

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**Uso de complejos de acetilenos con $\text{CO}_2(\text{CO})_8$
en síntesis estereoselectiva: desde hidrocarburos
lineales hasta éteres cíclicos polifuncionalizados**

Autor: Díaz Díaz, David

Director: Víctor S. Martín García

Departamento de Química Orgánica

«No desprecies a nadie; un átomo hace sombra»

–Pitágoras (585 a. de C. - 495 a. de C.). Filósofo y matemático griego–

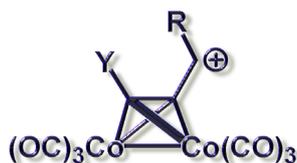


DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA



INSTITUTO UNIVERSITARIO
DE BIO-ORGÁNICA
“ANTONIO GONZÁLEZ”

USO DE COMPLEJOS DE ACETILENOS CON $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ EN SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA: DESDE HIDROCARBUROS LINEALES HASTA ÉTERES CÍCLICOS POLIFUNCIONALIZADOS



MEMORIA

Presentada para aspirar al
Grado de Doctor en Ciencias Químicas por

David Díaz Díaz

La Laguna, Junio de 2002



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA



INSTITUTO UNIVERSITARIO
DE BIO-ORGÁNICA
“ANTONIO GONZÁLEZ”

D. VÍCTOR S. MARTÍN GARCÍA, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA.

CERTIFICA: Como director de la Tesis Doctoral titulada “*Uso de complejos de acetilenos con $Co_2(CO)_8$ en síntesis estereoselectiva: desde hidrocarburos lineales hasta éteres cíclicos polifuncionalizados*”, que ha sido realizada en las dependencias del Instituto Universitario de Bio-Organica “Antonio González”, durante los cursos académicos 1997-1998, 1998-1999, 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002, constituyendo la Memoria que presenta el Lcdo. D. David Díaz Díaz para aspirar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas.

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

La Laguna, 15 de Abril de 2002

Fdo. Víctor S. Martín García.

*El trabajo que constituye la presente Memoria fue realizado en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”, bajo la dirección del **Dr. Víctor S. Martín García** a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento por su amistad, por haber sido y ser un gran maestro, por haber alentado siempre mis iniciativas, por el apoyo y comprensión que me ha dado en los momentos más difíciles, por toda la confianza que ha depositado en mi y por todas las lecciones que con su ejemplo y sus palabras me ha transmitido. Gracias por haber constituido un punto de referencia tanto en mi vida profesional como personal.*

«Cualesquiera que hayan sido nuestros logros, alguien nos ayudó siempre a alcanzarlos»

–Althea Gibson (nacida en 1927). Tenista estadounidense–



AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por mostrarme mis referentes y por darme la oportunidad de volver a nacer aquél 5 de enero.

A mis padres, por modelarme día a día en el bien, por contenerme en mis momentos de tristeza, por compartir mis alegrías, por apoyarme, por empujarme en mis afanes de superación, por sus sabios consejos y cuidados.

A Carol, por haberme acariciado el alma como nadie...

A lo largo de este tiempo he comprendido que el sacrificio de estar tantas horas dedicado a un trabajo, como el que ha supuesto realizar esta Tesis, tiene finalmente sus frutos. Porque durante estos años mi vida ha ganado muchas experiencias, momentos inolvidables y lecciones únicas, aunque muchas veces acompañadas de amargas lágrimas, que me han hecho crecer como persona. Siempre he pensado que la sección de “*Agradecimientos*” iba a ser una de las partes más importantes de mi Tesis, porque su consecución no habría sido posible sin la ayuda de un gran número de personas que me han apoyado y que, aún a riesgo de omitir a alguien, se merecen que escriba sus nombres. Gracias:

A Jorge, mi gran amigo, la persona que ha estado a mi lado en esta dura travesía, por todas esas horas que hemos estado codo a codo trabajando, por ayudarme a escanear tantos espectros, porque sin su ayuda esta Memoria hubiese tardado mucho más tiempo en ver la luz, por sus sabios consejos, por levantarme el ánimo, por escucharme en mis momentos tristes, por hacerme reír, por su generosidad, por todo lo que ha hecho por mí.

A Tomás, por ser una gran persona y un gran investigador. Por transmitirme tantos conocimientos, por su don de gentes, por la amistad que me ha brindado, estando siempre dispuesto a hablar y a escuchar. Por su esfuerzo y gran ayuda en la corrección de esta Memoria.

A Juan Ignacio, por su gran valía, tanto a nivel humano como científico. Por poseer un sentido del humor inigualable, por ser risueño cuando todo parece adverso y por sus constantes ánimos.

A Javi, por prestarme siempre su desinteresada ayuda y por ser el mejor compañero de congresos.

A Celina, por su ayuda y amistad en estos años.

A Fernando, por la confianza que un día me dio... y por aguantarme. El legado de los “cocos” queda en buenas manos.

A Romen, por su humor y sus lecciones semánticas.

A José M^a Palazón, por prestarme su ayuda cada vez que he acudido a él.

A Miguel Ángel Ramírez por la realización de los cálculos teóricos.

A Blanca, la mejor pareja de baile que uno podría tener, por ser una persona muy especial y tener un corazón de oro, por sus constantes palabras de ánimo, por comprenderme, por su valiosa ayuda y por demostrarme siempre su afecto y cariño, lo que más valoro.

A Patricia, por el gran esfuerzo que ha hecho en la realización de los espectros de masas. Por su amistad y eterna sonrisa.

A Laura, por su amistad y agradable trato.

A Francisco y a Alba, por su amistad.

A Fernando Roldán, por ser una excelente persona y por la amistad que siempre me demostró.

A Haydee, por esa amistad que hemos forjado, por sus sabias palabras, por compartir conmigo su filosofía de vida y enseñarme muchas cosas.

A Juanma y Mercedes, por su amistad, para la paciencia conmigo cuando les pedía referencias bibliográficas, por toda la ayuda que siempre me han prestado, por ser unas bellísimas personas. Gracias Juanma, por ayudarme a dar los primeros pasitos con los “cocos”.

A Chaxiraxi, por levantarme siempre el ánimo, por tener un envidiable sentido del humor, por todos esos almuerzos que hemos compartido.

A Elisa, por ser buena gente, por esas conversaciones y esos cafés que hemos compartido.

A mi entrañable amigo Torra, a quien siempre llevo conmigo.

A Inma, por la bondad y generosidad que habitan en su corazón, por escucharme en tantas ocasiones, por regalarme bellas palabras, por darme la oportunidad de ser un “Hombre Nuevo”.

A Claudia Aberbúj y a su bella familia.

A Mabel, por su bella amistad. A Juan y a su “gran familia”, por abrirme las puertas de su casa y hacerme sentir como en la mía cuando estaba tan lejos de mi hogar.

A Xoxe y Ana, por ser unas personas maravillosas, por su preocupación y constantes ánimos. Por todos esos momentos compartidos.

A Mariela, por sus consejos, por su amistad y por ser tan buena persona.

A Margui, por muchas cosas y por regalarme uno de los mejores libros que he leído en mi vida.

A mi amiga del alma, Elia, por catorce años de amistad, por su apoyo incondicional, por sus palabras de ánimo y por su consuelo en los momentos más difíciles de mi vida. A su familia, por su aprecio y su buen trato.

A mi gran amigo Diego, porque su apretón de manos es cada vez más firme, por su honradez y sus principios, por haber estado siempre a mi lado, por su comprensión y por ser tan buena gente. A su familia, por todo el cariño que me ha dado.

A Ana, por su amistad incondicional. A su familia por su buen trato.

A la familia Sanramé, por ser mi segundo hogar, por su cariño y cuidados, por enseñarme que no existen distancias en el corazón, por todo lo que me han dado.

A Manuel y a Karina, a quienes siempre llevo en mi corazón.

A Dionisio y con un emocionado recuerdo a Norma, por cuidarme como a un hijo.

A Christian y a Pablo, por ser como hermanos para mí.

A Roberto Saad, amigo del alma, por no ser profesor, sino maestro y formador. Por demostrarme su aprecio. Por ser una de las mejores personas que he conocido en esta vida. Por sus humildes palabras, llenas de comprensión y de sabiduría. Por enseñarme algunas de las lecciones más importantes que ha aprendido. A su encantadora familia, por recibirme como a un hijo, por su exquisito trato y por el cariño que me han brindado. Porque su recuerdo me da serenidad y tranquilidad.

A Juan Pedro Ceñal, quien me ha enseñado el camino de la superación; y a su familia, por abrirme la puerta de su casa, por todo lo que he aprendido de ellos, por su sincero afecto.

A Carlos Tonn, por compartir con nosotros unos hermosos meses.

A Jose, a Verónica y a su familia.

A Toño y Luz, por formar una pareja encantadora, por su amistad y por todas esas caminatas que hemos hecho juntos.

A mis compañeros: Marvín, Antonio, Isabel, Ana, Dulce, Ninosca, Rafa, M^a Luisa, Claudia, M^a Luisa Souto, Joaquín, Juan Ramón, Zulma, Iván, Teté, Lucía, Alejandra, Laura, Juan Carlos, Pedro –“el hombre de Fe³⁺–, Félix, Alfredo, Candelaria, Samira, Iñaki, Sergio, Alenguer, Littman, David, Juanma, Bea e Inés. Gracias a todos.

Al profesor M.G. Finn, por aceptarme en su grupo de investigación, por su confianza y comprensión. Por enseñarme tantas cosas con su ejemplo. A mis compañeros: Claudia, Warren, Daniela, Tetsutaro, Vicente, Raja, Quian, Sulan y Jinhua, por su cálido recibimiento. A Cati y a su grupo de trabajo por la realización de los rayos X presentados en esta Memoria. A los profesores James Green, Gary R. Gray y Bruce E. Maryanoff por sus valiosas aportaciones. A M^a del Mar Afonso, por la confianza que me demostró un día. Al profesor Roberto Rossi y su grupo de investigación, por aceptarme en su laboratorio, por su afecto y

aprecio. A las profesoras Mónica Ochoa y Alicia Kessler, por brindarme una gran experiencia en su Universidad y por su amistad. A Gavín, por darme su ayuda cada vez que la he precisado. A mi profesor Enrique, quien me animó a dar los primeros pasos en esta carrera.

Al personal de seguridad del IUBO, muy especialmente a Lolo, Ezequiel y Anastasio, por su amistad, por dejarme compartir con ellos tantos momentos divertidos e inolvidables, por ayudarme a olvidar el cansancio en innumerables ocasiones y por todos esos cafés que tanto han contribuido a la realización de este trabajo. A Mateo, por sus tranquilas y sabias palabras. A Pedro Zuppo, Juan Antonio, Pastora, Nicolás Pérez, Gregorio, Antonio y Ángel por su amabilidad y buen trato.

Al personal de limpieza del IUBO, por haber tenido siempre una sonrisa y unos “Buenos días” que tanto echo de menos algunas veces...

Al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte por la Beca de Formación de Personal Investigador que me ha permitido la realización de esta Tesis.

Gracias a los que me han permitido ver una realidad más allá de mi burbuja soñadora. A todos mis más sincero reconocimiento.

David Díaz Díaz.

«Cualquiera puede simpatizar con las penas de un amigo; pero simpatizar con sus éxitos requiere una naturaleza delicadísima»

—Oscar Wilde (1854 - 1900). Escritor irlandés—

*A mis padres, a su esfuerzo y
sacrificio.*

A mis hermanos.

♦ *ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS*

«Somos esclavos de nuestras palabras y dueños de nuestro silencio»

–**Mahatma Gandhi (1869 - 1948)**. Líder espiritual y político indio–

a	ancho (espectroscopía)
Ac	acetilo
AD-Mix	mezcla de dihidroxilación asimétrica
AIBN	2,2'-azabisisobutironitrilo
Ar	arilo
atm	atmósfera de presión
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BnCl	cloruro de bencilo
BOC, Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
Bz	benzoílo
BzCl	cloruro de benzoílo
<i>c</i>	concentración en g/100ml
(c)	disolución concentrada
cat	catalítico o catalizador
C _n , n = 1, 2, ...	átomo de carbono con la numeración n = 1, 2, ...
C _x , x = α, β, γ, ...	átomo de carbono en la posición x = α, β, γ, ...
°C	grados Celsius
calcd	calculado
CAN	nitrato cérico amónico
CCF	cromatografía en capa fina
col.	colaboradores
Conv.	conversión
COSY	espectroscopía de correlación escalar protón-protón
Cp	ciclopentadienilo
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
CSA	ácido canforsulfónico
d	doblete (espectroscopía)
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DET	tartrato de dietilo
DFT	teoría funcional de la densidad
DHP	dihidropirano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4- <i>N,N'</i> -dimetilamino-piridina
DME	dimetoxietano
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
ee	exceso enantiomérico
Ed(s).	editor(es)
ed	exceso diastereoisomérico
EDA	etilendiamina
EI	ionización electrónica (en espectrometría de masas)
EM	espectrometría de masas de baja resolución
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
Ent.	entrada
equiv	equivalentes
eV	electronvoltio
FAB	bombardero por átomos rápidos (en espectrometría de masas)
g	gramo
h	hora

HMBC	Experimento de RMN de acoplamiento C-H a larga distancia
HMPA	hexametilfosforamida
HMQC	Experimento de RMN de acoplamiento C-H a corta distancia
Hz	hertz
<i>Ibid.</i>	Adverbio de origen latino: <i>Ibidem</i> , que significa “en el mismo lugar”, “allí mismo”. Aceptada por la Real Academia Española de la Lengua (ver: http://buscon.rae.es/drae/drae.htm).
<i>in situ</i>	Locución adverbial de origen latino que significa “en el lugar”, “en el sitio”. Aceptada por la Real Academia Española de la Lengua (ver: http://buscon.rae.es/drae/drae.htm).
int.	intensidad
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento (en espectrometría de RMN)
K	grados Kelvins (temperatura absoluta)
L	litro
LD ₅₀	dosis que es letal en el 50% de los individuos analizados
LDA	diisopropilamiduro de litio
Lig	ligando
m	multiplete (espectroscopía)
M	concentración molar (moles/litro); metal
M ⁺	masa del ion molecular
Me	metilo
Ment	mentilo
mg	miligramo
MHz	megahertzio
mL	mililitro
min	minuto
MOM	metoximetilo
Ms	mesilo (metanosulfonilo)
MS	espectrometría de masas
M.S.	tamiz molecular
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
<i>m/z</i>	relación masa/carga (en espectrometría de masas)
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOE	efecto nuclear Overhauser
Nu	nucleófilo
PCC	clorocromato de piridinio
p.e.	punto de ebullición
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
PMB	4-metoxibencilo (<i>p</i> -metoxibencilo)
ppm	partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Pág.	página
PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py	piridina
q	cuarteto (espectroscopía)
R	grupo alquilo general
Rd	razón diastereoisomérica
Ref.	referencia

RMN	resonancia magnética nuclear
Rto.	rendimiento
s	singlete (espectroscopía)
s a	singlete ancho (espectroscopía)
SAMP	(S)-1-amino-2-metoxipirrolidina
sat	disolución saturada
S _N 1	sustitución nucleofílica unimolecular
S _N 2	sustitución nucleofílica bimolecular
t	triplete (espectroscopía)
t.a.	temperatura ambiente
T	temperatura
TBAB	bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAI	ioduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBHP	<i>tert</i> -butilhidroperóxido
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBSCI	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsilano
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TBDPSCI	cloruro de <i>tert</i> -butildifenilsilano
TEA	trietilamina
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropiran-2-ilo
TMP	tetrametilpiperidina
TMPA	dimetilfosfonoacetato de metilo
TMS	trimetilsililo; tetrametilsilano
TMSCl	cloruro de trimetilsilano
Tol	4-tolilo
Tr	trifenilmetilo (tritilo)
Ts	4-toluensulfonilo
TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
V	voltio
[α]	rotación específica
δ	desplazamiento químico en partes por millón
λ_{\max}	longitud de onda máxima
μL	microlitro

➔ *Resumen*

Esta memoria describe el uso de complejos de acetilenos con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en el desarrollo de nuevas metodologías encaminadas a la síntesis estereocontrolada de productos naturales.

La **Introducción** hace un recorrido desde el nacimiento de los complejos de los metales de transición en la Química Inorgánica hasta su utilización actual en Síntesis Orgánica, dirigiendo la atención hacia los complejos alquino-metal. De manera particular, se exponen las propiedades más importantes de los cationes propargílicos estabilizados por cobalto, que son el sustento de la presente memoria.

El **Capítulo 1** expone los resultados obtenidos en los estudios de la reacción de Nicholas intramolecular, los cuales están dirigidos a la síntesis de 2,7-dialquil-4-oxepenos, esqueleto que está presente en numerosos productos naturales de origen marino.

El **Capítulo 2** describe el uso de los complejos de hexacarbonildicobalto de alcoholes propargílicos en la síntesis de éteres propargílicos, tanto simétricos como no simétricos. Asimismo, este estudio se extiende al uso de complejos de cobalto de dioles *bis*-propargílicos, los cuales ofrecen una nueva ruta para acceder a sistemas polioxigenados tanto lineales como cíclicos.

El **Capítulo 3** describe el hallazgo de una nueva reacción de reducción propargílica mediante una transferencia intramolecular, en condiciones ácidas, de un hidruro bencílico en complejos hexacarbonildicobalto de α,γ -dioles propargílicos que poseen el grupo hidroxilo en la posición γ protegido como su bencil éter. El estudio detallado de esta reacción (mecanismo, curso estereoquímico, etc.) se desglosa a lo largo de este capítulo, que culmina con diversas aplicaciones a la síntesis de varios productos naturales, que se encuentran recogidas en los dos subcapítulos finales (**3.1** y **3.2**).

➔ *Summary*

This dissertation describes the use of acetylen complexes with $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ in the development of new methodologies directed to the stereocontrolled synthesis of natural products.

The **Introduction** includes a short history of transition metal complexes from their birth in Inorganic Chemistry to their current use in Organic Synthesis, paying particular attention to alkyn-metal complexes. Special emphasis is placed on the most important properties of propargylic cations stabilized by cobalt, on which this dissertation is based.

Chapter 1 presents the results of the studies carried out of the intramolecular Nicholas reaction, which are directed to the synthesis of 2,7-dialkyl-4-oxepenes, a skeleton that is present in many natural products of marine origin.

Chapter 2 describes the use of hexacarbonyldicobalt complexes of propargylic alcohols in the synthesis of both symmetrical and non-symmetrical propargylic ethers. This study also extends to the use of cobalt complexes of *bis*-propargylic diols, which offer a new route to gain access to polyoxygenated linear and cyclic systems.

Chapter 3 deals with the discovery of a new reaction which consists in the formation of *bis*-homopropargylic alcohols by an intramolecular transfer, under acidic conditions, of a hydride located in the benzylic position in the hexacarbonyldicobalt complexes of propargylic α,γ -diols that possess the hydroxyl group in the γ -position protected as a benzyl group. The detailed study of this reaction (mechanism, stereochemical course, etc.) is put forward in this chapter, culminating in diverse applications to the synthesis of several natural products, which are compiled in the two final subchapters (3.1 y 3.2).

♦ *ÍNDICE*

	<i>Pág.</i>
OBJETIVOS GENERALES.	29
INTRODUCCIÓN.	31
<i>Elementos de transición.</i>	33
<i>Geometrías de los complejos de metales de transición.</i>	33
<i>Ligandos.</i>	34
<i>Ligandos π-ácidos: monóxido de carbono como prototipo.</i>	35
<i>Compuestos organometálicos de los metales de transición.</i>	37
<i>Cobalto y octacarbonildicobalto: $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.</i>	38
<i>¿Qué es un cluster?.</i>	41
<i>Complejos metal-alquino.</i>	42
<i>Cationes propargílicos.</i>	47
<i>Propiedades fundamentales de los cationes propargílicos.</i>	50
<i>Complejos alquino-hexacarbonildicobalto y sus aplicaciones en Síntesis Orgánica.</i>	54
<i>Protección de alquinos.</i>	54
<i>Reacción de Pauson-Khand.</i>	56
<i>Aspectos generales.</i>	56
<i>Modificaciones en las condiciones de reacción.</i>	58
<i>Nuevos sustratos.</i>	59
<i>Síntesis de productos naturales.</i>	59
<i>Reacción de Pauson-Khand estereoselectiva.</i>	60
<i>Versiones catalíticas.</i>	62
<i>Otros metales de transición.</i>	63
<i>Reacción de Nicholas.</i>	64
<i>Aspectos generales.</i>	64
<i>Reactividad.</i>	65
<i>Selectividad.</i>	74
<i>Reactividad de los complejos enino-$\text{Co}_2(\text{CO})_6$.</i>	78
<i>Aplicaciones sintéticas.</i>	78
CAPÍTULO 1. SÍNTESIS DE 4-OXEPENOS-2,7-DIALQUILO.	34
<i>Antecedentes.</i>	83
<i>Desarrollo sintético y discusión de resultados.</i>	89
CAPÍTULO 2. SÍNTESIS DE ÉTERES PROPARGÍLICOS LINEALES Y CÍCLICOS.	84
<i>Antecedentes.</i>	95
 <i>Índice</i>	 25

	Pág.
<i>Desarrollo sintético y discusión de resultados.</i>	96
<i>Síntesis de éteres propargílicos a partir de alcoholes propargílicos.</i>	96
<i>Síntesis de diéteres bis-propargílicos a partir de dioles bis-propargílicos primarios.</i>	98
CAPÍTULO 3.	
NUEVA REDUCCIÓN DE ALCOHOLES PROPARGÍlicos POR TRANSFERENCIA DE HIDRURO DESDE ÉTERES BENCÍlicos BIS-HOMOPROPARGÍlicos.	111
<i>Antecedentes.</i>	113
<i>Desarrollo sintético y discusión de resultados.</i>	115
CAPÍTULO 3.1.	
NUEVA REDUCCIÓN DE ALCOHOLES PROPARGÍlicos.	
APLICACIÓN: SÍNTESIS DE (7S)-7METILHEPTADECANO, MESO-7,11-DIMETILHEPTADECANO Y (7S,11S)-7,11- DIMETILHEPTADECANO.	151
<i>Antecedentes.</i>	153
<i>Desarrollo sintético y discusión de resultados.</i>	159
<i>Síntesis de alcanos alquilsustituídos.</i>	159
<i>Síntesis de alcanos α, ε-dialquilsustituídos.</i>	160
CAPÍTULO 3.2.	
NUEVA REDUCCIÓN DE ALCOHOLES PROPARGÍlicos.	
APLICACIÓN: SÍNTESIS DE LA SUBUNIDAD (2S,4S,6S)-2,4,6-TRIMETILNONIL DE LOS SIFONARIENOS.	165
<i>Antecedentes.</i>	167
<i>Desarrollo sintético y discusión de resultados.</i>	171
CONCLUSIONES.	175
ANEXOS.	179
<i>Anexo I: datos de seguridad más relevantes del $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.</i>	181
<i>Anexo II: moléculas cuya síntesis total o aproximación sintética poseen como paso clave una reacción de Pauson-Khand.</i>	185
<i>Anexo III: moléculas cuya síntesis total o aproximación sintética poseen como paso clave una reacción de Nicholas.</i>	189
<i>Anexo IV: colección de datos cristalográficos y determinación estructural de los compuestos: 7 (n = 2) y 28 –Capítulo 2–.</i>	193
<i>Anexo V: cálculos semiempíricos.</i>	199
PARTE EXPERIMENTAL.	209
<i>Parte experimental. Técnicas experimentales.</i>	211
<i>Técnicas instrumentales.</i>	213
<i>Técnicas cromatográficas.</i>	214
Índice	26

	<i>Pág.</i>
<i>Disolventes y reactivos.</i>	215
<i>Métodos computacionales.</i>	216
<i>Nomenclatura.</i>	216
<i>Parte experimental. Descripción de reacciones y productos.</i>	217
<i>Capítulo 1.</i>	219
<i>Capítulo 2.</i>	227
<i>Capítulo 3.</i>	248
<i>Capítulo 3.1.</i>	302
<i>Capítulo 3.2.</i>	310
<i>SELECCIÓN DE ESPECTROS.</i>	315
<i>Capítulo 1.</i>	317
<i>Capítulo 2.</i>	333
<i>Capítulo 3.</i>	374
<i>Capítulo 3.1.</i>	464
<i>Capítulo 3.2.</i>	482
<i>BIBLIOGRAFÍA.</i>	491

✦ *Objetivos generales*

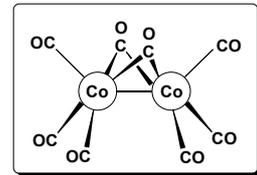
El objetivo básico que nos planteamos al inicio del trabajo de investigación que constituye la presente memoria, fue el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que nos permitiesen la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno de una manera estereoselectiva, con el objeto de poder aplicarlas posteriormente a la síntesis de productos naturales.

Para esta tarea elegimos como herramienta de trabajo los complejos alquino-hexacarbonildicobalto con los que ya se tenía experiencia en nuestro grupo de investigación.

«Caminante, no hay camino, se hace camino al andar »

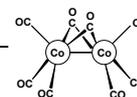
–Antonio Machado (1875 - 1939). Poeta y prosista español–

♦ *INTRODUCCIÓN*



«Los átomos se unen en orden y posición diversos; como las letras, que aún siendo pocas, al colocarse juntas de variadas formas, producen innumerables palabras »

–Epicuro (341 a. de C. - 270 a. C.). Filósofo griego–



1. ELEMENTOS DE TRANSICIÓN.

Los elementos de transición han sido definidos por Cotton¹ como “*aquellos elementos que tienen un orbital *d* parcialmente lleno, en algunos o en todos sus compuestos*”. Las configuraciones electrónicas, en una primera aproximación, corresponden a la ocupación gradual de los orbitales *3d*, *4d* y *5d*, aunque en algunos metales se encuentran desviaciones menores de este modelo de ocupación. Todos los iones M^{2+} y M^{3+} de los metales de la primera serie de transición tienen configuraciones electrónicas $[Ar]3d^n$, por lo que la química comparada de estos metales está relacionada, en gran medida, con las consecuencias derivadas de la ocupación sucesiva de los orbitales *3d*. Las características generales y más relevantes de los metales de transición se describen a continuación:

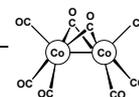
- ❖ La característica más sobresaliente de estos elementos es su tendencia a formar complejos adquiriendo una configuración de pseudo gas noble.
- ❖ Casi todos los metales de transición son duros, dúctiles y maleables, y poseen conductividades eléctricas y térmicas elevadas.
- ❖ Los metales de transición son, en general, moderadamente reactivos y se combinan con oxígeno, azufre y halógenos, cuando se calientan con estos elementos. Muchos de ellos se combinan también con hidrógeno, carbono y nitrógeno.
- ❖ El color que poseen se debe, generalmente, a transiciones electrónicas entre los diferentes orbitales *d* del mismo número cuántico principal.
- ❖ Muchos compuestos de los metales de transición son paramagnéticos, es decir, son atraídos por un campo magnético debido a la presencia de electrones desapareados.

2. GEOMETRÍAS DE LOS COMPLEJOS DE METALES DE TRANSICIÓN.

A mediados del siglo XIX, el químico danés S. M. Jørgensen (1837-1914) comenzó sus arduos estudios destinados a la síntesis de los compuestos que podían formar los haluros metálicos y otras sales con moléculas neutras, muchos de los cuales podían originarse fácilmente en disoluciones acuosas. El reconocimiento de la verdadera naturaleza de estos “complejos” comenzó con el químico alemán Alfred Werner (1866-1919) como expuso en su clásico trabajo *Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie* (“*Nuevas aportaciones en el campo de la química inorgánica*”) (1905),² lo que le supuso el Premio Nobel en 1913. Werner demostró que las moléculas neutras estaban enlazadas directamente al metal de manera que las sales complejadas

¹ Cotton, E. A.; Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*, Wiley-Interscience Ed., 6th ed., USA, 1999.

² Hedley, E. P. *New Ideas on Inorganic Chemistry*, 2nd ed., London, 1911.



como $\text{CoCl}_3 \cdot 6\text{NH}_3$ podían formularse correctamente como $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}\text{Cl}_3^-$. Así, un metal en un estado de oxidación dado, debía tener un número de coordinación y una geometría determinadas. Diversos estudios estereoquímicos previos suponían que las moléculas o iones (ligandos) alrededor del metal se encontraban situadas en las esquinas de un poliedro. Estos estudios de Werner fueron confirmados posteriormente por G. N. Lewis y N. V. Sidgwick, quienes propusieron que un enlace químico requería que se compartieran un par de electrones. Esto llevó a la idea de que una molécula neutra con un par de electrones (base de Lewis) podía donar esos electrones a un ion metálico o a otro aceptor de electrones (ácido de Lewis). La **Figura 1** muestra algunos ejemplos bien conocidos y estudiados.

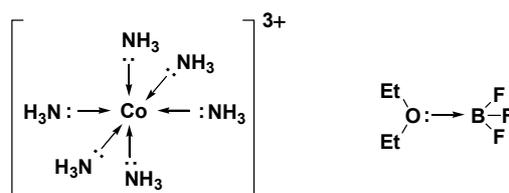


Figura 1. Donación de un par de electrones de una molécula neutra.

Entre los factores más relevantes que determinan las estructuras de los complejos de los metales de transición se encuentran la configuración electrónica, el estado de oxidación, los orbitales del metal implicados y la naturaleza del ligando.

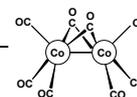
3. LIGANDOS.

Podemos definir un **ligando**³ como cualquier molécula o ion que tiene al menos un par de electrones que pueden ser compartidos. Los ligandos pueden llamarse también bases de Lewis o nucleófilos en términos de química orgánica. Los iones metálicos o moléculas como el BF_3 con la capa de electrones de valencia incompleta son ácidos de Lewis o electrófilos.

Hay dos clases principales de ligandos:

- ligandos clásicos*, que actúan como donantes de pares de electrones y que forman complejos con todos los tipos de ácidos de Lewis, y
- ligandos no clásicos o ligandos π -ácidos*, que forman compuestos con átomos metálicos de transición. Esta interacción se debe a las propiedades intrínsecas, tanto del ligando como del metal. El metal tiene orbitales *d* que pueden ser utilizados en la formación del

³ Para conocer la historia del término “ligando”, ver: Brock, W. H.; Jensen, K. A.; Jorgensen, C. K.; Kauffman, G. B. *Polyhedron* **1983**, 2, 1-7.



enlace, pero los ligandos no sólo tienen capacidad donante, sino que también pueden tener orbitales aceptores de electrones.

Los ligandos también se pueden clasificar electrónicamente, de acuerdo con el número de electrones con los que contribuye al enlace con el átomo central; o bien estructuralmente, es decir, por el número de conexiones que pueden hacer con el átomo central, siendo esta última la clasificación más utilizada. Así, cuando el ligando se enlaza a través de un solo átomo se dice que es unidentado (como por ejemplo: $\text{Co}(\text{NH}_3)_6^{3+}$, AlCl_4^- , $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$). Si el ligando está unido por dos o más átomos es bidentado, tridentado, tetradentado y así sucesivamente. Si un ligando bidentado se une completamente a un átomo metálico se denomina **quelato**. Algunos ejemplos de este último tipo de unión pueden observarse en la **Figura 2**.

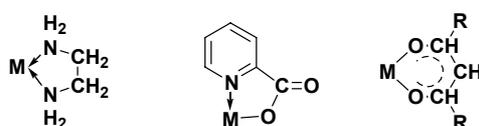


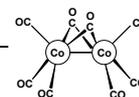
Figura 2. Ejemplos de diferentes quelatos.

El prefijo η^n , en nomenclatura, indica que un ligando está usando n de sus átomos para formar enlaces con los átomos metálicos. El prefijo μ_n implica que un ligando se enlaza a n átomos metálicos.

4. LIGANDOS π -ÁCIDOS: MONÓXIDO DE CARBONO COMO PROTOTIPO.

Una peculiaridad de los metales de transición es su tendencia a formar complejos con ligandos como CO, RCN, R_3N ($\text{E} = \text{P}, \text{As}, \text{Sb}$), R_2Z ($\text{Z} = \text{S}, \text{Se}$), NO, olefinas, acetilenos, arenos, y otras moléculas orgánicas insaturadas. La mayoría de estos ligandos juegan un papel importante en la estabilización de los estados de oxidación más bajos del metal. Dichos ligandos, denominados π -ácidos, tienen en común la presencia de orbitales vacantes con la simetría adecuada para formar enlaces π aceptando electrones procedentes de los orbitales d del metal, un fenómeno conocido con el nombre de “**retroenlace**”.

Cotton divide a los π -ácidos en dos categorías: *longitudinales* y *transversales*. El monóxido de carbono es el prototipo de π -ácido *longitudinal*, mientras que las olefinas constituyen el ejemplo más representativo de los π -ácidos *transversales*. Los primeros se discuten brevemente a continuación, tomando como ejemplo el CO; y los últimos, en el siguiente apartado (página 38).



La manera en que el CO se enlaza al átomo metálico puede visualizarse como sigue:

- I. En primer lugar; un solapamiento de un orbital π lleno del carbono con un orbital σ del átomo metálico, generando un enlace σ carbono-metal (**Figura 3**).

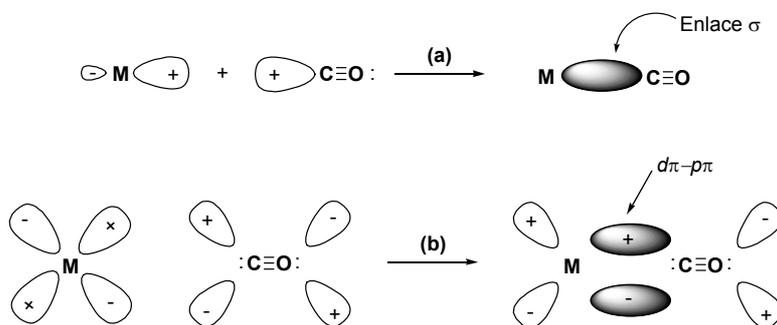


Figura 3. (a) Formación del enlace σ carbono \rightarrow metal ($C \rightarrow M$) usando un par de electrones desapareados sobre el átomo de carbono. (b) Formación del enlace π metal \rightarrow carbono. Los otros orbitales sobre el CO se han omitido para mayor claridad.

El flujo de electrones $C \rightarrow M$ en este solapamiento dativo podría originar una densidad electrónica inaceptable sobre el átomo metálico. Pauling sugirió que esta acumulación de carga, como resultado del enlace σ , se podía aliviar sustancialmente mediante un enlace π desde los orbitales d_{xy} , d_{yz} y d_{xz} llenos del metal hasta los orbitales π^* antienlazantes de energía relativamente baja de las moléculas de monóxido de carbono, que por ello se dice que sonceptoras π o π -ácidos. Esta idea de la redistribución de carga es la base del denominado *principio de electroneutralidad*: “la carga tiende a distribuirse para que ningún átomo del complejo posea una carga resultante mayor que ± 1 electrón”. Este tipo de enlace, en el que la acumulación de la carga negativa sobre el metal como consecuencia del enlace σ se cancela en parte por el enlace π , se describe a veces como sinérgico. Dicho mecanismo sinérgico ha sido demostrado en estudios donde se ha comprobado que el momento dipolar del enlace C-M (carbono-metal) es muy bajo, cerca de 0.5 D.

- II. En segundo lugar; un solapamiento dativo de un orbital $d\pi$ o un híbrido $d\rho\pi$ con el orbital $p\pi$ vacío del CO, que puede actuar como un receptor de densidad electrónica.

Se conocen muchos compuestos carbonílicos polinucleares. Muchas de estas sustancias que son con frecuencia coloreadas, presentan grupos carbonilos que forman puentes entre dos o más átomos metálicos. Cuanto menor sea la longitud del enlace M-M en estos complejos, mayor es la tendencia a formar estos puentes M-CO-M. Por ejemplo, el $Mn_2(CO)_{10}$ (**3**) no presenta estos puentes de CO (**Figura 4**), el $Co_2(CO)_8$ tiene puentes de CO en el estado sólido (**2**), pero en solución (**1**) también puede presentarse sin ellos, mientras que el $Fe_2(CO)_9$ (**4**) posee tres enlaces puentes Fe-CO en todas sus fases.

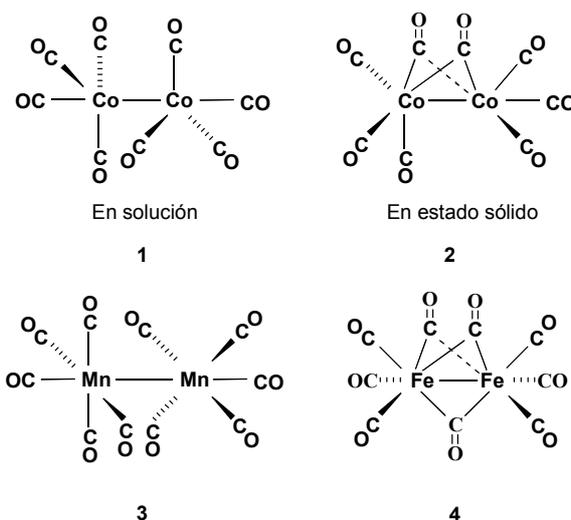
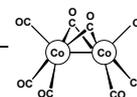


Figura 4. Enlaces M-CO y enlaces puente M-CO-M.

5. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE LOS METALES DE TRANSICIÓN.

El complejo etilenditricloroplatinato (II) de potasio (*sal de Zeise*), $K_2[PtCl_2(C_2H_4)]$, fue descubierto en una fecha tan temprana como 1830, pero los grandes progresos en el campo de la Química Organometálica se han producido, principalmente, desde el descubrimiento casual del ferroceno, $(C_5H_5)_2Fe$, en 1951.

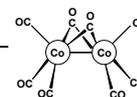
Los derivados orgánicos sencillos de los elementos de transición con enlaces σ , normalmente son mucho menos estables que los compuestos análogos de los elementos que no son de transición.

Los compuestos organometálicos son, en general, termodinámicamente inestables con respecto a la oxidación por el aire. La estabilidad con respecto a la descomposición en ausencia de reactivos añadidos puede deberse a diversos factores que dependen de la naturaleza del proceso de descomposición.

En general, los compuestos organometálicos de los metales de transición obedecen la regla de los 18 electrones, aunque hay excepciones como los compuestos de alquilo unidos mediante enlaces σ que no tienen ligandos capaces de formar enlaces π . En general, las moléculas que poseen enlaces múltiples ($C=C$, $C\equiv C$, $C=O$, $C=N$, $S=O$, $N=O$, etc.) pueden formar los denominados **complejos π** con los metales de transición.

Los complejos organometálicos más comunes son los que se enumeran a continuación:

- Complejos de alquilos y arilos.
- Complejos de alquenos.
- Complejos de alquinos.



- d) Complejos de alilos y dienos.
- e) Complejos con sistemas cíclicos deslocalizados.
- f) Complejos de carbenos y carbinos.

En el caso de los complejos olefínicos, se forma un enlace tipo σ por la interacción entre el orbital $p\pi^4$ lleno de la olefina y un orbital σ vacío del metal (**Figura 5**). El “retroenlace” implica la interacción de un orbital d lleno del metal con el orbital $p\pi^*$ antienlazante de la olefina.

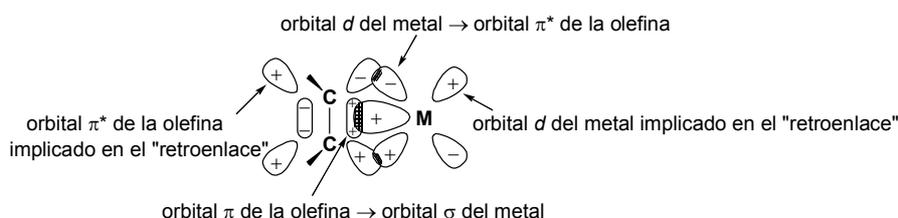


Figura 5. Complejo olefina-metal.

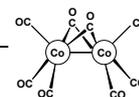
Dependiendo del grado de fortaleza de la interacción π -enlazante, este tipo de complejos *transversales* pueden llegar a visualizarse como un metalaciclopropano, donde el metal forma dos enlaces σ con los átomos de carbono de la olefina (ver **Figura 8** en la página 42).

De todos estos complejos, los formados con los alquinos son los que presentan mayor interés para nosotros porque han sido los que se han utilizado en esta investigación. Los alquinos son otro ejemplo de ligandos *transversales* y los complejos que forman con los metales de transición podrían representarse de una forma similar a la utilizada en el caso de las olefinas. A continuación, haremos una breve descripción de las características más relevantes de los complejos formados entre los metales de transición y los triples enlaces (ver apartado **8** de la introducción).

6. COBALTO Y OCTACARBONILDICOBALTO: $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.

El cobalto debe su nombre al mineral que se encontraba desde antaño en Sajonia y se denominaba “Kobold”. Así llamaban los mineros al espíritu del mal que parecía habitar en el mineral. Esta creencia, provenía del fracaso de todos los intentos por obtener plata de este mineral. Los cristales azules, esmaltes y pinturas de cobalto eran ya conocidos en el Egipto Antiguo, pues en la tumba de Tutankamon se encontraron muchos trozos de vidrio de color azul debido a este metal. El químico sueco G. Brandt descubrió el cobalto en 1735 y a finales del siglo XVIII y a principios

⁴ Téngase en cuenta que $p\pi$ representa a un orbital π que está formado por la combinación de los orbitales p de la olefina.



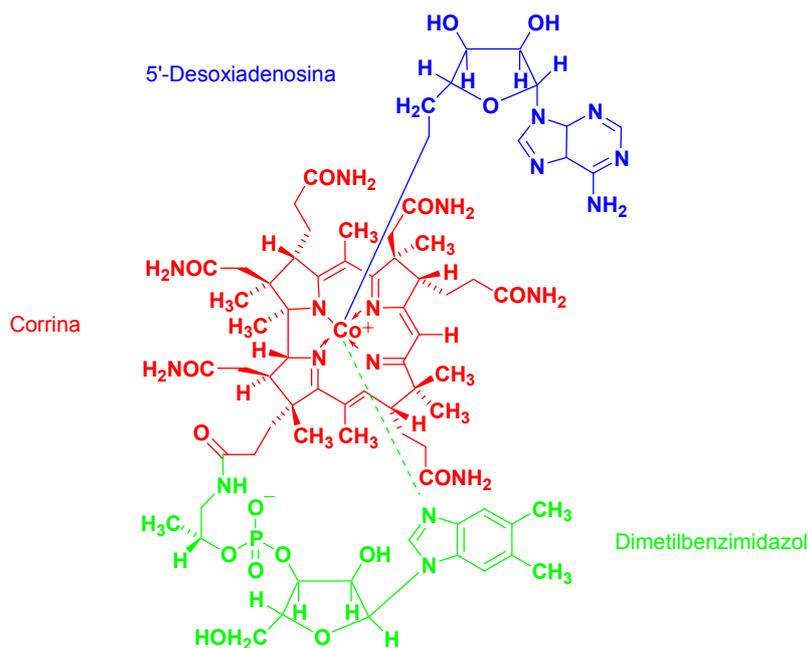
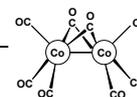
del XIX las propiedades del cobalto y sus compuestos fueron examinadas por T. Bergmann, L. Thénard, L. Proust y J. Berzelius.⁵

El **cobalto** es un elemento perteneciente al grupo VIII de la tabla periódica con una configuración electrónica $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^7$, se presenta en la naturaleza principalmente en minerales de arseniuro y sulfuro (por ejemplo, la *esmalta*, CoAs_2 , y la *cobaltita*, CoAsS , que es, probablemente, un agregado cristalino de Co^{2+} , As_2^{2-} y S_2^{2-} , pero el metal y sus componentes se obtienen, principalmente, como subproductos en la extracción de otros metales, concretamente de níquel. Los principales yacimientos se hallan en Zaire, Canadá, Finlandia, Birmania, Chile, Italia, Marruecos y Zambia. El cobalto es un metal duro, de color blanco azulado (p.f. $1493\text{ }^\circ\text{C}$, p.e. $3100\text{ }^\circ\text{C}$) y ferromagnético con una temperatura Curie de $1121\text{ }^\circ\text{C}$. Los estados de oxidación del cobalto son 0, 1, 2, 3 y 4 siendo los más estables el 2 y el 3. Se disuelve lentamente en ácidos minerales diluidos, siendo el potencial Co^{2+}/Co de -0.277V . No se combina directamente con hidrógeno o nitrógeno, pero puede combinarse con carbono, fósforo y azufre por calentamiento. Es atacado también por oxígeno atmosférico y vapor de agua a elevadas temperaturas, dando CoO .

Los complejos de cobalto se utilizan ampliamente como pigmentos y como catalizadores. La vitamina B_{12} (**6**), que previene la anemia perniciosa, es un complejo de cobalto. Este compuesto es extraordinario por poseer un enlace C-M (**Figura 6**), el único conocido en una biomolécula; y por ser la única que sólo puede ser sintetizada por microorganismos, particularmente por las bacterias anaerobias. Esta coenzima aporta radicales libres⁶ para catalizar transposiciones y metilaciones en condiciones biológicas.

⁵ Trifonov, D. N.; Trifonov, D. N. *Cómo fueron descubiertos los elementos químicos*, Editorial MIR, 1ª ed., Moscú, 1980.

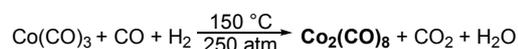
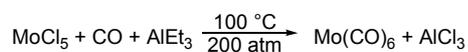
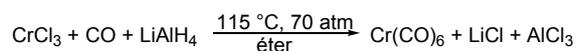
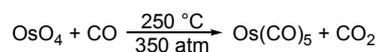
⁶ (a) Stryer, L. *Bioquímica*, Editorial Reverté, 4ª ed., Vol. II, España, 1995; (b) Abeles, R. H.; Dolphin, D. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 114-120.



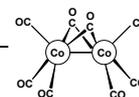
6

Figura 6. Coenzima B_{12} (5'-desoxiadenosilcobalamina).

Actualmente se conoce un gran número de carbonilos metálicos estables, muchos de ellos con varios átomos metálicos. Sólo el carbonilo de níquel y el pentacarbonilo de hierro se obtienen normalmente por la acción del monóxido de carbono sobre el metal finamente dividido. La mayoría de los otros carbonilos metálicos sencillos se obtienen por *carbonilación reductiva*, es decir, por la acción del monóxido de carbono y un agente reductor sobre un óxido, haluro u otro compuesto del metal. Algunas de las reacciones más utilizadas en la preparación de complejos metálicos son, por ejemplo,



La mayoría de los carbonilos son solubles en disolventes orgánicos y suelen ser sólidos volátiles aunque también existen algunos que son líquidos a temperatura ambiente como son el $\text{Fe}(\text{CO})_5$, $\text{Ru}(\text{CO})_5$, $\text{Os}(\text{CO})_5$ y $\text{Ni}(\text{CO})_4$. Todos los carbonilos mononucleares tienen estructuras simétricas.



Uno de los complejos polinucleares que ha sido de mayor utilidad en síntesis orgánica es el $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, y debido a que es también el que utilizamos durante el desarrollo de nuestra investigación destacaremos algunas de las propiedades más relevantes de este compuesto. El $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ es un sólido rojizo (**Figura 7**) con un punto de fusión de 51 °C.



Figura 7. $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.

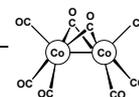
Posee dos grupos carbonilos puente y una simetría C_2 . Los carbonilos puentes y terminales tienen una frecuencia de tensión diferentes, siendo sus intervalos típicos $1800\text{-}1900\text{ cm}^{-1}$ y $1950\text{-}2150\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. En el $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ existe una diferencia significativa entre las longitudes de los enlaces de los carbonilos puente y terminal, 1.21 y 1.17 Å, respectivamente, lo que demuestra que los enlaces puente son mucho más débiles que los terminales. Esto se puede explicar postulando que en cada enlace

C-M puente interviene solamente un electrón de la molécula de monóxido de carbono, es decir, que si el orden del enlace σ de los carbonilos terminales es la unidad, el de los carbonilos puente es de media unidad. Sobre la base de que cada ligando terminal es un dador de dos electrones y cada ligando puente un dador de un electrón, el número atómico efectivo de cada uno de los átomos de cobalto del $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ sería $27 + (3 \times 2) + (2 \times 1)$, es decir, 35, que corresponde a una capa de valencia de 17 electrones, y la molécula sería paramagnética, debido a la presencia de dos electrones desapareados. Como en realidad es diamagnética, se deduce que hay un enlace Co-Co; la distancia entre los átomos de cobalto (2.52 Å) es ciertamente compatible con esta deducción, puesto que es casi la misma que en el cobalto metálico.

Los “**datos de seguridad**” del $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ remitidos por la empresa Sigma-Aldrich Química, S. A., se encuentran recogidos en el **ANEXO I** (página 183).

7. ¿QUÉ ES UN *CLUSTER*?

Si bien la palabra *cluster* está muy extendida y se usa con mucha frecuencia en la literatura química para designar conjuntos o agrupaciones de átomos, la definición más aceptada en la actualidad es la de *un conjunto de átomos en el que existen enlaces metal-metal*. Pero existen *clusters* que se mantienen unidos por fuerzas de Van Der Waals, por fuerzas iónicas o por enlaces covalentes. De hecho, los *clusters* en el contexto actual de la química de la coordinación no tienen por qué tener enlaces metal-metal, y tampoco tienen por qué ser estructuras cerradas, aunque dentro del campo específico de la Química Orgánica esta palabra se suele emplear con el significado



mencionado anteriormente.^{7, 1} Son muchas las similitudes que presentan los complejos tipo *cluster* con otros tipos de complejos metálicos debido a las propiedades de simetría que tienen en común. Como ya se ha dicho, en cada tipo de estructura un conjunto de átomos define los vértices de un poliedro, pero en el caso de los complejos tipo *cluster* no suele existir un átomo central al cual estén enlazados el resto de los átomos, sino que la característica esencial es, con frecuencia, un sistema de enlaces que conectan directamente a cada átomo con sus vecinos en el poliedro.

Existe un gran número de complejos tipo *cluster* en los cuales un grupo acetilénico está enlazado a dos o más metales. Algunos de ellos se han caracterizado estructuralmente y revelan una brusca disminución del orden de enlace C-C. En estos casos, como en otros complejos de este tipo, las representaciones de los enlaces constituyen una tarea difícil.

8. COMPLEJOS METAL-ALQUINO.

Los complejos metálicos de alquinos constituyen tanto compuestos aislables como intermedios de reacción de elevada importancia como, por ejemplo, en la ciclooligomerización de acetilenos para formar ciclooctatetraenos y derivados bencénicos.⁸

En principio, al igual que ocurre con los complejos olefínicos, en los complejos acetilénicos monometálicos el acetileno (complejo mononuclear)⁹ puede ser considerado un dador de 2 electrones (metalaciclopropeno) (**Figura 8**).

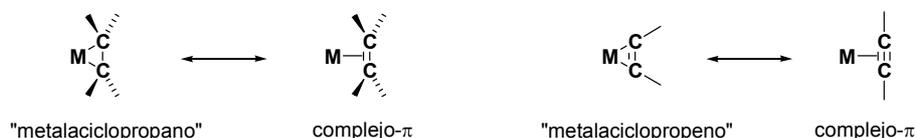


Figura 8. Estructuras resonantes de olefinas y alquinos como donantes de 2 electrones.

Los alquinos también pueden enlazarse a varios metales (complejo dinuclear)¹⁰ utilizando uno o varios enlaces π como donante de 2, 3 ó 4 electrones.¹¹ Se conocen varios tipos de enlaces puentes en estos complejos con acetilenos. Los compuestos de cobalto, $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{C}_2\text{R}_2)$ han sido

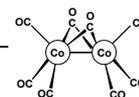
⁷ (a) Sharpe, A. G. *Química Inorgánica*, Editorial Reverté, 2ª ed., España, 1991.

⁸ (a) Collman, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 136-143; (b) Collman, J. P.; Kang, J. W.; Little, W. F.; Sullivan, M. P. *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 1298-1303; (c) Wakatsuki, Y.; Kiramitsu, T.; Yamazaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4549-4552; (d) Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *139*, 169-177; (e) Wakatsuki, Y.; Aoki, K.; Yamazaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1123-1130.

⁹ Buchwald, S. L.; Lum, R. T.; Dewan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7441-7442.

¹⁰ Hoffmann, D. M.; Hoffmann, R.; Fisel, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3858-3875.

¹¹ Holmes, R. R., *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *32*, 119-235.



extensamente estudiados.¹² Aunque el enlace en la **Figura 9 (a)** podría comprenderse como una participación de dos de los enlaces π ortogonales, evidencias estructurales sugieren una rehibridación para formar enlaces σ relativamente fuertes en una unidad M_2C_2 como la mostrada en la **Figura 9 (b)**. Así, los dos átomos de cobalto y los dos carbonos acetilénicos se localizan en las esquinas de un tetraedro, estando cada átomo enlazado a los tres restantes y siendo la longitud del enlace C-C del sistema acetilénico coordinado (1.45 Å) intermedia entre un doble enlace y un enlace simple. En la **Figura 9 (c)** se indican las dimensiones típicas en un complejo metal-alquino. Un hecho importante es que la reactividad del alquino complejoado se reduce drásticamente en comparación con el alquino libre.

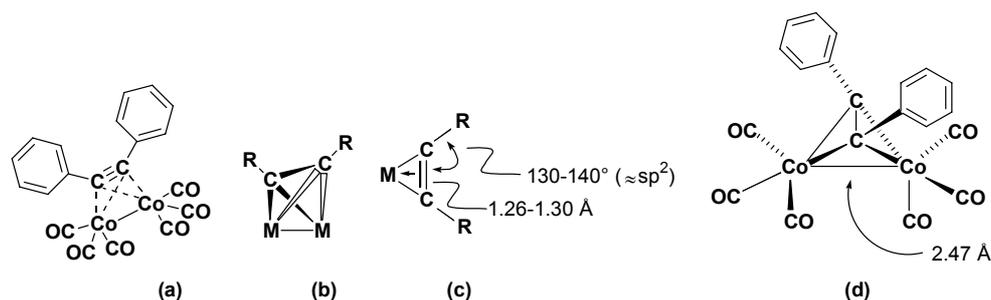


Figura 9. Complejos Metal-Alquino.

Cuando el metal se coordina con el triple enlace, la geometría de éste se ve distorsionada aproximándose a la de una olefina *cis*, siendo el grado de distorsión muy variable. Una consecuencia interesante de la geometría distorsionada del alquino complejoado es el hecho de que algunos acetilenos inestables como los sistemas anulares de tamaño pequeño, se ven estabilizados por la complejación con un metal.¹³

La mayoría de los complejos alquino-hexacarbonildicobalto ($\mu_2 - R^1C_2R^2$)Co₂(CO)₆ tienen una simetría C_{2v} si $R^1 = R^2$ (**Figura 10**). Si $R^1 \neq R^2$ la simetría es C_s , pero ambos son simétricos con respecto al plano determinado por los átomos de carbono acetilénicos y en el punto medio del enlace Co-Co. Tanto C_{2v} como C_s son aquirales. Estas simetrías pueden reducirse por la presencia de un grupo quiral en una de las cadenas laterales del acetileno.¹⁴

¹² (a) Pályi, G. *Stereochemistry in Organometallic and Inorganic Compounds*, Vol.1, Bernal, Ed., Amsterdam, 1986; (b) Robinson, B. H. *Organometallics* **1987**, *6*, 1470-1479.

¹³ (a) Robertson, G.; Whimp, P. O. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *32*, C38-C40.

¹⁴ Kajtár, M.; Miklós-K. J.; Giacomelli, G.; Gaáf, G.; Váradi, G.; Horváth, I. T.; Zucchi, C.; Pályi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2177-2194.

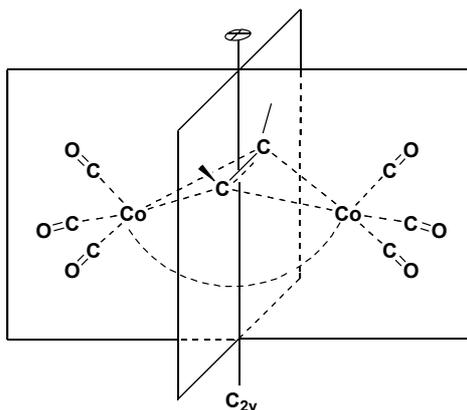
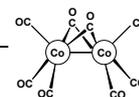


Figura 10. Simetría de los complejos alquino-hexacarbonildicobalto.

Otras formas que pueden presentar estas uniones puente se muestran en la **Figura 11**, tipo dimetalaciclobutano (a)¹⁵ o tipo alqueno dimetalado (b, c).¹⁶

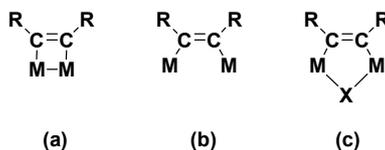


Figura 11. Dimetalaciclobutano y alquenos dimetalados.

En *clusters*, se conocen uniones puente como las que se muestran en la **Figura 12**.¹⁷

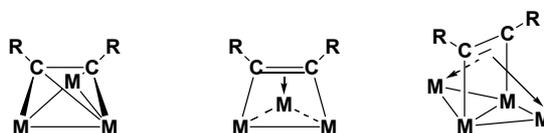


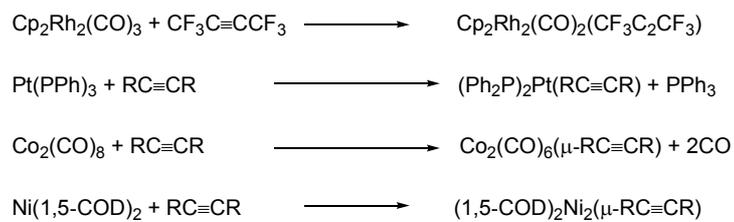
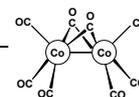
Figura 12. Uniones puente en clusters.

Los complejos con acetilenos se forman por reacciones sencillas como las que se muestran a continuación:

¹⁵ Mague, J. T. *Organometallics* **1986**, *5*, 980-987.

¹⁶ Higgins, S. J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1629-1630.

¹⁷ (a) Bruce, M. I.; Snow, M. R.; Tiekink, E. R. T.; Williams, M. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 701-702; (b) Douglas, G.; Manojlovic-Muir, L.; Muir, K. W.; Rashidi, M.; Anderson, C. M.; Puddephatt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6527-6528.



Los acetiluros pueden formar complejos con uniones como las que se ilustran en la **Figura 13.**⁷

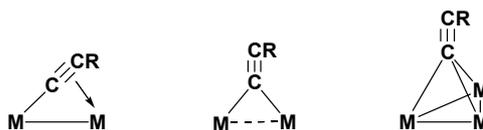
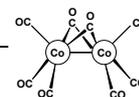


Figura 13. Complejos Metal-Acetiluro.



Aunque el renacimiento de la Química Inorgánica puede ubicarse a partir del año 1946 con la química de los complejos metálicos, tanto en estado sólido como en disolución, y con la química del flúor, el descubrimiento del ferroceno, ya mencionado, y el desarrollo de conceptos tales como “ π -enlazante”, “quelato”, “ligando”, etc., marcó una nueva era en la investigación química, particularmente la orientada a los metales de transición, tanto a nivel académico como industrial. Desde que se descubrieron los complejos organometálicos la fusión de la Química Inorgánica y Orgánica fue inmediata, ya que el conocimiento cada vez más profundo de las propiedades de estos complejos fue dando paso a sus aplicaciones en síntesis orgánica. El diagrama mostrado en la **Figura 14** representa de manera sinóptica el desarrollo de la química organometálica.¹⁸

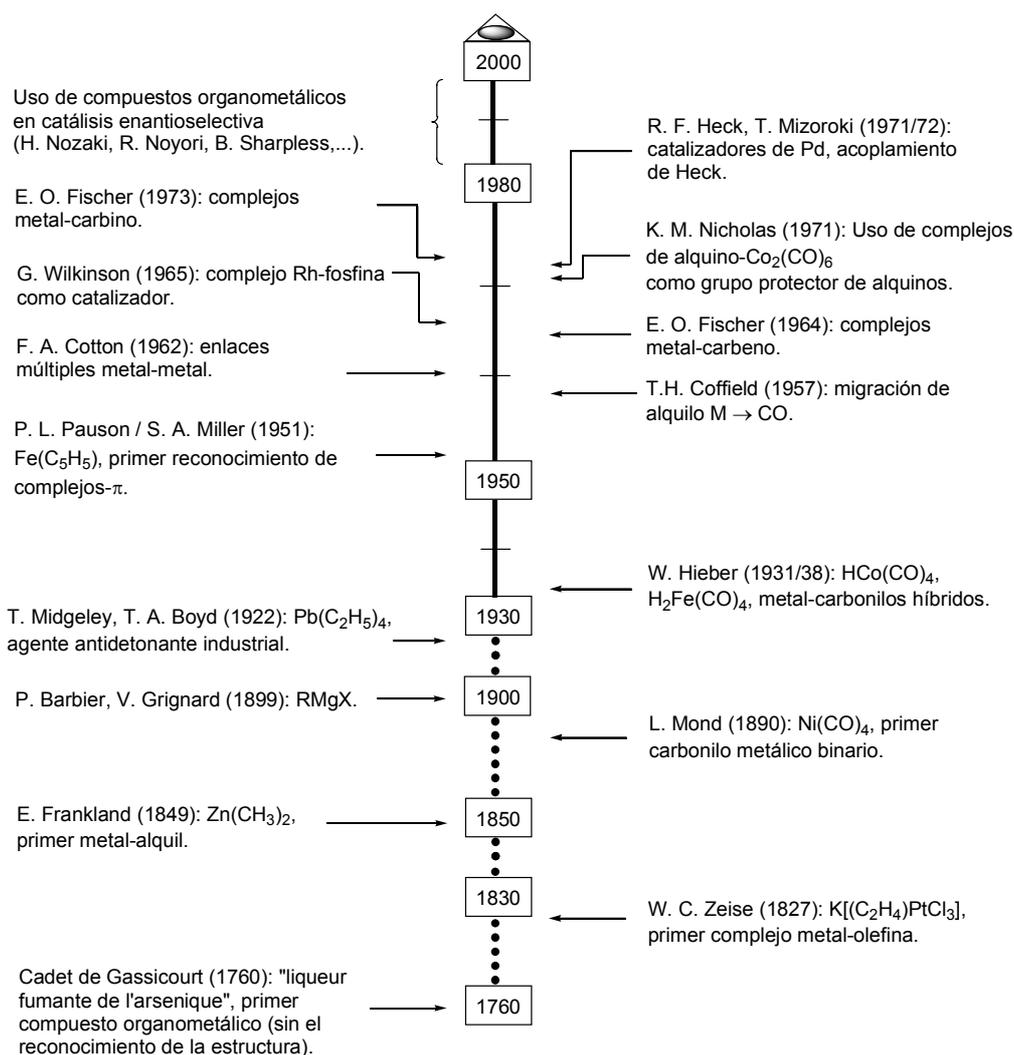
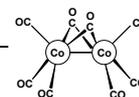


Figura 14. Diagrama sinóptico del desarrollo de la química organometálica.

¹⁸ Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, VCH Ed., Vols. I, II, Germany, 1996.



9. CATIONES PROPARGÍLICOS.

A principios de los años 70, K. M. Nicholas durante sus investigaciones sobre el uso de la unidad de hexacarbonildicobalto como grupo protector de triples enlaces, descubrió el equilibrio de hidratación \rightleftharpoons deshidratación promovido por ácido entre los complejos de alcoholes propargílicos **7** y los 1,3-eninos **9** (**Figura 15**), lo que sugiere que el posible intermedio **8** (catión propargílico-hexacarbonildicobalto) posee una estabilidad considerable.¹⁹

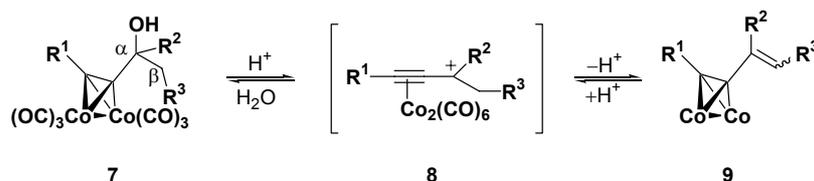


Figura 15. Equilibrio químico entre los complejos de alcoholes propargílicos y los 1,3-eninos.

Pero esta estabilización de los iones propargílicos²⁰ no es exclusiva de los complejos de cobalto, de hecho Reutov y colaboradores ya aislaron por la misma época derivados propargílicos de $(C_5H_5)_2M_2(CO)_6$ ($M = Mo, W$) con características similares a los complejos de cobalto. De entre los iones carbenios estabilizados por complejos π de metales de transición, los más representativos son los carbocationes ferrocenilo, (alquino)- $Co_2(CO)_6$ o (areno)- $Cr(CO)_3$ (**Figura 16**).²¹

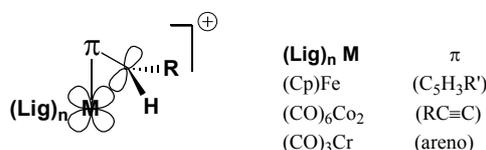


Figura 16. Estabilización de los iones carbenio por formación de complejos- π .

La estabilidad termodinámica de estos iones carbenios se ha establecido por la medida del pK_{R^+} ,²² cuyos valores se representan en la **Tabla 1**. Como puede observarse, los valores de pK_{R^+} para los cationes de los complejos de cobalto son muy parecidos, independientemente de los sustituyentes que posea el centro propargílico y, aproximadamente igual al catión trifenilmetilo. Así, un grupo hexacarbonildicobalto estabiliza un ion carbenio adyacente en mayor grado que lo que lo hace un grupo tricarbonilcromo, pero menos que el ferrocenilo.

¹⁹ (a) Nicholas, K. M.; Pettit, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 37, 3475-3478. (b) Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 207-214.

²⁰ Para una excelente revisión, ver: Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2021-2033, y referencias citadas.

²¹ Netz, A.; Polborn, K.; Müller, T. J. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3441-3453.

²² (a) Connor, R. E.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 125, C45-C48. (b) Mayr, H.; Kuhn, O.; Schlierf, C.; Ofial, A. R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4219-4229.

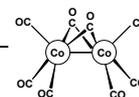


Tabla 1. Valores de pK_{R^+} para diferentes cationes.

Carbocationes							
Parámetro pK_{R^+} (Acidez de Lewis)	-6.8	-7.2	-7.4	-6.6	-14.7	-11.8	-1.5

Los cationes propargílicos²³ han sido conocidos en Química Orgánica durante mucho tiempo como los reactivos intermedios en los reagrupamientos de Meyer-Schuster y de Rupe,²⁴ además de como especies persistentes en solución²⁵ y en el estado sólido.²⁶ Debido a su constitución asimétrica, constituyen una interesante clase de electrófilos ambidentados que permite la captura nucleofílica, tanto de sus derivados propargílicos como alénicos. Especialmente interesante resulta el hecho de que los cationes propargílicos puedan actuar como sistemas de dos o cuatro electrones en cicloadiciones [2+2], [3+2],²⁷ [4+2]²⁸ y [4+3]²⁹ con 1,3-dienos cíclicos y acíclicos, dando lugar a diversas estructuras policíclicas. Los sustituyentes heteroatómicos dadores de electrones en la posición sp^2 estabilizan la carga catiónica y, por ejemplo, se han encontrado aplicaciones sintéticas en química heterocíclica aprovechando esta característica con sustituyentes alquil-iminio.³⁰

El estado electrónico de los cationes propargílicos se representa mediante las estructuras resonantes propargílica y alénica mostradas en la **Figura 17**, (a) y (b) respectivamente. Estas estructuras distribuyen la carga positiva sobre los átomos de carbono con hibridación sp y sp^2 .³¹ Tanto las características electrónicas como estructurales de los cationes propargílicos se han investigado de una manera muy intensa en el pasado, llegando a la conclusión de que los cationes propargílicos pueden considerarse como iones carbenios alquil-sustituídos con su actividad ambidentada muy dependiente del sustituyente situado en las posiciones α y γ . Ésto los clasifica

²³ Para una completa revisión, ver: Lukyanov, S. M.; Koblik, A. V.; Muradyan, L. A. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 817-856.

²⁴ (a) Swaminathan, S.; Narayanan, K. V. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429-438.

²⁵ (a) Nakatsuji, S.; Okamoto, N.; Nakashima, K.; Akiyama, S. *Chem. Lett.* **1986**, 329-332. (b) Olah, G. A.; Krishnamurti, G. K. S. *Prakash J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6061-6062.

²⁶ Akiyama, S.; Yoshida, K.; Hayashida, M.; Nakashima, K.; Nakatsuji, S.; Iyoda, M. *Chem. Lett.* **1981**, 311-314.

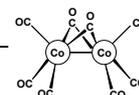
²⁷ (a) Mayr, H.; Seitz, B.; Halberstadt-Kausch, I. K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1041-1043. (b) Mayr, H.; Bäuml, E.; Cibura, G.; Koschinsky, J. *Org. Chem.* **1992**, *57*, 768-772.

²⁸ (a) Mayr, H.; Bäuml, E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 357-360. (b) Gassman, P. G.; Singleton, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3407-3410.

²⁹ (a) Mayr, H.; Grubmüller, B. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 129-130. (b) Mayr, H.; Schütz, F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 925-928.

³⁰ (a) Maas, G.; Singer, B.; Wald, P.; Gimmy, M. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1847-1854. (b) Mee, J. D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1035-1040. (c) Mee, J.; Sturmer, D. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1041-1045.

³¹ (a) Mirejovsky, D.; Drenth, W.; Van Duijneveldt, F. B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 763-765. (b) Mayr, H.; Schneider, R. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3470-3478.



como una clase de especies reactivas que pueden abrir el camino hacia la obtención de estructuras altamente insaturadas para la síntesis de moléculas complejas.

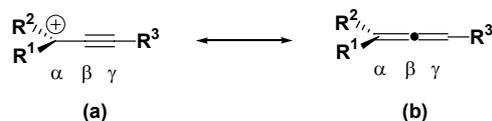


Figura 17. Estructuras canónicas de los cationes propargílicos.

Las sustituciones nucleofílicas que siguen un mecanismo S_N1 proceden a través de un ion carbenio proquiral, con una geometría trigonal plana, como intermedio (**Figura 18**). La información estereoquímica inicial en la sustitución del centro se pierde por lo tanto, en la etapa de ionización y provoca la formación de productos racémicos. Sólo en unos pocos casos donde tiene lugar una participación de grupos vecinos, en particular con fragmentos bicíclicos rígidos, se ha encontrado que dan sustituciones esterocontroladas³² como veremos a continuación.

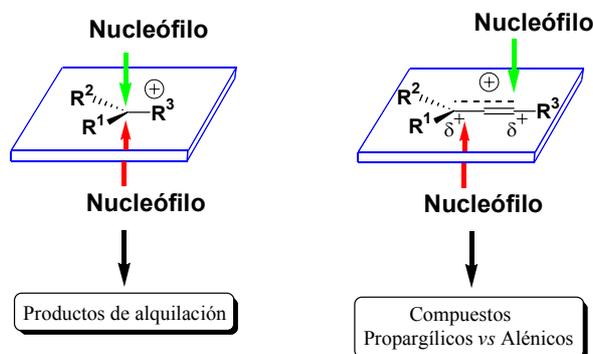
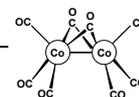


Figura 18. Ataque nucleofílico sobre un carbenio proquiral (izquierda) y sobre cationes propargílicos (derecha).

La estabilización de iones carbenios por la presencia de un complejo- π metálico en la posición α ha revolucionado las aplicaciones sintéticas de estos intermedios carbocatiónicos.³³ En particular, han llegado a realizarse adiciones nucleofílicas estereoselectivas con retención de la configuración. En este proceso tiene lugar el efecto conocido como *participación de grupo vecino* (**Figura 19**), implicando el solapamiento de orbitales- d ocupados del metal y el orbital- p vacante en la posición carbocatiónica. La asistencia anquimérica del metal de transición aumenta la velocidad de ionización en las reacciones S_N1 y estabiliza el nuevo ion carbenio formado por interacciones orbitales $\pi-p$ (en el ligando) y $d-p$ (metal-ligando). Desde un punto de vista estereoquímico, este ion carbenio está ahora conformacionalmente rígido y la cara *endo* está estéricamente impedida. La

³² Capon, B.; McManus, S. P. *Neighboring Group Participation*, Plenum Press, New York, 1976.



conservación de la información estereoquímica en el centro sp^3 precursor se refleja en una retención global de la configuración debido a un mecanismo de doble inversión.

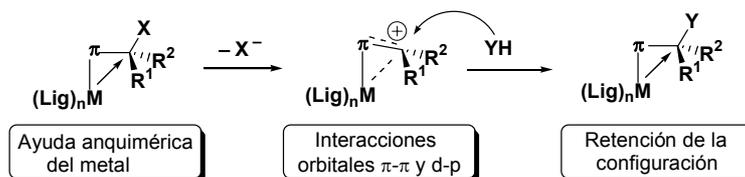


Figura 19. Concepto de participación de grupo vecino en S_N catiónicas estereocontroladas.

Los denominados “cationes de Nicholas” deberían considerarse como iones carbenios estabilizados por *clusters* de cobalto más que como cationes propargílicos, ya que el triple enlace está permanentemente complejado por el fragmento dicobalto hexacarbonildicobalto y las longitudes presentadas para el triple enlace son marcadamente diferentes a la de los alquinos sin complejar (**Figura 20**).^{34,20}

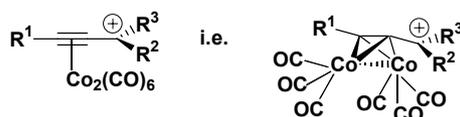


Figura 20. Los denominados cationes de Nicholas no son estrictamente cationes propargílicos.

10. PROPIEDADES FUNDAMENTALES DE LOS CATIONES PROPARGÍLICOS.

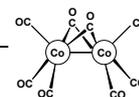
Los primeros datos referentes a la naturaleza de estos cationes propargílicos estaban basados en estudios de RMN y de espectroscopía infrarroja. Los primeros indicios sobre la posible ubicación de la carga positiva fueron proporcionados por estudios de los espectros de infrarrojo. Cuando se comparaban los cationes propargílicos con los complejos neutros, se observaba un aumento de la frecuencia de “stretching” de los ligandos de CO entre 40 y 60 cm^{-1} , lo cual podía explicarse considerando una disminución del retroenlace del cobalto hacia el CO por deslocalización de la carga positiva sobre los átomos del metal.^{35,36} Además, estudios de RMN³⁴ demostraron que existía un cambio claro en los desplazamientos químicos al pasar de los alcoholes complejados a los correspondientes cationes. El espectro de RMN de protón del

³³ Soladié-Cavallo, A. *Polyhedron* **1985**, *4*, 901-927.

³⁴ Padmanabhan, S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *268*, C23-C27.

³⁵ Connor, R. E.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *125*, C45.

³⁶ Recientes estudios teóricos parecen indicar que la carga positiva está más deslocalizada sobre los átomos de carbono de los ligandos CO que sobre los propios átomos de cobalto. Por otro lado, dichos estudios muestran cómo la unidad hexacarbonildicobalto podría estabilizar no sólo una carga positiva situada en posición α , sino un radical o incluso una carga negativa. Ver: Pflüschinger, A.; Koch, W.; Schmalz, H.-G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5325-5332.



$[\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{HC}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)_2)]^+$ mostraba un ligero desplazamiento (≈ 0.7 ppm) hacia campos más bajos de la señal de los protones de los grupos metilos, en comparación con el complejo neutro; mientras que en el catión no complejoado $[(\text{HC}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)_2)]^+$, esta diferencia era de 2.3 ppm. En el espectro de RMN de ^{13}C , la diferencia del desplazamiento químico entre el catión propargílico complejoado y el catión libre era de 124 ppm para el carbono que soporta la carga positiva, lo que indicaba la existencia de una considerable carga altamente deslocalizada en la unidad de cobalto.¹⁹ Se ha comprobado que las diferencias comentadas disminuyen a medida que lo hace la sustitución de la posición propargílica, o lo que es lo mismo, a medida que aumenta dicha sustitución, disminuye el papel estabilizante de la unidad de cobalto.

El modelo aceptado para la estructura de estos complejos de alquino-hexacarbonildicobalto fue propuesto por Schreiber. El modelo (**Figura 21**) presenta un catión que no posee una estructura rígida sino dinámica, en la que se pueden distinguir dos tipos principales de procesos: una **migración antarafacial**, implicando la migración del alquilideno de un metal al otro, constituye el proceso de menor energía (no detectada para un catión primario, 11.5 kcal/mol para un catión secundario y 10.1 kcal/mol para un catión terciario). Por otro lado, y con una energía mayor, se presenta un proceso de **interconversión sin/anti** (12.9 kcal/mol para un catión terciario), el cual ocurre mediante una rotación de 180° del alquilideno o una migración suprafacial (giro de 120° y migración).

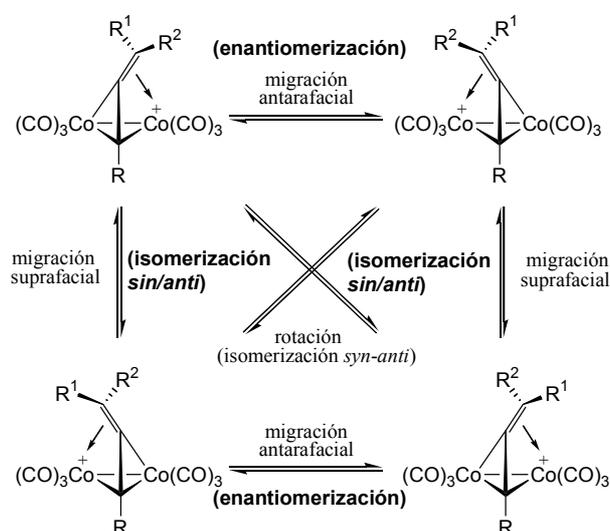
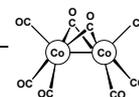


Figura 21. Procesos reversibles en cationes $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -propargílicos.

¿A qué se debe la diferencia energética entre estos dos procesos?. Si tenemos en cuenta los posibles estados de transición (**Figura 22**) observamos que el estado de transición para la



enantiomerización [migración antarafacial **(a)**] es capaz de deslocalizar parcialmente la carga positiva situada sobre el orbital p del carbono en los orbitales d de los átomos de cobalto vecinos; sin embargo, en el proceso de diastereoisomerización [interconversión *sin/anti* **(b)**] no es posible dicha deslocalización lo que implica un mayor requerimiento energético.

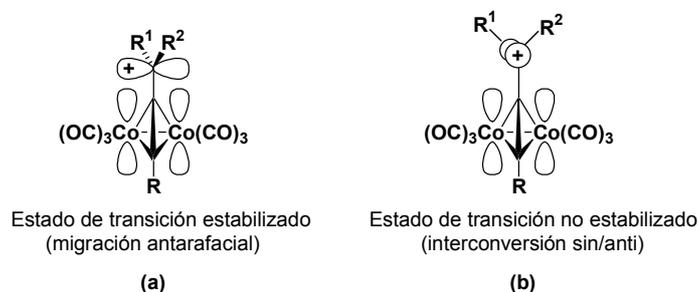


Figura 22. Estados de transición del modelo de Schreiber.

En los complejos de mono(trifenilfosfina) análogos, se ha encontrado que los procesos similares tienen aquí mayores barreras energéticas. La barrera *sin/anti* (tanto por rotación como por migración antarafacial seguida de una migración suprafacial) es aproximadamente de 17-20 kcal/mol (para cationes secundarios y terciarios), mientras que la migración antarafacial por sí misma no se ha podido medir, debido a la formación exclusiva (dentro de los límites de detección) del catión inclinado hacia la fosfina que soporta el átomo de cobalto.³⁷

La confirmación de la estructura del catión propargílico-hexacarbonildicobalto se ha buscado desde la propuesta de Schreiber. Desafortunadamente, estos compuestos no han presentado tiempos suficientemente largos de estabilidad para poder realizar los estudios cristalográficos de rayos X. Por el contrario, algunos derivados con la estabilidad apropiada para tales estudios, tales como iones iminio, sales de pirilio, piridinio, fosfonio o sales de sulfonio producen cambios estructurales considerables en la unidad propargil-cobalto. Afortunadamente, el grupo del profesor Melikyan ha sido capaz de aislar y caracterizar por rayos X el catión **11** doblemente estabilizado (**Figura 23**), obtenido por tratamiento ácido del dicomplejo **10**.³⁸ Este estudio está de acuerdo con la mayoría de las afirmaciones hechas por Schreiber.

³⁷ Schreiber, S. L.; Klimas, M. T.; Sammakia, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5749-5759.

³⁸ Melikyan, G. G.; Bright, S.; Monroe, T.; Hardcastle, K. I.; Ciurash, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 161-164, y referencias citadas.

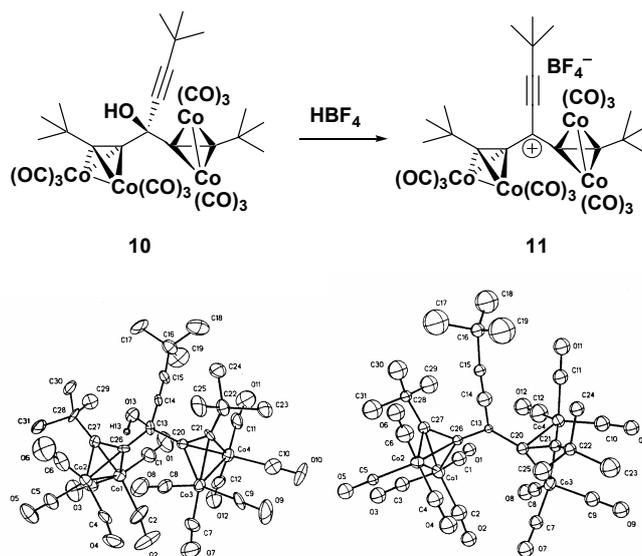
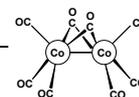


Figura 23. Cation bis- $(\text{Co}_2(\text{CO})_6)$ -propargílico caracterizado por rayos X.

Las características estructurales más relevantes de **18** incluyen marcadas diferencias en cada una de las dos distancias $\text{C}_\alpha\text{-Co}$ (0.26 y 0.36 Å) para las dos unidades $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ y ángulos diedros sustanciales (43° y 55°) entre el centro catiónico, los dos carbonos del alquino y el átomo anexo. Antes de formarse el catión, este ángulo diedro oscila entre 4.4 y 4.8° , correspondiente a una disposición prácticamente lineal de los cuatro átomos. Esta marcada variación en el ángulo diedro al formarse el catión, implica una coordinación selectiva del centro catiónico con uno de los átomos de cobalto de cada complejo. Por otro lado, el átomo central presenta una casi perfecta hibridación sp^2 con una disposición de los sustituyentes trigonal plana (ángulos entre 119 y 121°).³⁹ Este cambio de hibridación de sp^3 a sp^2 se refleja también en un acortamiento de los enlaces covalentes que confluyen en el centro catiónico al aumentar el carácter s de los orbitales hibridados. El ángulo formado por los dos carbonos del alquino con el átomo central no varía al generarse el catión (134 - 135° en **11** y 136° en **12**), pero el ángulo determinado por el eje C-C del alquino con el eje M-M ya no es de 90° sino que presenta una desviación que puede llegar a ser hasta de 8° .

Curiosamente, las geometrías optimizadas DFT para los complejos neutros inamina- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ muestran un alargamiento de uno de los enlaces $\text{C}_{\text{alquino}}\text{-Co}$ y un átomo de N en el plano, lo cual es una evidencia de la contribución de la forma resonante **B** (Figura 24) en este tipo de complejos.⁴⁰

³⁹ Seyferth, D.; Nestle, M. O.; Wehman, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7417-7426.

⁴⁰ Para una revisión interesante, ver: Green, J. R. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 809-826.

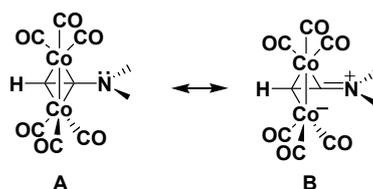
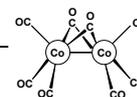


Figura 24. Formas resonantes en los complejos dicobalto-enimina.

La reactividad de estos complejos se ha establecido empíricamente según los tipos de nucleófilos con los que estos sistemas podrían reaccionar. Mayr y colaboradores han cuantificado la reactividad de estos complejos de cobalto propargílicos demostrando que ésta es equivalente a la presentada por el ion ferrocenilmetilo.⁴⁰

11. COMPLEJOS ALQUINO-HEXACARBONILDICOBALTO Y SUS APLICACIONES EN SÍNTESIS ORGÁNICA.

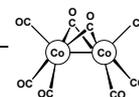
Los complejos dinucleares alquino-hexacarbonildicobalto han sido de gran utilidad en síntesis orgánica, utilizándose principalmente como:

- ❖ grupos protectores de alquinos,
- ❖ como componentes en la reacción de Pauson-Khand, y
- ❖ como precursores de cationes propargílicos para su uso en la reacción de Nicholas.

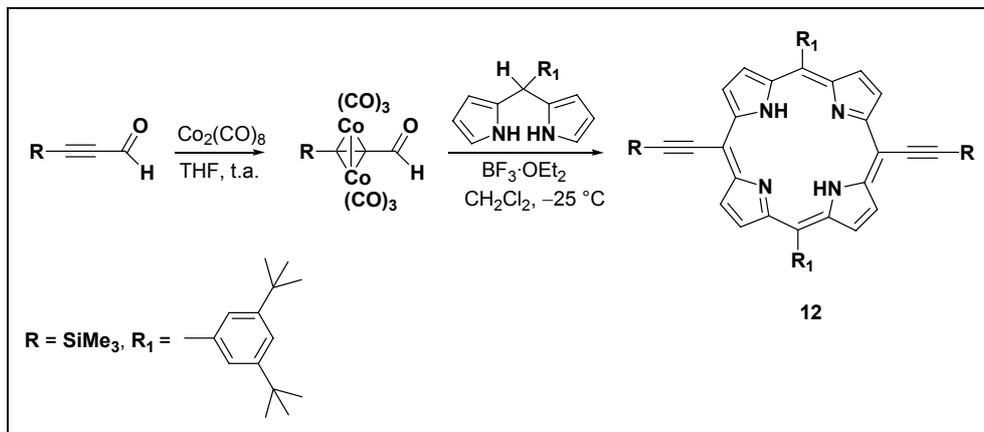
A continuación y con objeto de tener una visión global sobre la capacidad sintética de estos complejos, se hará una descripción de estos procesos, así como un recorrido sobre los avances más relevantes que han tenido lugar en los últimos años en relación a las reacciones mencionadas (principalmente la reacción de Pauson-Khand y la reacción de Nicholas) y que siguen aportando importantes avances en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas mediante la utilización de complejos organometálicos.

11.1 Protección de alquinos.

Hace más de 30 años ya comenzó a destacar la utilidad de estos complejos alquino-hexacarbonildicobalto como grupos protectores de alquino, que permitían llevar a cabo algunas reacciones sobre otras funcionalidades presentes en la molécula sin los problemas de regioselectividad que ocurrirían en ausencia del complejo. De esta forma, pueden llevarse a cabo reacciones de reducción o de hidrobtoración-oxidación sobre un doble enlace sin que se vea afectado el triple enlace si éste se encuentra complejoado con el cobalto.^{39, 19a} Un bonito ejemplo de esta

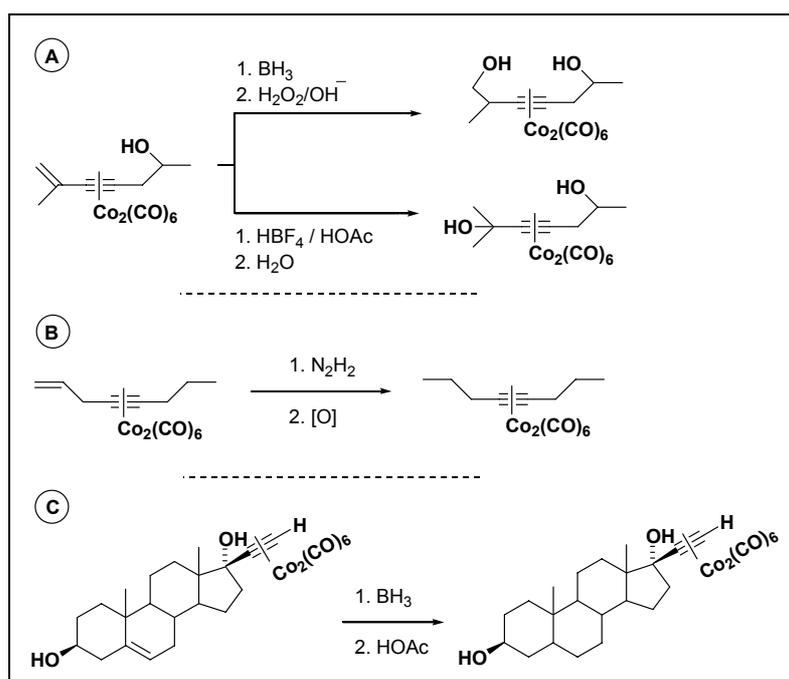


capacidad de protección de un triple enlace, lo constituye la síntesis de los derivados de las porfirinas **12** (Esquema 1).⁴¹



Esquema 1

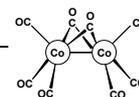
Otros ejemplos ilustrativos pueden verse en el Esquema 2, donde la protección del grupo acetilénico con $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ permite reducir una función olefínica a un grupo hidroxilo o alquilo.^{19a}



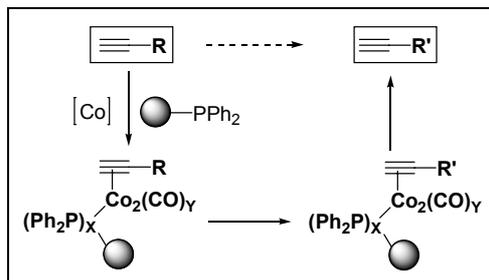
Esquema 2

Recientemente Comely y col.⁴² han conseguido llevar a cabo transformaciones sencillas en la cadena lateral de un alquino en fase sólida mediante complejación de la unidad acetilénica con

⁴¹ Milgrom, L. R.; Rees, R. D.; Yahioğlu, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4905-4908.



$\text{Co}_2(\text{CO})_8$ y posterior unión del complejo formado a una resina portadora de un grupo fosfina (**Esquema 3**).

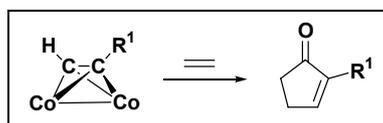


Esquema 3

11.2 Reacción de Pauson-Khand.

(a) Aspectos generales.

La reacción de Pauson-Khand⁴³ fue descubierta en 1971.⁴⁴ El proceso global es fundamentalmente una cicloadición⁴⁵ [2+2+1] entre un alquino, un alqueno y un ligando de monóxido de carbono. El esquema general de la reacción se representa en el **Esquema 4**. El resultado global de la reacción es la formación de una ciclopentenona donde los dos carbonos olefínicos proceden del alquino previamente complejado con octacarbonildicobalto, los dos carbonos metilénicos provienen del alqueno y el grupo carbonilo de un ligando de CO presente en el complejo alquino-hexacarbonildicobalto.⁴⁶



Esquema 4

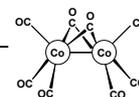
⁴² Comely, A. C.; Gibson, S. E.; Hales, N. J. *Chem. Commun.* **1999**, 2075-2076.

⁴³ Para revisiones interesantes, ver: (a) Schore, N. E. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Hegedus, L. S., Ed.; Pergamon Oxford, 1995; Vol. 12, capítulo 7.2, pp. 703-739. (b) Geis, O.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 911-914. (c) Fletcher, A. J.; Christie, S. D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 1657-1668, y referencias citadas. (d) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3283.

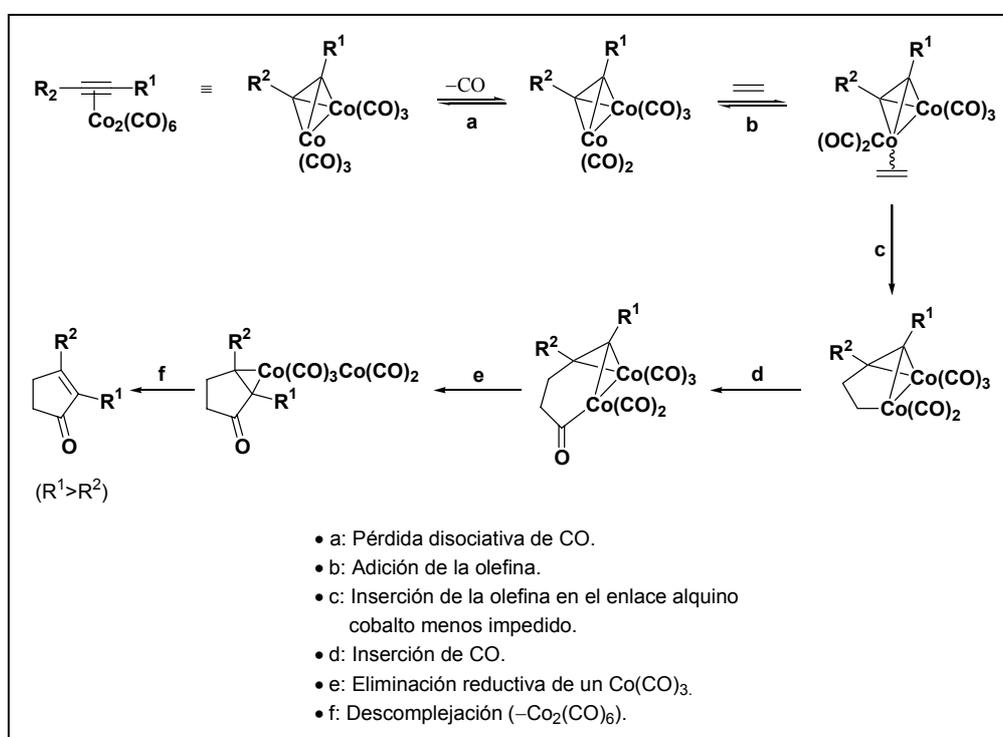
⁴⁴ Khand, I. U.; Knox, Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 36.

⁴⁵ Para otras clases de cicloadiciones promovidas por complejos alquino-hexacarbonildicobalto, ver: Tanino, K.; Shimizu, T.; Piyama, M.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6116-6117.

⁴⁶ Para el uso de complejos de inaminas en la reacción de Pauson-Khand, ver: Balseáis, J.; Vázquez, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7291-7302.



El mecanismo generalmente aceptado se representa en el **Esquema 5**. La primera etapa implica un proceso de disociación, generalmente promovido por calor,⁴⁷ donde se produce la pérdida de un ligando de CO de uno de los átomos de cobalto proquirales. Este paso es reversible, y se cree que es la etapa limitante de la velocidad del proceso. Un alqueno puede ahora complejarse al metal coordinativamente insaturado. De esta manera la formación del primer enlace C-C en la reacción tiene lugar, de forma irreversible, entre el extremo menos impedido del alqueno y el alqueno, y esta es la etapa que explica la regioselectividad del proceso con respecto al alqueno. Posteriormente, tiene lugar la inserción de una molécula de CO en el metalociclo formado seguida de una eliminación reductiva y descomplejación del metal de la ciclopentenona formada. El entendimiento de la regioselectividad de la reacción,⁴⁸ donde el grupo más voluminoso en el alqueno se localiza en la posición α al grupo carbonilo en el producto final, permitió desarrollar toda una metodología sintética general a partir de los años 70.

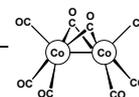


Esquema 5

A continuación haremos un breve repaso de los avances más significativos que han tenido lugar sobre esta reacción.

⁴⁷ (a) Belanger, D. B.; O'Mahony, D. J. R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7637-7640. (b) Krafft, M. E.; Boñaga, L. V. R.; Hirose, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3004-3020.

⁴⁸ Derdau, V.; Laschat, S.; Jones, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 681-689.

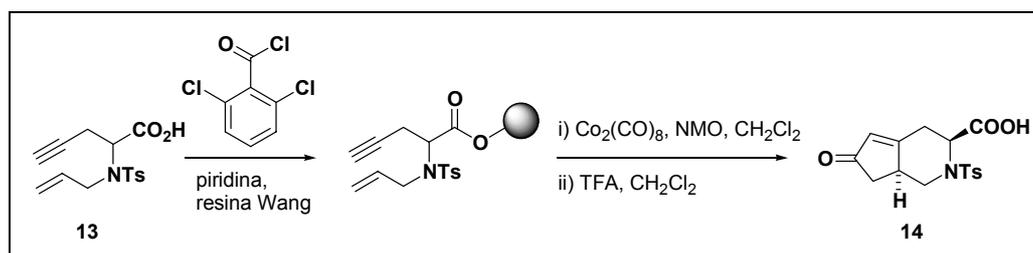


(b) Modificaciones en las condiciones de reacción.

Estas modificaciones persiguen la simplificación de las condiciones de reacción y el aumento del rendimiento global del proceso. Seguidamente se enumeran las modificaciones más relevantes:

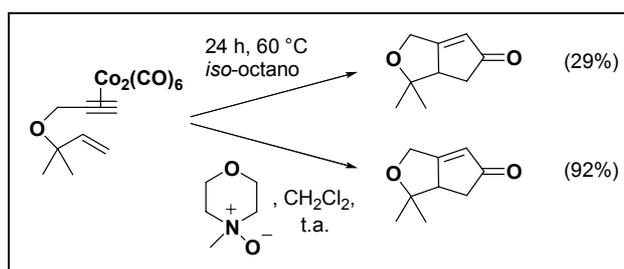
a) Absorción del complejo y del alqueno sobre un soporte sólido como sílica, alúmina o zeolita.⁴⁹

Un ejemplo lo constituye la descripción hecha por Bolton (**Esquema 6**) para la obtención de una serie de aminoácidos cíclicos **14** a través de una reacción intramolecular de Pauson-Khand donde el sustrato **13** está anclado a una resina Wang.⁵⁰



Esquema 6

b) Debido a que el primer paso de la reacción, donde tiene lugar la pérdida de CO, se cree que es reversible, cualquier modificación que haga desplazar este equilibrio puede influir notablemente en la cinética de la reacción. Es por ello por lo que el uso de N-óxidos (**Esquema 7**) para oxidar los carbonilos en el metal de transición a CO₂, ha tenido una gran repercusión en el desarrollo de esta reacción.⁵¹ En este sentido, los N-óxidos más utilizados han sido el óxido de trimetilamina y el óxido de N-metilmorfolina, permitiendo llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente o menores.

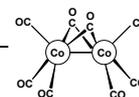


Esquema 7

⁴⁹ Serrano-P., L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Castells-P., J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1187-1188.

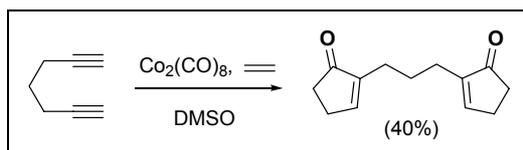
⁵⁰ (a) Bolton, G. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3433-3436. (b) Bolton, G. L.; Hodges, J. C.; Rubin, J. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6611-6634. (c) Spitzer, J. L.; Kurth, M. J.; Schore, N. E.; Najdi, S. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6791-6808.

⁵¹ Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5289-5292.



Un avance aún mayor en este respecto lo constituye el uso de óxidos de amina quirales, como el N-óxido de Brucina,⁵² dando lugar a buenas enantioselectividades en reacciones intramoleculares de Pauson-Khand.

c) El uso de sulfóxidos también ha permitido aumentar el rendimiento en algunas reacciones de Pauson-Khand, a través de un efecto coordinante del azufre sobre el metal.⁵³ Un ejemplo muy atractivo en el que se hace uso de DMSO, lo constituye la reacción de Pauson-Khand de diinos acíclicos y cíclicos con etileno (**Esquema 8**); llevada a cabo por Gleiter y colaboradores.⁵⁴



Esquema 8

(c) Nuevos sustratos.

Una de las mayores desventajas de la reacción de Pauson-Khand era la imposibilidad de tener sustituyentes atractores de electrones en los sustratos. Krafft y colaboradores demostraron que estos alquinos pobres en electrones podían utilizarse si se empleaban N-óxidos como promotores. Asimismo se han usado ésteres y amidas en reacciones de Pauson-Khand intramoleculares (Krafft y col.),⁵⁵ vinilésteres como sustratos (Cazes y col.),⁵⁶ metilenciclopropanos como porción olefínica (Meijere y Motherwell),⁵⁷ y alenos, tanto en reacciones intermoleculares como intramoleculares (Cazes y col.).⁵⁶

(d) Síntesis de productos naturales.

La reacción de Pauson-Khand se ha utilizado como etapa clave en muchas síntesis de productos naturales o fragmentos de los mismos. En el **ANEXO II** (página 187) pueden observarse

⁵² (a) Kerr, W. J.; Kirk, G. G.; Middlemiss, D. *Synlett* **1995**, 1085-1086. (b) Derdau, V.; Laschat, S.; Jones, P. G. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1445-1453. (c) Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Rankin, E. M.; Scott, J. S.; Watson, S. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3229-3233.

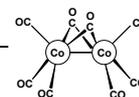
⁵³ (a) Chung, Y. K.; Lee, B. Y.; Yeong, N.; Hudecek, M.; Pauson, P. L. *Organometallics* **1993**, *2*, 220-223. (b) Krafft, M. E.; Scott, I. L.; Romero, R. H.; Feibelmann, S.; Van Pelt, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7199-7207. (c) Stumpf, A.; Jeong, N.; Sunghee, H. *Synlett* **1997**, 205-207. (d) Sugihara, T.; Yamada, M.; Ban, H.; Yamaguchi, M.; Kaneko, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2801-2803. (e) Rajesh, T.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 117-118. (f) Sugihara, T.; Yamada, M.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M. *Synlett* **1999**, 771-773.

⁵⁴ Rausch, B. J.; Gleiter, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1651-1653.

⁵⁵ Krafft, M. E.; Romero, R. H.; Scott, I. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5277-5278.

⁵⁶ (a) Ahmar, M.; Chabanis, O.; Gauthier, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5277-5280. (b) Ahmar, M.; Locatelli, C.; Colombier, D.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5281-5284.

⁵⁷ (a) Stolle, A.; Becker, H.; Salaun, J.; De Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3517-3520. (b) Corlay, H.; Fouquet, E.; Magnier, E.; Motherwell, W. B. *Chem. Commun.* **1999**, 183-184.



algunos de los productos naturales cuya síntesis, o la síntesis de algún fragmento de éstos, implica como paso clave una reacción de Pauson-Khand.⁵⁸

(e) Reacción de Pauson-Khand estereoselectiva.

Para llevar a cabo reacciones de Pauson-Khand de manera estereoselectiva⁵⁹ se han utilizado principalmente dos rutas:

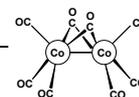
a) Utilización de un auxiliar quiral. En este sentido, el grupo de Pericàs ha sido uno de los que ha proporcionado un mayor volumen de trabajo en los últimos cinco años.⁶⁰ Este grupo comenzó utilizando una serie de terpenoides como auxiliares quirales y probándolos para la enantioinducción en las reacciones de Pauson-Khand intramoleculares de alquil éteres.

En el **Esquema 9** se muestra un ejemplo donde se obtiene un triquinano angularmente fusionado **16** con elevada diastereoselectividad. En este caso, el efecto quelante del grupo sulfuro

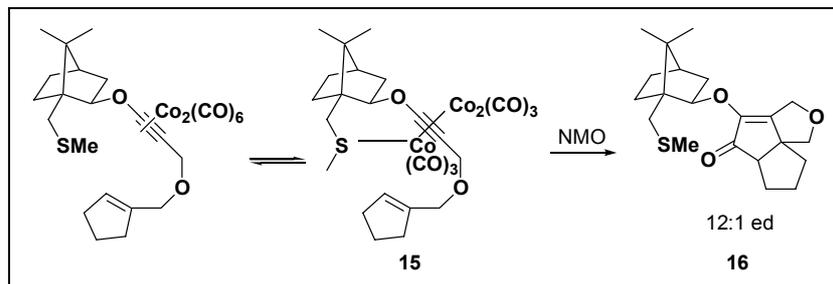
⁵⁸ Las referencias de estas síntesis se presentan a su inicio con el número del compuesto al que corresponden (ver **ANEXO II**, página 187). **AII-1**: Krafft, M. E.; Dasse, O. A.; Shao, B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7033-7044. **AII-2**: Paquette, L. A.; Borrelly, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6912-6921. **AII-3**: (a) Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5505-5506. (b) Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353-4363. **AII-4**: Kowalczyk, B. A.; Smith, T. C.; Dauben, W. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1379-1389. **AII-5**: (a) Johnstone, C.; Kerr, W. J.; Lange, U. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 457-458. (b) Donkervoort, J. G.; Gordon, A. R.; Johnstone, C.; Kerr, W. J.; Lange, U. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7391-7420. **AII-6**: Cassayre, J.; Zard, S.Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6072-6073. **AII-7**: Brummond, K. M.; Lu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5087-5088. **AII-8**: Castro, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Greene, A. E.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9016-9020. **AII-9**: Marco-Contelles, J.; Ruiz, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *38*, 6393-6394. **AII-10**: Jeong, N.; Lee, B. Y.; Chung, Y. K.; Lee, S.-G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4023-4026. **AII-11**: (a) Van Ornum, S. G.; Bruendl, M. M.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6649-6650. (b) Van Ornum, S. G.; Bruendl, M. M.; Cao, H.; Reddy, M.; Grubisha, D. S.; Bennett, D. W.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1957-1971. **AII-12**: Castro, J.; Sørensen, J.; Riera, A.; Morin, C.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9388-9389. **AII-13**: Exon, C.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2477-2478. Para otra aproximación a la síntesis del núcleo de triquinano basada en la reacción de Pauson-Khand, ver: Marco-Contelles, J.; Ruiz-Caro, J.; Mainetti, E.; Devin, P.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1147-1158. **AII-14**: Tormo, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4851-4856. **AII-15**: Kerr, W. J.; McLaughlin, M.; Morrison, A. J.; Pauson, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2945-2948. **AII-16**: Yoo, S.; Lee, S. H.; Jeong, N.; Cho, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3435-3438. **AII-17**: Wender, P. A.; McDonald, F. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3691-3694. **AII-18**: Thomen, M.; Keese, R. *Synlett* **1997**, 231-240. **AII-19**: Magnus, P.; Fielding, M. R.; Wells, C.; Lynch, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 947-950. **AII-20**: Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353. **AII-21**: Leeuwenburgh, M. A.; Appeldoorn, C. C. M.; van Hooft, P. A. V.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G.; Boom, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 873-877.

⁵⁹ Para otro ejemplo interesante de diastereoselectividad en reacciones de Pauson-Khand, ver: Blanco-Urgoiti, L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3315-3317.

⁶⁰ (a) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2153-2154. (b) Tormo, J.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14021-14040. (c) Verdaguer, X.; Vázquez, J.; Fuster, G.; Bernasdes-Génisson, V.; Greene, A. E.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7037-7052. (d) Montenegro, E.; Poch, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 335-338. (e) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242-10243. (f) Marchueta, I.; Montenegro, E.; Panov, D.; Poch, M.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6400-6409.

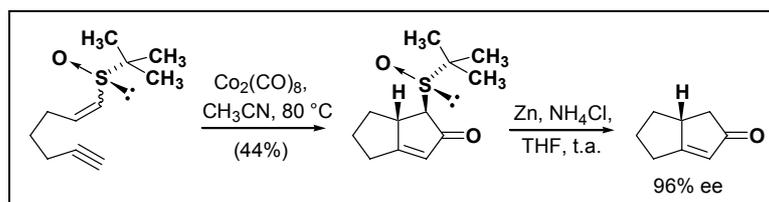


en **15** fue el responsable de la inducción quiral por coordinación con uno de los átomos de cobalto diastereotópicos.⁶¹



Esquema 9

Recientemente, Carretero y col.⁶² han demostrado que la unión de un sulfóxido quiral a una olefina pobre en electrones, da lugar a la formación de enonas con altos excesos enantioméricos. Como se puede contemplar en el **Esquema 10**, el tratamiento de una mezcla de *cis* y *trans* vinil sulfóxidos proporcionó un único isómero en la ciclación. Posteriormente, el sulfóxido se eliminó con altos rendimientos para dar lugar a las enonas bicíclicas enantioméricamente enriquecidas que se muestran.



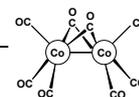
Esquema 10

b) Desimetrización del centro bimetalico. Los dos átomos de cobalto en el complejo alquino-dicobalto de partida son enantiotópicos (o diastereotópicos si hay centros quirales en el alquino). La reacción de uno de los átomos de cobalto preferentemente dará lugar a la formación de un producto enantioméricamente enriquecido (o diastereoisoméricamente enriquecido según el caso). La clave, por lo tanto, está en hacer los dos átomos de cobalto diferentes desde el punto de vista electrónico.⁶³

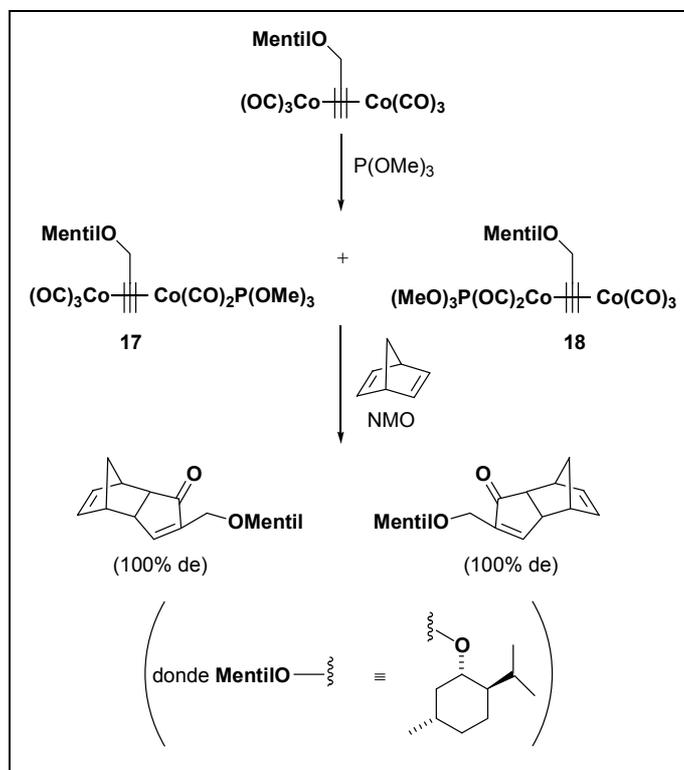
⁶¹ (a) Fonquena, S.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4239-4254. (b) Castro, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3346-3351.

