

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**«Aplicaciones de los complejos
alquinoxihexacarbonildicobalto en
síntesis orgánica asimétrica»**

**Autor: Juan Manuel Betancort Perdomo
Director: Dr. D. Víctor S. Martín García y
Dr. D. José María Palazón López.**

Departamento de Química Orgánica



INSTITUTO UNIVERSITARIO DE BIO-ORGÁNICA
“ANTONIO GONZÁLEZ”
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

D. VÍCTOR S. MARTÍN GARCÍA, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y D. JOSÉ MARÍA PALAZÓN LÓPEZ, PROFESOR TITULAR DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA.

CERTIFICAN: Como directores de la Tesis titulada: “*Aplicaciones de los complejos alquino-hexacarbonildicobalto en síntesis orgánica asimétrica*”, que ha sido realizada en las dependencias del Instituto Universitario de Bio-Organica “Antonio González”, durante los cursos académicos de 1993-1994, 1994-1995, 1995-1996, 1996-1997, 1997-1998, constituyendo la Memoria que presenta D. Juan Manuel Betancort Perdomo para optar al grado de Doctor en Química.

AUTORIZAN: A la lectura de esta Memoria, ya que reúne los requisitos de calidad necesarios para la presentación de la misma.

La Laguna, 1 de Octubre de 1998.

Fdo. Víctor S. Martín García

Fdo. José María Palazón López

Los trabajos que constituyen la presente Memoria fueron realizados en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”, bajo la dirección de los Drs. Víctor S. Martín García y José María Palazón López a quienes expreso mi más sincero y profundo agradecimiento por haberme descubierto este mundo de la química y por haberme dado la libertad de equivocarme y aprender.

AGRADECIMIENTOS

Al Ministerio de Educación y Cultura por haberme concedido el apoyo económico necesario para realizar este sueño.

A todos y cada uno de los miembros de esa gran familia constituida por los integrantes del Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”, tanto investigadores como personal de administración y servicios, por haber tenido siempre un comentario, una sonrisa o unas palabras amables durante los innumerables encuentros por pasillos y dependencias en estos cinco años.

A todos aquellos que he tenido más próximos en esta travesía, los miembros de mi grupo: Miguel Ángel y su química teórica, Carmen María con su tan extensa como desinteresada ayuda en la preparación de este manuscrito, José Luis que tanto me ayudó en la realización de la espectroscopía, Bea y su callada presencia, Marcos y su don de gentes, José Manuel y su proverbial optimismo, Tomi con sus buenos consejos, Celina y su carácter, Nicolás siempre deprisa, David con su pulcritud y buen hacer y, por último, nuestros hijos adoptivos Caterina y Roberto.

A todos los que contribuyeron a que ésta fuera no sólo una experiencia científica formativa, sino vital y humana.

A mi familia.

A Mercedes.

A mis amigos.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
--------------------	---

Capítulo I

DISCUSIÓN DE RESULTADOS	25
1.- REACCIÓN DE NICHOLAS INTERMOLECULAR.	25
2.- REACCIÓN DE NICHOLAS INTRAMOLECULAR.	53
2.1.- SÍNTESIS DE OXANOS, OXEPANOS Y OXOCANOS 2,3-DISUSTITUIDOS. ...	53
2.1.1.- <i>Síntesis de oxanos.</i>	57
2.1.2.- <i>Síntesis de oxepanos.</i>	63
2.1.3.- <i>Síntesis de oxocanos.</i>	67
2.2.- SÍNTESIS DE SISTEMAS BICÍCLICOS OXANO-OXEPANO.	72
2.3.- SÍNTESIS DE OXEPANOS 2,7-DISUSTUIDOS.	78

Capítulo II

PARTE EXPERIMENTAL	83
1.- TÉCNICAS EXPERIMENTALES.	83
2.- PARTE EXPERIMENTAL.	87
2.1.- REACCIÓN DE NICHOLAS INTERMOLECULAR.	87
2.2.- REACCIÓN DE NICHOLAS INTRAMOLECULAR.	141
CONCLUSIONES	191
ABREVIATURAS	193
DATOS ESPECTROSCÓPICOS SELECCIONADOS	195
APÉNDICE DE ESPECTROS	199

Introducción

Los complejos que los metales de transición forman con los alquinos, tanto intermedios de reacción como compuestos aislables, han desempeñado un papel destacado en la química de estos compuestos. La complejación, fundamentalmente mononuclear¹ o dinuclear², produce acentuados cambios en la estructura y en la reactividad de los alquinos (**Figura 1**).

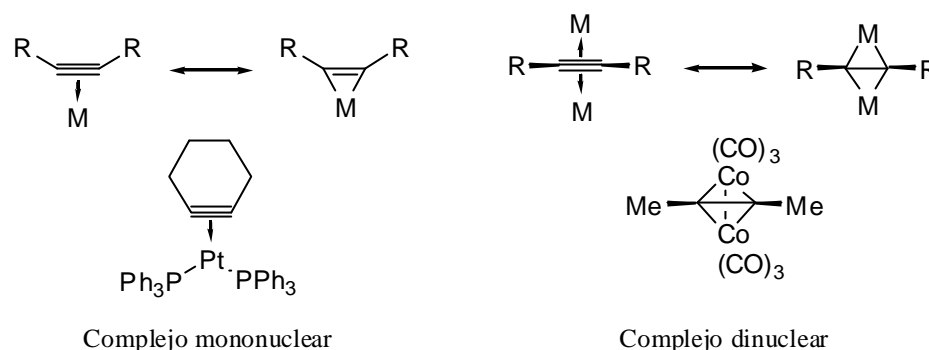


Figura 1

Los complejos dicobalto-hexacarbonilo de los acetilenos se encuentran entre los más conocidos de la segunda clase y han mostrado ser muy valiosos en síntesis orgánica, empleándose principalmente en tres tipos de reacciones:

- 1.- como grupos protectores de los alquinos.³
- 2.- como componentes en la reacción de Pauson-Khand, para la obtención de 2-ciclopenten-1-onas por reacción con olefinas.⁴
- 3.- como agentes estabilizantes de cationes propargílicos, susceptibles de ataques nucleofílicos (reacción de Nicholas).⁵

¹ (a) Buchwald, S. L.; Lum, R. T.; Dervan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7441. (b) Complejo de platino (**Figura 1**): Bennett, M. A.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1750.

² Hoffman, D. M.; Hoffmann, R.; Fisel, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3858.

³ (a) Seyferth, D.; Wehman, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5520. (b) Nicholas, K. M.; Pettit, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3475. (c) Melikyan, G. G.; Vostrowsky, O.; Bauer, W.; Bestmann, H. J.; Khan, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 222. (d) Milgrom, L. R.; Rees, R. D.; Yahioğlu, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4905.

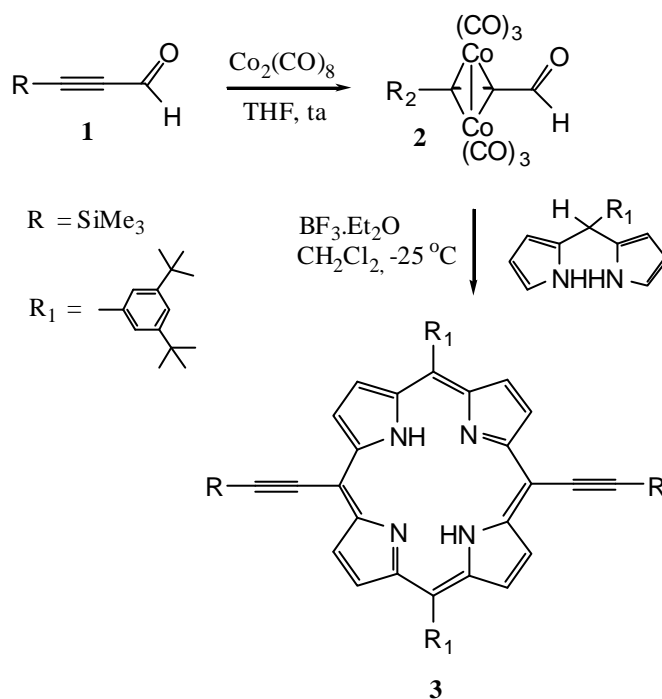
⁴ Schore, N. E. *Org. React.* **1991**, *40*, 1. (b) Schore, N. E. *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5: *The Pauson-Khand Reaction*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991; p 1037. (c) Pauson, P. L. *Organometallics in Organic Synthesis. Aspects of a Modern Interdisciplinary Field*; Meijere, A. de, Dieck, H. T., Eds.; Springer: Berlin, 1988; p 233. (d) Pauson, P. L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5585. (e) Schore, N. E. *Comprehensive Organometallic Chemistry II, Vol 12: Transition Metal Alkyne Complexes: Pauson-Khand Reaction*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1995; p 703.

⁵ (a) Varghese, V.; Saha, M.; Nicholas, K. M. *Org. Synth.* **1988**, *67*, 141. (b) Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207. (c) Caffyn, A. J. M.; Nicholas, K. M. En *Comprehensive Organometallic Chemistry II, Vol 12: Transition Metal Alkyne Complexes: Transition Metal-stabilized Propargyl System*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1995; p 685. Para algunos ejemplos recientes, ver: (d) Schreiber, S. L.; Klimas, M. T.; Sammakia, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5749. (e) Tanaka, S.; Isobe, M. *Synthesis* **1995**, 859. (f) Nakamura, T.; Matsui, T.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3032.

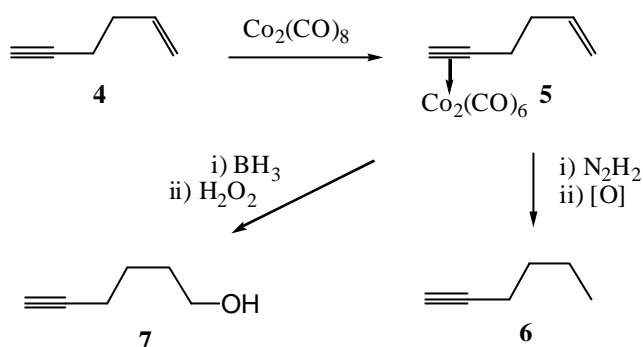
1.- GRUPOS PROTECTORES DE ALQUINOS.

La coordinación del alquino con el complejo de dicobalto-octacarbonilo reduce considerablemente la reactividad del triple enlace carbono-carbono, permitiendo así la manipulación de otros grupos funcionales presentes en la molécula, situación que en ausencia del complejo produciría problemas de regioselectividad.

Un interesante caso en el que se utiliza la complejación como técnica de protección del triple enlace lo constituye la síntesis de derivados de las porfirinas **3** a partir de aldehídos propargílicos con un 45% de rendimiento (**Esquema 1**).^{3d} La misma reacción llevada a cabo sin la formación del complejo de cobalto permitía la obtención del producto final con un más que modesto rendimiento del 19%.



Otro ejemplo lo constituye la formación del complejo alquino-hexacarbonildicobalto ($\text{Co}_2(\text{CO})_6$) en el enino **4** (**Esquema 2**) que permite la conversión del grupo olefínico presente en la molécula en un grupo hidroxilo (mediante una secuencia de hidroboración-oxidación) o en un grupo alquilo por reducción del doble enlace.^{3b}



Esquema 2

2.- REACCIÓN DE PAUSON-KHAND.

La reacción de Pauson-Khand es el nombre genérico con el que se conoce el proceso de formación de ciclopentenonas por reacción de un complejo alquino-hexacarbonildicobalto con un alqueno, donde ambas unidades actúan como sintones de dos átomos de carbono, mientras el grupo carbonilo es suministrado por uno de los ligandos de monóxido de carbono del complejo de cobalto (**Figura 2**).

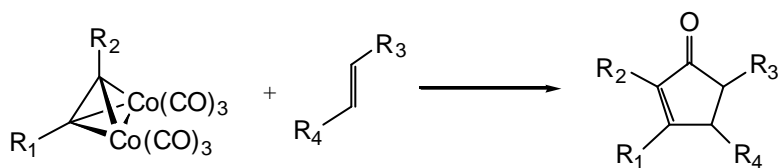


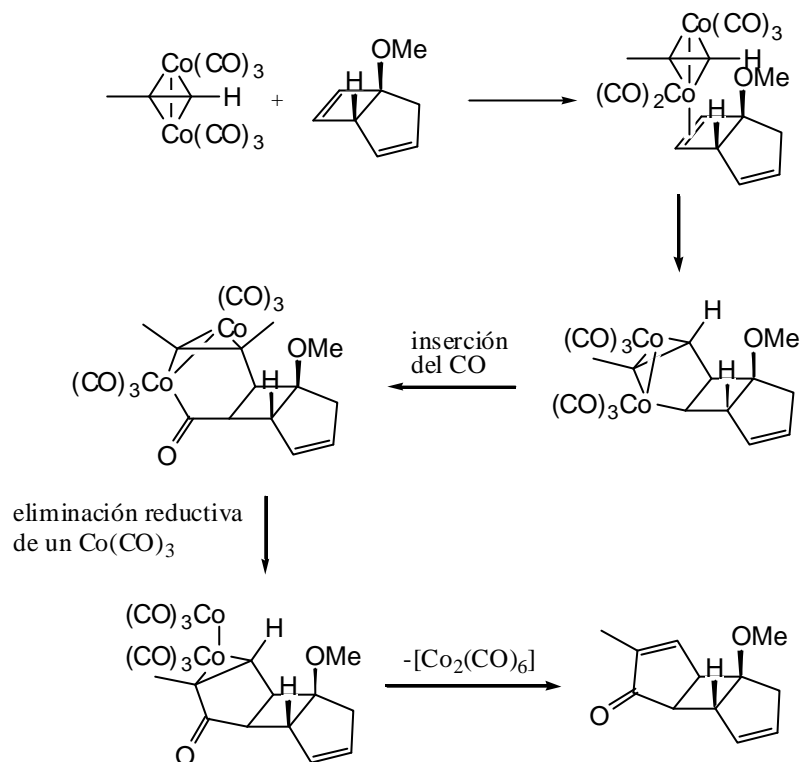
Figura 2

La reacción puede considerarse como una cicloadición [2+2+1] de tres componentes en la que toman parte el enlace π del alqueno, un enlace π del alquino y el átomo de carbono de uno de los ligandos de monóxido de carbono, originando un anillo de cinco miembros.

El mecanismo propuesto para esta reacción, mostrado para la reacción del complejo propino·Co₂(CO)₆ con el 1-metoxibiciclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno en atmósfera de monóxido de carbono (**Esquema 3**),⁶ implica la complejación inicial del alqueno con el cobalto. Se supone que este paso sigue un proceso de disociación, explicándose así la necesidad de calentar o utilizar sustancias que promuevan la pérdida de monóxido de carbono, como los óxidos de amina. A continuación se produce la inserción en uno de los enlaces cobalto-carbono iniciales del alquino de partida del enlace π del alqueno por la cara complejada, en una etapa que constituye el paso determinante, tanto de la velocidad como de la formación del producto final.

⁶ Bladon P.; Khand, I. U.; Pauson, P. L. *J. Chem. Res. Miniprint*, **1977**, 153.

Las interacciones estéricas controlan cinéticamente la regioquímica y estereoquímica resultante en este proceso irreversible. La subsiguiente inserción de una molécula de monóxido de carbono, eliminación reductiva de uno de los átomos de cobalto y descomplejación del segundo, dan lugar al producto final.

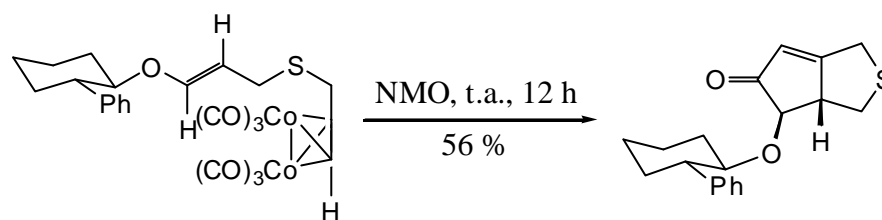
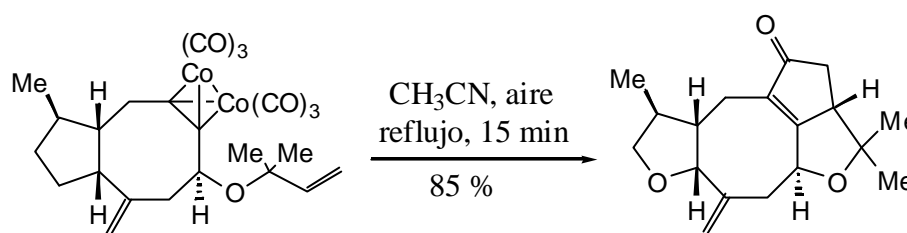


Esquema 3

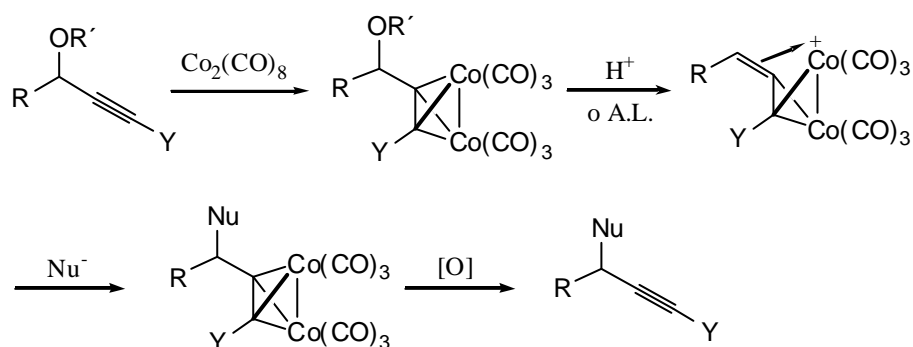
La reacción de Pauson-Khand es excepcionalmente tolerante tanto hacia los grupos funcionales presentes en ambos componentes (éteres, alcoholes, aminas terciarias, tioéteres, cetonas, cetales, ésteres, amidas, anillos aromáticos, incluidos el benceno, furano y tiofeno, e incluso carbenos de Fischer) como hacia los requerimientos estéricos y grado de sustitución de los alquenos y alquinos. Este hecho ha dado lugar a que constituya, actualmente, un poderoso método de obtención de ciclo-pentenonas con alta estereo- y regioselectividad, y que sea ampliamente utilizada como paso clave en la síntesis de muchos productos naturales como, por ejemplo, la síntesis de Pericàs de la (+)- β -cuparenona⁷ o la síntesis de Schreiber del (+)-epoxidictimeno.⁸

⁷ Castro, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Greene, A. E.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9016.

⁸ Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353.

Pericàs y cols.**Schreiber y cols.****3.- REACCIÓN DE NICHOLAS.**

Los complejos alquino-dicobaltohexacarbonilo que poseen en α grupos hidroxilo o equivalentes (éteres, acetatos, acetales, ...) generan fácilmente, por tratamiento con ácidos, cationes propargílicos. Estos intermedios catiónicos se encuentran estabilizados por deslocalización de la carga sobre los átomos de cobalto y pueden, subsecuentemente, ser capturados por diferentes nucleófilos. La desprotección final permite la recuperación del alquino libre (**Esquema 4**).

**Esquema 4**

El proceso global implica la formación de un nuevo enlace carbono-carbono o carbono-heteroátomo en α al triple enlace, sin que se produzcan los subproductos alénicos que frecuentemente predominan en las sustituciones de haluros y tosilatos propargílicos.

La lista de nucleófilos que reacciona eficazmente en estas condiciones es extremadamente amplia e incluye alcoholes,⁹ hidruros,¹⁰ aminas,¹¹ sulfonamidas¹² y nucleófilos carbonados activados como alil silanos,¹³ silil enol éteres,¹⁴ enaminas,¹⁵ anillos aromáticos portadores de grupos donantes de electrones¹⁶ y alquenos inactivados.¹⁷

En los sucesivos epígrafes, y de cara a una mejor comprensión de los trabajos que constituyen la presente Memoria, trataremos en detalle la estructura, reactividad y aplicaciones sintéticas de los cationes estabilizados por complejos alquino-cobalto.

3.1.- Estructura.

La naturaleza bimetalica de este tipo de sistemas da lugar a una serie de cuestiones estructurales, entre las que se encuentran las siguientes: ¿qué orientación tiene el eje del alquino respecto al eje metal-metal?; ¿qué deformación sufre el ángulo del triple enlace?; ¿qué disposición adoptan los sustituyentes situados sobre el carbocatión respecto a los átomos de cobalto?; y, ¿dónde se encuentra situada la carga positiva?. La respuesta a estas preguntas debe dar una explicación coherente al origen de la extraordinaria estabilidad de los cationes propargílicos complejados, dando pie a importantes implicaciones sintéticas.

Esta respuesta fue en un principio indirecta, dada la ausencia de estructuras de rayos X de los correspondientes cationes, y se basaba en estudios de RMN y de espectroscopía infrarroja.

La formación de los cationes propargílicos en los complejos objeto de estudio producía un aumento en la frecuencia de “stretching” en el espectro de IR de los ligandos de CO entre 40 y 60 cm⁻¹ en comparación con los complejos neutros. Esta variación era explicable si se considera una disminución del retro-enlace (“back-bonding”) del cobalto hacia el CO por

⁹ (a) Smit, W. A.; Gybin, A. S.; Shaskov, A. S.; Strychkov, Y. T.; Kyzmina, L. G.; Mikaelian, G. S.; Caple, R. E.; Swanson, E. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1241. (b) Pandmanabhan, S.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2555.

¹⁰ Nicholas, K. M.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4999.

¹¹ Roth, K.-D.; Muller U. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 34, 2919.

¹² Jeong, N.; Yoo, S. E.; Lee, S. J.; Lee, S. H.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2137.

¹³ (a) O'Boyle, J. E.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1595. (b) Schreiber, S. L.; Sammakia, T., Crowe, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3128. (c) Tyrell, E.; Heshmati, P.; Sarrazin, L. *Synlett* **1993**, 769.

¹⁴ (a) Ju, J.; Reddy, B. R.; Khan, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5426. (b) Mukai, C.; Nagami, K.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5623. (c) Tester, R.; Varghese, V.; Montana, A. M.; Khan, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 186. (d) Nicholas, K. M.; Mulvaney, M.; Bayer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2508. (e) Mukai, C.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2946. (f) Tyrell, E.; Heshmati, P.; Sarrazin, L. *Synlett* **1993**, 769.

¹⁵ Roth, K.-D. *Synlett* **1992**, 435.

¹⁶ (a) Lockwood, R. F.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4163. (b) Grove, D. D.; Miskevich, F.; Smith, C. C.; Corte, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6277.

¹⁷ Kraft, M. E.; Cheung, Y. Y.; Wright, C.; Cali, R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3912.

deslocalización de la carga positiva sobre los átomos de metal.¹⁸ La evidencia aportada por la resonancia magnética nuclear apoyaba esta afirmación.

El espectro de resonancia magnética nuclear de protón del $[\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{HC}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)_2)]^+$ muestra un pequeño desplazamiento hacia campos más bajos de la señal de los protones de los grupos metilos respecto al complejo neutro de 0.7 ppm, mientras que para el catión no complejo, $[\text{HC}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)_2]^+$, la correspondiente diferencia es de 2.3 ppm. Esta diferencia es más espectacular en el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C , donde la diferencia entre los desplazamientos del catión propargílico complejo y el catión libre es de 124 ppm para el carbono que soporta la carga positiva.¹⁹ Estos datos nos muestran dos situaciones bien diferentes: por un lado, un catión altamente centralizado en la posición propargílica, y que correspondería al alquino no complejo, y, por otro lado, una especie donde la carga positiva está altamente deslocalizada, y que se corresponde con el alquino complejo. Algunos datos adicionales señalaban en este sentido. Así, un aumento del grado de sustitución en la posición propargílica en la serie **8** \rightarrow **10** (**Figura 3**) producía un aumento progresivo en las diferencias de los desplazamientos químicos del catión respecto al alcohol de partida o, lo que es lo mismo, a medida que aumenta dicha sustitución, disminuye el papel de la unidad de cobalto como fuente de estabilización en favor de los sustituyentes sobre C1.

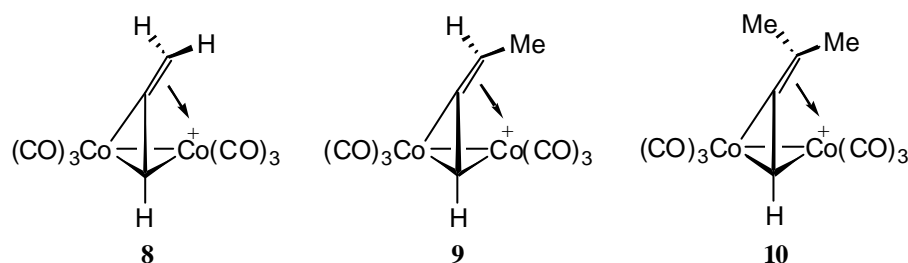


Figura 3

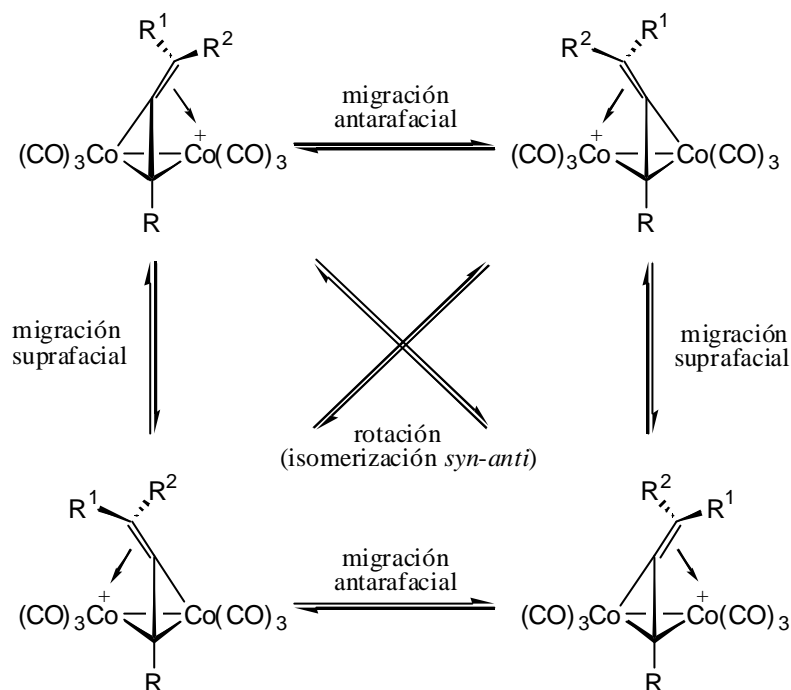
En estos experimentos quedaba firmemente establecido que la carga positiva se encontraba deslocalizada en el grupo $\text{Co}_2(\text{CO})_6$.

Las evidencias espectroscópicas añadieron algunas pinceladas más al cuadro global de la estructura del catión. Así, los trabajos de Schreiber^{5d} mostraron un catión que no posee una estructura rígida, sino que constituye una especie dinámica, en la que se pueden distinguir dos tipos principales de procesos: un proceso de migración antarafacial de baja energía, y que implica la migración del alquilideno de un metal al otro, y un proceso de interconversión *syn-*

¹⁸ Connor, R. E.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 125, C45.

¹⁹ Padmanabhan, S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 268, 23.

anti de elevada energía, y que puede producirse bien por rotación de 180° del alquilideno o por migración suprafacial (giro de 120° y migración) (**Esquema 5**).



Esquema 5

La diferencia energética entre ambos procesos puede explicarse si tenemos en cuenta los posibles estados de transición (**Figura 4**).

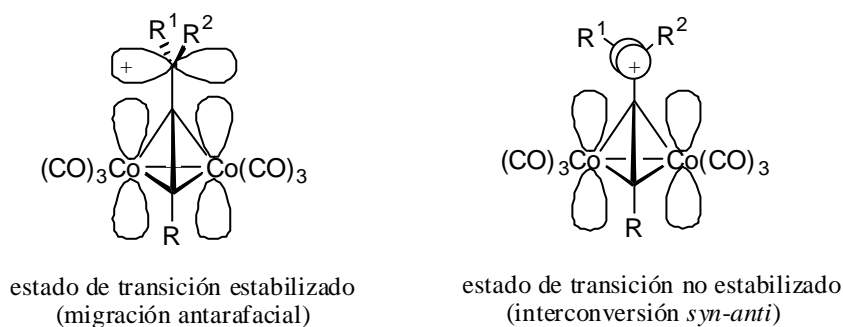


Figura 4

El estado de transición de la enantiomerización es capaz de mantener una deslocalización parcial de la carga positiva sobre el orbital *p* del carbono en los orbitales *d* de los átomos de cobalto vecinos. El aumento de los requerimientos energéticos para el proceso de diastereoisomerización (interconversión *syn-anti*) puede proceder de la localización de la carga sobre el carbono sin posibilidad de deslocalización.

El refrendo definitivo para la estructura del catión propargílico estabilizado por el hexacarbonildicobalto lo proporcionó la determinación por rayos X de la estructura del catión doblemente estabilizado **12** obtenido por tratamiento ácido del dicomplejo **11** (**Figura 5**).²⁰

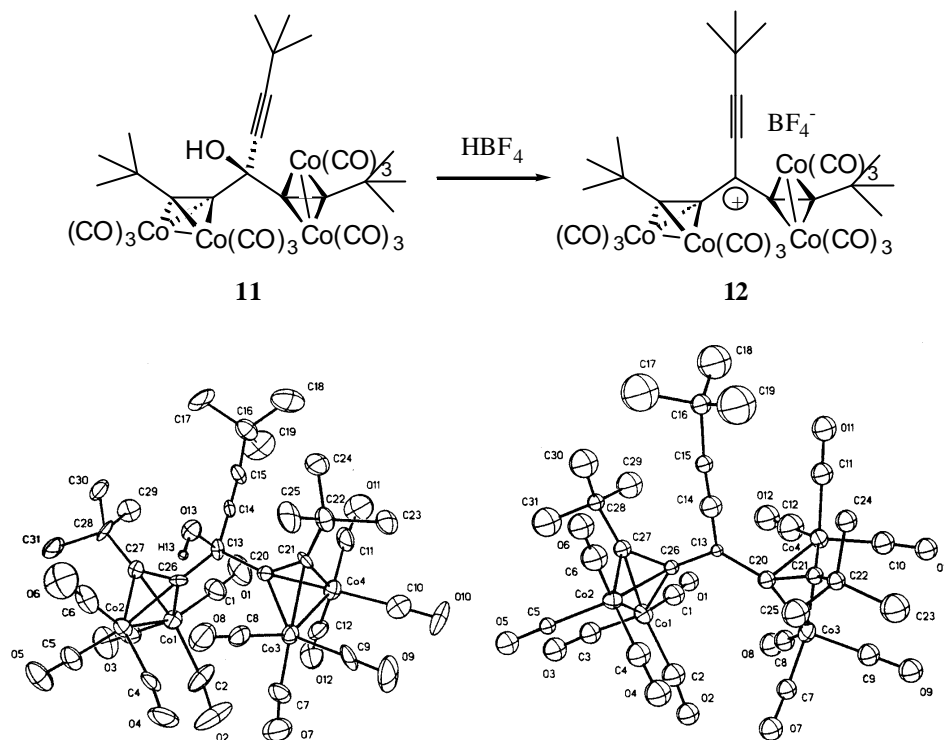


Figura 5

Son varios los datos relativos a la estructura del catión que se pueden obtener:

- El átomo central presenta una geometría prácticamente plana, concordante con un cambio de hibridación de sp^3 a sp^2 y una disposición de los sustituyentes siguiendo una disposición trigonal plana (ángulos entre 119 y 121°). Este cambio de hibridación se ve reflejado también en el acortamiento de los enlaces covalentes confluyentes en el centro catiónico dado que aumenta el carácter s de los orbitales hibridados.
- Al generarse el catión no se produce cambio alguno en el ángulo que forman los dos carbonos del alquino con el átomo central (134 - 135° en **11** frente a 136° en **12**).
- El ángulo determinado por el eje carbono-carbono del alquino con el eje metal-metal ya no es exclusivamente de 90° , observándose una desviación que puede llegar a los 8° .

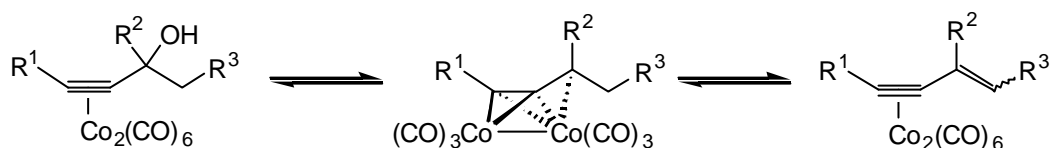
²⁰ Melikyan, G. G.; Bright, S.; Monroe, T.; Hardcastle, K. I.; Ciurash, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 161.

d) El ángulo diedro que forman el centro catiónico, los dos carbonos del alquino y el átomo anexo pasa de estar situado entre 4.4 y 4.8° (disposición prácticamente lineal de los cuatro átomos) a situarse en valores entre 43 y 55°. Estos valores implican que se produce una coordinación selectiva del centro catiónico con uno de los átomos de cobalto de cada complejo.

3.2.- Reacciones y aplicaciones sintéticas.

3.2.1.- Pérdida de protón y eliminación.

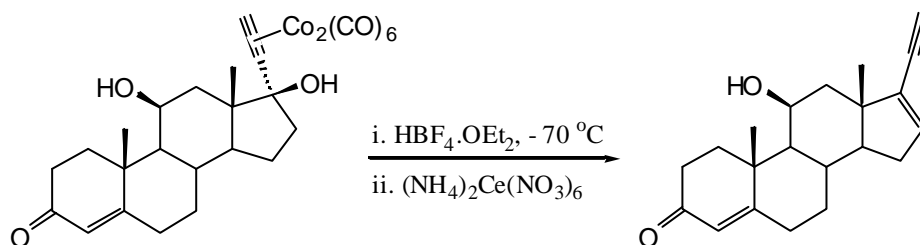
Los complejos de los alcoholes propargílicos sufren fácilmente deshidratación, probablemente por pérdida del protón en β , vía el correspondiente carbocatión (**Esquema 6**).²¹



Esquema 6

Los estudios realizados sobre esta reacción han permitido determinar su estereo- y regioquímica, observándose una preferencia por la formación del enino con estereoquímica *E*.

Esta sencilla reacción ha encontrado interesantes aplicaciones, constituyendo una alternativa a los métodos tradicionales de obtención de alquenos. Así, Turuta y cols. han desarrollado una ruta hacia la 16 α ,17 α -epoxicorticosterona, valioso material de partida para la síntesis de corticoesteroides comercialmente importantes. A partir de la androsta-4,9-dien-3,17-diona comercial obtenemos el complejo del alcohol 17-etinilo, que por deshidratación produce el correspondiente alqueno (**Esquema 7**).²²

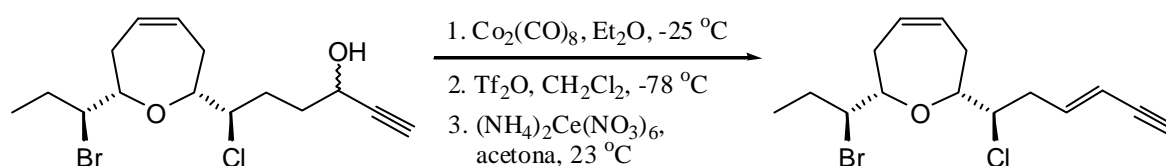


Esquema 7

²¹ Nicholas, K. M.; Pettit, R. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, C21.

²² Turuta, A. M.; Kamemitsky, A. V.; Fadeeva, T. M.; Huy, L. D. *Mendeleev Commun.* **1992**, 47.

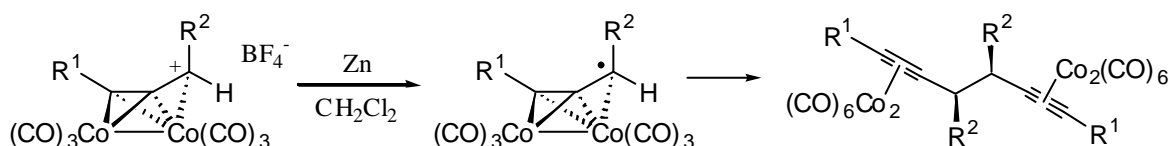
Otra interesante aplicación es la realizada por Overman y cols. en la síntesis del (+)-isolaupinnacino. La etapa final consistía en la formación del enino con estereoquímica (*E*).²³ Los métodos habituales de deshidratación de alcoholes recogidos en la literatura se mostraron poco selectivos, ya que en todos los casos se obtenían mezclas de los eninos (*E*) y (*Z*). Finalmente, la formación previa del correspondiente complejo de cobalto y su tratamiento con anhídrido trifluoroacético dio lugar al deseado enino, como una mezcla 24 : 1 de los dos estereoisómeros, a favor del (*E*) (**Esquema 8**).



Esquema 8

3.2.2.- Reacciones radicalarias.

La formación de complejos 1,5-diínos como subproductos en algunas reacciones con alquilo metálicos del catión propargílico complejado constituyeron la primera evidencia de la existencia de intermedios radicalarios.²⁴ Nicholas y cols. decidieron estudiar detalladamente la generación y química de este nuevo tipo de radicales organometálicos. Así, la reacción de cationes complejados primarios y secundarios con zinc producía regioselectivamente derivados 1,5-diínos con rendimientos aceptables (**Esquema 9**).²⁵



Esquema 9

3.2.3.- Acoplamiento con nucleófilos carbonados.

3.2.3.1.- Nucleófilos aromáticos.

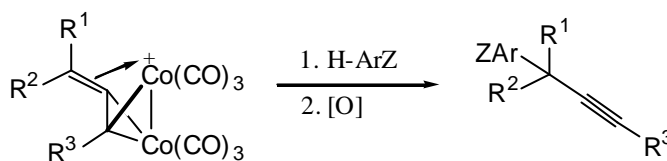
Las reacciones de los cationes propargílicos con nucleófilos aromáticos ricos en electrones como el anisol, fenol y N,N-dimetilanilina fueron de las primeras en ser estudiadas. El

²³ Berger, D.; Overman, L. E.; Renhowe, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2446.

²⁴ Mukai, C.; Suzuki, L.; Nagami, K.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 141.

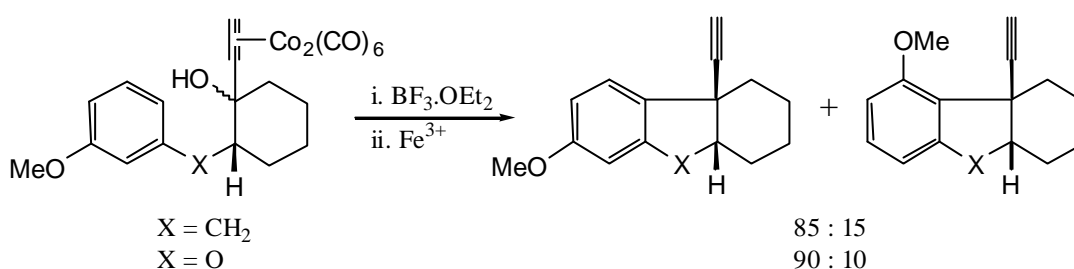
²⁵ Melikyan, G. G.; Combs, R. C.; Lamirand, J.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 363.

proceso global implicaba la formación de derivados aromáticos con sustituyentes propargílicos (**Esquema 10**).²⁶



Esquema 10

Una interesante aplicación de esta reacción es la desarrollada por Grove y cols. que, mediante un proceso intramolecular, han preparado sistemas tricíclicos (**Esquema 11**).²⁷



Esquema 11

Se obtenían únicamente productos con relación *cis* y con elevada regioselectividad.

3.2.3.2.- Nucleófilos enólicos.

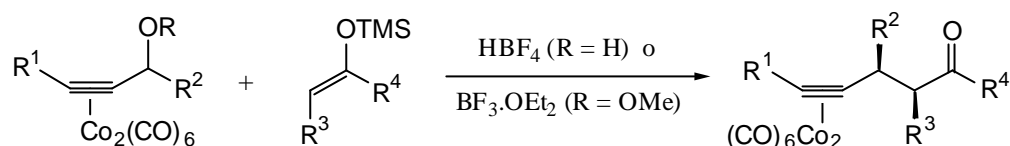
La posibilidad de que este tipo de compuestos constituyese un nucleófilo válido vino dada por la observación de los productos que se formaban al utilizar deuterioacetona como disolvente para la realización de la espectroscopía de las sales de los cationes propargílicos. Ensayos posteriores indicaron que se producía una alquilación regioselectiva en α a la cetona, en la posición más sustituida, resultado concordante con un ataque de la forma tautomérica con mayor grado de sustitución.

La forma enólica que mayor utilización ha encontrado en este tipo de reacciones la constituyen los silil-enol éteres.²⁵ El nucleófilo se puede emplear de forma estequiométrica y se produce la alquilación en la posición α de la cetona menos sustituida, vía el sililenol éter cinético (**Esquema 12**).²⁸

²⁶ Lockwood, R. F.; Nicholas, K. M., *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4163.

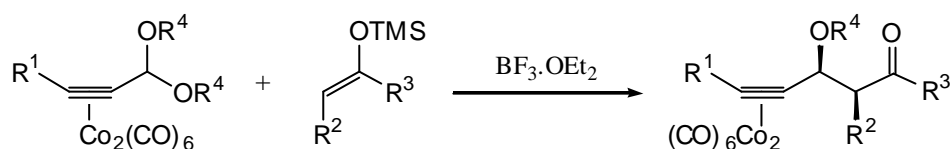
²⁷ Grove, D. G.; Miskevich, F.; Smith, C. C.; Corte, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6277.

²⁸ Schreiber, S. L.; Sammakia, T.; Crowe, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3128.

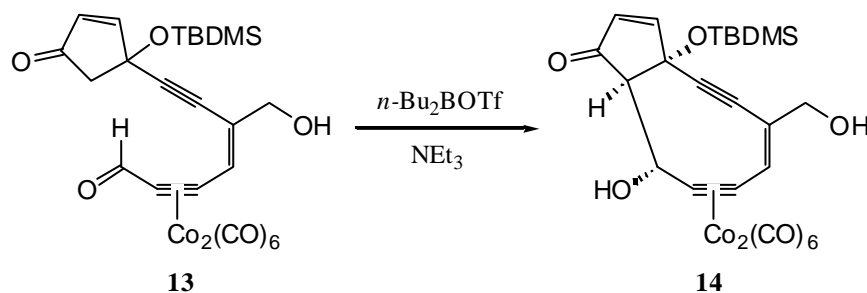
**Esquema 12**

Los rendimientos son superiores al 85% y la diastereoselectividad observada es mayoritariamente *syn*, incrementando su valor conforme aumenta el volumen del sustituyente acetilénico remoto.

El abanico de posibilidades que ofrece este nucleófilo silylado se ve ampliado si consideramos su reacción con acetales propargílicos complejados, obteniéndose entonces compuestos carbonílicos β -alcoxiacetilénicos.²⁹ De nuevo, la estereoselectividad observada es mayoritariamente *syn*, pero fuertemente dependiente de la estructura del enol éter, y sin que los sustituyentes de la unidad propargílica tengan esta vez demasiada influencia (**Esquema 13**).

**Esquema 13**

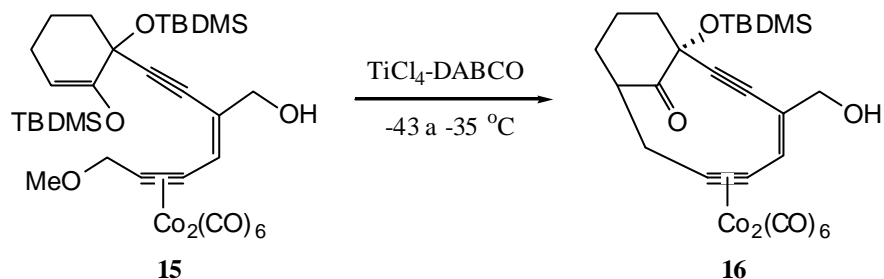
Un somero repaso a las aplicaciones sintéticas de la reacción de los cationes propargílicos complejados con los diferentes enolatos no quedaría completo sin citar su espectacular utilización en las aproximaciones sintéticas a la familia de los antibióticos endiánicos.³⁰ Magnus y cols., en sus estudios dirigidos hacia la síntesis del núcleo endiánico del neocarzinostatin cromóforo A, exploraron la ciclación del aldehído **13**, el cual al ser tratado con *n*-Bu₂BOSO₂CF₃-Et₃N originaba el deseado anillo de nueve miembros con un más que aceptable rendimiento del 69% (**Esquema 14**).³¹

**Esquema 14**

²⁹ Tester, R.; Varghese, V.; Montana, A. M.; Khan, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 186.

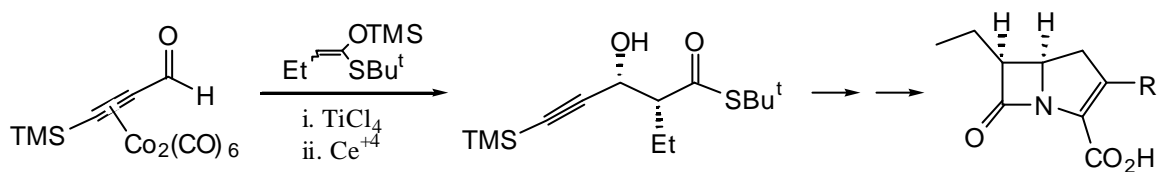
³⁰ Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387.

Otra aplicación en la misma línea la constituyó la síntesis del sistema bicíclico correspondiente a los antibióticos esperamicina y calicheamicina del propio Magnus,³² donde el sistema 2-cetobiciclo-[7.3.1]-endiño provenía de la ciclación del enol **15** (**Esquema 15**).



Esquema 15

Aplicaciones sintéticas adicionales incluyen la síntesis de la dehidrojasmona,³³ los sesquiterpenos ciclocoloronona e isociclocoloronona,³⁴ la damsina³⁵ o el antibiótico β -lactámico (\pm)-6-epi-PS-5 (**Esquema 16**).³⁶



Esquema 16

3.2.3.3.- Nucleófilos alílicos.

Los alilsilanos se acoplan con los complejos propargilo-cobalto para dar sistemas 1,5-eninos de forma regioselectiva.³⁷ Como es propio de las reacciones electrofílicas de los alilsilanos, el nuevo enlace carbono-carbono se forma específicamente en γ al silicio. Se pueden generar incluso centros cuaternarios de este modo sin que la reacción de eliminación constituya una seria competencia (**Esquema 17**).

³¹ Magnus, P.; Pitterna, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 541.

³² Magnus, P.; Carter, P.; Elliott, J.; Lewis, R.; Harling, J.; Pitterna, T.; Bauta, W. E.; Fortt, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2544.

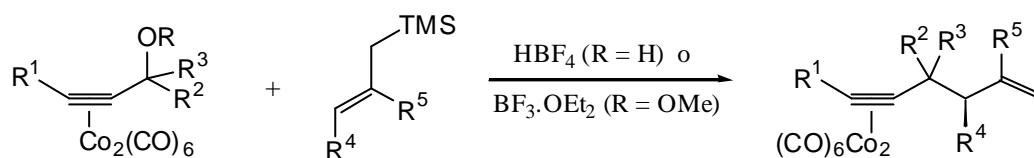
³³ Padmanabhan, S.; Nicholas, K. M. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 503.

³⁴ (a) Saha, M.; Bagby, B.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 915; (b) Saha, M.; Muchmore, S.; Van der Helm, D.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1960.

³⁵ (a) Montana, A. M.; Nicholas, K. M.; Khan, M. A. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5193; (b) Montana, A. M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1569.

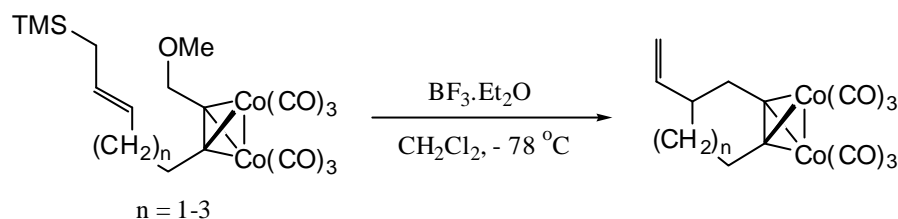
³⁶ Mukai, C.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7553.

³⁷ O'Boyle, J. E.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1595.



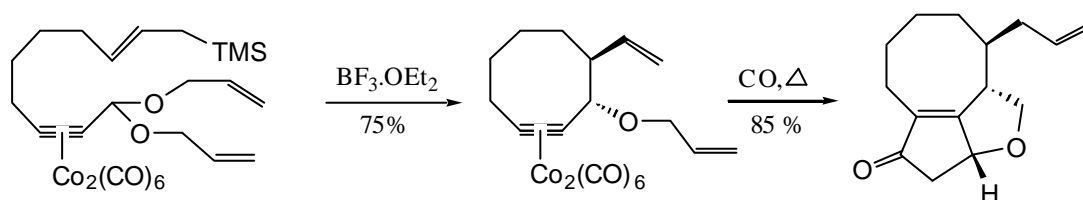
Esquema 17

Schreiber y cols. han estudiado variantes intramoleculares de las reacciones con alilsilanos, obteniendo sistemas cicloalquínicos de tamaño medio (**Esquema 18**).²⁸



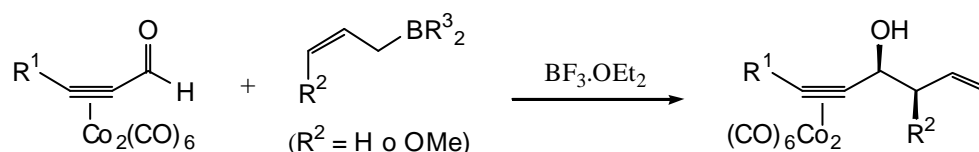
Esquema 18

El propio Schreiber, en un alarde de imaginación, ha utilizado esta misma reacción de ciclación en combinación con la reacción de Pauson-Khand, obteniendo en sólo dos pasos de reacción sistemas tricíclicos de cierta complejidad.^{8,28} Un ejemplo palpable del potencial de esta secuencia de reacciones, lo tenemos en la síntesis del esqueleto del sesquiterpenoide fusicoccina (**Esquema 19**).



Esquema 19

Los alilsilanos no son los únicos derivados alílicos que se han empleado eficientemente. Así, Roush y Park hallaron que la alilboración asimétrica del [(2-decinal)Co₂(CO)₆] se producía con alta diastereoselectividad *syn*, y con excesos enantioméricos manifiestamente superiores (>90%) que sobre el 2-decinal desprotegido (**Esquema 20**).³⁸



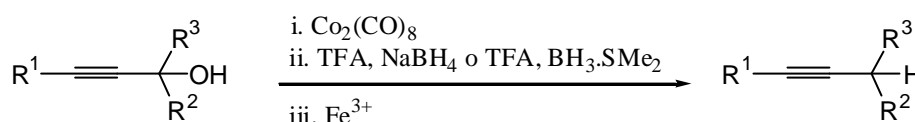
Esquema 20

3.2.4.- Acoplamiento con nucleófilos no carbonados.

Este tipo de nucleófilos, si bien no tan extensamente empleados como los carbonados, presentan también interesantes aplicaciones.

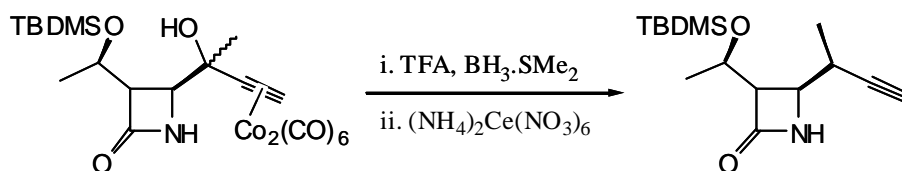
3.2.4.1.- Hidruro.

La protonación seguida de reducción con hidruro ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H-NaBH}_4$) constituye una interesante secuencia para la conversión *in situ* de alcoholes propargílicos terciarios en los correspondientes alquinos (**Esquema 21**),³⁹ instaurándose como una alternativa válida al acoplamiento acetileno-haluro de *sec*-alquilo de resultado muchas veces dudoso. Otro agente reductor también empleado en esta secuencia es el $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$.⁴⁰



Esquema 21

Este sencillo proceso ha sido utilizado en la síntesis de precursores de los 1 β -metilcarbapenemos (**Esquema 22**).⁴¹



Esquema 22

3.2.4.2.- Nitrógeno.

Los complejos de cobalto de los cationes propargílicos reaccionan también con aminas primarias y secundarias en presencia de bases impedidas para dar aminas terciarias bis- y monopropargílicas, respectivamente, con buenos rendimientos (**Esquema 23**).⁴²

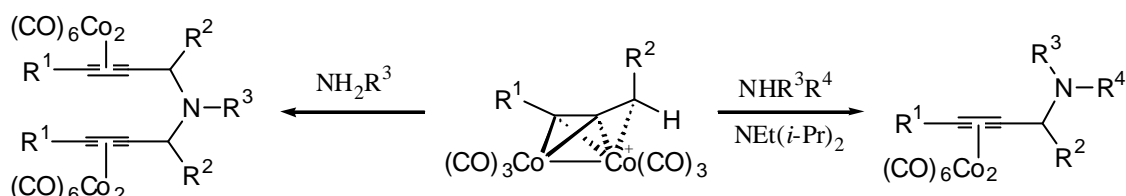
³⁸ Roush, W. R.; Park, J. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1143.

³⁹ Nicholas, K. M.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4999.

⁴⁰ McComsey, D. F.; Reitz, A. B.; Maryanoff, C. A.; Maryanoff, B. E. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1535.

⁴¹ Prasad, J. S.; Liebeskind, L. S., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1857.

⁴² Roth, K.-D.; Müller, U. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2919.



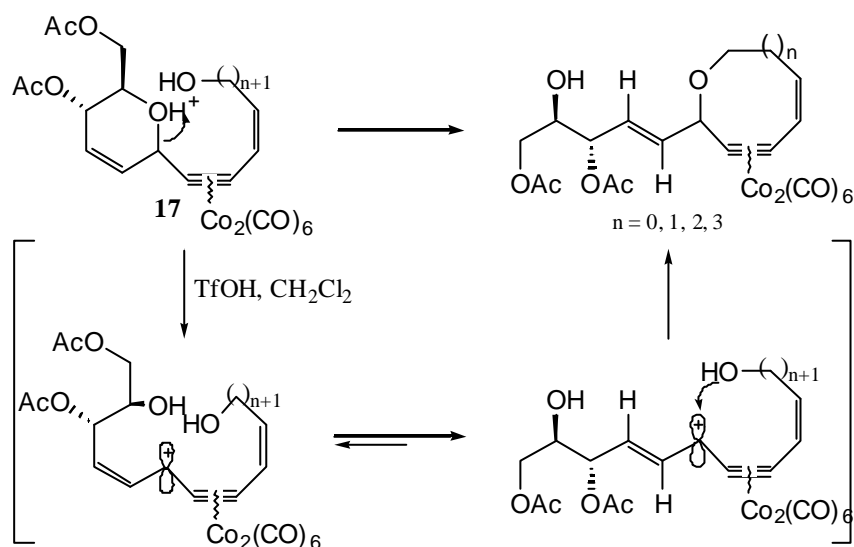
Esquema 23

3.2.4.3.- Oxígeno.

Los nucleófilos oxigenados (H_2O , MeOH) también se han utilizado para atrapar los cationes objeto de estudio.⁴³ La aplicación más extendida de estos nucleófilos la constituye el atrape intramolecular de grupos hidroxilo, obteniéndose anillos oxigenados de tamaño variable.

Tres son las aproximaciones que se han desarrollado para la síntesis de sistemas cíclicos oxigenados:

Isobe y cols. La apertura de anillos de 6 miembros tipo **17**, seguida de reciclación espontánea, conduce a la obtención de anillos de tamaño medio (7-10 miembros), tal y como se indica en el **Esquema 24**.⁴⁴



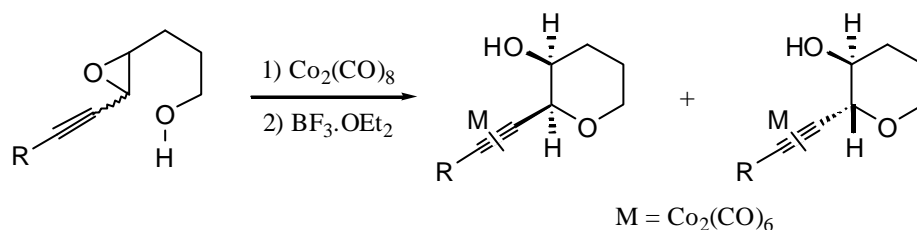
Esquema 24

El compuesto **17** se encuentra en medio ácido en equilibrio con la forma abierta. El catión alílico *cis* así generado se encuentra igualmente en equilibrio con el termodinámicamente más estable *trans*. El ataque del grupo hidroxilo terminal se ve ahora favorecido con la nueva estereoquímica del doble enlace, obteniéndose los correspondientes éteres cíclicos insaturados.

⁴³ Saha, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 417.

⁴⁴ Isobe, M.; Yenjai, C.; Tanaka, S. *Synlett* **1994**, 916.

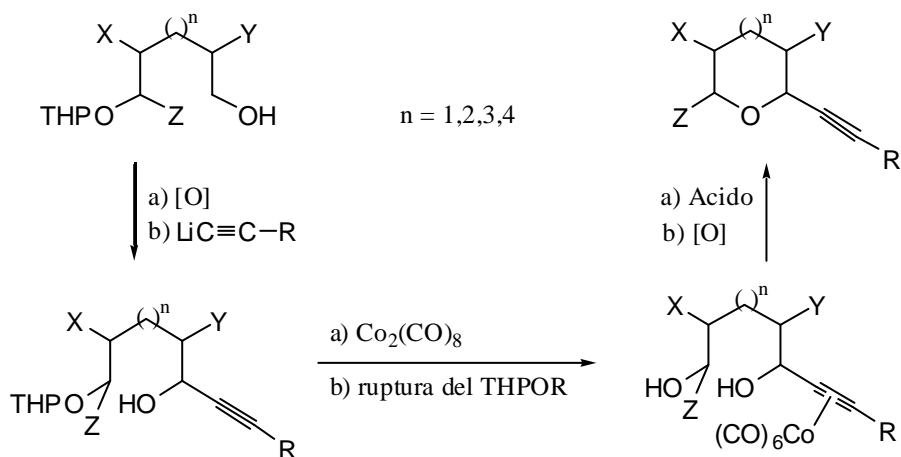
Hanaoka y cols. La ciclación de hidroxi-epóxidos complejados con cobalto que poseen el grupo acetileno adyacente al anillo oxiránico conduce de forma altamente regio- y estereoselectiva a sistemas 2-etinil-3-hidroxitetrahidropiránicos (**Esquema 25**).⁴⁵



Esquema 25

Se forman exclusivamente productos derivados del cierre 6-*endo*, independientemente de la geometría del epóxido acetilénico de partida. La formación del anillo tiene lugar con retención de la configuración en la posición propargílica, obteniéndose los sistemas *trans*-2-etinil-3-hidroxitetrahidropiránicos a partir de los epóxidos *cis*, mientras que los anillos con estereoquímica *cis* se obtienen a partir del oxirano *trans*. Los sustituyentes terminales sobre el triple enlace no afectan al curso estereoquímico de la reacción ni al modo de cierre del anillo.

Martín y cols. La obtención de éteres cíclicos de tamaño medio (de 6 a 9 miembros) se puede producir por ataque intramolecular de un grupo hidroxilo localizado en una cadena saturada sobre el carbocatión generado por tratamiento ácido de complejos *exo*-(propargilo) $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ (**Esquema 26**).⁴⁶



Esquema 26

⁴⁵ Mukai, C.; Ikeda, Y.; Sugimoto, Y.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2179.

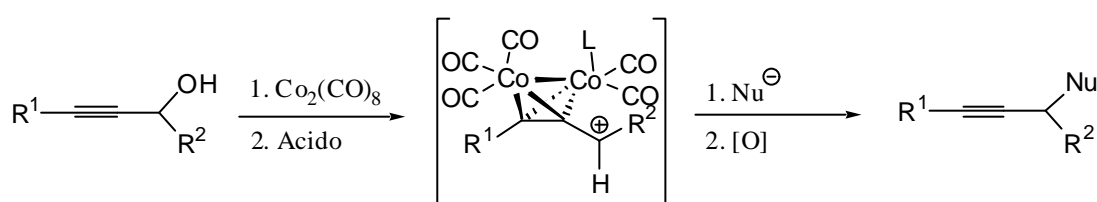
⁴⁶ Palazón, J. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3549.

Este método constituye una poderosa herramienta para la obtención de anillos de tamaño medio sin activación entrópica alguna en el precursor lineal. Cuando se encuentran presentes centros quirales definidos en el precursor, se consigue un alto grado de estereocontrol en la ciclación.

Con lo expuesto hasta este momento queda claro el potencial que posee la reacción de Nicholas como un método eficaz para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Este potencial se vería incrementado aún más si contásemos con la posibilidad de controlar el resultado esteroquímico de la reacción, es decir, si tuviésemos en nuestras manos una reacción de Nicholas asimétrica.

3.3.- Reacción de Nicholas asimétrica.

La reacción de Nicholas implica, como hemos visto, la formación de un nuevo enlace entre una especie nucleofílica y el catión propargílico estabilizado por el complejo de cobalto (Esquema 27).



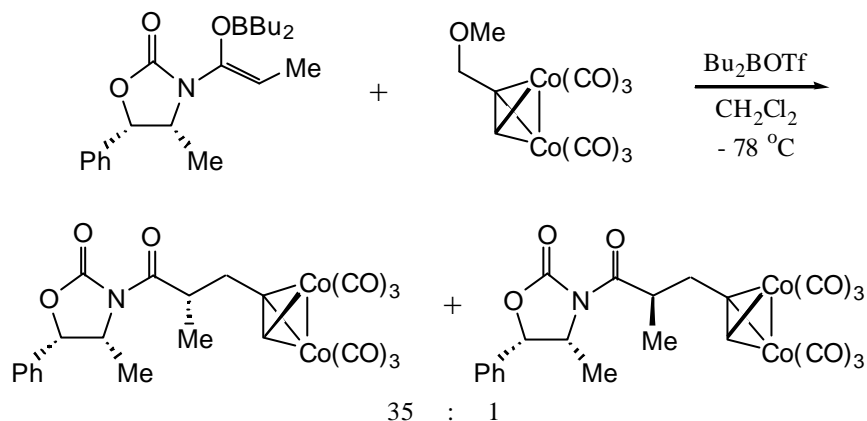
Esquema 27

De cara a obtener productos en su forma ópticamente activa, son cuatro las posibilidades que podemos plantearnos:

- Utilización de nucleófilos quirales.
- Presencia de centros quirales en posiciones anexas al catión (R^2).
- Modificación de la esfera de coordinación del metal mediante la introducción de ligandos diferentes del monóxido de carbono.
- Localización sobre el triple enlace de sustituyentes quirales (R^1).

A. Nucleófilos quirales.

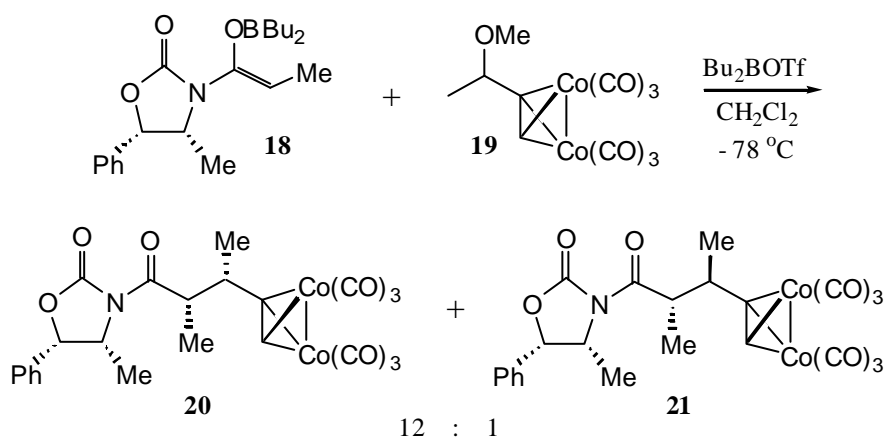
El primer ejemplo descrito de una reacción de Nicholas asimétrica fue el de Schreiber y cols. e implicaba la utilización de nucleófilos homoquirales (**Esquema 28**).^{5d}



Esquema 28

Destacan la elevada estereoselectividad obtenida y la posibilidad de prever la estereoquímica resultante en base a las reglas establecidas a tal efecto por Evans.⁴⁷

El enolato de Evans se mostró igualmente eficaz en su reacción con cationes proquirales. La alquilación del enolato **18** con el complejo de cobalto **19** daba lugar al producto acoplado como una mezcla 12:1 del isómero *syn* junto con el correspondiente producto 2,3-*anti* (**Esquema 29**).



