

00550



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

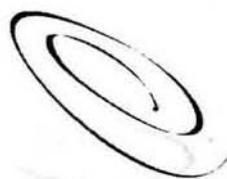
**“ESTUDIO DE REACCIONES DE CICLACIÓN VÍA RADICALES LIBRES  
DE DERIVADOS DEL PIRANO: FORMACIÓN DE HETEROCICLOS  
CON AZUFRE, NITRÓGENO Y OXÍGENO”**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. CARLOS VILLARREAL MARTÍNEZ



**Ciencias  
Químicas**

TUTOR: DR. ANGEL GUZMÁN SÁNCHEZ

2004

## ***AGRADECIMIENTOS***

Al Dr. Ángel Guzmán Sánchez por los conocimientos y asesoría que me brindo durante el desarrollo del trabajo de tesis.

Al Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México por el apoyo brindado en el desarrollo del trabajo de tesis.

Al CONACYT por la beca-crédito otorgada durante un año.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: CARLOS VILLARREAL  
MARTINEZ

FECHA: 31 MAYO / 2004

FIRMA: *Villarreal*

## ***DEDICATORIA***

Con cariño a mis padres, Sr. Alfredo Villarreal Gálvez y Sra. Felipa Martínez Carrillo, a todos mis hermanos y familiares y amigos.

## ABREVIATURAS

### Unidades y símbolos.

cm	Centímetros.	M <sup>+</sup>	Ion molecular.
J	Constante de acoplamiento.	>	Mayor que.
k	Constante de velocidad	<	Menor que.
M	Concentración molar.	MHz	Megahertz.
N	Concentración normal.	<i>rac</i>	Mezcla racémica.
δ	Desplazamiento químico.	mmHg	Milímetros de mercurio.
eV.	Electrón-volts.	mL	Mililitros
eq.	Equivalentes.	ppm	Partes por millón.
ν	Frecuencia	PM	Peso molecular.
g	Gramos.	%	Porcentaje.
°C	Grados centígrados.	pH	Potencial de iones hidrógeno.
Hz	Hertz.	m/z	Relación masa-carga.

### Orbitales moleculares.

LUMO	Orbital molecular más bajo no ocupado.
SOMO	Orbital molecular ocupado con un electrón.
HOMO	Orbital molecular más alto ocupado.

**Técnicas.**

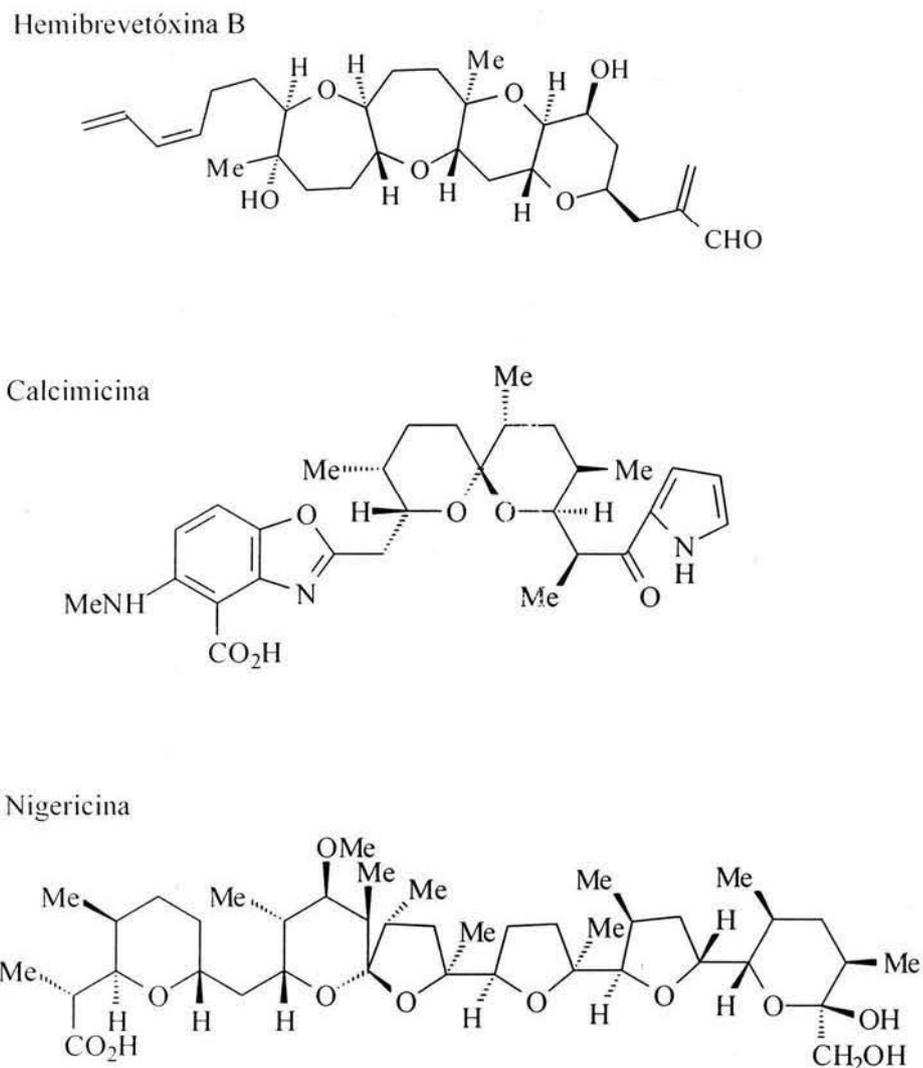
IR	Espectroscopia infrarroja.
EM	Espectrometría de masas.
COSY	Espectroscopia de correlación homonuclear en 2-D.
NOE diferencial	Efecto nuclear de Overhauser diferencial.
NOESY	Espectroscopia NOE homonuclear en 2-D.
RMN <sup>1</sup> H	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de hidrógeno.
RMN <sup>13</sup> C	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de carbono-13.

## **ANTECEDENTES.**

En los últimos años, los sistemas poliéter oxacíclicos fusionados han atraído la atención de los investigadores debido a que constituyen la estructura principal de muchos productos naturales tales como las toxinas marinas.<sup>1</sup> Varios de ellos, son reconocidos como reactivos valiosos en las investigaciones biomédicas; como por ejemplo, el ácido okadaico, las halicondrinas, brevetoxinas y ciguatoxinas. Las brevetoxinas y ciguatoxinas<sup>2</sup> son activadores selectivos de los canales de voltaje-sensitivos en nervios, corazón y músculos. Estudios toxicológicos indican que la toxicidad de estas moléculas está asociada principalmente a dos factores estructurales: I) el tamaño molecular del poliéter y II) su flexibilidad conformacional. Las brevetoxinas, por ejemplo, han probado tener la estructura polioxacíclica sin precedente (**Figura 1**).

Así mismo, los ácidos monocarboxílicos ionoforos, tales como Calcimicina y Nigericina entre muchos otros, constituyen un grupo de productos naturales comúnmente conocidos como antibióticos poliéter.<sup>3,4</sup> Estos compuestos han atraído considerablemente la atención debido a su habilidad para transportar iones metálicos a través de las bicapas de lípidos, una actividad que esta implicada con la acción biológica de estos compuestos. También se conoce que son agentes antimicrobianos, y que algunos compuestos producen respuestas cardiovasculares. Como se muestra en la **Figura 1**, la estructura de estas moléculas es dominada por la presencia de anillos de tetrahidrofurano y pirano sustituidos, y sistemas espiroacetales.

La complejidad de estas moléculas y la novedad de sus sistemas poliéter, las hacen atractivas desde el punto de vista sintético. Es por esto, que actualmente se dedica una cantidad considerable de esfuerzos a la preparación en el laboratorio de modelos simplificados y a la síntesis total de estas substancias.

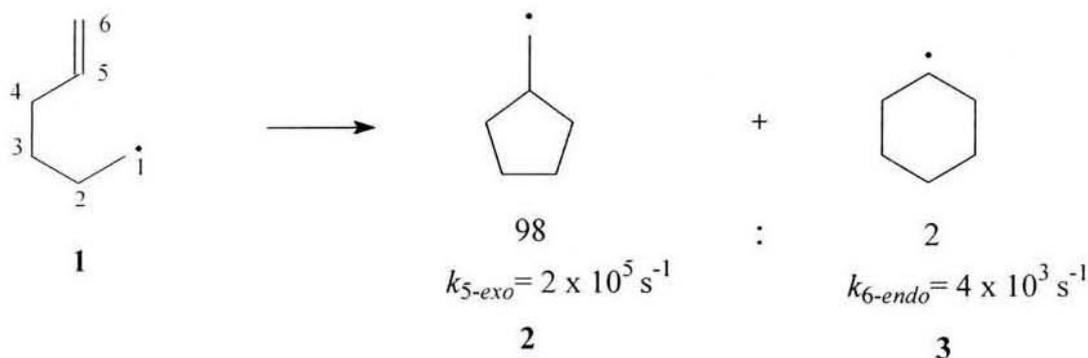
**Figura 1**

Para este propósito, se han desarrollado un gran número de reacciones de ciclación,<sup>2,5</sup> muchas de las cuales se caracterizan por la unión de reactivos nucleofílicos (ejemplo; reactivos organometálicos) con reactivos electrofílicos (ejemplo; halogenuros de alquilo, sulfonatos de alquilo, epóxidos, derivados carbonílicos y olefinas electrofílicas). La construcción de enlaces carbono-carbono tanto en el laboratorio como en la naturaleza se llevan a cabo predominantemente mediante procesos polares. En este contexto, el papel central del grupo carbonilo como un electrófilo y como un activador para la generación de iones enolato nucleofílicos es particularmente valioso.

Además de los procesos polares, en síntesis orgánica, hay muchas reacciones no polares que son indispensables para la formación de enlaces carbono-carbono. Estas incluyen reacciones pericíclicas (ejemplo; electrociclaciones, reordenamientos sigmatrópicos y cicloadiciones), reacciones fotoquímicas y reacciones de radicales libres. En la última década, la importancia de las reacciones de ciclación *vía* radicales libres se ha incrementado rápidamente debido sobre todo, a que éstas constituyen una ruta conveniente para la síntesis de compuestos heterocíclicos.<sup>6,7,8</sup>

En particular, el comportamiento del radical 5-hexenilo (**1**) ha recibido una atención especial, no sólo porque es uno de los intermediarios reactivos más estudiados, sino porque es el patrón representativo de esta amplia clase de ciclaciones.<sup>9</sup> El radical **1** se cicla regio y estereoselectivamente para dar los radicales ciclopentilmetilo (**2**) y ciclohexenilo (**3**) en una relación 98:2, respectivamente (**figura 2**). De acuerdo con las reglas de Balwin,<sup>9</sup> la formación de **2** procede *vía* una ciclación 5-*exo*, mientras que **3** se forma por una ciclación 6-*endo*.

**Figura 2**

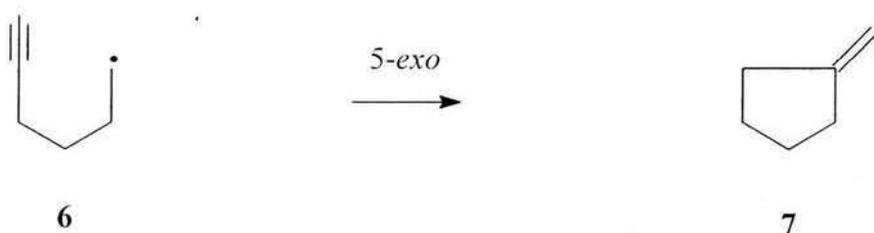


Beckwith<sup>11</sup> ha señalado que esta regioselectividad puede ser explicada mediante los efectos conformacionales y electrónicos, considerando los estados de transición de silla **4** y **5**. En el estado de transición **4**, que origina el anillo de 5-miembros, existe un mejor traslape entre el orbital *p* del radical con un electrón (SOMO) y el orbital  $\pi^*$  del alqueno (LUMO), en contraste con el estado de transición **5**, el cual forma el anillo de 6 miembros.

**Figura 3**

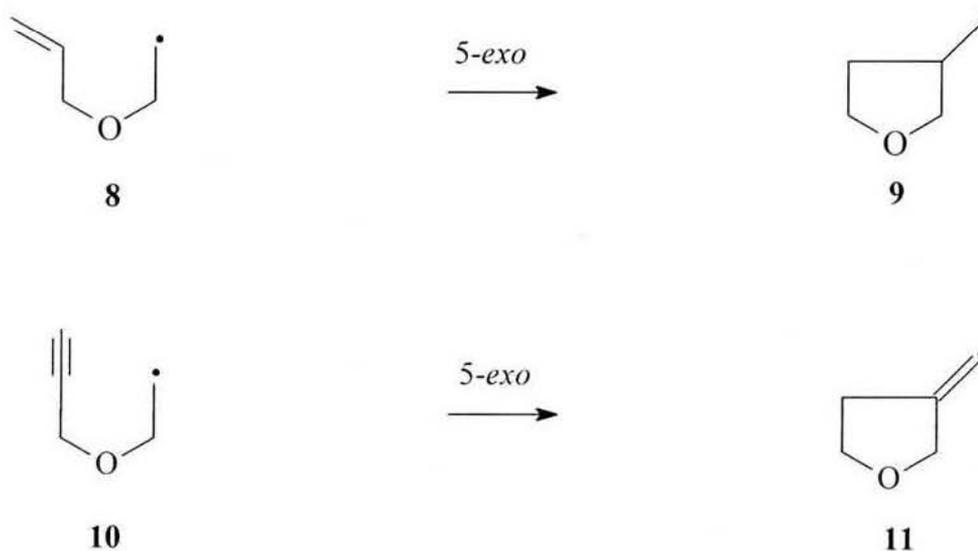
El radical **1** proporciona un criterio arbitrario para la planeación sintética; es decir, las ciclaciones que puedan ser más rápidas que aquella del radical **1** se podrán llevar a cabo fácilmente desde el punto de vista experimental, mientras que aquellas que son significativamente más lentas, pueden presentar dificultades experimentales. Estas reacciones son típicamente irreversibles a temperaturas de operación normal (-80 a +120 °C). La formación de productos cíclicos tensionados o la presencia de radicales sustituidos estabilizados pueden ocasionalmente inducir (parcialmente) un equilibrio *vía* una ciclación reversible. Esto hace posible predecir las regioselectividades de nuevos sustratos con alto un grado de certeza.<sup>10</sup>

La formación del anillo de cinco miembros ciclopentilmetilidénico (**7**) también predomina en el cierre del radical 5-hexinilo (**6**)<sup>12,13</sup>, en este caso un triple enlace C≡C se usa como atrapador intramolecular de radicales libres alquilo (**Figura 4**).

**Figura 4**

Así mismo, se conoce que los radicales 3-oxa-5-hexenilo (**8**) y 3-oxa-5-hexinilo (**10**), formados por la sustitución de un átomo de oxígeno en la posición 3 de la cadena de los radical 5-hexenilo (**1**) y 5-hexinilo (**6**), se adicionan intramolecularmente por un proceso 5-*exo* para formar los radicales monocíclicos **9** y **11**, respectivamente. Estas ciclaciones se caracterizan por llevarse a cabo con mayor rapidez ( $K_{5-exo} \cong 9 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ ) que la ciclación del radical **1** ( $K_{5-exo} \cong 2 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ ). (**Figura 5**), por lo que esta clase de radicales libres han sido considerados frecuentemente para la síntesis de éteres cíclicos.<sup>13</sup>

**Figura 5**

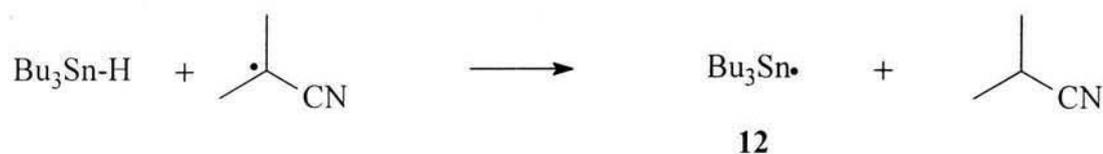


El hidruro de tributilestaño ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ )<sup>14</sup> es el reactivo generalmente más usado para iniciar una reacción de ciclación por radicales libres debido a que es un reactivo versátil. Además, existe una amplia variedad de precursores de radicales libres que pueden ser utilizados. Una lista parcial de estos precursores (en orden decreciente de reactividad) incluye yoduros, bromuros, fenilselenuros, xantatos (y especies relacionadas), grupos nitro, tioacetales, fenilsulfuros y cloruros. Además el hidruro de tributilestaño es reductor y el radical cíclico es casi siempre atrapado por un átomo de hidrógeno, lo que resulta ventajoso puesto que no se necesita adicionar un atrapador de radicales para terminar la reacción.

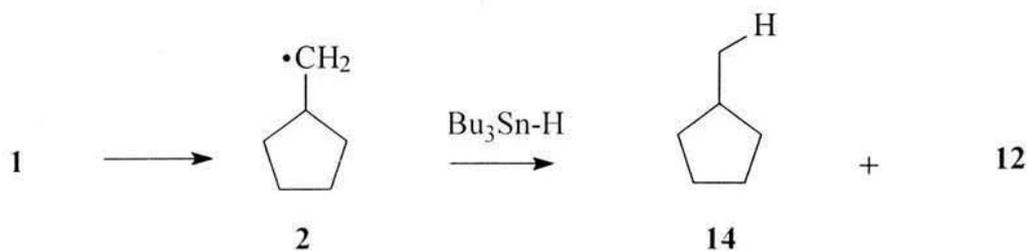
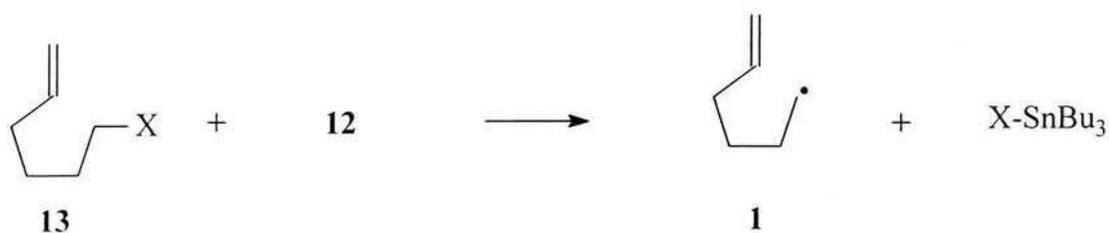
El mecanismo de ciclación del radical 5-hexenilo **1** generado a partir de un precursor halogenado, empleando el hidruro de tributilestaño,<sup>8</sup> se describe en el **Esquema 1**.

### Esquema 1

#### Iniciación:



#### Propagación:

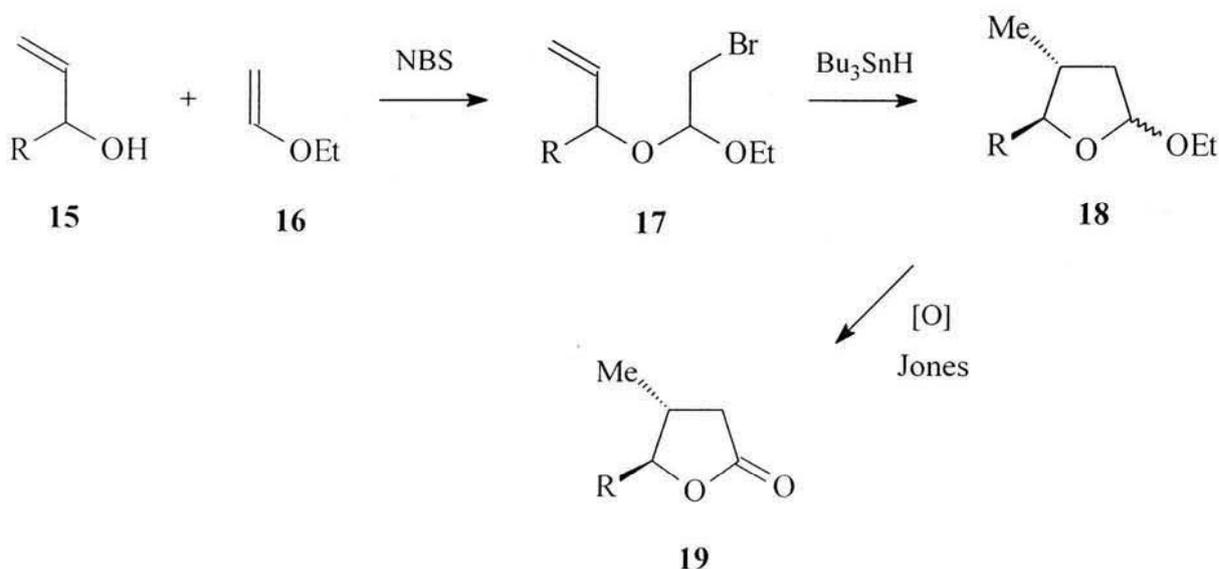


El propagador de cadena,  $\text{Bu}_3\text{Sn}\text{•}$  (**12**), se genera en la etapa de iniciación a partir del  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y el azobisisobutironitrilo (AIBN), siendo éste último un iniciador químico común y

conveniente. La secuencia de propagación comienza con la abstracción de un átomo o grupo de **13** para generar el radical **1** mediante una reacción de sustitución de segundo orden. A continuación, a través de una reacción de primer orden, **1** puede cerrarse a través de un proceso 5-*exo* (favorecido) para formar el radical ciclopentilmetilo (**2**) ó 6-*endo* (desfavorecido) que también es posible. En otra reacción de transferencia de cadena, **2** puede abstraer un hidrógeno del hidruro de tributilestaño para proporcionar el metilciclopentano (**14**) y el radical propagador de la cadena **12**.

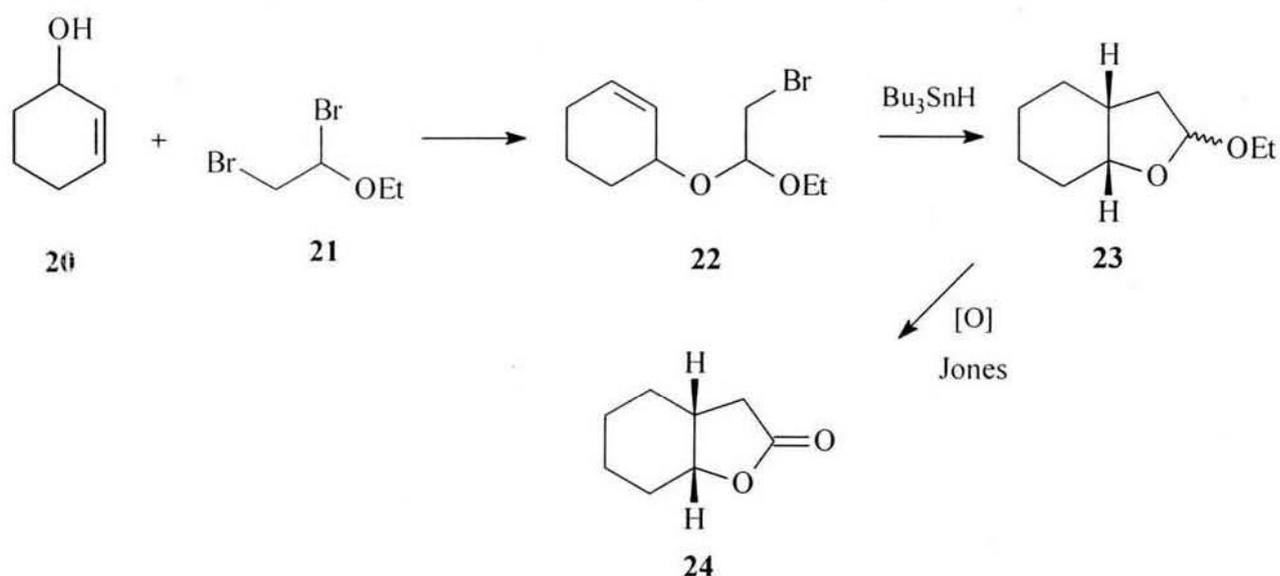
Con base en lo anterior, Stork<sup>15</sup> y Ueno<sup>16</sup> han descrito una nueva metodología sintética para la preparación de 2-alcóxitetrahidrofuranos **18** y  $\gamma$ -butirolactonas **19** a partir de alcoholes alílicos **15** con sustitución variable (comercialmente disponibles) (**Esquema 2**). Este método involucra como etapa clave la ciclación *vía* radicales libres generados a partir de los bromoacetales **17**, los cuales pueden ser preparados fácilmente por la bromoalilación del éter vinílico **16** con **15** en presencia de NBS (**Esquema 2**).