⁶² Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7411-7412.

⁶³ (a) Carbery, D. R.; Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Scott, J. S.; Watson, S. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3235-3239. (b) Hiroi, K.; watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 797-808.



* Chung y col. han conseguido realizar la sustitución de uno de los ligandos de cobalto por una fosfina y separar posteriormente los dos complejos (**17**, **18**) diastereoisoméricos formados (**Esquema 11**).⁶⁴



Esquema 11

* Otro método consiste en reemplazar uno de los cobaltos por otro metal completamente diferente, lo cual puede conseguirse por ejemplo, mediante el tratamiento del complejo alquinoxidocobalto con el anión $\text{CpMo}(\text{CO})_3$.⁶⁵

(f) Versiones catalíticas.

La reacción de Pauson-Khand es poco económica con respecto al metal. Para regenerar el complejo metálico y permitir que comience un ciclo catalítico se ha utilizado atmósfera de CO .⁶⁶

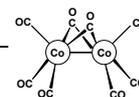
* Livinghouse y col. han demostrado que el octacarbonildicobalto en sí mismo puede catalizar la reacción de Pauson-Khand.⁶⁷ Un ejemplo lo constituye la descomplejación *in situ* de un

⁶⁴ Park, H.-J.; Lee, B. Y.; Kang, Y. K.; Chung, Y. K. *Organometallics* **1995**, *14*, 3104-3107.

⁶⁵ Rutherford, D. T.; Christie, S. D. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9805-9808.

⁶⁶ Para otros ejemplos interesantes de la reacción de Pauson-Khand en su versión catalítica, ver: Krafft, M. E.; Boñaga, L. V. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3676-3680.

⁶⁷ Belanger, D. B.; O'Mahoney, D. J. R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7637-7640.



complejo estable de alquino-dicobalto con un silano dando una especie catalíticamente activa de cobalto carbonílico que puede facilitar la reacción de cicloadición si se usa en un 5% mol.⁶⁸

* Se han conseguido realizar reacciones de Pauson-Khand utilizando cantidades catalíticas de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ mediante la adición de ligandos fosfitos (Jeong *et al*),⁶⁹ un *cluster* metálico de alto orden (Sugihara y Yamaguchi),⁷⁰ DME o H_2O .⁷¹

* Jeong y col. han publicado la reacción de Pauson-Khand en fluidos supercríticos⁷² y el uso de indenil cobalto dicarbonilo como un catalizador.⁷³

* Cheng y col. han llevado a cabo la primera reacción de Pauson-Khand en agua utilizando nanopartículas coloidales de cobalto como catalizador.⁷⁴

(g) Otros metales de transición.

También se ha encontrado que otros metales de transición como el Fe,⁷⁵ Ru,⁷⁶ Rh,⁷⁷ Ni,⁷⁸ Cr,⁷⁹ Mo,⁶⁵ W,⁸⁰ Ti⁸¹,⁸⁰ y Zr⁸² pueden utilizarse para llevar a cabo esta reacción de manera catalítica. Algunos procesos generales se muestran en el **Esquema 12** de la página siguiente.

⁶⁸ Belanger, D. B.; D. J. R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7641-7644.

⁶⁹ Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y.; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3159-3160.

⁷⁰ Sugihara, T.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10782-10783.

⁷¹ Sugihara, T.; Yamaguchi, M. *Synlett* **1998**, 1384-1386.

⁷² Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y.; Lim, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10549-10550.

⁷³ Lee, B. Y.; Chung, Y. K.; Jeong, N.; Lee, Y.; Hwang, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8793-8794.

⁷⁴ Son, S. U.; Lee, S. I.; Cheng, Y. K.; Kim, S.-W.; Hyeon, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 277-279.

⁷⁵ (a) Pearson, A. J.; Dubbert, R. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 202-203. (b) Pearson, A. J.; Dubbert, R. A. *Organometallics* **1994**, *13*, 1656-1661. (c) Pearson, A. J.; Yao, X. *Synlett* **1997**, 1281-1282.

⁷⁶ (a) Kondo, T.; Suzuki, N.; Okada, T.; Misado, T.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6187-6188. (b) Morimoto, T.; Chatami, N.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3762-3763.

⁷⁷ (a) Koga, Y.; Kobayashi, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1998**, 249-250. (b) Zhao, Z.; Ding, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *1*, 171-172.

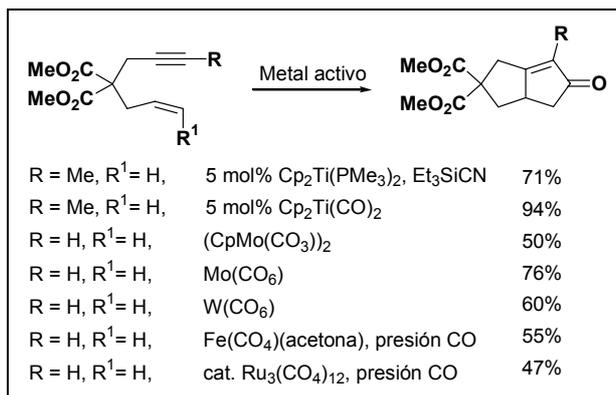
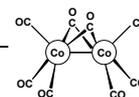
⁷⁸ (a) Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 1286-1288. (b) Buchwald, S. L.; Zhang, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4498-4499.

⁷⁹ Jordi, L.; Segundo, A.; Camps, F.; Picart, S.; Moreto, J. M. *Organometallics* **1993**, *12*, 3795-3797.

⁸⁰ Zhao, Z.; Ding, Y.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *39*, 9805-9808.

⁸¹ Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5881-5898.

⁸² Takahashi, T.; Xi, Z.; Nishihara, Y.; Huo, S.; Kasai, K.; Aoyagi, K.; Denisov, V.; Negishi, E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9123-9134.

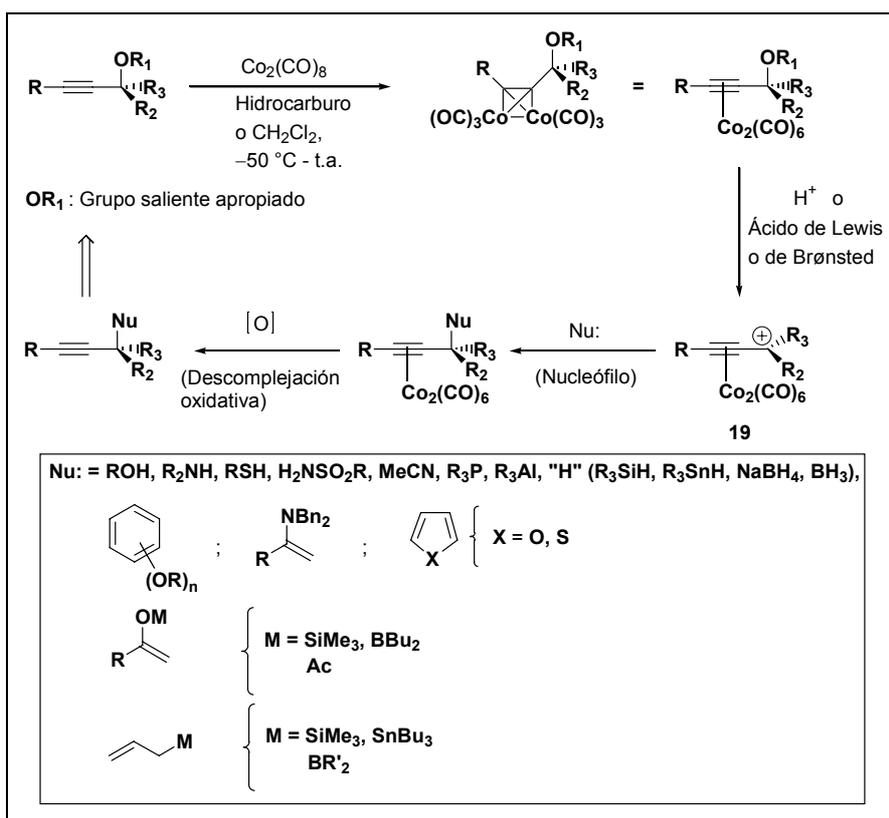


Esquema 12

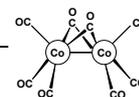
11.3 Reacción de Nicholas.

(a) Aspectos generales.

Los cationes **19** pueden generarse a partir de complejos de hexacarbonildicobalto de alcoholes, éteres o acetatos propargílicos, utilizando tanto ácidos próticos como ácidos de Lewis (Esquema 13).



Esquema 13



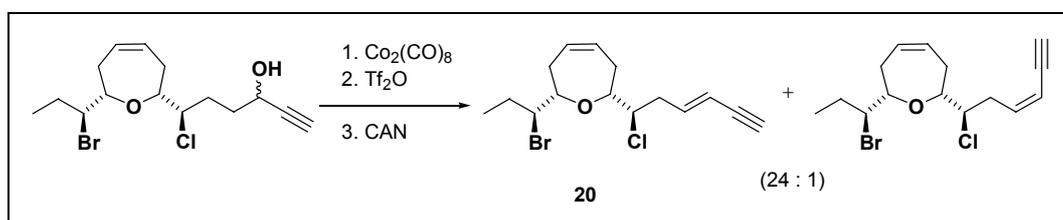
Estos complejos son solubles en CH_2Cl_2 , pero normalmente son insolubles o moderadamente solubles en éter, y pueden así precipitarse de este disolvente y caracterizarse espectroscópicamente. Las reacciones con estos cationes propargílicos son altamente predecibles desde el punto de vista de la regioquímica. Los nucleófilos atacan al sitio propargílico de manera exclusiva; no habiéndose publicado hasta la fecha formación de alenos sin pérdida de la unidad $\text{Co}_2(\text{CO})_6$. La eliminación de un protón para originar un complejo enínico podría competir pero normalmente esta reacción colateral es invalidada por el proceso de ataque nucleofílico. Los cationes propargílicos que también están conjugados con un doble enlace, normalmente reaccionan dando complejos enínicos conjugados.

(b) Reactividad.

En general, los complejos alquino-hexacarbonildicobalto dan lugar a diferentes tipos de reacciones que podemos agrupar en cuatro grandes categorías: 1) reacciones de β -eliminación; 2) reacciones radicalarias; 3) migraciones y 4) reacciones con nucleófilos. A continuación se describe brevemente los aspectos más sobresalientes de cada uno de estos grupos.

1) Reacciones de β -eliminación.

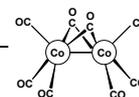
Ya hemos visto que los complejos de hexacarbonildicobalto de los alcoholes propargílicos sufren fácilmente deshidratación por pérdida del protón en la posición β , via el correspondiente carbocatión, generando los eninos derivados (ver página 47).¹⁹ Diversos estudios han demostrado una preferencia considerable hacia la formación del doble enlace en el enino con estereoquímica *E*. Esta reacción ha tenido interesantes aplicaciones sintéticas en la obtención de moléculas que poseen en su estructura un sistema enínico. Una aportación a este respecto la constituye la síntesis llevada a cabo por Overman y colaboradores del (+)-isolaurepinnacino (**20**) (**Esquema 14**),⁸³ donde la formación de la olefina *E*, difícil de conseguir por otros métodos descritos en la literatura para la deshidratación de alcoholes, se logró por aplicación de esta reacción de β -eliminación.⁸⁴



Esquema 14

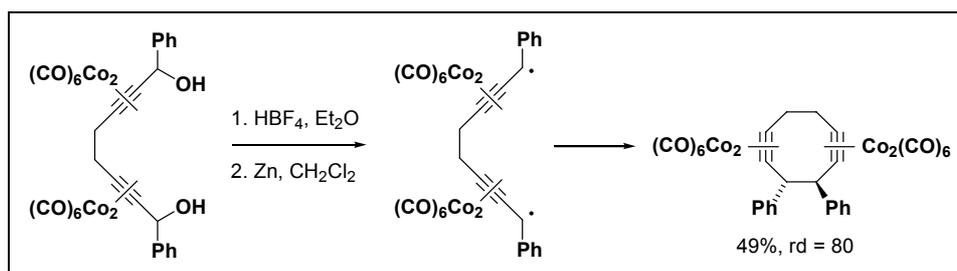
⁸³ Berge, D.; Overman, L. E.; Renhowe, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2446-2452.

⁸⁴ Para otros ejemplos de esta reacción, ver: Turuta, A. M.; Kamenitsky, A. V.; Fadeeva, T.M.; Huy, L. D. *Mendeleev Común.* **1992**, 47-48.



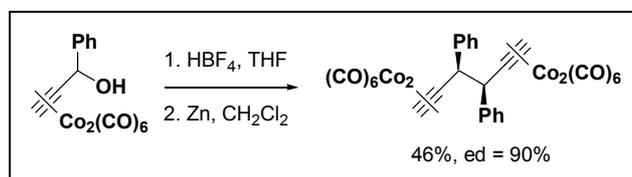
2) Reacciones radicalarias.

Los radicales libres propargil-cobalto³⁶ se han considerado durante muchos años como los responsables de la formación de productos dimerizados en la química del catión propargílico.⁸⁵ Sin embargo, aún son pocos los datos sobre la estructura y estabilidad de estos radicales propargílicos.⁸⁶ De forma general, estos radicales se han preparado por reducción de los cationes propargílicos con Zn metálico.⁸⁷ Bajo estas condiciones, los radicales generados tienden a dimerizar, por la posición propargílica, dando los correspondientes 1,5-diinos complejados, como puede observarse en el **Esquema 15**.



Esquema 15

La formación del nuevo enlace C-C suele ocurrir con elevados grados de diastereoselectividad en el caso de radicales secundarios (**Esquema 16**), tanto si se forman sistemas cíclicos (diastereoselectividad *trans*) como si se forman sistemas acíclicos (diastereoselectividad *sin*).⁸⁷



Esquema 16

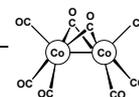
Recientemente, Nicholas y colaboradores han trabajado sobre la formación de estos radicales propargílicos a partir de los correspondientes bromuros propargílicos,⁸⁸ siendo, estos

⁸⁵ Mukai, C.; Suzuki, L.; Nagami, K.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 141-145.

⁸⁶ Para un excelente estudio teórico sobre la estabilidad de especies catiónicas, radicalarias y aniónicas de complejos propargílicos de hexacarbonildicobalto, ver: Pflerschinger, A.; Koch, W.; Schmalz, H.-G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5325-5332.

⁸⁷ Melikyan, G. G.; Combs, R. C.; Lamirand, J.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 363-366.

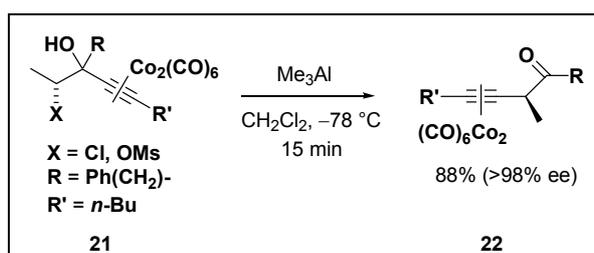
⁸⁸ (a) Salazar, K. L.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9053-9054. (b) Salazar, K. L.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2211-2224.



radicales, capaces de adicionarse intramolecularmente a dobles enlaces de manera regio- y estereoselectiva.

3) Migraciones.

Diversos estudios han demostrado que la unidad alquino-cobalto presenta una gran aptitud para la migración 1,2 si se genera un catión en la posición homopropargílica.⁸⁹ El reagrupamiento de complejos β -cloro- α -hidroxi-alquinos o β -mesiloxi- α -hidroxi-alquinos **21** a un ion carbenio α -hidroxilado, el cual sufre una desprotonación para generar la cetona homopropargílica correspondiente **22** (**Esquema 17**), ilustra perfectamente este proceso.⁹⁰



Esquema 17

4) Reacciones con nucleófilos.

Estudiaremos este importante grupo de reacciones clasificándolas según la clase de nucleófilo que reaccione con el catión propargílico. En la **Figura 25** se muestran los principales nucleófilos utilizados en la reacción de Nicholas, tanto en la formación de sistemas acíclicos como cíclicos.

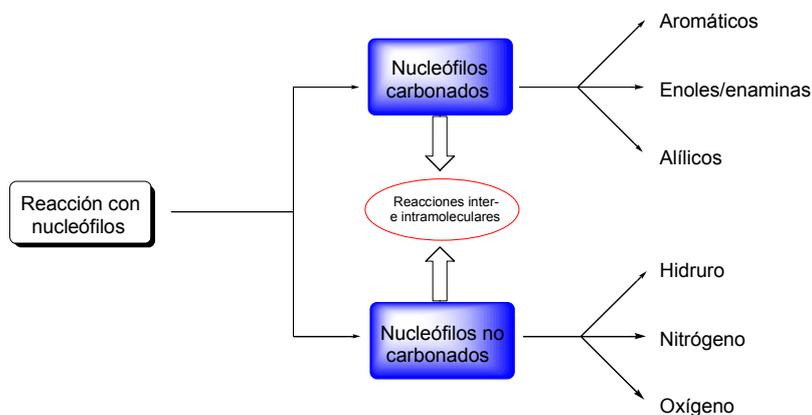
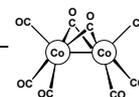


Figura 25. Principales clases de nucleófilos que reaccionan con los cationes de Nicholas.

⁸⁹ Para otros ejemplos de migraciones de la unidad alquino-cobalto, ver: Taya, K.; Nagasawa, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1997**, 304-306.

⁹⁰ (a) Nagasawa, T.; Taya, K.; Kitamura, M.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8949-8950. (b) Saito, T.; Suzuki, T.; Morimoto, M.; Akiyama, C.; Ochiai, T.; Takeuchi, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11633-11644.

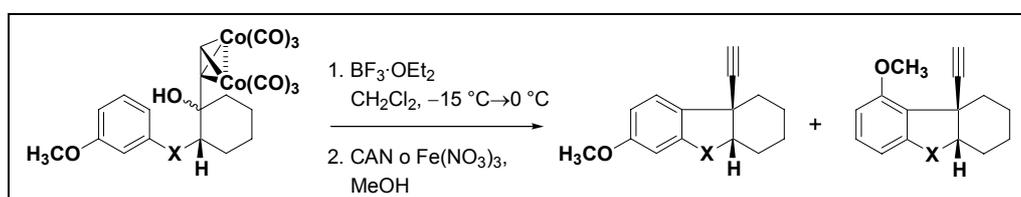


A continuación se hace una breve descripción del uso que han tenido los distintos nucleófilos.

a. 4.1 Reacciones con nucleófilos carbonados.

4.1.1 Sistemas aromáticos como nucleófilos.

Las reacciones entre los cationes propargílicos estabilizados por cobalto y nucleófilos aromáticos ricos en electrones (anisol, fenil, *N,N*-dimetilnilina) fueron de las primeras estudiadas en este campo.⁹¹ De esta manera, la reacción de Nicholas se convirtió en una ruta elegante para la síntesis de compuestos aromáticos. Un claro ejemplo lo constituyen las reacciones de alquilación, tipo Friedel-Crafts, como la que se muestra en el **Esquema 18**, llevada a cabo por Grove y colaboradores.⁹²



Esquema 18

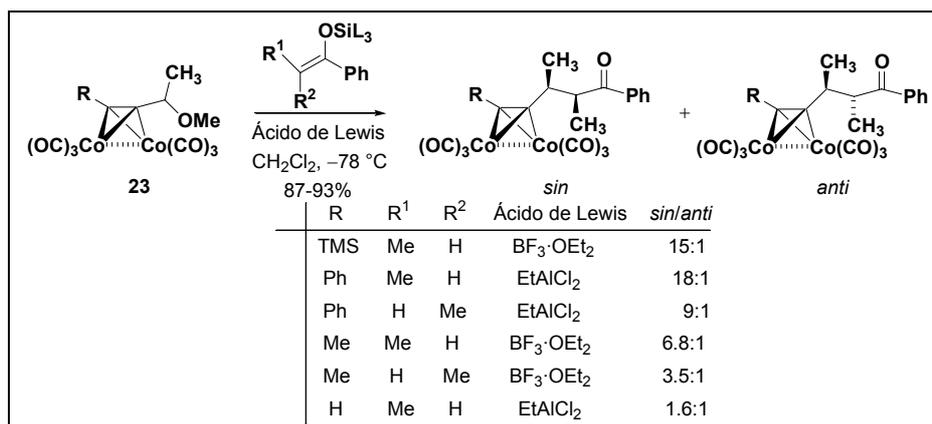
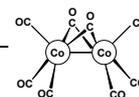
4.1.2 Enoles y enaminas como nucleófilos.

Dentro de este grupo, los silil-enol éteres son los que han tenido un mayor uso sintético.^{87, 93} Scrieber y colaboradores³⁷ han llevado a cabo interesantes estudios del curso estereoquímico de la reacción entre trimetilsililenol éteres (*Z*- y *E*-) de propiofenona y diversos éteres propargílicos complejados con cobalto **23** en presencia de diferentes ácidos de Lewis (**Esquema 19** en la página siguiente).

⁹¹ Loockwood, R. F.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4163-4166.

⁹² Grove, D. D.; Miskevich, F.; Smith, C. C.; Corte, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6277-6280.

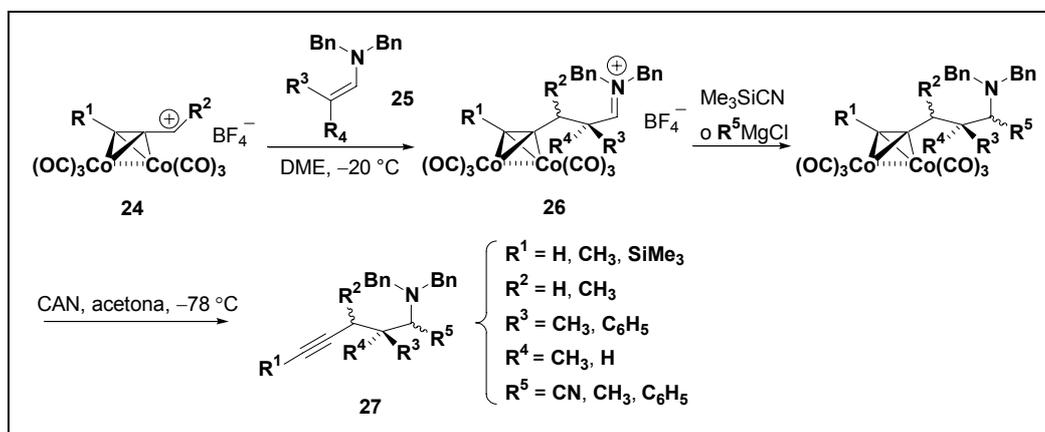
⁹³ Para interesantes aplicaciones sintéticas de esta reacción, ver: (a) Schreiber, S. L.; Sammakia, T.; Crowe, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3128-3130. (b) Tester, R.; Varghese, A. M.; Khan, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 186-192. (c) Hesmati, P.; Sarrazin, L. *Synlett* **1993**, 769-771. (d) Vizniowaki, G. S.; Green, J. R.; Breen, T. L.; Dalacu, A. V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7496-7502. (e) Tyrrell, E.; Tillett, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9535-9538.



Esquema 19

Los dos isómeros geométricos del enol éter dan lugar preferentemente a la formación del diastereoisómero *sin* aunque el isómero *Z* presenta, en general, los mayores niveles de diastereoselectividad siendo crucial el papel del sustituyente acetilénico en la posición remota, cuanto más voluminoso sea éste, mayor es la selectividad *sin* obtenida.

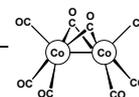
Por otro lado, las enaminas también han sido extensamente estudiadas como nucleófilos en la reacción de Nicholas. Roth y colaboradores⁹⁴ han demostrado que la adición nucleofílica de *N,N*-dibencil aminas **25** a los cationes propargílicos **24** provoca la formación de la sal de iminio **26**, las cuales pueden reaccionar seguidamente con reactivos de Grignard o cianuro de trimetilsilano (Esquema 20) para dar, después del correspondiente proceso de descomplejación, los derivados propargílicos **27**.⁹⁵



Esquema 20

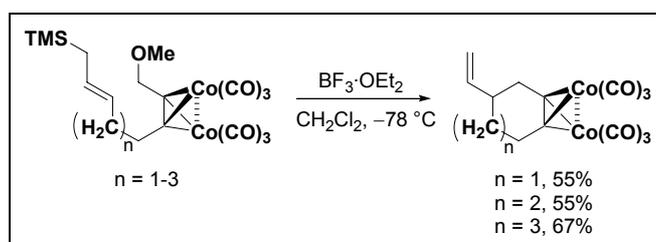
⁹⁴ Roth, K.-D. *Synlett* **1992**, 435-438.

⁹⁵ Para ver ejemplos de indoles actuando como nucleófilos en la reacción de Nicholas, consultar: (a) Nakagawa, M.; Ma, J.; Hino, T. *Heterocycles* **1990**, *30*, 451-462. Para otros ejemplos con cationes análogos, ver: (b) El-Amouri, H.; Gruselle, M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1077-1103.



4.1.3 *Sistemas alílicos como nucleófilos.*

Dentro de los nucleófilos alílicos, los alilsilanos constituyen el sistema más empleado en reacciones de Nicholas tanto inter- como intramolecular. El resultado global de la reacción es la formación regioselectiva (en la posición γ relativa al átomo de silicio) de sistemas 1,5-eninos.^{96, 97} Este proceso se ha utilizado extensamente como método para la síntesis de cicloalcanos de tamaño medio, como puede verse en el ejemplo que se ilustra en el **Esquema 21**.^{93e}



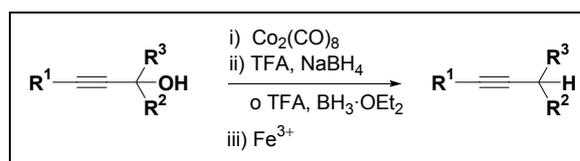
Esquema 21

Otros sistemas diferentes a los alilsilanos, como son los alilboranos, también pueden actuar como nucleófilo en este tipo de reacciones.⁹⁸

b. 4.2 *Reacciones con nucleófilos no carbonados.*

4.2.1 *Hidruro como nucleófilo.*

Diversos agentes dadores de hidruro, como NaBH_4 o el complejo $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ se han utilizado para provocar la reducción de un alcohol propargílico (**Esquema 22**).⁹⁹ Este proceso implica una secuencia de complejación del alcohol con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, tratamiento ácido del complejo formado, adición del agente dador de hidruro y, finalmente, descomplejación del sistema acetilénico.



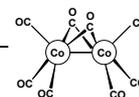
Esquema 22

⁹⁶ O'Boyle, J. E.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1595-1598.

⁹⁷ Para otros ejemplos interesantes de esta reacción, ver: (a) Mann, A.; Muller, C.; Tyrrell, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 1, 1427-1438. (b) Hosokawa, S.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 38, 2609-2612. (c) Isobe, M.; Nishizawa, R.; Nishizawa, T.; Yoza, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6927-6932. (d) Green, J. R. *Chem. Commun.* **1998**, 1751-1752. (e) Tanino, K.; Schimizu, T.; Piyama, M.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6116. (f) Lu, Y.; Green, J. R. *Synlett* **2001**, 245-247.

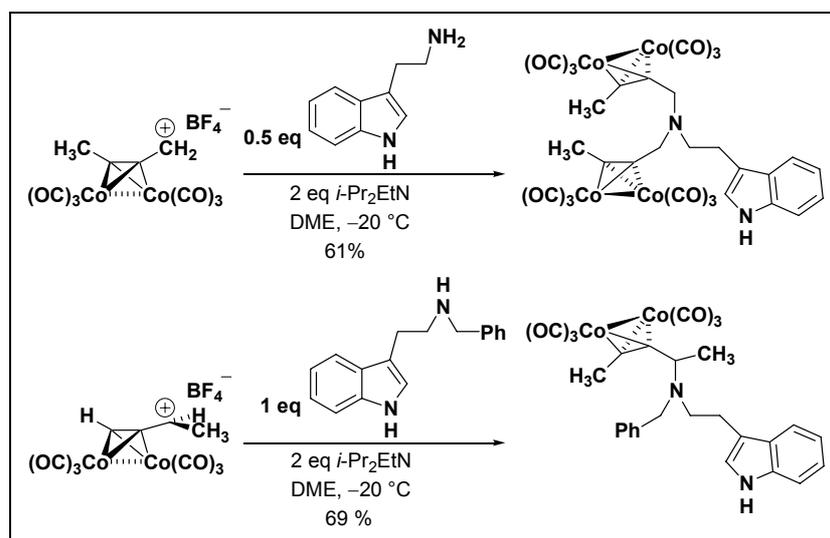
⁹⁸ Roush, W. R.; Park, J. C. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1143-1144.

⁹⁹ (a) Nicholas, K. M.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4999-5001. (b) Prasad, J. S.; Liebeskind, L. S.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1857-1860. (c) McComsey, D. F.; Reitz, A. B.; Maryanoff, C. A.; Maryanoff, B. E. *Syn. Commun.* **1986**, 16, 1535-1549, y referencias citadas.



4.2.2 Nitrógeno como nucleófilo.

Roth y colaboradores¹⁰⁰ han demostrado que las aminas primarias y secundarias reaccionan con los cationes de Nicholas dando las correspondientes propargilaminas complejadas con cobalto en buenos rendimientos (**Esquema 23**). Las aminas alifáticas primarias tienden a formar los derivados *bis*-propargilaminas debido al aumento de la nucleofilia del nitrógeno en el primer aducto formado (amina secundaria).



Esquema 23

4.2.3 Oxígeno como nucleófilo.

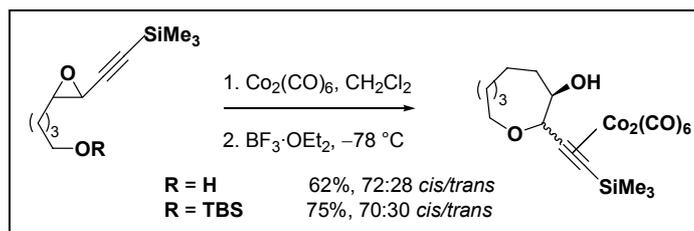
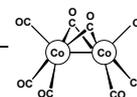
De entre todos los nucleófilos no carbonados, los oxigenados son, quizás, los que más se han utilizado en la reacción de Nicholas,¹⁰¹ principalmente en su versión intramolecular para generar éteres cíclicos de tamaño medio (6-9 miembros) unidos a una unidad alquino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$. Algunas de las contribuciones más sobresalientes en este apartado se esquematizan a continuación.

* Mukai y Hanaoka han centrado su atención en las reacciones de ciclación, catalizadas por BF_3 ,¹⁰² entre un grupo hidroxilo y una función epoxi-acetileno (**Esquema 24**). Estas reacciones de ciclación ocurren exclusivamente de una manera *endo*, generando éteres cíclicos de 5, 6 ó 7 miembros.

¹⁰⁰ Roth, K.-D.; Müller, U. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2919-2922.

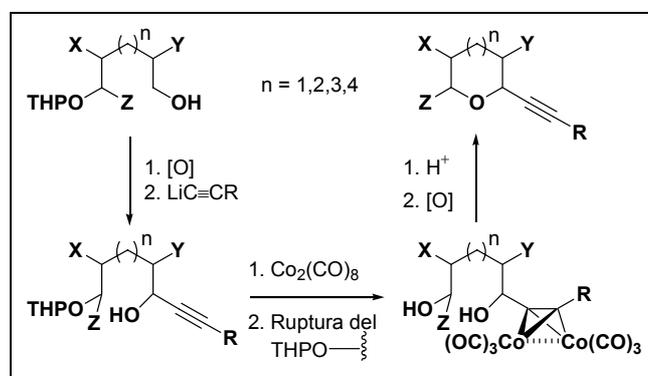
¹⁰¹ Saha, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 417-422.

¹⁰² (a) Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Ikeda, Y.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1161-1162. (b) Mukai, C.; Ikeda, Y.; Sugimoto, Y.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2183-2186. (c) Mukai, C.; Itoh, T.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4595-4598. (d) Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Ikeda, Y.; Hanaoka, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 823-850. (e) Mukai, C.; Yamaguchi, S.; Sugimoto, Y.; Miyakoshi, N.; Kasanatsu, E.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6761-6765. (f) Mukai, C.; Yamashita, H.; Ichiryu, T.; Hanaoka, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2203-2209.



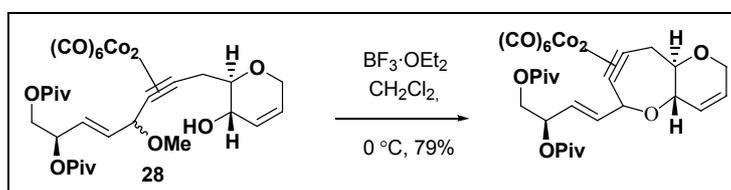
Esquema 24

* Martín y colaboradores han desarrollado un método para la obtención de éteres cíclicos de tamaño medio de manera estereocontrolada (**Esquema 25**). Dicho proceso se basa en el ataque intramolecular de un grupo hidroxilo localizado en una cadena saturada que está unida a la posición propargílica donde se generará por tratamiento ácido el correspondiente catión propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$.¹⁰³



Esquema 25

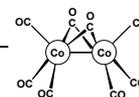
* Isobe y colaboradores han contribuido notablemente a la síntesis de cicloalquinos heterocíclicos de tamaño medio.¹⁰⁴ La estrategia principal de esta aproximación implica una ciclación inducida por ácidos de Lewis o próticos de una función hidroxílica, situada en una posición remota, sobre un complejo metil-éter propargílico como **28** (**Esquema 26**).



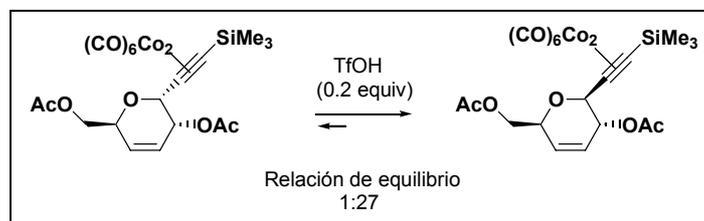
Esquema 26

¹⁰³ Palazón, J. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3549-3552.

¹⁰⁴ Isobe, M.; Nishizawa, R.; Hosokawa, S.; Nishikawa, T. *Chem. Commun.* **1998**, 2665-2676, y referencias citadas.

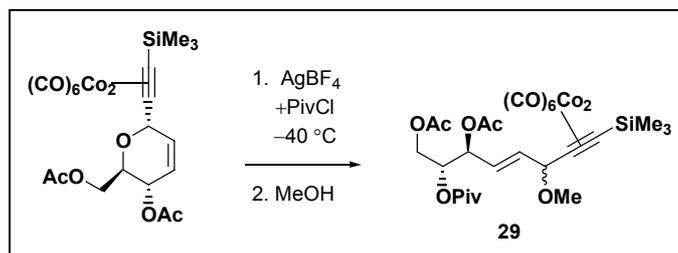


Un hecho sumamente importante en esta química es la existencia, en medio ácido, de un equilibrio entre un oxaciclo, con una unidad alquino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ en la posición α relativa al átomo de oxígeno, y su correspondiente forma abierta (**Esquema 27**). Dicho equilibrio hace que un grupo voluminoso como el sistema alquino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ tienda a colocarse en posición ecuatorial en un sistema cíclico.¹⁰⁵



Esquema 27

Estos sistemas de piranos pueden, de esta manera, generar polioles acíclicos como **29** por tratamiento ácido de estos oxaciclos seguido de una protección *in situ* del grupo hidroxilo e incorporación de un nucleófilo oxigenado externo como MeOH. En el **Esquema 28** puede observarse cómo el doble enlace inicial *cis* adyacente a la posición propargílica se isomeriza a su isómero más estable *trans* al generarse el catión de Nicholas.¹⁰⁶



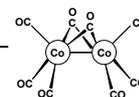
Esquema 28

Con la metodología de Isobe se puede acceder a anillos de 7, 8, 9 ó 10 miembros en buenos rendimientos, y en general con altas estereoselectividades. Un atractivo ejemplo puede observarse en el **Esquema 29**.¹⁰⁷ En un medio ácido, el anillo de 6 miembros **30** se encuentra en equilibrio con la correspondiente forma abierta **31**. Asimismo, también existe un equilibrio entre el catión alílico *cis* generado y el catión *trans* **32** termodinámicamente más estable y hacia el cual está desplazado dicho equilibrio. Este hecho hace que la ciclación a través del hidroxilo terminal sea favorable

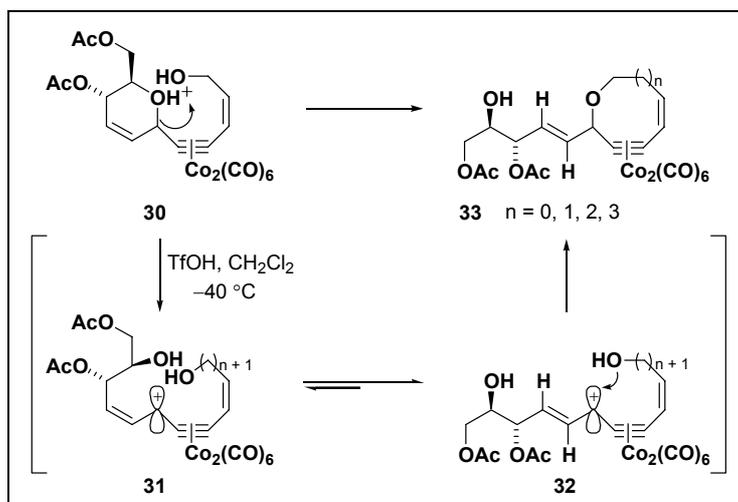
¹⁰⁵ Isobe, M.; Jiang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 567-570.

¹⁰⁶ (a) Tanaka, S.; Tatsuta, N.; Yamashita, O.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1994**, 59, 12883-12894. (b) Tanaka, S.; Isobe, M. *Synthesis* **1995**, 859-862.

¹⁰⁷ Isobe, M.; Yenjai, C.; Tanaka, S. *Synlett* **1994**, 916-918.



frente a la ciclación via el hidroxilo secundario, generando así los correspondientes éteres cíclicos insaturados **33**.

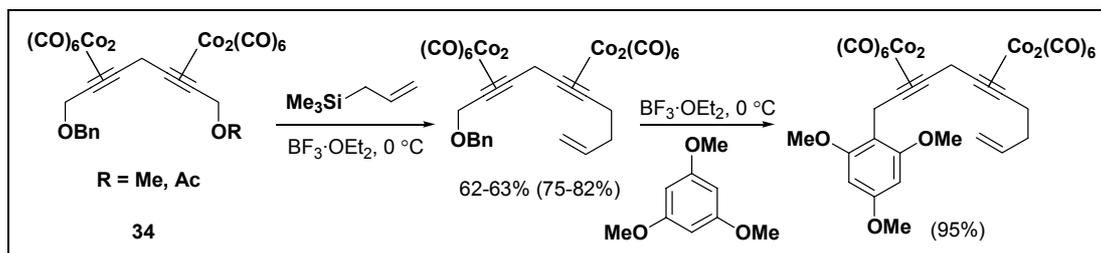


Esquema 29

Otros heteroátomos como el azufre también han sido utilizados como nucleófilos en la reacción de Nicholas, aunque no tan extensamente como los anteriores. Un ejemplo se ilustra en el **Capítulo 2** de esta memoria (página 100).

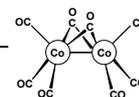
(c) *Selectividad.*

Diversos trabajos en la literatura dan a entender que la selectividad es posible cuando existen dos lugares disponibles para la formación del catión propargílico. Green y colaboradores han trabajado intensamente en la posibilidad de ionizar un grupo que esté menos impedido o que sea mejor grupo saliente que otro.¹⁰⁸ El ejemplo más representativo lo constituye las reacciones de monocondensación de los complejos 1,4-diino tetracobaltados **34** mostrados en el **Esquema 30**.



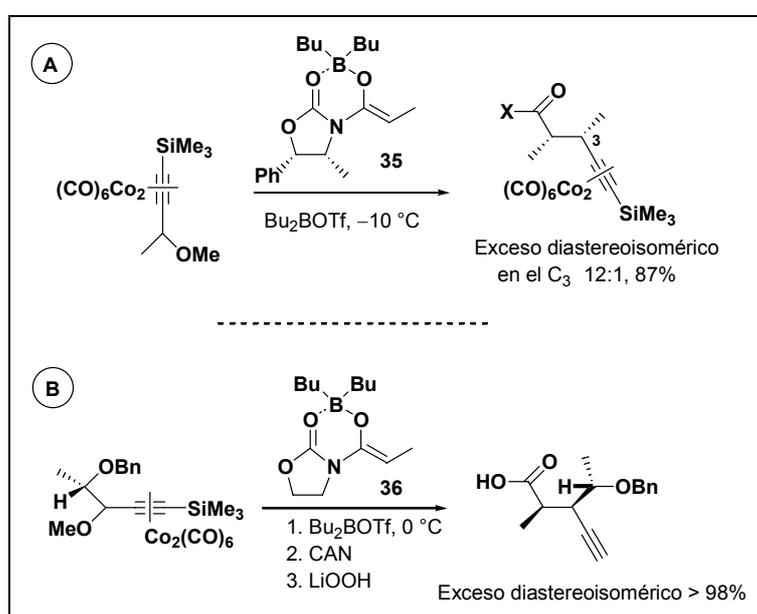
Esquema 30

¹⁰⁸ (a) Guo, R.; Green, J. R. *Synlett* **2000**, 746-748. (b) Yafan, Lu; Green, J. R. *Synlett* **2001**, 243-247.



Como puede verse en el esquema anterior, la selectividad es buena, aunque no excepcional, para la ionización de grupos MeO o OAc frente a grupos benciloxi.

El rápido proceso de migración antarafacial que ocurre en el centro propargílico de estos cationes es tanto una ventaja como una desventaja para su uso en síntesis asimétrica. Desde el lado más positivo, nucleófilos quirales deberían ser capaces de discriminar entre las dos caras enantiotópicas (o diastereotópicas) en el centro propargílico y reaccionar selectivamente para formar productos enantioméricamente (o diastereoisoméricamente) enriquecidos.¹⁰⁹ De esta manera, el uso de enol boranos enantioméricamente puros (**35** y **36** en los **Esquema 31 -A-** y **31-B-** respectivamente), derivados de *N*-acil oxazolidinonas, inducen elevados excesos diastereoisoméricos en reacciones de condensación.

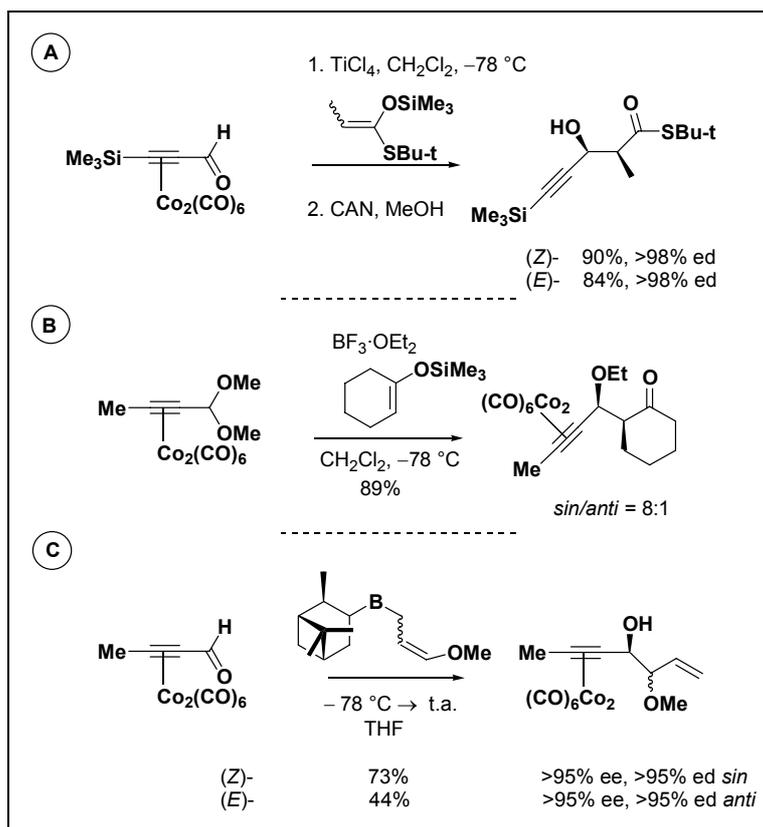
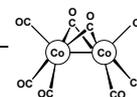


Esquema 31

La adición de muchos nucleófilos con complejos propionaldehído- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ también ocurre con niveles altos de diastereoselectividad.¹¹⁰ Algunos ejemplos pueden observarse en el **Esquema 32** en la página siguiente.⁴⁰

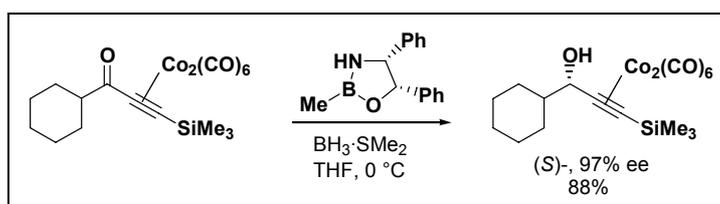
¹⁰⁹ (a) Krafft, M. E.; Cheung, Y. Y.; Wright, C.; Cali, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3912-3915. (b) Jacobi, P. A.; Herradura, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8297-8300. (c) Nakamura, T.; Matsui, T.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3032-3033.

¹¹⁰ Mukai, C.; Hanaoka, M. *Synlett* **1996**, 11-17, y referencias citadas.



Esquema 32

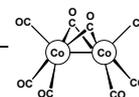
En cetonas conjugadas a complejos alquino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$, gracias al gran tamaño de esta unidad organometálica, es posible la hidrobromación enantioselectiva en presencia de oxazaborolidinas quirales como se muestra en el **Esquema 33**.¹¹¹



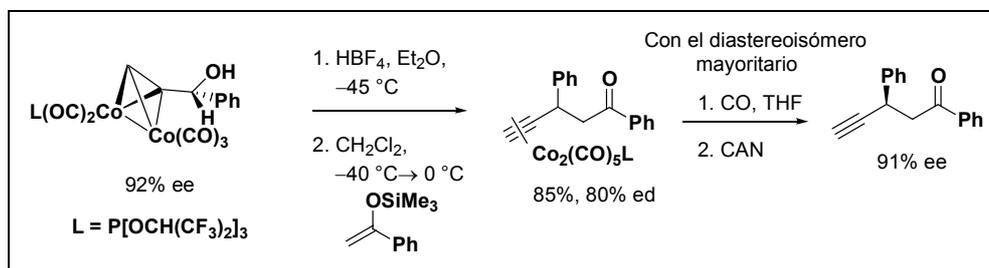
Esquema 33

Por otro lado, el rápido proceso de enantiomerización de los cationes propargil-dicobalto dificulta la creación enantioselectiva de centros quirales en la posición propargílica. Este problema puede solucionarse en algunos casos. Nicholas ha demostrado que el reemplazamiento de un ligando de CO por un ligando tris(hexafluoroisopropilfosfito) $\{\text{P}[\text{OCH}(\text{CF}_3)_2]_3\}$ (**Esquema 34**)

¹¹¹ (a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9153-9156. (b) Bach, J.; Berenguer, R.; García, J.; Loscertales, T.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9021-9025.

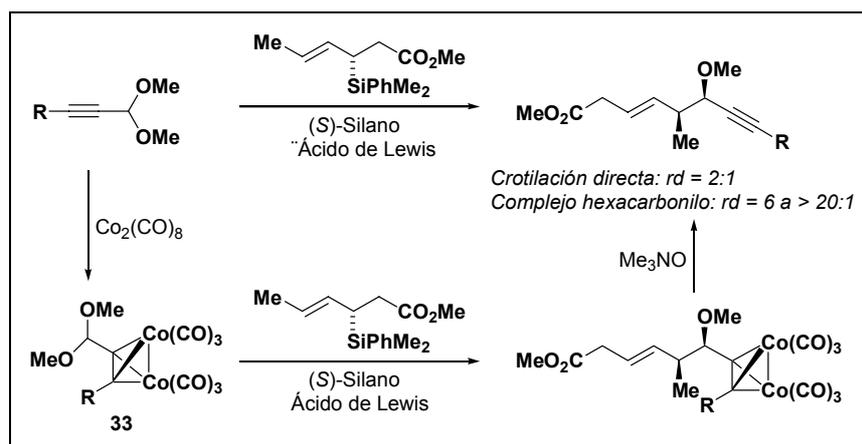


supone un compromiso que permite suficiente reactividad con sililenoléteres y alilsilanos, y un proceso de enantiomerización, tal que la condensación ocurre con retención de la configuración en la posición propargílica.¹¹²



Esquema 34

Panek y colaboradores han demostrado que los complejos de hexacarbonildicobalto de acetales propargílicos **37** sufren reacciones de crotilación catalizadas por ácidos de Lewis con elevada diastereoselectividad, la cual se ve drásticamente disminuida si las reacciones se llevan a cabo sobre los acetales sin complejar (**Esquema 35**).¹¹³



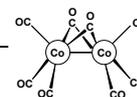
Esquema 35

Montaña y colaboradores han demostrado que la reacción de Nicholas entre enolsililéteres y acetales propargílicos quirales complejados con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ procedentes de alcoholes enantioméricamente puros (mirtanol o mentol) tiene lugar con excelente diastereoselectividad *sin/anti*.¹¹⁴

¹¹² Caffyn, A. J. M.; Nicholas, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6438-6439.

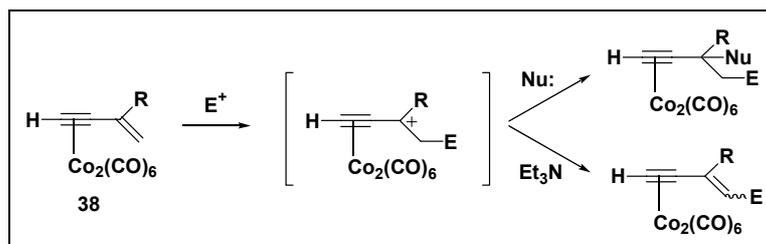
¹¹³ Sui, M.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2439-2442.

¹¹⁴ Montaña, A. M.; Cano, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 93-951.



(d) Reactividad de los complejos enino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$

Un método alternativo para generar cationes propargílicos estabilizados por cobalto es el ataque de especies electrofílicas por el doble enlace de un enino conjugado y complejado con cobalto como **38** (Esquema 36). Smit y Caple¹¹⁵ han investigado extensamente este proceso empleando una gran variedad de nucleófilos en la captura del catión generado. La eliminación frente a la sustitución constituye la reacción colateral más común en estos procesos, sobre todo cuando se trata de carbocationes terciarios.¹¹⁶



Esquema 36

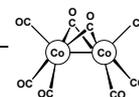
(e) Aplicaciones sintéticas.

Muchos grupos de investigación han hecho un uso extensivo de la reacción de Nicholas en la síntesis de productos naturales o fragmentos relacionados con éstos.¹¹⁷ Especial atención han concentrado las reacciones de ciclación y las condensaciones asimétricas de enolboranos. Algunos de estos sustratos pueden observarse en el ANEXO III (página 191).

¹¹⁵ Smit, W. A.; Caple, R.; Smoliakova, I. P. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2359-2382, y referencias citadas.

¹¹⁶ Para ejemplos prácticos, ver: (a) Nagasawa, T.; Kitamura, M.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, 1183-1186. (b) Mikami, K.; Fena, F.; Matsueda, H.; Yoshida, A.; Grierson, D. S. *Synlett* **1996**, 833-836. (c) Kitamura, M.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4563-4566. (d) Dare, S.; Ducroix, B.; Bernard, S.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4341-4344.

¹¹⁷ Las referencias de estas síntesis se presentan a su inicio con el número del compuesto al que corresponden (ver ANEXO III, página 191). **AIII-1:** Mukai, C.; Moharram, S. M.; Azukizawa, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8095-8103. **AIII-2:** Montaña, A. M.; Fernández, D.; Pagès, R.; Filippou, A. C.; Kociok-Köhn, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 425-439. **AIII-3:** Ref.⁹⁸. **AIII-4:** Mukai, C.; Sugimoto, Y.-i.; Miyazawa, K.; Yamaguchi, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6281-6287. **AIII-5:** Jacobi, P. A.; Herradura, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6621-6624. Para otras síntesis relacionadas, ver: (a) Jacobi, P. A.; Buddhu, S. C.; Fry, D.; Rajeswari, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2894-2906. (b) Jacobi, P. A.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1778-1779. (c) Jacobi, P. A.; De Simone, R. W.; Ghosh, I.; Guo, J.; Leung, S. H.; Pippin, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8478-8489. (d) Jacobi, P. A.; Pippin, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 827-830. **AIII-6:** Shibuya, S.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6677-6698. **AIII-7:** (Anillos HIJK) Liu, T.-Z.; Kirschbaum, B.; Isobe, M. *Synlett* **2000**, 587-590. (Anillos EF) Kira, K.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5951-5955. (Anillos HIJ) (a) Liu, T.-Z.; Li, J.-M.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10209-10219. (b) Liu, T.-Z.; Isobe, M. *Synlett* **2000**, 266-268. (Anillos EFGH) Takai, S.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1183-1186. **AIII-8:** Magnus, P.; Miknis, F.; Press, N. J.; Grandjean, D.; Taylor, G. M.; Harling, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6739-6748. **AIII-9:** Mukai, C.; Miyakoski, N.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5875-5880. **AIII-10:** Ref. 53 (AII-3). **AIII-11:** Magnus, P.; Carter, P.; Elliot, J.; Lewis, R.; Harling, J.; Pitterna, T.; Bauta, W. E.; Fortt, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2544-2559. **AIII-12:** Magnus, P.; Pitterna, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 541-543. **AIII-13:** Mukai, C.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7553-7556. **AIII-14:** Montaña, A. M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1569-1578. **AIII-15:** Muchmore, M. S.; van der Helm, D.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1960-1966.

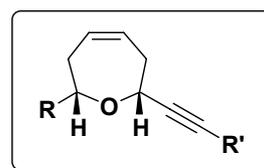


En este apartado que hemos dedicado a la reacción de Nicholas, hemos comprobado que una versión asimétrica de esta misma reacción, que nos permita obtener productos óptimamente activos, puede desarrollarse a partir de algunas estrategias como son la utilización de nucleófilos quirales (ver **Esquema 31-A-** en la página 75), y la modificación de la esfera de coordinación del metal mediante la introducción de ligandos diferentes del CO (ver **Esquema 34** en la página 76). Además de estas estrategias existen otras dos que persiguen la misma finalidad, por un lado, la presencia de centros quirales en posiciones anexas al catión (ver **Esquema 31-B-** en la página 75), y por otro lado, la localización de sustituyentes quirales en el extremo acetilénico en el curso estereoquímico de la reacción.¹¹⁸

¹¹⁸ (a) Schreiber, S. L.; Sammakia, T.; Crowe, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3128-3130. (b) Betancort P., J. M. *Aplicaciones de los complejos alquino-hexacarbonildicobalto en síntesis orgánica asimétrica*, Tesis Doctoral, Universidad de La Laguna, **1998**. (c) Betancort, J. M.; Rodríguez, C. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9773-9776.

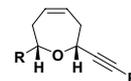
CAPÍTULO 1

♦ *SÍNTESIS DE 4-OXEPENOS-2,7-DIALQUILO*



«Los pequeños actos que se ejecutan son mejores que todos aquellos grandes que se planean»

–George Marshall (1880 - 1959). Militar y político estadounidense–



Antecedentes

Un interesante y amplio grupo de productos naturales de origen marino lo constituye una serie de metabolitos C₁₅ no terpénicos derivados del metabolismo de los ácidos grasos (acetogeninas)¹¹⁹ y denominados, de manera general, lauroxanos. La diversidad estructural de esta clase de moléculas es muy amplia, pero todas tienen en común la presencia de éteres cíclicos polisustituídos con una estereoquímica bien definida en los sustituyentes y un tamaño de anillo que varía de entre cinco y nueve miembros. Una familia particularmente interesante, aunque escasa dentro de estos lípidos C₁₅, son aquellos compuestos que poseen un anillo de oxepano (oxaciclo de siete miembros). La característica estructural común en estos compuestos es la presencia de sustituyentes alquilo en las posiciones 2 y 7 del anillo con uno o más átomos de halógenos incorporados en diferentes posiciones, uno de los cuales está usualmente localizado en un grupo alquilo que se encuentra situado en el C_α relativo al anillo. En la **Figura 26** pueden observarse algunos ejemplos representativos de lauroxepanos aislados de diversas especies de algas rojas del género *Laurencia*, encuadradas dentro de la familia *Rhodomelaceae* (División *Rhodophyta*) (**Figura 28**). De *Laurencia pinnata* se ha aislado el isolaurepinnacino (**1**)¹²⁰ que presenta propiedades insecticidas; de *Laurencia nipponica* se han aislado el (3*E*)- y (3*Z*)-isoprelaurefucino (**4,5**).¹²¹ Los rogioloxepano-A (**2**), -B (**3**) y -C (**6**)¹²² se han aislado de *Laurencia microcladia*.

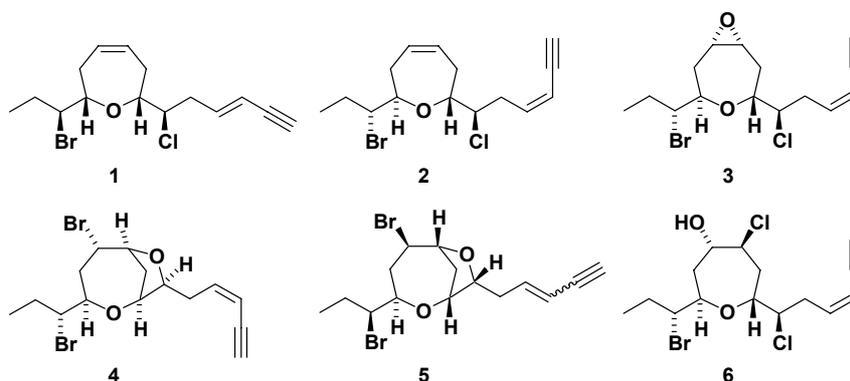


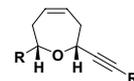
Figura 26. Lauroxepanos aislados de algas rojas del género *Laurencia*.

¹¹⁹ (a) Moore, R.E. en *Marine Natural Products*; Scheuer, P. J. Ed.; Academic Press: New York, 1978; Vol. 1, pp 43-121. (b) Erickson, K.L. en *Marine Natural Products*; Scheuer, P. J. Ed.; Academic Press: New York, 1983; Vol. 5, pp 131-257. (c) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 551-598. d) *Ibid.* **1986**, *3*, 1-32. (e) *Ibid.* **1987**, *4*, 539-576. (f) *Ibid.* **1988**, *5*, 613-663. (g) *Ibid.* **1990**, *7*, 269-309. (h) *Ibid.* **1991**, *8*, 97-147. (i) *Ibid.* **1992**, *9*, 323-364. (j) *Ibid.* **1993**, *10*, 497-539. (k) *Ibid.* **1994**, *11*, 355-394. (l) *Ibid.* **1995**, *12*, 223-269. (m) *Ibid.* **1996**, *13*, 75-125. (n) *Ibid.* **1997**, *14*, 259-302. (o) *Ibid.* **1998**, *15*, 113-158. (p) *Ibid.* **1999**, *16*, 155-198. (q) *Ibid.* **2000**, *17*, 1-5. (r) *Ibid.* **2000**, *17*, 7-55. (s) *Ibid.* **2001**, *18*, 1-49.

¹²⁰ Fukuzawa, A.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4081-4084.

¹²¹ (a) Kurosawa, E.; Fukuzawa, A.; Irie, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4135-4136; (b) Suzuki, M.; Kurta, K.; Suzuki, T.; Kurosawa, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2953-2957.

¹²² Guella, G.; Mancini, I.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 310-313.



Las aplicaciones farmacológicas¹²⁸ de los compuestos oxacíclicos de 7 miembros y su uso en polímeros¹²⁹ siguen aumentando en la actualidad. La complejidad estructural unida a la interesante actividad biológica que poseen hace de ellos unas moléculas muy atractivas desde un punto de vista sintético.



Figura 28.¹³⁰ *Mesophyllum mesomorphum* (Rodophyta).

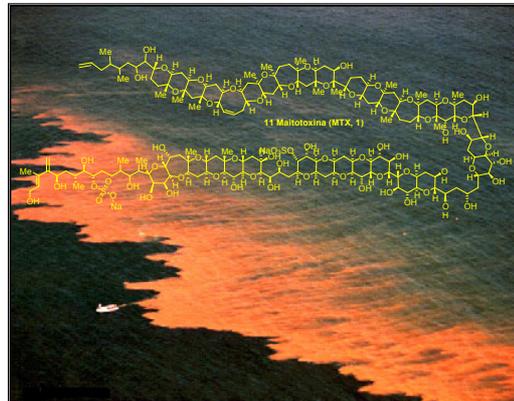
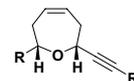


Figura 29.¹³¹ Marea roja en California.

¹²⁸ (a) Frearson, M.; Lee, J. B.; Zaidi, K. F. *Pharmacol. Res. Commun.* **1979**, *11*, 237-243. (b) Kanojia, R. M.; Chin, E.; Smith, C.; Chen, R.; Rowand, E.; Levine, S. D.; Wachter, M. P.; Adams, R. E.; Hahn, D. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 796-803. (c) Waller, D. P.; Martin, A.; Oshima, Y.; Fong, H. H. S. *Contraception* **1987**, *35*, 147-153. (d) Crawley, G. C.; Dowell, R. I.; Edwards, P. N.; Foster, S. J.; McMillan, R. M.; Walker, E. R. H.; Waterson, D.; Bird, T. G. C.; Bruneau, P.; Girodeau, J. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2600-2609.

¹²⁹ Thompson, M.; Krull, U. J.; Kallury, K. M. US Patent 87-125849.

¹³⁰ Imagen obtenida de http://www.globaldialog.com/~jrjice/algae_page/mesophyllum.htm.



Las estrategias de ciclación para acceder a sistemas anulares de tamaño medio presentan con frecuencia dificultades debido a factores entrópicos y a interacciones transanulares.¹³² Sin embargo, a modo de resumen, podemos clasificar la síntesis de oxaciclos de 7 miembros dentro de 5 estrategias generales¹³³ que pueden observarse en la **Figura 30**.

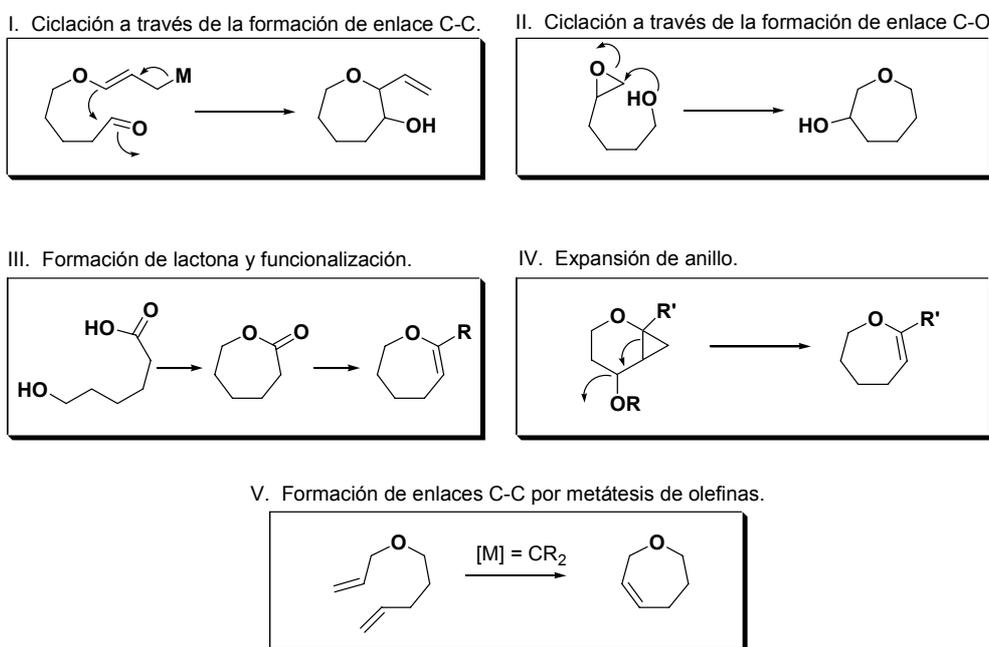


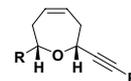
Figura 30. Principales estrategias sintéticas para la formación de oxaciclos de 7 miembros.

La primera y segunda estrategias implican la ciclación de precursores acíclicos a través de la formación de un enlace C-C o de un enlace C-O. La tercera estrategia implica la formación de lactonas mediante una oxidación de Baeyer-Villiger de un pirano o una lactonización de hidroxiaácidos, seguida de la conversión de la lactona en oxepenos. La cuarta estrategia se basa en la expansión de anillos de 3, 4, 5 y 6 miembros y finalmente, la quinta estrategia hace uso de metales de transición para llevar a cabo la etapa de ciclación.

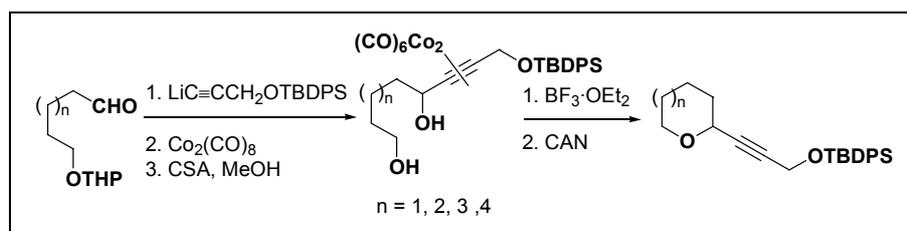
¹³¹ Imagen obtenida de <http://www.redtide.who.edu/hab/rtpphotos/rtpphotos.html>.

¹³² Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963-3007.

¹³³ (a) Alvarez, E.; Candenas, M. L.; Pérez, R.; Ravelo, J. L.; Martín, J. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1953-1980 y referencias citadas. (b) Hoberg, J. O. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12631-12670 y referencias citadas. (c) Heck, M.-P.; Baylon, C.; Notan, S. P.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1989-1991 y referencias citadas.



Durante la investigación llevada a cabo en nuestro grupo de trabajo, dirigida a la síntesis de productos naturales de origen marino,¹³⁴ se ha desarrollado un procedimiento general para la síntesis de éteres cíclicos basado en la reacción de Nicholas intramolecular, en donde un grupo hidroxilo localizado adecuadamente en una cadena ataca nucleofílicamente al carbocatión, generado por tratamiento ácido de complejos de hexacarbonildicobalto de alcoholes propargílicos, dando lugar a la formación de éteres cíclicos con un tamaño de anillo que va desde 6 hasta 9 miembros y que poseen un grupo acetilénico *exo* al anillo (**Esquema 37**).¹⁰³



Esquema 37

Haciendo uso de esta metodología, se ha desarrollado una ruta para sintetizar 2,7-dialquil-4-oxepenos **12** con control de la estereoquímica en la etapa de ciclación utilizando una reacción de Nicholas intramolecular (**Figura 31**).

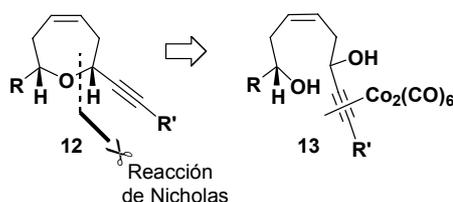
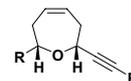


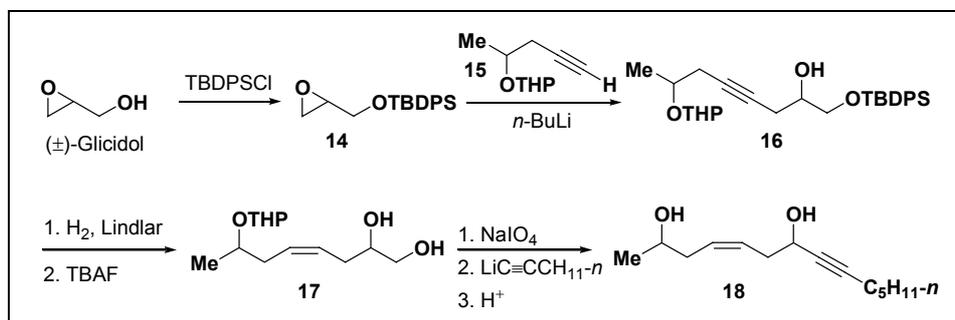
Figura 31. Análisis retrosintético para los 4-oxepenos-2,7-dialquilo.

Con objeto de explorar las limitaciones de esta metodología se sintetizó la mezcla diastereoisomérica del diol **13** ($R = \text{Me}$, $R' = \text{C}_5\text{H}_{11-n}$) (**Esquema 38**). El glicidol racémico comercial se protegió como su *tert*-butildifenilsilil éter **14** y se trató con la sal de litio del tetrahidropiranyl éter **15**, obtenido a partir del 4-pentín-2-ol comercialmente disponible, dando lugar a la formación del triol diprotegido **16**. Una hidrogenación parcial utilizando el catalizador de Lindlar y una posterior desprotección del grupo de silicio, originó estereoselectivamente el diol *Z*

¹³⁴ (a) Martín, T.; Soler, M. A.; Betancort, J. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1570-1571, y referencias citadas. (b) Betancort, J. M.; Martín, V. S.; Padrón, J. M.; Palazón, J. M.; Ramírez, M. A.; Soler, M. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4570-4583. (c) Ramírez, M. A.; Padrón, J. M.; Palazón, J. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4584-4590. (d) Martín, T.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2503-2505. (e) García, C.; Soler, M. A.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4127-4130. (f) García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1420-1428.

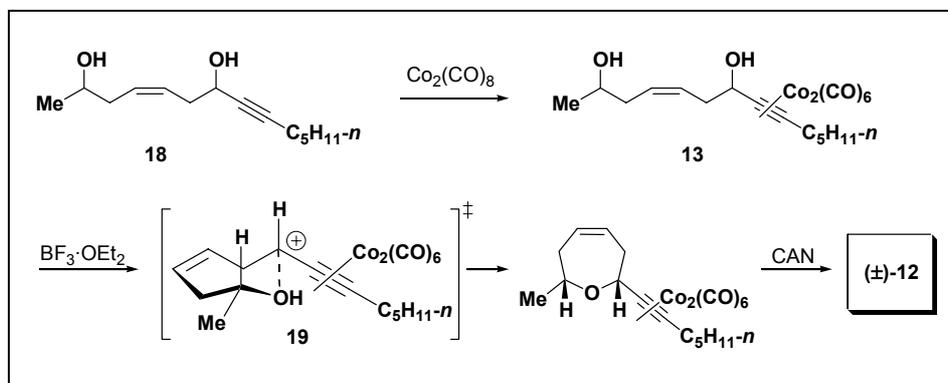


17. Se llevó a cabo la ruptura oxidativa de este diol y el aldehído obtenido se trató con el acetiluro de litio derivado del 1-heptino. La desprotección final del grupo THP llevó a la formación del diol **18**.

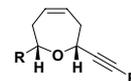


Esquema 38

En este punto se complejó el diol **18** en condiciones estándar con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. El tratamiento ácido, seguido de la demetalación del sistema acetilénico originó exclusivamente el diastereoisómero (\pm)-**12** con estereoquímica *sin* (Esquema 39). La etapa de ciclación ocurrió muy rápidamente y los resultados estereoquímicos fueron los mismos independientemente de la temperatura a la que se realiza la ciclación. Una posible explicación para esta marcada selectividad se basa en la formación de un estado de transición tipo **19** en el que los grupos más voluminosos, el alquino complejado con el metal y el sustituyente alquilo en el carbinol nucleofílico secundario, ocupan una posición pseudoecuatorial.^{118b}

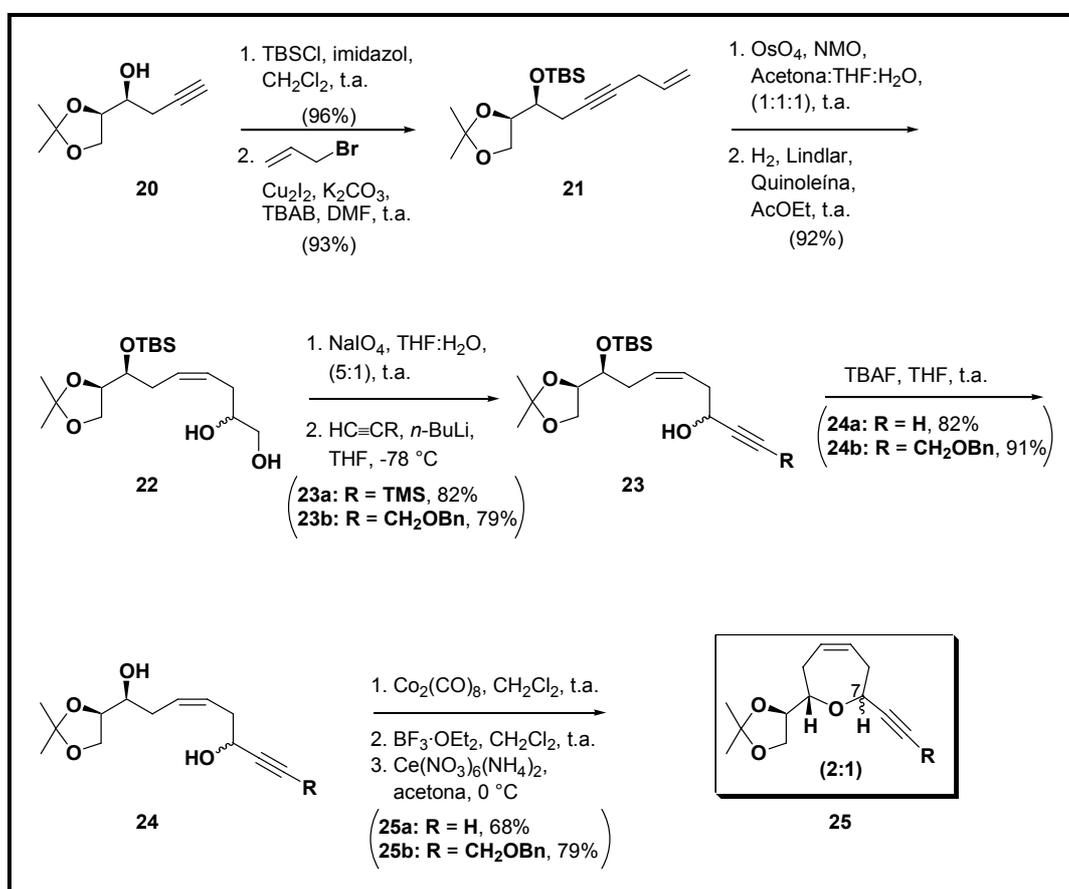


Esquema 39



Desarrollo sintético y discusión de resultados

En vista de estos resultados, decidimos obtener los 4-oxepenos-2,7-disustituídos como enantiómeros puros con objeto de comprobar que podíamos utilizar nuestra metodología para la síntesis de varios productos naturales. Así, enfocamos nuestra atención sobre el alcohol homopropargílico **20**, fácilmente disponible en una escala de multigramos¹³⁵ a partir del (*R*)-gliceraldehído.¹³⁶ La protección de éste como su *tert*-butildifenilsilil éter (ver compuesto **20a** en la parte experimental) y una posterior alquilación asistida por Cu (I)¹³⁷ con bromuro de alilo originó el enino **21** que fue sometido a una reacción de dihidroxilación dando lugar al correspondiente diol (ver compuesto **21a** en la parte experimental), que se hidrogenó parcialmente utilizando el catalizador de Lindlar para dar lugar a la formación de la mezcla diastereoisomérica de los dioles **22** (**Esquema 40**).

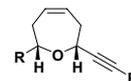


Esquema 40

¹³⁵ Peng, Z. H.; Li, Y.-L.; Wu, W.-L.; Liu, C.-X.; Wu, Y.-L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, *1*, 1057-1066.

¹³⁶ (*S*)-Gliceraldehído también es un compuesto conocido, ver: Jung, M.E.; Shaw, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6304-6311.

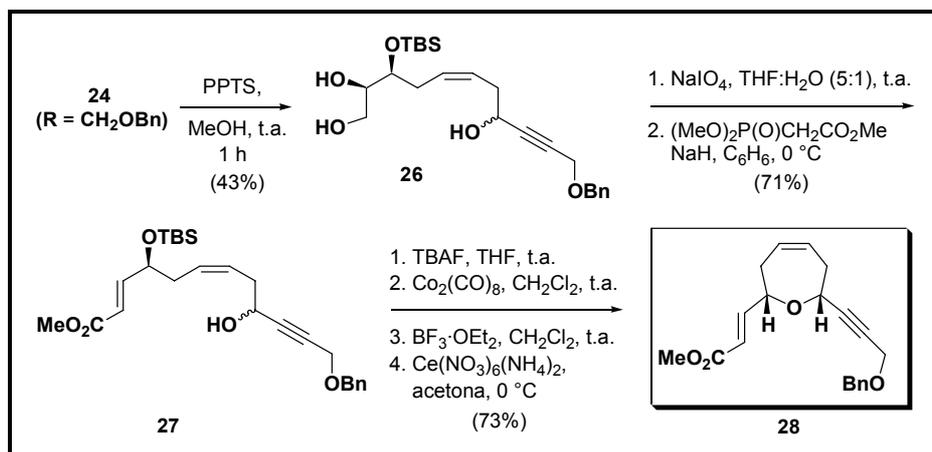
¹³⁷ Jeffery; T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2225-2228.



Con estos productos en nuestras manos, decidimos realizar una secuencia similar de reacciones a la utilizada en la síntesis racémica, es decir, ruptura oxidativa del diol y adición del acetiluro adecuado al aldehído generado, para formar el compuesto **23a** ó **23b** como una mezcla de diastereoisómeros. La desprotección del grupo protector de silicio originó los dioles **24a** y **24b** respectivamente.

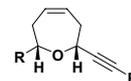
Finalmente, **24a** (**24b**) fue tratado con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en las condiciones estándar y el complejo formado se trató con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ obteniendo el correspondiente éter cíclico que después del usual proceso de demetalación³⁹ generó el compuesto **25a** (**25b**) como una mezcla epimérica en el C_7 (2:1), independientemente de la naturaleza del sustituyente acetilénico. No fuimos capaces de separar esta mezcla con lo que no fue posible determinar cuál era el isómero predominante. Cuando la reacción se llevó a cabo a temperaturas superiores, la desprotección del acetónido compitió con la formación del anillo produciendo una mezcla de productos.

El resultado obtenido, y considerando los que se derivaron del modelo expuesto en la página 88, hizo que nos planteásemos el papel del estereocentro adicional en el precursor lineal (comparado con el modelo **18**) sobre el curso estereoquímico en la etapa de ciclación. Con objeto de comprobar tal influencia procedimos a la desprotección selectiva del acetónido en el compuesto **24b** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{OBn}$) dando lugar a la formación del diol **26** (**Esquema 41**). En este punto hay que destacar que los mejores resultados se obtuvieron por ruptura parcial del acetónido reciclando el material de partida sin reaccionar¹³⁸ (89% de rendimiento referido a una conversión del 48%). Cuando el tratamiento ácido se prolongó durante más de una hora, se produjo una cantidad sustancial del producto derivado de la ruptura del grupo protector de silicio.



Esquema 41

¹³⁸ Mikolajczyk, M.; Mikina, M.; Jankowiak, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5127-5130.



El triol **26** se sometió a una ruptura oxidativa para generar el correspondiente aldehído que se homologó mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons¹³⁹ al éster α,β -insaturado **27**. Afortunadamente, cuando se llevó a cabo la secuencia de ciclación similar a la descrita anteriormente, se obtuvo el oxepeno **28** altamente funcionalizado como un único estereoisómero,¹⁴⁰ quedando así probada que la presencia de un centro quiral en la posición α relativa al grupo hidroxilo que actúa como nucleófilo influye drásticamente en el curso estereoquímico de la reacción de ciclación.¹⁴¹

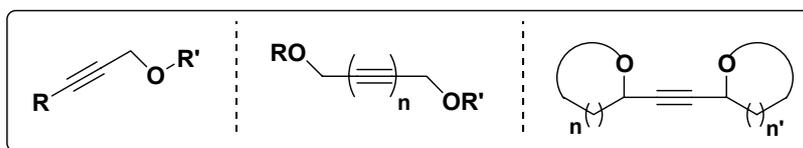
¹³⁹ (a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505. (b) Wadsworth Jr., W. J.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.

¹⁴⁰ Díaz, D. D.; Betancort, J. M.; Crisóstomo, F. R. P.; Martín, T.; Martín, V. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1913-1919.

¹⁴¹ La consecución de la síntesis total del isolaurepinnacino **1** por aplicación de esta metodología está actualmente en curso en nuestro grupo de investigación.

CAPÍTULO 2

♦ *SÍNTESIS DE ÉTERES PROPARGÍLICOS LINEALES Y CÍCLICOS*



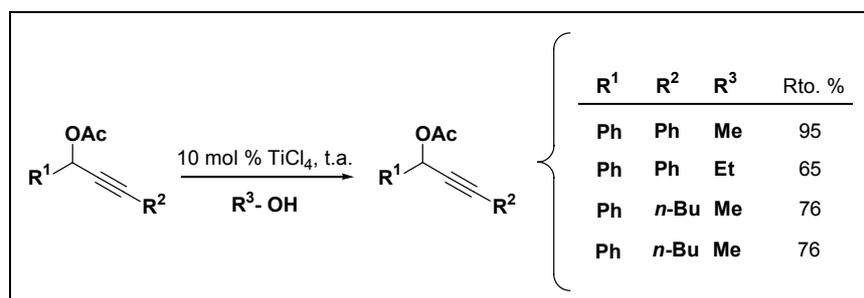
«La inspiración existe, pero tiene que encontrarte trabajando»

–Pablo Ruiz Picasso (1881 - 1973). Pintor español–

Antecedentes

El acceso a éteres lineales, conteniendo dos grupos alquilo diferentes, a partir de alcoholes y ácidos minerales presenta serias dificultades debido a que la mezcla de dos alcoholes en presencia de un ácido da, generalmente, una mezcla de los tres posibles productos: el deseado y los dos productos de cruce.¹⁴² La reacción de Williamson, descubierta en 1850, es el método mejor conocido y más ampliamente utilizado para la preparación de éteres no simétricos.¹⁴³ El procedimiento implica el tratamiento de un haluro o un éster sulfonato con aniones alcóxido u óxidos de arilo preparados a partir de un alcohol o un fenol bajo condiciones de S_N2.¹⁴⁴ Sin embargo, la reacción no es útil cuando los éteres son sensibles a las condiciones básicas, como ocurre con éteres que poseen halógenos en sus estructuras debido a las reacciones colaterales de eliminación. Por otro lado, los éteres propargílicos son particularmente interesantes debido a que la presencia del triple enlace permite la introducción de nuevos grupos funcionales.¹⁴⁵

Recientemente Mahrwald y col.¹⁴⁶ han desarrollado un procedimiento para obtener éteres propargílicos mediante la sustitución nucleofílica de acetatos propargílicos catalizada por TiCl₄ (**Esquema 42**). Sin embargo, el método está prácticamente limitado a sistemas que puedan estabilizar el catión que se origina durante la reacción. Así, los mejores resultados se obtienen cuando R¹ = Ph, pero si R¹ es un grupo alquilo la reacción no ocurre.



Esquema 42

¹⁴² Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2445-2248, y referencias citadas.

¹⁴³ Para una excelente aplicación de la reacción de Williamson en la preparación de grupos protectores de alcoholes, ver: Greene, T. W. en *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, 1999.

¹⁴⁴ Feuer, H.; Hooz, J. en Patai, S. *The Chemistry of the Ether Linkage*; Wiley: New York, 1967, pp 446-450, 460-468.

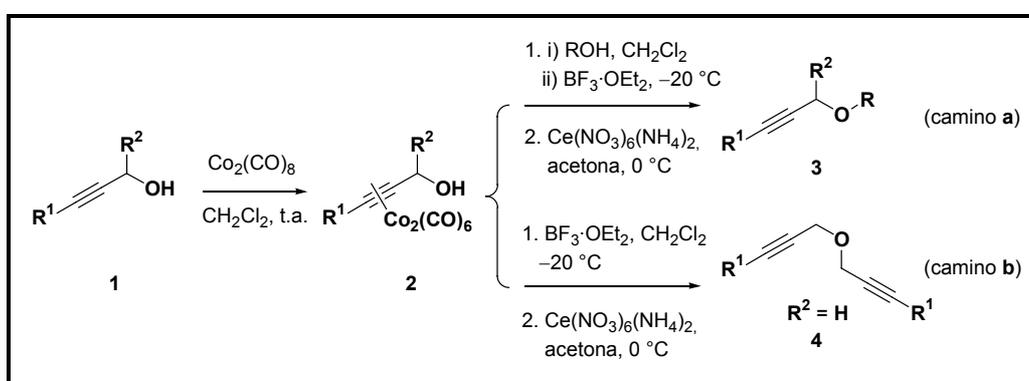
¹⁴⁵ (a) Marshall, J. A. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 3, pp 975-1014. (b) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3282. (c) March, J. en *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., John Wiley & Sons, 2001, New York.

¹⁴⁶ Bartels, A.; Mahrwald, R.; Quint, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5989-5990.

Desarrollo sintético y discusión de resultados

(a) Síntesis de éteres propargílicos a partir de alcoholes propargílicos.

Considerando esta limitación sintética, decidimos intentar utilizar los cationes propargílicos generados bajo las condiciones de la reacción de Nicholas para obtener éteres no simétricos mediante un proceso intermolecular. Como ya hemos visto de una manera general, la complejación de un alcohol propargílico con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ y el posterior tratamiento ácido del complejo formado genera el correspondiente carbocatión en posición propargílica, capaz en principio de ser capturado por cualquier nucleófilo existente en el medio de reacción (**Esquema 43**, camino **b**). Si no existe otro nucleófilo en el medio de reacción, el propio alcohol propargílico complejoado con cobalto podría actuar como nucleófilo dando lugar a especies diméricas del tipo **4** (**Esquema 43**, camino **a**).



Esquema 43

En nuestros experimentos preliminares comprobamos que para minimizar la formación del dímero **4**, resultante del ataque nucleofílico del propio alcohol propargílico sobre el catión generado, es necesario el uso de condiciones de alta dilución ($< 0.05 \text{ M}$) y una adición lenta del ácido de Lewis al medio de reacción, seguido de la adición de un exceso (3 equiv.) del alcohol que queremos que actúe como nucleófilo (ROH^{147} en el **Esquema 43**). Así, cuando se añadió el ácido de Lewis, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, a una solución del complejo **2**, se obtuvo el correspondiente dímero **4** en buenos rendimientos, como puede observarse en los ejemplos de la **Tabla 2**.¹⁴⁸

¹⁴⁷ Todos los alcoholes utilizados en este capítulo son comerciales, salvo los compuestos ya descritos en la literatura **1-a**, **1-b** y **1-j** (ver **Tabla 3**). Para el compuesto **1-a**, ver: Nacro, K.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14013-14030. Para el compuesto **1-b**, ver: Taber, D. F.; You, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 139-142. Para el compuesto **1-j**, ver: Vasil'ev, A. A. *Russ. J. Org. Chem.* **1994**, *30*, 38-41. Para el compuesto **ROH-1**, ver: Marson, C. M.; Walter, A. L.; Pickering, J.; Harper, S.; Wrigglesworth, R.; Edge, S. J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10317-10338.

¹⁴⁸ Díaz, D. D.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9993-9996.

Tabla 2. Ejemplos representativos de la formación de éteres propargílicos simétricos.

Entrada	1	4	Conv.(%)	Rto.(%)
a			91	66
b			92	74

Con objeto de determinar el alcance sintético de este proceso, se ensayaron diferentes nucleófilos y alcoholes propargílicos obteniendo los resultados que se resumen en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Ejemplos representativos de la formación de éteres propargílicos no simétricos.

Entrada	1	ROH	3	Rto.(%) ^a
a				72
b				79
c	"			58
d	"			68
e	"			71
f	"			63
g	"			66
h	"			60
i				70
j				88

k	"		--	--
l	"		--	--

^a Los rendimientos están referidos a la transformación de **1** en **3** con una conversión del 100%.

Como se puede observar en la tabla anterior, el método es general para obtener éteres no simétricos cuando se utilizan alcoholes primarios. Sin embargo, cuando el alcohol propargílico **1** es secundario, sólo se pueden utilizar alcoholes primarios como nucleófilos (entrada j). El uso de alcoholes secundarios o terciarios como nucleófilos dio lugar a rendimientos prácticamente nulos de los correspondientes éteres (entradas k, l), probablemente debido a efectos estéricos y a reacciones de eliminación competitivas. Cuando se combinaron dos alcoholes propargílicos diferentemente sustituidos, los mejores rendimientos se obtuvieron para las combinaciones de complejos de hexacarbonildicobalto de alcoholes propargílicos secundarios con un alcohol primario como nucleófilo (entradas c, j). La característica más relevante de este proceso es la compatibilidad con sustratos halogenados (entradas f, g), haciendo de éste un método muy conveniente para obtener éteres halogenados en buenos rendimientos, ya que este tipo de éteres son difíciles de obtener mediante otras metodologías, y particularmente en las condiciones básicas de la reacción de Williamson.

(b) Síntesis de diéteres *bis*-propargílicos a partir de dioles *bis*-propargílicos primarios.

Ante los resultados obtenidos, nos planteamos la posibilidad de extender esta metodología al uso de una especie equivalente al dicatión **6**, con objeto de desarrollar una ruta eficiente y convergente para acceder a sistemas polioxigenados (**Figura 32**).

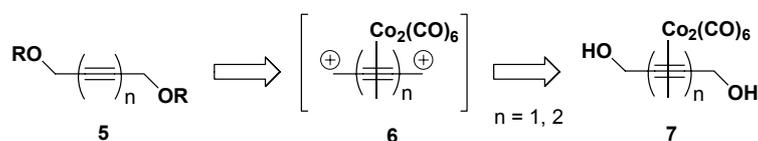


Figura 32. Posible retroanálisis de éteres dipropargílicos.

Nos planteamos dos posibles alternativas que se ajustaban a nuestra idea central, donde ambas implicaban el uso de uno o más acetilenos en el diol *bis*-propargílico de partida ($n = 1, 2$ en la **Figura 32**). Con objeto de comprobar la viabilidad de nuestra idea centramos nuestra atención en los complejos de hexacarbonildicobalto del 2-butin-1,4-diol (**7**, $n = 1$) y de *bis*-hexacarbonil-

dicobalto del 2,4-hexadiin-1,6-diol¹⁴⁹ (**7**, $n = 2$). Cuando preparamos estos complejos, lo primero que nos llamó la atención fue la clara diferencia de color que existe entre ambos. Mientras que el complejo de hexacarbonildicobalto del 2-butin-1,4-diol (**7**, $n = 1$) es de un color rojo-vino característico, el perteneciente al 2,4-hexadiin-1,6-diol (**7**, $n = 2$) posee un color negruzco. En la fotografía mostrada en la **Figura 33** se aprecia claramente esta diferencia de color.

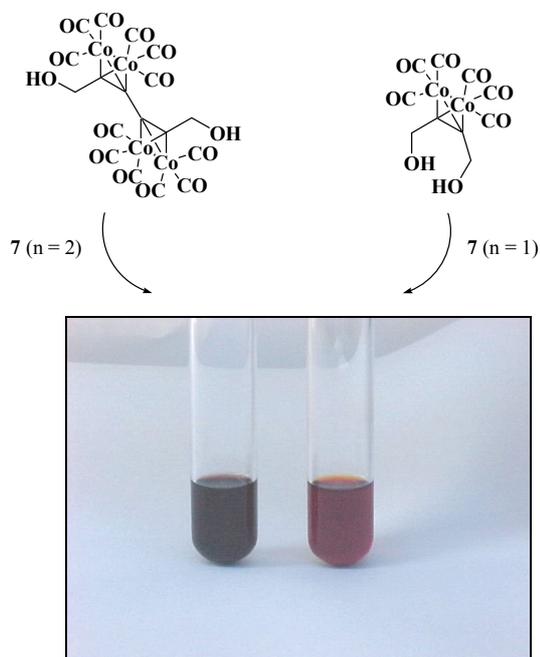


Figura 33. Aspecto presentado por muestras en solución de CH_2Cl_2 de los complejos: $[\{\text{Co}_2(\text{CO})_6\}_2 \{\mu_2-\eta^2 : \mu_2-\eta^2\text{-HOCH}_2(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{CH}_2\text{OH}\}]$ (izquierda) y $[\text{Co}_2(\mu_2\text{-HOCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH})(\text{CO})_6]$ (derecha).

Del complejo de *bis*-hexacarbonildicobalto del 2,4-hexadiin-1,6-diol (**7**, $n = 2$) pudimos obtener cristales para realizar el primer rayos X de dicho complejo. En la **Figura 34** se muestra el aspecto y el tamaño de los cristales obtenidos, así como la estructura obtenida por difracción de rayos X.

¹⁴⁹ Tanto los compuestos 2-butin-1,4-diol como 2,4-hexadiin-1,6-diol son comerciales.

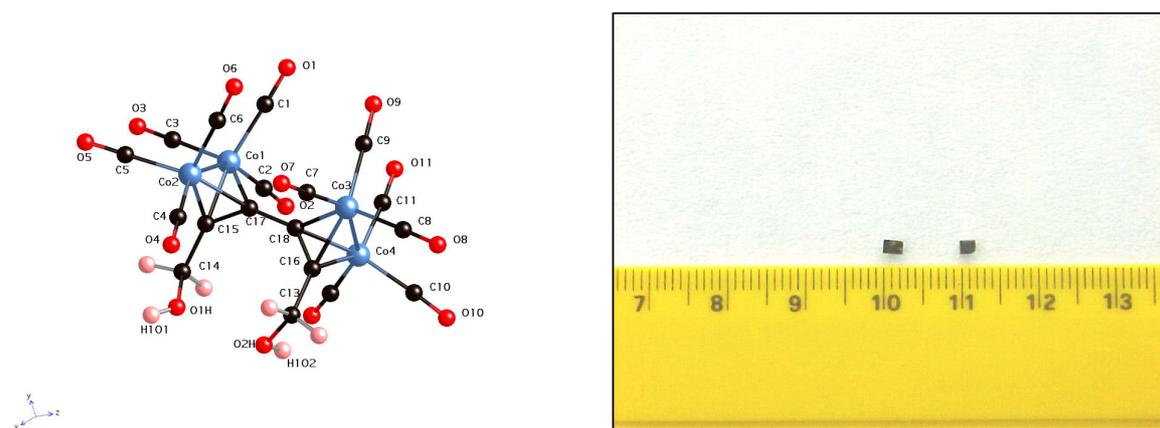
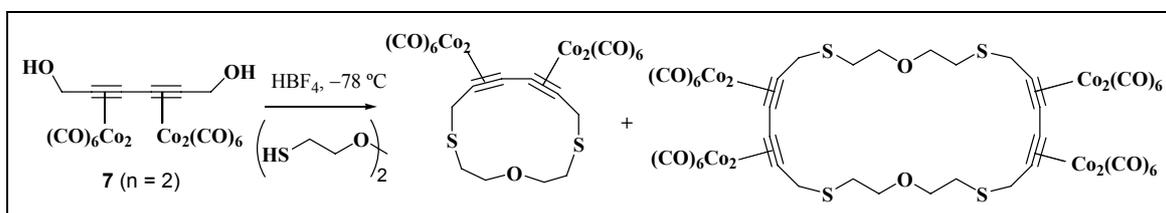


Figura 34. Diagrama ORTEP del complejo $[\{\text{Co}_2(\text{CO})_6\}_2 \{\mu\text{-}\eta^2 : \mu\text{-}\eta^2\text{-HOCH}_2(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{CH}_2\text{OH}\}]$ (izquierda) y tamaño de los cristales obtenidos (derecha).

Los datos cristalográficos de este complejo están recogidos en el ANEXO IV (página 195).

Tanto los complejos **7** ($n = 2$) como **7** ($n = 1$) ya habían sido utilizados anteriormente en diversas ocasiones como una especie dicatiónica en potencia. Las contribuciones más sobresalientes en este sentido se citan a continuación.

✓ Mays y colaboradores¹⁵⁰ han obtenido diinos macrocíclicos a partir del complejo diinodiol tetracobalto **7** ($n = 2$) y un ditiol en condiciones ácidas, como puede observarse en el **Esquema 44**.



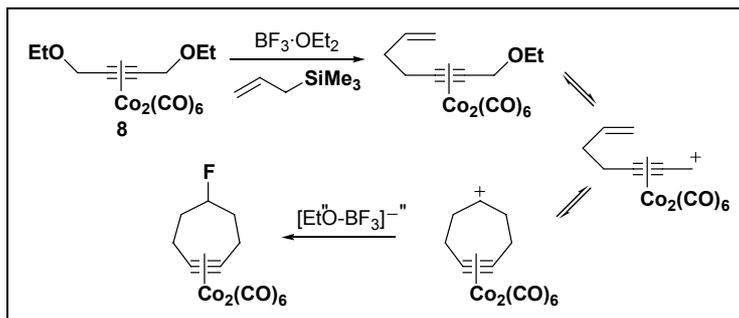
Esquema 44

✓ Went y colaboradores¹⁵¹ han estudiado la reacción en condiciones ácidas de varios ditiolés con el complejo **7** ($n = 1$) obteniendo diversos complejos de hexacarbonildicobalto de tioéteres cíclicos.

✓ Green y Lu¹⁵² han utilizado los complejos 1,4-butino-diéter- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ **8** en cicloadiciones [4+3], promovidas por ácidos de Lewis, con alilsilanos generando halocicloheptinos (**Esquema 45**).

¹⁵⁰ Davies, J. E.; Hope-Weeks, L. J.; Mays, M. S.; Raithby, P. R. *Chem. Commun.* **2000**, 1411-1412.

¹⁵¹ (a) Demirhan, F.; Gelling, A.; Irişli, S.; Jeffery, J. C.; Salek, S. N.; Sentürk, O. S.; Went, M. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 2765-2773. (b) Bennett, S. C.; Jeffery, J. C.; Went, M. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 3171-3176.

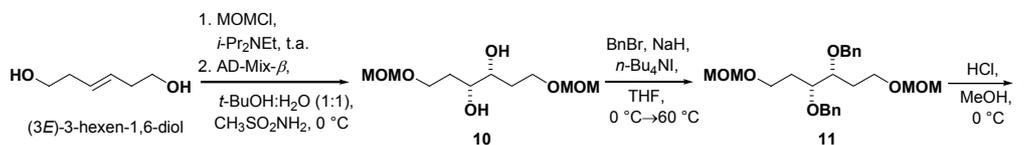


Esquema 45

En nuestro caso y satisfactoriamente, el tratamiento ácido de estos complejos (**7**, $n = 1, 2$) con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 equiv.) seguido de la adición de un exceso de alcohol propargílico (5 equiv.) originó en ambos casos, después del correspondiente proceso de demetalación³⁹ del sistema acetilénico en condiciones usuales, el diéter **5** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) (Tabla 4, entradas a y f). Como puede observarse en los ejemplos recogidos en la Tabla 4, esta metodología puede extenderse al uso de una amplia gama de alcoholes¹⁵³ como nucleófilos. Así, incluso usando dioles como nucleófilos, fuimos capaces de obtener los correspondientes diéteres-dioles (entradas b-e y g-i). Muy interesante resultó el hecho de que el uso de dioles quirales dio lugar a los correspondientes éteres quirales en muy buenos rendimientos (entradas d, e y i). Durante la formación de los diéteres **5** fue posible detectar mediante CCF la formación transitoria del monoéter que evolucionó

¹⁵² Lu, Y.; Green, J. R. *Synlett* **2001**, 243-247.

¹⁵³ Todos los alcoholes utilizados son comerciales, salvo los compuestos **ROH-d**, y **ROH-i** (ver Tabla 4), cuya síntesis están descritas en la literatura. Para el compuesto **ROH-d**, ver: Ref.^{118b}. Para el compuesto **ROH-i**, ver: Remoto, H.; Takamatsu, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1321-1322. El alcohol **ROH-e** (**9**) no es comercial pero se obtiene fácilmente a partir del conocido (3*E*)-3-hexen-1,6-diol mediante la siguiente secuencia: protección de los hidroxilos como sus metoximetil éteres correspondientes, dihidroxilación asimétrica del doble enlace utilizando AD-Mix- β , bencilación de los dos nuevos hidroxilos secundarios y desprotección final de los hidroxilos primarios en medio ácido, tal y como se muestra en el siguiente esquema:



* Ver la Parte Experimental de esta memoria para conocer los detalles de este proceso.

* Para el compuesto (3*E*)-3-hexen-1,6-diol, ver: Ella, B. K.; Otsuka, T.; Kubo, I.; Word, D. L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2695-2706.

* Para detalles de la reacción de dihidroxilación asimétrica, ver: (a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771. (b) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. *Catalytic Asymmetric Dihydroxylation*. En *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH Publishers: New York, 1993; pp 227-272.

posteriormente al diéter mostrado. En consecuencia, las especies **6** son sólo un formalismo y no especies reales.¹⁵⁴

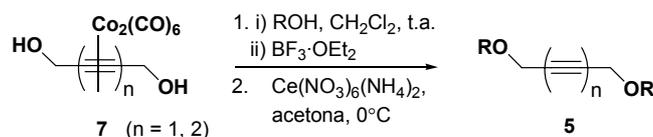


Tabla 4. Síntesis de éteres dipropargílicos a partir de dioles bis-propargílicos.

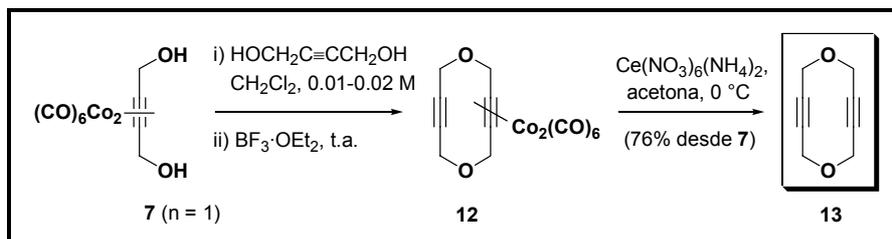
Ent.	7 (n)	ROH	5	Rto. (%) ^a
a	n = 1	R = CH ₂ C≡CH		75
b	"	R = CH ₂ C≡CCH ₂ OH		71
c	"	R = CH ₂ C=CCH ₂ OH-(Z)		72
d	"	R =		80
e	"	R =		76
f	n = 2	R = CH ₂ C≡CH		81
g	"	R = CH ₂ C≡CCH ₂ OH		71
h	"	R = CH ₂ C=CCH ₂ OH-(Z)		64
i	"	R =		69

^a Los rendimientos están referidos a la transformación de **7** en **5** con una conversión del 100%.

Durante nuestros estudios comprobamos que esta reacción es claramente sensible a la concentración. A este respecto, un caso particularmente interesante lo constituye el uso del 2-butin-1,4-diol como fuente de especies catiónicas y a su vez como nucleófilo (**Esquema 46**). El uso de una baja concentración, aproximadamente 0.01M, dio lugar a la formación del éter cíclico **12** que después del proceso de demetalación originó el 1,6-dioxa-3,8-ciclodecadieno **13** en un 76% de

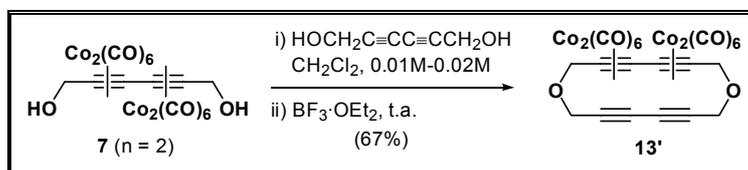
¹⁵⁴ Díaz, D. D.; Martín, T.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3289-3291.

rendimiento global, muy superior a los publicados para este tipo de sistemas obtenidos generalmente mediante reacciones de S_N2 .¹⁵⁵



Esquema 46

Igualmente fue posible obtener el macrociclo **13'** (Esquema 47) en rendimientos moderados.

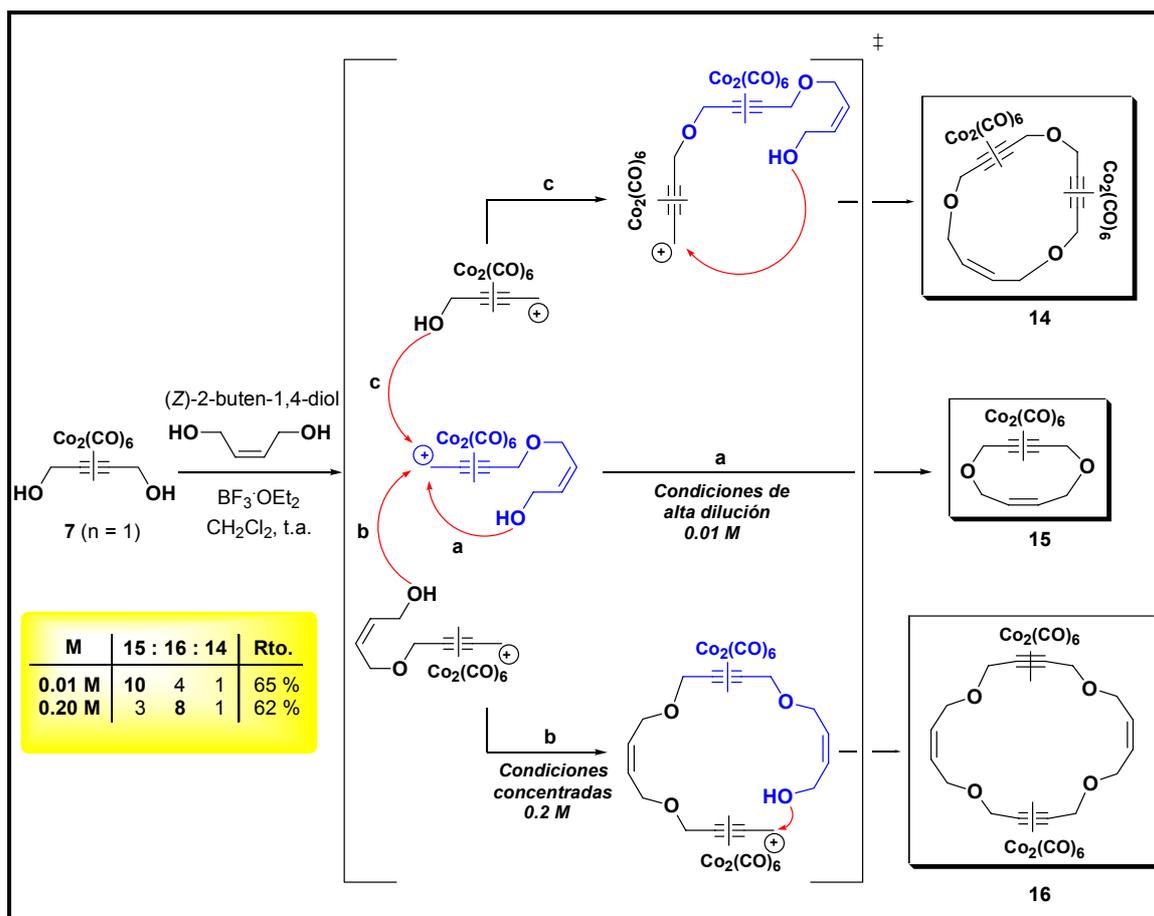


Esquema 47

Desafortunadamente, en este caso no fue posible la demetalación del compuesto **13'** debido a su alta inestabilidad sin los complejos de cobalto. Téngase en cuenta que los complejos alquinos- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ disminuyen la tensión del anillo debido a que la geometría del triple enlace se ve distorsionada, aproximándose a la de una olefina *cis*, como hemos discutido en la introducción de esta memoria.

Este resultado nos hizo pensar en la posibilidad de aplicar esta metodología para obtener otros tipos de éteres corona como los que se muestran en el Esquema 48. El tratamiento del diol **7** ($n = 1$) con dos equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y 1 equivalente del (*Z*)-2-buten-1,4-diol a temperatura ambiente, generó una mezcla de productos de la que pudieron aislarse de forma mayoritaria los compuestos **14**, **15** y **16**, en unas proporciones que variaban según la concentración a la que se llevaba a cabo esta reacción.

¹⁵⁵ Aunque el compuesto **13** es conocido, los métodos existentes en la literatura para su síntesis describen rendimientos muy bajos ($\approx 5\%$). Ver: Gleiter, R.; Rittinger, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4529-4532.

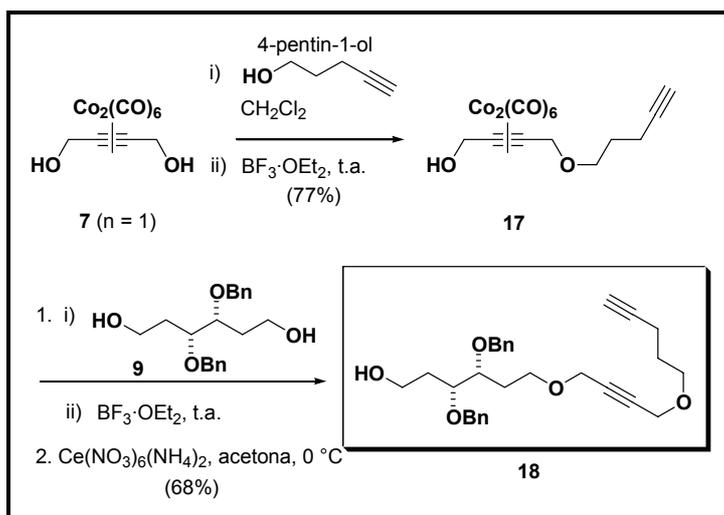


Esquema 48

En condiciones de alta dilución (0.01M) se obtuvo mayoritariamente el compuesto **15**, mientras que en condiciones de mayor concentración (0.2M) se aisló una mayor cantidad del éter **16**. En las condiciones ensayadas, el producto **14** se obtuvo siempre como minoritario junto a trazas del complejo **12**.