Esquema 29

El resultado obtenido se explicaba en base a un doble proceso de estereodiferenciación en el que el carbocatión racémico procedente de **19** se interconvertirá vía enantiomerización a

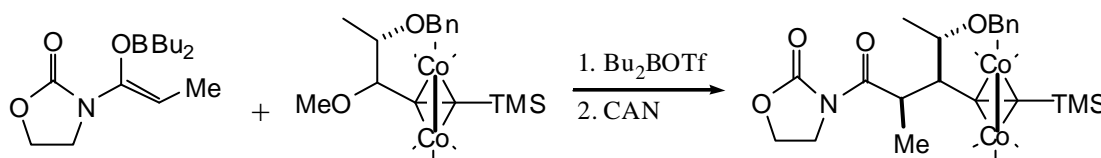
⁴⁷ Evans, D. E.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1123.

una velocidad que es rápida respecto a la de alquilación, constituyendo el proceso global una pseudo resolución cinética.

B. Presencia de centros quirales en posición α al catión.

Jacobi y cols., mediante una modificación de la metodología de Schreiber, han estudiado los cambios de estereoselectividad que se producen en los acoplamientos de enolatos quirales y no quirales con los complejos de los cationes propargílicos, cuando se encuentran presentes centros quirales en α al catión.⁴⁸

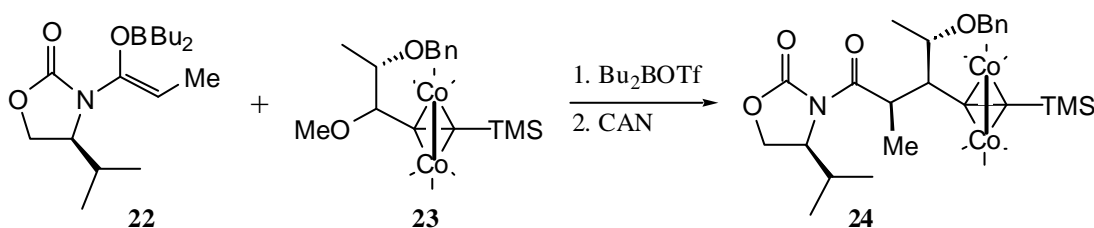
En el caso en el que el único elemento de control sea el centro quiral presente en el complejo (es decir, enolato aquiral y complejo quiral) se obtenía el producto de acoplamiento con una diastereoselectividad mayor de 98 : 2 a favor del producto *syn* (**Esquema 30**).



Esquema 30

Este resultado da idea del poderoso efecto director que los sustituyentes quirales pueden ejercer sobre la reacción de Nicholas.

En el caso en que ambas especies eran quirales (es decir, enolato quiral y complejo quiral), las selectividades eran igualmente excelentes (>98:2) (**Esquema 31**).



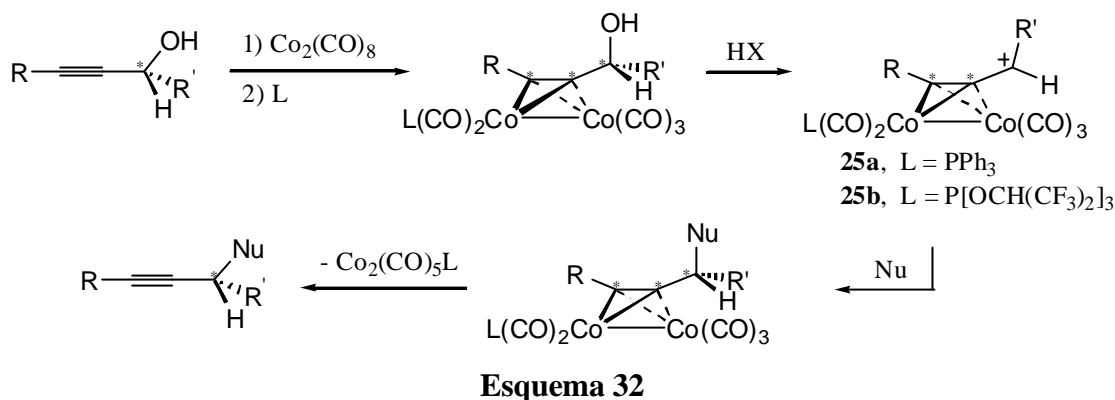
Esquema 31

El enolato **22** se mostró, en sus reacciones con los complejos aquirales (R = H, Me), superior al enolato inicialmente utilizado por Schreiber, obteniéndose selectividades comparables a las anteriores.

⁴⁸ (a) Jacobi, P. A.; Murphree, S.; Rupprecht, F.; Zheng, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2413. (b) Jacobi, P. A.; Cuo, J. *Tetrahedron Letter* **1995**, *36*, 2717. (c) Jacobi, P. A.; Guo, J.; Zheng, W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1197. (d) Jacobi, P. A.; Brielmann, H. L.; Hauck, S. I. *Tetrahedron Lett* **1995**, *36*, 1193.

C. Modificación de la esfera de coordinación del metal.

Esta aproximación implica la transferencia de quiralidad desde alcoholes propargílicos ópticamente activos, vía conversión a complejos diastereoméricos **25a** y **25b** (**Esquema 32**) que, a su vez, pueden controlar la estereoselectividad del ataque nucleofílico. La subsiguiente demetalación de los complejos permite la obtención de productos enantioméricamente enriquecidos.

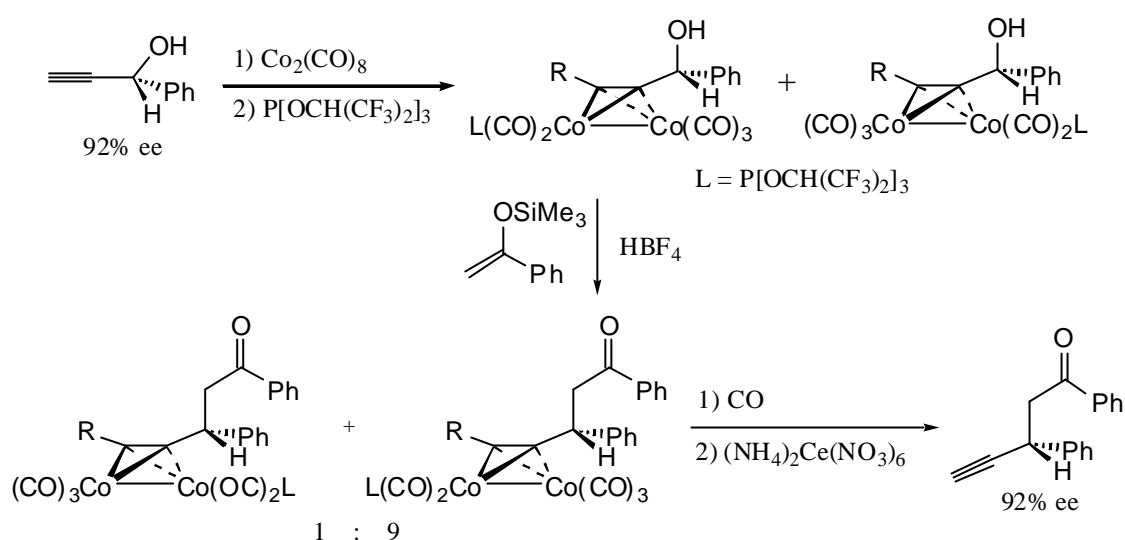


El éxito de este método depende de la estabilidad configuracional del carbocatión **25** y en la diastereoselectividad lograda en su formación y reacciones posteriores.⁴⁹

Los primeros ensayos realizados con la trifenilfosfina como ligando (donante σ fuerte y aceptor π débil) apoyaron la hipótesis esbozada anteriormente. Los cationes eran configuracionalmente rígidos y podían ser estereoselectivamente atrapados por nucleófilos oxigenados. Este aumento de estabilidad traía consigo una disminución del carácter electrofílico del catión, de tal modo que no reaccionaba con nucleófilos carbonados débiles como los alilsilanos. Su utilidad sintética quedaba, por tanto, limitada.

En un intento de mantener la capacidad de stereocontrol, pero a la vez modificar las propiedades electrónicas de los complejos haciéndolos más reactivos, se introdujo como ligando el voluminoso tris(1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil)fosfito, donante σ débil y aceptor π fuerte, propiedades en la línea de las del monóxido de carbono. El cambio fue exitoso: se mantenía la estabilidad conformacional del catión intermedio, y a la vez se aumentaba su reactividad, pudiendo utilizarse nucleófilos carbonados (**Esquema 33**).

⁴⁹ (a) Bradley, D. H.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **1989**, *8*, 554. (b) Bradley, D. H.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **1992**, *11*, 2598. (c) Caffyn, A. J. M.; Nicholas, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6438.



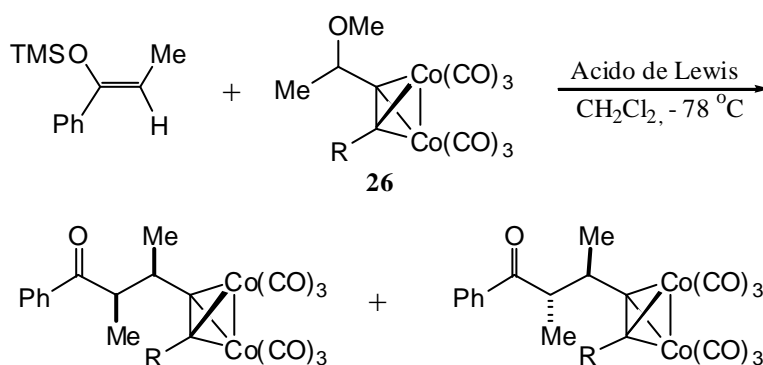
Esquema 33

El estudio demostró la capacidad de lograr un control absoluto en las reacciones de acoplamiento modificando oportunamente la esfera de coordinación del metal.

D. Sustituyentes quirales en el extremo acetilénico.

En principio, cabría considerar que la idea de introducir quiralidad en el extremo del complejo opuesto al catión y pretender que tenga influencia en la estereoquímica del nuevo enlace formado por atrape nucleofílico es un tanto descabellada, dada la distancia entre ambos centros.

Schreiber y cols. demostraron en sus estudios sobre acoplamientos de silil-enol éteres con el catión derivado del metil éter **26** (Esquema 34) que un aumento de volumen en los sustituyentes acetilénicos remotos traía asociado un considerable aumento de la estereoselectividad (Tabla 1).²⁸



Esquema 34

Entrada	R	Acido de Lewis	<i>syn : anti</i>
1	H	EtAlCl ₂	1.6 : 1
2	Me	BF ₃ .OEt ₂	6.8 : 1
3	Me ₃ Si	BF ₃ .OEt ₂	15 : 1
4	Ph	EtAlCl ₂	18 : 1

Tabla 1

Estos resultados se racionalizaron en base a la geometría que presenta el triple enlace complejoado, que pasa de ser lineal a aproximarse a la de un doble enlace (135°), acercando considerablemente sus extremos.

Esta última idea es la que subyace en los resultados que se expondrán en esta Memoria: la posibilidad de ejercer control esteroquímico mediante uno o varios centros quirales en la generación de otro situado en el otro extremo del complejo de cobalto.

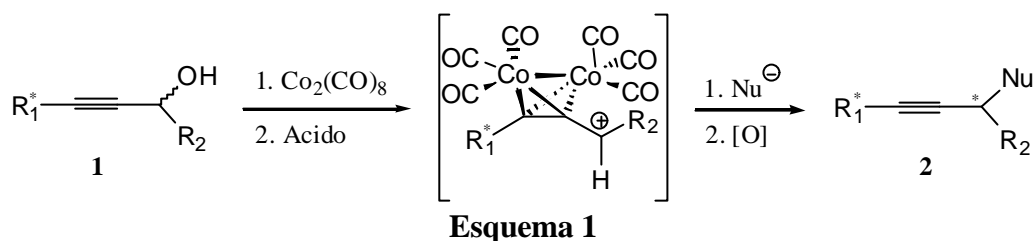
Capítulo I

Discusión de Resultados

1.- REACCIÓN DE NICHOLAS INTERMOLECULAR.

La importancia y utilidad de la síntesis asimétrica como una herramienta fundamental en la obtención de productos enantioméricamente puros o enriquecidos ha sido ampliamente reconocida por los químicos en campos tan diversos como la síntesis orgánica, la química médica, la química agrícola, la química de los productos naturales y la industria farmacéutica. Su auge es debido al enorme desarrollo en la última década de nuevos métodos cada vez más potentes y eficientes.^{1,2}

Nuestra aproximación a este problema ha consistido en el desarrollo de una versión asimétrica de la reacción de Nicholas³, en la que somos capaces de controlar la estereoquímica del nuevo centro creado mediante la elección del apéndice propargílico adecuado (R_1) y del nucleófilo apropiado (Nu) (**Esquema 1**).



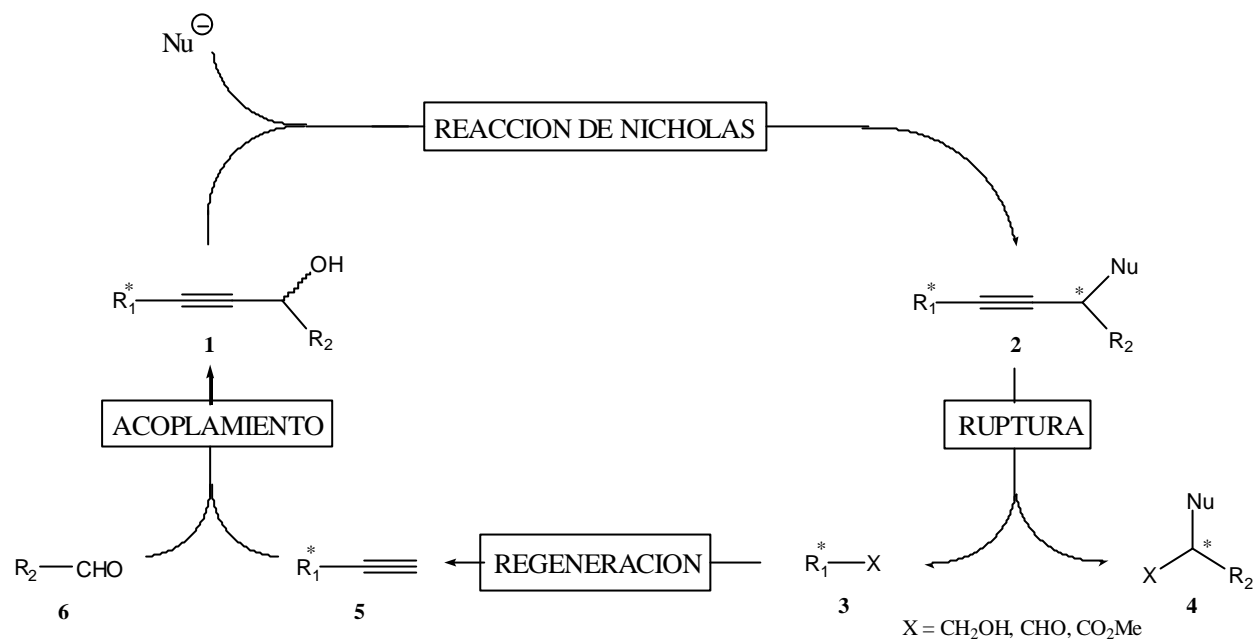
El proceso que pretendemos estudiar constituye globalmente un fenómeno de inducción quiral remota en el que la distancia entre el centro director y el nuevo centro creado es, como mínimo, de tres enlaces.

Una vez creado el nuevo centro quiral, procederíamos a la ruptura de la molécula, de modo que obtuviésemos, por un lado, un precursor directo del auxiliar que nos permitiera su recuperación, y, por otro lado, moléculas 1,2-difuncionales ópticamente activas (**Esquema 2**).

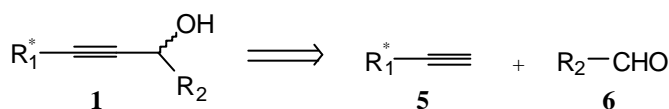
¹ Ojima, I., Ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; VCH: New York, 1993.

² Stinson, S.C. *Chem. Eng. News* **1997**, 75, 26.

³ (a) Varghese, V.; Saha, M.; Nicholas, K. M. *Org. Synth.* **1988**, 67, 141. (b) Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 207. (c) Caffyn, A. J. M.; Nicholas, K. M. *Comprehensive Organometallic Chemistry II, Vol 12: Transition Metal Alkyne Complexes: Transition Metal-stabilized Propargyl System*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1995; p 685. (d) Schreiber, S. L.; Klimas, M. T.; Sammakia, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5749.



El sistema sobre el que realizaríamos nuestro estudio se obtendría fácilmente por acoplamiento de un alquino con el aldehído correspondiente (**Esquema 3**).



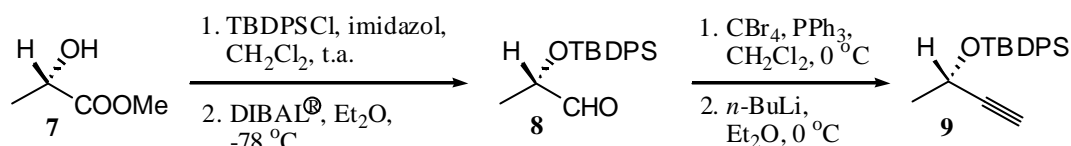
Esquema 3

Como aldehído nos pareció conveniente la utilización del *n*-heptaldehído. Dada su estructura lineal, limitábamos, en una primera aproximación, toda la capacidad de inducción quiral al alquino.

La elección del nucleófilo era también un aspecto importante. Entre nucleófilos carbonados y no carbonados, nos inclinamos por los segundos. Así, teniendo en mente el **Esquema 2**, esta elección no permitiría el acceso a diversos sistemas 1,2-difuncionales con un elevado potencial sintético. Los nucleófilos oxigenados atrajeron especialmente nuestra atención. Aunque una forma habitual de generar los cationes propargílicos complejados con cobalto sea el tratamiento ácido de los precursores con enlace C–O como éteres, alcoholes o acetatos, el hecho de que se obtengan éteres cíclicos cuando en el sustrato se encuentran presentes grupos hidroxilo adicionales,⁴ nos hacía confiar en que nuestra elección podía ser correcta.

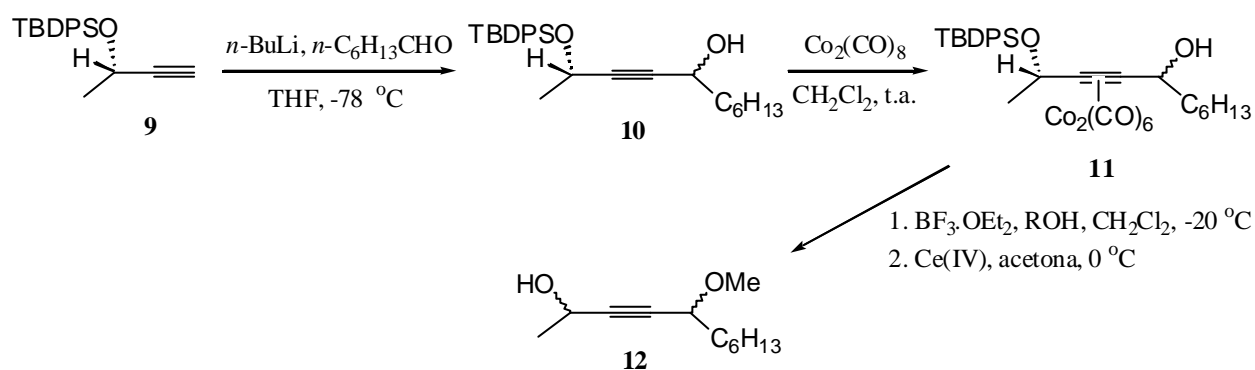
⁴ (a) Palazón, J. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3549. (b) Isobe, M.; Yenjai, C.; Tanaka, S. *Synlett* **1994**, 916. (c) Tanaka, S.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7801. (d) Tanaka, S.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5633. (e) Tanaka, S.; Tsokiyaa, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5757.

El éxito de nuestra propuesta recaía, principalmente, en la elección del alquino adecuado. El primer alquino que ensayamos fue el compuesto **9**, obtenido a partir del éster metílico del ácido láctico **7**.⁵ El alcohol secundario se protegió como su *tert*-butildifenilsilil éter,⁶ y seguidamente fue sometido a una reducción con DIBAL[®] bajo condiciones controladas, para obtener el aldehído **8**. La posterior reacción de Corey-Fuchs⁷ dio lugar al derivado dibromado que, tratado con *n*-BuLi en Et₂O a 0 °C, condujo al compuesto **9** (**Esquema 4**).



Esquema 4

Buscábamos en este primer caso, sobre todo, evaluar la capacidad del MeOH como nucleófilo válido. Efectivamente, cuando el complejo derivado del acoplamiento del producto **9** con el *n*-heptaldehído se trataba con BF₃·OEt₂ y, a continuación, con MeOH, se producía incorporación del mismo, pero simultáneamente racemización del centro quiral presente originalmente (**Esquema 5**).



Esquema 5

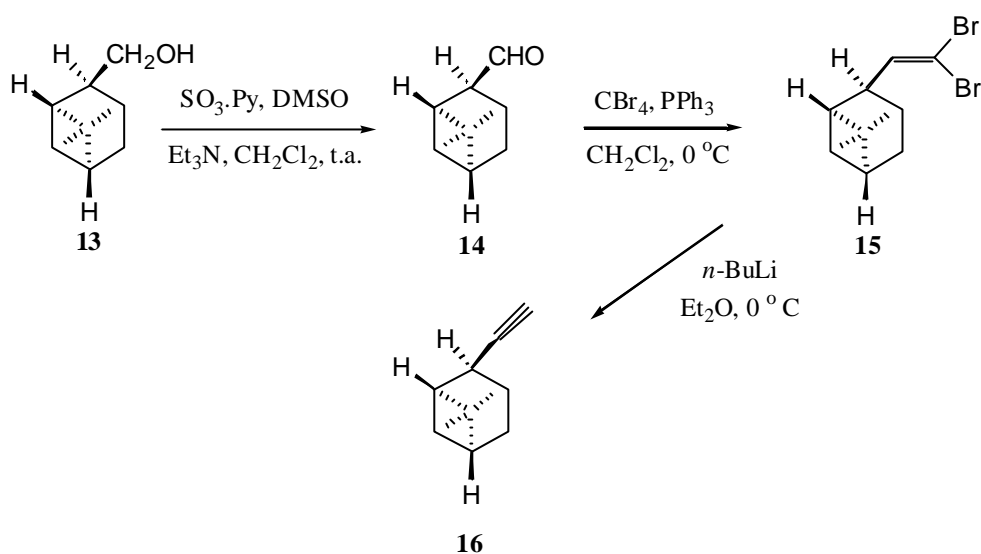
Nuestra siguiente elección la constituyó el (1*S*,2*S*,5*S*)-(-)-mirtanol **13**, alcohol disponible comercialmente. El grupo hidroxilo se convirtió fácilmente en el apéndice acetilénico buscado mediante una secuencia que implicaba la oxidación inicial hasta aldehído con el

⁵ Trost, B. M.; Müller, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4985.

⁶ (a) Hanessian, S.; Lavalley, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975. (b) Hanessian, S.; Lavalley, P. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 562.

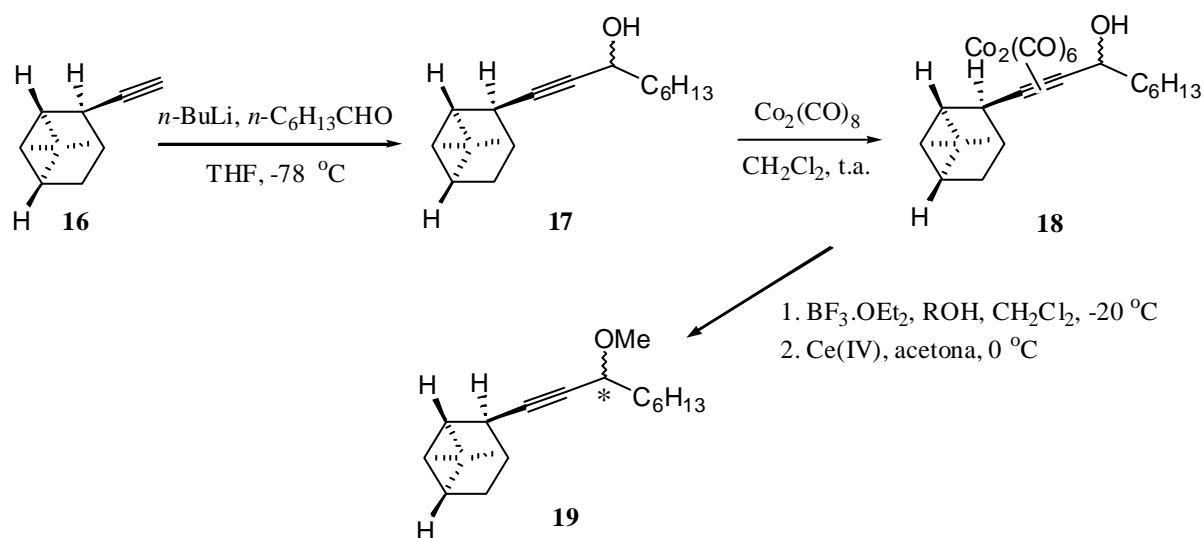
⁷ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769.

complejo $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$,⁸ la formación del derivado dibromometilénico **15** según el procedimiento de Corey-Fuchs⁷ y el tratamiento final con *n*-BuLi en Et_2O (**Esquema 6**).



Esquema 6

El producto del acoplamiento del alquino **16** con el *n*-heptaldehído, previamente complejado con el cobalto, incorporó de forma satisfactoria metanol, pero con una estereoselección de 3 : 2, mínima, pero esperanzadora (**Esquema 7**).



Esquema 7

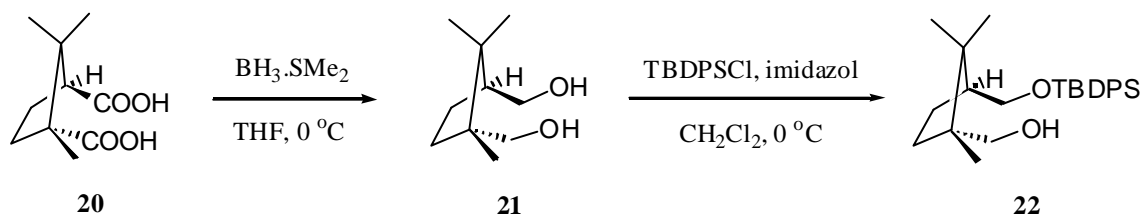
Una molécula que nos pareció un candidato prometedor fue la del ácido (1*R*,3*S*)-canfórico (**Figura 1**), producto natural de bajo coste y disponible comercialmente en ambas formas enantioméricas.

⁸ Parikh, J. R.; Doering, W. von E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.

**Figura 1**

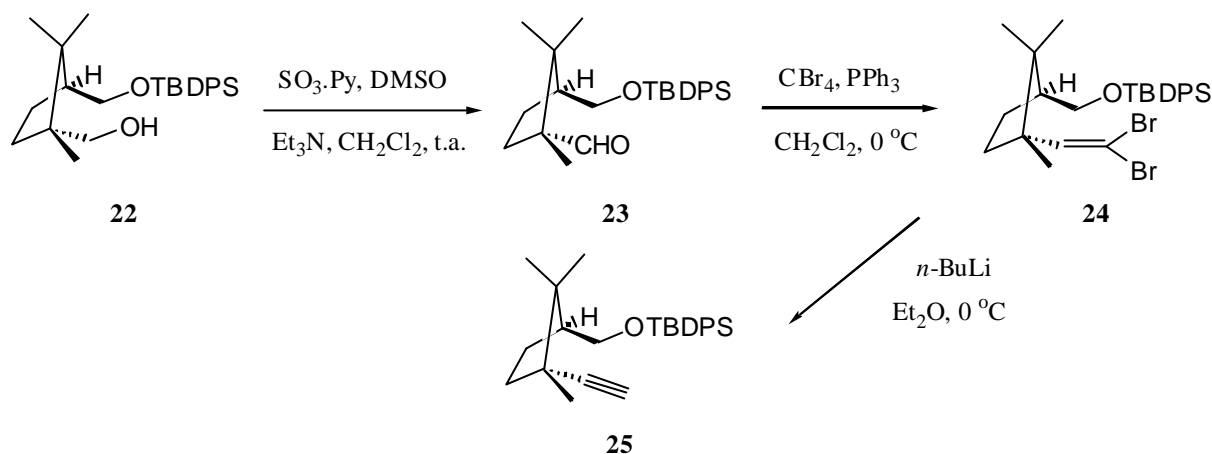
Cualquiera de los dos grupos carboxilo presentes en la molécula podía ser transformado en la función acetileno, con lo que las posibilidades de hallar un auxiliar válido se duplicaban.

El paso inicial en la síntesis del alquino consistió en la reducción simultánea de ambos grupos carboxilo, empleando el complejo borano-dimetilsulfuro en THF.⁹ El diol se aisló con un 90% de rendimiento. La diferente demanda estérica de ambos alcoholes, impuesta por la presencia del grupo metilo en C-1, permitió realizar la protección selectiva, a 0 °C en una hora, del grupo hidroxilo más accesible como su *tert*-butildifenilsilil éter,⁶ que se aisló con un rendimiento del 90%.



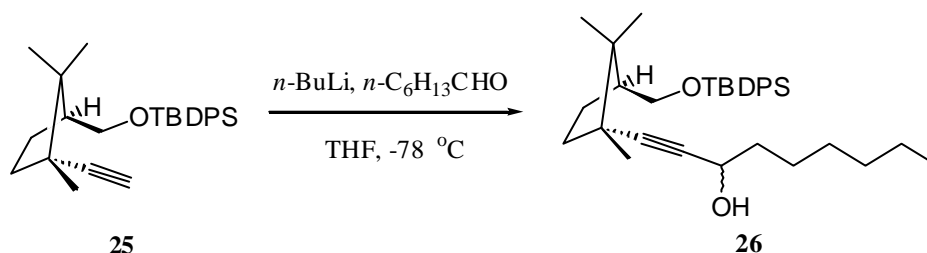
La siguiente secuencia de reacciones tenía como finalidad introducir la funcionalidad acetilénica buscada. Inicialmente se oxidó el alcohol primario con el complejo SO₃.Py,⁸ obteniéndose el correspondiente aldehído con un rendimiento del 71%. El posterior tratamiento con CBr₄ y PPh₃ a 0 °C generó el derivado dibromado **24** (84% de rendimiento),⁷ que tratado finalmente con 2.2 equiv. de *n*-BuLi produjo el alquino **25** con un 86% de rendimiento.

⁹ Yoou, N. M.; Pak, C. S.; Brown, H. C.; Kvishnamurthy, S.; Stocky, T. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786.



Disponíamos ya de un nuevo alquino en nuestras manos. Destaca en su estructura, aparte del anillo de ciclopentano, la presencia de dos centros cuaternarios en posiciones α y β al triple enlace, es decir, un ambiente estéricamente exigente en torno al mismo.

La reacción de acoplamiento con el heptaldehído no presentó mayor problema. La correspondiente sal de litio generada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por tratamiento del alquino **25** con *n*-BuLi, se trató con *n*-heptaldehído a esa misma temperatura. El compuesto **26** se obtuvo con un 76% de rendimiento.



A la vista de esta molécula, una pregunta surge inmediatamente: ¿existe la posibilidad de algún tipo de participación por parte del oxígeno del silil-éter en la posterior reacción de Nicholas?. Si tenemos en cuenta que en el transcurso de la reacción se genera un carbocatión estabilizado, podría pensarse que si la distancia entre el oxígeno y el centro catiónico es la adecuada, podría producirse algún tipo de participación de dicho átomo, siempre y cuando la geometría de la molécula lo permitiese. De este modo, un nuevo elemento modulador del resultado estereoquímico podría ser la funcionalización presente en la molécula.

El estado de transición, caso de ser válida nuestra idea, sería una especie de ciclooctino o ciclodecino (**Figura 2**). Es conocido el elevado grado de tensión que soportan estos sistemas,

pero existen precedentes en la literatura de su síntesis,¹⁰ aun más si el alquino se encuentra formando complejos metálicos.^{3d}

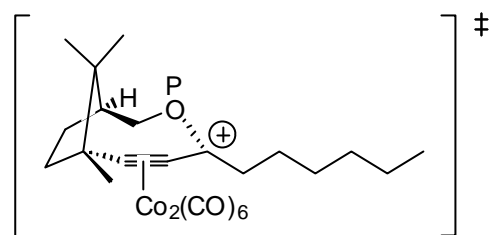
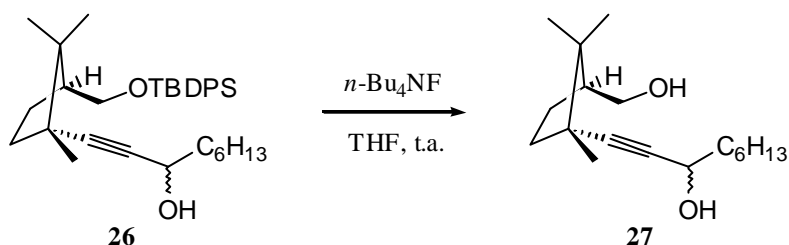


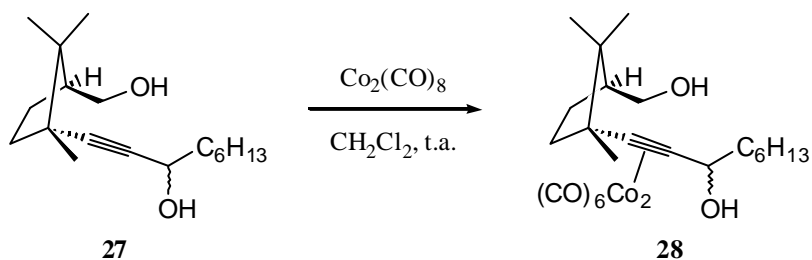
Figura 2

Un refrendo a nuestra idea podría venir de la síntesis de ese sistema. La idea parecía en un principio descabellada, sobre todo si tenemos en cuenta la estructura del precursor, y que su éxito implicaría la síntesis de un sistema bicíclico [5.2.1], pero confiábamos en que su logro podría arrojar luz sobre el mecanismo de la reacción.

La desprotección del grupo *t*-butildifenilsilil éter del compuesto **26**, con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF,⁶ nos condujo a la obtención del alcohol **27**, con un rendimiento del 90%.



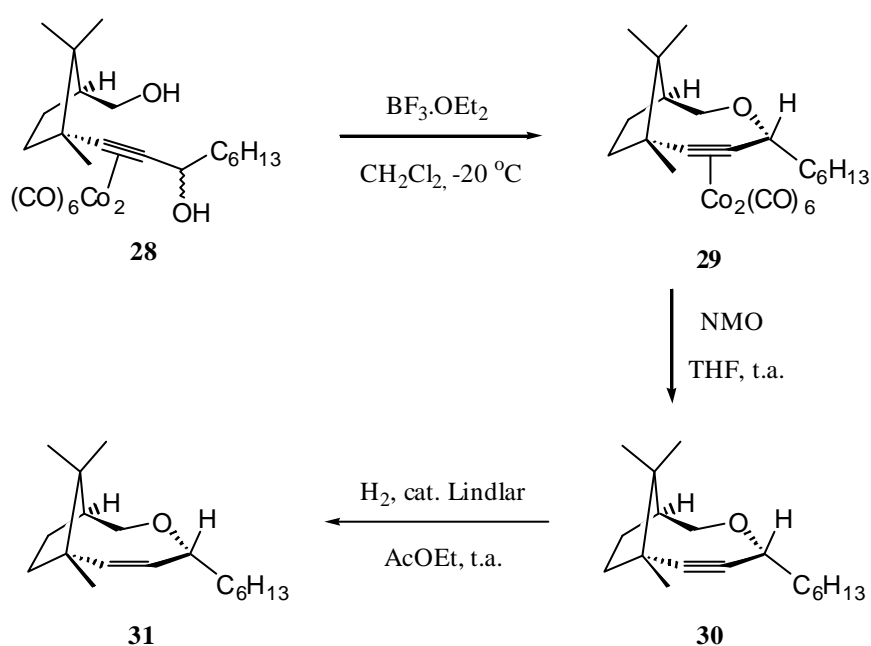
La formación del correspondiente complejo se llevó a cabo por tratamiento del alquino anteriormente obtenido con dicobalto octacarbonilo en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente.¹¹ El complejo **28**, de color rojo intenso, se purificó por cromatografía en columna sin mayores problemas, obteniéndose con un 96% de rendimiento.



¹⁰ (a) Meier, H.; Stavridou, E.; Storek, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 809; (b) Meier, H.; Stavridou, E.; Roth, S.; Mayer, W. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1411.

Los complejos se preparaban siempre inmediatamente antes de su uso, aunque eran estables bajo atmósfera inerte a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante varios días. Períodos largos de tiempo, aun en estas condiciones, provocaban su descomposición lenta, pero progresiva.

El tratamiento del complejo **28** con 1.2 eq. de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en CH_2Cl_2 durante 30 horas dio lugar al ciclo **29** con un 83% de rendimiento. La desprotección del triple enlace altamente tensionado debía hacerse en condiciones muy suaves. Al efecto, el mejor resultado se obtuvo por tratamiendo del complejo **29** con NMO en CH_2Cl_2 .¹² El acetileno libre se aisló con un rendimiento del 65%. Para su mejor estudio y caracterización, se hidrogenó parcialmente con catalizador de Lindlar, obteniéndose el alqueno **31**.¹³



La estructura del compuesto **31** quedó perfectamente establecida en base a los datos aportados fundamentalmente por la resonancia magnética nuclear. Quedaba así patente que la posibilidad de una participación del oxígeno intramolecularmente no era descartable.

Decidimos sintetizar, en una primera aproximación, otros dos sistemas en los que el grupo hidroxilo estaba protegido como su bencil éter o su metil éter. Dispondríamos de tres alquinos en los que el oxígeno, en virtud del diferente volumen de los grupos protectores, tiene un grado de accesibilidad diferente.

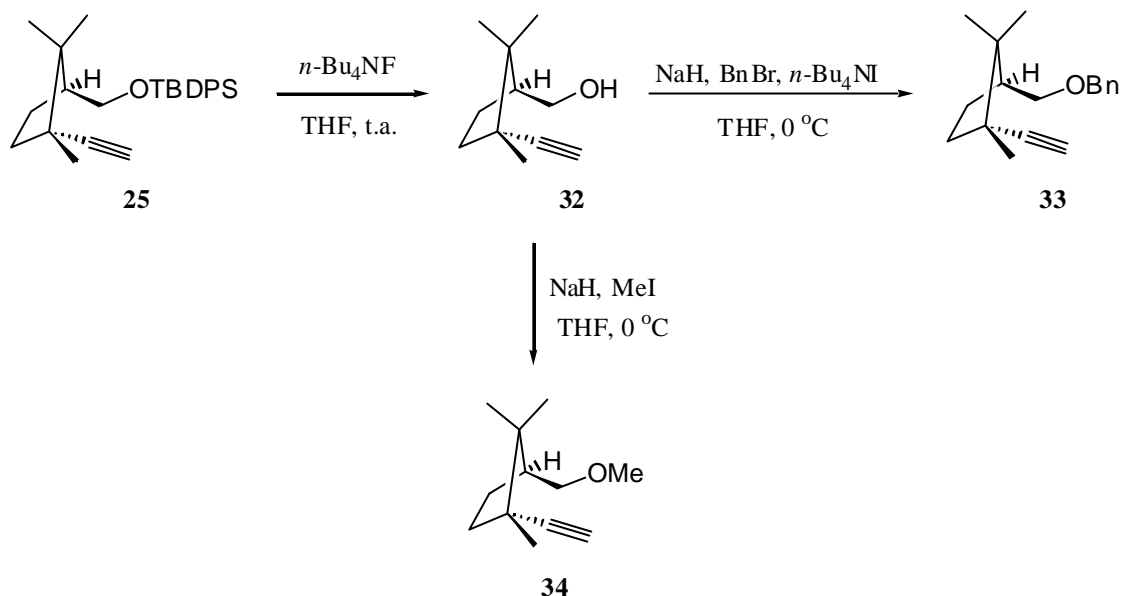
La desprotección del alquino **25** con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF,⁶ permitió la obtención, en un 92% de rendimiento, del alcohol **32**. El compuesto bencilado se obtuvo por

¹¹ Nicholas, K. M.; Pettit, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 37, 3475.

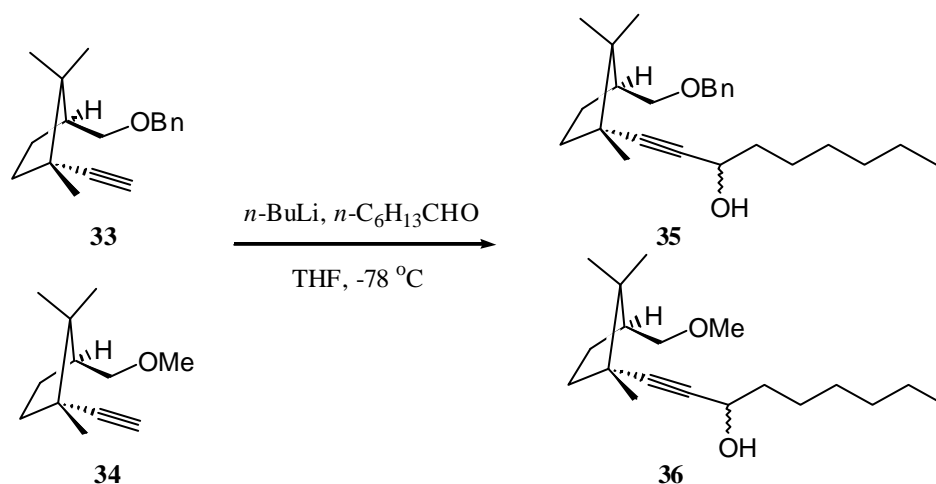
¹² Davies, S. G. *Organotransition Metal Chemistry: Applications to Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1982.

¹³ Lindlar, H. *Helv. Chem. Acta* **1952**, 35, 446.

tratamiento del producto **32** con NaH al 80% en THF a 0 °C, y posterior adición de bromuro de bencilo y una cantidad catalítica de yoduro de tetra-*n*-butilamonio.¹⁴ El correspondiente bencil éter **33** se aisló con un 90% de rendimiento. El metil éter se obtuvo siguiendo una secuencia similar, pero tratando el alcóxido sódico con yoduro de metilo.¹⁵ El derivado metilado **34** se aisló con un 92% de rendimiento.



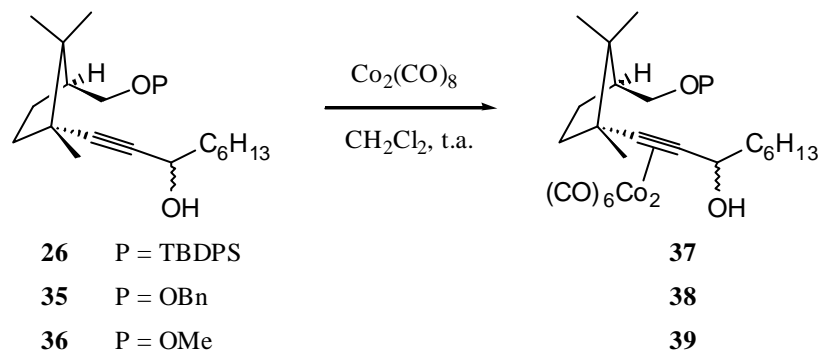
Los acoplamientos de los alquinos **33** y **34** se realizaron tal y como se describió para la obtención del producto **26**, procediendo con rendimientos del 76% y 77%, respectivamente.



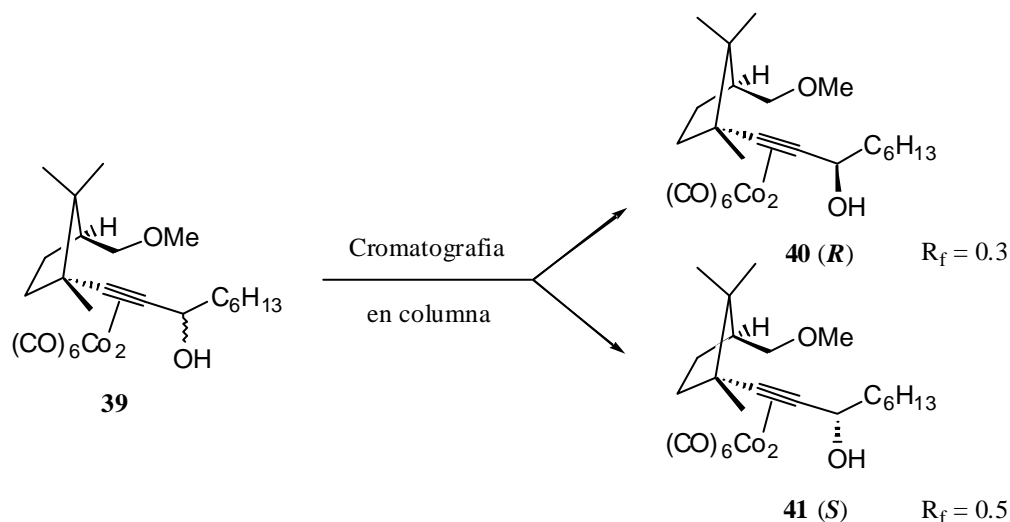
Teníamos ya en nuestras manos los compuestos **26**, **35** y **36** sobre cuyos complejos realizaríamos los ensayos de atrape de nucleófilos oxigenados.

¹⁴ (a) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3535. (b) Kanai, K.; Sakamoto, I.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1529.

La formación de los respectivos complejos por tratamiento de los alquinos con dicobalto octacarbonilo en CH_2Cl_2 no presentó mayor dificultad, obteniéndose en todos los casos rendimientos aceptables (92-93%).



Una característica muy interesante que presentan los complejos **38** y **39** es la elevada resolución de sus estereoisómeros en cromatografía de gel de sílice. Así, los dos epímeros del complejo **39** tienen un R_f de 0.5 y 0.3, respectivamente, cuando se utiliza una mezcla de disolventes hexano-acetato de etilo al 10%, lo que facilita su separación por cromatografía en columna. Este hecho nos permitió, no sólo determinar la estereoquímica de ambos isómeros, sino también explorar las posibilidades sintéticas de estos sistemas.

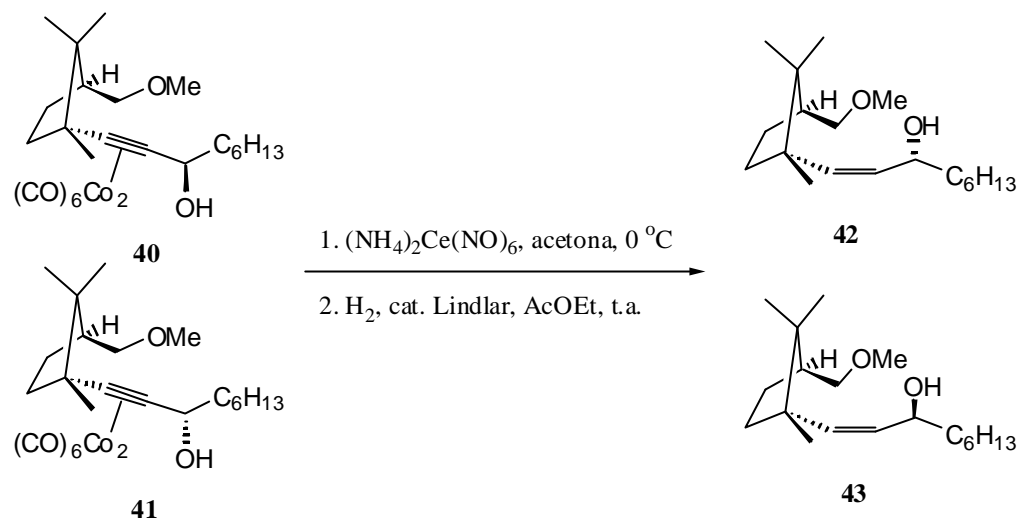


El tratamiento de los complejos **40** y **41** con $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ en acetona a 0°C permitió la recuperación del acetileno libre con un rendimiento del 94%.¹⁶ La posterior hidrogenación parcial del triple enlace presentó alguna dificultad inicial, pero finalmente, la utilización del

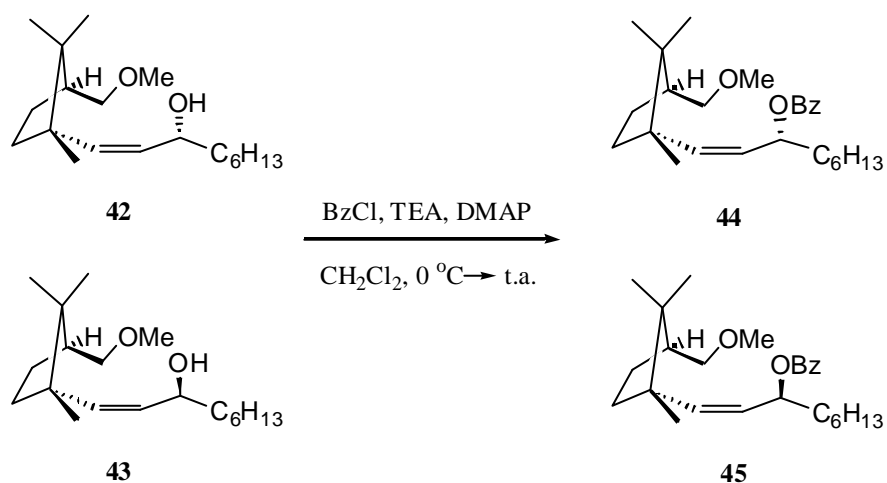
¹⁵ Jung, M. E.; Kaas, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 641.

¹⁶ Seyferth, D.; Wehman, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5520.

catalizador de Lindlar en ausencia de quinoleína, dio lugar a la obtención del doble enlace con geometría *cis*.¹³



La protección de los alcoholes secundarios con cloruro de benzoilo,¹⁷ trietilamina y cantidades catalíticas de DMAP permitió la obtención de los benzoatos **44** y **45** con un rendimiento del 84% y 81%, respectivamente.



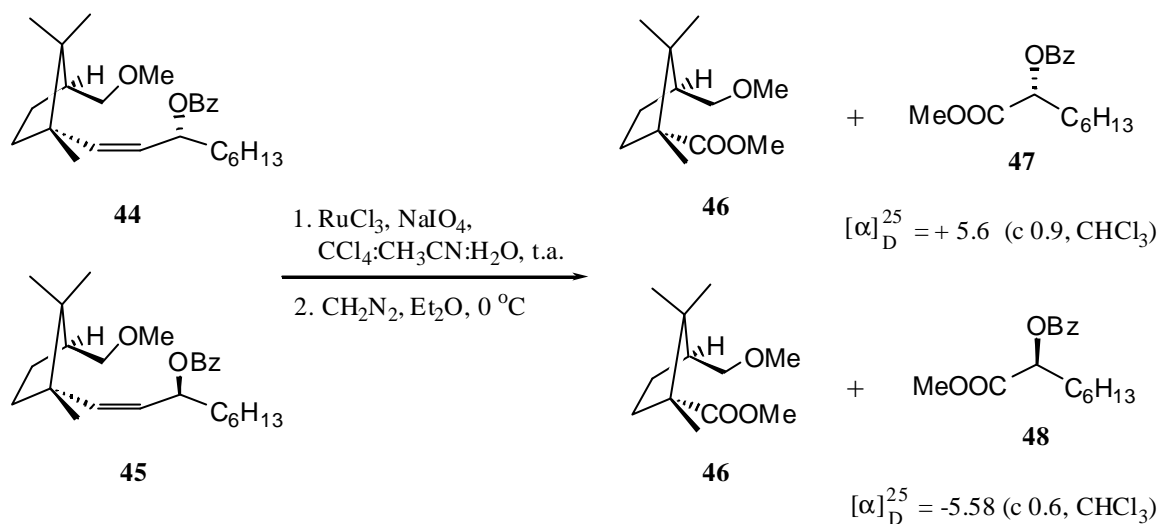
Los productos **44** y **45** constituían los sustratos adecuados sobre los que ensayar nuestra idea de síntesis de sistemas 1,2-difuncionales ópticamente activos y recuperación simultánea del auxiliar quiral.

Los benzoatos se trataron con tetróxido de rutenio, obtenido a partir de peryodato sódico y cantidades catalíticas de RuCl_3 , en el sistema bifásico $\text{CCl}_4:\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$.¹⁸ Los ácidos

¹⁷ Schelessinger, R. H.; Lopes, A. J. *Org. Chem.* **1981**, *46*, 5252.

¹⁸ (a) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, Y.; Martín, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936. (b) Núñez, M. T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928. (c) Martín, V. S.; Palazón, J. M.; Rodríguez, C. M. En “*Encyclopedia of Reagent for Organic Synthesis*”. Paquette, L. A. Ed. Wiley: New York, 1995, Vol 6, p 4415.

obtenidos se transformaron, sin purificación previa, en sus metil éteres por reacción con diazometano en Et₂O a 0 °C, obteniéndose los compuestos **47** y **48**, junto con el precursor del auxiliar **46**.

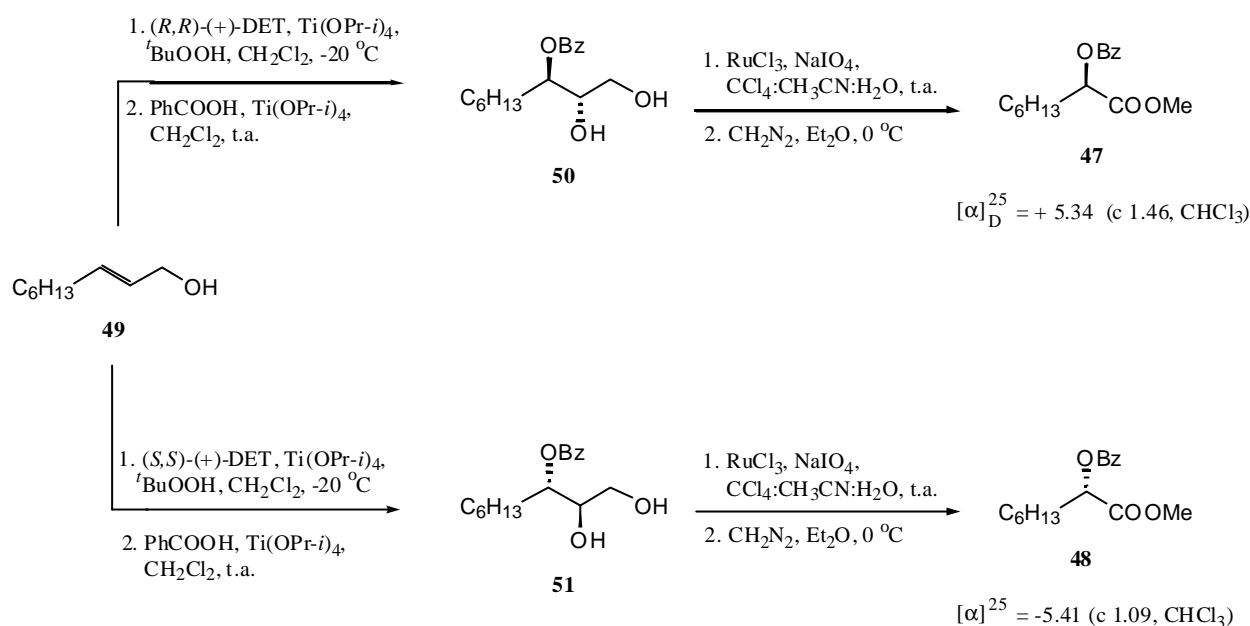


Hemos obtenido así, de forma efectiva, por un lado, derivados de α -hidroxiácidos ópticamente activos (**47** y **48**) y, por otro lado, un precursor directo del auxiliar que permite su recuperación (**46**). Si tenemos en cuenta las diferentes posibilidades de ruptura que ofrece el doble enlace, podemos tener en nuestras manos un método eficiente de obtención de 1,2-dioles, α -hidroxialdehídos o α -hidroxiésteres, según el método elegido. Estas posibilidades se explorarán posteriormente con los productos de atrape de los nucleófilos.

La determinación fehaciente de la configuración absoluta de los compuestos **47** y **48** se llevó a cabo por comparación de sus actividades ópticas con las de los benzoatos de (1*R*)- y (1*S*)-1-metoxycarbonil-heptilo obtenidos por apertura con ácido benzoico de los correspondientes epóxidos,¹⁹ sintetizados según la metodología de Katsuki-Sharpless,²⁰ y posterior ruptura oxidativa de los dioles con RuO₄,¹⁸ seguida de metilación de los ácidos libres con disolución etérea de diazometano (**Esquema 8**).

¹⁹ (a) Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557. (b) Palazón, J. M.; Anorbe, B.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4987.

²⁰ (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974. (b) Katsuki, T.; Martín, V. S. *Org. React.*, Paquette, L. A. y col. Ed., Wiley: N.Y., **1996**, *48*, 1.



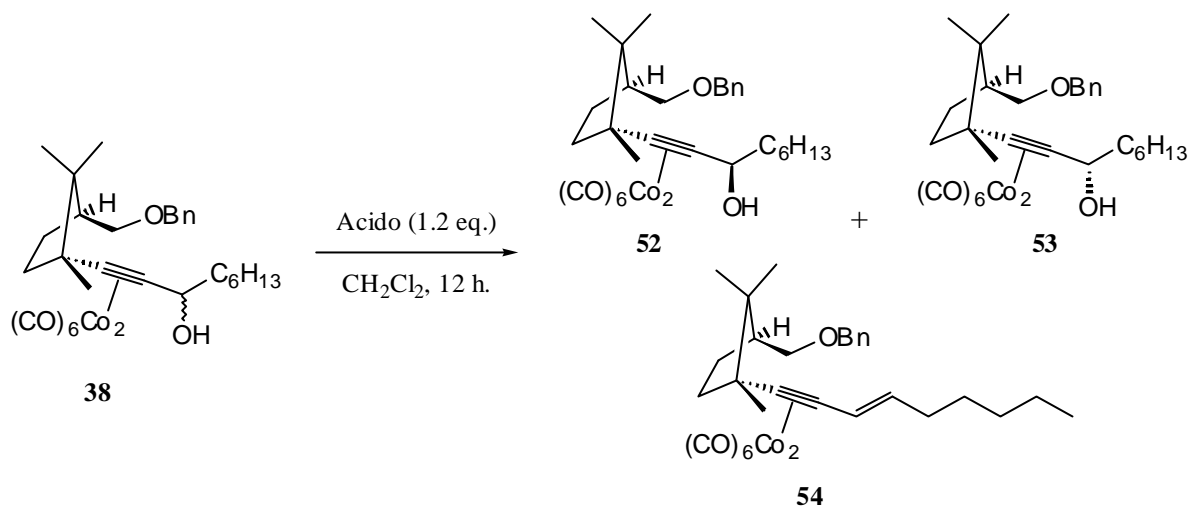
Esquema 8

El proceso global descrito hasta ahora constituye un fenómeno de resolución, en el que, por tanto, el rendimiento máximo al que podemos aspirar es del 50% para cada estereoisómero. Nuestra idea consiste en aumentar ese porcentaje tanto como sea posible mediante el atrape selectivo del carbocatión propargílico por parte de nucleófilos oxigenados y obtener exclusivamente uno u otro isómero a voluntad.

Antes de iniciar los ensayos de atrape de nucleófilos por parte de los complejos **37**, **38** y **39**, decidimos prestar un poco de atención al ácido empleado para formar el carbocatión. Tradicionalmente se ha empleado el BF₃.OEt₂, pero decidimos estudiar otros ácidos y, al mismo tiempo, su efecto en la formación de sistemas enínicos, reacción secundaria que podría afectar a nuestra reacción de Nicholas.^{11,21}

Con este fin, tratamos el complejo **38** con diferentes ácidos y estudiamos los productos formados (**Tabla 1**).

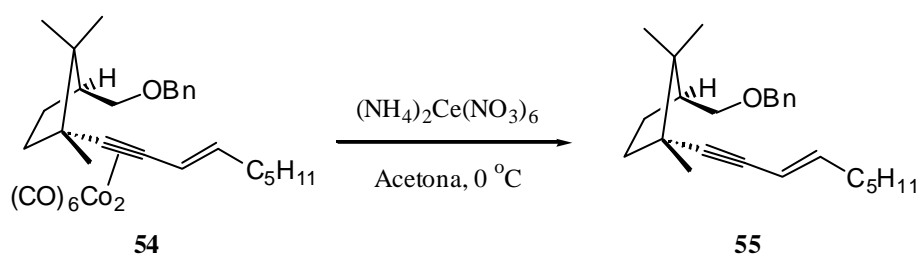
²¹ Nicholas, K. M.; Pettit, R. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, C21.



Entrada	Acido	Temperatura	52 : 53 : 54
1.	BF ₃ .OEt ₂	- 20 °C	3 : 1 : 0
2.	BF ₃ .OEt ₂	0 °C → t.a.	0 : 0 : 1
3.	CF ₃ CO ₂ H	- 20 °C	1 : 1 : 2.5
4.	CF ₃ SO ₃ H	- 20 °C	1 : 1 : 0.5
5.	C.S.A.	- 20 °C	1 : 1 : 0
6.	HBF ₄ .OMe ₂ (cat.)	- 20 °C	1 : 1 : 0
7.	HBF ₄ .OMe ₂ (esteq.)	- 20 °C	1 : 1 : 1.5

Tabla 1

La presencia del sistema enínico en el complejo **54** quedó confirmada al estudiar el correspondiente alquino libre **55** obtenido por tratamiento con (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ en acetona.

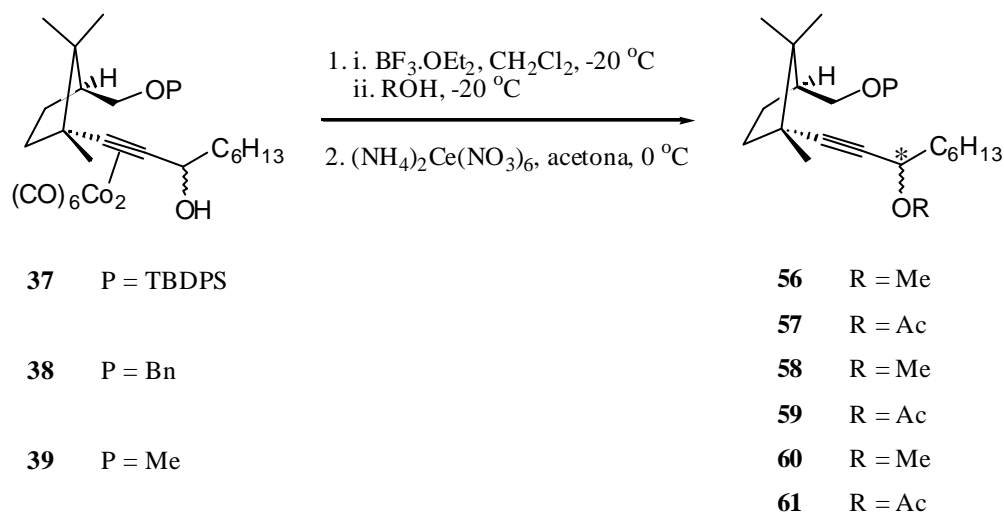


De los datos recogidos en la anterior tabla, uno destaca sobremanera: el desplazamiento que se produce en el equilibrio 1 : 1 inicial de los dos estereoisómeros cuando son tratados con BF₃.OEt₂ a - 20 °C y con ausencia de producto de eliminación (Entrada 1). Esta diastereoselección podría explicarse si consideramos que uno de los estereoisómeros debe ser termodinámicamente más estable que el otro, con lo que en las condiciones del medio de

reacción se produciría un desplazamiento del equilibrio a su favor. La elección del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis para la reacción de Nicholas quedaba justificada.

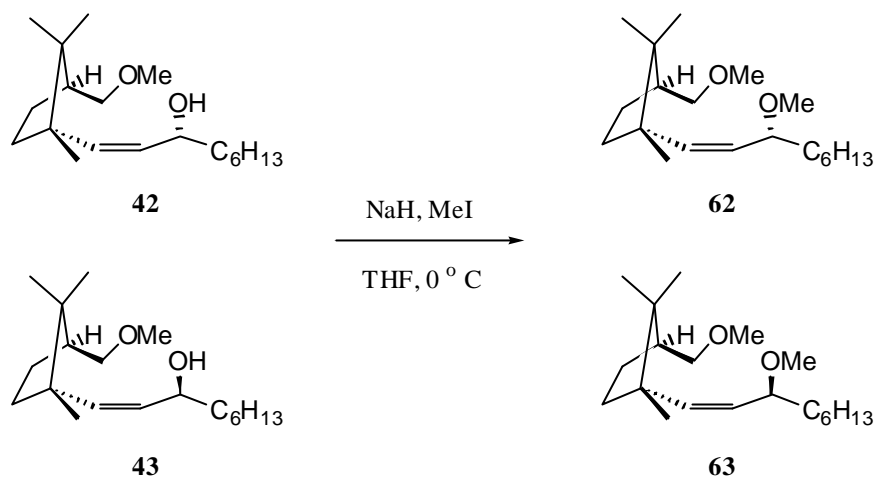
Los ensayos de atrape de nucleófilos oxigenados (MeOH y AcOH) seguían siempre el mismo procedimiento: la disolución del complejo correspondiente en diclorometano seco se enfriaba a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadían 1.2 equiv. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. A continuación, después de un período de 15 minutos de agitación, se producía la adición del nucleófilo (4 equivalentes). Cuando este procedimiento experimental se alteraba, añadiendo, por ejemplo, el nucleófilo antes del ácido de Lewis, los rendimientos disminuían y los resultados no eran los deseables. La recuperación del alquino libre se realizaba tratando el complejo con 4 equiv. de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ en acetona a $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Los complejos **37**, **38** y **39** incorporaron de la forma esperada las especies nucleofílicas empleadas, tanto MeOH como AcOH.



