaxial C-3 de la β -lactama (lo que indica que el ángulo diedro entre dichos núcleos es próximo a 180°). De estos datos se deduce que la conformación del ciclohexeno de **32** es una semisilla 6H_5 (Figura 3.28).⁸⁴

Por otra parte, el protón H-10 (*pro-R**) del anillo de oxirano presenta, además del mencionado NOE con el protón H-6ec, otro NOE de menor intensidad con los isopropilos del grupo protector TIPDS. Esto sugiere que el carbono C-10 ocupa una disposición pseudoecuatorial por la cara α de la molécula, mientras el oxígeno oxiránico se encuentra en pseudoaxial por la cara contraria (*trans* a los grupos oxigenados de las posiciones C-6 y C-5), lo que significa que la configuración del nuevo centro estereogénico es $7R^*$ (Figura 3.28).

⁸⁴ Igual que en el dieno de partida **29**, los modelos moleculares tipo *Dreiding* del oxirano **32** sugieren que la conformación más estable para el anillo de trioxadisilepano constituido por el grupo protector TIPDS es un bote ${}^{O(5),Si-O(6)}B$.

Consecuentemente, con todos los datos espectroscópicos obtenidos, podemos afirmar que la epoxidación de los dienos **28** y **29** con *m*-CPBA dirigida por el oxígeno alílico de C-6 se produce, de forma totalmente regio- y diastereoselectiva, sobre su doble enlace exocíclico por la cara β de la molécula.

Asumiendo que la conformación mayoritaria de los sustratos de partida (6H_5) es a su vez la más reactiva, la adición electrófila del oxígeno activo del perácido al doble enlace exocíclico $\Delta^{7(10)}$, activado por el oxígeno alílico, tendría lugar selectivamente por su cara menos impedida, *anti* al grupo silil éter axial de la posición alílica C-6 (Figura 3.29).⁸⁵

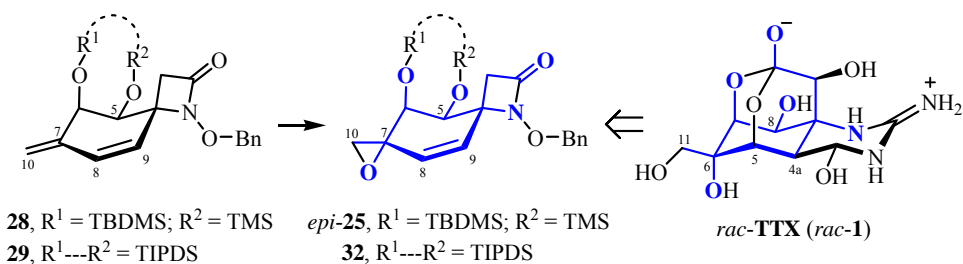


Clave: P^{1,2} = grupos protectores; Ar = 3-clorobenzoilo.

Figura 3.29. Diastereoselección facial en la epoxidación con *m*-CPBA de los dienos **28** (P¹ = TBDMS, P² = TMS) y **29** (P¹---P² = TIPDS).

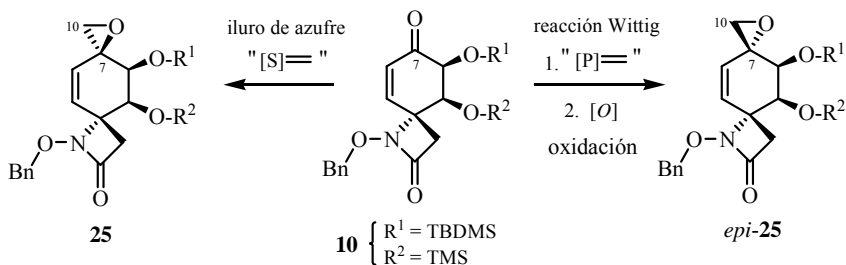
Los epóxidos *epi*-**25** y **32** obtenidos son intermedios de tipo ciclohexeno-espiro- β -lactama, estructuras **C**, que incorporan el carbono C-11 de la *rac*-TTX y presentan la misma configuración que ésta en el centro estereogénico cuaternario oxigenado C-7 (C-6 en la numeración de *rac*-TTX), es decir, su oxígeno oxiránico se encuentra en *cis* con respecto al nitrógeno N-1 (Esquema 3.29), justo al contrario de lo que ocurría en el epóxido **25**.

⁸⁵ Sobre el transcurso estereoquímico en las reacciones de epoxidación de alcoholes alílicos y sistemas relacionados, ver: (a) Ref. 78. (b) Berti, G. *Top. Stereochem.* **1973**, 7, 93-251. (c) Fehr, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2407-2409. (d) Sharpless, K.B.; Verhoeven, T.R. *Aldrichim. Acta* **1979**, 12, 63-73.



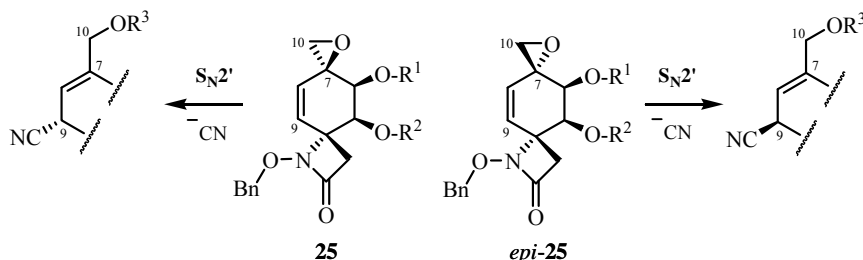
Esquema 3.29. Relación estructural entre *rac-TTX (rac-1)* y los epóxidos *epi-25* y **32** (en color azul se muestra su esqueleto común).

Recapitulando, a partir de las ciclohexenona-espiro-β-lactama **10**, se han conseguido sintetizar selectivamente los vinil oxiranos **25** y *epi-25*, epímeros en la posición C-7, siguiendo dos estrategias alternativas (Esquema 3.30). Por un lado, la reacción de la enona con el metiluro de azufre apropiado genera directamente el epóxido **25** (7*S**) por transferencia selectiva del metileno nucleófilo por la cara β de la molécula. Por otro, la reacción de Wittig de la enona con el correspondiente fosforano, seguida de la oxidación selectiva del dieno resultante, conducen al epóxido *epi-25* (7*R**) en un proceso que supone la incorporación formal del metileno C-10 por la cara α de la molécula.



Esquema 3.30. Estrategias de formación de vinil oxiranos a partir de la enona **10**.

Desde un punto de vista sintético, la apertura de los epóxidos alílicos **25** y *epi-25* mediante un proceso de S_N2' utilizando cianuro como nucleófilo,⁸⁶ nos permitiría introducir de forma estereocontrolada el carbono C-4 de la *rac*-TTX en una etapa temprana de la síntesis.⁸⁷ Cada uno de estos epóxidos daría lugar a uno de los alcoholes alílicos epímeros en C-9 que se muestran en el Esquema 3.31.⁸⁸



Clave: R¹ = TBDMS; R² = TMS; R³ = H o grupo protector.

Esquema 3.31. Procesos de apertura de los vinil oxiranos **25** y *epi-25* con cianuro (vía S_N2').

3.3.3. Dihidroxiación Regio- y Diastereoselectiva de los Dienos 28-29. Preparación de los Dioles 33-34.

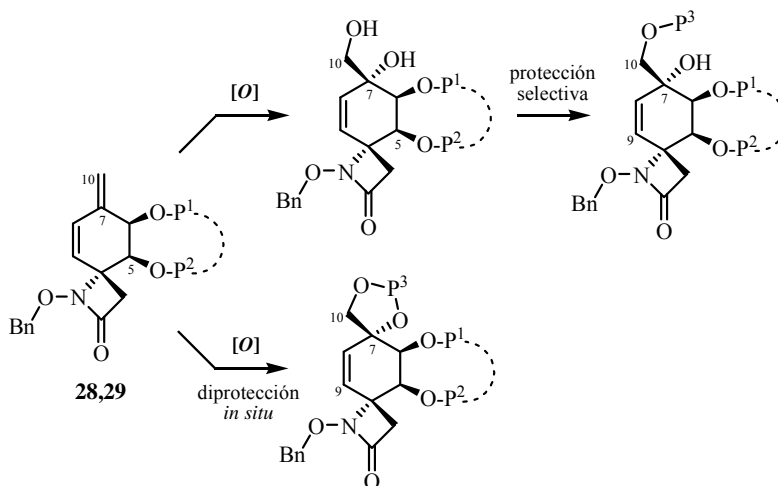
Con objeto de introducir las funciones oxigenadas presentes en las posiciones C-6 y C-11 de la *rac*-TTX, se llevó a cabo la reacción de

⁸⁶ (a) Para una revisión bibliográfica de la estereo- y regioquímica de la reacción de sustitución nucleófila en sistemas alílicos, ver: Magid, R.M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1901-1930. (b) Sobre la S_N2' intramolecular, ver: Paquette, L.A.; Stirling, C.J.M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7383-7423.

⁸⁷ Actualmente, en nuestro grupo de investigación se están estudiando los procesos de S_N2' de diferentes nucleófilos carbonados sobre ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C**, que presentan un buen grupo saliente en la posición C-6, como es el caso de los epóxidos **25**, *epi-25* y **32**.

⁸⁸ En este sentido, se ensayó la reacción de apertura de los vinil oxiranos **25** y *epi-25* empleando TMS-CN y Me_3Al [ver: Utimoto, K.; Wakabayashi, Y.; Horiie, T.; Inoue, M.; Shishiyama, Y.; Obayashi, M.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 967-973], condiciones que habían sido utilizadas en la adición conjugada de cianuro a las enonas **10** y **16** (*Método A*, apartado 3.1.3). En ambos casos, fue detectada (por ¹H-RMN, IR y masas) la formación del correspondiente alcohol alílico que ha incorporado un cianuro en la posición C-9.

dihidroxilación estereocontrolada del doble enlace exocíclico $\Delta^{7(10)}$ de los dienos **28** y **29**, en las condiciones habituales, empleando tetróxido de osmio como catalizador y *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina (NMO) como cooxidante estequiométrico (Esquema 3.32).⁸⁹

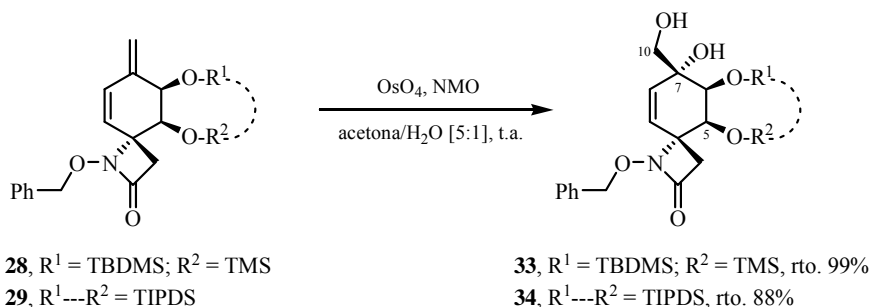


Clave: P¹⁻³ = grupos protectores; [O] = condiciones oxidantes (OsO₄ cat./NMO).

Esquema 3.32. Procesos de dihidroxilación de los dienos **28** (P¹ = TBDMS, P² = TMS) y **29** (P¹---P² = TIPDS), y posterior protección de los dioles obtenidos.

El tratamiento de los dienos **28** y **29** con tetróxido de osmio (6% mol) y NMO (2.2 eq.) en una mezcla acetona/agua [5:1] dio lugar, después de 16 horas a temperatura ambiente, a los correspondientes dioles **33** (TBDMS/TMS) y **34** (TIPDS) con unos rendimientos del 99% y 88%, respectivamente, tras su purificación cromatográfica (Esquema 3.33).

⁸⁹ (a) Como ejemplo de dihidroxilación regioselectiva del doble enlace exocíclico de un 3-metilciclohexeno, ver: Ogawa, S.; Sato, K.; Miyamoto, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 691-696. (b) Para algunas revisiones bibliográficas sobre la *cis*-dihidroxilación de alquenos con OsO₄, ver: Kolb, H.C.; Van Nieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547. Lohray, B.B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1317-1349. Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213.



Esquema 3.33. Dihidroxilación regio- y estereoselectiva de los dienos **28** y **29**.

La asignación estructural del diol **33** (TBDMS/TMS) se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.30).⁹⁰

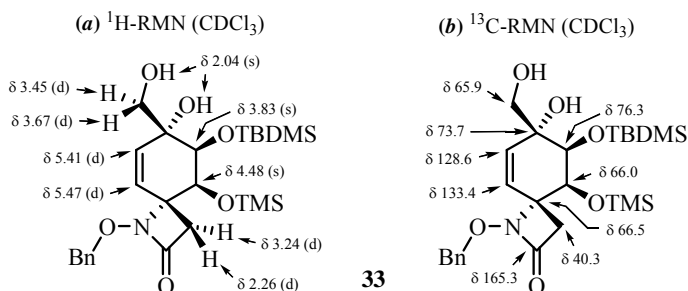


Figura 3.30. Selección de datos espectroscópicos del diol **33**.

En ¹H-RMN, los dobletes centrados a 3.67 y 3.45 ppm se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 11.1$ Hz) constituido por los correspondientes protones del metileno unido a oxígeno C-10 (la parte A del sistema, atribuida a H-10, aparece ensanchada). El singlete ancho, que integra para dos protones, situado a 2.04 ppm se asignó a los dos grupos hidroxilos introducidos. Por otra parte, los dobletes localizados a 5.47 y 5.41 ppm (éste último ligeramente ancho), con una constante de acoplamiento de 9.9 Hz cada uno, se adjudicaron a los respectivos protones olefinicos H-9 y H-8, mientras que los protones H-5 y H-6 aparecen como

⁹⁰ La asignación de las señales de RMN del diol **33** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

dos singletes anchos a 4.48 y 3.83 ppm, respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales asignadas al doble enlace exocíclico del dieno de partida son reemplazadas por las pertenecientes a los nuevos carbonos unidos a oxígeno del diol, C-7 (a 73.7 ppm) y C-10 (a 65.9 ppm).

En IR, la banda ancha e intensa que aparece a 3434 cm^{-1} corresponde a la vibración de tensión de los enlaces O-H del diol. Además, la banda de tensión N-C=O de la β -lactama se halla a una frecuencia menor que la mostrada en el sustrato de partida, desplazándose de 1779 a 1755 cm^{-1} . Esta disminución en la frecuencia de la vibración de tensión del enlace C=O, $\Delta\nu_{\text{C=O}}(\mathbf{33-28}) = -24\text{ cm}^{-1}$,⁹¹ se puede atribuir a la posible existencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares en los que participe como protón-aceptor el grupo carboxilo lactámico del diol **33**.

Por último, el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) presenta los picos *m/z* 508 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 530 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 580 ($\text{M}+73$)⁺ y 1037 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

A pesar de que el protón H-6 aparece como un singlete en ^1H -RMN, en el experimento COSY se aprecia su acoplamiento a larga distancia con el protón olefínico H-8, lo cual implica su disposición ecuatorial y, por tanto, que la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno en disolución es una semisilla 6H_5 (Figura 3.31).

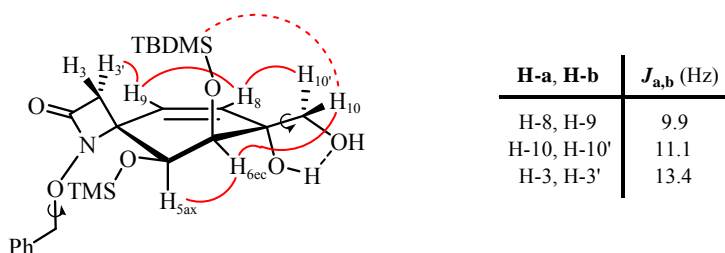


Figura 3.31. Relación de constantes de acoplamiento y NOEs más significativos del diol **33**.

⁹¹ El valor de $\Delta\nu_{\text{C=O}}$ se calcula según el siguiente criterio: $\Delta\nu_{\text{C=O}}(\mathbf{x-y}) = \nu_{\text{C=O}}(\mathbf{x}) - \nu_{\text{C=O}}(\mathbf{y})$.

Los experimentos NOESY, además de corroborar la propuesta conformacional anterior, permitieron determinar la configuración relativa del centro estereogénico formado en C-7 (Figura 3.31). El protón H-10' (3.45 ppm) da lugar a un NOE con H-8, mientras que el protón H-10 (3.67 ppm) presenta NOEs con H-6ec y los protones del grupo TBDMS (aunque éste de poca intensidad). Sin embargo, no se observa ningún NOE de los protones del metileno C-10 con H-5ax, ni de éste último con el protón H-3 (3.24 ppm) de la β -lactama (lo que estaría de acuerdo con su orientación axial). Según estos datos, el hidroxilo terciario en C-7(*R**) ocupa una posición pseudoaxial por la cara β de la molécula, *trans* a los grupos oxigenados de los carbonos C-6 y C-5.⁹²

Además, se propone que la correspondiente cadena de hidroximetilo pseudoecuatorial posee una conformación mayoritaria en la que los grupos hidroxilos del 1,2-diol se encuentran en disposición *sin*, presuntamente estabilizada por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular (Figura 3.31).

El ensanchamiento de las señales de ¹H-RMN asignadas a los protones H-3 (*pro-S**), H-5ax, H-6ec y H-10 (*pro-R**), todos ellos situados en la parte *este* de la molécula,⁹³ parece estar motivada por el movimiento rotacional de los grupos sililados de sus posiciones C-5 y C-6.

En cuanto a la asignación estructural del diol **34** (TIPDS), generado por dihidroxilación del dieno **29**, ésta se realizó en función de sus datos espectroscópicos⁹⁴ (similares a los obtenidos para el diol **33**) (Figura 3.32).

⁹² En la conformación mayoritaria ⁶H₅, la proximidad de las nubes electrónicas del hidroxilo pseudoaxial introducido en C-7 explicaría el especial desapantallamiento observado para el protón axial H-5 en ¹H-RMN ($\Delta\delta_{H-5}(\mathbf{33-28}) = 0.42$ ppm).

⁹³ Las partes *este* y *oeste* de las ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C**, se definen según lo establecido en el apartado de *Nomenclatura* de la presente Memoria.

⁹⁴ La asignación de las señales de RMN del diol **34** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

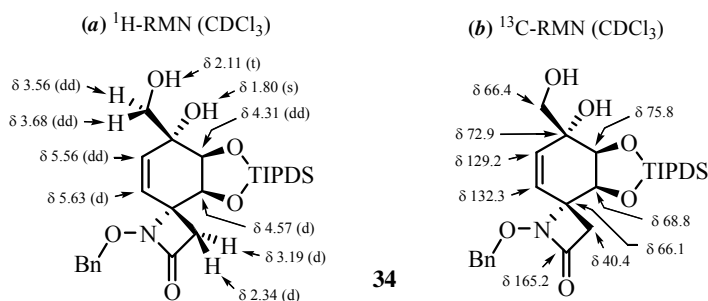


Figura 3.32. Selección de datos espectroscópicos del diol **34**.

En $^1\text{H-RMN}$, las señales que aparecen como dos dobletes de dobletes centrados a 3.68 y 3.56 ppm, ambos con unas constantes de acoplamiento de 11.1 y 5.8 Hz, se asignaron a los correspondientes protones H-10 y H-10' del resto hidroximetilo. El acoplamiento de estos protones con el hidroxilo primario hace que éste se muestre como un triplete ($J = 5.8$ Hz) ubicado a 2.11 ppm. El singlete situado a 1.80 ppm se asignó al grupo hidroxilo terciario introducido en C-7.⁹⁵ También, se observan las señales pertenecientes a los protones del anillo de ciclohexeno: H-9, un doblete ($J = 10.1$ Hz) a 5.63 ppm; H-8, un doblete de dobletes ($J = 10.1$ y 1.1 Hz) a 5.56 ppm; H-5, un doblete ($J = 2.6$ Hz) a 4.57 ppm; y H-6, un doblete de dobletes ($J = 2.6$ y 1.1 Hz) a 4.31 ppm.

En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$, se pierden dos señales olefínicas y aparecen dos nuevas señales a 72.9 y 66.4 ppm, que corresponden a los carbonos unidos a oxígeno del diol, C-7 (cuaternario) y C-10 (metilénico), respectivamente.

En IR, la banda ancha e intensa que presenta a 3428 cm^{-1} corresponde a la vibración de tensión de los enlaces O-H del diol y a 1761 cm^{-1} aparece la banda

⁹⁵ Dependiendo de la concentración de la muestra y de la cantidad de agua que contenga el CDCl_3 empleado como disolvente, se observa una variación en la multiplicidad de las señales de $^1\text{H-RMN}$ atribuidas al sustituyente hidroximetilo de C-7. En algunas ocasiones, se pierde la constante de acoplamiento (5.8 Hz) que presentan los protones del metileno C-10 con el hidroxilo primario. En estos casos, H-10 (3.68 ppm) y H-10' (3.56 ppm) constituyen un sistema AB ($J_{AB} = 11.1$ Hz) y los dos hidroxilos del diol aparecen como un único singlete a 2.19 ppm.

de tensión N-C=O de β -lactama. Al igual que en el caso del diol **33**, se observa una disminución de frecuencia de la vibración de tensión del enlace C=O β -lactámico de **34** con respecto al dieno de partida, $\Delta\nu_{C=O}(\mathbf{34-29}) = -19 \text{ cm}^{-1}$,⁹⁶ atribuible a su posible participación en enlaces de hidrógeno intermoleculares.

Por último, en el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) se aprecian los picos *m/z* apropiados: 564 ($M+H$)⁺, 586 ($M+Na$)⁺ y 1149 ($2M+Na$)⁺.

La conformación mayoritaria en disolución del diol **34**, junto a la configuración relativa de su centro estereogénico C-7, fueron determinadas mediante el análisis sus constantes de acoplamiento y por experimentos NOESY (Figura 3.33).

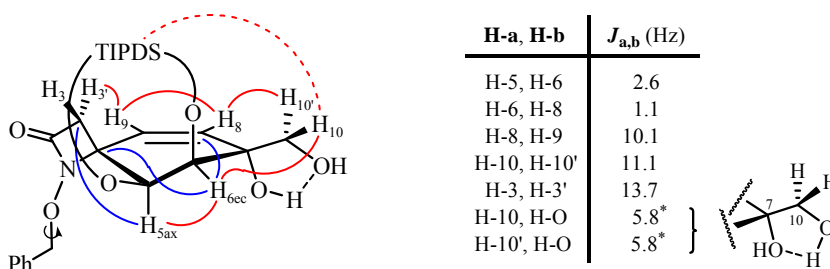


Figura 3.33. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del diol **34** (las constantes de acoplamiento señaladas con un asterisco no siempre se observan).

La conformación del anillo de ciclohexeno es la de una semisilla ⁶H₅ (Figura 3.33), deducible de la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre el protón olefínico H-8 y H-6ec ($J_w = 1.1 \text{ Hz}$). Además, las correlaciones a tres enlaces observadas en HMBC para el protón ecuatorial H-6 con los carbonos C-4 y C-8, por un lado, y para el protón axial H-5 con el

⁹⁶ El valor de $\Delta\nu_{C=O}$ se calcula según el siguiente criterio: $\Delta\nu_{C=O}(\mathbf{x-y}) = \nu_{C=O}(\mathbf{x}) - \nu_{C=O}(\mathbf{y})$.

metileno pseudoaxial C-3 de la β -lactama, por otro, estarían de acuerdo con esta asignación.⁹⁷

El protón H-10' (3.56 ppm) posee un NOE con H-8, mientras que el protón H-10 (3.68 ppm) da lugar a NOEs con H-6ec y con alguno de los isopropilos del grupo protector TIPDS (aunque de poca intensidad). Por su parte, el protón H-5ax no presenta NOEs, ni con el protón H-3 (3.19 ppm) de la β -lactama, ni con los protones del metileno C-10. Según estos datos, el hidroxilo terciario introducido en C-7(R^*) ocupa una posición pseudoaxial por la cara β de la molécula, *trans* a los grupos oxigenados de los carbonos C-6 y C-5 (Figura 3.33).

Asimismo, se propone que la cadena de hidroximetilo pseudoecuatorial de C-7 (situada por la cara contraria) adquiere mayoritariamente una conformación que dispone en *sin* los grupos hidroxilos del 1,2-diol, estando probablemente estabilizada mediante enlaces de hidrógeno intramoleculares (Figura 3.34).^{98,99}

⁹⁷ Teniendo en cuenta la conformación 6H_5 del anillo de ciclohexeno, los modelos moleculares tipo *Dreiding* del diol **34** sugieren que la conformación más estable para el anillo de trioxadisilepano constituido por el grupo protector TIPDS es un bote ${}^{O(5),Si-O(6)}B$ (al igual que en el dieno de partida **29**).

⁹⁸ Para unas discusiones generales sobre los enlaces de hidrógeno en compuestos orgánicos, ver: (a) Jeffrey, G.A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Oxford University Press: Oxford, 1997. (b) Jeffrey, G.A.; Saenger, W. *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 1991. (c) Etter, M.C. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120-126. (d) Joesten, M.D. *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 362-366. (e) Kollman, P.A.; Allen, L.C. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 283-303.

⁹⁹ Para algunos ejemplos de detección de enlaces de hidrógeno intra- e intermoleculares mediante espectroscopía de IR y 1H -RMN, ver: (a) López de la Paz, M.; Ellis, G.; Pérez, M.; Perkins, J.; Jiménez-Barbero, J.; Vicent, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 840-855. (b) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 995-1021. (c) Pearce, C.M.; Sanders, J.K.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1119-1124. (d) Fraser, R.R.; Kaufman, M.; Morand, P.; Govil, G. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 403-409.

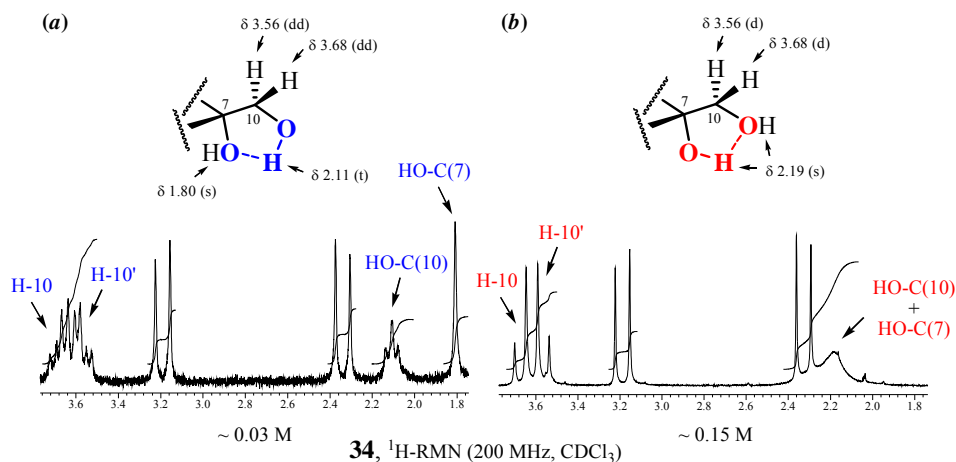


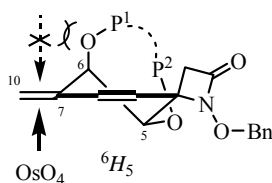
Figura 3.34. Detalle de dos espectros de ^1H -RMN del diol **34**, registrados a distinta concentración, que ilustran la posible formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre sus grupos hidroxilos: (a) $\text{O}10\text{-H}\cdots\text{O}7$ (en color azul), y (b) $\text{O}7\text{-H}\cdots\text{O}10$ (en color rojo).

En este sentido, al menos para disoluciones diluidas del diol **34** en CDCl_3 (~ 0.03 M), la multiplicidad de la señal de ^1H -RMN asignada a su hidroxilo primario, un triplete con una constante de acoplamiento tipo *gauche* (5.8 Hz) con los protones H-10 y H-10', denota la posible formación de un enlace de hidrógeno intramolecular $\text{O}10\text{-H}\cdots\text{O}7$ donde el hidroxilo de C-10 participa como protón-donador (Figura 3.34, a). Sin embargo, cuando se aumenta la concentración de la disolución del diol (~ 0.15 M) desaparece el acoplamiento entre los protones del metileno C-10 y del hidroxilo primario. En estos casos, se sugiere el establecimiento de un enlace de hidrógeno intramolecular $\text{O}7\text{-H}\cdots\text{O}10$, en el cual el oxígeno hidroxílico de C-10 actúa como protón-aceptor, siendo el hidroxilo terciario de C-7 el donador (Figura 3.34, b).

Considerando todos los datos espectroscópicos obtenidos, podemos afirmar que la dihidroxilación con OsO_4 de los dienos **28** y **29** dirigida por el oxígeno

alílico de C-6 se produce, de forma totalmente regio- y diastereoselectiva, sobre su doble enlace exocíclico por la cara β de la molécula.

Asumiendo que la conformación mayoritaria de los sustratos de partida (6H_5) es a su vez la más reactiva, la adición electrófila del oxidante al doble enlace exocíclico $\Delta^{7(10)}$ (activado por el oxígeno alílico) tendría lugar preferentemente por su cara menos impedida, *anti* al grupo silil éter axial de la posición alílica C-6 (Figura 3.35).^{100,101}



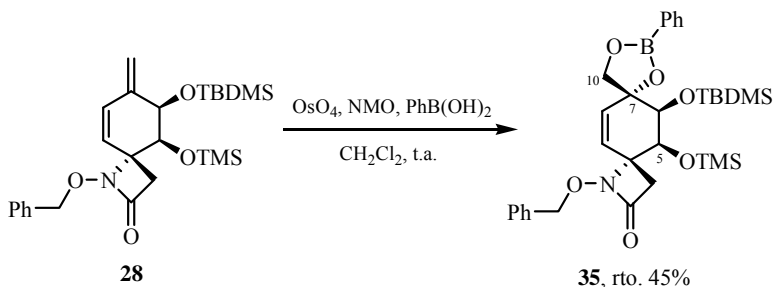
Clave: P^{1,2} = grupos protectores.

Figura 3.35. Diastereoselección facial en la dihidroxilación de los dienos **28** (P¹ = TBDMS, P² = TMS) y **29** (P¹---P² = TIPDS).

¹⁰⁰ Sobre la estereoselectividad en la reacción de dihidroxilación de alcoholes alílicos, ver: (a) Cha, J.K.; Kin, N-S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761-1795. (b) Para el caso de olefinas 1,1-disustituidas, ver: Evans, D.A.; Kaldor, S.W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1698-1700. (c) Como ejemplo de alcoholes alílicos cíclicos, ver: Donohoe, T.J.; Moore, P.R.; Beddoes, R.L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 43-51. Donohoe, T.J.; Garg, R.; Moore, P.R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3407-3410.

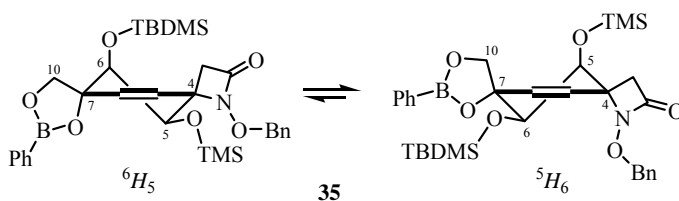
¹⁰¹ Sobre los distintos modelos de estereoinducción propuestos para la dihidroxilación *anti* de alcoholes alílicos catalizada por OsO₄, ver: (a) modelo empírico de Kishi: Cha, J.K.; Christ, W.J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255. *id. Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943-3946. *ibíd.* **1983**, *24*, 3947-3950. (b) modelo del “efecto alcoxilo interior”: Haller, J.; Strassner, T.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8031-8034. Houk, K.N.; Moses, S.R.; Wu, Y-D.; Rondan, N.G.; Jäger, V.; Schohe, R.; Fronczek, F.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882. Stork, G.; Kahn, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3951-3954. (c) modelo propuesto por Vedejs: Vedejs, E.; Dent, W.H., III *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6861-6862. Vedejs, E.; McClure, C.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094-1096. (d) Sobre la dihidroxilación *sin* de alcoholes alílicos con OsO₄/TMEDA, ver: Donohoe, T.J.; Blades, K.; Moore, P.R.; Waring, M.J.; Winter, J.J.G.; Helliwell, M.; Newcombe, N.J.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7946-7956. Donohoe, T.J.; Newcombe, N.J.; Waring, M.J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6881-6885. Donohoe, T.J.; Moore, P.R.; Waring, M.J.; Newcombe, N.J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5027-5030.

Para terminar, con el fin de capturar *in situ* el diol **33** (TBDMS/TMS) se llevó a cabo la reacción de dihidroxilación del dieno **28** en presencia de ácido fenilborónico, utilizando el procedimiento descrito por el grupo de Narasaka.¹⁰² En estas condiciones, se obtuvo el correspondiente boronato cíclico **35** con un 45% de rendimiento (Esquema 3.34).



Esquema 3.34. Preparación del boronato **35** a partir del dieno **28**.

Cabe destacar que la baja resolución observada para las señales de ^1H -RMN del boronato **35**, todas ellas aparecen ensanchadas,¹⁰³ evidencia su alta movilidad conformacional, o en otras palabras, que no presenta una conformación mayoritaria definida (Esquema 3.35).



Esquema 3.35. Equilibrio conformacional propuesto para el boronato **35**.

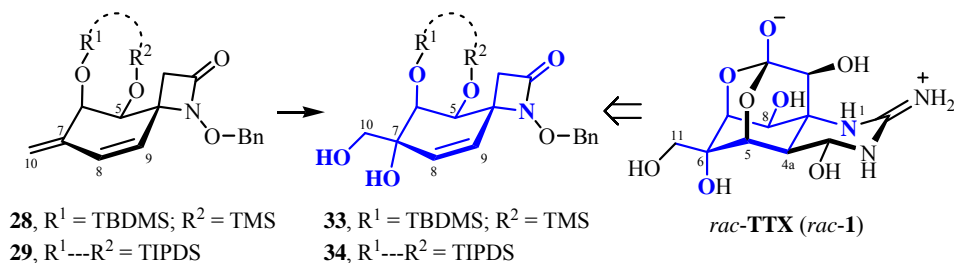
¹⁰² (a) Para la modificación de Narasaka y col. del procedimiento Upjohn (OsO_4 cat./NMO) de dihidroxilación de olefinas, ver: Iwasawa, N.; Kato, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1988**, 1721-1724. (b) Para la dihidroxilación de polienos por este método, ver: Gypser, A.; Michael, D.; Nirschl, D.S.; Sharpless, B. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7322-7327.

¹⁰³ Independientemente del disolvente empleado para registrar el espectro de ^1H -RMN del boronato **35** (CDCl_3 o C_6D_6), todas las señales, excepto las asignadas a los grupos protectores, aparecen ensanchadas y no mejoran su resolución al bajar la temperatura de registro.

Como se verá más adelante, esta inestabilidad conformacional es característica de las ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C**, obtenidas por diprotección del diol **33** con grupos protectores bifuncionales (boronatos o carbonatos) que dan lugar a un espirociclo de cinco miembros sobre el carbono C-7.

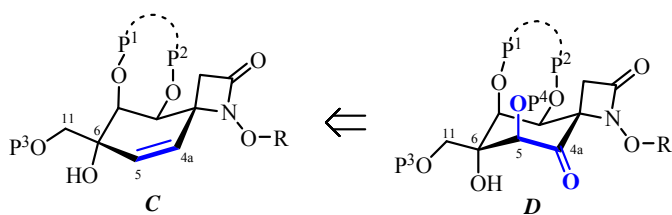
En resumen, a partir de las ciclohexenona-espiro- β -lactamas **10** y **16**, estructuras **B**, mediante una reacción de Wittig y posterior dihidroxilación selectiva de los dienos formados (**28** y **29**), se han conseguido sintetizar de forma estereocontrolada los correspondientes dioles **33** y **34**.

Desde un punto de vista sintético, los dioles obtenidos son ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C**, que incorporan los grupos hidroximetilo e hidroxilo en C-6 característicos de la *rac*-TTX con la estereoquímica apropiada, es decir, con el hidroxilo terciario orientado en *cis* con respecto al nitrógeno N-1 (Esquema 3.36).



Esquema 3.36. Relación estructural entre *rac*-TTX (*rac*-1) y los dioles **33** y **34** (en color azul se muestra su esqueleto común).

La posterior funcionalización estereocontrolada de su doble enlace $\Delta^{8(9)}$, mediante procesos de oxidación (epoxidación y dihidroxilación) dirigidos por el grupo hidroxilo alílico de C-7, permitirán sintetizar las apropiadas ciclohexanona-espiro- β -lactamas, estructuras **D**, precursores directos del *core* de la *rac*-TTX (Esquema 3.37).



Clave: P¹⁻⁴ = grupos protectores; R = resto bencílico; numeración de acuerdo con TTX.

Esquema 3.37. Esquema retrosintético de las ciclohexanona-espiro-β-lactamas, estructuras **D** (en color azul se muestra la funcionalización de las posiciones C-4a y C-5).

3.3.3.1. Estudio Cristalográfico del Diol **34**

El estudio de los espectros de difracción de rayos X¹⁰⁴ del diol racémico **34** nos permitió confirmar su estructura de ciclohexeno-espiro-β-lactama y las configuraciones relativas de sus cuatro centros estereogénicos: 4*R**, 5*S**, 6*S** y 7*R**. Además, se analizaron las diferencias existentes entre su ordenamiento en estado sólido y en disolución. En la Figura 3.36 se muestra la numeración de los átomos¹⁰⁵ y una representación de la molécula teniendo en cuenta los valores obtenidos para las coordenadas atómicas.¹⁰⁶

El grupo espacial es centrosimétrico, luego dentro de la celda se encuentran los dos tipos de moléculas enantiomórficas, es decir, con configuraciones opuestas.

¹⁰⁴ La resolución de la estructura de **34** por difracción de rayos X fue realizada por el Dr. Xavier Solans del Departamento de Cristalografía, Mineralogía y Depósitos Minerales de la Universidad de Barcelona, empleando un difractómetro *MarResearch MAR345* con detector *Image plate* y el programa *SHELXL-97*.

¹⁰⁵ En la discusión de los datos cristalográficos de **34**, se empleará la misma numeración de átomos que la fijada al obtener su estructura por difracción de rayos X (ver Figura 3.36), excepto a la hora de definir su conformación mayoritaria, momento en que se usará la numeración establecida en el apartado de *Nomenclatura*.

¹⁰⁶ Las coordenadas atómicas obtenidas para el diol **34** se resumen en la Tabla A.8 del *Anexo A* de la presente Memoria.

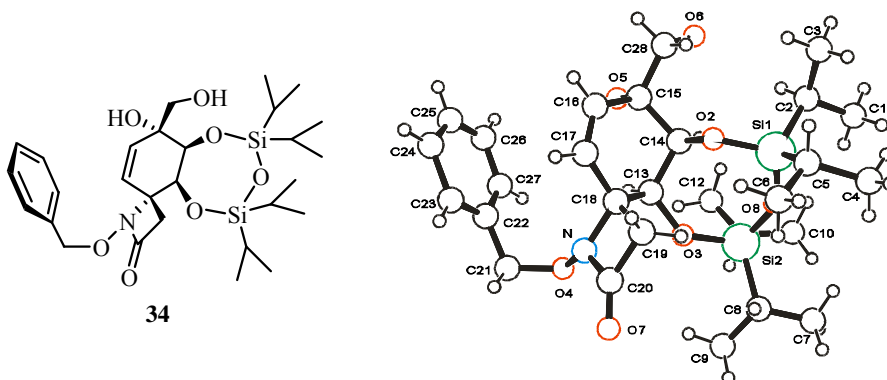


Figura 3.36. Representación de la estructura molecular del diol **34** obtenida por difracción de rayos X.

El anillo de β -lactama presenta una conformación casi plana (el ángulo de torsión C18-N-C-20-C19 tiene un valor de $8.4(3)^\circ$). El anillo fenílico del grupo *N*-benciloxi es plano y se dispone *gauche* respecto al nitrógeno, como sugiere el valor del ángulo de torsión N-O4-C21-C22 de $-69.0(4)^\circ$ (existen diferentes torsiones entre los enlaces C18-N-O4-C21).

En estado sólido, al igual que en disolución, el anillo de seis miembros C13-18 presenta una conformación de tipo semisilla 6H_5 con el grupo oxigenado O2 sobre C-14 en disposición axial y el oxígeno O3 sobre C11 en ecuatorial (ambos en *trans* al nitrógeno). Por su parte, el anillo de siete miembros formado por O y Si presenta una conformación de tipo bote ${}^{O(5),Si-O(6)}B$ distorsionado, siendo el ángulo de torsión O2-C14-C13-O1 de $63.7(3)^\circ$.

El empaquetamiento de la estructura tiene lugar por medio de enlaces de hidrógeno intermoleculares O6-H \cdots O7 entre el hidroxilo primario de una molécula y el grupo carboxílico de la β -lactama de otra, lo que forma largas cadenas monodimensionales (Figura 3.37).

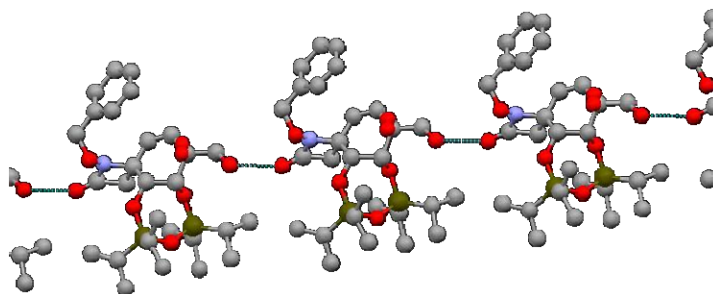


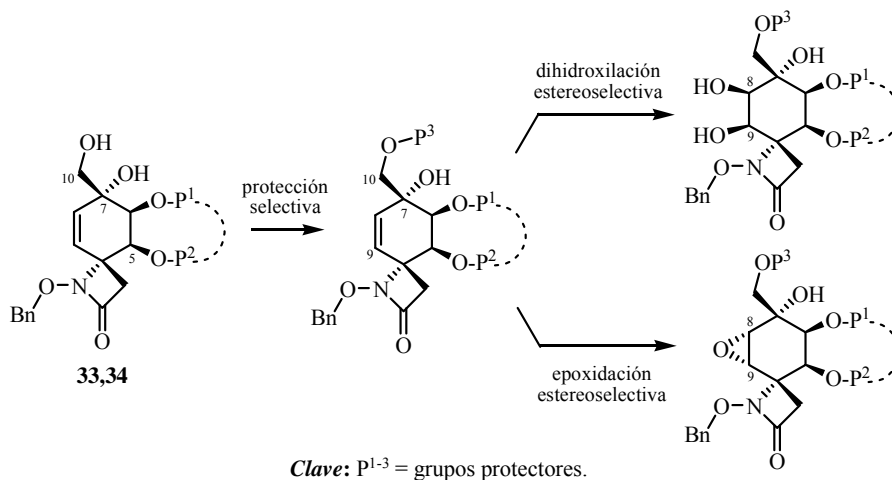
Figura 3.37. Representación del empaquetamiento del diol **34** por formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares.

Recapitulando, los datos de difracción de rayos X del diol racémico **34** (ejemplo de estructura *C*) confirman que: a) el esqueleto de espiro- β -lactama se mantiene intacto; b) los grupos hidroxilos sobre C-5 (ecuatorial) y C-6 (axial), *cis* entre ellos y *trans* al N-1, se encuentran protegidos con un grupo sililo TIPDS; y c) la disposición relativa de los grupos hidroximetilo (C-11 de *rac*-TTX) e hidroxilo incorporados sobre C-6, *trans* y *cis* al nitrógeno N-1, respectivamente, es la correcta y adecuada según el transcurso estereoquímico propuesto para la secuencia, olefinación de Wittig seguida de dihidroxilación. En definitiva, esta distribución de los átomos y grupos funcionales del diol **34**, así como sus configuraciones relativas, estarían de acuerdo con lo establecido previamente por técnicas de RMN.

3.3.3.2. Protección Selectiva del Hidroxilo Primario de los Dioles 33-34

Una vez preparados los dioles **33** y **34** (estructuras *C* de tipo hidroximetil-carbinol), con objeto de evaluar el efecto que produce la sustitución sobre el hidroxilo homoalílico de C-10 en la estereoselectividad de la oxidación (epoxidación y dihidroxilación) de su doble enlace $\Delta^{8(9)}$, *a priori* dirigida por el hidroxilo alílico terciario de C-7 (Esquema 3.38),⁷⁸ se llevó a cabo la protección selectiva de su hidroxilo primario OH-10 empleando diferentes tipos de grupos

protectores¹⁰⁷ (evitando la posible competencia de ambos hidroxilos por el estereocontrol de la reacción).



Esquema 3.38. Protección selectiva del hidroxilo primario homoalílico de los dioles **33** (P¹ = TBDMS, P² = TMS) y **34** (P¹---P² = TIPDS), y procesos de oxidación estereoselectiva de su doble enlace Δ⁸⁽⁹⁾ dirigidas por el hidroxilo alílico terciario.

3.3.3.2.1. Alquilación del Hidroxilo Primario de los Dioles 33-34

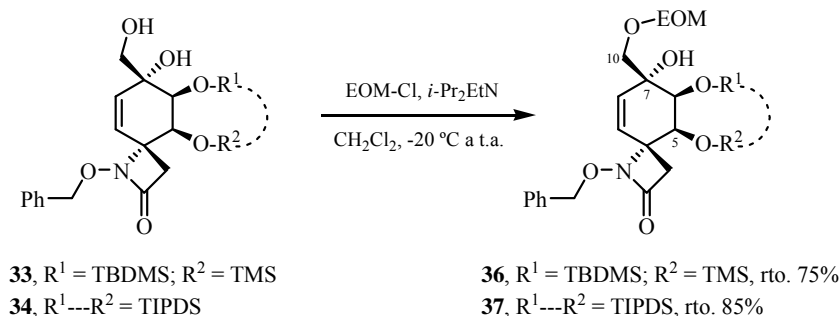
3.3.3.2.1.1. Preparación de los Etoximetoxi Éteres 36-37

La protección selectiva del hidroxilo primario de los dioles **33** y **34** como sus etoximetoxi (EOM) derivados, se realizó, en condiciones suaves, por adición a -20 °C de cloruro de etoximetano sobre una disolución del indicado diol y etildiisopropilamina en diclorometano.¹⁰⁸ Después de 18 horas a temperatura

¹⁰⁷ Los grupos protectores elegidos deben cumplir dos requisitos: a) ser estables en las condiciones de reacción oxidantes habitualmente empleadas para la dihidroxilación y/o epoxidación de dobles enlaces; y b) su posterior desprotección debe ser selectiva frente al resto de grupos presentes en la molécula. Para una revisión bibliográfica de grupos protectores de alcoholes, ver: (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 3ª Ed., 1999 [recientemente ha sido publicada una 4ª edición (2007)]. (b) Kocienski, P. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2004.

¹⁰⁸ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience:

ambiente, se obtuvieron los correspondientes acetales **36** (TBDMS/TMS) y **37** (TIPDS) con unos rendimientos del 75% y 85%, respectivamente (Esquema 3.39).



Esquema 3.39. Protección del hidroxilo primario de los dioles **33** y **34** como sus etoximetoxi (EOM) derivados.

La asignación estructural del acetal **36** se realizó en función de sus datos espectroscópicos,¹⁰⁹ entre los que se encuentran las señales de RMN atribuidas al grupo protector EOM (Figura 3.38).

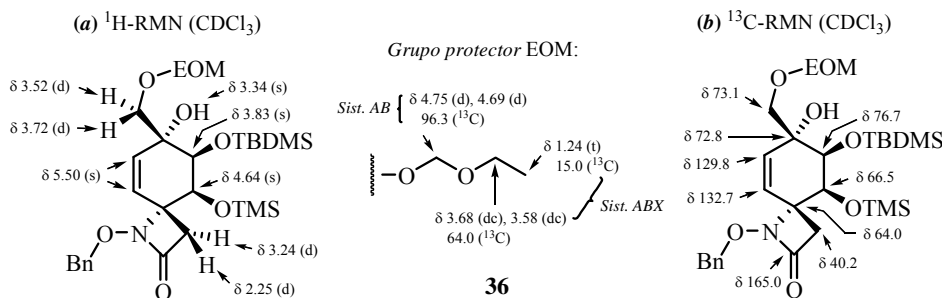


Figura 3.38. Selección de datos espectroscópicos del etoximetoxi derivado **36** (se destacan las señales de RMN características del grupo protector EOM).

New York, 1999, p 27-33. (b) Como ejemplo de protección de un alcohol con EOMCl, ver: Bajza, I.; Varga, Z.; Lipták, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1991-1994.

¹⁰⁹ La asignación de las señales de RMN del acetal **36** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

En ^1H -RMN, los dobletes centrados a 4.75 y 4.69 ppm, que integran para un protón cada uno, son atribuibles al sistema AB ($J_{AB} = 6.6$ Hz) constituido por los protones del metileno doblemente unido a oxígeno del grupo EOM introducido. Las señales que aparecen como dos dobletes de cuadrupletes a 3.68 y 3.58 ppm, con constantes de acoplamiento de 9.5 y 7.1 Hz, que integran para un protón cada una, se asignaron al metileno del grupo etoxi. Estos protones conforman un sistema ABX con el metilo del grupo protector, el cual aparece a 1.24 ppm como un triplete con una constante de acoplamiento de 7.1 Hz. Los dobletes situados a 3.72 y 3.52 ppm se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 10.2$ Hz) constituido por los correspondientes protones del metileno unido a oxígeno C-10 (H-10 y H-10', respectivamente), mientras que a 3.34 ppm aparece como un singlete ancho el protón del grupo hidroxilo en C-7.

En el espectro de ^{13}C -RMN se observan las señales asignables al grupo protector EOM. El metileno doblemente unido a oxígeno aparece a 96.3 ppm, mientras que el metileno y metilo del grupo etoxi se encuentran a 64.0 y 15.0 ppm, respectivamente.¹¹⁰ La señal localizada a 73.1 ppm se asignó al metileno C-10.

En IR, se conservan las bandas de tensión N-C=O de β-lactama a 1776 cm^{-1} y la de tensión O-H de alcohol a 3401 cm^{-1} . Por último, en el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) aparecen los picos m/z 566 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 588 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 638 ($\text{M}+73$)⁺ y 1153 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

A pesar de que en el espectro de ^1H -RMN de **36** las señales asignadas a los protones del anillo de ciclohexeno aparecen como singletes,¹¹¹ en el experimento COSY se observa un acoplamiento a larga distancia entre el protón

¹¹⁰ Las señales de ^1H - y ^{13}C -RMN asignadas al grupo protector EOM aparecerán en los espectros de RMN de todos aquellos productos que contengan dicho grupo, por lo que ya no serán mencionadas en adelante.

¹¹¹ En el espectro de ^1H -RMN del acetal **36** los cuatro protones de su anillo de ciclohexeno aparecen como tres singletes situados a 5.50 ppm (H-8 y H-9), 4.64 ppm (H-5) y 3.83 ppm (H-6).

olefínico H-8 (5.50 ppm) y el protón H-6 (3.83 ppm), lo cual implica la disposición ecuatorial de éste último, y por lo tanto, que la conformación mayoritaria del ciclohexeno es de tipo semisilla 6H_5 (Figura 3.39). La ausencia de NOE entre el protón H-3 (3.24 ppm) de la β -lactama y H-5ax (4.64 ppm) confirma esta asignación.¹¹²

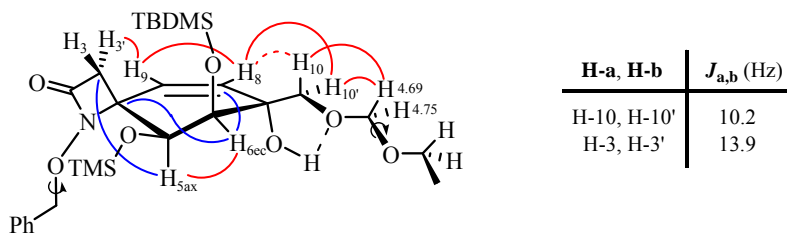


Figura 3.39. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del etoximetoxi derivado **36** (con trazo discontinuo se indica el enlace de hidrógeno propuesto).

Por otra parte, que el protón olefínico H-8 presente un NOE fuerte con H-10' (3.52 ppm) y otro débil con H-10 (3.72 ppm), junto con el hecho de que no se observe NOE de éste último con protón ecuatorial H-6, sugiere que la cadena de hidroximetilo sobre C-7 adquiere una conformación donde el átomo de oxígeno se dispone *antiperiplanar* con respecto al carbono olefínico C-8 (Figura 3.39). Proponemos que la posible formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el hidroxilo alílico de C-7 y el oxígeno protegido como EOM de C-10, puede ser la responsable de la orientación del sustituyente.

Como ya se ha indicado, la monoprotección del diol **34**, empleando las mismas condiciones anteriores, da lugar su etoximetoxi derivado **37** con buen

¹¹² Asimismo, en HMBC se observan correlaciones a tres enlaces del protón ecuatorial H-6 (3.83 ppm) con los carbonos C-4 (64.0 ppm) y C-8 (129.8 ppm), y del protón axial H-5 (4.64 ppm) con el carbono β -lactámico C-3 (40.2 ppm).

rendimiento (85%). Todos los datos espectroscópicos y espectrométricos del acetal **37** coinciden con la estructura propuesta (Figura 3.40).¹¹³

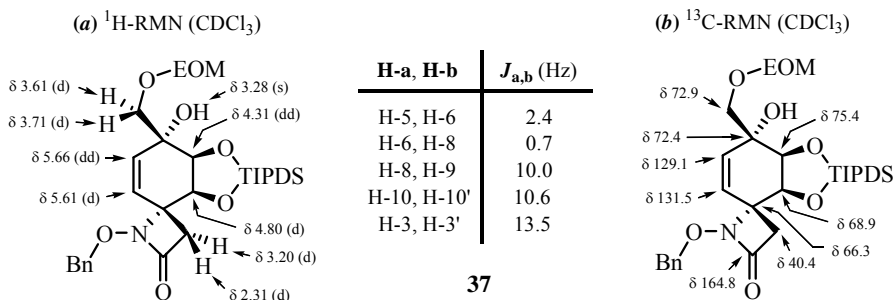


Figura 3.40. Selección de datos espectroscópicos del etoximetoxi derivado **37**.

Al igual que en el acetal **36**, la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno de **37** es una semisilla ⁶H₅ deducida de la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre el protón olefínico H-8 y H-6ec ($J_w = 0.7$ Hz).¹¹⁴

3.3.3.2.1.2. Preparación del *p*-Metoxibencil Éter Derivado del Diol **34**

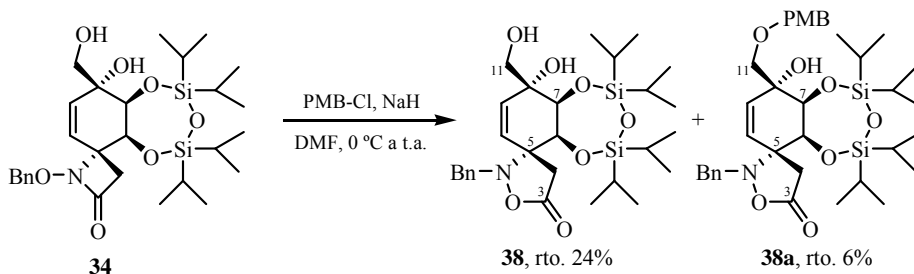
La reacción del diol **34** con cloruro de *p*-metoxibencilo, utilizando hidruro sódico como base en DMF,¹¹⁵ no condujo al derivado alquilado deseado. Además de recuperar un 32% del sustrato de partida, se produce un proceso de reordenamiento intramolecular del anillo de β -lactama que da lugar a la

¹¹³ La asignación de las señales de RMN del etoximetoxi derivado **37** se realizó por correlación de sus datos espectroscópicos con los anteriormente descritos para el acetal **36**.

¹¹⁴ Cuando se representa el acetal **37** mediante modelos moleculares tipo *Dreiding*, al igual que en el diol de partida **34**, la conformación más estable para el anillo de trioxadisilepano formado por el grupo protector TIPDS es un bote ^{O(5),Si-O(6)}B.

¹¹⁵ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999, p 86-93. (b) Como ejemplo de alquilación de un alcohol con cloruro de *p*-metoxibencilo, ver: Paquette, L.A.; Montgomery, F.J.; Wang, T-Z. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7857-7864.

isoxazolidin-5-ona **38** (rto. 24%) y a su análogo bencilado **38a** (rto. 6%),¹¹⁶ ambos con bajos rendimientos (Esquema 3.40).¹¹⁷



Esquema 3.40. Reacción del diol **34** con $p\text{-CH}_3\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{Cl}/\text{NaH}$.

La asignación estructural de la isoxazolidin-5-ona **38** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.41).¹¹⁸

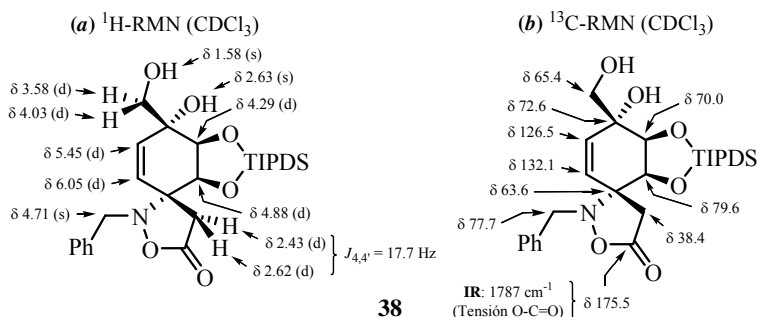


Figura 3.41. Selección de datos espectroscópicos de la isoxazolidin-5-ona **38**.

¹¹⁶ Cuando se utiliza como base etilidisopropilamina en diclorometano, después de seis horas a temperatura ambiente, se recupera inalterado un 64% del diol de partida **34**.

¹¹⁷ Para algunos ejemplos de reordenamientos de *N*-hidroxi- β -lactamas a isoxazolidin-5-onas descritos en la literatura (generalmente con el hidroxilo libre), ver: (a) $\text{Et}_3\text{N}/\text{AcOEt}/\Delta$: Singh, J.; Kissick, T.P.; Fox, R.; Kocy, O.; Mueller, R.H. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 17-21. (b) $\text{PdCl}_2/\text{THF}/\Delta$: Zercher, C.K.; Miller, M.K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7009-7012. (c) $\text{LiSEt}/\text{THF}/20^\circ\text{C}$: Baldwin, J.E.; Adlington, R.M.; Birch, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5931-5934. (d) AcOEt/Δ : Hirose, T.; Chiba, K.; Mishio, S.; Nabako, J.; Uno, H. *Heterocycles* **1982**, *19*, 1019-1022.

¹¹⁸ La asignación de las señales de RMN de **38** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

En ^1H -RMN, las señales que aparecen como dos dobletes centrados a 2.62 y 2.43 ppm se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 17.4$ Hz) constituido por los protones metilénicos del anillo de isoxazolidin-5-ona, H-4 y H-4'.¹¹⁹ Los dos protones bencílicos del grupo bencilamino aparecen como un singlete a 4.71 ppm (más apantallados que los correspondientes protones del sustituyente benciloxi de la β -lactama de partida **34**). Los dobletes situados a 4.03 y 3.58 ppm se atribuyen al sistema AB ($J_{AB} = 11.3$ Hz) constituido por los protones del metileno unido a oxígeno C-11 (se propone que H-11 está más desapantallado que H-11' debido a su proximidad al grupo oxigenado de la posición C-7). Los singletes anchos a 2.63 y 1.58 ppm se asignaron a los protones de los dos grupos hidroxilo presentes en la molécula. El protón H-6 aparece como un doblete especialmente desapantallado a 4.88 ppm ($J = 3.5$ Hz), mientras que H-7 se muestra como otro doblete a 4.29 ppm ($J = 3.5$ Hz). Finalmente, los dobletes a 6.05 y 5.45 ppm, con una constante de acoplamiento de 9.9 Hz cada uno, se adjudicaron a los respectivos protones olefínicos H-10 y H-9.

En ^{13}C -RMN, las señales atribuidas a los carbonos del anillo de isoxazolidin-5-ona aparecen a: 175.5 ppm (C-3, carboxílico de tipo éster),¹²⁰ 63.6 ppm (C-5, cuaternario) y 38.4 ppm (C-4, metilénico).

En IR, la banda de tensión N-C=O habitual de los anillos de β -lactama (a 1761 cm^{-1} para **35**) es reemplazada por una banda a 1787 cm^{-1} atribuida a la tensión O-C=O de la agrupación isoxazolidin-5-ona. Además, se observa a 3405 cm^{-1} una banda ancha correspondiente a la tensión O-H de los grupos hidroxilos.

¹¹⁹ La constante de acoplamiento *geminal* de los protones del metileno en α al grupo carboxilo de la isoxazolidin-5-ona **38** ($J_{4,4'} = 17.4$ Hz) es mayor que la observada para los protones metilénicos de la β -lactama de partida **34** ($J_{3,3'} = 13.7$ Hz). Como era de esperar, al aumentar el tamaño del heterociclo (de cuatro a cinco miembros), disminuye el carácter *s* de la hibridación del carbono metilénico y, por ende, el ángulo de enlace H-C-H se aproxima al valor tetraédrico.

¹²⁰ La señal del carbono carboxílico tipo éster de la isoxazolidin-5-ona **38** (175.5 ppm) aparece más desapantallada que el característico carbono carboxílico tipo amida de la β -lactama de partida **34** (165.2 ppm).

Por último, el espectro de masas $LRMS(API-ES^+)$, igual que en el caso de su isómero **34**, presenta los picos m/z 564 $(M+H)^+$, 586 $(M+Na)^+$ y 1149 $(2M+Na)^+$.

A pesar de que no se observan constantes de acoplamiento a larga distancia entre los protones del anillo de ciclohexeno, la ausencia de NOE entre H-6 y los protones del metileno C-4, y sobretudo la correlación a tres enlaces en HMBC entre el protón ecuatorial H-7 y el carbono espiránico C-5, parecen indicar que la conformación mayoritaria del ciclohexeno de **38** es una semisilla tipo 7H_6 (Figura 3.42).¹²¹

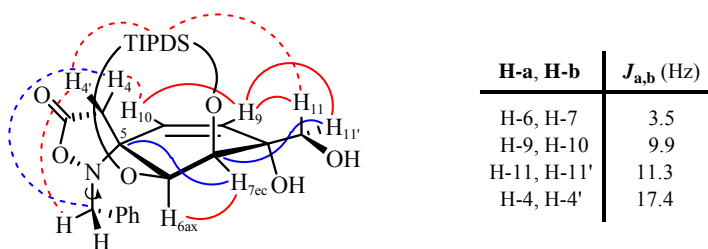


Figura 3.42. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la isoxazolidin-5-ona **38**.

El anillo de isoxazolidin-5-ona posee una conformación mayoritaria tipo sobre 5E , donde el protón metilénico H-4 (2.60 ppm, *pro-R**) se encuentra orientado pseudoecuatorial por la cara α de la molécula, con una disposición prácticamente *anti* respecto al nitrógeno, deducible del NOE débil que presenta con el protón olefinico H-10 y su correlación HMBC débil a cuatro enlaces con el carbono bencílico (ambos se encuentran en disposición W) (Figura 3.42). Por su parte, el otro protón metilénico H-4' (2.43 ppm, *pro-S**), en posición pseudoaxial, únicamente presenta un NOE débil con los protones bencílicos del *N*-sustituyente.

¹²¹ De acuerdo con la numeración establecida para los compuestos **34** y **38** (ver el apartado de *Nomenclatura*), una conformación tipo semisilla 7H_6 para el anillo de ciclohexeno de la isoxazolidin-5-ona **38** equivale a una semisilla 6H_5 para dicho anillo en la β -lactama **34**.

Asimismo, la proximidad del nitrógeno de la isoxazolidinona (menos ecuatorial que en una β-lactama) al protón axial H-6 (4.88 ppm) y del átomo de oxígeno que forma parte del heterociclo al protón olefínico H-10 (6.05 ppm), explicaría el especial desapantallamiento observado para estos protones en ¹H-RMN.

Por otra parte, que el protón olefínico H-9 presente un NOE fuerte con H-11' (3.58 ppm) y otro débil con H-11 (4.03 ppm), además de no observarse NOEs de estos protones con H-7_{ec}, sugiere que la cadena de hidroximetilo sobre C-7 (pseudoequatorial) adquiere una conformación donde el hidroxilo se dispone *antiperiplanar* con respecto al carbono olefínico C-9 (Figura 3.42). La correlación a tres enlaces en HMBC entre el protón H-11' y el carbono C-7, junto con la ausencia de correlaciones del protón H-11, confirman esta asignación.

La elucidación estructural del derivado bencilado **38a** se realizó por correlación de sus datos espectroscópicos con los descritos para la isoxazolidin-5-ona **38** (Figura 3.43). De todos ellos, cabe destacar los característicos de la agrupación isoxazolidin-5-ona: el valor de la constante de acoplamiento *geminal* de los protones del metileno C-4 en α al grupo carboxilo ($J_{4,4'} = 17.7$ Hz), el desplazamiento químico del carbono carboxílico C-3 (176.0 ppm) y la frecuencia de la tensión C=O de la agrupación éster (1785 cm⁻¹).

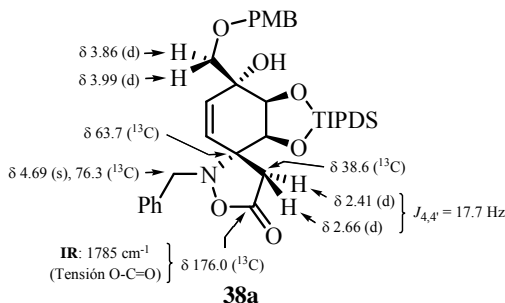
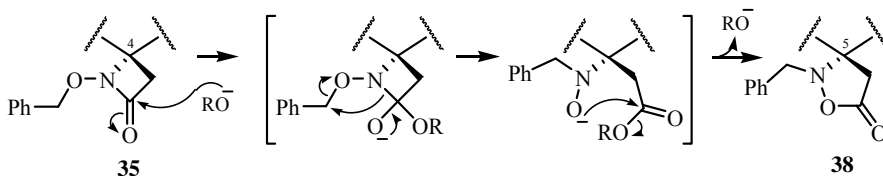


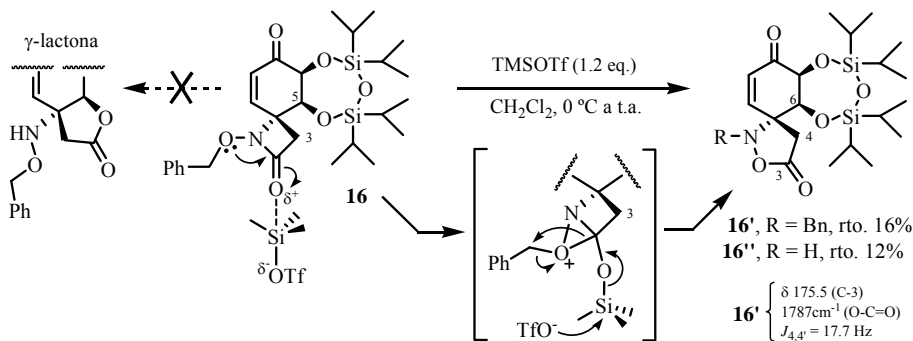
Figura 3.43. Selección de datos espectroscópicos de la isoxazolidin-5-ona bencilada **38a**.

Para explicar la formación de la isoxazolidin-5-ona **38** a partir de la β -lactama **34**, realizamos la propuesta mecanística indicada en el Esquema 3.41. El hidruro sódico utilizado como base en la reacción de alquilación, desprotona el hidroxilo primario de **34** generando el correspondiente alcóxido. Supuestamente, la adición nucleófila intermolecular de este alcóxido al carboxilo lactámico de otra molécula de **34** inicia el proceso de reordenamiento de la β -lactama que da lugar a la isoxazolidin-5-ona **38**.^{117,122}



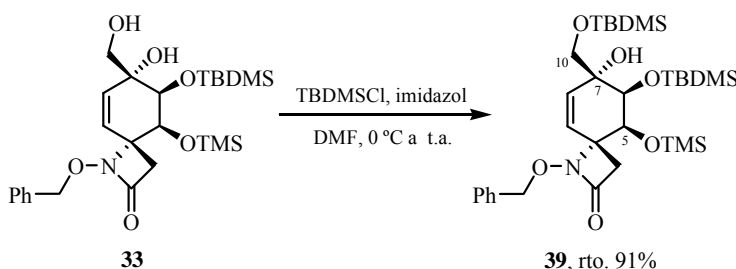
Esquema 3.41. Propuesta mecanística para la formación de la isoxazolidin-5-ona **38** (donde RO^- es el alcóxido proveniente de la desprotonación del hidroxilo primario de **34**).

¹²² Este tipo de reordenamiento del anillo de β -lactama, en el que se genera una isoxazolidin-5-ona espirárica, también fue observado cuando se hizo reaccionar la enona **16** con TMSOTf (1.2 eq.) en CH_2Cl_2 . Como se discutió en el *Capítulo 2* de la presente Memoria, estas condiciones son empleadas para promover habitualmente el reordenamiento de espiro- β -lactamas a biciclo- γ -lactonas, cuando las primeras presentan en C-5 un hidroxilo libre o un grupo O-TMS hidrolizable (como ocurre en las enonas **8** y **10**). En el caso de la enona **16**, bis-sililada con un grupo TIPDS estable en el medio de reacción, después de 16 h a temperatura ambiente, se produce un proceso de reestructuración alternativo que da lugar a las isoxazolidin-5-onas **16'** y **16''** con bajos rendimientos (16% y 12%, respectivamente).



3.3.3.2.2. Sililación del Hidroxilo Primario del Diol **33**. Preparación del Silil Éter **39**

La sililación selectiva del hidroxilo primario del diol **33** por su tratamiento con cloruro de *tert*-butildimetilsililo e imidazol en DMF,¹²³ dio lugar al correspondiente silil éter **39** con un 91% de rendimiento tras su purificación cromatográfica (Esquema 3.42)



Esquema 3.42. Sililación selectiva del hidroxilo primario del diol **33** con TBDMSCl.

La asignación estructural de **39** se realizó en función de sus datos espectroscópicos,¹²⁴ entre los que se encuentran las señales de RMN pertenecientes a dos grupos *tert*-butildimetilsililo (TBDMS)¹²⁵ (Figura 3.44).

En ¹H-RMN, los dobletes centrados a 3.61 y 3.54 ppm se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 9.6$ Hz) constituido por los correspondientes protones del metileno unido a oxígeno C-10 (H-10 y H-10', respectivamente). El singlete que integra para un protón situado a 2.94 ppm se asignó al hidroxilo terciario de C-7. Los dobletes localizados a 5.57 y 5.53 ppm, con una constante de acoplamiento de

¹²³ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 127-132. (b) Corey, E.J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.

¹²⁴ La asignación de las señales de RMN del silil éter **39** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

¹²⁵ Las señales de ¹H- y ¹³C-RMN características del grupo protector TBDMS fueron descritas en el *Capítulo 2* de esta Memoria.

10.1 Hz cada uno, se adjudicaron a los respectivos protones olefinicos H-8 y H-9, mientras que los protones H-5 y H-6 aparecen como dos singletes a 4.62 y 3.80 ppm, respectivamente.

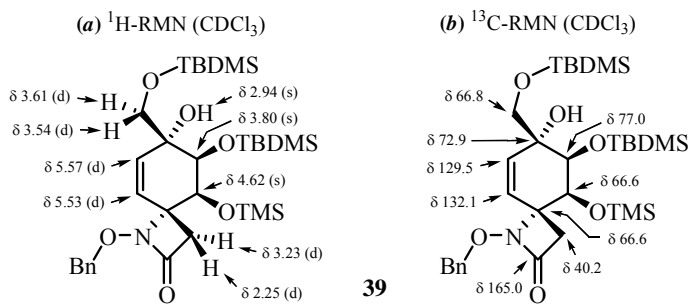


Figura 3.44. Selección de datos espectroscópicos del silil éter **39**.

En el espectro de ^{13}C -RMN, el carbono metilénico unido a oxígeno C-10 aparece a 66.8 ppm. En IR, se conservan las bandas de tensión N-C=O de β -lactama a 1750 cm^{-1} y la de tensión O-H de alcohol a 3466 cm^{-1} . Por último, en el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) aparecen los picos m/z 622 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 644 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 694 ($\text{M}+73$)⁺ y 1265 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

La conformación mayoritaria en disolución del silil éter **39** se determinó mediante experimentos NOESY y HMBC (Figura 3.45).

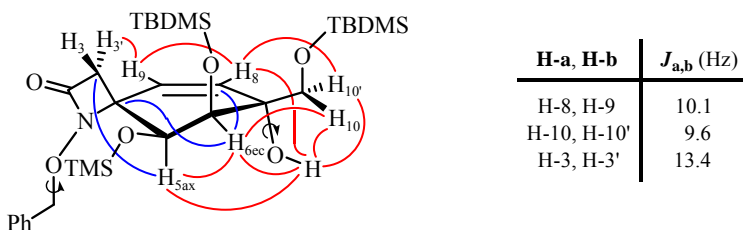


Figura 3.45. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del silil éter **39**.

La disposición ecuatorial del protón H-6 se pone de manifiesto al presentar un NOE con uno de los protones del metileno C-10, concretamente el que aparece a 3.61 ppm (H-10) (Figura 3.45). A su vez, el NOE observado entre el grupo hidroxilo pseudoaxial y el protón H-5, junto con la ausencia de NOE entre éste y el protón H-3 de la β -lactama, implican la orientación axial de H-5 por la cara β de la molécula. Además, las correlaciones a tres enlaces en HMBC entre el protón H-6ec y los carbonos C-8 y C-4, por un lado, y entre el protón H-5ax y el metileno pseudoaxial C-3 de la β -lactama, por otro, están de acuerdo con esta asignación. Por tanto, según estos datos, la conformación del anillo de ciclohexeno es una semisilla 6H_5 .

Por otra parte, los NOEs que presentan los protones del metileno C-10 (H-10 con el protón ecuatorial H-6, H-10' con el protón olefínico H-8 y ambos con el grupo hidroxilo pseudoaxial), sugieren que la conformación mayoritaria de la cadena de hidroximetilo sobre C-7 dispone en *anti* el oxígeno sililado y el hidroxilo terciario (Figura 3.45), de tal forma, que los protones metilénicos quedan orientados por la cara β de la molécula.¹²⁶

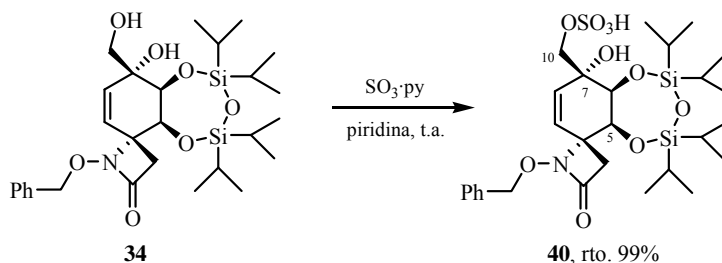
3.3.3.2.3. Sulfatación del Hidroxilo Primario del Diol 34. Preparación del Sulfato 40

La sulfatación en condiciones suaves del diol **34** con el complejo piridina-trióxido de azufre ($\text{SO}_3 \cdot \text{py}$), en piridina como disolvente y a temperatura ambiente,¹²⁷ dio lugar selectivamente al sulfato de piridinio de su hidroxilo primario (Esquema 3.43). Una vez eliminada la piridina a presión reducida y

¹²⁶ Al mismo tiempo, en HMBC se observan correlaciones a tres enlaces entre los protones metilénicos H-10 (3.61 ppm) y H-10' (3.54 ppm), y los carbonos C-8 (129.5 ppm) y C-6 (77.0 ppm), respectivamente, que indican la disposición *antiperiplanar* que existe entre ellos (con ángulos diedros próximos a 180°).

¹²⁷ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 197-198.

resuspender el residuo en una mezcla metanol/agua [1:1], se neutralizó la suspensión resultante (de pH ácido) con KOH 0.5 M para liberar el correspondiente hidrogenosulfato.¹²⁸ Tras evaporar los disolventes y extraer el residuo con MeOH, se obtuvo el monosulfato **40** con rendimiento cuantitativo.



Esquema 3.43. Reacción de sulfatación del diol **34**.

La asignación estructural del hidrogenosulfato **40** se realizó en función de sus datos espectroscópicos,¹²⁹ siendo constatada la presencia del grupo sulfato mediante sus datos de IR y masas (Figura 3.46).

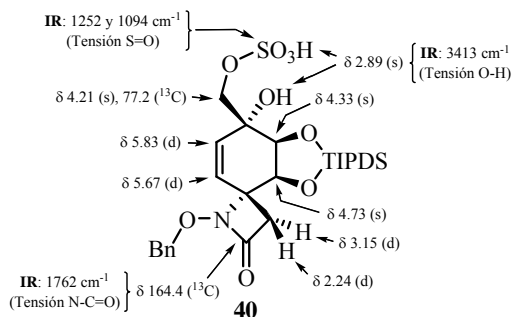


Figura 3.46. Selección de datos espectroscópicos del sulfato **40**.

¹²⁸ Como ejemplo de formación de un hidrogenosulfato orgánico, ver: Coterón, J.M.; Asensio, J.L.; Domínguez-Dalda, M.; Fernández-Mayoralas, A.; Jiménez-Barbero, J.; Martín-Lomas, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1502-1519.

¹²⁹ La asignación de las señales de RMN del sulfato **40**, además de estar apoyada en los experimentos bidimensionales COSY y HMQC, se realizó por su correlación con los datos de RMN obtenidos para otros derivados monoprottegidos del diol **34** (ver Tabla 3.10 del Anexo 3.5).

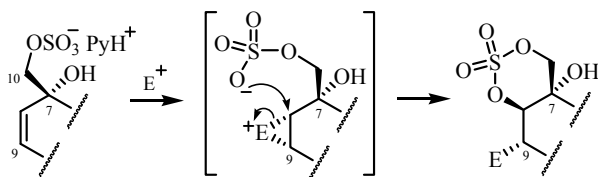
En $^1\text{H-RMN}$, las señales que aparecen como dos singletes anchos, que integran para dos protones cada uno, a 4.21 y 2.89 ppm, se asignaron a los protones del metileno C-10 y a los dos grupos OH presentes en la molécula, respectivamente. Por otro lado, en el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ el carbono metilénico C-10 aparece a 77.2 ppm.

En IR, las bandas situadas a 1252 y 1094 cm^{-1} fueron asignadas a la vibración de tensión (asimétrica y simétrica) del enlace S=O del grupo sulfato introducido, mientras que la banda de tensión O-H aparece a 3413 cm^{-1} .

El espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) confirma la formación del sulfato **40** al observarse los siguientes picos m/z 644 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 666 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 688 ($\text{M}+2\text{Na}$)⁺, 734 ($\text{M}+4\text{Na}$)⁺ y 1354 ($2\text{M}+3\text{Na}$)⁺. Asimismo, se aprecian los picos m/z 564 ($\text{M}-79$)⁺ y 546 ($\text{M}-97$)⁺ atribuidos a las pérdidas de los grupos sulfonato (SO_3H) y sulfato (OSO_3H), respectivamente.

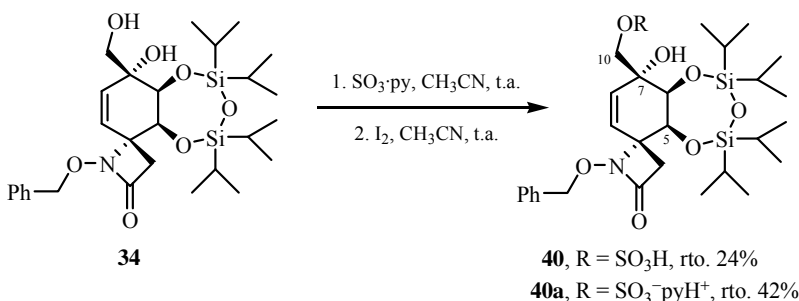
El monosulfato homoalílico **40** puede ser transformado en el correspondiente sulfato cíclico mediante un proceso de ciclofuncionalización intramolecular promovida por un electrófilo¹³⁰ (Esquema 3.44). La adición del electrófilo sobre el doble enlace $\Delta^{8(9)}$, favorecería el ataque nucleófilo intramolecular 6-*exo-trig* del oxígeno del sulfato sobre C-8. El sulfato cíclico generado presentaría, además del carbono C-8 oxigenado, la posición C-9 convenientemente activada para introducir el futuro carbono C-4 de *rac*-TTX.

¹³⁰ (a) Sobre la preparación de sulfatos cíclicos vía halociclación, ver: Steinmann, J.G.; Phillips, J.H.; Sanders, W.J.; Kiessling, L.L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3557-3559. (b) Para una revisión bibliográfica sobre sulfatos cíclicos, ver: Byun, H-S.; He, L.; Bittman, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7051-7091. (c) Sobre la ciclación electrofílica de heteroátomos, ver: Harding, K.E.; Tiner, T.H. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; vol. 4, p. 363-422. Frederickson, M.; Grig, R. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 33-62, 63-116.



Esquema 3.44. Propuesta de ciclofuncionalización intramolecular del monosulfato **40** promovida por un electrófilo (E^+).

En este sentido, se ensayó la halociclación del monosulfato proveniente de la reacción del diol **34** con $SO_3 \cdot py$ en acetonitrilo, por adición *in situ* de yodo¹³¹ (Esquema 3.45). Sin embargo, aunque la sulfatación tuvo lugar (se aisló el hidrogenosulfato **40** con rto. 24%), no se obtuvieron los deseados productos de yodociclación.



Esquema 3.45. Ensayo de sulfatación-halociclación del diol **34**.

3.3.3.2.4. Acilación del Hidroxilo Primario de los Dioles 33-34

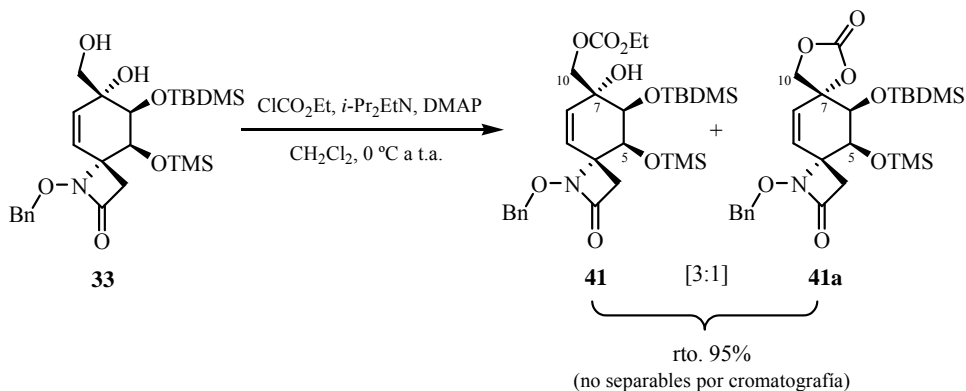
3.3.3.2.4.1. Preparación de los Carbonatos 41 y 41a

La reacción del diol **33**, cloroformiato de etilo (1.2 eq.), etilidiisopropilamina (2.4 eq.) y una cantidad catalítica de DMAP en diclorometano,¹³² después de 16

¹³¹ Inoue, M.; Motomatsu, S.; Nakada, M. *Synthetic Commun.* **2003**, *33*, 2857-2866.

¹³² (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 179-181. (b) Para una revisión bibliográfica sobre la preparación y

horas a temperatura ambiente, dio lugar a una mezcla del correspondiente etil carbonato de su hidroxilo primario **41** y del carbonato cíclico **41a**, en una proporción [3:1],¹³³ respectivamente, y un rendimiento del 95% (Esquema 3.46).



Esquema 3.46. Reacción del diol **33** con cloroformiato de etilo.

Los carbonatos **41** y **41a** resultaron ser inseparables por cromatografía en columna, al menos en las condiciones ensayadas, por lo que su asignación estructural se realizó en función de los datos espectroscópicos obtenidos para dicha mezcla (Figura 3.47).¹³⁴

En el espectro de ¹H-RMN, se aprecian las señales correspondientes al grupo etoxicarbonil del carbonato **41**, que constituyen un sistema *ABX* donde los protones metilénicos aparecen como dos dobletes de cuadrupletes ($J = 9.0$ y 7.1 Hz) a 4.22 y 4.21 ppm, y el metilo se muestra como un triplete ($J = 7.1$ Hz) a 1.32

aplicación sintética de alquil carbonatos, ver: Parrish, J.P.; Salvatore, R.N.; Jung, K.W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8207-8237. Shaikh, A-A.; Sivaram, S. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 951-976.

¹³³ La proporción [3:1] de los carbonatos **41** y **41a** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 5.48 y 5.82, respectivamente

¹³⁴ La asignación de las señales de ¹H-RMN correspondientes al carbonato mayoritario **41**, además de estar apoyada en experimentos de doble resonancia (desacoplamiento homonuclear selectivo de espín de algunos de sus protones) y NOEs monodimensionales, se realizó por su correlación con los datos de ¹H-RMN obtenidos para otros derivados monoprottegidos del diol **33** (ver Tabla 3.9 del Anexo 3.5).

ppm. En ^{13}C -RMN, el carbono carboxílico del grupo carbonato aparece a 155.1 ppm. Y en IR, las bandas situadas a 1770 y 1797 cm^{-1} fueron asignadas a la vibración de tensión O-C=O de los carbonatos **41** y **41a**, respectivamente.

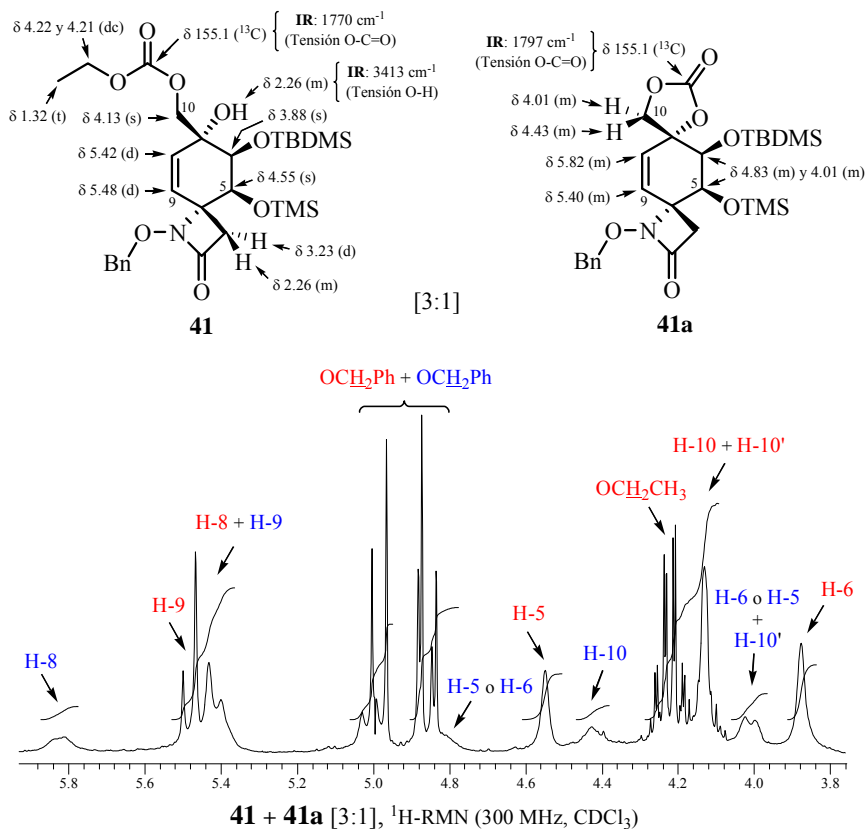
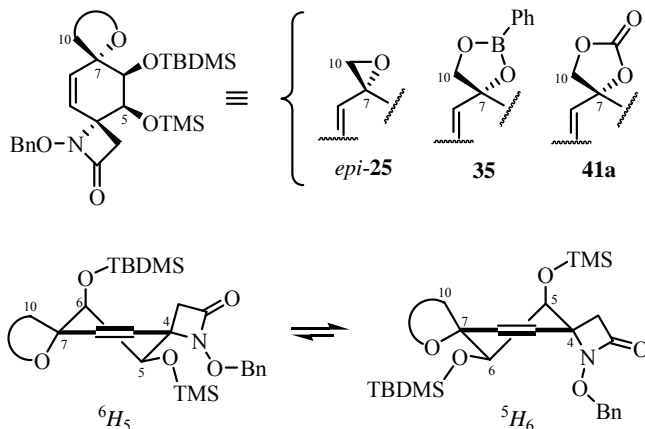


Figura 3.47. Selección de datos espectroscópicos de la mezcla [3:1] de los carbonatos **41** y **41a**, y detalle de su espectro de ^1H -RMN (en colores rojo y azul se indican los protones correspondientes a **41** y **41a**, respectivamente).

Es importante destacar como el ensanchamiento de las señales de ^1H -RMN asignadas al carbonato cíclico **41a** (Figura 3.47), al igual que ocurre en los casos del boronato **35** (ver Esquema 3.35) y del epóxido *epi*-**25** (ver Figura

3.25), reflejan la gran movilidad conformacional que presentan dichas estructuras en disolución (Esquema 3.47).¹³⁵



Esquema 3.47. Equilibrio conformacional característico de las ciclohexeno-espiro-β-lactamas, estructuras C, que poseen las posiciones C-4(*R**) y C-7(*R**) espiránicas: epóxido *epi*-25, boronato **35** y carbonato **41a**.

Estos tres compuestos (**41a**, **35** y *epi*-25) son ciclohexeno-espiro-β-lactamas, estructuras C, derivadas de la enona bis-sililada **10** (TBDMS/TMS), cuyo carbono C-7 forma parte de un oxaciclo de 3-5 miembros espiránico que dispone el átomo de oxígeno por la cara β de la molécula (*cis* al nitrógeno de la β-lactama). Probablemente, un rápido movimiento conformacional equilibra las orientaciones pseudoaxial-pseudoecuatorial de los heteroátomos de las posiciones espiránicas C-4(*R**) y C-7(*R**), ambos situados por la misma cara de la molécula (Esquema 3.47), sin que se defina una conformación mayoritaria y provocando el ensanchamiento de las señales en sus espectros de RMN.

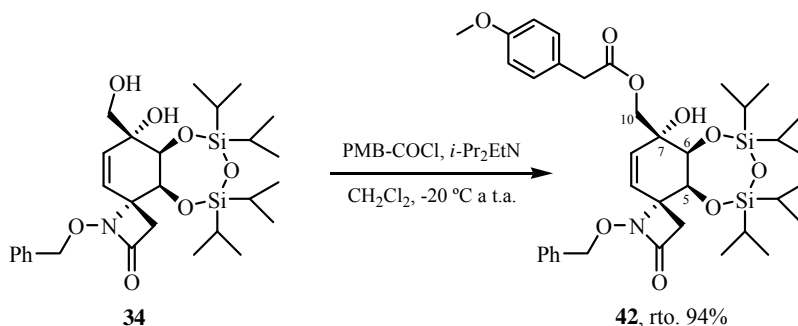
¹³⁵ En los tres casos, la resolución de sus espectros de ¹H-RMN no mejora al bajar la temperatura de registro.

La flexibilidad conformacional observada para el borinato **35** y el carbonato **41a**, motivó que se descartará llevar a cabo la diprotección del diol **3** con grupos protectores bifuncionales que dieran lugar a anillos de cinco miembros.

3.3.3.2.4.2. Preparación del *p*-Metoxifenilacetato **42**

La acetilación¹³⁶ selectiva del hidroxilo primario del diol **34** se llevó a cabo empleando como agente acilante el cloruro de 4-metoxifenilacetilo, producto comercial precursor de las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas (estructuras **A**) utilizadas como sustratos de partida en la síntesis de *rac*-TTX que estamos desarrollando (Esquema A, apartado *Objetivos*).

El procedimiento experimental consistió en añadir a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ el cloruro de *p*-metoxifenilacetilo sobre una disolución del diol **34** y etildiisopropilamina en diclorometano. Después de 5 horas a temperatura ambiente, y tras su purificación cromatográfica, se obtuvo el *p*-metoxifenilacetato **42** con un 49% de rendimiento (Esquema 3.48).



Esquema 3.48. Protección del hidroxilo primario del diol **34** como su *p*-metoxifenilacetato derivado **42**.

¹³⁶ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 150-167.

La asignación estructural del acetato **42** se realizó en función de sus datos espectroscópicos,¹³⁷ entre los que se encuentran las señales de RMN atribuidas al grupo protector *p*-metoxifenilacetilo (CO-PMB) (Figura 3.48).

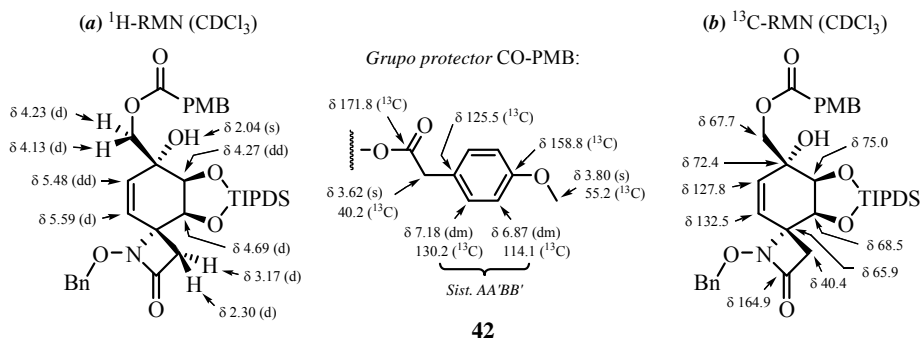


Figura 3.48. Selección de datos espectroscópicos del *p*-metoxifenilacetato **42** (se destacan las señales de RMN características del grupo protector CO-PMB).

En ^1H -RMN, las señales con apariencia de dobletes centrados a 7.18 ppm ($J = 8.7$ Hz) y 6.87 ppm ($J = 8.7$ Hz), que integran para dos protones cada una, se asignaron al sistema de segundo orden AA'BB' constituido por los protones del anillo de *p*-metoxifenilo. Los singletes localizados a 3.80 ppm (que integra para tres protones) y 3.62 ppm (que integra para dos protones) se atribuyeron, respectivamente, al metoxilo y metileno bencílico del grupo protector introducido. Por otra parte, los dobletes situados a 4.23 y 4.13 ppm se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 11.3$ Hz) constituido por los protones del metileno unido a oxígeno C-10 (H-10 y H-10', respectivamente), mientras que a 2.04 ppm aparece como un singlete ancho el protón del hidroxilo en C-7.

En el espectro de ^{13}C -RMN se observan las señales correspondientes al grupo *p*-metoxibencilo (PMB). Sus carbonos aromáticos aparecen a 158.8, 130.2,

¹³⁷ La asignación de las señales de RMN de **42** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HMQC y NOESY.

125.5 y 114.1 ppm, mientras que el metoxilo y el metileno en α al grupo éster se encuentran a 55.2 y 40.2 ppm, respectivamente. El carbono carboxílico del grupo acetilo aparece a 171.8 ppm.¹³⁸ Por otro lado, la señal localizada a 67.7 ppm se asignó al metileno oxigenado C-10.

En IR, la banda de tensión N-C=O característica de β -lactama aparece ensanchada a 1750 cm^{-1} , pudiendo contener la banda de tensión O-C=O atribuible al grupo acetilo introducido. Además, la banda correspondiente a la tensión O-H del alcohol terciario aparece a 3431 cm^{-1} .

Por último, el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) presenta los picos m/z 712 ($M+H$)⁺, 734 ($M+Na$)⁺ y 1445 ($2M+Na$)⁺.

Mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento y experimentos NOESY, se determinó la conformación mayoritaria en disolución del *p*-metoxifenilacetato **42** (Figura 3.49).

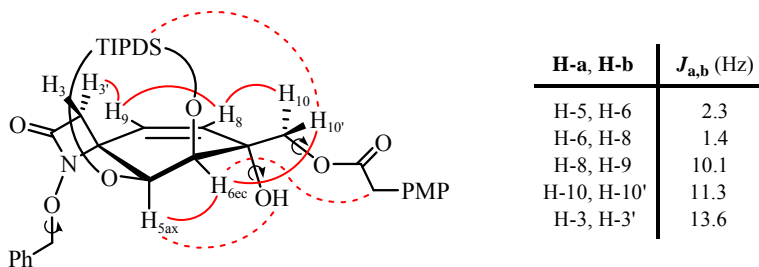


Figura 3.49. Relación de constantes de acoplamiento y NOEs más significativos del *p*-metoxifenilacetato **42**.

El anillo de ciclohexeno muestra una conformación tipo semisilla 6H_5 (Figura 3.49),¹³⁹ deducible de la existencia de una constante de acoplamiento a

¹³⁸ Las señales de ${}^1\text{H}$ - y ${}^{13}\text{C}$ -RMN asignadas al grupo protector *p*-metoxifenilacetilo aparecerán en los espectros de RMN de todos aquellos productos que contengan dicho grupo, por lo que ya no serán mencionadas en adelante.

¹³⁹ Cuando se representa el acetato **42** mediante modelos moleculares tipo *Dreiding*, al igual

larga distancia entre el protón olefínico H-8 y H-6ec ($J_w = 1.4$ Hz), así como del NOE observado entre éste último y uno de los protones del metileno C-10 (H-10', a 4.13 ppm). A su vez, la orientación axial de H-5 es confirmada por el pequeño NOE que presenta con el grupo hidroxilo pseudoaxial de C-7 y la ausencia de NOE con el protón H-3 (3.17 ppm) de la β -lactama.

Por otra parte, los NOEs que presentan los protones H-10 (4.23 ppm), con el protón olefínico H-8, y H-10' (4.13 ppm), con el protón H-6ec y el grupo protector TIPDS, junto con el hecho de que no se aprecien NOEs entre dichos protones y el hidroxilo, sugieren que la conformación mayoritaria de la cadena de hidroximetilo sobre C-7 dispone el oxígeno acilado *sin* (entre *+clinal* y *periplanar*)¹⁴⁰ con respecto al hidroxilo terciario, y por tanto, orienta los protones metilénicos por la cara α de la molécula (Figura 3.49).

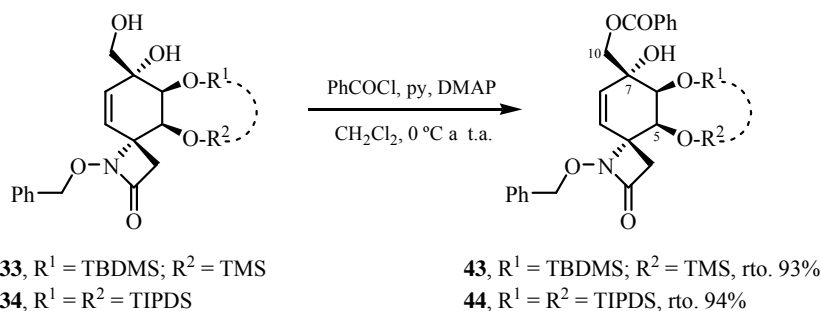
3.3.3.2.4.3. Preparación de los Benzoatos 43-44

La acilación regioselectiva de los dioles **33** y **34** mediante su tratamiento con cloruro de benzoilo, piridina y una cantidad catalítica de DMAP en diclorometano,¹⁴¹ dio lugar a los correspondientes derivados benzoilados de sus hidroxilos primarios **43** (TBDMS/TMS) y **44** (TIPDS), con unos rendimientos del 93% y 94%, respectivamente (Esquema 3.49).

que en el diol de partida **34**, la conformación más estable para el anillo de trioxadisilepano formado por el grupo protector TIPDS es un bote ^{O(5),Si-O(6)}B.

¹⁴⁰ Cuando representamos la proyección de Newman de una cadena de átomos A-B-C-D, el ángulo de torsión (o dihedro) entre los enlaces de los grupos vecinales A (próximo al observador) y D (más distante), es considerado positivo si el enlace A-B debe rotarse en sentido de las agujas del reloj menos de 180° para eclipsar el enlace C-D, mientras que un ángulo negativo requiere la rotación en sentido opuesto. Se pueden definir cuatro rangos de ángulos de torsión: *sinperiplanar* (*sp* o *sin*), de 0° a $\pm 30^\circ$; *sinclinal* (*sc* o *gauche*), de $\pm 30^\circ$ a $\pm 90^\circ$; *anticlinal* (*ac*), de $\pm 90^\circ$ a $\pm 150^\circ$; *antiperiplanar* (*ap* o *anti*), de $\pm 150^\circ$ a $\pm 180^\circ$. Ver: IUPAC, Organic Chemistry Division: Commission on Nomenclature of Organic Chemistry, Commission on Physical Organic Chemistry *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193-2222.

¹⁴¹ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 173-178.



Esquema 3.49. Protección del hidroxilo primario de los dioles **33** y **34** como sus benzoato derivados.

La asignación estructural del benzoato **43** se realizó en función de sus datos espectroscópicos,¹⁴² entre los que se encuentran las señales de RMN atribuidas al grupo protector benzoilo (Bz) (Figura 3.50).

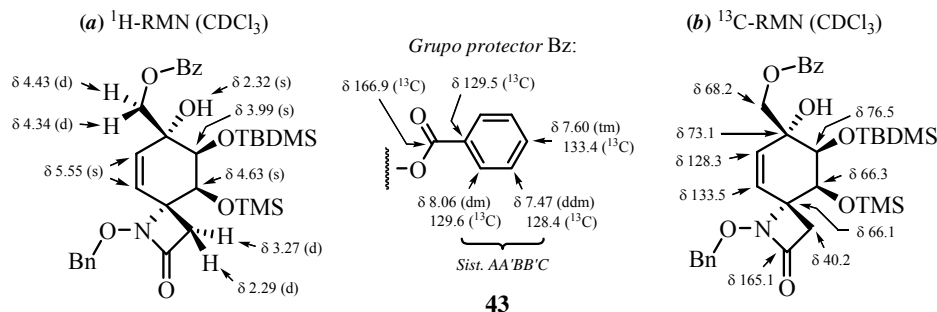


Figura 3.50. Selección de datos espectroscópicos del benzoato **43** (se destacan las señales de RMN características del grupo protector benzoilo).

En ¹H-RMN, las señales con apariencia de doblete de multipletes a 8.06 ppm (2H, *J* = 7.8 Hz), de triplete de multipletes a 7.60 ppm (1H, *J* = 7.4 Hz) y de doble doblete de multipletes a 7.47 ppm (2H, *J* = 7.8 y 7.4 Hz), fueron asignadas a los respectivos protones aromáticos de las posiciones *orto*, *para* y *meta* del

¹⁴² La asignación de las señales de RMN del benzoato **43** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

grupo protector benzoilo (sistema AA'BB'C). Por otra parte, los dobletes situados a 4.43 y 4.34 ppm se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 11.2$ Hz) constituido por los correspondientes protones del metileno unido a oxígeno C-10 (H-10 y H-10', respectivamente), mientras que el singlete localizado a 2.32 ppm se asignó al protón del grupo hidroxilo en C-7.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observan las señales correspondientes al carbono carboxílico (166.9 ppm) y a los carbonos aromáticos (133.4, 129.6, 129.5 y 128.4 ppm) del grupo benzoilo introducido.¹⁴³ Por otro lado, la señal que aparece a 68.3 ppm se asignó al metileno C-10.

En IR, las bandas situadas a 1756 y 1723 cm^{-1} se asignaron a las vibraciones de tensión del enlace C=O de la β-lactama y el benzoato, respectivamente. Además, se conserva la banda de tensión O-H a 3420 cm^{-1} .

Por último, en el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) aparecen los picos m/z 612 (M+H)⁺, 634 (M+Na)⁺, 684 (M+73)⁺ y 1245 (2M+Na)⁺.

A pesar de que en el espectro de ^1H -RMN de **43** las señales asignadas a los protones del anillo de ciclohexeno aparecen como singletes,¹⁴⁴ en el experimento COSY se observa un acoplamiento a larga distancia entre el protón olefínico H-8 (5.55 ppm) y H-6 (3.99 ppm), lo cual implica la disposición ecuatorial de éste último, y por lo tanto, que la conformación mayoritaria del ciclohexeno es una semisilla 6H_5 (Figura 3.51). Además, las correlaciones a tres enlaces en HMBC entre el protón H-6ec y el carbono C-8, por un lado, y entre el protón H-5ax y el metileno pseudoaxial C-3 de la β-lactama, por otro, confirman esta asignación.

¹⁴³ Las señales de ^1H - y ^{13}C -RMN asignadas al grupo protector Bz aparecerán en los espectros de RMN de todos aquellos productos que contengan dicho grupo, por lo que ya no serán mencionadas en adelante.

¹⁴⁴ En el espectro de ^1H -RMN del benzoato **43**, los cuatro protones de su anillo de ciclohexeno aparecen como tres singletes situados a 5.55 ppm (H-8 y H-9), 4.63 ppm (H-5) y 3.99 ppm (H-6).

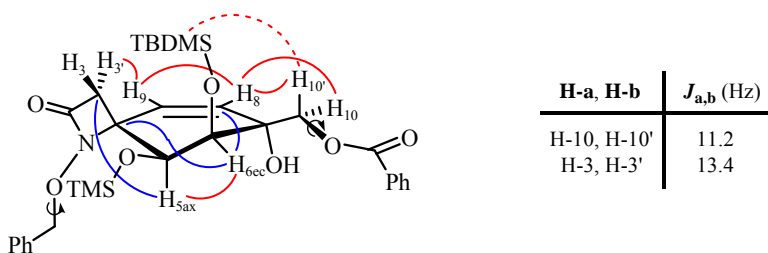


Figura 3.51. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del benzoato **43**.

Asimismo, que el protón olefínico H-8 presente NOEs con los dos protones metilénicos H-10 (4.8%) y H-10' (3.6%), y no se observe NOE del protón ecuatorial H-6 con ninguno de ellos, sugiere que la cadena de hidroximetilo sobre C-7 adquiere una conformación mayoritaria donde el átomo de oxígeno se dispone *antiperiplanar* con respecto al carbono olefínico C-8 (Figura 3.51).¹⁴⁵

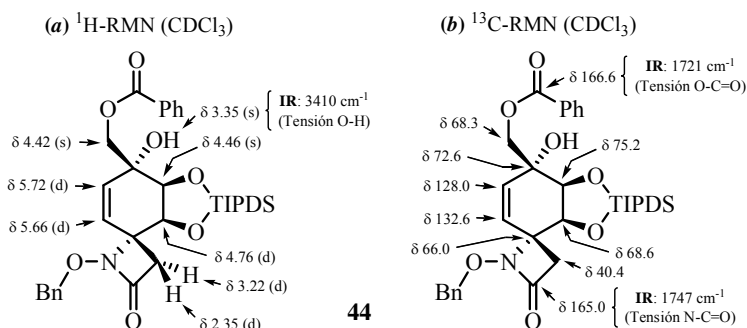


Figura 3.52. Selección de datos espectroscópicos del benzoato **44**.

Por lo que se refiere al benzoato **44**, producto de acilación del diol **34**, su asignación estructural se realizó en función de sus correspondientes datos

¹⁴⁵ Además, en HMBC se aprecia una correlación a tres enlaces entre el protón metilénico H-10 (4.43 ppm) y el carbono C-6 (76.5 ppm), cuya intensidad es atribuible a su disposición *antiperiplanar*.

espectroscópicos,¹⁴⁶ siendo estos similares a los obtenidos para el benzoato **43** (Figura 3.52).

Al igual que en el benzoato **43**, la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno de **44** es una semisilla 6H_5 (Figura 3.53), deducible de la existencia de un acoplamiento a larga distancia entre el protón olefínico H-8 y el protón ecuatorial H-6 (observado en COSY).

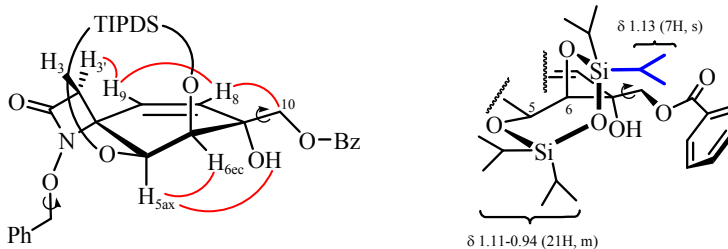
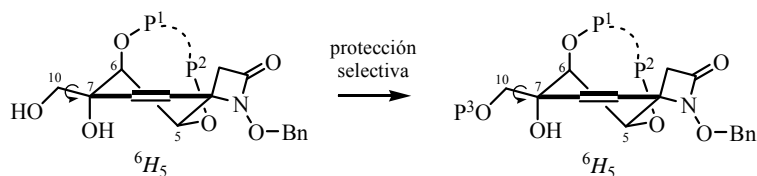


Figura 3.53. Relación de NOEs más significativos del benzoato **44** y conformación propuesta para su anillo de trioxadisilepano (en color azul se indica el grupo isopropilo del protector TIPDS afectado por el cono desapantallante del anillo aromático del benzoilo).

Los modelos moleculares tipo *Dreiding* del benzoato **44** sugieren que la conformación más estable para el anillo de trioxadisilepano constituido por el grupo protector TIPDS es un bote $^{O(5),Si-O(6)}B$. El desapantallamiento observado para la señal de 1H -RMN correspondiente a uno de sus grupos isopropilos (1.13 ppm, 7H, s) respecto al resto (1.11-0.94 ppm, 21H, m), es achacado al efecto anisotrópico del anillo aromático del grupo benzoilo situado en sus proximidades (tal como se muestra en la Figura 3.53). No obstante, la conformación de la cadena de hidroximetilo en C-7 no pudo ser determinada.

¹⁴⁶ La asignación de las señales de RMN del benzoato **44** está apoyada en los siguientes experimentos: COSY, HSQC y NOESY-1D.

En resumen, debemos señalar que todos los derivados obtenidos por protección del hidroxilo primario de los dioles **33** y **34** presentan la misma conformación mayoritaria para el anillo de ciclohexeno, una semisilla tipo 6H_5 , ya observada en los propios dioles de partida (Esquema 3.50). Por otra parte, la cadena lateral de hidroximetilo de C-7, a pesar de poseer libre giro, suele encontrarse orientada y, en algunos casos, presenta algún rotámero entorno al enlace σ_{C7-C10} mayoritario.



Clave: P¹⁻³ = grupos protectores.

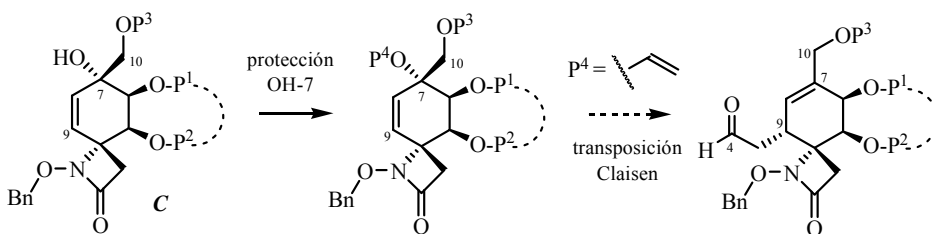
Esquema 3.50. Análisis conformacional del proceso de protección selectiva del hidroxilo primario de los dioles **33** (P¹ = TBDMS, P² = TMS) y **34** (P¹---P² = TIPDS).

Además, se ha conseguido proteger selectivamente el hidroxilo primario de los dioles **33-34**, como sus éteres (**36-37**), silil éteres (**39**), sulfatos (**40**) y ésteres (**42-44**) derivados, con buenos rendimientos.

De todos ellos, los benzoatos **43-44** son las ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras *C*, que se emplearán como intermedios en la síntesis de la *rac*-TTX. Esta elección se basa en tres motivos: a) ambos se obtienen con excelente rendimiento químico (93-94%); b) la desprotección del benzoato es ortogonal al resto de grupos protectores presentes en la molécula, pudiéndose eliminar selectivamente frente a los grupos sililados y bencilados por tratamiento en medio básico; y c) como se discutirá en el *Capítulo 4*, presentan una buena diastereoselectividad en las reacciones de oxidación (tanto en la epoxidación, como en la dihidroxilación) de su doble enlace $\Delta^{8(9)}$.

3.3.3.3. Protección del Alcohol Alílico Terciario 39

Como ejemplo de la protección del hidroxilo terciario en C-7 de las ciclohexeno-espiro-β-lactamas, estructuras **C**, derivadas de los dioles **33-34**, se decidió llevar a cabo la alquilación del alcohol alílico **39** con un grupo vinilo (Esquema 3.51). La formación del correspondiente alil vinil éter permitiría posteriormente incorporar el carbono C-4 de la *rac*-TTX mediante una transposición de Claisen.



Clave: P¹⁻⁴ = grupos protectores.

Esquema 3.51. Protección del hidroxilo terciario de las estructuras **C** derivadas de los dioles **33-34** (para el caso de **39**: P¹ = P³ = TBDMS; P² = TMS).

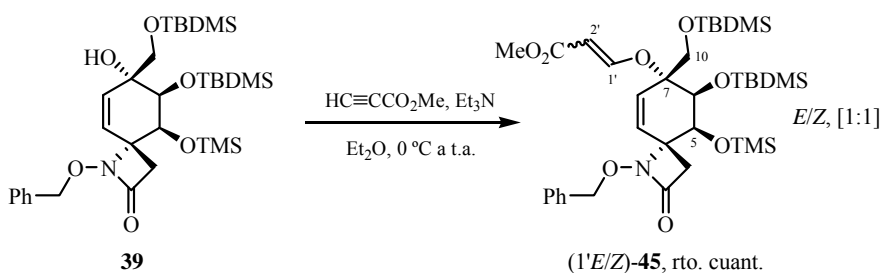
3.3.3.3.1. Alquilación del Alcohol 39. Preparación del Alil Vinil Éter 45

La síntesis de alil vinil éteres¹⁴⁷ generalmente se realiza mediante el intercambio, catalizado por mercurio (II) o por un medio ácido, del grupo vinilo entre vinil éteres y alcoholes alílicos. Otra alternativa frecuente es la vinilación de alcoholes alílicos mediante *orto*-acetales. Sin embargo, este tipo de reacciones no siempre transcurre con buenos rendimientos en moléculas de alta complejidad estructural. La preparación del alil vinil éter **45** se realizó mediante una variante

¹⁴⁷ (a) Dauben, W.G.; Dietsche, T.J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1212-1216. (b) Thomas, A.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *61*, 3281-3289. (c) Saucy, G.; Marbet, R. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2091-2095. (d) Church, R.F.; Ireland, R.E.; Marshall, J.A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2526-2530. (e) Burgstahler, A.W.; Nordin, I.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 198-206. (f) Watanabe, W.H.; Conlon, L.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2828-2833.

del método establecido por Büchi y Vogel,¹⁴⁸ con el fin de evitar medios ácidos que no son compatibles con los grupos protectores sililados existentes en la molécula.

El procedimiento experimental consistió en la adición a 0 °C de trietilamina y propiolato de metilo sobre una disolución del alcohol **39** en Et₂O. Después de 18 horas a temperatura ambiente, se aisló con rendimiento cuantitativo el alil vinil éter **45** como una mezcla [1:1] de sus isómeros *E/Z* (Esquema 3.52).¹⁴⁹



Esquema 3.52. Preparación de la mezcla de alil vinil éteres (1'*E/Z*)-**45**.

En el espectro de ¹H-RMN de (1'*E/Z*)-**45** se observan duplicadas las señales correspondientes al resto vinil éter introducido (Figura 3.54).¹⁵⁰ Los dobletes localizados a 7.60 y 5.16 ppm, con una constante de acoplamiento de 12.7 Hz (*J_{trans}*), se asignaron a los respectivos protones H-1' y H-2' del isómero *E*.

¹⁴⁸ (a) Vogel, D.E.; Büchi, G. *Org. Synth.* **1988**, *66*, 29-36. (b) Vogel, D.E.; Büchi, G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5406-5408. (c) Como ejemplos de la alquilación de un alcohol alílico con propiolato de metilo, ver: Palmisano, G.; Santagostino, M.; Riva, S.; Sisti, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1229-1232. Palmisano, G.; D'Anniballe, P.; Santagostino, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9487-9494.

¹⁴⁹ El alil vinil éter **45** es empleado en la siguiente reacción sin purificación previa. El espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción únicamente muestra señales asignables a protones pertenecientes a la estructura de **45**, de lo que se puede deducir que el rendimiento es cuantitativo.

¹⁵⁰ La proporción [1.1] de los isómeros (1'*E*)-**45** y (1'*Z*)-**45** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 5.16 y 5.66, respectivamente.

Mientras, los protones H-1' y H-2' del isómero Z aparecen a 7.57 y 5.66 ppm, respectivamente, como dos dobletes con una constante de acoplamiento de 12.3 Hz (J_{cis}). Además, a 3.70 y 3.73 ppm presenta dos singletes, que integran para tres protones cada uno, atribuibles a los grupos metoxilo de ambos isómeros.

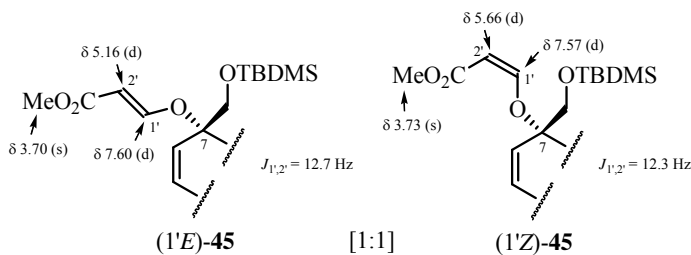


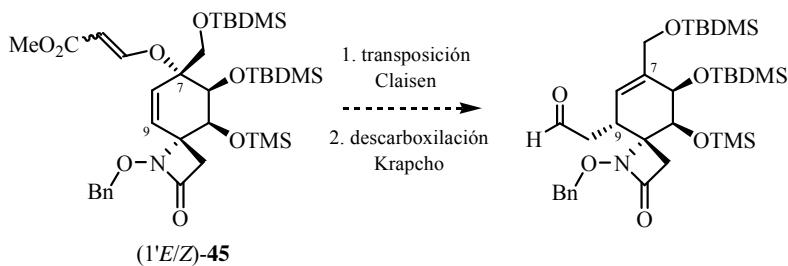
Figura 3.54. Selección de datos espectroscópicos de la mezcla de isómeros *E/Z* del alil vinil éter **45**.

3.3.3.3.2. Ensayo de Transposición de Claisen del Alil Vinil Éter **45**

Una vez sintetizada la mezcla de alil vinil éteres (1'*E/Z*)-**45**, nos propusimos ensayar la reacción de Claisen¹⁵¹ con el fin de introducir el carbono C-4 de la *rac*-TTX. La transposición sigmatrópica [3,3] de alil vinil éter **45** daría lugar a una transferencia estereocontrolada de la quiralidad desde el centro cuaternario oxigenado de C-7 hasta el nuevo centro estereogénico carbonado formado en C-9. La posterior descarboxilación tipo Krapcho¹⁵² del β -cetoéster intermedio generaría finalmente la cadena de etanaldehído mostrada en el Esquema 3.53.

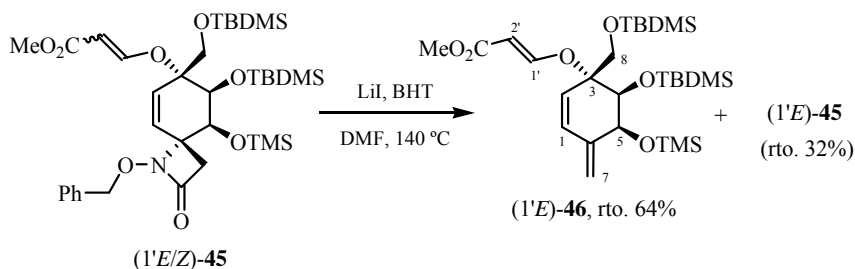
¹⁵¹ (a) Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166. (b) Para algunas revisiones bibliográficas sobre transposiciones [3,3] tipo Claisen, ver: Wipf, P. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5, p. 827-873. Nubbemeyer, U. *Synthesis*, **2003**, 961-1008. Hiersemann, M.; Abraham, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1461-1471. Chai, Y.; Hong, S-p.; Lindsay, H.A.; McFarland, C.; McIntosh, M.C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905-2958. Blechert, S. *Synthesis* **1989**, 71-82. Ziegler, F.E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423-1452. Lutz, R.P. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205-247.

¹⁵² Krapcho, A.P. *Synthesis*, **1982**, 805-822 y 893-914.



Esquema 3.53. Hipotética transposición [3,3] tipo Claisen del alil vinil éter (1'E/Z)-45.

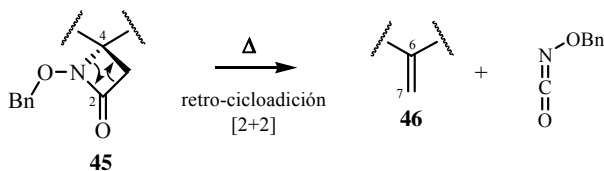
Las condiciones ensayadas consistieron en calentar a 140 °C una disolución del alil vinil éter (1'E/Z)-45 y yoduro de litio (1.0 eq.) en DMF (contenida en un vial cerrado) durante 40 horas. Sin embargo, en lugar de obtener el aldehído deseado, se aisló el dieno (1'E)-46 con un 64% de rendimiento, además de recuperar un 32% del isómero *E* del sustrato de partida (Esquema 3.54).



Esquema 3.54. Calefacción de la mezcla de alil vinil éteres (1'E/Z)-45 en presencia de LiI.

Probablemente, el tratamiento térmico de (1'E/Z)-45 isomerice su resto vinílico al isómero *E* (más estable) y promueva un proceso de retro-cicloación [2+2] del anillo de β-lactama, cuya apertura generaría la olefina (1'E)-46 y el correspondiente isocianato (Esquema 3.55).¹⁵³

¹⁵³ Para algunos ejemplos de retro-cicloación [2+2] de β-lactamas, ver: (a) Bartnik, R.; Lesniak, S. *Pol. J. Chem.* **1994**, *68*, 2605-2612. (b) Mak, H-P.; Wagner, K.; Mayerl, C.; Fliri, H. *Heterocycles* **1982**, *19*, 1399-1405.



Esquema 3.55. Mecanismo de retro-cicloaddición propuesto para la formación del dieno **46**.

La asignación estructural del dieno **46** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.55).¹⁵⁴ La configuración *E* de su sustituyente vinil éter se deduce de la ausencia de NOE entre sus protones olefínicos H-1' (7.63 ppm) y H-2' (5.19 ppm).

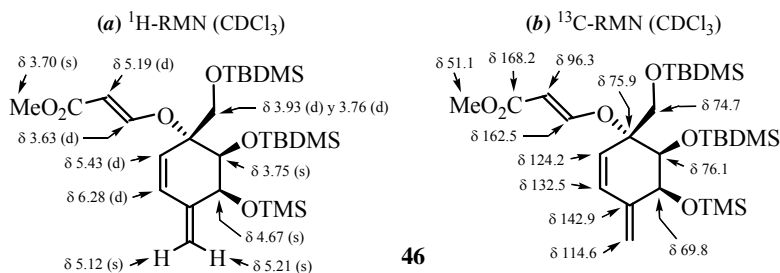


Figura 3.55. Selección de datos espectroscópicos del dieno **46**.

En sus espectros de RMN desaparecen las señales características del anillo de β-lactama, siendo reemplazadas por las pertenecientes al doble enlace exocíclico generado $\Delta^{(7)}$. En ¹H-RMN, los singletes situados a 5.21 y 5.12 ppm, que integran para un protón cada uno, se asignaron a los protones del metileno C-7. En ¹³C-RMN, los carbonos olefínicos C-6 y C-7 aparecen a 142.9 y 114.6 ppm, respectivamente. Tampoco se observa en IR la banda de tensión N-C=O propia de las β-lactamas. Por último, su espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) confirma la pérdida de *N*-benziloisocianato al presentar los picos *m/z* 579 (*M*+H)⁺, 557 (*M*+Na)⁺ y 629 (*M*+73)⁺.

¹⁵⁴ La asignación de las señales de RMN del alil vinil éter (1'*E*)-**46** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY

3.4. Introducción del Carbono C-11 por Reacción de las Ciclohexenona-espiro- β -lactamas, Estructuras B, con Reactivos Organometálicos. Preparación de Precursores de 11-Análogos de TTX

La Chiriquitoxina (CTX) es una toxina natural, fuerte antagonista de los canales de sodio,¹⁵⁵ cuya diferencia estructural con respecto a la TTX es su sustitución sobre C-11 (incorpora un resto de glicina en esta posición, Figura 3.56). Fue aislada por primera vez en 1975 de la piel del sapo *Atelopus chiriquiensis* de Costa Rica,¹⁵⁶ su estructura se determinó en 1990 por Yasumoto y col.¹⁵⁷ y no tenemos constancia de ninguna aproximación sintética a dicha toxina en la literatura.

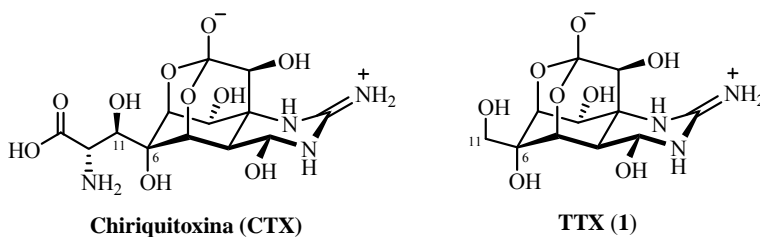


Figura 3.56. Relación estructural entre la Chiriquitoxina (CTX) y la Tetrodotoxina (TTX).

La preparación de nuevos 11-análogos de la TTX puede ser importante para establecer correlaciones de estructura-actividad para los antagonistas de los canales de sodio que presentan una estructura relacionada con la de TTX.

En este sentido, nos planteamos llevar a cabo la síntesis de 11-análogos de la *rac*-TTX que incorporan una cadena alquílica sobre C-6, mediante el ataque

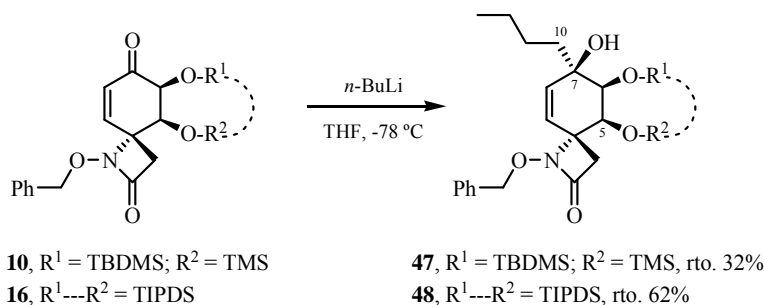
¹⁵⁵ La Chiriquitoxina es tan potente como la TTX en el bloqueo del canal de sodio. Ver: (a) Yang, L.; Kao, C.Y. *J. Gen. Physiol.* **1992**, *100*, 609-622. (b) Kao, C.Y.; Yeoh, P.N.; Goldfinger, M.D.; Fuhrman, F.A.; Mosher, H.S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1981**, *217*, 416-429. (c) Kim, Y.H.; Kim, Y.B.; Yamashita, M.Y. *J. Toxicology: Toxin Reviews* **2003**, *22*, 521-532.

¹⁵⁶ Kim, Y.H.; Brown, G.B.; Mosher, H.S.; Fuhrman, F.A. *Science* **1975**, *189*, 151-152.

¹⁵⁷ Yotsu, M.; Yasumoto, T.; Kim, Y.H.; Naoki, H.; Kao, C.Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3187-3190.

nucleófilo de un reactivo organometálico (alquil-litio o Grignard) sobre el grupo carbonilo de las ciclohexenona-espiro-β-lactamas, estructuras **B**.

El tratamiento con *n*-BuLi de una disolución de las enonas **10** y **16** en THF, a -78 °C y bajo atmósfera de argón (durante 2.5 horas, en el primer caso, o 14 horas, en el segundo), dio lugar a los correspondientes alcoholes terciarios **47** (TBDMS/TMS) y **48** (TIPDS) con unos rendimientos del 32% y 62%,¹⁵⁸ respectivamente (Esquema 3.56).



Esquema 3.56. Reacción de las enonas **10** y **16** con *n*-BuLi.

La asignación estructural del alcohol **47** (TBDMS/TMS) se realizó en función de sus datos espectroscópicos,¹⁵⁹ entre los que se encuentran las señales de RMN propias del grupo *n*-butilo introducido (Figura 3.57).

En ¹H-RMN, el multiplete que aparece en el intervalo 1.57-1.24 ppm que integra para seis protones y el triplete centrado a 0.96 ppm (*J* = 6.6 Hz) que integra para tres protones, se asignaron, respectivamente, a los grupos metileno y metilo del resto *n*-butilo de C-7. El singlete situado a 2.62 ppm se asignó al grupo hidroxilo terciario.

¹⁵⁸ En ambos casos se recupera sustrato de partida sin reaccionar, un 34% de enona **10** y un 11% de enona **16**. Seguramente, tiempos de reacción más largos, mejorarían la conversión y con ello el rendimiento del correspondiente alcohol.

¹⁵⁹ La asignación de las señales de RMN del alcohol **47**, así como su estereoquímica, se realizó por correlación de sus datos espectroscópicos con los obtenidos para el alcohol **48** (ver Tabla 3.14 del Anexo 3.5).

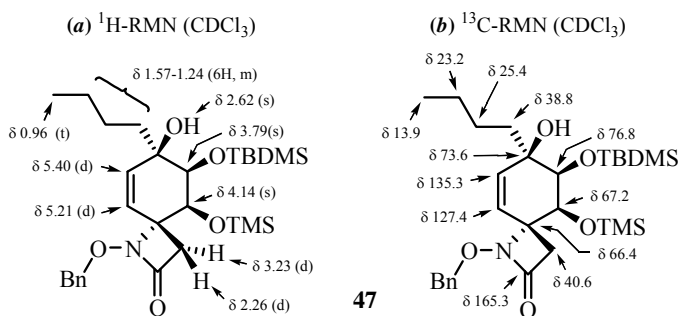


Figura 3.57. Selección de datos espectroscópicos del alcohol **47**.

En el espectro de ^{13}C -RMN, la señal debida al carbono carbonílico de la enona **10** es reemplazada por otra localizada a 73.6 ppm, que corresponde al nuevo carbono oxigenado cuaternario C-7 (asignación realizada por DEPT). Las señales que aparecen a 38.8, 25.4, 23.2 y 13.9 ppm se asignaron a los cuatro carbonos del grupo *n*-butilo.

En IR, no aparece la banda de tensión C=O atribuida a la cetona del sustrato de partida, surgiendo una nueva banda a 3571 cm^{-1} originada por la vibración de tensión del enlace O-H del alcohol generado. La banda de tensión N-C=O de la β -lactama se mantiene a 1782 cm^{-1} .

Por último, en el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺), además de los picos m/z 534 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 556 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 606 ($\text{M}+73$)⁺ y 1089 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺, se aprecia un pico m/z 516 ($\text{M}-17$)⁺ atribuible a la pérdida del grupo OH.

En cuanto al alcohol **48** (TIPDS), tanto sus datos espectroscópicos, similares a los anteriormente descritos para el alcohol **47**, como espectrométricos coinciden con la estructura propuesta (Figura 3.58).¹⁶⁰

¹⁶⁰ La asignación de las señales de RMN del alcohol **48** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

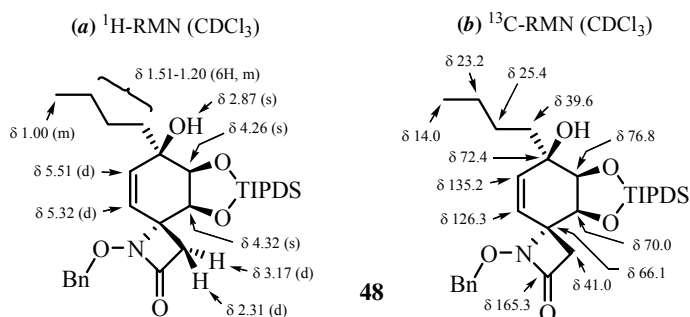


Figura 3.58. Selección de datos espectroscópicos del alcohol **48**.

Para el caso de **48**, mediante experimentos COSY y NOESY se determinó la conformación mayoritaria en disolución de su anillo de ciclohexeno y la configuración relativa del nuevo centro estereogénico en C-7 (Figura 3.59).

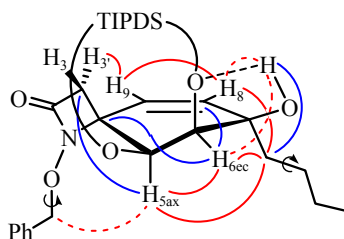


Figura 3.59. Relación de correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del alcohol **48** (se indica el enlace de hidrógeno propuesto).

A pesar de no observarse en el espectro de ^1H -RMN, el COSY refleja la existencia de un acoplamiento a larga distancia entre el protón olefínico H-8 y H-6 (ambos en disposición W), lo cual implica la orientación ecuatorial de éste y, por tanto, la conformación 6H_5 para el anillo de ciclohexeno (Figura 3.59).¹⁶¹ Además, las correlaciones a tres enlaces observadas en HMBC para el protón H-6ec con los carbonos C-4 y C-8, y para el protón H-5ax con el metileno

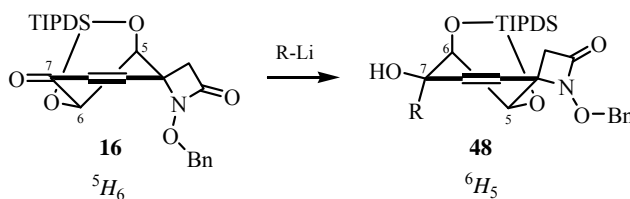
¹⁶¹ Teniendo en cuenta la conformación 6H_5 del anillo de ciclohexeno, los modelos moleculares tipo *Dreiding* del alcohol **48** sugieren que la conformación más estable para el anillo de trioxadisilepano constituido por el grupo protector TIPDS es un bote $^{O(5),Si-O(6)}B$.

pseudoaxial C-3 de la β -lactama, están de acuerdo con esta asignación.¹⁶²

El NOE que presenta el protón H-5ax con los metilenos del resto alquilo introducido en C-7 pone de manifiesto como dicho grupo ocupa una posición pseudoaxial por la cara β de la molécula. Los protones H-8 y H-6ec dan lugar a NOEs, tanto con los metilenos del *n*-butilo, como con el grupo hidroxilo (aunque estos de baja intensidad).

Por otra parte, que el protón hidroxílico (2.87 ppm) dé lugar a una correlación HMBC a tres enlaces intensa con el carbono del *n*-butilo que aparece a 39.6 ppm (C-10), junto con la ausencia de NOE con sus protones metilénicos, sugieren que ambos núcleos se encuentran en una disposición *antiperiplanar* definida. Teniendo en cuenta estos datos, se propone la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular (O7-H \cdots O6) entre el hidroxilo pseudoecuatorial de C-7 y el oxígeno axial de C-6 (Figura 3.59).

Hay que destacar el cambio conformacional que experimenta el anillo de ciclohexeno en al formarse un nuevo centro estereogénico en C-7. La semisilla 5H_6 de la enona de partida **16** pasa a ser mayoritariamente una semisilla 6H_5 en el alcohol **48** (Esquema 3.57).

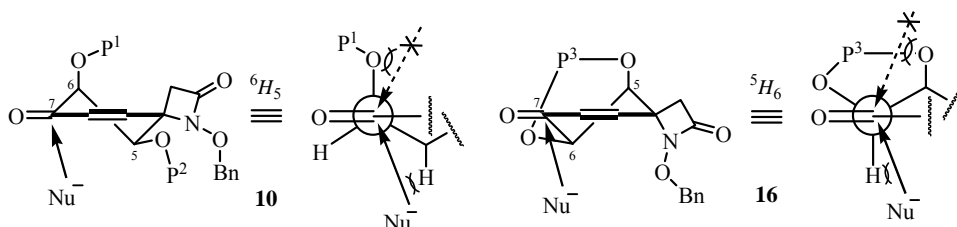


Clave: R = grupo alquilo.

Esquema 3.57. Cambio conformacional observado en la adición 1,2 de reactivos organolíticos a la enona **16** (para **48**, R = *n*-Bu).

¹⁶² La correlación HMBC a tres enlaces del protón H-5 con el carbono metilénico C-3 de la β -lactama (implica un ángulo diedro próximo a 180°), y la ausencia de NOE entre los protones H-5 y H-3, son características de una conformación tipo 6H_5 para el anillo de ciclohexeno.

Consecuentemente, podemos afirmar que la alquilación de las enonas **10** y **16** por adición 1,2 de *n*-BuLi transcurre de forma completamente diastereoselectiva por la cara β de la molécula. Considerando que la aproximación del reactivo organolítico está controlada por factores estéricos, independientemente de cual sea la conformación reactiva de la ciclohexenona de partida (⁶H₅ o ⁵H₆), el ataque del nucleófilo sobre el grupo carbonilo (C-7) tendrá lugar selectivamente por su cara menos impedida, *anti* a los grupos oxigenados de las posiciones C-6 y C-5 (Figura 3.60).¹⁶³



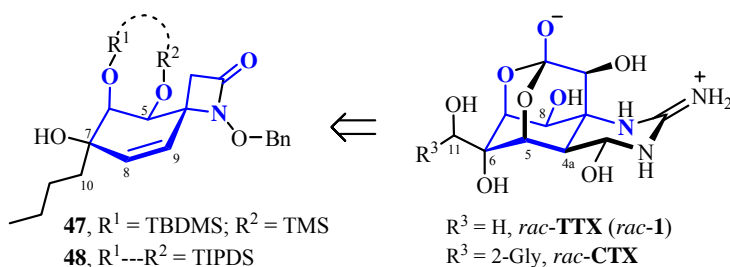
Clave: P¹ = TBDMS; P² = TMS; P³ = TIPDS; Nu = nucleófilo (*n*-BuLi).

Figura 3.60. Diastereoselectividad facial en la adición nucleófila de *n*-BuLi a las enonas **10** y **16**.

Los alcoholes **47** y **48** obtenidos son intermedios de tipo ciclohexeno-espiro-β-lactama, estructuras C, que incorporan una cadena alquílica en C-7 con la configuración relativa propia de la *rac*-6-*epi*-TTX (Esquema 3.58). Desde un punto de vista sintético, pueden ser considerados como precursores de un tipo de 11-análogos de la TTX que en lugar de un hidroximetilo sobre C-6 presentan una cadena carbonada.¹⁶⁴

¹⁶³ Sobre el transcurso estereoquímico en la adición de compuestos organometálicos a cetonas, ver: Ashby, E.C.; Laemmle, J.T. *Chem. Rev.* **1975**, 75, 521-542.

¹⁶⁴ La formación del metil estannano del alcohol alílico terciario, seguida de su transmetalación con dos equivalentes de *n*-BuLi, conduciría al producto de transposición [2,3] tipo Wittig, precursor de 11-análogos de la *rac*-TTX.



Esquema 3.58. Relación estructural entre los 11-análogos de la *rac*-TTX (R³ ≠ H) y los alcoholes **47** y **48** (en color azul se muestra su esqueleto común).

En resumen, a partir de ciclohexenona-espiro- β -lactamas **10,16**, estructuras **B** sintetizadas en el capítulo anterior, se han preparado ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C**, que incorporan de forma estereocontrolada C-11 y la función oxigenada sobre C-6 y C-11 de *rac*-TTX.

Se ha establecido el transcurso estereoquímico de cualquier reacción de adición de un C-nucleófilo sobre el grupo carbonilo de las enonas **B**. Así, los procesos de adición 1,2 de nucleófilos tales como cianuro, iluros de azufre u organolíticos se producen de forma completamente estereoselectiva por la cara β de la molécula, menos impedida (sin al nitrógeno N-1), dando lugar a estructuras **C** (cianhidrinas **18-20**, epóxido **25** y carbinoles **47,48**, respectivamente) que incorporan el carbono C-11 y el centro estereogénico oxigenado C-6 (numeración de TTX) con la misma configuración relativa que presenta la 6-*epi*-TTX.

Mediante la reacción de Wittig de las enonas **10,16** con un metileno-fosforano y posterior dihidroxilación regio- y diastereoselectiva, catalizada por osmio, del doble enlace exocíclico de los dienos **28,29** generados (activada y dirigida por su oxígeno sililado alílico), se han conseguido preparar los dioles

33,34 y sus derivados protegidos **35-45**, estructuras **C** racémicas que incorporan la cadena de hidroximetilo (C-11) y el grupo hidroxilo sobre la posición C-6 con la estereoquímica propia de *rac*-TTX, es decir, con el carbono C-11 anti al nitrógeno N-1.

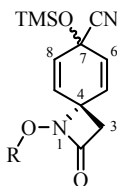
De todas ellas, las estructuras **C** tipo cianhidrina (**18**), por un lado, y tipo hidroximetil-carbinol (**33-44**), por otro, son las elegidas para explorar la correcta funcionalización de las futuras posiciones C-4a y C-5 de 6-*epi*-TTX y TTX, respectivamente, mediante la formación de las correspondientes estructuras **D**, intermedios avanzados que permitirán introducir finalmente el carbono C-4 de *rac*-TTX (Esquema A, apartado de Objetivos).

Por otro parte, mediante la adición 1,4 tipo Michael de cianuro a las enonas **10,16** (estructuras **B**), se han preparado selectivamente las β -cianocetonas **21,23** (estructuras **F**), intermedios sintéticos que incorporan el carbono C-4 desde una etapa temprana de la síntesis y que posibilitan una aproximación alternativa al core de *rac*-TTX (Esquema A, apartado de Objetivos).

3.5. Anexo: Datos Espectroscópicos de las Estructuras C Sintetizadas

En las siguientes tablas se resumen los datos espectroscópicos más significativos de las ciclohexeno-espiro-β-lactamas, estructuras C, sintetizadas en este capítulo.¹⁶⁵

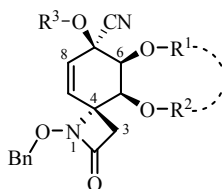
Tabla 3.2. Datos espectroscópicos de las *O*-sililcianhidrinas **17a,c** y *epi*-**17a,c**.



		17a + epi-17a [1:1] R = Me	17c + epi-17c [1:1] R = Bn
¹ H-RMN: δ (°)	H-3 / H-3'	2.80 (s) / 2.81 (s)	2.75 (s) / 2.73 (s)
	H-5 / H-9	6.26 (d: 10.1) / 6.21 (d: 10.1)	6.09 (d: 10.1) / 6.08 (d: 10.1)
	H-6 / H-8	6.09 (d: 10.1) / 6.08 (d: 10.1)	5.87 (d: 10.1) / 5.79 (d: 10.1)
	H-C(1')	3.76 (s)	4.89 (s) / 4.87 (s)
	TMS	0.24 (s) / 0.23 (s)	0.26 (s) / 0.19 (s)
¹³ C-RMN: δ	C-7	...	62.5 / 61.5
	CN	...	118.5 / 116.4
	TMS	...	1.6
IR: ν	C≡N	...	2227

Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

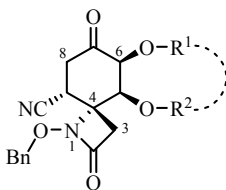
¹⁶⁵ Siempre que no se indique lo contrario, los datos de RMN recogidos en las siguientes tablas (3.2-3.14) corresponden a espectros registrados empleando CDCl₃ como disolvente.

Tabla 3.3. Datos espectroscópicos de las cianhidrinas **18-20**, **23** y **24**.^(a)


		18 R ¹ = TBDMS R ² = R ³ = TMS	19 R ¹ = TBDMS R ² = R ³ = CO ₂ Me	20 R ¹ = R ² = R ³ = TMS	23 R ¹ = TBDMS R ² = TMS; R ³ = H	24 R ¹ --R ² = TIPDS R ³ = H
¹ H-RMN: δ (J)	H-3/H-3'	3.32 / 2.26 (AB: 13.8)	3.29 / 2.44 (AB: 14.4)	3.27 / 2.27 (AB: 14.1)	3.22 / 2.35 (AB: 13.6)	3.18 / 2.43 (AB: 13.9)
	H-5	4.49 (d: 1.5)	5.40 (d: 1.8)	4.41 (d: 1.5)	4.32 (s*)	4.49 (d: 2.5)
	H-6	4.10 (dd: 1.9, 1.5)	4.77 (dd: 2.0, 1.8)	4.08 (t: 1.5)	4.04 (t: 1.4)	4.47 (dd: 2.5, 1.0)
	H-8	5.21 (dd: 10.0, 1.9)	5.73 (dd: 10.3, 2.0)	5.33-5.20 (m)	5.54 (d*: 9.9)	5.68 (dd: 9.8, 1.0)
	H-9	5.27 (d: 10.0)	5.46 (d: 10.3)	5.33-5.20 (m)	5.49 (d: 9.9)	5.62 (d: 9.8)
	OH	---	---	---	3.00 (s*)	3.04 (s*)
	OCH₂Ph	4.96 / 4.82 (AB: 11.6)	4.95 / 4.87 (AB: 11.5)	4.96 / 4.81 (AB: 11.6)	4.99 / 4.80 (AB: 11.7)	4.96 / 4.90 (AB: 11.5)
¹³ C-RMN: δ	C-2	165.7	165.5	165.9	...	164.9
	C-3	40.6	41.7	40.3	...	40.6
	C-4	65.6	63.1	65.5	...	65.1
	C-5	67.0	70.9	66.8	...	68.1
	C-6	78.6	72.5	78.4	...	75.0
	C-7	69.8	72.3	69.4	...	70.3
	C-8	126.9	123.2	126.7	...	126.3
	C-9	132.5	133.9	132.8	...	133.3
	CN	119.7	115.1	119.6	...	119.1
	OCH₂Ph	78.8	79.1	78.8	...	79.0
IR: ν	N-C=O	1785	1786	1785	...	1747
	C≡N	2244	2233	2222	...	2250
	O-H	---	---	---	...	3430
Confor.	⁶ H ₅	⁶ H ₅	⁶ H ₅	⁶ H ₅	⁶ H ₅	

* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

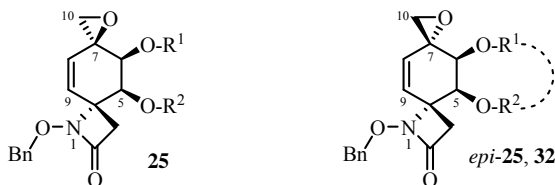
^(a) La asignación de las señales de RMN de las cianhidrinas **19-20**, **21** y **23** se realizó por correlación de sus datos espectroscópicos con los encontrados para la *O*-sililcianhidrina **18** (cuya asignación sí está apoyada en técnicas de doble resonancia y experimentos bidimensionales de RMN).

Tabla 3.4. Datos espectroscópicos de las β-cianocetonas **21** y **23**.

		21 R ¹ = TBDMS R ² = TMS	23 R ¹ ---R ² = TIPDS
¹ H-RMN: δ (J)	H-3' / H-3 ^(a)	2.92 / 2.76 (AB: 14.4)	2.97 / 2.86 (AB: 14.3)
	H-5	4.14 (d: 2.4)	4.41 (d: 2.7)
	H-6	4.71 (d: 2.4)	4.99 (d: 2.7)
	H-8 (ec)	2.63 (dd: 14.1, 5.5)	2.74 (dd: 14.3, 5.4)
	H-8' (ax)	2.21 (dd: 14.1, 12.6)	2.60 (dd: 14.3, 12.4)
	H-9	3.66 (dd: 12.6, 5.5)	3.68 (dd: 12.4, 5.4)
	OCH₂Ph	5.31 / 5.11 (AB: 10.6)	5.30 / 5.19 (AB: 10.5)
¹³ C-RMN: δ	C-2	164.1	162.6
	C-3	42.2	42.4
	C-4	67.3	67.2
	C-5	78.9	79.2
	C-6	78.0	79.7
	C-7	201.0	200.0
	C-8	38.3	38.6
	C-9	32.0	31.9
	CN	117.1	116.7
	OCH₂Ph	80.8	80.6
IR: ν	C=O	1755 (hombro)	1748
	N-C=O	1772	1784
	C≡N	2233	2250
Conformación	⁷ C ₄	⁷ C ₄	

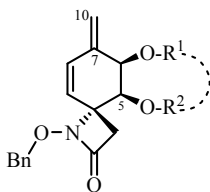
Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

^(a) En estos dos casos, la señal de ¹H-RMN más desapantallada de las atribuidas a los protones del metileno β-lactámico se designó como H-3' y corresponde al protón *pro-R**.

Tabla 3.5. Datos espectroscópicos de los epóxidos **25**, *epi-25* y **32**.


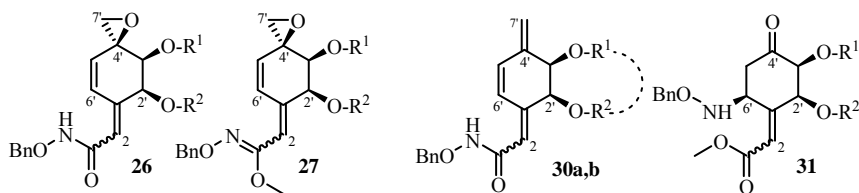
		25 R ¹ = TBDMS R ² = TMS	<i>epi-25</i> ^(a) R ¹ = TBDMS R ² = TMS	32 R ¹ ---R ² = TIPDS
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.43 / 2.34 (AB: 13.9)	3.17 / 2.44 (m / d*: 14.1)	3.23 / 2.42 (AB: 13.8)
	H-5	4.17 (d: 1.9)	4.34 (s*)	4.58 (d: 2.9)
	H-6	3.50 (t: 1.9)	3.56 (s*)	4.02 (dd: 2.9, 1.0)
	H-8	5.06 (dd: 10.1, 1.9)	5.39 (d*: 9.8)	5.23 (dd: 9.9, 1.0)
	H-9	5.52 (d: 10.1)	5.97 (d*: 9.8)	5.75 (d: 9.9)
	H-10 / H-10'	2.87 / 2.73 (AB: 5.0)	2.97 (s*)	3.03 / 2.91 (AB: 4.6)
	OCH₂Ph	5.00 / 4.84 (AB: 11.5)	5.02 / 4.93 (AB*: 11.1)	5.01 / 4.96 (AB: 11.2)
¹³ C-RMN: δ	C-2	165.9	165.0*	164.8
	C-3	40.7	41.8*	40.7
	C-4	66.3	64.7	65.4
	C-5	68.7	66.5*	70.9
	C-6	77.4	75.6	75.5
	C-7	59.0	55.9	57.5
	C-8	129.6	128.9	128.6
	C-9	133.1	133.7	135.3
	C-10	53.0	52.9	53.3
	OCH₂Ph	78.7	79.6*	78.8
IR: v	N-C=O	1778	1781	1777
Conformación		⁶ H ₅	⁶ H ₅ ⇌ ⁵ H ₆	⁶ H ₅

^(a) ¹H- y ¹³C-RMN (CO(CD₃)₂); * = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), v (cm⁻¹).

Tabla 3.6. Datos espectroscópicos de los dienos **28** y **29**.

		28 R ¹ = TBDMS R ² = TMS	29 R ¹ --R ² = TIPDS
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.47 / 2.28 (AB: 13.7)	3.29 / 2.41 (AB: 13.8)
	H-5	4.06 (s)	4.36 (d: 2.9)
	H-6	4.28 (s)	4.82 (d: 2.9)
	H-8	5.97 (d: 10.0)	6.13 (d: 10.0)
	H-9	5.38 (d: 10.0)	5.47 (d: 10.0)
	H-10 / H-10'	5.01 (s*)	5.21 / 5.19 (s / s)
	OCH₂Ph	4.98 / 4.87 (AB: 11.2)	5.00 / 4.95 (AB: 11.0)
¹³ C-RMN: δ	C-2	166.0	164.9
	C-3	40.3	40.6
	C-4	66.6	66.1
	C-5	69.7	72.2
	C-6	76.1	73.4
	C-7	144.2	142.1
	C-8	129.3	130.2
	C-9	130.6	128.6
	C-10	115.6	118.1
	OCH₂Ph	78.6	78.7
IR: v	N-C=O	1779	1780
Conformación		⁶ H ₅	⁶ H ₅

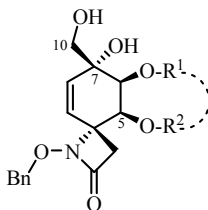
* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), v (cm⁻¹).

Tabla 3.7. Datos espectroscópicos de los productos de apertura del anillo de β-lactama: las acrilamidas **26**, **27** y **30a,b**, y el acrilato **31**.


		26 R ¹ = TBDMS R ² = TMS	27 R ¹ = TBDMS R ² = TMS	30a R ¹ = TBDMS R ² = TMS	30b R ¹ ---R ² = TIPDS	31 R ¹ = TBDMS R ² = TMS
¹ H-RMN: δ (J)	H-2	5.98-5.62 (m)	5.94 (t: 2.1)	5.68 (m)	5.88 (m)	6.09 (t: 1.6)
	H-2'	4.47 (s*)	4.44 (t: 2.1)	4.70 (s*)	4.72 (d: 2.6)	4.37 (t: 2.6)
	H-3'	3.54 (s*)	3.48 (s*)	4.23 (m)	4.63 (m)	3.89 (dd: 3.0, 0.5)
	H-5* (H-5'')	5.46 (d*: 10.3)	5.27 (dt: 10.4, 1.7)	6.26 (m)	6.36 (d: 10.1)	2.41 (dd: 12.4, 11.0) 2.21 (dd: 12.4, 7.1)
	H-6'	7.67 (s*)	6.85 (d: 10.4)	7.50-7.25 (m)	7.47-7.30 (m)	3.87 (dd: 11.0, 7.1)
	H-7' H-7''	2.98 / 2.90 (AB: 5.0)	2.92 / 2.84 (AB: 5.0)	5.13 (m)	5.31 (s*) 5.27 (s*)	---
	NH	7.96 (s*)	---	7.90 (s*)	7.85 (s*)	8.34 (s*)
	CH₃	---	3.76 (s)	---	---	4.68 (s)
	OCH₂Ph	4.96 (s*)	5.07 (s)	4.93 (s*)	4.92 (s*)	5.05 / 5.01 (AB: 11.2)
	¹³ C-RMN: δ	C-1	161.3 ^(a)	154.0
C-2		112.7 ^(a)	112.4	120.8
C-1'		136.9 ^(a)	143.6	158.7
C-2'		73.2	73.0	71.0
C-3'		77.8	77.4	79.6
C-4'		59.4	59.6	206.1
C-5'		132.5*	130.6	39.9
C-6'		128.5*	128.6	58.0
C-7'		53.1	53.2	---
OCH₂Ph		78.4	76.2	78.4
IR: ν	N-C=O	1638	---	...	1652	---
	O-C=N	---	1642	...	---	1695 (O-C=O)
	N-H	3195	---	...	3271	3369
Confor.	³ H ₂ '	³ H ₂ '	¹ C ₄ '	

 * = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

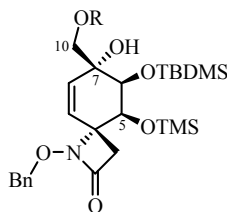
^(a) Los desplazamientos químicos de estos carbonos fueron determinados por HMBC.

Tabla 3.8. Datos espectroscópicos de los dioles **33** y **34**.

		33 R ¹ = TBDMS R ² = TMS	34 R ¹ ---R ² = TIPDS
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.24 / 2.26 (AB*: 13.4)	3.19 / 2.34 (AB: 13.7)
	H-5	4.48 (s*)	4.57 (d: 2.6)
	H-6	3.83 (s*)	4.31 (dd: 2.6, 1.1)
	H-8	5.41 (d*: 9.9)	5.56 (dd: 10.1, 1.1)
	H-9	5.47 (d: 9.9)	5.63 (d: 10.1)
	H-10 / H-10'	3.67* / 3.45 (AB: 11.1)	3.68 (dd: 11.1, 5.8) 3.56 (dd: 11.1, 5.8)
	OH-7	2.04 (s*)	1.80 (s)
	OH-10	2.04 (s*)	2.11 (t: 5.8)
	OCH₂Ph	5.01 / 4.84 (AB: 11.5)	5.00 / 4.93 (AB: 11.5)
¹³ C-RMN: δ	C-2	165.3	165.2
	C-3	40.3	40.4
	C-4	66.5	66.1
	C-5	66.0	68.8
	C-6	76.3	75.8
	C-7	73.7	72.9
	C-8	128.6	129.2
	C-9	133.4	132.3
	C-10	65.9	66.4
	OCH₂Ph	78.8	78.8
IR: ν	N-C=O	1755	1761
	O-H	3434	3428
Conformación		⁶ H ₅	⁶ H ₅

* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

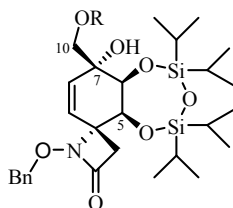
Tabla 3.9. Datos espectroscópicos de las ciclohexeno-espiro-β-lactamas **36**, **39**, **41** y **43**.



		36 R = EOM	39 R = TBDMS	41 ^(a) R = CO ₂ Et	43 R = Bz
¹ H-RMN: δ (ν)	H-3 / H-3'	3.24 / 2.25 (AB: 13.5)	3.23 / 2.25 (AB: 13.4)	3.23 / 2.26 (d: 13.6 / m)	3.27 / 2.29 (AB: 13.4)
	H-5	4.64 (s)	4.62 (s)	4.55 (s*)	4.63 (s)
	H-6	3.83 (s)	3.80 (s)	3.88 (s*)	3.99 (s)
	H-8	5.50 (s)	5.57 (AB: 10.1)	5.48 (d: 9.7)	5.55 (s)
	H-9	5.50 (s)	5.53 (AB: 10.1)	5.42 (d: 9.7)	5.55 (s)
	H-10 / H-10'	3.72 / 3.52 (AB: 10.2)	3.61 / 3.54 (AB: 9.6)	4.13 (s*)	4.43 / 4.34 (AB: 11.2)
	OH	3.34 (s*)	2.94 (s)	2.26 (m)	2.32 (s)
	OCH₂Ph	4.97 / 4.89 (AB: 11.0)	4.97 / 4.89 (AB: 11.0)	4.98 / 4.85 (AB: 11.4)	5.05 / 4.86 (AB: 11.5)
¹³ C-RMN: δ	C-2	165.0	165.0	...	165.1
	C-3	40.2	40.2	...	40.2
	C-4	64.0	66.6	...	66.1
	C-5	66.5	66.6	...	66.3
	C-6	76.7	77.0	...	76.5
	C-7	72.8	72.9	...	73.1
	C-8	129.8	129.5	...	128.3
	C-9	132.7	132.1	...	133.5
	C-10	73.1	66.8	...	68.2
	OCH₂Ph	78.5	78.5	...	78.7
IR: ν	N-C=O	1776	1750	1750	1756
	O-H	3401	3466	3413	3420
Conformación		⁶ H ₅	⁶ H ₅	⁶ H ₅	⁶ H ₅

* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

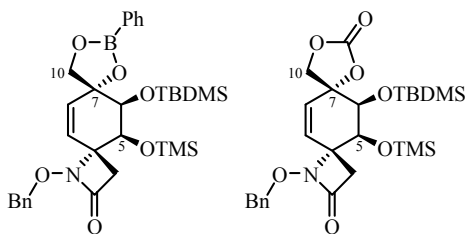
^(a) Señales del espectro de ¹H-RMN de la mezcla [3:1] de los carbonatos **41** y **41a** asignadas al primero.

Tabla 3.10. Datos espectroscópicos de las ciclohexeno-espiro-β-lactamas **37**, **40**, **42** y **44**.

		37 R = EOM	40 R = SO ₃ H	42 R = CO-PMB	44 R = Bz
¹ H-RMN: δ (°)	H-3 / H-3'	3.20 / 2.31 (AB: 13.5)	3.15 / 2.24 (AB: 13.7)	3.17 / 2.30 (AB: 13.6)	3.22 / 2.35 (AB: 13.9)
	H-5	4.80 (d: 2.4)	4.73 (s)	4.69 (d: 2.3)	4.76 (d: 1.9)
	H-6	4.31 (dd: 2.4, 0.7)	4.33 (s)	4.27 (dd: 2.3, 1.4)	4.46 (s)
	H-8	5.66 (dd: 10.0, 0.7)	5.83 (d: 10.2)	5.48 (dd: 10.1, 1.4)	5.72 (d: 10.1)
	H-9	5.61 (d: 10.0)	5.67 (d: 10.2)	5.59 (d: 10.1)	5.66 (d: 10.1)
	H-10/H-10'	3.71 / 3.61 (AB: 10.6)	4.21 (s*)	4.23 / 4.13 (AB: 11.3)	4.42 (s)
	OH	3.28 (s*)	2.89 (s*)	2.04 (s)	2.35 (s)
	OCH₂Ph	5.02 / 4.95 (AB: 11.1)	4.98 / 4.89 (AB: 11.0)	4.99 / 4.93 (AB: 11.6)	4.98 (s)
¹³ C-RMN: δ	C-2	164.8	164.4	164.9	165.0
	C-3	40.4	40.3	40.4	40.4
	C-4	66.3	66.1	65.9	66.0
	C-5	68.9	68.8	68.5	68.6
	C-6	75.4	75.2	75.0	75.2
	C-7	72.4	72.8	72.4	72.6
	C-8	129.1	127.7	127.8	128.0
	C-9	131.5	132.7	132.5	132.6
	C-10	72.9	77.2	67.7	68.3
	OCH₂Ph	78.6	78.8	78.7	78.8
	IR: ν	N-C=O	1760	1762	1752
O-H		3437	3413	3431	3410
Conformación		⁶ H ₅	⁶ H ₅	⁶ H ₅	⁶ H ₅

* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

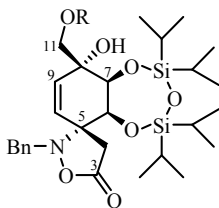
Tabla 3.11. Datos espectroscópicos de los dioxolanos espiránicos **35** y **41a**.



	35	41a ^(a)	
¹ H-RMN: δ (J) *	H-3 / H-3'	3.26 y 2.33 / 2.59 (m / m)	3.23 / 2.62 (m / m)
	H-5 (o H-6)	4.10-3.80 (m)	4.01 (m)
	H-6 (o H-5)	4.71 (m)	4.83 (m)
	H-8 (o H-9)	5.91 y 5.52 (m)	5.82 (m)
	H-9 (o H-8)	5.52 (m)	5.40 (m)
	H-10/H-10'	4.60-4.30 / 4.10-3.80 (m / m)	4.43 / 4.01 (m / m)
	OCH₂Ph	5.07 / 4.93 (AB: 10.1)	5.01 / 4.86 (AB: 10.8)
Conformación	⁵ H ₆ \leftarrow ⁶ H ₅	⁵ H ₆ \leftarrow ⁶ H ₅	

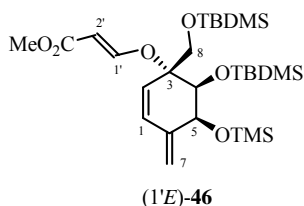
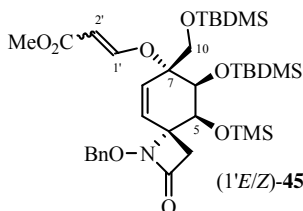
* = Todas las señales aparecen ensanchadas; Unidades: δ (ppm), J (Hz).

^(a) Señales del espectro de ¹H-RMN de la mezcla [3:1] de los carbonatos **41** y **41a** asignadas a éste último.

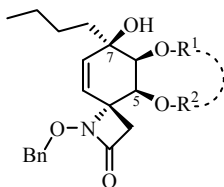
Tabla 3.12. Datos espectroscópicos de las isoxazolidin-5-onas **38** y **38a**.

		38 R = H	38a R = PMB
$^1\text{H-RMN: } \delta \text{ (J)}$	H-4 / H-4'	2.62 / 2.43 (AB: 17.4)	2.66 / 2.41 (AB: 17.7)
	H-6	4.88 (d: 3.5)	4.94 (d: 3.4)
	H-7	4.29 (d: 3.5)	4.01 (s)
	H-9	5.45 (d: 9.9)	5.60 (d: 10.0)
	H-10	6.05 (d: 9.9)	5.85 (d: 10.0)
	H-11 / H-11'	4.03 / 3.58 (AB: 11.3)	3.99 / 3.86 (AB: 11.3)
	OH	2.63 (s*) / 1.58 (s*)	...
	NCH₂Ph	4.71 (s)	4.69 (s)
$^{13}\text{C-RMN: } \delta$	C-3	175.5	176.0
	C-4	38.4	38.6
	C-5	63.6	63.7
	C-6	79.6	80.4
	C-7	70.0	70.3
	C-8	72.6	75.4
	C-9	126.5	126.3
	C-10	132.1	132.7
	C-11	65.4	64.3
	NCH₂Ph	77.7	76.3
IR: v	O-C=O	1787	1785
	O-H	3405	3420
Conformación		$^6\text{H}_5 / ^5\text{E}$	$^6\text{H}_5 / ^5\text{E}$

* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm^{-1}).

Tabla 3.13. Datos espectroscópicos de los alil vinil éteres **45** y **46**.


45			46		
(1'E) [1:1]		(1'Z)	(1'E)		
7.60 (d: 12.7)	7.57 (d: 12.3)	H-1'	H-1'	7.63 (d: 12.6)	
5.16 (d: 12.7)	5.66 (d: 12.3)	H-2'	H-2'	5.19 (d: 12.6)	
3.70 (s)	3.73 (s)	OCH₃	OCH₃	3.70 (s)	
4.59 (s)		H-5 (o H-6)	H-5	4.67 (s)	
3.89 (s)		H-6 (o H-5)	H-4	3.75 (s)	
5.57 (d: 10.1)		H-8 (o H-9)	H-2	5.43 (d: 9.9)	
5.48 (d: 10.1)		H-9 (o H-8)	H-1	6.28 (d: 9.9)	
3.92-3.64 (m)		H-10/H-10'	H-8 / H-8'	3.93 / 3.76 (AB: 10.4)	
3.23 / 2.24 (AB: 13.4)		H-3 / H-3'	H-7 / H-7'	5.21 (s*) / 5.12 (s*)	
4.94 (s)		OCH₂Ph	---	---	
* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm ⁻¹)			¹H-RMN: δ (J)		
			¹³C-RMN: δ		
			IR: ν		
			Conformación		
			C-1'	162.5	
			C-2'	96.3	
			OCH₃	51.1	
			C-1	132.5	
			C-2	124.2	
			C-3	75.9	
			C-4	76.1	
			C-5	69.8	
			C-6	142.9	
			C-7	114.6	
			C-8	74.7	
			O-C=O	1721	
			C=C	1647, 1627	
			⁴H₅		

Tabla 3.14. Datos espectroscópicos de los carbinoles **47** y **48**.

		47 R ¹ = TBDMS R ² = TMS	48 R ¹ ---R ² = TIPDS
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.23 / 2.26 (AB: 14.0)	3.17 / 2.31 (AB: 13.5)
	H-5	4.14 (s)	4.32 (s)
	H-6	3.79 (s)	4.26 (s)
	H-8	5.40 (d: 10.5)	5.51 (d: 10.2)
	H-9	5.21 (d: 10.5)	5.32 (d: 10.2)
	OH	2.62 (s)	2.87 (s)
	(CH₂)₃CH₃	1.57-1.24 (m)	1.51-1.20 (m)
	(CH₂)₃CH₃	0.96 (t: 6.6)	1.20-0.80 (m)
	OCH₂Ph	5.01 / 4.82 (AB: 11.4)	4.95 (s)
¹³ C-RMN: δ	C-2	165.3	165.3
	C-3	40.6	41.0
	C-4	66.4	66.1
	C-5	67.2	70.0
	C-6	76.8	76.8
	C-7	73.6	72.4
	C-8	135.3	135.2
	C-9	127.4	126.3
	n-Bu	38.8, 25.4, 23.2, 13.9	39.6, 25.4, 23.2, 14.0
	OCH₂Ph	78.9	78.9
IR: ν	N-C=O	1782	1782
	O-H	3571	3560
Conformación		⁶ H ₅	⁶ H ₅

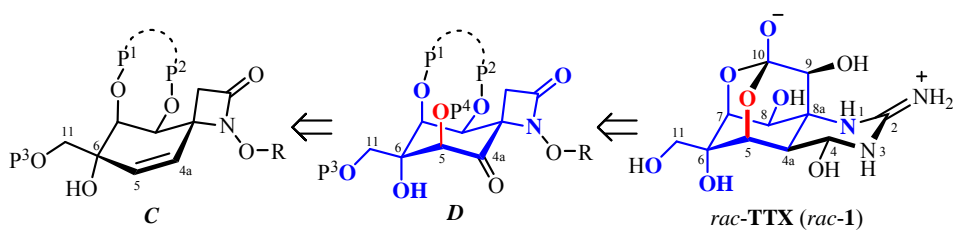
* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

CAPÍTULO 4 _____

*SÍNTESIS DE CICLOHEXANONA-ESPIRO- β -LACTAMAS,
ESTRUCTURAS D. FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-4a Y C-5*

4. SÍNTESIS DE CICLOHEXANONA-ESPIRO-β-LACTAMAS, ESTRUCTURAS D. FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-4a Y C-5

A continuación, según el esquema retrosintético propuesto (Esquema A, apartado *Objetivos*), se procederá a la síntesis de las ciclohexanona-espiro-β-lactamas, estructuras **D**, mediante un proceso de oxidación del doble enlace de las ciclohexeno-espiro-β-lactamas, estructuras **C**, que debe conseguir la introducción regioselectiva de un grupo carbonilo en C-4a y estereoselectiva de un grupo hidroxilo en C-5 (Esquema 4.1)



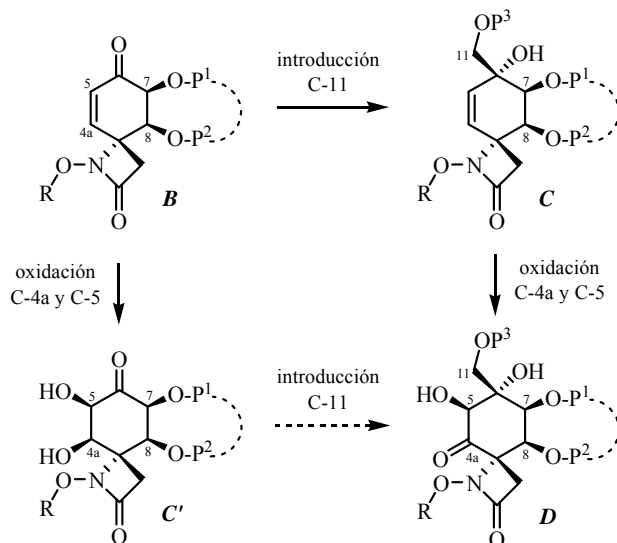
Clave: P¹⁻⁴ = grupos protectores; R = resto bencílico; numeración de acuerdo con TTX.

Esquema 4.1. Esquema retrosintético de las ciclohexanona-espiro-β-lactamas, estructuras **D**, y su relación estructural con *rac*-TTX (*rac*-1) (en color azul se muestra su esqueleto común, destacando en rojo los nuevos centros incorporados).

4.1. Funcionalización de las Posiciones C-4a y C-5 de las Ciclohexenona-espiro-β-lactamas, Estructuras B

La preparación de las ciclohexanona-espiro-β-lactamas, estructuras **D**, a partir de las estructuras **B** se podría llevar a cabo empleando dos secuencias sintéticas alternativas (Esquema 4.2). La primera de ellas implica la introducción del carbono C-11 de *rac*-TTX antes de funcionalizar adecuadamente sus futuras posiciones C-4a y C-5, y empleará como intermedios a las estructuras **C** sintetizadas en el capítulo anterior. Mientras que en la segunda se invierte el

orden, es decir, primero se preparan las ciclohexanonas con las posiciones C-4a y C-5 oxigenadas, estructuras **C'**, y después se incorpora el carbono C-11.



Clave: P¹⁻³ = grupos protectores; R = resto bencílico; numeración de acuerdo con TTX.

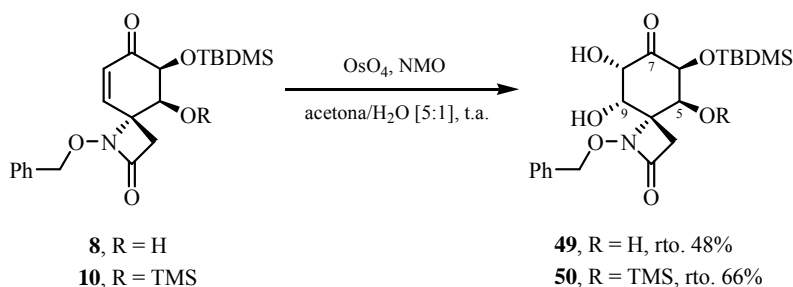
Esquema 4.2. Secuencias sintéticas alternativas para la preparación de ciclohexanona-epi-β-lactamas **D** a partir de las estructuras **B**.

4.1.1. Dihidroxilación Diastereoselectiva del Doble Enlace Δ⁸⁽⁹⁾ de las Ciclohexenonas **8** y **10**

Con objeto de ejemplarizar la funcionalización de las posiciones C-4a y C-5 de la *rac*-TTX en las estructuras **B**, se llevó a cabo la reacción de dihidroxilación del doble enlace Δ⁸⁽⁹⁾ de las enonas **8** y **10** en las condiciones habituales,¹ empleando tetróxido de osmio como catalizador y *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina (NMO) como cooxidante estequiométrico.

¹ (a) Van Rheenen, V.; Kelly, R.C.; Cha, D.Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 23, 1973-1976. (b) Para una recopilación de bibliografía sobre la *cis*-dihidroxilación de dobles enlaces catalizada por osmio, ver Ref. 3 del *Capítulo 2*. (c) Como ejemplo de dihidroxilación diastereoselectiva de una ciclohexenona con OsO₄, ver: Hiroya, K.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **1998**, 2033-2034.

El tratamiento de las enonas **8** y **10** con tetróxido de osmio (6% mol) y NMO (4.0 eq. en el caso de **8** y 2.2 eq. para el de **10**) en una mezcla acetona/agua [5:1] dio lugar, después de 15-18 horas a temperatura ambiente, a los correspondientes *cis*-1,2-dioles **49** y **50** con unos rendimientos del 48% y 66%, respectivamente, tras su purificación cromatográfica (Esquema 4.3).²



Esquema 4.3. Dihidroilación diastereoselectiva de las enonas **8** y **10**.

La asignación estructural del diol **50** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4.1).³

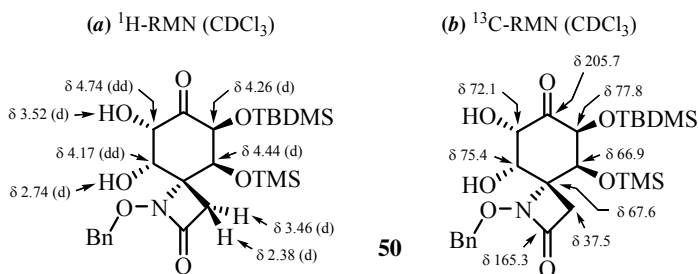


Figura 4.1. Selección de datos espectroscópicos del diol **50**.

² En ambos casos, la reacción no se llegó a completar recuperándose un 38% y 24% de las correspondientes enonas de partida **8** y **10**.

³ La asignación de las señales de RMN del diol **50** está apoyada en técnicas de doble resonancia (desacoplamiento selectivo de espín por irradiación de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 4.74, 4.44, 4.26, 4.17, 3.52 y 2.74) y en los siguientes experimentos bidimensionales: HSQC, HMBC y NOESY.

En ^1H -RMN, las señales olefinicas del sustrato de partida son reemplazadas por dos dobletes de dobletes centrados a 4.74 ppm ($J = 3.7$ y 3.5 Hz) y 4.17 ppm ($J = 3.7$ y 1.7 Hz) atribuidos a los respectivos protones unidos a carbonos sp^3 , H-8 y H-9. Los dobletes que aparecen a 3.52 ppm ($J = 3.5$ Hz) y 2.74 ppm ($J = 1.7$ Hz) se asignaron a los dos grupos hidroxilos introducidos en las posiciones C-8 y C-9, respectivamente. El protón H-5 aparece como un doblete a 4.44 ppm ($J = 3.2$ Hz) y H-6 se muestra como otro doblete situado a 4.26 ppm ($J = 3.2$ Hz).⁴

En ^{13}C -RMN, las señales que aparecen a 72.1 y 75.4 ppm se asignaron a los dos nuevos carbonos sp^3 unidos a oxígeno generados, C-8 y C-9, respectivamente. El carbono carbonílico C-7 se encuentra a 205.7 ppm como corresponde a una cetona no conjugada (desapantallado respecto al de la enona de partida).

En IR, se observa a 3435 cm^{-1} una banda ancha e intensa atribuida a la vibración de tensión de los enlaces O-H del diol. La banda que aparece a 1740 cm^{-1} se asignó a la tensión C=O propia de una cetona saturada (no conjugada) y la banda de tensión N-C=O de la β -lactama se mantiene a 1761 cm^{-1} .

Por último, el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) presenta los picos m/z 510 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 532 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 582 ($\text{M}+73$)⁺ y 1041 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y experimentos NOESY, se determinó la configuración relativa de los centros estereogénicos formados en C-8 y C-9, así como la conformación mayoritaria del diol **50** (Figura 4.2).

⁴ La diferencia de desplazamiento químico entre los protones β -lactámicos H-3 (*pro-S**) y H-3' (*pro-R**) del diol **50** (δ 3.36 y 2.38), $\Delta\delta_{3,3'} = 1.08$ ppm, es ligeramente mayor que la observada para la enona de partida **10** (δ 3.41 y 2.47), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.94$ ppm. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{\text{H-3}} - \delta_{\text{H-3'}}$.

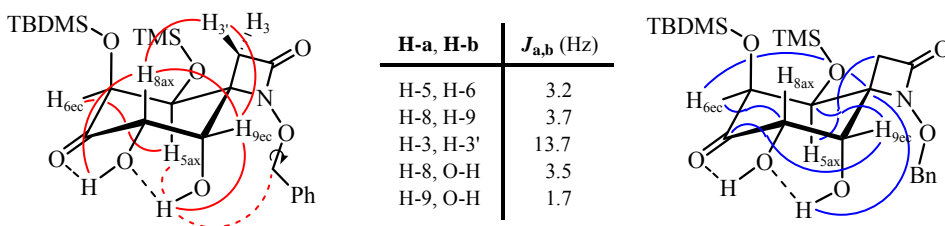


Figura 4.2. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del diol **50**.

Los NOEs que presenta el protón de la β -lactama H-3' (2.38 ppm)⁵ con H-8 y H-9, indican que estos protones se encuentran orientados en disposición axial y ecuatorial, respectivamente, por la cara α de la molécula (Figura 4.2). Estos datos, junto al pequeño NOE observado entre los protones H-5ax y el hidroxilo axial de la posición C-9, permiten deducir que la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexanona es la de una silla ⁴C₇, en la que los grupos O-TMS de C-5(S*) y OH de C-8(S*) ocupan posiciones ecuatoriales, mientras que los grupos O-TBDMS de C-6(S*) y OH de C-9(S*) ocupan posiciones axiales.

Las correlaciones a tres enlaces observadas en HMBC para el protón H-6ec con los carbonos C-4 y C-8, el protón H-9ec con los carbonos C-5 y C-7, y el protón H-5ax con el metileno β -lactámico C-3, estarían de acuerdo con la conformación propuesta (Figura 4.2).⁶

Consecuentemente, la dihidroxilación del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de la enona **10** tiene lugar de forma completamente diastereoselectiva por la cara β de la

⁵ Como se indicó en el apartado de *Nomenclatura*, de forma general, en la discusión de los datos espectroscópicos de las estructuras **C** y **C'** sintetizadas en este capítulo se designarán como H-3 y H-3' a los respectivos protones *pro-S** y *pro-R** de su metileno β -lactámico C-3.

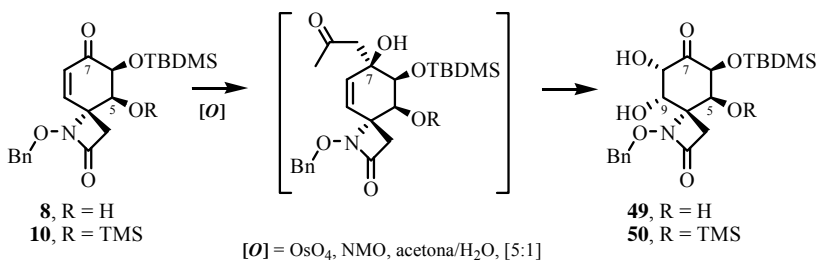
⁶ La correlación de HMBC a tres enlaces entre el protón H-5 y el carbono metilénico C-3 de la β -lactama sólo se observa cuando la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexano es un silla ⁴C₇, en la cual el ángulo diedro entre ambos núcleos es próximo a 180° (es decir, se encuentran en una disposición *antiperiplanar*).

molécula, menos impedida estéricamente y *anti* al nitrógeno alílico N-1.⁷

Teniendo en cuenta la baja concentración de la muestra, las señales de ¹H-RMN atribuidas a los grupos hidroxilos introducidos aparecen como dos dobletes cuyas constantes de acoplamiento se encuentran en el rango de valores esperado para los grupos OH involucrados en enlaces de hidrógeno.^{8,9}

La constante de acoplamiento de 1.7 Hz que presenta el protón hidroxílico

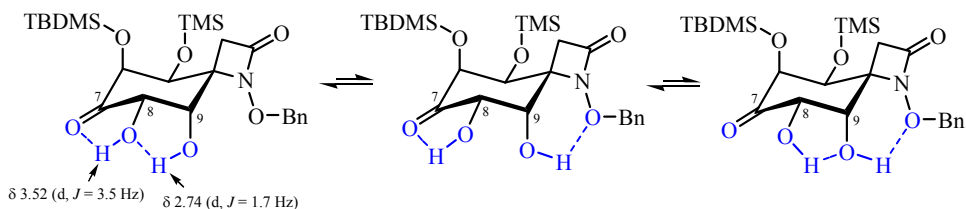
⁷ El transcurso estereoquímico de la reacción estaría de acuerdo con la posible activación de la enona, propuesta en el *Capítulo 2* de la presente Memoria, consistente en la formación previa de un aldol por adición del enol de la acetona utilizada como disolvente sobre el grupo carbonilo. El ataque nucleófilo se produciría preferentemente *anti* al grupo oxigenado de C-6, generando mayoritariamente el aducto que dispone el hidroxilo alílico por la cara α de la molécula, lo que favorecería la aproximación del oxidante por la cara contraria.



⁸ La existencia de enlaces de hidrógeno en disolución puede ser detectada mediante espectroscopia de ¹H-RMN utilizando diferentes técnicas que aportan información acerca de su fortaleza, geometría y propiedades dinámicas. Algunas de estas técnicas consisten en el análisis de: a) los desplazamientos químicos de los grupos hidroxilo (δ_{OH}); b) los coeficientes de temperatura $\Delta\delta_{\text{OH}}/\Delta T$ de los protones implicados en enlaces de hidrógeno; c) las constantes de acoplamiento vecinal $^3J_{\text{H-O-C-H}}$; d) la velocidad de intercambio H/D con el disolvente; e) los efectos nuclear Overhauser (NOEs) y correlaciones HMBC que presentan los protones hidroxílicos; y e) efectos isotópicos reflejados en experimentos de deutерación parcial (por adición de CD₃OD).

⁹ Para algunos ejemplos de aplicación de la espectroscopia de ¹H-RMN para el estudio de enlaces de hidrógeno en los que se encuentran implicados protones hidroxílicos, ver: (a) Vicente, V.; Martín, J.; Jiménez-Barbero, J.; Chiara, J.L.; Vivent, C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4240-4251. (b) Vasquez, T.E. Jr.; Bergset, J.M.; Fierman, M.B.; Nelson, A.; Roth, J.; Khan, S.I.; O'Leary, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2931-2938. (c) López de la Paz, M.; Ellis, G.; Pérez, M.; Perkins, J.; Jiménez-Barbero, J.; Vicent, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 840-855. (d) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 995-1021. (e) Angyal, S.J.; Christofides, J.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 1485-1491. (f) Pearce, C.M.; Sanders, J.K.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1119-1124. (g) Gillet, B.; Nicole, D.; Delpuech, J.J.; Gross, B. *Org. Magn. Reson.* **1981**, *17*, 28-36. (h) Fraser, R.R.; Kaufman, M.; Morand, P.; Govil, G. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 403-409.

de C-9 con su protón vecinal H-9ec, indicativa de un ángulo diedro de 90° , junto con su correlación HMBC a tres enlaces intensa con el carbono C-4, sugiere la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular tipo O9-H \cdots O8, aunque no se puede descartar la participación del oxígeno del sustituyente *N*-benciloxi como aceptor del hidrógeno (Esquema 4.4). Asimismo, el valor de 3.5 Hz de la constante de acoplamiento vecinal $J_{H-C-O-H}$ del hidroxilo ecuatorial de C-8, insinúa su disposición *gauche* respecto a H-8ax y permite postular la existencia de un enlace de hidrógeno entre éste y el oxígeno de la cetona en α , O8-H \cdots O7.



Esquema 4.4. Red de enlaces de hidrógeno intramolecular propuesta para el diol **50**.

Por lo que se refiere al triol **49**, su asignación estructural se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4.3),¹⁰ siendo estos similares a los anteriormente descritos para el diol **50**. Al igual que éste, presenta una conformación mayoritaria tipo silla 4C_7 en la que los grupos hidroxilos de C-8(*S**) y C-9(*S**) han sido introducidos por la cara β de la molécula, tal como se deduce de la existencia de NOEs entre el protón H-3' de la β -lactama (2.45 ppm) y los protones H-8ax y H-9ec, y entre H-5ax y el OH-9 axial.

Además, el análisis de las constantes de acoplamiento de los protones hidroxílicos de **49** ($J_{9,OH} = 1.8$ Hz y $J_{8,OH} = 4.3$ Hz) sugiere la formación de una red de enlaces de hidrógeno intramolecular (O9-H \cdots O8 y O8-H \cdots O7) análoga a la propuesta para el diol **50** (Esquema 4.4).

¹⁰ La asignación de las señales de RMN del triol **49** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

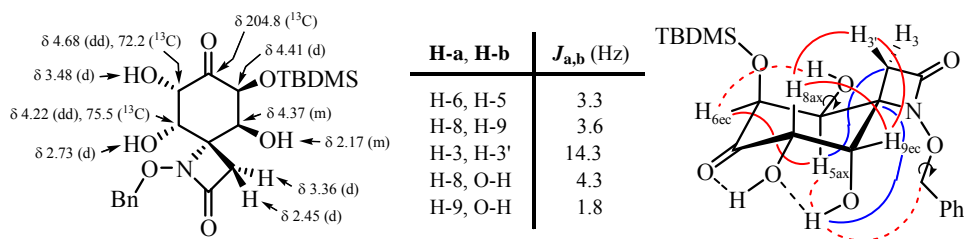
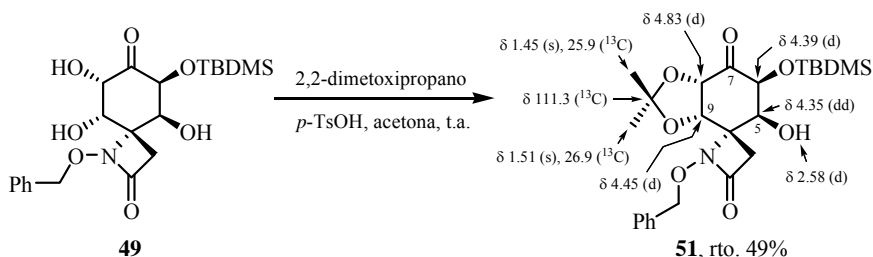


Figura 4.3. Selección de datos espectroscópicos, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) del triol **49** (se indican los enlaces de hidrógeno propuestos).