El uso de un grupo hidroxilo adicional para generar una nueva funcionalidad éter nos hizo pensar en la posibilidad de aplicar nuestra metodología a la síntesis de éteres lineales y cíclicos no simétricos. De esta manera, cuando el correspondiente complejo de hexacarbonilcobalto del 2-buten-1,4-diol (**7**, $n = 1$) se trató con 1 equivalente de 4-pentín-1-ol y un equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, se obtuvo satisfactoriamente el éter monocomplejado **17**¹⁵⁶ con un 77% de rendimiento (**Esquema 49**). Este compuesto se trató bajo condiciones similares en presencia del diol **9** originando, después del proceso de demetalación, el éter no simétrico **18** con un 68 % de rendimiento.¹⁵⁴

¹⁵⁶ El espectro de protón y carbono-13 del compuesto **17** sin cobalto, obtenido mediante el tratamiento usual con CAN, puede encontrarse en el "Supporting Information" del trabajo que se indica en la Ref.¹⁵⁴.



Esquema 49

Este descubrimiento nos aventuró a especular sobre la posibilidad de realizar el mismo proceso pero de manera intramolecular utilizando como nucleófilos dos grupos hidroxilos primarios situados en los extremos de la molécula (**Figura 35**).

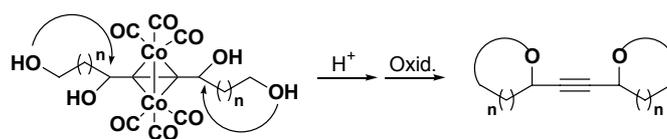
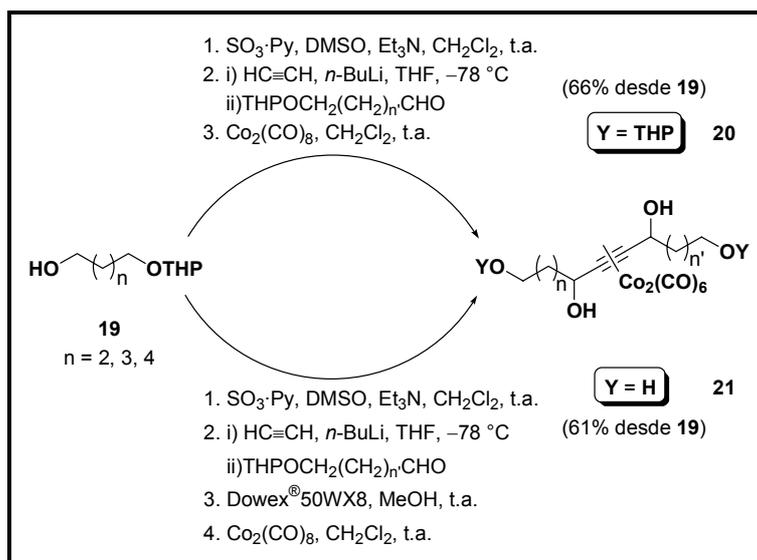


Figura 35. Doble ataque nucleofílico intramolecular para generar bi-oxaciclos bis-propargílicos.

Para probar nuestra idea, sintetizamos una serie de dioles propargílicos (**20, 21**) de acuerdo con el **Esquema 50** que puede observarse en la página siguiente.



Esquema 50

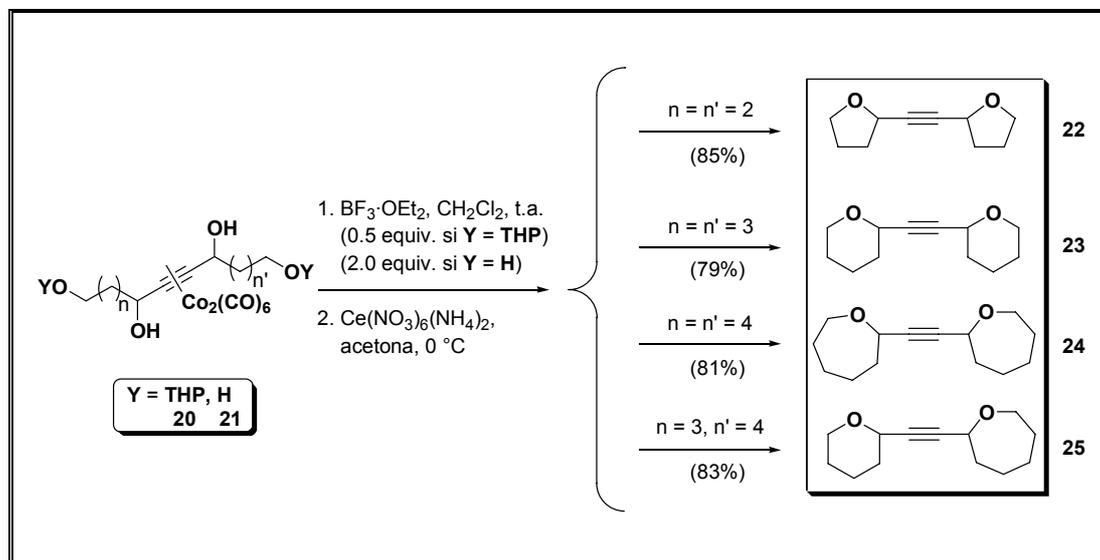
La monoprotección de diferentes dioles comerciales como sus tetrahidropiránil éteres generó los correspondientes alcoholes **19**¹⁵⁷ que fueron oxidados utilizando el complejo trióxido de azufre-piridina en presencia de DMSO y Et_3N .¹⁵⁸ Los aldehídos obtenidos fueron tratados con el dianión del acetileno generado en solución de THF con 2 equivalentes de $n\text{-BuLi}$.¹⁵⁹ Así se obtuvieron los dioles propargílicos simétricos (**20**, **21**) en un solo paso. La síntesis de los dioles propargílicos (**20**, **21**) con $n = 3$ y $n' = 4$, se llevó a cabo en dos etapas consecutivas; formando primero el alcohol monopropargílico por adición del monoanión¹⁵⁹ del acetileno sobre el primero de los aldehídos ($n = 3$), y seguidamente generando la sal de litio del nuevo alquino formado y adicionándole el segundo aldehído ($n' = 4$). Los dioles obtenidos se complejaron con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ obteniéndose los dioles **20**. Para obtener los tetraoles **21** se trataron los dioles propargílicos obtenidos con la resina Dowex[®]50WX8, desprotegiéndose de esta manera los tetrahidropiránil éteres. Una posterior complejación con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ originó los tetraoles deseados **21**.

Cuando los dioles **20** se trataron con sólo 0.5 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (**Esquema 51**), tuvo lugar la doble ciclación esperada originando los correspondientes éteres bicíclicos *bis*-propargílicos de 5, 6 y 7 miembros, siendo imposible obtener los de 3, 4 y 8 miembros. En este proceso hay que destacar dos puntos de elevado interés: (1) el procedimiento es válido para la síntesis de éteres bicíclicos *bis*-propargílicos no simétricos como **25** y (2) la reacción funciona bajo condiciones no

¹⁵⁷ Los tres dioles monoprotegidos son compuestos conocidos. Para **19** ($n = 2$), ver: Betancort, J. M.; Martín, V. S.; Padrón, J. M.; Palazón, J. M.; Ramírez, M. A.; Soler, M. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4570-4583. Para **19** ($n = 3$), ver: Abbenhuis, Rob A. T. M.; Boersma, J.; van Koten, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4282-4290. Para **19** ($n = 4$), ver: Lease, T. G.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2248-2260.

¹⁵⁸ Parikh, J. R.; Doering, W. von E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.

estequiométricas de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, cuando el oxígeno nucleofílico está protegido como su tetrahidropiranyl éter siendo tan sólo necesario el uso de 0.5 equivalentes de ácido de Lewis. Cuando se intentaron las ciclaciones con los correspondientes tetraoles **21**, fue necesario el uso de cantidades estequiométricas del ácido de Lewis para llevar a cabo este proceso.¹⁶⁰



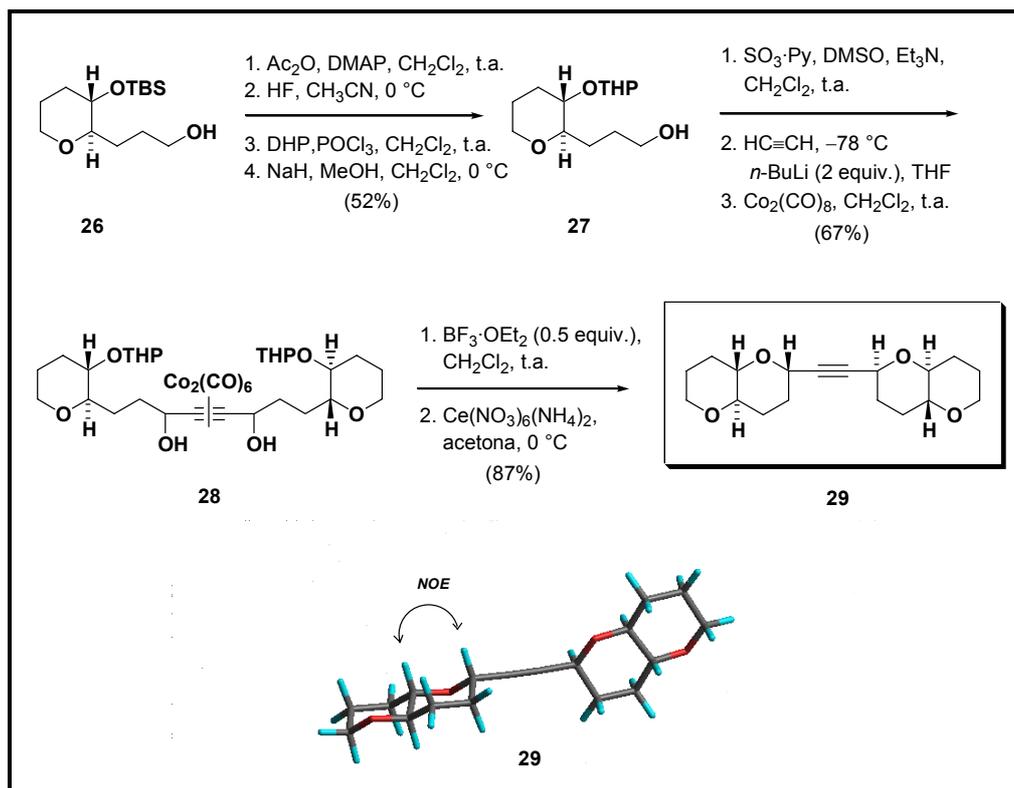
Esquema 51

Un hecho curioso fue que cuando los dioles propargílicos complejados con cobalto **20** se trataron con Dowex[®] 50WX8 en MeOH, durante un período de tiempo prolongado, con objeto de desproteger los tetrahidropiranyl éteres, justo en la etapa previa a la adición del ácido de Lewis; la acidez proporcionada por la resina resultó ser suficiente para inducir la formación de los cationes propargílicos y en consecuencia la doble ciclación, originando nuevamente los biciclos anteriormente mencionados.¹⁵⁴

Una vez llegados a este punto nos faltaba comprobar si estas ciclaciones intramoleculares podíamos hacerlas de forma estereocontrolada utilizando como nucleófilo un grupo hidroxilo secundario con una estereoquímica definida. Por ello, decidimos llevar a cabo la síntesis del diol *bis*-propargílico **28** de acuerdo con el **Esquema 52**. En este precursor tenemos controlada la estereoquímica de los dos alcoholes secundarios protegidos como THP. A partir del alcohol **26**^{118b} y mediante una sencilla secuencia de protección-desprotección de grupos funcionales accedimos al alcohol **27**, que se sometió a la misma secuencia de reacciones que la utilizada para obtener los dioles **20** y **21**.

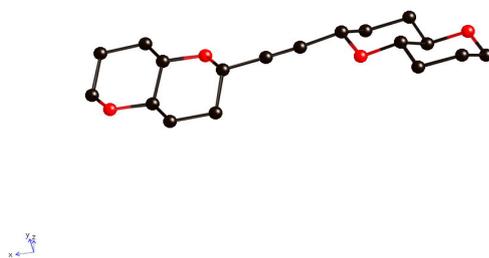
¹⁵⁹ Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2nd ed., Elsevier, Amsterdam, 1988.

¹⁶⁰ En todos los casos, se observó la formación inicial de varios productos más polares que el de partida, que evolucionaron rápidamente al producto final.



Esquema 52

Así se obtuvo el compuesto **28**, que al ser sometido a las condiciones ácidas usuales, originó el sistema tetracíclico **29** como un único diastereoisómero. La estereoquímica relativa se confirmó mediante la realización de experimentos NOE.¹⁵⁴ Posteriormente, fuimos capaces de obtener cristales del compuesto **29**, que nos permitieron realizar el correspondiente estudio de difracción de rayos X (Figura 36). Los datos cristalográficos de este policiclo están recogidos en el ANEXO IV (página 197).

Figura 36. Estructura del compuesto **29** obtenida por difracción de rayos X.

Durante las ciclaciones con los hidroxilos protegidos como THP pudimos aislar del medio de reacción 2-tetrahidropiranol, este hecho junto a la posibilidad de llevar a cabo el proceso sólo con 0.5 equivalentes de ácido de Lewis, nos indujo a proponer un posible mecanismo que implica una participación catalítica del ácido de Lewis, generando el éter cíclico **30** y el 2-tetrahidropiranol (**31**) tal como se muestra en la **Figura 37**.

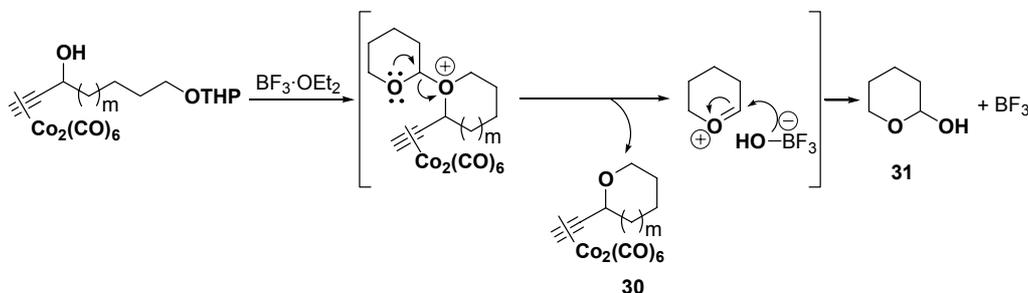
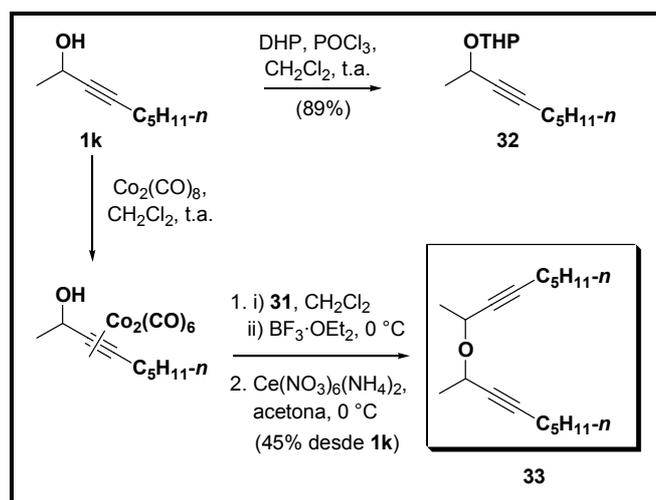


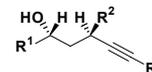
Figura 37. Posible papel del grupo tetrahidropirano y del ácido de Lewis.

El interesante papel que mostró el grupo THP en estas ciclaciones, hizo que volviéramos a pensar en aquellos primeros ejemplos donde nos fue imposible acoplar un alcohol propargílico secundario complejado con cobalto y otro alcohol propargílico secundario (entrada k, **Tabla 3** - página 97-). Las posibles reacciones de eliminación colaterales que ocurrían en este caso, quizás podrían verse minimizadas por la adición de menores cantidades del ácido de Lewis. Para comprobar nuestra hipótesis, preparamos el alcohol propargílico **32** con el grupo hidroxilo protegido como su tetrahidropirano éter a partir del alcohol propargílico **1k**, previamente utilizado en nuestros estudios (**Esquema 53**).



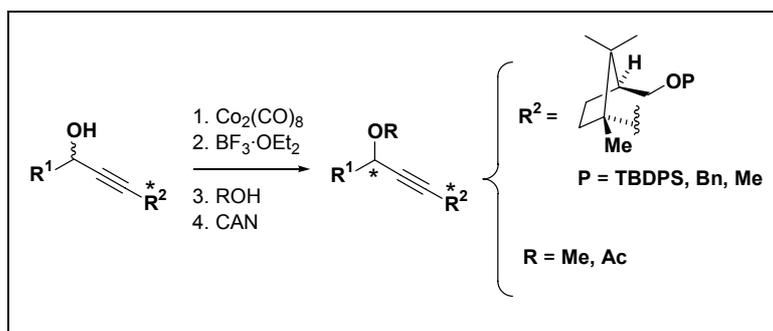
Esquema 53

De este modo, cuando el correspondiente complejo de cobalto del alcohol **1k** lo sometimos a las condiciones ácidas ya ensayadas para obtener los éteres lineales utilizando como nucleófilo el alcohol propargílico **32**, observamos que en este caso fue posible el acoplamiento de los dos alcoholes secundarios generando el diol **33** aunque en rendimientos moderados. Este hecho supuso un éxito considerable en nuestra investigación, ya que la primera y más importante limitación con la que nos encontramos en la formación de éteres lineales fue precisamente el acoplamiento de dos alcoholes secundarios.



Antecedentes

En nuestro grupo de trabajo se ha desarrollado un nuevo procedimiento para obtener productos enantioméricamente enriquecidos usando la reacción de Nicholas, donde la quiralidad es introducida en el sustituyente acetilénico R^2 . El proceso 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 (**Esquema 54**).^{118c}

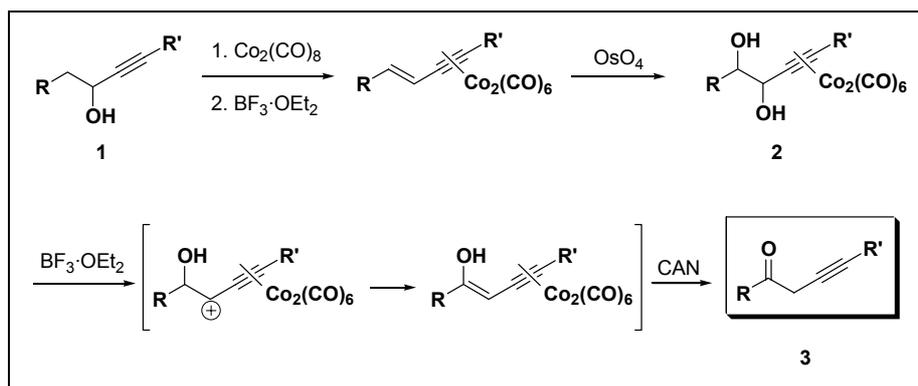
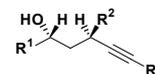


Esquema 54

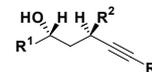
Con objeto de poder acceder a cadenas lineales altamente oxigenadas, surgió el interés de conocer la influencia de grupos hidroxilos adicionales en R^1 sobre la estereoquímica del centro propargílico.^{161,110} Como resultado de estos estudios se encontró que los dioles α,β -acetilénicos **2**, daban lugar a la formación de cetonas homopropargílicas bajo las condiciones de la reacción de Nicholas (**Esquema 55**).¹⁶² Como puede observarse en el **Esquema 55** los dioles **2** obtenidos por dihidroxilación con OsO_4 del enino correspondiente, obtenido a su vez por deshidratación ácida del complejo de hexacarbonildicobalto del alcohol propargílico **1**, originan mediante el tratamiento con $BF_3 \cdot OEt_2$ a temperatura ambiente las cetonas homopropargílicas **3** después del proceso de demetalación usual,³⁹ por medio de una reacción de eliminación. El método funciona también cuando el grupo hidroxilo en posición β está protegido como su bencil éter, y constituye una excelente alternativa sintética de estas cetonas inestables.

¹⁶¹ (a) Isobe, M.; Yenjai, C.; Tanaka, S. *Synlett* **1994**, 916-918. (b) Jacobi, P. A.; Murphree, S.; Rupprecht, F.; Zheng, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2413-2427. (d) Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Miyazawa, K.; Yamaguchi, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6281-6287.

¹⁶² Soler, M.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2815-2816.



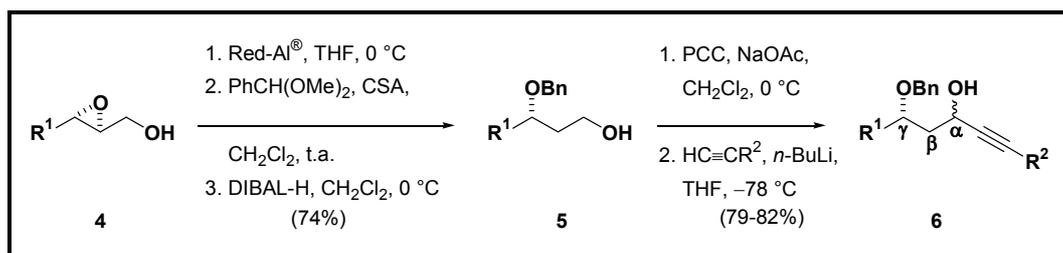
Esquema 55



Desarrollo sintético y discusión de resultados

Paralelamente a estos resultados, comenzamos a fabricar otros sustratos en los que íbamos alejando de la posición propargílica el grupo hidroxilo adicional. Para simplificar el trabajo sintético decidimos trabajar con el nuevo grupo hidroxilo protegido como su bencil éter, ya que durante nuestros estudios previos habíamos comprobado la tolerancia de este grupo protector con las condiciones ácidas impuestas por la reacción de Nicholas.

La mayoría de los alcoholes propargílicos **6** se obtuvieron por adición del correspondiente acetiluro de litio sobre el aldehído obtenido por oxidación del alcohol **5**, que se fabricó a su vez del 2,3-epoxialcohol **4**¹⁶³ por reducción regioselectiva del mismo con Red-Al[®], protección del diol formado como su benciliden derivado y apertura reductiva del mismo con DIBAL-H.¹⁶⁴ La oxidación a aldehído del alcohol primario seguida del tratamiento con el acetiluro de litio correspondiente, generó los alcoholes propargílicos **6** de acuerdo con el **Esquema 56**. Algunos de los alcoholes propargílicos **6** se sintetizaron mediante sencillas reacciones de intercambio de grupos protectores, como en el caso del compuesto con $R^2 = (CH_2)_3OBz$, que se obtuvo por medio de la monoprotección con cloruro de benzoílo del alcohol propargílico **6** con $R^2 = (CH_2)_3OH$.



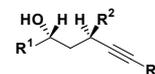
Esquema 56

Durante nuestros estudios con estos sistemas encontramos que la complejación de estos alcoholes propargílicos **6** con $Co_2(CO)_8$, y el posterior tratamiento con el ácido de Lewis ($BF_3 \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ C$) provocó una inesperada participación del grupo bencilo que causa la reducción de la posición propargílica (**Esquema 57**), dando lugar a la formación del alcohol bis-homopropargílico **8**¹⁶⁵ de una manera directa y en excelentes rendimientos, como puede apreciarse

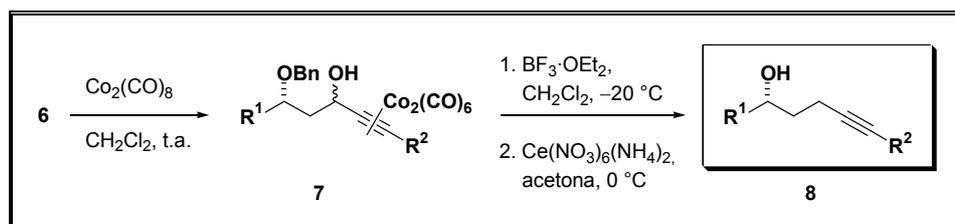
¹⁶³ Para una síntesis del compuesto **4** ($R^1 = C_3H_7-n$), ver: Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

¹⁶⁴ (a) Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogosawara, K. *Chem Lett.* **1983**, 1593-1596. (b) Schreiber, S. L.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4085-4088.

¹⁶⁵ Para otros ejemplos de "hidrogenaciones iónicas" de alcoholes, ver: (a) Carey, F. A.; Tremper, H. S. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 758-761. (b) Kursanov, D. N.; Parnes, Z. N.; Loim; N. M. *Synthesis* **1974**, 633-651, y referencias citadas. (c) Adlington, M. G.; Orfanopoulos, M.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2955-2958. (d) Olah, G. A.; Arvanaghi, M.; Ohannecian, L. *Synthesis* **1986**, 770-722. (e) Ref.^{99c}. (f) Smonou, I.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5793-5796.

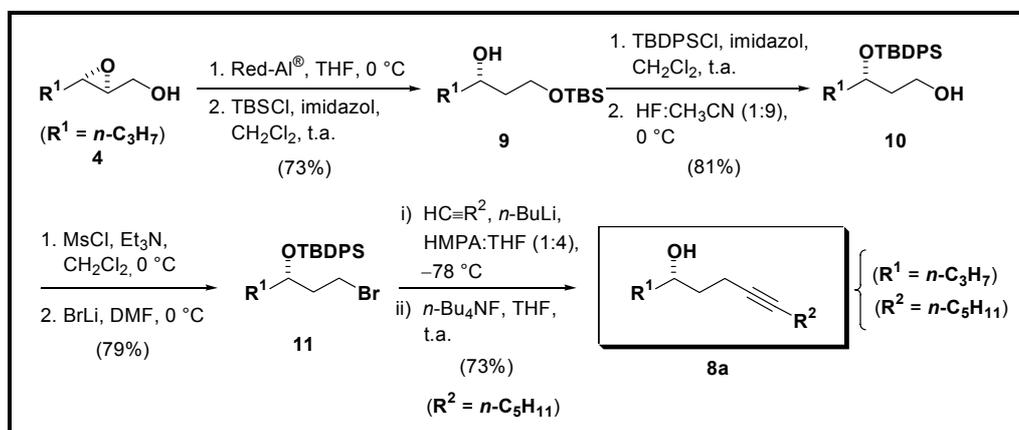


en la **Tabla 5**. A esta temperatura, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, la reacción es prácticamente instantánea, y a temperaturas inferiores la reacción avanza más lentamente. Este método puede considerarse como una alternativa al usual acoplamiento acetilénico con haluros de alquilo,^{159,166} teniendo como ventaja la alta reactividad de los acetiluros hacia compuestos carbonílicos y el hecho de no dar reacciones de eliminación colaterales. Un procedimiento alternativo para llevar a cabo la reducción propargílica consiste en el tratamiento del correspondiente complejo de hexacarbonildicobalto de un alcohol propargílico con NaBH_4 en ácido trifluoroacético.^{99a}



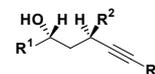
Esquema 57

Estudiando detenidamente este nuevo proceso de reducción intramolecular que habíamos descubierto, observamos que cuando el grupo hidroxilo que está protegido como bencilo, es secundario y posee una estereoquímica determinada, se conserva durante este proceso la integridad de dicho estereocentro. Para comprobar este hecho fabricamos el correspondiente alcohol *bis*-homopropargílico mediante la ruta clásica de sustitución nucleofílica sobre un derivado bromado adecuado como **11** (**Esquema 58**).



Esquema 58

¹⁶⁶ Garratt, P. J. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol 3, pp 271-292.



El valor de la actividad óptica de **8a** fabricado según el **Esquema 57** fue: $[\alpha]_D^{25} = +5.26$ (*c* 2.3, CHCl₃), y el valor medido cuando se fabricó según el **Esquema 58** fue: $[\alpha]_D^{25} = +5.28$ (*c* 2.3, CHCl₃), con lo quedaba certeza de que el estereocentro en posición γ no había sido alterado durante el proceso. En la **Tabla 5** se muestran ejemplos representativos de esta nueva reducción propargílica.

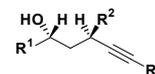
Tabla 5. Ejemplos representativos de la reducción propargílica.

Ent.	7	8	Rto. (%) ^a
a	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	70 (65)
b	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OTBDPS}$	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OTBDPS}$	78 (69)
c	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OTBS}$	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OTBS}$	75 (68)
d	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OTHP}$	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$	46 (40)
e	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OBz}$	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OBz}$	80 (77)
f	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = \text{CH}_2\text{OTBDPS}$	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = \text{CH}_2\text{OTBDPS}$	77 (69)
g	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$	51 (46)
h	 12	 8	7 (5)
i	 13	 8	83 (76)

^a Rendimiento correspondiente a la transformación de **7** en **8**. Entre paréntesis se muestra el rendimiento global correspondiente a la transformación de **6** en **8**.

Como se puede observar en la **Tabla 5**,¹⁶⁷ cuando está presente en la molécula un tetrahidropiranyl éter (entrada d) se produce tanto la reducción propargílica como la ruptura de este grupo protector. El método funciona igualmente con grupos hidroxilos adicionales en la molécula (entrada g), aunque en estos casos los rendimientos obtenidos fueron sólo moderados. Cuando los grupos hidroxilos están protegidos como silil éteres (TBDPS o TBS) (entradas b, c y f), o como un éster (OBz) (entrada e), se obtuvieron los productos de reducción en muy buenos rendimientos independientemente de la posición relativa al triple enlace de estos grupos hidroxilos protegidos. El grupo bencilo también puede estar localizado en carbonos primarios obteniéndose resultados

¹⁶⁷ Díaz, D. D.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 743-746.



similares (entrada i).¹⁶⁸ En el caso del sustrato **12** (entrada h),¹⁶⁹ se obtuvieron rendimientos muy bajos, incluso a temperatura ambiente. En todos los casos, los alcoholes *bis*-homopropargílicos cobaltados fueron satisfactoriamente descomplejados bajo condiciones estándar ($\text{Ce}(\text{NO}_3)_6(\text{NH}_4)_2$, acetona, 0°C).

El papel del grupo bencilo es esencial para que tenga lugar esta transformación, ya que cuando el grupo hidroxilo en la posición γ está desprotegido, o bien, protegido como su silil éter (TBDPS o TBS) o como éster, la reducción no tiene lugar. Nuestra hipótesis para explicar este proceso se basa en una transferencia de un hidruro desde la posición bencílica hasta el carbocatión propargílico, a través de un estado de transición de 6 miembros (**Figura 38**), seguida de un ataque nucleofílico de agua sobre la carga positiva generada, liberando de esta manera benzaldehído.

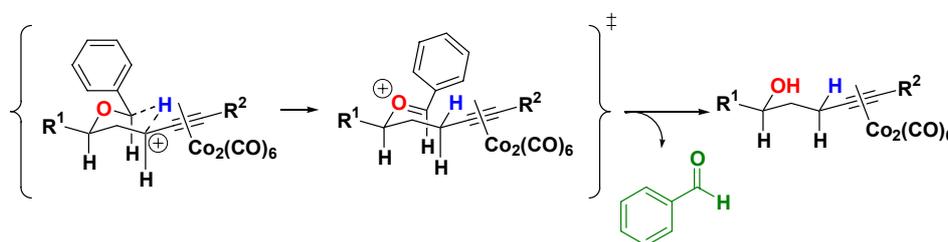
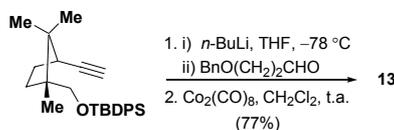


Figura 38. Mecanismo propuesto para la reducción propargílica.

Esta hipótesis fue apoyada por el hecho de que del medio de reacción pudimos aislar y caracterizar dicho benzaldehído.

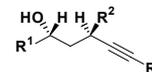
Con el objeto de obtener evidencias adicionales sobre este mecanismo, decidimos proteger el grupo hidroxilo en posición γ como su metoximetil éter, considerando que el metileno de este grupo podría tener características similares al del grupo bencilo, teniendo de esta manera la posibilidad de transferir un hidruro de manera similar. Para introducir este nuevo grupo en la

¹⁶⁸ El compuesto **13** se sintetizó como sigue:

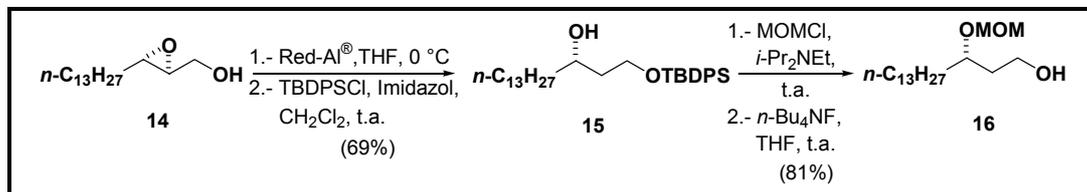


donde el alquino de partida es un producto conocido, ver: Ref.^{118b}; así como también el aldehído utilizado, ver: Gutke, H.-J.; Oesterreich, K.; Spitzner, D.; Braun, N. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 997-1003.

¹⁶⁹ El compuesto **12** se obtuvo mediante una secuencia similar a la expuesta en el **Esquema 56** utilizando (3*S*,2*R*)-2-(hidroximetil)perhidro-2H-piran-3-ol como el 1,3-diol. Ver: Nicolaou, K. C.; Duggan, M. E.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6666-6675. Para una síntesis del alcohol (2*R*,3*S*)-(3-benciloxitetrahidropiran-2-il)metanol, precursor de **12** ver: Alvarez, E.; Pérez, R.; Rico, M.; Rodríguez, R. M.; Martín, J. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3003-3016.



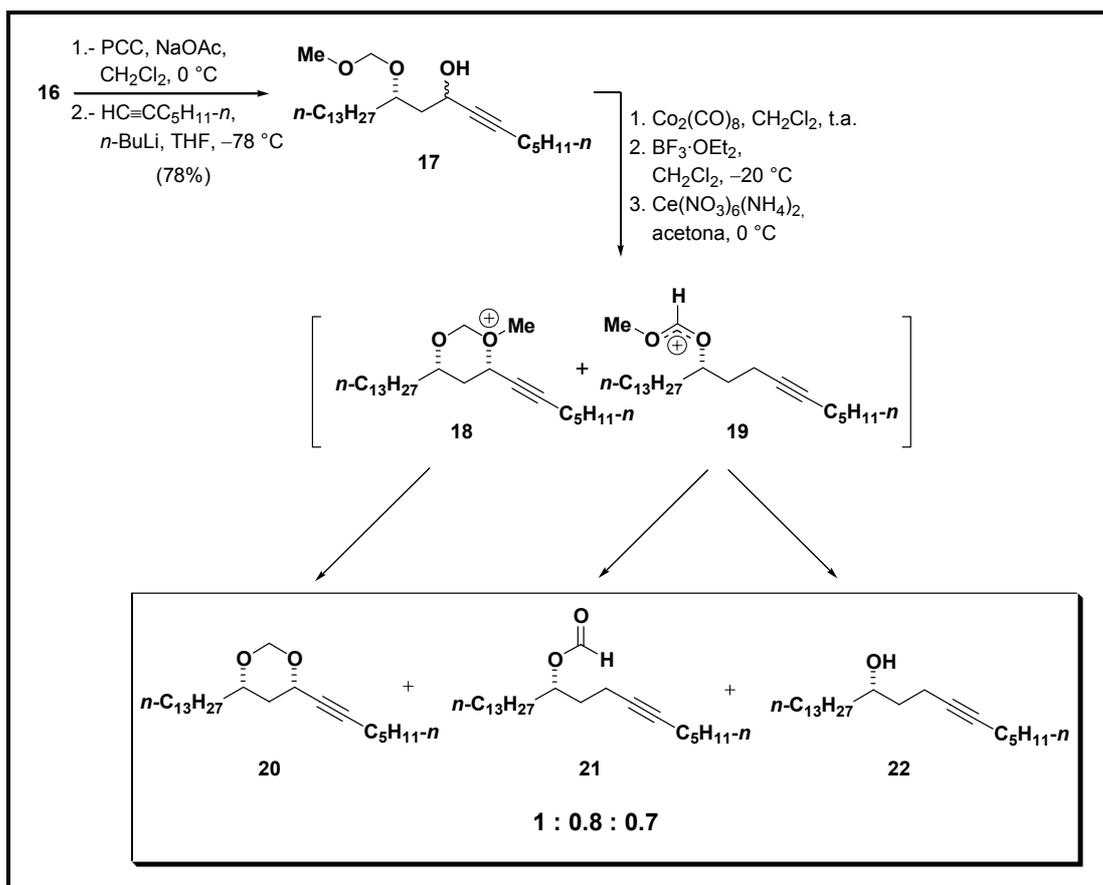
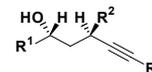
posición secundaria se partió del epóxido **14**¹⁷⁰ (**Esquema 59**). Dicho epóxido se abrió regioselectivamente con Red-Al[®] dando el 1,3-diol correspondiente. A continuación, llevamos a cabo un sencillo proceso de protección-desprotección de los grupos hidroxilos accediendo de esta manera al diol **16** con el grupo metoximetil éter incorporado en la posición deseada.



Esquema 59

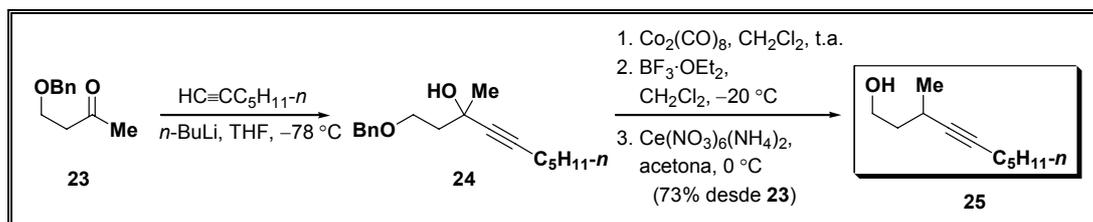
La realización del mismo proceso de oxidación y acoplamiento con el heptino, usado para obtener los compuestos **6**, nos permitió acceder al alcohol propargílico **17**. Sin embargo, en este caso, cuando la mezcla diastereoisomérica **17** se sometió a las condiciones anteriormente mencionadas (complejación y tratamiento ácido), se obtuvo una mezcla del esperado alcohol *bis*-homopropargílico **22**, el acetal **20** y el éster formiato **21**; resultantes del ataque nucleofílico de agua sobre los cationes **18** y **19** respectivamente (**Esquema 60** en la página siguiente). Estos productos se observaron en una proporción de 1:0.8:0.7 (**19:20:21**) con un 85% de rendimiento global. Aunque con este grupo protector se observó un comportamiento diferente, la idea de un estado de transición de 6 miembros quedaba reforzada con el aislamiento del acetal **20**, cuya estereoquímica fue confirmada mediante la realización de experimentos NOE.¹⁴⁸

¹⁷⁰ Para una síntesis de **14**, ver: Martín, T.; Rodríguez, C. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *61*, 6450-6453.



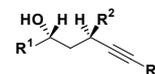
Esquema 60

El siguiente sustrato sobre el que probamos la reacción de transferencia fue el compuesto **24**, que presentaba como novedad el carbinol propargílico terciario (**Esquema 61**). El alcohol terciario **24** se obtuvo por adición de la sal de litio del 1-heptino a la metilcetona **23**.¹⁷¹ La posterior complejación con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ y el tratamiento del complejo formado con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ generó satisfactoriamente el producto de reducción propargílica **25** tras la correspondiente demetalación.

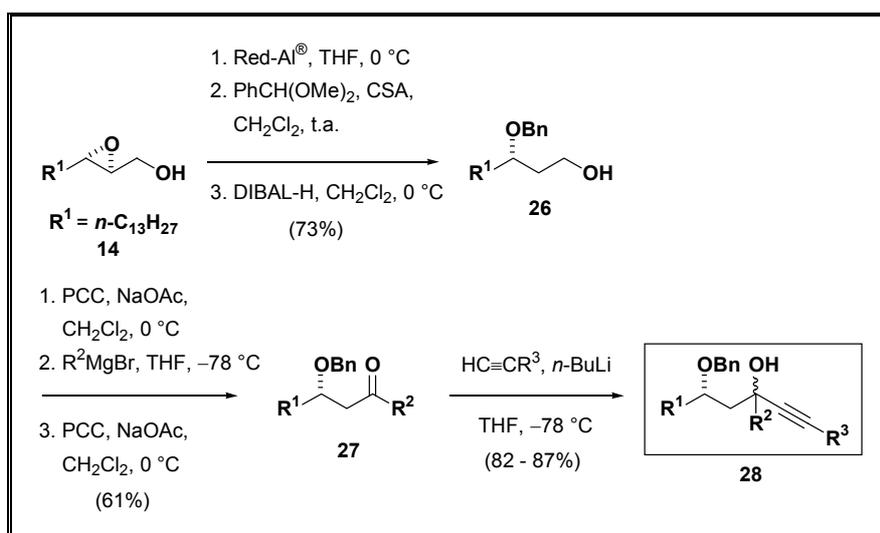


Esquema 61

¹⁷¹ Para una síntesis de **23**, ver: Nakano, T.; Ishii, Y.; Ogawa, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4855-4859.

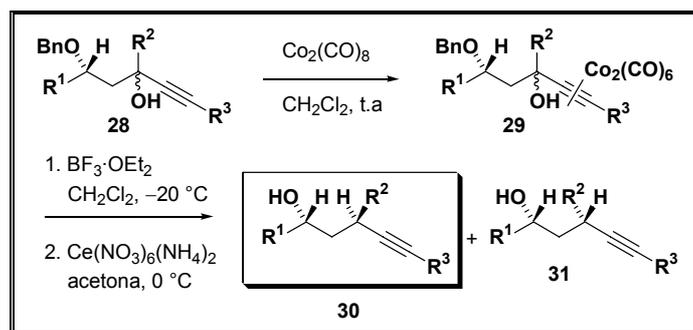
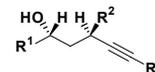


Teniendo en cuenta los resultados anteriores y el mecanismo propuesto para esta transformación, decidimos comprobar si la transferencia de hidruro intramolecular podía tener lugar de forma estereocontrolada. Para ello realizamos la síntesis de una serie de compuestos con un centro propargílico terciario adecuado y con la estereoquímica del grupo benciloxi secundario perfectamente definida. Los diferentes alcoholes propargílicos **28**, necesarios para probar nuestra idea, se obtuvieron de acuerdo con el **Esquema 62**. Los 2,3-epoxialcoholes quirales **14** se abrieron regioselectivamente con Red-Al[®] originando los correspondientes 1,3-dioles. La protección de éstos como sus derivados bencilidénicos y la posterior reducción regioselectiva con DIBAL-H dio lugar a la formación del bencil éter secundario deseado en cada caso. La posterior oxidación del alcohol primario con PCC originó el correspondiente aldehído, que se trató con el adecuado reactivo de Grignard (MeMgCl) dando lugar a los esperados alcoholes secundarios que fueron oxidados nuevamente con PCC a las correspondientes cetonas. La adición del acetiluro de litio del 1-heptino sobre las cetonas fabricadas generó los alcoholes **28** como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción aproximada de 1.5:1.



Esquema 62

Los complejos alquino-hexacarbonildicobalto se obtuvieron de la manera usual. El tratamiento de estos complejos en las mismas condiciones ácidas que las utilizadas para obtener los alcoholes *bis*-homopropargílicos descritos anteriormente, generó satisfactoriamente los alcoholes *sec*-dialquil *bis*-homopropargílicos deseados (**30** y **31**), tras el correspondiente proceso de demetalación (**Esquema 63**).



Esquema 63

En la **Tabla 6** se muestran ejemplos representativos con diferentes grupos R^2 y la diastereoselectividad encontrada en cada caso.¹⁷²

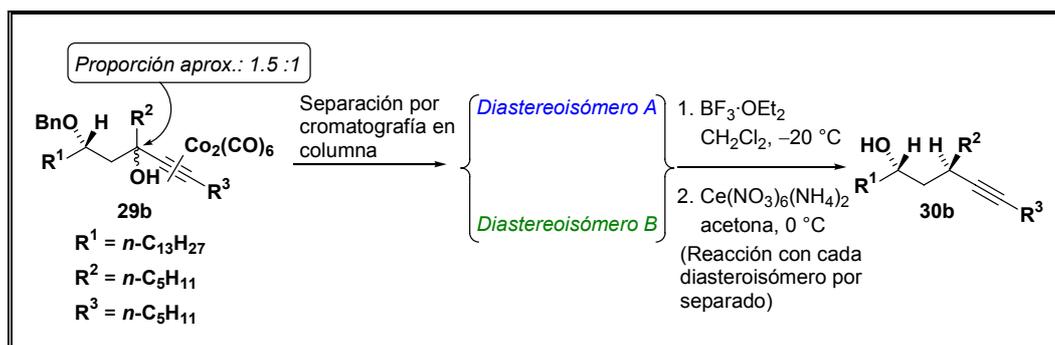
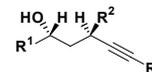
Tabla 6. Diastereoselectividad en la reducción propargílica.

Ent.	29 ($R^1 = C_{13}H_{27-n}$, $R^3 = C_5H_{11-n}$)	30:31	Rto. (%) ^a
a	$R^2 = CH_3$	100:0	89 (79)
b	$R^2 = C_5H_{11-n}$	100:0	86 (82)
c	$R^2 = Ph$	100:0	87 (84)
d	$R^2 = Pr-i$	30:1	81 (72)
e	$R^2 = Bu-t$	1:1	79 (70)

^a (Entre paréntesis el rendimiento global correspondiente a la transformación de **28** en **30** + **31**).

Como puede observarse en la tabla anterior, la característica más importante de este proceso, fue que la reducción de un alcohol propargílico terciario, cuando R^2 no es un grupo demasiado voluminoso, dio lugar al correspondiente *sec*-dialquil acetileno como un único diastereoisómero, independientemente de la estereoquímica del hidroxilo en la posición propargílica (entradas a y b). Incluso, cuando el sustituyente R^2 es un grupo fenilo, la reducción da lugar a un único estereoisómero (entrada c). Para demostrar que el curso estereoquímico de la reacción no dependía en absoluto de la estereoquímica del carbinol propargílico, se separaron mediante una columna cromatográfica los dos diastereoisómeros (A y B) del alcohol propargílico **29b**. Cuando se complejaron con octacarbonildicobalto y se llevó a cabo la reacción de transferencia con cada uno de ellos por separado, se obtuvieron idénticos resultados (**Esquema 64**).

¹⁷² Díaz D. D.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 335-337.



Esquema 64

Estos productos representan compuestos en los que la quiralidad del C_γ se ha transferido completamente a la posición α relativa al acetileno. Cuando el grupo R^2 aumenta su influencia estérica (grupo isopropilo), se empieza a observar la formación de una pequeña cantidad del otro posible diastereoisómero **31d** (entrada d). Cuando R^2 es un grupo *terc*-butilo (entrada e), la estereoselectividad de la reacción es nula, obteniéndose los dos posibles estereoisómeros en proporción 1:1. Estos hechos son consistentes con la hipótesis mecanística que hemos expuesto basada en la transferencia de un hidruro desde la posición bencílica hasta el carbocatión propargílico (**Figura 39**).

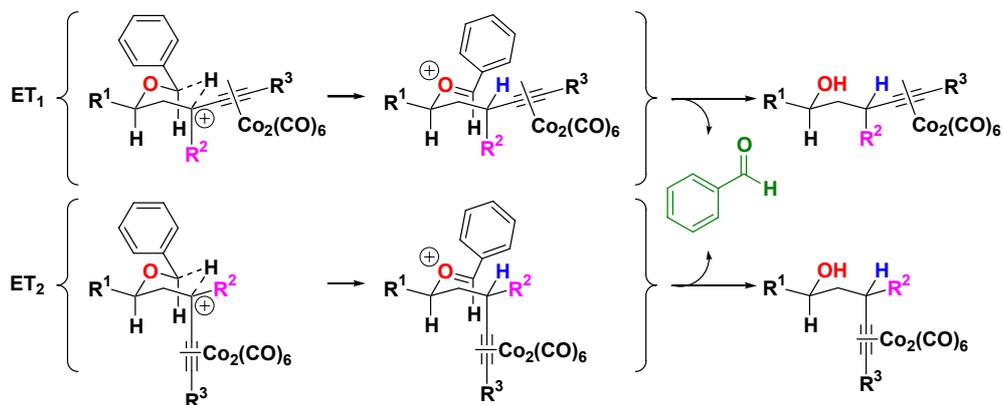
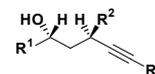


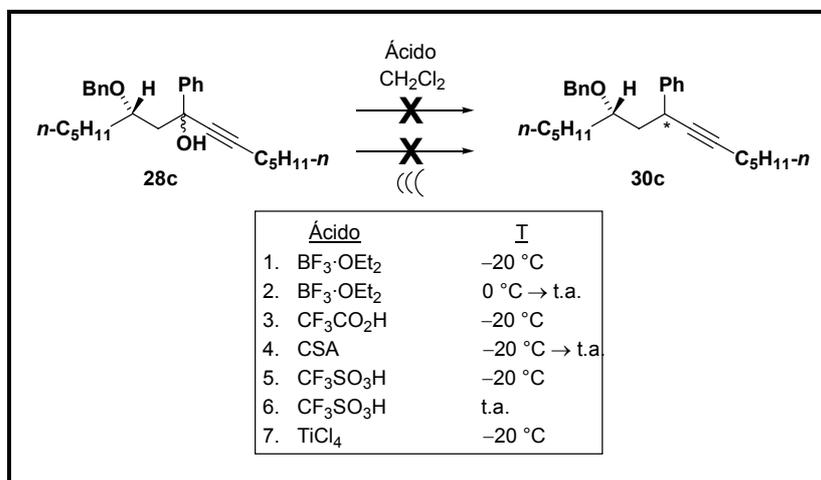
Figura 39. Posible localización en el estado de transición del complejo de cobalto.

En el estado de transición tipo silla, se localiza el grupo más voluminoso en posición pseudoecuatorial (**ET₁** en la **Figura 39**). Este grupo resulta ser el complejo alquino-hexacarbonildicobalto cuando no existe una alta influencia del grupo R^2 desde un punto de vista estérico. Sin embargo, cuando el tamaño del grupo R^2 es demasiado grande, como ocurre por ejemplo con un grupo *terc*-butilo, la competencia entre este grupo y el sistema acetilénico



complejado para colocarse en posición pseudoecuatorial, empeora la selectividad del proceso (**ET₂** en la **Figura 39**).

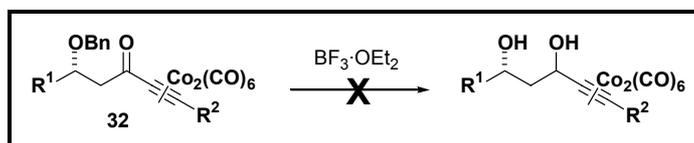
Llegados a este punto nos planteamos la posibilidad de que la transferencia pudiera ocurrir sin la necesidad de que existiera el complejo de cobalto, asumiendo que sustratos como el que posee un $R^2 = Ph$ podía, en cierta manera, estabilizar también una carga positiva en posición propargílica.



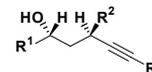
Esquema 65

Esto poseía gran interés, pues que si la transferencia tenía lugar, debía ocurrir con el curso estereoquímico contrario al obtenido cuando existía el complejo de cobalto en la molécula. De este modo, sometimos el compuesto con $R^2 = Ph$ a ultrasonido así como a diferentes condiciones de acidez y temperatura como se muestra en el **Esquema 65**. En la mayoría de los casos no ocurrió nada, sólo en alguno de ellos se obtuvieron unas trazas de productos de eliminación, pero en ningún momento pudieron aislarse productos de transferencia.

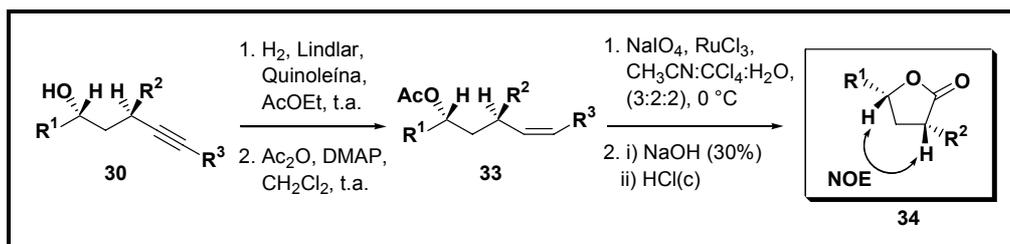
Igualmente decidimos comprobar si la presencia de una cetona en la posición propargílica se veía igualmente afectada por esta nueva reacción. Para ello, oxidamos con PCC el compuesto **6** a la cetona correspondiente **32**, ésta se complejó con $Co_2(CO)_8$ y se trató con $BF_3 \cdot OEt_2$. Sin embargo, en esta situación, la cetona permaneció inalterada, independientemente del tiempo de reacción y de la cantidad de ácido de Lewis utilizada (**Esquema 66**).



Esquema 66



Para establecer la estereoquímica del nuevo estereocentro creado, trabajamos en la posibilidad de transformar los *sec*-dialquil acetilenos **30** en las correspondientes γ -lactonas 3,5-disustituidas **34** (Esquema 67). De esta manera, **30** fue parcialmente hidrogenado utilizando el catalizador de Lindlar a la olefina *cis* **33** que dio lugar al correspondiente ácido carboxílico, después de un proceso de acetilación del hidroxilo libre y una posterior ruptura oxidativa del doble enlace con RuO₄.¹⁷³ La hidrólisis alcalina del grupo acetato y el posterior tratamiento ácido permitió obtener en excelentes rendimientos las correspondientes γ -lactonas **34** (Tabla 7).¹⁷²



Esquema 67

Tabla 7. Síntesis estereoselectiva de *cis*-3,5- γ -lactonas.

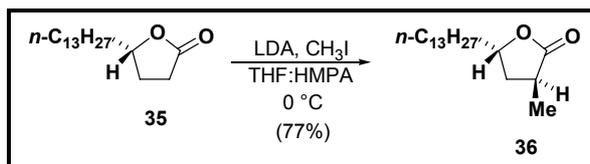
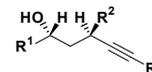
Ent.	30 ($R^1 = C_{13}H_{27-n}$, $R^2 = C_5H_{11-n}$)	Rto. (%) 33	Rto. (%) 34
a	$R^2 = CH_3$	88	72
b	$R^2 = C_5H_{11-n}$	85	71
c	$R^2 = Ph$	87	64
d	$R^2 = Pr-i$	85	63

La metodología fue bastante general, excepto para el caso en que R^2 era un grupo fenilo, donde tuvimos que realizar la ruptura del doble enlace a través de la formación del correspondiente diol *cis* (OsO₄, NMO) y una posterior fragmentación oxidativa (KMnO₄, K₂CO₃, NaIO₄). La estereoquímica relativa de los sustituyentes en posiciones 3 y 5 de las γ -lactonas fue determinada inequívocamente por experimentos NOE. Para hacer totalmente fiables estos estudios, decidimos preparar la *trans*-lactona alternativa **36** (Esquema 68) a partir de la γ -lactona **35**.¹⁷⁴ La alquilación de dicha lactona bajo condiciones básicas usuales, dio lugar mayoritariamente a la esperada *trans*-3,5-disustituida- γ -butirolactona **36**.¹⁷⁵ Los estudios de RMN sobre esta lactona no mostraron efecto NOE, haciendo válidos de esta manera los resultados obtenidos para las γ -butirolactonas *cis*-3,5-disustituidas **34** fabricadas mediante nuestra metodología.

¹⁷³ Nuñez, M. T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928-1932.

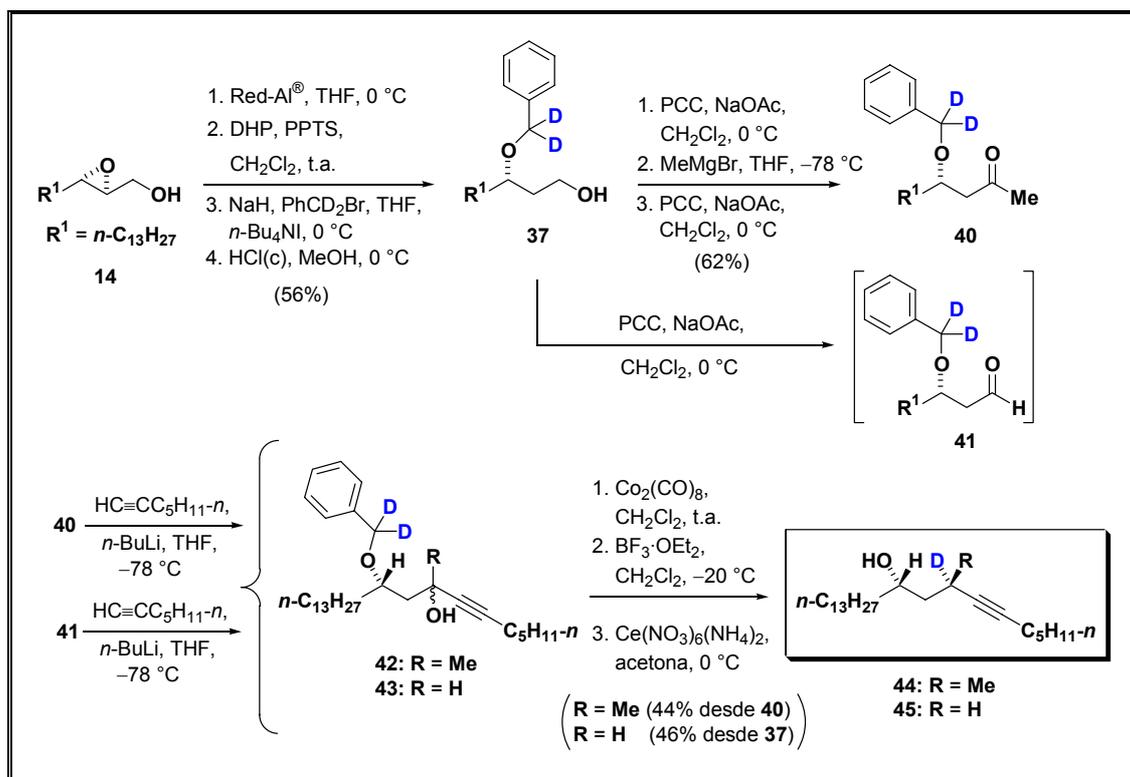
¹⁷⁴ Para el compuesto **34** ver: Murta, Maria M.; Azevedo, Mariangela B. M. de; Greene, Andrew E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7537-7541.

¹⁷⁵ Evans, D. A. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, 1985, Vol 4, pp 2-110, y referencias citadas.



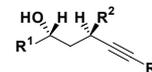
Esquema 68

Una opción interesante de nuestro método es el marcaje estereoselectivo con deuterio de metinos y metilenos. De este modo, la preparación de los benciléteres **37** con las posiciones bencílicas marcadas con deuterio, permitió obtener limpiamente, por aplicación de nuestra metodología, los correspondientes compuestos deuterados **44** y **45** (Esquema 69).¹⁷²



Esquema 69

Aunque la reacción de transferencia es extremadamente rápida, realizándola a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ pudo observarse un efecto isotópico cinético al reemplazar los hidrógenos por deuterios en la posición bencílica (Tabla 8). El efecto isotópico consiste en que la velocidad de una reacción elemental varía según los pesos atómicos de los isótopos que constituyen las moléculas reaccionantes. Dicho de otra manera, podemos decir que existe una diferencia cuantitativa entre las reactividades de dos compuestos que se diferencian únicamente por la naturaleza isotópica de los átomos que los



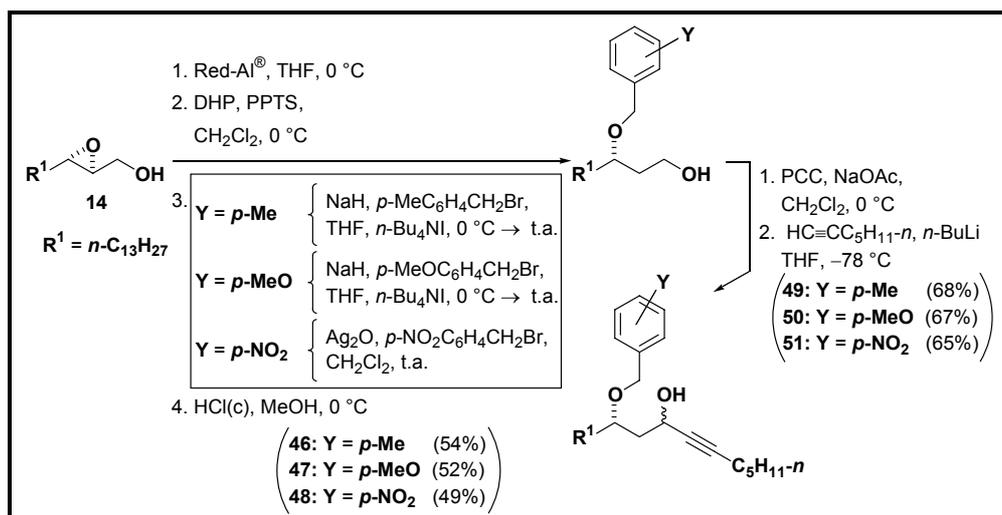
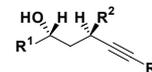
constituyen. Así, teniendo en cuenta que la ruptura heterolítica del enlace C-H, necesita menos energía que la ruptura de las uniones C-D o C-T, el hecho de reemplazar el H por D debería provocar un descenso en la velocidad de la reacción. Téngase en cuenta que es posible, por este procedimiento, determinar en el caso de un proceso en multietapas donde ocurra una heterólisis, si ésta se efectúa durante un paso del que depende la marcha cinética de la reacción, o si se realiza en un paso que no influye sobre la velocidad total de la reacción (estadio rápido posterior al estadio lento).

Observando los datos representados en la **Tabla 8**, parece lógico pensar que la ruptura del enlace C-H_{bencílico} se efectúa en el paso determinante de la velocidad de la reacción.

Tabla 8. Efecto cinético al reemplazar los hidrógenos bencílicos por deuterios.

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">T (°C)</th> <th style="text-align: center;">Tiempo (min)</th> <th style="text-align: center;">Conversión (%)</th> <th style="text-align: center;">Rendimiento (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">-20</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">91</td> <td style="text-align: center;">93</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-30</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">82</td> <td style="text-align: center;">92</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-40</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">41</td> <td style="text-align: center;">93</td> </tr> </tbody> </table>	T (°C)	Tiempo (min)	Conversión (%)	Rendimiento (%)	-20	1	91	93	-30	3	82	92	-40	5	41	93
T (°C)	Tiempo (min)	Conversión (%)	Rendimiento (%)													
-20	1	91	93													
-30	3	82	92													
-40	5	41	93													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">T (°C)</th> <th style="text-align: center;">Tiempo (min)</th> <th style="text-align: center;">Conversión (%)</th> <th style="text-align: center;">Rendimiento (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">-20</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">90</td> <td style="text-align: center;">93</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-30</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">79</td> <td style="text-align: center;">92</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-40</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">92</td> </tr> </tbody> </table>	T (°C)	Tiempo (min)	Conversión (%)	Rendimiento (%)	-20	1	90	93	-30	6	79	92	-40	15	20	92
T (°C)	Tiempo (min)	Conversión (%)	Rendimiento (%)													
-20	1	90	93													
-30	6	79	92													
-40	15	20	92													

Si la existencia del grupo bencilo era necesaria para que tuviera lugar la transferencia de hidruro, la introducción en el anillo aromático de grupos atractores o dadores de electrones podría influir en el curso cinético de la reacción. Para comprobar esta idea preparamos diversos sustratos donde el anillo aromático del grupo bencilo se encontraba sustituido en la posición “*para*” por un grupo metilo (**49**), metoxilo (**50**) y nitro (**51**) a partir de los alcoholes **46**, **47** y **48** respectivamente, como se muestra en el **Esquema 70**.

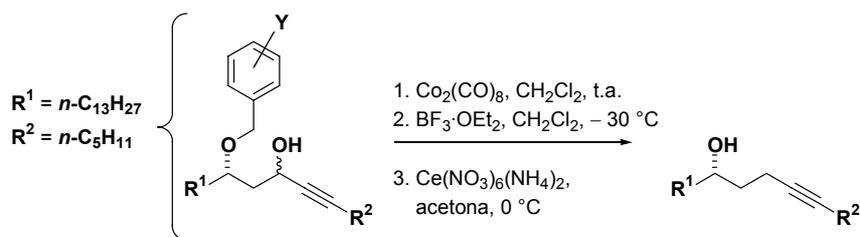


Esquema 70

La protección del hidroxilo en el C_γ como *p*-metilbencil éter se llevó a cabo en condiciones estándar utilizando bromuro de *p*-metilbencilo. Para el caso del grupo *p*-nitrobencil éter fue necesario recurrir al uso de Ag_2O y bromuro de *p*-nitrobencilo para obtener el producto en buenos rendimientos.¹⁷⁶

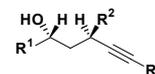
En nuestro estudio comprobamos que la introducción en el anillo aromático, tanto de grupos atractores como de grupos dadores de electrones, no influía en la velocidad del proceso de transferencia (entradas 2 y 3; **Tabla 9**). No obstante, en el caso del grupo metoxilo, también activante del anillo, la reacción de transferencia prácticamente no tuvo lugar, ni siquiera añadiendo un exceso (10 equivalentes) del ácido de Lewis (entrada 4; **Tabla 9**).

Tabla 9. Influencia de la sustitución del anillo aromático en la reacción de transferencia.



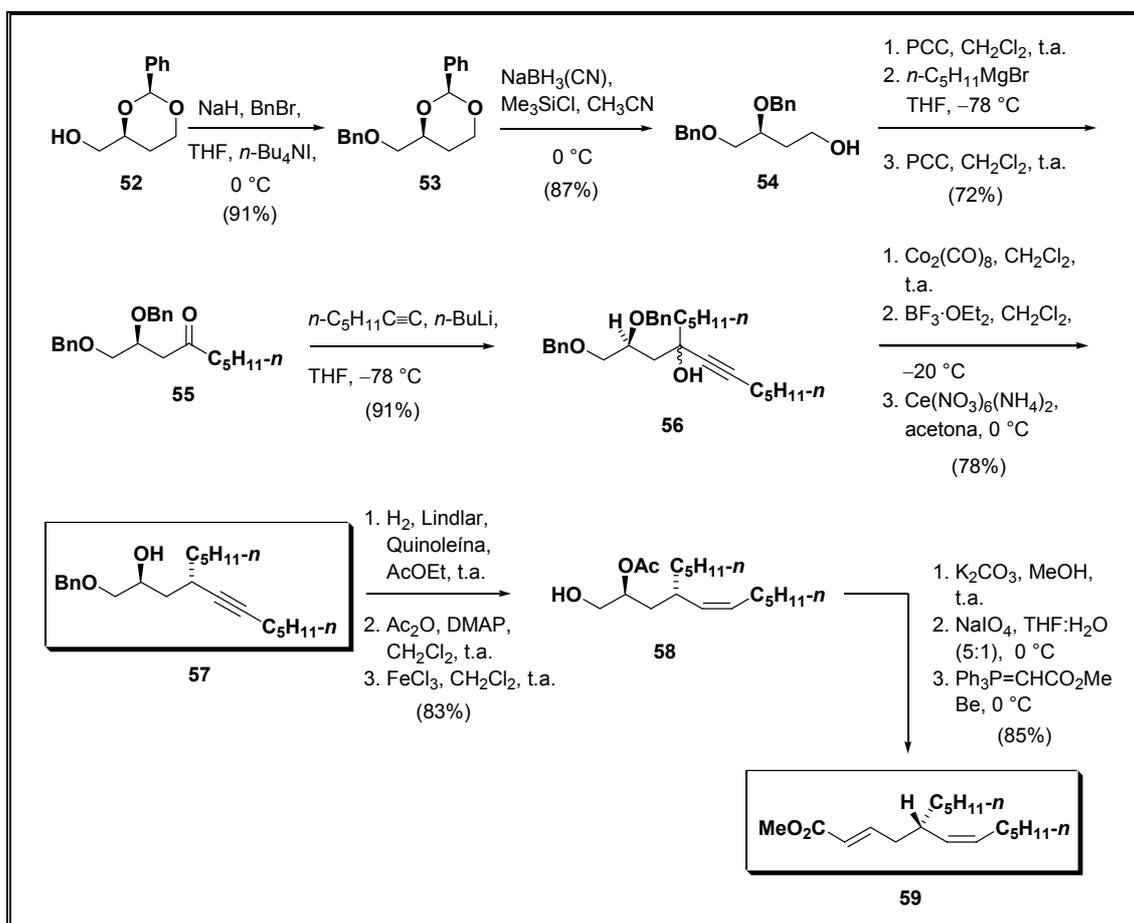
Entrada	Y	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Tiempo	Conv. (%)	Rto. (%)
1	H	1 equiv.	5 min	100	93
2	<i>p</i> -Me	1 equiv.	5 min	100	92
3	<i>p</i> -NO ₂	1 equiv.	5 min	100	92
4	<i>p</i> -MeO	10 equiv.	4 h	5	90

¹⁷⁶ Fukase, K.; Tanaka, H.; Torii, S.; Kusumoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 389-392.



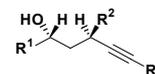
Este resultado junto a nuestra hipótesis de que estábamos ante un proceso controlado cinéticamente, nos indujo a pensar en la posibilidad de la existencia de nuevas interacciones en las que podrían estar implicados el grupo OCH₃ y el complejo metálico, impidiendo la consecución del estado de transición necesario para que ocurra la reacción de transferencia.

Otra característica importante, desde un punto de vista práctico, es la alta regioselectividad de la reacción, ya que sólo aquellos éteres bencílicos localizados en la posición γ relativa al acetileno deberían ser capaces de participar en la reducción del alcohol propargílico. Con el objeto de demostrar dicha regioselectividad decidimos preparar el alcohol dibencílico **56** (Esquema 71) a partir del alcohol **52** que se obtiene fácilmente a partir del (*S*)-ácido málico comercial.¹⁷⁷



Esquema 71

¹⁷⁷ El alcohol **52** se obtiene fácilmente a partir del (*S*)-ácido málico comercial Ver: (a) Pawlak, J.; Nakanishi, K.; Iwashita, T.; Borowski, E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2896-2901. (b) Corcoran, R. C. *Tetraheron Lett.* **1990**, *129*, 2101-2104. (c) Thiam, M.; Slassi, A.; Chastrette, F.; Amouroux, R., *Syn. Commun.* **1992**, *22*, 83-95.



La protección del alcohol **52** como su derivado bencílico, originó el compuesto **53**. Para la reducción del bencilideno **53** tuvimos que utilizar en esta ocasión $\text{NaBH}_3(\text{CN})-(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, en acetonitrilo,¹⁷⁸ puesto que el uso del DIBAL-H sobre este sustrato produjo la reducción del bencilideno dejando el grupo bencil éter resultante en la posición primaria, en lugar de en la secundaria (**54**), que es lo que nos interesaba.

El alcohol **54** se sometió a la misma secuencia de reacciones que hemos utilizado anteriormente, para obtener el carbinol terciario **56** necesario para probar la regioselectividad del proceso. Cuando sometimos este compuesto al protocolo descrito para poder llevar a cabo la reacción de transferencia, se obtuvo únicamente el producto reducido **57**,¹⁷² quedando demostrada la regioselectividad de este proceso.

El grupo bencil éter primario que queda intacto nos permitió la homologación de la cadena como se observa en el **Esquema 71**. Una hidrogenación parcial del triple enlace, seguida de la acetilación del alcohol secundario y un tratamiento con FeCl_3 nos permitió obtener en muy buenos rendimientos la olefina **58**.¹⁷⁹ La hidrólisis básica del grupo acetato y la ruptura oxidativa del diol resultante nos dejó una función aldehídica que utilizamos para realizar una reacción de Wittig-Horner¹⁸⁰ homologando de esta forma la cadena lateral y obteniendo el compuesto **59**, el cual constituye un resultado interesante debido a que mediante esta metodología podemos construir una gran variedad de metinos con las sustituciones que deseemos. Como puede observarse en el compuesto **59**, tanto el doble enlace *Z* como el éster α,β -insaturado permiten llevar a cabo una gran variedad de transformaciones químicas.

Con el objetivo de poder aplicar esta reacción a la síntesis de productos naturales, nos entusiasmó la idea de que pudiésemos llevar a cabo más de una reacción de transferencia de manera simultánea en una misma molécula. Aprovechando los resultados obtenidos con el complejo de hexacarbonildicabalto del 2-butin-1,4-diol (ver página 102), decidimos probar nuestra idea sobre el sustrato **61** (**Esquema 72**) que poseía por un lado, dos grupos hidroxilos propargílicos capaces de generar un carbocatión en las condiciones ya ensayadas, y por otro lado, dos grupos bencil éteres en los extremos de la molécula, capaces de transferir un hidruro a la correspondiente posición propargílica. La oxidación de Swern¹⁸¹ del alcohol **60**¹⁸² generó el aldehído adecuado que posteriormente, se adicionó sobre una solución del dianión del acetileno¹⁵⁹ en THF a -78°C , dando lugar a la formación del diol **61**. La aplicación de la misma secuencia de reacciones que hemos

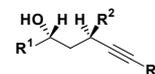
¹⁷⁸ Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 2371-2374.

¹⁷⁹ Padrón, J. I.; Vázquez, J. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 857-858.

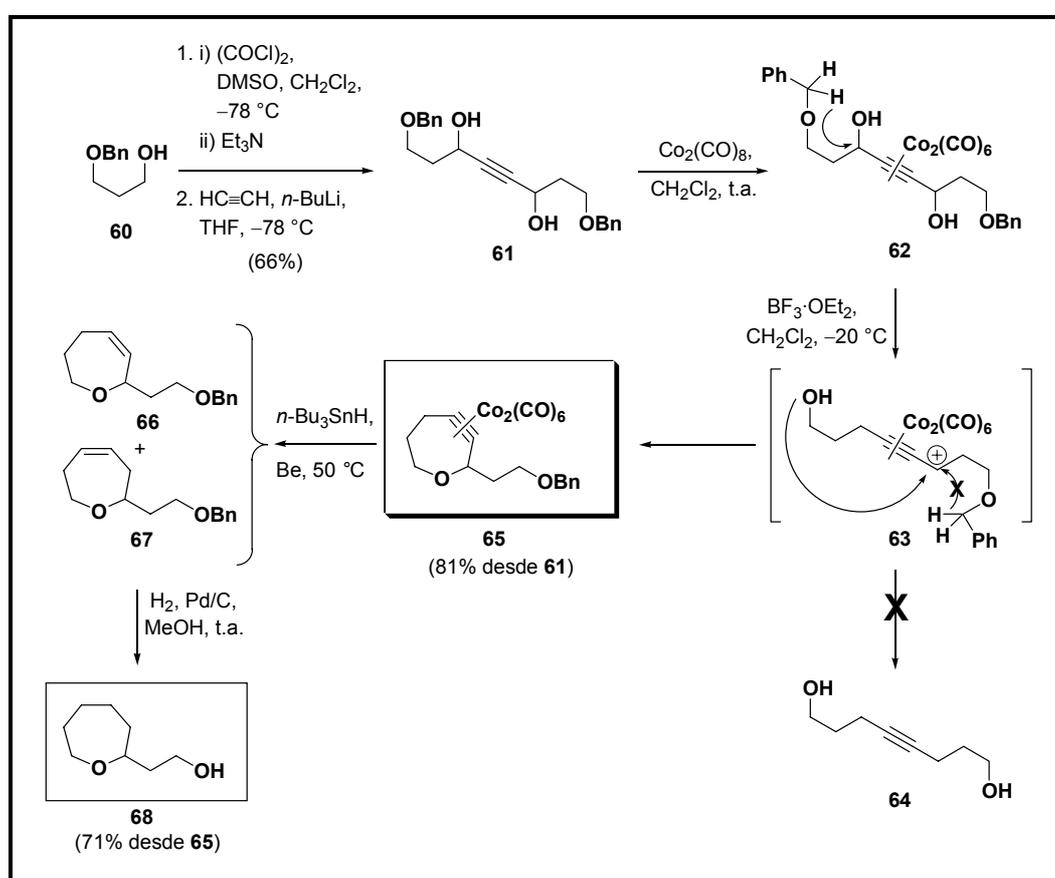
¹⁸⁰ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

¹⁸¹ Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

¹⁸² (a) Bartels, B.; Hunter, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6756-6765. (b) Li, L.-S.; Wu, Y.; Hu, Y.-L.; Xia, L.-J.; Wu, Y.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2271-2277.

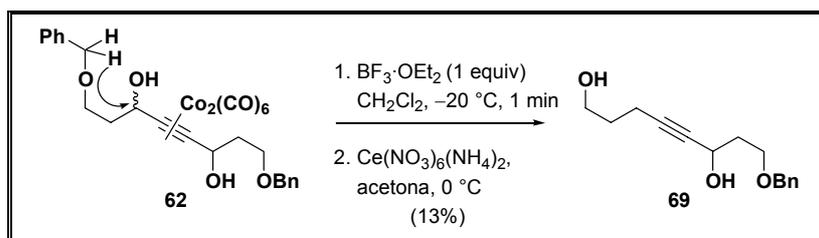
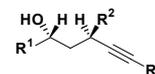


llevado a cabo hasta ahora nos proporcionó un nuevo hecho curioso. Al adicionar cantidades estequiométricas (2 equivalentes) del ácido de Lewis sobre el complejo de cobalto **62**, no pudimos aislar en ningún momento el producto **64**, derivado de una doble transferencia intramolecular de hidruro. En su lugar, lo que se obtuvo fue el éter cíclico de siete miembros **65** casi de forma cuantitativa. Este producto fue aislado y caracterizado como complejo de cobalto, la eliminación reductiva del complejo, utilizando la metodología desarrollada por Isobe y colaboradores,^{97b,c} y una posterior hidrogenación de los oxepenos obtenidos (**66** y **67**) generó el oxaciclo **68**, el cual ayudó a confirmar la obtención de **65**. Como se puede apreciar en el **Esquema 72**, el producto **65** se forma después de una primera transferencia de hidruro y una posterior ciclación del hidroxilo liberado sobre el otro catión propargílico generado.



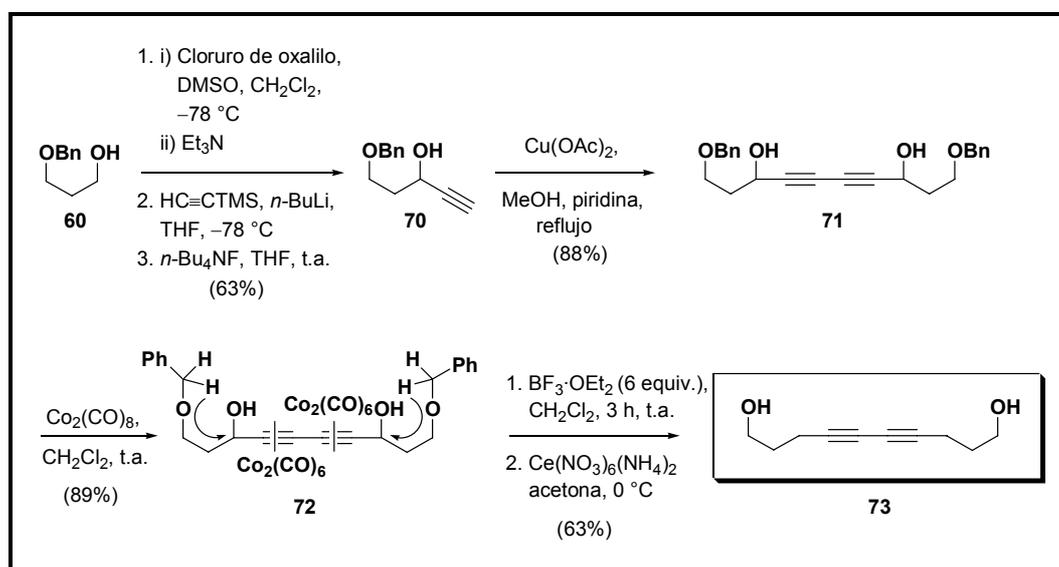
Esquema 72

Afortunadamente, repitiendo la reacción con un sólo equivalente de ácido de Lewis pudo aislarse una pequeña porción del producto de monotransferencia **69** (**Esquema 73**), lo que demostró nuestra hipótesis mecanística.



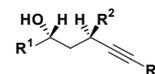
Esquema 73

Con este nuevo resultado decidimos probar la misma idea, pero con el sistema derivado del 2,4-hexadiin-1,6-diol. Este producto **71** posee ahora dos triples enlaces que debería hacer más difícil la ciclación intramolecular debido a que ésta llevaría a la formación de un ciclo de 9 miembros bastante tensionado por la presencia de los dos complejos de cobalto adyacentes. Para la fabricación del compuesto **71** se llevó a cabo un acoplamiento del alcohol propargílico **70** consigo mismo mediante una reacción de Eglinton.¹⁸³ El alcohol propargílico **70** se obtuvo mediante una adición de trimetilsililacetiluro de litio sobre el aldehído derivado de la oxidación del alcohol **60** y una desprotección final del grupo TMS del acetileno. Cuando realizamos la usual secuencia de reacciones (complejación con cobalto, tratamiento ácido y descomplejación oxidativa) sobre el compuesto **71** observamos, como habíamos predicho, la formación del producto derivado de la doble transferencia **73** (Esquema 74).



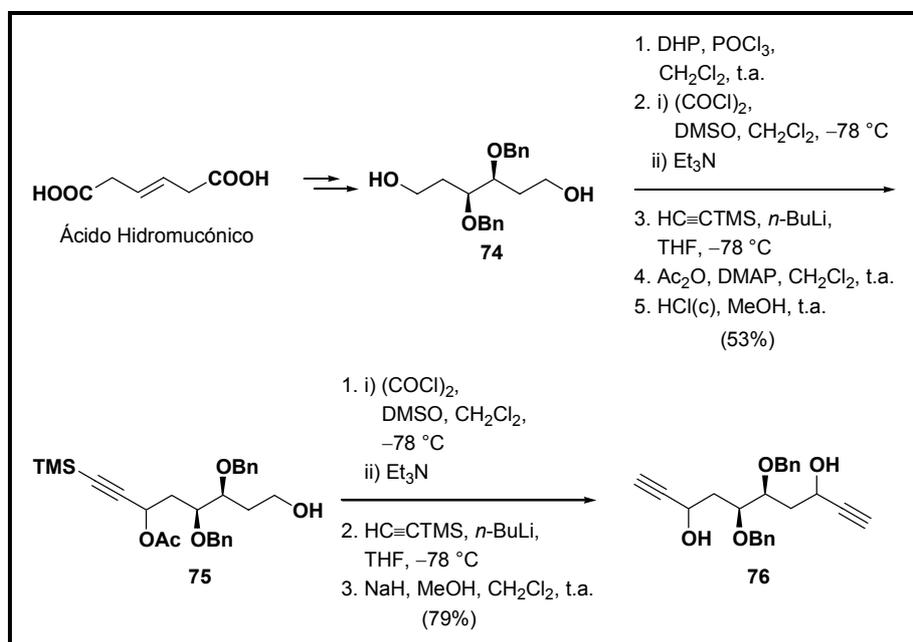
Esquema 74

¹⁸³ Para revisiones sobre este tema, ver: (a) Cadiot, P.; Chodkiewicz, W. en *Viehe Acetylenes*; Marcel Dekker: NY; 1969, p. 597. (b) Simándi, L. I. en Patai; *Rappaport The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1; Wiley: NY, 1983, 529.

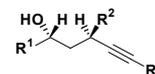


Aunque tuvieron lugar las dos transferencias de hidruro, hay que destacar que en este caso, la eficiencia del proceso es bastante menor que cuando existe un solo triple enlace en la molécula de partida (¡el compuesto **73** se obtuvo con un 63% de rendimiento, después de un tratamiento ácido de 3 horas a temperatura ambiente!).

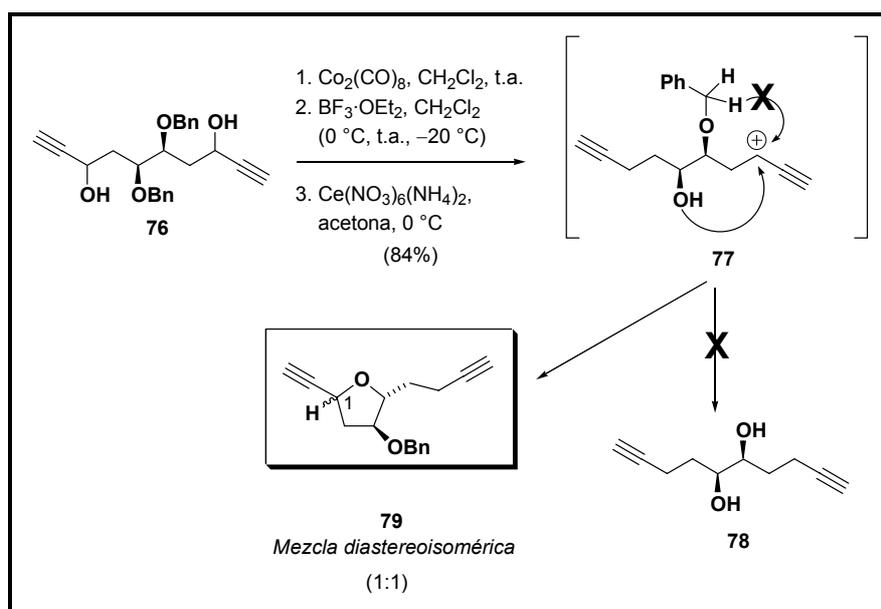
Hasta el momento habíamos probado la posibilidad de una doble transferencia siempre dirigida hacia la parte central de la molécula. Para ahondar en la idea de la doble transferencia decidimos probarla en un sustrato que poseyera los dos grupos bencilos, que darían lugar a sendas transferencias de hidruro, sobre carbonos adyacentes (compuesto **76**, **Esquema 75**). El compuesto **74**, obtenido fácilmente a partir del ácido hidromucónico comercial,¹⁵³ posee los dos grupos bencilos en carbonos adyacentes. Aunque intentamos oxidar directamente este diol al correspondiente dialdehído, dicho proceso nunca tuvo éxito; por lo que nos vimos obligados a realizar la síntesis de nuestro precursor **76** por etapas. Así, se monoprotegió el diol **74** como su tetrahidropiranyl éter, una posterior oxidación de Swern del otro alcohol primario y la adición del aldehído así formado sobre una disolución del trimetilsililacetiluro de litio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, generó el correspondiente alcohol propargílico. Seguidamente, se protegió el hidroxilo secundario propargílico como su éster acetato y se desprotegió el hidroxilo primario, obteniendo el compuesto **75**. Una iteración del proceso de oxidación y adición al correspondiente acetiluro de litio generó el compuesto **76** después de la hidrólisis básica del éster acetato.



Esquema 75



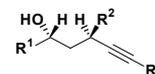
El compuesto **76** fue tratado con octacarbonildicobalto, y a continuación, sometido a un tratamiento ácido a diferentes temperaturas. Nuevamente, fue inesperado el hecho de que tampoco en este caso se obtuviera el esperado producto de doble transferencia **78**, sino el furano trisustituído **79** (**Esquema 76**), producto originado por medio de la ciclación del intermedio formal **77**, el cual, a su vez fue generado como consecuencia de una primera transferencia de hidruro. Desafortunadamente, en esta ocasión, independientemente de la temperatura a la que se llevó a cabo la ciclación, siempre se obtuvo una mezcla diastereoisomérica (epímeros en el carbono C₁), en una proporción aproximadamente de 1:1, del furano **79**.



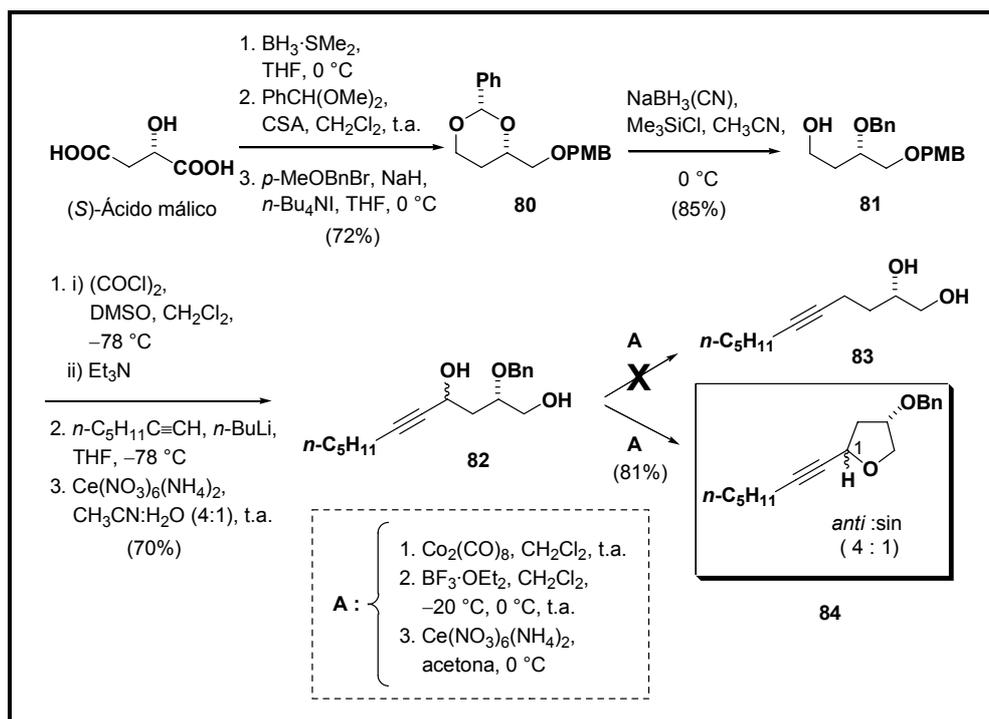
Esquema 76

De nuevo, se pone de manifiesto con este ejemplo la alta predisposición de estos sistemas, de una forma general, a sufrir una ciclación frente a una segunda transferencia de hidruro. Por este motivo, decidimos fabricar un modelo en el que existiese de manera explícita, por un lado, la posibilidad de transferir un hidruro bencílico, y por otro, la posibilidad de una ciclación intramolecular a través de un grupo hidroxilo. El objeto de este estudio era confirmar la mayor velocidad de reacción de la ciclación intramolecular frente a la transferencia de hidruro, como parecían demostrarnos los estudios que acabábamos de realizar. Para ello, elegimos un modelo como el compuesto **82** (**Esquema 77**). Los dos grupos ácidos del (*S*)-ácido málico se redujeron con el complejo borano dimetilsulfuro¹⁸⁴ y el triol resultante se trató en condiciones ácidas con el

¹⁸⁴ Yoou, N. M.; Pak, C. S.; Brown, H. C.; Kvishnamurthy, S.; Stocky, T. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786-2792.



benzaldehído dimetil acetal formándose exclusivamente el acetal de 6 miembros.¹⁸⁵ A continuación, el alcohol primario libre se protegió como su derivado *p*-metoxibencilo originando el compuesto **80** que se redujo posteriormente con NaBH₃(CN) al alcohol **81**. Este alcohol se oxidó al correspondiente aldehído y se adicionó al acetiluro de litio del 1-heptino obteniendo, de esta manera, el diol **82** después de la desprotección con CAN del grupo *p*-metoxibencil éter. La aplicación de nuevo del protocolo para realizar la reacción de transferencia, nos demostró que el proceso de ciclación intramolecular es preferido al de la transferencia de hidruro, originándose el compuesto furánico **84** como una mezcla epimérica en el C₁ de 4:1 favorable al isómero *anti*.¹⁸⁶

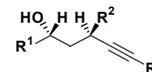


Esquema 77

Una vez habíamos estudiado la competencia existente entre una ciclación intramolecular para dar un éter cíclico y la transferencia intramolecular de un hidruro bencilico, nos planteamos realizar un estudio similar, pero esta vez comparando la reacción de transferencia con la de formación de cetonas homopropargílicas sobre sistemas propargílicos α,β -dihidroxilados, que había sido estudiada previamente en nuestro laboratorio.¹⁶² Para llevar a cabo este estudio, necesitábamos

¹⁸⁵ (a) Pawlak, J.; Nakanishi, K.; Iwashita, T.; Borowski, E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2896-2901. (b) Corcoran, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *129*, 2101-2104. (c) Tima, M.; Slassi, A.; Chastrette, F.; Amouroux, R. *Syn. Commun.* **1992**, *22*, 83.

¹⁸⁶ La configuración absoluta del compuesto **84** se determinó mediante la comparación de los experimentos NOE realizados a los dos isómeros obtenidos.



fabricar un modelo (compuesto **85**, **Figura 40**) que poseyera en el C_γ, relativo al acetileno, un grupo benciloxi capaz de dar la reacción de transferencia, y en el carbono C_β otro grupo benciloxi capaz de dar lugar a la formación de la cetona homopropargílica.

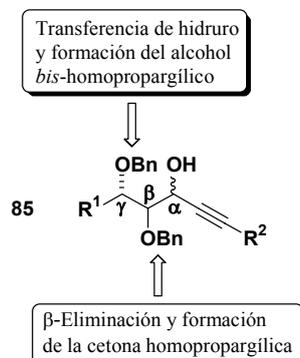
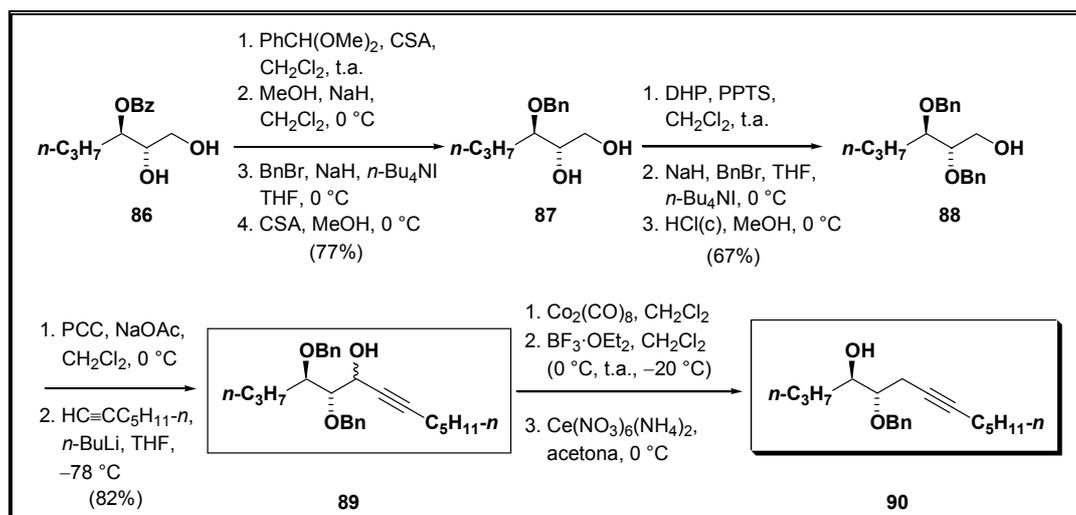


Figura 40. Sustrato en el que podrían competir la transferencia de hidruro y la β-eliminación.

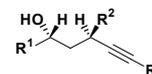
En principio decidimos preparar los dos posibles epímeros en el C_β, debido a que tampoco habíamos estudiado la influencia de un estereocentro en esa posición. Para sintetizar el compuesto *anti*¹⁸⁷ **89**, partimos del diol **86**¹⁸⁸ (**Esquema 78**).



Esquema 78

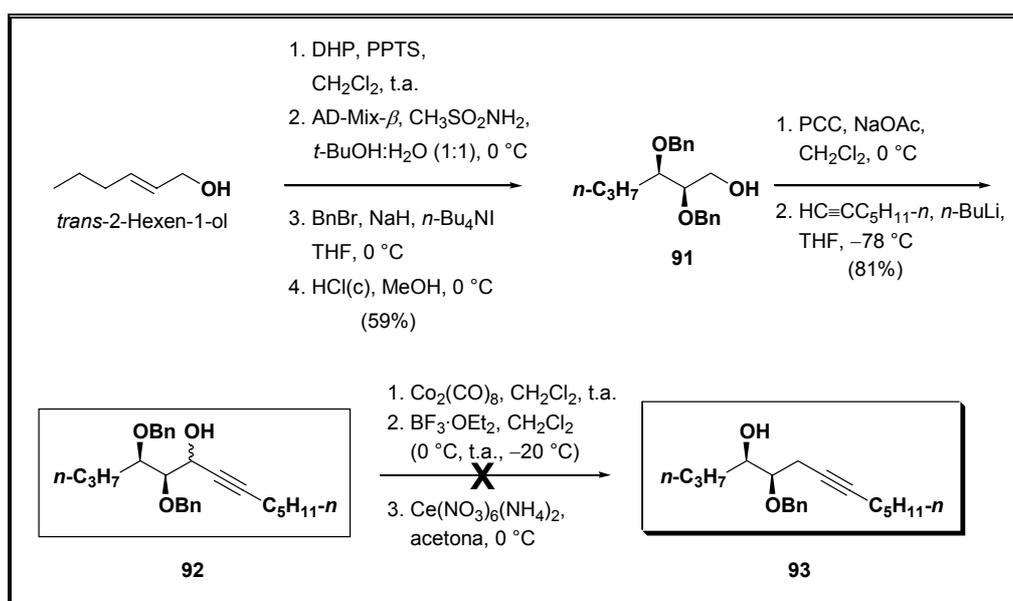
¹⁸⁷ Para designar los sistemas de cadena abierta con los que trabajamos se ha adoptado como criterio utilizar la terminología expuesta por Masamune y colaboradores, ver: Masamune, S.; Kaiho, T.; Garvey, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5521-5523.

¹⁸⁸ El diol **86** se sintetiza fácilmente a partir de una reacción de epoxidación de Sharpless sobre el *trans*-2-hexen-1-ol comercial y una apertura *in situ* del epóxido formado con ácido benzoico asistida por Ti(*i*-PrO)₄, ver: Martín, V. S.; Ode, J. M.; Palazón, J. M.; Soler, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 573-580, y referencias citadas.



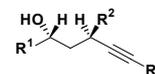
La protección del 1,2-diol como su benciliden derivado, nos permitió hidrolizar en condiciones básicas el éster benzoato y proteger a continuación el hidroxilo libre como su bencil éter. Finalmente, la desprotección del acetal en condiciones ácidas generó el diol **87**. La protección del hidroxilo primario como su tetrahidropiranyl éter nos permitió realizar la bencilación del otro alcohol secundario. La desprotección del THP originó en buenos rendimientos al alcohol **88** con los dos grupos bencilos necesarios para nuestro estudio. La oxidación del alcohol primario y el acoplamiento del aldehído generado con la sal de litio del 1-heptino, nos proporcionó el compuesto **89** ya preparado para probar nuestra reacción de transferencia.

Cuando realizamos el protocolo descrito para llevar a cabo la reacción de transferencia observamos, a diferentes temperaturas, la formación del esperado alcohol *bis*-homopropargílico, pero en rendimientos inferiores (**Tabla 10**, página 142) a los obtenidos cuando el C β no poseía el grupo benciloxi. Tampoco en este caso la reacción era instantánea, sino que se necesitaban largos periodos de tiempo para conseguir una conversión satisfactoria. Con estos datos preliminares nos introdujimos en la fabricación del epímero en el C β del compuesto **89** (**Esquema 79**).

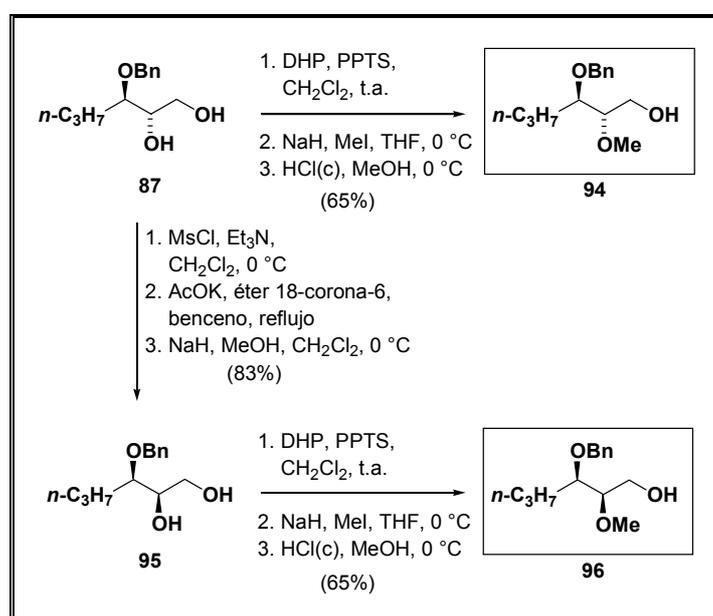


Esquema 79

Como se observa en el esquema anterior, se protegió el *trans*-2-hexen-1-ol comercial como su tetrahidropiranyl éter y posteriormente, se realizó una dihidroxilación asimétrica de Sharpless sobre el doble enlace utilizando AD-Mix- β .¹⁵³ La bencilación completa del diol resultante nos permitió obtener el compuesto **91**, epímero de **88** en el centro hidroxílico secundario libre.



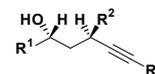
Sobre este sustrato llevamos a cabo la misma secuencia de reacciones que hicimos sobre el compuesto **88**. Sorprendentemente, en esta ocasión, en ninguna de las condiciones ensayadas fue posible obtener el producto de transferencia. Este sorprendente resultado nos llevó a pensar detenidamente en la importancia de la sustitución del C β y de su estereoquímica. De esta forma fue como decidimos preparar una batería de compuestos con diferentes sustituyentes en el C β , y a su vez, con sus dos posibles formas epiméricas en este carbono. Los sustituyentes adicionales que se eligieron para el C β , fueron un grupo metoxilo, un grupo hidroxilo y un grupo metilo. Las diferentes síntesis realizadas se detallan a continuación. Para el caso en el que el grupo situado en el C β fuera un metoxilo, se utilizó como producto de partida el diol **87** fabricado anteriormente (**Esquema 80**).



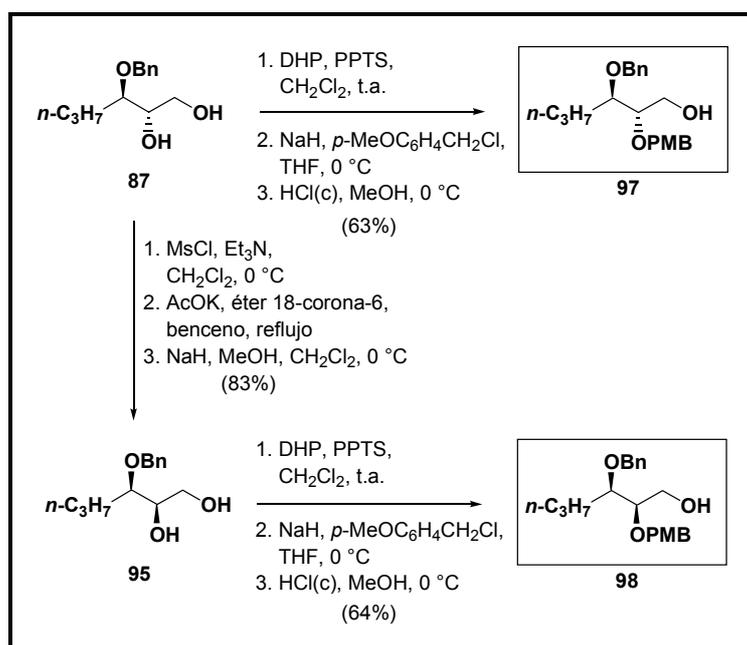
Esquema 80

Como puede apreciarse en el **Esquema 80**, la simple monoprotección del alcohol primario como su tetrahidropiranyl éter, nos permitió metoxilar el alcohol secundario y obtener el alcohol **94** después de la correspondiente desprotección del THP en condiciones estándar. Para obtener el epímero **96** se llevó a cabo la inversión de la configuración del alcohol secundario en el compuesto **87**, mediante la mesilación total de este diol y el posterior tratamiento con AcOK y éter 18-corona-6.¹⁸⁹ La reacción de doble S_N2 originó el correspondiente derivado diacetilado que tras una

¹⁸⁹ (a) Shishido, K.; Takahashi, K.; Oshio, Y.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1339-1342. (b) Shishido, K.; Takahashi, K.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Honda, T. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5704-5714. (c) Shishido, K.; Takahashi, K.; Oshio, Y.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Honda, T. *Heterocycles* **1988**, 27, 495-508.

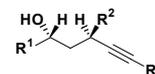


hidrólisis básica nos permitió obtener el diol **95**. La protección del hidroxilo primario como su tetrahidropiranyl éter, nos permitió introducir el grupo metoxilo en la posición secundaria. Una posterior desprotección del grupo THP, dio lugar a la formación del alcohol deseado **96**. Para el caso en el que el sustituyente en el C β fuera un grupo hidroxilo, se prepararon los compuestos **97** y **98** con el grupo hidroxilo en el C β protegido como su *p*-metoxibencil éter, con objeto de poder desprotegerlo selectivamente frente al grupo bencilo después de hacer las manipulaciones químicas necesarias sobre el grupo hidroxilo primario. En el **Esquema 81** se muestra la secuencia de reacciones utilizadas en este caso, donde la protección del hidroxilo secundario con el cloruro de *p*-metoxibencilo, es la única diferencia con respecto al esquema anterior.

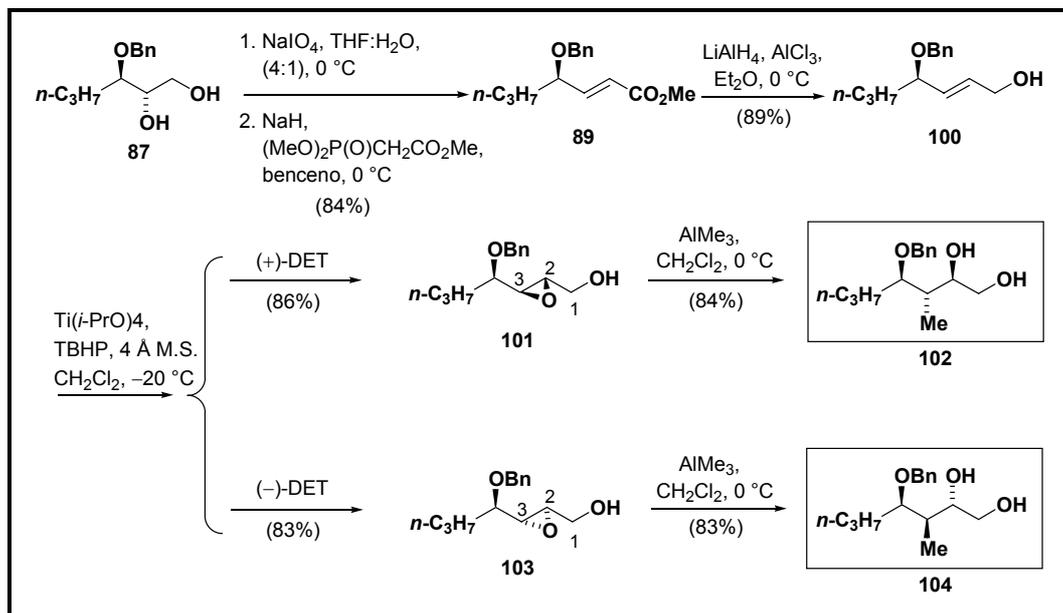


Esquema 81

Por último, para el caso en el que el sustituyente en el C β fuera un grupo metilo, realizamos la secuencia de reacciones mostrada en el **Esquema 81**. El compuesto **87** fue de nuevo la elección del producto de partida, la ruptura oxidativa del diol con NaIO $_4$ y el aldehído formado se sometió a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons¹³⁹, dando lugar a la formación del éster α,β -insaturado **99** (**Esquema 82**), el cual se redujo al correspondiente alcohol alílico **100** con alano, generado *in situ* con LiAlH $_4$ y AlCl $_3$. La consecuente reacción de epoxidación de Sharpless originó los epóxidos **101** y **102** según se usara (+)-DET ó (-)-DET, respectivamente como auxiliar quiral.