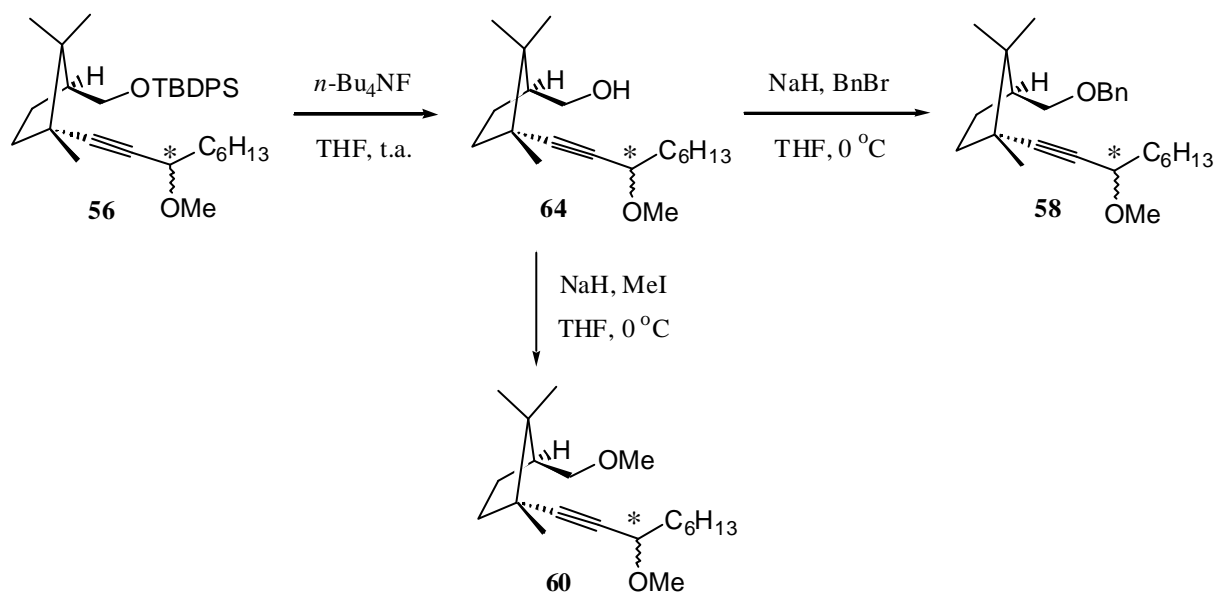
Los dos estereoisómeros de cada uno de los productos, tanto de atrape de MeOH como de AcOH, no se distinguían por resonancia magnética nuclear de protón o carbono, o por cromatografía de gases en aquellos casos en que su utilización era factible. En cambio, los productos de hidrogenación parcial con el catalizador de Lindlar, los correspondientes alquenos, sí se podían diferenciar. Este fue nuestro punto de partida para determinar las estereoquímicas de todos los productos obtenidos.

Los productos que sirvieron como base para la correlación química que se llevó a cabo fueron **42** y **43**, cuya configuración absoluta determinamos de forma inequívoca combinando su ruptura con RuO_4 con la epoxidación asimétrica de Katsuki-Sharpless (**Esquema 8**). Así, de su tratamiento con NaH y MeI obtuvimos los productos metilados **62** y **63**.¹⁵



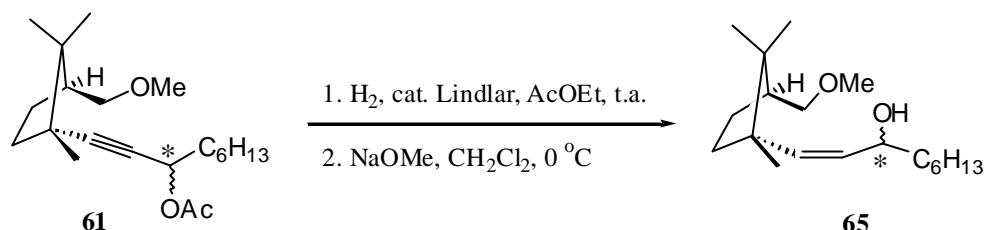
De este modo, comparando los datos espectroscópicos de **62** con los del producto de hidrogenación parcial de **60**, se comprobó que su estereoquímica se correspondía con la del estereoisómero mayoritario. Este dato lo aprovechamos inmediatamente para determinar las estereoquímicas de los pares de epímeros de **56** y de **58**.

El producto **56** se trató con *n*-Bu₄NF en THF,⁶ obteniéndose el alcohol **64**, que alternativamente protegimos como su bencil éter para dar **58**, o como su metil éter para dar **60**.

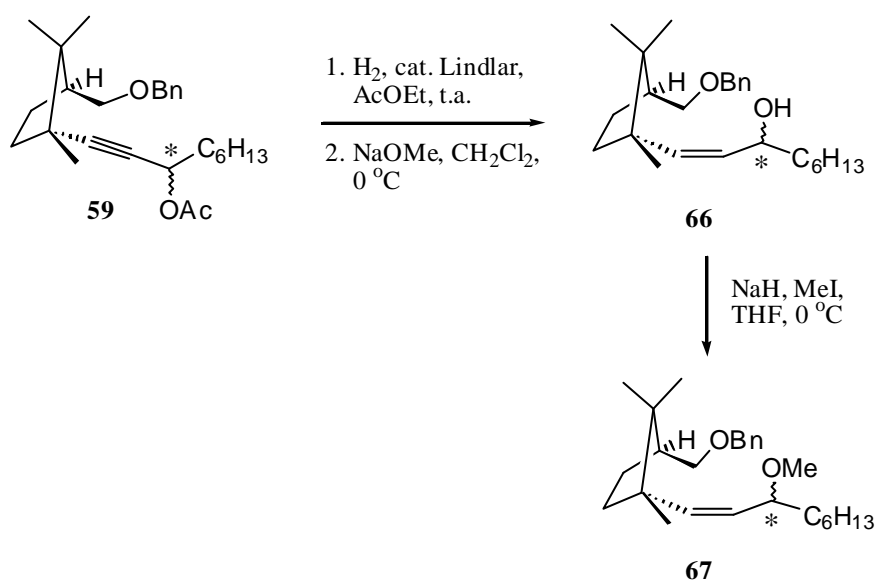


La estereoquímica del isómero mayoritario de **60** la conocemos ya, así que dado que la secuencia de reacciones seguida no implica inversión o racemización alguna, quedaban determinadas las de **56** y **58**, vía los correspondientes productos de hidrogenación. Los productos mayoritarios de atrape de MeOH por parte de cualquiera de los tres complejos de partida, presentan la misma estereoquímica (*R*) en el nuevo centro creado.

Las estereoquímicas de los correspondientes acetatos se determinaron de forma análoga. El producto **61** se hidrogenó parcialmente con catalizador de Lindlar¹³ y, seguidamente, se saponificó el grupo acetato con metóxido sódico en diclorometano, comprobándose que la estereoquímica del producto mayoritario coincidía con la de **43**, complementaria, por tanto, de la del producto **60**.



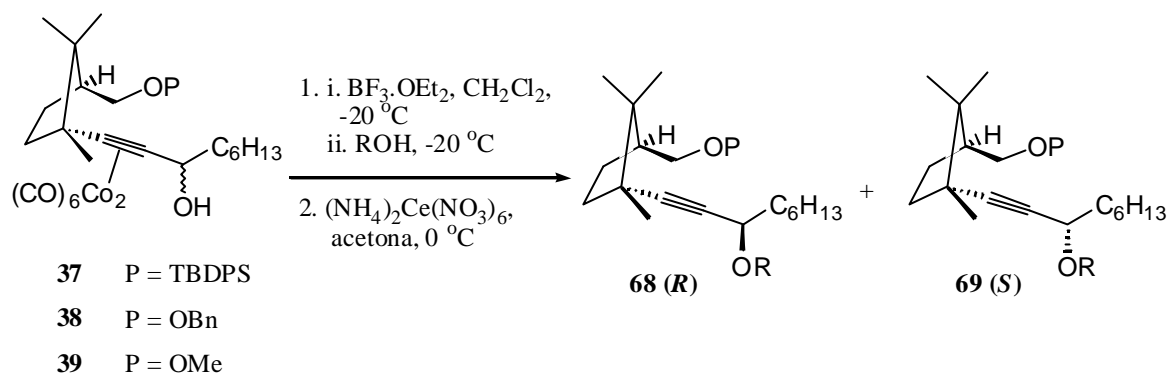
Este hecho quedó igualmente de manifiesto cuando se determinó la configuración absoluta del producto **59**, según la secuencia de reacciones siguiente:



El isómero mayoritario del producto **67** presentaba una estereoquímica opuesta al producto de hidrogenación de **58** cuya estereoquímica ya conocemos. De nuevo, el producto de atrape con AcOH tenía una estereoquímica contraria a la del producto de atrape con MeOH en el nuevo centro creado.

Este resultado, por inesperado, nos produjo gran interés. Simplemente mediante la elección del nucleófilo adecuado, podíamos determinar la estereoquímica del nuevo centro creado.

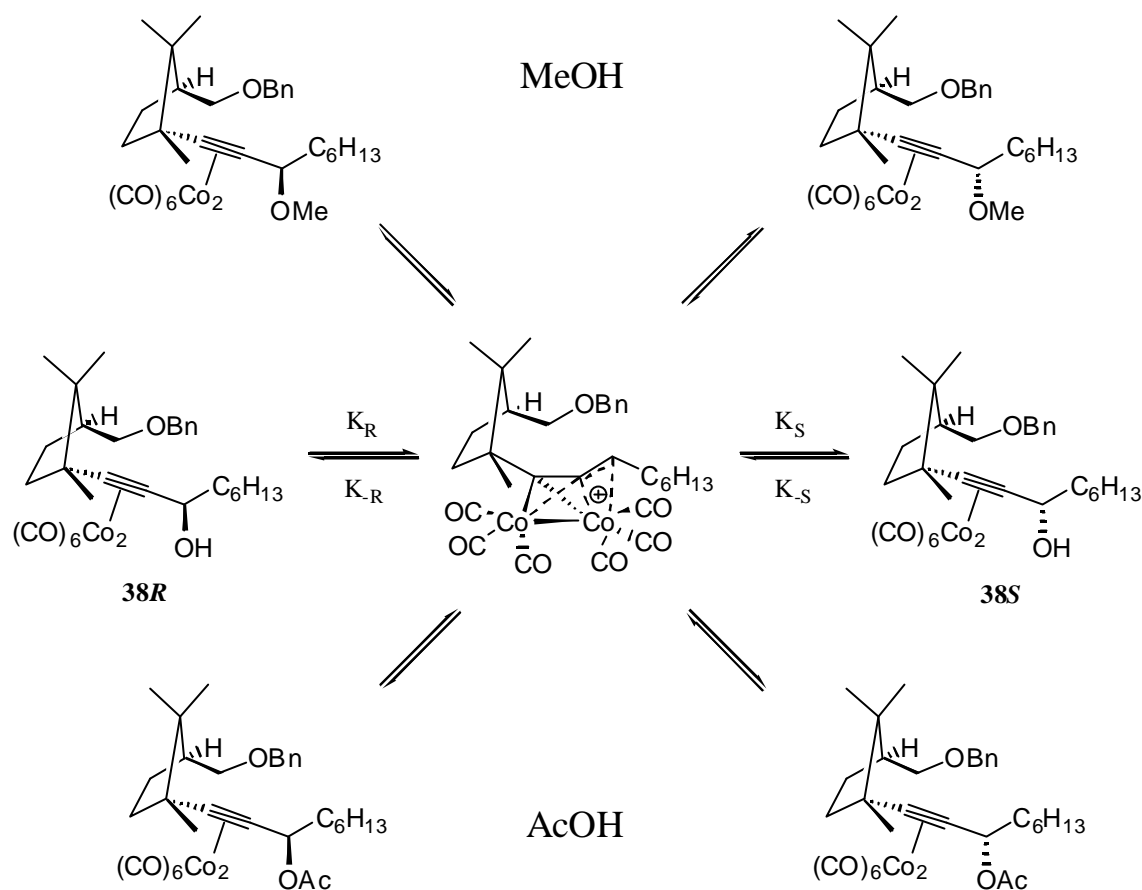
Los resultados obtenidos, una vez conocidas las estereoquímicas se recogen en la **Tabla 2**.



Entrada	Sustrato	ROH	Tiempo	Rendimiento	68 : 69	% Alcohol de partida (68 : 69 , R = H)
1.	37	MeOH	13 h	57	91 : 9	
2.	"	AcOH	13 h	84	10 : 90	
3.	38	MeOH	15 min	60	88 : 12	29 (10 : 90)
4.	"	"	1 h	51	90 : 10	33 (9 : 91)
5.	"	"	13 h	47	88 : 12	
6.	"	AcOH	15 min	46	81 : 19	40 (20 : 80)
7.	"	"	1 h	72	65 : 35	18 (17 : 83)
8.	"	"	2 h	68	34 : 66	21 (31 : 69)
9.	"	"	3 h	82	27 : 73	10 (52 : 48)
10.	"	"	13 h	78	12 : 88	
11.	39	MeOH	2 h	61	89 : 11	
12.	"	AcOH	7 h	77	23 : 77	
13.	"	"	22 h	78	42 : 58	

Tabla 2

De cara a establecer un mecanismo general que englobe los resultados aquí expuestos, sería conveniente tener presentes todos los equilibrios posibles entre las diferentes especies implicadas, recogidos a continuación para el complejo **38** (Esquema 9).



Esquema 9

El esquema mostrado constituye una simplificación en el que no se han tenido en cuenta efectos de solvólisis ni de pares iónicos, pero que puede darnos una idea de lo que está sucediendo.

Los dos epímeros **38R** y **38S** tienen, en virtud de la mayor o menor accesibilidad del ácido de Lewis al grupo hidroxilo de cada uno de ellos, una velocidad de formación del catión diferente. Este hecho lo hemos comprobado estudiando el producto de partida en las reacciones de atrape con ácido acético (Entradas 6-9, **Tabla 2**). Las diferentes proporciones en las que aislamos cada uno de los epímeros podemos interpretarlas en el sentido de que **38R** forma la especie catiónica más rápidamente que **38S** ($K_R > K_S$) y, por lo tanto, sufre atrape por parte del AcOH , quedando sin reaccionar **38S**. Conforme se prolonga el tiempo de reacción, vamos favoreciendo que **38S** también reaccione, hasta que sus proporciones se equiparan (Entrada 9).

La mayor accesibilidad del grupo hidroxilo con estereoquímica **R** quedó igualmente comprobada cuando realizamos los experimentos sobre la idoneidad de diferentes compuestos como promotores ácidos válidos en la reacción de Nicholas (**Tabla 1**). En aquel caso, observamos como la proporción inicial 1 : 1 de los dos epímeros se desplazaba hacia el

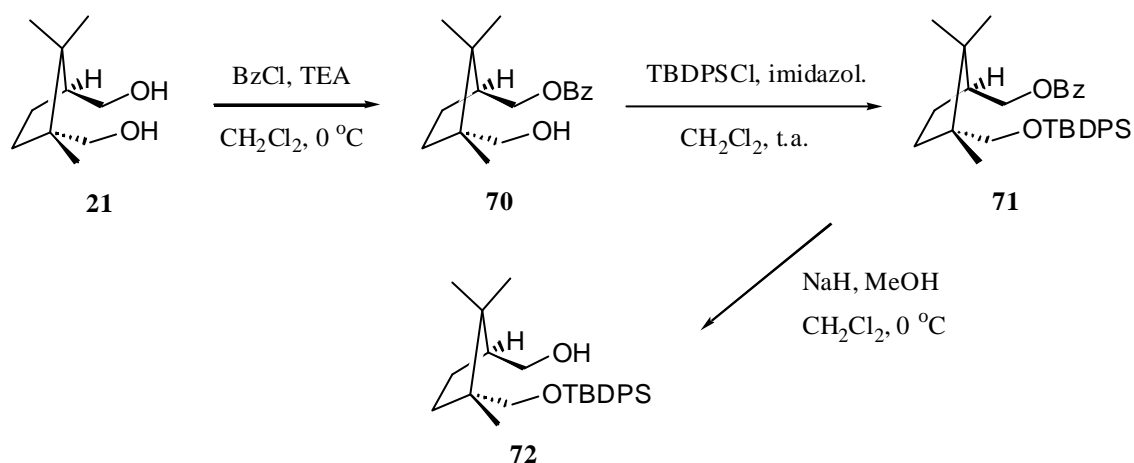
compuesto con estereoquímica **R**, es decir, en las condiciones de la reacción se produce el ataque del nucleófilo sobre el centro catiónico preferentemente por una determinada región que se muestra más accesible. El esqueleto del auxiliar está produciendo el efecto deseado: crear un ambiente asimétrico en torno a la posición propargílica. Y este ambiente es el que favorece la incorporación del nucleófilo de modo que su estereoquímica sea **R**.

Es ésta la estereoquímica que presenta el producto de atrape con MeOH y la que presenta también el producto de atrape con AcOH inicialmente. Ahora bien, ¿por qué en este último caso se desplazan los equilibrios hacia el producto con estereoquímica **S**? La respuesta puede venir dada por la mayor estabilidad termodinámica respecto a su epímero **R**, aunque éste se forme inicialmente.

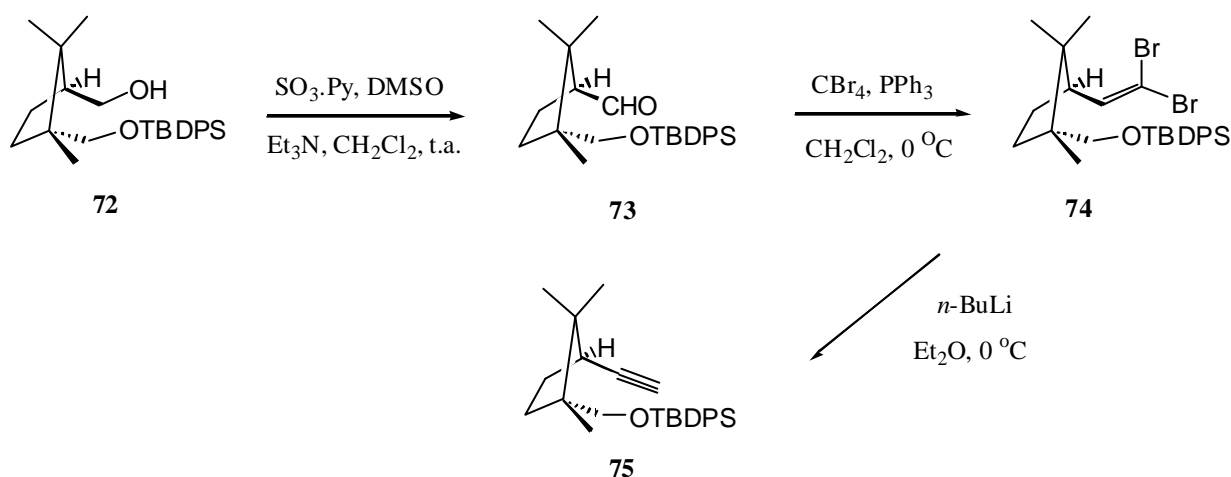
Tenemos, por tanto, dos situaciones: la correspondiente al MeOH y al agua cuyos productos de atrape termodinámicos tienen estereoquímica **R** y la del AcOH, cuyo producto de atrape en condiciones termodinámicas posee estereoquímica **S**. Estos tres nucleófilos se diferencian en el volumen de su molécula (supuestas éstas como entidades individuales en el medio de reacción): 23 \AA^3 para el agua, 52 \AA^3 para el metanol y 73 \AA^3 para el ácido acético. Este aumento de volumen puede traer asociado la aparición de nuevas interacciones estéricas desfavorables entre los sustituyentes del complejo y la molécula de nucleófilo incorporada, provocando que el epímero más estable no sea el mismo para los tres casos y que los equilibrios se desplacen a su favor.

Hasta este momento hemos estudiado únicamente los complejos derivados de la formación del alquino en uno de los grupos carboxilo del ácido canfórico de partida, pero ¿qué comportamiento tendrán los compuestos producidos al manipular el otro extremo de la molécula?.

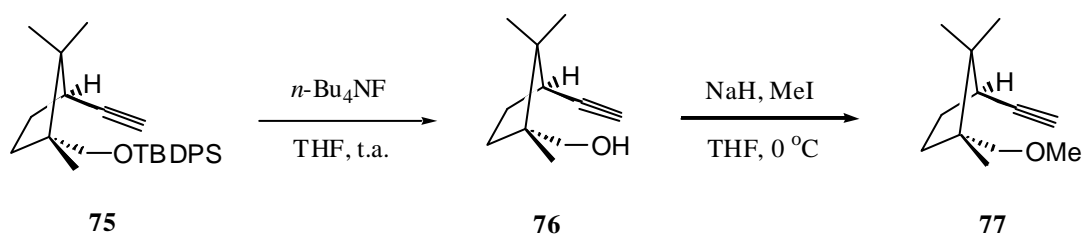
El producto de partida lo constituyó el diol **21**. Aprovechando de nuevo la diferencia estérica entre ambos grupos hidroxilos, se procedió a su monobenzoilación por tratamiento con BzCl en diclorometano a $0 \text{ }^\circ\text{C}$,¹⁷ obteniéndose el compuesto **70** con un 80% de rendimiento. La protección del alcohol libre con cloruro de *tert*-butildifenilsililo condujo al producto **71** en un 89%.⁶ La subsiguiente desprotección del grupo benzoato por tratamiento con metóxido sódico en diclorometano originó el producto **72** (85% de rendimiento).



Con el alcohol **72** disponible, la secuencia de reacciones seguida fue la misma que la utilizada en la síntesis del alquino **25**. El producto se oxidó inicialmente con el complejo $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ ⁸ y el aldehído resultante se sometió a la reacción de Corey-Fuchs para generar el derivado dibromado **74** (79% de rendimiento).⁷ Su posterior tratamiento con *n*-BuLi dio lugar al alquino **75** con un rendimiento del 84%.



La desprotección del grupo *tert*-butildifenilsilil éter del compuesto **75**, con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF,⁶ nos condujo al alcohol **76** con un rendimiento del 90%. Su posterior tratamiento con NaH (al 80% en aceite mineral) y MeI en THF permitió la obtención del derivado metilado **77** (89% de rendimiento).¹⁵



La comparación de los alquinos **34** y **77** resulta, cuando menos, llamativa. Ambos presentan los mismos elementos estructurales: un esqueleto de ciclopentano en el que encontramos en posición 1 el apéndice hidroximetílico (protegido como metil éter), los dos grupos metilo geminales en la posición anexa, y, en posición 3, la función acetilénica. La única diferencia estriba en la localización del tercer grupo metilo, en posición 3 en **34** y en 1 en **77**. Si este grupo metilo estuviese ausente, nos encontraríamos ante dos enantiómeros que, por tanto, presentarían una complementariedad de ambientes entorno al triple enlace y que induciría, consecuentemente, un atrape igualmente complementario de los nucleófilos. La presencia de ese grupo metilo rompe el efecto aludido, pero sigue existiendo un cierto grado de complementariedad que podría tener todavía importancia en la reacción de Nicholas y producir algún resultado más que interesante según empleemos una serie u otra (**Figura 3**).

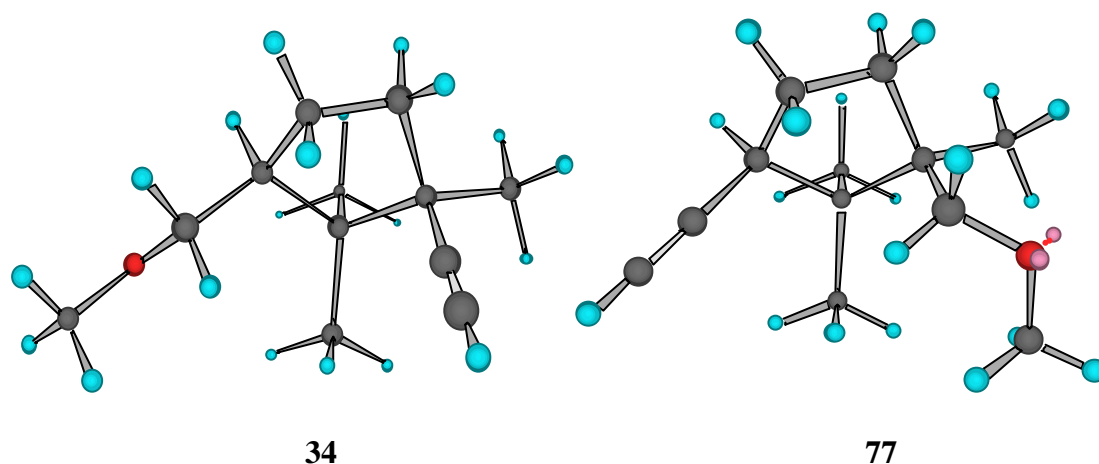
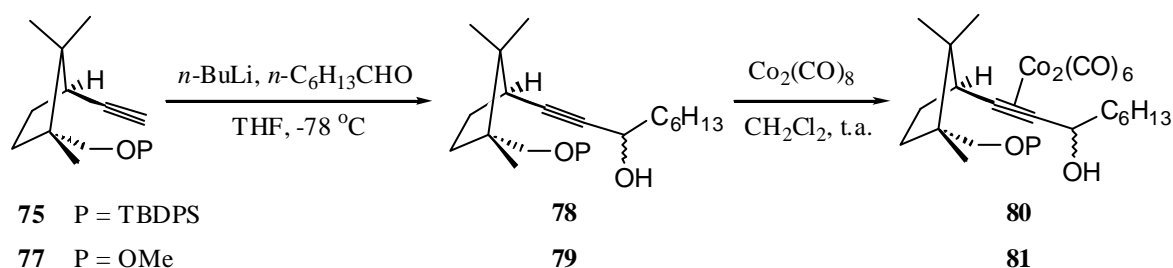
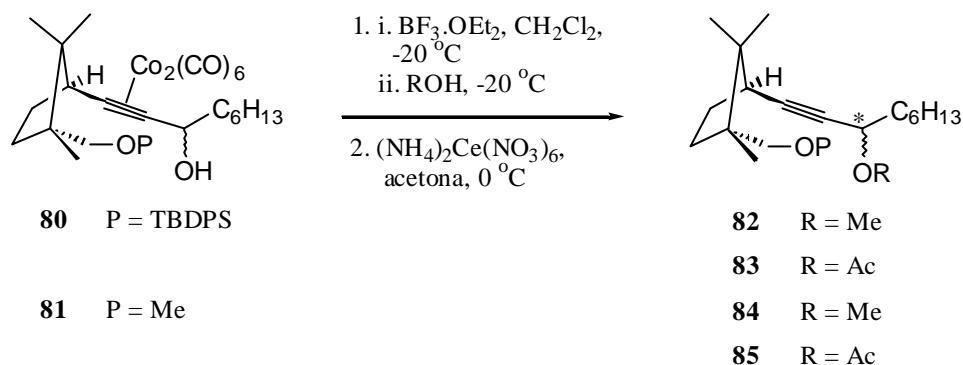


Figura 3

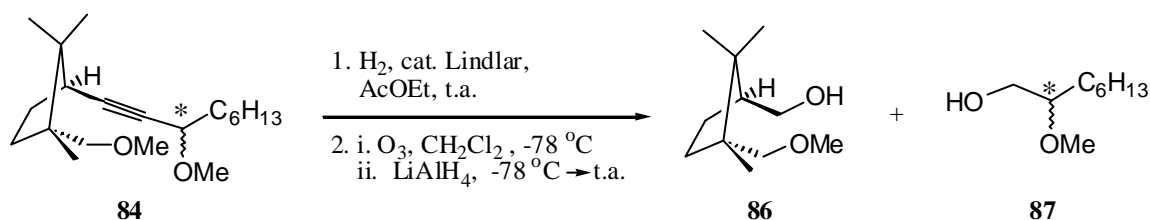
Las reacciones de acoplamiento con el *n*-heptaldehído y posterior formación del complejo de cobalto, procedieron sin mayores contratiempos para dar los productos deseados.



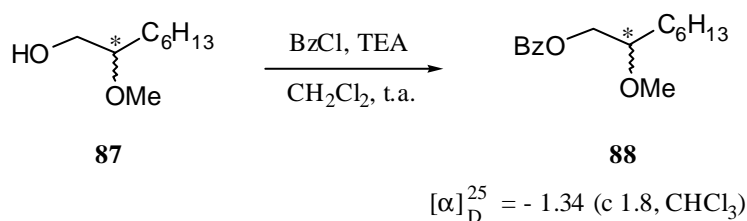
Los experimentos de atrape con MeOH y AcOH se realizaron siguiendo la misma metodología que en el caso de los complejos **37**, **38** y **39**.



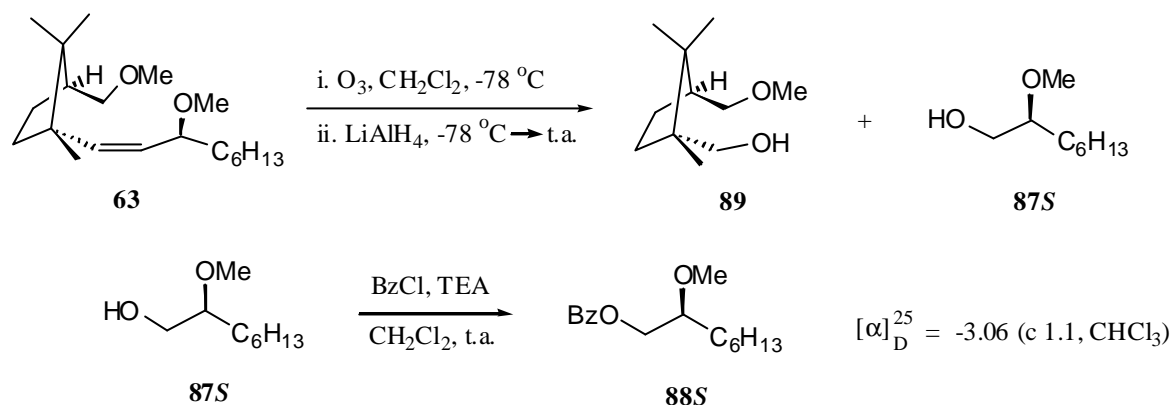
Con el fin de determinar su configuración absoluta, el producto **84** se hidrogenó con catalizador de Lindlar,¹³ obteniéndose el correspondiente alqueno que, en una segunda etapa, sometimos a una reacción de ozonólisis reductiva, tratando *in situ* el ozónido resultante de burbujear O₃ a través de su disolución en CH₂Cl₂ a -78 °C, con LiAlH₄.



En una nueva reacción de ruptura del doble enlace, obtenemos el producto **86** (precursor de nuestro auxiliar) y el compuesto **87**. Este último se trató con BzCl en CH₂Cl₂, formándose el derivado benzoilado **88**, más manejable de cara a su purificación por HPLC y medición de la actividad óptica.



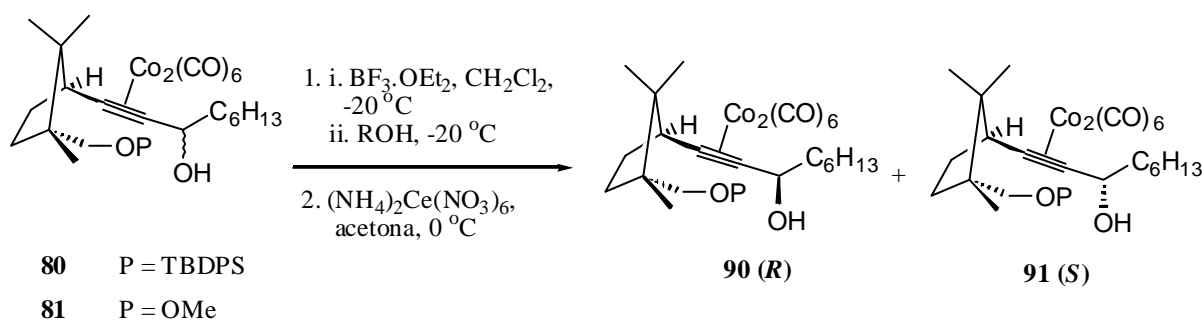
Este mismo compuesto **88** podía sintetizarse ópticamente puro a partir del alqueno **63**, siguiendo una secuencia similar a la descrita anteriormente, es decir, ruptura del doble enlace mediante una ozonólisis en condiciones reductivas y benzoilación del alcohol resultante.



Tomando este último valor como referencia, la actividad óptica que correspondería a un exceso enantiomérico del 48% (**84** es una mezcla de estereoisómeros en relación 26 : 74 según se deduce de las integrales del espectro de protón de su producto hidrogenado) sería de -1.47 (c 1.1, CHCl_3), valor concordante con el del producto **88** obtenido a partir del atrape de MeOH por el complejo **81**. Quedaba así confirmada la configuración *S* del nuevo centro creado, configuración opuesta a la que obteníamos para los productos de atrape de MeOH en la otra serie del auxiliar (productos **56**, **58** y **60**).

La disminución en la selectividad del atrape observable en el caso del MeOH, se producía igualmente con el AcOH: el experimento de atrape con el complejo **80** producía los dos estereoisómeros en una proporción de 59 : 41, y para el complejo **81** obteníamos 53 : 47. Esta disminución tan acusada, rayando en el enriquecimiento nulo, nos detuvo a la hora de determinar las esteroquímicas de los productos obtenidos en este caso.

Los datos obtenidos se recogen en la **Tabla 3**.



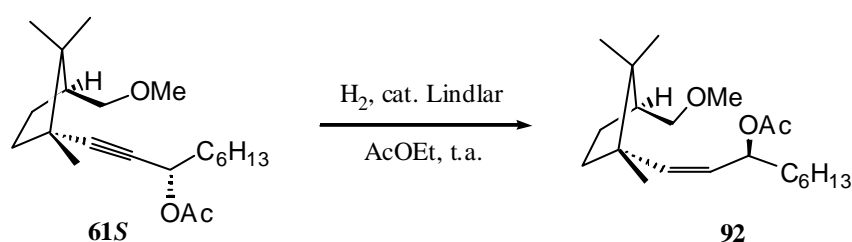
Entrada	Sustrato	ROH	Tiempo	Rendimiento	90 : 91
1	80	MeOH	20 h	67	29 : 71
2	"	AcOH	21 h	84	--
3	81	MeOH	1 h	55	26 : 74
4	"	AcOH	40 min	77	--

Tabla 3

La apreciación que habíamos realizado sobre la posible complementariedad de ambientes alrededor del triple enlace de los compuestos **34** y **77** se veía ratificada por estos resultados. El único punto sorprendente era el descenso tan acentuado de selectividad que se producía en el atrape. La explicación no es otra que la disminución de la demanda estérica en las posiciones anexas a la función acetilénica: pasamos de tener un centro cuaternario en α , caso del alquino **34**, a poseer un centro terciario en **77**. El grupo metilo está marcando la diferencia.

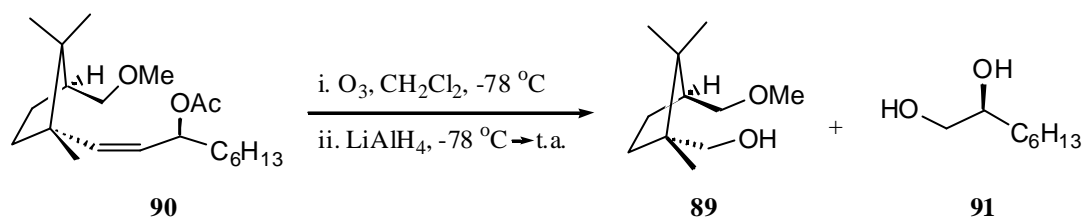
Hasta este momento hemos estudiado las reacciones de atrape de MeOH y AcOH por un cierto número de complejos. Hemos comprobado con satisfacción cómo existe un grado aceptable de estereoselección según el auxiliar y el nucleófilo utilizados, y cómo nuestra aproximación asimétrica a la reacción de Nicholas ha resultado válida. Las implicaciones sintéticas de estos resultados se han ido dejando entrever a lo largo de estas páginas, sobre todo en los apartados relativos a la determinación de las estereoquímicas, donde hemos tenido la oportunidad de sintetizar derivados de α -hidroxiácidos (**47** y **48**) y de 1,2-dioles (**87**) ópticamente activos. A continuación nos ocuparemos de estudiar con un poco más de detalle estas transformaciones.

Elegimos el compuesto **61S** como sustrato de partida. El grupo acetato, como funcionalidad alcohólica latente, nos pareció sintéticamente más útil que el grupo metoxilo. La hidrogenación con catalizador de Lindlar como primera etapa quedó impuesta por la imposibilidad de realizar de forma satisfactoria la ruptura directa del triple enlace con RuO_4 u ozonólisis oxidativa. En ausencia de quinoleína, la formación del doble enlace con estereoquímica *cis* procedía de forma cuantitativa y en breves períodos de tiempo.

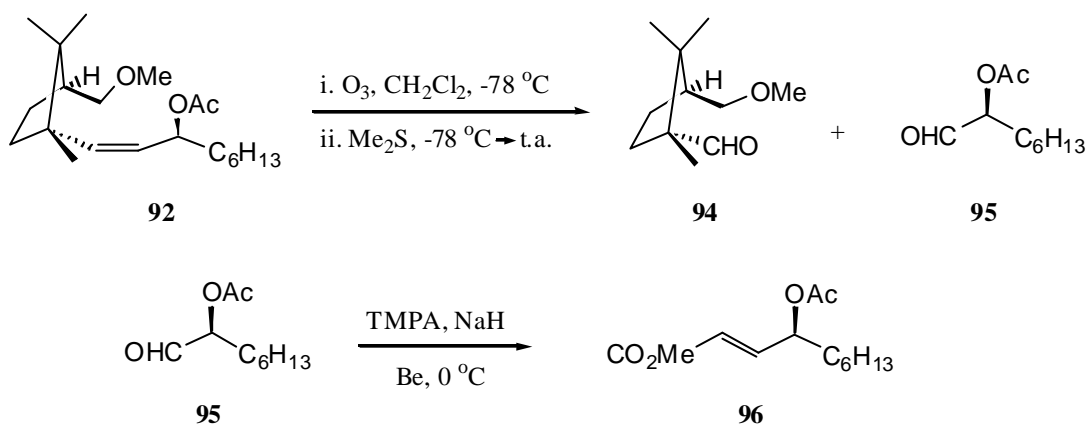


Ya hemos tenido constancia de la versatilidad de la función olefínica hacia los diferentes tipos de reacciones de ruptura. Para la obtención de 1,2-dioles, nos inclinamos por una reacción de ozonólisis seguida por la adición *in situ* de hidruro de aluminio y litio, de modo que en un único paso de reacción obteníamos el sistema buscado. Así, se burbujeó ozono a través de la disolución del compuesto **92** en diclorometano a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y, a continuación, se añadió LiAlH_4 ,

llevando la mezcla de reacción a temperatura ambiente. De este modo obtuvimos el compuesto **89**, precursor directo del auxiliar, y el diol **93**, conocido ya en la literatura.²²

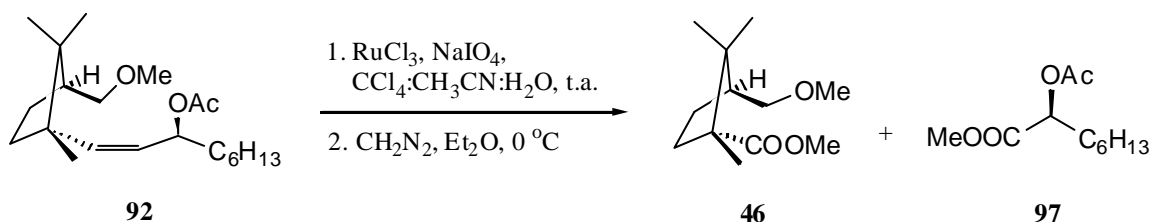


Si en lugar de tratar el ozónido derivado del alqueno **92** con LiAlH₄, procedemos a la adición de Me₂S, obteníamos los correspondientes aldehídos **94** y **95**, sometiéndose este último a una reacción de Wittig-Horner²³ para generar su éster *E*- α,β -insaturado **96**.



Hemos obtenido de nuevo un precursor directo del auxiliar empleado (**94**) y compuestos como el α -hidroxialdehído **95** o el γ -hidroxiéster- α,β -insaturado **96** ópticamente puros.

El compuesto **92** también puede ser tratado con RuO₄, generado a partir de NaIO₄ y cantidades catalíticas de RuCl₃, en el sistema bifásico CH₃CN:CCl₄:H₂O, para dar los correspondientes ácidos que se trataron, sin purificación previa, con disolución etérea de diazometano para obtener los ésteres metílicos **46** y **97**.

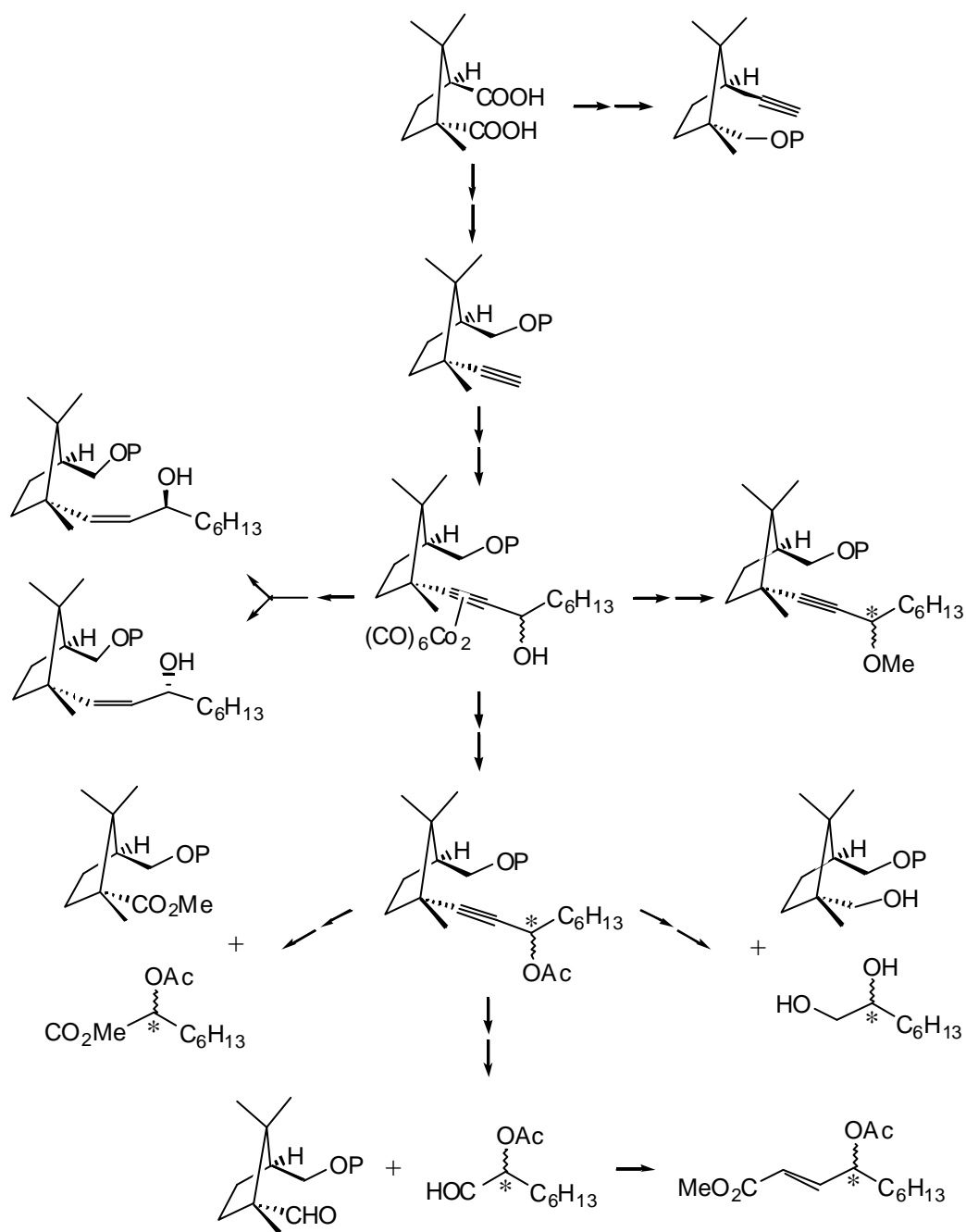


²² Ko, K.-Y.; Frazee, W. J.; Eliel, E. L. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1333.

²³ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

Realizamos de nuevo la ruptura del sistema olefínico con formación simultánea de un precursor del auxiliar, que permite su recuperación, y del derivado **97** ópticamente puro.

Hemos desarrollado, por tanto, una versión asimétrica de la reacción de Nicholas que nos permite el acceso a 1,2-dioles, α -hidroxialdehídos, γ -hidroxiésteres- α,β -insaturados y α -hidroxiésteres ópticamente activos, con recuperación simultánea del auxiliar quiral responsable de su formación (**Esquema 10**)



Esquema 10

2.- REACCIÓN DE NICHOLAS INTRAMOLECULAR.

2.1.- Síntesis de oxanos, oxepanos y oxocanos 2,3-disustituídos.

En el capítulo anterior hemos desarrollado y estudiado una versión asimétrica intermolecular de la reacción de Nicholas, en la que controlábamos la estereoquímica del nuevo centro creado en función del auxiliar quiral elegido o del nucleófilo empleado. Si en lugar de ser el nucleófilo una especie ajena al complejo de cobalto fuese un apéndice del mismo, tendríamos de una versión intramolecular de la reacción. Esta consideración, unida a que una de las líneas de investigación de nuestro grupo en los últimos años la ha constituido la síntesis de éteres cíclicos de tamaño medio polisustituídos,²⁴ nos impulsó a desarrollar una metodología válida para acceder a este tipo de moléculas de forma estereocontrolada (**Figura 4**).

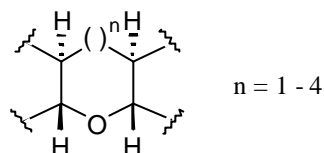
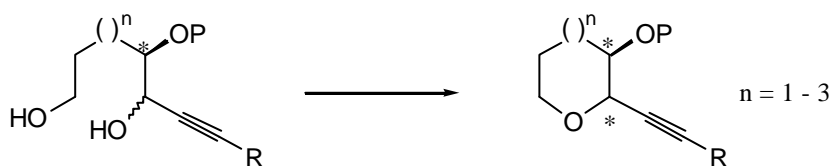


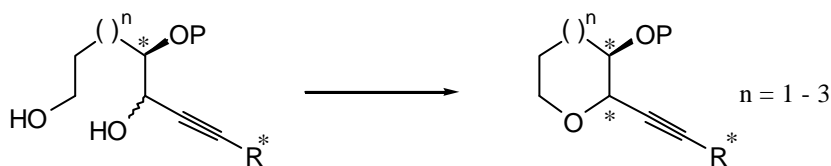
Figura 4

De cara a abordar la síntesis de este tipo de sistemas dos fueron las aproximaciones que nos planteamos:

1. La presencia de un único centro quiral en el precursor y que fuese éste el responsable del resultado estereoquímico de la ciclación.

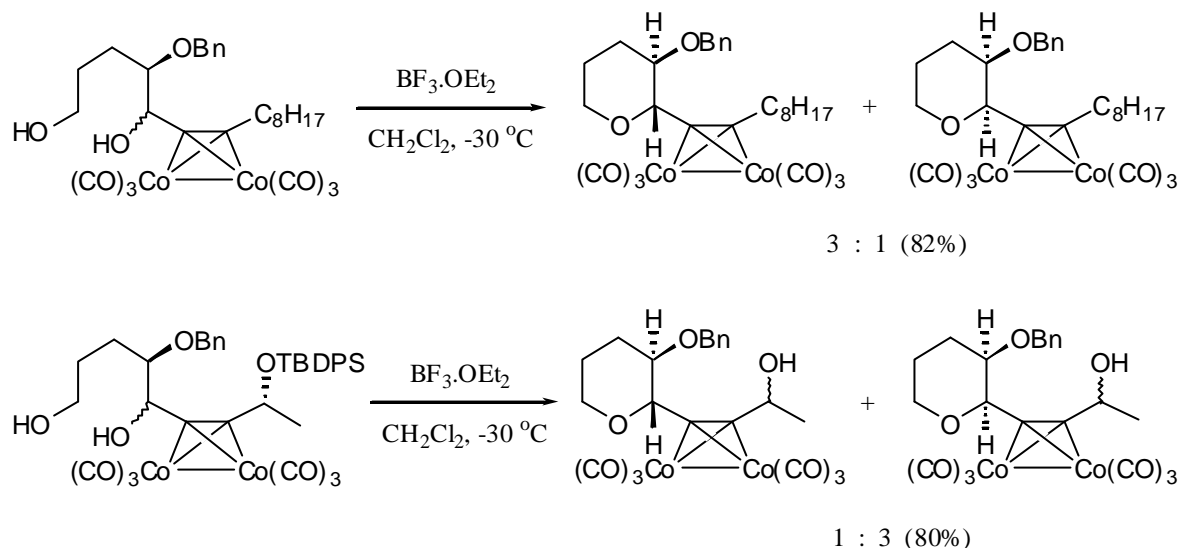


2. Un doble proceso de inducción en el que, junto al centro quiral en C-3, tendríamos de un segundo en el apéndice acetilénico.



²⁴ (a) Palazón, J. M.; Soler, M. A.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5467. (b) Betancort, J. M.; Martín, V. S.; Padrón, J. M.; Palazón, J. M.; Ramírez, M. A.; Soler, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4570.

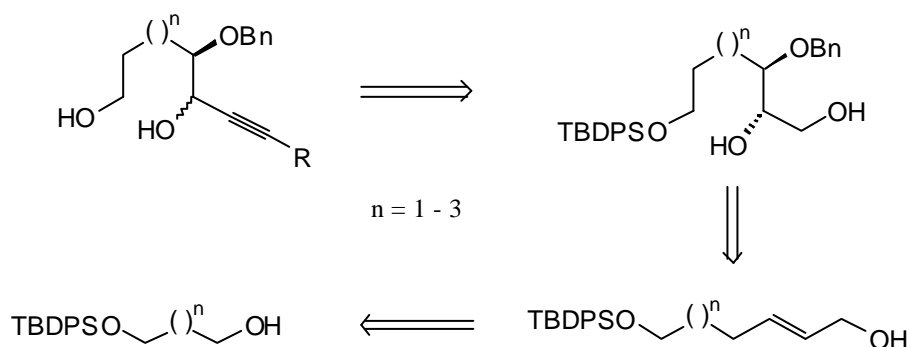
Los estudios previos realizados en nuestro grupo de investigación nos indicaban que cualquiera de las dos posibilidades era válida y que incluso el resultado estereoquímico podía verse afectado por su elección (**Esquema 11**).²⁵



Esquema 11

Varias preguntas quedaban, no obstante, en el aire: ¿serían estos resultados extrapolables a tamaños de anillo mayores?, ¿qué resultado estereoquímico se produciría si se variase la temperatura?, ¿es el tiempo un factor determinante en el resultado de la ciclación?, ¿cómo se vería afectada la reacción por la presencia de centros quirales no racemizables en el extremo acetilénico? Las respuestas las iremos hallando a medida que avancemos en el presente capítulo.

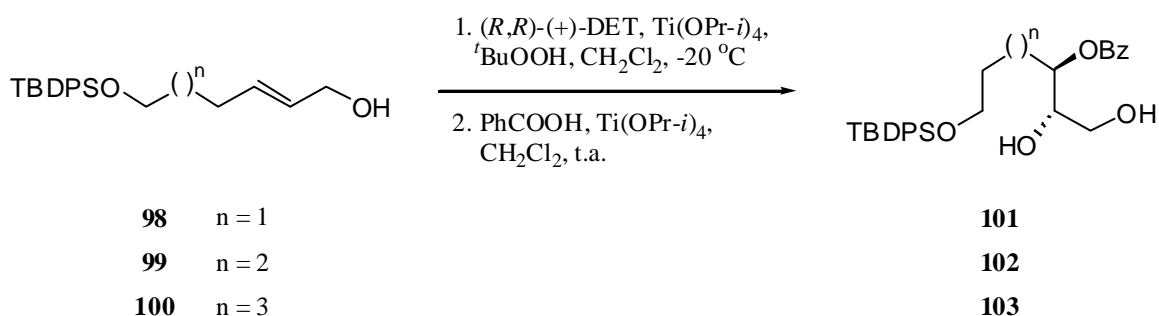
Los precursores necesarios para ensayar las reacciones de ciclación, se obtendrían conforme al siguiente análisis retrosintético, basado en procesos desarrollados anteriormente en nuestro grupo.



²⁵ Palazón, J. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3549.

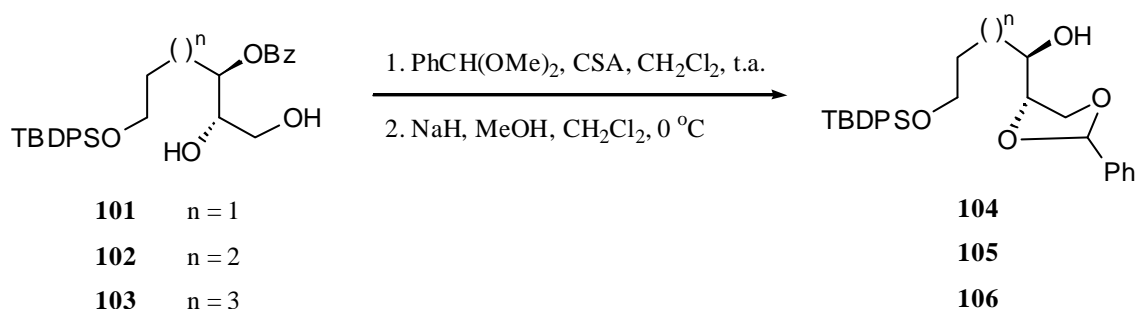
Según el esquema anterior, para la síntesis se hará uso de los correspondientes dioles comerciales, monoprottegidos como sus *tert*-butildifenilsilil éteres. Mediante una secuencia que implica su oxidación a aldehído, seguida de reacción de Wittig-Horner y de reducción del éster obtenido, dispondremos de los correspondientes alcoholes alílicos. La posterior apertura regioselectiva en C-3 de los 2,3-epoxialcoholes obtenidos haciendo uso de la epoxidación asimétrica de Katsuki-Sharpless, nos permite disponer de la estereoquímica deseada en el futuro centro director. El intercambio del grupo benzoato por el benciloxi da lugar a los 1,2-dioles, que sometidos a ruptura oxidativa y acoplamiento con los alquinos adecuados, nos conducirán a los precursores buscados.

Como productos de partida utilizamos los alcoholes alílicos **98**, **99** y **100**, sintetizados previamente en nuestro grupo.²⁶ Su epoxidación asimétrica por el método de Katsuki-Sharpless en condiciones catalíticas, utilizando como auxiliar quiral el (*R,R*)-(+)-DET, dio lugar a los 2,3-epoxialcoholes, que fueron sometidos “*in situ*” a apertura regioselectiva, asistida por tetraisopropóxido de titanio, con ácido benzoico a temperatura ambiente. Los diol benzoatos **101-103** (apertura C-3 : C-2 > 100:1) se obtuvieron con rendimientos uniformemente altos, entre 83% y 85%.

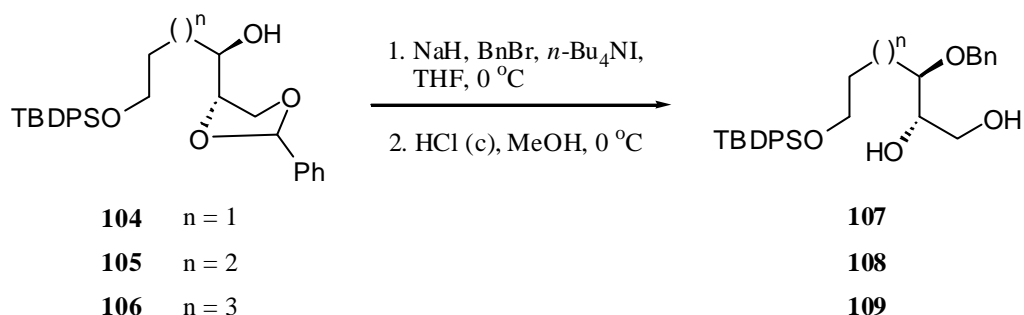


La protección de los dioles **101-103** con PhCH(OMe)₂ y una cantidad catalítica de CSA en diclorometano, generó los bencilidén acetales correspondientes, procediendo entonces a la saponificación “*in situ*” del grupo benzoato por adición de NaH (80% en aceite mineral) y MeOH a 0 °C. De este modo obtuvimos los compuestos **104-106** con rendimientos del 83-87%.

²⁶ (a) Rodríguez Pérez, C. M. Tesis Doctoral. Universidad de La Laguna. **1992**. (b) Añorbe Díaz, B. Tesis Doctoral. Universidad de La Laguna. **1994**.

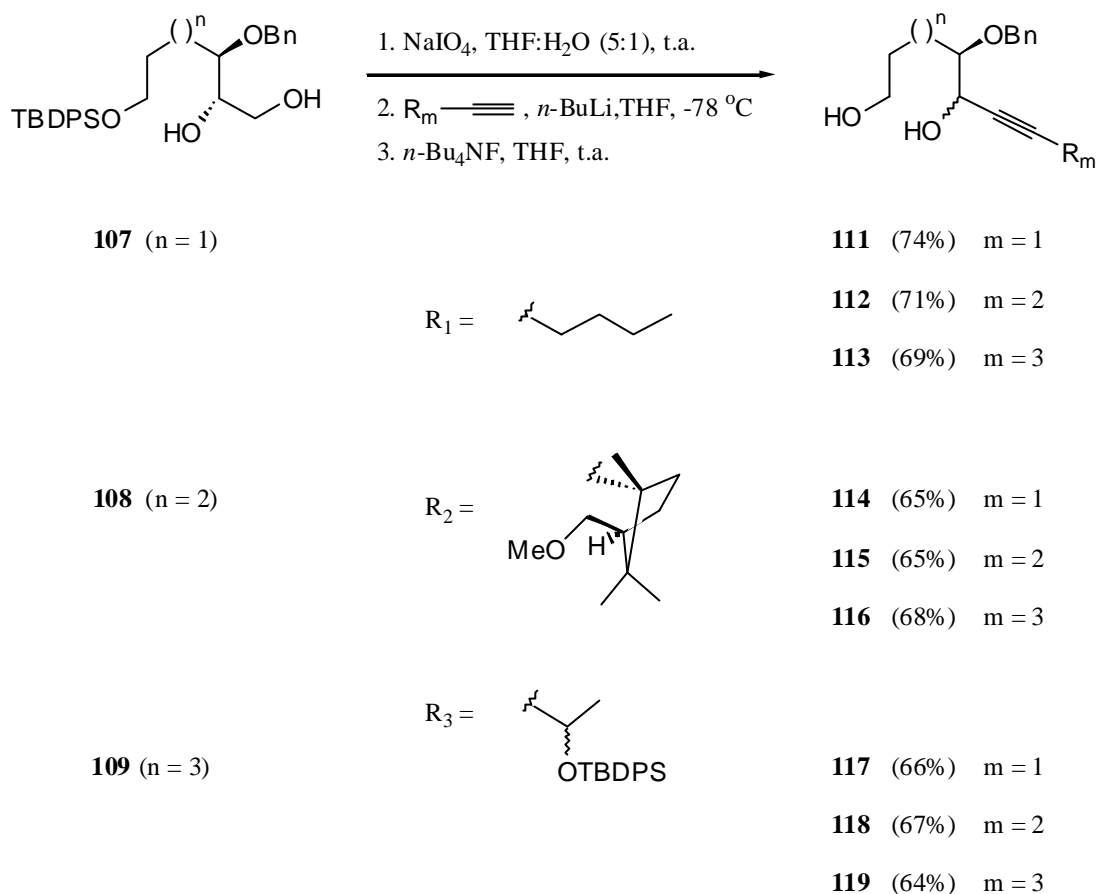


El tratamiento de los tres alcoholes con NaH (al 80% en aceite mineral) en THF a 0 °C y posterior adición de BnBr y una cantidad catalítica de *n*-Bu₄NI,¹⁴ permitió la obtención de sus éteres bencílicos. Estos se trataron, sin purificación previa, con HCl(c) en cantidades catalíticas en MeOH a 0 °C, aislándose los productos **107-109** con un rendimiento global del 72-79%.



Esta breve secuencia con el único fin de cambiar el grupo protector del alcohol en C-3 era necesaria debido a la mayor estabilidad del grupo bencil éter en las condiciones de la reacción de acoplamiento posterior, a su menor capacidad migrante (posible problema si en α hay un carbocatión), y a su compatibilidad con los demás grupos protectores.

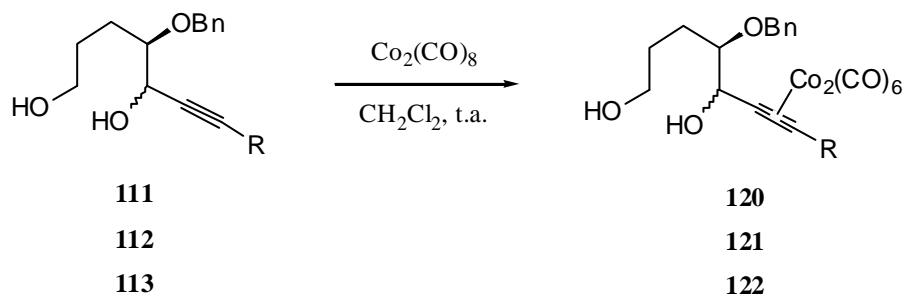
Los dioles **107-109** se sometieron a ruptura oxidativa con peryodato sódico en una mezcla THF : H₂O (5 : 1), y los aldehídos obtenidos, sin purificación previa, se trataron con las sales de litio de los correspondientes alquinos en THF a -78 °C. Tres fueron los alquinos empleados: el 1-heptino, como ejemplo de alquino lineal; el auxiliar **34**, como ejemplo de alquino con centros quirales no racemizables; y el compuesto **110** (obtenido por protección con TBDPSCI del 3-butin-2-ol comercial), derivado racémico del alquino **9**, y muy interesante por su capacidad de estabilizar dos carbocationes, lo que sin duda le puede conferir propiedades electrónicas únicas. El tratamiento final de los productos de acoplamiento con *n*-Bu₄NF en THF, permitió obtener los compuestos **111-119** con el grupo hidroxilo primario libre.



A partir de este momento, proseguiremos el estudio de las rutas sintéticas que conducen a cada uno de los diferentes anillos de forma independiente.

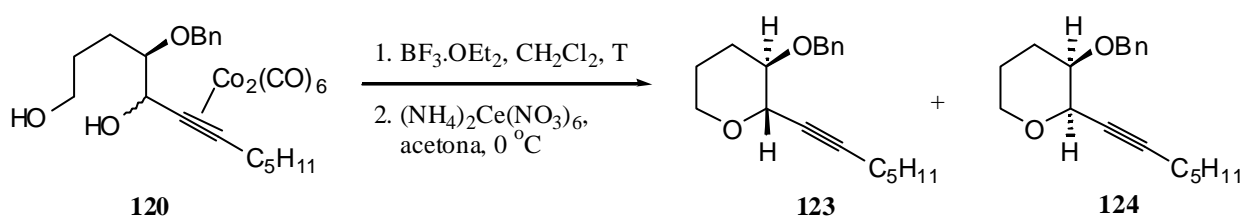
2.1.1.- Síntesis de oxanos.

La formación de los complejos de cobalto, se llevó a cabo del modo habitual, añadiendo $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ a la disolución de los productos **111–113** en diclorometano. Los rendimientos disminuían ligeramente respecto a los obtenidos en el capítulo anterior, pero eran igualmente aceptables (86–91%).