Para ejemplarizar la protección de los 1,2-dioles sintetizados y confirmar químicamente su estereoquímica se decidió proteger el diol **49** como su dimetilacetal derivado. Así, la reacción de **49** con 2,2-dimetoxipropano y una cantidad catalítica de *p*-TsOH en acetona,¹¹ condujo al acetal **51** como un sólido blanco con un 49% de rendimiento, recuperándose un 24% de sustrato de partida (Esquema 4.5).¹²



Esquema 4.5. Protección del 1,2-diol **49** como su dimetilacetal derivado **51**

(se muestra una selección de sus datos espectroscópicos).

¹¹ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 207-215.

¹² El bajo rendimiento obtenido podría deberse, igual que en el caso del acetal **15** (sintetizado en el Capítulo 2), a la apertura del acetal cíclico **51** vía β -eliminación. Como ya se indicó en el Capítulo 2, en general, la acidez propia de los protones en α de las α,β -dihidroxicetonas cíclicas se ve potenciada en sus correspondientes 1,2-*O*-alquiliden derivados. El aumento de la tensión torsional que supone la formación del 1,3-dioxolano, produce un aplanamiento de la conformación del ciclo de seis miembros con el que está fusionado y favorece la eliminación del grupo oxigenado en β , orientado 1,2-*trans*-diaxial respecto al protón ácido.

Debemos señalar que, como consecuencia de la formación del anillo de 1,3-dioxolano, la conformación tipo silla 4C_7 de la ciclohexanona **51** se distorsiona¹³ y tiende a ser una semisilla 6H_5 (Figura 4.4).¹⁴ La constante de acoplamiento de 5.3 Hz entre los protones vecinales H-8ax y H-9ec, que indica se encuentran en una disposición *gauche* más eclipsada de lo habitual, y los NOEs que presentan ambos protones con el metilo del acetal que aparece a 1.45 ppm y con el protón β-lactámico H-3' (2.45 ppm), siendo estos más intensos para H-9, son compatibles con esta propuesta conformacional. Además, se observan los NOEs del protón H-5ax con el otro metilo del acetal (1.51 ppm) y del hidroxilo con H-3 (3.45 ppm).

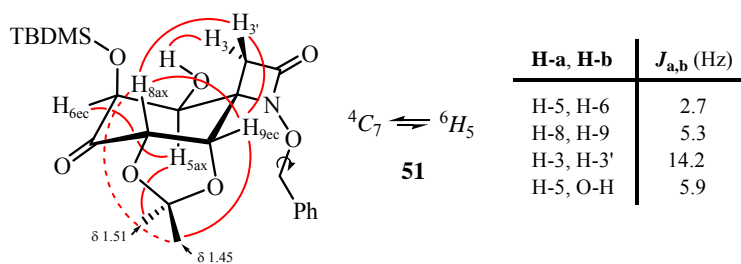


Figura 4.4. Relación de constantes de acoplamiento y NOEs más significativos del acetal **51**.

4.1.2. Introducción del Carbono C-11 por Reacción de Wittig de la Ciclohexanona **50**

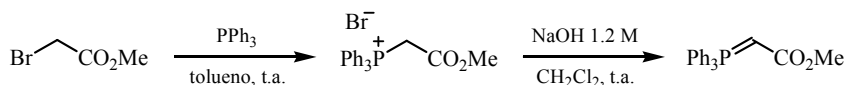
Una vez han sido funcionalizadas las posiciones C-4a y C-5 de las estructuras **B**, con la intención de introducir el carbono C-11 de la *rac*-TTX, nos

¹³ Sobre la influencia de la conformación de dioxolanos 1,2-*cis*-fusionados en ciclos de seis miembros, ver las referencias citadas en Ref. 51 del *Capítulo 2*.

¹⁴ Tanto la asignación estructural del acetal **51**, como su análisis conformacional, están apoyados en técnicas de doble resonancia (desacoplamiento selectivo de espín por irradiación de las señales de ${}^1\text{H}$ -RMN que aparecen a δ 4.83, 4.45, 4.39, 4.35 y 2.58) y en los siguientes experimentos bidimensionales: HMQC, HMBC y NOESY.

propusimos estudiar la reacción de Wittig de la ciclohexenona **50** con un iluro de fósforo estabilizado, el [(metoxicarbonil)metileno]trifenilfosforano.¹⁵

En primer lugar, fue necesario preparar el iluro mediante la secuencia sintética mostrada en el Esquema 4.6. El bromoacetato de metilo comercial se trata con trifenilfosfina en tolueno para generar cuantitativamente el correspondiente bromuro de trifenilfosfonio. Después de su filtración, esta sal es disuelta en diclorometano y tratada con una disolución acuosa de NaOH 1.2 M dando lugar por desprotonación al fosforano como un sólido blanco estable y con rendimiento cuantitativo, que es utilizado sin purificación previa.¹⁶



Esquema 4.6. Preparación del [(metoxicarbonil)metileno]trifenilfosforano.

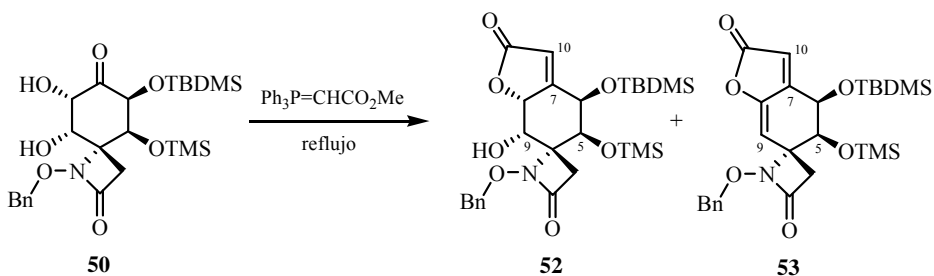
Los resultados de los ensayos de olefinación de la cetona **50**, realizados variando la cantidad de iluro empleado y el disolvente, se recogen en la Tabla 4.1.

La reacción de la cetona **50** con 3.2 equivalentes del fosforano en benceno, después de 15 horas a reflujo (*entrada 1*, Tabla 4.1), dio lugar a la butenolida **52** con un 75% de rendimiento.

Sin embargo, cuando se repitió la reacción doblando la cantidad de iluro utilizado (7.5 eq.), después de calentar la mezcla durante 48 horas a reflujo de tolueno, se obtuvo una mezcla compleja de productos de los cuales se aislaron las butenolidas **52** y **53** con unos rendimientos del 15% y 37%, respectivamente, tras su cromatografía (*entrada 2*, Tabla 4.1).

¹⁵ Para algunos ejemplos de preparación y aplicación de este iluro de fósforo, ver: (a) Werkhoven, T.M.; van Nispen, R.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2909-2914. (b) Villa M-J.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1569-1572.

¹⁶ Antes de ser utilizado, el fosforano obtenido se secó en un desecador, conectado a vacío y provisto de pentóxido de fósforo como agente desecante, al menos, durante 24 horas.



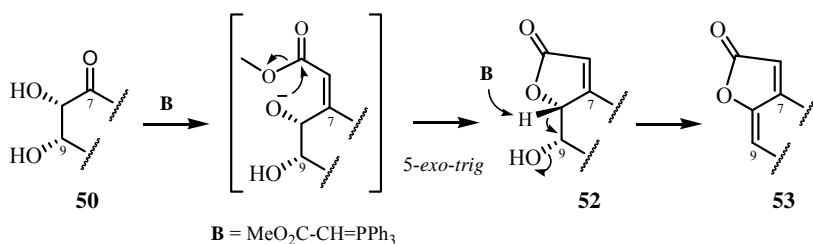
entrada	condiciones de reacción			Productos, rto. (%) ^b	
	n ^o eq. fosforano	disolvente ^a	tiempo (h)	52	53
1	3.2	benceno	15	75	---
2	7.5	tolueno	48	15	37

^a P.eb. (benceno) = 80 °C y P.eb. (tolueno) = 110-111 °C. ^b Los rendimientos indicados corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna.

Tabla 4.1. Reacciones de Wittig de la cetona **50**.

Por lo tanto, una vez se produce la olefinación, la disposición ecuatorial del hidroxilo de la posición C-8 en la cetona de partida **50** favorece la formación de la butenolida **52** mediante una ciclación 5-*exo-trig*. Cuando se fuerzan las condiciones, el medio básico de reacción promueve la deshidratación del alcohol de C-9 (en disposición *anti* con respecto al relativamente ácido H-8ax) que genera el doble enlace $\Delta^{8(9)}$ y proporciona la butenolida conjugada **53** (Esquema 4.7).¹⁷

¹⁷ Para algunos ejemplos de productos naturales con estructura de butenolida conjugada (similar a la de **53**) descritos en la literatura, ver: (a) [Tricalisiolida] Nishimura, K.; Hitosuyanagi, Y.; Sugeta, N.; Sakakura, K.-I.; Fujita, K.; Fukaya, H.; Aoyagi, Y.; Hasuda, T.; Kinoshita, T.; He, D.-H.; Otsuka, H.; Takeda, Y.; Takeya, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1512-1519. (b) [Neocaesalpina] Kinoshita, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1375-1377. (c) [Jolkinolida] Che, C.-T.; Zhou, T.-X.; Ma, Q.-G.; Qin, G.-W.; Williams, I.D.; Wu, H.-M.; Shi, Z.-S. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 947-950. (d) [Inorolida] Miyamoto, T.; Sakamoto, K.; Amano, H.; Higuchi, R.; Komori, T.; Sasaki, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5811-5814. (e) [Clorantalactona] Kawabata, J.; Mizutani, J. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 203-208. (f) [Sergeolida] Moretti, C.; Polonsky, J.; Vuilhorgne, M.; Prange, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 647-650.



Esquema 4.7. Propuesta mecanística para la preparación de la butenolidas **52** y **53**.

La asignación estructural de la butenolida **52** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4.5).¹⁸

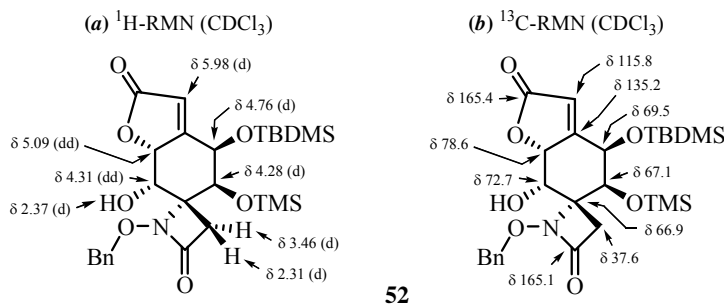


Figura 4.5. Selección de datos espectroscópicos de la butenolida **52**.

En $^1\text{H-RMN}$, la señal que aparece como un doblete a 5.98 ppm ($J = 1.7$ Hz) se asignó al nuevo protón olefínico H-10. El doblete de dobletes situado a 5.09 ppm ($J = 3.4$ y 1.7 Hz) y el doblete centrado a 4.76 ppm ($J = 3.2$ Hz) se asignaron a los respectivos protones alílicos H-8 y H-6. El protón H-9 aparece como un doblete de dobletes a 4.31 ppm ($J = 3.4$ y 2.9 Hz), mientras que H-5 se muestra como un doblete localizado a 4.28 ppm ($J = 3.2$ Hz). El doblete que se encuentra a 2.37 ppm ($J = 2.9$ Hz) fue atribuido al único grupo hidroxilo de la molécula.

¹⁸ La asignación de las señales de RMN de la butenolida **52** está apoyada en los siguientes experimentos: COSY, HSQC, HMBC y NOESY-1D.

En ^{13}C -RMN, las dos nuevas señales que aparecen a 165.4 y 115.8 ppm se asignaron, respectivamente, al carbono carboxílico del grupo éster y el carbono olefínico C-10 incorporados en la reacción de Wittig. El carbono carbonílico de la cetona de partida es reemplazado por un carbono cuaternario olefínico (C-7) situado a 135.2 ppm.

En IR, la banda que aparece a 1747 cm^{-1} se asignó a la vibración de tensión del enlace C=O de la butenolida. Además, se conservan a 3435 y 1779 cm^{-1} las bandas atribuidas a las tensiones O-H del alcohol y N-C=O de la β -lactama, respectivamente.

Por último, el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) presenta los picos m/z 534 (M+H)⁺, 556 (M+Na)⁺, 606 (M+73)⁺ y 1089 (2M+Na)⁺.

La conformación mayoritaria del anillo de ciclohexano de **52** es una silla $^4\text{C}_7$, en la cual los grupos O-TBDMS de C-6(S*) y OH de C-9(S*) ocupan posiciones axiales, mientras el grupo O-TMS de C-5(S*) es ecuatorial (Figura 4.6). El anillo de butenolida es prácticamente plano, lo que minimiza sus tensiones angular y torsional, al mismo tiempo que aumenta la rigidez conformacional del ciclohexano con el que está fusionado.

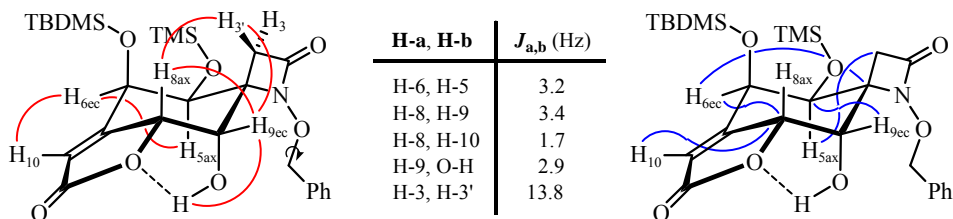


Figura 4.6. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la butenolida **52**.

Esta conformación es deducida de los NOEs que presenta el protón H-3' (*pro-R**) de la β -lactama con los protones H-9ec (5.5%) y H-8ax (3.3%), de las constantes de acoplamiento que presenta el protón H-9ax con H-8'ax ($J_{anti} = 12.4$ Hz) y H-8ec ($J_{gauche} = 5.4$ Hz), así como de los siguientes NOEs: de H-9 con los protones H-8ec y H-3'; de H-6ax (4.99 ppm) con H-8'ax; y de H-5ec (4.41 ppm) con el protón β -lactámico H-3 (*pro-S**). Además, el HMBC corrobora esta asignación al observarse correlaciones a tres enlaces del protón H-6ec con los carbonos C-4 y C-8, del protón H-5ax con el metileno C-3, de H-9ec con el carbono C-5 y del protón olefínico H-10 con C-8.

El protón axial H-8, además de la correspondiente J_{gauche} con H-9ec, presenta una constante de acoplamiento alílica *transoide* con el protón H-10 del doble enlace $\Delta^{7(10)}$, lo que estaría de acuerdo con su disposición prácticamente perpendicular al plano que contiene dicho doble enlace.

La constante de acoplamiento de 2.9 Hz entre el protón hidroxílico y H-9ec (indicativo de un ángulo diedro próximo a 90°), junto con el NOE entre ambos protones (único observado para el OH), nos permite postular que el hidroxilo participa en un enlace de hidrógeno intramolecular O9-H \cdots O8 (Figura 4.7).

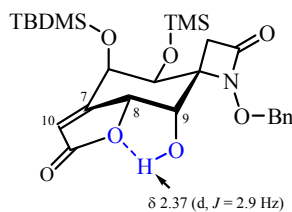


Figura 4.7. Enlace de hidrógeno intramolecular propuesto para la butenolida **52**.

En cuanto a la asignación estructural de la butenolida conjugada **53**, ésta se realizó en función de su espectro de $^1\text{H-RMN}$ (Figura 4.8). Desaparece de la señal asignada al protón H-8, destacando la presencia de dos dobletes, que

integran para un protón cada uno, a 5.92 y 4.98 ppm asignados a los protones olefínicos H-10 y H-9, respectivamente, con una constante de acoplamiento a larga distancia de 1.8 Hz (5J) (ambos protones se encuentran en un mismo plano en disposición zig-zag). Los protones H-6 y H-5 aparecen a 4.72 y 3.97 ppm, respectivamente, como dos dobletes con una constante de acoplamiento de 2.7 Hz.

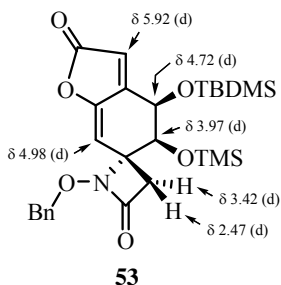
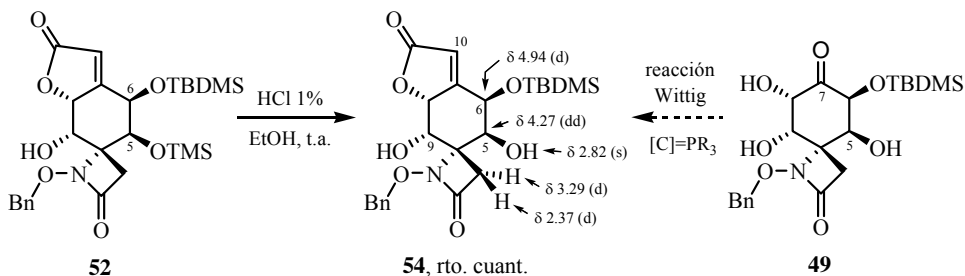


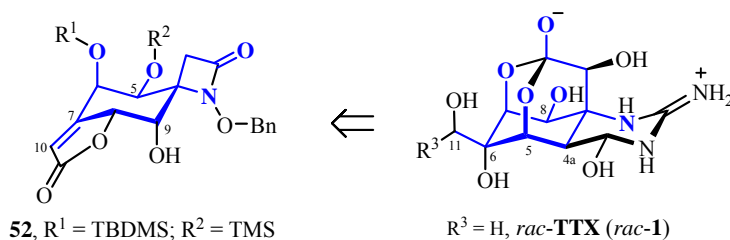
Figura 4.8. Selección de datos espectroscópicos de la butenolida conjugada **53**.

Por otra parte, la desprotección selectiva del grupo TMS de C-5 (silil éter más lábil) de la butenolida **52** mediante su tratamiento con una disolución de HCl al 1% en etanol, proporcionó el correspondiente alcohol **54** con un rendimiento cuantitativo. Formalmente, la butenolida **54** sería el producto de Wittig de la cetona **49** con el mismo fosforano estabilizado empleado anteriormente (Esquema 4.8).



Esquema 4.8. Preparación de la butenolida **54** (se muestra una selección de sus datos espectroscópicos).

Desde un punto de vista sintético, las butenolidas **52-54** sintetizadas, ejemplos de estructuras tipo **C'**, pueden ser consideradas como precursores de una nueva familia de 11-análogos de *rac*-TTX (Esquema 4.9), accesibles por elongación de la cadena carbonada de tipo acrilato que presentan sobre C-7 (C-6 en la numeración de TTX). Así, una vez incorporado el carbono C-11 de TTX, la posterior dihidroxilación estereoselectiva del doble enlace $\Delta^{7(10)}$ de dichas estructuras **C'** por su cara β permitiría introducir los grupos oxigenados característicos de posiciones C-6 y C-11 de *rac*-TTX con la stereoquímica adecuada.



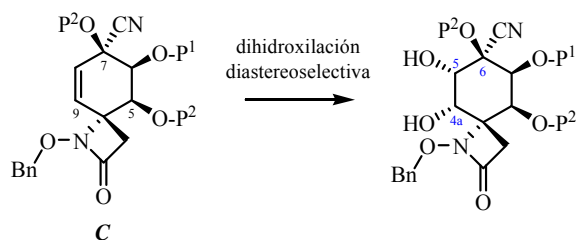
Clave: $R^3 = \text{H}, \textit{rac}\text{-TTX}; R^3 \neq \text{H}, 11\text{-análogos TTX}.$

Esquema 4.9. Relación estructural entre la *rac*-TTX (*rac-1*) y la butenolida **52**

(en color azul se muestra su esqueleto común).

4.2. Funcionalización de las Posiciones C-4a y C-5 de las Ciclohexeno-espiro- β -lactamas, Estructuras **C**, Tipo Cianhidrina

Con la intención de funcionalizar las futuras posiciones C-4a y C-5 de nuevos derivados de 6-*epi*-TTX, decidimos estudiar la reacción de dihidroxilación del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de las ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C**, de tipo cianhidrina sintetizadas en el capítulo anterior (Esquema 4.10).

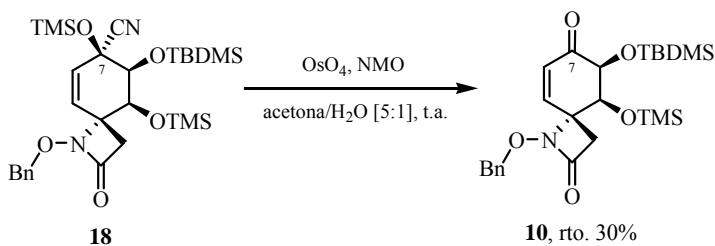


Clave: P^{1,2}= grupos protectores; numeración de acuerdo con 6-*epi*-TTX indicada en color azul.

Esquema 4.10. Dihidroxiación diastereoselectiva del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de las ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C**, tipo cianhidrina.

4.2.1. Dihidroxiación Diastereoselectiva del Doble Enlace $\Delta^{8(9)}$ de la *O*-Silil-cianhidrina Alfílica **18**

El tratamiento de la cianhidrina **18** en las condiciones habituales de dihidroxilación,^{1a} tetróxido de osmio (VIII) (6% mol) y NMO (4.0 eq.) en una mezcla acetona/agua [5:1], condujo, tras 24 horas a temperatura ambiente, a la enona **10** con un 30% de rendimiento, recuperándose un 33% de sustrato de partida (Esquema 4.11).



Esquema 4.11. Reacción de la cianhidrina **18** con OsO₄ cat./NMO.

En estas condiciones, se produce la hidrólisis de la cianhidrina para dar lugar a la cetona correspondiente, sin observar la formación de productos de dihidroxilación. Debido a la falta de activación del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ para hacer

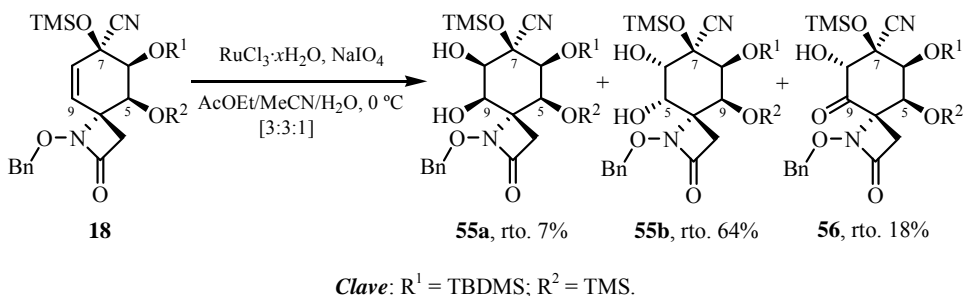
competitiva la dihidroxilación se necesita la utilización de un oxidante más potente.

Por lo tanto, decidimos llevar a cabo la reacción de dihidroxilación de la *O*-sililcianhidrina **18** catalizada por tetróxido de rutenio (VIII).^{19,20} El oxidante catalíticamente activo fue generado *in situ* a partir de una cantidad catalítica de tricloruro de rutenio hidratado (0.25 eq.) y 1.9 equivalentes de peryodato sódico, en una mezcla [3:3:1] de AcOEt/CH₃CN/H₂O como disolvente.²¹ Después de cinco minutos a 0 °C, el aislamiento y purificación de los productos condujo a los *cis*-1,2-dioles diastereoisómeros **55a** y **55b** con un 7% y 64% de rendimiento, respectivamente, y la α -hidroxicetona **56** con un 18% de rendimiento (Esquema 4.12).

¹⁹ Para una discusión general sobre reacciones de oxidación catalizadas por rutenio, ver: (a) Pagliaro, M.; Campestrini, S.; Ciriminna, R. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 837-845. (b) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2403-2407. (c) Naota, T.; Takaya, H.; Shun-Ichi Murahashi, S-I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599-2660.

²⁰ El RuO₄ es un agente oxidante más potente que el OsO₄ (E° Ru(VIII)/Ru(VI): 1.400 V; E° Os(VIII)/Os(VI): 1.020 V). En general, en estas condiciones las reacciones de dihidroxilación de alquenos son muy rápidas, pero debido a su alto potencial redox la selectividad puede disminuir y la oxidación es más difícil de controlar, siendo reacciones secundarias comunes la formación de cetoles y de productos de ruptura oxidativa de la olefina. Sobre la *cis*-dihidroxilación de olefinas catalizadas por RuO₄, ver: (a) Plietker, B.; Niggemann, M.; Pollrich, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1116-1124. (b) Shing, T.K.M.; Tam, E.K.W.; Tai, V.W-F.; Cheng, I.H.F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50-57. (c) Plietker, B.; Niggemann, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2402-2405. (d) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353-3356. (e) Shing, T.K.M.; Tai, V.W-F.; Tam, E.K.W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2312-2313.

²¹ La reacción se lleva a cabo en un sistema bifásico, empleando como disolvente una mezcla MeCN/AcOEt/H₂O en una proporción [3:3:1], y por tanto requiere una agitación vigorosa. El contacto entre el RuO₄ y la olefina tiene lugar en la fase orgánica (donde ambos son solubles). El RuO₂ generado en la oxidación es insoluble en los tres disolventes y migra a la interfase donde es reoxidado por el NaIO₄ de la fase acuosa. Sobre el efecto del disolvente en la reacciones de oxidación catalizadas por rutenio, ver: Shing, T.K.M.; Tam, E.K.W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2179-2180. La adición de MeCN previene la inactivación del catalizador y es crucial para aumentar la efectividad de la oxidación, ver: Carlsen, P.H.J.; Katsuki, T.; Martin, V.S.; Sharpless K.B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3038.



Esquema 4.12. Dihidroxilación diastereoselectiva de la *O*-sililcianhidrina **18**.

Las *O*-sililcianhidrininas obtenidas **55a**, **55b** y **56** son productos estables que pueden almacenarse bajo atmósfera de argón en el refrigerador (a 4 °C) durante semanas.

La asignación estructural del diol **55b**, producto mayoritario de la reacción, se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4.9).²²

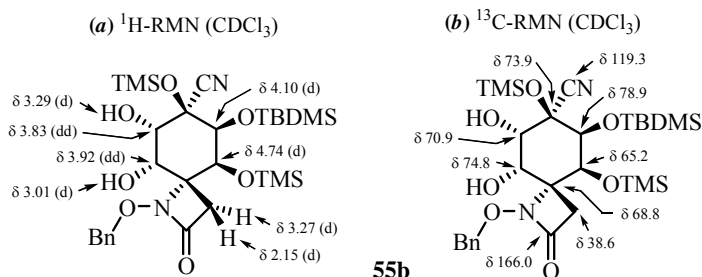


Figura 4.9. Selección de datos espectroscópicos del diol **55b**.

En ¹H-RMN, las señales que aparecen como dos dobletes de dobletes a 3.92 ppm (*J* = 3.5 y 2.4 Hz) y 3.83 ppm (*J* = 7.5 y 3.5 Hz) se asignaron a los respectivos protones H-9 y H-8. Los dobletes situados a 3.29 ppm (*J* = 7.5 Hz) y 3.01 ppm (*J* = 2.4 Hz) fueron atribuidos a los dos grupos hidroxilos introducidos

²² La asignación de las señales de RMN del diol **55b** está apoyada en NOEs monodimensionales y en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC y HMBC.

en las posiciones C-8 y C-9, respectivamente. El doblete situado a 4.10 ppm ($J = 2.1$ Hz) se asignó a H-6, mientras que el doblete especialmente desapantallado a 4.74 ppm ($J = 2.1$ Hz) se adjudicó al protón H-5.²³ Finalmente, los protones metilénicos de la β -lactama constituyen un sistema *AB* que se muestra como dos dobletes aparentes centrados a 3.27 ppm (H-3) y 2.15 ppm (H-3'), con una constante de acoplamiento geminal (J_{AB}) de 14.0 Hz.²⁴

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales asignadas al doble enlace del sustrato de partida son reemplazadas por las pertenecientes a los nuevos carbonos unidos a oxígeno del diol, C-8 (a 70.9 ppm) y C-9 (a 74.8 ppm). El carbono correspondiente al grupo ciano se mantiene a 119.3 ppm.

En IR, la banda ancha que aparece a 3434 cm^{-1} se atribuyó a la vibración de tensión de los enlaces O-H del diol. Además, presenta a 1761 cm^{-1} la banda de tensión N-C=O característica de la β -lactama^{25,26} y a 2152 cm^{-1} la banda de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$.

²³ Como se comentará más adelante, el especial desapantallamiento del protón axial H-5 es achacado a su proximidad a las nubes electrónicas del átomo de oxígeno que ocupa una posición axial sobre C-9.

²⁴ Los desplazamientos químicos de los protones metilénicos de la β -lactama (H-3 y H-3') del diol **55b** (3.27 y 2.15 ppm) son similares a los obtenidos para la enona de partida **18** (3.32 y 2.26 ppm), observándose un ligero apantallamiento del protón H-3' ($\Delta\delta_{\text{H-3}'}(\mathbf{55b-18}) = -0.11$ ppm). El valor de $\Delta\delta_{\text{H-3}'}$ se calcula según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{\text{H-3}'}(\mathbf{x-y}) = \delta_{\text{H-3}'}(\mathbf{x}) - \delta_{\text{H-3}'}(\mathbf{y})$.

²⁵ Se observa una disminución de la frecuencia de la vibración de tensión del enlace C=O de la β -lactama del diol **55b** con respecto al sustrato de partida ($\Delta\nu_{\text{C=O}}(\mathbf{55b-18}) = -24\text{ cm}^{-1}$), hecho atribuido a la posible formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares en los que participe como protón-aceptor el grupo carboxilo β -lactámico de **55b**. El valor de $\Delta\nu_{\text{C=O}}$ se calcula según el siguiente criterio: $\Delta\nu_{\text{C=O}}(\mathbf{x-y}) = \nu_{\text{C=O}}(\mathbf{x}) - \nu_{\text{C=O}}(\mathbf{y})$.

²⁶ En general, la frecuencia de la vibración de tensión del enlace C=O de las espiro- β -lactamas que presentan algún grupo hidroxilo libre en las posiciones C-6, C-7 y/o C-8 ($\nu_{\text{C=O}} = 1750\text{-}1765\text{ cm}^{-1}$), independientemente del resto de su sustitución, es $20\text{-}30\text{ cm}^{-1}$ menor que la observada para las estructuras **B**, **C** y **D** que no poseen hidroxilos libres en dichas posiciones ($\nu_{\text{C=O}} = 1775\text{-}1785\text{ cm}^{-1}$). Esta disminución en la frecuencia de absorción $\nu_{\text{C=O}}$ puede ser atribuida a la posible formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre el grupo carboxilo β -lactámico (aceptor del hidrógeno) y alguno de los hidroxilos mencionados (protón-donador).

Por último, en el espectro de masas *LRMS* (*EI*) aparece el pico molecular m/z 608 (M^+ , 3) y en *LRMS* (*API-ES*⁺) se aprecian los picos m/z apropiados: 609 ($M+H$)⁺, 631 ($M+Na$)⁺, 681 ($M+73$)⁺ y 1239 ($2M+Na$)⁺.

La conformación mayoritaria en disolución del diol **55b**, junto a la configuración relativa de los centros estereogénicos formados en C-8 y C-9, fueron determinadas mediante el análisis sus constantes de acoplamiento y experimentos NOEs (Figura 4.10).

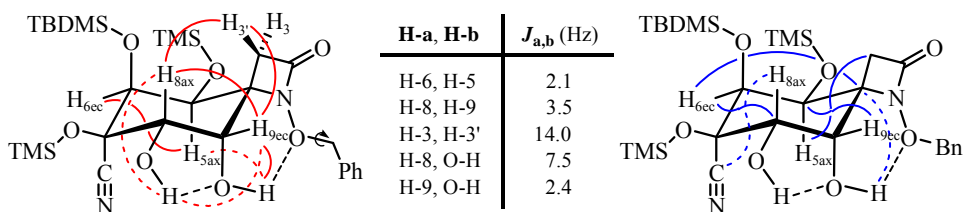


Figura 4.10. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del diol **55b** (se indican los enlaces de hidrógeno propuestos).

La existencia de NOEs entre el protón H-3' de la β-lactama (2.15 ppm) y los protones H-8ax y H-9ec, ambos orientados por la cara α de la molécula, indica que el anillo de ciclohexano presenta una conformación ⁴C₇, en la que los grupos O-TMS de C-5(S*) y OH de C-8(S*) ocupan posiciones ecuatoriales y los grupos O-TBDMS de C-6(S*) y OH de C-9(S*) se orientan en axial (Figura 4.10). Por tanto, el diol **55b** proviene de la *cis*-dihidroxilación *anti* al oxígeno alílico de la cianhidrina en C-7.²⁷

La configuración relativa del centro cuaternario C-7(S*), cuyo grupo ciano ocupa una posición axial por la cara β de la molécula (mientras que el grupo

²⁷ Las correlaciones a tres enlaces observadas en HMBC para el protón H-6ec con los carbonos C-4 y C-8, el protón H-5ax con el metileno β-lactámico C-3 y el protón H-9ec con C-5, estarían de acuerdo con la conformación propuesta.

O-TMS es ecuatorial), se determinó, de manera inequívoca, mediante sus datos de difracción de rayos X. En HMBC, se observa una correlación a tres enlaces débil entre el protón axial H-8 y el carbono del grupo ciano, ambos en disposición *antiperiplanar*.

Las constantes de acoplamiento vecinales $J_{\text{H-C-O-H}}$ que presentan los protones H-8ax y H-9ec con sus respectivos grupos hidroxilos, 3.29 ppm ($J_{8,\text{OH}} = 7.5$ Hz, propia de una disposición *antiperiplanar*) y 3.01 ppm ($J_{9,\text{OH}} = 2.4$ Hz, de tipo *gauche* con un ángulo diedro próximo a 90°), sugieren que estos últimos están involucrados en la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares O8-H \cdots O9 (ciclo de cinco miembros) y O9-H \cdots O-N (ciclo de seis miembros). En éste último, el átomo de oxígeno del grupo *N*-benciloxi actuaría como aceptor del hidrógeno del hidroxilo axial de C-9 (Figura 4.11).

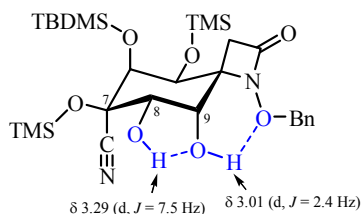


Figura 4.11. Red de enlaces de hidrógeno intramolecular propuesta para el diol **55b**.

Por lo que se refiere al diol diastereoisómero minoritario **55a**, su asignación estructural se realizó en función de sus correspondientes datos espectroscópicos (Figura 4.12).²⁸

²⁸ La asignación de las señales de RMN del diol **55a** está apoyada en experimentos NOE monodimensionales.

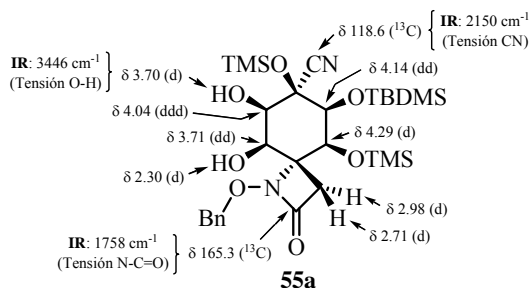


Figura 4.12. Selección de datos espectroscópicos del diol **55a**.

En el espectro de ^1H -RMN, el doblete de dobletes que aparece a 4.04 ppm ($J = 9.7, 3.2$ y 2.2 Hz), los dos dobletes de dobletes centrados a 3.71 ppm ($J = 8.8$ y 3.2 Hz) y 4.14 ppm ($J = 2.4$ y 2.2 Hz), y el doblete situado a 4.29 ppm ($J = 2.4$ Hz) se asignaron a los respectivos protones del anillo de ciclohexano: H-8, H-9, H-6 y H-5. Los grupos hidroxilos introducidos en las posiciones C-8 y C-9 se muestran como dos dobletes a 3.70 ppm ($J = 9.7$ Hz) y 2.30 ppm ($J = 8.8$ Hz), respectivamente. El sistema AB constituido por los protones metilénicos de la β-lactama aparecen como dos dobletes ($J_{AB} = 13.2$ Hz) a 2.98 ppm (H-3) y 2.71 ppm (H-3').²⁹

La conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexano de **55a** es la de una silla $^4\text{C}_7$, en la que los grupos hidroxilos introducidos en C-8(R^*) y C-9(R^*) se orientan en axial y en ecuatorial, respectivamente, por la cara α de la molécula, es decir, se disponen en *cis* respecto a los oxígenos de C-5(S^*) y C-6(S^*) (Figura 4.13). Esto se deduce de la constante de acoplamiento a larga distancia entre los protones ecuatoriales H-6 y H-8 ($J_w = 2.2$ Hz), y el NOE observado entre los protones 1,3-diaxiales H-5 y H-9.

²⁹ Respecto a los desplazamientos químicos de los protones β-lactámicos de la enona de partida **18** (3.32 y 2.26 ppm), para el diol **55a** se observa un fuerte desapantallamiento del protón H-3' ($\Delta\delta_{\text{H-3'}}(\mathbf{55a-18}) = 0.45$ ppm), acompañado por un desplazamiento a campo alto similar del protón H-3 ($\Delta\delta_{\text{H-3}}(\mathbf{55a-18}) = -0.34$ ppm). Los valores de $\Delta\delta_{\text{H}}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{\text{H}}(\mathbf{x-y}) = \delta_{\text{H}}(\mathbf{x}) - \delta_{\text{H}}(\mathbf{y})$.

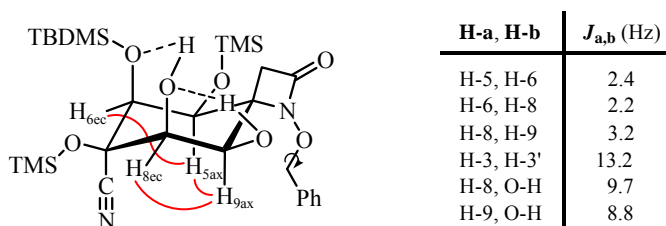


Figura 4.13. Relación de constantes de acoplamiento y NOEs más significativos del diol **55a** (se indican los enlaces de hidrógeno propuestos).

Los valores de las constantes de acoplamiento $J_{\text{H-C-O-H}}$ de los grupos OH-8 y OH-9, de 9.7 y 8.8 Hz, respectivamente, que implican una disposición *antiperiplanar* para los enlaces H-C-O-H (con ángulos diedros mayores a 150°), sugieren la existencia de una red de enlaces de hidrógeno intramolecular O9-H...O8-H...O6 como la mostrada en la Figura 4.14.

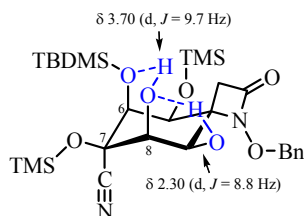


Figura 4.14. Red de enlaces de hidrógeno intramolecular propuesta para el diol **55a**.

Cabe destacar la gran variación de desplazamiento químico que presentan los protones metilénicos de la β -lactama H-3 (*pro-S**) y H-3' (*pro-R**) en los espectros de ^1H -RMN de los dioles diastereoisómeros **55a** y **55b** (Figura 4.15). Aunque en ambos casos estos protones se muestran como un sistema AB, la diferencia entre los desplazamientos de cada una de las partes del sistema para **55a**, $\Delta\delta_{3,3'} = 0.27$ ppm, es mucho menor que la observada para **55b**, $\Delta\delta_{3,3'} = 1.12$ ppm.³⁰ Esto puede ser debido a que los protones H-3 y H-3' en el diol **55a**, en el

³⁰ Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{\text{H-3}} - \delta_{\text{H-3'}}$.

cual todos los grupos oxigenados del anillo de ciclohexano se encuentran orientados por la cara α de la molécula, presentan un entorno químico más parecido que en el diol **55b**, donde los grupos hidroxilos sobre C-8 y C-9 están situados por la cara β.

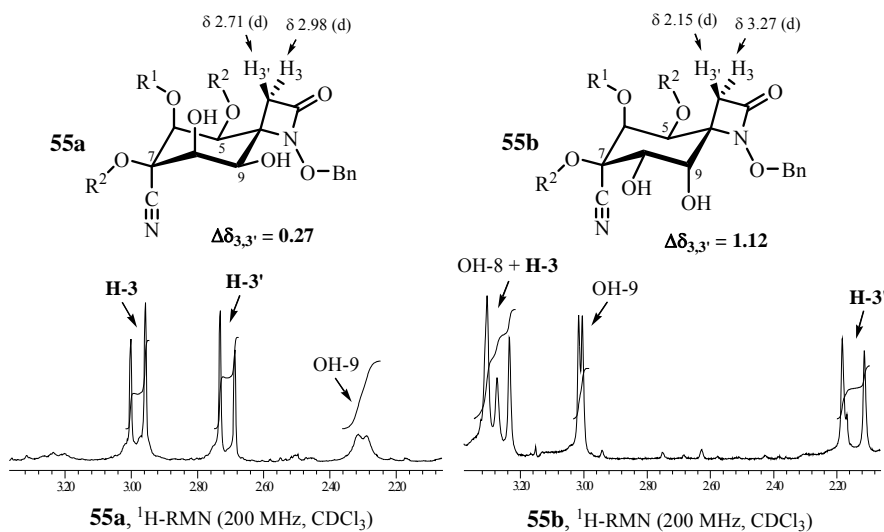


Figura 4.15. Influencia de la estereoquímica de los dioles **55a** y **55b** en los desplazamientos químicos de sus respectivos protones β-lactámicos H-3 y H-3' (se muestra un detalle de sus espectros de ^1H -RMN).

Como ya se ha indicado, en la reacción de la *O*-sililcianhidrina **18** con $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ se obtiene como producto secundario la α-hidroxicetona **56**, ejemplo de estructura tipo *D*, posiblemente por la sobreoxidación regioselectiva del 1,2-diol **55b** en el propio medio de reacción.³¹

³¹ La cetohidroxilación es una reacción secundaria común en los procesos de *cis*-dihidroxilación de olefinas catalizados por RuO_4 . Para el proceso de cetohidroxilación directa de doble enlaces catalizado por rutenio, ver: Plietker, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1919-1929; *íd. J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8287-8296; *íd. J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7123-7125.

La asignación estructural de la aciloína **56** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4.16).³²

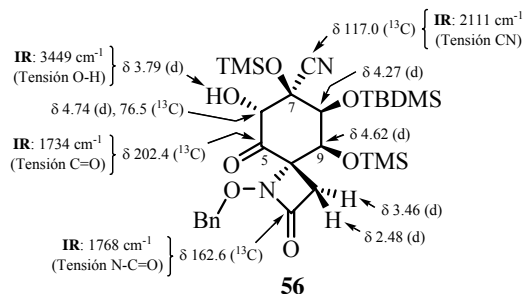


Figura 4.16. Selección de datos espectroscópicos de la α -hidroxicetona **56**.

En ^1H -RMN, las señales que aparecen como dos dobletes a 4.74 y 3.79 ppm, con unas constantes de acoplamiento de 4.7 Hz, se asignaron al protón H-6 y al grupo hidroxilo introducido en la posición C-6, respectivamente. Los dobletes localizados a 4.62 y 4.27 ppm, con una constante de acoplamiento de 2.3 Hz cada uno, se adjudicaron a los correspondientes protones H-9 y H-8. Los protones metilénicos de la β -lactama se muestran como dos dobletes aparentes (sistema AB, $J_{AB} = 13.2$ Hz) centrados a 3.46 ppm (H-3) y 2.48 ppm (H-3').³³

En ^{13}C -RMN, la señal situada a 76.5 ppm se asignó al nuevo carbono sp^3 unido a oxígeno C-6, mientras que el carbono carbonílico C-5 de la cetona generada aparece a 202.4 ppm. La señal atribuida al carbono del grupo ciano se mantiene a 117.0 ppm.

³² La asignación de las señales de RMN de la α -hidroxicetona **56** está apoyada en técnicas de doble resonancia (desacoplamiento selectivo de espín por irradiación de las señales de ^1H -RMN que aparecen a δ 4.74, 4.62, 4.27 y 3.79), NOEs monodimensionales y experimentos HSQC.

³³ La diferencia de desplazamiento químico entre los protones β -lactámicos en la aciloína **56**, $\Delta\delta_{3,3'} = 0.98$ ppm, es un poco menor que la observada para el 1,2-diol **55b** (*anti* al silil éter de C-7), $\Delta\delta_{3,3'} = 1.12$ ppm, y considerablemente superior que la encontrada para el 1,2-diol **55a** (*sin* al oxígeno de la cianhidrina), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.27$ ppm. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{\text{H-3}} - \delta_{\text{H-3'}}$.

Las bandas que presenta el espectro de IR a 3449 (ancha) y 1734 cm^{-1} se asignaron, respectivamente, a las vibraciones de tensión de los enlaces O-H y C=O de la α-hidroxicetona. Además, se observan las correspondientes bandas de tensión N-C=O de la β-lactama, a 1768 cm^{-1} ,³⁴ y de tensión del enlace C≡N, a 2111 cm^{-1} .

Por último, en el espectro de masas LRMS (API-ES⁺) se encuentran los picos m/z adecuados: 606 (M+H)⁺, 629 (M+Na)⁺, 679 (M+73)⁺ y 1235 (2M+Na)⁺.

La conformación mayoritaria en disolución de la aciloína **56** es una la de una silla ⁴C₇ en la que el grupo hidroxilo introducido en C-6(R*) (C-8 para el sustrato de partida **18**) ocupa una posición ecuatorial por su cara β, es decir, en *trans* al oxígeno de la O-sililcianhidrina (Figura 4.17). El NOE observado entre el protón acoplado con el hidroxilo (H-6ax) y el protón H-3' (*pro-R**) de la β-lactama, la ausencia de constantes de acoplamiento a larga distancia entre los protones del ciclohexano, así como, el hecho de que el protón H-9ax no dé lugar a NOEs con H-3 ni con el grupo OH, estarían de acuerdo con la regio- y estereoquímica propuestas.

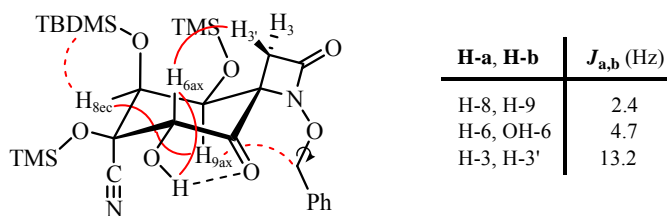
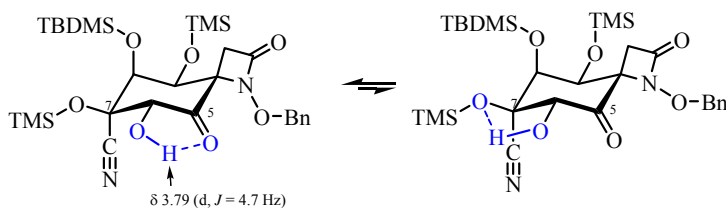


Figura 4.17. Relación de constantes de acoplamiento y NOEs más significativos de la α-hidroxicetona **56** (se indica el enlace de hidrógeno propuesto).

³⁴ Al igual que para el caso de los dioles **55a** y **55b**, se observa una disminución de la frecuencia de la vibración de tensión del enlace C=O de la β-lactama de **56** con respecto al sustrato de partida **18** ($\Delta\nu_{\text{C=O}}(\mathbf{56-18}) = -17 \text{ cm}^{-1}$). El valor de $\Delta\nu_{\text{C=O}}$ se calcula según el siguiente criterio: $\Delta\nu_{\text{C=O}}(\mathbf{x-y}) = \nu_{\text{C=O}}(\mathbf{x}) - \nu_{\text{C=O}}(\mathbf{y})$.

La constante de acoplamiento $J_{\text{H-C-O-H}}$ de 4.7 Hz (tipo *gauche*) que presenta el hidroxilo ecuatorial con su protón vecinal H-6ax, junto con su especial desapantallamiento (δ 3.26), sugieren su participación en un enlace de hidrógeno intramolecular O5-H...O6 con el oxígeno carbonílico (Esquema 4.13). Aunque no se puede descartar que el oxígeno ecuatorial de la cianhidrina C-7 actúe como aceptor del hidrógeno.

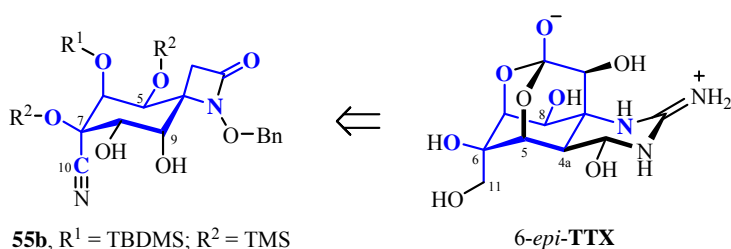


Esquema 4.13. Enlace de hidrógeno intramolecular propuesto para la aciloína **56**.

En resumen, podemos concluir que la dihidroxilación catalizada por RuO_4 del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de la *O*-sililcianhidrina **18** (ejemplo de estructura *C* tipo cianhidrina) transcurre de forma diastereoselectiva por la cara β de la molécula, menos impedida estéricamente y *anti* al grupo oxigenado alílico de C-7, dando lugar al *cis*-1,2-diol **55b** como producto mayoritario y con buen rendimiento (64%).

Desde un punto de vista sintético, la ciclohexanocianhidrina-espiro- β -lactama **55b**, que presenta una agrupación α -hidroxinitrilo en C-6, pueden ser considerada como un precursor de la 6-*epi*-TTX (Esquema 4.14).³⁵ En este sentido, la inversión de la configuración del grupo hidroxilo en C-9 mediante una reacción de sustitución por cianuro, permitiría instalar de manera adecuada el átomo de carbono C-4 de 6-*epi*-TTX.

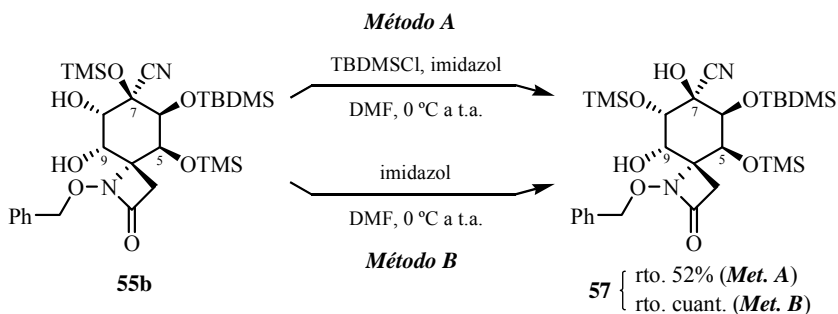
³⁵ Por otro lado, el epóxido alílico **25**, sintetizado en el Capítulo 3 (ver apartado 3.2), y sus posibles derivados dihidroxilados (análogos a **55b**), son también considerados precursores de la 6-*epi*-TTX ya que presentan un anillo oxiránico sobre el centro cuaternario C-6 con la configuración propia de ésta, es decir, con el oxígeno en *anti* al nitrógeno N-1.



Esquema 4.14. Relación estructural entre la 6-*epi*-TTX y la *O*-sililcianhidrina dihidroxilada **55b** (en color azul se muestra su esqueleto común).

4.2.2. Protección Selectiva del Hidroxilo Ecuatorial en C-8 del diol **55b**

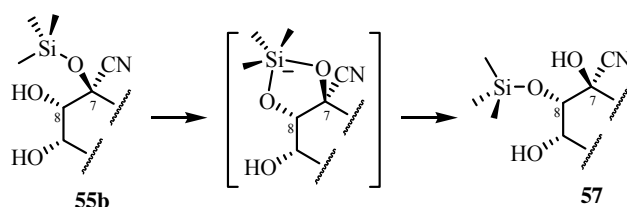
Una vez sintetizado el diol **55b**, nos propusimos proteger selectivamente su hidroxilo ecuatorial de C-8 con un grupo trialquilsililo. Sin embargo, el tratamiento del diol **55b** con 1.5 equivalentes de cloruro de *tert*-butildimetilsililo e imidazol en DMF (*Método A*, Esquema 4.14), no condujo al derivado sililado esperado. Después de 16 horas a temperatura ambiente y posterior purificación cromatográfica, se obtuvo la cianhidrina **57** con un 52% de rendimiento,³⁶ además de recuperar un 36% del sustrato de partida.



Esquema 4.15. Preparación de la cianhidrina **57**.

³⁶ Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando 1.2 equivalentes de agente sililante (TBDMS-Cl) e imidazol, se obtuvo una mezcla casi equimolecular de cianhidrina **57** (rto. 41%) y *O*-sililcianhidrina **55b** de partida (45%).

La cianhidrina **57** se obtiene como resultado de la migración intramolecular del grupo trimetilsililo de O-7 al oxígeno sobre C-6 (Esquema 4.16).³⁷ Se propone que el imidazol utilizado como base cataliza la migración intramolecular del grupo trimetilsililo entre los oxígenos ecuatoriales de la posiciones C-7 y C-8 (*trans* entre ellos), probablemente involucrando una especie de silicio pentavalente, dando lugar al derivado *O*-sililado **57** más favorecido termodinámicamente (con menor impedimento y cuyo alcóxido es más nucleófilo).



Esquema 4.16. Migración intramolecular del grupo trimetilsililo (TMS) entre los oxígenos ecuatoriales O-7 y O-8 (*trans*-1,2-diol).

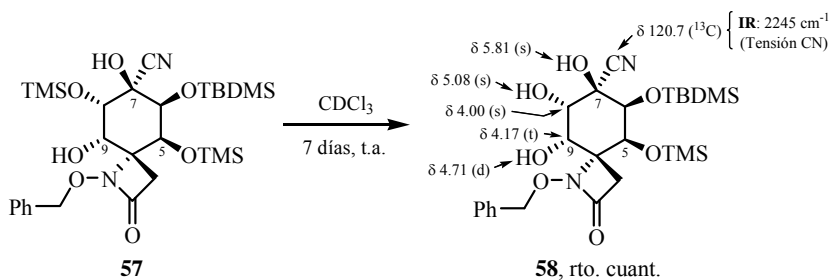
De hecho, cuando se trató el diol **55b** con imidazol (1.5 eq.) en DMF, es decir, en las mismas condiciones anteriores pero en ausencia de agente sililante, después de 4 horas a temperatura ambiente se obtuvo cuantitativamente la cianhidrina **57** (*Método B*, Esquema 4.15).

Dicha cianhidrina (no sililada) resultó ser estable tanto en estado sólido, como en disolución neutra.³⁸ Sin embargo, después de una semana disuelto en

³⁷ (a) Para una revisión general sobre la migración de grupos sililo, ver: (a) Kira, M.; Iwamoto, T. en *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; Rappoport, Z.; Apeloig, Y. Eds.; Wiley: New York, 2001; vol. 3, cap. 16, p. 853-948. (b) Para algunos ejemplos de 1,2-*O*-migración de grupos sililo, ver: (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 114-116. (b) Lassaletta, J.M.; Schmidt, R.R. *Synlett* **1995**, 925-927. (c) Jones, S.S.; Reese, C.B. *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1979**, 2762-2764.

³⁸ Posiblemente la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares en los que se encuentre involucrado el hidroxilo terciario OH-7 contribuyan a la estabilidad de dichas cianhidrinas. El

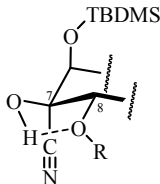
cloroformo deuterado se obtiene el triol **58** por desprotección selectiva del hidroxilo ecuatorial de C-8, probablemente debido a las trazas ácidas del disolvente (Esquema 4.17).



Esquema 4.17. Preparación de la cianhidrina **58** en medio ligeramente ácido (se muestra una selección de sus datos espectroscópicos).³⁹

La asignación estructural de la cianhidrina **57** se realizó por correlación de sus datos espectroscópicos (Figura 4.18)⁴⁰ con los obtenidos para su isómero *O*-silylado **55b**, anteriormente descritos, y fue confirmada mediante difracción de rayos X.

especial desapantallamiento de la señal de ^1H -RMN atribuida al OH-7 (δ 5.90) estaría de acuerdo con esta hipótesis.



³⁹ La asignación de las señales de RMN de **58** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY. Debido a la baja resolución que presentan las señales de ^1H -RMN de **58** cuando se emplea CDCl_3 como disolvente, sus espectros de RMN se registraron en $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$.

⁴⁰ Las señales de RMN de **57** se asignaron por correlación de sus espectros con los encontrados para las cianhidrinas **55b** y **58** (ver Tabla 4.9 del Anexo 4.4).

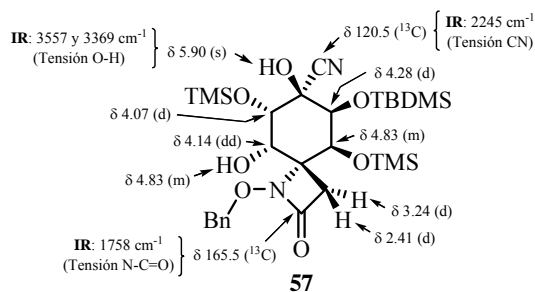


Figura 4.18. Selección de datos espectroscópicos de la cianhidrina **57** (RMN en $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$).

En ^1H -RMN, el singlete que aparece especialmente desapantallado a 5.90 ppm se asignó al nuevo hidroxilo terciario de C-7. El multiplete centrado a 4.83 ppm, que integra para dos protones, fue atribuido a los protones H-5 y OH-9, mientras que el resto de protones del anillo de ciclohexano H-6, H-8 y H-9 se muestran como un doblete ($J = 2.4$ Hz) a 4.28 ppm, otro doblete ($J = 2.9$ Hz) y un doblete de dobletes ($J = 2.9$ y 1,2 Hz) a 4.14 ppm. En ^{13}C -RMN, la señal atribuida al carbono del grupo ciano se mantiene a 120.5 ppm.

En IR se observa una doble banda ancha a 3369 cm^{-1} conteniendo un hombro agudo a 3557 cm^{-1} atribuidas a la vibración de tensión O-H asociada y libre, respectivamente, de los grupos hidroxilos de la molécula. Además, a 1758 y 2245 cm^{-1} aparecen las correspondientes bandas de tensión N-C=O de la β -lactama y tensión $\text{C}\equiv\text{N}$ de la cianhidrina. Por último, el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺), al igual que en el caso de su isómero **55b**, presenta los picos m/z 609 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 631 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 681 ($\text{M}+73$)⁺ y 1239 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

4.2.3. Estudio Cristalográfico de las Cianhidrinas **55b** y **57**

El estudio de los espectros de difracción de rayos X^{41} de las cianhidrinas

⁴¹ La resolución de las estructuras de **55b** y **57** por difracción de rayos X fue realizada por el Dr. Xavier Solans del Departamento de Cristalografía, Mineralogía y Depósitos Minerales de la Universidad de Barcelona, empleando los difractómetros *Enraf-Nonius CAD4* y *MarResearch*

racémicas **55b** y **57** nos permitió confirmar sus estructuras de ciclohexano-espiro- β -lactama y las configuraciones relativas de sus seis centros estereogénicos: $5S^*$, $6S^*$, $8S^*$, $9S^*$ y, especialmente, de los cuaternarios $4R^*$ y $7R^*$. Además, se analizaron las diferencias existentes entre sus ordenamientos en estado sólido y en disolución.

En la Figura 4.19 se muestra la numeración de los átomos⁴² y una representación de la estructura molecular de **55b** teniendo en cuenta los valores obtenidos para sus coordenadas atómicas.⁴³

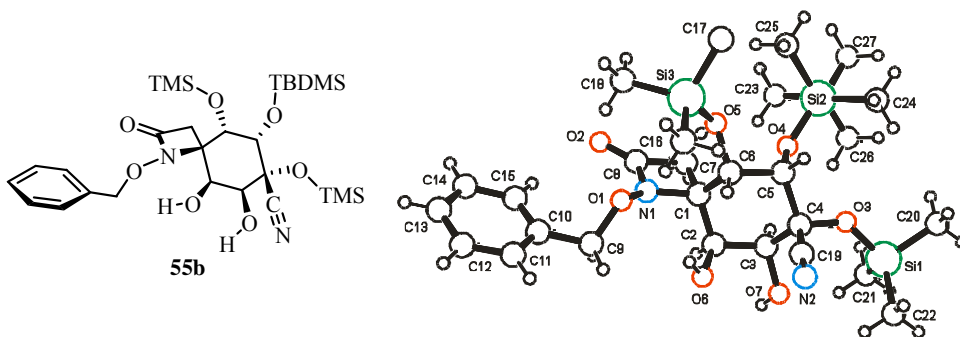


Figura 4.19. Representación de la estructura molecular de la *O*-sililcianhidrina **55b** obtenida por difracción de rayos X.

Para la *O*-sililcianhidrina **55b**, la estructura presenta dos moléculas en la unidad asimétrica, que denominaremos con las letras A y B, y el grupo espacial es centrosimétrico, luego dentro de la celda se encuentran los dos tipos de moléculas enantiomórficas, es decir, con configuraciones opuestas.

MAR3200 con detector *Image plate*, respectivamente, y el programa *SHELXL-97*.

⁴² En la discusión de los datos cristalográficos de las cianhidrinas **55b** y **57**, se empleará la misma numeración de átomos que la fijada al obtener sus estructuras por difracción de rayos X (ver Figura 4.19 y 4.21, respectivamente), excepto a la hora de definir sus conformaciones mayoritarias, momento en que se usará la numeración establecida en el apartado de *Nomenclatura*.

⁴³ Las coordenadas atómicas obtenidas para **55b** se resumen en la Tabla A.10 del *Anexo A* de la presente Memoria.

El anillo de β -lactama es prácticamente plano en la molécula A, los átomos se desvían $\pm 0.025(4)$ Å del plano medio, mientras que en la molécula B la desviación aumenta a $\pm 0.057(4)$ Å. En ambos casos, el anillo fenílico del grupo *N*-benciloxi es plano y se dispone *anticlinal* respecto al nitrógeno, como sugieren los valores de los ángulos de torsión O1-C9-C10-C11 y O1-N1-C1-C6, de $-119.9(4)^\circ$ y $-95.2(5)^\circ$, por un lado, y de $-44.2(5)^\circ$ y $36.6(4)^\circ$, por otro, para las moléculas A y B, respectivamente.

En estado sólido, al igual que lo observado en disolución por RMN, el anillo de ciclohexano C1-6 presenta una conformación tipo silla 4C_7 en la que los grupos oxigenados O3, O5 y O7 ocupan posiciones axiales, los oxígenos O4 y O6 son ecuatoriales y el grupo ciano se encuentra en axial por la misma cara de la molécula que el nitrógeno N1.

La estructura no muestra interacciones π - π entre anillos, la distancia mínima entre centro de anillos es de 4.302 Å, y la distancia más corta H...anillo que pudiera sugerir una ligera interacción C-H... π es de 3.39 Å.

D-H...A ^a	<i>r</i> , D-H (Å)	<i>d</i> , H...A (Å)	<i>D</i> , D...A (Å)	θ , D-H...A ($^\circ$)
O7(B)-H...O2(A)	0.8204	2.11	2.687(4)	127.60
O6(A)-H...O1(A)	0.8197	2.53	3.170(5)	136.26
O6(A)-H...N1(A)	0.8197	2.51	2.881(5)	108.82
O6(B)-H...O1(B)	0.8198	2.52	3.192(5)	140.48
O6(B)-H...N1(B)	0.8198	2.49	2.874(5)	110.04
O7(A)-H...O2(B)	0.8214	2.13	2.833(4)	143.48

^a Con las letras A y B (entre paréntesis) se indican los átomos pertenecientes a cada una de las dos moléculas que componen la unidad asimétrica de la estructura cristalina.

Tabla 4.2. Enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del diol **55b**.⁴⁴

⁴⁴ Los enlaces de hidrógeno se pueden describir en función de los siguientes parámetros geométricos: *r*, longitud del enlace D-H; *d*, distancia del enlace de hidrógeno H...A; θ , ángulo

Cada molécula de la unidad asimétrica posee un enlace de hidrógeno intramolecular *bifurcado* (de *tres-centros*) entre el hidroxilo axial sobre C2 y los dos heteroátomos del grupo *N*-benciloxiamino, O6-H \cdots O1 y O6-H \cdots N1 (Tabla 4.2).⁴⁵ Además, se observan dos enlaces de hidrógeno intermoleculares entre las moléculas A y B de la unidad asimétrica, O7(A)-H \cdots O2(B) y O7(B)-H \cdots O2(A), en los cuales el correspondiente hidroxilo ecuatorial H-O7 actúa como donador del hidrógeno y el oxígeno O2 del grupo carboxílico de la β -lactama se comporta como aceptor (Figura 4.20).

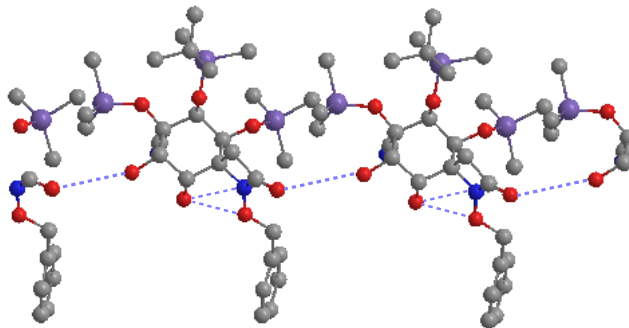
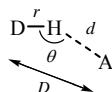


Figura 4.20. Representación del empaquetamiento de la *O*-sililcianhidrina **55b** por formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares.

De todos estos datos se deducen los siguientes rasgos estructurales: a) se mantiene el sistema β -lactámico (no está reordenado); b) la esteoquímica relativa de los hidroxilos sobre C-5 y C-6 (protegidos con grupos sililo), *trans* a N-1, y sobre C-8 y C-9 (introducidos en la última dihidroxilación), *cis* a N-1, es la

del enlace de hidrógeno D-H \cdots A; y *D*, distancia entre el grupo aceptor del hidrógeno (A) y el grupo donador (D).



⁴⁵ Para una revisión bibliográfica sobre enlaces de hidrógeno en estructuras cristalinas, ver: Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48-76.

correcta y está de acuerdo con lo establecido por RMN; y c) la *O*-sililcianhidrina sobre el centro cuaternario C-7 tiene la configuración contraria a la TTX, lo que confirmaría que la incorporación del grupo ciano en su precursor sintético **18**, una de las *O*-sililcianhidrinas obtenidas en el *Capítulo 3*, se produce selectivamente por la cara β de la molécula.

Por otra parte, la difracción de rayos X de un cristal de la cianhidrina (no sililada) **57**, pone de manifiesto que la migración del correspondiente grupo sililo al hidroxilo sobre C-8 se produce sin epimerización, ya que presenta la misma configuración que la *O*-sililcianhidrina **55b** en el carbono que soporta el grupo ciano ($7R^*$). En la Figura 4.21 se muestra la numeración de los átomos y una representación de la estructura molecular de **57** teniendo en cuenta los valores obtenidos para sus coordenadas atómicas.⁴⁶

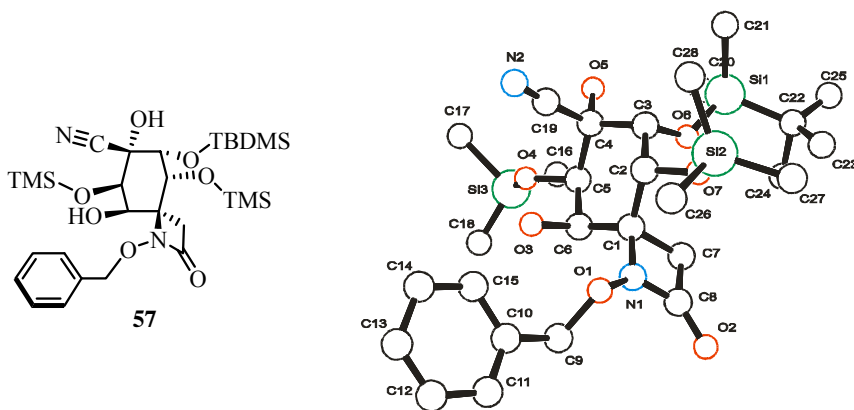


Figura 4.21. Representación de la estructura molecular de la cianhidrina **57** obtenida por difracción de rayos X.

La conformación del anillo de seis miembros C1-6 es la de una silla 4C_7 análoga a la observada para la cianhidrina sililada **55b** y el grupo fenilo del

⁴⁶ Las coordenadas atómicas obtenidas para la cianhidrina **57** se resumen en la Tabla A.12 del *Anexo A* de la presente Memoria.

sustituyente *N*-benciloxi se dispone *anticlinal* respecto al nitrógeno (N1-O1-C9-C10, $-159.4(3)^\circ$; C8-N1-O1-C9, $-80.2(4)^\circ$; y C1-N1-O1-C9, $107.0(4)^\circ$).

En este caso, se observa la formación de dos enlaces de hidrógeno (Figura 4.22): uno intramolecular, entre el hidroxilo axial de C6 y el oxígeno del sustituyente benciloxi (O3-H \cdots O1); y otro intermolecular, responsable del empaquetamiento, entre el grupo OH de la cianhidrina C4 y el oxígeno β -lactámico O2 de otra molécula, O5(A)-H \cdots O2(B).

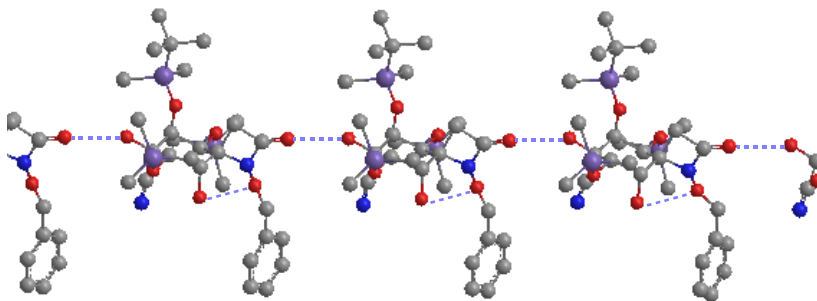
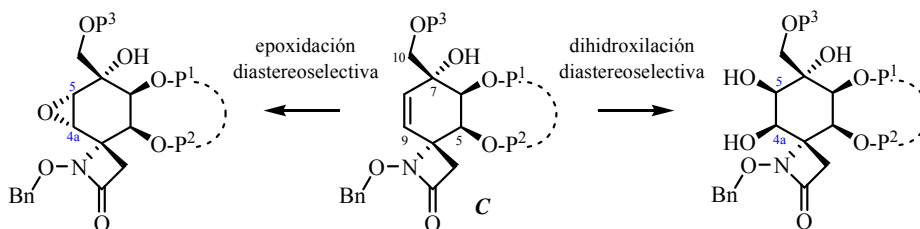


Figura 4.22. Representación del empaquetamiento de la cianhidrina **57** por formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares.

4.3. Funcionalización de las Posiciones C-4a y C-5 de las Ciclohexeno-espiro- β -lactamas, Estructuras C, Tipo Hidroximetil-Carbinol

Con el objetivo de funcionalizar adecuadamente las futuras posiciones C-4a y C-5 de la *rac*-TTX, se llevará a cabo la oxidación estereoselectiva del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de las ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras C, de tipo hidroximetil-carbinol (sintetizadas en el capítulo anterior), empleando reacciones de epoxidación y dihidroxilación dirigidas por el grupo hidroxilo alílico de C-7 (Esquema 4.15).⁴⁷

⁴⁷ (a) Para una discusión general sobre reacciones dirigidas por el sustrato, ver: Hoveyda, A.H.;



Clave: P¹⁻³ = grupos protectores; numeración de acuerdo con TTX indicada en color azul.

Esquema 4.15. Procesos de oxidación estereoselectiva del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de las ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C**, tipo hidroximetil-carbinol.

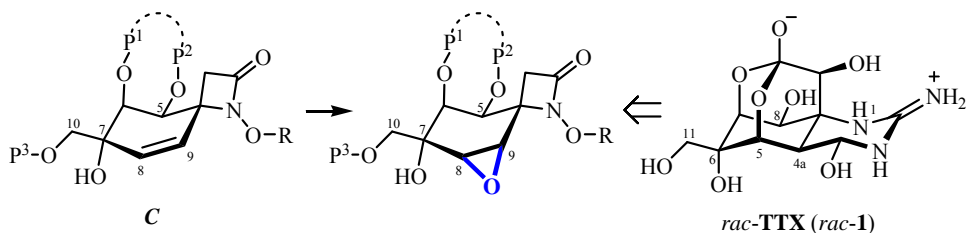
Al mismo tiempo, se evaluará el efecto que produce la protección del grupo hidroxilo homoalílico primario (en C-10) de dichas estructuras **C** en el transcurso estereoquímico de los correspondientes procesos de oxidación de su doble enlace $\Delta^{8(9)}$.

4.3.1. Epoxidación Diastereoselectiva del Doble Enlace $\Delta^{8(9)}$ de las Estructuras **C** Tipo Hidroximetil-Carbinol

La epoxidación del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de las estructuras **C** tipo hidroximetil-carbinol dirigida por el grupo hidroxilo alílico de C-7,⁴⁸ dará lugar diastereoselectivamente a los correspondientes *cis*-epoxi-alcoholes que incorporan el oxígeno oxiránico por la cara β de la molécula (Esquema 4.16).

Evans, D.A.; Fu, G.C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307-1370. (b) Respecto a la influencia de la tensión alílica 1,3 en reacciones estereoselectivas, ver: Hoffmann, R.W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860.

⁴⁸ (a) Sobre la epoxidación de alcoholes alílicos dirigida por el grupo hidroxilo (estereoselectividad controlada por el sustrato), ver: Adam, W.; Wirth, T. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 703-710. Ref. 47a. (b) Sobre la epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos (estereoselectividad controlada por el reactivo), ver: Johnson, R.A.; Sharpless, K.B. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 1993; p. 101-158.



Clave: P¹⁻³ = grupos protectores; R = resto bencílico.

Esquema 4.16. Funcionalización de las futuras posiciones C-4a y C-5 de la *rac*-TTX vía epoxidación diastereoselectiva de las estructuras **C** tipo hidroximetil-carbinol (en color azul se destaca el anillo de oxirano generado).

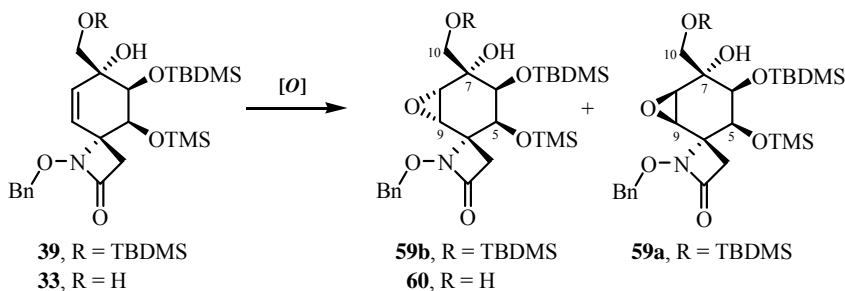
4.3.1.1. Preparación de los Epóxidos 59-65

Para empezar, se estudió la diastereoselectividad de la epoxidación del alcohol alílico **39** en diferentes condiciones de reacción, variando el tipo de oxidante (perácido o hidroperóxido), la cantidad empleada de éste o el disolvente. Los resultados de los ensayos realizados se recogen en la Tabla 4.3.

El tratamiento de **39** con ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA)⁴⁹ en diclorometano (*Método A*, Tabla 4.3) dio lugar, después de 4 días a temperatura ambiente, a una mezcla en una proporción [4:1] de los correspondientes epóxidos diastereoisómeros **59b** y **59a**,⁵⁰ inseparables por cromatografía en columna en las condiciones ensayadas, con un rendimiento del 75% (*entrada 1*, Tabla 4.3).

⁴⁹ (a) Para una revisión bibliográfica sobre la síntesis de epóxidos utilizando peroxiácidos orgánicos, ver: Rao, A.S. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; vol. 7, p. 358-375. (b) Sobre la esteoquímica de la epoxidación de alcoholes alílicos con perácidos, ver: Bertí, G. *Top. Stereochem.* **1973**, 7, 93-251.

⁵⁰ La proporción [4:1] de los diastereoisómeros **59b** y **59a** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 3.80 y 3.91, respectivamente.



entrada	Sustrato de partida	[O], condiciones de reacción (Métodos A-B-C)	tiempo (días)	Productos, rto. ^a	selectividad <i>sin/anti</i> ^b
1	39	A { <i>m</i> -CPBA (1.5 eq.) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C a t.a.	4 ^c	59b + 59a , 75% ^d	80:20
2	39	B { <i>t</i> -BuOOH (1.3 eq.) VO(acac) ₂ (0.04 eq.) benceno, t.a.	5 ^e	59b , 64% 60 , 17%	≥98: 2
3	39	C { <i>t</i> -BuOOH (10.0 eq.) VO(acac) ₂ (0.3 eq.) CH ₂ Cl ₂ , tamiz 4Å, t.a.	4 ^f	59b , 39% 60 , 51%	≥98: 2
4	33	C	6 ^f	60 , 54%	≥98: 2

^a Los rendimientos indicados corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna. ^b Relación determinada por ¹H-RMN. ^c Después de las primeras 20 h de reacción se añadieron 1.5 eq. más de *m*-CPBA. ^d Mezcla [4:1] de los epóxidos diastereoisómeros **59b** y **59a** (R = TBDMS), respectivamente, no separables por cromatografía en columna en las condiciones ensayadas. ^e Se adicionó VO(acac)₂ (0.04 eq.) y TBHP (1.3 eq.) cada 24 h. ^f A las 24 y 48 h de reacción se añadieron cantidades adicionales de TBHP (10.0 eq.), tamiz molecular 4 Å y VO(acac)₂ (0.3 eq.).

Tabla 4.3. Epoxidación diastereoselectiva de los alcoholes alílicos **33** y **39**.

Con la intención de aumentar la estereoselectividad facial *sin* de la reacción, se llevó a cabo la epoxidación del alcohol alílico **39** con hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) catalizada por vanadio⁵¹ (Métodos B y C, Tabla 4.3). Como

⁵¹ (a) Para una discusión general de epoxidaciones catalizadas por metales, ver: Jorgensen, K.A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 431-458. (b) Sobre la síntesis de epóxidos utilizando TBHP activado por vanadio, ver: Sharpless, K.B.; Verhoeven, T.R. *Aldrichim. Acta* **1979**, *12*, 63-73. (c) Sobre la estereoquímica de la epoxidación de alcoholes alílicos con TBHP/VO(acac)₂, ver:

suele ser habitual en este tipo de oxidaciones, se empleó como precatalizador el complejo bis(acetilacetonato) de oxovanadio (IV) (VO(acac)₂), un sólido estable comercialmente disponible, que es oxidado por el TBHP al pertinente vanadato (V) catalíticamente activo, VO(OR)₃.

El procedimiento experimental del *Método B* (Tabla 4.3) consistió en adicionar, sucesivamente, una cantidad catalítica de VO(acac)₂ (4% mol) y TBHP (1.3 eq.)⁵² sobre una disolución del sustrato **39** en benceno. Después de 5 días a temperatura ambiente, durante los cuales se añadió más VO(acac)₂ (0.04 eq.) y TBHP (1.3 eq.) cada 24 h,⁵³ se obtuvieron los *cis*-epoxi-alcoholes⁵⁴ **59b** y **60** con unos rendimientos del 64% y 17%, respectivamente,⁵⁵ y unos e.d. $\geq 98\%$ ⁵⁶ (*entrada 2*, Tabla 4.3).

Por lo que se refiere al *Método C* (Tabla 4.3), la epoxidación tiene lugar en presencia de tamiz molecular de 4 Å de diámetro de poro⁵⁷ e implica la adición del complejo de oxovanadio VO(acac)₂ (0.03 eq.) sobre una disolución del

Itoh, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 159-169. Sharpless, K.B.; Michaelson, R.C. *J. Org. Chem.* **1973**, *95*, 6136-6137.

⁵² El TBHP utilizado es comercializado por *Fluka* como una disolución al 80% en peso en una mezcla de (*t*-BuO)₂/H₂O en una proporción [3:2], respectivamente.

⁵³ La reacción se da por terminada cuando se observa por TLC (hexano/AcOEt, 8:1, eluida 3 veces) la desaparición del sustrato de partida **39** ($R_f = 0.58$) y la formación del correspondiente epóxido **59b** ($R_f = 0.47$).

⁵⁴ Los prefijos *cis*- y *trans*- se emplearán para indicar la estereoquímica relativa, entre el oxígeno oxiránico y el hidroxilo terciario, de los epoxi-alcoholes obtenidos por epoxidación de las estructuras *C* tipo hidroximetil-carbinol (alcoholes alílicos).

⁵⁵ Los rendimientos indicados corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna.

⁵⁶ En general, salvo que se indique lo contrario, los excesos diastereoméricos (e.d.) indicados en esta Memoria han sido estimados mediante el análisis de las señales del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción. Así, considerando el límite de detección de la técnica ¹H-RMN como $\leq 2\%$, un exceso e.d. $\geq 98\%$ implicaría que únicamente son detectadas las señales correspondientes a uno de los posibles diastereoisómeros.

⁵⁷ (a) Se añaden unas perlas de tamiz molecular de 4 Å de diámetro de poro, previamente activado, para adsorber parte del agua que contiene el TBHP utilizado y así aumentar la estabilidad del catalizador de vanadio (V⁵⁺). (b) Como ejemplo de epoxidación catalítica de alcoholes alílicos en presencia de tamiz molecular, ver: Hanson, R.M.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925.

sustrato **39** y TBHP (10.0 eq.) en diclorometano. En este caso, tras completarse la reacción en 4 días a temperatura ambiente,⁵⁸ el aislamiento y purificación de los productos condujo a los mismos *cis*-epoxi-alcoholes **59b** y **60**, con unos rendimientos del 39% y 51%, respectivamente (*entrada 3*, Tabla 4.3).

La obtención del oxirano **60**, un 17% con el *Método B* y un 51% con el *Método C* (*entradas 2 y 3*, Tabla 4.3), pone de manifiesto que el tratamiento del alcohol alílico **39** con TBHP/VO(acac)₂, no sólo produce la epoxidación de su doble enlace $\Delta^{8(9)}$, sino que también desprotege selectivamente el grupo TBDMS primario (lábil en estas condiciones)⁵⁹ del epóxido intermedio **59b**.⁶⁰ Probablemente, la desprotección aumenta en el caso de usar el *Método C* al presentar una mayor concentración inicial de oxidante en el medio (*entrada 3*, Tabla 4.3).⁶¹

Asimismo, la epoxidación del diol **33** con TBHP/VO(acac)₂/tamiz 4 Å (*Método C*) dio lugar, después de 6 días a temperatura ambiente, al epóxido **60** como único producto (rto. 54%, *entrada 4*, Tabla 4.3),⁶² sin que la existencia del hidroxilo homoalílico libre en C-10 afecte aparentemente a la estereoselectividad de la reacción (e.d. de **60** \geq 98%).

⁵⁸ Se añadieron cantidades adicionales de tamiz 4 Å, TBHP (10.0 eq.) y VO(acac)₂ (0.3 eq.), a las 24 y 48 h de reacción.

⁵⁹ Como ejemplo de ruptura de *terc*-butildimetilsilil éteres con TBHP/MoO₂(acac)₂, ver: Hanamoto, T.; Hayama, T.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6329-6330.

⁶⁰ De hecho, el tratamiento del epóxido **59b** (aislado puro) con TBHP/VO(acac)₂ en presencia de tamiz molecular de 4 Å (*Método C*, Tabla 4.3) proporcionó, tras 8 días a temperatura ambiente, el epóxido desprotegido **60** con un 86% de rendimiento.

⁶¹ No obstante, como veremos más adelante, el *Método C* (TBHP/VO(acac)₂/tamiz 4 Å) es el procedimiento que usualmente se emplea en nuestro grupo de investigación para la epoxidación diastereoselectiva de las estructuras *C*, tipo hidroximetil-carbinol, que no presentan el hidroxilo primario sililado.

⁶² La asignación estructural del epóxido **60**, así como su estereoquímica, se realizó por correlación de sus datos espectroscópicos con los encontrados para el epóxido **59b** (ver Tabla 4.12 del Anexo 4.4).

La elucidación estructural del *cis*-epoxi-alcohol **59b** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4.23).⁶³

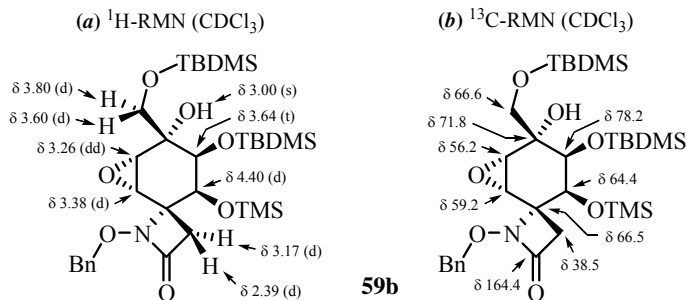
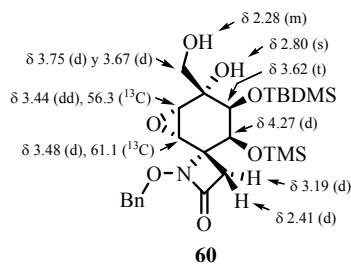


Figura 4.23. Selección de datos espectroscópicos del epóxido **59b**.

En ¹H-RMN, las señales que aparecen como un doblete a 3.38 ppm ($J = 3.6$ Hz) y un doblete de dobletes a 3.26 ppm ($J = 3.6$ y 1.5 Hz) se asignaron a los correspondientes protones oxiránicos H-9 y H-8, respectivamente. El triplete localizado a 3.64 ppm ($J = 1.5$ Hz) se atribuyó al protón H-6, mientras que H-5 se muestra como un doblete especialmente desapantallado a 4.40 ppm ($J = 1.5$ Hz). Los dobletes ubicados a 3.80 y 3.60 ppm, ambos con una constante de acoplamiento de 10.0 Hz, se asignaron al sistema *AB* constituido por los protones del metileno C-10 y el singlete situado a 3.00 ppm se adjudicó al hidroxilo terciario de C-7. Finalmente, el sistema *AB* formado por los protones metilénicos



⁶³ La asignación de las señales de RMN del epóxido **59b** está apoyada en los siguientes experimentos: NOEs-1D, COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

de la β -lactama se presenta como dos dobletes aparentes, con una $J_{AB} = 13.7$ Hz, centrados a 3.17 ppm (H-3) y 2.39 ppm (H-3').⁶⁴

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales asignadas al doble enlace del sustrato de partida son reemplazadas por las pertenecientes a los dos carbonos sp^3 unidos a oxígeno del oxirano, C-8 a 56.2 ppm y C-9 a 59.2 ppm.

En IR, la banda de absorción a 3467 cm^{-1} es atribuida a la vibración de tensión O-H del hidroxilo terciario y la banda de tensión N-C=O característica de la β -lactama aparece a 1766 cm^{-1} .⁶⁵

Por último, en el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) se observan los picos m/z apropiados: 638 (M+H)^+ , 660 (M+Na)^+ , 710 (M+73)^+ y 1297 (2M+Na)^+ .

Tanto la estereoquímica relativa del epóxido **59b**, como su conformación mayoritaria en disolución, fueron determinadas mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento y experimentos NOE (Figura 4.24).

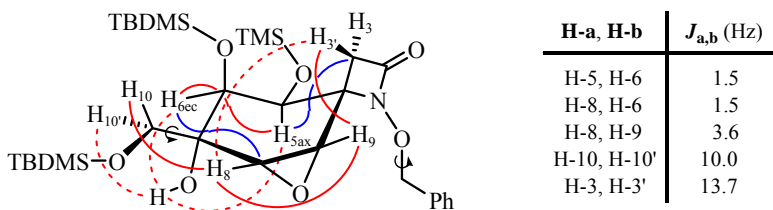


Figura 4.24. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del epóxido **59b**.

⁶⁴ Los desplazamientos químicos de los protones β -lactámicos (H-3 y H-3') del epóxido **59b** (3.17 y 2.39 ppm) son similares a los observados para el alqueno de partida **39** (3.23 y 2.25 ppm), apreciándose un ligero desapantallamiento del protón H-3' ($\Delta\delta_{\text{H-3}}$ (**59b-39**) = 0.14 ppm). El valor de $\Delta\delta_{\text{H}}$ se calcula según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{\text{H}}(\mathbf{x-y}) = \delta_{\text{H}}(\mathbf{x}) - \delta_{\text{H}}(\mathbf{y})$.

⁶⁵ Las bandas de tensión C-O-C esperables para el grupo oxirano introducido deben estar solapadas con las intensas bandas de flexión Si-CH₃ y de tensión Si-O-C (a 1254 y 837 cm^{-1} , respectivamente) originadas por los grupos protectores sililados presentes en la molécula.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.5$ Hz) entre el protón oxiránico H-8 y H-6 (también reflejado en COSY), indica la disposición ecuatorial de éste último y, por ende, que el anillo de ciclohexano presenta una conformación tipo 6H_5 (Figura 4.24).⁶⁶ Que el protón H-5 dé lugar a NOE con el hidroxilo pseudoaxial de C-7 y no lo dé con el protón β -lactámico H-3 (*pro-S**), confirma su orientación axial por la cara β de la semisilla.⁶⁷

Los NOEs observados entre el protón H-3' (*pro-R**) de la β -lactama y los dos protones del anillo de oxirano, uno fuerte con H-9 (6.3%) y otro de poca intensidad con H-8 (0.5%), denotan que estos se encuentran situados por la cara α de la molécula y, consecuentemente, que el oxígeno oxiránico se ha introducido *sin* respecto al hidroxilo de C-7 (siendo $8S^*$ y $9S^*$ la configuración relativa de los nuevos centros estereogénicos).

Por otra parte, los NOEs que presentan los protones del metileno C-10, H-10 (3.80 ppm) con el protón oxiránico H-8 y H-10' (3.60 ppm) con el grupo hidroxilo OH-7, sugieren que la cadena hidroximetilo pseudoecuatorial sobre C-7 adquiere mayoritariamente una conformación donde el oxígeno sililado O-10 se dispone *antiperiplanar* con respecto al carbono C-6 (Figura 4.24).⁶⁸

Una vez caracterizado el epóxido **59b**, se llevó a cabo la asignación estructural de su diastereoisómero **59a**, el cual no pudo ser aislado puro,⁶⁹ a partir de los datos espectroscópicos recogidos para la mezcla [4:1] de dichos oxiranos

⁶⁶ Las correlaciones de HMBC a tres enlaces entre el protón H-6ec y los carbonos C-8 y C-4, y entre el protón H-5ax y el metileno β -lactámico pseudoaxial C-3, estarían de acuerdo con la conformación propuesta.

⁶⁷ El especial desapantallamiento observado para H-5ax en 1H -RMN es achacado a su proximidad a las nubes electrónicas del átomo de oxígeno del OH pseudoaxial de C-7.

⁶⁸ Además, en HMBC se observan las siguientes correlaciones a tres enlaces: de H-10' (3.60 ppm) con C-8 y C-6; de H-10 (3.80 ppm) únicamente con C-8; y del protón del OH-7 con C-6, C-10 y, en menor medida, con C-8.

⁶⁹ Como ya se ha comentado, los diastereoisómeros **59a** y **59b** resultan ser inseparables por cromatografía en columna, al menos en las condiciones ensayadas (hexano/AcOEt).

(**59b** y **59a**, respectivamente, Figura 4.25) obtenida por oxidación del alqueno **39** con *m*-CPBA (*vide supra*).⁷⁰

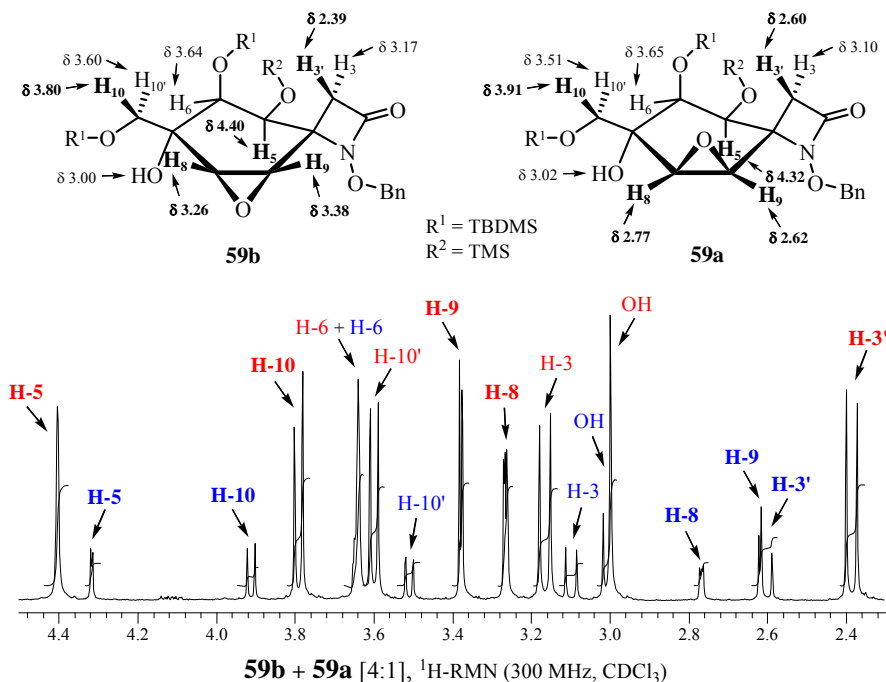


Figura 4.25. Selección de datos espectroscópicos de los epóxidos **59b** y **59a**, y detalle del espectro de ¹H-RMN de una mezcla [4:1] ambos diastereoisómeros (en colores rojo y azul se indican los protones correspondientes a **59b** y **59a**, respectivamente).⁵⁰

Tal como se deduce de la constante de acoplamiento a larga distancia que se observa entre sus protones H-8 y H-6ec ($J_w = 1.7$ Hz),⁷¹ el anillo de ciclohexano del epóxido **59a** presenta una conformación mayoritaria tipo ⁶H₅, referible a la

⁷⁰ Las señales de RMN de **59a** se determinaron por eliminación de las señales pertenecientes al epóxido mayoritario **59b** de los espectros obtenidos para la mezcla [4:1] de ambos isómeros. Además, su asignación está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

⁷¹ Las señales de ¹H-RMN asignadas a los protones del anillo de ciclohexano de **59a** aparecen como: un doblete a 4.32 ppm ($J = 2.2$ Hz), H-5ax; un multiplete a 3.65 ppm, H-6ec; un doblete de dobletes a 2.77 ppm ($J = 3.5$ y 1.7 Hz), H-8; y un doblete a 2.62 ppm ($J = 3.5$ Hz), H-9.

encontrada para su isómero **59b** (Figura 4.25).

Debemos destacar, que la estereoquímica relativa *sin/anti* (respecto al hidroxilo terciario) de los epóxidos **59b/59a** se pone de manifiesto cuando se comparan los desplazamientos químicos de ¹H-RMN que presentan, para cada uno de ellos, las señales asignadas a los protones H-3', H-8, H-9 y H-10 (todos situados en la parte *este* de la molécula,⁷² Figura 4.25).

Así, en el epóxido *anti* **59a** se observa un moderado desapantallamiento de los protones H-3' ($\Delta\delta_{\text{H-3'}}(\mathbf{59b-59a}) = 0.21 \text{ ppm}$)⁷³ y H-10 ($\Delta\delta_{\text{H-10}}(\mathbf{59b-59a}) = 0.11 \text{ ppm}$), posiblemente motivado por la ubicación del oxígeno oxiránico por su cara α , mientras que en el caso del epóxido *sin* **59b**, son los protones del anillo de oxirano los que se encuentran fuertemente desapantallados, H-8 ($\Delta\delta_{\text{H-8}}(\mathbf{59a-59b}) = 0.49 \text{ ppm}$) y H-9 ($\Delta\delta_{\text{H-9}}(\mathbf{59a-59b}) = 0.76 \text{ ppm}$), al estar orientados por la misma cara que los grupos oxigenados de las posiciones C-6 y C-5.⁷⁴ Además, la diferencia de desplazamiento químico entre los protones H-3 y H-3' de la β-lactama para **59a**, $\Delta\delta_{3,3'} = 0.50 \text{ ppm}$,⁷⁵ es mucho menor que la observada para su diastereoisómero **59b**, $\Delta\delta_{3,3'} = 0.78 \text{ ppm}$.

Como cabía esperar, la epoxidación del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ del alcohol alílico **39** es dirigida por el grupo hidroxilo de C-7, produciéndose la transferencia del átomo de oxígeno activo del reactivo, preferentemente, por la cara α de la molécula. Ahora bien, mientras que la reacción con *m*-CPBA presenta una selectividad *sin/anti* moderada [80:20] (*entrada 1*, Tabla 4.3), la oxidación con TBHP/VO(acac)₂ es totalmente *sin* diastereoselectiva (*entradas 2-4*, Tabla 4.3).

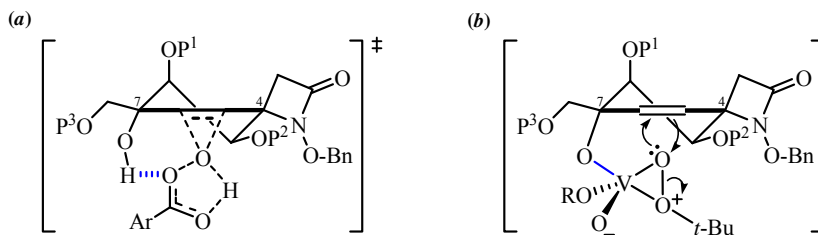
⁷² Las partes *este* y *oeste* de las ciclohexano-espiro-β-lactamas, estructuras **D**, se definen según lo establecido en el apartado de *Nomenclatura* de la presente Memoria.

⁷³ Los valores de $\Delta\delta_{\text{H}}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{\text{H}}(\mathbf{x-y}) = \delta_{\text{H}}(\mathbf{x}) - \delta_{\text{H}}(\mathbf{y})$.

⁷⁴ La disposición del oxígeno del oxirano **59b** por su cara β también implica un ligero desapantallamiento del protón H-5ax ($\Delta\delta_{\text{H-5}}(\mathbf{59a-59b}) = 0.08 \text{ ppm}$).

⁷⁵ Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{\text{H-3}} - \delta_{\text{H-3'}}$.

En el primer caso, se propone que la selectividad facial está controlada por la formación de un enlace de hidrógeno entre el hidroxilo alílico y el perácido en el estado de transición (Figura 4.26, *a*), mientras que para el segundo, la selectividad aumenta como consecuencia de la creación de un quelato que enlaza el oxígeno alílico y el TBHP al centro metálico (V^{5+}) del complejo activo (Figura 4.26, *b*).



Clave: P¹⁻³ = grupos protectores; Ar = 3-clorobenzoilo; RO = ligando acetilacetato.

Figura 4.26. Diastereoselección facial en la epoxidación del alcohol alílico **39**

(P¹ = P³ = TBDMS, P² = TMS) con: (a) *m*-CPBA (vía enlace de hidrógeno) y

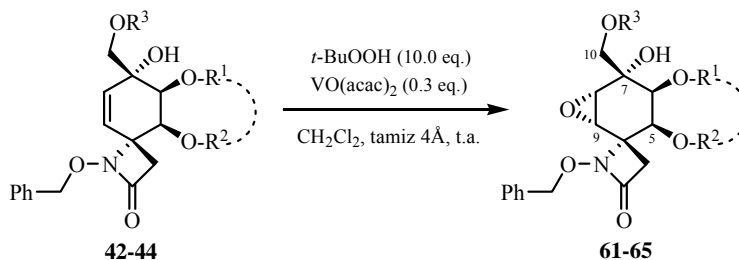
(b) TBHP/VO(acac)₂ (vía quelato).⁷⁶

Debido a su alta estereoselectividad y comodidad experimental, se eligió el *Método C* (TBHP/VO(acac)₂/tamiz 4 Å) para llevar a cabo la epoxidación de los alcoholes alílicos **42-44**, estructuras *C* tipo hidroximetil-carbinol que presentan el hidroxilo homoalílico de C-10 protegido con un grupo acilo (Tabla 4.4). En todos los casos, se obtuvieron los epóxidos indicados, *sin* al hidroxilo alílico de C-7, de forma totalmente diastereoselectiva.

Cuando se trató el acetato **42** en estas condiciones (*entrada 1*, Tabla 4.4), no sólo se epoxidó su doble enlace $\Delta^{8(9)}$, sino que también se oxidó la posición bencílica del grupo *p*-metoxibencilo, generando como productos mayoritarios el α -cetoéster **62** (rto. 46%) y una mezcla equimolecular de los α -peroxiésteres **61** y

⁷⁶ (a) En la Figura 4.24 se considera que la conformación mayoritaria del sustrato de partida **39** (^oH₅) es a su vez la más reactiva. (b) Sobre las propuestas mecanísticas descritas en la literatura para ambos procesos de epoxidación, ver Refs. 48a, 49b, 51b y referencias citadas.

epi-61 (rto. 37%), epímeros en C-2' e inseparables por cromatografía en columna.⁷⁷ Además, se obtuvo el epóxido **63** (rto. 10%) por desprotección selectiva del hidroxilo primario de C-10.



entrada	Sustrato de partida	tiempo (días)	Productos, rto. ^a
1	42 R ¹ ---R ² = TIPDS R ³ = COPMB	5	R ¹ ---R ² = TIPDS R ³ = PMP 61 + <i>epi-61</i> , 37% ^b 62 , 46% R ³ = H 63 , 10%
2	43 R ¹ = TBDMS R ² = TMS; R ³ = Bz	4 ^c	64 , 67% { R ¹ = TBDMS R ² = TMS; R ³ = Bz
3	44 R ¹ ---R ² = TIPDS R ³ = Bz	4	65 , 87% { R ¹ ---R ² = TIPDS R ³ = Bz

^a Los rendimientos indicados corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna y, en todos los casos, los e.d. ≥ 98%. ^b Mezcla de epímeros **61** y *epi-61*, en una proporción [1.1] (determinada por ¹H-RMN), inseparables por cromatografía en columna en las condiciones ensayadas. ^c A las 24 y 48 h de reacción se añadieron cantidades adicionales TBHP (10.0 eq.), tamiz molecular 4 Å y VO(acac)₂ (0.3 eq.).

Tabla 4.4. Epoxidación diastereoselectiva de los alcoholes alílicos **42-44**.

Todos los datos espectroscópicos y espectrométricos recogidos para los *cis*-epoxi-alcoholes **61-63** coinciden con las estructuras propuestas (Figura 4.27).⁷⁸

⁷⁷ La proporción de los epímeros **61** y *epi-61* fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 4.36 y 4.29, respectivamente.

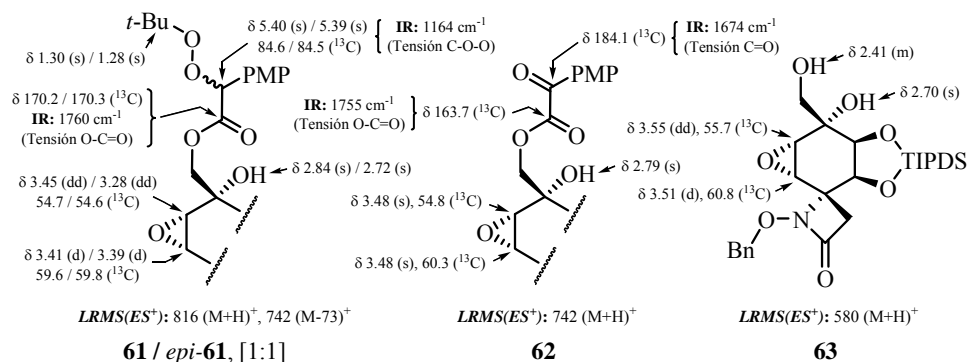
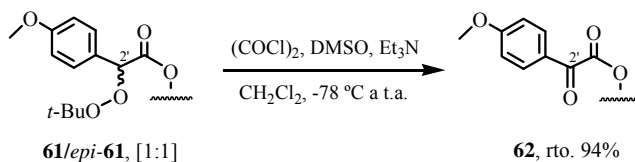


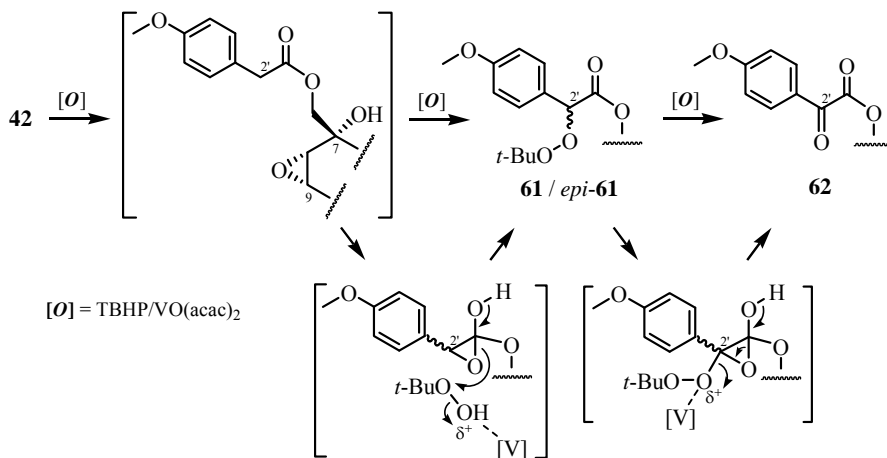
Figura 4.27. Selección de datos espectroscópicos y espectrométricos de los epóxidos **61-63**.

La formación de los productos de sobreoxidación **61/epi-61** y **62** podría seguir la secuencia indicada en el Esquema 4.17. Una vez epoxidado el doble enlace $\Delta^{8(9)}$ del alcohol alílico **42**, y debido al exceso de oxidante utilizado (10 eq. TBHP), la epoxidación de la forma enólica del grupo protector *p*-metoxifenilacetilo permitiría incorporar un resto *t*-butilperoxi sobre su posición bencílica y dar lugar a los peróxidos **61** y *epi-61*. Posteriormente, su enolización en el medio de reacción, seguida de la formación y apertura del correspondiente epóxido, conduciría al α -cetoéster **62**.⁷⁹

⁷⁸ La asignación de las señales de RMN de los epóxidos **61-63** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMQC y NOESY.

⁷⁹ Los peróxidos **61/epi-61** son sorprendentemente estables en medios ligeramente ácidos, pudiéndose purificar por cromatografía en columna (SiO_2) y no siendo oxidados a la cetona **62** en presencia de PCC (en estas condiciones se recuperó el sustrato de partida inalterado). Sin embargo, la oxidación en medio básico de la mezcla de epímeros **61/epi-61** mediante una reacción tipo Swern, $\text{DMSO}/(\text{COCl})_2/\text{Et}_3\text{N}$ [ver: (a) Tidwell, T.T. *Synthesis* **1990**, 857-870. (b) Mancuso, A.J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185], condujo al α -cetoéster **62** con un 94% de rendimiento (previsiblemente, el tratamiento sólo con Et_3N proporcionaría un resultado similar).

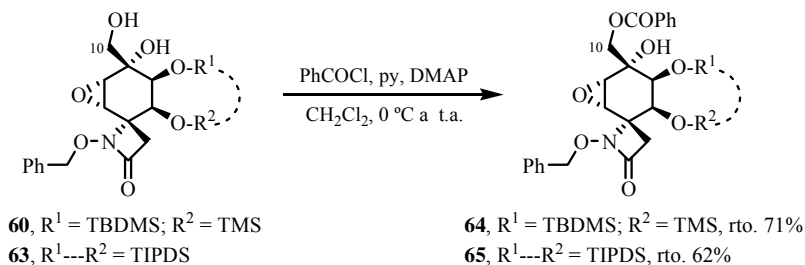




Esquema 4.17. Propuesta mecanística para la formación de los peróxidos **61/epi-61** y el α -cetoéster **62** por oxidación del *p*-metoxifenilacetato **42**.

Por otra parte, la epoxidación de los benzoatos **43** y **44** con TBHP/VO(acac)₂ dio lugar, después de 4 días a temperatura ambiente y posterior purificación cromatográfica, a los correspondientes *cis*-epoxi-alcoholes **64** (TBDMS/TMS) y **65** (TIPDS) con unos rendimientos del 67% y 87%, respectivamente (*entradas 2 y 3*, Tabla 4.4).⁸⁰

⁸⁰ Los benzoatos **64** y **65** también fueron preparados a partir de los epóxidos **60** y **63**, respectivamente, mediante la protección selectiva de su hidroxilo primario de C-10 con un grupo benzoilo (siendo los rendimientos del 71% para **64** y del 62% para **65**).



La asignación estructural de los epóxidos **64** y **65** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4.28),⁸¹ siendo estos referibles a los anteriormente descritos para el *cis*-epoxi-alcohol **59b** (*vide supra*).

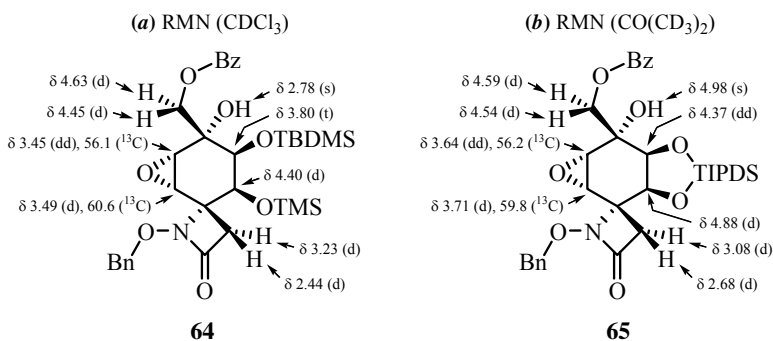


Figura 4.28. Selección de datos espectroscópicos de los epóxidos **64** y **65**.⁸²

Para el caso de **65** (TIPDS), las señales de ^1H -RMN (en acetona perdeuterada) que aparecen como un doblete a 3.71 ppm ($J = 3.7$ Hz) y un doblete de dobletes a 3.64 ppm ($J = 3.7$ y 1.5 Hz) se asignaron a los respectivos protones oxiránicos H-9 y H-8. El doblete que aparece especialmente desapantallado a 4.88 ppm ($J = 2.4$ Hz) se asignó a H-5, mientras que H-6 se muestra a 4.37 ppm como un doblete de dobletes ($J = 2.4$ y 1.3 Hz). Los dobletes observados a 4.59 y 4.54 ppm se asignaron al metileno C-10 (sistema AB, $J_{AB} = 11.5$ Hz), el singlete situado a 4.98 ppm se adjudicó al hidroxilo de C-7 y el sistema AB constituido por los protones β -lactámicos se presenta como dos dobletes ($J_{AB} = 13.5$ Hz) centrados a 3.08 ppm (H-3) y 2.68 ppm (H-3'). En ^{13}C -RMN, los carbonos del

⁸¹ La asignación de las señales de RMN de los epóxidos **64** (en CDCl_3) y **65** (en $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) está apoyada en técnicas de doble resonancia (desacoplamiento homonuclear selectivo de espín de algunos de sus protones) y en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC o HMQC, HMBC y NOESY.

⁸² En el caso de **65**, los espectros de RMN fueron registrados en $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ya que en CDCl_3 las señales atribuidas a los protones del anillo de ciclohexano aparecen como singletes ensanchados, observándose coalescencia de las pertenecientes a los protones oxiránicos H-8 y H-9 (δ 3.52).

oxirano C-8 y C-9 aparecen a 56.2 y 59.8 ppm, respectivamente. En IR, se mantienen las bandas de la vibración de tensión características de los enlaces O-H (3430 cm^{-1}) y N-C=O de la β-lactama (1767 cm^{-1}). Y por último, su espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) presenta los adecuado picos *m/z*: 684 (*M+H*)⁺, 706 (*M+Na*)⁺ y 1389 (*2M+Na*)⁺.

Al igual que ocurría en epóxido **59b**, la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexano de **65** es la de una semisilla ⁶H₅ (Figura 4.29),⁸³ tal como se deduce de la constante de acoplamiento a larga distancia observada entre el protón oxiránico H-8 y H-6ec ($J_w = 1.3\text{ Hz}$), así como, de la presencia de NOE entre H-5ax y el hidroxilo pseudoaxial de C-7.⁸⁴

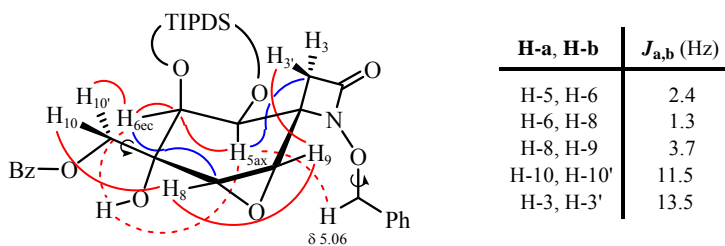


Figura 4.29. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del epóxido **65**.

A pesar de que en este caso no se aprecia NOE del protón H-3' (*pro-R*^{*}) de la β-lactama con los dos protones oxiránicos (sólo se observa con H-9),⁸⁵ la disposición de ambos por la cara α de la molécula y, por ende, la configuración

⁸³ Teniendo en cuenta una conformación ⁶H₅ para el anillo de ciclohexano, los modelos moleculares tipo *Dreiding* del epóxido **65** sugieren que la conformación más estable del anillo de trioxadisilepano constituido por el grupo protector TIPDS es la de un bote ^{O(5),Si-O(6)}B.

⁸⁴ Además, el experimento HMBC corrobora esta asignación al observarse correlaciones a tres enlaces del protón H-5ax con el metileno β-lactámico pseudoaxial C-3, y del protón H-6ec con los carbonos C-8 y C-4.

⁸⁵ Probablemente, la semisilla ⁶H₅ del epóxido **65** se encuentra ligeramente distorsionada de forma que, ni el metileno β-lactámico C-3 es tan pseudoaxial, ni el hidroximetilo C-10 es tan pseudoecuatorial, como en las conformaciones del resto de *cis*-epoxi-alcoholes sintetizados.

relativa ($8S^*,9S^*$) de los nuevos centros estereogénicos de **65**, se determinó por correlación de sus datos de ^1H -RMN registrados en CDCl_3 con los encontrados para el *cis*-epoxi-alcohol **59b** (Figura 4.30).⁸⁶

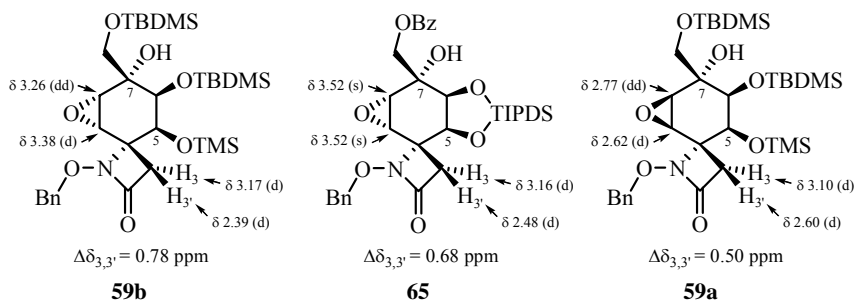


Figura 4.30. Desplazamientos químicos de ^1H -RMN (en CDCl_3) de los protones β -lactámicos en los epóxidos **59a,b** y **65**.

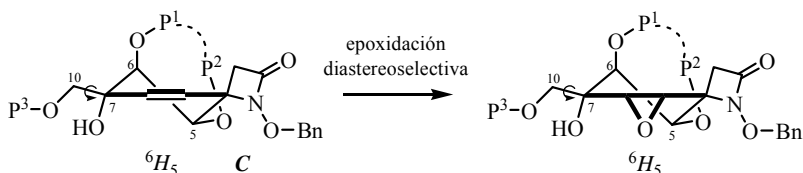
Por otro lado, los NOEs que presentan H-10 (4.59 ppm) y H-10' (4.54 ppm) con los protones H-8 y H-6ec, respectivamente, junto con la ausencia de NOEs con el OH (al menos en $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$, ya que en CDCl_3 H-10' si da un pequeño NOE), sugieren que la conformación mayoritaria de la cadena de hidroximetilo sobre C-7 dispone el oxígeno acilado *sin* (entre *-clinal* y *periplanar*)⁸⁷ con respecto al grupo hidroxilo (Figura 4.29).

A modo de resumen, podemos decir que todos los epóxidos sintetizados (**59b-65**) muestran la misma conformación mayoritaria 6H_5 para el anillo de

⁸⁶ Las diferencias de desplazamiento químico entre los protones de la β -lactama (H-3 y H-3') para los epóxidos bis-sililados con un grupo TIDPS **61-63** y **65**, $\Delta\delta_{3,3'}$ (**65**) = 0.68 ppm, son similares a las encontradas para los epóxidos bis-sililados con TBDMS/TMS **59b**, **60** y **64**, $\Delta\delta_{3,3'}$ (**59b**) = 0.78 ppm (ver Tabla 4.13 del Anexo 4.4). Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{\text{H-3}} - \delta_{\text{H-3'}}$.

⁸⁷ El ángulo diedro BzO-C(10)-C(7)-OH sería de 30-45°, manteniendo una situación intermedia entre *sinperiplanar* (de 0° a $\pm 30^\circ$) y *-sinclinal* (de -30° a -90°). Ver: IUPAC, Organic Chemistry Division: Commission on Nomenclature of Organic Chemistry, Commission on Physical Organic Chemistry *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193-2222.

ciclohexano⁸⁸ que los alcoholes alílicos de partida (Esquema 4.18) y, de igual forma, su sustituyente hidroximetilo sobre C-7, aun poseyendo libre giro, suele exhibir una orientación espacial preferente.



Clave: P¹⁻³ = grupos protectores.

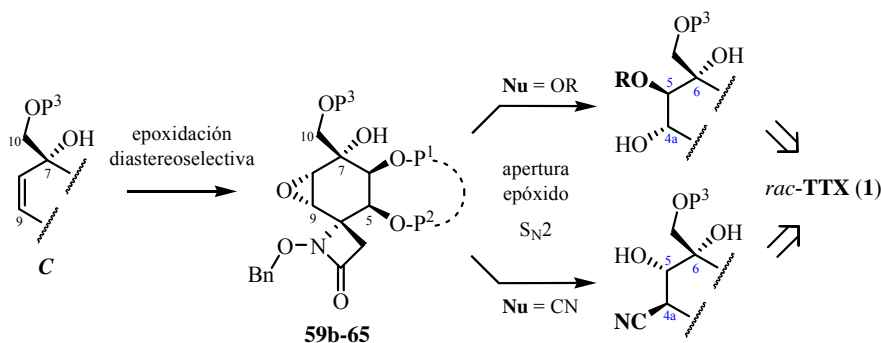
Esquema 4.18. Análisis conformacional del proceso de epoxidación diastereoselectiva de las estructuras *C* tipo hidroximetil-carbinol (**39**,**42-44**).

Además, a partir de los alcoholes alílicos **33**, **39** y **42-44**, estructuras *C* tipo hidroximetil-carbinol, mediante una epoxidación con TBHP/VO(acac)₂ dirigida por el grupo hidroxilo, se han conseguido sintetizar de forma totalmente diastereoselectiva los correspondientes *cis*-epoxi-alcoholes **59b-65** con buenos rendimientos.

Desde un punto de vista sintético, los epóxidos racémicos obtenidos presentan la estereoquímica adecuada para que la reacción de apertura S_N2 del anillo oxiránico, mediante el ataque regioselectivo de un nucleófilo oxigenado (sobre C-8)⁸⁹ o un ion cianuro (sobre C-9) por la cara α de la molécula, permita incorporar el oxígeno de C-5 y el carbono C-4 característicos de *rac*-TTX con la configuración correcta (Esquema 4.19).⁹⁰

⁸⁸ Todos estos epóxidos presentan: a) J_w entre H-8 y H-6ec; b) NOE entre H-5ax y OH-7; y c) correlaciones HMBC a tres enlaces entre H-5ax y C-3, y H-6ec y C-8.

⁸⁹ Para ejemplarizar esta aproximación, se decidió ensayar la reacción de apertura del epóxido **59b** empleando alcohol bencílico como nucleófilo oxigenado y tetrafluoroborato de cobre (II) como catalizador [ver: Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J.M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2817-2819]. Sin embargo, en estas condiciones, en lugar de abrirse el anillo oxiránico, se produjo la desprotección selectiva del TBDMS primario de C-10 y del TMS de C-5, probablemente activada por el carácter como ácido de Lewis de la sal de cobre utilizada,



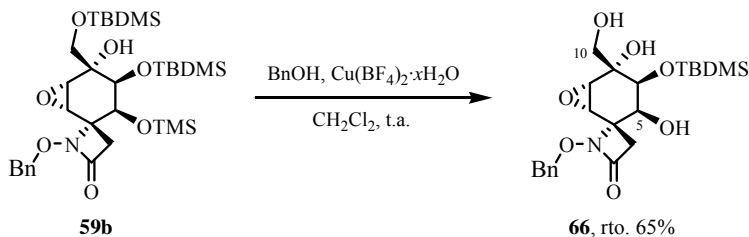
Clave: P¹⁻³ = grupos protectores; numeración de acuerdo con TTX indicada en color azul.

Esquema 4.19. Procesos de apertura nucleófila de los epóxidos **59b-65**.

4.3.1.2. Apertura de los Epóxidos **59b** y **65** por Adición de Cianuro

La apertura de oxiranos empleando cianuro como nucleófilo está bien documentada en la literatura.⁹¹ La reacción directa con el cianuro de hidrógeno, o sales de cianuro para generarlo *in situ*, sólo transcurre satisfactoriamente con epóxidos alifáticos simples.⁹² Los procedimientos descritos que mejores

generando el epóxido **60** con un 65% de rendimiento.



⁹⁰ Dependiendo del nucleófilo utilizado y la regioquímica del proceso de apertura, la posterior inversión de la configuración del alcohol resultante mediante una reacción de tipo Mitsunobu o una sustitución por cianuro, permitirían completar la funcionalización de las posiciones C-5 y C-4a de TTX. Sobre las reacciones de inversión tipo Mitsunobu, ver: (a) Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763-2772. (b) Hughes, D.L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 127-164. (c) Hughes, D.L. *Org. React.* **1992**, 42, 35-656. (d) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.

⁹¹ Para una discusión general sobre reacciones de apertura de epóxidos sintéticamente útiles, ver: Smith, J.G. *Synthesis* **1984**, 629-656.

⁹² (a) Fülöp, F.; Huber, I.; Bernath, G.; Höning, H.; Seuffer-Wesserthal, P. *Synthesis* **1991**, 43-46. (b) Bowers, A.; Denot, E.; Sánchez, M.B.; Sánchez-Hidalgo, L.M.; Ringold, H. *J. Am. Chem.*

resultados ofrecen implican el uso de: HCN-R₃Al y Et₂AlCN, reactivos de hidrocianación desarrollados por el grupo de Nagata,⁹³ KCN y éter 18-corona-6 en presencia de sales metálicas como el perclorato de litio;⁹⁴ y cianuro de trimetilsililo⁹⁵ catalizado por el complejo KCN/18-corona-6,⁹⁶ o más frecuentemente, por ácidos de Lewis derivados de aluminio,⁹⁷ titanio⁹⁸ y lantánidos.⁹⁹ En estas condiciones el ataque de cianuro es gobernado esencialmente por factores estéricos, ocurriendo sobre el carbono menos sustituido del anillo de oxirano.

En cuanto a la apertura de 2,3-epoxialcoholes, es conocido que el uso de Et₂AlCN¹⁰⁰ como fuente de cianuro, que al mismo tiempo actúa como ácido de

Soc. **1959**, *81*, 5233-5242.

⁹³ (a) Nagata, W.; Yoshioka, M.; Okumura, T. *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 2365-2377. (b) Nagata, W.; Yoshioka, M.; Okumura, T. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 847-852.

⁹⁴ Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *36*, 4775-4778.

⁹⁵ (a) Debido al carácter ambidentado del TMSCN [equilibrio cianuro/isocianuro: Seckar, J.A.; Thayer, J.S. *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 501-504], su uso en la apertura de epóxidos puede generar los β -trimetilsililoxi nitrilos o isonitrilos, dependiendo del ácido de Lewis utilizado como catalizador. En general, los ácidos de Lewis duros (por ejemplo, los que contienen Al) favorecen la formación de nitrilos, mientras que los blandos (los que contiene Zn, Sn, Ga o Pd) generan isonitrilos. Ver: Imi, K.; Yanagihara, N.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1013-1016 y referencias citadas. (b) Para una discusión general del *principio de ácidos-bases duros-blandos* en química orgánica, ver: Ho, T-L. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1-20. Pearson, R.G. *J. Chem. Ed.* **1987**, *64*, 561-564. *ibíd.* **1968**, *45*, 581-587. (c) Como ejemplos de formación de isonitrilos por apertura de epóxidos con TMSCN (adición nucleófila sobre el carbono más sustituido), ver: Gassman, P.G.; Gremban, R.S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3259-3262. Spessard, G.O.; Ritter, A.R.; Johnson, D.M.; Montgomery, A.M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 655-656.

⁹⁶ Sassaman, M.B.; Prakash, G.K.S.; Olah, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2016-2018.

⁹⁷ (a) Imi, K.; Yanagihara, N.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1013-1016. (b) Mullis, J.C.; Weber, W.P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2873-2875. (c) Lidy, W.; Sundermeyer, W. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1449-1450.

⁹⁸ Sobre la apertura de 2,3-epoxialcoholes con TMSCN/Ti(Oi-Pr)₄, ver: Caron, M.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557-1560.

⁹⁹ (a) Sobre el uso de complejos quirales del YbCl₃, ver: Jacobsen, E.N.; Schaus, S.E. *Org. Lett.* **2000**, *7*, 1001-1004. (b) Sobre el uso de Yb(CN)₃, ver: Matsubara, S.; Onishi, H.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6209-6212. (c) Sobre el uso de LnCl₃ (Ln = La, Ce, Sm), ver: Vougioukas, A.E.; Kagan, H.B.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5513-5516.

¹⁰⁰ (a) Sobre la apertura regio- y estereoselectiva de 2,3-epoxialcoholes con Et₂AlCN, ver: Benedetti, F.; Berdi, F.; Norbedo, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1041-1044. Como ejemplos de aplicación de este procedimiento, ver: (b) García Ruano, J.L.; Fernández Ibáñez, M.A.;

Lewis, produce 1-ciano-2,3-dioles con excelente regio- y estereoselectividad independientemente del grado de sustitución y estereoquímica del epóxido, y sin requerir la protección del grupo hidroxilo. En este caso, la coordinación entre el aluminio del reactivo y ambos oxígenos del sustrato bloquea una de las aproximaciones del ataque nucleófilo intermolecular, incorporándose el cianuro preferentemente sobre C-3 con completa inversión de la configuración (ataque *anti*) (Figura 4.31).^{98,100a}

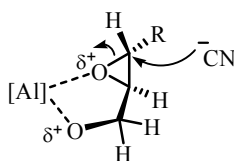


Figura 4.31. Coordinación propuesta por Benedetti y col.^{100a} para explicar la regioselectividad de la reacción de 2,3-epoxialcoholes y Et_2AlCN .

Teniendo en cuenta estos antecedentes, decidimos ensayar la reacción de apertura de los *cis*-epoxi-alcoholes **59b** y **65** utilizando Et_2AlCN con la intención de introducir estereoselectivamente el carbono C-4 de la *rac*-TTX.

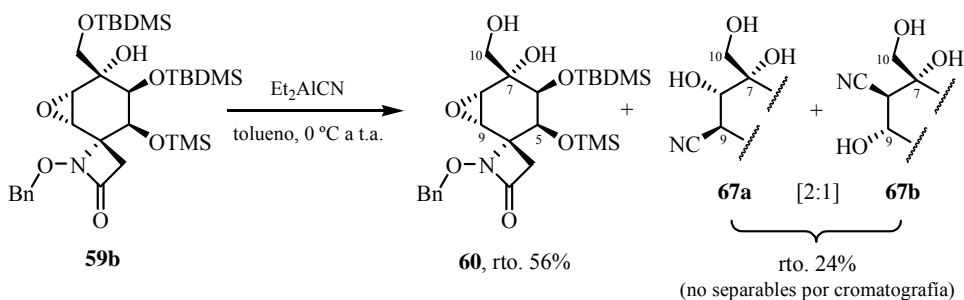
Así, el tratamiento del epóxido **59b** con Et_2AlCN en tolueno, después de 48 horas a temperatura ambiente y posterior purificación cromatográfica,¹⁰¹ dio lugar mayoritariamente a su análogo desprotegido **60** (rto. 56%),¹⁰² junto a una mezcla de los productos de apertura de éste, los correspondientes hidroxinitrilos regioisómeros **67a** y **67b** en una proporción [2:1],¹⁰³ respectivamente, y con un rendimiento del 24% (Esquema 4.20).

Martín Castro, A.M.; Rodríguez Ramos, J.H.; Flamarique, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1321-1325. (c) Qiao, Q.; So, S.S.; Goodnow, R.A. Jr. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3655-3658

¹⁰¹ Una vez que se da por concluida la reacción, se adiciona una mezcla [1:1] de una disolución saturada de tartrato sódico-potásico y AcOEt, con el fin de capturar los restos de aluminio presentes en el medio y así facilitar el aislamiento de los productos de reacción. Ver Ref. 100b.

¹⁰² En este caso la conversión no fue total y se recuperó un 17% del sustrato de partida inalterado.

¹⁰³ La proporción de la mezcla de regioisómeros **67a** y **67b** fue determinada midiendo las



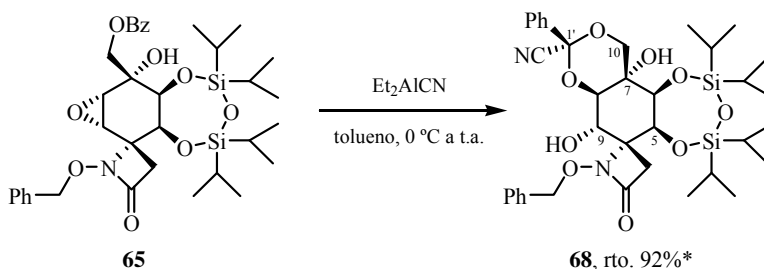
Esquema 4.20. Reacción del epóxido **59b** con Et_2AlCN .

El carácter ácido de Lewis del reactivo de aluminio promueve, tanto la desprotección selectiva del grupo TBDMS primario de **59b**, como la posterior apertura del epóxido **60** intermedio. El ataque $\text{S}_{\text{N}}2$ del ion cianuro sobre el carbono oxiránico C-9, probablemente el menos impedido, transcurre de forma sólo moderadamente regioselectiva (no siendo útil sintéticamente).

Por otra parte, la reacción del epóxido **65**, que presenta el hidroxilo primario protegido como benzoato, con Et_2AlCN empleando las mismas condiciones que en el caso anterior (tolueno como disolvente y temperatura ambiente), no condujo al β-hidroxinitrilo deseado, obteniéndose en su lugar el 1-cianobenciliden-acetal cíclico **68** con un 92% de rendimiento (Esquema 4.21).¹⁰⁴

integrales de sus respectivas señales en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ (ver *Parte Experimental*), ya que estos resultaron ser inseparables por cromatografía en columna en las condiciones ensayadas.

¹⁰⁴ (a) Los cianoalquilen acetales son usados habitualmente como grupos protectores bifuncionales en la síntesis de oligosacáridos, ver: Litjens, R.E.J.N.; van der Bos, L.J.; Codée, J.D.C.; Overkleeft, H.S.; van der Marel, G.A. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 419-429. (b) Para algunos ejemplos de preparación de 1,2-*O*-(1-cianoalquilideno) derivados de carbohidratos por adición de cianuro a grupos hidroxilo acilados, ver: Kochetkov, N.K.; Betaneli, V.I.; Kryazhevskikh, I.A.; Ott, A.Y. *Carbohydr. Res.* **1993**, *244*, 85-97. Utimoto, K.; Horiie, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 237-238. de las Heras, F.G.; Fernández-Resa, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 902-907. Betaneli, V.I.; Ovchinnikov, M.V.; Backinowsky, L.V.; Kochetkov, N.K.; *Carbohydr. Res.* **1979**, *68*, C11-C13.



* rto. 66% después de su purificación por cromatografía en columna.

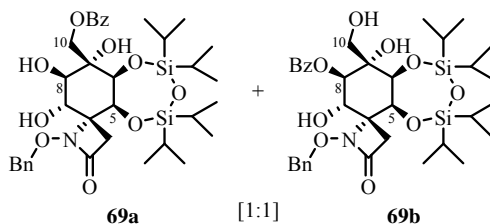
Esquema 4.21. Reacción del epóxido **65** con Et_2AlCN .

Si bien se aísla el acetal **68** (sólido blanco) como único producto de la reacción, su purificación por cromatografía en columna (SiO_2) lo hidroliza parcialmente dando lugar a una mezcla equimolecular de los correspondientes *trans*-1,2-dioles regioisómeros benzoilados en C-10 y C-8 (**69a** y **69b**, rto. 8%),¹⁰⁵ y en consecuencia disminuye el rendimiento al 66% (Esquema 4.21).

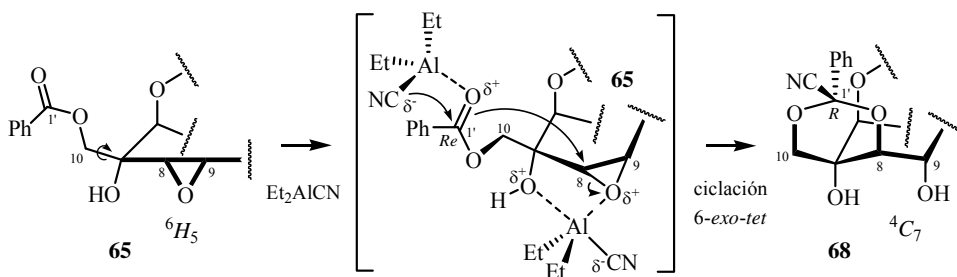
A pesar de su inestabilidad en medios ligeramente ácidos, en condiciones neutras y en estado sólido el acetal **68** es estable y puede ser almacenado bajo atmósfera de argón en el refrigerador (a 4 °C) durante semanas.

Para explicar la formación del acetal **68** proponemos el mecanismo indicado en el Esquema 4.22. El proceso se inicia con la rápida activación y cianación del carboxilo del grupo benzoilo primario (más accesible) de **65** por

¹⁰⁵ Los benzoatos regioisómeros **69a** (primario) y **69b** (secundario), obtenidos por hidrólisis ácida del acetal **68**, no se separaron por cromatografía en columna y su proporción [1:1] en la mezcla se determinó por ¹H-RMN (ver *Parte Experimental*).



A_{1,2} del Et₂AlCN. A continuación, el oxígeno de la especie tipo cianhidrina generada en C-1' actúa como nucleófilo en la ciclación intramolecular 6-*exo-tet*¹⁰⁶ que abre regioselectivamente el epóxido mediante un ataque *anti* sobre C-8, activado por la coordinación del oxígeno oxiránico con el aluminio deficiente en electrones del reactivo, a la vez que forma el 1-cianobenciliden-acetal cíclico tipo 1,3-dioxano presente en **68** por la cara α de la molécula.



Esquema 4.22. Propuesta mecanística para la formación del acetal **68**.

La ciclofuncionalización intramolecular que conduce al acetal **68** parece estar gobernada por ciertas restricciones conformacionales que el anillo de siete miembros constituido por el grupo protector TIPDS aporta a la cadena de hidroximetilo benzoilada del epóxido de partida **65**.¹⁰⁷ En este sentido, tanto la reactividad observada, como la estereoselectividad en la formación del nuevo estereocentro C-1' (sólo se obtiene el isómero *R**),¹⁰⁸ implicarían la presencia de una conformación mayoritaria definida que aproxima, en el estado de transición, el grupo benzoilo de C-10 al anillo oxiránico por la cara α de la molécula.

¹⁰⁶ La ciclación 6-*exo-tet* es un proceso favorecido según las reglas de Baldwin, ver: Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.

¹⁰⁷ Es más, la presencia del grupo TIPDS parece ser esencial para que tenga lugar la formación del acetal cíclico **68**. De hecho, cuando se repitió la reacción con el epóxido **64** (análogo bis-sililado como TBDMS/TMS de **65**) en las mismas condiciones, además de recuperar un 32% del sustrato de partida, se obtuvo el oxirano desprotegido **60** (rto. 63%) como producto mayoritario (sólo se detectan trazas de posibles productos de apertura en el espectro ¹H-RMN del crudo de reacción). En este caso, el grupo benzoilo de C-10 no debe presentar la

La asignación estructural del acetal policíclico **68** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4.32).¹⁰⁹

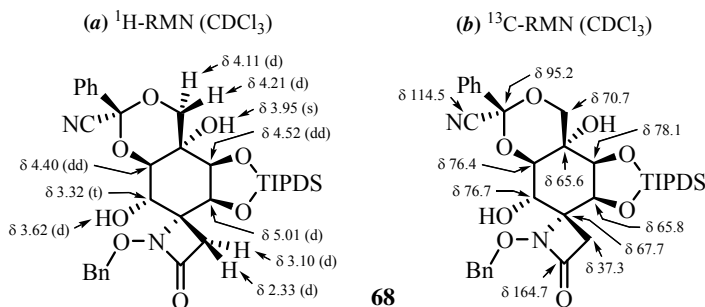
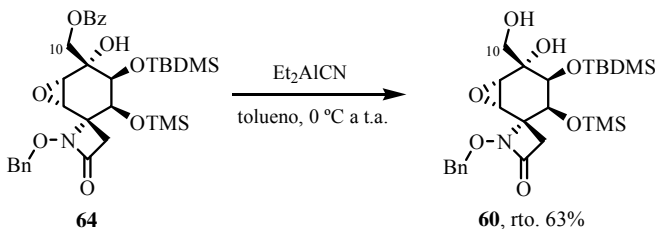


Figura 4.32. Selección de datos espectroscópicos del acetal **68**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, las señales que aparecen como un doblete a 5.01 ppm ($J = 3.6$ Hz), un doblete de dobletes a 4.52 ppm ($J = 3.6$ y 1.4 Hz), otro doblete de dobletes a 4.40 ppm ($J = 2.8$ y 1.4 Hz) y un aparente triplete a 3.32 ppm ($J = 3.2$ Hz), se asignaron respectivamente a los protones H-5, H-6, H-8 y H-9 del anillo de ciclohexano. Los dobletes que integran para un protón cada uno observados a 4.21 y 4.11 ppm, ambos con una constante de acoplamiento de 12.1 Hz, fueron atribuidos al sistema *AB* constituido por los protones del metileno

orientación requerida para abrir el epóxido, por lo que la adición inicial del cianuro simplemente provoca su desprotección selectiva (proceso adición-eliminación) liberando el hidroxilo primario.



¹⁰⁸ La configuración R^* obtenida para el centro estereogénico formado en C-1' del anillo de 1,3-dioxano indica que la adición inicial del cianuro se produce selectivamente por la cara *Re* del grupo benzoato.

¹⁰⁹ La asignación de las señales de RMN del acetal **68** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

C-10. El doblete situado a 3.62 ppm ($J = 3.5$ Hz) se adjudicó al nuevo hidroxilo secundario de C-9, mientras que el singlete a 3.95 ppm se asignó al hidroxilo terciario de C-7. Finalmente, el sistema *AB* formado por los protones β-lactámicos se muestra como dos dobletes aparentes ($J_{AB} = 14.2$ Hz) centrados a 3.10 ppm (H-3) y 2.33 ppm (H-3').¹¹⁰

En ¹³C-RMN, la señal situada a 114.5 ppm se asignó al carbono del grupo ciano introducido. Además, la señal perteneciente al carbonilo del grupo benzoilo del sustrato de partida es reemplazada por otra, localizada a 95.2 ppm, atribuida al nuevo carbono cuaternario doblemente oxigenado C-1'. El resto de los carbonos del anillo 1,3-dioxánico generado aparecen a: 70.7 ppm (C-10, metileno), 76.4 ppm (C-8, metino) y 65.6 ppm (C-7, cuaternario).

En IR, la banda de absorción observada a 2218 cm⁻¹ es debida a la vibración de tensión del enlace C≡N. La banda de tensión N-C=O característica de la β-lactama se encuentra a 1748 cm⁻¹ y la banda de tensión O-H originada por los grupos hidroxilos aparece a 3451 cm⁻¹.

En el espectro de masas *LRMS (EI)* aparece el pico molecular m/z 710 (M^+ , 0.2) y en *LRMS (API-ES⁺)* se aprecian los correspondientes picos m/z 711 ($(M+H)^+$), 733 ($(M+Na)^+$) y 1444 ($(2M+Na)^+$), así como un pico m/z 684 ($(M-26)^+$) asignado a la pérdida de cianuro.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y experimentos NOESY, se determinó la configuración relativa de los nuevos centros estereogénicos formados (C-8, C-9 y C-1') y la conformación mayoritaria en disolución de la estructura policíclica del acetal **68** (Figura 4.33).

¹¹⁰ La diferencia entre los desplazamientos químicos de los protones β-lactámicos (H-3 y H-3') del acetal **68** (δ 3.10 y 2.33), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.77$ ppm, es ligeramente mayor que la observada para el epóxido de partida **65** (δ 3.16 y 2.48), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.68$ ppm. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{H-3} - \delta_{H-3'}$.

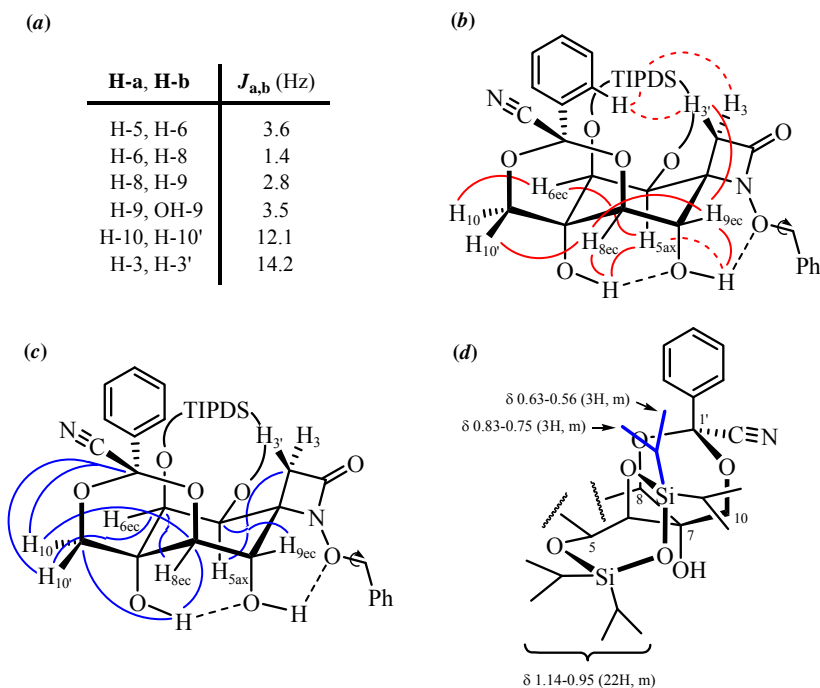


Figura 4.33. Relación de constantes de acoplamiento (a), NOEs (en color rojo, b) y correlaciones HMBC (en color azul, c) más significativos del acetal **68**. También se muestra la conformación $^{O(5),Si-O(6)}B$ propuesta para el anillo de trioxadisilepano (d), destacando en color azul el grupo isopropilo del protector TIPDS afectado por el cono de apantallamiento del anillo aromático de la posición C-1'.

La constante de acoplamiento a larga distancia observada entre los protones H-6 y H-8 ($J_w = 1.4$ Hz), además de sus respectivas constantes de acoplamiento tipo *gauche* con H-5ax ($J_{5,6} = 3.6$ Hz) y H-9ec ($J_{8,9} = 2.8$ Hz), indican la orientación ecuatorial de ambos. El protón ecuatorial H-9 se muestra como un triplete aparente debido al acoplamiento adicional con su hidroxilo vecinal ($J_{OH,9} = 3.5$ Hz, también observado en el COSY) y da lugar a un NOE con el protón H-3' (*pro-R**) de la β -lactama. La disposición axial de H-5 por la cara β de la molécula se pone de manifiesto por los NOEs que presenta con los grupos hidroxilos axiales de las posiciones C-7 y C-9 (siendo para éste último de menor

intensidad que para el primero).¹¹¹ Además, los protones H-10 (4.21 ppm) y H-10' (4.11 ppm) del 1,3-dioxano dan lugar a NOEs con los protones del ciclohexano H-6ec y H-8ec, respectivamente.

Según estos datos, el esqueleto de *cis*-2,4-dioxabicyclo[4.4.0]decano de **68** presenta una conformación mayoritaria ⁴C₇ para el anillo de ciclohexano (Figura 4.33),¹¹² en la cual el grupo oxigenado introducido por su cara α sobre C-8(R*) y el hidroxilo generado en C-9(S*) por la apertura del epóxido se encuentran en una disposición relativa *trans*-diaxial. Por su parte, la conformación del anillo de 1,3-dioxano con el que está fusionado es la de una silla ⁷C₁.¹¹³

La configuración R* del nuevo estereocentro C-1', que dispone el fenilo en ecuatorial y el grupo ciano en axial (Figura 4.33),¹¹⁴ se deduce por la existencia de NOEs entre los protones en *orto* de su anillo aromático (multiplete que integra para dos protones a 7.56-7.50 ppm) con el protón H-3' (*pro*-R*) de la β-lactama y con el grupo TIPDS.

Los modelos moleculares tipo *Dreiding* del acetal **68** sugieren que la conformación más estable para el anillo de siete miembros constituido por el grupo protector TIPDS es un bote ^{O(5),Si-O(6)}B. El desplazamiento a campo alto observado para las señales de ¹H-RMN asignadas para uno de sus grupos isopropilo, dos multipletes que integran para tres protones cada uno a 0.83-0.75 ppm y 0.63-0.56 ppm, es achacado al efecto apantallante del anillo aromático de C-1' situado en sus

¹¹¹ El especial desapantallamiento observado para H-5ax en ¹H-RMN (5.01 ppm) es achacado a su proximidad a las nubes electrónicas de los átomos de oxígeno axiales de C-7 y C-9.

¹¹² Las correlaciones HMBC a tres enlaces del protón H-5ax con el metileno axial C-3, de H-6ec con C-4, de H-9ec con C-5 y del protón H-8ec con los carbonos C-4 y C-6, estarían de acuerdo con la asignación propuesta.

¹¹³ La conformación ⁷C₁ del 1,3-dioxano se manifiesta en HMBC al observarse correlaciones a tres enlaces intensas de H-10 con C-8, de H-10' con C-6 y de ambos, aunque en distinta extensión, con C-1' (siendo mayor con H-10 que con H-10').

¹¹⁴ La disposición 1,3-diaxial entre el grupo ciano y el protón H-8ec se refleja en el desplazamiento químico de ¹H-RMN observado para éste (4.40 ppm), 1.08 ppm más desapantallado que H-9ec (3.32 ppm) debido el efecto anisotrópico del C≡N.

proximidades (tal como se muestra en la Figura 4.33, *d*). Uno de sus metilos, el que aparece a mayor desplazamiento, da lugar a NOEs con el protón H-3 de la β -lactama y con uno de los protones en *orto* del benciliden-acetal.

Por otra parte, los NOEs que presenta el protón del hidroxilo terciario de C-7 con H-8_{ec} y H-5_{ax} (no observados con los protones del metileno C-10), junto con sus intensas correlaciones HMBC a tres enlaces con los carbonos C-8 y C-10, sugieren la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular O7-H \cdots O9 (Figura 4.34). Además, proponemos el establecimiento de un segundo enlace de hidrógeno intramolecular entre el hidroxilo axial de C-9, con una $J_{\text{H-C-O-H}}$ tipo *gauche* (3.5 Hz),¹¹⁵ y el oxígeno del resto *N*-benciloxi que actúa como aceptor.

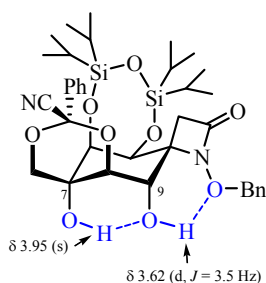
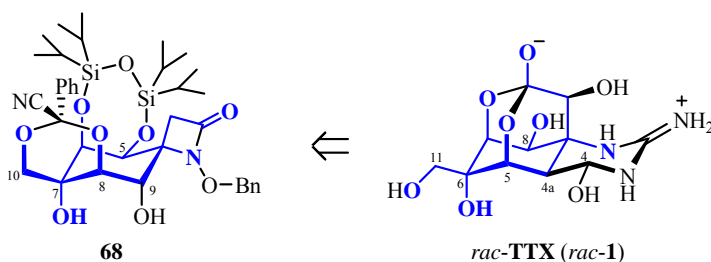


Figura 4.34. Red de enlaces de hidrógeno intramolecular propuesta para el acetal **68**.

En resumen, el intento introducir el carbono C-4 de *rac*-TTX mediante la adición regioselectiva de Et₂AlCN al epóxido racémico **65**, no dio lugar al correspondiente α -hidroxinitrilo esperado. No obstante, se produce la apertura del epóxido mediante un proceso de acetalización intramolecular, promovido por el Et₂AlCN,^{104b} que genera de forma totalmente regio- y estereoselectiva el acetal cíclico **68**. Este interesante 1-cianobenciliden acetal presenta el carbono oxigenado C-5 de la *rac*-TTX con la estereoquímica adecuada (*trans* al nitrógeno N-1) y un

¹¹⁵ El valor de 3.5 Hz de la $J_{\text{H-C-O-H}}$, aunque no asegura la formación de un enlace de hidrógeno, denota la existencia de una orientación espacial preferente para el OH-9.

grupo hidroxilo en C-9 orientado por la cara opuesta (Esquema 4.23).¹¹⁶

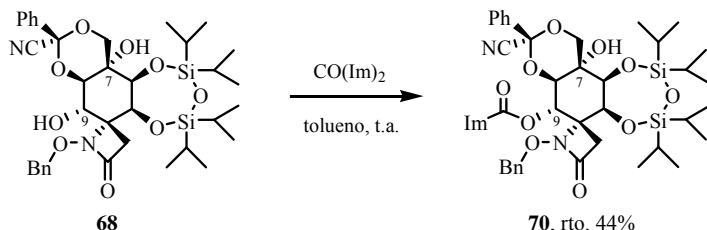


Esquema 4.23. Relación estructural entre *rac*-TTX (*rac*-1) y el acetal **68**
(en color azul se muestra su esqueleto común).

Desde un punto de vista sintético, procesos de S_N2 ¹¹⁷ u oxidación¹¹⁸ del hidroxilo secundario de la ciclohexano-espiro-β-lactama **68** permitirían la incorporación estereocontrolada del carbono C-4 de *rac*-TTX (*rac*-1).¹¹⁹

¹¹⁶ La ciclohexano-espiro-β-lactama **68** posee los grupos oxigenados de sus posiciones C-8 y C-10 protegidos como un 1-cianobenciliden-acetal. Su desprotección selectiva frente al silil éter TIPDS y al éter bencílico es posible por hidrólisis ácida (ver Ref. 105). Modulando las condiciones de reacción esta desprotección podría ser parcial, generando los correspondientes benzoatos intermedios (**69a,b**), o total, dando lugar al 1,3-diol.

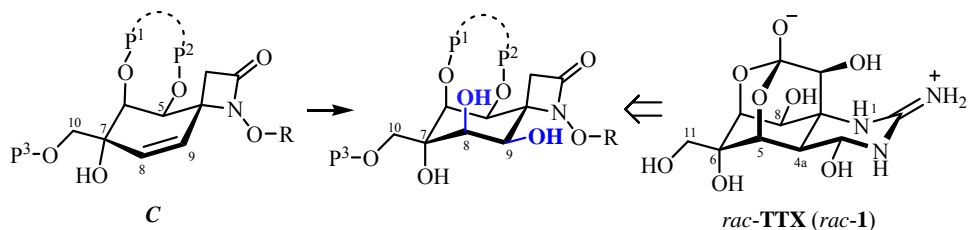
¹¹⁷ Para explorar la posible activación del OH-9 de **68** como un buen grupo saliente, nos planteamos formar el carbonato cíclico entre sus hidroxilos 1,3-diaxiales, en condiciones suaves, empleando carbonildiimidazol (tolueno, temperatura ambiente) [ver: Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999, p 241-243]. Después tres días de reacción, y una conversión del 50%, se obtuvo el carbamato intermedio **70** (rto. 44%) como único producto.



¹¹⁸ Como se verá más adelante, la oxidación a cetona del hidroxilo secundario de **68** produciría una ciclohexanona-espiro-β-lactama, estructura **D**, análoga a las aciloinas que se obtendrán mediante la cetohidroxilación regioselectiva del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de las estructuras **C** tipo hidroximetil-carbinol.

4.3.2. Dihidroxiación Diastereoselectiva del Doble Enlace $\Delta^{8(9)}$ de las Estructuras *C* Tipo Hidroximetil-Carbinol

Con la intención de preparar intermedios sintéticos con las futuras posiciones C-5, C-7 y C-8 de la *rac*-TTX convenientemente oxigenadas, nos planteamos llevar a cabo la *cis*-dihidroxiación estereoselectiva del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de las ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras *C*, tipo hidroximetil-carbinol, dirigida por el grupo hidroxilo alílico de C-7 (Esquema 4.24).¹²⁰



Clave: P¹⁻³ = grupos protectores; R = resto bencílico.

Esquema 4.24. Funcionalización de las futuras posiciones C-4a y C-5 de la *rac*-TTX vía dihidroxilación diastereoselectiva de las estructuras *C* tipo hidroximetil-carbinol (en color azul se destacan los grupos hidroxilos introducidos).

4.3.2.1. Preparación de los Polialcoholes 71-80

Teniendo en cuenta la escasa reactividad que mostraron las estructuras *C*

¹¹⁹ Actualmente, en nuestro grupo de investigación se está llevando a cabo una aproximación a la síntesis total de *rac*-TTX partiendo del acetal policíclico **68** como intermedio sintético avanzado.

¹²⁰ (a) Para la dihidroxilación de alcoholes alílicos dirigida por el grupo hidroxilo (estereoselectividad controlada por el sustrato), ver: Cha, J.K.; Kin, N-S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761-1795. Donohoe, T.J.; Moore, P.R.; Beddoes, R.L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 43-51. Cha, J.K.; Christ, W.J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255. Ref. 101 del *Capítulo 3*. (b) Sobre la dihidroxilación asimétrica de alcoholes alílicos (estereoselectividad controlada por el reactivo), ver: Johnson, R.A.; Sharpless, K.B. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I. Ed.; VCH: New York, 1993; p. 227-272. Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547. Ref. 3b del *Capítulo 2*.

tipo hidroximetil-carbinol¹²¹ en las condiciones habituales de dihidroxilación, OsO₄ cat./NMO, optamos por realizar la reacción de dihidroxilación de su doble enlace $\Delta^{8(9)}$ empleando tetróxido de rutenio como catalizador.¹²²

Con la intención de evaluar el efecto de la sustitución del alcohol alílico en la selectividad facial de la reacción, se ensayó la dihidroxilación de diferentes estructuras **C** con cantidades catalíticas de tricloruro de rutenio hidratado¹²³ y peryodato sódico como cooxidante estequiométrico, en una mezcla [3:3:1] de AcOEt/MeCN/H₂O.^{20b,e} Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 4.5.

El procedimiento experimental consistió en la adición a 0 °C de una disolución acuosa de tricloruro de rutenio hidratado (0.25 eq.) y peryodato sódico (1.2 eq.)¹²⁴ sobre la correspondiente alcohol alílico (estructura **C**) disuelto en una mezcla [1:1] de AcOEt/MeCN. Tras completarse la reacción (generalmente, en 5-60 min), el aislamiento y purificación de los productos condujo a los correspondientes dioles *anti* y *sin* (respecto al hidroxilo alílico)¹²⁵ en la proporción indicada en cada caso (Tabla 4.5).

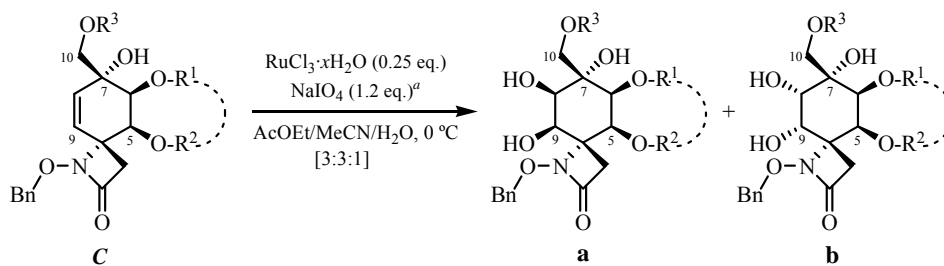
¹²¹ El tratamiento de los alcoholes alílicos **39** y **43** (ejemplos de estructuras **C** tipo hidroximetil-carbinol) con OsO₄ cat. y NMO en acetona acuosa no dio lugar a reacción. En ambos casos, se recuperó el sustrato de partida inalterado, y sólo en el primero (tras 4 días a temperatura ambiente) se detectaron trazas ($\leq 2\%$) de posibles productos de dihidroxilación en el espectro ¹H-RMN del crudo de la reacción. Esta falta de reactividad del doble enlace $\Delta^{8(9)}$, pese a estar activado por el hidroxilo alílico de C-7, es achacada a impedimentos estéricos.

¹²² Como se ha indicado anteriormente, el RuO₄ es un agente oxidante más potente que el OsO₄ y, en general, sus reacciones de *cis*-dihidroxilación de alquenos son mucho más rápidas (lo que puede disminuir la selectividad y dificultar el controlar de la sobreoxidación). Sobre la *cis*-dihidroxilación de olefinas catalizadas por RuO₄, ver Ref. 20.

¹²³ El RuCl₃ utilizado como precatalizador es oxidado por el NaIO₄ para generar *in situ* el RuO₄ catalíticamente activo.

¹²⁴ Generalmente, es suficiente la utilización de 1.2 equivalentes de NaIO₄ para que se complete la reacción, sin embargo, en algunos de los casos ensayados se empleó una cantidad mayor: 1.5 eq. con el benzoato **44** (*entrada* 8, Tabla 4.5); y 1.9 eq. con el silil éter **39** (*entrada* 3, Tabla 4.5) y el carbonato **41** (*entrada* 4, Tabla 4.5).

¹²⁵ De ahora en adelante, se emplearán los términos diol *anti* (o tipo **a**) y diol *sin* (o tipo **b**) para indicar la cara del alcohol alílico (cara α o β) por la cual se produce la dihidroxilación y, por lo tanto, aludir a la estereoquímica relativa *anti* y *sin*, respectivamente, entre el *cis*-1,2-diol introducido sobre los carbonos C-8 y C-9, y el hidroxilo terciario preexistente en C-7.



entrada	Sustrato de partida			tiempo reacción	Productos, rto. ^b	selectividad anti/sin
	R ¹ / R ²	R ³				
1 ^c	33	TBDMS TMS	H	4 h	71a + 71b , 43% [4:1]	80:20 ^d
2	36	TBDMS TMS	EOM	5 min	73a , 30% 73b + 73a , 48% [2:3]	76:24 ^d
3 ^e	39	TBDMS TMS	TBDMS	1 h	74a , 54% 74b , 14%	79:21 ^f
4 ^g	41 + 41a [3:1]	TBDMS TMS	CO ₂ Et	5 min	76a + 76a' , 44% [2:1] 76b , 7%	86:14 ^f
5	43	TBDMS TMS	Bz	1 h	77a , 58% 77b , 29%	67:33 ^f
6	37	TIPDS	EOM	5 min	78a + 78b , 82% [11:2]	85:15 ^d
7	42	TIPDS	COPMB	30 min	79a + 79b , 85% [11:2]	85:15 ^d
8	44	TIPDS	Bz	15 min	80a + 80b , 81% [11:2]	85:15 ^d

^a Se utilizan 1.2 eq. de NaIO₄ excepto en las *entradas* 3 (1.9 eq.), 4 (1.9 eq.) y 8 (1.5 eq.). ^b Los rendimientos indicados corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna. Para los productos inseparables en las condiciones ensayadas, la proporción de la mezcla fue calculada por ¹H-RMN (ver *Parte Experimental*). ^c Además de los dioles **71a,b**, se obtiene el alcohol **72** (rto. 37%; R¹ = TBDMS, R² = R³ = H) por desprotección selectiva del silil éter de partida **33**. ^d Relación determinada por ¹H-RMN. ^e Además de los dioles **74a,b**, se obtienen las aciloínas **75a** (rto. 14%) y **75b** (rto. 6%) por sobreoxidación a cetona del hidroxilo sobre C-9 o C-8, respectivamente, del diol **74a**. Teniendo en cuenta esto la selectividad *anti/sin* sería 84:16. ^f Relación calculada a partir de los productos aislados. ^g **41a** y **76a'** (7,10-carbonildioxi) son los análogos cíclicos de los carbonatos **41** y **76**.

Tabla 4.5. Dihidroxilación diastereoselectiva de los alcoholes alílicos **33**, **37**, **39** y **41-44** (estructuras **C** tipo hidroximetil-carbinol).

En primer lugar, se estudió como afecta la protección (R^3) del hidroxilo homoalílico primario de C-10 en la dihidroxilación de los alcoholes alílicos (estructuras **C**) que presentan los hidroxilos de C-6 y C-5 protegidos con los grupos TBDMS y TMS, respectivamente (*entradas 1-5*, Tabla 4.5).

La reacción del alcohol alílico **33** ($R^3 = H$) en dichas condiciones, dio lugar, con un rendimiento moderado (43%), a una mezcla [80:20] de los dioles diastereoisómeros **71a** y **71b**, respectivamente, los cuales no se pudieron separar por cromatografía en columna (*entrada 1*, Tabla 4.5). Además, al no completarse la oxidación, se produjo la hidrólisis del grupo TMS del sustrato de partida no consumido, generando el alcohol **72** con un 37% de rendimiento.

Cuando se utilizó el alquil éter **36** ($R^3 = EOM$) como sustrato de partida, se obtuvieron los correspondientes dioles **73a** y **73b** en una proporción similar [76:24] a la observada cuando el hidroxilo primario no está protegido, pero únicamente se pudo aislar puro **73a** con un rendimiento del 30% tras la cromatografía en columna (*entrada 2*, Tabla 4.5).

La reacción del silil éter **39** ($R^3 = TBDMS$) con $RuCl_3/NaIO_4$ condujo a los dioles diastereoisómeros **74a** y **74b**, separables por cromatografía en columna, con unos rendimientos del 54% y 14%, respectivamente (*entrada 3*, Tabla 4.5). La selectividad *anti/sin* de la dihidroxilación [79:21] es parecida a la registrada en los dos casos anteriores.¹²⁶ Sin embargo, en esta ocasión también se obtuvieron las correspondientes α -hidroxicetonas regioisómeras **75a** y **75b** (Figura 4.35), con unos rendimientos del 14% y 6% respectivamente, procedentes de la sobreoxidación del diol **74a**.^{127,128}

¹²⁶ Si se tienen en cuenta los productos de sobreoxidación del 1,2-diol **74a**, la selectividad *anti/sin* de la reacción de dihidroxilación sería [84:16].

¹²⁷ Tiempos de reacción prolongados (5 días) y un exceso mayor de oxidante ($RuCl_3$ (0.25 eq.) y $NaIO_4$ (1.9 eq.) cada 24 horas) disminuye el rendimiento de los dioles **74a** (rto. 19%) y **74b** (rto. 6%), e incrementan la sobreoxidación, obteniéndose los α -cetoles **75a** (rto. 16%) y **75b** (rto.

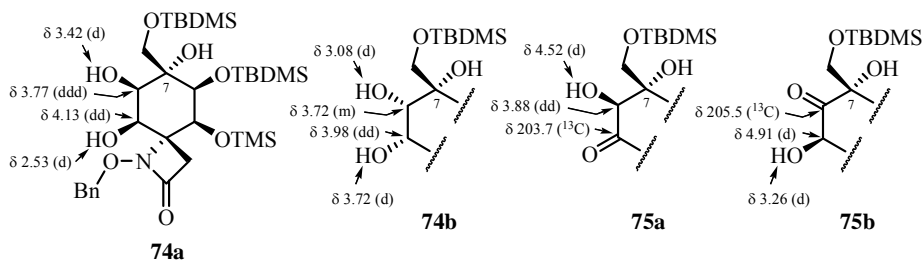


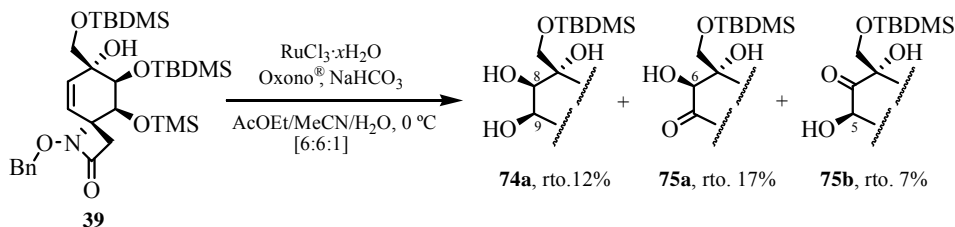
Figura 4.35. Productos de oxidación del silil éter **39** con $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$

(se muestra una selección de sus datos espectroscópicos).

Cuando se partió de una mezcla [3:1] del carbonato **41** ($\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$) y su análogo cíclico **41a**, la reacción dio lugar a una mezcla [86:14] de los dioles *anti/sin*. Después de la purificación por cromatografía en columna se obtuvieron los dioles *anti* **76a** y **76a'** (análogo cíclico) en una proporción [2:1]¹²⁹ con un 44% de rendimiento y el diol *sin* **76b** con un 7% de rendimiento (*entrada 4*, Tabla 4.5). El aumento de diastereoselectividad observado es atribuido a la existencia del carbonato cíclico entre los oxígenos alílico O-7 y homoalílico O-10 que se encuentra orientado por la cara β de la molécula.

11%) y, probablemente, productos de ruptura oxidativa del glicol promovidos por el NaIO_4 .

¹²⁸ Teniendo en cuenta este resultado, decidimos ensayar la reacción de cetohidroxilación directa del alcohol alílico **39** catalizada por rutenio en las condiciones descritas por Plietker y col.: RuCl_3 , Oxono[®] y NaHCO_3 en una mezcla [6:6:1] $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ [ver: Ref. 31]. Después de 30 min a temperatura ambiente, se obtuvo una mezcla compleja de productos de las que se aislaron el diol **74a** (rto. 12%) y los α -cetoles **75a** (rto. 17%) y **75b** (rto. 7%) con bajos rendimientos.



¹²⁹ En estas condiciones de reacción, se produce un aumento en la proporción del carbonato cíclico entre las posiciones C-7 y C-10 frente a su 10-etoxicarbonil derivado, pasando de una mezcla de carbonatos **41/41a** [3:1] a otra mezcla **76a/76a'** [2:1].

Finalmente, la dihidroxilación del benzoato **43** ($R^3 = \text{Bz}$), con una diastereoselectividad *anti/sin* [67:33], condujo a los dioles **77a** y **77b** con unos rendimientos de 58% y 29%, respectivamente, tras su purificación cromatográfica (*entrada 5*, Tabla 4.5).

Por otra parte, también se estudió la dihidroxilación de alcoholes alílicos (estructura *C*) bis-sililadas con un grupo TIPDS (*entradas 6-8*, Tabla 4.5). Independientemente del grupo empleado para proteger el hidroxilo primario ($R^3 = \text{EOM}$ (**37**), COPMB (**42**), Bz (**44**)), se obtuvo una mezcla de los correspondientes dioles *anti/sin* en una proporción [85:15] con buen rendimiento (81-85%), pero desgraciadamente en ninguno de los tres casos se consiguió separar los dioles diastereoisómeros por cromatografía en columna en las condiciones ensayadas.

Por lo tanto, decidimos llevar a cabo las siguientes etapas sintéticas con los dioles derivados de los alcoholes alílicos **39** y **43**, ya que, aunque la proporción de los dioles *anti/sin* puede ser ligeramente menor que en otros casos, la separación de los mismos es completa, proporcionando el diol mayoritario *anti* con buen rendimiento.

En todos los casos, la dihidroxilación del correspondiente alcohol alílico es moderadamente diastereoselectiva, obteniéndose mayoritariamente el diol *anti* al hidroxilo de C-7. A pesar de que el hidroxilo alílico activa al doble enlace de forma *anti* el impedimento estérico de los grupos homoalílicos y del metileno C-3, todos ellos orientados por la cara α de la molécula, dificulta la aproximación del oxidante.

El descenso de diastereoselectividad facial observada en esta reacción de dihidroxilación con respecto a las catalizadas por osmio (OsO_4 cat./NMO) podría deberse a la mayor reactividad del rutenio. Como consecuencia de su mayor poder oxidante el proceso de dihidroxilación es más rápido. Frecuentemente, cuando las

energías de activación de ambos procesos en competencia (adición *anti/sin*) son parecidas, un aumento de la velocidad de reacción va acompañado de una disminución en la selectividad.¹³⁰

La asignación estructural del triol **77a**, producto de la dihidroxilación *anti* del alcohol alílico **43**, se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4.36).¹³¹

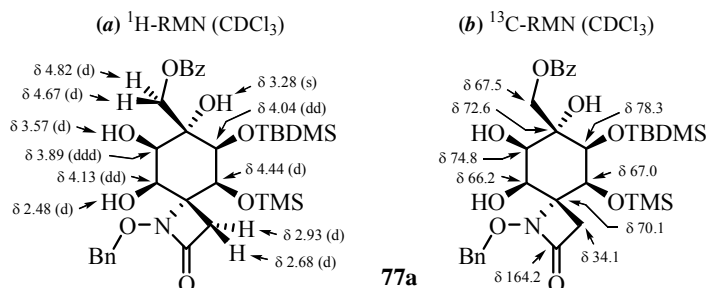


Figura 4.36. Selección de datos espectroscópicos del triol **77a**.

En ¹H-RMN, las señales que aparecen como un doblete de doblete a 4.13 ppm ($J = 9.5$ y 3.5 Hz) y un doblete de dobletes a 3.89 ppm ($J = 10.7$, 3.5 y 1.8 Hz) se asignaron a los protones H-9 y H-8, respectivamente. Los correspondientes grupos hidroxilos introducidos en las posiciones C-8 y C-9 se muestran como dos dobletes a 3.57 ppm ($J = 10.7$ Hz) y 2.48 ppm ($J = 9.5$ Hz).¹³² El doblete de dobletes localizado a 4.04 ppm ($J = 2.7$ y 1.8 Hz) se asignó al protón H-6, mientras que H-5 aparece como un doblete especialmente desapantallado a 4.44 ppm ($J = 2.7$ Hz). Los dobletes situados a 3.82 y 3.67 ppm (sistema *AB*,

¹³⁰ Para una discusión general sobre el principio de reactividad-selectividad, ver: (a) Mayr, H.; Ofial, A.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1844-1854. (b) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 125-136.

¹³¹ La asignación de las señales de RMN del triol **77a** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

¹³² Los grupos hidroxilo se asignaron de forma inequívoca en base a la multiplicidad ($J_{H-C-O-H}$) de las señales de sus protones vecinales. Además, dichos acoplamientos son confirmados por técnicas de doble resonancia (desacoplamiento selectivo de espín), irradiando las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 4.13, 3.89, 3.57 y 2.48.

Los protones H-6 y H-8, además de tener constantes de acoplamiento tipo *gauche* con los protones H-5 ($J_{5,6} = 2.7$ Hz) y H-9 ($J_{8,9} = 3.5$ Hz), respectivamente, presentan una constante de acoplamiento a larga distancia entre ellos ($J_w = 1.4$ Hz) que indica la orientación ecuatorial de ambos. La existencia de NOE entre los protones H-5 y H-9 implica su disposición 1,3-diaxial y los NOEs observados entre el protón H-3' (*pro-R**) de la β -lactama y los hidroxilos OH-8 y OH-9, denotan que estos se encuentran situados por la cara α de la molécula. Según estos datos, la conformación mayoritaria del diol **77a** es la de una silla 4C_7 (Figura 4.37)¹³⁴ en la cual los grupos hidroxilos de las posiciones C-8(*R**) y C-9(*R**) se han introducido en *anti* al hidroxilo preexistente en C-7(*S**).

Los valores altos de las constantes de acoplamiento vecinales $J_{H-C-O-H}$ que presentan los protones H-8_{ec} y H-9_{ax} con sus respectivos grupos hidroxilos, OH-8 a 3.57 ppm ($J_{8,OH} = 10.7$ Hz) y OH-9 a 3.42 ppm ($J_{9,OH} = 9.5$ Hz), son propias de una disposición *antiperiplanar* y sugieren la formación de dos enlaces de hidrógeno intramoleculares, O9-H \cdots O8 y O8-H \cdots O6 (Figura 4.38).

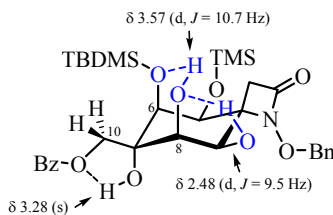


Figura 4.38. Red de enlaces de hidrógeno intramolecular propuesta para el triol **77a**.

Los NOEs observados para los protones del metileno C-10, H-10 (4.82 ppm) con H-8_{ec}, H-10' (4.67 ppm) con H-6_{ec} y de ambos con el grupo TBDMS (sin apreciarse ninguno con OH-7), insinúan que la cadena de hidroximetilo

¹³⁴ Las correlaciones HMBC a tres enlaces de los protones H-5_{ax} y H-9_{ax} con el metileno β -lactámico axial C-3, de H-6_{ec} con los carbonos C-4 y C-8, y del protón H-8_{ec} con C-4 y C-6, estarían de acuerdo con la asignación propuesta.

ecuatorial sobre C-7 adquiere mayoritariamente una conformación donde el oxígeno acilado O-10 se dispone *sin* (entre +*clinal* y *periplanar*) con respecto al hidroxilo terciario (Figura 4.37).¹³⁵

Por otra parte, la asignación estructural del triol diastereoisómero **77b**, producto de dihidroxilación *sin* del alcohol alílico **43**, se realizó en función de sus correspondientes datos espectroscópicos (Figura 4.40).¹³⁶

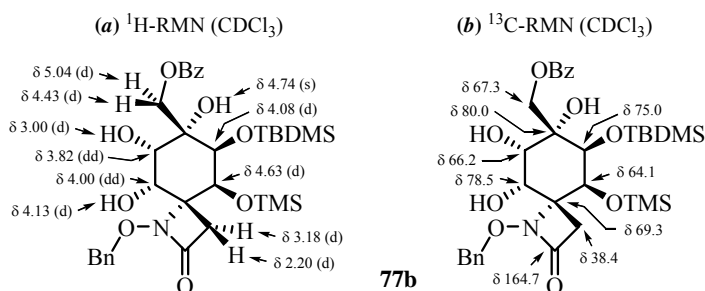


Figura 4.40. Selección de datos espectroscópicos del triol **77b**.

En el espectro de ¹H-RMN aparecen dos dobletes de dobletes a 4.00 ppm ($J = 10.2$ y 3.4 Hz) y 3.81 ppm ($J = 10.0$ y 3.4 Hz) que se asignaron a los protones H-9 y H-8, respectivamente. Los dobletes anchos situados 4.13 ppm ($J = 10.2$ Hz) y 3.00 ppm ($J = 10.0$ Hz) se atribuyeron a los grupos hidroxilos introducidos en las posiciones C-9 y C-8,¹³⁷ mientras que el hidroxilo terciario de C-7 aparece como un singlete especialmente desapantallado a 4.74 ppm. Los dobletes observados a 4.63 y 4.08 ppm, ambos con una constante de acoplamiento de 2.6 Hz, se asignaron a los protones H-5 y H-6, y los dos dobletes que aparecen a 5.04

¹³⁵ Probablemente, la orientación de la cadena de hidroximetilo puede estar estabilizada por la posible formación de un enlace de hidrógeno intramolecular O7-H...O10.

¹³⁶ La asignación de las señales de RMN del triol **77b** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

¹³⁷ Los hidroxilos se asignaron de forma inequívoca en base a la multiplicidad ($J_{H-C-O-H}$) de las señales de sus protones vecinales. Además, dichos acoplamientos son confirmados por técnicas de doble resonancia (desacoplamiento selectivo de espín), irradiando las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 4.13, 4.00, 3.82 y 3.00.

y 4.43 ppm (sistema AB , $J_{AB} = 12.4$ Hz) corresponden al metileno C-10. El sistema AB constituido por los protones β -lactámicos se presenta como dos dobletes ($J_{AB} = 13.5$ Hz) centrados a 3.18 ppm (H-3) y 2.20 ppm (H-3').¹³⁸

En ^{13}C -RMN aparecen las señales de dos nuevos carbonos sp^3 unidos a oxígeno a 66.2 ppm (C-8) y 78.5 ppm (C-9). En IR, se observan las bandas de vibración características de la tensión de los enlaces O-H (ancha e intensa a 3401 cm^{-1}) y N-C=O de β -lactama (1750 cm^{-1}). Por último, su espectro de masas $LRMS$ ($API\text{-}ES^+$) presenta los adecuados picos m/z : 646 ($M+H$)⁺, 668 ($M+Na$)⁺, 718 ($M+73$)⁺ y 1313 ($2M+Na$)⁺.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y experimentos NOESY, se determinó la configuración relativa de los nuevos centros estereogénicos C-8 y C-9 del triol **77a**, así como su conformación mayoritaria en disolución (Figura 4.41).

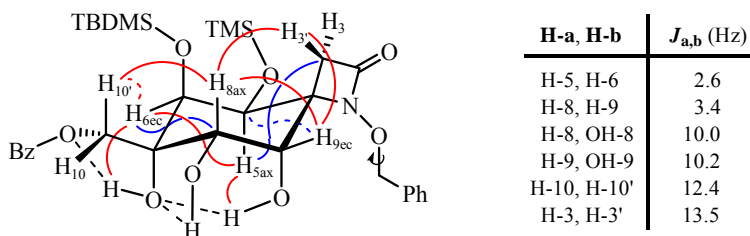


Figura 4.41. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del triol **77b**.

En este caso, sólo se observan constantes de acoplamiento tipo *gauche* entre los protones del anillo de ciclohexano $J_{5,6} = 2.6$ Hz y $J_{8,9} = 3.4$ Hz. La

¹³⁸ El cambio estructural que experimenta el anillo carbonado de seis miembros al pasar del ciclohexeno **43** (semisilla 6H_5) al ciclohexano **77b** (silla 4C_7) se refleja en un ligero apantallamiento de los protones del metileno β -lactámico ($\Delta\delta_{H-3}(\mathbf{77b-43}) = -0.09$ ppm y $\Delta\delta_{H-3'}(\mathbf{77b-43}) = -0.19$ ppm). Los valores de $\Delta\delta_H$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_H(\mathbf{x-y}) = \delta_H(\mathbf{x}) - \delta_H(\mathbf{y})$.

existencia de NOEs entre el protón H-3' (*pro-R**) de la β -lactama y los protones H-9ec y H-8ax implican que estos se encuentran situados por la cara α de la molécula, mientras que el NOE entre el protón H-5ax y el hidroxilo de C-9 indica su disposición relativa 1,3-diaxial por la cara contraria. De estos datos se deduce que el diol **77a** presenta una conformación tipo 4C_7 (Figura 4.41),¹³⁹ en la cual los grupos hidroxilos de las posiciones C-8(*S**) y C-9(*S**) se han introducido en *sin* al hidroxilo preexistente en C-7(*S**).

Las constantes de acoplamiento tipo *anti* observadas para los grupos hidroxilos OH-8 ($J_{8,\text{OH}} = 10.0$ Hz) y OH-9 ($J_{9,\text{OH}} = 10.2$ Hz) con sus respectivos protones vecinales H-8ax y H-9ec,¹⁴⁰ junto al desplazamiento químico del hidroxilo terciario a campo tan inusualmente bajo (4.76 ppm),¹⁴¹ permiten postular una red de enlaces de hidrógeno intramolecular para **77b** como la mostrada en la Figura 4.42. Se proponen la formación de dos enlaces de hidrógeno en los que el oxígeno sobre C-7 actúa como aceptor bifurcado, O9-H \cdots O7 y O8-H \cdots O7, y un tercer enlace en el que dicho oxígeno es el donador, O7-H \cdots O10.

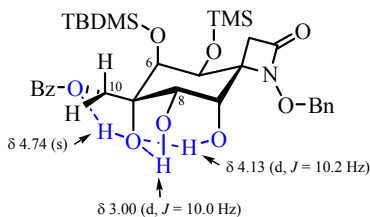


Figura 4.42. Red de enlaces de hidrógeno intramolecular propuesta para el triol **77b**.

¹³⁹ Las correlaciones HMBC a tres enlaces del protón H-5ax con el metileno β -lactámico axial C-3, de H-6ec con los carbonos C-4 y C-8, y del protón H-9ec con C-5 y C-7 (aunque éstas de poca intensidad), estarían de acuerdo con la asignación propuesta.

¹⁴⁰ Valores grandes de $J_{\text{OH,H}}$ (9-10 Hz) indican ángulos diedros de 150-180°.

¹⁴¹ Teniendo en cuenta la concentración a la que se registró el espectro de ${}^1\text{H}$ -RMN (~ 0.03 mM), el gran desapantallamiento observado para la resonancia del hidroxilo terciario de C-7, $\Delta\delta_{\text{OH-7}}(\mathbf{77b-43}) = 2.42$ ppm y $\Delta\delta_{\text{OH-7}}(\mathbf{77b-77a}) = 1.46$ ppm, es una prueba indirecta de su participación en un enlace de hidrógeno intramolecular. Los valores de $\Delta\delta_{\text{H}}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{\text{H}}(\mathbf{x-y}) = \delta_{\text{H}}(\mathbf{x}) - \delta_{\text{H}}(\mathbf{y})$.

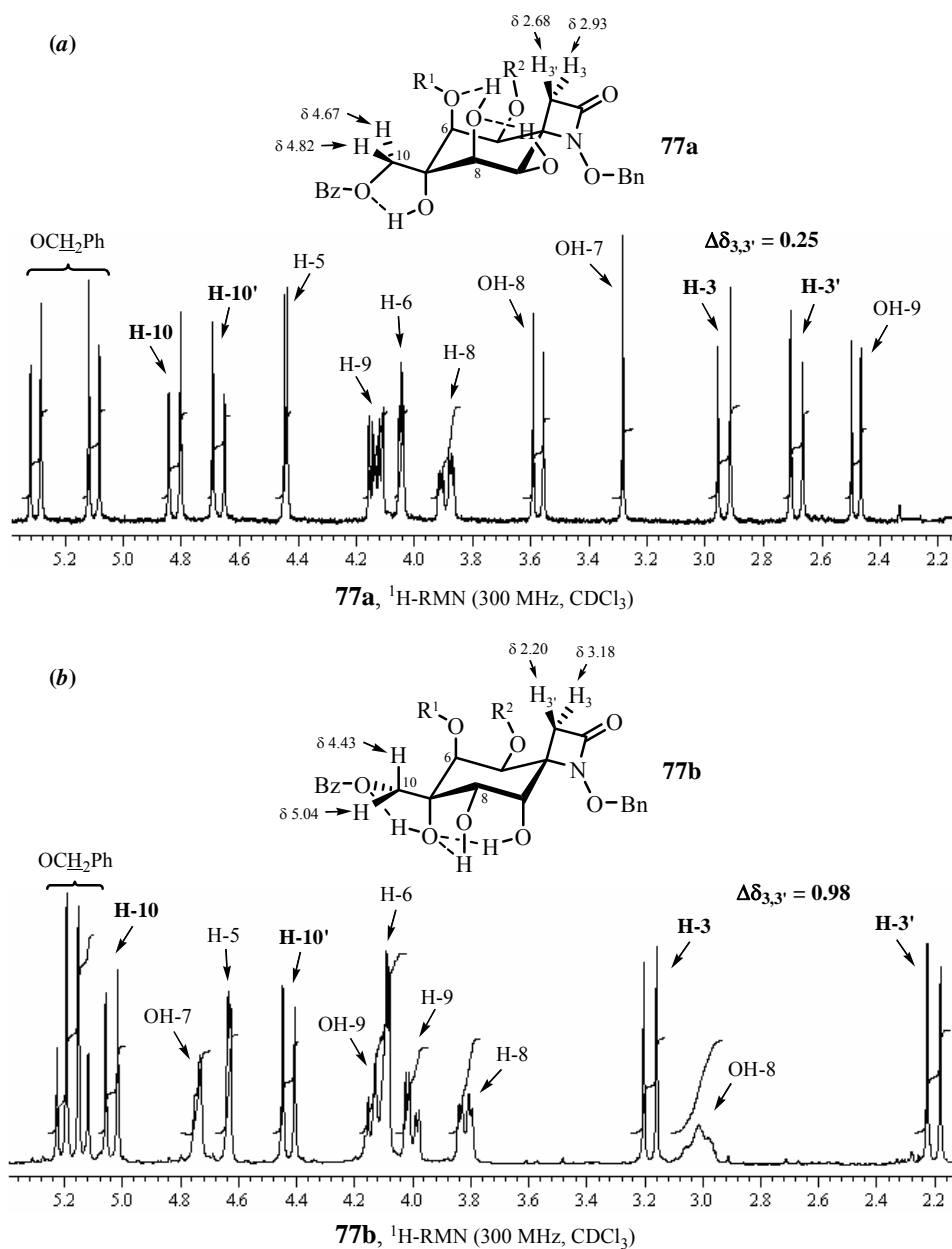


Figura 4.43. Relación entre la esteoquímica relativa de los trioles **77a/77b** ($\text{R}^1 = \text{TBDMS}$; $\text{R}^2 = \text{TMS}$) y los desplazamientos químicos de sus protones β -lactámicos (se muestra un detalle de sus respectivos espectros de $^1\text{H-RMN}$).

Asimismo, que el protón H-10' (4.43 ppm) presente un NOE fuerte con H-8ax y otro débil con H-6ec, junto con el hecho de que H-10 (5.04 ppm) no de lugar a ningún NOE, sugieren que en la cadena de hidroximetilo de C-7 el oxígeno benzoilado O-10 se dispone prácticamente *antiperiplanar* con respecto al carbono C-8 (Figura 4.38).¹⁴² Esta orientación del sustituyente corroboraría la existencia del enlace de hidrógeno O7-H...O10 propuesto.

Por otra parte, cabe destacar como la estereoquímica relativa *anti/sin* de los trioles **77a/77b** (entre los hidroxilos secundarios y el terciario) se pone de manifiesto al comparar sus respectivos espectros de ¹H-RMN (Figura 4.43). Especialmente significativa es la notable diferencia de desplazamiento químico encontrada entre los protones metilénicos H-3 (*pro-S**) y H-3' (*pro-R**) de sus correspondientes β-lactamas. Así, aunque en ambos casos estos protones se muestran como un sistema *AB*, la separación de cada una de las partes del sistema para **77a**, $\Delta\delta_{3,3'} = 0.25$ ppm, es mucho menor que la observada para **77b**, $\Delta\delta_{3,3'} = 0.98$ ppm.¹⁴³

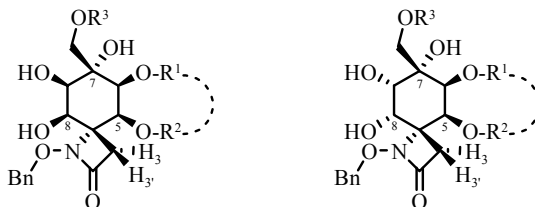
Esta relación entre los desplazamientos químicos de los protones diastereotópicos del anillo de β-lactama y la configuración de los centros estereogénicos creados en C-8 y C-9, es una característica común para todos los dioles obtenidos por dihidroxilación de las estructuras *C* de tipo hidroximetil-carbinol (Tabla 4.6).¹⁴⁴ De hecho, el análisis de los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ constituye un

¹⁴² Además, se aprecia en HMBC una correlación a tres enlaces intensa entre el protón metilénico H-10 y el carbono C-6, atribuible a su disposición *antiperiplanar*, y se observa NOE entre H-6 y OH-7. La proximidad espacial de H-10 a las nubes electrónicas del oxígeno ecuatorial de C-8 explicaría su especial desapantallamiento (δ 5.04) en ¹H-RMN.