### Esquema 2



Por otro lado, Stork y colaboradores<sup>15</sup> han ampliado esta metodología a la síntesis de sistemas bicíclicos. La conversión del 1-ciclohexenol (**20**) al 2-alcoxitetrahidrofurano bicíclico *cis* fusionado **23** ilustra esta metodología (**Esquema 3**). Así, el acoplamiento de **20** con el éter **21** produce el bromoacetal **22**, el cual, bajo condiciones reductivas de ciclación ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$  / AIBN), forma el lactol bicíclico **23**. Este último compuesto puede ser oxidado a la lactona **24** con el reactivo de Jones.

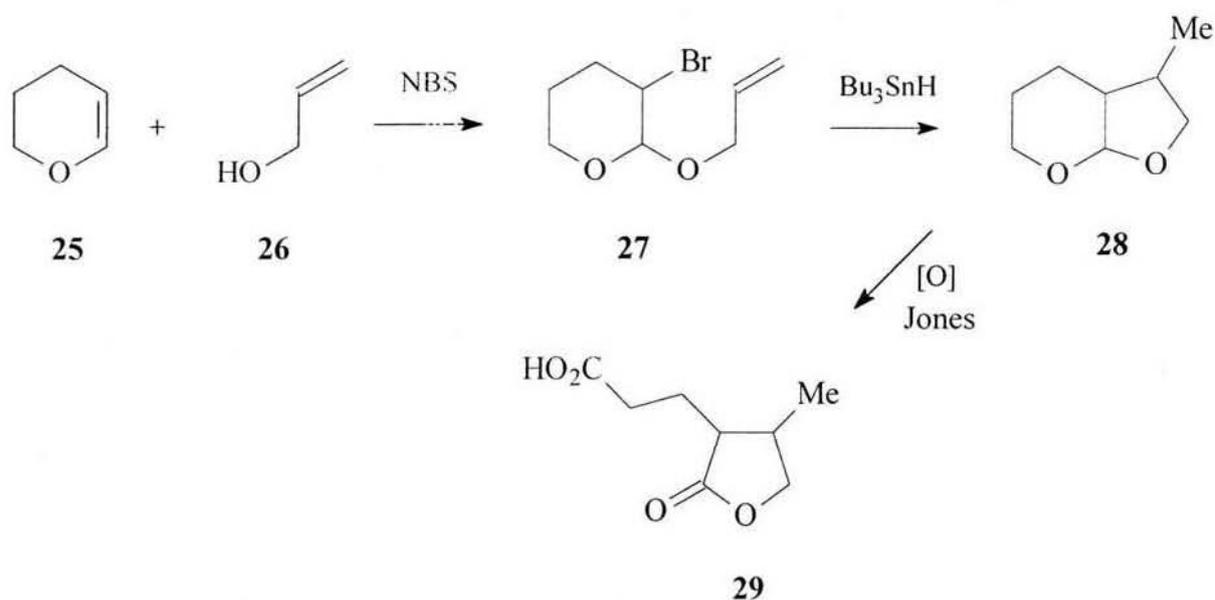
### Esquema 3



De la misma manera, Ueno y colaboradores<sup>16,17</sup> también aplicaron esta metodología en la preparación del tetrahidrofurano bicíclico *cis* fusionado **28**, utilizando el dihidropirano (**25**) como material de partida (**Esquema 4**)<sup>18</sup>. El intermediario **27** se sintetizó en un paso por la bromoalcoxilación de **25** con el alcohol alílico **26** en presencia de NBS. La ciclación del **27** con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  / AIBN conduce a la formación de **28**, el cual se puede oxidar con el reactivo de Jones para producir exclusivamente la lactona **29**. El predominio de la ciclación 5-*exo* está de acuerdo con los resultados obtenidos para los compuestos simples<sup>15,16</sup> y proporciona una ruta para los sistemas oxaciclicos *cis* fusionados.

En vista de la importancia de la ciclación *vía* radicales libres como un método para la generación de estructuras bi- y policíclicas, en este trabajo decidimos aplicar esta metodología a la formación de una serie de poliéteres bi y tricíclicos, los cuales pueden ser útiles desde el punto de vista sintético ya que este tipo de compuestos forman parte de estructuras heterocíclicas complejas, tales como las que se presentan en cierta clase de toxinas y antibióticos poliéter.<sup>2</sup>

#### Esquema 4

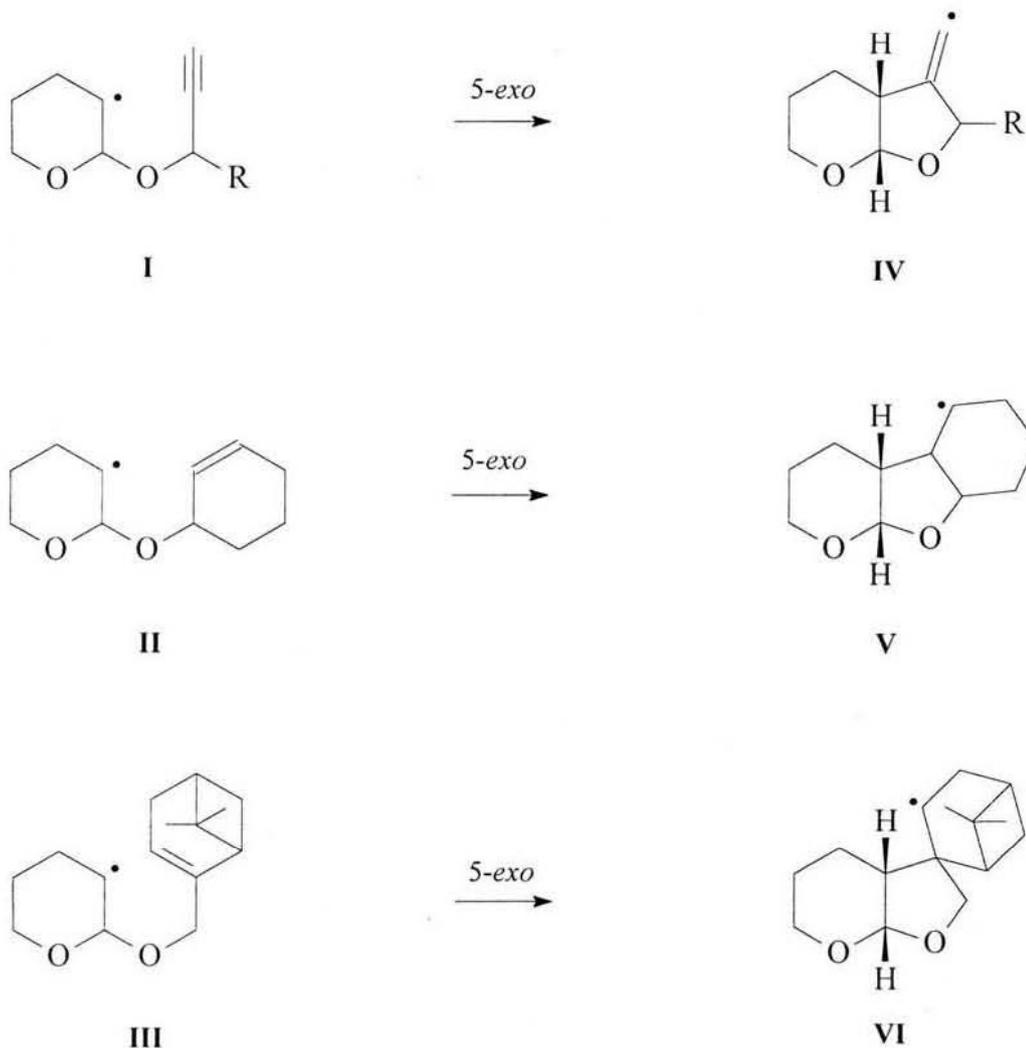


Para este propósito, examinamos la adición intramolecular de una serie de radicales libres monocíclicos y bicíclicos sustituidos derivados del pirano **I-III** con la posibilidad de generar los correspondientes radicales bi y tricíclicos **IV-VI** (ciclación 5-*exo*) (**Figura 6**). Estos heterocíclicos pudieran ser utilizadas para construir estructuras dioxabicíclicas y dioxatricíclicas funcionalizadas (fragmentos de cierta clases de toxinas).

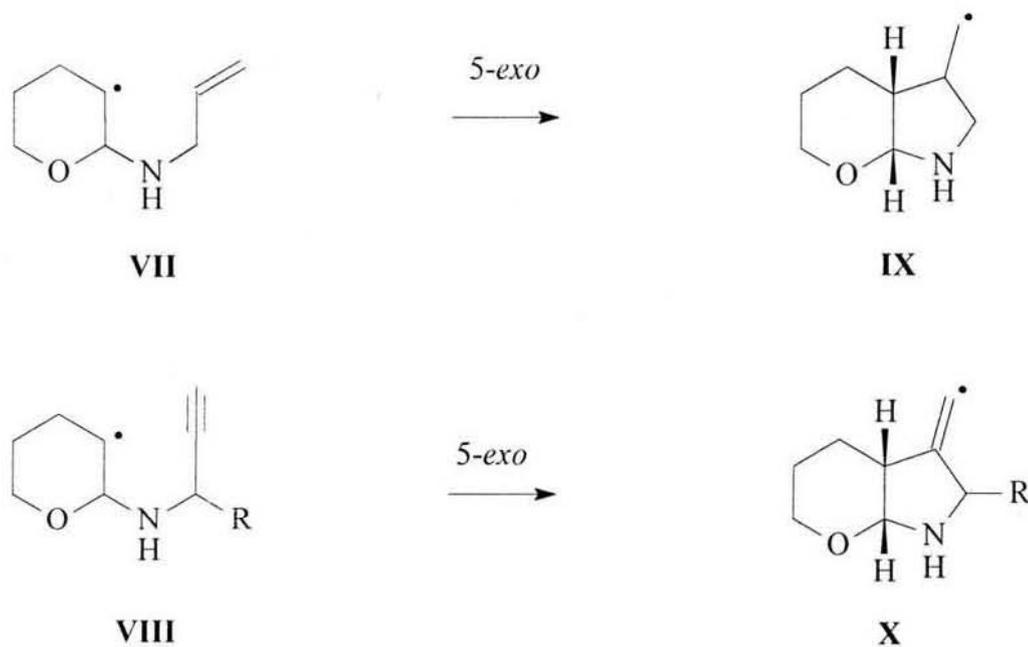
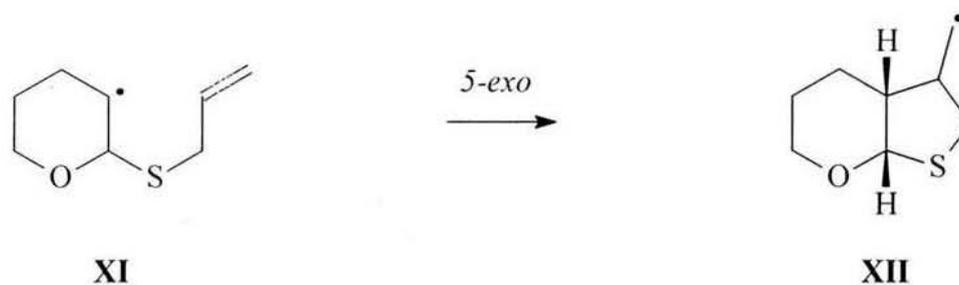
Por otra parte, con base en la síntesis de pirrolidinas mediante de la ciclación *vía* radicales libres 3-aza-5-hexenilo generados a partir de *N*-bromoetilsulfonamidas *N*-alquenilo sustituidas, descrita por Padwa y colaboradores,<sup>19,20</sup> consideramos que los radicales libres monocíclicos conteniendo nitrógeno y oxígeno del tipo **VII** y **VIII** pudieran adicionarse intramolecularmente para formar los radicales bicíclicos **IX** y **X**, respectivamente (**Figura 7**). Estos heterociclos

conteniendo nitrógeno y oxígeno podrían ser utilizados en la construcción de estructuras azaoxabíciclicas funcionalizadas (fragmentos de cierta clase de pirrolidinas funcionalizadas presentes en alcaloides).

**Figura 6**



En la última parte de este trabajo, por analogía al radical **I** también consideramos que el radical libre monocíclico derivado del pirano del tipo **XI** (conteniendo azufre), pudiera adicionarse intramolecularmente para generar el correspondiente radical bicíclico **XII** (**Figura 8**). Este tipo de heterociclo podría emplearse en la construcción de estructuras oxatio-bicíclicas.

**Figura 7****Figura 8**

Si el razonamiento descrito se llevará a cabo, esta metodología resultaría muy atractiva desde el punto de vista sintético por las siguientes razones:

- 1) Se podrían construir estructuras dioxa-bicíclicas y tricíclicas de una manera convergente a partir de precursores que ya contienen un anillo oxacíclico (derivados de furano y pirano), lo que facilitaría el trabajo al momento de plantear la construcción de una estructura poliéter compleja.

- 2) Debido a que las reacciones de radicales libres se efectúan en condiciones neutras, éstas están libres de reordenamientos o eliminaciones, observadas con frecuencia en procesos iónicos. Además, las especies radicales involucradas son inertes hacia muchos grupos funcionales por lo que no es necesaria la protección de éstos.
  
- 3) Los intermediarios podrían prepararse fácilmente a partir de materias primas accesibles y comercialmente disponibles, tales como el dihidropirano y sus derivados, alcoholes (alílicos y/o propargílicos) y aminas (alílicas y/o propargílicas).

## DISCUSION DE RESULTADOS

- **Preparación y ciclación vía radicales libres de tetrahidropiranos 3-bromo-2-propiniloxi(1' sustituidos).**

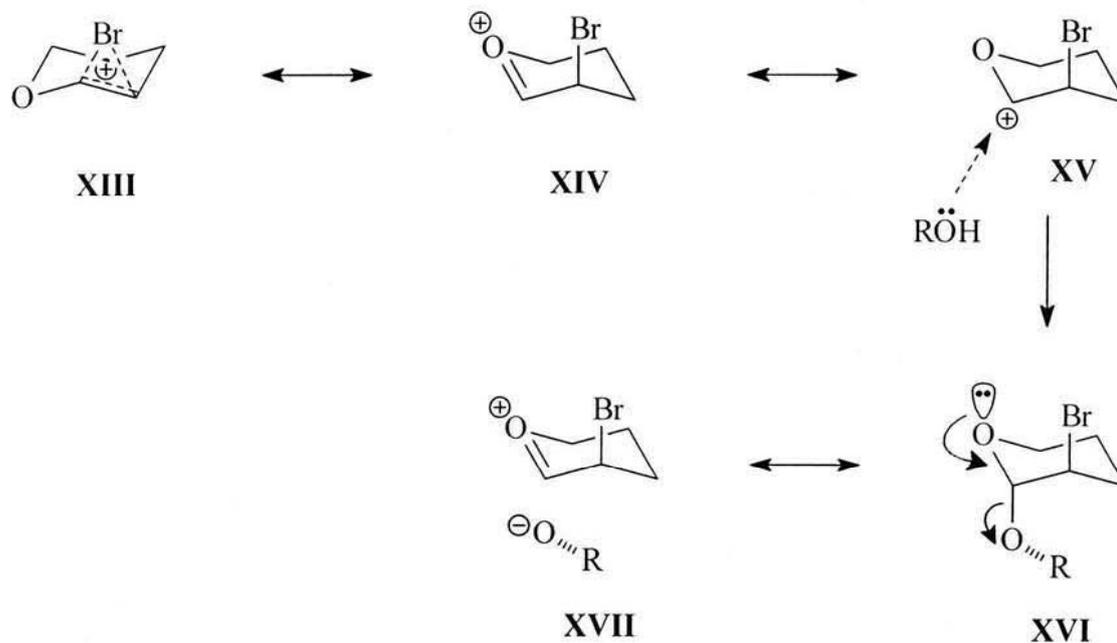
Los precursores de los radicales tipo **I** (figura 6, página 10) fueron los bromoacetales monocíclicos 1' y 3' sustituidos **31**, **33**, **35**, **36** y **38**, los cuales se eligieron con el propósito de estudiar la posible síntesis convergente de compuestos dioxa-bicíclicos 7-exometilidénicos sustituidos.<sup>21</sup>

### Precursores.

Los intermediarios **31**, **33**, **35**, **36** y **38** se prepararon satisfactoriamente mediante la bromoalcoxilación del dihidropirano, descrita en la literatura;<sup>22</sup> la cual consistió en hacer reaccionar a los alcoholes propargílicos **30**, **32**, **34** y **37** con el 3,4-dihidropirano (**25**) en presencia de *N*-bromosuccinimida (NBS) usando como disolvente cloruro de metileno a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Las reacciones se llevaron a cabo en la mayoría de los casos con buenos rendimientos ( $> 80\%$ ). Los productos crudos se purificaron por cromatografía en columna<sup>23</sup> y en todos los casos el producto principal fue el diastereómero 2,3-*trans*.

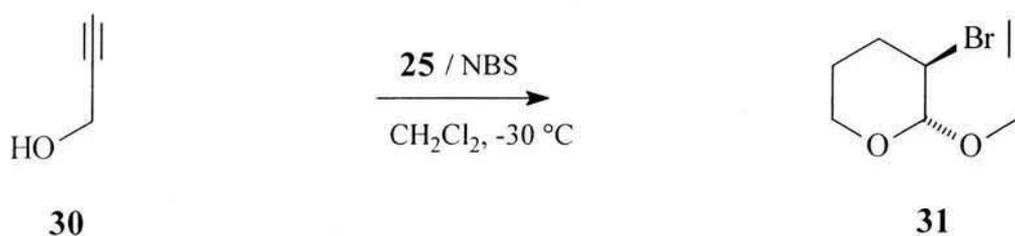
La preferencia por el producto 2,3-*trans* se puede explicar considerando que la adición del ion bromonio ( $\text{Br}^+$ ) al dihidropirano genera los cationes intermediarios XIII-XV estabilizados por la asistencia del par electrónico no compartido del oxígeno endocíclico, lo que conduce a que el ataque nucleofílico del alcóxido, en una segunda etapa, esté restringido por el lado axial del centro anomérico (C-2) para formar el isómero 2,3-*trans* XVI, el cual nuevamente es estabilizado por la deslocalización del par de electrones libres del oxígeno endocíclico (efecto anómico), estructuras XVI $\leftrightarrow$ XVII (Figura 9).<sup>24</sup> De esta manera se obtuvieron los siguientes compuestos:

**Figura 9**



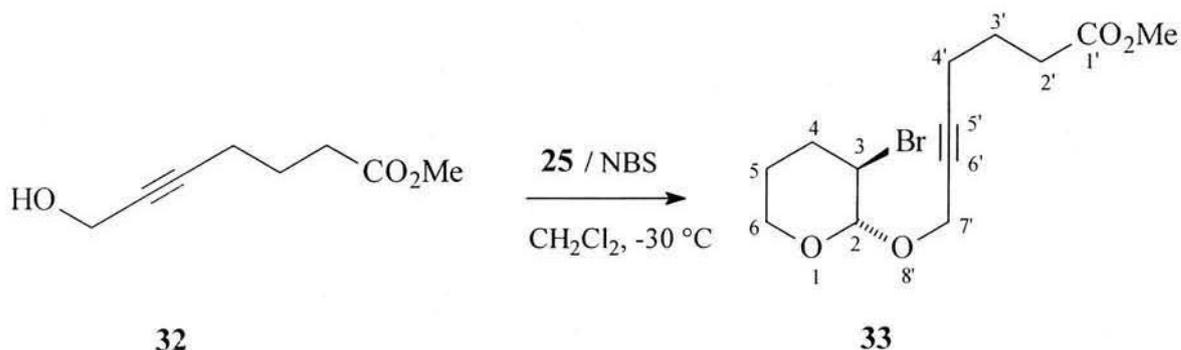
El *trans*-3-bromo-2-(prop-2-iniloxi)tetrahidropirano (**31**) se obtuvo en un 98 % de rendimiento a partir del 2-propin-1-ol (**30**) (Esquema 5). Este intermediario está descrito en la literatura.<sup>25,26</sup>

**Esquema 5**



De la misma manera, el 7'-(3-bromotetrahidropiranyl-2-oxi)hept-5'-inoato de metilo (**33**) se obtuvo en un 82 % de rendimiento (un aceite incoloro viscoso) a partir del 7-hidroxi-hept-5-inoato de metilo (**32**) (Esquema 6).

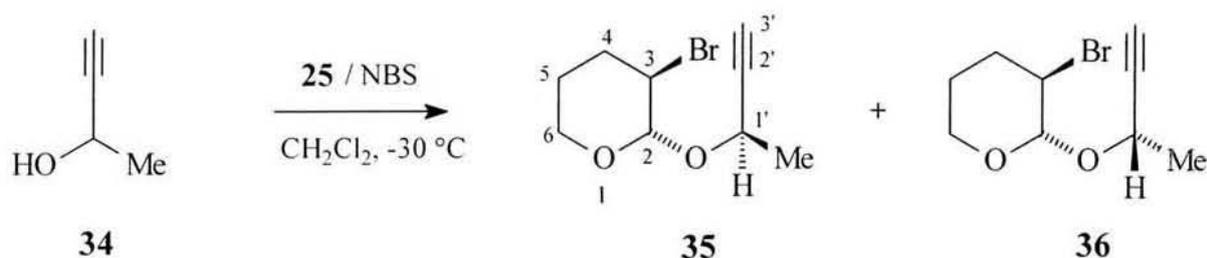
**Esquema 6**



El compuesto **33** se caracterizó de la siguiente manera; su espectro de IR muestra una banda de absorción en  $2227\text{ cm}^{-1}$  debida al triple enlace  $\text{C}\equiv\text{C}$  y otra en  $1737\text{ cm}^{-1}$  característica del grupo  $\text{C}=\text{O}$  del éster. En su espectro de masas presenta dos picos de intensidad semejante que difieren en dos unidades de masa  $m/z$  319 y 321 que corresponden al ion molecular  $\text{M}^+$  y  $(\text{M}^++2)$  debido a la contribución isotópica de bromo y está acorde con el peso molecular de este producto. En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observan a los protones del grupo metóxido del éster como una señal simple en 3.68 ppm (que integra para 3H). Las señales de los protones metilénicos  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$  se observan en 2.31 ppm ( $J = 6.0, 2.4\text{ Hz}$ ) como un triplete de tripletes; 1.84 ppm ( $J = 6.0\text{ Hz}$ ) como un quinteto y 2.45 ppm ( $J = 6.0\text{ Hz}$ ) como un triplete, respectivamente. Además, el protón anomérico HC-2 aparece como una señal doble en 4.83 ppm con una  $J = 3.9\text{ Hz}$  debida al acoplamiento con el protón HC-3, el cual aparece como un doblete de triplete en 4.02 ppm ( $J = 6.0, 3.9\text{ Hz}$ ). Los protones metilénicos de C-7' se observan como la parte AB de un sistema ABX (dt,  $\delta_A = 4.31\text{ J}_{AB} = -15.3\text{ J}_{AX} = 2.4$ ; dt,  $\delta_B = 4.24\text{ J}_{AB} = -15.3\text{ J}_{BX} = 2.1$ ).