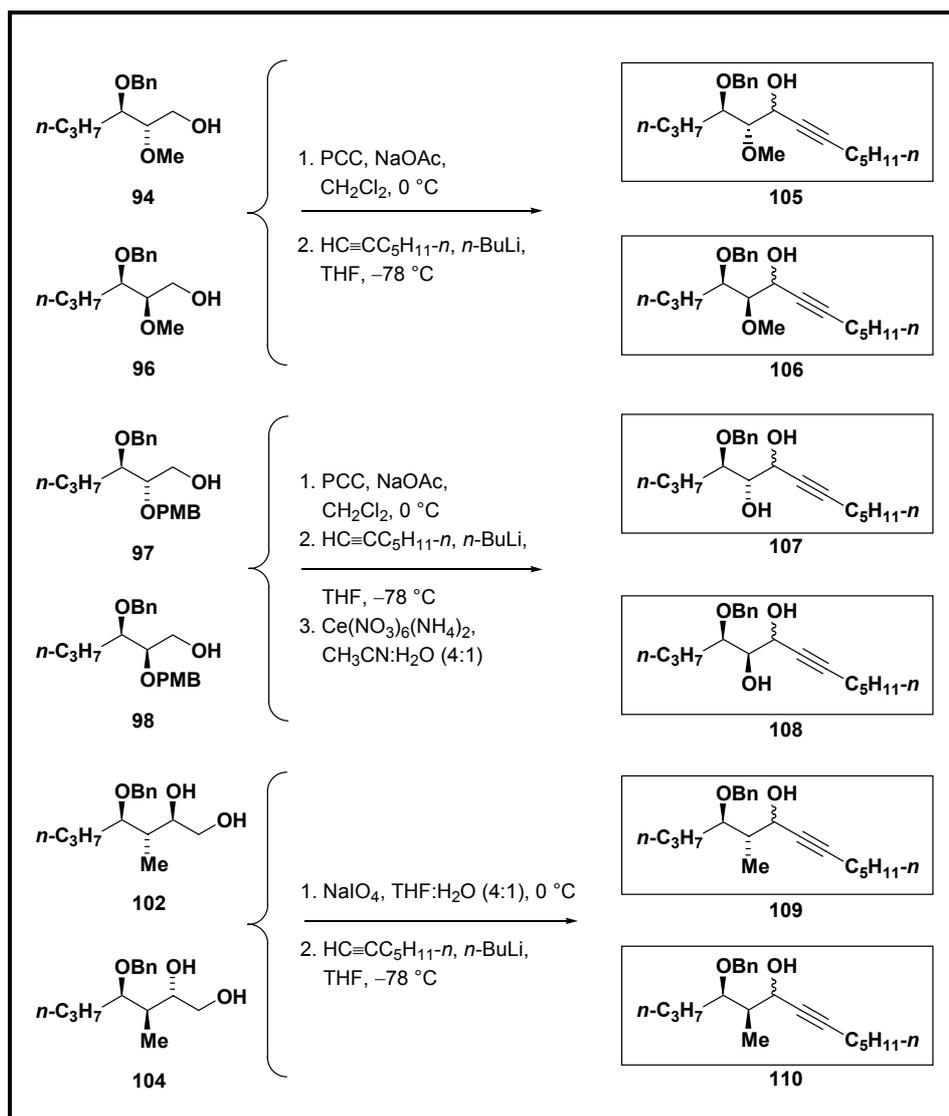
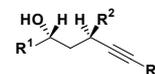
El tratamiento de estos epóxidos con AlMe_3 generó, en ambos casos mayoritariamente, el producto de apertura en C_3 .¹⁹⁰



Esquema 82

Una vez obtenidos los compuestos **94**, **96**, **97**, **98**, **102** y **104**, sólo restaba acoplar el resto acetilénico necesario para poder llevar a cabo nuestro estudio. De este modo, los alcoholes **94**, **96**, **97** y **98** fueron oxidados con PCC a los correspondientes aldehídos y éstos tratados con la sal de litio del 1-heptino generada *in situ* (**Esquema 83** en la página siguiente). A los productos originados del acoplamiento con **97** y **98** se les sometió posteriormente a un tratamiento oxidativo con nitrato cérico amónico en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ para desproteger el grupo *p*-metoxibencilo y obtener los correspondientes hidroxilos libres. En el caso de los dioles **102** y **104**, éstos se sometieron a una ruptura oxidativa con NaIO_4 para generar los correspondientes aldehídos que, a continuación, fueron tratados igualmente con la sal de litio del 1-heptino, originando los productos de acoplamiento deseados.

¹⁹⁰ Finan, J. M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2719-2722.



Esquema 83

Cuando estos alcoholes propargílicos fueron sometidos al protocolo descrito para obtener los productos de transferencia, se obtuvieron los resultados que se observan en la **Tabla 10** que se muestra a continuación.

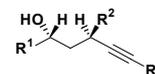
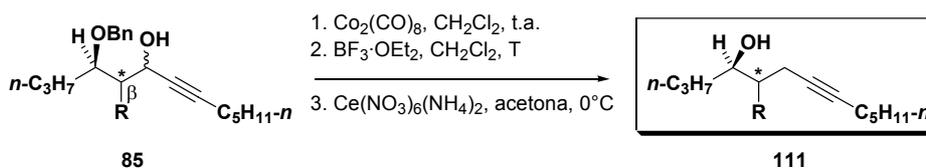


Tabla 10. Dependencia de la reacción de transferencia con la sustitución en el C_β .

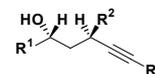


Ent.	R	Estereoquímica C_β	T(°C)	Tiempo ^a	(111) Rto. (%)
a	H	-	-20	5 min	81
	"	-	0	1 min	79
	"	-	r.t.	1 min	83
b	OMe	<i>R</i>	-20	22 h	35
	"	"	0	5 h	62
	"	"	r.t.	40 min	69
c	"	<i>S</i>	-20	24 h	43
	"	"	0	1 h	55
	"	"	r.t.	2 min	72
d	OH	<i>R</i>	-20	32 h	38
	"	"	0	14 h	47
	"	"	r.t.	30 min	65
e	"	<i>S</i>	-20	30 h	6
	"	"	0	18 h	32
	"	"	r.t.	45 min	41
f	Me	<i>R</i>	-20	35 h	41
	"	"	0	23 h	57
	"	"	r.t.	75 min	68
g	"	<i>S</i>	-20	70 min	73
	"	"	0	15 min	79
	"	"	r.t.	4 min	82
h ^b	OBn	<i>R</i>	-20	44 h	--
	"	"	0	23 h	--
	"	"	r.t.	13 h	--
i	"	<i>S</i>	-20	20 h	59
	"	"	0	9 h	62
	"	"	r.t.	3: 30 h	73

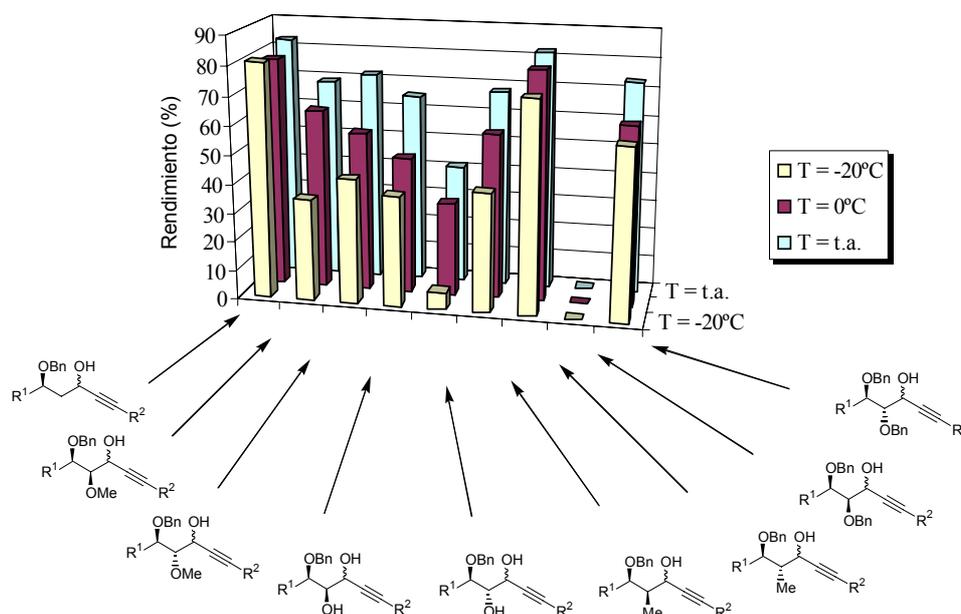
^a La reacción se dejó evolucionar hasta la desaparición del producto de partida por CCF.

^b En este caso, el tiempo de reacción fue aleatorio al no observar cambios por CCF.

Como puede observarse, en estos resultados queda de manifiesto que, el hecho de que en el C_β uno de los hidrógenos esté sustituido por un grupo diferente, ralentiza la reacción de transferencia. En general cuando los sustituyentes situados en el C_β y C_γ están en disposición *anti*, la velocidad de reacción es superior a cuando se encuentran en disposición *sin*.¹⁸⁷ En aquellos casos en que ocurre la transferencia, cuando se disminuye la temperatura los rendimientos también disminuyen, y los tiempos necesarios para obtener una conversión satisfactoria son mayores. Puede apreciarse de igual modo que cuando el sustituyente en el C_β es oxigenado, el efecto negativo sobre la reacción de transferencia es mayor que cuando este sustituyente es carbonado, probablemente

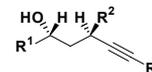


debido a algún tipo de participación del nuevo centro oxigenado sobre el carbocatión propargílico generado (**Gráfica 1**). Otros posibles productos de esta reacción, como son los correspondientes eninos o las ya estudiadas cetonas homopropargílicas, no se observaron en ningún caso cuando se trabajó a temperaturas iguales o inferiores a 0 °C. Sólo se observó la aparición de trazas de estos productos, en algunas ocasiones, cuando se trabajó a temperatura ambiente. En el caso con **R = OBn (R)**, el resultado de la reacción después de largos períodos de tiempo, fue la obtención de una mezcla de productos poco polares imposible de separar y la recuperación de una parte del producto de partida.



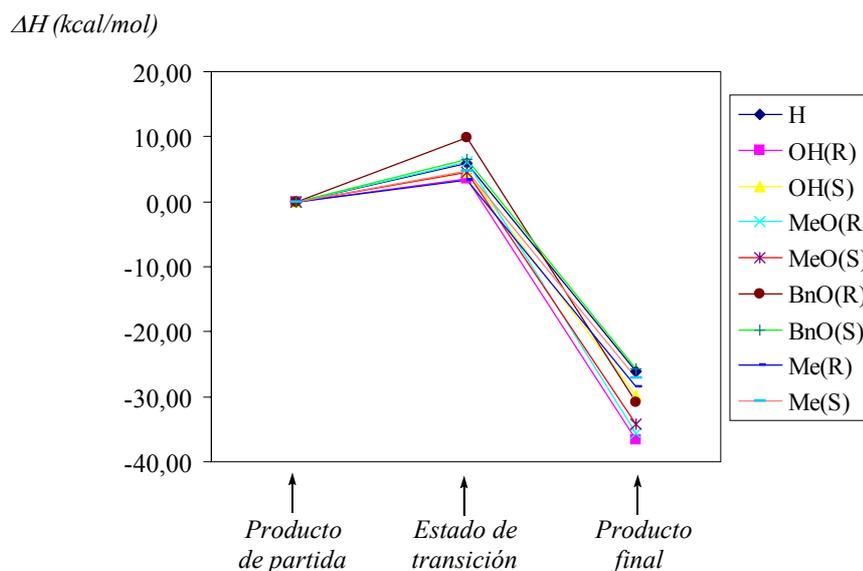
Gráfica 1. Representación gráfica de los resultados expuestos en la **Tabla 10**.

Para intentar racionalizar estos resultados experimentales construimos un modelo teórico en el que sustituimos el complejo alquino-hexacarbonildicobalto por un grupo *terc*-butilo. Esta decisión se tomó considerando varios aspectos. Por un lado, los cálculos teóricos utilizando moléculas que poseen átomos de cobalto pueden abordarse mediante cálculos *ab initio*, pero para las dimensiones de nuestras moléculas estos estudios resultan prácticamente impensables, al menos con nuestros métodos de cálculos disponibles. Como alternativa existe la posibilidad de realizar dichos cálculos de manera semiempírica a nivel PM3 (tm), pero el cobalto sólo está implementado en el programa SPARTAN,¹⁹¹ del cual carecíamos en el momento de realizar estos estudios. Por este motivo, intentamos buscar un modelo que en lugar del complejo alquino-dicobalto poseyera un



grupo con unas propiedades estéricas que nos permitiesen comparar los resultados. El grupo *terc*-butilo nos pareció un buen candidato debido a que su influencia estérica en la reacción de transferencia es prácticamente igual a la del complejo de cobalto (ver los resultados de la **Tabla 6**, página 122). En el **ANEXO V** (páginas 201-207) pueden verse las principales geometrías obtenidas para los estados de transición, así como los valores entálpicos característicos de cada proceso.

Los resultados computacionales¹⁹² obtenidos para **R = H, MeO, OH, OBn** y **Me** se muestran en la **Gráfica 2**.

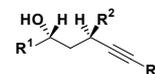


Sustituyente en el C _β (estereoquímica)	Producto de partida	ΔH* (kcal/mol) Estado de transición	ΔH (kcal/mol) Producto final
H	0.00	+5.81	-26.02
OH(R)	0.00	+3.54	-36.65
OH(S)	0.00	+4.45	-29.91
MeO(R)	0.00	+6.06	-35.56
MeO(S)	0.00	+4.51	-34.30
BnO(R)	0.00	+9.86	-30.94
BnO(S)	0.00	+6.41	-25.72
Me(R)	0.00	+3.34	-28.48
Me(S)	0.00	+4.65	-26.99

Gráfica 2. Resultados computacionales obtenidos para **R = H, OH, MeO, BnO** y **Me**.

¹⁹¹ PcSpartan Pro 1.0.6., Wavefunction, Inc., 2001. <http://www.wavefun.com>.

¹⁹² El programa utilizado para realizar los cálculos fue: MOPAC 6.0. Ver: Stewart, J. J. P.; QCPE #455, Indiana University, 1990.



Como puede observarse en la gráfica anterior, la diferencia energética existente entre los distintos sustratos estudiados es muy pequeña, salvo para el caso del grupo $R = \text{OBn}$, donde el proceso de transferencia necesita un aporte energético considerablemente mayor al resto si la estereoquímica relativa de este grupo es *R* (disposición *sin* con respecto al grupo benciloxi en el C_γ ; lo que coincide con nuestros resultados experimentales.

Aún con todos los estudios hechos sobre esta novedosa reacción de reducción propargílica, faltaba por comprobar dos aspectos que considerábamos de gran interés:

1.- ¿Sería posible transferir otro grupo diferente al hidruro en posición bencílica, como por ejemplo, un grupo alquilo?

2.- ¿Era esta reacción de transferencia exclusiva de sustratos oxigenados en posición γ , o podría extenderse a otros heteroátomos, como por ejemplo, el nitrógeno?

Para responder a la primera pregunta decidimos proteger el grupo hidroxilo en el C_γ como su *tert*-butil éter, como su tritil éter y como su 1,1-dimetilbencil éter (**Figura 41-A,B,C**). En ninguno de los casos se obtuvieron productos de transferencia de metilo ó fenilo. El tratamiento ácido en las condiciones utilizadas tan sólo generó los correspondientes dioles desprotegidos.

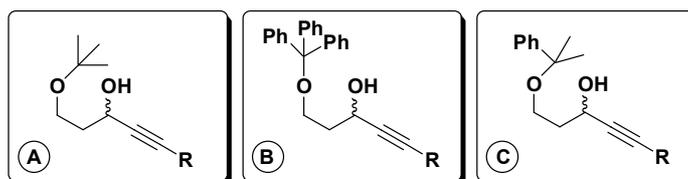
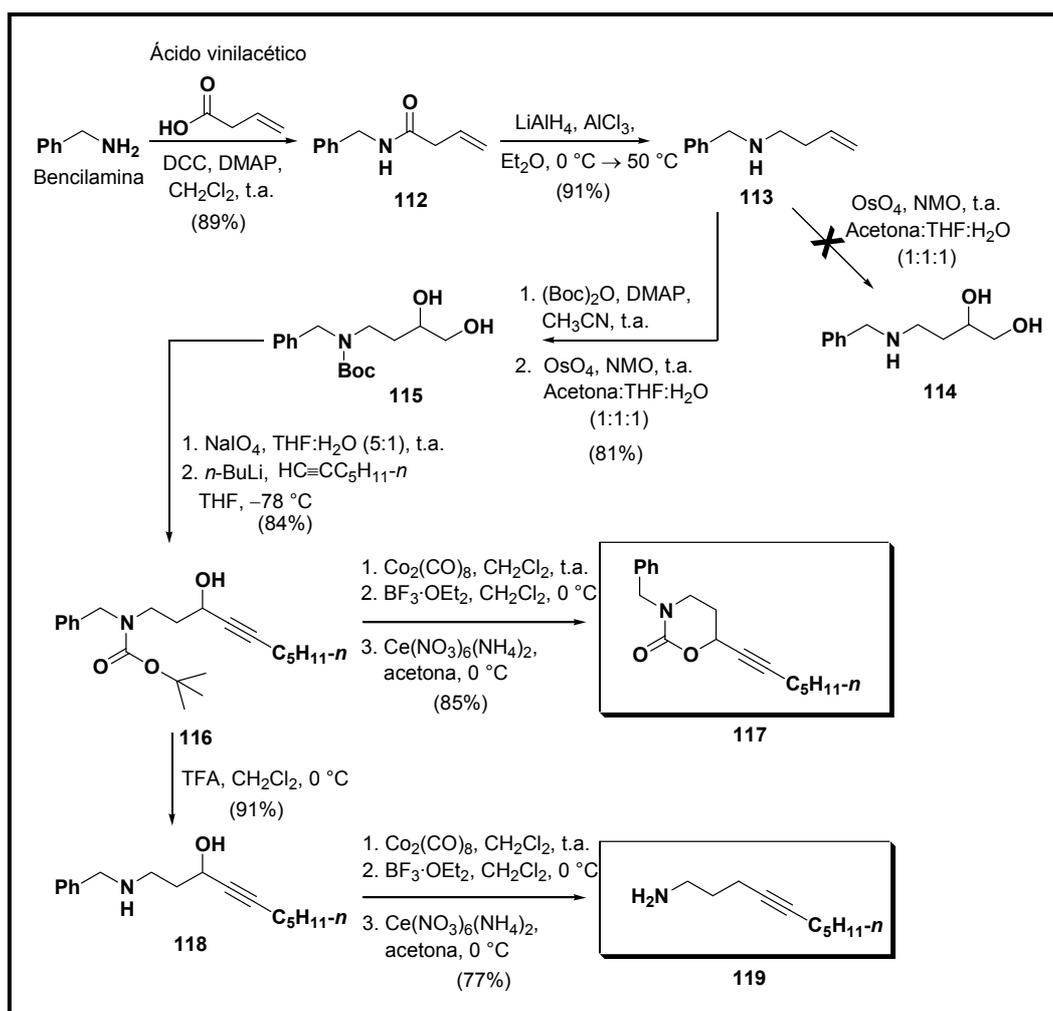
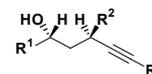


Figura 41. Sustratos ensayados ante una posible transferencia de un grupo alquilo.

Para responder a la segunda pregunta decidimos centrarnos en la síntesis del aminoalcohol **118** (**Esquema 84**). A partir de la bencilamina comercial se obtuvo la amida **112** por acoplamiento en condiciones estándar con el ácido vinilacético comercial.¹⁹³ La posterior reducción con alano¹⁹⁴ generó la amina disustituida **113**; que no se puede dihidroxilar con OsO_4 y NMO en las condiciones usuales. Sin embargo, cuando se protegió como su *tert*-butoxicarbonil derivado la reacción de dihidroxilación transcurrió sin problemas, originando el diol **115**. La ruptura oxidativa del diol obtenido con NaIO_4 y un posterior acoplamiento con la sal de litio del 1-heptino, nos permitió acceder al alcohol propargílico **116**, que fue sometido al protocolo ensayado para la reacción de transferencia. Sorprendentemente, la reacción de transferencia esperada no ocurrió, produciéndose en su lugar la ciclación intramolecular por ataque del oxígeno del grupo BOC sobre el centro propargílico originando el heterociclo **117**.

¹⁹³ Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068.

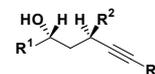


Esquema 84

Una vez más, quedaba demostrada la preferencia de una ciclación intramolecular frente a la transferencia del hidruro. Con este resultado decidimos eliminar de la molécula modelo el grupo protector BOC con TFA. Así, una vez obtenido el aminoalcohol **118** se procedió a la formación del correspondiente complejo de hexacarbonildicobalto y a su tratamiento con el BF₃·OEt₂. Afortunadamente, en esta ocasión sí tuvo lugar la reacción de transferencia de forma satisfactoria, originando la amina *bis*-homopropargílica **119**, lo que nos indujo a pensar en posibles aplicaciones futuras de esta reacción sin que éstas estuviesen limitadas al átomo de oxígeno.

Estudiando los datos que obtuvimos en el estudio de la transferencia con el C_β sustituido, así como al comparar la cinética de una reacción de ciclación intramolecular frente a la reacción de transferencia, decidimos aprovechar estos conocimientos para construir sistemas cíclicos altamente funcionalizados. Nuestra atención se dirigió a los anillos furánicos, debido a que los

¹⁹⁴ Ojiva, I.; Zhao, M.; Yamato, T.; Nakahashi, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5263-5277.



tetrahidrofuranos polisustituídos, con frecuencia tetrahidrofuranos dihidroxilados, constituyen una de las unidades heterocíclicas más comunes en productos naturales de gran importancia biológica, y han llegado a ser sintones muy útiles para la síntesis de distintos grupos furanoides farmacológicamente importantes, como la Magnona A y B,¹⁹⁵ el Virgutasina,¹⁹⁶ el Span-40,¹⁹⁷ el Goniotalesdiol,¹⁹⁵ el Tiazofurina y el Selenazofurina,¹⁹⁸ los cuales pueden observarse en la **Figura 42**.

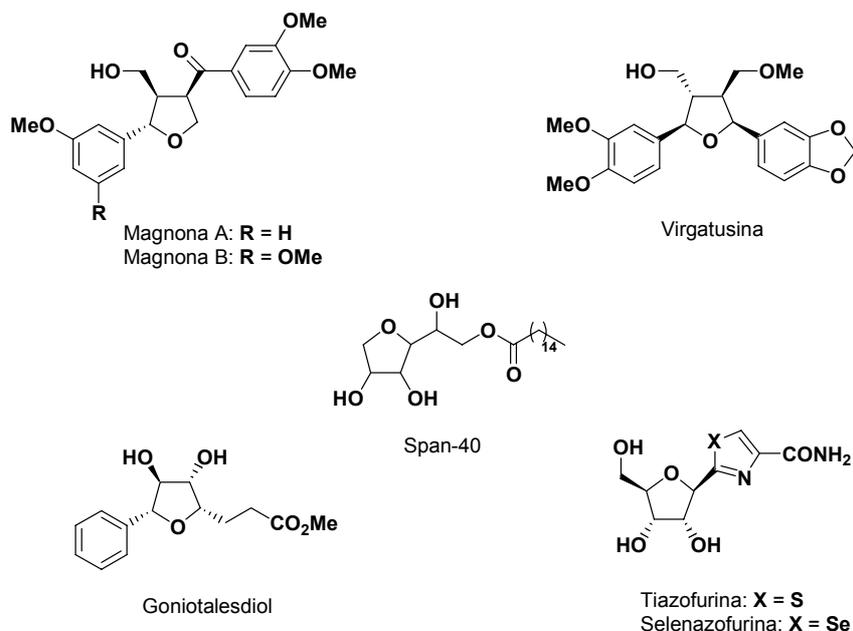


Figura 42. Algunos compuestos con esqueletos de tetrahidrofuranos dihidroxilados que presentan interesantes actividades farmacológicas.

Existen relativamente pocas estrategias sintéticas¹⁹⁹ que nos permitan acceder a estos grupos tetrahidrofuranicos tri- y tetrasustituídos, pero la mayoría de ellas presentan problemas de estereocontrol.

Cuando fabricamos el diol **121** (**Esquema 85**) observamos que el tratamiento con BF₃·OEt₂ de su correspondiente complejo de hexacarbonildicobalto, dio lugar al sistema furánico **124** como un único diastereoisómero (en los casos con R = *n*-C₆H₁₃ y *n*-C₁₅H₃₁ se obtuvo una pequeña

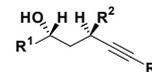
¹⁹⁵ (a) Nicotra, F.; Panza, L.; Russo, G.; Zucchelli, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2154-2158. (b) Glacon, V.; Meslouti, A.; Uzan, R.; Demailly, G.; Beaupère, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3683-3686. (c) Yoda, H.; Shimojo T.; Takabe K. *Synlett.* **1999**, *12*, 1969-1971.

¹⁹⁶ (a) Huang, Y.-L.; Chen, C.-C.; Hsu, F.-L.; Chen, C.-F. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 520-521. (b) Para una síntesis total del Virgutasin, ver: Yoda, H.; Mizutani, M.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4701-4702.

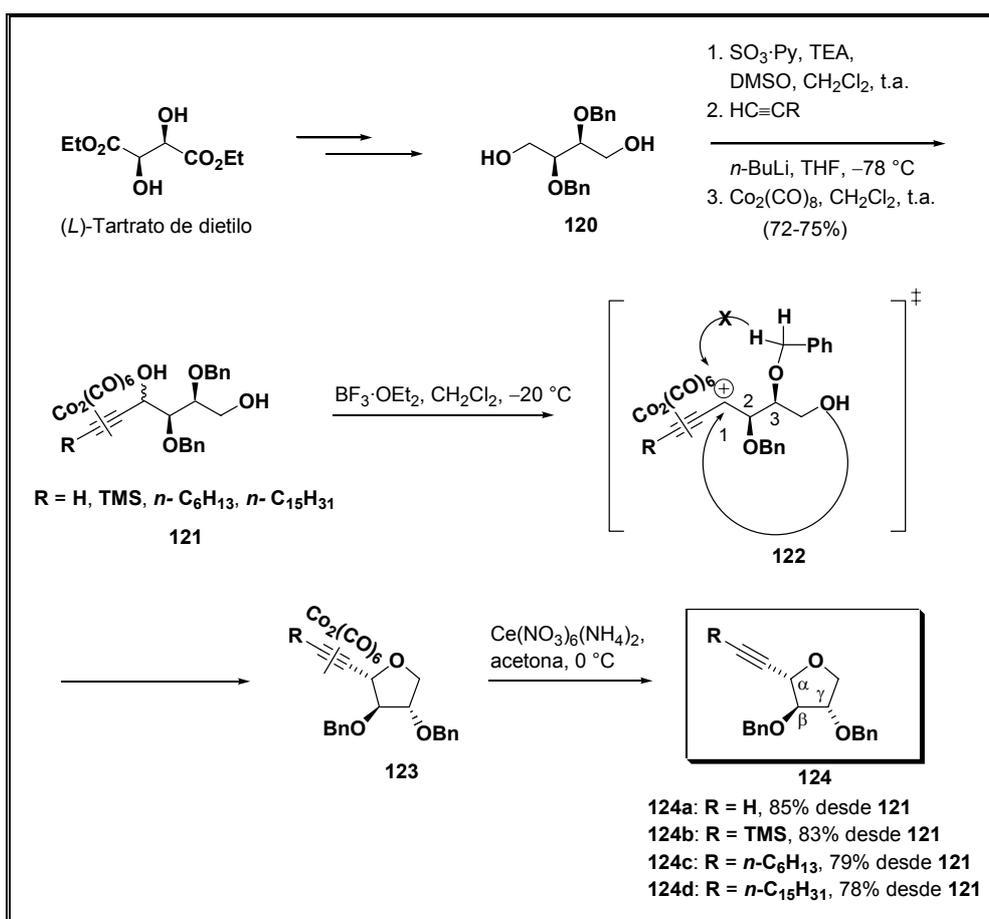
¹⁹⁷ Duclos ; Fayet, C.; Gelas, J. *Synthesis* **1994**, 1087-1090, y referencias citadas.

¹⁹⁸ Zhang, H. Y.; Yu, H. W.; Ma, L. T.; Min, J. M.; Zhang, L. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 141-149.

¹⁹⁹ (a) Stevens, D. R.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 633-637. (b) Mitra, J.; Mitra, A. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 1285-1286.



cantidad del epímero en el centro propargílico, siendo la proporción obtenida >20:1) después del proceso de demetalación del sistema acetilénico. Este producto se forma por el ataque intramolecular del hidroxilo primario sobre el carbocatión generado en posición propargílica.^{117(AII:1)} La síntesis del diol **121** se llevó a cabo a partir del diol **120**²⁰⁰ que se obtiene fácilmente a partir del (2*S*,3*S*)-(-)-tartrato de dietilo. La monooxidación en condiciones controladas y la posterior adición del acetiluro correspondiente sobre el aldehído generado, dio lugar a la formación del producto de adición esperado que tras un procedimiento de complejación usual con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ generó el diol **121**.

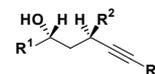


Esquema 85

Para obtener evidencias teóricas sobre el curso estereoquímico de esta ciclación, se estudiaron los sistemas oxiránicos protonados, obtenidos directamente de la ciclación, así como los productos desprotonados neutros mediante mecánica molecular PCMODEL v.7.0²⁰¹/MMX.²⁰² La

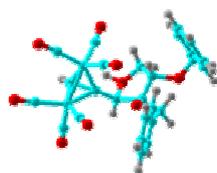
²⁰⁰ Para una síntesis del diol **120**, ver: Ref.¹⁵³

²⁰¹ PcModel 7.0, Serena Software, 1999.

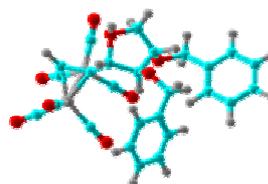


geometría correspondiente a los principales mínimos energéticos obtenidos fueron reoptimizadas haciendo uso del hamiltoniano PM3(tm) tal y como se encuentra implementado en el programa SPARTAN (**Figura 43**).¹⁹¹ El producto todo *trans* se revela siempre como el diastereoisómero más estable. Dado que el proceso de ciclación, en las condiciones gaseosas impuestas por el cálculo, es un proceso endotérmico, la estabilidad de los posibles estados de transición debe parecerse a la de los correspondientes productos finales, por lo que independientemente de las condiciones cinéticas o termodinámicas que imperen en la ciclación, los cálculos semiempíricos realizados prevén la formación prioritaria del anillo con los tres sustituyentes dispuestos en posiciones relativas *trans*.²⁰³

Sistema protonado

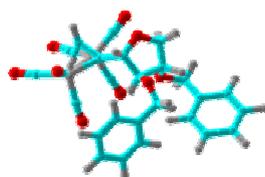


$$\Delta H = -3505.58 \text{ kcal/mol}$$

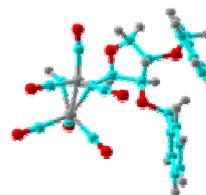


$$\Delta H = -3508.21 \text{ kcal/mol}$$

Sistema no protonado



$$\Delta H = -3681.63 \text{ kcal/mol}$$

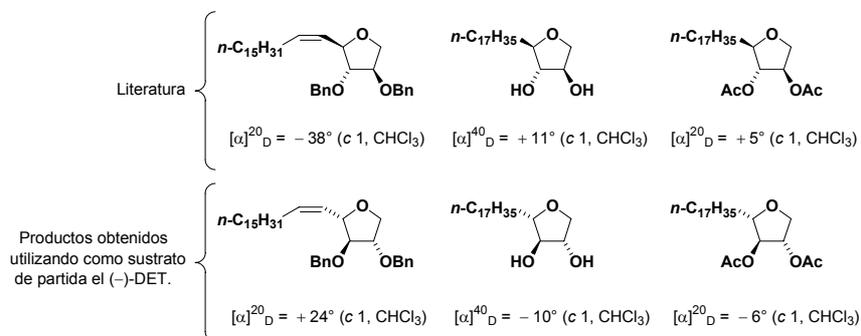


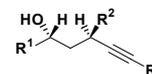
$$\Delta H = -3685.98 \text{ kcal/mol}$$

Figura 43. Geometría y energías obtenidas mediante cálculos semiempíricos.

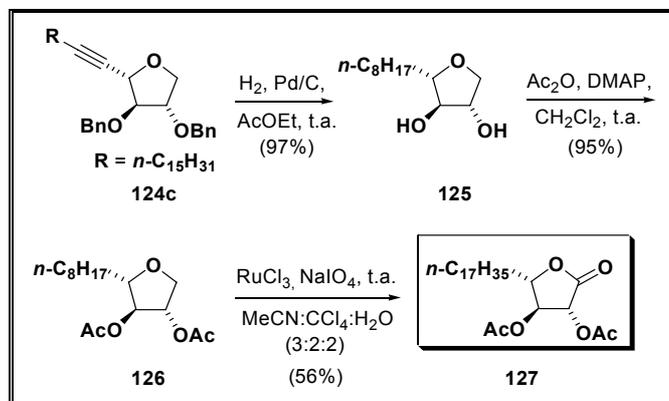
²⁰² MMX, una versión reforzada de MM2: Gajewki, J. J.; Gilbert, K. E.; McKelvey, J. en *Advances in Molecular Modeling*, Vol. 2, Dennis Liotta, Ed., 1990.

²⁰³ Para confirmar la configuración absoluta de los tetrahidrofuranos se sintetizaron, usando esta metodología, una serie de compuestos y se compararon los datos físicos obtenidos con los descritos en la literatura (ver: Nicotra Francesco, Panza, L.; Russo, G.; Zucchelli, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2154-2158):



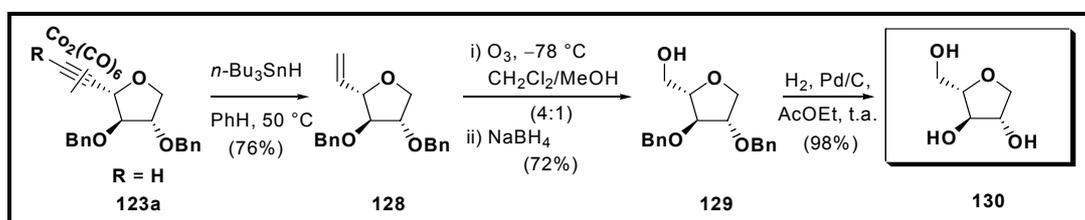


De esta manera, la hidrogenación total del compuesto **124c** (**Esquema 86**) y la posterior protección como acetatos de los grupos hidroxilos libres del diol **125** obtenido, permitió oxidar la posición no sustituida del anillo furánico utilizando RuO_4 ²⁰⁴ obteniendo la lactona **127** en rendimientos moderados.



Esquema 86

Por otro lado, la metodología desarrollada por Isobe y col.^{97b,c} para reducir los complejos acetilénicos de hexacarbonildicobalto a dobles enlaces nos permitió acceder fácilmente al furano **128** (**Esquema 87**). Una ozonólisis reductiva sobre este compuesto originó el alcohol **115**, que al ser sometido a una hidrogenación para eliminar los grupos bencilos, ofreció un nuevo camino, rápido y sencillo para acceder a 1,4-anhidro-*L*-arabinitoles **130** en buenos rendimientos.²⁰⁵

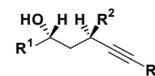


Esquema 87

Los resultados obtenidos hasta el momento respecto a la reacción de transferencia nos animaron a estudiar nuevas aplicaciones sintéticas de este proceso. Así, llevamos a cabo la síntesis de algunos productos naturales utilizando la metodología que hemos expuesto en este último capítulo.

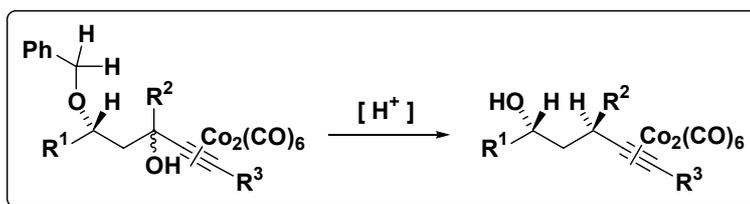
²⁰⁴ Nuñez, M. T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928-1932.

²⁰⁵ Díaz, D. D.; Ramírez, M. A.; Saad, J. R.; Ceñal, J. P.; Tonn, C. E.; Martín, V. S. *Chirality* (Enviado).



CAPÍTULO 3.1

♦ *NUEVA REDUCCIÓN DE ALCOHOLES PROPARGÍLICOS*



APLICACIÓN:

♦♦ *SÍNTESIS DE
(7S)-7-METILHEPTADECANO,
MESO-7,11-DIMETILHEPTADECANO Y
(7S, 11S)-7,11-DIMETILHEPTADECANO.*

«*La paciencia es amarga, pero su fruto es dulce*»

–Jean-Jacques Rousseau (1712 - 1778). Filósofo francés–

Antecedentes

Tras una intensa búsqueda bibliográfica comprobamos que los compuestos que poseen cadenas hidrocarbonadas sustituidas con grupos alquilo con una estereoquímica determinada, están ampliamente distribuidos en la naturaleza.²⁰⁶ Algunos productos naturales de origen terpenoide, tales como las vitaminas E y K o el fitol (**Figura 44**),²⁰⁷ poseen estas cadenas quirales saturadas y flexibles.

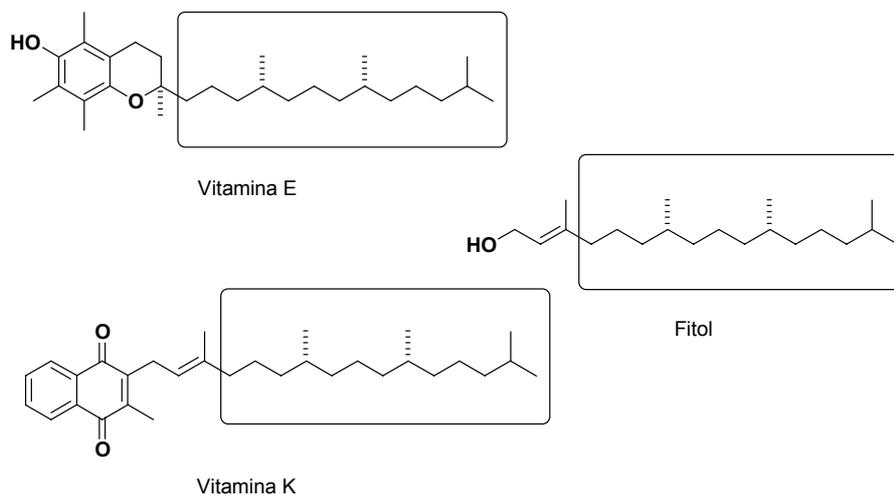


Figura 44. Algunos productos naturales que poseen cadenas hidrocarbonadas alquilsustituidas.

Otro ejemplo lo constituyen los componentes de muchas feromonas sexuales de insectos.²¹¹ Para nosotros supuso un importante reto poder contribuir con nuestra metodología a la síntesis de compuestos de este tipo debido a la importancia de los mismos en uno de los problemas mundiales más importantes desde un punto de vista agrícola: el **control de plagas (Figura 45, 46)**.



Figura 45.²⁰⁸ Trabajador agrícola fumigando cultivos con pesticidas.



Figura 46.²⁰⁹ Gusano cogollero del maíz.

²⁰⁶ (a) *Dictionary of Natural Products*, Chapman & Hall; Volume 11 (Fourth Supplement) (1998). (b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 155-157, y referencias citadas.

²⁰⁷ Para una síntesis reciente de estos compuestos, ver: Negishi, E.-i.; Huo, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3253-3256.

²⁰⁸ Imagen obtenida de: <http://www.idrc.ca/books/reports/1997/14-01s.html>.

²⁰⁹ Imagen obtenida de: <http://www.ars.usda.gov/is/espanol/kids/insects/story4/sp.bugbrains.htm>.

Una de las principales amenazas que se ciernen sobre la capa de ozono de la Tierra en la actualidad es el bromuro de metilo, potente fungicida altamente tóxico y el segundo más usado ampliamente en el mundo. Si bien, el bromuro de metilo, es una sustancia que dura menos que los clorofluorocarbonos (CFC), el bromuro de metilo destruye las moléculas de ozono a un ritmo 50 veces superior a los CFC.²¹⁰ Además, el uso indiscriminado de insecticidas ha generado resistencia a los mismos en muchos insectos.

Pero controlar y vencer las plagas sin causar ningún daño al medio ambiente, sin riesgos para las personas y sin perjuicio para los cultivos, la tierra o el entorno, es hoy perfectamente factible. Algunas de las armas más prometedoras son el uso de métodos de cultivo que dificulten la extensión de la plaga, el control biológico y genético de las plagas, así como el control de insectos mediante **feromonas**²¹¹ (del griego *phrein*: transferir y *horman*: excitar).

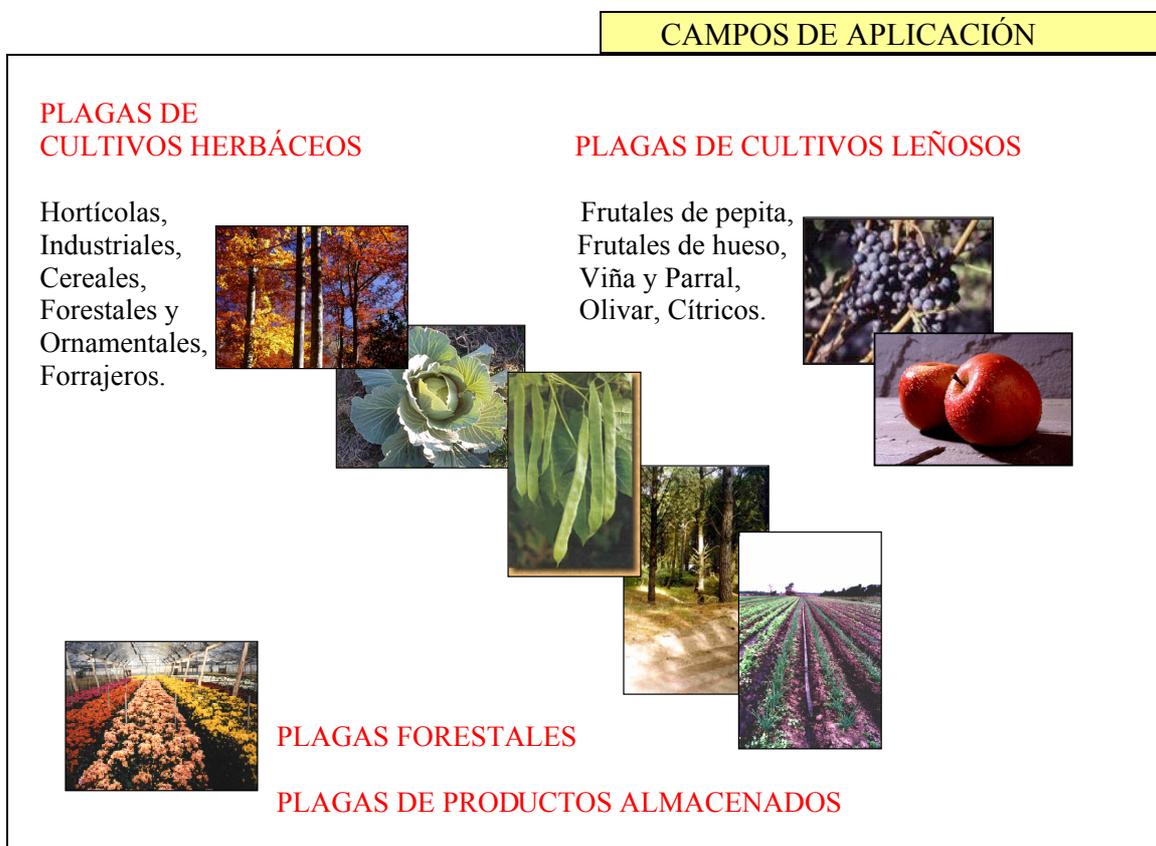


Figura 47. Principales lugares afectados por las plagas de insectos.

²¹⁰ Para más información, consultar: <http://www.idrc.ca/books/reports/1997/14-01s.html>.

²¹¹ Para una revisión excelente sobre síntesis de feromonas óptimamente activas, ver: Mori, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3233-3298, y referencias citadas.

Las feromonas fueron definidas por primera vez en 1959 por A. F. J. Butenandt como: sustancias químicas oloríficas que son liberadas en el aire por los insectos (hembras) que son específicamente captadas por otros insectos de la misma especie (machos), provocando una respuesta de comportamiento reproductivo.²¹² Se supone que las feromonas actúan incluso en disoluciones de concentración infinitesimal. Se explicaría, de este modo, la atracción comprobada de algunos machos de mariposa por hembras situadas a varias decenas de kilómetros. Las feromonas pueden clasificarse en sexuales, de rastro, de alarma, disuasorias, etc. Siendo las **feromonas sexuales** las más indicadas para el seguimiento y el control biológico de plagas. Estas plagas pueden tener lugar en cultivos herbáceos o en cultivos leñosos, aunque también se puede tratar de plagas forestales o de plagas en productos almacenados (**Figura 47**).²¹³

La colocación de estas sustancias químicas en puntos estratégicos, en forma de trampa de captura nos informan constantemente de insectos adultos, de su localización y del momento del ciclo vital en el que se encuentran las especies a controlar.

El (7*S*)-7-metilheptadecano (**1**) y el *meso*-7,11-dimetilheptadecano (**2**) (**Figura 48**), se han descrito como los componentes bioactivos de la feromona sexual²¹⁴ de varias orugas que se alimentan principalmente de abetos (**Figura 49**). Estos compuestos se han encontrado en especies de *Lambdina athasaria*,²¹⁵ *Lambdina pelucidaria*,²¹⁶ y *Lambdina fiscellaria lugubrosa*²¹⁷ y *Lambdina fiscellaria lugubrosa*.²¹⁸

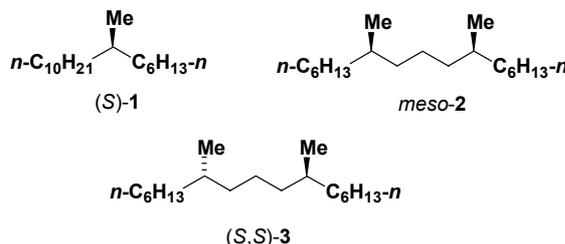


Figura 48. Componentes de la feromona sexual de diversas especies de *Lambdina*.

²¹² Para mayor información, consultar: <http://www.athena-inst.com/spanish/pherodef.html>.

²¹³ Para conocer interesante información sobre la gestión biológica de plagas con feromonas, trampas e insectos útiles, consultar: <http://www.qs400.net/qsc/econex>.

²¹⁴ Para más información sobre feromonas de diferentes especies de insectos, consultar: <http://mpi-seewiesen.mpg.de/~kaisslin/pheronet/phlist/lambdina.html>.

²¹⁵ (a) Gries, R.; Gries, G.; Li, J.; Maier, C. T.; Lemmon, C. R.; Slessor, K. N. *J. Chem. Ecol.* **1994**, *20*, 2501-2511. (b) Mori, K. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 102-110.

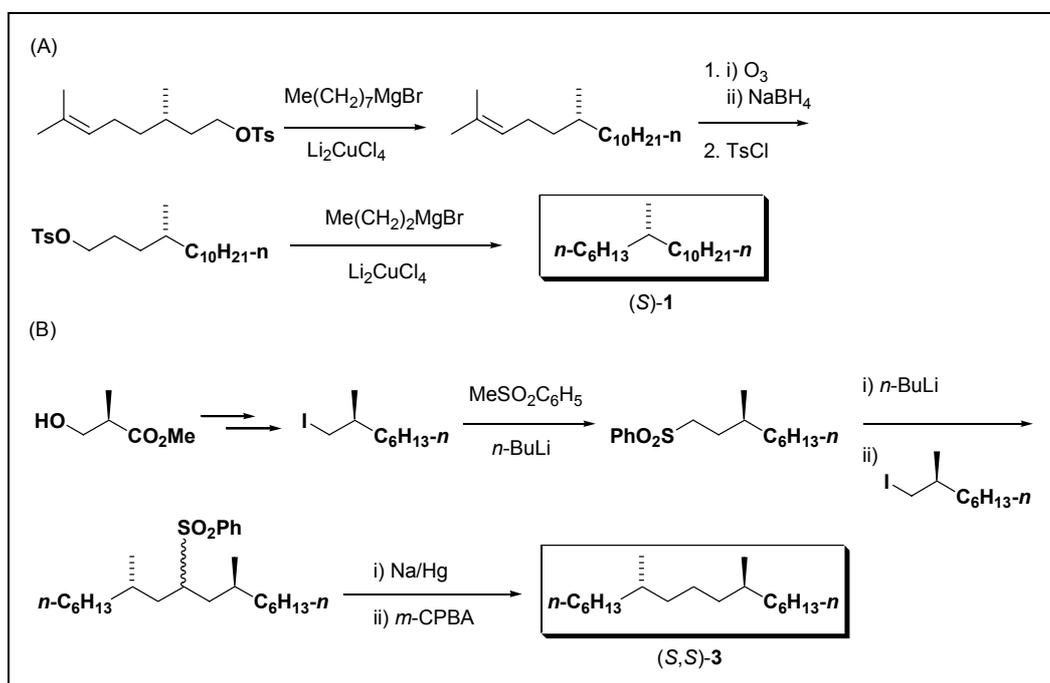
²¹⁶ Maier, C. T.; Gries, R.; Gries, G. *J. Chem. Ecol.* **1998**, *24*, 491-500.

²¹⁷ Gries, R.; Gries, G.; Borden, J. H.; Li, J.; Slessor, K. N.; King, G. G. S.; Bowers, W. W.; West, R. J.; Underhill, E. W. *Naturwissenschaften* **1991**, *78a*, 315.

²¹⁸ Gries, R.; Gries, G.; Krannitz, S. H.; Li, J.; King, G. G. S.; Slessor, K. N.; Borden, J. H.; Bowers, W. W.; West, R. J.; Underhill, E. W. *J. Chem. Ecol.* **1993**, *19*, 1009-1019.

El compuesto (\pm)-**1** racémico y una mezcla del compuesto *meso*-**2** y (\pm)-**3** han sido sintetizados y comprobada su bioactividad. Recientemente Mori y colaboradores²¹⁹ han descrito la síntesis estereocontrolada de (*R*)-**1**, (*S*)-**1**, *meso*-**2**, (*S,S*)-**3** y (*R,R*)-**3** y han demostrado que los componentes bioactivos de la feromona son (*S*)-**1** y *meso*-**2**.

La síntesis propuesta por Mori y colaboradores se basa en la formación de enlaces C-C mediante dos tipos de reacciones, por un lado: acoplamientos de tosilderivados con un bromuro de alquilmagnesio en presencia de tetraclorocuprato de dilithio [Esquema 88, (A)], y por otro lado, alquilaciones de iododerivados usando el carbanión procedente de la metilfenilsulfona, donde el grupo fenilsulfonilo incorporado se elimina finalmente utilizando amalgama de sodio [(Esquema 88, (B)).



Esquema 88

²¹⁹ (a) Shirai, Y.; Seki, M.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3139-3145, y referencias citadas. (b) Para síntesis de otras feromonas similares, ver: Mori, K.; Nakamura, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1307-1312.

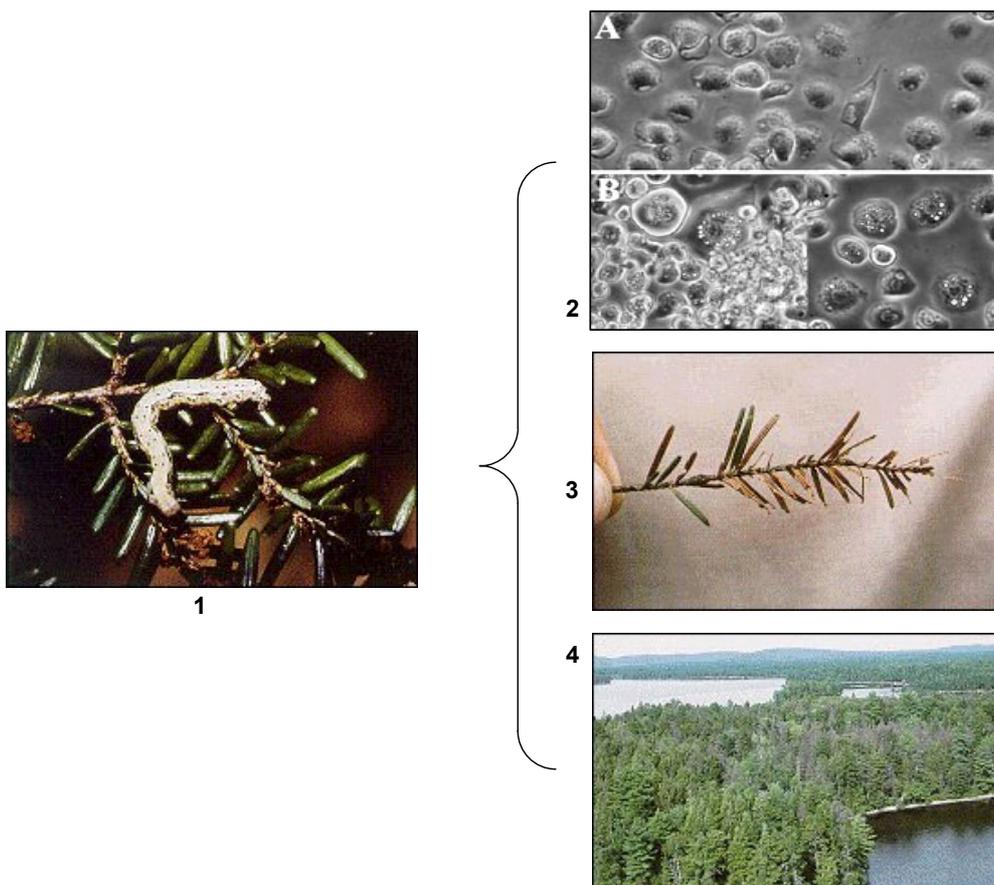


Figura 49. 1:²²⁰ La larva de la oruga del abeto posee una gran movilidad y puede llegar a alcanzar casi los 4 centímetros de longitud en la madurez. 2:²²¹ Infección *in vitro* del Nucleopoliedrovirus de la oruga del abeto occidental en una línea celular A) Células no afectadas. B) Células infectadas mostrando los denominados efectos citopáticos característicos de una infección vírica: inclusión de cuerpos poliédricos, núcleos redondeados, etc. 3, 4:^{220,222} Daño causado por la larva.

El árbol conocido como abeto occidental es responsable, en gran medida, del panorama estético de cuatro de cada ocho parques nacionales en los Estados Unidos y Canadá. Abundan principalmente en los bosques situados en las costas del norte de California y cerca de Oregón. La oruga del abeto occidental constituye la plaga de insectos que ha causado una mortandad en estos árboles. Este insecto, nativo del norte de América, es considerado como un deforestador de primera importancia. El daño predominante que causa en los árboles es la defoliación y la reducción en el crecimiento, lo que produce la mortalidad de las partes afectadas del árbol e incluso la muerte

²²⁰ Imagen obtenida de http://www.na.fs.fed.us/spfo/pubs/pest_al/hem-looper.htm.

²²¹ Imagen obtenida de <http://web.uvic.ca/ail/examples.html>.

²²² Para mayor información consultar:

http://www.na.fs.fed.us/spfo/pubs/pest_al/hem-looper.htm;

http://www.nrcan.gc.ca/cfs-scf/science/prodserv/pests/hemlock_looper_e.html;

http://willow.ncfes.umn.edu/silvics_manual/Volume_1/tsuga/heterophylla.htm;

http://www.sopfim.qc.ca/a-insectes_ravageurs.htm.

absoluta del árbol, después de un año sometido a esta infección. La hembra de este insecto reparte los pequeños huevos a lo largo del bosque entre agosto y octubre. Las larvas dejan el cascarón entre finales de mayo y mediados de junio, preparadas para alimentarse de nuevos árboles.

Como aplicación sintética de la reacción de transferencia anteriormente discutida, se llevó a cabo la síntesis de los compuestos presentados en la **Figura 48**. La principal ventaja sintética de nuestro método radica, como hemos visto, en el hecho de que podemos obtener los *sec*-dialquilacetilenos con control absoluto de la estereoquímica.

Desarrollo sintético y discusión de resultados

♣ **Síntesis de alcanos alquilsustituídos.** Nuestra estrategia para la síntesis estereocontrolada de alcanos alquilsustituídos con una estereoquímica definida está basada en el análisis retrosintético mostrado en la **Figura 50**.

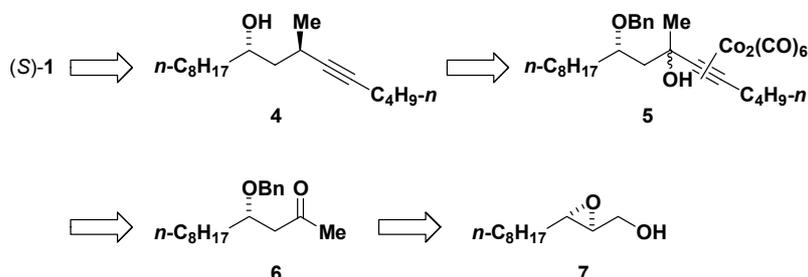


Figura 50. Retroanálisis de (7*S*)-7-metilheptadecano (**1**).

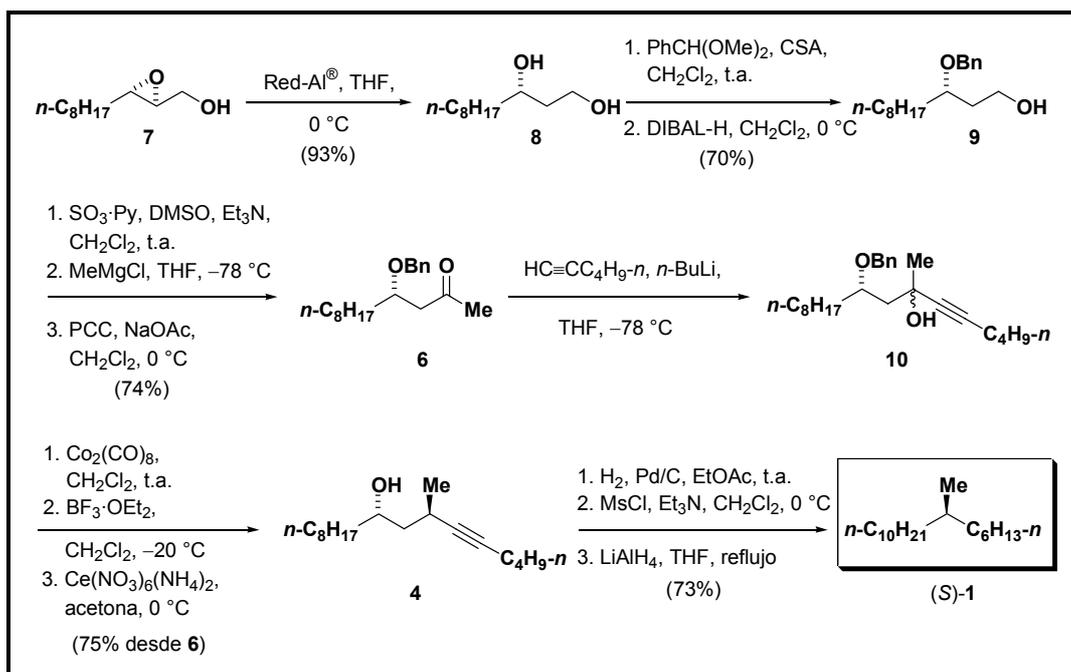
De esta forma, nos planteamos la síntesis de **1** a partir del alcohol *bis*-homopropargílico **4** que, de acuerdo con el proceso de reducción propargílica que hemos estudiado, puede obtenerse a partir del complejo alquino-hexacarbonildicobalto **5**. Tal carbinol puede obtenerse a través de la adición del correspondiente alquino sobre la metilcetona **6**. La estereoquímica del grupo benciloxi, necesario para aplicar nuestra metodología, puede asegurarse mediante el uso del 2,3-epoxialcohol **7** fácilmente disponible por medio de una epoxidación asimétrica de Katsuki-Sharpless.²²³

El epóxido **7**²²⁴ fue abierto regioselectivamente originando el correspondiente 1,3-diol **8**, utilizando Red-Al[®] como agente reductor (**Esquema 89**). Con objeto de diferenciar ambos grupos hidroxilos e introducir el grupo benciloxi necesario en la posición secundaria, procedimos a la protección del diol como su derivado becilideno acetal. La apertura reductiva de este acetal con DIBAL-H dio lugar regioselectivamente (5:1) al alcohol **9** con el grupo bencilo en posición secundaria.²²⁵ Para obtener el alcohol propargílico terciario que necesitábamos, se oxidó el alcohol primario al correspondiente aldehído, que después de la adición del cloruro de metilmagnesio comercial y una nueva oxidación con PCC, generó la metilcetona **6** deseada. La simple adición del acetiluro procedente del 1-hexino proporcionó la mezcla diastereoisomérica **10**.

²²³ Katsuki, T.; Martín, V. S. In *Organic Reactions*; Paquette, L. A., Eds.; John Wiley & Sons; New York, 1996, Vol. 48, pp 1-299.

²²⁴ Para la síntesis de **7**, ver: Gao, Y.; Hanson, R. M.; Kluder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765-5780.

²²⁵ Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 1593-1596.



Esquema 89

Para aplicar nuestro proceso reductivo intramolecular, complejamos el triple enlace con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ formando el correspondiente complejo **5**. Cuando este complejo se sometió al tratamiento ácido con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ y a una posterior demetalación bajo condiciones oxidativas, se obtuvo el alcohol *bis*-homopropargílico **4** como un único diastereoisómero. Finalmente, para conseguir el producto natural, el acetileno fue hidrogenado hasta la cadena saturada y el grupo hidroxilo fue transformado en el metileno del producto natural por medio de su mesilación, y posterior reducción con LiAlH_4 , dando lugar de este modo al (7*S*)-7-metilheptadecano (**1**) con una actividad óptica de $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +0.29$ (*c* 5.13, hexano) [El valor descrito en la literatura²¹⁹ es de $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +0.275$ (*c* 5.02, hexano)].

♣ **Síntesis de alcanos α,ε -dialquilsustituídos.** El éxito obtenido en la síntesis enantioselectiva de **1** nos llevó a especular sobre la posibilidad de aplicar el proceso de reducción de manera iterativa en ambas direcciones, a través de un grupo benciloxi central como director estereoquímico del proceso. En este sentido, la síntesis estereocontrolada del compuesto *meso*-**2** podría realizarse a partir de un alcohol secundario como **11**, disponible via la aplicación de nuestra metodología sobre un carbinol terciario complejado con cobalto como **12** (Figura 51). Así, la síntesis de un alcohol terciario adicional nos obliga a realizar el primer proceso reductivo sobre un sustrato con un grupo hidroxilo adicional convenientemente sustituido como **14**, aprovechando la regioselectividad, anteriormente comentada, del proceso de reducción. Esta molécula puede

obtenerse fácilmente a partir del correspondiente 2,3-epoxialcohol **15** mediante una metodología similar a la descrita anteriormente.

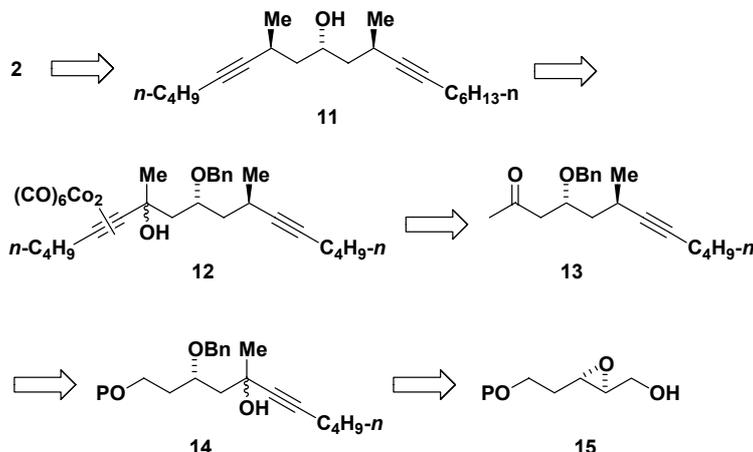
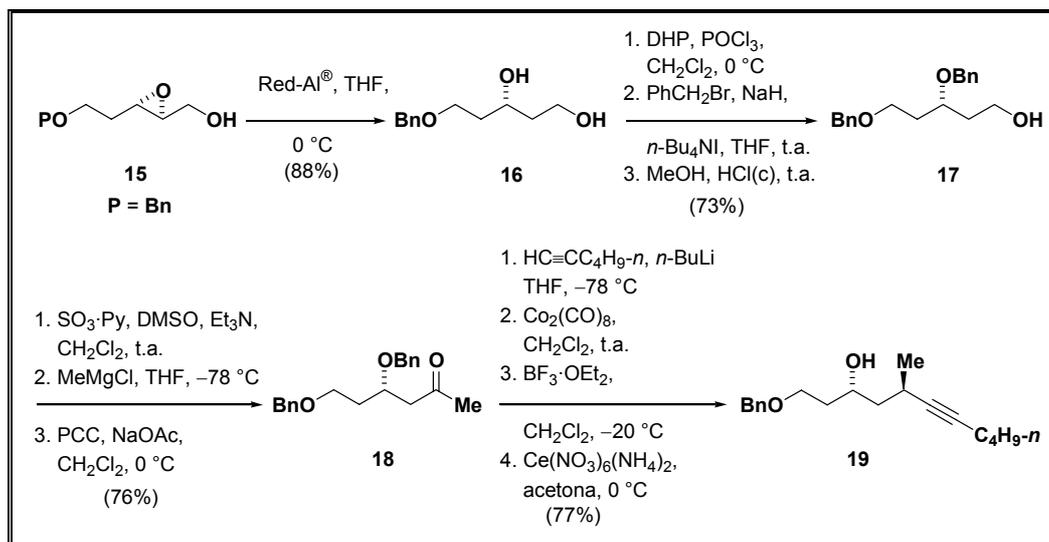


Figura 51. Retroanálisis de *meso*-7,11-dimetilheptadecano (**2**).

La aplicación sobre el epóxido **15** ($P=Bn$)²²⁶ de una secuencia de reacciones similar a la descrita en el **Esquema 89**, permitió la obtención del alcohol **19** con la estereoquímica del grupo metilo, localizado en posición α relativa al acetileno, correctamente definida (**Esquema 90**).

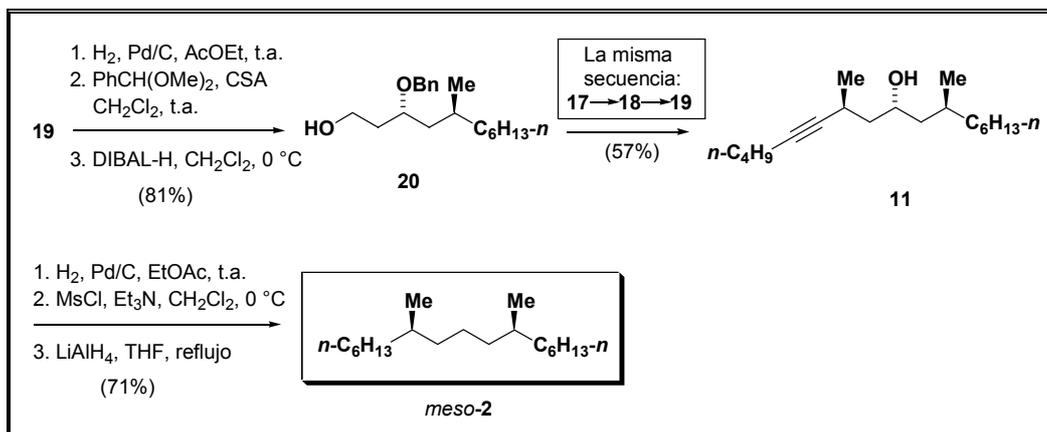


Esquema 90

Es interesante resaltar que en este caso tuvimos que aplicar un procedimiento diferente para dejar el grupo benciloxi en la posición secundaria, puesto que la reducción tanto con DIBAL-H como con $NaB(CN)H_3$ del acetal procedente de la protección del diol **16** como su benciliden

derivado dio lugar a la formación del bencil éter en la posición primaria como producto mayoritario. Por ello, tuvimos que obtener **17** a partir de **16** mediante una serie de reacciones de protección-desprotección de grupos funcionales, esto es: monoprotección del alcohol primario como su tetrahidropiranyl éter, formación del bencil éter en el carbinol secundario y ruptura del éter primario.

La hidrogenación del compuesto **19** (**Esquema 91**) permitió simultáneamente la ruptura del grupo protector bencilo y la reducción del triple enlace a la correspondiente cadena saturada.



Esquema 91

El diol resultante se protegió como su benciliden derivado que después de la reducción con DIBAL-H originó el compuesto **20**, que posee el grupo benciloxi secundario necesario para inducir una nueva reducción intramolecular y un alcohol primario libre para homologar la cadena. La aplicación iterativa de la secuencia de reacciones descritas anteriormente permitió obtener el alcohol libre **11** como un único estereoisómero detectable dentro de los límites de análisis de la RMN. Por último, la eliminación reductiva del grupo hidroxilo, dio lugar a la formación del compuesto *meso-2*, idéntico en todos los aspectos al producto natural.

Aunque ha quedado bien establecido que los componentes bioactivos de la feromona son (*S*)-**1** y *meso-2*, nuestra metodología es ideal también para la síntesis de otros diastereoisómeros de **2**. De esta forma, dirigimos nuestra atención hacia la síntesis de (*S,S*)-**3**, que debería ser resuelta fácilmente por aplicación de la metodología descrita sobre el diol **21**, epímero de **12** (**Figura 52**).

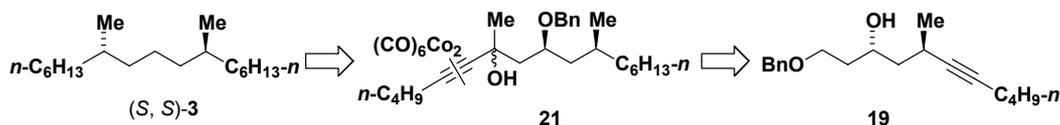
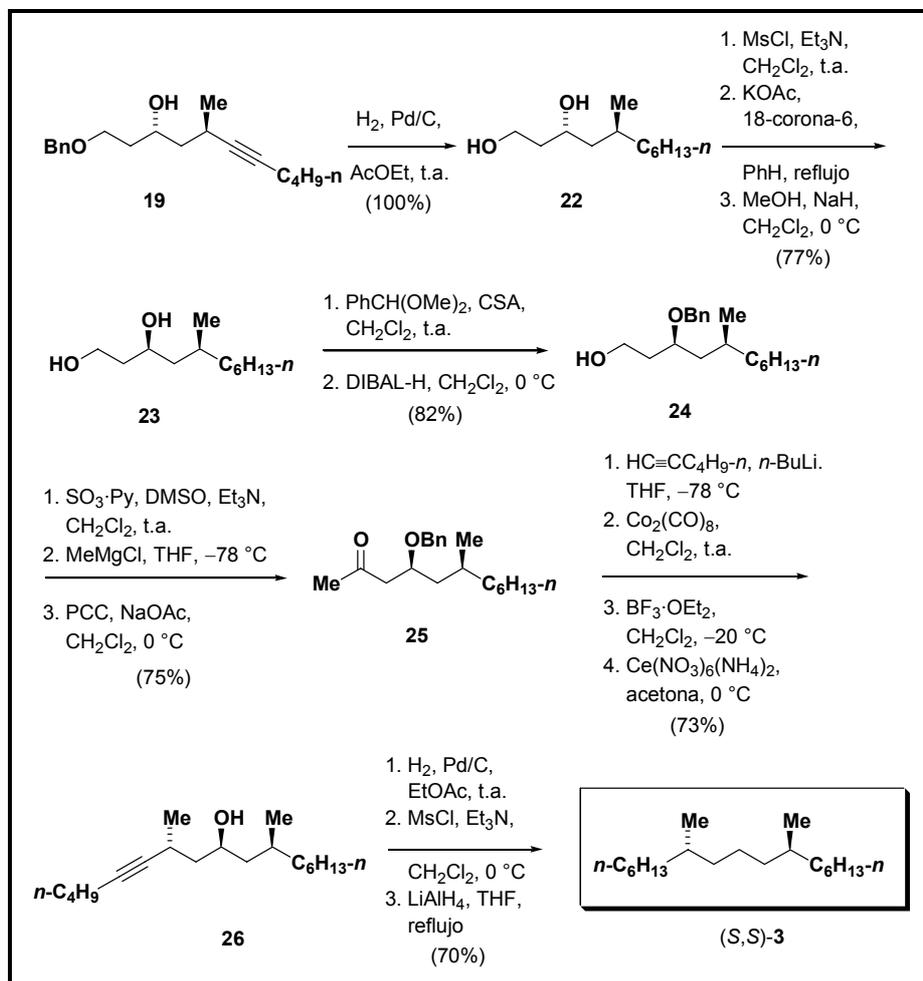


Figura 52. Retroanálisis del (*7S,11S*)-7,11-dimetilheptadecano.

²²⁶ Para la síntesis de **15**, ver: Hirai, Y.; Chintani, M.; Yamazaki, T.; Momose, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1449-1452.

Como puede observarse en la **Figura 52**, el diol **21** podría fabricarse a partir de **19**, tras una inversión en la configuración del centro carbinólico. Para llevar a cabo la inversión en el carbinol secundario, sometimos al alcohol acetilénico **19** a una hidrogenación completa (**Esquema 92**).



Esquema 92

De esta manera obtuvimos en una sola etapa el diol **22**. Una mesilación simultánea de ambos alcoholes y un tratamiento posterior con acetato de sodio utilizando éter 18-corona-6 generó el correspondiente diacetato con inversión de la configuración en el centro secundario¹⁸⁹. La hidrólisis básica de ambos ésteres permitió la obtención del diol **23** como un único estereoisómero, verificado por comparación tanto con **22** como con su correspondiente diacetato. Situados en este punto, una aplicación iterativa de la serie de reacciones usada con anterioridad nos permitió obtener

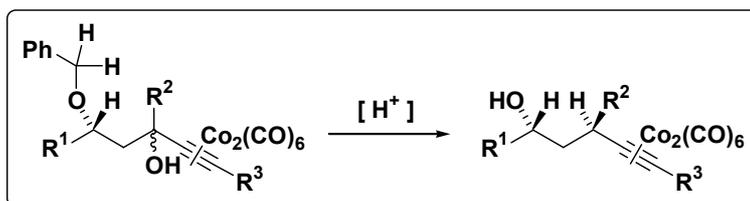
el (7*S*,11*S*)-7,11-dimetilheptadecano [(*S,S*)-**3**] con una actividad óptica de $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 1.63$ (*c* 1.52, hexano) [El valor descrito en la literatura²¹⁹ es de $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 1.77$ (*c* 1.41, hexano)].²²⁷

La posibilidad de eliminar de forma reductiva el hidroxilo secundario utilizado para llevar a cabo las correspondientes transferencias de hidruros, nos hizo pensar en la posibilidad de transformarlo en un nuevo grupo alquilo mediante una reacción de S_N2. Este fue el objetivo que nos trazamos para realizar la síntesis, que se discute a continuación, de otro tipo de moléculas de interés biológico.

²²⁷ Díaz, D. D.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7896-7901.

CAPÍTULO 3.2

♦ *NUEVA REDUCCIÓN DE ALCOHOLES PROPARGÍLICOS*

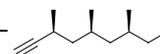


APLICACIÓN:

♦♦ *SÍNTESIS DE LA SUBUNIDAD (2S,4S,6S)-2,4,6-TRIMETILNONIL DE LOS SIFONARIENOS*

«En la pugna entre el arroyo y la roca, siempre triunfa el arroyo ... no porque sea muy fuerte, sino porque persevera»

–H. Jackson Brown (nacido en 1940). Escritor americano–



Antecedentes

Los polipropionatos se han aislado como metabolitos de un gran número de moluscos marinos pulmonados pertenecientes a los géneros *Siphonaria*,²²⁸ *Tridachia*²²⁹ y *Onchidium*.²³⁰ Los sifonarios **1** son polipropionatos completamente reducidos, producidos por *Siphonaria* y caracterizados por poseer un fragmento de (2*S*,4*S*,6*S*)-2,4,6-trimetilnonano conectado a un grupo más polar, conteniendo átomos de oxígeno, a través de una unión olefínica.²³¹ Los moluscos que pertenecen al género *Siphonaria* (**Figura 53**) son gasterópodos que respiran aire y que se encuentran ubicados en la región que queda al descubierto entre la marea alta y la marea baja. Estos animales pueden representar un eslabón avanzado de la cadena evolutiva entre los gasterópodos marinos y los terrestres.²³²



Figura 53.²³³ Moluscos del género *Siphonaria*.

Estas especies se caracterizan por producir diversos metabolitos secundarios que se suponen empleados como defensa contra los depredadores. La mayoría presentan actividad contra bacterias Gram-positivas, levaduras, y varias líneas celulares humanas.^{231b,d} En la **Figura 54** pueden observarse algunos ejemplos de este tipo de metabolitos.

²²⁸ (a) Manker, D. C.; Faulkner, D. J.; Stout, T. J.; Clardy J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5371-5374; (b) Manker, D. C.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5374-5377.

²²⁹ Ireland, C.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, Supplement No.1, 233-240.

²³⁰ Riguera R.; Rodríguez, J.; Debitus, C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4624-4632.

²³¹ (a) Norte, M.; Cataldo, F.; González, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2879-2880. (b) Norte, M.; Cataldo, F.; González, A. G.; Rodríguez, M. L.; Ruiz-Perez, C. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1669-1678. (c) Norte, M.; Fernández, J. J.; Padilla, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3413-3416. (d) Paul, M. C.; Zubia, E.; Ortega, M. J.; Salva, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2303-2308. (e) Beukes, D. R.; Davies-Coleman, M. T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4051-4056.

²³² Manker, D. C.; Garson, M. J.; Faulkner, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1061-1062.

²³³ Imagen obtenida de http://www.conchology.uunethost.be/GENE...ariidae/siphonaria_lessoni_tierra_d.jpg.

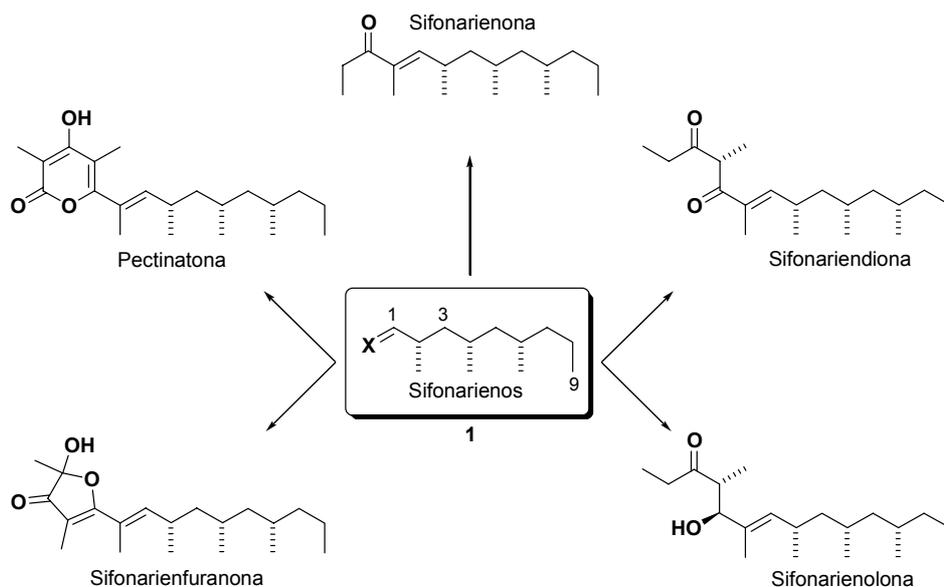
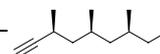
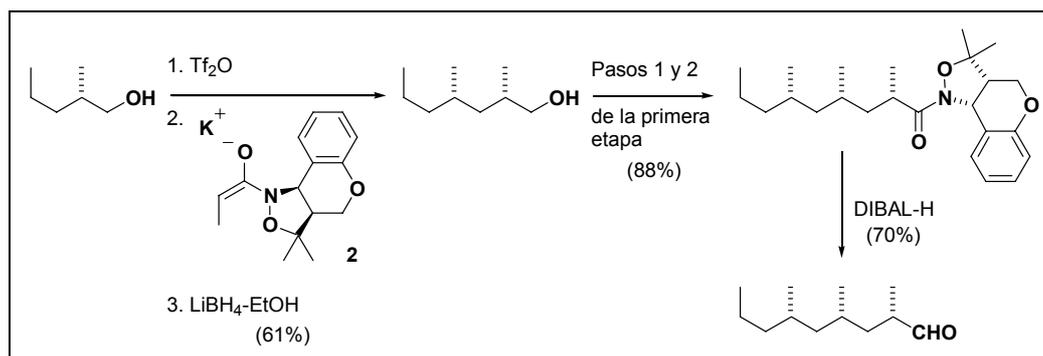


Figura 54. Metabolitos representativos aislados de *Siphonaria grisea*.

La etapa clave en la síntesis de estos esqueletos altamente metilados es, obviamente, el control de la estereoquímica de cada uno de los estereocentros. Existen principalmente dos aproximaciones básicas para la construcción de este tipo de compuestos, que resumimos a continuación.

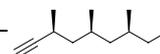
a) Mediante alquilaciones iterativas de nucleófilos quirales.

* Dentro de este grupo podemos destacar la síntesis de Abiko y Masamune,^{234a} basada en la alquilación asimétrica de los enolatos de potasio derivados de N-propionil benzopirano [4,3-c]-isoxazolidina **2** con alquiltriflatos quirales (**Esquema 93**). La estereoquímica del nuevo centro estereogénico está completamente controlada por la selectividad facial del enolato.

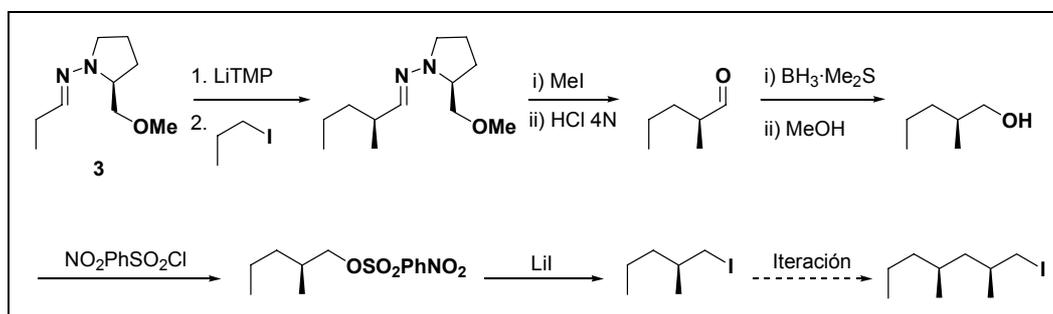


Esquema 93

²³⁴ (a) Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1081-1084. (b) Birkbeck, A. A.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7823-7826.



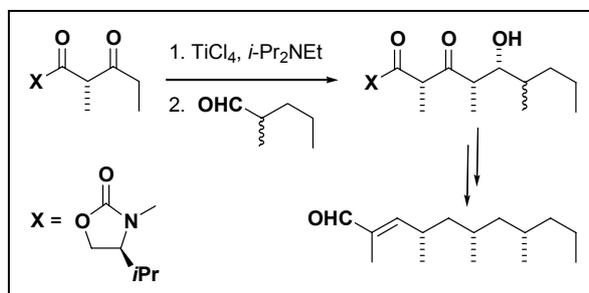
* Otra interesante síntesis es la propuesta por Enders y colaboradores,^{234b} basada en la alta reactividad de los aza-enolatos **3**, derivados de hidrazonas-SAMP, con iododerivados secundarios y con iododerivados β -sustituídos a baja temperatura (**Esquema 94**).



Esquema 94

b) Mediante deoxigenación de los polipropionatos obtenidos via condensaciones aldólicas asimétricas.

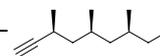
* Dentro de este grupo podemos destacar la síntesis llevada a cabo por Norte y colaboradores,^{231c} donde siguiendo la metodología desarrollada por Evans realizan una condensación aldólica entre un aldehído y el enolato de titanio de una β -cetoimida (**Esquema 95**). La eliminación reductiva del auxiliar quiral y de los grupos hidroxilos permite obtener los deseados deoxipolipropionatos.



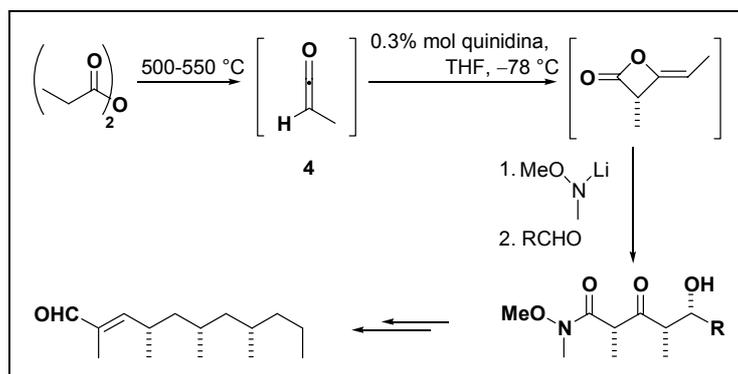
Esquema 95

* Otra de las estrategias más actuales y novedosas es la propuesta por Calter y colaboradores,²³⁵ (**Esquema 96**) basada en el empleo de una metil cetena como síntón clave. La dimerización asimétrica de la metil cetena **4**, seguida de una serie de transformaciones que incluye una condensación aldólica, una deoxigenación, una reacción de Wittig y diversas oxidaciones,

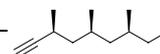
²³⁵ (a) Calter, M. A.; Guo, X.; Liao, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1499-1501. (b) Calter, M. A.; Liao, W.; Struss, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7500-7504.



permite la síntesis total de los sifonarienos, sin implicar ninguna reacción controlada por auxiliares quirales.



Esquema 96



Desarrollo sintético y discusión de resultados

Una metodología alternativa para acceder a esta clase de moléculas (**1**, sifonarienos) podría ser el uso del alquino **5** (**Figura 55**) en el que los tres estereocentros poseen la estereoquímica bien definida.

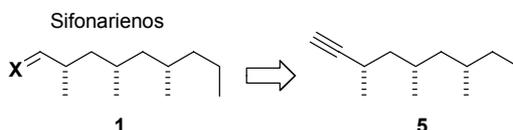


Figura 55. Posible estrategia general para obtener el fragmento (2*S*,4*S*,6*S*)-2,4,6-trimetilnonano de los sifonarienos.

Al igual que en la síntesis anterior (feromona), la síntesis estereocontrolada de **5** podría llevarse a cabo a partir de un alcohol secundario tal como **6**, disponible fácilmente por aplicación de nuestra metodología a un carbinol terciario complejado con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ tal como **7** (**Figura 56**). El resto del análisis retrosintético es similar al empleado para la síntesis de los componentes de la feromona realizada anteriormente, la única diferencia radica en el acetileno utilizado, siendo en ahora el trimetilsililacetileno el elegido para esta síntesis. De esta manera, nuevamente el compuesto **10** utilizado en la síntesis anterior, nos sirve como producto de partida para esta nueva síntesis. No hay que olvidar que el estereocentro en **10**, director del curso estereoquímico de todo el proceso, procede de una reacción de epoxidación asimétrica de Katsuki-Sharpless (>95%ee).²²³

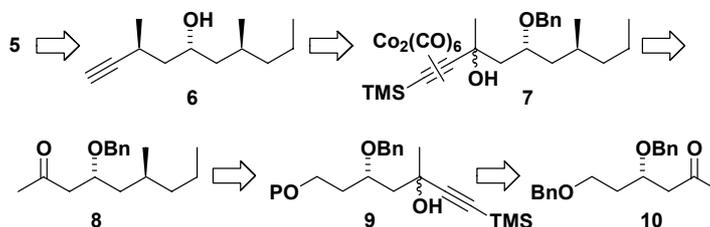
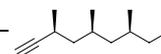
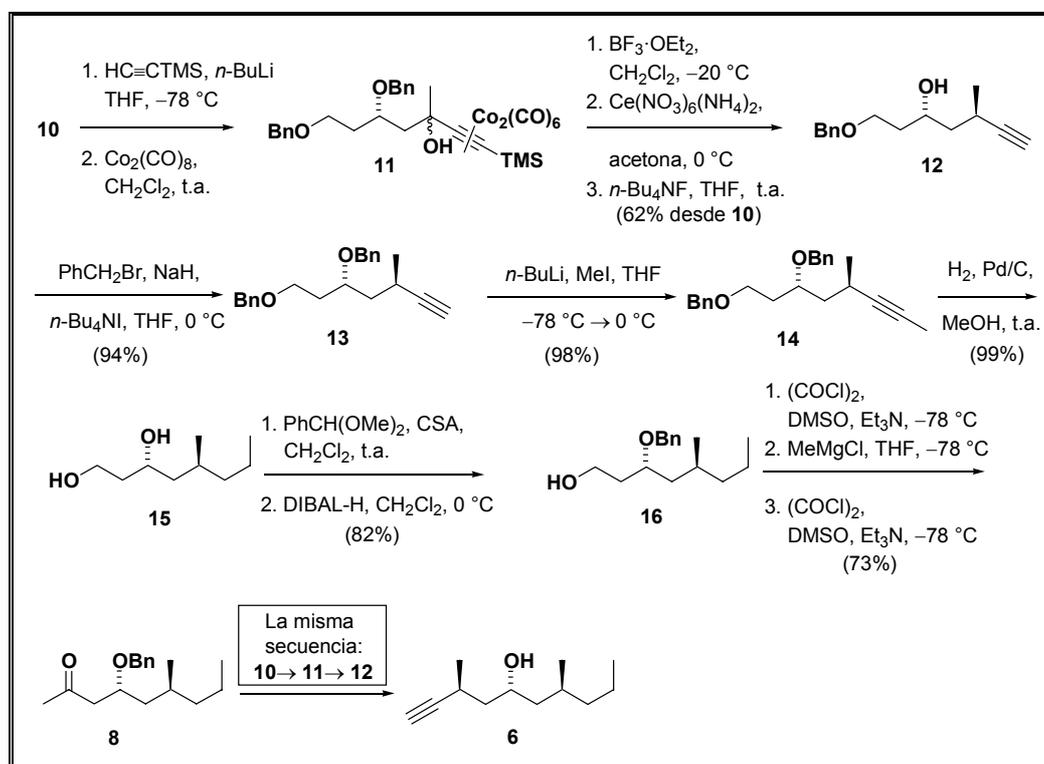


Figura 56. Retroanálisis sugerido para la síntesis de (3*S*,5*S*,7*S*)-3,5,7-trimetil-1-decino (**5**).

La aplicación sobre la metilcetona **10** de una metodología similar a la utilizada anteriormente nos permitió obtener, tras el primer proceso de transferencia de hidruro, el alcohol homopropargílico **12**, tras la correspondiente ruptura del grupo trimetilsilil éter con $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (**Esquema 97**). La protección del hidroxilo libre como su bencil éter permitió realizar sobre el sistema acetilénico del mismo una alquilación con yodometano, originando limpiamente el compuesto **14**. La hidrogenación total del nuevo compuesto **14**, nos permitió simultáneamente realizar la desprotección de los hidroxilos y la reducción del triple enlace a la correspondiente cadena saturada presente en el producto natural. Al igual que en la síntesis descrita en el **Capítulo**



3.1, el diol **15** fue protegido como su benciliden derivado que después de un tratamiento reductivo con DIBAL-H generó el compuesto **16** con el grupo benciloxi secundario, necesario para realizar un nuevo proceso de reducción intramolecular. La iteración de la secuencia de reacciones utilizadas previamente permitió obtener el alcohol *bis*-homopropargílico **6** como un único estereoisómero detectable dentro de los límites de análisis de la RMN.

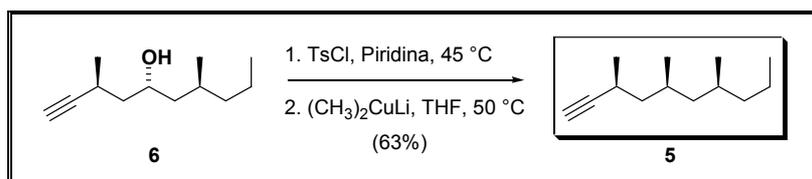
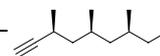


Esquema 97

Con objeto de introducir el grupo metilo adicional, presente en la cadena hidrocarbonada de **5**, aprovechamos la existencia del alcohol secundario con la estereoquímica opuesta a dicho grupo y llevamos a cabo un desplazamiento tipo S_N2 con inversión en la configuración de este estereocentro (**Esquema 98**). De esta forma, se tosilo el alcohol **6** y se trató con el dimetilcuprato de litio, generado *in situ*,²³⁶ generando el compuesto **5** deseado como un único estereoisómero detectable dentro de los límites de análisis de la RMN.²³⁷

²³⁶ (a) Whitesites, G. M.; Fischer, W. F.; San Filippo, J.; Bashe, R. W.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871-4882; (b) Johnson, C. R.; Dutra, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7777-7783; (c) Ravid, U; Silverstein, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 423-426.

²³⁷ Díaz, D. D.; Crisóstomo, F. R. P.; Martín, V. S. *J. Israel Chem.*, en prensa.



Esquema 98

♦ *CONCLUSIONES*

«Una palabra hiera más profundamente que una espada»

–**Richard Burton (1925 - 1984)**. Actor británico–

- **CONCLUSIONES**

- Se desarrolla un eficiente método para obtener *sin*-2,7-disustituídos-4,5-oxepenos con las cadenas laterales funcionalizadas.
- Se describe un nuevo procedimiento para acceder a éteres propargílicos lineales altamente funcionalizados.
- Se describe una nueva y eficiente metodología para sintetizar éteres dipropargílicos lineales o cíclicos, tanto simétricos como no simétricos, de una manera altamente convergente. Se expone cómo este método puede utilizarse para la síntesis estereocontrolada de éteres cíclicos.
- Se presenta una nueva reacción que permite la fabricación de alcoholes *bis*-homopropargílicos, *sec*-dialquilacetenos y *cis*-3,5-dialquil- γ -lactonas.
- Se desarrolla una nueva ruta para acceder a α,β -dihidroxi- γ -lactonas y 1,4-anhidro arabinosoles.
- Se realiza la síntesis enantioselectiva del (7*S*)-metilheptadecano, *meso*-7,11-dimetilheptadecano y (7*S*,11*S*)-dimetilheptadecano, componentes de la feromona sexual de diversas especies de *Lambdina*.
- Se lleva a cabo una nueva síntesis asimétrica del fragmento (2*S*,4*S*,6*S*)-2,4,6-trimetilnonano de los sifonarios.

♦ *ANEXOS*

«Es más fácil desintegrar un átomo que un prejuicio»

–**Albert Einstein (1879 - 1955)**. Físico Alemán–

**♣ ANEXO I: DATOS DE SEGURIDAD MÁS
RELEVANTES DEL $CO_2(CO)_8$**

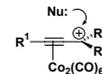
• **ANEXO I: DATOS DE SEGURIDAD MÁS RELEVANTES DEL $\text{Co}_2(\text{CO})_8$**

Sigma-Aldrich Química, S. A.
Apartado Correos 161
28100 Alcobendas
Madrid (Spain)
Tel.: 34-916619977
Fax.: 34-916619642

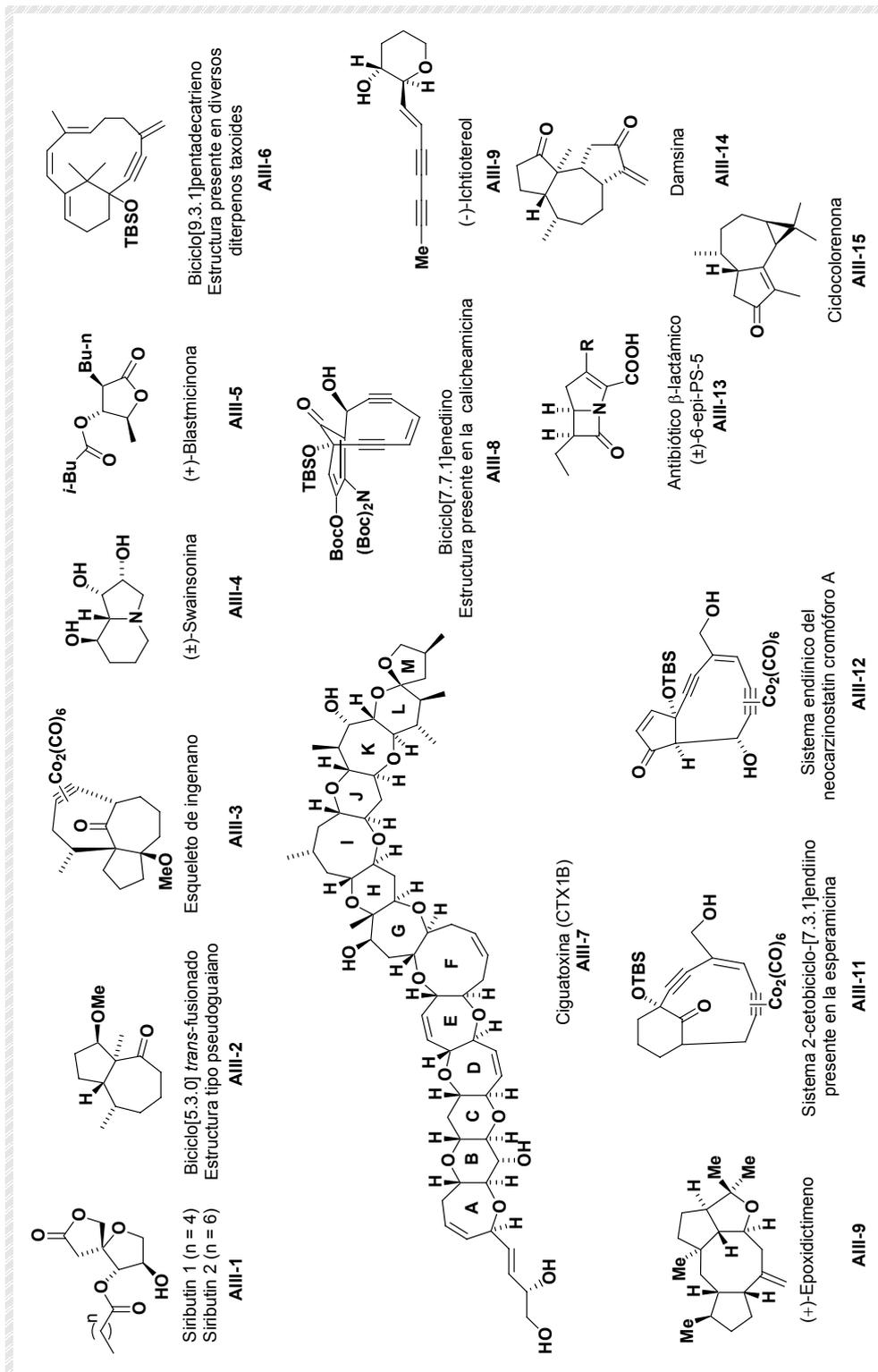
- Almacenar a: 0-4 °C. Descompone por encima de 52 °C.
- Insoluble en agua y soluble en disolventes orgánicos como éter, etanol, diclorometano, etc.
- Sensible al aire. Conservar en monóxido de carbono.
- Productos peligrosos de combustión o descomposición. Cuando se calienta hasta la descomposición puede emitir monóxido de carbono.
- En caso de incendio se liberan productos de descomposición tóxicos e irritantes. Utilizar polvo seco para extinguirlo.
- Altamente tóxico en caso de inhalación, contacto con la piel o ingestión, pudiendo causar vómitos, dermatitis e incluso cáncer. Usar indumentaria protectora para su manejo.
- Inflamable.
- Datos sobre toxicidad:
 - Oral-Rata LD_{50} : 754 mg/kg.
 - Ihl-Rata LC_{50} : 165 mg/m³.
 - Oral-Ratón LD_{50} : 378 mg/kg.
 - Ihl-Ratón LC_{50} : 27 mg/m³/2 h.
- Datos sobre órganos diana:
 - ❖ Posibles efectos nocivos sobre las facultades olfativas (respirar aire fresco en caso de inhalación).
 - ❖ Posibles efectos nocivos sobre las facultades visuales (lavar bien con agua o con una disolución salina isotónica durante 15 minutos en caso de contacto con los ojos).
 - ❖ Posibles efectos nocivos sobre el pulmón y el tórax.
- Información sobre el impacto ambiental: no se dispone todavía de datos.
- * Para mayor información dirigirse a:
Inma de Segura (Sigma-Aldrich, S. A.)
Tel.: 91657206 / Fax.: 814905784.

**♣ ANEXO II: MOLÉCULAS CUYA SÍNTESIS
TOTAL O APROXIMACIÓN SINTÉTICA POSEEN
COMO PASO CLAVE UNA REACCIÓN DE
PAUSON-KHAND**

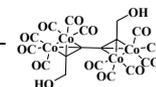
***♣ ANEXO III: MOLÉCULAS CUYA SÍNTESIS
TOTAL O APROXIMACIÓN SINTÉTICA POSEEN
COMO PASO CLAVE UNA REACCIÓN DE
NICHOLAS***



• **ANEXO III: MOLÉCULAS CUYA SÍNTESIS TOTAL O APROXIMACIÓN SINTÉTICA POSEE COMO PASO CLAVE UNA REACCIÓN DE NICHOLAS.**



***♣ ANEXO IV: COLECCIÓN DE DATOS
CRISTALOGRÁFICOS Y DETERMINACIÓN
ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS:
7 (n = 2) Y 29
-Capítulo 2-***



• **ANEXO IV-a: COLECCIÓN DE DATOS CRISTALOGRAFICOS Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL COMPUESTO 7 (n = 2) -Capítulo 2-**

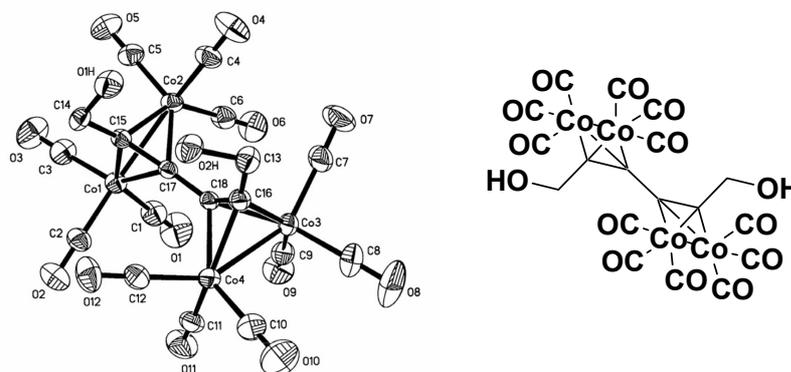
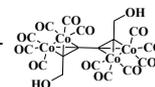


Tabla 11. Principales datos cristalográficos para el compuesto 7 (n = 2).

Fórmula química	$C_{18}H_6Co_4O_{14}$
Peso molecular	681.96 g/mol
T / K (temperatura)	293
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C 2/c
a / Å (parámetro de celda)	23.820(5)
b / Å (parámetro de celda)	16.802(3)
c / Å (parámetro de celda)	16.110(3)
β / ° (ángulo)	131.10(3)
V / Å ³ (volumen)	4821(2)
Dc (g cm ⁻³) (densidad calculada)	1.879
Z (número de átomos/celda unidad)	8
μ (mm ⁻¹) (absorción)	2.772
Medida/Reflexiones observadas ($I > 2\sigma(I)$)	7026 / 4298
R (factor de acuerdo relativo a la intensidad)	0.039
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.039$, $wR2 = 0.093$
Índices R (considerando todos los datos)	$R1 = 0.096$, $wR2 = 0.109$

Procedimiento realizado: Se usó un cristal de dimensiones $0.60 \times 0.45 \times 0.43$ mm³ para la obtención de los datos mediante un difractómetro de cuatro círculos Ewref-Nonius MACH3. Los



datos se obtuvieron a 293 K usando una radiación MoK α con un monocromador de grafito y la técnica de barrido ω . Se utilizaron los factores de corrección de Lorentz y de polarización.²³⁸ Se resolvió la estructura usando el programa SHELXS97²³⁹ y se refinó con el SHELXL97.²⁴⁰ La vibración anisotrópica para los átomos distintos del H fue calculada al final de los ciclos de mínimos cuadrados. Los átomos de hidrógeno de los carbonos C₁₂ y C₁₃ fueron incluidos en las posiciones calculadas para los centros carbonados. No se encontraron átomos de hidrógeno unidos a los oxígenos. Los cálculos geométricos finales y las manipulaciones gráficas se realizaron con los programas PARST-95²⁴¹ y PLANTON,²⁴² respectivamente.

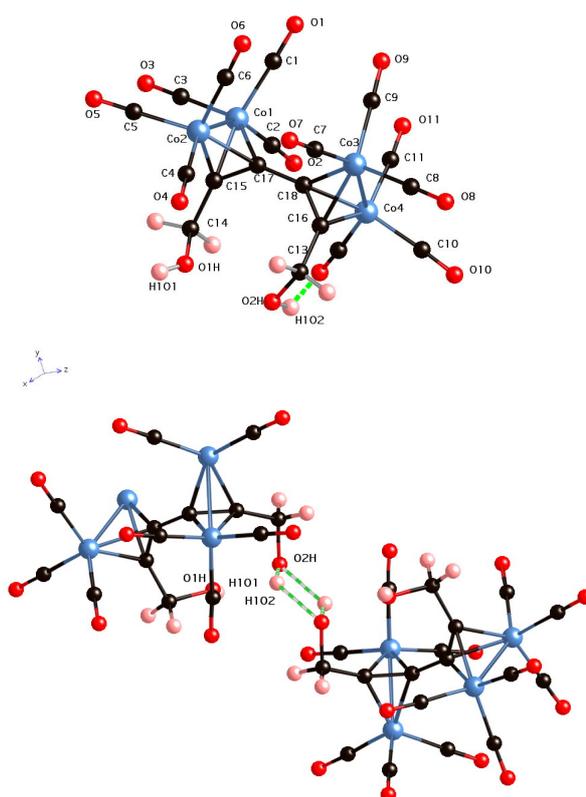


Figura 57. Arriba: puente de hidrógeno intramolecular en el compuesto 7, señalado en verde [$H1O2\cdots O12$ (2.899 Å), $O2H\cdots H1O2\cdots O12$ (145.66 °)]. Abajo: Agregado cristalino del compuesto 7 mostrando un enlace por puente de hidrógeno intermolecular.

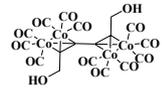
²³⁸ (a) Enraf-Nonius, CAD-4 EXPRESS, Version 5.1/5.2; Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands, 1997. (b) A.L. Spek, HELENA: *Program for Data Reduction*, Utrecht University, The Netherlands, 1997.

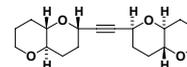
²³⁹ G.M. Sheldrick, 1997, SHELXL97. University of Göttingen, Germany.

²⁴⁰ G.M. Sheldrick, 1997, SHELXL97. *Program for the Refinement of Crystal Structure*. University of Göttingen, Germany.

²⁴¹ M. Nardelli, PARST95: un sistema de rutinas Fortran para calcular los parámetros estructurales a partir de los resultados del análisis de la estructura del cristal. *J. Appl. Cryst.* **1995**, 28, 659.

²⁴² A.L. Spek, *Acta Crystallogr.* **1990**, A46, C-34.





• **ANEXO IV-b: COLECCIÓN DE DATOS CRISTALOGRÁFICOS Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL COMPUESTO 29 -Capítulo 2-**

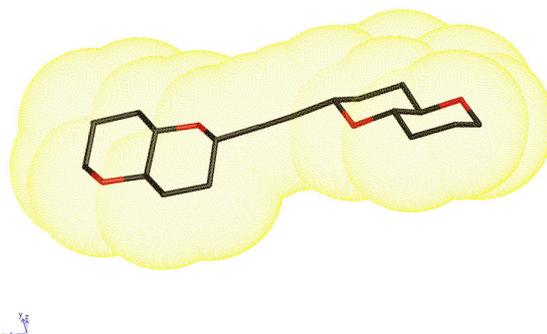
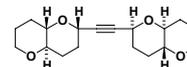


Tabla 12. Principales datos cristalográficos para el compuesto **29**.

Fórmula química	$C_{18} H_{26} O_4$
Peso molecular	306.4
T / K (temperatura)	293(2)
Sistema cristalino	Ortorrónico
Grupo espacial	$P 4_1$
a / Å (parámetro de celda)	17.279(2)
b / Å (parámetro de celda)	17.279(2)
c / Å (parámetro de celda)	21.9761(17)
β / ° (ángulo)	90.0(3)
V / Å ³ (volumen)	6561.27(2)
Dc (g cm ⁻³) (densidad calculada)	1.241
Z (número de átomos/celda unidad)	16
μ (mm ⁻¹) (absorción)	0.09
Medida/Reflexiones observadas ($I > 2\sigma(I)$)	16179 / 11612
R (factor de acuerdo relativo a la intensidad)	0.0506
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.099, wR2 = 0.2919$
Índices R (considerando todos los datos)	$R1 = 0.139, wR2 = 0.353$



Procedimiento realizado:

Se usó un cristal de dimensiones $0.40 \times 0.45 \times 0.43 \text{ mm}^3$ para la obtención de los datos mediante un difractor Nonius KappaCCD. Los datos se obtuvieron a 293 K usando una radiación $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$) con un monocromador de grafito y la técnica de barrido ω dentro de los límites $2 < \theta < 30$. Se utilizaron los factores de corrección de Lorentz y de polarización.²³⁸ Se resolvió la estructura usando el programa SHELXS97²³⁹ y se refinó con el SHELXL97.²⁴⁰ La vibración anisotrópica para los átomos distintos del H fue calculada al final de los ciclos de mínimos cuadrados. Los cálculos geométricos finales y las manipulaciones gráficas se realizaron con los programas PARST-95²⁴¹ y PLANTON,²⁴² respectivamente.

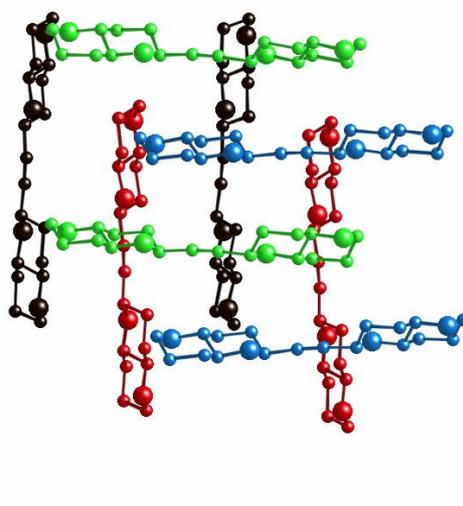
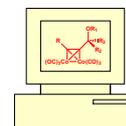


Figura 58. Ensamblaje molecular del tetraciclo **29**. Los átomos de hidrógenos han sido omitidos para una mayor claridad.