¹⁴³ Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ reflejan como en el triol **77a**, en el cual los grupos oxigenados de la parte *este* y *oeste* del anillo de ciclohexano se encuentran orientados por la misma cara de la molécula (cara α), los protones H-3 y H-3' se encuentran en un entorno químico más parecido que en el triol **77b**, donde los grupos hidroxilos sobre C-8 y C-9 están situados por la cara β. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{H-3} - \delta_{H-3'}$.

¹⁴⁴ Los datos espectroscópicos de todos los dioles *anti* (**71,73,74,76-80a**) y *sin* (**71,73,74,76-80b**)

método sencillo para asignar rápidamente su estereoquímica relativa *anti/sin* respecto al OH-7.



R ¹ = TBDMS; R ² = TMS		$\delta_{\text{H-3}}$	$\delta_{\text{H-3}'}$	$\Delta\delta_{3,3'}$		$\delta_{\text{H-3}}$	$\delta_{\text{H-3}'}$	$\Delta\delta_{3,3'}$
R ³ = H	71a	2.91	2.67	0.24	71b	3.06	2.19	0.87
R ³ = EOM	73a	2.91	2.66	0.25	73b	3.16	2.18	0.98
R ³ = TBDMS	74a	2.89	2.65	0.24	74b	3.14	2.17	0.97
R ³ = CO ₂ Et	76a	2.90	2.66	0.24	76b	3.17	2.19	0.98
R ³ = Bz	77a	2.93	2.68	0.25	77b	3.18	2.20	0.98
R ¹ ---R ² = TIPDS		$\delta_{\text{H-3}}$	$\delta_{\text{H-3}'}$	$\Delta\delta_{3,3'}$		$\delta_{\text{H-3}}$	$\delta_{\text{H-3}'}$	$\Delta\delta_{3,3'}$
R ³ = EOM	78a	2.87	2.79	0.08	78b	3.09	2.19	0.90
R ³ = COPMB	79a	2.84	2.80	0.04	79b	3.03	2.06	0.97
R ³ = Bz	80a	2.89	2.83	0.06	80b	3.03	1.96	1.07

Clave: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{\text{H-3}} - \delta_{\text{H-3}'}$

Tabla 4.6. Desplazamientos químicos de los protones β -lactámicos H-3 y H-3' para los polialcoholes sintetizados **71,73,74,76-80a,b**.¹⁴⁴

Debemos señalar, que en el caso de los dioles *anti* **78-80a** que presentan los grupos oxigenados de sus posiciones C-5 y C-6 protegidos con un grupo TIPDS, los protones del metileno β -lactámico aparecen en ¹H-RMN como un sistema *AB* prácticamente degenerado ($\Delta\delta_{3,3'} \approx 0$). Esta diferencia de $\Delta\delta_{3,3'}$ con respecto a los dioles *anti* **71,73,74,76,77a**, en los que dichos oxígenos están protegidos por los grupos TBDMS y TMS ($\Delta\delta_{3,3'} \approx 0.25$), podría atribuirse a

sintetizados se encuentran detallados en la *Parte Experimental* y se resumen en las Tablas 4.15-18 del Anexo 4.4. En general, los dioles *anti* al OH-7 (tipo **a**) acostumbra presentar: a) J_w entre H-8ec y H-6ec; b) NOE entre H-5ax y H-9ax; c) NOEs de H-3' con OH-8 y OH-9; y d) $J_{8,\text{OH}}$ y $J_{9,\text{OH}}$ tipo *anti*. Por otro lado, para los dioles *sin* al OH-7 (tipo **b**) se suelen observar: a) NOE entre H-5ax y OH-9; b) NOEs de H-3' con H-8 y H-9; y c) $J_{8,\text{OH}}$ y $J_{9,\text{OH}}$ tipo *anti*.

razones estereoelectrónicas. Así, teniendo en cuenta la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexano (4C_7), los enlaces de hidrógeno intramoleculares establecidos y las restricciones conformacionales que impone la formación del anillo de trioxadisilepano del grupo protector TIPDS, se propone que dichos grupos de dioles presentan una orientación diferente para los pares de electrones sin compartir de los oxígenos axiales de las posiciones C-6/C-8 y, especialmente, de los oxígenos ecuatoriales de C-5/C-9, tal como se muestra en la Figura 4.44. En el caso de los dioles **78-80a**, dichos orbitales cargados se orientan de forma similar a ambos lados del anillo de β-lactama.

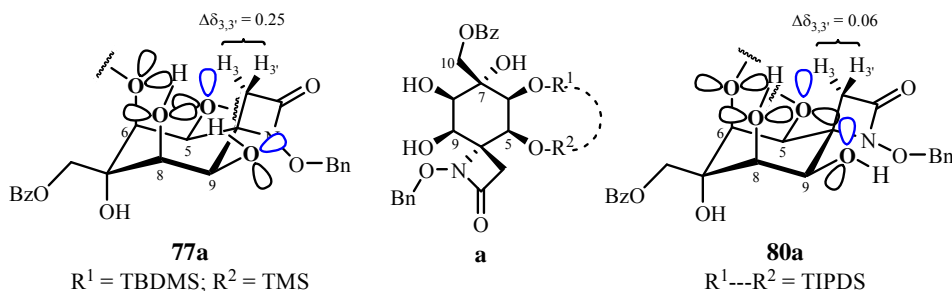
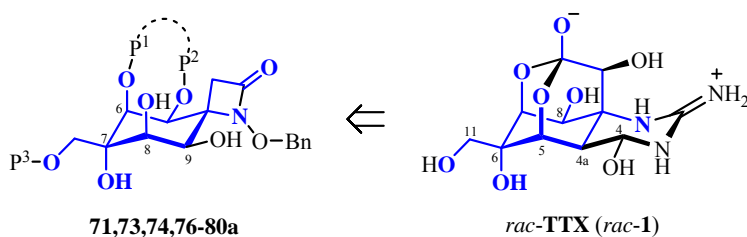


Figura 4.44. Orientación propuesta para los pares electrónicos libres de los oxígenos de las posiciones C-5, C-6, C-8 y C-9 en las *cis*-1,2-dioles *anti* **77a** (TBDMS/TMS) y **80a** (TIPDS), teniendo en cuenta su conformación mayoritaria en disolución 4C_7 y los enlaces de hidrógeno intramoleculares implicados en cada caso.

De manera general, se puede considerar que la variación del valor de $\Delta\delta_{3,3'}$ observada en cada transformación sintética es un fiel reflejo de los cambios estereoelectrónicos que se producen en la parte *este* y *oeste* de la estructura de ciclohexano-espiro-β-lactama. En este sentido, cuanto más pequeño es su valor, más parecidos son los entornos químicos locales de los protones diastereotópicos H-3 (*pro-S**) y H-3' (*pro-R**) de la β-lactama.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y experimentos NOE de los dioles *anti* **71,73,74,76-80a** sintetizados,¹⁴⁴ se llegó a la conclusión de que todos ellos presentan una conformación mayoritaria en disolución 4C_7 y, por otra parte, sugieren la existencia de una red de hidrógeno intramolecular similar a la propuesta para el diol **77a**, O8-H...O6 y O9-H...O8 (ver Figura 4.38), en el caso de los dioles **71,73,74,76a** (TBDMS/TMS). En los dioles **78-80a** (TIPDS) el hidroxilo de C-9, que aparece como un singlete ancho en sus espectros de ${}^1\text{H}$ -RMN (Ver Tabla 4.17 del Anexo 4.4), no estaría formando un enlace de hidrógeno O9-H...O8, ya que esto implicaría una $J_{\text{H-C-O-H}}$ grande (tipo *anti*). No obstante, estos dioles sí presentan el otro enlace de hidrógeno propuesto (O8-H...O6).

Para terminar, teniendo en cuenta que de los dos *cis*-1,2-dioles diastereoisómeros (*anti/sin*) obtenidos por dihidroxilación de estructuras *C* tipo hidroximetil-carbinol, sólo los dioles *anti* (tipo **a**, **71,73,74,76-80a**) presentan las futuras posiciones oxigenadas C-5, C-6, C-7 y C-8 de TTX con la disposición estereoquímica adecuada,¹⁴⁵ elegimos utilizar el 1,2-*cis*-diol *anti* **77a** como intermedio en la síntesis de la *rac*-TTX (*rac-1*) que estamos desarrollando (Esquema 4.25).



Clave: P¹⁻³ = grupos protectores.

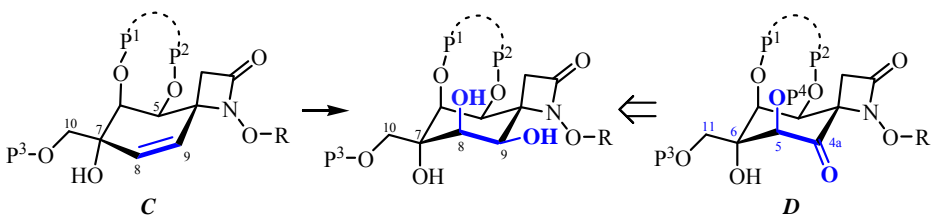
Esquema 4.25. Relación estructural entre *rac*-TTX (*rac-1*) y *cis*-1,2-dioles *anti* (tipo **a**)
(en color azul se muestra su esqueleto común).

¹⁴⁵ Desde un punto de vista estructural, los dioles sintetizados son ciclohexanos hexasustituídos, con cinco posiciones oxigenadas y dos centros cuaternarios, cuya conformación mayoritaria en disolución 4C_7 es referible a la observada para el anillo de ciclohexano de la TTX.

A pesar de la moderada diastereoselectividad (*anti/sin*, 67:33) con la que es obtenido, la elección del *cis*-1,2-diol **77a** se basa en tres motivos principales: a) la fácil y completa separación por cromatografía en columna de su diol diastereoisómero *sin* **77b**; b) su buen rendimiento químico (58%); y c) la desprotección del benzoato es ortogonal al resto de grupos protectores presentes en la molécula, pudiéndose eliminar selectivamente frente a los grupos sililados y bencilados por tratamiento en medio básico.

4.3.2.2. Preparación de Ciclohexanona-espiro- β -lactamas, Estructuras *D*, a partir de los *cis*-1,2-Dioles **74a** y **77a**

Una vez dihidroxilado estereoselectivamente el doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de las estructuras *C* tipo hidroximetil-carbinol, la mono-oxidación regioselectiva de los 1,2-dioles generados permitirá sintetizar las ciclohexanona-espiro- β -lactamas, estructuras *D*, precursores directos del *core* de la *rac*-TTX (Esquema 4.26).



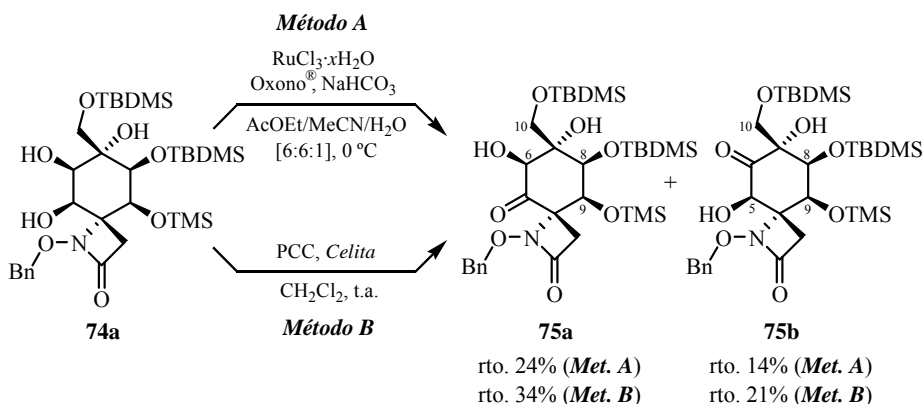
Clave: P^{1-4} = grupos protectores; R = resto bencilico; numeración de acuerdo con TTX en color azul.

Esquema 4.26. Esquema retrosintético de las ciclohexano-espiro- β -lactamas, estructuras *D* (en color azul se muestra la funcionalización de las posiciones C-4a y C-5).

4.3.2.2.1. Mono-oxidación del *cis*-1,2-Diol **74a**. Preparación de las α -Hidroxicetonas **75a** y **75b**

Con la intención de obtener selectivamente la α -hidroxicetona **75a**, decidimos llevar a cabo la mono-oxidación del *cis*-1,2-diol **74a** aplicando la

metodología descrita por Plietker y col. para la cetohidroxilación de olefinas catalizada por tetróxido de rutenio (RuCl_3 cat./Oxono[®], *Método A*, Esquema 4.27).^{146,147} Con el mismo fin, también se ensayó la oxidación del diol **74a** empleando clorocromato de piridinio (PCC) como oxidante (*Método B*, Esquema 4.27).



Esquema 4.27. Ensayos de oxidación regioselectiva del triol **74a**.

El tratamiento del diol **74a** con tricloruro de rutenio hidratado y monopersulfato potásico (Oxono[®])¹⁴⁸ en presencia de NaHCO_3 ,¹⁴⁹ empleando una mezcla AcOEt/MeCN/ H_2O en proporción [6:6:1] como disolvente y tras 3

¹⁴⁶ Las α -hidroxicetonas regioisómeras **75a** y **75b** ya fueron obtenidas como productos secundarios, junto a los correspondientes *cis*-1,2-dioles *anti/sin* **74a/74b**, en la reacción de *cis*-dihidroxilación del alcohol alílico **39** catalizada por rutenio (RuCl_3 cat./ NaIO_4 , *vide supra*).

¹⁴⁷ (a) Sobre la mono-oxidación de dioles con $\text{RuCl}_3/\text{Oxono}^{\text{®}}$, ver: Plietker, B. *Org. Lett.* **2004**, 6, 289-291. (b) Como ejemplo de preparación de aciloínas por reacción de 1,2-dioles con dioxiranos, ver: D'Accolti, L.; Detomaso, A.; Fusco, C.; Rosa, A.; Curci, R. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3600-3601

¹⁴⁸ El agente oxidante Oxono[®] se compone de una triple sal $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ en la que el ingrediente activo es el monoperoxosulfato (o monopersulfato) potásico, KHSO_5 . Para una revisión bibliográfica de su uso como oxidante en química orgánica, ver: *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents*; Burke, S.D.; Danheiser, R.L. Eds.; Wiley: Chichester, 1999; p.305-308.

¹⁴⁹ La adición de NaHCO_3 parece regular el pH, manteniendo el medio de reacción ligeramente ácido.

horas a temperatura ambiente (*Método A*), dio lugar a una mezcla compleja de productos cuya purificación nos permitió aislar las aciloínas **75a** y **75b** con unos rendimientos del 24% y 14%, respectivamente, calculados descontando el sustrato de partida recuperado (17%).¹⁵⁰

Por otro lado, la reacción del diol **74a** con una mezcla homogeneizada de PCC y *Celita* en diclorometano (*Método B*), después de 3 días a temperatura ambiente, condujo a las correspondientes aciloínas **75a** y **75b** con unos rendimientos del 34% y 21%, respectivamente.¹⁵¹

En las dos condiciones ensayadas, el proceso de oxidación es poco selectivo y proporciona las α -hidroxicetonas regioisómeras **75a** y **75b** en una proporción [3:2], respectivamente, con bajos rendimientos.¹⁵² Es importante señalar que en ninguno de los casos se observó la epimerización de los α -cetoles generados en el medio ligeramente ácido en el que tiene lugar la reacción.¹⁵³

La asignación estructural de la α -hidroxicetona **75a** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4.45).¹⁵⁴

¹⁵⁰ La posible ruptura oxidativa del glicol **74a** podría explicar complejidad de la mezcla y los bajos rendimientos obtenidos. Como ejemplo de ruptura oxidativa de dobles enlaces en presencia de una combinación de $\text{RuCl}_3/\text{Oxono}^{\text{®}}/\text{NaHCO}_3$, ver: Yang, D.; Zhang, C.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814-4818.

¹⁵¹ Los rendimientos indicados corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna y fueron calculados descontando el sustrato de partida recuperado (17%).

¹⁵² La selectividad observada, aunque es pobre, indica que la oxidación del hidroxilo ecuatorial de C-5 es más rápida que la del hidroxilo axial de C-6, ya que está implicado en un enlace de hidrógeno más débil.

¹⁵³ La estabilidad de las α -hidroxicetonas sintetizadas, incluso bajo condiciones ligeramente ácidas, podría deberse a formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares y a la fortaleza de los mismos (O6-H \cdots O8 en **75a** y O5-H \cdots O6 en **74b**).

¹⁵⁴ La asignación de las señales de RMN de **75a** está apoyada en técnicas de doble resonancia (desacoplamiento selectivo de espín por irradiación de las señales de ^1H -RMN que aparecen a δ 4.70, 4.52, 4.09 y 3.88), NOEs monodimensionales y en los siguientes experimentos bidimensionales: HSQC, HMBC y NOESY.

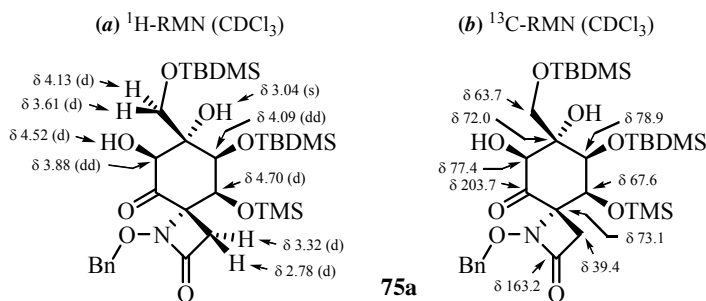


Figura 4.45. Selección de datos espectroscópicos de la α -hidroxicetona **75a**.

En $^1\text{H-RMN}$, el doblete de dobletes observado a 3.88 ppm ($J = 9.9$ y 1.9 Hz) que se asignó al protón H-6, mientras que su protón hidroxílico vecinal (OH-6) aparece como un doblete a 4.52 ppm ($J = 9.9$ Hz). El doblete de dobletes situado a 4.09 ppm ($J = 2.2$ y 1.9 Hz) y el doblete especialmente desapantallado a 4.70 ppm ($J = 2.2$ Hz) se asignaron a los protones H-8 y H-9, respectivamente. El singlete que aparece a 3.04 ppm corresponde hidroxilo terciario. Los protones metilénicos de la β -lactama se muestran como dos dobletes aparentes (sistema AB, $J_{AB} = 12.9$ Hz) centrados a 3.32 ppm (H-3) y 2.78 ppm (H-3').¹⁵⁵ El espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ presenta una señal nueva a 203.7 ppm que se asignó al carbono carbonílico C-5 de la α -hidroxicetona.

En IR, además de la banda de tensión N-C=O característica de β -lactama (1766 cm^{-1}), a 1732 cm^{-1} se observa la banda de tensión C=O correspondiente a la cetona generada. La banda de absorción atribuida a la tensión O-H de los grupos hidroxilos se mantiene a 3437 cm^{-1} .

Por último, en el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) aparecen los picos m/z apropiados: 654 (M+H)^+ , 676 (M+Na)^+ , 726 (M+73)^+ y 1329 (2M+Na)^+ .

¹⁵⁵ Como consecuencia de la oxidación de C-5, la diferencia de desplazamiento químico entre los protones β -lactámicos (H-3 y H-3') en la aciloina **75a** (δ 3.32 y 2.78), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.54$ ppm, es significativamente mayor que la observada para el diol de partida **74a** (δ 2.89 y 2.65), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.24$ ppm. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{\text{H-3}} - \delta_{\text{H-3'}}$.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y experimentos NOE, se determinó tanto la estereoquímica relativa como la conformación mayoritaria en disolución de la acilofina **75a** (Figura 4.46).

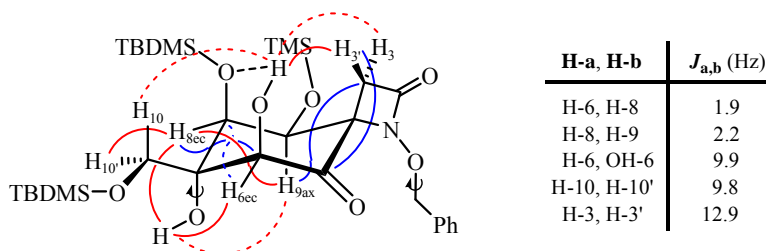


Figura 4.46. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la α-hidroxiketona **75a**.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre los protones H-6 y H-8 ($J_w = 1.9$ Hz), que implica su disposición ecuatorial, junto con el NOE (1.7%) observado entre H-5ax y el hidroxilo terciario, indican que la 5-ciclohexanona **75a** presenta una conformación 4C_7 (Figura 4.46). Asimismo, el hidroxilo secundario da lugar a NOEs con los protones de la β-lactama, H-3' (2.3%) y H-3 (1.6%), que denotan su orientación axial por la cara α de la molécula y, por tanto, que la configuración del centro C-6 es S^* . Además, la correlación de HMBC a tres enlaces entre el protón H-3' (*pro-R**) y el carbonilo confirmaría la regioquímica de la hidroxiketona.¹⁵⁶

La constante de acoplamiento $J_{H-C-O-H}$ de 9.9 Hz que presenta el hidroxilo axial OH-6 con su protón vecinal H-6ec (en disposición *anti*), junto a su inusual desapantallamiento (4.52 ppm), sugieren la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular tipo O6-H...O8, similar al observado en los *cis*-1,2-dioles *anti* descritos en el apartado anterior (Figura 4.47).

¹⁵⁶ En HMBC también se observan correlaciones a tres enlaces del protón H-9ax con el metileno β-lactámico C-3, de H-8ec con los carbonos C-6 y C-4, y de H-6ec con C-8 y C-4, que estarían de acuerdo con la conformación 4C_7 propuesta.

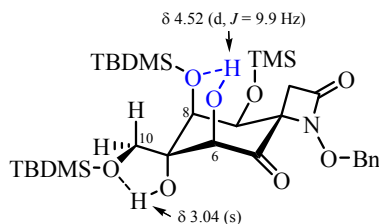


Figura 4.47. Enlaces de hidrógeno intramoleculares propuestos para la α -hidroxicetona **75a**.

Por otra parte, los NOEs observados para los protones del metileno C-10, H-10' (3.61 ppm) con H-8ec y H-10 (4.13 ppm) con el hidroxilo axial de C-6,¹⁵⁷ reflejan que la cadena de hidroximetilo ecuatorial sobre C-7 adquiere mayoritariamente una conformación donde el oxígeno sililado O-10 se dispone *antiperiplanar* con respecto al carbono C-8 (Figura 4.46).¹⁵⁸

En cuanto a la α -hidroxicetona regioisómera **75b**, su elucidación estructural también se realizó en función de sus correspondientes datos espectroscópicos (Figura 4.48).¹⁵⁹

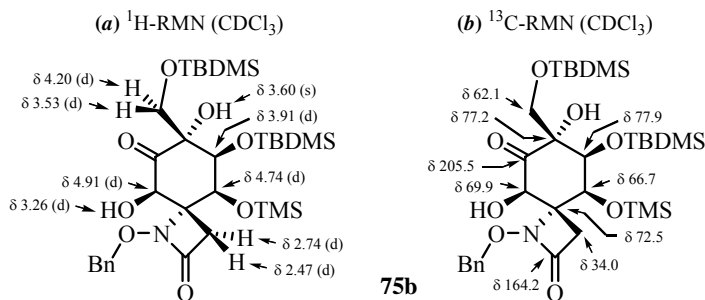


Figura 4.48. Selección de datos espectroscópicos de la α -hidroxicetona **75b**.

¹⁵⁷ La proximidad espacial de H-10 a las nubes electrónicas del oxígeno axial de C-8, explicaría su desplazamiento a campo bajo (δ 4.13) respecto a H-10' (δ 3.61) en el espectro de ^1H -RMN.

¹⁵⁸ La orientación de la cadena lateral de hidroximetilo puede estar fijada por la posible formación de un enlace de hidrógeno intramolecular O7-H...O10.

¹⁵⁹ La asignación de las señales de RMN de **75b** está apoyada en técnicas de doble resonancia, (desacoplamiento selectivo de espín por irradiación de las señales de ^1H -RMN que aparecen a δ 4.91, 4.74, 3.91 y 3.26), NOEs monodimensionales y en los siguientes experimentos bidimensionales: HSQC, HMBC y NOESY.

En ^1H -RMN, las señales que aparecen como cuatro dobletes que integran para un protón cada una situados a 4.91 y 3.26 ppm, ambos con una constante de acoplamiento de 4.6 Hz, y a 4.74 y 3.91 ppm, estos con una constante de acoplamiento de 2.3 Hz, se asignaron a los protones H-5, OH-5, H-9 y H-8, respectivamente. El singlete observado a 3.60 ppm se asignó al hidroxilo terciario y los protones metilénicos de la β -lactama se muestran como dos dobletes aparentes (sistema AB, $J_{AB} = 13.1$ Hz) centrados a 2.74 ppm (H-3) y 2.47 ppm (H-3').¹⁶⁰ El espectro de ^{13}C -RMN, el carbono carbonílico C-6 de la α -hidroxi-cetona aparece a 205.5 ppm.

En IR, la banda de absorción atribuida a la tensión N-C=O de la β -lactama, a 1754 cm^{-1} , se ha ensanchado pudiendo englobar a la banda de tensión C=O esperable para la cetona. A 3398 cm^{-1} se mantiene la banda de tensión O-H de los grupos hidroxilos.

Por último, en su espectro de masas LRMS (API-ES⁺) se aprecian los mismos picos m/z que en el caso del isómero **75a**: 654 (M+H)^+ , 676 (M+Na)^+ , 726 (M+73)^+ y 1329 (2M+Na)^+ .

La estereoquímica relativa de la aciloína **75b**, así como su conformación mayoritaria en disolución, fueron determinadas mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento y por experimentos NOE (Figura 4.49).

¹⁶⁰ La diferencia de desplazamiento químico entre los protones β -lactámicos (H-3 y H-3') en la aciloína **75b** (δ 2.74 y 2.47), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.27$ ppm, es similar a la observada para el diol de partida **74a** (δ 2.89 y 2.65), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.24$ ppm. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{\text{H-3}} - \delta_{\text{H-3'}}$.

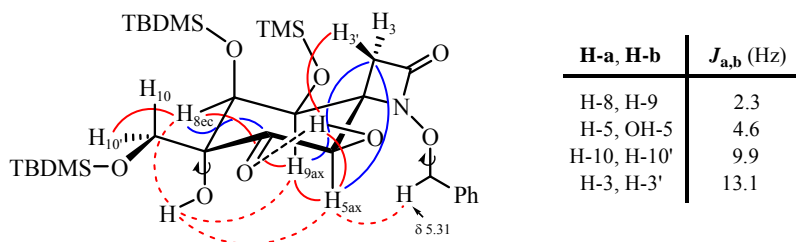


Figura 4.49. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la α -hidroxicetona **75b**.

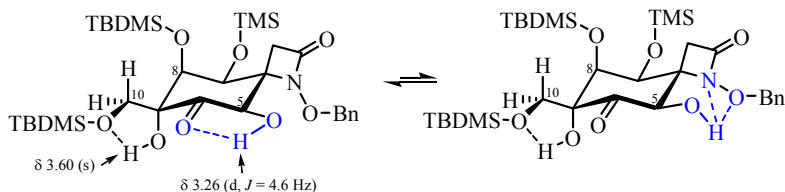
La existencia de NOE entre los protones H-9 y H-5 (1.8%), y de ambos con el hidroxilo terciario (0.8% para los dos), pone de manifiesto su disposición 1,3-diaxial por la cara β de la molécula, mientras que el NOE (3.8%) observado entre el hidroxilo secundario y el protón H-3' (*pro-R**) de la β -lactama reflejaría la orientación ecuatorial del primero por la cara contraria. Además, la única constante de acoplamiento que existe entre los protones del anillo de seis miembros es de tipo *gauche* ($J_{8,9} = 2.3$ Hz). Según estos datos, la conformación de la 6-ciclohexanona **75b** es la de una silla 4C_7 y la configuración relativa del carbono C-5 es R^* (Figura 4.49).¹⁶¹

La constante de acoplamiento $J_{H-C-O-H}$ de 4.6 Hz (tipo *gauche*) que presenta el hidroxilo ecuatorial con su protón vecinal H-5ax, sugiere que el OH-5 se encuentra libre o, más probablemente (si se considera su δ 3.26), participando en un enlace de hidrógeno intramolecular con el grupo carbonilo, O5-H \cdots O6 (Esquema 4.28).¹⁶² Sin embargo, no se puede descartar la participación de los dos heteroátomos del grupo *N*-benciloxiamino (cuyo enlace N-O está muy polarizado)

¹⁶¹ Las correlaciones de HMBC a tres enlaces de los protones H-5ax y H-9ax con el metileno β -lactámico C-3, y de H-8ec con el carbono cuaternario C-4 y el carbonilo C-6, estarían de acuerdo con la conformación 4C_7 propuesta.

¹⁶² En HMBC se observa una correlación intensa entre el protón del OH-5 y el carbono carbonílico C-6 (reflejo de un ángulo diedro próximo a 0°) que apoyaría esta hipótesis.

como aceptores de un enlace de hidrógeno *bifurcado* (de *tres-centros*) como el mostrado en el Esquema 4.28.



Esquema 4.28. Enlaces de hidrógeno intramoleculares propuestos para la α -hidroxicetona **75b**.

Por otro lado, el NOE observado entre el protón H-10' (3.53 ppm) y H-8ec, junto con la ausencia de NOEs con el protón H-10 (4.20 ppm),¹⁶³ sugieren que el rotámero mayoritario de la cadena de hidroximetilo ecuatorial sobre C-7 dispone el oxígeno sililado O-10 *antiperiplanar* al carbono C-8 (Figura 4.49),¹⁶⁴ igual que en el caso de su regioisómero.

La regioquímica de las α -hidroxicetonas **75a** y **75b** se revela al comparar sus respectivos espectros de ¹H-RMN (Figura 4.50), siendo especialmente interesante la diferencia de desplazamiento químico encontrada entre los protones metilénicos H-3 y H-3' de sus correspondientes β -lactamas. Así, mientras en la aciloína **75b** el valor de $\Delta\delta_{3,3'}$ (0.27 ppm) es similar al encontrado para el *cis*-1,2-diol **74a** de partida (0.24 ppm), ambos poseen un grupo hidroxilo en C-5, en la aciloína **75a** que presenta la regioquímica contraria (es decir, el carbonilo en C-5) $\Delta\delta_{3,3'}$ duplica su valor (0.54 ppm).¹⁶⁵

¹⁶³ La proximidad espacial de H-10 a las nubes electrónicas del oxígeno axial de C-8, explicaría su desplazamiento a campo bajo (δ 4.20) respecto a H-10' (δ 3.53) en el espectro de ¹H-RMN.

¹⁶⁴ La orientación de la cadena lateral de hidroximetilo puede estar fijada por la posible formación de un enlace de hidrógeno intramolecular O7-H...O10.

¹⁶⁵ De acuerdo con el modelo stereoelectrónico propuesto anteriormente, la diferente hibridación que presenta el carbono C-5 en las α -hidroxicetonas **75a** (sp^2) y **75b** (sp^3)

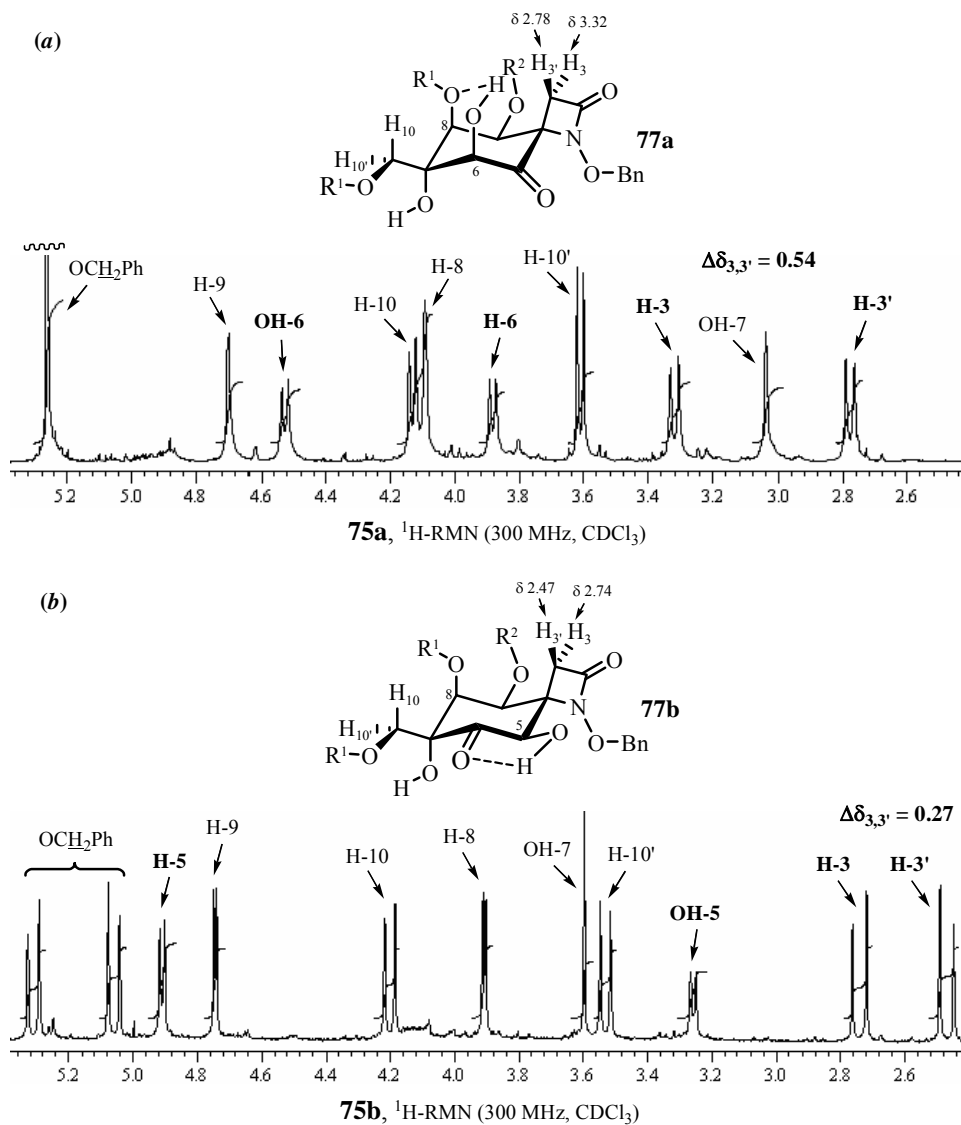
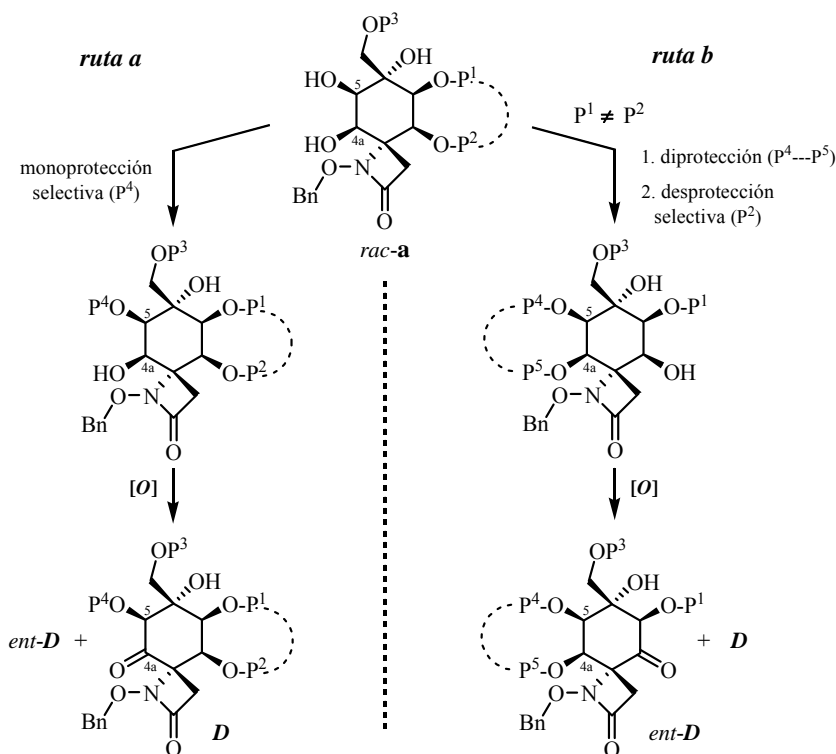


Figura 4.50. Relación entre la regioquímica de las α -hidroxicetonas **75a/75b** ($\text{R}^1 = \text{TBDMS}$; $\text{R}^2 = \text{TMS}$) y los desplazamientos químicos de sus protones β -lactámicos (se muestra un detalle de sus respectivos espectros de $^1\text{H-NMR}$).

explicaría las variaciones de $\Delta\delta_{3,3'}$ observadas. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{\text{H-3}} - \delta_{\text{H-3'}}$.

4.3.2.2. Preparación de la Aciloína 85 Derivada del *cis*-1,2-Diol 77a

Vista la falta de selectividad que ofreció la mono-oxidación directa del *cis*-1,2-diol **74a**, para llevar a cabo la preparación de la correspondiente α -hidroxicetona (estructura **D**) derivada del *cis*-1,2-diol **77a**, y en general de cualquier diol tipo **a**, se plantearon dos posibles secuencias sintéticas alternativas (Esquema 4.29).



Clave: P^{1-5} = grupos protectores (P^1 --- $P^2 = P^4$ --- $P^5 =$ TIPDS; $P^1 = P^4 =$ TBDMS; $P^2 =$ TMS); numeración de acuerdo con TTX.

Esquema 4.29. Secuencias sintéticas alternativas para la preparación de las ciclohexanona-espiro- β -lactamas, estructuras **D**, a partir de los *cis*-1,2-dioles tipo **a** (**71,73,74,76-80a**).

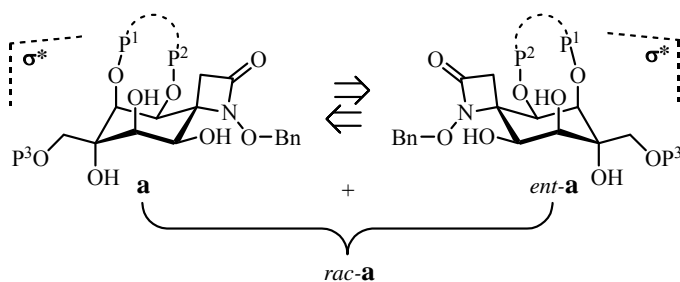
La primera de ellas (*ruta a*, Esquema 4.29) implicaría la monoprotección selectiva del hidroxilo axial de C-5 y posterior oxidación a cetona del alcohol secundario de C-4a (numeración según la TTX).

Por otro lado, se propone un proceso de tres etapas (*ruta b*, Esquema 4.29), sólo aplicable en el caso de los *cis*-1,2-dioles tipo **a** protegidos con dos grupos sililo distintos TBDMS/TMS como **77a**, que consiste en: a) una protección simultánea de los dos hidroxilos del 1,2-diol; b) la desprotección selectiva del hidroxilo de la futura posición C-4a de *rac*-TTX; y c) oxidación a cetona del alcohol secundario obtenido.

Formalmente, ambas secuencias suponen la protección selectiva de uno de los hidroxilos de *cis*-1,2-diol y oxidación del restante. Si se emplean los mismos grupos protectores en las dos rutas (TBDMS y TIPDS), simplemente un cambio en el orden de introducción de estos, conduciría a la misma aciloína racémica **D**.

Desde un punto de vista estratégico, debemos señalar que cada uno de los enantiómeros de los *cis*-1,2-dioles tipo **a** racémicos (sintetizados en el apartado 4.3.2.1) contiene un plano de quiralidad σ^{*166} (definido por el anillo de β -lactama y que relaciona las partes *este* y *oeste* de la molécula), que en el caso de que fueran enantioméricamente puros, permitiría su interconversión mediante procesos regioselectivos de protección y desprotección de sus grupos hidroxilos y, por lo tanto, pasar de un espacio enantiomérico dado al otro (Esquema 4.30).

¹⁶⁶ (a) Sobre el concepto de plano de quiralidad y sus implicaciones en el diseño de una síntesis enantiodivergente, ver: Hudlicky, T.; Price, J.D.; Rulin, F.; Tsunoda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9439-9440. Hudlicky, T.; Reed, J.W. en *Advances in Asymmetric Synthesis*; Hassner, A., Ed.; JAI Press Inc.: Greenwich, 1995; vol. 1, p. 271-312. [Ref. 2 de *Objetivos*]. (b) Para una formalización de los aspectos estratégicos que conlleva el empleo de precursores disimétricos en la síntesis de moléculas quirales, no simétricas y de elevada complejidad, ver: García, G. *Síntesis Asimétrica, Enantiodivergente y Reflexiva de Morfinanos Aromáticos e Hidroaromáticos*, Tesis Doctoral; Universidad Autónoma de Madrid, 2001.



Clave: *ent-a* = enantiómero de *a*; P¹⁻³ = grupos protectores; σ^* = plano de quiralidad (enantioselección)

Esquema 4.30. Plano de quiralidad que relaciona ambos enantiómeros de los *cis*-1,2-dioles tipo **a** racémicos (**71,73,74,76-80a**).

Esta particularidad de los dioles tipo **a**, pone de manifiesto el diseño implícitamente enantiodivergente¹⁶⁶ de la síntesis racémica que estamos desarrollando (Esquema A, apartado *Objetivos*), ya que en el caso de que partiéramos de un único enantiómero puro del sustrato de partida **A** (Esquema B, apartado *Objetivos*), podríamos obtener independientemente ambos enantiómeros de la TTX.

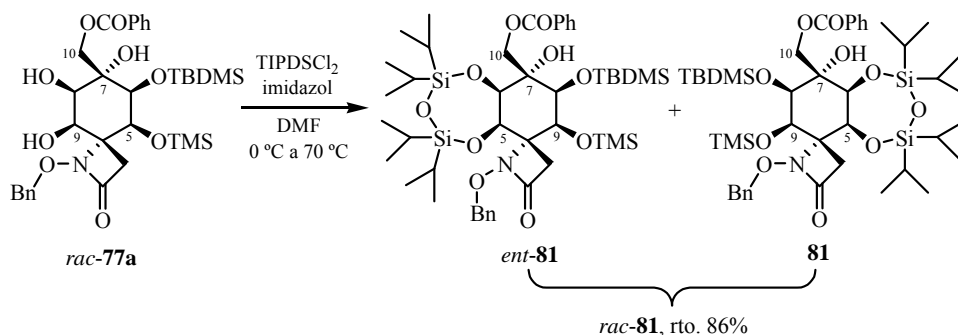
4.3.2.2.2.1. Diprotección Simultánea del *cis*-1,2-Diol **77a**

Los intentos de sililar selectivamente el hidroxilo sobre C-6 del *cis*-1,2-diol **77a** (*ruta a*, Esquema 4.29) resultaron infructuosos.¹⁶⁷ Así pues, decidimos llevar a cabo la protección simultánea de los dos grupos hidroxilo del diol **77a**, en una única etapa sintética (*ruta b*, Esquema 4.29), empleando un grupo protector bifuncional basado en silicio, el 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diilo (TIPDS).¹⁶⁸

¹⁶⁷ Algunas de las condiciones de sililación que se ensayaron fueron: a) TBDMSCl (1.2 eq.), imidazol (1.2 eq.) en DMF; y b) TBDMSOTf (1.2 eq.), Et₃N (1.3 eq.) en CH₂Cl₂. Mientras que en el primer caso no hay reacción, en el segundo, a pesar de recuperarse mayoritariamente el diol de partida inalterado, se detectó la formación de productos procedentes de la desprotección del grupo TMS de C-5 y del reordenamiento del anillo de β -lactama a γ -lactona. La participación de los hidroxilos del diol en enlaces de hidrógeno intramoleculares explicaría su baja reactividad.

¹⁶⁸ El grupo TIPDS es un grupo protector basado en silicio bastante más estable frente a

El tratamiento del 1,2-diol **77a** con TIPDSCl₂ e imidazol en DMF dio lugar, después de calentar la mezcla de reacción a 70 °C durante 5 días,¹⁶⁹ al derivado tetrasililado **81** como un sólido blanco con un 86% de rendimiento tras su purificación (Esquema 4.31).



Esquema 4.31. Protección del diol **77a** como su TIPDS-derivado **81**.¹⁷⁰

El agente sililante reacciona inicialmente con el hidroxilo ecuatorial de C-5 (más accesible) para, una vez anclado, proteger intramolecularmente el hidroxilo de C-6 y dar lugar al ciclo de trioxadisilepano.

La asignación estructural del compuesto tetrasililado **81** se realizó en función de sus datos espectroscópicos, entre los que se encuentran las señales de RMN características del grupo protector TIPDS (Figura 4.51).¹⁷¹

medios ácidos y básicos que los otros silil éteres presentes en la molécula (TBDMS y TMS), ver: Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 239-241.

¹⁶⁹ Se emplearon las mismas condiciones que fueron utilizadas en la preparación del compuesto bis-sililado **16** (ver *Capítulo 2*), aunque en este caso, fue necesario calentar a 70 °C y añadir un exceso de agente sililante para que la reacción se completara.

¹⁷⁰ De ahora en adelante, para facilitar la discusión de los resultados, el compuesto racémico tetrasililado **81** y sus derivados se representarán gráficamente mediante la figura del enantiómero que dispone el grupo TIPDS a la derecha del plano definido por el anillo de β-lactama cuando se observa la molécula por su cara α, es decir, orientando el nitrógeno por debajo del plano molecular. Además, estas estructuras (ciclohexano-espiro-β-lactamas pentahidroxiladas) se numerarán de forma que los números localizadores más bajos correspondan a los carbonos que soportan dicho grupo protector.

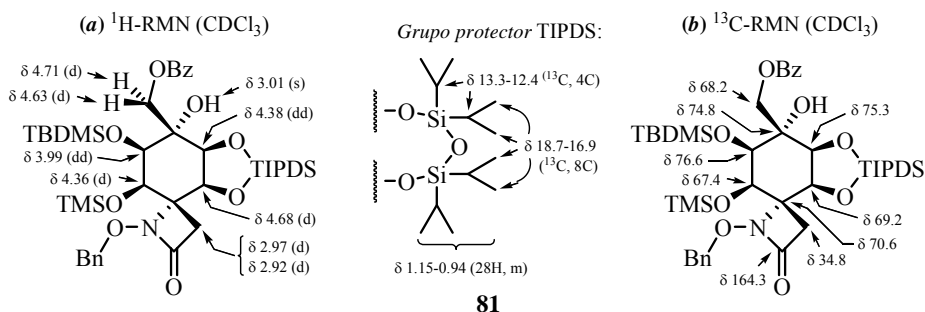


Figura 4.51. Selección de datos espectroscópicos del compuesto tetrasililado **81** (se destacan las señales de RMN características del grupo protector TIPDS).

En $^1\text{H-RMN}$, a 1.15-0.94 ppm aparece un multiplete que integra para 28 protones que corresponde a los isopropilos del grupo TIPDS. Los dobletes situados a 4.68 ppm ($J = 3.9$ Hz) y 4.36 ppm ($J = 3.2$ Hz), y los dos dobletes de dobletes centrados a 4.38 ppm ($J = 3.9$ y 1.0 Hz) y 3.99 ppm ($J = 3.2$ y 1.0 Hz) se asignaron a los protones del anillo de ciclohexano H-5, H-9, H-6 y H-8, respectivamente. El único hidroxilo de la molécula (OH-7) aparece como un singlete a 3.01 ppm y los protones metilénicos de la β-lactama se muestran como un sistema AB prácticamente degenerado a 2.97 y 2.92 ppm ($J_{AB} = 13.1$ Hz).¹⁷² Las señales de $^{13}\text{C-RMN}$ atribuidas al nuevo grupo protector aparecen agrupadas en los intervalos 18.7-17.0 ppm (ocho metilos) y 13.3-12.4 ppm (cuatro carbonos unidos a silicio). En IR, la banda de tensión N-C=O de la β-lactama se mantiene a 1743 cm^{-1} . Por último, en su espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) aparecen los picos m/z apropiados: 888 ($M+H$)⁺, 910 ($M+Na$)⁺, 960 ($M+73$)⁺, y 1797 ($2M+Na$)⁺.

¹⁷¹ La asignación de las señales de RMN de **81** está apoyada en los siguientes experimentos: NOEs-1D, COSY, HMQC, HMBC y NOESY.

¹⁷² La diferencia de desplazamiento químico entre los protones β-lactámicos (H-3 y H-3') del derivado tetrasililado **81** (δ 2.97 y 2.92), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.05$ ppm, es significativamente menor que la observada para el diol de partida **77a** (δ 2.92 y 2.68), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.25$ ppm. Debido a que constituyen un sistema AB prácticamente degenerado, no se pudo asignar inequívocamente cual de los protones diastereotópicos del metileno C-3 es el próton *pro-S** y cual el *pro-R**. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{H-3} - \delta_{H-3'}$.

Al igual que en el caso del *cis*-1,2-diol **77a** de partida, la conformación mayoritaria en disolución del compuesto tetrasililado **81** es la de una silla 4C_7 , deducible de la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre los protones ecuatoriales H-6 y H-8 ($J_w = 1.0$ Hz), así como del NOE observado entre los protones en disposición 1,3-diaxial H-5 y H-9 (Figura 4.52).¹⁷³

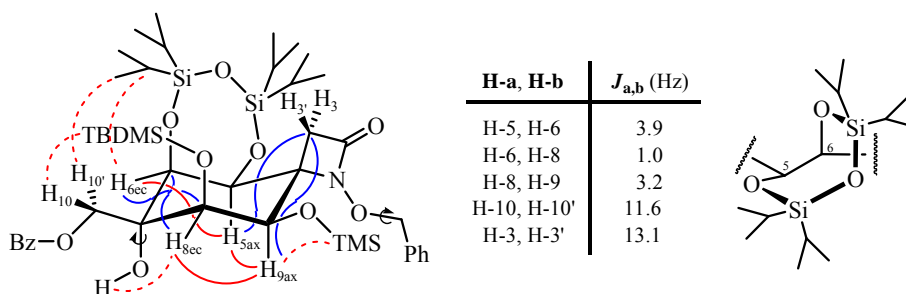


Figura 4.52. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del compuesto tetrasililado **81**.

El anillo de siete miembros constituido por el grupo TIPDS aporta cierta rigidez conformacional al ciclohexano 4C_7 con el que está fusionado, acentuándose la disposición axial y ecuatorial de los oxígenos de sus posiciones C-6 y C-5. Por otro lado, los modelos moleculares tipo *Dreiding* de **81** sugieren que la conformación más estable para el anillo de trioxadisilepano es de tipo bote $O^{(5),Si-O^{(6)}}$ *B* (Figura 4.52).¹⁷⁴

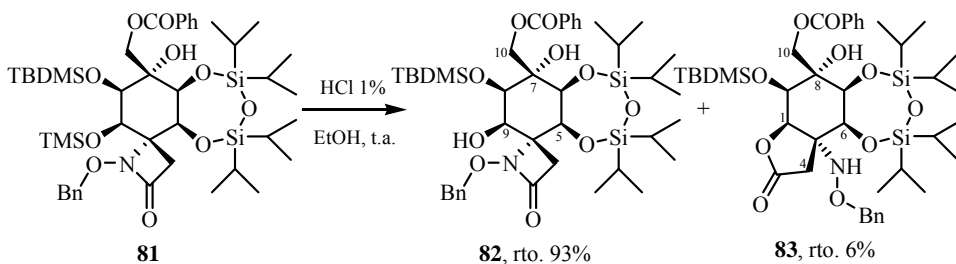
¹⁷³ En HMBC se observan correlaciones a tres enlaces de los protones H-5ax y H-9ax con el metileno C-3, de H-6ec con C-8 y de H-8ec con C-6, que estarían de acuerdo con la conformación propuesta.

¹⁷⁴ Las pequeñas diferencias de desplazamiento químico entre algunas de las señales de 1H -RMN, nos impidió determinar inequívocamente la conformación de la cadena de hidroximetilo sobre C-7. No obstante, que los protones del metileno C-10 den lugar a NOEs con los isopropilos del TIPDS y el *tert*-butilo del TBDMS, nos hace pensar que existe un rotámero entorno al enlace σ_{C7-C10} mayoritario que los sitúa por la cara α de la molécula.

4.3.2.2.2. Desprotección Selectiva del Derivado Tetrasililado **81**

La preparación de la deseada α-hidroxicetona, estructura **D**, a partir del compuesto tetrasililado **81** requirió la desprotección selectiva del hidroxilo de su posición C-9.^{175,176} Para ello, se llevó a cabo la ruptura del trimetilsilil éter de **81** en medio ácido.

El tratamiento de compuesto tetrasililado **81** con una disolución de ácido clorhídrico al 1% en etanol condujo, tras 48 horas a temperatura ambiente y posterior purificación cromatográfica, al alcohol **82** como un sólido blanco con un 93% de rendimiento. Además, se aisló como producto secundario la γ-lactona **83** con un 6% de rendimiento (Esquema 4.32).



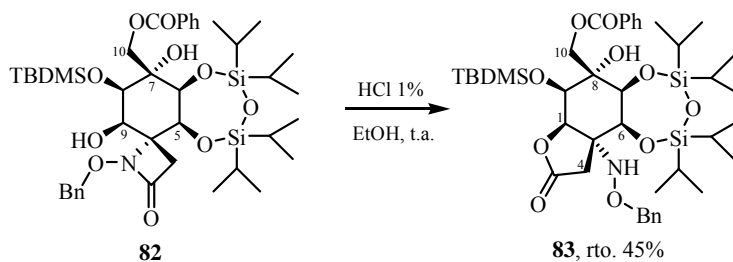
Esquema 4.32. Desprotección selectiva del compuesto tetrasililado **81**.

¹⁷⁵ Los intentos de desproteger oxidativamente el trimetilsilil éter de C-9 para obtener directamente la α-hidroxicetona no tuvieron éxito. Algunas de las condiciones ensayadas fueron: a) CrO₃·Al₂O₃ (1 eq.) en CH₂Cl₂; b) (COCl)₂ (2.2 eq.), DMSO (4.4 eq.) y Et₃N (3.6 eq.) en CH₂Cl₂; c) NDC (1.1 eq.) en CH₂Cl₂; y d) CrO₃/H₂SO₄ (1.2 eq.) en acetona. En todos los casos se recuperó el sustrato de partida **81** inalterado y sólo en el último se detectó la desprotección minoritaria del grupo TMS.

¹⁷⁶ (a) Para una revisión bibliográfica sobre la desprotección oxidativa de silil éteres, ver: Muzart, J. *Synthesis* **1993**, 11-27. (b) Para algunos ejemplos de oxidación directa de trimetilsilil éteres en las condiciones ensayadas en Ref. 175, ver: Heravi, M.M.; Ajami, D.; Ghassemzadeh, M. *Synthesis* **1999**, 393-394. Tolstikov, G.A.; Miftakhov, M.S.; Adler, M.E.; Komissarova, N.G.; Kuznetsov, O.M.; Vostrikov, N.S. *Synthesis* **1989**, 940-942. Afonso, C.M.; Barros, M.T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1221-1223. Cossio, F.P.; Lopez, M.C.; Palomo, C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3963-3974. Baker, R.; Rao, V.B.; Ravenscroft, P.D.; Swain, C.J. *Synthesis* **1983**, 572-574.

En estas condiciones la desprotección fue quimioselectiva, hidrolizándose únicamente el silil éter secundario más lábil (TMS) de los cuatro presentes en la molécula. Existen numerosos ejemplos descritos en la literatura de desprotección selectiva del grupo TMS frente a otros grupos sililo.¹⁷⁷

La γ -lactona **83** proviene del reordenamiento del anillo de β -lactama del alcohol **82** en el medio de reacción. De hecho, el tratamiento de **82** en las mismas condiciones (HCl 1% en etanol) proporcionó, después de dos semanas a temperatura ambiente y una conversión del 58%, la γ -lactona **83** con un 45% de rendimiento (Esquema 4.33).

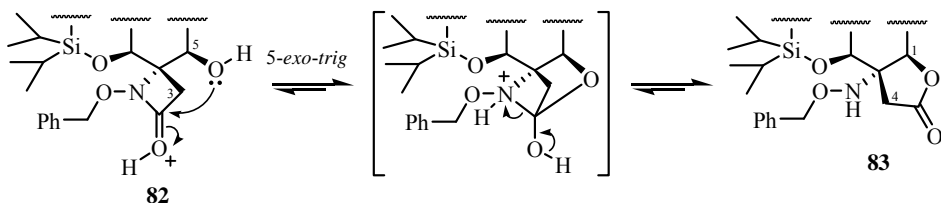


Esquema 4.33. Preparación de la γ -lactona **83** a partir de la β -lactama **82**.

Se propone que el proceso de reordenamiento está iniciado por un ataque nucleófilo intramolecular del oxígeno de la posición C-5 sobre el carbonilo de la β -lactama **82** activado por el medio ácido (Esquema 4.34). Esta ciclación 5-*exo-trig*, favorecida por las reglas de Baldwin,¹⁰⁶ forma un intermedio tricíclico altamente tensionado que evoluciona a la γ -lactona **83**.¹⁷⁸

¹⁷⁷ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 2007. (b) Kocienski, P. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2004. (c) Para una revisión bibliográfica sobre la desprotección selectiva hidroxilos sililados en presencia de otros silil éteres, ver: Nelson, T.D.; Crouch, R.D. *Synthesis* **1996**, 1031-1069.

¹⁷⁸ Como se discutió en el *Capítulo 2* de la presente Memoria, este tipo de reordenamiento estructural de espiro- β -lactamas a biciclo- γ -lactonas también es promovido por triflato de trimetilsililo. En este sentido, para aplicar dicha metodología, se llevó a cabo la reacción de la

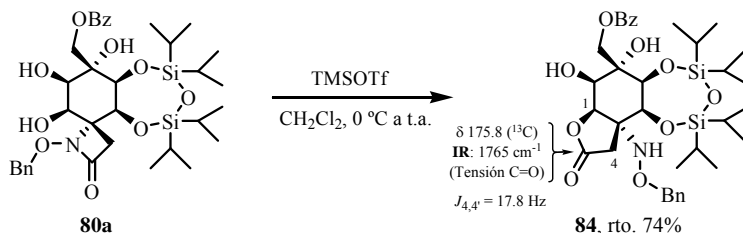


Esquema 4.34. Propuesta mecanística para el reordenamiento de la β-lactama **82** en medio ácido.

La obtención de este tipo de γ-lactonas es interesante debido a que se consigue, por un lado, formalizar un procedimiento para abrir la β-lactama¹⁷⁹ y, por otro, que sus hidroxilos en C-1 y C-9 estén protegidos con grupos ortogonales.

La asignación estructural del alcohol **82** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4.53).¹⁸⁰

β-lactama **80a** con TMSOTf para obtener, tras una hora a temperatura ambiente, la correspondiente γ-lactona **84** con un 74% de rendimiento.



¹⁷⁹ De manera general, podemos decir que la apertura en medio ácido (promovida TMSOTf o HCl 1%) de las espiro-β-lactamas que presentan un hidroxilo libre o un grupo sililo hidrolizable en C-5 y/o C-9, como por ejemplo **8**, **10**, **80a** y **82**, conlleva un reordenamiento estructural que conduce a sus correspondientes biciclo-γ-lactonas análogas, tales como **13a**, **13**, **84** y **83**, respectivamente [ver, *Capítulo 2* y Ref. 122 del *Capítulo 3*].

¹⁸⁰ La asignación de las señales de RMN del alcohol **82** está apoyada en los siguientes experimentos: NOEs-1D, COSY, HMQC, HMBC y NOESY.

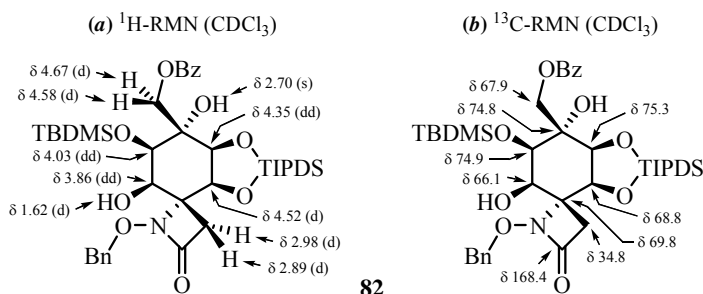


Figura 4.53. Selección de datos espectroscópicos del alcohol **82**.

En $^1\text{H-RMN}$ se observa la desaparición de la señal correspondiente al grupo TMS del sustrato de partida. Como consecuencia de la desprotección, la señal asignada al protón H-9 se ha desplazado a campo alto apareciendo a 3.86 ppm como un doblete de dobletes ($J = 5.0$ y 3.4 Hz). El doblete situado a 1.62 ppm ($J = 5.0$ Hz) se asignó al nuevo grupo hidroxilo sobre C-9. El resto de protones del anillo de ciclohexano H-5, H-6 y H-8 aparecen, respectivamente, como un doblete a 4.35 ppm ($J = 4.0$ Hz) y dos dobletes de dobletes a 4.35 ppm ($J = 4.0$ y 0.9 Hz) y 4.03 ppm ($J = 3.4$ y 0.9 Hz). El singlete atribuido al hidroxilo terciario se encuentra a 2.70 ppm.¹⁸¹ Por otro lado, el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ apenas varía respecto al del compuesto tetrasililado **81**.

En IR, se observa una banda doble a 3434 cm^{-1} (ancha) y 3577 cm^{-1} (aguda) atribuida a la vibración de tensión O-H asociada y libre, respectivamente, de los grupos hidroxilos de la molécula. La tensión N-C=O característica de β -lactama se mantiene a 1749 cm^{-1} .

Por último, su espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) presenta los picos m/z apropiados: 816 (M+H)^+ , 838 (M+Na)^+ , 1631 (2M+H)^+ y 1653 (2M+Na)^+ ; sin

¹⁸¹ Los protones del metileno C-3 del alcohol **82** aparecen como un sistema AB casi degenerado, $\delta_{2.98}$ y 2.89 ($\Delta\delta_{3,3'} = 0.09$ ppm), prácticamente al mismo desplazamiento químico que en el caso de su análogo sililado **81**, $\delta_{2.97}$ y 2.92 ($\Delta\delta_{3,3'} = 0.05$ ppm). Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{\text{H-3}} - \delta_{\text{H-3'}}$.

registrarse la formación del catión (M+73)⁺ característico de los compuestos que contienen un grupo TMS.¹⁸²

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre los protones H-6ec y H-8ec ($J_w = 1.0$ Hz), y de un NOE entre los protones H-5ax y H-9ax (en disposición 1,3-diaxial), nos permite deducir que la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexano de **82** es la de una silla ⁴C₇, igual a la observada para el caso del compuesto tetrasililado **81** (Figura 4.54).¹⁸³

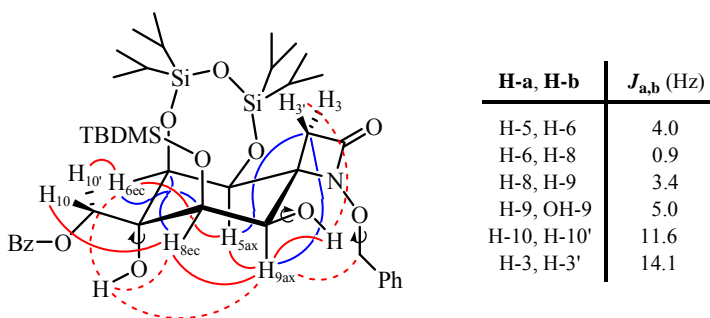


Figura 4.54. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos del alcohol **82**.

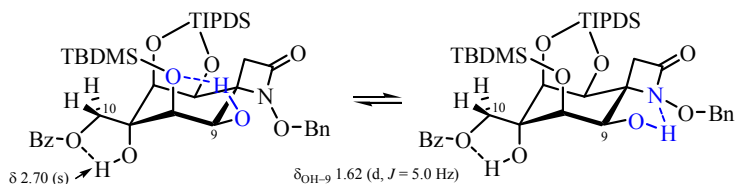
La constante de acoplamiento de 5.0 Hz entre el protón del hidroxilo secundario y el protón H-9, además de confirmar la regioquímica de la desprotección,¹⁸⁴ apuntaría a que el OH-9 se encuentra libre o participando en un equilibrio conformacional entre dos isómeros de enlaces de hidrógeno como el

¹⁸² En los espectros *LRMS* (*API-ES*⁺) de todos los productos que contienen un grupo TMS recogidos en esta Memoria aparece el pico (M+73)⁺.

¹⁸³ Las correlaciones de HMBC a tres enlaces de los protones H-5ax y H-9ax con el metileno C-3, del protón H-6ec con los carbonos C-8 y C-4, y de H-8ec con C-6 y C-4, estarían de acuerdo con la conformación ⁴C₇ propuesta para el anillo de seis miembros. Por otra parte, los modelos moleculares tipo *Dreiding* del alcohol **82** sugieren que la conformación más estable para el anillo de trioxadisilepano formado por el grupo protector TIPDS es un bote ^{0(5),Si-O(6)}B.

¹⁸⁴ El OH-9 da lugar a un NOE intenso con H-9ax y dos de menor intensidad con el protón *pro-R** (H-3') de la β-lactama y H-8ec.

mostrado en la Esquema 4.35. Sin embargo, el bajo desplazamiento químico para la resonancia hidroxílica (1.62 ppm) parece respaldar más la primera opción.



Esquema 4.35. Enlaces de hidrógeno intramoleculares propuestos para el alcohol **82**.

Por otra parte, los NOEs observados para los protones del metileno C-10 con H-6ec, H-8ec y el grupo TIPDS, junto con el hecho de que presenten ninguno con el hidroxilo terciario, sugiere que la cadena de hidroximetilo ecuatorial sobre C-7 orienta dichos protones mayoritariamente por la cara α de la molécula.¹⁸⁵

Por lo que se refiere a la γ -lactona **83**, su elucidación estructural se realizó en base a sus datos espectroscópicos (Figura 4.55).¹⁸⁶

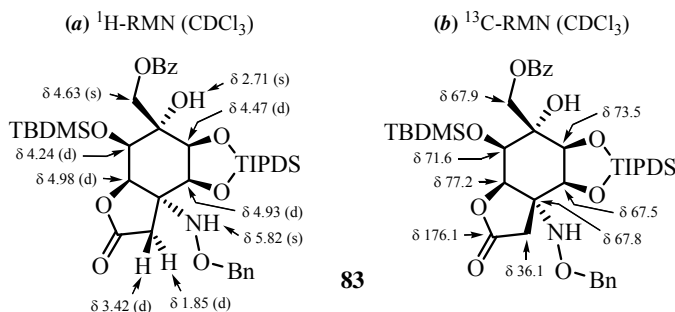


Figura 4.55. Selección de datos espectroscópicos de la γ -lactona **83**.

¹⁸⁵ La orientación del sustituyente sobre C-7 podría estar fijada por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular O7-H...O10.

¹⁸⁶ La asignación de las señales de RMN de la γ -lactona **83** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

En ^1H -RMN, el singlete observado a 5.42 ppm se asignó al NH de la *N*-benciloxiamina, mientras que el singlete atribuido al hidroxilo terciario aparece a 2.71 ppm. Los dobletes aparentes centrados a 3.42 y 1.85 ppm corresponden al sistema *AB* ($J_{AB} = 16.9$ Hz) constituido por los protones metilénicos de la γ -lactona, H-4 y H-4'.¹⁸⁷ Los dos dobletes que aparecen especialmente desapantallados a 4.98 ppm ($J = 5.3$ Hz) y 4.93 ppm ($J = 4.6$ Hz) se asignaron a los respectivos protones H-1 y H-6, mientras que los protones H-7 y H-9 se muestran como dos dobletes a 4.47 ppm ($J = 4.6$ Hz) y 4.24 ppm ($J = 5.3$ Hz), respectivamente.

En ^{13}C -RMN, la señal asignada al carbono carboxílico de la γ -lactona aparece a 176.1 ppm¹⁸⁸ y el carbono C-1 que soporta el oxígeno lactónico O-2 se encuentra a 77.2 ppm. En IR, la banda ancha a 3397 cm^{-1} , que contiene un hombro agudo 3568 cm^{-1} , fue atribuida a la vibración de tensión de los enlaces O-H y N-H, mientras que la observada a 1760 cm^{-1} se asignó a la tensión C=O de la γ -lactona.¹⁸⁹ Por último, en el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) aparece el mismo pico molecular m/z 816 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ que en el caso de su isómero **82**.

Tanto la conformación mayoritaria de la γ -lactona **83** en disolución, como su estereoquímica relativa, se determinaron mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento y experimentos NOESY (Figura 4.56).

¹⁸⁷ Como cabe esperar, la constante de acoplamiento *geminal* de los protones del metileno en α al grupo carbonilo de la γ -lactona **83** ($J_{4,4'} = 16.9$ Hz) es mayor que la observada para los protones metilénicos de la β -lactama **82** ($J_{3,3'} = 14.1$ Hz). El aumento de tamaño del heterociclo (de cuatro a cinco miembros), disminuye el carácter *s* del carbono metilénico y el ángulo de enlace H-C-H se aproxima al valor tetraédrico.

¹⁸⁸ La señal asignada al carbono carboxílico tipo éster de la γ -lactona **83** (δ 176.1) aparece más desapantallada que la correspondiente al carbono carboxílico tipo amida de la β -lactama **82** (δ 168.4).

¹⁸⁹ Como suele ser habitual, la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace C=O de la γ -lactona **83** (1760 cm^{-1}) aparece a mayor frecuencia que la correspondiente a la tensión C=O de la β -lactama **82** (1749 cm^{-1}).

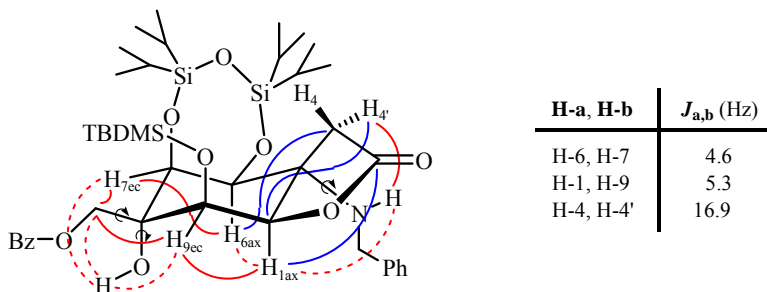


Figura 4.56. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la γ -lactona **83**.

A pesar de no observarse J_w en el $^1\text{H-RMN}$,¹⁹⁰ en el experimento COSY se aprecia un pequeño acoplamiento a larga distancia entre los protones H-7 y H-9 que implicaría su disposición ecuatorial (además, ambos dan lugar a NOEs con el metileno C-10). Los NOEs que presenta el protón de la amina con H-4' (*pro-S**) y, en menor medida, con H-1ax indica que estos se encuentran situados por la misma cara de la molécula (cara β). Según estos datos, la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexano sería la de una silla $^5\text{C}_8$,¹⁹¹ ligeramente distorsionada por su fusión *cis* con el anillo de cinco miembros, en la que el oxígeno sobre C-1(R^*) está en ecuatorial y la amina de C-5(R^*) en pseudoecuatorial (Figura 4.56).¹⁹²

De igual forma, el anillo de γ -lactona posee una conformación tipo sobre E_3 , donde el protón H-4 (*pro-R**) se encuentra orientado en pseudoaxial por la cara α de la molécula, ya que no se observa ningún NOE con este protón,

¹⁹⁰ Los protones del anillo ciclohexánico sólo presentan constantes de acoplamiento tipo *gauche* ($J_{1,9} = 5.3$ Hz y $J_{6,7} = 4.6$ Hz).

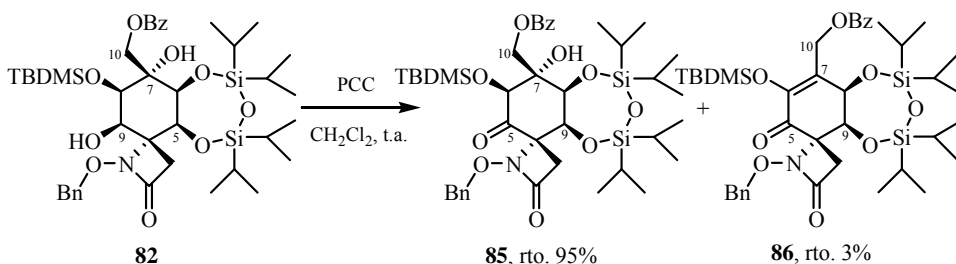
¹⁹¹ De acuerdo con la numeración establecida para los compuestos **82** y **83** (ver el apartado de *Nomenclatura*), una conformación tipo silla $^5\text{C}_8$ para el anillo de ciclohexano de la γ -lactona **83** equivale a una silla $^4\text{C}_7$ para el mencionado anillo en la β -lactama **82**.

¹⁹² Las correlaciones a tres enlaces observadas en HMBC entre el protón H-1ax y el carbono carboxílico C-3, de H-9ax con el metileno C-4, de H-7ec con C-9 y de H-9ec con C-7, estarían de acuerdo con la conformación propuesta para **83**.

mientras que H-4' (*pro-S**) se dispone pseudoequatorialmente por la cara contraria (la señal de correlación HMBC a tres enlaces que presenta con el carbono C-1 así lo indica). La proximidad espacial de H-4 a las nubes electrónicas de los oxígenos axiales de C-7 y C-9 explicaría su desplazamiento a campo tan inusualmente bajo (3.42 ppm), máxime si se compara con H-4' (1.85 ppm).

4.3.2.2.3. Oxidación del Alcohol **82**

La reacción de oxidación del alcohol **82** se realizó con clorocromato de piridinio (PCC)¹⁹³ en CH₂Cl₂. Después de 20 horas a temperatura ambiente, el aislamiento y purificación de los productos condujo a la cetona **85** como un sólido blanco con un 95% de rendimiento. Además, se aisló como producto secundario la cetona α,β-insaturada **86** con un 3% de rendimiento (Esquema 4.36).



Esquema 4.36. Reacción de oxidación del alcohol **82**.

La cetona α,β-insaturada **86** se produce por la deshidratación del alcohol terciario de **85**, debido al medio ligeramente ácido que proporciona la PCC. Sin embargo, es importante señalar que en estas condiciones no se observó la epimerización de la posición C-6, ni cambios en la regioquímica, de la aciloína sililada **85**.¹⁹⁴

¹⁹³ (a) Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Synthesis* **1982**, 245-258. (b) Corey, E.J.; Suggs, J.W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.

¹⁹⁴ La α-hidroxicetona sililada **85** es estable y puede ser almacenada en estado sólido, bajo

La asignación estructural de la cetona **85** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4.57).¹⁹⁵

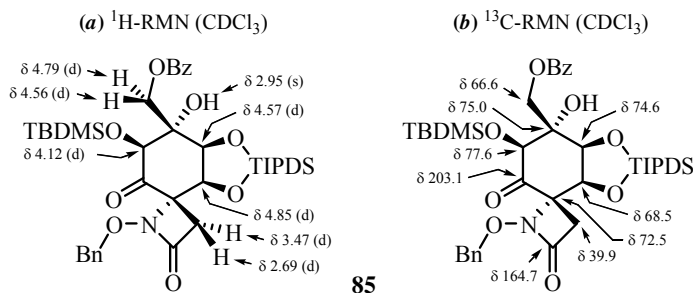


Figura 4.57. Selección de datos espectroscópicos de la cetona **85**.

En ¹H-RMN, las señales que aparecen como un doblete a 4.12 ppm ($J = 1.3$ Hz), un doblete de dobletes a 4.57 ppm ($J = 4.2$ y 1.3 Hz) y otro doblete a 4.85 ppm ($J = 4.2$ Hz) se asignaron a los protones H-6, H-8 y H-9, respectivamente. El singlete situado a 2.95 ppm corresponde al único hidroxilo de la molécula. Los protones metilénicos de la β-lactama se muestran como dos dobletes aparentes (sistema AB, $J_{AB} = 13.5$ Hz) centrados a 3.47 ppm (H-3) y 2.69 ppm (H-3').^{196,197} En el espectro de ¹³C-RMN aparece una señal nueva a 203.1 ppm que se asignó al carbono carbonílico C-5 de la cetona.

En IR, la banda de absorción que aparece ensanchada a 1725 cm⁻¹ se

atmósfera de argón en el refrigerador (4 °C), durante semanas.

¹⁹⁵ La asignación de las señales de RMN de la cetona **85** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

¹⁹⁶ Como consecuencia de la oxidación de C-5, la diferencia de desplazamiento químico entre los protones β-lactámicos (H-3 y H-3') en la cetona **85** (δ 3.47 y 2.69), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.78$ ppm, es considerablemente mayor que la observada para el alcohol de partida **82** (δ 2.98 y 2.89), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.09$ ppm. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{H-3} - \delta_{H-3'}$.

¹⁹⁷ La asignación de los protones de la β-lactama está apoyada en las correlaciones de HMBC a tres enlaces de H-3' con el carbonilo C-5 y de H-3 con C-9. En general, los protones diastereotópicos H-3(*pro-S**) y H-3'(*pro-R**) de todas las ciclohexano-β-lactamas sintetizadas en esta Memoria presentan correlaciones de HMBC a tres enlaces más intensas con aquellos carbonos del ciclohexano con los que están eclipsados (siendo su ángulo diedro de 0°).

asignó a la tensión de enlace C=O atribuible al carbonilo generado en C-5 (junto a la perteneciente al grupo benzoato), mientras que la banda de tensión N-C=O característica de β-lactama se encuentra a 1763 cm⁻¹. Además, se observa una banda doble a 3398 cm⁻¹ (ancha) y 3557 cm⁻¹ (aguda) atribuida a la vibración de tensión O-H asociada y libre, respectivamente. Por último, el espectro de masas LRMS (API-ES⁺) presenta los picos *m/z* apropiados: 814 (M+H)⁺, 836 (M+Na)⁺ y 1650 (2M+Na)⁺.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre los protones H-6 y H-8 ($J_w = 1.3$ Hz) evidencia su disposición ecuatorial y, por ende, que la conformación mayoritaria de la ciclohexanona **85** es una silla ⁴C₇ (Figura 4.58).¹⁹⁸ Por otra parte, que los protones del metileno C-10 y el grupo hidroxilo sólo den lugar a NOEs con los protones H-6ec y H-8ec, y no entre ellos, sugiere que la cadena de hidroximetilo ecuatorial sobre C-7 orienta el oxígeno acilado por la cara β de la molécula.¹⁹⁹

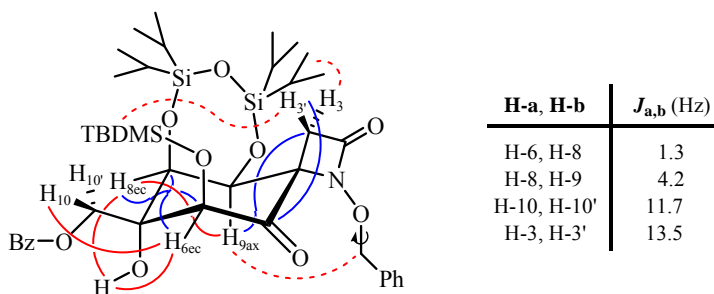


Figura 4.58. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la cetona **85**.

¹⁹⁸ Las correlaciones de HMBC a tres enlaces del protón H-9ax con el metileno β-lactámico C-3, de H-6ec con los carbonos C-8 y C-4, y de H-8ec con C-6 y C-4, estarían de acuerdo con la conformación ⁴C₇ propuesta. Por otro lado, los modelos moleculares tipo *Dreiding* de la cetona **85** sugieren que la conformación más estable para el anillo de trioxadisilepano formado por el grupo protector TIPDS es un bote ^{O(5),Si-O(6)}B.

¹⁹⁹ La conformación de la cadena de hidroximetilo puede estar fijada por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular O7-H···O10.

Los datos espectroscópicos más representativos de la enona **86** aparecen indicados en la Figura 4.59. En el espectro de ^1H -RMN se observa la desaparición de la señal correspondiente al grupo hidroxilo de **85**. Las señales asignadas a H-8 y al metileno C-10 se han desplazado a campo bajo apareciendo como un doblete a 5.23 ppm ($J = 3.9$ Hz) y un sistema *AB* a 5.48 y 4.83 ppm ($J_{AB} = 13.1$ Hz), respectivamente. En ^{13}C -RMN, la señal a 146.5 se asignó al nuevo carbono olefínico C-6 y el carbono carbonílico aparece a 190.8 ppm como corresponde a una cetona conjugada. En IR, se aprecian tres bandas de tensión $\text{C}=\text{O}$ atribuidas a la cetona α,β -insaturada (1697 cm^{-1}), el benzoato (1727 cm^{-1}) y la β -lactama (1790 cm^{-1}). En el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) aparece el pico m/z 796 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

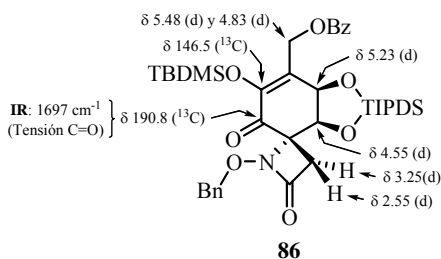
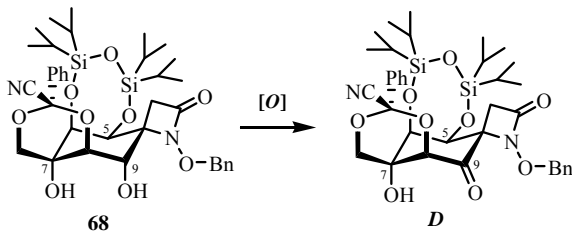


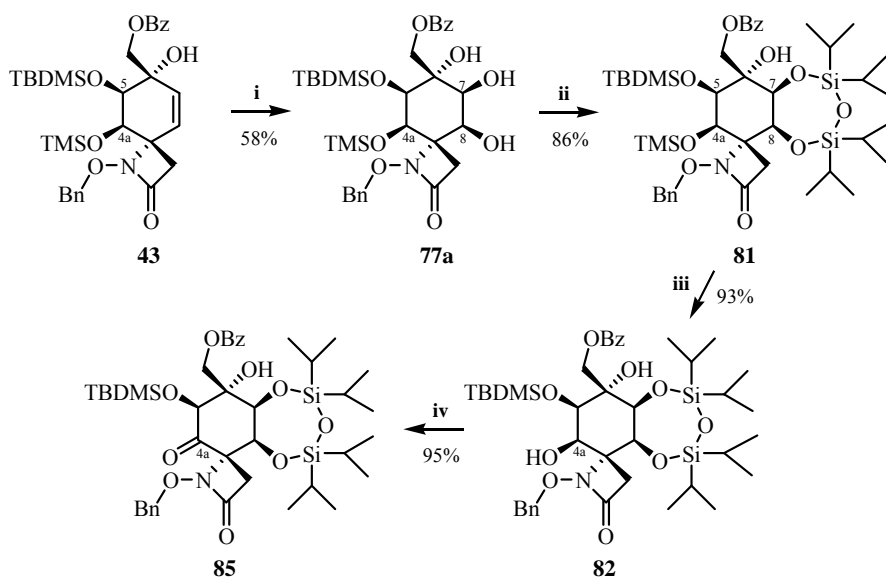
Figura 4.59. Selección de datos espectroscópicos de la cetona α,β -insaturada **86**.

En resumen, se ha conseguido preparar regio- y estereoselectivamente la ciclohexanona-espiro- β -lactama **85** (estructura *D*)²⁰⁰ a partir de la ciclohexeno-

²⁰⁰ Alternativamente, ciclohexanona-espiro- β -lactamas, estructuras *D*, análogas a **85** también se podrán obtener vía: a) epoxidación diastereoselectiva de la ciclohexeno-espiro- β -lactama **44**; b) apertura intramolecular del epóxido por adición de cianuro; y c) oxidación a cetona del hidroxilo en C-9 del acetal generado.



espiro-β-lactama **43** (estructura **C**) mediante la siguiente secuencia sintética (Esquema 4.37): a) dihidroxilación diastereoselectiva catalizada por rutenio del alcohol alílico **43** dirigida por el grupo hidroxilo; b) protección simultánea del diol **77a** generado con el grupo TIPDS; c) desprotección selectiva del grupo sililo más lábil (TMS) en medio ácido del derivado tetrasililado **81**; y d) oxidación del alcohol **82** con PCC para dar lugar a la correspondiente cetona **85**. El rendimiento global del proceso desde **43** (4 etapas) fue del 44%.

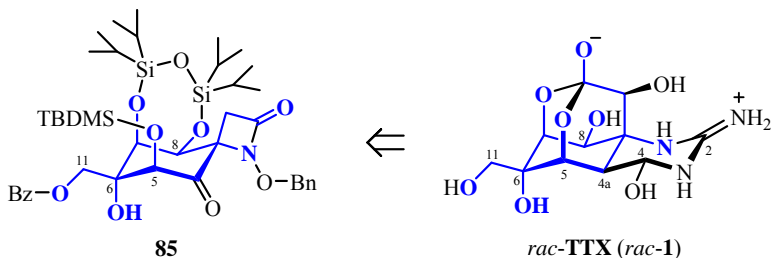


Clave: (numeración de acuerdo con TTX); **i**, $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, NaIO_4 , $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ [3:3:1], $0\text{ }^\circ\text{C}$; **ii**, TIPDSCl_2 , imidazol, DMF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ a t.a.; **iii**, HCl 1%, EtOH, t.a.; **iv**, PCC, CH_2Cl_2 , t.a.

Esquema 4.37. Esquema sintético de la ciclohexanona-espiro-β-lactama **85** (estructura **D**).

Desde un punto de vista sintético, la ciclohexanona-espiro-β-lactama **85** (estructura **D**) puede ser considerada como el precursor directo del *core* de la *rac*-TTX (*rac*-**1**), ya que su esqueleto carbonado contiene nueve de los once carbonos de *rac*-TTX y presenta la cadena de hidroximetilo de C-6, el nitrógeno N-1 y las posiciones oxigenadas C-5, C-6, C-7 y C-8, con la estereoquímica

correcta (Esquema 4.38). Además, posee la funcionalidad adecuada para incorporar los carbonos C-4 y C-2 que le faltan.



Esquema 4.38. Relación estructural entre *rac*-TTX (*rac*-1) y la cetona **85** (en color azul se muestra su esqueleto común).

En resumen, a lo largo de este capítulo se ha estudiado la funcionalización de las futuras posiciones C-4a y C-5 de TTX, mediante reacciones de oxidación del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de una serie de estructuras **B** y **C** seleccionadas.

Así, la dihidroxilación catalizada por OsO_4 de la enonas **8,10** (estructuras **B**), se produce de forma totalmente diastereoselectiva por cara su menos impedida estéricamente, sin al nitrógeno N-1, obteniéndose los correspondientes *cis*-1,2-dioles **49,50** con rendimientos moderados.

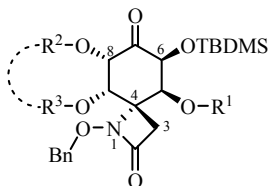
En cuanto a la dihidroxilación catalizada por RuO_4 ($\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$) de la estructura **C** tipo cianhidrina **18** (considerada como un precursor de 6-*epi*-TTX), ésta tiene lugar diastereoselectivamente por la cara β de la molécula, menos impedida y anti al oxígeno alílico de la cianhidrina C-7, generando el *cis*-1,2-diol **55b** como producto mayoritario (en una proporción 10:1 respecto a su diastereoisómero **55a**).

En el caso de las estructuras **C** tipo hidroximetil-carbinol **33-44** han sido dos los procesos estudiados, por un lado, la epoxidación con TBHP catalizada

por $VO(acac)_2$, y por otro, la dihidroxilación catalizada por rutenio ($RuCl_3/NaIO_4$). Así, por ejemplo, mientras que la epoxidación de los alcoholes alílicos **43,44**, dirigida por el grupo hidroxilo de C-7 por la cara β de la molécula, conduce de forma totalmente diastereoselectiva a los correspondientes cis-epoxi-alcoholes **64,65**; la dihidroxilación de sus respectivos dobles enlaces da lugar a los cis-1,2-dioles anti al hidroxilo alílico **77a,80a** con una diastereoselectividad moderada (anti/sin, de 2:1 a 6:1).

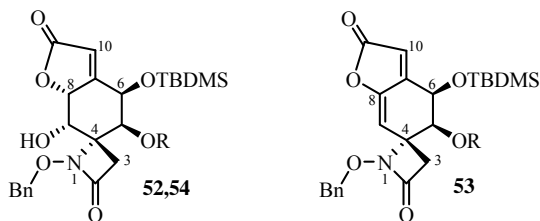
La oxidación del alcohol secundario sobre C-4a (numeración TTX) del diol **77a**, o alternativamente del alcohol **68** (obtenido por la apertura intramolecular del epóxido **65**), puede proporcionar la deseada ciclohexanona-espiro- β -lactama, estructura **D**, siguiente intermedio a sintetizar de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema A, apartado de Objetivos).

Finalmente, mediante una secuencia de cuatro etapas que implica: la dihidroxilación diastereoselectiva de la estructura **C** tipo hidroximetil-carbinol **43**, bis-sililación del diol generado **77a**, desprotección selectiva del grupo TMS del derivado tetrasililado **81** y oxidación del correspondiente alcohol **82** a cetona; se ha conseguido preparar la aciloína **85**, estructura **D** que presenta los grupos oxigenados de las posiciones C-5, C-7 y C-8 de TTX con la estereoquímica adecuada (anti al nitrógeno N-1) y un grupo carbonilo en C-4a que permitirá la incorporación del carbono C-4 que falta para completar el core de la rac-TTX.

4.4. Anexo: Datos Espectroscópicos de las Estructuras *D* Sintetizadas²⁰¹Tabla 4.7. Datos espectroscópicos de las 7-ciclohexanonas **49-51**.

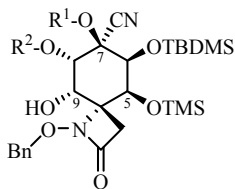
		49 R ¹ = R ² = R ³ = H	50 R ¹ = TMS R ² = R ³ = H	51 R ¹ = H R ² ---R ³ = C(CH ₃) ₂
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.36 / 2.45 (AB: 14.3)	3.46 / 2.38 (AB: 13.7)	3.45 / 2.45 (AB: 14.2)
	H-5	4.37 (m)	4.44 (d: 3.2)	4.35 (dd: 5.9, 2.7)
	H-6	4.41 (d: 3.3)	4.26 (d: 3.2)	4.39 (d: 2.7)
	H-8	4.68 (dd: 4.3, 3.6)	4.74 (dd: 3.7, 3.5)	4.83 (d: 5.3)
	H-9	4.22 (dd: 3.6, 1.8)	4.17 (dd: 3.7, 1.7)	4.45 (d: 5.3)
	OCH₂Ph	5.11 / 5.05 (AB: 10.6)	5.11 / 5.05 (AB: 10.1)	5.05 / 5.02 (AB: 11.5)
	OH-5	2.17 (m)	---	2.58 (d: 5.9)
	OH-8	3.48 (d: 4.3)	3.52 (d: 3.5)	---
	OH-9	2.73 (d: 1.8)	2.74 (d: 1.7)	---
¹³ C-RMN: δ	C-2	166.1	165.3	165.8
	C-3	37.5	37.5	39.4
	C-4	67.4	67.6	65.4
	C-5	65.7	66.9	66.1
	C-6	76.4	77.8	79.0
	C-7	204.8	205.7	203.6
	C-8	72.2	72.1	77.7
	C-9	75.5	75.4	79.8
IR: ν	N-C=O	1761	1761	1764
	C=O	1740	1740	1739
	O-H	3435	3435	3434
Conformación	⁴ C ₇	⁴ C ₇	⁴ C ₇ ⇌ ⁶ H ₅	

Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).²⁰¹ Siempre que no se indique lo contrario, los datos de RMN recogidos en las siguientes tablas (4.7-4.22) corresponden a espectros registrados empleando CDCl₃ como disolvente.

Tabla 4.8. Datos espectroscópicos de las butenolidas **52-54**.


		52 R = TMS	54 R = H	53 R = TMS
$^1\text{H-RMIN: } \delta (J)$	H-3 / H-3'	3.46 / 2.31 (AB: 13.8)	3.29 / 2.37 (AB: 14.3)	3.42 / 2.47 (AB: 13.9)
	H-5	4.28 (d: 3.2)	4.27 (dd: 7.4, 3.7)	3.97 (d: 2.7)
	H-6	4.76 (d: 3.2)	4.94 (d: 3.7)	4.72 (d: 2.7)
	H-8	5.09 (dd: 3.4, 1.7)	5.06 (dd: 3.4, 1.7)	---
	H-9	4.31 (dd: 3.4, 2.9)	4.37 (dd: 3.4, 3.2)	4.98 (d: 1.8)
	OCH₂Ph	5.08 / 5.03 (AB: 10.4)	5.09 / 5.06 (AB: 10.6)	4.98 / 4.88 (AB: 11.7)
	H-10	5.98 (d: 1.7)	5.99 (d: 1.7)	5.92 (d: 1.8)
	OH-5	---	2.82 (s*)	---
	OH-9	2.37 (d: 2.9)	2.29 (s*)	---
$^{13}\text{C-RMIN: } \delta$	C-2	165.1	164.3	
	C-3	37.6	37.4	
	C-4	66.9	65.6	
	C-5	67.1	67.1	
	C-6	69.5	68.2	
	C-7	135.2	135.0	
	C-8	78.6	78.8	
	C-9	72.7	72.4	
	C-10	115.8	116.7	
	OCH₂Ph	78.8	79.0	
IR: ν	N-C=O	1779	1779	
	C=O	1747	1745	
	O-H	3435	3420	
Conformación	$^4\text{C}_7$	$^4\text{C}_7$		

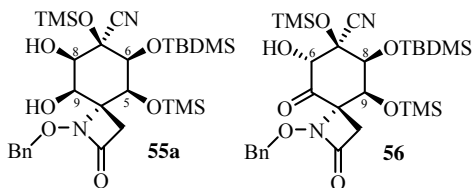
 * = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm^{-1}).

Tabla 4.9. Datos espectroscópicos de las cianhidrinas **55b**, **57** y **58**.

		55b R ¹ = TMS R ² = H	57 ^(a) R ¹ = H R ² = TMS	58 ^(a) R ¹ = R ² = H
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.27 / 2.15 (AB: 14.0)	3.24 / 2.41 (AB: 13.5)	3.24 / 2.35 (AB: 13.5)
	H-5	4.74 (d: 2.1)	4.83 (m)	4.83 (d: 2.4)
	H-6	4.10 (d: 2.1)	4.28 (d: 2.4)	4.28 (d: 2.4)
	H-8	3.83 (dd: 7.5, 3.5)	4.07 (d: 2.9)	4.00 (s*)
	H-9	3.92 (dd: 3.5, 2.4)	4.14 (dd: 2.9, 1.9)	4.17 (t: 2.8)
	OCH₂Ph	5.20 / 5.02 (AB: 10.1)	5.27 / 5.04 (AB: 10.1)	5.27 / 5.07 (AB: 10.2)
	OH-8	3.29 (d: 7.5)	---	5.08 (s*)
	OH-9	3.01 (d: 2.4)	4.83 (m)	4.71 (d: 2.4)
	OH-7	---	5.90 (s)	5.82 (s)
¹³ C-RMN: δ	C-2	166.0	165.5	165.7
	C-3	38.6	38.9	38.9
	C-4	68.8	69.3	69.5
	C-5	65.2	66.4	66.6
	C-6	78.9	79.1	78.7
	C-7	73.9	72.5	72.5
	C-8	70.9	72.9	71.2
	C-9	74.8	76.1	75.8
	CN	119.3	120.5	120.7
	OCH₂Ph	78.7	79.0	79.1
IR: ν	N-C=O	1761	1758	1759
	C≡N	2152	2245	2236
	O-H	3434	3557 / 3369	3463
Conformación	⁴ C ₇	⁴ C ₇	⁴ C ₇	

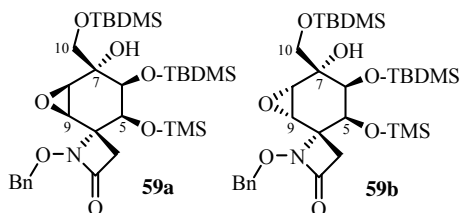
^(a) ¹H- y ¹³C-RMN (CO(CD₃)₂); * = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

Tabla 4.10. Datos espectroscópicos de las cianhidrinas **55a** y **56**.



		55a	56	
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	2.98 / 2.71 (AB: 13.2)	3.46 / 2.48 (AB: 13.2)	H-3 / H-3'
	H-5	4.29 (d: 2.4)	4.62 (d: 2.4)	H-9
	H-6	4.14 (dd: 2.4, 2.2)	4.27 (d: 2.4)	H-8
	H-8	4.04 (ddd: 9.7, 3.2, 2.2)	4.74 (d: 4.7)	H-6
	H-9	3.71 (dd: 8.8, 3.2)	---	---
	OCH₂Ph	5.19 / 5.03 (AB: 11.2)	5.21 / 5.16 (AB: 10.8)	OCH₂Ph
	OH-8	3.70 (d: 9.7)	3.79 (d: 4.7)	OH-6
	OH-9	2.30 (d: 8.8)	---	---
¹³ C-RMN: δ	C-2	165.3	162.6	
	C-3	34.0	39.2	
	C-4	...	72.9	
	C-5	...	202.4	
	C-6	...	76.5	
	C-7	...	75.8	
	C-8	...	78.4	
	C-9	...	66.5	
	CN	118.6	117.0	
	OCH₂Ph	...	79.5	
IR: ν	N-C=O	1758	1768	
	C≡N	2156	2111	
	C=O	---	1734	
	O-H	3446	3449	
Conformación	⁴ C ₇	⁴ C ₇		

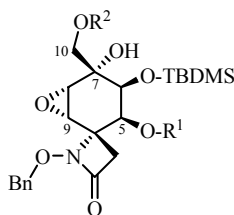
Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

Tabla 4.11. Datos espectroscópicos de los epóxidos **59a** y **59b**.

		59a ^(a)	59b
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.10 / 2.60 (AB: 14.4)	3.17 / 2.39 (AB: 13.7)
	H-5	4.32 (d: 2.2)	4.40 (d: 1.5)
	H-6	3.65 (m)	3.64 (t: 1.5)
	H-8	2.77 (dd: 3.5, 1.7)	3.26 (dd: 3.6, 1.5)
	H-9	2.62 (d: 3.5)	3.38 (d: 3.6)
	H-10 / H-10'	3.91 / 3.51 (AB: 9.9)	3.80 / 3.60 (AB: 10.0)
	OCH₂Ph	5.05 / 4.91 (AB: 11.7)	5.11 / 5.07 (AB: 11.7)
	OH-7	3.02 (s)	3.00 (s)
¹³ C-RMN: δ	C-2	166.7	164.4
	C-3	38.1	38.5
	C-4	64.5	66.5
	C-5	66.2	64.4
	C-6	76.5	78.2
	C-7	71.6	71.8
	C-8	55.2	56.2
	C-9	56.3	59.2
	C-10	66.3	66.6
	Conformación	⁶ H ₅	⁶ H ₅

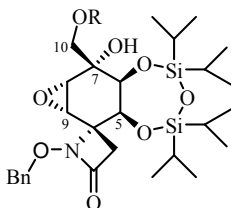
Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

^(a) Señales de los espectros de RMN de la mezcla [4:1] de los epóxidos **59a** y **59b**, respectivamente, asignadas al primero.

Tabla 4.12. Datos espectroscópicos de los epóxidos **59b**, **60**, **64** y **66**.


		59b R ¹ = TMS R ² = TBDMS	60 R ¹ = TMS R ² = H	64 R ¹ = TMS R ² = Bz	66 R ¹ = R ² = H
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.17 / 2.39 (AB: 13.7)	3.19 / 2.41 (AB: 13.7)	3.23 / 2.44 (AB: 13.7)	3.23 / 2.50 (AB: 14.2)
	H-5	4.40 (d: 1.5)	4.27 (d: 1.5)	4.40 (d: 1.5)	3.94 (s*)
	H-6	3.64 (t: 1.5)	3.62 (t: 1.5)	3.80 (t: 1.5)	3.72 (m)
	H-8	3.26 (dd: 3.6, 1.5)	3.44 (dd: 3.7, 1.5)	3.45 (dd: 3.7, 1.5)	3.49 (dd: 3.7, 1.3)
	H-9	3.38 (d: 3.6)	3.48 (d: 3.7)	3.49 (d: 3.7)	3.53 (d: 3.7)
	H-10 / H-10'	3.80 / 3.60 (AB: 10.0)	3.75 / 3.67 (AB: 11.5)	4.63 / 4.45 (AB: 11.6)	3.72 (m)
	OCH₂Ph	5.09 (s)	5.10 / 5.05 (AB: 10.5)	5.10 / 5.07 (AB: 11.1)	5.05 (s)
	OH-7	3.00 (s)	2.80 (s*)	2.78 (s*)	2.71 (s*)
	OH-10	---	2.28 (m)	---	2.30 (m) OH-5: 1.89 (s*)
¹³ C-RMN: δ	C-2	164.4	164.1	166.5	165.8
	C-3	38.5	38.6	38.7	38.5
	C-4	66.5	...	66.0	...
	C-5	64.4	...	63.8	...
	C-6	78.2	...	77.9	...
	C-7	71.8	...	71.4	...
	C-8	56.2	56.3	56.1	55.8
	C-9	59.2	61.1	60.6	60.6
	C-10	66.6	...	67.1	...
	OCH₂Ph	78.7	...	78.9	...
IR: ν	N-C=O	1766	1763	1766	1762
	O-H	3467	3435	3433	3435
Conformación	⁶ H ₅	⁶ H ₅	⁶ H ₅	⁶ H ₅	

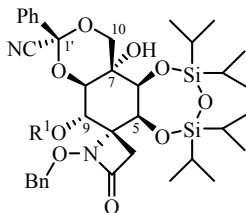
 * = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

Tabla 4.13. Datos espectroscópicos de los epóxidos **61-63** y **65**.

		61 [1:1] <i>epi-61</i> R = COCH(O ₂ t-Bu)PMP	62 R = COCOPMP	63 R = H	65 ^(a) R = Bz	
¹ H-RMN: δ (J)	H-3/H-3'	3.12 / 2.44 (AB: 13.7)	3.11 / 2.43 (AB: 13.7)	3.14 / 2.47 (AB: 13.7)	3.12 / 2.46 (AB: 13.8)	3.08 / 2.68 (AB: 13.5)
	H-5	4.53 (d: 2.3)	4.51 (d: 2.0)	4.50 (d: 2.1)	4.43 (d: 2.3)	4.88 (d: 2.4)
	H-6	4.14 (dd: 2.3, 1.3)	4.09 (dd: 2.0, 1.3)	4.19 (dd: 2.1, 0.7)	4.12 (dd: 2.3, 1.2)	4.37 (dd: 2.4, 1.3)
	H-8	3.45 (dd: 3.7, 1.3)	3.28 (dd: 3.7, 1.3)	3.48 (s)	3.55 (dd: 3.8, 1.2)	3.64 (dd: 3.7, 1.3)
	H-9	3.41 (d: 3.7)	3.39 (d: 3.7)	3.48 (s)	3.51 (d: 3.8)	3.71 (d: 3.7)
	H-10/H-10'	4.54 / 4.29 (AB: 11.7)	4.52 / 4.36 (AB: 11.7)	4.67 / 4.54 (AB: 11.8)	3.88-3.66 (m)	4.59 / 4.54 (AB: 11.5)
	OCH₂Ph	5.10 / 5.02 (AB: 10.9)	5.09 / 5.01 (AB: 10.9)	5.11 / 5.01 (AB: 11.0)	5.12 / 5.02 (AB: 11.1)	5.12 / 5.06 (AB: 10.9)
	OH-7	2.84 (s)	2.72 (s)	2.79 (s*)	2.70 (s*) OH-10 : 2.41 (m)	4.98 (s)
¹³ C-RMN: δ	C-2	163.9	163.8	165.2	163.9	164.4
	C-3		38.1	38.2	38.1	38.8
	C-4		65.6	65.4	65.5	66.6
	C-5	66.25	66.2	66.1	66.3	67.8
	C-6	76.6	76.4	76.5	77.4	78.5
	C-7	71.7	71.5	71.4	71.9	72.3
	C-8	54.7	54.6	54.8	55.7	56.2
	C-9	59.6	59.8	60.3	60.8	59.8
	C-10	66.8	66.5	66.9	65.6	68.7
	OCH₂Ph		78.7	78.8	78.8	79.2
	IR: ν	N-C=O	1760	1755	1762	1767
O-H		3398	3398	3434	3430	
Confor.		⁶ H ₅	⁶ H ₅	⁶ H ₅	⁶ H ₅	

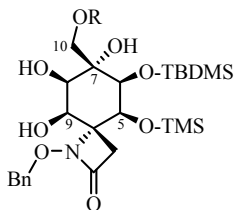
^(a) ¹H- y ¹³C-RMN (CO(CD₃)₂); * = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

Tabla 4.14. Datos espectroscópicos de los 1-cianoalquiliden acetales **68** y **70**.



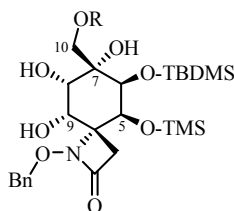
		68 R ¹ = H	70 R ¹ = CO-Im
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.10 / 2.33 (AB: 14.2)	3.29 / 2.61 (AB: 14.0)
	H-5	5.01 (d: 3.6)	5.07 (d: 3.2)
	H-6	4.52 (dd: 3.6, 1.4)	4.56 (d*: 3.2)
	H-8	4.40 (dd: 2.8, 1.4)	4.65 (s*)
	H-9	3.32 (t: 3.2)	5.55 (d: 2.0)
	H-10 / H-10'	4.21 / 4.11 (AB: 12.1)	4.33 / 4.18 (AB: 12.1)
	OCH₂Ph	5.18 / 5.08 (AB: 10.4)	5.07 / 4.97 (AB: 9.8)
	OH-7	3.95 (s)	5.90 (s*)
	OH-9	3.62 (d: 3.5)	---
¹³ C-RMN: δ	C-2	164.7	163.3
	C-3	37.3	37.5
	C-4	67.7	65.1
	C-5	65.8	66.6
	C-6	78.1	77.4
	C-7	65.6	65.4
	C-8	76.4	75.9
	C-9	76.7	79.5
	C-10	70.7	71.3
	CN	114.5	117.5
	C-1'	95.2	95.3
IR: ν	N-C=O	1748	...
	C≡N	2218	...
	O-H	3451	...
Conformación	⁴ C ₇ / ⁷ C ₁	⁴ C ₇ / ⁷ C ₁	

* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

Tabla 4.15. Datos espectroscópicos de los polialcoholes **71a**, **73a**, **74a**, **76a** y **77a**.

	71a ^(a) R = H	73a R = EOM	74a R = TBDMS	76a ^(b) R = CO ₂ Et	77a R = Bz	
¹ H-RMN: δ (J)	H-3/H-3'	2.91 / 2.67 (AB: 12.9)	2.91 / 2.66 (AB: 12.8)	2.89 / 2.65 (AB: 12.8)	2.90 / 2.66 (AB: 12.8)	2.93 / 2.68 (AB: 12.7)
	H-5	4.40 (d: 2.4)	4.43 (d: 2.4)	4.38 (d: 2.7)	4.39 (d: 2.5)	4.44 (d: 2.7)
	H-6	3.95 (dd: 2.4, 1.9)	3.95 (dd: 2.4, 2.0)	3.90 (dd: 2.7, 1.7)	3.99 (dd: 2.5, 1.9)	4.04 (dd: 2.7, 1.8)
	H-8	3.81 (dm: 10.5)	3.79 (ddd: 10.7, 3.6, 2.0)	3.77 (ddd: 10.7, 3.7, 1.7)	3.81 (ddd: 10.8, 3.7, 1.9)	3.89 (ddd: 10.7, 3.5, 1.8)
	H-9	4.10 (d: 3.4)	4.12 (s*)	4.13 (dd: 9.3, 3.7)	4.06 (m)	4.13 (dd: 9.5, 3.5)
	H-10/H-10'	4.04 / 3.74 (AB: 10.7)	3.92 (s)	4.04 / 3.64 (AB: 9.8)	4.52 / 4.42 (AB: 11.3)	4.82 / 4.67 (AB: 12.1)
	OCH₂Ph	5.29 / 5.09 (AB: 10.7)	5.31 / 5.10 (AB: 10.9)	5.30 / 5.10 (AB: 10.7)	5.29 / 5.08 (AB: 10.9)	5.30 / 5.10 (AB: 11.0)
	OH-7	1.27 (s*) + OH-10	3.68 (s)	2.95 (s)	2.90 (s)	3.28 (s)
	OH-8	3.60 (d: 10.5)	3.52 (d: 10.7)	3.42 (d: 10.7)	3.47 (d: 10.8)	3.57 (d: 10.7)
	OH-9	3.16 (s*)	2.53 (s*)	2.53 (d: 9.3)	2.48 (d: 9.3)	2.48 (d: 9.5)
¹³ C-RMN: δ	C-2	...	164.2	164.1	164.2	164.2
	C-3	...	34.2	34.2	34.1	34.1
	C-4	...	70.3	70.2	70.0	70.1
	C-5	...	67.1	67.3	67.0	67.0
	C-6	...	78.7	79.3	69.5	78.3
	C-7	...	71.6	71.8	72.3	72.6
	C-8	...	74.7	74.1	74.4	74.8
	C-9	...	66.5	66.6	66.2	66.2
	C-10	...	72.1	64.6	64.9	67.5
	OCH₂Ph	...	78.6	79.3	78.7	78.6
IR: ν	N-C=O	1750	1754	1755	1750	1747
	O-H	3435	3452	3458	3454	3452
Confor.	⁴ C ₇	⁴ C ₇	⁴ C ₇	⁴ C ₇	⁴ C ₇	

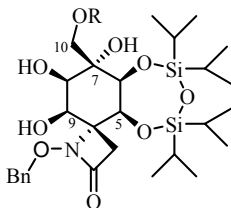
* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).^(a) Señales del espectro de ¹H-RMN de la mezcla [4:1] de los tetroles **71a** y **71b**, respectivamente, asignadas al primero. ^(b) Señales de los espectros de RMN de la mezcla [2:1] de los carbonatos **76a** y **76a'**, respectivamente, asignadas al primero.

Tabla 4.16. Datos espectroscópicos de los polialcoholes **71b**, **73b**, **74b**, **76b** y **77b**.


		74b R = TBDMS	77b R = Bz	71b ^(a) R = H	73b ^(b) R = EOM	76b R = CO ₂ Et
¹ H-RMN: δ (J)	H-3/H-3'	3.14 / 2.17 (AB: 13.5)	3.18 / 2.20 (AB: 13.5)	3.06 / 2.19 (AB: 13.7)	3.16 / 2.18 (AB: 13.3)	3.17 / 2.19 (AB: 13.5)
	H-5	4.64 (d: 2.7)	4.63 (d: 2.6)	4.63 (d: 2.9)	4.66 (d: 2.6)	4.61 (d: 2.6)
	H-6	3.90 (dd: 2.7)	4.08 (d: 2.6)	3.87 (d: 2.9)	...	4.02 (d: 2.6)
	H-8	3.80-3.65 (m)	3.82 (dd: 10.0, 3.4)	3.78-3.71 (m)
	H-9	3.98 (dd: 9.5, 3.7)	4.00 (dd: 10.2, 3.4)	4.01-3.93 (m)
	H-10/H-10'	3.91 / 3.73 (AB: 9.8)	5.04 / 4.43 (AB: 12.4)	4.60 / 4.29 (AB: 12.0)
	OCH₂Ph	5.20 / 5.14 (AB: 10.0)	5.21 / 5.13 (AB: 9.9)	5.18 / 5.12 (AB: 10.0)	5.22 / 5.15 (AB: 9.8)	5.20 / 5.13 (AB: 10.0)
	OH-7	3.50 (s)	4.74 (s*)
	OH-8	3.08 (d: 8.5)	3.00 (d*: 10.0)	...	2.92 (d: 9.1)	2.78 (d: 10.0)
	OH-9	3.80-3.65 (m)	4.13 (d: 10.2)
IR: ν	C-2	164.8	164.7	* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm ⁻¹).		
	C-3	38.5	38.4			
	C-4	69.3	69.3			
	C-5	64.4	64.1			
	C-6	75.8	75.0			
	C-7	77.9	80.0			
	C-8	66.6	66.2			
	C-9	78.3	78.5			
	C-10	64.0	67.3			
	OCH₂Ph	78.9	78.9			
	N-C=O	1740	1750			
O-H	3437	3401				
Confor.	⁴ C ₇	⁴ C ₇				

^(a) Señales del espectro de ¹H-RMN de la mezcla [4:1] de los tetroles **71a** y **71b**, respectivamente, asignadas a éste último.

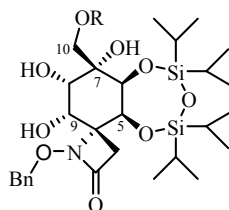
^(b) Señales del espectro de ¹H-RMN de la mezcla [3:2] de los acetales **73a** y **73b**, respectivamente, asignadas a éste último.

Tabla 4.17. Datos espectroscópicos de los trioles **78a-80a**.^(a)

		78a R = EOM	79a R = CO-PMB	80a R = Bz
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	2.87 / 2.79 (AB: 13.1)	2.84 / 2.80 (AB: 13.3)	2.89 / 2.83 (AB: 13.3)
	H-5	4.57 (d: 3.1)	4.51 (d: 3.0)	4.58 (d: 3.1)
	H-6	4.33 (dd: 3.1, 1.5)	4.29 (dd: 3.0, 1.5)	4.45 (dd: 3.1, 1.5)
	H-8	3.82 (dm: 9.9)	3.77 (m)	3.93 (dm: 10.6)
	H-9	4.03 (m)	4.00 (d: 3.1)	4.00 (d: 3.0)
	H-10 / H-10'	3.98 / 3.88 (AB: 11.0)	4.60 / 4.33 (AB: 11.7)	4.83 / 4.64 (AB: 12.1)
	OCH₂Ph	5.10 / 5.02 (AB: 11.3)	5.06 / 4.99 (AB: 11.2)	5.10 / 5.03 (AB: 11.3)
	OH-7	2.28 (s*)	2.87 (s*)	2.86 (s)
	OH-8	3.01 (d: 9.9)	2.97 (d: 9.7)	3.05 (d: 10.6)
	OH-9	3.69 (m)	2.56 (s*)	1.53 (s*)
¹³ C-RMN: δ	C-2	165.9	166.0	166.6
	C-3	34.3	34.2	34.8
	C-4	69.7	69.6	69.8
	C-5	69.1	68.9	68.8
	C-6	76.2	75.6	75.2
	C-7	76.2	72.6	74.9
	C-8	74.6	74.5	74.6
	C-9	66.0	65.7	66.1
	C-10	71.9	66.7	67.9
	IR: ν	N-C=O	1746	1747
O-H		3435	3435	3435
Conformación		⁴ C ₇	⁴ C ₇	⁴ C ₇

* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).^(a) Señales de los espectros de RMN para las correspondientes mezclas [11:2] de los trioles diastereoisómeros **78-80a** y **78-80b**, respectivamente, asignadas a los primeros.

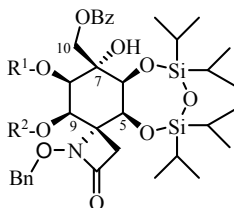
Tabla 4.18. Datos espectroscópicos de los trioles **78b-80b**.^(a)



	78b R = EOM	79b R = CO-PMB	80b R = Bz
H-3 / H-3'	3.09 / 2.19 (AB: 13.7)	3.03 / 2.06 (AB: 13.5)	3.03 / 1.96 (AB: 13.7)
H-5	4.90 (d: 3.3)	4.87 (d: 3.1)	4.96 (d: 3.2)
H-6	4.40 (d: 3.3)	4.40 (d: 3.1)	4.66 (d: 3.2)
H-8	...	3.56 (s*)	3.67 (s*)
H-9	...	4.06 (m)	4.19-4.12 (m)
H-10 / H-10'	...	4.78 / 4.08 (AB: 11.7)	4.89 / 4.28 (AB: 11.9)
OCH₂Ph	5.21 / 5.13 (AB: 10.6)	5.14 / 5.07 (AB: 10.4)	5.13 / 5.07 (AB: 10.2)

* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm^{-1}).

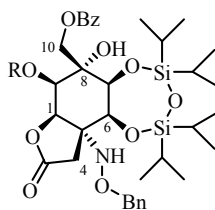
^(a) Señales de los espectros de ^1H -RMN de las correspondientes mezclas [11:2] de los trioles diastereoisómeros **78-80a** y **78-80b**, respectivamente, asignadas estos últimos.

Tabla 4.19. Datos espectroscópicos de los alcoholes **80a**, **81** y **82**.

		81 R ¹ = TBDMS R ² = TMS	82 R ¹ = TBDMS R ² = H	80a R ¹ = R ² = H
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	2.97 / 2.92 (AB: 13.1)	2.98 / 2.89 (AB: 14.1)	2.89 / 2.83 (AB: 13.3)
	H-5	4.68 (d: 3.9)	4.52 (d: 4.0)	4.58 (d: 3.1)
	H-6	4.38 (dd: 3.9, 1.0)	4.35 (dd: 4.0, 0.9)	4.45 (dd: 3.1, 1.5)
	H-8	3.99 (dd: 3.2, 1.0)	4.03 (dd: 3.4, 0.9)	3.93 (dm: 10.6)
	H-9	4.36 (d: 3.2)	3.86 (dd: 5.0, 3.4)	4.00 (d: 3.0)
	H-10 / H-10'	4.71 / 4.63 (AB: 11.6)	4.67 / 4.58 (AB: 11.6)	4.83 / 4.64 (AB: 12.1)
	OCH₂Ph	5.36 / 5.11 (AB: 10.2)	5.07 / 4.99 (AB: 11.4)	5.10 / 5.03 (AB: 11.3)
	OH-7	3.01 (s)	2.70 (s)	2.86 (s)
	OH-9	---	1.62 (d: 5.0)	1.53 (s*)
	OH-8	---	---	3.05 (d: 10.6)
¹³ C-RMN: δ	C-2	164.3	168.4	166.6
	C-3	34.8	34.8	34.8
	C-4	70.6	69.8	69.8
	C-5	69.2	68.8	68.8
	C-6	75.3	75.3	75.2
	C-7	74.8	74.8	74.9
	C-8	76.6	74.9	74.6
	C-9	67.4	66.1	66.1
	C-10	68.2	67.9	67.9
	OCH₂Ph	78.0	78.5	78.5
IR: ν	N-C=O	1743	1749	1747
	O-H	3577 / 3381	3434	3435
Conformación		⁴ C ₇	⁴ C ₇	⁴ C ₇

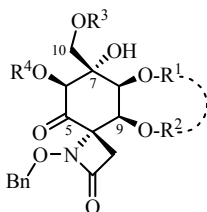
Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

Tabla 4.20. Datos espectroscópicos de las γ-lactonas **83** y **84**.



		83 R = TBDMS	84 R = H
¹ H-RMN: δ (J)	H-4 / H-4'	3.42 / 1.85 (AB: 16.9)	3.05 / 1.94 (AB: 17.8)
	H-6	4.93 (d: 4.6)	4.97 (d: 4.2)
	H-7	4.47 (d: 4.6)	4.56 (dd: 4.2, 1.1)
	H-9	4.24 (d: 5.3)	4.20 (ddd: 8.9, 4.8, 1.1)
	H-1	4.98 (d: 5.3)	4.93 (d: 4.8)
	H-10 / H-10'	4.63 (s)	4.87 / 4.73 (AB: 11.9)
	NCH₂Ph	4.82 / 4.73 (AB: 12.0)	4.81 / 4.73 (AB: 12.1)
	NH	5.82 (s)	5.72 (s)
	OH-8	2.71 (s)	3.30 (s)
	OH-9	---	3.76 (d: 8.9)
¹³ C-RMN: δ	C-1	77.2	78.0
	C-3	176.1	175.8
	C-4	36.1	36.5
	C-5	67.8	67.8
	C-6	67.5	67.6
	C-7	73.5	74.0
	C-8	75.6	74.8
	C-9	71.6	71.1
	C-10	67.9	68.2
	OCH₂Ph	76.8	76.9
IR: ν	O-C=O	1760	1765
	N-H / O-H	3568 / 3397	3462
Conformación		⁴ C ₇ / E ₃	⁴ C ₇ / E ₃

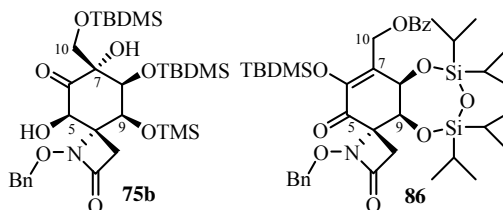
Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

Tabla 4.21. Datos espectroscópicos de las α -hidroxicetonas **75a** y **85**.

		75a R ¹ = R ³ = TBDMS R ² = TMS; R ⁴ = H	85 R ¹ ---R ² = TIPDS R ³ = Bz; R ⁴ = TBDMS
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.32 / 2.78 (AB: 12.9)	3.47 / 2.69 (AB: 13.5)
	H-6	3.88 (dd: 9.9, 1.9)	4.12 (d: 1.3)
	H-8	4.09 (dd: 2.2, 1.9)	4.57 (dd: 4.2, 1.3)
	H-9	4.70 (d: 2.2)	4.85 (d: 4.2)
	H-10 / H-10'	4.13 / 3.61 (AB: 9.8)	4.79 / 4.56 (AB: 11.7)
	OCH₂Ph	5.26 (s)	5.17 (s)
	OH-7	3.04 (s)	2.95 (s)
	OH-6	4.52 (d: 9.9)	---
¹³ C-RMN: δ	C-2	163.2	164.7
	C-3	39.4	39.9
	C-4	73.1	72.5
	C-5	203.7	203.1
	C-6	77.4	77.6
	C-7	72.0	75.0
	C-8	78.9	74.6
	C-9	67.6	68.5
	C-10	63.7	66.6
	OCH₂Ph	79.2	78.6
IR: ν	N-C=O	1766	1763
	C=O	1732	1725
	O-H	3437	3557 / 3398
Conformación	⁴ C ₇	⁴ C ₇	

Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

Tabla 4.22. Datos espectroscópicos de las α-hidroxicetonas **75b** y **86**.



		75b	86
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	2.74 / 2.47 (AB: 13.1)	3.25 / 2.55 (AB: 13.2)
	H-5	4.91 (d: 4.6)	---
	H-8	3.91 (d: 2.3)	5.23 (d: 3.9)
	H-9	4.74 (d: 2.3)	4.55 (d: 3.9)
	H-10 / H-10'	4.20 / 3.53 (AB: 9.9)	5.48 / 4.83 (AB: 13.1)
	OCH₂Ph	5.31 / 5.06 (AB: 10.7)	5.08 / 5.02 (AB: 10.8)
	OH-7	3.60 (s)	---
	OH-5	3.26 (d: 4.6)	---
¹³ C-RMN: δ	C-2	164.2	163.5
	C-3	34.0	40.5
	C-4	72.5	...
	C-5	69.9	190.8
	C-6	205.5	146.5
	C-7	77.2	...
	C-8	77.9	...
	C-9	66.7	...
	C-10	62.1	...
	OCH₂Ph	78.7	...
IR: ν	N=C=O	1754	1790
	C=O	1754	1697
	O-H	3398	---
Conformación	⁴ C ₇	⁴ H ₅	

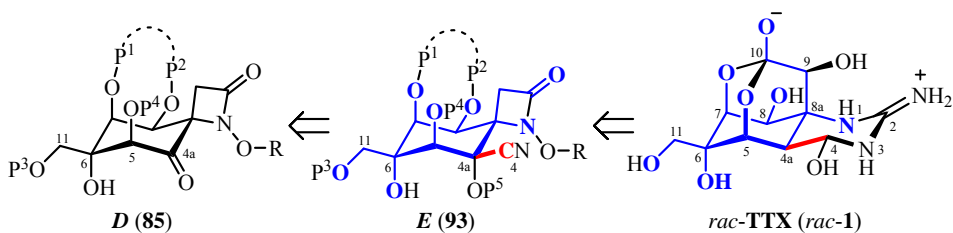
Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

CAPÍTULO 5 _____

***SÍNTESIS DE CICLOHEXANO-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS E
(CORE DE RAC-TTX). INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-4***

5. SÍNTESIS DE CICLOHEXANO-ESPIRO-β-LACTAMAS, ESTRUCTURAS E (CORE DE rac-TTX). INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-4

De acuerdo con esquema retrosintético propuesto (Esquema A, apartado *Objetivos*), una vez preparadas las ciclohexano-espiro-β-lactamas, estructuras *D*, la introducción estereoselectiva del carbono C-4 de *rac*-TTX dará lugar a las ciclohexano-espiro-β-lactamas altamente funcionalizadas *E*, completándose con ello la síntesis del *core* racémico de la tetrodotoxina (*rac*-1),¹ objetivo práctico de la presente Memoria (Esquema 5.1).



Clave: P¹⁻⁴ = grupos protectores; R = resto bencilico; numeración de acuerdo con TTX.

Para **85** y **93**: R = Bn; P¹ = P² = TIPDS; P³ = Bz; P⁴ = TBDMS; P⁵ = H.

Esquema 5.1. Esquema retrosintético de las ciclohexano-espiro-β-lactamas, estructuras *E*, y su relación estructural con *rac*-TTX (*rac*-1) (en color azul se muestra la estructura del *core* de la TTX, destacando en rojo el carbono C-4 incorporado).

Para alcanzar dicho objetivo, se llevará a cabo la preparación de la cianhidrina **93** (Esquema 5.1), ejemplo de estructura *E* que incorpora el carbono C-4 de TTX con la estereoquímica apropiada (*trans* al nitrógeno N-1), mediante la adición nucleófila de cianuro a la ciclohexano **85**, estructura *D* sintetizada en

¹ Como se indicó en el apartado de *Objetivos*, se emplea la palabra inglesa *core* para definir el esqueleto carbonado que presenta, con la disposición estereoquímica adecuada, los grupos funcionales esenciales de la molécula objetivo de la síntesis. En este sentido, podemos considerar que las ciclohexano-espiro-β-lactamas *E* contienen la estructura básica del *core* de *rac*-TTX (*rac*-1).

el capítulo anterior, empleando diferentes agentes de cianación comerciales.

5.1. Introducción del Carbono C-4 por Adición de Cianuro a la Aciloína **85** en Presencia de Base. Preparación de la Carbolactona **87**

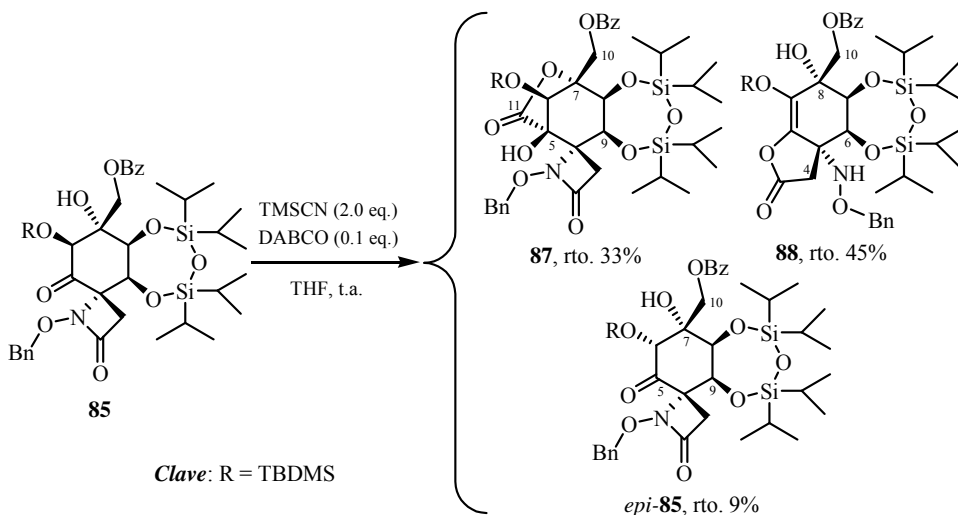
De los numerosos procedimientos sintéticos descritos en la literatura para la preparación de cianhidrinas a partir de grupos carbonilo,² decidimos aplicar la misma metodología que nos permitió sintetizar de forma totalmente diastereoselectiva las correspondientes cianhidrinas de las ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B**, en el *Capítulo 3* de la presente Memoria.

Así, los primeros ensayos de cianación de la aciloína **85** se realizaron utilizando cianuro de trimetilsililo o cianoformiato de metilo en presencia de una cantidad catalítica de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).³

La reacción de la cetona **85**, cianuro de trimetilsililo (2 eq.) y DABCO (10% mol), después de 15 horas a temperatura ambiente, y tras eliminar los volátiles a presión reducida, dio lugar a una mezcla compleja de productos de la cual fueron separados por cromatografía en columna las lactonas **87** y **88** con unos rendimientos del 33% y 45%, respectivamente, junto al epímero en C-6 de la cetona de partida *epi*-**85** con un 9% de rendimiento (Esquema 5.2).

² Para algunas discusiones generales sobre la preparación y aplicación sintética de cianhidrinas, ver: (a) Brunel, J-M.; Holmes, I.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752-2778. (b) North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147-176. (c) Gregory, R.J.H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649-3682. (d) Effenberger, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1555-1564. (e) North, M. *Synlett* **1993**, 807-820. Para una selección de diferentes condiciones de hidrocianación de grupos carbonilo, ver Refs. 2-9 del *Capítulo 3*.

³ Para la cianación de cetonas con TMS-CN o NCCO₂Me catalizada por bases de Lewis, ver: (a) Tian, S-K.; Hong, R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900-9901. (b) Tian, S-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195-6196.

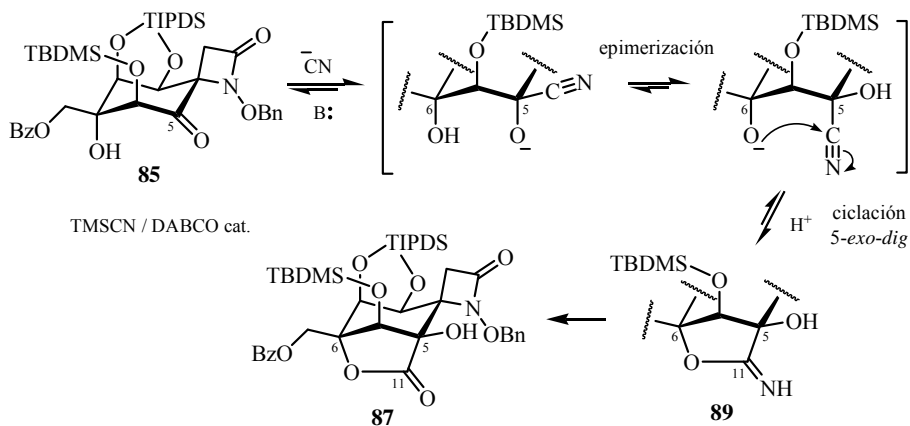


Esquema 5.2. Reacción de la cetona **85** con TMSCN/DABCO cat.

La γ -lactona **87** proviene de la ciclación adicional que experimenta la cianhidrina resultante del ataque axial del cianuro a la cetona **85** por su cara β , es decir, de aquella que dispone el grupo ciano en *cis* con respecto al hidroxilo terciario de C-7 (Esquema 5.3). En el medio básico de reacción, el ataque nucleófilo intramolecular del alcóxido de C-7 sobre el grupo nitrilo (ciclación *5-exo-dig*)⁴ genera un imidato cíclico intermedio (**89**), cuya posterior hidrólisis daría lugar a la correspondiente γ -lactona **87**.⁵

⁴ La ciclación *5-exo-dig* intramolecular está favorecida según las reglas de Baldwin, ver: Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.

⁵ Como ejemplos de formación de lactonas por ciclación intramolecular de hidroxi-nitrilos, ver: (a) Cassayre, J.; Zard, S.Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6073-6073. (b) Inubushi, Y.; Kikushi, T.; Ibuka, T.; Tanaka, T.; Saji, I.; Tokane, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 349-369.



Esquema 5.3. Propuesta mecanística para la formación de la γ -lactona **87** vía hidrocianación de la cetona **85** en medio básico.

En principio, asumiendo que la conformación mayoritaria 4C_7 de la ciclohexanona **85** de partida es a su vez la más reactiva, la adición del anión del cianuro al grupo carbonilo podría dar lugar a dos cianhidrinas epímeras (Figura 5.1). El ataque ecuatorial del cianuro por su cara α , a pesar de presentar cierta tensión torsional con el oxígeno axial de C-6 y el metileno C-3, estaría favorecido frente a su aproximación axial por la cara contraria, ya que ésta conllevaría una tensión estérica con el hidroxilo de C-7, además de una posible repulsión electrostática si éste se encuentra desprotonado.⁶ Sin embargo, resulta difícil de predecir *a priori* la selectividad facial del proceso.⁷

⁶ Para una discusión general sobre la estereoquímica de las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos, ver: Mander, L.N. en *Stereochemistry of Organic Compounds*; Eliel, E.L.; Wilen, S.H., Eds.; Wiley-Interscience: New York, 1994; p. 875-894. También ver Refs. 23-25 del *Capítulo 3*.

⁷ La diferencia en energía estérica relativa entre las dos posibles cianhidrinas se estimó optimizando sus respectivas estructuras con el campo de fuerzas de mecánica molecular MM^+ (incluido en el programa de modelización molecular *HyperChem 7.5* de *Hypercube, Inc.*). Según estos cálculos, la cianhidrina resultante del ataque axial del cianuro por la cara β de la cetona **85** es ~ 2.27 Kcal/mol más estable (termodinámicamente) que la correspondiente cianhidrina epímera en C-5 (procedente de la entrada ecuatorial del cianuro).

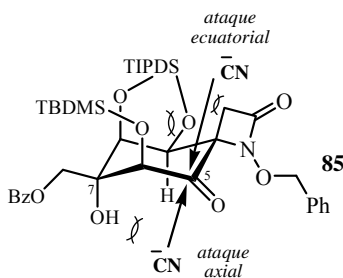
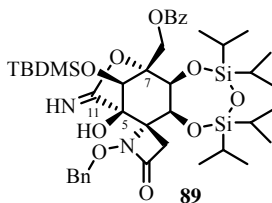


Figura 5.1. Aproximaciones axial y ecuatorial del cianuro a la cetona **85**.

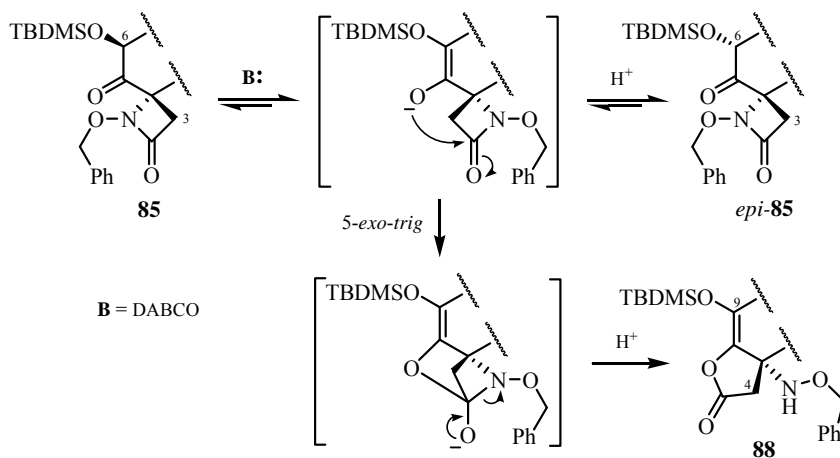
En estas condiciones de reacción (TMSCN/DABCO), es la formación de la γ -lactona **87**, a través del imidato intermedio **89**,⁸ la que desplaza el equilibrio inicial entre las dos posibles cianhidrinas (Esquema 5.3).

Por otra parte, el DABCO utilizado como base no sólo cataliza la adición de cianuro a la cetona **85**, sino que también debe promover la formación de su enolato por abstracción del protón ácido H-6. Esto explicaría la epimerización parcial de C-6 que conduce a la aciloina *epi-85*, así como la obtención de la γ -lactona **88** a través de un proceso de reestructuración de la espiro-β-lactama que podría seguir la secuencia indicada en el Esquema 5.4.⁹

⁸ De hecho, el aislamiento de un producto secundario de la reacción asignado (aunque no de manera inequívoca) a la iminolactona intermedia **89** (rto. 8%), estaría de acuerdo con el mecanismo propuesto para la formación de la γ -lactona **88** (ver Esquema 5.3). Los datos espectroscópicos obtenidos para **89** se encuentran recogidos en la *Parte Experimental*.



⁹ Procesos similares de reordenamiento de β-lactamas a γ-lactonas promovidos por TMSOTf (ácido de Lewis) o HCl 1% han sido descritos en los *Capítulos 2 y 4* de la presente Memoria.

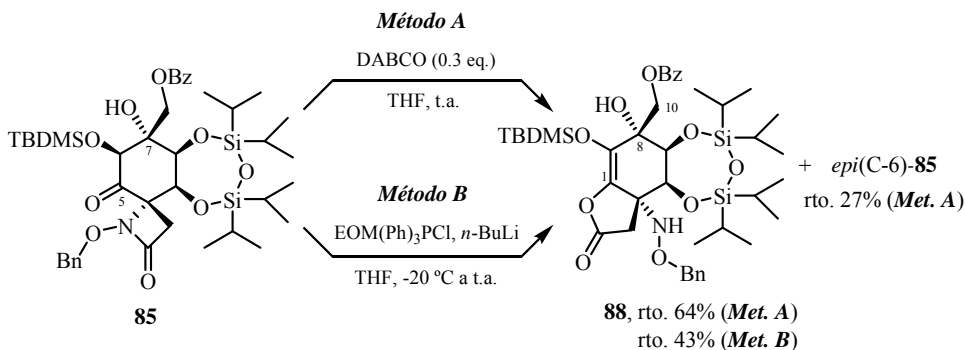


Esquema 5.4. Propuesta mecanística para la formación del epímero *epi*(C-6)-**85** y la γ -lactona **88** vía enolización de la cetona **85** en medio básico.

Probablemente la *O*-acilación intramolecular del enolato comience con el ataque de su oxígeno nucleófilo al carboxilo de la β -lactama (ciclación *5-exo-trig*).¹⁰ Después, el intermedio tricíclico generado, altamente tensionado, se reordena dando lugar a la γ -lactona bicíclica **88**.

Con objeto de estudiar la posible aplicación sintética de la γ -lactona **88** y comprobar que el reordenamiento observado era promovido por el medio básico, ensayamos la reacción de la aciloína **85** con una cantidad catalítica de DABCO (0.3 eq.) en THF, en ausencia de agente de cianación (*Método A*, Esquema 5.5). Efectivamente, después de tres días a temperatura ambiente, se obtuvo como producto mayoritario la γ -lactona **88** con un 64% de rendimiento, aunque acompañada del epímero de la aciloína de partida *epi*-**85** con un rendimiento del 27%.

¹⁰ La ciclación *5-exo-trig* está favorecida según las reglas de Baldwin, ver referencia citada en Ref. 4.



Esquema 5.5. Reordenamiento de la aciloína **85** catalizado por base.

De igual forma, cuando se intentó incorporar el carbono C-4 de TTX mediante la reacción de Wittig de la cetona **85** y [etoximetil]trifenilfosforano (generado *in situ* por desprotonación con *n*-BuLi de la correspondiente sal de fosfonio),¹¹ en lugar de que se produjera la olefinación, se obtuvo mayoritariamente la γ -lactona **88** (rto. 43%) junto a un 37% de sustrato de partida inalterado (*Método B*, Esquema 5.5). En este caso, el reordenamiento de la espiro- β -lactama, vía enolización de la cetona (Esquema 5.4), estaría promovido por el carácter básico del iluro utilizado.

En definitiva, la acidez del protón de C-6 (C-5 en la numeración de TTX), en α al carbonilo, habrá de ser tenida en cuenta en futuras transformaciones¹² de cetona **85**.

¹¹ El cloruro de (etoximetil)trifenilfosfonio fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en: (a) Yamamoto, Y.; Kanda, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3436-3438. (b) Barrett, A.G.M.; Barton, D.H.R.; Russell, R.A.; Widdowson, D.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 631-643.

¹² Con objeto de estudiar la reactividad de la cetona **85**, así como explorar otros procesos que permitan introducir el carbono C-4 de *rac*-TTX, se ensayaron reacciones de: (a) olefinación tipo Wittig por adición de iluros de fósforo (EOM(Ph)₃PCl, *n*-BuLi, THF, -20 °C a t.a.); (b) olefinación tipo Peterson por adición de α -silib magnesianos (TMSCH₂MgCl, THF, 0 °C a t.a.); y (c) epoxidación Corey-Chaykovsky por adición de iluros de azufre (Me₃SI, *n*-BuLi, THF, 0 °C a t.a.). En los tres casos se emplean reactivos nucleófilos que poseen cierta basicidad y en ninguno ellos se obtuvieron los resultados deseados. En el caso (a), como ya se ha indicado, se

La elucidación estructural de la carbolactona **87** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 5.2)¹³ y fue resuelta inequívocamente por difracción de rayos X.

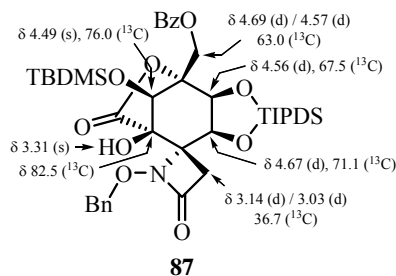


Figura 5.2. Selección de datos espectroscópicos de la γ -lactona **87**.

En ¹H-RMN, las señales que aparecen como un singlete ancho a 4.49 ppm, un doblete a 4.56 ppm ($J = 3.4$ Hz) y otro doblete a 4.67 ppm ($J = 3.4$ Hz) se asignaron a los protones H-6, H-8 y H-9, respectivamente. Los protones metilénicos de la β -lactama se muestran como dos dobletes aparentes centrados a 3.14 ppm y 3.03 ppm (sistema AB, $J_{AB} = 14.4$ Hz).¹⁴ El singlete ancho situado a 3.31 ppm se asignó al único grupo hidroxilo de la molécula.

En ¹³C-RMN, la señal correspondiente al grupo carbonilo de la cetona de partida es reemplazada por un carbono sp³ cuaternario especialmente desapantallado a 82.5 ppm que fue asignado a C-5. Sin embargo, no se aprecia la señal correspondiente el carbono carboxílico C-11 introducido.

obtiene mayoritariamente la γ -lactona **88**, mientras que en los otros dos (b y c) se produce la desprotección selectiva del hidroxilo de C-10 por hidrólisis del benzoato.

¹³ La asignación de las señales de RMN de **87** está apoyada en técnicas de doble resonancia (desacoplamiento homonuclear selectivo de espín por irradiación de algunas de sus señales de ¹H-RMN) y en los siguientes experimentos bidimensionales: HMQC, HMBC y NOESY.

¹⁴ Como consecuencia del cambio de hibridación del carbono C-5 (de sp² a sp³), la diferencia de desplazamiento químico entre los protones β -lactámicos (H-3 y H-3') en la γ -lactona **87** (δ 3.14 y 3.03), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.11$ ppm, es considerablemente menor que la observada para la cetona de partida **85** (δ 3.47 y 2.69), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.78$ ppm. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{H-3} - \delta_{H-3'}$.

En IR, la banda asignada a la tensión N-C=O de la β -lactama, a 1769 cm^{-1} , se ha ensanchado pudiendo albergar la correspondiente a la tensión O-C=O de la γ -lactona generada. También se observa la banda de tensión C=O típica del grupo benzoato (1729 cm^{-1}) y la banda ancha atribuida a la tensión O-H del hidroxilo (3435 cm^{-1}). Por último, el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) presenta los picos *m/z* apropiados: 842 (M+H)⁺, 864 (M+Na)⁺ y 1705 (2M+Na)⁺.

La estereoquímica relativa de la estructura policíclica de **87** fue determinada mediante el análisis de los espectros de difracción de rayos X de uno de sus cristales (Figura 5.3).¹⁵

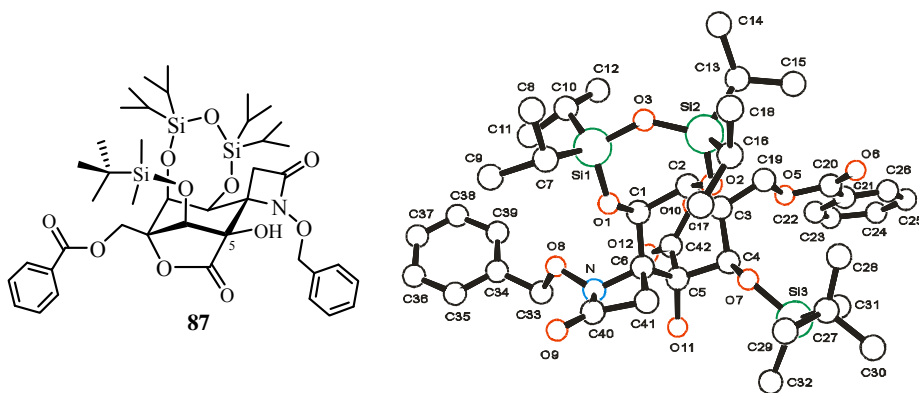


Figura 5.3. Representación de la estructura molecular de la carbolactona **87** obtenida por difracción de rayos X.¹⁶

El grupo espacial es centrosimétrico, luego dentro de la celda se encuentran moléculas de los dos enantiómeros, y las configuraciones relativas de

¹⁵ La resolución de la estructura de **87** por difracción de rayos X fue realizada por el Dr. Xavier Solans del Departamento de Cristalografía, Mineralogía y Depósitos Minerales de la Universidad de Barcelona, empleando un difractor *MarResearch MAR345* con detector *Image plate* y el programa *SHELXL-97*.

¹⁶ En la figura se muestra la numeración de los átomos y una representación de la estructura de **87** teniendo en cuenta los valores obtenidos para sus coordenadas atómicas (recogidas en la Tabla A.14 del *Anexo A* de la presente Memoria).

sus seis centros estereogénicos (tres de ellos cuaternarios) son: $4S^*$, $5R^*$, $6S^*$, $7R^*$, $8S^*$ y $9S^*$. El carbono carboxílico C-11 introducido (C-4 con la numeración de TTX) ocupa una posición axial por la cara β de la molécula, *sin* al nitrógeno N-1, presentando la disposición estereoquímica contraria a la que se observa en la *rac*-TTX.

De los datos de difracción de rayos X se deduce que, en estado sólido, la conformación del ciclohexano es la de una silla tipo 4C_7 , mientras que el anillo de γ -lactona con el que ésta condensado es un sobre 6E . Además, el ciclo de siete miembros formado por el grupo protector TIPDS aparece como un bote ${}^{O(5),Si-O(6)}B$ distorsionado y la β -lactama es prácticamente plana.

Por otra parte, aunque el protón hidroxílico no ha sido localizado, la distancia 2.801(2) Å entre el oxígeno O-5 de una molécula y el O-11 lactónico de otra sugiere la existencia de un enlace de hidrógeno intermolecular O5-H \cdots O11 (numeración según la Figura 5.3). La formación de estos enlaces de hidrógeno dan lugar a grupos bimoleculares (con un centro de simetría) que se empaquetan entre sí por interacciones de van der Waals

La asignación estructural de la γ -lactona **88**, producto del reordenamiento de la β -lactama **85** en medio básico, se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 5.4).¹⁷

¹⁷ La asignación de las señales de RMN de la γ -lactona **88** está apoyada en técnicas de doble resonancia (desacoplamiento selectivo de espín por irradiación de las señales de 1H -RMN que aparecen a δ 5.09, 4.99, 4.59, 4.35, 3.43 y 3.17), NOEs-1D y en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

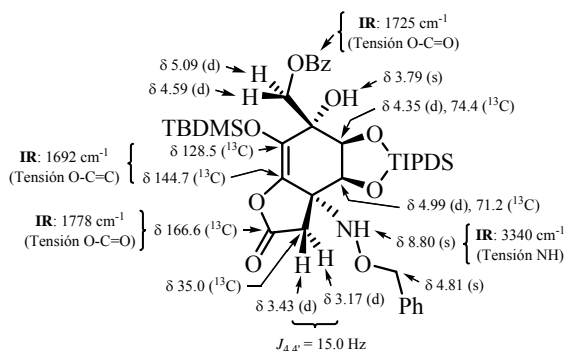


Figura 5.4. Selección de datos espectroscópicos de la γ -lactona **88**.

En ^1H -RMN, el singlete ancho especialmente desapantallado a 8.80 ppm se asignó al grupo amino NH y los protones benélicos de su sustituyente *N*-benciloxi aparecen como un singlete a 4.81 ppm. Los dobletes aparentes centrados a 3.43 y 3.17 ppm se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 15.0 \text{ Hz}$) constituido por los respectivos protones metilénicos de la γ -lactona, H-4 y H-4'. Los dobletes situados a 4.35 y 4.99 ppm, con una constante de acoplamiento de 4.4 Hz cada uno, corresponden a los protones H-6 y H-7, mientras que el singlete observado a 3.79 ppm se asignó al hidroxilo terciario de C-8.

En el espectro de ^{13}C -RMN desaparece la señal del carbono carbonílico del sustrato de partida, surgiendo dos nuevas señales olefinicas, a 144.7 y 128.5 ppm, que se atribuyeron a los carbonos del doble enlace tetrasustituido generado (C-1 y C-9, respectivamente). La señal situada a 166.6 ppm se asignó al carbono carboxílico de la γ -lactona.

En IR, se observan las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión de enlace C=O de la γ -lactona (1778 cm^{-1}) y del benzoato (1725 cm^{-1}). Además, aparece una banda de intensidad media a 1692 cm^{-1} , perteneciente a la tensión C=C del enol, y una banda ancha a 3340 cm^{-1} , atribuida

a la tensión N-H de la amina. Por último, el espectro de masas *LRMS* (*API-ES*⁺) presenta los picos m/z 814 ($M+H$)⁺, 836 ($M+Na$)⁺ y 1650 ($2M+Na$)⁺.

Los experimentos NOESY y HMBC sugieren que **88** presenta una conformación mayoritaria en disolución en la cual el ciclohexeno es una semisilla tipo ⁶H₇ y el anillo de cinco miembros con el que está fusionado es un sobre en equilibrio entre ³E y ⁴E (Figura 5.5).

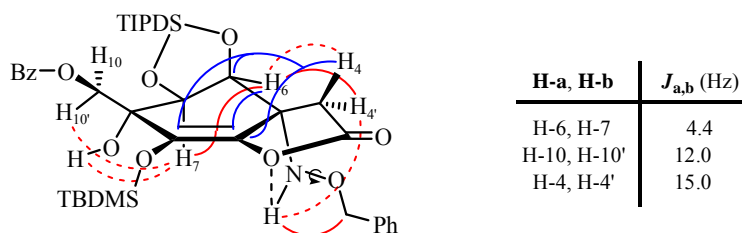


Figura 5.5. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la γ -lactona **88**.

La disposición ecuatorial del protón H-6 se deduce de los NOEs que presenta con los dos protones del metileno C-4 (siendo más intenso con H-4') y sus correlaciones en HMBC con los carbonos cuaternarios C-1 y C-8. También, se observan NOEs del grupo amino con los protones bencílicos y con H-4' (3.17 ppm). El protón H-4 (3.43 ppm), además de correlaciones HMBC a tres enlaces intensas con los carbonos C-1 y C-6, muestra una correlación a cuatro enlaces con el carbono olefínico C-9 que implica una disposición coplanar en W entre ellos. Que estas mismas correlaciones, aunque de menor intensidad, sean observadas para el protón H-4' insinúan cierta movilidad conformacional en el anillo de γ -lactona.

Por otra parte, también se realizó la asignación estructural de la aciloina *epi-85*, epímero en C-6 de **85**, en función de sus correspondientes datos

espectroscópicos (Figura 5.6).¹⁸

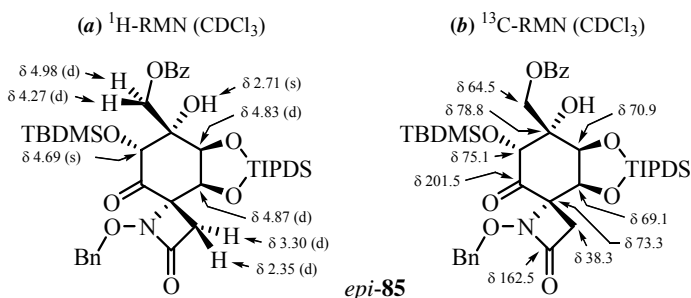


Figura 5.6. Selección de datos espectroscópicos de la cetona *epi-85*.

En ¹H-RMN, como consecuencia de la epimerización de C-6 la señal asignada al protón H-6 se ha desplazado a campo bajo apareciendo a 4.69 ppm como un singlete. Los dobletes situados a 4.87 y 4.82 ppm, ambos con una constante de acoplamiento de 3.5 Hz, se asignaron a los protones H-9 y H-8, respectivamente. Los protones metilénicos de la β-lactama se muestran como dos dobletes centrados a 3.30 y 2.35 ppm (sistema AB, $J_{AB} = 12.8$ Hz).¹⁹ En el espectro de ¹³C-RMN el carbono carbonílico C-5 aparece a 201.5 ppm. En IR, la banda de absorción atribuibles a las respectivas vibraciones de tensión C=O de cetona y β-lactama se observan a 1727 y 1775 cm⁻¹. Además, el espectro de masas LRMS (API-ES⁺), igual que en el caso de su isómero **85**, presenta los picos m/z 814 (M+H)⁺ y 836 (M+Na)⁺.

Tanto la ausencia de constantes de acoplamiento a larga distancia (sólo se observa la $J_{8,9}$ tipo *gauche* de 3.5 Hz), como los NOEs que presenta H-6ax con los

¹⁸ La asignación de las señales de RMN de la cetona *epi-85* está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: HSQC, HMBC y NOESY.

¹⁹ Debido al cambio en la configuración de C-6, la diferencia de desplazamiento químico entre los protones β-lactámicos (H-3 y H-3') en la cetona *epi-85* (δ 3.30 y 2.35), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.95$ ppm, es mayor que la observada para su epímero **85** (δ 3.47 y 2.69), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.78$ ppm. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{H-3} - \delta_{H-3'}$.

protones H-3' (2.35 ppm) de la β -lactama y H-10' (4.27 ppm) de la cadena de hidroximetilo, implican que la 5-ciclohexanona *epi*-**85** es mayoritariamente una silla 4C_7 en la cual el grupo oxigenado de C-6(R^*) se dispone en ecuatorial por la cara β de la molécula (Figura 5.7).²⁰

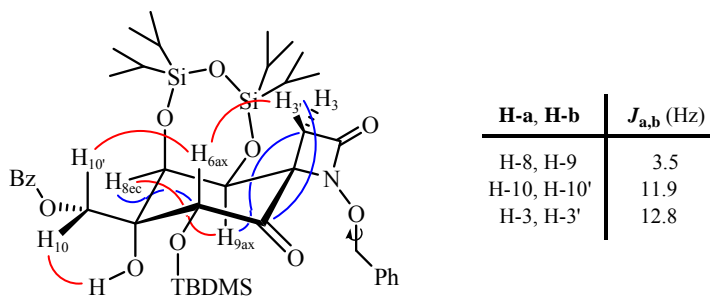
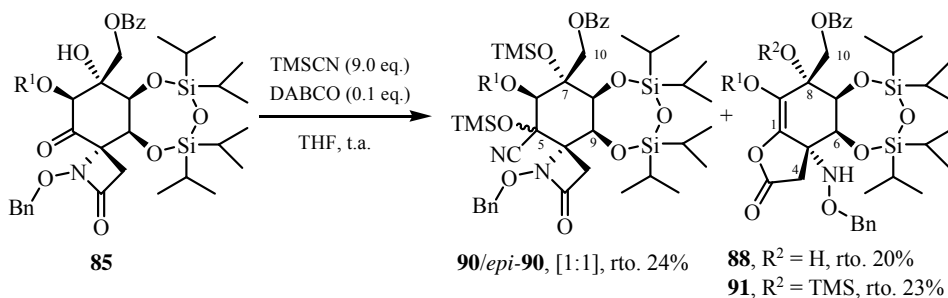


Figura 5.7. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la cetona *epi*-**85**.

Con la intención de obtener las posibles cianhidrinas sililadas y minimizar el efecto de la enolización de la aciloína **85**, se repitió la reacción aumentando a nueve el número de equivalentes de TMSCN utilizado, en presencia de la misma cantidad catalítica de DABCO (10% mol) (Esquema 5.6). Después de 24 horas a temperatura ambiente, se obtuvo una mezcla [1:1] de las correspondientes *O*-sililcianhidrinas **90** y *epi*-**90** (inseparables por cromatografía) que presentan el hidroxilo de C-7 protegido como TMS con un 24% de rendimiento, pero también se aislaron la γ -lactona **89** (rto. 20%) y su derivado sililado **91** (rto. 23%).

²⁰ Las correlaciones de HMBC a tres enlaces del protón H-9ax con el metileno β -lactámico C-3, de H-8ec con los carbonos C-6 y C-4, y de H-3' con el carbonilo de C-5 estarían de acuerdo con la asignación propuesta. Por otro lado, los modelos moleculares tipo *Dreiding* de *epi*-**85** sugieren que la conformación más estable para el anillo de siete miembros formado por el grupo protector TIPDS es un bote $^{O(5),Si-O(6)}B$.

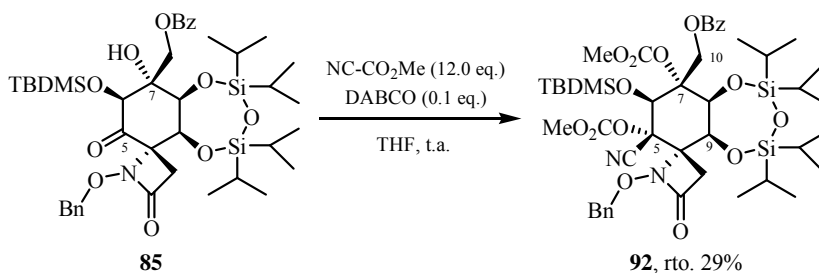


Clave: R¹ = TBDMS.

Esquema 5.6. Reacción de la cetona **85** con exceso de TMS-CN en presencia de DABCO.

El exceso cianuro de trimetilsililo utilizado actúa como agente sililante protegiendo todos los hidroxilos de la molécula,²¹ lo que permite detectar la formación de las dos *O*-sililcianhidrinas posibles (derivadas de los ataques axial y ecuatorial del cianuro).

Por otra parte, cuando se llevó a cabo la reacción de la cetona **85** con cianoformiato de metilo (12 eq.) como fuente de cianuro y una cantidad catalítica de DABCO (10% mol), tras 15 horas a temperatura ambiente, se obtuvo una mezcla compleja de productos cuya posterior purificación cromatográfica proporcionó la *O*-acilcianhidrina **92** con 29% de rendimiento (Esquema 5.7).



Esquema 5.7. Reacción de la cetona **85** con NC-CO₂Me/DABCO cat.

²¹ Sobre la utilización de cianuros de alquilsililo como agentes sililantes, ver: Mai, K.; Patil, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3545-3548.

En esta ocasión, a diferencia de lo observado con TMSCN, se obtiene selectivamente la cianhidrina que proviene del ataque ecuatorial del anión cianuro por la cara α de la molécula (más accesible). Debido al gran exceso de reactivo utilizado, la preparación de la correspondiente *O*-acilcianhidrina va acompañada de la acilación del grupo hidroxilo de C-7, lo que impide la posible formación de la γ -lactona **87**.

La asignación estructural de la *O*-acilcianhidrina **92** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 5.8).²²

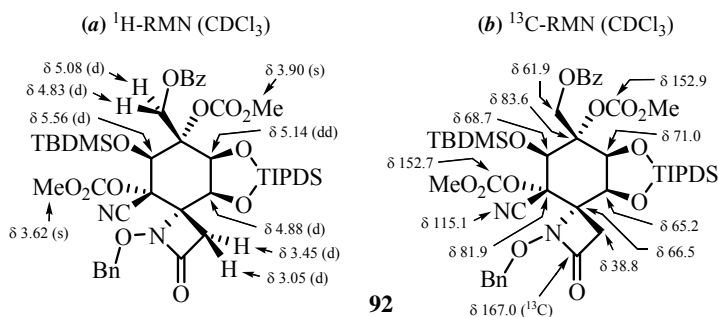


Figura 5.8. Selección de datos espectroscópicos de la *O*-acilcianhidrina **92**.

En $^1\text{H-RMN}$, los singletes que integra para tres protones cada uno a 3.90 y 3.62 ppm se asignaron a los protones de los grupos metoxycarbonilo introducidos en las posiciones C-5 y C-7. Las señales que aparecen como un doblete a 4.12 ppm ($J = 1.3$ Hz), un doblete de dobletes a 5.14 ppm ($J = 4.0$ y 1.3 Hz) y otro doblete a 4.88 ppm ($J = 4.0$ Hz) se asignaron a los protones del ciclohexano H-6, H-8 y H-9, respectivamente. El sistema *AB* constituido por los protones metilénicos de la β -lactama, H-3 y H-3', se muestra como dos dobletes centrados a 3.45 y 3.05 ppm ($J_{AB} = 14.8$ Hz).²³

²² La asignación de las señales de RMN de la cianhidrina **92** está apoyada en NOEs-1D y en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

²³ La diferencia de desplazamiento químico $\Delta\delta_{3,3'}$ en la cianhidrina **92**, de 0.40 ppm, aun siendo significativamente menor que la observada para la cetona de partida **85** (0.78 ppm), casi

En el espectro de ^{13}C -RMN aparecen tres señales nuevas, una a 115.1 ppm, que se asignó al grupo ciano (C-11), y otras dos a 152.9 y 152.7 ppm, pertenecientes a los carbonos carboxílicos de los carbonatos generados en C-5 y C-7.

En IR, la banda de tensión $\text{C}\equiv\text{N}$ característica del nitrilo aparece como una señal débil a 2338 cm^{-1} . Las bandas de absorción observadas a 1794, 1776, 1750 y 1729 cm^{-1} se asignaron a las vibraciones de tensión de enlace $\text{C}=\text{O}$ de los carbonatos (las dos primeras), la β-lactama y el benzoato, respectivamente. Por último, el espectro de masas LRMS (API-ES^+) presenta los picos m/z apropiados, 957 (M+H)^+ y 1936 (2M+Na)^+ .

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre los protones H-6 y H-8 ($J_w = 1.3\text{ Hz}$) indica la disposición ecuatorial de ambos y, por tanto, que la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexano de la *O*-acilcianhidrina **92** es la de una silla 4C_7 (Figura 5.9).²⁴

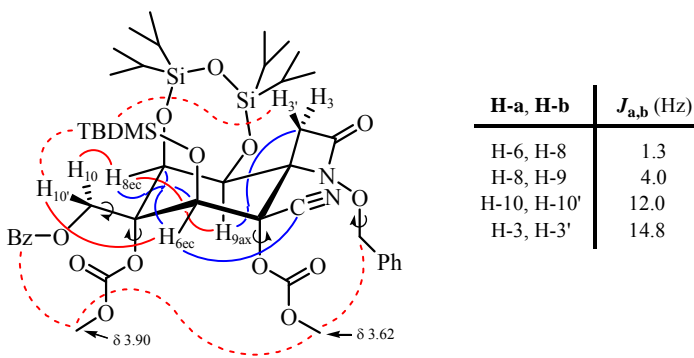


Figura 5.9. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la *O*-acilcianhidrina **92**.

cuadruplica la encontrada para la γ-lactona **87** (0.11 ppm). Estas variaciones de $\Delta\delta_{3,3'}$ reflejan la distinta disposición espacial que presenta el oxígeno de la posición C-5 en cada una de estas estructuras. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{\text{H-3}} - \delta_{\text{H-3'}}$.

²⁴ Las correlaciones de HMBC a tres enlaces del protón H-9ax con el metileno β-lactámico C-3, de H-8ec con los carbonos C-6 y C-4, y de H-6ec con C-8, C-4 y el grupo ciano, estarían de acuerdo con la asignación propuesta. Por otro lado, los modelos moleculares tipo *Dreiding* de **92** sugieren que el anillo de siete miembros constituido por el grupo protector TIPDS presenta mayoritariamente una conformación bote $^{O(5),Si-O(6)}B$.

Por otra parte, que el metoxilo del carbonato de la cianhidrina (a 3.62 ppm) sólo de lugar a NOEs con los protones benéficos del sustituyente *N*-benciloxi y con el metoxicarbonilo de C-7 (a 3.90 ppm), ambos situados por la cara β de la molécula, sugiere una disposición ecuatorial del grupo nitrilo por la cara contraria y, en consecuencia, una configuración relativa R^* para el nuevo centro estereogénico generado en C-5.²⁵

Según estos datos, la *O*-acilcianhidrina **92**, que proviene del ataque ecuatorial del anión cianuro a la cetona **85**, presentaría la estereoquímica propia de *rac*-TTX en C-5 (C-4a con la numeración de TTX).

En resumen, el tratamiento de la cetona **85** con TMSCN o NCCO₂Me en presencia de DABCO da lugar a las dos posibles cianhidrinas en una proporción variable y con bajos rendimientos. Tanto es así, que la reacción con el cianoformiato en exceso proporciona la *O*-acilcianhidrina resultante del ataque ecuatorial del cianuro, mientras que la reacción con TMSCN proporciona la carbolactona **87** procedente de cianhidrina que resulta del ataque axial.

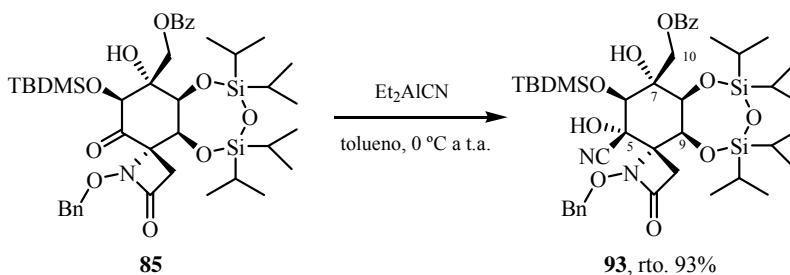
5.2. Introducción del Carbono C-4 por Adición de Cianuro a la Aciloína **85** en Ausencia de Base. Preparación de la Cianhidrina **93**

Con la intención de evitar la enolización de la aciloína **85** observada en medio básico, decidimos llevar a cabo la formación de la deseada cianhidrina **93** (estructura *E* objetivo práctico de la presente Memoria) en ausencia de base, utilizando como agente de cianación el cianuro de dietilaluminio.²⁶

²⁵ Aunque no se pudo determinar de manera inequívoca la configuración relativa de C-5 en la *O*-acilcianhidrina **92**, la correlación de sus datos espectroscópicos con los encontrados para la cianhidrina **93** (ver Tabla 5.3 del Anexo 5.3), cuya estructura se resolvió por difracción de rayos X (*vide infra*), parece respaldar esta propuesta.

²⁶ El Et₂AlCN ha sido empleado por nuestro grupo de investigación como fuente de cianuro en la formación de las β -cianocetonas **21** y **23**, así como en la apertura de los epóxidos **59b** y **60**,

Así, el tratamiento de la cetona **85** con Et₂AlCN en tolueno, después de 24 horas a temperatura ambiente y posterior purificación cromatográfica, dio lugar a la cianhidrina **93** como un sólido blanco con un 93% de rendimiento (Esquema 5.8).²⁷

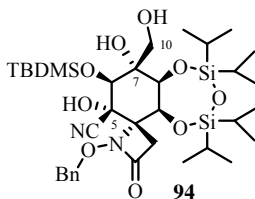


Esquema 5.8. Reacción de la cetona **85** con Et₂AlCN.

La asignación estructural de la cianhidrina **93** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 5.10).²⁸

procesos que se describen en los *Capítulos 3 y 4*, respectivamente. Para algunos ejemplos de preparación de cianhidrinas por adición de Et₂AlCN a compuestos carbonílicos, ver: (a) García Ruano, J.L.; Fernández-Ibáñez, M.A.; Maestro, M.C.; Rodríguez-Fernández, M.M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1245-1252. (b) Nagata, W.; Yoshioka, M.; Nurakami, M. *Organic Syntheses*; Wiley: New York, 1988; Coll. Vol. 6, p. 307-310. (c) Ver Ref. 27 del *Capítulo 3*.

²⁷ En algunas ocasiones, cuando el Et₂AlCN no procedía de un lote comercial recién abierto y fue necesario utilizar dos equivalentes de reactivo para que la reacción se completara, el rendimiento de **93** disminuyó al 83% y se aisló la cianhidrina **94**, que presenta el hidroxilo primario libre, como producto secundario (rto. 10%). De forma análoga a lo observado en los ensayos de apertura del epóxido **43** descritos en el *Capítulo 4*, el Et₂AlCN en exceso es capaz de promover la desprotección selectiva del grupo benzoato de la posición C-10 de **93**.



²⁸ La asignación de las señales de RMN de la cianhidrina **93** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: COSY, HSQC, HMBC y NOESY.

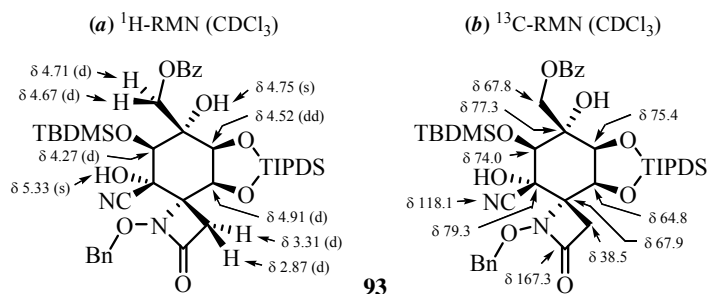


Figura 5.10. Selección de datos espectroscópicos de la cianhidrina **93**.

En $^1\text{H-RMN}$, los singletes que integran para un protón cada uno situados a 5.33 y 4.75 ppm se asignaron a los grupos hidroxilos de las posiciones C-5 y C-7. Las señales que aparecen como un doblete a 4.27 ppm ($J = 1.1$ Hz), un doblete de dobletes a 4.52 ppm ($J = 4.0$ y 1.1 Hz) y otro doblete a 4.91 ppm ($J = 4.0$ Hz) corresponden a los protones del anillo de ciclohexano H-6, H-8 y H-9, respectivamente. Los protones metilénicos de la β -lactama se muestran como dos dobletes aparentes (sistema AB , $J_{AB} = 14.7$ Hz) centrados a 3.31 ppm (H-3) y 2.87 ppm (H-3').^{29,30}

En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ aparecen una señal nueva a 118.1 ppm que se asignó al carbono (C-11) del grupo ciano introducido. Además, el carbono sp^3 cuaternario generado en C-5 se encuentra a 79.3 ppm.

En IR, se observa a 2349 cm^{-1} una banda débil originada por la vibración de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$. Las bandas de absorción atribuidas a la tensión

²⁹ La asignación de los protones de la β -lactama H-3 (*pro-S**) y H-3' (*pro-R**) se realizó teniendo en cuenta la mayor intensidad relativa de sus respectivas correlaciones de HMBC a tres enlaces con los carbonos del anillo de ciclohexano C-9 y C-5, con los que se encuentran respectivamente eclipsados (sus ángulos diedros son próximos a 0°).

³⁰ Como consecuencia del cambio de hibridación del carbono C-5 (de sp^2 a sp^3), la diferencia de desplazamiento químico entre los protones β -lactámicos (H-3 y H-3') en la cianhidrina **93** (δ 3.31 y 2.87), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.44$ ppm, es significativamente menor que la observada para la cetona de partida **85** (δ 3.47 y 2.69), $\Delta\delta_{3,3'} = 0.78$ ppm. Los valores de $\Delta\delta_{3,3'}$ se calculan según el siguiente criterio: $\Delta\delta_{3,3'} = \delta_{\text{H-3}} - \delta_{\text{H-3'}}$.

N-C=O de la β-lactama y a la tensión O-H de los hidroxilos se mantienen a 1759 y 3333 cm⁻¹, respectivamente. Por último, el espectro de masas LRMS (API-ES⁺) presenta los picos *m/z* apropiados: 841 (M+H)⁺, 863 (M+Na)⁺ y 1705 (2M+Na)⁺.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y experimentos NOESY, se determinó la conformación mayoritaria en disolución de la cianhidrina **93**, así como la configuración relativa del centro estereogénico creado en C-5 (Figura 5.11).

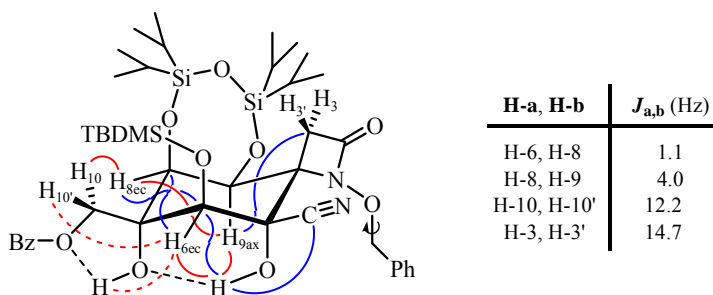


Figura 5.11. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y NOEs (en color rojo) más significativos de la cianhidrina **93**.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre los protones H-6 y H-8 ($J_w = 1.1$ Hz) evidencia su orientación ecuatorial y, por ende, que la conformación del anillo de ciclohexano es una silla tipo ⁴C₇ (Figura 5.11).³¹ También se observa un NOE entre el hidroxilo de C-5 y el protón H-9ax que denota que ambos se encuentran situados por la cara β de la molécula en una disposición 1,3-diaxial, lo que implica que el grupo ciano sobre C-5(R*) se ha introducido por la cara contraria, es decir, *anti* respecto al nitrógeno N-1.

³¹ Las correlaciones de HMBC a tres enlaces del protón H-9ax con el metileno β-lactámico C-3, de H-6ec con los carbonos C-8 y C-4, y de H-8ec con C-6 y C-4, estarían de acuerdo con la conformación ⁴C₇ propuesta. Por otro lado, los modelos moleculares tipo *Dreiding* de la cianhidrina **93** sugieren que la conformación más estable para el anillo de trioxadisilepano formado por el grupo protector TIPDS es un bote ^{O(5),Si-O(6)}B.

Los NOEs que presentan H-10 (4.71 ppm) y H-10' (4.67 ppm) con los protones H-8ec y H-6ec, respectivamente, junto con la ausencia de NOEs con el OH-7, sugieren que la cadena de hidroximetilo ecuatorial sobre C-7 orienta el oxígeno acilado en *sin* (entre *+clinal* y *periplanar*)³² con respecto al grupo hidroxilo (Figura 5.11).³³

El especial desapantallamiento observado en ¹H-RMN para los hidroxilos de la molécula, OH-7 (4.75 ppm) y OH-5 (5.33 ppm), apuntaría a que ambos se encuentran involucrados, en cierta extensión, en la formación de enlaces de hidrógeno.³⁴ Que el desplazamiento químico del OH-5 sea mayor que el del OH-7, junto con las correlaciones de HMBC a tres enlaces intensas que presenta el protón hidroxílico de la cianhidrina con el carbono C-6 (atribuible a un ángulo diedro próximo a 0°) y con el grupo ciano (en disposición *antiperiplanar*), nos permiten proponer una red de enlaces de hidrógeno intramolecular para **93**, constituida por O5-H...O7 y O7-H...O10, como la mostrada en la Figura 5.12.

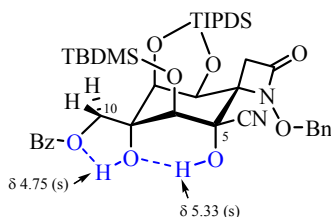


Figura 5.12. Red de enlaces de hidrógeno intramolecular propuesta para la cianhidrina **93**.

³² El ángulo diedro BzO-C(10)-C(7)-OH sería de 30-45°, manteniendo una situación intermedia entre *sinperiplanar* (de 0° a ±30°) y *+sinclinal* (de 30° a 90°).

³³ Esta conformación de la cadena de hidroximetilo estaría estabilizada por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular O7-H...O10.

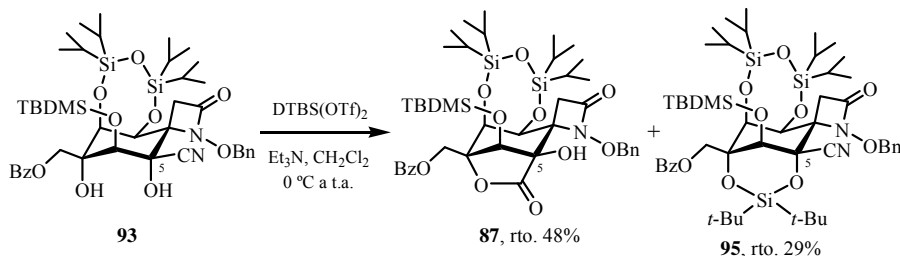
³⁴ Los grupos hidroxilo que se encuentran involucrados en enlaces de hidrógeno intramoleculares suelen resonar a campo más bajo que los que se encuentran libres. Este desapantallamiento del protón dador es causado por la pérdida de carga que experimenta el átomo de hidrógeno que participa en el enlace [ver: Pearce, C.M.; Sanders, J.K.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 1119-1124]. Así, por ejemplo, el hecho de que $\delta_{\text{OH5}} > \delta_{\text{OH7}}$ sugiere la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular mayoritario en el sentido OH-5→OH-7.

Posiblemente, la formación del enlace de hidrógeno intramolecular O5-H...O7 entre los hidroxilos *sin*-1,3-diaxiales contribuya significativamente en la estabilidad configuracional de la cianhidrina **93**.^{35,36}

La difracción de rayos X de un cristal de la ciclohexano-espiro-β-lactama **93** (ejemplo de estructura *E*) nos permitió determinar inequívocamente la configuración relativa del nuevo centro estereogénico cuaternario generado en C-5 (Figura 5.13).³⁷ Del análisis de los datos obtenidos se derivan las siguientes conclusiones: a) el esqueleto de espiro-β-lactama se mantiene intacto; b) en estado sólido, la conformación del anillo de ciclohexano es la de silla ⁴C₇ análoga a la observada mayoritariamente en disolución; c) los grupos oxigenados sililados sobre C-6 (axial), C-8 (axial) y C-9 (ecuatorial), se encuentran *cis* entre ellos y *trans* al nitrógeno β-lactámico N-1 y al hidroxilo de C-7, estando de acuerdo con lo establecido anteriormente por técnicas de RMN; y d) la disposición del grupo ciano

³⁵ La cianhidrina **93** es estable en estado sólido y puede ser almacenada bajo atmósfera de argón en el refrigerador (a 4 °C) durante semanas.

³⁶ En principio, la cianhidrina **93** (producto de control cinético estabilizado por enlaces de hidrógeno intramoleculares) se podría transformar en la γ-lactona **87** (producto de control termodinámico procedente del ataque axial del cianuro) mediante la epimerización de su posición C-5. De hecho, cuando se trató la cianhidrina **93** con ditriflato de di-*terc*-butilsililo (DTBS) en presencia de trietilamina, con intención de diproteger sus hidroxilos en C-5 y C-7, se obtuvo como producto mayoritario la lactona **87** (rto. 48%).



³⁷ La resolución de la estructura de **93** por difracción de rayos X fue realizada por los Drs. Lluís Solà y Jordi Benet-Buchholz en la Unidad de Investigación de Polimorfismo del Instituto Catalán de Investigación Química de Tarragona, empleando un difractorómetro Bruker-Nonius con detector de área APPEX 2 4K CCD y el programa SHELXSTL v.6.10.

introducido sobre C-5 es la correcta, *trans* al N-1, y por tanto, igual a la que presenta el carbono C-4 de *rac*-TTX.

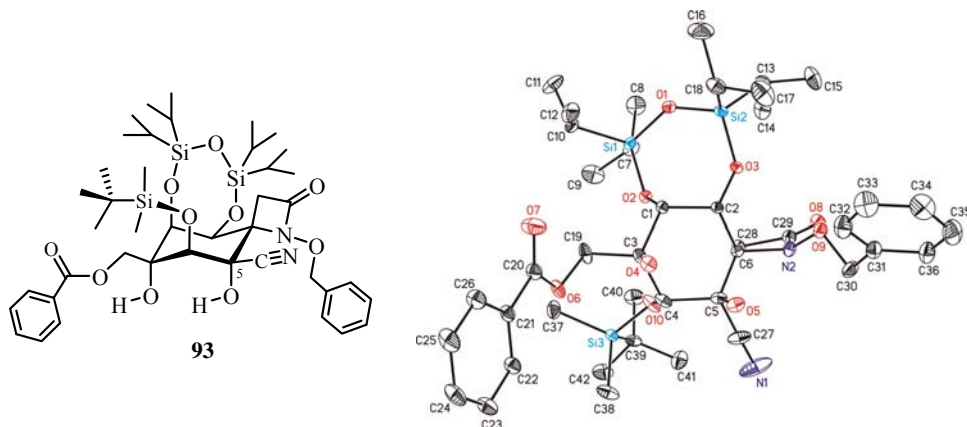


Figura 5.13. Representación de la estructura molecular de la cianhidrina **93** obtenida por difracción de rayos X.³⁸

Consecuentemente, el tratamiento de la ciclohexanona **85** con Et_2AlCN da lugar de forma totalmente diastereoselectiva, y con un rendimiento excelente (93%), a la cianhidrina **93** como resultado del ataque ecuatorial del ion cianuro por la cara α de la molécula.

Así, asumiendo que la conformación mayoritaria 4C_7 de la cetona **85** de partida es la más reactiva, el ataque nucleófilo del anión cianuro sobre el grupo carbonilo (C-5), activado por la coordinación de su oxígeno con el aluminio deficiente en electrones del ácido de Lewis, tendría lugar selectivamente por su cara menos impedida, *anti* al hidroxilo de C-7 (ataque nucleófilo ecuatorial, ver Figura 5.1).⁶

³⁸ En la figura se muestra la numeración de los átomos y una representación de la estructura de **93** teniendo en cuenta los valores obtenidos para sus coordenadas atómicas (recogidas en la Tablas A.16-18 del Anexo A de la presente Memoria).

Adicionalmente, se propone la formación de un quelato entre el aluminio del Et_2AlCN y el oxígeno axial de C-6 (cuyo par de electrones *exocíclico* es muy accesible)³⁹ que facilitaría la transferencia intramolecular del cianuro sobre el carbonilo C-5 por su cara *Re*, a través de un estado de transición de cinco miembros (Figura 5.14).

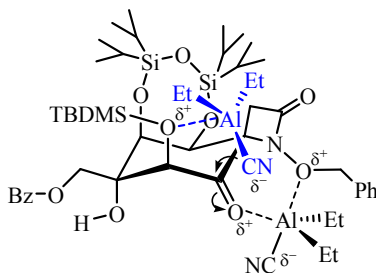


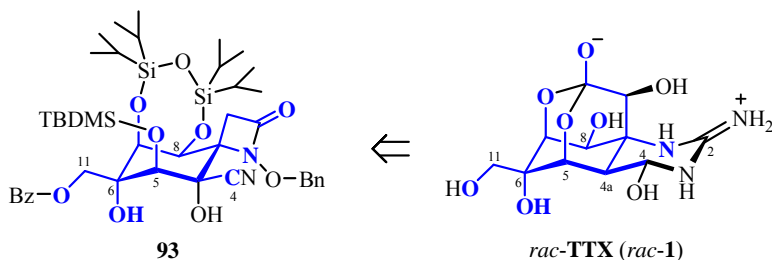
Figura 5.14. Propuesta de quelación y activación del Et_2AlCN en la adición de cianuro por la cara α de la cetona **85**.

La cianhidrina **93** presenta una estructura de ciclohexano hexasustituido que contiene diez (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9, C-10 y C-11) de los once carbonos del esqueleto de *rac*-TTX (Esquema 5.9) e incorpora con la estereoquímica relativa correcta: a) el puente carbonado del ortoéster (C-9 y C-10) y el nitrógeno N-1 que soporta el grupo guanidinio enmascarados como β -lactama; b) las posiciones oxigenadas C-5, C-6, C-7 y C-8; c) el hidroximetilo C-11; y d) el carbono C-4 convenientemente funcionalizado como un grupo nitrilo (elegido como sintón del hemiaminal).⁴⁰ Es más, la conformación

³⁹ Los pares electrónicos no compartidos del oxígeno axial de la posición C-6 parecen presentar una disposición espacial muy determinada. Uno de ellos se orienta hacia el interior del anillo de ciclohexanona (par *endocíclico*), mientras que el otro se sitúa hacia afuera de dicho anillo (par *exocíclico*). Las implicaciones estereoeléctricas de la orientación de los átomos de oxígenos sobre el anillo de ciclohexano en las estructuras sintetizadas en esta Memoria, fueron brevemente apuntadas en el *Capítulo 4* (apartado 4.3.2.1).

⁴⁰ El grupo hidroxilo extra que presenta la cianhidrina **93** sobre C-4a podrá ser suprimido selectivamente en posteriores etapas sintéticas mediante procesos de eliminación o desoxigenación. (a) Sobre la desoxigenación radicalaria de alcoholes, ver: Crich, D.; Quintero,

mayoritaria tipo silla 8aC_6 (según la numeración de TTX) del ciclohexano de **93**, tanto en estado sólido como en disolución, es la misma que presenta el ciclohexano de *rac*-TTX.

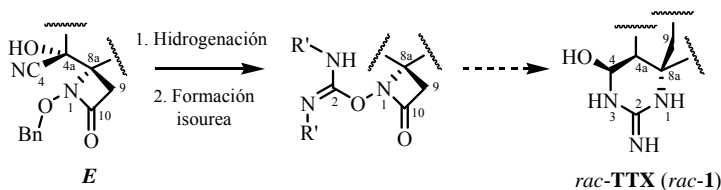


Esquema 5.9. Relación estructural entre *rac*-tetrodotoxina (*rac*-1) y la cianhidrina **93** (en color azul se muestra el *core* de TTX).

Además, desde un punto de vista sintético, la cianhidrina racémica **93** es un intermedio clave en la síntesis total de *rac*-TTX (*rac*-1) que nuestro grupo de investigación está desarrollando, que posee la funcionalidad adecuada para permitir la introducción del grupo guanidinio (C-2)⁴¹ y el hidroxilo en C-9, así como la formación del hemiaminal y el ortoéster, característicos de la *rac*-TTX.

L. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1413-1432. Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2609-2645. (b) Como ejemplo de desoxigenación de cianhidrinas, ver: Velázquez, S.; Camarasa, M-J. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1683-1694.