Por otro lado, la reacción del *rac*-3-butin-2-ol (**34**) con **25** en presencia de NBS dió lugar a la formación del *rac*-3-bromo-2-(1'-metil-prop-2'-inilo)tetrahidropirano (**35**) y (**36**) (mezcla 1:1 diastereomérica) como aceites incoloro en un 83 % de rendimiento (determinado por RMN <sup>1</sup>H) (**Esquema 7**). La mezcla se separó por cromatografía en columna. Ambos productos muestran, en su espectro de masas, dos picos de intensidad semejante en *m/z* 232 y 234 correspondientes a M<sup>+</sup> y (M<sup>+</sup>+2), respectivamente, acorde con el peso molecular de los productos. Así mismo, los espectros de IR de ambos productos muestran bandas de absorción en 2112 y 3285 cm<sup>-1</sup> características del enlace triple C≡C y enlace simple ≡C-H, respectivamente.

### Esquema 7



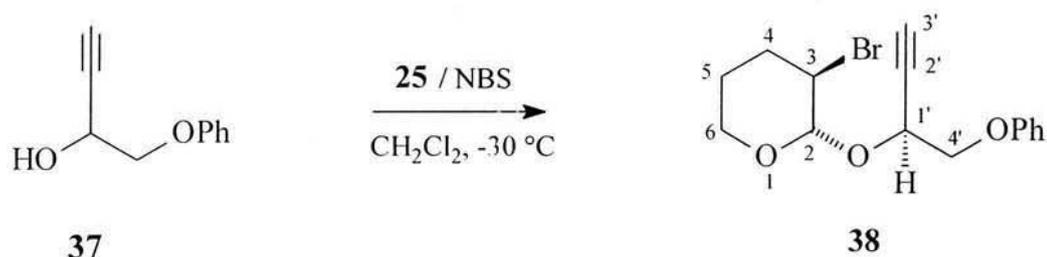
El espectro de RMN <sup>1</sup>H del diastereómero **35** muestra una señal doble en 4.97 ppm asignada al protón HC-2 (anomérico) con una J = 3.9 Hz debida al acoplamiento con el protón HC-3, el cual aparece como un doblete de triplete en 4.00 ppm (J = 5.9, J = 3.9 Hz). El protón HC-1' aparece como un doblete de cuarteto en 4.54 ppm (J = 6.6, 2.3 Hz) por acoplamiento con el protón acetilénico que aparece en 2.44 ppm (J = 2.3 Hz) y con los protones del grupo metilo que aparece como una señal doble en 1.48 ppm (J = 6.6 Hz) que integra para 3H. La configuración de C-1' se estableció como (*R*) a través de la correlación con la esteoquímica *exo* del grupo metilo de su producto ciclado **41**.

Para el diastereómero **36**, su espectro de RMN <sup>1</sup>H muestra también una señal doble debida al protón HC-2 en 4.76 ppm (J = 4.3 Hz) por acoplamiento con HC-3, el cual aparece como parte del multiplete en 3.97-4.02 ppm. El protón HC-1' aparece como un doblete de cuarteto en 4.49 ppm (J = 6.6, 2.3 Hz) debido al acoplamiento con el protón acetilénico que aparece en 2.47 ppm (J = 2.3 Hz) y con el metilo que aparece como una señal doble en 1.47 ppm (J = 6.6 Hz). La

configuración de C-1' se estableció como (*S*) mediante la correlación con la estereoquímica *endo* del grupo metilo de su producto ciclado **42**.

En contraste, la reacción del *rac*-1-fenoxi-2-propin-1-ol (**37**) con **25** en presencia de NBS se llevó acabo con una alta estereoselectividad para dar principalmente el producto (con una configuración relativa (*S*) en C-1') **3-bromo-2-((1'-fenoxi)metilprop-2'-inilo)xi-tetrahidropirano** **38** en un 70 % de rendimiento (**Esquema 8**). También se aisló un 5 % del otro posible diastereómero (aquel con una configuración relativa (*R*) en C-1').

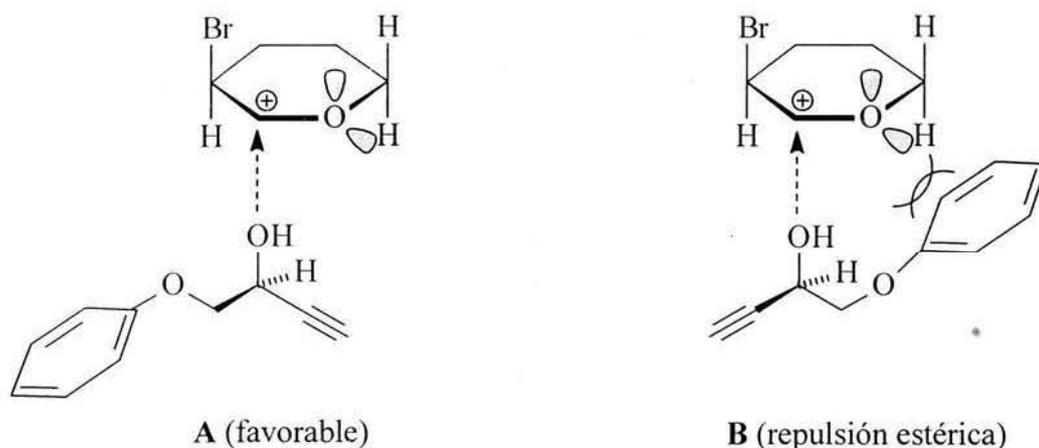
### Esquema 8



La alta estereoselectividad observada en esta reacción se puede atribuir al impedimento estérico presente en el proceso de adición del alcohol enantiomérico; es decir que el enantiómero (con una configuración relativa (*S*) en C-1') puede aproximarse favorablemente al intermediario cíclico, orientado con el grupo CH<sub>2</sub>OPh del lado opuesto al oxígeno del anillo de tetrahidropirano, modelo **A** (**Figura 10**); mientras que la aproximación del enantiómero (*R*) es desfavorecida debido a un fuerte impedimento estérico y estereoelectrónico entre el CH<sub>2</sub>OPh y el oxígeno endocíclico, modelo **B** (**Figura 10**).

El producto **38** se identificó de la siguiente manera; en su espectro de IR se observan bandas de absorción en 2120 y 3287 cm<sup>-1</sup> características de C≡C y ≡C-H, respectivamente. Así mismo, su espectro de masas muestran dos picos de intensidad semejante (característico de los compuestos que contienen un átomo de bromo) en *m/z* 324 y 326 correspondientes a M<sup>+</sup> y (M<sup>+</sup>+2), respectivamente, acordes con el peso molecular del producto.

**Figura 10**



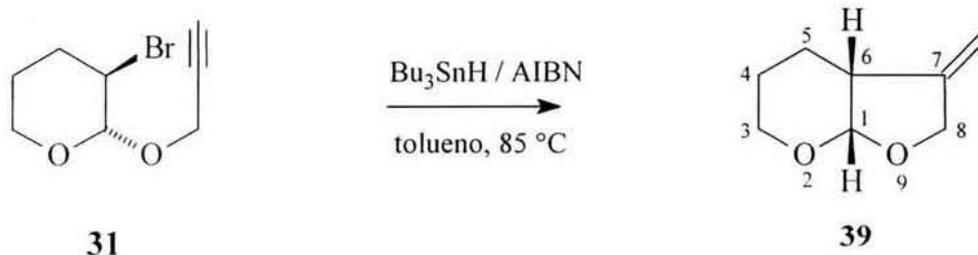
El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **38** muestra, a campo bajo, tres señales múltiples asignadas a los cinco protones aromáticos del grupo fenóxido (6.90, 2H<sub>o</sub>; 7.28, 2H<sub>m</sub>; 6.99, 1H<sub>p</sub>). El protón HC-2 (anomérico) aparece como una señal doble en 5.00 ppm con una  $J = 3.6$  Hz debida al acoplamiento con el protón HC-3, el cual aparece como una señal cuádruple en 4.08 ppm. Los protones metilénicos de C-4' aparece como la parte AB de un sistema ABX (dd,  $\delta_A = 4.20$   $J_{AB} = -10.3$  Hz  $J_{AX} = 7.5$  Hz; dd,  $\delta_B = 4.18$   $J_{AB} = -10.3$  Hz,  $J_{BX} = 4.5$  Hz). El protón acetilénico se observa como un doblete en 2.55 ppm con una  $J = 2.4$  Hz por acoplamiento con HC-1', el cual aparece como un doble de doble de doble en 4.76 ppm ( $J = 7.5, 4.5, 2.4$  Hz). La configuración de C-1' se estableció como (*S*) a través de la correlación con la estereoquímica *exo* del grupo CH<sub>2</sub>OPh de su producto ciclado **43**.

### Ciclación reductiva.

Las reacciones de ciclación vía radicales libres se realizaron por el método reductivo con hidruro de tributilestaño ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) de la siguiente manera; el bromoacetal correspondiente (1 eq.) disuelto en tolueno se trató con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1 eq.) en presencia de una cantidad catalítica de azobisisobutironitrilo (AIBN) (0.1 eq.) en atmósfera de argón a 85-100 °C. Las reacciones se llevaron a cabo con buenos rendimientos (> 80 %). En todos los casos, el producto principal aislado fue el producto bicíclico *cis* fusionado.<sup>2</sup> La estructura y estereoquímica de la mayoría de los productos se determinó a través de los experimentos COSY, NOESY y NOE diferencial. De esta manera, se obtuvieron e identificaron los siguientes compuestos:

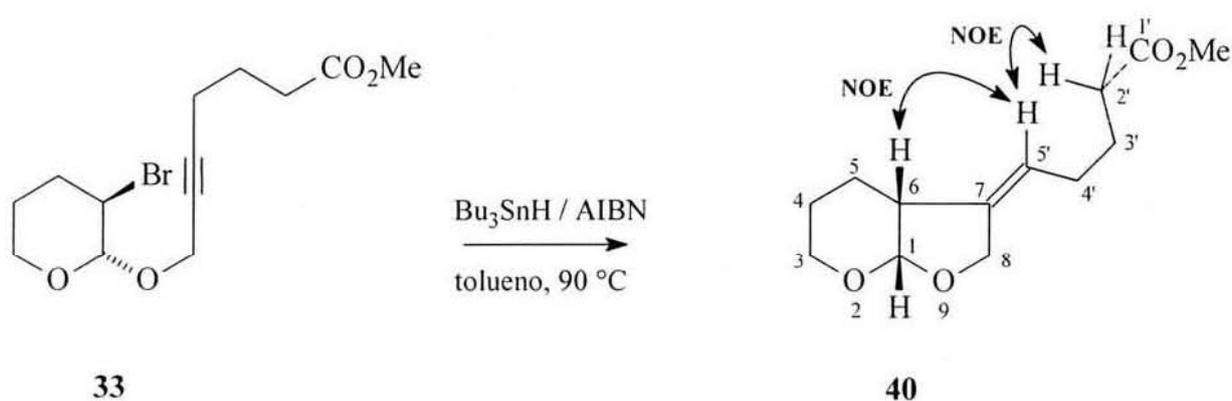
La ciclación del intermediario **31** dió lugar al producto esperado *cis*-7-metiliden-2,9-dioxabicyclo[4.3.0]nonano (**39**) en un 80 % de rendimiento (**Esquema 9**). Este compuesto está descrito en la literatura.<sup>25,26</sup> Las propiedades físicas y constantes espectroscópicas observadas en este trabajo para **39**, están acordes con las ya reportadas. Cabe mencionar que el rendimiento obtenido en este trabajo (83 %) es mayor a los descritos por Torii (35 %)<sup>25</sup> por electrolisis de **31** en presencia de cobaloxima (I) y por Ichinose (75 %)<sup>26</sup> mediante la ciclación de **31** utilizando  $\text{Et}_3\text{B}$  / 25 °C.

#### Esquema 9



El producto (*Z*)-*cis*-5'-(2,9-dioxabicyclo[4.3.0]nonan-7-iliden)pentanoato de metilo (**40**) se obtuvo como único producto en un 85 % de rendimiento (aceite incoloro viscoso) mediante la ciclación de **33** (**Esquema 10**). El espectro de IR de este producto muestra en  $1737\text{ cm}^{-1}$  la banda de absorción característica del grupo C=O del éster. En su espectro de masas se observa a  $M^+$  en  $m/z$  240, el cual está acorde con el peso molecular de este compuesto. En su espectro de RMN  $^1\text{H}$ , se observa una señal simple (que integra para 3H) en 3.67 ppm debida al grupo metóxido del éster. Los protones metilénicos ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ) aparecen en 2.09 ppm (cuarteto,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 1.70 ppm (quinteto,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ) y 2.32 ppm (triplete,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), respectivamente. El protón HC-1 aparece como una señal doble en 5.18 ppm con una  $J = 4.3\text{ Hz}$  debida al acoplamiento *cis* con el protón HC-6, el cual aparece como un multiplete en 2.59-2.69 ppm. La señal múltiple en 5.18 ppm (sobrepuesta con la señal del protón HC-1) se asignó al protón vinílico HC-5'. Los protones metilénicos de C-8 se observan como la parte AB de un sistema ABX ( $\delta_{\text{m}}$ ,  $\delta_{\text{A}} = 4.53$   $J_{\text{AB}} = -12.3, 1.77\text{ Hz}$ ; dq,  $\delta_{\text{B}} = 4.22$   $J_{\text{AB}} = -12.3, 1.1\text{ Hz}$ ).

### Esquema 10

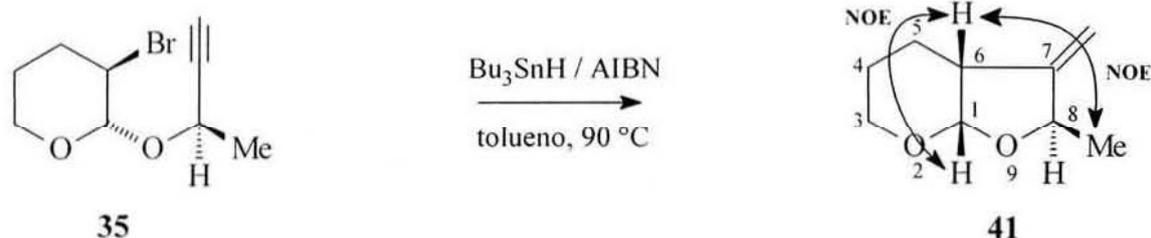


La configuración del doble enlace C=C de **40** se asignó como (*Z*) a través del experimento de NOE diferencial: la irradiación de la señal en 5.18 ppm correspondiente al protón vinílico HC-5' muestra efectos NOE positivos en los protones metilénicos de C-2' ( $\delta = 2.32\text{ ppm}$ ) y C-4' ( $\delta = 2.09\text{ ppm}$ ), así como, en el protón HC-6 ( $\delta = 2.61\text{ ppm}$ ). No se manifiestan efectos NOE positivos

con los protones metilénicos de C-8. Con base en lo anterior se pudo deducir que C-4' de la cadena del éster está del mismo lado que C-8 del biciclo.

La ciclación de **35** dió lugar a la formación del diastereómero *cis-exo-8-metil-7-metiliden-2,9-dioxabicyclo[4.3.0]nonano* (**41**) como único producto (90 % de rendimiento) (Esquema 11). El espectro de IR de este compuesto muestra bandas de absorción en 1667 y 3076  $\text{cm}^{-1}$  características del doble enlace C=C (exocíclico) y enlace simple =C-H, respectivamente. Su espectro de masas presenta un pico en 153  $m/z$  ( $M^+$ ) acorde con el peso molecular de este producto. En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observa una señal doble en 5.14 ppm asignada al protón HC-1 con una  $J = 3.8$  Hz debida al acoplamiento *cis* con el protón HC-6, el cual aparece como un multiplete en 2.67-2.75 ppm. El protón HC-8 se observa como un cuarteto de tripletes en 4.77 ppm ( $J = 6.5, 2.5$  Hz) por acoplamiento con los protones del grupo metilo que aparecen como una señal doble (que integra para 3H) en 1.34 ppm ( $J = 6.5$  Hz) y con los protones geminales exometilidénicos que aparecen como dos señales triples en 4.98 ppm ( $J = 2.5$  Hz) y 4.94 ppm ( $J = 2.5$  Hz).

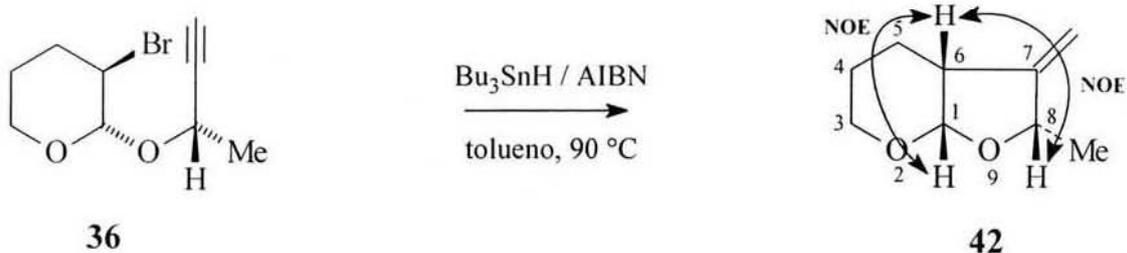
### Esquema 11



El experimento NOE diferencial nos permitió determinar la estereoquímica del grupo metilo de la siguiente manera: la irradiación de la señal múltiple en 2.67-2.75 ppm correspondiente al protón HC-6 muestra efectos NOE positivos en las señales situadas en 1.34 ppm para el grupo metilo y en 5.14 ppm para el protón HC-1. Esto indicó que los protones HC-6, HC-1 y el metilo están del mismo lado en la molécula. Con base en lo anterior, se puede asumir que el grupo metilo presenta una estereoquímica *exo*.

De igual manera, el estereómero **36** condujo al diastereómero *cis-endo-8-metil-7-metiliden-2,9-dioxabicyclo[4.3.0]nonano* (**42**) en un 90 % de rendimiento (**Esquema 12**). Los espectros de IR y masas de **42** son semejantes a aquellos del diastereómero **41**.

**Esquema 12**

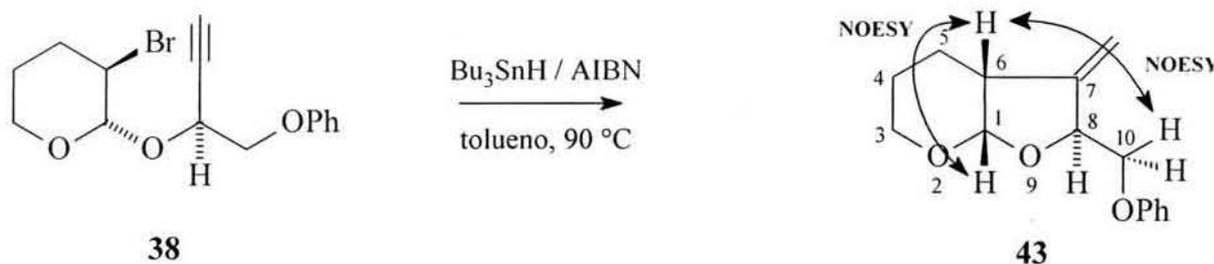


El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **42** muestra una señal doble asignada al protón HC-1 en 5.09 ppm con una  $J = 4.5$  Hz debida al acoplamiento *cis* con el protón HC-6, el cual aparece como un multiplete en 2.70-2.72 ppm. El protón HC-8 se observa también como un cuarteto de tripletes en 4.64 ppm ( $J = 6.6, 2.5$  Hz) por acoplamiento con los protones del metilo que aparecen como una señal doble en 1.42 ppm ( $J = 6.6$  Hz) y con los protones geminales exometilidénicos que aparecen como un par de tripletes en 4.98 ppm ( $J = 2.5$  Hz) y 4.94 ppm ( $J = 2.5$  Hz).

El experimento NOE diferencial de **42** muestra que al irradiar la señal en 2.71 ppm, correspondiente al protón HC-6 se observan efectos NOE positivos en las señales dobles situadas en 5.09 ppm correspondiente al protón HC-1 y 4.64 ppm correspondiente al protón HC-8. Cabe señalar que dicha interacción no se observó entre el protón HC-1 y los protones del metilo. Esto indicó que los protones HC-1, HC-6 y HC-8 están cercanos en el espacio; mientras que el metilo está situado en la cara opuesto de la molécula. Este resultado nos permitió deducir que el grupo metilo presenta una estereoquímica *endo*.

El *cis-endo-7-(1'-fenóxido)metil-8-metil-2,9-dioxabicyclo[4.3.0]nonano* (**43**) se obtuvo en un 85 % de rendimiento (aceite incoloro viscoso) (**Esquema 13**) mediante la ciclación del estereómero **38**. El espectro de IR de este producto muestra bandas de absorción en 1668 y 3070  $\text{cm}^{-1}$  características del doble enlace C=C y enlace simple =C-H, respectivamente. En su espectro de masas muestra al ion molecular en  $m/z$  246, el cual está acorde con el peso molecular del producto.

### Esquema 13

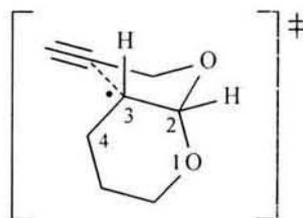


En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **43** se observan dos grupos de señales múltiples en la región aromática (6.91, 2H<sub>o</sub>; 7.26, 2H<sub>m</sub>; 6.94 1H<sub>p</sub>) asignadas a los cinco protones del grupo fenóxido. El protón HC-1 se observa como un doblete en 5.23 ppm con una  $J = 3.5$  Hz debida al acoplamiento *cis* con el protón HC-6, el cual aparece como un multiplete en 2.76-2.81 ppm. Los protones geminales exometilidénicos aparecen como un par de tripletes en 5.22 ppm ( $J = 2.3$  Hz) y 5.08 ppm ( $J = 2.3$  Hz). El protón HC-8 se observa como un multiplete en 4.96-5.08 ppm. Los protones metilénicos de C-10 se observan como la parte AB de un sistema ABX (dd,  $\delta_A = 4.10$   $J_{AB} = -9.5$  Hz,  $J_{AB} = 3.5$  Hz; dd,  $\delta_B = 4.07$   $J_{AB} = -9.5$  Hz,  $J_{AB} = 5.0$  Hz).