El método general empleado para las reacciones de ciclación consistía en la disolución del producto en CH_2Cl_2 seco bajo atmósfera inerte y adición de 1.2 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a la temperatura deseada. La recuperación del alquino libre se producía por tratamiento con $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ del correspondiente complejo disuelto en acetona a 0°C , excepto con los productos derivados del acoplamiento con el alquino **110**, en cuyo caso se utilizó un procedimiento de oxidación alternativo, el tratamiento con I_2 (9 eq.) del producto disuelto en THF.

Los resultados obtenidos en la ciclación del complejo **120** se recogen en la **Tabla 4**.



Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo	123 : 124	Rendimiento
1	20	20 min	10 : 1	89%
2	0	24 min	9.8 : 1	88%
3	-20	2.5 h	1.2 : 1	70%
4	-20	18 h	9.9 : 1	87%

Tabla 4

La primera conclusión que podemos extraer de los datos recogidos en la **Tabla 4** es que nos encontramos ante un proceso dinámico en el que existe un equilibrio entre los productos ciclados que se desplaza en un sentido u otro dependiendo de las condiciones de temperatura y tiempo empleadas, pero no sólo equilibrio entre los productos ciclados, sino también entre los estereoisómeros del precursor **120**. Así, cuando el producto de partida se recuperó en la Entrada 3, pudimos comprobar como la proporción inicial 1 : 1 había evolucionado hasta convertirse en 10 : 1.

Los resultados obtenidos en las ciclaciones podemos racionalizarlos si consideramos la diferencia en la estabilidad termodinámica de los productos finales (**Figura 5**).

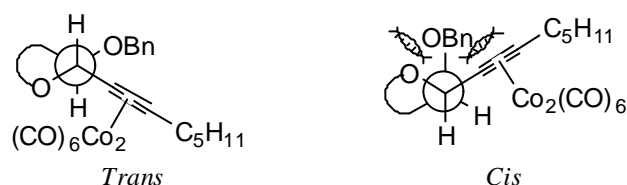


Figura 5

Resulta evidente la mayor estabilidad del producto con estereoquímica *trans* respecto al *cis*, debido a las interacciones estéricas desfavorables entre el grupo benciloxi y el voluminoso complejo del acetileno con el cobalto en éste último. El equilibrio termina desplazándose inevitablemente hacia el producto **123**, pese a que el producto *cis* sea el formado inicialmente debido a un estado de transición energéticamente más favorable.

Las estereoquímicas de los productos se determinaron mediante experimentos ROESY y NOE, junto con el estudio de las constantes de acoplamiento entre H2 y H3. Éstas presentaban unos valores de 6.8 Hz para el compuesto **123** y 4.1 Hz para **124**, un tanto alejados de los habitualmente aceptados para una relación *trans* o para una relación *cis* entre los dos sustituyentes, respectivamente. Estas desviaciones podemos racionalizarlas si consideramos la distorsión que se produce en la conformación del anillo de oxano para minimizar las repulsiones estéricas entre los sustituyentes.

En el caso del producto **123** se produce un alejamiento de los dos sustituyentes en posición ecuatorial que lleva asociado una disminución del ángulo diedro formado por H2-C2-C3-H3, produciéndose una reducción del valor de la constante de acoplamiento (**Figura 6**).

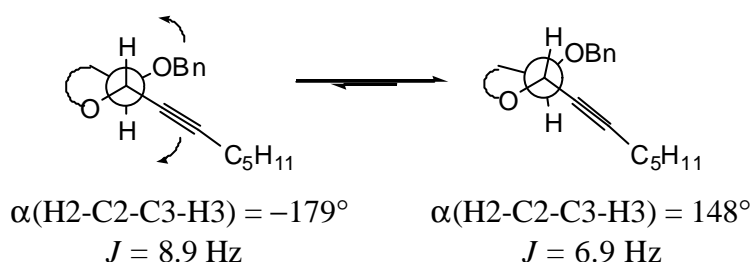
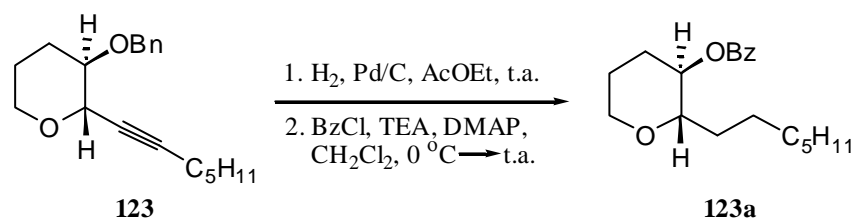


Figura 6

La relación *trans* entre el grupo benciloxi y el apéndice acetilénico quedó adicionalmente comprobada cuando el compuesto **123** se hidrogenó con catalizador de Pd sobre carbono al 10%, y el alcohol obtenido se protegió como su éster benzoato, aislándose el producto **123a**.



La constante de acoplamiento entre los protones H2 y H3 es ahora de 9.8 Hz, concordante con el valor esperado para una relación *trans* de los sustituyentes y una conformación de silla para el anillo de oxano.

El estudio del compuesto **124** presenta elementos adicionales de dificultad. En esta molécula podemos considerar dos conformaciones extremas de silla: una en la que el apéndice acetilénico se sitúa axialmente (confórmero **A**, **Figura 7**) y otra en la que el grupo benciloxi es el que se sitúa en esta posición (confórmero **B**).

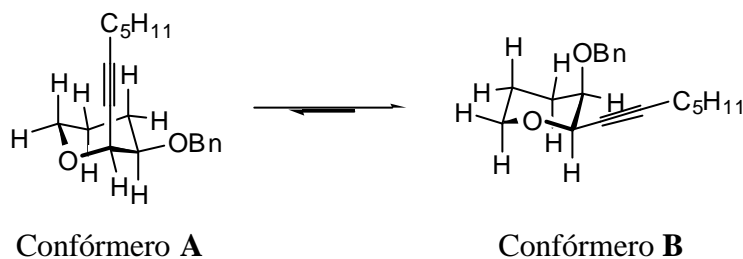
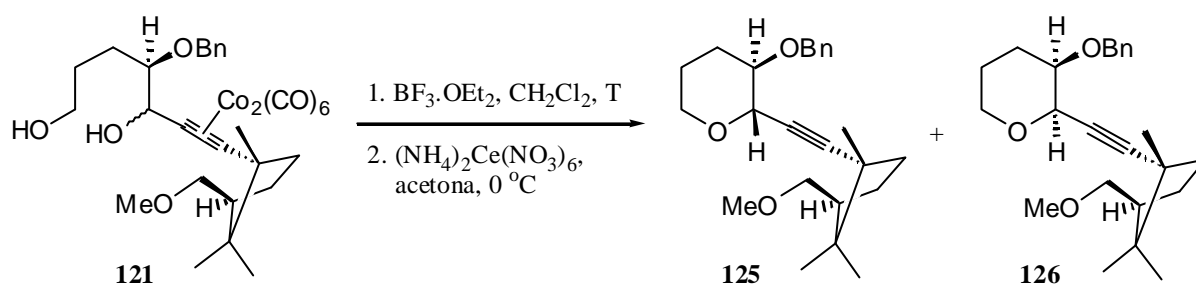


Figura 7

De cara a evaluar cuál de estas dos alternativas es la preferida, hemos de considerar que en el caso de **A** existen dos interacciones 1,3-diaxiales protagonizadas por el apéndice acetilénico, mientras en el caso **B**, debido a los menores requerimientos estéricos de los pares de electrones sobre el oxígeno en comparación con el enlace C–H, podemos considerar una única interacción 1,3-diaxial que involucre al grupo benciloxi. Todo esto nos lleva a proponer como confórmero más probable, o por lo menos mayoritario, al **B**. La constante de acoplamiento entre H2 y H3 que cabría esperar para este sistema sería de 1 Hz, mientras que la que nosotros observamos es de 4.1 Hz. Este resultado podemos explicarlo en base al equilibrio conformacional anteriormente indicado e involucrando, de nuevo, las distorsiones que se producen en la conformación del anillo para minimizar las repulsiones estéricas del grupo benciloxi en disposición axial.

La situación se repite cuando estudiamos las ciclaciones del complejo **121** (**Tabla 5**).



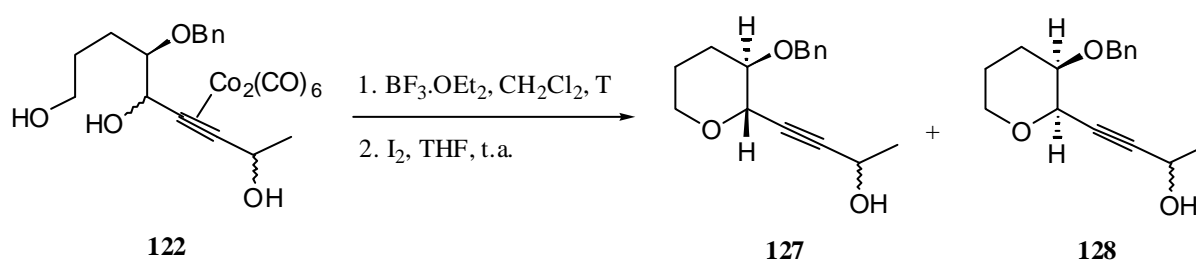
Entrada	Temperatura ($^\circ\text{C}$)	Tiempo	125 : 126	Rendimiento
1	20	30 min	8 : 1	80%
2	0	5 h	3 : 1	69%
3	-20	25 h	6 : 1	76%

Tabla 5

La tendencia, anteriormente observada, que la reacción se desplaza hacia el producto termodinámicamente más estable en períodos largos de reacción o temperaturas elevadas es de nuevo evidente. De hecho, en la Entrada 3 observamos que pese a realizarse la reacción a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se obtiene mayoritariamente el producto **125** debido al largo período de tiempo que se mantuvieron las condiciones de la ciclación.

De la comparación de estos datos con los recogidos en la **Tabla 4** deducimos también la necesidad de tiempos de reacción más largos para que la reacción se complete, debido al aumento de volumen del sustituyente en el extremo acetilénico. Esta diferencia no se traduce en una mejora de la estereoselectividad, indicándonos que el complejo correspondiente al producto *trans* es de por sí marcadamente más estable que el correspondiente complejo *cis*, sin que modificaciones en el alquino introduzcan diferencias aún mayores entre ambos.

Las ciclaciones del complejo **122** son las que produjeron los resultados más sorprendentes, en la línea de lo que se había observado en los estudios previos (**Tabla 6**).



Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo	127 : 128	Rendimiento
1	22	5 min	1 : 1.7	53%
2	0	20 min	1 : 2	44%
3	-22	1 h	1 : 2.7	10%

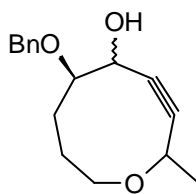
Tabla 6

Destacan dos datos fundamentalmente: el descenso tan acentuado de los rendimientos y la inversión de la estereoselectividad respecto a las ciclaciones de los complejos **120** y **121**.

Las ciclaciones procedían con rendimientos que podemos calificar de aceptables, 88% y 82% para las Entradas 1 y 2, respectivamente. Era en la etapa de desprotección en la que se producían rendimientos del 60% y 53% para los mismos casos anteriores. Esto nos llevó a explorar diferentes sistemas como el tradicional de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ en acetona, que tan bien había funcionado en los demás casos, NMO en CH_2Cl_2 , *n*-Bu₄NF en THF y el recogido en la tabla, I₂ en THF, que ofreció los mejores resultados dentro de la mediocridad general. Es posible que el alcohol propargílico sufra algún tipo de oxidación y reacción posterior que produzca desaparición del producto ciclado.

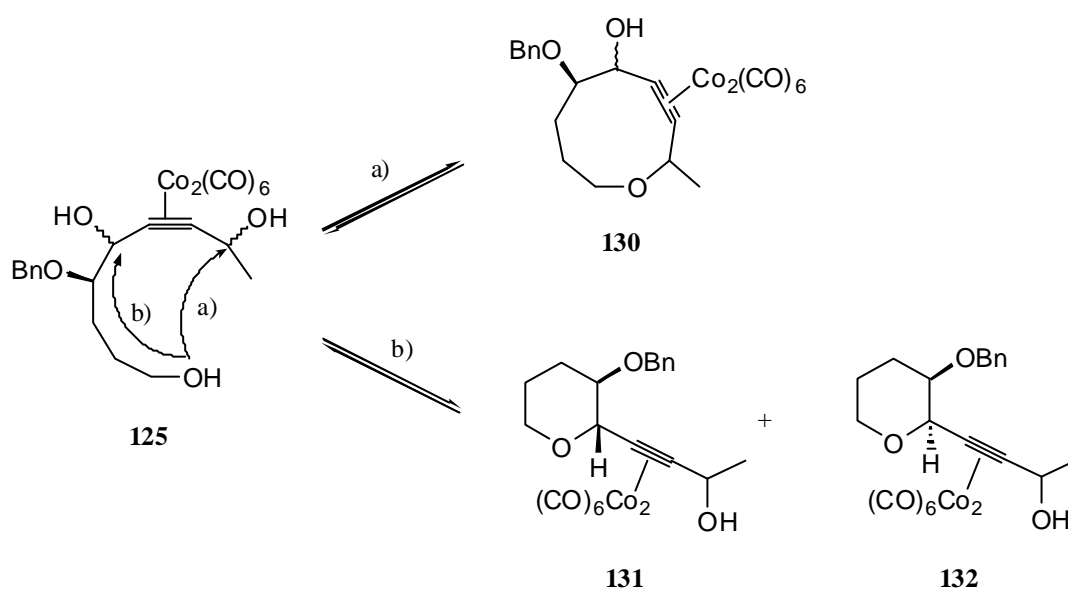
El resultado más llamativo de los recogidos en la **Tabla 6** es el ya mencionado de la inversión de la estereoselectividad, siendo el producto **128** el mayoritario en todos los ensayos. La principal diferencia entre el complejo **122** y los complejos **120** y **121** es la presencia en el primero de dos posiciones susceptibles de formar carbocationes estabilizados por los átomos metálicos. La modificación de las propiedades electrónicas del complejo de cobalto en esta nueva situación está jugando un papel determinante en el resultado estereoquímico obtenido.

La presencia de estas dos posiciones produce también una competencia de cara al atrape intramolecular del oxígeno. Este hecho queda demostrado por el aislamiento de un tercer producto en la reacción, el ciclononino **129**.

**129**

Su presencia es minoritaria a temperatura ambiente y a 0 °C (15% y 12% de rendimiento, respectivamente), pero constituye el producto mayoritario a -20 °C (30% de

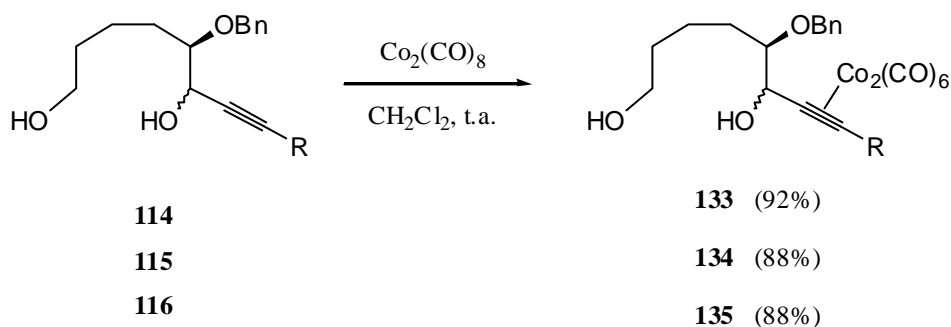
rendimiento). Es un resultado que podemos explicar en base al diferente grado de accesibilidad que presentan las dos posiciones susceptibles de formar carbocationes. La tradicional, y que conduciría a la formación del anillo de 6 miembros, se encuentra flanqueada por el grupo benciloxi por un lado y el complejo del alquino con los cobaltos por el otro. En cambio, la situada en el extremo de la molécula, sólo presenta como sustituyente importante el mencionado complejo de cobalto. Por lo tanto, el producto cinético será el derivado del ataque intramolecular del grupo hidroxilo sobre esta última posición. Conforme aumenta la temperatura, se produce un desplazamiento de los equilibrios hacia los productos termodinámicamente más estables que son los anillos de 6 miembros con el acetileno exocíclico (**Esquema 12**).



2.1.2.- Síntesis de oxepanos.

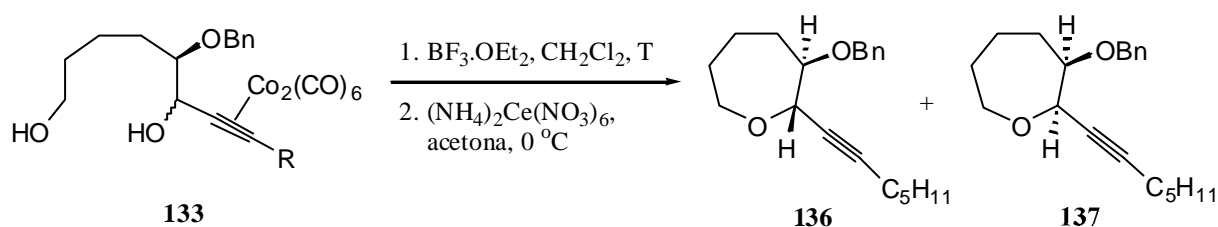
Los anillos de oxepano presentan un comportamiento similar al que hemos estudiado para los oxanos.

La formación de los correspondientes complejos de cobalto se llevó a cabo del modo habitual, añadiendo $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ a la disolución de los productos **114-116** en diclorometano.



Las ciclaciones se llevaron a cabo siguiendo el mismo procedimiento general que el utilizado en la síntesis de las unidades de oxano.

Los resultados obtenidos en la ciclación del complejo **133** se recogen en la **Tabla 7**.



Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo	136 : 137	Rendimiento
1	20	15 min	4 : 1	75%
2	0	2 h	4 : 1	92%
3	-20	18 h	1 : 1.4	52%

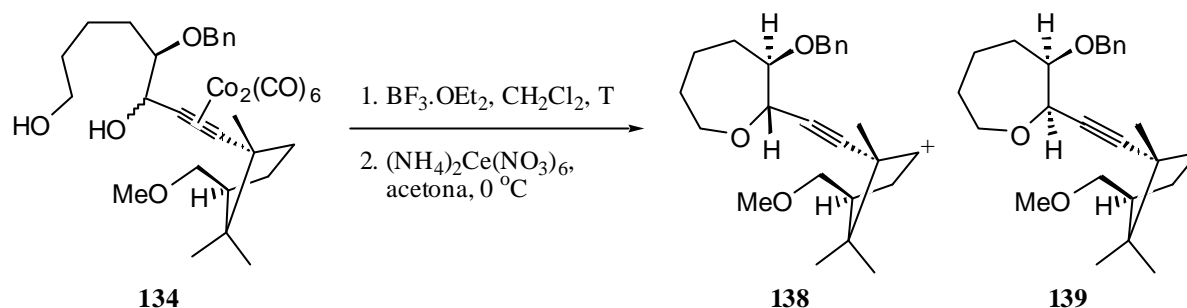
Tabla 7

Estos datos, junto al hecho de que el producto de partida recuperado en la Entrada 3 se encuentre como una mezcla 4 : 1 en lugar de la 1 : 1 inicial, presentan un cuadro global muy similar al que obtuvimos para los oxanos **123** y **124**. El isómero *trans* sigue siendo el mayoritario en condiciones termodinámicas y el isómero *cis* en condiciones cinéticas. Se produce un descenso en las estereoselectividades que podría estar asociado con una menor diferencia energética entre los complejos ciclados, por cuestiones relativas a la conformación que adopta el anillo de siete miembros.

Las estereoquímicas de los productos ciclados se determinaron en base a los experimentos ROESY y NOE, junto al estudio de las constantes de acoplamiento entre H2 y H3. Éstas presentan unos valores de 6.4 Hz y 3.8 Hz para los oxepanos **136** y **137**, respectivamente. Sus magnitudes son comparables a las presentadas por sus homólogos de un carbono menos, por lo que podemos tomar como válida la exposición referente a la relación entre las constantes de

acoplamiento y la disposición de los sustituyentes en torno al enlace C2-C3 que se realizó para los compuestos **123** y **124**.

El panorama general descrito anteriormente se repite cuando realizamos la ciclación del complejo **134** (**Tabla 8**).

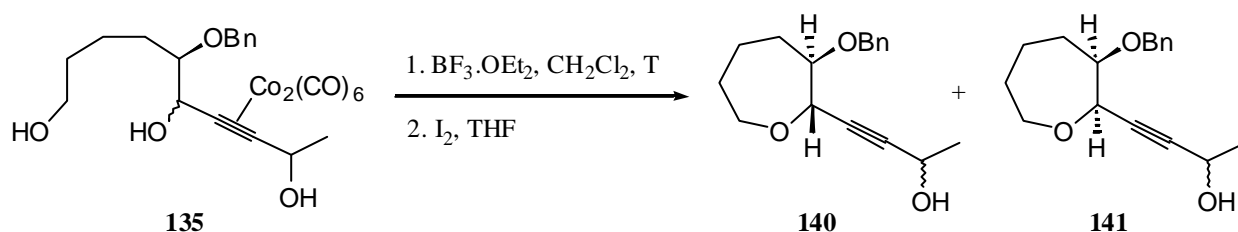


Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo	138 : 139	Rendimiento
1	20	45 min	21 : 1	63%
2	0	4 h	4.5 : 1	78%
3	-20	21 h	1 : 1	24%

Tabla 8

Destaca la elevada estereoselección producida en la reacción de ciclación a temperatura ambiente (Entrada 1). La presencia del voluminoso apéndice acetilénico puede provocar, en este caso, que las diferencias energéticas entre los complejos se acrecienten, y el isómero *trans* sea considerablemente más estable.

La ciclación del complejo **135** condujo, en la línea de **122**, al producto de estereoquímica *cis* mayoritariamente a bajas temperaturas (**Tabla 9**).

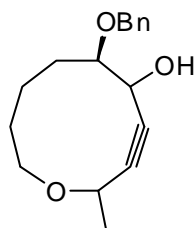


Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo	140 : 141	Rendimiento
1	20	15 min	1 : 2.5	43%
2	0	30 min	3 : 1	32%
3	-20	1 h	4 : 1	5%

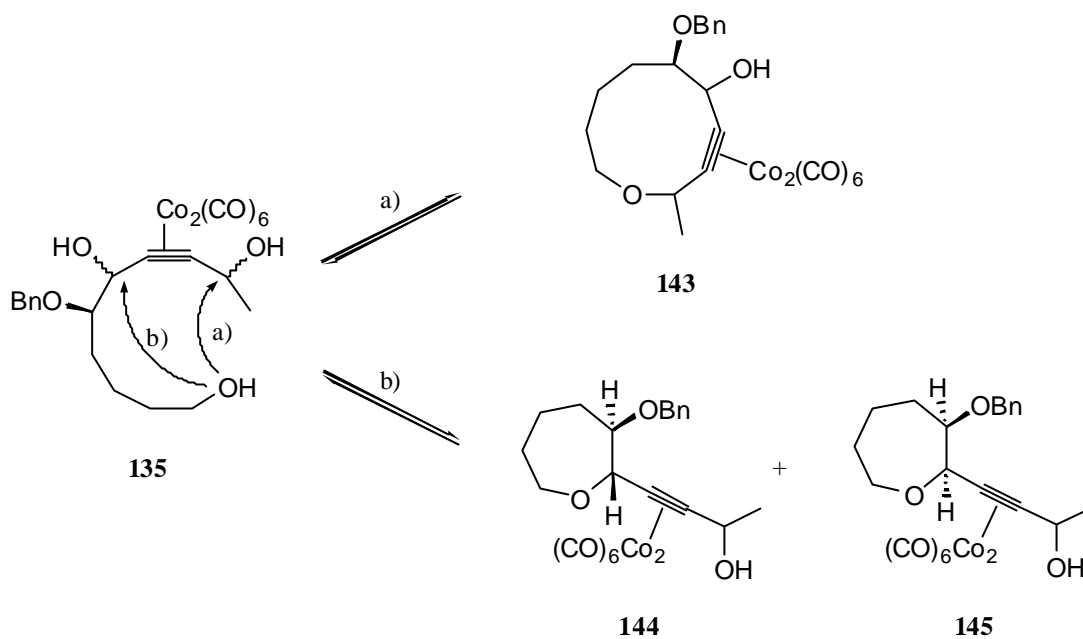
Tabla 9

Los rendimientos disminuyen considerablemente, siendo de nuevo responsable la etapa de desprotección del triple enlace. Resulta también llamativo el giro tan brusco en el resultado de las ciclaciones: de ser mayoritario el trans a temperatura ambiente, pasa a ser el minoritario a temperaturas inferiores. Las peculiares propiedades del extremo acetilénico repiten los resultados que ya obtuvimos con **122**.

Junto a los datos recogidos en la **Tabla 9**, llama de nuevo la atención la formación de un anillo de tamaño superior al esperado, el ciclodecino **142**.

**142**

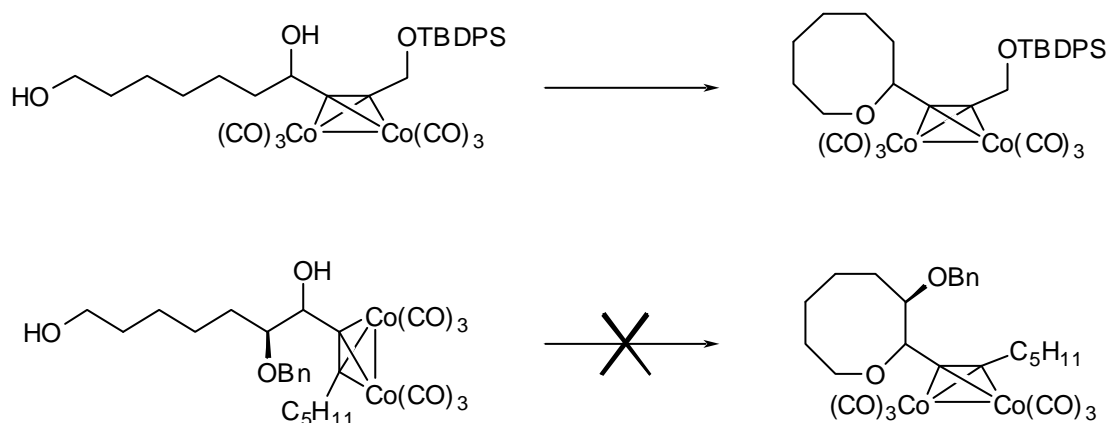
En el ensayo a temperatura ambiente, su presencia es anecdótica (5%), pero conforme disminuimos la temperatura a 0 °C y -20 °C aumenta la cantidad en la que se aísla (21% y 45%, respectivamente). Es un resultado que podemos explicar en base al mismo razonamiento que empleamos para justificar la formación de **129**, la competencia que se produce entre las dos posibles posiciones carbocatiónicas en virtud del diferente grado de accesibilidad que presentan (**Esquema 13**).



Esquema 13

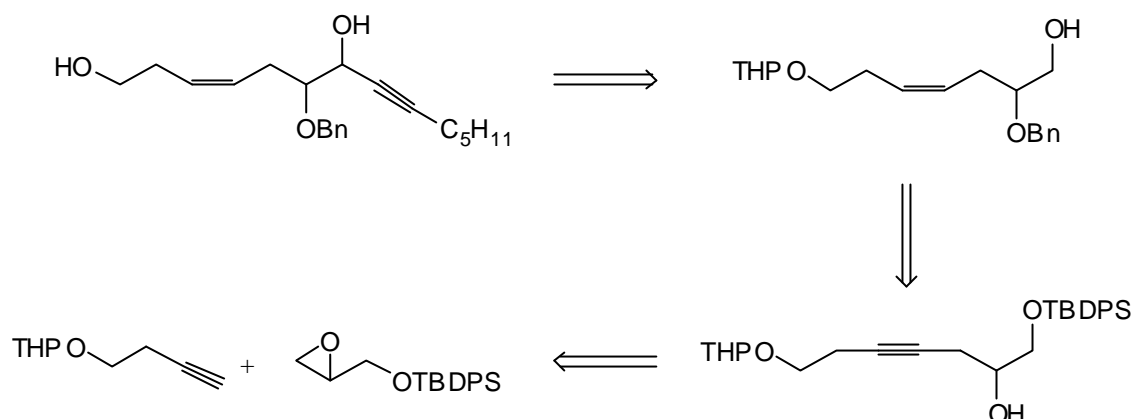
2.1.3.- Síntesis de oxocanos.

Hasta este momento hemos sintetizado sin mayores problemas los anillos de seis y siete miembros. Esperábamos, por tanto, resultados similares a la hora de abordar la síntesis de los oxocanos. Sin embargo, cuando realizamos los ensayos de ciclación correspondientes, observamos que no se obtenía producto ciclado alguno. Las interacciones *trans*-anulares en el caso de estos sistemas 2,3-disustituídos eran tan desfavorables que, salvo en el caso del precursor que carece del grupo benciloxi, no se producía la reacción de ciclación (**Esquema 14**).



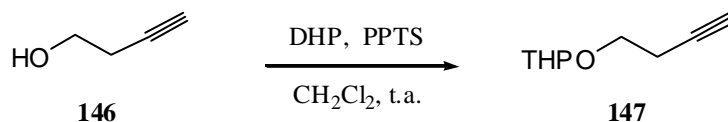
Esquema 14

Nos veíamos en la necesidad de introducir algún tipo de activación entrópica en el precursor, como puede ser un doble enlace con estereoquímica *cis*. De cara a abordar su síntesis, nos planteamos el siguiente esquema retrosintético:

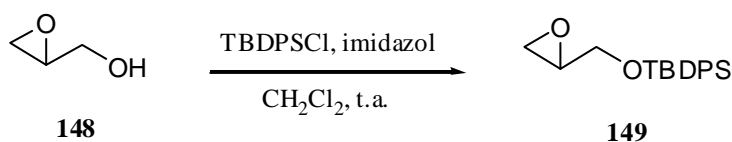


En esta primera aproximación a los oxocanos, decidimos sintetizarlos en su forma racémica. La síntesis se inicia con el acoplamiento del 3-butin-1-ol comercial, protegido como su tetrahidropiranyl éter, con el derivado *tert*-butildifenilsililado del glicidol. Disponemos así, en un sólo paso, de un precursor en el que tenemos la mayoría de los elementos del ciclo final. La subsiguiente hidrogenación parcial del triple enlace con el catalizador de Lindlar, seguida de manipulación de los grupos protectores, nos permite tener en nuestras manos el alcohol adecuado sobre el que realizar la correspondiente oxidación y acoplamiento con el heptino. Obtenemos así el precursor sobre el que ensayar las ciclaciones asistidas por cobalto.

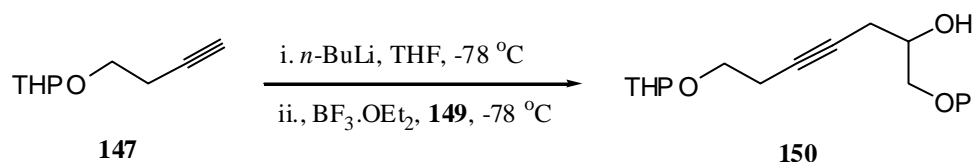
La protección del 3-butin-1-ol comercial con DHP en diclorometano y empleando cantidades catalíticas de PPTS, condujo al producto **147** sin mayores contratiempos (94% de rendimiento).



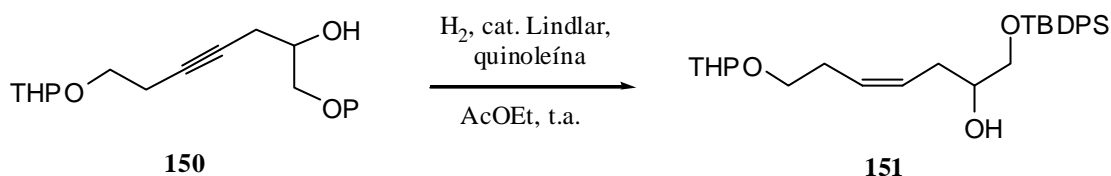
El glicidol se protegió también, en este caso con su *tert*-butildifenilsilil éter. Así, su tratamiento con TBDPSCl e imidazol en diclorometano generó el compuesto **149** con un rendimiento del 75%.



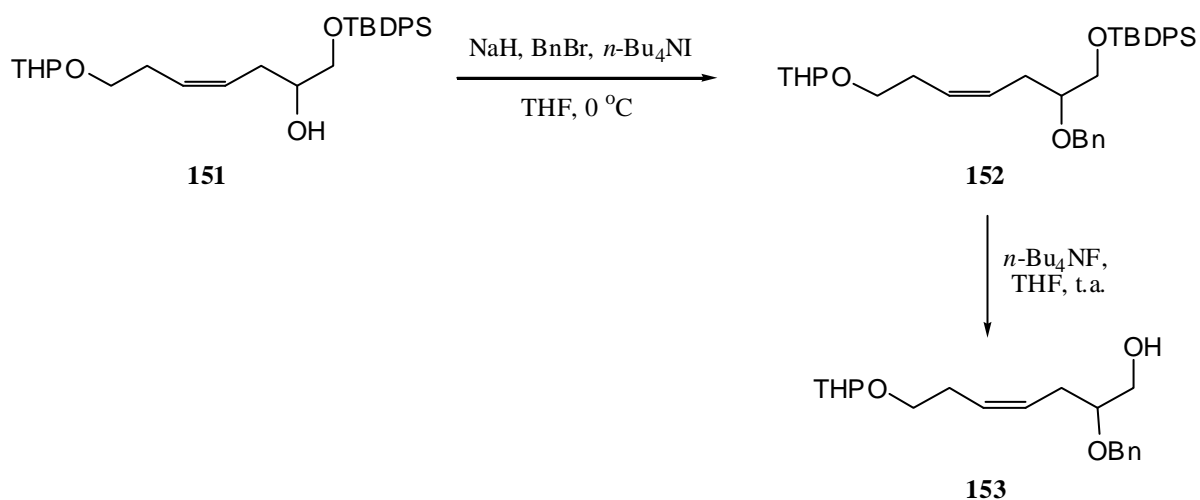
Teníamos ya los dos sintones que íbamos a acoplar. El acoplamiento se realizó tratando la sal de litio de **147** en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, en presencia de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, con el epóxido **149**, que sufrió apertura regioselectiva en C-3 con un rendimiento del 75% (respecto a **149**). El $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ debía estar recién destilado para que la reacción procediera con rendimientos aceptables. Caso contrario, estos disminuían considerablemente.



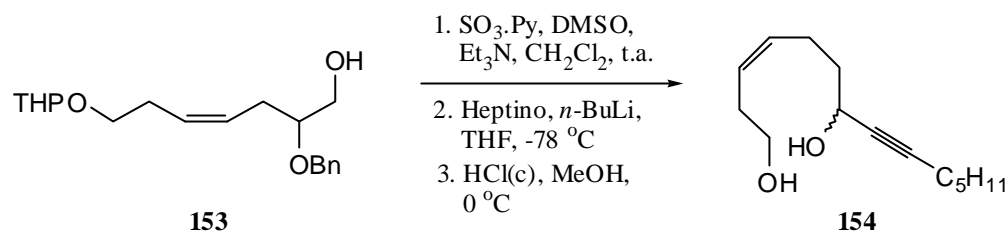
La hidrogenación parcial del producto acoplado con catalizador de Lindlar, en presencia de quinoleína, en AcOEt produjo el alqueno **151** con geometría *Z* exclusivamente.



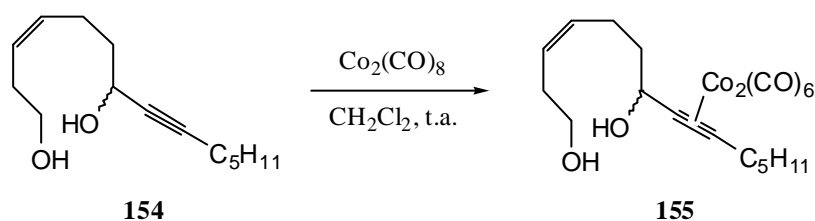
El alcohol **151** se protegió como su bencil éter por tratamiento con HNa (80% en aceite mineral), BnBr y *n*-Bu₄NI en THF a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniéndose el compuesto **152** con un 81% de rendimiento. El producto así obtenido se trató con *n*-Bu₄NF en THF, logrando de este modo la desprotección del silil éter con un 92%. Teníamos ahora el alcohol primario libre, preparado para las transformaciones posteriores.



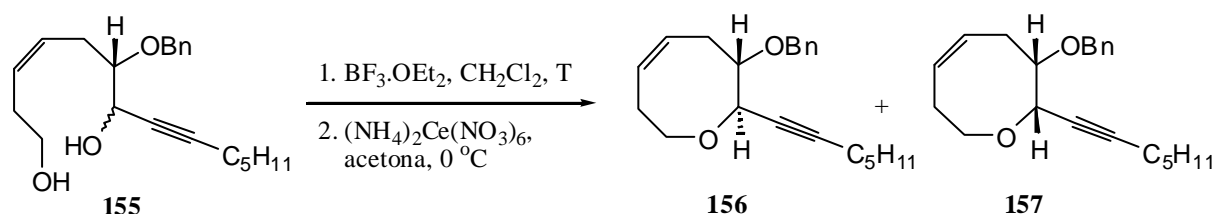
La oxidación del alcohol **153** con el complejo de $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ y su posterior tratamiento, sin purificación previa, con la sal de litio del 1-heptino en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, nos permitió disponer del producto acoplado. La desprotección del tetrahidropiranyl éter por tratamiento del crudo anteriormente obtenido con $\text{HCl}(\text{c})$ en cantidades catalíticas en MeOH a $0\text{ }^\circ\text{C}$, nos permitió disponer del precursor que buscábamos con un 62% de rendimiento.



De cara a realizar los ensayos de ciclación, sólo restaba la formación del correspondiente complejo. Ésta se realizó por tratamiento de la disolución del alquino **154** con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en diclorometano. El complejo **155** se aisló con un 90% de rendimiento.



Estábamos ya en disposición de realizar las ciclaciones y de saber si la introducción del doble enlace en la cadena lineal sería elemento de control suficiente para lograr el anillo de oxocano. Los resultados obtenidos para la formación del ciclo por tratamiento con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en diclorometano y posterior desprotección del alquino con $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ en acetona a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se encuentran recogidos en la **Tabla 10**.



Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo	156 : 157	Rendimiento
1	20	40 min	1 : 1.5	61 %
2	0	5.5 h	1 : 5	50 %
3	-20	72 h	1 : 15	32 %

Tabla 10

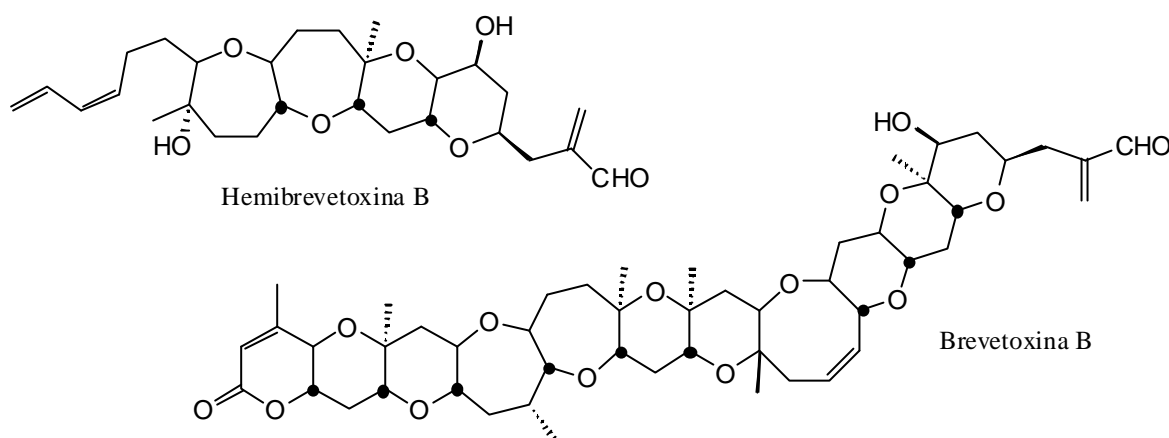
Llama la atención el desplazamiento de los equilibrios hacia el producto de estereoquímica *cis*, independientemente de la temperatura a la que se realice la reacción de ciclación. Este resultado podría explicarse si consideramos que, para este caso particular, es el complejo del isómero *cis* el termodinámicamente más estable, incluso a temperatura ambiente. También podemos suponer que, como en los casos anteriores, el *trans* es el más estable, con una diferencia energética muy pequeña entre ambos, de tal modo que los períodos de tiempo empleados en nuestros ensayos no son suficientemente largos como para que el equilibrio termine desplazándose desde el producto cinético *cis* al termodinámico *trans*. Entre ambas propuestas, quizás sea la primera la que se ve apoyada por los hechos experimentales, ya que comparativamente hablando con los demás procesos de ciclación estudiados, podemos considerar que un período de 72 horas es suficiente como para que el producto termodinámico prevalezca.

La determinación de las estereoquímicas se realizó mediante métodos espectroscópicos (experimentos ROESY y NOE) junto con el estudio de las constantes de acoplamiento entre H2 y H3. En este caso, éstas presentan unos valores de 8.9 Hz y 2.4 Hz para los compuestos *trans* y *cis*, respectivamente. Sus magnitudes se corresponden con las esperadas para cada uno de esos casos. La conformación que adopta el anillo de oxoceno favorece, en este caso, un mejor acomodo de los sustituyentes.

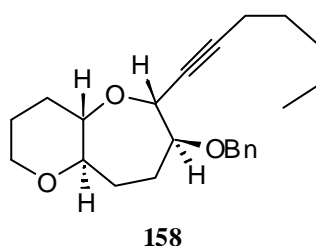
Hemos comprobado como para abordar sistemas cíclicos de cierto tamaño es necesaria la introducción de algún tipo de activación entrópica, como ha sido el caso del doble enlace necesario para la síntesis de los oxocanos. Un caso particularmente interesante podría ser la introducción de un anillo en el precursor lineal, de tal modo que su estructura ejerciera el papel del elemento de control necesario. Esta es la idea que desarrollamos en el próximo capítulo.

2.2.- Síntesis de sistemas bicíclicos oxano-oxepano.

Una vez habíamos estudiado las ciclaciones conducentes a la obtención de piranos, oxepanos y oxocanos 2,3-disustituídos y teníamos constancia de que poseíamos una metodología potente para la síntesis de éteres cíclicos, decidimos abordar otros sistemas más complejos y con mayor grado de sustitución, en la línea del tipo de unidades que encontramos en esa gran familia de productos naturales marinos constituida por las toxinas polietéricas como la Hemibrevetoxina B²⁷ o la Brevetoxina B.²⁸



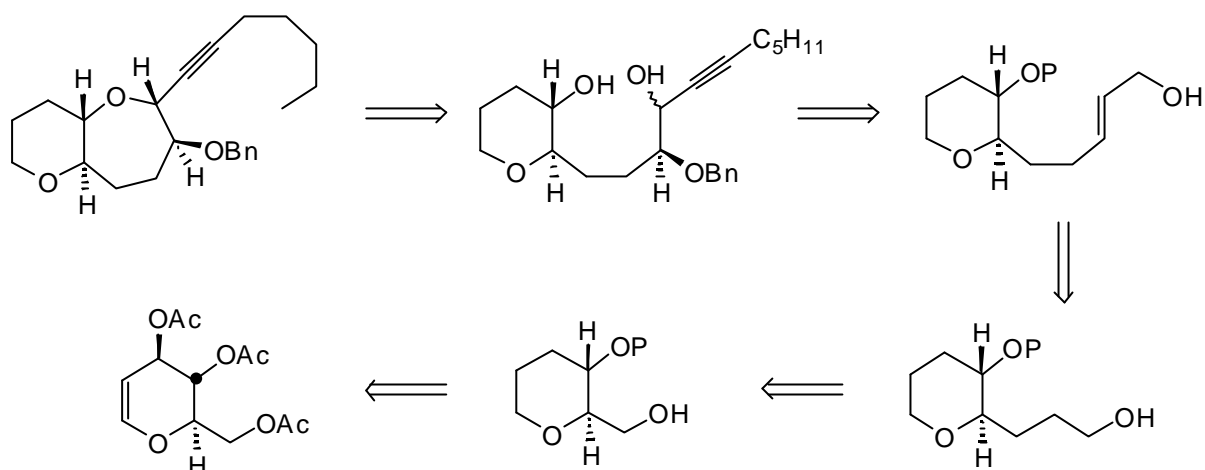
El compuesto **158** nos pareció un buen candidato para iniciar nuestros estudios, ya que constituye un sistema bicíclico oxano-oxepano, con este último anillo tetrasustituído. La presencia del anillo piránico actúa también como un elemento fijador de la conformación de la molécula de cara a la determinación fiable de las estereoquímicas de los centros quirales presentes.



Un posible análisis retrosintético, que incluya la metodología desarrollada hasta el momento, podría ser el siguiente:

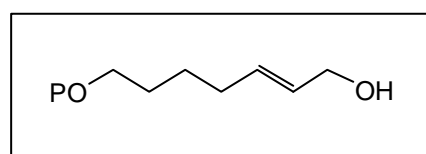
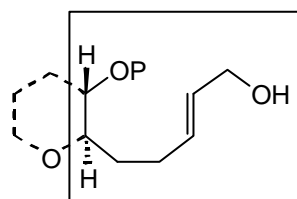
²⁷ Lin, Y.-Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engern, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James, J. C.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773.

²⁸ Chou, H.-N.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2184.

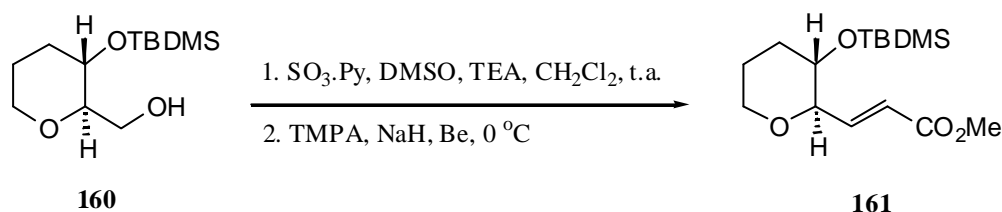


La utilización como producto de partida del Tri-*O*-acetil-D-glucal nos permite disponer de un precursor, en cierto modo avanzado, en el que tenemos presente el anillo piránico y dos de los cuatro centros quirales de la molécula final. Mediante dos secuencias sucesivas de oxidación y reacción de Wittig-Horner, homologamos la cadena lineal hasta la longitud necesaria. A continuación, haciendo uso de la apertura regioselectiva de 2,3-epoxialcoholes enantioméricamente puros con ácido benzoico en C-3, introducimos el tercer centro quiral con estereoquímica definida. Una corta secuencia de manipulación de grupos funcionales, seguida de ruptura oxidativa del diol obtenido y acoplamiento con el 1-heptino, nos permite disponer del precursor adecuado sobre el que ensayar las reacciones de ciclación.

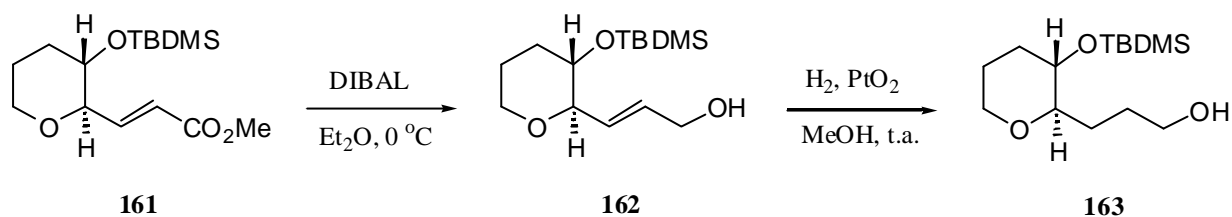
Lo que pretendemos es aplicar la secuencia de reacciones desarrollada en el capítulo anterior para la síntesis de oxepanos, en lugar de sobre el precursor **99**, sobre el compuesto **159** que contiene ya un sistema piránico.

**99****159**

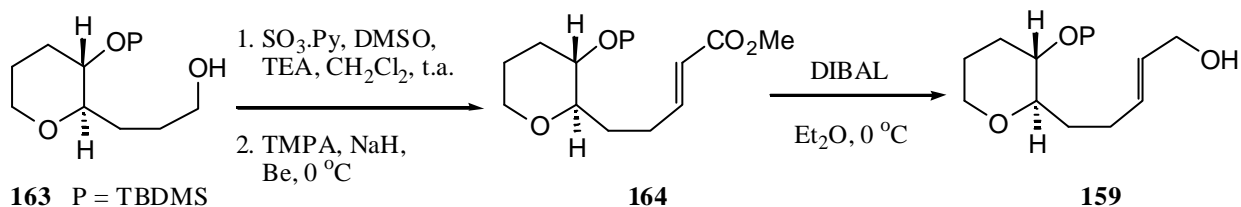
Nuestro producto de partida lo constituyó el pirano disustituido **160**, obtenido a partir del Tri-*O*-acetil-D-glucal.²⁹ La oxidación del grupo hidroxilo libre con el complejo SO_3 .Py produjo el aldehído correspondiente que, sin purificación previa, se sometió a la reacción de Wittig-Horner para generar el éster (*E*)- α,β -insaturado **161** con un 82% de rendimiento.



El compuesto **161** se trató con DIBAL[®] en Et₂O a 0 °C, obteniéndose en dos horas el alcohol alílico **162** con un rendimiento del 85%. La posterior hidrogenación del doble enlace con catalizador de PtO₂ en MeOH, permitió la obtención del compuesto **163** de forma cuantitativa.

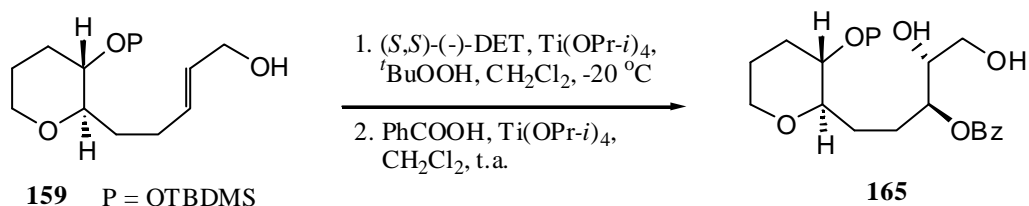


Sobre el producto **163** repetimos de nuevo la secuencia que nos llevó del producto **160** hasta **162**, es decir, oxidación del alcohol con el complejo SO₃.Py, reacción de Wittig-Horner con el iluro del TMPA y reducción final del éster (*E*)- α,β -insaturado a alcohol alílico con DIBAL[®]. Al pasar de **163** a **159** hemos homologado la cadena en dos átomos de carbono con un rendimiento global del 74%.

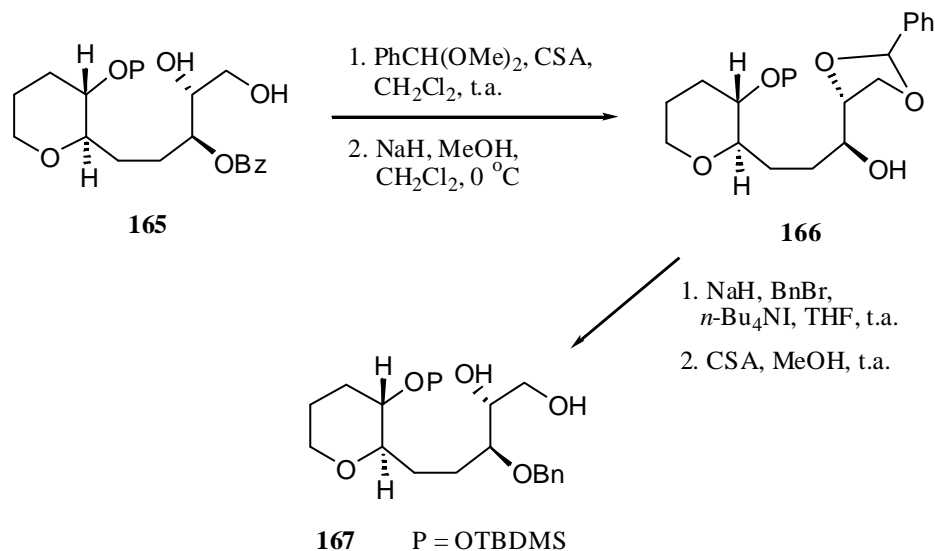


La epoxidación asimétrica catalítica del alcohol alílico **159**, utilizando el (*S,S*)-(-)-tartrato de dietilo como auxiliar quiral, seguida *in situ* de apertura regioselectiva en C-3 con ácido benzoico, nos permitió obtener el benzoato diol **165** con un rendimiento del 82%

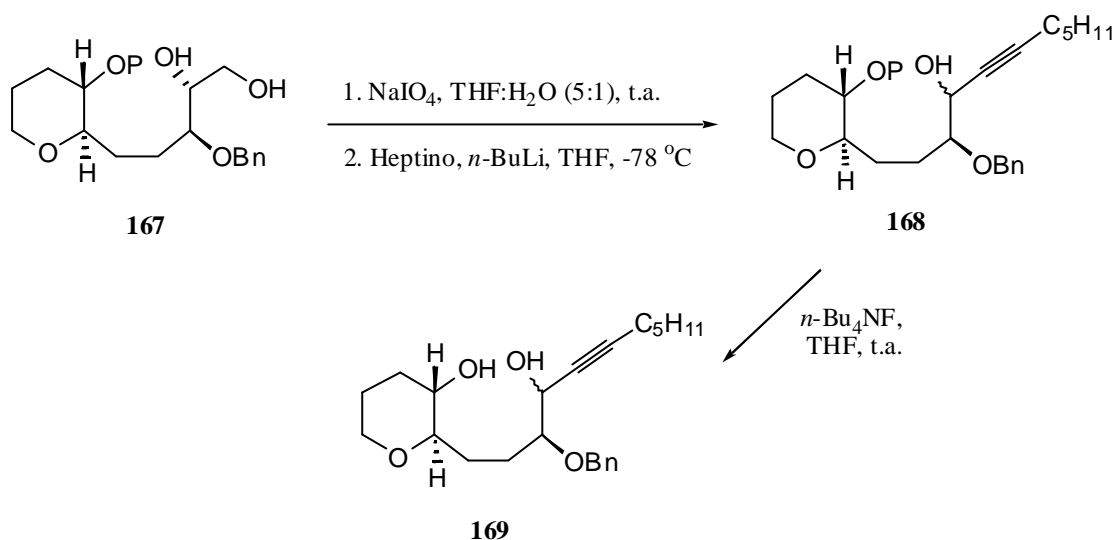
²⁹ Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Marron, B. E.; DeFrees, S. A.; Couladourus, E. A.; Abe, Y.; Carroll, O. J.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3040.



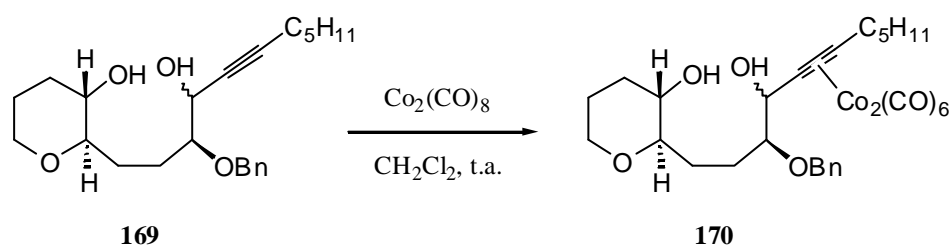
Procedimos seguidamente a la secuencia de cambio del éster benzoato por el bencil éter. El diol **165** se protegió como su bencilidén acetal por tratamiento con PhCH(OMe)₂ en CH₂Cl₂ y empleando una cantidad catalítica de CSA. En el mismo medio de reacción, se procedió a la desprotección del grupo benzoato por adición de NaH (al 80% en aceite mineral) y MeOH, generándose NaOMe. El producto **166** se obtuvo con un 85 % de rendimiento. La ulterior protección del grupo hidroxilo como su bencil éter mediante el procedimiento habitual, y la hidrólisis ácida del bencilidén acetal en MeOH, permitió la obtención del diol **167**.



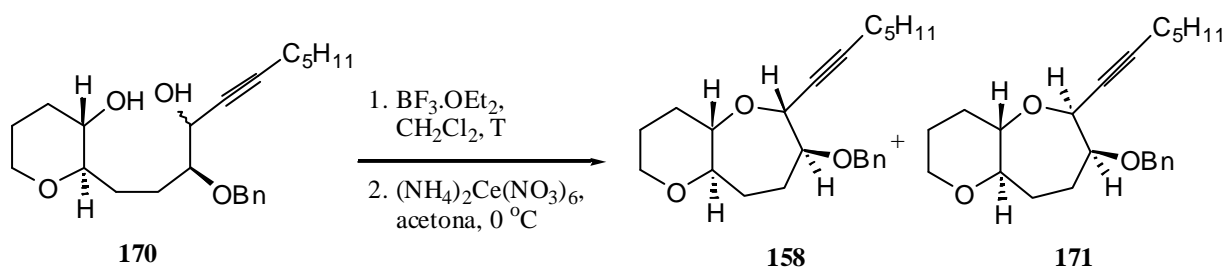
A continuación se realizó la ruptura oxidativa del diol **167** con peryodato sódico en el sistema THF : H₂O, y el aldehído obtenido se acopló con la sal de litio del 1-heptino, en THF a -78 °C. El crudo del producto **168** se disolvió en THF y se añadió *n*-Bu₄NF, con lo que se produjo la desprotección del silil éter secundario. La reacción requería períodos de tiempo del orden de las 72 horas para completarse, aislándose el compuesto **169** con un rendimiento global del 69%.



Antes de realizar los ensayos de ciclación, sólo restaba la formación del complejo de cobalto que se llevó a cabo del modo habitual, obteniéndose el precursor **170** con un rendimiento del 90% después de 6 horas.



Hasta este momento, la ruta sintética había ido desarrollándose según lo esperado y no habíamos tenido ningún problema. Confiábamos ahora en que en la reacción final de ciclación, obtendríamos mayoritariamente el producto con la estereoquímica buscada *trans-syn-trans*. El procedimiento seguido fue el mismo que en el capítulo anterior, adición del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sobre la disolución del complejo **170** en diclorometano a la temperatura deseada. El sistema bicíclico oxano-oxepano final, se obtuvo por tratamiento del producto ciclado con $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ en acetona a 0 °C.



Cuando la ciclación se realizaba a temperatura ambiente, se obtenía exclusivamente, en apenas 10 minutos, el producto **158**, aquél que poseía la estereoquímica buscada, con un 81% de rendimiento para la secuencia ciclación-desprotección. El mismo experimento realizado a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ requería una hora y quince minutos para producir los dos compuestos con un 65% de rendimiento y en una proporción 2 : 1 favorable al producto **171**, el de estereoquímica *trans-syn-cis*. De nuevo aparece la temperatura como un factor determinante en el resultado estereoquímico de la reacción.

Las estereoquímicas de ambos productos quedaron confirmadas mediante la utilización de la resonancia magnética nuclear, realizando fundamentalmente experimentos NOE (**Figura 8**). El hecho de que se conociera la estereoquímica de 3 de los centros y el anillo de pirano ejerza un efecto congelador en la conformación de la molécula, facilitó la labor.

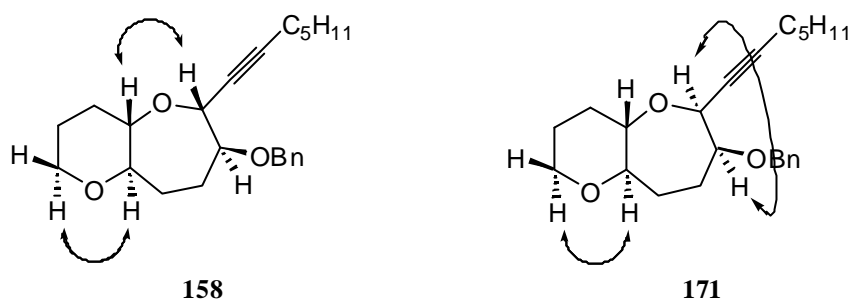


Figura 8

Con la síntesis del sistema bicíclico **158**, confirmamos el potencial de la presente metodología y ampliamos el horizonte de sus posibilidades sintéticas, todo lo cual nos permite confiar en el éxito de empresas más ambiciosas que las aquí presentadas.

2.3.- Síntesis de oxepanos 2,7-disustituidos.

Los anillos de siete miembros 2,7-disustituidos constituyen igualmente un interesante objetivo sintético y un ejemplo adicional de la versatilidad de la metodología aquí desarrollada. En la naturaleza encontramos muestras de su presencia y de la diversidad de propiedades que presentan. Así, de *L. nipponica* se aislan el (3*E*)- y (3*Z*)-isoprelaufucin (**172**, **173**),³⁰ y de *L. pinnata*, el isolaurepinnacin (**174**),³¹ que presenta propiedades insecticidas (**Figura 9**).

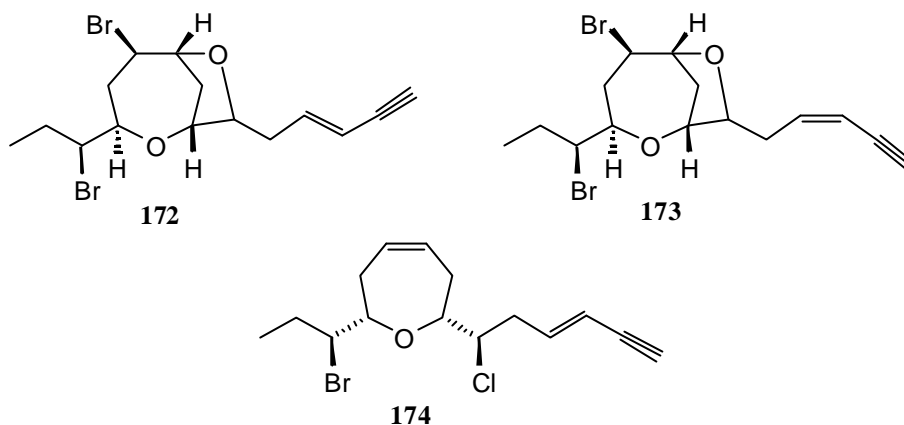


Figura 9

De *L. microcladia* se han obtenido también tres oxepanos: rogioloxepano-A (**175**), rogioloxepano-B (**176**) y rogioloxepano-C (**177**) (**Figura 10**).³²

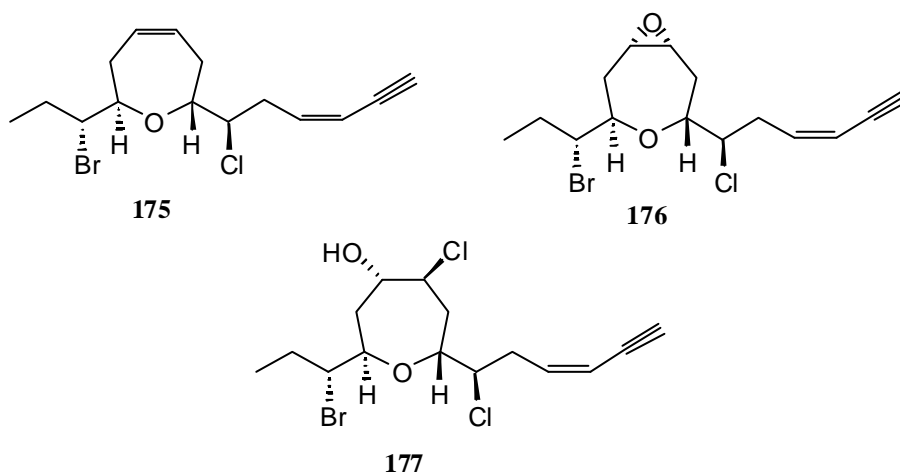


Figura 10

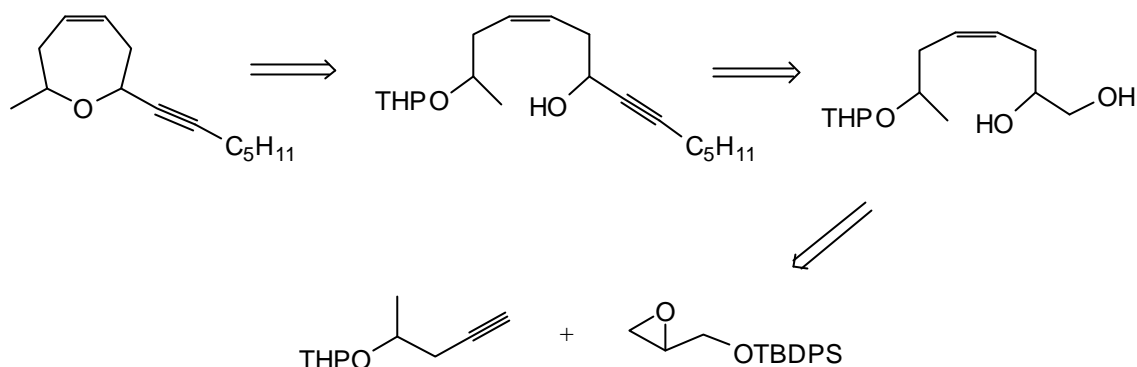
³⁰ a) Kurosawa, E.; Fukuzawa, A.; Irie, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4135. b) Suzuki, M.; Kurata, K.; Suzuki, T.; Kurosawa, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2953.