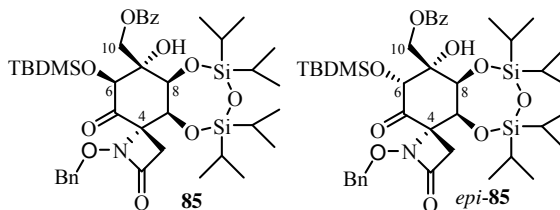
⁴¹ En este sentido, aunque no se recoge en esta Memoria, en nuestro grupo de investigación se han llevado a cabo estudios preliminares dirigidos a la introducción del grupo guanidinio de la TTX mediante la desprotección de la *N*-benciloxi- β -lactama^{a,b} y posterior incorporación de C-2 como un resto isoureá^c precursor del futuro grupo guanidinio.



(a) Como ejemplo de hidrogenación de *N*-benciloxi- β -lactamas, ver: Banfi, L.; Cascio, G.; Guante, G.; Manghisi, E.; Narisano, E.; Riva, R. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11967-11982. (b) Como ejemplo de reducción del enlace N-O de *N*-hidroxi- β -lactamas, ver: Mattingly, P.G.; Miller, M.J. *J. Org. Chem.*

Resumiendo, la selectividad facial de la adición del ion cianuro a la aciloína 85 (estructura C) depende de la fuente de cianuro utilizada y de la presencia o no de base en el medio. Así, mientras la utilización de TMSCN en presencia de DABCO forma la carbolactona 87, formalmente procedente del ataque axial del cianuro por la cara β de la molécula, el uso de Et₂AlCN en ausencia de base da lugar de forma totalmente diastereoselectiva a la cianhidrina 93 por ataque ecuatorial del cianuro, lo que ha permitido incorporar el carbono C-4 de rac-TTX con la estereoquímica adecuada (anti al nitrógeno N-1).

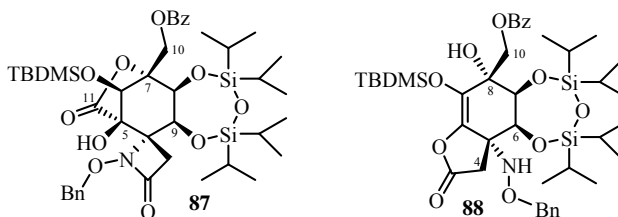
En definitiva, con la preparación de rac-(4S,5R,6R,7R,8S,9S)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(terc-butildimetilsililoxi)-5-ciano-5,7,8,9-tetrahidroxi-8,9-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (93), ejemplo de estructura E, se ha conseguido sintetizar el core de la rac-tetrodotoxina (rac-1), objetivo práctico de la presente Memoria (Esquema A, apartado Objetivos).

5.3. Anexo: Datos Espectroscópicos de las Estructuras *E* Sintetizadas⁴²Tabla 5.1. Datos espectroscópicos de las aciloínas **85** y *epi-85*.

		85	<i>epi-85</i>
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.47 / 2.69 (AB: 13.5)	3.30 / 2.35 (AB: 12.8)
	H-6	4.12 (d: 1.3)	4.69 (s)
	H-8	4.57 (dd: 4.2, 1.3)	4.83 (d: 3.5)
	H-9	4.85 (d: 4.2)	4.87 (d: 3.5)
	H-10 / H-10'	4.79 / 4.56 (AB: 11.7)	4.98 / 4.27 (AB: 11.9)
	OCH₂Ph	5.17 (s)	5.17 / 5.14 (AB: 11.5)
	OH-7	2.95 (s)	2.71 (s*)
	OH-5	---	---
¹³ C-RMN: δ	C-2	164.7	162.5
	C-3	39.9	38.3
	C-4	72.5	73.3
	C-5	203.1	201.5
	C-6	77.6	75.1
	C-7	75.0	78.8
	C-8	74.6	70.9
	C-9	68.5	69.1
	C-10	66.6	64.5
	OCH₂Ph	78.6	78.9
IR: ν	N-C=O	1763	1775
	C=O	1725	1727
	O-H	3557 y 3398	3436
Conformación	⁴ C ₇	⁴ C ₇	

* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).⁴² Siempre que no se indique lo contrario, los datos de RMN recogidos en las siguientes tablas (5.1-5.3) corresponden a espectros registrados empleando CDCl₃ como disolvente.

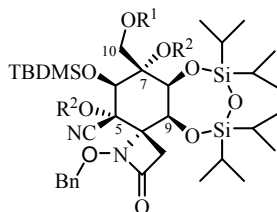
Tabla 5.2. Datos espectroscópicos de las γ-lactonas **87** y **88**.



	87		88	
¹H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.14 / 3.03 (AB: 14.4)	H-4 / H-4'	3.43 / 3.17 (AB: 15.0)
	H-6	4.49 (s*)	H-7	4.35 (d: 4.4)
	H-8	4.56 (d: 3.4)	H-6	4.99 (d: 4.4)
	H-9	4.67 (d: 3.4)	H-10 / H-10'	5.09 / 4.59 (AB: 12.0)
	H-10 / H-10'	4.69 / 4.57 (AB: 12.4)	OCH₂Ph	4.81 (s)
	OCH₂Ph	5.16 / 5.08 (AB: 9.8)	OH-7	3.79 (s*)
	OH-5	3.31 (s*)	NH	8.80 (s*)
¹³C-RMN: δ	C-2	170.0 ^(a)	C-2	166.6
	C-3	36.7	C-3	35.0
	C-4	77.3 ^(a)	C-4	77.3
	C-5	82.5 ^(a)	C-5	71.2
	C-6	76.0	C-6	74.4
	C-7	78.7 ^(a)	C-7	78.4
	C-8	67.5	C-8	128.5
	C-9	71.1	C-9	144.7
	C-10	63.0	C-1	66.6
	C-11	166.5 ^(a)	OCH₂Ph	78.8
	IR: ν	N-C=O	1769	O-C=O
O-C=O		1729	O-C=C	1692
O-H		3435	O-H / N-H	3340
Confor.	⁴ C ₇ / ⁶ E		⁶ H ₇ / ³ E- ⁴ E	

* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

^(a) Los desplazamientos químicos de estos carbonos fueron estimados por HMBC.

Tabla 5.3. Datos espectroscópicos de las cianhidrinas **92-94**.

		92 R ¹ = Bz; R ² = CO ₂ Me	93 R ¹ = Bz; R ² = H	94 R ¹ = R ² = H
¹ H-RMN: δ (J)	H-3 / H-3'	3.45 / 3.05 (AB: 14.8)	3.31 / 2.87 (AB: 14.7)	3.30 / 2.86 (AB: 14.8)
	H-6	5.56 (d: 1.3)	4.27 (d: 1.1)	4.14 (d: 0.9)
	H-8	5.14 (dd: 4.0, 1.3)	4.52 (d: 4.0, 1.1)	4.36 (dd: 4.1, 0.9)
	H-9	4.88 (d: 4.0)	4.91 (d: 4.0)	4.83 (d: 4.1)
	H-10 / H-10'	5.08 / 4.83 (AB: 12.0)	4.71 / 4.67 (AB: 12.2)	3.98 (dd: 10.2, 5.2) 3.66 (dd: 10.2, 3.5)
	OCH₂Ph	5.05 / 5.00 (AB: 10.1)	5.16 / 5.11 (AB: 10.8)	5.18 / 5.12 (AB: 11.0)
	OH-7	---	4.75 (s*)	4.06 (s*)
	OH-5	---	5.33 (s*)	4.86 (s*)
	OH-10	---	---	2.11 (m)
¹³ C-RMN: δ	C-2	167.0	167.3	...
	C-3	38.8	38.5	...
	C-4	66.5	67.9	...
	C-5	81.9	79.3	...
	C-6	68.7	74.0	...
	C-7	83.6	77.3	...
	C-8	71.0	75.4	...
	C-9	65.2	64.8	...
	C-10	61.9	67.8	...
	C-11	115.1	118.1	...
IR: ν	N-C=O	1751	1759	...
	C≡N	2338	2349	...
	O-H	---	3333	...
	O-C=O	1794 / 1776	3333	...
Conformación	⁴ C ₇	⁴ C ₇	...	

* = señal ancha; Unidades: δ (ppm), J (Hz), ν (cm⁻¹).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Se ha conseguido preparar, en escala multigramo y con buenos rendimientos, las ciclohexadienona-espiro- β -lactamas *meso* **6a-c** y la quiral (enantioméricamente pura) (-)-**6d**, estructuras **A**, por ciclación intramolecular oxidativa de las correspondientes *N*-alcoxiámidas **4a-d** derivadas del 4-metoxifenilacetato, un producto comercial y barato.

La *N*-benciloxi- β -lactama **6c**, sustrato de partida de la síntesis de *rac*-TTX (*rac*-**1**) que nuestro grupo de investigación está desarrollando (su esqueleto carbonado es precursor directo de ocho de los once carbonos del producto natural), presenta una interacción π - π intramolecular entre el grupo bencilo y la ciclohexadienona, que además de estabilizar su estructura de hemiquinona-espiro- β -lactama, posiblemente favorece que su funcionalización posterior tenga lugar de manera selectiva por la cara α de la molécula (*anti* al nitrógeno).

La estructura **A** enantioméricamente pura (-)-**6d** será utilizada como sustrato de partida de una síntesis enantiodivergente de ambos enantiómeros de la TTX, cuyo diseño emplea el resto alcóxido quiral introducido sobre el nitrógeno β -lactámico como un auxiliar quiral.

2. Se han preparado ciclohexenona-espiro- β -lactamas, estructuras **B**, tanto racémicas (**7-16**), como enantioméricamente puras (**7a,b** y **16a,b**), que incorporan los grupos oxigenados de las posiciones C-7 y C-8 de TTX con la stereoquímica adecuada (*anti* al nitrógeno N-1), mediante la dihidroxilación totalmente diastereoselectiva de las estructuras **A** *meso* **6c** y quiral (-)-**6d**, respectivamente.

La posterior protección selectiva o simultánea de los hidroxilos del diol **7**, conduce, entre otras, a las enonas bis-sililadas racémicas **10** (TBDMS/TMS) y **16** (TIPDS), respectivamente, con buenos rendimientos.

Las enonas bis-sililadas enantioméricamente puras **16a,b** (TIPDS), diastereoisómeras entre sí, permitirán llevar a cabo una síntesis diastereoselectiva y enantiodivergente de los dos enantiómeros de TTX, siguiendo una secuencia equivalente a utilizada para preparar *rac*-TTX a partir de estructuras **B** racémicas (Esquema B, apartado de *Objetivos*).

Por otra parte, se ha descrito un procedimiento de apertura del anillo de β -lactama de las estructuras **B** que presentan el hidroxilo de C-5 libre (o protegido con un grupo sililo fácilmente hidrolizable), tales como **8,10**, que implica el reordenamiento de su esqueleto de espiro- β -lactama promovido por TMSOTf para generar su biciclo- γ -lactona análoga **13**.

3. Se ha establecido inequívocamente el transcurso estereoquímico de cualquier reacción de adición de un C-nucleófilo sobre el grupo carbonilo de las estructuras **B**. Así, los procesos de adición 1,2 de nucleófilos tales como cianuro, iluros de azufre u organolíticos se producen de forma completamente estereoselectiva por la cara β de la molécula, dando lugar a ciclohexeno-espiro- β -lactamas, estructuras **C** (cianhidrinas **18-20**, epóxido **25** y carbinoles **47,48**, respectivamente), que incorporan el carbono C-11 y el centro estereogénico oxigenado C-6 con la misma configuración relativa que presenta la *6-epi*-TTX (C-11 *sin* al N-1).

La preparación de estructuras **C** racémicas que incorporan la cadena de hidroximetilo (C-11) y el grupo hidroxilo sobre la posición C-6 con la estereoquímica propia de *rac*-TTX, es decir, con el carbono C-11 *anti* al nitrógeno N-1 (tales como los dioles **33,34** y sus derivados protegidos **35-45**), se ha conseguido por reacción de Wittig entre las ciclohexenonas **10,16** (estructuras **B**) y metiluro de trifenilfosfonio, seguida de la dihidroxilación regio- y diastereoselectiva del doble enlace exocíclico de los dienos **28,29** generados.

Por otro parte, mediante la adición 1,4 tipo Michael de cianuro a las enonas **10,16** (estructuras **B**), se han preparado estereoselectivamente las β -cianocetonas **21,23**, ejemplos de estructuras **F**, que incorporan el carbono C-4 desde una etapa temprana de la síntesis, proporcionando una aproximación alternativa al *core* de *rac*-TTX en la cual el futuro carbono C-11 es introducido posteriormente.

4. Se han conseguido funcionalizar las futuras posiciones C-4a y C-5 de TTX, mediante reacciones de oxidación (dihidroxilación y/o epoxidación) del doble enlace $\Delta^{8(9)}$ de las estructuras **B** y **C** sintetizadas.

Así, la dihidroxilación catalizada por OsO₄ de las ciclohexenonas **8,10** (estructuras **B**), se produce de forma completamente diastereoselectiva por su cara β (menos impedida), obteniéndose los correspondientes *cis*-1,2-dioles **49,50**.

La dihidroxilación catalizada por RuO₄ (RuCl₃/NaIO₄) de las estructuras **C** tipo cianhidrina, como **18**, tiene lugar diastereoselectivamente por la cara β de la molécula, *anti* al oxígeno de C-7, generando el *cis*-1,2-diol **55b** como producto mayoritario (en una proporción 10:1 respecto a su diastereoisómero **55a**).

En el caso de las estructuras **C** tipo hidroximetil-carbinol (**33-44**), mientras que la epoxidación de su doble enlace $\Delta^{8(9)}$ con TBHP/VO(acac)₂, dirigida por el hidroxilo alílico de C-7 por la cara β de la molécula, da lugar de forma totalmente diastereoselectiva a los correspondientes *cis*-epoxi-alcoholes (**59-65**); su dihidroxilación catalizada por RuO₄ conduce a los *cis*-1,2-dioles *anti* respecto al hidroxilo de C-7 (**71a-80a**) (como resultado de la oxidación por la cara α) con una diastereoselectividad moderada (*anti/sin*, de 2:1 a 6:1). Por otro lado, la protección del hidroxilo homoalílico primario de C-10 no influye de manera significativa en la selectividad facial de ambos procesos de oxidación, estando dirigidos *a priori* por el hidroxilo alílico terciario de C-7.

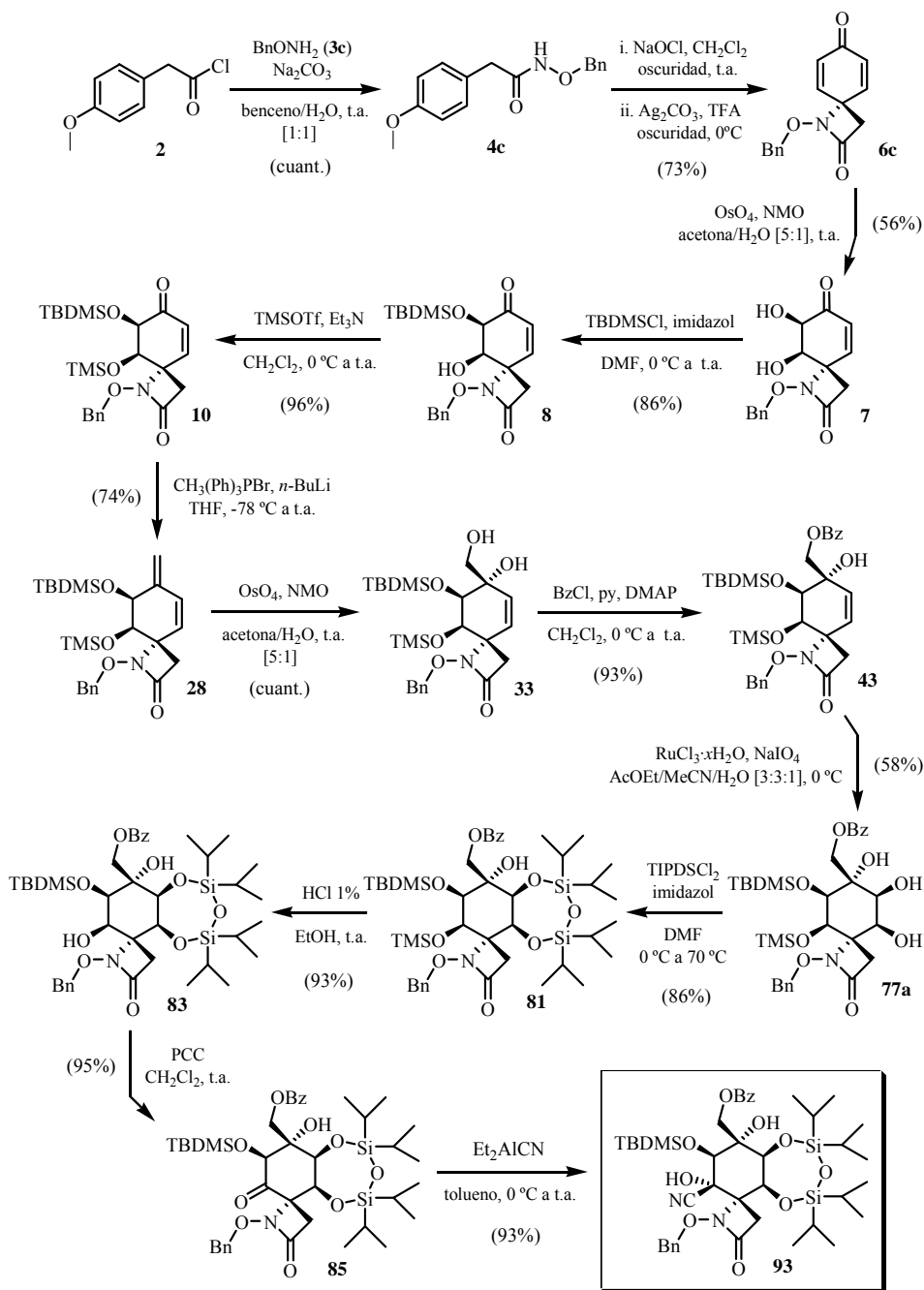
Se ha conseguido sintetizar la ciclohexanona-espiro- β -lactama **85**, estructura **D**, que presenta los grupos oxigenados de las posiciones C-5, C-7 y C-8 de TTX con la estereoquímica adecuada (*anti* al nitrógeno N-1) y un grupo carbonilo en C-4a que permitirá la incorporación del carbono C-4 que falta para completar el *core* de la *rac*-TTX, mediante una secuencia de cuatro etapas que implica: la dihidroxilación diastereoselectiva de la estructura **C** tipo hidroximetil-carbinol **43**, bis-sililación del diol generado **77a** con grupo TIPDS, desprotección quimioselectiva del grupo OTMS del derivado tetrasililado **81** y oxidación del correspondiente alcohol secundario **82** a cetona.

5. La introducción del carbono C-4 de TTX con la estereoquímica propia de ésta (*anti* al nitrógeno N-1), se ha logrado mediante la reacción de la aciloína **85** (estructura **D**) y cianuro de dietilaluminio. Se ha demostrado que, en estas condiciones, se produce diastereoselectivamente el ataque ecuatorial del cianuro sobre la ciclohexanona dando lugar a la correspondiente cianhidrina **93** (ejemplo de estructura **E**).

6. Síntesis Total del *Core* de la *rac*-TTX.

Con la preparación de la *rac*-(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-ciano-5,7,8,9-tetrahidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**93**), se ha conseguido la síntesis total del *core* de la *rac*-TTX (*rac*-**1**), objetivo práctico de la presente Memoria.

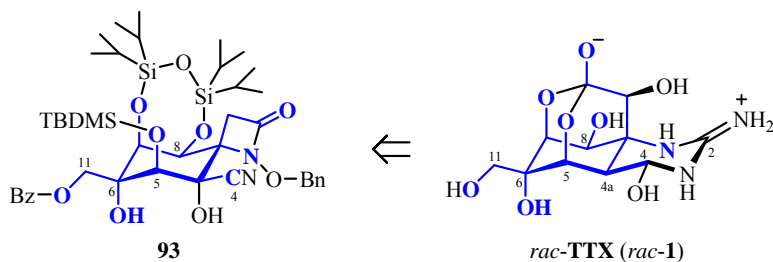
El esquema sintético desarrollado para la preparación de la cianhidrina **93**, *core* de *rac*-TTX (*rac*-**1**), se resume en el Esquema C.1 y sus etapas clave a destacar son las siguientes:



Esquema C.1. Esquema sintético de la cianhidrina **93**, core de *rac*-Tetrodotoxina.

- 1) Reacción intramolecular de desaromatización oxidativa de la *N*-benciloxiamida **4c** para dar lugar al ciclohexadieno-espiro- β -lactama **6c** (estructura **A**).
- 2) Dihidroxilación diastereoselectiva de la dienona **6c** por su cara α (*anti* al N-1), generando el diol **7**.
- 3) Reacción de Wittig de la enona **10** con un metilen-fosforano para introducir el futuro carbono C-11 de *rac*-TTX.
- 4) Dihidroxilación regio- y diastereoselectiva del dieno **28**, en la que se incorporan con la estereoquímica correcta los grupos hidroxilos de las posiciones C-6 y C-11, *sin* al N-1 (diol **33**), y los hidroxilos de las posiciones C-7 y C-8, *anti* al N-1 (triol **77a**).
- 5) Adición de cianuro a la cetona **85** (utilizando Et₂AlCN) para dar lugar a la cianhidrina **93**, objetivo sintético de esta Memoria.

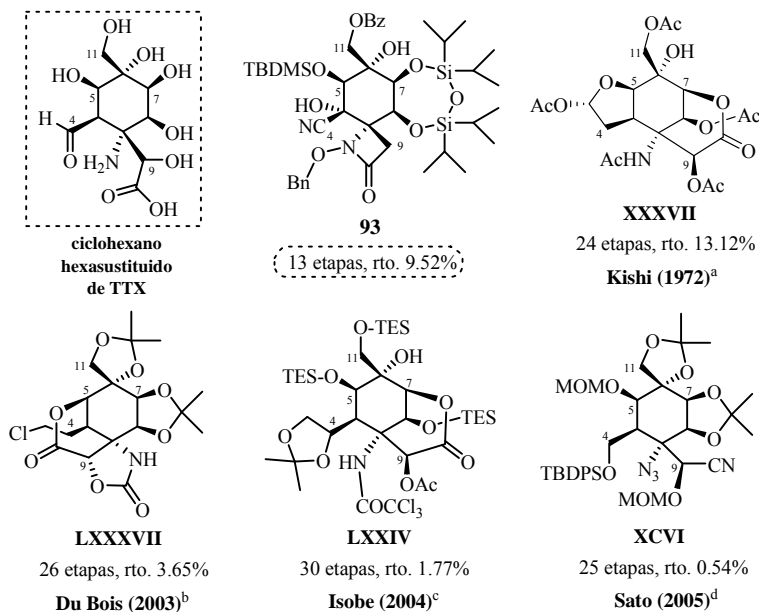
La ciclohexano-espiro- β -lactama **93** (estructura **E**) poseen un esqueleto carbonado que coincide en diez (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9, C-10 y C-11) de los once carbonos presentes en la *rac*-TTX y contienen, con la disposición estereoquímica adecuada, la funcionalidad propia de ésta en las posiciones C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8 y C-8a. Además, está convenientemente funcionalizada para incorporar el grupo guanidinio, el hidroxilo en C-9, el hemiaminal y el ortoéster, característicos de la *rac*-TTX.



Esquema C.2. Relación estructural entre *rac*-TTX (*rac*-1) y la cianhidrina **93**
(en color azul se muestra su esqueleto común).

En tan sólo 13 etapas se ha conseguido construir el *core* ciclohexánico de *rac*-TTX (*rac*-1), con la funcionalidad y estereoquímica adecuada en todos los carbonos, con un rendimiento global de 9.52 %.¹

¹ Comparación de la cianhidrina **93** con intermedios de similar complejidad de algunas de las síntesis totales de TTX descritas en la literatura. Se indican el número de etapas sintéticas necesarias para su preparación y el rendimiento global del proceso.



(^a) Ref. 120; (^b) Ref. 139; (^c) Ref. 130; (^d) Ref. 146; todas ellas de la *Introducción*.

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIALES Y MÉTODOS

A. Disolventes y Reactivos

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de argón, excepto las indicadas en cada caso. Los reactivos y disolventes utilizados provienen de las casas comerciales *Aldrich*, *Fluka*, *Merck*, *Sigma*, *Acros*, *Lancaster*, *SDS* o *Scharlau*, y cuando fue necesario fueron purificados por procedimientos habituales.¹

Los siguientes disolventes fueron destilados y secados bajo atmósfera de argón como se indica a continuación: CH₂Cl₂, tolueno, benceno, DMSO y DMF sobre CaH₂ (posteriormente se utilizó benceno y DMF comercializados secos por *Aldrich* y *Fluka*, respectivamente); THF (presecado sobre KOH) y Et₂O sobre Na/benzofenona; CH₃CN, EtOH y MeOH sobre tamiz molecular de 4 Å de diámetro de poro previamente activado.

Como fuente de NaOCl se utilizó la lejía comercial *Mavy*[®] (con <5% p/v de NaOCl). La *Celita* utilizada fue *Celita-545* de la casa comercial *SDS*. La Et₃N, *i*-Pr₂EtN, *i*-Pr₂NH y piridina se destilaron sobre CaH₂ bajo atmósfera de argón. El *m*-CPBA, comercializado al 57-80% en peso por *Aldrich*, se utilizó considerando que su pureza era del 57%. El NaH (al 60% en aceite mineral) fue lavado dos veces con hexano, bajo atmósfera de argón, inmediatamente antes de ser utilizado. El CDCl₃ empleado en RMN fue filtrado a través de Al₂O₃ básica *150 Merck* (*tipo T*, 0.063-0.200 mm) cuando la muestra a analizar era presumiblemente sensible a un ligero medio ácido.

B. Procedimientos Generales

La purificación de los productos de reacción se realizó por cromatografía

¹ Armarego, W.L.; Perrin, D.D. *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.

en columna bajo presión (cromatografía flash),² utilizando como fase estacionaria gel de sílice *60 Merck* (con un tamaño de partícula 230-400 *mesh*) y como fase móvil disolventes previamente destilados. El eluyente empleado se indica en cada caso y las proporciones de la mezcla de disolventes utilizadas son siempre volumen/volumen.

El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina (TLC) empleando cromatofolios de gel de sílice *60F₂₅₄ Merck*, con soporte de aluminio, en capas de 0.2 mm de espesor. El revelado de las placas se realizó con: vapores de yodo, vapores de amoníaco, disolución de 2,4-dinitrofenilhidracina al 2% en EtOH (con un 0.04% en volumen de H₂SO₄ 97%), disolución de ácido fosfomolibdico al 10% en EtOH y visor de luz UV (254 y 366 nm).

El tamiz molecular de 4 Å de diámetro de poro en perlas (*Aldrich*) se activó previamente a su utilización, calentándolo a 150 °C durante 24 h, para después dejarlo enfriar pasando una corriente de argón.

Las reacciones en condiciones de alta presión se llevaron a cabo en viales de vidrio marca *Kimble*.

C. Técnicas y Aparatos

- **Resonancia Magnética Nuclear**

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ¹H y carbono ¹³C (completamente desacoplados) se realizaron a temperatura ambiente en el disolvente indicado en cada caso (CDCl₃, C₆D₆, CD₃OD y CO(CD₃)), empleando los siguientes aparatos: *Varian Gemini-200* (¹H a 200 MHz y ¹³C a 50 MHz), *Varian INOVA-300* (¹H a 300 MHz y ¹³C a 75 MHz), *Bruker Avance-300* (¹H a 300 MHz y ¹³C a 75 MHz), *Varian INOVA-400* (¹H a 400 MHz y ¹³C a 100 MHz)

² Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

y Varian INOVA-500 (^1H a 500 MHz y ^{13}C a 125 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ , ppm), utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente: CDCl_3 , 7.26 ppm (^1H -RMN) y 77.0 ppm (^{13}C -RMN); C_6D_6 , 7.15 ppm (^1H -RMN) y 128.0 ppm (^{13}C -RMN); CD_3OD , 3.31 ppm (^1H -RMN) y 49.0 ppm (^{13}C -RMN); $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ 2.05 ppm (^1H -RMN) y 206.7 / 29.9 ppm (^{13}C -RMN).

Los espectros de protón se describen indicando el número de protones y la multiplicidad aparente de cada señal. Las constantes de acoplamiento (J) son las aparentes y se expresan en Hz. Se han empleado las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete), sx (sextuplete), h (heptuplete) y m (multiplete). Para las señales con apariencia de doblete de multipletes (dm), triplete de multipletes (tm) y doble doblete de multipletes (ddm) sólo se apuntan las constantes de acoplamiento medibles. Los desplazamientos químicos indicados para los sistemas AB (*sist. AB*) se calcularon promediando los desplazamientos de cada una de las partes del sistema, es decir, en la mitad de la *parte A* y en la mitad de la *parte B*, asignando la letra A al núcleo que resuena a campo más bajo. Para los multipletes simétricos y singletes anchos se dará el desplazamiento químico del centro de la señal. Siempre que no se indique lo contrario, los protones diastereotópicos de los centros proquirales se nombrarán como H y H' , designando con H' al núcleo más apantallado.

En los espectros de carbono, con objeto de facilitar el seguimiento de la *Discusión de Resultados* de la parte teórica, se muestra únicamente la asignación de las señales más significativas, es decir, aquellas que corresponderán al esqueleto carbonado de las moléculas finales. Cuando la diferencia entre los desplazamientos químicos de dos carbonos es menor de 0.1 ppm, estos se indican con dos cifras decimales aproximando sus valores en fracciones de 0.05 ppm.

Todas las asignaciones están apoyadas por técnicas de doble resonancia³ y experimentos bidimensionales. Los siguientes acrónimos serán empleados para nombrar experimentos de RMN con secuencia de pulsos menos usuales: COSY (*Correlated Spectroscopy*), DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*), HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*), HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Correlation*), HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*), NOE (*Nuclear Overhauser Effect*), NOESY (*Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*) y TOCSY (*Total Correlation Spectroscopy*).

- **Puntos de Fusión**

Los puntos de fusión (P.f.) se midieron en un microscopio *Kofler* marca *Reichert* y han sido medidos una o dos veces.

- **Actividad Óptica**

Las rotaciones ópticas ($[\alpha]_D^{20}$) se midieron a 20 °C en un polarímetro *Perkin-Elmer 241* con una lámpara de Na ($\lambda = 589$ nm), utilizando una célula de cuarzo de 1 dm de longitud y 1 ml de capacidad. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (*c* en g/100 ml) utilizados.

- **Espectroscopia de Infrarrojo**

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron con los espectrofotómetros *Perkin-Elmer* modelos *681* y *FT-IR Spectrum One*, y las frecuencias (ν) de los

³ Concretamente, se realizaron experimentos de desacoplamiento homonuclear selectivo de espín irradiando la muestra con un segundo campo de radiofrecuencia en la posición de resonancia del núcleo o grupo de núcleos equivalentes seleccionado (habitualmente señales de ¹H-RMN). Para una discusión general sobre métodos y aplicaciones de técnicas de doble RMN, ver: (a) Lambert, J.B.; Mazzola, E.P. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; Pearson Education Inc.: New Jersey, 2004; p. 131-171. (b) Sanders, J.K.M.; Hunter, B.K. *Modern NMR Spectroscopy, A Guide for Chemists*; Oxford University Press: Oxford, 1993; Cap.3. (c) von Philipsborn, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 472-490.

máximos de absorción se expresan en cm^{-1} . Las muestras se analizaron como películas entre cristales de NaCl (film) o en pastillas de KBr.

- ***Espectroscopia Ultravioleta-Visible***

Los espectros de ultravioleta-visible (UV) se registraron con los espectrofotómetros *Perkin-Elmer* modelos 402 o *Lambda 2*, en el disolvente que se indica en cada caso. Las longitudes de onda de los máximos de absorción (λ_{max}) se expresan en nm y los valores entre paréntesis corresponden a los coeficientes de extinción (ϵ).

- ***Espectrometría de Masas***

Los espectros de masas de baja resolución (*LRMS*) se registraron en: a) un espectrómetro *Hewlett Packard 5973 MSD* por inyección directa de la muestra, usando la técnica de ionización por impacto electrónico (*EI*) con una energía de ionización de 70 eV; o b) un espectrómetro *Hewlett Packard LCMS 1100 MSD* (analizador cuadrupolar acoplado a un HPLC) usando las técnicas de ionización química a presión atmosférica (*APCI*) o ionización química por electroespray (*API-ES*) en sus modos positivo o negativo, aplicando un voltaje capilar de 4000 V, una temperatura de secado de 330 °C y usando como portador una mezcla [1:1] $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ con 1% AcOH (excepto en los casos indicados). Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto al pico base (100%). Se especifica el pico molecular como M^+ .

- ***Análisis Elemental***

Los análisis elementales (A.E.) se efectuaron en el Departamento de Análisis Instrumental del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.) con los analizadores *Perkin-Elmer 240C* y *Heraus CHN-O-Rapid*. Los datos calculados y observados se expresan en tantos por ciento.

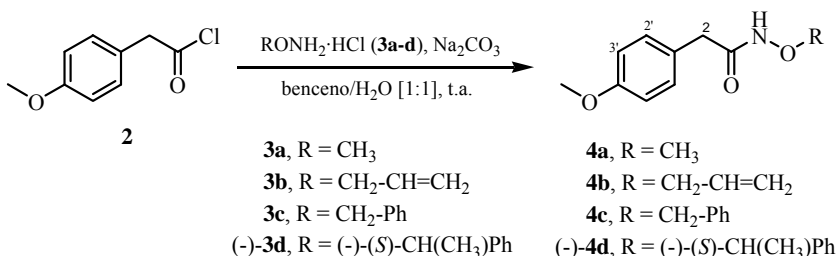
- ***Difracción de Rayos X***

Los espectros de difracción de rayos X se realizaron en el Departamento de Cristalografía, Mineralogía y Depósitos Minerales de la Universidad de Barcelona y en la Unidad de Investigación de Polimorfismo del Instituto Catalán de Investigación Química de Tarragona, con los difractómetros *Enraf-Nonius CAD4*, *MarResearch MAR345 Image Plate Detector* o *Bruker-Nonius* (indicado en cada caso) empleando radiación $\text{MoK}\alpha$. Las estructuras fueron resueltas utilizando los programas *SHELXL-97* y *SHELXSTL v.6.10*

1. SÍNTESIS DE CICLOHEXADIENONA-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS A. SUSTRATOS DE PARTIDA

1.1. PREPARACIÓN DE LAS *N*-ALCOXIAMIDAS **4a-d**

Procedimiento General de Preparación de *N*-Alcoxiámidas

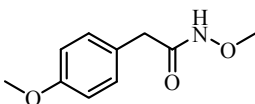


A una suspensión del clorhidrato de la correspondiente *N*-alcoxiamina, **3a-d**,⁴ (5.96 mmol, 1.1 eq.) y carbonato sódico (10.83 mmol, 2.0 eq.) en una mezcla de benceno/agua [1:1] (11 ml) se adicionó a 0 °C el cloruro de 4-metoxifenilacetilo (**2**) (5.42 mmol, 1.0 eq.). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo, se añadió AcOEt (10 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 10 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con NaCl sat. (2 x 10 ml), HCl 10% (2 x 10 ml) y H₂O (2 x 10 ml). Se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose la correspondiente *N*-alcoxiámina, **4a-d**.⁵

⁴ Mientras que los clorhidratos de las *N*-alcoxiaminas **3a-c** son comercialmente disponibles, la *N*-alcoxiamina (-)-**3d** se preparó según el procedimiento descrito en la literatura, ver: (a) Grochowski, E.; Jurczak, J. *Synthesis* **1976**, 682-684. (b) Brown, D.S.; Gallagher, P.T.; Lightfoot, A.P.; Moody, C.J.; Slawin, A.M.Z.; Swann, E. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11473-11488.

⁵ En todos los casos, las *N*-alcoxiámidas **4a-d** obtenidas fueron usadas en la siguiente reacción sin purificar.

***N*-Metoxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (4a)⁶**



Cuando se utilizó como sustrato de partida el clorhidrato de *N*-metoxiamina (**3a**) (0.51 g, 5.96 mmol, 1.1 eq.) se obtuvo *N*-metoxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (**4a**) (1.05 g, rto. cuant.) como un sólido blanco.

P.f.: 86-87 °C (lit.:⁶ (a) p.f.: 87.5-88.5 °C; (b) p.f.: 83-85 °C).

R_f = 0.14 (TLC, hexano/AcOEt, 1:2).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.98 (1H, s ancho, NH), 7.13 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-2' y H-6'), 6.78 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3' y H-5'), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.65 (3H, s, NOCH₃), 3.33 (2H, s, CH₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.1, 158.5, 130.1, 126.1, 113.9, 63.8, 55.1, 39.1.

IR (KBr): ν 3467, 3159, 2967, 1644, 1612, 1513, 1466, 1301, 1252, 1178, 1107, 1063, 1033, 973, 944, 814, 789 cm⁻¹.

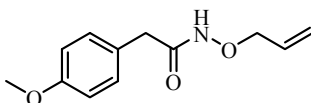
UV (MeOH): λ_{max} (ε) = 276 nm (1619 l mol⁻¹ cm⁻¹).

LRMS (EI): *m/z* 195 (M⁺, 3), 165 (1), 160 (1), 152 (2), 148 (6), 139 (2), 135 (4), 128 (2), 121 (100), 106 (6), 91 (23), 78 (66).

A.E. (C₁₀H₁₃NO₃): Hallado: C, 61.61; H, 6.76; N, 7.29.

Calculado: C, 61.53; H, 6.71; N, 7.18.

***N*-(*O*-Alilhidroxi)-2-(4-metoxifenil)acetamida (4b)**



⁶ (a) Kawase, M.; Kitamura, T.; Kikugawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3394-3403. (b) Glover, S.A.; Goosen, A.; McClelland, C.W.; Schoonraad, J.L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2577-2592.

Cuando se utilizó como sustrato de partida el clorhidrato de *N*-(*O*-alilhidroxi)amina (**3b**) (0.67 g, 5.96 mmol, 1.1 eq.) se obtuvo *N*-(*O*-alilhidroxi)-2-(4-metoxifenil)acetamida (**4b**) (1.19 g, rto. cuant.) como un sólido blanco.

P.f.: 100-101 °C.

R_f = 0.30 (TLC, hexano/AcOEt, 1:2).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.86 (1H, s ancho, NH), 7.12 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-2' y H-6'), 6.77 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-3' y H-5'), 5.87 (1H, ddt, *J* = 16.8, 10.0, 6.3 Hz, OCH₂CH=CH₂), 5.21 (1H, d, *J* = 16.8 Hz, OCH₂CH=CH₂), 5.18 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, OCH₂CH=CH₂), 4.28 (2H, d, *J* = 6.3 Hz, OCH₂CH=CH₂), 3.72 (3H, s, OCH₃), 3.32 (2H, s, COCH₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.1, 158.5, 131.9, 130.0, 126.2, 120.2, 113.8, 76.9, 55.0, 39.2.

IR (KBr): ν 3467, 3160 (hombro), 2967, 1641, 1609 (hombro), 1514, 1455, 1411, 1294, 1253, 1167, 1100, 1057, 1022, 967, 922, 822, 789 cm⁻¹.

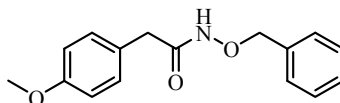
UV (MeOH): λ_{max} (ε) = 276 nm (2070 l mol⁻¹ cm⁻¹).

LRMS (*EI*): *m/z* 221 (M⁺, 37), 180 (3), 161 (16), 148 (33), 135 (9), 121 (100), 106 (6), 91 (17), 78 (31).

A.E. (C₁₂H₁₅NO₃): Hallado: C, 65.21; H, 6.89; N, 6.45.

Calculado: C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33.

***N*-Benciloxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (4c)**



Cuando se utilizó como sustrato de partida el clorhidrato de *N*-benciloxi-amina (**3c**) (9.70 g, 59.58 mmol, 1.1 eq.) se obtuvo *N*-benciloxi-2-(4-metoxi-

fenil)acetamida (**4c**) (14.55 g, rto. cuant.) como un sólido blanco.⁷

P.f.: 98-99 °C.

R_f = 0.40 (TLC, hexano/AcOEt, 1:2); 0.29 (TLC, hexano/tolueno/acetona, 1:2:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):⁸ δ 9.45* (1H, s ancho, NH), 7.29 (5H, s ancho, Ph), 7.09 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-2' y H-6'), 6.78 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-3' y H-5'), 4.81 (2H, s, OCH₂Ph), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.29 (2H, s, COCH₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.9, 158.5, 135.0, 130.0, 129.0, 128.4, 128.3, 126.0, 113.9, 77.8, 55.0, 39.3.

IR (KBr): ν 3436, 3159, 2965, 2833, 1644, 1611, 1512, 1457, 1377, 1301, 1252, 1177, 1152, 1107, 1059, 1032, 971, 814, 789, 726, 696 cm⁻¹.

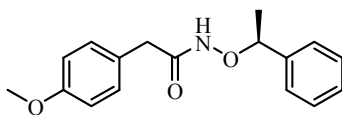
UV (MeOH): λ_{max} (ε) = 276 nm (1558 l mol⁻¹ cm⁻¹).

LRMS (EI): *m/z* 271 (M⁺, 14), 239 (2), 211 (6), 193 (1), 180 (2), 165 (3), 148 (5), 121 (71), 106 (6), 91 (100), 77 (29).

A.E. (C₁₆H₁₇NO₃): Hallado: C, 70.87; H, 6.35; N, 5.25.

Calculado: C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16.

(-)-(S)-N-(1-Feniletoksi)-2-(4-metoxifenil)acetamida ((-)-**4d**)



Cuando se utilizó como sustrato de partida el clorhidrato de (-)-(S)-N-(1-feniletoksi)amina ((-)-**3d**) (0.50 g, 2.88 mmol, 1.1 eq.) se obtuvo (-)-(S)-N-(1-feniletoksi)-2-(4-metoxifenil)acetamida ((-)-**4d**) (0.74 g, rto. cuant.) como un

⁷ En algunas ocasiones, cuando el cloruro de 4-metoxifenilacetilo (**2**) utilizado como sustrato de partida no procedía de un lote comercial reciente, fue necesario filtrar el producto de la reacción, de un color amarillento, a través de una columna cromatográfica (SiO₂, hexano/AcOEt, 1:1) para obtener la N-alcoxiamida **4c** como un sólido blanco.

⁸ Cuando el espectro de ¹H-RMN se registra en un espectrómetro a 200 MHz, la señal indicada con el asterisco *, asignada al protón del NH, aparece como un singlete ancho a 7.71 ppm.

sólido blanco.

P.f.: 60-61 °C.

R_f = 0.32 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

[α]_D²⁰ = -191.4 (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (1H, s ancho, NH), 7.32 (5H, m, Ph), 6.98 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-2' y H-6'), 6.77 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-3' y H-5'), 4.98 (1H, c, *J* = 6.6 Hz, OCH(CH₃)Ph), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.35 (2H, s ancho, CH₂), 1.53 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, OCH(CH₃)Ph).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 158.1, 140.6, 129.7, 128.0, 127.8, 126.6, 126.3, 113.5, 82.5, 54.7, 38.8, 20.4.

IR (KBr): ν 3202, 2956, 2927, 2847, 1652, 1609, 1584, 1512, 1455, 1372, 1301, 1247, 1178, 1100, 1035, 967, 811, 783, 761, 700 cm⁻¹.

UV (MeOH): λ_{max} (ε) = 276 nm (1841 l mol⁻¹ cm⁻¹).

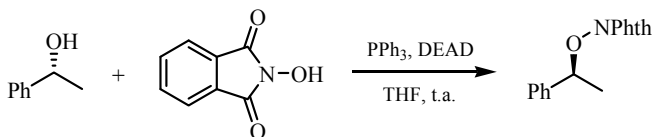
LRMS (*EI*): *m/z* 285 (M⁺, 3), 268 (2), 181 (6), 165 (2), 148 (6), 121 (40), 105 (100), 91 (5), 77 (17).

A.E. (C₁₇H₁₉NO₃): Hallado: C, 71.62; H, 6.75; N, 5.04.

Calculado: C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91.

Preparación del Clorhidrato de la (-)-(S)-N-(1-Feniletoksi)amina ((-)-3d)

(-)-(S)-N-(1-Feniletoksi)ftalimida⁹



⁹ (a) Grochowski, E.; Jurczak, J. *Synthesis* **1976**, 682-684. (b) La preparación de (+)-(R)-N-(1-feniletoksi)ftalimida y (+)-(R)-N-(1-feniletoksi)amina está descrita en: Brown, D.S.; Gallagher, P.T.; Lightfoot, A.P.; Moody, C.J.; Slawin, A.M.Z.; Swann, E. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11473-11488.

A una disolución de *N*-hidroxiftalimida (2.75 g, 16.4 mmol, 1.0 eq.), trifetilfosfina (4.34 g, 16.4 mmol, 1.0 eq.) y (+)-(*R*)-feniletanol (2.02 g, 16.4 mmol, 1.0 eq., e.e. >97%) en THF (120 ml) se adicionó azodicarboxilato de dietilo (2.8 ml, 18.0 mmol, 1.1 eq.) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó realizando dos columnas cromatográficas, primero (hexano/AcOEt, 8:1) y después (hexano/CH₂Cl₂, 1:1), obteniéndose (-)-(*S*)-*N*-(1-feniletoksi)ftalimida (2.97 g, rto. 68%) como un sólido blanco.

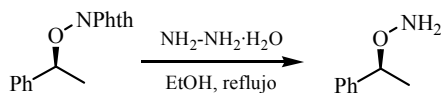
$R_f = 0.63$ (hexano/AcOEt, 1:1); 0.22 (hexano/CH₂Cl₂, 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = -203.0$ (*c* 0.95, MeOH) [lit.:^{9b} $[\alpha]_D^{20}$ (enantiómero *R*) = +222 (*c* 1, MeOH)].

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.61 (4H, m, ArH), 7.57-7.44 (2H, m, ArH), 7.41-7.24 (3H, m, ArH), 5.49 (1H, c, *J* = 6.5 Hz, OCH), 1.71 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃).

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 557 (2M+Na)⁺, 290 (M+Na)⁺, 268 (M+H)⁺.

(-)-(*S*)-*N*-(1-Feniletoksi)amina⁹



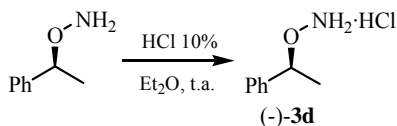
A una disolución de (-)-(*S*)-*N*-(1-feniletoksi)ftalimida (2.97 g, 11.1 mmol, 1.0 eq.) en EtOH (16 ml) se adicionó a temperatura ambiente hidracina hidratada (0.75 ml, 15.0 mmol, 1.35 eq.) y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 15 minutos. Una vez atemperada, la mezcla de reacción se filtró a vacío, se desechó el sólido (ftalazina-1,4-diol) y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. El residuo se trituroó con Et₂O y se volvió a filtrar a vacío. A continuación, se evaporó a presión reducida el disolvente de la fase etérea obteniéndose (-)-(*S*)-*N*-(1-feniletoksi)amina (0.92 g, rto. 60%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = -101.4$ (*c* 1.0, MeOH). [lit.:^{9b} $[\alpha]_D^{20}$ (enantiómero *R*) = +105 (*c* 1, MeOH)].

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.29 (5H, m, Ph), 4.70 (1H, c, *J* = 6.6. Hz, OCH), 3.23 (2H, s ancho, NH₂), 1.44 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃).

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 297 (2M+Na)⁺, 160 (M+Na)⁺, 138 (M+H)⁺.

Clorhidrato de la (-)-(S)-N-(1-feniletoksi)amina ((-)-3d)



A una disolución de (-)-(S)-N-(1-feniletoksi)amina (0.92 g, 6.7 mmol, 1.0 eq.) en Et₂O se añadió HCl 10% hasta acidificar el medio, lo que provocó la precipitación del clorhidrato (-)-3d (1.16 g, rto. cuant.) como un sólido blanco que se filtró a vacío y se lavó con Et₂O. La fase etérea se concentró a presión reducida y se volvió a acidificar para asegurar la precipitación de todo el clorhidrato (-)-3d.

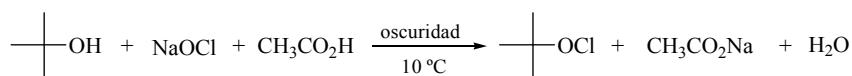
$[\alpha]_D^{20} = -118.7$ (*c* 1.0, MeOH).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 10.30 (3H, s ancho, NH₂·HCl), 7.40 (5H, s ancho, Ph), 5.20 (1H, c, *J* = 6.5 Hz, OCH), 1.58 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃).

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 369 (2M+Na)⁺, 196 (M+Na)⁺, 174 (M+H)⁺.

1.2. PREPARACIÓN DE LAS CICLOHEXADIENONA-ESPIRO-β-LACTAMAS 6a-d

Preparación del Hipoclorito de *terc*-butilo¹⁰



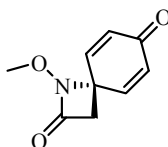
¹⁰ Mintz, M.J.; Walling, C. *Org. Synthesis* **1969**, 49, 9-12.

Método A

A una disolución de la correspondiente *N*-alcoxiamida, **4a-d**, (8.40 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (34 ml) se adicionó lentamente, a 0 °C y en ausencia de luz, el hipoclorito de *terc*-butilo recién preparado (10.08 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C, en la oscuridad, hasta que se observó la desaparición del sustrato de partida por TLC (hexano/AcOEt, 1:2) (en todos los casos, el tiempo requerido fue menos de media hora). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida, en la oscuridad, obteniéndose la correspondiente *N*-cloro-*N*-alcoxi-amida, **5a-d**,¹³ como un sólido amarillo ($R_f \approx 0.83$, hexano/AcOEt, 1:2). Estas *N*-cloro-*N*-alcoxi-amidas **5a-d** fueron usadas en la siguiente reacción sin purificar.

A la *N*-cloro-*N*-alcoxi-amida correspondiente, **5a-d**, se adicionó a 0 °C y en la oscuridad una disolución de carbonato de plata (18.50 mmol, 2.0 eq.) en ácido trifluoroacético (34 ml). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que la reacción se completó, generalmente en 30-60 min (TLC, hexano/AcOEt, 1:2). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida calentando a 35 °C y al residuo obtenido se le añadió una disolución acuosa de Na₂CO₃ 5% (75 ml) hasta pH básico. Se añadió CH₂Cl₂ (50 ml) y la mezcla se filtró a vacío a través de *Celita* para eliminar las sales de plata precipitadas, que se lavaron con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (2 x 150 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna obteniéndose la correspondiente ciclohexadienona-espiro-β-lactama, **6a-d**.

¹³ Las *N*-cloro-*N*-alcoxi-amidas **5a-d** son fotosensibles y revierten parcialmente a las correspondientes *N*-alcoxi-amidas **4a-d** de partida, por lo que deben ser preparadas y utilizadas en ausencia de luz.

1-Metoxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (6a)⁶

Cuando se utilizó como sustrato de partida *N*-metoxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (**4a**) (250 mg, 1.28 mmol, 1 eq.) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:1), 1-metoxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**6a**) (98 mg, rto. 43%), como un sólido ligeramente marrón, y la *N*-alcoxiacetamida de partida **4a** (41 mg, 16%).

P.f.: 107-109 °C (lit.:^{6a} p.f.: 105-106 °C).

R_f = 0.33 (TLC, hexano/AcOEt, 1:2).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 6.91 (2H, dm, *J* = 10.2 Hz, H-5 y H-9), 6.46 (2H, dm, *J* = 10.2 Hz, H-6 y H-8), 3.77 (3H, s, OCH₃), 2.97 (2H, s, CH₂).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 184.2, 162.2, 145.5, 132.5, 65.5, 60.4, 43.6.

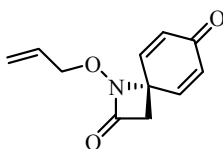
IR (KBr): ν 3436, 3014 (débil), 2978 (débil), 2934 (débil), 1772, 1667, 1630, 1404, 1305, 1239, 1200, 1155, 1122, 1060, 959, 880, 839, 722 cm⁻¹.

UV (MeOH): λ_{max} (ε) = 243 nm (11959 l mol⁻¹ cm⁻¹).

LRMS (EI): *m/z* 179 (M⁺, 1), 164 (1), 151 (2), 137 (100), 106 (3), 78 (6).

A.E. (C₉H₉NO₃): Hallado: C, 60.39; H, 5.10; N, 7.93.

Calculado: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82.

1-(*O*-Alilhidroxi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (6b)

Cuando se utilizó como sustrato de partida *N*-(*O*-alilhidroxi)-2-(4-metoxifenil)acetamida (**4b**) (500 mg, 2.26 mmol, 1 eq.) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:2), 1-(*O*-alilhidroxi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**6b**) (315 mg, rto. 68%), como un aceite amarillento, y la *N*-alcoxiacetamida de partida **4b** (10 mg, 2%).

$R_f = 0.40$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:2).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.89 (2H, dm, $J = 10.1$ Hz, H-5 y H-9), 6.44 (2H, dm, $J = 10.1$ Hz, H-6 y H-8), 5.90 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.5, 6.3$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5.35 (1H, dm, $J = 17.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5.34 (1H, dm, $J = 10.5$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 4.35 (2H, dm, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 2.96 (2H, s, COCH_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 183.9, 162.6, 145.7, 131.6, 131.4, 120.7, 77.8, 60.1, 42.9.

IR (film): ν 3050 (débil), 3014 (débil), 2927 (débil), 1783, 1669, 1631, 1422, 1401, 1320, 1251, 1205, 1139, 1103, 1052, 983, 940, 880, 839, 767, 723 cm^{-1} .

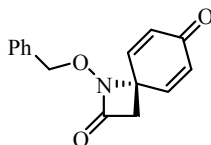
UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 243 nm (12549 $\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$).

LRMS (EI): m/z 205 (M^+ , 1), 177 (3), 163 (79), 147 (34), 133 (36), 120 (8), 106 (89), 91 (7), 78 (100).

A.E. ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$): Hallado: C, 64.44; H, 5.44; N, 6.95.

Calculado: C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83.

1-Benciloxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**6c**)¹⁴



¹⁴ Los datos de difracción de rayos X del compuesto **6c** están recogidos en el Anexo A.

Cuando se utilizó como sustrato de partida *N*-benciloxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (**4c**) (2.28 g, 8.40 mmol, 1 eq.) se obtuvo, tras purificar el producto realizando dos columnas cromatográficas, primero (hexano/AcOEt, 2:1) y después (hexano/tolueno/acetona, 1:5:1), 1-benciloxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**6c**) (1.46 g, rto. 68%), como un sólido blanco, y la *N*-alcoxiacetamida de partida **4c** (0.04 g, 2%).

P.f.: 115-116 °C.

R_f = 0.40¹⁵ (TLC, hexano/AcOEt, 1:2); 0.38 (TLC, hexano/tolueno/acetona, 1:2:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (5H, m, Ph), 6.55 (2H, dm, *J* = 10.2 Hz, H-5 y H-9), 6.17 (2H, dm, *J* = 10.2 Hz, H-6 y H-8), 4.88 (2H, s, OCH₂Ph), 2.89 (2H, s, COCH₂).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 183.8, 162.9, 145.0, 134.2, 130.9, 128.7, 128.6, 128.1, 78.7, 60.0, 42.9.

IR (KBr): ν 3459, 3043, 2963, 1764, 1672, 1630, 1455, 1410, 1375, 1322, 1259, 1206, 1138, 1109, 1056, 961, 886, 841, 768, 737, 696 cm⁻¹.

UV (MeOH): λ_{max} (ε) = 242 nm (9511 l mol⁻¹ cm⁻¹).

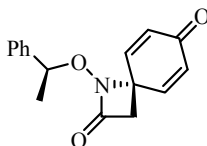
LRMS (EI): *m/z* 255 (M⁺, 1), 197 (41), 121 (6), 106 (16), 91 (100), 78 (25).

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 278 (M+Na)⁺, 256 (M+H)⁺.

A.E. (C₁₅H₁₃NO₃): Hallado: C, 70.59; H, 4.98; N, 5.55.

Calculado: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49.

(-)-(S)-1-(1-Feniletoksi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona ((-)-**6d**)¹⁶



¹⁵ Para distinguir **6c** y **4c**, que presentan el mismo *R_f* en hexano/AcOEt, la placa de TLC se revela con una disolución ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina.

¹⁶ Los datos de difracción de rayos X del compuesto (-)-**6d** están recogidos en el Anexo A.

Cuando se utilizó como sustrato de partida (-)-(*S*)-*N*-(1-feniletoksi)-2-(4-metoxifenil)acetamida ((-)-**4d**) (540 mg, 1.89 mmol, 1 eq.) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:2), (-)-(*S*)-1-(1-feniletoksi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona ((-)-**6d**) (330 mg, rto. 65%), como un aceite ligeramente amarillo,¹⁷ y la *N*-alcoxiacetamida de partida (-)-**4d** (16 mg, 3%).

$R_f = 0.48$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -63.6$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.17 (5H, m, Ph), 6.67 (1H, dd, $J = 10.0, 2.9$ Hz, H-5 o H-9), 6.23 (1H, dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, H-6 o H-8), 6.11 (1H, dd, $J = 10.0, 2.9$ Hz, H-9 o H-5), 5.81 (1H, dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, H-8 o H-6), 4.88 (1H, c, $J = 6.6$ Hz, OCH), 2.75 (2H, s, CH₂), 1.44 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 184.2, 163.8, 145.4, 144.9, 140.1, 131.9, 130.5, 128.9, 128.6, 127.1, 85.0, 60.5, 43.4, 20.7.

IR (film): ν 2978, 2927, 1784, 1668, 1630, 1512, 1454, 1400, 1249, 1050, 878, 833, 763, 700 cm⁻¹.

UV (MeOH): $\lambda_{\max} (\epsilon) = 232$ nm (3083 l mol⁻¹ cm⁻¹).

LRMS (EI): m/z 269 (M⁺, 1), 181 (1), 165 (1), 155 (1), 148 (1), 121 (26), 105 (100), 91 (3), 77 (19).

A.E. (C₁₆H₁₅NO₃): Hallado: C, 71.40; H, 5.67; N, 5.34.

Calculado: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20.

Método B

A una disolución de la correspondiente *N*-alcoxiamida, **4c-d**, (18.4 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (60 ml) se adicionó lentamente en la oscuridad una disolución

¹⁷ Después de varios días en el refrigerador (5-7 días a 4 °C), la β -lactama (-)-**6d** solidifica dando lugar a un sólido cristalino de color levemente ámbar y bajo punto de fusión.

de hipoclorito sódico (lejía comercial *Mavy*[®])¹⁸ (38.7 mmol, 2.1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad, protegiendo el matraz de reacción con una camisa de papel de aluminio,¹⁹ hasta que se observó por TLC la desaparición del producto de partida y la formación de la *N*-cloro-*N*-alcoxiamida **5c-d** ($R_f \approx 0.83$, hexano/AcOEt, 1:2), generalmente en 1 ó 2 horas.²⁰

A continuación, se adicionó a 0 °C y en ausencia de luz, una disolución de carbonato de plata (36.9 mmol, 2.0 eq.) en ácido trifluoroacético (75 ml) y se agitó vigorosamente durante 2 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se concentró a presión reducida calentando a 35 °C y el residuo obtenido se basificó añadiendo una disolución acuosa de Na₂CO₃ 10% (75 ml) (si fuese necesario se puede añadir Na₂CO₃ sólido). Se añadió CH₂Cl₂ (50 ml) y la mezcla se filtró a vacío a través de *Celita* para eliminar las sales de plata precipitadas, que se lavaron con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (2 x 150 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna obteniéndose la correspondiente ciclohexadienona-espiro- β -lactama, **6c-d**.

1-Benciloxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (6c)

Cuando se utilizó como sustrato de partida *N*-benciloxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (**4c**) (5.00 g, 18.4 mmol, 1 eq.) se obtuvo, tras purificar el

¹⁸ Se usa una disolución de lejía comercial *Mavy*[®] que contiene una concentración menor al 5% p/v de hipoclorito sódico. Los mejores resultados se obtienen cuando se utiliza la lejía de una botella recién abierta.

¹⁹ La fotodescomposición del hipoclorito sódico es más lenta que la del hipoclorito de *terc*-butilo. Esto nos permite trabajar en condiciones de semioscuridad, utilizando luz indirecta, siempre que se proteja el matraz de reacción con una camisa de papel de aluminio.

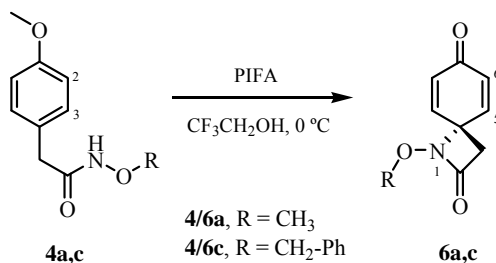
²⁰ Aunque no es necesario para llevar a cabo la siguiente reacción, la *N*-cloro-*N*-alcoxiamida **5c-d** se puede aislar como un sólido amarillo después de separar las fases en ausencia de luz, desechar la fase acuosa y concentrar a presión reducida la fase orgánica.

producto realizando dos columnas cromatográficas, primero (hexano/AcOEt, 2:1) y después (hexano/tolueno/acetona, 1:5:1), 1-benciloxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**6c**) (3.43 g, rto. 73%),²¹ como un sólido blanco, y la *N*-alcoxiacetamida de partida **4c** (0.05 g, 1%).

(-)-(S)-1-(1-Feniletoksi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona ((-)-6d)

Cuando se utilizó como sustrato de partida (-)-(S)-*N*-(1-feniletoksi)-2-(4-metoxifenil)acetamida ((-)-**4d**) (1.57 g, 5.50 mmol, 1 eq.) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1), (-)-(S)-1-(1-feniletoksi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona ((-)-**6d**) (788 mg, rto. 53%), como un sólido de color ámbar, y la *N*-alcoxiacetamida de partida (-)-**4d** (123 mg, 8%).

Procedimiento General de Preparación de Ciclohexadienona-espiro-β-lactamas vía Oxidación con PIFA



A una disolución de la correspondiente *N*-alcoxiacetamida, **4a** o **4c**, (1.28 mmol, 1.0 eq.) en CF₃CH₂OH (1.3 ml) se adicionó a 0 °C [bis(trifluoroacetoxi) yodo]benceno (1.41 mmol, 1.1 eq.) y la disolución negra resultante se agitó a esta

²¹ Cuando se aisló la *N*-cloro-*N*-alcoxiacetamida **5c** intermedia, el rendimiento obtenido en la reacción de formación de la espiro-β-lactama **6c** fue menor (2.71 g, rto. 58%) y se recuperó una mayor cantidad de la *N*-alcoxiacetamida **4c** de partida (0.31 g, 6%).

temperatura durante 10 min.²² A continuación, se añadió a 0 °C una disolución acuosa de Na₂CO₃ 10% (5.4 ml) y la suspensión marrón generada se extrajo con AcOEt (3 x 3 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (2 x 3 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna obteniéndose la correspondiente ciclohexadienona-espiro-β-lactama, **6a** o **6c**.

1-Metoxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (6a)

Cuando se utilizó como sustrato de partida *N*-metoxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (**4a**) (250 mg, 1.28 mmol, 1 eq.) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:1), 1-metoxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**6a**) (93 mg, rto. 41%), como un sólido ligeramente marrón, y la *N*-alcoxiacetamida de partida **4a** (18 mg, 7%).

1-Benciloxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (6c)

Cuando se utilizó como sustrato de partida *N*-benciloxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (**4c**) (250 mg, 0.921 mmol, 1 eq.) se obtuvo, tras purificar el producto realizando dos columnas cromatográficas, primero (hexano/AcOEt, 2:1) y después (hexano/tolueno/acetona, 1:5:1), 1-benciloxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**6c**) (85 g, rto. 36%), como un sólido blanco, y la *N*-alcoxiacetamida de partida **4c** (18 mg, 7%).

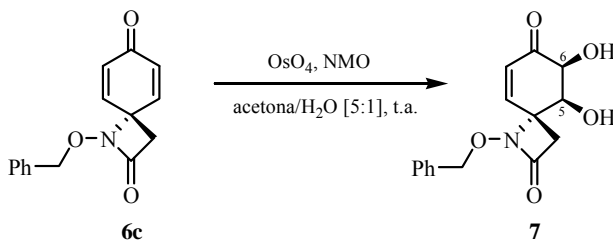
²² (a) Miyazawa, E.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Heterocycles* **2005**, *59*, 149-160. (b) Wardrop, D.J.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2353-2356.

2. SÍNTESIS DE CICLOHEXENONA-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS B. FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-7 Y C-8

2.1. PREPARACIÓN DE LAS CICLOHEXENONA-ESPIRO- β -LACTAMAS RACÉMICAS 7-16

2.1.1. DIHIDROXILACIÓN DIASTEREOSELECTIVA DE LA DIENONA **6c**

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-Benciloxi-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**7**)



A una disolución de 1-benciloxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**6c**) (2.60 g, 10.18 mmol, 1.0 eq.) en acetona (45 ml) se adicionó, secuencialmente y a temperatura ambiente, agua (9 ml), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (2.71 g, 22.40 mmol, 2.2 eq.) y tetróxido de osmio (7.66 ml, disol. al 2.5% en peso en *t*-BuOH, 0.61 mmol, 0.06 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.²³ Pasado este tiempo, se añadió una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (1.9 ml, 0.12 eq.) y se agitó 15 min. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (7 x 20 ml)²⁴ y con

²³ La reacción se da por terminada en 3 h, a pesar de que pueda quedar algo de sustrato de partida sin reaccionar (usualmente se recuperan pequeñas cantidades de dienona **6c**, ~2%), ya que a tiempos más cortos (1 h) el grado de conversión es menor (recuperando mayor cantidad de **6c**), y cuando se prolonga el tiempo de reacción (14 h) se observa la desaparición del diol **7** generado.

²⁴ La mezcla de reacción se extrae con Et₂O hasta que no se observa por TLC el diol **7**.

AcOEt (3 x 20 ml).²⁵ La fase etérea se secó con la mínima cantidad de MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:2)²⁶ obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**7**) (1.64 g, rto. 56%) como un sólido blanco.

P.f.: 155-157 °C.

R_f = 0.52 (TLC, AcOEt).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.20 (5H, m, Ph), 6.21 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, H-9), 5.92 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H-8), 5.02 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 4.91 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 4.43 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-6), 4.18 (1H, t, *J* = 2.6 Hz, H-5), 3.62 (1H, s ancho, OH), 3.14 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.6 Hz, H-3), 2.73 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.6, H-3'), 2.70 (1H, s ancho, OH).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7.37 (5H, m, Ph), 6.50 (1H, dd, *J* = 10.0, 1.2 Hz, H-9), 5.87 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H-8), 5.02 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.2 Hz, OCH₂Ph), 4.92 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.2 Hz, OCH₂Ph), 4.37 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-6), 4.12 (1H, dd, *J* = 2.9, 1.2 Hz, H-5), 3.14 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.4 Hz, H-3), 2.75 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.4, H-3').

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 198.8, 166.9, 146.6 (C-9), 136.6, 131.1 (C-8), 131.0, 130.4, 129.9, 129.6, 80.7, 76.0 (C-6), 74.0 (C-5), 67.2, 43.2.

IR (KBr): ν 3429, 2989, 2950, 1772, 1692, 1631, 1450, 1382, 1211, 1119, 1053, 767, 698 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 312 (M+Na)⁺, 290 (M+H)⁺, 272 (M-17)⁺.

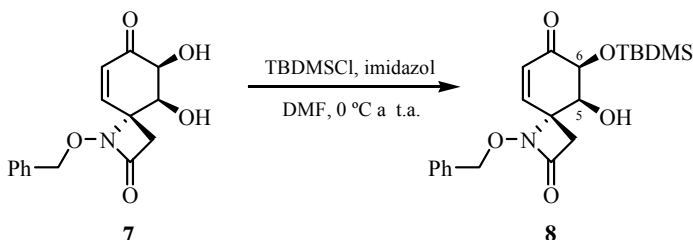
A.E. (C₁₅H₁₅NO₅): Hallado: C, 62.31; H, 5.33; N, 4.98.

Calculado: C, 62.28; H, 5.23; N, 4.84.

²⁵ El extracto de AcOEt se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un residuo marrón (TLC, *R_f* = 0.26, AcOEt), no identificado.

²⁶ Finalmente, se completa la elución del diol **7** pasando AcOEt por la columna cromatográfica.

2.1.2. MONOPROTECCIÓN SELECTIVA DEL DIOL 7

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**8**)²⁷

A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**7**) (1.09 g, 3.46 mmol, 1.0 eq.) e imidazol (282 mg, 4.15 mmol, 1.2 eq.) en DMF (5 ml) se adicionó a 0 °C una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (645 mg, 4.15 mmol, 1.2 eq.) en DMF (6 ml).²⁸ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.²⁹ Pasado este tiempo, se añadió H₂O (15 ml) y AcOEt (15 ml). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con CuSO₄ sat. (2 x 20 ml) y NaCl sat. (2 x 20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:2) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**8**) (1.19 g, rto. 86%),²⁹ como un sólido blanco.

²⁷ Los datos de difracción de rayos X del compuesto **8** están recogidos en el Anexo A.

²⁸ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 127-132. (b) Como ejemplo de monoprotección selectiva en reacciones de sililación de OH ecuatoriales frente a OH axiales, ver: Rye, C.S.; Withers, S.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9756-9767.

²⁹ En algunas ocasiones, cuando el agente sililante utilizado no procedía de un lote comercial reciente, fue necesario añadir más cantidad de imidazol (1 eq.) y TBDMSCl (1 eq.) para que la reacción se completara. En estos casos, después de 24 h de reacción, se detectaron trazas del producto de reordenamiento de la β-lactama de **8**, **13** (rto. <1%).

P.f.: 113-114 °C.

R_f = 0.55 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.29 (5H, m, Ph), 6.24 (1H, *parte A sist. AB*, $J_{9,8} = 10.1$ Hz, H-9), 5.78 (1H, *parte B sist. AB*, $J_{8,9} = 10.1$ Hz, H-8), 5.00 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH₂Ph), 4.87 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH₂Ph), 4.36 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H-6), 4.01 (1H, t, $J = 3.2$ Hz, H-5), 3.25 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.6$ Hz, H-3), 2.63 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.6$ Hz, H-3'), 2.56 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, OH), 0.85 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 195.4, 165.5, 145.2 (C-9), 134.9, 129.6 (C-8), 129.5, 129.3, 128.8, 79.3, 75.5 (C-6), 71.7 (C-5), 64.7, 41.9, 25.6, 18.1, -4.9, -5.3.

IR (KBr): ν 3453, 2949, 2929, 2855, 1767, 1682, 1639, 1455, 1256, 1119, 1088, 980, 843, 782, 736 cm⁻¹.

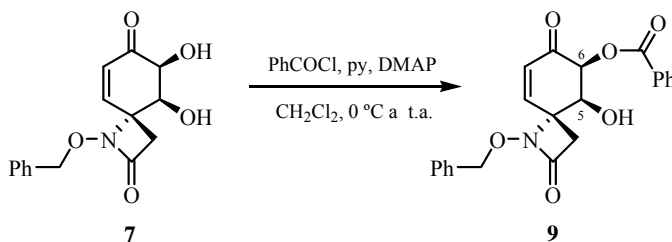
LRMS (API-ES⁺): m/z 829 (2M+Na)⁺, 426 (M+Na)⁺, 404 (M+H)⁺.

LRMS (EI): m/z 403 (M⁺, 0.2), 346 (10), 312 (1), 304 (1), 280 (3), 266 (9), 239 (2), 197 (32), 179 (9), 169 (11), 151 (6), 91 (100), 75 (42).

A.E. (C₂₁H₂₉NO₅Si): Hallado: C, 62.59; H, 7.32; N, 3.61.

Calculado: C, 62.50; H, 7.24; N, 3.47.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-Benciloxi-6-benzoiloxi-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**9**)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**7**) (400 mg, 1.383 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (13 ml) se adicionó, secuencialmente y a 0 °C, piridina (158 µl, 1.936 mmol, 1.4 eq.), una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0.016 mmol, 0.01 eq.) y cloruro de benzoilo (195 µl, 1.660 mmol, 1.2 eq.).³⁰ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Pasado este tiempo, se neutralizó el medio añadiendo NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 10% (10 ml) y NaCl sat. (10 ml), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:7) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-benzoiloxi-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**9**) (446 mg, rto. 82%) como un sólido blanco de aspecto espumoso.

P.f.: 98-99 °C.

R_f = 0.41 (TLC, hexano/AcOEt, 1:2).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (2H, dm, *J* = 7.1 Hz, Bz), 7.62 (1H, tm, *J* = 7.6 Hz, Bz), 7.47 (2H, ddm, *J* = 7.6, 7.1 Hz, Bz), 7.50-7.28 (5H, m, Ph), 6.22 (1H, dd, *J* = 10.1, 1.5 Hz, H-9), 5.88 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H-8), 5.87 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-6), 5.06 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.95 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.25 (1H, dd, *J* = 2.7, 1.5 Hz, H-5), 3.15 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.5 Hz, H-3), 3.04 (1H, s ancho, OH), 2.73 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.5 Hz, H-3').

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 190.9, 165.2, 164.6, 143.8 (C-9), 134.4, 133.5, 130.2 (C-8), 129.9, 129.85, 129.4, 128.8, 128.4, 79.5, 75.3 (C-6), 72.0 (C-5), 64.9, 42.7.

³⁰ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 173-178. (b) Como ejemplo de monoprotección selectiva en reacciones de acilación de OH ecuatoriales frente a OH axiales, ver: Kozikowski, A.P.; Xia, Y.; Rusnak, J.M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1301-1303.

IR (KBr): ν 3434, 3044, 2933, 1768, 1747, 1729 (hombro), 1703, 1627, 1450, 1316, 1272, 1217, 1144, 1106, 1066, 989, 917, 767, 712 cm^{-1} .

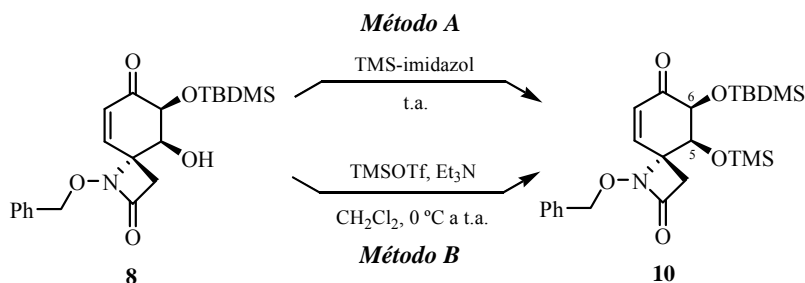
LRMS (API-ES⁺): m/z 809 (2M+Na)⁺, 416 (M+Na)⁺, 394 (M+H)⁺.

A.E. (C₂₂H₁₉NO₆): Hallado: C, 67.02; H, 5.08; N, 3.26.

Calculado: C, 67.17; H, 4.87; N, 3.56.

2.1.3. PROTECCIÓN INTERMOLECULAR DEL ALCOHOL 8

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililo)-5-(trimetilsililo)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (10)



Método A

Una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililo)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**8**) (130 mg, 0.322 mmol, 1 eq.) en 1-(trimetilsilil)imidazol (0.5 ml, 3.220 mmol, 10 eq.) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.^{31a} Pasado este tiempo, se añadió una disolución tampón Na₂HPO₄ 0.1 M (2 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 4 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con CuSO₄ sat. (1 x 6 ml) y NaCl sat. (2 x 6 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión

³¹ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 116-121. (b) Como ejemplo de protección de hidroxicetonas con TMSOTf, ver: Ley, S.V.; Anderson, J.C.; Blaney, W.M.; Jones, P.S.; Lidert, Z.; Morgan, E.D.; Robinson, N.G.; Santafianos, D.; Simmonds, M.S.J.; Toogood, P.L. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5175-5192.

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**10**) (100 mg, rto. 65%) como un sólido blanco.

Método B

A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**8**) (79 mg, 0.196 mmol, 1.0 eq.) y trietilamina (44 μ l, 0.314 mmol, 1.6 eq.) en CH₂Cl₂ (0.9 ml) se adicionó a 0 °C triflato de trimetilsililo (54 μ l, 0.294 mmol, 1.5 eq.).²⁴ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Pasado este tiempo, se añadió a 0 °C una disolución tampón Na₂HPO₄ 0.1 M (2 ml) y AcOEt (2 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**10**) (89 mg, rto. 96%)³² como un sólido blanco.

P.f.: 104-105 °C.

R_f = 0.47 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (5H, m, Ph), 6.09 (1H, d, *J* = 10.3 Hz, H-9), 5.68 (1H, dd, *J* = 10.3, 1.1 Hz, H-8), 4.98 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.84 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.13 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-5), 4.10 (1H, s ancho, H-6), 3.41 (1H, s ancho, H-3), 2.47 (1H, d, *J* = 14.2

³² En algunas ocasiones, cuando el TMSOTf utilizado no procede de un lote comercial recién abierto, disminuye el rendimiento al 89% y se puede llegar a aislar el producto de reordenamiento **11** (rto. 4%) cuando se aumenta la escala de reacción (multigramos).

H_z, H-3'), 0.79 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.16 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃), 0.00 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 196.0, 165.5, 148.8 (C-9), 135.3, 148.7, 129.3, 129.1, 128.8 (C-8), 128.7, 78.9, 77.4 (C-6), 68.7 (C-5), 65.5, 41.1, 25.5, 18.0, 0.3, -5.1, -5.2.

IR (KBr): ν 3435, 3028, 2955, 2927, 2891, 2855, 1779, 1678, 1471, 1251, 1148, 1103, 979, 942, 883, 848, 778, 744 cm⁻¹.

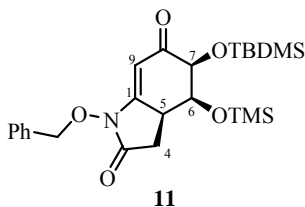
LRMS (API-ES⁺): *m/z* 973 (2M+Na)⁺, 548 (M+73)⁺, 498 (M+Na)⁺, 476 (M+H)⁺.

LRMS (EI): *m/z* 475 (M⁺, 3), 460 (2), 418 (21), 384 (5), 368 (4), 354 (6), 340 (4), 324 (7), 309 (13), 269 (43), 179 (24), 147 (34), 91 (100), 73 (57).

A.E. (C₂₄H₃₇NO₅Si₂): Hallado: C, 60.48; H, 7.93; N, 2.89.

Calculado: C, 60.59; H, 7.84; N, 2.94.

Producto de Reordenamiento de 10: *rac*-(5*S*,6*S*,7*S*)-2-Benciloxi-7-(*terc*-butildimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoxi)-2-azabicyclo[4.3.0]non-9-eno-3,8-diona (11)



R_f = 0.40 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.32 (5H, m, Ph), 5.54 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H-9), 5.09 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.0 Hz, OCH₂Ph), 5.03 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.0 Hz, OCH₂Ph), 4.29 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, H-6), 4.21 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H-7), 3.23 (1H, tt, *J* = 8.3, 2.3 Hz, H-5), 2.63 (1H, dd, *J* = 16.8, 8.3 Hz, H-4), 2.52

(1H, dd, $J = 16.8, 8.3$ Hz, H-4'), 0.93 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.23 (3H, s, SiCH₃), 0.09 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.06 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 193.8, 169.7, 155.9 (C-1), 133.2, 129.8, 129.5, 128.7, 99.7 (C-9), 78.7 (C-7), 77.9, 73.9 (C-6), 37.7 (C-5), 28.5 (C-4), 26.1, 18.8, 0.6, -4.2, -5.5.

IR (film): ν 3028, 2954, 2927, 2891, 2856, 1759, 1681, 1498, 1471, 1361, 1293, 1250, 1218, 1163, 1117, 1073, 1030, 977, 907, 839, 781, 753 cm⁻¹.

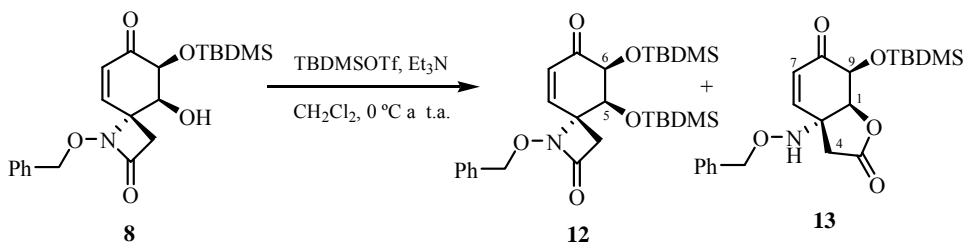
LRMS (API-ES⁺): m/z 973 (2M+Na)⁺, 498 (M+Na)⁺, 476 (M+H)⁺.

LRMS (EI): m/z 475 (M⁺, 3), 460 (11), 434 (1), 418 (100), 327 (2), 312 (5), 296 (1), 282 (3), 194 (10), 91 (51), 73 (35).

A.E. (C₂₄H₃₇NO₅Si₂): Hallado: C, 60.82; H, 7.97; N, 3.24.

Calculado: C, 60.59; H, 7.84; N, 2.94.

Reacción de Sililación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililo)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (8) con TBDMSOTf/Et₃N

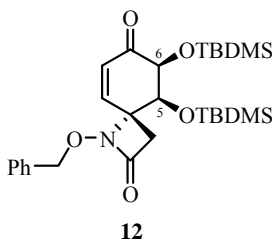


A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililo)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**8**) (100 mg, 0.248 mmol, 1.0 eq.) y trietilamina (52 μ l, 0.397 mmol, 1.6 eq.) en CH₂Cl₂ (1 ml) se adicionó a 0 °C triflato de *tert*-butildimetilsililo (87 μ l, 0.373 mmol, 1.5 eq.).³³ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Pasado este tiempo, se añadió a

³³ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 127-132.

0 °C una disolución tampón Na₂HPO₄ 0.1 M (2 ml) y AcOEt (2 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**12**) (48 mg, rto. 37%), como un sólido blanco, *rac*-(1*S*,5*R*,9*S*)-5-(benciloxiamino)-9-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno-3,8-diona (**13**) (11 mg, rto. 11%), como un sólido blanco, y el alcohol de partida **8** (19 mg, 19%).³⁴

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-Benciloxi-5,6-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]-non-8-eno-2,7-diona (**12**)**



P.f.: 101-102 °C.

R_f = 0.51 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (5H, m, Ph), 6.09 (1H, *parte A sist. AB*, *J*_{9,8} = 10.2 Hz, H-9), 5.66 (1H, *parte B sist. AB*, *J*_{8,9} = 10.2 Hz, H-8), 4.98 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.85 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.11 (2H, m, H-5 y H-6), 3.49 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.9 Hz, H-3), 2.46 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.9 Hz, H-3'), 0.91 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.77 (9H, s,

³⁴ Aunque siempre se obtienen mezclas, el rendimiento de la reacción y la proporción de los productos obtenidos **12**, **8** y **13**, dependen de la pureza del TBDMSOTf utilizado. Cuando el agente sililante procede de un lote comercial recién abierto, aumenta el rendimiento de la formación del derivado diprotegido **12**.

$C(CH_3)_3$, 0.14 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃), -0.07 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 196.7, 165.2, 148.9 (C-9), 135.4, 129.2, 129.1, 128.7, 128.0 (C-8), 78.8, 77.8 (C-6), 69.0 (C-5), 65.8, 41.1, 25.6, 25.4, 17.9, 17.8, -3.9, -5.1, -5.2.

IR (KBr): ν 3435, 2956, 2939, 2884, 2857, 1776, 1681, 1628, 1472, 1367, 1256, 1136, 1103, 1067, 979, 840, 781, 755, 698 cm⁻¹.

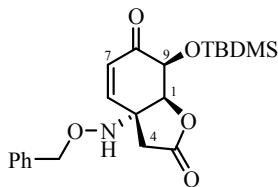
LRMS (API-ES⁺): *m/z* 1057 (2M+Na)⁺, 540 (M+Na)⁺, 518 (M+H)⁺.

LRMS (EI): *m/z* 517 (M⁺, 1), 460 (16), 418 (6), 351 (6), 311 (27), 300 (7), 179 (17), 147 (16), 133 (10), 91 (100), 73 (74).

A.E. (C₂₇H₄₃NO₅Si₂): Hallado: C, 62.72; H, 8.49; N, 2.92.

Calculado: C, 62.63; H, 8.37; N, 2.71.

Producto de Reordenamiento de 8: *rac*-(1*S*,5*R*,9*S*)-5-(Benciloxiamino)-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno-3,8-diona (13)



13

P.f.: 111-113 °C.

R_f = 0.60 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.23 (5H, m, Ph), 6.72 (1H, d, *J* = 10.3 Hz, H-6), 6.14 (1H, dd, *J* = 10.3, 1.0 Hz, H-7), 5.42 (1H, s ancho, NH), 4.74 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-1), 4.69 (2H, s, OCH₂Ph), 4.35 (1H, dd, *J* = 3.7, 1.0 Hz, H-9), 2.79 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 17.4 Hz, H-4), 2.48 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 17.4 Hz, H-4'), 0.83 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.10 (3H, s, SiCH₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 194.7 (C-8), 173.4 (C-3), 145.8 (C-6), 136.4, 128.7, 128.6 (C-7), 128.5, 128.3, 80.3 (C-1), 77.6, 73.3 (C-9), 63.8 (C-5), 38.2 (C-4), 25.5, 18.0, -5.2, -5.4.

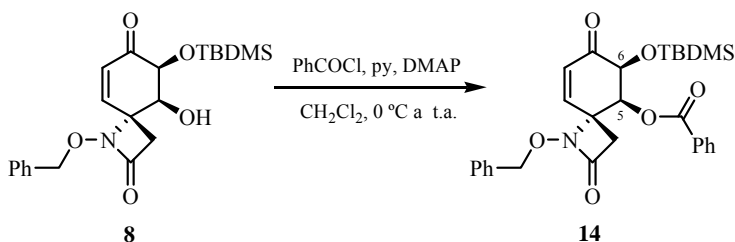
IR (film): ν 3243, 2949, 2930, 2858, 1789, 1708, 1471, 1362, 1293, 1256, 1160, 1115, 1044, 991, 907, 838, 784, 753 cm^{-1} .

LRMS (API-ES^+): m/z 829 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 807 ($2\text{M}+\text{H}$) $^+$, 426 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

A.E. ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Si}$): Hallado: C, 62.64; H, 7.41; N, 3.69.

Calculado: C, 62.50; H, 7.24; N, 3.47.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-Benciloxi-5-benzoiloxi-6-(*terc*-butildimetil-sililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**14**)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetil-sililoxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**8**) (100 mg, 0.248 mmol, 1.0 eq.) en CH_2Cl_2 (3.5 ml) se adicionó, secuencialmente y a 0 °C, piridina (28 μl , 0.347 mmol, 1.4 eq.), una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (0.5 mg, 0.004 mmol, 0.01 eq.) y cloruro de benzoilo (35 μl , 0.298 mmol, 1.2 eq.).³⁵ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Para que la reacción se completara fue necesario añadir cada 2 horas piridina (1.4 eq.), DMAP (0.01 eq.)

³⁵ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 173-178. (b) Como ejemplo de protección de una β -hidroxi- α -sililoxicetona cíclica, ver: Caddick, S.; Delisser, V.M.; Doyle, V.E.; Khan, S.; Avent, A.G.; Vile, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2737-2754.

y cloruro de benzoilo (1.2 eq.), hasta un total de cuatro adiciones, y agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante otras 16 horas. Pasado este tiempo, se neutralizó el medio añadiendo NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 3 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 10% (3 ml) y NaCl sat. (3 ml), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5-benzoiloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**14**) (118 mg, rto. 94%) como un sólido blanco.

P.f.: 88-89 °C.

R_f = 0.45 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.69 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (1H, dm, *J* = 7.1 Hz, Bz), 8.00 (1H, dm, *J* = 7.1 Hz, Bz), 7.63-7.57 (1H, m, Bz), 7.59-7.44 (2H, m, Bz), 7.33 (5H, s, Ph), 6.29 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, H-9), 5.85 (1H, dd, *J* = 10.2, 1.2 Hz, H-8), 5.55 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-5), 4.91 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.85 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.55 (1H, dd, *J* = 2.7, 1.2 Hz, H-6), 3.58 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.6 Hz, H-3), 2.74 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.6 Hz, H-3'), 0.77 (9H, s, C(CH₃)₃), -0.02 (3H, s, SiCH₃), -0.05 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 193.6, 165.7, 165.1, 147.0 (C-9), 135.2, 133.7, 130.2, 129.8, 129.4, 129.2, 128.9 (C-8), 128.8, 128.7, 128.5, 79.1, 73.6 (C-6), 70.5 (C-5), 63.4, 42.3, 25.5, 17.9, -5.1, -5.2.

IR (KBr): ν 3435, 3065, 2931, 2855, 1783, 1725, 1687, 1453, 1268, 1217, 1114, 1078, 976, 838, 781, 757, 712 cm⁻¹.

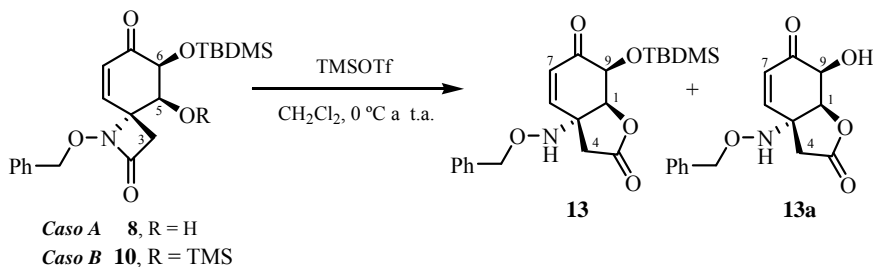
LRMS (API-ES⁺): *m/z* 530 (M+Na)⁺, 508 (M+H)⁺.

A.E. (C₂₈H₃₃NO₆Si): Hallado: C, 66.32; H, 6.68; N, 2.97.

Calculado: C, 66.25; H, 6.55; N, 2.76.

2.1.4. PROTECCIÓN INTRAMOLECULAR DEL ALCOHOL 8

Procedimiento General de Reordenamiento de las Ciclohexenona-espiro- β -lactamas, Estructuras **B**, promovido por TMSOTf



A una disolución de la correspondiente ciclohexenona-espiro[3.5]- β -lactama, **8** ó **10**, (0.25 mmol, 1.0 eq.) en CH_2Cl_2 (2.5 ml) se adicionó a 0°C triflato de trimetilsililo (0.30 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la desaparición del sustrato de partida por TLC (hexano/AcOEt, 1:1). Una vez que se completó la reacción, se neutralizó el medio con una disolución de tampón Na_2HPO_4 0.1 M (2 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 2 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1) obteniéndose las correspondientes ciclohexenona-biciclo[4.3.0]- γ -lactonas, **13** y **13a**.³⁶

Caso A: Preparación de la γ -lactona **13** a partir de la β -lactama **8**

Cuando se utilizó como sustrato de partida *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililo)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**8**) (100 mg, 0.248 mmol, 1.0 eq.), la reacción se completó en 15 horas, obteniéndose, tras su purificación cromatográfica, *rac*-(1*S*,5*R*,9*S*)-5-(Benciloxiamino)-9-(*tert*-

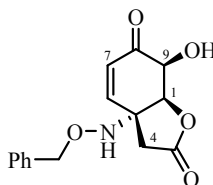
³⁶ La γ -lactona **13a** es inestable y descompone con el tiempo (incluso a baja temperatura).

butildimetilsililoxi)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno-3,8-diona (**13**) (70 mg, rto. 70%), como un sólido blanco, y *rac*-(1*S*,5*R*,9*S*)-5-(Benciloxiamino)-9-hidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno-3,8-diona (**13a**) (21 mg, rto. 28%), como un aceite incoloro.

Caso B: Preparación de la γ -lactona **13** a partir de la β -lactama **10**

Cuando se utilizó como sustrato de partida *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**10**) (100 mg, 0.210 mmol, 1.0 eq.), fue necesario añadir un segundo equivalente de TMSTf (1.0 eq.) y 48 horas de agitación a temperatura ambiente, para que la reacción se completase. Tras su purificación cromatográfica se obtuvo *rac*-(1*S*,5*R*,9*S*)-5-(Benciloxiamino)-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno-3,8-diona (**13**) (44 mg, rto. 52%), como un sólido blanco, y *rac*-(1*S*,5*R*,9*S*)-5-(Benciloxiamino)-9-hidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno-3,8-diona (**13a**) (12 mg, rto. 20%), como un aceite incoloro.

rac-(1*S*,5*R*,9*S*)-5-(Benciloxiamino)-9-hidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno-3,8-diona (**13a**)



13a

$R_f = 0.25$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

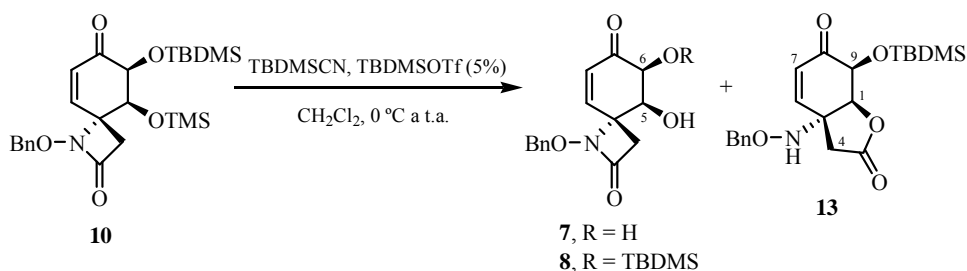
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.30 (5H, m, Ph), 6.44 (1H, dd, $J = 10.3, 2.2$ Hz, H-6), 6.25 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-7), 5.69 (1H, s ancho, NH), 4.95 (1H, dd, $J = 3.4, 2.2$ Hz, H-1), 4.72 (3H, m, OCH_2Ph y H-9), 4.35 (1H, dd, $J = 3.7, 1.0$ Hz, H-9), 3.47 (1H, s ancho, OH), 2.95 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 17.2$ Hz, H-4), 2.50 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 17.2$ Hz, H-4').

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 195.2, 171.3, 145.1, 136.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 82.4, 77.4, 71.8, 64.8, 39.1.

IR (film): ν 3429, 3246, 3062, 3033, 2926, 2872, 1790, 1704, 1494, 1453, 1375, 1246, 1219, 1143, 1045, 986, 918, 867, 832, 752, 700 cm^{-1} .

LRMS (API-ES $^+$): m/z 601 (2M+Na) $^+$, 312 (M+Na) $^+$, 290 (M+H) $^+$.

Reacción de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (10) con TBDMSCN/TBDMSOTf (cat.)



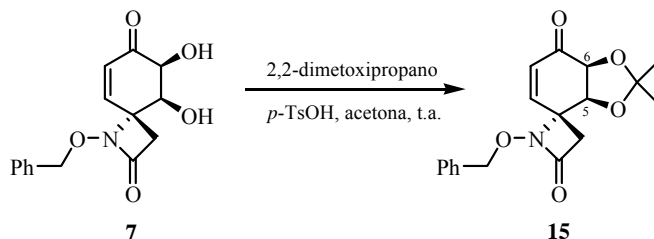
A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**10**) (50 mg, 0.105 mmol, 1.0 eq.) y cianuro de *tert*-butildimetilsililo (16 mg, 0.112 mmol, 1.06 eq.) en CH_2Cl_2 (0.3 ml) se adicionó a 0 °C triflato de *tert*-butildimetilsililo (1 μl , 0.005 mmol, 0.05 eq.).³⁷ Después de 4 horas a 0 °C, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Pasado este tiempo, se añadió Et_3N (3 μl , 0.021 mmol, 0.2 eq.) y la mezcla resultante se vertió en NaHCO_3 sat. (2 ml) y a continuación, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]-

³⁷ Como ejemplo de adición conjugada de cianuro a una ciclohexenona empleando TBDMSCN y TBDMSOTf (cat.), ver: Kocienski, P.; Raubo, P.; Davis, J.K.; Boyle, F.T.; Davies, D.E.; Richter, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1797-1808.

non-8-eno-2,7-diona (**8**) (11 mg, rto. 26%), *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**7**) (8 mg, rto. 27%), y *rac*-(1*S*,5*R*,9*S*)-5-(benciloxiamino)-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno-3,8-diona (**13**) (17 mg, rto. 40%), como tres sólidos blancos.

2.1.5. DIPROTECCIÓN SIMULTÁNEA DEL DIOL **7**

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-Benciloxi-5,6-(dimetilmetilendioxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (15**)**



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**7**) (109 mg, 0.377 mmol, 1 eq.) y 2,2-dimetoxipropano (168 μ l, 1.885 mmol, 5 eq.) en acetona seca (1 ml), se adicionó una cantidad catalítica de *p*-TsOH (1 mg, 0.005 mmol, 0.01 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.³⁸ Pasado este tiempo, se añadió Na_2CO_3 sat. (1 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (2 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:2) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-(dimetilmetilendioxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**15**) (52 mg, rto. 42%), como un aceite amarillento, y el diol de partida **7** (53 mg, 49%).

³⁸ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999; p. 207-215. (b) Como ejemplo de protección de 1,2-dioles en ciclohexanonas, ver: Koulocheri, S.D.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A-L.; Haroutounian, S.A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6665-6671.

agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado este tiempo, se añadió H₂O (3 ml) y AcOEt (3 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con CuSO₄ sat. (3 ml) y NaCl sat. (2 x 3 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1)⁴⁰ obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**16**) (327 mg, rto. 89%) como un sólido blanco.

P.f.: 57-59 °C.

R_f = 0.49 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.66 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1); 0.80 (TLC, CH₂Cl₂/Et₂O, 5:1); 0.38 (TLC, hexano/CH₂Cl₂, 1:15, eluida 3 veces).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (5H, m, Ph), 6.23 (1H, *parte A sist. AB*, *J*_{9,8} = 10.2 Hz, H-9), 5.82 (1H, *parte B sist. AB*, *J*_{8,9} = 10.2 Hz, H-8), 4.98 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.94 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.65 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-6), 4.44 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-5), 3.24 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.2 Hz, H-3), 2.57 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.2 Hz, H-3'), 1.11-0.94 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 193.8, 164.6, 146.6 (C-9), 135.1, 129.2 (C-8), 129.1, 128.6, 128.5, 78.9, 75.6 (C-6), 72.5 (C-5), 65.2, 41.4, 17.4, 17.3, 17.15, 17.1, 17.0, 16.95, 16.8, 14.0, 13.4, 13.0, 12.9, 12.7.

IR (film): ν 2945, 2891, 2867, 1781, 1694, 1464, 1386, 1250, 1172, 1144, 1102, 1060, 998, 940, 885, 816, 750, 697 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 1085 (2M+Na)⁺, 554 (M+Na)⁺, 532 (M+H)⁺.

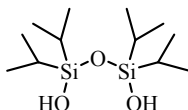
New York, 1999; p. 239-241. (b) Para la primera utilización de TIPDSCl₂ como grupo protector de dioles, ver: Markiewicz, W.T. *J. Chem. Res. Synop.* **1979**, 24-25. (c) Como ejemplo de protección de dioles cíclicos, ver: Schaumberg, J.P.; Hokanson, G.C.; French, J.C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1651-1656.

⁴⁰ En algunas ocasiones, cuando el agente sililante no procedía de un lote comercial reciente, se realizó una segunda columna cromatográfica (CH₂Cl₂/Et₂O, 5:1) para separar el derivado sililado **16** (*R_f* = 80) del disilanol TIPDS(OH)₂ (*R_f* = 0.28) que procede de la hidrólisis del TIPDSCl₂.

A.E. (C₂₇H₄₁NO₆Si₂): Hallado: C, 61.02; H, 7.80; N, 2.71.

Calculado: C, 60.98; H, 7.77; N, 2.63.

1,1,3,3-Tetraisopropildisiloxano-1,3-diol



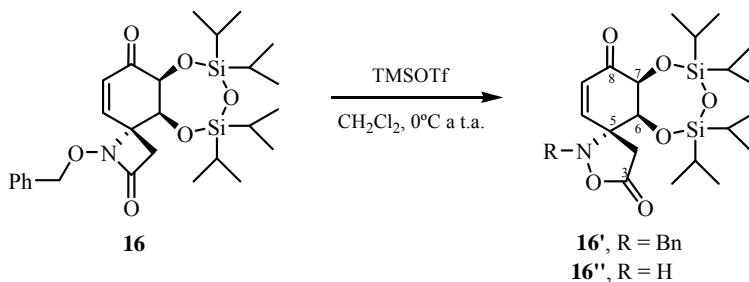
$R_f = 0.28$ (CH₂Cl₂/Et₂O, 5:1); 0.38 (hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 3.43 (2H, s ancho, 2 x OH), 1.08-0.94 (28H, m, TIPDS).

LRMS (API-ES⁺): m/z 301 (M+Na)⁺, 279 (M+H)⁺.

LRMS (EI): m/z 278 (M⁺, 3), 262 (1), 235 (19), 207 (6), 149 (3), 137 (4), 84 (80), 49 (100).

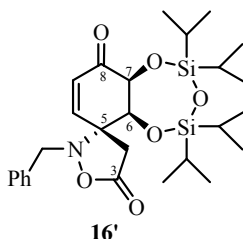
Reordenamiento de la espiro-β-lactama **16** promovido por TMSOTf



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**16**) (100 mg, 0.188 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0° C, se añadió triflato de trimetilsililo (41.3 μl, 0.226 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la desaparición del sustrato de partida por TLC (17 h, hexano/AcOEt, 5:1, eluída 4 veces). A continuación, se eliminó el

disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) obteniéndose *rac*-(5*R*,6*S*,7*S*)-1-bencil-6,7-dihidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-aza-2-oxaespиро[4.5]-dec-9-en-3,8-diona (**16'**) (16 mg, rto. 16%) y *rac*-(5*R*,6*S*,7*S*)-6,7-dihidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-aza-2-oxaespиро[4.5]dec-9-en-3,8-diona (**16'**) (10 mg, rto. 12%), ambos como aceites incoloros.

***rac*-(5*R*,6*S*,7*S*)-1-bencil-6,7-dihidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-aza-2-oxaespиро[4.5]dec-9-en-3,8-diona (**16'**)**



$R_f = 0.50$ (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

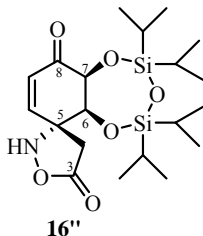
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (5H, s ancho, Ph), 6.67 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.3$ Hz, H-10), 6.13 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.3$ Hz, H-9), 5.09 (1H, s ancho, H-6 o H-7), 4.54 (1H, s ancho, H-7 o H-6), 4.30 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.5$ Hz, NCH_2Ph), 4.10 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.5$ Hz, NCH_2Ph), 3.46 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 17.7$ Hz, H-4), 2.91 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 17.7$ Hz, H-4'), 1.26-0.99 (28H, m, TIPDS).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 194.6, 174.2, 135.5, 131.5, 129.4, 129.0, 128.7, 128.4, 77.5, 75.9, 71.3, 58.5, 37.3, 17.8, 17.7, 17.5, 17.4, 17.2, 17.1, 14.4, 13.7, 13.0.

IR (film): ν 3430, 2946, 2890, 2866, 1784, 1718, 1627, 1461, 1251, 1185, 1133, 1009, 923, 886, 749 cm^{-1} .

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1085 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺, 554 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 532 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

***rac*-(5*R*,6*S*,7*S*)-6,7-dihidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-aza-2-oxaespiro[4.5]dec-9-en-3,8-diona (16'')**



$R_f = 0.25$ (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.88 (2H, s ancho, NH y H-8 o H-9), 6.14 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-9 o H-8), 4.83-4.72 (1H, s ancho, H-6 o H-7), 4.38 (1H, s ancho, H-7 o H-6), 3.44 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 18.4$ Hz, H-4), 2.67 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 18.4$ Hz, H-4'), 1.26-1.00 (28H, m, TIPDS).

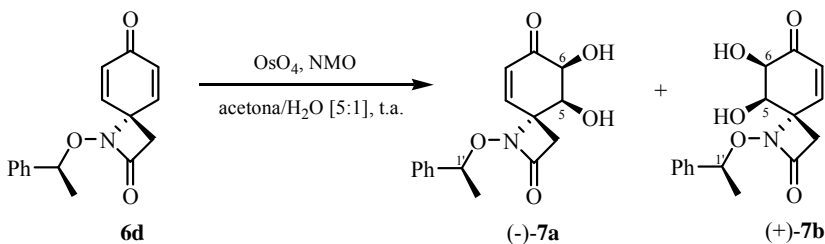
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 193.8, 176.7, 137.9, 128.5, 75.4, 67.1, 37.2, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 13.9, 13.2, 12.7, 12.0.

IR (film): ν 3435, 3228, 2947, 2890, 2869, 1793, 1707, 1465, 1251, 1185, 1141, 1095, 1020, 923, 885 cm^{-1} .

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 464 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 442 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

2.2. PREPARACIÓN DE LAS CICLOHEXENONA-ESPIRO- β -LACTAMAS ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS 7a-b Y 16a-b

Reacción de Dihidroxilación de (-)-(S)-1-(1-Feniletoksi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (6d)



A una disolución de (-)-(*S*)-1-(1-feniletoksi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**6d**) (48 mg, 0.178 mmol, 1.0 eq.) en acetona (0.75 ml) se adicionó, secuencialmente y a temperatura ambiente, agua (0.15 ml), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (47 mg, 0.392 mmol, 2.2 eq.) y tetróxido de osmio (134 μ l, disol. al 2.5% en peso en *t*-BuOH, 0.011 mmol, 0.06 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Pasado este tiempo, se añadió una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (35 μ l, 0.12 eq.), se agitó 20 min y la mezcla se extrajo con AcOEt (5 x 1.5 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:2) obteniéndose una mezcla de los diastereoisómeros (1'*S*,4*R*,5*S*,6*S*)- y (1'*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-1-(1-feniletoksi)-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona ((-)-**7a** y (+)-**7b**) (35 mg, rto. 65%) en una proporción [6:5],⁴¹ respectivamente, como un aceite ligeramente amarillo.

R_f = 0.22 (TLC, hexano/AcOEt, 1:2).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.24 (5H (**7a**) + 5H (**7b**), m, Ph, **7a** y **7b**), 6.43 (1H, dd, J = 10.1, 2.1 Hz, H-9, **7a**), 6.09 (1H, d, J = 10.1 Hz, H-8, **7a**), 5.78 (1H, dd, J = 10.1, 2.1 Hz, H-9, **7b**), 5.59 (1H, d, J = 10.1 Hz, H-8, **7b**), 5.05 (1H (**7a**) + 1H (**7b**), 2c, J = 6.6 Hz, OCH, **7a** y **7b**), 4.48 (1H, d, J = 2.9 Hz, H-6, **7b**), 4.32 (1H, d, J = 2.9 Hz, H-6, **7a**), 4.22 (1H, dd, J = 2.9, 2.1 Hz, H-5, **7b**), 3.98 (1H, dd, J = 2.9, 2.1 Hz, H-5, **7a**), 3.68 (1H, s ancho, OH, **7a** o **7b**), 3.64 (1H, s ancho, OH, **7b** o **7a**), 3.09 (1H, d, J = 14.6 Hz, H-3, **7a**), 3.07 (1H, d, J = 14.6 Hz, H-3, **7b**), 2.66 (1H, d, J = 14.6 Hz, H-3', **7a**), 2.62 (1H, d, J = 14.6 Hz, H-3', **7b**), 2.89 (1H, s ancho, OH, **7a** o **7b**), 2.83 (1H, s ancho, OH, **7b** o **7a**), 1.57 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH₃, **7a** o **7b**), 1.56 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH₃, **7b** o **7a**).

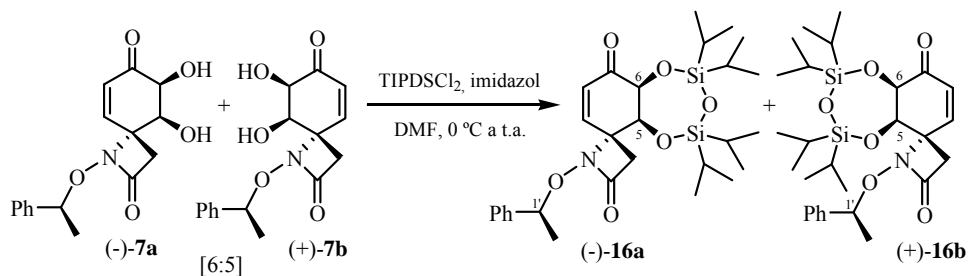
⁴¹ La proporción de los diastereoisómeros (-)-**7a** y (+)-**7b** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 6.09 y 5.59, respectivamente.

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 196.75, 196.7, 165.1, 164.3, 145.1 (C-9, **7a**), 143.8 (C-9, **7b**), 139.7 (C-8, **7a**), 139.2 (C-8, **7b**), 129.4, 129.2, 129.0, 128.8, 128.7, 128.1, 127.8, 127.4, 85.7, 84.4, 74.0 (C-5, **7b**), 73.9 (C-5, **7a**), 73.5 (C-6, **7a**), 73.4 (C-6, **7b**), 63.8, 63.7, 43.4 (C-3, **7b**), 43.3 (C-3, **7a**), 20.1, 20.0.

IR (film): ν 3428, 3028, 2978, 2920, 1771, 1698, 1454, 1381, 1213, 1105, 1083, 1049, 886, 760, 700 cm^{-1} .

LRMS (API-ES $^+$): m/z 326 (M+Na) $^+$, 304 (M+H) $^+$.

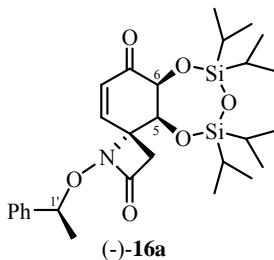
Reacción de Diprotección de (1'S,4R,5S,6S)- y (1'S,4S,5R,6R)-1-(1-Feniletoksi)-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona ((-)-7a y (+)-7b, respectivamente) con TIPDSCl₂



A una disolución de una mezcla [6:5] de los diastereoisómeros (1'S,4R,5S,6S)- y (1'S,4S,5R,6R)-1-(1-feniletoksi)-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona ((-)-**7a** y (+)-**7b**, respectivamente) (22 mg, 0.072 mmol, 1.0 eq.) e imidazol (22 mg, 0.317 mmol, 4.4 eq.) en DMF (0.3 ml) se adicionó a 0 °C 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano (26 μl , 0.079 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado este tiempo, se añadió H_2O (1.5 ml) y AcOEt (1.5 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 1.5 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con CuSO_4 sat. (2 ml) y NaCl sat. (2 x 2 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose los diastereoisómeros: (1'S,4R,5S,6S)-1-(1-feniletoksi)-5,6-dihidroxi-5,6-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona ((-)-**16a**) (18 mg, rto. 46%) y (1'S,4S,5R,6R)-1-(1-feniletoksi)-5,6-dihidroxi-5,6-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona ((+)-**16b**) (15 mg, rto. 38%), ambos como aceites incoloros.

(-)-(1'S,4R,5S,6S)-1-(1-Feniletoksi)-5,6-dihidroxi-5,6-O-(1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona ((-)-16a)



$R_f = 0.59$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

$[\alpha]_D^{20} = -47.2$ (c 1.2, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35 (5H, m, Ph), 6.58 (1H, *parte A sist. AB*, $J_{9,8} = 10.2$ Hz, H-9), 6.02 (1H, *parte B sist. AB*, $J_{8,9} = 10.2$ Hz, H-8), 4.96 (1H, c, $J = 6.6$ Hz, OCH), 4.61 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-6), 4.30 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-5), 3.25 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.2$ Hz, H-3), 2.53 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.2$ Hz, H-3'), 1.59 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.33-0.80 (28H, m, TIPDS).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 194.0, 165.6, 147.4 (C-9), 140.4, 129.6 (C-8), 129.0, 128.6, 126.8, 84.0, 75.7 (C-6), 72.6 (C-5), 65.1, 41.2, 21.0, 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.15, 17.1, 17.0, 14.1, 13.5, 13.1, 13.0.

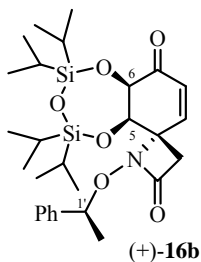
IR (KBr): ν 3436, 2947, 2876, 2869, 1767, 1698, 1623, 1465, 1382, 1258, 1144, 1102, 1062, 994, 943, 885, 819, 758, 700 cm^{-1} .

LRMS (API-ES⁺): m/z 1113 (2M+Na)⁺, 568 (M+Na)⁺, 546 (M+H)⁺, 442 (M-103)⁺.

A.E. (C₂₈H₄₃NO₆Si₂): Hallado: C, 61.72; H, 8.12; N, 2.83.

Calculado: C, 61.61; H, 7.94; N, 2.57.

(+)-(1'S,4S,5R,6R)-1-(1-Feniletoksi)-5,6-dihidroxi-5,6-O-(1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona ((+)-16b)



R_f = 0.51 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +11.0 (c 1.2, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.26 (5H, m, Ph), 5.80 (1H, *parte A sist. AB*, $J_{9,8}$ = 10.2 Hz, H-9), 5.58 (1H, *parte B sist. AB*, $J_{8,9}$ = 10.2 Hz, H-8), 5.05 (1H, c , J = 6.5 Hz, OCH), 4.62 (1H, d , J = 3.2 Hz, H-6), 4.43 (1H, d , J = 3.2 Hz, H-5), 3.20 (1H, *parte A sist. AB*, J = 14.1 Hz, H-3), 2.48 (1H, *parte B sist. AB*, J = 14.1 Hz, H-3'), 1.56 (3H, d , J = 6.5 Hz, CH₃), 1.34-0.78 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 194.0, 165.6, 146.9 (C-9), 141.0, 129.0, 128.8, 128.5 (C-8), 127.3, 84.9, 75.5 (C-6), 72.2 (C-5), 65.0, 41.4, 20.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.15, 17.1, 17.0, 16.9, 14.2, 13.5, 13.1, 12.8.

IR (KBr): ν 3436, 2946, 2878, 2863, 1785, 1691, 1633, 1463, 1385, 1250, 1172, 1141, 1102, 1055, 994, 942, 886, 816, 761, 700 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1113 (2M+Na)⁺, 568 (M+Na)⁺, 546 (M+H)⁺, 442 (M-103)⁺.

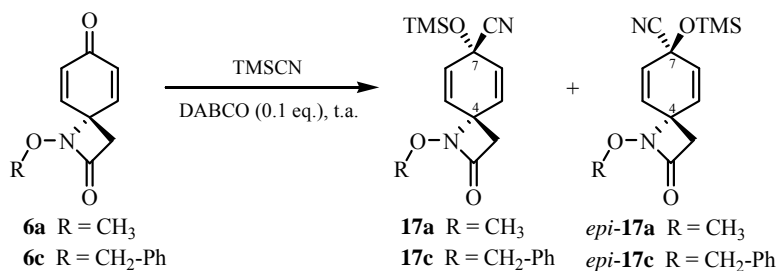
A.E. (C₂₈H₄₃NO₆Si₂): Hallado: C, 61.72; H, 8.12; N, 2.83.

Calculado: C, 61.61; H, 7.94; N, 2.57.

3. SÍNTESIS DE CICLOHEXENO-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS C. INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-11 Y FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-6 Y C-11

3.1. ADICIÓN 1,2 DE CIANURO A LAS CICLOHEXADIENO-ESPIRO- β -LACTAMAS **6a,c**

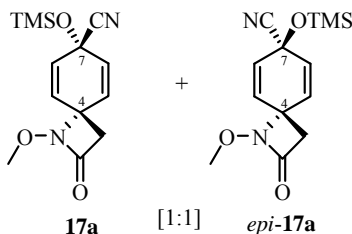
Procedimiento General de Preparación de *O*-Sililcianhidridinas de las Ciclohexadienona-espiro- β -lactamas **6a** y **6c**



A una mezcla de la correspondiente ciclohexadienona-espiro- β -lactama, **6a** o **6c**, (0.588 mmol, 1.0 eq.) y cianuro de trimetilsililo (1.763 mmol, 3.0 eq.) se adicionó a temperatura ambiente DABCO (0.059 mmol, 0.1 eq.).⁴² La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la desaparición del producto de partida por TLC. A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna obteniéndose las correspondientes sililcianhidridinas, **17a** y *epi-17a* o **17c** y *epi-17c*, respectivamente.

⁴² Tian, S-K.; Hong, R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900-9901.

***meso*-(4*R*,7*R*)- y *meso*-(4*R*,7*S*)-7-Ciano-1-metoxi-7-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dien-2-ona (**17a** y *epi*-**17a**)**



Cuando se utilizó como sustrato de partida 1-metoxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**6a**) (50 mg, 0.279 mmol, 1 eq.) la reacción se completó cuantitativamente en 24 horas. Tras la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt, 1:1) se obtuvo una mezcla [1:1]⁴³ de los epímeros *meso*-(4*R*,7*R*)- y *meso*-(4*R*,7*S*)-7-ciano-1-metoxi-7-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dien-2-ona (**17a** y *epi*-**17a**) (32 mg, rto. 41 %), como un sólido marrón-anaranjado, y la cetona de partida **6a** (18 mg, 36 %).⁴⁴

$R_f = 0.61$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:2).

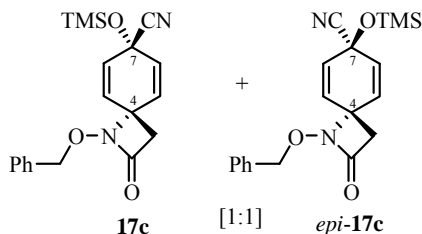
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 6.26 (2H, d, $J = 10.1$ Hz, H-5 y H-9, **17a** o *epi*-**17a**), 6.21 (2H, d, $J = 10.1$ Hz, H-5 y H-9, *epi*-**17a** o **17a**), 6.09 (2H, d, $J = 10.1$ Hz, H-6 y H-8, **17a** o *epi*-**17a**), 6.08 (2H, d, $J = 10.1$ Hz, H-6 y H-8, *epi*-**17a** o **17a**), 3.76 (3H (**17a**) + 3H (*epi*-**17a**), s, OCH₃, **17a** y *epi*-**17a**), 2.81 (2H, s, CH₂, **17a** o *epi*-**17a**), 2.80 (2H, s, CH₂, *epi*-**17a** o **17a**), 0.24 (9H, s, Si(CH₃)₃, **17a** o *epi*-**17a**), 0.23 (9H, s, Si(CH₃)₃, *epi*-**17a** o **17a**).

LRMS (API-ES⁺): m/z 301 (M+Na)⁺, 279 (M+H)⁺.

⁴³ La proporción de los epímeros **17a** y *epi*-**17a** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 0.24 y 0.23, asignadas a sus grupos TMS.

⁴⁴ Las sililcianhidrininas **17a** y *epi*-**17a** son inestables en gel de sílice y reierten parcialmente a la cetona de partida **6a** en la columna cromatográfica.

meso-(4R,7R)- y meso-(4R,7S)-1-Benciloxi-7-ciano-7-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dien-2-ona (17c y epi-17c)



Cuando se utilizó como sustrato de partida 1-benciloxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**6c**) (150 mg, 0.588 mmol, 1 eq.) la reacción se completó cuantitativamente en 6 horas. Tras la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano/AcOEt, 3:1) se obtuvo una mezcla [1:1]⁴⁵ de los epímeros *meso*-(4R,7R)- y *meso*-(4R,7S)-1-benciloxi-7-ciano-7-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dien-2-ona (**17c** y *epi*-**17c**) (90 mg, rto. 43 %), como un sólido amarillo, y la cetona de partida **6c** (76 mg, 51 %).⁴⁶

$R_f = 0.64$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (5H, m, Ph, **17c** o *epi*-**17c**), 7.35 (5H, m, Ph, *epi*-**17c** o **17c**), 6.09 (2H, d, $J = 10.1$ Hz, H-5 y H-9, **17c** o *epi*-**17c**), 6.06 (2H, d, $J = 10.1$ Hz, H-5 y H-9, *epi*-**17c** o **17c**), 5.87 (2H, d, $J = 10.1$ Hz, H-6 y H-8, **17c** o *epi*-**17c**), 5.79 (2H, d, $J = 10.1$ Hz, H-6 y H-8, *epi*-**17c** o **17c**), 4.89 (2H, s, OCH_2Ph , **17c** o *epi*-**17c**), 4.87 (2H, s, OCH_2Ph , *epi*-**17c** o **17c**), 2.75 (2H, s, COCH_2 , **17c** o *epi*-**17c**), 2.73 (2H, s, COCH_2 , *epi*-**17c** o **17c**), 0.26 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, **17c** o *epi*-**17c**), 0.19 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, *epi*-**17c** o **17c**).

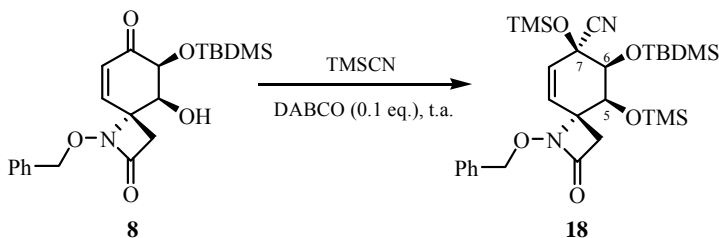
LRMS (API-ES⁺): m/z 731 (2M+Na)⁺, 377 (M+Na)⁺, 355 (M+H)⁺, 328 (M-26)⁺.

⁴⁵ La proporción de los epímeros **17c** y *epi*-**17c** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 0.26 y 0.19, asignadas a sus grupos TMS.

⁴⁶ Las sililcianhidrinás **17c** y *epi*-**17c** son inestables en gel de sílice y reierten parcialmente a la cetona de partida **6c** en la columna cromatográfica.

3.2. ADICIÓN 1,2 DE CIANURO A LAS CICLOHEXENO-ESPIRO- β -LACTAMAS 10 Y 16

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**18**)



A una mezcla de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**8**) (170 mg, 0.421 mmol, 1.0 eq.) y cianuro de trimetilsililo (0.52 ml, 3.789 mmol, 9.0 eq.)⁴⁷ se adicionó a temperatura ambiente DABCO (5 mg, 0.042 mmol, 0.1 eq.)⁴⁸ Después de 14 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1), obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**18**) (229 mg, rto. 95%)⁴⁹ como un sólido amarillento.

P.f.: 76-77 °C.

R_f = 0.61 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (5H, m, Ph), 5.27 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-9), 5.21 (1H, dd, J = 10.0, 1.9 Hz, H-8), 4.96 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.6 Hz,

⁴⁷ Si es necesario, se pueden añadir hasta 12-15 eq. de TMSCN para conseguir disolver el sustrato.

⁴⁸ Tian, S-K.; Hong, R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900-9901.

⁴⁹ Cuando la reacción se llevó a cabo empleando CHCl₃ como disolvente y 1.1 eq. de TMSCN, se recuperó el alcohol de partida **8** inalterado. Sin embargo, añadiendo 3 eq. de TMSCN se obtuvo mayoritariamente la cianhidrina **18** (rto. 65%), junto a la cetona diprotérida **10** (13%).

OCH₂Ph), 4.82 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.6$ Hz, OCH₂Ph), 4.49 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-5), 4.10 (1H, dd, $J = 1.9, 1.5$ Hz, H-6), 3.32 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.8$ Hz, H-3), 2.26 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.8$ Hz, H-3'), 0.80 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.28 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.20 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165.7, 135.6, 132.5 (C-9), 129.3, 128.8, 128.7, 126.9 (C-8), 119.7 (CN), 78.8, 78.6 (C-6), 69.8 (C-7), 67.0 (C-5), 65.6 (C-4), 40.6, 25.8, 18.2, 1.4, 0.2, -4.1, -4.6.

IR (film): ν 2957, 2891, 2855, 2244, 1785, 1655, 1458, 1392, 1255, 1167, 1139, 1101, 1036, 944, 878, 843, 783, 753 cm⁻¹.

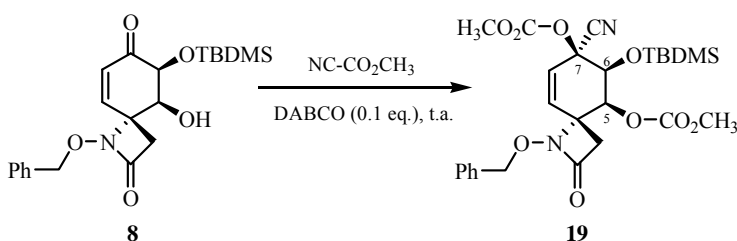
LRMS (API-ES⁺): m/z 1171 (2M+Na)⁺, 647 (M+73)⁺, 598 (M+Na)⁺, 575 (M+H)⁺.

LRMS (EI): m/z 574 (M⁺, 4), 559 (1), 517 (2), 483 (1), 453 (6), 427 (4), 399 (4), 309 (11), 189 (7), 147 (40), 91(100), 73 (80).

A.E. (C₂₈H₄₆N₂O₅Si₃): Hallado: C, 58.58; H, 8.16; N, 4.96.

Calculado: C, 58.49; H, 8.06; N, 4.87.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-5,7-bis(metoxicarboniloxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (19)



A una mezcla de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**8**) (95 mg, 0,235 mmol, 1.0 eq.) y

cianoformiato de metilo (0.17 ml, 2.115 mmol, 9.0 eq.)⁵⁰ se adicionó a temperatura ambiente DABCO (3 mg, 0.023 mmol, 0.1 eq.).⁵¹ Después de 14 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O y se filtró a vacío a través de *Celita*, desechando el sólido. A continuación, se eliminó a presión reducida el disolvente de la fase etérea obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-5,7-bis(metoxicarboniloxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**19**) (110 mg, rto. 86%) como un aceite marrón-anaranjado.

$R_f = 0.65$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (5H, m, Ph), 5.73 (1H, dd, $J = 10.3, 2.0$ Hz, H-8), 5.46 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-9), 5.40 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-5), 4.95 (1H, parte A sist. AB, $J = 11.5$ Hz, OCH₂Ph), 4.87 (1H, parte B sist. AB, $J = 11.5$ Hz, OCH₂Ph), 4.77 (1H, dd, $J = 2.0, 1.8$ Hz, H-6), 3.85 (3H, s, OCH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.29 (1H, parte A sist. AB, $J = 14.4$ Hz, H-3), 2.44 (1H, parte B sist. AB, $J = 14.4$ Hz, H-3'), 0.79 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 165.5, 154.2, 152.9, 135.2, 133.9, 129.4, 129.0, 128.9, 123.2, 115.1, 79.1, 72.5, 72.3, 70.9, 63.1, 55.7, 55.5, 41.7, 25.5, 17.9, -4.5, -5.5.

IR (film): ν 2958, 2927, 2855, 2233, 1786, 1763, 1628, 1442, 1274, 1255, 1155, 1128, 1050, 989, 834, 783, 755 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1115 (2M+Na)⁺, 569 (M+Na)⁺, 547 (M+H)⁺.

LRMS (EI): m/z 546 (M⁺, 2), 489 (5), 471 (1), 455 (1), 413 (3), 369 (1), 337 (18), 323 (4), 295 (17), 264 (5), 216 (10), 190 (17), 133 (16), 91 (100).

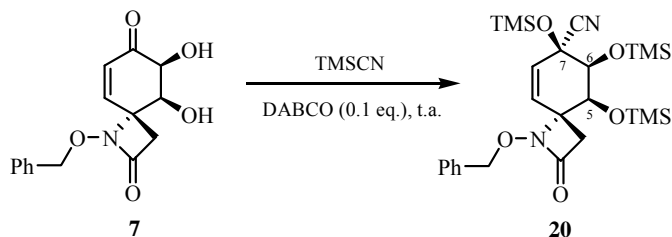
A.E. (C₂₆H₃₄N₂O₉Si): Hallado: C, 57.01; H, 6.11; N, 4.89.

Calculado: C, 57.13; H, 6.27; N, 5.12.

⁵⁰ Si es necesario, se pueden añadir hasta 12-15 eq. de NC-CO₃CH₂ para conseguir disolver el sustrato.

⁵¹ Tian, S-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195-6196.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-Benciloxi-7-ciano-5,6,7-tris(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (20)



A una mezcla de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**7**) (100 mg, 0.346 mmol, 1.0 eq.) y cianuro de trimetilsililo (0.42 ml, 3.114 mmol, 9.0 eq.)⁵² se adicionó a temperatura ambiente DABCO (4 mg, 0.035 mmol, 0.1 eq.). Después de 14 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1), obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-7-ciano-5,6,7-tris(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**20**) (124 mg, rto. 67%) como un sólido amarillento.

P.f.: 67-68 °C.

R_f = 0.50 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (5H, m, Ph), 5.33-5.20 (2H, m, H-8 y H-9), 4.96 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.81 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.41 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H-5), 4.08 (1H, t, *J* = 1.5 Hz, H-6), 3.27 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.1 Hz, H-3), 2.27 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.1 Hz, H-3'), 0.27 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.20 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.08 (9H, s, Si(CH₃)₃)

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 165.9, 135.6, 132.8, 129.2, 128.8, 128.7, 126.7, 119.6, 78.8, 78.4, 69.4, 66.8, 65.5, 40.3, 1.3, 0.4, 0.2.

⁵² Si es necesario, se pueden añadir hasta 12-15 eq. de TMS-CN para conseguir disolver el sustrato.

IR (film): ν 3028, 2958, 2898, 2222, 1785, 1639, 1455, 1390, 1253, 1205, 1168, 1142, 1104, 1030, 936, 880, 843, 752, 697 cm^{-1} .

LRMS (API-ES⁺): m/z 1087 (2M+Na)⁺, 605 (M+73)⁺, 555 (M+Na)⁺, 533 (M+H)⁺.

LRMS (EI): m/z 532 (M⁺, 2), 517 (1), 441 (1), 411 (6), 385 (1), 355 (4), 328 (1), 267 (4), 204 (11), 147 (25), 91 (100), 73 (88).

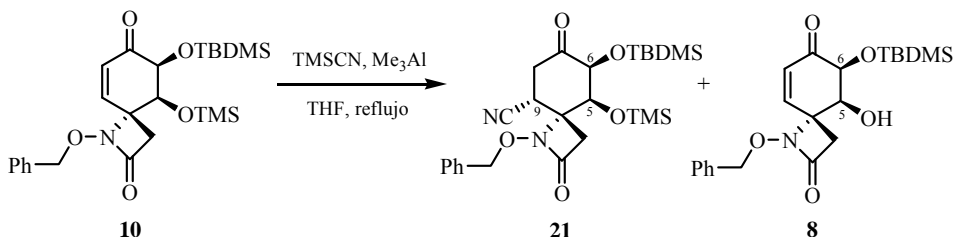
A.E. (C₂₅H₄₀N₂O₅Si₃): Hallado: C, 56.44; H, 7.71; N, 5.43.

Calculado: C, 56.35; H, 7.57; N, 5.26.

3.3. ADICIÓN 1,4 DE CIANURO A LAS CICLOHEXENO-ESPIRO- β -LACTAMAS 10 Y 16. INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-4

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-9-ciano-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (21)

Método A

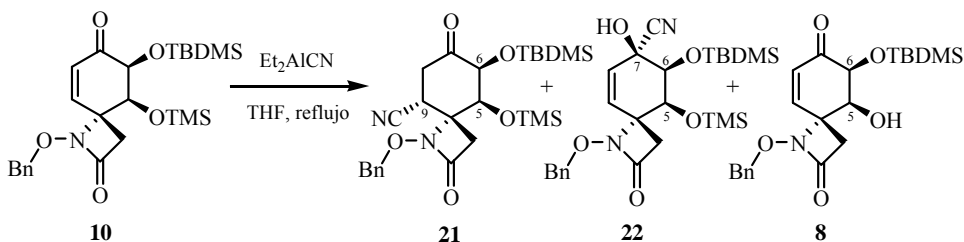


A una disolución de cianuro de trimetilsililo (126 μl , 0.926 mmol, 2.2 eq.) y trimetilaluminio (0.42 ml diol. 2.0 M en tolueno, 0.842 mmol, 2.0 eq.) en THF (1 ml) se adicionó a temperatura ambiente una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]-non-8-eno-2,7-diona (**10**) (200 mg, 0.421 mmol, 1.0 eq.) en THF (1.5 ml).⁵³ Después de calentar la mezcla a reflujo durante 24 horas (la

⁵³ Utimoto, K.; Wakabayashi, Y.; Horiie, T.; Inoue, M.; Shishiyama, Y.; Obayashi, M.;

disolución incolora pasa a ser naranja),⁵⁴ se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió en tolueno (3 ml), se lavó sucesivamente con NH₄Cl sat. frío (2 ml) y una disolución tampón Na₂HPO₄ 0.1 M (2 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-9-ciano-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**21**) (90 mg, rto. 42%), como un sólido blanco, y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**8**) (30 mg, rto. 18%).

Método B



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**10**) (160 mg, 0.337 mmol, 1.0 eq.) en THF (1.5 ml) se adicionó a 0 °C cianuro de dietilaluminio (0.4 ml, disol. 1.0 M en tolueno, 0.404 mmol, 1.2 eq.).⁵⁵ La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 14 horas. Pasado este tiempo, se añadió NH₄Cl sat. (2 ml) y AcOEt (2 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se

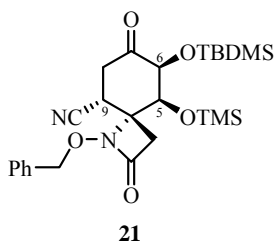
Nozaki, H. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 967-973.

⁵⁴ En algunas ocasiones, para que la reacción se completara fue necesario añadir más TMSCN (0.5 eq.) y Me₃Al (0.5 eq.), y calentar la mezcla a reflujo otras 14 h.

⁵⁵ Nagata, W.; Yoshioka, M.; Hirai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4635-4643.

filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-9-ciano-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**21**) (81 mg, rto. 48%), *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**22**) (35 mg, rto. 21%) y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**8**) (14 mg, rto. 10%), todos como sólidos blancos.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-9-ciano-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**21**)**



P.f.: 136-138 °C.

R_f = 0.47 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).⁵⁶

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3):⁵⁷ δ 7.40 (5H, m, Ph), 5.31 (1H, *parte A sist. AB*, J = 10.6 Hz, OCH_2Ph), 5.11 (1H, *parte B sist. AB*, J = 10.6 Hz, OCH_2Ph), 4.71 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-6), 4.14 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-5), 3.66 (1H, dd, J = 12.6, 5.5 Hz, H-9), 2.92 (1H, *parte A sist. AB*, J = 14.4 Hz, H-3'), 2.76 (1H, *parte B sist. AB*, J = 14.4 Hz, H-3), 2.63 (1H, dd, J = 14.1, 5.5 Hz, H-8), 2.21 (1H, dd, J = 14.1, 12.6 Hz, H-8'), 0.85 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (3H, s, SiCH_3),

⁵⁶ Cuando se revela la placa de TLC con una disolución ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina en EtOH, la β -cianocetona **21** presenta un color verde-azulado.

⁵⁷ Para facilitar la discusión de los resultados, de las dos señales atribuibles a los protones del metileno C-3, δ 2.92 y 2.76, se asigna a H-3' (*pro-R**) la que aparece más desapantallada.

-0.06 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 201.0 (C-7), 164.1, 133.9, 129.5, 129.4, 128.9, 117.1 (CN), 80.8, 78.9 (C-5), 78.0 (C-6), 67.3 (C-4), 42.2 (C-3), 38.3 (C-8), 32.0 (C-9), 25.8, 18.5, 0.5, -4.8, -5.6.

IR (KBr): ν 3425, 2956, 2927, 2855, 2233, 1772, 1631, 1478, 1454, 1364, 1255, 1107, 1064, 1031, 989, 841, 778, 749, 695 cm⁻¹.

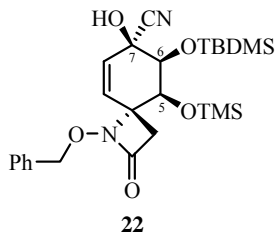
LRMS (API-ES⁺): *m/z* 575 (M+73)⁺, 525 (M+Na)⁺, 503 (M+H)⁺.

LRMS (API-ES⁻): *m/z* 571 (M+2Cl)⁻, 537 (M+Cl)⁻, 501 (M-H)⁻, 475 (M-27)⁻, 428 (M-74)⁻.

A.E. (C₂₅H₃₈N₂O₅Si₂): Hallado: C, 59.86; H, 7.85; N, 5.87.

Calculado: C, 59.72; H, 7.62; N, 5.57.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (22)**



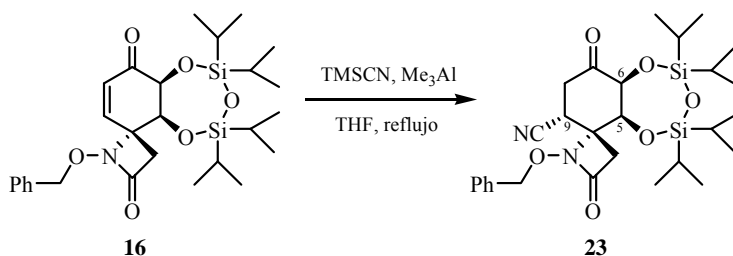
R_f = 0.38 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (5H, m, Ph), 5.54 (1H, *parte A sist. AB* ancha, *J* = 9.9 Hz, H-8), 5.49 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.9 Hz, H-9), 4.99 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.80 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.32 (1H, s ancho, H-5), 4.04 (1H, t, *J* = 1.4 Hz, H-6), 3.22 (1H, *parte A sist. AB* ancha, *J* = 13.6 Hz, H-3), 3.00 (1H, s ancho, OH), 2.35 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.6 Hz, H-3'), 0.84 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.20 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.19 (3H, s, SiCH₃), 0.14 (3H, s, SiCH₃).

LRMS (API-ES⁺): m/z 525 (M+Na)⁺, 503 (M+H)⁺, 475 (M-27)⁺.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-Benciloxi-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (23**)**

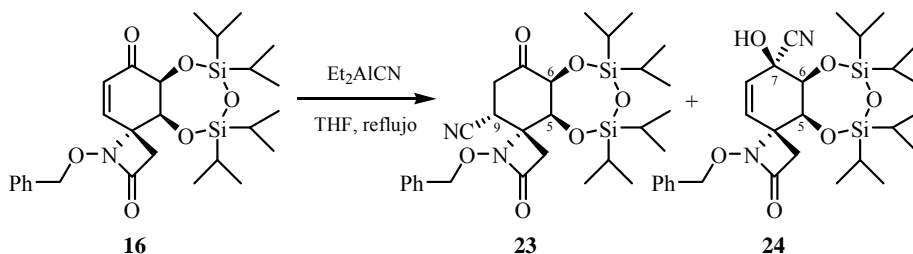
Método A



A una disolución de cianuro de trimetilsililo (152 μ l, 1.117 mmol, 2.2 eq.) y trimetilaluminio (0.51 ml diol. 2.0 M en tolueno, 1.016 mmol, 2.0 eq.) en THF (1 ml) se adicionó a temperatura ambiente una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**16**) (270 mg, 0.508 mmol, 1.0 eq.) en THF (2 ml). Después de calentar la mezcla a reflujo durante 16 horas, se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió en tolueno (3 ml), se lavó sucesivamente con NH₄Cl sat. frío (2 ml) y una disolución tampón Na₂HPO₄ 0.1 M (2 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-benciloxi-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**23**) (77 mg, rto. 27%)⁵⁸ como un sólido blanco.

⁵⁸ El moderado rendimiento obtenido se atribuye a la baja solubilidad de la β -cianocetona **23** en los disolventes orgánicos empleados en su extracción y purificación. La utilización del procedimiento de aislamiento descrito en el *Método B*, posiblemente, mejoraría estos resultados.

Método B

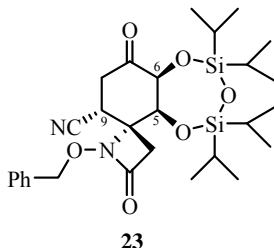


A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**16**) (405 mg, 0.762 mmol, 1.0 eq.) en THF (3 ml) se adicionó a 0 °C cianuro de dietilaluminio (0.9 ml, disol. 1.0 M en tolueno, 0.914 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se trituró con MeOH (empleando ultrasonidos) hasta obtener una suspensión homogénea, que se filtró a vacío. El precipitado se trituró sucesivamente dos veces más con MeOH y una última con 1,4-dioxano,⁵⁹ filtrando las suspensiones resultantes a vacío. Finalmente, se desechó el sólido de aspecto gomoso y se evaporó a presión reducida el disolvente de la combinación de las fases orgánicas (filtrados). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-benciloxi-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**23**) (284 mg, rto. 67%)⁶⁰ y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-7-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**24**) (66 mg, rto. 15%), ambos como sólidos blancos.

⁵⁹ La β-cianocetona **23** es sólo parcialmente soluble en MeOH, algo más soluble en AcOEt y bastante más soluble en 1,4-dioxano.

⁶⁰ De todos los procedimientos ensayados para aislar la β-cianocetona **23**, éste es el que mejores resultados ofrece. De los 284 mg obtenidos de **23** (rto. 67%), 194 mg proceden de las fases de MeOH (rto. 45%) y los 90 mg restantes derivan de la fase de 1,4-dioxano (rto. 21%).

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-Benciloxi-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetra-
isopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**23**)**



P.f.: 132-134 °C.

R_f = 0.51 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).⁶¹

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):⁶² δ 7.42 (5H, m, Ph), 5.30 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.5 Hz, OCH₂Ph), 5.19 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.5 Hz, OCH₂Ph), 4.99 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-6), 4.41 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-5), 3.68 (1H, dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, H-9), 2.97 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.3 Hz, H-3'), 2.86 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.3 Hz, H-3), 2.74 (1H, dd, *J* = 14.3, 5.4 Hz, H-8), 2.60 (1H, dd, *J* = 14.3, 12.4 Hz, H-8'), 1.14-0.88 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 200.0 (C-7), 162.6, 133.7, 129.7, 129.65, 129.6, 128.9, 116.7 (CN), 80.6, 79.7 (C-6), 79.2 (C-5), 67.2 (C-4), 42.4 (C-3), 38.6 (C-8), 31.9 (C-9), 17.5, 17.4, 17.3, 17.1, 17.05, 17.0, 16.9, 14.5, 13.6, 13.0, 12.2.

IR (KBr): ν 3436, 2947, 2867, 2250, 1784, 1748, 1631, 1463, 1389, 1258, 1189, 1093, 1068, 1051, 1018, 883, 799, 697 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 590 (M+32)⁺, 581 (M+Na)⁺, 559 (M+H)⁺.

LRMS (EI): *m/z* 558 (M⁺, 1), 515 (5), 473, (1), 436 (1), 409 (1), 394 (1), 379 (1), 366 (2), 353 (1), 339 (4), 175 (2), 163 (2), 147 (4), 135 (6), 119 (5), 105 (4), 91

⁶¹ Cuando se revela la placa de TLC con una disolución ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina en EtOH, la β-cianocetona **23** presenta un color verde-azulado.

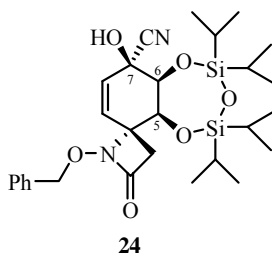
⁶² Para facilitar la discusión de los resultados, de las dos señales atribuibles a los protones del metileno C-3, δ 2.97 y 2.86, se asigna a H-3' (*pro-R**) la que aparece más desapantallada.

(100), 77 (3).

A.E. (C₂₈H₄₂N₂O₆Si₂): Hallado: C, 60.32; H, 7.83; N, 5.27.

Calculado: C, 60.18; H, 7.58; N, 5.01.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-Benciloxi-7-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (24)**



P.f.: 102-104 °C.

R_f = 0.38 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (5H, m, Ph), 5.68 (1H, dd, *J* = 9.8, 1.0 Hz, H-8), 5.62 (1H, d, *J* = 9.8 Hz, H-9), 4.96 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.90 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.49 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H-5), 4.47 (1H, dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, H-6), 3.18 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.9 Hz, H-3), 3.04 (1H, s ancho, OH), 2.43 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.9 Hz, H-3'), 1.18-0.80 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 164.9, 135.5, 133.3, 129.3, 129.0, 128.6, 126.3, 119.1, 79.0, 75.0, 70.3, 68.1, 65.1, 40.6, 17.6, 17.5, 17.45, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 16.8, 14.4, 13.8, 13.4, 13.3.

IR (KBr): ν 3430, 2947, 2891, 2869, 2250, 1747, 1631, 1465, 1388, 1256, 1155, 1138, 1067, 1045, 1006, 952, 886, 795, 696 cm⁻¹.

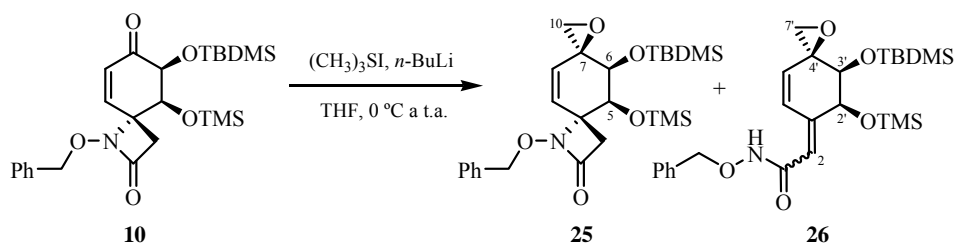
LRMS (EI): *m/z* 558 (M⁺, 2), 531 (3), 515 (1), 488 (29), 460 (6), 446 (10), 437 (7), 410 (15), 382 (5), 367 (12), 339 (61), 293 (5), 209 (4), 175 (5), 147 (9), 135 (10), 127 (19), 119 (12), 105 (33), 91 (100), 77 (8).

A.E. (C₂₈H₄₂N₂O₆Si₂): Hallado: C, 60.40; H, 7.86; N, 5.33.

Calculado: C, 60.18; H, 7.58; N, 5.01.

3.4. REACCIÓN DE LAS CICLOHEXENO-ESPIRO- β -LACTAMAS 10 Y 16 CON ILUROS DE AZUFRE

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,10-epoxi-7-metil-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**25**)



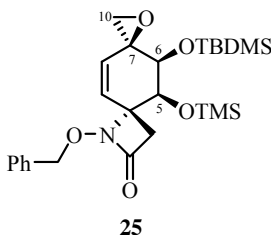
A una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio⁶³ (52 mg, 0.252 mmol, 1.2 eq.) en THF (0.9 ml) se adicionó lentamente, a 0 °C, *n*-BuLi (0.16 ml, disol. 1.6 M en hexano, 0.252 mmol, 1.2 eq.).⁶⁴ La disolución incolora resultante se agitó a esta temperatura durante 10 min y a continuación, se adicionó gota a gota, a través de una cánula, sobre una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**10**) (100 mg, 0.210 mmol, 1.0 eq.) en THF (0.6 ml) enfriada a 0 °C. Después de 30 min a 0 °C, la

⁶³ Previamente, se llevó a cabo el secado de la sal de sulfonio en un desecador, conectado a vacío y provisto de pentóxido de fósforo como agente desecante, durante 24 horas.

⁶⁴ (a) Para la preparación de epóxidos utilizando iluros de azufre realizada por Corey, ver: Corey, E.J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353-1364. (b) Como ejemplo de epoxidación de una enona cíclica con metiluro de dimetilsulfonio, ver: Chandler, M.; Conroy, R.; Cooper, A.W.J.; Lamont, R.B.; Smart, J.E.; Storer, J.E.; Weir, N.G.; Wilson, R.D.; Wyatt, P.G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1189-1197.

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.⁶⁵ Pasado este tiempo, se añadió a 0 °C una disolución tampón Na₂HPO₄ 0.1 M (2.5 ml) y AcOEt (2.5 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,10-epoxi-7-metil-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**25**) (84 mg, rto. 82%), como un sólido blanco, la cetona de partida **10** (3 mg, 3%) y el producto de apertura de la β-lactama **26** (7 mg, rto. 7%),⁶⁶ como un aceite amarillo.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,10-epoxi-7-metil-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**25**)**



P.f.: 51-52 °C.

R_f = 0.54 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (5H, m, Ph), 5.52 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H-9), 5.06 (1H, dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, H-8), 5.00 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.5 Hz,

⁶⁵ Según progresa la reacción, la mezcla adquiere un color amarillo, cada vez más intenso, debido al dimetilsulfuro que se libera en la formación del epóxido **25**.

⁶⁶ Tanto el rendimiento, como la proporción en la que se obtienen **25**, **10** y **26**, dependen del número de equivalentes de iluro de azufre formado y del tipo de adición (directa o inversa) de éste. Cuando la adición es inversa, es decir, se añade el sustrato sobre el iluro, el rendimiento del epóxido **25** disminuye al 60 % y se obtiene más cantidad de cetona de partida **10** sin reaccionar (10-15%) y de la acrilamida **26** (10%). Generalmente, al incrementar el número de equivalentes de iluro (1.0-1.5 eq.), disminuye la cantidad que se recupera de la cetona **10** (en algunas ocasiones se consume completamente) y aumenta la formación de **26**.

OCH₂Ph), 4.84 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, OCH₂Ph), 4.17 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-5), 3.50 (1H, t, $J = 1.9$ Hz, H-6), 3.43 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.9$ Hz, H-3), 2.87 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 5.0$ Hz, H-10), 2.73 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 5.0$ Hz, H-10'), 2.34 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.9$ Hz, H-3'), 0.83 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.14 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.02 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165.9, 135.7, 133.1 (C-9), 129.6 (C-8), 128.9, 128.6, 128.4, 78.7, 77.4 (C-6), 68.7 (C-5), 66.3 (C-4), 59.0 (C-7), 53.0 (C-10), 40.7 (C-3), 25.7, 18.2, 0.2, -4.9, -5.0.

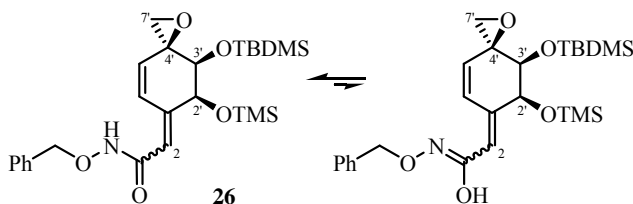
IR (film): ν 3028, 2956, 2922, 2891, 2857, 1778, 1472, 1455, 1410, 1367, 1253, 1212, 1152, 1116, 1044, 987, 930, 879, 839, 778, 750, 696 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1001 (2M+Na)⁺, 562 (M+73)⁺, 512 (M+Na)⁺, 490 (M+H)⁺.

A.E. (C₂₅H₃₉NO₅Si₂): Hallado: C, 61.42; H, 8.16; N, 3.01.

Calculado: C, 61.31; H, 8.03; N, 2.86.

***rac*-(2*E*/*Z*,2'*S*,3'*S*,4'*S*)-*N*-Benciloxi-2-[3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4,7-epoxi-4-metil-2-(trimetilsililoxi)-5-ciclohexenilideno]acetamida (26)**



$R_f = 0.22$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

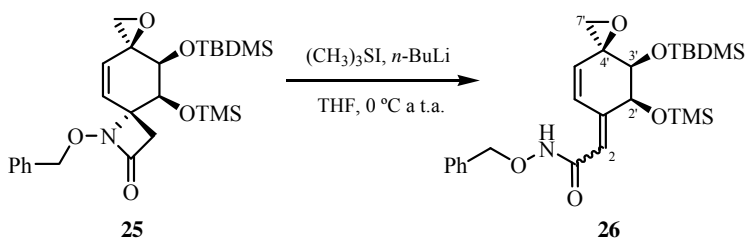
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (1H, s ancho, NH), 7.67 (1H, s ancho, H-6'), 7.50-7.32 (5H, m, Ph), 5.98-5.62 (1H, m, H-2), 5.46 (1H, d ancho, $J = 10.3$ Hz, H-5'), 4.96 (2H, s ancho, OCH₂Ph), 4.47 (1H, s ancho, H-2'), 3.54 (1H, s ancho, H-3'), 2.98 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 5.0$ Hz, H-7'), 2.90 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 5.0$ Hz, H-7''), 0.84 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.17 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.06 (3H, s, SiCH₃), 0.02 (3H, s, SiCH₃).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3):⁶⁷ δ 161.3* (C-1), 136.9* (C-1'), 132.5 (C-5'), 132.3, 129.3, 128.8, 128.6, 128.5 (C-6'), 112.7* (C-2), 78.4, 77.8 (C-3'), 73.2 (C-2'), 59.4 (C-4'), 53.1 (C-7'), 25.7, 18.4, -0.2, -4.7, -4.8.

IR (film): ν 3195, 3028, 2955, 2927, 2855, 1747 (débil), 1638 (intensa), 1598, 1494, 1468, 1363, 1253, 1154, 1123, 1097, 1053, 1020, 954, 930, 840, 777, 755, 697 cm^{-1} .

LRMS (API-ES⁺): m/z 1001 (2M+Na)⁺, 512 (M+Na)⁺, 490 (M+H)⁺.

Preparación de *rac*-(2*E*/*Z*,2'*S*,3'*S*,4'*S*)-*N*-Benciloxi-2-[3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4,7-epoxi-4-metil-2-(trimetilsililoxi)-5-ciclohexenilideno] acetamida (26**)**

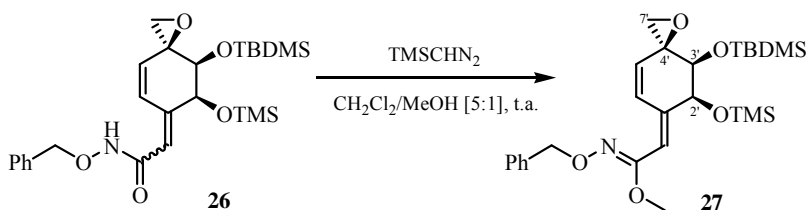


A una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio (16 mg, 0.076 mmol, 1.1 eq.) en THF (0.3 ml) se adicionó lentamente, a 0 °C, *n*-BuLi (48 μl , disol. 1.6 M en hexano, 0.076 mmol, 1.1 eq.) y se agitó a esta temperatura hasta obtener una disolución incolora (10-15 min). A continuación, se añadió gota a gota, a 0 °C, una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,10-epoxi-7-metil-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]-non-8-en-2-ona (**25**) (34 mg, 0.069 mmol, 1.0 eq.) en THF (0.2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este

⁶⁷ Los desplazamientos químicos de los carbonos marcados con un asterisco*, que no aparecen en el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$, se proponen teniendo en cuenta las débiles correlaciones de HMBC observadas para los protones: H-2 con \sim 161.3 ppm (C-1); H-2' con \sim 112.7 ppm (C-2); y H-5' con \sim 136.9 ppm (C-1').

tiempo, se añadió a 0 °C una disolución tampón Na₂HPO₄ 0.1 M (1 ml) y AcOEt (1 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 1 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(2*E*/*Z*,2'*S*,3'*S*,4'*S*)-*N*-benciloxi-2-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,7-epoxi-4-metil-2-(trimetilsililoxi)-5-ciclohexenilideno]acetamida (**26**) (10 mg, rto. 29%), como un aceite amarillo, y el epóxido de partida **25** (13 mg, 38%).

Preparación de *rac*-(2*E*,2'*S*,3'*S*,4'*S*)-*N*-Benciloxi-2-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,7-epoxi-4-metil-2-(trimetilsililoxi)-5-ciclohexenilideno]acetimidato de metilo (27**)**



A una disolución del producto **26** (22 mg, 0.045 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (0.2 ml) y MeOH (0.04 ml), se adicionó a temperatura ambiente (trimetilsilil)diazometano (25 µl, disol. 2 M en hexano, 0.049 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, se añadió más (trimetilsilil)diazometano (1.1 eq.) y se agitó otras 5 horas. Pasado este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 12:1) obteniéndose el derivado metilado **27** (14 mg, rto. 56 %) como un sólido amarillo.

P.f.: 52-54 °C.

R_f = 0.65 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.24 (5H, m, Ph), 6.85 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, H-6'), 5.94 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, H-2), 5.27 (1H, dt, *J* = 10.4, 1.7 Hz, H-5'), 5.07 (2H, s, OCH₂Ph), 4.44 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, H-2'), 3.76 (3H, s, OCH₃), 3.48 (1H, s ancho, H-3'), 2.92 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 5.0 Hz, H-7'), 2.84 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 5.0 Hz, H-7''), 0.83 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.15 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.01 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 154.0 (C=N), 143.6 (C-1'), 138.0, 130.6 (C-5'), 128.6 (C-6'), 128.5, 128.2, 127.7, 112.4 (C-2), 77.4 (C-3'), 76.2, 73.0 (C-2'), 59.6 (C-4'), 56.8 (CH₃), 53.2 (C-7'), 25.6, 18.3, -0.1, -4.8.

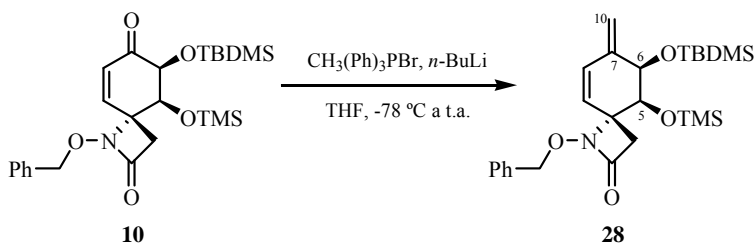
IR (film): ν 2949, 2926, 2855, 1642, 1605 (hombro), 1567 (hombro), 1454, 1360, 1322, 1289, 1253, 1153, 1124, 1097, 1053, 1011, 956, 839, 775, 755, 695 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 526 (M+Na)⁺, 504 (M+H)⁺.

3.5. REACCIÓN DE LAS CICLOHEXENO-ESPIRO-β-LACTAMAS 10 Y 16 CON ILUROS DE FÓSFORO

3.5.1. PREPARACIÓN DE LOS DIENOS 28 Y 29

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-metilen-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (28)



A una suspensión de bromuro de trifenilmetilfosfonio (185 mg, 0.508 mmol, 1.05 eq.)⁶⁸ en THF (5 ml) se adicionó lentamente, a -78 °C,

⁶⁸ Es conveniente, secar previamente la sal de fosfonio en un desecador, conectado a vacío y

n-BuLi (0.32 ml, disol. 1.6 M en hexano, 0.508 mmol, 1.05 eq.) y la disolución resultante, de color amarillo brillante, se agitó a esta temperatura durante 15 min.⁶⁹ A continuación, se adicionó gota a gota, a -78 °C, una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**10**) (230 mg, 0.484 mmol, 1.0 eq.) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado este tiempo, se añadió a 0 °C H₂O (4 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 4 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-metilen-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**28**) (170 mg, rto. 74%), como un aceite incoloro, la cetona de partida **10** (31 mg, 13%) y una serie de productos secundarios que proceden de la apertura de la β-lactama: la γ-lactona **11** (9 mg, rto. 4%), la acrilamida **30a** (4 mg, rto. 2%) y el acrilato **31** (4 mg, rto.2%).⁷⁰

$R_f = 0.58$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (5H, m, Ph), 5.97 (1H, *parte A sist. AB*, $J_{8,9} = 10.0$ Hz, H-8), 5.38 (1H, *parte B sist. AB*, $J_{9,8} = 10.0$ Hz, H-9), 5.01 (2H, s ancho, H-10 y H-10'), 4.98 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, OCH₂Ph), 4.87 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, OCH₂Ph), 4.28 (1H, s, H-6), 4.06 (1H, s, H-5), 3.47 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3), 2.28 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3'),

provisto de pentóxido de fósforo como agente desecante, durante 24 horas.

⁶⁹ Como ejemplo de reacción de Wittig de una enona cíclica con metiluro de trifenilfosfonio, ver: Ostrowski, J.; Altenbach, H-J.; Wischnat, R.; Brauer, D.J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1104-1110.

⁷⁰ El rendimiento del dieno **28** depende de la pureza de la sal de fosfonio utilizada y del número de equivalentes de iluro generado. Generalmente, al incrementar el número de equivalentes de iluro (0.9-1.5 eq.), se recupera menos enona de partida **10** (en algunas ocasiones se consume completamente) y aumenta la formación de los productos de apertura de la β-lactama (obteniendo cantidades variables de **11**, **30a** y **31**).

0.80 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.15 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃), -0.01 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 166.0, 144.2 (C-7), 135.6, 130.6 (C-9), 129.3 (C-8), 128.8, 128.6, 128.4, 115.6 (C-10), 78.6, 76.1 (C-6), 69.7 (C-5), 66.6 (C-4), 40.3 (C-3), 25.6, 18.0, 0.3, -4.6, -4.8.

IR (film): ν 3028, 2956, 2927, 2891, 2855, 1779, 1656 (débil), 1611 (débil), 1472, 1367, 1252, 1138, 1101, 988, 944, 925, 883, 840, 776, 694 cm⁻¹.

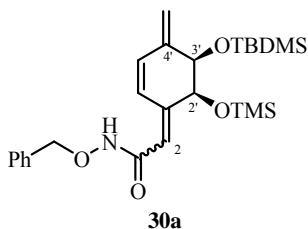
LRMS (API-ES⁺): m/z 969 (2M+Na)⁺, 546 (M+73)⁺, 496 (M+Na)⁺, 474 (M+H)⁺.

A.E. (C₂₅H₃₉NO₄Si₂): Hallado: C, 63.50; H, 8.43; N, 3.15.

Calculado: C, 63.38; H, 8.30; N, 2.96.

Productos Secundarios de la Reacción de Wittig de la Enona 10 con Metiluro de Trifenilfosfonio:

rac-(2*E*/*Z*,2'*S*,3'*R*)-*N*-Benciloxi-2-[3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-metilen-2-(trimetilsililoxi)-5-ciclohexenilideno]acetamida (30a)

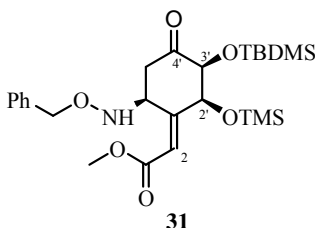


R_f = 0.43 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (1H, s ancho, NH), 7.50-7.25 (6H, m, Ph y H-5' o H-6'), 6.26 (1H, m, H-6' o H-5'), 5.68 (1H, m, H-2), 5.13 (2H, m, C=CH₂), 4.93 (2H, s ancho, OCH₂Ph), 4.70 (1H, s ancho, H-2' o H-3'), 4.23 (1H, m, H-3' o H-2'), 1.05-0.70 (9H, m, C(CH₃)₃), 0.30-0.00 (15H, m, SiCH₃),

LRMS (API-ES⁺): m/z 496 (M+Na)⁺, 474 (M+H)⁺.

***rac*-(2*E*,2'*S*,3'*R*)-2-[6-(Benciloxiamino)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(trimetilsililoxi)-4-oxociclohexanilideno]acetato de metilo (31)**



$R_f = 0.37$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

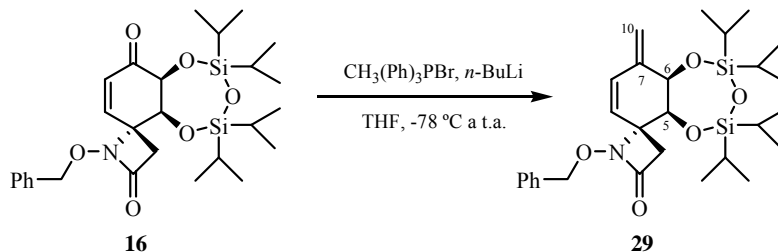
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 8.34 (1H, s ancho, NH), 7.51-7.22 (5H, m, Ph), 6.09 (1H, t, $J = 1.6$ Hz, H-2), 5.05 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, OCH_2Ph), 5.01 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, OCH_2Ph), 4.68 (3H, s, OCH_3), 4.37 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, H-2'), 3.89 (1H, dd, $J = 3.0, 0.5$ Hz, H-3'), 3.87 (1H, dd, $J = 11.0, 7.1$ Hz, H-6'), 2.41 (1H, dd, $J = 12.4, 11.0$ Hz, H-5'), 2.21 (1H, dd, $J = 12.4, 7.1$ Hz, H-5''), 0.81 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.13 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (3H, s, SiCH_3), -0.03 (3H, s, SiCH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 206.1, 171.1, 158.7, 135.7, 130.0, 128.6, 126.9, 120.8 (C-2), 79.6 (C-3'), 78.4, 71.0 (C-2'), 65.2, 58.0 (C-6'), 39.9 (C-5'), 25.5, 18.0, -0.3, -4.7, -5.3.

IR (film): ν 3369, 3029, 2955, 2927, 2891, 2855, 1767 (hombro), 1695, 1638, 1494, 1475, 1454, 1360, 1253, 1159, 1089, 908, 838, 778, 744, 696 cm^{-1} .

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1037 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺, 530 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 508 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 476 ($\text{M}-31$)⁺.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*)-1-Benciloxi-5,6-dihidroxi-7-metilen-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (29)



A una suspensión de bromuro de trifenilmetilfosfonio (177 mg, 0.486 mmol, 1.05 eq.)⁷¹ en THF (4.5 ml) se adicionó lentamente, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, *n*-BuLi (0.3 ml, disol. 1.6 M en hexano, 0.486 mmol, 1.05 eq.) y la disolución resultante, de color amarillo brillante, se agitó a esta temperatura durante 15 min. A continuación, se adicionó gota a gota, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**16**) (246 mg, 0.463 mmol, 1.0 eq.) en THF (4.5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado este tiempo, se añadió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ H₂O (4 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 4 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexane/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-7-metilen-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**29**) (166 mg, rto. 68%),⁷² como un aceite incoloro, la cetona de partida **16** (22 mg, 9%) y el producto de apertura de la β-lactama **30b** (20 mg, rto. 8%).

⁷¹ Es conveniente, secar previamente la sal de fosfonio en un desecador, conectado a vacío y provisto de pentóxido de fósforo como agente desecante, durante 24 horas.

⁷² El rendimiento del dieno **29** depende de la pureza de la sal de fosfonio utilizada y del número de equivalentes de iluro generado.

$R_f = 0.62$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.28 (5H, m, Ph), 6.13 (1H, *parte A sist. AB*, $J_{8,9} = 10.0$ Hz, H-8), 5.47 (1H, *parte B sist. AB*, $J_{9,8} = 10.0$ Hz, H-9), 5.21 (1H, s, H-10), 5.19 (1H, s, H-10'), 5.00 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.95 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, H-6), 4.36 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, H-5), 3.29 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.8$ Hz, H-3), 2.41 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.8$ Hz, H-3'), 1.16-0.82 (28H, m, TIPDS).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 164.9, 142.1 (C-7), 135.3, 130.2 (C-8), 128.9, 128.65, 128.6 (C-9), 128.4, 118.1 (C-10), 78.7, 73.4 (C-6), 72.2 (C-5), 66.1 (C-4), 40.6 (C-3), 17.6, 17.5, 17.45, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 14.3, 13.2, 13.15, 13.1.

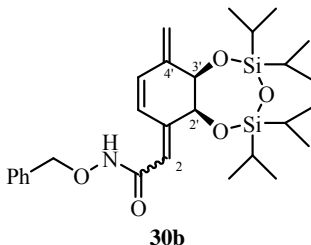
IR (film): ν 3028, 2945, 2867, 1780, 1644 (débil), 1602 (débil), 1464, 1385, 1249, 1143, 1098, 1063, 992, 944, 885, 821, 696 cm^{-1} .

LRMS (API-ES^+): m/z 1081 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 552 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 530 ($\text{M}+\text{H}^+$).

A.E. ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{Si}_2$): Hallado: C, 63.55; H, 8.37; N, 2.89.

Calculado: C, 63.47; H, 8.18; N, 2.64.

Producto Secundario de la Reacción de Wittig de la Enona 16 con Metiluro de Trifenilfosfonio: *rac*-(2*E*/*Z*,2'*S*,3'*R*)-*N*-Benciloxi-2-[2,3-dihidroxi-4-metilen-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-5-ciclohexenilideno]acetamida (30b)



$R_f = 0.40$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (1H, s ancho, NH), 7.47-7.30 (6H, m, Ph y

H-5' o H-6'), 6.36 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-6' o H-5'), 5.88 (1H, m, H-2), 5.31 (1H, s ancho, C=CH₂), 5.27 (1H, s ancho, C=CH₂), 4.92 (2H, s ancho, OCH₂Ph), 4.72 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H-2' o H-3'), 4.63 (1H, m, H-3' o H-2'), 1.18-0.85 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 135.5, 130.4, 129.8, 129.3, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 127.6, 127.0, 126.95, 126.6, 79.0, 73.2, 65.3, 57.8, 17.4, 17.2, 17.15, 17.05, 17.0, 13.8, 13.6, 13.5, 13.2, 13.0.

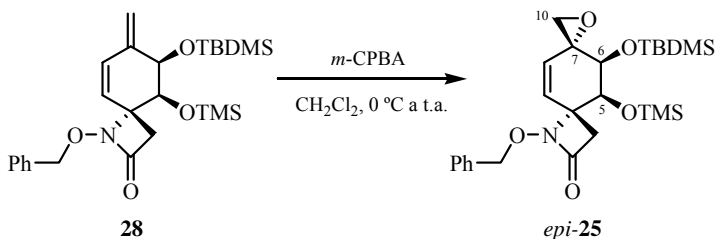
IR (film): ν 3271, 3028, 2945, 2862, 2724, 1739 (hombro), 1652 (ancha), 1464, 1385, 1367, 1248, 1154, 1085, 1060, 1009, 924, 885, 746, 692 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1081 (2M+Na)⁺, 552 (M+Na)⁺, 530 (M+H)⁺.

LRMS (EI): m/z 529 (M⁺, 1), 486 (20), 438 (3), 422 (2), 407 (25), 380 (30), 289 (17), 147 (26), 119 (41), 105 (33), 91 (100), 77 (29).

3.5.2. EPOXIDACIÓN REGIO- Y DIASTEREOSELECTIVA DE LOS DIENOS 28 Y 29

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,10-epoxi-7-metil-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (*epi*-25)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-metilen-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**28**) (200 mg, 0.422 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (6 ml) se adicionó a 0 °C

ácido 3-cloroperbenzoico (109 mg, 57-80% en peso, 0.633 mmol, 1.5 eq.).⁷³ Después de 30 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ sat. (3 x 3 ml) y NaCl sat. (3 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,10-epoxi-7-metil-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (*epi*-**25**) (175 mg, rto. 85%) como un aceite incoloro.

R_f = 0.50 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (200 MHz, CO(CD₃)₂):⁷⁴ δ 7.50-7.29 (5H, m, Ph), 5.97 (1H, *parte A sist. AB*, *J*_{9,8} = 9.8 Hz, H-9), 5.39 (1H, *parte B sist. AB*, *J*_{8,9} = 9.8 Hz, H-8), 5.02 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, OCH₂Ph), 4.93 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, OCH₂Ph), 4.34 (1H, s ancho, H-6), 3.56 (1H, s ancho, H-5), 3.17 (1H, m, H-3), 2.97 (2H, s ancho, H-10 y H-10'), 2.44 (1H, d, *J* = 14.1 Hz, H-3'), 0.87 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.16 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.14 (3H, s, SiCH₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃):⁷⁴ δ 7.43-7.24 (5H, m, Ph), 5.63 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, H-9), 5.20 (1H, m, H-8), 4.99 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, OCH₂Ph), 4.88 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, OCH₂Ph), 4.29 (1H, s ancho, H-5 o H-6), 3.43 (1H, s ancho, H-6 o H-5), 3.36 (1H, m, H-3), 2.87 (2H, s ancho, H-10 y H-10'), 2.34 (1H, d, *J* = 14.1 Hz, H-3'), 0.82 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.15 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃), 0.01 (3H, s, SiCH₃).

⁷³ Como ejemplos de epoxidación regioselectiva del doble enlace exocíclico de un 3-metilenciclohexeno con *m*CPBA, ver: (a) White, J.D.; Shin, H.; Kim, T-S.; Cutshall, N.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2404-2419. (b) Park, T.K.; Danishefsky, S.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2667-2670.

⁷⁴ En el espectro de ¹H-RMN (tanto en CO(CD₃)₂, como en CDCl₃), todas las señales, excepto las asignadas a los grupos protectores, aparecen muy anchas y no presentan una mayor resolución al variar la temperatura.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$): δ 165.0, 133.7 (C-9), 131.3, 129.8, 129.5, 129.3, 128.9 (C-8), 79.6, 75.6 (C-5 o C-6), 66.5 (C-6 o C-5), 64.7, 55.9, 52.9 (C-10), 41.8 (C-3), 26.2, 18.8, 0.6, -3.8, -4.7.

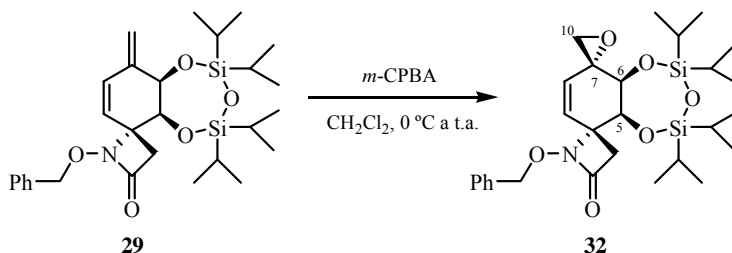
IR (film): ν 3028, 2957, 2927, 2891, 2857, 1781, 1472, 1407, 1362, 1255, 1151, 1100, 1055, 994, 928, 881, 842, 803, 778, 753, 696 cm^{-1} .

LRMS (API-ES^+): m/z 1001 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 562 ($\text{M}+73$) $^+$, 512 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

A.E. ($\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si}_2$): Hallado: C, 61.43; H, 8.19; N, 3.09.

Calculado: C, 61.31; H, 8.03; N, 2.86.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-7,10-epoxi-5,6-dihidroxi-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (32)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-7-metilen-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**29**) (200 mg, 0.378 mmol, 1.0 eq.) en CH_2Cl_2 (6 ml) se adicionó a 0 °C ácido 3-cloroperbenzoico (172 mg, 57-80% en peso, 0.567 mmol, 1.5 eq.). Después de 30 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (3 ml) y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 sat. (3 x 3 ml) y NaCl sat. (3 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/ AcOEt , 5:1)

obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-7,10-epoxi-5,6-dihidroxi-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**32**) (150 mg, rto. 73%) como un aceite incoloro.

R_f = 0.52 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.30 (5H, m, Ph), 5.75 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-9), 5.23 (1H, dd, J = 9.9, 1.0 Hz, H-8), 5.01 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.2 Hz, OCH_2Ph), 4.96 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.2 Hz, OCH_2Ph), 4.58 (1H, d, J = 2.9 Hz, H-5), 4.02 (1H, dd, J = 2.9, 1.0 Hz, H-6), 3.23 (1H, *parte A sist. AB*, J = 13.8 Hz, H-3), 3.03 (1H, *parte A sist. AB*, J = 4.6 Hz, H-10), 2.91 (1H, *parte B sist. AB*, J = 4.6 Hz, H-10'), 2.42 (1H, *parte B sist. AB*, J = 13.8 Hz, H-3'), 1.12-0.91 (28H, m, TIPDS).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 164.8, 135.3 (C-9), 134.8, 129.0, 128.8, 128.6 (C-8), 128.5, 78.8, 75.5 (C-6), 70.9 (C-5), 65.4 (C-4), 57.5 (C-7), 53.3 (C-10), 40.7 (C-3), 17.6, 17.55, 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 14.3, 13.4, 13.3, 13.1.

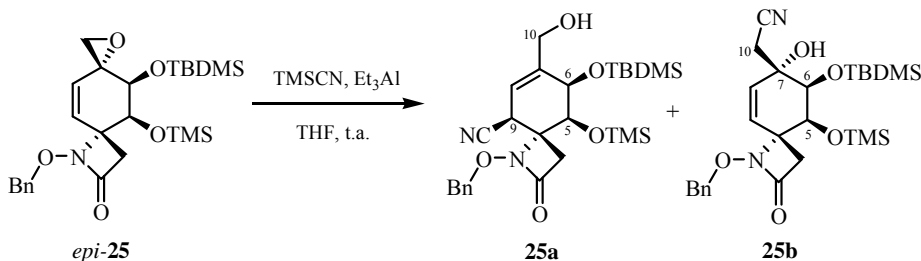
IR (film): ν 3011, 2947, 2892, 2869, 1777, 1465, 1378, 1369, 1251, 1216, 1153, 1128, 1112, 1094, 1068, 1007, 919, 885, 846, 783, 758, 696 cm^{-1} .

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1113 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺, 568 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 546 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

A.E. ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{Si}_2$): Hallado: C, 61.76; H, 8.15; N, 2.83.

Calculado: C, 61.61; H, 7.94; N, 2.57.

Ensayo de Apertura del Epóxido *epi*-25 con Cianuro ($\text{TMSCN}/\text{Et}_3\text{Al}$)



A una disolución de cianuro de trimetilsililo (46 μ l, 0.337 mmol, 3.3 eq.) y trietilaluminio (161 μ l diol. 1.9 M en tolueno, 0.306 mmol, 3.0 eq.) en THF (0.5 ml) se adicionó a temperatura ambiente una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,10-epoxi-7-metil-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (*epi*-**25**) (50mg, 0.102 mmol, 1.0 eq.) en THF (0.5 ml). Después 16 horas a temperatura ambiente, se añadió acetona (1 ml) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O y se filtró a vacío. Se desechó el sólido y se eliminó el disolvente de la fase etérea a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1)⁷⁵ obteniéndose un mezcla [1:1]⁷⁶ de los regioisómeros *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-9-ciano-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-7-en-2-ona (**25a**) y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(cianometil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**25b**) (18 mg, rto. 34%), como un aceite amarillento.

R_f = 0.33 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (5H (**25a**) + 5H (**25b**), m, Ph, **25a** y **25b**), 5.50 (1H, m, H-8, **25a**), 5.50 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-8 o H-9, **25b**), 5.40 (1H, d ancho, J = 10.0 Hz, H-9 o H-8, **25b**), 4.99 (1H (**25a**) + 1H (**25b**), dm, J = 11.1 Hz, OCH₂Ph, **25a** y **25b**), 4.91-4.72 (1H (**25a**) + 1H (**25b**), m, OCH₂Ph, **25a** y **25b**), 4.39 (1H, s ancho, H-5 o H-6, **25b**), 4.25 (1H, s ancho, H-5 o H-6, **25a**), 4.21-4.12 (3H, m, H-10, H-10' y H-6 o H-5, **25a**), 3.89 (1H, s ancho, H-6 o H-5, **25b**), 3.37 (1H (**25a**) + 1H (**25b**), d ancho, J = 14.0 Hz, H-3, **25a** y **25b**), 3.03 (1H, s ancho, H-10, **25b**), 2.71 (1H, s ancho, H-10', **25b**), 2.56 (1H, s ancho, H-9,

⁷⁵ La gel de sílice utilizada en la cromatografía en columna fue tratada previamente con una disolución de Et₃N al 5% en el eluyente empleado.

⁷⁶ La proporción de los regioisómeros **25a** y **25b** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 4.25 y 4.39, respectivamente.

25a), 2.27 (1H (**25a**) + 1H (**25b**), m, H-3', **25a** y **25b**), 0.81 (9H (**25a**) + 9H (**25b**), s ancho, C(CH₃)₃, **25a** y **25b**), 0.16 (9H (**25a**) + 9H (**25b**), s, Si(CH₃)₃, **25a** y **25b**), 0.08 (3H (**25a**) + 3H (**25b**), s, SiCH₃, **25a** y **25b**), 0.06 (3H (**25a**) + 3H (**25b**), s, SiCH₃, **25a** y **25b**).

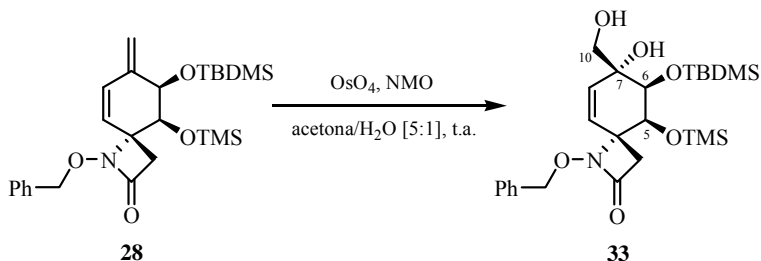
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 166.1, 136.0, 133.6, 129.1, 128.9, 128.5, 124.0, 118.4 (CN), 78.8, 77.2, 71.3, 66.2, 66.0, 62.2, 49.5, 39.9, 25.6, 17.8, 0.3, -4.4, -5.2.

IR (film): ν 3347, 2955, 2891, 2855, 2222 (C≡N), 1754, 1655 (débil), 1478, 1454, 1417, 1385, 1253, 1212, 1132, 1111, 1081, 916, 878, 839, 778, 754 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1055 (2M+Na)⁺, 589 (M+73)⁺, 539 (M+Na)⁺, 517 (M+H)⁺, 490 (M-26)⁺.

3.5.3. DIHIDROXILACIÓN REGIO- Y DIASTEREOSELECTIVA DE LOS DIENOS 28 Y 29

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**33**)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-metilen-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**28**) (250 mg, 0.528 mmol, 1.0 eq.) en acetona (4.5 ml) se adicionó, secuencialmente y a temperatura ambiente, agua (0.9 ml), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (140 mg, 1.162 mmol, 2.2 eq.) y tetróxido de osmio (0.4 ml,

disol. al 2.5% en peso en *t*-BuOH, 0.032 mmol, 0.06 eq.).⁷⁷ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado este tiempo, se añadió una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (0.5 ml), se agitó 15 min y a continuación, la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 4 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**33**) (268 mg, rto. cuant.)⁷⁸ como un sólido blanco.

P.f.: 123-124 °C.

R_f = 0.55 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1); 0.13 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):⁷⁹ δ 7.42-7.32 (5H, m, Ph), 5.47 (1H, *parte A sist. AB*, *J*_{9,8} = 9.9 Hz, H-9), 5.41* (1H, *parte B sist. AB*, *J*_{8,9} = 9.9 Hz, H-8), 5.01 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.84 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.48* (1H, s ancho, H-5), 3.83* (1H, s ancho, H-6), 3.67* (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, H-10), 3.45 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, H-10'), 3.24* (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.4 Hz, H-3), 2.26* (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.4 Hz, H-3'), 2.04* (2H, s ancho, 2 x OH), 0.81 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.19 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.13 (3H, s, SiCH₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃).

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆): δ 7.34-7.27 (2H, m, Ph), 7.20-7.03 (3H, m, Ph), 5.31 (2H, s ancho, H-8 y H-9), 4.82 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.2 Hz, OCH₂Ph), 4.80 (1H, s ancho, H-5), 4.72 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.2 Hz, OCH₂Ph), 3.97 (1H, s ancho, H-6), 3.63 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-10), 3.39 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-3), 3.28 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-10'), 2.19 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-3'), 2.45 (1H, s ancho,

⁷⁷ Como ejemplo de dihidroxilación regioselectiva del doble enlace exocíclico de un 3-metilenciclohexeno, ver: Ogawa, S.; Sato, K.; Miyamoto, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 691-696.

⁷⁸ Aunque el diol **33** se puede utilizar en la siguiente reacción sin purificar, normalmente, se filtra a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente (rto. 99%).

⁷⁹ Las señales de ¹H-RMN marcadas con un asterisco* aparecen ensanchadas.

OH), 1.30 (1H, s ancho, OH), 0.87 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.28 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.19 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 165.3, 135.9, 133.4 (C-9), 129.2, 128.8, 128.6 (C-8), 128.5, 78.8, 76.3 (C-6), 73.7 (C-7), 66.5 (C-4), 66.0 (C-5), 65.9 (C-10), 40.3 (C-3), 26.1, 18.2, 0.4, -2.8, -5.4.

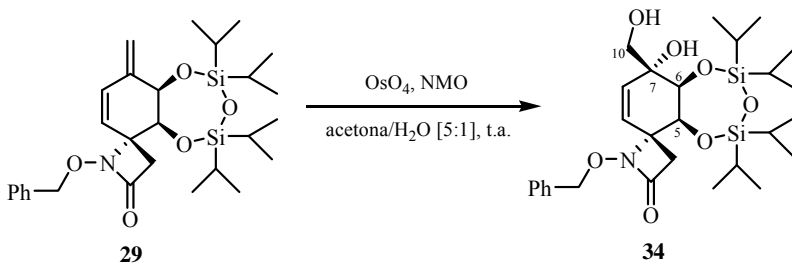
IR (film): ν 3434, 3028, 2956, 2927, 2891, 2858, 1755, 1478, 1462, 1411, 1389, 1362, 1253, 1212, 1141, 1090, 967, 939, 918, 882, 837, 756, 696 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1037 (2M+Na)⁺, 580 (M+73)⁺, 530 (M+Na)⁺, 508 (M+H)⁺.

A.E. (C₂₅H₄₁NO₆Si₂): Hallado: C, 59.26; H, 8.25; N, 2.98.

Calculado: C, 59.13; H, 8.14; N, 2.76.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (34)⁸⁰



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-7-metilen-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**29**) (377 mg, 0.712 mmol, 1.0 eq.) en acetona (6 ml) se adicionó, secuencialmente y a temperatura ambiente, agua (1.2 ml), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (189 mg, 1.566 mmol, 2.2 eq.) y tetróxido de osmio (0.54 ml, disol. al 2.5% en peso en *t*-BuOH, 0.043 mmol, 0.06 eq.). La mezcla resultante se

⁸⁰ Los datos de difracción de rayos X del compuesto **34** están recogidos en el Anexo A.

agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado este tiempo, se añadió una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% (0.5 ml), se agitó 15 min y a continuación, la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 4 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**34**) (352 mg, rto. 88%) como un sólido ligeramente amarillo.

P.f.: 155-156 °C.

R_f = 0.54 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1); 0.13 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3):⁸¹ δ 7.44-7.30 (5H, m, Ph), 5.63 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-9), 5.56 (1H, dd, $J = 10.1, 1.1$ Hz, H-8), 5.00 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.93 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.57 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H-5), 4.31 (1H, dd, $J = 2.6, 1.1$ Hz, H-6), 3.68 (1H, dd, $J = 11.1, 5.8$ Hz, H-10), 3.56 (1H, dd, $J = 11.1, 5.8$ Hz, H-10'), 3.19 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3), 2.34 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3'), 2.11 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, HO-C(10)), 1.80 (1H, s, HO-C(7)), 1.15-0.96 (28H, m, TIPDS).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 165.2, 135.9, 132.3 (C-9), 129.2 (C-8), 129.2, 128.8, 128.5, 78.8, 75.8 (C-6), 72.9 (C-7), 68.8 (C-5), 66.4 (C-10), 66.1 (C-4), 40.4 (C-3), 17.6, 17.5, 17.2, 17.15, 17.1, 17.05, 17.0, 14.5, 14.0, 13.3, 13.2.

IR (KBr): ν 3428, 2946, 2868, 1761, 1633, 1464, 1394, 1367, 1250, 1217, 1145, 1089, 1063, 1003, 928, 885, 696 cm^{-1} .