Por otro lado, el espectro NOESY de este producto muestra picos cruzados entre los protones HC-1 / HC-6 y HC-6 / HC-10 axial. Cabe mencionar que tal interacción no se observó entre los protones HC-6 y HC-8. Estos resultados nos permitieron asumir que el grupo  $\text{CH}_2\text{OPh}$  presenta una estereoquímica *exo*.

Como se puede observar, la ciclación *vía* radicales libres de los bromoacetales **31**, **33**, **35**, **36** y **38** se llevó a cabo de una forma regio y estereoselectiva para producir los compuestos *cis*-7-metiliden-2,9-dioxabicyclo[4.3.0]nonanos **40-44**. Esta selectividad se puede explicar asumiendo que la formación del producto cíclico procede *vía* un estado de transición de silla **44** (menos tensionado y de más baja energía) (**Figura 11**), el cual contiene al oxígeno (perteneciente al anillo de tetrahidropirano) ocupando una posición axial (estabilizado por el efecto anomérico)<sup>24,28</sup> y al carbono C-4 situado en posición ecuatorial, lo que permite un mejor traslape entre el orbital *p* del radical con un electrón (SOMO) y el aceptor C≡C.<sup>11,12</sup>

**Figura 11**



**44**

- **Preparación y ciclación vía radicales libres del 3-bromo-2-hexeniloxi-tetrahidropirano.**

El precursor del radical libre tipo **II** (figura 6, pagina 10) fue el bromoacetal bicíclico derivado del pirano **46**, el cual se eligió con el objeto de conocer más acerca de la síntesis y propiedades físicas, químicas y estructurales de los compuestos dioxa-tricíclicos fusionados.<sup>29,30</sup>

El bromoacetal **46** se preparó mediante la reacción de bromoalcoxilación del dihidropirano mencionada anteriormente; la cual consistió en tratar al *rac*-2-ciclohexen-1-ol (**45**) con dihidropirano (**25**) en presencia de NBS, usando como disolvente cloruro de metileno a -30 °C. La reacción se llevó a cabo con la formación de un aceite incoloro viscoso (90 %), el cual consistió en una mezcla diastereomérica del *rac*-3-bromo-2-(2'-ciclohexeniloxi)tetrahidropirano (**46**) en una proporción 1:1 (determinado por RMN <sup>1</sup>H) (Esquema 14). La mezcla no pudo ser separada por cromatografía en columna, por lo tanto se utilizó como tal en la reacción de ciclación. Este compuesto está descrito en la literatura.<sup>30</sup>

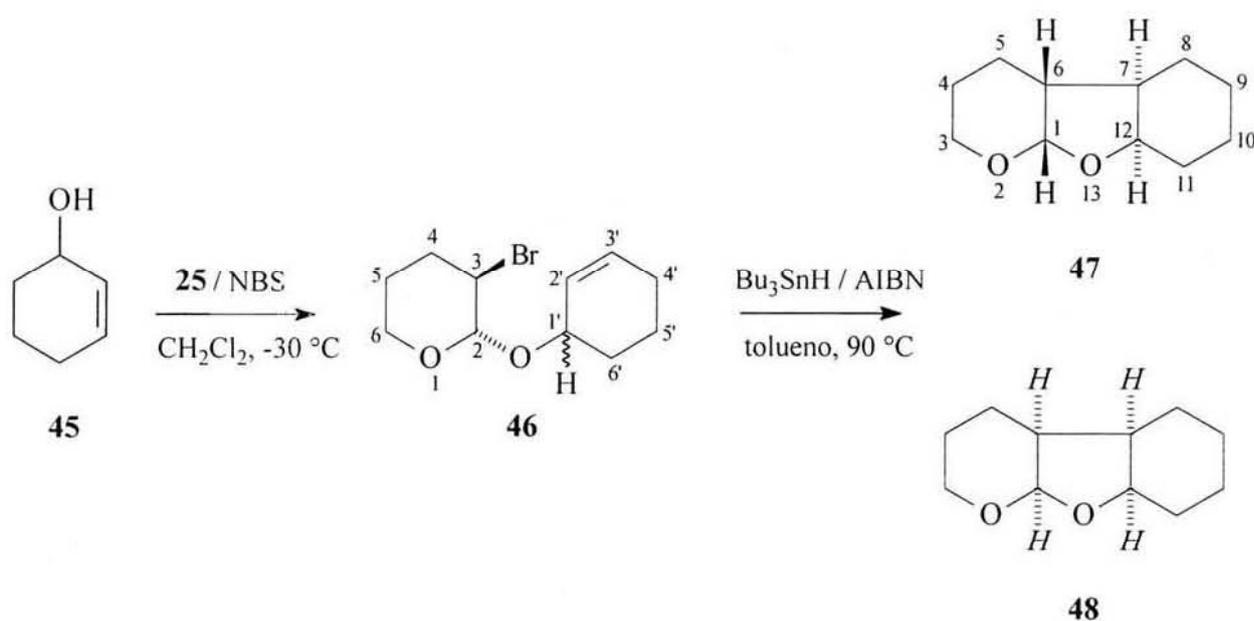
La ciclación de la mezcla diastereomérica **46** bajo condiciones reductivas (Bu<sub>3</sub>SnH / AIBN), usando como disolvente tolueno bajo atmósfera de argón a 90 °C, proporcionó un aceite incoloro viscoso (92 %), el cual consistió también en una mezcla también diastereomérica (2,13-dioxatriciclo[4.1.4]-tridecanos **47** y **48**) en una proporción 38:62 a favor de **48** (Esquema 14, Figura 12). La evaluación cuantitativa de la mezcla se efectuó por RMN <sup>1</sup>H en base a la diferencia de áreas de integración de los protones HC-1 de **47** y **48**, los cuales aparecen en 5.26 ppm (J = 4.2 Hz) y 4.96 ppm (d, J = 4.8 Hz), respectivamente. Este compuesto está descrito en la literatura.<sup>30</sup>

La mezcla de **47** y **48** obtenida en este trabajo no se logró separar por cromatografía en columna, pero sí fue posible identificarlos correctamente.

Así, espectro de IR de la mezcla presenta bandas de absorción en 1127, 1096, 1075 y 1056 cm<sup>-1</sup> características de los enlaces simples C-O de acetales. El espectro de masas de la mezcla muestra un pico en *m/z* 182 correspondiente al ión molecular de los productos.

Por otro lado, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de la mezcla muestra las siguientes señales para el producto minoritario **47** (caracterizadas por tener una intensidad de 38 %); una señal doble en 5.26 ppm ( $J = 4.2$  Hz) asignada al protón HC-1; un cuarteto ensanchado en 4.28 ppm ( $J = 6.6$  Hz) asignado al protón HC-12 y dos señales múltiples (cada una integra para 1H) en 3.38-3.46 y 3.63-3.71 ppm asignadas a los protones metilénicos de C-3. En el mismo espectro se observan, para el producto mayoritario **48**, señales semejantes (caracterizadas por una intensidad de 62 %); en 4.96 ppm (d,  $J = 4.8$  Hz) correspondiente al protón HC-1; un cuarteto ensanchado en 3.89 ppm ( $J = 3.6$  Hz) debida al protón HC-12 y dos señales múltiples (cada una integra para 1H) en 3.26-3.34 y 3.68-3.75 ppm debidas a los protones metilénicos de C-3.

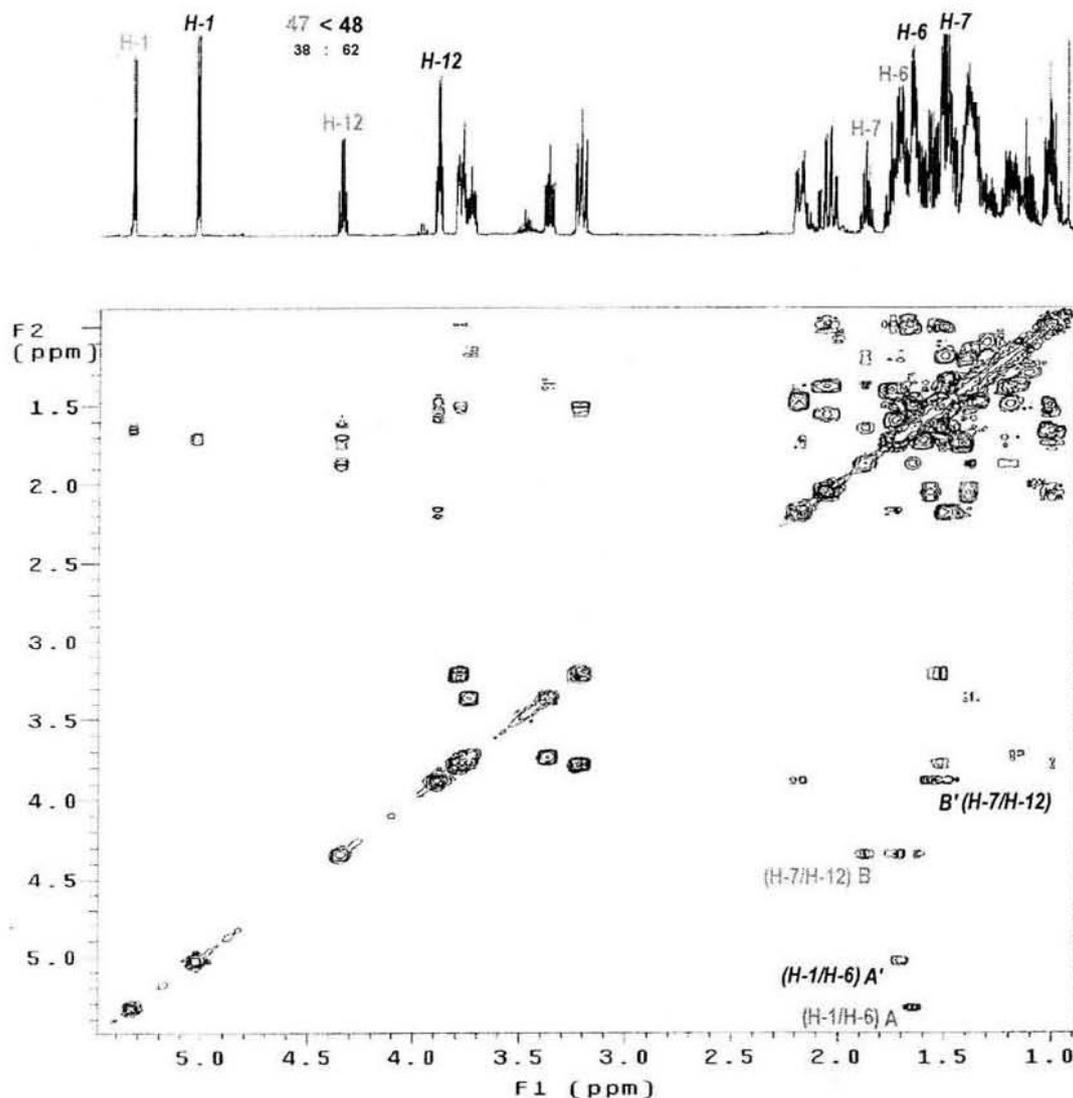
**Esquema 14**



El experimento COSY de la mezcla (**Figura 12**) nos permitió determinar con exactitud los desplazamientos químicos de los protones HC-6 y HC-7 de ambos diastereómeros. Para **47**, HC-1 ( $\delta = 5.26$  ppm) muestra correlación con HC-6 ( $\delta = 1.55$ - $1.60$  ppm) representado por el pico cruzado  $\lambda$ ; además, HC-12 ( $\delta = 4.28$  ppm) correlaciona con HC-7 ( $1.81$  ppm) representado por  $\mu$ ; mientras que para **48**, HC-1 ( $\delta = 4.96$  ppm) muestra correlación con HC-6 ( $\delta = 1.60$ - $1.65$

ppm) representado por el pico cruzado *A'*, así como, *HC-12* ( $\delta = 4.26$  ppm) correlaciona con *HC-7* ( $\delta = 1.51$  ppm) representado por *B'*.

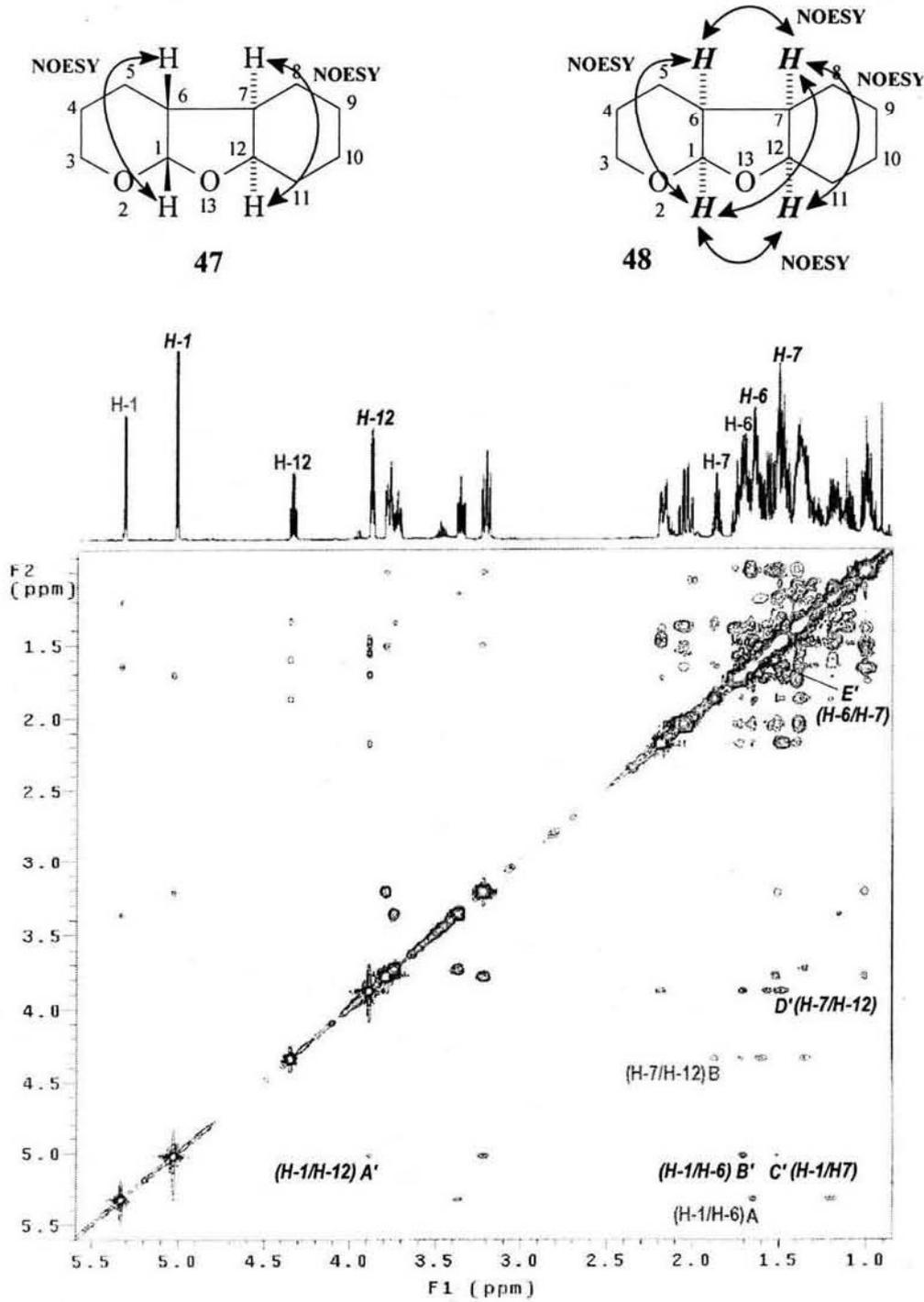
**Figura 12**



El espectro NOESY de la mezcla (**Figura 13**) nos permitió deducir la conformación de cada diastereómero. Dicho espectro muestra, para **47**, picos cruzados entre HC-1 ( $\delta = 5.26$  ppm) y HC-6 ( $\delta = 1.55$ - $1.60$  ppm) representado por *A* y entre HC-12 ( $\delta = 4.28$  ppm) y HC-7 ( $\delta = 1.81$  ppm) representado *B*. Cabe señalar que los protones HC-1 y HC-6 no manifiestan interacción con los protones HC-7 y HC-12. Esto indicó que HC-1 y HC-6 se encuentran en la cara opuesta a los

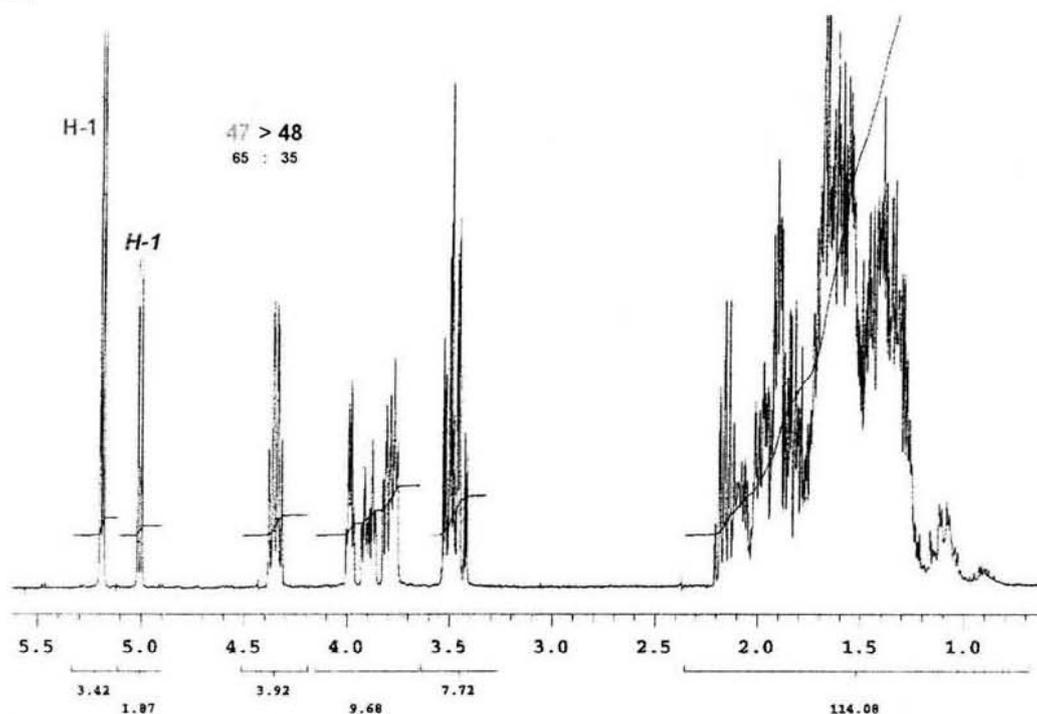
protones HC-7 y HC-12 en la molécula. Lo anterior sugirió que **47** presenta una conformación *cis-transoide-cis*.

**Figura 13**



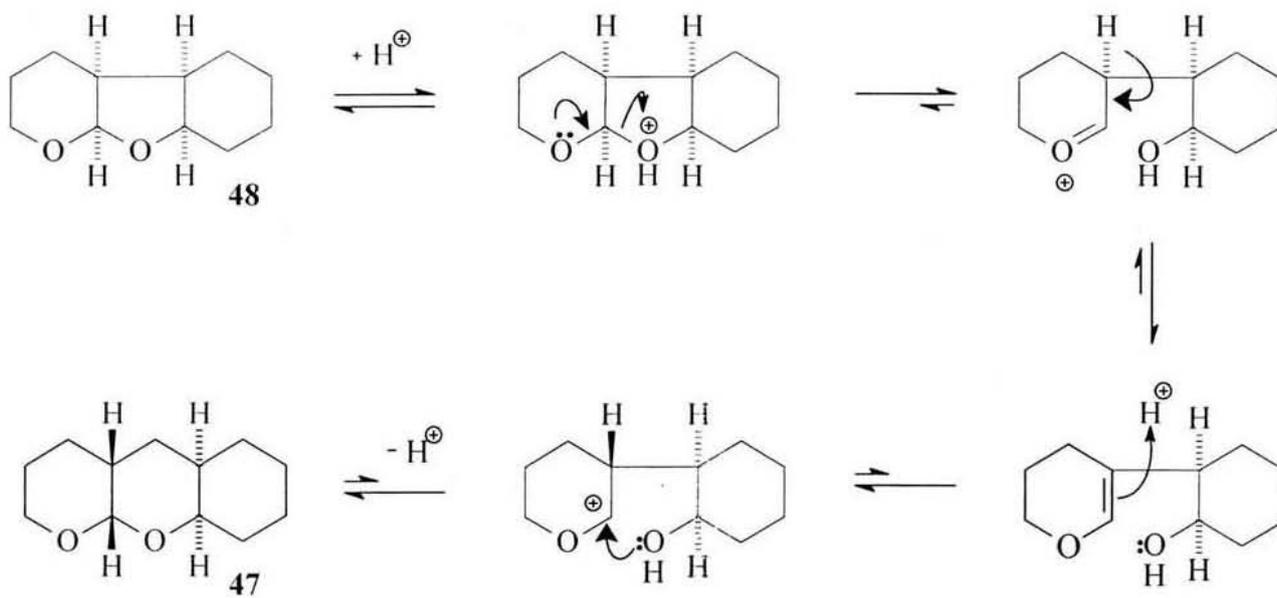
En el mismo espectro NOESY, para **48**, se observa que el protón *HC-1* ( $\delta = 4.96$  ppm) interacciona con los protones *HC-6* ( $\delta = 1.60$ - $1.65$  ppm), *HC-7* ( $\delta = 1.51$  ppm) y *HC-12* ( $\delta = 3.82$  ppm), representado por los picos cruzado *B'*, *C'* y *A'*, respectivamente. Además, se observan interacciones entre los protones *HC-6* / *HC-7* y *HC-7* / *HC-12*, representado por los picos cruzados *E'* y *D'*. Esto sugirió que los cuatro protones *HC-1*, *HC-6*, *HC-12* y *HC-7* se encuentran cercanos en el espacio en la molécula. En base a esto, se pudo asumir que **48** presenta una conformación *cis-cisoide-cis* (Figura 13).

**Figura 14**



Por otro parte, se encontró que el diastereómero **48** presenta una equilibración conformacional en favor de la conformación *cis-transoide-cis* de **47**, debido a una mayor estabilidad termodinámica. Esto se logra catalíticamente; por ejemplo, con una solución metanólica al 5 % de ácido clorhídrico a temperatura ambiente durante 24 horas (la proporción original de la mezcla fue 38:62 a favor de **48**, mientras que la proporción final resultó ser 65:35 a favor de **47**, figura 14). En la Figura 15, se muestra un posible mecanismo que pudiera explicar este equilibrio conformacional.

Figura 15



- **Preparación y ciclación vía radicales del 3-cloro-2-mirtenoxitetrahidropirano.**

Buscando la posibilidad de generar un sistema dioxa-biciclo espirocíclico fusionado, tal como **51**, estudiamos la ciclación del cloroacetal bicíclico derivado del pirano **50** como precursor del radical libre tipo **III** (figura 6, pagina 10).