³¹ Fukuzawa, A.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4081.

³² Guella, G.; Mancini, I.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta*, **1992**, *75*, 310.

Como paso previo para abordar la síntesis de estos compuestos, decidimos estudiar las ciclaciones conducentes a este tipo de anillos.

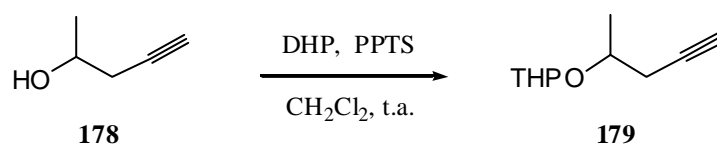
El esquema retrosintético de la molécula elegida como modelo para la síntesis de esta familia de productos naturales es el que se muestra a continuación.



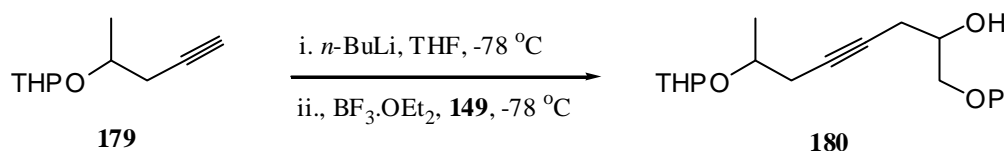
Según el esquema anterior, para la síntesis se hará uso del 4-pentin-2-ol comercial en su forma racémica protegido como tetrahidropiranyléter, que en una primera reacción se acoplará con el derivado *tert*-butildifenilsililado del glicidol. La hidrogenación del triple enlace utilizando el catalizador de Lindlar y posterior desprotección del alcohol primario, nos permitirá tener en nuestras manos el diol correspondiente. La subsiguiente ruptura oxidativa da lugar al aldehído homoalílico que, acoplado con el acetiluro derivado del heptino, nos conducirá al precursor lineal. Este último, previa desprotección del carbinol secundario y formación del complejo de hexacarbonildicobalto, será sometido a las reacciones de heterociclación en medio ácido que darán lugar al oxepano.

Modificando pues, oportunamente, el esquema sintético desarrollado para la síntesis de oxocanos insaturados que se comentó en los capítulos anteriores, podremos tener a nuestro alcance la síntesis de nuevos sistemas oxacíclicos de siete miembros.

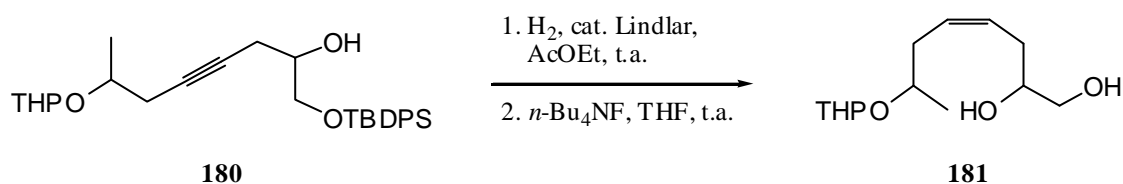
La síntesis comenzó con la protección del 4-pentin-2-ol comercial como su tetrahidropiranyléter, utilizando cantidades equivalentes de dihidropirano en medio ácido, obteniéndose el alcohol protegido **179** con un rendimiento del 88 %.



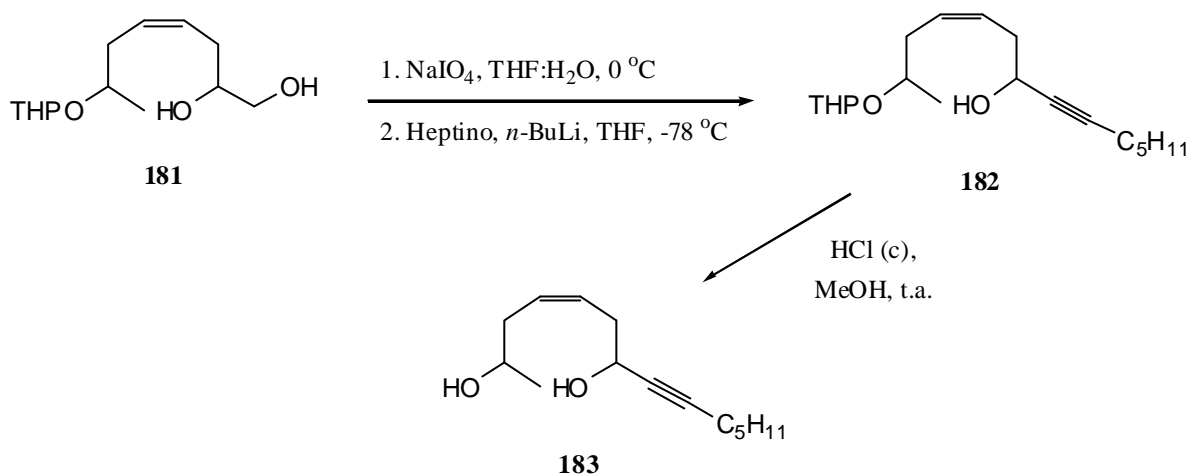
El alquino **179** se sometió a una reacción de acoplamiento con el epóxido **149**, utilizando *n*-BuLi para generar el acetiluro, y en presencia de BF₃·OEt₂, lo que condujo exclusivamente al producto de apertura en C-3 **180** con un 77 % de rendimiento respecto del oxirano de partida.



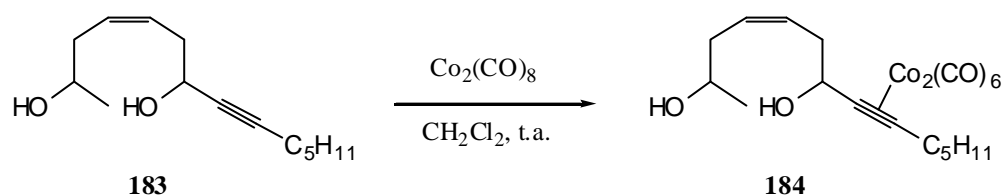
El triple enlace del alquino **180** se hidrogenó parcialmente con el catalizador de Lindlar, envenenado con quinoleína, obteniéndose la correspondiente olefina con geometría *Z*. El crudo del alqueno se trató con fluoruro de *n*-tetrabutylamonio en THF para lograr la desprotección selectiva del *tert*-butildifenilsilil éter, obteniéndose el correspondiente diol **181** con un rendimiento para las dos etapas del 67 %.



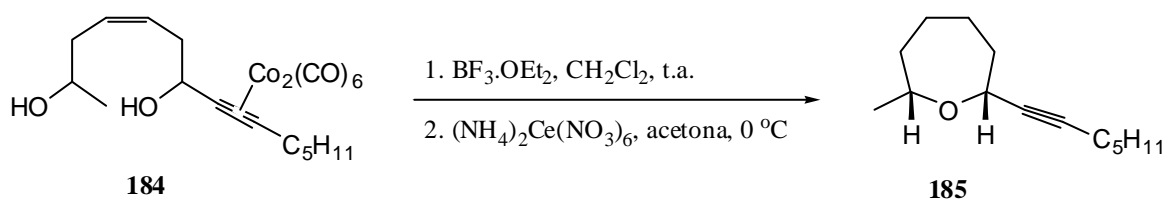
Este último se sometió a una ruptura oxidativa con peryodato sódico en THF : H₂O (5 : 1) a 0 °C, obteniéndose el aldehído. La reacción debía ser cuidadosamente controlada (5 minutos de duración), ya que períodos largos de tiempo producían la isomerización del doble enlace para dar el aldehído α,β -insaturado. El aldehído así generado se sometió sin purificar a la reacción de acoplamiento con la sal de litio del 1-heptino en THF a -78 °C, obteniéndose el compuesto **182**, que sin purificación previa se disolvió en MeOH y se trató con HCl (c), produciéndose la desprotección del tetrahidropiranyl éter con un rendimiento del 61 % (desde **181**).



La formación del complejo de cobalto se realizó por tratamiento del producto **183** con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en diclorometano, aislándose el producto **184** con un 91% de rendimiento.

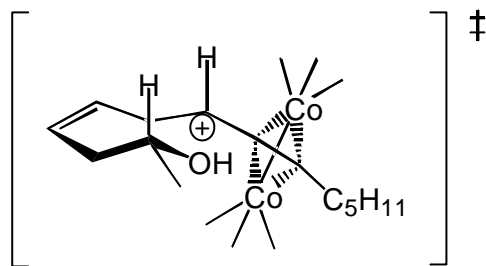


La reacción de ciclación se realizó disolviendo el producto **184** en diclorometano seco, en un primer ensayo a temperatura ambiente, y añadiendo a continuación el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La reacción se completaba en apenas 5 minutos. El producto ciclado se trató con $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ en acetona a 0 °C, obteniéndose el alquino **185** con un rendimiento del 75% para las dos etapas.



Se obtenía exclusivamente el producto con estereoquímica *syn* y, además, independientemente de la temperatura de la reacción (t.a., 0 °C y -20 °C). El fuerte efecto NOE entre los dos protones en posiciones 2 y 7 fue concluyente para el establecimiento de la estereoquímica de este producto.

La razón para una estereoselectividad tan elevada podríamos encontrarla en el posible estado de transición de la ciclación (**Figura 11**).

**Figura 11**

Los dos grupos voluminosos, el metilo sobre el carbinol y el apéndice acetilénico complejoado, adoptarían una disposición pseudoecuatorial en la que las repulsiones estéricas serían mínimas. Los dos protones quedarían axiales, resultando, por tanto, una relación *syn* entre ambos que es la observada en el producto final.

Queda así abierta la posibilidad de acceder a este tipo de sistemas de un forma altamente estereocontrolada haciendo uso de la ciclación intramolecular de alcoholes hidroxialquil-propargílicos asistida por cobalto.

Capítulo II

Parte Experimental

1.- TÉCNICAS EXPERIMENTALES.

Técnicas instrumentales.

Resonancia Magnética Nuclear:

Los espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) fueron realizados en disolución de CDCl_3 ó C_6D_6 , según se indica en cada caso. Se utilizó como referencia interna CHCl_3 ó TMS. Estos espectros, tanto de ^1H , como de ^{13}C , fueron realizados en espectrómetros BRUKER AVANCE 300, AMX 400 o AVANCE 400 MHz, según las necesidades. Se utilizaron programas COSY,¹ DEPT,² ^{13}C - ^1H (HETCOR),³ HMQC,⁴ NOEDIFF⁵ y ROESY⁶ convencionales, suministrados por la casa BRUKER.

El procesado de la mayoría de los espectros recogidos en el correspondiente apéndice se realizó mediante el programa 1D WIN-NMR suministrado por la propia casa BRUKER.

Infrarrojo:

Los espectros de infrarrojo (IR) se llevaron a cabo en disolución de cloroformo seco, en células de cloruro sódico de 0.1 mm.. Se utilizó el espectrofotómetro BRUKER modelo IFS 55.

Espectrometría de Masas:

Los espectros de masa, tanto de baja (E.M.) como de alta resolución (E.M.A.R.) fueron realizados en el espectrómetro FISIONS INSTRUMENTS modelo VG Autospec.

-
- 1.- (a) Aue, W. P.; Bartholdi, E.; Ernst, R. R. *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2229. (b) Nagayama, K. y col. *J. Magn. Reson.* **1980**, *40*, 321.
 - 2.- Pegg, D. T.; Doddrell, D. M.; Bendall, M. R. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 2745.
 - 3.- (a) Bodenhausen, G.; Freeman, R. *J. Magn. Reson.* **1977**, *28*, 471-476. (b) Bax, A.; Morris, G. A. *J. Magn. Reson.* **1981**, *42*, 501.
 - 4.- Muller, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4481.
 - 5.- (a) Noggle, J. H.; Schimer, R. E. *The Nuclear Overhauser Effect, Chemical Applications*, Academic Press, New York, **1971**. (b) Jeener, J.; Meier, B. H.; Bachman, P.; Ernst, R. R. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546.
 - 6.- Bax, A.; Davis, D. G. *J. Magn. Reson.* **1985**, *63*, 207.

Análisis Elemental:

Los análisis elementales fueron realizados en un aparato Fisons modelo EA 1108 CHNS-O.

Rotación óptica:

La determinación de actividades ópticas se realizó a 25 °C, en un polarímetro PERKIN-ELMER, modelo 241, utilizando la línea D del sodio. Se llevaron a cabo en disolución de cloroformo seco, en células de 1 dm. de longitud.

Puntos de fusión:

Se realizaron en un aparato BUCHI modelo 535. Los puntos de fusión indicados están sin corregir.

Técnicas cromatográficas.***Cromatografía de gases:***

Se utilizaron los cromatógrafos HEWLETT-PACKARD modelo 5790A y HEWLETT-PACKARD modelo 5890, equipados con una columna capilar OV-101 de 25 m. de longitud, y empleando un detector tipo FID.

Cromatografía en capa fina:

La evolución de las reacciones y de las cromatografías en columnas se monitorizó mediante placas tipo F-1500 / LS254 de la casa SCHLEICHER & SCHULL o placas tipo 60 F254 de la casa MERCK. El revelado se realizó con luz ultravioleta de 254 nm. y por pulverización con disolución de ácido fosfomolíbico en etanol (10%), y posterior calentamiento a 140 °C.

Cromatografía en capa fina preparativa:

Se utilizaron placas preparadas de 1 mm. de espesor de la casa SCHLEICHER & SCHULL, tipo G 1510 / LS254, sembrando de 20 a 100 mg. de producto. El revelado se hizo con luz ultravioleta de 254 nm.

Cromatografía en columna:

Se empleó gel de sílice 60, tipos G y H, de distintos tamizados (0.015-0.04, 0.03-0.08 y 0.2-0.5 mm) según las necesidades, suministrada por la casa MERCK. La preparación de las columnas se realizó mediante los procedimientos habituales de compactación en seco a vacío, o previa mezcla de la gel con el eluyente y compactación mediante bomba de presión. Los eluyentes habituales fueron mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo en distintas proporciones.

Para HPLC se usó una bomba HPLC PUMP LKB, modelo 2248, con un detector 2MD RAPID SPECTRAL LKB, de longitud de onda variable, fijada a 254 nm., o una bomba WATERS modelo 515 con un detector WATERS modelo 2487, de longitud de onda variable, fijada a 254 nm, y una columna μ -Porasil™ sílica 125 Å 10 μ m., de 15 cm de longitud y 19 mm de diametro interno de WATERS, siendo el sistema isocrático de disolventes utilizados *n*-hexano/acetato de etilo.

Disolventes y reactivos.

Los disolventes fueron secados y destilados mediante métodos estándar, y siempre bajo atmósfera de argón. El tetrahidrofurano (THF) y el éter dietílico (Et₂O) fueron secados y destilados sobre sodio metálico, utilizando como indicador la benzofenona. El diclorometano (CH₂Cl₂), libre de metanol, fue secado y destilado sobre hidruro cálcico y almacenado sobre tamiz molecular de 4 Å. El cloroformo (CHCl₃) fue secado sobre alumina básica antes de su uso como disolvente para las medidas de actividades ópticas e infrarrojos. El hidroperóxido de *terc*-butilo (TBHP) fue preparado por el método de Sharpless y colaboradores.⁷ Los reactivos se usaron normalmente en su forma comercial sin purificación, excepto cuando las condiciones de extrema sequedad de la reacción lo requerían. Los reactivos organometálicos que son

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

suministrados en disolución (por ejemplo: *n*-BuLi, BH₃·Me₂S, etc.) fueron valorados, antes de su uso, por métodos estándar.

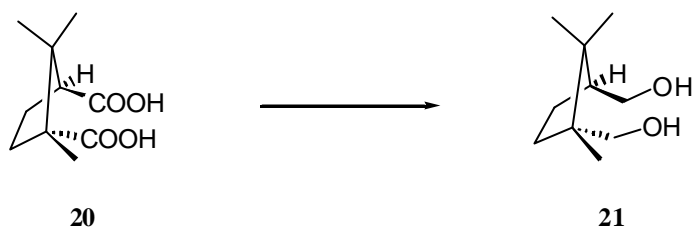
Nomenclatura.

La nomenclatura utilizada a lo largo de esta memoria viene dada por el programa “AUTONOM” versión 2.1 (c) 1995-97 Beilstein Informationssysteme GmbH.

2.- Parte experimental.

2.1.- Reacción de Nicholas intermolecular.

Preparación del (1*R*,3*S*)-(3-hidroximetil-1,2,2-trimetilciclopentil)-metanol (**21**).



Bajo atmósfera de argón, a una disolución de **20** (7 g., 34.9 mmol.) en THF seco (250 mL.) a 0 °C, se le añadieron gota a gota 2.5 equiv. del complejo BH₃.SMe₂ 2M en THF (44 mL., 87.4 mmol.). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó por un período de 24 horas. Entonces la mezcla fue enfriada a 0 °C y se añadió con cuidado CH₃OH (14 mL., 0.35 mol.). La disolución resultante se evaporó al vacío y el crudo obtenido se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el diol **21** (5.4 g., 90 % de rendimiento).

Sólido blanco.

p.f. 130-132 °C.

[α]_D²⁵ + 54.1 (*c* 2.19, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.78 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.08 (ddd, *J* = 17.7, 9.2, 5.4 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 10.2, 8.5 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.2, 5.3 Hz, 1H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 18.5 (q), 20.4 (q), 24.2 (q), 25.5 (t), 33.7 (t), 43.9 (s), 48.8 (s), 50.5 (d), 64.9 (t), 69.2 (t).

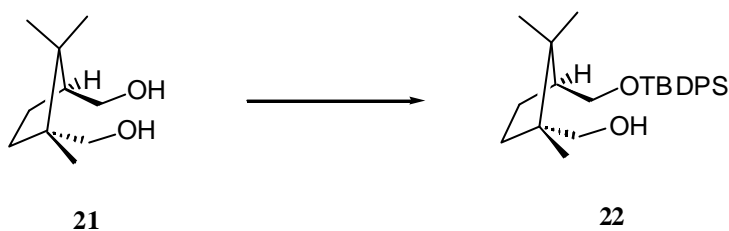
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3463, 3017, 2974, 2873, 1471, 1373, 1219, 1019.

EM m/z (int. relativa): 154 ($M - 18$)⁺ (5), 139 (57), 136 (5), 123 (100), 109 (22), 81 (82), 71 (58).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₀H₂₀O₂: C, 69.72 ; H, 11.70.

Observado: C, 69.84 ; H, 11.46.

Preparación del [(1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildifenilsilaniloximetil)-1,2,2-trimetilciclopentil]-metanol (22**).**



Bajo atmósfera de argón se disolvió el diol **21** (2 g., 11.6 mmol.) en CH₂Cl₂ seco (100 mL.) y se añadieron 3 equiv. de imidazol (2.4 g., 34.9 mmol.). Se enfrió la mezcla a 0 °C y se goteó 1 equiv. de *t*-butilclorodifenilsilano (3 mL., 11.6 mmol.). La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 3 horas, transcurridas las cuales se vertió sobre agua, se decantaron las dos fases, y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL.). El combinado orgánico se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró, concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **22** (4.3 g., 90 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = +20.5$ (*c* 2.12, CHCl₃).

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.75 (s, 3 H), 0.97 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.31 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 16.1, 9.1, 7.0 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 9.8, 6.3 Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.68 (m, 4H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 18.4 (q), 19.2 (s), 20.5 (q), 24.4 (q), 25.3 (t), 26.9 (q), 33.7 (t), 43.9 (s), 48.9 (s), 50.1 (d), 65.6 (t), 69.3 (t), 127.6 (d), 127.7 (d), 129.5 (d), 134.0 (s), 134.1 (s), 135.6 (d), 135.7 (d).

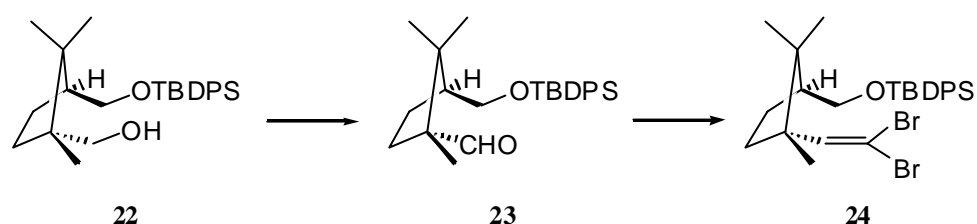
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3492, 3071, 2963, 2857, 1605, 1472, 1221, 1112.

EM m/z (int. relativa): 353 (M – 57)⁺ (1), 335 (8), 229 (16), 199 (100), 137 (63), 96 (20).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₆H₃₈O₂Si: C, 76.04; H, 9.33.

Observado: C, 76.03; H, 9.35.

Preparación del *terc*-butil-[(1*S*,3*S*)-3-(2,2-dibromovinil)-2,2,3-trimetilciclopentilmetoxi]-difenilsilano (24**).**



A una disolución del alcohol **22** (14.5 g., 35.3 mmol.) en CH₂Cl₂ seco (120 mL., 0.3 M) a 0 °C bajo atmósfera de argón se añadió secuencialmente DMSO (23.2 mL., 0.66 mL./mmol. de alcohol), 5 equiv. de trietilamina (24.4 mL., 0.17 mol.) y 3 equiv. del complejo SO₃.Py (16.2 g., 0.11 mol.). La reacción se agitó durante dos horas, dejando que la temperatura alcanzara la ambiente. A continuación se añadió agua (120 mL.), se decantaron las fases y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 80 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró, obteniéndose el crudo del aldehído como un aceite, el cual se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (10.3 g., 71 % de rendimiento).

A una disolución del aldehído **23** (10.2 g., 24.9 mmol.) en CH₂Cl₂ seco (250 mL.) a 0 °C bajo atmósfera de argón se añadieron 7 equiv. de PPh₃ (46.2 g., 0.17 mol.). Una vez la disolución fue completa se añadieron 3.5 equiv. de CBr₄ (28.9 g., 87.1 mmol.) a la misma temperatura en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, transcurridas las cuales la reacción había concluido. A continuación el volumen de la reacción se redujo por evaporación a vacío hasta aproximadamente la cuarta parte y se añadió éter etílico (300 mL.). La suspensión resultante se filtró a través de una gruesa capa de Celite. El filtrado se concentró, se añadió una segunda porción de éter etílico (300 mL.) y se filtró de nuevo a través de Celite. El filtrado se concentró y el crudo resultante se purificó a través de una columna cromatográfica en gel de sílice para dar el compuesto **24** (11.8 g., 84 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.8$ (c 2.95, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 0.71 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 3.57 (dd, $J = 10.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.1, 6.9$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.67 (m, 4H).

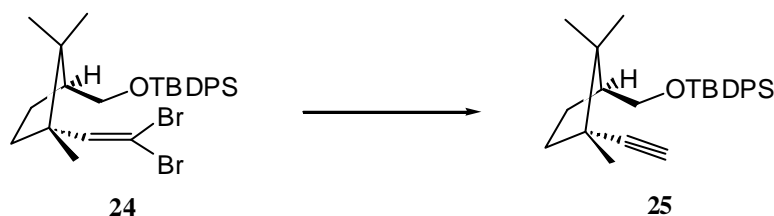
$^{13}\text{C-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 19.2 (s), 19.4 (q), 20.8 (q), 22.2 (q), 24.9 (t), 26.8 (q), 33.7 (t), 45.7 (s), 47.3 (d), 53.3 (s), 65.5 (t), 85.3 (s), 127.6 (d), 129.5 (d), 133.8 (s), 133.9 (s), 135.6 (d), 144.0 (d).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3695, 2970, 2931, 2858, 1605, 1427, 1222, 1104, 824.

EM m/z (int. relativa): 509 ($\text{M} - 56$)⁺ (6), 507 (12), 427 (1), 261 (26), 199 (100), 181 (25), 147 (62), 119 (14).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{OSi}$: C, 57.45; H, 6.43.
Observado: C, 57.32; H, 6.50.

Preparación del *tert*-butil-[(1*S*,3*S*)-3-etinil-2,2,3-trimetilciclopentilmetoxi]-difenilsilano (25).



A una disolución del compuesto **24** (10.5 g., 18.6 mmol.) en Et_2O seco (125 mL.) a 0°C bajo atmósfera de argón, se gotearon 2.2 equiv. de $n\text{-BuLi}$ (21.5 mL. de disolución 1.9 M, 40.9 mmol.). Una vez terminada la adición se comprobó por CCF la finalización de la reacción. A continuación se añadió disolución saturada de NH_4Cl (100 mL.). Las dos fases se decantaron, y la acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 50 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, concentró y purificó mediante una columna cromatográfica en gel de sílice, obteniéndose el compuesto **25** (6.5 g., 86.5 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = + 3.7$ (c 1.03, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (d , CDCl_3): 0.99 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.41 (dddd, $J = 13.1, 11.3, 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.68 (ddd, $J = 13.1, 9.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.90 (dddd, $J = 13.4, 9.4, 9.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.12 (ddd, $J = 16.3, 9.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.1, 7.3$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.73 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (d , CDCl_3): 19.2 (s), 20.5 (q), 23.3 (q), 24.1 (q), 25.4 (t), 26.9 (q), 37.5 (t), 45.1 (s), 45.7 (s), 48.1 (d), 66.0 (t), 69.6 (s), 90.2 (d), 127.6 (d), 129.6 (d), 134.0 (s), 135.6 (d).

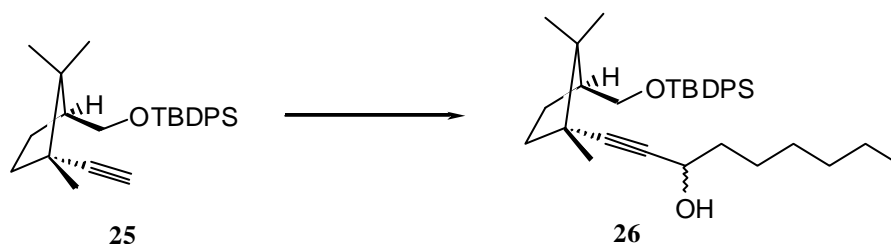
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3688, 3303, 2962, 2931, 2858, 1605, 1427, 1215, 1105.

EM m/z (int. relativa): 404 (M^+) (1), 347 (65), 269 (16), 199 (100), 147 (13), 135 (17), 105 (6).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{OSi}$: C, 80.14; H, 8.97.

Observado: C, 80.11; H, 8.85.

Preparación del (3R)- y del (3S)-1-[(1R,3S)-3-(*tert*-butildifenilsilaniloximetil)-1,2,2-trimetilciclopentil]-non-1-in-3-ol (26).



A una disolución del alquino **25** (850 mg., 2.1 mmol) en THF seco (21 mL.) bajo atmósfera de argón a -78 °C, se goteó lentamente 1 equiv. de $n\text{-BuLi}$ (1.1 mL. disolución 1.9 M, 2.1 mmol.). Tras 15 minutos a 0 °C, se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadieron 1.1 equiv. de heptaldehído (0.34 mL., 2.3 mmol.). La reacción se siguió por CCF y una vez terminada, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (20 mL.) y éter (10 mL.). Se decantaron las dos fases y la acuosa se extrajo con éter etílico (3 x 10 mL). El combinado orgánico se secó sobre

MgSO₄, se filtró, concentró y se purificó mediante una columna cromatográfica, obteniéndose **26** (830 mg., 76 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.89 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.43 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.68 (m, 4H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.0 (q), 19.2 (s), 20.6 (q), 22.5 (t), 23.4 (q), 24.1 (q), 25.2 (t), 25.3 (t), 26.9 (q), 28.9 (t), 31.7 (t), 37.5 (t), 38.3 (t), 45.3 (s), 45.7 (s), 48.1 (d), 62.8 (d), 66.0 (t), 83.0 (s), 90.9 (s), 127.6 (d), 129.5 (d), 133.9 (s), 134.0 (s), 135.6 (d).

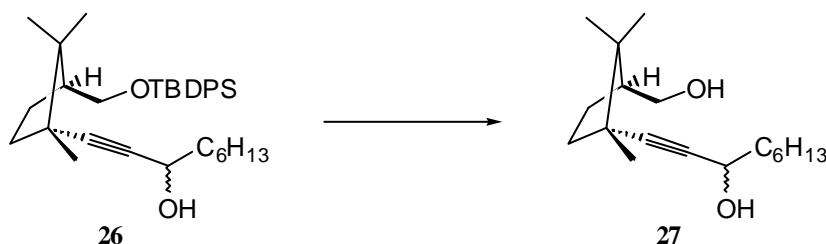
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3610, 2962, 2931, 2858, 2365, 1472, 1427, 1112.

EM m/z (int. relativa): 501 (M – 18)⁺ (1), 461 (8), 303 (3), 245 (33), 199 (100), 135 (20), 83 (19).

Análisis Elemental: Calculado para C₃₄H₅₀O₂Si: C, 78.71; H, 9.71.

Observado: C, 78.56; H, 10.13.

Preparación del (3*R*)- y del (3*S*)-1-[(1*R*,3*S*)-3-hidroximetil-1,2,2-trimetilciclopentil]-non-1-in-3-ol (27**).**



La mezcla de compuestos **26** (247 mg., 0.47 mmol.) se disolvió en THF seco (5. mL.), y se le añadieron 1.2 equiv. de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (0.6 mL. disolución 1M en THF, 0.6 mmol.). Transcurridas 12 horas se añadieron agua (4 mL.) y éter etílico (2 mL.). Las dos fases se decantaron y la acuosa se extrajo con éter(2 x 3 mL.). El combinado orgánico se secó

sobre MgSO_4 , se filtró, concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica, obteniéndose **27** (120 mg., 90 % de rendimiento).

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.88 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.29 (m, 5H), 1.43 (m, 3H), 1.66 (m, 4H), 1.96 (m, 3H), 3.54 (dd, $J = 10.2, 7.8$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.2, 5.4$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H).

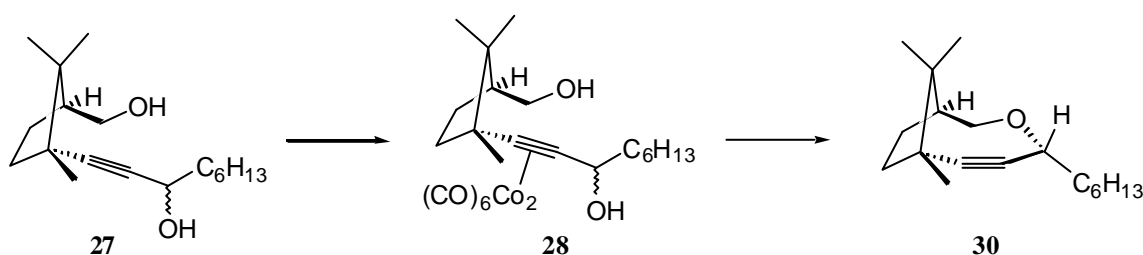
$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 14.0 (q), 20.7 (q), 22.5 (t), 23.4 (q), 23.9 (q), 25.2 (t), 25.6 (t), 28.9 (t), 31.8 (t), 37.6 (t), 38.3 (t), 45.3 (s), 45.6 (s), 48.6 (d), 62.8 (d), 65.3 (t), 83.3 (s), 90.6 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3609, 3499, 2961, 2932, 2874, 2230, 1602, 1467, 1374, 1006.

EM m/z (int. relativa): 281 ($M + 1$)⁺ (1), 280 (M)⁺ (3), 262 (56), 231 (20), 219 (29), 205 (100), 192 (66).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$: C. 77,09; H. 11,50.
Observado: C, 77,08; H, 11,86.

Preparación del (1*S*,4*R*,7*R*)-4-hexil-7,10,10-trimetil-3-oxabicyclo[5.2.1]dec-5-ino (**30**).



A una disolución de los alquinos **27** (103 mg., 0.37 mmol.) en CH_2Cl_2 seco (4 mL.) bajo atmósfera de argón se añadieron 1.2 equiv. de octacarbonildicobalto (150 mg., 0.44 mmol.). Una vez cesó la emisión de CO, se comprobó por CCF que la reacción había finalizado después de 12 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose los complejos **28** (199 mg., 96 % de rendimiento) como un aceite de color rojo intenso.

Los complejos **28** (199 mg., 0.35 mmol.) se disolvieron en diclorometano seco (3.5 mL.) bajo atmósfera de argón. La disolución se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y, a continuación, se añadieron 1.2 equiv. de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (54 μL ., 0.42 mmol.). Después de 30 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO_3 (10 mL.) con agitación vigorosa. Las dos fases se decantaron y la acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 mL.). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró, purificándose mediante una columna cromatográfica. El producto ciclado se obtuvo como un aceite de color pardo con un 83% de rendimiento (159 mg.).

La disolución del producto obtenido anteriormente (159 mg., 0.29 mmol.) en CH_2Cl_2 seco (5 mL.) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se trató con 6 equiv. de *N*-óxido de 4-metilmorfolina (204 mg., 1.74 mmol.). Transcurridas 37 horas se comprobó el final de la reacción por CCF. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (5 mL.) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose **30** (50 mg., 65% de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.6$ (*c* 0.5, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 0.87 (s, 3H), 0.89 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.30 (m, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 3.55 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 14.0, 8.6$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 1H).

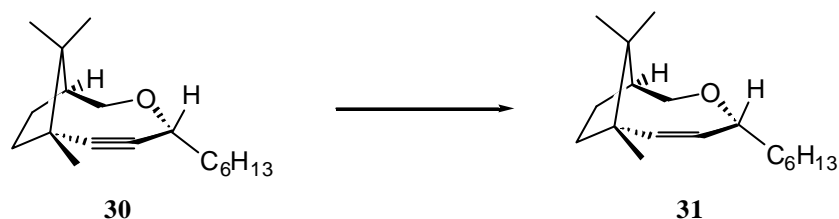
$^{13}\text{C-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 14.0 (q), 15.4 (q), 18.9 (t), 20.6 (q), 22.5 (t), 25.3 (t), 26.0 (q), 29.6 (t), 31.7 (t), 34.2 (t), 38.5 (t), 47.4 (s), 50.3 (d), 54.3 (s), 67.7 (t), 73.7 (d), 93.3 (s), 110.6 (s).

IR (CHCl_3) (**cm**⁻¹): 2959, 2931, 2874, 2200, 1725, 1466, 1170.

EM m/z (**int. relativa**): 263 ($\text{M} + 1$)⁺ (1), 247 (4), 182 (16), 169 (64), 122 (56), 109 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}$: C. 82,38; H. 11,52.
Observado: C, 82.32; H, 11.54.

Preparación del (1*S*,4*R*,7*S*)-4-hexil-7,10,10-trimetil-3-oxabicyclo[5.2.1]dec-5-eno (31).



Se disolvió el producto **30** (22.4 mg., 0.08 mmol.) en AcOEt (0.6 mL.). A continuación se adicionó 1 mg. (5% en peso respecto al producto **30**) de catalizador de Lindlar. La mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno y se agitó vigorosamente. La reacción finalizó en 20 minutos. Se filtró a través de una fina capa de Celite y se concentró el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el alqueno **31** (18 mg., 81 % de rendimiento) con geometría *cis*.

Aceite.

$[\alpha]_{D}^{25} = -63.0$ (*c* 0.3, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 0.90 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.30 (m, 7H), 1.44 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.29 (ddd, $J = 12.8, 9.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.6, 2.3$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 13.6, 2.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 14.1 (q), 21.2 (q), 22.6 (t), 25.8 (t), 25.9 (t), 29.0 (q), 29.4 (q), 29.7 (s), 31.8 (t), 37.1 (t), 43.1 (t), 45.9 (s), 53.7 (d), 71.8 (t), 81.2 (d), 130.1 (d), 141.3 (d).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2928, 2856, 1712, 1602, 1466, 1210, 1128.

EM m/z (int. relativa): 265 ($\text{M} + 1$)⁺ (1), 264 (M)⁺ (4), 249 (16), 178 (79), 135 (51), 109 (60), 107 (100).

E.M.A.R.: Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4(\text{M})^+$: 264.2453.
Observada: 264.2452.

Preparación del (1*S*,3*S*)-(3-etinil-2,2,3-trimetilciclopentil)-metanol (32).



El compuesto **25** (11 g., 27.1 mmol.) se disolvió en THF seco (250 mL.) a temperatura ambiente, y se le añadieron 1.2 equiv. de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (30 mL. disolución 1M en THF, 29.9 mmol.). Transcurridas 12 horas se añadieron agua (150 mL.) y éter etílico (100 mL.). Las dos fases se decantaron y la acuosa se extrajo con éter. El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica en gel de sílice, obteniéndose **32** (4.1 g., 92 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 8.3$ (*c* 1.57, CHCl₃)

¹H-RMN (**d**, CDCl₃): 0.97 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.67 (ddd, *J* = 12.8, 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.56 (dd, *J* = 10.2, 8.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H).

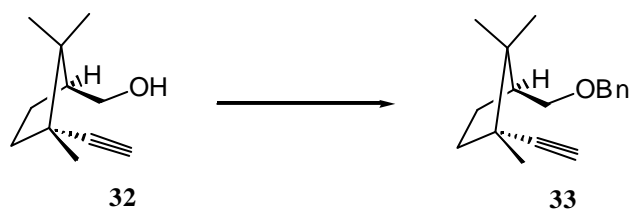
¹³C-RMN (**d**, CDCl₃): 20.5 (q), 23.2 (q), 23.9 (q), 25.6 (t), 37.5 (t), 45.1 (s), 45.5 (s), 48.5 (d), 65.3 (t), 69.8 (s), 90.0 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3627, 3304, 3014, 2974, 2875, 1469, 1375, 1211, 1012.

EM *m/z* (int. relativa): 166 (M)⁺ (1), 148 (1), 135 (100), 123 (13), 107 (22), 95(19), 79 (18).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₁H₁₈O: C, 79.46; H, 10.91.
Observado: C, 79.39; H, 11.14.

Preparación del (1*S*,3*S*)-(3-etinil-2,2,3-trimetilciclopentilmetoximetil)-benceno (**33**).



Bajo atmósfera de argón se suspendieron 1.2 equiv. de NaH (100 mg. al 80% en aceite mineral, 3.2 mmol.) en THF seco (20 mL) a 0 °C. Se goteó entonces el alcohol **32** (450 mg., 2.7 mmol.) disuelto en THF seco (5 mL.), y tras 45 minutos de agitación, 1.3 equiv. de bromuro de bencilo (0.42 mL., 3.5 mmol.). A continuación, se añadieron 0.3 equiv. de yoduro de tetra-*n*-butilamonio (100 mg., 0.3 mmol.). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Una vez se completó la reacción (12 horas), se enfrió la reacción a 0 °C, y se añadió una disolución acuosa de NH₄Cl saturada (20 mL) y luego éter etílico (10 mL.). Las dos fases se decantaron y la acuosa se extrajo con éter (3 x 10 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró, purificándose mediante una columna cromatográfica para dar el producto **33** (600 mg., 90 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ + 7.4 (*c* 0.88, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.95 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.15 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.37 (m, 4H).

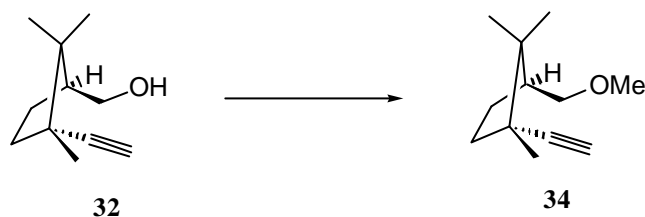
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 20.5 (q), 22.9 (q), 24.0 (q), 26.0 (t), 37.6 (t), 45.2 (s), 45.5 (s), 45.7 (d), 69.6 (s), 73.0 (t), 73.2 (t), 90.1 (d), 127.4 (d), 127.5 (d), 128.3 (d), 138.6 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3305, 3012, 2973, 2875, 2365, 1604, 1454, 1364, 1101.

EM m/z (int. relativa): 255 (M - 1)⁺ (2), 211 (8), 183 (11), 135 (7), 107 (8), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₈H₂₄O: C, 84.32; H, 9.44.
Observado: C, 84.34; H, 9.43.

Preparación del (1*S*,3*S*)-1-etinil-3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentano (34).



El alcohol **32** (3.1 g., 18.7 mmol.) disuelto en THF seco (30 mL.) se goteó sobre una suspensión de NaH (672 mg. al 80 % en aceite mineral, 22.4 mmol.) en THF seco (150 mL.) a 0 °C bajo atmósfera de argón. Después de 45 minutos, se añadieron 1.3 equiv. de yoduro de metilo (1.5 mL., 24.3 mmol.). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 14 horas. A continuación se enfrió la reacción a 0 °C y se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (100 mL.) seguida de Et₂O (50 mL.). Las dos fases se decantaron y la acuosa se extrajo con éter etílico (3 x 100 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto **34** (3 g., 92 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.4$ (*c* 1.55, CHCl₃)

¹H-RMN (**d**, CDCl₃): 0.95 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.65 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 4.1 Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.14 (s, 1H), 3.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 1H).

¹³C-RMN (**d**, CDCl₃): 20.5 (q), 22.9 (q), 24.0 (q), 26.0 (t), 37.6 (t), 45.2 (s), 45.4 (s), 45.6 (d), 58.8 (q), 69.6 (s), 75.6 (t), 90.1 (d).

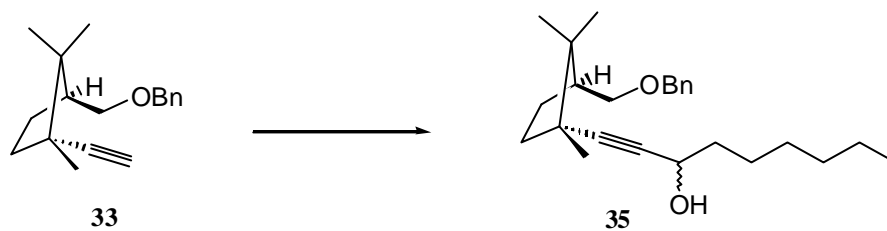
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3305, 2973, 2929, 2875, 2361, 1459, 1374, 1211, 1109.

EM *m/z* (**int. relativa**): 181 (M + 1)⁺ (7), 180 (M)⁺, 137 (6), 85 (11), 123 (4), 85(11).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₂H₂₀O: C, 79.94; H, 11.18.

Observado: C, 79.87; H, 10.94.

Preparación del (3*R*)- y del (3*S*)-1-[(1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-1,2,2-trimetilciclopentil]-non-1-in-3-ol (36).



El método general de acoplamiento con el heptaldehído descrito para la síntesis del compuesto **26** se aplicó sobre el alquino **33** (500 mg., 1.9 mmol.), obteniéndose **36** (549 mg., 76 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.89 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.30 (m, 7H), 1.42 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.15 (ddd, $J = 16.7, 8.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 8.7, 6.1$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (m, 4H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.0 (q), 20.6 (q), 22.5 (t), 23.1 (q), 24.0 (q), 25.1 (t), 26.0 (t), 28.9 (t), 31.7 (t), 37.6 (t), 38.3 (t), 45.4 (s), 45.5 (s), 45.7 (d), 62.7 (d), 73.0 (t), 73.1 (t), 83.0 (s), 90.7 (s), 127.4 (d), 127.5 (d), 128.3 (d), 138.6 (s).

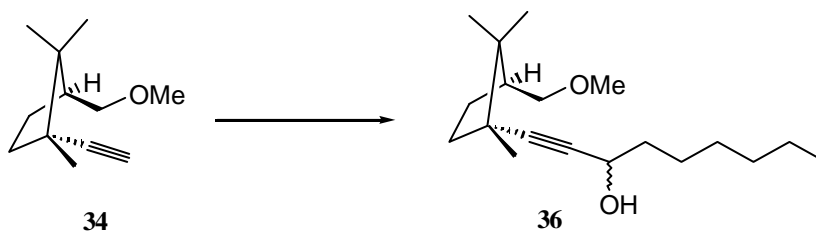
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3610, 3014, 2959, 2930, 2858, 2365, 1454, 1364, 1211, 1073.

EM m/z (int. relativa): 352 (M - 18)⁺ (1), 286 (3), 261 (8), 177 (17), 147 (6), 131 (14), 113 (23), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₅H₃₈O₂: C, 81.03; H, 10.34.

Observado: C, 81.01; H, 10.35.

Preparación del (3*R*)- y del (3*S*)-1-[(1*R*,3*S*)-(3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentil)-non-1-in-3-ol (36).



El método general de acoplamiento con el heptaldehído descrito para la síntesis del compuesto **26** se aplicó sobre el alquino **34** (400 mg., 2.2 mmol.), obteniéndose **35** (503 mg., 77 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.88 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.38 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.66 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.0 (q), 20.6 (q), 22.5 (t), 23.0 (q), 23.9 (t), 25.2 (t), 26.0 (t), 28.9 (t), 31.7 (t), 37.6 (t), 38.3 (t), 45.3 (s), 45.5 (s), 45.6 (d), 58.8 (q), 62.8 (d), 75.6 (t), 83.1 (s), 90.7 (s).

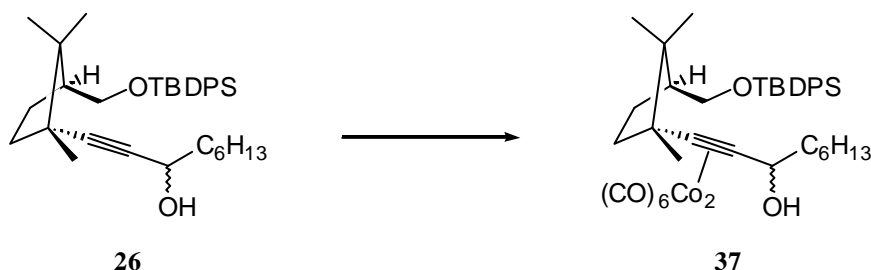
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3603, 3451, 3010, 2959, 2929, 2874, 2233, 1458, 1373.

EM m/z (int. relativa): 295 ($M + 1$)⁺ (3), 294 (M)⁺ (16), 276 (17), 249 (22), 210 (61), 177 (94), 147 (54), 119 (71), 69 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₉H₃₄O₂: C, 77.50; H, 11.64.

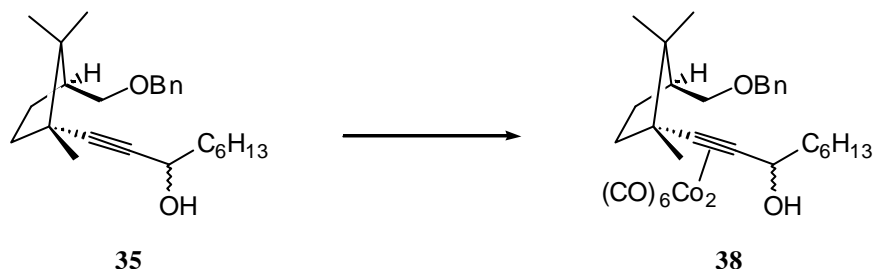
Observado: C, 77.48; H, 11.72.

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del (3*R*)- y del (3*S*)-1-[(1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildifenilsilaniloximetil)-1,2,2-trimetilciclopentil]-non-1-in-3-ol (37**).**



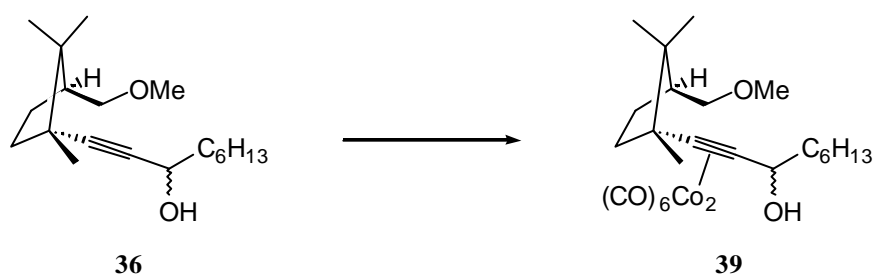
El método general de complejación entre un alquino y el octacarbonildicobalto seguido para la síntesis del producto **28**, se aplicó sobre el alquino **26** (150 mg., 0.29 mmol.), obteniéndose **37** (214 mg., 92 % de rendimiento).

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del (3*R*)- y del (3*S*)-1-[(1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-1,2,2-trimetilciclopentil]-non-1-in-3-ol (38**).**



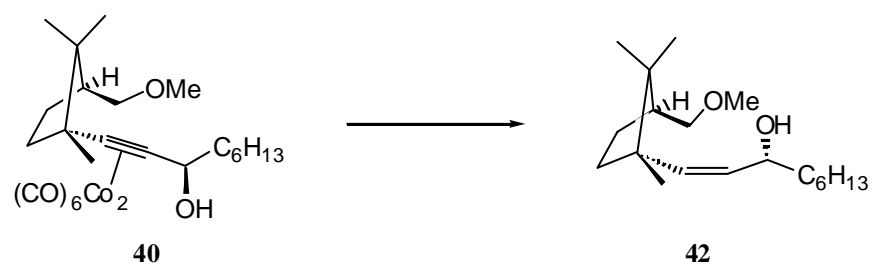
El método general de complejación seguido para la síntesis del producto **28**, se aplicó sobre el alquino **35** (300 mg., 0.81 mmol.), obteniéndose **38** (490 mg., 92 % de rendimiento).

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del (3*R*)- y del (3*S*)-1-[(1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentil]-non-1-in-3-ol (39**).**



El método general de complejación seguido para la síntesis del producto **28**, se aplicó sobre el alquino **36** (88 mg., 0.30 mmol.), obteniéndose **39** (161 mg., 93 % de rendimiento).

Preparación del (*Z*)-(3*R*)-1-[(1*S*,3*S*)-(3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentil)]-non-1-en-3-ol (42**).**



Una disolución del complejo **40** (291 mg., 0.5 mmol.) en acetona seca (5 mL.) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de argón. A continuación se añadieron 4 equiv. de nitrato cérico amónico (1.1 g., 2 mmol.) en una única porción. Una vez cesó la emisión de CO (diez minutos), se comprobó la finalización de la reacción por CCF. La disolución de color rosácea se llevó a sequedad por evaporación del disolvente a vacío. El residuo obtenido se disolvió en agua (5 mL.) y se extrajo con éter (3 x 5 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró, purificándose a continuación por cromatografía en columna. El alquino desprotegido se obtuvo con un rendimiento del 94 % (139 mg.).

Sobre el producto obtenido anteriormente (139 mg., 0.47 mmol.) se aplicó el método de hidrogenación parcial empleado para la síntesis del compuesto **31**, obteniéndose igualmente el correspondiente alqueno **42** de forma cuantitativa.

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +53.2$ (*c* 1, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.68 (s, 3H), 0.88 (dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.28 (m, 7H), 1.39 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 4.5 (m, 1H), 5.25 (dd, *J* = 12.0, 9.7 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H).

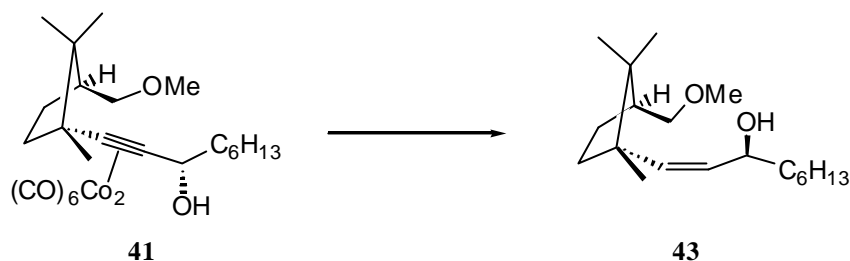
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.1 (q), 19.2 (q), 21.7 (q), 22.6 (t), 24.5 (q), 25.5 (t), 26.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 36.4 (t), 38.0 (t), 45.0 (d), 45.4 (s), 50.6 (s), 58.9 (q), 68.6 (d), 75.6 (t), 131.9 (d), 136.8 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3607, 2962, 2930, 2874, 1602, 1457, 1373, 1107.

EM m/z (int. relativa): 297 (M +1)⁺ (1), 296 (M)⁺ (3), 278 (31), 233 (54), 203 (23), 178 (100), 167 (63).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₉H₃₆O₂: C, 76.97; H, 12.24.
Observado: C, 76.93; H, 12.26.

Preparación del (Z)-(3S)-1-[(1S,3S)-(3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentil)]-non-1-en-3-ol (43).



La misma secuencia sintética seguida para la obtención del producto **42** se aplicó sobre el complejo **41** (326 mg., 0.56 mmol.), obteniéndose el alqueno **43** con un rendimiento del 93 % (155 mg.).

Aceite.

$[\alpha]_{D}^{25} = +21.5$ (c 0.6, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 0.70 (s, 3H), 0.88 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.29 (m, 6H), 1.38 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 3.23 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 5.25 (dd, $J = 12.0, 9.9$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 14.0 (q), 19.3 (q), 21.7 (q), 22.5 (t), 24.5 (q), 25.6 (t), 26.2 (t), 29.2 (t), 31.8 (t), 36.1 (t), 37.9 (t), 45.0 (d), 45.3 (s), 50.6 (s), 58.9 (q), 68.3 (d), 75.5 (t), 131.5 (d), 137.8 (d).

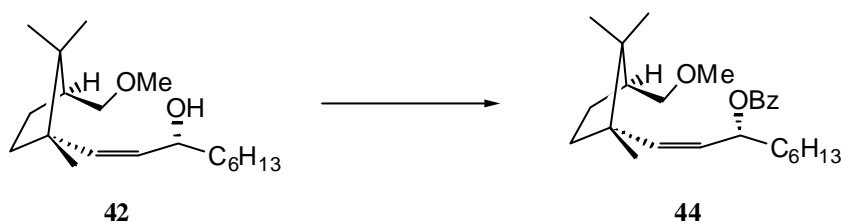
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2962, 2930, 2874, 1595, 1462, 1374, 1108, 939.

EM m/z (int. relativa): 296 (M^+) (1), 278 (13), 246 (14), 233 (28), 178 (90), 135 (24), 121 (50), 69 (100).

E.M.A.R.: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2$ (M^+): 296.2715.

Observado: 296.2724.

Preparación del benzoato de (1*R*)-1-hexil-3-[(1*S*,3*S*)-(3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentil)]-alilo (44).



A una disolución del alcohol **42** (67.3 mg., 0.23 mmol.) en CH₂Cl₂ seco (3 mL.) bajo atmósfera de argón a 0 °C se añadieron secuencialmente 3 equiv. de TEA (0.1 mL., 0.68 mmol.), 1.5 equiv. de BzCl (0.04 mL., 0.34 mmol.) y una cantidad catalítica de DMAP (5 mg., 0.04 mmol.). Una vez se comprobó la finalización de la reacción por CCF, ésta se trató con una disolución acuosa de HCl al 5 % (5 mL.). Las dos fases se decantaron y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose **44** (76 mg., 84 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -24.6$ (*c* 0.7, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.70 (s, 3H), 0.87 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.31 (m, 4H), 1.39 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 3.25 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 12.2, 9.6 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.94 (ddd, *J* = 9.6, 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.04 (m, 2H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.0 (q), 19.4 (q), 21.7 (q), 22.5 (t), 23.2 (q), 25.2 (t), 26.2 (t), 29.1 (t), 31.7 (t), 35.6 (t), 35.7 (t), 44.8 (d), 45.4 (s), 51.0 (s), 58.8 (q), 72.0 (d), 75.5 (t), 127.0 (d), 128.2 (d), 129.5 (d), 130.9 (s), 132.6 (d), 138.0 (d), 165.9 (s).

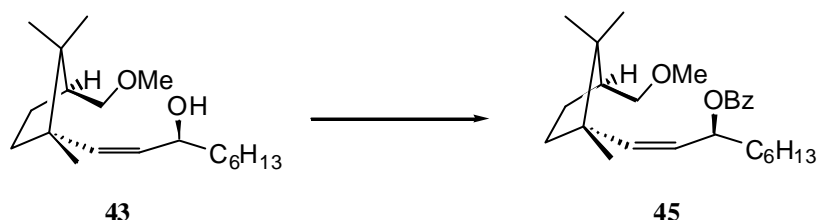
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3690, 2963, 2931, 2874, 1707, 1602, 1277, 1219, 1112.

EM m/z (int. relativa): 400 (M)⁺ (1), 295 (4), 286 (10), 278 (44), 233 (31), 178 (33), 105 (100), 93 (17).

Análisis Elemental: Calculado para $C_{26}H_{40}O_3$: C, 77.95; H, 10.06.

Observado: C, 77.92; H, 10.26.

Preparación del benzoato de (1S)-1-hexil-3-[(1S,3S)-3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentil]-alilo (45).



El procedimiento empleado para la obtención del producto **44** se empleó sobre el alcohol **43** (84.2 mg., 0.28 mmol.), aislándose el éster benzoato **45** (92 mg., 81%).

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = +58.5$ (*c* 0.8, $CHCl_3$)

1H -RMN (d, $CDCl_3$): 0.69 (s, 3H), 0.87 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.28 (m, 5H), 1.35 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.22 (ddd, $J = 12.0, 12.0, 7.3$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.43 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 12.3, 9.7$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.92 (ddd, $J = 9.7, 6.5, 6.5$ Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.04 (m, 2H).

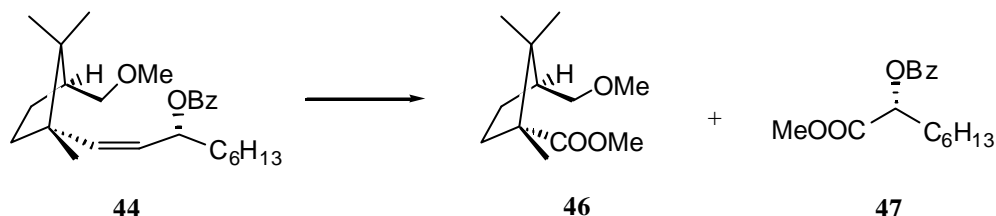
^{13}C -RMN (d, $CDCl_3$): 14.0 (q), 19.5 (q), 21.8 (q), 22.5 (t), 24.2 (q), 25.2 (t), 26.0 (t), 29.1 (t), 31.7 (t), 34.9 (t), 35.7 (t), 45.1 (d), 45.3 (s), 50.7 (s), 58.8 (q), 72.1 (d), 75.6 (t), 127.2 (d), 128.2 (d), 129.5 (d), 130.9 (s), 132.6 (d), 138.3 (d), 165.8 (s).

IR ($CHCl_3$) (cm^{-1}): 3691, 2961, 2931, 2874, 1708, 1602, 1452, 1276, 1113.

EM m/z (int. relativa): 400 (M^+) (1), 304 (35), 287 (21), 275 (35), 216 (31), 177 (16), 105 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $C_{26}H_{40}O_3$: C, 77.95; H, 10.06.
Observado: C, 77.76; H, 10.25.

Preparación del (1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxilato de metilo (46) y del benzoato de (1*R*)-1-metoxicarbonilheptilo (47).



A una disolución del alqueno **44** (60 mg., 0.16 mmol.) en un sistema bifásico de disolventes CH_3CN , CCl_4 y H_2O (2 : 2 : 3, 2.1 mL.), a 0 °C, se adicionaron 4 equiv. de peryodato sódico como oxidante estequiométrico (141 mg., 0.66 mmol.) y 2 % en peso de tricloruro de rutenio pentahidratado como oxidante catalítico (1.5 mg.). La reacción se agitó vigorosamente durante 5 horas. Entonces se vertió sobre un volumen de éter 5 veces mayor, adicionándose $MgSO_4$ para secar. La disolución se filtró mediante papel Whatman n° 2, y el sólido resultante se lavó con éter (3 x 4 mL.). El combinado orgánico se concentró y el crudo obtenido se utilizó sin posterior purificación.

A una disolución del crudo anterior en éter seco (2 mL.) a 0 °C se le goteó una disolución etérea de CH_2N_2 hasta que finalizó la evolución de gas, y no quedaba producto de partida por CCF. El disolvente se evaporó y el crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener **46** (27 mg., 81% de rendimiento) y **47** (29 mg., 65% de rendimiento).

Datos del compuesto **46**.

Aceite.

$[a]_D^{25} = +34.9$ (c 1, $CHCl_3$)

1H -RMN (**d**, $CDCl_3$): 0.69 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.42 (dd, $J = 8.9, 5.7$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H).

^{13}C -RMN (**d**, $CDCl_3$): 19.7 (q), 21.4 (q), 22.7 (q), 25.3 (t), 32.5 (t), 44.9 (s), 46.6 (d), 51.3 (q), 56.4 (s), 58.8 (q), 74.9 (t), 176.8 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3691, 3025, 2966, 2878, 1719, 1459, 1266, 1122.

EM m/z (int. relativa): 214 (M)⁺ (1), 199 (14), 183 (20), 167 (16), 149 (74), 137 (27), 123 (100), 109 (32).

E.M.A.R.: Calculada para C₁₂H₂₂O₃: 214.1569.
Observada: 214.1575.

Datos del compuesto **47**.

Aceite.

[α]_D²⁵ + 5.6 (c 0.9, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.89 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 3H), 1.31 (m, 4H), 1.37 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.24 (dd, *J* = 6.4, 6.4 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.08 (m, 2H).

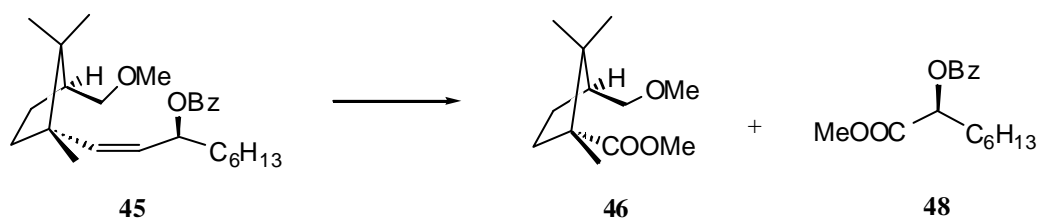
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 13.9 (q), 22.4 (t), 25.1 (t), 28.7 (t), 31.2 (t), 31.5 (t), 52.2 (q), 72.7 (d), 128.3 (d), 129.4 (s), 129.7 (d), 133.2 (d), 166.0 (s), 170.8 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3027, 2956, 2930, 2860, 1750, 1721, 1453, 1278, 1114.

EM m/z (int. relativa): 278 (M)⁺ (1), 247 (1), 219 (4), 156 (17), 124 (4), 105 (100), 77 (31).

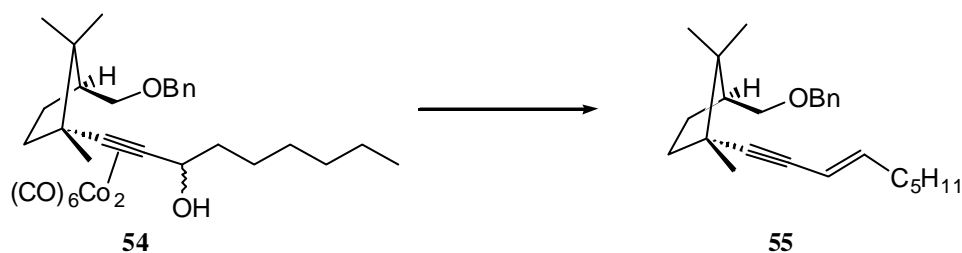
Análisis Elemental: Calculado para C₁₆H₂₂O₄: C. 69,04; H. 7,97.
Observado: C, 69.04; H, 8.28.

Preparación del benzoato de (1S)-1-metoxicarbonilheptilo (48).



Se aplicó el método experimental descrito para la preparación del compuesto **47** sobre el producto **45** (70 mg., 0.17mmol.), obteniéndose **46** (30 mg., 82% de rendimiento) y **48** (34 mg., 69% de rendimiento).

Preparación del (E)-(1S,3R)-(2,2,3-trimetil-3-non-3-en-1-inilciclopentilmetoximetil)-benceno (55).



Sobre el complejo **54** (46.2mg., 0.07 mmol.) se aplicó el método de desprotección del complejo alquino-hexacarbonildicobalto empleado para la síntesis del compuesto **42**, obteniéndose el enino **55** (21 mg., 85% de rendimiento).

Aceite.

$[a]_D^{25} = -2.9$ (c 0.3, $CHCl_3$)

1H -RMN (**d**, $CDCl_3$): 0.89 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.29 (m, 4H), 1.38 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 5.47 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.02 (ddd, $J = 15.7, 7.1, 7.1$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.33 (m, 4H).

^{13}C -RMN (**d**, $CDCl_3$): 14.4 (q), 21.1 (q), 22.9 (t), 23.5 (q), 24.4 (q), 26.5 (t), 28.9 (t), 31.7 (t), 33.3 (t), 38.1 (t), 46.1 (s), 46.2 (d), 46.5 (s), 73.6 (t), 73.7 (t), 81.2 (s), 94.3 (s), 110.3 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.7 (d), 139.1 (s), 143.3 (d).