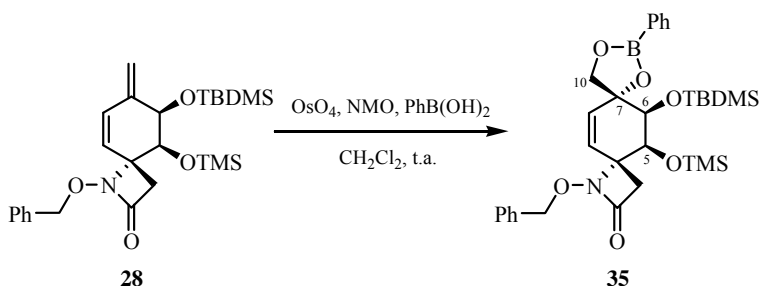
LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1149 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺, 586 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 564 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

⁸¹ En algunas ocasiones, dependiendo de la concentración de la muestra y de la cantidad de agua que contenga el CDCl_3 empleado como disolvente, se observa una variación en la multiplicidad de las señales de $^1\text{H-RMN}$ que aparecen a δ 3.68 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.1$ Hz, H-10), 3.56 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.1$ Hz, H-10'), 2.11 (1H, s ancho, HO-C(10)) y 1.80 (1H, s, HO-C(7)); pudiendo ser sustituidas las dos últimas por una única señal a δ 2.19 (2H, s ancho, 2 x OH).

A.E. (C₂₈H₄₅NO₇Si₂): Hallado: C, 59.36; H, 7.74; N, 2.60.

Calculado: C, 59.65; H, 8.04; N, 2.48.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,10-(fenilboranodiildioxi)-7-metil-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (35)



A una disolución de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (18 mg, 0.149 mmol, 1.2 eq.) y ácido fenilborónico (19 mg, 0.149 mmol, 1.2 eq.) en CH₂Cl₂ (0.25 ml) se adicionó, secuencialmente y a temperatura ambiente, tetróxido de osmio (32 μl, disol. 0.5 mM en CH₂Cl₂, 0.0025 mmol, 0.02 eq.) y una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-metilen-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**28**) (59 mg, 0.124 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (0.5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado este tiempo, se añadió una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (0.5 ml), se agitó 15 min y a continuación, la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,10-(fenilboranodiildioxi)-7-metil-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**35**) (33 mg, rto. 45%) como un sólido blanco de bajo punto de fusión.

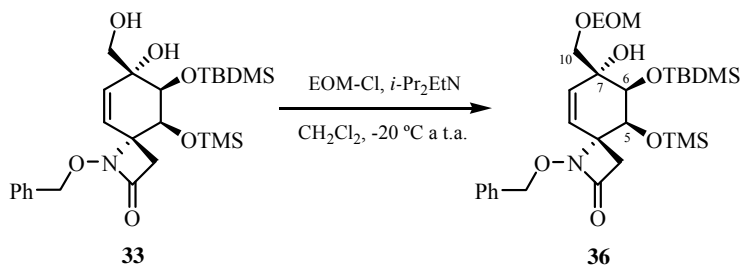
$R_f = 0.40$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3):⁸² δ 7.84 (2H, dm, $J = 8.0$, Ph), 7.60-7.30 (8H, m, Ph), 5.91 y 5.52 (1H, m, H-8 o H-9), 5.52 (1H, m, H-9 o H-8), 5.07 (1H, parte A sist. AB, $J = 10.1$ Hz, OCH_2Ph), 4.93 (1H, parte B sist. AB, $J = 10.1$ Hz, OCH_2Ph), 4.71 (1H, s ancho, H-5 o H-6), 4.60-4.30 (1H, m, H-10), 4.10-3.80 (2H, m, H-10' y H-6 o H-5), 3.26 y 2.33 (1H, m, H-3), 2.59 (1H, s ancho, H-3'), 0.80 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.17 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (3H, s, SiCH_3), 0.07 (3H, s, SiCH_3).

LRMS (API-ES⁺): m/z 616 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 594 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

3.5.4. PROTECCIÓN SELECTIVA DEL HIDROXILO PRIMARIO DE LOS DIOLES 33 Y 34

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(etoximetoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]-non-8-en-2-ona (**36**)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**33**) (67 mg, 0.132 mmol, 1.0 eq.) y etildisopropilamina (28 μl , 0.158 mmol, 1.2 eq.) en CH_2Cl_2 (0.5 ml) se adicionó a -20°C clorometil etil

⁸² En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, todas las señales, excepto las asignadas a los grupos protectores, aparecen ensanchadas y no presentan una mayor resolución al variar la temperatura.

éter (15 μ l, 0.158 mmol, 1.2 eq.).⁸³ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado este tiempo, se añadió H₂O (1 ml) y CH₂Cl₂ (1 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 2 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (2.5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(etoximetoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**36**) (56 mg, rto. 75%) como un sólido blanco.

P.f.: 108-109 °C.

R_f = 0.35 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.76 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.28 (5H, m, Ph), 5.50 (2H, s, H-8 y H-9), 4.97 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.0$ Hz, OCH₂Ph), 4.89 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.0$ Hz, OCH₂Ph), 4.75 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 6.6$ Hz, OCH₂O), 4.69 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 6.6$ Hz, OCH₂O), 4.64 (1H, s, H-5), 3.83 (1H, s, H-6), 3.72 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.2$ Hz, H-10), 3.68 (1H, dc, $J = 9.5, 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 3.58 (1H, dc, $J = 9.5, 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 3.52 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.2$ Hz, H-10'), 3.34 (1H, s ancho, OH), 3.24 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.5$ Hz, H-3), 2.25 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.5$ Hz, H-3'), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 0.81 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.17 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.15 (3H, s, SiCH₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165.0, 135.4, 132.7 (C-9), 129.8 (C-8), 129.0, 128.6, 128.4, 96.3, 78.5, 76.7 (C-6), 73.1 (C-10), 72.8 (C-7), 66.5 (C-5), 64.05, 64.0 (C-4), 40.2 (C-3), 26.1, 18.2, 15.0, 0.4, -2.7, -5.6.

IR (film): ν 3401, 3028, 2956, 2927, 2884, 2855, 1776, 1655 (débil), 1472, 1411,

⁸³ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999, p 27-33. (b) Como ejemplo de la protección de un alcohol con EOMCl, ver: Bajza, I.; Varga, Z.; Lipták, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1991-1994.

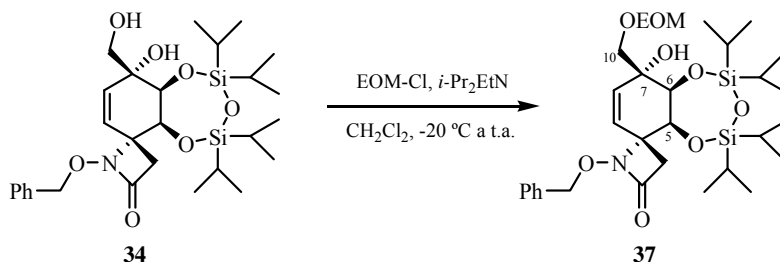
1389, 1364, 1253, 1142, 1097, 1043, 977, 938, 918, 883, 841, 777 cm^{-1} .

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1153 ($2M+\text{Na}$)⁺, 638 ($M+73$)⁺, 588 ($M+\text{Na}$)⁺, 566 ($M+\text{H}$)⁺.

A.E. ($\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_7\text{Si}_2$): Hallado: C, 59.58; H, 8.46; N, 2.63.

Calculado: C, 59.43; H, 8.37; N, 2.48.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-7-(etoximetoximetil)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (37)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**34**) (50 mg, 0.089 mmol, 1.0 eq.) y etildiisopropilamina (23 μl , 0.133 mmol, 1.5 eq.) en CH_2Cl_2 (0.5 ml) se adicionó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ clorometil etil éter (15 μl , 0.133 mmol, 1.5 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado este tiempo, se añadió H_2O (1 ml) y CH_2Cl_2 (1 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 2 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (2.5 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/ AcOEt , 6:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-7-(etoximetoximetil)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**37**) (47 mg, rto. 85%) como un sólido blanco.

P.f.: 103-105 °C.

R_f = 0.40 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.77 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.30 (5H, m, Ph), 5.66 (1H, dd, *J* = 10.0, 0.7 Hz, H-8), 5.61 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H-9), 5.02 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, OCH₂Ph), 4.95 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, OCH₂Ph), 4.80 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-5), 4.75 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 6.7 Hz, OCH₂O), 4.71 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 6.7 Hz, OCH₂O), 4.31 (1H, dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, H-6), 3.71 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.6 Hz, H-10), 3.67 (1H, dc, *J* = 9.5, 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 3.60 (1H, dc, *J* = 9.5, 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 3.61 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.6 Hz, H-10'), 3.28 (1H, s ancho, OH), 3.20 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.5 Hz, H-3), 2.31 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.5 Hz, H-3'), 1.23 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.14-0.91 (28H, m, TIPDS).

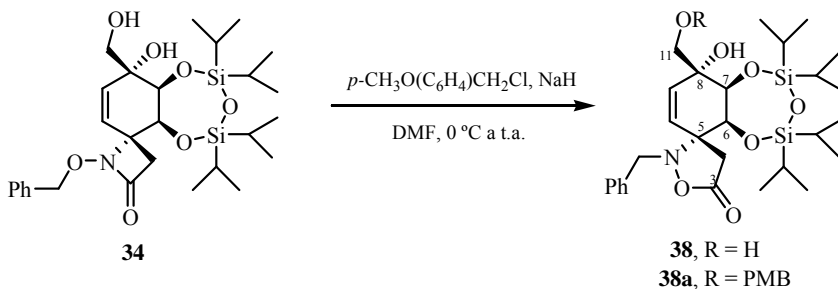
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 164.8, 135.5, 131.5 (C-9), 129.1 (C-8), 129.0, 128.6, 128.4, 96.2, 78.6, 75.4 (C-6), 72.9 (C-10), 72.4 (C-7), 68.9 (C-5), 66.3 (C-4), 63.9, 40.4 (C-3), 17.7, 17.65, 17.6, 17.2, 17.1, 17.0, 15.0, 14.6, 14.1, 13.3, 13.2.

IR (KBr): ν 3437, 2944, 2889, 2867, 1760, 1633, 1389, 1216, 1144, 1097, 1078, 1040, 1001, 934, 885, 841, 766, 701 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 1265 (2M+Na)⁺, 644 (M+Na)⁺, 622 (M+H)⁺.

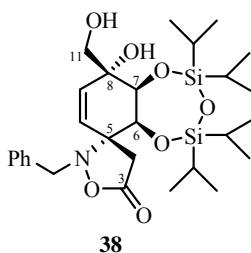
A.E. (C₃₁H₅₁NO₈Si₂): Hallado: C, 59.93; H, 8.40; N, 2.36. Calculado: C, 59.87; H, 8.27; N, 2.25.

Reacción de Protección del Diol **34** con *p*-CH₃O(C₆H₄)CH₂Cl/NaH



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]-non-8-en-2-ona (**34**) (76 mg, 0.135 mmol, 1.0 eq.) en DMF (0.4 ml) se adicionó a 0 °C NaH (7 mg, 0.162 mmol, 1.2 eq.) y se agitó a esta temperatura durante 30 min. A continuación, se adicionó a 0 °C cloruro de 4-metoxibencilo (24 µl, 0.175 mmol, 1.3 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas.⁸⁴ Pasado este tiempo, se añadió agua helada (1 ml) y NH₄Cl sat (2 ml), y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 2 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) obteniéndose *rac*-(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-1-bencil-6,7,8-trihidroxi-8-(hidroximetil)-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-aza-2-oxaespiro[4.5]dec-9-en-3-ona (**38**) (18 mg, rto. 24%), como un sólido blanco, *rac*-(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-1-bencil-6,7,8-trihidroxi-8-[(4-metoxibenciloxi)metil]-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-aza-2-oxaespiro[4.5]dec-9-en-3-ona (**38a**) (6 mg, rto. 6%), como un aceite amarillento, y el diol de partida **34** (24 mg, 32%).

***rac*-(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-1-Bencil-6,7,8-trihidroxi-8-(hidroximetil)-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-aza-2-oxaespiro[4.5]dec-9-en-3-ona (**38**)**



⁸⁴ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999, p 86-93. (b) Como ejemplo de alquilación de un alcohol con cloruro de *p*-metoxibencilo, ver: Paquette, L.A.; Montgomery, F.J.; Wang, T-Z. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7857-7864.

P.f.: 36-37 °C.

R_f = 0.19 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.45 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (5H, s ancho, Ph), 6.05 (1H, *parte A sist. AB*, $J_{10,9}$ = 9.9 Hz, H-10), 5.45 (1H, *parte B sist. AB*, $J_{9,10}$ = 9.9 Hz, H-9), 4.88 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-6), 4.71 (2H, s, NCH_2Ph), 4.29 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-7), 4.03 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.3 Hz, H-11), 3.58 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.3 Hz, H-11'), 2.63 (1H, s ancho, OH), 2.62 (1H, *parte A sist. AB*, J = 17.4 Hz, H-4), 2.43 (1H, *parte B sist. AB*, J = 17.4 Hz, H-4'), 1.58 (1H, s ancho, OH), 1.16-0.88 (28H, m, TIPDS).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 175.5, 136.9, 132.1 (C-10), 128.7, 128.4, 128.1, 126.5 (C-9), 79.6 (C-6), 77.7, 72.6 (C-8), 70.0 (C-7), 65.4 (C-11), 63.6 (C-5), 38.4 (C-4), 17.4, 17.3, 17.25, 17.2, 17.1, 17.0, 13.3, 13.1, 12.8, 12.75.

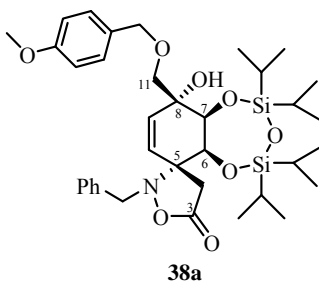
IR (film): ν 3405, 2945, 2862, 1787, 1655, 1511, 1461, 1383, 1355, 1244, 1147, 1111, 1060, 1033, 919, 883 cm^{-1} .

LRMS (API-ES^+): m/z 1149 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 1127 ($2\text{M}+\text{H}$) $^+$, 586 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 564 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 546 ($\text{M}-17$) $^+$.

A.E. ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_7\text{Si}_2$): Hallado: C, 59.76; H, 8.16; N, 2.67.

Calculado: C, 59.65; H, 8.04; N, 2.48.

***rac*-(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-1-Bencil-6,7,8-trihidroxi-8-[(4-metoxibenciloxi)metil]-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-aza-2-oxaespiro[4.5]dec-9-en-3-ona (38a)**



$R_f = 0.36$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.73 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

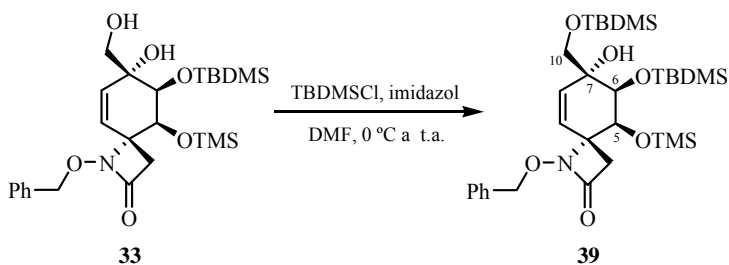
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.28 (5H, m, Ph), 7.21 (2H, dm, $J = 8.6$ Hz, $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 6.84 (2H, dm, $J = 8.6$ Hz, $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 5.85 (1H, parte A sist. AB, $J = 10.0$ Hz, H-9 o H-10), 5.60 (1H, parte B sist. AB, $J = 10.0$ Hz, H-10 o H-9), 4.94 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H-6 o H-7), 4.69 (2H, s, NCH_2Ph), 4.68 (1H, parte A sist. AB, $J = 8.6$ Hz, OCH_2Ar), 4.58 (1H, parte B sist. AB, $J = 8.6$ Hz, OCH_2Ar), 4.01 (1H, s, H-7 o H-6), 3.99 (1H, parte A sist. AB, $J = 11.3$ Hz, H-11), 3.86 (1H, parte B sist. AB, $J = 11.3$ Hz, H-11'), 3.78 (3H, s, OCH_3), 2.66 (1H, parte A sist. AB, $J = 17.7$ Hz, H-4), 2.41 (1H, parte B sist. AB, $J = 17.7$ Hz, H-4'), 1.58 (1H, s ancho, OH), 1.20-0.76 (28H, m, TIPDS).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 176.0, 159.4, 137.1, 132.7, 130.4, 129.1, 128.4, 128.3, 128.0, 126.3, 80.4, 76.3, 75.4, 70.3, 66.8, 64.3, 63.7, 55.2, 38.6, 17.5, 17.45, 17.4, 17.35, 17.3, 17.25, 13.3, 13.2, 12.9, 12.85.

IR (film): ν 3420, 3028, 2945, 2889, 2867, 1785, 1609, 1514, 1464, 1389, 1302, 1249, 1147, 1090, 1066, 1033, 1010, 922, 885, 800, 696 cm^{-1} .

LRMS (API- ES^+): m/z 1389 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 706 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 684 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaspiro[3.5]non-8-en-2-ona (39)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**33**) (144 mg, 0.284 mmol, 1.0 eq.) e imidazol (23 mg, 0.340 mmol, 1.2 eq.) en DMF (0.8 ml) se adicionó a 0 °C una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (53 mg, 0.340 mmol, 1.2 eq.) en DMF (0.4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.⁸⁵ Pasado este tiempo, se añadió H₂O (1.5 ml) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 3 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con CuSO₄ sat. (2 x 3 ml) y NaCl sat. (2 x 3 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**39**) (160 mg, rto. 91%) como un sólido blanco.

P.f.: 225-227 °C (descompone).

R_f = 0.57 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.58 (TLC, hexano/AcOEt, 8:1, eluída 3 veces).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.28 (5H, m, Ph), 5.57 (1H, *parte A sist. AB*, *J*_{8,9} = 10.1 Hz, H-8), 5.53 (1H, *parte B sist. AB*, *J*_{9,8} = 10.1 Hz, H-9), 4.97 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.0 Hz, OCH₂Ph), 4.89 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.0 Hz, OCH₂Ph), 4.62 (1H, s, H-5), 3.80 (1H, s, H-6), 3.61 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.6 Hz, H-10), 3.54 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.6 Hz, H-10'), 3.23 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.4 Hz, H-3), 2.94 (1H, s, OH), 2.25 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.4 Hz, H-3'), 0.93 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.81 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.17 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.14 (3H, s, SiCH₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃), 0.06 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165.0, 135.4, 132.1 (C-9), 129.5 (C-8), 128.9, 128.5, 128.4, 78.5, 77.0 (C-6), 72.9 (C-7), 66.8 (C-10), 66.6 (C-4), 66.6 (C-5),

⁸⁵ En algunas ocasiones, el tiempo requerido para que la reacción se completara fue de 12 horas y a veces, cuando el agente sililante utilizado no procedía de un lote comercial reciente, fue necesario añadir más imidazol (1 eq.) y TBDMSCl (1 eq.).

40.2 (C-3), 26.0, 25.8, 18.2, 18.1, 0.3, -2.7, -5.3, -5.6.

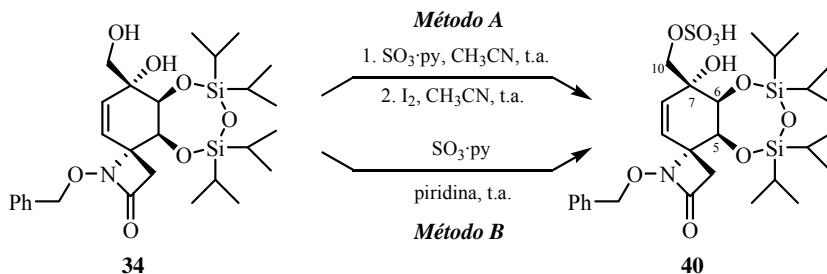
IR (KBr): ν 3466, 3021, 2954, 2927, 2884, 2856, 1750, 1630, 1472, 1387, 1254, 1133, 1096, 1040, 975, 938, 922, 885, 836, 778 cm^{-1} .

LRMS (API-ES⁺): m/z 1265 (2M+Na)⁺, 694 (M+73)⁺, 644 (M+Na)⁺, 622 (M+H)⁺.

A.E. (C₃₁H₅₅NO₆Si₃): Hallado: C, 59.95; H, 9.02; N, 2.44.

Calculado: C, 59.86; H, 8.91; N, 2.25.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-(sulfooximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (40)



Método A

A una disolución de complejo piridina-trióxido de azufre (58 mg, 0.356 mmol, 4.0 eq.) en CH₃CN (2 ml) se adicionó a temperatura ambiente una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**34**) (50 mg, 0.089 mmol, 1.0 eq.) en CH₃CN (2 ml) y se agitó, a esta temperatura, durante 2 horas. A continuación, se añadió una disolución de yodo (34 mg, 0.133 mmol, 1.5 eq.) en CH₃CN (1.2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.⁸⁶ Pasado este tiempo, la mezcla se vertió en una

⁸⁶ Inoue, M.; Motomatsu, S.; Nakada, M. *Synthetic Commun.* **2003**, *33*, 2857-2866.

combinación de NaHCO₃ sat. (10 ml) y una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (2 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (2 x 5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/MeOH, 15:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-(sulfooximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**40**) (14 mg, rto. 24%)⁸⁷ como un sólido blanco.

Método B

A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**34**) (67 mg, 0.119 mmol, 1.0 eq.) en piridina (1.2 ml) se adicionó a temperatura ambiente, poco a poco, complejo piridina-trióxido de azufre (77 mg, 0.476 mmol, 4.0 eq.).⁸⁸ Después de 2 horas a temperatura ambiente, se eliminó la piridina a presión reducida y el residuo se resuspendió en una mezcla H₂O/MeOH [1:1] (2 ml). A continuación, se neutralizó el medio con KOH 0.5 M, la mezcla se concentró a presión reducida y el sólido blanco resultante se trituró con MeOH. La disolución se filtró a través de *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-(sulfooximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**40**) (76 mg, rto. 99%) como un sólido blanco.

P.f.: 147-148 °C.

R_f = 0.32 (TLC, AcOEt/MeOH, 10:1); 0.54 (TLC, AcOEt/MeOH, 7:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.21 (5H, m, Ph), 5.83 (1H, *parte A sist. AB*, J_{8,9} = 10.2 Hz, H-8), 5.67 (1H, *parte B sist. AB*, J_{9,8} = 10.0 Hz, H-9), 4.98 (1H,

⁸⁷ Además, se obtuvieron 27 mg de un producto con R_f = 0.11 (TLC, AcOEt/MeOH, 10:1) atribuido al sulfato de piridinio de **40** (rto. 42%).

⁸⁸ Steinmann, J.G.; Phillips, J.H.; Sanders, W.J.; Kiessling, L.L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3557-3559.

parte A sist. AB, $J = 11.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.89 (1H, parte B sist. AB, $J = 11.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.73 (1H, s, H-5), 4.33 (1H, s, H-6), 4.21 (2H, s ancho, H-10 y H-10'), 3.15 (1H, parte A sist. AB, $J = 13.7$ Hz, H-3), 2.89 (2H, s ancho, 2 x OH), 2.24 (1H, parte B sist. AB, $J = 13.7$ Hz, H-3'), 1.13-0.91 (28H, m, TIPDS).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 164.4, 135.2, 132.7 (C-9), 129.0, 128.8, 128.5, 127.7 (C-8), 78.8, 77.2 (C-10), 75.2 (C-6), 72.8 (C-7), 68.8 (C-5), 66.1 (C-4), 40.3 (C-3), 17.75, 17.7, 17.2, 17.15, 17.1, 17.0, 14.4, 13.9, 13.3, 13.1.

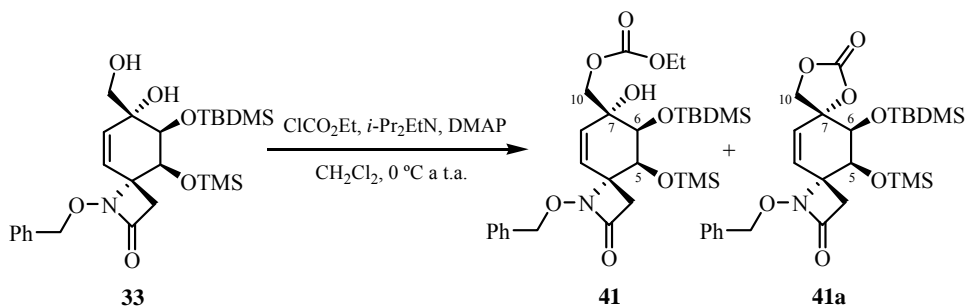
IR (film): ν 3413, 2946, 2889, 2862, 1762, 1647, 1464, 1389, 1252, 1215, 1150, 1094, 1070, 1007, 944, 889, 828, 755, 700 cm^{-1} .

LRMS (API-ES⁺): m/z 1354 (2M+3Na)⁺, 734 (M+4Na)⁺, 688 (M+2Na)⁺, 666 (M+Na)⁺, 644 (M+H)⁺, 564 (M-79)⁺, 546 (M-97)⁺.

A.E. ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_{10}\text{SSi}_2$): Hallado: C, 52.36; H, 7.23; N, 2.36; S, 4.61.

Calculado: C, 52.23; H, 7.04; N, 2.18; S, 4.98.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(etoxicarboniloximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (41)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**33**) (52 mg, 0.102 mmol, 1.0 eq.) y DMAP (1.3 mg, 0.010 mmol, 0.1 eq.) en CH_2Cl_2 (1.5 ml) se adicionó a 0 °C etilidiisopropilamina

(42 μ l, 0.245 mmol, 2.4 eq.) y cloroformiato de etilo (12 μ l, 0.122 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado este tiempo, se añadió a 0 °C unas gotas de H₂O, AcOEt (1.5 ml) y una disolución saturada NH₄Cl/NH₄OH (1.5 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 3 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada NH₄Cl/NH₄OH (5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose una mezcla [3:1]⁸⁹ de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(etoxicarboniloximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**41**) y del carbonato cíclico **41a** (56 mg, rto. 95%), respectivamente, como un sólido amarillento de bajo punto de fusión.

R_f = 0.73 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1); 0.32 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):⁹⁰ δ 7.42-7.29 (5H (**41**) + 5H (**41a**), m, Ph, **41** y **41a**), 5.82* (1H, m, H-8 o H-9, **41a**), 5.48 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-8 o H-9, **41**), 5.42* (1H, d, J = 9.7 Hz, H-9 o H-8, **41**), 5.40* (1H, m, H-9 o H-8, **41a**), 5.01* (1H, *parte A sist. AB*, J = 10.8 Hz, OCH₂Ph, **41a**), 4.98 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.4 Hz, OCH₂Ph, **41**), 4.86 (1H, *parte B sist. AB*, J = 10.8 Hz, OCH₂Ph, **41a**), 4.85 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.4 Hz, OCH₂Ph, **41**), 4.83* (1H, m, H-5 o H-6, **41a**), 4.55 (1H, s ancho, H-5 o H-6, **41**), 4.43* (1H, m, H-10, **41a**), 4.22 (1H, dc, J = 9.0, 7.1 Hz, OCH₂CH₃, **41**), 4.21 (1H, dc, J = 9.0, 7.1 Hz, OCH₂CH₃, **41**), 4.13 (2H, s ancho, H-10 y H-10', **41**), 4.01* (2H, m, H-10' y H-6 o H-5, **41a**), 3.88 (1H, s ancho, H-6 o H-5, **41**), 3.23 (1H (**38**) + 1H (**41a**), d, J = 13.6 Hz, H-3, **41** y **41a**), 2.62* (1H, m, H-3', **41a**), 2.26 (2H, m, H-3' y OH, **41**), 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃, **41**), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃, **41a**), 0.80 (9H, s, C(CH₃)₃, **41**), 0.18

⁸⁹ La proporción de los carbonatos **41** y **41a** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 5.48 y 5.82, respectivamente.

⁹⁰ Las señales de ¹H-RMN marcadas con un asterisco* aparecen ensanchadas.

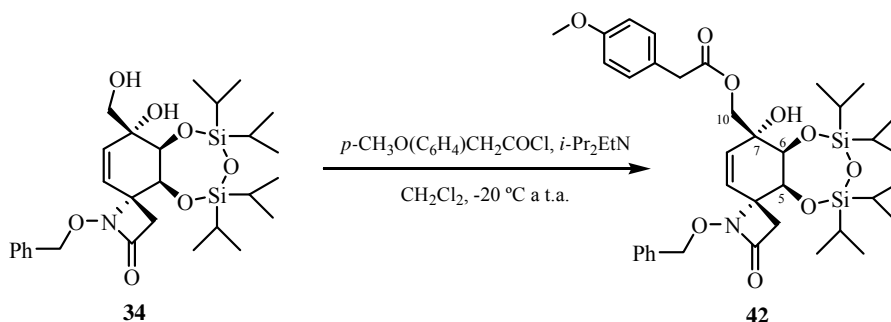
(9H, s, Si(CH₃)₃, **41**), 0.15 (3H, s, SiCH₃, **41**), 0.15 (9H, s, Si(CH₃)₃, **41a**), 0.08 (3H, s, SiCH₃, **41a**), 0.06 (3H (**41**) + 3H (**41a**), s, SiCH₃, **41** y **41a**).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165.1, 155.1, 135.6, 133.7, 132.7, 129.8, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 127.5, 127.4, 79.8, 78.7, 77.2, 76.3, 72.8, 71.7, 70.7, 69.3, 66.2, 66.1, 64.5, 60.8, 43.4, 40.1, 26.0, 25.7, 18.1, 17.9, 14.2, 1.0, 0.4, -2.7, -5.2, -5.8.

IR (film): ν 3413, 3028, 2957, 2927, 2855, 1797, 1770 (ancha), 1750, 1468, 1400, 1371, 1259, 1194, 1144, 1100, 1063, 1028, 927, 879, 844, 778, 692 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1181 (2M(**41**)+Na)⁺, 602 (M(**41**)+Na)⁺, 580 (M(**41**)+H)⁺, 534 (M(**41a**)+H)⁺.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-[(2-(4-metoxifenil)acetoxi)metil]-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (42**)**



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**34**) (160 mg, 0.284 mmol, 1.0 eq.) y etildiisopropilamina (59 μl, 0.341 mmol, 1.2 eq.) en CH₂Cl₂ (1.4 ml) se adicionó a -20 °C cloruro de 4-metoxifenilacetilo (49 μl, 0.312 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Pasado este tiempo, se añadió H₂O (2 ml) y CH₂Cl₂ (2 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x

2 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (3 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-[(2-(4-metoxifenil)acetoxi)metil]-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**42**) (189 mg, rto. 94%) como un sólido blanco.

P.f.: 156-157 °C.

R_f = 0.40 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1); 0.71 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.27 (5H, m, Ph), 7.18 (2H, dm, *J* = 8.7 Hz, *p*-CH₃OC₆H₄), 6.87 (2H, dm, *J* = 8.7 Hz, *p*-CH₃OC₆H₄), 5.59 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H-9), 5.48 (1H, dd, *J* = 10.1, 1.4 Hz, H-8), 4.99 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.93 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.69 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H-5), 4.27 (1H, dd, *J* = 2.3, 1.4 Hz, H-6), 4.23 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, H-10), 4.13 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, H-10'), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.62 (2H, s, OCOCH₂Ar), 3.17 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.6 Hz, H-3), 2.30 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.6 Hz, H-3'), 2.04 (1H, s ancho, OH), 1.14-0.90 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 171.8, 164.9, 158.8, 135.7, 132.5 (C-9), 130.2, 129.1, 128.7, 128.4, 127.8 (C-8), 125.5, 114.1, 78.7, 75.0 (C-6), 72.4 (C-7), 68.5 (C-5), 67.7 (C-10), 65.9 (C-4), 55.2, 40.41, 40.4 (C-3), 17.7, 17.65, 17.6, 17.2, 17.1, 17.05, 17.0, 16.95, 14.5, 14.0, 13.4, 13.2.

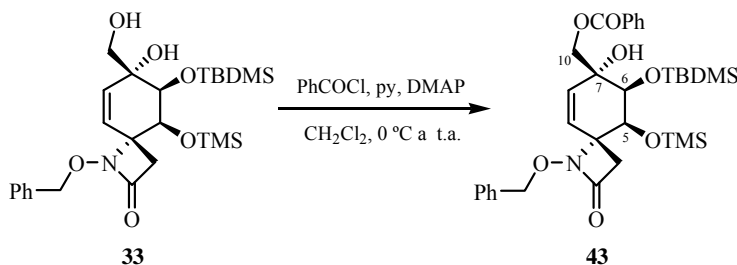
IR (KBr): ν 3431, 3028, 2946, 2905, 2867, 1752 (ancha), 1613, 1514, 1465, 1370, 1303, 1249, 1152, 1097, 1072, 1007, 935, 885, 856, 827, 697 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 1445 (2M+Na)⁺, 734 (M+Na)⁺, 712 (M+H)⁺.

A.E. (C₃₇H₅₃NO₉Si₂): Hallado: C, 62.51; H, 7.67; N, 2.16.

Calculado: C, 62.42; H, 7.50; N, 1.97.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]-non-8-en-2-ona (43**)**



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**33**) (165 mg, 0.325 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (3 ml) se adicionó, secuencialmente y a 0 °C, piridina (37 µl, 0.455 mmol, 1.4 eq.), una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (0.004 mmol, 0.01 eq.) y cloruro de benzoilo (46 µl, 0.390 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.⁹¹ Pasado este tiempo, se neutralizó el medio añadiendo NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 3 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 10% (3 ml) y NaCl sat. (3 ml), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**43**) (185 mg, rto. 93%) como un sólido blanco de aspecto espumoso y bajo punto de fusión.

⁹¹ En algunas ocasiones, para que la reacción se completara fue necesario añadir a 0 °C más piridina (1.4 eq.), DMAP (0.01 eq.) y cloruro de benzoilo (1.2 eq.), y agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante otras 12 horas.

P.f.: 38-39 °C.

R_f = 0.36 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.75 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.06 (2H, dm, $J = 7.8$ Hz, Bz), 7.60 (1H, tm, $J = 7.4$ Hz, Bz), 7.47 (2H, ddm, $J = 7.8, 7.4$ Hz, Bz), 7.41-7.30 (5H, m, Ph), 5.55 (2H, s, H-8 y H-9), 5.05 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.86 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.63 (1H, s, H-5), 4.43 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, H-10), 4.34 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, H-10'), 3.99 (1H, s, H-6), 3.27 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.4$ Hz, H-3), 2.32 (1H, s ancho, OH), 2.29 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.4$ Hz, H-3'), 0.82 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.20 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.16 (3H, s, SiCH_3), 0.07 (3H, s, SiCH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 166.9, 165.1, 135.6, 133.5 (C-9), 133.4, 129.6, 129.5, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3 (C-8), 78.7, 76.5 (C-6), 73.1 (C-7), 68.2 (C-10), 66.3 (C-5), 66.1 (C-4), 40.2 (C-3), 26.0, 18.1, 0.4, -2.7, -5.4.

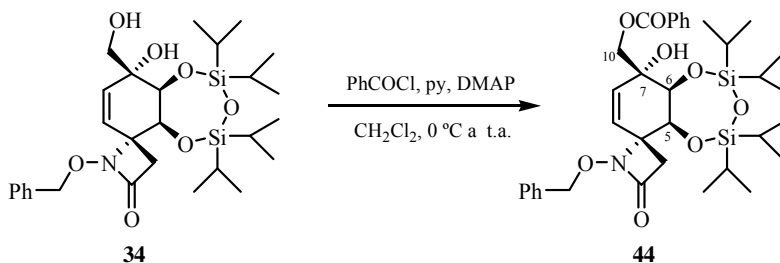
IR (film): ν 3420, 3065, 3038, 2956, 2927, 2891, 2855, 1756, 1723, 1602, 1584, 1452, 1411, 1367, 1274, 1255, 1144, 1095, 938, 918, 881, 836, 777, 755, 712 cm^{-1} .

LRMS (API-ES^+): m/z 1245 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 684 ($\text{M}+73^+$), 634 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 612 ($\text{M}+\text{H}^+$).

A.E. ($\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_7\text{Si}_2$): Hallado: C, 62.93; H, 7.58; N, 2.54.

Calculado: C, 62.81; H, 7.41; N, 2.29.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (44)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**34**) (41 mg, 0.073 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (0.7 ml) se adicionó, secuencialmente y a 0 °C, piridina (9 µl, 0.102 mmol, 1.4 eq.), una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (0.001 mmol, 0.01 eq.) y cloruro de benzoilo (10 µl, 0.088 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas.⁹² Pasado este tiempo, se neutralizó el medio añadiendo NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 2 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 10% (2 ml) y NaCl sat. (2 ml), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**44**) (46 mg, rto. 94%) como un sólido blanco.

P.f.: 151-152 °C.

R_f = 0.36 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.75 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, Bz), 7.60 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, Bz), 7.47 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, Bz), 7.43-7.29 (5H, m, Ph), 5.72 (1H, *parte A sist. AB*, *J*_{8,9} = 10.1 Hz, H-8), 5.66 (1H, *parte B sist. AB*, *J*_{9,8} = 10.1 Hz, H-9), 4.98 (2H, s, OCH₂Ph), 4.76 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-5), 4.46 (1H, s, H-6), 4.42 (2H, s, H-10 y H-10'), 3.22 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.9 Hz, H-3), 2.35 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.9 Hz, H-3'), 2.35 (1H, s, OH), 1.13 (7H, s ancho, TIPDS), 1.11-0.94 (21H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166.6, 165.0, 135.8, 133.4, 132.6 (C-9), 129.5, 129.1, 128.8, 128.5, 128.0 (C-8), 78.8, 75.2 (C-6), 72.6 (C-7), 68.6 (C-5), 68.3 (C-10),

⁹² En algunas ocasiones, para que la reacción se completara fue necesario añadir a 0 °C más piridina (1.4 eq.), DMAP (0.01 eq.) y cloruro de benzoilo (1.2 eq.), y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante otras 12 horas.

66.0 (C-4), 40.4 (C-3), 17.7, 17.5, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 14.4, 14.1, 13.5, 13.3.

IR (KBr): ν 3410, 3065, 3029, 2946, 2891, 2868, 1747, 1721, 1631, 1465, 1383, 1278, 1155, 1122, 1097, 1069, 1006, 941, 885, 696 cm^{-1} .

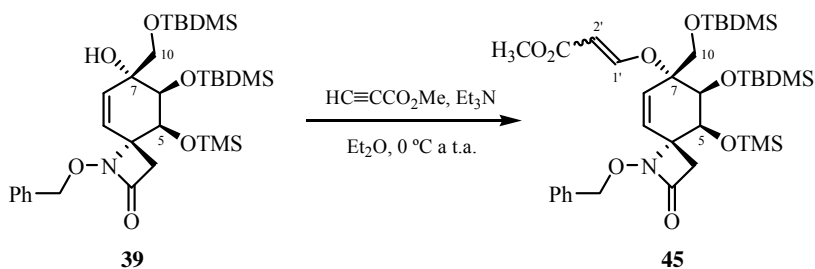
LRMS (API-ES⁺): m/z 1357 (2M+Na)⁺, 690 (M+Na)⁺, 668 (M+H)⁺.

A.E. (C₃₅H₄₉NO₈Si₂): Hallado: C, 62.85; H, 7.31; N, 2.25.

Calculado: C, 62.94; H, 7.39; N, 2.10.

3.5.5. PROTECCIÓN DEL ALCOHOL ALÍLICO TERCIARIO 39

Preparación de *rac*-(1'*E/Z*,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-7-[2-(metoxicarbonil)viniloxi]-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (45)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**39**) (50 mg, 0.080 mmol, 1.0 eq.) y trietilamina (47 μl , 0.336 mmol, 4.2 eq.) en Et₂O (1 ml) se adicionó a 0 °C propionato de metilo (28 μl , 0.320 mmol, 4.0 eq.).⁹³ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado este tiempo, se añadió H₂O (1.5 ml) y Et₂O (1.5 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt

⁹³ (a) Vogel, D.E.; Büchi, G. *Org. Synth.* **1988**, *66*, 29-36. (b) Como ejemplo de alquilación de un alcohol alílico con propionato de metilo, ver: Palmisano, G.; Santagostino, M.; Riva, S.; Sisti, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1229-1232.

(3 x 1.5 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂O (2 x 2 ml) y NaCl sat. (2 x 2 ml), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo una mezcla [1:1]⁹⁴ de isómeros *E/Z* de *rac*-(1'*E/Z*,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-7-[2-(metoxicarbonil)viniloxi]-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**45**) (60 mg, rto. cuant.) como un sólido marrón que fue utilizado sin purificar.

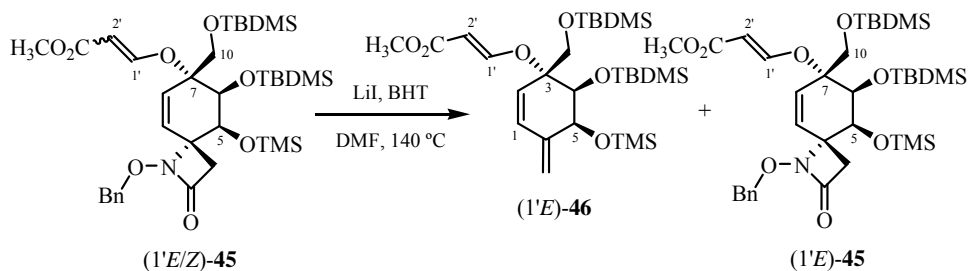
$R_f = 0.49$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, H-1', (1'*E*)-**45**), 7.57 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-1', (1'*Z*)-**45**), 7.36 (5H (*E*) + 5H (*Z*), m, Ph, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 5.66 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-2', (1'*Z*)-**45**), 5.57 (1H (*E*) + 1H (*Z*), *parte A sist. AB*, $J = 10.1$ Hz, H-8 o H-9, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 5.48 (1H (*E*) + 1H (*Z*), *parte B sist. AB*, $J = 10.1$ Hz, H-9 o H-8, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 5.16 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, H-2', (1'*E*)-**45**), 4.94 (2H (*E*) + 2H (*Z*), s, OCH₂Ph, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 4.59 (1H (*E*) + 1H (*Z*), s, H-5 o H-6, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 3.89 (1H (*E*) + 1H (*Z*), s, H-6 o H-5, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 3.92-3.64 (2H (*E*) + 2H (*Z*), m, H-10 y H-10', (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 3.73 (3H, s, OCH₃, (1'*Z*)-**45**), 3.70 (3H, s, OCH₃, (1'*E*)-**45**), 3.23 (1H (*E*) + 1H (*Z*), *parte A sist. AB*, $J = 13.4$ Hz, H-3, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 2.24 (1H (*E*) + 1H (*Z*), *parte B sist. AB*, $J = 13.4$ Hz, H-3', (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 0.85 (9H (*E*) + 9H (*Z*), s, C(CH₃)₃, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 0.77 (9H (*E*) + 9H (*Z*), s, C(CH₃)₃, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 0.17 (9H (*E*) + 9H (*Z*), s, Si(CH₃)₃, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 0.15 (3H (*E*) + 3H (*Z*), s, SiCH₃, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 0.07 (3H (*E*) + 3H (*Z*), s, SiCH₃, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 0.06 (3H (*E*) + 3H (*Z*), s, SiCH₃, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**), 0.03 (3H (*E*) + 3H (*Z*), s, SiCH₃, (1'*E*)- y (1'*Z*)-**45**).

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1435 (2M+Na)⁺, 729 (M+Na)⁺, 707 (M+H)⁺.

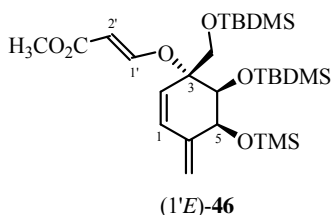
⁹⁴ La proporción de los isómeros (1'*E*)-**45** y (1'*Z*)-**45** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 5.16 y 5.66, respectivamente.

Ensayo de Transposición de Claisen del Alil Vinyl Éter **45** en Presencia de LiI



A una disolución de *rac*-(1'E/Z,4R,5S,6S,7R)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-7-[2-(metoxicarbonil)viniloxi]-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**45**) (60 mg, 0.080 mmol, 1.0 eq.) en DMF (0.4 ml), contenida en un vial *Kimble*, se adicionó yoduro de litio (11 mg, 0.080 mmol, 1.0 eq.) y una punta de espátula de BHT. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 40 horas. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 25:1) obteniéndose *rac*-(1'E,3R,4S,5S)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-3-[2-(metoxicarbonil)viniloxi]-5-(trimetilsililoxi)-1-ciclohexeno (**46**) (28 mg, rto. 64%), como un sólido blanco, y el alil vinyl éter de partida (1'E)-**45** (19 mg, 32%).

rac-(1'E,3R,4S,5S)-4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-3-[2-(metoxicarbonil)viniloxi]-5-(trimetilsililoxi)-1-ciclohexeno (**46**)



P.f.: 77-78 °C.

R_f = 0.76 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.28 (TLC, hexano/AcOEt, 25:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H-1'), 6.28 (1H, *parte A sist. AB*, *J*_{1,2} = 9.9 Hz, H-1), 5.43 (1H, *parte B sist. AB*, *J*_{2,1} = 9.9 Hz, H-2), 5.21 (1H, s ancho, C=CH₂), 5.19 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H-2'), 5.12 (1H, s ancho, C=CH₂), 4.67 (1H, s, H-5), 3.93 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.4 Hz, OCH₂), 3.76 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.4 Hz, OCH₂), 3.75 (1H, s, H-4), 3.70 (3H, s, OCH₃), 0.84 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.78 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.17 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃), 0.06 (3H, s, SiCH₃), 0.01 (6H, s, 2 x SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.2, 162.5 (C-1'), 142.9 (C-6), 132.5 (C-1), 124.2 (C-2), 114.6 (C=CH₂), 96.3 (C-2'), 76.1 (C-4), 75.9 (C-3), 74.7 (OCH₂), 69.8 (C-5), 51.1, 26.0, 25.7, 18.4, 18.2, -0.2, -2.3, -2.6, -3.5, -5.0.

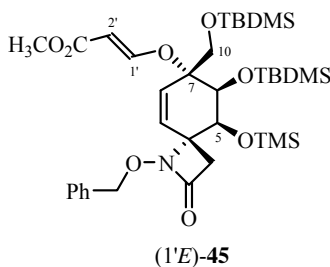
IR (film): ν 2955, 2933, 2891, 2857, 1721, 1647, 1627, 1605, 1472, 1439, 1389, 1361, 1331, 1253, 1211, 1189, 1155, 1135, 1110, 1078, 998, 933, 910, 837, 776 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 629 (M+73)⁺, 579 (M+Na)⁺, 557 (M+H)⁺, 472 (M-84)⁺.

A.E. (C₂₇H₅₂O₆Si₃): Hallado: C, 58.35; H, 9.59.

Calculado: C, 58.23; H, 9.41.

***rac*-(1'*E*,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-7-[2-(metoxicarbonil)viniloxi]-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (45)**



P.f.: 80-81 °C.

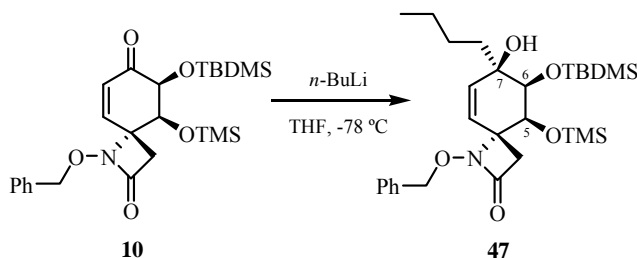
R_f = 0.49 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (1H, d, *J* = 12.7 Hz, H-1'), 7.36 (5H, m, Ph), 5.57 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.1 Hz, H-8 o H-9), 5.48 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.1 Hz, H-9 o H-8), 5.16 (1H, d, *J* = 12.7 Hz, H-2'), 4.94 (2H, s, OCH₂Ph), 4.59 (1H, s, H-5 o H-6), 3.89 (1H, s, H-6 o H-5), 3.92-3.64 (2H, m, H-10 y H-10'), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.23 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.4 Hz, H-3), 2.24 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.4 Hz, H-3'), 0.85 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.77 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.17 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.15 (3H, s, SiCH₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃), 0.06 (3H, s, SiCH₃), 0.03 (3H, s, SiCH₃).

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 1435 (2M+Na)⁺, 729 (M+Na)⁺, 707 (M+H)⁺.

3.6. REACCIÓN DE LAS CICLOHEXENO-ESPIRO-β-LACTAMAS 10 Y 16 CON REACTIVOS ORGANOLÍTICOS

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-7-butil-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (47)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**10**) (140 mg, 0.295 mmol, 1.0 eq.) en THF (1.5 ml) se adicionó a -78 °C *n*-BuLi (0.22 ml, disol. 1.6 M en hexano, 0.353 mmol, 1.2 eq.). Después de 1.5

horas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adicionó más *n*-BuLi (0.2 ml, disol. 1.6 M en hexano, 0.295 mmol, 1.0 eq.) y se agitó a esta temperatura durante otra hora. Pasado este tiempo, se añadió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una disolución tampón Na_2HPO_4 0.1 M (1.5 ml) y a temperatura ambiente AcOEt (2 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-7-butil-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**47**) (51 mg, rto. 32%), como un aceite incoloro, y la cetona de partida **10** (47 mg, 34%).

$R_f = 0.56$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (5H, s, Ph), 5.40 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.5$ Hz, H-8), 5.21 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.5$ Hz, H-9), 5.01 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.82 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.14 (1H, s, H-5), 3.79 (1H, s, H-6), 3.23 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.0$ Hz, H-3), 2.62 (1H, s, OH), 2.26 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.0$ Hz, H-3'), 1.57-1.24 (6H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.96 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.85 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.17 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.16 (3H, s, SiCH_3), 0.11 (3H, s, SiCH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 165.3, 135.6, 135.3 (C-8), 128.9, 128.4, 128.2, 127.4 (C-9), 78.9, 76.8 (C-6), 73.6 (C-7), 67.2 (C-5), 66.4 (C-4), 40.6 (C-3), 38.8, 25.9, 25.4, 23.2, 18.2, 13.9, 0.4, 0.3, -3.2.

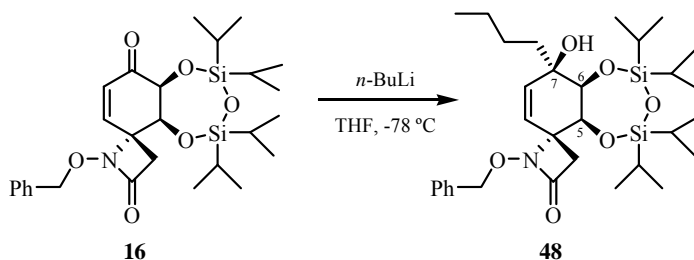
IR (film): ν 3571, 3028, 2955, 2927, 2859, 1782, 1463, 1391, 1252, 1132, 1100, 1053, 971, 917, 880, 837, 779, 696 cm^{-1} .

LRMS (API-ES^+): m/z 1089 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 606 ($\text{M}+73^+$), 556 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 534 ($\text{M}+\text{H}^+$), 516 ($\text{M}-17^+$).

A.E. ($\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_5\text{Si}_2$): Hallado: C, 63.19; H, 8.99; N, 2.85.

Calculado: C, 63.00; H, 8.87; N, 2.62.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-7-butil-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (48**)**



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**16**) (486 mg, 0.914 mmol, 1.0 eq.) en THF (10 ml) se adicionó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *n*-BuLi (0.63 ml, disol. 1.6 M en hexano, 1.005 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 14 horas. Pasado este tiempo, se añadió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ una disolución tampón Na_2HPO_4 0.1 M (5 ml) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó realizando dos columnas cromatográficas, primero (hexano/AcOEt, 7:1) y después (hexano/ CH_2Cl_2 , 1:15), obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-7-butil-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**47**) (334 mg, rto. 62%), como un aceite incoloro, y la cetona de partida **16** (53 mg, 11%).

$R_f = 0.56$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.20 (TLC, hexano/ CH_2Cl_2 , 1:15, eluída 3 veces).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (5H, s, Ph), 5.51 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.2$ Hz, H-8), 5.32 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.2$ Hz, H-9), 4.95 (2H, OCH_2Ph), 4.32 (1H, s, H-5), 4.26 (1H, s, H-6), 3.17 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.5$ Hz, H-3),

2.87 (1H, s, OH), 2.31 (1H, *parte B sist. AB, J = 13.5 Hz, H-3'*), 1.51-1.20 (6H, m, (CH₂)₃CH₃), 1.20-0.80 (31H, m, (CH₂)₃CH₃ y TIPDS).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165.3, 135.9, 135.2 (C-8), 128.9, 128.7, 128.5, 126.3 (C-9), 78.9, 76.8 (C-6), 72.4 (C-7), 70.0 (C-5), 66.1 (C-4), 41.0 (C-3), 39.6, 25.4, 23.2, 17.7, 17.6, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 14.5, 14.0, 13.8, 13.4, 13.0.

IR (film): ν 3560, 3032, 2946, 2868, 1782, 1465, 1386, 1249, 1213, 1161, 1134, 1107, 1052, 1001, 960, 930, 885, 802, 758, 696 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 1201 (2M+Na)⁺, 612 (M+Na)⁺, 590 (M+H)⁺, 572 (M-17)⁺.

A.E. (C₃₁H₅₁NO₆Si₂): Hallado: C, 63.26; H, 8.89; N, 2.85.

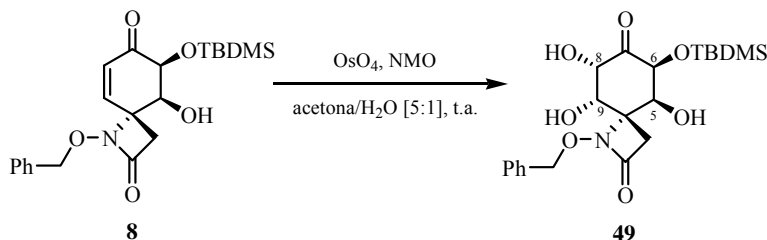
Calculado: C, 63.12; H, 8.71; N, 3.07.

4. SÍNTESIS DE CICLOHEXANO-ESPIRO-β-LACTAMAS, ESTRUCTURAS D. FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-4a Y C-5

4.1. FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-4a Y C-5 DE LAS CICLOHEXENONA-ESPIRO-β-LACTAMAS, ESTRUCTURAS B

4.1.1. DIHIDROXILACIÓN DIASTEREOSELECTIVA DE LAS CICLO- HEXENONAS 8 Y 10

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)- 5,8,9-trihidroxi-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (49)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**8**) (50 mg, 0.124 mmol, 1 eq.) en acetona (0.45 ml) se adicionó, secuencialmente y a temperatura ambiente, agua (0.09 ml), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (60 mg, 0.496 mmol, 4 eq.) y tetróxido de osmio (93 μ l, disol. al 2.5% en peso en *t*-BuOH, 0.007 mmol, 0.06 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado este tiempo, se añadió una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (0.5 ml) y se agitó 20 min. A continuación, la mezcla se filtró a través de gel de sílice con MeOH y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,8,9-trihidroxi-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**49**) (26 mg, rto. 48%), como un sólido blanco, y la enona de partida **8** (19 mg, 38%).

P.f.: 197-200 °C (sublima).

R_f = 0.46 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.30 (5H, m, Ph), 5.11 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.6 Hz, OCH₂Ph), 5.05 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.6 Hz, OCH₂Ph), 4.68 (1H, dd, *J* = 4.3, 3.6 Hz, H-8), 4.41 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-6), 4.37 (1H, m, H-5), 4.22 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, H-9), 3.48 (1H, d, *J* = 4.3 Hz, HO-C(8)), 3.36 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.3 Hz, H-3), 2.73 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, HO-C(9)), 2.45 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.3 Hz, H-3'), 2.17 (1H, m, HO-C(5)), 0.85 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.13 (3H, s, SiCH₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 204.8 (C-7), 166.1, 135.1, 129.4, 129.0, 128.6, 78.9, 76.4 (C-6), 75.5 (C-9), 72.2 (C-8), 67.4 (C-4), 65.7 (C-5), 37.5 (C-3), 25.6, 18.0, -5.0, -5.3.

IR (KBr): ν 3435, 2949, 2927, 2855, 1761, 1740, 1631, 1478, 1389, 1261, 1110, 1078, 837, 783, 694 cm⁻¹.

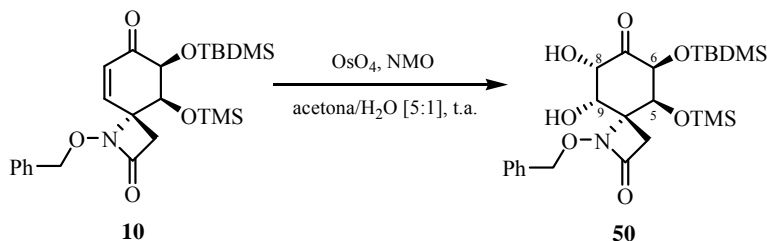
LRMS (API-ES⁺): m/z 897 (2M+Na)⁺, 460 (M+Na)⁺, 438 (M+H)⁺.

LRMS (EI): m/z 437 (M⁺, 0.2), 419 (0.5), 380 (3), 362 (2), 338 (1), 267 (2), 253 (2), 239 (4), 211 (20), 195 (4), 145 (5), 91 (100), 75 (25).

A.E. (C₂₁H₃₁NO₇Si): Hallado: C, 57.78; H, 7.29; N, 3.41.

Calculado: C, 57.64; H, 7.14; N, 3.20.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-8,9-dihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (50**)**



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**10**) (90 mg, 0.189 mmol, 1.0 eq.) en acetona (0.75 ml) se adicionó, secuencialmente y a temperatura ambiente, agua (0.15 ml), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (50 mg, 0.416 mmol, 2.2 eq.) y tetróxido de osmio (142 μ l, disol. al 2.5% en peso en *t*-BuOH, 0.006 mmol, 0.06 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Pasado este tiempo, se añadió una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (0.15 ml), se agitó 20 min y a continuación, la mezcla se extrajo con AcOEt (5 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-8,9-dihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**50**) (63 mg, rto. 66%) como un sólido blanco, y la enona de partida **10** (22 mg, 24%).

P.f.: 128-130 °C.

R_f = 0.55 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1); 0.10 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.30 (5H, m, Ph), 5.11 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.1 Hz, OCH₂Ph), 5.05 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.1 Hz, OCH₂Ph), 4.74 (1H, dd, *J* = 3.7, 3.5 Hz, H-8), 4.44 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-5), 4.26 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-6), 4.17 (1H, dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, H-9), 3.52 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, HO-C(8)), 3.46 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.7 Hz, H-3), 2.74 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, HO-C(9)), 2.38 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.7 Hz, H-3'), 0.85 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.11 (3H, s, SiCH₃), 0.08 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.00 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 205.7 (C-7), 165.3, 135.2, 129.3, 128.6, 128.3, 78.7, 77.8 (C-6), 75.4 (C-9), 72.1 (C-8), 67.6 (C-4), 66.9 (C-5), 37.5 (C-3), 25.5, 17.9, 0.3, -5.0, -5.2.

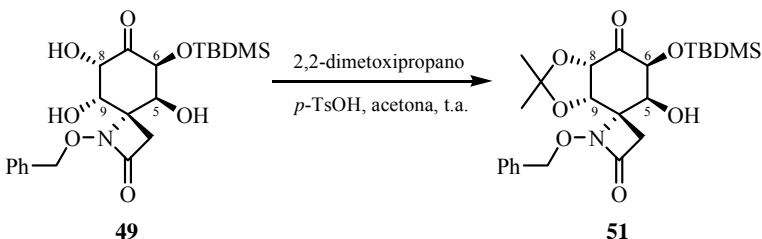
IR (film): ν 3435, 3028, 2955, 2933, 2891, 2858, 1761, 1740, 1471, 1409, 1361, 1254, 1139, 1109, 990, 961, 887, 843, 780, 756, 696 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 1041 (2M+Na)⁺, 582 (M+73)⁺, 532 (M+Na)⁺, 510 (M+H)⁺.

A.E. (C₂₄H₃₉NO₇Si₂): Hallado: C, 56.69; H, 7.88; N, 2.97.

Calculado: C, 56.55; H, 7.71; N, 2.75.

Preparación de *rac*-(4*S*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-(dimetilmetilendioxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (51)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,8,9-trihidroxi-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**49**) (50 mg,

0.115 mmol, 1 eq.) y 2,2-dimetoxipropano (71 μ l, 0.575 mmol, 5 eq.) en acetona seca (0.5 ml), se adicionó una cantidad catalítica de *p*-TsOH (0.001 mmol, 0.01 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado este tiempo, se añadió Na₂CO₃ sat.(1 ml), agua (3 ml) y AcOEt (3 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (3 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:1) obteniéndose *rac*-(4*S*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-(dimetilmetilendioxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**51**) (27 mg, rto. 49%), como un sólido blanco, y el triol de partida **49** (13 mg, 24%).

P.f.: 147-148 °C.

R_f = 0.77 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.29 (5H, m, Ph), 5.05 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.2$ Hz, OCH₂Ph), 5.02 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.2$ Hz, OCH₂Ph), 4.83 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-8), 4.45 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-9), 4.39 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H-6), 4.35 (1H, dd, $J = 5.9, 2.7$ Hz, H-5), 3.45 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.2$ Hz, H-3), 2.58 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, OH), 2.45 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.2$ Hz, H-3'), 1.51 (3H, s, C(CH₃)₂), 1.45 (3H, s, C(CH₃)₂), 0.86 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.11 (3H, s, SiCH₃), 0.06 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 203.6 (C-7), 165.8, 135.0, 129.3, 128.9, 128.5, 111.3, 79.8 (C-9), 79.0 (C-6), 78.9, 77.7 (C-8), 66.1 (C-5), 65.4 (C-4), 39.4 (C-3), 26.9, 25.9, 25.5, 18.0, -5.1, -5.3.

IR (KBr): ν 3434, 2930, 2891, 2855, 1764, 1739, 1628, 1453, 1384, 1255, 1225, 1111, 1086, 983, 898, 832, 784, 738 cm⁻¹.

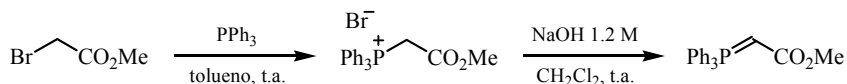
LRMS (API-ES⁺): m/z 977 (2M+Na)⁺, 500 (M+Na)⁺, 478 (M+H)⁺.

A.E. (C₂₄H₃₅NO₇Si): Hallado: C, 60.42; H, 7.51; N, 3.11.

Calculado: C, 60.35; H, 7.39; N, 2.93.

4.1.2. REACCIÓN DE WITTIG DE LA CICLOHEXENONA 50. INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-11

Preparación de [(Metoxicarbonil)metilén]trifenilfosforano⁹⁵



A una disolución de trifenilfosfina (9.62 g, 36.3 mmol, 1.05 eq.) en tolueno (20 ml) se adicionó gota a gota, a temperatura ambiente, una disolución de bromoacetato de metilo (3.38 ml, 34.6 mmol, 1.0 eq.) en tolueno (20 ml). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, el precipitado blanco formado se filtró a vacío y se lavó con tolueno (3 x 40 ml), obteniendo el bromuro de [(metoxicarbonil)metil]trifenilfosfonio (14.37 g, rto. cuant.), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificar.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.60 (15H, m, 3 x Ph), 5.62 (1H, d, ²J_{P,H} = 15.5 Hz, PCH₂CO₂Me), 3.61 (3H, s, OCH₃).

A una disolución de la sal de fosfonio anterior disuelta en CH₂Cl₂ (90 ml) se añadió una disolución de NaOH (2.82 g, 69.2 mmol, 2.0 eq.) en agua (60 ml) (NaOH 1.2 M) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado este tiempo, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). La combinación de fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose el [(metoxicarbonil)metilén]trifenilfosforano (11.56 g, rto. cuant.) como un sólido blanco.⁹⁶

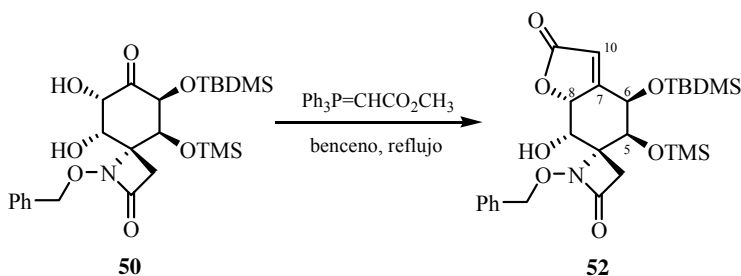
⁹⁵ (a) Werkhoven, T.M.; van Nispen, R.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2909-2914.
(b) Villa M-J.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1569-1572.

⁹⁶ Antes de ser utilizado, el fosforano obtenido se secó en un desecador, conectado a vacío y

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.80-7.40 (15H, m, 3 x Ph), 5.62 (1H, m, PCHCO_2Me), 3.52 (75%) y 2.90 (25%)⁹⁷ (3H, 2 s, OCH_3).

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*,8*R*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-9-hidroxi-7-metilen-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-10,8-carbolactona (52)

Método A



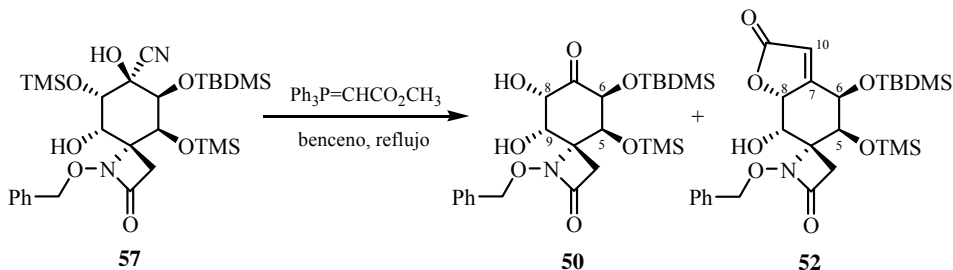
A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-8,9-dihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**50**) (59 mg, 0.116 mmol, 1.0 eq.) en benceno (1 ml) se adicionó a temperatura ambiente una disolución de [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano (124 mg, 0.370 mmol, 3.2 eq.) en benceno (3 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. Pasado este tiempo, se añadió una disolución tampón Na_2HPO_4 0.1 M (3 ml) y AcOEt (3 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 4 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/ AcOEt , 3:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-

provisto de pentóxido de fósforo como agente desecante, al menos, durante 24 horas.

⁹⁷ El grupo metoxilo aparece como dos singletes anchos a δ 3.52 y 2.90, en una proporción [3:1] a temperatura ambiente, atribuidos a los dos rotámeros del fosforano.

9-hidroxi-7-metilen-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-10,8-carbolactona (**52**) (46 mg, rto. 75%), como un sólido blanco.

Método B



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-7,9-dihidroxi-5,8-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**57**) (58 mg, 0.095 mmol, 1.0 eq.) en benceno (1 ml) se adicionó a temperatura ambiente una disolución de [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano (76 mg, 0.228 mmol, 2.4 eq.) en benceno (2 ml).⁹⁸ La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 11 horas. Pasado este tiempo, se añadió una disolución tampón Na₂HPO₄ 0.1 M (3 ml) y AcOEt (3 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 4 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-8,9-dihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**50**) (19 mg, rto. 40%) y *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-9-hidroxi-7-metilen-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-10,8-carbolactona (**52**) (10 mg, rto. 20%), ambos como sólidos blancos.

⁹⁸ Como ejemplo de reacción de Wittig de una cianhidrina con un iluro de fósforo ver: Sheehan, J.C.; Buku, A.; Chaco, E.; Commons, T.J.; Lo, Y.S.; Ponzi, D.R.; Schwarzel, W.C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4045-4048.

P.f.: >230 °C (190-210 °C cambio de aspecto cristalino).

R_f = 0.66 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1); 0.15 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.31 (5H, m, Ph), 5.98 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H-10), 5.09 (1H, dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, H-8), 5.08 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.4 Hz, OCH₂Ph), 5.03 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.4 Hz, OCH₂Ph), 4.76 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-6), 4.31 (1H, dd, *J* = 3.4, 2.9 Hz, H-9), 4.28 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-5), 3.46 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.8 Hz, H-3), 2.37 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, OH), 2.31 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.8 Hz, H-3'), 0.85 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃), 0.10 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.01 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165.4, 165.1, 135.2 (C-7), 135.1, 129.4, 128.8, 128.4, 115.8 (C-10), 78.8, 78.6 (C-8), 72.7 (C-9), 69.5 (C-6), 67.1 (C-5), 66.9 (C-4), 37.6 (C-3), 25.5, 18.0, 0.4, -4.8, -4.9.

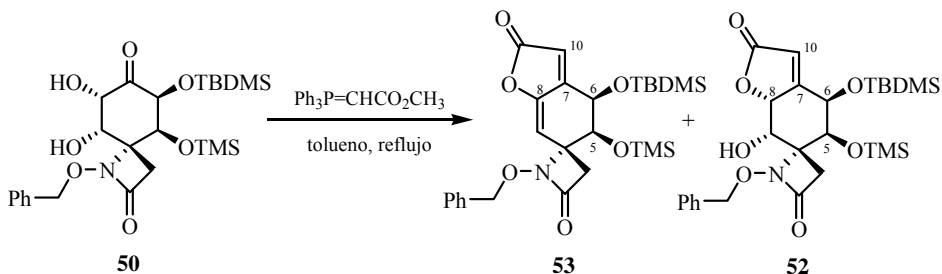
IR (KBr): ν 3435, 2956, 2927, 2855, 1779, 1747, 1631, 1461, 1305, 1248, 1129, 1101, 967, 887, 840, 778, 733, 695 cm⁻¹.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 1089 (2M+Na)⁺, 606 (M+73)⁺, 556 (M+Na)⁺, 534 (M+H)⁺.

A.E. (C₂₆H₃₉NO₇Si₂): Hallado: C, 58.69; H, 7.51; N, 2.84.

Calculado: C, 58.51; H, 7.36; N, 2.62.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-metilen-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona-10,8-carbolactona (53)



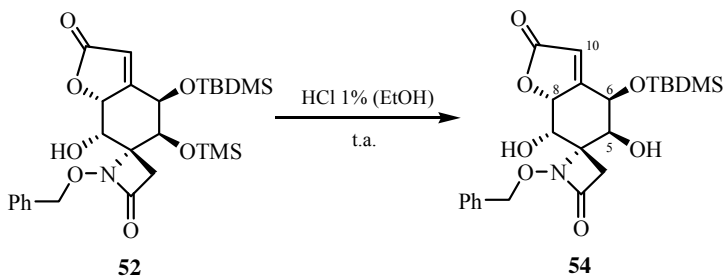
A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-dihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**50**) (19 mg, 0.037 mmol, 1.0 eq.) en tolueno (0.3 ml) se adicionó a temperatura ambiente una disolución de [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano (93 mg, 0.277 mmol, 7.5 eq.) en tolueno (1 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 48 horas. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*)-1-benciloxi-6-*terc*-butildimetilsililoxi-7-metilen-5-trimetilsililoxi-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona-10,8-carbolactona (**53**) (7 mg, rto. 37%), como un aceite amarillo, y *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-9-hidroxi-7-metilen-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-10,8-carbolactona (**52**) (3 mg, rto. 15%).

R_f = 0.55 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1), 0.80 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.43-7.19 (5H, m, Ph), 5.92 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-10), 4.98 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.7 Hz, OCH_2Ph), 4.98 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-9), 4.88 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.7 Hz, OCH_2Ph), 4.72 (1H, d, J = 2.7 Hz, H-5 o H-6), 3.97 (1H, d, J = 2.7 Hz, H-6 o H-5), 3.42 (1H, *parte A sist. AB*, J = 13.9 Hz, H-3), 2.47 (1H, *parte B sist. AB*, J = 13.9 Hz, H-3'), 0.78 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.20 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (3H, s, SiCH_3), 0.07 (3H, s, SiCH_3).

LRMS (API-ES^+): m/z 538 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*,8*R*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,9-dihidroxi-7-metilen-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-10,8-carbolactona (54**)**



Se disolvió *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-9-hidroxi-7-metilen-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-10,8-carbolactona (**52**) (75 mg, 0.140 mmol, 1.0 eq.) en una disolución de HCl al 1% en EtOH (1.7 ml, 1% en peso, 0.420 mmol, 3.0 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.⁹⁹ Pasado este tiempo, se neutralizó el medio con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10% y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose cuantitativamente *rac*-(4*R*,5*S*,6*R*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,9-dihidroxi-7-metilen-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-10,8-carbolactona (**54**) (64 mg, rto. cuant.) como un sólido blanco.

P.f.: 196-199 °C (descomponen).

R_f = 0.46 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.28 (5H, m, Ph), 5.99 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H-10), 5.09 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.6 Hz, OCH₂Ph), 5.06 (1H, dd, *J* = 3.4,

⁹⁹ Cunico, R.F.; Bedell, L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797-4798.

1.7 Hz, H-8), 5.03 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.6$ Hz, OCH_2Ph), 4.94 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-6), 4.37 (1H, dd, $J = 3.4, 3.2$ Hz, H-9), 4.27 (1H, dd, $J = 7.4, 3.7$ Hz, H-5), 3.29 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.3$ Hz, H-3), 2.82 (1H, s ancho, OH), 2.37 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.3$ Hz, H-3'), 2.29 (1H, s ancho, OH), 0.86 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (3H, s, SiCH_3), 0.06 (3H, s, SiCH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 166.0, 164.3, 135.0, 129.8, 129.4, 129.0, 128.6, 116.7, 79.0, 78.8, 72.4, 68.2, 67.1, 65.6, 37.4, 25.6, 18.0, -4.9, -5.0.

IR (KBr): ν 3420, 2949, 2929, 2855, 1779, 1745, 1625, 1469, 1355, 1317, 1252, 1136, 1114, 1082, 997, 964, 872, 838, 780, 696 cm^{-1} .

LRMS (API-ES^+): m/z 945 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 507 ($\text{M}+2\text{Na}^+$), 484 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 462 ($\text{M}+\text{H}^+$).

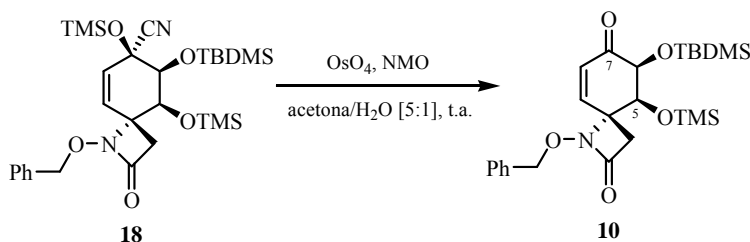
A.E. ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{Si}$): Hallado: C, 59.97; H, 6.92; N, 3.24.

Calculado: C, 59.85; H, 6.77; N, 3.03.

4.2. FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-4a Y C-5 DE LAS CICLOHEXENO-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS C, TIPO CIANHIDRINA

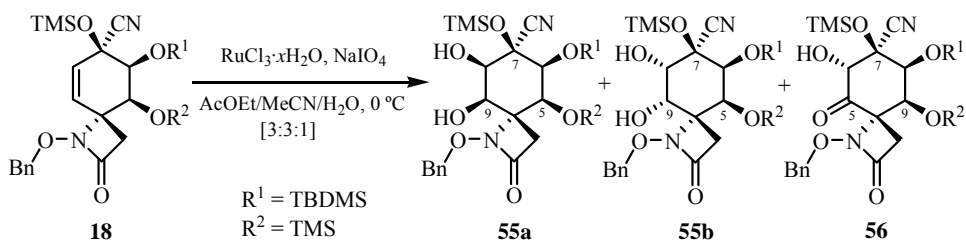
4.2.1. DIHIDROXILACIÓN DIASTEREOSELECTIVA DE LA *O*-SILIL-CIANHIDRINA 18

Reacción de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (18) con OsO_4/NMO



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**18**) (72 mg, 0.125 mmol, 1.0 eq.) en acetona (0.5 ml) se adicionó, secuencialmente y a temperatura ambiente, agua (0.1 ml), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (60 mg, 0.500 mmol, 4.0 eq.) y tetróxido de osmio (94 μ l, disol. al 2.5% en peso en *t*-BuOH, 0.008 mmol, 0.06 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo, se añadió una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (0.1 ml) y se agitó durante 15 min. A continuación, la mezcla resultante se filtró a través de gel de sílice con MeOH, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**10**) (12 mg, rto. 30%), como un sólido blanco, y la *O*-sililcianhidrina de partida **18** (24 mg, 33%).

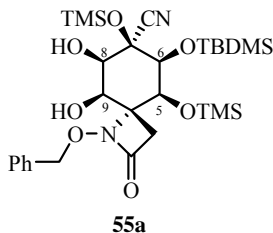
Reacción de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (18**) con RuCl₃/NaIO₄**



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**57**) (100 mg, 0.174 mmol, 1.0 eq.) en una mezcla [1:1] de AcOEt (1 ml) y CH₃CN (1 ml), se adicionó a 0 °C una disolución de tricloruro de rutenio

hidratado (9 mg, 0.043 mmol, 0.25 eq.) y peryodato sódico (71 mg, 0.331mmol, 1.9 eq.) en H₂O (0.35 ml).¹⁰⁰ La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 min. A continuación, se añadió NaHSO₃ sat. (1.5 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**55b**) (68 mg, rto. 64%), como un sólido blanco, y *rac*-(4*S*,6*R*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-6-hidroxi-7,9-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (**56**) (19 mg, rto. 18%), como un sólido blanco y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**55a**) (8 mg, rto. 7%), como un aceite incoloro.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*R*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**55a**)**



$R_f = 0.25$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.55-7.30 (5H, m, Ph), 5.19 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, OCH₂Ph), 5.03 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, OCH₂Ph), 4.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-5), 4.14 (1H, dd, $J = 2.4, 2.2$ Hz, H-6), 4.04 (1H, ddd, $J =$

¹⁰⁰ (a) Shing, T.K.M.; Tam, E.K.W.; Tai, V.W-F.; Cheng, I.H.F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50-57. (b) Shing, T.K.M.; Tai, V.W-F.; Tam, E.K.W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2312-2313.

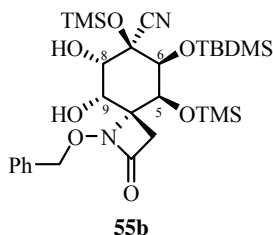
9.7, 3.2, 2.2 Hz, H-8), 3.71 (1H, dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz, H-9), 3.70 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, HO-C(8)), 2.98 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.2$ Hz, H-3), 2.71 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.2$ Hz, H-3'), 2.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, HO-C(9)), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.32 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.20 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.18 (3H, s, SiCH₃), 0.13 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165.3, 135.6, 129.0, 128.9, 128.8, 118.6, 81.6, 78.9, 75.9, 69.5, 68.9, 67.0, 66.9, 34.0, 25.8, 18.2, 1.3, 0.4, -4.1, -5.1.

IR (film): ν 3446, 3033, 2956, 2930, 2900, 2856, 2156, 1758, 1469, 1454, 1410, 1377, 1255, 1115, 1075, 1028, 971, 887, 844, 780, 754, 695 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1239 (2M+Na)⁺, 681 (M+73)⁺, 631 (M+Na)⁺, 609 (M+H)⁺.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (55b)**¹⁰¹



P.f.: 158-160 °C.

$R_f = 0.17$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.58 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.57-7.29 (5H, m, Ph), 5.20 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.1$ Hz, OCH₂Ph), 5.02 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.1$ Hz, OCH₂Ph), 4.74 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-5), 4.10 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-6), 3.92 (1H, dd, $J = 3.5, 2.4$ Hz, H-9), 3.83 (1H, dd, $J = 7.5, 3.5$ Hz, H-8), 3.29 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, HO-C(8)), 3.27 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.0$ Hz, H-3), 3.01 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, HO-C(9)), 2.15 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.0$ Hz, H-3'), 0.86 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.30 (9H, s,

¹⁰¹ Los datos de difracción de rayos X del compuesto **55b** están recogidos en el Anexo A.

Si(CH₃)₃, 0.14 (3H, s, SiCH₃), 0.13 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.11 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 166.0, 134.9, 129.5, 128.9, 128.5, 119.3 (CN), 78.9 (C-6), 78.7, 74.8 (C-9), 73.9 (C-7), 70.9 (C-8), 68.8 (C-4), 65.2 (C-5), 38.6 (C-3), 26.1, 18.3, 1.8, 0.4, -3.8, -5.0.

IR (KBr): ν 3434, 3028, 2957, 2927, 2898, 2855, 2152, 1761, 1630, 1467, 1389, 1253, 1169, 1122, 1107, 1067, 944, 905, 846, 780, 750 cm⁻¹.

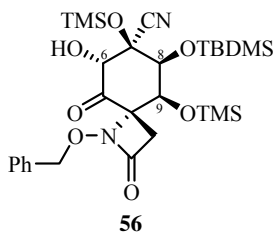
LRMS (API-ES⁺): m/z 1239 (2M+Na)⁺, 681 (M+73)⁺, 631 (M+Na)⁺, 609 (M+H)⁺.

LRMS (EI): m/z 608 (M⁺, 3), 593 (2), 551 (8), 524 (2), 490 (2), 474 (1), 461 (1), 434 (4), 391 (2), 378 (2), 362 (2), 344 (4), 328 (4), 277 (5), 205 (10), 147 (32), 91 (100), 73 (57).

A.E. (C₂₈H₄₈N₂O₇Si₃): Hallado: C, 54.98; H, 8.19; N, 4.44.

Calculado: C, 55.23; H, 7.95; N, 4.60.

***rac*-(4*S*,6*R*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-6-hidroxi-7,9-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (56)**



P.f.: 102-103 °C.

R_f = 0.33 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.30 (5H, m, Ph), 5.21 (1H, *parte A sist. AB*, J = 10.8 Hz, OCH₂Ph), 5.16 (1H, *parte B sist. AB*, J = 10.8 Hz, OCH₂Ph), 4.74 (1H, d, J = 4.7 Hz, H-6), 4.62 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-9), 4.27 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-8), 3.79 (1H, d, J = 4.7 Hz, OH), 3.46 (1H, *parte A sist. AB*, J = 13.2 Hz, H-3), 2.48 (1H, *parte B sist. AB*, J = 13.2 Hz, H-3'), 0.91 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.33 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.20 (3H, s, SiCH₃), 0.18 (3H, s, SiCH₃), 0.13 (9H, s, Si(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 202.4 (C-5), 162.6, 134.7, 129.2, 128.6, 128.4, 117.0 (CN), 79.5, 78.4 (C-8), 76.5 (C-6), 75.8 (C-7), 72.9 (C-4), 66.5 (C-9), 39.2 (C-3), 25.9, 18.4, 1.4, 0.2, -4.2, -4.8.

IR (KBr): ν 3449, 2957, 2898, 2855, 2111, 1768, 1734, 1631, 1469, 1367, 1256, 1182, 1144, 1105, 1080, 1050, 981, 922, 847, 780, 755 cm^{-1} .

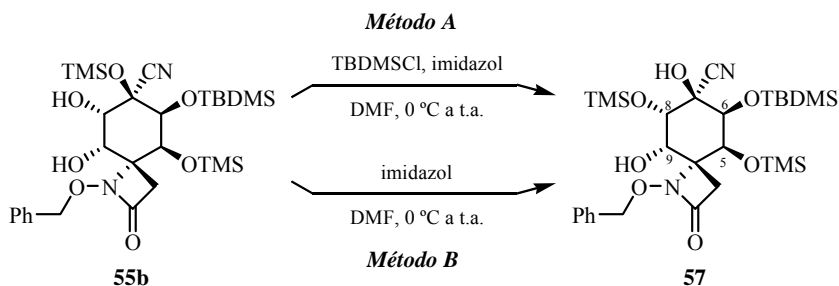
LRMS (API-ES⁺): m/z 1235 (2M+Na)⁺, 679 (M+73)⁺, 629 (M+Na)⁺, 606 (M+H)⁺.

A.E. ($\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_3$): Hallado: C, 55.53; H, 7.79; N, 4.86.

Calculado: C, 55.41; H, 7.64; N, 4.62.

4.2.2. PROTECCIÓN SELECTIVA DEL HIDROXILO EN C-8 DEL DIOL **55b**

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-7,9-dihidroxi-5,8-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**57**)¹⁰²



Método A

A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**55b**) (116 mg, 0.190 mmol, 1.0 eq.) e imidazol (19 mg, 0.285 mmol, 1.5 eq.) en DMF (0.5 ml) se adicionó a 0 °C una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (44 mg, 0.285 mmol, 1.5 eq.) en DMF (0.5 ml). La mezcla se

¹⁰² Los datos de difracción de rayos X del compuesto **57** están recogidos en el *Anexo A*.

agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado este tiempo, se añadió H₂O (2 ml) y AcOEt (2 ml). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con CuSO₄ sat. (2 x 3 ml) y NaCl sat. (2 x 3 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-7,9-dihidroxi-5,8-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]-nonan-2-ona (**57**) (60 mg, rto. 52%), como un sólido blanco, y la sililcianhidrina de partida **55b** (36 mg, 36%).

Método B

A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**55b**) (50 mg, 0.082 mmol, 1.0 eq.) en DMF (0.25 ml) se adicionó imidazol (8 mg, 0.123 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Pasado este tiempo, se añadió H₂O (2 ml) y AcOEt (2 ml). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con CuSO₄ sat. (2 x 3 ml) y NaCl sat. (2 x 3 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose cuantitativamente *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-7,9-dihidroxi-5,8-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]-nonan-2-ona (**57**) (50 mg, rto. cuant.) como un sólido blanco.

P.f.: 73-74 °C.

R_f = 0.49 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CO(CD₃)₂): δ 7.52-7.43 (2H, m, Ph), 7.43-7.26 (3H, m, Ph), 5.90 (1H, s, HO-C(7)), 5.27 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.1 Hz, OCH₂Ph), 5.04 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.1 Hz, OCH₂Ph), 4.83 (2H, m, H-5 y HO-C(9)), 4.28 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd, *J* = 2.9, 1.9 Hz, H-9), 4.07 (1H, d, *J* = 2.9

Hz, H-8), 3.24 (1H, *parte A sist. AB, J = 13.5 Hz, H-3*), 2.41 (1H, *parte B sist. AB, J = 13.5 Hz, H-3'*), 0.94 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.23 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.21 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.11 (9H, s, Si(CH₃)₃).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.28 (5H, m, Ph), 5.24 (1H, *parte A sist. AB, J = 9.8 Hz, OCH₂Ph*), 5.06 (1H, *parte B sist. AB, J = 9.8 Hz, OCH₂Ph*), 4.73 (1H, d, *J = 2.2 Hz, H-5*), 4.22 (1H, d, *J = 2.2 Hz, H-6*), 3.95 (1H, *parte A sist. AB, J = 2.9 Hz, H-9*), 3.91 (1H, *parte B sist. AB, J = 2.9 Hz, H-8*), 3.28 (1H, *parte A sist. AB, J = 13.5 Hz, H-3*), 3.09 (1H, s ancho, OH), 2.99 (1H, s, OH), 2.14 (1H, *parte B sist. AB, J = 13.5 Hz, H-3'*), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.24 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.17 (3H, s, SiCH₃), 0.14 (3H, s, SiCH₃), 0.10 (9H, s, Si(CH₃)₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CO(CD₃)₂): δ 165.5, 137.0, 129.9, 129.0, 128.9, 120.5, 79.1, 79.0, 76.1, 72.9, 72.5, 69.3, 66.4, 38.9, 26.5, 19.2, 0.6, 0.2, -4.0, -4.5.

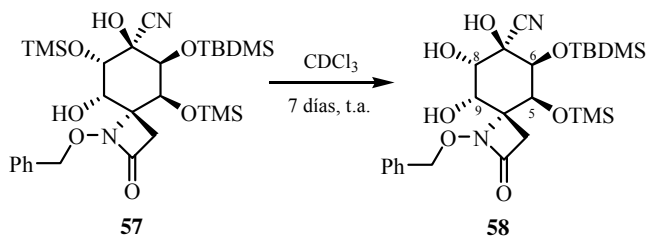
IR (KBr): ν 3557 (hombro), 3369 (ancha), 3028, 2955, 2891, 2858, 2245, 1758, 1472, 1374, 1253, 1158, 1107, 970, 899, 843, 781, 757, 696 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 1239 (2M+Na)⁺, 681 (M+73)⁺, 631 (M+Na)⁺, 609 (M+H)⁺.

A.E. (C₂₈H₄₈N₂O₇Si₃): Hallado: C, 55.11; H, 8.14; N, 4.42.

Calculado: C, 55.23; H, 7.95; N, 4.60.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (58)



En un tubo de RMN, se preparó una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-7,9-dihidroxi-5,8-bis(trimetil-

sililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**57**) (15 mg, 0.025 mmol) en CDCl_3 sin tratar (0.6 ml) y se dejó a temperatura ambiente durante 7 días. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose cuantitativamente *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**58**) (13 mg, rto. cuant.) como un sólido blanco.

P.f.: 76-78 °C.

R_f = 0.05 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$): δ 7.54-7.43 (2H, m, Ph), 7.42-7.27 (3H, m, Ph), 5.82 (1H, s, HO-C(7)), 5.27 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.2$ Hz, OCH_2Ph), 5.08 (1H, s ancho, HO-C(8)), 5.07 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.2$ Hz, OCH_2Ph), 4.83 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-5), 4.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, HO-C(9)), 4.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-6), 4.17 (1H, t, $J = 2.8$ Hz, H-9), 4.00 (1H, s ancho, H-8), 3.24 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.5$ Hz, H-3), 2.35 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.5$ Hz, H-3'), 0.92 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.20 (3H, s, SiCH_3), 0.19 (3H, s, SiCH_3), 0.12 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7.60-7.20 (5H, m, Ph), 5.20 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.2$ Hz, OCH_2Ph), 5.05 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.2$ Hz, OCH_2Ph), 4.69 (1H, s ancho), 4.22 (1H, s ancho), 3.98 (1H, s ancho), 3.84 (1H, s ancho), 3.69 (1H, s ancho), 3.49 (1H, s ancho, OH), 3.29 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.6$ Hz, H-3), 2.87 (1H, s, OH), 2.18 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.6$ Hz, H-3'), 0.87 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (3H, s, SiCH_3), 0.06 (3H, s, SiCH_3).

¹³C-RMN (100 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$): δ 165.7, 137.1, 130.0, 129.0, 128.9, 120.7 (CN), 79.1, 78.7 (C-6), 75.8 (C-9), 72.5 (C-7), 71.2 (C-8), 69.5 (C-4), 66.6 (C-5), 38.9 (C-3), 26.5, 19.2, 0.6, -4.1, -4.4.

IR (KBr): ν 3463, 3028, 2957, 2898, 2858, 2236, 1759, 1467, 1375, 1253, 1169, 1107, 970, 899, 846, 780, 757 cm^{-1} .

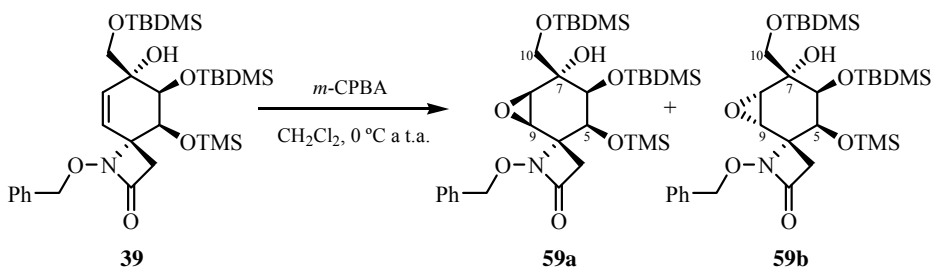
LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1095 (2M+Na)⁺, 559 (M+Na)⁺, 537 (M+H)⁺.

4.3. FUNCIONALIZACIÓN DE LAS POSICIONES C-4a Y C-5 DE LAS CICLOHEXENO-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS C, TIPO HIDROXIMETIL-CARBINOL

4.3.1. EPOXIDACIÓN DIASTEREOSELECTIVA DE LAS ESTRUCTURAS C TIPO HIDROXIMETIL-CARBINOL

4.3.1.1. PREPARACIÓN DE LOS EPÓXIDOS 59-65

Reacción de Epoxidación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**39**) con *m*-CPBA



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**39**) (62 mg, 0.100 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (1.5 ml) se adicionó a 0 °C ácido 3-cloroperbenzoico (45 mg, 57-80% en peso, 0.150 mmol, 1.5 eq.). Después de 30 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, se añadió a 0 °C más *m*-CPBA (1.5 eq.) y se agitó 3 días a temperatura ambiente.¹⁰³ Pasado este tiempo, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (2 ml) y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ sat. (3 x 2 ml) y NaCl sat. (2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄

¹⁰³ La reacción se da por terminada cuando se observa por TLC (hexano/AcOEt, 8:1, eluida 3 veces) la total desaparición del alqueno de partida **39** ($R_f = 0.58$).

anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose una mezcla de los diastereoisómeros *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)- y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**59b** y **59a**) (48 mg, rto. 75%) en una proporción [4:1],¹⁰⁴ respectivamente, como un sólido blanco.

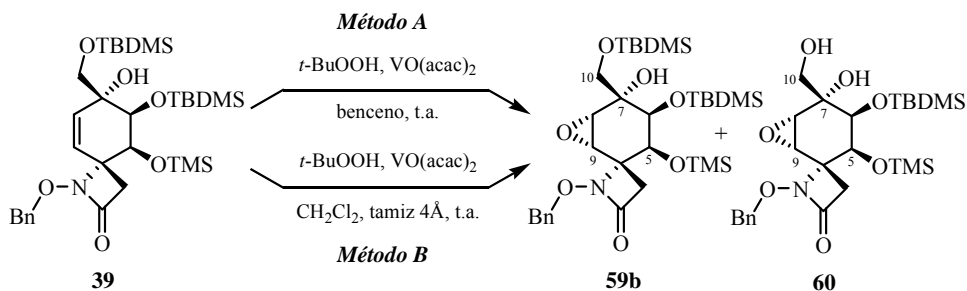
R_f = 0.57 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.47 (TLC, hexano/AcOEt, 8:1, eluída 3 veces).
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.45 (2H (**59b**) + 2H (**59a**), m, Ph, **59b** y **59a**), 7.45-7.28 (3H (**59b**) + 3H (**59a**), m, Ph, **59b** y **59a**), 5.11 (1H, *parte A sist. AB*, J = 10.9 Hz, OCH₂Ph, **59b**), 5.07 (1H, *parte B sist. AB*, J = 10.9 Hz, OCH₂Ph, **59b**), 5.05 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.7 Hz, OCH₂Ph, **59a**), 4.91 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.7 Hz, OCH₂Ph, **59a**), 4.40 (1H, d, J = 1.3 Hz, H-5, **59b**), 4.32 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-5, **59a**), 3.91 (1H, *parte A sist. AB*, J = 9.9 Hz, H-10, **59a**), 3.80 (1H, *parte A sist. AB*, J = 10.0 Hz, H-10, **59b**), 3.65 (1H, m, H-6, **59a**), 3.64 (1H, dd, J = 1.4, 1.3 Hz, H-6, **59b**), 3.60 (1H, *parte B sist. AB*, J = 10.0 Hz, H-10', **59b**), 3.51 (1H, *parte B sist. AB*, J = 9.9 Hz, H-10', **59a**), 3.38 (1H, d, J = 3.6 Hz, H-9, **59b**), 3.26 (1H, dd, J = 3.6, 1.4 Hz, H-8, **59b**), 3.17 (1H, *parte A sist. AB*, J = 13.7 Hz, H-3, **59b**), 3.10 (1H, *parte A sist. AB*, J = 14.4 Hz, H-3, **59a**), 3.02 (1H, s, OH, **59a**), 3.00 (1H, s, OH, **59b**), 2.77 (1H, dd, J = 3.5, 1.7 Hz, H-8, **59a**), 2.62 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-9, **59a**), 2.60 (1H, *parte B sist. AB*, J = 14.4 Hz, H-3', **59a**), 2.39 (1H, *parte B sist. AB*, J = 13.7 Hz, H-3', **59b**), 0.93 (9H (**59b**) + 9H (**59a**), s, C(CH₃)₃, **59b** y **59a**), 0.86 (9H, s, C(CH₃)₃, **59b**), 0.83 (9H, s, C(CH₃)₃, **59a**), 0.17 (6H, s, 2 x SiCH₃, **59a**), 0.15 (3H, s, SiCH₃, **59b**), 0.11 (15H (**59b**) + 9H (**59a**), s, 5 x SiCH₃ (**59b**) y Si(CH₃)₃ (**59a**)), 0.09 (6H, s, 2 x SiCH₃, **59a**), 0.07 (3H, s, SiCH₃, **59b**).

¹⁰⁴ La proporción de los diastereoisómeros **59b** y **59a** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 3.80 y 3.91, respectivamente.

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 166.7, 164.4, 136.0, 135.1, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 78.7, 78.5, 78.2 (C-6, **59b**), 76.5 (C-6, **59a**), 71.8 (C-7, **59b**), 71.6 (C-7, **59a**), 66.6 (C-10, **59b**), 66.5 (C-4, **59b**), 66.3 (C-10, **59a**), 66.2 (C-5, **59a**), 64.5 (C-4, **59a**), 64.4 (C-5, **59b**), 59.2 (C-9, **59b**), 56.3 (C-9, **59a**), 56.2 (C-8, **59b**), 55.2 (C-8, **59a**), 38.5 (C-3, **59b**), 38.1 (C-3, **59a**), 26.1, 25.9, 25.85, 25.8, 18.3, 18.25, 18.2, 18.1, 0.5, 0.3, -2.8, -2.9, -5.3, -5.35, -5.4, -5.6, -5.7.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1297 (2M+Na)⁺, 710 (M+73)⁺, 660 (M+Na)⁺, 638 (M+H)⁺.

Reacción de Epoxidación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (39**) con *t*-BuO₂H/VO(acac)₂**



Método A

A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**39**) (100 mg, 0.161 mmol, 1.0 eq.) en benceno (1.5 ml) se adicionó a temperatura ambiente VO(acac)₂ (0.2 ml, disol. 0.03 M en benceno, 0.006 mmol, 0.04 eq.) y a continuación, gota a gota, hidroperóxido de *tert*-butilo (30 μl , disol. al 80% en peso en (*t*-BuO)₂/H₂O [3:2],¹⁰⁵ 0.209 mmol, 1.3 eq.).¹⁰⁶ La mezcla resultante se agitó

¹⁰⁵ El TBHP utilizado en las reacciones de epoxidación es comercializado por *Fluka* como una disolución al 80% en peso en una mezcla de (*t*-BuO)₂/H₂O en una proporción

a temperatura ambiente durante 5 días, añadiendo VO(acac)₂ (0.04 eq.) y *t*-BuO₂H (1.3 eq.) cada 24 horas, hasta un total de cinco adiciones. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]-nonan-2-ona (**59b**) (66 mg, rto. 64%) y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**60**) (14 mg, rto. 17%), ambos como sólidos blancos.

Método B

A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**39**) (75 mg, 0.121 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (1.5 ml) se adicionó a temperatura ambiente hidropéroxido de *terc*-butilo (0.17 ml, disol. al 80% en peso en (*t*-BuO)₂/H₂O [3:2], 1.206 mmol, 10.0 eq.) y tamiz molecular de 4 Å de diámetro de poro. Después de 10 min, se añadió VO(acac)₂ (10 mg, 0.036 mmol, 0.3 eq.).¹⁰⁷ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente añadiendo *t*-BuO₂H (10.0 eq.), tamiz molecular de 4 Å y VO(acac)₂ (0.3 eq.) cada 24 horas, hasta un total de tres adiciones. Tras la última adición la mezcla se agitó durante 2 días.¹⁰⁸ Pasado este

[3:2], respectivamente.

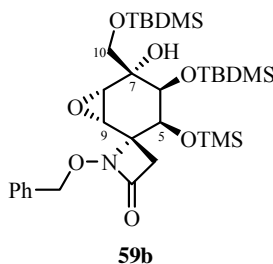
¹⁰⁶ La disolución inicialmente incolora del alqueno se vuelve verde brillante después de la adición del VO(acac)₂ y, posteriormente, pasa a ser de un color rojo profundo a medida que se añade el TBHP. Durante la reacción este color rojo desaparece, obteniéndose finalmente una suspensión amarilla (ligeramente verde).

¹⁰⁷ Como ejemplo de epoxidación de un alcohol alílico con TBHP/VO(acac)₂ en presencia de tamiz molecular ver: Crimmins, M.T.; Pace, J.M.; Nantermet, P.G.; Kim-Meade, A.S.; Thomas, J.B.; Watterson, S.H.; Wagman, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8453-8463.

¹⁰⁸ Cuando se añade el VO(acac)₂ sobre la suspensión incolora de alqueno, TBHP y tamiz molecular en CH₂Cl₂, ésta se vuelve de un color rojo oscuro que desaparece a medida que

tiempo, la suspensión se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se filtró a vacío a través de *Celita* para eliminar el tamiz. La disolución se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10% (3 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**59b**) (30 mg, rto. 39%) y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**60**) (32 mg, rto. 51%), ambos como sólidos blancos.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**59b**)**



P.f.: 90-91 °C.

R_f = 0.57 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.47 (TLC, hexano/AcOEt, 8:1, eluída 3 veces).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.44 (2H, m, Ph), 7.44-7.30 (3H, m, Ph), 5.09 (2H, s, OCH₂Ph), ¹⁰⁹ 4.40 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H-5), 3.80 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.0 Hz, H-10), 3.64 (1H, t, *J* = 1.5 Hz, H-6), 3.60 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.0 Hz, H-10³), 3.38 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-9), 3.26 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.5 Hz,

avanza la reacción, tornándose finalmente a amarillo.

¹⁰⁹ En algunas ocasiones, dependiendo de la concentración de la muestra, puede aparecer como dos señales a δ 5.11 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.7 Hz) y 5.07 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.7 Hz).

H-8), 3.17 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3), 3.00 (1H, s, OH), 2.39 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3'), 0.93 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.86 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.15 (3H, s, SiCH₃), 0.11 (15H, s, 5 x SiCH₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 164.4, 135.1, 129.1, 128.5, 128.3, 78.7, 78.2 (C-6), 71.8 (C-7), 66.6 (C-10), 66.5 (C-4), 64.4 (C-5), 59.2 (C-9), 56.2 (C-8), 38.5 (C-3), 26.1, 25.85, 18.3, 18.1, 0.3, -2.8, -5.3, -5.35, -5.4.

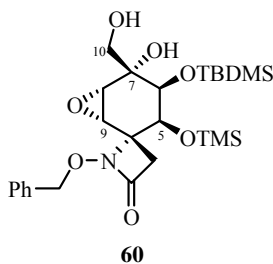
IR (KBr): ν 3467, 2954, 293, 2884, 2855, 1766, 1633, 1472, 1467, 1389, 1367, 1254, 1108, 978, 940, 910, 883, 837, 779, 744 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1297 (2M+Na)⁺, 710 (M+73)⁺, 660 (M+Na)⁺, 638 (M+H)⁺.

A.E. (C₃₁H₅₅NO₇Si₃): Hallado: C, 58.49; H, 8.86; N, 2.47.

Calculado: C, 58.36; H, 8.69; N, 2.20.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (60)**



P.f.: 165-166 C.

R_f = 0.11 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1), 0.53 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.52-7.42 (2H, m, Ph), 7.42-7.30 (3H, m, Ph), 5.10 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.5$ Hz, OCH₂Ph), 5.05 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.5$ Hz, OCH₂Ph), 4.27 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-5), 3.75 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, H-10), 3.67 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, H-10'), 3.62 (1H, t, $J = 1.5$ Hz, H-6), 3.48 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-9), 3.44 (1H, dd, $J = 3.7, 1.5$ Hz, H-8),

3.19 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3), 2.80 (1H, s ancho, HO-C(7)), 2.41 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3'), 2.28 (1H, m, HO-C(10)), 0.86 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.14 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 164.1, 134.9, 129.0, 128.6, 128.4, 78.9, 77.9, 72.1, 66.0, 65.3, 63.9, 61.1, 56.3, 38.6, 26.1, 18.1, 0.2, -2.8, -5.4.

IR (film): ν 3435, 2956, 2927, 2894, 2855, 1763, 1655 (débil), 1478, 1461, 1411, 1385, 1367, 1302, 1253, 1139, 1099, 1089, 963, 940, 911, 879, 835, 777, 755 cm⁻¹.

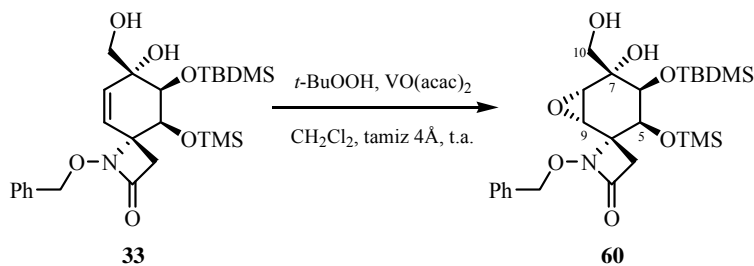
LRMS (API-ES⁺): m/z 1069 (2M+Na)⁺, 596 (M+73)⁺, 546 (M+Na)⁺, 524 (M+H)⁺.

A.E. (C₂₅H₄₁NO₇Si₂): Hallado: C, 57.40; H, 8.07; N, 2.79.

Calculado: C, 57.33; H, 7.89; N, 2.67.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**60**)

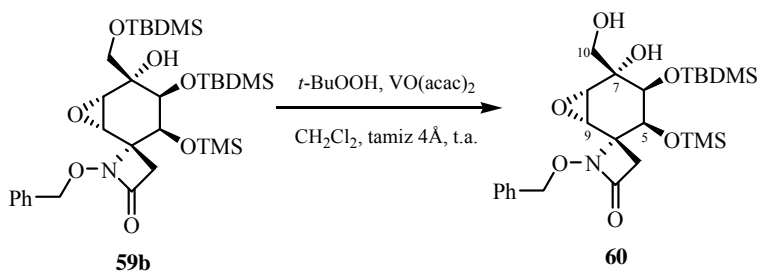
Método A



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**33**) (67 mg, 0.132 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (1 ml) se adicionó a temperatura ambiente hidróperóxido de *terc*-butilo (0.19 ml, disol. al 80% en peso en (*t*-BuO)₂/H₂O [3:2], 1.319 mmol, 10.0 eq.) y tamiz molecular de 4 Å de diámetro de poro. Después de 10 min, se añadió

VO(acac)₂ (11 mg, 0.040 mmol, 0.3 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente añadiendo *t*-BuO₂H (10.0 eq.), tamiz molecular de 4 Å y VO(acac)₂ (0.3 eq.) cada 24 horas, hasta un total de tres adiciones. Tras la última adición la mezcla se agitó durante 4 días. Pasado este tiempo, la suspensión se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se filtró a vacío a través de *Celita* para eliminar el tamiz. La disolución se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10% (3 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**60**) (37 mg, rto. 54%) como un sólido blanco.

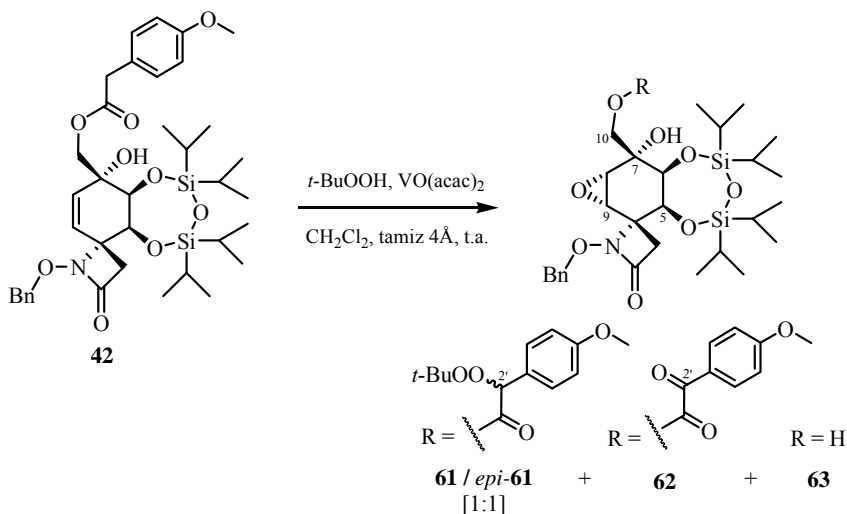
Método B



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**59b**) (27 mg, 0.042 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (0.4 ml) se adicionó a temperatura ambiente hidropérido de *tert*-butilo (53 µl, disol. al 80% en peso en (*t*-BuO)₂/H₂O [3:2], 0.423 mmol, 10.0 eq.) y tamiz molecular de 4 Å de diámetro de poro. Después de 10 min, se añadió VO(acac)₂ (3 mg, 0.013 mmol, 0.3 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente añadiendo

t-BuO₂H (10.0 eq.), tamiz molecular de 4 Å y VO(acac)₂ (0.3 eq.) cada 24 horas, hasta un total de tres adiciones. Tras la última adición la mezcla se agitó durante 6 días. Pasado este tiempo, la suspensión se diluyó con CH₂Cl₂ (2 ml) y se filtró a vacío a través de *Celita* para eliminar el tamiz. La disolución se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10% (2 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**60**) (19 mg, rto. 86%) como un sólido blanco.

Reacción de Epoxidación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-[(2-(4-metoxifenil)acetoxi)metil]-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (42**) con *t*-BuO₂H/VO(acac)₂**



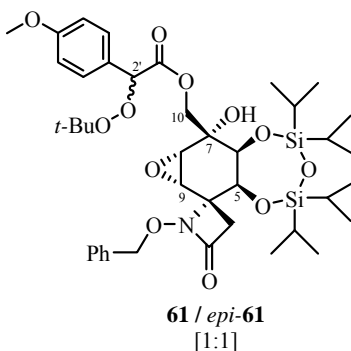
A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-[(2-(4-metoxifenil)acetoxi)metil]-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**42**) (50 mg, 0.070 mmol, 1.0 eq.) en

CH₂Cl₂ (0.6 ml) se adicionó a temperatura ambiente hidropéroxido de *terc*-butilo (88 µl, disol. al 80% en peso en (*t*-BuO)₂/H₂O [3:2], 0.689 mmol, 10.0 eq.) y tamiz molecular de 4 Å de diámetro de poro. Después de 10 min, se añadió VO(acac)₂ (5 mg, 0.021 mmol, 0.3 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 días.¹¹⁰ Pasado este tiempo, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se filtró a vacío a través de *Celita* para eliminar el tamiz. La disolución se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10% (2 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1) obteniéndose una mezcla [1:1]¹¹¹ de los epímeros *rac*-(2'*R*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)- y *rac*-(2'*S*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-[(2-(*terc*-butilperoxi)-2-(4-metoxifenil)acetoxi)metil]-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**61** y *epi*-**61**) (21 mg, rto. 37%), como un sólido blanco. Además, se obtuvieron *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-7-[(2-(4-metoxifenil)-2-oxoacetoxi)metil]-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**62**) (24 mg, rto. 46%), como un sólido blanco, y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**63**) (4 mg, rto. 10%), como un aceite incoloro.

¹¹⁰ La reacción se da por terminada cuando se observa por TLC (hexano/AcOEt, 2:1) la total desaparición del alcohol alílico de partida **42** ($R_f = 0.40$). A las 3 h de reacción, se advierte la generación de los epóxidos epímeros **61/epi-61** ($R_f = 0.48$) y la incipiente aparición del α -cetoéster **62** ($R_f = 0.34$). Aparentemente, a medida que crece la conversión, aumenta la formación de **62**, se mantiene la cantidad de **61/epi-61** y se detecta la aparición del producto de desprotección **63** ($R_f = 0.18$).

¹¹¹ La proporción de los epímeros **61** y *epi*-**61** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 4.36 y 4.29, respectivamente.

rac-(2'*R*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)- y *rac*-(2'*S*,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-[(2-(*terc*-butilperoxi)-2-(4-metoxifenil)acetoxi)metil]-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-aza-espiro[3.5]nonan-2-ona (**61** y *epi*-**61**)



$R_f = 0.48$ (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (2H (**61**) y 2H (*epi*-**61**), m, Ph, **61** y *epi*-**61**), 7.41-7.30 (5H (**61**) y 5H (*epi*-**61**), m, Ph y *p*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, **61** y *epi*-**61**), 6.90 (2H (**61**) y 2H (*epi*-**61**), m, *p*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, **61** y *epi*-**61**), 5.40 (1H, s, H-2', **61**), 5.39 (1H, s, H-2', *epi*-**61**), 5.10 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.9$ Hz, OCH_2Ph , **61**), 5.09 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.9$ Hz, OCH_2Ph , *epi*-**61**), 5.02 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.9$ Hz, OCH_2Ph , **61**), 5.01 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.9$ Hz, OCH_2Ph , *epi*-**61**), 4.54 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.7$ Hz, H-10, **61**), 4.53 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-5, **61**), 4.52 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.7$ Hz, H-10, *epi*-**61**), 4.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-5, *epi*-**61**), 4.36 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.7$ Hz, H-10', *epi*-**61**), 4.29 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.7$ Hz, H-10', **61**), 4.14 (1H, dd, $J = 2.3, 1.3$ Hz, H-6, **61**), 4.09 (1H, dd, $J = 2.0, 1.3$ Hz, H-6, *epi*-**61**), 3.81 (3H (**61**) y 3H (*epi*-**61**), s, OCH_3 , **61** y *epi*-**61**), 3.45 (1H, dd, $J = 3.7, 1.3$ Hz, H-8, **61**), 3.41 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-9, **61**), 3.39 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-9, *epi*-**61**), 3.28 (1H, dd, $J = 3.7, 1.3$ Hz, H-8, *epi*-**61**), 3.12 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3, **61**), 3.11 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3, *epi*-**61**), 2.84 (1H, s, OH, **61**), 2.72 (1H, s, OH, *epi*-**61**),

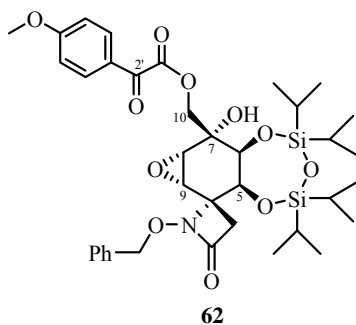
2.44 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3', **61**), 2.43 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3', *epi-61*), 1.30 (9H, s, C(CH₃)₃, **61**), 1.28 (9H, s, C(CH₃)₃, *epi-61*), 1.14-0.92 (28H (**61**) y 28H (*epi-61*), m, TIPDS, **61** y *epi-61*).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 170.3, 170.2, 163.9, 163.8, 160.6, 160.55, 135.2, 129.6, 129.55, 128.9, 128.6, 128.4, 124.7, 124.6, 114.2, 84.6 (C-2', **61**), 84.5 (C-2', *epi-61*), 81.9, 81.7, 78.7, 76.6 (C-6, **61**), 76.4 (C-6, *epi-61*), 71.7 (C-7, **61**), 71.5 (C-7, *epi-61*), 66.8 (C-10, **61**), 66.5 (C-10, *epi-61*), 66.25 (C-5, **61**), 66.2 (C-5, *epi-61*), 65.6 (C-4, **61** y *epi-61*), 59.8 (C-9, *epi-61*), 59.6 (C-9, **61**), 55.3, 54.7 (C-8, **61**), 54.65 (C-8, *epi-61*), 38.1 (C-3, **61** y *epi-61*), 26.2, 17.6, 17.55, 17.5, 17.2, 17.1, 17.0, 14.3, 14.2, 13.4, 13.1.

IR (film): ν 3398, 2946, 2893, 2862, 1760 (ancha), 1672, 1609, 1513, 1461, 1388, 1364, 1302, 1250, 1164, 1083, 1071, 1008, 941, 883, 822, 750, 695 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1654 (2M+Na)⁺, 838 (M+Na)⁺, 816 (M+H)⁺, 742 (M-73)⁺.

***rac*-(4R,5S,6S,7S,8S,9S)-1-Benciloxi-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-7-[(2-(4-metoxifenil)-2-oxoacetoxi)metil]-5,6-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**62**)**



P.f.: 60-61 °C.

$R_f = 0.34$ (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (2H, dm, $J = 9.1$ Hz, *p*-CH₃OC₆H₄), 7.52-7.31 (5H, m, Ph), 6.99 (2H, dm, $J = 9.1$ Hz, *p*-CH₃OC₆H₄), 5.11 (1H, *parte A sist.*

AB, $J = 11.0$ Hz, OCH_2Ph), 5.01 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.67 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.8$ Hz, H-10), 4.54 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.8$ Hz, H-10'), 4.50 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-5), 4.19 (1H, dd, $J = 2.1, 0.7$ Hz, H-6), 3.91 (3H, s, OCH_3), 3.48 (2H, s, H-8 y H-9), 3.14 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3), 2.79 (1H, s ancho, OH), 2.47 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3'), 1.15-0.91 (28H, m, TIPDS).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 184.1, 165.2, 163.8, 163.7, 135.2, 132.7, 129.0, 128.7, 128.4, 125.3, 114.3, 78.8, 76.5 (C-6), 71.4 (C-7), 66.9 (C-10), 66.1 (C-5), 65.4 (C-4), 60.3 (C-9), 55.7, 54.8 (C-8), 38.2 (C-3), 17.6, 17.55, 17.5, 17.2, 17.1, 17.05, 17.0, 16.95, 14.3, 14.25, 13.4, 13.2.

IR (film): ν 3398, 2947, 2900, 2862, 1755 (ancha), 1674, 1598, 1512, 1461, 1383, 1367, 1306, 1266, 1205, 1163, 1103, 1070, 1010, 939, 883, 855, 825, 755 cm^{-1} .

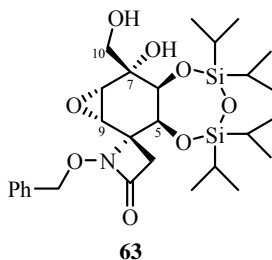
LRMS (API- ES^+): m/z 1506 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 764 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 742 ($\text{M}+\text{H}^+$).

LRMS (EI): m/z 741 (M^+ , 2), 698 (3), 619 (4), 577 (1), 549 (1), 518 (2), 471 (1), 439 (1), 423 (3), 399 (11), 369 (7), 289 (5), 261 (6), 163 (7), 135 (100), 107 (12), 91 (49), 77 (6).

A.E. ($\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{NO}_{11}\text{Si}_2$): Hallado: C, 60.00; H, 7.11; N, 2.13.

Calculado: C, 59.89; H, 6.93; N, 1.89.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (63)**



$R_f = 0.18$ (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.51-7.30 (5H, m, Ph), 5.12 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.1$ Hz, OCH_2Ph), 5.02 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.1$ Hz, OCH_2Ph), 4.43 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-5), 4.12 (1H, dd, $J = 2.3, 1.2$ Hz, H-6), 3.88-3.66 (2H, m, H-10 y H-10'), 3.55 (1H, dd, $J = 3.8, 1.2$ Hz, H-8), 3.51 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H-9), 3.12 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.8$ Hz, H-3), 2.70 (1H, s ancho, HO-C(7)), 2.46 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.8$ Hz, H-3'), 2.41 (1H, m, HO-C(10)), 1.16-0.92 (28H, m, TIPDS).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 163.9, 135.3, 128.9, 128.7, 128.5, 78.8, 77.4 (C-6), 71.9 (C-7), 66.3 (C-5), 65.6 (C-10), 65.5 (C-4), 60.8 (C-9), 55.7 (C-8), 38.1 (C-3), 17.65, 17.6, 17.55, 17.2, 17.1, 17.05, 17.0, 16.95, 14.3, 14.25, 13.4, 13.1.

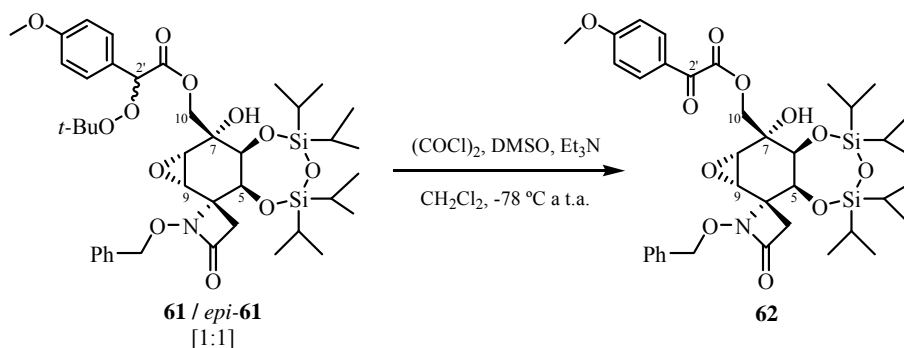
IR (film): ν 3434, 2945, 2889, 2862, 1762, 1611 (débil), 1464, 1389, 1305, 1248, 1146, 1097, 1067, 1006, 955, 883, 822, 783, 695 cm^{-1} .

LRMS (API-ES^+): m/z 1181 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 1159 ($2\text{M}+\text{H}^+$), 602 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 580 ($\text{M}+\text{H}^+$).

A.E. ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_8\text{Si}_2$): Hallado: C, 58.09; H, 7.97; N, 2.53.

Calculado: C, 58.00; H, 7.82; N, 2.42.

Preparación de 62 por Oxidación de la Mezcla [1:1] de los Epímeros 61 y *epi*-61

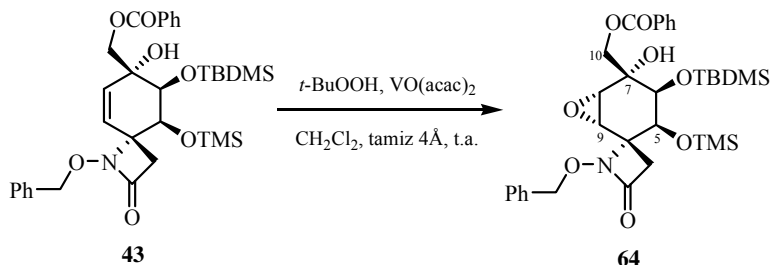


A una disolución de cloruro de oxalilo (5 μl , 0.061 mmol, 1.3 eq.) en CH_2Cl_2 (0.2 ml) se adicionó a -78 °C DMSO (9 μl , 0.122 mmol, 2.6 eq.) y se

agitó a esta temperatura durante 10 min.¹¹² A continuación, se añadió lentamente una disolución de la mezcla [1:1] de los epímeros *rac*-(2'*R*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-y *rac*-(2'*S*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-[(2-(*terc*-butilperoxi)-2-(4-metoxifenil)acetoxi)metil]-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**61** y *epi*-**61**) (38 mg, 0.047 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (0.4 ml). Después de 1 hora a -78 °C, se adicionó gota a gota Et₃N (29 µl, 0.202 mmol, 4.3 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado este tiempo, se añadió una disolución tampón Na₂HPO₄ 0.1 M (2 ml) y CH₂Cl₂ (1 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-7-[(2-(4-metoxifenil)-2-oxoacetoxi)metil]-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**62**) (33 mg, rto. 94%) como un sólido blanco.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**64**)

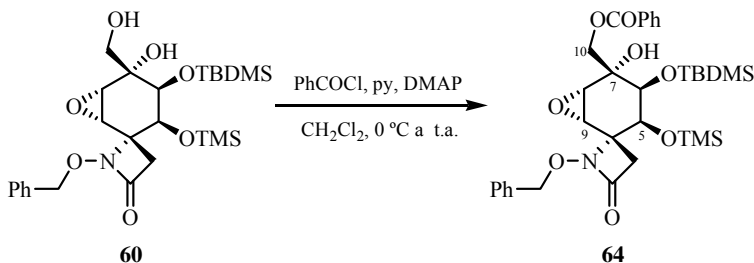
Método A



¹¹² Sobre reacciones de oxidación de alcoholes con DMSO activado, ver: (a) Tidwell, T.T. *Synthesis* **1990**, 857-870. (b) Mancuso, A.J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185. (c) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.

A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**43**) (21 mg, 0.034 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (0.3 ml) se adicionó a temperatura ambiente hidróperóxido de *tert*-butilo (43 µl, disol. al 80% en peso en (*t*-BuO)₂/H₂O [3:2], 0.343 mmol, 10.0 eq.) y tamiz molecular de 4 Å de diámetro de poro. Después de 10 min, se añadió VO(acac)₂ (3 mg, 0.010 mmol, 0.3 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente añadiendo *t*-BuO₂H (10.0 eq.), tamiz molecular de 4 Å y VO(acac)₂ (0.3 eq.) cada 24 horas, hasta un total de tres adiciones. Tras la última adición la mezcla se agitó durante 2 días. Pasado este tiempo, la suspensión se diluyó con CH₂Cl₂ (2 ml) y se filtró a vacío a través de *Celita* para eliminar el tamiz. La disolución se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10% (2 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**64**) (14 mg, rto. 67%) como un sólido blanco.

Método B



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-

1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**60**) (32 mg, 0.061 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (0.8 ml) se adicionó, secuencialmente y a 0 °C, piridina (7 µl, 0.085 mmol, 1.4 eq.), una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (0.001 mmol, 0.01 eq.) y cloruro de benzoilo (9 µl, 0.073 mmol, 1.2 eq.). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se añadió a 0 °C más piridina (1.4 eq.), DMAP (0.01 eq.) y cloruro de benzoilo (1.2 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas. Pasado este tiempo, se neutralizó el medio añadiendo NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 2 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 10% (2 ml) y NaCl sat. (2 ml), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**64**) (27 mg, rto. 71%) como un sólido blanco.

P.f.: 113-114 °C.

R_f = 0.35 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.73 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (2H, dm, *J* = 7.1 Hz, Bz), 7.60 (1H, tm, *J* = 7.4 Hz, Bz), 7.52-7.42 (4H, m, Bz y Ph), 7.41-7.30 (3H, m, Ph), 5.10 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, OCH₂Ph), 5.07 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, OCH₂Ph), 4.63 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, H-10), 4.45 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, H-10'), 4.40 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H-5), 3.80 (1H, t, *J* = 1.5 Hz, H-6), 3.49 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-9), 3.45 (1H, dd, *J* = 3.7, 1.5 Hz, H-8), 3.23 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.7 Hz, H-3), 2.78 (1H, s ancho, OH), 2.44 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.7 Hz, H-3'), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.17 (3H, s, SiCH₃), 0.14 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166.5, 164.2, 134.9, 133.4, 129.7, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 78.9, 77.9 (C-6), 71.4 (C-7), 67.1 (C-10), 66.0 (C-4), 63.8 (C-5),

60.6 (C-9), 56.1 (C-8), 38.7 (C-3), 26.1, 18.1, 0.2, -2.7, -5.3.

IR (film): ν 3433, 3028, 2956, 2927, 2891, 2858, 1766, 1724, 1602, 1586, 1452, 1411, 1375, 1363, 1272, 1255, 1107, 1027, 942, 910, 879, 835, 778, 756, 713 cm^{-1} .

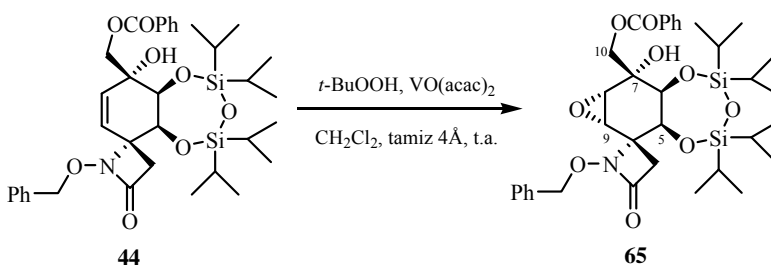
LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1277 (2M+Na)⁺, 700 (M+73)⁺, 650 (M+Na)⁺, 628 (M+H)⁺.

A.E. (C₃₂H₄₅NO₈Si₂): Hallado: C, 61.29; H, 7.35; N, 2.40.

Calculado: C, 61.21; H, 7.22; N, 2.23.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (65)

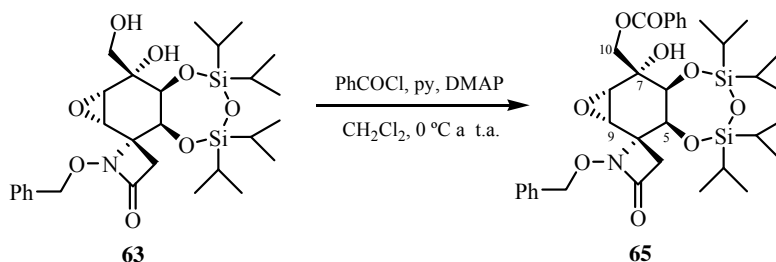
Método A



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]-non-8-en-2-ona (**44**) (46 mg, 0.069 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (0.6 ml) se adicionó a temperatura ambiente hidroperóxido de *terc*-butilo (86 μl , disol. al 80% en peso en (*t*-BuO)₂/H₂O [3:2], 0.689 mmol, 10.0 eq.) y tamiz molecular de 4 Å de diámetro de poro. Después de 10 min, se añadió VO(acac)₂ (5 mg, 0.021 mmol, 0.3 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Pasado este tiempo, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se filtró a vacío a través de *Celita* para eliminar el tamiz. La disolución se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10% (2 ml), se secó con

Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**65**) (41 mg, rto. 87%) como un sólido blanco.

Método B



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**63**) (7 mg, 0.012 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (0.15 ml) se adicionó, secuencialmente y a 0 °C, piridina (2 µl, 0.024 mmol, 2.0 eq.), una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (0.01 eq.) y cloruro de benzoilo (2 µl, 0.014 mmol, 1.4 eq.). Después de 18 horas a temperatura ambiente, se añadió a 0 °C más piridina (2.0 eq.), DMAP (0.01 eq.) y cloruro de benzoilo (1.4 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 18 horas. Pasado este tiempo, se neutralizó el medio añadiendo NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 2 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 10% (2 ml) y NaCl sat. (2 ml), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-

5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona
(**65**) (5 mg, rto. 62%) como un sólido blanco.

P.f.: 136-137 °C.

R_f = 0.36 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.51 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (2H, dm, *J* = 7.1 Hz, Bz), 7.60 (1H, tm, *J* = 7.4 Hz, Bz), 7.53-7.41 (4H, m, Bz y Ph), 7.41-7.31 (3H, m, Ph), 5.12 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.0 Hz, OCH₂Ph), 5.03 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.0 Hz, OCH₂Ph), 4.58 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 12.0 Hz, H-10), 4.53 (1H, s ancho, H-5), 4.52 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 12.0 Hz, H-10'), 4.24 (1H, s ancho, H-6), 3.52 (2H, s ancho, H-8 y H-9), 3.16 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.9 Hz, H-3), 2.81 (1H, s, OH), 2.48 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.9 Hz, H-3'), 1.13-0.98 (28H, m, TIPDS).

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆): δ 8.16 (2H, dm, *J* = 8.3 Hz, Bz), 7.50 (1H, d ancho, *J* = 7.6 Hz, Bz), 7.20-7.01 (6H, m, Bz y Ph), 5.10 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 5.06 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.76 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, H-5 o H-6), 4.52 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, H-10), 4.45 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, H-10'), 4.28 (1H, m, H-6 o H-5), 3.17 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H-3), 3.02 (1H, m, H-8 o H-9), 2.96 (1H, dd, *J* = 3.7, 1.9 Hz, H-9 o H-8), 2.73 (1H, m, OH), 2.18 (1H, dd, *J* = 13.7, 1.9 Hz, H-3'), 1.35-0.80 (28H, m, TIPDS).

¹H-RMN (500 MHz, CO(CD₃)₂): δ 8.12 (2H, m, Bz), 7.66 (1H, m, Bz), 7.57-7.46 (4H, m, Bz y Ph), 7.42-7.32 (3H, m, Ph), 5.12 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.9 Hz, OCH₂Ph), 5.06 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.9 Hz, OCH₂Ph), 4.98 (1H, s, OH), 4.88 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-5), 4.59 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, H-10), 4.54 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, H-10'), 4.37 (1H, dd, *J* = 2.4, 1.3 Hz, H-6), 3.71 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-9), 3.64 (1H, dd, *J* = 3.7, 1.3 Hz, H-8), 3.08 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.5 Hz, H-3), 2.68 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.5 Hz, H-3'), 1.23-0.92 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166.4, 163.9, 135.2, 133.4, 129.6, 129.5, 128.9,

128.7, 128.5, 128.4, 78.8, 76.6 (C-6), 71.4 (C-7), 66.8 (C-10), 66.2 (C-5), 65.5 (C-4), 60.3 (C-9), 55.0 (C-8), 38.3 (C-3), 17.6, 17.5, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 14.3, 14.2, 13.5, 13.2.

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$): δ 166.9, 164.4, 136.9, 134.2, 131.2, 130.5, 129.8, 129.5, 129.4, 129.3, 79.2, 78.5 (C-6), 72.3 (C-7), 68.7 (C-10), 67.8 (C-5), 66.6 (C-4), 59.8 (C-9), 56.2 (C-8), 38.8 (C-3), 18.2, 18.1, 17.7, 17.6, 17.55, 17.5, 15.4, 15.2, 14.4, 14.0.

IR (film): ν 3430, 2947, 2900, 2868, 1767, 1725, 1599, 1589, 1465, 1451, 1394, 1370, 1273, 1148, 1104, 1075, 1007, 941, 886, 823, 756, 711 cm^{-1} .

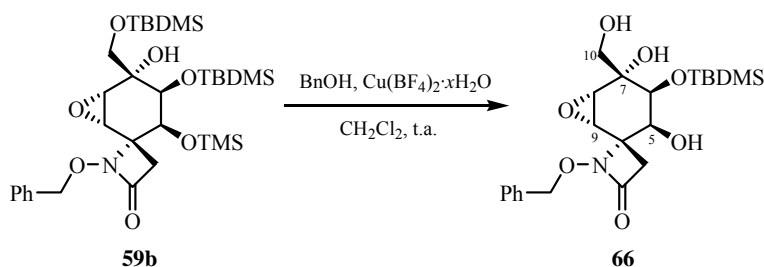
LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1389 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺, 706 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 684 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

A.E. ($\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{NO}_9\text{Si}_2$): Hallado: C, 61.35; H, 7.38; N, 2.29.

Calculado: C, 61.46; H, 7.22; N, 2.05.

4.3.1.2. REACCIONES DE APERTURA DE LOS EPÓXIDOS **59b** Y **65**

Reacción de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (59b**) con $\text{BnOH}/\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$**



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**59b**) (32 mg, 0.050 mmol, 1.0 eq.) y tetrafluoroborato de cobre (II) hidratado (3 mg, 0.012 mmol,

0.25 eq.) en CH₂Cl₂ (0.5 ml) se adicionó a temperatura ambiente alcohol bencílico (8 µl, 0.075 mmol, 1.5 eq.) y se agitó, a esta temperatura, durante 3 días.¹¹³ Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml), se lavó con H₂O (3 x 2 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-5,7-dihidroxi-7-(hidroximetil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**66**) (15 mg, rto. 65%) como un sólido blanco.

P.f.: 170-171 °C.

R_f = 0.30 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.30 (5H, m, Ph), 5.05 (2H, s, OCH₂Ph), 3.94 (1H, s ancho, H-5), 3.72 (3H, m, H-6, H-10 y H-10'), 3.53 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-9), 3.49 (1H, dd, *J* = 3.7, 1.3 Hz, H-8), 3.23 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.2 Hz, H-3), 2.71 (1H, s ancho, OH), 2.50 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.2 Hz, H-3'), 2.30 (1H, m, OH), 1.89 (1H, s ancho, OH), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.13 (3H, s, SiCH₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165.8, 135.2, 129.3, 129.2, 128.6, 79.0, 77.2, 72.1, 65.7, 65.1, 63.2, 60.6, 55.8, 38.5, 26.1, 18.1, -3.4, -5.3.

IR (film): ν 3435, 2949, 2930, 2884, 2855, 1762, 1655 (débil), 1472, 1461, 1400, 1385, 1361, 1311, 1253, 1158, 1115, 1094, 1078, 1033, 960, 935, 835, 778, 755 cm⁻¹.

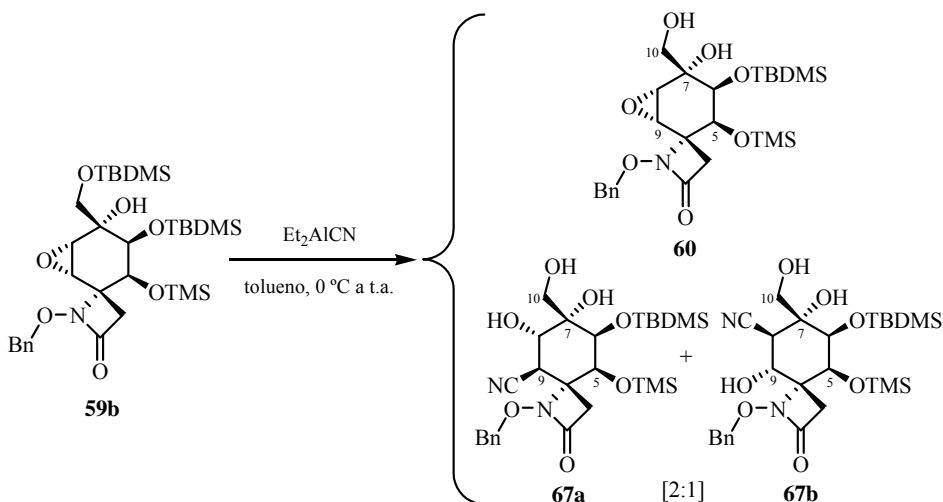
LRMS (API-ES⁺): *m/z* 925 (2M+Na)⁺, 474 (M+Na)⁺, 452 (M+H)⁺, 434 (M-17)⁺.

A.E. (C₂₂H₃₃NO₇Si): Hallado: C, 58.62; H, 7.47; N, 3.23.

Calculado: C, 58.51; H, 7.37; N, 3.10.

¹¹³ Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J.M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2817-2819.

Reacción de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsilioximetil)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (59b**) con Et₂AlCN**



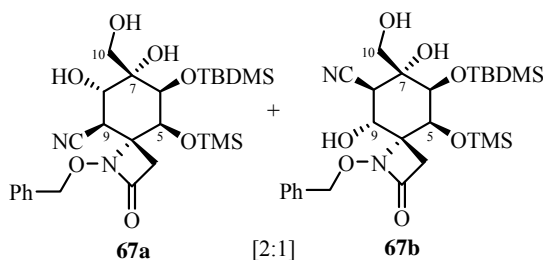
A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsilioximetil)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**59b**) (47 mg, 0.074 mmol, 1.0 eq.) en tolueno (0.2 ml) se adicionó a 0 °C cianuro de dietilaluminio (81 μ l, disol. 1.0 M en tolueno, 0.081 mmol, 1.1 eq.).¹¹⁴ Después de 18 horas a temperatura ambiente, se añadió más Et₂AlCN (1.1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 24 horas. Pasado este tiempo, se adicionó una mezcla [1:1] de una disolución acuosa saturada de tartrato sódico potásico (1 ml) y AcOEt (1 ml),¹¹⁵ y se agitó durante 5 min. A continuación, se

¹¹⁴ Benedetti, F.; Berti, F.; Norbedo, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1041-1044.

¹¹⁵ Se adiciona una mezcla [1:1] de una disolución saturada de tartrato sódico-potásico y AcOEt, con el fin de capturar los restos de aluminio presentes en el medio y así facilitar el aislamiento de los productos de reacción. Como ejemplo de aplicación de este procedimiento, ver: García Ruano, J.L.; Fernández Ibáñez, M.A.; Martín Castro, A.M.; Rodríguez Ramos, J.H.; Flamarique, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1321-1325.

separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 1 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**60**) (22 mg, rto. 56%), como un sólido blanco, y una mezcla de los regioisómeros *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-9-ciano-7,8-dihidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**67a**) y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-8-ciano-7,9-dihidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**67b**) (10 mg, rto. 24%) en una proporción [2:1],¹¹⁶ respectivamente, como un aceite incoloro. Además, se recuperó epóxido de partida **58** (8 mg, 17%).

Mezcla de los Regioisómeros **67a** y **67b**



$R_f = 0.13$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.33 (5H (**67a**) + 5H (**67b**), m, Ph, **67a** y **67b**), 5.16 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.7$ Hz, OCH₂Ph, **67b**), 5.15 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.7$ Hz, OCH₂Ph, **67a**), 5.08 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.7$ Hz, OCH₂Ph, **67b**), 4.88 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.7$ Hz, OCH₂Ph, **67a**), 4.63 (1H, d,

¹¹⁶ La proporción de los regioisómeros **67a** y **67b** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 4.27 y 4.63, respectivamente.

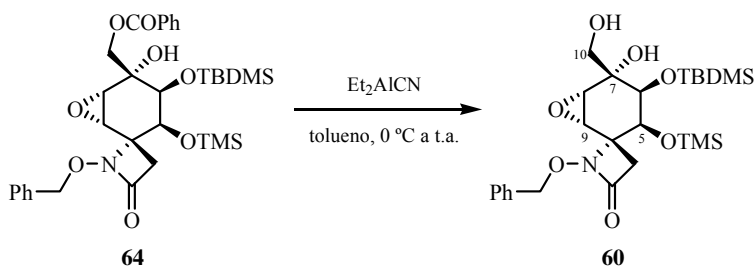
$J = 2.5$ Hz, **67b**), 4.27 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, **67a**), 4.24 (1H, m, **67b**), 4.08 (1H, dd, $J = 5.1, 2.0$ Hz, **67b**), 3.80 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, **67a**), 4.02-3.82 (4H, m, **67a** y/o **67b**), 3.77-3.66 (1H, m, **67a** o **67b**), 3.63-3.51 (1H, m, **67a** o **67b**), 3.34 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.1$ Hz, H-3, **67b**), 3.18 (1H, m, **67a** o **67b**), 3.18 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.0$ Hz, H-3, **67a**), 3.04 (1H, s ancho, **67a** o **67b**), 2.68 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.0$ Hz, H-3', **67a**), 2.62 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.1$ Hz, H-3', **67b**), 2.51 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, **67a** o **67b**), 0.94 (9H, s, C(CH₃)₃, **67b**), 0.85 (9H, s, C(CH₃)₃, **67a**), 0.22 (3H, s, SiCH₃, **67b**), 0.19 (9H, s, Si(CH₃)₃, **67a**), 0.16 (3H, s, SiCH₃, **67a**), 0.17 (3H, s, SiCH₃, **67b**), 0.15 (9H, s, Si(CH₃)₃, **67b**), 0.12 (3H, s, SiCH₃, **67a**).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165.3, 136.0, 129.2, 129.0, 128.8, 117.9, 79.4, 76.0, 73.9, 70.1, 66.7, 65.6, 65.3, 40.2, 37.6, 26.1, 18.2, 0.6, -2.8, -5.8.

IR (film): ν 3435, 2949, 2929, 2855, 2242, 1759, 1658 (débil), 1465, 1411, 1389, 1356, 1252, 1144, 1102, 1083, 978, 879, 838, 779, 754 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1123 (2M+Na)⁺, 623 (M+73)⁺, 573 (M+Na)⁺, 551 (M+H)⁺, 542 (M-26)⁺.

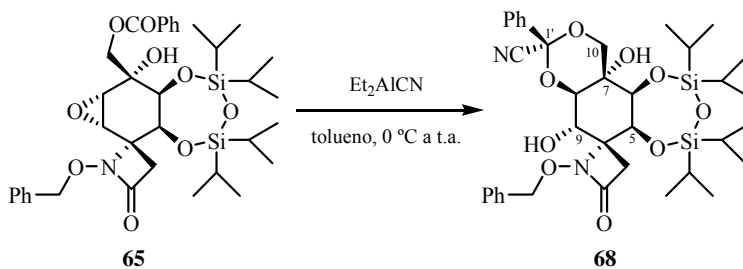
Reacción de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**64**) con Et₂AlCN



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**64**) (184 mg, 0.293 mmol, 1.0 eq.) en tolueno

(2 ml) se adicionó a 0 °C cianuro de dietilaluminio (0.32 ml, disol. 1.0 M en tolueno, 0.322 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, añadiendo más Et₂AlCN (1.0 eq.) a las 24 horas de reacción. Pasado este tiempo, se añadió una mezcla [1:1] de una disolución acuosa saturada de tartrato sódico potásico (2.5 ml) y AcOEt (2.5 ml), y se agitó durante 5 min. A continuación, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 3 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-epoxi-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**60**) (97 mg, rto. 63%), como un sólido blanco.

Preparación de *rac*-(1'*R*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*)-1-Benciloxi-8,10-(ciano-fenilmetilendioxi)-5,6,7,9-tetrahidroxi-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (68**)**



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-8,9-epoxi-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**65**) (37 mg, 0.054 mmol, 1.0 eq.) en tolueno (0.3 ml) se adicionó a 0 °C cianuro de dietilaluminio (81 μl, disol. 1.0 M en tolueno, 0.081 mmol, 1.5 eq.). Después de 24 horas a temperatura ambiente, se añadió una mezcla [1:1] de una disolución acuosa saturada de tartrato sódico potásico (1 ml) y AcOEt (1 ml), y se agitó durante 5 min. A

continuación, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 1 ml).¹¹⁷ La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1) obteniéndose *rac*-(1'*R*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-8,10-(cianofenilmetilendioxi)-5,6,7,9-tetrahidroxi-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**68**) (25 mg, rto. 66%),¹¹⁸ como un sólido blanco, y una mezcla [1:1] de los productos de hidrólisis del acetal **68**, **69a** y **69b** (3 mg, rto. 8%),¹¹⁹ como un aceite incoloro.

P.f.: 158-159 °C.

R_f = 0.49 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.50 (2H, m, Ph), 7.47-7.30 (8H, m, Ph), 5.18 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.4 Hz, OCH₂Ph), 5.08 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.4 Hz, OCH₂Ph), 5.01 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-5), 4.52 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.4 Hz, H-6), 4.40 (1H, dd, *J* = 2.8, 1.4 Hz, H-8), 4.32 (1H, t, *J* = 3.2 Hz, H-9), 4.21 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 12.1 Hz, H-10), 4.11 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 12.1 Hz, H-10'), 3.95 (1H, s, HO-C(7)), 3.62 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, HO-C(9)), 3.10 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.2 Hz, H-3), 2.33 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.2 Hz, H-3'), 1.14-0.95 (22H, m, TIPDS), 0.83-0.75 (3H, m, TIPDS), 0.63-0.56 (3H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 164.7, 135.6, 134.4, 130.3, 129.4, 129.2, 128.9, 128.3, 125.6, 114.5 (CN), 95.2 (C-1'), 79.2, 78.1 (C-6), 76.7 (C-9), 76.4 (C-8), 70.7 (C-10), 67.7 (C-4), 65.8 (C-5), 65.6 (C-7), 37.3 (C-3), 17.8, 17.6, 17.5, 17.2,

¹¹⁷ La utilización de una disolución acuosa de tartrato sódico potásico al 10%, en lugar de una saturada, suele disminuir la formación de emulsiones durante la extracción.

¹¹⁸ Aunque en la reacción se aísla como único producto (tanto por TLC, como por ¹H-RMN) el acetal **68** con un rendimiento del 92% (35 mg), su purificación por cromatografía en columna (SiO₂) lo hidroliza parcialmente a los correspondientes benzoatos **69a,b** (3 mg, rto. 8%), disminuyendo el rendimiento al 66% (25 mg). Para minimizar su hidrólisis, el acetal **68** puede ser utilizado en la siguiente reacción sin purificar.

¹¹⁹ La proporción de los isómeros **69a** y **69b** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 3.14 y 3.28, asignadas a sus correspondientes protones β-lactámicos H-3.

17.1, 16.8, 16.7, 16.6, 14.2, 13.1, 13.0.

IR (KBr): ν 3451, 2946, 2889, 2862, 2218, 1748, 1631, 1462, 1389, 1278, 1248, 1154, 1099, 1055, 922, 883, 855, 804, 744, 695 cm^{-1} .

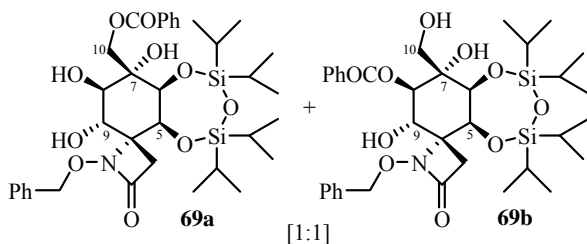
LRMS (API-ES⁺): m/z 1444 (2M+Na)⁺, 733 (M+Na)⁺, 711 (M+H)⁺, 684 (M-26)⁺.

LRMS (EI): m/z 710 (M⁺, 0.2), 683 (0.5), 588 (1), 561 (1), 532 (1), 518 (1), 439 (1), 399 (2), 365 (2), 339 (7), 289 (5), 261 (6), 191 (4), 163 (4), 147 (6), 135 (11), 119 (8), 105 (98), 91 (100), 77 (19).

A.E. (C₃₆H₅₀N₂O₉Si₂): Hallado: C, 60.75; H, 7.18; N, 3.89.

Calculado: C, 60.82; H, 7.09; N, 3.94.

Mezcla [1:1] de los Productos de Hidrólisis de 68



R_f = 0.13 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.14-7.95 (2H (**69a**) + 2H (**69b**), m, Bz, **69a** y **69b**), 7.68-7.54 (1H (**69a**) + 1H (**69b**), m, Bz, **69a** y **69b**), 7.53-7.30 (7H (**69a**) + 7H (**69b**), m, Bz y Ph, **69a** y **69b**), 5.24 (1H, *parte A sist. AB*, J = 10.5 Hz, OCH₂Ph, **69a** o **69b**), 5.17 (1H, *parte A sist. AB*, J = 10.2 Hz, OCH₂Ph, **69b** o **69a**), 5.11 (1H, *parte B sist. AB*, J = 10.2 Hz, OCH₂Ph, **69b** o **69a**), 5.09 (1H, *parte B sist. AB*, J = 10.5 Hz, OCH₂Ph, **69a** o **69b**), 4.94 (1H, *parte A sist. AB*, J = 12.1 Hz, H-10, **69b** o **69a**), 4.92 (1H, s ancho), 4.81 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.8 Hz, H-10, **69a** o **69b**), 4.67 (2H, s ancho), 4.64 (1H, *parte B sist. AB*, J = 12.1 Hz, H-10', **69b** o **69a**), 4.54 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.8 Hz, H-10', **69a** o **69b**), 4.50 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.32 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.15-4.07 (1H, m), 4.05-3.97 (1H, m), 3.91-3.65 (2H, m), 3.60-3.40 (2H, m), 3.28 (1H, *parte B sist.*

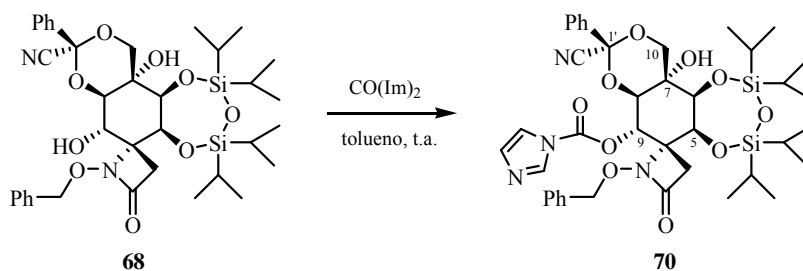
AB, $J = 13.8$ Hz, H-3, **69b** o **69a**), 3.14 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.4$ Hz, H-3, **69a** o **69b**), 2.88 (1H, m), 2.59 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.4$ Hz, H-3', **69a** o **69b**), 2.57 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.8$ Hz, H-3', **69b** o **69a**), 1.18-0.80 (28H (**69a**) + 28H (**69b**), m, TIPDS, **69a** y **69b**).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 167.2, 164.5, 134.8, 133.5, 129.9, 129.7, 129.5, 129.2, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 79.1, 78.7, 78.4, 76.7, 75.1, 74.7, 72.6, 71.6, 67.9, 67.8, 66.8, 66.3, 38.4, 17.6, 17.5, 17.3, 17.1, 17.0, 16.9, 14.1, 14.0, 13.3, 13.1, 13.0.

IR (film): ν 3436, 2947, 2889, 2869, 1756, 1725, 1599, 1587, 1465, 1387, 1316, 1272, 1217, 1150, 1109, 1072, 1000, 947, 886, 846, 757, 697 cm^{-1} .

LRMS (API-ES⁺): m/z 1425 (2M+Na)⁺, 724 (M+Na)⁺, 702 (M+H)⁺.

Reacción de *rac*-(1'*R*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*)-1-Benciloxi-8,10-(cianofenilmetilendioxi)-5,6,7,9-tetrahidroxi-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**68**) con Carbonildiimidazol



A una disolución de *rac*-(1'*R*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-8,10-(cianofenilmetilendioxi)-5,6,7,9-tetrahidroxi-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**68**) (14 mg, 0.020 mmol, 1.0 eq.) en tolueno (0.4 ml) se adicionó carbonildiimidazol (4 mg, 0.024 mmol, 1.2 eq.).¹²⁰ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

¹²⁰ (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999, p 241-243. (b) Como ejemplos de formación de carbonatos a partir de dioles

durante tres días, añadiendo carbonildiimidazol (1.2 eq.) cada 24 horas (en total 3 adiciones). Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1) obteniéndose *rac*-(1'*R*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-8,10-(cianofenilmetilendioxi)-6,7,9-trihidroxi-5-(1*H*-imidazolil-1-carboniloxi)-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**70**) (7 mg, rto. 44%), como un sólido blanco, y el alcohol de partida **68** (7 mg, 50%).

P.f.: 129-131 °C.

R_f = 0.14 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (1H, s ancho, imidazolilo), 7.66-7.60 (2H, m, Ph), 7.52-7.32 (5H, m, Ph), 7.25-7.18 (2H, m, Ph), 7.12-7.06 (2H, m, imidazolilo y Ph), 7.01 (1H, s ancho, imidazolilo), 5.90 (1H, s ancho, OH), 5.55 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-9), 5.07 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.8 Hz, OCH₂Ph), 5.07 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-5), 4.97 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.8 Hz, OCH₂Ph), 4.65 (1H, s ancho, H-8), 4.56 (1H, d ancho, *J* = 3.2 Hz, H-6), 4.33 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 12.1 Hz, H-10), 4.18 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 12.1 Hz, H-10'), 3.29 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.0 Hz, H-3), 2.61 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.0 Hz, H-3'), 1.22-0.98 (19H, m, TIPDS), 0.91-0.81 (6H, m, TIPDS), 0.66-0.58 (3H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 163.3, 146.7, 137.0, 135.1, 134.2, 130.6, 129.5, 128.8, 128.5, 128.45, 128.4, 128.3, 125.5, 117.5 (CN), 95.3 (C-1'), 79.5 (C-9), 78.7, 77.4 (C-6), 75.9 (C-8), 71.3 (C-10), 66.6 (C-5), 65.4 (C-7), 65.1 (C-4), 37.5 (C-3), 17.8, 17.7, 17.6, 17.2, 17.1, 16.8, 16.6, 14.3, 13.5, 13.2, 13.0.

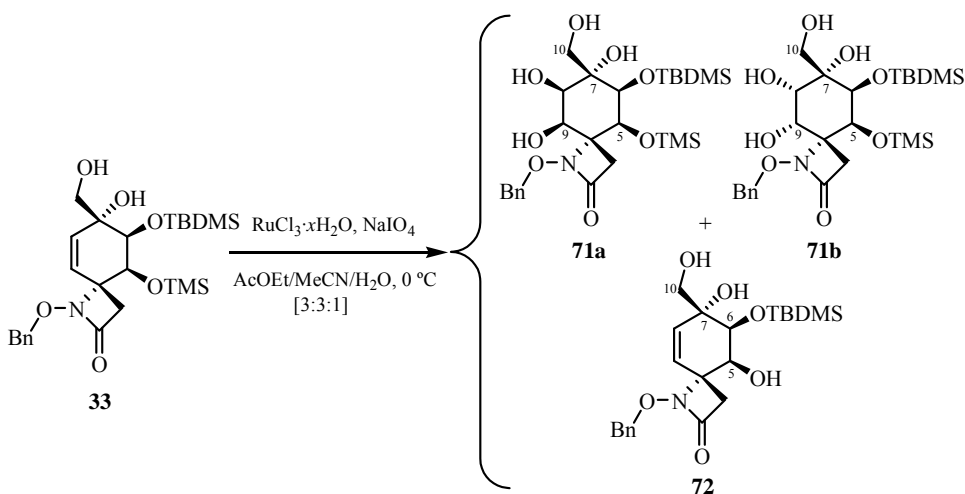
LRMS (API-ES⁺): *m/z* 1631 (2M+Na)⁺, 827 (M+Na)⁺, 805 (M+H)⁺, 778 (M-26)⁺, 711 (M-93)⁺.

con carbonildiimidazol, ver: Anderson, E.A.; Davidson, J.E.P.; Harrison, J.R.; O'Sullivan, P.T.; Burton, J.W.; Collins, I.; Holmes, A.B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1943-1971; Martin, S.F.; Lee, W.-C.; Pacofsky, G.J.; Gist, R.P.; Mulhern, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4674-4688.

4.3.2. DIHIDROXILACIÓN DIASTEREOSELECTIVA DE LAS ESTRUCTURAS C TIPO HIDROXIMETIL-CARBINOL

4.3.2.1. PREPARACIÓN DE LOS POLIALCOHOLES 71-80

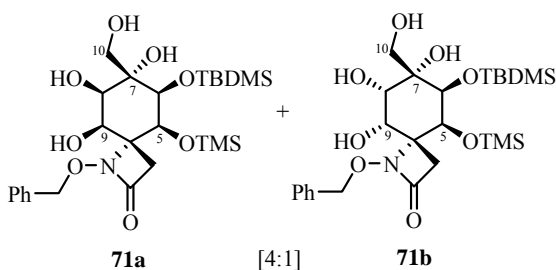
Reacción de Dihidroxilación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (33**) con RuCl₃/NaIO₄**



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]-non-8-en-2-ona (**33**) (65 mg, 0.128 mmol, 1.0 eq.) en CH₃CN (1.05 ml) y AcOEt (1.05 ml), se adicionó a 0 °C una disolución de tricloruro de rutenio hidratado (7 mg, 0.032 mmol, 0.25 eq.) y peryodato sódico (33 mg, 0.154 mmol, 1.2 eq.) en H₂O (0.35 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 4 horas. Pasado este tiempo, se añadió NaHSO₃ sat. (2 ml) y AcOEt (2 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:1) obteniéndose una mezcla de los diastereoisómeros *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)- y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**71a** y **71b**) (30 mg, rto. 43%) en una proporción [4:1],¹²¹ respectivamente, como un sólido blanco. Además, se obtuvo *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,7-dihidroxi-7-(hidroximetil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**72**) (21 mg, rto. 37%) como un sólido blanco.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)- y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**71a** y **71b**, respectivamente)**



P.f.: 73-74 °C.

R_f = 0.19 (TLC, hexano/AcOEt, 1:2); 0.49 (TLC, AcOEt).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.29 (5H (**71a**) + 5H (**71b**), m, Ph, **71a** y **71b**), 5.29 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.7 Hz, OCH₂Ph, **71a**), 5.18 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.0 Hz, OCH₂Ph, **71b**), 5.12 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.0 Hz, OCH₂Ph, **71b**), 5.09 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.7 Hz, OCH₂Ph, **71a**), 4.63 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-5, **71b**), 4.40 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-5, **71a**), 4.15-3.92 (5H, m, **71b**), 4.10 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, H-9, **71a**), 4.04 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.7 Hz,

¹²¹ La proporción de los diastereoisómeros **71a** y **71b** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 4.40 y 4.63, respectivamente.

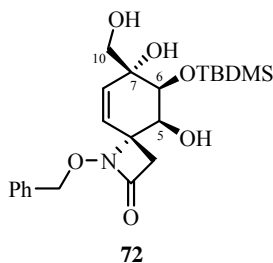
H-10, **71a**), 3.95 (1H, dd, $J = 2.4, 1.9$ Hz, H-6, **71a**), 3.87 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, H-6, **71b**), 3.81 (1H, dm, $J = 10.5$ Hz, H-8, **71a**), 3.74 (1H, parte B sist. AB, $J = 10.7$ Hz, H-10', **71a**), 3.60 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, HO-C(8), **71a**), 3.52 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, **71b**), 3.16 (1H, s ancho, OH, **71a**), 3.06 (1H, parte A sist. AB, $J = 13.7$ Hz, H-3, **71b**), 2.91 (1H, parte A sist. AB, $J = 12.9$ Hz, H-3, **71a**), 2.67 (1H, parte B sist. AB, $J = 12.9$ Hz, H-3', **71a**), 2.19 (1H, parte B sist. AB, $J = 13.7$ Hz, H-3', **71b**), 1.27 (1H, s ancho, OH, **71a**), 1.25 (1H, s, OH, **71a**), 0.87 (9H, s, C(CH₃)₃, **71a**), 0.86 (9H, s, C(CH₃)₃, **71b**), 0.22 (3H, s, SiCH₃, **71a**), 0.18 (3H, s, SiCH₃, **71b**), 0.17 (9H, s, Si(CH₃)₃, **71a**), 0.13 (3H, s, SiCH₃, **71a**), 0.12 (9H, s, Si(CH₃)₃, **71b**), 0.08 (3H, s, SiCH₃, **71b**).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 164.9, 164.4, 135.5, 129.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 78.7, 78.3, 76.7, 74.2, 72.2, 70.3, 69.9, 68.9, 67.3, 67.1, 66.5, 64.3, 63.8, 38.3, 34.1, 26.2, 26.0, 18.3, 0.6, 0.5, -2.7, -3.1, -5.7, -5.8.

IR (KBr): ν 3435, 2949, 2930, 2858, 1750, 1630 (débil), 1468, 1390, 1253, 1144, 1085, 973, 907, 882, 840, 781, 753, 696 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1105 (2M+Na)⁺, 614 (M+73)⁺, 564 (M+Na)⁺, 542 (M+H)⁺, 524 (M-17)⁺.

***rac*-(4R,5S,6S,7R)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,7-dihidroxi-7-(hidroximetil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (72)**



P.f.: 65-66 °C.

R_f = 0.35 (TLC, hexano/AcOEt, 1:2); 0.57 (TLC, AcOEt).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (5H, m, Ph), 5.60 (2H, s, H-8 y H-9), 4.99 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.87 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.05 (1H, *parte A sist. AB*, *J*_{5,6} = 2.3 Hz, H-5), 4.00 (1H, *parte B sist. AB*, *J*_{6,5} = 2.3 Hz, H-6), 3.75 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.0 Hz, H-10), 3.51 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.0 Hz, H-10'), 3.20 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.3 Hz, H-3), 2.41 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.3 Hz, H-3'), 2.28 (1H, s ancho, OH), 2.17 (1H, s ancho, OH), 1.60 (1H, s ancho, OH), 0.84 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.11 (3H, s, SiCH₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 166.4, 135.6, 131.1 (C-8 o C-9), 130.9 (C-9 o C-8), 129.5, 129.2, 128.7, 79.0, 76.1 (C-5), 73.2 (C-7), 68.2 (C-6), 66.0 (C-10), 65.8 (C-4), 40.9 (C-3), 26.0, 18.0, -3.7, -5.2.

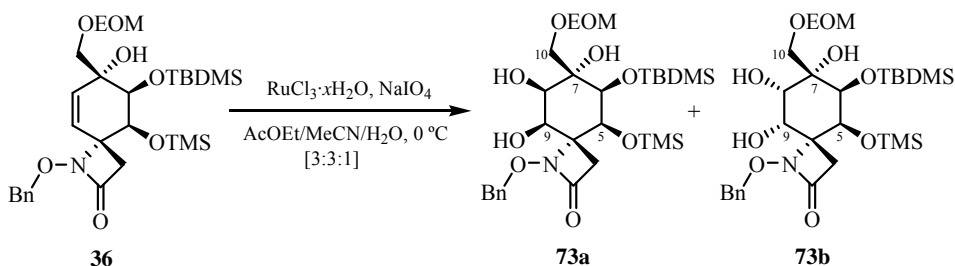
IR (film): ν 3429, 2956, 2929, 2889, 2855, 1754, 1655, 1455, 1389, 1361, 1257, 1211, 1122, 1076, 967, 933, 836, 778 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 893 (2M+Na)⁺, 458 (M+Na)⁺, 436 (M+H)⁺, 418 (M-17)⁺.

A.E. (C₂₂H₃₃NO₆Si): Hallado: C, 60.74; H, 7.82; N, 3.40.

Calculado: C, 60.66; H, 7.64; N, 3.22.

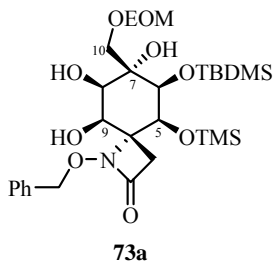
Reacción de Dihidroxilación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(etoximetoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (36) con RuCl₃/NaIO₄



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(etoximetoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-aza-

espiro[3.5]non-8-en-2-ona (**36**) (43 mg, 0.076 mmol, 1.0 eq.) en CH₃CN (0.6 ml) y AcOEt (0.6 ml), se adicionó a 0 °C una disolución de tricloruro de rutenio hidratado (4 mg, 0.019 mmol, 0.25 eq.) y peryodato sódico (20 mg, 0.091 mmol, 1.2 eq.) en H₂O (0.2 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 min. Pasado este tiempo, se añadió NaHSO₃ sat. (1.5 ml) y AcOEt (1.5 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(etoximetoximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**73a**) (14 mg, rto. 30%) como un sólido blanco, junto a una mezcla de **73a** y su diastereoisómero **73b** (22 mg, rto. 48%) en una proporción [3:2], respectivamente.¹²²

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(etoximetoximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**73a**)**



P.f.: >230 °C.

R_f = 0.45 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹²² La proporción de los diastereoisómeros **73a** y **73b** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 5.31 y 5.22, respectivamente.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.30 (5H, m, Ph), 5.31 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.9$ Hz, OCH₂Ph), 5.10 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.9$ Hz, OCH₂Ph), 4.78 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 6.8$ Hz, OCH₂O), 4.72 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 6.8$ Hz, OCH₂O), 4.43 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-5), 4.12 (1H, s ancho, H-9), 3.95 (1H, dd, $J = 2.4, 2.0$ Hz, H-6), 3.92 (2H, s, H-10 y H-10'), 3.79 (1H, ddd, $J = 10.7, 3.6, 2.0$ Hz, H-8), 3.69 (1H, dc, $J = 9.5, 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 3.68 (1H, s, HO-C(7)), 3.60 (1H, dc, $J = 9.5, 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 3.52 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, HO-C(8)), 2.91 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.8$ Hz, H-3), 2.66 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.8$ Hz, H-3'), 2.53 (1H, s ancho, HO-C(9)), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.23 (3H, s, Si(CH₃)₃), 0.17 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.13 (3H, s, Si(CH₃)₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 164.2, 135.6, 128.7, 128.6, 128.5, 96.6, 78.7 (C-6), 78.6, 74.7 (C-8), 72.1 (C-10), 71.6 (C-7), 70.3 (C-4), 67.1 (C-5), 66.5 (C-9), 64.2, 34.2 (C-3), 26.0, 18.3, 15.0, 0.4, -3.1, -6.0.

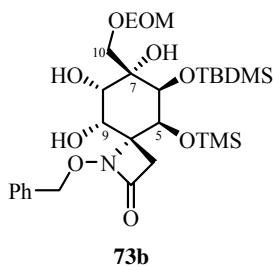
IR (film): ν 3452, 2949, 2931, 2889, 2855, 1754, 1650 (débil), 1471, 1455, 1428, 1389, 1253, 1139, 1100, 1084, 1039, 978, 933, 909, 881, 840, 781, 755 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1221 (2M+Na)⁺, 672 (M+73)⁺, 622 (M+Na)⁺, 600 (M+H)⁺, 582 (M-17)⁺.

A.E. (C₂₈H₄₉NO₉Si₂): Hallado: C, 56.18; H, 8.37; N, 2.46.

Calculado: C, 56.06; H, 8.23; N, 2.33.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(etoximetoximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]-nonan-2-ona (73b): mezcla [2:3] con su diastereoisómero 73a**

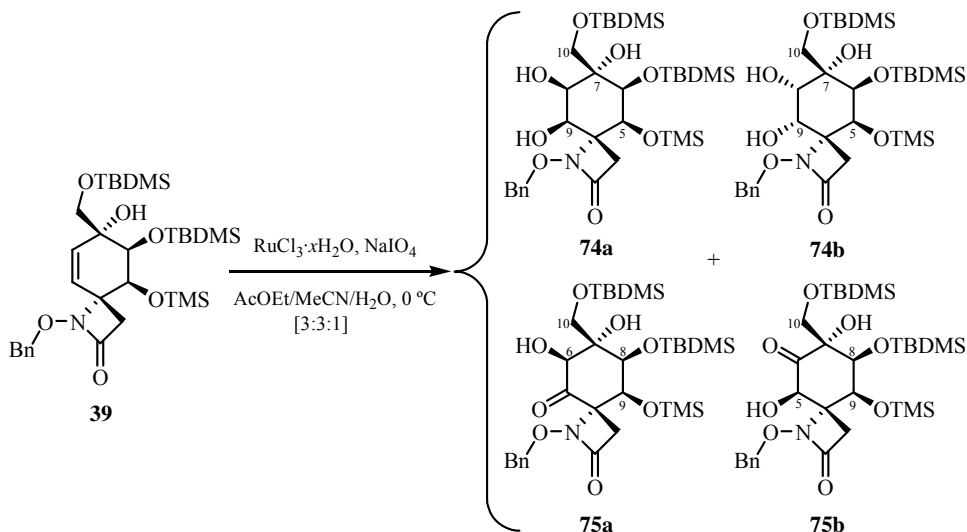


$R_f = 0.42$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3):¹²³ δ 7.47-7.30 (5H, m, Ph), 5.22 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.8$ Hz, OCH_2Ph), 5.15 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.8$ Hz, OCH_2Ph), 4.85 (1H, s ancho), 4.79 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 6.7$ Hz, OCH_2O), 4.66 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H-5), 4.63 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 6.7$ Hz, OCH_2O), 4.17-4.06 (2H, m), 3.98 (2H, m), 3.80-3.56 (2H, m), 3.16 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.3$ Hz, H-3), 2.92 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, OH), 2.18 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.3$ Hz, H-3'), 1.26 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, OCH_2CH_3), 0.86 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.18 (3H, s, SiCH_3), 0.12 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (3H, s, SiCH_3).

LRMS (API-ES^+): m/z 1221 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺, 672 ($\text{M}+73$)⁺, 622 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 600 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Reacción de Dihidroxilación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsilioximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (39) con $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$

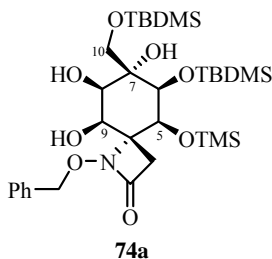


¹²³ Las señales de $^1\text{H-RMN}$ del diol **73b** se pudieron determinar por eliminación de las señales pertenecientes a **73a** (conocidas una vez que éste fue aislado puro) del espectro de la mezcla [3:2] de diastereoisómeros **73a/73b**.

A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**39**) (66 mg, 0.106 mmol, 1.0 eq.) en CH₃CN (0.85 ml) y AcOEt (0.85 ml), se adicionó a 0 °C una disolución de tricloruro de rutenio hidratado (5 mg, 0.026 mmol, 0.25 eq.) y peryodato sódico (43 mg, 0.201 mmol, 1.9 eq.) en H₂O (0.28 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 hora. Pasado este tiempo, se añadió NaHSO₃ sat. (2 ml) y AcOEt (2 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**74a**) (37 mg, rto. 54%), *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**74b**) (10 mg, rto. 14%), *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-6,7-dihidroxi-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (**75a**) (10 mg, rto. 14%) y *rac*-(4*S*,5*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-5,7-dihidroxi-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,6-diona (**75b**) (4 mg, rto. 6%), todos como sólidos blancos.¹²⁴

¹²⁴ A tiempos de reacción más cortos, 30 min a 0 °C, la conversión no fue total (se recuperó el 46% del alqueno de partida **39**) y sólo se aislaron los 1,2-dioles **74a** (rto. 23%) y **74b** (rto. 10%). Por otro lado, tiempos de reacción prolongados y el uso de un exceso de oxidante, 5 días a 0 °C añadiendo RuCl₃ (0.25 eq.)/NaIO₄ (1.9 eq.) cada 24 horas, proporcionó los mencionados 1,2-dioles **74a** (rto. 19%) y **74b** (rto. 6%), junto a una mayor cantidad de las aciloinas **75a** (rto. 16%) y **75b** (rto. 11%).

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (74a)**



P.f.: 59-61 °C.

R_f = 0.23 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.66 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.31 (5H, m, Ph), 5.30 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.7 Hz, OCH₂Ph), 5.10 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.7 Hz, OCH₂Ph), 4.38 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-5), 4.13 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.7 Hz, H-9), 4.04 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.8 Hz, H-10), 3.90 (1H, dd, *J* = 2.7, 1.7 Hz, H-6), 3.77 (1H, ddd, *J* = 10.7, 3.7, 1.7 Hz, H-8), 3.64 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.8 Hz, H-10'), 3.42 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, HO-C(8)), 2.95 (1H, s, HO-C(7)), 2.89 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 12.8 Hz, H-3), 2.65 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 12.8 Hz, H-3'), 2.53 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, HO-C(9)), 0.92 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.22 (3H, s, SiCH₃), 0.16 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.11 (9H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 164.1, 135.6, 128.7, 128.6, 128.5, 79.3 (C-6), 78.7, 74.1 (C-8), 71.8 (C-7), 70.2 (C-4), 67.3 (C-5), 66.6 (C-9), 64.6 (C-10), 34.2 (C-3), 26.0, 25.8, 18.3, 18.25, 0.4, -3.0, -5.3, -5.5, -5.8.

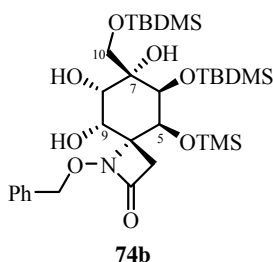
IR (film): ν 3458, 2955, 2931, 2891, 2859, 1755, 1655 (débil), 1472, 1405, 1390, 1361, 1254, 1105, 1081, 1035, 977, 931, 911, 882, 838, 781, 754 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 1333 (2M+Na)⁺, 1311 (2M+H)⁺, 728 (M+73)⁺, 678 (M+Na)⁺, 656 (M+H)⁺, 638 (M-17)⁺.

A.E. (C₃₁H₅₇NO₈Si₃): Hallado: C, 56.83; H, 8.84; N, 2.31.

Calculado: C, 56.75; H, 8.76; N, 2.14.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (74b)**



P.f.: 115-117 °C.

R_f = 0.14 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.50 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.40 (2H, m, Ph), 7.40-7.29 (3H, m, Ph), 5.20 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.0 Hz, OCH₂Ph), 5.14 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.0 Hz, OCH₂Ph), 4.64 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-5), 3.98 (1H, dd, *J* = 9.5, 3.7 Hz, H-9), 3.91 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.8 Hz, H-10), 3.90 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-6), 3.80-3.65 (2H, m, H-8 y HO-C(9)), 3.73 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.8 Hz, H-10'), 3.50 (1H, s, HO-C(7)), 3.14 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.5 Hz, H-3), 3.08 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, HO-C(8)), 2.17 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.5 Hz, H-3'), 0.93 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.86 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.19 (3H, s, SiCH₃), 0.13 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.11 (3H, s, SiCH₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 164.8, 135.5, 129.2, 128.3, 128.2, 78.9, 78.3 (C-9), 77.9 (C-7), 75.8 (C-6), 69.3 (C-4), 66.6 (C-8), 64.4 (C-5), 64.0 (C-10), 38.5 (C-3), 26.2, 25.8, 18.3, 18.2, 0.5, -2.6, -5.2, -5.6, -5.8.

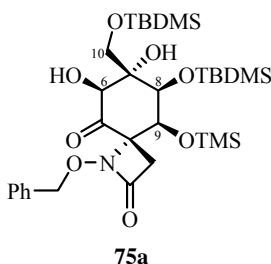
IR (film): ν 3437, 2955, 2933, 2889, 2858, 1740, 1655 (débil), 1472, 1411, 1389, 1363, 1253, 1150, 1094, 967, 932, 885, 837, 780, 757 cm⁻¹.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 1333 (*2M+Na*)⁺, 728 (*M+73*)⁺, 678 (*M+Na*)⁺, 656 (*M+H*)⁺, 638 (*M-17*)⁺.

A.E. (*C*₃₁*H*₅₇*NO*₈*Si*₃): Hallado: C, 56.89; H, 8.88; N, 2.37.

Calculado: C, 56.75; H, 8.76; N, 2.14.

***rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-6,7-dihidroxi-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro-[3.5]nonano-2,5-diona (**75a**)**



P.f.: 87-88 °C.

***R*_f** = 0.66 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.27 (5H, m, Ph), 5.26 (2H, s, OCH₂Ph), 4.70 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-9), 4.52 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, HO-C(6)), 4.13 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.8 Hz, H-10), 4.09 (1H, dd, *J* = 2.2, 1.9 Hz, H-8), 3.88 (1H, dd, *J* = 9.9, 1.9 Hz, H-6), 3.61 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.8 Hz, H-10'), 3.32 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 12.9 Hz, H-3), 3.04 (1H, s, HO-C(7)), 2.78 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 12.9 Hz, H-3'), 0.92 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.90 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.26 (3H, s, SiCH₃), 0.17 (3H, s, SiCH₃), 0.14 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.13 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 203.7 (C-5), 163.2, 135.2, 129.1, 128.5, 128.3, 79.2, 78.9 (C-8), 77.4 (C-6), 73.1 (C-4), 72.0 (C-7), 67.6 (C-9), 63.7 (C-10), 39.4 (C-3), 25.9, 25.8, 18.3, 0.4, -3.2, -5.4, -5.5, -5.7.

IR (film): ν 3437, 2955, 2927, 2884, 2858, 1766, 1732, 1689 (débil), 1472, 1394,

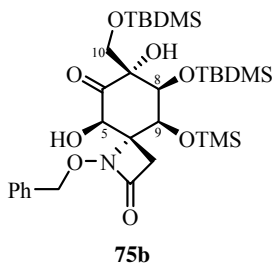
1360, 1254, 1117, 1080, 1009, 967, 913, 889, 838, 780 cm^{-1} .

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1329 ($2M+Na$)⁺, 726 ($M+73$)⁺, 676 ($M+Na$)⁺, 654 ($M+H$)⁺, 636 ($M-17$)⁺.

A.E. ($C_{31}H_{55}NO_8Si_3$): Hallado: C, 56.99; H, 8.60; N, 2.28.

Calculado: C, 56.93; H, 8.48; N, 2.14.

***rac*-(4*S*,5*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-5,7-dihidroxi-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro-[3.5]nonano-2,6-diona (75b)**



P.f.: 97-98 °C.

R_f = 0.43 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48-7.29 (5H, m, Ph), 5.31 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.7$ Hz, OCH_2Ph), 5.06 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.7$ Hz, OCH_2Ph), 4.91 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, H-5), 4.74 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-9), 4.20 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.9$ Hz, H-10), 3.91 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-8), 3.60 (1H, s, HO-C(7)), 3.53 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.9$ Hz, H-10'), 3.26 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, HO-C(5)), 2.74 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.1$ Hz, H-3), 2.47 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.1$ Hz, H-3'), 0.90 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 0.80 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 0.19 (9H, s, $Si(CH_3)_3$), 0.13 (3H, s, $SiCH_3$), 0.12 (3H, s, $SiCH_3$), 0.11 (3H, s, $SiCH_3$), 0.03 (3H, s, $SiCH_3$).

¹³C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 205.5 (C-6), 164.2, 135.6, 128.7, 128.6, 128.5, 78.7, 77.9 (C-8), 77.2 (C-7), 72.5 (C-4), 69.9 (C-5), 66.7 (C-9), 62.1 (C-10), 34.0 (C-3), 25.8, 25.75, 18.2, 18.1, 0.3, -2.9, -5.4, -5.5, -5.7.

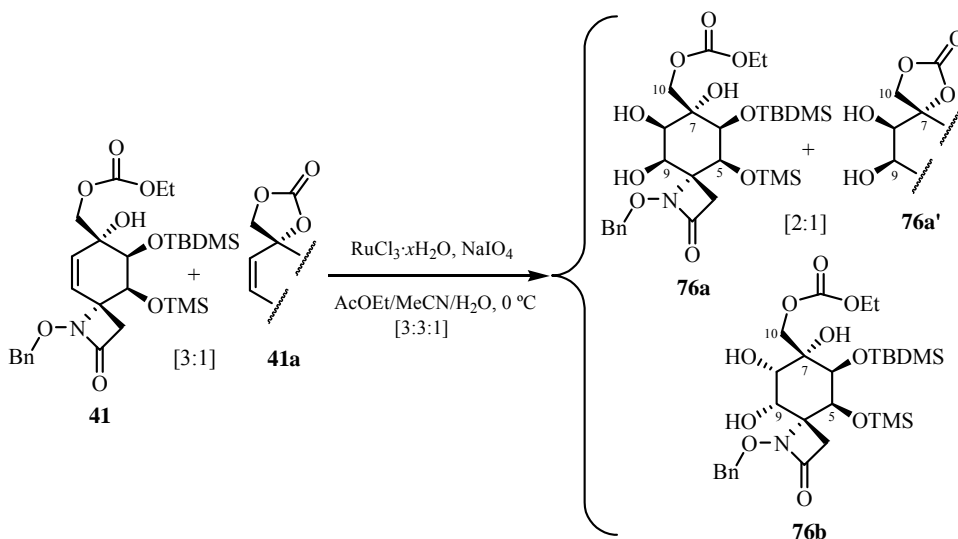
IR (film): ν 3398, 2949, 2929, 2900, 2855, 1754 (ancha), 1655 (débil), 1468, 1385, 1358, 1253, 1088, 963, 944, 879, 837, 778 cm^{-1} .

LRMS (API-ES⁺): m/z 1329 (2M+Na)⁺, 726 (M+73)⁺, 676 (M+Na)⁺, 654 (M+H)⁺, 636 (M-17)⁺.

A.E. (C₃₁H₅₅NO₈Si₃): Hallado: C, 57.04; H, 8.67; N, 2.38.

Calculado: C, 56.93; H, 8.48; N, 2.14.

Reacción de Dihidroxilación de la Mezcla [3:1] de los Carbonatos 41 y 41a, respectivamente, con RuCl₃/NaIO₄

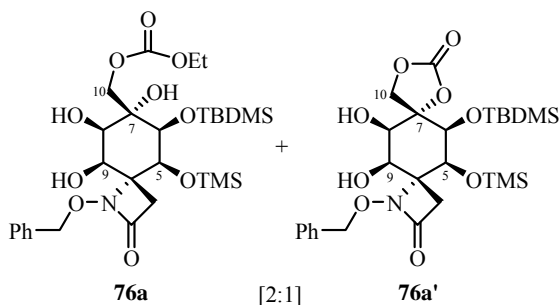


A una disolución de una mezcla [3:1] de los carbonatos **41** y **41a**, respectivamente, (56 mg, 0.097 mmol, 1.0 eq.)¹²⁵ en CH_3CN (0.6 ml) y AcOEt (0.6 ml), se adicionó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ una disolución de tricloruro de rutenio hidratado (5 mg, 0.024 mmol, 0.25 eq.) y peryodato sódico (39 mg, 0.184 mmol, 1.9 eq.) en H_2O (0.2 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 min. A continuación, se añadió NaHSO_3 sat.

¹²⁵ El número de moles se calculó considerando toda la masa como carbonato **41**.

(1.5 ml) y AcOEt (1.5 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:1) obteniéndose una mezcla de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(etoxicarboniloximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro-[3.5]nonan-2-ona (**76a**) y del carbonato cíclico **76a'** (26 mg, rto. 44%) en una proporción [2:1],¹²⁶ respectivamente, como un aceite incoloro. Además, se obtuvo *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(etoxicarboniloximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro-[3.5]nonan-2-ona (**76b**) (4 mg, rto. 7%) como un aceite incoloro.

rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(etoxicarboniloximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro-[3.5]nonan-2-ona (**76a**) y el Carbonato Cíclico **76a'*



$R_f = 0.41$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃):¹²⁷ δ 7.50-7.28 (5H (**76a**) + 5H (**76a'**), m, Ph, **76a** y **76a'**), 5.29 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.9$ Hz, OCH₂Ph, **76a**), 5.09 (1H, m, **76a'**), 5.06 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, **76a'**), 5.08 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.9$ Hz,

¹²⁶ La proporción de los carbonatos **76a** y **76a'** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 5.29 y 5.06, respectivamente

¹²⁷ Las señales de ¹H-RMN asignables al carbonato cíclico **76a'** aparecen ensanchadas.

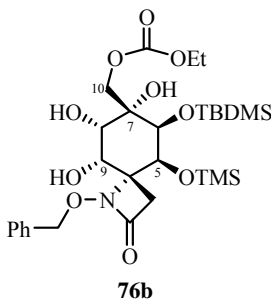
OCH_2Ph , **76a**), 4.80-4.58 (2H, m, **76a'**), 4.52 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.3$ Hz, H-10, **76a**), 4.42 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.3$ Hz, H-10', **76a**), 4.39 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-5, **76a**), 4.25 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3 , **76a**), 4.14-4.02 (1H, m, **76a'**), 4.06 (1H, m, H-9, **76a**), 3.99 (1H, dd, $J = 2.5, 1.9$ Hz, H-6, **76a**), 3.81 (1H, ddd, $J = 10.8, 3.7, 1.9$ Hz, H-8, **76a**), 3.86-3.56 (3H, m, **76a'**), 3.47 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, HO-C(8), **76a**), 2.90 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.8$ Hz, H-3, **76a**), 2.90 (1H, s, HO-C(7), **76a**), 2.92-2.66 (2H, m, **76a'**), 2.66 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.8$ Hz, H-3', **76a**), 2.48 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, HO-C(9), **76a**), 1.33 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3 , **76a**), 0.88 (9H (**76a**) + 9H (**76a'**), s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, **76a** y **76a'**), 0.23 (3H, s, SiCH_3 , **76a'**), 0.20 (3H (**76a**) + 3H (**76a'**), s, SiCH_3 , **76a** y **76a'**), 0.17 (9H (**76a**) + 9H (**76a'**), s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, **76a** y **76a'**), 0.13 (3H, s, SiCH_3 , **76a**).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 164.2, 155.6, 135.6, 128.7, 128.65, 128.5, 78.7, 78.0, 74.4, 72.3, 70.0, 69.5, 67.0, 66.2, 64.9, 34.1, 26.0, 18.3, 14.2, 0.5, -3.0, -6.2.

IR (film): ν 3454, 3012, 2956, 2928, 2897, 2855, 1750 (ancha), 1472, 1409, 1379, 1254, 1216, 1138, 1088, 1005, 967, 910, 880, 840, 784, 754, 697 cm^{-1} .