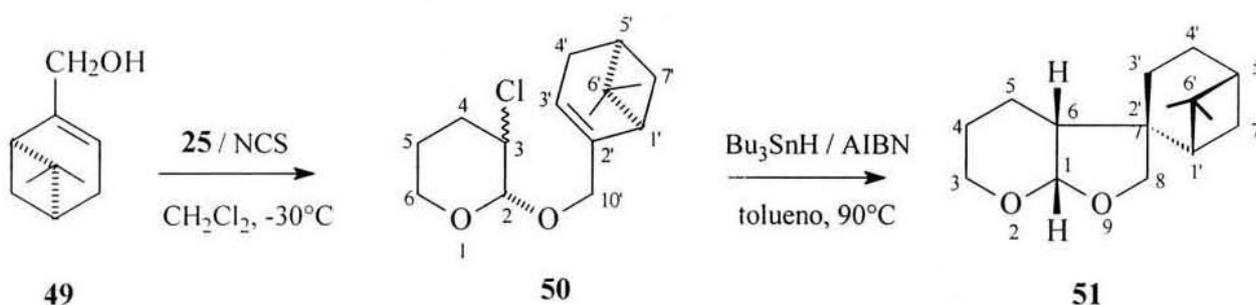
Inicialmente, la preparación del intermediario **51** se intentó mediante el acoplamiento del dihidropirano (**25**) con el (**1R**)-(-)-mirtenol (**49**) en presencia de NBS, usando como disolvente cloruro de metileno a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Esta reacción transcurrió con la descomposición de la materias primas, obteniéndose una mezcla compleja de productos inseparables. Este mismo resultado se observó cuando la reacción se repitió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Debido a lo anterior, decidimos modificar esta metodología, preparando primero el derivado el 2,3-dibromotetrahidropirano (por el método descrito por Combie)<sup>31</sup> seguido de la adición de **49** (o su sal de sodio), siendo esta reacción también infructuosa.

Estos resultados sugirieron que el bromo podría ser el causante de la descomposición de los reactivos, debido a su poder oxidante. Para evitar este inconveniente decidimos preparar el derivado clorado, el cual también puede ser un precursor de radicales libres. Así, la reacción de **49** con **25** en presencia de N-clorosuccinimida (NCS), usando como disolvente cloruro de metileno a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dió lugar a la formación de una mezcla 1:1 de los dos diastereómeros *cis/trans* 3-cloro-2-mirtenoxitetrahidropiranos (**50**) en un 58 % de rendimiento (determinado por RMN <sup>1</sup>H) (Esquema 15). Esta mezcla no pudo ser separada por cromatografía en placa preparativa ni en columna, por lo tanto se utilizó como tal en la reacción de ciclación.

Las constantes espectroscópicas de la mezcla son las siguientes; su espectro de IR presenta una banda de absorción en  $1577\text{ cm}^{-1}$  característica de doble enlace C=C. Su espectro de masas presenta dos picos con intensidades 3:1 en  $m/z$  239 y 241 correspondientes a  $M^+$  y  $(M^++2)$ , respectivamente, debido a la contribución isotópica del cloro. En su espectro de RMN <sup>1</sup>H se observan dos dobletes en 4.58 ppm (d, J = 3.8 Hz) y 4.54 ppm (d, J = 4.1 Hz) asignados a los protones anoméricos HC-2 de cada diastereómero. La señal múltiple que aparece en 5.19-5.58

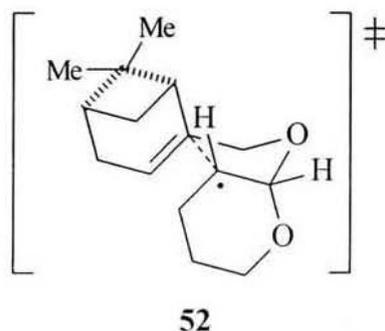
ppm (que integra para 2H) se asignó a los protones vinílicos de cada diastereómero. Las tres señales simples (que integra para 6H, 3H, 3H) que aparecen en 1.28 (6H), 0.86 (3H) y 0.83 (3H) ppm se deben a los metilos geminales de cada diastereómero.

**Esquema 15**



La ciclación de **50** bajo condiciones reductivas ( $\text{Bu}_3\text{SnH} / \text{AIBN}$ ), usando como disolvente tolueno en atmósfera de argón a  $90^\circ\text{C}$ , se llevó a cabo con una alta estereoselectividad para dar exclusivamente el producto **51** en un 80 % de rendimiento (**Esquema 15**). La selectividad en esta reacción se puede explicar asumiendo que la ciclación transcurre *vía* un estado de transición tipo silla **52** (**Figura 19**), en el cual los grupos metilos geminales tienden a orientarse en dirección opuesta al radical libre, debido a efectos estéricos de repulsión.

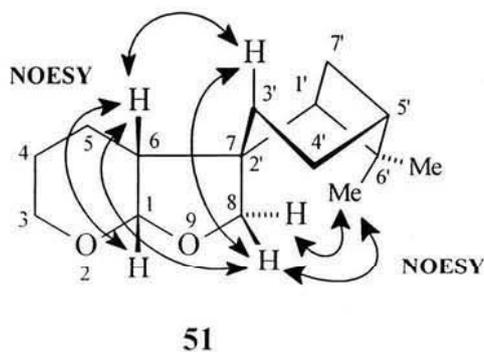
**Figura 19**



El producto **51** se identificó como el *espiro-(apopinano)-2'-7-(2,9-dioxabicyclo[4.3.0]-nonano* de la siguiente manera; en su espectro de IR presenta una banda de absorción en 1138  $\text{cm}^{-1}$  característica del enlace simple C-O de acetales. Su espectro de masas muestra un pico en  $m/z$  236 correspondiente al ión molecular, el cual está acorde con el peso molecular esperado. En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observa al protón HC-1 como un doblete en 5.29 ppm con una  $J = 3.8$  Hz por un acoplamiento *cis* con el protón HC-6, el cual aparece como parte de la señal múltiple en 1.76-2.04 ppm. Los protones metilénicos de C-8 se observan como un sistema AB (d,  $\delta_A = 3.99$   $J_{AB} = -8.1$  Hz; d,  $\delta_B = 3.75$   $J_{AB} = -8.1$  Hz), respectivamente. También los protones metilénicos de C-3 se observan como la parte A'B' de un sistema A'B'X'Y' (td,  $\delta_{A'} = 3.69$   $J_{A'B'} = -11.0$  Hz,  $J_{A'X'} = 3.2$  Hz; td,  $\delta_{B'} = 3.60$   $J_{A'B'} = -11.0$  Hz,  $J_{B'X'} = 4.1$  Hz). Las dos señales simples (que integran cada una para 3H) que aparecen en 0.94 y 1.22 ppm se asignaron a los grupos metilo geminales.

El espectro NOESY de **51** muestra picos cruzados entre HC-6 / HC-1; HC-6 / HC-8 axial; HC-6 / HC-3' axial ( $\delta = 1.41$  ppm), lo que indicó que HC-6, HC-8 axial y HC-3' axial están cercanos en el espacio; así mismo, se observan picos cruzados entre HC-8 axial / HC-3' axial y entre el metilo geminal ( $\delta = 0.94$  ppm) con los protones axial y ecuatorial de C-8. Con base en lo anterior, se pudo asumir que este producto presenta la estructura **51** (Figura 16).

**Figura 16**



- **Preparación y ciclación vía radicales del *N*-bencensulfonil-3-bromo-2-alilaminotetrahidropirano.**

El precursor del radical libre tipo **VII** (**figura 7**, página 11) fue el bromoaminoacetal monocíclico derivado del pirano **54**, el cual se eligió con objeto de evaluar esta metodología a la posible síntesis convergente de estructuras azaoxa-bicíclicas fusionadas derivadas de la pirrolidina.<sup>32,33</sup>

El bromoaminoacetal **54** se preparó mediante la reacción de la alilamina (**53**) con el dihidropirano (**25**) en presencia de NBS en cloruro de metileno a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  (**Esquema 16**). La reacción se llevó a cabo con la formación del producto esperado *3-bromo-2-alilaminotetrahidropirano 54* en un 80 % de rendimiento como un aceite incoloro.

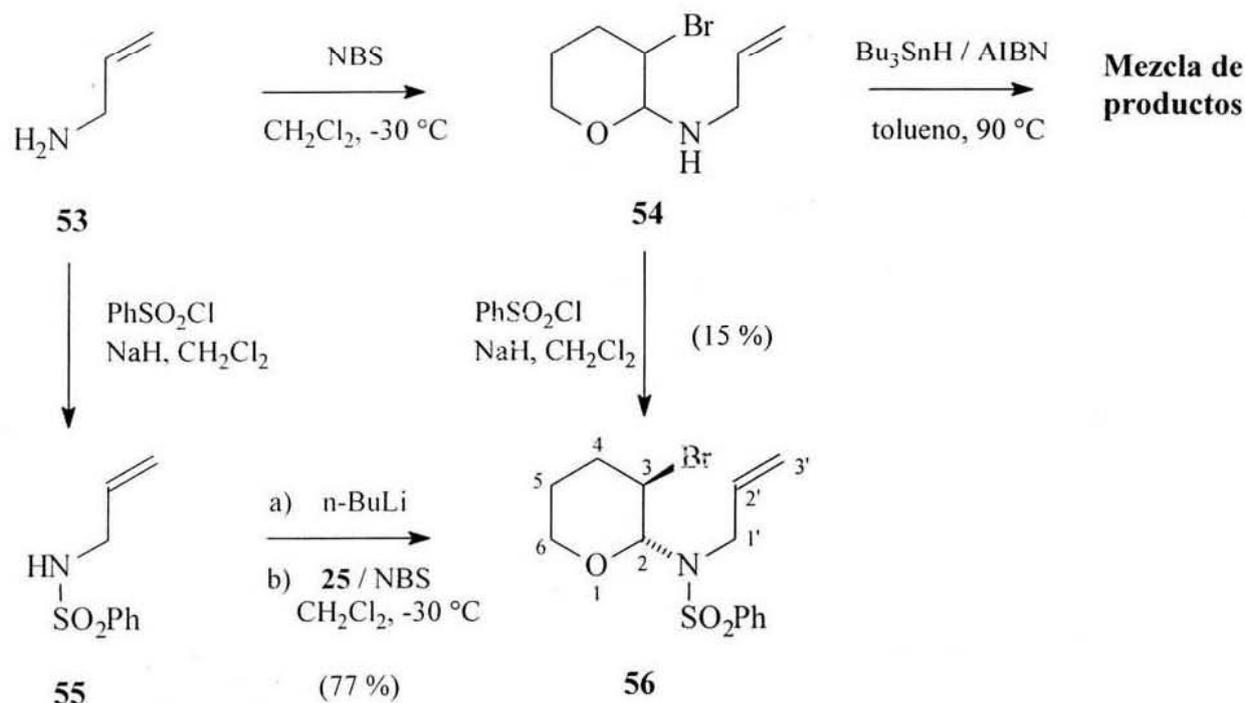
Cuando el producto crudo (**54**) se trató bajo las condiciones reductivas de ciclación ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$  / AIBN) en benceno ó tolueno en atmósfera de argón a  $80\text{-}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la reacción transcurrió con descomposición de la materia prima (**Esquema 16**) obteniéndose una mezcla de compuestos oscura (similar a un polímero), la cual no se identificó. Este resultado se puede atribuir a la gran reactividad del grupo amino libre.

Debido a lo anterior, decidimos proteger el grupo amino con el grupo bencensulfonilo ( $\text{PhSO}_2$ )<sup>34</sup> por similitud a las aminas protegidas utilizadas por Padwa;<sup>19</sup> además de que éste es un grupo protector disponible y se puede remover con relativa facilidad. Así, **54** se trató con NaH en cloruro de metileno a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  y posteriormente con cloruro de bencensulfonilo para obtener la *N-alil-N-(3-bromotetrahidropiran-2-il)bencen-sulfonamida 56*; sin embargo, el rendimiento fue muy bajo (15 %), ruta 1 (**Esquema 16**).

Con el propósito de mejorar el rendimiento, decidimos preparar primero la sulfonamida **55** y luego acoplarla con **25** para obtener el producto deseado **56**, ruta 2 (**Esquema 16**). Así pues, **53** se trató con el cloruro de bencensulfonilo en presencia de NaH (en cloruro de metileno a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) para producir la sulfonamida **55** (77 % de rendimiento) como un aceite viscoso amarillento, la cual posteriormente se trató con *n*-BuLi (a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), seguido de la adición (a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) de **25** y

NBS. La reacción se llevó a cabo con la formación del producto deseado **56** en un mayor rendimiento (70 %).

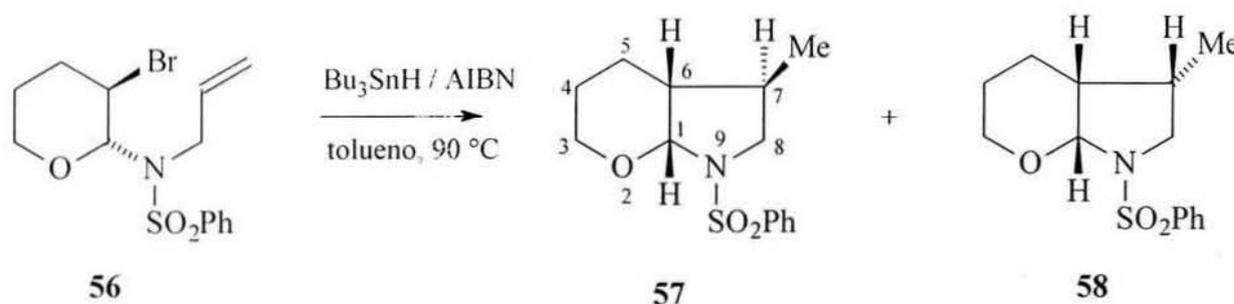
**Esquema 16**



El espectro de IR de **56** muestra absorciones en 1348, 1721 y 3058  $\text{cm}^{-1}$  características del grupo sulfonilo ( $-\text{SO}_2-$ ), doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  y enlace simple  $=\text{C}-\text{H}$ , respectivamente. En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observan tres señales múltiples debidas a los protones aromáticos del grupo bencensulfonilo (7.90 (2H<sub>o</sub>); 7.48 (2H<sub>m</sub>); 7.56 (1H<sub>p</sub>)). El protón HC-2 (anomérico) se observa como un doblete en 5.18 ppm ( $J = 9.6$  Hz) debida al acoplamiento *trans* con HC-3, el cual aparece como parte del multiplete en 3.95-4.03 ppm. Los protones vinílicos del grupo alilo ( $\text{CH}_2\text{CH}_\text{A}=\text{CH}_\text{B}\text{H}_\text{C}$ ) se observan como la parte ABC de un sistema ABCXY (ddt,  $\delta_\text{A} = 5.90$   $J_{\text{AB}} = 17.3$  Hz,  $J_{\text{AC}} = 10.2$  Hz,  $J_{\text{AX}} = 6.5$  Hz; dq,  $\delta_\text{B} = 5.15$   $J_{\text{AB}} = 17.3$  Hz,  $J_{\text{BC}} = 2.9$  Hz,  $J_{\text{BX}} = 1.4$  Hz; dq,  $\delta_\text{C} = 5.05$   $J_{\text{AC}} = 10.2$  Hz,  $J_{\text{BC}} = 2.9$  Hz,  $J_{\text{CX}} = 1.4$  Hz). Los protones del metileno alílico  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  aparecen como la parte XY del sistema ABCXY (dddt,  $\delta_\text{X} = 3.86$   $J_{\text{XY}} = -16.7$  Hz,  $J_{\text{AX}} = 6.5$  Hz,  $J_{\text{BX}} = 1.4$  Hz; dddt,  $\delta_\text{Y} = 3.80$   $J_{\text{XY}} = -16.7$  Hz,  $J_{\text{AY}} = 6.5$  Hz,  $J_{\text{BY}} = 1.4$  Hz).

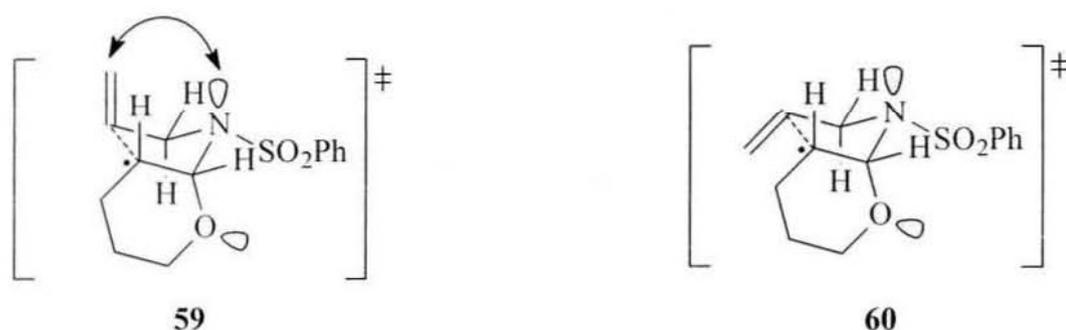
La ciclación reductiva del intermediario **55** con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  / AIBN, usando como disolvente tolueno a  $90\text{ }^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón, dió lugar a la formación de una mezcla 1:3 de los dos diastereómeros **57** y **58** en un 82 % de rendimiento. El análisis cuantitativo de la mezcla se efectuó por RMN  $^1\text{H}$  en base a la diferencia de áreas de integración de los protones HC-1 de ambos diastereómeros que aparecen en 5.17 ppm ( $J = 3.5\text{ Hz}$ ) y 5.16 ppm ( $J = 4.3\text{ Hz}$ ), respectivamente (**Esquema 17**).

**Esquema 17**



La selectividad observada en esta reacción se puede explicar en base a los estado de transición **59** y **60** provenientes del intermediario **55** (**Figura 17**). El estado de transición tipo bote **59** que forma **57** (*exo*) está desfavorecido energéticamente debido a la interacción entre el doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  y el par electrónico libre del nitrógeno, tal interacción no existe en el estado de transición tipo silla **60** que conduce al diastereómero favorecido **58** (*endo*).

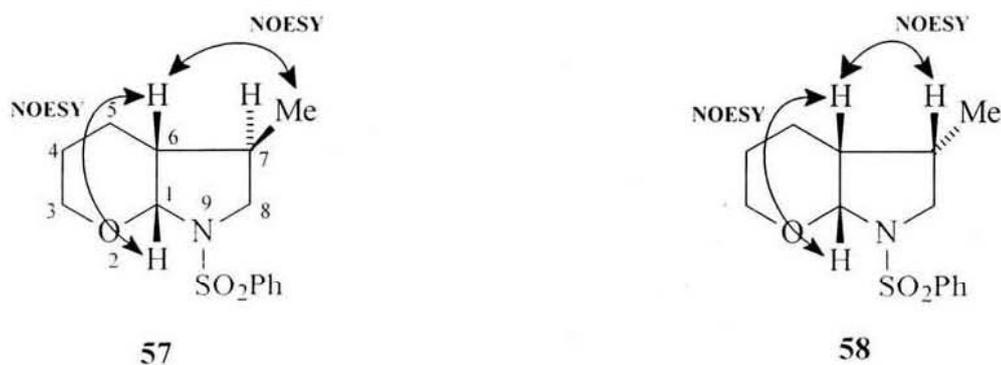
**Figura 17**



Los productos **57** y **58** se separaron por cromatografía en columna y se identificaron como *exo*- y *endo*-*cis*-9-*fenilsulfonil*-7-*metil*-2,9-*aza*oxabicyclo-[4.3.0]nonanos, respectivamente, de la siguiente manera: El espectro de IR muestra bandas de absorción en 1169, 1095, 1029  $\text{cm}^{-1}$  características de los enlaces simples C-O de acetales. Su espectro de masas presenta un pico en  $m/z$  281 correspondiente al ion molecular y que esta acorde con el peso molecular esperado. Además, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **57** muestra, a campo bajo, tres señales de los protones aromáticos del grupo bencensulfonilo en 7.94 (2H<sub>o</sub>); 7.48 (2H<sub>m</sub>) y 7.53 (1H<sub>p</sub>). El protón HC-1 se observa como una señal doble en 5.17 ppm con una  $J = 3.5$  Hz debida al acoplamiento *cis* con el protón HC-6, el cual aparece formando como parte del multiplete en 1.50-1.67 ppm. Los protones metilénicos de C-8 se observan como la parte AB de un sistema ABX (dd,  $\delta_A = 3.47$   $J_{AB} = -9.1$  Hz,  $J_{AX} = 9.0$  Hz; dd,  $\delta_B = 2.94$   $J_{AB} = -9.1$  Hz,  $J_{BX} = 8.5$  Hz). La señal doble (que integra para 3H) que aparece en 0.97 ppm ( $J = 6.4$  Hz) se debe a los protones del grupo metilo.

El espectro NOESY de **57** muestra picos cruzados entre HC-1 / HC-6 y HC-6 con el metilo, lo que indicó que HC-6, HC-1 y el grupo metilo están del mismo lado de la molécula. En base a estos resultados se pudo asumir que el grupo metilo presenta una estereoquímica *exo*. Las interacciones más sobresaliente se muestran en la estructura de este producto (**Figura 18**).

**Figura 18**



Las constantes espectroscópicas de **58** son las siguiente; el espectro de IR muestra bandas de absorción en 1163, 1090, 1035  $\text{cm}^{-1}$  características de los enlaces simples C-O de acetales. Su espectro de masas es similar al del diastereómero **57**.

Por otro lado, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **58** muestra tres señales múltiples debidas a los protones aromáticos del grupo fenóxido en 7.90 ( $2\text{H}_o$ ); 7.48 ( $2\text{H}_m$ ) y 7.55 ( $1\text{H}_p$ ). El protón HC-1 se observa como una señal doble en 5.16 ppm con una  $J = 4.3$  Hz debida a su acoplamiento *cis* con el protón HC-6, el cual aparece como parte del multiplete en 1.92-2.08 ppm. Los protones metilénicos de C-8 se observan como la parte AB de un sistema ABX (dd,  $\delta_A = 3.60$   $J_{AB} = -10.2$  Hz,  $J_{AX} = 7.6$  Hz; dd,  $\delta_B = 3.14$   $J_{AB} = -10.2$  Hz,  $J_{BX} = 9.0$  Hz). La señal doble (que integra para 3H) que aparece en 0.92 ppm ( $J = 6.4$  Hz) se debe a los protones del grupo metilo.