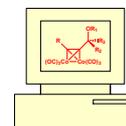
♣ *ANEXO V: CÁLCULOS SEMIEMPÍRICOS*



• **ANEXO V: CÁLCULOS SEMIEMPÍRICOS**

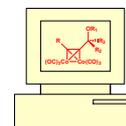
**TRANSFERENCIA DE HIDRURO: GRUPO SOBRE EL $C_{\beta} = H$
MODELO**

	<p>Producto de partida:</p> <p>Energía AM1: 132.31 kcal/mol</p>
	<p>Estado de transición:</p> <p>Energía AM1 : 138.12 kcal/mol</p> <p>Frecuencia imaginaria : -80.12 cm^{-1}</p> <p>Energía de activación : $\Delta H^* = 5.79 \text{ kcal/mol}$</p>
	<p>Producto final:</p> <p>Energía AM1: 106.29 kcal/mol</p> <p>Calor de reacción : $\Delta H = -26.02 \text{ kcal/mol}$</p>



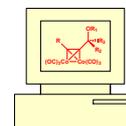
TRANSFERENCIA DE HIDRURO: GRUPO SOBRE EL $C_{\beta} = CH_3O(R)$

	<p>Producto de partida:</p> <p>Energía AM1: 100.84 kcal/mol</p>
	<p>Estado de transición:</p> <p>Energía AM1: 106.90 kcal/mol</p> <p>Frecuencia imaginaria : -97.65 cm^{-1}</p> <p>Energía de activación : $\Delta H^* = 4.11 \text{ kcal/mol}$</p>
	<p>Energía de activación : $\Delta H^* = 4.11 \text{ kcal/mol}$</p>
	<p>Producto final:</p> <p>Energía AM1: 65.28 kcal/mol</p> <p>Calor de reacción : $\Delta H = -37.51 \text{ kcal/mol}$</p>



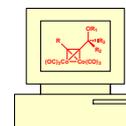
TRANSFERENCIA DE HIDRURO: GRUPO SOBRE EL $C_{\beta} = CH_3O(S)$

	<p>Producto de partida:</p> <p>Energía AM1: 100.31 kcal/mol</p>
	<p>Estado de transición:</p> <p>Energía AM1 : 104.82 kcal/mol</p> <p>Frecuencia imaginaria : -156.47 cm^{-1}</p> <p>Energía de activación : $\Delta H^* = 4.51 \text{ kcal/mol}$</p>
	<p>Producto final:</p> <p>Energía AM1: 66.01 kcal/mol</p> <p>Calor de reacción : $\Delta H = -34.30 \text{ kcal/mol}$</p>



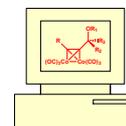
TRANSFERENCIA DE HIDRURO: GRUPO SOBRE EL $C_{\beta} = BnO(R)$

	<p>Producto de partida:</p> <p>Energía AM1: 125.08 kcal/mol (Calor de formación)</p>
	<p>Estado de transición:</p> <p>Energía AM1 : 134.94 kcal/mol</p> <p>Frecuencia imaginaria : -146.98 cm^{-1}</p>
	<p>Energía de activación : $\Delta H^* = 9.86 \text{ kcal/mol}$</p>
	<p>Producto final:</p> <p>Energía AM1: 94.14 kcal/mol</p> <p>Calor de reacción : $\Delta H = -30.94 \text{ kcal/mol}$</p>

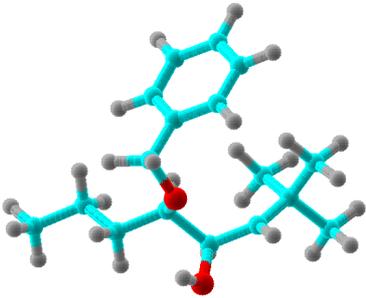
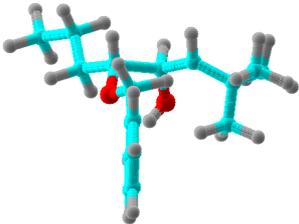
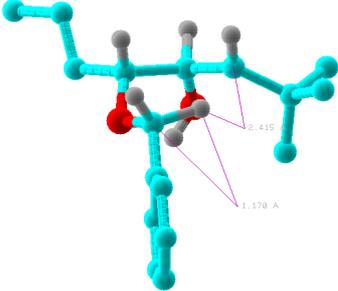
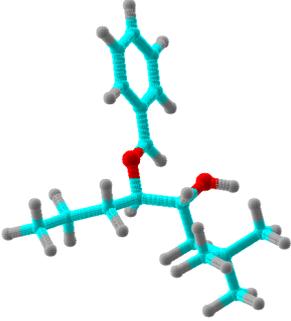


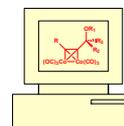
TRANSFERENCIA DE HIDRURO: GRUPO SOBRE EL $C_\beta = BnO(S)$

	<p>Producto de partida:</p> <p>Energía AM1: 125.44 kcal/mol (Calor de formación)</p>
	<p>Estado de transición:</p> <p>Energía AM1 : 131.85 kcal/mol</p> <p>Frecuencia imaginaria : -134.95 cm^{-1}</p> <p>Energía de activación : $\Delta H^* = 6.41 \text{ kcal/mol}$</p>
	<p>Producto final:</p> <p>Energía AM1: 99.72 kcal/mol</p> <p>Calor de reacción : $\Delta H = -25.72 \text{ kcal/mol}$</p>

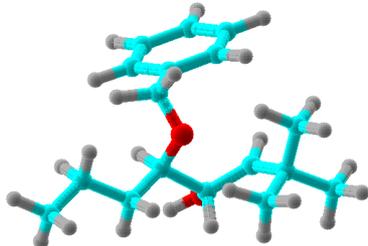
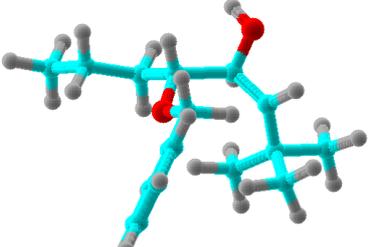
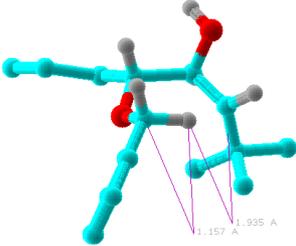
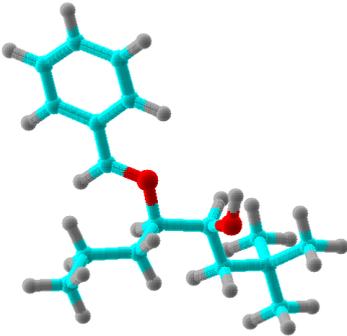


TRANSFERENCIA DE HIDRURO: GRUPO SOBRE EL $C_\beta = OH(R)$

	<p>Producto de partida :</p> <p>Energía AM1: 95.30 kcal/mol (Calor de formación)</p>
	<p>Estado de transición:</p> <p>Energía AM1 : 98.84 kcal/mol</p> <p>Frecuencia imaginaria : -157.97 cm^{-1}</p> <p>Energía de activación :</p> <p>$\Delta H^\ddagger = 3.54 \text{ kcal/mol}$</p>
	
	<p>Producto final:</p> <p>Energía AM1: 58.65 kcal/mol</p> <p>Calor de reacción :</p> <p>$\Delta H = -36.65 \text{ kcal/mol}$</p>



TRANSFERENCIA DE HIDRURO: GRUPO SOBRE EL $C_{\beta} = OH(S)$

	<p>Producto de partida :</p> <p>Energía AM1: 96.79 kcal/mol (Calor de formación)</p>
	<p>Estado de transición:</p> <p>Energía AM1 : 101.24 kcal/mol</p> <p>Frecuencia imaginaria : -153.58 cm^{-1}</p> <p>Energía de activación : $\Delta H^{\ddagger} = 4.45 \text{ kcal/mol}$</p>
	
	<p>Producto final:</p> <p>Energía AM1: 66.88 kcal/mol</p> <p>Calor de reacción : $\Delta H = -29.91 \text{ kcal/mol}$</p>

♦ ***PARTE EXPERIMENTAL***

*«La envidia que parla y que grita es siempre inhábil; se debe temer bastante en
cambio la que calla»*

–**Conde de Rivarol (1753 - 1801)**. Escritor francés–

♦ *PARTE EXPERIMENTAL*

♦ ♦ *Técnicas experimentales* ♦ ♦

1. Técnicas instrumentales.

1.1. Resonancia Magnética Nuclear.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron realizados en disolución de CDCl_3 , C_6D_6 o acetona- d_6 , según se indica en cada caso, y se utilizó como referencia interna CHCl_3 o TMS. Estos espectros, tanto de ^1H como de ^{13}C , fueron realizados en espectrómetros BRUKER AVANCE 300 o AVANCE 400 MHz equipado con una sonda de detección inversa BBI y una unidad de gradientes, según las necesidades. Se utilizaron programas COSY,⁴⁸⁵ DEPT,⁴⁸⁶ ^{13}C - ^1H (HSQC),⁴⁸⁷ HMQC,⁴⁸⁸ HMB,⁴⁸⁹ C1D-GOESY⁴⁹⁰ y ROESY⁴⁹¹ convencionales suministrados por la casa BRUKER.

En los experimentos de ^1H RMN, la multiplicidad de las señales se indica por las abreviaturas:

s	singlete
d	doblete
t	triplete
m	multiplete
a	ancho

En los experimentos de ^{13}C RMN, la multiplicidad de las señales se indica por las abreviaturas:

q	CH_3
t	CH_2
d	CH
s	C

1.2. Infrarrojo.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en disolución de cloroformo seco, en células de cloruro sódico de 0.1 mm, o bien, depositando el producto sobre pastillas de cloruro sódico de 25 mm de diámetro y 4 mm de ancho (film), según se indique en cada caso. Se utilizó el espectrofotómetro BRUKER modelo IFS 55.

⁴⁸⁵ von Kienlin, M.; Moonen, C. T. W. ; van der Toorn, A.; van Zijl, P. C. M. *J. Magn. Reson.* **1991**, *93*, 423-429.

⁴⁸⁶ Pegg, D. T.; Doddrell, D. M.; Bendall, M. R. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 2745-2752.

⁴⁸⁷ Kay, L. E.; Keifer, P.; Saarinen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10663-10665.

⁴⁸⁸ Muller, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4481-4484.

⁴⁸⁹ Wilker, W.; Leibfritz, D.; Kerssebaum, R.; Bermel, W. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 287-292.

⁴⁹⁰ Stonehouse, J.; Adell, P.; Keeler, J.; Shaka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6037-6038.

⁴⁹¹ Bax, A.; Davis, D. G. *J. Magn. Reson.* **1985**, *63*, 207-213.

1.3. Espectrometría de Masas.

Los espectros de masa, tanto de baja (EM) como de alta resolución (EMAR), fueron realizados empleando las técnicas de ionización por impacto electrónico (EI) o ionización por bombardeo con átomos rápidos (FAB)⁴⁹² operando a 70 eV., en el espectrómetro FISIONS INSTRUMENTS modelo VG Autospec. La matriz utilizada fue alcohol 3-nitrobencílico.

1.4. Análisis Elemental.

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

1.5. Rotación específica.

La medida de las rotaciones específicas se realizó a la temperatura indicada en cada caso, en un polarímetro PERKIN-ELMER modelo 241, utilizando la línea D del sodio. Se hicieron en disolución de cloroformo seco, *n*-hexano seco o metanol seco según se indique en cada caso, utilizando células de 1 dm de longitud.

1.6. Punto de Fusión.

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

2. Técnicas cromatográficas.

2.1. Cromatografía en capa fina (CCF).

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. Para el revelado se utilizaron varios procedimientos:

- Exposición a la luz ultravioleta de 254 nm.
- Pulverización con una disolución de H₂O:H₂SO₄:AcOH en las proporciones 1:4:20 y posterior calentamiento a 140 °C
- Pulverización con una disolución al 10% de ácido fosfomolibdico en etanol y calentamiento a 140 °C.
- Pulverización con una disolución de vainillina en EtOH:H₂SO₄:AcOH en las proporciones 15:1:1.3 teniendo en cuenta la siguiente relación: 10 ml de AcOH por gramo de vainillina. Posterior calentamiento a 140 °C.
- Pulverización con una disolución al 5% de ninhidrina en etanol y calentamiento a 140 °C.

- Impregnación de la placa con I₂.

2.2. 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.

2.3. 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, compactación mediante una bomba de presión y estabilización de la columna durante media hora a un flujo constante del eluyente. Los eluyentes habituales fueron mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo en distintas proporciones y diclorometano/metanol en proporción 9:1.

Para HPLC se usó una bomba PLC 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 -PorasilTM sílica 125 Å 10 μ m, de 15 cm de longitud y 19 mm de diámetro interno de WATERS, siendo el sistema isocrático de disolventes utilizado *n*-hexano/acetato de etilo.

3. Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados se purificaron siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía,⁴⁹³ y se emplearon anhidros tras destilación con un agente desecante adecuado y bajo atmósfera inerte. El tetrahidrurano (THF) y el éter dietílico (Et₂O) fueron secados sobre sodio metálico y destilados, utilizando como indicador de humedad la benzofenona. El diclorometano (CH₂Cl₂), libre de metanol, fue secado y destilado sobre hidruro cálcico y almacenado sobre molecular sieves de 4 Å. El dimetilsulfóxido (DMSO) y la hexametilfosfortriamida (HMPA) fueron secados y destilados sobre hidruro de calcio y almacenados sobre tamiz molecular de 4 Å. La *N,N*-dimetilformamida (DMF) se calentó con cloruro de trifenilsilicio a 120 °C durante 24 h, y posteriormente fue destilada a vacío. El cloroformo (CHCl₃) fue secado sobre alúmina básica antes de su uso como disolvente para las medidas de las rotaciones específicas e infrarrojos. El *terc*-

⁴⁹² En la sección "Descripción de reacciones y productos" se indica con el símbolo ☆ el uso de la técnica FAB. En el resto de los casos se utilizó EI.

⁴⁹³ Perrin, D.; Armarego, W. *Purification of Laboratory Chemicals*; 4th Edition, Butterworth-Heinemann; 1996.

butilhidroperóxido (TBHP) fue preparado por el método de Sharpless y colaboradores.⁴⁹⁴ Los reactivos se utilizaron, normalmente, en su forma comercial sin purificación excepto cuando las condiciones de extrema sequedad de la reacción lo requerían (por ejemplo: PCC, cloruro de oxalilo, etc.). Los reactivos organometálicos, suministrados en disolución (por ejemplo: *n*-BuLi), se valoraron antes de su uso por métodos estándares. Algunas destilaciones se efectuaron con un equipo Büchi B-580 GKR Kügelrohr.

4. Métodos computacionales.

Los cálculos semiempíricos se llevaron a cabo haciendo uso de los principales hamiltonianos implementados en el MOPAC 6.0⁴⁹⁵ (MNDO,⁴⁹⁶ AM1⁴⁹⁷ y PM3⁴⁹⁸). Las geometrías de los productos finales fueron previamente optimizadas mediante mecánica molecular (PCMODEL 7.0)²⁰¹ y reoptimizadas respecto de todas las variables geométricas, haciendo uso del algoritmo de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS)⁴⁹⁹ o de la rutina del vector propio (EF)⁵⁰⁰ implementados en MOPAC. En todos los casos se impuso la condición PRECISE y una norma del gradiente, $[\Sigma(\delta E/\delta r)^2]^{0.5}$, menor que 0.01 kcal/Å. Los estados de transición fueron optimizados con los algoritmos NLLSQ⁵⁰¹ o TS.⁵⁰² El análisis de los valores propios negativos resultante del cálculo de fuerzas permite la clarificación de las estructuras estacionarias como productos finales o estados de transición. Cuando fue preciso llevar a cabo cálculos con el cobalto se hizo uso del hamiltoniano PM3 (tm) tal y como se encuentra implementado en el programa SPARTAN.

5. Nomenclatura.

La nomenclatura utilizada a lo largo de esta memoria viene dada por el programa “AutoNom” versión 2.1 © 1995-97, Beilstein Informations Systeme GMBH y por el programa “NamExpert + Nomenclator” versión 5.0c © 1993-2000, ChemInnovation Software, Inc.

⁴⁹⁴ Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

⁴⁹⁵ Stewart, J. J. P.; QCPE #455, Indiana University, 1990.

⁴⁹⁶ (a) Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899-4907. (b) Dewar, M. J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4907-4917.

⁴⁹⁷ Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.

⁴⁹⁸ Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.* **1989**, *10*, 221-264.

⁴⁹⁹ Stewart, J. J. P. *MOPAC Manual*, 1990.

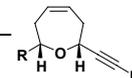
⁵⁰⁰ Baker, J. J. *J. Comp. Chem.* **1986**, *7*, 385-395.

⁵⁰¹ Baltels, R. H.; Report CNA-44; University of Texas Center for Numerical Analysis.

⁵⁰² McIver, J. W.; Komornicki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625-2633.

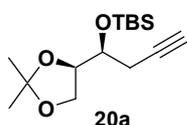
♦ *PARTE EXPERIMENTAL*

♦ ♦ *Descripción de reacciones y productos* ♦ ♦



CAPÍTULO 1

Preparación del compuesto: *tert*-butil({(1*S*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-butinil}oxi)-dimetilsilano (**20a**).



Fórmula molecular: C₁₅H₂₈O₃Si

[α]_D²⁵: + 26.5 (c 1.71, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.07 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.42 (m, 2H), 3.76 (dd, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): -4.7 (q), -4.3 (q), 18.0 (s), 24.6 (t), 25.4 (q), 25.7 (q), 26.7 (q), 66.2 (t), 70.4 (d), 71.2 (d), 77.4 (d), 80.5 (s), 109.0 (s).

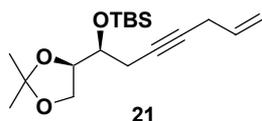
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3315, 2956, 2858, 1463, 1380, 1255, 1110.

EM *m/z* (int. relativa): 227 (M – Bu-*t*)⁺ (2), 169 (76), 95 (25), 75 (100), 73 (91).

EMAR: Calculado: C₁₁H₁₉O₃Si (M – Bu-*t*)⁺ 227.11035.
Observado: 227.10922.

A una disolución del alcohol **20** (3.0 g, 17.6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (88 mL) se adicionó imidazol (1.8 g, 26.4 mmol), a 0 °C y bajo atmósfera de argón. Transcurridos 15 minutos de agitación se adicionó el cloruro de *tert*-butildimetilsililo (3.45 g, 22.9 mmol) a 0 °C. Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El combinado orgánico se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El crudo obtenido se purificó por medio de una columna cromatográfica de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **20a** (4.81 g, 96% de rendimiento).

Preparación del compuesto: *tert*-butil({(1*S*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-6-hepten-3-inil}oxi)-dimetilsilano (**21**).



Fórmula molecular: C₁₈H₃₂O₃Si

[α]_D²⁵: + 25.4 (c 1.93, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

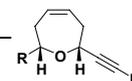
¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.78 (dd, *J* = 10.6, 5.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.78 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 4.7 (q), -4.4 (q), 18.0 (s), 23.1 (t), 25.0 (t), 25.3 (q), 25.6 (q), 26.6 (q), 66.0 (t), 71.5 (d), 77.4 (s), 77.6 (d), 78.6 (s), 108.9 (s), 115.7 (t), 133.0 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3355, 2955, 2931, 2888, 1690, 1472, 1380, 1255, 1074.

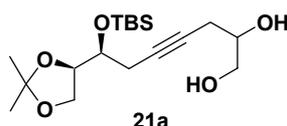
EM *m/z* (int. relativa): 267 (M – Bu-*t*)⁺ (3.4), 245 (14), 209 (33), 117 (31), 75 (90), 73 (100).

EMAR: Calculado: C₁₈H₃₂O₃Si (M)⁺ 324.21207.
Observado: 324.21320.



A una disolución del alquino **20a** (4g, 14.1 mmol) en DMF seca (47 mL), a temperatura ambiente y bajo argón, se añadió secuencialmente K_2CO_3 (2.74 g, 19.8 mmol), TBAB (590 mg, 1.83 mmol) y CuI (134 mg, 0.7 mmol). Después de 10 minutos, se adicionó bromuro de alilo (1.58 mL, 18.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 60 h. Después de este período, se vertió sobre agua y se extrajo con Et_2O . El combinado orgánico se lavó con una disolución saturada de $NaCl$, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El crudo obtenido se purificó por medio de una columna cromatográfica de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **21** (4.24 g, 93% de rendimiento).

Preparación del compuesto: (7*S*)-7-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-7-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-4-heptino-1,2-diol (**21a**).



Fórmula molecular: $C_{18}H_{34}O_5Si$

Aspecto: aceite.

1H RMN (δ , $CDCl_3$): 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 3.24 (s a, 2H), 3.73 (dd, $J = 10.6, 5.0$ Hz, 2H), 3.85 (dd, $J = 7.9, 6.2$ Hz, 2H), 4.01 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 2H), 4.09 (dd, $J = 12.4, 6.2$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (δ , $CDCl_3$): 4.7 (q), -4.4 (q), 17.9 (s), 24.9 (t), 25.3 (q), 25.7 (q), 26.6 (q), 66.1 (t), 71.4 (d), 77.5 (d), 78.1 (s), 78.8 (s), 109.1 (s).

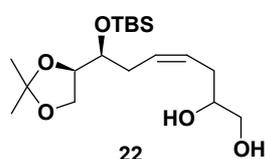
IR (film) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 2954, 2931, 1726, 1472, 1380, 1255, 1074.

EM m/z (int. relativa): 301 ($M - Bu-t$)⁺ (2), 187 (18), 117 (38), 75 (97), 73 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 60.30; H, 9.56.
Observado: C, 60.36; H, 9.77.

A una disolución, a temperatura ambiente, de *N*-óxido de 4-metilmorfolina (4.34 g, 37.0 mmol) en agua (40 mL), se añadieron OsO_4 (6.0 mg, 0.02 mmol) y la olefina **21** (4.0 g, 12.3 mmol) disuelto en THF/acetona (1:1) (80 mL). La mezcla se mantuvo bajo una fuerte agitación durante toda la noche. Después de este período, se diluyó con $AcOEt$ y se lavó con una disolución saturada de $NaHSO_3$. La fase acuosa se extrajo con $AcOEt$ y el combinado orgánico se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por medio de una columna cromatográfica de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **21a** (4.07 g, 92% de rendimiento).

Preparación del compuesto: (4*Z*,7*S*)-7-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-7-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-4-hepteno-1,2-diol (**22**).

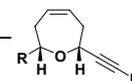


Fórmula molecular: $C_{18}H_{36}O_5Si$

Aspecto: aceite.

1H RMN (δ , $CDCl_3$): 0.01 (s a, 6H), 0.81 (s a, 9H), 1.25 (s a, 3H), 1.32 (s a, 3H), 2.17 - 2.24 (m, 3H), 2.34 - 2.40 (m, 1H), 3.33 - 3.42 (m, 1H), 3.42 - 3.55 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.84 - 3.96 (m, 2H), 5.41 - 5.60 (m, 2H).

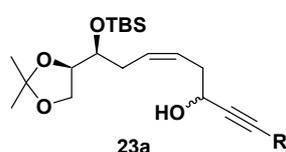
^{13}C RMN (δ , $CDCl_3$): -4.7 (q), -4.4 (q), 18.0 (s), 23.1 (t), 25.0 (t), 25.3 (q), 25.6 (q), 26.6 (q), 66.0 (t), 71.5 (d), 77.4 (s), 77.6 (d), 78.6 (s), 108.9 (s), 115.7 (t), 133.0 (d).



IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3324, 2954, 2887, 1721, 1406, 1255, 1073.
EM m/z (int. relativa):	303 (M – Bu- <i>t</i>) ⁺ (0.2), 245 (14), 187 (25), 117 (20), 75 (71), 73 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 59.96; H, 10.06. Observado: C, 59.99; H, 10.68.

El producto **21a** (4.0 g, 11.2 mmol) se disolvió en AcOEt seco (112 mL). Se adicionaron el catalizador de Lindlar (200 mg, 5% en peso respecto al sustrato de partida) y quinoleína (7 μ L, 0.2% en peso respecto al sustrato de partida). La mezcla se sometió a atmósfera de H₂ (\approx 1 atm) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Después de este período de tiempo, una CCF mostró el final de la reacción. Se filtró a través de una capa de Celite® y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el alqueno **22** (4.02 g, cuantitativo).

Preparación del compuesto: **(3R y 3S, 5Z,8S)-8-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-8-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(trimetilsilil)-5-octen-1-in-3-ol (23a) (R = TMS).**



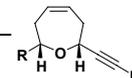
Fórmula molecular: C₂₂H₄₂O₄Si₂

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.04 (s, 6H), 0.05 (s, 6H), 0.13 (s, 18H), 0.85 (s, 18H), 1.29 (s, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.44 (m, 6H), 2.68 (s a, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 7.0, 5.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 5.64 (m, 4H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	-4.7 (q), -4.2 (q), -0.2 (q), 17.9 (s), 25.3 (q), 25.7 (q), 26.7 (q), 32.4 (t), 32.5 (t), 35.6 (t), 36.0 (t), 62.0 (d), 62.1 (d), 66.7 (t), 72.4 (d), 72.5 (d), 77.6 (d), 88.8 (s), 89.1 (s), 106.4 (s), 106.8 (s), 109.0 (s), 109.1 (s), 126.1 (d), 126.3 (d), 128.2 (d), 128.3 (d)
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3355, 2957, 2931, 1380, 1251, 1073.
EM m/z (int. relativa):	411 (M – CH ₃) ⁺ (2), 325 (2), 307 (4), 293 (3), 187 (17), 73 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 61.92; H, 9.92. Observado: C, 61.77; H, 10.08.

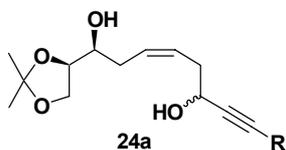
A una disolución del diol **22** (3.5 g, 9.7 mmol) en THF/H₂O (5:1, 97 mL), se adicionó NaIO₄ (8.3 g, 38.8 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con Et₂O y se lavó con una disolución saturada de NaCl. La fase acuosa se lavó con Et₂O y los combinados orgánicos se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró, obteniéndose un crudo de aldehído que se usó sin previa purificación en la etapa siguiente.

Bajo atmósfera de argón a -78 °C, se diluyó 1-heptino (2.5 mL, 19.4 mmol) en THF seco (150 mL) y se añadió, lentamente, *n*-BuLi (9.2 mL de una disolución 1.9 M en hexano, 17.5 mmol). Posteriormente, se dejó subir la temperatura hasta alcanzar -20 °C y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se volvió a enfriar a -78 °C y se adicionó el aldehído anteriormente obtenido, gota a gota, disuelto en THF seco (30 mL). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1h, y después de este tiempo se comprobó por CCF la finalización de la reacción de acoplamiento. Se diluyó con Et₂O y se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con Et₂O. El combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO₄,



filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por medio de una columna cromatográfica de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **23a** (**R** = TMS) (3.4 g, 82% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(1S,3Z,6R y 6S)-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-octen-7-ino-1,6-diol (24a)** (**R** = H).



Fórmula molecular: C₁₃H₂₀O₄

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.31 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 2.15 - 2.53 (m, 10H), 3.42 (s a, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.86 - 4.00 (m, 6H), 4.33 - 4.43 (m, 2H), 5.60 - 5.68 (m, 4H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 25.2 (q), 26.6 (q), 31.2 (t), 34.9 (t), 35.5 (t), 61.0 (d), 61.1 (d), 65.9 (t), 71.2 (d), 71.3 (d), 72.8 (d), 73.1 (d), 78.1 (d), 78.2 (d), 84.4 (s), 84.6 (s), 109.2 (s), 126.9 (d), 127.3 (d), 128.8 (d).

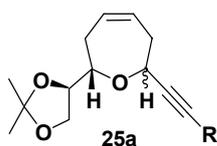
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3324, 2923, 1649, 1408, 1061.

EM m/z (int. relativa)⁴⁹²: 241 (M + 1)⁺ (2), 240 (M)⁺ (1), 215 (M - HCC)⁺ (1), 210 (2), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 64.98; H, 8.39.
Observado: C, 64.92; H, 8.43.

A una disolución de **23a** (**R** = TMS) (3.0 g, 7.03 mmol) en THF seco (40 mL) bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se añadió TBAF (21.1 mL de una disolución 1 M en THF, 21.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo agitando durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió H₂O y se extrajo con Et₂O. El combinado orgánico se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró bajo presión reducida. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna obteniendo el diol **24a** (**R** = H) (1.39 g, 82% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(2S,7R y 7S)-2-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-7-etinil-2,3,6,7-tetrahidrooxepino (25a)** (**R** = H).



Fórmula molecular: C₁₃H₁₈O₃

Aspecto: aceite.

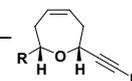
¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.30 (s, 4.5H), 1.36 (s, 4.5H), 2.23 (m, 2H), 2.42 - 2.62 (m, 5.5H), 3.29 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 3.86 - 3.94 (m, 3.5H), 4.03 - 4.16 (m, 2.5H), 4.73 (m, 0.5H), 5.68 - 5.85 (m, 3H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 25.2 (q), 26.6 (q), 26.8 (q), 33.1 (t), 33.6 (t), 35.6 (t), 38.4 (t), 66.2 (d), 67.6 (t), 67.8 (t), 70.2 (d), 72.2 (d), 74.3 (d), 74.6 (s), 77.5 (d), 77.6 (d), 77.7 (d), 81.8 (d), 83.1 (d), 109.3 (s), 109.4 (s), 127.2 (d), 128.5 (d), 130.1 (d), 130.8 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2987, 2933, 1724, 1381, 1257, 1214, 1084, 1063.

EM m/z (int. relativa): 222 (M)⁺ (2), 207 (M - CH₃)⁺ (56), 121 (10), 101 (68), 91 (100).

EMAR: Calculado: C₁₂H₁₅O₃ (M - CH₃)⁺ 207.102120.
Observado: 207.10322.

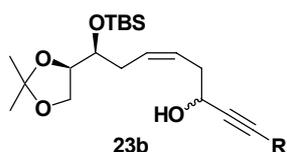


A una disolución del alquino **24a** (**R = H**) (1.0 g, 4.2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (45 mL), bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añadió $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.72 g, 5.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que la cromatografía por capa fina mostró una conversión completa hacia el complejo dicobaltohexacarbonilo después de aproximadamente 1 h. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró obteniéndose un aceite de color rojo intenso que se utilizó sin otro tratamiento en la siguiente reacción.

A una disolución del complejo- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ anterior en CH_2Cl_2 seco (45 mL), bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (6.7 mL, 5.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, y se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO_3 . La mezcla resultante se agitó de forma vigorosa durante 15 minutos y se extrajo con CH_2Cl_2 . El combinado de los extractos orgánicos se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl , secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró bajo presión reducida, obteniendo un complejo- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ que se empleó en la etapa siguiente sin una purificación previa.

A una disolución del complejo acetilénico obtenido en acetona seca (45 mL) y a 0°C , se añadió CAN (9.2 g, 16.8 mmol) en una porción única. La mezcla se agitó a esta temperatura hasta que la CCF mostró el final de la reacción (aproximadamente 5 minutos). El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con H_2O y se extrajo con Et_2O . El combinado de los extractos orgánicos se secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna obteniendo el oxepeno **25a** (**R = H**) como una mezcla diastereoisomérica (629 mg, 68% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(6Z,4R y 4S,9S)-1-benciloxi-9-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-9-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-6-nonen-2-in-4-ol (23b)** (**R = CH_2OBn**).



Fórmula molecular: $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$

Aspecto: aceite.

^1H RMN (δ , CDCl_3): 0.08 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.15 - 2.27 (m, 1H), 2.44 - 2.59 (m, 3H), 3.76 - 3.84 (m, 2H), 3.91 - 4.00 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.42 - 4.51 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.58-5.73 (m, 2H).

^{13}C RMN (δ , CDCl_3): -4.7 (q), -4.2 (q), 18.0 (s), 25.3 (q), 25.8 (q), 26.7 (q), 32.4 (t), 32.5 (t), 35.6 (t), 36.0 (t), 57.4 (t), 61.8 (d), 66.7 (t), 66.8 (t), 71.5 (t), 72.4 (d), 72.5 (d), 77.6 (d), 80.3 (s), 80.7 (s), 87.2 (s), 87.6 (s), 109.1 (s), 125.9 (d), 126.2 (d), 127.8 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 128.6 (d), 137.4 (s).

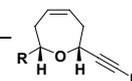
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3355, 2930, 2858, 1371, 1255, 1073.

EM m/z (int. relativa): 459 ($\text{M} - \text{CH}_3$)⁺ (1), 359 ($\text{M} - \text{OTBS}$)⁺ (1), 343 (7), 327 (26), 187 (33), 91 (100).

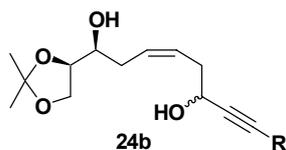
Análisis Elemental: Calculado: C, 68.31; H, 8.92
Observado: C, 68.32; H, 9.06.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **23b** (**R = TMS**) se aplicó sobre el producto **22** (3.5 g, 9.7 mmol) utilizando la sal de litio del [(2-propiniloxi)metil]benceno,⁵⁰³ obteniéndose **23b** (**R = CH_2OBn**) (3.6 g, 79% de rendimiento global).

⁵⁰³ Para una síntesis de este alquino, ver: Sammelson, R. E.; Millar, R. B.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2225-2228.



Preparación del compuesto: **(1S,3Z,6R y 6S)-1-(benciloxi)-9-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-9-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-6-nonen-2-in-4-ol (24b)** (R = CH₂OBn).



Fórmula molecular: C₂₁H₂₈O₅

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.33 (s, 3H), 1.40(s, 3H), 2.25 - 2.30 (m, 2H), 2.30 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.56 (m, 1H), 3.64 - 3.72 (m, 1H), 3.92 - 4.00 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 4.44 - 4.60 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 5.63 - 5.71 (m, 2H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 25.2 (q), 26.6 (q), 26.9 (q), 30.8 (t), 31.2 (t), 35.0 (t), 35.6 (t), 56.9 (t), 57.4 (t), 61.3 (d), 61.4 (d), 65.9 (t), 71.3 (d), 71.7 (t), 78.1 (d), 78.2 (d), 80.7 (s), 80.9 (s), 87.1 (s), 87.3 (s), 109.2 (s), 127.0 (d), 127.1 (d), 127.5 (d), 127.9 (d), 128.1 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 128.8 (d), 129.0 (d), 129.7 (s), 134.5 (s), 137.3 (s).

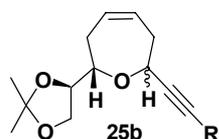
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3422, 2986, 1715, 1260, 1067.

EM *m/z* (int. relativa): 359 (M - 1)⁺ (0.5), 345 (M - CH₃)⁺ (6), 29 (2), 91 (100).

EMAR: Calculado: C₂₀H₂₅O₅ (M - CH₃)⁺ 345.170199.
Observado: 345.173546.

El mismo procedimiento experimental descrito para la fabricación del compuesto **24a** (R = H), se aplicó sobre **23b** (R = CH₂OBn) (3.0 g, 6.3 mmol) pero utilizando tan sólo 1.5 equivalentes de TBAF, obteniéndose el diol **24b** (R = CH₂OBn) (2.0 g, 91% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(2R y 2S,7S)-2-[3-(benciloxi)-1-propinil]-7-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,3,6,7-tetrahidrooxepino (25b)** (R = CH₂OBn).



Fórmula molecular: C₂₁H₂₆O₄

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.34 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.26 - 2.30 (m, 1H), 2.45 - 2.57 (2H), 2.62 - 2.66 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 2H), 4.08 - 4.19 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.19 - 4.26 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 5.72 - 5.77 (m, 1H), 5.84 - 5.88 (m, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 5H).

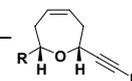
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 25.2 (q), 26.6 (q), 26.8 (q), 33.1 (t), 33.6 (t), 35.8 (t), 38.5 (t), 57.1 (t), 57.3 (t), 60.2 (t), 66.4 (d), 67.6 (t), 67.8 (t), 70.5 (d), 71.2 (s), 71.4 (s), 74.3 (d), 77.6 (d), 77.7 (d), 80.0 (s), 81.7 (d), 82.5 (s), 84.7 (s), 85.9 (s), 109.3 (s), 109.4 (s), 127.5 (d), 127.8 (d), 128.0 (d), 128.3 (d), 128.6 (d), 130.1 (d), 130.7 (d), 137.3 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3029, 2986, 2934, 2888, 1723, 1454, 1381, 1258, 1083.

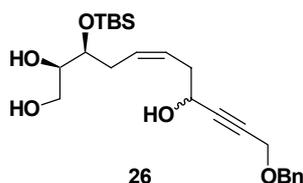
EM *m/z* (int. relativa): 342 (M)⁺ (1), 327 (M - CH₃)⁺ (10), 235 (5), 91 (100).

EMAR: Calculado: C₂₀H₂₃O₄ (M - CH₃)⁺ 327.159634.
Observado: 327.164726.

El procedimiento experimental descrito para la fabricación del compuesto **25a** (R = H), se aplicó sobre **24b** (R = CH₂OBn) (1.0 g, 2.8 mmol), obteniéndose el oxepeno **25b** (R = CH₂OBn) como una mezcla diastereoisomérica (756 mg, 79% de rendimiento global).



Preparación del compuesto: **(2R,3S,5Z,8R y 8S)-11-(benciloxi)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-5-undecen-9-ino-1,2,8-triol (26).**



Fórmula molecular: C₂₄H₃₈O₅Si

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.08 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.16 - 2.24 (m, 1H), 2.37 - 2.43 (m, 1H), 2.54 - 2.62 (m, 1H), 3.00 (bs, 3H), 3.60 - 3.70 (m, 2H), 3.72 - 3.77 (m, 2H), 4.19 (s a, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.52 - 5.72 (m, 2H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): -4.9 (q), -4.4 (q), 14.1 (s), 17.9 (s), 25.6 (q), 25.8 (q), 31.4 (t), 31.5 (t), 35.1 (t), 35.9 (t), 57.4 (t), 60.4 (s), 61.5 (d), 61.6 (d), 63.6 (t), 71.7 (t), 72.9 (d), 73.0 (d), 77.4 (d), 80.7 (s), 81.1 (s), 86.9 (s), 87.3 (s), 125.7 (d), 126.3 (d), 127.3 (d), 127.9 (d), 128.4 (d), 128.6 (d), 137.3 (s).

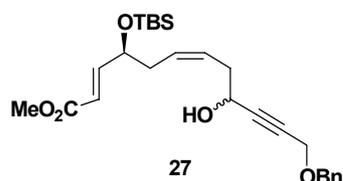
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3324, 2954, 2857, 1716, 1255, 1087.

EM m/z (int. relativa): 435 (M + 1)⁺ (2), 387 (0.6), 373 (0.6), 355 (2), 260 (2), 251 (2), 91 (100).

EMAR: Calculado: C₂₄H₃₉O₅Si (M + 1)⁺ 435.256678.
Observado: 435.255470.

A una disolución de **23b** (R = CH₂OBn) (1.0 g, 2.25 mmol) en MeOH (5 mL) se adicionó PPTS (505 mg, 2.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y después de este período de tiempo se añadió Et₃N hasta alcanzar un pH ≈ 7. El metanol se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el triol **26** (390 mg, 43% de rendimiento) y el producto de partida sin reaccionar **23b** (R = CH₂OBn) (550 mg).

Preparación del compuesto: **(2E,4S,6Z,9R y 9S)-12-(benciloxi)-4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-9-hidroxi-2,6-dodecadien-10-inoate de metilo (27).**



Fórmula molecular: C₂₆H₃₈O₅Si

Aspecto: aceite.

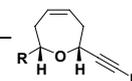
¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.04 (s, 6H), 0.06 (bs, 6H), 0.91 (s, 9H), 2.30 - 2.37 (m, 2H), 2.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.33 - 4.37 (m, 1H), 4.43 - 4.47 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.57 - 5.69 (m, 2H), 6.00 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.88 - 6.98 (m, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 18.2 (s), 25.8 (q), 35.6 (t), 35.7 (t), 35.8 (t), 51.5 (q), 57.4 (t), 61.8 (d), 71.3 (d), 71.6 (t), 80.9 (s), 87.0 (s), 119.7 (d), 126.5 (d), 126.6 (d), 127.8 (d), 128.0 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 137.4 (s), 150.5 (d), 167.0 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2954, 2857, 1724, 1455, 1259, 1073.

EM m/z (int. relativa): 428 (M - 2CH₃)⁺ (0.1), 427 (M - CH₃)⁺ (0.3), 401 (M - Bu-*t*)⁺ (0.2), 293 (1), 229 (100).

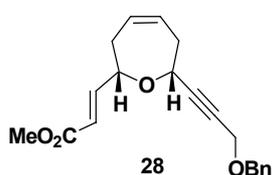
EMAR: Calculado: C₂₅H₃₅O₄Si (M)⁺ 427.230463.
Observado: 427.232239.



A una disolución del triol **26** (300 mg, 0.74 mmol) en THF/H₂O (5:1, 7.4 mL), se adicionó NaIO₄ (625 mg, 3.05 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con Et₂O y se lavó con una disolución saturada de NaCl. La fase acuosa se lavó con Et₂O y los combinados orgánicos se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró, obteniéndose el aldehído crudo que se usó sin previa purificación en la etapa siguiente.

Bajo atmósfera de argón, se suspendió NaH (43 mg, 1.07 mmol, 60% en aceite mineral) sobre C₆H₆ seco (5 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió, gota a gota, TMPA (0.19 mL, 1.18 mmol) en benceno (1 mL), y después de 20 minutos se añadió el aldehído procedente de la degradación oxidativa anterior disuelto en C₆H₆ seco (2 mL). Después de 5 minutos, se comprobó la finalización de la reacción mediante CCF y se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases orgánica y acuosa se separaron y ésta última se extrajo con AcOEt. El conjunto de los combinados orgánicos se lavó con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el éster α,β -insaturado **27** (238 mg, 71% de rendimiento desde el triol **26**).

Preparación del compuesto: **(2E)-3-[(2S,7R)-7-[3-(benciloxi)-1-propinil]-2,3,6,7-tetrahidro-2-oxepinil]-2-propenoato de metilo (28)**.



Fórmula molecular: C₂₀H₂₂O₄

$[\alpha]_D^{25} = -13.0$ (c 5.2, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	2.31 - 2.43 (m, 2H), 2.49 - 2.55 (1H), 2.68 - 2.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.10 (s a, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.80 (s a, 2H), 6.13 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 11.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.29 - 7.41 (s a, 5H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	36.6 (t), 38.6 (t), 51.5 (q), 57.3 (t), 70.3 (d), 71.6 (t), 78.7 (d), 80.3 (s), 85.8 (s), 120.4 (d), 127.8 (d), 128.4 (d), 129.2 (d), 129.3 (d), 129.6 (d), 137.4 (s), 147.5 (d), 166.9 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3033, 2877, 1725, 1662, 1454, 1437, 1307.
EM m/z (int. relativa):	326 (M) ⁺ (0.3), 279 (M - CH ₃ O ₂) ⁺ (0.2), 235 (M - C ₇ H ₇) ⁺ (0.4), 220 (1), 197 (0.8), 152 (19), 91 (100).
EMAR:	Calculado: C ₁₃ H ₁₅ O ₃ (M - OBn) ⁺ 219.102120. Observado: 219.102551.

El procedimiento experimental descrito para la fabricación del compuesto **25a** (**R = H**), se aplicó sobre **27** (220 mg, 0.48 mmol), obteniéndose el oxepeno **28** (114 mg, 73% de rendimiento global).

CAPÍTULO 2

Preparación del compuesto: **2,2,18,18-tetrametil-3,3,17,17-tetrafenil-4,10,16-trioxa-3,17-disilanonadeca-7,12-diino (4a)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 2.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.77 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 4.16 (s, 4H), 7.40 (m, 12H), 7.68 (m, 8H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 19.2 (s), 22.9 (t), 26.8 (q), 56.8 (t), 58.6 (t), 62.4 (t), 84.2 (s), 127.7 (d), 129.7 (d), 133.6 (s), 135.5 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3071, 2931, 2857, 2232, 2224, 1589, 1472, 1428.

EM *m/z* (int. relativa): 601 (M – Bu-*t*)⁺ (1), 571 (10), 319 (15), 265 (32), 263 (11), 239 (21), 227 (11), 200 (13), 198 (57), 171 (11), 143 (21), 135 (100).

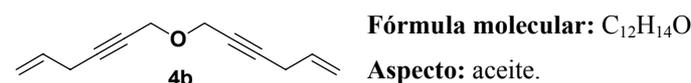
Análisis Elemental: Calculado: C, 76.55; H, 7.65.
Observado: C, 76.56; H, 8.02.

A una disolución del alcohol **1a** (Tabla 2 en el capítulo 2, página 97) (100 mg, 0.29 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 mL), bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añadió Co₂(CO)₈ (121 mg, 0.35 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que la cromatografía por capa fina mostró una conversión completa hacia el complejo dicobaltohexacarbonilo después de aproximadamente 1 h. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró obteniéndose un aceite de color rojo intenso que se utilizó sin otro tratamiento en el paso de reacción siguiente.

El producto anterior se volvió a disolver en CH₂Cl₂ seco* (3 mL), bajo atmósfera de argón y se enfrió a –20 °C. A continuación, se añadió lentamente BF₃·OEt₂ (35 μL, 0.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a –20 °C, y se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se agitó de forma vigorosa durante 15 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂. El combinado de los extractos orgánicos se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró bajo presión reducida, obteniendo un complejo-Co₂(CO)₆ que se empleó en la etapa siguiente sin una purificación previa.

A una disolución del complejo acetilénico obtenido en acetona seca (2 mL) y a 0 °C, se añadió CAN (480 mg, 0.88 mmol) en una única porción. Esta mezcla se agitó a esta temperatura hasta que la CCF mostró el final de la reacción (aproximadamente 5 minutos). El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con Et₂O. EL combinado de los extractos orgánicos se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna obteniendo el compuesto **4a** (65 mg, 70% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **di(5-hexen-2-inil) éter (4b)**.

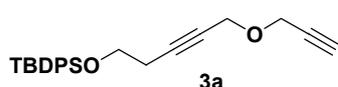


¹H RMN (δ, CDCl₃): 3.00 (s a, 4H), 4.26 (s, 4H), 5.11 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 5.30 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H), 5.79 (m, 2H).

^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	23.1 (t), 56.9 (t), 77.6 (s), 83.8 (s), 116.2 (t), 132.2 (d).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	2928, 2856, 2360, 1721, 1642, 1135, 1073.
EM m/z (int. relativa):	174 (M^+) (2), 173 ($\text{M} - 1$) ⁺ (20), 159 (14), 149 (79), 129 (74), 128 (81), 115 (53), 95 ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_7$) ⁺ (8), 77 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 82.72; H, 8.10. Observado: C, 82.72; H, 8.46.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **4a** se aplicó sobre el alcohol **1b** (100 mg, 1.04 mmol) (**Tabla 2** en el **capítulo 2**, página 97), obteniéndose el éter **4b** (69.8 mg, 77% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **tert-butil(difenil){[5-(2-propinilo)xi]-3-pentínil}oxi}silano (**3a**).**



Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$

Aspecto: aceite.

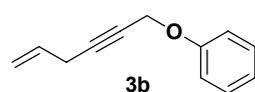
^1H RMN (δ, CDCl_3):	1.05 (s, 9H), 2.40 (s, 1H), 2.48 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.21 (s, 4H), 7.39 (m, 6H), 7.66 (m, 4H).
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	19.2 (s), 22.9 (t), 26.8 (q), 56.2 (t), 57.0 (t), 62.3 (t), 74.7 (d), 76.1 (q), 79.1 (q), 84.7 (q), 127.7 (q), 129.7 (d), 133.6 (s), 135.5 (d).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	3071, 2931, 2857, 2342, 1723, 1428, 1360, 1112.
EM m/z (int. relativa):	319 ($\text{M} - \text{Bu}-t$) ⁺ (5), 289 (25), 263 (24), 237 (56), 207 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 76.55; H, 7.49. Observado: C, 76.54; H, 7.81.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **4a** se aplicó utilizando el alcohol **1a** (**Tabla 3** en el **capítulo 2**, página 97) (100 mg, 0.29 mmol), con las siguientes variantes:

1) La concentración molar en CH_2Cl_2 utilizada en este caso fue 0.02 M.*

2) Antes de la adición del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, se añadió al medio de reacción 3 equivalentes del alcohol **ROH-a** (**Tabla 3** en el **capítulo 2**, página 97) (49 μL , 0.81 mmol). De esta manera se obtuvo el éter **3a** (79 mg, 72% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **5-hexen-2-inil fenil éter (**3b**).**



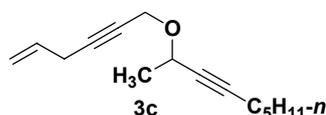
Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}$

Aspecto: aceite.

^1H RMN (δ, CDCl_3):	3.01 (s a, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.10 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.78 (m, 1H), 6.97 (m, 3H), 7.29 (m, 5H).
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	23.1 (t), 56.3 (t), 77.4 (s), 84.5 (s), 114.9 (d), 116.4 (t), 121.3 (d), 129.5 (d), 132.0 (d), 157.8 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	3063, 2918, 2360, 2238, 1642, 1375, 1263, 1215.
EM m/z (int. relativa):	172 (M^+) (65), 171 ($\text{M} - 1$) ⁺ (40), 144 ($\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4$) ⁺ (6), 103 (39), 94 ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_6$) ⁺ (26), 77 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 83.69; H, 7.02. Observado: C, 83.69; H, 7.32.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **3a** se aplicó utilizando los alcoholes **1b** (100 mg, 1.04 mmol) y **ROH-b** (293 mg, 3.12 mmol) (**Tabla 3** en el **capítulo 2**, página 97), obteniéndose el éter **3b** (141.5 mg, 79% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **5-hexen-2-inil 1-metil-2-octinil éter (3c)**.



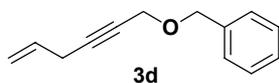
Fórmula molecular: C₁₅H₂₂O

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.90 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.25-1.88 (m, 6H), 2.20 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.00 (sb, 2H), 4.22 (d, <i>J</i> = 15.1 Hz, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.10 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 5.30 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.9 (q), 18.6 (t), 22.1 (q), 22.3 (q), 23.1 (t), 28.3 (t), 31.0 (t), 55.9 (t), 64.1 (d), 78.3 (s), 79.2 (s), 83.1 (s), 86.1 (s), 116.1 (t), 132.2 (d).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	2956, 2933, 2861, 2360, 1716, 1682, 1372, 1331.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	219 (M + 1) ⁺ (5), 218 (M) ⁺ (2), 217 (M - 1) ⁺ (6), 203 (M - CH ₃) ⁺ (37), 189 (M - C ₂ H ₅) ⁺ (8), 81 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 82.52; H, 10.16. Observado: C, 82.54; H, 10.51.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **3a** se aplicó utilizando los alcoholes **1c** (100 mg, 1.04 mmol) y **ROH-c** (436.8 mg, 3.12 mmol) (**Tabla 3** en el **capítulo 2**, página 97), obteniéndose el éter **3c** (131.7 mg, 58% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **bencil 5-hexen-2-inil éter (3d)**.

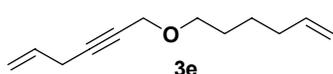


Fórmula molecular: C₁₃H₁₄O

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	3.02 (s a, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.10 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 5.30 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 7.35 (m, 5H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	23.1 (t), 57.7 (t), 71.4 (t), 78.4 (s), 83.6 (s), 116.2 (t), 127.8 (d), 128.1 (d), 128.2 (d), 128.4 (d), 132.4 (d), 137.2 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3064, 3030, 2854, 2281, 1642, 1496, 1355, 1134.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	186 (M) ⁺ (2), 185 (M - 1) ⁺ (12), 167 (7), 145 (35), 107 (M - C ₆ H ₇) ⁺ (7), 91 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 83.33; H, 7.58. Observado: 83.31; H, 7.96.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **3a** se aplicó utilizando los alcoholes **1d** (100 mg, 1.04 mmol) y **ROH-d** (0.33 mL, 3.12 mmol) (**Tabla 3** en el **capítulo 2**, página 97), obteniéndose el éter **3d** (131.7 mg, 68% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **5-hexenil 5-hexen-2-inil éter (3e)**.**Fórmula molecular:** C₁₂H₁₈O**Aspecto:** aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.48 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.06 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.15 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 4.94 (dd, *J* = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 17.2, 1.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 9.97, 1.6 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 16.9, 1.7 Hz), 5.79 (m, 2H).

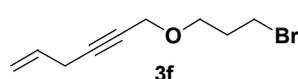
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 23.1 (t), 25.4 (t), 28.9 (t), 33.5 (t), 58.5 (t), 69.8 (t), 78.6 (s), 83.0 (s), 114.5 (t), 116.1 (t), 132.3 (d), 138.6 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2934, 2856, 2360, 1642, 1441, 1285, 1135.

EM *m/z* (int. relativa): 177 (M - 1)⁺ (1), 122 (2), 99 (M - C₆H₇)⁺ (3), 95 (M - C₆H₁₁)⁺ (10), 93 (7), 77 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 80.85; H, 10.18.
Observado: C, 80.88; H, 10.27.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **3a** se aplicó utilizando los alcoholes **1e** (100 mg, 1.04 mmol) y **ROH-e** (0.38 mL, 3.12 mmol) (**Tabla 3** en el **capítulo 2**, página 97), obteniéndose el éter **3e** (131.6 mg, 71% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **3-bromopropil 5-hexen-2-inil éter (3f)**.**Fórmula molecular:** C₉H₁₃BrO**Aspecto:** aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.48 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.06 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.15 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 4.94 (dd, *J* = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 17.2, 1.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 9.97, 1.6 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 16.9, 1.7 Hz), 5.79 (m, 2H).

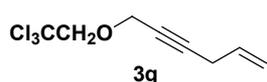
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 23.0 (t), 30.4 (t), 32.7 (t), 58.7 (t), 67.2 (t), 78.2 (s), 83.4 (s), 116.2 (t), 132.2 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2919, 2359, 2238, 1716, 1642, 1419, 1135, 1097

EM *m/z* (int. relativa): 217 (M)⁺ (33), 149 (30), 111 (53), 78 (59), 65 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 49.79; H, 6.04.
Observado: C, 49.76; H, 6.13.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **3a** se aplicó utilizando los alcoholes **1f** (100 mg, 1.04 mmol) y **ROH-f** (0.32 mL, 3.12 mmol) (**Tabla 3** en el **capítulo 2**, página 97), obteniéndose el éter **3f** (142.2 mg, 63% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **5-hexen-2-inil 2,2,2-tricloroetil éter (3g)**.**Fórmula molecular:** C₈H₉Cl₃O**Aspecto:** aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 3.03 (s a, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.20 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 23.0 (t), 59.9 (t), 77.4 (s), 81.2 (t), 85.1 (s), 96.7 (s), 116.4 (t), 131.9 (d).

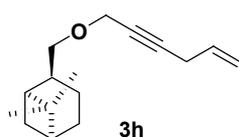
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2924, 2861, 2360, 1356, 1141, 1115.

EM m/z (int. relativa): 229 (M + 2)⁺ (3), 167 (12), 109 (M - CCl₃)⁺ (42), 77 (100)

Análisis Elemental: Calculado: C, 42.23; H, 3.99.
Observado: C, 42.24; H, 4.27.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **3a** se aplicó utilizando los alcoholes **1g** (100 mg, 1.04 mmol) y **ROH-g** (0.30 mL, 3.12 mmol) (Tabla 3 en el capítulo 2, página 97), obteniéndose el éter **3g** (156.2 mg, 66% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: [(1*S*,2*S*,5*R*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il]metil 5-hexen-2-inil éter (**3h**).



Fórmula molecular: C₁₆H₂₄O

[α]_D²⁵ = -12.8 (c 1.5, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.84 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.24 - 1.89 (m, 7H), 2.04 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.00 (sb, 2H), 3.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.11 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 18.5 (t), 20.1 (q), 23.1 (t), 23.5 (t), 24.2 (t), 26.6 (q), 35.0 (d), 39.1 (s), 41.0 (d), 42.6 (d), 58.7 (t), 74.1 (t), 78.7 (s), 82.9 (s), 116.1 (t), 132.3 (d).

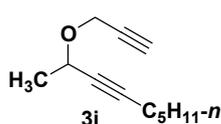
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2910, 2867, 2359, 1642, 1460, 1420, 1270, 1134, 1092.

EM m/z (int. relativa): 217 (M - CH₃)⁺ (6), 189 (9), 136 (44), 123 (59), 69 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 82.70; H, 10.41.
Observado: C, 82.70; H, 10.72.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **3a** se aplicó utilizando los alcoholes **1h** (100 mg, 1.04 mmol) y **ROH-h** (0.50 mL, 3.12 mmol) (Tabla 3 en el capítulo 2, página 97), obteniéndose el éter **3h** (145 mg, 60% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: 2-metil-3-noninil 2-propinil éter (**3i**).



Fórmula molecular: C₁₂H₁₈O

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.90 (m, 3H), 1.21-1.67 (m, 5H), 1.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 2.19 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 4.24 (dd, *J* = 28.5, 15.6 Hz, 2H), 4.37 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.91 (q), 18.59 (t), 22.12 (t), 22.28 (q), 28.30 (t), 30.99 (t), 55.36 (t), 64.41 (d), 74.02 (d), 78.87 (s), 79.78 (s), 86.46 (s).

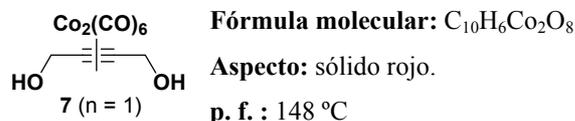
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2925, 2360, 2342, 1731, 1636, 1275.

EM m/z (int. relativa): 178 (M)⁺ (2), 163 (M - CH₃)⁺ (100), 119 (18), 107 (M - C₅H₁₁)⁺ (12), 105 (28).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₂H₁₈O: C, 80.85; H, 10.18.
Observado: 80.87; H, 10.36.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **3a** se aplicó utilizando los alcoholes **1i** (100 mg, 1.78 mmol) y **ROH-i** (756 mg, 5.4 mmol) (**Tabla 3** en el **capítulo 2**, página 97), obteniéndose el éter **3i** (221.7 mg, 70% de rendimiento global).

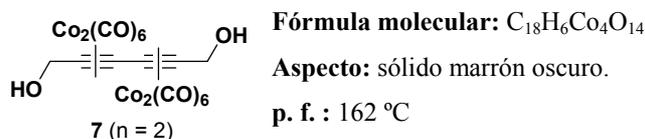
Preparación del compuesto: **dicobalto hexacarbonilo- μ_2 - $\{\eta^2$ -2-butin-1,4-diol** (*Co-Co*) (**7**, **n = 1**).



¹H RMN (δ, CDCl₃):	2.85 (s a, 2H), 4.86 (s a, 4H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	63.7 (t), 95.1 (s), 199.1 (s), 199.2 (s).
IR (CHCl₃) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3397, 2095, 2055, 2031, 1598, 1018.
EM m/z (int. relativa):[±]	372 (M) ⁺ (9), 371 (M - 1) ⁺ (14), 355 (M - OH) ⁺ (6), 344 (M - CO) ⁺ (19), 343 (100), 316 (M - 2CO) ⁺ (8), 288 (M - 3CO) ⁺ (6), 260 (M - 4CO) ⁺ (5).
EMAR:	Calculado: C ₁₀ H ₆ Co ₂ O ₈ (M) ⁺ 371.872663. Observado: 371.872717.

El método experimental descrito en la preparación del complejo-Co₂(CO)₆ del alcohol propargílico **1a** (**Tabla 2** en el **capítulo 2**, página 97) se aplicó sobre el 2-butin-1,4-diol comercial (1 g, 11.61 mmol), obteniéndose el complejo **7** (**n = 1**) (4.02 g, 93% de rendimiento).

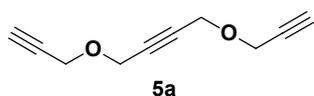
Preparación del compuesto: **2,4-bis-(dicobalto hexacarbonilo)- μ_2 - $\{\eta^2$ -2,4-hexadiin-1,6-diol** (*Co-Co*) (**7**, **n = 2**).



¹H RMN (δ, CDCl₃):	2.83 (s a, 2H), 4.93 (s a, 4H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	67.8 (t), 96.0 (s), 96.2 (s), 203.9 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3397, 2091, 2054, 2340, 2031, 1598, 1219, 1018.
EM m/z (int. relativa):[±]	664 (M - OH) ⁺ (14), 625 (M - 2CO) ⁺ (100), 569 (M - 4CO) ⁺ (72), 541 (M - 5CO) ⁺ (40), 513 (M - 6CO) ⁺ (12).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 31.70; H, 0.89. Observado: C, 31.78; H, 0.87.

El método experimental descrito en la preparación del complejo-Co₂(CO)₆ del alcohol propargílico **1a** (**Tabla 2** en el **capítulo 2**, página 97) se aplicó sobre el 2,4-hexadiin-1,6-diol comercial (1 g, 9.08 mmol), siendo necesario en esta ocasión el uso de 3 equivalentes de Co₂(CO)₈. Se obtuvo de esta manera el complejo **7** (**n = 2**) (7.3 g, 91% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **1,4-bis(2-propiniloxi)-2-butino (5a)**.



5a

Fórmula molecular: C₁₀H₁₀O₂

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 2.45 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.24 (s a, 4H), 4.30 (s, 4H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 56.5 (t), 56.6 (t), 75.1 (d), 78.8 (s), 82.1 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3290, 2905, 1716, 1346, 1246.

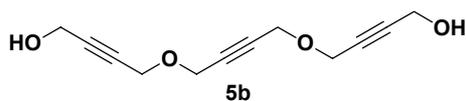
EM *m/z* (int. relativa):[±] 163 (M + 1)⁺ (10), 162 (M)⁺ (5), 137 (M - HCC)⁺ (21), 136 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 74.06; H, 6.21.
Observado: C, 74.29; H, 6.33.

El complejo **7** (*n* = 1) (100 mg, 0.27 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (3 mL), bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadieron consecutivamente 5 equivalentes del alcohol **ROH-a** (Tabla 4 en el capítulo 2, página 102) (78 μL, 1.35 mmol) y dos equivalentes de BF₃·OEt₂ (68 μL, 0.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de este período de tiempo, una CCF indicó el final de la reacción. La mezcla se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO₃, se agitó de forma vigorosa durante 15 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂. El combinado de los extractos orgánicos se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró bajo presión reducida, obteniendo el complejo **5a**-Co₂(CO)₆ que se empleó en la etapa siguiente sin una purificación previa.

A una disolución del complejo acetilénico anterior, en acetona seca (3 mL) y a 0 °C, se añadió CAN (592 mg, 1.08 mmol) en una única porción. Esta mezcla se agitó a esta temperatura hasta que la CCF mostró el final de la reacción (aproximadamente 5 minutos). El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con Et₂O. El combinado de los extractos orgánicos se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna obteniendo el compuesto **5a** (32.8 mg, 75% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **4-({4-[(4-hidroxi-2-butinil)oxi]-2-butinil}oxi)-2-butin-1-ol (5b)**.



5b

Fórmula molecular: C₁₂H₁₄O₄

Aspecto: sólido blanco.

p. f. : 43 °C

¹H RMN (δ, CDCl₃): 2.02 (s a, 2H), 3.61 (s a, 12H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 50.9 (t), 56.9 (t), 57.0 (t), 80.7 (s), 82.2 (s), 85.4 (s).

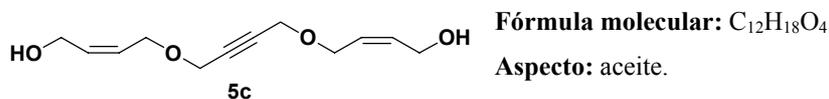
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3417, 2904, 1638, 1442.

EM *m/z* (int. relativa): 222 (M)⁺ (1), 204 (M - H₂O)⁺ (14), 191 (M - CH₂OH)⁺ (7), 161 (12), 160 (5), 153 (13), 145 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 64.85; H, 6.35.
Observado: C, 65.01; H, 6.66.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **5a** se aplicó al alcohol **ROH-b** (116 mg, 1.35 mmol) (**Tabla 4** en el **capítulo 2**, página 102), obteniéndose el diol **5b** (42.5 mg, 71% de rendimiento global).

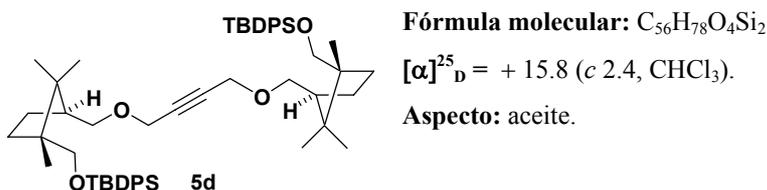
Preparación del compuesto: **(2Z)-4-[(4-[(2Z)-4-hidroxi-2-butenil]oxi]-2-butenil]oxi]-2-buten-1-ol (5c)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 2.59 (s a, 2H), 4.13-4.22 (m, 12H), 5.65 (m, 2H), 5.81 (m, 2H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 57.4 (t), 58.4 (t), 64.9 (t), 80.6 (s), 127.3 (d), 133.2 (d).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3313, 2930, 1719, 1080.
EM *m/z* (int. relativa): [±] 227 (M + 1)⁺ (36), 226 (M)⁺ (20), 225 (M - 1)⁺ (17), 208 (M - H₂O)⁺ (19), 202 (26), 192 (44), 155 (100).
Análisis Elemental: Calculado: C, 63.70; H, 8.02.
Observado: C, 63.84; H, 8.37.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **5a** se aplicó al alcohol **ROH-c** (0.11 mL, 1.35 mmol) (**Tabla 4** en el **capítulo 2**, página 102), obteniéndose el diol **5c** (220 mg, 72% de rendimiento global).

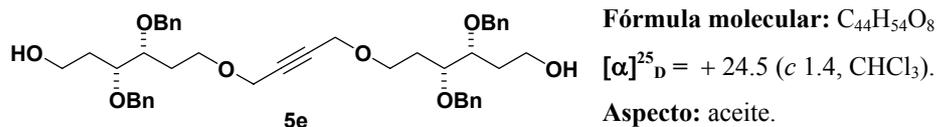
Preparación del compuesto: **terc-butil[(1R,3S)-3-[(4-[(1S,3R)-3-[(terc-butil(difenil)silil]oxi]metil)-2,2,3-trimetilciclopentil]metoxi]-2-butenil]oxi]metil]-1,2,2-trimetilciclopentil]metoxi]difenilsilano (5d)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.75 (s, 6H), 1.08 (s, 24H), 1.22 - 1.34 (m, 4H), 1.44 - 1.49 (m, 2H), 1.86 - 1.94 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 2H), 3.29 - 3.40 (m, 4H), 3.54 - 3.60 (m, 4H), 4.14 (s, 4H), 7.36 - 7.44 (m, 12H), 7.66 - 7.69 (m, 8H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 18.5 (q), 19.3 (s), 21.3 (q), 24.2 (q), 26.0 (t), 26.9 (q), 33.9 (t), 44.0 (s), 47.7 (d), 58.5 (t), 69.7 (t), 72.5 (t), 82.4 (s), 127.5 (d), 129.5 (d), 133.9 (s), 135.7 (d).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2960, 2858, 1471, 1428, 1112, 1072.
EM *m/z* (int. relativa): [±] 871 (M)⁺ (1), 856 (M - CH₃)⁺ (2), 814 (M - Bu-*t*)⁺ (3), 435 (6), 393 (28), 239 (16), 135 (100).
Análisis Elemental: Calculado: C, 77.19; H, 9.02.
Observado: C, 77.49; H, 9.26.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **5a** se aplicó al alcohol **ROH-d** (550 mg, 1.35 mmol) (**Tabla 4** en el **capítulo 2**, página 102), obteniéndose el diol **5d** (1.88 mg, 80% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **3,4-bis-benciloxi-6-[4-(3,4-bis-benciloxi-6-hidroxi-hexiloxi)-but-2-iniloxi]-hexan-1-ol (5e)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.70 - 1.75 (m, 4H), 1.83 - 1.97 (m, 4H), 3.56 - 3.60 (m, 2H), 3.69 - 3.71 (m, 4H), 3.77 - 3.79 (m, 2H), 4.13 (s, 4H), 4.47 - 4.65 (m, 8H), 7.31 (m, 20H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 29.9 (t), 32.3 (t), 58.2 (t), 60.6 (t), 66.5 (t), 72.4 (t), 72.9 (t), 76.2 (d), 78.4 (d), 82.4 (s), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 138.2 (s), 138.4 (s).

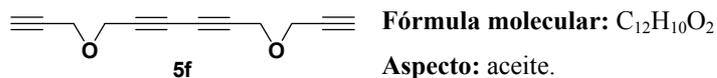
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3448, 2928, 2869, 1719, 1069.

EM *m/z* (int. relativa): 711 (M)⁺ (10), 666 (M - (CH₂)₂OH)⁺ (17), 513 (19), 405 (30), 368 (36), 223 (41), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 74.34; H, 7.66.
 Observado: C, 774.61; H, 7.77.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **5a** se aplicó al alcohol **ROH-e** (446 mg, 1.35 mmol) (**Tabla 4** en el **capítulo 2**, página 102), obteniéndose el diol **5e** (145.9 mg, 76% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **1,6-bis(2-propiniloxi)-2,4-hexadieno (5f)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 2.45 (s a, 2H), 4.25 (s a, 4H), 4.35 (s a, 4H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 56.7 (t), 56.8 (t), 70.8 (s), 74.6 (s), 75.3 (d), 78.5 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3293, 2901, 1722, 1441, 1343, 1076.

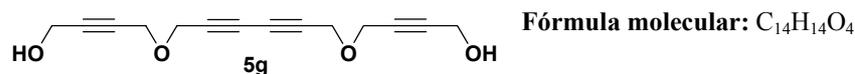
EM *m/z* (int. relativa): [⊖] 187 (M + 1)⁺ (5), 185 (M - 1)⁺ (4), 161 (M - HCC)⁺ (7), 137 (100).

EMAR: Calculado: C₁₂H₉O₂ (M - 1)⁺ 185.060255.
 Observado: 185.060437.

El mismo método experimental descrito en la preparación del compuesto **5a** se utilizó también para la fabricación del compuesto **5f**. Con las siguientes salvedades:

- 1) El complejo de partida en esta ocasión fue **7** (n = 2) (200 mg, 0.22 mmol).
 - 2) El alcohol utilizado como nucleófilo fue **ROH-f** (138 μL, 1.10 mmol) (**Tabla 4** en el **capítulo 2**, página 102).
 - 3) La cantidad de BF₃·OEt₂ fue en esta ocasión de 4 equivalentes (111 μL, 0.88 mmol).
- De esta forma se obtuvo **5f** (33.2 mg, 81% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **4-({6-[(4-hidroxi-2-butinil)oxi]-2,4-hexadiinil}oxi)-2-butin-1-ol (5g)**.



Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, acetona-*d*₆): 2.89 (s a, 2H), 4.23 (s, 4H), 4.26 (s, 4H), 4.35 (s, 4H).

¹³C RMN (δ, acetona-*d*₆): 49.6 (t), 56.2 (t), 56.6 (t), 69.7 (s), 75.4 (s), 79.0 (s), 86.7 (s).

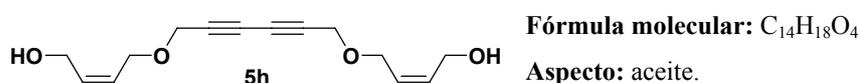
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3416, 2902, 1630, 1442.

EM *m/z* (int. relativa): 246 (M)⁺ (3), 245 (M - 1)⁺ (5), 228 (M - H₂O)⁺ (6), 123 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 68.28; H, 5.73.
Observado: C, 68.41; H, 6.03.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **5f** se aplicó al alcohol **ROH-g** (94.5 mg, 1.1 mmol) (**Tabla 4** en el **capítulo 2**, página 102), obteniéndose el diol **5g** (38.5 mg, 71% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2Z)-4-[(6-[(2Z)-4-hidroxi-2-butenil]oxi]-2,4-hexadiinil)oxi]-2-buten-1-ol (5h)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.66 (s a, 2H), 4.09-4.15 (m, 4H), 4.23 - 4.27 (m, 8H), 5.67 - 5.71 (m, 2H), 5.85 - 5.87 (m, 2H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 57.6 (t), 58.7 (t), 65.1 (t), 70.6 (s), 75.3 (s), 127.2 (d), 133.3 (d).

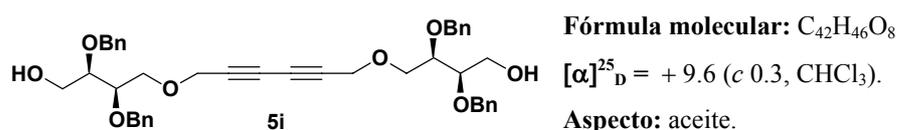
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3440, 2081, 1644.

EM *m/z* (int. relativa):[±] 250 (M)⁺ (9), 233 (M - OH)⁺ (11), 216 (15), 203 (21), 196 (27), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 67.18; H, 7.25.
Observado: C, 67.49; H, 7.34.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **5f** se aplicó al alcohol **ROH-h** (90 μL, 1.1 mmol) (**Tabla 4** en el **capítulo 2**), obteniéndose el diol **5h** (35.2 mg, 64% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2R,3R)-2,3-bis(benciloxi)-4-[(6-[(2R,3R)-2,3-bis(benciloxi)-4-hidroxi-butil]oxi]-2,4-hexadiinil)oxi]-1-butanol (5i)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 2.06 (s a, 2H), 3.61 - 3.80 (m, 12H), 4.22 (s, 4H), 4.59 - 4.75 (m, 8H), 7.27 - 7.34 (m, 20H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 59.1 (t), 61.5 (t), 69.6 (t), 70.6 (t), 72.9 (t), 75.3 (s), 78.2 (s), 79.0 (s), 127.8 (d), 127.8 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 138.1 (s), 138.2 (s).

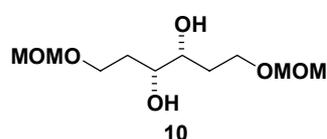
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3427, 2873, 1716, 1645.

EM *m/z* (int. relativa):[±] 678 (M)⁺ (7), 661 (M - OH)⁺ (14), 643 (12), 571 (M - OBn)⁺ (7), 549 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 74.31; H, 6.83.
Observado: C, 74.54; H, 6.91.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **5f** se aplicó al alcohol **ROH-i** (332 mg, 1.1 mmol) (**Tabla 4** en el **capítulo 2**, página 102), obteniéndose el diol **5i** (103 mg, 69% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(3R,4R)-1,6-bis(metoximetoxi)hexano-3,4-diol (10)**.



Fórmula molecular: C₁₀H₂₂O₆

$[\alpha]_D^{25} = +13.7$ (*c* 0.9, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ , CDCl₃): 1.77 (dd, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.08 (s a, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.61 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.76 (m, 4H), 4.59 (s, 4H).

¹³C RMN (δ , CDCl₃): 33.7 (t), 55.3 (q), 65.4 (t), 72.6 (d), 96.5 (t).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3444, 2931, 2886, 1386, 1108, 1047.

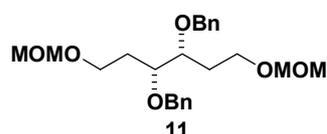
EM *m/z* (int. relativa):[±] 239 (M + 1)⁺ (18), 238 (M)⁺ (1), 207 (M - CH₃O)⁺ (6), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 50.41; H, 9.31.
Observado: C, 50.54; H, 9.39.

A una disolución de (3*E*)-3-hexen-1,6-diol (442 mg, 3.81 mmol) en *i*-Pr₂NEt seca (13 mL) bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se añadió MOMCl (1.7 mL, 22.86 mmol) y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se mantuvo con una fuerte agitación durante aproximadamente 30 minutos. Después de este período de tiempo, una CCF mostró el final de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y con una disolución acuosa de HCl (5% peso/volumen en agua). Se extrajo con Et₂O y el combinado orgánico se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El crudo obtenido se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

En un matraz de reacción se añadieron, a temperatura ambiente, una mezcla de *t*-BuOH:H₂O (1:1, 38 mL), AD-Mix- β (5.3 g, 1.4 g/mmol de olefina de partida) y CH₃SO₂NH₂ (370 mg, 3.88 mmol). Dicha mezcla se mantuvo con una fuerte agitación durante, aproximadamente, 10 minutos a temperatura ambiente y, a continuación, se llevó a 0 °C. Se dejó agitando a esta temperatura durante 10 minutos y, seguidamente, se añadió, gota a gota, el alqueno crudo obtenido en la etapa anterior. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 12 horas. Después de este período de tiempo, se añadió una disolución saturada de Na₂S₂O₃. Se decantaron las dos fases y la acuosa se extrajo con AcOEt. El combinado orgánico se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice obteniéndose el diol **10** (753.5 mg, 83% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(3R,4R)-1,6-bis(metoximetoxi)-3,4-bis(benciloxi)hexano (11)**.



Fórmula molecular: C₂₄H₃₄O₆

$[\alpha]_D^{25} = +24.5$ (*c* 3.4, CHCl₃).

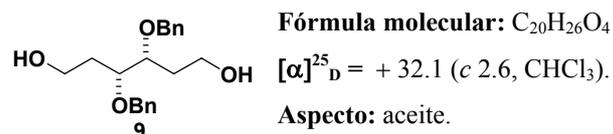
Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ , CDCl₃): 1.71 - 1.78 (m, 2H), 1.95 - 2.03 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.58 - 3.67 (m, 4H), 3.69 - 3.77 (m, 2H), 4.53 - 4.74 (m, 8H), 7.33 (s a, 10H).

^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	30.2 (t), 55.2 (q), 64.6 (t), 72.7 (t), 76.6 (d), 96.4 (t), 127.6 (d), 127.9 (d), 128.3 (d), 128.7 (d), 129.7 (d), 138.6 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	2930, 2882, 1720, 1453, 1384, 1274, 1109.
EM m/z (int. relativa): $^{\otimes}$	419 ($\text{M} + 1$) ⁺ (27), 418 (M) ⁺ (16), 417 ($\text{M} - 1$) ⁺ (27), 387 ($\text{M} - \text{CH}_3\text{O}$) ⁺ (27), 311 ($\text{M} - \text{OBn}$) ⁺ (16), 265 (100).
EMAR:	Calculado: $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (M) ⁺ 418.235539. Observado: 418.235664.

A una suspensión de NaH (259 mg, 6.47 mmol, 60% en aceite mineral) en THF seco (30 mL) se añadió, gota a gota, el diol **10** (700 mg, 2.94 mmol) a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos, después de los cuales se añadió, lentamente, BnBr (0.73 mL, 6.17 mmol). A continuación, se adicionó una cantidad catalítica de TBAI y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente agitándose durante 12 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O y con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Se extrajo con Et_2O y el combinado orgánico se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró. El crudo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica obteniéndose el compuesto **11** (1.09 g, 89% de rendimiento).

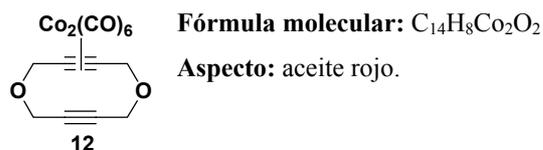
Preparación del compuesto: **(3R,4R)-3,4-bis(benciloxi)hexano-1,6-diol (9)**.



^1H RMN (δ, CDCl_3):	1.70 - 1.81 (m, 2H), 1.86 - 1.99 (m, 2H), 2.26 (s a, 2H), 3.66 - 3.75 (m, 4H), 3.76 - 3.82 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 7.33 (s a, 10H).
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	32.4 (t), 60.1 (t), 72.6 (t), 77.7 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.5 (d), 138.1 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	3382, 2879, 1716, 1359, 1062.
EM m/z (int. relativa): $^{\otimes}$	331 ($\text{M} + 1$) ⁺ (19), 330 (M) ⁺ (2), 329 ($\text{M} - 1$) ⁺ (5), 311 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O}$) ⁺ (3), 253 ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$) ⁺ (5), 91 (100).
EMAR:	Calculado: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (M) ⁺ 330.183110. Observado: 330.184165.

A una disolución de **11** (1 g, 2.39 mmol) en CH_3OH (12 mL) a 0 °C, se añadió una cantidad catalítica de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1 h, en este período la CCF mostró el final de la reacción. Se adicionó Et_3N hasta $\text{pH} \approx 7$, se concentró y se purificó por medio de una columna cromatográfica, obteniéndose el diol **9** (734 mg, 93% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **3-dicobalto hexacarbonilo- μ_2 - $\{\eta^2$ -3,4,8,9-tetradehidro-2,5,7,10-tetrahidro-1,6-dioxecino}** (*Co-Co*) (**12**).



¹H RMN (δ, CDCl₃): 4.37 (s a, 4H), 4.73 (s a, 4H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 57.9 (t), 69.3 (t), 82.5 (s), 91.2 (s), 199.2 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2917, 2358, 2060, 1999, 1732.

EM m/z (int. relativa): ⁺ 422 (M)⁺ (1), 421 (M - 1)⁺ (2), 366 (M - 2CO)⁺ (3), 310 (M - 4CO)⁺ (2), 154 (100).

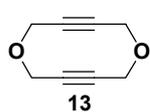
Análisis Elemental: Calculado: C, 39.84; H, 1.91.
Observado: C, 40.20; H, 2.23.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **5a** se utilizó para la obtención del complejo **10** a partir del complejo **7** (n = 1) (100 mg, 0.27 mmol) con las siguientes salvedades:

- 1) El alcohol utilizado como nucleófilo fue el 2-butin-1,4-diol (116.2 mg, 1.35 mmol).
- 2) La concentración molar en CH₂Cl₂ a la que se trabajó fue 0.01 M.

Se obtuvo de este modo el complejo **10** (69.5 mg, 79% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **3,4,8,9-tetradehidro-2,5,7,10-tetrahidro-1,6-dioxecino (13)**.



Fórmula molecular: C₈H₈O₂

Aspecto: sólido blanco.

p. f. : 109 °C

¹H RMN (δ, CDCl₃): 4.32 (s a, 8H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 57.3 (t), 82.7 (s).

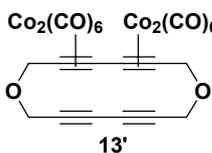
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3448, 1644, 1351, 1080.

EM m/z (int. relativa): 136 (M)⁺ (1), 105 (13), 52 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 70.57; H, 5.92.
Observado: C, 70.83; H, 6.27.

El procedimiento experimental descrito para la descomplejación del complejo **4a**-Co₂(CO)₆ (**Tabla 2** en el **capítulo 2**, página 97), se aplicó sobre el compuesto **12** (100 mg, 0.31 mmol) obteniéndose el diino **13** (40.5 mg, 96% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **3,5-bis-(dicobalto hexacarbonilo)- μ_2 - $\{\eta^2$ -1,8-dioxacictetradeca-3,5,10,12-tetraino}** (**Co-Co**) (**13'**).



Fórmula molecular: C₂₄H₈Co₄O₁₄

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 4.43 (s, 4H), 4.75 (s, 4H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 67.8 (t), 69.3 (t), 96.1 (s), 96.3 (s), 204.2 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2091, 2053, 2340, 1596, 1220, 1018.

EM m/z (int. relativa): ⁺ 756 (M)⁺ (0.7), 672 (M - 3CO)⁺ (1), 588 (2), 420 (2), 108 (100).

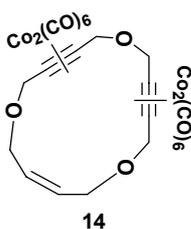
EMAR: Calculado: $C_{24}H_8Co_4O_{14}$ (M)⁺ 755.72420.
Observado: 755.72417.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **12** se aplicó sobre el complejo **7** ($n = 2$) (100 mg, 0.11 mmol), utilizando como nucleófilo el 2,4-hexadiin-1,6-diol (48.4 mg, 0.44 mmol), obteniéndose el compuesto **13'** (55.7 mg, 67% de rendimiento).

✱ Procedimiento para la obtención de la mezcla de compuestos: **14**, **15** y **16**.

El complejo **7** ($n = 1$) (200 mg, 0.54 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (54 mL, 0.01M), bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadieron consecutivamente 1 equivalente de (*Z*)-2-buten-1,4-diol (45 μ L, 0.54 mmol) y dos equivalentes de $BF_3 \cdot OEt_2$ (137 μ L, 1.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de este período de tiempo, la mezcla se vertió sobre una disolución saturada de $NaHCO_3$, se agitó de forma vigorosa durante 15 minutos y se extrajo con CH_2Cl_2 . El combinado orgánico se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaCl$, se secó con $MgSO_4$ anhidro, filtró y concentró bajo presión reducida, obteniendo la mezcla de compuestos **15:16:14** en la proporción 10:4:1 con un 65% de rendimiento global. Dichos productos fueron separados mediante una columna cromatográfica. Cuando la concentración molar en CH_2Cl_2 utilizada fue de 0.20 M, la proporción obtenida de estos tres compuestos fue 3:11:1 con un 62% de rendimiento global.

Preparación del compuesto: **8,13-bis-(dicobalto hexacarbonilo)- μ_2 - $\{\eta^2$ -1,6,11-trioxaciclopentadec-3-eno-8,13-diino} (*Co-Co*) (**14**).**

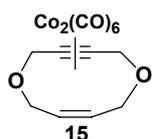


Fórmula molecular: $C_{24}H_{14}Co_4O_{15}$

Aspecto: aceite rojo.

¹H RMN (δ , $CDCl_3$): 4.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 4H), 4.71 (s, 4H), 4.95 (s, 4H), 5.76 (t, $J = 2.7$ Hz, 2H).
¹³C RMN (δ , $CDCl_3$): 66.6 (t), 71.0 (t), 130.6 (d), 199.2 (s).
 IR (film) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 2093, 2053, 2022.
 EM m/z (int. relativa):[±] 779 ($M + 1$)⁺ (8), 778 (M)⁺ (30), 722 ($M - 2CO$)⁺ (12), 694 ($M - 3CO$)⁺ (10), 638 ($M - 5CO$)⁺ (13), 610 ($M - 6CO$)⁺ (17), 553 (100).
EMAR: Calculado: $C_{24}H_{14}Co_4O_{15}$ ($M - 1$)⁺ 777.766061.
Observado: 777.76668.

Preparación del compuesto: **3-dicobalto- μ_2 - $\{\eta^2$ -3,4-didehidro-2,5,7,10-tetrahidro-1,6-dioxecino}-hexacarbonilo (*Co-Co*) (**15**).**



Fórmula molecular: $C_{14}H_{10}Co_2O_8$

Aspecto: aceite rojo.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 4.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 4H), 4.71 (s, 4H), 5.76 (t, *J* = 2.9 Hz, 2H).

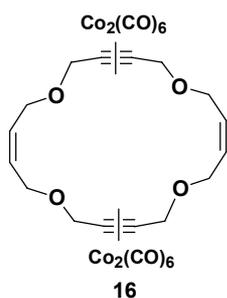
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 66.5 (t), 70.6 (t), 129.3 (d), 194.3 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2094, 2054, 2022.

EM *m/z* (int. relativa): [⊖] 425 (M + 1)⁺ (22), 424 (M)⁺ (15), 423 (M - 1)⁺ (18), 396 (M - CO)⁺ (22), 368 (M - 2CO)⁺ (38), 365 (100), 340 (M - 3CO)⁺ (16), 312 (M - 4CO)⁺ (29).

EMAR: Calculado: C₁₄H₉Co₂O₈ (M - 1)⁺ 422.896138.
Observado: 422.895783.

Preparación del compuesto: **8,18-bis-(dicobalto hexacarbonilo)- μ_2 -{ η^2 -1,6,11,16-tetraoxacicloicosa-3,13-dieno-8,18-diino} (Co-Co) (16).**



Fórmula molecular: C₂₈H₂₀Co₄O₁₆

Aspecto: aceite rojo.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 4.40 (d, *J* = 3.5 Hz, 8H), 4.88 (s, 8H), 5.86 (t, *J* = 3.4 Hz, 4H).

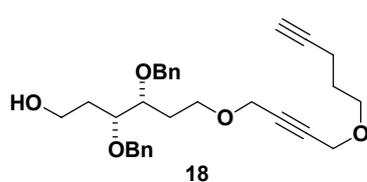
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 66.6 (t), 71.0 (t), 130.6 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2060, 2032, 2012.

EM *m/z* (int. relativa): [⊖] 849 (M + 1)⁺ (26), 848 (M)⁺ (21), 820 (M - CO)⁺ (20), 764 (M - 3CO)⁺ (33), 736 (M - 4CO)⁺ (30), 708 (M - 5CO)⁺ (29), 680 (M - 6CO)⁺ (21), 652 (M - 7CO)⁺ (21), 624 (M - 8CO)⁺ (26), 602 (100), 596 (M - 9CO)⁺ (20).

Análisis Elemental: Calculado: C, 39.65; H, 2.38.
Observado: C, 39.86; H, 2.51.

Preparación del compuesto: **3,4-bis-benciloxi-6-(4-pent-4-iniloxi-but-2-iniloxi)-hexan-1-ol (18).**



Fórmula molecular: C₂₉H₃₆O₅

[α]_D²⁵ = +20.9 (c 2.0, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.36 - 1.85 (m, 6H), 1.97 (s, 1H), 2.25 - 2.31 (m, 2H), 3.55 - 3.64 (m, 4H), 3.70 - 3.72 (m, 3H), 3.74 - 3.85 (m, 1H), 4.14 (s, 4H), 4.49 - 4.67 (m, 4H), 7.29 - 7.33 (m, 10H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 15.2 (t), 28.4 (t), 29.9 (t), 32.3 (t), 58.2 (t), 58.4 (t), 60.6 (t), 66.5 (t), 68.4 (t), 68.6 (d), 72.4 (t), 73.0 (t), 76.1 (d), 78.4 (d), 82.3 (s), 82.4 (s), 83.7 (s), 127.5 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 138.2 (s), 138.4 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3293, 2931, 2872, 1716, 1272, 1101.

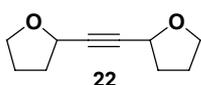
EM *m/z* (int. relativa): [⊖] 465 (M + 1)⁺ (16), 464 (M)⁺ (40), 446 (M - H₂O)⁺ (20), 440 (44), 409 (68), 357 (M - OBn)⁺ (20), 309 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 74.97; H, 7.81.
Observado: C, 75.23; H, 8.11.

El complejo **7** ($n = 1$) (200 mg, 0.54 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (6 mL), bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadieron consecutivamente 1 equivalente de 4-pentín-1-ol (50 μL , 0.54 mmol) y 1 equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (68 μL , 0.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de este período de tiempo, la mezcla se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO_3 , se agitó de forma vigorosa durante 15 minutos y se extrajo con CH_2Cl_2 . El combinado orgánico se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl , se secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró bajo presión reducida, obteniendo el éter monocomplejado **17** (ver parte teórica en el capítulo 2, página 105) (223.7 mg, 77% de rendimiento). Con este compuesto se aplicó el mismo procedimiento que se acaba de describir pero utilizando en esta ocasión como nucleófilo el diol **9** (412.5 mg, 1.25 mmol), obteniéndose el complejo **18**- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$.

A una disolución del complejo anterior en acetona seca (5 mL) y a 0 °C, se añadió CAN (910 mg, 1.66 mmol) en una única porción. Esta mezcla se agitó a esta temperatura hasta que la CCF mostró el final de la reacción (aproximadamente 5 minutos). El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con H_2O . El combinado orgánico se extrajo con Et_2O , se secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna obteniendo el éter no simétrico **18** (131 mg, 68% de rendimiento desde **17**).

Preparación del compuesto: **2-(tetrahidro-2-furaniletinil)tetrahidrofurano (22)**.



Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$

Aspecto: aceite.

^1H RMN (δ , CDCl_3): 1.78 - 2.14 (m, 8H), 3.78 (ddd, $J = 12.9, 7.7, 2.8$ Hz, 2H), 3.93 (ddd, $J = 11.9, 6.7, 2.9$ Hz, 2H), 4.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).
 ^{13}C RMN (δ , CDCl_3): 25.3 (t), 33.2 (t), 67.8 (t), 68.1 (d), 84.3 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3449, 2866, 1645, 1252.
EM m/z (int. relativa): 167 ($M + 1$)⁺ (1), 166 (M)⁺ (5), 165 ($M - 1$)⁺ (32), 123 (23), 95 (23), 71 (100).
Análisis Elemental: Calculado: C, 72.26; H, 8.49.
Observado: C, 72.60; H, 8.55.

A una disolución del alcohol **19** ($n = 2$) (300 mg, 1.72 mmol) (ver parte teórica en el capítulo 2) en CH_2Cl_2 seco (6 mL) se le adicionó Et_3N (1.68 mL, 12 mmol) y DMSO (1.14 mL, 0.66 mL/mmol de **19**) a 0 °C. Después de 15 minutos de agitación, se le agregó $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ (821 g, 5.16 mmol). Se dejó subir la temperatura de la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente y se mantuvo agitando hasta la completa conversión del alcohol de partida (2 h, aproximadamente). La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de NaCl . La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró. El crudo del aldehído obtenido de esta manera se utilizó en la siguiente reacción sin una purificación previa.

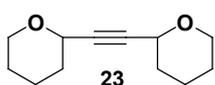
Bajo atmósfera de argón a 0 °C, se diluyó acetileno (4.33 mL, 0.6 M en THF, 2.6 mmol) en THF seco (17 mL) y se añadió, lentamente, $n\text{-BuLi}$ (1.27 mL de una disolución 1.9 M en hexano, 2.4 mmol) para

generar el acetiluro de dilitio. Posteriormente, se dejó subir la temperatura hasta alcanzar 10 °C y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se enfrió esta mezcla a -78 °C y se adicionó, gota a gota, el aldehído anteriormente obtenido disuelto en THF seco (0.5 mL). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1h, y después de este tiempo se comprobó por CCF la finalización de la reacción de doble acoplamiento. Se diluyó con Et₂O y se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con Et₂O y el combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El diol obtenido se utilizó de esta forma en la siguiente etapa.

A una disolución del diol anterior en CH₂Cl₂ seco (15 mL), bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añadió Co₂(CO)₈ (756 mg, 2.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que la cromatografía por capa fina mostró una conversión completa hacia el complejo dicobaltohexacarbonilo después de aproximadamente 1 h. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró obteniéndose un aceite de color rojo intenso que se purificó mediante una cromatografía en columna obteniéndose el complejo **20** {n = n' = 2} (747 mg, 66% de rendimiento desde **19**).

El complejo **20** se disolvió en CH₂Cl₂ seco (7 mL), bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente. A continuación, se añadió lentamente BF₃·OEt₂ (48 µL, 0.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se agitó de forma vigorosa durante 15 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂. El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, filtró y concentró bajo presión reducida, obteniendo un complejo-Co₂(CO)₆ que se disolvió posteriormente en acetona seca (7 mL). Se enfrió a 0 °C y se añadió CAN (1.66 g, 3.04 mmol) en una porción única. La mezcla se agitó a esta temperatura hasta que la CCF mostró el final de la reacción (aproximadamente 5 minutos). El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con Et₂O. El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna obteniendo el diciclo **22** (107 mg, 85% de rendimiento desde **20**).

Preparación del compuesto: **2-(tetrahidro-2H-piran-2-il-etinil)tetrahidro-2H-piran (23)**.



Fórmula molecular: C₁₂H₁₈O₂

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.54 - 1.75 (m, 8H), 1.82 - 1.85 (m, 4H), 3.52 (ddd, *J* = 11.2, 7.7, 4.0 Hz, 2H), 3.97 (ddd, *J* = 10.7, 6.5, 4.6 Hz, 2H), 4.34 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H).

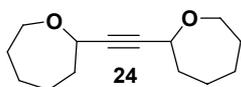
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 21.6 (t), 25.6 (t), 32.0 (t), 66.3 (t), 66.9 (d), 84.2 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3460, 2944, 1717.

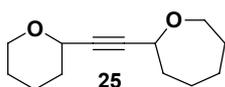
EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 194 (M) (8), 193 (M - 1) (7), 176 (23), 166 (13), 155 (36), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 74.19; H, 9.34.
Observado: C, 74.51; H, 9.54.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **22** se aplicó sobre el alcohol **19** {n = 3} (300 mg, 1.60 mmol) (ver parte teórica en el **capítulo 2**, página 106), obteniéndose el diciclo **23** con un 79% de rendimiento desde **20** {n = n' = 3}.

Preparación del compuesto: **2-(2-oxepaniletinil)oxepano (24)**.**Fórmula molecular:** C₁₄H₂₂O₂**Aspecto:** aceite.**¹H RMN (δ, CDCl₃):** 1.53 - 1.86 (m, 12H), 1.82 - 1.85 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.34 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H). 4.36 (br t, 2H).**¹³C RMN (δ, CDCl₃):** 24.9 (t), 27.3 (t), 30.6 (t), 37.0 (t), 66.8 (t), 68.8 (d), 84.8 (s).**IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):** 3444, 1731, 1645, 1172.**EM *m/z* (int. relativa):** ⁺ 222 (M) (8), 196 (8), 177 (9), 165 (16), 136 (100).**Análisis Elemental:** Calculado: C, 75.63; H, 9.97.
Observado: C, 75.95; H, 10.17.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **22** se aplicó sobre el alcohol **19** {*n* = 4} (300 mg, 1.49 mmol) (ver parte teórica en el **capítulo 2**, página 106), obteniéndose el dicitelo **24** con un 81% de rendimiento desde **20** {*n* = *n'* = 4}.

Preparación del compuesto: **2-(tetrahidro-2H-piran-2-iletinil)oxepano (25)**.**Fórmula molecular:** C₁₃H₂₀O₂**Aspecto:** aceite.**¹H RMN (δ, CDCl₃):** 1.50 - 1.90 (m, 13H), 2.01 - 2.05 (m, 1H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.59 - 3.69 (m, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 1H), 3.94 - 3.99 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.43 (dddd, *J* = 8.8, 7.0, 5.0, 1.7 Hz, 1H).**¹³C RMN (δ, CDCl₃):** 21.7 (t), 24.9 (t), 25.6 (t), 27.4 (t), 30.7 (t), 32.1 (t), 36.9 (t), 66.4 (t), 66.5 (t), 66.7 (d), 68.7 (d), 83.3 (s), 85.5 (s).**IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):** 2934, 1441, 1334, 1243, 1100.**EM *m/z* (int. relativa):** ⁺ 209 (M + 1) (27), 208 (M) (28), 199 (39), 186 (38), 170 (47), 55 (100).**Análisis Elemental:** Calculado: C, 74.96; H, 9.68.
Observado: C, 75.07; H, 9.98.

El procedimiento experimental descrito para la oxidación del alcohol **19** {*n* = 2}, se aplicó sobre el alcohol **19** {*n* = 3} (200 mg, 1.06 mmol) (ver parte teórica en el **capítulo 2**, página 106), obteniéndose el correspondiente aldehído que se utilizó en la siguiente reacción sin una purificación previa.

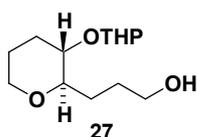
Bajo atmósfera de argón a -78 °C, se diluyó acetileno (3.53 mL, 0.6 M en THF, 2.12 mmol) en THF seco (10 mL) y se añadió, lentamente, *n*-BuLi (0.84 mL de una disolución 1.9 M en hexano, 1.60 mmol) para generar el acetiluro de litio correspondiente. Se dejó agitando 15 minutos y se adicionó, gota a gota, el aldehído anteriormente obtenido disuelto en THF seco (1 mL). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1h, y después de este tiempo se comprobó por CCF la finalización de la reacción de acoplamiento. Se diluyó con Et₂O y se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con Et₂O y el combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con

MgSO₄, filtró y concentró, obteniéndose el correspondiente alcohol propargílico que se utilizó de esta forma en la siguiente etapa.

Bajo atmósfera de argón a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se diluyó el alcohol propargílico anterior en THF seco (10 mL) y se añadió, lentamente, *n*-BuLi (1.12 mL de una disolución 1.9 M en hexano, 2.12 mmol) para generar el acetiluro correspondiente. Posteriormente, se dejó subir la temperatura hasta alcanzar $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se enfrió esta mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó, gota a gota, el aldehído obtenido a partir del alcohol **19** { $n = 4$ } (257 mg, 1.27 mmol) utilizando el mismo procedimiento descrito para el resto de los aldehídos de esta serie. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1h, y después de este tiempo se comprobó por CCF la finalización de la reacción. Se diluyó con Et₂O y se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con Et₂O y el combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El diol obtenido se utilizó de esta forma en la siguiente etapa.

El procedimiento experimental para la complejación con Co₂(CO)₈, tratamiento ácido y descomplejación del acetileno **20** { $n = n' = 2$ }, descrito en la síntesis de **22**, se aplicó al diol obtenido anteriormente, dando lugar a la formación del díciclo no simétrico **25** con un 83% de rendimiento desde **19** { $n = 3, n' = 4$ } (ver parte teórica en el capítulo 2).

Preparación del compuesto: **3-[(2*R*,3*S*)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]-1-propanol (27).**



Fórmula molecular: C₁₃H₂₄O₄

[α]²⁵_D = + 48.4 (*c* 0.7, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	1.40 - 1.72 (m, 28 H), 2.03 (s a, 2H), 2.71 (s a, 2H), 3.06 - 3.56 (m, 8H), 3.57 (s a, 4H), 3.82 (s a, 4H), 4.57 (s a, 1H), 4.71 (s a, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	19.6 (t), 19.8 (t), 25.1 (t), 25.3 (t), 25.5 (t), 28.4 (t), 28.9 (t), 29.1 (t), 30.9 (t), 31.8 (t), 62.6 (t), 62.8 (t), 67.6 (t), 72.1 (d), 78.1 (d), 80.9 (d), 81.2 (d), 94.2 (d), 101.0 (d).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹):	3439, 2950, 2852, 1453, 1075.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	244 (M) ⁺ (0.5), 227 (M - OH) ⁺ (1), 213 (M - CH ₂ OH) ⁺ (1), 159 (M - THP) ⁺ (6), 85 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 63.91; H, 9.90. Observado: C, 64.07; H, 10.03.

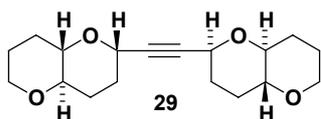
A una disolución del alcohol **26** (1 g, 3.65 mmol) en CH₂Cl₂ seco (36 mL), bajo argón y a temperatura ambiente, se le adicionó DMAP (540 mg, 4.38 mmol) y anhídrido acético (0.52 mL, 5.48 mmol). Después de diez minutos, se comprobó la finalización de la reacción mediante CCF y se añadió H₂O. Las fases orgánica y acuosa se separaron y, esta última, se extrajo con CH₂Cl₂. El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El crudo obtenido de esta manera, se disolvió en CH₃CN (32 mL) y se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se añadió HF (4 mL) y se dejó agitando durante 30 minutos, período tras el que la CCF mostró que la reacción de desprotección del grupo de silicio había concluido. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se añadió H₂O. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl.

El combinado orgánico se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El crudo del producto obtenido se utilizó en la siguiente reacción sin purificarlo previamente.

A una disolución del alcohol anterior en CH_2Cl_2 seco (20 mL) bajo atmósfera de argón se le añadió dihidropirano (0.50 mL, 5.48 mmol) y una cantidad catalítica de PPTS a 0 °C. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se continuó la agitación por un período de 6 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y agua, y se extrajo con CH_2Cl_2 . El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo obtenido se sometió a continuación a la hidrólisis básica del grupo acetato.

A una suspensión de NaH (219 mg, 5.48 mmol, 60% en aceite mineral) en CH_2Cl_2 seco (20 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se le añadió gota a gota MeOH seco. Transcurridos unos minutos, se le adicionó el crudo del derivado acetilado, obtenido en el paso anterior, disuelto en CH_2Cl_2 seco (5 mL). La reacción se completó en media hora aproximadamente, tras lo cual, se añadió una disolución acuosa saturada de NaCl. Se separaron las dos fases y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO_4 , filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica para dar el alcohol **27** (440 mg, 52% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2*S*,4*aR*,8*aS*)-2-[(2,4*a*,8*a*)-octahidropirano[3,2-*b*]piran-2-iletinil]octahidropirano [3,2-*b*]pirano (29).**



Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$

$[\alpha]_D^{25} = +7.1$ (c 0.8, CHCl_3).

Aspecto: sólido cristalino.

p. f. : 152 °C

^1H RMN (δ , acetona- d_6): 1.50 - 1.90 (m, 13H), 2.01 - 2.05 (m, 1H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.59 - 3.69 (m, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 1H), 3.94 - 3.99 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.43 (dddd, $J = 8.8, 7.0, 5.0, 1.7$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (δ , CDCl_3): 25.7 (t), 29.5 (t), 29.7 (t), 32.1 (t), 67.7 (d), 67.9 (t), 77.6 (d), 78.5 (d), 83.2 (s).

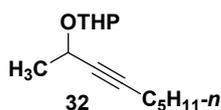
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3482, 2944, 2851, 1438, 1092.

EM m/z (int. relativa): $^{\oplus}$ 306 (M) (1), 277 (4), 263 (5), 218 (5), 134 (5), 71 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 70.56; H, 8.55.
Observado: C, 75.07; H, 9.98.

El método experimental descrito en la preparación del compuesto **22** se aplicó sobre el alcohol **27** (400 g, 1.72 mmol), obteniéndose el tetracyclo **29** con un 87% de rendimiento desde **28** (ver parte teórica en el capítulo 2, página 108).

Preparación del compuesto: **1-metil-2-octinil tetrahidro-2*H*-piran-2-il éter (32).**



Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (m, 6H), 1.29 - 1.31 (m, 6H), 1.41 (d, J = 7.4 Hz, 6H), 1.45 - 1.67 (m, 16H), 2.03 (m, 2H), 2.31 - 2.41 (m, 4H), 3.49 - 3.61 (m, 1H), 3.62 - 3.76 (m, 1H), 3.77 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.83 (m, 1H), 3.98 - 4.05 (m, 2H), 4.47 - 4.50 (m, 1H), 4.91 (s, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 18.5 (t), 19.5 (t), 22.0 (t), 22.2 (q), 25.4 (t), 28.3 (t), 30.6 (t), 33.9 (t), 61.1 (d), 62.2 (t), 81.3 (s), 85.2 (s), 98.8 (d).

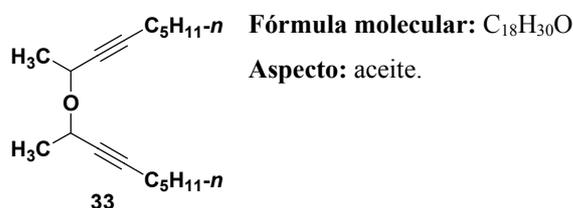
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3300, 2900, 2875, 1458, 1370, 1310, 1115, 1091.

EM m/z (int. relativa): [⊖] 224 (M)⁺ (11), 223 (M - 1)⁺ (24), 153 (M - C₅H₁₁)⁺ (30), 85 (100).

EMAR: Calculado: C₁₄H₂₄O₂ (M)⁺ 224.177630.
Observado: 224.177120.

El método experimental descrito en la protección del alcohol primario como su tetrahidropiranyl éter en la síntesis del compuesto **27** se aplicó sobre el alcohol **ROH-c** (200 mg, 1.43 mmol) {Tabla 3 en el capítulo 2, página 97}. EL crudo obtenido de esta manera se purificó por medio de una columna cromatográfica, obteniéndose el compuesto **32** (285 mg, 89% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **bis(1-metil-2-octinil) éter (33)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, J = 11.0 Hz, 6H), 1.27 - 1.37 (m, 6H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.46 - 1.60 (m, 6H), 2.20 (ddd, J = 7.1, 7.1, 1.9 Hz, 4H), 4.43 (m, 2H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 18.7 (t), 20.0 (q), 22.2 (t), 28.3 (t), 31.0 (t), 62.8 (d), 80.2 (s), 89.0 (s).

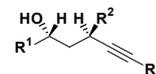
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2875, 2861, 1458, 1370, 1310, 1172, 1091.

EM m/z (int. relativa): [⊖] 262 (M)⁺ (0.1), 247 (M - CH₃)⁺ (34), 243 (14), 221 (17), 191 (M - C₅H₁₁)⁺ (5), 71 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 82.38; H, 11.52.
Observado: C, 82.51; H, 11.80.

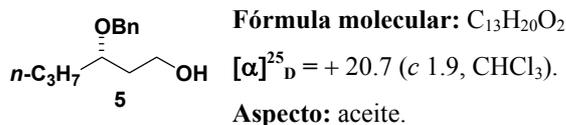
El método experimental descrito en la preparación del compuesto **4a** se aplicó al alcohol **32** (100 mg, 0.45 mmol), con las siguientes variantes:

- 1) La concentración molar en CH₂Cl₂ utilizada en este caso fue 0.01 M.*
- 2) La cantidad de BF₃·OEt₂ utilizada fue 0.5 equivalentes (29 μL, 0.23 mmol).
- 3) Antes de la adición del BF₃·OEt₂, se añadió al medio de reacción 3 equivalentes del alcohol **32** (302.4 mg, 1.35 mmol). De esta manera se obtuvo el éter **33** (53 mg, 45% de rendimiento global).



CAPÍTULO 3

Preparación del compuesto: **(3S)-3-(benciloxi)-1-hexanol (5)**.



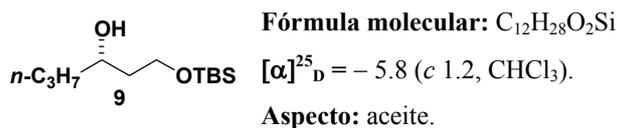
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.93 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.34 - 1.39 (m, 2H), 1.48 - 1.56 (m, 1H), 1.62 - 1.67 (m, 1H), 1.76 - 1.83 (m, 2H), 3.63 - 3.66 (m, 1H), 3.73 - 3.81 (m, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 4.64 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 5H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.2 (q), 18.4 (t), 35.7 (t), 35.8 (t), 60.7 (t), 70.9 (t), 78.4 (d), 126.9 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.4 (d), 138.4 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3420, 2958, 2872, 1717, 1454, 1275, 1068.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	208 (M) ⁺ (0.5), 191 (M - CH ₃) ⁺ (1), 147 (8), 107 (19), 91 (100).
EMAR:	Calculado: C ₁₃ H ₂₀ O ₂ (M) ⁺ 208.146330. Observado: 208.14683.

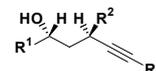
A una disolución del epóxido **4** {R¹ = C₃H₇-*n*} (ver parte teórica en el capítulo 2) (5 g, 43.0 mmol) en THF seco (215 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se añadió lentamente Red-Al[®] (27.8 mL, 3.4 M en tolueno, 94.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 h a esta temperatura, periodo tras el que mediante una CCF se comprobó que conversión completa del sustrato de partida. Se añadió secuencialmente H₂O (20 mL) y HCl (5% peso/volumen en agua) (30 mL) y la mezcla se agitó hasta que las dos fases quedaron claras (aproximadamente 0.5 h). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con Et₂O. El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y NaCl, se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El residuo obtenido se utilizó sin purificarlo en la siguiente reacción.