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1249 ($2\text{M}(\mathbf{76a})+\text{Na}$)⁺, 1227 ($\text{M}(\mathbf{76a})+\text{H}$)⁺, 686 ($\text{M}(\mathbf{76a})+73$)⁺, 636 ($\text{M}(\mathbf{76a})+\text{Na}$)⁺, 614 ($\text{M}(\mathbf{76a})+\text{H}$)⁺, 596 ($\text{M}(\mathbf{76a})-17$)⁺, 590 ($\text{M}(\mathbf{76a}')+\text{Na}$)⁺, 568 ($\text{M}(\mathbf{76a}')+\text{H}$)⁺.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(etoxicarboniloximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro-[3.5]nonan-2-ona (**76b**)**

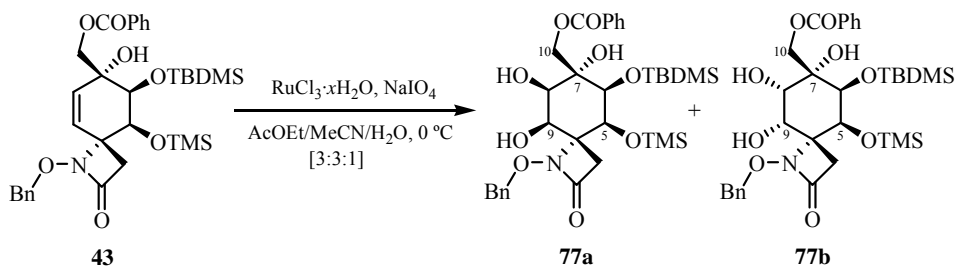


$R_f = 0.23$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.28 (5H, m, Ph), 5.20 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.0$ Hz, OCH_2Ph), 5.13 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.61 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H-5), 4.60 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.0$ Hz, H-10), 4.29 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.0$ Hz, H-10'), 4.25 (2H, c, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 4.02 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H-6), 4.01-3.93 (2H, m, H-8 o H-9 y OH), 3.78-3.71 (2H, m, H-9 o H-8 y OH), 3.17 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.5$ Hz, H-3), 2.78 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, OH), 2.19 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.5$ Hz, H-3'), 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 0.86 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.21 (3H, s, SiCH_3), 0.18 (3H, s, SiCH_3), 0.13 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

LRMS (API-ES^+): m/z 1249 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 636 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 614 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 568 ($\text{M}-45$) $^+$.

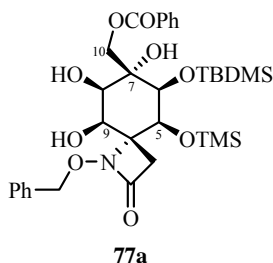
Reacción de Dihidroxilación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**43**) con $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**43**) (73 mg, 0.119 mmol, 1.0 eq.) en CH_3CN (0.9 ml) y AcOEt (0.9 ml), se adicionó a 0 °C una disolución de tricloruro de rutenio hidratado (6 mg, 0.030 mmol, 0.25 eq.) y peryodato sódico (31 mg, 0.143 mmol, 1.2 eq.) en H_2O (0.3 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 hora. Pasado este

tiempo, se añadió NaHSO₃ sat. (2 ml) y AcOEt (2 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:2) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**77a**) (45 mg, rto. 58%), como un aceite incoloro, y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**77b**) (22 mg, rto. 29%), como un sólido blanco.

***rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**77a**)**



$R_f = 0.41$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (2H, dm, $J = 7.2$ Hz, Bz), 7.64 (1H, tm, $J = 7.6$, Bz), 7.50 (2H, ddm, $J = 7.6, 7.2$ Hz, Bz), 7.46-7.40 (2H, m, Ph), 7.40-7.33 (3H, m, Ph), 5.30 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.0$ Hz, OCH₂Ph), 5.10 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.0$ Hz, OCH₂Ph), 4.82 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.1$ Hz, H-10), 4.67 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.1$ Hz, H-10'), 4.44 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H-5), 4.13 (1H, dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, H-9), 4.04 (1H, dd, $J = 2.7, 1.8$ Hz, H-6), 3.89 (1H, ddd, $J = 10.7, 3.5, 1.8$ Hz, H-8), 3.57 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, HO-C(8)), 3.28 (1H, s,

HO-C(7)), 2.93 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.7$ Hz, H-3), 2.68 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.7$ Hz, H-3'), 2.48 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, HO-C(9)), 0.92 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.26 (3H, s, SiCH₃), 0.17 (12H, s, 4 x SiCH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 168.0, 164.2, 135.5, 133.9, 129.8, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 78.6, 78.3 (C-6), 74.8 (C-8), 72.6 (C-7), 70.1 (C-4), 67.5 (C-10), 67.0 (C-5), 66.2 (C-9), 34.1 (C-3), 26.0, 18.3, 0.4, -3.0, -5.9.

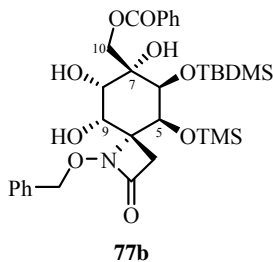
IR (film): ν 3452, 2955, 2934, 2855, 1747, 1725, 1602, 1584, 1452, 1378, 1275, 1252, 1110, 1089, 930, 910, 880, 840, 781, 754, 712 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1313 (2M+Na)⁺, 1290 (2M+H)⁺, 718 (M+73)⁺, 668 (M+Na)⁺, 646 (M+H)⁺, 628 (M-17)⁺.

A.E. (C₃₂H₄₇NO₉Si₂): Hallado: C, 59.60; H, 7.45; N, 2.34.

Calculado: C, 59.51; H, 7.33; N, 2.17.

***rac*-(4R,5S,6S,7S,8S,9S)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (77b)**



P.f.: 185-186 °C.

R_f = 0.27 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):¹²⁸ δ 8.05 (2H, dm, $J = 7.5$ Hz, Bz), 7.63 (1H, tm, J

¹²⁸ En algunas ocasiones, dependiendo de la concentración de la muestra y de la cantidad de agua que contenga el CDCl₃ empleado como disolvente, se observa una variación en la multiplicidad de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 3.82 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H-8) y 3.00 (1H, s ancho, HO-C(8)).

= 7.7 Hz, Bz), 7.49 (2H, dd, $J = 7.7, 7.5$ Hz, Bz), 7.44-7.39 (2H, m, Ph), 7.37-7.29 (3H, m, Ph), 5.21 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.9$ Hz, OCH_2Ph), 5.13 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.9$ Hz, OCH_2Ph), 5.04 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.4$ Hz, H-10), 4.74 (1H, s ancho, HO-C(7)), 4.63 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H-5), 4.43 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.4$ Hz, H-10'), 4.13 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, HO-C(9)), 4.08 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H-6), 4.00 (1H, dd, $J = 10.2, 3.4$ Hz, H-9), 3.82 (1H, dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, H-8), 3.00 (1H, d ancho, $J = 10.0$ Hz, HO-C(8)), 3.18 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.5$ Hz, H-3), 2.20 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.5$ Hz, H-3'), 0.91 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.21 (3H, s, SiCH_3), 0.11 (3H, s, SiCH_3), 0.10 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 169.2, 164.7, 135.3, 134.0, 133.7, 129.9, 129.2, 128.7, 128.4, 128.3, 80.0 (C-7), 78.9, 78.5 (C-9), 75.0 (C-6), 69.3 (C-4), 67.3 (C-10), 66.2 (C-8), 64.1 (C-5), 38.4 (C-3), 26.2, 18.4, 0.5, -2.7, -6.0.

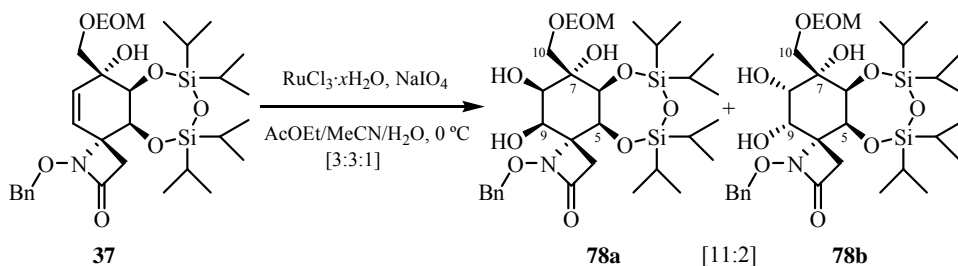
IR (film): ν 3401, 3065, 3028, 2955, 2927, 2900, 2858, 1750, 1724, 1603, 1589, 1452, 1411, 1389, 1367, 1274, 1255, 1098, 973, 929, 879, 836, 805, 779, 755, 711 cm^{-1} .

LRMS (API-ES⁺): m/z 1313 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺, 718 ($\text{M}+73$)⁺, 668 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 646 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

A.E. ($\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_9\text{Si}_2$): Hallado: C, 59.63; H, 7.47; N, 2.38.

Calculado: C, 59.51; H, 7.33; N, 2.17.

Reacción de Dihidroxiación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-7-(etoximetoximetil)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (37) con $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-7-(etoximetoximetil)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**37**) (38 mg, 0.061 mmol, 1.0 eq.) en CH₃CN (0.45 ml) y AcOEt (0.45 ml), se adicionó a 0 °C una disolución de tricloruro de rutenio hidratado (3 mg, 0.015 mmol, 0.25 eq.) y peryodato sódico (16 mg, 0.073 mmol, 1.2 eq.) en H₂O (0.15 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 min. Pasado este tiempo, se añadió NaHSO₃ sat. (1.5 ml) y AcOEt (1.5 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:1) obteniéndose una mezcla de los diastereoisómeros *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)- y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(etoximetoximetil)-5,6,7,8,9-pentahidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**78a** y **78b**) (33 mg, rto. 82%) en una proporción [11:2],¹²⁹ respectivamente, como un sólido blanco.

P.f.: 115-116 °C.

R_f = 0.37 (TLC, hexano/AcOEt, 1:2); 0.18 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.27 (5H (**78a**) + 5H (**78b**), m, Ph, **78a** y **78b**), 5.21 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.6 Hz, OCH₂Ph, **78b**), 5.13 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.6 Hz, OCH₂Ph, **78b**), 5.10 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph, **78a**), 5.02 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph, **78a**), 4.91 (1H, m, **78b**) 4.90 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-5, **78b**), 4.81 (1H, m, **78b**), 4.79 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 6.5 Hz, OCH₂O, **78b**), 4.77 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 6.7 Hz, OCH₂O, **78a**), 4.71 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 6.7 Hz, OCH₂O, **78a**), 4.64 (1H,

¹²⁹ La proporción de los diastereoisómeros **78a** y **78b** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 4.33 y 4.40, respectivamente.

parte B sist. AB, $J = 6.5$ Hz, OCH₂O, **78b**), 4.57 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, H-5, **78a**), 4.40 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-6, **78b**), 4.33 (1H, dd, $J = 3.1, 1.5$ Hz, H-6, **78a**), 4.03 (1H, m, H-9, **78a**), 3.98 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.0$ Hz, H-10, **78a**), 3.88 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.0$ Hz, H-10', **78a**), 3.82 (1H, dm, $J = 9.9$ Hz, H-8, **78a**), 3.69 (1H, m, HO-C(9), **78a**), 3.67 (1H, dc, $J = 9.5, 7.1$ Hz, OCH₂CH₃, **78a**), 3.60 (1H, dc, $J = 9.5, 7.1$ Hz, OCH₂CH₃, **78a**), 3.09 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3, **78b**), 3.01 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, HO-C(8), **78a**), 2.87 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.1$ Hz, H-3, **78a**), 2.79 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.1$ Hz, H-3', **78a**), 2.28 (1H, s ancho, HO-C(7), **78a**), 2.19 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.7$ Hz, H-3', **78b**), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃, **78b**), 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃, **78a**), 1.13-0.93 (28H (**78a**) + 28H (**78b**), m, TIPDS, **78a** y **78b**).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165.9, 164.7, 135.9, 135.8, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 97.0, 96.5 (OCH₂O, **78a**), 78.7, 78.3, 77.9, 77.2, 76.2 (C-6 y C-7, **78a**), 74.6 (C-8, **78a**), 73.8, 72.9, 71.9 (C-10, **78a**), 69.7 (C-4, **78a**), 69.1 (C-5, **78a**), 69.0, 66.0 (C-9, **78a**), 65.7, 64.4, 64.2, 34.3 (C-3, **78a**), 17.5, 17.3, 17.1, 17.0, 15.0, 14.6, 14.2, 13.9, 13.0, 12.9.

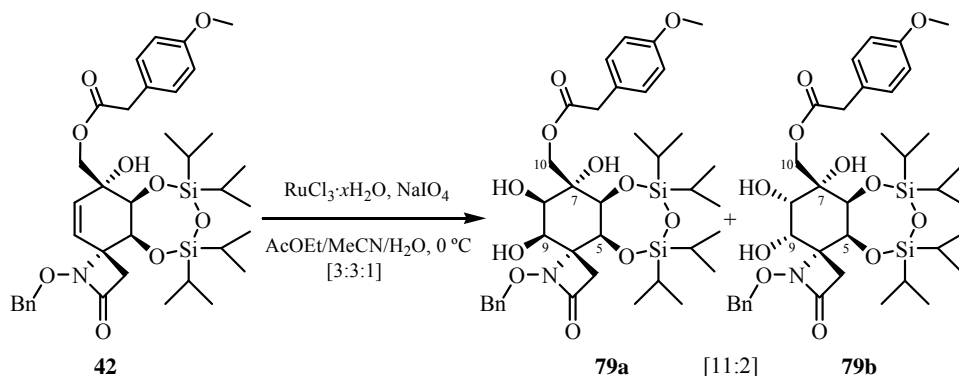
IR (KBr): ν 3435, 2944, 2891, 2868, 1746, 1631, 1465, 1382, 1250, 1161, 1108, 1083, 1044, 1005, 933, 884, 797, 698 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1333 (2M+Na)⁺, 1311 (2M+H)⁺, 678 (M+Na)⁺, 656 (M+H)⁺, 638 (M-17)⁺.

A.E. (C₃₁H₅₃NO₁₀Si₂): Hallado: C, 56.88; H, 8.27; N, 2.37.

Calculado: C, 56.76; H, 8.14; N, 2.14.

Reacción de Dihidroxilación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-[(2-(4-metoxifenil)acetoxi)metil]-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (42**) con RuCl₃/NaIO₄**



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-[(2-(4-metoxifenil)acetoxi)metil]-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**42**) (50 mg, 0.070 mmol, 1.0 eq.) en CH₃CN (0.6 ml) y AcOEt (0.6 ml), se adicionó a 0 °C una disolución de tricloruro de rutenio hidratado (4 mg, 0.017 mmol, 0.25 eq.) y peryodato sódico (18 mg, 0.084 mmol, 1.2 eq.) en H₂O (0.2 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 30 min.¹³⁰ Pasado este tiempo, se añadió NaHSO₃ sat. (1.5 ml) y AcOEt (1.5 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:2) obteniéndose una mezcla de los diastereoisómeros *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)- y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-5,6,7,8,9-pentahidroxi-7-[(2-(4-metoxifenil)acetoxi)metil]-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropil-

¹³⁰ En una ocasión, para que la reacción se completara se añadió más cantidad de RuCl₃ (0.25 eq.), NaIO₄ (1.2 eq.) y de la mezcla de disolventes MeCN/AcOEt/H₂O [3:3:1], sin observar la formación de productos de sobreoxidación.

disiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**79a** y **79b**) (44 mg, rto. 85%) en una proporción [1:1:2],¹³¹ respectivamente, como un sólido blanco.

P.f.: 52-54 °C.

R_f = 0.43 (TLC, hexano/AcOEt, 1:2); 0.21 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.38 (2H (**79a**) + 2H (**79b**), m, Ph, **79a** y **79b**), 7.38-7.29 (3H (**79a**) + 3H (**79b**), m, Ph, **79a** y **79b**), 7.16 (2H (**79a**) + 2H (**79b**), dm, *J* = 8.8 Hz, *p*-CH₃OC₆H₄, **79a** y **79b**), 6.86 (2H (**79a**) + 2H (**79b**), dm, *J* = 8.8 Hz, *p*-CH₃OC₆H₄, **79a** y **79b**), 5.14 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.4 Hz, OCH₂Ph, **79b**), 5.07 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.4 Hz, OCH₂Ph, **79b**), 5.06 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.2 Hz, OCH₂Ph, **79a**), 4.99 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.2 Hz, OCH₂Ph, **79a**), 4.87 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-5, **79b**), 4.85 (1H, m, H-8, **79b**), 4.78 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, H-10, **79b**), 4.60 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, H-10, **79a**), 4.51 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H-5, **79a**), 4.40 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-6, **79b**), 4.33 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, H-10', **79a**), 4.29 (1H, dd, *J* = 3.0, 1.5 Hz, H-6, **79a**), 4.08 (1H, s ancho, H-9, **79b**), 4.06 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, H-10', **79b**), 4.00 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-9, **79a**), 3.79 (3H, s, OCH₃, **79a**), 3.78 (3H, s, OCH₃, **79b**), 3.77 (1H, m, H-8, **79a**), 3.62 (2H, s, OCOCH₂Ar, **79a**), 3.60 (2H, s, OCOCH₂Ar, **79b**), 3.03 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.5 Hz, H-3, **79b**), 2.97 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, HO-C(8), **79a**), 2.87 (1H, s ancho, HO-C(7), **79a**), 2.84 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.3 Hz, H-3, **79a**), 2.80 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.3 Hz, H-3', **79a**), 2.56 (1H, s ancho, HO-C(9), **79a**), 2.06 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.5 Hz, H-3', **79b**), 1.15-0.82 (28H (**79a**) + 28H (**79b**), m, TIPDS, **79a** y **79b**).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.7, 166.0, 158.9, 135.7, 130.1, 128.9, 128.8, 128.6, 125.1, 114.2, 78.8, 75.6 (C-6, **79a**), 74.5 (C-8, **79a**), 72.6 (C-7, **79a**), 69.6 (C-4, **79a**), 68.9 (C-5, **79a**), 66.7 (C-10, **79a**), 65.7 (C-9, **79a**), 55.2, 40.3, 34.2 (C-3, **79a**), 17.6, 17.2, 17.1, 17.05, 17.0, 16.95, 14.1, 13.7, 13.1, 13.0.

¹³¹ La proporción de los diastereoisómeros **79a** y **79b** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 4.51 y 4.40, respectivamente.

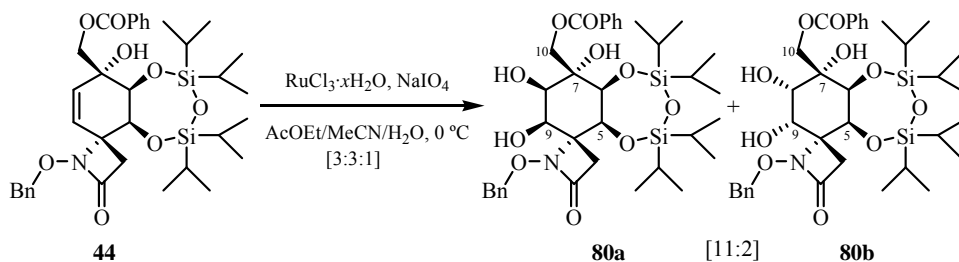
IR (film): ν 3435, 2946, 2900, 2868, 1747, 1613, 1514, 1464, 1389, 1305, 1249, 1151, 1105, 1033, 1006, 930, 884, 795, 754, 697 cm^{-1} .

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1513 ($2M+Na$)⁺, 1491 ($2M+H$)⁺, 768 ($M+Na$)⁺, 746 ($M+H$)⁺, 728 ($M-17$)⁺.

A.E. ($C_{37}H_{55}NO_{11}Si_2$): Hallado: C, 59.64; H, 7.59; N, 2.03.

Calculado: C, 59.57; H, 7.43; N, 1.88.

Reacción de Dihidroxiación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (44) con $RuCl_3/NaIO_4$



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**44**) (410 mg, 0.614 mmol, 1.0 eq.) en CH_3CN (5 ml) y AcOEt (5 ml), se adicionó a 0 °C una disolución de tricloruro de rutenio hidratado (32 mg, 0.154 mmol, 0.25 eq.) y peryodato sódico (197 mg, 0.920 mmol, 1.5 eq.) en H_2O (2 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 15 min. Pasado este tiempo, se añadió $NaHSO_3$ sat. (15 ml) y AcOEt (15 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:1) obteniéndose una mezcla de los diastereoisómeros *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)- y *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-

1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-5,6,7,8,9-pentahidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**80a** y **80b**) (350 mg, rto. 81%) en una proporción [11:2],¹³² respectivamente, como sólidos blancos.

R_f = 0.36 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.09-7.98 (2H (**80a**) + 2H (**80b**), m, Bz, **80a** y **80b**), 7.63-7.53 (1H (**80a**) + 1H (**80b**), m, Bz, **80a** y **80b**), 7.49-7.27 (7H (**80a**) + 7H (**80b**), m, Bz y Ph, **80a** y **80b**), 5.13 (1H, *parte A sist. AB*, J = 10.2 Hz, OCH₂Ph, **80b**), 5.07 (1H, *parte B sist. AB*, J = 10.2 Hz, OCH₂Ph, **80b**), 5.04 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.1 Hz, OCH₂Ph, **80a**), 4.96 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.1 Hz, OCH₂Ph, **80a**), 4.96 (1H, d, J = 3.2 Hz, H-5, **80b**), 4.89 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.7 Hz, H-10, **80b**), 4.81 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.9 Hz, H-10, **80a**), 4.66 (1H, d, J = 3.2 Hz, H-6, **80b**), 4.62 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-5, **80a**), 4.58 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.9 Hz, H-10', **80a**), 4.48 (1H, dd, J = 3.0, 1.2 Hz, H-6, **80a**), 4.28 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.7 Hz, H-10', **80b**), 4.19-4.12 (1H, m, H-9, **80b**), 4.17 (1H, d, J = 2.8 Hz, H-9, **80a**), 4.01 (1H, dm, J = 9.4 Hz, H-8, **80a**), 3.67 (1H, s ancho, H-8, **80b**), 3.56 (1H, s ancho, HO-C(9), **80a**), 3.13 (1H, d, J = 9.4 Hz, HO-C(8), **80a**), 3.03 (1H, *parte A sist. AB*, J = 13.7 Hz, H-3, **80b**), 2.86 (3H, s ancho, H-3, H-3' y HO-C(7), **80a**), 1.97 (1H, *parte B sist. AB*, J = 13.7 Hz, H-3', **80b**), 1.18-0.81 (28H (**80a**) + 28H (**80b**), m, TIPDS, **80a** y **80b**).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) **80a**:¹³³ δ 8.03 (2H, dm, J = 8.1 Hz, Bz), 7.64 (1H, tm, J = 7.4 Hz, Bz), 7.48 (2H, ddm, J = 8.1, 7.4 Hz, Bz), 7.47-7.31 (5H, m, Ph), 5.10 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 5.03 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 4.83 (1H, *parte A sist. AB*, J = 12.1 Hz, H-10), 4.64 (1H, *parte B sist. AB*, J = 12.1 Hz, H-10'), 4.58 (1H, d, J = 3.1 Hz, H-5), 4.45 (1H, dd, J = 3.1, 1.5 Hz, H-6), 4.00 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-9), 3.93 (1H, dm, J = 10.6 Hz, H-8), 3.05 (1H, d, J = 10.6 Hz, HO-C(8)), 2.89 (1H, *parte A sist. AB*, J = 13.3 Hz,

¹³² La proporción de los diastereoisómeros **80a** y **80b** fue determinada midiendo las integrales de las señales de ¹H-RMN que aparecen a δ 4.01 y 3.67, respectivamente.

¹³³ Espectro de ¹H-RMN de una fracción pura de **80a** aislada tras la cromatografía en columna.

H-3), 2.83 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.3$ Hz, H-3'), 1.53 (2H, s ancho, 2 x OH), 1.20-0.95 (28H, m, TIPDS).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 166.6, 165.0, 136.2, 133.7, 129.5, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 78.5, 75.2 (C-6, **80a**), 74.9 (C-7, **80a**), 74.6 (C-8, **80a**), 69.8 (C-4, **80a**), 68.8 (C-5, **80a**), 67.9 (C-10, **80a**), 66.1 (C-9, **80a**), 34.8 (C-3, **80a**), 17.7, 17.6, 17.5, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 14.2, 14.0, 13.2, 13.0.

IR (KBr): ν 3435, 2946, 2891, 2868, 1747, 1723, 1631, 1464, 1383, 1278, 1151, 1097, 1006, 941, 884, 696 cm^{-1} .

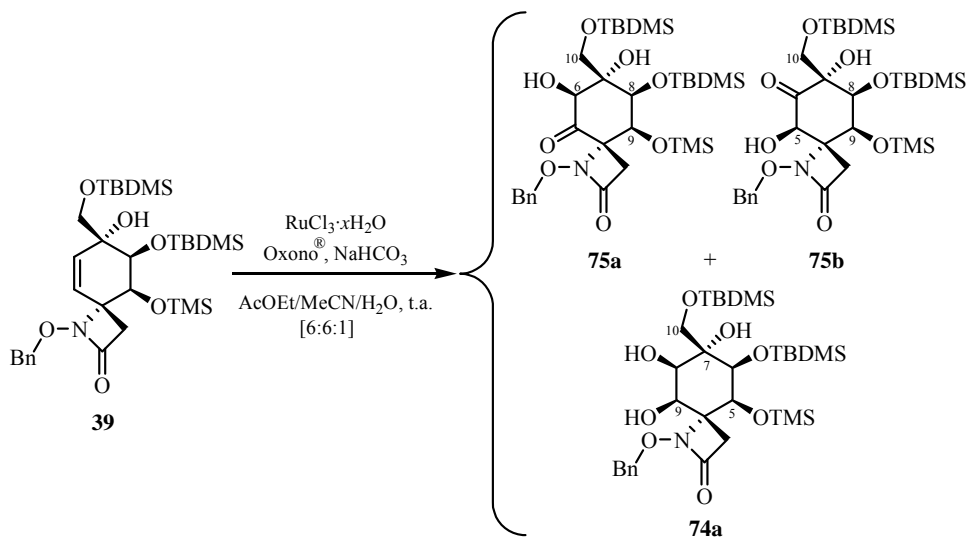
LRMS (API-ES^+): m/z 1425 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 724 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 702 ($\text{M}+\text{H}^+$), 684 ($\text{M}-17^+$).

A.E. ($\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{NO}_{10}\text{Si}_2$): Hallado: C, 60.01; H, 7.59; N, 2.29.

Calculado: C, 59.89; H, 7.32; N, 2.00.

4.3.2.2. PREPARACIÓN DE LAS α -HIDROXICETONAS **75a** y **85** (ESTRUCTURAS **D**)

Ensayo de Cetohidroxilación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsiloximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**39**) con $\text{RuCl}_3/\text{Oxono}^{\text{®}}$

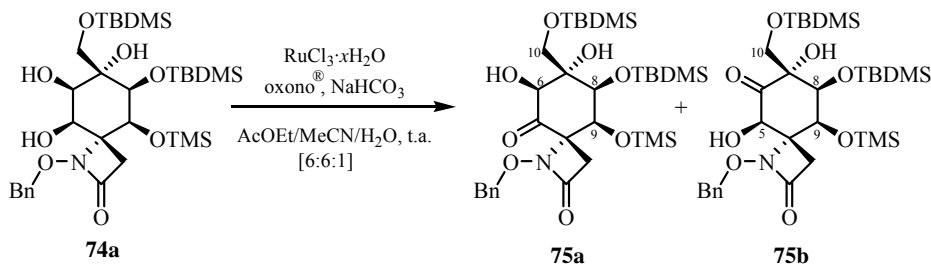


A una matraz que contenía NaHCO₃ (18 mg, 0.220 mmol, 2.5 eq.) se añadió una disolución acuosa de RuCl₃ 0.1 M (10 µl, 0.001 mmol, 0.01 eq.) y la suspensión resultante se diluyó con H₂O (0.1 ml), CH₃CN (0.6 ml) y AcOEt (0.6 ml). A continuación, se adicionó el Oxono[®] (270 mg, 0.440 mmol, 5.0 eq.)¹³⁴ en una única porción dando lugar a una suspensión marrón con desprendimiento de gas. Cuando esta suspensión pasó a ser de color amarillo brillante, se añadió *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-7-hidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**39**) (55 mg, 0.088 mmol, 1.0 eq.) disuelto en la mínima cantidad posible de AcOEt.¹³⁵ Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (5 ml) y se filtró a vacío a través de *Celita* para eliminar las sales precipitadas. La filtrado orgánico se lavó con NaHSO₃ sat. (2.5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**74a**) (7 mg, rto. 12%), *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-6,7-dihidroxi-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (**75a**) (10 mg, rto. 17%) y *rac*-(4*S*,5*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-5,7-dihidroxi-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,6-diona (**75b**) (4 mg, rto. 7%).

¹³⁴ El Oxono[®] (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) utilizado proviene de la casa comercial *Aldrich*.

¹³⁵ (a) Plietker, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1919-1929. (b) Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8287-8296. (c) Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7123-7125.

Ensayo de Mono-oxidación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (74a) con RuCl₃/Oxono[®]

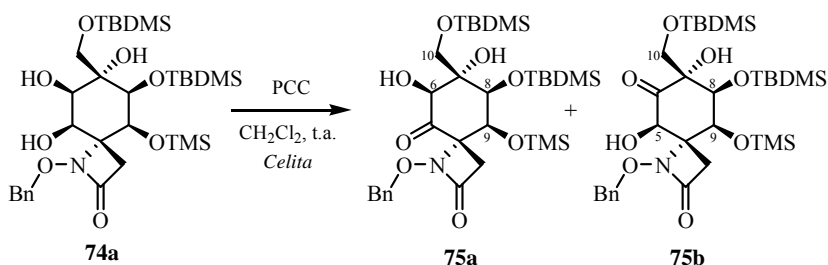


A una matraz que contenía NaHCO₃ (11 mg, 0.132 mmol, 2.5 eq.) se añadió una disolución acuosa de RuCl₃ 0.1 M (6 µl, 0.6 µmol, 0.01 eq.) y la suspensión resultante se diluyó con H₂O (0.1 ml), CH₃CN (0.6 ml) y AcOEt (0.6 ml). A continuación, se adicionó el Oxono[®] (162 mg, 0.264 mmol, 5.0 eq.) en una única porción dando lugar a una suspensión marrón. Cuando la mezcla pasó a ser de color amarillo, se añadió *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**74a**) (35 mg, 0.053 mmol, 1.0 eq.) disuelto en la mínima cantidad posible de AcOEt.¹³⁶ Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (4 ml) y se filtró a vacío a través de *Celita* para eliminar las sales precipitadas. La filtrado orgánico se lavó con NaHSO₃ sat. (2 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) obteniéndose *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-6,7-dihidroxi-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-

¹³⁶ Plietker, B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 289-291.

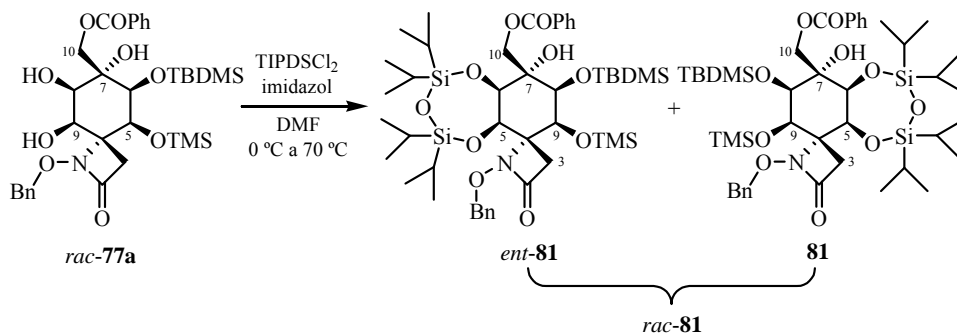
2,5-diona (**75a**) (7 mg, rto. 20%), *rac*-(4*S*,5*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-5,7-dihidroxi-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,6-diona (**75b**) (4 mg, rto. 11%) y el diol de partida **74a** (6 mg, 17%).

Ensayo de Mono-oxidación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (74a**) con PCC**



A una mezcla de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**74a**) (35 mg, 0.053 mmol, 1.0 eq.) y *Celita* (14 mg) en CH₂Cl₂ (0.5 ml) se adicionó PCC (13 mg, 0.058 mmol, 1.1 eq.). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, añadiendo más PCC (1.1 eq.) a las 24 horas de reacción. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1) obteniéndose *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-6,7-dihidroxi-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (**75a**) (10 mg, rto. 29%), *rac*-(4*S*,5*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-5,7-dihidroxi-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,6-diona (**75b**) (6 mg, rto. 17%) y el diol de partida **74a** (6 mg, 17%).

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (81**)**¹³⁷



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-5-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**77a**) (371 mg, 0.574 mmol, 1.0 eq.) e imidazol (172 mg, 2.526 mmol, 4.4 eq.) en DMF (2.4 ml) se adicionó a 0 °C 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano (210 μ l, 0.631 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente añadiendo imidazol (4.4 eq.) y TIPDSCl₂ (1.1 eq.) cada 24 horas, hasta un total de tres adiciones. Tras la última adición la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 días. Pasado este tiempo, se añadió H₂O (3 ml) y AcOEt (3 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 3 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con CuSO₄ sat. (4 ml) y NaCl sat. (2 x 4 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en

¹³⁷ De ahora en adelante, para facilitar la discusión de los resultados, el compuesto racémico tetrasililado **81** y sus derivados se representarán gráficamente mediante la figura del enantiómero que dispone el grupo TIPDS a la derecha del plano definido por el anillo de β -lactama cuando se observa la molécula por su cara α , es decir, orientando el nitrógeno por debajo del plano molecular. Además, estas estructuras (ciclohexano-espiro- β -lactamas pentahidroxiladas) se numerarán de forma que los números localizadores más bajos correspondan a los carbonos que soportan dicho grupo protector.

columna (hexano/AcOEt, 12:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro-[3.5]nonan-2-ona (**81**) (437 mg, rto. 86%),¹³⁸ como un sólido blanco.

P.f.: 200-201 °C.

R_f = 0.48 (TLC, hexano/AcOEt, 5:1); 0.61 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (2H, dm, J = 7.6 Hz, Bz), 7.63 (1H, tm, J = 7.3 Hz, Bz), 7.49 (2H, ddm, J = 7.6, 7.3 Hz, Bz), 7.42-7.28 (5H, m, Ph), 5.36 (1H, *parte A sist. AB*, J = 10.2 Hz, OCH₂Ph), 5.11 (1H, *parte B sist. AB*, J = 10.2 Hz, OCH₂Ph), 4.71 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.6 Hz, H-10), 4.68 (1H, d, J = 3.9 Hz, H-5), 4.63 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.6 Hz, H-10'), 4.38 (1H, dd, J = 3.9, 1.0 Hz, H-6), 4.36 (1H, d, J = 3.2 Hz, H-9), 3.99 (1H, dd, J = 3.2, 1.0 Hz, H-8), 3.01 (1H, s, OH), 2.97 (1H, *parte A sist. AB*, J = 13.1 Hz, H-3), 2.92 (1H, *parte B sist. AB*, J = 13.1 Hz, H-3'), 1.15-0.94 (28H, m, TIPDS), 0.90 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.19 (3H, s, SiCH₃), 0.15 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.11 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 167.8, 164.3, 135.3, 133.7, 129.7, 129.1, 128.7, 128.4, 128.35, 128.2, 78.0, 76.6 (C-8), 75.3 (C-6), 74.8 (C-7), 70.6 (C-4), 69.2 (C-5), 68.2 (C-10), 67.4 (C-9), 34.8 (C-3), 26.3, 18.7, 17.8, 17.7, 17.4, 17.3, 17.25, 17.0, 16.9, 13.3, 13.0, 12.8, 12.4, 0.6, -3.3, -5.5.

IR (film): ν 3381, 3065, 3028, 2947, 2891, 2867, 1743, 1724 (hombro), 1603, 1584, 1464, 1411, 1387, 1367, 1317, 1278, 1253, 1167, 1111, 1000, 963, 919, 886, 835, 800, 754, 716, 695 cm⁻¹.

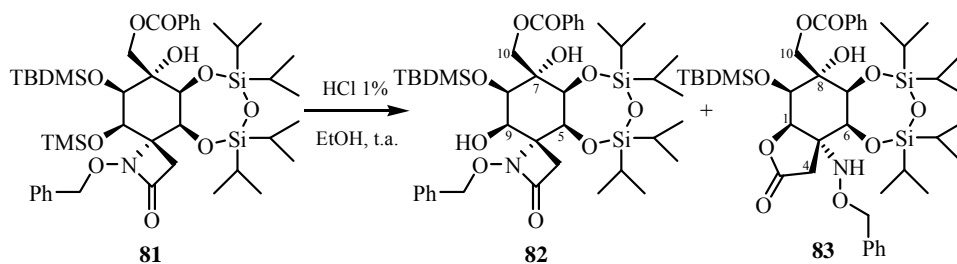
LRMS (API-ES⁺): m/z 1797 (2M+Na)⁺, 960 (M+73)⁺, 910 (M+Na)⁺, 888 (M+H)⁺.

A.E. (C₄₄H₇₃NO₁₀Si₄): Hallado: C, 59.54; H, 8.39; N, 1.74.

Calculado: C, 59.49; H, 8.28; N, 1.58.

¹³⁸ Cuando la mezcla de reacción no se calienta a 70 °C la conversión no es total. Después de tres días temperatura ambiente, se recupera el 33% del diol de partida **77a** inalterado y el rendimiento del derivado tetrasililado **81** disminuye al 57%.

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6,7,9-tetrahidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (82**)**



Se disolvió *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-9-(trimetilsililoxi)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**81**) (293 mg, 0.330 mmol, 1.0 eq.) en una disolución de HCl al 1% en EtOH (1.8 ml, 1% en peso, 0.495 mmol, 1.5 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se adicionó más HCl al 1% en EtOH (1.5 eq.). Después de otras 24 horas a temperatura ambiente,¹³⁹ se neutralizó el medio con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10% y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (3 x 3 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6,7,9-tetrahidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**82**) (250 mg, rto. 93%), como un sólido blanco de aspecto espumoso, y *rac*-(1*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-5-(benciloxiamino)-8-(benzoiloximetil)-9-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6,7,8-tri-

¹³⁹ En algunas ocasiones, para que la reacción se completara fue necesario añadir 0.5 eq. adicionales de HCl al 1% en EtOH.

hidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-3-ona (**83**) (15 mg, rto. 6%), como un sólido blanco.

P.f.: 87-89 °C.

R_f = 0.51 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1); 0.28 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (2H, dm, *J* = 7.1 Hz, Bz), 7.62 (1H, tm, *J* = 7.3 Hz, Bz), 7.48 (2H, ddm, *J* = 7.3, 7.1 Hz, Bz), 7.45-7.35 (5H, m, Ph), 5.07 (1H, parte A sist. AB, *J* = 11.4 Hz, OCH₂Ph), 4.99 (1H, parte B sist. AB, *J* = 11.4 Hz, OCH₂Ph), 4.67 (1H, parte A sist. AB, *J* = 11.6 Hz, H-10), 4.58 (1H, parte B sist. AB, *J* = 11.6 Hz, H-10'), 4.52 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, H-5), 4.35 (1H, dd, *J* = 4.0, 0.9 Hz, H-6), 4.03 (1H, dd, *J* = 3.4, 0.9 Hz, H-8), 3.86 (1H, dd, *J* = 5.0, 3.4 Hz, H-9), 2.98 (1H, parte A sist. AB, *J* = 14.1 Hz, H-3), 2.89 (1H, parte B sist. AB, *J* = 14.1 Hz, H-3'), 2.70 (1H, s, HO-C(7)), 1.62 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, HO-C(9)), 1.14-0.97 (28H, m, TIPDS), 0.87 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.4, 167.6, 136.2, 133.7, 129.6, 129.2, 128.9, 128.75, 128.7, 128.6, 78.5, 75.3 (C-6), 74.9 (C-8), 74.8 (C-7), 69.8 (C-4), 68.8 (C-5), 67.9 (C-10), 66.1 (C-9), 34.8 (C-3), 26.2, 18.5, 17.7, 17.65, 17.5, 17.3, 17.25, 17.2, 17.1, 17.0, 14.2, 14.0, 13.2, 13.0, -3.6, -5.5.

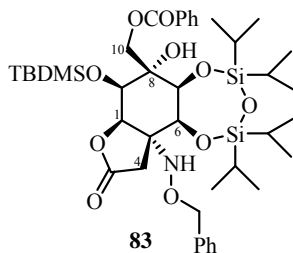
IR (film): ν 3577 (aguda), 3434 (ancha), 2942, 2894, 2862, 1749, 1725, 1461, 1385, 1364, 1313, 1273, 1158, 1107, 1067, 997, 952, 912, 883, 832, 796, 778 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 1653 (2M+Na)⁺, 1631 (2M+H)⁺, 838 (M+Na)⁺, 816 (M+H)⁺.

A.E. (C₄₁H₆₅NO₁₀Si₃): Hallado: C, 60.41; H, 8.16; N, 1.94.

Calculado: C, 60.33; H, 8.03; N, 1.72.

***rac*-(1*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-5-(Benciloxiamino)-8-(benzoiloximetil)-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-6,7,8-trihidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-2-oxabicciclo[4.3.0]nonan-3-ona (83)**



P.f.: 71-73 °C.

R_f = 0.64 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1); 0.36 (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (2H, dm, *J* = 7.2 Hz, Bz), 7.63 (1H, tm, *J* = 7.5 Hz, Bz), 7.48 (2H, ddm, *J* = 7.5, 7.2 Hz, Bz), 7.40-7.24 (5H, m, Ph), 5.82 (1H, s, NH), 4.98 (1H, d, *J* = 5.3 Hz, H-1), 4.93 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, H-6), 4.82 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 12.0 Hz, OCH₂Ph), 4.73 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 12.0 Hz, OCH₂Ph), 4.63 (2H, s, H-10 y H-10'), 4.47 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, H-7), 4.24 (1H, d, *J* = 5.3 Hz, H-9), 3.42 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 16.9 Hz, H-4), 2.71 (1H, s, OH), 1.85 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 16.9 Hz, H-4'), 1.20-0.95 (28H, m, TIPDS), 0.91 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.21 (3H, s, SiCH₃), 0.13 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176.1 (C-3), 167.3, 137.6, 133.7, 129.6, 129.1, 128.6, 128.3, 127.9, 127.7, 77.2 (C-1), 76.8, 75.6 (C-8), 73.5 (C-7), 71.6 (C-9), 67.9 (C-10), 67.8 (C-5), 67.5 (C-6), 36.1 (C-4), 25.9, 18.0, 17.65, 17.6, 17.5, 17.35, 17.3, 17.2, 17.1, 16.7, 13.9, 13.1, 12.7, 11.8, -4.2, -4.8.

IR (film): ν 3568 (hombro), 3397 (ancha), 2946, 2890, 2867, 1760, 1724, 1601, 1463, 1386, 1316, 1273, 1148, 1125, 1099, 1068, 997, 919, 883, 838, 778, 694 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 862 (M+2Na)⁺, 816 (M+H)⁺.

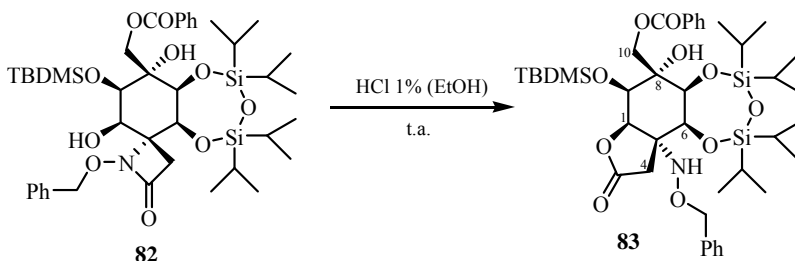
LRMS (EI): *m/z* 758 (M⁺-57, 7), 693 (1), 650 (1), 636 (2), 618 (1), 610 (1), 544

(1), 529 (1), 513 (2), 483 (3), 395 (2), 365 (5), 339 (17), 289 (6), 261 (8), 179 (9), 163 (4), 147 (5), 135 (6), 105 (100), 91 (76), 77 (8).

A.E. (C₄₁H₆₅NO₁₀Si₃): Hallado: C, 60.46; H, 8.22; N, 2.01.

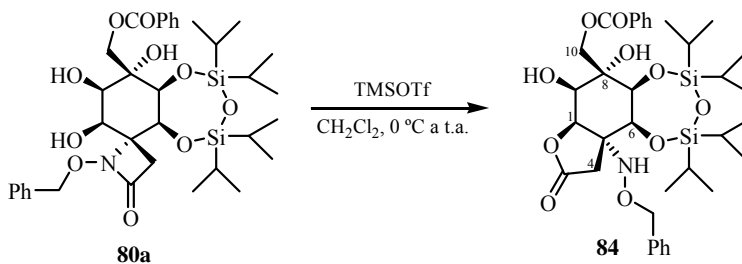
Calculado: C, 60.33; H, 8.03; N, 1.72.

Preparación de *rac*-(1*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-5-(Benciloxiamino)-8-(benzoiloximetil)-9-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6,7,8-trihidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-3-ona (83**)**



Se disolvió *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6,7,9-tetrahidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**82**) (40 mg, 0.049 mmol, 1.0 eq.) en una disolución de HCl al 1% en EtOH (0.25 ml, 1% en peso, 0.073 mmol, 1.5 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 días. Pasado este tiempo, se neutralizó el medio con una disolución tampón Na₂HPO₄ 0.1 M y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (3 x 3 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(1*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-5-(benciloxiamino)-8-(benzoiloximetil)-9-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6,7,8-trihidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-3-ona (**83**) (18 mg, rto. 45%) y la β-lactama de partida **82** (17 mg, 42%).

Preparación de *rac*-(1*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-5-(Benciloxiamino)-8-(benzoiloximetil)-9-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-3-ona (84**)**



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-5,6,7,8,9-pentahidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**80a**) (50 mg, 0.071 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (1.5 ml) se adicionó a 0°C triflato de trimetilsililo (16 µl, 0.086 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Pasado este tiempo, se neutralizó el medio con una disolución de tampón Na₂HPO₄ 0.1 M (2 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 2 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:1) obteniéndose *rac*-(1*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-5-(benciloxiamino)-8-(benzoiloximetil)-9-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-3-ona (**84**) (37 mg, rto. 74%), como un sólido blanco.

$R_f = 0.38$ (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (2H, dm, $J = 7.7$ Hz, Bz), 7.63 (1H, tm, $J = 7.5$ Hz, Bz), 7.48 (2H, ddm, $J = 7.7, 7.5$ Hz, Bz), 7.38-7.26 (5H, m, Ph), 5.72 (1H, s, NH), 4.97 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, H-6), 4.93 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-1), 4.87 (1H,

parte A sist. AB, $J = 11.9$ Hz, H-10), 4.81 (1H, parte A sist. AB, $J = 12.1$ Hz, OCH₂Ph), 4.73 (1H, parte B sist. AB, $J = 11.9$ Hz, OCH₂Ph), 4.73 (1H, parte B sist. AB, $J = 12.1$ Hz, H-10'), 4.56 (1H, dd, $J = 4.2, 1.1$ Hz, H-7), 4.20 (1H, ddd, $J = 8.9, 4.8, 1.1$ Hz, H-9), 3.76 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, HO-C(9)), 3.30 (1H, s, HO-C(8)), 3.05 (1H, parte A sist. AB, $J = 17.8$ Hz, H-4), 1.94 (1H, parte B sist. AB, $J = 17.8$ Hz, H-4'), 1.16-0.96 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 175.8 (C-3), 167.9, 137.3, 133.9, 129.8, 128.9, 128.6, 128.4, 128.1, 127.8, 78.0 (C-1), 76.9, 74.8 (C-8), 74.0 (C-7), 71.1 (C-9), 68.2 (C-10), 67.8 (C-5), 67.6 (C-6), 36.5 (C-4), 17.5, 17.45, 17.3, 17.25, 17.2, 17.1, 17.0, 13.9, 13.4, 13.0, 12.7.

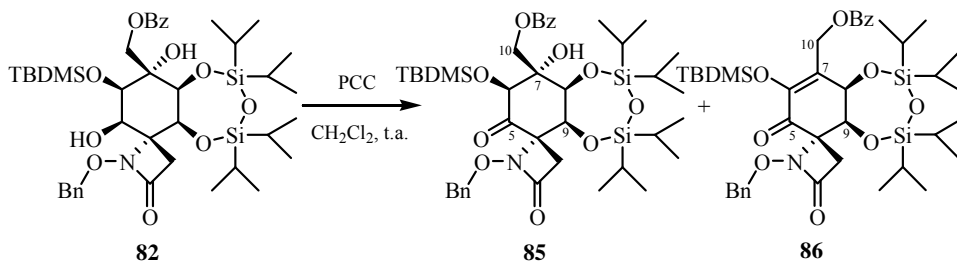
IR (film): ν 3462, 3062, 3028, 2946, 2868, 1765, 1725, 1601, 1583, 1494, 1464, 1453, 1385, 1314, 1273, 1145, 1098, 1068, 1000, 885, 755, 698 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1425 (2M+Na)⁺, 1403 (2M+H)⁺, 792 (M+4Na)⁺, 724 (M+Na)⁺, 702 (M+H)⁺.

A.E. (C₃₅H₅₁NO₁₀Si₂): Hallado: C, 60.06; H, 7.53; N, 2.31.

Calculado: C, 59.89; H, 7.32; N, 2.00.

Preparación de *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (85)



A una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,6,7,9-tetrahidroxi-5,6-*O*-

(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**82**) (78 mg, 0.096 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (1.2 ml) se adicionó PCC (30 mg, 0.144 mmol, 1.5 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Pasado este tiempo, se añadió un poco de *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1) obteniéndose *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (**85**) (74 mg, rto. 95%), como un sólido blanco, y *rac*-(4*S*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,9-dihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-6-eno-2,5-diona (**86**) (2 mg, rto. 3%), como otro sólido blanco.

P.f.: 163-164 °C.

R_f = 0.53 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (2H, dm, *J* = 7.1 Hz, Bz), 7.64 (1H, tm, *J* = 7.3 Hz, Bz), 7.49 (2H, ddm, *J* = 7.3, 7.1 Hz, Bz), 7.44-7.27 (5H, m, Ph), 5.17 (2H, s, OCH₂Ph), 4.85 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, H-9), 4.79 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, H-10), 4.57 (1H, dd, *J* = 4.2, 1.3 Hz, H-8), 4.56 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, H-10'), 4.12 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, H-6), 3.47 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.5 Hz, H-3), 2.95 (1H, s, OH), 2.69 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.5 Hz, H-3'), 1.18-0.94 (28H, m, TIPDS), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 203.1 (C-5), 167.3, 164.7 (C-2), 135.6, 133.8, 129.7, 128.9, 128.6, 128.2, 78.6, 77.6 (C-6), 75.0 (C-7), 74.6 (C-8), 72.5 (C-4), 68.5 (C-9), 66.6 (C-10), 39.9 (C-3), 25.6, 18.0, 17.7, 17.4, 17.35, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 13.9, 13.15, 13.1, 13.05, -4.7, -5.6.

IR (film): ν 3557 (aguda), 3398 (ancha), 2947, 2889, 2862, 1763, 1725 (ancha),

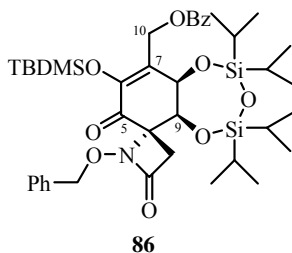
1602, 1588, 1461, 1411, 1385, 1322, 1266, 1150, 1119, 1067, 998, 950, 889, 872, 840, 778 cm^{-1} .

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1650 ($2M+Na$)⁺, 836 ($M+Na$)⁺, 814 ($M+H$)⁺.

A.E. ($C_{41}H_{63}NO_{10}Si_3$): Hallado: C, 60.59; H, 7.86; N, 1.95.

Calculado: C, 60.48; H, 7.80; N, 1.72.

***rac*-(4*S*,8*R*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsiloxi)-8,9-dihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-aza-espiro[3.5]non-6-eno-2,5-diona (**86**)**



R_f = 0.65 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (2H, dm, J = 7.1 Hz, Bz), 7.60 (1H, tm, J = 7.4 Hz, Bz), 7.45 (2H, ddm, J = 7.4, 7.1 Hz, Bz), 7.41-7.27 (5H, m, Ph), 5.48 (1H, parte A sist. AB, J = 13.1 Hz, H-10), 5.23 (1H, d, J = 3.9 Hz, H-8 o H-9), 5.08 (1H, parte A sist. AB, J = 10.8 Hz, OCH_2Ph), 5.02 (1H, parte B sist. AB, J = 10.8 Hz, OCH_2Ph), 4.83 (1H, parte B sist. AB, J = 13.1 Hz, H-10'), 4.55 (1H, d, J = 3.9 Hz, H-9 o H-8), 3.25 (1H, parte A sist. AB, J = 13.2 Hz, H-3), 2.55 (1H, parte B sist. AB, J = 13.2 Hz, H-3'), 1.08-0.99 (28H, m, TIPDS), 0.97 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 0.25 (3H, s, $SiCH_3$), 0.07 (3H, s, $SiCH_3$).

¹³C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 190.8, 165.9, 163.5, 146.5, 135.3, 133.4, 130.1, 130.0, 129.5, 129.45, 128.7, 128.6, 128.5, 128.45, 128.4, 78.9, 77.2, 70.4, 67.5, 59.8, 40.5, 25.8, 18.9, 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 13.9, 13.6, 13.1, 13.0, -3.8, -3.9.

IR (film): ν 2954, 2928, 2867, 1790, 1727, 1697, 1631, 1463, 1381, 1258, 1159, 1093, 1068, 1023, 907, 886, 795, 761 cm^{-1} .

LRMS (API-ES^+): m/z 1614 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 818 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 796 ($\text{M}+\text{H}^+$).

A.E. ($\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{NO}_9\text{Si}_3$): Hallado: C, 61.96; H, 7.91; N, 2.01.

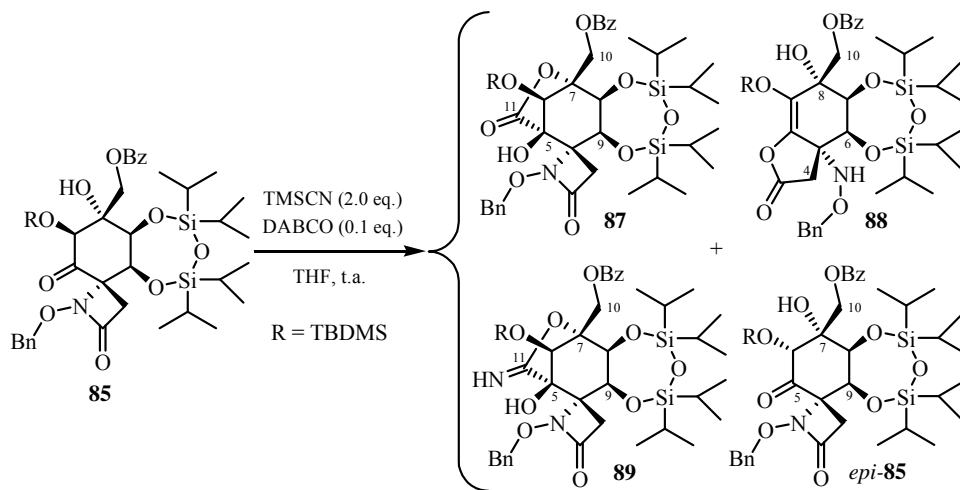
Calculado: C, 61.85; H, 7.72; N, 1.76.

5. SÍNTESIS DE CICLOHEXANO-ESPIRO- β -LACTAMAS, ESTRUCTURAS *E* (*CORE DE LA rac-TTX*). INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-4

5.1. INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-4 POR ADICIÓN DE CIANURO EN PRESENCIA DE BASE. PREPARACIÓN DE LA CARBOLACTONA 87

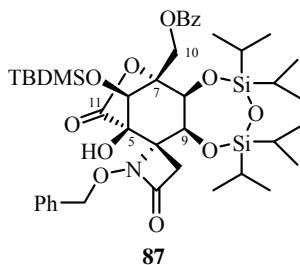
Reacción de *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (85) con TMSCN/DABCO

Procedimiento A



A una disolución de *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (**85**) (88 mg, 0.108 mmol, 1.0 eq.) y cianuro de trimetilsililo (29 μ l, 0.216 mmol, 2.0 eq.) en THF (1 ml) se adicionó a temperatura ambiente DABCO (1 mg, 0.011 mmol, 0.1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1) obteniéndose *rac*-(4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-5,7-carbolactona (**87**) (30 mg, rto. 33%), *rac*-(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-5-(benciloxiamino)-8-(benzoiloximetil)-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-6,7,8-trihidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-9-en-3-ona (**88**) (40 mg, rto. 45%), *rac*-(4*S*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (*epi*-**85**) (8 mg, rto. 9%) y *rac*-(4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-5,7-iminocarbolactona (**89**) (7 mg, rto. 8%), todos como sólidos blancos.

***rac*-(4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butil-dimetilsililoxi)-5,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-5,7-carbolactona (**87**)¹⁴⁰**



P.f.: 115-116 °C.

R_f = 0.30 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (2H, dm, *J* = 7.1 Hz, Bz), 7.61 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, Bz), 7.47 (2H, dd, *J* = 7.3, 7.1 Hz, Bz), 7.43-7.25 (5H, m, Ph), 5.16 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.8 Hz, OCH₂Ph), 5.08 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.8 Hz, OCH₂Ph), 4.69 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 12.4 Hz, H-10), 4.67 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, H-9), 4.57 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 12.4 Hz, H-10'), 4.56 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, H-8), 4.49 (1H, s ancho, H-6), 3.31 (1H, s ancho, OH), 3.14 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.4 Hz, H-3), 3.03 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.4 Hz, H-3'), 1.16-0.80 (28H, m, TIPDS), 0.90 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.16 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃):¹⁴¹ δ 170.0*, 165.7, 133.5, 129.7, 129.6, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 82.5, 78.7, 78.4, 76.0 (C-6), 71.1 (C-9), 67.5 (C-8), 63.0 (C-10), 36.7 (C-3), 25.7, 18.2, 17.5, 17.35, 17.3, 17.2, 16.95, 16.9, 16.8, 13.7, 13.2, 12.6, 11.7, 1.3, 0.7.

IR (film): ν 3435, 3062, 3032, 2962, 2925, 2867, 1769, 1729, 1663, 1601, 1465, 1387,

¹⁴⁰ Los datos de difracción de rayos X del compuesto **87** están recogidos en el *Anexo A*.

¹⁴¹ Los desplazamientos químicos del carbono marcado con un asterisco*, que no aparecen en el espectro de ¹³C-RMN, se propone teniendo en cuenta las correlaciones de HMBC observadas para los protones H-3 y H-3' con un carbono situado a ~170.0 ppm (C-2)

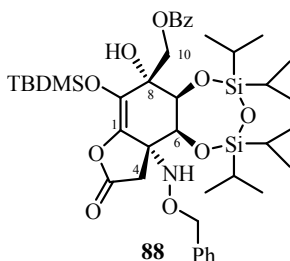
1313, 1262, 1099, 1015, 885, 801, 736, 696 cm^{-1} .

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1705 ($2M+Na$)⁺, 864 ($M+Na$)⁺, 842 ($M+H$)⁺, 841 (M)⁺.

A.E. ($C_{42}H_{63}NO_{11}Si_3$): Hallado: C, 59.83; H, 7.83; N, 1.96.

Calculado: C, 59.90; H, 7.54; N, 1.66.

***rac*-(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-5-(Benciloxiamino)-8-(benzoiloximetil)-9-(*terc*-butil-dimetilsiloxi)-6,7,8-trihidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropilidisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-9-en-3-ona (**88**)**



P.f.: 161-162 °C.

R_f = 0.36 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.80 (1H, s ancho, NH), 8.00 (2H, dm, $J = 7.8$ Hz, Bz), 7.57 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, Bz), 7.43 (2H, dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, Bz), 7.39-7.22 (5H, m, Ph), 5.09 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.0$ Hz, H-10), 4.99 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-6), 4.91 (2H, s, OCH_2Ph), 4.59 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.0$ Hz, H-10'), 4.35 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-7), 3.79 (1H, s ancho, OH), 3.43 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 15.0$ Hz, H-4), 3.17 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 15.0$ Hz, H-4'), 1.17-0.98 (28H, m, TIPDS), 0.89 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 0.16 (3H, s, $SiCH_3$), 0.00 (3H, s, $SiCH_3$).

¹³C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.6, 165.6, 144.7 (C-1), 135.4, 133.3, 129.8, 129.5, 129.2, 128.9, 128.5 (C-9), 128.3, 78.8, 78.4 (C-8), 77.3 (C-5), 74.4 (C-7), 71.2 (C-6), 66.6 (C-10), 35.0 (C-4), 25.9, 18.7, 17.8, 17.4, 17.35, 17.3, 17.25, 17.2, 17.0, 13.9, 13.2, 13.1, 12.9, -3.7, -3.9.

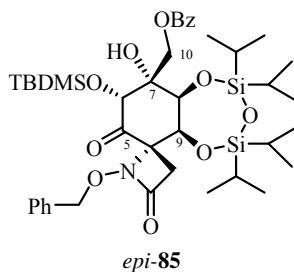
IR (film): ν 3340, 2942, 2900, 2862, 1778, 1725, 1692 (ancha), 1628 (débil), 1461, 1367, 1270, 1150, 1111, 1072, 999, 883, 844, 789 cm^{-1} .

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1650 ($2M+Na$)⁺, 836 ($M+Na$)⁺, 814 ($M+H$)⁺.

A.E. ($C_{41}H_{63}NO_{10}Si_3$): Hallado: C, 60.62; H, 7.98; N, 2.01.

Calculado: C, 60.48; H, 7.80; N, 1.72.

***rac*-(4*S*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (*epi*-85)**



P.f.: 158-160 °C.

R_f = 0.63 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Bz), 7.61 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, Bz), 7.46 (2H, dd, $J = 7.4, 7.2$ Hz, Bz), 7.43-7.27 (5H, m, Ph), 5.17 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, OCH₂Ph), 5.14 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, OCH₂Ph), 4.98 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.9$ Hz, H-10), 4.87 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 3.5$ Hz, H-9), 4.83 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 3.5$ Hz, H-8), 4.69 (1H, s, H-6), 4.27 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.9$ Hz, H-10'), 3.30 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.8$ Hz, H-3), 2.71 (1H, s, OH), 2.35 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.8$ Hz, H-3'), 1.20-0.80 (28H, m, TIPDS), 0.98 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.23 (3H, s, SiCH₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 201.5 (C-5), 166.9, 162.5 (C-2), 135.3, 133.5,

129.5, 129.4, 128.9, 128.5, 128.4, 128.3, 78.85, 78.8 (C-7), 75.1 (C-6), 73.3 (C-4), 70.9 (C-8), 69.1 (C-9), 64.5 (C-10), 38.5 (C-3), 25.8, 18.7, 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.1, 17.0, 16.9, 16.8, 14.3, 13.8, 13.3, 13.0, -4.4, -5.8.

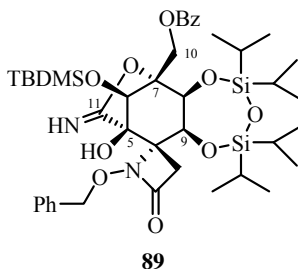
IR (KBr): ν 3436, 2949, 2886, 2867, 1775, 1727, 1628, 1463, 1386, 1369, 1270, 1148, 1111, 1066, 1009, 898, 886, 835, 781, 703 cm^{-1} .

LRMS (API-ES⁺): m/z 836 (M+Na)⁺, 814 (M+H)⁺.

A.E. (C₄₁H₆₃NO₁₀Si₃): Hallado: C, 60.59; H, 8.02; N, 2.04.

Calculado: C, 60.48; H, 7.80; N, 1.72.

***rac*-(4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)-5,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-5,7-iminocarbollactona (89)**



89

R_f = 0.55 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (2H, dm, J = 7.2 Hz, Bz), 7.60 (1H, tm, J = 7.4 Hz, Bz), 7.45 (2H, dd, J = 7.4, 7.2 Hz, Bz), 7.42-7.27 (5H, m, Ph), 5.20 (1H, *parte A sist. AB*, J = 10.2 Hz, OCH₂Ph), 5.08 (1H, *parte B sist. AB*, J = 10.2 Hz, OCH₂Ph), 5.01 (1H, m, NH), 4.97 (1H, d, J = 4.6 Hz, H-9), 4.80 (1H, *parte A sist. AB*, J = 12.5 Hz, H-10), 4.53 (1H, d, J = 4.6 Hz, H-8), 4.37 (1H, *parte B sist. AB*, J = 12.5 Hz, H-10'), 4.36 (1H, s, H-6), 3.16 (1H, s, OH), 3.03 (1H, *parte A sist. AB*, J = 12.9 Hz, H-3), 2.77 (1H, *parte B sist. AB*, J = 12.9 Hz, H-3'), 1.15-0.98 (16H, m, TIPDS), 0.95 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.90-0.75 (12H, m, TIPDS), 0.17 (3H, s,

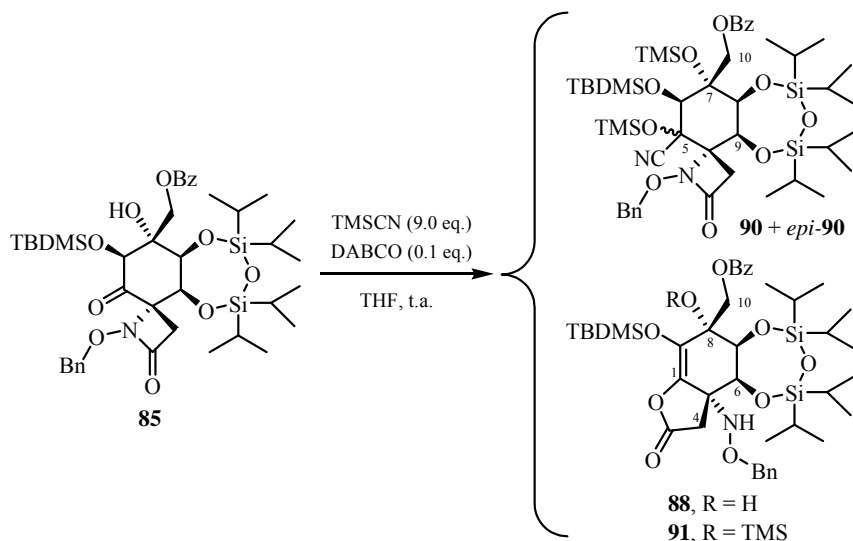
SiCH₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 165.6, 165.4, 134.9, 133.5, 129.5, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 86.3, 78.7, 77.2, 74.0, 69.6, 68.0, 67.8, 62.8, 36.0, 25.6, 18.3, 17.4, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 16.7, 14.1, 13.6, 12.9, 12.8, 0.1.

IR (KBr): ν 3436, 2965, 2925, 2886, 2854, 1744, 1729, 1704, 1628 (intensa), 1460, 1375, 1307, 1261, 1136, 1068, 1045, 1024 (ancha), 1011, 781, 710 cm⁻¹.

LRMS (API-ES⁺): m/z 865 (M+Na)⁺, 842 (M+H)⁺, 814 (M-27)⁺.

Procedimiento B

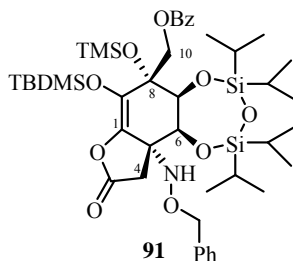


A una disolución de *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (**85**) (80 mg, 0.098 mmol, 1.0 eq.) y cianuro de trimetilsililo (121 μl, 0.884 mmol, 2.0 eq.) en THF (1 ml) se adicionó a temperatura ambiente DABCO (1 mg, 0.010 mmol, 0.1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se

sist. AB, $J = 11.0$ Hz, OCH_2Ph , *epi-90*), 4.99 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.4$ Hz, OCH_2Ph , **90**), 4.88 (2H, m, *epi-90*), 4.80-4.58 (3H, m, **90** y/o *epi-90*), 4.58-4.43 (3H, m, **90** y/o *epi-90*), 4.42-4.25 (2H, m, *epi-90*), 3.15-2.96 (2H, m, **90**), 2.36-2.19 (2H, m, *epi-90*), 1.19-0.94 (28H (**90**) + 28H (*epi-90*), m, TIPDS, **90** y *epi-90*), 0.89 (9H (**90**) + 9H (*epi-90*), s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, **90** y *epi-90*), 0.31 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, **90**), 0.28 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, *epi-90*), 0.15 (3H, s, SiCH_3 , *epi-90*), 0.13 (3H, s, SiCH_3 , **90**), 0.11 (3H, s, SiCH_3 , *epi-90*), 0.07 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, **90**), 0.05 (3H, s, SiCH_3 , **90**), 0.00 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, *epi-90*).

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 1057 ($\text{M}+73$)⁺, 985 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 913 ($\text{M}-73$)⁺, 886 ($\text{M}-99$)⁺.

***rac*-(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-5-(Benciloxiamino)-8-(benzoiloximetil)-9-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)-6,7-dihidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-8-(trimetilsililoxi)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-9-en-3-ona (**91**)**

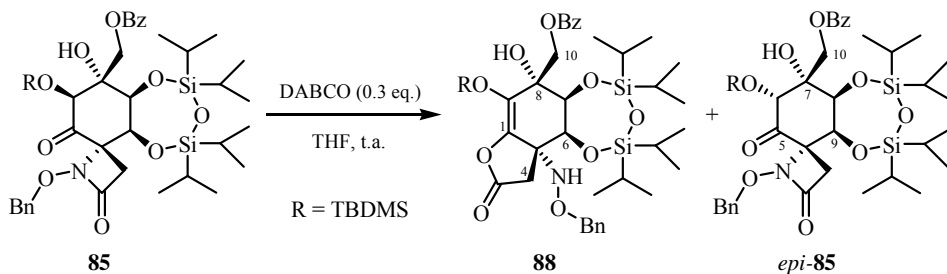


$R_f = 0.63$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.45 (1H, s ancho, NH), 8.03 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Bz), 7.58 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, Bz), 7.44 (2H, dd, $J = 7.3, 7.2$ Hz, Bz), 7.40-7.27 (5H, m, Ph), 5.22 (1H, s ancho, H-6 o H-7), 4.93 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.4$ Hz, H-10), 4.90 (2H, s, OCH_2Ph), 4.69 (1H, s ancho, H-7 o H-6), 4.42 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.4$ Hz, H-10'), 3.37 (2H, m, H-4 y H-4'), 1.20-0.80 (28H, m, TIPDS), 0.91 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.23 (3H, s, SiCH_3), 0.07 (3H, s, SiCH_3), 0.05 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

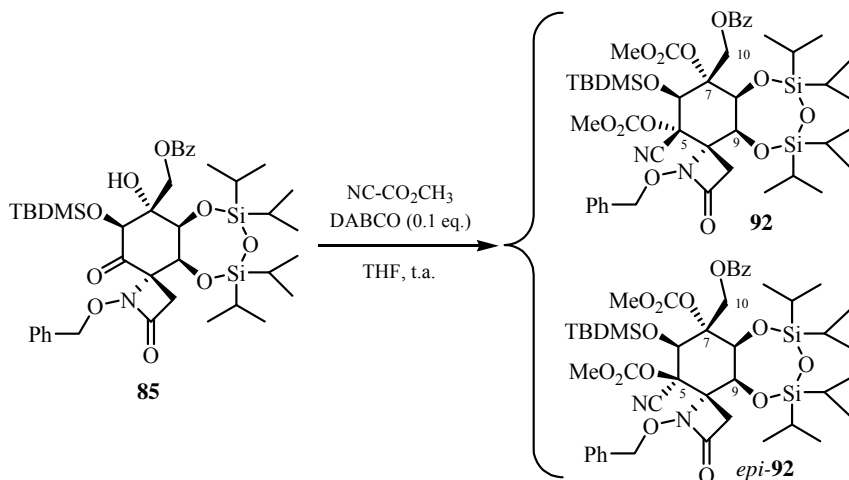
LRMS (*API-ES*⁺): m/z 958 ($\text{M}+73$)⁺, 909 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 886 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Reacción de *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (**85**) con DABCO cat.



A una disolución de *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (**85**) (11 mg, 0.014 mmol, 1.0 eq.) en THF (0.5 ml) se adicionó a temperatura ambiente DABCO (0.1 ml, disol. 0.04 M en THF, 0.004 mmol, 0.1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1) obteniéndose *rac*-(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-5-(benciloxiamino)-8-(benzoiloximetil)-9-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6,7,8-trihidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-9-en-3-ona (**88**) (7 mg, rto. 64%) y *rac*-(4*S*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (*epi*-**85**) (3 mg, rto. 27%).

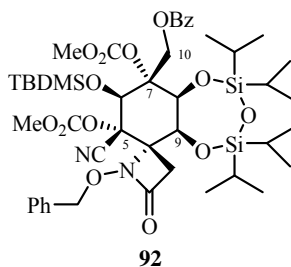
Reacción de *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (85**) con NC-CO₂Me/DABCO**



A una disolución de *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (**85**) (85 mg, 0.104 mmol, 1.0 eq.) y cianoformiato de metilo (100 μ l, 1.248 mmol, 12.0 eq.) en THF (1 ml) se adicionó a temperatura ambiente DABCO (3 mg, 0.026 mmol, 0.25 eq.). Después de 15 horas a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trituró con AcOEt, se filtró a través de *Celita* y a continuación, se evaporó a presión reducida el disolvente de la disolución. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(metoxicarboniloxi)-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**92**) (29 mg, rto. 29%) y su epímero *rac*-(4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis-

(metoxicarboniloxi)-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (*epi*-**92**) (5 mg, rto. 5%), como dos sólidos blancos.

***rac*-(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(metoxicarboniloxi)-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**92**)**



$R_f = 0.41$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (2H, dm, $J = 7.1$ Hz, Bz), 7.61 (1H, tm, $J = 7.4$ Hz, Bz), 7.53-7.41 (4H, m, Bz y Ph), 7.41-7.28 (3H, m, Ph), 5.56 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, H-6), 5.14 (1H, dd, $J = 4.0, 1.3$ Hz, H-8), 5.08 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.0$ Hz, H-10), 5.05 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.1$ Hz, OCH_2Ph), 5.00 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.1$ Hz, OCH_2Ph), 4.88 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, H-9), 4.83 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.0$ Hz, H-10'), 3.90 (3H, s, OCH_3), 3.62 (3H, s, OCH_3), 3.45 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.8$ Hz, H-3), 3.05 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.8$ Hz, H-3'), 1.16-0.88 (28H, m, TIPDS), 0.95 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.40 (3H, s, SiCH_3), 0.23 (3H, s, SiCH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 167.0, 165.4, 152.9, 152.7, 135.3, 133.5, 129.4, 129.2, 128.9, 128.6, 128.3, 128.2, 115.1 (CN), 83.6 (C-7), 81.9 (C-5), 78.7, 71.0 (C-8), 68.7 (C-6), 66.5 (C-4), 65.2 (C-9), 61.9 (C-10), 55.8, 55.1, 38.8 (C-3), 26.4, 18.6, 17.6, 17.4, 17.3, 17.1, 17.0, 16.9, 16.8, 16.7, 13.5, 13.3, 13.1, 13.0, -3.3, -4.0.

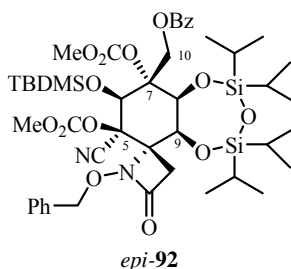
IR (KBr): ν 2946, 2889, 2862, 2338, 1794, 1776, 1751, 1729, 1633, 1465, 1440, 1394, 1378, 1293, 1263, 1158, 1121, 1089, 1044, 995, 977, 922, 889, 840, 785, 712 cm^{-1} .

LRMS (API-ES⁺): m/z 1936 (2M+Na)⁺, 1915 (2M+H)⁺, 1029 (M+73)⁺, 957 (M+H)⁺.

A.E. (C₄₆H₆₈N₂O₁₄Si₃): Hallado: C, 57.86; H, 7.33; N, 3.21.

Calculado: C, 57.71; H, 7.16; N, 2.93.

***rac*-(4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(metoxicarboniloxi)-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (*epi*-92)**

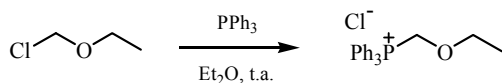


$R_f = 0.49$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, Bz), 7.61 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, Bz), 7.52-7.42 (2H, m, Ph), 7.48 (2H, dd, $J = 7.8, 7.6$ Hz, Bz), 7.40-7.27 (3H, m, Ph), 5.72 (1H, s, H-6), 5.16 (2H, s, OCH₂Ph), 5.05 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.7$ Hz, H-10), 5.01 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, H-8), 4.95 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, H-9), 4.90 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.7$ Hz, H-10'), 3.89 (3H, s, OCH₃), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.30 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.4$ Hz, H-3), 3.06 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.4$ Hz, H-3'), 1.20-0.80 (28H, m, TIPDS), 0.98 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.22 (3H, s, SiCH₃), 0.10 (3H, s, SiCH₃).

LRMS (API-ES⁺): m/z 1935 (2M+Na)⁺, 979 (M+Na)⁺, 957 (M+H)⁺, 899 (M-57)⁺.

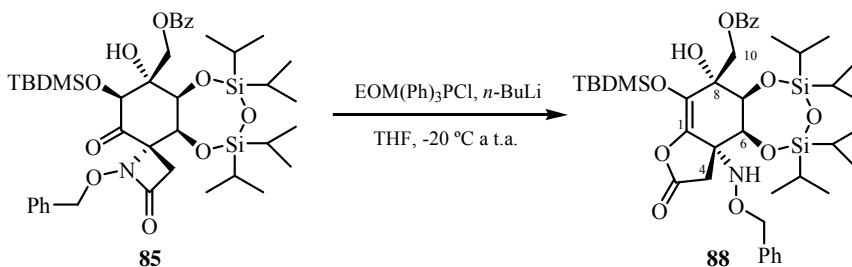
Preparación del Cloruro de (Etoximetil)trifenilfosfonio¹⁴³



A una disolución de trifenilfosfina (8.32 g, 31.73 mmol, 1.0 eq.) en Et₂O (22 ml) se adicionó a 0 °C clorometil etil éter (2.94 ml, 31.73 mmol, 1.0 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado este tiempo, la suspensión se filtró a vacío obteniéndose, como un sólido blanco que se lavó con Et₂O (2 x 10 ml), el cloruro de (etoximetil)trifenilfosfonio (5.94 g, rto. 52%). Antes de ser utilizada, la sal de fosfonio se secó a vacío en un desecador con P₂O₅ durante una noche.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.60 (15H, m, 3 x Ph), 5.80 (2H, d, ²J_{H,P} = 4.0 Hz, PCH₂O), 3.94 (2H, c, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

Ensayo de Reacción de Wittig de la Cetona 85 con un Fosforano No Estabilizado



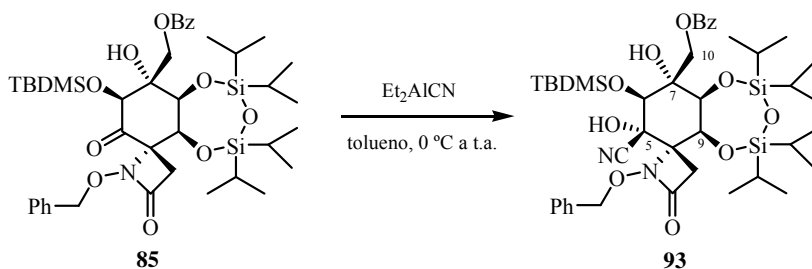
A una suspensión del cloruro de (etoximetil)trifenilfosfonio (13 mg, 0.037 mmol, 1.0 eq.) en THF (0.2 ml) se adicionó lentamente, a -20 °C, *n*-BuLi (23 μl,

¹⁴³ (a) Yamamoto, Y.; Kanda, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3436-3438. (b) Barrett, A.G.M.; Barton, D.H.R.; Russell, R.A.; Widdowson, D.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 631-643.

disol. 1.6 M en hexano, 0.037 mmol, 1.0 eq.) y la disolución resultante, de color naranja, se agitó a esta temperatura durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, una disolución de *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (**85**) (30 mg, 0.037 mmol, 1.0 eq.) en THF (0.2 ml). Después de 30 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se vertió en agua helada (2 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 2 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexane/AcOEt, 10:1) obteniéndose *rac*-(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-5-(benciloxiamino)-8-(benzoiloximetil)-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-6,7,8-trihidroxi-6,7-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-9-en-3-ona (**88**) (13 mg, rto. 43%), como un sólido blanco, y la cetona de partida **85** (11 mg, 37%).

5.2. INTRODUCCIÓN DEL CARBONO C-4 POR ADICIÓN DE CIANURO EN AUSENCIA DE BASE. PREPARACIÓN DE LA CIANHIDRINA **93** (CORE DE *rac*-TTX)

Preparación de *rac*-(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-ciano-5,7,8,9-tetrahidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**93**)¹⁴⁴



¹⁴⁴ Los datos de difracción de rayos X del compuesto **93** están recogidos en el Anexo A.

A una disolución de *rac*-(4*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,5-diona (**85**) (92 mg, 0.113 mmol, 1.0 eq.) en tolueno (1 ml) se adicionó a 0 °C cianuro de dietilaluminio (0.17 ml, disol. 1.0 M en tolueno, 0.170 mmol, 1.5 eq.). Después de 24 horas a temperatura ambiente, se añadió una mezcla [1:1] de una disolución acuosa al 10% de tartrato sódico potásico (2 ml) y AcOEt (2 ml), y se agitó durante 5 min. A continuación, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 4 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose *rac*-(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-ciano-5,7,8,9-tetrahidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2-ona (**93**) (88 mg, rto. 93%)¹⁴⁵ como un sólido blanco.

P.f.: 160-162 °C.

R_f = 0.38 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (2H, dm, *J* = 7.9 Hz, Bz), 7.66 (1H, tm, *J* = 7.4 Hz, Bz), 7.51 (2H, ddm, *J* = 7.9, 7.4 Hz, Bz), 7.45-7.40 (2H, m, Ph), 7.37-7.29 (3H, m, Ph), 5.33 (1H, s ancho, HO-C(5)), 5.16 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.8 Hz, OCH₂Ph), 5.11 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.8 Hz, OCH₂Ph), 4.91 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, H-9), 4.75 (1H, s ancho, HO-C(7)), 4.71 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 12.2 Hz, H-10), 4.67 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 12.2 Hz, H-10'), 4.52 (1H, dd, *J* = 4.0, 1.1 Hz, H-8), 4.27 (1H, d, *J* = 1.1 Hz, H-6), 3.31 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.7 Hz, H-3), 2.87 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.7 Hz, H-3'), 1.12-1.01 (28H, m, TIPDS), 0.96 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.33 (3H, s, SiCH₃), 0.28 (3H, s, SiCH₃).

¹⁴⁵ En algunas ocasiones, cuando el Et₂AlCN no procedía de un lote comercial recién abierto, fue necesario utilizar 2.0 eq. de éste para que la reacción se completara, el rendimiento de **93** disminuyó al 83% y se aisló el producto de desprotección del grupo benzoato de C-10, **94** (rto. 10%).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 168.7, 167.3 (C-2), 135.7, 134.3, 129.9, 128.8, 128.4, 128.3, 118.1 (CN), 79.3 (C-5), 78.5, 77.3 (C-7), 75.4 (C-8), 74.0 (C-6), 67.9 (C-4), 67.8 (C-10), 64.8 (C-9), 38.5 (C-3), 26.5, 18.8, 17.7, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 16.8, 13.8, 13.05, 13.0, -3.8, -4.2.

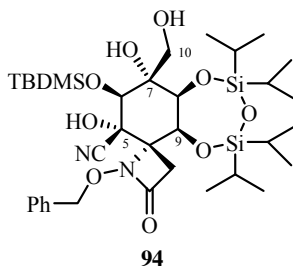
IR (film): ν 3333, 2947, 2891, 2866, 2349, 1759, 1727, 1602, 1462, 1453, 1264, 1155, 1113, 1068, 1000, 888, 838, 779 cm^{-1} .

LRMS (API-ES^+): m/z 1703 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 863 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 841 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

A.E. ($\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Si}_3$): Hallado: C, 60.12; H, 7.98; N, 3.61.

Calculado: C, 59.97; H, 7.67; N, 3.33.

Producto de Desprotección del Benzoato 93: *rac*-(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-ciano-5,7,8,9-tetrahidroxi-7-hidroximetil-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (94)



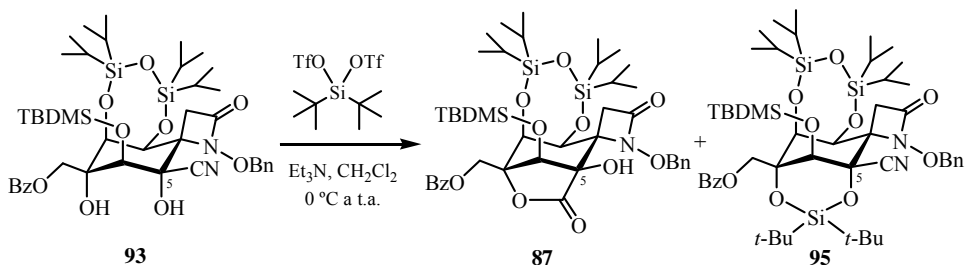
$R_f = 0.16$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49-7.30 (5H, m, Ph), 5.18 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.0$ Hz, OCH_2Ph), 5.12 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.86 (1H, s ancho, HO-C(5)), 4.83 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, H-9), 4.36 (1H, dd, $J = 4.1, 0.9$ Hz, H-8), 4.14 (1H, d, $J = 0.9$ Hz, H-6), 4.06 (1H, s ancho, HO-C(7)), 3.98 (1H, dd, $J = 10.2, 5.2$ Hz, H-10), 3.66 (1H, dd, $J = 10.2, 3.5$ Hz, H-10'), 3.30 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.8$ Hz, H-3), 2.86 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.8$ Hz, H-3'),

2.11 (1H, m, HO-C(10)), 1.15-0.98 (28H, m, TIPDS), 0.93 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.29 (3H, s, SiCH₃), 0.22 (3H, s, SiCH₃).

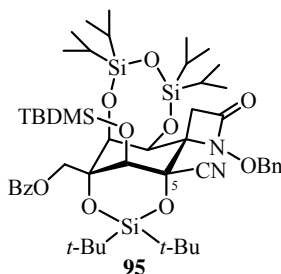
LRMS (API-ES⁺): *m/z* 1497 (2M+Na+H)⁺, 759 (M+Na)⁺, 737 (M+H)⁺.

Transformación de la Cianhidrina **93** en la Carbolactona **87**



A una disolución de *rac*-(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-ciano-5,7,8,9-tetrahidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**93**) (50 mg, 0.060 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0° C, se añadió trietilamina (20 µl, 0.143 mmol, 2.4 eq.) y bis(trifluorometanosulfonato) de di-*tert*-butilsililo (22 µl, 0.065 mmol, 1.1 eq.). Después de 17 horas a temperatura ambiente, se añadió una disolución tampón Na₂HPO₄ 0.1 M (3 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-5,7-carbolactona (**87**) (30 mg, rto. 33%) y *rac*-(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,7-*O*-(di-*tert*-butilsiloxano)-5-ciano-5,7,8,9-tetrahidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**95**) (17 mg, rto. 29%)

***rac*-(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildi-
metilsiloxi)-5,7-*O*-(di-*terc*-butilsiloxano)-5-ciano-5,7,8,9-tetrahidroxi-8,-
9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (95)**



$R_f = 0.59$ (TLC, hexano/AcOEt, 4:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.05-8.02 (2H, m, Bz), 7.62-7.59 (1H, m, Bz), 7.49-7.43 (2H, m, Bz), 7.39-7.29 (5H, m, Ph), 5.28 (1H, s, $J = 4.8$ Hz, H-9), 5.17 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, OCH_2Ph), 5.06 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, OCH_2Ph), 4.88 (1H, s ancho, H-6), 4.76 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.6$ Hz, H-10), 4.64 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.6$ Hz, H-10'), 4.52 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-8), 3.26 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.6$ Hz, H-3), 2.88 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.6$ Hz, H-3'), 1.16-0.94 (55H, m, TIPDS y 3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.36 (3H, s, SiCH_3), 0.28 (3H, s, SiCH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 167.2, 166.5, 135.5, 133.3, 129.8, 129.5, 128.4, 128.2, 128.1, 124.8, 118.1 (CN), 79.9, 78.5, 77.5, 77.2, 74.6, 73.4, 68.0, 66.6, 64.6, 39.0, 29.7, 28.5, 27.7, 27.6, 27.5, 26.8, 26.7, 26.3, 22.1, 21.4, 20.5, 20.4, 20.2, 18.7, 17.8, 17.4, 17.3, 17.25, 17.2, 17.15, 17.1, 16.9, 14.9, 14.2, 13.2, 12.6, 12.2, 1.0.

LRMS (API-ES⁺): m/z 1004 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 981 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

ANEXO A

DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X

ANEXO A: DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X¹

A.1. Difracción de Rayos X de 1-Benciloxi-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**6c**)

Preparación de la muestra.

La espiro- β -lactama **6c** se recrystalizó en Et₂O (0.6 ml, disol. 65 mM, 39 μ mol) por difusión de hexano a temperatura ambiente (7 días).

El cristal fue montado en un difractor *Enraf-Nonius CAD4*. La radiación utilizada fue MoK α , usándose un monocromador de grafito. El método de medida fue $\omega/2\Theta$ -scan. El programa utilizado para la evaluación fue *WINGX*, las intensidades fueron corregidas del factor de Lorente-polarización. La estructura fue resuelta por métodos directos utilizando el programa *SHELXS-97* y refinada por el método de mínimos cuadrados, utilizando la matriz completa y el programa *SHELXL-97*.

Resultados.

Tabla A.1. Datos del cristal.

Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃
Peso molecular	255.26
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrómico, Pcab
Dimensiones celda unidad	a = 8.358(7) Å b = 11.388(2) Å c = 28.213(7) Å

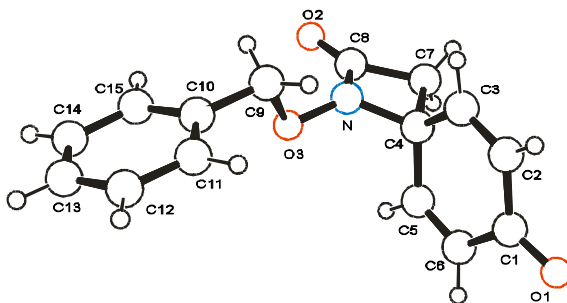
¹ Los espectros de difracción de rayos X y la resolución de las correspondientes estructuras de las espiro- β -lactamas **6c**, (-)-**6d**, **8**, **34**, **55b**, **57** y **87** fueron realizadas por el Dr. Xavier Solans en el Departamento de Cristalografía, Mineralogía y Depósitos Minerales de la Universidad de Barcelona. Por otra parte, la determinación estructural por difracción de rayos X de la cianhidrina **93** fue realizada por los Drs. Lluís Solá y Jordi Benet-Buchholz en la Unidad de Investigación de Polimorfismo del Instituto Catalán de Investigación Química de Tarragona.

Volumen	2685(2) Å ³
Z, Densidad calculada	8, 1.263 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.089 mm ⁻¹
F(000)	1072

Tabla A.2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$). U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U_{ij} .

	x	y	z	U(eq)
O(1)	2372(3)	-2592(2)	6076(1)	78(1)
O(2)	2258(3)	3560(2)	5207(1)	82(1)
O(3)	1875(2)	2496(2)	6186(1)	52(1)
C(8)	2467(4)	2563(3)	5332(1)	56(1)
C(1)	2405(4)	-1553(3)	5966(1)	53(1)
C(2)	3914(5)	-896(4)	5948(1)	57(1)
C(3)	3989(4)	189(3)	5793(1)	52(1)
C(4)	2584(4)	821(2)	5609(1)	46(1)
C(5)	1049(4)	180(4)	5679(1)	53(1)
C(6)	967(5)	-902(4)	5838(1)	57(1)
C(7)	2786(5)	1370(3)	5104(1)	58(1)
N	2499(3)	2063(2)	5766(1)	53(1)
C(9)	3158(5)	2886(6)	6497(2)	82(2)
C(10)	2379(4)	3388(3)	6925(1)	58(1)
C(11)	2424(5)	2786(4)	7342(2)	97(1)
C(12)	1723(9)	3243(6)	7740(2)	146(3)
C(13)	975(9)	4264(8)	7720(3)	173(4)
C(14)	874(9)	4870(6)	7318(3)	146(3)
C(15)	1614(5)	4439(4)	6912(2)	94(1)

Figura A.1. Representación de la estructura molecular de la espiro-β-lactama **6c**.



A.2. Difracción de Rayos X de (-)-(S)-1-(1-Feniletoksi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona ((-)-6d)

Preparación de la muestra.

La espiro- β -lactama (-)-**6d**, obtenida como un aceite ligeramente amarillo, cristalizó después de 30 días a 4 °C formando unos cristales de color ámbar.

El cristal fue montado en un difractor *MarResearch MAR345* con detector *Image plate*. La radiación utilizada fue $\text{MoK}\alpha$, usándose un monocromador de grafito. El método de medida fue ϕ -scan. El programa utilizado para la evaluación fue *WINGX*, las intensidades fueron corregidas del factor de Lorente-polarización. La estructura fue resuelta por métodos directos utilizando el programa *SHELXS-97* y refinada por el método de mínimos cuadrados, utilizando la matriz completa y el programa *SHELXL-97*.

Resultados.

Tabla A.3. Datos del cristal.

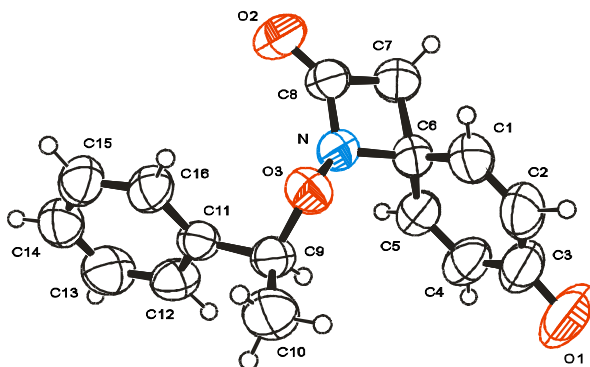
Fórmula empírica	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
Peso molecular	269.29
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/a$
Dimensiones celda unidad	a = 9.098(5) Å b = 7.075(4) Å c = 11.768(4) Å $\beta = 105.03(2)^\circ$
Volumen	731.6(6) Å ³
Z, Densidad calculada	2, 1.222 Mg/m ³
Coefficiente de absorción μ	0.085 mm ⁻¹
F(000)	284
Tamaño del cristal	0.3 x 0.2 x 0.2 mm ³
Rango θ para la colección de datos	3.28 a 29.98°
Reflexiones recogidas	7025
Reflexiones independientes	3683 [R(int) = 0.0415]
Calidad de ajuste F^2	1.068

Índices R final [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0520$, $wR2 = 0.1163$
 Índices R (todos los datos) $R1 = 0.0637$, $wR2 = 0.1252$

Tabla A.4. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U_{ij} .

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	3088 (3)	2500 (5)	5000 (2)	152 (1)
O(2)	6129 (2)	2810 (3)	-270 (1)	98 (1)
O(3)	7306 (1)	2830 (2)	2434 (1)	71 (1)
N	5915 (2)	3247 (2)	1664 (1)	67 (1)
C(1)	4275 (3)	1125 (4)	2474 (2)	88 (1)
C(2)	3839 (3)	982 (5)	3466 (3)	103 (1)
C(3)	3442 (3)	2632 (5)	4059 (2)	99 (1)
C(4)	3504 (3)	4459 (5)	3513 (2)	89 (1)
C(5)	3952 (2)	4622 (4)	2537 (2)	76 (1)
C(6)	4401 (2)	2991 (3)	1910 (1)	68 (1)
C(7)	3792 (2)	2972 (4)	531 (2)	83 (1)
C(8)	5442 (2)	2977 (3)	479 (2)	73 (1)
C(9)	7943 (2)	4491 (3)	3132 (2)	67 (1)
C(10)	9041 (3)	3681 (4)	4224 (2)	99 (1)
C(11)	8709 (2)	5805 (3)	2460 (1)	61 (1)
C(12)	8738 (3)	7724 (3)	2689 (2)	78 (1)
C(13)	9569 (3)	8939 (4)	2174 (2)	99 (1)
C(14)	10373 (3)	8256 (4)	1420 (2)	90 (1)
C(15)	10313 (2)	6377 (4)	1158 (2)	84 (1)
C(16)	9495 (2)	5147 (3)	1672 (2)	73 (1)

Figura A.2. Representación de la estructura molecular de la espiro- β -lactama (-)-**6d**.



A.3. Difracción de Rayos X de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-Benciloxi-6-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (8)

Preparación de la muestra.

El silil éter **8** se recristalizó en Et₂O (0.6 ml, disol. 42 mM, 25 μmol) por difusión de hexano a temperatura ambiente (6 días).

El cristal fue montado en un difractómetro *MarResearch MAR345* con detector *Image plate*. La radiación utilizada fue MoKα, usándose un monocromador de grafito. El método de medida fue φ-scan. El programa utilizado para la evaluación fue *WINGX*, las intensidades fueron corregidas del factor de Lorente-polarización. La estructura fue resuelta por métodos directos utilizando el programa *SHELXS-97* y refinada por el método de mínimos cuadrados, utilizando la matriz completa y el programa *SHELXL-97*.

Resultados.

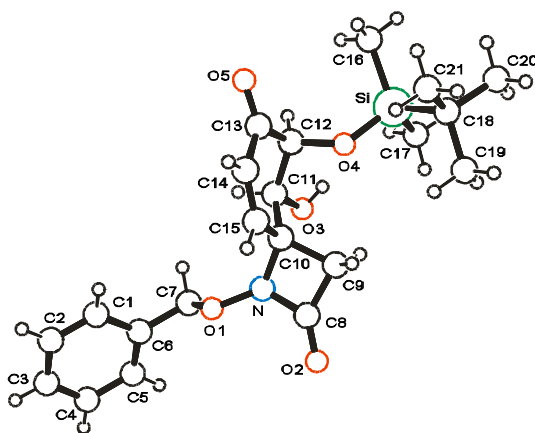
Tabla A.5. Datos del cristal.

Fórmula empírica	C ₂₁ H ₂₉ NO ₅ Si
Peso molecular	403.54
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P2 ₁ /c
Dimensiones celda unidad	a = 24.9570(10) Å b = 7.8220(10) Å c = 11.5760(10) Å β = 92.2070(10)°
Volumen	2258.1(4) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.187 Mg/m ³
Coefficiente de absorción μ	0.133 mm ⁻¹
F(000)	864

Tabla A.6. Coordenadas atómicas (x 10⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å² x 10³). U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U_{ij}.

	x	y	z	U(eq)
Si	1354(1)	4300(2)	3824(2)	77(1)
O(1)	3942(2)	7425(5)	3388(3)	78(1)
O(2)	3264(2)	10511(5)	3803(4)	81(1)
O(3)	2772(2)	5453(4)	5102(3)	83(1)
O(4)	1944(1)	4772(4)	3271(3)	71(1)
O(5)	2436(2)	1848(5)	1822(4)	95(1)
N	3404(2)	7585(5)	3627(4)	71(1)
C(1)	5028(3)	5810(7)	3142(6)	77(2)
C(2)	5543(3)	5917(10)	2872(7)	104(2)
C(3)	5882(3)	6929(10)	3532(9)	111(3)
C(4)	5703(4)	7864(9)	4425(8)	104(2)
C(5)	5167(3)	7764(8)	4672(6)	89(2)
C(6)	4819(2)	6762(7)	4062(6)	72(2)
C(7)	4241(3)	6634(10)	4331(6)	104(2)
C(8)	3121(2)	9067(7)	3627(5)	68(2)
C(9)	2604(2)	8103(6)	3400(5)	64(2)
C(10)	2956(2)	6507(6)	3204(4)	60(1)
C(11)	2866(2)	4907(6)	3931(5)	63(1)
C(12)	2424(2)	3796(6)	3422(5)	66(2)
C(13)	2552(2)	3246(9)	2208(5)	75(2)
C(14)	2814(3)	4538(8)	1514(5)	81(2)
C(15)	2991(3)	6005(8)	1950(6)	86(2)
C(16)	1233(3)	1961(8)	3670(9)	132(3)
C(17)	1349(3)	5018(12)	5338(6)	121(3)
C(18)	862(2)	5564(7)	2940(6)	83(2)
C(19)	992(4)	7483(9)	3052(8)	137(3)
C(20)	289(3)	5290(11)	3361(8)	131(3)
C(21)	878(4)	5033(13)	1648(8)	149(3)

Figura A.3. Representación de la estructura molecular del silil éter **8**.



A.4. Difracción de Rayos X de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-Benciloxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (34)

Preparación de la muestra.

El diol **34** se recristalizó en AcOEt (0.6 ml, disol. 20 mM, 12 μ mol) por difusión de Et₂O a temperatura ambiente (7 días).

El cristal fue montado en un difractómetro *MarResearch MAR345* con un detector *Image plate*. La radiación utilizada fue MoK α , usándose un monocromador de grafito. El método de medida fue ϕ -scan. El programa utilizado para la evaluación fue *WINGX*, las intensidades fueron corregidas del factor de Lorente-polarización. La estructura fue resuelta por métodos directos utilizando el programa *SHELXS-97* y refinada por el método de mínimos cuadrados, utilizando la matriz completa y el programa *SHELXL-97*.

Resultados.

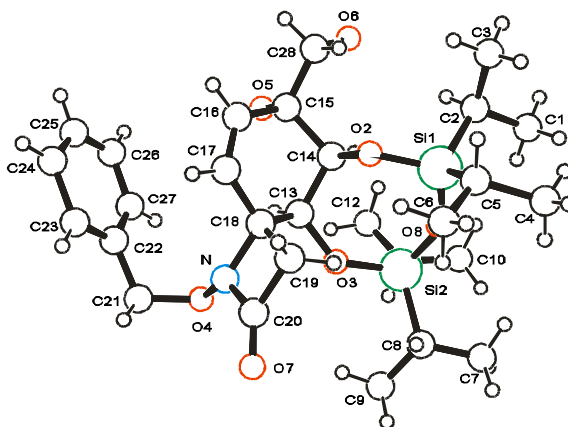
Tabla A.7. Datos del cristal.

Fórmula empírica	C ₂₈ H ₄₅ NO ₇ Si ₂
Peso molecular	563.83
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P2 ₁ /c
Dimensiones celda unidad	a = 10.567(6) Å b = 10.669(4) Å c = 27.751(12) Å
	β = 97.82(3) ^o
Volumen	3100(2) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.208 Mg/m ³
Coefficiente de absorción μ	0.157 mm ⁻¹
F(000)	1216
Tamaño del cristal	0.2 x 0.2 x 0.1 mm ³
Rango θ para la colección de datos	3.53 a 31.88 ^o
Reflexiones recogidas	22495

Reflexiones independientes	7444 [R(int) = 0.0690]
Calidad de ajuste F ²	1.222
Índices R final [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0868, wR2 = 0.1839
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1537, wR2 = 0.2142

Tabla A.8. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U_{ij} .

	x	y	z	U(eq)
Si(1)	6181(1)	8717(1)	1397(1)	61(1)
Si(2)	8197(1)	6682(1)	1493(1)	68(1)
O(1)	7191(2)	7682(3)	1646(1)	83(1)
O(2)	6219(2)	8665(2)	812(1)	50(1)
O(3)	8381(2)	6897(2)	931(1)	61(1)
O(4)	9800(2)	6454(2)	-19(1)	74(1)
O(5)	5198(2)	6266(2)	-92(1)	63(1)
O(6)	3398(2)	7245(3)	375(1)	80(1)
O(7)	11228(2)	8600(3)	499(1)	90(1)
N	9420(2)	7663(3)	81(1)	59(1)
C(1)	4584(5)	7768(6)	2055(2)	117(2)
C(2)	4577(3)	8282(4)	1538(1)	74(1)
C(3)	3609(4)	9320(5)	1431(2)	99(1)
C(4)	6751(7)	10430(8)	2162(2)	161(3)
C(5)	6650(5)	10369(5)	1589(2)	112(2)
C(6)	7755(5)	10873(6)	1421(2)	122(2)
C(7)	9795(9)	7160(11)	2359(3)	234(5)
C(8)	9782(5)	7004(6)	1842(2)	116(2)
C(9)	10822(7)	6385(9)	1672(3)	193(4)
C(10)	7295(8)	4819(8)	2078(3)	182(3)
C(11)	7705(7)	5032(6)	1581(2)	134(2)
C(12)	6889(8)	4451(8)	1202(3)	184(3)
C(13)	7546(2)	7100(3)	496(1)	49(1)
C(14)	6195(2)	7485(3)	570(1)	42(1)
C(15)	5365(2)	7544(3)	72(1)	48(1)
C(16)	6002(3)	8231(3)	-298(1)	53(1)
C(17)	7236(3)	8437(3)	-239(1)	58(1)
C(18)	8134(2)	8046(3)	190(1)	47(1)
C(19)	8902(3)	9127(3)	467(1)	59(1)
C(20)	10101(3)	8469(4)	370(1)	64(1)
C(21)	10081(4)	6348(4)	-511(1)	81(1)
C(22)	8947(4)	6450(4)	-874(2)	78(1)
C(23)	8887(6)	7334(6)	-1225(2)	124(2)
C(24)	7680(9)	7293(9)	-1578(3)	157(3)
C(25)	6795(9)	6480(11)	-1511(3)	160(3)
C(26)	6873(8)	5647(9)	-1163(3)	161(3)
C(27)	7981(6)	5656(6)	-851(2)	117(2)
C(28)	4069(3)	8081(4)	111(1)	63(1)

Figura A.4. Representación de la estructura molecular del diol **34**.

A.5. Difracción de Rayos X de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-8,9-dihidroxi-5,7-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro [3.5]nonan-2-ona (**55b**)

Preparación de la muestra.

La *O*-sililcianhidrina **55b** se recristalizó en AcOEt (0.6 ml, disol. 27 mM, 16 μ mol) por difusión de hexano a temperatura ambiente (7 días).

El cristal fue montado en un difractómetro *Enraf-Nonius CAD4*. La radiación utilizada fue $\text{MoK}\alpha$, usándose un monocromador de grafito. El método de medida fue $\omega/2\theta$ -scan. El programa utilizado para la evaluación fue *WINGX*, las intensidades fueron corregidas del factor de Lorente-polarización. La estructura fue resuelta por métodos directos utilizando el programa *SHELXS-97* y refinada por el método de mínimos cuadrados, utilizando la matriz completa y el programa *SHELXL-97*.

Resultados.**Tabla A.9.** Datos del cristal.

Fórmula empírica	$C_{28}H_{48}N_2O_7Si_3$
Peso molecular	608.95
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/n$
Dimensiones celda unidad	a = 13.862(13) Å b = 19.504(7) Å c = 26.674(12) Å $\beta = 102.28(5)^\circ$
Volumen	7047(8) Å ³
Z, Densidad calculada	8, 1.148 Mg/m ³
Coefficiente de absorción μ	0.176 mm ⁻¹
F(000)	2624

Tabla A.10. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å² $\times 10^3$). U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U_{ij} .²

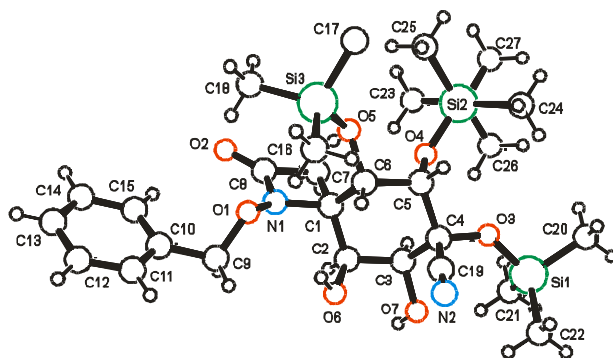
	x	y	z	U (eq)
Si (1A)	10695 (1)	7051 (1)	2392 (1)	55 (1)
Si (2A)	7587 (1)	8399 (1)	2027 (1)	52 (1)
Si (3A)	4928 (1)	6645 (1)	2085 (1)	60 (1)
N (1A)	5967 (2)	5965 (2)	1053 (1)	53 (1)
N (2A)	8846 (3)	5566 (2)	2735 (1)	75 (1)
O (1A)	5483 (2)	5429 (1)	1228 (1)	53 (1)
O (2A)	4846 (2)	6471 (1)	383 (1)	68 (1)
O (3A)	9469 (2)	7063 (1)	2308 (1)	42 (1)
O (4A)	7694 (2)	7604 (1)	1834 (1)	43 (1)
O (5A)	5926 (2)	6894 (1)	1887 (1)	53 (1)
O (6A)	7818 (2)	5321 (1)	1505 (1)	64 (1)
O (7A)	9576 (2)	5990 (1)	1585 (1)	60 (1)
C (1A)	6855 (3)	6351 (2)	1323 (1)	43 (1)
C (2A)	7820 (3)	5984 (2)	1294 (1)	48 (1)
C (3A)	8721 (2)	6395 (2)	1566 (1)	42 (1)
C (4A)	8702 (2)	6612 (2)	2106 (1)	39 (1)
C (5A)	7700 (2)	6992 (2)	2109 (1)	42 (1)
C (6A)	6820 (2)	6536 (2)	1868 (1)	42 (1)
C (7A)	6499 (3)	6889 (2)	905 (1)	53 (1)
C (8A)	5609 (3)	6442 (2)	711 (2)	50 (1)
C (9A)	5595 (3)	4786 (2)	977 (2)	63 (1)

² La estructura presenta dos moléculas en la unidad asimétrica indicándose los átomos de la primera con la letra A y los de la segunda con la letra B.

C(10A)	4594(3)	4482(2)	756(2)	51(1)
C(11A)	4336(3)	3874(2)	904(2)	68(1)
C(12A)	3441(4)	3584(3)	688(2)	89(2)
C(13A)	2780(4)	3938(3)	327(2)	86(2)
C(14A)	3017(3)	4564(3)	172(2)	79(1)
C(15A)	3953(3)	4837(2)	391(2)	71(1)
C(16A)	5153(3)	5843(2)	2442(2)	98(2)
C(17A)	4619(3)	7337(2)	2493(2)	92(2)
C(18A)	3888(3)	6548(2)	1521(2)	82(1)
C(19A)	8776(3)	6012(2)	2455(2)	45(1)
C(20A)	11046(3)	7809(2)	2800(2)	81(1)
C(21A)	11117(3)	7183(3)	1783(2)	102(2)
C(22A)	11241(3)	6269(2)	2712(2)	91(2)
C(23A)	6270(3)	8593(3)	2020(2)	119(2)
C(24A)	8290(3)	8530(2)	2683(2)	92(2)
C(25A)	8055(4)	8927(2)	1574(2)	77(1)
C(26A)	9115(6)	8777(4)	1583(3)	205(4)
C(27A)	7972(4)	9686(3)	1668(2)	112(2)
C(28A)	7407(6)	8800(3)	1022(2)	184(3)
Si(1B)	4427(1)	8447(1)	-648(1)	57(1)
Si(2B)	1911(1)	9027(1)	370(1)	50(1)
Si(3B)	-938(1)	8029(1)	-710(1)	60(1)
N(1B)	548(2)	6331(2)	-140(1)	49(1)
N(2B)	2032(3)	7631(2)	-1577(2)	75(1)
O(1B)	-195(2)	6174(1)	-560(1)	50(1)
O(2B)	-174(2)	6229(1)	572(1)	64(1)
O(3B)	3311(2)	8340(1)	-525(1)	48(1)
O(4B)	2014(2)	8260(1)	122(1)	38(1)
O(5B)	53(2)	7744(1)	-303(1)	45(1)
O(6B)	1976(2)	6290(1)	-778(1)	68(1)
O(7B)	3774(2)	6888(1)	-527(1)	58(1)
C(1B)	1315(2)	6871(2)	-134(1)	41(1)
C(2B)	2243(3)	6607(2)	-288(2)	52(1)
C(3B)	3022(2)	7164(2)	-296(1)	44(1)
C(4B)	2617(2)	7807(2)	-591(1)	38(1)
C(5B)	1699(2)	8056(2)	-392(1)	38(1)
C(6B)	918(2)	7495(2)	-447(1)	38(1)
C(7B)	1324(2)	6916(2)	445(1)	46(1)
C(8B)	437(3)	6442(2)	342(2)	49(1)
C(9B)	-88(3)	5480(2)	-750(2)	76(1)
C(10B)	-764(4)	5437(2)	-1254(2)	66(1)
C(11B)	-1693(4)	5175(3)	-1307(2)	93(2)
C(12B)	-2359(5)	5189(4)	-1798(3)	128(2)
C(13B)	-2045(7)	5450(4)	-2183(3)	139(3)
C(14B)	-1127(7)	5684(4)	-2147(3)	139(3)
C(15B)	-495(4)	5688(3)	-1679(3)	102(2)
C(16B)	-643(3)	8835(2)	-1012(2)	107(2)
C(17B)	-1837(3)	8172(3)	-296(2)	106(2)
C(18B)	-1398(3)	7408(2)	-1221(2)	81(1)
C(19B)	2296(3)	7686(2)	-1144(2)	51(1)
C(20B)	4568(3)	8043(2)	-1246(2)	85(2)
C(21B)	4520(3)	9383(2)	-704(2)	110(2)
C(22B)	5402(3)	8129(2)	-105(2)	88(2)
C(23B)	692(3)	9112(2)	542(2)	91(2)
C(24B)	2047(3)	9695(2)	-94(2)	81(1)

C (25B)	2913 (3)	9061 (2)	946 (2)	65 (1)
C (26B)	2743 (4)	8529 (3)	1345 (2)	121 (2)
C (27B)	3931 (3)	8931 (3)	802 (2)	112 (2)
C (28B)	2956 (4)	9762 (3)	1216 (2)	101 (2)

Figura A.5. Representación de la estructura molecular de la *O*-silicianhidrina **55b**.



A.6. Difracción de Rayos X de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-ciano-7,9-dihidroxi-5,8-bis(trimetilsililoxi)-1-azaespiro [3.5]nonan-2-ona (**57**)

Preparación de la muestra.

La cianhidrina **57** se recristalizó en AcOEt (1.0 ml, disol. 15 mM, 15 μ mol) por difusión de hexano inicialmente a 4 °C (5 días) y después a temperatura ambiente (5 días).

El cristal fue montado en un difractómetro *MarResearch MAR3200* con un detector *Image plate*. La radiación utilizada fue $\text{MoK}\alpha$, usándose un monocromador de grafito. El método de medida fue φ -scan, tomándose 180 fotografías en intervalos de 1° para el valor de φ . El programa utilizado para la evaluación de las fotografías fue el *MARXDS*, las intensidades fueron corregidas del factor de Lorente-polarización con el programa *MARSCALE*. La estructura fue resuelta por métodos directos utilizando el programa *SHELXS-97* y refinada por el método de

mínimos cuadrados, utilizando la matriz completa y el programa *SHELXL-97*.

Resultados.

Tabla A.11. Datos del cristal.

Fórmula empírica	$C_{28}H_{48}N_2O_7Si_3$
Peso molecular	608.95
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/c$
Dimensiones celda unidad	$a = 11.4160(10) \text{ \AA}$ $b = 22.2850(10) \text{ \AA}$ $c = 14.8440(10) \text{ \AA}$ $\beta = 104.760(10)^\circ$
Volumen	$3651.8(4) \text{ \AA}^3$
Z, Densidad calculada	4, 1.108 Mg/m ³
Coefficiente de absorción μ	0.170 mm^{-1}
F(000)	1312

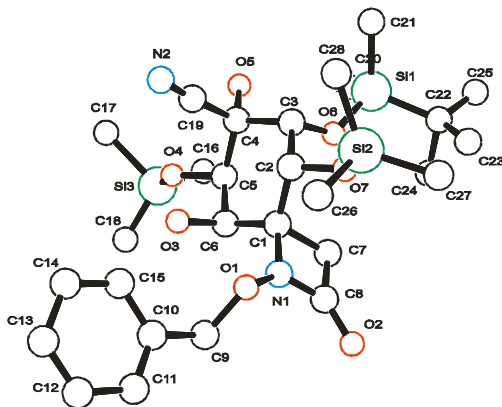
Tabla A.12. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U_{ij} .³

	x	y	z	U(eq)
Si (1)	1134 (1)	3283 (1)	4989 (1)	70 (1)
Si (2)	2580 (2)	1056 (1)	4724 (1)	82 (1)
O (1)	5491 (3)	1142 (1)	6946 (2)	63 (1)
O (2)	3641 (3)	1163 (1)	8128 (2)	72 (1)
O (3)	6292 (3)	2369 (1)	6568 (2)	66 (1)
O (4)	5967 (3)	3552 (1)	6484 (2)	65 (1)
O (5)	3912 (3)	3710 (1)	4978 (2)	61 (1)
O (6)	2353 (2)	2897 (1)	5505 (2)	52 (1)
O (7)	2765 (3)	1651 (1)	5389 (2)	63 (1)
N (1)	4663 (3)	1553 (1)	7066 (2)	57 (1)
N (2)	5761 (4)	2753 (2)	4304 (3)	78 (1)
C (1)	4282 (3)	2134 (1)	6595 (2)	47 (1)
C (2)	3716 (4)	2070 (2)	5549 (2)	56 (1)
C (3)	3279 (4)	2677 (2)	5134 (2)	53 (1)
C (4)	4319 (3)	3133 (1)	5292 (2)	45 (1)
C (5)	4899 (4)	3200 (1)	6351 (2)	52 (1)

³ La posición de un átomo de silicio (Si3) y varios grupos metilénicos están desordenados, un factor de ocupación de 0.5 fue considerado en cada posición de acuerdo a la altura de los picos observados en la Síntesis de Fourier.

C(6)	5266(4)	2604(2)	6831(2)	54(1)
C(7)	3362(4)	2149(2)	7204(2)	53(1)
C(8)	3865(4)	1539(2)	7575(2)	55(1)
C(9)	6566(4)	1165(2)	7734(3)	60(1)
C(10)	7607(4)	888(2)	7431(3)	63(1)
C(11)	8273(5)	452(2)	7949(3)	86(2)
C(12)	9307(6)	238(2)	7739(5)	105(2)
C(13)	9628(6)	447(3)	7014(5)	112(2)
C(14)	8913(6)	856(3)	6419(4)	110(2)
C(15)	7916(5)	1088(2)	6662(4)	86(1)
Si(3)	6281(7)	4179(3)	7068(4)	92(2)
C(16)	5060(30)	4598(12)	7100(20)	197(16)
C(17)	7050(20)	4647(8)	6249(18)	192(10)
C(18)	7380(30)	4116(14)	8044(15)	280(20)
Si(3')	6170(6)	4279(2)	6633(3)	70(1)
C(16')	4821(16)	4634(7)	6916(14)	71(4)
C(17')	6414(14)	4600(5)	5535(9)	108(4)
C(18')	7546(17)	4393(9)	7372(17)	166(8)
C(19)	5182(4)	2932(2)	4756(3)	57(1)
C(20)	1298(6)	4079(3)	5313(5)	129(2)
C(21)	827(6)	3213(2)	3705(3)	102(2)
C(22)	-113(7)	2974(4)	5416(5)	115(2)
C(23)	-345(14)	2376(6)	5497(11)	116(4)
C(24)	278(18)	3182(6)	6541(12)	99(5)
C(25)	-1220(40)	3232(13)	5090(30)	200(16)
C(23')	-354(14)	2311(6)	4869(10)	123(5)
C(24')	81(19)	2822(9)	6373(14)	129(6)
C(25')	-1280(20)	3451(10)	5030(19)	98(5)
C(26)	3829(15)	495(7)	5045(10)	136(5)
C(27)	1343(16)	659(8)	4967(12)	151(6)
C(28)	2645(18)	1260(6)	3583(8)	129(6)
C(26')	3840(30)	941(12)	4400(20)	284(16)
C(27')	2680(20)	429(6)	5448(11)	153(6)
C(28')	1310(30)	1185(11)	3640(20)	370(30)

Figura A.6. Representación de la estructura molecular de la cianhidrina **57**.



A.7. Difracción de Rayos X de *rac*-(4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-Benciloxi-7-(benzoiloximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-5,7-carbolactona (87)

Preparación de la muestra.

La carbolactona **87** se recristalizó en AcOEt (0.6 ml, disol. 20 mM, 12 μ mol) por difusión de hexano a 4 °C (15 días).

El cristal fue montado en un difractómetro *MAR345* con un detector *Image plate*. La radiación utilizada fue $\text{MoK}\alpha$, usándose un monocromador de grafito. El método de medida fue ϕ -scan. El programa utilizado para la evaluación fue *WINGX*, las intensidades fueron corregidas del factor de Lorente-polarización. La estructura fue resuelta por métodos directos utilizando el programa *SHELXS-97* y refinada por el método de mínimos cuadrados, utilizando la matriz completa y el programa *SHELXL-97*.

Resultados.

Tabla A.13. Datos del cristal.

Fórmula empírica	$\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{NO}_{11}\text{Si}_3$
Peso molecular	842.20
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/a$
Dimensiones celda unidad	a = 15.706(6) Å b = 16.444(5) Å c = 19.902(6) Å $\beta = 107.62(2)^\circ$
Volumen	4899(3) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.142 Mg/m ³
Coefficiente de absorción μ	0.149 mm ⁻¹
F(000)	1808
Tamaño del cristal	0.3 x 0.2 x 0.2 mm ³
Rango θ para la colección de datos	3.44 a 32.98°

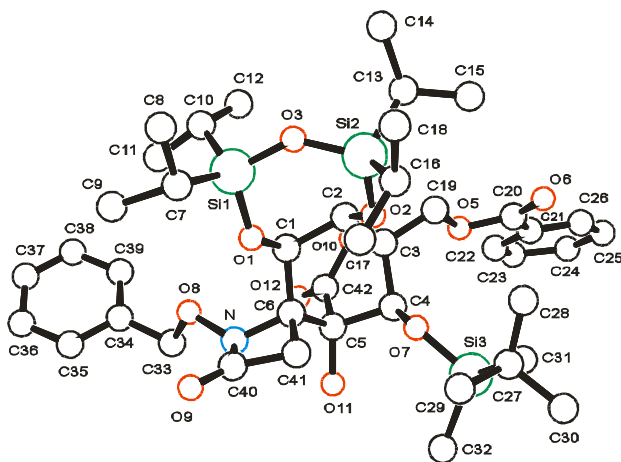
Reflexiones recogidas	42348
Reflexiones independientes	12584 [R(int) = 0.0434]
Calidad de ajuste F^2	1.070
Índices R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0569, wR2 = 0.1856
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0875, wR2 = 0.2066

Tabla A.14. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U_{ij} .

	x	y	z	U(eq)
Si(2)	1874(1)	4420(1)	4123(1)	61(1)
Si(3)	-178(1)	7035(1)	2366(1)	62(1)
Si(1)	2977(1)	3674(1)	3284(1)	64(1)
O(1)	2489(1)	4341(1)	2669(1)	58(1)
O(2)	1275(1)	4851(1)	3370(1)	51(1)
O(3)	2622(1)	3841(1)	3964(1)	65(1)
O(5)	-1521(1)	4668(1)	2257(1)	66(1)
O(6)	-2013(1)	5059(1)	3161(1)	95(1)
O(7)	330(1)	6137(1)	2398(1)	53(1)
O(8)	2233(1)	4286(1)	1063(1)	57(1)
O(9)	3384(1)	5749(1)	1643(1)	78(1)
O(10)	-256(1)	4111(1)	1714(1)	51(1)
O(11)	293(1)	5861(1)	864(1)	48(1)
O(12)	-255(1)	4172(1)	552(1)	75(1)
N	1989(1)	5026(1)	1289(1)	50(1)
C(1)	1573(1)	4379(1)	2283(1)	47(1)
C(2)	950(1)	4386(1)	2751(1)	48(1)
C(3)	-3(1)	4664(1)	2319(1)	47(1)
C(4)	-51(1)	5485(1)	1945(1)	45(1)
C(5)	439(1)	5255(1)	1402(1)	42(1)
C(6)	1443(1)	5102(1)	1782(1)	42(1)
C(7)	4178(2)	3890(2)	3527(2)	91(1)
C(8)	4734(2)	3465(3)	4181(2)	105(1)
C(9)	4610(2)	3599(3)	2928(2)	108(1)
C(10)	2727(2)	2620(2)	2978(2)	91(1)
C(11)	2843(2)	2489(2)	2268(2)	99(1)
C(12)	1885(2)	2332(2)	2918(2)	104(1)
C(13)	1096(2)	3743(2)	4437(2)	87(1)
C(14)	1619(2)	3093(2)	4985(2)	93(1)
C(15)	458(2)	4222(2)	4698(2)	92(1)
C(16)	2388(2)	5275(2)	4696(2)	87(1)
C(17)	2949(2)	5790(2)	4364(2)	97(1)
C(18)	2933(2)	4999(2)	5443(2)	97(1)
C(19)	-629(2)	4577(2)	2731(2)	78(1)
C(20)	-2170(2)	4866(2)	2559(2)	72(1)
C(21)	-3060(2)	4856(2)	2045(2)	82(1)
C(22)	-3173(2)	4619(2)	1377(2)	95(1)
C(23)	-4072(2)	4552(2)	927(2)	103(1)

C(24)	-4732(2)	4857(2)	1240(2)	102(1)
C(25)	-4594(2)	5114(2)	1908(2)	96(1)
C(26)	-3741(2)	5070(2)	2282(2)	92(1)
C(27)	326(2)	7466(2)	3271(2)	87(1)
C(28)	270(2)	6902(2)	3821(2)	97(1)
C(29)	1339(2)	7627(2)	3313(2)	97(1)
C(30)	-78(2)	8312(2)	3316(2)	95(1)
C(31)	-1413(2)	6949(2)	2191(2)	90(1)
C(32)	-1(2)	7646(2)	1632(2)	89(1)
C(33)	1919(1)	4264(1)	295(1)	79(1)
C(34)	2339(1)	3530(1)	82(1)	66(1)
C(35)	3078(1)	3630(1)	-156(1)	98(1)
C(36)	3444(2)	2958(3)	-400(2)	109(1)
C(37)	3076(2)	2206(2)	-374(2)	96(1)
C(38)	2359(3)	2108(2)	-152(2)	103(1)
C(39)	1982(2)	2775(2)	82(2)	97(1)
C(40)	2614(1)	5600(1)	1653(1)	57(1)
C(41)	2019(1)	5877(1)	2069(1)	52(1)
C(42)	-67(1)	4469(1)	1154(1)	47(1)

Figura A.7. Representación de la estructura molecular de la carbolactona **87**.



A.8. Difracción de Rayos X de *rac*-(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-1-benciloxi-7-(benzoximetil)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-ciano-5,7,8,9-tetrahidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (93)

Preparación de la muestra.

La cianhidrina **93** se recrystalizó en AcOEt (0.5 ml, disol. 20 mM, 12 μ mol) por difusión de hexano a 4 °C (2 días).

El cristal fue montado en un difractorómetro *Bruker-Nonius* equipado con un detector de área *APPEX-2 4K CCD*, un ánodo-rotor *FR591* con radiación $\text{MoK}\alpha$, espejos *Montel* como monocromador y un dispositivo de la baja temperatura de *Kryoflex* ($T = 100$ K). Los programas utilizados para la recolección, reducción y corrección de la absorción de datos fueron, respectivamente: *Apex2 v.1.0-22* (*Bruker-Nonius* 2004), *Saint+ v.6.22* (*Bruker-Nonius* 2001) y *SADABS v.2.10* (2003). La estructura fue resuelta por métodos directos utilizando el programa *SHELXSTL v.6.10* y refinada por el método de mínimos cuadrados, utilizando la matriz completa y el programa *SHELXSTL v.6.10*.

Resultados.

Tabla A.15. Datos del cristal.

Fórmula empírica	$\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Si}_3$
Peso molecular	841.22
Temperatura (K)	100(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/n$
Dimensiones celda unidad	$a = 11.9912(10)$ Å $a = 90^\circ$ $b = 14.7024(13)$ Å $b = 94.365(2)^\circ$ $c = 25.768(2)$ Å $g = 90^\circ$
Volumen	$4529.7(7)$ Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.234 Mg/m ³
Coefficiente de absorción μ	0.160 mm ⁻¹
F(000)	1808
Tamaño del cristal	$0.4 \times 0.3 \times 0.2$ mm ³

Rango θ para la colección de datos	2.75 a 39.60°
Reflexiones recogidas	90625
Reflexiones independientes	26303 [R(int) = 0.0463]
Calidad de ajuste F^2	1.034
Índices R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0514, wR2 = 0.1380
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0677, wR2 = 0.1533

Tabla A.16. Longitudes de enlace [Å].

Si(1)-O(1)	1.6358(6)	Si(3)-C(39)	1.876(5)	C(17)-C(18)	1.5325(15)
Si(1)-O(2)	1.6712(6)	Si(3')-O(10)	1.7189(7)	C(20)-C(21)	1.4868(11)
Si(1)-C(7)	1.8662(9)	Si(3')-C(38')	1.858(2)	C(21)-C(26)	1.3950(12)
Si(1)-C(10)	1.8798(8)	Si(3')-C(37')	1.876(2)	C(21)-C(22)	1.3998(11)
O(1)-Si(2)	1.6420(6)	Si(3')-C(39')	1.878(6)	C(22)-C(23)	1.3946(13)
C(1)-O(2)	1.4195(8)	C(4)-O(10)	1.4098(9)	C(23)-C(24)	1.3915(15)
C(1)-C(2)	1.5378(9)	C(4)-C(5)	1.5601(11)	C(24)-C(25)	1.3896(15)
C(1)-C(3)	1.5447(10)	C(5)-O(5)	1.4219(9)	C(25)-C(26)	1.3927(14)
N(1)-C(27)	1.1492(13)	C(5)-C(27)	1.4872(12)	C(28)-C(29)	1.5315(11)
Si(2)-O(3)	1.6557(6)	C(5)-C(6)	1.5452(10)	C(30)-C(31)	1.5033(13)
Si(2)-C(13)	1.8659(9)	C(6)-C(28)	1.5575(10)	C(31)-C(36)	1.3930(12)
Si(2)-C(17)	1.8721(10)	O(6)-C(20)	1.3581(11)	C(31)-C(32)	1.3940(14)
C(2)-O(3)	1.4142(8)	O(6)-C(19)	1.4370(10)	C(32)-C(33)	1.3974(17)
C(2)-C(6)	1.5305(10)	C(7)-C(9)	1.5322(15)	C(33)-C(34)	1.3900(18)
N(2)-C(29)	1.3702(11)	C(7)-C(8)	1.5387(13)	C(34)-C(35)	1.384(2)
N(2)-O(9)	1.3842(9)	O(7)-C(20)	1.2120(11)	C(35)-C(36)	1.3942(16)
N(2)-C(6)	1.4861(9)	O(8)-C(29)	1.2172(10)	C(39)-C(41)	1.534(4)
C(3)-O(4)	1.4328(9)	O(9)-C(30)	1.4535(10)	C(39)-C(40)	1.539(5)
C(3)-C(19)	1.5341(11)	C(10)-C(11)	1.5359(13)	C(39)-C(42)	1.566(10)
C(3)-C(4)	1.5564(11)	C(10)-C(12)	1.5396(14)	C(39')-C(42')	1.501(10)
Si(3)-O(10)	1.6854(7)	C(13)-C(15)	1.5313(15)	C(39')-C(41')	1.504(7)
Si(3)-C(38)	1.863(2)	C(13)-C(14)	1.5407(17)		
Si(3)-C(37)	1.876(2)	C(16)-C(17)	1.5411(15)		

Tabla A.17. Ángulos de enlace [°].

O(1)-Si(1)-O(2)	107.81(3)	C(13)-Si(2)-C(17)	117.49(4)
O(1)-Si(1)-C(7)	111.13(4)	C(1)-O(2)-Si(1)	121.94(4)
O(2)-Si(1)-C(7)	103.22(3)	O(3)-C(2)-C(6)	107.16(6)
O(1)-Si(1)-C(10)	107.58(4)	O(3)-C(2)-C(1)	112.68(5)
O(2)-Si(1)-C(10)	111.65(3)	C(6)-C(2)-C(1)	112.47(5)
C(7)-Si(1)-C(10)	115.24(4)	C(29)-N(2)-O(9)	125.28(7)
Si(1)-O(1)-Si(2)	134.92(4)	C(29)-N(2)-C(6)	95.06(6)
O(2)-C(1)-C(2)	111.75(6)	O(9)-N(2)-C(6)	124.86(6)
O(2)-C(1)-C(3)	109.90(5)	C(2)-O(3)-Si(2)	129.79(5)

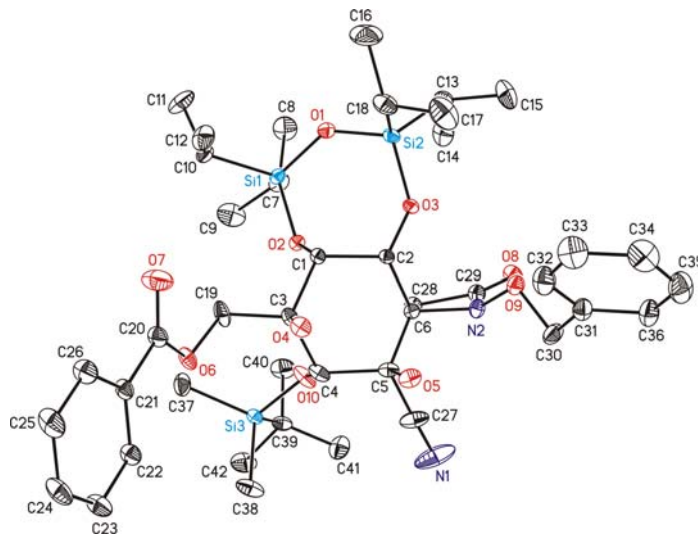
C(2)-C(1)-C(3)	112.44(5)	O(4)-C(3)-C(19)	110.50(6)
O(1)-Si(2)-O(3)	108.19(3)	O(4)-C(3)-C(1)	109.40(6)
O(1)-Si(2)-C(13)	108.05(4)	C(19)-C(3)-C(1)	107.34(6)
O(3)-Si(2)-C(13)	104.61(4)	O(4)-C(3)-C(4)	103.07(6)
O(1)-Si(2)-C(17)	106.28(4)	C(19)-C(3)-C(4)	111.86(7)
O(3)-Si(2)-C(17)	111.90(4)	C(1)-C(3)-C(4)	114.63(6)
O(10)-Si(3)-C(38)	106.57(7)	C(18)-C(17)-C(16)	111.29(9)
O(10)-Si(3)-C(37)	115.66(7)	C(18)-C(17)-Si(2)	115.44(8)
C(38)-Si(3)-C(37)	109.41(11)	C(16)-C(17)-Si(2)	110.07(8)
O(10)-Si(3)-C(39)	105.15(14)	O(6)-C(19)-C(3)	110.39(7)
C(38)-Si(3)-C(39)	112.18(14)	O(7)-C(20)-O(6)	123.36(8)
C(37)-Si(3)-C(39)	107.91(14)	O(7)-C(20)-C(21)	124.07(8)
O(10)-Si(3')-C(38')	108.22(7)	O(6)-C(20)-C(21)	112.56(7)
O(10)-Si(3')-C(37')	116.06(8)	C(26)-C(21)-C(22)	120.19(8)
C(38')-Si(3')-C(37')	105.47(15)	C(26)-C(21)-C(20)	117.21(7)
O(10)-Si(3')-C(39')	104.04(18)	C(22)-C(21)-C(20)	122.56(7)
C(38')-Si(3')-C(39')	112.12(18)	C(23)-C(22)-C(21)	119.71(8)
C(37')-Si(3')-C(39')	111.1(2)	C(24)-C(23)-C(22)	119.85(9)
O(10)-C(4)-C(3)	112.92(7)	C(25)-C(24)-C(23)	120.45(9)
O(10)-C(4)-C(5)	109.20(6)	C(24)-C(25)-C(26)	120.05(9)
C(3)-C(4)-C(5)	109.79(5)	C(25)-C(26)-C(21)	119.74(9)
O(5)-C(5)-C(27)	105.40(6)	N(1)-C(27)-C(5)	178.24(13)
O(5)-C(5)-C(6)	110.11(6)	C(29)-C(28)-C(6)	86.08(5)
C(27)-C(5)-C(6)	109.18(7)	O(8)-C(29)-N(2)	132.48(8)
O(5)-C(5)-C(4)	111.25(6)	O(8)-C(29)-C(28)	136.34(8)
C(27)-C(5)-C(4)	109.52(7)	N(2)-C(29)-C(28)	91.16(6)
C(6)-C(5)-C(4)	111.21(6)	O(9)-C(30)-C(31)	106.72(7)
N(2)-C(6)-C(2)	110.94(5)	C(36)-C(31)-C(32)	119.01(9)
N(2)-C(6)-C(5)	113.04(6)	C(36)-C(31)-C(30)	120.44(9)
C(2)-C(6)-C(5)	110.36(6)	C(32)-C(31)-C(30)	120.55(8)
N(2)-C(6)-C(28)	85.95(5)	C(31)-C(32)-C(33)	120.52(10)
C(2)-C(6)-C(28)	115.65(6)	C(34)-C(33)-C(32)	119.97(11)
C(5)-C(6)-C(28)	118.65(6)	C(35)-C(34)-C(33)	119.67(10)
C(20)-O(6)-C(19)	114.78(7)	C(34)-C(35)-C(36)	120.49(10)
C(9)-C(7)-C(8)	110.81(8)	C(31)-C(36)-C(35)	120.32(10)
C(9)-C(7)-Si(1)	112.65(7)	C(41)-C(39)-C(40)	108.5(3)
C(8)-C(7)-Si(1)	115.42(7)	C(41)-C(39)-C(42)	107.5(3)
N(2)-O(9)-C(30)	110.41(6)	C(40)-C(39)-C(42)	109.6(4)
C(11)-C(10)-C(12)	109.02(8)	C(41)-C(39)-Si(3)	112.9(3)
C(11)-C(10)-Si(1)	110.35(7)	C(40)-C(39)-Si(3)	110.6(2)
C(12)-C(10)-Si(1)	114.81(6)	C(42)-C(39)-Si(3)	107.7(4)
C(4)-O(10)-Si(3)	129.91(5)	C(42')-C(39')-C(41')	110.3(5)
C(4)-O(10)-Si(3')	122.21(5)	C(42')-C(39')-C(40')	107.0(5)
Si(3)-O(10)-Si(3')	23.60(2)	C(41')-C(39')-C(40')	108.4(6)
C(15)-C(13)-C(14)	109.46(9)	C(42')-C(39')-Si(3')	110.8(5)
C(15)-C(13)-Si(2)	113.98(8)	C(41')-C(39')-Si(3')	109.9(4)
C(14)-C(13)-Si(2)	109.99(6)	C(40')-C(39')-Si(3')	110.3(4)

Tabla A.18. Ángulos de torsión [°].

O(2)-Si(1)-O(1)-Si(2)	6.76(7)	O(9)-N(2)-C(6)-C(2)	34.60(9)
C(7)-Si(1)-O(1)-Si(2)	-105.68(6)	C(29)-N(2)-C(6)-C(5)	129.82(6)
C(10)-Si(1)-O(1)-Si(2)	127.30(6)	O(9)-N(2)-C(6)-C(5)	-89.97(8)
Si(1)-O(1)-Si(2)-O(3)	10.22(7)	C(29)-N(2)-C(6)-C(28)	10.34(6)
Si(1)-O(1)-Si(2)-C(13)	122.95(6)	O(9)-N(2)-C(6)-C(28)	150.54(7)
Si(1)-O(1)-Si(2)-C(17)	-110.11(6)	O(3)-C(2)-C(6)-N(2)	52.72(7)
C(2)-C(1)-O(2)-Si(1)	-96.90(6)	C(1)-C(2)-C(6)-N(2)	177.08(6)
C(3)-C(1)-O(2)-Si(1)	137.54(5)	O(3)-C(2)-C(6)-C(5)	178.80(5)
O(1)-Si(1)-O(2)-C(1)	45.00(6)	C(1)-C(2)-C(6)-C(5)	-56.84(7)
C(7)-Si(1)-O(2)-C(1)	162.67(6)	O(3)-C(2)-C(6)-C(28)	-43.01(7)
C(10)-Si(1)-O(2)-C(1)	-72.96(6)	C(1)-C(2)-C(6)-C(28)	81.35(7)
O(2)-C(1)-C(2)-O(3)	47.74(8)	O(5)-C(5)-C(6)-N(2)	60.87(8)
C(3)-C(1)-C(2)-O(3)	171.88(6)	C(27)-C(5)-C(6)-N(2)	-54.39(8)
O(2)-C(1)-C(2)-C(6)	-73.52(7)	C(4)-C(5)-C(6)-N(2)	-175.35(6)
C(3)-C(1)-C(2)-C(6)	50.62(8)	O(5)-C(5)-C(6)-C(2)	-64.02(7)
C(6)-C(2)-O(3)-Si(2)	167.26(5)	C(27)-C(5)-C(6)-C(2)	-179.28(6)
C(1)-C(2)-O(3)-Si(2)	43.03(8)	C(4)-C(5)-C(6)-C(2)	59.76(7)
O(1)-Si(2)-O(3)-C(2)	-66.37(7)	O(5)-C(5)-C(6)-C(28)	159.20(6)
C(13)-Si(2)-O(3)-C(2)	178.62(6)	C(27)-C(5)-C(6)-C(28)	43.94(9)
C(17)-Si(2)-O(3)-C(2)	50.38(7)	C(4)-C(5)-C(6)-C(28)	-77.02(8)
O(2)-C(1)-C(3)-O(4)	-167.52(6)	O(1)-Si(1)-C(7)-C(9)	-171.19(7)
C(2)-C(1)-C(3)-O(4)	67.32(8)	O(2)-Si(1)-C(7)-C(9)	73.49(8)
O(2)-C(1)-C(3)-C(19)	-47.59(8)	C(10)-Si(1)-C(7)-C(9)	-48.50(8)
C(2)-C(1)-C(3)-C(19)	-172.75(6)	O(1)-Si(1)-C(7)-C(8)	-42.53(8)
O(2)-C(1)-C(3)-C(4)	77.32(7)	O(2)-Si(1)-C(7)-C(8)	-157.85(7)
C(2)-C(1)-C(3)-C(4)	-47.84(8)	C(10)-Si(1)-C(7)-C(8)	80.16(8)
O(4)-C(3)-C(4)-O(10)	169.08(6)	C(29)-N(2)-O(9)-C(30)	-119.66(8)
C(19)-C(3)-C(4)-O(10)	50.36(8)	C(6)-N(2)-O(9)-C(30)	111.69(8)
C(1)-C(3)-C(4)-O(10)	-72.13(8)	O(1)-Si(1)-C(10)-C(11)	77.42(8)
O(4)-C(3)-C(4)-C(5)	-68.80(7)	O(2)-Si(1)-C(10)-C(11)	-164.49(7)
C(19)-C(3)-C(4)-C(5)	172.48(6)	C(7)-Si(1)-C(10)-C(11)	-47.15(8)
C(1)-C(3)-C(4)-C(5)	49.99(8)	O(1)-Si(1)-C(10)-C(12)	-46.25(7)
O(10)-C(4)-C(5)-O(5)	-168.11(6)	O(2)-Si(1)-C(10)-C(12)	71.84(7)
C(3)-C(4)-C(5)-O(5)	67.59(7)	C(7)-Si(1)-C(10)-C(12)	-170.82(7)
O(10)-C(4)-C(5)-C(27)	-52.00(8)	C(3)-C(4)-O(10)-Si(3)	-98.37(8)
C(3)-C(4)-C(5)-C(27)	-176.30(6)	C(5)-C(4)-O(10)-Si(3)	139.18(7)
O(10)-C(4)-C(5)-C(6)	68.76(8)	C(3)-C(4)-O(10)-Si(3')	-126.11(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-55.54(8)	C(5)-C(4)-O(10)-Si(3')	111.44(7)
C(29)-N(2)-C(6)-C(2)	-105.61(6)	C(38)-Si(3)-O(10)-C(4)	-35.81(13)
C(37)-Si(3)-O(10)-C(4)	86.03(12)	O(5)-C(5)-C(27)-N(1)	-41(4)
C(39)-Si(3)-O(10)-C(4)	-155.06(13)	C(6)-C(5)-C(27)-N(1)	77(4)
C(38)-Si(3)-O(10)-Si(3')	43.88(10)	C(4)-C(5)-C(27)-N(1)	-161(4)
C(37)-Si(3)-O(10)-Si(3')	165.72(11)	N(2)-C(6)-C(28)-C(29)	-9.22(5)
C(39)-Si(3)-O(10)-Si(3')	-75.37(12)	C(2)-C(6)-C(28)-C(29)	102.09(6)
C(38')-Si(3')-O(10)-C(4)	62.90(13)	C(5)-C(6)-C(28)-C(29)	-123.32(6)

C(37')-Si(3')-O(10)-C(4)	-55.36(17)	O(9)-N(2)-C(29)-O(8)	27.81(14)
C(39')-Si(3')-O(10)-C(4)	-177.71(18)	C(6)-N(2)-C(29)-O(8)	167.77(9)
C(38')-Si(3')-O(10)-Si(3)	-53.99(11)	O(9)-N(2)-C(29)-C(28)	-150.45(7)
C(37')-Si(3')-O(10)-Si(3)	-172.25(17)	C(6)-N(2)-C(29)-C(28)	-10.49(6)
C(39')-Si(3')-O(10)-Si(3)	65.41(17)	C(6)-C(28)-C(29)-O(8)	-168.15(10)
O(1)-Si(2)-C(13)-C(15)	173.08(8)	C(6)-C(28)-C(29)-N(2)	9.99(6)
O(3)-Si(2)-C(13)-C(15)	-71.81(9)	N(2)-O(9)-C(30)-C(31)	-162.46(7)
C(17)-Si(2)-C(13)-C(15)	52.95(9)	O(9)-C(30)-C(31)-C(36)	-127.97(9)
O(1)-Si(2)-C(13)-C(14)	-63.55(7)	O(9)-C(30)-C(31)-C(32)	51.57(11)
O(3)-Si(2)-C(13)-C(14)	51.55(7)	C(36)-C(31)-C(32)-C(33)	1.45(15)
C(17)-Si(2)-C(13)-C(14)	176.32(7)	C(30)-C(31)-C(32)-C(33)	-178.09(10)
O(1)-Si(2)-C(17)-C(18)	170.99(7)	C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-1.30(17)
O(3)-Si(2)-C(17)-C(18)	53.09(8)	C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-0.06(18)
C(13)-Si(2)-C(17)-C(18)	-67.95(9)	C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	1.26(18)
O(1)-Si(2)-C(17)-C(16)	-62.00(8)	C(32)-C(31)-C(36)-C(35)	-0.26(15)
O(3)-Si(2)-C(17)-C(16)	-179.90(7)	C(30)-C(31)-C(36)-C(35)	179.28(10)
C(13)-Si(2)-C(17)-C(16)	59.06(9)	C(34)-C(35)-C(36)-C(31)	-1.10(17)
C(20)-O(6)-C(19)-C(3)	97.88(9)	O(10)-Si(3)-C(39)-C(41)	55.4(3)
O(4)-C(3)-C(19)-O(6)	-40.01(10)	C(38)-Si(3)-C(39)-C(41)	-60.1(3)
C(1)-C(3)-C(19)-O(6)	-159.23(7)	C(37)-Si(3)-C(39)-C(41)	179.3(2)
C(4)-C(3)-C(19)-O(6)	74.21(9)	O(10)-Si(3)-C(39)-C(40)	-66.3(3)
C(19)-O(6)-C(20)-O(7)	4.86(13)	C(38)-Si(3)-C(39)-C(40)	178.2(2)
C(19)-O(6)-C(20)-C(21)	-174.67(7)	C(37)-Si(3)-C(39)-C(40)	57.6(3)
O(7)-C(20)-C(21)-C(26)	3.29(14)	O(10)-Si(3)-C(39)-C(42)	173.9(3)
O(6)-C(20)-C(21)-C(26)	-177.18(8)	C(38)-Si(3)-C(39)-C(42)	58.5(3)
O(7)-C(20)-C(21)-C(22)	-174.41(10)	C(37)-Si(3)-C(39)-C(42)	-62.1(3)
O(6)-C(20)-C(21)-C(22)	5.12(12)	O(10)-Si(3')-C(39')-C(42')	-166.9(4)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	-0.42(13)	C(38')-Si(3')-C(39')-C(42')	-50.2(5)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	177.21(8)	C(37')-Si(3')-C(39')-C(42')	67.5(5)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0.04(14)	O(10)-Si(3')-C(39')-C(41')	-44.7(4)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.21(16)	C(38')-Si(3')-C(39')-C(41')	72.0(4)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-0.09(17)	C(37')-Si(3')-C(39')-C(41')	-170.3(3)
C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	-0.28(17)	O(10)-Si(3')-C(39')-C(40')	74.8(4)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	0.53(15)	C(38')-Si(3')-C(39')-C(40')	-168.5(4)
C(20)-C(21)-C(26)-C(25)	-177.22(9)	C(37')-Si(3')-C(39')-C(40')	-50.8(5)

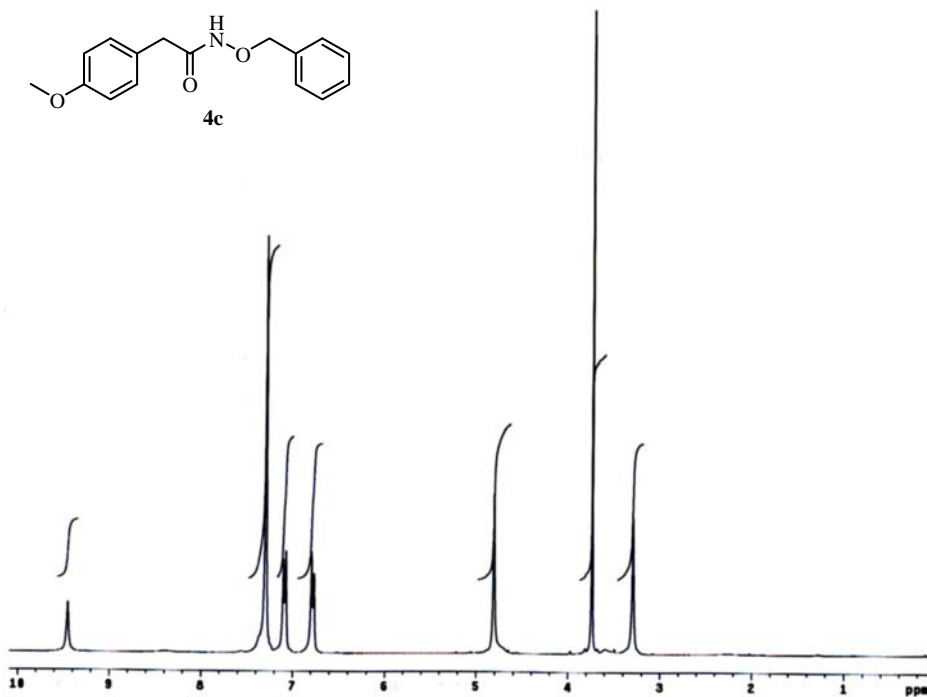
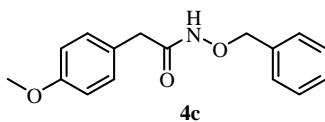
Figura A.8. Representación de la estructura molecular de la cianhidrina **93**.



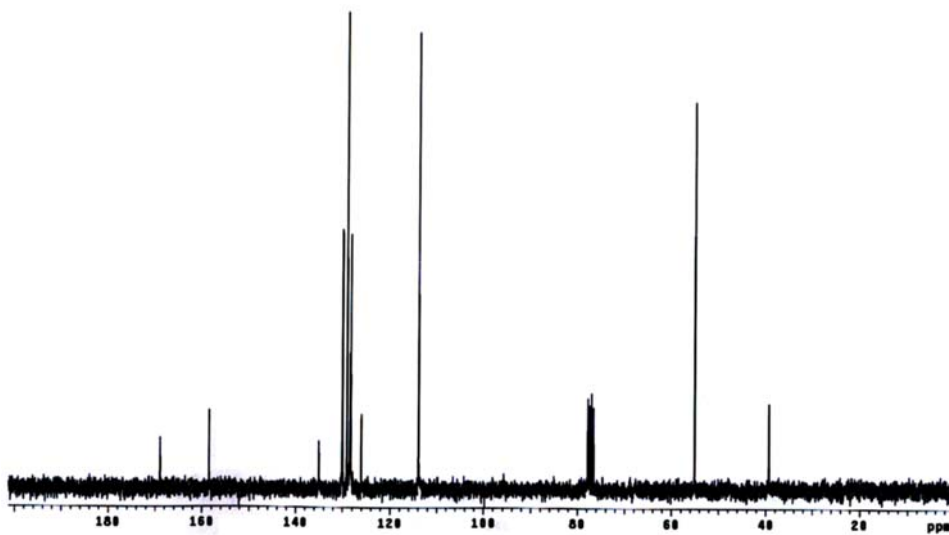
ANEXO B

ESPECTROS DE RMN SELECCIONADOS

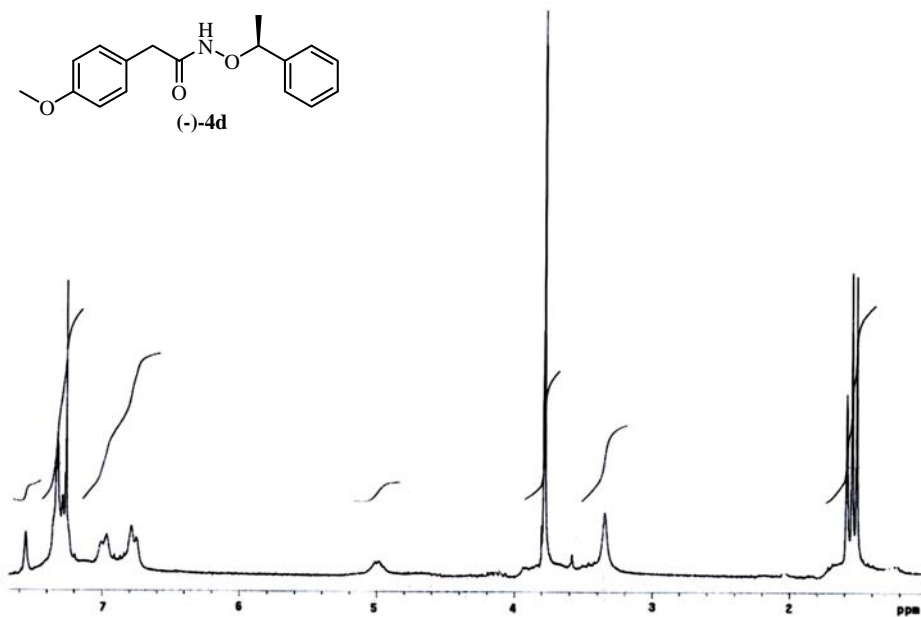
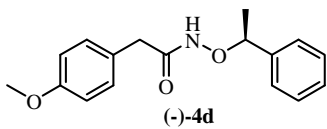
4c: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



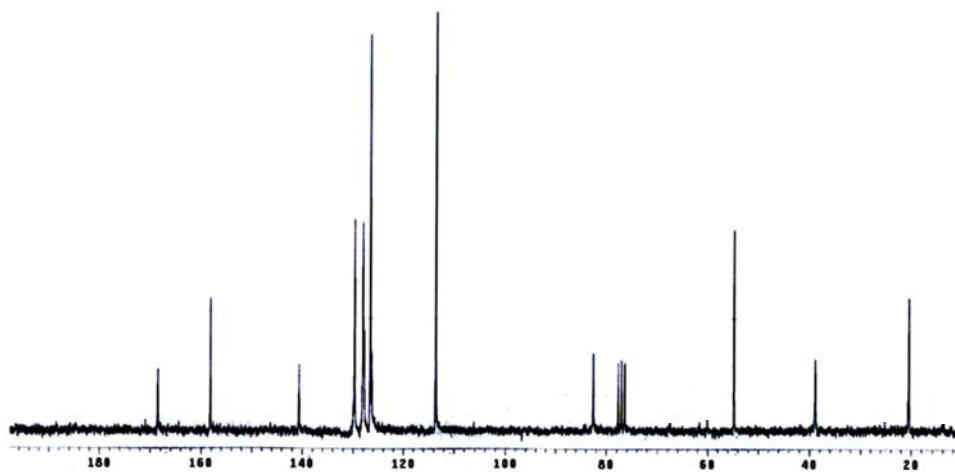
4c: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



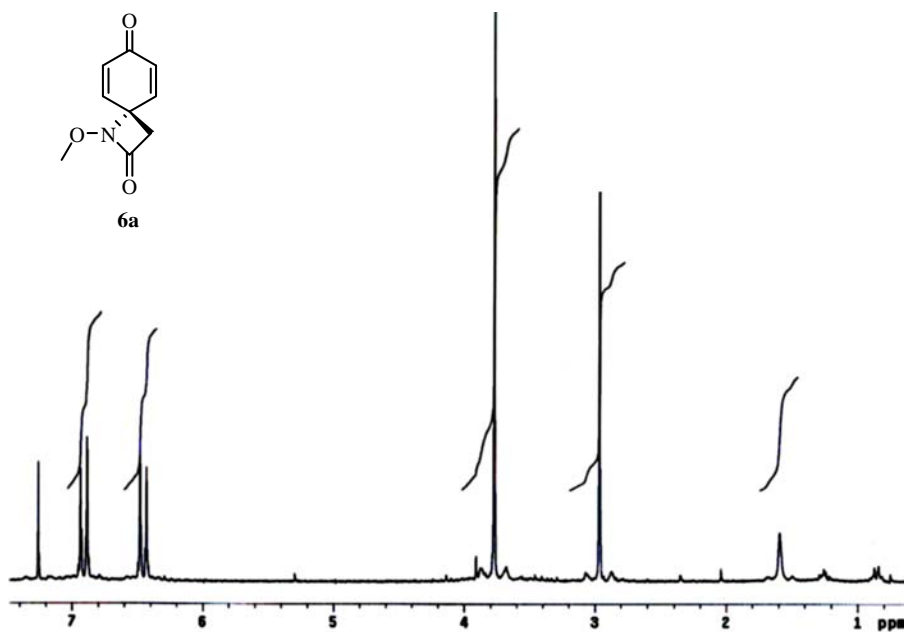
(-)-4d: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



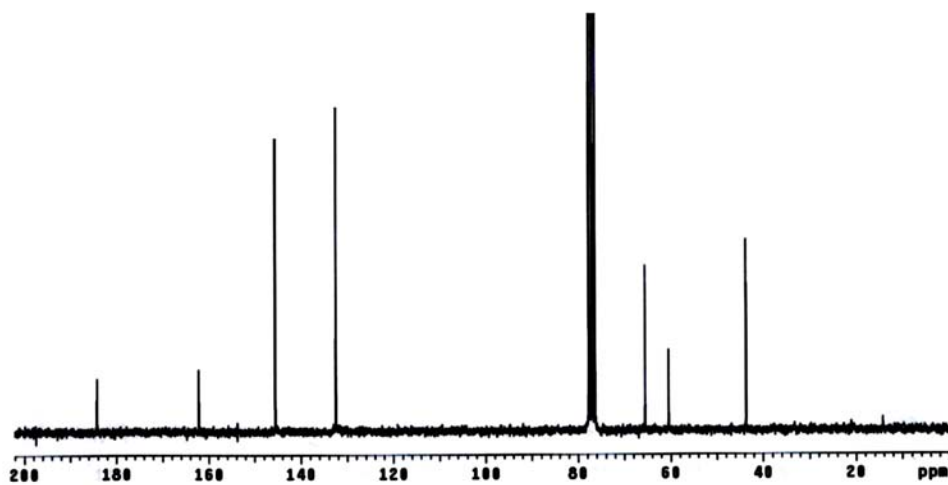
(-)-4d: ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)



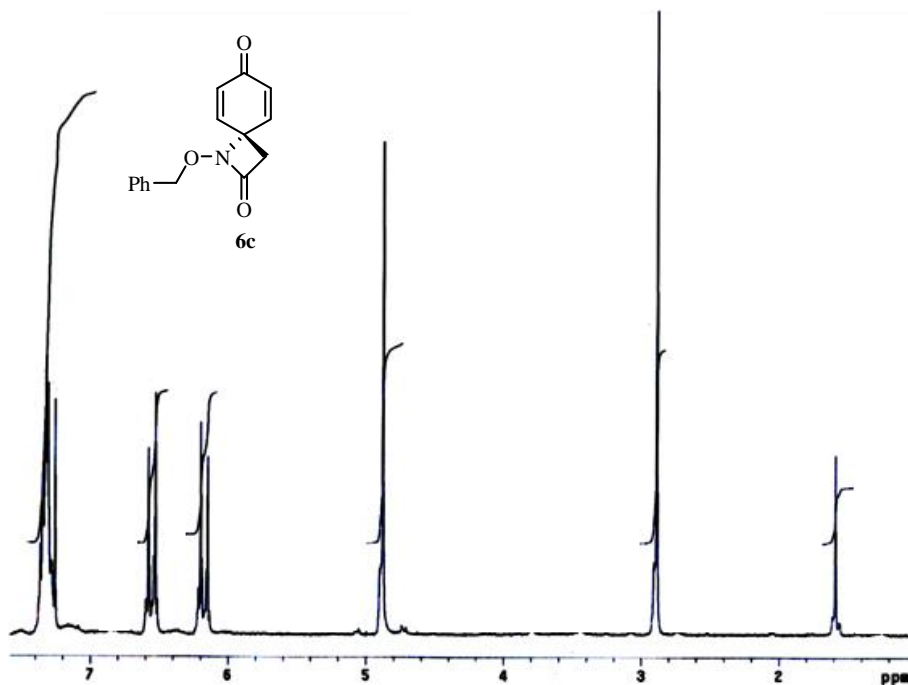
6a: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



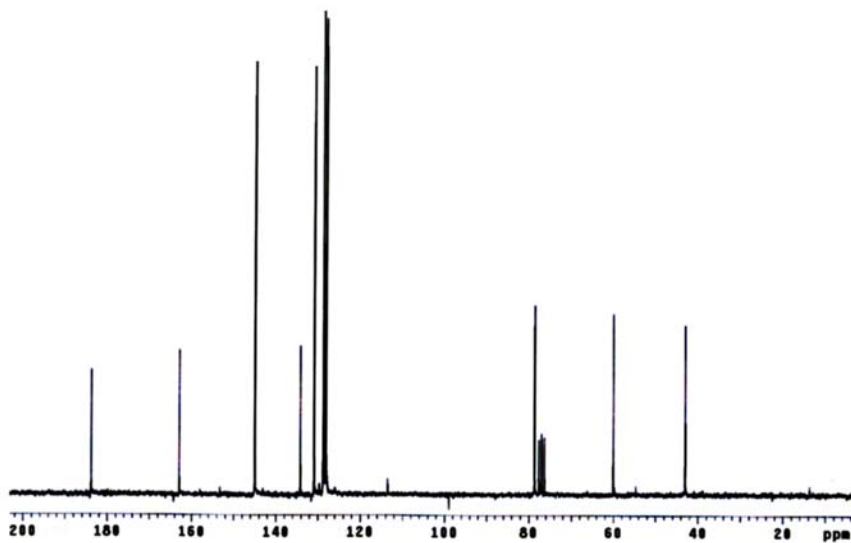
6a: ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)



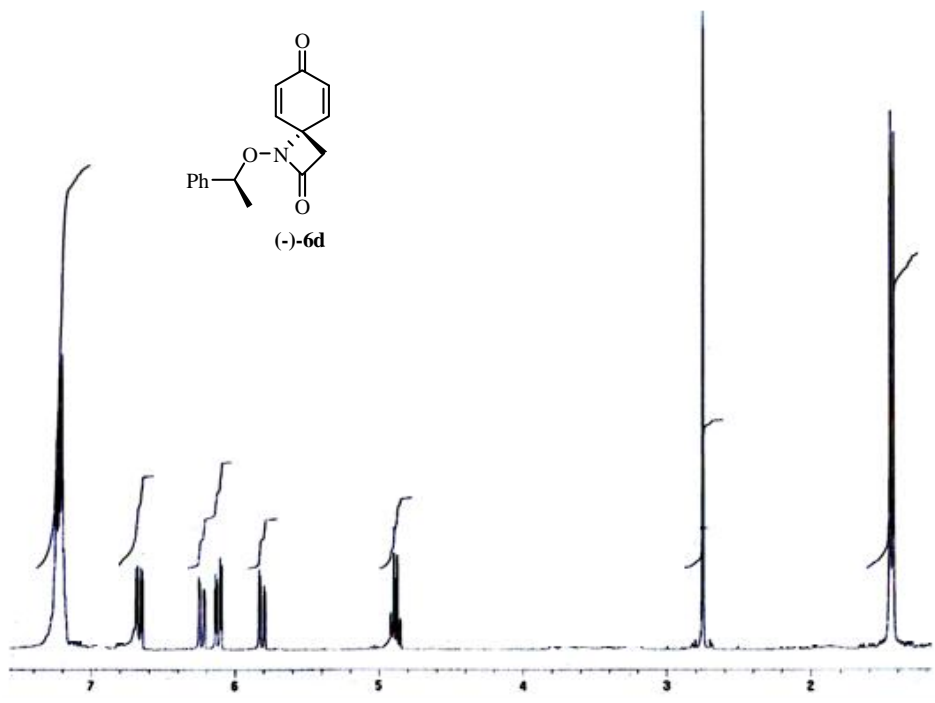
6c: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



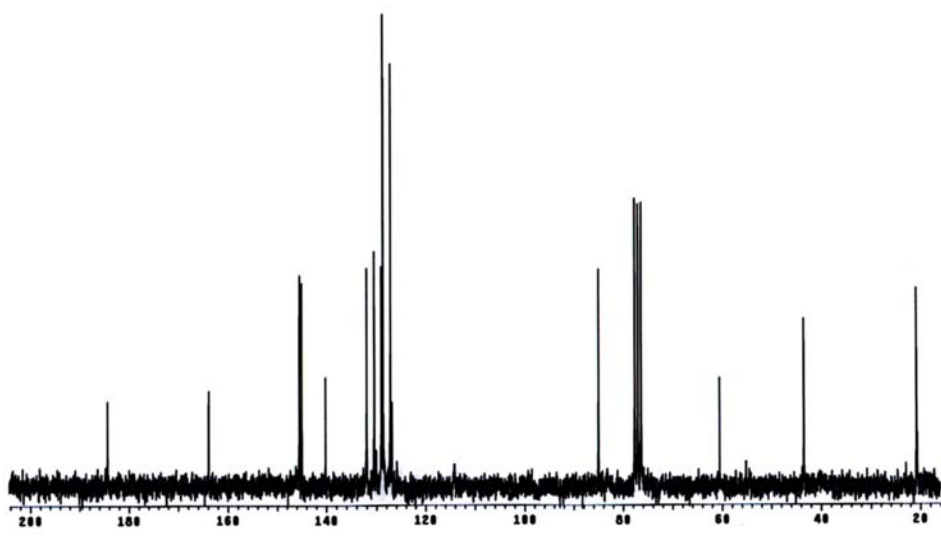
6c: ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)



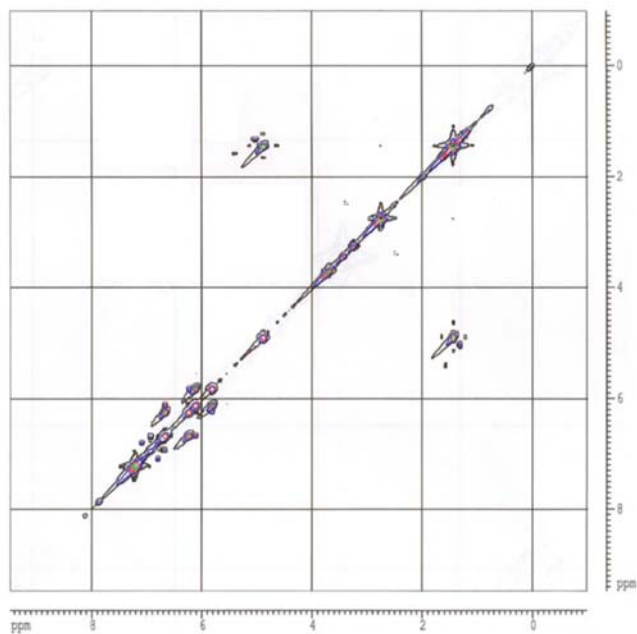
(-)-6d: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



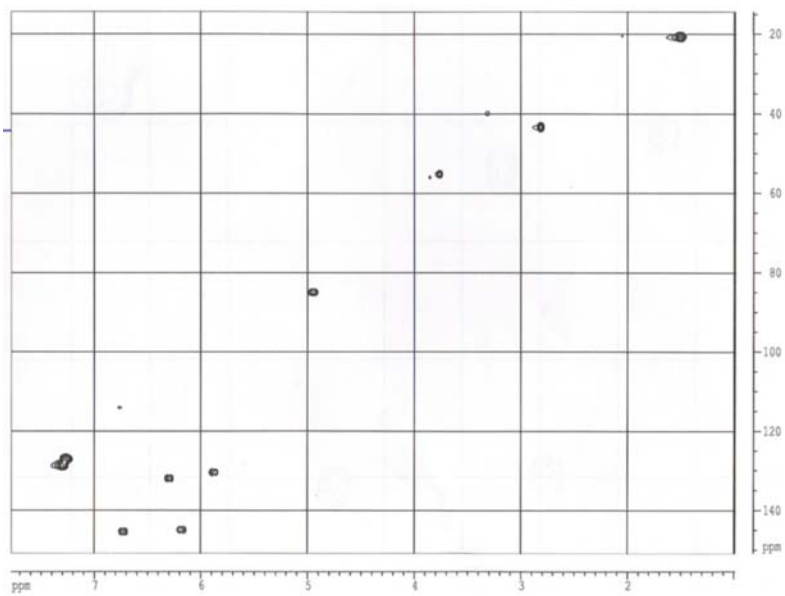
(-)-6d: ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3)



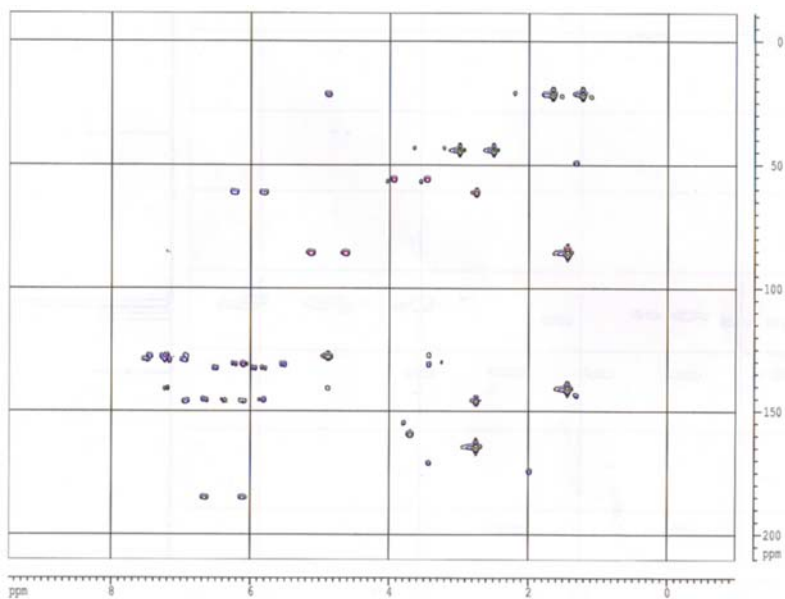
(-)-6d: COSY



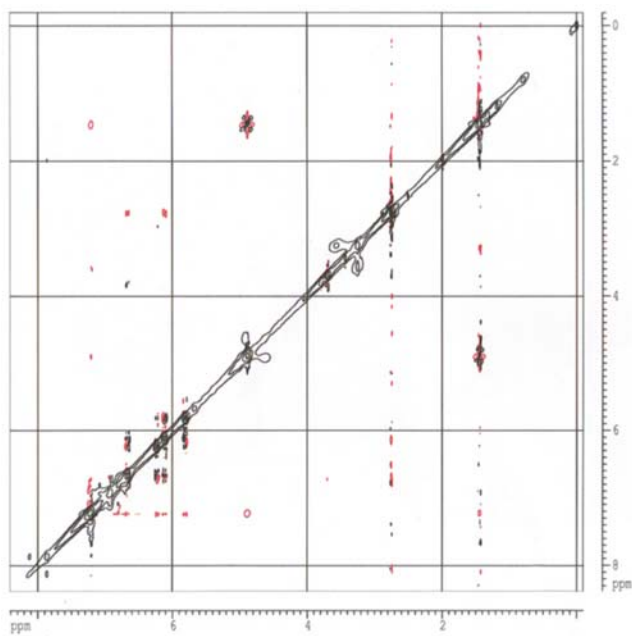
(-)-6d: HSQC



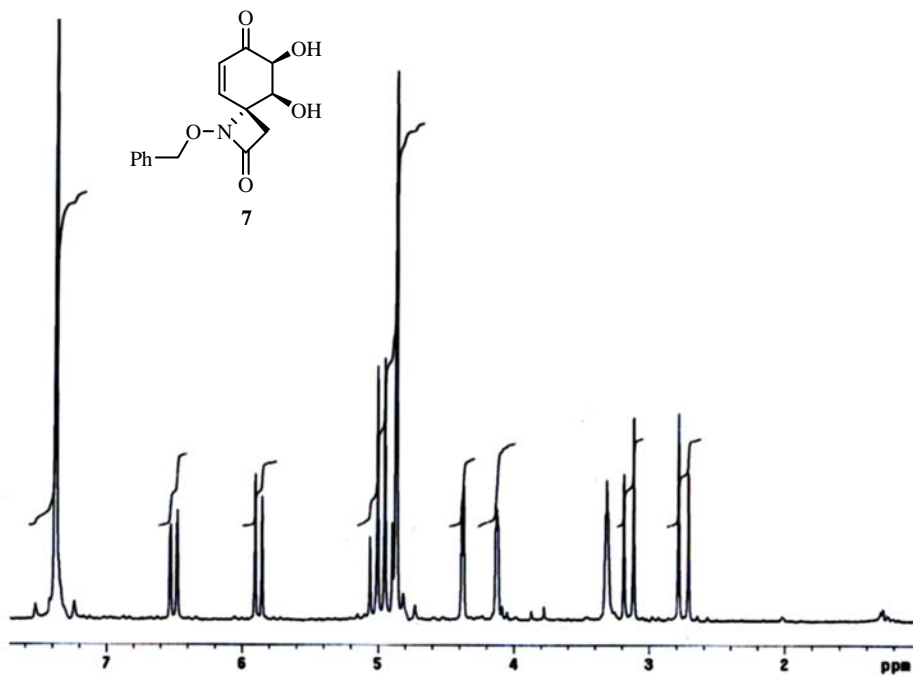
(-)-6d: HMBC



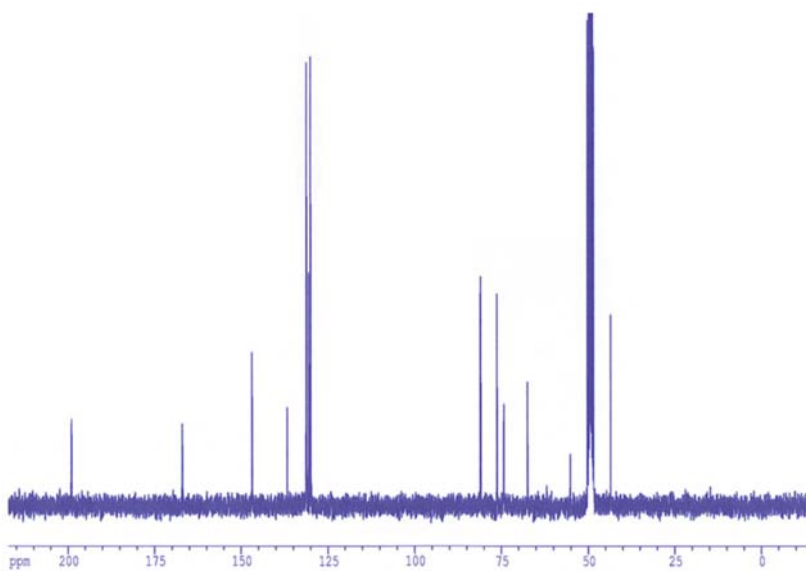
(-)-6d: NOESY



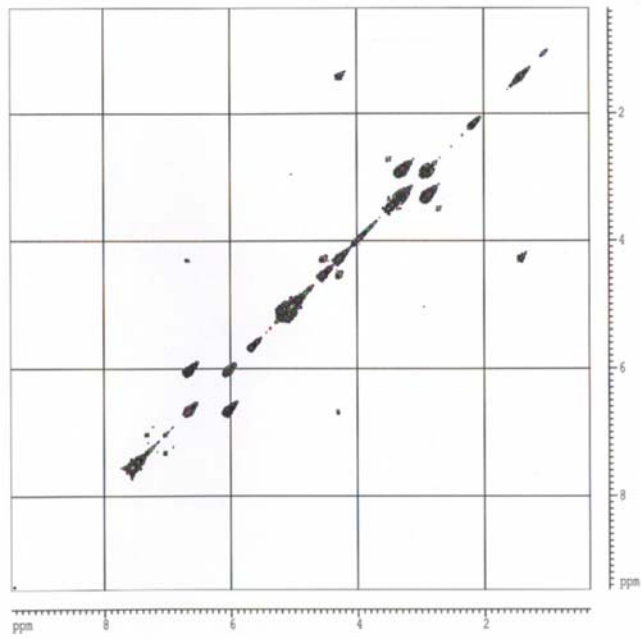
7: ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD)



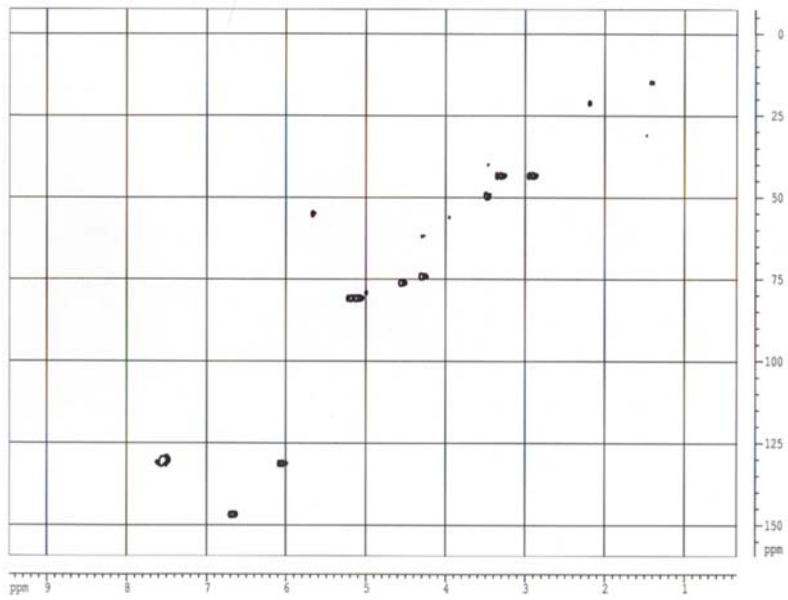
7: ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD)



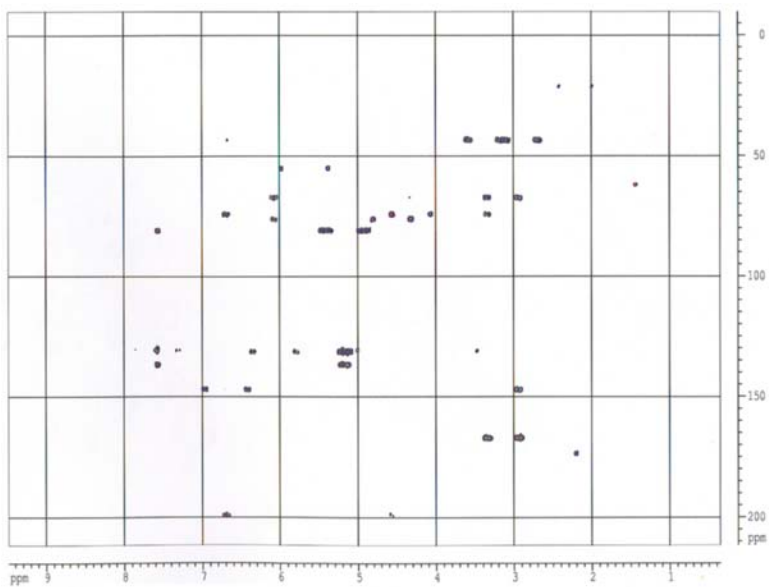
7: COSY



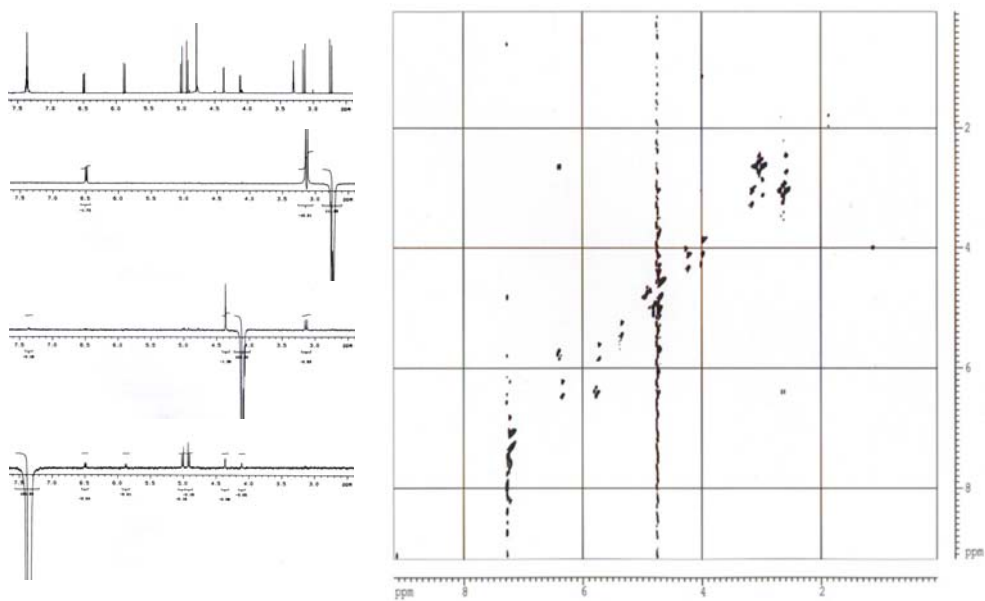
7: HSQC



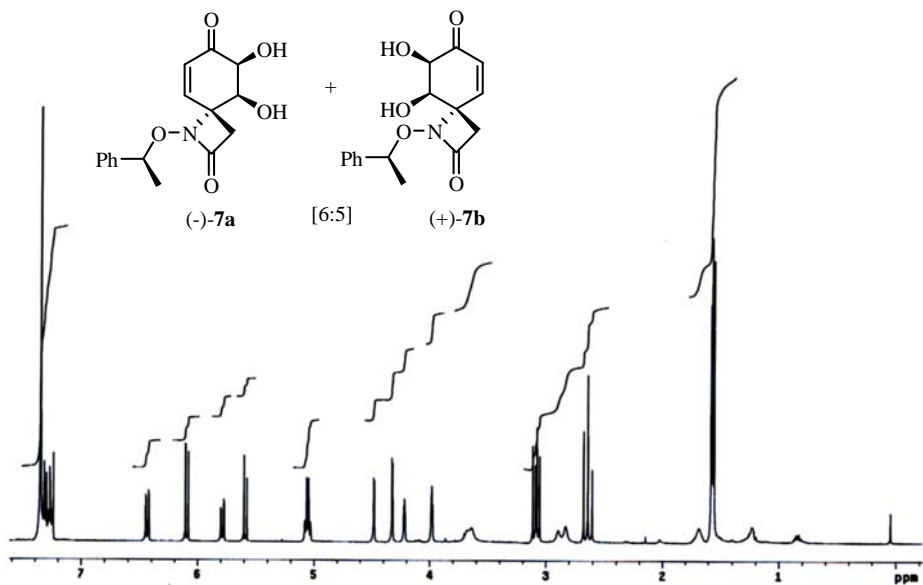
7: HMBC



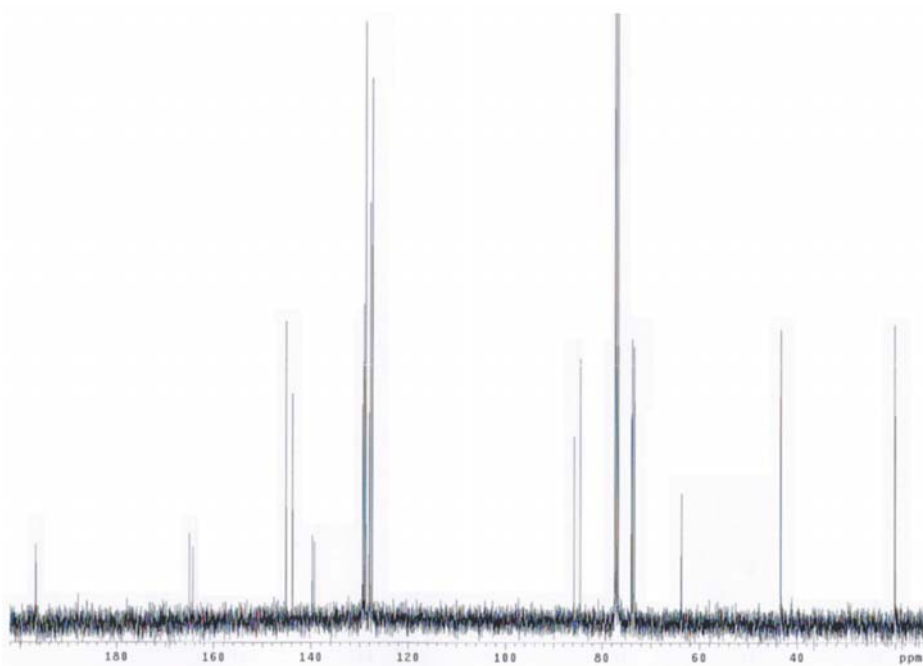
7: NOESY



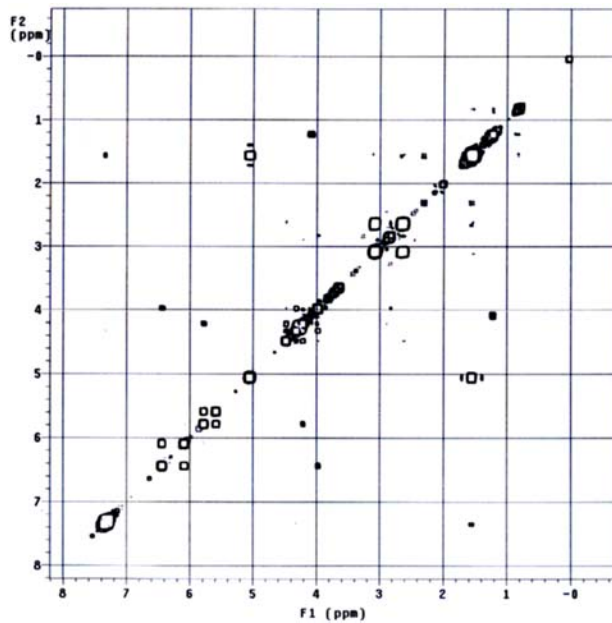
(-)-7a y (+)-7b: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