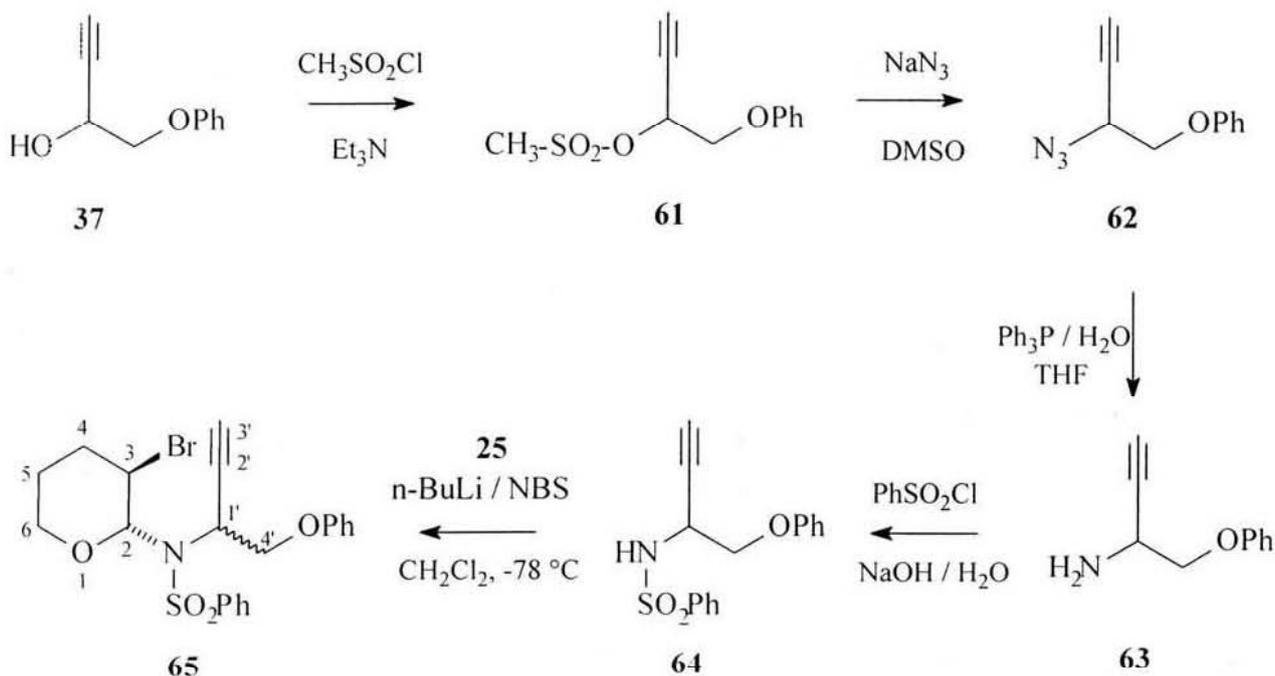
En su espectro NOESY se observan picos cruzados entre HC-1 / HC-6 y HC-6 / HC-7, sugiriendo que HC-1, HC-6 y HC-7 están del mismo lado en la molécula, mientras que el grupo metilo está en el lado opuesto. Estos nos permitió deducir que el grupo metilo presenta una estereoquímica *endo*. Las interacciones más sobresaliente se muestran en la estructura de este producto (**Figura 18**).

- **Preparación y ciclación vía radicales del *N*-bencensulfonil-3-bromo-2-propinilaminotetrahidropirano.**

En base éxito obtenido en la síntesis anterior, decidimos ampliar esta metodología a la posible síntesis de pirrolidinas azaoxa-bicíclicas 7-exometilidénicas. Para este propósito estudiamos el bromoaminoacetal monocíclico derivado del pirano **65** como precursor del radical tipo **VIII** (figura 7, pagina 11).<sup>33</sup>

El intermediario **65** se sintetizó a través de la ruta planteada en el **esquema 18** a partir del alcohol propargílico **37**.

**Esquema 18**



Así, la reacción del *rac*-1-fenoxipropin-1-ol (**37**) con cloruro de mesilo en presencia de una cantidad estequiométrica de trietilamina ( $\text{CH}_3\text{N}$ ) en cloruro de metileno a  $-10^\circ\text{C}$  dió el metansulfonato *rac*-**61** (98 % de rendimiento) como un aceite incoloro, el cual se trató

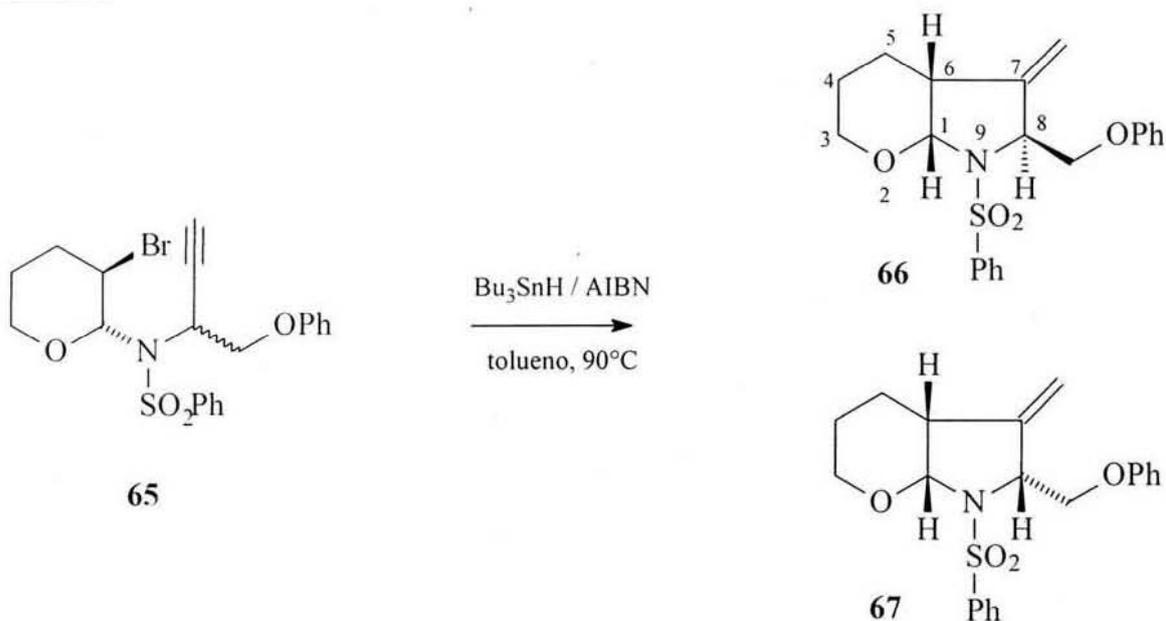
posteriormente con azida de sodio en dimetilsulfóxido (DMSO) a temperatura ambiente durante 12 horas (método descrito por Knouzi y colaboradores)<sup>35</sup> para obtener la azida *rac*-**62** (80 % de rendimiento) como un sólido blanco amorfo. Luego, la reducción de *rac*-**62** con trifenilfosfina en presencia de 1.5 equivalentes de H<sub>2</sub>O, usando como disolvente tetrahidrofurano a 25 °C durante 24 horas, dió la amina *rac*-**63** como un aceite rojizo con un 80 % de rendimiento, la cual se trató con cloruro de bencensulfonilo en una solución acuosa 1N de NaOH para obtener la sulfonamida *rac*-**64** (70 % de rendimiento) como un aceite viscoso rojizo.

La reacción de *rac*-**64** con n-BuLi (en cloruro de metileno a -78 °C) seguido de la adición (a -40 °C) de NBS y **25** proporcionó la mezcla diastereomérica **65** (77 %) en una relación 54:46 determinada en base a la diferencia de intensidades de las señales dobles de los protones acetilénicos de ambos diastereómeros, los cuales aparecen en 2.40 ppm ( $J = 2.3$  Hz) y 2.22 ppm ( $J = 2.5$  Hz), respectivamente (**Esquema 18**). En el espectro de IR de la mezcla se observan bandas de absorción en 2120 y 3285 cm<sup>-1</sup> características de triple enlace C≡C y enlace sencillo ≡C-H, respectivamente. En su espectro de masas presenta dos picos de intensidad semejante en  $m/z$  324 y 326 correspondientes a M<sup>+</sup> y M<sup>+</sup>+2, respectivamente, acordes con el peso molecular de este producto. Por otra parte, en el espectro de RMN <sup>1</sup>H se observan señales duplicadas con desplazamientos químicos semejantes para los protones de ambos diastereómeros, con excepción de los protones acetilénicos mencionados anteriormente. Así, los protones aromáticos del grupo fenóxido aparecen como tres señales múltiples en (6.88, 2H<sub>o</sub>; 7.26, 2H<sub>m</sub>; 6.95, 1H<sub>p</sub>) y del bencensulfonilo que aparecen también como tres señales múltiples en (8.03, 2H<sub>o</sub>; 7.48, 2H<sub>m</sub>; 7.56, 1H<sub>p</sub>), respectivamente. El protón HC-2 (anomérico) se observa como una señal doble en 4.96 ppm con una  $J = 9.6$  Hz debida al acoplamiento *trans* con el protón metínico de C-3, el cual aparece como parte de la absorción múltiple en 4.27-4.38 ppm. La señal doble de doble de doble que aparece en 4.63 ppm ( $J = 8.2, 4.7, 2.3$  Hz) se debe al protón metínico de C-1'. Los protones metilénicos de C-4' dan origen a una señal múltiple en la región de 4.27-4.38 ppm.

Cada diastereómero (S) y (R) (configuración relativa de C-1') que componen a la mezcla **65** reaccionó selectivamente bajo las condiciones reductivas de ciclación (Bu<sub>3</sub>SnH / AIBN) para formar los correspondientes productos bicíclicos **66** y **67** en una proporción 55:45, respectivamente, semejante a aquella de la mezcla **65** (56:44) (**Esquema 19**).

La evaluación cuantitativa se efectuó por RMN  $^1\text{H}$  (espectro de la mezcla) mediante la diferencia de áreas de integración de las señales dobles correspondientes a los protones HC-1 de **66** y **67**, las cuales aparecen en 5.35 ppm ( $J = 3.3$  Hz) y 5.31 ppm ( $J = 4.5$  Hz), respectivamente.

**Esquema 19**



La formación de **66** (*exo*) proviene de la ciclación del estereoisómero (con una configuración relativa (*S*) en C-1') de la mezcla diastereomérica **65** vía el estado de transición **68**; mientras que la formación de **67** (*endo*) proviene del estereoisómero (*R*) a través del estado de transición **69**, respectivamente (**Figura 19**).

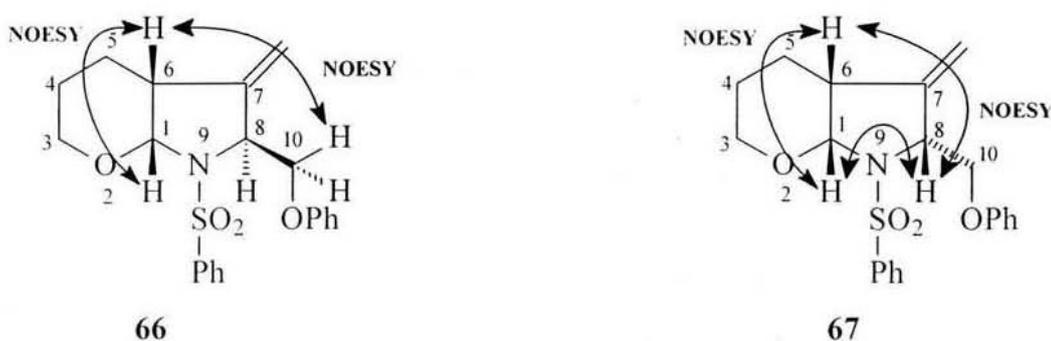
**Figura 19**



Los diastereómeros **66** y **67** se separaron por cromatografía en columna y se identificaron como *exo*- y *endo-cis*-9-fenilsulfonil-8-(1'-fenoxi)metil-7-metiliden-2,9-azaobicyclo[4.3.0]nonanos, respectivamente. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **66** muestra en la región aromática los protones del grupo fenóxido como tres señales múltiples (6.88, 2H<sub>o</sub>; 7.26, 2H<sub>m</sub>; 6.95, 1H<sub>p</sub>) y del grupo bencensulfonilo también como tres señales múltiples (8.03, 2H<sub>o</sub>; 7.48, 2H<sub>m</sub>; 7.56, 1H<sub>p</sub>), respectivamente. El protón HC-1 se observa como una señal doble en 5.35 ppm ( $J = 3.3$  Hz) debida a su acoplamiento *cis* con el protón HC-6, el cual aparece como un multiplete en 2.88-2.92 ppm. Los protones geminales exometilidénicos aparecen como un par de tripletes en 5.21 ppm ( $J = 1.5$  Hz) y 4.99 ppm ( $J = 1.5$  Hz). El protón HC-8 se observa como un multiplete en 4.21-4.23 ppm. Los protones metilénicos de C-10 se observan como la parte AB de un sistema ABX (dd,  $\delta_A = 4.42$   $J_{AB} = -9.3$  Hz,  $J_{AX} = 2.4$  Hz; dd,  $\delta_B = 4.14$   $J_{AB} = -9.3$  Hz,  $J_{BX} = 6.3$  Hz), respectivamente.

Por su parte, el espectro NOESY de este compuesto muestra picos cruzados entre los protones HC-1 / HC-6 y HC-6 / HC-10 axial. No se observa algún pico cruzado entre HC-8 y HC-1 ó HC-6. Esto indicó que los protones HC-1, HC-6 y HC-10 axial están cercanos en el espacio, mientras que el protón HC-8 se encuentra en el lado opuesto. Con base en lo anterior se pudo deducir que el grupo CH<sub>2</sub>OPh presenta una stereoquímica *exo*. Las interacciones más importantes se muestran en la estructura de este producto (**Figura 20**).

**Figura 20**



Por otro lado, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del diastereómero **67** se observan, en la región aromática, tres señales múltiples debidas a los cinco protones del grupo fenóxido como (6.88,  $2\text{H}_o$ ; 7.26,  $2\text{H}_m$ ; 6.95,  $1\text{H}_p$ ), así mismo, se observan también tres señales múltiples correspondientes a los protones aromáticos del grupo bencensulfonilo (8.03,  $2\text{H}_o$ ; 7.48,  $2\text{H}_m$ ; 7.56,  $1\text{H}_p$ ). El protón HC-1 se observa como una señal doble en 5.31 ppm ( $J = 4.5$  Hz) debida a su acoplamiento *cis* con el protón HC-6, el cual aparece como un multiplete en 2.35-2.38 ppm. Los protones geminales exometilidénicos aparecen como un par de tripletes en 5.49 ppm ( $J = 1.5$  Hz) y 5.02 ppm ( $J = 1.5$  Hz). El protón HC-8 se observa como un multiplete en 4.71-4.74 ppm. Los protones metilénicos axial y ecuatorial de C-10 se observan como la parte AB de un sistema ABX (dd,  $\delta_A = 4.32$   $J_{AB} = -9.3$  Hz,  $J_{AX} = 5.1$  Hz; dd,  $\delta_B = 4.02$   $J_{AB} = -9.3$  Hz,  $J_{BX} = 8.1$  Hz).

El espectro NOESY de **67** muestra picos cruzados entre los protones HC-1 / HC-6, HC-6 / HC-8 y HC-1 / HC-8. No se observó algún pico cruzado entre los protones axial y ecuatorial del C-10 y los protones HC-1 ó HC-6, indicando que los protones HC-1, HC-6 y HC-8 están en el mismo lado en la molécula, mientras que el grupo  $\text{CH}_2\text{OPh}$  está en el lado opuesto. Este resultado permitió asumir que el grupo  $\text{CH}_2\text{OPh}$  presenta una estereoquímica *endo*. Las interacciones más importantes se muestran en la estructura de este producto (**Figura 20**).

- **Preparación y ciclación vía radicales libres del 3-cloro-2-aliltio-tetrahidropirano.**

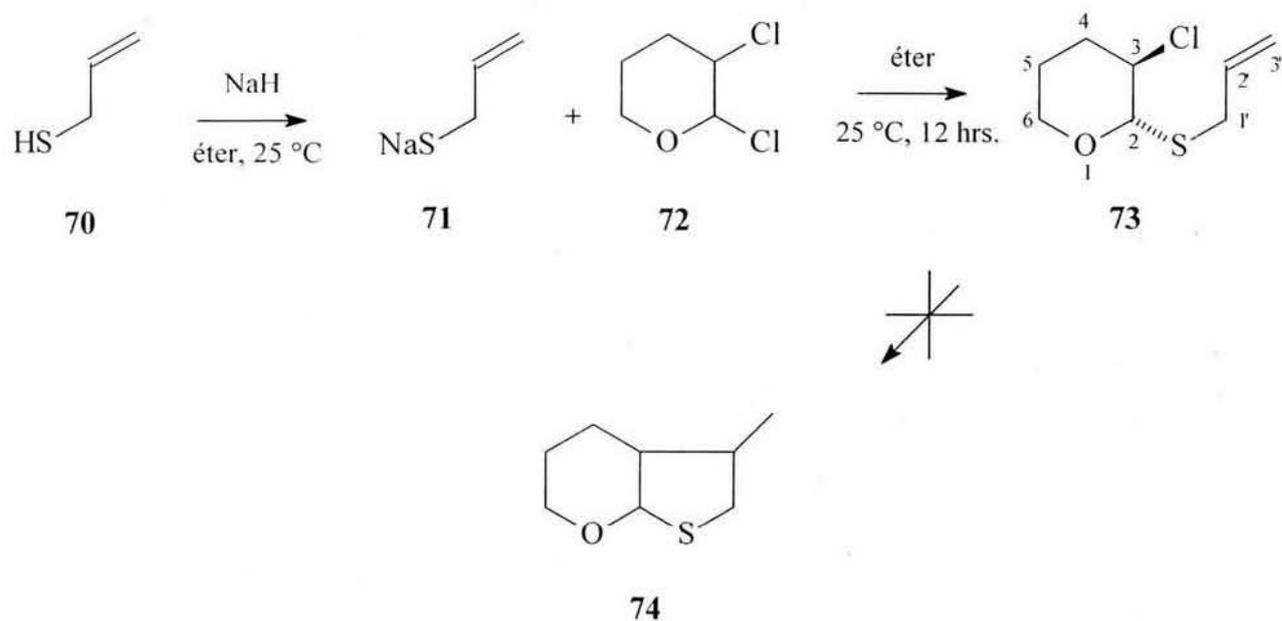
Por analogía a la preparación del tetrahydrofurano bicíclico **28** (página 9) mediante la ciclación vía radicales del acetal **27**,<sup>17,22</sup> en la parte final de este trabajo estudiamos la aplicación de esta metodología a la posible síntesis del tetrahidrotiofeno bicíclico *cis* fusionado **74**. El precursor del radical tipo **IX** (figura 8, pagina 11) fue el clorotioacetal **73**, debido a que el correspondiente derivado bromado no pudo sintetizarse.

Así, el precursor **73** se preparó a través de la ruta sintética planteada en el **esquema 20**.

Por una parte, se preparó el alilsulfuro de sodio **70** mediante la reacción del alilmercaptano (**70**) con 1 eq. de sodio metálico (Na) y por la otra, el 2,3-diclorotetrahidropirano **71** (preparado por el método de Crombie a partir de dihidropirano (**25**)).<sup>31</sup> Posteriormente, **71** y **72** se hicieron reaccionar en éter etílico a 25 °C durante 12 horas para dar el *trans*-2-aliltio-3-clorotetrahidropirano **73** como producto principal en un 90 % de rendimiento.

Las constantes espectroscópicas de **73** son las siguientes; en su espectro de IR muestra una banda aguda débil en 3078 cm<sup>-1</sup> característica del doble enlace C=C. Su espectro de masas muestra dos picos con intensidades 3:1 que difieren en dos unidades de masa *m/z* 192 y 194 correspondientes al ion molecular (M<sup>+</sup>) y M<sup>+</sup>+2 debido a la contribución isotópica del cloro y está acorde con el peso molecular de este producto. En su espectro de RMN <sup>1</sup>H, el protón anomérico HC-2 se observa como una señal doble en 4.89 ppm con una J = 3.8 Hz debida a su acoplamiento con el protón HC-3, el cual aparece como parte del multiplete en 4.09-4.14 ppm. Los protones vinílicos del grupo alilo (CH<sub>2</sub>CH<sub>A</sub>=CH<sub>B</sub>H<sub>C</sub>) se observan como la parte ABC de un sistema ABCXY (dddd, δ<sub>A</sub> = 5.82 J<sub>AB</sub> = 18.5 Hz, J<sub>AC</sub> = 9.1 Hz, J<sub>AX</sub> = 8.5 Hz, J<sub>AY</sub> = 5.8 Hz; dq, δ<sub>B</sub> = 5.17 J<sub>AB</sub> = 18.5 Hz, J<sub>BC</sub> = 1.7 Hz, J<sub>BX</sub> = 0.9 Hz; dq, δ<sub>C</sub> = 5.13 J<sub>AC</sub> = 9.1 Hz, J<sub>BC</sub> = 1.7 Hz, J<sub>CX</sub> = 0.9 Hz). Los protones del metileno alílico CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> aparecen como la parte XY del sistema ABCXY (ddt, δ<sub>X</sub> = 3.31 J<sub>XY</sub> = -13.7 Hz, J<sub>AX</sub> = 5.8 Hz, J<sub>BX</sub> = 0.9 Hz; ddt, δ<sub>Y</sub> = 3.18 J<sub>XY</sub> = -13.7 Hz, J<sub>AY</sub> = 8.5 Hz, J<sub>BY</sub> = 0.9 Hz).

**Esquema 20**



Cuando se intentó la ciclación reductiva de **73** ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$  / AIBN) en tolueno a una concentración de 0.2 ó 0.02 M a 90 °C, ésta se llevó a cabo con descomposición del tioacetal **73**, obteniéndose una mezcla compleja de compuestos (**Esquema 20**). Este mismo resultado desfavorable se observó cuando intentamos la fotólisis de **73** con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  / AIBN en benceno a una concentración 0.02 M a reflujo.

Cabe mencionar que en los intentos realizados sólo se aisló un poco (15-25 %) del disulfuro de alilo ( $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SSCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

La descomposición de **73** y la formación del disulfuro de alilo se pueden explicar considerando la susceptibilidad del azufre para formar radicales libres;<sup>12</sup> es decir que puede estar compitiendo con el cloro en la etapa de propagación de los radicales libres, ocasionando que se sucedan otro tipo de reacciones no previstas; tal como, la combinación de dos radicales  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{S}\cdot$  para formar el disulfuro de alilo.

Debido a los resultados complejos obtenidos en esta reacción, decidimos detener su estudio y, de esta forma, concluir este trabajo.

## CONCLUSIONES

Los objetivos planteados en este trabajo se cumplieron satisfactoriamente y los resultados obtenidos serán útiles para ampliar el conocimiento de la química de los compuestos heterocíclicos.

En la primera parte, quedó demostrado que los compuestos heterocíclicos dioxabicyclo[4.3.0]nonanos 7-exometilidénicos *cis* fusionados **40**, **41**, **42** y **43** pueden sintetizarse de una forma convergente mediante la ciclación *vía* radicales libres generados a partir de los bromoacetales monocíclicos **33**, **35**, **36** y **38**, los cuales pueden prepararse fácilmente por el acoplamiento directo de los alcoholes propargílicos sustituidos **32**, **34** y **37** con el 3,4-dihidropirano **25** en presencia de NBS.

De igual manera, los diastereómeros azaoxa bicyclo[4.3.0]nonanos *cis* fusionados **57** y **58** pueden sintetizarse a través de esta metodología a partir del bromoaminoacetal monocíclico **56**; mientras que los diastereómeros azaoxa bicyclo[4.3.0]nonanos *cis* fusionados 7-exometilidénicos **66** y **67** pueden prepararse mediante la ciclización *vía* radicales generados a partir de los bromoaminoacetales diastereoméricos monocíclico **65**.

Mediante la misma metodología, los diastereómeros dioxatriciclo[4.1.4]tridecanos **47** (*cis-transoide-cis*) y **48** (*cis-cisoide-cis*) pueden sintetizarse a partir de los bromoacetales diastereoméricos bicíclicos **46**. El producto cinético **48** presenta una equilibración conformacional hacia la conformación *cis-transoide-cis* de **47**, catalizada en medio ácido.

Así mismo, el compuesto dioxabicyclo[4.3.0]nonano *espirocíclico* **51** puede sintetizarse como único producto a partir de los cloroacetales diastereoméricos bicíclicos **50**.