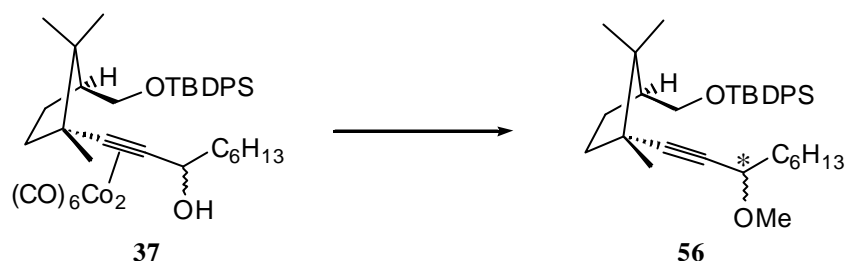
IR ($CHCl_3$) (cm^{-1}): 2957, 2929, 2857, 2200, 1607, 1466, 1279, 1113.

EM m/z (int. relativa): 352 (M^+ (1)), 261 (38), 246 (43), 231 (24), 203 (20), 175 (53), 133 (24), 91 (100).

E.M.A.R.: Calculada para $C_{25}H_{37}O$ [$M^+ + 1$]: 353.2844.

Observada: 353.2835.

Preparación del *tert*-butil-{(1*S*,3*R*)-3-[(3*R*)- y del *tert*-butil-{(1*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-metoxi-non-1-inil]-2,2,3-trimetil-ciclopentilmetoxi} -difenilsilano (56).



La mezcla de complejos **37** (87.5 mg., 0.11 mmol.) se disolvió en diclorometano seco (1.5 mL.) bajo atmósfera de argón. La disolución se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y, a continuación, se añadieron 1.2 equiv. de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (17 μL ., 0.13 mmol.). Tras un período de 15 minutos, se añadieron 4 equiv. de MeOH seco (18 μL ., 0.44 mmol.). Después de 13 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO_3 (10 mL.) con agitación vigorosa. Las dos fases se decantaron y la acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 mL.). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró, utilizándose sin ulterior purificación.

La disolución del crudo anteriormente obtenido en acetona seca se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de argón. A continuación, se añadieron 4 equiv. de nitrato cérico amónico (240 mg., 0.44 mmol.) en una única porción. Una vez cesó la emisión de CO, se comprobó la finalización de la reacción por CCF. La disolución de color rosácea se llevó a sequedad por evaporación del disolvente a vacío. El residuo obtenido se disolvió en agua (5 mL.) y se extrajo con éter (3 x 5 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró, purificándose a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice. Se obtuvo la mezcla de productos **56** (33.1 mg.) con un rendimiento del 57%.

Aceite.

^1H -RMN (d, CDCl_3): 0.88 (dd, $J = 6.7, 6.7\text{ Hz}$, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.28 (m, 7H), 1.42 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 10.0, 7.4\text{ Hz}$,

1H), 3.72 (dd, $J = 10.0, 6.8$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.68 (m, 4H).

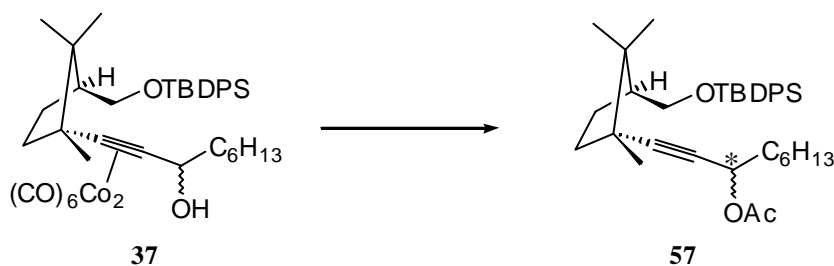
^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 14.0 (q), 19.2 (s), 20.6 (q), 22.5 (t), 23.4 (q), 24.2 (q), 25.3 (t), 25.4 (t), 26.8 (q), 29.0 (t), 31.7 (t), 35.9 (t), 37.5 (t), 45.3 (s), 45.8 (s), 48.0 (d), 55.9 (q), 66.0 (t), 71.5 (d), 80.4 (s), 91.9 (s), 127.5 (d), 127.6 (d), 129.5 (d), 133.9 (s), 134.0 (s), 135.5 (d), 135.6 (d).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2960, 2931, 2859, 2229, 1469, 1428, 1110.

EM m/z (int. relativa): 475 ($M - 57$)⁺ (23), 443 (21), 365 (4), 303 (6), 245 (80), 213 (100), 199 (65).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_2\text{Si}$: C, 78.89; H, 9.84.
Observado: C, 79.85; H, 10.13.

Preparación del acetato de (1*R*)- y de (1*S*)-3-[(1*R*,3*S*)-3-(*terc*-butil-difenil-silaniloximetil)-1,2,2-trimetilciclopentil]-1-hexil-prop-2-inilo (57).



El método general de atrape de nucleófilos utilizado en la síntesis de la mezcla de compuestos **56** se aplicó sobre **37** (95.4 mg., 0.12 mmol.), empleando en este caso como nucleófilo ácido acético glacial (29 μL ., 0.48 mmol.) en lugar de metanol, obteniéndose **57** (55.5 mg., 84 % de rendimiento) como una mezcla de epímeros.

Aceite.

^1H -RMN (d, CDCl_3): 0.92 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.35 (m, 7H), 1.44 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 3.61 (dd, $J =$

10.0, 7.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 10.0, 6.8$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.71 (m, 4H).

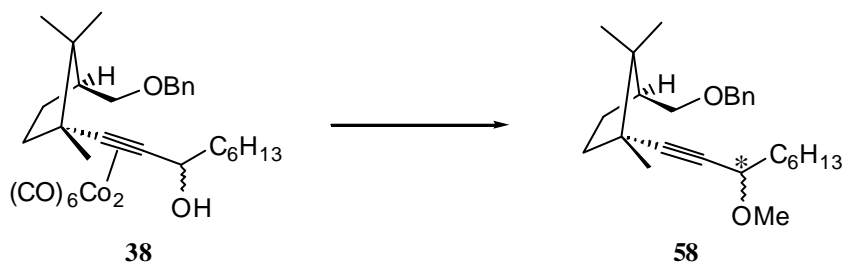
^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 14.1 (q), 19.2 (s), 20.6 (q), 21.2 (q), 22.5 (t), 23.4 (q), 24.0 (q), 25.0 (t), 25.4 (t), 26.9 (q), 28.8 (t), 31.7 (t), 35.2 (t), 37.3 (t), 45.4 (s), 45.7 (s), 48.1 (d), 64.7 (d), 66.0 (t), 79.4 (s), 91.5 (s), 127.6 (d), 129.6 (d), 133.9 (s), 134.0 (s), 135.6 (d), 170.0 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2960, 2931, 2859, 2236, 1732, 1470, 1243, 1110.

EM m/z (int. relativa): 503 ($\text{M} - 57$)⁺ (2), 446 (4), 443 (30), 303 (13), 245 (73), 240 (93), 199 (100), 180 (23).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}$: C, 77.09; H, 9.34.
Observado: C, 77.11; H, 9.50.

Preparación del {(1*S*,3*R*)-3-[(3*R*)- y del {(1*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-metoxi-non-1-inil]-2,2,3-trimetilciclopentilmetoximetil}-benceno (**58**).



Se aplicó el método general empleado para la síntesis de la mezcla de compuestos **56** sobre la mezcla de complejos **38** (30 mg., 0.05 mmol.), obteniéndose **58** (8.1 mg., 47 % de rendimiento) como una mezcla de epímeros.

Aceite.

^1H -RMN (d, CDCl_3): 0.88 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.28 (m, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.56 (dd, $J = 8.9, 6.1$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (m, 4H).

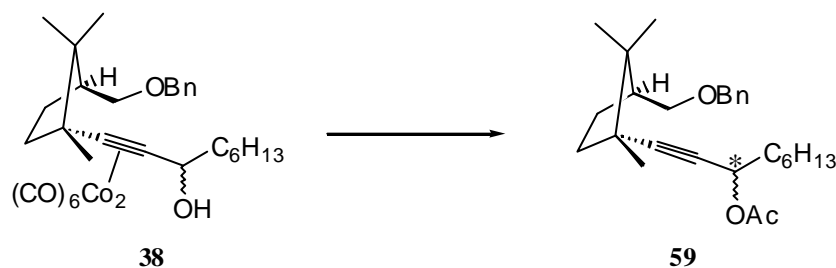
^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 14.0 (q), 20.7 (q), 22.5 (t), 23.1 (q), 24.1 (q), 25.3 (t), 26.1 (t), 29.0 (t), 31.7 (t), 35.9 (t), 37.7 (t), 45.4 (s), 45.7 (s), 45.8 (d), 55.9 (q), 71.5 (d), 73.2 (t), 80.5 (s), 91.8 (s), 127.4 (d), 127.5 (d), 128.3 (d), 138.6 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3023, 2963, 2875, 2203, 1602, 1454, 1277, 1114.

EM m/z (int. relativa): 382 ($\text{M} - 2$)⁺ (1), 313 (6), 260 (6), 245 (7), 179 (10), 175 (14), 147 (14), 123 (20), 105 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_2$: C, 81.2; H, 10.48.
Observado: C, 81.24; H, 10.49.

Preparación del acetato de (1R)- y de (1S)-3-[(1R,3S)-3-benciloximetil-1,2,2-trimetilciclopentil]-1-hexilprop-2-ino (59).



El método general de atrape de nucleófilos utilizado en la síntesis de la mezcla de compuestos **56** se aplicó sobre **38** (46.2 mg., 0.07 mmol.), empleando en este caso como nucleófilo ácido acético glacial (16 μL ., 0.28 mmol.) en lugar de metanol, obteniéndose la mezcla de epímeros **59** (22 mg., 78 % de rendimiento).

Aceite.

^1H -RMN (d, CDCl_3): 0.89 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.29 (m, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 8.7, 6.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 5.38 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (m, 4H).

^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 13.9 (q), 20.5 (q), 21.1 (q), 22.4 (t), 23.1 (q), 23.8 (q), 24.9 (t), 26.0 (t), 28.7 (t), 31.6 (t), 35.1 (t), 37.4 (t), 45.4 (s), 45.5 (s), 45.7 (d), 64.5 (d),

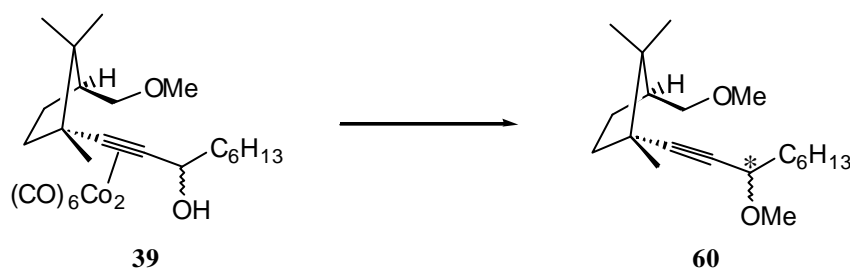
64.6 (d), 73.0 (t), 73.1 (t), 79.3 (s), 91.3 (s), 127.3 (d), 127.4 (d), 128.2 (d), 138.6 (s), 169.9 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3024, 2960, 2932, 2873, 2236, 1731, 1454, 1373, 1242, 1020.

EM m/z (int. relativa): 411 (M - 1)⁺ (1), 352 (2), 262 (32), 192 (13), 173 (14), 159 (28), 131 (24), 119 (27), 105 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₇H₄₀O₃: C, 78.60; H, 9.77.
Observado: C, 78.50; H, 9.90.

Preparación del (1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1-[(3*R*)- y del (1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1-[(3*S*)-3-metoxinon-1-inil]-1,2,2-trimetilciclopentano (60).



Se aplicó el método general empleado para la síntesis de los compuestos **56** sobre la mezcla de complejos **39** (80.7 mg., 0.14 mmol.), obteniéndose la mezcla de epímeros **60** (26 mg., 61 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.87 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.28 (m, 6H), 1.41 (m, 3H), 1.64 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 3.24 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.44 (d, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.0 (q), 20.6 (q), 22.5 (t), 23.0 (q), 24.1 (q), 25.3 (t), 26.1 (t), 29.0 (t), 31.7 (t), 36.0 (t), 37.7 (t), 45.3 (s), 45.6 (s), 45.7 (d), 55.9 (q), 58.8 (q), 71.5 (d), 75.7 (t), 80.5 (s), 91.7 (s).

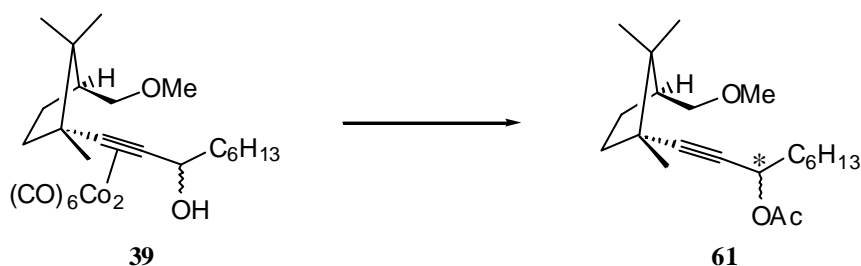
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2962, 2931, 2875, 2200, 1700, 1459, 1109, 941.

EM m/z (int. relativa): 308 (M)⁺ (13), 276 (15), 251 (20), 231 (40), 191 (65), 159 (44), 123 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₀H₃₆O₂: C, 77.87; H, 11.76.

Observado: C, 77.85; H, 11.95.

Preparación del acetato de (1R)- y de (1S)-1-hexil-3-[(1R,3S)-3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentil]-prop-2-ino (61).



Se aplicó el método general utilizado en la síntesis de la mezcla de compuestos **56** sobre la mezcla de complejos **39** (70.4 mg., 0.12 mmol.), empleando en este caso como nucleófilo ácido acético glacial (29 μ L., 0.48 mmol.) en lugar de metanol, obteniéndose **61** (31.1 mg., 77 % de rendimiento) como una mezcla de epímeros.

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.88 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.28 (m, 7H), 1.41 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 3.24 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.43 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 1H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 13.9 (q), 20.4 (q), 20.9 (q), 22.4 (t), 23.0 (q), 23.7 (q), 24.9 (t), 25.9 (t), 28.6 (t), 31.6 (t), 35.0 (t), 37.4 (t), 45.3 (s), 45.4 (s), 45.6 (d), 58.6 (q), 64.5 (d), 75.5 (d), 79.3 (s), 91.2 (s).

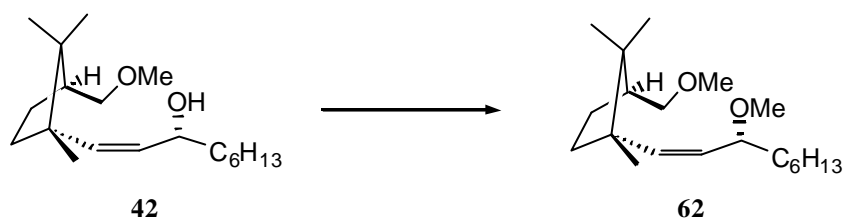
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2961, 2931, 2874, 2236, 1732, 1458, 1373, 1242.

EM m/z (int. relativa): 320 ($M - 16$)⁺ (1), 262 (15), 231 (32), 205 (14), 161 (43), 149 (43), 105 (56), 69 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₁H₃₆O₃: C, 74.95; H, 10.78.

Observado: C, 74.93; H, 10.83.

Preparación del (1*S*,3*S*)-3-metoximetil-1-[(*Z*)-(3*R*)-(3-metoxi-non-1-enil)]-1,2,2-trimetilciclopentano (62).



El método general para formar un metil éter empleado en la preparación del compuesto **34**, se aplicó sobre el producto **42** (13.6 mg., 0.05 mmol.), obteniéndose **62** (10 mg., 70% de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = +62.0$ (*c* 0.5, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.68 (s, 3H), 0.87 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.26 (m, 7H), 1.38 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 12.4, 9.7 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H).

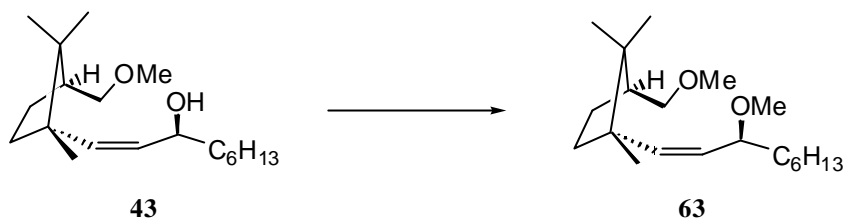
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.0 (q), 19.3 (q), 21.7 (q), 22.6 (t), 23.9 (q), 25.5 (t), 26.3 (t), 29.4 (t), 31.8 (t), 36.3 (t), 44.9 (d), 45.4 (s), 50.6 (s), 56.2 (q), 58.8 (q), 75.6 (t), 77.5 (d), 130.3 (d), 137.6 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3004, 2963, 2931, 2874, 1462, 1088, 1078.

EM m/z (int. relativa): 310 (M)⁺ (3), 278 (21), 233 (39), 193 (33), 178 (51), 161 (80), 110 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₀H₃₀O₂: C, 77.36; H, 12.33.
Observado: C, 77.38; H, 12.43.

Preparación del (1*S*,3*S*)-3-metoximetil-1-[(*Z*)-(3*S*)-(3-metoxi-non-1-enil)]-1,2,2-trimetilciclopentano (63).



Se aplicó el método experimental descrito para la preparación del compuesto **34** sobre el producto **43** (24 mg., 0.08 mmol.), obteniéndose **63** (18.6 mg., 74% de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = +5.9$ (*c* 0.5, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.72 (s, 3H), 0.88 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.27 (m, 6H), 1.34 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (ddd, *J* = 12.0, 9.3, 2.7 Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 3.24 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 5.12 (dd, *J* = 12.5, 9.8 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

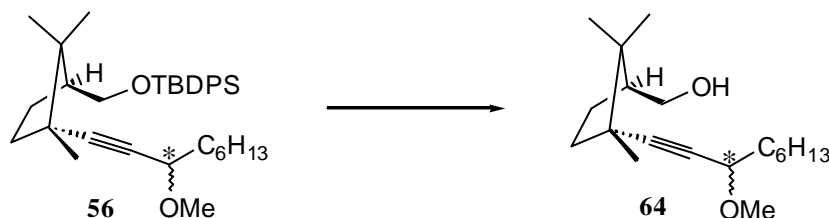
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.1 (q), 19.5 (q), 21.8 (q), 22.6 (t), 24.5 (q), 25.5 (t), 26.0 (t), 29.4 (t), 31.8 (t), 35.8 (t), 36.1 (t), 45.1 (d), 45.3 (s), 50.7 (s), 55.8 (q), 58.9 (q), 75.6 (t), 76.8 (d), 130.4 (d), 137.8 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2961, 2930, 2874, 2857, 1603, 1462, 1094, 939.

EM m/z (int. relativa): 311 (M + 1)⁺ (1), 310 (M)⁺ (3), 278 (10), 233 (19), 195 (18), 161 (41), 129 (55), 111 (100).

E.M.A.R.: Calculado para C₂₀H₃₀O₂(M)⁺: 310.2872.
Observado: 310.2870.

Preparación del {(1*S*,3*R*)-3-[(3*R*)- y del {(1*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-metoxi-non-1-inil]-2,2,3-trimetilciclopentil}-metanol (64).



El método de desprotección de silil éteres empleado en la preparación del compuesto **32** se aplicó sobre la mezcla de productos **56** (175.4 mg., 0.33 mmol.), obteniéndose la mezcla de epímeros **64** (89 mg., 92 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.87 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.27 (m, 6H), 1.42 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.97 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.53 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H).

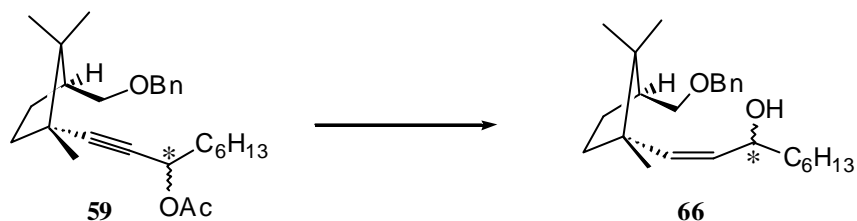
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.0 (q), 20.7 (q), 22.5 (t), 23.4 (q), 24.0 (q), 25.3 (t), 25.7 (t), 29.0 (t), 31.7 (t), 35.9 (t), 37.6 (t), 45.3 (s), 45.7 (s), 48.6 (d), 56.0 (q), 65.3 (t), 71.5 (d), 80.7 (s), 91.7 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3621, 3492, 2960, 2932, 2874, 2229, 1605, 1466, 1092.

EM m/z (int. relativa): 295 (M + 1)⁺ (2), 294 (M)⁺ (8), 262 (23), 231 (27), 205 (35), 192 (66), 161 (61), 109 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₉H₃₄O₂: C, 77,50; H, 11,64.
Observado: C, 77,53; H, 11,74.

Preparación del (Z)-(3*R*)- y del (Z)-(3*S*)-1-[(1*S*,3*S*)-(3-benciloximetil-1,2,2-trimetilciclopentil)]-non-1-en-3-ol (66).



El método de hidrogenación parcial del triple enlace a doble enlace empleado para preparar el compuesto **31**, se aplicó sobre la mezcla de productos **59** (22.4 mg., 0.05 mmol.), obteniéndose los correspondientes alquenos de forma cuantitativa.

A una disolución del crudo anterior en CH_2Cl_2 seco (1 mL.) a 0 °C, bajo atmósfera de argón, se añadieron 2 equiv. de NaH (3 mg. al 80% en aceite mineral, 0.08 mmol.). A continuación, se gotearon lentamente 2.4 equiv. de metanol seco (5 μL ., 0.12 mmol.). Una vez se comprobó que la reacción había finalizado, se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (1 mL.). Se decantaron las dos fases y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 4 mL.). El combinado orgánico se secó, concentró y purificó por cromatografía en columna para dar el alcohol **66** (16 mg., 80 % de rendimiento) como mezcla de epímeros.

Datos del producto **66R**.

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +40.9$ (c 0.6, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 0.68 (s, 3H), 0.89 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.29 (m, 7H), 1.37 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.75 (ddd, $J = 12.5, 9.5, 3.0$ Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 3.35 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 8.9, 6.0$ Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.25 (dd, $J = 12.2, 9.6$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.34 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 14.5 (q), 19.8 (q), 22.3 (q), 23.0 (t), 24.9 (q), 25.9 (t), 26.6 (t), 29.7 (t), 32.2 (t), 36.8 (t), 38.4 (t), 45.5 (d), 45.9 (s), 51.1 (s), 69.0 (d), 73.4 (t), 73.6 (t), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.7 (d), 132.3 (d), 137.3 (d), 139.1 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2962, 2931, 2875, 1410, 1320, 1214, 1104.

EM m/z (int. relativa): 354 ($M - 18$)⁺ (3), 291 (24), 278 (10), 266 (13), 204 (26), 107 (22), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₅H₄₀O₂: C, 80.59; H, 10.82.

Observado: C, 80.59; H, 10.98.

Datos del producto **66S**.

Aceite.

[α]²⁵_D = + 10.9 (*c* 1.7, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.67 (s, 3H), 0.89 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.30 (m, 7H), 1.38 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 3.35 (dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.26 (dd, *J* = 12.0, 9.9 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.34 (m, 4H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.5 (q), 19.8 (q), 22.2 (q), 23.0 (t), 25.0 (q), 26.0 (t), 26.6 (t), 29.7 (t), 32.2 (t), 36.5 (t), 38.4 (t), 45.6 (d), 45.8 (s), 51.1 (s), 68.7 (d), 73.4 (t), 73.6 (t), 127.8 (d), 128.9 (d), 128.7 (d), 132.0 (d), 138.3 (d), 139.1 (s).

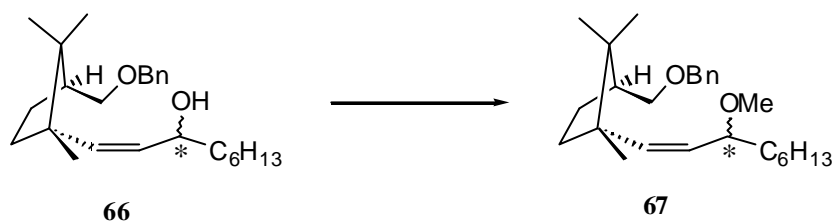
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3007, 2962, 2931, 2858, 1455, 1365, 1210, 1074.

EM m/z (int. relativa): 354 ($M - 18$)⁺ (4), 263 (18), 178 (16), 109 (13), 107 (17), 95 (17), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₅H₄₀O₂: C, 80.59; H, 10.82.

Observado: C, 80.56; H, 10.99.

Preparación del (Z)-(1*S*,3*S*)-3-[(3*R*)- y del (Z)-(1*S*,3*S*)-3-[(3*S*)-(3-metoxi-non-1-enil)]-2,2,3-trimetil-ciclopentilmetoximetil-benceno (67).



El método general para formar un metil éter utilizado en la preparación del compuesto **34**, se aplicó sobre la mezcla de productos **66** (16 mg., 0.04 mmol.), obteniéndose **67** (12 mg., 73% de rendimiento) como su mezcla de epímeros.

Datos del producto **67R**.

Aceite.

$[\alpha]_{D}^{25} = +46.8$ (*c* 0.2, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 0.67 (s, 3H), 0.87 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.26 (m, 7H), 1.37 (m, 4H), 1.68 (ddd, $J = 12.2, 9.6, 2.7$ Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 8.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.09 (dd, $J = 12.4, 9.7$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 14.0 (q), 19.3 (q), 21.8 (q), 22.5 (t), 23.9 (q), 25.4 (t), 26.2 (t), 29.3 (t), 31.7 (t), 36.3 (t), 44.9 (d), 45.4 (s), 50.6 (s), 56.1 (q), 73.0 (t), 73.1 (t), 77.5 (d), 127.3 (d), 127.4 (d), 128.2 (d), 130.2 (d), 137.6 (d), 138.6 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2958, 2929, 2856, 1602, 1466, 1454, 1366, 1090.

EM m/z (int. relativa): 386 (M^+) (1), 354 (2), 263 (14), 195 (9), 178 (13), 163 (15), 129 (21), 111 (27), 91 (100).

E.M.A.R.: Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_2$: 386.3185.

Observada: 386.3173.

Datos del producto **67S**.

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = -11.4$ (c 0.1, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.71 (s, 3H), 0.88 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 3H), 0.97 (s, 6H), 1.27 (m, 7H), 1.35 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.35 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 8.7, 5.9$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.12 (dd, $J = 12.4, 9.9$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (m, 4H).

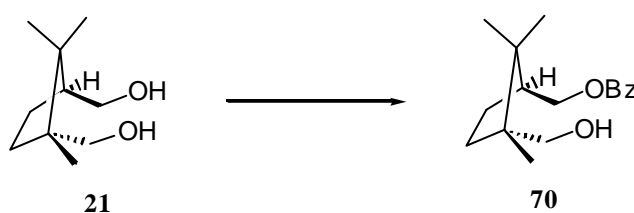
$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 14.5 (q), 29.9 (q), 22.3 (q), 23.0 (t), 24.9 (q), 25.9 (t), 26.4 (t), 29.8 (t), 32.2 (t), 36.1 (t), 36.5 (t), 45.6 (d), 45.7 (s), 51.2 (s), 56.2 (q), 73.5 (t), 73.6 (t), 77.3 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.8 (d), 130.8 (d), 138.3 (d), 139.1 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3690, 2967, 2931, 2864, 1602, 1094.

EM m/z (int. relativa): 386 (M^+) (1), 354 (4), 263 (30), 245 (11), 195 (10), 163 (20), 129 (24), 111 (25), 91 (100).

E.M.A.R.: Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_2$: 386.3185.
Observada: 386.3198.

Preparación del benzoato de (1S,3R)-3-hidroxi-2,2,3-trimetilciclopentilmetilo (70).



A una disolución del diol **21** (2 g., 11.6 mmol.) en CH_2Cl_2 seco (125 mL.) bajo atmósfera de argón a 0 °C se añadieron secuencialmente 3 equiv. de TEA (4.9 mL., 35.8 mmol.) y 1 equiv. de BzCl (1.35 mL., 11.6 mmol.). Una vez se comprobó la finalización de la reacción por CCF, ésta se trató con una disolución acuosa de HCl al 5 % (100 mL.). Las dos fases se decantaron y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose **70** (2.6 g., 80 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = +27.8$ (*c* 0.9, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 0.87 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 3.47 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 10.9, 7.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 10.9, 6.5 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.02 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 18.5 (q), 20.5 (q), 24.0 (q), 25.2 (t), 33.6 (t), 44.1 (s), 46.8 (d), 48.7 (s), 66.6 (t), 69.0 (t), 128.3 (d), 129.4 (d), 130.3 (s), 132.7 (d), 166.7 (s).

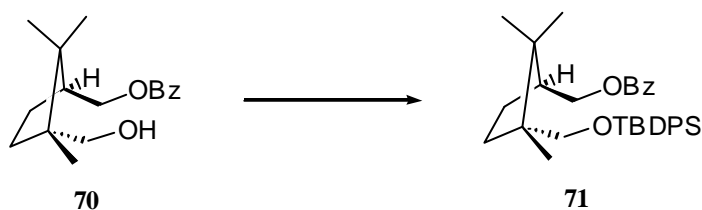
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3507, 3027, 2962, 2875, 1713, 1277, 1118, 1026.

EM *m/z* (int. relativa): 276 (M^+) (2), 190 (6), 139 (14), 121 (15), 105 (100), 93 (11), 123 (37).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 73.88; H, 8.75.

Observado: C, 73.88; H, 8.87.

Preparación del benzoato de (1*S*,3*R*)-3-(*terc*-butildifenilsilaniloximetil)-2,2,3-trimetilciclopentilmetilo (**71**).



El método de formación de silil éteres empleado en la preparación del producto **22** se aplicó sobre el alcohol **70** (2.3 g., 8 mmol), obteniéndose el compuesto **71** (3.8 g., 89 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = +10.3$ (*c* 2.7, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 0.86 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.11 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.62 (d,

$J = 10.0$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 10.7, 7.9$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 10.7, 6.6$ Hz, 1H), 7.42 (m, 8H), 7.55 (m, 1H), 7.68 (m, 4H), 8.03 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 18.6 (q), 19.4 (s), 21.5 (q), 24.4 (q), 25.3 (t), 26.9 (q), 33.8 (t), 44.2 (s), 47.1 (d), 49.2 (s), 66.8 (t), 69.7 (t), 127.6 (d), 128.3 (t), 129.5 (t), 130.5 (s), 132.8 (d), 133.8 (s), 135.7 (d), 135.8 (d), 166.8 (s).

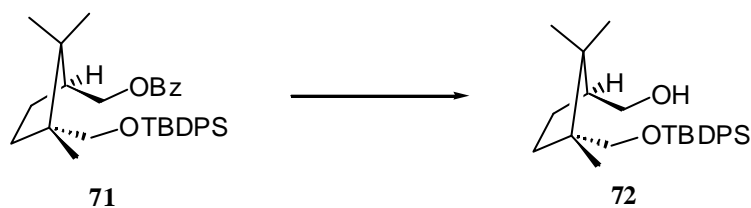
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3012, 2961, 2859, 1713, 1472, 1278, 1112, 1071.

EM m/z (int. relativa): 457 ($\text{M} - 57$)⁺ (2), 379 (3), 303 (100), 243 (24), 199 (15), 137 (22), 105(16).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 77.00; H, 8.22.

Observado: C, 77.00; H, 8.22.

Preparación del [(1*S*,3*R*)-3-(*tert*-butildifenilsilaniloximetil)-2,3,3-trimetilciclopentil]-metanol (**72**).



A una disolución del producto **71** (3.5 g., 6.8 mmol.) en CH_2Cl_2 seco (70 mL.) a 0 °C bajo atmósfera de argón se añadieron 1.5 equiv. de NaH (307 mg. al 80% en aceite mineral, 10.2 mmol.) en porciones. A continuación se gotearon lentamente 2 equiv. de metanol seco (0.55 mL., 13.6 mmol.). Una vez se comprobó que la reacción había finalizado, se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (80 mL.). Se decantaron las dos fases y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL.). El combinado orgánico se secó, concentró y purificó por cromatografía en columna para dar el alcohol **72** (2.37 g., 85 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19.4$ (c 2.2, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.75 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (dddd, $J = 9.2, 9.2, 9.2, 5.3$ Hz, 1H), 3.38

(d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.9, 8.7$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 9.9, 5.2$ Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.68 (m, 4H).

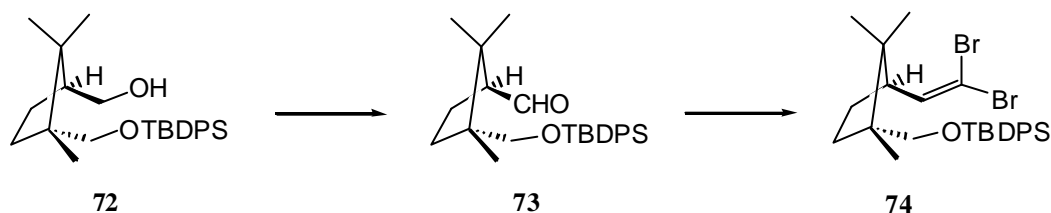
$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 18.5 (q), 19.3 (s), 21.3 (q), 24.3 (q), 25.5 (t), 26.8 (q), 33.8 (t), 43.9 (s), 49.2 (s), 50.7 (d), 65.1 (t), 69.6 (t), 127.4 (d), 127.5 (d), 129.5 (d), 133.7 (s), 133.8 (s), 135.7 (d), 135.8 (d).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3630, 3460, 2858, 2964, 2362, 1427, 1211, 1072, 825.

EM m/z (int. relativa): 353 ($\text{M} - 57$)⁺ (3), 229 (32), 199 (100), 181 (6), 137 (35), 91 (4).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$: C, 76.04; H, 9.33.
Observado: C, 76.06; H, 9.37.

Preparación del *tert*-butil-[(1*R*,3*R*)-3-(2,2-dibromovinil)-1,2,2-trimetilciclopentilmetoxi]-difenilsilano (74).



Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **24** sobre el alcohol **72** (14.5 g., 35.3 mmol.), obteniéndose **74** (15.8 g., 79 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.8$ (c 7.52, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.81 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.84 (ddd, $J = 9.6, 9.6, 9.6$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.68 (m, 4H).

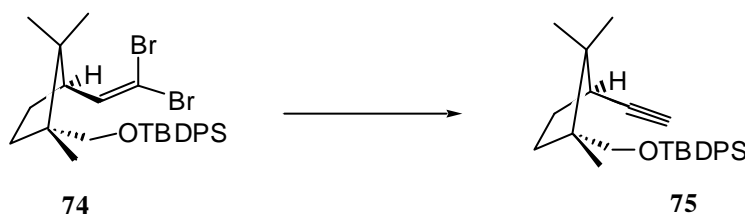
^{13}C -RMN (**d**, CDCl_3): 19.1 (q), 19.3 (s), 21.9 (q), 23.7 (q), 26.3 (t), 26.9 (q), 34.2 (t), 47.4 (s), 48.3 (s), 52.5 (d), 60.8 (t), 88.1 (s), 127.5 (d), 127.6 (d), 129.6 (d), 133.6 (s), 133.8 (s), 135.7 (d), 135.8 (d), 140.8 (d).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3074, 2964, 2931, 2858, 2359, 1472, 1427, 1105, 1071.

EM m/z (int. relativa): 509 ($\text{M} - 56$)⁺ (15), 507 (28), 335 (2), 262 (14), 199 (100), 147 (27), 135 (17).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Br}_2\text{OSi}$: C, 56.84; H, 6.05.
Observado: C, 57.40; H, 6.38.

Preparación del *tert*-butil-(1*R*,3*R*)-(3-etinil-1,2,2-trimetilciclopentilmetoxi)-difenilsilano (**75**).



El método experimental descrito para la síntesis del alquino **25** se aplicó sobre **74** (10 g., 17.7 mmol.), obteniéndose **75** (6 g., 84 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.5$ (c 2.53, CHCl_3)

^1H -RMN (**d**, CDCl_3): 0.96 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 2.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 9.6, 9.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.69 (m, 4H).

^{13}C -RMN (**d**, CDCl_3): 19.3 (q), 21.7 (q), 23.2 (q), 26.8 (q), 27.9 (t), 33.8 (t), 41.0 (d), 45.6 (s), 47.6 (s), 69.9 (t), 70.3 (s), 86.1 (d), 127.4 (d), 127.5 (d), 129.5 (d), 133.6 (s), 133.7 (s), 135.6 (d), 135.7 (d).

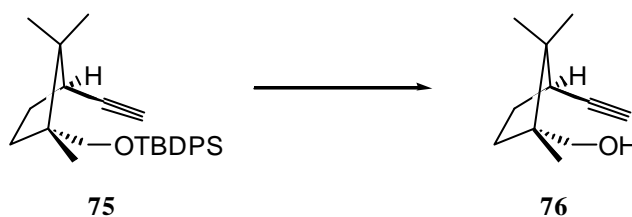
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3306, 2963, 2931, 2858, 1472, 1210, 1113, 1075, 825.

EM m/z (int. relativa): 349 (M – 55)⁺ (3), 347 (42), 260 (6), 199 (100), 137 (12), 77 (4).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₇H₃₆OSi: C, 80.14; H, 8.97.

Observado: C, 80.04; H, 9.07.

Preparación del (1*R*,3*R*)-(3-etinil-1,2,2-trimetilciclopentil)-metanol (76).



Se aplicó el método general de desprotección de silil éteres descrito para la síntesis del compuesto **27** sobre **75** (6 g., 15 mmol.), obteniéndose **76** (2.2 g., 90 % de rendimiento).

Aceite.

[α]_D²⁵= + 80.2 (c 1.25, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.97 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.31 (sa, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 9.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 19.4 (q), 20.8 (q), 23.1 (q), 28.0 (t), 33.8 (t), 40.9 (d), 45.6 (s), 47.3 (s), 69.5 (t), 70.5 (s), 85.9 (d).

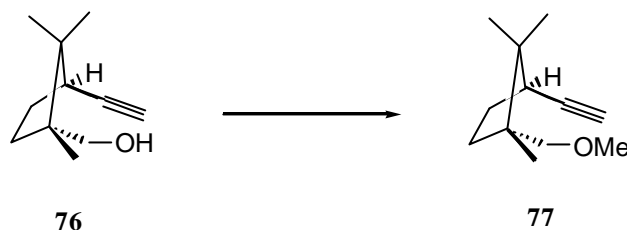
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3306, 3020, 2973, 2875, 1472, 1376, 1018.

EM m/z (int. relativa): 167 (M + 1)⁺ (1), 166 (M)⁺ (4), 151 (6), 135 (37), 109 (27), 95 (25), 83 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₁H₁₈O: C, 79.46; H, 10.91.

Observado: C, 79.44; H, 10.85.

Preparación del (1*R*,3*R*)-3-etinil-1-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentano (77).



El método de formación de metil éteres descrito en la preparación del compuesto **34** se aplicó sobre **76** (2 g., 12 mmol.), obteniéndose **77** (1.93 g., 89 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = +83.7$ (c 2.45, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 0.93 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.69 (ddd, $J = 9.4, 9.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 19.3 (q), 21.6 (q), 22.8 (q), 28.0 (t), 34.2 (t), 40.7 (d), 45.7 (s), 46.5 (s), 70.3 (s), 79.8 (t), 86.0 (d).

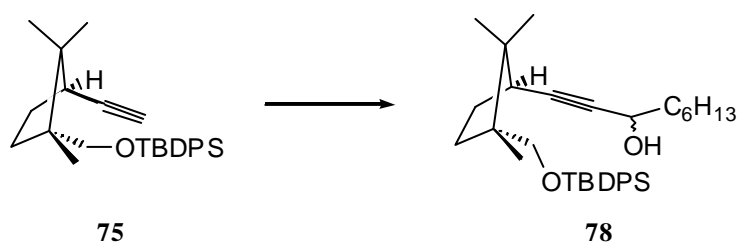
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3306, 2971, 2933, 2874, 2114, 1471, 1372, 1209, 1098.

EM m/z (int. relativa): 181 ($M+1$)⁺ (5), 180 (M)⁺ (1), 167 (1), 137 (39), 123 (11), 109 (11), 97 (12), 83 (37), 49 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$: C, 79.94; H, 11.18.

Observado: C, 79.97; H, 10.58.

Preparación del (3*R*)- y del (3*S*)-1-[(1*S*,3*R*)-3-(*tert*-butildifenilsilaniloximetil)-2,2,3-trimetilciclopentil]-non-1-in-3-ol (78).



El método experimental descrito para la síntesis del compuesto **26** se aplicó sobre el alquino **75** (500 mg., 1.24 mmol.), obteniéndose la mezcla de compuestos **78** (501 mg., 78 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.89 (dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 12H), 1.29 (m, 7H), 1.72 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 9.1, 9.1 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.68 (m, 4H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.0 (q), 19.3 (s), 19.6 (q), 21.8 (q), 22.5 (t), 23.4 (q), 25.2 (t), 26.9 (q), 28.1 (t), 28.9 (t), 31.7 (t), 33.8 (t), 38.3 (t), 41.2 (d), 62.8 (d), 70.0 (t), 83.8 (s), 86.8 (s), 127.6 (d), 129.5 (d), 133.7 (s), 133.8 (s), 135.7 (d), 135.8 (d).

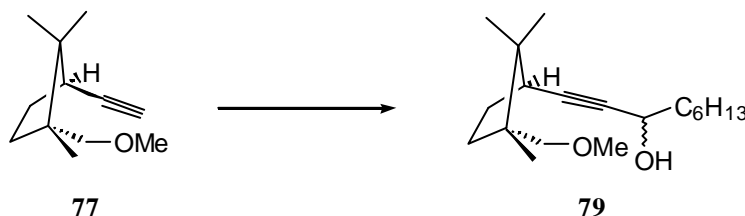
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3607, 3010, 2960, 2932, 2859, 2229, 1470, 1378, 1073, 824.

EM m/z (int. relativa): 461 (M - 57)⁺ (11), 443 (11), 347 (18), 199 (100), 181 (6), 135 (12).

Análisis Elemental: Calculado para C₃₄H₅₀O₂Si: C, 78.71; H, 9.71.

Observado: C, 78.75 ; H, 10.09.

Preparación del (3*R*)- y del (3*S*)-1-[(1*S*,3*R*)-(3-metoximetil-2,2,3-trimetil-ciclopentil)]-non-1-in-3-ol (79**).**



El método experimental descrito para la reacción de acoplamiento con el heptaldehído en la síntesis del compuesto **26** se aplicó sobre **77** (1.1 g., 6.11 mmol.), obteniéndose la mezcla de epímeros **79** (1.4 g., 78 % de rendimiento).

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.87 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.28 (m, 5H), 1.34 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.87 (sa, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.71 (dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 4.37 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 14.0 (q), 19.5 (q), 21.6 (q), 22.5 (t), 22.9 (q), 25.2 (t), 28.1 (t), 28.2 (t), 28.9 (t), 31.7 (t), 34.3 (t), 38.3 (t), 40.9 (d), 45.9 (s), 46.5 (s), 59.2 (q), 62.8 (d), 79.9 (t), 83.9 (s), 86.7 (s).

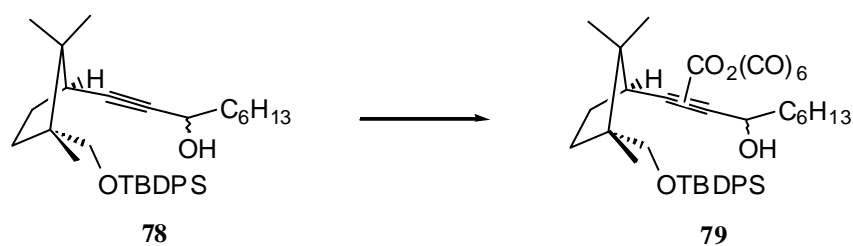
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3610, 2960, 2931, 2874, 2358, 1469, 1381, 1097, 992.

EM m/z (int. relativa): 294 (M^+) (1), 279 (18), 231 (36), 211 (35), 193 (39), 177 (100), 113 (65).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2$: C, 77.50; H, 11.64.

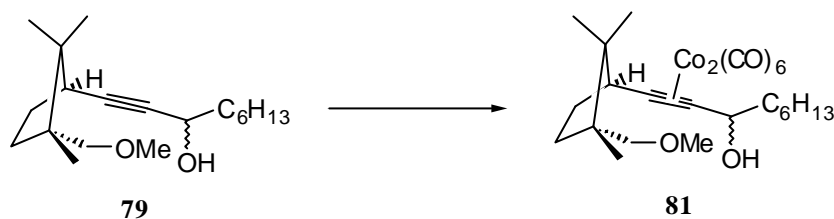
Observado: C, 77.58; H, 11.74.

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del (3*R*)- y del (3*S*)-1-[(1*S*,3*R*)-3-(*tert*-butildifenilsilaniloximetil)-2,2,3-trimetilciclopentil]-non-1-in-3-ol (80).



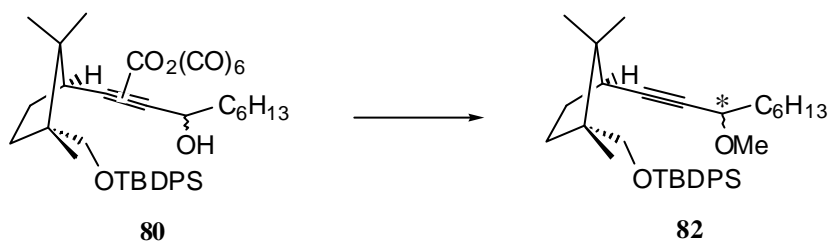
El método general de complejación seguido para la síntesis del producto **28**, se aplicó sobre el alquino **78** (152 mg., 0.29 mmol.), obteniéndose **80** (217 mg., 92 % de rendimiento).

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del (3*R*)- y del (3*S*)-1-[(1*S*,3*R*)-(3-metoximetil)-2,2,3-trimetilciclopentil]-non-1-in-3-ol (81).



El método general de complejación entre un alquino y el octacarbonildicobalto seguido para la síntesis del producto **28**, se aplicó sobre el alquino **79** (100 mg., 0.34 mmol.), obteniéndose **81** (183 mg., 93 % de rendimiento).

Preparación del *tert*-butil-{(1*R*,3*S*)-3-[(3*R*)- y del *tert*-butil-{(1*R*,3*S*)-3-[(3*S*)-3-metoxinon-1-inil]-1,2,2-trimetilciclopentilmetoxi}-difenil-silano (82**).**



Se aplicó el método general empleado para la síntesis de la mezcla de compuestos **56** sobre el complejo **80** (112.3 mg., 0.14 mmol.), obteniéndose la mezcla de epímeros **82** (50.3 mg., 67 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.89 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.30 (m, 8H), 1.45 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.77 (ddd, $J = 9.5, 9.5, 1.2$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.96 (ddd, $J = 6.4, 6.4, 1.21$ Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.68 (m, 4H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.1 (q), 19.4 (s), 19.6 (q), 21.8 (q), 22.6 (t), 23.4 (q), 25.3 (t), 26.9 (q), 28.2 (t), 29.0 (t), 31.7 (t), 33.9 (t), 36.0 (t), 41.3 (d), 45.9 (s), 47.7 (s), 56.0 (q), 70.1 (t), 71.6 (d), 81.3 (s), 87.7 (s), 127.5 (d), 127.6 (d), 129.5 (d), 133.7 (s), 133.8 (s), 135.7 (d), 135.8 (d).

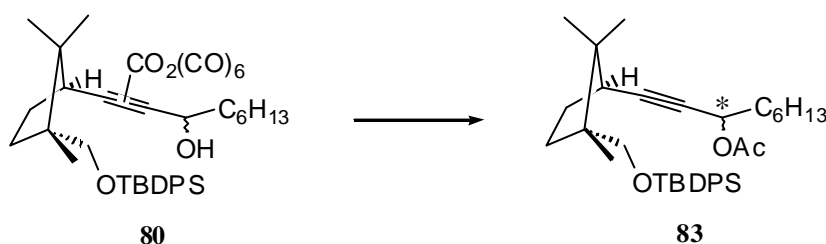
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3019, 2931, 2859, 2224, 1465, 1370, 1075.

EM m/z (int. relativa): 475 (M)⁺ (36), 443 (34), 303 (6), 245 (39), 213 (100), 199 (72), 153 (57), 135 (32).

Análisis Elemental: Calculado para C₃₅H₅₂O₂Si: C, 78.89; H, 9.84.

Observado: C, 79.85; H, 10.27.

Preparación del acetato de (1R)- y de (1S)-3-[(1S,3R)-3-(*tert*-butildifenilsilaniloximetil)-2,2,3-trimetilciclopentil]-1-hexilprop-2-ino (83).



El método general de atrape de nucleófilos empleado para la síntesis de los compuestos **56** se aplicó sobre **80** (89.8 mg., 0.11 mmol.), empleando en este caso como nucleófilo ácido acético glacial (25 μ L., 0.44 mmol.) en lugar de metanol, obteniéndose la mezcla de epímeros **83** (53 mg., 84 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.90 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.08 (s, 12 H), 1.30 (m, 8H), 1.43 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.74 (dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.68 (m, 4H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.0 (q), 19.3 (s), 19.6 (q), 21.1 (q), 21.8 (q), 22.5 (t), 23.3 (q), 25.0 (t), 26.9 (q), 27.9 (t), 28.7 (t), 31.7 (t), 33.9 (t), 35.2 (t), 41.2 (d), 45.9 (s), 47.7 (s), 64.7 (d), 70.1 (t), 80.1 (s), 87.5 (s), 127.5 (d), 127.6 (d), 129.5 (d), 133.6 (s), 133.8 (s), 135.7 (d), 135.8 (d), 170.1 (s).

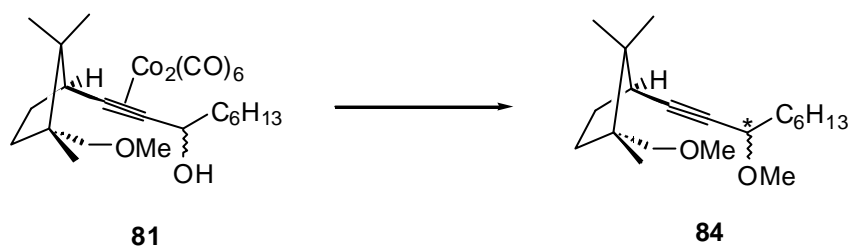
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2960, 2932, 2859, 1732, 1470, 1371, 1243, 1074.

EM m/z (int. relativa): 503 ($M - 57$)⁺ (1), 443 (7), 330 (2), 245 (50), 241 (100), 199 (48), 181 (22).

Análisis Elemental: Calculado para C₃₆H₅₂O₃Si: C, 77.09; H, 9.34.

Observado: C, 77.06; H, 9.61.

Preparación del (1*R*,3*S*)-1-metoximetil-3-[(3*R*)- y del (1*R*,3*S*)-1-metoximetil-3-[(3*S*)-3-metoxinon-1-inil]-1,2,2-trimetilciclopentano (84).



Se aplicó el método general empleado para la síntesis de **56** sobre la mezcla de complejos **81** (82.7 mg., 0.14 mmol.), obteniéndose **84** (24 mg., 55 % de rendimiento) como una mezcla de epímeros.

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.88 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.28 (m, 7H), 1.37 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.64 (m, 5H), 2.0 (m, 1H), 2.74 (ddd, $J = 8.6, 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.96 (ddd, $J = 6.4, 6.4, 1.4$ Hz, 1H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.0 (q), 19.6 (q), 21.6 (q), 22.5 (t), 23.0 (q), 25.3 (t), 28.3 (t), 29.0 (t), 31.7 (t), 34.3 (t), 36.0 (t), 41.0 (d), 46.0 (s), 46.5 (s), 56.0 (q), 56.1 (q), 59.2 (q), 71.6 (d), 79.9 (t), 81.3 (s), 87.7 (s).

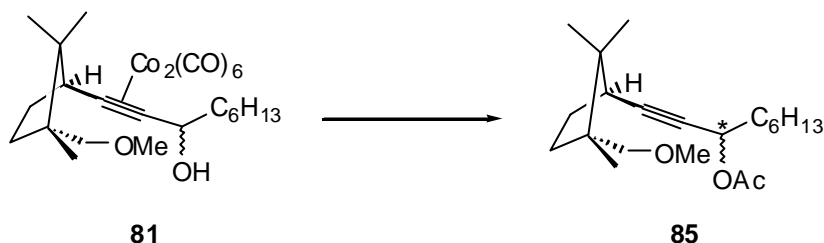
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2962, 2931, 1875, 2205, 1602, 1459, 1232, 1101.

EM m/z (int. relativa): 308 (M)⁺ (1), 277 (12), 247 (25), 223 (26), 191 (27), 175 (29), 155 (34), 137 (45), 123 (66), 113 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₀H₃₆O₂: C, 77.87; H, 11.76.

Observado: C, 77.83; H, 11.82.

Preparación del acetato de (1R)- y de (1S)-1-hexil-3-[(1S,3R)-3-metoximetil-2,2,3-trimetilciclopentil]-prop-2-ino (85).



El método general de atrape de nucleófilos utilizado en la síntesis del compuesto **56** se aplicó sobre **81** (71.6 mg., 0.12 mmol), empleando como nucleófilo ácido acético glacial (28 μ L., 0.48 mmol.) en lugar de metanol, obteniéndose **85** (32 mg., 77 % de rendimiento).

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.87 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.28 (m, 8H), 1.35 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.71 (dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 5.37 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 14.0 (q), 19.4 (q), 19.5 (q), 21.1 (q), 21.6 (q), 22.5 (t), 22.9 (q), 25.0 (t), 27.9 (t), 28.0 (t), 28.7 (t), 31.6 (t), 34.2 (t), 35.2 (t), 40.9 (d), 46.0 (s), 46.1 (s), 46.6 (s), 59.2 (q), 64.7 (d), 79.8 (t), 80.1 (s), 87.5 (s).

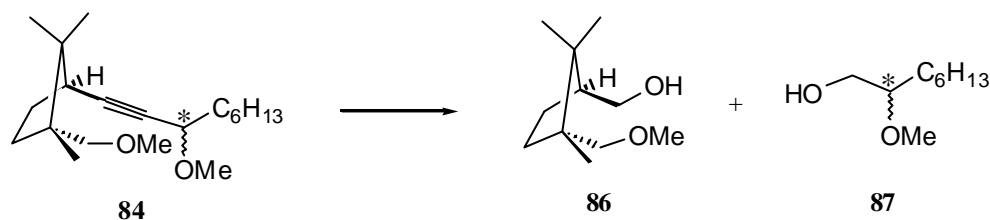
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3007, 2960, 2931, 2874, 2236, 1732, 1467, 1372, 1243, 1099.

EM m/z (int. relativa): 321 ($\text{M} - 15$)⁺ (3), 294 (8), 262 (70), 231 (39), 205 (15), 193 (100), 179 (48).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3$: C, 74.95; H, 10.78.

Observado: C, 74.68; H, 11.03.

Preparación del (1*S*,3*R*)-(3-metoximetil-2,2,3-trimetilciclopentil)-metanol (86**) y del (2*R*)- y (2*S*)-2-metoxioctan-1-ol (**87**).**



Sobre el producto **84** (74.5 mg., 0.24 mmol.) se aplicó el método de hidrogenación parcial empleado para la síntesis del compuesto **31**, obteniéndose igualmente el correspondiente alqueno de forma cuantitativa.

En un balón perfectamente seco, bajo atmósfera de argón, se disolvió el alqueno obtenido anteriormente en CH_2Cl_2 seco (6 mL.) y se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, burbujeándose entonces O_3 hasta que la disolución se tornó de color azul. El exceso de O_3 se eliminó pasando oxígeno a través de la disolución hasta la desaparición del color azul. Después se adicionaron 1.5 eq. de LiAlH_4 1 M en THF (0.36 mL., 0.36 mmol.), y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante 2 horas. La reacción se paró con agua, hidróxido sódico al 15% y agua en la proporción x, x, 3x, (donde x es un volumen en mL. igual al número de gramos de LiAlH_4). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min., transcurridos los cuales se secó sobre MgSO_4 , se filtró a través de una capa de celita, lavando el residuo sólido con Et_2O (3 x 10 mL.). El conjunto de filtrados se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener **86** (33.1 mg., 75 % de rendimiento) y **87** (26.6 mg., 69 % de rendimiento).

Datos del producto **86**.

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +47.5$ (c 2.3, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.73 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 3.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.47 (dd, $J = 10.2, 8.4$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 10.2, 5.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 18.5 (q), 21.2 (q), 24.0 (q), 25.7 (t), 34.2 (t), 44.1 (s), 48.0 (s), 50.4 (d), 59.2 (q), 65.0 (t), 79.6 (t).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3454, 3008, 2964, 2875, 2049, 1603, 1459, 1371, 1100.

EM m/z (int. relativa): 186 (M)⁺ (2), 154 (4), 139 (18), 123 (100), 107 (11), 95 (29), 81 (38).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₁H₂₂O₂: C. 70,92; H. 11,90.
Observado: C, 70.75; H, 12.28.

Datos del producto **87**.

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.87 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 3H), 1.27 (m, 8H), 1.40 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 2.13 (sa, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.46 (dd, *J* = 11.5, 6.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H).

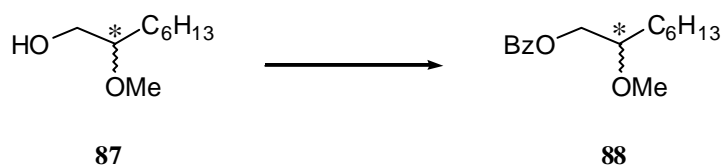
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.0 (q), 22.5 (t), 25.3 (t), 29.4 (t), 30.3 (t), 31.7 (t), 57.0 (q), 63.9 (t), 81.7 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3588, 3463, 3011, 2932, 2859, 1465, 1232, 1096, 1040.

EM m/z (int. relativa): 161 (M + 1)⁺ (20), 143 (5), 129 (97), 111 (22), 97 (81), 69 (41), 55 (100).

E.M.A.R.: Calculada para C₉H₂₀O₂: 160.1463.
Observada: 160.1443.

Preparación del benzoato de (2*R*)- y de (2*S*)-2-metoxioctilo (88).



Se aplicó el método de benzoilación utilizado en la síntesis del compuesto **70** sobre el alcohol **87** (20 mg., 0.12 mmol.), obteniéndose **88** (28 mg., 85 % de rendimiento).

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.86 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 3H), 1.29 (m, 8H), 1.58(m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 11.6, 5.8$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 11.6, 3.8$ Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.05 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 14.0 (q), 22.5 (t), 25.3 (t), 29.3 (t), 31.6 (t), 31.7 (t), 57.8 (q), 66.3 (t), 79.1 (d), 128.3 (d), 129.6 (d), 130.2 (s), 132.9 (d), 166.5 (s).

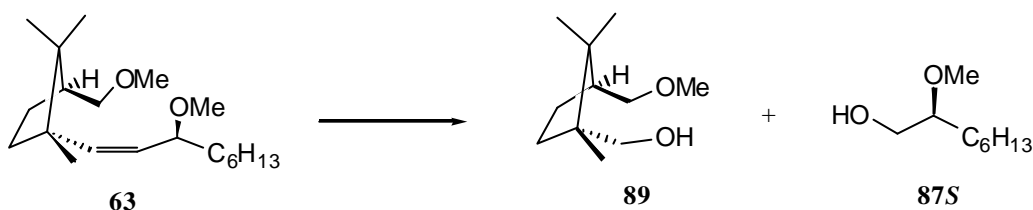
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3008, 2931, 2859, 1716, 1452, 1276, 1117.

EM m/z (int. relativa): 265 ($M + 1$)⁺ (1), 179 (9), 142 (10), 129 (100), 105 (48), 97 (36).

E.M.A.R.: Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3$: 264.1725.

Observada: 264.1739.

Preparación del (1*R*,3*S*)-(3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentil)-metanol (**89**).



El procedimiento de ozonólisis reductiva empleado en la preparación de los compuestos **86** y **87** se aplicó sobre **63** (78 mg., 0.25 mmol.), obteniéndose **89** (30.2 mg., 65% de rendimiento) y **87S** (25 mg., 61 % de rendimiento).

Datos del compuesto **89**.

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +54.1$ (c 1.1, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.74 (s, 3H), 0.99 (s, 6H), 1.33 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.42 (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (**d**, CDCl_3): 18.4 (q), 20.4 (q), 24.0 (q), 25.9 (t), 33.8 (t), 43.9 (s), 47.6 (d), 48.7 (s), 58.8 (q), 69.2 (t), 75.2 (t).

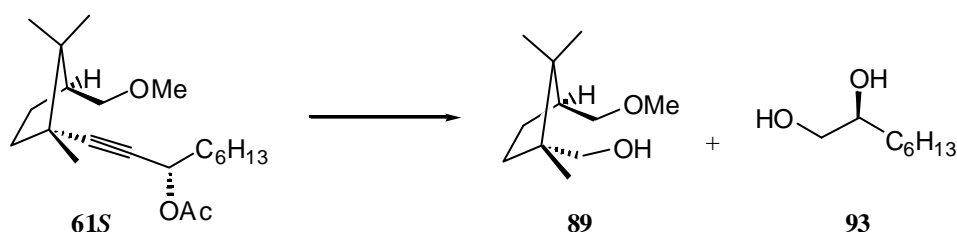
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3487, 2968, 2875, 1602, 1459, 1373, 1112, 1020.

EM m/z (int. relativa): 167 ($\text{M} - 19$)⁺ (5), 154 (14), 149 (16), 139 (27), 134 (40), 121 (35), 105 (100).

E.M.A.R.: Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_1[\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}]$: 154.1358.

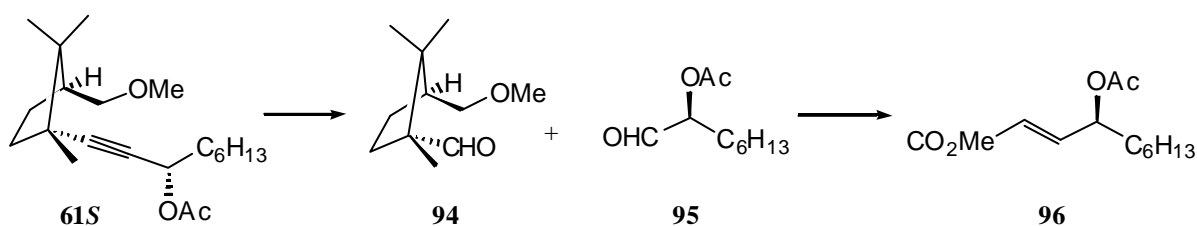
Observada: 154.1365.

Preparación del (2*S*)-octano-1,2-diol (**93**).



El método empleado para la obtención de los compuestos **86** y **87** se aplicó sobre el alquino **61S** (60 mg., 0.18 mmol.), obteniéndose **89** (28.7 mg., 86 % de rendimiento) y **93** (15.1 mg., 59 % de rendimiento).

Preparación del (1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1,2,2-trimetil-ciclopentanocarbaldehído (**94**) y del (*E*)-(4*S*)-4-acetoxidec-2-enoato de metilo (**96**).



Sobre el producto **61S** (85 mg., 0.27 mmol.) se aplicó el método de hidrogenación parcial empleado para la síntesis del compuesto **31**, obteniéndose igualmente el correspondiente alqueno de forma cuantitativa.

En un balón perfectamente seco, bajo atmósfera de argón, se disolvió el alqueno obtenido anteriormente en $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$, 4 : 1 (0.05 M), a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, burbujeándose O_3 hasta que la

disolución se tornó de color azul. El exceso de O₃ se eliminó pasando oxígeno a través de la disolución hasta la desaparición del color azul. Después, se adicionaron 2 equiv. de sulfuro de dimetilo (0.04 mL., 0.54 mmol.), se agitó durante 1 h a -78 °C y, entonces, se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente manteniéndose la agitación durante 3 h. La reacción se extrajo con una disolución saturada de cloruro sódico (5 mL.) y la capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 5 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, concentró y purificó mediante una columna cromatográfica, obteniéndose **94** (34 mg., 70% de rendimiento) y **95** (30 mg., 61% de rendimiento).

A una suspensión de hidruro sódico (7 mg, 80% en aceite mineral, 0.21 mmol) en benceno seco (2.5 ml), a 0 °C se añadieron lentamente 1.4 equiv. de dimetilfosonoacetato de metilo (0.04 mL., 0.23 mmol). A continuación, se agitó la mezcla durante 30 min y el aldehído **95** se añadió gota a gota disuelto en benceno seco (0.5 mL.). La mezcla de reacción se agitó por un periodo de 10 min, después de los cuales la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. La reacción se disolvió en éter (2 mL.) y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (6 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y se pasó a través de una columna cromatográfica para dar el éster α,β -insaturado **96** (29 mg., 75% de rendimiento, relación *E* : *Z* = 5 : 1).