A una disolución del diol, obtenido en el paso anterior, en CH₂Cl₂ seco (140 mL) se adicionó una cantidad catalítica de CSA (1 g, 4.3 mmol) y PhCH(OMe)₂ (7.8 mL, 51.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió Et₃N hasta conseguir un pH ≈ 7, se siguió agitando durante 5 minutos y posteriormente se concentró bajo presión reducida.

A una disolución del crudo obtenido en CH₂Cl₂ seco (140 mL) se añadió, lentamente, DIBAL-H (172 mL, 1 M en ciclohexano, 172 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Después de este periodo se diluyó con CH₂Cl₂, se adicionó HCl (5% peso/volumen en agua) (500 mL) y se agitó fuertemente durante 30 minutos. El combinado resultante se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl, se secó, se filtró y se concentró. El crudo que se obtuvo se purificó mediante una columna cromatográfica en gel de sílice, permitiendo el aislamiento del alcohol **5** (6.61 g, 74% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(3S)-1-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-3-hexanol (9)**.

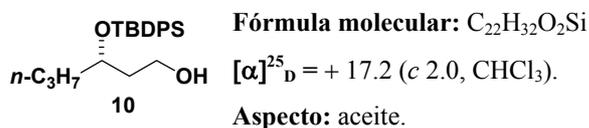




¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.30 - 1.51 (m, 4H), 1.63 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.7 Hz, 2H), 3.76 - 3.81 (m, 1H), 3.84 - 3.93 (m, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.1 (q), 18.1 (s), 18.7 (t), 25.8 (t), 38.4 (t), 36.7 (t), 62.8 (t), 71.8 (d).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3422, 2859, 1464, 1255, 1091.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): ^a	233 (M + 1) ⁺ (3), 232 (M) ⁺ (4), 231(M - 1) ⁺ (2), 217 (M - CH ₃) ⁺ (2), 175 (M - Bu- <i>t</i>) ⁺ (6), 117 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 62.01; H, 12.14. Observado: C, 62.33; H, 12.42.

El procedimiento experimental utilizado para la obtención del 1,3-diol procedente de la apertura del epóxido **4** {R¹ = C₃H₇-*n*} con Red-Al[®], se repitió para la síntesis del alcohol **9**, a partir de 1 g (8.6 mmol) de **4** {R¹ = C₃H₇-*n*}. De este modo, el método utilizado para la protección del alcohol **20** (ver capítulo 1, página 219) se aplicó sobre el 1,3-diol obtenido previamente, obteniéndose el alcohol **9** (1.46 g, 73% de rendimiento global).

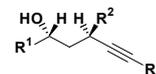
Preparación del compuesto: (3*S*)-3-*[terc*-butil(difenil)silil]oxi}-1-hexanol (**10**).



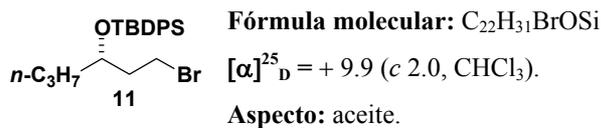
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.69 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.11 - 1.19 (m, 2H), 1.39 - 1.51 (m, 2H), 1.62 - 1.68 (m, 1H), 1.79 - 1.85 (m, 2H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.82 (m, 1H), 3.95 (ddd, <i>J</i> = 11.6, 11.6, 5.4 Hz, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.9 (q), 18.2 (t), 19.3 (s), 27.0 (q), 37.7 (t), 38.5 (t), 59.8 (t), 72.1 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 129.6 (d), 129.7 (d), 133.9 (s), 134.2 (s), 135.9 (d).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3072, 2959, 2859, 1472, 1428, 1111.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	299 (M - Bu- <i>t</i>) ⁺ (20), 271 (5), 221 (27), 199 (100).
EMAR:	Calculado: C ₁₈ H ₂₃ O ₂ Si (M - Bu- <i>t</i>) ⁺ 299.146734. Observado: 299.146544.

A una disolución del alcohol **9** (1 g, 4.31 mmol) en CH₂Cl₂ seco (45 mL) se adicionó imidazol (889 mg, 12.9 mmol), a 0 °C y bajo atmósfera de argón. Transcurridos 15 minutos de agitación se adicionó el cloruro de *terc*-butildifenilsililo (1.37 mL, 5.17 mmol) a 0 °C. Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El combinado orgánico se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El crudo obtenido se utilizó de esta forma en la siguiente etapa.

El procedimiento experimental utilizado en la síntesis del alcohol **26** para la desprotección del grupo TBS con la mezcla HF:CH₃CN (1:9), se aplicó sobre el derivado de silicio obtenido en la etapa anterior, obteniéndose el alcohol **10** (1.24 g, 81% de rendimiento global).



Preparación del compuesto: **{[(1S)-1-(2-bromoetil)butil]oxi}(terc-butil)difenilsilano (11)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.16 - 1.26 (m, 2H), 1.37 - 1.53 (m, 2H), 1.98 - 2.02 (m, 1H), 3.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 6H), 7.67 - 7.70 (m, 4H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.8 (q), 18.0 (t), 19.4 (s), 27.0 (q), 30.0 (t), 38.7 (t), 39.7 (t), 71.1 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 129.5 (d), 129.6 (d), 134.0 (s), 134.3 (s), 135.9 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2959, 2932, 2859, 1472, 1428, 1111, 1059.

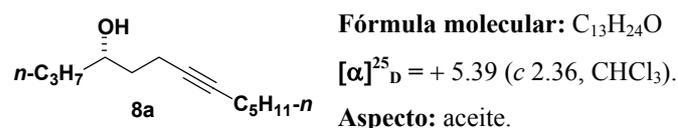
EM *m/z* (int. relativa): 419 (M)⁺ (0.1), 362 (M - Bu-*t*)⁺ (6), 338 (M - HBr)⁺ (1), 335 (25), 263 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 62.99; H, 7.45.
 Observado: C, 63.12; H, 7.76.

A una disolución del alcohol **10** (500 mg, 1.40 mmol) en CH₂Cl₂ seco (14 mL), a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adicionó Et₃N (0.39 mL, 2.8 mmol). Transcurridos 10 minutos de agitación se adicionó MsCl (0.16 mL, 2.1 mmol). Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se vertió en agua. Se extrajo con CH₂Cl₂ y el combinado orgánico se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El crudo obtenido se utilizó de esta forma en la siguiente etapa.

A una disolución de LiBr (184 mg, 2.1 mmol) en DMF seca (14 mL), a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adicionó el derivado mesilado procedente de la reacción anterior. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante toda la noche. La reacción se siguió por CCF, cuando ésta indicó el final de la reacción, se enfrió la mezcla a 0 °C y se diluyó con Et₂O. Se lavó la fase orgánica con agua y con una disolución saturada de NaCl. El combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica, obteniéndose el derivado bromado **11** (463 mg, 79% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(4S)-7-tridecin-4-ol (8a)**.



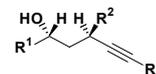
¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.87 - 0.96 (m, 6H), 1.31 - 1.62 (m, 12H), 2.12 (dd, *J* = 4.7, 2.4 Hz, 2H), 2.28 (dd, *J* = 4.4, 2.1 Hz, 2H), 3.75 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 14.0 (q), 15.4 (t), 18.7 (t), 18.8 (t), 22.2 (t), 28.7 (t), 31.0 (t), 36.2 (t), 39.5 (t), 71.0 (d), 79.6 (s), 81.1 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3422, 2932, 2861, 1645, 1457.

EM *m/z* (int. relativa): 196 (M)⁺ (1), 178 (M - H₂O)⁺ (3), 167 (M - C₂H₅)⁺ (4), 153 (100).

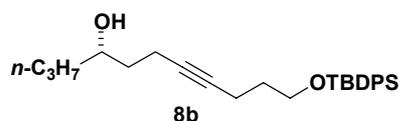
Análisis Elemental: Calculado: C, 79.53; H, 12.32.
 Observado: C, 79.54; H, 12.42.



Bajo atmósfera de argón a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se diluyó 1-heptino (0.13 mL, 0.99 mmol) en THF seco (5.5 mL) y se añadió, lentamente, *n*-BuLi (0.48 mL de una disolución 1.9 M en hexano, 0.92 mmol). Posteriormente, se adicionó HMPA (1.5 mL) y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se adicionó el compuesto **11** (300 mg, 0.71 mmol), gota a gota, disuelto en THF seco (30 mL). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1h, y después de este tiempo se comprobó por CCF la finalización de la reacción de sustitución nucleofílica. Se diluyó con Et_2O y se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo con Et_2O y el combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO_4 , filtró y concentró.

El procedimiento experimental utilizado para la fabricación del diol **24a** {**R** = **H**} (ver capítulo 1, página 222) se aplicó sobre el crudo obtenido en la etapa anterior, obteniéndose el alcohol *bis*-homopropargílico **8a** (174.1 mg, 73% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: (4*S*)-11-{{*tert*-butil(difenil)silil}oxi}-7-undecin-4-ol (**8b**).



Fórmula molecular: $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$

$[\alpha]_D^{25} = +4.15$ (*c* 2.12, CHCl_3).

Aspecto: aceite.

^1H RMN (δ , CDCl_3): 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.30 - 1.35 (m, 2H), 1.58 (s a, 4H), 1.65 - 1.75 (m, 2H), 2.24 - 2.32 (m, 4H), 3.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H), 7.35 - 7.44 (m, 6H), 7.65 - 7.73 (m, 4H).

^{13}C RMN (δ , CDCl_3): 14.0 (q), 15.3 (t), 18.7 (t), 18.7 (t), 19.2 (s), 26.5 (q), 31.9 (t), 36.1 (t), 39.5 (t), 62.5 (t), 71.0(d), 79.8 (s), 80.5 (s), 127.6 (d), 129.5 (d), 139.9 (s), 134.8 (s), 135.5 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3420, 2957, 2930, 2858, 1388, 1110.

EM *m/z* (int. relativa): 421 ($\text{M} - 1$)⁺ (0.1), 365 ($\text{M} - \text{Bu}-t$)⁺ (5), 287 (100).

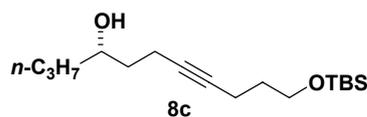
Análisis Elemental: Calculado: C, 76.72; H, 9.06.
Observado: C, 76.70; H, 9.42.

El procedimiento experimental empleado en la oxidación del alcohol **19** {*n* = 2} (ver parte teórica en el capítulo 2), se aplicó sobre el alcohol **5** (200 mg, 0.96 mmol), originando el correspondiente aldehído.

El método experimental descrito en la síntesis del compuesto **23b** (**R** = CH_2OBn) se aplicó sobre el aldehído anterior, utilizando la sal de litio del {2,2-dimetil-1-pent-4-iniloxy-1,1-difenil-1-silapropano},⁵⁰⁴ obteniéndose el correspondiente carbinol secundario **6b** (ver parte teórica en el capítulo 3, página 115) (405 mg, 80% de rendimiento global).

Sobre el alcohol **6b** se aplicó el mismo procedimiento experimental que el expuesto para la síntesis del oxepeno **25a** (**R** = **H**) a partir del alquino **24a** (**R** = **H**), obteniéndose el alcohol **8b** (223.7 mg, 69% de rendimiento desde **6b**).

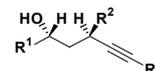
Preparación del compuesto: (4*S*)-11-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-7-undecin-4-ol (**8c**).



Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$

$[\alpha]_D^{25} = +5.27$ (*c* 0.65, CHCl_3).

⁵⁰⁴ Para una síntesis de este alquino, ver: Nacro, K.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14013-14030.

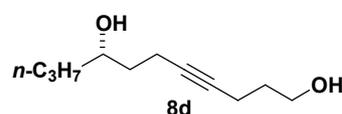


Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.10 (s, 6H), 0.90 (m, 12H), 1.26 - 1.72 (m, 8H), 2.20-2.29 (m, 24H), 3.68 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 3.74 (s a, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.0 (q), 15.1 (t), 15.4 (t), 18.3 (s), 18.8 (t), 25.6 (q), 25.9 (q), 32.0 (t), 36.2 (t), 39.5 (t), 61.7 (t), 70.9 (d), 79.8 (s), 80.5 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3420, 2957, 2932, 1716.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	268 (M - 2CH ₃) ⁺ (0.4), 241 (M - Bu- <i>t</i>) ⁺ (9), 225 (21), 213 (13), 171 (2), 75 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 68.39; H, 11.48. Observado: C, 68.36; H, 11.30.

El procedimiento experimental empleado en la fabricación de **8b** a partir de **5**, se aplicó utilizando la sal de litio del {1,1,2,2-tetrametil-1-pent-4-iniloxi-1-silapropano},⁵⁰⁵ obteniéndose el compuesto **8c** con un 68% de rendimiento desde **6c** (ver **Tabla 5** en el **Capítulo 3**).

Preparación del compuesto: **(8S)-4-undecino-1,8-diol (8d)**.



Fórmula molecular: C₁₁H₂₀O₂

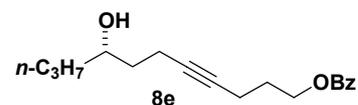
[α]_D²⁵ = + 6.95 (*c* 1.99, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.93 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.95-1.56 (m, 4H), 1.59-1.82 (m, 4H), 3.74 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.74 (m, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.0 (q), 15.3 (t), 15.4 (t), 18.8 (t), 31.5 (t), 36.1 (t), 39.5 (t), 62.0 (t), 71.0 (d), 80.1 (s), 80.5 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3420, 2955, 2932, 2873, 1717, 1057.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	139 (M - [(CH ₃) ₂ OH]) ⁺ (30), 123 (87), 97 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 71.70; H, 10.94. Observado: C, 71.53; H, 11.21.

El procedimiento experimental empleado en la fabricación de **8b** a partir de **5**, se aplicó utilizando la sal de litio del {2-pent-4-iniloxi-2*H*-3,4,5,6-tetrahidropirano},⁵⁰⁶ obteniéndose el compuesto **8d** con un 40% de rendimiento desde **6d** (ver **Tabla 5** en el **Capítulo 3**).

Preparación del compuesto: **benzoato de (8S)-8-hidroxi-4-undecinilo (8e)**.



Fórmula molecular: C₁₈H₂₄O₃

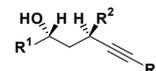
[α]_D²⁵ = + 8.10 (*c* 1.87, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.92 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.34 - 1.45 (m, 4H), 1.59 - 1.69 (m, 2H), 1.93 - 1.98 (m, 2H), 2.31 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.03 (m, 2H).
---	--

⁵⁰⁵ Para una síntesis de este alquino, ver: Zinder, B. B.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 549-557.

⁵⁰⁶ Para una síntesis de este alquino, ver: Renard, M.; Coses, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2597-2608.



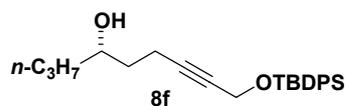
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	14.0 (q), 15.3 (t), 15.6 (t), 18.8 (t), 28.2 (t), 36.1 (t), 39.5 (t), 63.7 (t), 71.0 (d), 79.3 (s), 80.7 (s), 128.3 (d), 129.6 (d), 130.3 (s), 132.9 (d), 166.6 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	3421, 1718, 1647, 1274.
EM m/z (int. relativa):	289 ($\text{M} + 1$) ⁺ (0.4), 271 ($\text{M} - \text{OH}$) ⁺ (0.6), 225 ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$) ⁺ (0.3), 211 (3), 199 (3), 183 ($\text{M} - \text{OBz}$) ⁺ (2), 105 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 74.97; H, 8.39. Observado: C, 74.95; H, 8.55.

El procedimiento experimental empleado en la fabricación de **8b** a partir de **5**, se aplicó utilizando la sal de litio del {4-pentin-1-ol}, con la siguiente salvedad:

Una vez sintetizado el alcohol **6g** (ver parte teórica en el capítulo 3, página 115), se disolvió 200 mg (0.69 mmol) del mismo en CH_2Cl_2 seco (4 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C, y se añadió sucesivamente, Et_3N (0.29 mL, 2.07 mmol) y BzCl (89 μL , 0.76 mmol). Se dejó subir la temperatura hasta alcanzar la temperatura ambiente. Una vez comprobada la finalización de la reacción por cromatografía de capa fina, se trató con disolución acuosa saturada de NaCl . Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . El combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró. El alcohol secundario **6e** que se obtuvo se utilizó en la siguiente etapa sin purificarlo.

Sobre el compuesto anterior se llevó a cabo la secuencia de reacciones: complejación con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, adición de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y descomplejación con CAN descrita en los casos anteriores, obteniéndose el compuesto **8e** con un 77% de rendimiento desde **6e** (ver **Tabla 5** en el **Capítulo 3**).

Preparación del compuesto: **(4S)-9-{{terc-butil(difenil)silil}oxi}-7-nonin-4-ol (8f)**.



Fórmula molecular: $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$

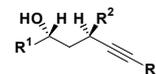
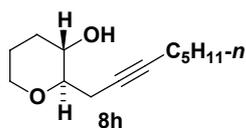
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = + 5.10 (c 1.93, CHCl_3).

Aspecto: aceite.

^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.92 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.35 - 1.47 (m, 3H), 1.55 - 1.66 (m, 3H), 2.25 - 2.31 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.31 (s a, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.70 - 7.73 (m, 4H).
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	14.1 (q), 15.3 (t), 18.8 (t), 19.0 (s), 26.5 (q), 35.7 (t), 39.5 (t), 52.9 (t), 70.6 (d), 85.3 (s), 85.5 (s), 127.6 (d), 129.6 (d), 133.4 (s), 134.8 (d), 135.6 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	3421, 2931, 1731, 1463, 1189.
EM m/z (int. relativa):	337 ($\text{M} - \text{Bu}-t$) ⁺ (9), 319 (2), 289 (4), 229 (12), 199 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 76.09; H, 8.68. Observado: C, 76.08; H, 8.68.

El procedimiento experimental empleado en la fabricación de **8b** a partir de **5**, se aplicó utilizando la sal de litio del {terc-butil(difenil)silil 2-propinil éter},⁵⁰⁷ obteniéndose el compuesto **8d** con un 69% de rendimiento desde **6f** (ver **Tabla 5** en el **Capítulo 3**).

⁵⁰⁷ Para una síntesis de este alquino, ver: Marshall, J. A.; Liao, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5962-5970.

Preparación del compuesto: **(2R,3S)-2-(2-octinil)tetrahidro-2H-piran-3-ol (8h)**.Fórmula molecular: C₁₃H₂₂O₂[α]_D²⁵ = + 14.29 (c 0.63, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 - 1.42 (m, 5H), 1.42 - 1.72 (m, 5H), 2.13 - 2.18 (m, 2H), 2.54 - 2.57 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.30 - 3.39 (m, 1H), 3.39 - 3.55 (m, 1H), 3.90 - 3.94 (m, 1H).

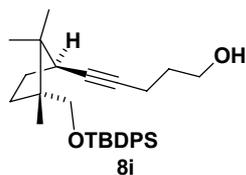
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 18.8 (t), 22.2 (t), 23.1 (t), 28.6 (t), 29.7 (t), 31.1 (t), 32.2 (t), 67.8 (t), 70.5 (d), 78.0 (d), 79.3 (s), 80.1 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3422, 3300, 2932, 2861, 1645, 1458, 1370, 1310.

EM *m/z* (int. relativa): 210 (M)⁺ (3), 193 (M - OH)⁺ (8), 139 (M - C₆H₅)⁺ (10), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 74.24; H, 10.54.
Observado: C, 74.22; H, 10.73.

El procedimiento experimental empleado en la fabricación de **8b** a partir de **5**, se aplicó utilizando como alcohol de partida el (3*S*,2*R*)-(3-benciloxi-tetrahydro-piran-2-il)-metanol y la sal de litio del 1-heptino, obteniéndose el compuesto **8h** con un 7% de rendimiento desde **12**(ver **Tabla 5** en el **Capítulo 3**, página 118).

Preparación del compuesto: **5-[(1*R*,3*R*)-3-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi)metil]-2,2,3-trimetilciclopentil]-4-pentín-1-ol (8i)**.Fórmula molecular: C₃₀H₄₂O₂Si[α]_D²⁵ = + 15.31 (c 2.10, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.89 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.49 - 1.53 (m, 4H), 1.71 - 1.92 (m, 2H), 1.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 4.09 - 4.16 (m, 2H), 7.34 - 7.45 (m, 6H), 7.65 - 7.69 (m, 4H).

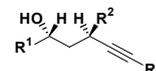
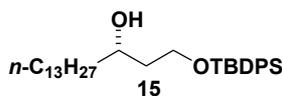
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 15.6 (t), 19.3 (q), 19.5 (q), 21.9 (q), 23.4 (q), 26.9 (q), 28.3 (t), 31.7 (t), 33.8 (t), 41.3 (d), 45.7 (s), 47.6 (s), 62.1 (t), 70.1 (t), 81.7 (s), 82.5 (s), 127.5 (d), 127.6 (d), 129.5 (d), 133.7 (s), 133.8 (s), 135.7 (d), 135.8 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3360, 2959, 2858, 1427, 1111, 1073.

EM *m/z* (int. relativa): 462 (M)⁺ (1), 405 (M - Bu-*t*)⁺ (8), 377 (3), 327 (7), 235 (7), 229 (3), 199 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 77.87; H, 9.15.
Observado: C, 77.73; H, 9.23.

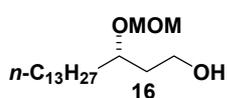
El procedimiento experimental empleado en la fabricación de **8b** a partir de **5**, se aplicó utilizando como alcohol de partida el 3-(benciloxi)-1-propanol y la sal de litio del 4-pentín-1-ol (ver parte teórica en el **Capítulo 3**, página 118), obteniéndose el compuesto **8i** con un 83% de rendimiento desde **13**.

Preparación del compuesto: **(3S)-1-{{terc-butil(difenil)silil}oxi}-3-hexadecanol (15).**Fórmula molecular: C₃₂H₅₂O₂Si[α]_D²⁵ = - 2.9 (c 17.0, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.26 (s a, 23H), 1.28 - 1.43 (m, 1H), 1.46 - 1.56 (m, 1H), 1.66 - 1.69 (m, 1H).¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 19.0 (s), 22.7 (t), 25.6 (t), 26.8 (q), 29.4 (t), 29.7 (t), 31.9 (d), 37.6 (t), 38.5 (t), 63.5 (t), 71.7 (d), 127.8 (d), 129.8 (d), 133.1 (s), 133.2 (s), 135.6 (d).IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3420, 2927, 2855, 1466, 1112.EM *m/z* (int. relativa): 497 (M + 1)⁺ (15), 496 (M)⁺ (30), 439 (M - Bu-*t*)⁺ (28), 419 (M - C₆H₅)⁺ (40), 199 (100).EMAR: Calculado: C₃₂H₅₂O₂Si (M)⁺ 496.373660.
Observado: 496.373507.

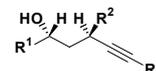
El procedimiento experimental utilizado para la obtención del 1,3-diol procedente de la apertura del epóxido **4** {R¹ = C₃H₇-*n*} con Red-Al[®], se repitió para la síntesis del alcohol **15**, a partir de 1 g (3.90 mmol) del epóxido **14**. De este modo, el método utilizado, en la síntesis del compuesto **10**, para la protección del alcohol secundario como su derivado *terc*-butildifenilsililo se aplicó sobre el 1,3-diol obtenido previamente, obteniéndose el alcohol **15** (1.33 g, 69% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(3S)-3-(metoximetoxi)-1-hexadecanol (16).**Fórmula molecular: C₁₈H₃₈O₃[α]_D²⁵ = + 29.5 (c 4.0, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (s a, 21H), 1.48 - 1.70 (m, 4H), 1.78 - 1.82 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.67 - 3.84 (m, 3H), 4.67 (dd, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 2H).¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.0 (q), 22.6 (t), 25.2 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.7 (t), 31.9 (t), 34.6 (t), 36.6 (t), 55.7 (q), 59.8 (t), 76.5 (d), 95.8 (t).IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3280, 2927, 2854, 1467, 1151, 1038.EM *m/z* (int. relativa): [±] 303 (M + 1)⁺ (23), 302 (M)⁺ (3), 301 (M - 1)⁺ (7), 283 (M - CH₃)⁺ (11), 271 (M - OCH₃)⁺ (100).Análisis Elemental: Calculado: C, 71.47; H, 12.66.
Observado: C, 71.63; H, 12.96.

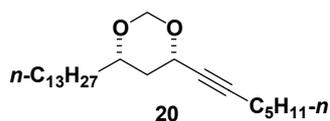
El procedimiento experimental empleado en la síntesis del compuesto **10** (ver capítulo 2, página 237), en la protección de los alcoholes primarios como sus derivados metoximetil éteres, se aplicó sobre el alcohol **15** (1 g, 2.02 mmol), obteniéndose el correspondiente alcohol protegido. Dicho compuesto se sometió al mismo procedimiento experimental utilizado para la fabricación del diol **24a** {R = H} (ver capítulo 1, página 222), obteniéndose el alcohol **16** (493 mg, 81% de rendimiento global).



✱ Procedimiento para la obtención de la mezcla de compuestos: **20**, **21** y **22**.

El procedimiento experimental empleado en la fabricación de **8b** a partir de **5**, se aplicó utilizando como alcohol de partida el compuesto **15** (200 mg, 0.66 mmol) y la sal de litio del {1-heptino}, obteniéndose la mezcla de compuestos **20:21:22**, en la proporción 1:0.8:0.7 (81.7 mg de **20**, 65.3 mg de **21**, 52.7 mg de **22**; 85% de rendimiento global), que fueron separados mediante una cromatografía en columna.

Preparación del compuesto: **(4S,6S)-4-(1-heptinil)-6-tridecil-1,3-dioxano (20)**.



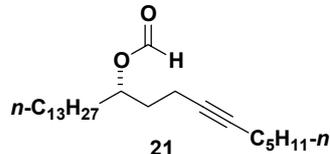
Fórmula molecular: C₂₄H₄₄O₂

$[\alpha]_D^{25} = -4.9$ (c 1.1, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.85 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (s a, 28H), 1.44 - 1.55 (m, 1H), 1.70 - 1.75 (m, 1H), 2.18 - 2.23 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (m, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.9 (q), 18.0 (t), 18.6 (t), 22.1 (t), 28.2 (t), 31.0 (t), 37.7 (t), 38.6 (t), 67.1 (d), 76.0 (d), 78.0 (s), 86.3 (s), 93.3 (t).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	2926, 2855, 1261, 1031.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	364 (M) ⁺ (6), 363 (M - 1) ⁺ (13), 349 (M - CH ₃) ⁺ (10), 341 (38), 199 (32), 123 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 79.06; H, 12.16. Observado: C, 79.13; H, 12.32.

Preparación del compuesto: **formato de (1S)-1-tridecil-4-decinilo (21)**.

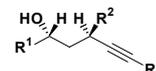
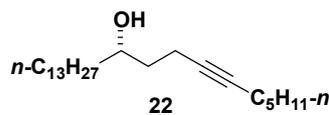


Fórmula molecular: C₂₄H₄₄O₂

$[\alpha]_D^{25} = +8.6$ (c 5.9, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.85 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (s a, 26H), 1.38 - 1.47 (m, 2H), 1.49 - 1.51 (m, 2H), 1.76 (dd, <i>J</i> = 13.5, 6.6 Hz, 2H), 2.09 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.21 (m, 2H), 5.04 - 5.08 (m, 1H), 8.07 (s, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.9 (q), 14.1 (q), 18.6 (t), 22.2 (t), 22.7 (t), 25.1 (t), 28.7 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.0 (t), 31.9 (t), 33.3 (t), 33.9 (t), 73.6 (d), 78.6 (s), 81.0 (s), 160.9 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	2926, 2855, 1728, 1466, 1177.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	364 (M) ⁺ (0.5), 349 (M - CH ₃) ⁺ (0.7), 320 (M - OCHO) ⁺ (0.5), 227 (16), 199 (17), 149 (25), 55 (100).
EMAR:	Calculado: C ₂₄ H ₄₄ O ₂ (M) ⁺ 364.334131. Observado: 364.334654.

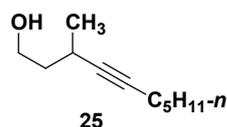
Preparación del compuesto: **(10S)-6-tricosin-10-ol (22)**.Fórmula molecular: $C_{23}H_{44}O$ $[\alpha]_D^{25} = +1.6$ (c 5.7, $CHCl_3$).

Aspecto: sólido blanco.

p. f. : 31 °C

1H RMN (δ , $CDCl_3$): 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24 (s a, 20H), 1.29 - 1.66 (m, 6H), 1.96 (s a, 1H), 2.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.26 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.70 - 3.72 (m, 1H).

^{13}C RMN (δ , $CDCl_3$): 13.9 (q), 14.1 (q), 18.7 (t), 22.2 (t), 22.7 (t), 25.6 (t), 27.7 (t), 28.7 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 31.1 (t), 31.9 (t), 36.2 (t), 37.3 (t), 71.2 (d), 79.6 (s), 81.1 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 3421, 2926, 2854, 1465.EM m/z (int. relativa): 336 (M^+) (3), 321 ($M - CH_3$)⁺ (0.4), 319 ($M - OH$)⁺ (0.5), 154 (100).EMAR: Calculado: $C_{23}H_{44}O$ (M^+) 336.339216.
Observado: 336.339360.Preparación del compuesto: **3-metil-4-decin-1-ol (25)**.Fórmula molecular: $C_{11}H_{20}O$

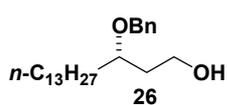
Aspecto: aceite.

1H RMN (δ , $CDCl_3$): 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.32 (s a, 4H), 1.45 (m, 1H), 1.61 - 1.73 (m, 3H), 2.14 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.56 - 2.59 (m, 1H), 3.79 (s a, 2H).

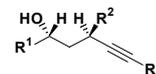
^{13}C RMN (δ , $CDCl_3$): 13.9 (q), 18.6 (t), 21.6 (d), 22.1 (t), 22.9 (d), 28.7 (t), 31.0 (t), 39.7 (t), 61.3 (t), 81.3 (s), 84.0 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 3278, 2933, 2862, 1721, 1456.EM m/z (int. relativa): 169 ($M + 1$)⁺ (0.3), 167 ($M - 1$)⁺ (0.5), 153 ($M - CH_3$)⁺ (0.3), 97 ($M - C_5H_{11}$)⁺ (19), 83 (100).Análisis Elemental: Calculado: C, 78.51; H, 11.98.
Observado: C, 78.28; H, 12.26.

El procedimiento experimental empleado, en la síntesis del compuesto **23a** {**R** = **TMS**} (ver capítulo 1, página 221), para la adición del trimetilsililacetiluro de litio sobre el correspondiente aldehído, se aplicó sobre la cetona **23** (200 mg, 1.12 mmol) (ver parte teórica en el capítulo 3, página 120) utilizando la sal de litio del {1-heptino}, obteniéndose el carbinol terciario **24** sobre el que se aplicó la misma secuencia de: complejación con $Co_2(CO)_8$, adición de $BF_3 \cdot OEt_2$ y descomplejación con CAN descrita en los casos anteriores, obteniéndose el compuesto **25** (137.4 mg, 73% de rendimiento desde **23**).

Preparación del compuesto: **(3S)-3-(benciloxi)-1-hexadecanol (26)**.Fórmula molecular: $C_{23}H_{40}O_2$ $[\alpha]_D^{25} = +0.5$ (c 170.0, $CHCl_3$).

Aspecto: aceite.



¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.89 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (s a, 22H), 1.50 - 1.54 (m, 1H), 1.57 - 1.65 (m, 1H), 1.69 - 1.82 (m, 2H), 3.59 - 3.65 (m, 1H), 3.65 - 3.83 (m, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 5H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.9 (q), 22.7 (t), 25.1 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 29.8 (t), 31.9 (t), 33.4 (t), 35.9 (t), 60.7 (t), 70.7 (t), 78.6 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.4 (d), 138.4 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3448, 2929, 2867, 1466, 1093.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	348 (M) ⁺ (2), 347 (M - 1) ⁺ (1), 331 (M - OH) ⁺ (1), 222 (5), 147 (11), 123 (34), 91 (100).
EMAR:	Calculado: C ₂₃ H ₄₀ O ₂ (M) ⁺ 348.302831. Observado: 348.302049.

El procedimiento experimental utilizado en la fabricación del compuesto **5** a partir del epóxido **4** {**R**¹ = C₃H_{7-n}}, se aplicó sobre el epóxido **14** {**R**¹ = C₁₃H_{27-n}} (ver parte teórica en el capítulo 3, página 121) (5 g, 19.5 mmol), obteniéndose el alcohol **26** (4.96 g, 73% de rendimiento desde **14**).

※ Procedimiento general para la obtención de las cetonas: **27a**, **27b**, **27c**, **27d** y **27e**.

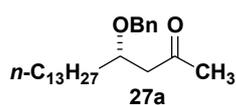
A una disolución del alcohol **26** (600 mg, 1.72 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se adicionó acetato sódico (42 mg, 0.51 mmol) y a continuación PCC (742 mg, 3.44 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de este periodo, el análisis por CCF indicó el final de la reacción. La mezcla se diluyó con Et₂O y se filtró a través de una capa de Celite® y gel de sílice. Se concentró y el producto crudo se utilizó en la siguiente reacción.

El aldehído anterior se disolvió en THF seco (17 mL) bajo atmósfera de argón y se enfrió a -78 °C. A continuación, se adicionó lentamente MeMgCl (0.69 mL, 3M en THF, 2.06 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1h, y después de este tiempo se comprobó por CCF la finalización de la reacción de acoplamiento. Se diluyó con Et₂O y se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con Et₂O. El combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró, dando lugar al correspondiente carbinol secundario.

El crudo del alcohol secundario, obtenido en la etapa anterior, se disolvió en CH₂Cl₂ seco (15 mL) bajo atmósfera de argón, y a 0 °C se adicionó acetato sódico (42 mg, 0.51 mmol) y, a continuación, PCC (742 mg, 3.44 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de este período, el análisis por CCF indicó el final de la reacción. La mezcla se diluyó con Et₂O y se filtró a través de una capa de Celite® y gel de sílice. Se concentró y el producto resultante se purificó mediante una columna cromatográfica, obteniéndose la cetona **27a** (377.7 mg, 61% de rendimiento global).

Para obtener las cetonas **27b**, **27c**, **27d** y **27e**, se utilizaron: bromuro de pentilmagnesio, bromuro de fenilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio y bromuro de isobutilmagnesio, respectivamente. Todos estos magnesianos son comerciales.

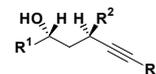
Preparación del compuesto: **(4S)-4-(benciloxi)-2-heptadecanona (27a)**.



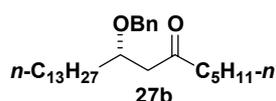
Fórmula molecular: C₂₄H₄₀O₂

[α]_D²⁵ = + 5.1 (c 3.5, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

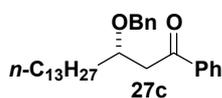


¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.87 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.26 (s a, 20H), 1.37 - 1.58 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.45 (dd, <i>J</i> = 15.8, 4.8 Hz, 2H), 2.73 (dd, <i>J</i> = 15.7, 7.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.95 (m, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.45 (m, 5H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.1 (q), 22.6 (t), 25.1 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.1 (q), 31.9 (t), 34.3 (t), 48.6 (t), 71.8 (t), 75.6 (d), 127.6 (d), 127.8 (d), 128.3 (d), 138.4 (s), 207.7 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	2929, 2854, 1714, 1466, 1068.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): [⊖]	361 (M + 1) ⁺ (14), 360 (M) ⁺ (15), 359 (M - 1) ⁺ (11), 345 (M - CH ₃) ⁺ (14), 253 (M - OBn) ⁺ (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 79.94; H, 11.18. Observado: C, 80.02; H, 11.32.

Preparación del compuesto: **(8S)-8-(benciloxi)-6-henicosanona (27b).**Fórmula molecular: C₂₈H₄₈O₂[α]_D²⁵ = + 1.9 (*c* 0.6, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

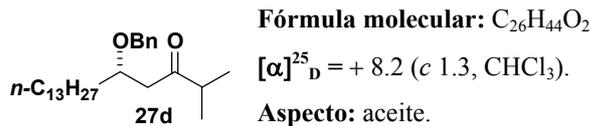
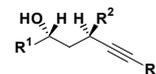
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.87 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 1.26 (s a, 28H), 1.37 - 1.58 (m, 4H), 2.45 (dd, <i>J</i> = 15.8, 4.8 Hz, 2H), 2.73 (dd, <i>J</i> = 15.7, 7.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.95 (m, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.45 (m, 5H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.9 (q), 14.1 (q), 22.6 (t), 25.1 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 34.3 (t), 48.6 (t), 71.8 (t), 75.6 (d), 127.6 (d), 127.8 (d), 128.3 (d), 138.4 (s), 207.7 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	2929, 2854, 1714, 1466, 1067.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): [⊖]	417 (M + 1) ⁺ (20), 416 (M) ⁺ (22), 415 (M - 1) ⁺ (100), 345 (M - C ₅ H ₁₁) ⁺ (35).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 80.71; H, 11.61. Observado: C, 80.93; H, 11.72.

Preparación del compuesto: **(3S)-3-(benciloxi)-1-fenil-1-hexadecanona (27c).**Fórmula molecular: C₂₉H₄₂O₂[α]_D²⁵ = + 6.6 (*c* 1.7, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.88 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (s a, 21H), 1.37 - 1.45 (m, 1H), 1.54 - 1.68 (m, 2H), 2.98 (dd, <i>J</i> = 16.0, 5.3 Hz, 1H), 3.37 (dd, <i>J</i> = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 4.09 - 4.16 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 7.27 (s a, 5H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.53 - 7.58 (m, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.1 (q), 22.7 (t), 25.3 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 34.9 (t), 43.9 (t), 71.8 (t), 76.1 (d), 127.4 (d), 127.8 (d), 128.2 (d), 128.5 (d), 133.0 (d), 137.4 (s), 138.6 (s), 199.1 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	2929, 2846, 1686, 1449, 1069.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	422 (M) ⁺ (0.1), 421 (M - 1) ⁺ (0.2), 345 (M - C ₆ H ₅) ⁺ (0.2), 314 (7), 120 (11), 105 (100).
EMAR:	Calculado: C ₂₉ H ₄₂ O ₂ (M) ⁺ 422.318481. Observado: 422.318716.

Preparación del compuesto: **(5S)-5-(benciloxi)-2-metil-3-octadecanona (27d).**



¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 15.9 Hz, 6H), 1.26 (s a, 21H), 1.38 - 1.62 (m, 3H), 2.50 (dd, *J* = 17.3, 4.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 16.1, 7.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.23 - 7.34 (m, 5H).

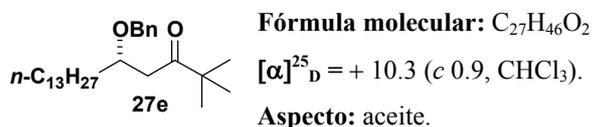
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.0 (q), 17.8 (q), 17.9 (q), 22.6 (t), 25.2 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 34.6 (t), 41.7 (d), 45.5 (t), 71.8 (t), 75.8 (d), 127.4 (d), 127.7 (d), 128.2 (d), 138.2 (s), 138.7 (s), 213.4 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2929, 1687, 1450.

EM *m/z* (int. relativa): 388 (M)⁺ (1), 387 (M - 1)⁺ (2), 373 (M - CH₃)⁺ (1), 328 (13), 311 (M - C₆H₅)⁺ (1), 237 (43), 105 (100).

EMAR: Calculado: C₂₆H₄₃O₂ (M - 1)⁺ 387.326306.
Observado: 387.325623.

Preparación del compuesto: **(5S)-5-(benciloxi)-2,2-dimetil-3-octadecanona (27e)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H), 1.26 (s a, 22H), 1.39 - 1.59 (m, 2H), 2.49 (dd, *J* = 16.9, 5.3 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 16.9, 6.9 Hz, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 1H), 4.49 (s a, 2H), 7.22 - 7.34 (m, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 22.7 (t), 25.3 (t), 26.1 (q), 29.3 (t), 29.6 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 34.7 (t), 41.9 (d), 44.3 (s), 72.0 (t), 75.8 (d), 127.4 (d), 127.8 (d), 128.2 (d), 138.2 (s), 214.5 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2932, 1688, 1451, 1072.

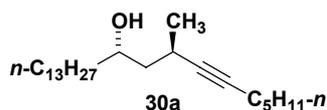
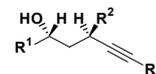
EM *m/z* (int. relativa): 345 (M - Bu-*t*)⁺ (1), 330 (M - CH₃)⁺ (2), 295 (M - OBn)⁺ (6), 237 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 80.54; H, 11.51.
Observado: C, 80.66; H, 11.74.

✱ Procedimiento general para la obtención de *sec*-dialquilacetilenos: **30a**, **30b**, **30c**, **30d** y **30e**.

El mismo procedimiento experimental utilizado para la obtención del compuesto **25** a partir de la cetona **23**, se aplicó sobre las cetonas **27a**, **27b**, **27c**, **27d** y **27e**, en una escala de 300 mg. Se obtuvieron de esta manera los alcoholes **30a**, **30b**, **30c**, **30d** y **30e** en los rendimientos que se indican en la parte teórica del capítulo 3 (Tabla 6, página 122).

Preparación del compuesto: **(8R,10S)-8-metil-6-tricosin-10-ol (30a)**.



Fórmula molecular: C₂₄H₄₆O

$[\alpha]_D^{25} = -6.25$ (*c* 0.32, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 3.6 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 3.7 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 23.3 Hz, 3H), 1.25 - 1.36 (m, 26H), 1.43 - 1.51 (m, 4H), 1.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.14 (m, 3H), 2.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H).

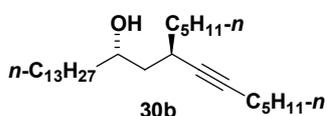
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 14.0 (q), 18.6 (t), 21.9 (q), 22.1 (t), 22.6 (t), 23.9 (d), 25.4 (t), 28.7 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 31.0 (t), 31.9 (t), 37.4 (t), 44.7 (t), 71.3 (d), 82.0 (s), 84.5 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3346, 2929, 2856, 1462.

EM *m/z* (int. relativa): 351 (M + 1)⁺ (25), 350 (M)⁺ (32), 333 (M - OH)⁺ (53), 332 (M - H₂O)⁺ (26), 295 (51), 238 (45), 210 (80), 199 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 82.21; H, 13.22.
Observado: C, 82.27; H, 13.01.

Preparación del compuesto: **(8R,10S)-8-pentil-6-tricosin-10-ol (30b).**



Fórmula molecular: C₂₈H₅₄O

$[\alpha]_D^{25} = -2.67$ (*c* 1.54, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (m, 6H), 1.25 - 1.56 (m, 40H), 2.16 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.60 (s a, 1H), 3.76 (m, 1H).

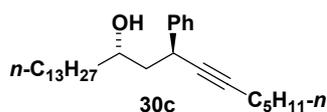
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 14.0 (q), 14.1 (q), 18.6 (t), 22.1 (t), 22.6 (t), 25.4 (t), 26.7 (t), 28.7 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 29.6 (d), 31.0 (t), 31.5 (t), 31.6 (t), 31.9 (t), 35.9 (7), 37.4 (t), 43.0 (t), 71.6 (d), 83.1 (s), 83.4 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3359, 2929, 2856, 1465.

EM *m/z* (int. relativa): 407 (M + 1)⁺ (2), 406 (M)⁺ (6), 349 (M - C₄H₉)⁺ (8), 335 (M - C₅H₁₁)⁺ (19), 321 (M - C₆H₁₂)⁺ (9), 223 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 82.68; H, 13.38.
Observado: C, 82.42; H, 13.69.

Preparación del compuesto: **(8S,10S)-8-fenil-6-tricosin-10-ol (30c).**



Fórmula molecular: C₂₉H₄₈O

$[\alpha]_D^{25} = +2.40$ (*c* 0.87, CHCl₃).

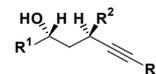
Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.25 - 1.48 (m, 28H), 1.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.21 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.76 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.0 (q), 14.1 (q), 18.8 (t), 22.2 (q), 22.7 (t), 25.4 (t), 28.6 (t), 28.7 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 31.1 (t), 31.9 (t), 35.5 (d), 37.5 (t), 46.2 (t), 70.7 (d), 81.9 (s), 84.2 (s), 126.7 (d), 127.4 (s), 128.5 (d), 142.4 (s).

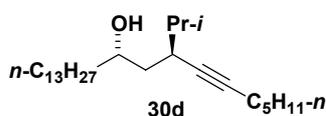
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3360, 2925, 2855, 1714, 1465.

EM *m/z* (int. relativa): 413 (M + 1)⁺ (16), 412 (M)⁺ (11), 395 (M - OH)⁺ (7), 341 (M - C₅H₁₁)⁺ (7), 335 (M - C₆H₅)⁺ (8), 316 (100).



Análisis Elemental: Calculado para $C_{29}H_{48}O$: C, 84.40; H, 11.72.
Observado: C, 84.35; H, 12.08.

Preparación del compuesto: **(8*S*,10*S*)-8-isopropil-6-tricosin-10-ol (30d).**



Fórmula molecular: $C_{26}H_{50}O$

$[\alpha]_D^{25} = -12.87$ (*c* 1.01, $CHCl_3$).

Aspecto: aceite.

1H RMN (δ , $CDCl_3$): 0.86 (t, *J* = 3.6 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 3.7 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.25 (s a, 1H), 1.32 - 1.67 (m, 2H), 2.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.71 (s a, 1H), 3.76 (m, 1H).

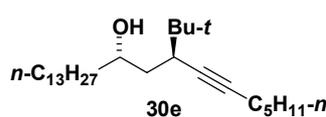
^{13}C RMN (δ , $CDCl_3$): 14.0 (q), 14.1 (q), 18.2 (q), 18.7 (t), 21.0 (d), 22.2 (t), 22.7 (t), 25.5 (t), 28.8 (t), 29.4 (t), 29.7 (t), 29.8 (t), 31.1 (t), 32.0 (t), 32.2 (d), 36.9 (d), 37.4 (t), 40.5 (t), 72.0 (d), 81.6 (s), 84.3 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 3368, 2929, 2856, 1729, 1465, 1367.

EM *m/z* (int. relativa): 379 ($M + 1$)⁺ (29), 378 (M)⁺ (30), 361 (22), 335 (20), 55 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 82.47; H, 13.31.
Observado: C, 82.70; H, 13.43.

Preparación del compuesto: **(8*S*,10*S*)-8-*tert*-butil-6-tricosin-10-ol (30e).**



Fórmula molecular: $C_{27}H_{52}O$

$[\alpha]_D^{25} = -18.28$ (*c* 3.49, $CHCl_3$).

Aspecto: aceite.

1H RMN (δ , $CDCl_3$): 0.86 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H), 0.95 (s, 6H), 1.25 (s a, 26H), 1.35 - 1.55 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.91 (s a, 1H), 3.75 (m, 1H).

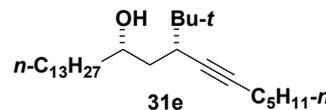
^{13}C RMN (δ , $CDCl_3$): 13.9 (q), 14.0 (q), 18.6 (t), 22.1 (t), 22.7 (t), 25.4 (t), 27.3 (t), 28.7 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 29.7 (t), 31.1 (t), 31.9 (t), 33.6 (s), 37.2 (t), 41.9 (d), 72.5 (d), 82.2 (s), 84.6 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 3358, 2929, 2855, 1743, 1465, 1174.

EM *m/z* (int. relativa): 393 ($M + 1$)⁺ (23), 392 (M)⁺ (23), 391 ($M - 1$)⁺ (56), 375 ($M - OH$)⁺ (60), 335 ($M - Bu-t$)⁺ (18), 321 ($M - C_5H_{11}$)⁺ (23), 307 (16), 277 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 82.58; H, 13.35.
Observado: C, 82.78; H, 13.48.

Preparación del compuesto: **(8*R*,10*S*)-8-*tert*-butil-6-tricosin-10-ol (31e).**



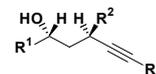
Fórmula molecular: $C_{27}H_{52}O$

$[\alpha]_D^{25} = +11.90$ (*c* 2.01, $CHCl_3$).

Aspecto: aceite.

1H RMN (δ , $CDCl_3$): 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (s, 6H), 1.25 (s a, 26H), 1.35-1.53 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 3.88 (m, 1H).

^{13}C RMN (δ , $CDCl_3$): 14.0 (q), 14.1 (q), 18.7 (t), 22.2 (t), 22.7 (t), 25.9 (t), 27.5 (t), 28.9 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 29.7 (t), 31.1 (t), 31.9 (t), 33.2 (s), 37.1 (t), 37.9 (t), 39.6 (d), 70.5 (d), 81.6 (s), 83.3 (s).

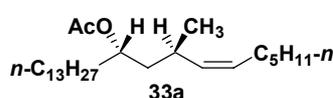


IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3360, 2929, 2855, 1743, 1465, 1174.
EM m/z (int. relativa):	393 (M + 1) ⁺ (25), 392 (M) ⁺ (24), 391 (M - 1) ⁺ (55), 375 (M - OH) ⁺ (61), 335 (M - Bu- <i>t</i>) ⁺ (20), 321 (M - C ₅ H ₁₁) ⁺ (21), 307 (16), 277 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 82.58; H, 13.35. Observado: C, 82.63; H, 13.41.

* Procedimiento general para la obtención de los compuestos: **33a**, **33b**, **33c** y **33d**.

El mismo procedimiento utilizado en la obtención de **22** a partir de **21a** (ver capítulo 1, página 220), se aplicó sobre los alcoholes **30a**, **30b**, **30c** y **30d**, obteniéndose las correspondientes *cis*-olefinas. Estos alquenos se sometieron al procedimiento de acetilación descrito en la transformación de **26** en **27** (ver capítulo 2, página 245), obteniéndose los compuestos **33a**, **33b**, **33c** y **33d**, con los rendimientos que se indican en la **Tabla 7** (ver parte teórica en el capítulo 3).

Preparación del compuesto: **acetato de (1S,3R,4Z)-3-metil-1-tridecil-4-decenilo (33a)**.



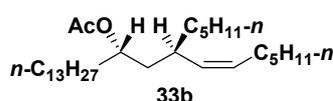
Fórmula molecular: C₂₆H₅₀O₂

$[\alpha]_D^{25} = +3.9$ (c 0.8, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.88 - 0.92 (m, 6H), 0.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (s a, 29H), 1.35 - 1.58 (m, 3H), 1.35 - 1.58 (m, 3H), 2.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.44 - 2.49 (m, 1H), 4.11 (dd, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 1H), 4.85 - 4.90 (m, 1H), 5.17 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.26 - 5.30 (m, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.0 (q), 21.0 (q), 21.2 (q), 22.5 (t), 22.6 (t), 25.2 (t), 27.3 (t), 28.5 (q), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.5 (t), 31.9 (t), 34.3 (t), 41.8 (t), 72.9 (d), 128.5 (d), 135.3 (d), 170.7 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	2929, 1740, 1464, 1374, 1260, 1095.
EM m/z (int. relativa):	335 (M - OAc) ⁺ (22), 334 (80), 263 (42), 124 (75), 81 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 79.12; H, 12.77. Observado: C, 79.35; H, 12.94.

Preparación del compuesto: **acetato de (1S,3R,4Z)-3-pentil-1-tridecil-4-decenilo (33b)**.

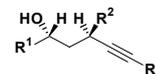


Fórmula molecular: C₃₀H₅₈O₂

$[\alpha]_D^{25} = -0.2$ (c 4.1, CHCl₃).

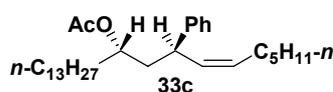
Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.88 - 0.88 (m, 9H), 1.25 (s a, 35H), 1.46 - 1.58 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 4.10 - 4.13 (m, 1H), 4.85 - 4.89 (m, 1H), 5.08 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.31 - 5.40 (m, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.0 (q), 21.3 (q), 22.5 (t), 22.6 (t), 25.1 (t), 26.7 (t), 27.7 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.6 (t), 31.9 (t), 34.0 (q), 35.7 (t), 40.2 (t), 73.1 (d), 129.7 (d), 134.0 (d), 170.6 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	2956, 2855, 1740, 1465, 1375, 1242, 1021.
EM m/z (int. relativa):	391 (M - OAc) ⁺ (17), 390 (55), 319 (64), 180 (100).



Análisis Elemental: Calculado: C, 79.93; H, 12.97.
Observado: C, 80.08; H, 13.31.

Preparación del compuesto: **acetato de (1S,3R,4Z)-3-fenil-1-tridecil-4-decenilo (33c)**.



Fórmula molecular: C₃₁H₅₂O₂

$[\alpha]_D^{25} = -48.7$ (c 8.1, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (s a, 30H), 1.49 - 1.54 (m, 2H), 1.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.06 - 2.13 (m, 2H), 3.59 - 3.67 (m, 1H), 4.72 - 4.80 (m, 1H), 5.35 - 5.44 (m, 1H), 5.56 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 3H), 7.25 - 7.29 (m, 2H).

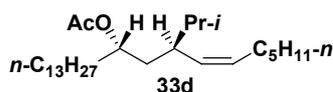
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.0 (q), 14.1 (q), 21.2 (q), 22.5 (t), 25.0 (t), 27.5 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.7 (t), 31.6 (t), 31.9 (t), 34.1 (q), 34.6 (t), 40.3 (d), 41.4 (t), 72.9 (d), 126.1 (d), 127.2 (d), 127.3 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 128.5 (d), 129.8 (d), 132.5 (d), 144.9 (s), 170.5 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2929, 2855, 1739, 1455, 1374, 1241.

EM *m/z* (int. relativa): 397 (M - OAc)⁺ (1), 379 (M - C₆H₅)⁺ (2), 385 (M - C₅H₁₁)⁺ (1), 117 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 81.52; H, 11.48.
Observado: C, 81.75; H, 11.80.

Preparación del compuesto: **acetato de (1S,3S,4Z)-3-isopropil-1-tridecil-4-decenilo (33d)**.



Fórmula molecular: C₂₈H₅₄O₂

$[\alpha]_D^{20} = +13.3$ (c 0.1, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.79 - 0.89 (m, 12H), 1.25 (s a, 32H), 2.00 (s, 3H), 2.15 - 2.22 (m, 1H), 4.80 - 4.85 (m, 1H), 5.16 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.38 - 5.47 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.0 (q), 19.5 (q), 20.5 (q), 21.0 (q), 22.6 (t), 25.1 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.7 (t), 31.9 (t), 32.8 (d), 34.3 (t), 37.2 (q), 39.9 (d), 78.1 (d), 131.2 (d), 131.4 (d).

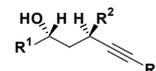
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2939, 1740, 1245.

EM *m/z* (int. relativa): 423 (M + 1)⁺ (22), 422 (M)⁺ (5), 421 (M - 1)⁺ (13), 391 (18), 363 (M - OAc)⁺ (100).

EMAR: Calculado: C₂₈H₅₄O₂ (M)⁺ 422.412381.
Observado: 422.412436.

* **Procedimiento general para la obtención de las lactonas: 34a, 34b y 34d.**

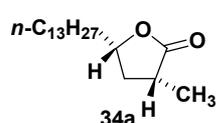
El alcohol **33a** (100 mg, 0.25 mmol) se disolvió en una mezcla CH₃CN:CCl₄:H₂O (3:2:2) (2.5 mL) y se adicionó, a temperatura ambiente, NaIO₄ (160 mg, 0.75 mmol) y una cantidad catalítica de RuCl₃. La mezcla se mantuvo con una fuerte agitación durante 30 minutos, período tras el que el análisis por CCF



indicó el final de la reacción. Se diluyó con Et₂O y se añadió MgSO₄ manteniendo una fuerte agitación durante 15 minutos. A continuación, se filtró sobre una capa de gel de sílice y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en Et₂O (1 mL) y se le añadió una disolución de NaOH (30% peso/volumen en agua, saturada en NaCl) (1 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente. Tras este período de tiempo se añadió, en el mismo matraz de reacción, HCl concentrado hasta conseguir un pH ≈ 2. La mezcla se diluyó con Et₂O y se añadió una disolución acuosa saturada de NaCl. La mezcla se extrajo con Et₂O y el combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice, obteniéndose la lactona **34a** (50.7 mg, 72% de rendimiento).

De igual modo se procedió para la síntesis de las lactonas **34b** y **34d**, obteniéndose con los rendimientos que se indican en la **Tabla 7** del **Capítulo 3**.

Preparación del compuesto: **(3R,5S)-3-metil-5-tridecildihidro-2(3H)-furanona (34a)**.



Fórmula molecular: C₁₈H₃₄O₂

[α]_D²⁵ = - 8.59 (c 1.91, CHCl₃).

Aspecto: sólido blanco.

p. f. : 43 °C

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.21 - 1.38 (s a, 22H), 1.38 - 1.62 (m, 5H), 1.72 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 4.31 (m, 1H).

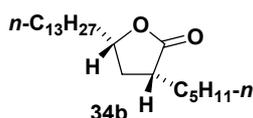
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.8 (q), 14.0 (q), 22.2 (t), 22.4 (t), 22.6 (t), 25.2 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 35.5 (t), 35.9 (d), 37.3 (t), 78.7 (d), 179.6 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3440, 2922, 2851, 1751, 1645.

EM *m/z* (int. relativa): 283 (M + 1)⁺ (3), 282 (M)⁺ (13), 265 (M - OH)⁺ (1), 264 (M - H₂O)⁺ (6), 211 (M - C₅H₁₁)⁺ (2), 205 (10), 149 (41), 111 (29), 99 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 76.54; H, 12.13.
Observado: C, 76.89; H, 11.85.

Preparación del compuesto: **(3R,5S)-3-pentil-5-tridecildihidro-2(3H)-furanona (34b)**.



Fórmula molecular: C₂₂H₄₂O₂

[α]_D²⁵ = - 16.73 (c 1.32, CHCl₃).

Aspecto: sólido blanco.

p. f. : 53 °C

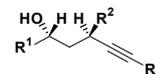
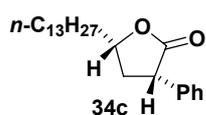
¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (m, 6H), 1.24 - 1.55 (s a, 30H), 1.58 - 1.60 (m, 1H), 1.70 - 1.72 (m, 1H), 1.88 - 1.92 (m, 1H), 2.40 - 2.44 (m, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 14.0 (q), 22.3 (t), 22.6 (t), 25.2 (t), 26.9 (t), 29.2 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 30.2 (t), 31.4 (t), 31.8 (t), 35.2 (d), 35.5 (t), 40.9 (d), 78.8 (d), 179.0 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3440, 2921, 2851, 1640.

EM *m/z* (int. relativa): 339 (M + 1)⁺ (30), 338 (M)⁺ (10), 289 (11), 137 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 78.05; H, 12.50.
Observado: C, 78.09; H, 12.63.

Preparación del compuesto: (3*S*,5*S*)-3-fenil-5-tridecildihidro-2(3*H*)-furanona (34c).Fórmula molecular: C₂₃H₃₆O₂[α]_D²⁵ = - 6.14 (c 1.39, CHCl₃).

Aspecto: sólido blanco.

p. f. : 68 °C

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.92 (m, 3H), 1.31 (s a, 24H), 1.41 - 1.56 (m, 1H), 1.69 - 1.75 (m, 1H), 2.08 (dd, *J* = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.88 - 3.94 (m, 1H), 4.50 - 4.55 (m, 1H), 7.30 - 7.33 (m, 3H), 7.33 - 7.42 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 14.0 (q), 22.3 (t), 22.6 (t), 25.2 (t), 26.9 (t), 29.2 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 30.2 (t), 31.4 (t), 31.8 (t), 35.2 (d), 35.5 (t), 40.9 (d), 78.8 (d), 179.0 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3425, 2922, 2851, 1754, 1644.

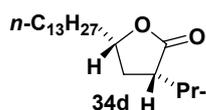
EM *m/z* (int. relativa): 345 (M + 1)⁺ (7), 344 (M)⁺ (6), 306 (12), 289 (19), 154 (100).

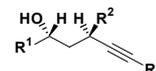
Análisis Elemental: Calculado: C, 80.16; H, 10.53.
Observado: C, 80.15; H, 10.74.

El mismo procedimiento utilizado en la fabricación del compuesto **21a** a partir del alqueno **21** (ver capítulo 1, página 220) se aplicó sobre la olefina **33c** (100 mg, 0.21 mmol), obteniéndose el correspondiente 1,2-diol. Dicho compuesto se sometió a la consecuente ruptura oxidativa sin necesidad de purificarlo previamente.

El diol anterior se disolvió en una mezcla dioxano/agua (3:1) (2 mL) a temperatura ambiente, y se añadieron, consecutivamente, NaIO₄ (180 mg, 0.84 mmol), Na₂CO₃ (15.2 mg, 0.11 mmol) y KMnO₄ (6.6 mg, 0.04 mmol). La mezcla se mantuvo con una fuerte agitación durante 30 minutos. Después de este período se diluyó con AcOEt y se lavó con una disolución acuosa de HCl (5% peso/volumen en agua) y con una disolución acuosa saturada de NaCl. El combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró.

El residuo obtenido, en la etapa anterior, se disolvió en Et₂O (1 mL) y se le añadió una disolución de NaOH (30% peso/volumen en agua, saturada en NaCl) (1 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente. Tras este período de tiempo se añadió, en el mismo matraz de reacción, HCl concentrado hasta conseguir un pH ≈ 2. La mezcla se diluyó con Et₂O y se añadió una disolución acuosa saturada de NaCl. La mezcla se extrajo con Et₂O y el combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice, obteniéndose la lactona **34c** (46.2 mg, 64% de rendimiento).

Preparación del compuesto: (3*S*,5*S*)-3-isopropil-5-tridecildihidro-2(3*H*)-furanona (34d).Fórmula molecular: C₂₀H₃₈O₂[α]_D²⁵ = - 8.75 (c 0.32, CHCl₃).



Aspecto: sólido blanco.

p. f. : 41 °C

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.86 (t, *J* = 5.3 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.25 (s a, 20H), 1.55 - 1.64 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 4.30 (m, 1H).

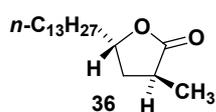
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 18.2 (q), 20.7 (q), 22.7 (t), 24.8 (t), 27.4 (d), 29.1 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 30.4 (t), 31.9 (t), 35.6 (t), 47.1 (d), 78.4 (d), 178.1 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3428, 2922, 2852, 1748, 1644, 1468.

EM *m/z* (int. relativa): 311 (M + 1)⁺ (5), 310 (M)⁺ (13), 268 (14), 250 (13), 206 (10), 127 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 77.36; H, 12.33.
Observado: C, 77.67; H, 12.42.

Preparación del compuesto: **(3*S*,5*S*)-3-metil-5-tridecildihidro-2(3*H*)-furanona (36).**



Fórmula molecular: C₁₈H₃₄O₂

[α]_D²⁵ = + 10.45 (*c* 4.66, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.25 - 1.36 (s a, 22H), 1.36 - 1.44 (m, 1H), 1.67 - 1.69 (m, 1H), 1.97 - 2.07 (m, 1H), 2.08 - 2.11 (m, 1H), 2.70 (dd, *J* = 6.5, 5.6 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 15.9 (q), 22.7 (t), 25.3 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 34.0 (d), 35.4 (t), 78.4 (d), 180.1 (s).

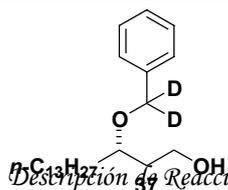
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3440, 2920, 2849, 1751, 1645.

EM *m/z* (int. relativa): 283 (M + 1)⁺ (5), 282 (M)⁺ (16), 265 (M - OH)⁺ (2), 264 (M - H₂O)⁺ (10), 211 (M - C₅H₁₁)⁺ (3), 205 (10), 99 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 76.54; H, 12.13.
Observado: C, 76.82; H, 12.23.

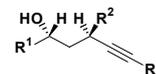
A una disolución de diisopropilamina (64 μL, 0.44mmol) en THF:HMPA (4:1) (3 mL), a -78 °C y bajo atmósfera de argón, se añadió lentamente *n*-BuLi. Después de 15 minutos de agitación a esta temperatura, se añadió gota a gota, en un período de 1 h la lactona **35** (ver parte teórica en el capítulo 3, página 126) (100 g, 0.37 mmol) disuelta en THF:HMPA (4:1) (0.5 mL). La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 minutos. A continuación, se añadió MeI (24 μL, 0.44 mmol) disuelto en THF:HMPA (4:1) (0.5 mL). Se dejó que la temperatura subiera hasta -40 °C. Se continuó la agitación durante 3 h a esta temperatura y después de este tiempo se adicionó una disolución acuosa de HCl (5% peso/volumen) (2 mL). Se diluyó con Et₂O, se separaron las fases y la orgánica se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de NaCl. El combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El residuo obtenido se cromatógrafió en columna de gel de sílice, obteniéndose la lactona **36** (80.3 mg, 77% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(3*S*)-3-[bencil(D,D)oxi]-1-hexadecanol (37).**



Fórmula molecular: C₂₃H₃₈D₂O₂

[α]_D²⁵ = + 14.9 (*c* 0.7, CHCl₃).



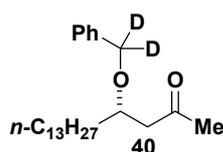
Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.88 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (s a, 20H), 1.55 - 1.71 (m, 4H), 1.72 - 1.87 (m, 2H), 3.59 - 3.71 (m, 1H), 3.73 - 3.82 (m, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 5H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.1 (q), 22.6 (t), 25.1 (q), 29.3 (t), 29.6 (t), 29.8 (t), 31.9 (t), 33.4 (t), 35.9 (t), 60.8 (t), 78.5 (d), 127.7 (d), 127.9 (t), 128.4 (t), 138.3 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3320, 2925, 2853, 1466, 1068.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): [⊖]	348 (M) ⁺ (2), 347 (M - 1) ⁺ (1), 331 (M - OH) ⁺ (1), 222 (5), 147 (11), 123 (34), 91 (100).
EMAR:	Calculado: C ₂₃ H ₃₈ D ₂ O ₂ (M) ⁺ 350.315384. Observado: 350.315765.

El procedimiento experimental utilizado para la obtención del 1,3-diol procedente de la apertura del epóxido **4** {R¹ = C₃H₇-*n*} con Red-Al[®], se repitió para la síntesis del alcohol **37**, a partir de 500 mg (1.95 mmol) del epóxido **14** {R¹ = C₁₃H₂₇-*n*} (ver parte teórica en el **capítulo 3**, página 126). De este modo, el método experimental descrito en la protección del alcohol primario como su tetrahidropiranyl éter en la síntesis del compuesto **26** (ver **capítulo 2**, página 245) se aplicó sobre el 1,3-diol obtenido previamente. De esta manera se protegió el hidroxilo primario dejando el secundario libre.

El proceso experimental utilizado en la protección de los grupos hidroxilos de **10** para obtener **11** (ver **capítulo 2**, página 237) se aplicó sobre el alcohol secundario libre que se obtuvo en la etapa anterior, con la diferencia de que en esta ocasión se utilizó bromuro de bencilo marcado en la posición bencílica con deuterio –este reactivo es comercial-. Una vez completada la reacción de bencilación y realizado el correspondiente proceso de aislamiento, el crudo obtenido fue sometido al mismo proceso experimental que se usó en la transformación de **11** en **9** (ver **capítulo 2**, página 238), obteniéndose el alcohol **37** (382.8 mg, 56% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(4S)-4-[bencil(D,D)oxi]-2-heptadecanona (40)**.

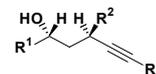


Fórmula molecular: C₂₄H₃₈D₂O₂

[α]_D²⁵ = + 11.1 (*c* 0.5, CHCl₃).

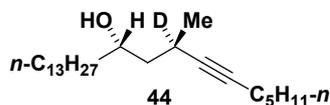
Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.86 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.26 (s a, 20H), 1.43 - 1.48 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.49 (dd, <i>J</i> = 15.7, 4.7 Hz, 2H), 2.74 (dd, <i>J</i> = 15.7, 7.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.93 (m, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 5H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.1 (q), 22.6 (t), 25.1 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.1 (q), 31.9 (t), 34.3 (t), 48.6 (t), 65.5 (t), 75.6 (d), 127.6 (d), 127.8 (d), 128.3 (d), 138.4 (s), 207.8 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	2930, 2853, 1714, 1466, 1063.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): [⊖]	363 (M + 1) ⁺ (10), 362 (M) ⁺ (5), 361 (M - 1) ⁺ (8), 347 (M - CH ₃) ⁺ (10), 255 (M - OBn) ⁺ (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 79.50; H, 11.67. Observado: C, 79.62; H, 11.88.



El mismo procedimiento que se utilizó para la síntesis de la cetona **27a** a partir del alcohol **26**, se aplicó al compuesto **37** (350 mg, 1.0 mmol), obteniéndose el compuesto **40** (224.8 mg, 62% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(8R,10S)-8-D-8-metil-6-tricosin-10-ol (44, R = Me)**.



Fórmula molecular: C₂₄H₄₅DO

[α]_D²⁵ = - 16.06 (c 2.16, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ , CDCl₃): 0.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.25 (s a, 30H), 1.43 - 1.50 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.49 (s a, 1H), 3.75 (m, 1H).

¹³C RMN (δ , CDCl₃): 14.0 (q), 14.2 (q), 18.7 (t), 21.9 (q), 22.2 (t), 22.7 (t), 23.4 (s), 23.7 (s), 24.0 (s), 25.5 (t), 28.8 (t), 29.4 (t), 29.7 (t), 31.1 (t), 32.0 (t), 37.6 (t), 44.6 (t), 71.49 (d), 82.2 (s), 84.6 (s).

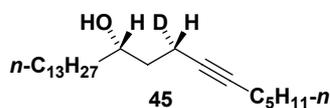
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3335, 2939, 2856, 1465, 1094.

EM *m/z* (int. relativa): 352 (M + 1)⁺ (21), 351 (M)⁺ (23), 350 (M - 1)⁺ (28), 334 (26), 55 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 81.98; H, 13.47.
Observado: C, 82.09; H, 13.71.

El mismo procedimiento que se utilizó para la síntesis del alcohol *bis*-homopropargílico **30a** a partir de la cetona **27a**, se aplicó al compuesto **40** (200 mg, 0.57 mmol), obteniéndose el compuesto **44** {R = Me} (88 mg, 44% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(10S,8S)-8-D-6-tricosin-10-ol (45, R = H)**.



Fórmula molecular: C₂₃H₄₃DO

[α]_D²⁵ = + 1.55 (c 2.52, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ , CDCl₃): 0.86 (m, 6H), 1.25 (s a, 26H), 1.36 - 1.64 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 3.72 (m, 1H).

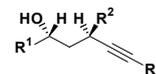
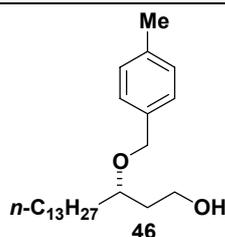
¹³C RMN (δ , CDCl₃): 14.0 (q), 14.1 (q), 14.9 (s), 15.2 (s), 15.4 (s), 18.7 (t), 22.2 (t), 22.7 (t), 25.6 (t), 28.8 (t), 29.3 (t), 29.7 (t), 31.1 (t), 31.9 (t), 36.1 (t), 37.4 (t), 71.4 (d), 79.6 (s), 81.2 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3379, 2935, 2860, 1640, 1465, 1084.

EM *m/z* (int. relativa): 338 (M + 1)⁺ (45), 337 (M)⁺ (17), 336 (M - 1)⁺ (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 81.83; H, 13.43.
Observado: C, 81.95; H, 13.62.

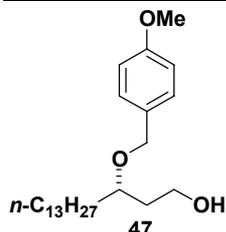
El procedimiento experimental empleado en la fabricación de **8b** a partir de **5**, se aplicó sobre el compuesto **37** (100 mg, 0.28 mmol) como producto de partida y la sal de litio del {1-heptino}, obteniéndose el compuesto **45** {R = H} (43.4 mg, 46% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: (3*S*)-3-[(4-metilbencil)oxi]-1-hexadecanol (46).Fórmula molecular: C₂₄H₄₂O₂[α]_D²⁵ = + 4.9 (*c* 0.9, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹ H RMN (δ, CDCl ₃):	0.88 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (s a, 22H), 1.47 - 1.85 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 3.58 - 3.69 (m, 1H), 3.71 - 3.83 (m, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H).
¹³ C RMN (δ, CDCl ₃):	14.1 (q), 22.1 (q), 22.7 (t), 25.1 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 29.8 (t), 31.9 (t), 33.4 (t), 35.8 (t), 60.9 (t), 70.7 (t), 78.5 (d), 127.9 (d), 129.1 (d), 135.4 (s), 137.4 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹):	3418, 2953, 2852, 1714, 1464, 1275, 1107.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): [±]	363 (M + 1) ⁺ (15), 362 (M) ⁺ (12), 361 (M - 1) ⁺ (27), 155 (19), 137 (44), 12 (100).
EMAR:	Calculado: C ₂₄ H ₄₂ O ₂ (M) ⁺ 362.318481. Observado: 362.318679.

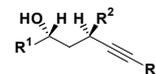
El procedimiento experimental utilizado en la obtención del alcohol **37**, se aplicó nuevamente a partir del epóxido **14** {R¹ = C₁₃H₂₇-*n*} (200 mg, 0.78 mmol), con la salvedad de que en esta ocasión se utilizó bromuro de 4-metilbencilo para proteger el grupo hidroxilo secundario. De esta forma, se obtuvo **46** (152.7 mg, 54% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: (3*S*)-3-[(4-metoxibencil)oxi]-1-hexadecanol (47).Fórmula molecular: C₂₄H₄₂O₃[α]_D²⁵ = + 5.0 (*c* 0.8, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

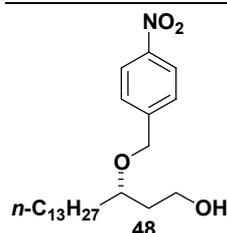
¹ H RMN (δ, CDCl ₃):	0.88 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (s a, 21H), 1.50 - 1.88 (m, 5H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 3.69 - 3.73 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.41 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H).
¹³ C RMN (δ, CDCl ₃):	14.1 (q), 22.6 (t), 25.1 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 29.8 (t), 31.9 (t), 33.4 (t), 35.8 (t), 37.9 (t), 55.2 (q), 60.9 (t), 70.5 (t), 78.4 (d), 113.7 (d), 129.4 (d), 130.5 (s), 159.2 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹):	3321, 2929, 2856, 1713, 1610, 1513, 1465, 1249.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	378 (M) ⁺ (1), 377 (M - 1) ⁺ (3), 360 (M - H ₂ O) ⁺ (0.4), 193 (12), 153 (25), 121 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 76.14; H, 11.18. Observado: C, 76.35; H, 11.31.

El procedimiento experimental utilizado en la obtención del alcohol **37**, se aplicó nuevamente a partir del epóxido **14** {R¹ = C₁₃H₂₇-*n*} (200 mg, 0.78 mmol), con la diferencia de que ahora se utilizó



bromuro de 4-metoxibencilo para proteger el grupo hidroxilo secundario. De esta forma, se obtuvo el compuesto **47** (153.3 mg, 52% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(3S)-3-[(4-nitrobenil)oxi]-1-hexadecanol (48)**.



Fórmula molecular: C₂₃H₃₉NO₄

[α]_D²⁵ = + 13.7 (c 0.9, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (s a, 20H), 1.50 – 2.08 (m, 6H), 3.63 - 3.76 (m, 1H), 3.77 - 3.87 (m, 2H), 4.60 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 22.6 (t), 25.1 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 29.7 (t), 31.9 (t), 33.5 (t), 36.0 (t), 60.4 (t), 69.7 (t), 79.1 (d), 123.6 (d), 127.7 (d), 146.2 (s).

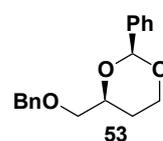
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3320, 2922, 2853, 1607, 1347, 1086.

EM *m/z* (int. relativa): ^a 394 (M + 1)⁺ (11), 393 (M)⁺ (1), 119 (13), 254 (11), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 70.19; H, 9.99.
Observado: C, 70.32; H, 10.05.

El procedimiento experimental utilizado en la obtención del alcohol **37**, se aplicó nuevamente a partir del epóxido **14** {R¹ = C₁₃H₂₇-*n*} (200 mg, 0.78 mmol), obteniéndose el compuesto **48** (150 mg, 49% de rendimiento global), aunque en esta ocasión hubo que utilizar un método diferente para proteger el grupo hidroxilo secundario. Esto es, a una disolución del correspondiente 1,3-diol monoprotectido (es decir, con el hidroxilo primario como su tetrahidropiranyl éter) en CH₂Cl₂ seco (7 mL), bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añadió Ag₂O (348 mg, 1.5 mmol) y bromuro de 4-nitrobenilo (200 mg, 0.93 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 semana, período tras el que un análisis por CCF mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró a través de una capa delgada de Celite[®] y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se empleó de esta forma en la etapa siguiente de desprotección del grupo tetrahidropiranyl, utilizando el mismo procedimiento experimental que el expuesto en la síntesis del compuesto **9** a partir de **11** (ver capítulo 2, página 238), obteniéndose el compuesto **48**.

Preparación del compuesto: **(2S,4S)-4-[(benciloxi)metil]-2-fenil-1,3-dioxano (53)**.

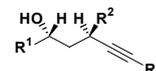


Fórmula molecular: C₁₈H₂₀O₃

[α]_D²⁵ = - 2.2 (c 3.1, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.59 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.90 (dddd, *J* = 12.5, 12.5, 12.5, 5.1 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 12.0, 12.0, 2.4 Hz, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 4.30 (dd, *J* = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 7.27-7.41 (m, 8H), 7.49-7.54 (m, 2H).



^{13}C RMN (δ , CDCl_3): 28.0 (t), 66.6 (t), 72.8 (t), 73.3 (t), 76.2 (d), 101.0 (d), 126.0 (d), 126.4 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 128.0 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.6 (d), 128.8 (d), 138.1 (s), 138.5 (s).

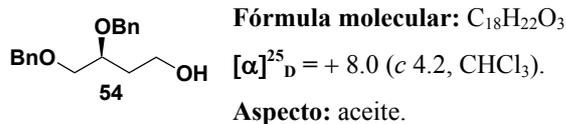
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3500, 3031, 2857, 1956, 1716, 1454, 1362, 1106, 1027.

EM m/z (int. relativa): $^{\ominus}$ 285 ($M + 1$)⁺ (9), 284 (M)⁺ (4), 283 ($M - 1$)⁺ (8), 107 (10), 91 (100).

EMAR: Calculado: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (M)⁺ 284.141245.
Observado: 284.141043.

El procedimiento experimental utilizado en la protección de los grupos hidroxilos de **10** para obtener **11** (ver capítulo 2, página 237) se aplicó sobre el alcohol **52** (1g, 5.2 mmol) obteniéndose **53** (1.3 g, 91% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(3S)-3,4-bis(benciloxi)-1-butanol (54)**.



^1H RMN (δ , CDCl_3): 1.83 (dd, $J = 11.4, 5.8$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.79 - 3.87 (m, 1H), 4.57 (s a, 2H), 4.58 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.34 (s a, 10H).

^{13}C RMN (δ , CDCl_3): 34.6 (t), 60.2 (t), 72.1 (t), 72.4 (t), 73.5 (t), 76.6 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.5 (d), 138.0 (s), 138.3 (s).

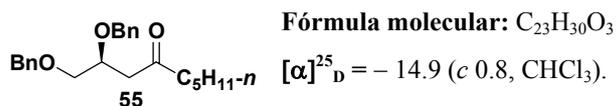
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3071, 2931, 2858, 1427, 1111.

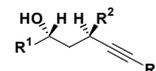
EM m/z (int. relativa): 385 ($M - 1$)⁺ (10), 269 ($M - \text{OH}$)⁺ (5), 179 ($M - \text{OBn}$)⁺ (5), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 75.50; H, 7.74.
Observado: C, 75.63; H, 8.08.

Una disolución de TMSCl (27 mL, 21 mmol) en CH_3CN (140 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añadió, gota a gota, sobre una mezcla en agitación del acetal **53** (1 g, 3.5 mmol), cianoborohidruro de sodio (1.39 g, 21.0 mmol) y tamiz molecular de 3 Å en CH_3CN (400 mL). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo con agitación durante 5 h. Después de este espacio de tiempo, la mezcla se filtró sobre una capa de Celite[®] y se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 enfriada con hielo. Se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se filtró, se secó con MgSO_4 y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, obteniéndose el alcohol **54** (870.8 mg, 87% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(2S)-1,2-bis(benciloxi)-4-nonanona (55)**.





Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.22 - 1.30 (m, 4H), 1.51 - 1.59 (m, 2H), 2.39 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H), 2.63 (dd, *J* = 16.3, 5.0 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 16.3, 7.4 Hz, 1H), 3.52 - 3.58 (m, 2H), 4.11 - 4.18 (m, 1H), 4.53 (s a, 2H), 4.55 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.30 (s a, 10H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 22.4 (t), 23.2 (t), 31.3 (t), 43.9 (t), 45.2 (t), 71.7 (t), 72.4 (t), 73.3 (t), 74.5 (d), 127.6 (d), 127.8 (d), 128.3 (d), 138.1 (s), 138.4 (s), 209.3 (s).

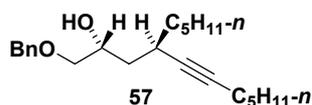
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2956, 1720, 1453, 1273.

EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 355 (M + 1)⁺ (14), 354 (M)⁺ (9), 353 (M - 1)⁺ (16), 322 (100), 277 (M - C₆H₅)⁺ (16).

Análisis Elemental: Calculado: C, 77.93; H, 8.53.
Observado: C, 78.09; H, 8.80.

El procedimiento experimental utilizado en la formación de la cetona **27b** a partir del alcohol **26**, se aplicó sobre el compuesto **54** (700 mg, 2.45 mmol) obteniéndose la cetona **55** (623.8 mg, 72% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2*R*,4*R*)-1-benciloxi-4-pentil-5-undecin-2-ol (57).**



Fórmula molecular: C₂₃H₃₆O₂

[α]²⁵_D = - 9.3 (*c* 0.41, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.26 - 1.50 (m, 12H), 1.64 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.73 (s a, 1H), 3.41 (dd, *J* = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.5, 3.7 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.57 (s, 2H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.0 (q), 14.1 (q), 18.7 (t), 22.2 (t), 22.6 (t), 26.8 (t), 28.7 (d), 31.0 (t), 31.6 (t), 35.5 (t), 39.0 (t), 69.6 (d), 73.3 (t), 74.0 (t), 82.5 (s), 83.1 (s), 127.7 (d), 128.4 (d), 138.1 (s).

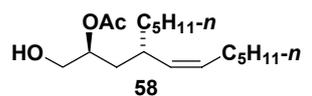
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3450, 2956, 2858, 1455, 1101.

EM *m/z* (int. relativa): 345 (M + 1)⁺ (6), 344 (M)⁺ (6), 343 (M - 1)⁺ (9), 307 (18), 289 (17), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 80.18; H, 10.53.
Observado: C, 80.33; H, 10.67.

El procedimiento experimental utilizado en la formación del compuesto **30b** a partir de la cetona **27b**, se aplicó sobre el compuesto **55** (500 mg, 1.41 mmol) obteniéndose el alcohol **57** (379 mg, 78% de rendimiento desde el carbinol terciario **56** –ver parte teórica del **capítulo 3**, página 129–).

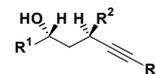
Preparación del compuesto: **acetato de (1*S*,3*S*,4*Z*)-1-(hidroximetil)-3-pentil-4-decenilo (58).**



Fórmula molecular: C₁₈H₃₄O₃

[α]²⁵_D = - 13.2 (*c* 0.2, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

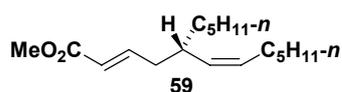


¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.67 - 0.89 (m, 6H), 1.27 (s a, 12H), 1.51 - 1.65 (m, 4H), 1.94 - 2.00 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 3.59 (dd, <i>J</i> = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 4.89 - 4.94 (m, 1H), 5.05 - 5.17 (m, 1H), 5.29 - 5.47 (m, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.0 (q), 20.8 (q), 22.5 (t), 26.7 (t), 27.7 (t), 29.4 (q), 31.5 (t), 31.6 (t), 31.9 (t), 33.9 (d), 34.6 (t), 35.8 (t), 39.6 (t), 68.5 (t), 74.4 (d), 131.0 (d), 134.3 (d).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3395, 2956, 2854, 1743, 1453, 1371.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	239 (M - OAc) ⁺ (1), 227 (M - C ₅ H ₁₁) ⁺ (3), 154 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 72.44; H, 11.48. Observado: C, 72.63; H, 11.84.

El procedimiento experimental utilizado en la formación del compuesto **33b** a partir del alcohol **30b**, se aplicó sobre el compuesto **57** (200 mg, 0.58 mmol) obteniéndose la olefina correspondiente.

A una disolución del alqueno anterior en CH₂Cl₂ seco (6 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se adicionó FeCl₃ anhidro (288 mg, 1.74 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, tras este período de tiempo el análisis por CCF mostró el final de la reacción. Se añadió H₂O (2 mL) y se agitó vigorosamente durante 1 minuto, a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ y se separaron las dos fases. Se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl. El combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, obteniéndose el alcohol **58** (143.4 mg, 83% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2E,5S,6Z)-5-pentil-2,6-dodecadienoato de metilo (59)**.



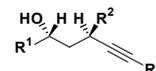
Fórmula molecular: C₁₈H₃₂O₂

[α]_D²⁵ = -21.5 (*c* 1.3, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

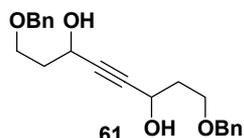
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.87 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H), 1.18 - 1.37 (m, 18H), 1.58 (s a, 1H), 1.98 (dd, <i>J</i> = 10.3, 4.9 Hz, 2H), 2.07 - 2.13 (m, 1H), 2.46 - 2.47 (m, 1H), 2.20 - 2.45 (m, 1H), 2.46 - 2.47 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 5.05 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.44 (m, 1H), 5.79 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.94 (m, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.0 (q), 22.5 (t), 26.9 (t), 27.6 (t), 29.4 (t), 31.5 (t), 31.9 (t), 35.4 (t), 36.7 (d), 38.6 (t), 51.3 (d), 121.8 (d), 130.8 (d), 133.0 (d), 148.2 (d), 166.9 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	2996, 2928, 1729, 1436, 1268.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): [±]	281 (M + 1) ⁺ (19), 280 (M) ⁺ (12), 279 (M - 1) ⁺ (13), 221 (M - COOCH ₃) ⁺ (21), 154 (100).
EMAR:	Calculado: C ₁₈ H ₃₂ O ₂ (M) ⁺ 280.240231. Observado: 280.240065.

El producto **58** (100 mg, 0.34 mmol) se disolvió en CH₃OH (3 mL) a temperatura ambiente y se adicionó K₂CO₃ (24 mg, 0.17 mmol). La mezcla se mantuvo bajo agitación durante 30 minutos. Seguidamente se añadió agua y se diluyó con CH₂Cl₂. Se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl. El combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El residuo obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificarlo.



El procedimiento experimental utilizado en la formación del éster α,β -insaturado **27** a partir del compuesto **26** (ver capítulo 1, página 225), se aplicó sobre el diol obtenido en la etapa anterior, obteniéndose el compuesto **59** (80.9 mg, 85% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **1,8-bis(benciloxi)-4-octino-3,6-diol (61)**.



Fórmula molecular: C₂₂H₂₆O₄

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ , CDCl₃): 1.93 - 2.06 (m, 4H), 3.62 - 3.67 (m, 2H), 3.77 - 3.84 (m, 2H), 4.62 (s, 4H), 4.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.27 - 7.39 (m, 10H).

¹³C RMN (δ , CDCl₃): 36.8 (t), 61.1 (d), 67.5 (t), 73.3 (t), 85.4 (s), 127.7 (d), 128.4 (d), 137.9 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3398, 2865, 1454, 1100, 1027.

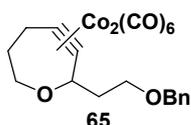
EM m/z (int. relativa): ⁺ 355 (M + 1)⁺ (10), 354 (M)⁺ (8), 91 (100).

EMAR: Calculado: C₂₂H₂₆O₄ (M)⁺ 354.183110.
Observado: 354.182474.

A una disolución de (CICO)₂ (1.1 mL, 12.0 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), bajo atmósfera de argón y a -78 °C, se añadió lentamente DMSO (1.1 mL, 15.1 mmol). Se dejó agitando durante 10 minutos. A continuación se añadió el alcohol **60** (1 g, 6.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (4 mL) y se continuó agitando durante 1h. Después de este período de tiempo, se añadió Et₃N (4.2 mL, 30 mmol) y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se continuó agitando a esta temperatura durante 30 minutos. Se diluyó con CH₂Cl₂ y se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Se separaron las dos fases, se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl. El combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El aldehído obtenido se utilizó en la siguiente reacción sin purificarlo.

El procedimiento experimental de adición del acetiluro de dilitio sobre el aldehído adecuado que se describió en la síntesis del diol propargílico **20** { $n = n' = 2$ } (ver capítulo 2, página 243), se aplicó sobre el aldehído fabricado en la etapa anterior, obteniéndose el diol **61** (0.7 g, 66% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **3-dicobalto hexacarbonilo- μ_2 -{ η^2 -2-[2-(benciloxi)etil]-3,4-didehidro-2,5,6,7-tetrahidro-oxe-pino}** (Co-Co) (**65**).



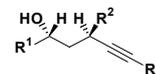
Fórmula molecular: C₂₁H₁₈Co₂O₈

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ , CDCl₃): 1.81 - 1.88 (m, 2H), 1.91 - 2.02 (m, 1H), 2.14 - 2.22 (m, 1H), 2.77 - 2.89 (m, 1H), 3.26 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.64 - 3.39 (m, 2H), 4.31 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.59 - 4.64 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 5H).

¹³C RMN (δ , CDCl₃): 30.1 (t), 33.5 (t), 37.7 (t), 66.7 (t), 73.0 (t), 73.8 (t), 79.6 (d), 127.5 (d), 127.7 (d), 128.3 (d), 138.5 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2860, 2790, 2173, 2060, 1153.

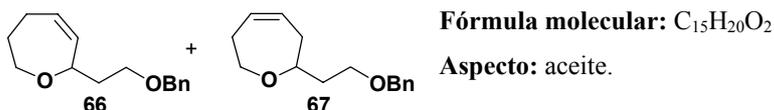


EM m/z (int. relativa): $^{\ominus}$ 516 (M)⁺ (12), 460 (M – 2CO)⁺ (4), 432 (M – 3CO)⁺ (24), 376 (M – 5CO)⁺ (23), 348 (M – 6CO)⁺ (5), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 48.86; H, 3.51.
Observado: C, 48.89; H, 3.87.

La secuencia de reacciones: complejación con Co₂(CO)₈ y adición de BF₃·OEt₂, descrita en el procedimiento experimental empleado en la fabricación de **8b** a partir de **5**, se aplicó sobre el diol **61** (500 mg, 1.42 mmol), con la salvedad de que en esta ocasión se utilizaron 2.5 equivalentes de BF₃·OEt₂ (0.45 mL, 2.84 mmol), obteniéndose el éter cíclico **65** (593 mg, 81% de rendimiento global).

Preparación de la mezcla de compuestos: **7-[2-(benciloxi)etil]-2,3,4,7-tetrahidrooxepino** y **2-[2-(benciloxi)etil]-2,3,6,7-tetrahidrooxepino (66 + 67)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.77 - 1.89 (m, 3H), 2.16 - 2.48 (m, 3H), 3.38 (t, *J* = 11.2 Hz, 0.5H), 3.57 - 3.65 (m, 3H), 4.00 - 4.03 (m, 1H), 4.23 (s a, 0.5H), 4.51 (s a, 2H), 5.55 (d, *J* = 11.1 Hz, 0.5H), 5.78 - 5.80 (m, 1.5H), 7.28 - 7.33 (m, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 26.0 (t), 26.9 (t), 29.1 (t), 32.5 (t), 36.5 (t), 37.0 (t), 37.8 (t), 66.9 (t), 67.2 (t), 69.9 (t), 71.4 (t), 72.9 (t), 73.0 (t), 72.9 (t), 130.6 (d), 132.0 (d), 134.5 (d), 138.7 (s).

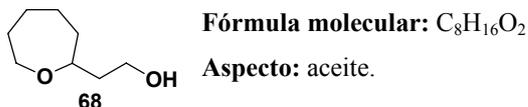
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3351, 1431, 1052.

EM m/z (int. relativa): $^{\ominus}$ 232 (M)⁺ (28), 231 (M – 1)⁺ (68), 229 (100).

EMAR: Calculado: C₁₅H₂₀O₂ (M)⁺ 232.146330.
Observado: 232.144175.

A una disolución del complejo **65** (100 mg, 0.19 mmol) en benceno seco (4 mL), bajo atmósfera de argón, se añadió *n*-Bu₃SnH (0.32 mL, 1.14 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C. Se mantuvo bajo agitación durante 5 h, período tras el que un análisis por CCF mostró que la reacción había concluido. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica obteniéndose la mezcla de compuestos (**66 + 67**) (33 mg, 75% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **2-(2-oxepanil)etanol (68)**.



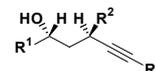
¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.51 - 1.79 (m, 10H), 3.51 - 3.64 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.84 - 3.92 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 25.6 (t), 26.7 (t), 30.7 (t), 36.3 (t), 38.3 (t), 61.7 (t), 68.7 (t), 80.3 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3390, 2929, 2857, 1714, 1453, 1371, 1053.

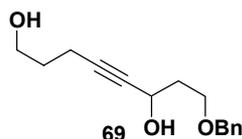
EM m/z (int. relativa): $^{\ominus}$ 144 (M)⁺ (13), 143 (M – 1)⁺ (13), 133 (100), 127 (M – OH)⁺ (16).

EMAR: Calculado: C₈H₁₆O₂ (M)⁺ 144.115030.
Observado: 144.115997.



La mezcla de productos (**66** + **67**) (25.0 mg, 0.11 mmol) se disolvió en CH₃OH seco (1 mL). Se adicionó el catalizador de paladio sobre carbono (5% Pd) (1.3 mg, 5% en peso respecto al sustrato de partida). La mezcla se sometió a atmósfera de H₂ (≈ 1 atm) y se agitó vigorosamente durante 1h. Después de este período de tiempo, una CCF mostró el final de la reacción. Se filtró a través de una capa de Celite® y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el alcohol **68** (11.5 mg, 75% de rendimiento desde el compuesto **65**).

Preparación del compuesto: **8-(benciloxi)-4-octino-1,6-diol (69)**.



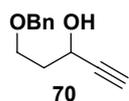
Fórmula molecular: C₁₅H₂₀O₃

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	1.74 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 6.4, 6.4 Hz, 2H), 1.94 - 2.05 (m, 2H), 2.24 (s a, 2H), 3.32 (ddd, <i>J</i> = 6.9, 6.9, 1.8 Hz, 2H), 3.63 - 3.65 (m, 1H), 3.72 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.78 - 3.82 (m, 1H), 4.52 (s a, 2H), 4.56 - 4.60 (m, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 5H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	15.2 (t), 31.1 (t), 37.3 (t), 61.0 (d), 61.3 (t), 67.5 (t), 73.2 (t), 81.3 (s), 84.7 (s), 127.7 (d), 128.4 (d), 137.9 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3382, 2928, 2869, 1366, 1075.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): [⊕]	249 (M + 1) ⁺ (17), 248 (M) ⁺ (1), 229 (10), 138 (41), 91 (100).
EMAR:	Calculado: C ₁₅ H ₂₀ O ₃ (M) ⁺ 248.141245. Observado: 248.141380.

La secuencia de reacciones: complejación con Co₂(CO)₈, adición de BF₃·OEt₂ y descomplejación con CAN, descrita en el procedimiento experimental empleado en la fabricación de **8b** a partir de **5**, se aplicó sobre el diol **61** (100 mg, 0.28 mmol), con la salvedad de que en esta ocasión se utilizó sólo 1 equivalente de BF₃·OEt₂ (36 μL, 0.28 mmol), obteniéndose el compuesto **69** (9 mg, 13% de rendimiento global).

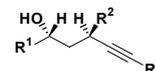
Preparación del compuesto: **5-(benciloxi)-1-pentin-3-ol (70)**.



Fórmula molecular: C₁₂H₁₄O₂

Aspecto: aceite.

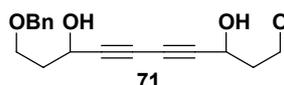
¹H RMN (δ, CDCl₃):	1.94 - 2.00 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.68 (ddd, <i>J</i> = 10.0, 4.7, 4.7 Hz, 1H), 3.86 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.3, 4.0 Hz, 1H), 4.53 (s a, 2H), 4.60 - 4.64 (m, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 5H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	36.8 (t), 60.7 (d), 67.3 (t), 73.0 (d), 73.3 (t), 84.5 (s), 127.5 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.5 (d), 137.9 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3396, 3288, 3031, 2928, 2867, 1454, 1366, 1094, 1028.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): [⊕]	191 (M + 1) ⁺ (21), 190 (M) ⁺ (5), 189 (M - 1) ⁺ (30), 173 (M - OH) ⁺ (41), 91 (100).
EMAR:	Calculado: C ₁₂ H ₁₄ O ₂ (M) ⁺ 190.099380. Observado: 190.098979.



El procedimiento experimental descrito en la oxidación del alcohol **60** con cloruro de oxalilo para la síntesis del compuesto **61**, se aplicó nuevamente para la síntesis del alcohol propargílico **70**, partiendo de 500 mg (6.57 mmol) de **60**. El aldehído obtenido mediante este proceso oxidativo se utilizó en la siguiente reacción sin purificarlo.

El procedimiento experimental de adición de la sal de litio del trimetilsililacetileno sobre el aldehído adecuado para la síntesis del compuesto **23a** (**R** = **TMS**) (ver **capítulo 1**, página 221), se aplicó sobre el aldehído obtenido en la etapa anterior, obteniéndose el correspondiente alcohol propargílico. Dicho alcohol se sometió a las condiciones de desprotección del grupo TMS expuestas en la síntesis del compuesto **24a** (**R** = **H**), dando lugar a la formación del compuesto **70** (786 mg, 63% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **1,10-bis(benciloxi)-4,6-decadiino-3,8-diol (71)**.



Fórmula molecular: C₂₄H₂₆O₄

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.90 - 2.00 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 3.68 (ddd, *J* = 10.0, 5.0, 5.0 Hz, 2H), 3.86 (ddd, *J* = 9.3, 9.3, 3.9 Hz, 2H), 4.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 4H), 4.67 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 7.27 - 7.40 (m, 10H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 36.4 (t), 61.9 (d), 67.5 (t), 69.0 (s), 79.4 (t), 79.7 (s), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.5 (d), 137.6 (s).

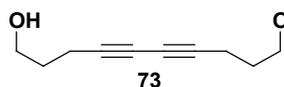
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3351, 2957, 1431, 1057.

EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 377 (M - 1) (18), 361 (M - OH) (14), 355 (43), 329 (45), 307 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 76.17; H, 6.92.
Observado: C, 76.42; H, 7.07.

A una disolución del alcohol **70** (200 mg, 1.05 mmol) en CH₃OH seco (7.5 mL), bajo atmósfera de argón, se añadieron piridina (5.4 mL) y Cu(OAc)₂ (293 mg, 1.47 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo y se mantuvo la agitación durante 4 h. Después de este período de tiempo, una CCF mostró el final de la reacción. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O y se añadió agua. Se separaron las dos fases, se extrajo con Et₂O y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de CuSO₄. El combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El residuo obtenido se cromatografió en una columna de gel de sílice, obteniéndose **71** (174.6 mg, 88% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **4,6-decadiino-1,10-diol (73)**.



Fórmula molecular: C₁₀H₁₄O₂

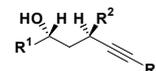
Aspecto: sólido blanco.

p. f. : 45 °C

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.81 (s a, 2H), 2.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 15.7 (t), 30.9 (t), 61.4 (t), 65.9 (s), 76.8 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3334, 2950, 1428, 1057, 928.



EM m/z (int. relativa): $^{\ominus}$ 167 ($M + 1$)⁺ (7), 166 (M)⁺ (11), 165 ($M - 1$)⁺ (5), 149 ($M - OH$)⁺ (7), 135 ($M - CH_2OH$)⁺ (6), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 72.26; H, 8.49.
Observado: C, 72.57; H, 8.81.

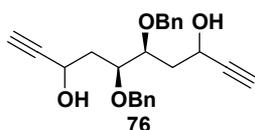
La secuencia de reacciones: complejación con $Co_2(CO)_8$, adición de $BF_3 \cdot OEt_2$ y descomplejación con CAN, descrita en el procedimiento experimental empleado en la fabricación de **8b** a partir de **5**, se aplicó sobre el diol **71** (100 mg, 0.26 mmol), con las siguientes salvedades:

1) En el proceso de complejación, se utilizaron 2.3 equivalentes de $Co_2(CO)_8$ (204 mg, 0.60 mmol).

2) En esta ocasión se utilizaron 2.5 equivalentes de $BF_3 \cdot OEt_2$ (82 μ L, 0.65 mmol).

De esta forma se obtuvo el compuesto **73** (32.4 mg, 63% de rendimiento global).

Preparación de la mezcla de compuestos: **(5S,6S)-5,6-bis(benciloxi)-1,9-decadiino-3,8-diol (76)**.



Fórmula molecular: $C_{24}H_{26}O_4$

Aspecto: aceite.

1H RMN (δ , $CDCl_3$): 1.89 - 2.11 (m, 4H), 2.47 (s a, 2H), 2.76 (s a, 1H), 2.95 (s a, 1H), 3.04 (s a, 1H), 3.79 - 3.99 (m, 1H), 4.13 - 4.17 (m, 1H), 4.48 - 4.70 (m, 6H), 7.33 (s a, 10H).

^{13}C RMN (δ , $CDCl_3$): 37.2 (t), 60.6 (d), 72.4 (t), 73.3 (s), 76.1 (d), 84.4 (s), 128.1 (d), 128.2 (d), 128.5 (d), 137.4 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 3401, 3289, 2932, 1714, 1272, 1069.

EM m/z (int. relativa): $^{\ominus}$ 379 ($M + 1$)⁺ (35), 378 (M)⁺ (5), 377 ($M - 1$)⁺ (5), 271 ($M - OBn$)⁺ (13), 154 (100).

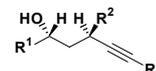
EMAR: Calculado: $C_{24}H_{26}O_4$ (M)⁺ 378.183110.
Observado: 378.184573.

El método experimental descrito en la protección del alcohol primario como su tetrahidropiranyl éter en la síntesis del compuesto **26** (ver **capítulo 2**, página 245) se aplicó sobre el diol **74** (1.5 g, 4.54 mmol) (ver parte teórica en el **capítulo 3**) obtenido previamente. De esta manera se obtuvo el correspondiente compuesto con uno de los dos grupos hidroxilos iniciales libre y el otro protegido como su tetrahidropiranyl éter.

El procedimiento experimental descrito en la oxidación del alcohol **60** con cloruro de oxalilo para la síntesis del compuesto **61**, se aplicó nuevamente sobre el compuesto obtenido en la etapa anterior. El aldehído obtenido mediante este proceso oxidativo se utilizó en la reacción siguiente sin purificarlo.

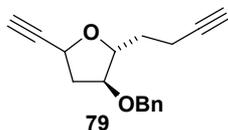
El procedimiento experimental de adición de la sal de litio del trimetilsililacetileno sobre el aldehído adecuado para la síntesis del compuesto **23a** ($R = TMS$) (ver **capítulo 1**, página 221), se aplicó sobre el aldehído obtenido en la etapa anterior, obteniéndose el correspondiente alcohol propargílico. Dicho compuesto se sometió a las mismas condiciones experimentales que las utilizadas para la acetilación del grupo hidroxilo, descritas en la síntesis del compuesto **33**; y al protocolo de desprotección del grupo THP descrito en la transformación de **11** en **9** (ver **capítulo 2**, página 238), obteniéndose de esta forma el compuesto **75** (1.12 g, 53 % de rendimiento global).

El mismo procedimiento experimental empleado en la oxidación con cloruro de oxalilo y en la adición de la sal de litio del trimetilsililacetileno empleado en los pasos anteriores, se volvió a aplicar sobre



el alcohol **75** (1 g, 2.14 mmol). El nuevo alcohol propargílico, obtenido de esta manera, se sometió a las condiciones de hidrólisis básica descritas en la síntesis del compuesto **27** (ver **capítulo 2**, página 245), obteniéndose el compuesto **76** (638.8 mg, 79% de rendimiento desde **75**).

Preparación de la mezcla de compuestos: **(2R,3S,5R y 5S)-3-(benciloxi)-2-(3-butinil)-5-etiniltetrahydrofurano (79)**.



Fórmula molecular: C₁₇H₁₈O₂

Aspecto: aceite.

Diastereoisómero 1:

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.64 - 1.97 (m, 3H), 2.13 - 2.18 (m, 1H), 2.28 - 2.33 (m, 2H), 2.45 (s a, 2H), 4.11 (s a, 1H), 4.20 (s a, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.82 (m, 1H), 7.26 - 7.46 (m, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 15.4 (t), 27.9 (t), 39.5 (t), 66.1 (d), 68.5 (s), 71.2 (t), 73.0 (s), 78.8 (d), 80.6 (d), 83.7 (s), 84.0 (s), 127.5 (d), 127.7 (d), 128.4 (d), 128.8 (d), 137.9 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3290, 2941, 2939, 2869, 1722, 1452, 1273, 1060.

EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 255 (M + 1)⁺ (33), 254 (M)⁺ (20), 253 (M - 1)⁺ (47), 204 (43), 164 (100).

EMAR: Calculado: C₁₇H₁₈O₂ (M)⁺ 254.130680.
Observado: 254.130887.

Diastereoisómero 2:

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.90 - 1.94 (m, 2H), 1.95 - 2.05 (m, 1H), 2.26 - 2.39 (m, 3H), 2.48 (s a, 2H), 3.90 (ddd, *J* = 9.4, 4.5, 4.5 Hz, 1H), 4.03 - 4.08 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 7.0, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.40 (m, 5H).

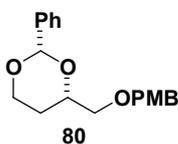
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3291, 2940, 2870, 1722, 1452, 1273, 1059.

EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 255 (M + 1)⁺ (30), 254 (M)⁺ (17), 253 (M - 1)⁺ (39), 164 (100).

EMAR: Calculado: C₁₇H₁₈O₂ (M)⁺ 254.130680.
Observado: 254.130687.

El procedimiento experimental empleado en la síntesis del compuesto **73** a partir del diol **71**, se aplicó al compuesto **76** (150 mg, 0.40 mmol), obteniéndose la mezcla diastereoisomérica **79** (84.7 mg, 84% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2S,4S)-4-[(4-metoxibencil)oxi]metil}-2-fenil-1,3-dioxano (80)**.

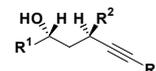


Fórmula molecular: C₁₉H₂₂O₄

[α]_D²⁰ = -0.4 (c 11.0, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 3.51 (dd, *J* = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (ddd, *J* = 12.3, 12.3, 2.5 Hz, 1H), 4.09-4.13 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H).



¹³C RMN (δ, CDCl₃): 28.2 (t), 55.3 (q), 66.8 (t), 72.8 (t), 73.2 (t), 76.6 (d), 101.2 (d), 113.8 (d), 125.9 (d), 126.1 (d), 126.4 (d), 126.6 (d), 128.3 (d), 128.5 (d), 128.7 (d), 129.0 (d), 130.3 (s), 138.6 (s), 159.2 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2957, 2857, 1613, 1513, 1454, 1301, 1247, 1106.

EM m/z (int. relativa): [⊖] 299 (M + 1)⁺ (12), 298 (M)⁺ (19), 297 (M - 1)⁺ (15), 267 (M - OCH₃)⁺ (13), 237 (100).

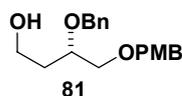
Análisis Elemental: Calculado: C, 72.59; H, 7.05.
Observado: C, 72.82; H, 7.20.

A una disolución de (*S*)-ácido málico (0.3g, 2.22 mmol) en THF seco (11 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se añadió lentamente el complejo BH₃·Me₂S (3.3 mL, 2M en THF, 6.66 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se dejó agitando durante 1 h. Después de este período, se enfrió a 0 °C y se adicionó CH₃OH seco (10 mL) y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se diluyó con Et₂O y se filtró a través de una capa de gel de sílice, obteniendo de este modo el correspondiente diol.

El procedimiento experimental para la formación del derivado bencilidénico, descrito en la síntesis del compuesto **5**, se aplicó sobre el diol obtenido en la etapa anterior. El crudo del producto que se obtuvo se utilizó sin purificarlo en la siguiente reacción.

El procedimiento experimental para la protección del grupo hidroxilo secundario como su 4-metoxibencil éter, empleado en la síntesis del compuesto **50**; se aplicó sobre el crudo del alcohol anterior, obteniéndose el compuesto **80** (0.5 g, 72% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(3*S*)-3-(benciloxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]-1-butanol (81)**.



Fórmula molecular: C₁₉H₂₄O₄

[α]_D²⁰ = - 6.7 (c 2.1, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.88 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.49 (s a, 2H), 4.64 (dd, *J* = 44.8, 11.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (s a, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 34.7 (t), 55.3 (q), 60.2 (t), 72.0 (t), 72.1 (t), 73.1 (t), 77.4 (d), 113.8 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 129.3 (d), 129.4 (d), 130.1 (s), 138.4 (s), 159.3 (s).

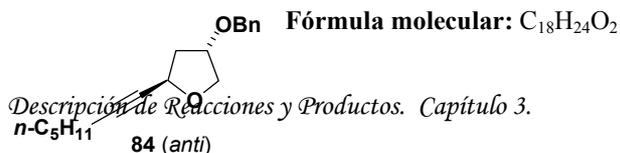
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3426, 2933, 2863, 1613, 1513, 1248.