En la última parte de este trabajo, se logró sintetizar el intermediario monocíclico *trans*-3-cloro-2-allyltetrahidropirano **73**; sin embargo, la reacción de ciclación *vía* radicales libres para formar el correspondiente compuesto bicíclico no tuvo éxito, observándose descomposición de las materias primas.

## **PARTE EXPERIMENTAL**

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR Nicolet Magna 750 en película. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JEOL JMS-AX505HA por impacto electrónico de alta resolución a 70 eV. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron en espectrómetros: Varian Unity, Varian VXR, los cuales operan a una frecuencia de 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$  utilizando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) y como disolvente cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm). Los símbolos empleados en la descripción de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  representan lo siguiente: **s** = señal simple, **d** = señal doble, **t** = señal triple, **q** = señal cuadruple o cuarteto, **m** = señal múltiple o multiplete. Los experimentos COSY, NOESY y NOE diferencial fueron realizados en un espectrofotómetro Varian Unity y Varian, los cuales operan a 300 y 500 MHz, respectivamente.

Los matraces, barras de agitación y jeringas se secaron en la estufa a 150 °C durante un tiempo mínimo de 2 horas. El cloruro de metileno ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) se secó con pentóxido de fósforo durante 12 horas en atmósfera de argón destilándose antes de su uso.<sup>36</sup> El benceno y tolueno se secaron con sodio metálico en atmósfera de argón empleando benzofenona como indicador y destilándose antes de su uso. El 2,3-dihidropirano se destiló fraccionadamente antes de su uso.<sup>37</sup> Los alcoholes propargílicos utilizados se tuvieron en existencia en el laboratorio y se purificaron antes de su uso. La N-bromosuccinimida (NBS) se recristalizó de agua hirviendo y se secó al alto vacío antes de su uso. La N-clorosuccinimida (NCS) se utilizó tal cual se recibió del proveedor (Aldrich). El n-butillitio se tituló con ácido bifenilacético antes de su uso. Todas las reacciones se realizaron en condiciones anhidras y atmósfera inerte (con una pequeña presión estática positiva de argón).<sup>36</sup> El enfriamiento externo se proporcionó mediante un baño frigorífico de hielo seco-acetona. El calentamiento externo se proporcionó con mantillas de calentamiento.

Los rendimientos reportados se refieren a productos purificados por cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 (MN Kieselgel 60, malla 230-400 ASTM)<sup>23</sup> y mezclas de hexano-acetato de etilo como eluyente.

**Preparación de bromoacetales. (Procedimiento General).**

Una solución de (60 mmol) del correspondiente alcohol propargílico disuelto en 120 mL de cloruro de metileno anhidro se enfrió a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; en seguida se le adicionaron 13.8 g (78 mmol) de NBS y se gotearon lentamente 6.5 g (78 mmol) de 3,4-dihidropirano **25**. La reacción se agitó, a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , el tiempo necesario hasta que los reactivos reaccionaron completamente (2-3 horas), monitoreado por cromatografía en capa fina. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se trató con 60 mL de agua destilada. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, sin calentamiento. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 70-230) utilizando como mezcla eluyente hexano-Acetato de etilo 90:10. De esta manera se obtuvieron los siguientes compuestos:

**Trans-3-bromo-2-(prop-2-iniloxi)tetrahidropirano (31)**. A partir de 3.36 g del del 2-propin-1-ol (**30**), se obtuvieron 10.9 g (98%) de este compuesto como un aceite incoloro; cuyas constantes espectroscópicas son:

IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 3290, 2952, 2860, 1439, 1205, 1133, 1071, 1032, 951, 871, 730  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47-1.57 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ax-5}}$ ), 1.90-2.05 (2H, m,  $\text{H}_{\text{ec-5}}$  y  $\text{H}_{\text{ax-4}}$ ), 2.35-2.43 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec-4}}$ ), 2.46 (1H, t,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.61 (1H, dt,  $J = -11.7, 5.4\text{ Hz}$   $\text{H}_{\text{ec-6}}$ ), 3.89 (1H, ddd,  $J = -11.7, 8.7, 3.0\text{ Hz}$   $\text{H}_{\text{ax-6}}$ ), 4.02 (1H, td,  $J = 6.0, 3.6\text{ Hz}$   $\text{H-3}$ ), 4.29 (1H, dd,  $J = -15.9$  y  $2.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CHC}\equiv\text{C}$ ), 4.32 (1H, dd,  $J = -15.9$  y  $2.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CHC}\equiv\text{C}$ ), 4.85 (1H, d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ ,  $\text{H-2}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.61, 29.35, 48.52, 54.64, 62.25, 74.76, 78.84 98.99.

EM  $m/z$ : 218  $\text{M}^-$ , 220 ( $\text{M}^+ + 2$ ); PM calculado ( $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br}$ ) = 219.07 g/mol.

7'-(3-bromotetrahidropiran-2-il)hept-5'-inoato de metilo (33). A partir 9.36 g del 7-hidroxi-5-heptinoato de metilo (**32**), se obtuvieron 15.7 g (82% de rendimiento) de este compuesto como un aceite incoloro viscoso; cuyas constantes espectroscópicas son:

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 2951, 2227, 1737, 1437, 1204, 1134, 1070, 1024, 870  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47-1.57 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec-5}}$ ), 1.84 (2H, quinteto,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 1.91-2.0 (2H, m,  $\text{H}_{\text{ax-5}}$  y  $\text{H}_{\text{ax-4}}$ ), 2.31 (2H, tt,  $J = 6.0, 2.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.37-2.42 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec-4}}$ ), 2.45 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.60 (1H, dt,  $J = -11.7, 5.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{ec-6}}$ ), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (1H, ddd,  $J = -11.7, 8.4, 3.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{ax-6}}$ ), 4.02 (1H, td,  $J = 6.0, 3.9$  Hz,  $\text{H-3}$ ), 4.24 (1H, dt,  $J = -15.3, 2.1$  Hz,  $\text{CHC}\equiv\text{C}$ ), 4.31 (1H, dt,  $J = -15.3$  y  $2.4$  Hz,  $\text{CHC}\equiv\text{C}$ ), 4.83 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz,  $\text{H-2}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.18, 22.67, 23.60, 29.42, 32.71, 48.79, 51.50, 55.21, 62.17, 75.90, 86.05, 98.79, 173.44.

EM  $m/z$ : 319  $\text{M}^+$ , 321 ( $\text{M}^++2$ ); PM calculado ( $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{Br}$ ) = 319.19 g/mol.

3-bromo-2-(1'-metilprop-2'-inilo)tetrahidropirano (35) y (36). A partir 4.2 g del *rac*-3-butin-2-ol (**34**) racémico, se obtuvieron 11.1 g (83 %) del producto racémico como un aceite incoloro, el cual contiene los diastereómeros **35** y **36**. Los compuestos se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetona 98:2. Los compuestos obtenidos muestran las siguientes constantes espectroscópicas:

#### Isomero 35

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3285, 2947, 2849, 2112, 1435, 1201, 1126, 1067, 996, 867  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.51-1.60 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec-5}}$ ), 1.87-2.0 (2H, m,  $\text{H}_{\text{ax-5}}$  y  $\text{H}_{\text{ax-4}}$ ), 2.37-2.43 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec-4}}$ ), 2.44 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.61 (1H, dt,  $J = -11.5, 5.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{ec-6}}$ ), 3.89 (1H, ddd,  $J = -11.7, 8.2, 3.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{ax-6}}$ ), 4.00 (1H, dt,  $J = 5.9, 3.9$  Hz,  $\text{H-3}$ ), 4.54 (1H, dq,  $J = 6.6, 2.3$  Hz,  $\text{H-1'}$ ), 4.97 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz,  $\text{H-2}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.74, 23.07, 29.94, 49.34, 62.83, 63.96, 72.72, 83.71, 100.01.

EM  $m/z$ : 232  $\text{M}^+$ , 234 ( $\text{M}^++2$ ); PM calculado ( $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Br}$ ) = 233.10 g/mol.

**Isomero 36**

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3285, 29.47, 2849, 2112, 1435, 1201, 1126, 1067, 996, 867  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, **CH<sub>3</sub>**), 1.51-1.57 (1H, m, **H<sub>ec</sub>-5**), 1.9-2.04 (2H, m, **H<sub>ax</sub>-5** y **H<sub>ax</sub>-4**), 2.34-2.43 (1H, m, **H<sub>ec</sub>-4**), 2.47 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, **C $\equiv$ CH**), 3.60 (1H, dt,  $J = -11.5, 5.2$  Hz, **H<sub>ec</sub>-6**), 4.03 (1H, ddd,  $J = -11.5, 8.2, 3.3$  Hz, **H<sub>ax</sub>-6**), 3.97-4.02 (1H, m, **H-3**), 4.49 (1H, dq,  $J = 6.6, 2.3$  Hz, **H-1'**), 4.76 (1H, d,  $J = 4.3$  Hz, **H-2**).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.88, 22.85, 29.54, 48.89, 61.57, 62.32, 73.43, 82.71, 97.98.

EM  $m/z$ : 232  $\text{M}^+$ , 234 ( $\text{M}^+ + 2$ ); PM calculado ( $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Br}$ ) = 233.10 g/mol.

**3-bromo-2-((1'-fenoxi)metilprop-2'-iniloxi)tetrahidropirano (38)**. A partir de 9.72 g del *rac*-1-fenoxi-but-3-in-2-ol (**37**), se obtuvieron 13.6 g ( 70 %) de este producto como un aceite incoloro, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetona 95:5. Las constantes espectroscópicas de este producto son:

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3287, 2951, 2120, 1599, 1495, 1245, 1054, 995, 755  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39-1.49 (1H, m, **H<sub>ec</sub>-5**), 1.88-2.12 (1H, m, **H<sub>ax</sub>-5** y **H<sub>ax</sub>-4**), 2.27-2.38 (1H, m, **H<sub>ec</sub>-4**), 2.55 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, **C $\equiv$ CH**), 3.62 (1H, dt,  $J = -11.4, 4.2$  Hz, **H<sub>ec</sub>-6**), 4.02 (1H, dt,  $J = -11.4, 3.5$  Hz, **H<sub>ax</sub>-6**), 4.01-4.09 (1H, m, **H-3**), 4.18 (1H, dd,  $J = -10.3, 4.5$  Hz, **H-4'**), 4.20 (1H, dd,  $J = -10.3, 7.5$  Hz, **H-4'**), 4.76 (1H, ddd,  $J = 7.5, 4.5, 2.4$  Hz, **H-1'**), 5.00 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz, **H-2**), **OArH** (6.90, 2**H<sub>o</sub>**; 7.28, 2**H<sub>m</sub>**; 6.99, 1**H<sub>p</sub>**).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.63, 28.23, 48.59, 61.44, 64.47, 69.82, 75.53, 78.78, 97.17, 114.83, 121.28, 129.46, 158.38.

EM  $m/z$ : 324  $\text{M}^+$ , 326 ( $\text{M}^+ + 2$ ); PM calculado ( $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Br}$ ) = 325.20 g/mol.

**Ciclación reductiva vía radicales libres (procedimiento general).**

El correspondiente bromoacetal (5 mmol) disuelto en 30 mL de tolueno anhidro (desoxigenado) bajo atmósfera de argón se le adicionaron 30 mg de AIBN. La mezcla se calentó a 85 °C; a continuación se gotearon lentamente 1.7 g (6 mmol) de hidruro de tributilestaño. La mezcla se agitó, a 85 °C, el tiempo necesario hasta que el precursor reaccionó completamente (3-4 horas) siguiendo el progreso de la reacción por cromatografía en capa fina. El tolueno se evaporó a presión reducida, los compuestos de estaño se separaron mediante una percolación con gel de sílice (malla 70-230) utilizando como eluyente hexano. Posteriormente, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo 98:2. De esta manera se prepararon los siguientes compuestos:

**cis-7-metiliden-2,9-dioxabicyclo[4.3.0]nonano (39)**. A partir de 1.1 g del intermediario **31**, se obtuvieron 0.61 g (83% de rendimiento) de este compuesto como un aceite incoloro, cuyas constantes espectroscópicas son:

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3083, 2939, 2873, 1670, 1454, 1207, 1145, 1075, 1036, 967, 890  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26-1.35 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-4}$ ), 1.56-1.71 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}$ ), 1.84-1.96 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-5}$ ), 2.0-2.07 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-5}$ ), 2.62-2.7 (1H, m,  $\text{H}\text{-6}$ ), 3.44 (1H, td,  $J = -11.7, 2.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$ ), 3.87 (1H, dt,  $J = -11.7, 4.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-3}$ ), 4.49 (1H, dq,  $J = -13.2, 2.4$  Hz,  $\text{CHC}=\text{C}$ ), 4.59 (1H, dq,  $J = -13.2, 2.4$  Hz,  $\text{CHC}=\text{C}$ ), 4.97 (1H, q,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 5.06 (1H, qm,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 5.15 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz,  $\text{H}\text{-1}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.40, 22.40, 42.20, 64.40, 70.90, 101.50, 103.80, 146.90.

EM  $m/z$ : 140  $\text{M}^+$ ; PM calculado ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ ) = 140.18 g/mol.

**(Z)-cis-5'-(2,9-dioxabicyclo[4.3.0]nonan-7-iliden)pentanoato de metilo (40)**. A partir de 1.6 g del intermediario **33**, se obtuvieron 0.77 g (85 % de rendimiento) de este compuesto como un aceite incoloro viscoso; cuyas constantes espectroscópicas son:

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 2947, 2867, 1737, 1438, 1247, 1205, 1149, 1024  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46-1.59 (3H, m, **H<sub>ec</sub>-5**, **H<sub>ax</sub>-5** y **H<sub>ax</sub>-4**), 1.70 (2H, quinteto,  $J = 7.3$  Hz, **CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>**), 1.79-1.85 (1H, m, **H<sub>ec</sub>-4**), 2.09 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz, **CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>**), 2.32 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz, **CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 2.59-2.69 (1H, m, **H-6**), 3.67 (3H, s, **OCH<sub>3</sub>** sobrepuesta con **H<sub>ax</sub>-3**), 3.67 (1H, dt,  $J = -11.1, 3.2$  Hz, **H<sub>ec</sub>-3**), 3.84 (1H, td,  $J = -11.1, 4.1$  Hz, **H<sub>ax</sub>-3**), 4.22 (1H, dq,  $J = -12.3, 1.1$  Hz, **H<sub>ax</sub>-8**), 4.53 (1H, dm,  $J = -12.3, 1.77$  Hz, **H<sub>ec</sub>-8**), 5.14-5.21 (1H, m, **H-5'** sobrepuesta con **H-1**), 5.18 (1H, d,  $J = 4.3$  Hz, **H-1** sobrepuesta con **H-5'**).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.59, 24.19, 24.87, 28.26, 33.30, 37.36, 61.91, 68.23, 100.78, 119.81, 140.83, 173.83.

EM  $m/z$ : 240  $\text{M}^+$ ; PM calculado ( $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ) = 240.29 g/mol.

**Cis-exo-metil-7-metiliden-2,9- dioxabicyclo[4.3.0]nonano (41)**. A partir de 1.1 g del intermediario **35** y después de eluir el producto con una mezcla de hexano-acetona 98:2, se obtuvieron 0.68 g (90 % de rendimiento) de este compuesto como un aceite incoloro viscoso; cuyas constantes espectroscópicas son:

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3076, 2931, 2891, 1667, 1453, 1369, 1120, 1077, 1034, 964, 902  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24-1.32 (1H, m, **H<sub>ec</sub>-4**), 1.34 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, **CH<sub>3</sub>**), 1.54-1.69 (1H, m, **H<sub>ax</sub>-4**), 1.83-1.95 (1H, m, **H<sub>ax</sub>-5**), 1.97-2.05 (1H, m, **H<sub>ec</sub>-5**), 2.67-2.75 (1H, m, **H-6**), 3.41 (1H, td,  $J = -11.7, 2.3$  Hz, **H<sub>ax</sub>-3**), 3.85 (1H, dq,  $J = -11.7, 2.0$  Hz, **H<sub>ec</sub>-3**), 4.77 (1H, qt,  $J = 6.5, 2.5$  Hz, **H-8**), 4.94 (1H, t,  $J = 2.5$  Hz, **C=CH**), 4.98 (1H, t,  $J = 2.5$  Hz, **C=CH**), 5.14 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz, **H-1**).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.24, 21.61, 22.62, 42.01, 64.58, 77.65, 100.75, 103.85, 152.09.

EM  $m/z$ : 153  $\text{M}^+$ ; PM calculado ( $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ ) = 154.2 g/mol.

*Cis-endo-metil-7-metiliden-2,9- dioxabicyclo[4.3.0]nonano (42)*. A partir de 1.1 g del estereoisómero **36** y después de eluir el producto con una mezcla de hexano-acetona 98:2, se obtuvieron 0.65 g (90 % de rendimiento) de este compuesto como un aceite incoloro viscoso; cuyas constantes espectroscópicas son:

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3079, 2933, 2887, 1668, 1453, 1369, 1119, 1076, 1037, 982, 900  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28-1.35 (1H, m, **H<sub>ec</sub>-4**), 1.42 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, **CH<sub>3</sub>**), 1.53-1.68 (1H, m, **H<sub>ax</sub>-4**), 1.83-2.01 (2H, m, **H<sub>ax</sub>-5** y **H<sub>ec</sub>-5**), 2.70-2.72 (1H, m, **H-6**), 3.42 (1H, td,  $J = -11.5, 2.0$  Hz, **H<sub>ax</sub>-3**), 3.84 (1H, dm,  $J = -11.5, 2.3$  Hz, **H<sub>ec</sub>-3**), 4.64 (1H, qt,  $J = 6.6, 2.5$  Hz, **H-8**), 4.94 (1H, t,  $J = 2.5$  Hz, **C=CH**), 4.98 (1H, t,  $J = 2.5$  Hz, **C=CH**), 5.09 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz, **H-1**).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.58, 22.06, 22.39, 42.70, 64.21, 77.69, 100.48, 103.86, 103.91, 151.89.

EM  $m/z$ : 153  $\text{M}^+$ ; PM calculado ( $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ ) = 154.2 g/mol.

*Cis-exo-7-(1'-fenoxi)metil-8-metil-2,9-dioxabicyclo[4.3.0]nonano (43)*. A partir de 1.6 g del estereoisómero **38**, se obtuvieron 0.95 g (80 % de rendimiento) de este compuesto como un aceite viscoso incoloro; cuyas constantes espectroscópicas son:

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3070, 2927, 1599, 1495, 1453, 1297, 1245, 1119, 1076, 1036, 980  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.35 (1H, m, **H<sub>ec</sub>-4**), 1.58-1.73 (1H, m, **H<sub>ax</sub>-4**), 1.87-1.98 (1H, m, **H<sub>ax</sub>-5**), 2.02-2.10 (1H, m, **H<sub>ec</sub>-5**), 2.76-2.81 (1H, m, **H-6**), 3.44 (1H, td,  $J = -11.7$  Hz, 2.3 Hz **H<sub>ax</sub>-3**), 3.88 (1H, dm,  $J = -11.7$  Hz, 2.0 Hz **H<sub>ec</sub>-3**), 4.07 (1H, dd,  $J = -9.5, 5.0$  Hz, **CHOAr**), 4.10 (1H, dd,  $J = -9.5, 3.5$  Hz, **CHOAr**), 4.96-5.08 (1H, m, **H-8**), 5.08 (1H, t,  $J = 2.3$  Hz, **C=CH**), 5.22 (1H, t,  $J = 2.3$  Hz, **C=CH**), 5.23 (1H, d,  $J_{1,6} = 3.5$  Hz, **H-1**), **OArH** (6.91, 2H<sub>o</sub>; 7.26, 2H<sub>m</sub>, 6.94, 1H<sub>p</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.07, 22.19, 42.41, 64.55, 70.60, 79.79, 101.26, 105.93, 114.66, 120.89, 129.34, 147.31, 158.75.

EM  $m/z$ : 246  $\text{M}^+$ ; PM calculado ( $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ ) = 246.3 g/mol.

**3-bromo-2-(2'-ciclohexeniloxi)tetrahidropiranos (46)**. Siguiendo el procedimiento general para la preparación de bromoacetales, y a partir de 5.8 g del *rac*-2-ciclohexen-1-ol (**45**) se aislaron 14.2 g ( 90 % de rendimiento) del producto **46** (mezcla racémica) como un aceite denso incoloro. Los isómeros no pudieron ser separados por cromatografía en columna ni en placa preparativa. Las constantes espectroscópicas de la mezcla son las siguientes:

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3027, 2937, 2864, 1650, 1436, 1144, 1125, 1084, 1072 1022, 947, 727  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48-2.47 (20H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.92-4.01 (4H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 4.70 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz, **H-2**), 4.75 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz, **H-2** ), 5.73-5.82 (2H, m), 5.85-5.92 (2H,m).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.27, 23.90, 25.05, 29.91, 30.77, 51.00, 70.60, 71.88, 99.78, 127.90, 131.61.

EM  $m/z$ : 261  $\text{M}^+$ , 263 ( $\text{M}^++2$ ); PM calculado ( $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Br}$ ) = 261.15 g/mol.

**2,13-dioxatriciclo[4.1.4]tridecanos (47) y (48)**. Siguiendo el procedimiento general de la ciclación reductiva, a partir de 1.3 g (5 mmol) del producto **46** se obtuvieron 0.82 g (92% de rendimiento) de un aceite incoloro viscoso que corresponde a la mezcla de los productos **47** y **48** (proporción 38:42), respectivamente. La mezcla no pudo ser separada por cromatografía en columna ni en placa preparativa. Las constantes espectroscópicas de la mezcla son:

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 2930, 2858, 1450, 1127, 1096, 1075, 1056, 987, 901  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : Diastereómero minoritario **47** (38%) 0.90-2.16 (m, 14H), 1.55-1.60 (1H, m, **H-6**), 3.38-3.46 (1H, m, **H<sub>ax</sub>-3**), 1.81 (1H, quinteto,  $J = 6.6$  Hz, **H-7**), 3.63-3.71 (1H, m, **H<sub>ec</sub>-3**), 4.28 (1H, cuarteto ensanchado,  $J = 6.6$  Hz, **H-12**), 5.26 (1H, d,  $J = 4.2$  Hz, **H-1**). Diastereómero mayoritario **48** (62%) 0.90-2.16 (m, 14H), 1.60-1.65 (1H, m, **H-6**), 1.51 (1H, quinteto,  $J = 3.6$  Hz, **H-7**), 3.26-3.34 (1H, m, **H<sub>ax</sub>-3**), 3.68-3.75 (2H, m, **H<sub>ec</sub>-3**), 3.82 (1H, cuarteto ensanchado,  $J = 3.6$  Hz, **H-12**), 4.96 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz, **H-1**).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.28, 21.20, 22.62, 24.22, 24.86, 28.34, 40.21, 41.10, 63.46, 78.01, 101.85.

EM  $m/z$ : 182  $\text{M}^+$ ; PM calculado ( $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ ) = 182.26 g/mol.