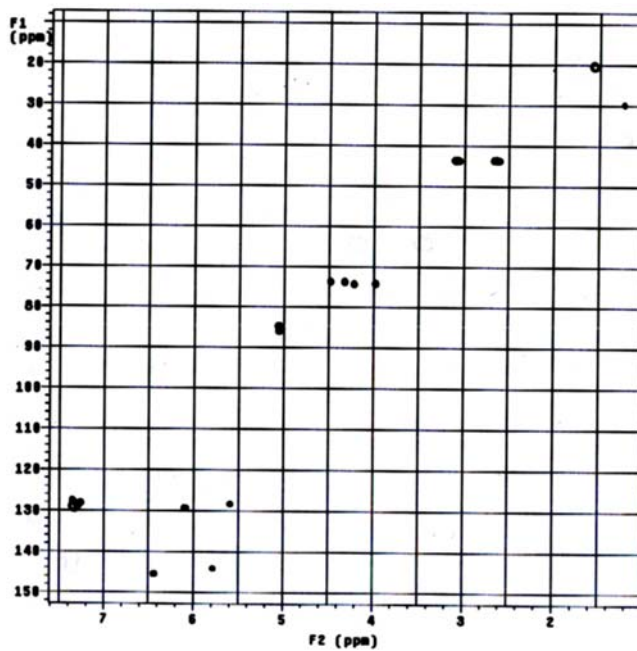
(-)-7a y (+)-7b: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



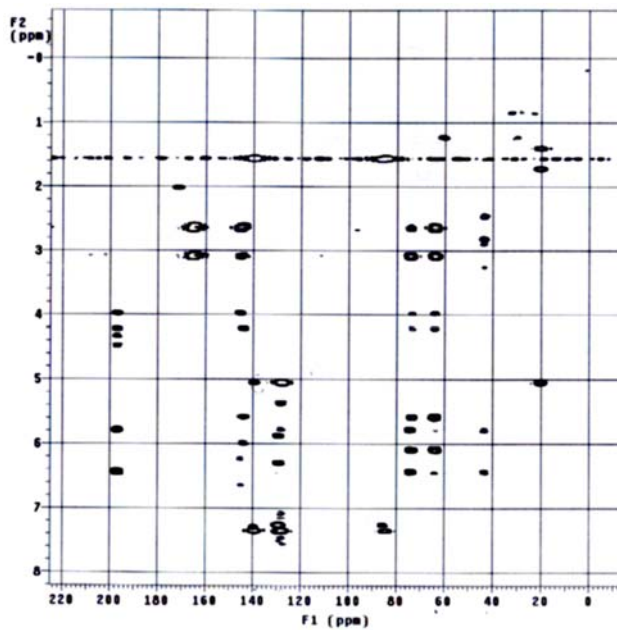
(-)-7a y (+)-7b: COSY



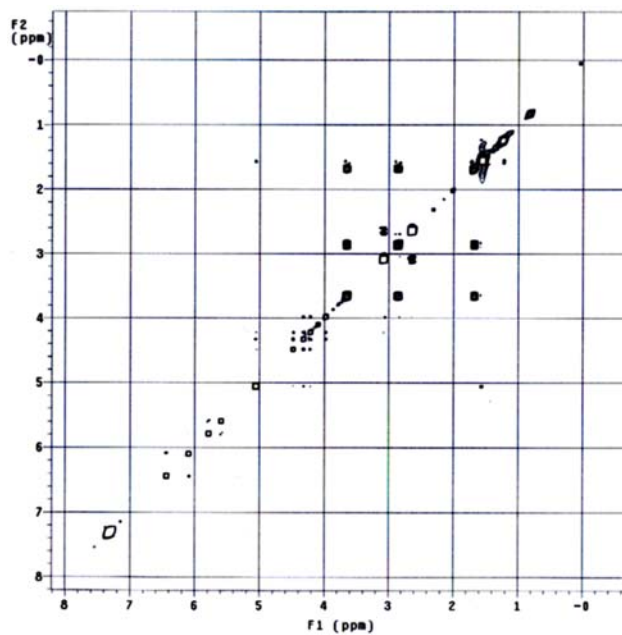
(-)-7a y (+)-7b: HSQC



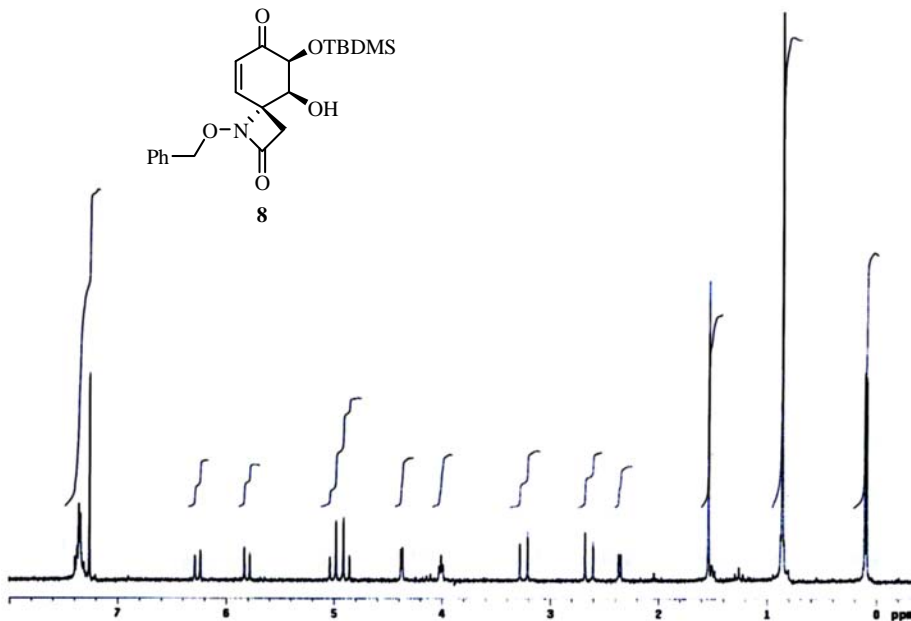
(-)-7a y (+)-7b: HMBC



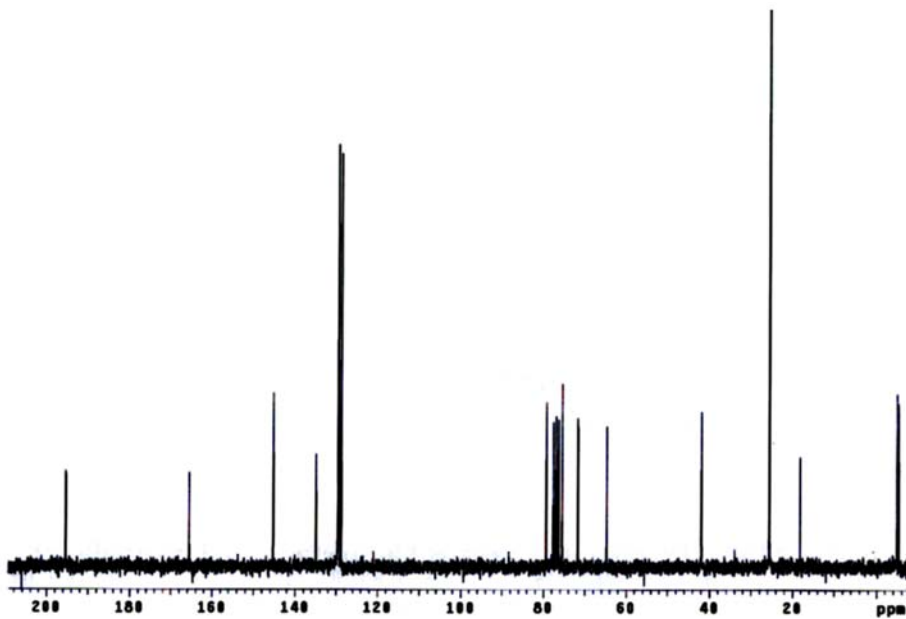
(-)-7a y (+)-7b: NOESY



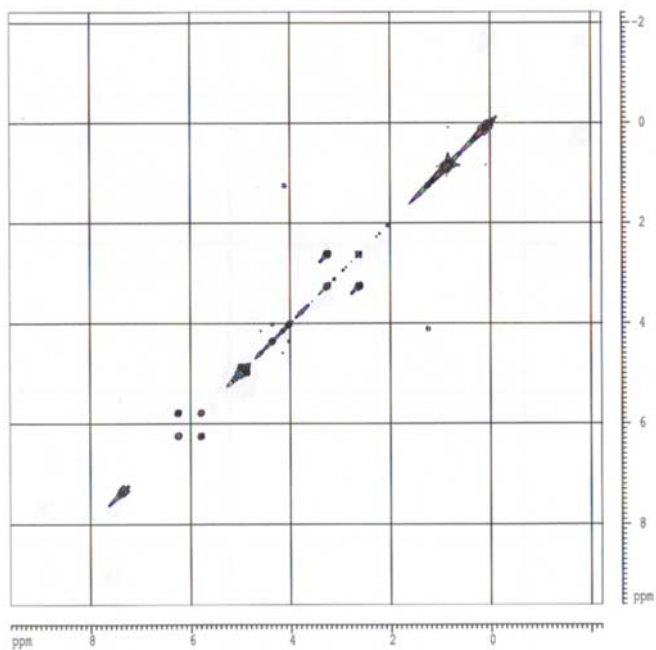
8: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



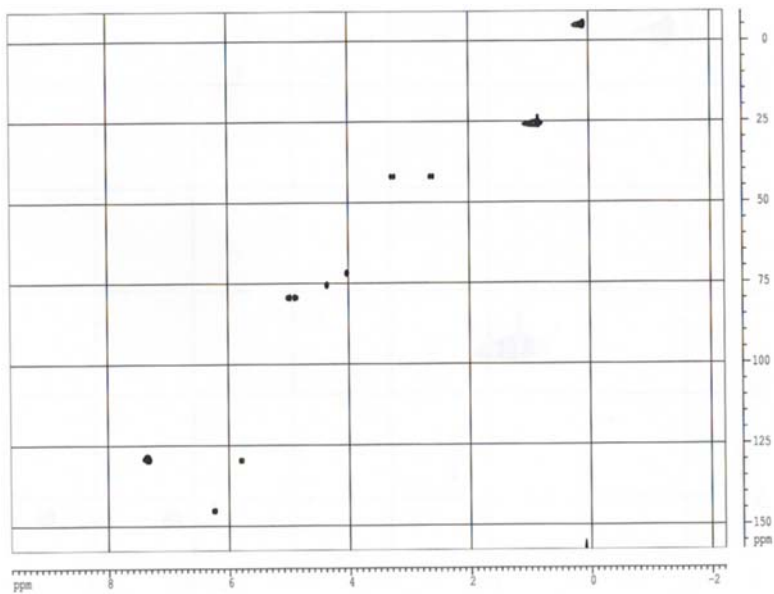
8: ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)



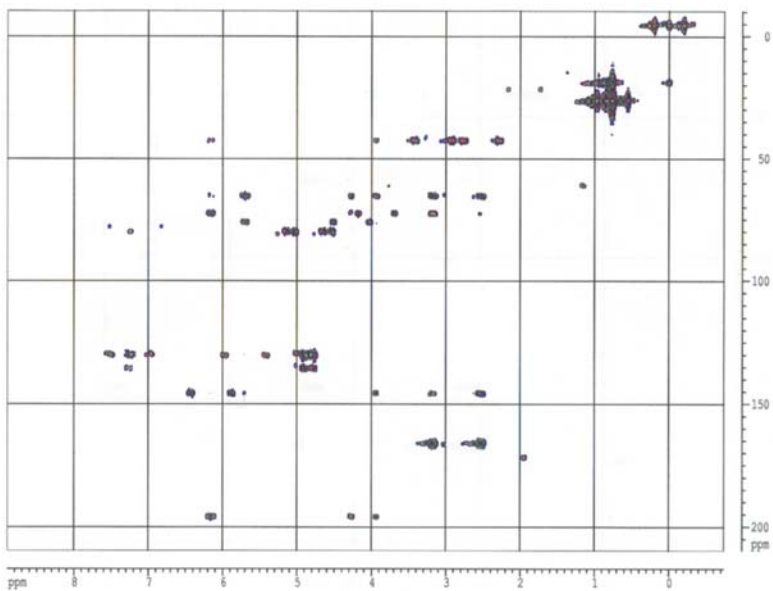
8: COSY



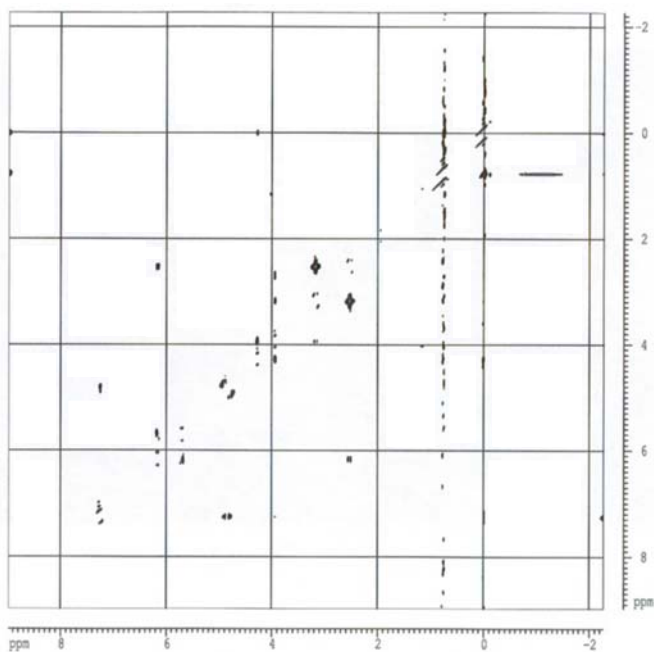
8: HSQC



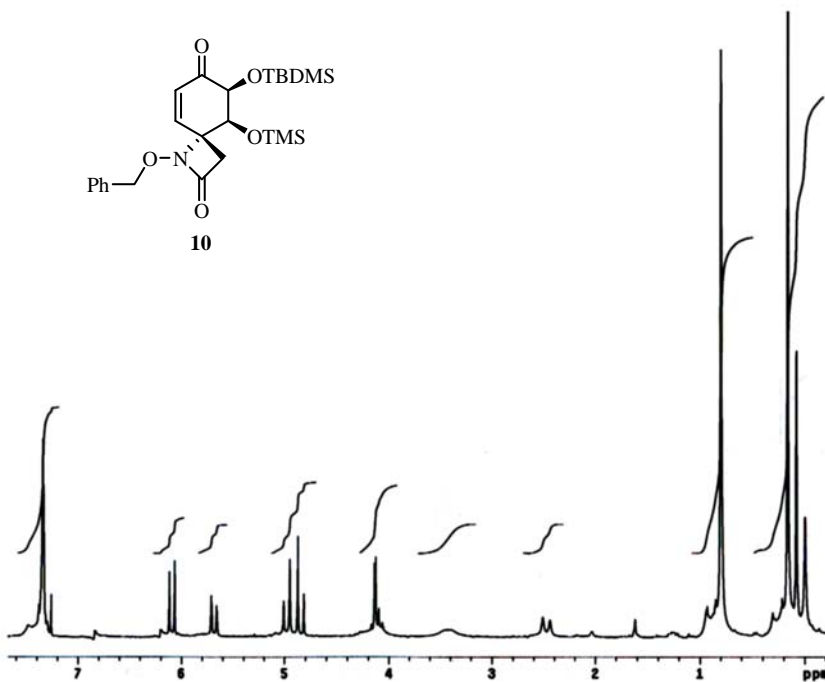
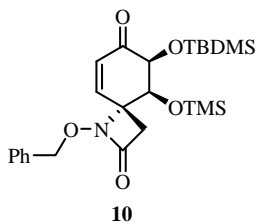
8: HMBC



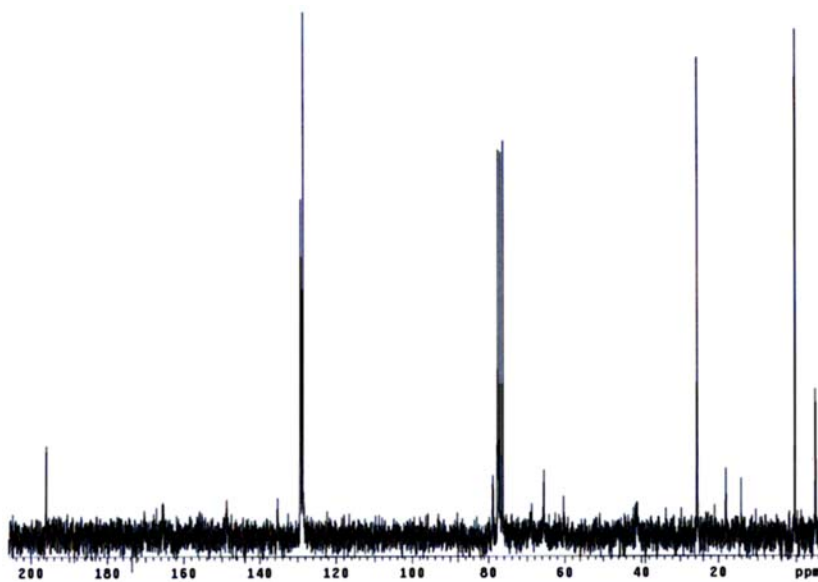
8: NOESY



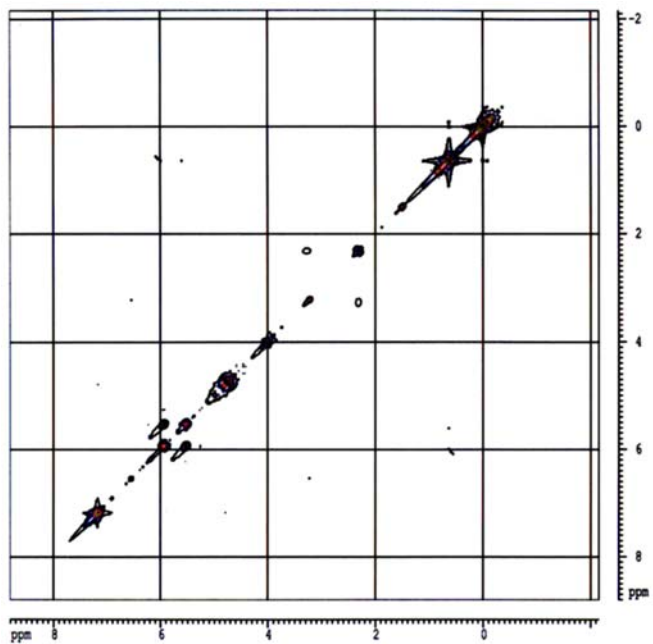
10: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



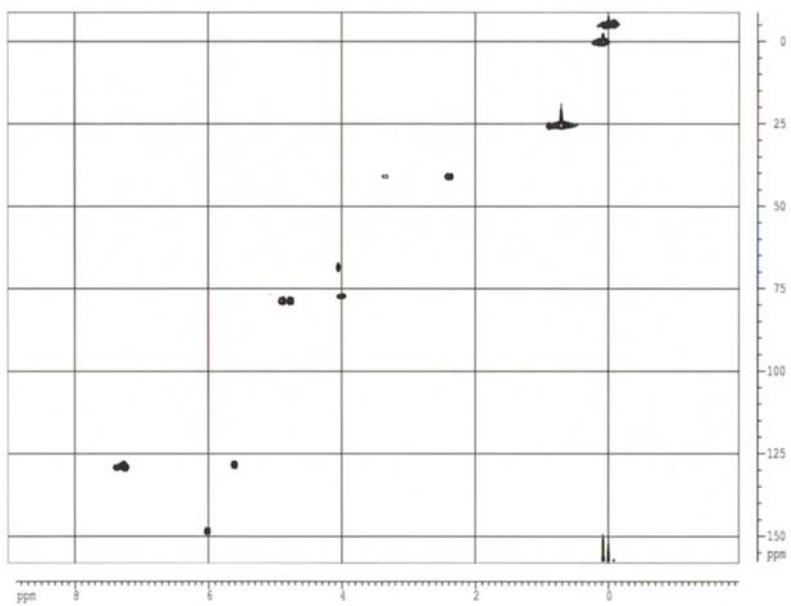
10: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



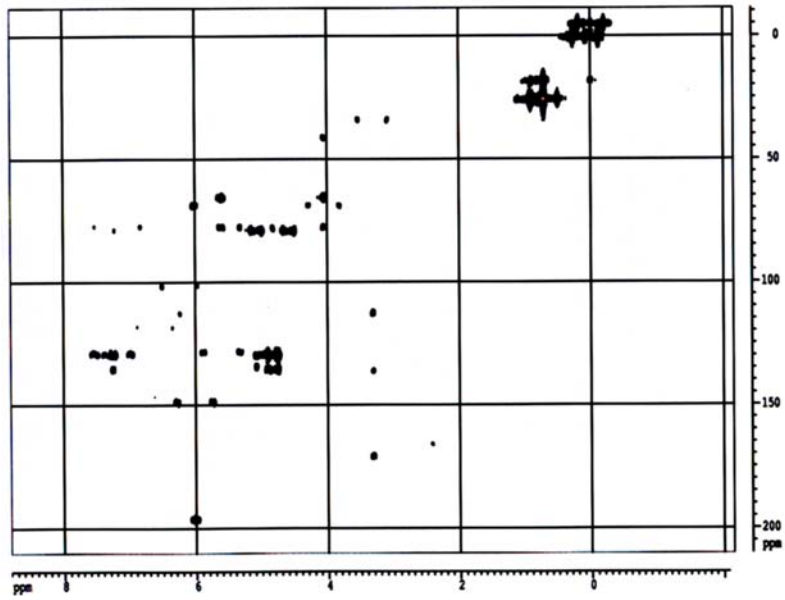
10: COSY



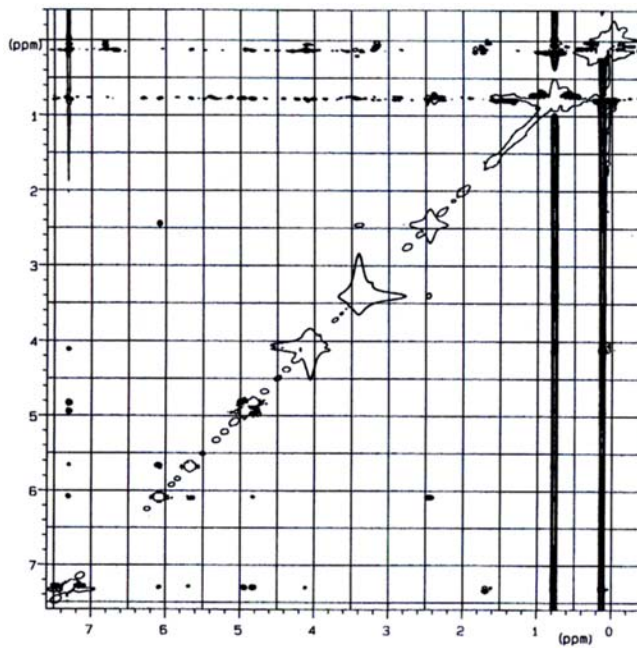
10: HMQC



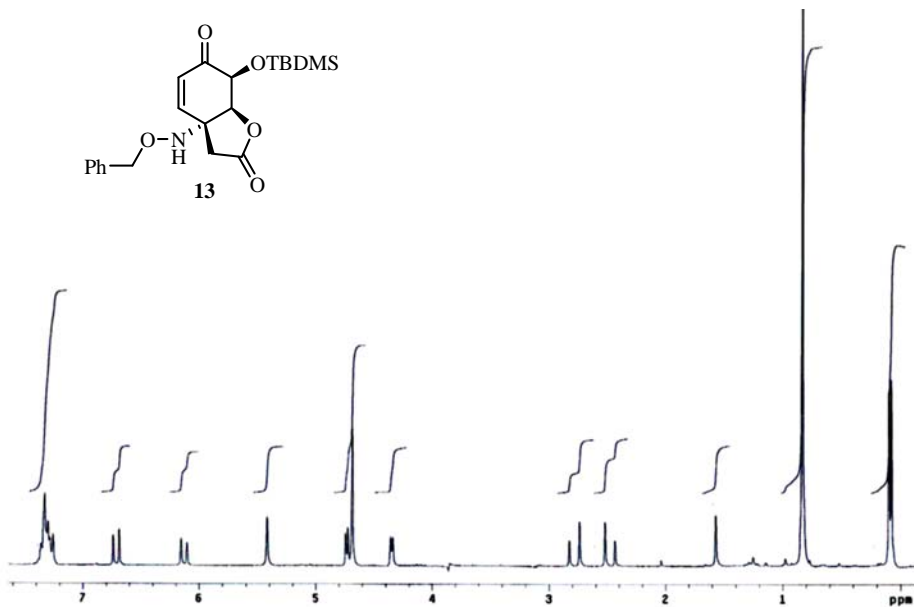
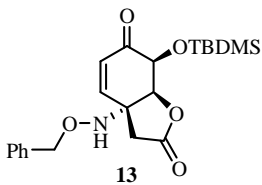
10: HMBC



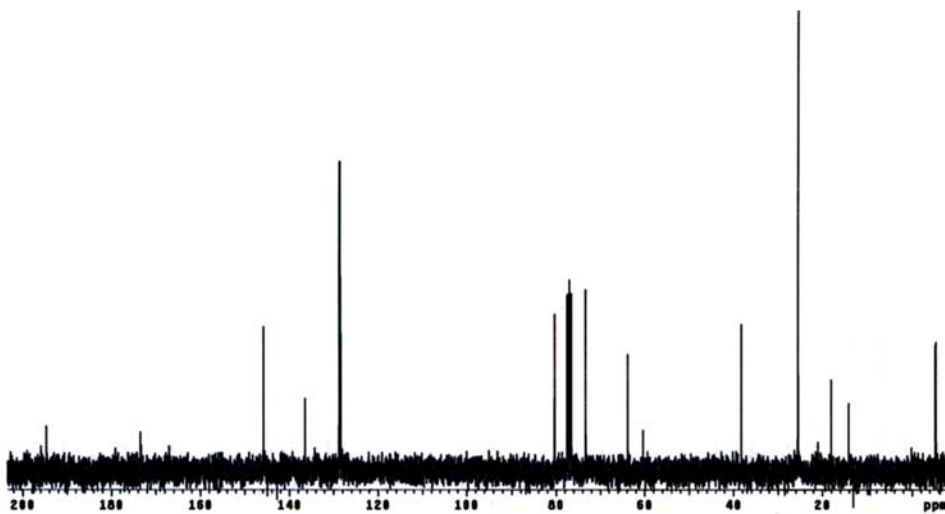
10: NOESY



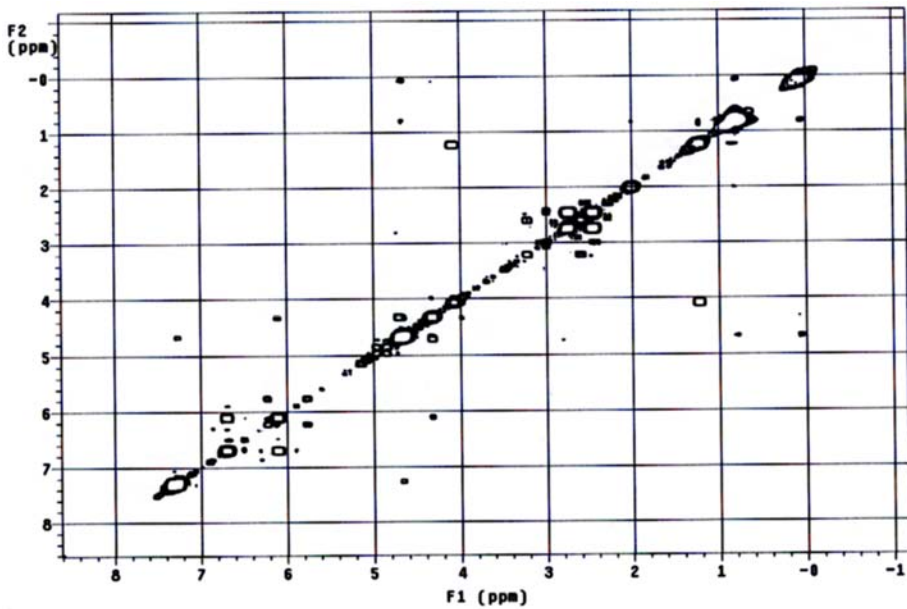
13: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



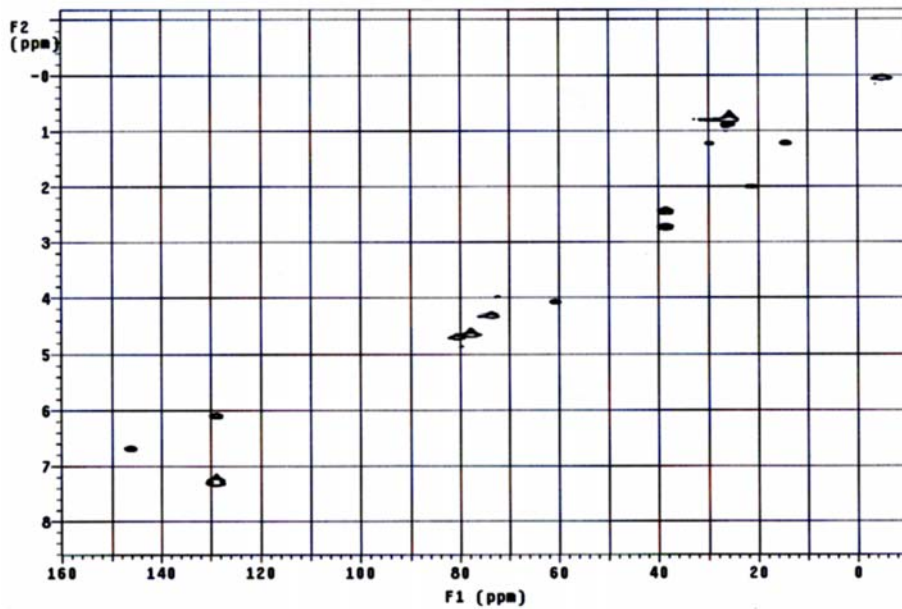
13: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



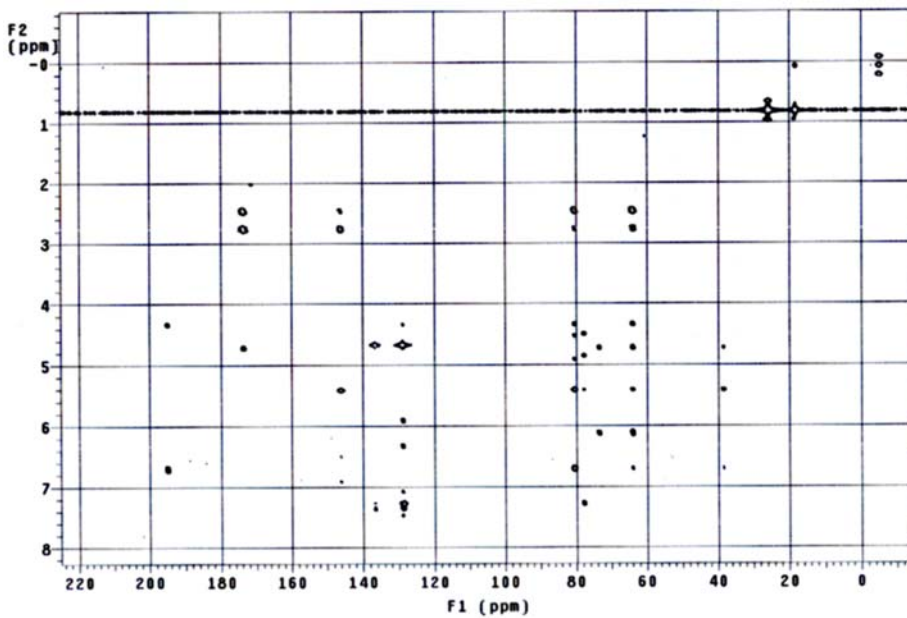
13: COSY



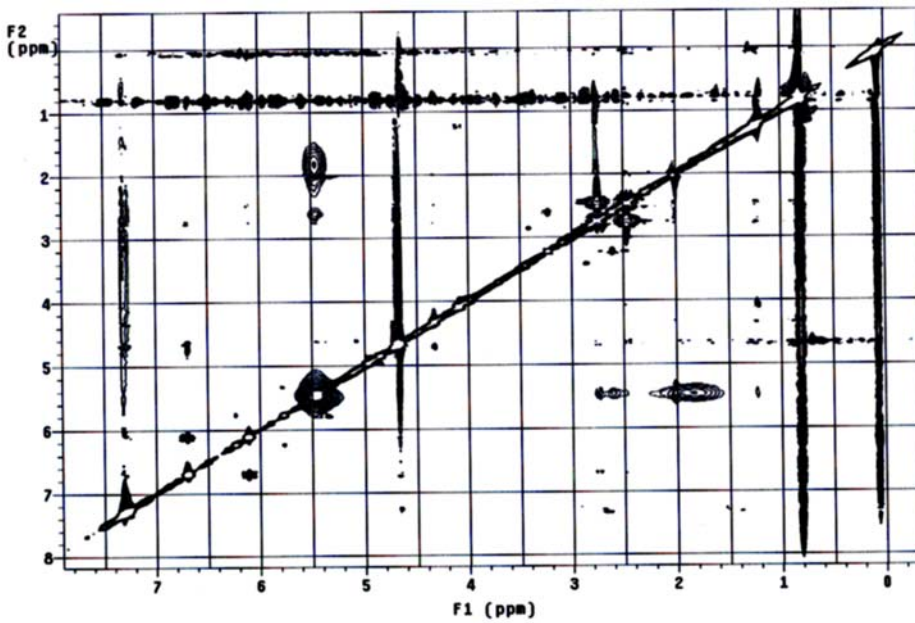
13: HSQC



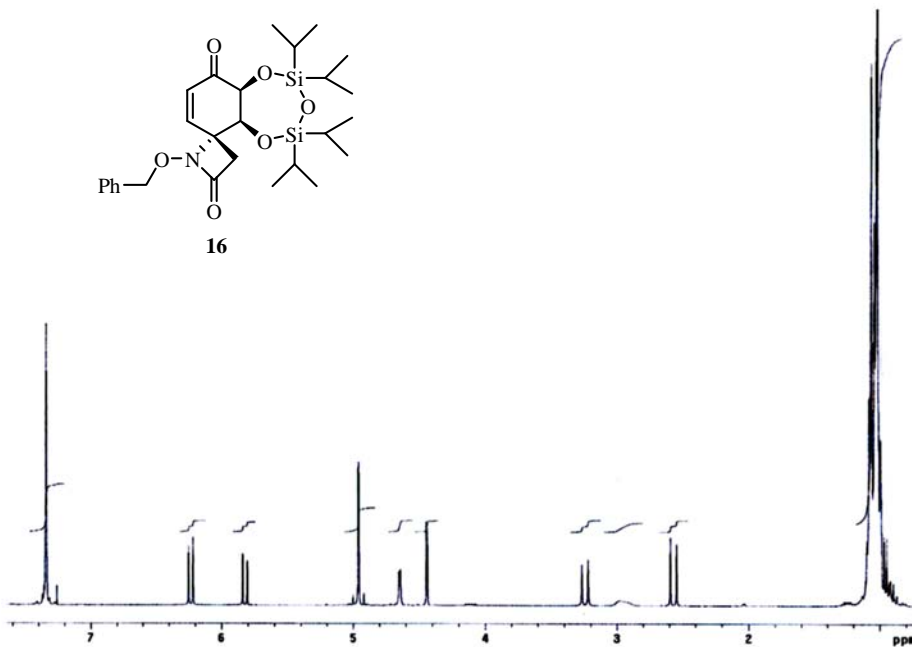
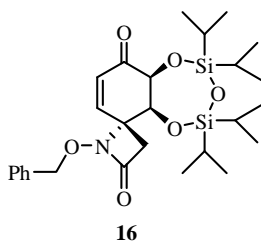
13: HMBC



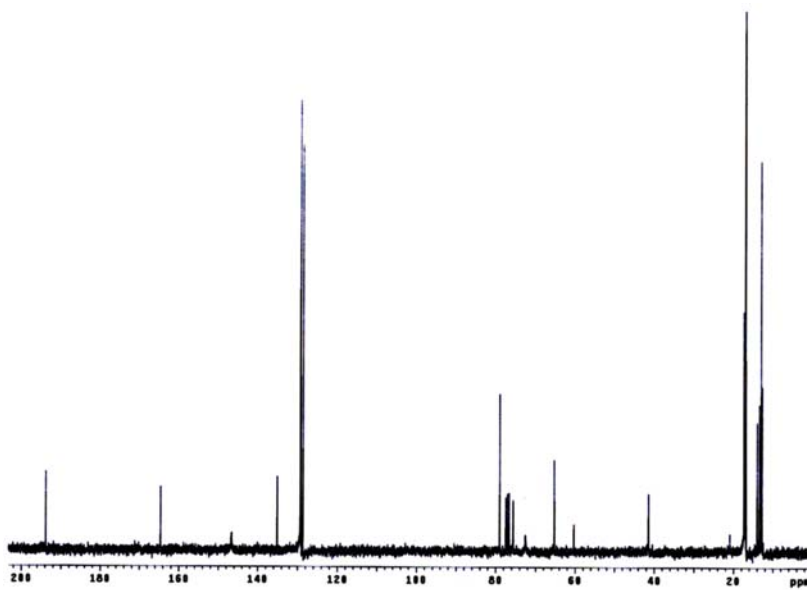
13: NOESY



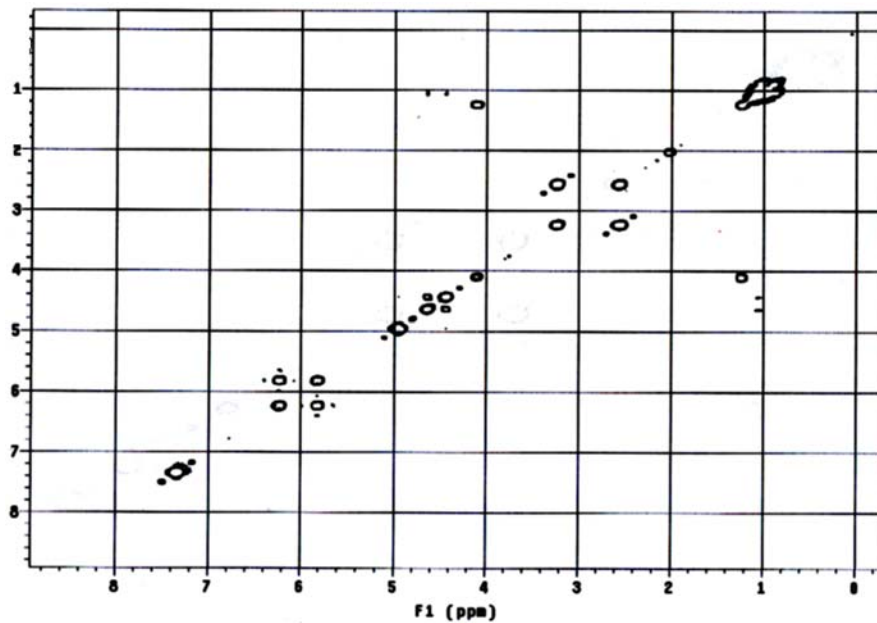
16: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



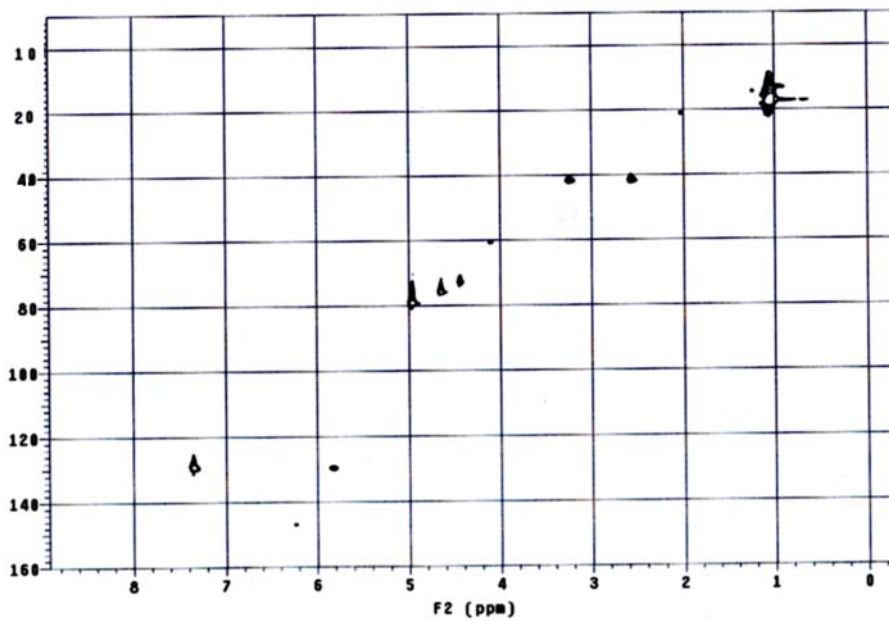
16: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



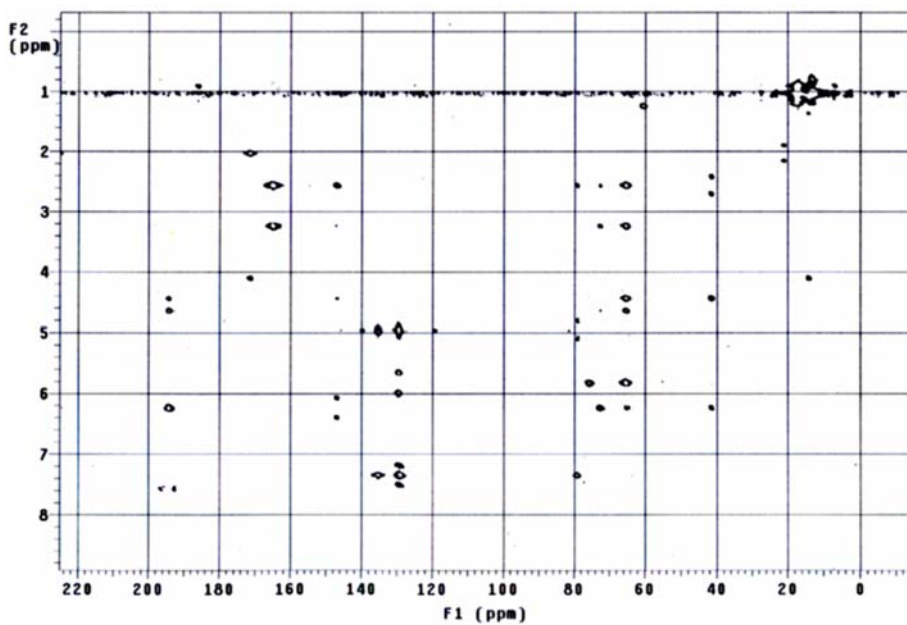
16: COSY



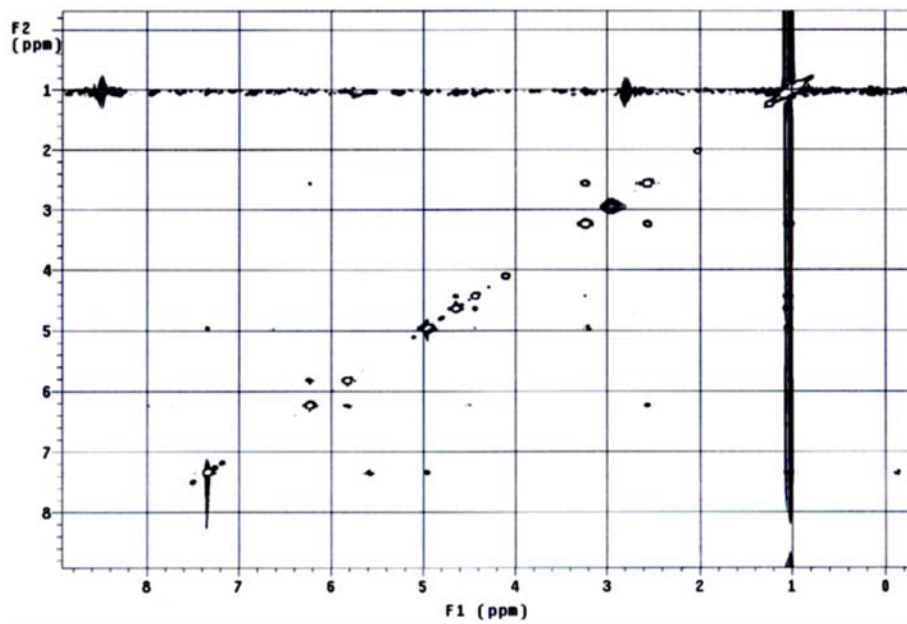
16: HSQC



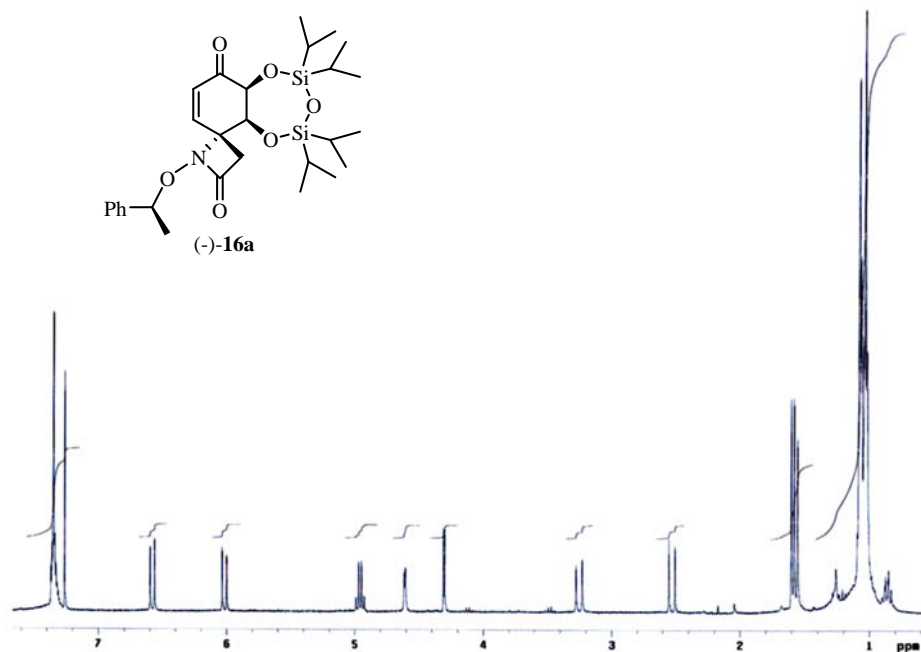
16: HMBC



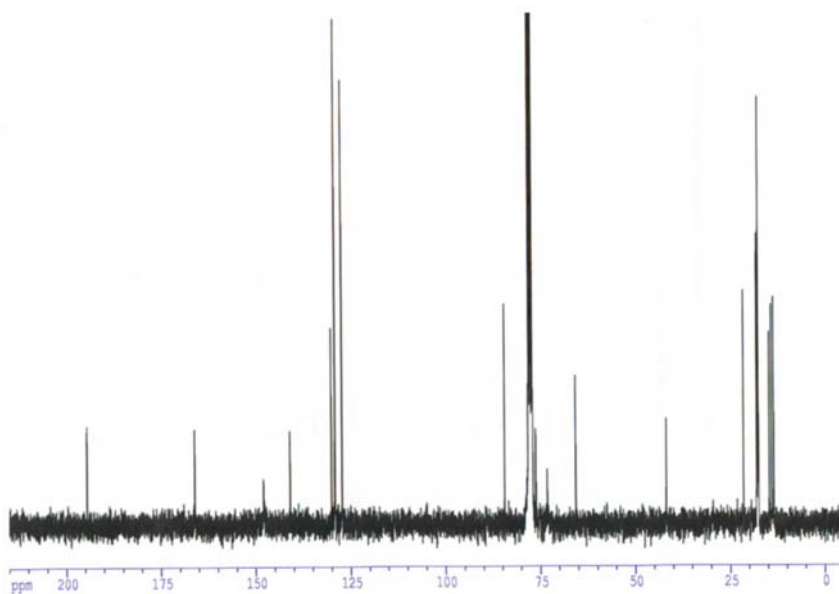
16: NOESY



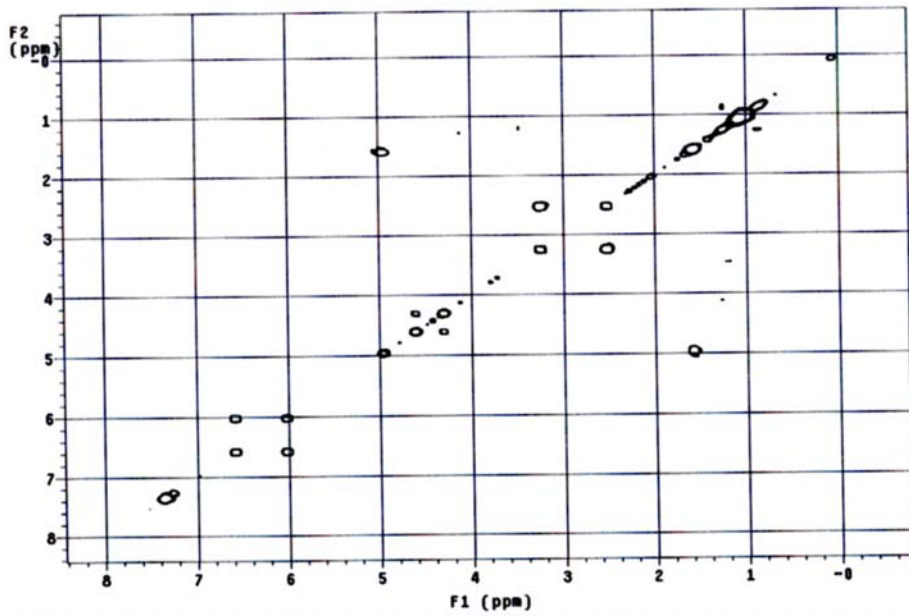
(-)-16a: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



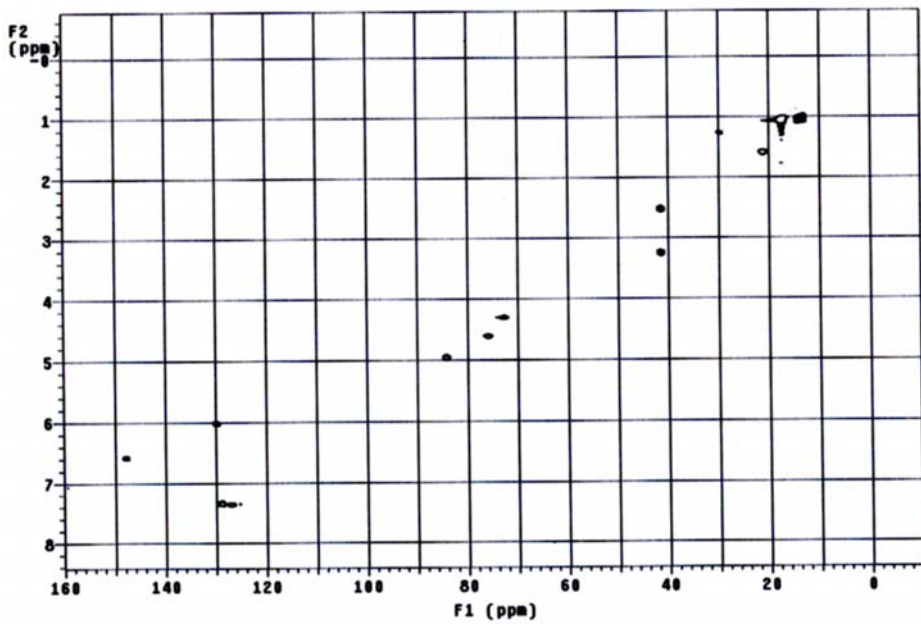
(-)-16a: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



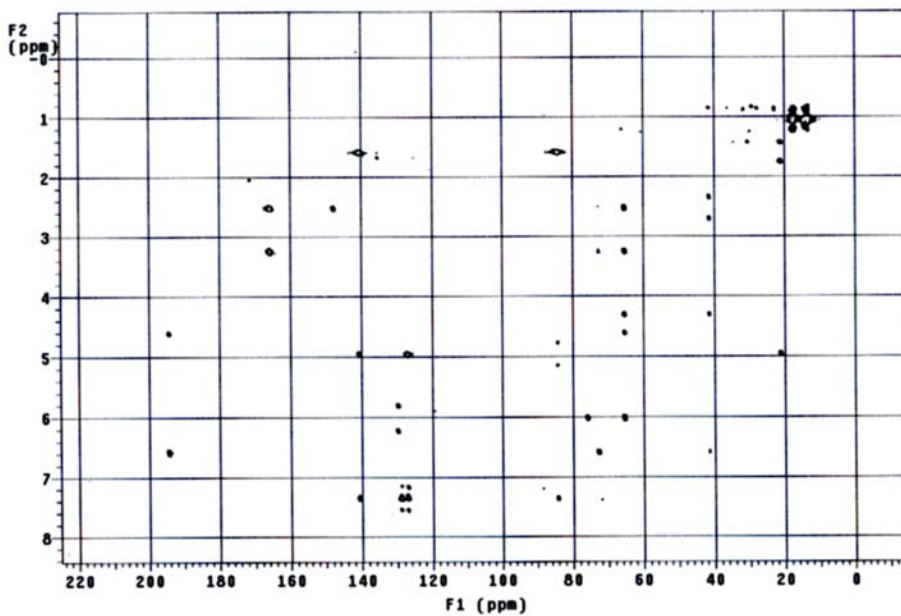
(-)-16a: COSY



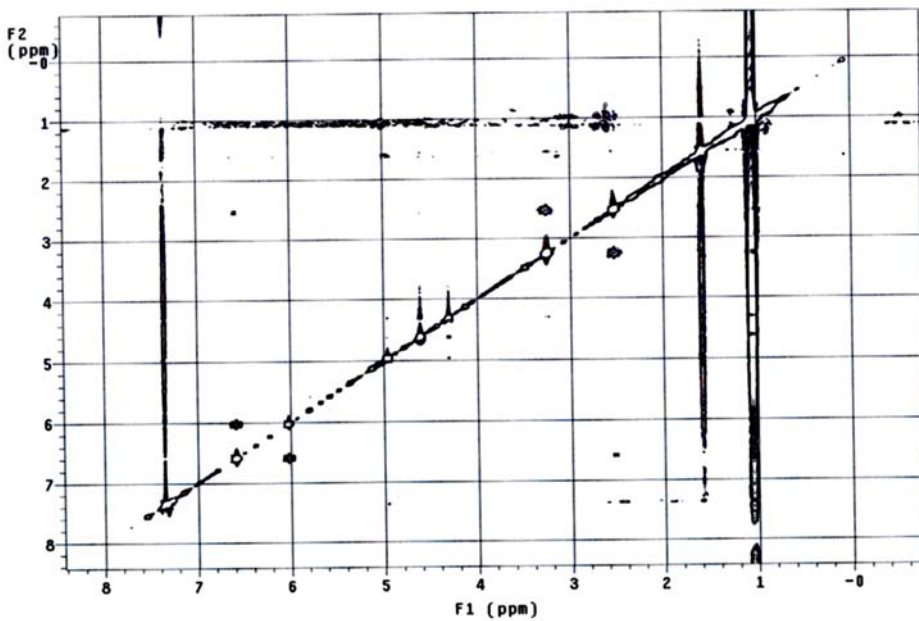
(-)-16a: HSQC



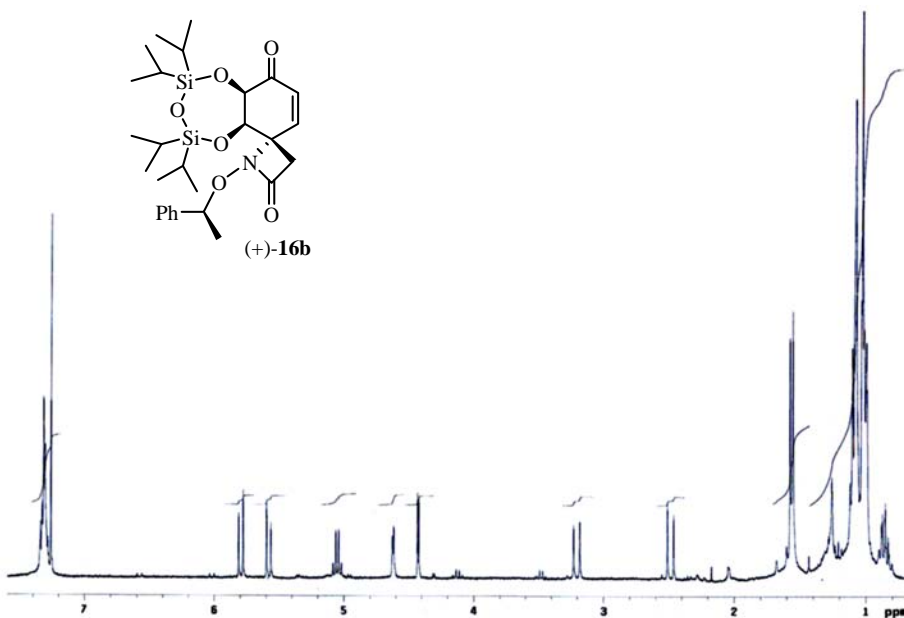
(-)-16a: HMBC



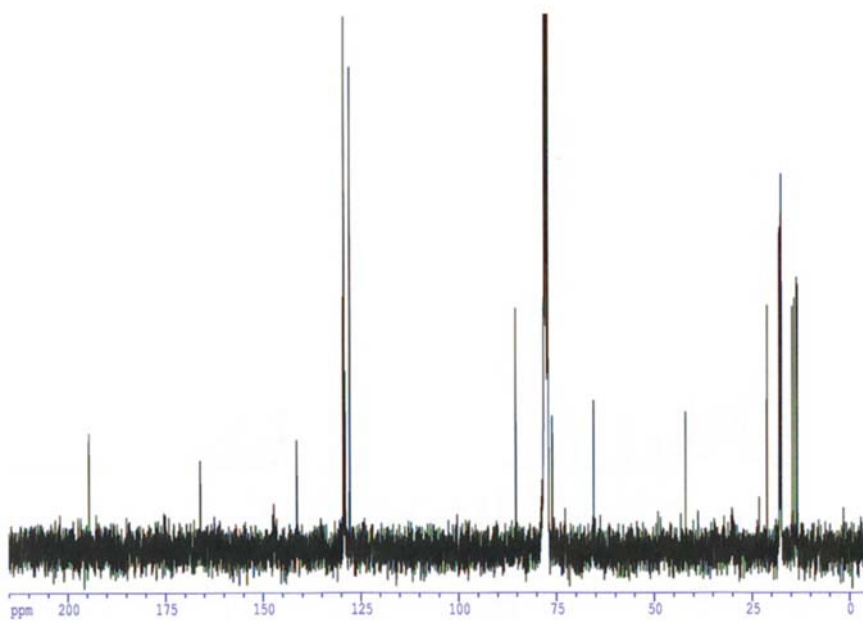
(-)-16a: NOESY



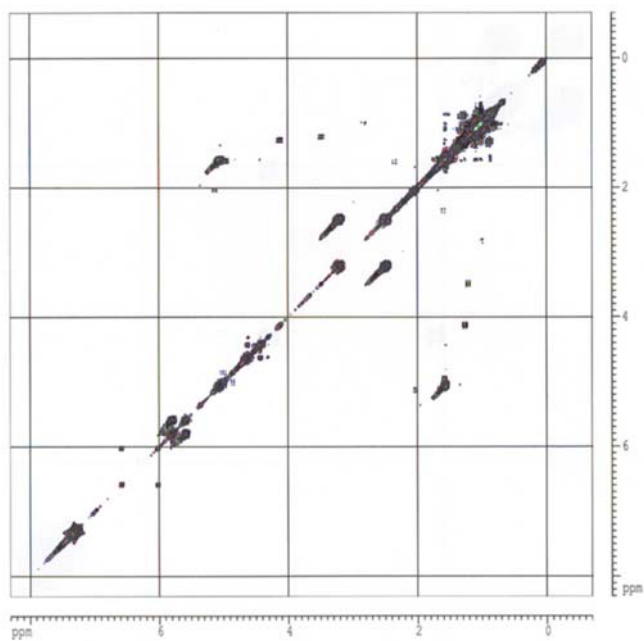
(+)-16b: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



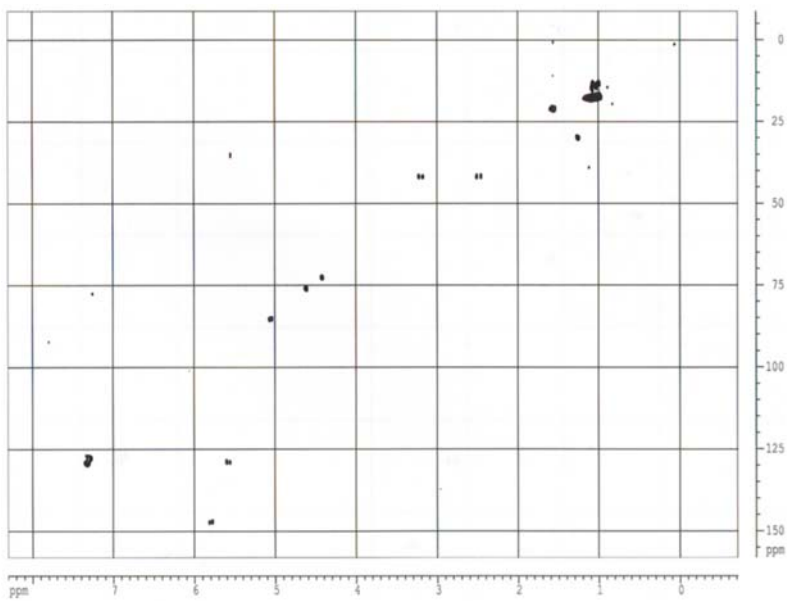
(+)-16b: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



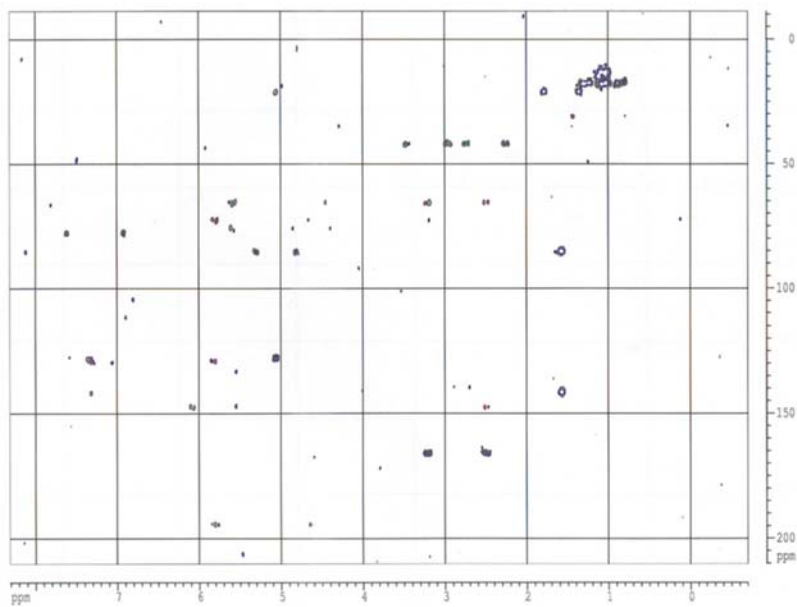
(+)-16b: COSY



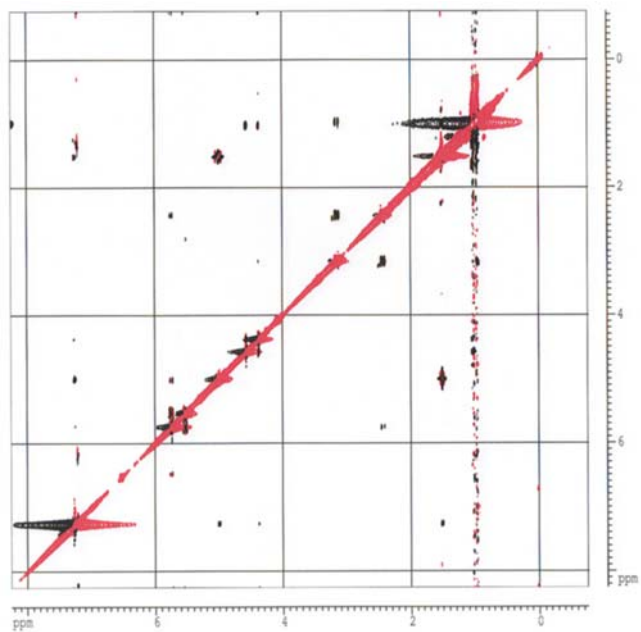
(+)-16b: HSQC



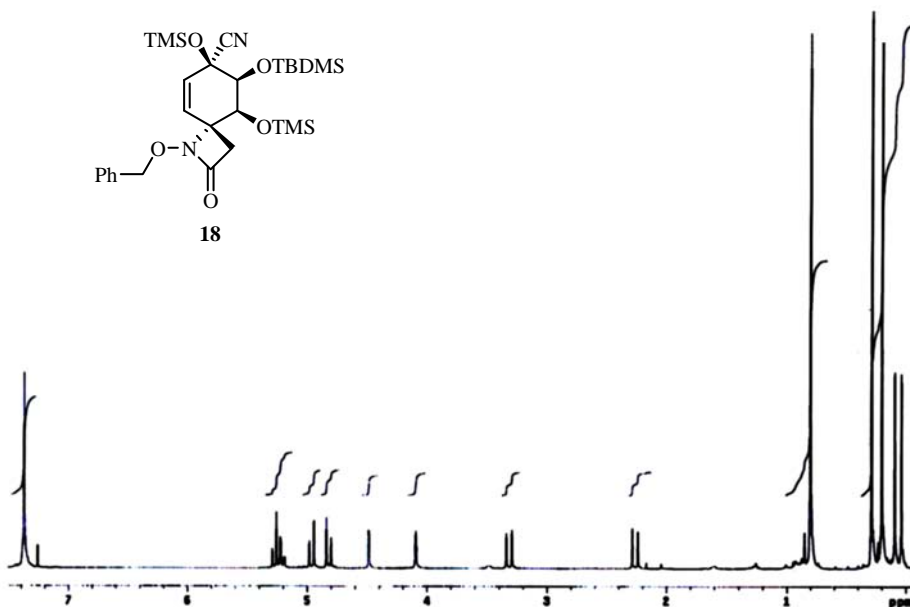
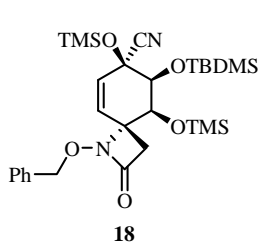
(+)-16b: HMBC



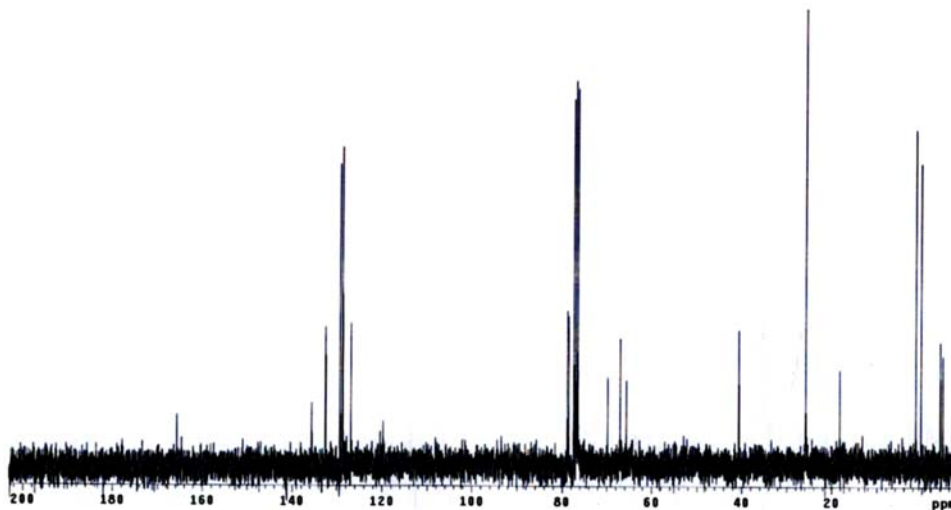
(+)-16b: NOESY



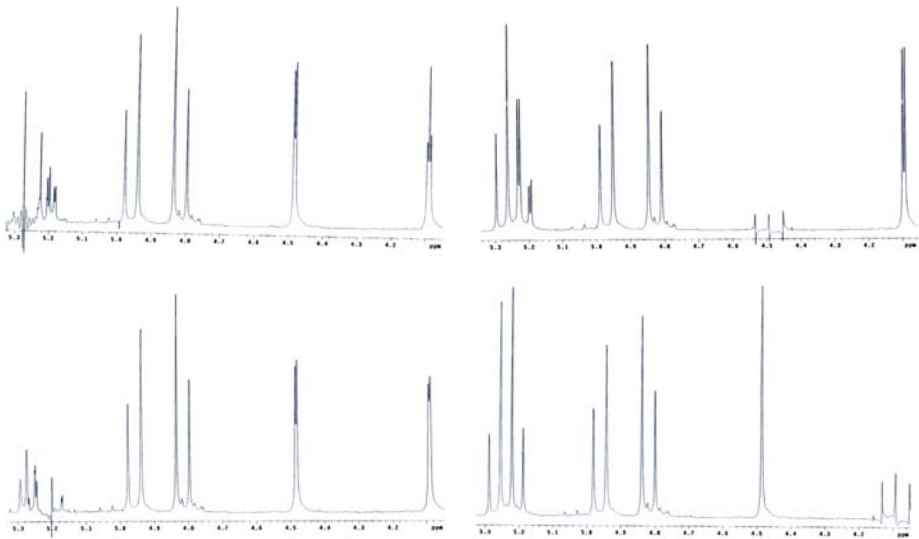
18: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



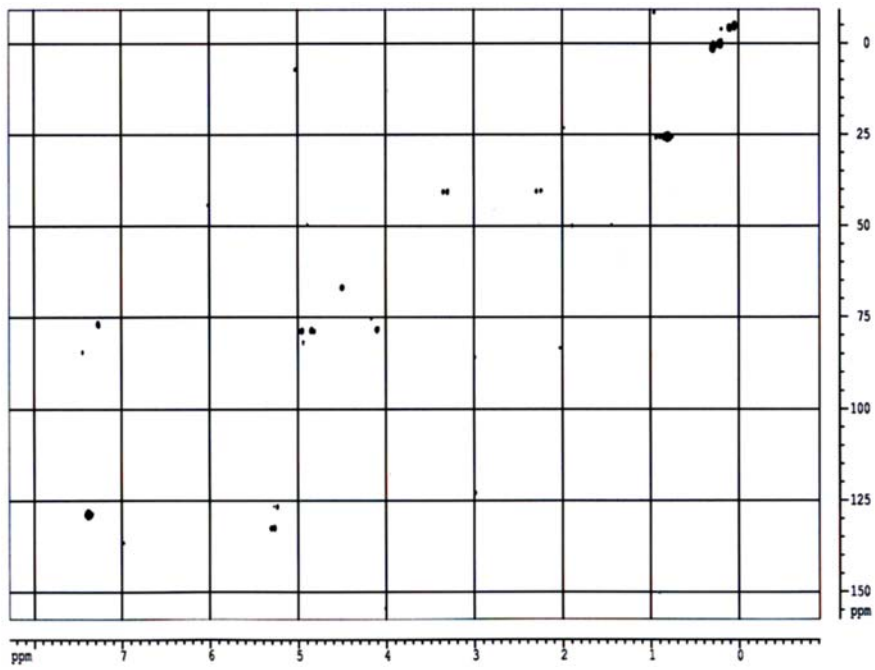
18: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



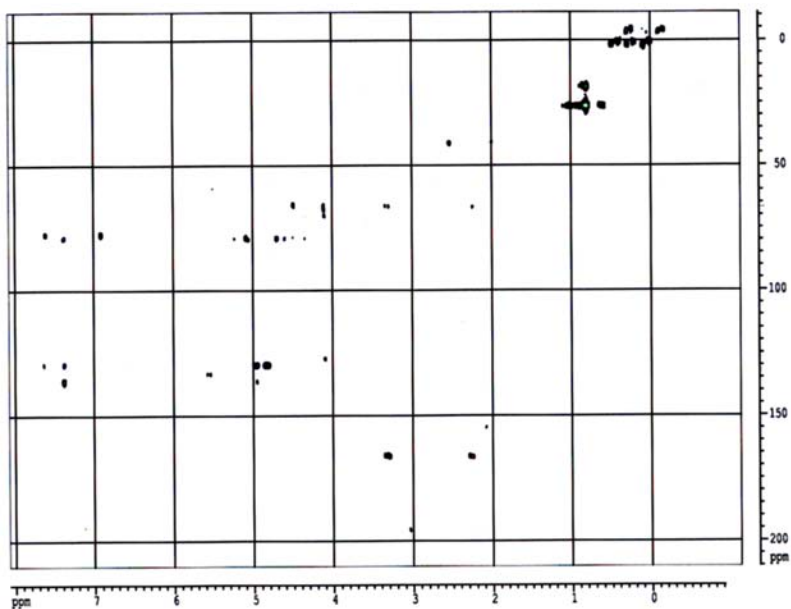
18: Desacoplamientos Selectivos en ^1H -RMN



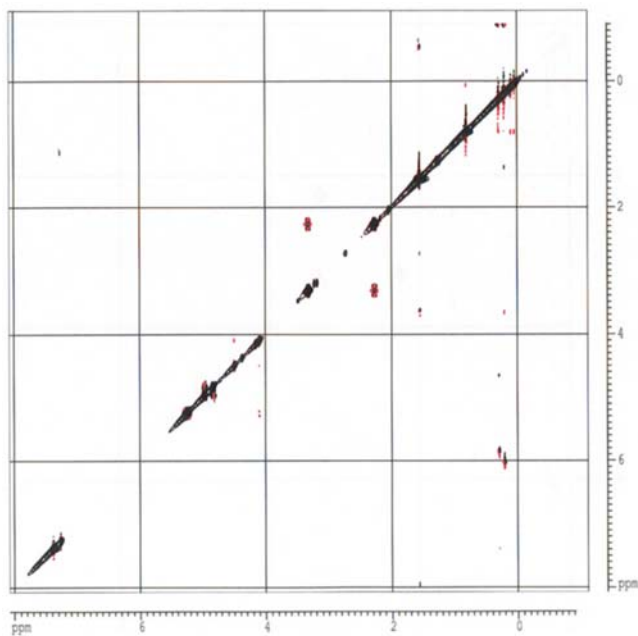
18: HSQC



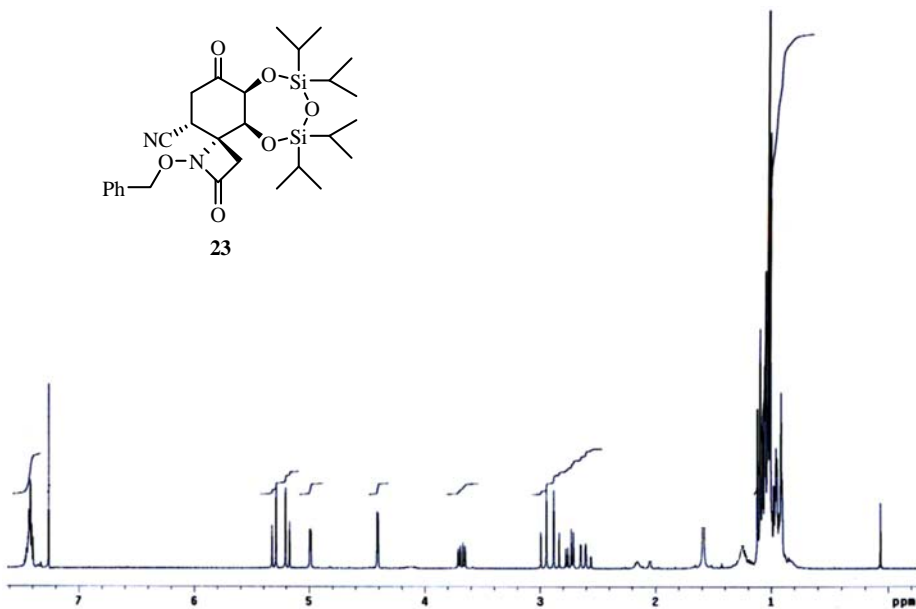
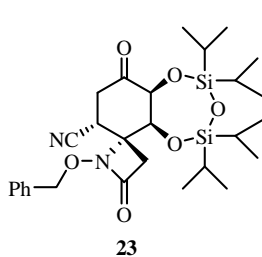
18: HMBC



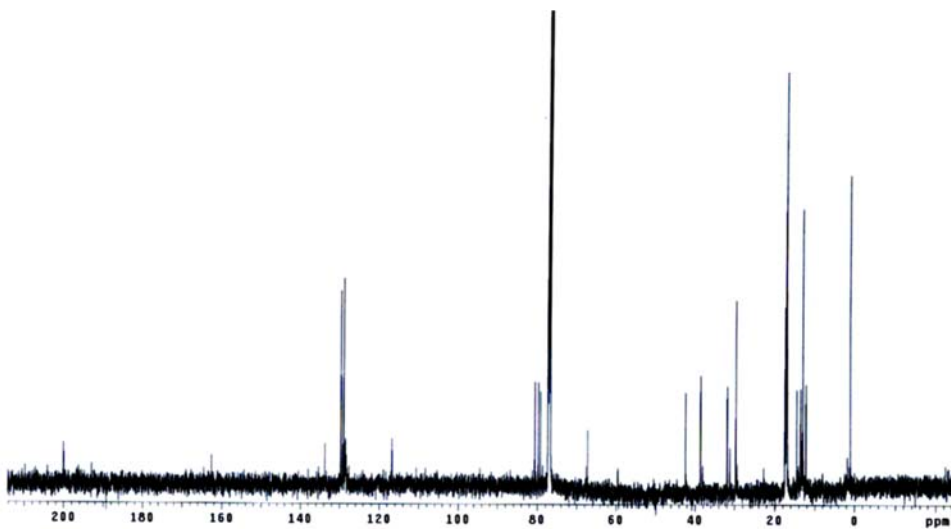
18: NOESY



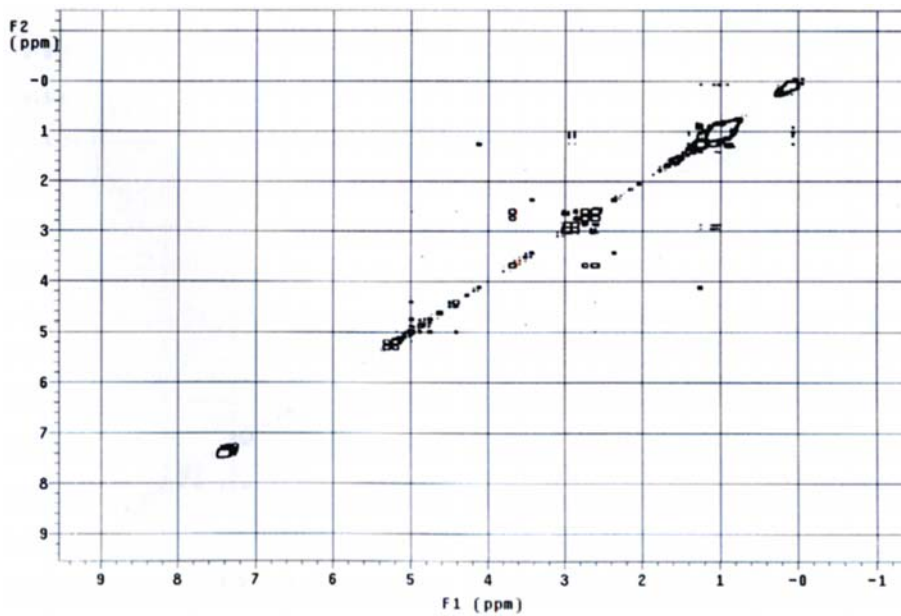
23: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



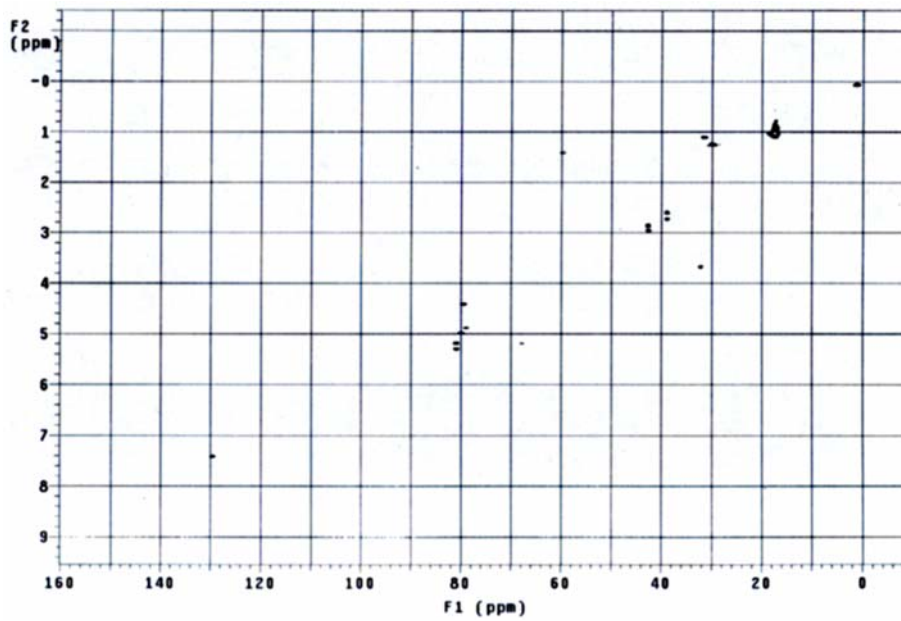
23: ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3)



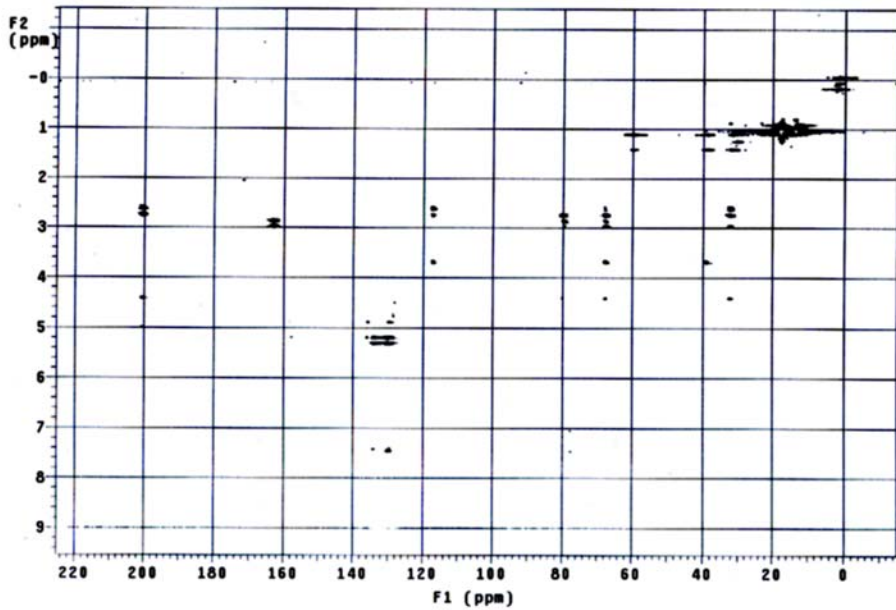
23: COSY



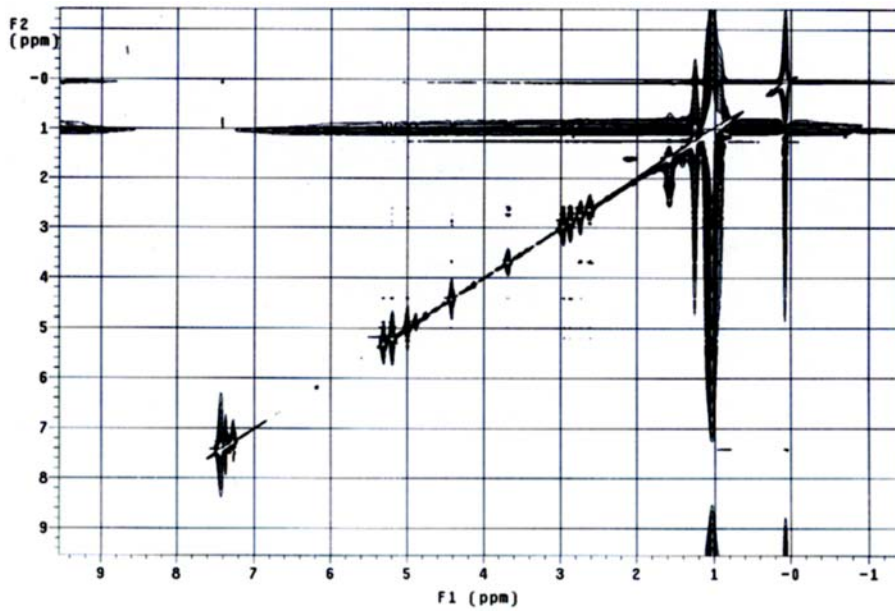
23: HSQC



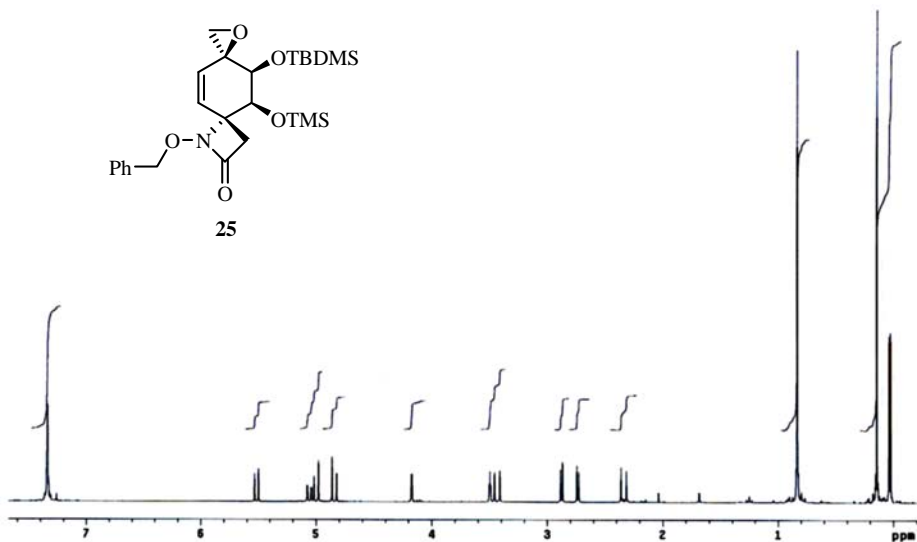
23: HMBC



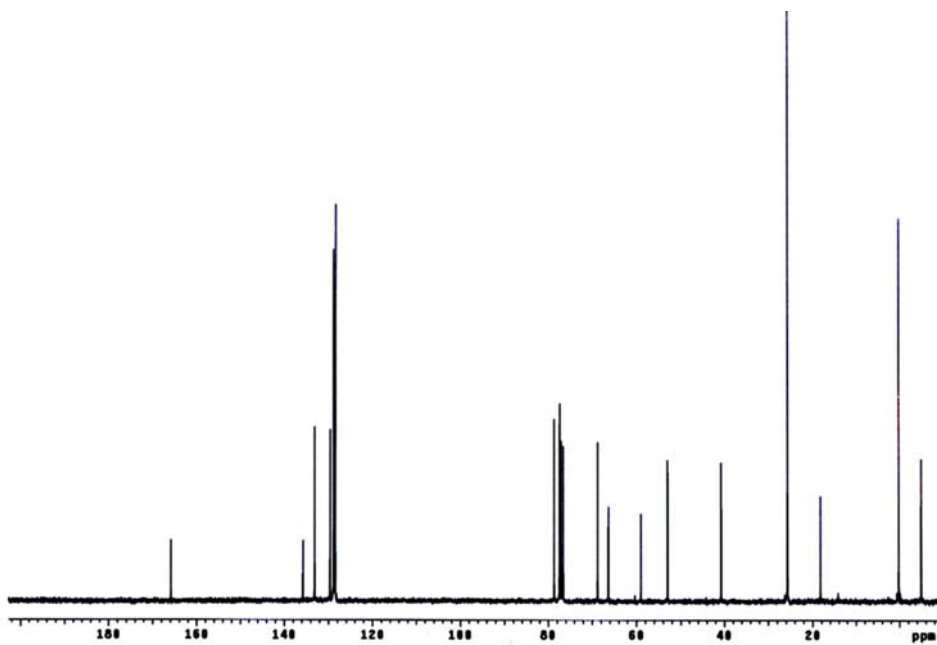
23: NOESY



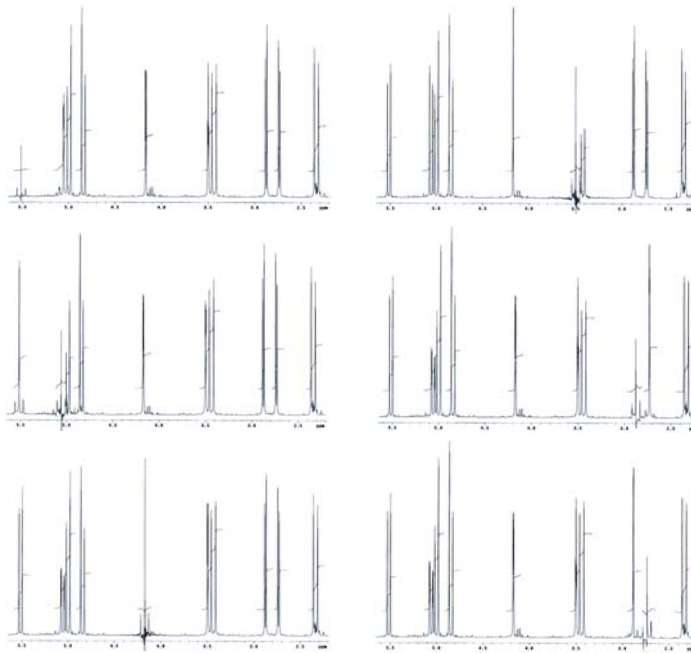
25: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



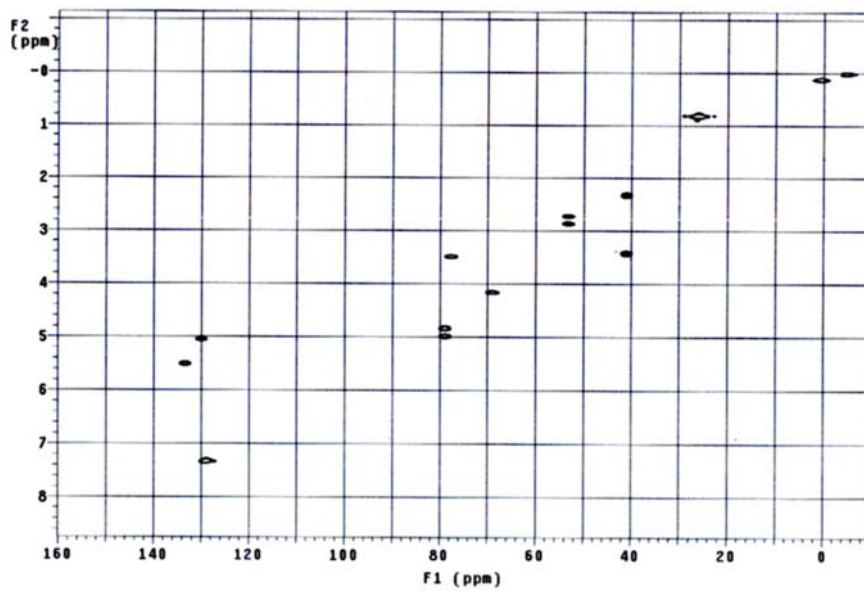
25: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



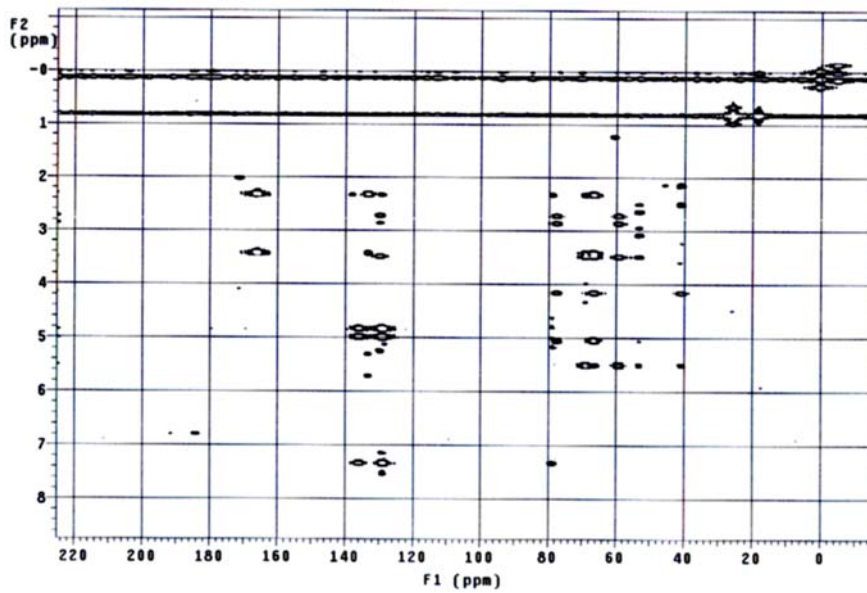
25: Desacoplamientos Selectivos ^1H -RMN



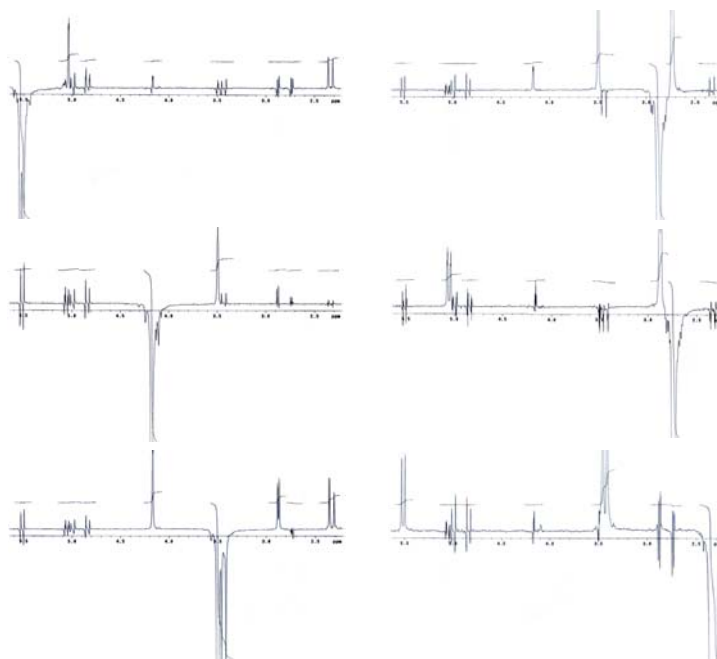
25: HSQC



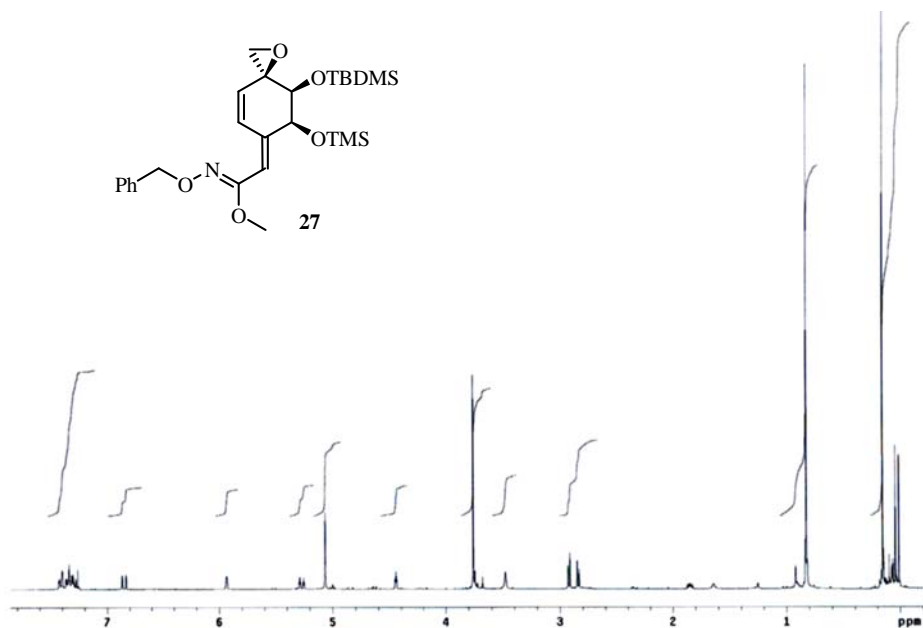
25: HMBC



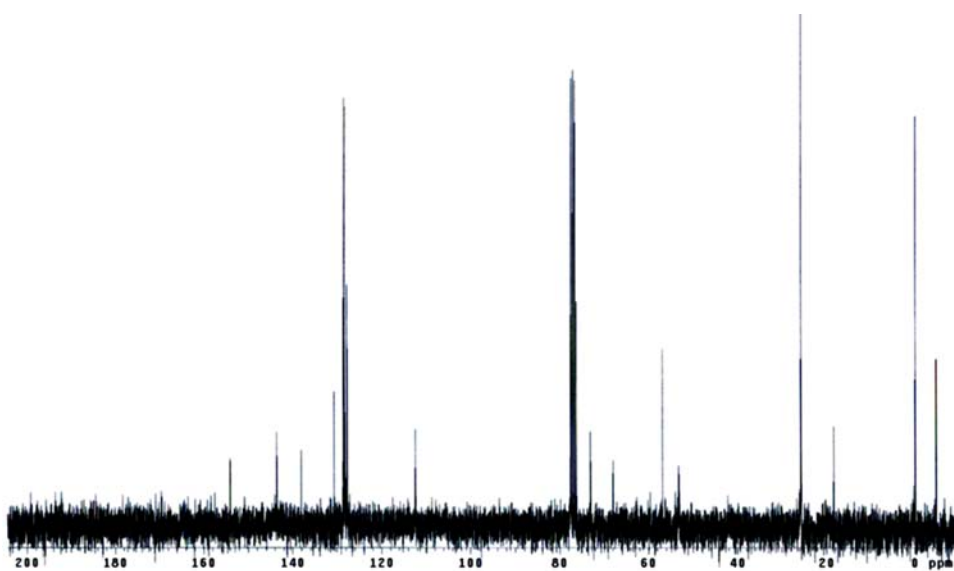
25: NOEs



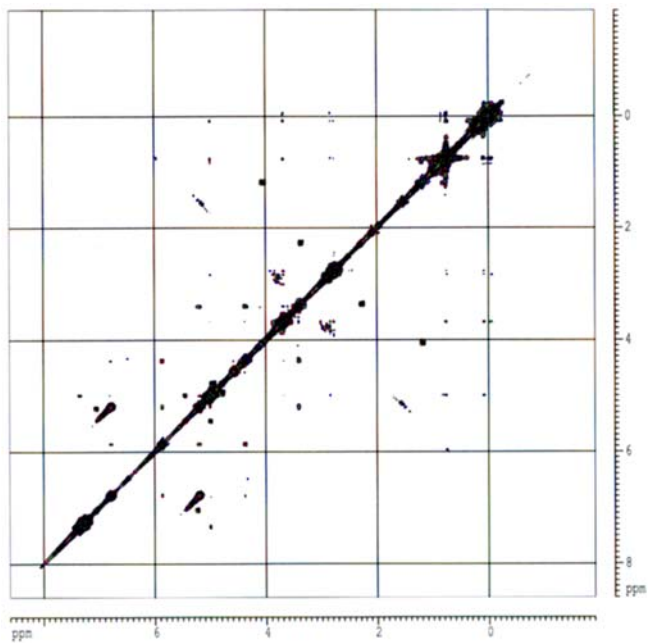
27: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



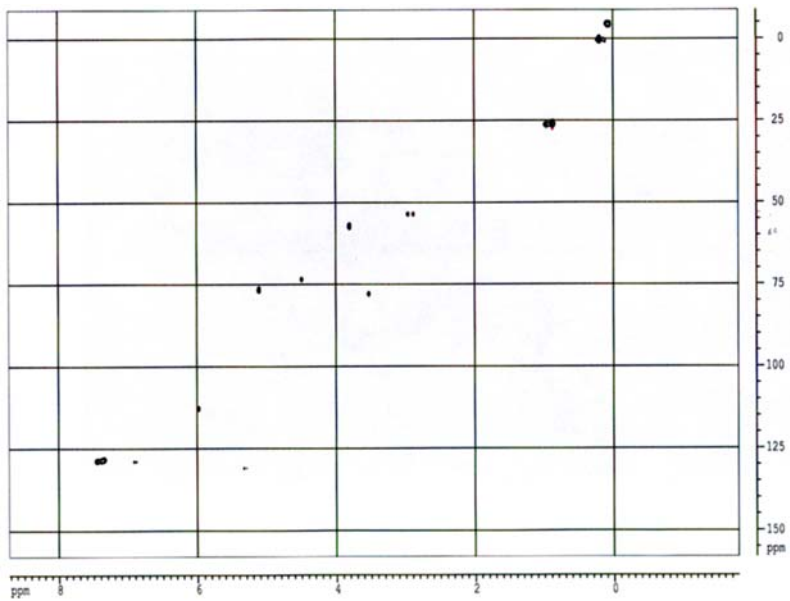
27: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



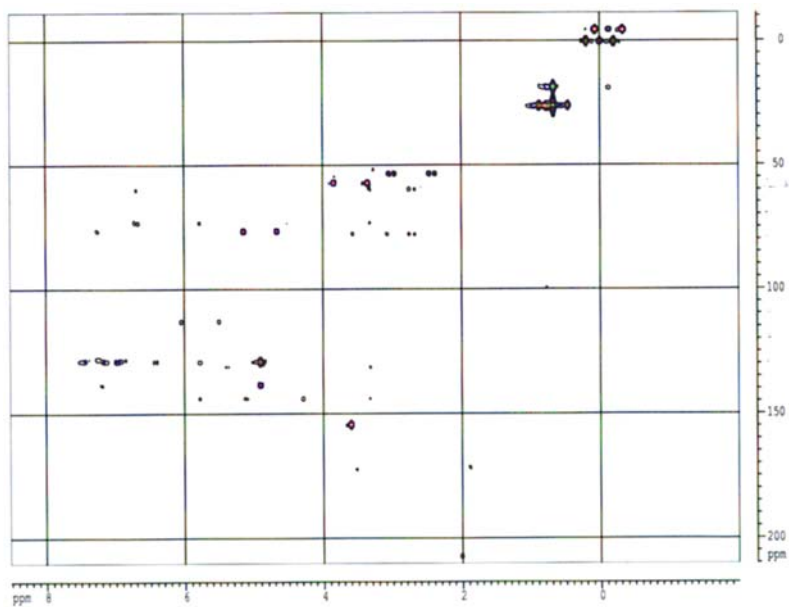
27: COSY



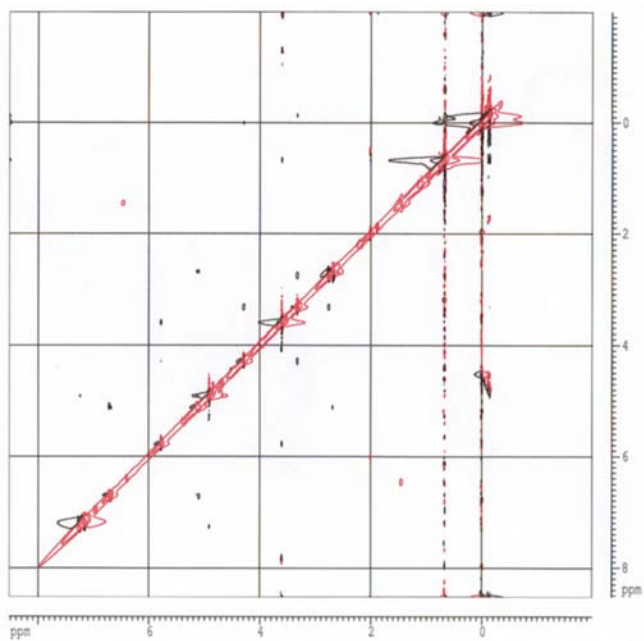
27: HSQC



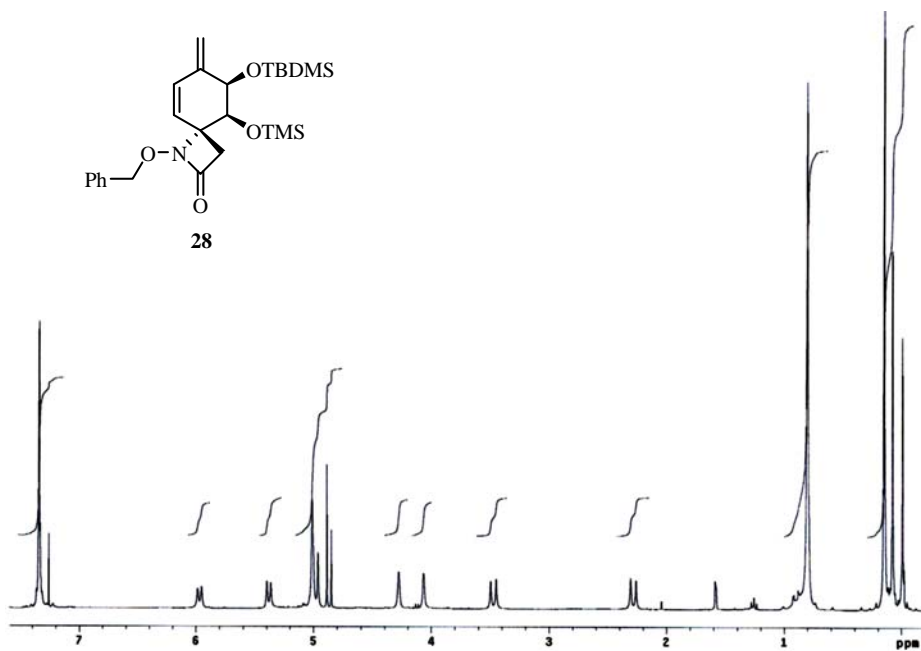
27: HMBC



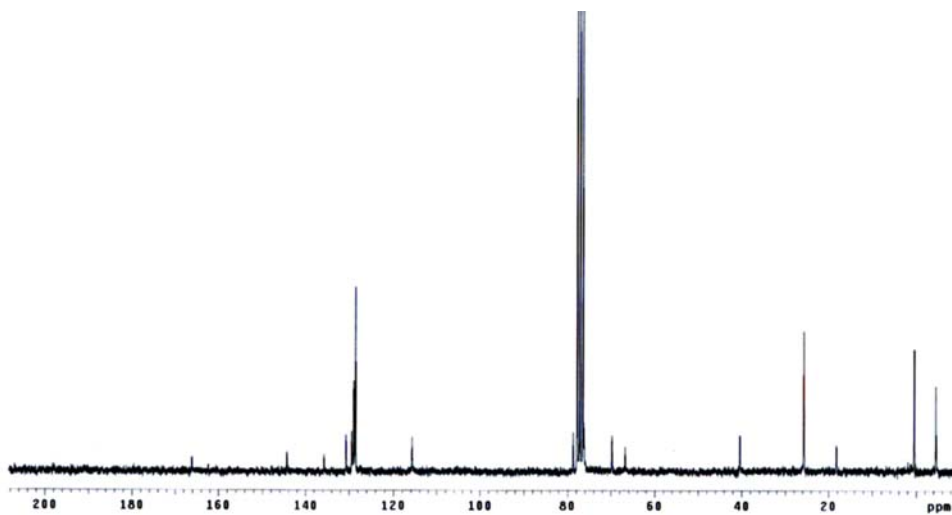
27: NOESY



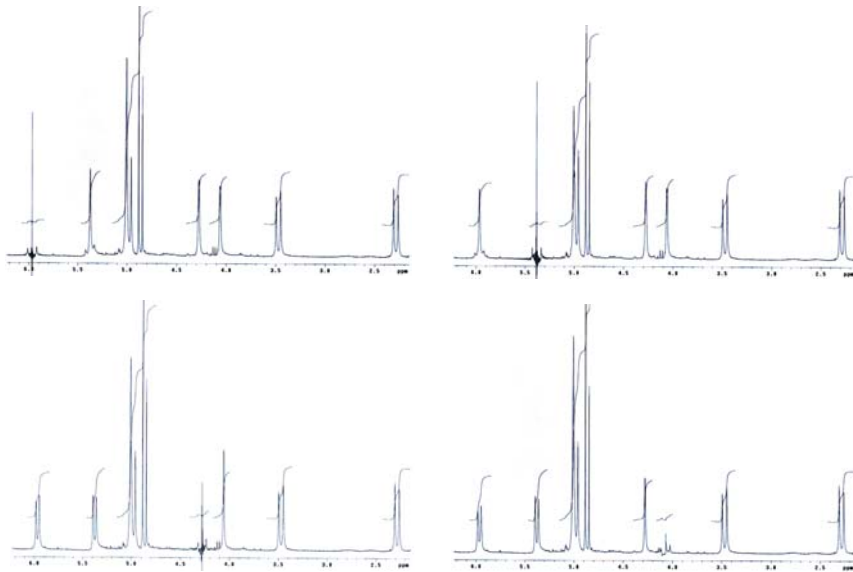
28: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



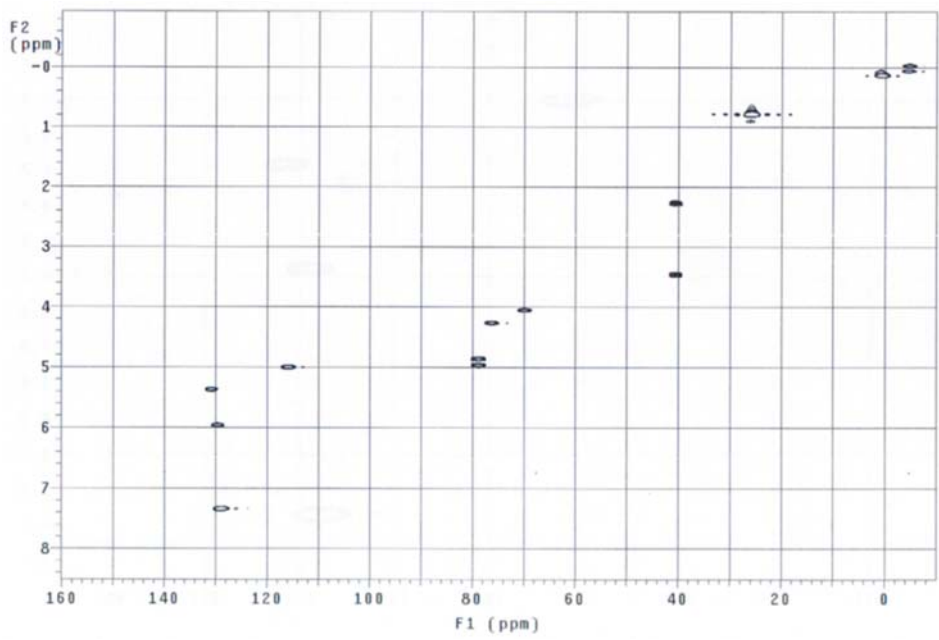
28: ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)



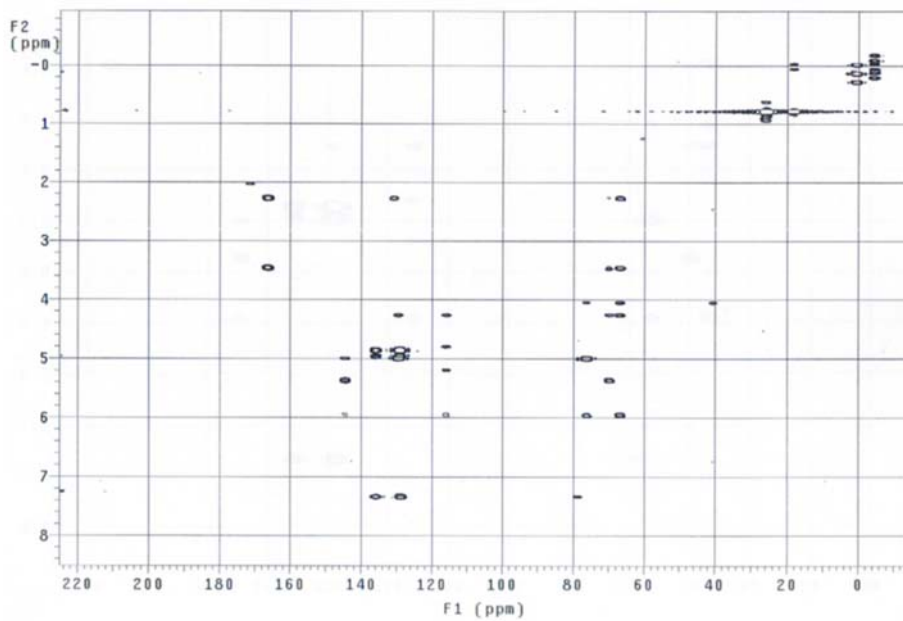
28: Desacoplamientos Selectivos ^1H -RMN



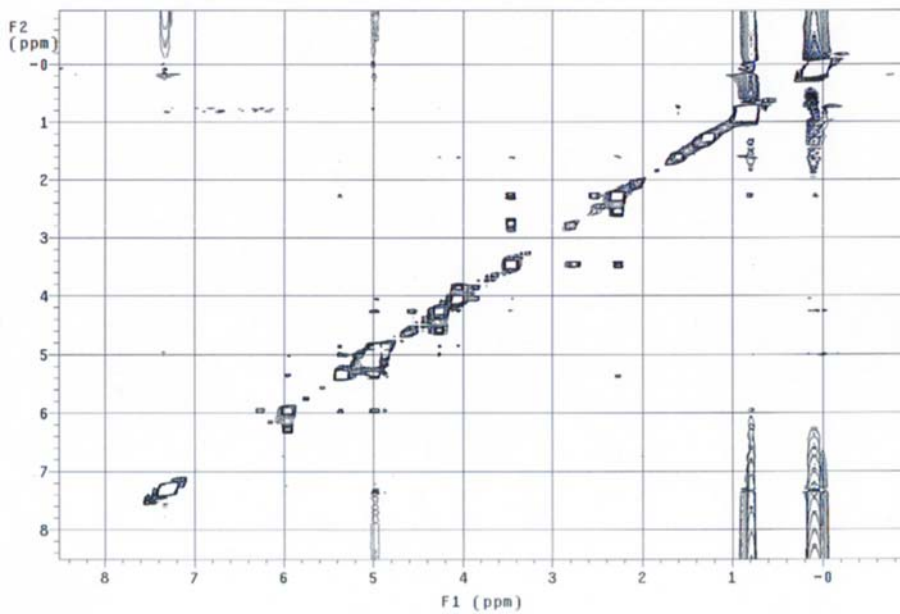
28: HSQC



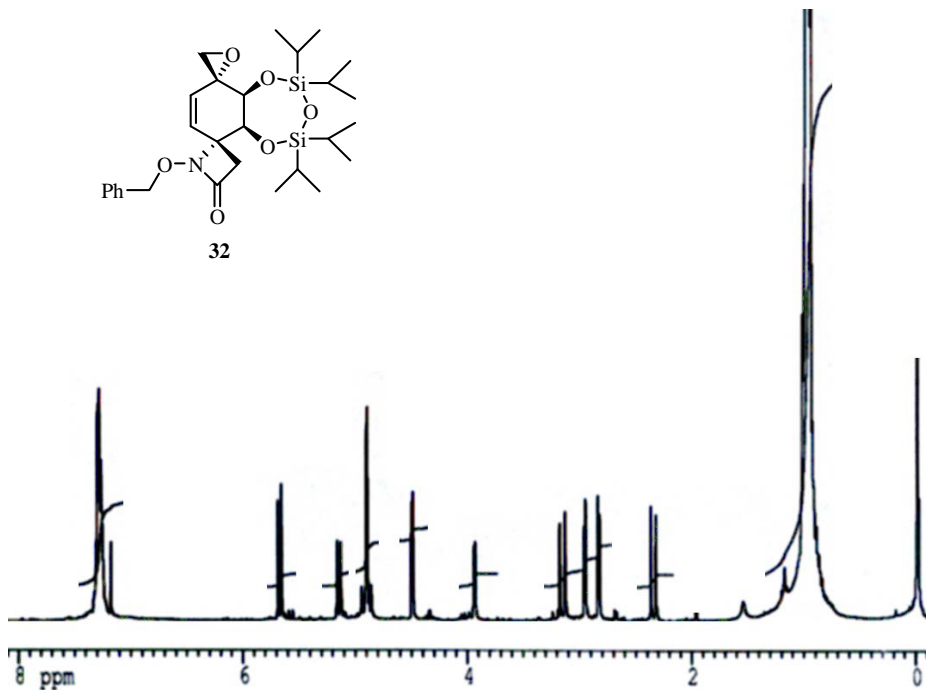
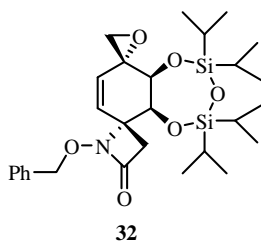
28: HMBC



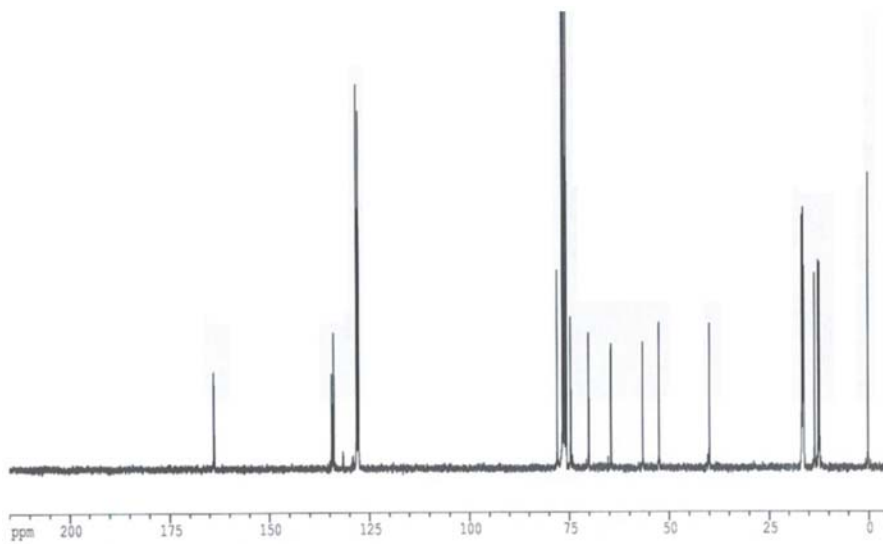
28: NOESY



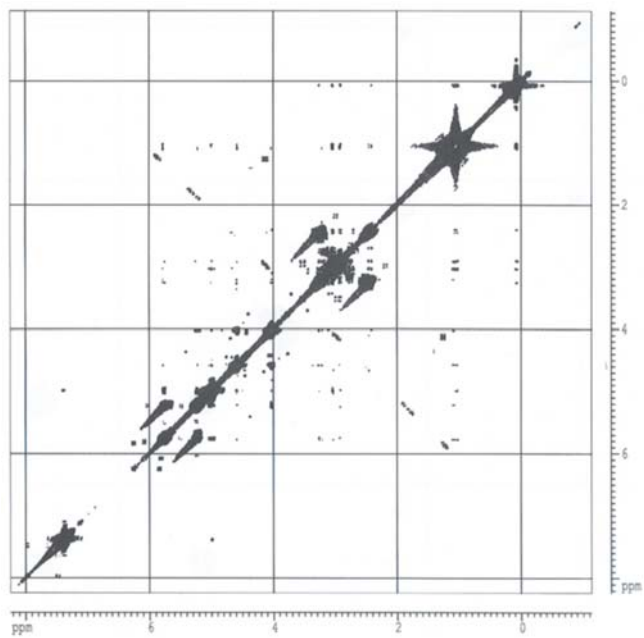
32: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



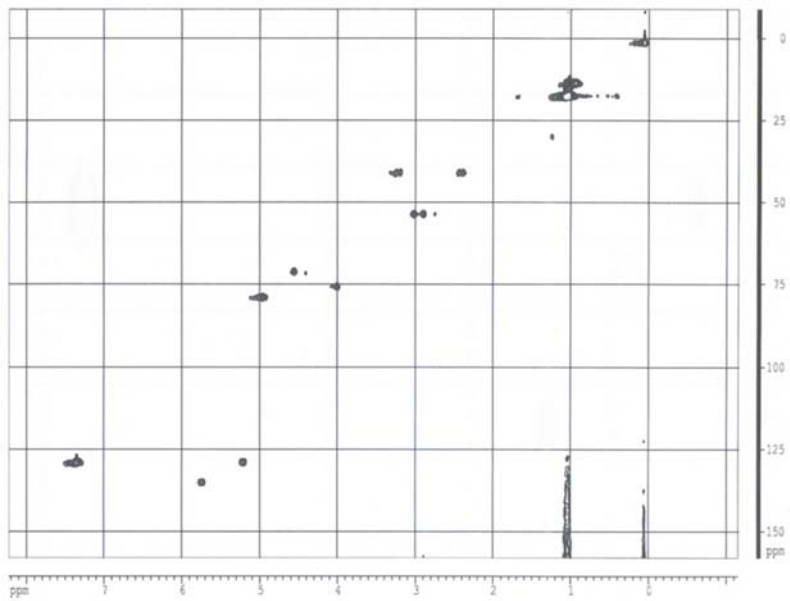
32: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



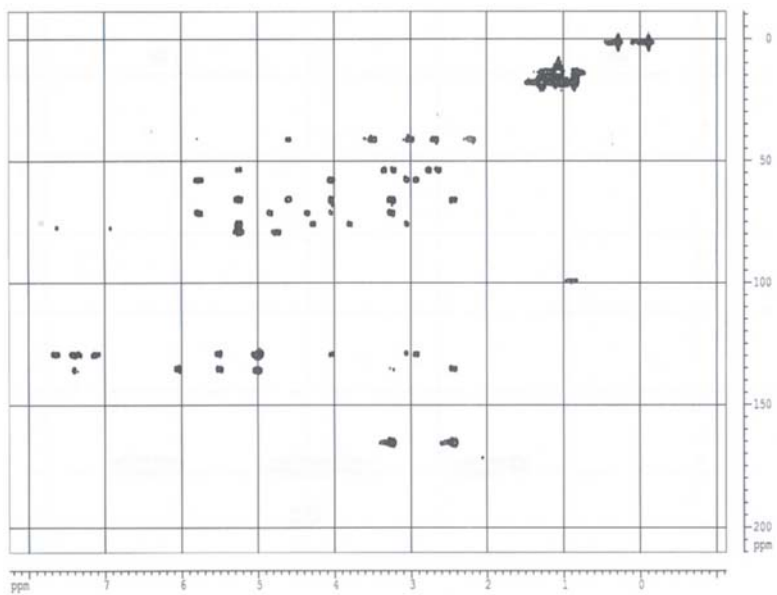
32: COSY



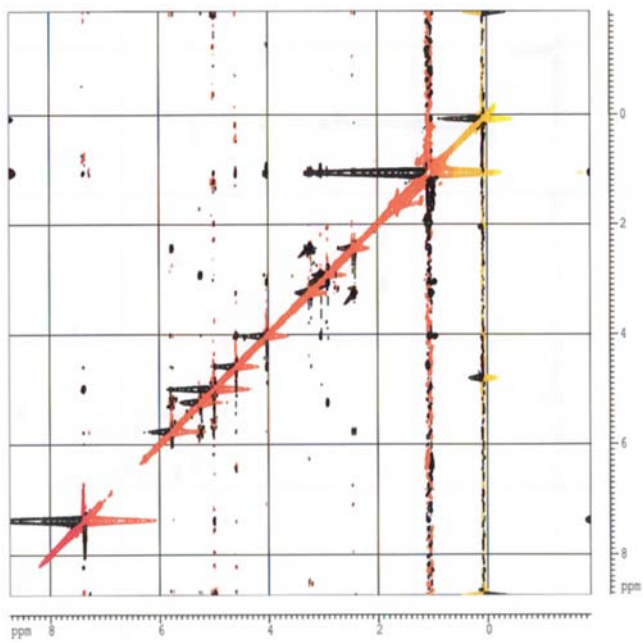
32: HSQC



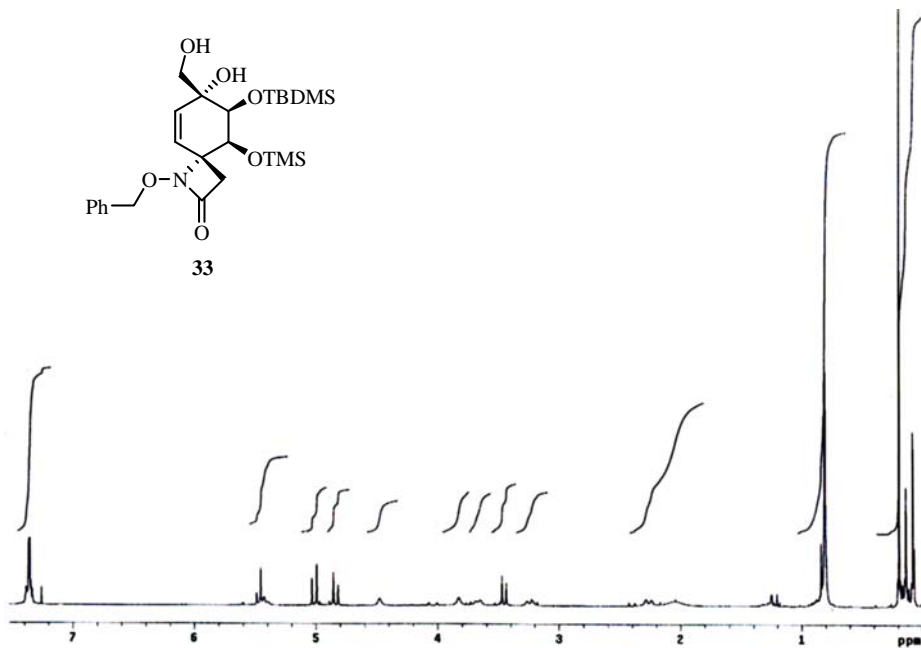
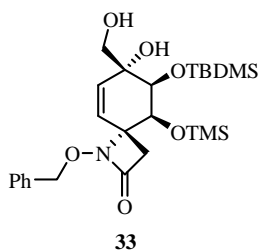
32: HMBC



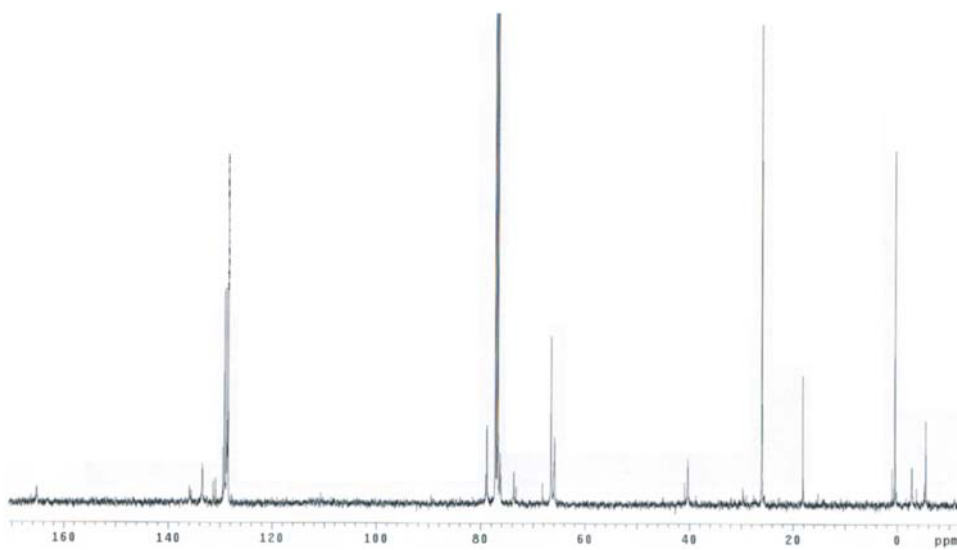
32: NOESY



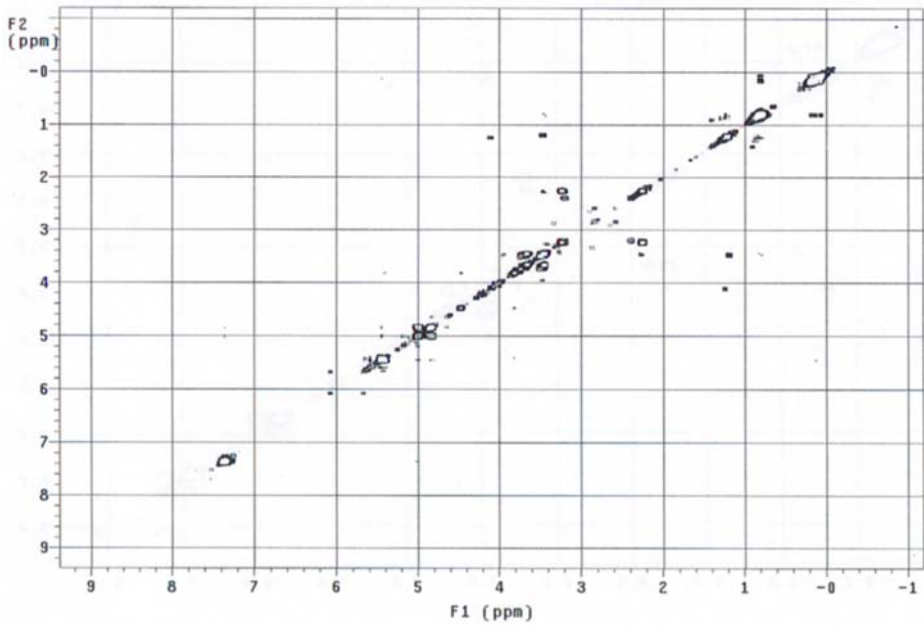
33: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



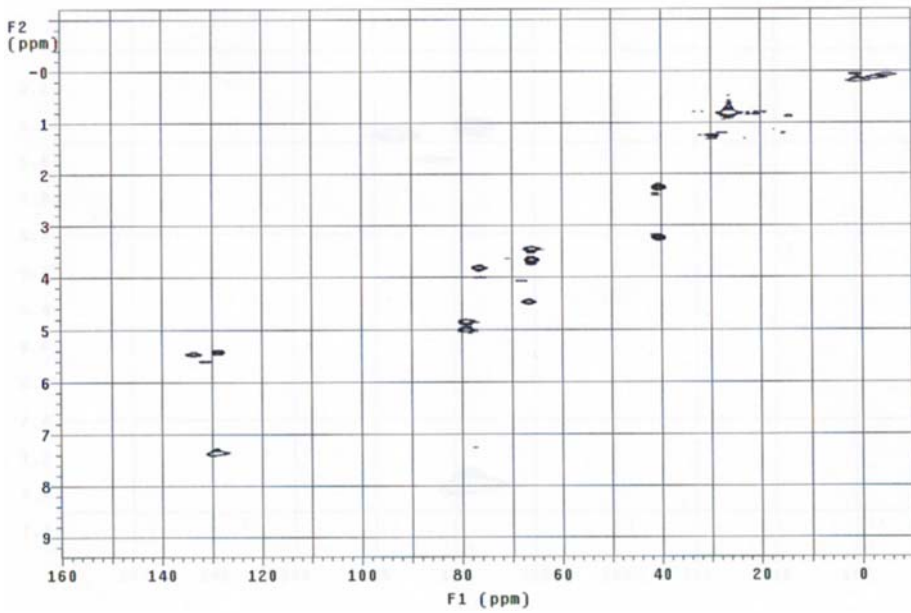
33: ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3)



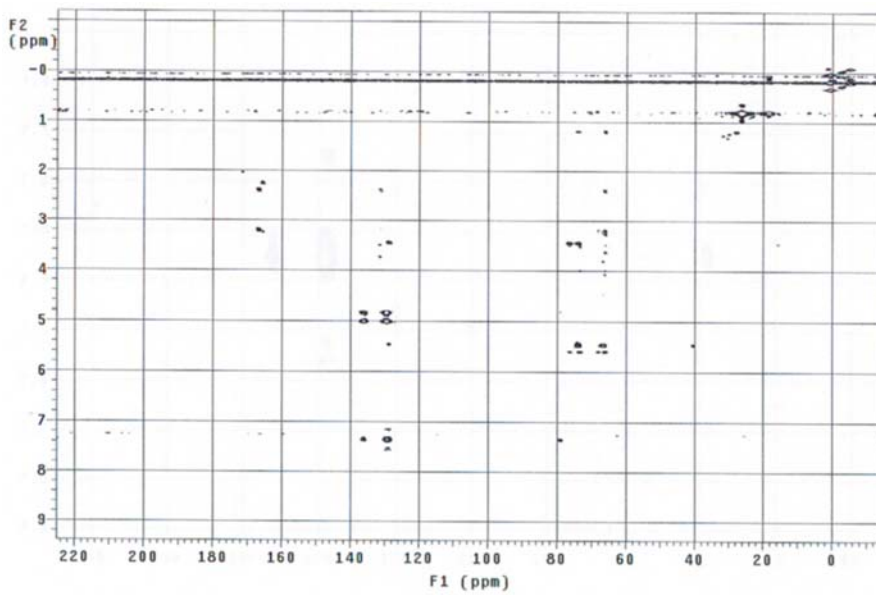
33: COSY



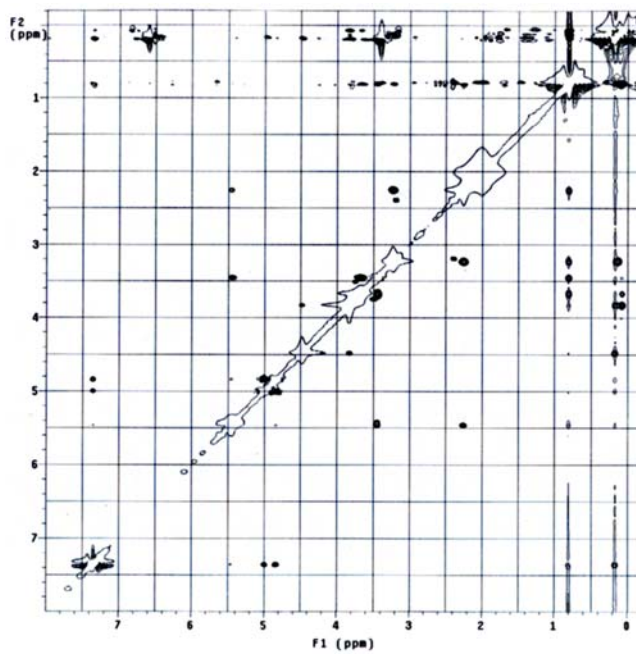
33: HSQC



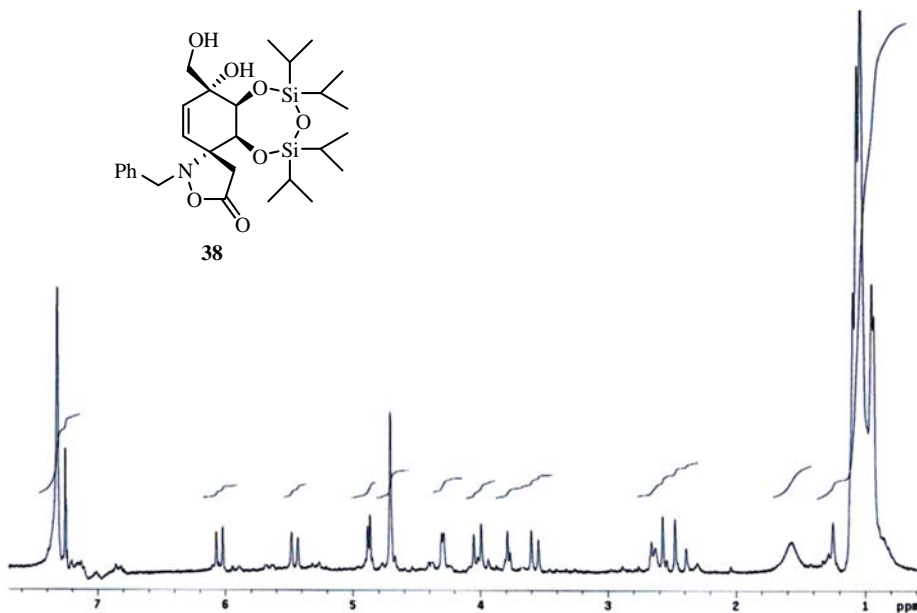
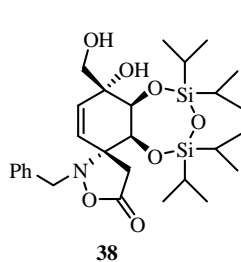
33: HMBC



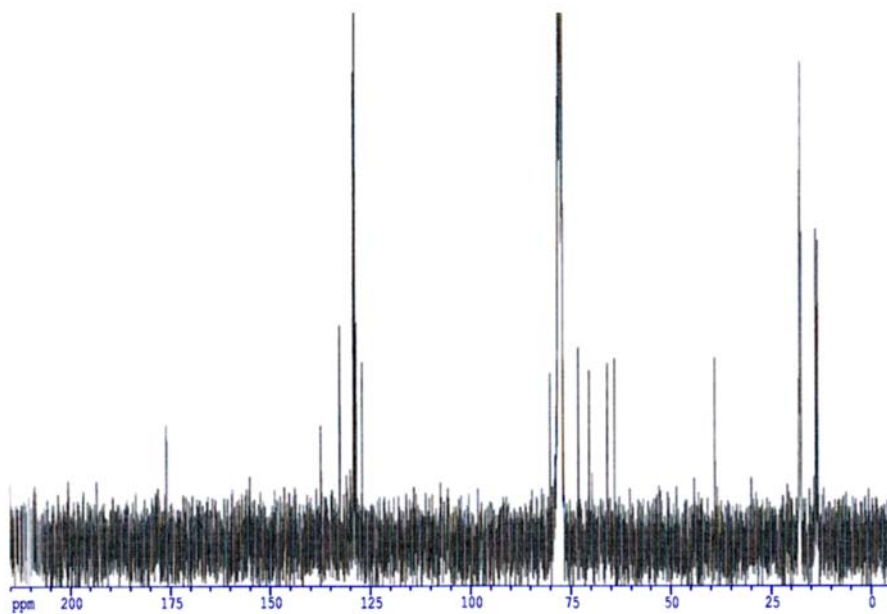
33: NOESY



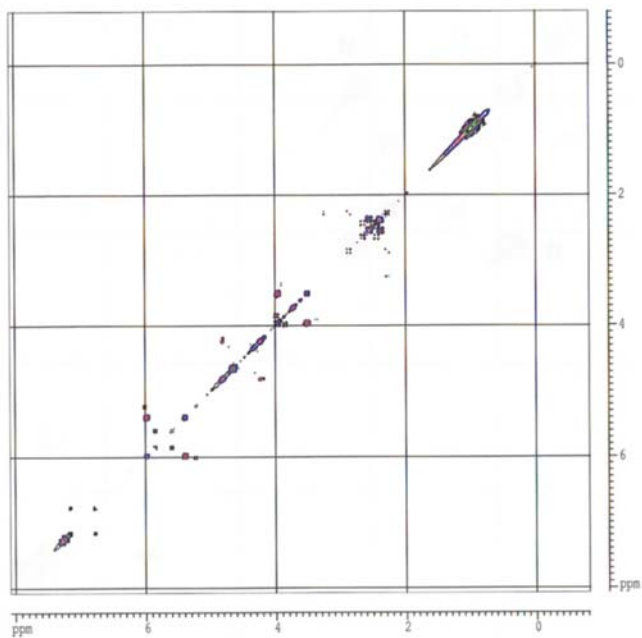
38: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



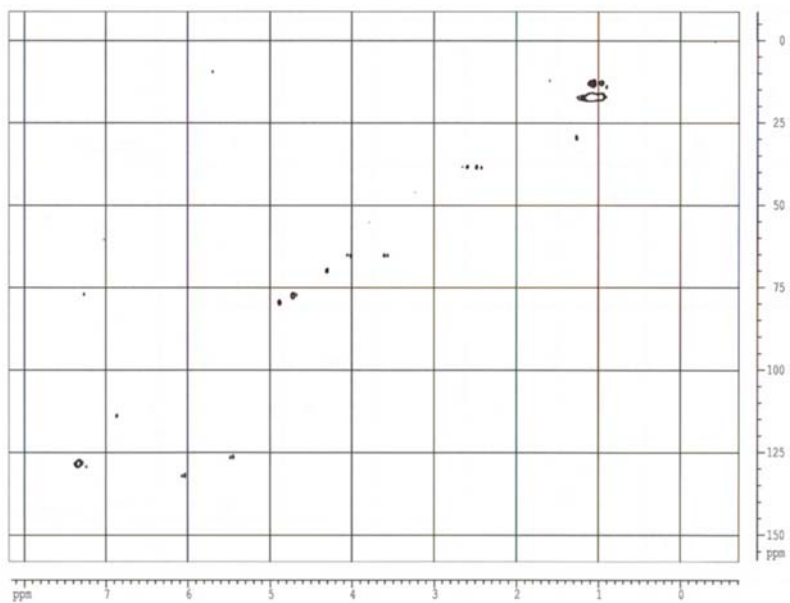
38: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



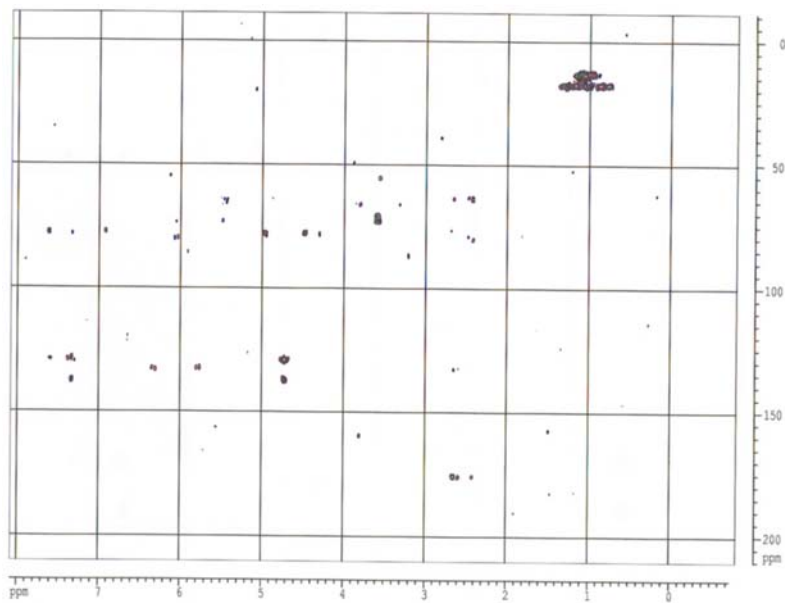
38: COSY



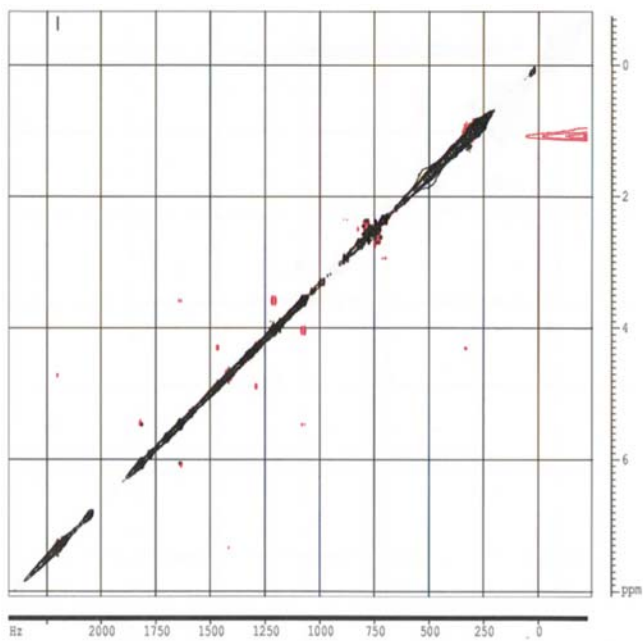
38: HSQC



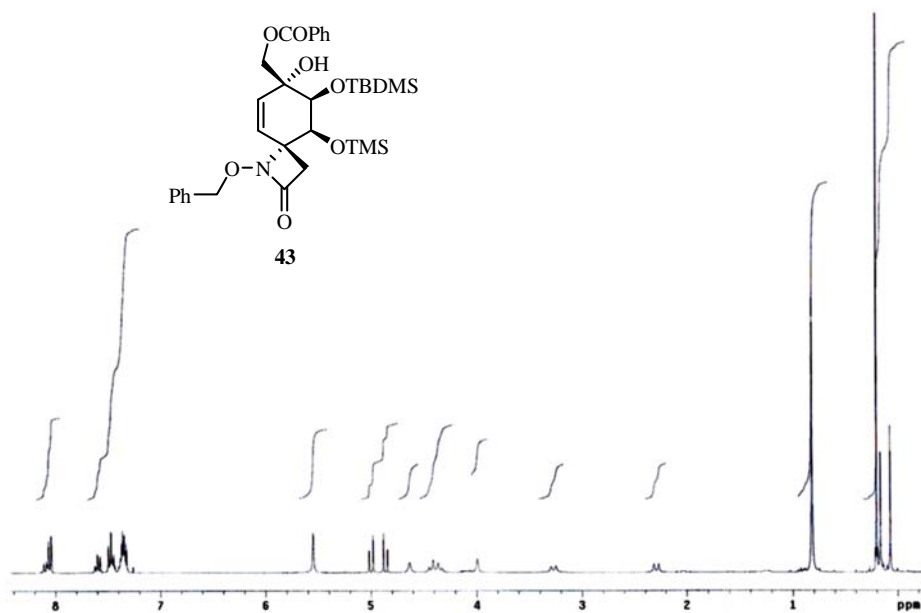
38: HMBC



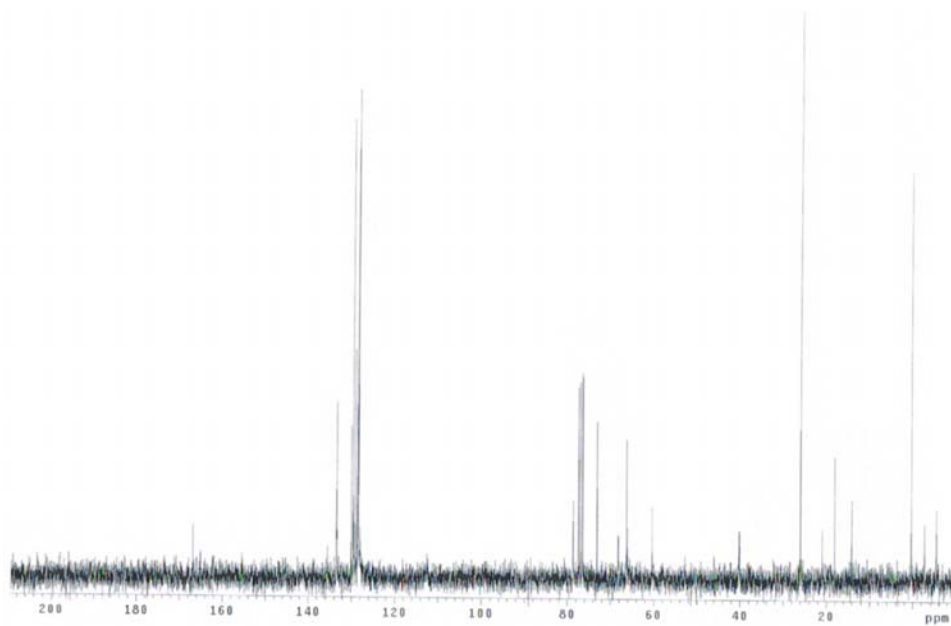
38: NOESY



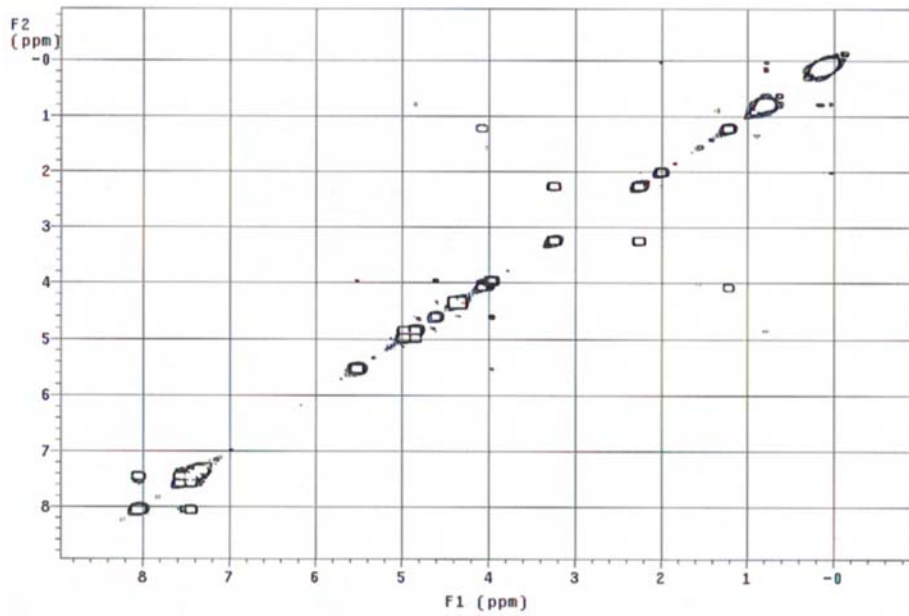
43: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



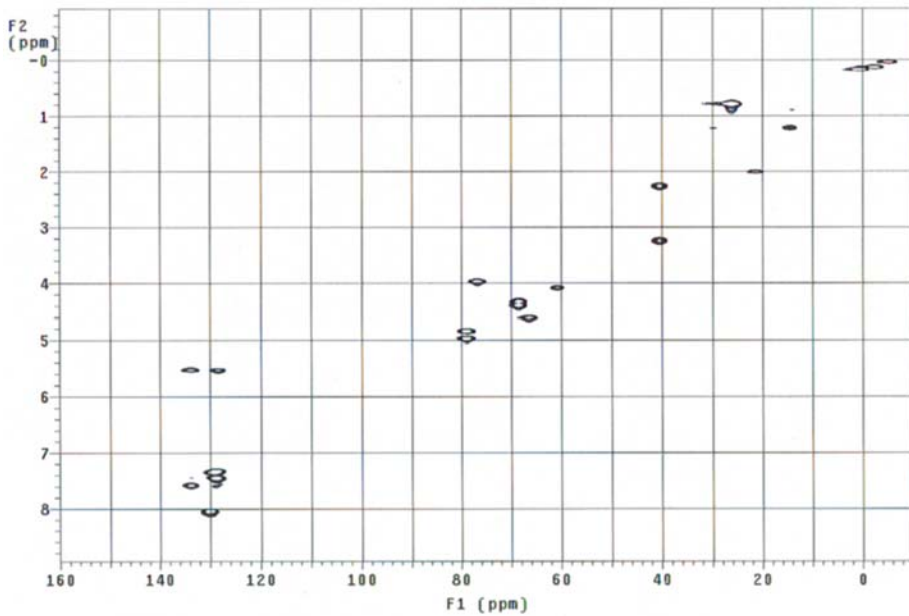
43: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



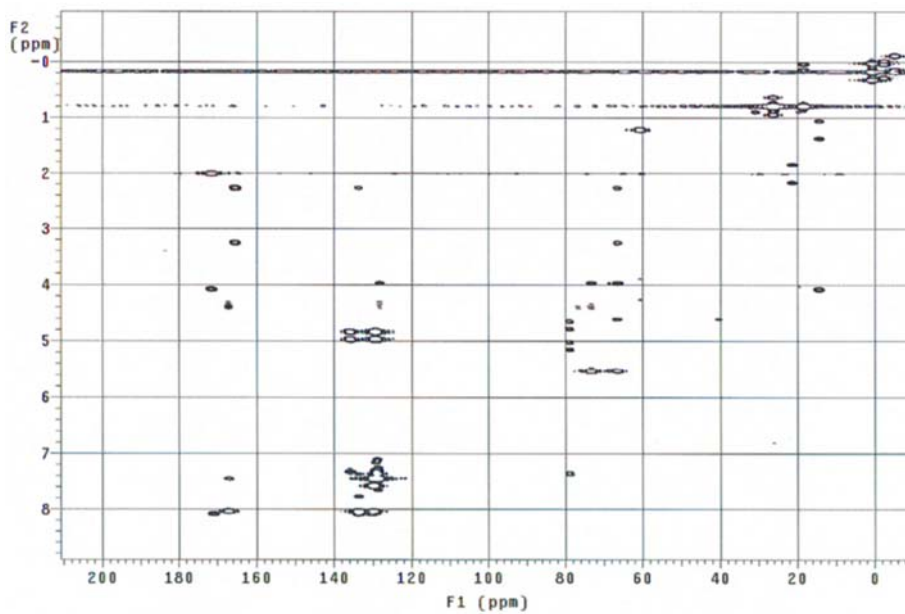
43: COSY



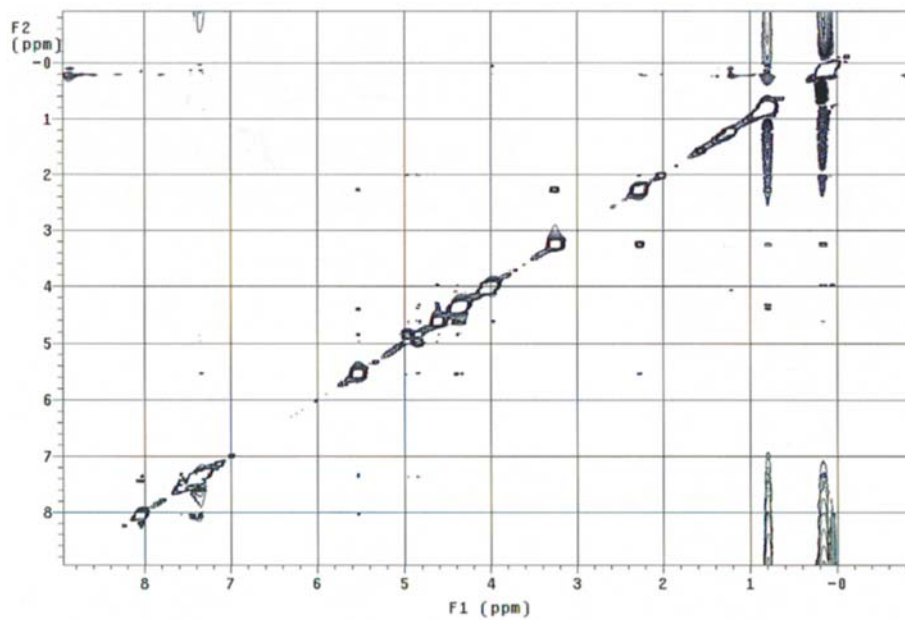
43: HSQC



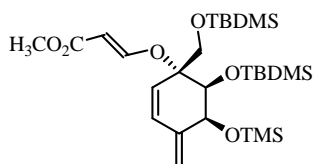
43: HMBC



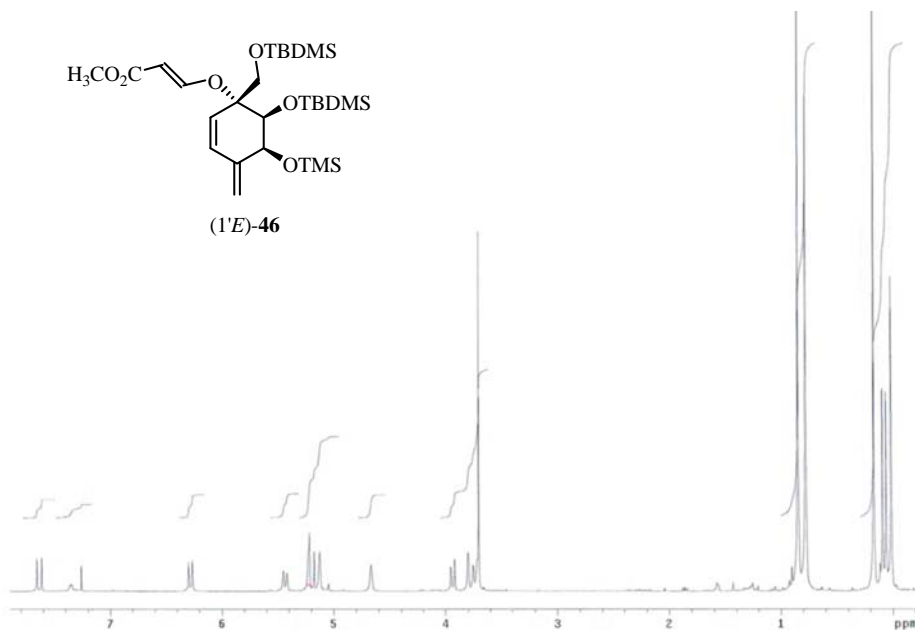
43: NOESY



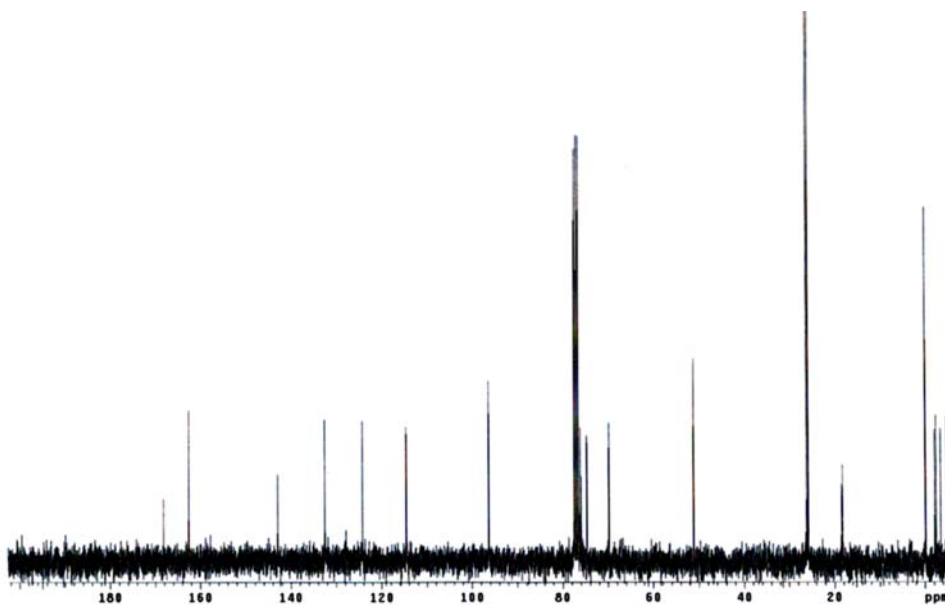
(1'E)-46: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



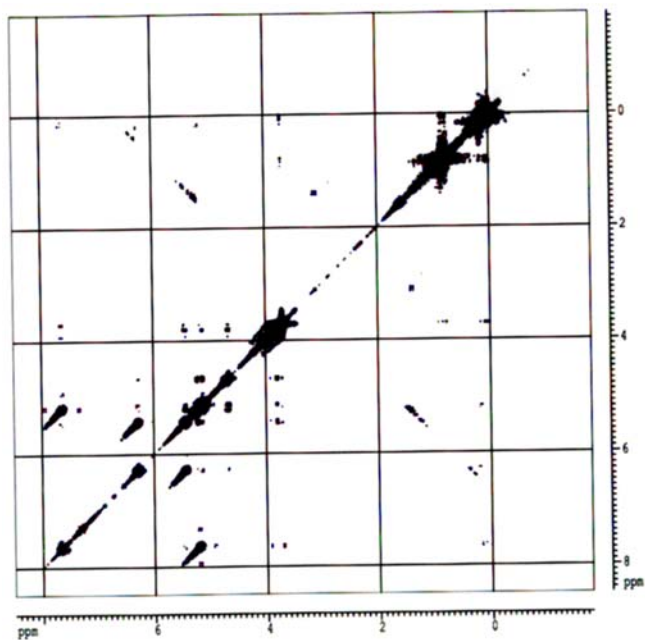
(1'E)-46



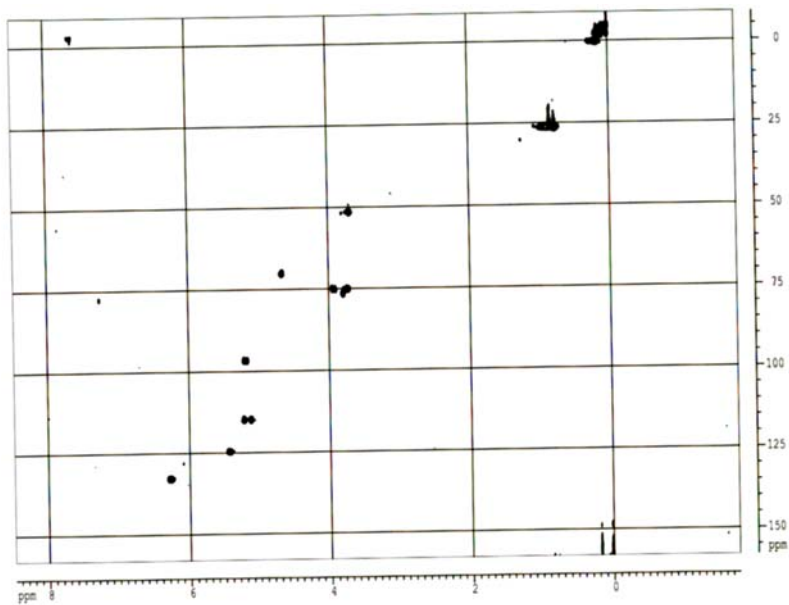
(1'E)-46: ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃)



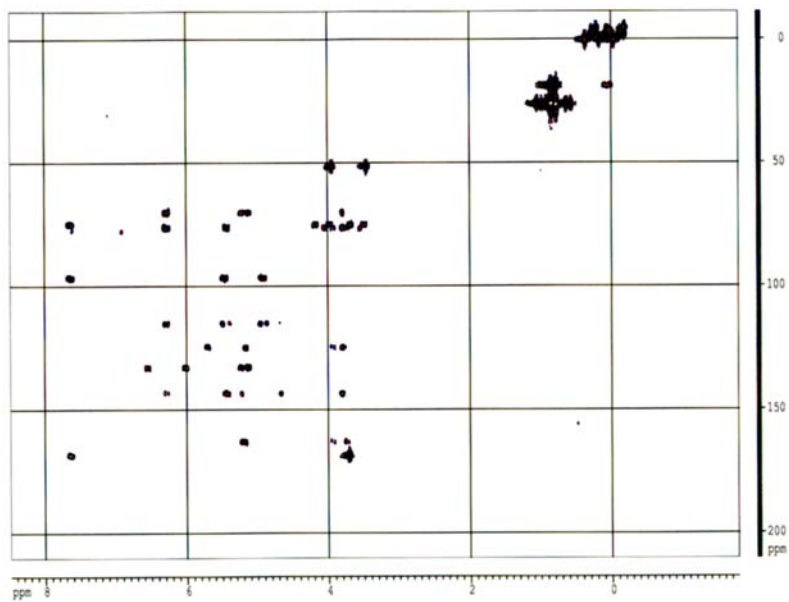
(1'E)-46: COSY



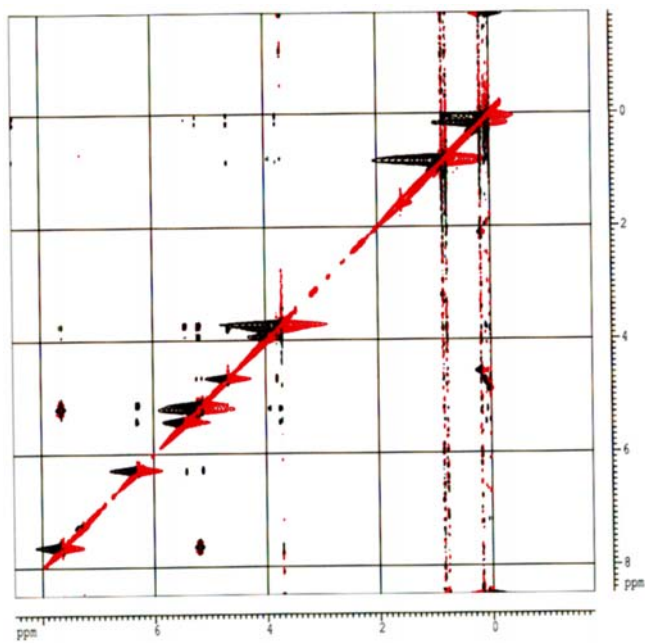
(1'E)-46: HSQC



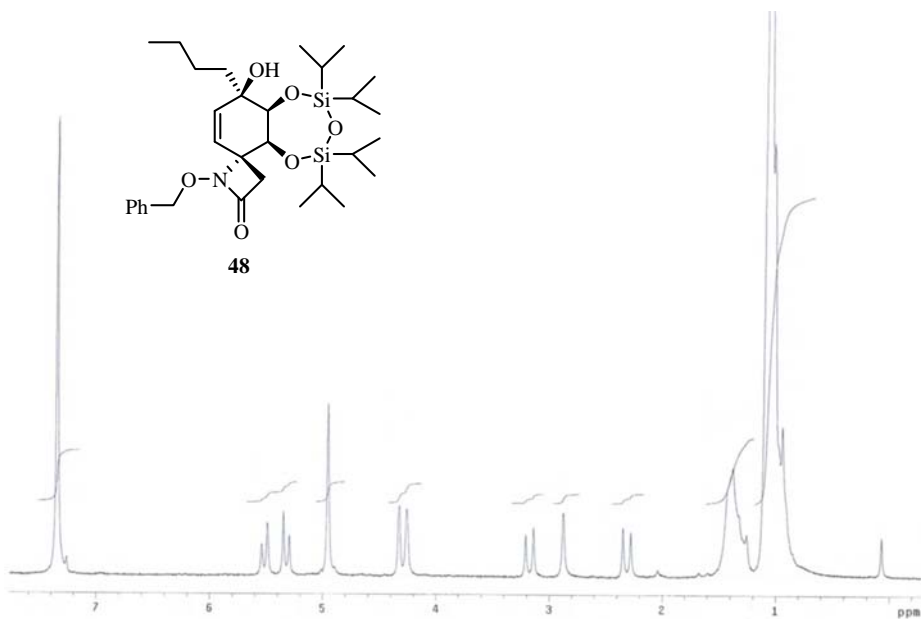
(1'E)-46: HMBC



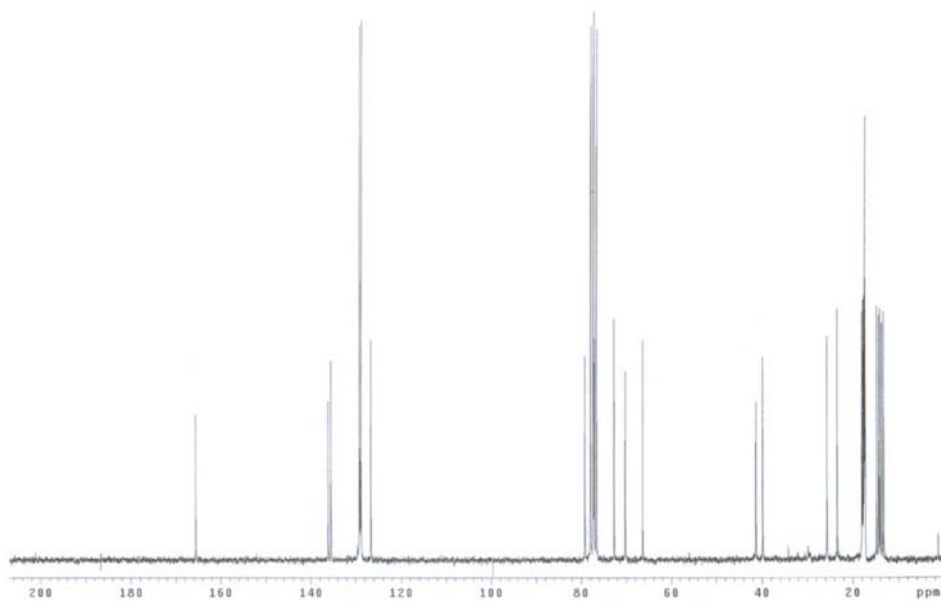
(1'E)-46: NOESY



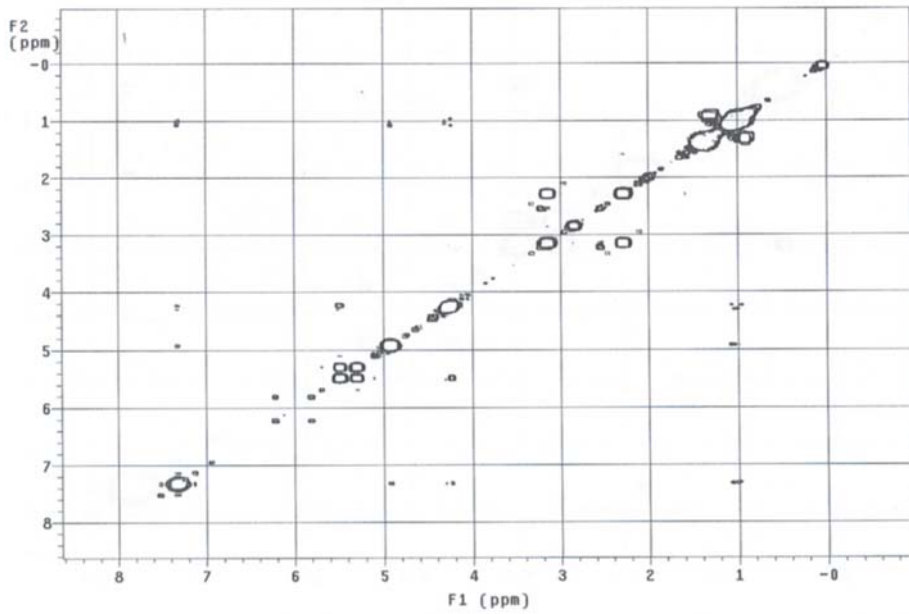
48: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



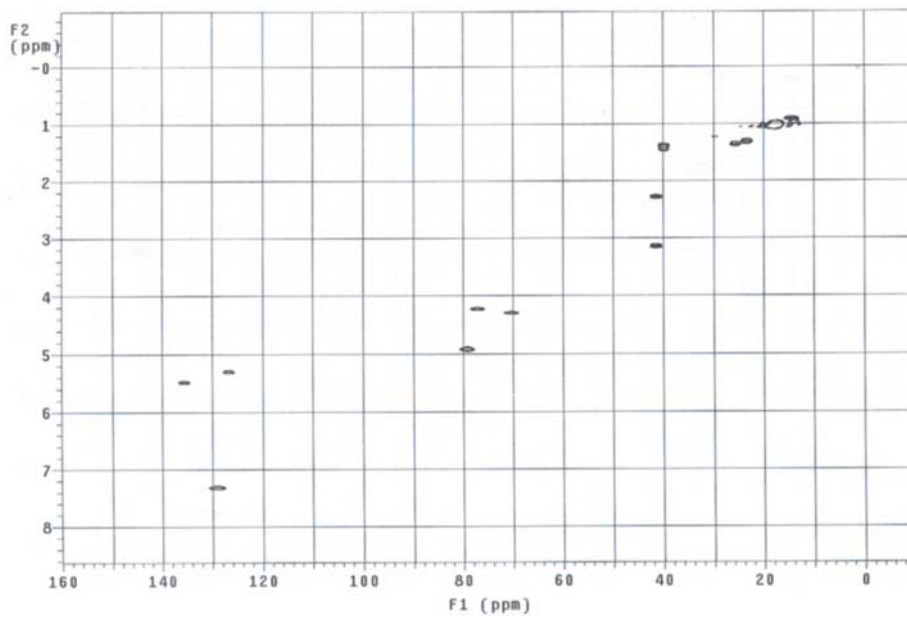
48: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



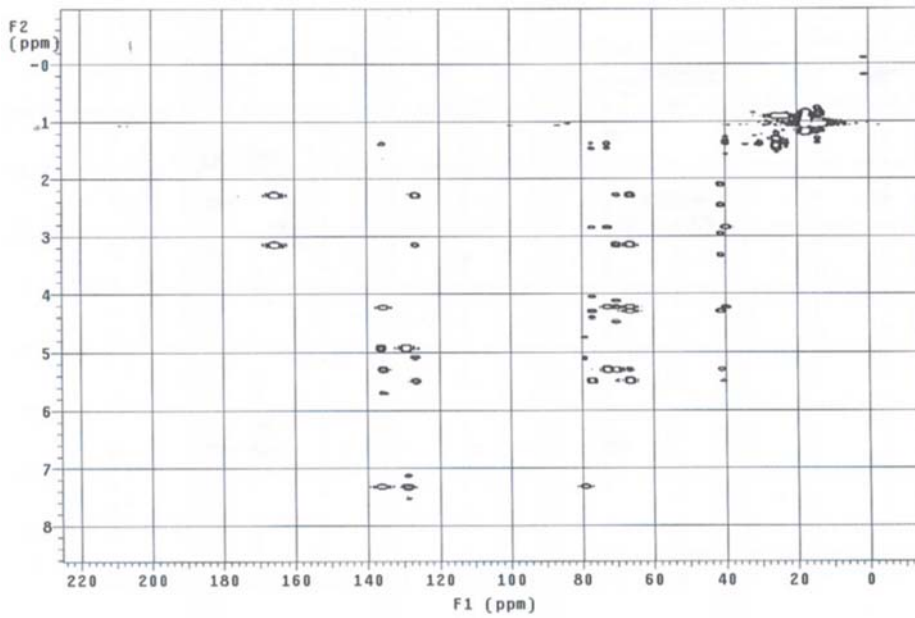
48: COSY



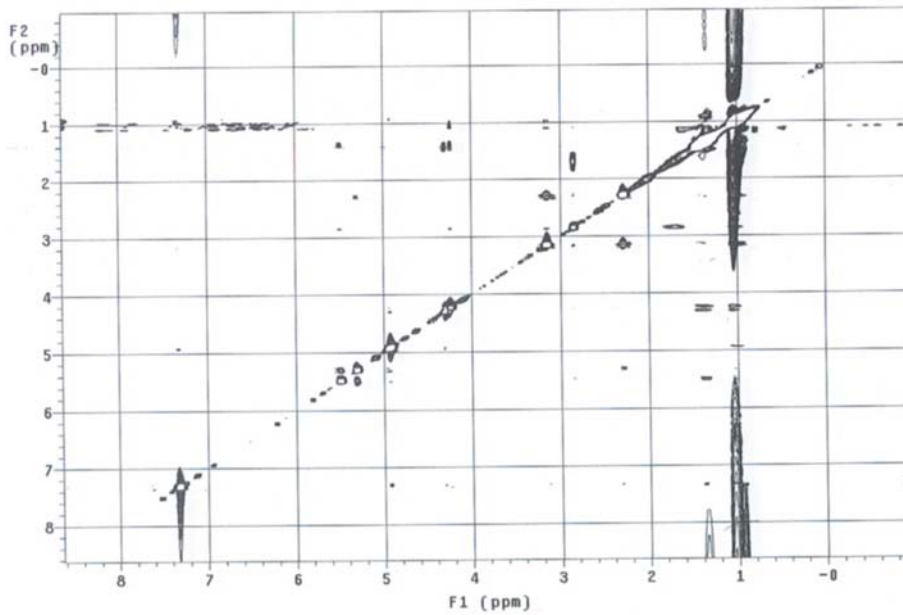
48: HSQC



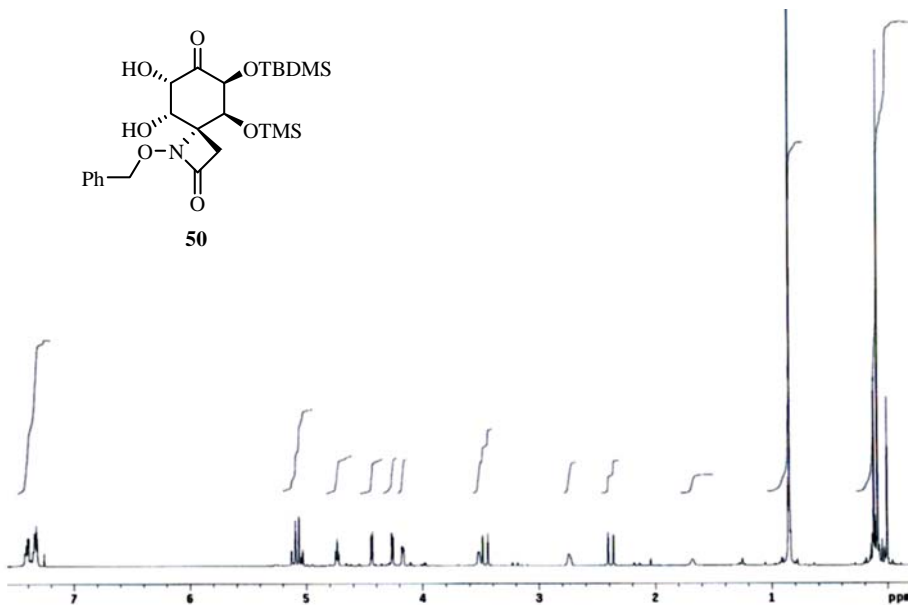
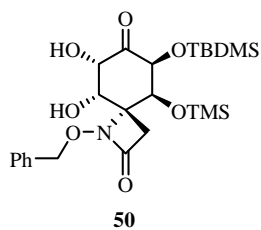
48: HMBC



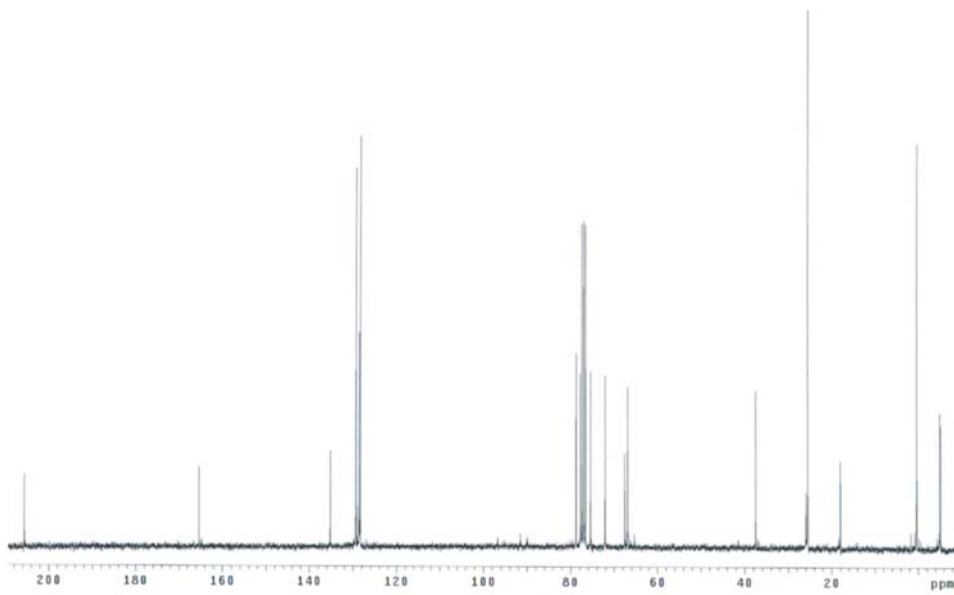
48: NOESY



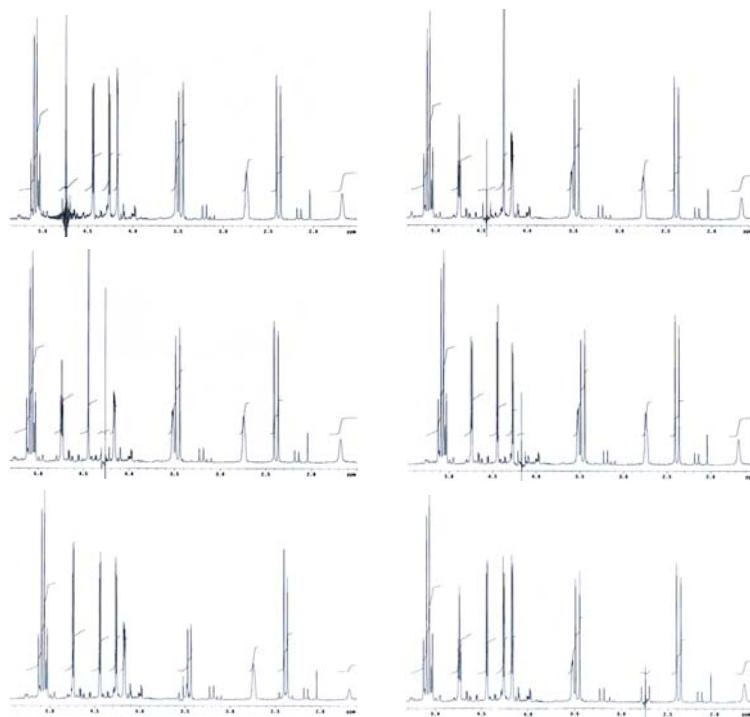
50: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



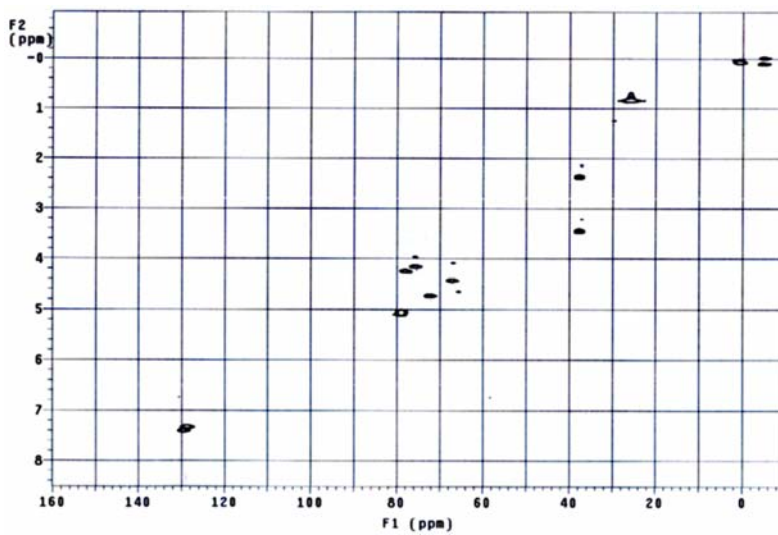
50: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



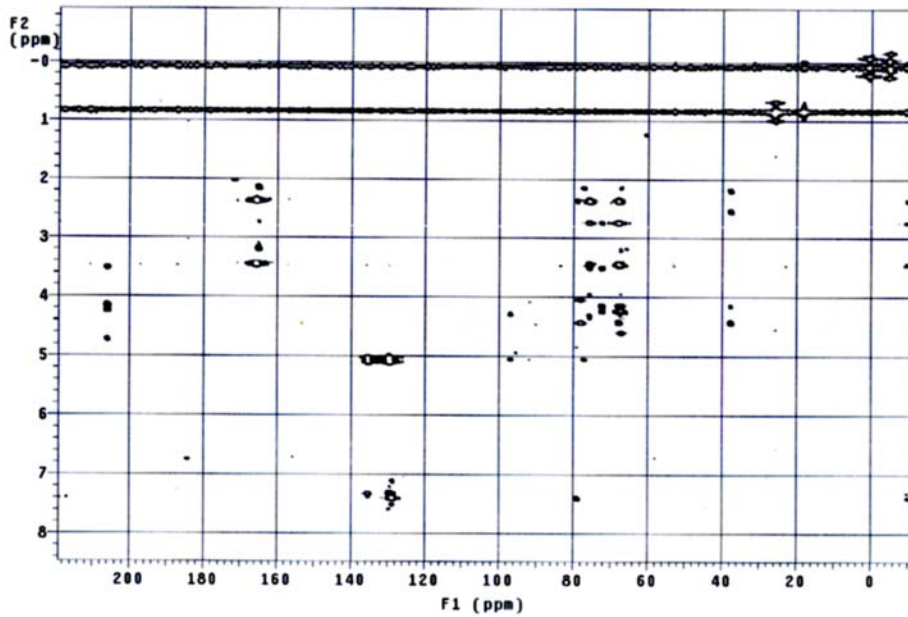
50: Desacoplamientos Selectivos ^1H -RMN