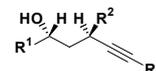
EM m/z (int. relativa): [⊖] 316 (M)⁺ (6), 154 (19), 137 (29), 121 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 72.13; H, 7.65.
Observado: C, 72.49; H, 7.91.

El mismo procedimiento experimental que se utilizó en la síntesis del compuesto **54**, se aplicó sobre el acetal **80** (0.4 g, 1.27 mmol), obteniéndose **81** (341 mg, 85% de rendimiento).

Preparación de los compuestos: **(2*R*,4*S*)-4-(benciloxi)-2-(1-heptinil)tetrahidrofurano (84, anti)** y **(2*S*,4*S*)-4-(benciloxi)-2-(1-heptinil)tetrahidrofurano (84, sin)**.





$[\alpha]_D^{20} = +0.8$ (*c* 1.0, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 3H), 1.67-1.74 (m, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 13.7, 13.7, 7.9 Hz, 1H), 2.19 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.31 (dd, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 10H), 4.25-4.30 (m, 1H), 4.49 (s a, 2H), 4.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 18.7 (t), 22.1 (t), 28.2 (t), 31.0 (t), 40.3 (t), 67.8 (d), 71.1 (t), 72.4 (t), 78.9 (d), 86.1 (s), 127.6 (d), 127.7 (d), 128.4 (d), 137.9 (s).

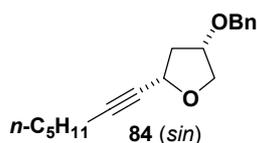
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2931, 2872, 1728, 1454, 1274.

EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 273 (M + 1)⁺ (20), 272 (M)⁺ (19), 271 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 77.90; H, 6.54.
Observado: C, 78.03; H, 6.90.

El mismo procedimiento experimental empleado en la síntesis del compuesto **61** a partir del alcohol **60**, se aplicó sobre el alcohol **81** (300 mg, 0.95 mmol), con la única salvedad de que en esta ocasión se utilizó la sal de litio del 1-heptino. De esta forma, se obtuvo el correspondiente alcohol propargílico, que seguidamente se disolvió en una mezcla CH₃CN:H₂O (10:1) (10 mL) y se le adicionó, a 0 °C, CAN (1.04 g, 1.9 mmol). La mezcla se mantuvo bajo agitación durante 20 minutos y la reacción se paró por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y el combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El residuo obtenido se volvió a disolver en CH₂Cl₂ y se filtró a través de una capa de gel de sílice, obteniéndose el diol **82**, que se utilizó de este modo en la siguiente reacción.

El protocolo experimental de complejación con Co₂(CO)₈, tratamiento con BF₃·OEt₂ y descomplejación con CAN, descrito en la síntesis del oxepeno **25a** (R = H) a partir del alquino **24a** (R = H) (ver capítulo 1, página 222), se aplicó sobre el diol **82** fabricado en la etapa anterior. Se obtuvo, de este modo, el furano **84** (147 mg, 81% de rendimiento desde **82**) como una mezcla epimérica en el C₁ de 4:1 favorable al isómero *anti*.



Fórmula molecular: C₁₈H₂₄O₂

$[\alpha]_D^{20} = -9.7$ (*c* 0.2, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

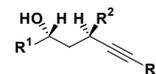
¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.22 - 1.31 (m, 2H), 1.41 - 1.52 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 2.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.36 (dd, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 9.8, 3.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.20 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.54 - 4.56 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 18.6 (t), 22.1 (t), 28.2 (t), 31.0 (t), 39.8 (t), 67.9 (d), 71.2 (t), 72.2 (t), 78.5 (d), 79.1 (s), 127.6 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 138.1 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2961, 2930, 2859, 1715, 1261, 1097, 1025.

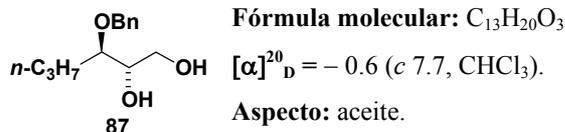
EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 273 (M + 1)⁺ (26), 272 (M)⁺ (19), 271 (M - 1)⁺ (16), 195 (M - C₆H₅)⁺ (19), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 77.90; H, 6.54.



Observado: C, 78.03; H, 6.90.

Preparación del compuesto: **(2*S*,3*R*)-3-(benciloxi)-1,2-hexanodiol (87)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.35 - 1.66 (m, 4H), 2.65 (s a, 2H), 3.53 - 3.57 (m, 1H), 3.67 - 3.79 (m, 4H), 4.56 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.62 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 7.26 - 7.43 (m, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.2 (q), 18.7 (t), 32.7 (t), 63.3 (t), 72.7 (d), 72.7 (t), 81.1 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.3 (d), 128.5 (d), 129.7 (d), 138.2 (s).

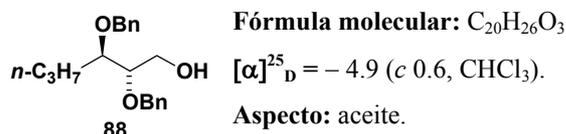
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3401, 2934, 2873, 1715, 1454, 1275, 1071.

EM *m/z* (int. relativa): [±] 225 (M + 1)⁺ (10), 224 (M)⁺ (8), 223 (M - 1)⁺ (21), 207 (M - OH)⁺ (30), 206 (M - H₂O)⁺ (11), 91 (100).

EMAR: Calculado: C₁₃H₂₀O₃ (M)⁺ 224.141245.
 Observado: 224.141659.

El diol **86** (10 g, 42.0 mmol) (ver parte teórica en el **capítulo 3**, página 136) se protegió como su derivado bencilidénico siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del alcohol **5**. El producto obtenido se sometió a la hidrólisis básica descrita en la síntesis del compuesto **26** (ver **capítulo 2**, página 245), y a una posterior protección del grupo hidroxilo secundario libre como su bencil éter, aplicando para ello el procedimiento descrito en la obtención del compuesto **37**. Finalmente, el crudo obtenido se disolvió en CH₃OH (100 mL) y, a 0 °C, se añadió una cantidad catalítica de CSA. Se obtuvo así el diol **87** (7.24 g, 77% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2*S*,3*R*)-2,3-bis(benciloxi)-1-hexanol (88)**.



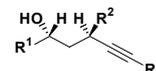
¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26 - 1.60 (m, 4H), 2.31 (s a, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.68 (m, 1H), 3.80 (s a, 2H), 4.58 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.64 (s a, 2H), 4.68 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.43 (m, 10H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.2 (q), 18.6 (t), 33.5 (t), 61.5 (t), 72.1 (d), 72.8 (t), 79.4 (d), 80.9 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 138.4 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3423, 2361, 1650, 1276.

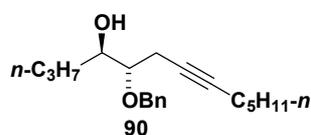
EM *m/z* (int. relativa): [±] 315 (M + 1)⁺ (8), 314 (M)⁺ (5), 313 (M - 1)⁺ (20), 307 (100), 297 (M - OH)⁺ (18).

Análisis Elemental: Calculado: C, 76.40; H, 8.33.
 Observado: C, 76.63; H, 8.46.



El mismo procedimiento utilizado en la obtención de **37** a partir del 1,3-diol correspondiente, se aplicó sobre el diol **87** (200 mg, 0.89mmol) para obtener el alcohol **88** (187 mg, 67% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(4R,5S)-5-(benciloxi)-7-tridecin-4-ol (90)**.



Fórmula molecular: C₂₀H₃₀O₂

[α]_D²⁵ = + 1.7 (c 0.5, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.47 (m, 5H), 1.48 - 1.69 (m, 5H), 2.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.43 - 2.51 (m, 2H), 3.49 - 3.57 (m, 1H), 3.81 - 3.85 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (t), 14.0 (t), 18.7 (t), 19.1 (t), 22.2 (t), 28.6 (t), 29.7 (t), 31.0 (t), 34.0 (t), 72.2 (t), 75.9 (s), 79.0 (d), 80.9 (d), 82.5 (s), 127.9 (d), 128.4 (d), 129.7 (d), 138.3 (s).

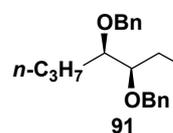
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3315, 3423, 2930, 2870, 2361, 1456, 1276, 1127, 1069.

EM *m/z* (int. relativa):[⊖] 302 (M)⁺ (7), 285 (M - OH)⁺ (13), 225 (M - C₆H₅)⁺ (8), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 79.42; H, 10.00.
Observado: C, 79.74; H, 10.31.

El procedimiento experimental empleado en la fabricación de **8b** a partir de **5**, se aplicó sobre el alcohol **88** (150 mg, 0.48 mmol) utilizando la sal de litio del 1-heptino, obteniéndose el compuesto **90**.⁵⁰⁸ Los resultados obtenidos a diferentes temperaturas se recogen en la **Tabla 10** del **Capítulo 3** (página 142) de la parte teórica.

Preparación del compuesto: **(2R,3R)-2,3-bis(benciloxi)-1-hexanol (91)**.



Fórmula molecular: C₂₀H₂₆O₃

[α]_D²⁵ = + 0.8 (c 2.5, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 - 1.63 (m, 4H), 2.09 (s a, 1H), 3.55 - 3.67 (m, 3H), 3.76 - 3.81 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 10H).

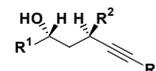
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.2 (q), 19.1 (t), 32.2 (t), 61.8 (t), 72.8 (t), 72.9 (t), 79.6 (d), 80.1 (d), 127.8 (d), 128.0 (d), 128.1 (d), 128.4 (d), 128.7 (d), 128.8 (d), 128.9 (d), 138.4 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3428, 2957, 2872, 1716, 1454, 1275, 1096.

EM *m/z* (int. relativa):[⊖] 315 (M + 1)⁺ (55), 314 (M)⁺ (16), 313 (M - 1)⁺ (48), 297 (M - OH)⁺ (17), 207 (M - OBn)⁺ (25), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 76.40; H, 8.33.
Observado: C, 76.59; H, 8.68.

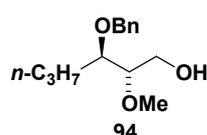
⁵⁰⁸ El compuesto **90** indicado en la parte experimental es el compuesto **111i**, según la **Tabla 10** incluido en la parte teórica del **Capítulo 3** (página 142).



El procedimiento utilizado para la protección de un grupo hidroxilo como su tetrahidropiranyl éter, descrito en la síntesis del compuesto **26** (ver **capítulo 2**, página 245), se aplicó sobre el *trans*-2-hexen-1-ol comercial (1 g, 9.98 mmol), obteniéndose el correspondiente alcohol protegido que se usó en la siguiente reacción sin purificarlo.

El alcohol alílico anterior se sometió a las condiciones de dihidroxilación asimétrica utilizando AD-Mix- β , descritas en la síntesis del compuesto **10** (ver **capítulo 2**, página 237). El crudo del diol que se obtuvo se sometió a las mismas condiciones experimentales descritas en la síntesis del compuesto **37**, para la bencilación de los grupos hidroxilos y la desprotección del grupo THP. Se obtuvo, de este modo, el compuesto **91** (1.85 g, 59% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2*S*,3*R*)-3-(benciloxi)-2-metoxi-1-hexanol (94)**.



Fórmula molecular: C₁₄H₂₂O₃

$[\alpha]_D^{25} = -5.3$ (*c* 1.8, CHCl₃).

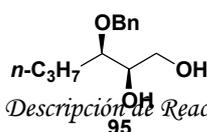
Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.93 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.49 - 1.54 (m, 4H), 3.24 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 4.58 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 5H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.9 (q), 18.8 (t), 32.4 (t), 58.3 (q), 60.7 (t), 72.5 (d), 72.8 (t), 83.0 (d), 128.4 (d), 129.7 (d), 130.0 (d), 130.1 (d), 133.1 (d), 166.3 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3438, 2959, 2874, 1715, 1452, 1273, 1112.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): ⁺	239 (M + 1) ⁺ (11), 238 (M) ⁺ (17), 237 (M - 1) ⁺ (18), 221 (M - OH) ⁺ (35), 207 (M - OCH ₃) ⁺ (21), 176 (100).
EMAR:	Calculado: C ₁₄ H ₂₂ O ₃ (M) ⁺ 238.156895. Observado: 238.156978.

El procedimiento utilizado para la protección de un grupo hidroxilo como su tetrahidropiranyl éter, descrito en la síntesis del compuesto **26** (ver **capítulo 2**, página 245), se aplicó sobre el diol **87** (300 mg, 1.34 mmol) (ver parte teórica en el **capítulo 3**, página 138), obteniéndose el correspondiente diol con el hidroxilo primario protegido, que se usó en la siguiente reacción sin purificarlo.

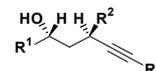
A una suspensión de NaH (80.4 mg, 2.01 mmol) en THF seco (10 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se adicionó el crudo del alcohol anterior y se dejó agitando durante 10 minutos. Se goteó CH₃I (0.15 mL, 2.41 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h. El análisis por CCF mostró el final de la reacción. Se diluyó con Et₂O y se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, filtró y concentró. Se obtuvo, de esta forma, un crudo que fue sometido a las condiciones experimentales descritas en la síntesis del producto **37**, para la desprotección del THP; accediéndose al alcohol **94** (207 mg, 65% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2*R*,3*R*)-3-(benciloxi)-1,2-hexanodiol (95)**.



Fórmula molecular: C₁₃H₂₀O₃

Descripción de Reacciones y Productos. Capítulo 3.



$[\alpha]_D^{25} = -10.8$ (*c* 7.4, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.93 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.37 - 1.47 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 2H), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.59-3.71 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.31 (s a, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 18.5 (t), 32.4 (t), 64.0 (t), 71.3 (t), 72.8 (d), 79.6 (d), 127.8 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 129.7 (d), 138.0 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3417, 2959, 2873, 1714, 1453, 1273, 1071.

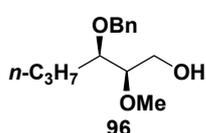
EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 225 (M + 1) (11), 224 (M)⁺ (5), 223 (M - 1)⁺ (18), 207 (M - OH)⁺ (7), 154 (100).

EMAR: Calculado: C₁₃H₂₀O₃ (M)⁺ 224.141245.
Observado: 224.140842.

El mismo procedimiento experimental utilizado para la protección del grupo hidroxilo como su mesil derivado, descrito en la síntesis del compuesto **11**, se aplicó sobre el diol **87** (1 g, 4.46 mmol) dando lugar al correspondiente derivado dimesilado que se usó en la siguiente reacción sin purificarlo.

A una disolución del crudo anterior en benceno (20 mL) a temperatura ambiente, se adicionó KOAc (2.21 g, 22.3 mmol) y se dejó agitando 5 minutos. A continuación se añadió el éter 18-corona-6 (5.93 g, 22.0 mmol) y se calentó hasta reflujo, manteniéndose la agitación durante toda la noche. El análisis por CCF mostró el final de la reacción, la mezcla se diluyó con AcOEt y se añadió agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El diacetato obtenido se sometió a una hidrólisis básica siguiendo el procedimiento experimental descrito en la síntesis del compuesto **26** (ver capítulo 2, página 245), obteniéndose el producto **95** (829 mg, 83% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2*R*,3*R*)-3-(benciloxi)-2-metoxi-1-hexanol (96)**.



Fórmula molecular: C₁₄H₂₂O₃

$[\alpha]_D^{25}$ = + 7.3 (*c* 1.0, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.25 - 1.57 (m, 4H), 3.36 - 3.40 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.58 - 3.69 (m, 2H), 3.75 - 3.81 (m, 2H), 4.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.29 - 7.42 (s a, 5H).

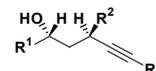
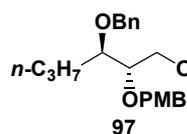
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.2 (q), 19.1 (t), 32.1 (t), 58.7 (q), 61.6 (t), 72.8 (t), 79.1 (d), 82.0 (d), 127.7 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 129.7 (d), 138.4 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3438, 2959, 2873, 1716, 1452, 1273, 1097.

EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 239 (M + 1) (11), 238 (M)⁺ (9), 237 (M - 1)⁺ (10), 207 (M - OCH₃)⁺ (17), 161 (M - C₆H₅)⁺ (9), 155 (100).

EMAR: Calculado: C₁₄H₂₁O₃ (M - 1)⁺ 237.149070.
Observado: 237.149378.

El mismo procedimiento experimental utilizado en la síntesis del compuesto **94** a partir del diol **87**, se aplicó sobre el diol **95** (200 mg, 0.89 mmol) originándose el alcohol **96** (138 mg, 65% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2*S*,3*R*)-3-(benciloxi)-2-[(4-metoxibencil)oxi]-1-hexanol (97)**.Fórmula molecular: C₂₁H₂₈O₄[α]_D²⁵ = - 5.5 (c 1.8, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33 - 1.64 (m, 4H), 3.49 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.65 (m, 1H), 3.76 - 3.77 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.53 (s a, 2H), 4.57 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.26 - 7.34 (m, 7H).

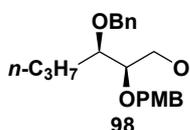
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.2 (q), 18.6 (t), 35.5 (t), 55.3 (q), 61.5 (t), 71.8 (t), 72.8 (t), 79.3 (d), 80.5 (d), 113.9 (d), 127.6 (d), 127.9 (d), 128.4 (d), 129.5 (d), 129.7 (d), 130.3 (d), 131.8 (d), 138.4 (s), 159.3 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3440, 2958, 2872, 1714, 1606, 1463, 1252.

EM *m/z* (int. relativa):[±] 344 (M)⁺ (11), 343 (M - 1)⁺ (15), 327 (M - OH)⁺ (12), 312 (M - OCH₃)⁺ (12), 121 (100).

EMAR: Calculado: C₂₁H₂₈O₄ (M)⁺ 344.198760.
Observado: 344.198142.

El mismo procedimiento experimental utilizado en la síntesis del compuesto **88** a partir del diol **87**, se aplicó con la salvedad de que, en esta ocasión, se utilizó el bromuro de 4-metoxibencilo para la protección del alcohol secundario. Se partió de 300 mg (1.34 mmol) de **87** y se obtuvo, de esta manera, el compuesto **97** (290 mg, 63% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2*R*,3*R*)-3-(benciloxi)-2-[(4-metoxibencil)oxi]-1-hexanol (98)**.Fórmula molecular: C₂₁H₂₈O₄[α]_D²⁵ = + 4.6 (c 2.3, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 - 1.31 (m, 1H), 1.42 - 1.48 (m, 2H), 1.55 - 1.60 (m, 1H), 3.45 - 3.65 (m, 3H), 3.74 - 3.76 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.52 - 4.63 (m, 4H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.32 (s a, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 18.9 (t), 32.2 (t), 55.3 (q), 61.8 (t), 72.5 (t), 72.8 (t), 79.3 (d), 113.8 (d), 127.7 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 129.5 (d), 130.5 (d), 138.4 (s), 159.3 (s).

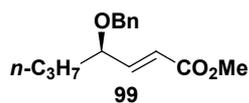
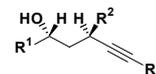
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3444, 2958, 2872, 1714, 1613, 1513, 1463, 1250, 1090.

EM *m/z* (int. relativa):[±] 344 (M)⁺ (7), 343 (M - 1)⁺ (27), 253 (24), 135 (100).

EMAR: Calculado: C₂₁H₂₈O₄ (M)⁺ 344.198760.
Observado: 344.198360.

El mismo procedimiento experimental utilizado en la síntesis del compuesto **97** a partir del diol **87**, se aplicó sobre el diol **95** (300 mg, 1.34 mmol) originándose el alcohol **98** (295 mg, 64% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(2*E*,4*R*)-4-(benciloxi)-2-heptenoato de metilo (99)**.



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀O₃

$[\alpha]_D^{25} = +20.4$ (*c* 1.8, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.37 - 1.54 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.92 - 3.96 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 15.8, 6.5 Hz, 1H), 7.36 (s a, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 18.4 (t), 37.0 (t), 51.6 (q), 71.0 (t), 77.8 (d), 121.5 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 128.4 (d), 129.6 (d), 138.1 (s), 148.8 (d), 166.7 (s).

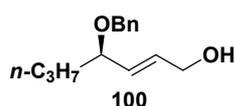
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2959, 2874, 1731, 1436, 1272.

EM *m/z* (int. relativa): ⁺248 (M) (12), 233 (M - CH₃)⁺ (16), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 72.55; H, 8.12.
Observado: C, 72.78; H, 8.25.

El mismo procedimiento experimental utilizado en la síntesis de **27** a partir de **26** (ver capítulo 1, página 225), se aplicó sobre el diol **87** (2 g, 8.92 mmol), obteniéndose el éster α,β-insaturado **99** (1.97 g, 89% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(2E,4R)-4-(benzoyloxi)-2-hepten-1-ol (100)**.



Fórmula molecular: C₁₄H₂₀O₂

$[\alpha]_D^{25} = +14.5$ (*c* 0.8, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 - 1.61 (m, 4H), 3.77 - 3.81 (m, 1H), 4.18 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 15.6, 7.7 Hz, 1H), 5.80 (ddd, 10.6, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 7.28 (s a, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.2 (q), 18.6 (t), 37.8 (t), 63.0 (t), 63.0 (t), 70.0 (t), 79.2 (d), 127.4 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.3 (d), 129.6 (d), 131.6 (d), 132.5 (s).

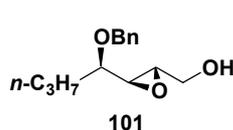
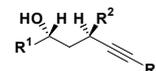
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3412, 2958, 2872, 1716, 1454, 1274, 1096.

EM *m/z* (int. relativa): ⁺221 (M + 1) (28), 220 (M)⁺ (23), 219 (M - 1)⁺ (35), 203 (M - OH)⁺ (25), 165 (100).

EMAR: Calculado: C₁₄H₂₀O₂ (M)⁺ 220.146330.
Observado: 220.146646.

A una suspensión de LiAlH₄ (227 mg, 5.80 mmol) en Et₂O seco (40 mL), a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió con cuidado AlCl₃ (255 mg, 1.88 mmol). Se dejó agitando durante 15 minutos y se añadió, después de este período, el éster **99** (1.8 g, 7.26 mmol) disuelto en Et₂O (10 mL). La mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se dejó agitando 5 h, comprobando mediante una CCF que la reacción había concluido. Se enfrió a 0 °C, se diluyó con Et₂O y se añadió H₂O (3 mL). Se mantuvo una fuerte agitación durante 30 minutos y se adicionó MgSO₄. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite[®] y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, obteniéndose el alcohol alílico **100** (1.14 g, 89% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **{3-[(1R)-1-(benzoyloxi)butil](2S,3S)oxiran-2-il}-1-metanol (101)**.



Fórmula molecular: C₁₄H₂₀O₃

[α]²⁵_D = + 14.1 (c 1.1, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.25 - 1.39 (m, 2H), 1.44 - 1.70 (m, 2H), 2.94 - 2.95 (s a, 1H), 3.07 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 3.10 - 3.20 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 12.6, 4.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 12.5, 2.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.28 (s a, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.0 (q), 18.7 (t), 34.5 (t), 54.7 (d), 58.4 (d), 61.3 (t), 71.7 (t), 79.2 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 127.8 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 138.5 (s).

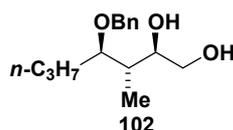
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3417, 2960, 2874, 1720, 1276, 1071.

EM *m/z* (int. relativa):[±] 236 (M)⁺ (11), 235 (M - 1)⁺ (21), 219 (M - OH)⁺ (14), 206 (100).

EMAR: Calculado: C₁₄H₂₀O₃ (M)⁺ 236.141245.
Observado: 236.141788.

A un matraz de reacción que contenía tamiz molecular de 4 Å finamente pulverizado y activado, se le añadió **100** (500 mg, 2.27 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ seco (11 mL) y, bajo atmósfera de argón, se enfrió a -20 °C. Se adicionó Ti(OPr-*i*)₄ (0.80 mL, 2.72 mmol) y (*R,R*)-(+)-DET (0.65 mL, 3.18 mmol). Tras 20 minutos, se adicionó TBHP (1.28 mL, 3.2 M en isooctano, 4.10 mmol). La reacción se siguió por CCF y, una vez finalizada, se adicionó sobre una disolución acuosa al 15% de ácido tartárico (30 mL), manteniendo una agitación vigorosa hasta que la fase orgánica quedó clara. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y el combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El crudo obtenido se disolvió en Et₂O y se enfrió a 0 °C. A continuación, se le añadió una disolución acuosa al 15% de NaOH (30 mL) previamente enfriada a 0 °C y se mantuvo con agitación durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo, se separaron las fases acuosa y orgánica y ésta última se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió por columna en gel de sílice, obteniéndose el epoxialcohol **101** (460 mg, 86% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(2*R*,3*S*,4*R*)-4-(benzyloxi)-3-metil-1,2-heptanodiol (102)**.



Fórmula molecular: C₁₅H₂₄O₃

[α]²⁵_D = - 18.3 (c 1.5, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

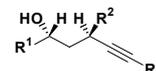
¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28 - 1.65 (m, 4H), 1.93 - 1.99 (m, 1H), 3.49 - 3.71 (m, 5H), 4.46 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.33 (s a, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 12.5 (q), 14.2 (q), 17.4 (t), 32.5 (t), 43.6 (d), 71.5 (t), 74.7 (t), 77.8 (d), 83.2 (d), 127.8 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.5 (d), 138.0 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3394, 2958, 2872, 1454, 1276, 1069.

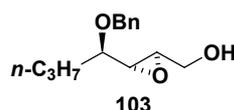
EM *m/z* (int. relativa):[±] 253 (M + 1)⁺ (11), 252 (M)⁺ (7), 251 (M - 1)⁺ (12), 237 (M - CH₃)⁺ (12), 235 (M - OH)⁺ (9), 207 (100).

EMAR: Calculado: C₁₅H₂₄O₃ (M)⁺ 252.172545.
Observado: 252.172071.



A una disolución del epoxialcohol **101** (400 mg, 1.69 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL), bajo atmósfera de argón y a 0°C , se goteó lentamente $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$ (2.54 mL, 5.07 mmol). La reacción se mantuvo bajo una fuerte agitación durante 1 h, período tras el que el análisis por CCF mostró que había concluido. Se diluyó con CH_2Cl_2 , se añadió H_2O (1 mL) y NaF (2.2 g). Se separaron las fases acuosa y orgánica y ésta última se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El crudo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica obteniéndose el diol **102** (358 mg, 84% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **{3-[(1R)-1-(benciloxi)butil](2R,3R)oxiran-2-il}metan-1-ol (103)**.



Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$

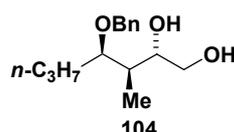
$[\alpha]_D^{25} = +24.0$ (*c* 1.4, CHCl_3).

Aspecto: aceite.

^1H RMN (δ , CDCl_3):	0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 - 1.52 (m, 2H), 1.55 - 1.64 (m, 2H), 1.89 (s a, 1H), 2.94 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.11 (s a, 1H), 3.33 (dd, $J = 11.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 12.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 12.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 7.32 (s a, 5H).
^{13}C RMN (δ , CDCl_3):	14.0 (q), 18.3 (t), 34.9 (t), 56.9 (d), 57.1 (d), 61.4 (t), 72.5 (t), 77.4 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 128.4 (d), 138.6 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	3417, 2960, 2874, 1714, 1453, 1276.
EM m/z (int. relativa): [⊙]	235 ($\text{M} - 1$) ⁺ (5), 219 ($\text{M} - \text{OH}$) ⁺ (4), 165 (11), 159 ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$) ⁺ (3), 154 (100).
EMAR:	Calculado: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($\text{M} - 1$) ⁺ 235.133420. Observado: 235.133803.

El mismo procedimiento experimental utilizado en la síntesis de **101** a partir de **100**, se aplicó sobre **100** (500 mg, 2.27 mmol) pero utilizando, en esta ocasión, el (*S,S*)-(-)-DET; obteniéndose **103** (445g, 83% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(2S,3R,4R)-4-(benciloxi)-3-metil-1,2-heptanodiol (104)**.

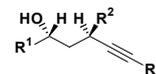


Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$

$[\alpha]_D^{25} = +5.5$ (*c* 1.3, CHCl_3).

Aspecto: aceite.

^1H RMN (δ , CDCl_3):	0.83 - 0.94 (m, 6H), 1.22 - 1.28 (m, 2H), 1.43 - 1.61 (m, 2H), 1.79 (s a, 1H), 3.42 (s a, 1H), 3.56 - 3.61 (m, 1H), 3.80 (s a, 3H), 4.66 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 7.33 (s a, 5H).
^{13}C RMN (δ , CDCl_3):	14.1 (q), 16.6 (q), 20.3 (t), 34.5 (t), 34.8 (d), 63.3 (t), 71.8 (d), 74.7 (t), 83.1 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.5 (d), 138.3 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	3416, 2933, 2873, 1722, 1453, 1274.
EM m/z (int. relativa): [⊙]	253 ($\text{M} + 1$) ⁺ (23), 252 (M) ⁺ (13), 251 ($\text{M} - 1$) ⁺ (10), 238 (13), 175 ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$) ⁺ (20), 154 (100).
EMAR:	Calculado: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (M) ⁺ 252.172545. Observado: 252.172917.

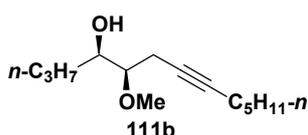


El mismo procedimiento experimental utilizado en la síntesis de **102** a partir de **101**, se aplicó sobre **103** (400 mg, 1.69 mmol) obteniéndose **104** (353 mg, 83% de rendimiento).

* Procedimiento general para la obtención de los alcoholes *bis*-homopropargílicos: **111b**, **111c**, **111d**, **111e**, **111f** y **111g**.

El procedimiento experimental utilizado en la síntesis de **90** a partir del alcohol **88**, se aplicó sobre los alcoholes **96** y **94**; obteniéndose los productos **111b** y **111c** respectivamente. Sobre los alcoholes **98** y **97** se aplicó este mismo procedimiento obteniéndose los productos **111d** y **111e** respectivamente, después de la desprotección del grupo 4-metoxibencilo utilizando el procedimiento descrito en la síntesis del compuesto **82**. Los alcoholes **104** y **102** se sometieron al proceso indicado anteriormente con la salvedad de que el aldehído procedente de estos alcoholes se obtuvo mediante una ruptura oxidativa con NaIO₄, aplicando el procedimiento que se describe en la síntesis del compuesto **23a** (ver capítulo 1, página 221). Los resultados obtenidos a diferentes temperaturas se recogen en la **Tabla 10** del capítulo 3 de la parte teórica.

Preparación del compuesto: **(4R,5R)-5-metoxi-7-tridecin-4-ol (111b)**.



Fórmula molecular: C₁₄H₂₆O₂

[α]_D²⁵ = - 21.7 (c 0.2, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28 - 1.37 (m, 5H), 1.43 - 1.52 (m, 5H), 2.12 - 2.17 (m, 2H), 2.41 - 2.48 (m, 2H), 3.12 (dd, *J* = 11.2, 5.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.65 - 3.69 (m, 1H).

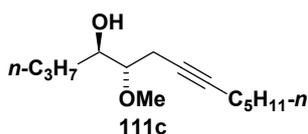
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 14.0 (q), 18.7 (t), 18.9 (t), 20.0 (t), 22.2 (t), 28.6 (t), 31.0 (t), 35.4 (t), 58.1 (q), 72.2 (d), 75.9 (s), 77.4 (s), 82.6 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3444, 2969, 1643, 1260, 1097.

EM *m/z* (int. relativa): ^a 227 (M + 1)⁺ (9), 226 (M)⁺ (9), 211 (M - CH₃)⁺ (11), 209 (M - OH)⁺ (25), 136 (100).

EMAR: Calculado: C₁₄H₂₆O₂ (M)⁺ 226.193280.
Observado: 226.193011.

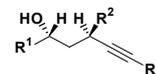
Preparación del compuesto: **(4R,5S)-5-metoxi-7-tridecin-4-ol (111c)**.



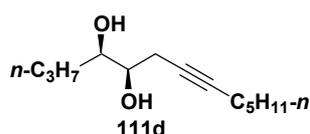
Fórmula molecular: C₁₄H₂₆O₂

[α]_D²⁵ = + 1.4 (c 0.1, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

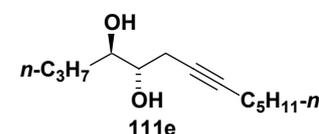


¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.89 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.27 - 1.36 (m, 5H), 1.43 - 1.53 (m, 5H), 2.10 - 2.16 (m, 2H), 2.41 - 2.49 (m, 2H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 11.2, 5.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.65 - 3.70 (m, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.9 (q), 14.0 (q), 18.7 (t), 18.9 (t), 20.0 (t), 22.2 (t), 28.6 (t), 31.0 (t), 37.2 (t), 58.1 (q), 75.9 (s), 77.4 (s), 81.6 (d), 85.9 (d).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3444, 2969, 2872, 1642, 1260, 1106.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): [⊖]	226 (M) ⁺ (10), 209 (M - OH) ⁺ (39), 154 (100).
EMAR:	Calculado: C ₁₄ H ₂₆ O ₂ (M) ⁺ 226.193280. Observado: 226.192871.

Preparación del compuesto: **(4*R*,5*R*)-7-tridecino-4,5-diol (111d).**Fórmula molecular: C₁₃H₂₄O₂[α]_D²⁵ = + 11.4 (c 0.6, CHCl₃).

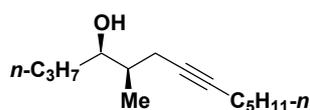
Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.88 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.23 - 1.30 (m, 5H), 1.32 - 1.49 (m, 5H), 2.11 - 2.16 (m, 2H), 2.42 - 2.46 (m, 3H), 3.50 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.60 (m, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.9 (q), 14.0 (q), 18.7 (t), 18.8 (t), 22.1 (t), 24.4 (t), 28.6 (t), 31.0 (t), 35.6 (t), 72.4 (d), 72.9 (d), 75.6 (s), 83.4 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3316, 2930, 2871, 1456, 1127, 1068.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): [⊖]	213 (M + 1) ⁺ (24), 212 (M) ⁺ (5), 195 (M - OH) ⁺ (22), 139 (25), 55 (100).
EMAR:	Calculado: C ₁₃ H ₂₄ O ₂ (M) ⁺ 212.177630. Observado: 212.177817.

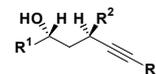
Preparación del compuesto: **(4*R*,5*S*)-7-tridecino-4,5-diol (111e).**Fórmula molecular: C₁₃H₂₄O₂[α]_D²⁵ = - 11.6 (c 0.2, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.89 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.33 (m, 5H), 1.35 - 1.59 (m, 5H), 2.16 - 2.17 (m, 2H), 2.42 - 2.43 (m, 3H), 3.55 - 3.64 (m, 1H), 3.73 - 3.98 (m, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.9 (q), 14.0 (q), 18.7 (t), 19.0 (t), 21.9 (t), 22.3 (t), 28.2 (t), 31.1 (t), 34.2 (t), 72.4 (d), 73.1 (d), 75.9 (s), 83.7 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3315, 2959, 2359, 1261, 1089.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): [⊖]	212 (M) ⁺ (16), 197 (M - CH ₃) ⁺ (11), 195 (M - OH) ⁺ (13), 194 (M - H ₂ O) ⁺ (11), 136 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 73.54; H, 11.39. Observado: C, 73.80; H, 11.53.

Preparación del compuesto: **(4*R*,5*R*)-5-metil-7-tridecino-4-ol (111f).**Fórmula molecular: C₁₄H₂₆O

Descripción de Reacciones y Productos. Capítulo 3.



$[\alpha]_D^{25} = +14.0$ (c 0.5, CHCl_3).

Aspecto: aceite.

$^1\text{H RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.87 - 0.99 (m, 9H), 1.30 - 1.48 (m, 10H), 1.65 - 1.70 (m, 2H), 2.12 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 2.28 (m, 1H), 3.69 - 3.74 (m, 1H).

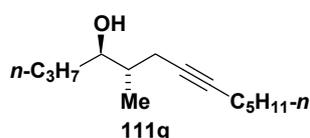
$^{13}\text{C RMN}$ (δ , CDCl_3): 13.3 (q), 13.9 (q), 14.0 (q), 18.7 (t), 19.3 (t), 22.2 (t), 23.4 (t), 28.7 (t), 31.0 (t), 36.7 (t), 37.7 (d), 74.0 (d), 78.4 (s), 84.8 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3410, 2931, 2872, 1726, 1462, 1277.

EM m/z (int. relativa): $^{\ominus}$ 211 ($\text{M} + 1$)⁺ (17), 210 (M)⁺ (5), 209 ($\text{M} - 1$)⁺ (6), 193 ($\text{M} - \text{OH}$)⁺ (15), 166 (13), 154 (100).

EMAR: Calculado: $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$ (M)⁺ 210.198366.
Observado: 210.198530.

Preparación del compuesto: **(4R,5S)-5-metil-7-tridecin-4-ol (111g)**.



Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$

$[\alpha]_D^{25} = -3.4$ (c 0.7, CHCl_3).

Aspecto: aceite.

$^1\text{H RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.28 - 1.37 (m, 5H), 1.43 - 1.57 (m, 5H), 1.64 - 1.71 (m, 2H), 2.11 - 2.22 (m, 2H), 2.23 - 2.25 (m, 1H), 3.49 - 3.54 (m, 1H).

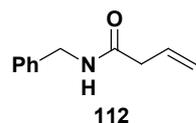
$^{13}\text{C RMN}$ (δ , CDCl_3): 13.9 (q), 14.1 (q), 16.1 (q), 18.7 (t), 19.0 (t), 21.9 (t), 22.2 (t), 28.7 (t), 31.1 (t), 36.4 (t), 38.3 (d), 75.0 (d), 78.5 (s), 82.0 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3390, 2991, 2872, 1727, 1463, 1286, 1122.

EM m/z (int. relativa): $^{\ominus}$ 211 ($\text{M} + 1$)⁺ (9), 210 (M)⁺ (8), 209 ($\text{M} - 1$)⁺ (10), 195 ($\text{M} - \text{CH}_3$)⁺ (6), 192 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O}$)⁺ (7), 154 (100).

EMAR: Calculado: $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$ (M)⁺ 210.198366.
Observado: 210.198001.

Preparación del compuesto: **N-bencil-3-butenamida (112)**.



Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$

Aspecto: aceite.

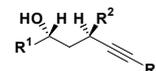
$^1\text{H RMN}$ (δ , CDCl_3): 3.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 5.17 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.23 (s a, 1H), 5.80 - 5.99 (m, 1H), 6.11 (s a, 1H), 7.23 - 7.34 (m, 5H).

$^{13}\text{C RMN}$ (δ , CDCl_3): 41.3 (t), 43.4 (t), 118.9 (t), 127.2 (d), 127.5 (d), 128.5 (d), 131.5 (d), 138.4 (s), 171.0 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3307, 2925, 1651, 1454, 1343, 1080.

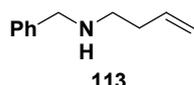
EM m/z (int. relativa): $^{\ominus}$ 176 ($\text{M} + 1$)⁺ (100), 175 (M)⁺ (95), 174 ($\text{M} - 1$)⁺ (5).

EMAR: Calculado: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ (M)⁺ 175.099714.
Observado: 175.100101.



A una disolución de bencilamina comercial (5.1 mL, 46.7 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se añadió ácido vinilacético (5.9 mL, 70.0 mmol), DCC (19.2 g, 93.3 mmol) y DMAP (8.7 g, 70.0 mmol). Se mantuvo con una agitación fuerte durante 2 h, periodo tras el que un análisis por CCF indicó la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se añadió agua. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se lavó varias veces con una disolución acuosa de HCl (5% peso/volumen en agua) y con una disolución acuosa saturada de NaCl. El combinado de las fases orgánicas. El residuo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica obteniéndose la amida **112** (7.2 g, 89% de rendimiento).

Preparación del compuesto: ***N*-bencil-*N*-(3-butenil)amina (113)**.



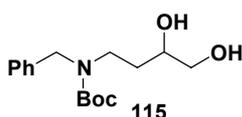
Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$

Aspecto: aceite.

^1H RMN (δ , CDCl_3):	2.28 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 5.02 (dd, $J = 13.5, 1.4$ Hz, 2H), 5.72 - 5.86 (m, 1H), 7.21 - 7.35 (m, 5H).
^{13}C RMN (δ , CDCl_3):	34.3 (t), 48.3 (t), 53.9 (t), 116.3 (t), 126.8 (d), 126.9 (d), 128.1 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 136.5 (d), 140.4 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	3063, 3027, 2919, 2814, 1639, 1454, 1119, 913.
EM m/z (int. relativa): [±]	162 ($M + 1$) ⁺ (6), 161 (M) ⁺ (5), 160 ($M - 1$) ⁺ (10), 134 ($M - \text{CH}_2\text{CH}$) ⁺ (6), 154 (100).
EMAR:	Calculado: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$ (M) ⁺ 161.120450. Observado: 161.120946.

El mismo procedimiento experimental utilizado en la obtención de **100** a partir de **99**, se aplicó a la amida **112** (1 g, 5.7 mmol), con la única salvedad de que la mezcla se calentó hasta 50 °C, en lugar de dejarla agitando a temperatura ambiente. Se obtuvo, de esta manera, la amina **113** (837 mg, 91% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **bencil(3,4-dihidroxibutil)carbamato de *tert*-butilo (115)**.

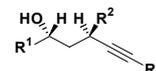


Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

Aspecto: aceite.

^1H RMN (δ , CDCl_3):	1.45 (s a, 9H), 3.05 (m, 1H), 3.27 (s a, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 4.22 - 4.27 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.21 - 7.35 (m, 5H).
^{13}C RMN (δ , CDCl_3):	28.4 (q), 31.6 (t), 42.8 (t), 50.6 (t), 66.3 (t), 68.5 (d), 80.7 (s), 127.3 (d), 128.5 (d), 138.0 (s), 157.1 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	3360, 2358, 1667, 1416, 1247, 1167.
EM m/z (int. relativa): [±]	295 (M) ⁺ (24), 278 ($M - \text{OH}$) ⁺ (19), 239 (6), 154 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 65.06; H, 8.53. Observado: C, 65.37; H, 8.68.

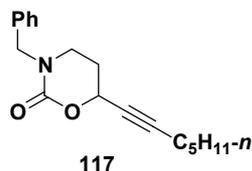
A una disolución de la amina **113** (500 mg, 3.1 mmol) y DMAP (454 mg, 3.7 mmol) en CH_3CN seco (10 mL) se le añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (828 mg, 3.7 mmol) a temperatura ambiente. Se dejó agitando durante 2 h y se



comprobó por CCF que la reacción había concluido. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el alqueno crudo que se obtuvo se utilizó sin purificarlo en la siguiente reacción.

El mismo procedimiento empleado en la síntesis del diol **21a** a partir de la olefina **21** (ver capítulo 1, página 220), se aplicó con el alqueno procedente de la etapa anterior, obteniéndose el diol **115** (736 mg, 81% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **3-bencil-6-(1-heptinil)-1,3-oxazinan-2-ona (117)**.



Fórmula molecular: C₁₈H₂₃NO₂

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 5.2 Hz, 9H), 1.24 - 1.31 (m, 4H), 1.47 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.95 - 2.00 (m, 1H), 2.17 (ddd, *J* = 5.2, 5.2, 1.0 Hz, 3H), 3.14 - 3.17 (m, 1H), 3.44 - 3.47 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.03 (s a, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 18.5 (t), 22.1 (t), 27.7 (t), 27.9 (t), 31.0 (t), 42.2 (t), 52.7 (t), 66.9 (d), 75.6 (s), 88.6 (s), 127.7 (d), 127.9 (d), 128.6 (d), 136.4 (s), 153.4 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2932, 2860, 1694, 1451, 1359, 1260, 1116.

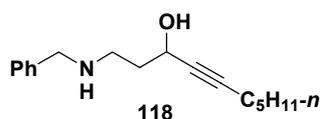
EM *m/z* (int. relativa): [⊙] 286 (M + 1)⁺ (100), 285 (M)⁺ (18), 164 (12), 124 (12).

EMAR: Calculado: C₁₈H₂₃NO₂ (M)⁺ 285.172879.
Observado: 285.172514.

El procedimiento experimental utilizado en la fabricación de **23** a partir de **22** (ver capítulo 1, página 221), se aplicó sobre el diol **115** (700 mg, 2.4 mmol) generando el correspondiente alcohol propargílico **116** (701 mg, 84% de rendimiento) [ver parte teórica en el capítulo 3].

El mismo procedimiento experimental empleado en la síntesis de **25** a partir de **24** (ver capítulo 1, página 222), se aplicó al alcohol propargílico anterior, obteniéndose el compuesto **117** (488 mg, 85% de rendimiento desde **116**).

Preparación del compuesto: **1-(bencilamino)-4-decin-3-ol (118)**.



Fórmula molecular: C₁₇H₂₅NO

Aspecto: aceite.

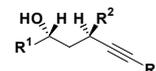
¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.84 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.23 (s a, 4H), 1.32 - 1.37 (m, 4H), 2.05 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (s a, 1H), 3.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.16 (s a, 1H), 4.09 - 4.21 (m, 2H), 4.62 (s a, 1H), 7.36 (s a, 3H), 7.60 (s a, 2H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 18.6 (t), 22.1 (t), 28.2 (t), 31.0 (t), 33.6 (t), 43.9 (t), 51.2 (t), 60.6 (d), 79.4 (s), 86.4 (s), 129.1 (d), 129.4 (d), 130.3 (s), 130.6 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3356, 2933, 2359, 1460, 1030.

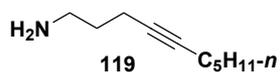
EM *m/z* (int. relativa): [⊙] 260 (M + 1)⁺ (31), 259 (M)⁺ (33), 242 (M - OH)⁺ (31), 85 (100).

EMAR: Calculado: C₁₇H₂₅NO (M)⁺ 259.193615.
Observado: 259.194563.



A una disolución del alcohol propargílico **116** (200 mg, 0.56 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ seco (6 mL), a 0 °C, se adicionó lentamente TFA (86 μL, 1.12 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo bajo una agitación fuerte durante 1 h. Un análisis por CCF indicó el final de la reacción. A continuación, se añadió Et₃N hasta conseguir pH ≈ 10. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografió en columna, obteniéndose el aminoalcohol **118** (132 mg, 91% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **4-decin-1-amina (119)**.



Fórmula molecular: C₁₀H₁₉N

Aspecto: aceite.

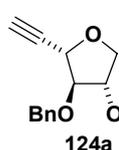
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.89 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (s a, 4H), 1.47 - 1.49 (m, 2H), 1.68 - 1.78 (m, 2H), 1.68 - 1.78 (m, 2H), 2.09 - 2.13 (m, 2H), 2.14 - 2.26 (m, 2H), 2.93 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.08 (s a, 2H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.9 (q), 16.2 (t), 18.6 (t), 22.1 (t), 28.7 (t), 30.6 (t), 31.0 (t), 40.1 (t), 78.5 (s), 81.2 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	2960, 2859, 1643, 1556, 1405, 1333.
EM <i>m/z</i> (int. relativa): [⊛]	154 (M + 1) ⁺ (28), 153 (M) ⁺ (28), 137 (M - NH ₂) ⁺ (38), 81 (52), 54 (100).
EMAR:	Calculado: C ₁₀ H ₁₉ N (M) ⁺ 153.151750. Observado: 153.152646.

El mismo procedimiento utilizado para obtener **117** a partir de **116**, se aplicó a **118** (100 mg, 0.39 mmol) obteniéndose la amina **119** (45 mg, 77% de rendimiento global).

* Procedimiento general para la obtención de los furanos: **124a**, **124b**, **124c** y **124d**.

El mismo procedimiento experimental que se utilizó para la síntesis del compuesto **8b** a partir del alcohol **5**, se aplicó sobre el diol **120** (0.2 g, 0.66 mmol), obteniéndose los furanos **124a** (172 mg, 85% de rendimiento global), **124b** (205 mg, 83% de rendimiento global), **124c** (204 mg, 79% de rendimiento global) y **124d** (264 mg, 78% de rendimiento global). Para la síntesis de **124a** se utilizó la sal de litio del acetileno, para la síntesis de **124b** se utilizó la sal de litio del trimetilsililacetileno, para **124c** se utilizó la sal de litio del 1-actino y para la fabricación de **124d** se usó la sal de litio del 1-heptadecino.

Preparación del compuesto: **(2S,3S,4S)-3,4-bis-benciloxi-2-etinil-tetrahidrofurano (124a)**.

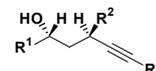


Fórmula molecular: C₂₀H₂₀O₃

[α]_D²⁰ = -19.1 (c 2.4, CHCl₃).

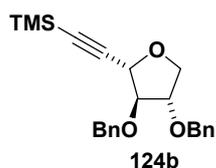
Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	2.55 (s a, 1H), 4.01 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.07 - 4.11 (m, 1H), 4.19 - 4.22 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, <i>J</i> = 25.0, 11.9 Hz, 4H), 7.25 - 7.33 (m, 10H).
---	--



^{13}C RMN (δ , CDCl_3):	71.5 (t), 71.6 (t), 72.1 (t), 72.7 (d), 74.8 (d), 81.1 (s), 83.2 (d), 88.6 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 128.9 (d), 137.3 (s), 137.6 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	3361, 2955, 1427, 1031.
EM m/z (int. relativa):	308 (M^+) (10), 307 ($\text{M} - 1$) $^+$ (5), 231 ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$) $^+$ (40), 201 ($\text{M} - \text{OBn}$) $^+$ (5), 91 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 77.90; H, 6.54. Observado: C, 78.03; H, 6.90.

Preparación del compuesto: **(2S,3S,4S)-(3,4-bis-benciloxi-tetrahidrofuran-2-iletinil)-trimetil-silano (124b).**



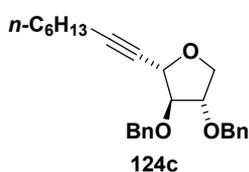
Fórmula molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.9$ (c 1.4, CHCl_3).

Aspecto: aceite.

^1H RMN (δ , CDCl_3):	0.19 (s, 9H), 3.97 - 4.04 (m, 2H), 4.08 - 4.11 (m, 1H), 4.20 - 4.22 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 27.7, 11.8$ Hz, 4H), 7.28 - 7.39 (m, 10H).
^{13}C RMN (δ , CDCl_3):	0.0 (q), 71.3 (t), 71.5 (t), 72.1 (t), 73.3 (d), 83.4 (d), 88.6 (d), 91.6 (s), 102.5 (s), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 137.4 (s), 137.8 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	2960, 1720, 1454, 1252, 1112.
EM m/z (int. relativa):	380 (M^+) (1), 379 ($\text{M} - 1$) $^+$ (4), 273 (1), 226 (2), 181 (6), 165 (2), 91 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 77.59; H, 7.42. Observado: C, 72.27; H, 7.30.

Preparación del compuesto: **(2S,3S,4S)-3,4-bis-benciloxi-2-oct-1-inil-tetrahidrofurano (124c).**



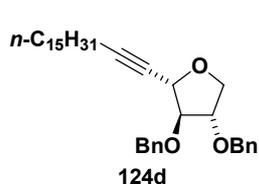
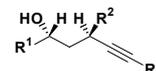
Fórmula molecular: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_3$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.7$ (c 1.6, CHCl_3).

Aspecto: aceite.

^1H RMN (δ , CDCl_3):	0.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.28-1.61 (m, 8H), 2.22 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.06-4.07 (m, 1H), 4.13-4.14 (m, 1H), 4.51 (s a, 1H), 4.60 (dd, $J = 28.9, 11.8$ Hz, 4H), 7.26-7.47 (m, 10H).
^{13}C RMN (δ , CDCl_3):	14.0 (q), 18.8 (t), 22.5 (t), 28.4 (t), 28.5 (t), 31.1 (t), 71.1 (t), 71.5 (t), 72.1 (t), 73.3 (d), 77.4 (s), 83.4 (d), 87.6 (s), 89.0 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 129.0 (d), 129.7 (d), 129.8 (d), 137.5 (s), 137.8 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):	2931, 2860, 2236, 1722, 1454, 1262, 1110.
EM m/z (int. relativa):	392 (M^+) (10), 391 ($\text{M} - 1$) $^+$ (20), 315 ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$) $^+$ (30), 285 ($\text{M} - \text{OBn}$) $^+$ (20), 105 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 77.56; H, 8.22. Observado: C, 79.82; H, 8.53.

Preparación del compuesto: **(2S,3S,4S)-3,4-bis-benciloxi-2-heptadec-1-inil-tetrahydrofurano (124d).**



Fórmula molecular: C₃₅H₅₀O₃

[α]²⁰_D = - 8.5 (c 5.3, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 1.25 (s a, 24H), 1.46 - 1.56 (m, 2H), 2.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.05 - 4.07 (m, 1H), 4.13 - 4.15 (m, 1H), 4.52 (s a, 1H), 4.60 (dd, *J* = 28.9, 11.7 Hz, 4H), 7.26 - 7.34 (m, 10H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 18.9 (t), 22.7 (t), 28.5 (t), 28.9 (t), 29.1 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.7 (t), 31.9 (t), 71.1 (t), 71.5 (t), 72.1 (t), 73.3 (d), 77.3 (s), 83.4 (d), 87.7 (s), 89.0 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.4 (d), 137.5 (s), 137.8 (s).

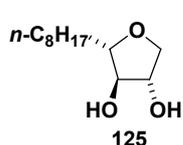
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2925, 2854, 2238, 1721, 1455, 1268, 1112.

EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 517 (M - 1) (6), 281 (11), 207 (17), 147 (11), 105 (42), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 81.03; H, 9.71.

Observado: C, 81.31; H, 9.97.

Preparación del compuesto: **(2*S*,3*R*,4*S*)-2-octiltetrahidro-3,4-furanodiol (125).**



Fórmula molecular: C₁₂H₂₄O₃

[α]²⁵_D = - 13.0 (c 1.4, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (s a, 12H), 1.39 - 1.48 (m, 2H), 2.85 (s a, 2H), 3.57 (ddd, *J* = 16.5, 16.5, 9.9 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 3.96 (dd, *J* = 10.0, 4.7 Hz, 1H), 4.12 - 4.16 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 22.6 (t), 24.7 (t), 29.0 (t), 29.2 (t), 31.8 (t), 33.5 (t), 34.2 (t), 72.8 (t), 78.9 (d), 82.7 (d), 85.6 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3407, 2922, 1732.

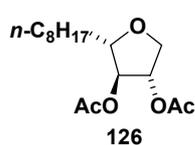
EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 217 (M + 1) (5), 216 (M) (18), 215 (M - 1) (17), 201 (M - CH₃) (6), 199 (M - OH) (17), 198 (M - H₂O) (13), 197 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 66.63; H, 11.18.

Observado: C, 66.81; H, 11.49.

El compuesto **124c** (150 mg, 0.38 mmol) se sometió a las condiciones de hidrogenación, descritas en la síntesis del compuesto **68**; pero utilizando AcOEt como disolvente. Se obtuvo, de este modo, el correspondiente diol **125** (79 mg, 97% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **acetato de (2*S*,3*S*,4*S*)-4-(acetiloxi)-2-octiltetrahidro-3-furano (126).**

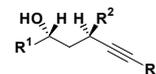


Fórmula molecular: C₁₆H₂₈O₅

[α]²⁰_D = + 7.8 (c 2.7, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.25 (s a, 12H), 1.56 - 1.66 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 3.70 - 3.72 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.9, 4.5 Hz, 1H), 4.90 (s a, 1H), 5.08 (s a, 1H).



¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.0 (q), 20.7 (q), 20.8 (q), 22.6 (t), 25.2 (t), 29.2 (t), 29.4 (t), 31.8 (t), 32.8 (t), 71.5 (t), 78.5 (d), 81.1 (d), 83.8 (d), 169.9 (s), 170.1 (s).

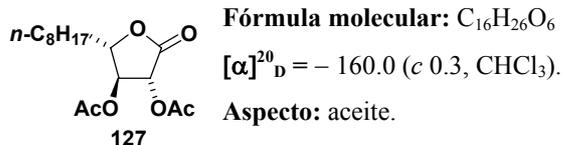
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2926, 2855, 1746, 1371, 1224.

EM m/z (int. relativa):[±] 301 (M + 1)⁺ (13), 300 (M)⁺ (6), 299 (M - 1)⁺ (6), 285 (M - CH₃)⁺ (17), 257 (M - OAc)⁺ (8), 73 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 63.97; H, 9.40.
Observado: C, 64.09; H, 9.53.

El procedimiento de acetilación descrito en la transformación de **26** en **27** (ver capítulo 2, página 245), se aplicó al diol **125** (60 mg, 0.28mmol), obteniéndose el compuesto diacetilado **126** (79.8 mg, 95% de rendimiento).

Preparación del compuesto: acetato de (2*S*,3*S*,4*R*)-4-(acetiloxi)-2-octil-5-oxotetrahidro-3-furanilo (**127**).



¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.25 (s a, 12H), 1.73-1.78 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 4.26-4.36 (m, 1H), 5.10 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.0 (q), 20.4 (q), 20.6 (q), 22.6 (t), 24.8 (t), 29.1 (t), 29.3 (t), 29.7 (t), 31.8 (t), 33.1 (t), 72.7 (d), 75.9 (d), 79.7 (d), 168.9 (s), 169.6 (s), 169.8 (s).

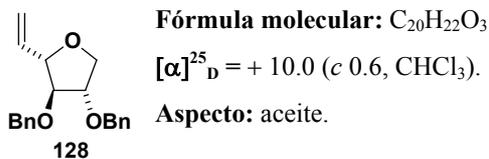
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2926, 2856, 1806, 1754, 1227.

EM m/z (int. relativa):[±] 315 (M + 1)⁺ (18), 314 (M)⁺ (16), 313 (M - 1)⁺ (16), 201 (M - CH₃)⁺ (21), 271 (M - OAc)⁺ (21), 201 (M - C₈H₇)⁺ (17), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 61.13; H, 8.34.
Observado: C, 61.36; H, 8.69.

El mismo procedimiento experimental que se utilizó en la ruptura oxidativa de la olefina **33a** para generar la lactona **34a**, se aplicó sobre el furano **126** (50 mg, 0.17mmol); obteniéndose la lactona **127** (29.8 mg, 56% de rendimiento).

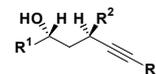
Preparación del compuesto: (2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-bis-benciloxi-2-vinil-tetrahidrofurano (**128**).



¹H RMN (δ, CDCl₃): 3.47 - 4.25 (m, 5H), 4.51 (s a, 2H), 4.55 (s a, 2H), 5.2 (s a, 1H), 5.34 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.96 (m, 1H), 7.32 (m, 10H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 71.3 (t), 71.4 (t), 72.0 (t), 83.5 (d), 84.8 (d), 88.0 (d), 117.0 (t), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 129.7 (d), 130.2 (d), 136.6 (s), 137.8 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2926, 2360, 1720, 1454, 1271, 1112.

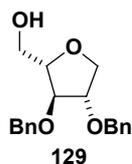


EM m/z (int. relativa): $^{\ominus}$ 311 ($M + 1$)⁺ (10), 310 (M)⁺ (8), 309 ($M - 1$)⁺ (15), 307 (100), 203 ($M - \text{OBn}$)⁺ (10).

Análisis Elemental: Calculado: C, 77.39; H, 7.14.
Observado: C, 77.54; H, 7.47.

El mismo procedimiento experimental empleado en la síntesis de la mezcla de compuestos (**66** + **67**), se aplicó al complejo **123a** (183 mg, 0.31mmol) (ver parte teórica en el **capítulo 3**, página 150); obteniéndose el alqueno **128** (73 mg, 76% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(2S,3R,4S)-(3,4-bis-benciloxi-tetrahidro-furan-2-il)-metanol (129)**.



Fórmula molecular: C₁₉H₂₂O₄

$[\alpha]_D^{25} = -28$ (*c* 1.1, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ , CDCl₃): 2.17 (s a, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.91-3.93 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 11.4 Hz, 4H), 4.52 (dd, *J* = 28.9, 11.6 Hz, 4H), 7.25-7.31 (m, 10H).

¹³C RMN (δ , CDCl₃): 62.9 (t), 71.2 (t), 71.6 (t), 72.0 (t), 82.7 (d), 83.7 (d), 84.5 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.5 (d), 137.4 (s), 137.6 (s).

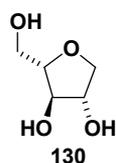
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3307, 2935, 1719, 1456, 1097.

EM m/z (int. relativa): 314 (M)⁺ (1), 297 ($M - \text{OH}$)⁺ (0.3), 267 (0.5), 223 ($M - \text{C}_7\text{H}_7$)⁺ (16), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 72.59; H, 7.05.
Observado: C, 72.82; H, 7.21.

Una disolución de la olefina **128** (50 mg, 0.16 mmol) en CH₂Cl₂/CH₃OH, 4:1 (0.1 M), se agitó a -78 °C bajo atmósfera de O₃, hasta que la disolución adquirió un ligero color azul. El exceso de O₃ se eliminó mediante un flujo de argón continuo hasta que desapareció el color azul. A continuación se añadió NaBH₄ (18.5 mg, 0.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y el combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, obteniéndose el producto **129** (36 mg, 72% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(2S,3R,4S)-2-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol (130)**.



Fórmula molecular: C₅H₁₀O₄

$[\alpha]_D^{25} = -15.1$ (*c* 1.6, MeOH).

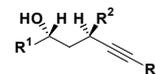
Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ , CDCl₃): 4.14-4.16 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 2H), 3.37-3.79 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H).

¹³C RMN (δ , CDCl₃): 62.1 (t), 73.2 (t), 73.3 (d), 78.4 (d), 85.9 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3424, 1644.

EM m/z (int. relativa): $^{\ominus}$ 135 ($M + 1$)⁺ (18), 134 (M)⁺ (10), 133 ($M - 1$)⁺ (10), 117 ($M - \text{OH}$)⁺ (14), 117 ($M - \text{CH}_2\text{OH}$)⁺ (5), 54 (100).

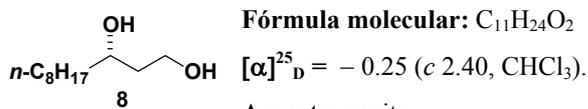


Análisis Elemental: Calculado: C, 44.77; H, 7.51.
 Observado: C, 45.02; H, 7.64.

El mismo procedimiento experimental utilizado en la síntesis del compuesto **68** (ver **capítulo 3**, página 276); pero utilizando AcOEt como disolvente, se aplicó sobre el alcohol **129** (20 mg, 0.064mmol). Se obtuvo, de este modo, el correspondiente triol **130** (8.5 mg, 98% de rendimiento).

CAPÍTULO 3.1

Preparación del compuesto: **(3S)-1,3-undecanodiol (8)**.



Fórmula molecular: C₁₁H₂₄O₂

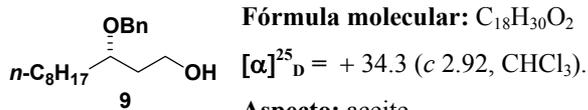
[α]²⁵_D = - 0.25 (c 2.40, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.85 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.90 - 1.38 (s a, 11H), 1.38 - 1.50 (m, 3H), 1.52 - 1.72 (m, 2H), 3.30 (s a, 2H), 3.81 (m, 3H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.12 (q), 22.62 (t), 25.53 (t), 29.24 (t), 29.55 (t), 29.63 (t), 31.84 (t), 37.74 (t), 38.21 (t), 61.50 (t), 72.29 (d).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3347, 2926, 2855, 1466, 1057.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	188 (M) ⁺ (0.1), 187 (M - 1) ⁺ (0.2), 141 (18), 98 (11), 83 (17), 75 (100), 69 (31), 57 (32).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 70.16; H, 12.85. Observado: C, 70.16; H, 12.97.

El procedimiento experimental utilizado para la obtención del 1,3-diol procedente de la apertura del epóxido **4** {R¹ = C₃H_{7-n}} con Red-Al[®] (ver **capítulo 3**, página 248), se repitió para la síntesis del diol **8**, a partir del epóxido **7** (0.30 g, 1.61 mmol). Se obtuvo de este modo el diol **8** (0.28 g, 93% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(3S)-3-(benciloxi)-1-undecanol (9)**.



Fórmula molecular: C₁₈H₃₀O₂

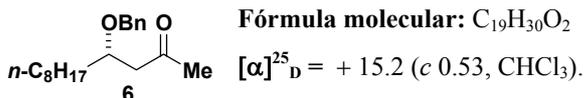
[α]²⁵_D = + 34.3 (c 2.92, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.89 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.28 (s a, 13H), 1.48 - 1.83 (m, 3H), 2.15 (s a, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 35.3, 11.4 Hz, 2H), 7.34 (m, 5H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.1 (q), 22.7 (t), 25.1 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 29.8 (t), 31.9 (t), 33.5 (t), 36.0 (t), 60.6 (t), 70.9 (t), 78.4 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 138.5 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):	3405, 2927, 2855, 1455, 1350, 1066, 799.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	278 (M) ⁺ (2), 260 (M - H ₂ O) ⁺ (7), 147 (5), 107 (28), 92 (12), 91 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 77.65; H, 10.86. Observado: C, 77.69; H, 10.71.

Las condiciones experimentales para la formación del derivado bencilidénico y su apertura reductiva con DIBAL-H, descritas en la síntesis del compuesto **5** (ver **capítulo 3**, página 248), se aplicaron al 1,3-diol **8** (0.16 g, 0.85 mmol), obteniéndose el alcohol **9** (199 mg, 70% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(4S)-4-(benciloxi)-2-dodecanona (6)**.



Fórmula molecular: C₁₉H₃₀O₂

[α]²⁵_D = + 15.2 (c 0.53, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.26 (s a, 12H), 1.58 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.51 (dd, *J* = 15.8, 4.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 15.8, 7.5 Hz, 1H), 3.92 (dddd, *J* = 6.0, 6.0, 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 10.6, 14.7 Hz, 2H), 7.30 (m, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 22.6 (t), 25.1 (t), 29.2 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.2 (q), 31.8 (t), 34.3 (t), 48.6 (t), 71.5 (t), 75.6 (d), 127.6 (d), 127.8 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 128.8 (d), 138.5 (s), 207.9 (s).

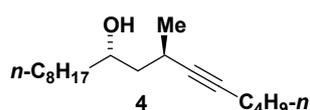
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2926, 2855, 2233, 1721, 1357, 1070.

EM *m/z* (int. relativa): 290 (M)⁺ (0.4), 289 (M - 1)⁺ (1), 152 (29), 124 (15), 107 (32), 105 (35), 91 (100), 71 (36).

Análisis Elemental: Calculado: C, 78.57; H, 10.41.
Observado: C, 78.52; H, 10.71.

El procedimiento experimental empleado en la síntesis de la metilcetona **27** a partir del alcohol **26** (ver capítulo 3, página 258) se aplicó al alcohol **9** (150 mg, 0.54 mmol), con la salvedad de que en esta ocasión, el método de oxidación que se utilizó fue el de SO₃·Py (descrito en la síntesis del compuesto **22** –ver capítulo 2, página 242–) en lugar de PCC. De esta manera se obtuvo la cetona **6** (116 mg, 74% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(7*R*,9*S*)-7-metil-5-heptadecin-9-ol (4)**.



Fórmula molecular: C₁₈H₃₄O

[α]_D²⁵ = - 22.7 (*c* 0.90, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (s a, 12H), 1.45 (m, 6H), 1.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.14 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.75 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.6 (q), 14.1 (q), 18.3 (t), 21.9 (t), 22.0 (q), 22.6 (t), 24.0 (d), 25.4 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 29.7 (t), 31.1 (t), 31.9 (t), 37.4 (t), 44.6 (t), 71.4 (d), 82.0 (s), 84.5 (s).

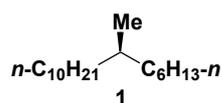
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3358, 2958, 2928, 2856, 2291, 1462, 1377, 1074.

EM *m/z* (int. relativa): 266 (M)⁺ (5), 248 (M - H₂O)⁺ (5), 153 (100), 141 (20), 122 (23), 107 (22), 93 (23), 81 (20), 69 (23).

Análisis Elemental: Calculado: C, 81.13; H, 12.86.
Observado: C, 81.19; H, 12.57.

El procedimiento experimental empleado en la síntesis de la alcohol **30a** a partir de la cetona **27a** (ver capítulo 3, página 260) se aplicó a **6** (100 mg, 0.34 mmol), obteniéndose el *sec*-dialquilacetileno **4** (69 mg, 75% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(7*S*)-7-metilheptadecano (1)**.



Fórmula molecular: C₁₈H₃₈

[α]_D²⁵ = + 0.29 (*c* 5.13, *n*-hexano).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 1.00 - 1.40 (m, 29H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.09 (q), 19.69 (q), 22.68 (t), 27.04 (t), 27.08 (t), 29.35 (t), 29.48 (t), 29.66 (t), 29.70 (t), 30.03 (t), 31.92 (t), 31.95 (t), 32.74 (d), 37.09 (t).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2956, 2925, 2855, 1463, 1377, 725.

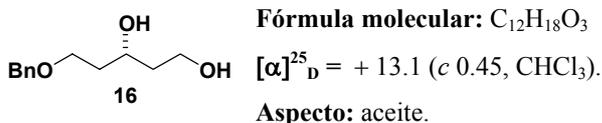
EM *m/z* (int. relativa): 254 (M)⁺ (6), 239 (M - CH₃)⁺ (7), 168 (33), 112 (44), 99 (12), 97 (11), 85 (36), 82 (16), 71 (87), 69 (15), 57 (100), 55 (26).

Análisis Elemental: Calculado: C, 84.95; H, 15.05.
Observado: C, 84.98; H, 14.77.

El procedimiento experimental descrito en la síntesis del compuesto **68** (ver **capítulo 3**, página 276) mediante la hidrogenación de la mezcla (**66** + **67**), se aplicó sobre el alcohol **4** (51 mg, 0.19 mmol). El residuo obtenido en este proceso se sometió a las condiciones de mesilación descritas en la síntesis del derivado bromado **11** (ver **capítulo 3**, página 250).

El derivado mesilado obtenido de esta manera se disolvió en THF seco (2 mL) y se adicionó sobre una suspensión de LiAlH₄ (7.5 mg, 0.19 mmol) en THF seco (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se refluxó durante 12 h, período tras el que un análisis por CCF mostró la conversión completa de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió Et₂O y una disolución acuosa de HCl (5% peso/volumen en agua) (5 mL). Las dos fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con Et₂O. El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y NaCl, se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El residuo que se obtuvo se purificó mediante una columna cromatográfica en gel de sílice, obteniéndose el compuesto **1** (35 mg, 73% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(3R)-5-(benciloxi)-1,3-pentanodiol (16)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.69-1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.90 (m, 3H), 3.14 (s a, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 7.32 (m, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 36.6 (t), 38.5 (t), 61.4 (t), 69.0 (t), 71.6 (d), 73.1 (t), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.2 (d), 128.5 (d), 137.8 (s).

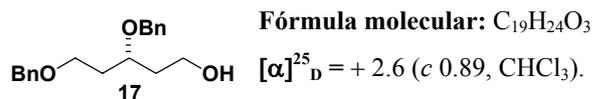
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3384, 2925, 1656, 1453, 1364, 1091, 780.

EM *m/z* (int. relativa): 211 (M + 1)⁺ (1), 192 (M - H₂O)⁺ (6), 191 (M - H₃O)⁺ (6), 107 (63), 91 (100), 86 (38).

Análisis Elemental: Calculado: C, 68.54; H, 8.63.
Observado: C, 68.54; H, 8.75.

El mismo procedimiento utilizado para obtener **8** a partir de **7** se aplicó al epóxido **15** (ver parte teórica en el **capítulo 3.1**) (0.30 g, 1.61 mmol), obteniéndose el diol **16** (0.27 g, 88% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(3R)-3,5-bis(benciloxi)-1-pentanol (17)**.



Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.77 - 2.06 (m, 4H), 2.32 (s a, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.33 (m, 10H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 34.1 (t), 36.3 (t), 60.2 (t), 66.7 (t), 71.4 (t), 73.1 (t), 75.4 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.2 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 138.3 (s).

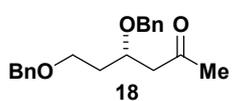
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3418, 1643, 1362, 1091, 799, 737, 697.

EM m/z (int. relativa): 301 (M + 1)⁺ (0.1), 209 (3), 194 (12), 107 (26), 92 (16), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 75.97; H, 8.05.
Observado: C, 75.99; H, 7.92.

El procedimiento experimental empleado en la síntesis del compuesto **37** (ver **capítulo 3**, página 267), se aplicó al diol **16** (0.25 g, 1.19 mmol) utilizando BnBr para proteger el hidroxilo secundario. Se obtuvo, de esta forma, el alcohol **17** (0.26 g, 73% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(4S)-4,6-bis(benciloxi)-2-hexanona (18)**.



Fórmula molecular: C₂₀H₂₄O₃

[α]_D²⁵ = -6.1 (c 0.99, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.86 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.61 (dd, $J = 16.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.49 (m, 4H), 7.30 (m, 10H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 31.0 (q), 34.5 (t), 48.8 (t), 66.5 (t), 71.8 (t), 73.0 (t), 73.1 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.1 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 138.1 (s), 207.4 (s).

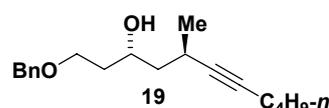
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2861, 1716, 1496, 1455, 1361, 1096, 1027, 799, 737, 698.

EM m/z (int. relativa): 294 (M - H₂O)⁺ (0.7), 221 (1), 206 (5), 148 (11), 115 (28), 107 (20), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 76.89; H, 7.74.
Observado: C, 76.85; H, 7.78.

El mismo procedimiento utilizado para obtener **6** a partir de **9**, se aplicó al compuesto **17** (0.24 g, 0.80 mmol); obteniéndose la metilcetona **18** (0.19 g, 76% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(3R,5R)-1-(benciloxi)-5-metil-6-undecin-3-ol (19)**.



Fórmula molecular: C₁₉H₂₈O₂

[α]_D²⁵ = -17.9 (c 0.61, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.34-1.54 (m, 5H), 1.60-1.79 (m, 3H), 2.14 (dd, $J = 5.0, 5.0$ Hz, 2H), 2.53 (m, 1H), 3.15 (s a, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.32 (m, 5H).

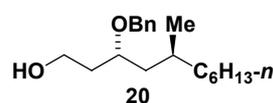
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.6 (q), 18.4 (t), 21.7 (q), 21.9 (t), 23.2 (d), 31.1 (t), 36.5 (t), 44.5 (t), 68.6 (t), 69.7 (d), 73.2 (t), 81.4 (s), 84.5 (s), 127.6 (d), 127.8 (d), 128.2 (d), 128.4 (d), 138.1 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3405, 2931, 2232, 1659, 1453, 1097, 782.

EM m/z (int. relativa): 288 (M^+ (0.8), 159 (23), 153 (13), 92 (12), 91 (100), 81 (14), 79 (10), 55 (14).
Análisis Elemental: Calculado: C, 79.12; H, 9.78.
 Observado: C, 79.13; H, 9.95.

El mismo procedimiento utilizado para obtener **4** a partir de **6**, se aplicó al compuesto **18** (0.18 g, 0.58 mmol); obteniéndose el alcohol **19** (0.13 g, 77% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(3*R*,5*S*)-3-(benciloxi)-5-metil-1-undecanol (20)**.



Fórmula molecular: $C_{19}H_{32}O_2$

$[\alpha]_D^{25} = -7.9$ (c 0.76, $CHCl_3$).

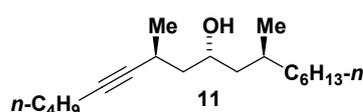
Aspecto: aceite.

1H RMN (δ , $CDCl_3$): 0.88 (m, 6H), 1.26 (s a, 10H), 1.58-1.94 (m, 5H), 2.33 (s a, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.54 (dd, $J = 11.4, 11.4$ Hz, 2H), 7.33 (m, 5H).
 ^{13}C RMN (δ , $CDCl_3$): 14.1 (q), 20.0 (q), 23.2 (t), 27.0 (t), 29.4 (d), 29.6 (t), 31.9 (t), 36.2 (t), 38.5 (t), 41.5 (t), 60.5 (t), 70.9 (t), 76.5 (d), 127.4 (d), 127.7 (d), 127.9 (d), 128.4 (d), 138.4 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 3387, 2925, 1719, 1454, 1274, 1069, 800.
EM m/z (int. relativa): 292 (M^+ (2), 274 ($M - H_2O$)⁺ (6), 147 (11), 107 (27), 105 (16), 92 (14), 91 (100).
Análisis Elemental: Calculado: C, 78.03; H, 11.03.
 Observado: C, 78.07; H, 11.06.

El alcohol **19** (0.12 g, 0.42 mmol) se sometió a las condiciones de hidrogenación, descritas en la síntesis del compuesto **68** (ver **capítulo 3**, página 276), pero en esta ocasión utilizando AcOEt (4 mL) como disolvente. De este modo se obtuvo el correspondiente diol.

El procedimiento experimental utilizado en la síntesis del compuesto **5** (ver **capítulo 3**, página 248) se aplicó al diol obtenido en la etapa anterior, obteniéndose el alcohol **20** (98 mg, 81% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(7*S*, 9*R*, 11*S*)-7,11-dimetil-5-heptadecin-9-ol (11)**.



Fórmula molecular: $C_{19}H_{36}O$

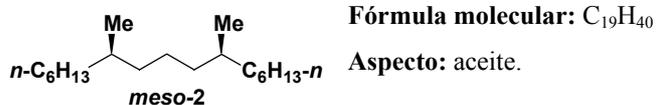
$[\alpha]_D^{25} = +30.3$ (c 0.53, $CHCl_3$).

Aspecto: aceite.

1H RMN (δ , $CDCl_3$): 0.88 (m, 9H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26 (s a, 13H), 1.33-1.59 (m, 6H), 2.15 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.40 (s a, 1H), 2.53 (m, 1H), 3.86 (m, 1H).
 ^{13}C RMN (δ , $CDCl_3$): 13.56 (q), 14.07 (q), 18.34 (t), 19.16 (q), 21.93 (t), 22.03 (q), 22.64 (t), 23.99 (d), 26.90 (t), 28.97 (d), 29.59 (t), 31.09 (t), 31.89 (t), 37.93 (t), 44.99 (t), 45.46 (t), 69.15 (d), 82.08 (s), 84.41 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 3375, 2927, 2232, 1462, 1378.
EM m/z (int. relativa): 280 (M^+ (3), 191 (17), 153 (100).
Análisis Elemental: Calculado: C, 81.36; H, 12.94.
 Observado: C, 81.35; H, 12.58.

El mismo procedimiento utilizado para obtener **4** a partir de **9**, se aplicó al compuesto **20** (80 mg, 0.28 mmol); obteniéndose **11** (49 mg, 57% de rendimiento global).

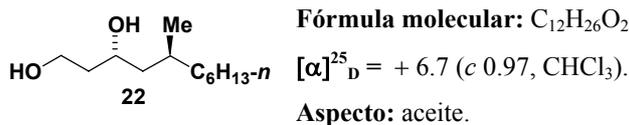
Preparación del compuesto: **(7*S*,11*R*)-7,11-dimetilheptadecano (meso-2)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.83 - 1.01 (m, 12H), 1.26 (m, 28H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 19.7 (q), 22.7 (t), 24.4 (t), 27.0 (t), 29.7 (t), 31.9 (t), 32.8 (d), 37.1 (t), 37.4 (t).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2956, 2925, 2855, 1463, 1377, 725.
EM *m/z* (int. relativa): 288 (M)⁺ (3), 183 (M - C₆H₁₃)⁺ (26), 111 (21), 57 (100).
Análisis Elemental: Calculado: C, 84.99; H, 15.01.
 Observado: C, 84.99; H, 14.70.

El mismo procedimiento utilizado para obtener **1** a partir de **4**, se aplicó al compuesto **11** (40 mg, 0.14 mmol); obteniéndose el compuesto **meso-2** (27 mg, 71% de rendimiento global).

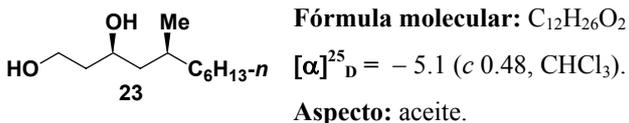
Preparación del compuesto: **(3*R*,5*S*)-5-metil-1,3-undecanodiol (22)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (m, 6H), 1.26 (s a, 10H), 1.38-1.70 (m, 5H), 2.34 (s a, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.97 (m, 1H).
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 19.3 (q), 22.6 (t), 26.9 (t), 29.0 (d), 29.6 (t), 31.9 (t), 37.7 (t), 39.1 (t), 45.4 (t), 61.8 (t), 69.9 (d).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3350, 2956, 2855, 1463, 1055.
EM *m/z* (int. relativa): 201 (M - 1)⁺ (0.3), 155 (15), 112 (43), 97 (11), 75 (100).
Análisis Elemental: Calculado: C, 71.23; H, 12.95.
 Observado: C, 71.32; H, 12.87.

El alcohol **19** (0.20 g, 0.70 mmol) se sometió a las condiciones de hidrogenación, descritas en la síntesis del compuesto **68** (ver capítulo 3, página 276), pero en esta ocasión utilizando AcOEt (7 mL) como disolvente. De este modo se obtuvo el correspondiente diol **22** (0.14 g, cuantitativo).

Preparación del compuesto: **(3*S*,5*S*)-5-metil-1,3-undecanodiol (23)**.



¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (m, 6H), 1.26 (s a, 10H), 1.38 (m, 2H), 1.52 - 1.77 (m, 3H), 2.33 (s a, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.97 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.0 (q), 20.2 (q), 22.6 (t), 26.8 (t), 29.2 (d), 29.6 (t), 31.9 (t), 36.8 (t), 38.4 (t), 45.4 (t), 61.8 (t), 70.1 (d).

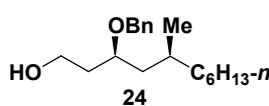
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3346, 2955, 2855, 1463, 1055.

EM *m/z* (int. relativa): 185 (M – HO)⁺ (0.9), 157 (12), 112 (37), 83 (28), 75 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 71.23; H, 12.95.
Observado: C, 71.34; H, 13.14.

El procedimiento experimental utilizado en la síntesis del compuesto **95** (ver **capítulo 3**, página 285) se aplicó al diol **22** (0.13 g, 0.64 mmol), obteniéndose el compuesto **23** (99 mg, 77% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(3*S*,5*S*)-3-(benciloxi)-5-metil-1-undecanol (24)**.



Fórmula molecular: C₁₉H₃₂O₂

[α]_D²⁵ = – 36.5 (*c* 0.62, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 6H), 1.26 (s a, 11H), 1.48 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 3.70 - 3.85 (m, 3H), 4.54 (dd, *J* = 28.9, 10.6 Hz, 2H), 7.33 (m, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 19.9 (q), 22.7 (t), 26.9 (t), 29.2 (d), 29.6 (t), 31.9 (t), 35.8 (t), 37.5 (t), 41.0 (t), 60.7 (t), 70.7 (t), 77.0 (d), 127.7 (d), 127.9 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 128.6 (d), 138.3 (s).

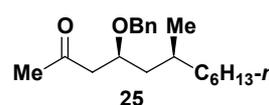
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3388, 2926, 1454, 1377, 1056.

EM *m/z* (int. relativa): 292 (M)⁺ (0.4), 274 (M – H₂O)⁺ (2), 247 (5), 107 (17), 92 (11), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 78.03; H, 11.03.
Observado: C, 78.09; H, 10.89.

El mismo procedimiento utilizado para obtener **9** a partir de **8**, se aplicó al compuesto **23** (81 mg, 0.40 mmol); obteniéndose el compuesto **24** (94 mg, 82% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(4*S*,6*S*)-4-(benciloxi)-6-metil-2-dodecanona (25)**.



Fórmula molecular: C₂₀H₃₂O₂

[α]_D²⁵ = + 8.7 (*c* 0.36, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (m, 6H), 1.26 (s a, 10H), 1.56 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.52 (dd, *J* = 15.8, 4.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 7.31 (m, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 20.1 (q), 22.7 (t), 26.8 (t), 29.5 (d), 29.6 (t), 31.2 (q), 31.9 (t), 36.9 (t), 42.2 (t), 48.8 (t), 71.4 (t), 74.1 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 127.9 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 138.4 (s), 207.9 (s).

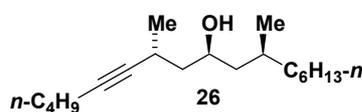
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2955, 2855, 1721, 1454, 1069.

EM *m/z* (int. relativa): 304 (M)⁺ (0.1), 274 (M – C₂H₆)⁺ (1), 198 (11), 180 (19), 107 (26), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 78.90; H, 10.59.
Observado: C, 78.72; H, 10.49.

El mismo procedimiento utilizado para obtener **6** a partir de **9**, se aplicó al compuesto **24** (90 mg, 0.31 mmol); obteniéndose el compuesto **25** (71 mg, 75% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(7R,9S,11S)-7,11-dimetil-5-heptadecin-9-ol (26)**.



Fórmula molecular: C₁₉H₃₆O

$[\alpha]_D^{25} = -22.4$ (c 0.18, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.89 (m, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (s a, 13H), 1.33 - 1.82 (m, 6H), 2.15 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.85 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.58 (q), 14.09 (q), 18.36 (t), 20.36 (q), 21.95 (t), 21.99 (q), 22.66 (t), 24.01 (d), 26.79 (t), 29.33 (d), 29.68 (t), 31.09 (t), 31.92 (t), 36.53 (t), 44.97 (t), 45.20 (t), 69.58 (d), 82.11 (s), 84.51 (s).

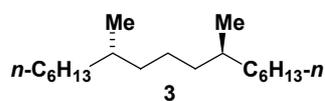
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3380, 2856, 2232, 1598, 1071.

EM *m/z* (int. relativa): 280 (M)⁺ (3), 205 (15), 153 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 81.36; H, 12.94.
Observado: 81.41; H, 12.74.

El mismo procedimiento utilizado para obtener **4** a partir de **6**, se aplicó al compuesto **25** (61 mg, 0.20 mmol); obteniéndose el alcohol **26** (41 mg, 73% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(7S,11S)-7,11-dimetilheptadecano (3)**.



Fórmula molecular: C₁₉H₄₀

$[\alpha]_D^{25} = +1.63$ (c 1.52, *n*-hexano).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.83-1.15 (m, 12H), 1.26 (m, 28H).

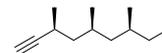
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 19.6 (q), 22.7 (t), 24.5 (t), 27.3 (t), 29.7 (t), 31.9 (t), 32.8 (d), 37.1 (t), 37.4 (t).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2956, 2925, 2855, 1463, 1377, 725.

EM *m/z* (int. relativa): 288 (M)⁺ (3), 183 (M - C₆H₁₃)⁺ (25), 112 (40), 71 (85), 57 (100).

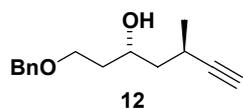
Análisis Elemental: Calculado: C, 84.99; H, 15.01.
Observado: C, 84.88; H, 14.83.

El mismo procedimiento utilizado para obtener **4** a partir de **6**, se aplicó al compuesto **26** (31 mg, 0.11 mmol); obteniéndose el compuesto **3** (21 mg, 70% de rendimiento global).



CAPÍTULO 3.2

Preparación del compuesto: **(3*R*,5*R*)-1-(benciloxi)-5-metil-6-heptin-3-ol (12)**.



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀O₂

[α]²⁵_D = - 5.8 (c 4.7, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.22 - 1.56 (m, 1H), 1.70 - 1.80 (m, 3H), 2.07 (s a, 1H), 2.59 - 2.63 (m, 1H), 3.04 (s a, 1H), 3.64 - 3.74 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.52 (s a, 2H), 7.25 - 7.40 (m, 5H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 20.7 (q), 22.4 (d), 36.4 (t), 43.9 (t), 68.6 (d), 68.8 (t), 69.2 (d), 73.2 (t), 89.1 (s), 127.7 (d), 128.4 (d), 137.9 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3440, 3298, 2970, 1454, 1096.

EM *m/z* (int. relativa): 233 (M + 1)⁺ (0.5), 232 (M)⁺ (2.4), 155 (M - C₆H₅)⁺ (0.5), 141 (M - C₇H₇O)⁺ (1.5), 120 (6.0), 107 (22.0), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 77.55; H, 8.68.
Observado: C, 77.29; H, 8.84.

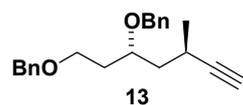
El mismo procedimiento utilizado para obtener **19** a partir de **18** (ver capítulo 3.1, página 305), se aplicó nuevamente para la síntesis del compuesto **12**, partiendo de 500 mg (1.60 mmol) de la cetona **10**; con las siguientes salvedades:

1) El alquino utilizado, en esta ocasión, fue el trimetilsilil acetileno.

2) El *sec*-dialquilacetileno obtenido después de llevar a cabo la reacción de transferencia, se sometió a las condiciones de desprotección del grupo TMS, descritas en la síntesis del compuesto **24a** (**R = H**) (ver capítulo 1, página 222).

Se obtuvo, de este modo, el alcohol **12** (230 mg, 62% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **({(3*R*,5*R*)-3-(benciloxi)-5-metil-6-heptinil}oxi)metil)benceno (13)**.



Fórmula molecular: C₂₂H₂₆O₂

[α]²⁵_D = - 14.3 (c 5.0, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

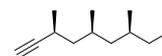
¹H RMN (δ, CDCl₃): 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.52 - 1.60 (m, 1H), 1.85 - 1.94 (m, 3H), 2.04 (s a, 1H), 2.54 - 2.62 (m, 1H), 3.6 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.72 - 3.80 (m, 1H), 4.48 (s a, 2H), 4.50 (s a, 2H), 7.20 - 7.37 (m, 10H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 21.0 (q), 22.2 (d), 34.1 (t), 41.2 (t), 66.8 (d), 68.4 (d), 71.0 (t), 73.0 (t), 74.3 (d), 88.9 (s), 127.0 (d), 127.5 (d), 127.7 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.1 (d), 128.3 (d), 129.0 (d), 129.7 (d), 138.5 (s), 138.7 (s).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3294, 2968, 1745, 1454, 1097.

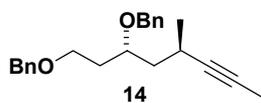
EM *m/z* (int. relativa): 322 (M)⁺ (0.2), 321 (M - 1)⁺ (0.5), 231 (3.0), 230 (M - C₆H₅ - CH₃)⁺ (1.0), 169 (2.0), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 81.95; H, 8.13.
Observado: C, 81.92; H, 8.31.



El procedimiento experimental descrito para la bencilación del alcohol secundario en la síntesis del compuesto **37** (ver **capítulo 3**, página 267), se aplicó sobre el alcohol **12** (230 mg, 0.99 mmol), obteniéndose el compuesto **13** (300 mg, 94% de rendimiento).

Preparación del compuesto: (**[(3R,5R)-3-(benciloxi)-5-metil-6-octinil]oxi**metil)benceno (**14**).



Fórmula molecular: C₂₃H₂₈O₂

$[\alpha]_D^{25} = -8.5$ (*c* 1.9, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.45 - 1.55 (m, 1H), 1.75 (s a, 3H), 1.79 - 1.97 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.43-4.55 (m, 4H), 7.28 - 7.33 (m, 10H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 3.4 (q), 21.5 (q), 22.5 (d), 34.1 (t), 41.7 (t), 66.9 (t), 70.8 (s), 72.9 (t), 74.5 (t), 75.8 (d), 83.5 (s), 127.5 (d), 127.8 (d), 128.0 (d), 128.1 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 128.9 (d), 129.0 (d), 138.5 (s), 138.8 (s).

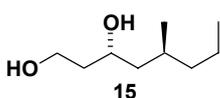
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2931, 1716, 1453, 1276, 1097.

EM *m/z* (int. relativa): 336 (M)⁺ (0.1), 335 (M - 1)⁺ (0.2), 259 (M - C₆H₅)⁺ (0.5), 245 (M - C₇H₇O)⁺ (2.3), 243 (1.5), 139.7 (7.0), 91 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 82.10; H, 8.39.
Observado: C, 82.18; H, 8.60.

A una disolución del compuesto **13** (300 mg, 0.93 mmol) en THF seco (10 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C, se añadió, gota a gota, *n*-BuLi (0.54 mL, 1.9 M en hexanos, 1.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y seguidamente se adicionó CH₃I (0.09 mL, 1.40 mmol). Se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1 h. Después de este período, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se reunieron y el combinado se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, obteniéndose el alquino **14** (287 mg, 98 % de rendimiento).

Preparación del compuesto: (**3R,5S**)-5-metil-1,3-octanodiol (**15**).



Fórmula molecular: C₉H₂₀O₂

$[\alpha]_D^{25} = +10.0$ (*c* 0.8, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

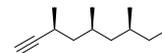
¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.13 - 1.35 (m, 5H), 1.55 - 1.71 (m, 4H), 2.52 (s a, 2H), 3.81 - 3.98 (m, 3H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.3 (q), 19.2 (q), 20.0 (t), 28.7 (d), 39.1 (t), 40.0 (t), 45.3 (t), 61.8 (t), 69.9 (d).

IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3347, 2956, 1457, 1054.

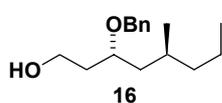
EM *m/z* (int. relativa): 161 (M + 1)⁺ (0.1), 160 (M)⁺ (0.1), 159 (M - 1)⁺ (0.3), 143 (M - OH)⁺ (1.6), 124 (M - 2 H₂O)⁺ (1.6), 113 (16.0), 75 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 67.45; H, 12.58.
Observado: C, 67.63; H, 12.60.



El alcohol **14** (250 mg, 0.75 mmol) se sometió a las condiciones de hidrogenación, descritas en la síntesis del compuesto **68** (ver **capítulo 3**, página 276); obteniéndose el correspondiente diol **15** (136 mg, 99% de rendimiento).

Preparación del compuesto: **(3R, 5S)-3-(benciloxi)-5-metil-1-octanol (16)**.



Fórmula molecular: C₁₆H₂₆O₂

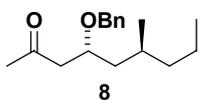
[α]_D²⁵ = -14.1 (c 1.5, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹ H RMN (δ, CDCl ₃):	0.87 (s a, 3H), 0.89 (s a, 3H), 0.90 - 1.58 (m, 1H), 1.2 - 1.35 (m, 5H), 1.58 - 1.63 (m, 1H), 1.67 - 1.78 (m, 2H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 3.69 - 3.74 (m, 2H), 3.76 - 3.82 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 5H).
¹³ C RMN (δ, CDCl ₃):	14.3 (q), 19.9 (q), 20.0 (t), 29.1 (d), 36.3 (t), 39.5 (t), 41.6 (t), 60.5 (t), 70.9 (t), 76.6 (d), 127.7 (d), 127.9 (d), 128.4 (d), 138.4 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹):	3368, 2928, 1717, 1455, 1067.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	250 (M) ⁺ (0.3), 249 (M - 1) ⁺ (0.2), 232 (M - H ₂ O) ⁺ (2.7), 205 (0.6), 147 (7.0), 91 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 76.75; H, 10.47. Observado: C, 76.77; H, 10.51.

El mismo procedimiento utilizado para obtener **9** a partir de **8** (ver **capítulo 3.1**, página 302), se aplicó al compuesto **15** (125 mg, 0.78 mmol) obteniéndose el compuesto **16** (320 mg, 82% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(4R,6S)-4-(benciloxi)-6-metil-2-nonanona (8)**.



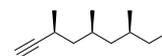
Fórmula molecular: C₁₇H₂₆O₂

[α]_D²⁵ = +1.4 (c 2.7, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

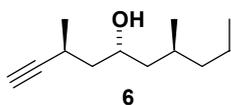
¹ H RMN (δ, CDCl ₃):	0.86 (s a, 3H), 0.87 (s a, 3H), 0.93 - 1.63 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 2.50 (dd, <i>J</i> = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 2.76 (dd, <i>J</i> = 15.8, 6.7 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.51 (s a, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 5H).
¹³ C RMN (δ, CDCl ₃):	14.3 (q), 19.6 (q), 19.9 (t), 29.0 (d), 31.2 (q), 39.7 (t), 42.6 (t), 49.1 (t), 71.6 (t), 73.8 (d), 127.5 (d), 127.8 (d), 128.3 (d), 138.5 (s), 207.7 (s).
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹):	2956, 1717, 1359, 1096.
EM <i>m/z</i> (int. relativa):	262 (M) ⁺ (0.1), 219 (M - C ₂ H ₃ O) ⁺ (0.2), 204 (M - C ₂ H ₃ O - CH ₃) ⁺ (2.4), 177 (0.3), 138 (15.5), 113 (8.0), 91 (100).
Análisis Elemental:	Calculado: C, 77.82; H, 9.99. Observado: C, 78.10; H, 10.24.

El procedimiento experimental utilizado en la fabricación de la cetona **27a** a partir del alcohol **26** (**capítulo 3**) se aplicó sobre el alcohol **16** (150 mg, 0.60 mmol), con la salvedad de que el método de oxidación empleado en esta ocasión fue el del cloruro de oxalilo (descrito en la síntesis del compuesto **61** -



ver **capítulo 3**, página 275–) en lugar de PCC. De esta manera se obtuvo la metilcetona **8** (115 mg, 73% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(3S,5R,7S)-3,7-dimetil-1-decin-5-ol (6)**.



Fórmula molecular: C₁₂H₂₂O

$[\alpha]_D^{25} = +18.0$ (c 0.2, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.89 (s a, 3H), 0.91 (s a, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz m, 3H), 1.22 - 1.71 (m, 8H), 2.11 (s a, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.88 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.3 (q), 19.1 (q), 20.0 (t), 21.1 (q), 23.1 (d), 28.8 (d), 40.1 (t), 44.9 (t), 45.0 (t), 68.4 (d), 69.1 (d), 89.0 (s).

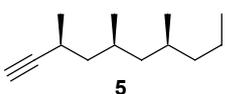
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3107, 2929, 2360, 2341, 1730.

EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 183 (M + 1)⁺ (16), 182 (M)⁺ (13), 167 (M - CH₃)⁺ (15), 165 (M - OH)⁺ (22), 154 (100).

Análisis Elemental: Calculado: C, 79.06; H, 12.16.
Observado: C, 79.32; H, 12.47.

El mismo procedimiento utilizado para obtener **12** a partir de **10**, se aplicó al compuesto **8** (100 mg, 0.55 mmol); obteniéndose el compuesto **6** (73 mg, 73% de rendimiento global).

Preparación del compuesto: **(3S,5S,7S)-3,5,7-trimetil-1-decino (5)**.



Fórmula molecular: C₁₃H₂₄

$[\alpha]_D^{25} = +6.5$ (c 0.7, CHCl₃).

Aspecto: aceite.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.83 - 1.03 (m, 9H), 1.11 - 1.26 (m, 8H), 1.36 (s a, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.78 (s a, 1H), 2.57 (m, 1H).

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 14.3 (q), 17.4 (q), 19.1 (t), 19.8 (q), 20.4 (q), 20.6 (t), 23.1 (d), 28.8 (d), 29.2 (d), 39.7 (t), 45.0 (t), 43.5 (t), 68.6 (s), 89.1 (s).

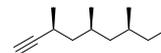
IR (film) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2360, 2341, 1730, 1096.

EM *m/z* (int. relativa): ⁺ 180 (M)⁺ (10), 165 (M - CH₃)⁺ (17), 152 (34), 136 (100).

HMRS: Calculado: C₁₃H₂₄(M)⁺ 180.1878.
Observado: 180.1883.

A una disolución del compuesto **6** (50 mg, 0.23 mmol) en piridina seca (3 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C, se añadió TsCl (105 mg, 0.55 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C y se agitó a esta temperatura durante 6 h. Después de este período, un análisis por CCF mostró el final de la reacción. Se añadió agua y las dos fases se separaron. Se extrajo con Et₂O y el combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de CuSO₄ y NaCl, se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El tosilato obtenido se usó en la siguiente reacción sin una purificación previa.

A una disolución de CuI (262 mg, 1.38 mmol) en THF seco (3 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a -20 °C, se añadió MeLi (1.3 mL, 2.2 M en Et₂O, 1.3 mmol). La reacción se agitó durante 0.5 h y a continuación se añadió lentamente el tosilato crudo, obtenido en la etapa anterior, disuelto en THF seco. La

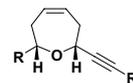


mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se mantuvo en agitación durante toda la noche a esta temperatura. La reacción se paró por adición de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se agitó hasta que las sales de cobre se disolvieron completamente en la capa acuosa, que fue extraída con Et_2O . El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica, obteniéndose el compuesto **5** (31 mg, 63% de rendimiento global).