Datos del compuesto **94**.

Aceite.

$[\alpha]_{D=25}^{25}$ + 12.3 (*c* 0.1, CHCl₃)

¹H-RMN (**d**, CDCl₃): 0.83 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.25 (dd, *J* = 9.0, 7.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H).

¹³C-RMN (**d**, CDCl₃): 18.1 (q), 19.2 (q), 23.6 (q), 25.9 (q), 30.4 (t), 45.8 (s), 47.4 (d), 58.8 (q), 60.3 (s), 74.0 (t), 206.6 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3026, 2931, 1716, 1602, 1198, 932, 909, 802.

EM *m/z* (int. relativa): 185 (M + 1)⁺ (1), 168 (9), 153 (5), 138 (5), 123 (100), 109 (19), 99 (23).

E.M.A.R.: Calculada para C₁₁H₂₀O₂: 184.1463.

Observada: 184.1454.

Datos del producto **96**.

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.87 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 3H), 1.27 (m, 8H), 1.62 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.38 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 15.8, 5.3 Hz, 1H).

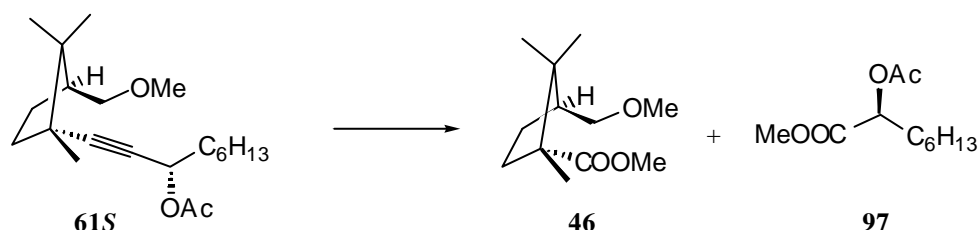
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 14.0 (q), 20.9 (q), 22.5 (t), 24.8 (t), 28.9 (t), 31.6 (t), 33.8 (t), 51.6 (q), 72.5 (d), 121.0 (d), 145.8 (d), 166.4 (s), 170.0 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3691, 3026, 2930, 2859, 1437, 1725, 1373, 1241, 978.

EM m/z (int. relativa): 210 (M - 32)⁺ (2), 200 (100), 183 (34), 169 (49), 141 (39), 130 (30), 116 (42).

E.M.A.R.: Calculada para C₁₂H₁₈O₃ [M⁺ - CH₃OH]: 210.1256.
Observada: 210.1252.

Preparación del (2*S*)-2-acetoxioctanoato de metilo (**97**).



Sobre el producto **61S** (41 mg., 0.12 mmol.) se aplicó el método de hidrogenación parcial empleado para la síntesis del compuesto **31**, obteniéndose igualmente el correspondiente alqueno de forma cuantitativa.

Se aplicó el método de ruptura oxidativa del doble enlace con RuO₄ descrito para la preparación del compuesto **47** sobre el alqueno anteriormente obtenido, aislándose **46** (22 mg., 83% de rendimiento) y **97** (17 mg., 64% de rendimiento).

Datos del producto **97**.

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = +17.2$ (*c* 1.3, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 0.88 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 3H), 1.28 (m, 8H), 1.81 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.98 (dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 13.9 (q), 20.6 (q), 22.5 (t), 25.0 (t), 28.7 (t), 31.1 (t), 31.5 (t), 52.1 (q), 72.3 (d), 170.5 (s), 170.9 (s).

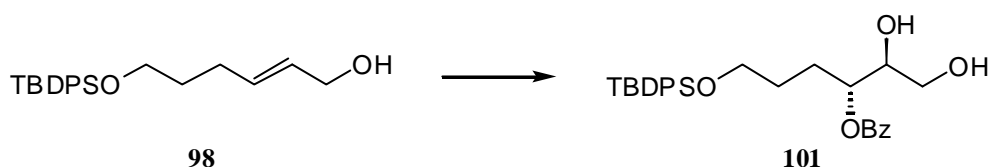
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3029, 2956, 2930, 2859, 1742, 1438, 1375, 1236.

EM m/z (int. relativa): 217 ($M + 1$)⁺ (2), 185 (3), 157 (25), 124 (6), 113 (10), 97 (100), 87 (19).

E.M.A.R.: Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_4$ [$M^+ + 1$]: 217.1440.
Observada: 217.1437.

2.2.- Reacción de Nicholas intramolecular.

Preparación del benzoato de (1*R*)-4-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-1-[(1*S*)-1,2-dihidroxi]etil-butilo (101).



Bajo atmósfera de argón se suspendió tamiz molecular de 4 Å, finamente pulverizado, en CH₂Cl₂ seco (500 mL.) y se enfrió a -20 °C. Se adicionaron Ti(O*i*Pr)₄ (1.64 mL., 5.6 mmol.) y (*R,R*)-(+)-tartrato de dietilo (1.15 mL., 6.8 mmol.), y 15 minutos más tarde el producto **98** (19.9 g., 56.3 mmol.). Tras 25 minutos de agitación se añadieron 1.8 equiv. de hidroperóxido de *t*-butilo (16.3 mL. de disolución 6.2 M en isooctano, 101.3 mmol). Una vez finalizada la epoxidación (12 horas), se agregó, a -20 °C, ácido benzoico (6.2 g., 50.6 mmol.) y se llevó la mezcla a temperatura ambiente, añadiéndose entonces Ti(O^{*i*}Pr)₄ (19.9 mL., 67.6 mmol), y 15 minutos después una segunda porción de ácido benzoico (6.2 g., 50.6 mmol.). Se siguió la reacción por CCF y una vez finalizada, se adicionó disolución acuosa al 15% de ácido tartárico (400 mL.), manteniendo agitación vigorosa hasta que la fase orgánica quedó clara. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 mL.) y el combinado orgánico se lavó con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener **101** (23.3 g., 84% de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14.1$ (*c* 1.1, CHCl₃)

¹H-RMN (**d**, CDCl₃): 1.07 (s, 9H), 1.67 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.88 (sa, 1H), 3.10 (sa, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 3.72 (m, 4H), 5.13 (m, 1H), 7.39 (m, 8H), 7.57 (m, 1H), 7.66 (m, 4H), 8.05 (m, 2H).

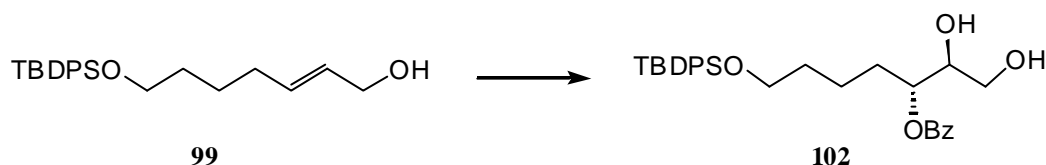
^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 19.2 (s), 26.9 (q), 27.2 (t), 28.4 (t), 62.6 (t), 63.5 (t), 73.1 (d), 74.8 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 128.5 (d), 129.6 (d), 129.8 (s), 129.8 (d), 133.4 (d), 133.9 (s), 133.9 (s), 135.6 (d), 167.2 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3558, 3478, 2932, 2360, 1712, 1275, 1112, 823.

EM m/z (int. relativa): 435 ($\text{M} - 57$)⁺(1), 417 (1), 303 (34), 235 (35), 199 (100), 139 (28), 105 (96)

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$: C, 70.70; H, 7.37.
Observado: C, 70.46; H, 7.39.

Preparación del benzoato de (1R)-5-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-1-[(1S)-1,2-dihidroxiethyl]-pentilo (102).



El método experimental descrito para la obtención del producto **101** se aplicó sobre **99** (12.7 g., 34.5 mmol.), obteniéndose el compuesto **102** (14.8 g., 85% de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15.7$ (c 1.25, CHCl_3)

^1H -RMN (d, CDCl_3): 1.03 (s, 9H), 1.60 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 3.65 (dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 2H), 3.73 (m, 3H), 5.15 (m, 1H), 7.42 (m, 9H), 7.66 (m, 4H), 8.07 (m, 2H).

^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 22.3 (t), 23.0 (s), 27.3 (q), 31.1 (t), 32.7 (t), 62.9 (t), 64.0 (t), 73.6 (d), 75.4 (d), 128.0 (d), 129.0 (d), 130.0 (d), 130.3 (d), 131.5 (s), 133.9 (d), 136.0 (d), 136.5 (s), 181.7 (s).

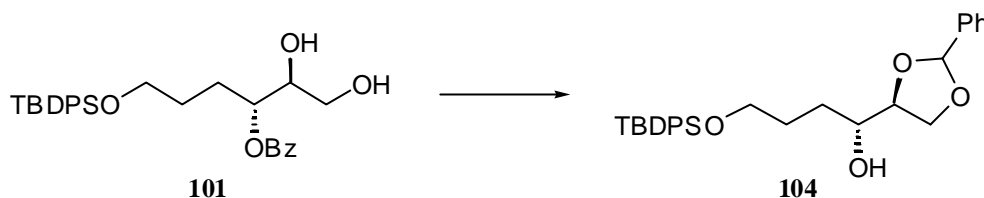
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3468, 2932, 2859, 1702, 1462, 1384, 1360, 1276.

EM m/z (int. relativa): 449 ($\text{M} - 57$)⁺(1), 327 (33), 303 (81), 199 (98), 105 (100).

E.M.A.R.: Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}$: 449.1784.

Observada: 449.1766.

Preparación del (1*R*)-4-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-1-[(4*S*,2*R*)- y del (1*R*)-4-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-1-[(4*S*,2*S*)-2-fenil-[1,3]dioxolan-4-il]-butan-1-ol (104).



El diol **101** (21 g., 42.6 mmol.) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (500 mL.) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, y se agregaron 1.5 equiv. del dimetilacetal del benzaldehído (9.5 mL., 63.6 mmol.) y una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico (493 mg., 2.12 mmol.). Una vez se comprobó por CCF que la reacción se había completado, se procedió *in situ* a la desprotección del grupo benzoato.

La reacción se enfrió a 0 °C, añadiéndose entonces 1.5 equiv. de NaH (1.9 g. al 80% en aceite mineral, 63.6 mmol.). A continuación se goteó lentamente exceso de metanol seco. Una vez se comprobó que la reacción había finalizado, se añadió una disolución saturada de NaCl (400 mL.). Se decantaron las dos fases y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 mL.). El combinado orgánico se secó, concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el alcohol **104** (17.6g., 87 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 1.08 (s, 9H), 1.09 (s, 9H), 1.53 (m, 2H), 1.77 (m, 6H), 3.74 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.10 (m, 5H), 4.24 (dd, *J* = 7.6, 6.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.42 (m, 18H), 7.49 (m, 4H), 7.70 (m, 8H).

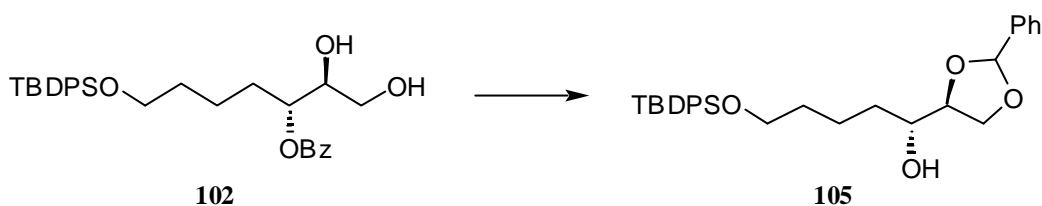
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 19.2 (s), 26.9 (q), 28.7 (d), 28.7 (d), 30.3 (d), 30.4 (d), 64.1 (t), 66.7 (t), 67.0 (t), 71.4 (d), 71.5 (t), 78.9 (t), 79.5 (t), 104.0 (d), 104.1 (d), 126.4 (d), 126.6 (d), 128.3 (d), 128.40 (d), 128.5 (d), 129.2 (d), 129.4 (d), 129.8 (d), 133.3 (s), 133.5 (s), 135.5 (d), 135.6 (d), 137.3 (s), 138.2 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3398, 3012, 2932, 2860, 2360, 1961, 1895, 1428, 1110.

EM m/z (int. relativa): 477 ($M + 1$)⁺ (1), 476 (M)⁺ (2), 419 (7), 313 (21), 235 (36), 199 (100), 139 (23), 91 (32).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₉H₃₆O₄Si: C, 73.07; H, 7.61.
Observado: C, 73.04; H, 7.69.

Preparación del (1R)-5-(terc-butildifenilsilaniloxi)-1-[(2R,4S)- y del (1R)-5-(terc-butildifenilsilaniloxi)-1-[(2S,4S)-2-fenil-[1,3]dioxolan-4-il]-pentan-1-ol (105).



Se aplicó el método experimental descrito en la síntesis del producto **104** sobre **102** (11.5 g., 22.7 mmol.), obteniéndose el compuesto **105** (9.2 g., 83% de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 1.06 (s, 18H), 1.47 (m, 5H), 1.60 (m, 7H), 1.95 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.14 (m, 4H), 5.81 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.39 (m, 17H), 7.48 (m, 3H), 7.67 (m, 10H).

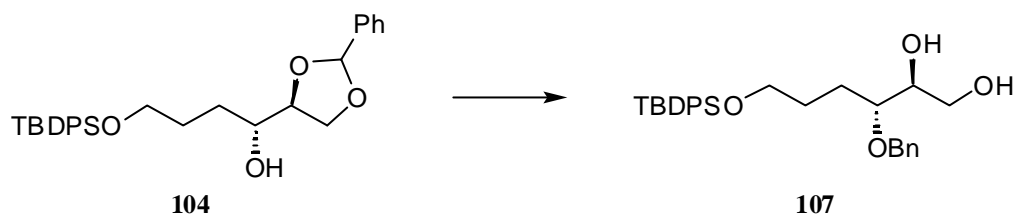
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 19.2 (s), 21.9 (t), 22.0 (t), 26.8 (q), 32.3 (t), 32.4 (t), 32.5 (t), 63.6 (t), 65.7 (t), 66.0 (t), 71.0 (d), 71.1 (d), 78.8 (d), 79.5 (d), 103.9 (d), 104.0 (d), 126.3 (d), 126.5 (d), 127.6 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 129.1 (d), 129.4 (d), 129.1 (d), 129.4 (d), 129.5 (d), 134.0 (s), 135.5 (d), 137.2 (s), 138.2 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3597, 3016, 2931, 2858, 2358, 1427, 1112, 978.

EM m/z (int. relativa): 491 ($M + 1$)⁺ (1), 490 (M)⁺ (2), 415 (2), 327 (14), 249 (32), 199 (100), 181 (10), 139 (23).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₇H₂₄O₄: C, 73.43; H, 7.81.
Observado: C, 73.41; H, 7.96.

Preparación del (2*S*,3*R*)-3-benciloxi-6-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-hexano-1,2-diol (107).



Bajo atmósfera de argón se suspendió NaH (850 mg. al 80% en aceite mineral, 28.3 mmol.) en THF seco (220 mL) y se enfrió a 0 °C. Se goteó el alcohol **104** (11.26 g., 23.6 mmol.) disuelto en THF seco (30 mL.), y tras 30 minutos, 1.4 equiv. de bromuro de bencilo (3.93 mL., 33.1 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de tetra-*n*-butilamonio (872 mg., 2.36 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Una vez se completó la reacción en 24 horas, se añadió una disolución acuosa de NH₄Cl saturada (200 mL) y éter etílico (50 mL.). Las dos fases se decantaron y la acuosa se extrajo con éter (3 x 100 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró, utilizándose sin purificación posterior en la siguiente reacción.

El crudo obtenido anteriormente se disolvió en metanol (200 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió una cantidad catalítica de HCl concentrado. Tras 2 horas, se adicionó trietilamina hasta alcanzar pH neutro y se concentró a vacío. El diol **107** se purificó por cromatografía en columna (8.9 g., 79.6 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.6$ (*c* 2.87, CHCl₃)

¹H-RMN (**d**, CDCl₃): 1.07 (s, 9H), 1.65 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.72 (m, 5H), 4.53 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.39 (m, 6H), 7.67 (m, 5H).

¹³C-RMN (**d**, CDCl₃): 19.2 (s), 26.5 (t), 26.9 (q), 28.2 (t), 63.4 (t), 63.7 (t), 72.4 (d), 72.5 (t), 80.9 (d), 127.6 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.5 (d), 129.6 (d), 133.9 (s), 135.6 (d), 138.1 (s).

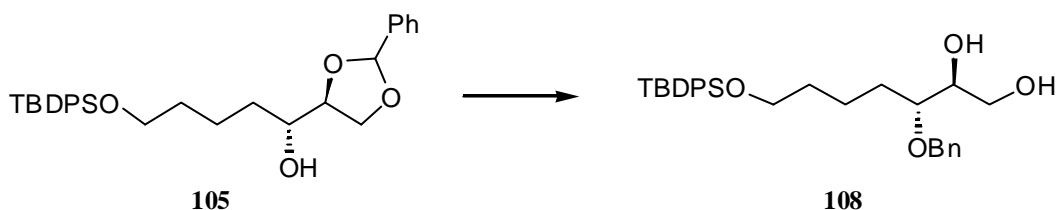
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3586, 2932, 2859, 2359, 1428, 1274, 1111, 822.

EM m/z (int. relativa): 386 ($M - 92$)⁺ (1), 343 (3), 269 (8), 235 (16), 199 (100), 181 (12), 139 (22), 91 (91).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₉H₃₈O₄Si: C, 72.76; H, 8.00.

Observado: C, 72.67; H, 8.29.

Preparación del (2*S*,3*R*)-3-benciloxi-7-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-heptano-1,2-diol (108).



El método experimental descrito para la obtención del producto **107** se aplicó sobre **105** (8.5 g., 24.25 mmol.), obteniéndose el compuesto **108** (6.1 g., 72% de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_D^{25}$ = -4.3 (*c* 2.93, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): 1.06 (s, 9H), 1.48 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 2.3 (sa, 1H), 2.6 (sa, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.72 (m, 5H), 4.55 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.40 (m, 6H), 7.68 (m, 5H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 19.2 (s), 21.8 (t), 26.9 (q), 30.3 (t), 32.6 (t), 63.3 (t), 63.7 (t), 72.5 (d), 72.9 (t), 81.5 (d), 127.6 (d), 127.8 (d), 128.6 (d), 129.6 (d), 134.02 (s), 135.6 (d), 138.1 (s).

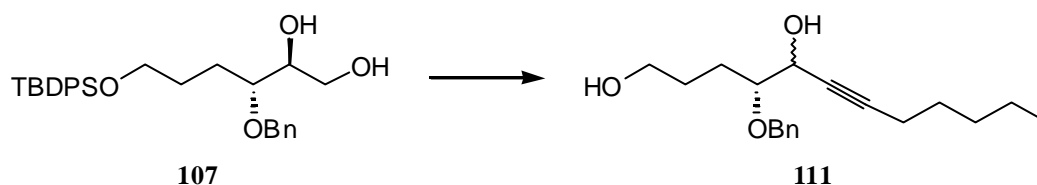
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3449, 3012, 2932, 2859, 1275, 1111, 823.

EM m/z (int. relativa): 475 ($M - 17$)⁺ (1), 431 (1), 371 (1), 327 (6), 303 (26), 249 (17), 199 (100), 139 (22).

Análisis Elemental: Calculado para C₃₀H₄₀O₄Si: C, 73.13; H, 8.18.

Observado: C, 73.14; H, 8.24.

Preparación del (4*R*,5*R*)- y del (4*R*,5*S*)-4-benciloxidodec-6-ino-1,5-diol (111).



A una disolución del producto **107** (300 mg., 0.63 mmol.) en THF : H₂O (5 : 1, 8 mL.) a temperatura ambiente, le fueron añadidos 4 equiv. de NaIO₄ (536 mg., 2.52 mmol.). Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con éter (10 mL.) y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (20 mL.), se decantó y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 10 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se utilizó sin ulterior purificación en la siguiente reacción.

A una disolución de 1-heptino (0.16 mL., 1.25 mmol) en THF seco (10 mL.) bajo argón a -78 °C, se gotearon lentamente 0.9 equiv. de *n*-BuLi (0.75 mL. disolución 1.5 M, 1.12 mmol). Tras 15 minutos a -20 °C, se adicionó el aldehído obtenido anteriormente disuelto en THF seco (5 mL.) a -78 °C. Se siguió la reacción por CCF y una vez terminada, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL.) y éter (5 mL.). Se decantaron las dos fases y la acuosa se extrajo con éter (3 x 10 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y se sometió a la siguiente reacción de desprotección.

El crudo obtenido anteriormente se disolvió en THF seco (7 mL.) y se añadieron 1.3 equiv. de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (0.8 mL. disolución 1M en THF, 0.82 mmol.). Transcurridas 10 horas, se añadió agua (10 mL.) y éter etílico (5 mL.). Las dos fases se decantaron y la acuosa se extrajo con éter. El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica en gel de sílice, aislándose **111** (142 mg., 74 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.89 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 6H), 1.32 (m, 8H), 1.51 (m, 4H), 1.71 (m, 8H), 2.21 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.61 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 4H), 4.36 (ddd, *J* = 5.6, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 4.54 (ddd, *J* = 3.4, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (m, 8H).

^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 13.9 (q), 18.7 (t), 22.1 (t), 26.2 (t), 27.3 (t), 28.2 (t), 28.3 (t), 28.8 (t), 31.0 (t), 62.8 (t), 63.8 (d), 64.7 (d), 72.3 (t), 73.2 (t), 78.0 (s), 78.7 (s), 81.7 (d), 82.1 (d), 86.9 (s), 87.2 (s), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 138.0 (s).

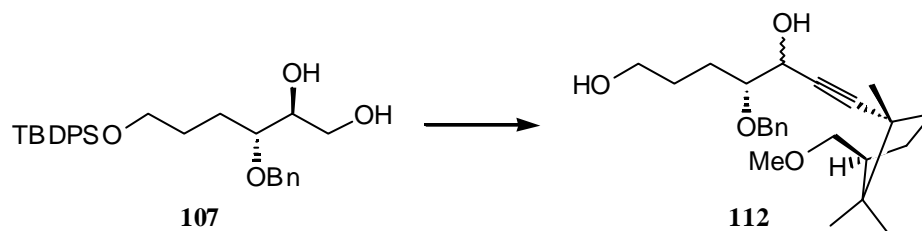
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3410, 3014, 2934, 2863, 1455, 1210, 1055.

EM m/z (int. relativa): 246 ($\text{M} - 58$)⁺ (3), 179 (6), 135 (3), 105 (82), 91 (100), 77 (18).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C, 74.96; H, 9.27.

Observado: C, 74.76; H, 9.43.

Preparación del (4*R*,5*R*)- y del (4*R*,5*S*)-4-benciloxi-7-[(1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentil]-hept-6-ino-1,5-diol (112).



Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **111** sobre el producto **107** (300 mg., 0.63 mmol.), utilizando como alquino el compuesto **34** (226 mg., 1.26 mmol.) obteniéndose **112** (173 mg., 71 %de rendimiento).

Aceite.

^1H -RMN (d, CDCl_3): 0.91 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.99 (m, 4H), 3.23 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.42 (dd, $J = 8.7, 5.9$ Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.72 (dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 2H), 4.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.33 (m, 8H).

^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 20.7 (q), 23.0 (q), 23.9 (q), 25.5 (t), 26.0 (t), 26.3 (t), 27.4 (t), 28.3 (t), 28.8 (t), 37.5 (t), 45.4 (d), 45.5 (d), 58.8 (q), 62.6 (t), 63.8 (d), 64.7 (d), 67.9 (t), 72.2 (t), 73.2 (t), 75.5 (t), 80.1 (s), 80.6 (s), 82.0 (d), 82.4 (d), 91.8 (s), 92.1 (s), 127.6 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 138.2 (s).

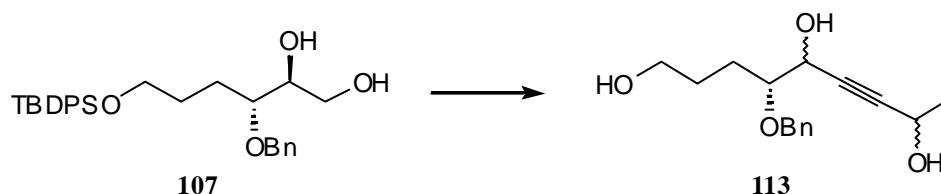
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3438, 2969, 2877, 2201, 1672, 1454, 1108, 941.

EM m/z (int. relativa): 355 (M – 32), 303 (4), 241 (6), 199 (100), 163 (7), 105 (55), 91 (45), 77 (24).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$: C, 74.19; H, 9.34.

Observado: C, 74.06; H, 9.43.

Preparación del [4*R*,5(*R+S*),8(*R+S*)]-4-benciloxi-non-6-ino-1,5,8-triol (**113**).



Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **111** sobre el producto **107** (400 mg., 0.84 mmol.), utilizando como alquino el compuesto **110** (376 mg., 1.26 mmol.) obteniéndose **113** (165 mg., 69 % de rendimiento).

Aceite.

^1H -RMN (d, CDCl_3): 1.39 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.75 (ddd, $J = 5.8, 5.8, 1.1$ Hz, 4H), 4.43 (dd, $J = 5.7, 1.1$ Hz, 1H), 4.48 (dddd, $J = 3.0, 3.0, 3.0, 1.4$ Hz, 2H), 4.52 (dd, $J = 3.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.34 (m, 8H).

^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 24.0 (q), 24.0 (q), 26.5 (t), 27.04 (t), 28.2 (t), 28.4 (t), 57.8 (d), 57.9 (d), 62.3 (t), 63.7 (d), 64.3 (d), 72.6 (t), 73.0 (t), 81.5 (d), 81.7 (d), 82.0 (s),

82.2 (s), 88.3 (s), 88.5 (s), 127.9 (d), 128.1 (d), 128.1 (d), 128.5 (d), 137.9 (s), 137.9 (s).

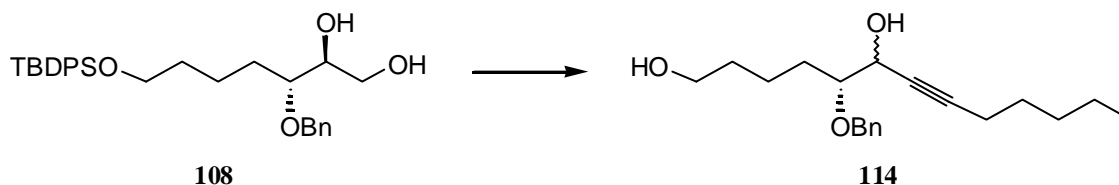
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3601, 3396, 3012, 2935, 2878, 1454, 1213, 1055, 883.

EM m/z (int. relativa): 279 (M + 1)⁺ (2), 241 (8), 199 (10), 149 (22), 142 (100), 100 (30), 91 (53).

E.M.A.R.: Calculada para C₁₆H₁₈O₂ [M – 2H₂O]: 242.1307.

Observada: 242.1319

Preparación del (5*R*,6*R*)- y del (5*R*,6*S*)-5-benciloxi-1-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-tridec-7-in-6-ol (114**).**



Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **111** sobre el producto **108** (260 mg., 0.53 mmol.), obteniéndose **114** (158 mg., 65 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.89 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 6H), 1.33 (m, 7H), 1.53 (m, 9H), 1.69 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.61 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 4H), 4.32 (m, 1H), 4.52 (sa, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.35 (m, 8H), 7.49 (m, 2H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 13.9 (q), 18.7 (t), 21.4 (t), 21.8 (t), 22.1 (t), 28.2 (t), 28.2 (t), 29.5 (t), 30.7 (t), 32.6 (t), 32.7 (t), 62.6 (t), 63.9 (d), 64.8 (d), 72.4 (t), 73.3 (t), 78.0 (s), 78.8 (s), 81.8 (d), 82.4 (d), 86.8 (s), 87.2 (s), 127.8 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 138.2 (s).

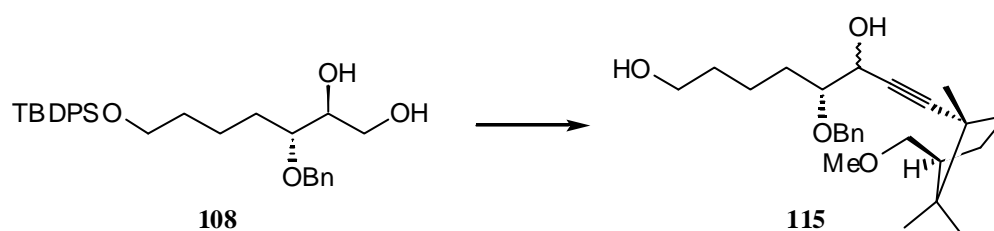
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3570, 3020, 2936, 2873, 2211, 1273, 1210, 1114.

EM m/z (int. relativa): 283 ($M - 35$)⁺ (1), 235 (8), 199 (73), 181 (11), 139 (17), 105 (57), 91 (100), 77 (37).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₀H₃₀O₃: C, 75.43; H, 9.50.

Observado: C, 75.49; H, 9.39.

Preparación del (5*R*,6*R*)- y del (5*R*,6*S*)-5-benciloxi-8-[(1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentil]-oct-7-ino-1,6-diol (115).



Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **111** sobre el producto **108** (300 mg., 0.63 mmol.), utilizando como alquino el compuesto **34** (226 mg., 1.25 mmol.) obteniéndose **115** (165 mg, 65 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.92 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.37 (m, 4H), 1.51 (m, 6H), 1.66 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.23 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.42 (dd, $J = 8.7, 5.8$ Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 4H), 4.34 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.32 (m, 7H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 20.6 (q), 20.7 (q), 21.4 (t), 21.8 (t), 23.0 (q), 23.1 (q), 23.9 (q), 26.0 (t), 29.5 (t), 30.8 (t), 32.6 (t), 32.7 (t), 37.5 (t), 45.4 (d), 45.5 (d), 58.8 (q), 62.4 (t), 63.8 (d), 64.8 (d), 72.2 (t), 73.3 (t), 75.5 (t), 80.0 (s), 80.8 (s), 82.1 (d), 82.6 (d), 91.6 (s), 92.0 (s), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 138.3 (s).

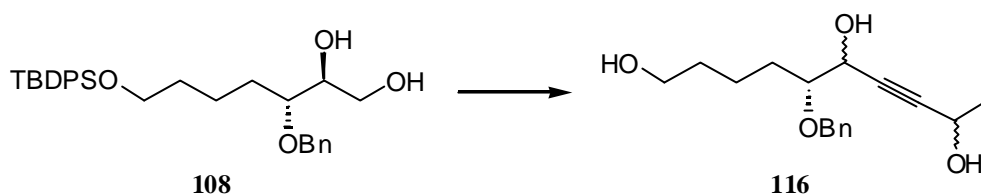
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3556, 3016, 2970, 2940, 2200, 1455, 1205, 1108.

EM m/z (int. relativa): 384 (M – 18)⁺ (1), 293 (2), 276 (2), 231 (4), 207 (5), 193 (8), 175 (11), 147 (13), 105 (81), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₅H₃₈O₄: C, 74.59; H, 9.51.

Observado: C, 74.40; H, 9.87.

Preparación del [5*R*,6(*R*+*S*),9(*R*+*S*)]-5-benciloxi-dec-7-ino-1,6,9-triol (116**).**



Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **111** sobre el producto **108** (400 mg., 0.81 mmol.), utilizando como alquino el compuesto **108** (376 mg., 1.21 mmol) obteniéndose **116** (161 mg., 68 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 1.40 (d, *J* = 6.64 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.52 Hz, 3H), 1.52 (m, 7H), 1.68 (m, 5H), 2.6 (s.a., 3H), 3.49 (ddd, *J* = 5.5, 5.5, 5.5 Hz, 2H), 3.57 (dd, *J* = 5.3, 5.3 Hz, 4H), 4.39 (dd, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (m, 3H), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.34 (m, 8H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 21.4 (t), 21.6 (t), 24.0 (q), 29.7 (t), 30.2 (t), 32.3 (t), 32.4 (t), 57.8 (d), 57.9 (d), 62.1 (t), 63.9 (d), 64.4 (d), 72.6 (t), 73.1 (t), 81.5 (d), 81.9 (d), 81.9 (s), 82.4 (s), 88.1 (s), 88.4 (s), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.1 (d), 128.5 (d), 137.9 (s), 138.0 (s).

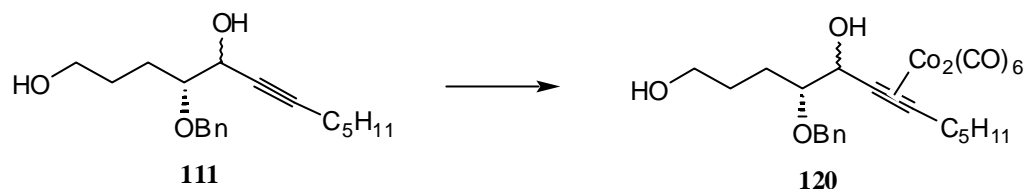
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3610, 3418, 3014, 2937, 1455, 1232, 1072.

EM m/z (int. relativa): 274 (M – 18)⁺ (2), 267 (5), 207 (43), 199 (15), 149 (22), 129 (11), 115 (15), 105 (49), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₇H₂₄O₄: C, 69.84; H, 8.27.

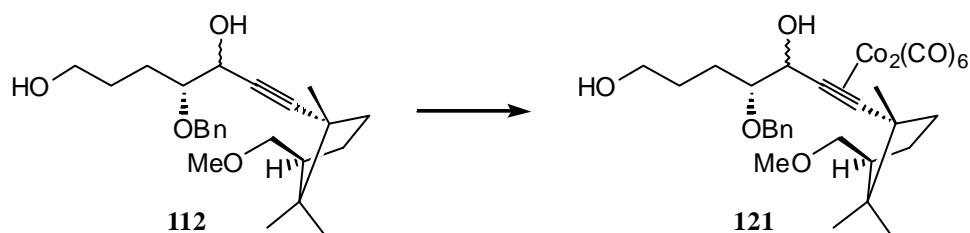
Observado: C, 69.46; H, 8.63.

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del (4*R*,5*R*)- y del (4*R*,5*S*)-4-benciloxi-dodec-6-ino-1,5-diol (120).



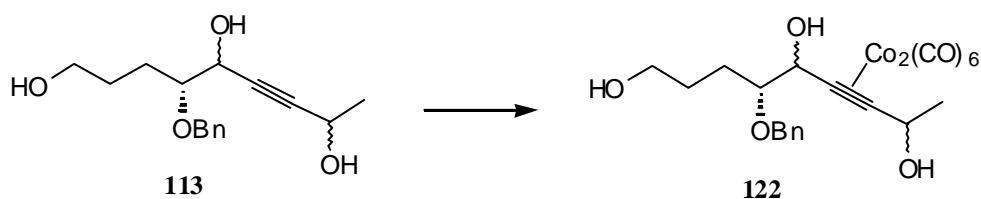
El método experimental descrito para la formación del complejo de hexacarbonildicobalto en la preparación del producto **28**, se aplicó sobre el compuesto **111** (171.5 mg., 0.56 mmol.), obteniéndose **120** (306 mg., 92 % de rendimiento).

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del (4*R*,5*R*)- y del (4*R*,5*S*)-4-benciloxi-7-[(1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1,2,2-trimetil-ciclopentil]-hept-6-ino-1,5-diol (121).



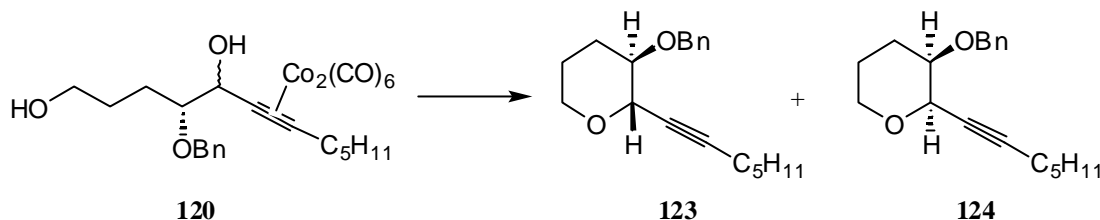
Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **28** sobre el producto **112** (446 mg., 1.15 mmol.), obteniéndose **121** (720 mg., 93 % de rendimiento).

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del [4*R*,5(*R*+*S*),8(*R*+*S*)]-4-benciloxi-non-6-ino-1,5,8-triol (122).



Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **28** sobre el producto **113** (254 mg., 0.91 mmol.), obteniéndose **122** (443 mg., 86 % de rendimiento).

Preparación del (2*S*,3*R*)-3-benciloxi-2-hept-1-iniltetrahidropirano (123**) y del (2*R*,3*R*)-3-benciloxi-2-hept-1-iniltetrahidropirano (**124**).**



El complejo alquino-hexacarbonildicobalto **120** (44 mg., 0.07 mmol.) se disolvió bajo atmósfera de argón en CH_2Cl_2 seco (1 mL.) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 1.2 equiv. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (10 μL ., 0.08 mmol.), y después de 20 minutos se comprobó la finalización de la reacción. Se vertió la reacción sobre una disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL.), se decantaron las fases, y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL.). Los combinados orgánicos se secaron, concentraron y sin posteriores manipulaciones se utilizaron en la siguiente reacción.

La disolución del producto anterior en acetona (1 mL.) a 0 °C bajo atmósfera de argón, se trató con 4 equiv. de nitrato cérico amónico (147 mg., 0.3 mmol.). Una vez cesó el desprendimiento gaseoso, se comprobó el final de la reacción. Esta se llevó a sequedad y el residuo se disolvió en agua (5 mL.), y éter etílico (5 mL.). Se decantaron las fases y la acuosa se extrajo con éter (3 x 5 mL.). La unión de las fases orgánicas se secó, concentró y purificó por columna cromatográfica, obteniéndose **123** y **124** (19 mg., 89 % de rendimiento, relación **123** : **124**, 10 : 1).

Datos del producto **123**.

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18.2$ (*c* 2, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.89 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.79 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.25 (ddd, $J = 7.1, 7.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.39 (ddd, $J = 7.8, 6.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.46 (ddd, $J = 11.4, 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.93 (ddd, $J = 11.4, 4.3, 4.3$ Hz, 1H), 4.15 (ddd, $J = 6.8, 1.9, 1.9$

Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.35 (m, 4H).

^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 13.9 (q), 18.7 (t), 22.1 (t), 23.5 (t), 27.9 (t), 28.2 (t), 31.1 (t), 65.8 (t), 70.5 (d), 71.6 (t), 76.4 (d), 77.6 (s), 87.2 (s), 127.5 (d), 127.7 (d), 128.3 (d), 138.5 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3019, 2933, 2859, 2239, 1455, 1219, 1083.

EM m/z (int. relativa): 285 ($\text{M} + 1$)⁺ (1), 230 (2), 178 (12), 123 (6), 105 (63), 91 (3), 77 (24), 71 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 79.68; H, 9.15.
Observado: C, 79.61; H, 9.30.

Datos del producto **124**.

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ + 84.8 (c 2.1, CHCl_3)

^1H -RMN (d, CDCl_3): 0.90 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 1.82 (m, 3H), 2.29 (ddd, $J = 7.1, 7.1, 2.0$ Hz, 2H), 3.51 (ddd, $J = 9.1, 4.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J = 11.4, 3.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.89 (ddd, $J = 11.4, 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 12.2, 1\text{H}$), 4.67 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.33 (m, 4H).

^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 13.9 (q), 18.8 (t), 22.1 (t), 23.8 (t), 25.9 (t), 28.3 (t), 31.0 (t), 62.9 (t), 68.4 (d), 70.6 (t), 74.1 (d), 75.4 (s), 88.8 (s), 127.5 (d), 127.6 (d), 128.2 (d), 138.4 (s).

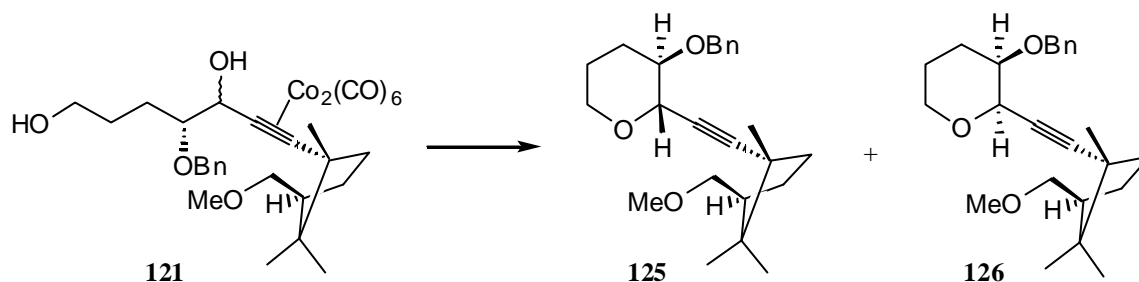
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3011, 2933, 2862, 2237, 1454, 1270, 1075.

EM m/z (int. relativa): 285 ($\text{M} + 1$)⁺ (1), 195 (M)⁺ (1), 178 (7), 123 (13), 105 (77), 91 (16), 71 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 79.68; H, 9.15.

Observado: C, 79.69; H, 9.16.

Preparación del (2*S*,3*R*)-3-benciloxi-2-[(1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentiletinil]-tetrahidropirano (125) y del (2*R*,3*R*)-3-benciloxi-2-[(1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentiletinil]-tetrahidropirano (126).



Se aplicó el método empleado para la síntesis de los compuestos **123** y **124** sobre el complejo **121** (42 mg., 0.06 mmol.), obteniéndose **125** y **126** (18.5 mg., 80 % de rendimiento, relación **125** : **126**, 8 : 1).

Datos del producto **125**.

Aceite.

$[\alpha]_{D}^{25} = -11.8$ (*c* 6.9, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.96 (s, 3H), 1 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 3.24 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 11.2, 8.2, 3.2 Hz, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 11.2, 6.4, 4.1 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (m, 4H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 20.8 (q), 23.0 (q), 23.3 (t), 24.0 (q), 26.0 (t), 27.5 (t), 37.6 (t), 45.4 (s), 45.6 (d), 45.7 (d), 58.8 (q), 65.4 (t), 70.3 (d), 71.5 (t), 75.5 (t), 76.5 (d), 79.4 (s), 92.3 (s), 127.5 (d), 127.6 (d), 128.3 (d), 138.5 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3010, 2970, 2875, 2229, 1454, 1266, 1087, 946.

EM m/z (int. relativa): 370 ($M - 16$)⁺ (1), 279 (3), 247 (3), 217 (4), 177 (7), 133 (4), 119 (6), 105 (32), 71 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₄H₃₄O₃: C, 77.80; H, 9.25.
Observado: C, 77.80; H, 9.56.

Datos del producto **126**.

Aceite.

[α]_D²⁵ + 92.2 (*c* 1.6, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.99 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 3.26 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.88 (ddd, *J* = 10.8, 10.8, 3.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.32 (m, 5H).

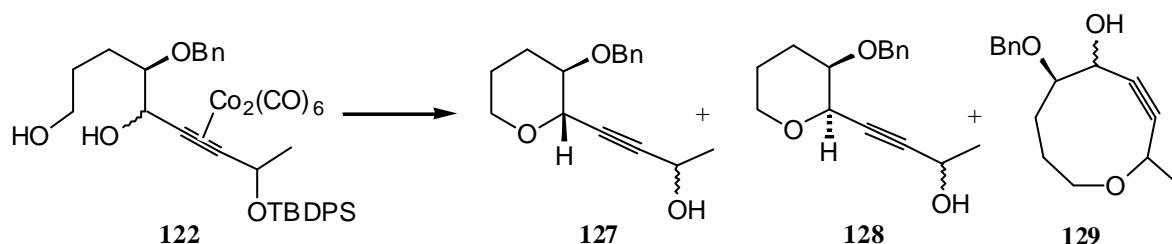
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 20.8 (q), 23.1 (q), 24.0 (t), 24.1 (q), 26.1 (t), 26.2 (t), 37.7 (t), 45.5 (s), 45.7 (s), 45.8 (d), 58.8 (q), 62.9 (t), 68.4 (d), 70.5 (t), 74.5 (d), 75.6 (t), 77.2 (s), 94.1 (s), 127.5 (d), 127.6 (d), 128.2 (d), 138.6 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3009, 2969, 2873, 2360, 2236, 1455, 1219, 1074.

EM m/z (int. relativa): 370 ($M - 16$)⁺ (1), 279 (3), 177 (8), 159 (4), 123 (4), 105 (8), 91 (49), (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₄H₃₄O₃: C, 77.80; H, 9.25.
Observado: C, 77.79; H, 9.50.

Preparación del (2*R*)- y (2*S*)-4-[(2*S*,3*R*)-3-benciloxi-tetrahidropiran-2-il]-but-3-in-2-ol (127), del (2*R*)- y (2*S*)-4-[(2*R*,3*R*)-3-benciloxi-tetrahidropiran-2-il]-but-3-in-2-ol (128) y del [5*R*,6(*R*+*S*),9(*R*+*S*)]-9-metil-5-fenilmetoxi-2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*,9*H*-oxonin-6-ol (129).



Se aplicó el método general de ciclación empleado para la síntesis de los compuestos **123** y **124** sobre el complejo **122** (135 mg., 0.24 mmol.), obteniéndose los correspondientes productos ciclados. Para la desprotección del triple enlace, se utilizó un método diferente al desarrollado en aquel caso.

A una disolución de los complejos anteriormente obtenidos en THF seco (20 mL.) bajo atmósfera de argón, se añadieron 9 equiv. de I_2 (548 mg., 2.16 mmol.) en una única porción. Después de una hora, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución saturada acuosa de Na_2SO_3 (20 mL.) a 0 °C con agitación vigorosa. Las dos fases se decantaron y la acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 10 mL.). El combinado orgánico se secó, concentró y purificó mediante una columna cromatográfica, obteniéndose los productos **127** y **128** (33 mg., 53% de rendimiento, relación **127** : **128**, 1 : 1.7) y **129** (9.5 mg., 15% de rendimiento).

Datos del producto **127**.

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (d, C_6D_6): 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.93 (ddd, $J = 11.5, 3.9, 3.9$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.36 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (d, C_6D_6): 23.5 (t), 24.1 (q), 24.2 (q), 27.9 (t), 58.4 (d), 66.1 (t), 70.3 (d), 71.6 (t), 76.0 (d), 81.6 (s), 88.1 (s), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.4 (d), 138.3 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3429, 3012, 2932, 2869, 1454, 1250, 1078.

EM m/z (int. relativa): 242 ($\text{M} - 18$)⁺ (1), 199 (4), 172 (30), 149 (5), 129 (9), 105 (9), 91 (100).

E.M.A.R.: Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$ [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$]: 242.1307.

Observada: 242.1304.

Datos del producto **128**.

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.59 (ddd, $J = 11.4, 4.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.37 (m, 4H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 23.6 (t), 24.2 (q), 26.0 (t), 58.3 (d), 63.4 (t), 68.3 (d), 70.8 (t), 73.9 (d), 79.6 (s), 90.1 (s), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.4 (d), 138.0 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3020, 2951, 2928, 2857, 2225, 2206, 1679, 1360, 1081.

EM m/z (int. relativa): 258 (M - 2)⁺ (2), 202 (2), 188 (5), 145 (4), 105 (28), 91 (99), 71 (100).

E.M.A.R.: Calculada para C₁₆H₁₈O₃ [M⁺ - 2H]: 258.1256.
Observada: 258.1256.

Datos del producto **129**.

Aceite.

¹H-RMN (d, C₆D₆): 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.30 (sa, 1H), 3.45 (ddd, $J = 12.4, 3.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 6.9, 6.9, 1.9$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.28 (ddd, $J = 6.8, 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 7.20 (m, 5H).

¹³C-RMN (d, C₆D₆): 20.0 (q), 29.0 (t), 30.0 (t), 65.6 (t), 65.8 (d), 67.4 (d), 71.6 (t), 86.1 (d), 89.6 (s), 92.3 (s), 127.5 (s), 127.6 (s), 128.0 (s), 128.4 (s), 138.6 (s).

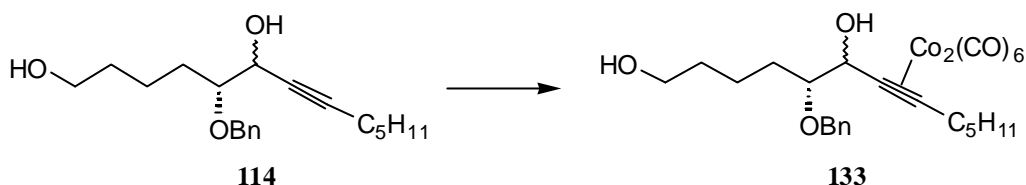
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3597, 3454, 3013, 2934, 2871, 1454, 1217, 1095

EM m/z (int. relativa): 261 (M + 1)⁺ (1), 260 (M)⁺ (2), 218 (7), 149 (4), 121 (6), 97 (16), 91 (100).

E.M.A.R.: Calculada para C₁₆H₂₁O₃ [M⁺ + H]: 261.1491.

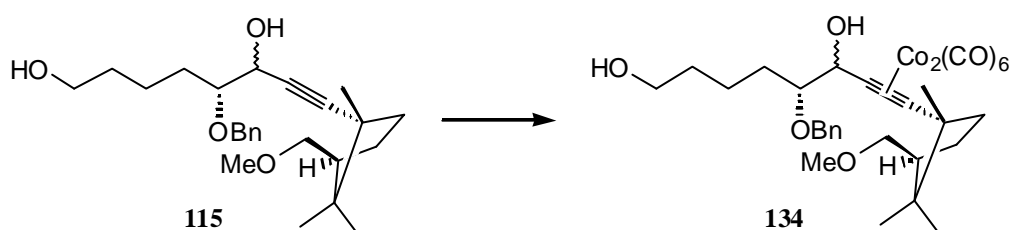
Observada: 261.1505.

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del (5*R*,6*R*)- y del (5*R*,6*S*)-5-benciloxi-1-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-tridec-7-in-6-ol (133).



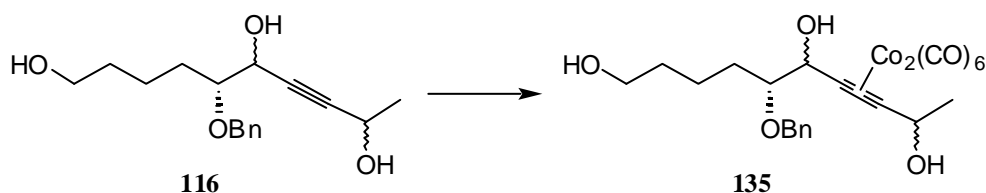
Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **28** sobre el producto **114** (176 mg., 0.55 mmol.), obteniéndose **133** (317 mg., 94 % de rendimiento).

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del (5*R*,6*R*)- y del (5*R*,6*S*)-5-benciloxi-8-[(1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentil]-oct-7-ino-1,6-diol (134).



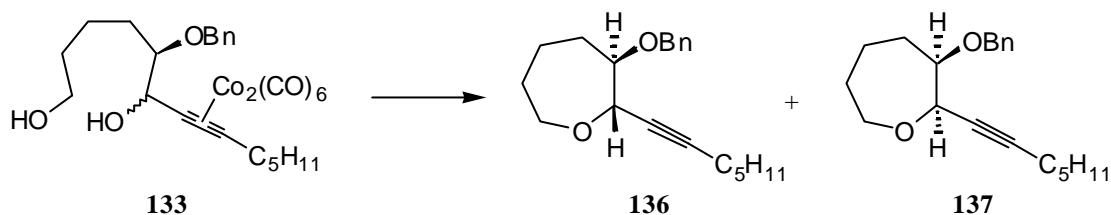
Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **28** sobre el producto **115** (365 mg., 0.91 mmol.), obteniéndose **134** (566 mg., 91 % de rendimiento).

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del [5*R*,6(*R*+*S*),9(*R*+*S*)]-5-benciloxi-dec-7-ino-1,6,9-triol (135).



Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **28** sobre el producto **116** (214 mg., 0.73 mmol.), obteniéndose **135** (375 mg., 89 % de rendimiento).

Preparación del (2*S*,3*R*)-3-benciloxi-2-hept-1-iniloxepano (136) y del (2*R*,3*R*)-3-benciloxi-2-hept-1-iniloxepano (137).



Se aplicó el método empleado para la síntesis de los compuestos **123** y **124** sobre el complejo **133** (44 mg., 0.07 mmol.), obteniéndose **136** y **137** (16.3 mg., 75 % de rendimiento, relación **136** : **137**, 4 : 1).

Datos del producto **136**.

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -30.8$ (c 4.9, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.88 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.22 (ddd, $J = 7.1, 7.1, 1.9$ Hz, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.94 (ddd, $J = 12.4, 5.4, 5.4$ Hz, 1H), 4.29 (ddd, $J = 6.4, 1.9, 1.9$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.33 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 13.9 (q), 18.8 (t), 21.5 (t), 22.5 (t), 28.3 (t), 30.4 (t), 30.7 (t), 31.1 (t), 69.1 (t), 71.7 (t), 73.9 (d), 79.3 (s), 84.1 (d), 86.1 (s), 127.5 (d), 127.7 (d), 128.3 (d), 138.6 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2932, 2861, 2235, 1454, 1269, 1112, 1071.

EM m/z (int. relativa): 244 ($\text{M} - 56$)⁺ (1), 230 (3), 192 (9), 153 (4), 123 (12), 105 (87), 85 (100), 77 (30).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 79.96; H, 9.39.
Observado: C, 79.75 ; H, 9.69 .

Datos del producto **137**.

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = +36.6$ (*c* 1.3, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 0.89 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.36 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 2.27 (ddd, $J = 7.1, 7.1, 2.1$ Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.03 (ddd, $J = 12.0, 5.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.59 (ddd, $J = 3.8, 2.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 7.33 (m, 5H).

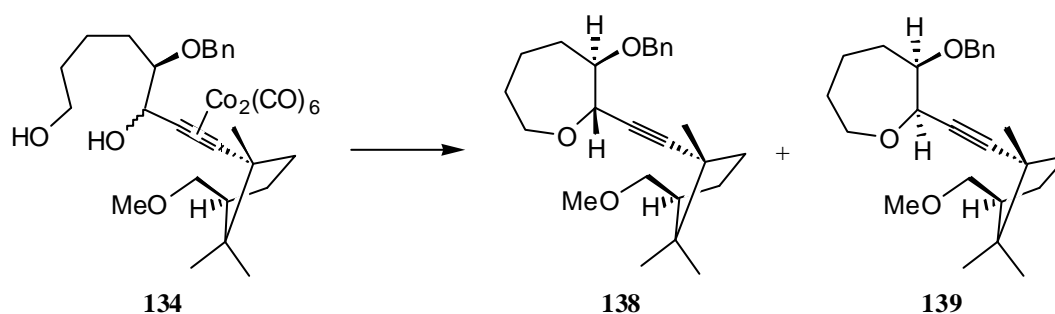
$^{13}\text{C-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 13.9 (q), 18.9 (q), 20.5 (t), 22.2 (t), 28.3 (t), 29.9 (t), 30.7 (t), 31.7 (t), 67.1 (t), 71.5 (t), 71.6 (d), 76.3 (s), 80.0 (d), 88.5 (s), 127.4 (d), 127.6 (d), 128.2 (d), 138.7 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3020, 2935, 2863, 2236, 1605, 1454, 1093, 1071.

EM m/z (int. relativa): 244 ($\text{M} - 56$)⁺ (2), 210 (1), 192 (3), 149 (7), 123 (19), 105 (100), 85 (55).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 79.96; H, 9.39.
Observado: C, 79.99; H, 9.38.

Preparación del (2*S*,3*R*)-3-benciloxi-2-[(1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentiletinil]-oxepano (**138**) y del (2*R*,3*R*)-3-benciloxi-2-[(1*R*,3*S*)-3-metoximetil-1,2,2-trimetilciclopentiletinil]-oxepano (**139**).



Se aplicó el método empleado para la síntesis de los compuestos **123** y **124** sobre el complejo **134** (75 mg., 0.19 mmol.), obteniéndose **138** y **139** (26 mg., 63 % de rendimiento, relación **138** : **139**, 21 : 1).

Datos de la mezcla de los productos **138** : **139**, 3 : 1.

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.93 (s, 9H), 0.99 (s, 15H), 1.17 (s, 12H), 1.20 (m, 1H), 1.39 (m, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.70 (m, 17H), 1.70 (m, 2H), 1.87 (m, 10H), 2.05 (m, 8H), 3.24 (m, 4H), 3.32 (s, 12H), 3.43 (m, 4H), 3.66 (m, 8H), 3.94 (ddd, $J = 12.2, 5.5, 5.5$ Hz, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.35 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 4.68 (s, 8H), 4.69 (d, $J = 3.72$ Hz, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.35 (m, 16H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 20.4 (t), 20.7 (q), 20.8 (q), 21.6 (t), 23.0 (q), 23.1 (q), 26.0 (t), 26.1 (t), 29.8 (t), 30.4 (t), 30.6 (t), 30.8 (t), 37.6 (t), 45.4 (s), 45.6 (d), 45.7 (d), 58.8 (q), 66.6 (t), 68.6 (t), 71.1 (d), 71.4 (t), 71.7 (t), 73.6 (d), 75.6 (t), 77.9 (s), 80.4 (d), 81.0 (s), 84.5 (d), 91.4 (s), 93.9 (s), 127.4 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 138.5 (s), 138.9 (s).

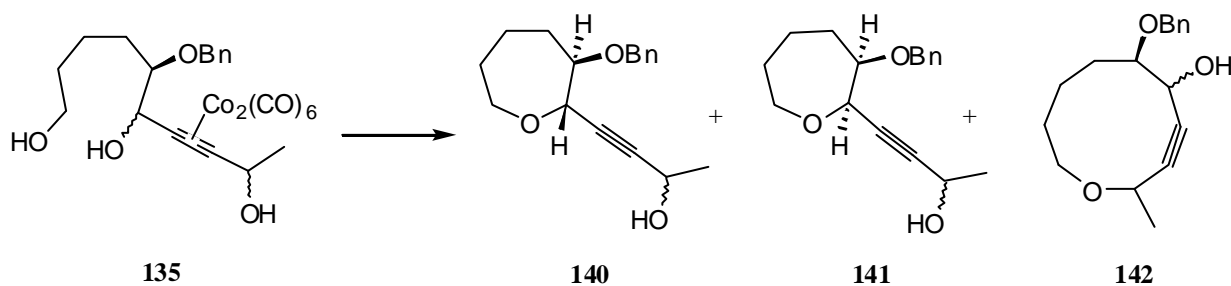
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2969, 2936, 2876, 2223, 1453, 1271, 1108, 942.

EM m/z (int. relativa): 384 (M)⁺ (1), 246 (1), 191 (3), 177 (7), 105 (24), 91 (38), 85 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₅H₃₆O₃: C, 78.08; H, 9.44.

Observado: C, 78.03; H, 9.59.

Preparación del (2R)- y (2S)-4-[(2S,3R)-3-benciloxi-oxepan-2-il]-but-3-in-2-ol (140), del (2R)- y (2S)-4-[(2R,3R)-3-benciloxi-oxepan-2-il]-but-3-in-2-ol (141) y del [6R,7(R+S),8(R+S)]-10-metil-6-fenilmetoxi-1,2H,3H,4H,5H,6H,7H,10H-oxaHecin-7-ol (142).



Se aplicó el método empleado para la síntesis de los compuestos **127** y **128** sobre el complejo **135** (184.5 mg., 0.32 mmol.), obteniéndose **140** y **141** (38 mg., 43 % de rendimiento, relación **140** : **141**, 2.5 : 1) y **142** (4mg., 5% de rendimiento).

Datos del producto **140**.

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 1.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 3.64 (ddd, *J* = 12.2, 6.8, 5.2 Hz, 1H), 3.71 (ddd, *J* = 9.7, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (ddd, *J* = 12.2, 5.4, 5.4, 1H), 4.30 (dd, *J* = 6.7, 0.9 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.36 (m, 3H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 21.5 (t), 24.1 (q), 24.2 (q), 30.4 (t), 30.6 (t), 58.4 (d), 69.7 (t), 71.7 (t), 73.7 (d), 83.3 (s), 83.6 (d), 87.1 (s), 127.6 (d), 127.8 (d), 128.3 (d), 138.3 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3415, 3014, 2933, 2859, 1454, 1211, 1105.

EM m/z (int. relativa): 256 (M - 18)⁺ (3), 214 (5), 172 (12), 135 (41), 105 (100), 77 (20).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₇H₂₂O₃: C, 74.42; H, 8.08.
Observado: C, 74.24; H, 8.42.

Datos del producto **141**.

Aceite.

¹H-RMN (d, C₆D₆): 1.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 3.56 (ddd, *J* = 9.0, 4.0, 4.0 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 12.1, 7.1, 5.0 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.35 (dddd, *J* = 6.6, 6.6, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.64 Hz, 2H).

^{13}C -RMN ($\text{d}, \text{C}_6\text{D}_6$): 20.6 (t), 24.2 (q), 30.2 (t), 30.5 (t), 58.1 (d), 66.6 (t), 71.3 (t), 71.5 (d), 80.5 (d), 80.6 (s), 90.4 (s), 127.4 (d), 127.8 (d), 128.1 (d), 128.3 (d), 139.0 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3473, 3011, 2933, 2866, 1454, 1210, 1071.

EM m/z (int. relativa): 256 ($\text{M} - 18$)⁺ (1), 244 (2), 149 (3), 105 (32), 91 (70), 85 (100), 77 (13).

E.M.A.R.: Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 182.0943.

Observada: 182.0933.

Datos del producto **142**.

Aceite.

^1H -RMN (d, CDCl_3): 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.87 (sa, 1H), 3.36 (ddd, $J = 8.7, 6.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.17 (ddd, $J = 6.4, 6.4, 6.4$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (m, 4H).

^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 21.7 (t), 22.1 (q), 29.6 (t), 30.3 (t), 64.4 (d), 65.4 (d), 68.4 (t), 73.0 (t), 82.0 (d), 83.5 (s), 86.1 (s), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.4 (d), 138.1 (s).

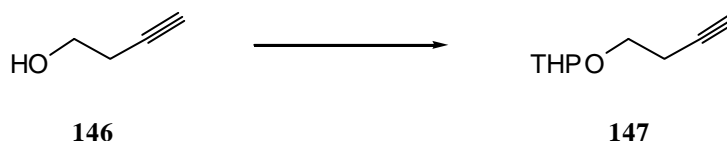
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3023, 3005, 2940, 2213, 1602, 1103, 1017.

EM m/z (int. relativa): 273 ($\text{M} - 1$)⁺ (1), 257 (2), 183 (1), 167 (2), 149 (4), 105 (6), 91 (100).

E.M.A.R.: Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2$ [$\text{M}^+ - \text{OH}$]: 257.1542.

Observada: 257.1538.

Preparación del 2-but-3-iniloxitetrahidropirano (147).



Se disolvió el alcohol homopropargílico **146** (4 g., 57.1) en CH_2Cl_2 seco (250 mL.) y se añadieron 1.1 equiv. de dihidropirano (6.2 mL., 62.8 mmol.) y una cantidad catalítica de PPTS (1.4 g., 5.7 mmol.), agitando la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de este periodo, la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. Se añadió disolución saturada de cloruro sódico (200 mL.), se decantaron las fases y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el alcohol protegido **147** (8.3 g., 94 % de rendimiento).

Aceite.

^1H -RMN (d, CDCl_3): 1.53 (m, 8H), 1.69 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.94 (dd, $J = 2.6, 2.6$ Hz, 2H), 2.46 (ddd, $J = 7.0, 7.0, 2.6$ Hz, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.54 (ddd, $J = 9.7, 7.1, 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (m, 4H), 4.61 (dd, $J = 3.4, 3.4$ Hz, 2H).

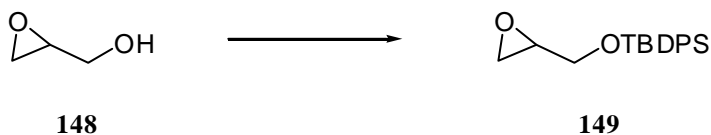
^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 19.3 (t), 19.9 (t), 25.3 (t), 30.4 (t), 62.1 (t), 65.4 (t), 69.1 (s), 81.3 (d), 98.7 (d).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3308, 3010, 2947, 2878, 2121, 1441, 1122, 1032, 981.

EM m/z (int. relativa): 155 ($\text{M} + 1$)⁺ (1), 149 (56), 113 (8), 104 (5), 85 (14), 83 (21), 71 (20).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 70.10; H, 9.15.
Observado: C, 70.03; H, 8.97.

Preparación del *terc*-butiloxiranilmetoxidifenilsilano (**149**).



El método de formación de silil éteres empleado en la preparación del producto **22** se aplicó sobre el alcohol **148** (5 g., 67.5 mmol), obteniéndose el compuesto **149** (15.8 g., 75 % de rendimiento).