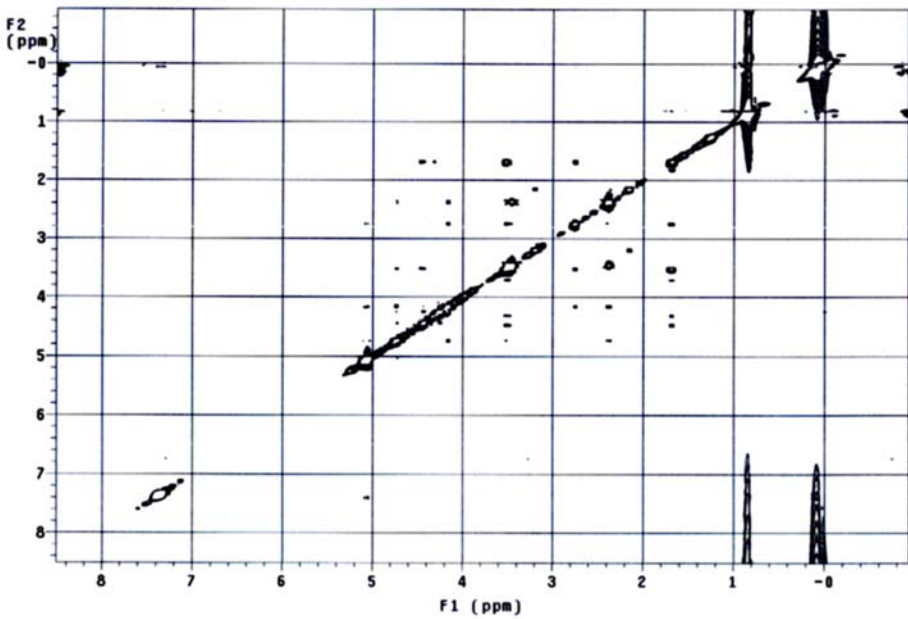
50: HSQC



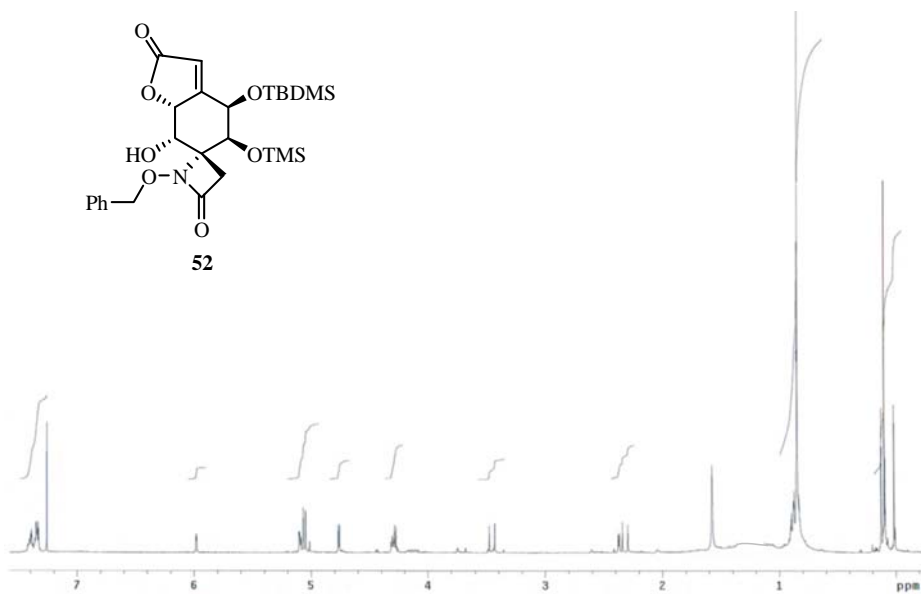
50: HMBC



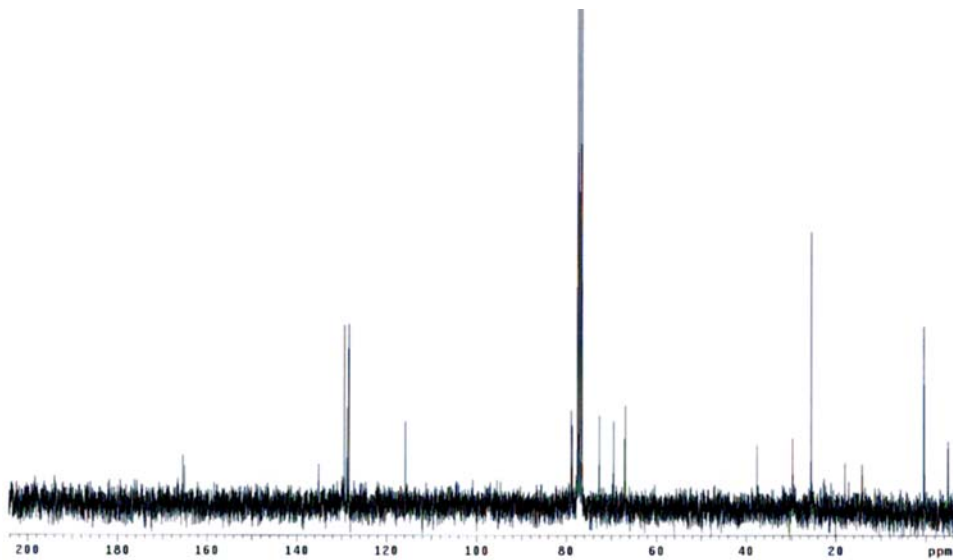
50: NOESY



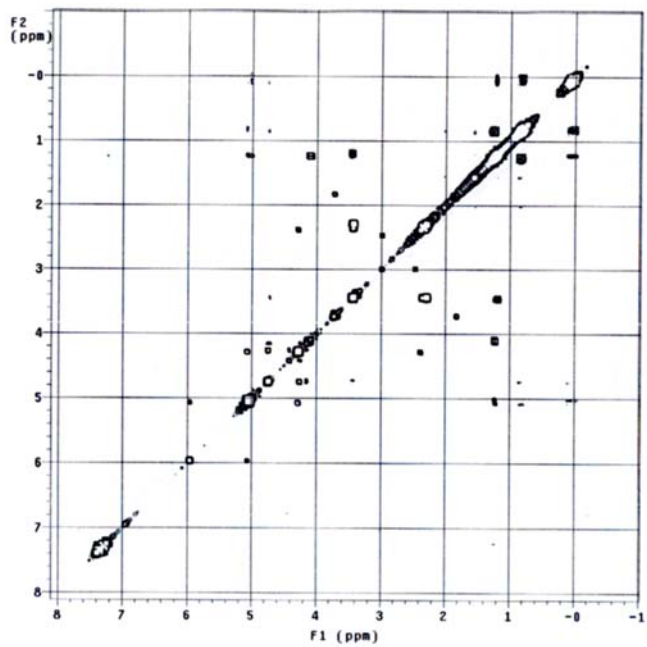
52: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



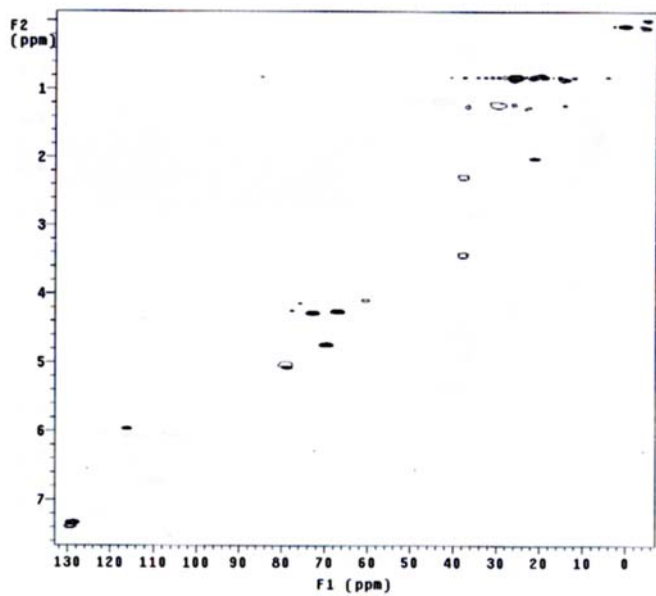
52: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



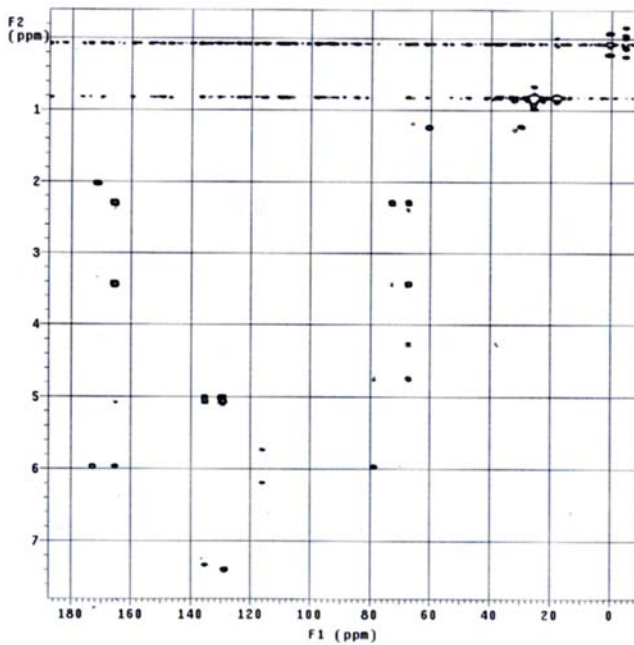
52: COSY



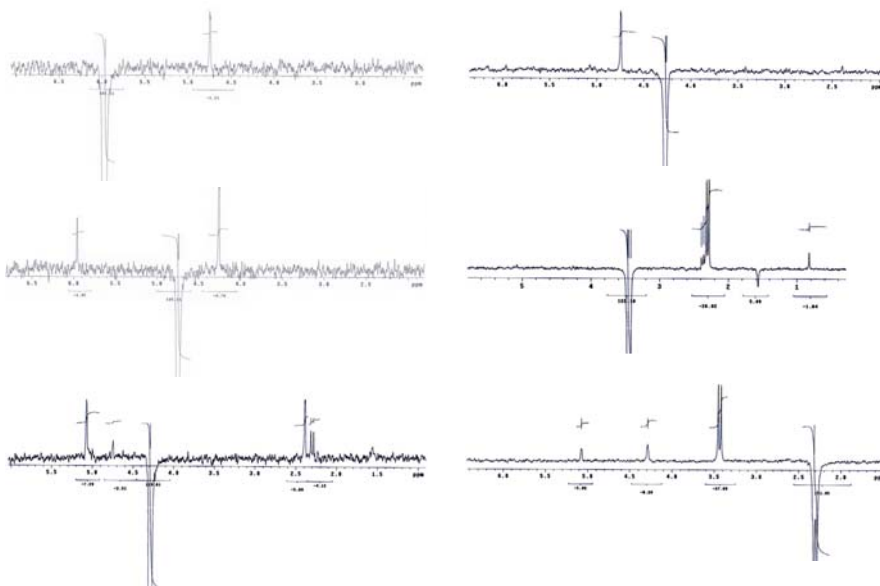
52: HSQC



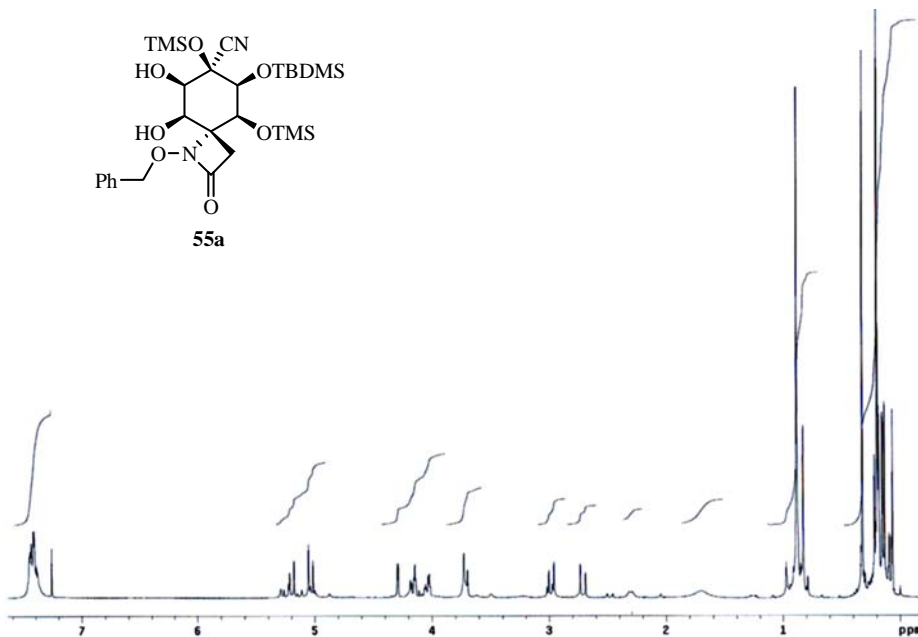
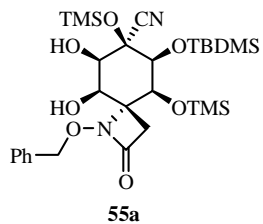
52: HMBC



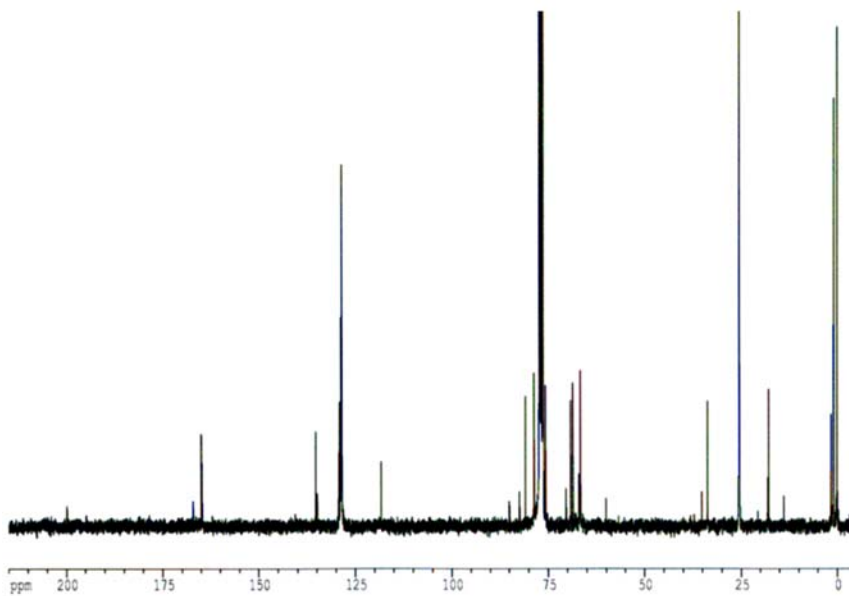
52: NOESY-1D



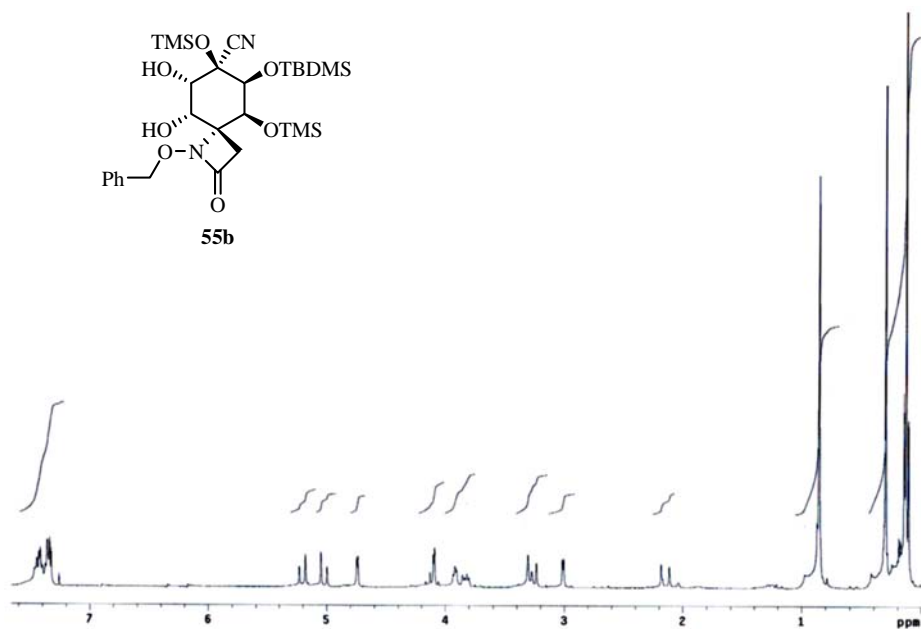
55a: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



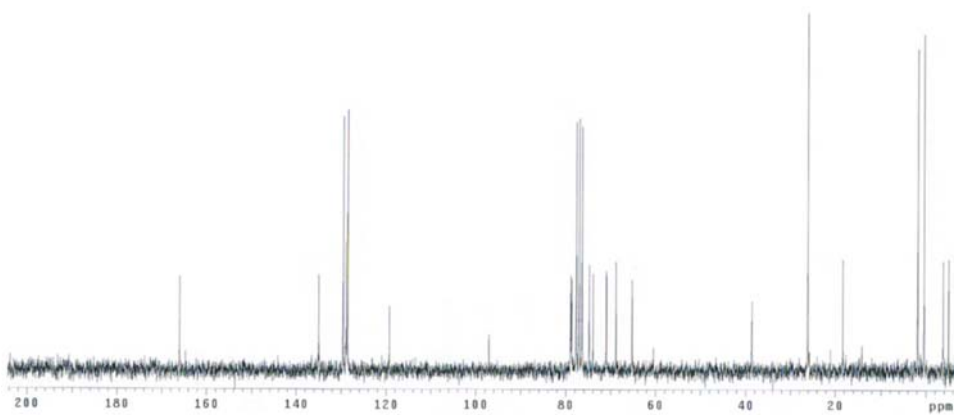
55a: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



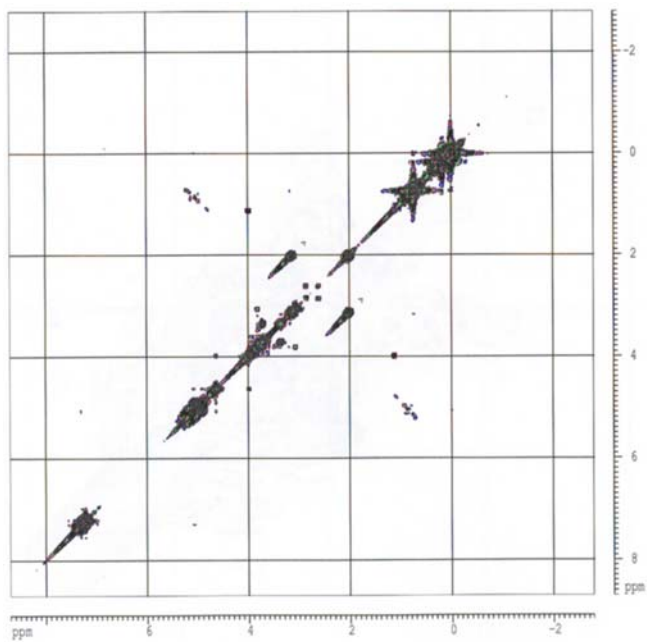
55b: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



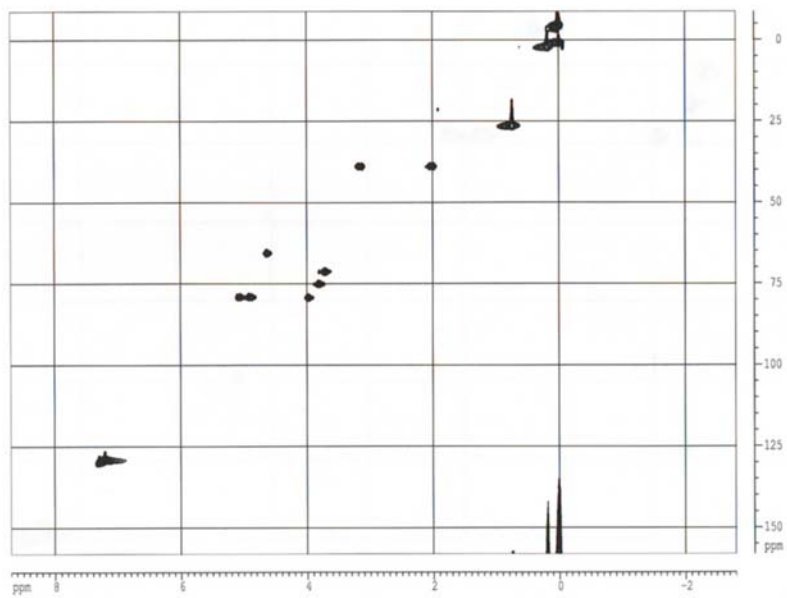
55b: ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)



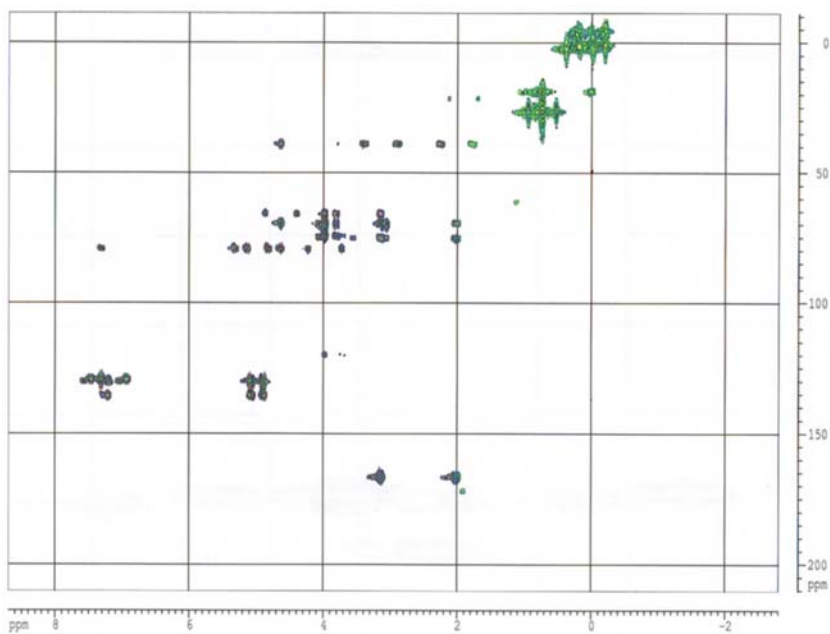
55b: COSY



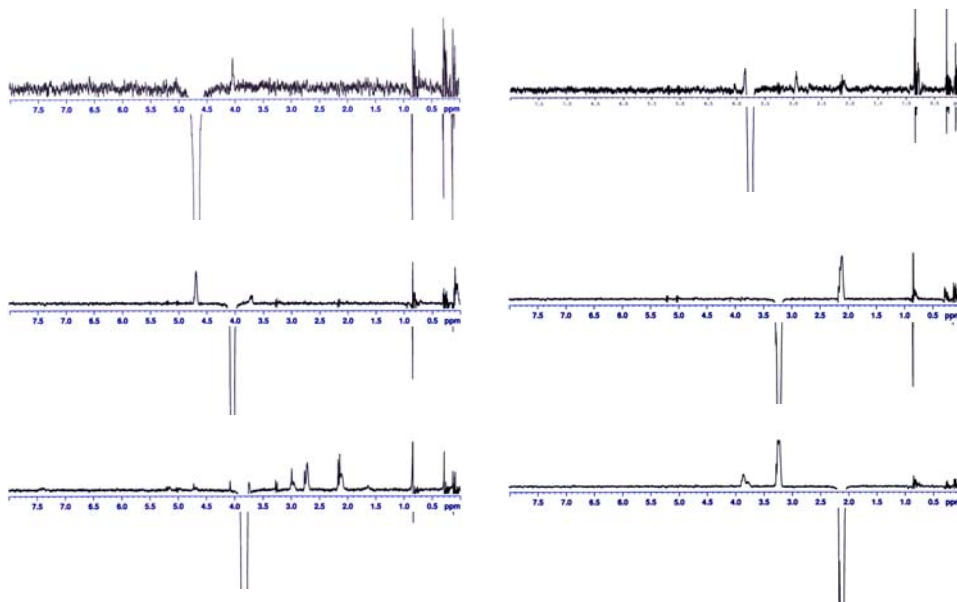
55b: HSQC



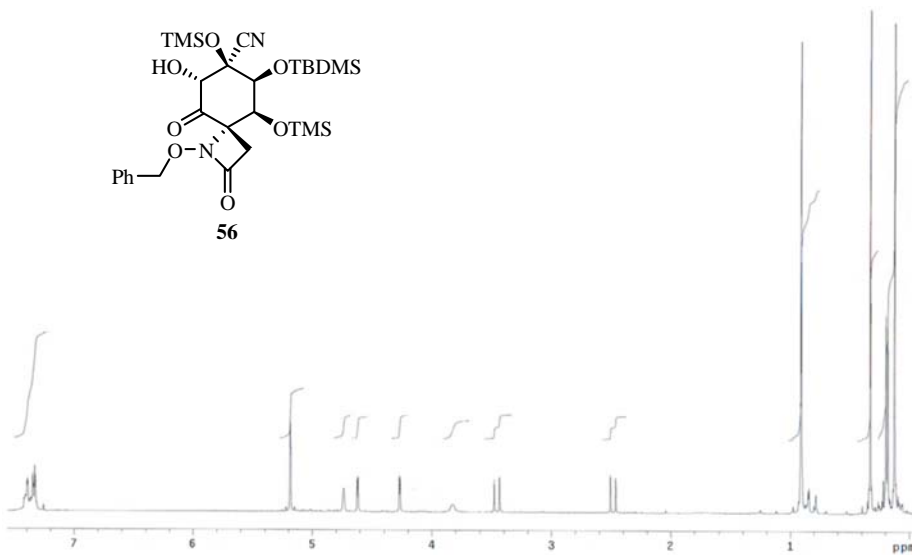
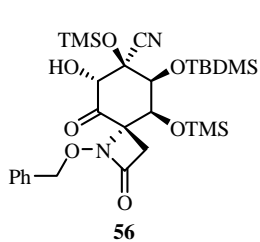
55b: HMBC



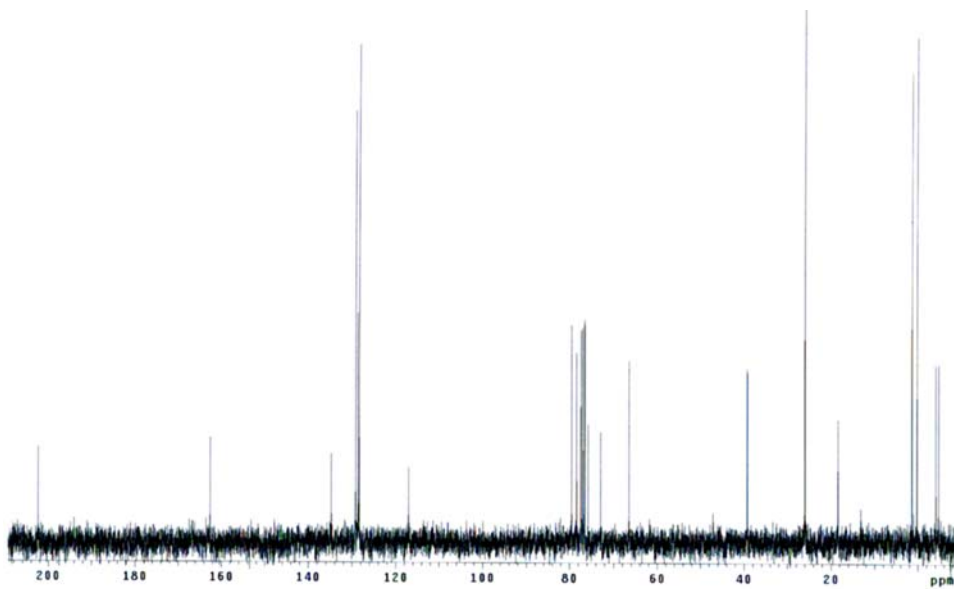
55b: NOEs



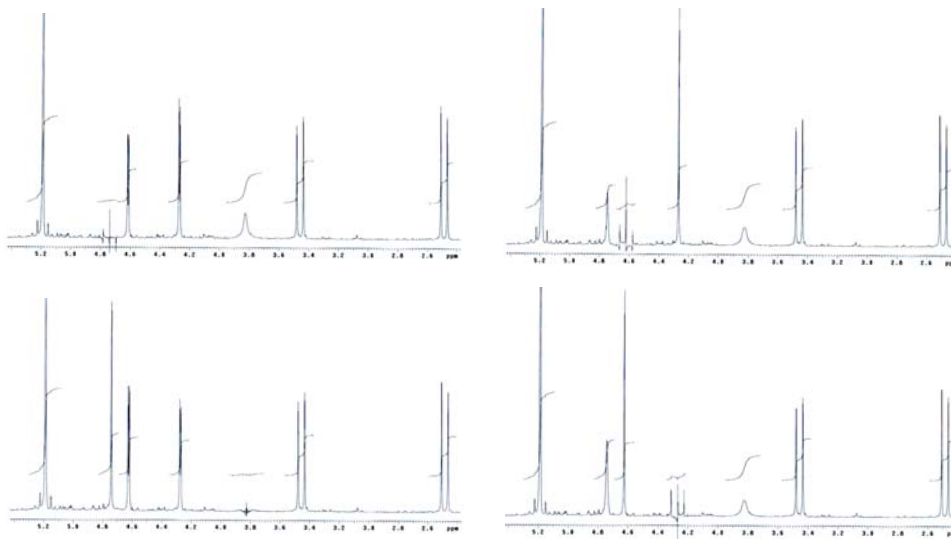
56: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



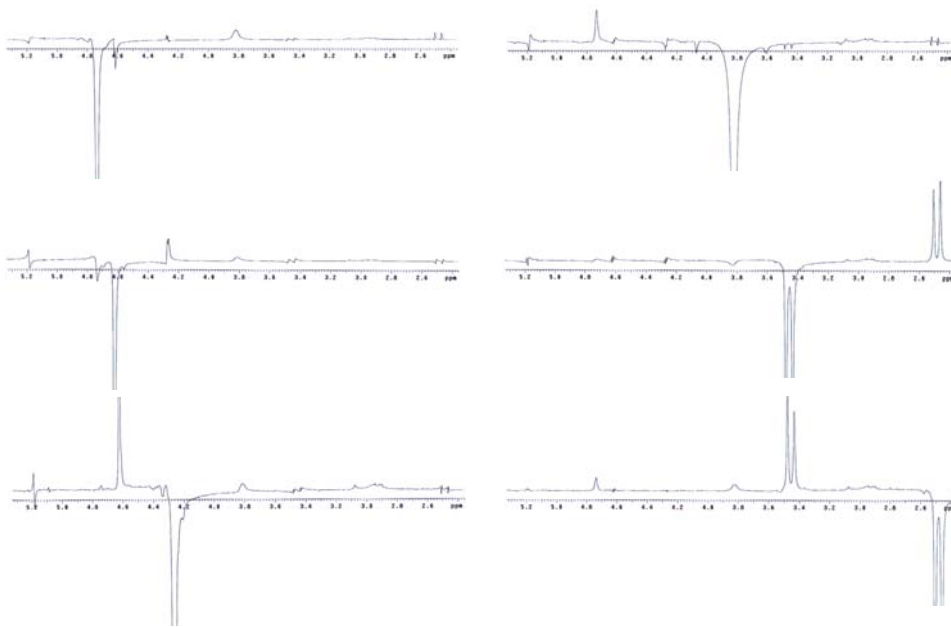
56: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



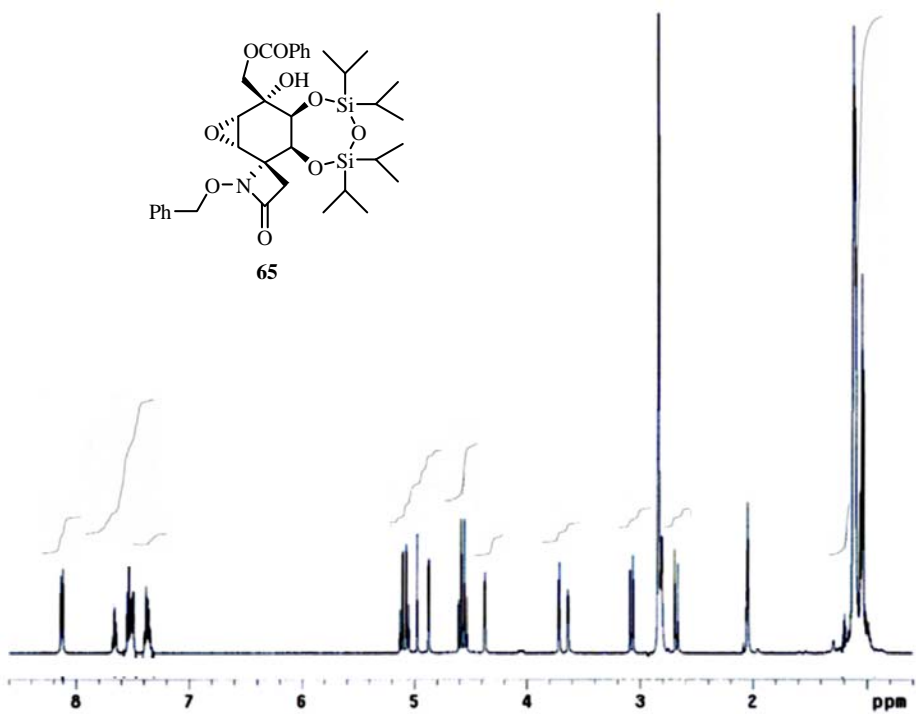
56: Desacoplamientos Selectivos ^1H -RMN



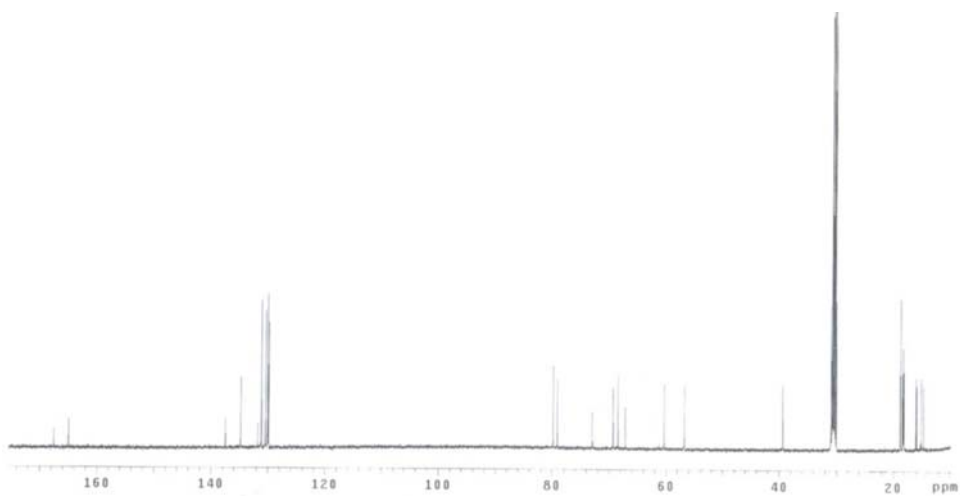
56: NOEs



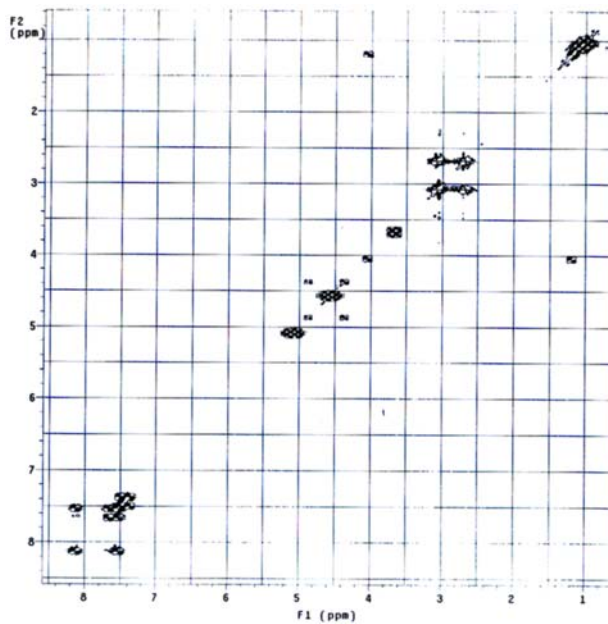
65: ^1H -RMN (500 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$)



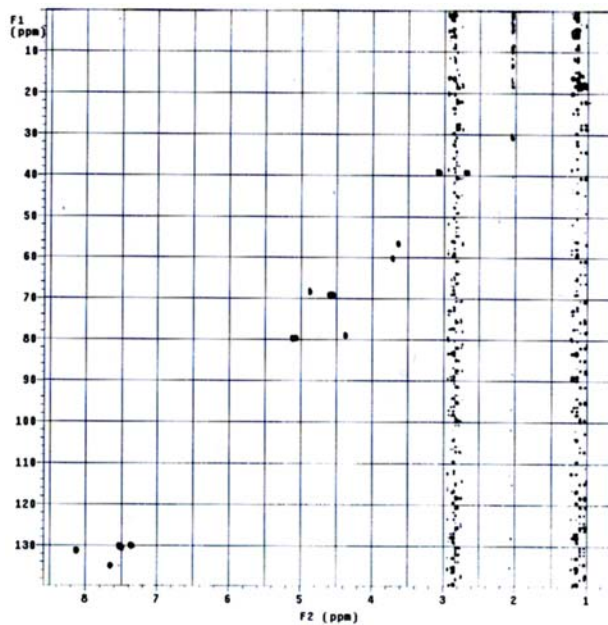
65: ^{13}C -RMN (125 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$)



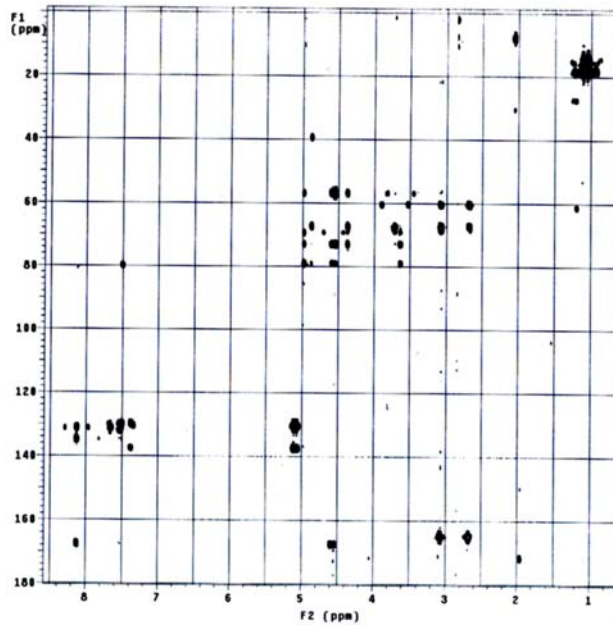
65: COSY



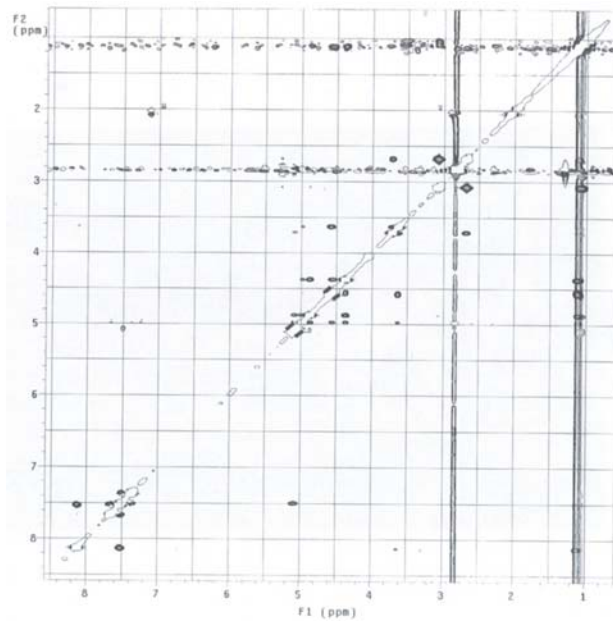
65: HMQC



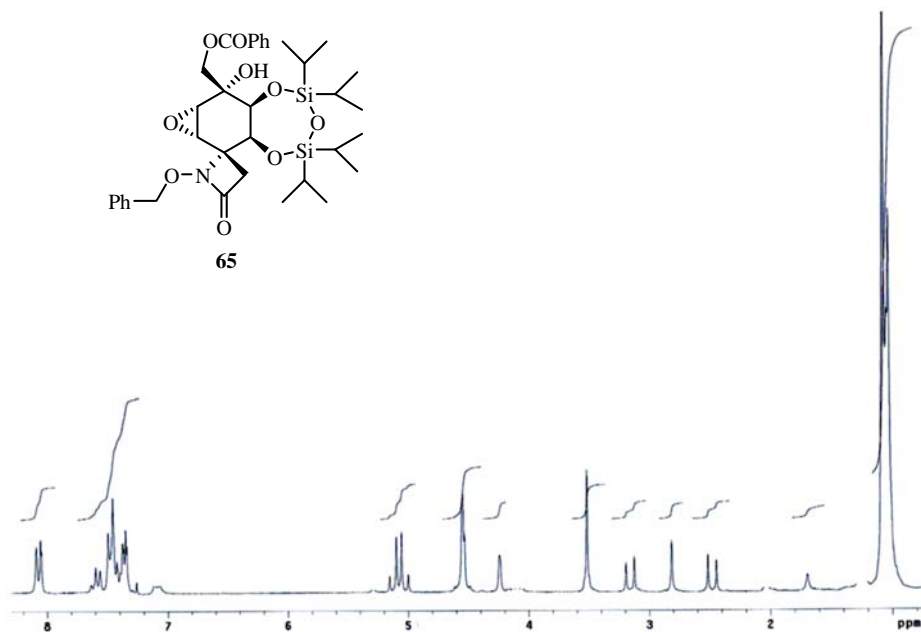
65: HMBC



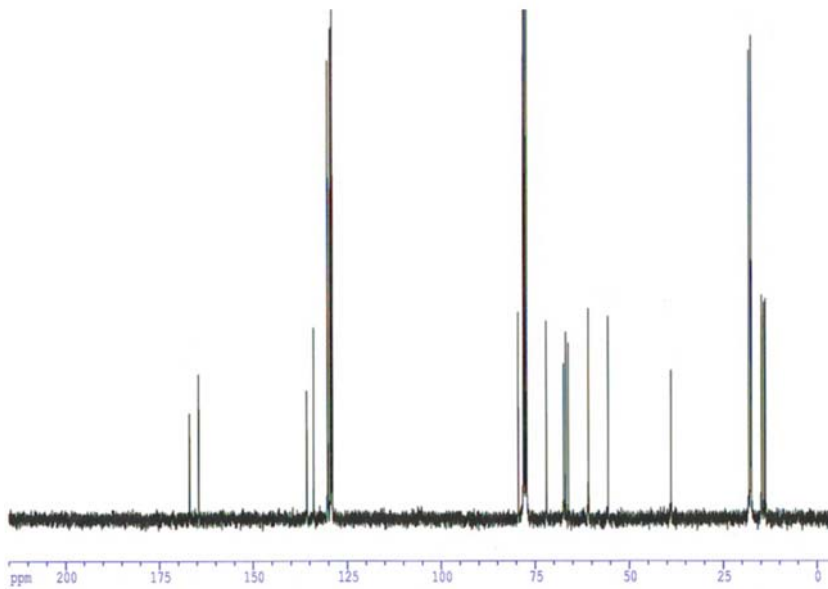
65: NOESY



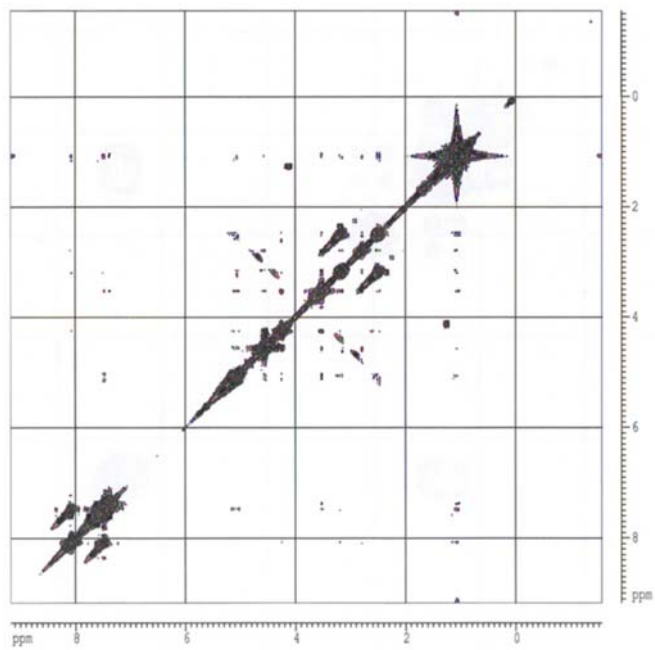
65: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



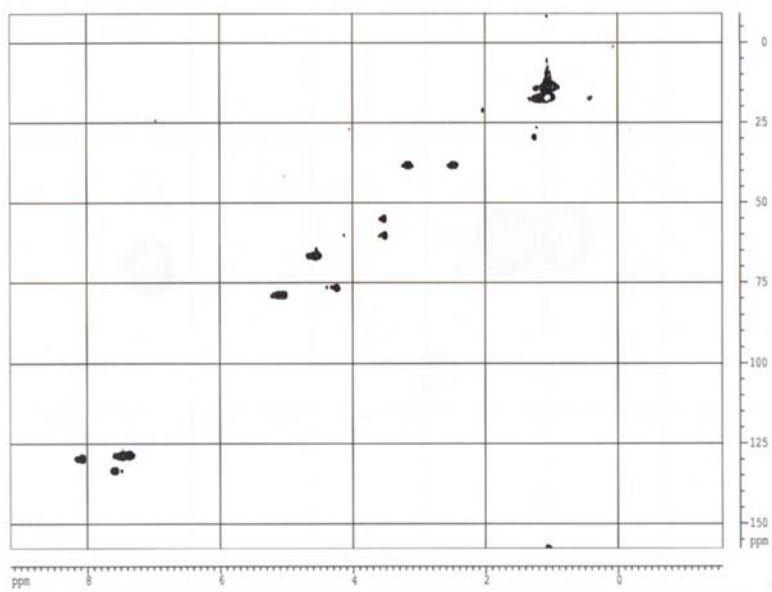
65: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



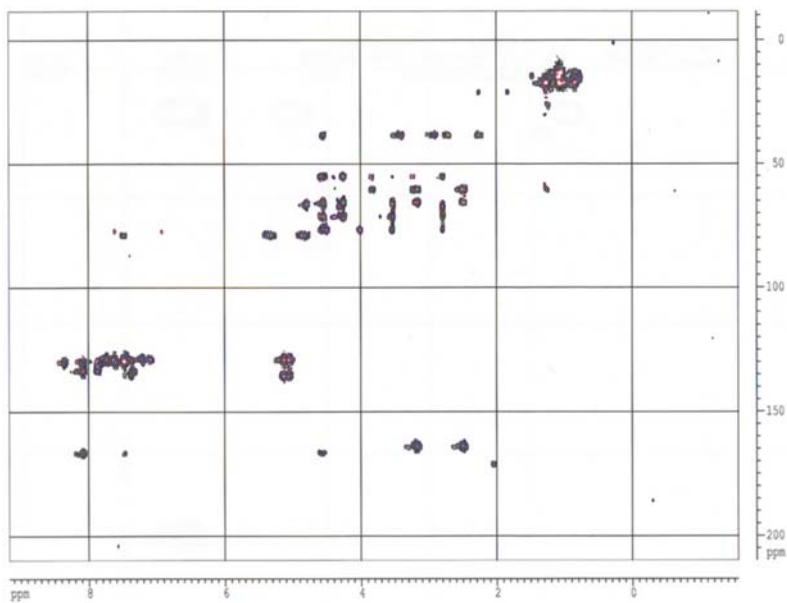
65: COSY



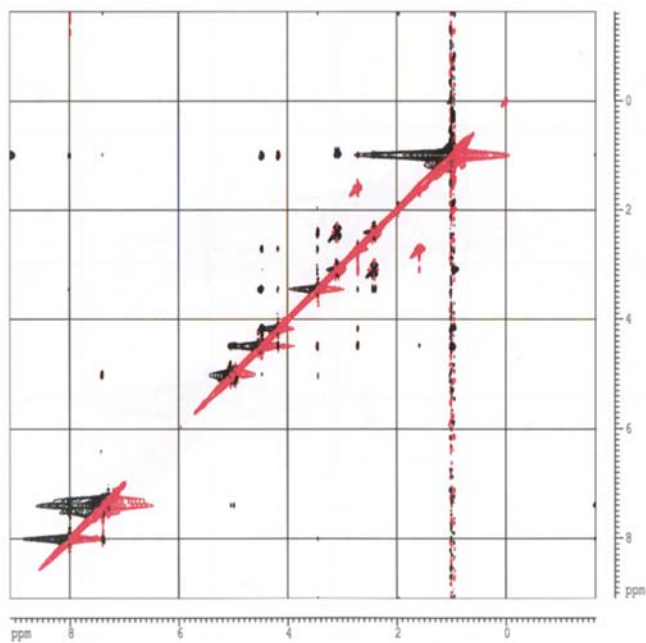
65: HMQC



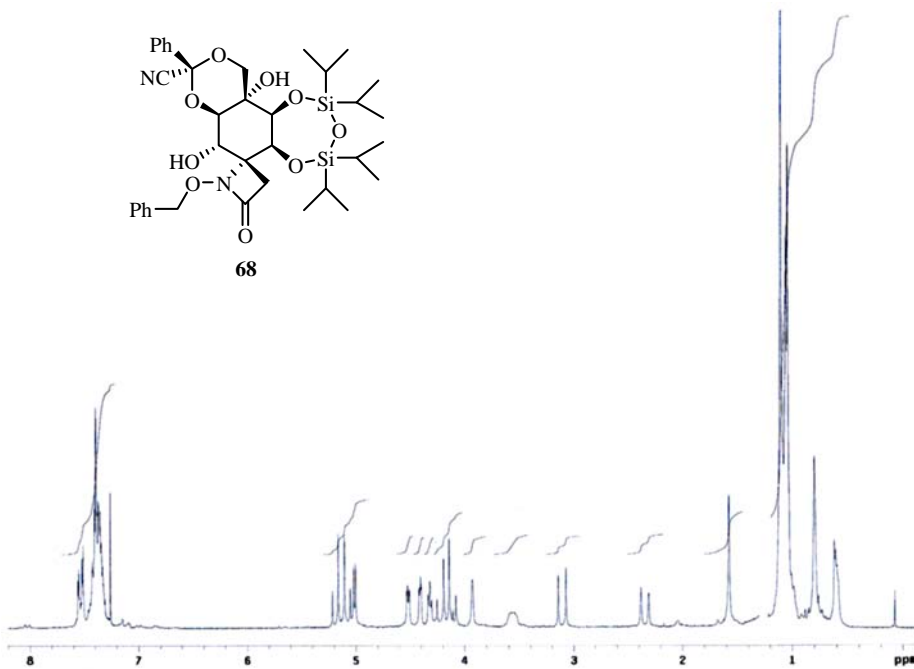
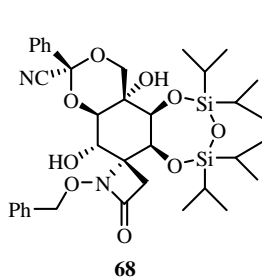
65: HMBC



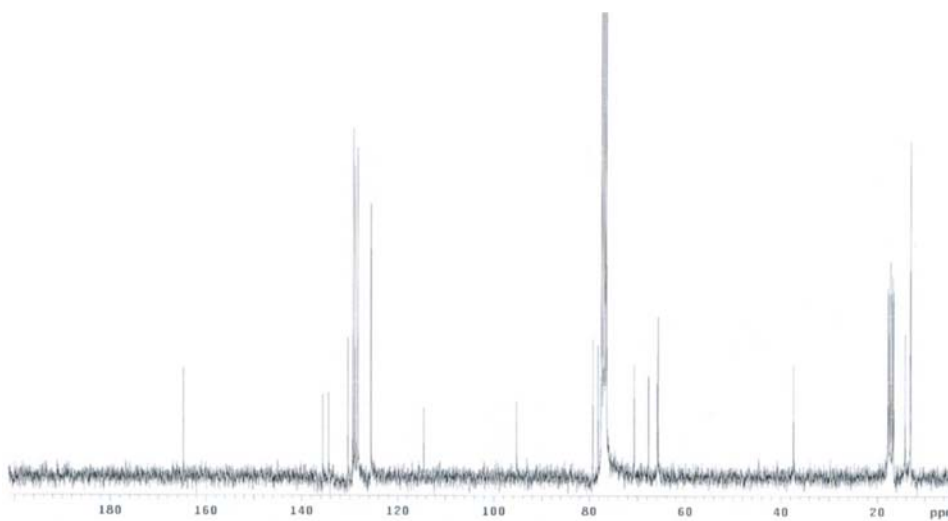
65: NOESY



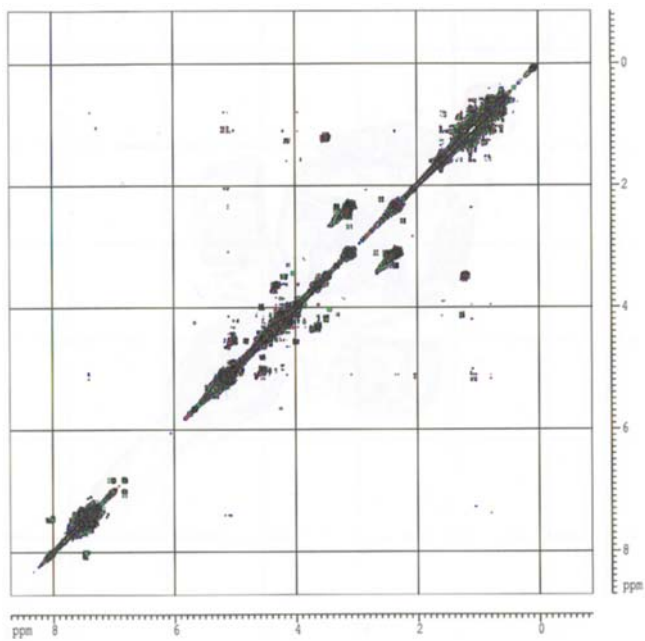
68: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



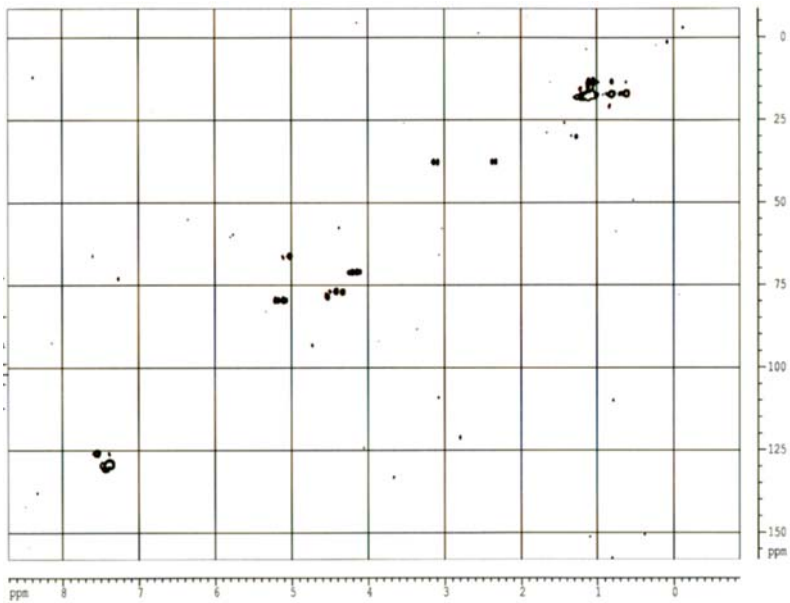
68: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



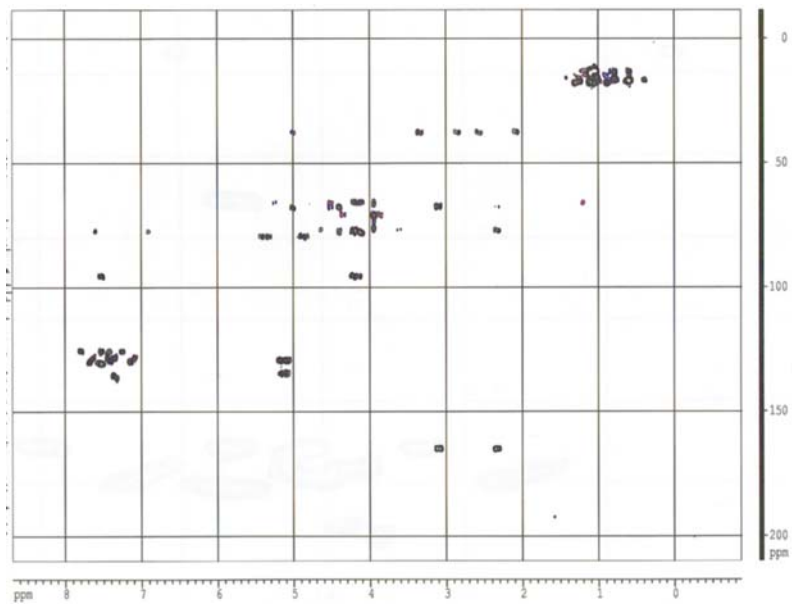
68: COSY



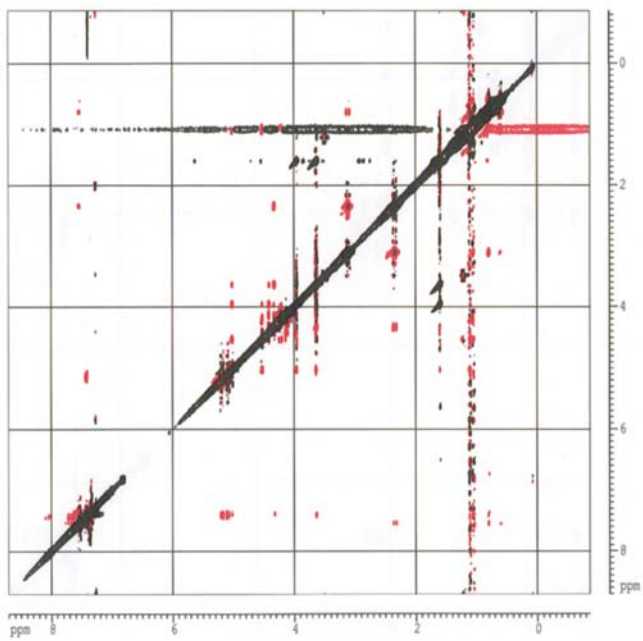
68: HSQC



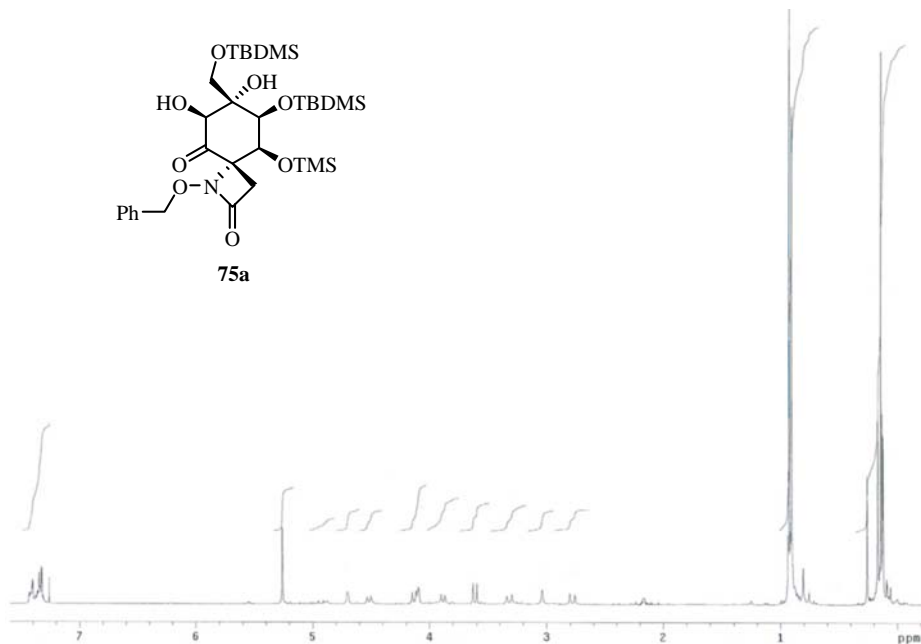
68: HMBC



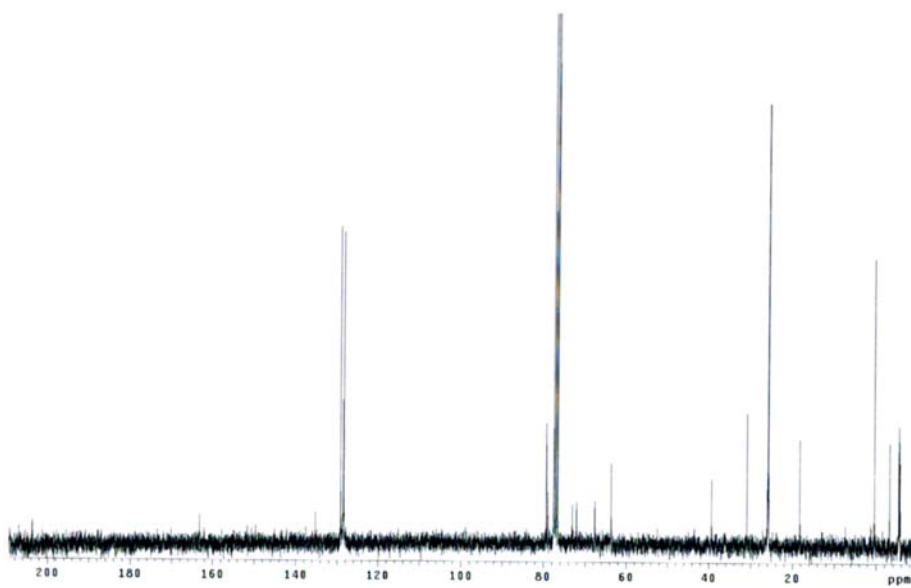
68: NOESY



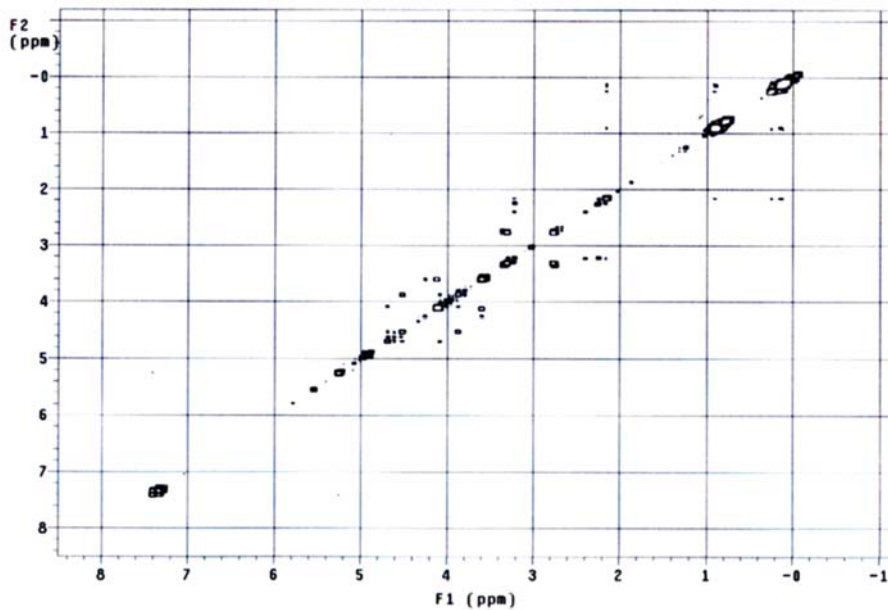
75a: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



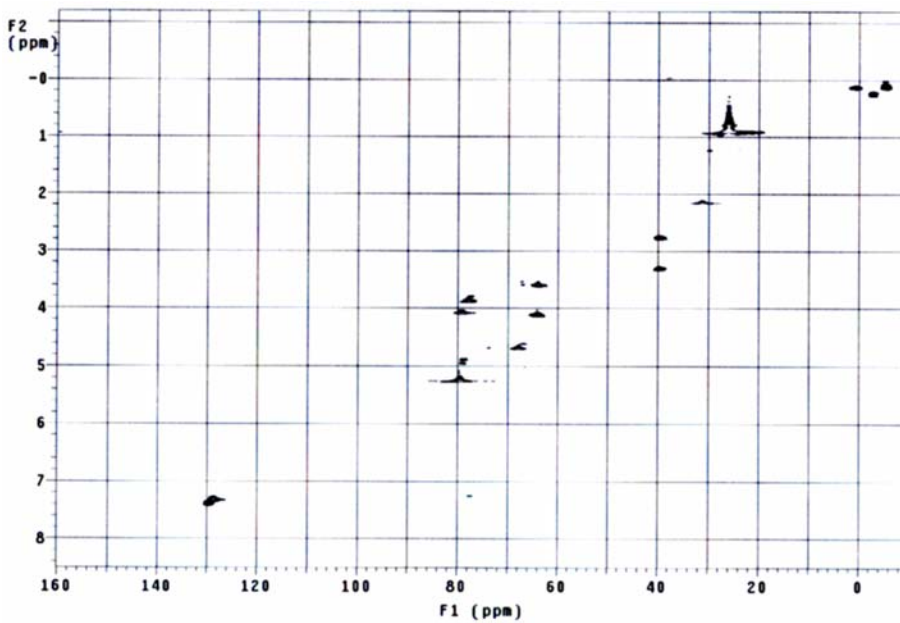
75a: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



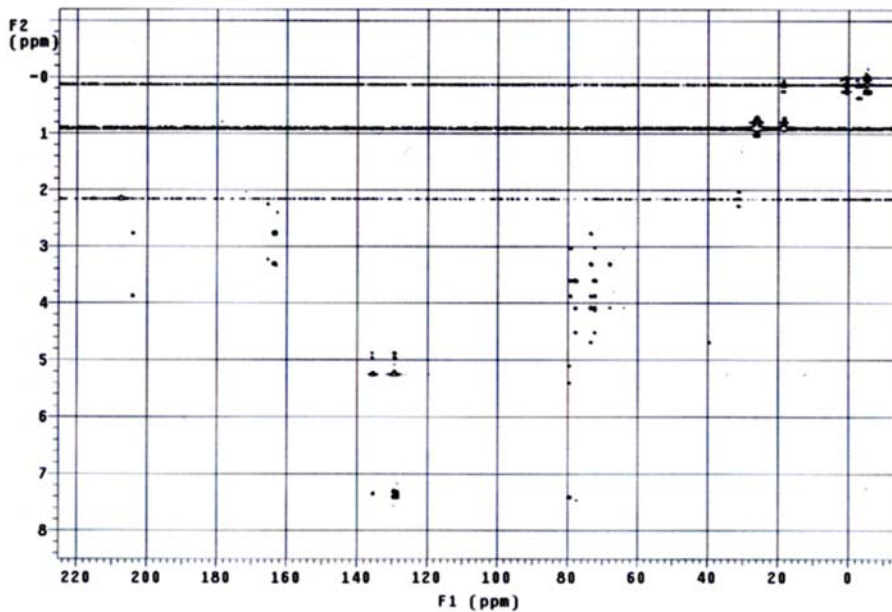
75a: COSY



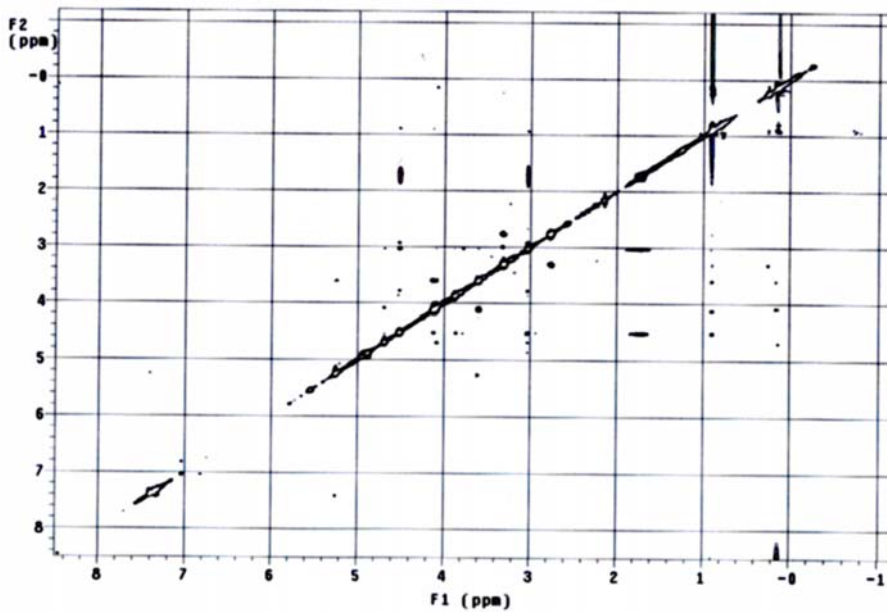
75a: HSQC



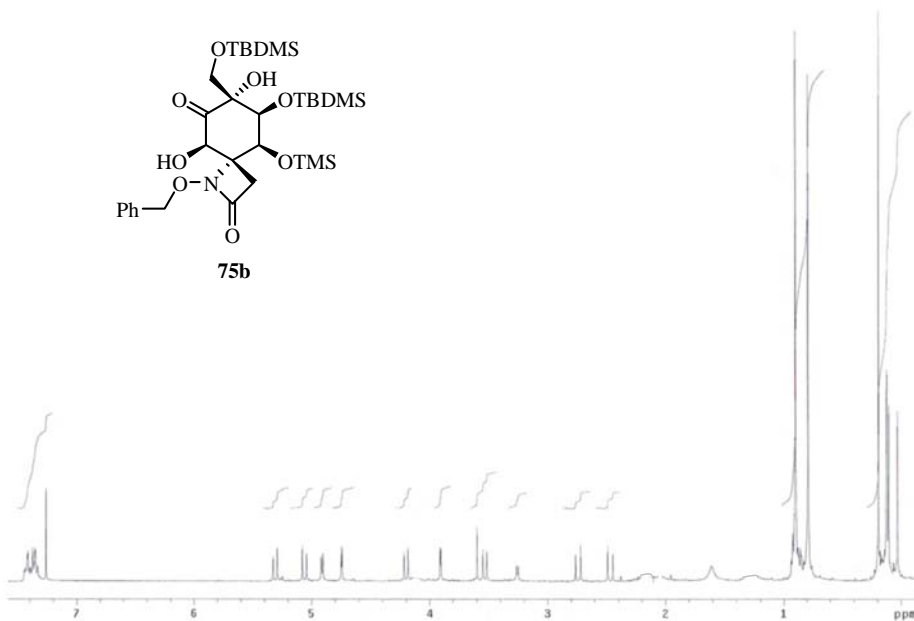
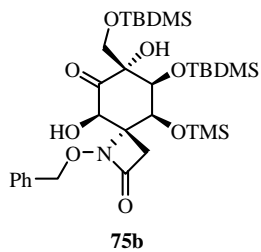
75a: HMBC



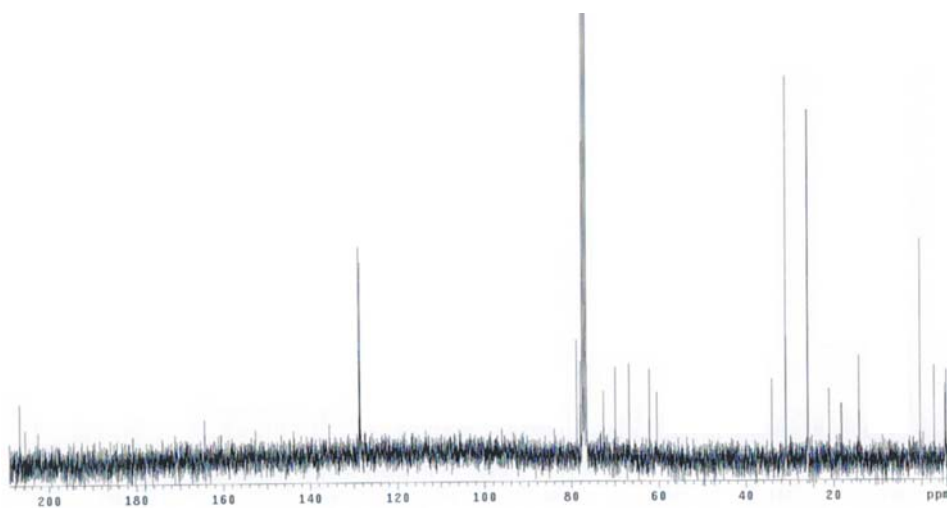
75a: NOESY



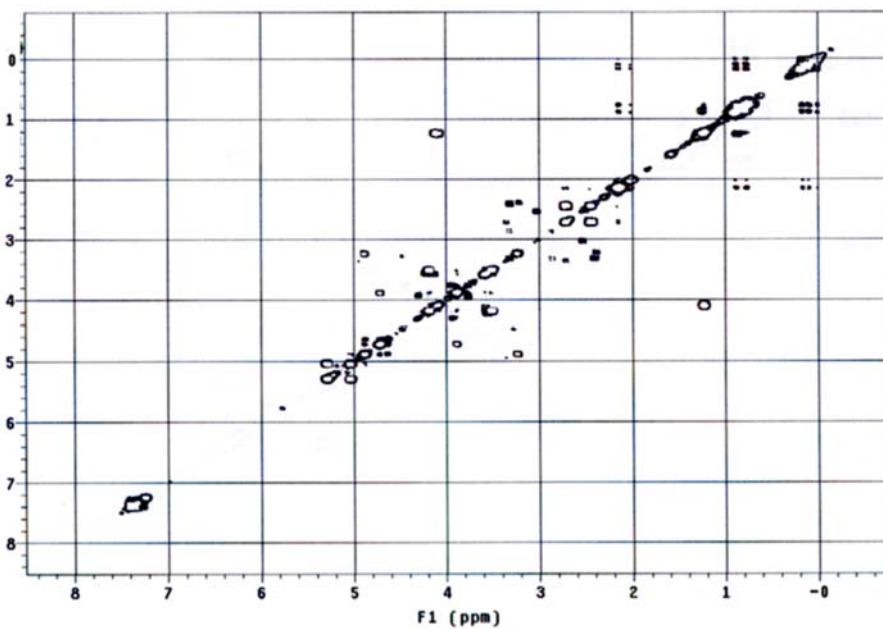
75b: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



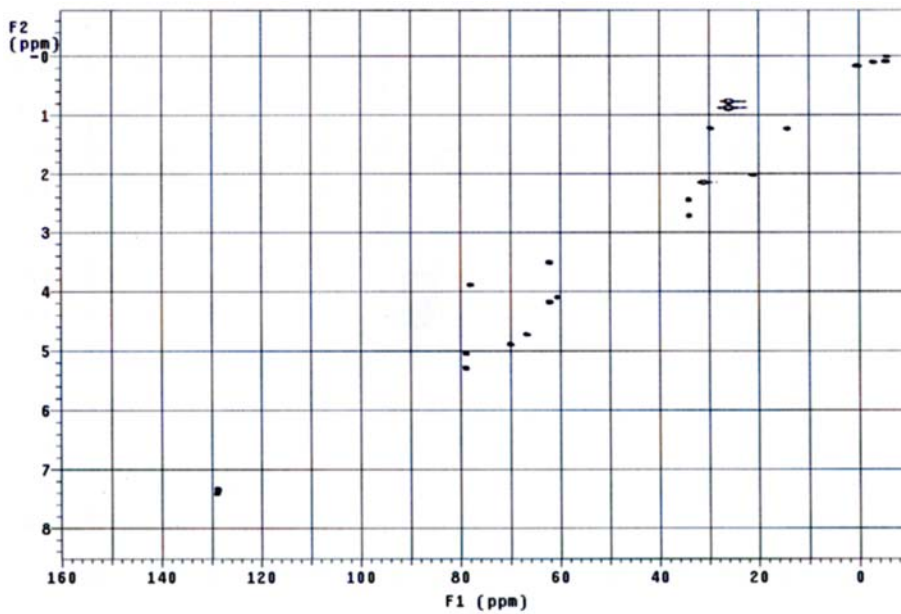
75b: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



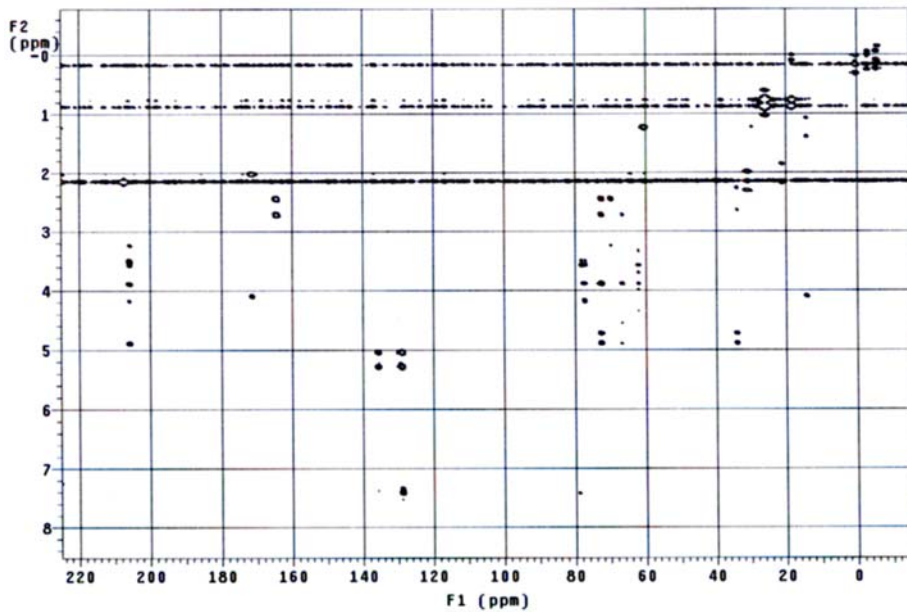
75b: COSY



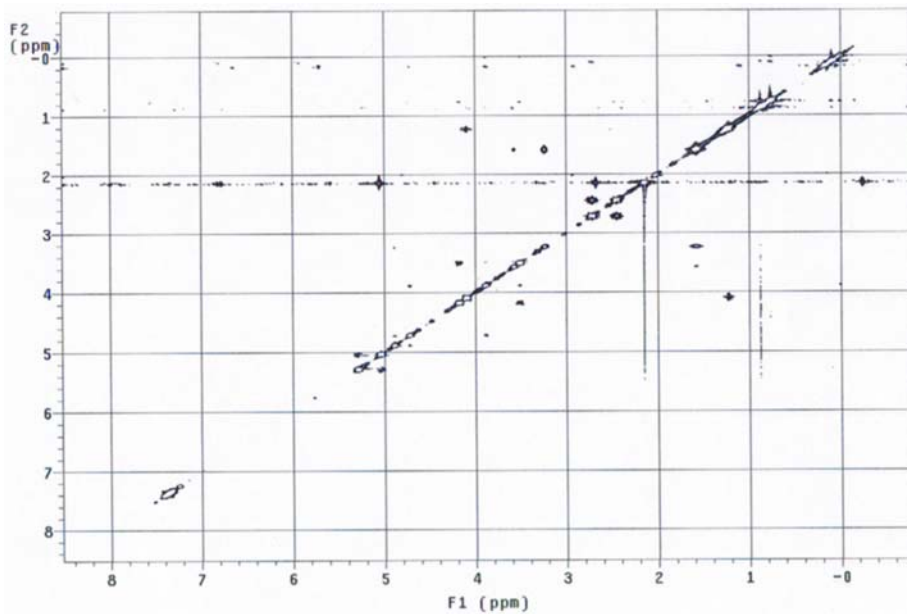
75b: HSQC



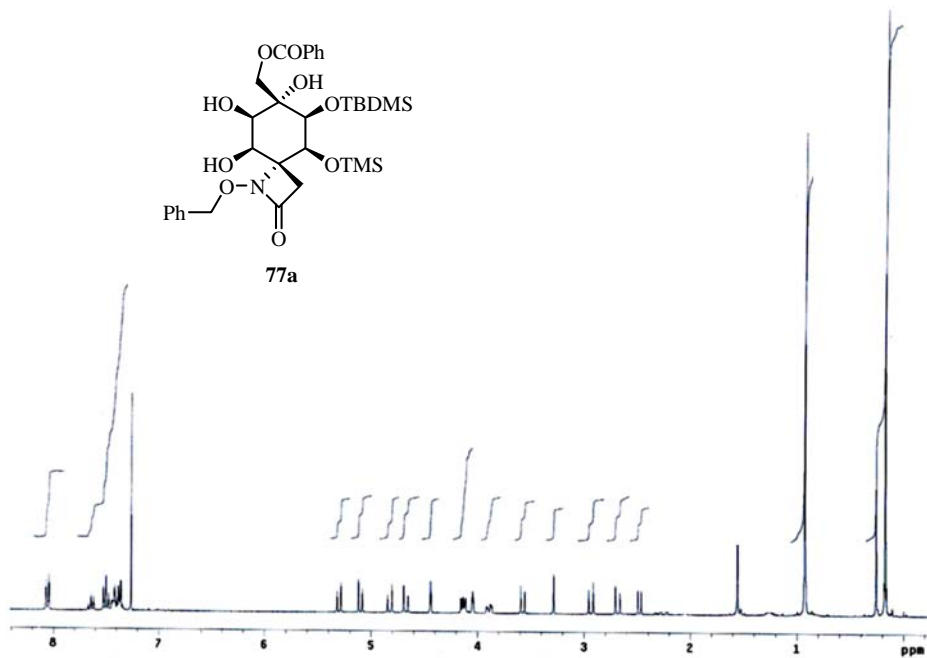
75b: HMBC



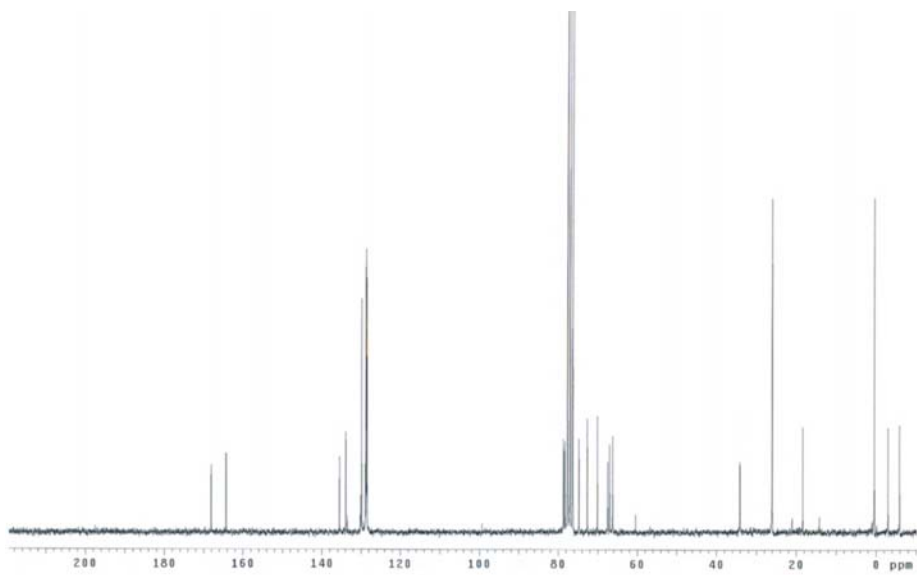
75b: NOESY



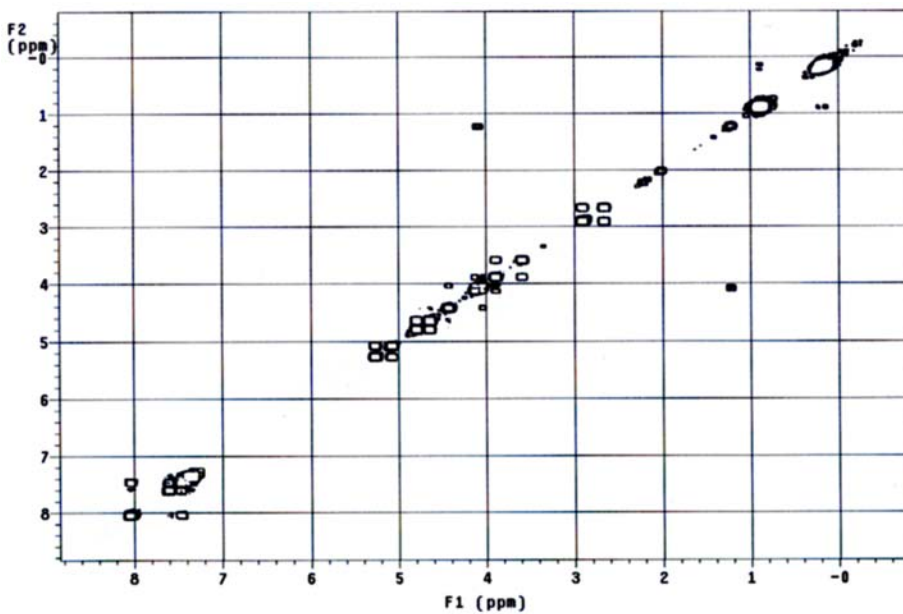
77a: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



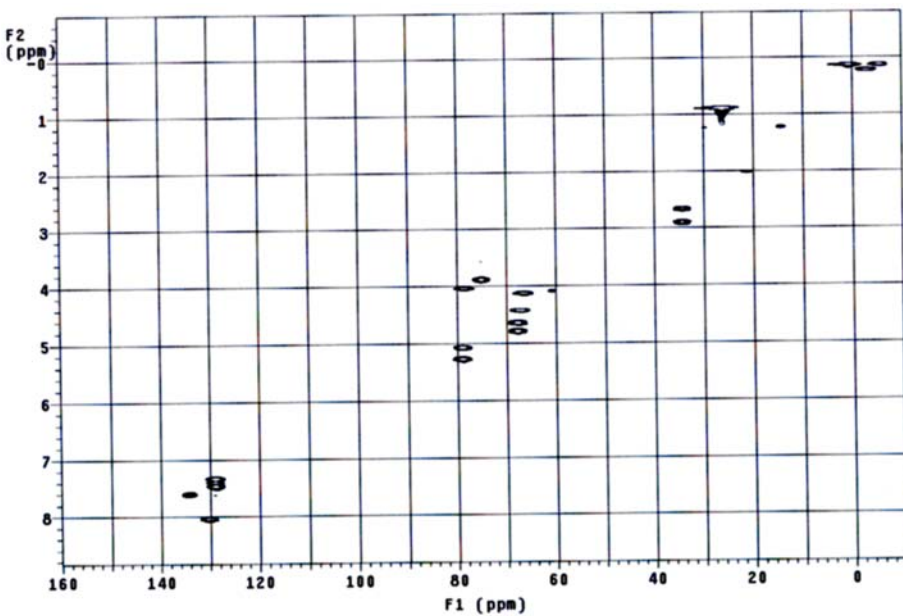
77a: ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)



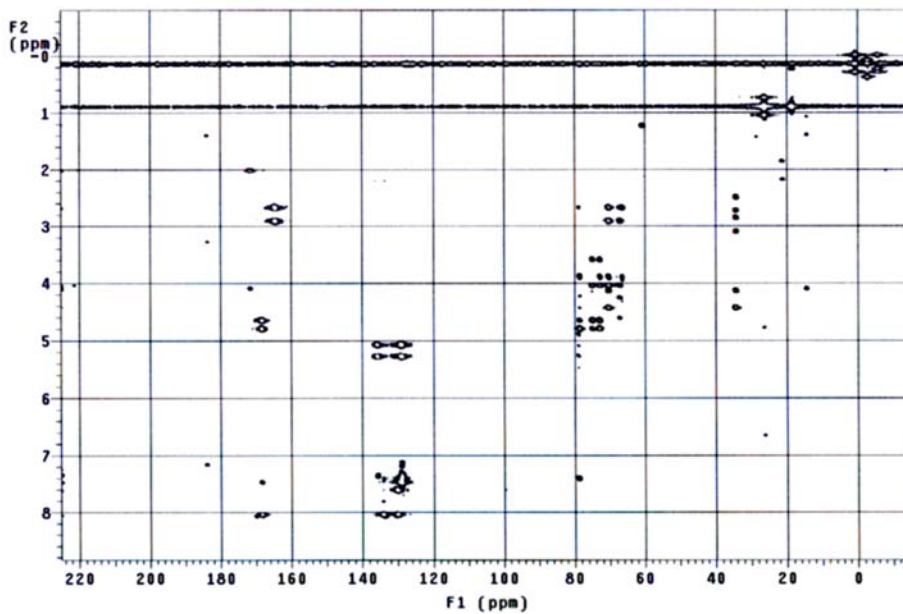
77a: COSY



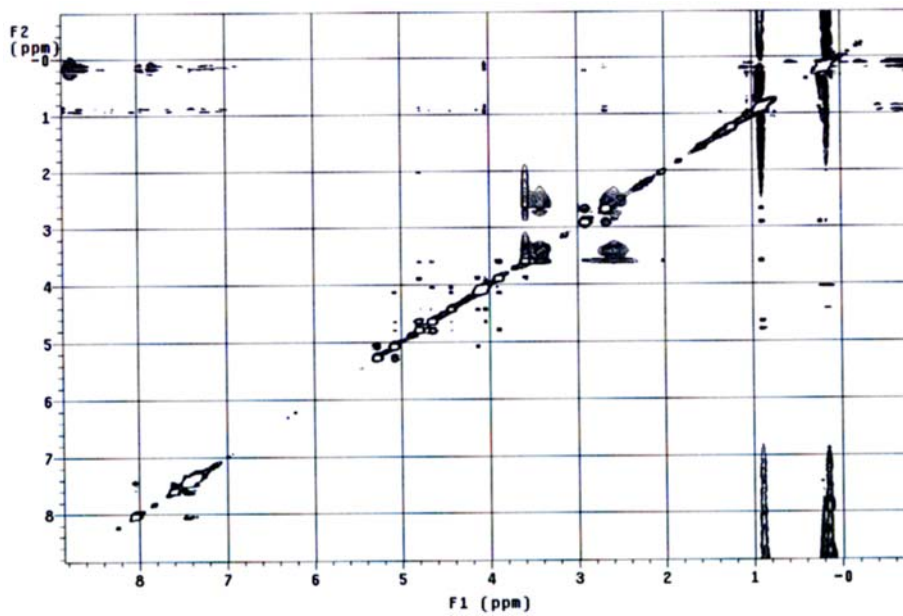
77a: HSQC



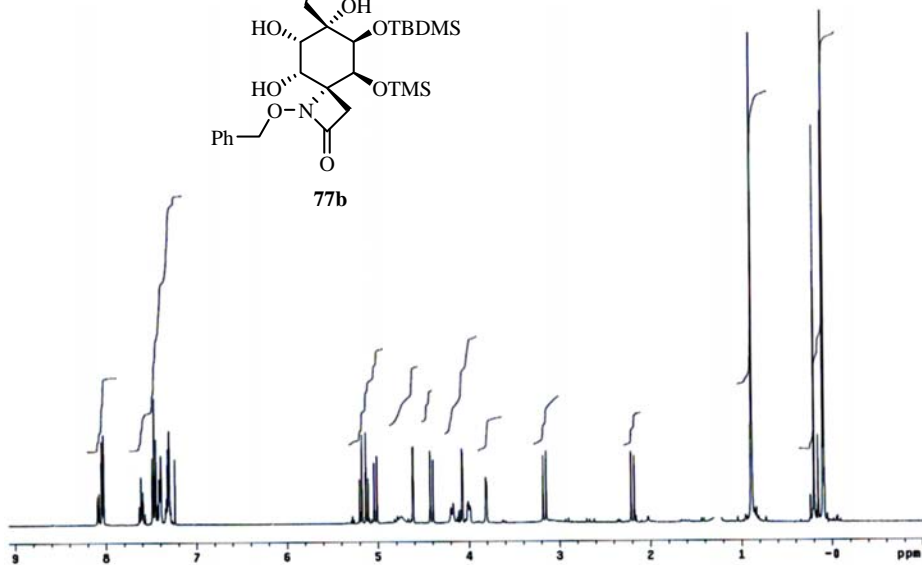
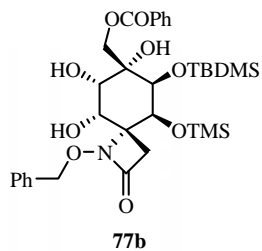
77a: HMBC



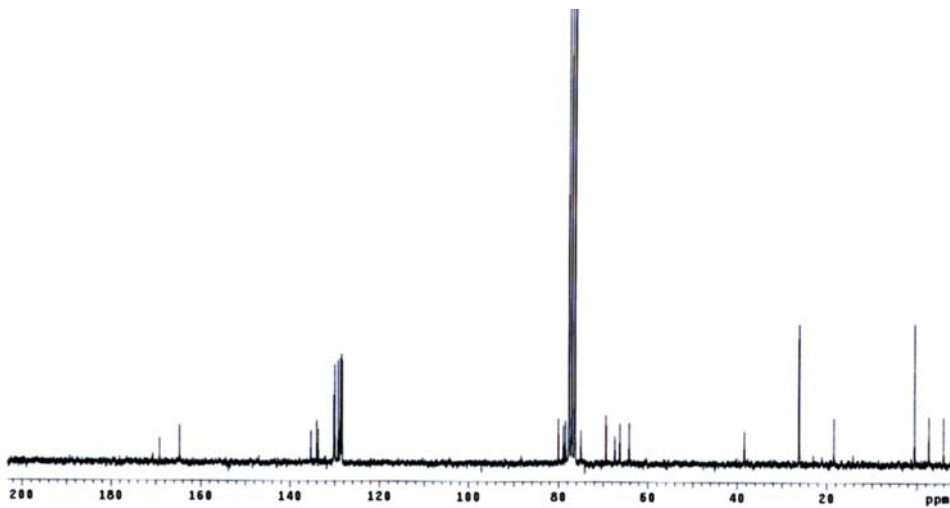
77a: NOESY



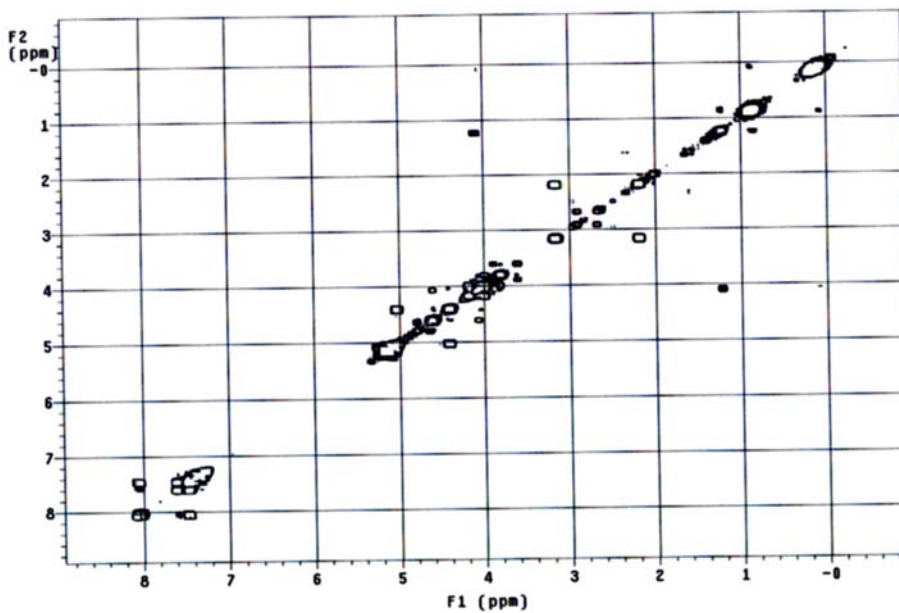
77b: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



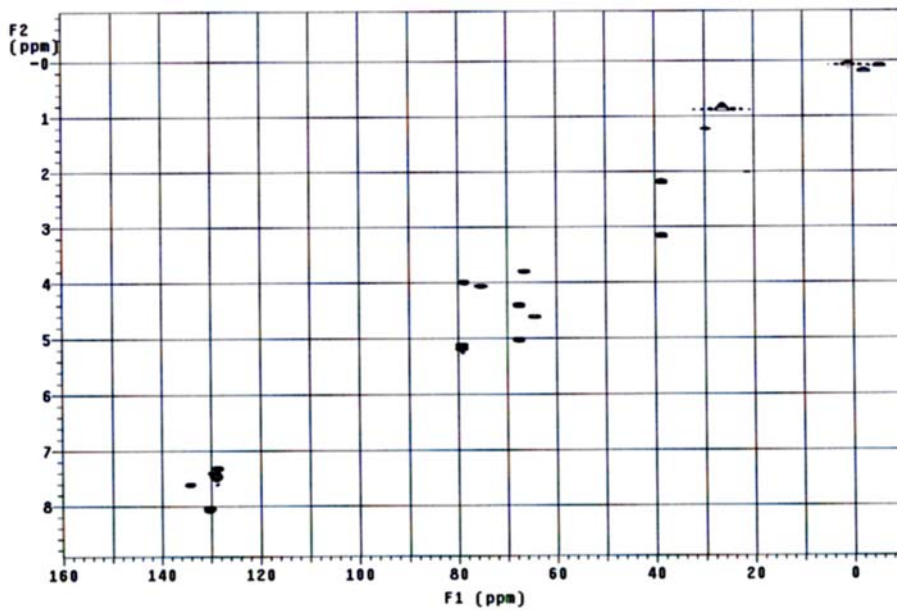
77b: ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)



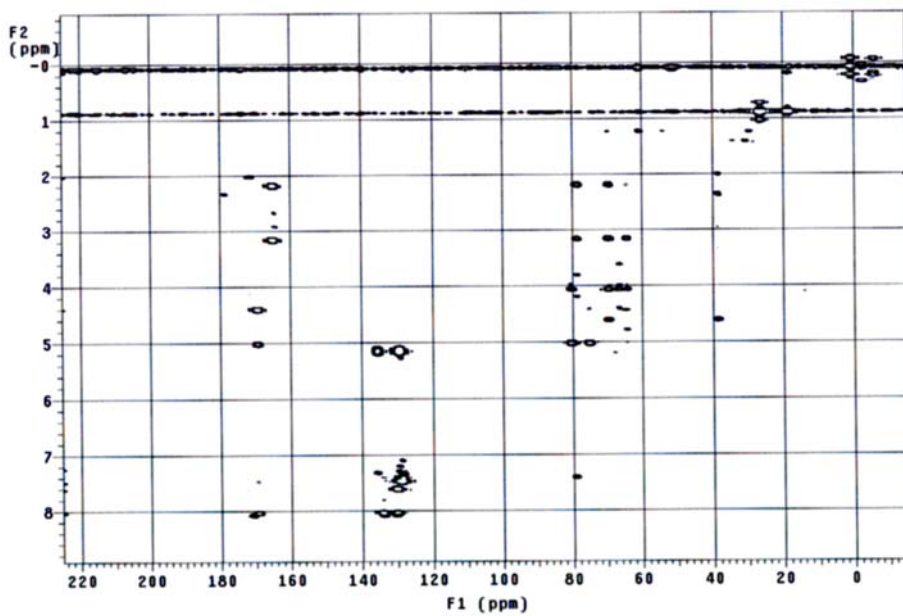
77b: COSY



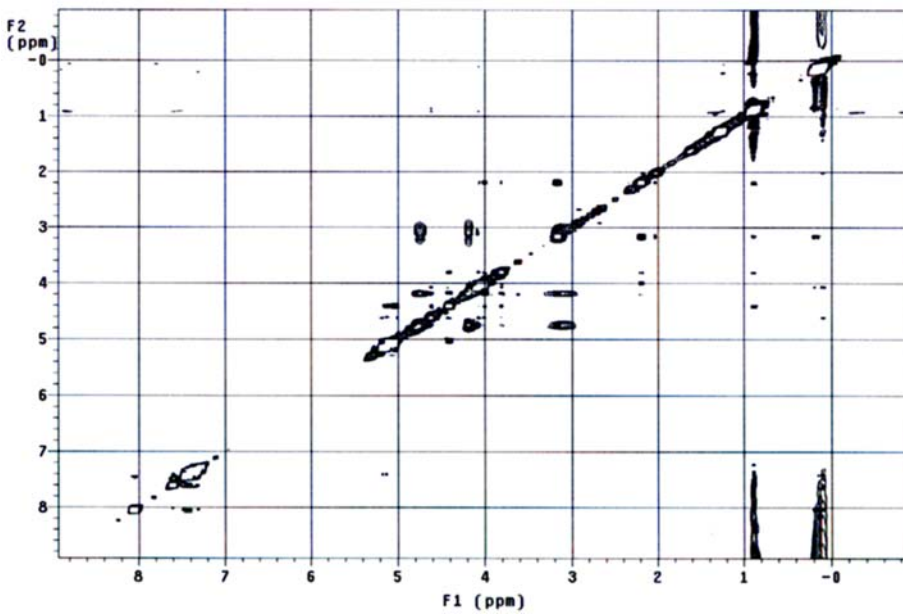
77b: HSQC



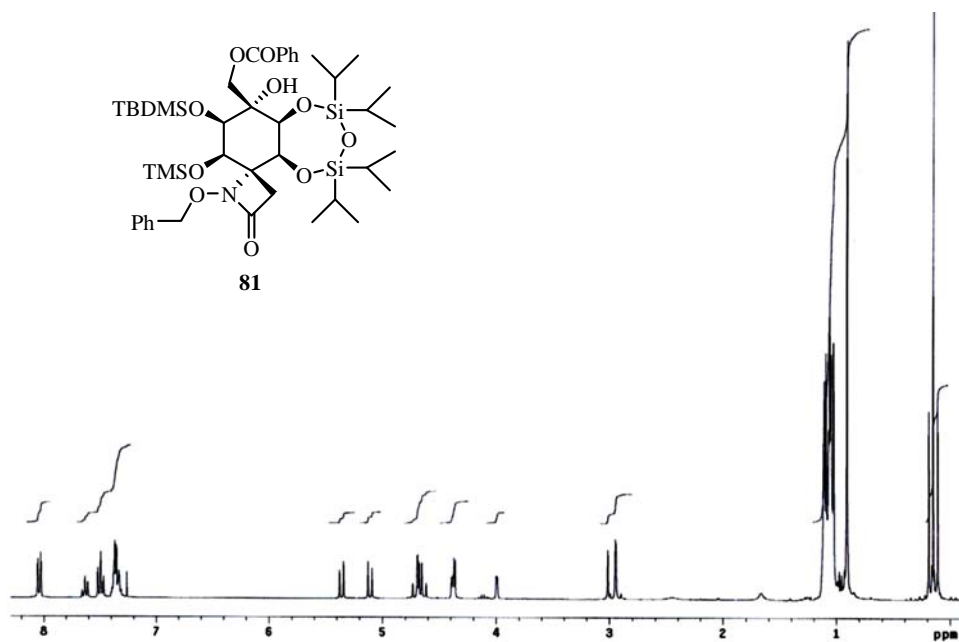
77b: HMBC



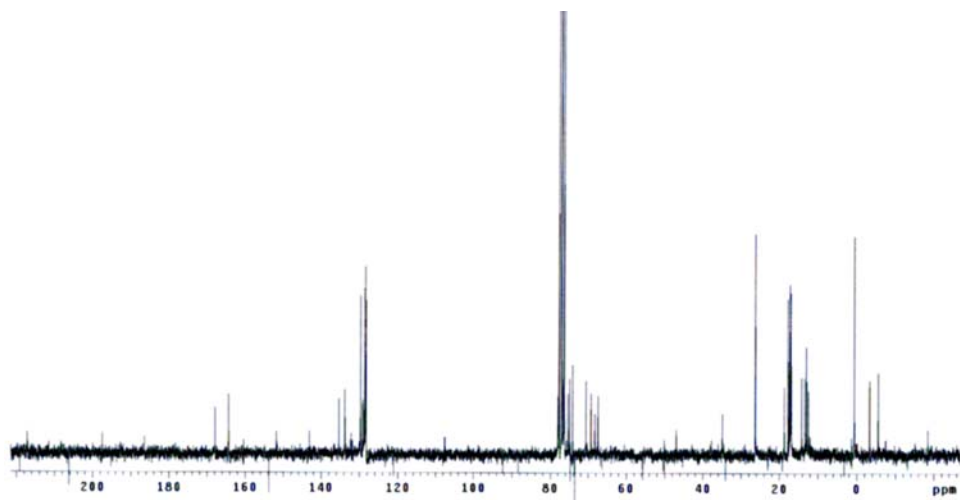
77b: NOESY



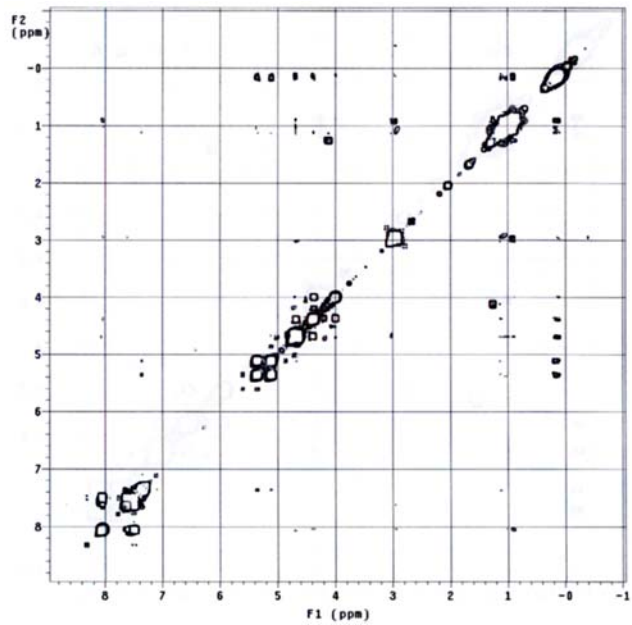
81: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



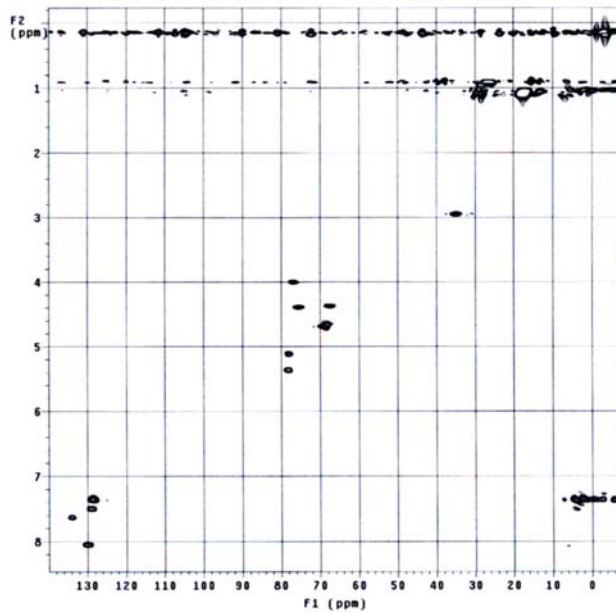
81: ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)



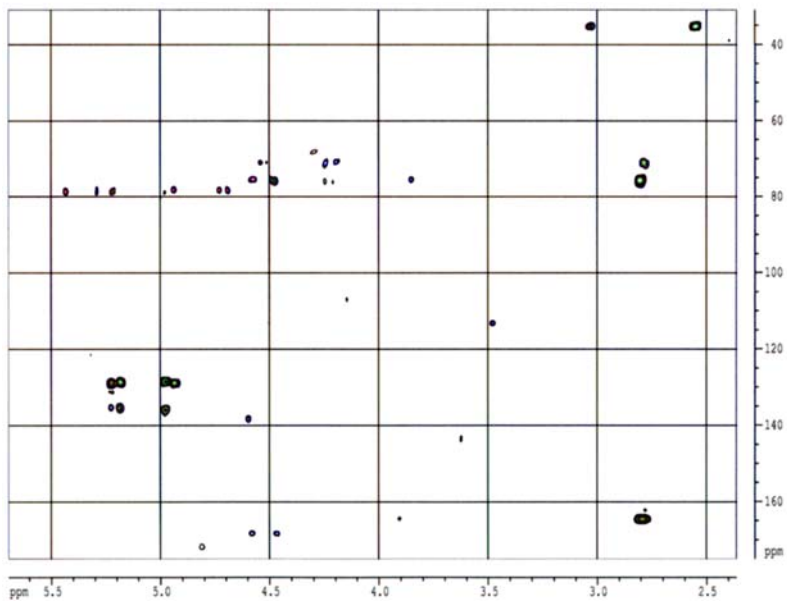
81: COSY



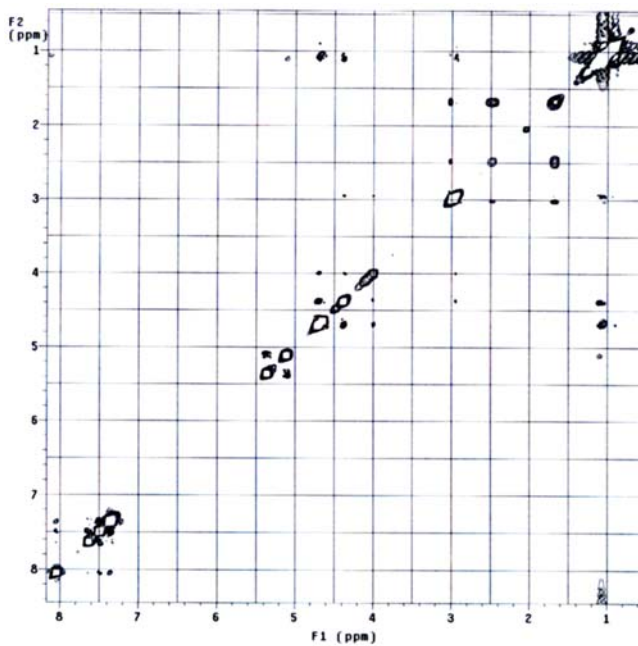
81: HMQC



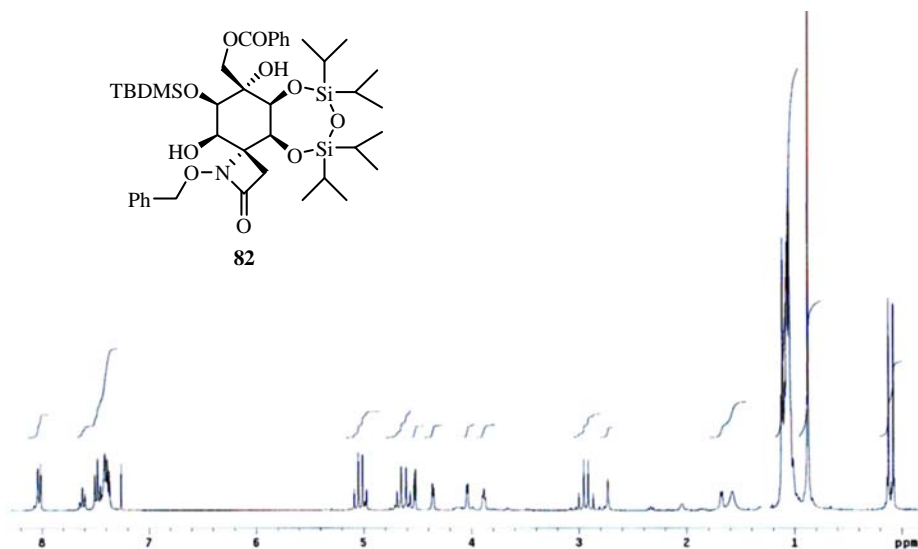
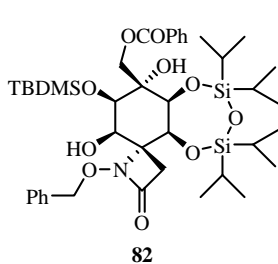
81: HMBC



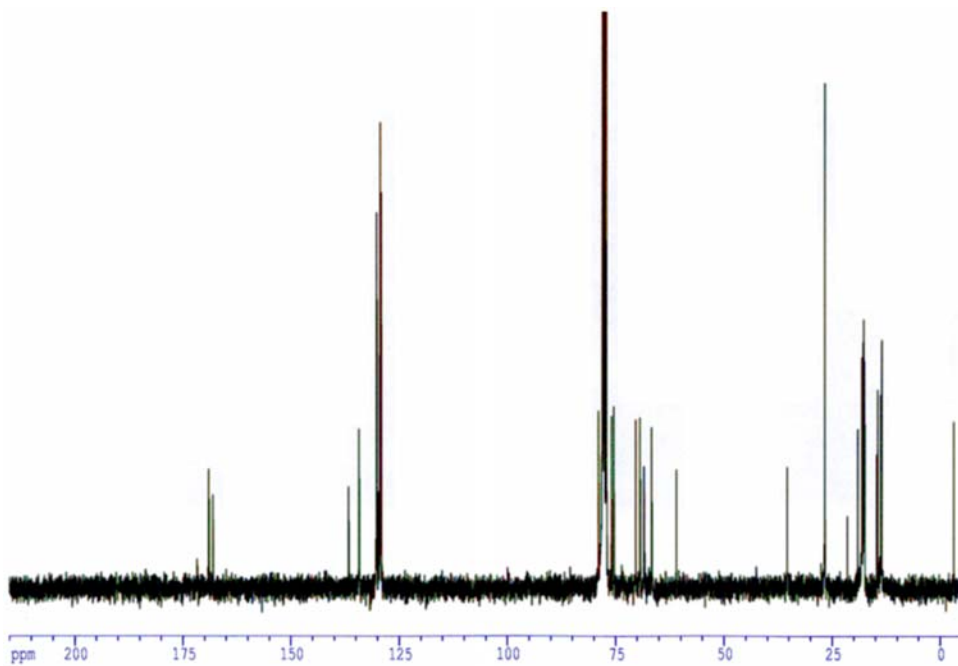
81: NOESY



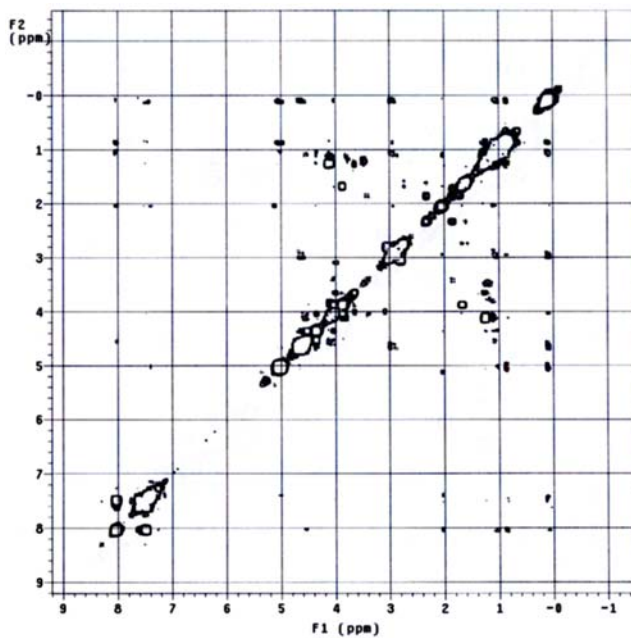
82: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



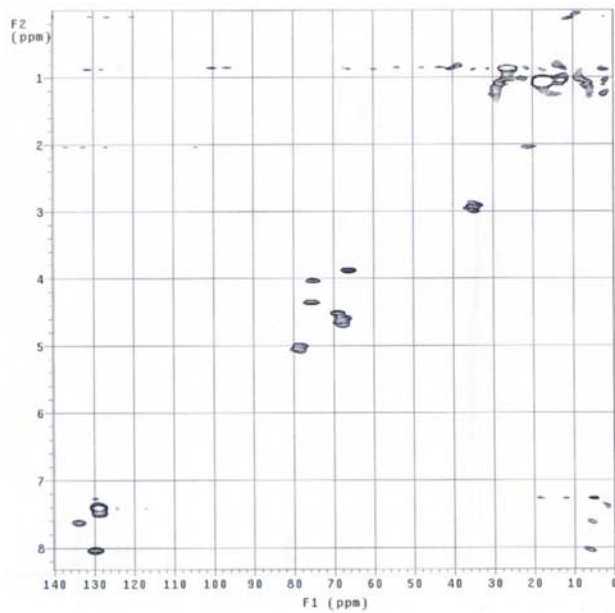
82: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



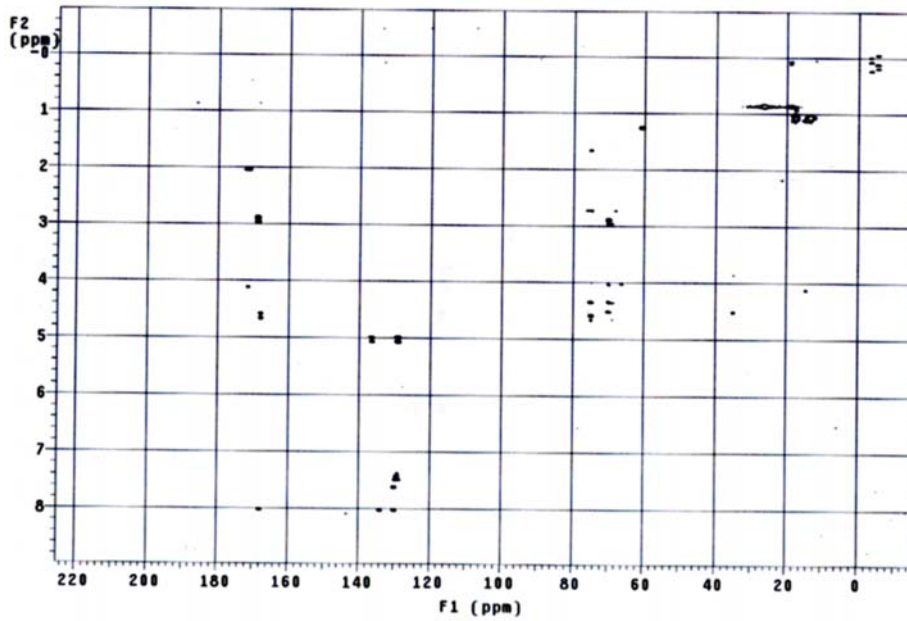
82: COSY



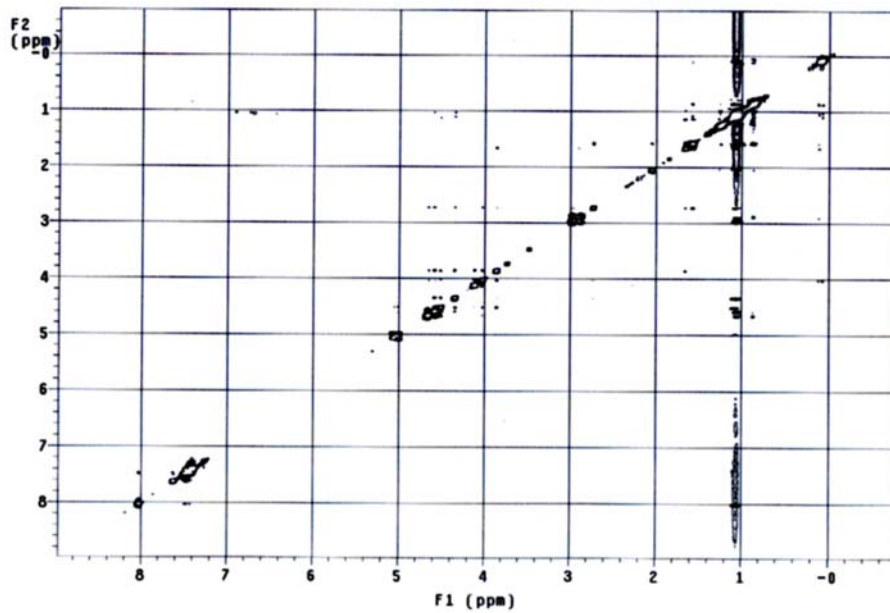
82: HSQC



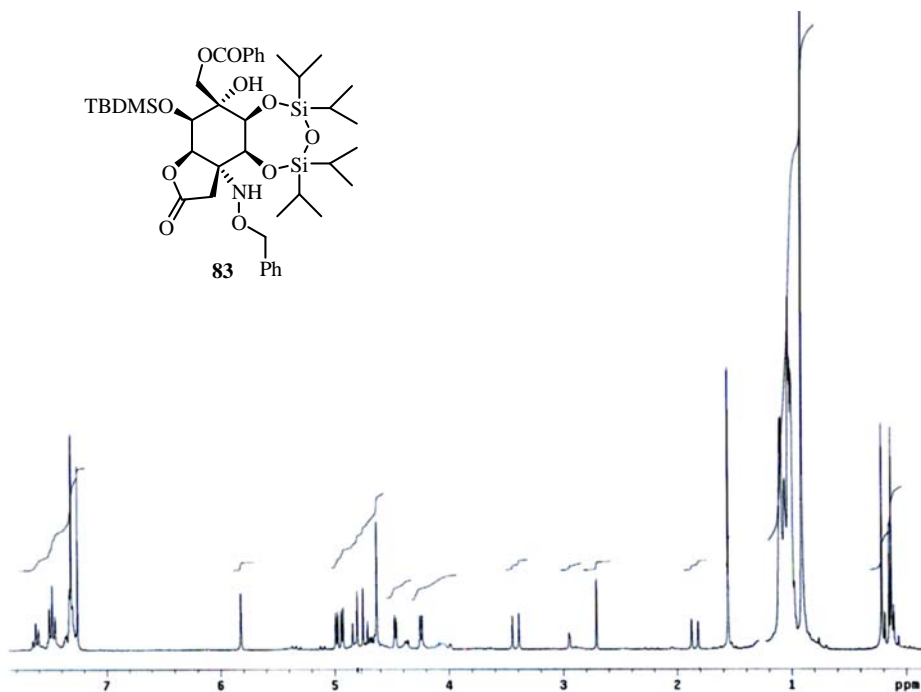
82: HMBC



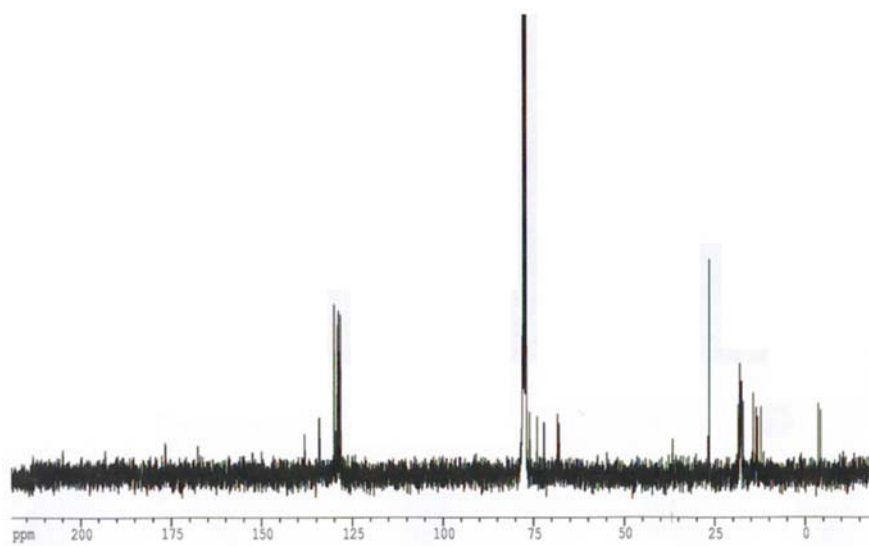
82: NOESY



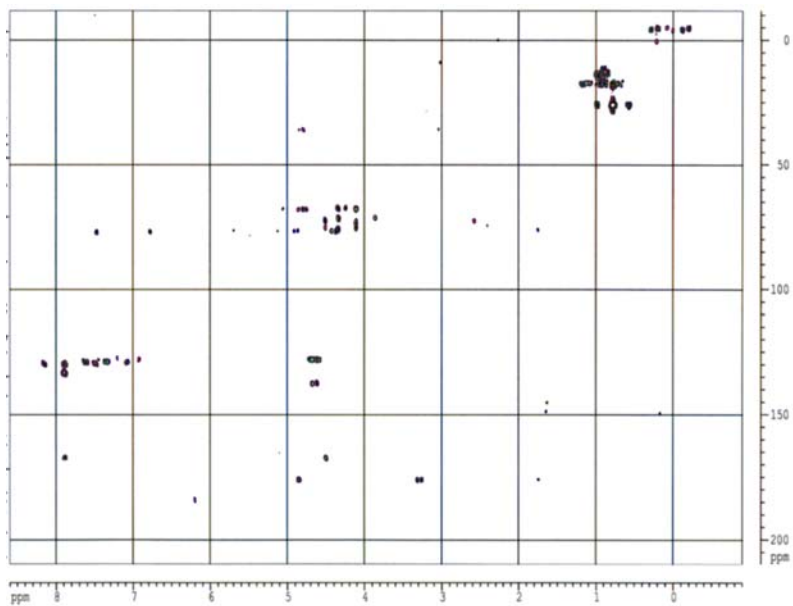
83: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



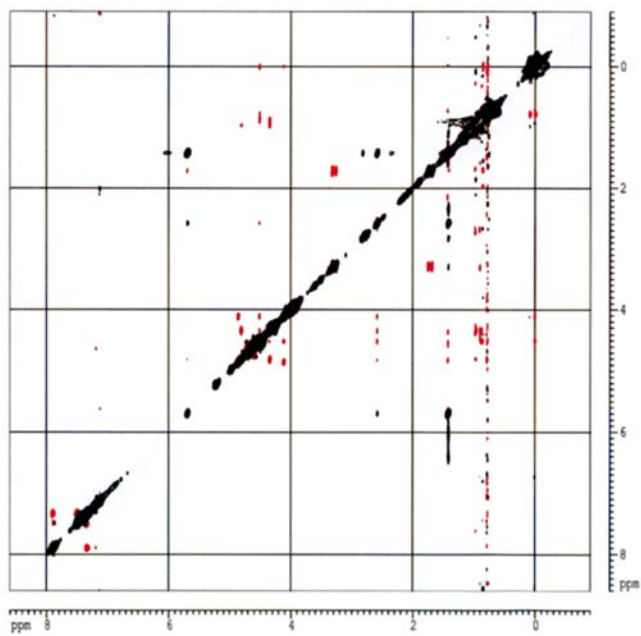
83: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



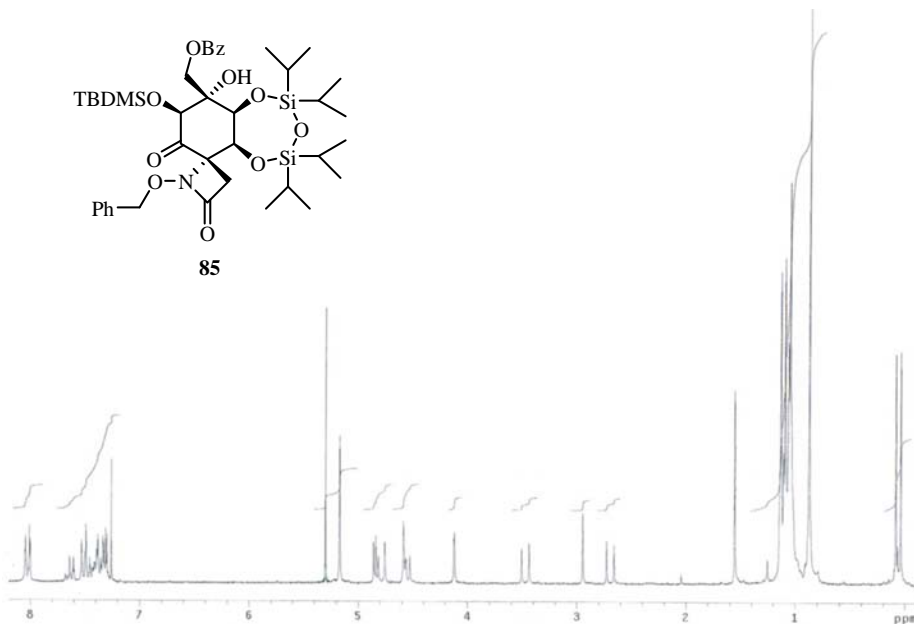
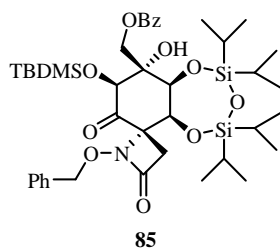
83: HMBC



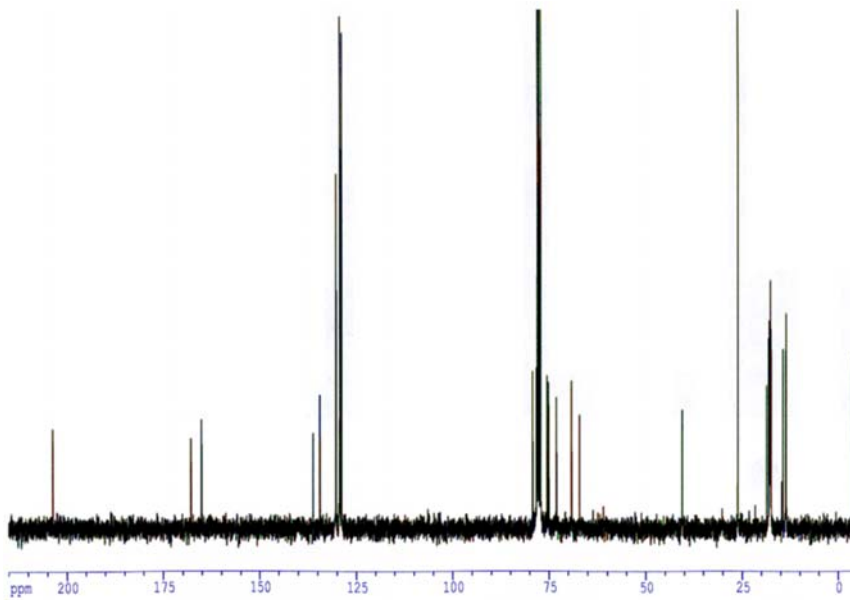
83: NOESY



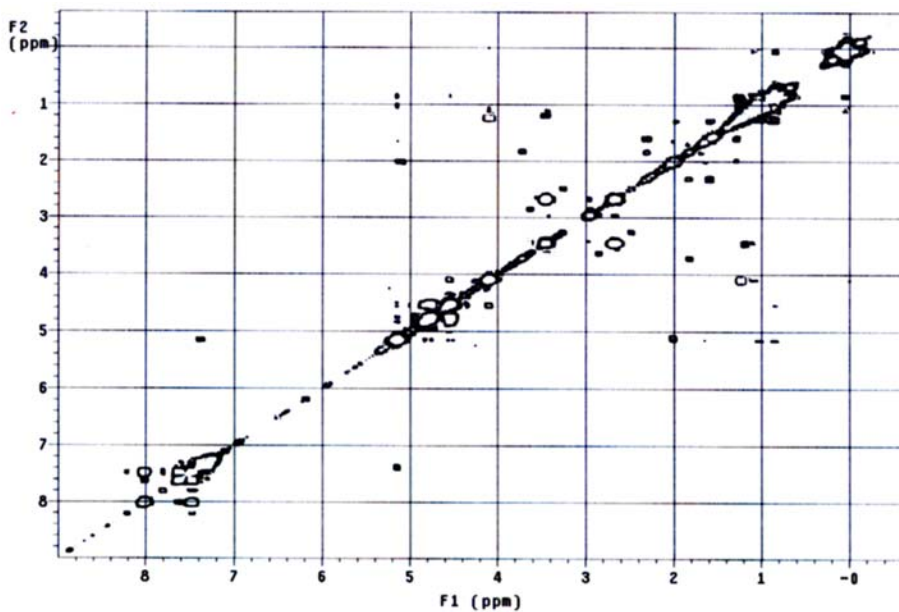
85: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)



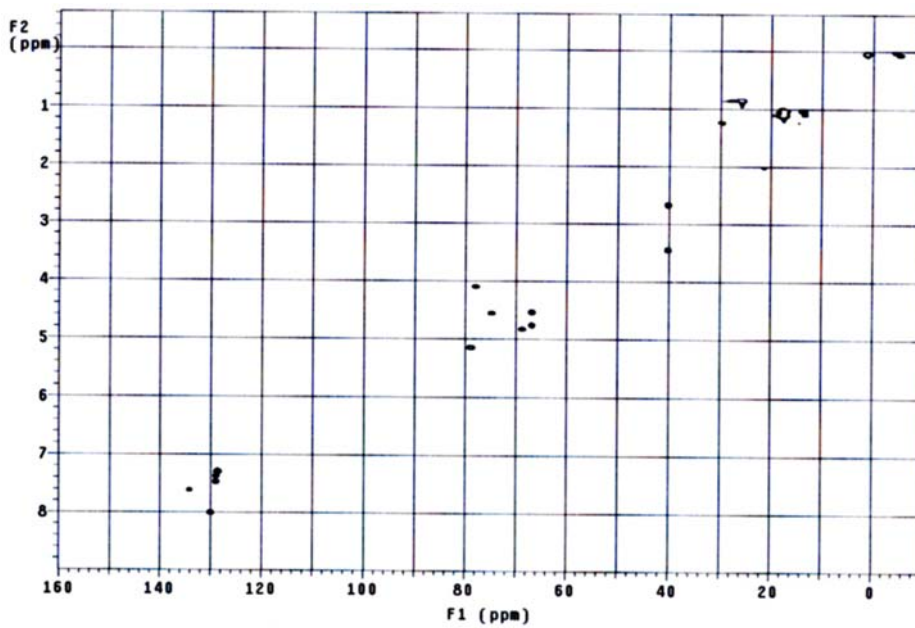
85: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



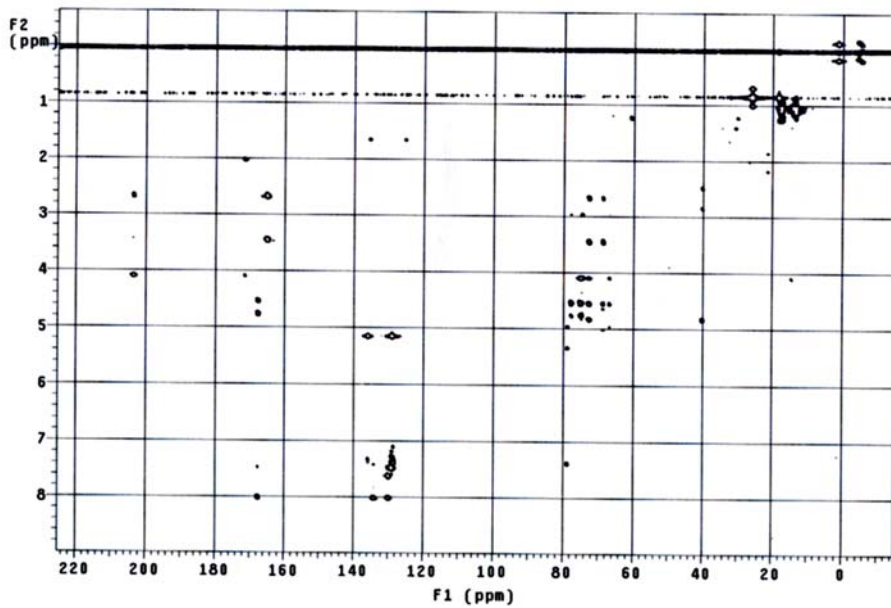
85: COSY



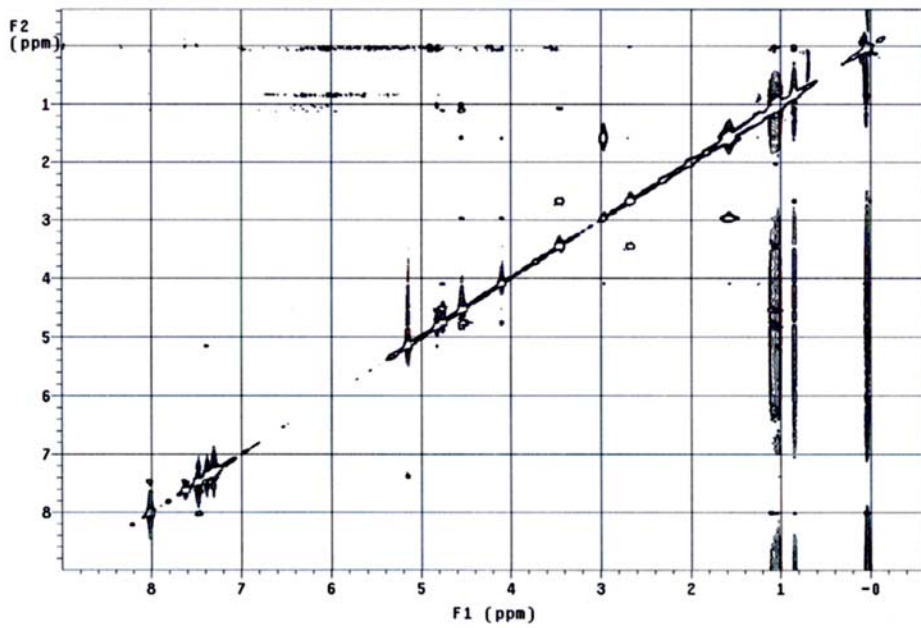
85: HSQC



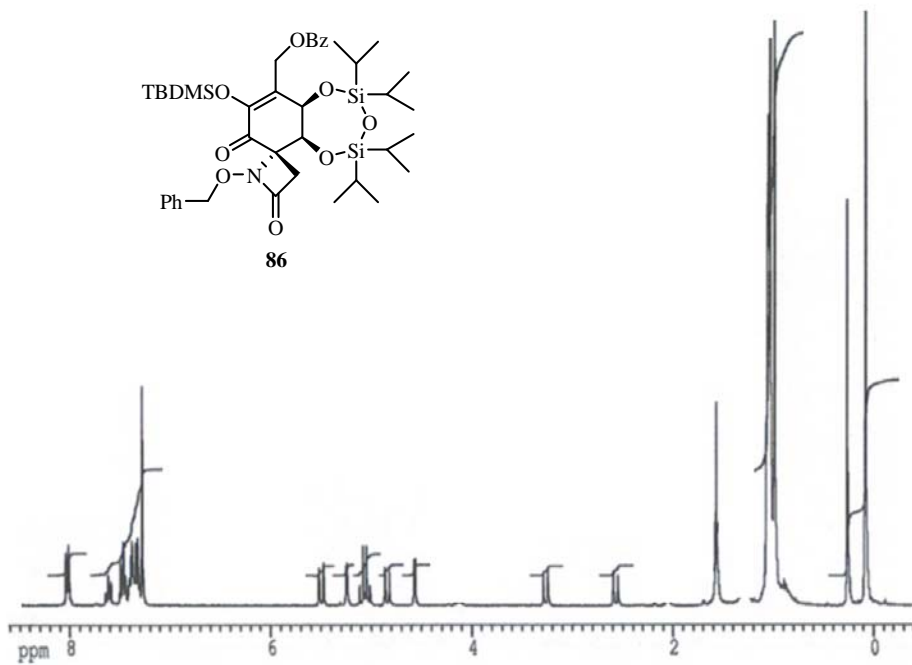
85: HMBC



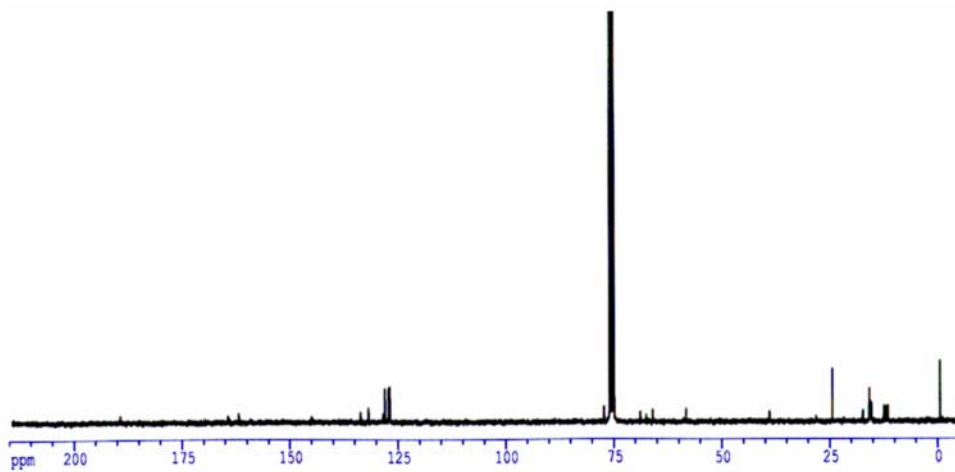
85: NOESY



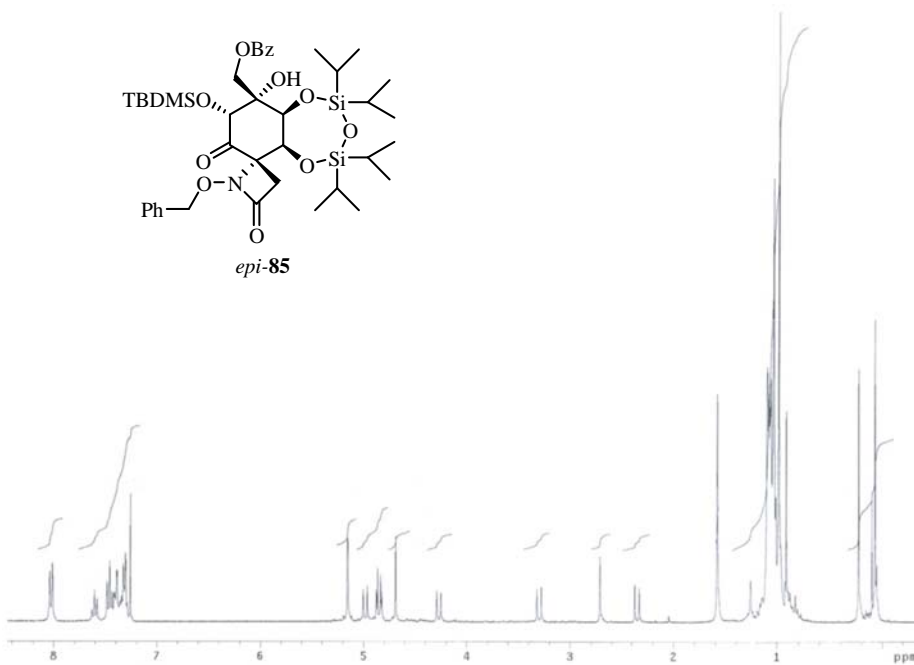
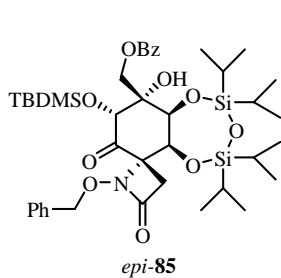
86: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



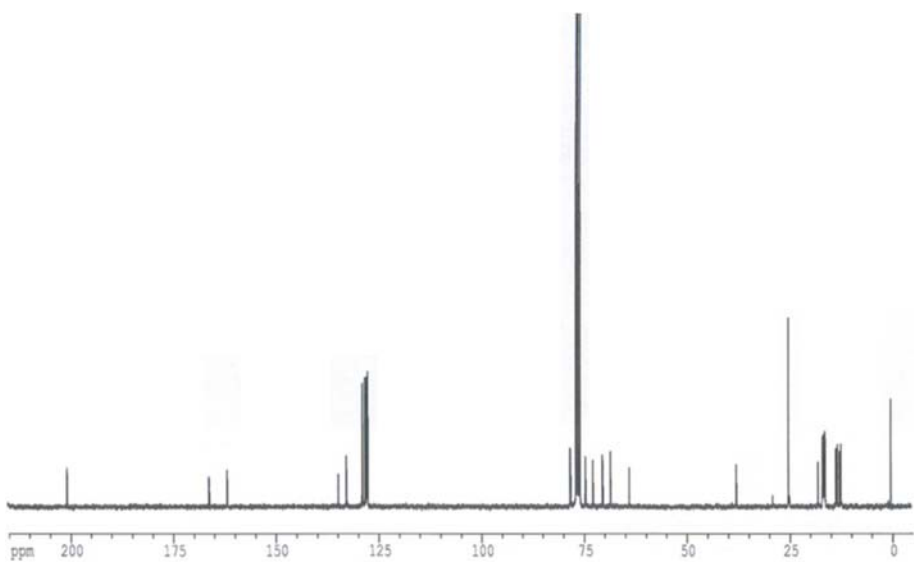
86: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



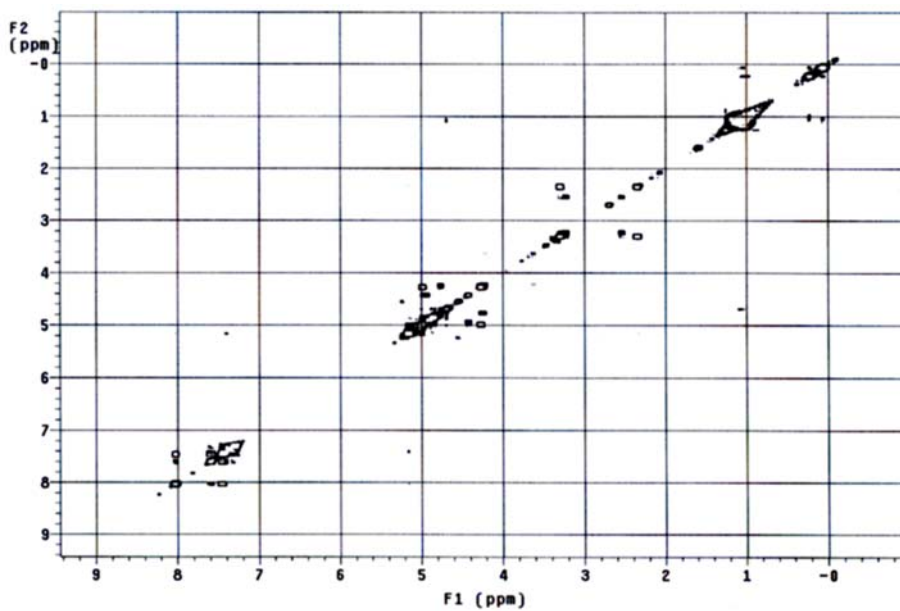
epi-85: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



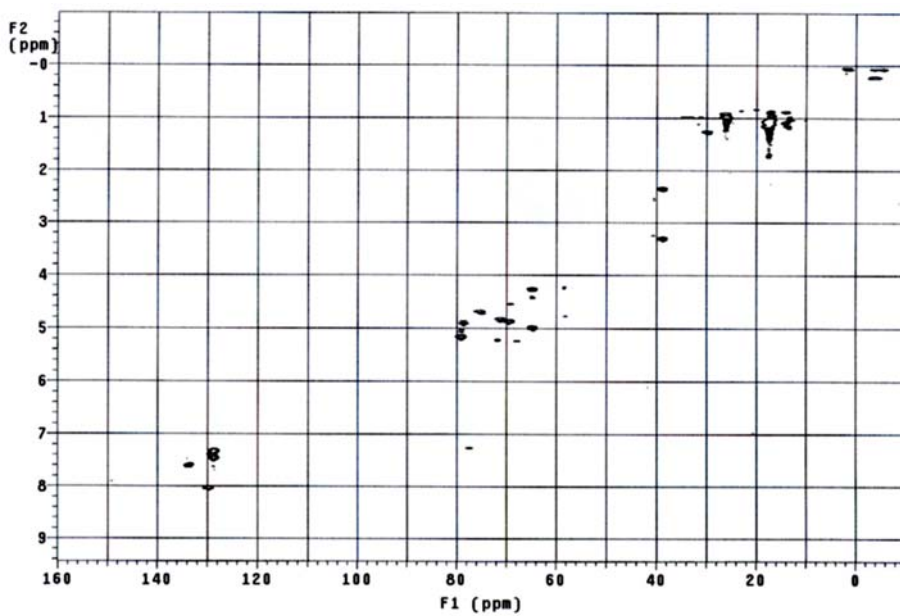
epi-85: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



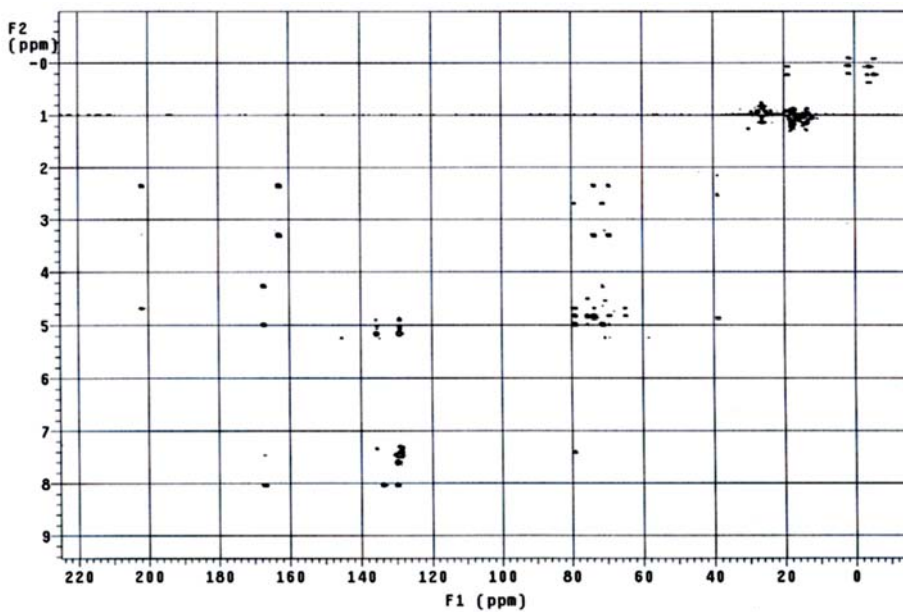
epi-85: COSY



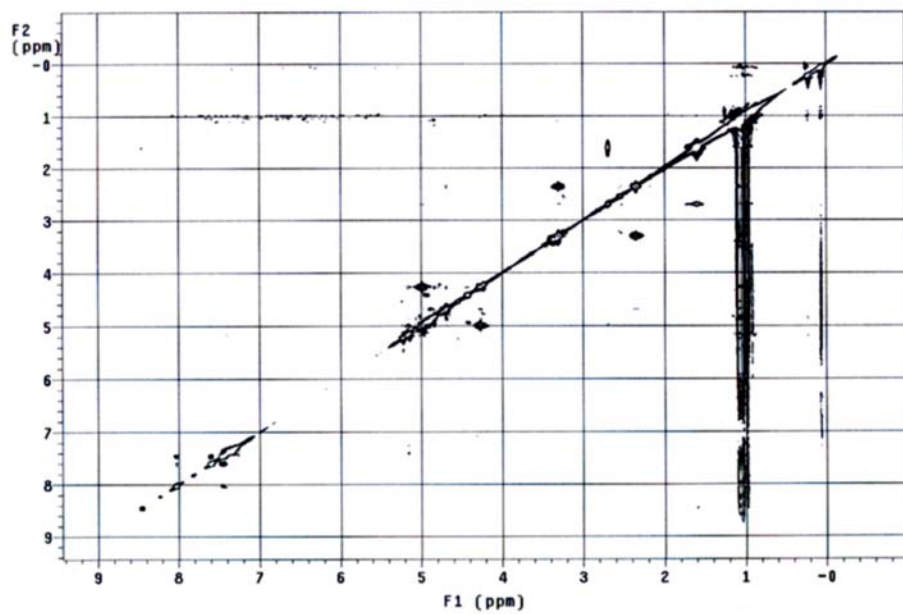
epi-85: HSQC



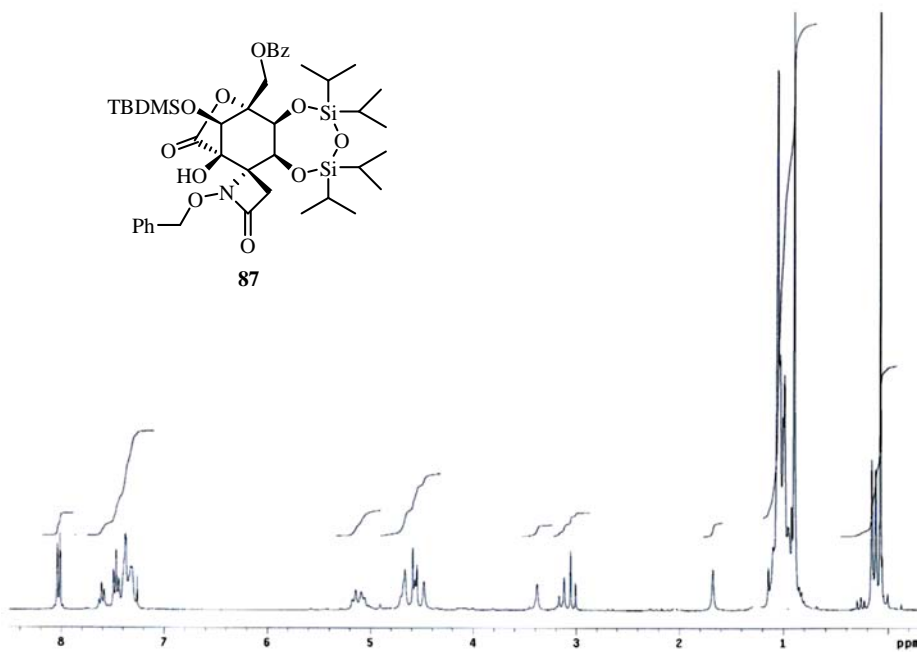
epi-85: HMBC



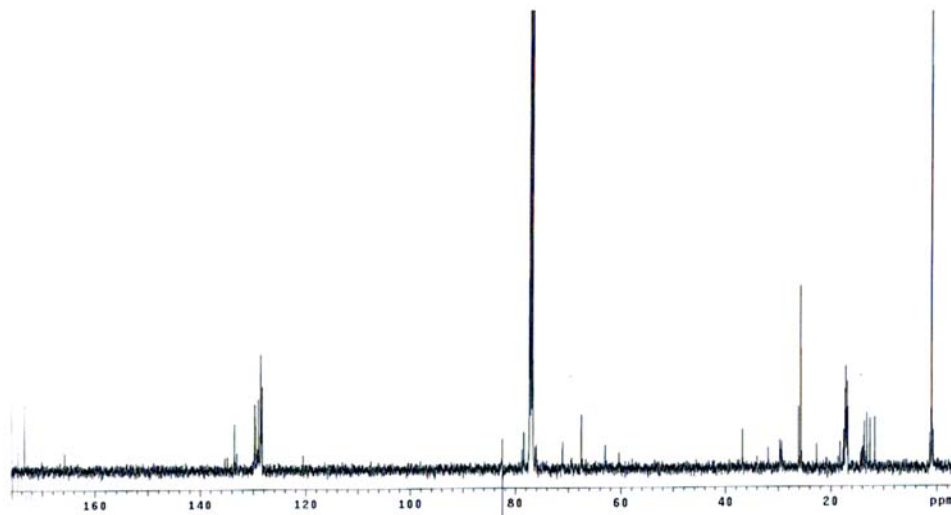
epi-85: NOESY



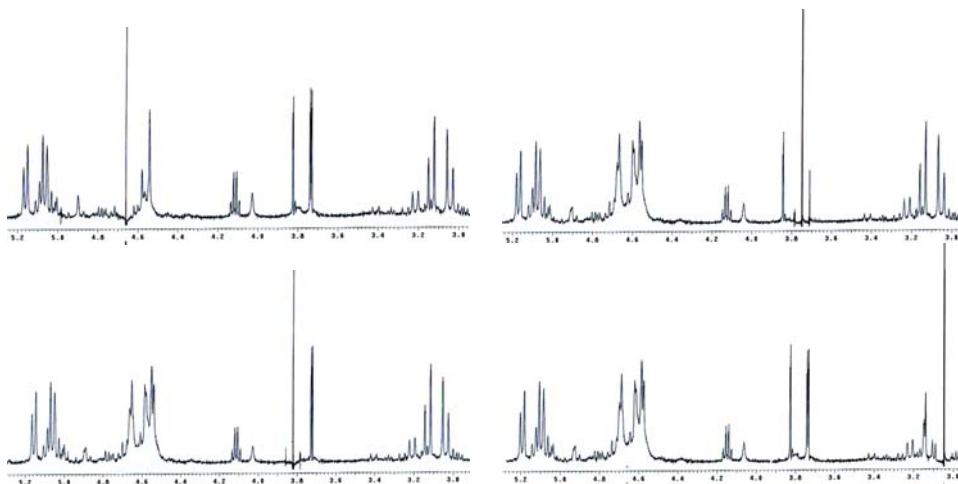
87: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



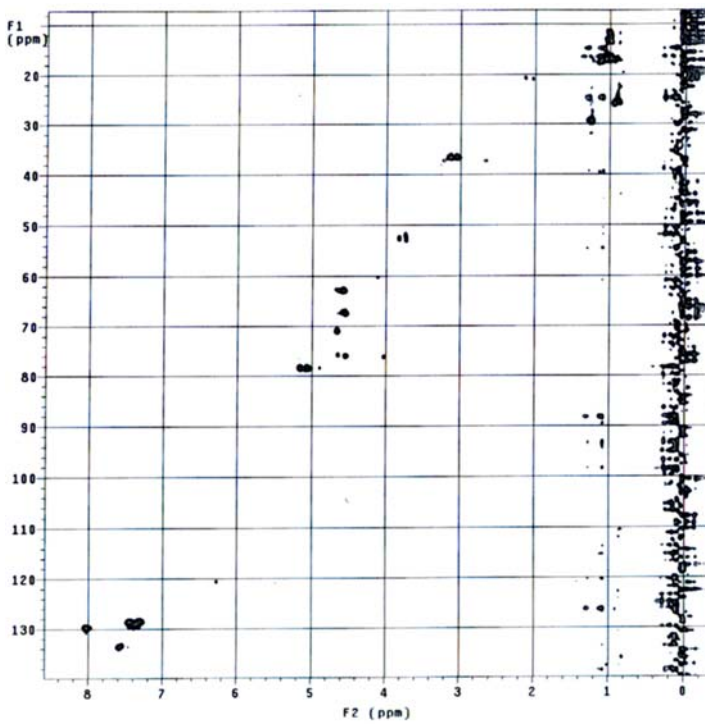
87: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



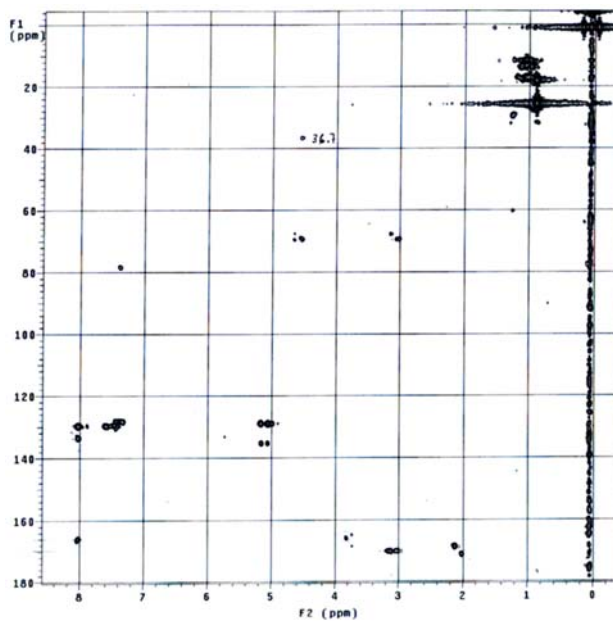
87: Desacoplamientos Selectivos ^1H -RMN



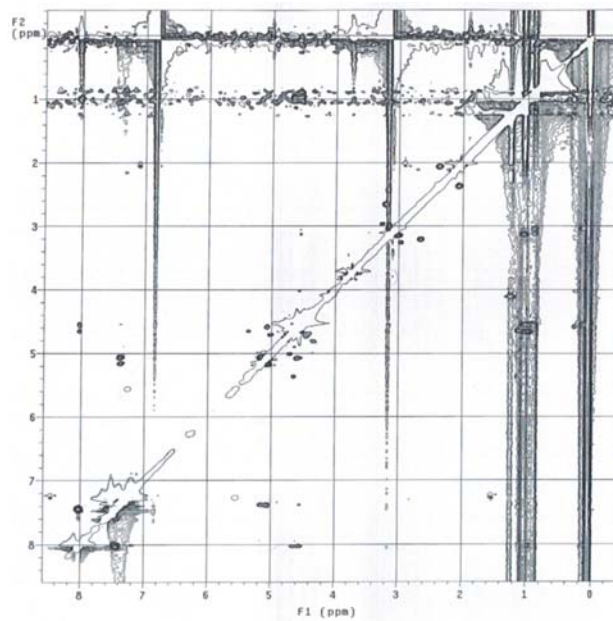
87: HMQC



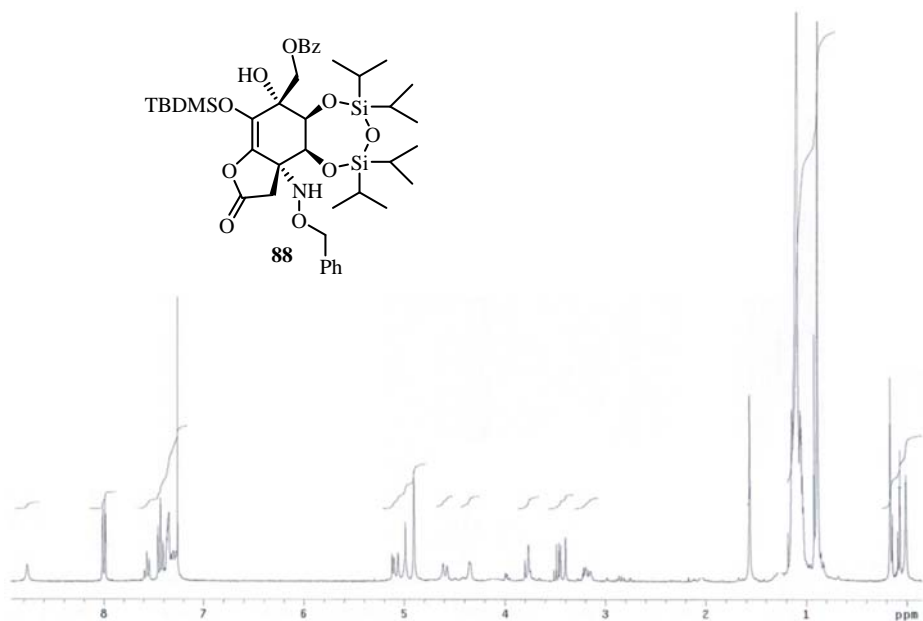
87: HMBC



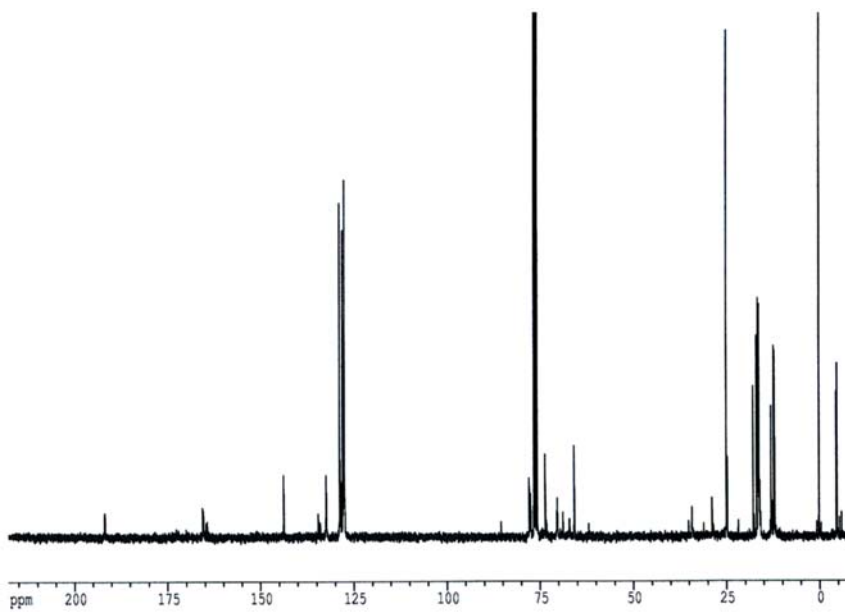
87: NOESY



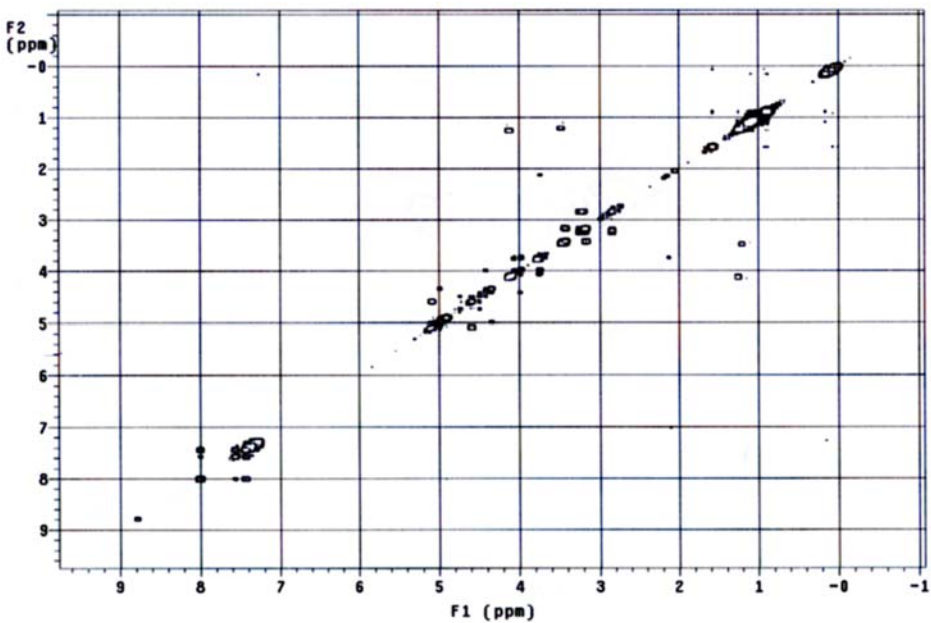
88: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



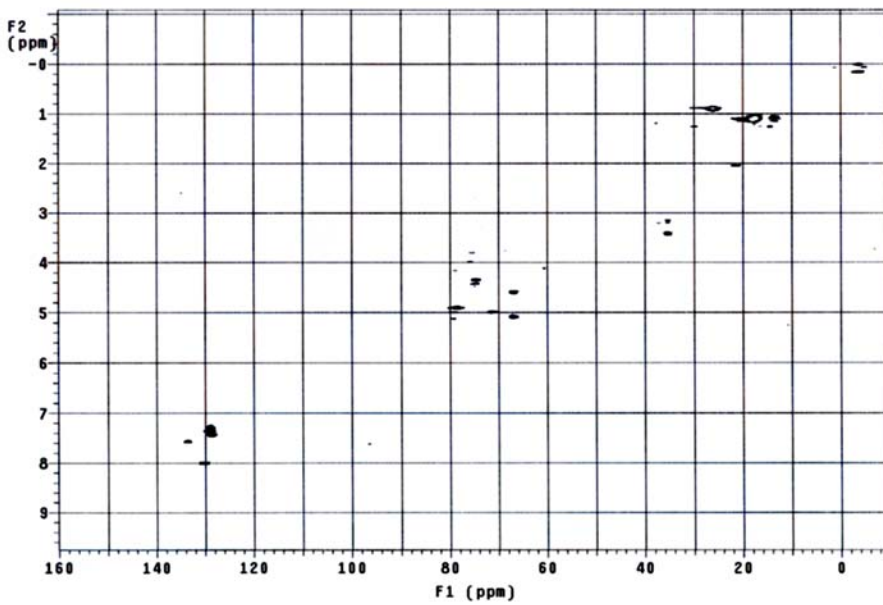
88: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



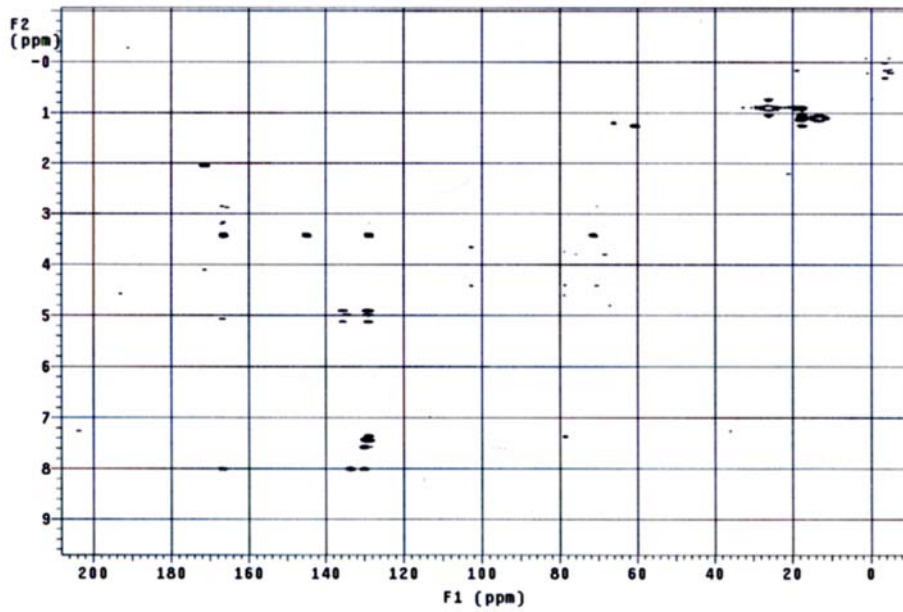
88: COSY



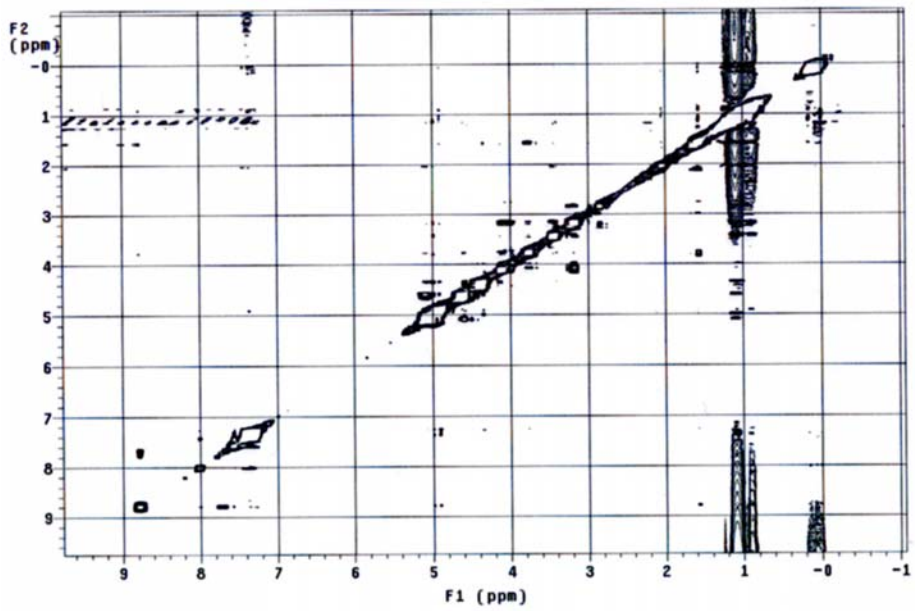
88: HSQC



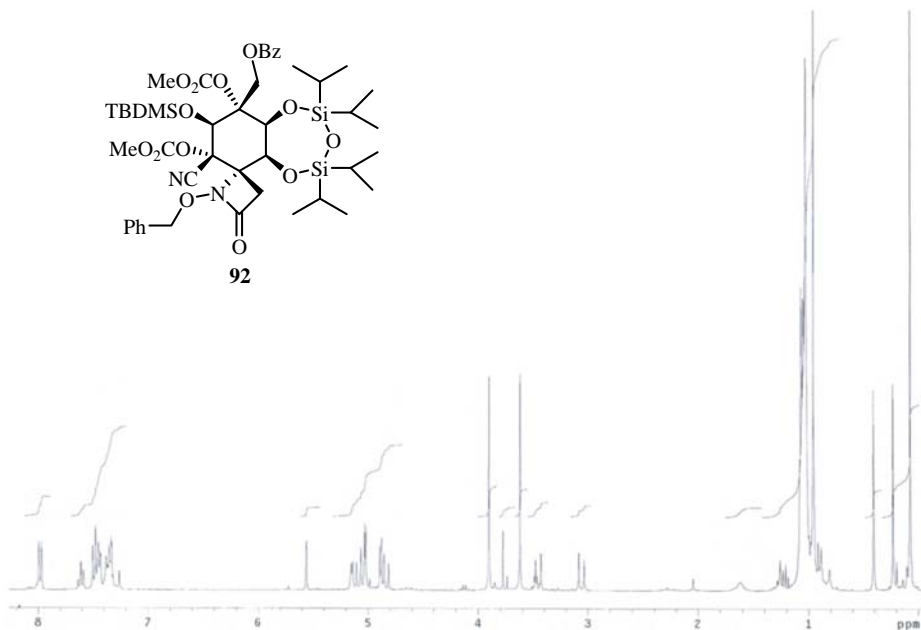
88: HMBC



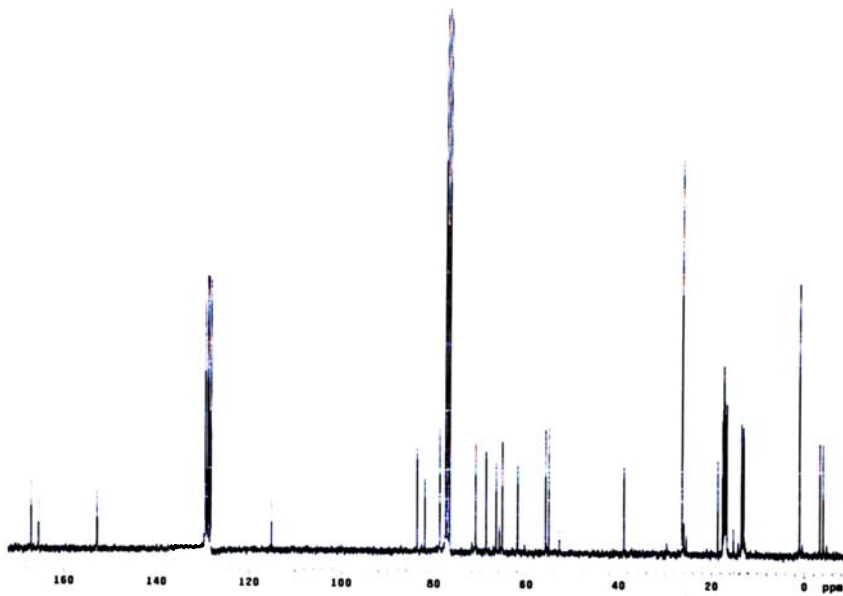
88: NOESY



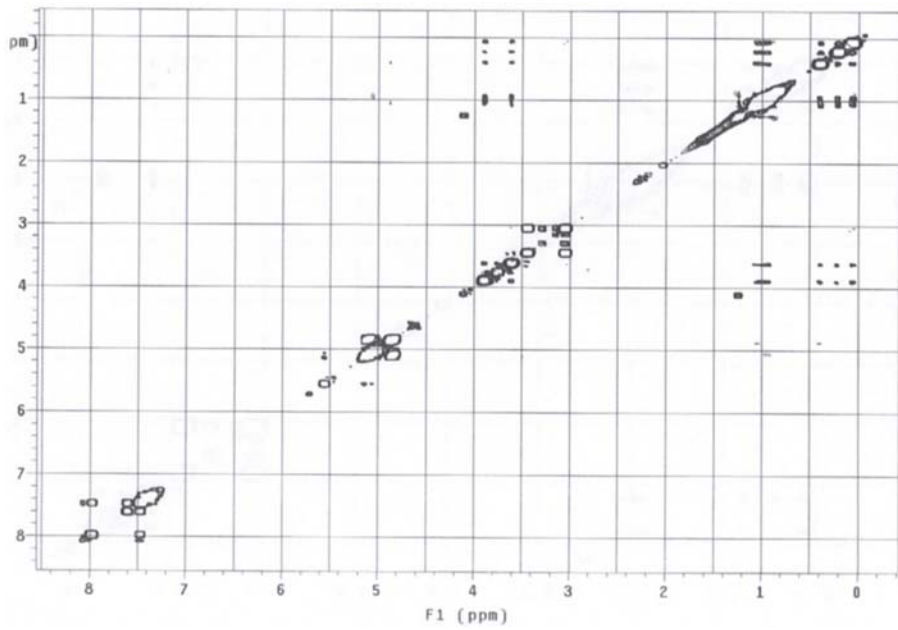
92: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



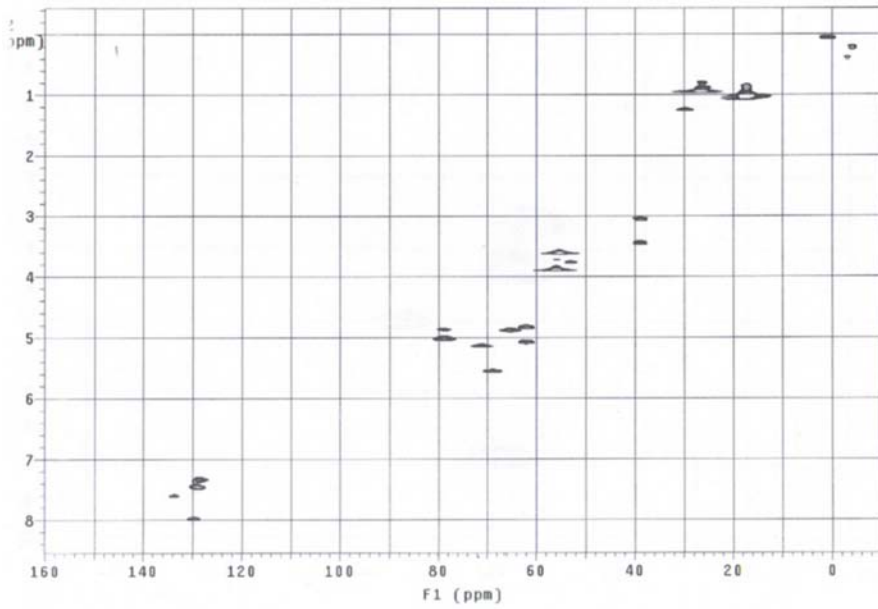
92: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



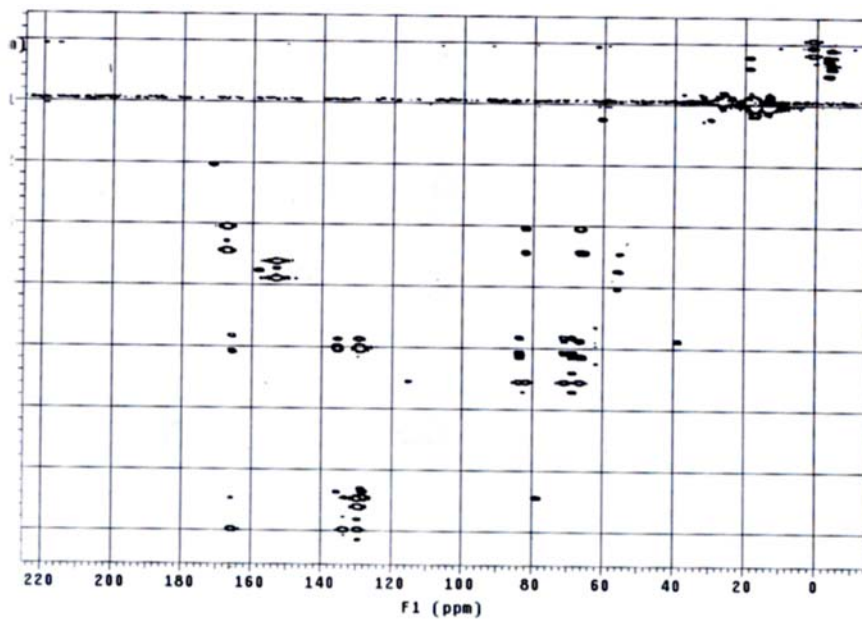
92: COSY



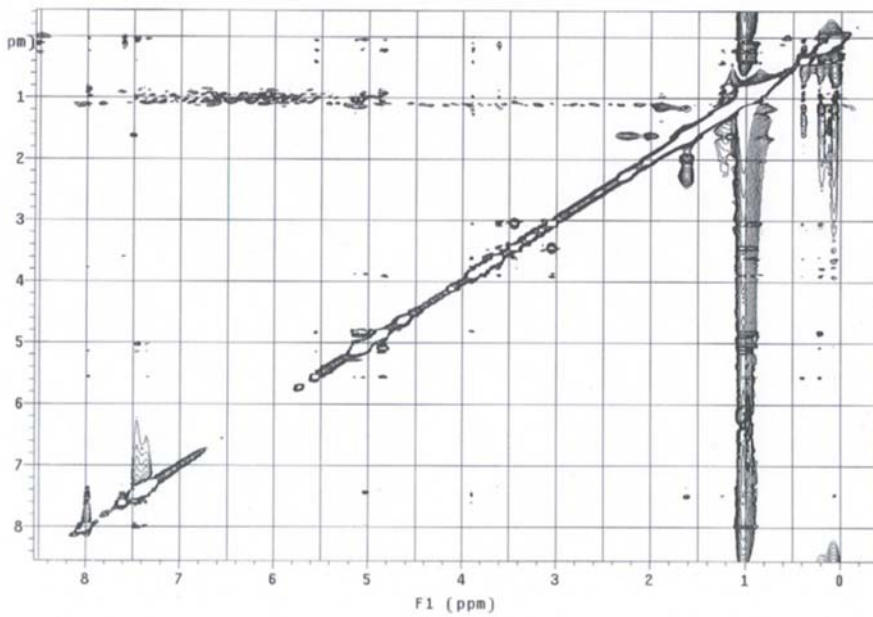
92: HSQC



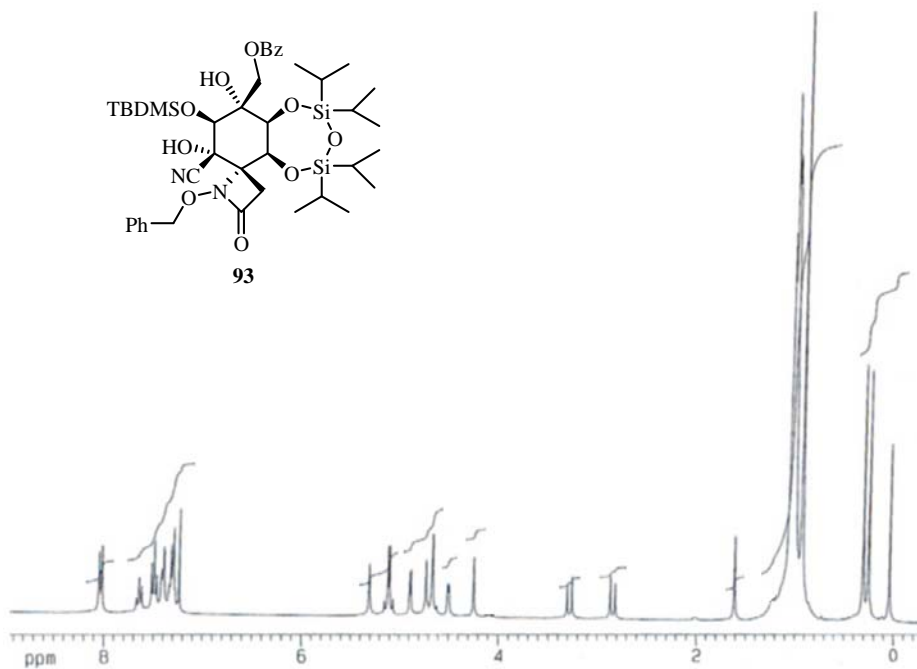
92: HMBC



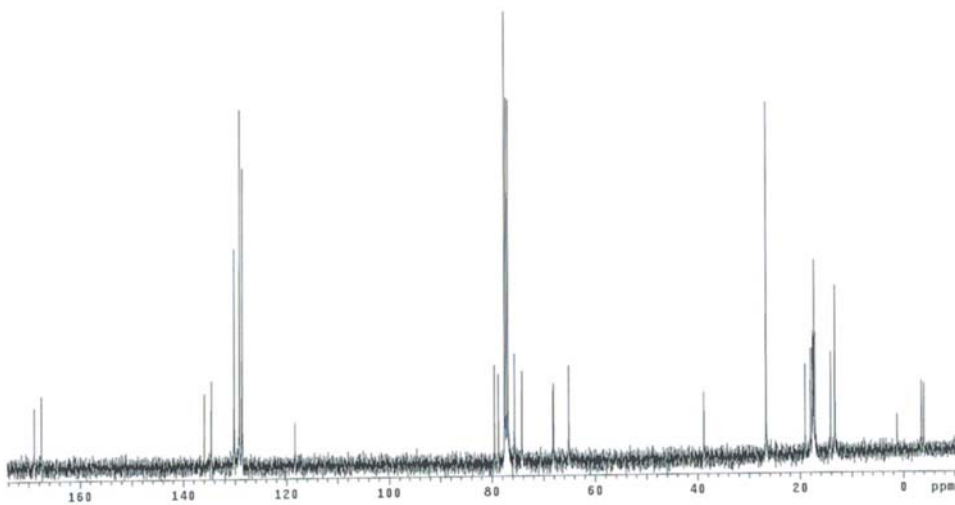
92: NOESY



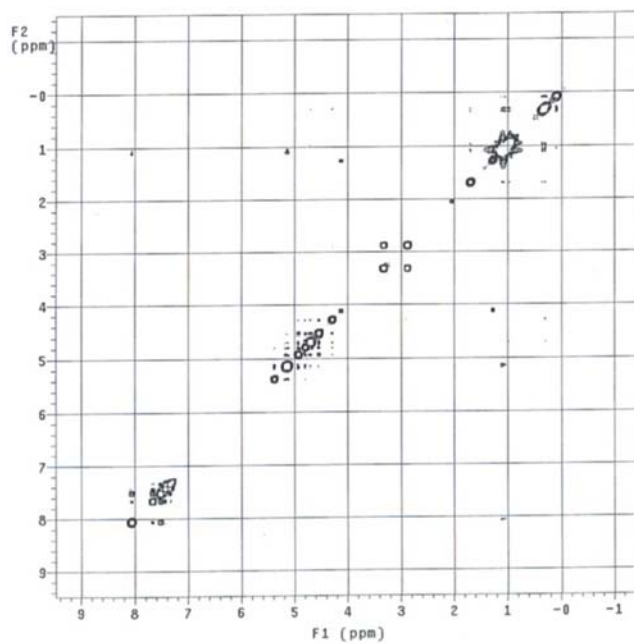
93: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



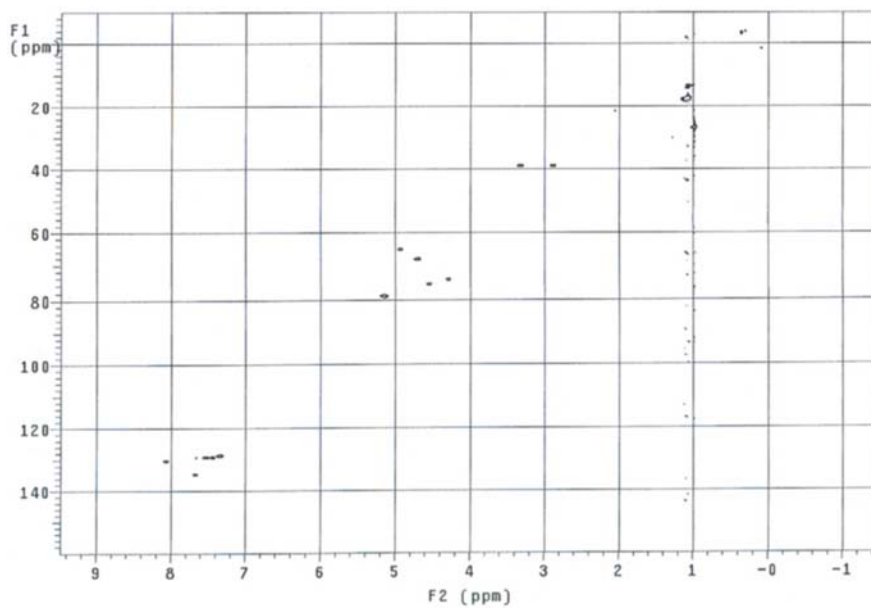
93: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



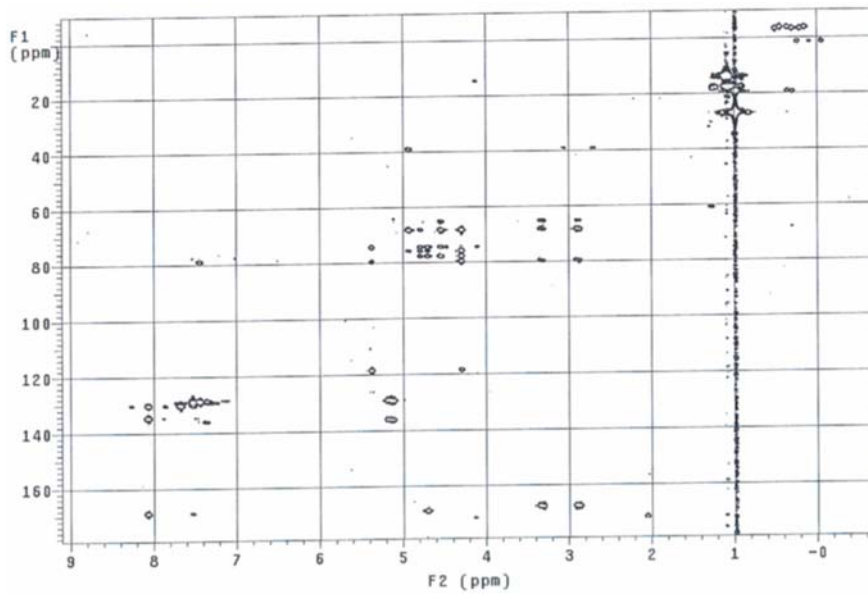
93: COSY



93: HSQC



93: HMBC



93: NOESY