*cis y trans-3-cloro-2-mirtenoxitetrahidropiranos (50)*. A una solución de 9.1 g (60 mmol) de (15)-(-)-mirtenol (**49**) en 120 mL de cloruro de metileno a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se adicionaron 8.0 g (78 mmol) de NCS y 6.5 g (78 mmol) de 3,4-dihidropirano (**25**). La reacción se completó después de 3 horas, determinado por cromatografía en capa fina. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se trató con 60 mL de agua destilada. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener 9.3 g (58 % de rendimiento) del producto; el cual contiene los estereoisómeros *cis/trans* en una relación 1:1 (determinado por RMN  $^1\text{H}$ ). La mezcla no pudo ser separada por cromatografía en columna ni en placa preparativa. Las constantes espectroscópicas de la mezcla son las siguientes:

IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 2952, 2868, 1725, 1460, 1272, 1126, 1071, 1020, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.28 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 1.18-2.45 (20H, m), 3.50-3.61 (2H, m), 3.74-4.12 (8H, m), 4.54 (1H, d,  $J = 4.1\text{ Hz}$ , **H-2**), 4.58 (1H, d,  $J = 3.8\text{ Hz}$ , **H-2**), 5.19-5.58 (2H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.68, 22.30, 23.53, 23.62, 25.42, 27.59, 28.65, 38.61, 40.17, 42.44, 49.62, 49.73, 60.79, 77.22, 101.24.

EM  $m/z$ : 269  $\text{M}^+$ , 271 ( $\text{M}^+ + 2$ ); PM calculado ( $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Cl}$ ) = 270.79 g/mol.

*espiro-(apopinano)-2'-7-(2,9- dioxabicyclo[4.3.0]nonano) (51)*. Siguiendo el método general para la ciclación reductiva; a partir de 1.6 g (5 mmol) del intermediario **50**, se obtuvieron 0.94 g (80 % de rendimiento) del producto como un sólido blanco amorfo con un punto de fusión de  $58\text{ }^{\circ}\text{C}$  (no corregido); cuyas constantes espectroscópicas son las siguientes:

IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 2947, 2872, 1521, 1467, 1138, 1047, 1015, 915  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.1 (1H, d,  $J = 10.2\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-7}'$ ), 1.20 (1H, d,  $J = 10.2\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-7}'$ ), 1.22 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.35-2.28 (10H, m), 2.17-2.28 (1H, m, **H-5'**), 3.59 (1H, dt,  $J = -11.0, 4.1\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-3}$ ), 3.69 (1H, td,  $J = -11.0, 3.2\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$ ), 3.75 (1H, d,  $J = -8.1\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-8}$ ), 3.99 (1H, d,  $J = -8.1\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-8}$ ), 5.29 (1H, d,  $J = 3.8\text{ Hz}$ , **H-1**).

EM  $m/z$ : 236  $\text{M}^+$ ; PM calculado ( $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ ) = 236.35 g/mol.

**N-alilbencensulfonamida (55)**. A una solución de 2.85 g (50 mmol) de alilamina (**53**) en 50 mL de cloruro de metileno, se adicionaron 2.0 g de hidruro de sodio. Después de 1 hora de agitación a 25 °C, se adicionó lentamente a otra solución de 8.83 g (50 mmol) de cloruro de bencensulfonilo en 50 mL de cloruro de metileno. La reacción se completo después de 6 horas de agitación a 25 °C, determinado por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción resultante se trató con 50 mL de agua destilada y se agitó durante media hora. El producto crudo se extrajo con cloruro de metileno (2 x 100), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, sin calentamiento. El producto se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, malla 70-230) utilizando como mezcla eluyente hexano-Acetato de etilo 8:2 para obtener 7.6 g (77 % de rendimiento) de un aceite amarillento viscoso.

**N-alil-N-(3-bromotetrahidropiran-2-il)bencensulfonamida (56)**. A una solución de 4.0 g (20 mmol) de *N*-alilbencensulfonamida (**55**) en 30 mL de cloruro de metileno a -78 °C, se adicionaron lentamente 22.2 mL (20 mmol) de *n*-butillitio (0.9 M en hexanos). Después de 1 hora de agitación, se adicionaron 4.6 g (25 mmol) de NBS, en seguida, lentamente se gotearon 2.18 g (25 mmol) de 3,4-dihidropirano. La reacción se completo después de 6 horas de agitación a -78 °C, determinado por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción resultante se llevó a temperatura ambiente, se diluyó con 50 mL de cloruro de metileno y se trató con 40 ml. de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó con 40 ml. de agua destilada, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, malla 70-230) utilizando como mezcla eluyente hexano-acetato de etilo 8:2, para obtener 5.0 g (70 % de rendimiento) de un aceite viscoso amarillento. Las constantes espectroscópicas de este compuesto son:

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3067, 2952, 2857, 1721, 1446, 1348, 1164, 1072, 1020, 926  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57-1.74 (2H, m,  $\text{H}_{\text{ec-5}}$  y  $\text{H}_{\text{ax-5}}$ ), 2.05 (1H, ddd,  $J = -13.2, 5.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{ax-4}}$ ), 2.53 (1H, dm,  $J = -13.2, 3.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{ec-4}}$ ), 3.59 (1H, td,  $J = 11.3, 3.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{ax-6}}$ ), 3.80 (1H, dddt,  $J = -16.7, 6.5, 1.4$  Hz,  $\underline{\text{CHCH}}=\text{C}$ ), 3.86 (1H, dddt,  $J = -16.7, 6.5, 1.4$  Hz,  $\underline{\text{CHCH}}=\text{C}$ ), 3.95-4.03 (2H, m,  $\text{H}_{\text{ec-6}}$  y  $\text{H-3}$ ), 5.05 (1H, dq,  $J = 10.2, 2.9, 1.4$  Hz,  $\text{CH}=\underline{\text{CH}}$ ), 5.15 (1H, dq,  $J = 17.3, 2.9, 1.4$  Hz,  $\text{CH}=\underline{\text{CH}}$ ), 5.18 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz,  $\text{H-2}$ ), 5.90 (1H, ddt,  $J = 17.3, 10.2, 6.5$  Hz,  $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$ ),  $\text{SO}_2\text{ArH}$  (7.90, 2 $\text{H}_o$ ; 7.48, 2 $\text{H}_m$ ; 7.56, 1 $\text{H}_p$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 27.42, 35.82, 46.34, 47.32, 67.90, 89.68, 116.85, 127.88 x 2, 128.67 x 2, 132.66, 135.52, 139.87.

EM  $m/z$ : 359  $\text{M}^+$ , 361 ( $\text{M}^+ + 2$ ); PM calculado ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NSBr}$ ) = 360.27 g/mol.

**cis-exo y cis-endo-9-fenilsulfonil-7-metil-2,9-azaobicyclo[4.3.0]nonanos (57) y (58).**

Seguendo el procedimiento general para la ciclación reductiva mencionada anteriormente; a partir de 1.0 g (3 mmol) de **56** se obtuvieron 1.15 g (82 % de rendimiento) de los productos **57** y **58** (compuestos sólidos amorfos blancos), los cuales se separaron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo 9:1. Las constantes espectroscópicas de los productos son:

**Isomero 57**

IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 2927, 2867, 1444, 1342, 1169, 1095, 1029, 756, 722, 689  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.25-1.36 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-4}$ ), 1.50-1.67 (2H, m,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}$  y  $\text{H}\text{-6}$ ), 1.76-1.82 (2H, m,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-5}$  y  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-5}$ ), 2.34-2.50 (1H, m,  $\text{H}\text{-7}$ ), 2.94 (1H, dd,  $J = -9.1$ , 8.5 Hz,  $\text{H}\text{-8}$ ), 3.43 (1H, td,  $J = -12.0$ , 2.0 Hz,  $\text{H}\text{-a-3}$ ), 3.47 (1H, t,  $J = -9.1$ , 9.0 Hz,  $\text{H}\text{-8}$ ), 3.82-3.88 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-3}$ ), 5.17 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz,  $\text{H}\text{-1}$ ),  $\text{SO}_2\text{ArH}$  (7.94, 2 $\text{H}_o$ ; 7.48, 2 $\text{H}_m$ ; 7.53, 1 $\text{H}_p$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.65, 20.22, 21.74, 31.99, 44.91, 53.51, 65.35, 88.02, 127.59, 128.68, 132.38, 139.53.

EM  $m/z$ : 281  $\text{M}^+$ ; PM calculado ( $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NS}$ ) = 281.37 g/mol.

**Isomero 58**

IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 2933, 2875, 1443, 1342, 1163, 1090, 1035, 983, 923, 754  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.36-1.72 (4H, m,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-5}$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-5}$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}$  y  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-4}$ ), 1.92-2.08 (2H, m,  $\text{H}\text{-6}$  y  $\text{H}\text{-7}$ ), 3.14 (1H, dd,  $J = -10.2$ , 9.0 Hz,  $\text{H}\text{-8}$ ), 3.60 (1H, dd,  $J = -10.2$ , 7.6 Hz,  $\text{H}\text{-8}$ ), 3.46-3.63 (2H, m,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$ ,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-3}$ ), 5.16 (1H, d,  $J = 4.3$  Hz,  $\text{H}\text{-1}$ ),  $\text{SO}_2\text{ArH}$  (7.90, 2 $\text{H}_o$ ; 7.48, 2 $\text{H}_m$ ; 7.55, 1 $\text{H}_p$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.07, 15.64, 19.86, 22.68, 33.31, 38.81, 52.74, 61.41, 88.94, 127.41, 128.81, 132.48, 138.77.

EM  $m/z$ : 281  $\text{M}^+$

**rac-metilsulfonato de 1-(1-fenoxi)metilprop-2-inilo (61)**. A una solución de 24.3 g (0.15 mol) de *rac*-1-fenoxi-but-3-in-2-ol (**37**) en 500 mL de cloruro de metileno a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le adicionaron 25 mL de trietilamina y 17.1 g (0.15 mol) de cloruro de metansulfonilo. La reacción se agitó durante 3 horas y después se trató con 100 mL de agua destilada helada para destruir los residuos del cloruro de metansulfonilo. La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con 50 mL de una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico, una solución acuosa al 10 % de bicarbonato de sodio hasta pH neutro y 50 mL de agua destilada. La fase orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 35.5 g (98 % de rendimiento) de un aceite amarillo viscoso.

**rac-1-(1'-fenoxi)metilprop-2-inilazida (62)**. A una solución de 24 g (0.1 mol) de **61** en 500 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), se le adicionaron 9.7 g (0.15 mol) de azida de sodio a temperatura ambiente. Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, se diluyó con 500 mL de agua helada y el producto se extrajo con 500 mL de una mezcla 1:1 de hexano-éter etílico. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 15.0 g (80 % de rendimiento) de un sólido blanco.

**rac-1-(1'-fenoxi)metilbutin-2-amina (63)**. A una solución de 18.7 g (100 mmol) de **62** en 100 mL de tetrahidropirano (grado técnico) a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le adicionaron 26.2 g (100 mmol) de trifetilfosfina y 2.7 g (150 mmol) de agua destilada. La reacción se agitó durante 24 horas a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después el tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida y la mezcla resultante se diluyó con 50 mL de éter etílico, se trató con 50 mL de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 25 %; la fase acuosa ácida se separó y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH neutro y el producto se extrajo con 100 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 12.8 g (80 % de rendimiento) de un aceite viscoso rojizo.

**rac-N-((1'-fenoxi)metilprop-2-inil)bencensulfonamida (64)**. A 10 g (62 mmol) de **63**, se adicionaron 124 mL de una solución 1N de hidróxido de sodio y 7.9 mL de cloruro de bencensulfonilo. La mezcla de reacción se calentó a  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas, después, se enfrió y el

producto se extrajo con 100 mL de éter etílico. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 70-230) utilizando como sistema eluyente una mezcla 80:20 de hexano-acetato de etilo, para obtener 13 g (70% de rendimiento) de un aceite denso rojizo.

**N-(3-bromotetrahidropiran-2-il)-N-((1'-fenoxi)metilprop-2-inil)bencensulfonamida**

**(65)**. A una solución de 6.0 g (20 mmol) de **64** en 30 mL de cloruro de metileno a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se adicionaron lentamente 22.2 mL (20 mmol) de n-butillitio (0.9 M en hexanos). Después de 1 hora de agitación, se adicionaron 4.6 g (25 mmol) de NBS, en seguida, lentamente se gotearon 2.18 g (25 mmol) de 3,4-dihidropirano (**25**). La reacción se completó después de 6 horas de agitación a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , determinado por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción resultante se llevó a temperatura ambiente, se diluyó con 50 mL de cloruro de metileno y se trató con 40 mL de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó con 40 mL de agua destilada, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, malla 70-230) utilizando como mezcla eluyente hexano-acetato de etilo 8:2 para obtener 5.0 g (70 % de rendimiento) de un aceite denso amarillento. Las constantes espectroscópicas de este producto son:

IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 2962, 2857, 2120, 1446, 1348, 1164, 1072, 1020, 925  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57-1.63 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-5}$ ), 1.68-1.85 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-5}$ ), 1.94-2.09 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}$ ), 2.22 (1H, d,  $J = 2.3\text{ Hz}$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ , diastereómero minoritario (44 %)), 2.40 (1H, d,  $J = 2.3\text{ Hz}$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ , diastereómero mayoritario (56 %)), 2.54-2.58 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-4}$ ), 3.55 (1H, td,  $J = 11.7, 2.6\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-6}$ ), 4.03-4.08 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-6}$ ), 4.27-4.38 (3H, t,  $\text{H}\text{-3}$  y  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$  y  $\text{H}_{\text{ec}}\text{-4}'$ ), 4.63 (2H, ddd,  $J = 8.2, 4.7, 2.3\text{ Hz}$ ,  $\text{H}\text{-1}'$ ), 4.53-4.58 (1H, m,  $\text{H}\text{-3}$ ), 4.96 (1H, d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ ,  $\text{H}\text{-2}$ ),  $\text{OArH}$  (6.88, 2 $\text{H}_o$ ; 7.26, 2 $\text{H}_m$ ; 6.95, 1 $\text{H}_p$ ),  $\text{SO}_2\text{ArH}$  (8.03, 2 $\text{H}_o$ , 7.48, 2 $\text{H}_m$ , 7.56, 1 $\text{H}_p$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 27.28, 36.33, 47.11, 68.35, 69.96, 74.74, 90.71, 114.83, 121.26, 128.16, 128.68, 129.41, 133.03, 140.01, 157.92.

EM  $m/z$ : 465  $\text{M}^+$ , 467 ( $\text{M}^+ + 2$ ); PM calculado ( $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{NSBr}$ ) = 466.39 g/mol.

cis-exo- y cis-endo-9-fenilsulfonil-8-(1'-fenoxi)metil-7-metiliden-2,9-azaobabiciclo-[4.3.0]nonanos (66) y (67). Siguiendo el procedimiento general para la ciclación reductiva; a partir de 1.3 g (5 mmol) **65** se obtuvo 1.0 g (91 %) de los productos **66** y **67** (sólidos amorfos blancos). Los productos se purificaron y se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 9:1. Las constantes espectroscópicas de los productos son:

#### Isomero 66

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 2950, 2856, 1600, 1497, 1351, 1165, 1096, 1049, 904, 885  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21-1.26 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec-4}}$ ), 1.51-1.64 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ax-4}}$ ), 1.81-1.92 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ax-5}}$ ), 2.07-2.11 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec-5}}$ ), 2.88-2.92 (1H, m,  $\text{H-6}$ ), 3.45 (1H, td,  $J = -11.7$  y 2.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ax-3}}$ ), 3.89 (1H, dm,  $J = -11.7$ , 1.8 Hz,  $\text{H}_{\text{ec-3}}$ ), 4.14 (1H, dd,  $J = -9.3$ , 6.3 Hz,  $\text{CHOAr}$ ), 4.21-4.23 (1H, m,  $\text{H-8}$ ), 4.42 (1H, dd,  $J = -9.3$ , 2.4 Hz,  $\text{CHOAr}$ ), 4.99 (1H, t,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{C=CH}$ ), 5.21 (1H, t,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{C=CH}$ ), 5.35 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz,  $\text{H-1}$ ),  $\text{OArH}$  (6.88, 2 $\text{H}_o$ ; 7.26, 2 $\text{H}_m$ ; 6.95, 1 $\text{H}_p$ ),  $\text{SO}_2\text{ArH}$  (8.03, 2 $\text{H}_o$ , 7.48, 2 $\text{H}_m$ , 7.56, 1 $\text{H}_p$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.29, 20.84, 40.64, 61.55, 65.11, 69.53, 76.58, 77.42, 89.07, 108.28, 114.66, 120.94, 128.41, 128.57, 129.37, 132.57, 139.48, 145.91, 158.37.

EM  $m/z$ : 385  $\text{M}^+$ ; PM calculado ( $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NS}$ ) = 387.49 g/mol.

#### Isomero 67

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 2949, 2856, 1599, 1588, 1497, 1355, 1166, 1085, 1037  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.30 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec-4}}$ ), 1.54-1.63 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ax-4}}$ ), 1.80-1.88 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ax-5}}$ ), 2.01-2.06 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec-5}}$ ), 2.35-2.38 (1H, m,  $\text{H-6}$ ), 3.39 (1H, td,  $J = -11.7$ , 2.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ax-3}}$ ), 3.73 (1H, dm,  $J = -11.7$ , 1.8 Hz,  $\text{H}_{\text{ec-3}}$ ), 4.02 (1H, dd,  $J = -9.3$ , 8.1 Hz,  $\text{CHOAr}$ ), 4.32 (1H, dd,  $J = -9.3$  y 5.1 Hz,  $\text{CHOAr}$ ), 4.71-4.74 (1H, m,  $\text{H-8}$ ), 5.02 (1H, t,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{C=CH}$ ), 5.31 (1H, t,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{H-1}$ ), 5.49 (1H, t,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{C=CH}$ ),  $\text{OArH}$  (6.88, 2 $\text{H}_o$ ; 7.26, 2 $\text{H}_m$ ; 6.95, 1 $\text{H}_p$ ),  $\text{SO}_2\text{ArH}$  (8.03, 2 $\text{H}_o$ , 7.48, 2 $\text{H}_m$ , 7.56, 1 $\text{H}_p$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.87, 21.99, 42.83, 60.74, 65.95, 71.46, 87.47, 108.49, 114.35, 120.81, 126.80, 129.02, 129.32, 132.58, 140.33, 146.93, 157.96.

EM  $m/z$ : 385  $\text{M}^+$

***trans-2-alitio-3-clorotetrahidropirano (73)***. A una suspensión etérea de la sal de sodio del alilmercaptano **71**, preparada previamente mediante el tratamiento de 1.1 g (15 mmol) de alilmercaptano (**70**) con 0.35 g (15 mmol) de sodio metálico en 30 ml. de éter etílico, se adicionó una solución de 2.3 g (15 mmol) de 2,3-diclorotetrahidropirano (**72**) en 30 mL de éter etílico (preparado previamente mediante la cloración del dihidropirano (**25**), por el método de Crombie).<sup>26</sup> La reacción se completó después de 12 horas de agitación a 30 °C, determinado por cromatografía en capa fina. La mezcla se trató con 30 mL de agua destilada. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por destilación fraccionada al alto vacío (79-80°C 2 mmHg) para obtener 7.0 g (90 % de rendimiento) del producto **73** como un aceite incoloro; cuyas constantes espectroscópicas son:

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3078, 2944, 2855 1634, 1433, 1227, 1070, 917, 746  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec-5}}$ ), 1.91 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ec-4}}$ ), 2.06 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ax-5}}$ ), 2.28 (1H, m,  $\text{H}_{\text{ax-4}}$ ), 3.18 (1H, ddt,  $J = -13.7, 8.5, 0.9$  Hz,  $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 3.31 (1H, ddt,  $J = -13.7, 5.8, 0.9$  Hz,  $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 3.60 (1H, dt,  $J = -11.4, 4.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{ec-6}}$ ), 4.10 (1H, dt,  $J = -11.4, 3.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{ax-6}}$ ), 4.09-4.14 (H, m,  $\text{H-3}$ ), 4.89 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz,  $\text{H-2}$ ), 5.13 (1H, dq,  $J = 9.1, 1.7, 0.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.17 (1H, dq,  $J = 18.5, 1.7, 0.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.82 (1H, dddd,  $J = 18.5, 9.1, 8.5, 5.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.9, 30.0, 33.1, 57.9, 62.6, 84.6, 117.7, 133.5.

EM  $m/z$ : 192  $\text{M}^+$ , 194 ( $\text{M}^++2$ ); PM calculado ( $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{OSCl}$ ) = 192.5 g/mol.

**BIBLIOGRAFIA.**

1. Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897-1909.
2. Alvares, E.; Candenas, M. L.; Perez, R.; Ravelo, J. L.; Martin, J. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1953-1980.
3. Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309-3362.
4. Faul, M. M.; Huff, B. E. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407-2473.
5. Sasaki, M.; Fuwa, H.; Inove, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *39*, 9027-9030.
6. Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 417-439.
7. Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T.L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286.
8. Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radicals. Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1992.
9. Giese, B. *Radicals in Organic Syntesis; Formation of carbon-carbon bonds*; Pergamon Press: Oxford, 1992.
10. Balwin, J. E. *J. Am. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 734.
11. Beckwith, A. L. J.; Shiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925.
12. Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radicals in Organic Chemistry*; Wiley: Masson, 1995; 151.
13. Renaund, J. P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*; wiley: Weinheim, 2001; 303.
14. Neumann, W.P. *Synthesis* **1987**, 665.
15. Stork, G.; Mook, R.; Biller, A.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3742-3743.
16. Ueno, Y.; Chino, K.; Watanabe, M.; Moritya, O.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5564.
17. Ueno, Y.; Moritya, O.; Chino, K.; Watanabe, M.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1986**, *1*, 1351.
18. Beckwith, A. L. J.; Page, D. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5144-5153.

19. Padwa, A. J.; Nimmesgern, H.; Wong, G. S. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5620.
20. Padwa, A. J.; Nimmesgern, H.; Wong, G. S. K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 957.
21. Giese, B.; Kopping, B.; Göbel, T.; Dickhaut, J.; Thoma, G.; Kulicke, K. J.; Trach, F. *Organic Reactions* **1996**, *48*, 301-856.
22. Beckwith, A. L. J.; Page, D. M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3245.
23. Still, W. C.; Khan, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
24. Kirby, A. J. *The anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer-Verlag: Berlin, 1983.
25. Torii, S.; Inokuchi, T.; Yucawa, T. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5875.
26. Beckwith, A. L. J.; Page, D. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5144-5153.
27. Ichinose, Y.; Matsunaga, S.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *24*, 3155-3158.
28. Curran, D. P.; Porter, N. A. y Giese, B. *Stereochemistry of Radicals Reactions*; VCH: Weinheim, 1996.
29. Albrecht, U.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Ang. Chem. Ind. Engl.*, **1992**, *31*, 910.
30. Graham, S. R.; Murphy, J. A.; Coates, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2415-2416.
31. Crombie, L.; Wyvill, R. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1985**, 1971-1981.
32. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Pandey, S. K.; Srihari, P.; Prathap, I. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 9089-9092.
33. Clive, D. L. J.; Mohammed, A. V. *Heterocycles*, **1989**, *28*, 1157-1167.
34. Paquette, L. A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Chichester, 1995; Vol. *I*, 282.
35. Knouz, N.; Vaultier, M.; Carrié, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, *5*, 815-819.
36. Perrin, D. D. y Armarego, L. F. *Purifications of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, 1988.
37. Casey, M.; Leonardy, J.; Lygo, B. *Advanced Practical Organic Chemistry*; Chapman and Hall: New York, 1990.