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 1.07 (s, 9H), 2.62 (dd, $J = 4.9, 2.6$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 4.9, 4.9$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.72 (dd, $J = 11.8, 4.7$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 11.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.69 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 19.2 (s), 26.7 (q), 44.4 (t), 52.2 (d), 64.3 (t), 127.7 (d), 129.7 (d), 133.3 (s), 135.5 (d), 135.6 (d).

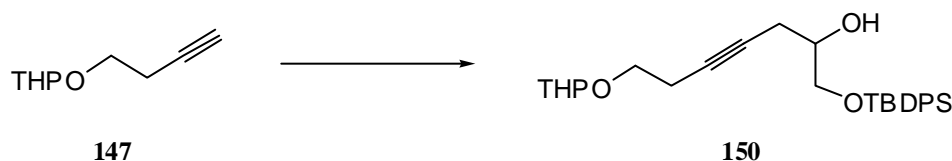
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3012, 2932, 2859, 1427, 1112, 823, 739, 704.

EM m/z (int. relativa): 256 ($\text{M} - 57$)⁺ (11), 255 (54), 225 (85), 197 (4), 183 (73), 177 (36), 117 (100), 91 (42).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$: C, 73.03; H, 7.74.

Observado: C, 73.07; H, 7.76.

Preparación del 1-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-hept-4-in-2-ol (150).



Bajo atmósfera de argón se disolvió el homopropargiltetrahidropiraniléter **147** (6.5 g., 42.2 mmol.) en THF seco (400 mL.). Se enfrió a -78 °C y se gotearon 0.9 equiv. de *n*-Buli (27 mL. disolución 1.4 M, 37.7 mmol.). A los cinco minutos, se añadió 1 equiv. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5.2 mL., 42.2 mmol.). Cinco minutos después se añadió el epóxido **149** (6.9 g., 22 mmol.) disuelto en THF seco (50 mL.). Tras 30 minutos, se añadieron una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (300 mL.) y éter etílico (100 mL.), llevándose la mezcla a temperatura ambiente. Las dos fases se decantaron y la acuosa se extrajo con éter etílico (3 x 200 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró, para finalmente, purificarse por cromatografía, obteniéndose el compuesto **150** (7.7 g., 75 % de rendimiento respecto del epóxido).

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 1.07 (s, 18H), 1.53 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.43 (m, 8H), 3.49 (m, 4H), 3.72 (m, 8H), 3.84 (m, 2H), 4.60 (dd, $J = 3.3, 3.3$ Hz, 2H), 7.41 (m, 12 H), 7.67 (m, 8H).

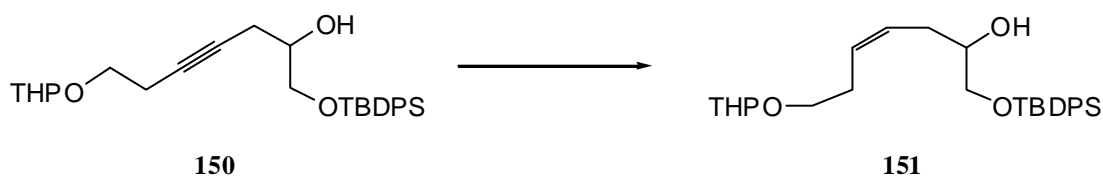
$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 19.2 (s), 19.4 (t), 20.2 (t), 23.6 (t), 25.4 (t), 26.8 (q), 30.5 (t), 62.3 (t), 65.9 (t), 66.3 (t), 70.4 (d), 76.8 (s), 79.4 (s), 98.7 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 129.8 (d), 133.1 (s), 135.5 (d), 135.6 (d).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3565, 3012, 2932, 2859, 1428, 1113, 1031, 971.

EM m/z (int. relativa): 409 ($\text{M} - 57$)⁺ (1), 325 (10), 247 (26), 241 (27), 199 (62), 163 (20), 135 (9), 85 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$: C, 72.06; H, 8.21.
Observado: C, 72.08; H, 8.33.

Preparación del (Z)-1-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-hept-4-en-2-ol (151).



Se disolvió en AcOEt (75 mL.) el producto **150** (5 g., 10.7 mmol.). A continuación, se adicionó 1% en peso del catalizador de Lindlar (50 mg.) y una cantidad catalítica de quinoleína. La mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno y se agitó vigorosamente. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina. La reacción finalizó en 2 horas. Se filtró a través de una fina capa de Celite y se concentró el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el alqueno **151** (4.5 g., 91 % de rendimiento).

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 1.09 (s, 18H), 1.54 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.31 (dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 4H), 2.37 (m, 4H), 3.4 (dddd, $J = 9.7, 6.5, 6.5, 3.1$ Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.61 (dd, $J = 10.1, 6.7$ Hz, 2H), 3.68 (dd, $J = 10.1, 4.3$

Hz, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.85 (m, 2H), 4.58 (dd, $J = 3.5, 3.5, 2H$), 5.54 (m, 4H), 7.42 (m, 12 H), 7.68 (m, 8H).

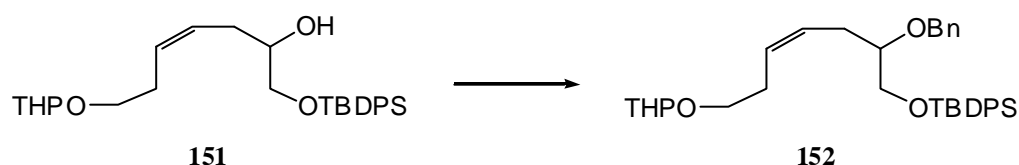
$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 19.2 (s), 19.5 (t), 25.4 (t), 26.9 (q), 28.0 (t), 30.6 (t), 31.2 (t), 62.2 (t), 66.7 (t), 66.8 (t), 67.5 (t), 71.6 (d), 98.7 (d), 98.8 (d), 126.9 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.9 (d), 129.8 (d), 133.3 (s), 135.5 (d), 135.6 (d).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3576, 3493, 2932, 2860, 1471, 1115, 906.

EM m/z (int. relativa): 433 ($\text{M} - 35$)⁺, 327 (3), 249 (11), 199 (100), 181 (12), 135 (8), 85 (44), 163 (10).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$: C, 71.75; H, 8.60.
Observado: C, 71.73; H, 8.89.

Preparación del [(Z)-2-benciloxi-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-hept-4-eniloxi]-*tert*-butildifenilsilano (152).



El método experimental de formación de bencil éteres descrito en la preparación del compuesto **33** se aplicó sobre **151** (1.6 g., 3.4 mmol.), obteniéndose **152** (1.5 g., 81% de rendimiento).

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 1.08 (s, 9H), 1.09 (s, 9H), 1.57 (m, 8H), 1.7 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 3.49 (ddd, $J = 11.0, 4.7, 4.7$ Hz, 2H), 3.57 (ddd, $J = 11.0, 5.6, 5.6$ Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.76 (ddd, $J = 10.6, 10.6, 5.7$ Hz, 2H), 3.87 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 3.7$ Hz, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 5.52 (m, 4H), 7.35 (m, 22H), 7.7 (m, 8H).

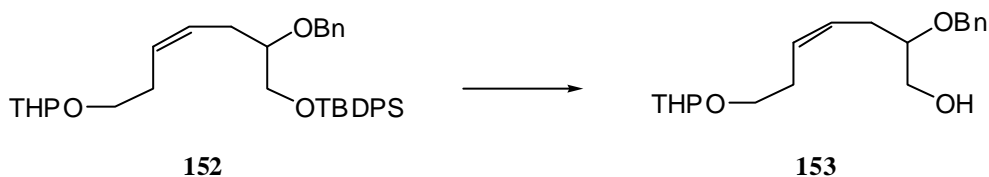
^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 19.2 (s), 19.5 (t), 25.5 (t), 26.8 (q), 27.0 (q), 28.1 (t), 29.6 (t), 30.7 (t), 62.2 (t), 65.8 (t), 66.9 (t), 72.0 (t), 79.8 (d), 98.7 (d), 127.3 (d), 127.4 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 128.2 (d), 129.4 (d), 129.5 (d), 129.6 (d), 133.5 (s), 135.6 (d), 135.9 (d), 136.0 (d), 138.7 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3010, 2932, 2859, 1427, 1113, 1028, 905.

EM m/z (int. relativa): 501 ($\text{M} - 57$)⁺ (1), 417 (3), 389 (1), 339 (3), 303 (8), 259 (4), 241 (23), 199 (44), 105 (16), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$: C, 75.23; H, 8.30.
Observado: C, 75.10; H, 8.37.

Preparación del (Z)-2-benciloxi-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-hept-4-en-1-ol (153).



El método general de desprotección de silil éteres utilizado en la preparación del compuesto **27** se empleó sobre **152** (1g., 1.8 mmol.), obteniéndose **153** (528 mg., 92% de rendimiento).

Aceite.

^1H -RMN (d, CDCl_3): 1.53 (m, 7H), 1.58 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.38 (m, 8H), 3.42 (ddd, $J = 9.0, 6.9, 6.9$ Hz, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.77 (ddd, $J = 9.2, 7.0, 7.0$ Hz, 2H), 3.86 (ddd, $J = 10.9, 7.8, 3.1$, 2H), 4.56 (d, $J = 11.8$, 2H), 5.52 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.35 (m, 8H).

^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 19.5 (t), 19.6 (t), 25.4 (t), 28.1 (t), 28.7 (t), 30.6 (t), 62.3 (t), 62.4 (t), 63.7 (t), 66.8 (t), 66.9 (t), 71.4 (t), 79.2 (d), 98.9 (d), 126.4 (d), 127.7 (d), 128.4 (d), 128.7 (d), 138.2 (s).

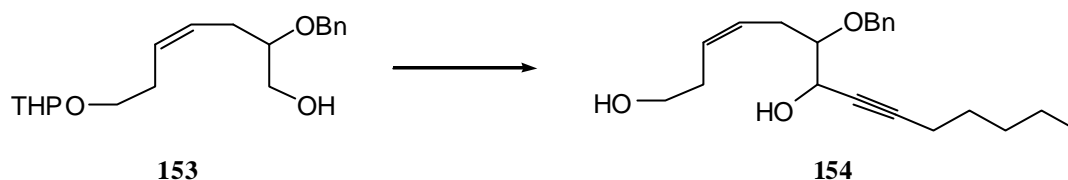
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3475, 3012, 2947, 2358, 1351, 1074, 1029.

EM m/z (int. relativa): 249 ($M - 71$)⁺ (3), 220 (3), 123 (5), 106 (6), 105 (42), 91 (45), 85 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₉H₂₈O₄: C, 71.22; H, 8.81.

Observado: C, 71.25; H, 8.91.

Preparación del (Z)-6-benciloxitetradec-3-en-8-ino-1,7-diol (154**).**



El método experimental de oxidación de alcoholes primarios con el complejo SO₃.Py descrito en la preparación del compuesto **24** se aplicó sobre el producto **153** (400 mg., 1.2 mmol), obteniéndose el correspondiente aldehído que fue utilizado sin purificación previa.

A una disolución de 1-heptino (0.33 mL., 2.4 mmol) en THF seco (20 mL.) bajo argón a -78 °C, se gotearon lentamente 0.9 equiv. de *n*-BuLi (1.7 mL disolución 1.3 M en hexano, 2.2 mmol.). Tras 15 minutos se adicionó a la misma temperatura el aldehído obtenido anteriormente disuelto en THF seco (5 mL.). Se siguió la reacción por CCF y una vez terminada, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 mL.) y éter (5. mL). Se decantaron las dos fases y la acuosa se extrajo con éter (3 x 10 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y se utilizó en la siguiente reacción.

El crudo procedente de la anterior reacción se disolvió en MeOH (15 mL.) y se enfrió a 0 °C, añadiéndose entonces una cantidad catalítica de HCl concentrado. Al cabo de una hora, se llevó la reacción hasta pH neutro con TEA. Entonces se concentró y se purificó en una columna cromatográfica, obteniéndose el diol **154** (235 mg., 57 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.89 (dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 6H), 1.33 (m, 8H), 1.52 (m, 4H), 2.22 (m, 4H), 2.2.31 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 4.33 (sa, 1H), 4.5 (sa, 1H), 4.65 (s, 4H), 5.50 (m, 2H), 5.62 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.35 (m, 8H).

^{13}C -RMN (**d**, CDCl_3): 13.9 (q), 18.8 (t), 22.16 (t), 28.1 (t), 28.3 (t), 30.8 (t), 31.1 (t), 62.1 (t), 63.8 (d), 72.4 (t), 78.2 (s), 81.5 (d), 81.9 (d), 87.2 (s), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 138.1 (s).

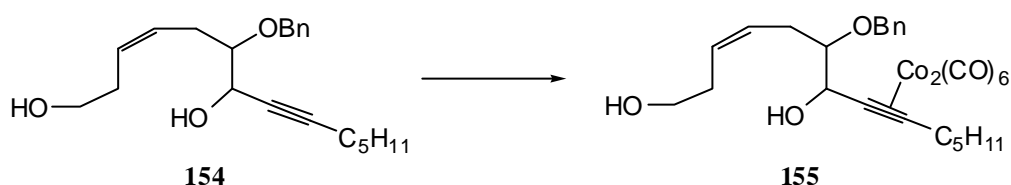
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3565, 3449, 3011, 2933, 2873, 2360, 1455, 1071.

EM m/z (int. relativa): 245 ($\text{M} - 85$)⁺ (2), 205 (6), 169 (3), 124 (9), 115 (4), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$: C, 76.33; H, 9.15.

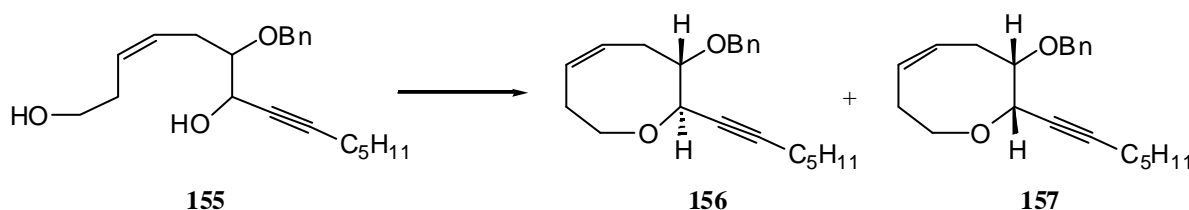
Observado: C, 76.32; H, 9.38.

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del (Z)-6-benciloxitetradec-3-en-8-ino-1,7-diol (155).



Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **28** sobre el producto **154** (126 mg., 0.38 mmol.), obteniéndose **155** (212 mg., 91 % de rendimiento).

Preparación del (2*R,3*S**)-3-benciloxi-2-hept-1-inil-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-oxocina (156) y de la (2*S**,3*S**)-3-benciloxi-2-hept-1-inil-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-oxocina (157).**



Se aplicó el método empleado para la síntesis de los compuestos **123** y **124** sobre el complejo **155** (71.5 mg., 0.12 mmol.), obteniéndose **156** y **157** (22 mg., 61 % de rendimiento, relación **156** : **157**, 1 : 1.5).

Datos del producto **156**.

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.88 (dd, $J = 7.2, 7.19$ Hz, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.52 (dddd, $J = 7.3, 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.24 (ddd, $J = 7.3, 7.3, 1.9$ Hz, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.52 (ddd, $J = 12.2, 12.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.03 (ddd, $J = 12.2, 3.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.11 (ddd, $J = 8.9, 1.9, 1.9$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.78 (m, 1H), 5.90 (ddd, $J = 10.6, 6.1, 6.1$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.39 (m, 2H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 13.9 (q), 18.9 (t), 22.2 (t), 28.3 (t), 28.4 (t), 29.5 (t), 31.1 (t), 71.7 (t), 72.5 (t), 72.8 (d), 79.4 (s), 83.4 (d), 86.3 (s), 127.5 (d), 127.7 (d), 128.2 (d), 128.5 (d), 129.9 (d), 138.5 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2932, 2860, 2357, 1221, 1086, 804.

EM m/z (int. relativa): 312 (M + 1)⁺ (4), 236 (8), 222 (1), 207 (1), 167 (10), 149 (34), 122 (15), 105 (70), 57 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₁H₂₈O₂: C, 80.73; H, 9.03.
Observado: C, 80.63; H, 9.39.

Datos del producto **157**.

Aceite

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.87 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.53 (dddd, $J = 7.3, 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, 2H), 2.02 (dddd, $J = 14.5, 8.1, 3.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.25 (ddd, $J = 7.3, 7.3, 2.4$ Hz, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.72 (ddd, $J = 12.3, 10.4, 10.4$ Hz, 1H), 3.44 (ddd, $J = 12.0, 12.0, 1.9$ Hz, 1H), 3.59 (ddd, $J = 10.4, 4.6, 2.4$ Hz, 1H), 4.11 (ddd, $J = 12.0, 3.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.44 (ddd, $J = 2.4, 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.71 (dddd, $J = 10.4, 10.4, 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.82 (ddd, $J = 10.4, 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.43 (m, 2H).

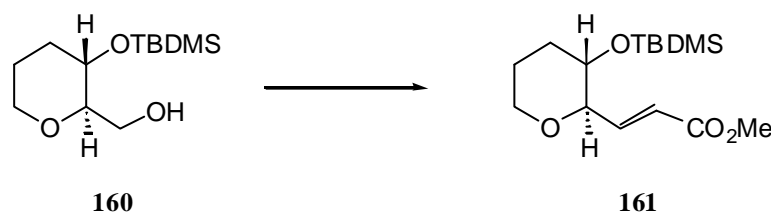
^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 13.9 (q), 19.0 (t), 22.2 (t), 28.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.1 (t), 70.7 (t), 72.3 (t), 72.8 (d), 77.4 (s), 81.6 (d), 87.7 (s), 127.4 (d), 127.8 (d), 128.1 (d), 128.9 (d), 130.4 (d), 138.8 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3017, 2931, 2864, 2363, 2340, 1455, 1271, 1071, 1027.

EM m/z (int. relativa): 236 ($\text{M} - 76$)⁺ (8), 222 (2), 199 (13), 149 (17), 123 (19), 111 (14), 105 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 80.73; H, 9.03.
Observado: C, 80.74; H, 9.37.

Preparación del (*E*)-3-[(2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2-il]-acrilato de metilo (161**).**



El método experimental de oxidación de alcoholes primarios con el complejo $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ descrito en la preparación del compuesto **24** se aplicó sobre el producto **160** (8.5 g., 34.6 mmol), obteniéndose el correspondiente aldehído que fue utilizado sin purificación previa.

A una suspensión de hidruro sódico (1.35 g. al 80% en aceite mineral, 45 mmol.) en benceno (250 mL.), a 0 °C se añadieron lentamente 1.4 equiv. de dimetilfosonoacetato de metilo (7.85 mL., 48.5 mmol.) en benceno seco (50 mL.). A continuación, se agitó la mezcla durante 30 min y el crudo del aldehído obtenido anteriormente se añadió gota a gota disuelto en benceno seco (50 mL.). La mezcla de reacción se agitó por un periodo de 30 min, después de los cuales la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. A continuación, se añadieron una disolución saturada de cloruro sódico (500 mL) y éter (200 mL). Las dos fases se separaron y la acuosa se extrajo con éter (3 x 200 mL.). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró, concentró y purificó mediante una columna cromatográfica en gel de sílice para dar el éster α,β -insaturado **161** (8.5 g, 82 % de rendimiento, relación *E* : *Z* > 20 : 1).

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = +55.6$ (c 2.4, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, CDCl_3): 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.50 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 3.31 (ddd, $J = 10.4, 9.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.67 (ddd, $J = 8.9, 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 6.04 (dd, $J = 15.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 15.9, 4.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (**d**, CDCl_3): -4.9 (q), -4.3 (q), 17.9 (s), 25.3 (t), 25.7 (q), 33.8 (t), 51.4 (q), 67.5 (t), 71.2 (d), 81.1 (d), 120.4 (d), 146.4 (d), 166.9 (s).

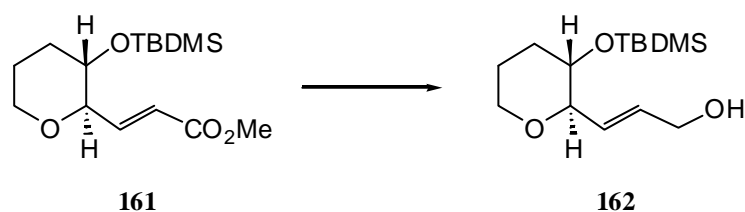
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2952, 2858, 1719, 1310, 1266, 1100, 839.

EM m/z (int. relativa): 299 ($\text{M} + 1$)⁺ (1), 243 (79), 211 (42), 185 (45), 157 (12), 145 (19), 115 (14), 101 (34), 73 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$: C, 59.96; H, 9.39.

Observado: C, 59.96; H, 9.58.

Preparación del (*E*)-3-[(2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2-il]-prop-2-en-1-ol (162**).**



A una disolución de **161** (7.6 g., 25.3 mmol.) en Et_2O seco (250 mL.) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se le gotearon muy lentamente 2.2 equiv. de DIBAL[®] (56 mL. 1.0 M en hexano, 55.7 mmol). Una vez completada la reacción se paró añadiendo secuencialmente agua (7.9 mL.), disolución acuosa de hidróxido sódico (15% en peso, 7.9 mL.) y agua (23 mL.). La mezcla resultante se diluyó en éter (150 mL.) enfriándose a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se le añadió MgSO_4 y se agitó durante 20 minutos, filtrándose entonces a través de una gruesa capa de Celite y lavándose el precipitado repetidas veces con éter (3 x 200 mL.). El combinado orgánico se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en silica-gel, para dar el alcohol alílico **162**, como un aceite incoloro (5.9 g., 86 % de rendimiento).

Aceite.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 37.1 (c 3.91, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H-RMN (d, CDCl}_3\text{):}$ 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.47 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 3.30 (ddd, $J = 10.5, 8.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.13 (sa, 2H), 5.76 (dddd, $J = 15.6, 6.0, 1.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.90 (dddd, $J = 15.6, 5.3, 5.3, 0.9$ Hz, 1H).

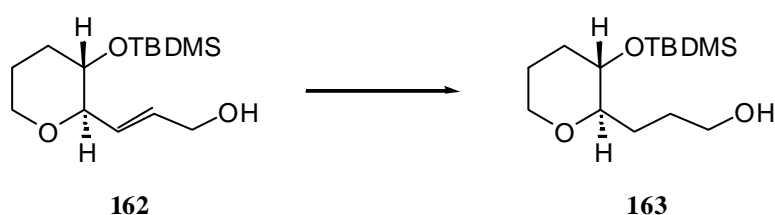
$^{13}\text{C-RMN (d, CDCl}_3\text{):}$ -4.6 (q), -4.2 (q), 18.0 (s), 25.5 (t), 25.7 (q), 33.6 (t), 63.2 (t), 67.5 (t), 71.3 (d), 82.5 (d), 130.1 (d), 131.7 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3456, 2951, 2858, 2361, 1253, 1098, 973.

EM m/z (int. relativa): 254 (M - 17)⁺ (1), 215 (15), 197 (13), 185 (2), 161 (17), 145 (83), 75 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₄H₂₈O₃Si: C, 61.72; H, 10.36.
Observado: C, 61.77; H, 10.25.

Preparación del 3-[(2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2-il]-propan-1-ol (163).



A una disolución del alcohol **162** (5.5 g., 20.2 mmol) en MeOH seco (125 mL.) se añadió PtO₂.H₂O (13.5 mg., 1% en peso del alqueno). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno. La evolución de la reacción se siguió por CCF. Cuando finalizó, la mezcla se filtró a través de papel Whatman n° 1, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para obtener **163** de forma cuantitativa.

Aceite.

$[\alpha]_D^{25}$ + 51.0 (c 3.1, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.42 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.39 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.83 (sa, 2H), 3.01 (ddd, $J = 8.7, 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.87 (m, 1H).

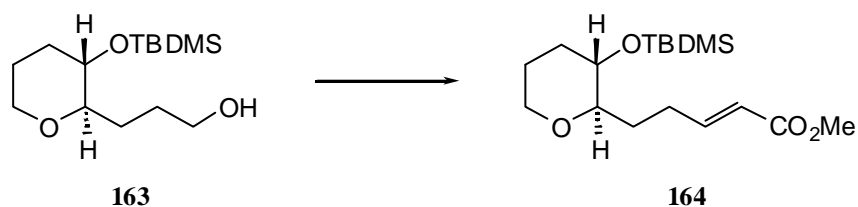
$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): - 4.8 (q), - 4.1 (q), 17.8 (s), 25.5 (t), 25.7 (q), 29.0 (t), 29.1 (t), 33.5 (t), 62.9 (t), 67.7 (t), 70.9 (d), 82.8 (d).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3398, 3006, 2955, 2858, 1463, 1257, 1104, 838.

EM m/z (int. relativa): 217 ($\text{M} - 57$)⁺ (3), 205 (10), 199 (100), 148 (28), 145 (34), 125 (44), 75 (77).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$: C, 61.26; H, 11.02.
Observado: C, 61.27; H, 11.12.

Preparación del (*E*)-5-[(2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2-il]-pent-2-enoato de metilo (**164**).



Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **161** sobre el producto **163** (5 g., 18.2 mmol.), obteniéndose **164** (5 g., 84 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_D^{25}$ + 47.5 (c 5, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.04 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.41 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.25 (dddd, $J = 15.2, 7.6, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.97 (ddd, $J = 8.9, 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 5.82 (d, $J = 15.64$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J = 15.6, 6.9, 6.9$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (d, CDCl_3): -4.7 (q), -4.0 (q), 17.9 (s), 25.7 (t), 25.8 (q), 28.2 (t), 30.5 (t), 33.6 (t), 51.3 (q), 67.7 (t), 71.3 (d), 81.7 (d), 120.8 (d), 149.6 (d), 167.2 (s).

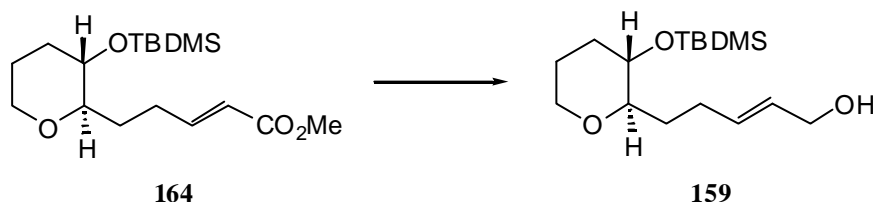
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2954, 2857, 1716, 1438, 1257, 1097, 838.

EM m/z (int. relativa): 313 ($\text{M} - 15$)⁺ (2), 297 (6), 271 (100), 211 (9), 171 (14), 101 (10), 75 (13).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$: C, 62.15; H, 9.82.

Observado: C, 62.09; H, 9.96.

Preparación del (*E*)-5-[(2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2-il]-pent-2-en-1-ol (159**).**



Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **162** sobre el producto **164** (5 g., 15.2 mmol.), obteniéndose **159** (3.9 g., 85 % de rendimiento).

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = + 48.5 (*c* 4.1, CHCl_3)

^1H -RMN (d, CDCl_3): 0.05 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.96 (ddd, $J = 9.2, 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 5.66 (m, 2H).

^{13}C -RMN (d, CDCl_3): -4.7 (q), -4.0 (q), 17.9 (s), 25.7 (t), 25.8 (q), 28.0 (t), 31.6 (t), 33.6 (t), 63.8 (t), 67.7 (t), 71.3 (d), 82.0 (d), 129.0 (d), 133.1 (d).

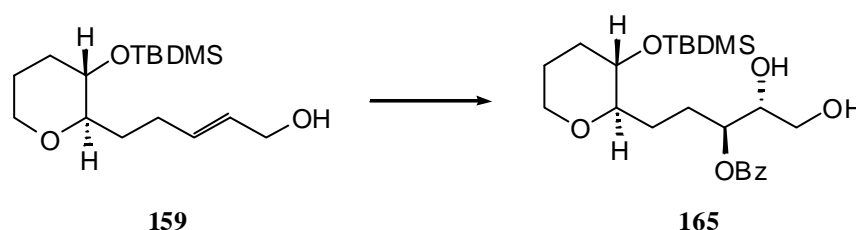
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3445, 2954, 2857, 1463, 1257, 1097, 838.

EM m/z (int. relativa): 300 (M)⁺ (4), 283 (2), 243 (8), 225 (21), 171 (30), 151 (68), 101 (51), 67 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₆H₃₂O₃Si: C, 63.95; H, 10.73.

Observado: C, 63.75; H, 10.83.

Preparación del benzoato de (1*S*,2*R*)-1-{2-[(2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2-il]-etil}-2,3-dihidroxi-propilo (165).



El método experimental descrito para la preparación del producto **102** se aplicó sobre el alcohol alílico **159** (4 g., 13.3 mmol.) utilizando el (*S,S*)-(-)-DET como auxiliar quiral, obteniéndose el diol benzoato **165** (4.1 g., 71 % de rendimiento).

Aceite.

[α]_D²⁵: + 21.6 (c 2.1, CHCl₃)

¹H-RMN (d, CDCl₃): -0.1 (s, 3H), -0.01 (3H), 0.73 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.6 (sa, 1H), 2.94 (sa, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 9.0, 9.0, 2.4 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): -4.9 (q), -4.0 (q), 17.8 (s), 25.6 (q), 25.8 (t), 27.0 (t), 28.3 (t), 33.6 (t), 62.6 (t), 67.8 (t), 71.2 (d), 73.3 (d), 75.4 (d), 82.7 (d), 128.4 (d), 129.7 (s), 129.8 (d), 133.3 (d), 167.1 (s).

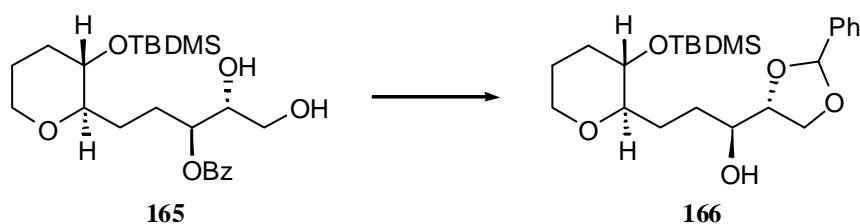
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3459, 2930, 2857, 1713, 1276, 1211, 1098, 838.

EM m/z (int. relativa): 381 ($M - 57$)⁺ (11), 259 (15), 199 (6), 179 (44), 149 (22), 122 (24), 105 (100), 77 (31).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₃H₃₈O₆Si: C, 62.98; H, 8.73.

Observado: C, 62.66; H, 8.99.

Preparación del (1S)-3-[(2R,3S)-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2-il]-1-[(2R,4R)- y del (1S)-3-[(2R,3S)-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2-il]-1-[(2S,4R)-2-fenil-[1,3]-dioxolan-4-il]-propan-1-ol (166).



El procedimiento experimental empleado en la preparación del producto **105** se aplicó sobre el compuesto **165** (4 g., 9.1 mmol.), obteniéndose el compuesto **166** (3.3 g., 85 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.06 (s, 12H), 0.88 (s, 18H), 1.43 (m, 2H), 1.61 (m, 8H), 1.82 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.09 (m, 3H), 4.17 (m, 1H), 4.24 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.37 (m, 6H), 7.48 (m, 4H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): -4.7 (q), -3.9 (q), 17.9 (s), 25.5 (t), 25.7 (q), 27.6 (t), 27.6 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 33.5 (t), 67.3 (t), 67.6 (t), 67.8 (t), 70.4 (d), 70.5 (d), 71.8 (d), 71.9 (d), 78.7 (d), 79.2 (d), 82.8 (d), 82.9 (d), 103.9 (d), 104.1 (d), 126.4 (d), 126.6 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 129.1 (d), 129.3 (d), 137.4 (s), 138.2 (s).

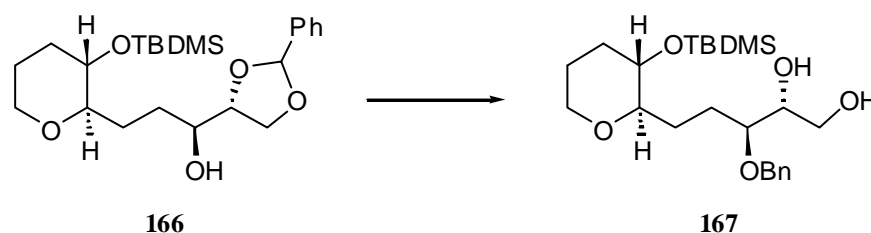
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3364, 2930, 2858, 1461, 1255, 1211, 1094, 838.

EM m/z (int. relativa): 422 (M)⁺ (4), 273 (28), 259 (17), 241 (19), 199 (21), 167 (40), 149 (21), 141 (55), 105 (77), 97 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₃H₃₈O₅Si: C, 65.36; H, 9.06.

Observado: C, 65.34; H, 9.18.

Preparación del (2*R*,3*S*)-3-benciloxi-5-[(2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-tetrahidropiran-2-il]-pentano-1,2-diol (167).



Se aplicó el método empleado para la síntesis del compuesto **108** sobre el producto **166** (550 mg., 1.3 mmol.), obteniéndose **167** (442 mg., 80 % de rendimiento).

Aceite.

[α]²⁵_D= + 53.9 (*c* 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.37 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.99 (dd, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.46 (sa, 1H), 2.88 (sa, 1H), 3.01 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 1.7 Hz, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.73 (m, 3H), 3.87 (dd, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.32 (m, 4H).

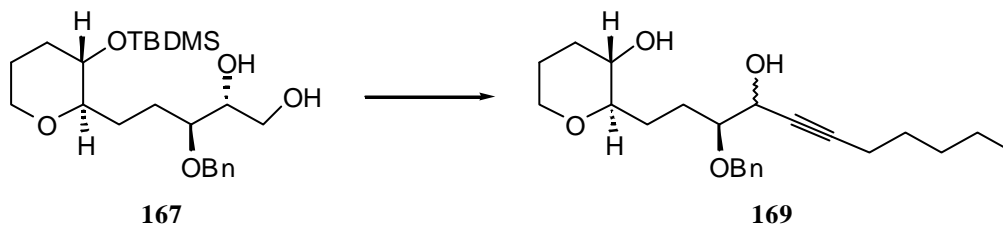
¹³C-RMN (d, CDCl₃): -4.6 (q), -4.0 (q), 17.9 (s), 25.7 (t), 25.8 (q), 26.1 (t), 27.9 (t), 33.6 (t), 63.4 (t), 67.8 (t), 71.4 (d), 72.5 (d), 81.5 (d), 82.8 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.4 (d), 138.2 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3565, 3470, 3011, 2931, 2858, 1462, 1211, 1092, 838, 745.

EM m/z (int. relativa): 367 (M - 57)⁺ (1), 363 (3), 259 (4), 171 (3), 101 (10), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $C_{23}H_{40}O_5Si$: C, 65.05; H, 9.49.
 Observado: C, 65.05; H, 9.79.

Preparación del (2*R*,3*S*)-2-[(3*S*,4*R*)- y del (2*R*,3*S*)-2-[(3*S*,4*S*)-3-benciloxi-4-hidroxiundec-5-inil]-tetrahidropiran-3-ol (169).



El método experimental descrito en la preparación del compuesto **114** se aplicó sobre el producto **167** (340 mg., 0.8 mmol.), obteniéndose **169** (219 mg., 73 % de rendimiento).

Aceite.

1H -RMN (d, $CDCl_3$): 0.89 (m, 6H), 1.33 (m, 12H), 1.52 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.21 (m, 4H), 2.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.35 (m, 10H).

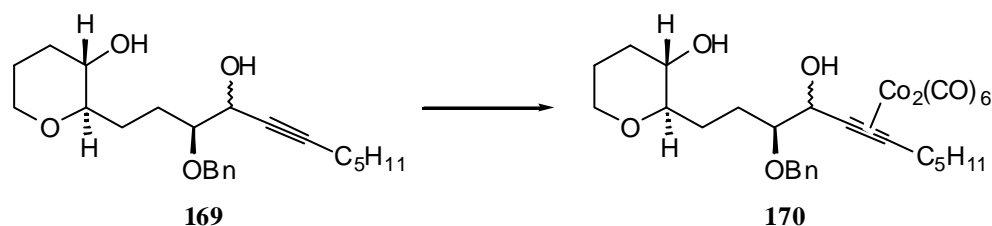
^{13}C -RMN (d, $CDCl_3$): 13.9 (q), 18.7 (t), 22.1 (t), 25.6 (t), 25.8 (t), 26.7 (t), 27.5 (t), 28.0 (t), 28.2 (t), 31.0 (t), 32.8 (t), 64.2 (d), 64.8 (d), 67.5 (t), 70.5 (d), 72.4 (t), 73.1 (t), 78.0 (s), 78.9 (s), 82.0 (d), 82.5 (d), 86.7 (s), 87.1 (s), 127.7 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 138.3 (s).

IR ($CHCl_3$) (cm^{-1}): 3603, 3011, 2935, 2860, 2230, 1602, 1454, 1090.

EM m/z (int. relativa): 356 ($M - 18$)⁺ (1), 249 (14), 216 (1), 157 (3), 141 (37), 97 (13), 91 (100).

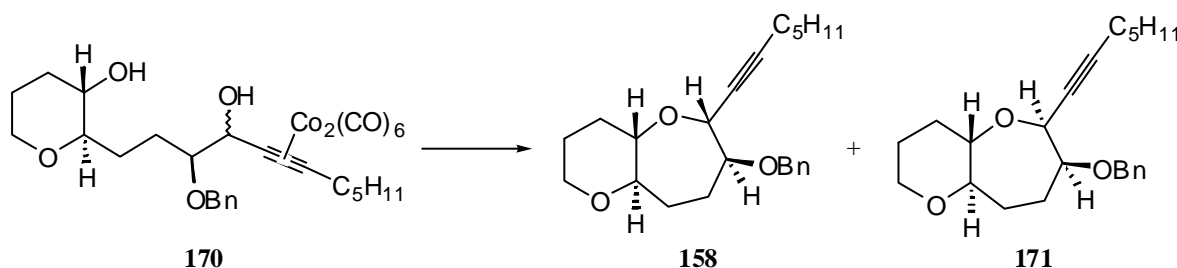
E.M.A.R.: Calculada para $C_{23}H_{32}O_3$ [$M - H_2O$]: 356.2351.
 Observada: 356.2304.

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del (2*R*,3*S*)-2-[(3*S*,4*R*)- y del (2*R*,3*S*)-2-[(3*S*,4*S*)-3-benciloxi-4-hidroxi-undec-5-inil]-tetrahidropiran-3-ol (170).



El método experimental descrito para la formación del complejo de hexacarbonildicobalto en la preparación del compuesto **28**, se aplicó sobre el producto **169** (97mg., 0.26 mmol.), obteniéndose **170** (157 mg., 92 % de rendimiento).

Preparación del (6*R*,7*S*,4*aS*,9*aR*)-7-benciloxi-6-hept-1-inioctahidro-1,5-dioxabenzociclohepteno (158) y del (6*S*,7*S*,4*aS*,9*aR*)-7-benciloxi-6-hept-1-inioctahidro-1,5-dioxabenzociclohepteno (171).



Las condiciones experimentales de ciclación y desprotección posterior del triple enlace empleadas en la preparación de los oxanos **123** y **124**, se aplicaron sobre el producto **170** (57 mg., 0.09 mmol.), obteniéndose los compuestos **158** y **171** (19.3 mg., 65 % de rendimiento, relación **158** : **171**, 2: 1).

Datos del producto **158**.

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 35.8$ (*c* 0.6, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (**d**, C_6D_6): 0.87 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.25 (m, 6H), 1.43 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 7.0, 7.0, 2.0 Hz, 2H), 2.15 (m, 1H),

3.10 (m, 2H), 3.37 (ddd, $J = 9.7, 9.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.51 (m, 2H).

^{13}C -RMN (d, C_6D_6): 13.8 (q), 18.8 (t), 22.2 (t), 24.2 (t), 25.8 (t), 27.2 (t), 28.4 (t), 31.0 (t), 31.8 (t), 67.1 (t), 71.1 (t), 75.1 (d), 80.3 (d), 80.4 (s), 82.5 (d), 83.5 (d), 85.1 (s), 127.4 (d), 127.5 (d), 128.2 (d), 138.8 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3010, 2935, 2860, 2236, 1602, 1257, 1093.

EM m/z (int. relativa): 265 ($\text{M} - 91$)⁺ (1), 209 (1), 157 (5), 141 (39), 123 (23), 112 (33), 97 (50), 71 (100).

E.M.A.R.: Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3$: 356.2351.
Observada: 356.2357.

Datos del producto **171**.

Aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = - 26.9 (c 1.1, CHCl_3).

^1H -RMN (d, CDCl_3): 0.89 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.33 (m, 6H), 1.54 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.27 (ddd, $J = 7.0, 7.0, 2.1$ Hz, 2H), 3.06 (ddd, $J = 6.8, 6.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 8.5, 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.66 (ddd, $J = 5.8, 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 3.75 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.38 (m, 2H).

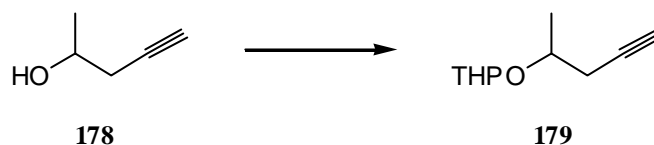
^{13}C -RMN (d, CDCl_3): 13.9 (q), 18.9 (t), 22.2 (t), 24.5 (t), 25.6 (t), 27.8 (t), 28.3 (t), 31.0 (t), 31.6 (t), 67.4 (t), 71.2 (d), 71.6 (t), 72.7 (d), 76.4 (s), 78.6 (d), 80.8 (d), 88.2 (s), 127.4 (d), 128.2 (d), 138.6 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3013, 2956, 2933, 2860, 2234, 1271, 1093.

EM m/z (int. relativa): 265 ($\text{M} - 91$)⁺ (4), 209 (2), 157 (3), 141 (94), 122 (12), 105 (34), 97 (100), 91 (67).

E.M.A.R.: Calculada para C₂₃H₃₂O₃: 356.2351.
Observado: 356.2348.

Preparación del 2-(1-metilbut-3-iniloxi)-tetrahidropirano (179).



El método experimental descrito para la formación del tetrahidropiranyl éter en la preparación del compuesto **147** se aplicó sobre el alcohol **178** (10g., 119 mmol.), obteniéndose el producto **179** (17.5 g., 88 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.49 (m, 9H), 1.67 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.95 (ddd, *J* = 7.4, 2.6, 2.6 Hz, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.51 (ddd, *J* = 16.0, 5.1, 2.7 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.89 (m, 4H), 4.67 (m, 1H), 4.71 (m, 1H).

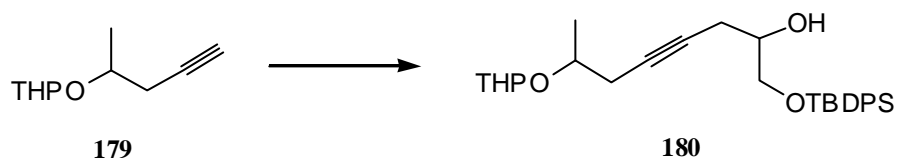
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 18.8 (q), 19.5 (t), 19.7 (t), 21.0 (q), 25.4 (t), 25.4 (t), 25.7 (t), 27.1 (t), 30.8 (t), 30.9 (t), 62.3 (t), 62.6 (t), 69.7 (s), 69.7 (s), 70.6 (d), 70.9 (d), 81.1 (d), 81.4 (d), 96.7 (d), 97.7 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3308, 3010, 2946, 2853, 2360, 1126, 1030.

EM m/z (int. relativa): 169 (M + 1)⁺ (2), 149 (100), 117 (25), 105 (11), 97 (15), 85 (21), 31 (55).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₀H₁₆O₂: C, 71.39; H, 9.59.
Observado: C, 71.40; H, 9.61.

Preparación del 1-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-oct-4-in-2-ol (180).



Se aplicó el método de acoplamiento empleado en la preparación de **150** sobre el alquino **179** (2.7 g., 16 mmol.), obteniéndose **180** (2.96 g., 77 % de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 1.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.09 (s, 18H), 1.17 (d, *J* = 6.12 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (ddd, *J* = 14.5, 14.5, 6.1 Hz, 4H), 1.51 (m, 12H), 1.68 (m, 4H), 1.83 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 2.47 (m, 8H), 2.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.73 (m, 8H), 3.89 (m, 12H), 4.67 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 7.37 (m, 24H), 7.64 (m, 16H).

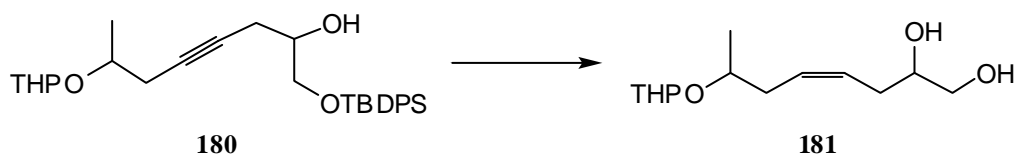
¹³C-RMN (d, CDCl₃): 19.2 (q), 19.3 (s), 19.7 (t), 19.8 (t), 21.1 (q), 23.6 (t), 23.8 (t), 25.5 (t), 26.1 (t), 26.9 (q), 27.0 (t), 27.5 (t), 30.9 (t), 31.1 (t), 62.6 (t), 62.7 (t), 66.5 (t), 66.5 (t), 66.5 (t), 67.9 (t), 70.5 (d), 71.1 (d), 71.2 (d), 71.3 (d), 77.3 (s), 77.4 (s), 77.4 (s), 79.3 (s), 79.3 (s), 79.7 (s), 79.8 (s), 97.0 (d), 97.6 (d), 127.8 (d), 129.8 (d), 129.8 (d), 133.1 (s), 133.2 (s), 135.6 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3572, 3009, 2932, 2859, 1428, 1113, 1074.

EM m/z (int. relativa): 423 (M - 57)⁺ (1), 379 (2), 339 (17), 295 (4), 261 (18), 241 (51), 199 (100), 163 (29), 135 (16).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₉H₄₀O₄Si: C, 72.46; H, 8.39.
Observado: C, 72.22; H, 8.50.

Preparación del (Z)-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-oct-4-en-1,2-diol (**181**).



El método de hidrogenación parcial del triple enlace empleado en la preparación del compuesto **151** se aplicó sobre el alquino **180** (4.7 g., 9.71 mmol.), obteniéndose el correspondiente alqueno que, sin purificación previa, se utilizó en la siguiente reacción.

Sobre el crudo procedente de la reacción anterior se aplicó el método de desprotección de silil éteres empleado en la preparación de **27**, obteniéndose el diol **181** (1.7 g., 72% de rendimiento).

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.52 (m, 14H), 1.68 (m, 4H), 1.81 (m, 6H), 2.18 (m, 4H), 2.31 (m, 12H), 3.48 (m, 8H), 3.63 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.80 (dddd, $J = 6.2, 6.2, 6.2, 1.4$ Hz, 2H), 3.88 (m, 6H), 5.66 (m, 4H), 5.54 (m, 6H), 5.64 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 18.0 (q), 19.0 (q), 19.7 (t), 19.8 (t), 19.9 (t), 21.3 (q), 24.6 (q), 25.3 (t), 25.4 (t), 30.9 (t), 30.9 (t), 31.0 (t), 31.0 (t), 31.3 (t), 31.4 (t), 31.5 (t), 34.2 (t), 34.5 (t), 35.1 (t), 35.3 (t), 62.7 (t), 62.8 (t), 63.0 (t), 66.0 (t), 66.3 (t), 71.0 (d), 71.4 (d), 71.6 (d), 71.7 (d), 71.8 (d), 73.3 (d), 73.7 (d), 96.0 (d), 96.6 (d), 98.4 (d), 98.7 (d), 126.8 (d), 126.4 (d), 126.5 (d), 126.7 (d), 128.9 (d), 129.2 (d), 129.4 (d), 129.9 (d).

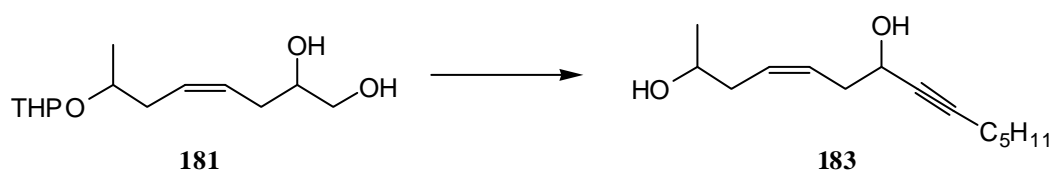
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3452, 3009, 2974, 2948, 1381, 1074, 1029, 877.

EM m/z (int. relativa): 225 ($\text{M} - 19$)⁺ (1), 149 (2), 140 (1), 101 (3), 84 (100), 67 (13), 55 (13).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 63.91; H, 9.90.

Observado: C, 63.73; H, 10.21.

Preparación del (Z)-tetradec-4-en-8-in-2,7-diol (**183**).



El procedimiento experimental de ruptura oxidativa con NaIO_4 del diol y acoplamiento del aldehído obtenido con el 1-heptino que se empleó en la preparación del alquino **111**, se aplicó sobre el producto **181** (330 mg., 1.35 mmol.), utilizándose el compuesto obtenido en la siguiente reacción sin purificación previa.

El crudo procedente de la anterior reacción se sometió a las condiciones de hidrólisis ácida del tetrahidropiranyl éter que se emplearon en la obtención del compuesto **154**, aislándose el producto **183** (185 mg., 61% de rendimiento).

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (d, CDCl_3): 0.90 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 6H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.33 (m, 8H), 1.51 (dddd, $J = 7.1, 7.1, 7.1, 7.1$ Hz, 4H), 1.61 (sa, 4H), 2.20 (ddd, $J = 7.2, 7.2, 1.9$ Hz, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 5.68 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (d, CDCl_3): 13.9 (q), 18.6 (t), 22.2 (t), 23.0 (q), 23.1 (q), 28.3 (t), 31.0 (t), 35.7 (t), 36.1 (t), 37.0 (t), 61.8 (d), 61.9 (d), 67.4 (d), 67.4 (d), 80.6 (s), 80.7 (s), 85.8 (s), 86.0 (s), 127.3 (d), 127.6 (d), 129.1 (d), 129.2 (d).

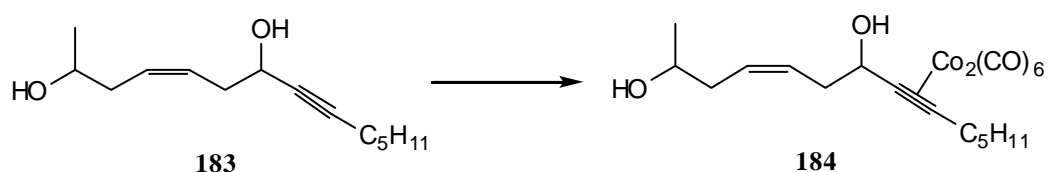
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3456, 3008, 2975, 2933, 2896, 2360, 1390, 1046, 877.

EM m/z (int. relativa): 191 ($\text{M} - 33$)⁺ (1), 169 (2), 125 (24), 106 (12), 91 (18), 82 (100), 67 (61).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 74.95; H, 10.78.

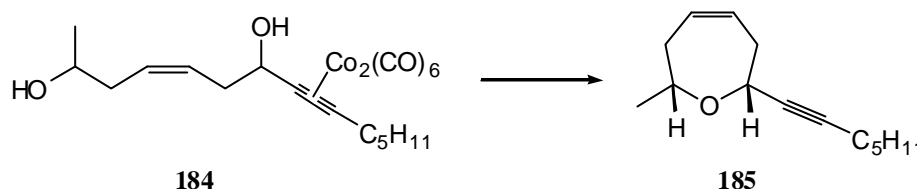
Observado: C, 74.77; H, 11.01.

Preparación del complejo de hexacarbonildicobalto del (Z)-tetradec-4-en-8-in-2,7-diol (184).



El método experimental descrito para la formación del complejo de hexacarbonildicobalto en la preparación del compuesto **28**, se aplicó sobre el producto **183** (131mg., 0.58 mmol.), obteniéndose **184** (269 mg., 91 % de rendimiento).

Preparación del (2*R,7*R**)-2-hept-1-inil-7-metil-2,3,6,7-tetrahidrooxepino (185).**



Las condiciones experimentales de ciclación y desprotección posterior del triple enlace empleadas en la preparación de los oxanos **123** y **124** se aplicaron sobre el producto **184** (35 mg., 0.07 mmol.), obteniéndose el compuesto **185** (9.8 mg., 70% de rendimiento).

Aceite.

¹H-RMN (d, CDCl₃): 0.88 (dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.49 (dddd, *J* = 7.1, 7.1, 7.1, 7.1 Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 7.0, 7.0, 1.8 Hz, 2H), 2.31 (ddd, *J* = 16.4, 10.0, 2.3 Hz, 1H), 2.42 (dddd, *J* = 16.7, 6.6, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.15 (dddd, *J* = 10.5, 1.8, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (m, 2H).

¹³C-RMN (d, CDCl₃): 13.9 (q), 18.8 (t), 22.2 (t), 23.1 (q), 28.3 (t), 31.1 (t), 39.1 (t), 39.3 (t), 70.4 (d), 76.6 (d), 80.2 (s), 84.5 (s), 129.1 (d), 130.3 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3005, 2959, 2933, 2861, 2360, 1318, 1078, 1025.

EM m/z (int. relativa): 205 (M - 1)⁺ (2), 173 (9), 162 (8), 123 (10), 106 (18), 97 (11), 86 (41), 82 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₄H₂₂O: C, 81.50; H, 10.75.
Observado: C, 81.32; H, 10.99.

Conclusiones

- 1.- Se plantea la posibilidad de desarrollar una versión asimétrica de la reacción de Nicholas por inducción de un centro quiral remoto.
- 2.- Se sintetizan nuevas moléculas susceptibles de ser utilizadas como inductores asimétricos.
- 3.- Se desarrolla una versión asimétrica de la reacción de Nicholas que nos permite acceder a moléculas ópticamente activas a partir de precursores aquirales.
- 4.- Se realiza la síntesis de 1,2-dioles, α -hidroxialdehídos y derivados de α -hidroxiácidos como enantiómeros puros aplicando la metodología desarrollada.
- 5.- Se estudian los factores que influyen en el resultado estereoquímico de las ciclaciones producidas por ataque intramolecular de un grupo hidroxilo sobre el carbocatión generado por tratamiento ácido de complejos *exo*-(propargilo)Co₂(CO)₆.
- 6.- Se sintetizan sistemas de oxano-, oxepano- y oxocano-2,3-disustituidos de forma estereocontrolada.
- 7.- Se extiende la metodología desarrollada a la síntesis de sistemas bicíclicos oxano-oxepano y oxepanos-2,7-disustituidos.

Ac	acetil
Bn	bencil
BnBr	bromuro de bencilo
BzCl	cloruro de benzoilo
CAN	nitrate cérico amónico
CCF	cromatografía en capa fina
CSA	ácido canforsulfónico
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DET	tartrato de dietilo
DHP	dihidropirano
DIBAL [®]	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilamino-piridina
DMSO	dimetil sulfóxido
equiv.	equivalente(s)
MS	tamiz molecular
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
Rend.	Rendimiento(s)
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>t</i> -butildimetilsilil
TBDPS	<i>t</i> -butildifenilsilil
TBDPSCI	cloruro de <i>t</i> -butildifenilsililo
TBHP	hidroperóxido de <i>t</i> -butilo
TEA	triethylamina
t.a.	temperatura ambiente
TMPA	fosfonoacetato de trimetilo
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano

Los métodos espectroscópicos constituyen hoy en día una de las principales herramientas utilizadas en la elucidación de la estructura de los compuestos químicos, tanto sintéticos como naturales. Quizás, dentro de ese proceso, la determinación de las relaciones estereoquímicas entre los diferentes sustituyentes presentes constituya uno de los apartados más complejos, siendo muchas veces accesible esa información únicamente mediante la síntesis directa del compuesto en cuestión. Con el fin de simplificar este panorama, en los últimos años se han desarrollado nuevos métodos que permiten correlacionar directamente las propiedades espectroscópicas del compuesto de interés con información relativa a su estereoquímica.

Un ejemplo palpable de este potencial lo constituye el método desarrollado por Rychnovsky y cols. para la determinación de las estereoquímicas de sistemas 1,3-dioles.¹ Su utilización ha permitido determinar la estructura de compuestos de cierta complejidad como los macrólidos poliénicos roflamicoina y filipin III (**Figura 1**).^{2,3}

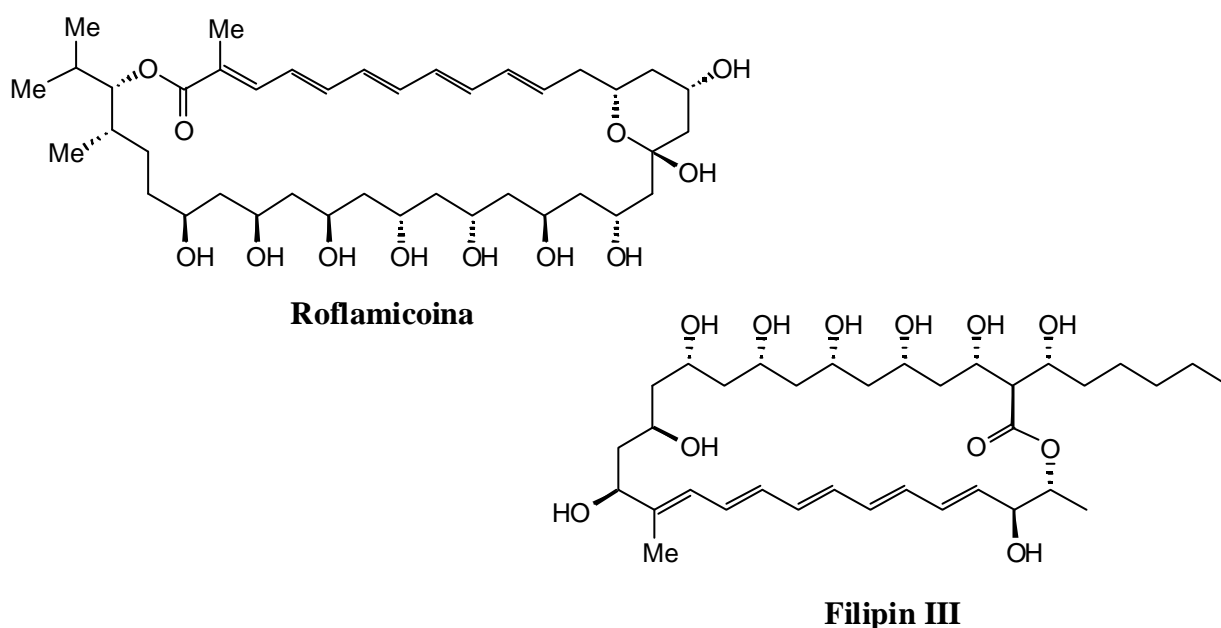


Figura 1

El método consiste en el estudio por resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los correspondientes acetónidos y la correlación de los desplazamientos químicos de ciertos carbonos con la conformación que adopta el anillo de dioxano formado (**Figura 2**).

¹ Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17.

² Rychnovsky, S. D.; Griesgraber, G.; Chelegel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 197-210.

³ Richardson, T. I.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4219-31.

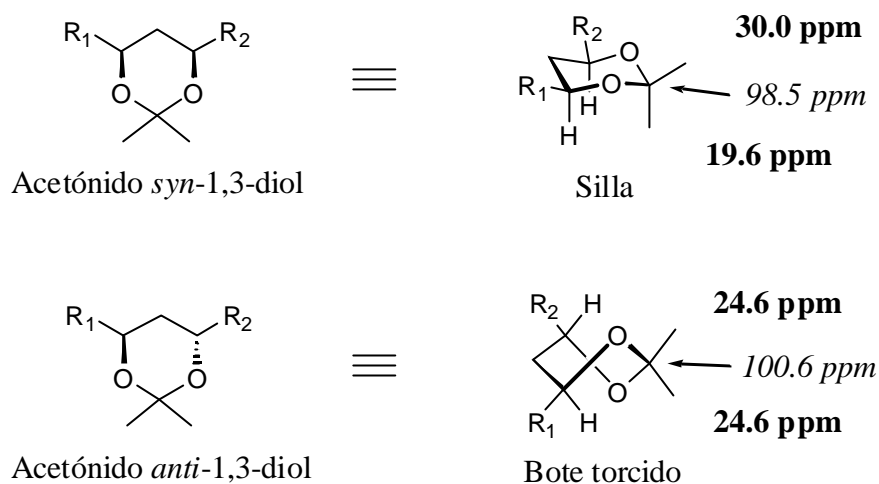


Figura 2

En esta Memoria hemos abordado la síntesis de oxanos, oxepanos y oxocanos 2,3-disustituídos y hemos comprobado en base a estudios espectroscópicos como la disposición relativa del grupo benciloxi y del apéndice acetilénico en torno al enlace C2–C3 es similar, dentro de cierto margen, para las series *cis* y *trans* de compuestos (**Figura 3**).

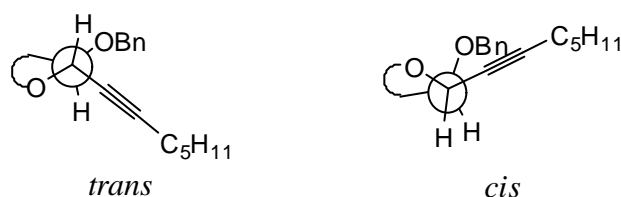


Figura 3

Los desplazamientos químicos de los dos carbonos cuaternarios que se encuentran integrados en el triple enlace presentan los siguientes valores (**Tabla 1**).

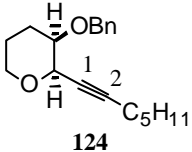
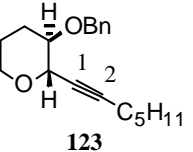
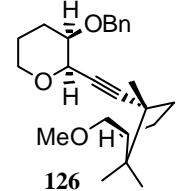
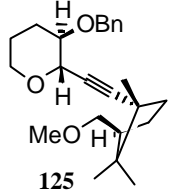
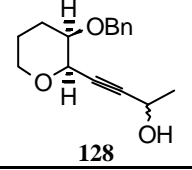
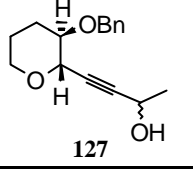
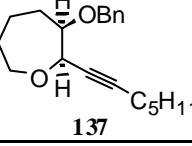
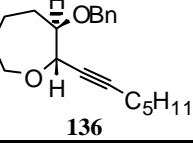
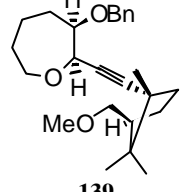
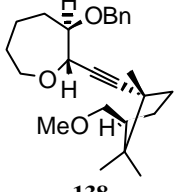
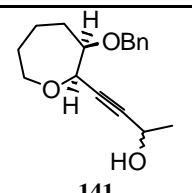
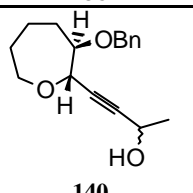
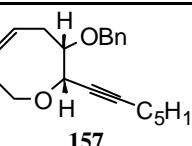
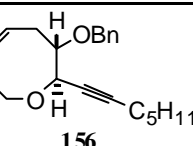
Entrada	Compuesto <i>cis</i>	d_{C1}, d_{C2} (ppm)	Dd_{cis}	Dd_{trans}	d_{C1}, d_{C2} (ppm)	Compuesto <i>trans</i>
1	 124	88.8, 75.4	13.4	9.6	87.2, 77.6	 123
2	 126	94.1, 77.2	16.9	12.9	92.3, 79.4	 125
3	 128	90.1, 79.6	10.5	6.5	88.1, 81.6	 127
4	 137	88.5, 76.3	12.2	6.8	86.1, 79.3	 136
5	 139	93.9, 77.9	15.9	10.4	91.4, 81.0	 138
6	 141	90.3, 80.6	9.7	3.8	87.1, 83.3	 140
7	 157	87.7, 77.4	10.3	6.9	86.3, 79.4	 156

Tabla 1

Podemos observar como para cualquier par de compuestos dentro de la misma entrada, la diferencia entre los desplazamientos químicos de los dos singuletes es siempre mayor para el compuesto *cis* que para el *trans*, produciéndose además el desplazamiento de uno de los carbonos hacia campos más bajos y del otro hacia campos más altos. Esta tendencia se repite para todos los anillos 2,3-disustituídos estudiados.

Este resultado podemos racionalizarlo en base a la modificación del campo magnético que, en las inmediaciones del triple enlace, produce la presencia del átomo de oxígeno del grupo benciloxi. La disposición relativa de ambos sustituyentes es similar dentro de cada serie, por lo que podemos considerar que el oxígeno produce el mismo efecto apantallante o desapantallante dentro de cada una de ellas, aunque su magnitud se vea alterada por las diferencias conformacionales de los diversos anillos.

Las correlaciones observadas constituyen un apoyo a la idea esbozada de similitud de la disposición de los sustituyentes acetilénicos y benciloxi en torno al enlace que los une.