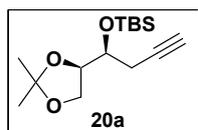
♦ *SELECCIÓN DE ESPECTROS*

«Donde todos pïesan igual, nadie piensa mucho»

–**Auguste Rodin (1840 - 1917)**. Escultor francés–

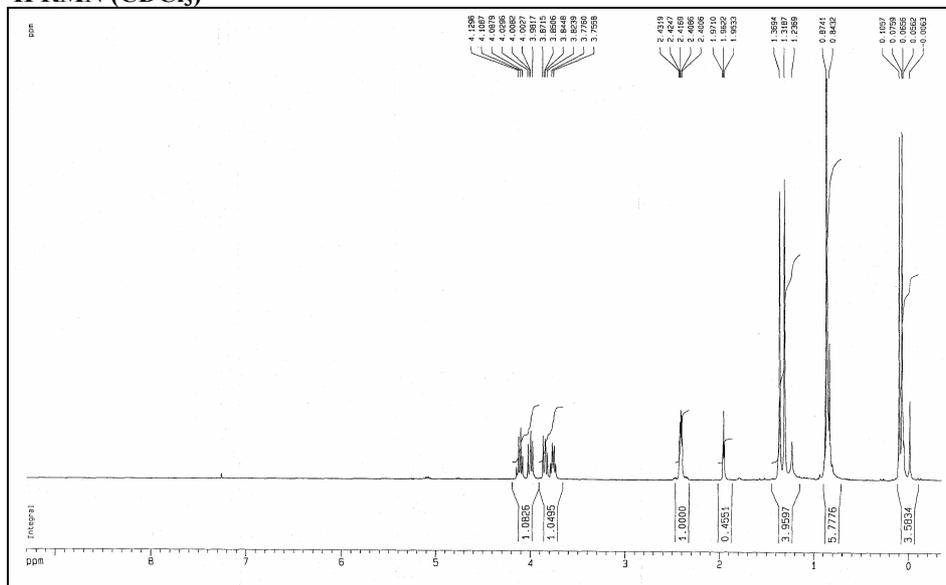


CAPÍTULO 1

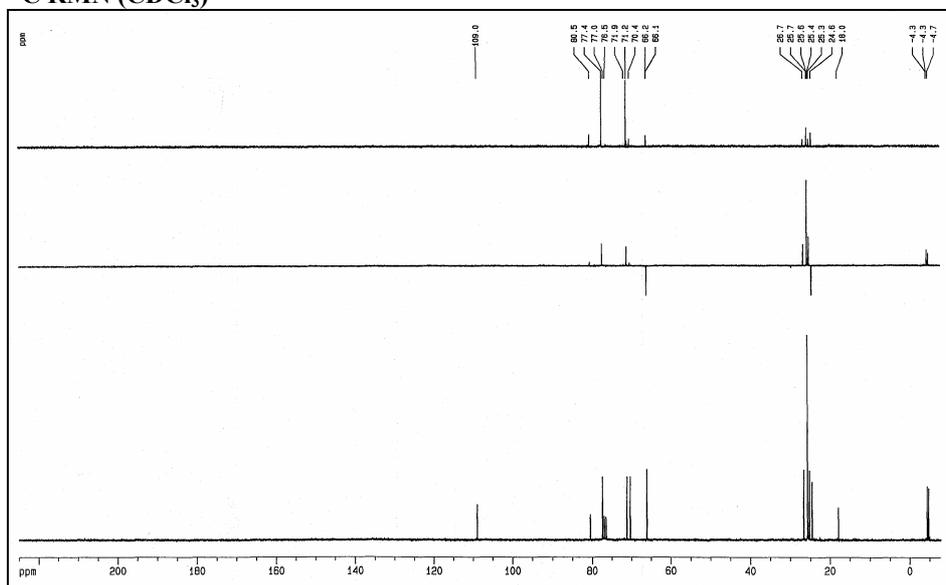


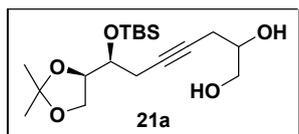
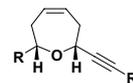
$C_{15}H_{28}O_3Si$
 Masa Exacta: 284,1808
 Peso Molecular: 284,4665
 C, 63,33; H, 9,92; O, 16,87; Si, 9,87

1H RMN ($CDCl_3$)

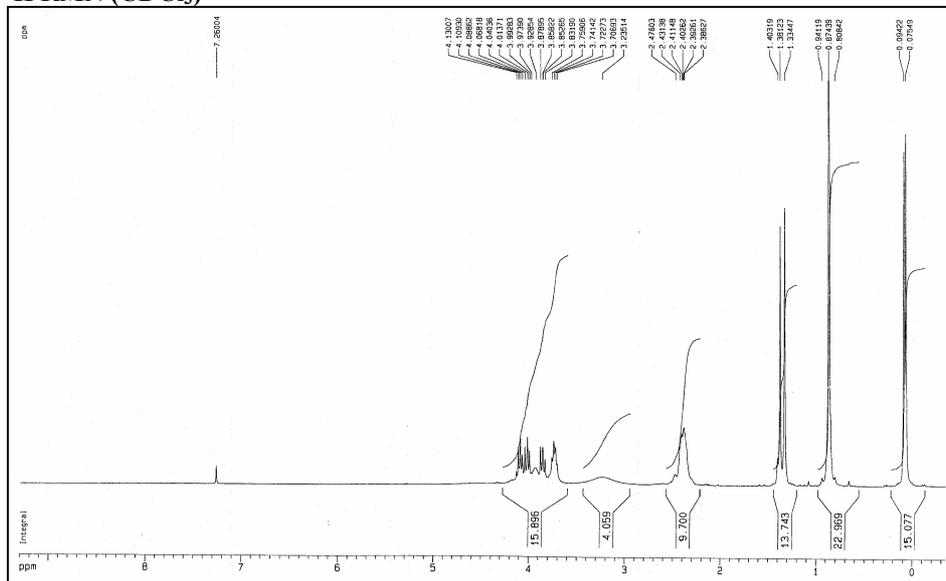
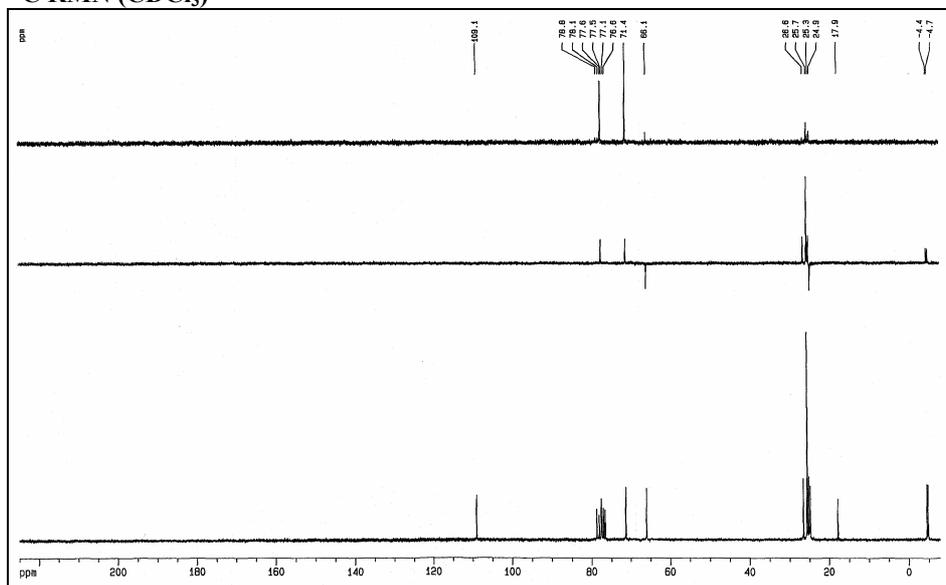


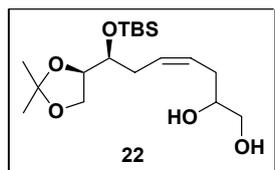
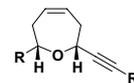
^{13}C RMN ($CDCl_3$)





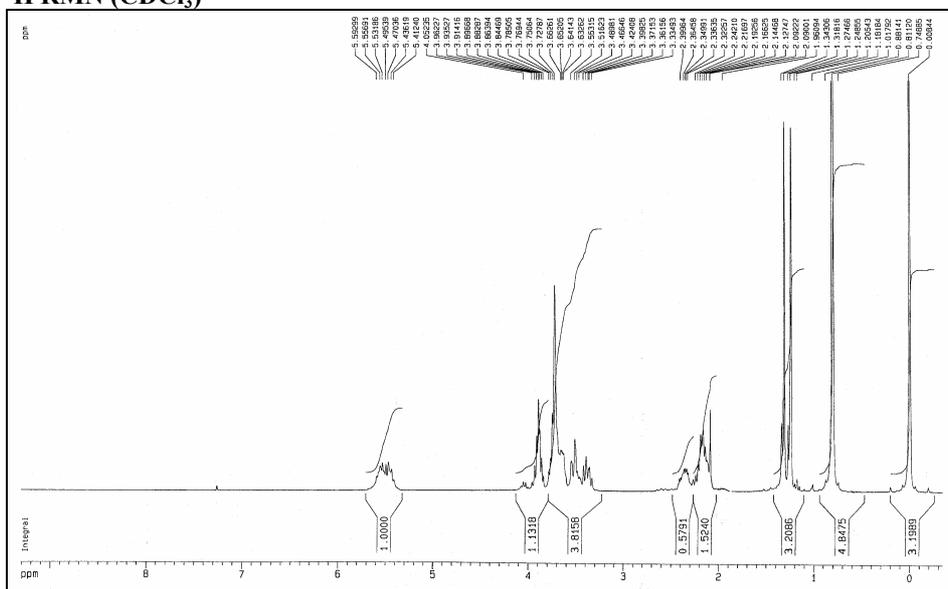
$C_{18}H_{34}O_5Si$
 Masa Exacta: 358,2176
 Peso Molecular: 358,5451
 C, 60,30; H, 9,56; O, 22,31; Si, 7,83

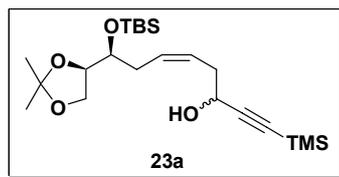
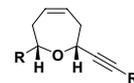
 1H RMN ($CDCl_3$) ^{13}C RMN ($CDCl_3$)



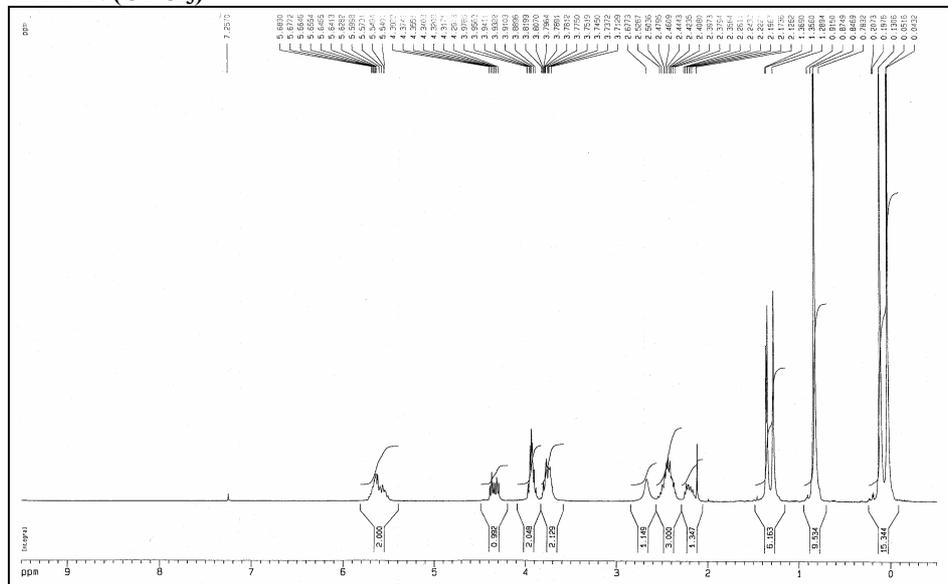
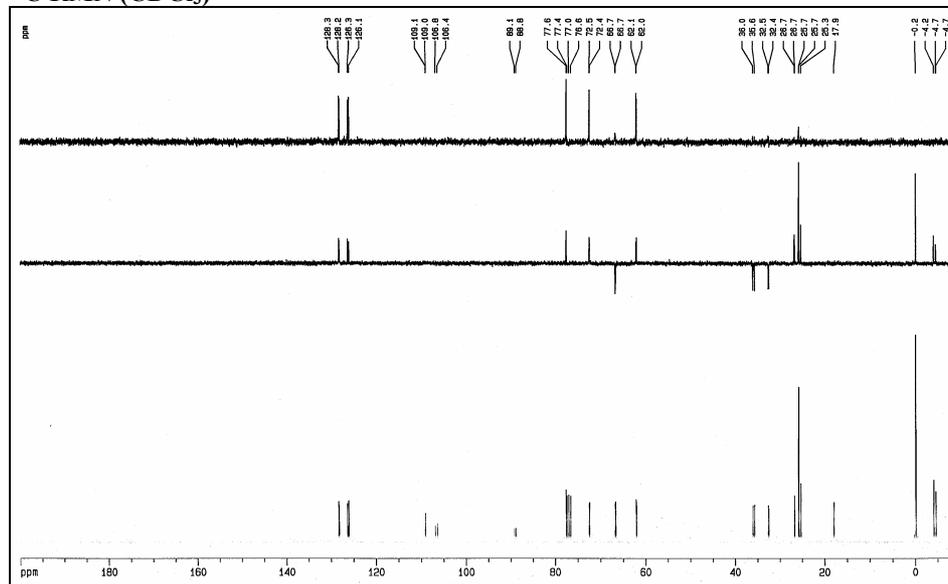
$C_{18}H_{36}O_5Si$
 Masa Exacta: 360,2332
 Peso Molecular: 360,5609
 C, 59,96; H, 10,06; O, 22,19; Si, 7,79

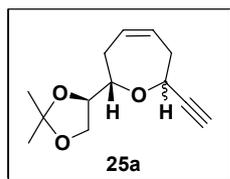
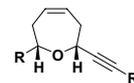
1H RMN ($CDCl_3$)





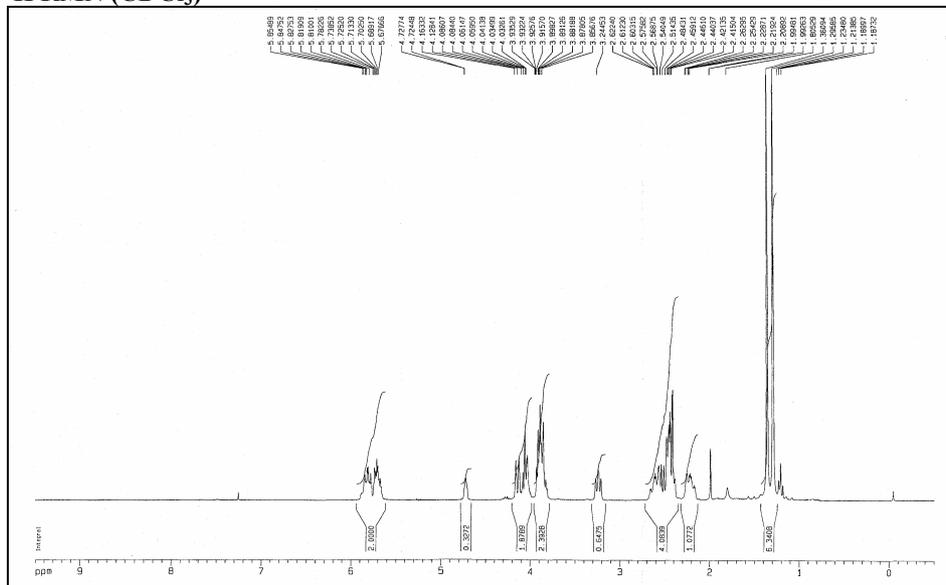
$C_{22}H_{42}O_4Si_2$
 Masa Exacta: 426,2622
 Peso Molecular: 426,7375
 C, 61,92; H, 9,92; O, 15,00; Si, 13,16

 1H RMN ($CDCl_3$) ^{13}C RMN ($CDCl_3$)

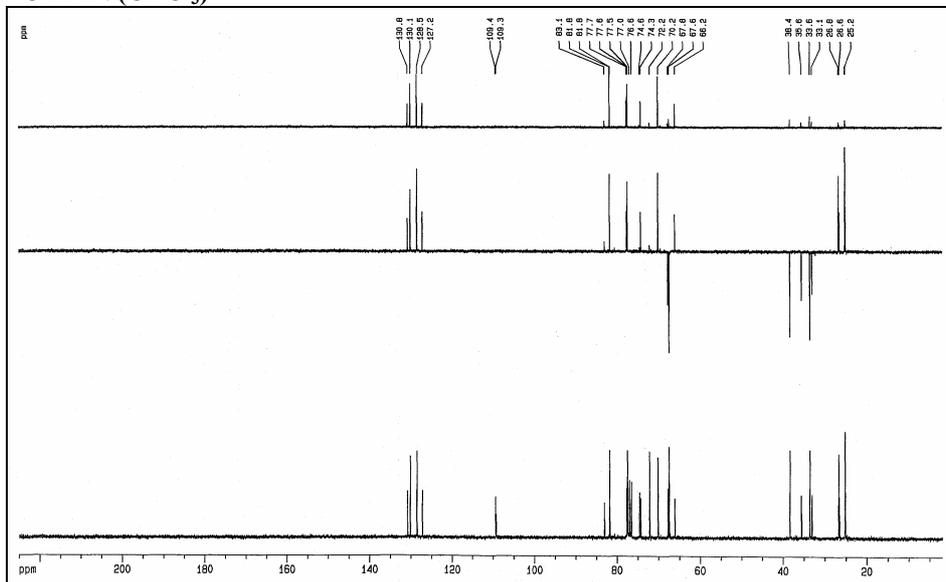


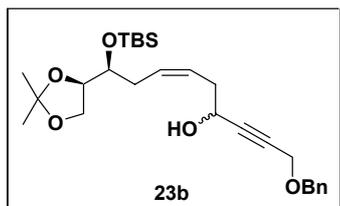
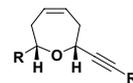
$C_{13}H_{18}O_3$
 Masa Exacta: 222,1256
 Peso Molecular: 222,2802
 C, 70,24; H, 8,16; O, 21,59

1H RMN ($CDCl_3$)

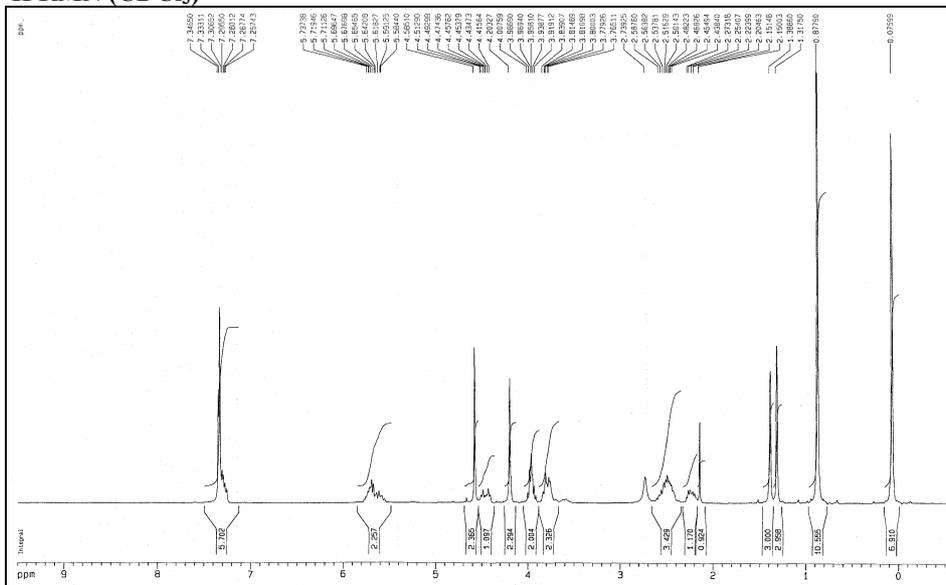
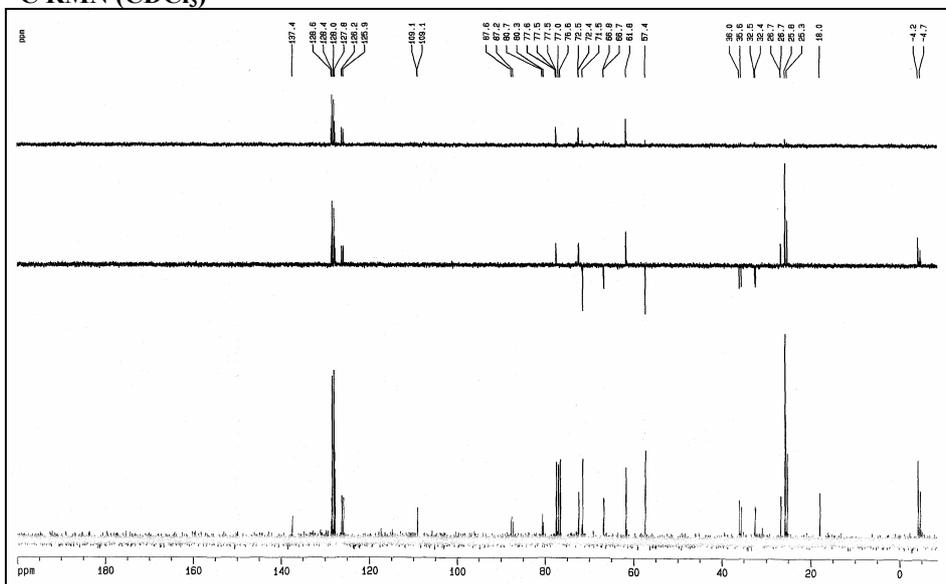


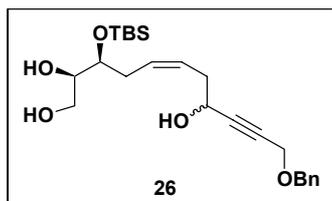
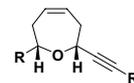
^{13}C RMN ($CDCl_3$)





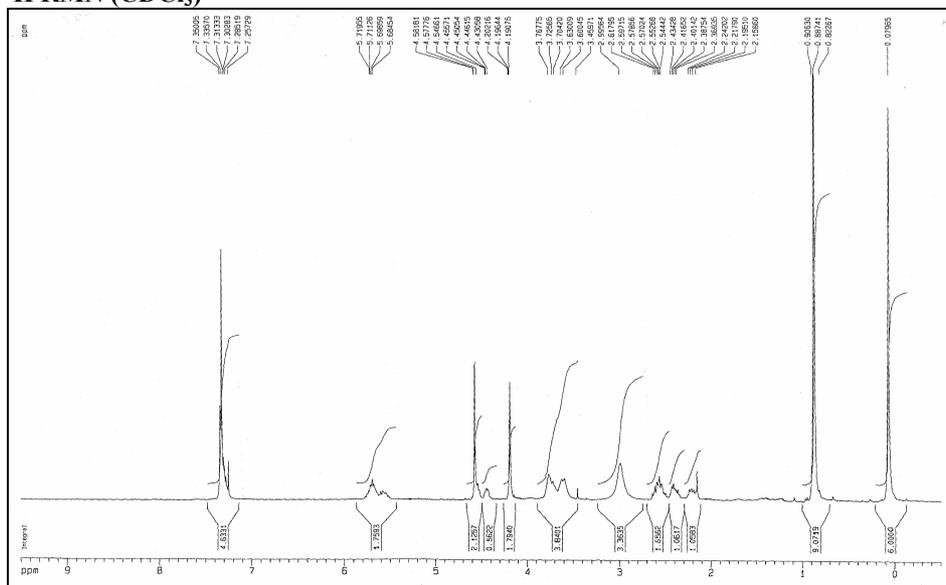
$C_{27}H_{42}O_5Si$
 Masa Exacta: 474,2802
 Peso Molecular: 474,7049
 C, 68,31; H, 8,92; O, 16,85; Si, 5,92

 1H RMN ($CDCl_3$) **^{13}C RMN ($CDCl_3$)**

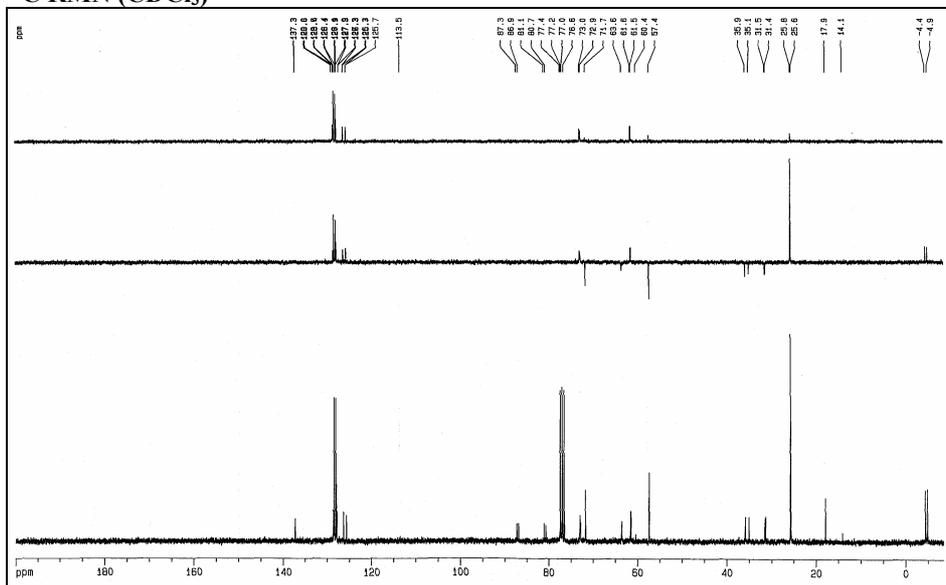


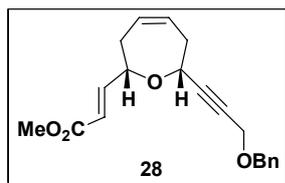
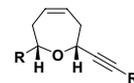
$C_{24}H_{38}O_5Si$
 Masa Exacta: 434,2489
 Peso Molecular: 434,6410
 C, 66,32; H, 8,81; O, 18,41; Si, 6,46

1H RMN ($CDCl_3$)



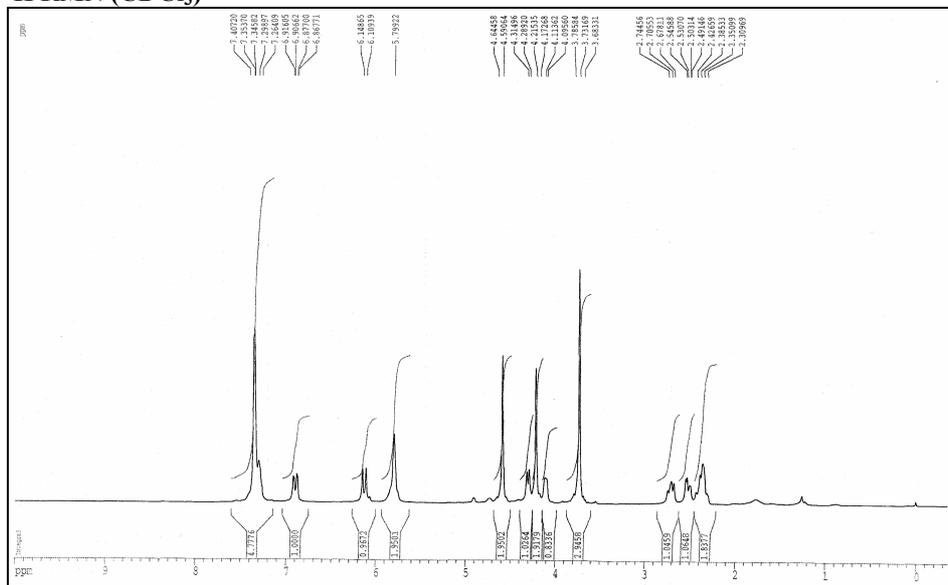
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



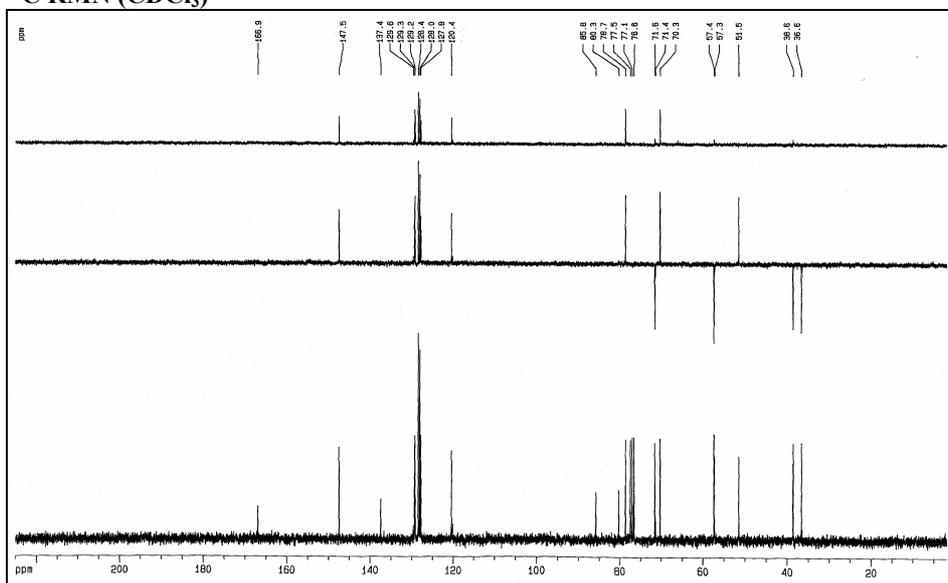


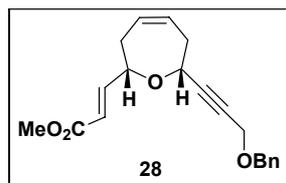
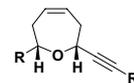
$C_{20}H_{22}O_4$
 Masa Exacta: 326,1518
 Peso Molecular: 326,3863
 C, 73,60; H, 6,79; O, 19,61

1H RMN ($CDCl_3$)

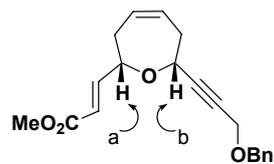


^{13}C RMN ($CDCl_3$)

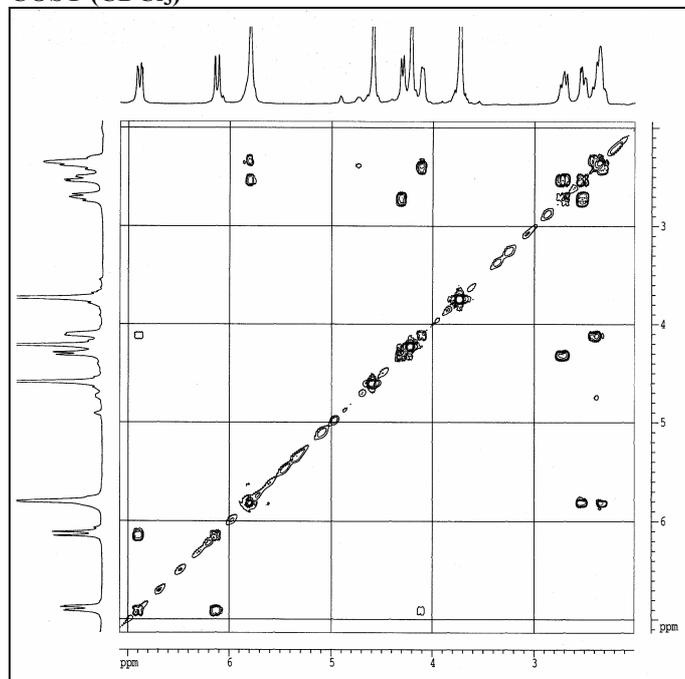




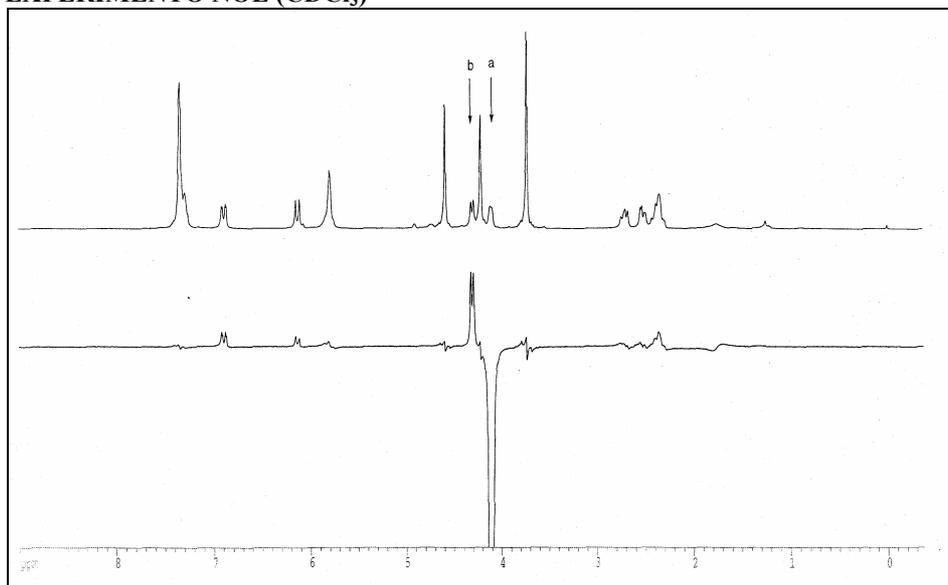
$C_{20}H_{22}O_4$
 Masa Exacta: 326,1518
 Peso Molecular: 326,3863
 C, 73,60; H, 6,79; O, 19,61

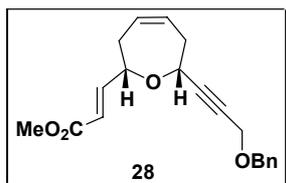
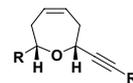


COSY ($CDCl_3$)

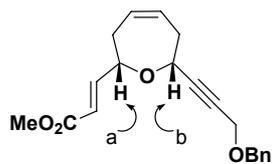


EXPERIMENTO NOE ($CDCl_3$)

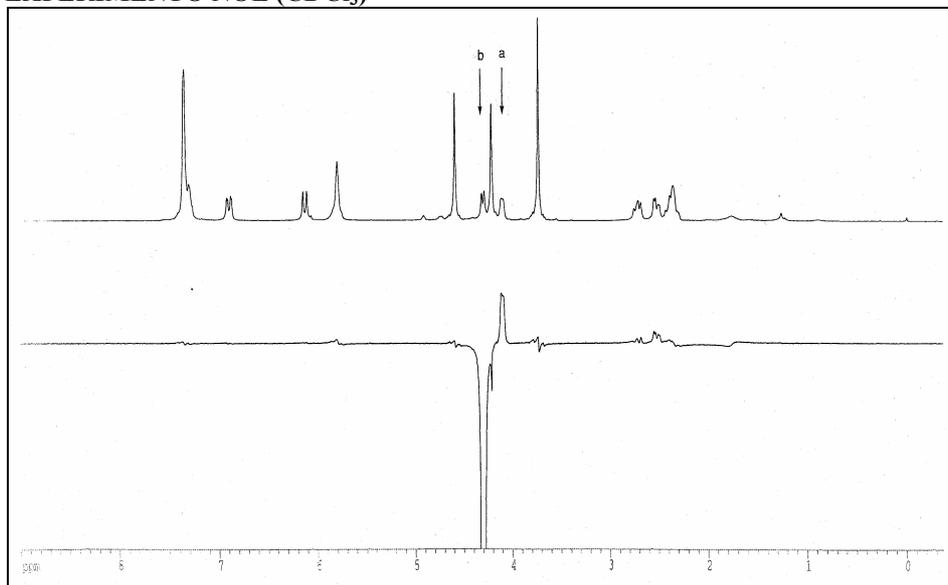




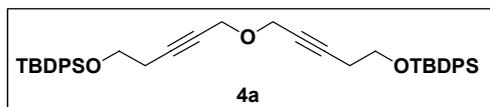
$C_{20}H_{22}O_4$
Masa Exacta: 326,1518
Peso Molecular: 326,3863
C, 73,60; H, 6,79; O, 19,61



EXPERIMENTO NOE (CDCl₃)

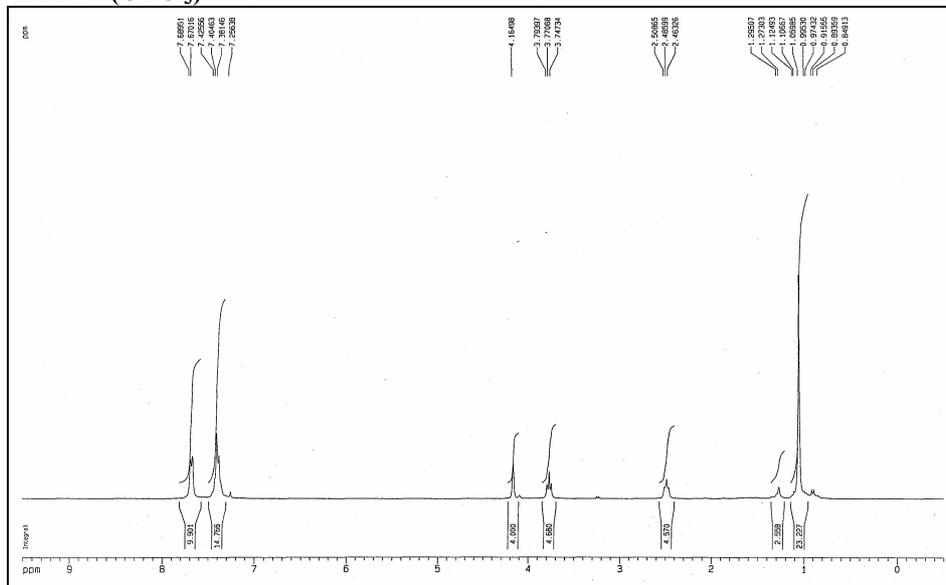


CAPÍTULO 2

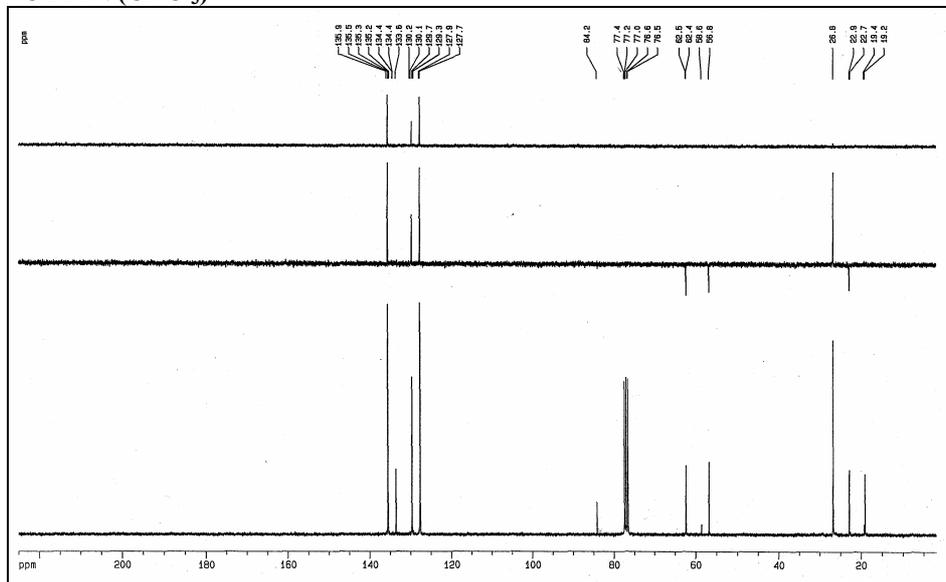


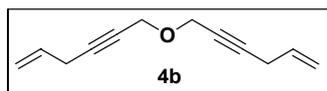
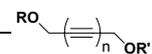
$\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2$
 Masa Exacta: 658,33
 Peso Molecular: 659,02
 C, 76,55; H, 7,65; O, 7,28; Si, 8,52

¹H RMN (CDCl₃)



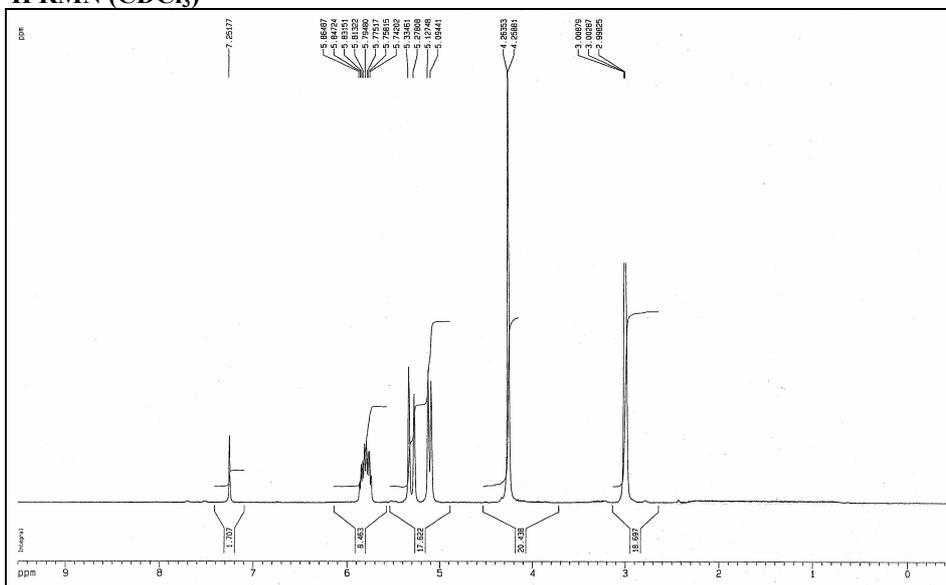
¹³C RMN (CDCl₃)



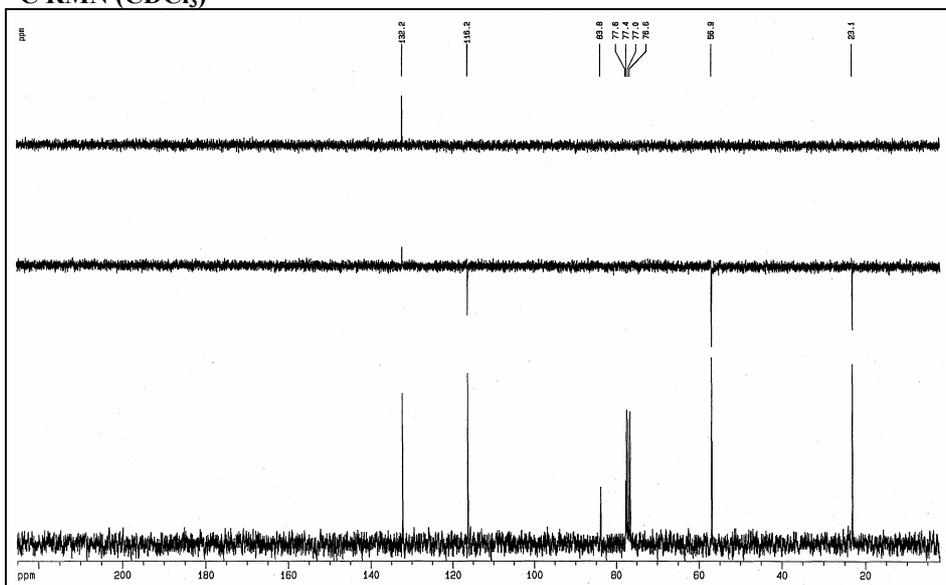


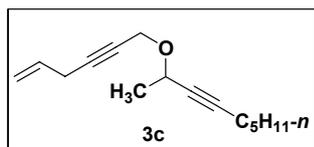
$C_{12}H_{14}O$
 Masa Exacta: 174,10
 Peso Molecular: 174,24
 C, 82,72; H, 8,10; O, 9,18

1H RMN ($CDCl_3$)



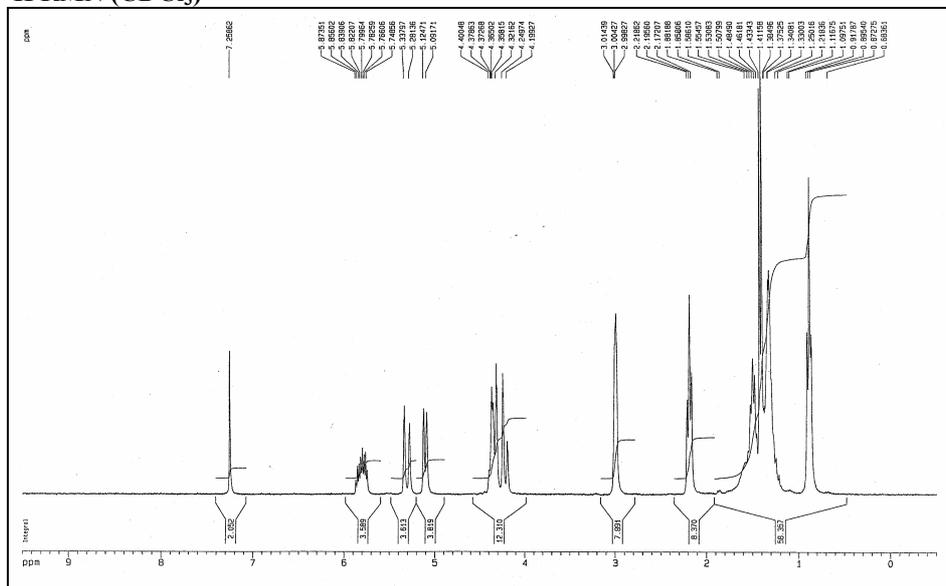
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



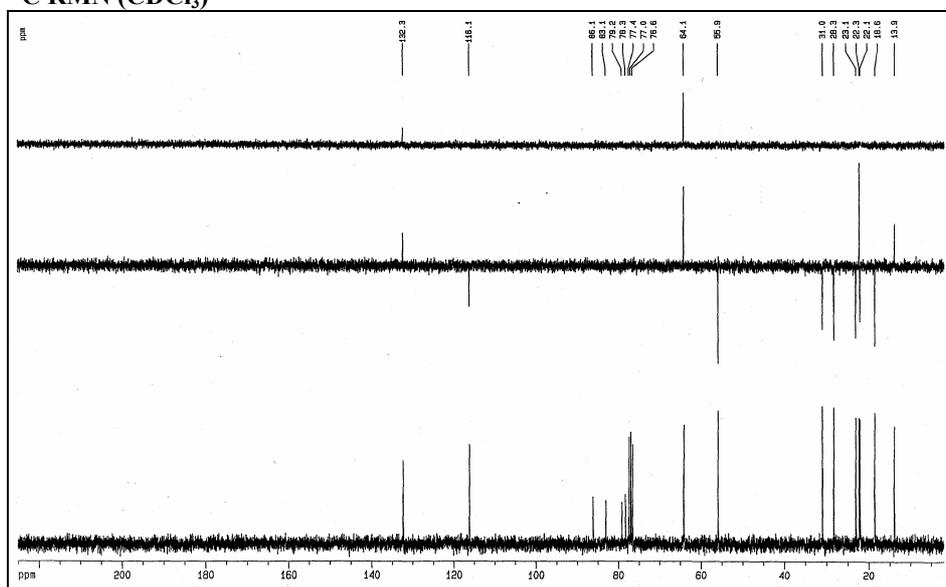


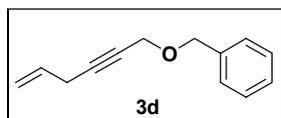
$C_{15}H_{22}O$
 Masa Exacta: 218,1671
 Peso Molecular: 218,3346
 C, 82,52; H, 10,16; O, 7,33

1H RMN ($CDCl_3$)

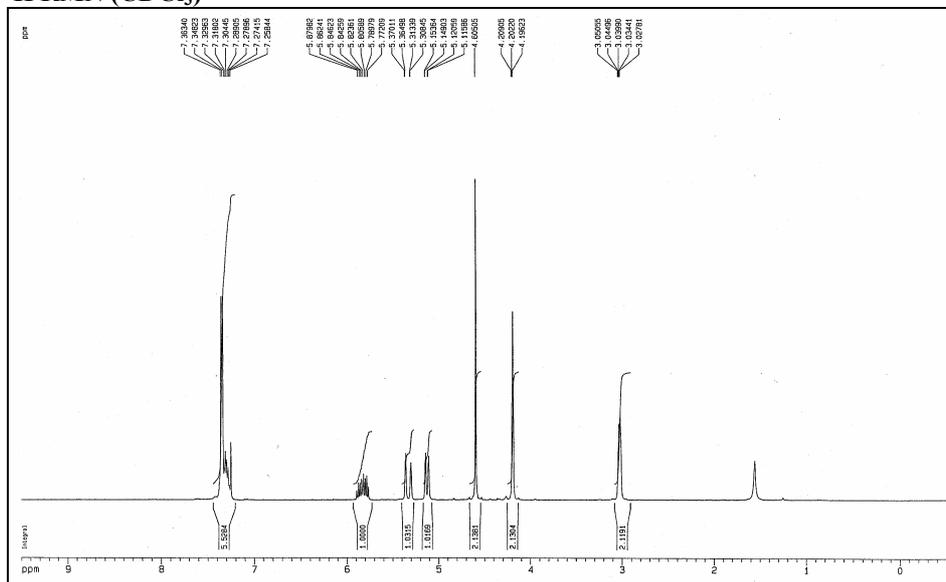


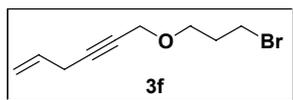
^{13}C RMN ($CDCl_3$)





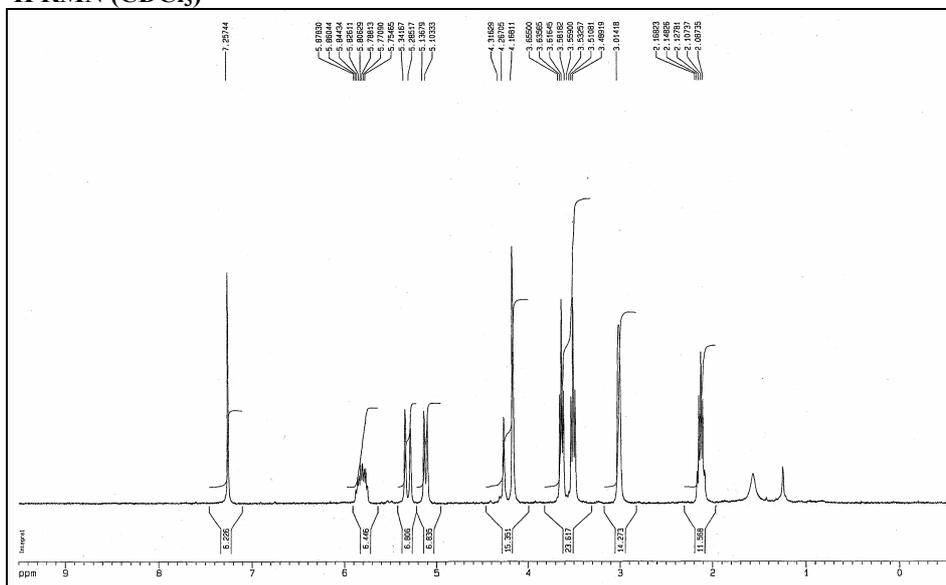
$C_{13}H_{14}O$
 Masa Exacta: 186,1045
 Peso Molecular: 186,2497
 C, 83,83; H, 7,58; O, 8,59

 1H RMN ($CDCl_3$)

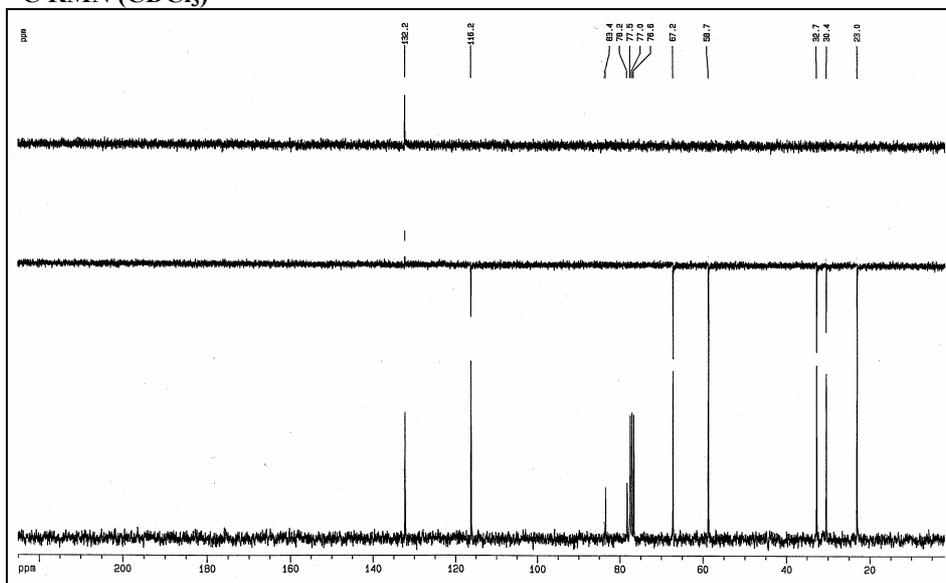


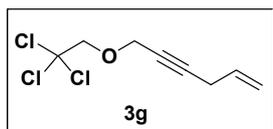
$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrO}$
 Masa Exacta: 216,0150
 Peso Molecular: 217,1029
 C, 49,79; H, 6,04; Br, 36,80; O, 7,37

^1H RMN (CDCl_3)



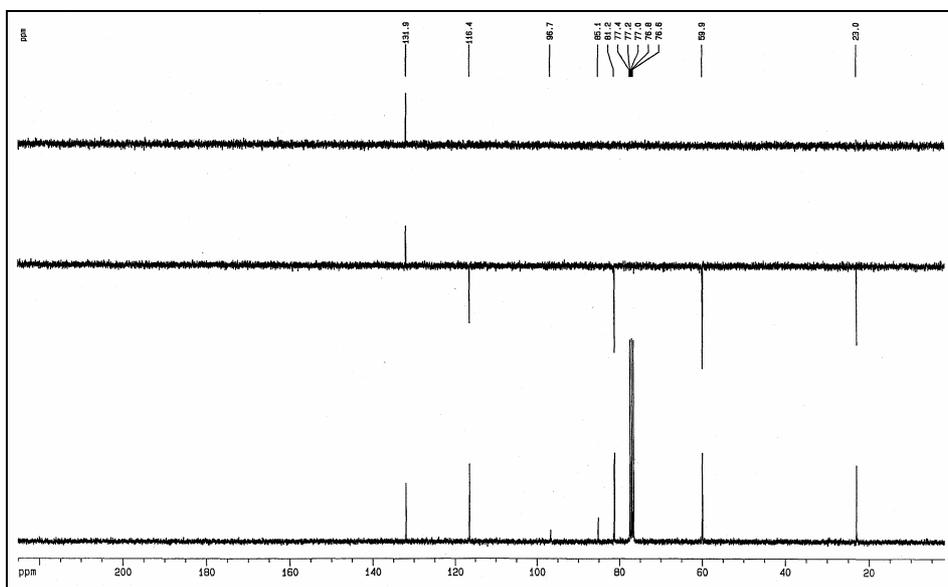
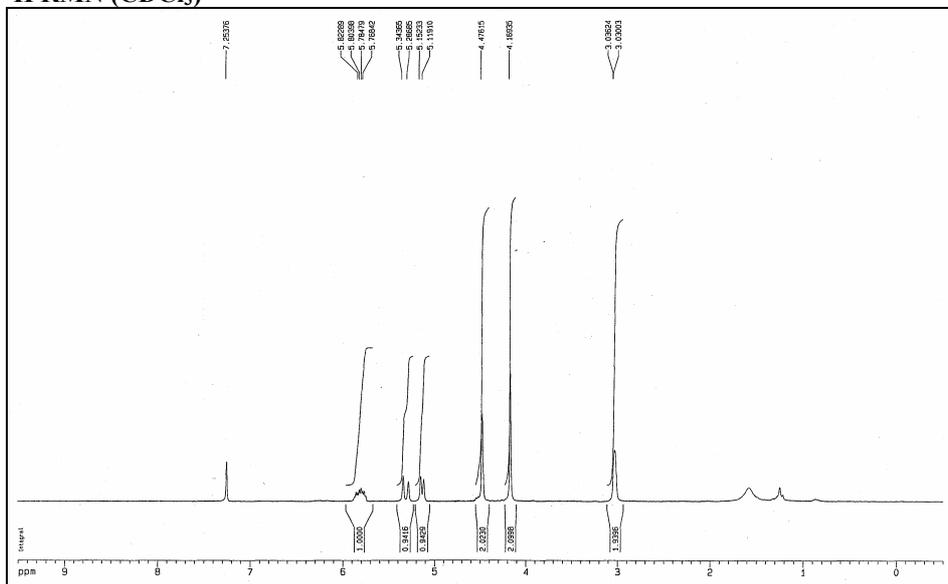
^{13}C RMN (CDCl_3)

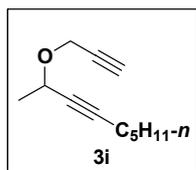




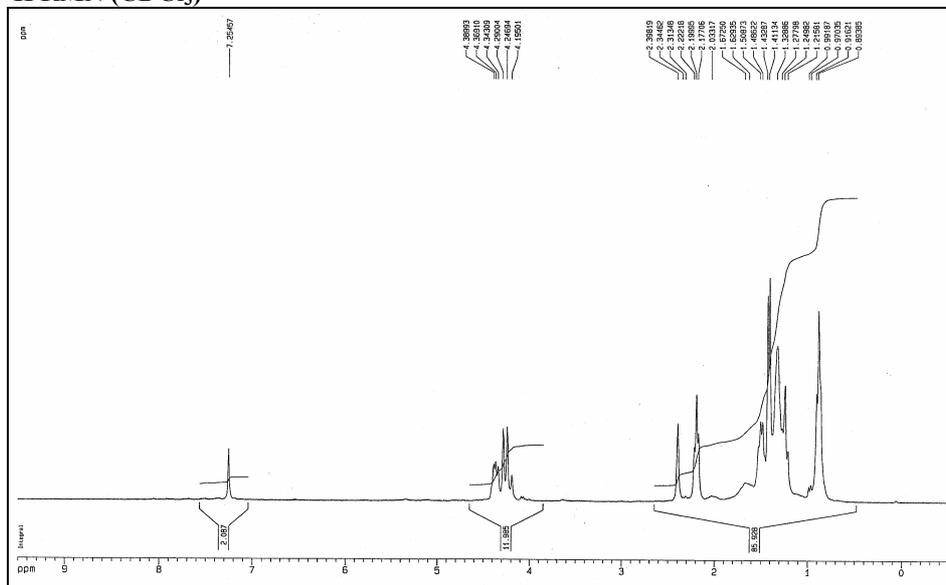
$C_8H_9Cl_3O$
 Masa Exacta: 225,9719
 Peso Molecular: 227,5146
 C, 42,23; H, 3,99; Cl, 46,75; O, 7,03

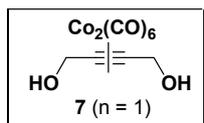
1H RMN ($CDCl_3$)



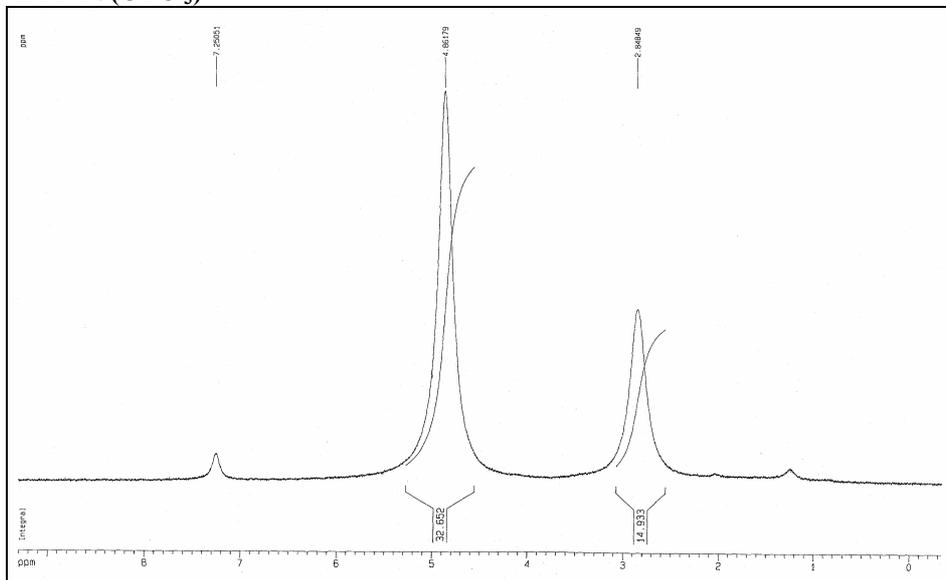
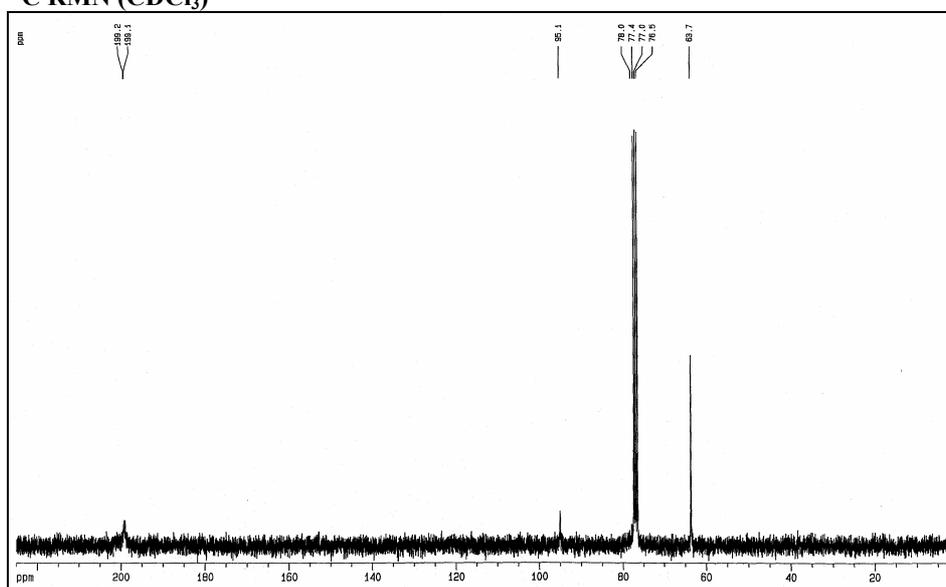


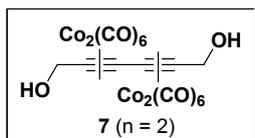
$C_{12}H_{18}O$
Masa Exacta: 178,14
Peso Molecular: 178,27
C, 80,85; H, 10,18; O, 8,97

 1H RMN ($CDCl_3$)

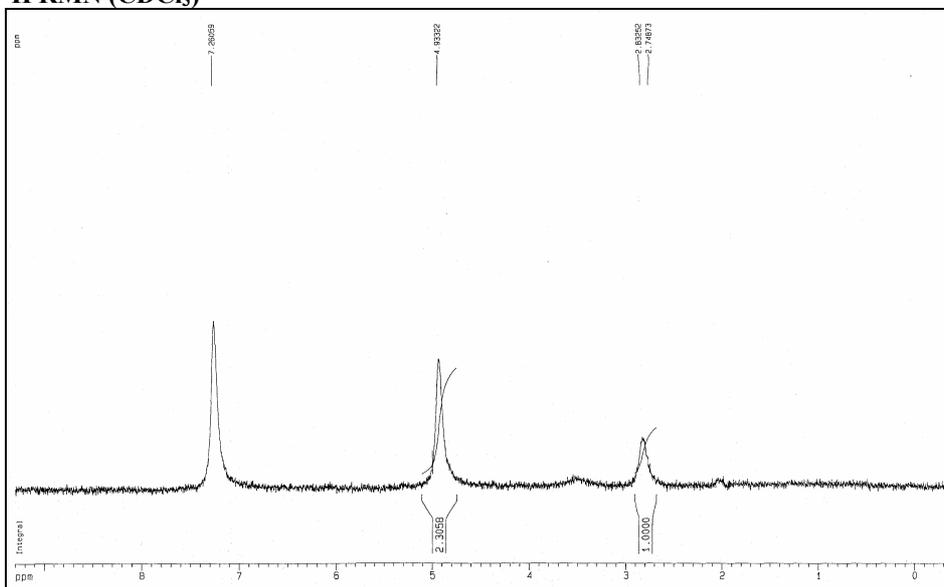
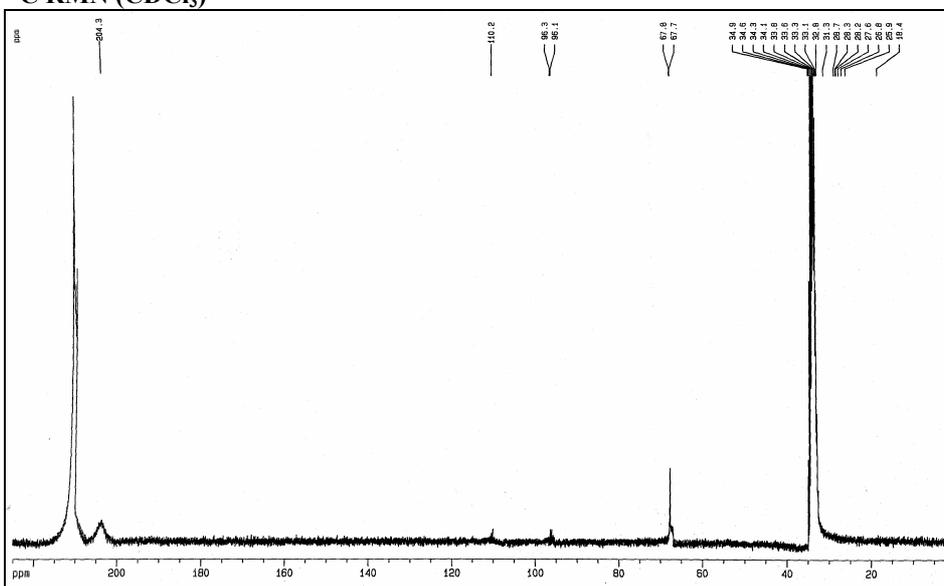


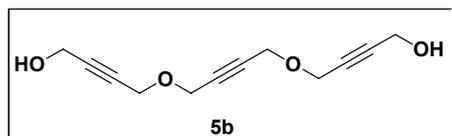
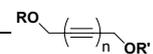
$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Co}_2\text{O}_8$
 Masa Exacta: 371,8727
 Peso Molecular: 372,0162
 C, 32,29; H, 1,63; Co, 31,68; O, 34,41

 ^1H RMN (CDCl_3) **^{13}C RMN (CDCl_3)**



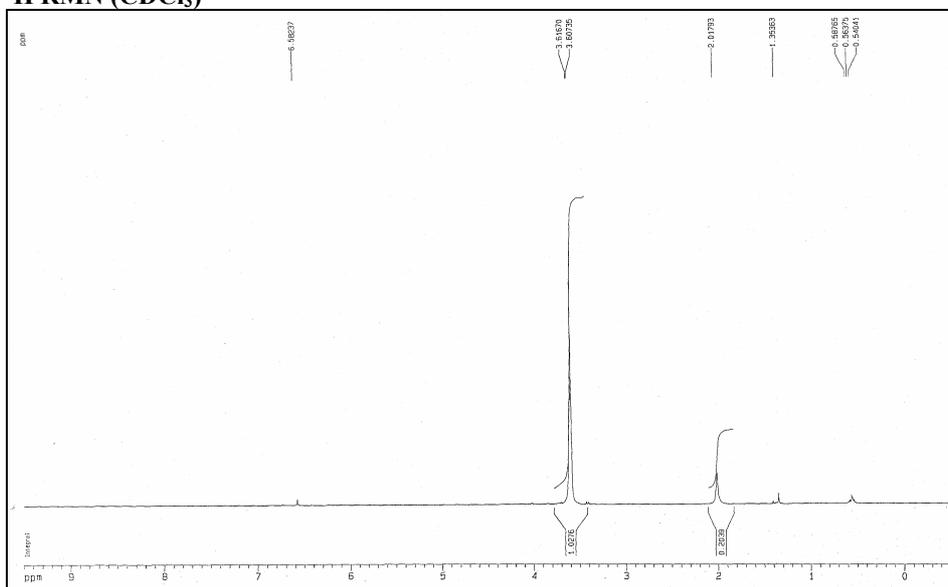
$\text{C}_{18}\text{H}_6\text{Co}_4\text{O}_{14}$
Masa Exacta: 681,7086
Peso Molecular: 681,9646
C, 31,70; H, 0,89; Co, 34,57; O, 32,85

 ^1H RMN (CDCl_3) **^{13}C RMN (CDCl_3)**

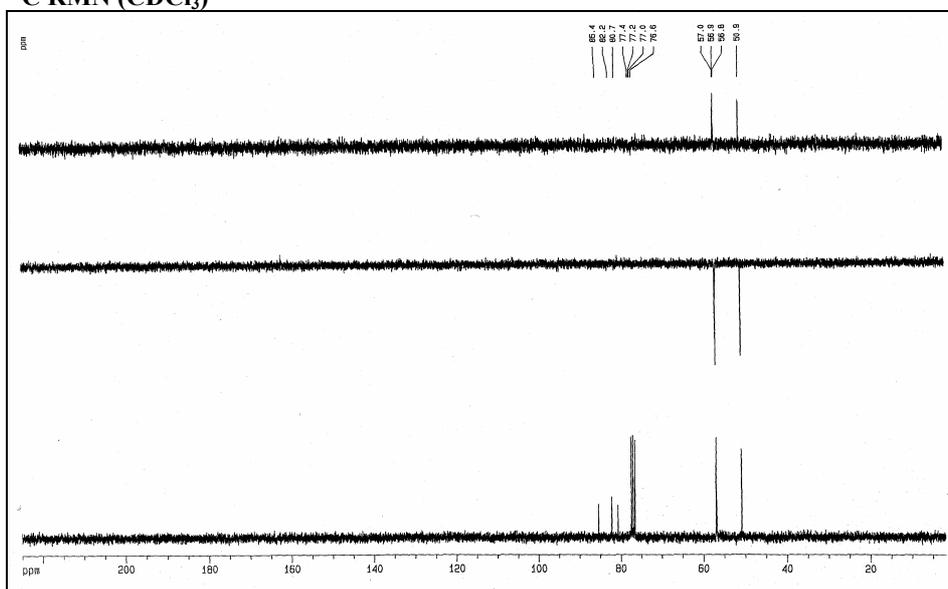


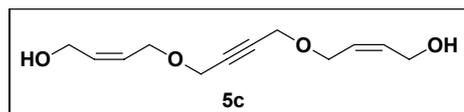
$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$
 Masa Exacta: 222,0892
 Peso Molecular: 222,2372
 C, 64,85; H, 6,35; O, 28,80

^1H RMN (CDCl_3)

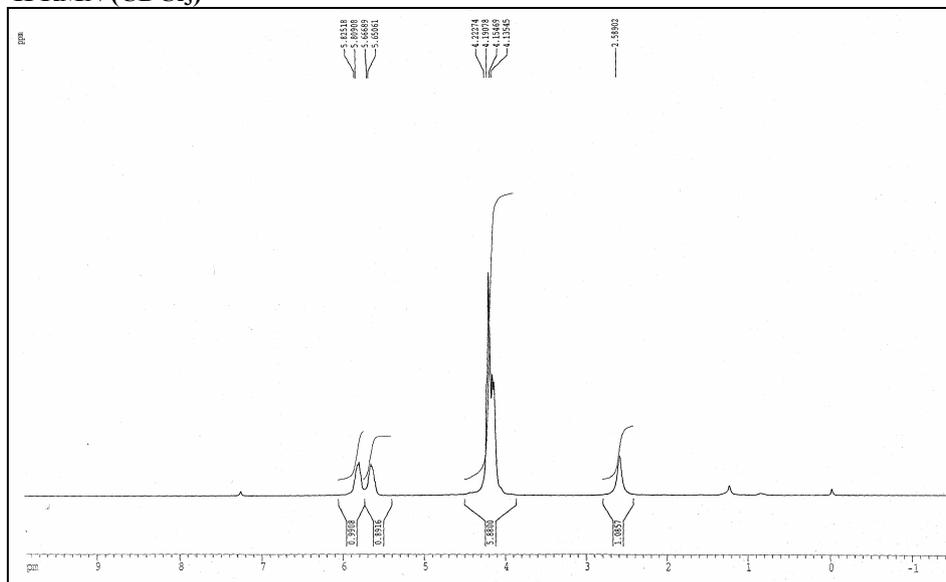
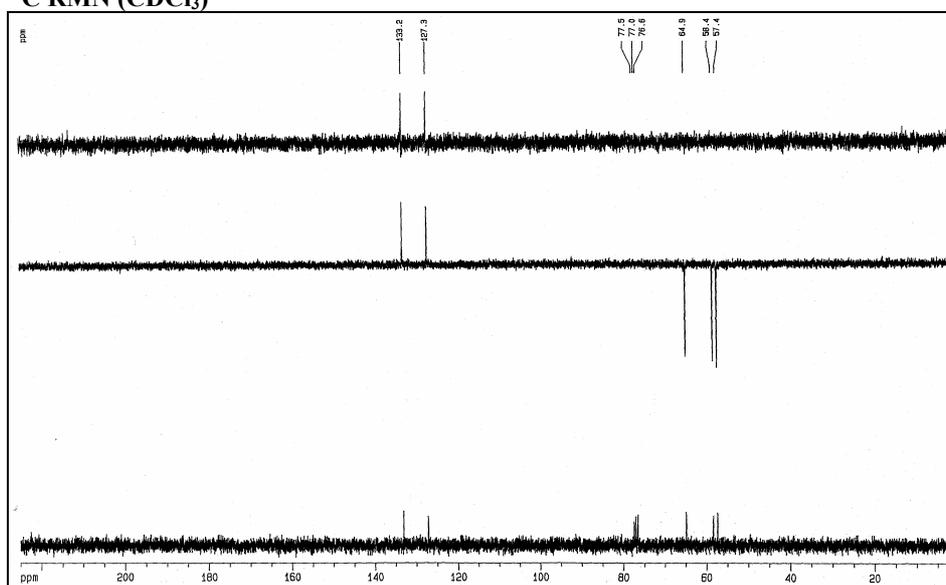


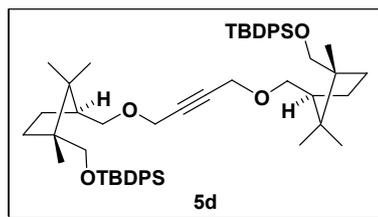
^{13}C RMN (CDCl_3)





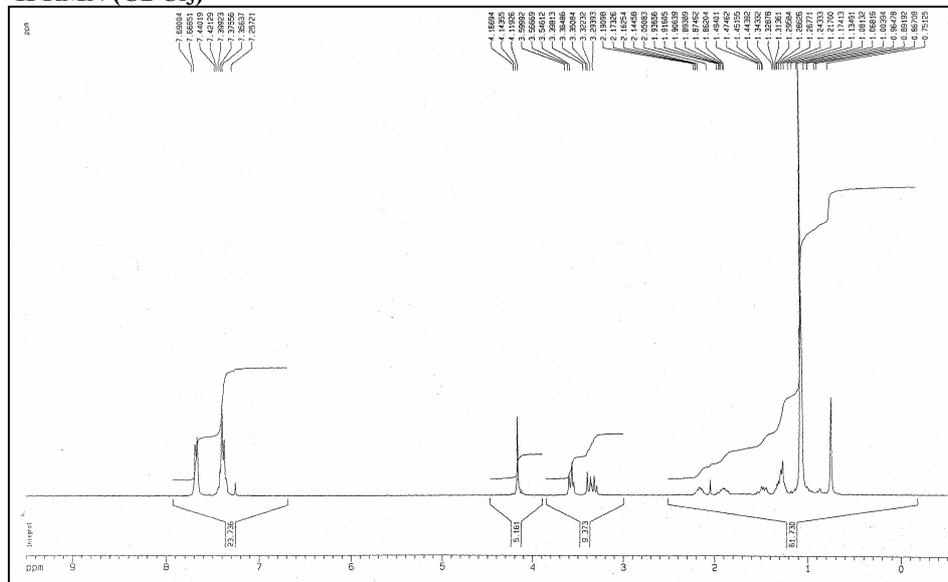
$C_{12}H_{18}O_4$
Masa Exacta: 226,1205
Peso Molecular: 226,2689
C, 63,70; H, 8,02; O, 28,28

 1H RMN ($CDCl_3$) **^{13}C RMN ($CDCl_3$)**

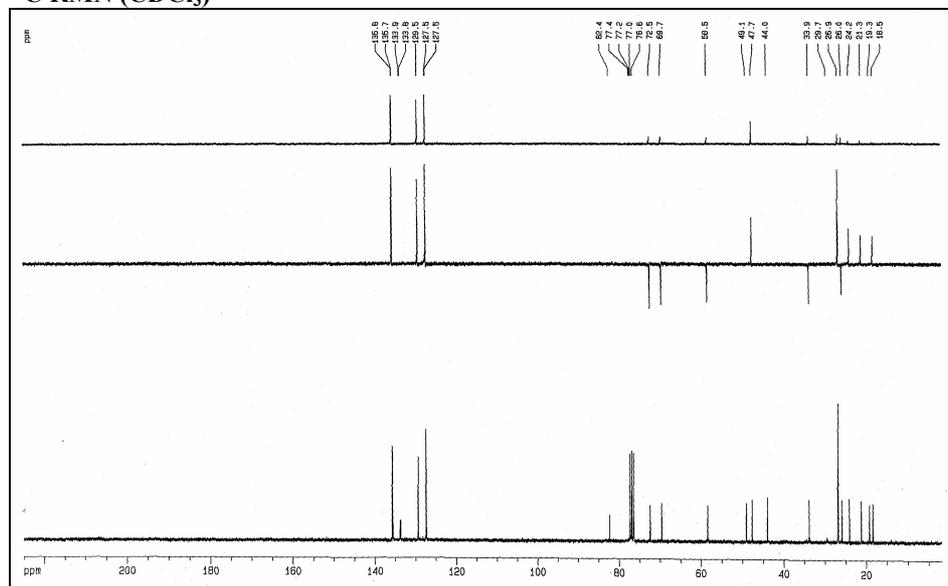


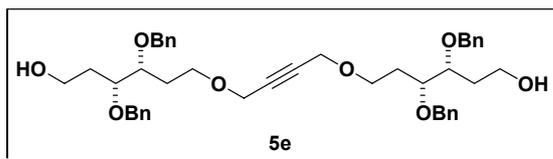
$\text{C}_{56}\text{H}_{78}\text{O}_4\text{Si}_2$
 Masa Exacta: 870,5439
 Peso Molecular: 871,3871
 C, 77,19; H, 9,02; O, 7,34; Si, 6,45

^1H RMN (CDCl_3)



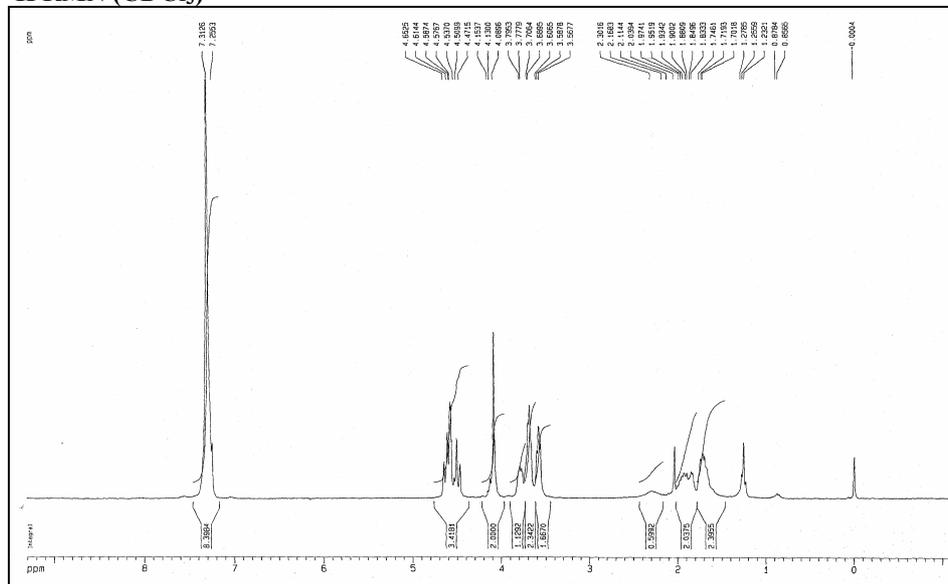
^{13}C RMN (CDCl_3)



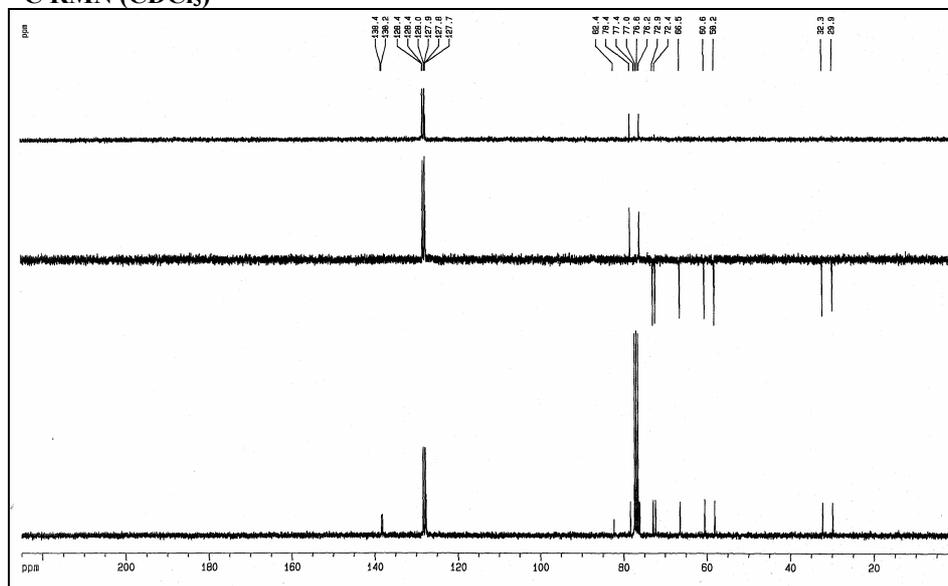


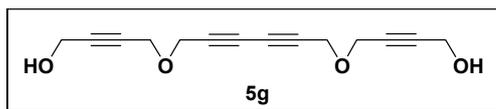
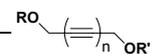
$\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{O}_8$
 Masa Exacta: 710,3819
 Peso Molecular: 710,8948
 C, 74,34; H, 7,66; O, 18,00

^1H RMN (CDCl_3)

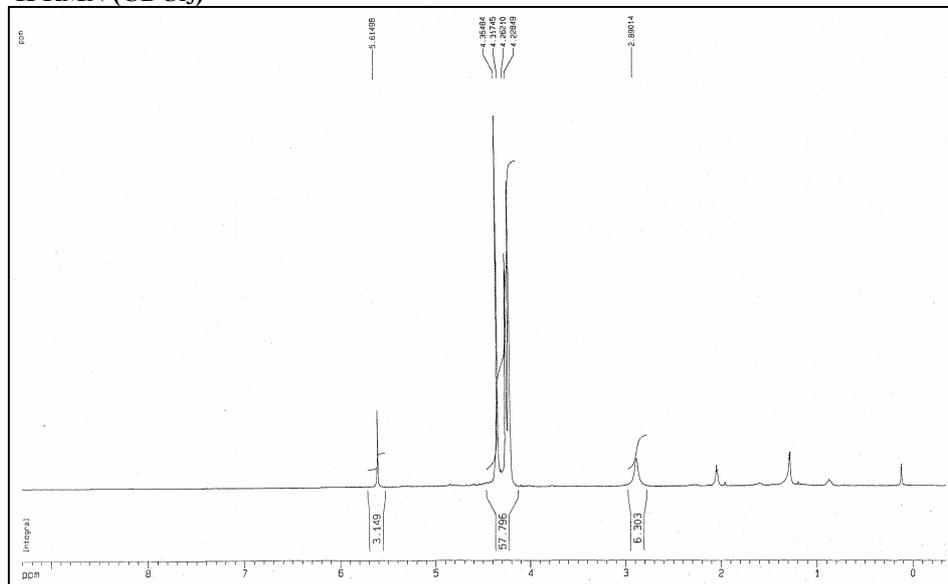
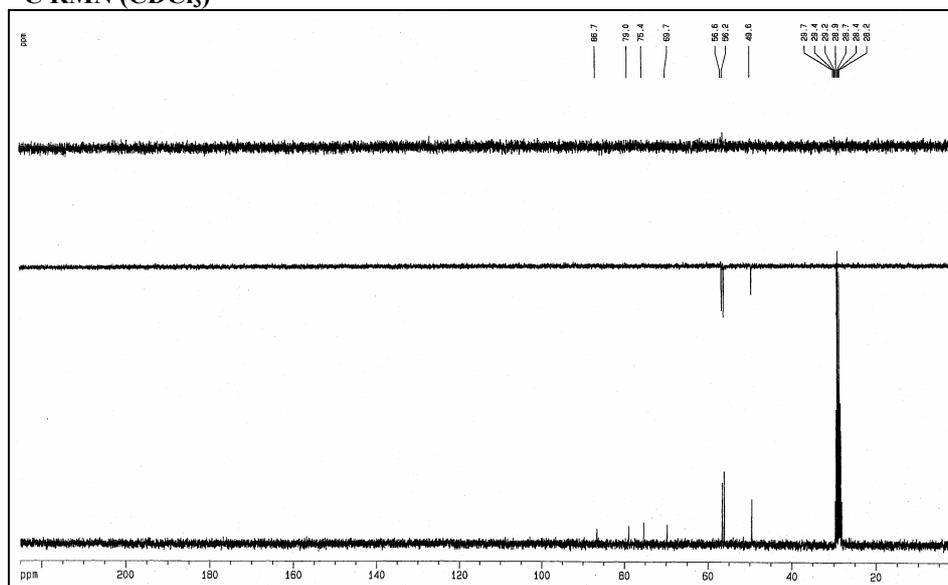


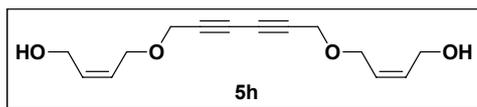
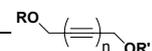
^{13}C RMN (CDCl_3)





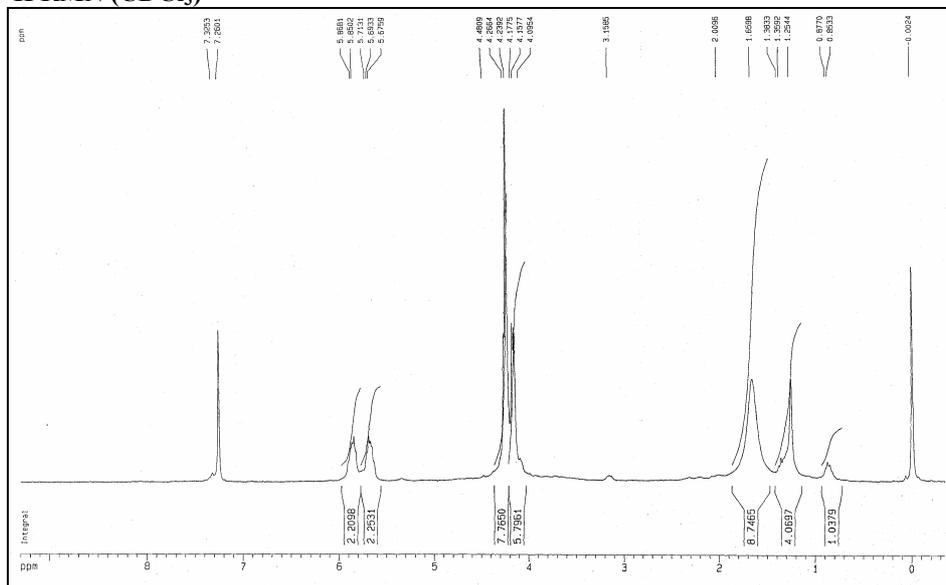
$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$
 Masa Exacta: 246,0892
 Peso Molecular: 246,2586
 C, 68,28; H, 5,73; O, 25,99

 ^1H RMN (CDCl_3) **^{13}C RMN (CDCl_3)**

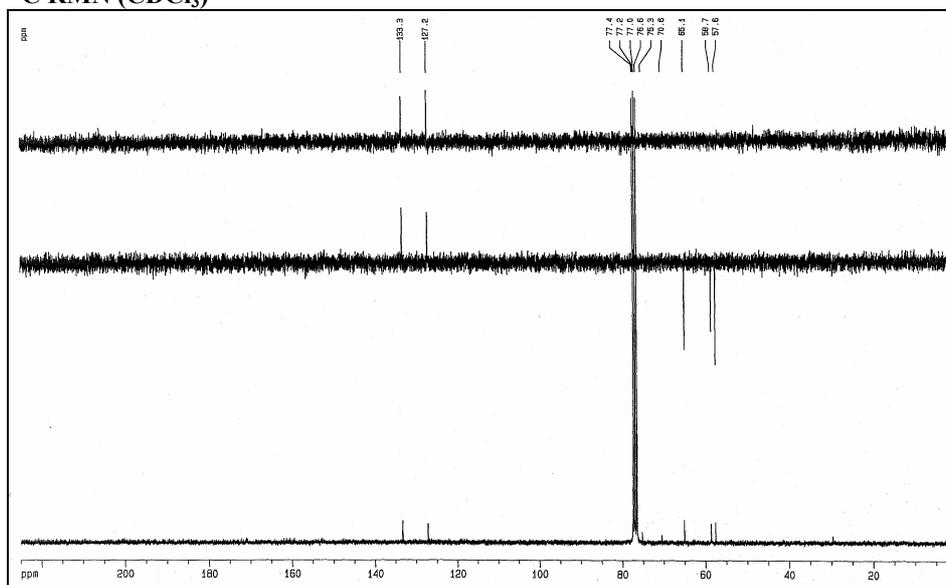


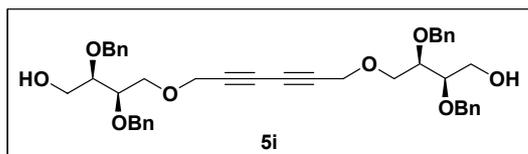
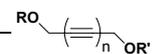
$C_{14}H_{18}O_4$
 Masa Exacta: 250,1205
 Peso Molecular: 250,2903
 C, 67,18; H, 7,25; O, 25,57

1H RMN ($CDCl_3$)



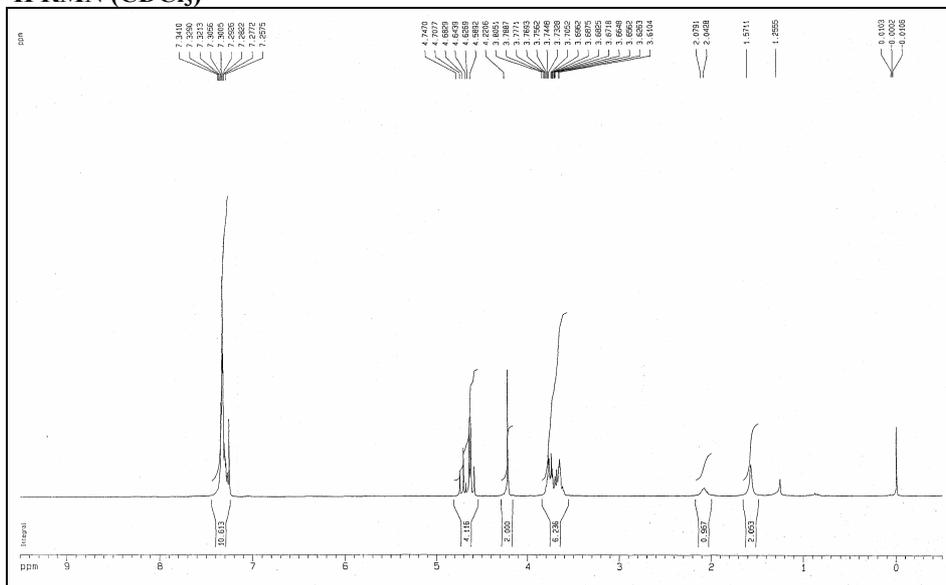
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



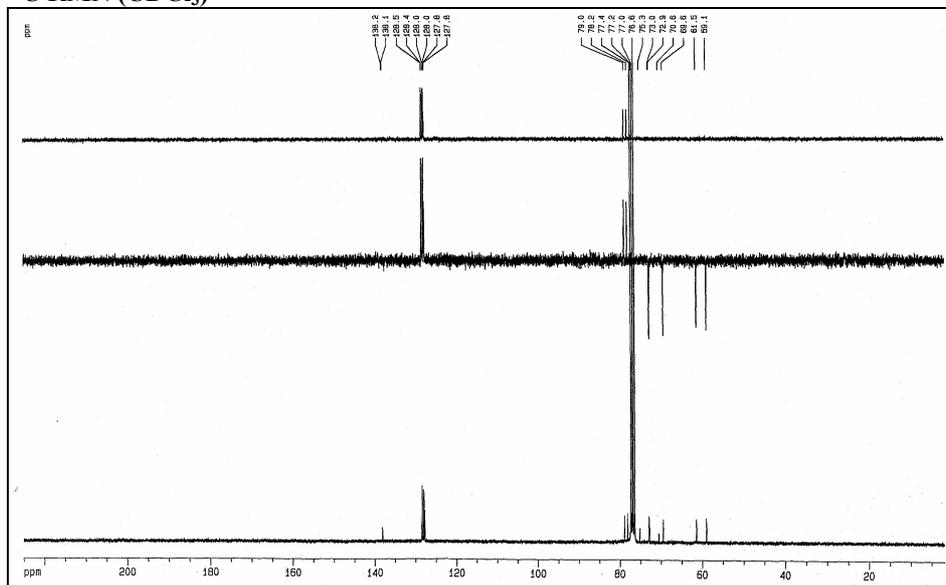


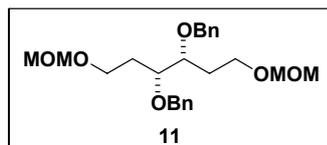
$\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{O}_8$
 Masa Exacta: 678,3193
 Peso Molecular: 678,8098
 C, 74,31; H, 6,83; O, 18,86

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3)

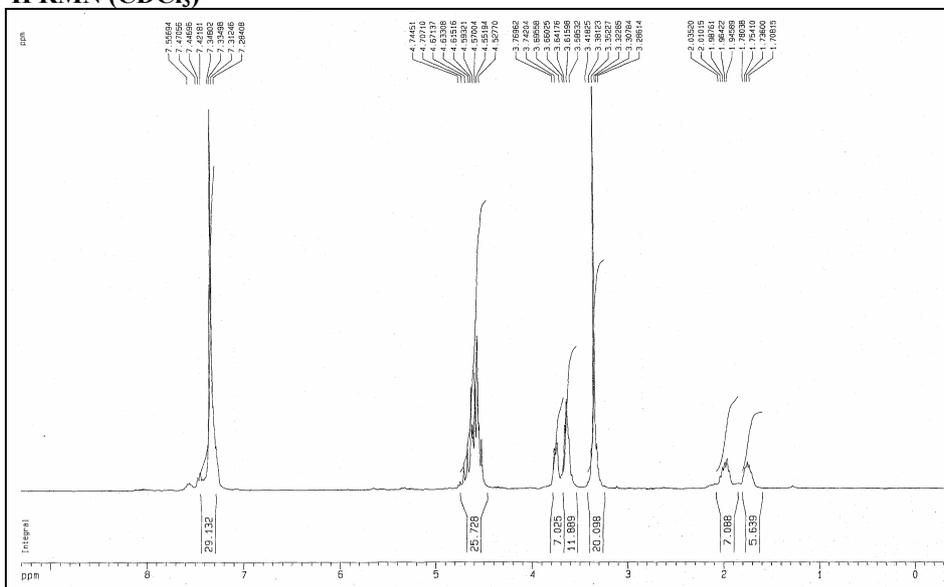
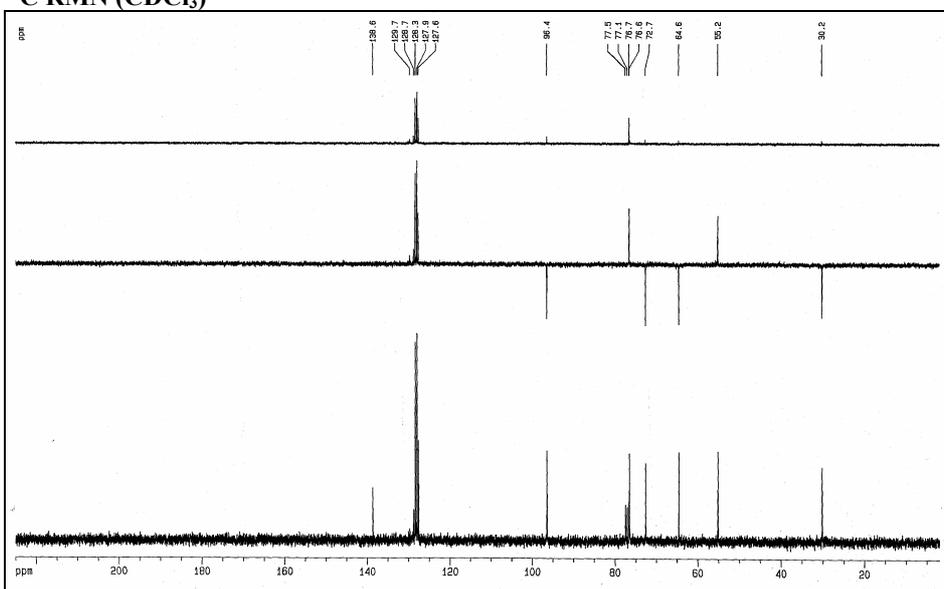


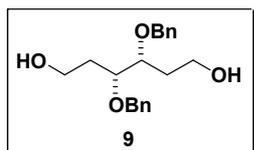
$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3)





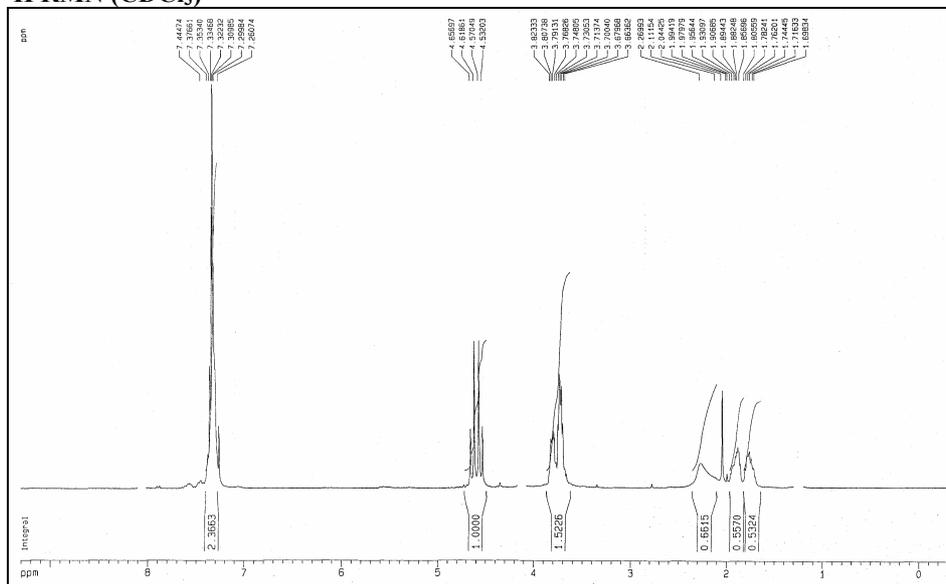
$C_{24}H_{34}O_6$
 Masa Exacta: 418,2355
 Peso Molecular: 418,5232
 C, 68,87; H, 8,19; O, 22,94

 1H RMN ($CDCl_3$) **^{13}C RMN ($CDCl_3$)**

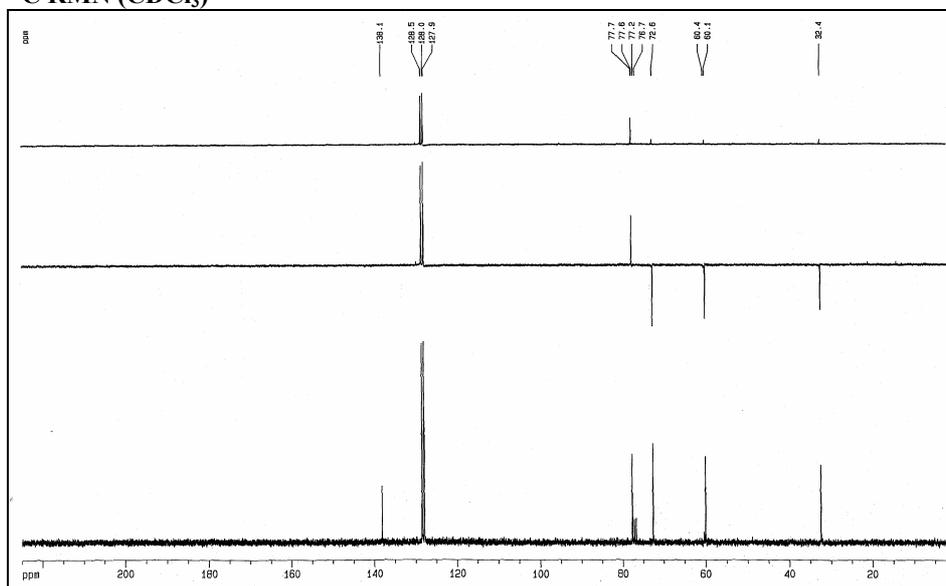


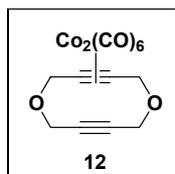
$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$
 Masa Exacta: 330,1831
 Peso Molecular: 330,4180
 C, 72,70; H, 7,93; O, 19,37

^1H RMN (CDCl_3)

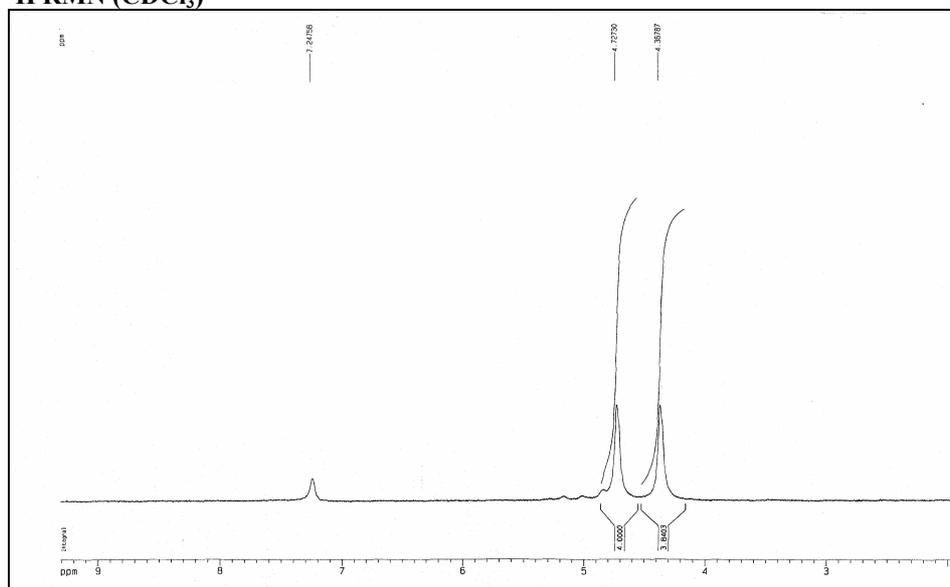
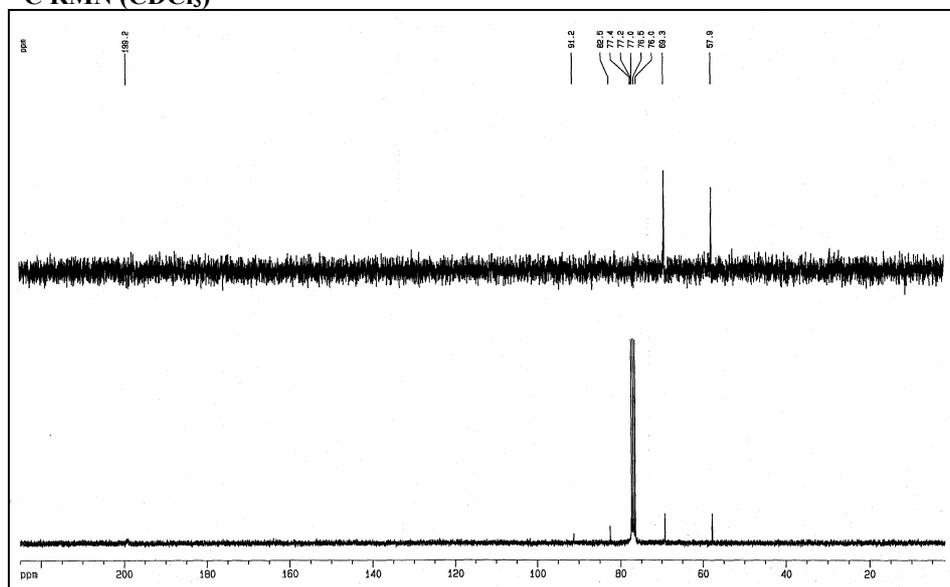


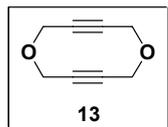
^{13}C RMN (CDCl_3)





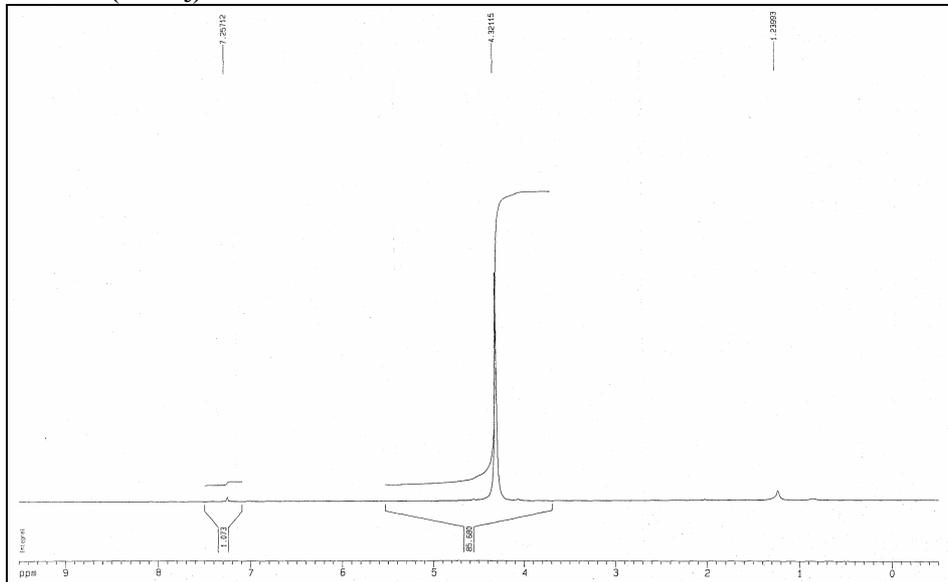
$C_{14}H_8Co_2O_8$
Masa Exacta: 421,8883
Peso Molecular: 422,0749
C, 39,84; H, 1,91; Co, 27,93; O, 30,33

¹H RMN (CDCl₃)**¹³C RMN (CDCl₃)**

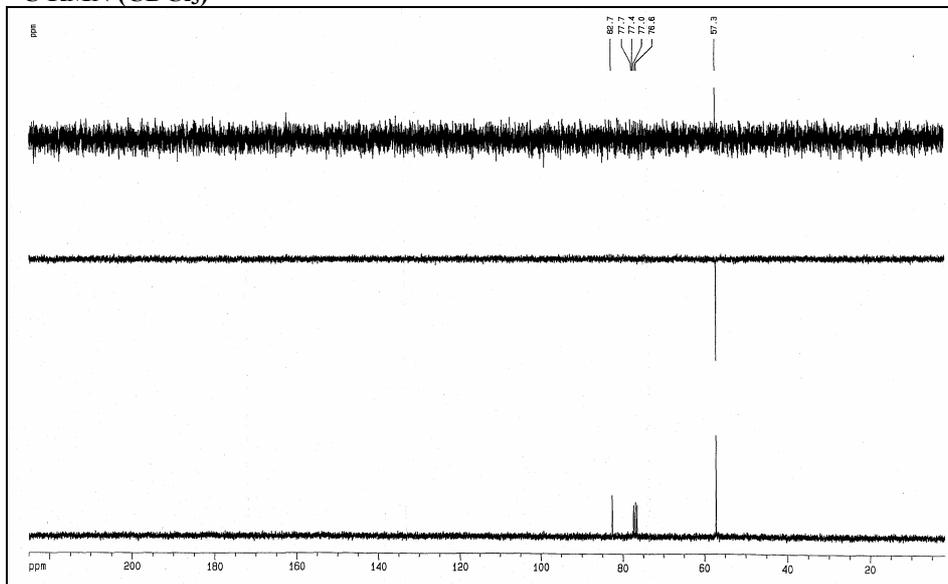


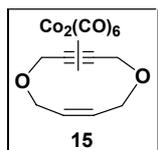
$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$
Masa Exacta: 136,0524
Peso Molecular: 136,1479
C, 70,57; H, 5,92; O, 23,50

^1H RMN (CDCl_3)



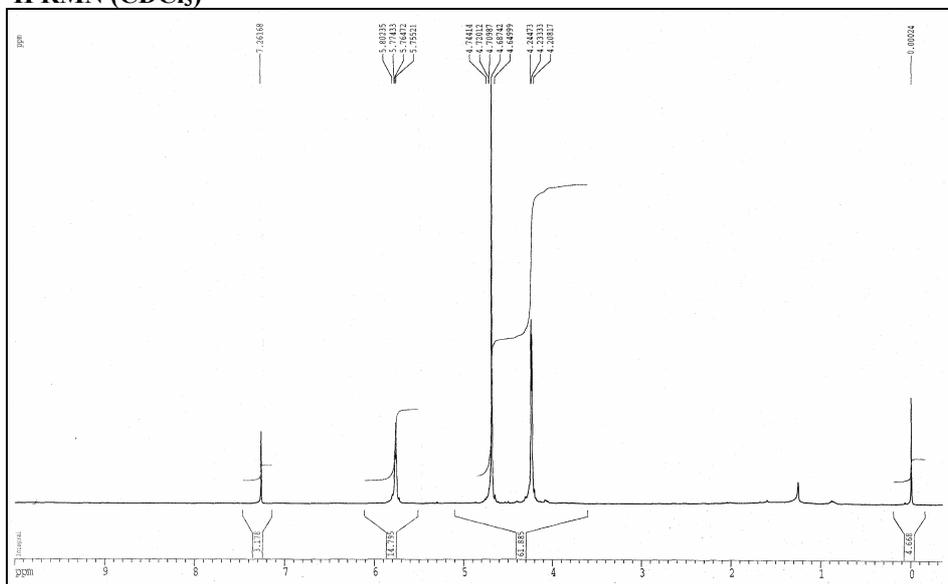
^{13}C RMN (CDCl_3)



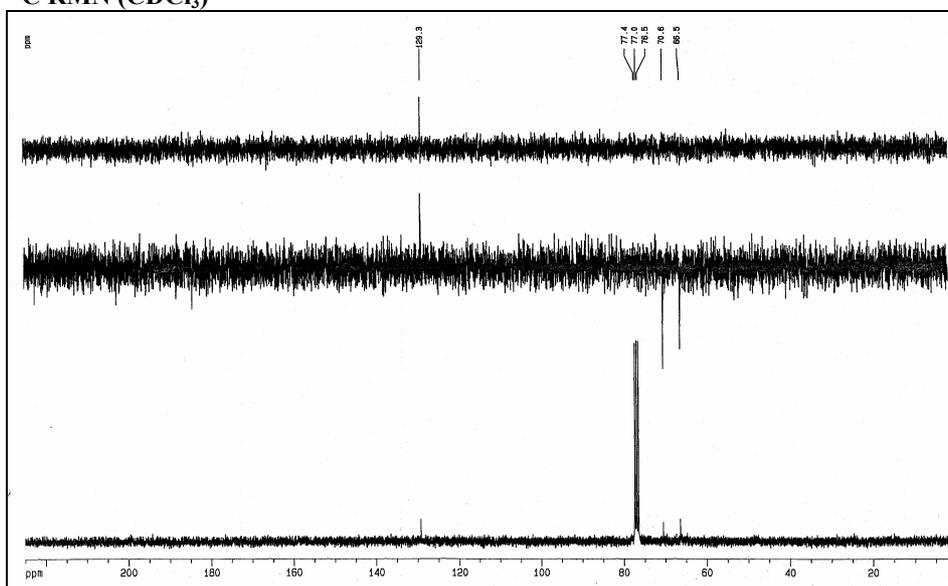


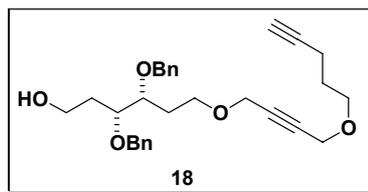
$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Co}_2\text{O}_8$
 Masa Exacta: 423,9040
 Peso Molecular: 424,0908
 C, 39,65; H, 2,38; Co, 27,79; O, 30,18

^1H RMN (CDCl_3)

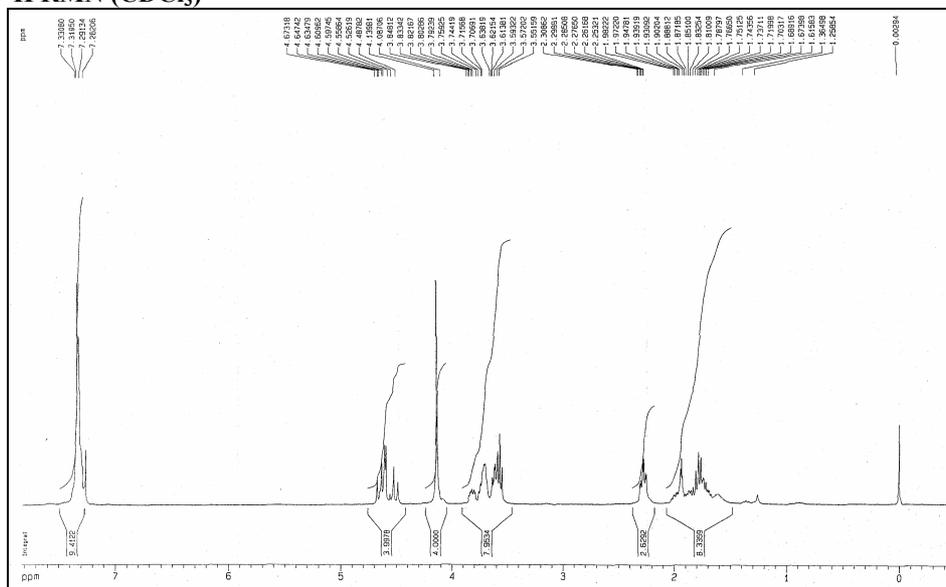
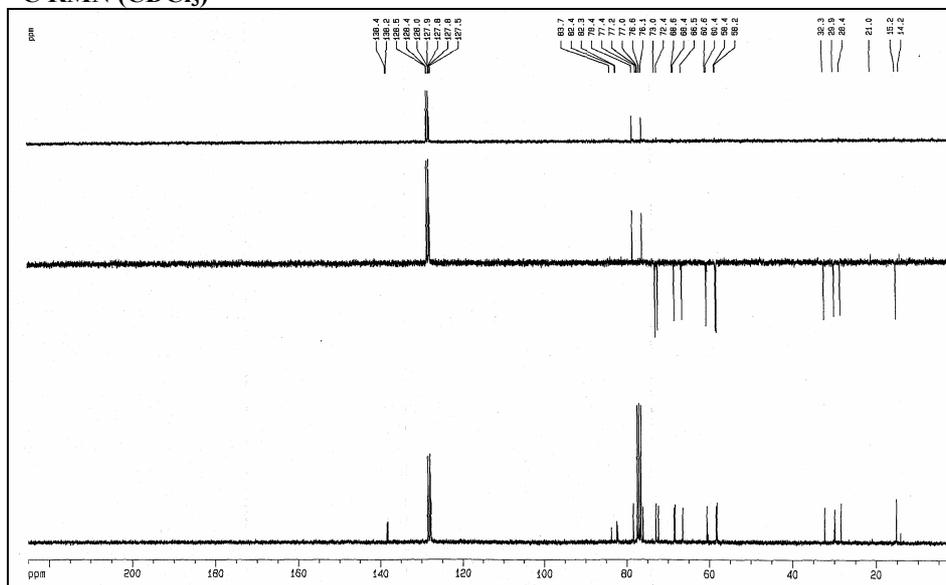


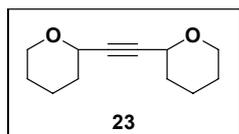
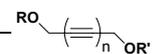
^{13}C RMN (CDCl_3)





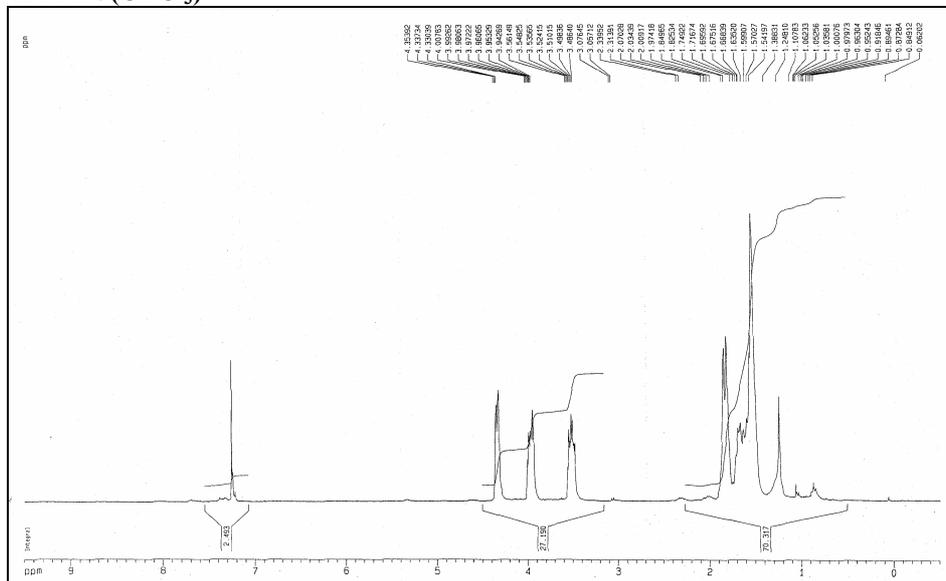
$C_{29}H_{36}O_5$
 Masa Exacta: 464,2563
 Peso Molecular: 464,5931
 C, 74,97; H, 7,81; O, 17,22

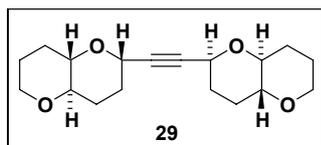
 1H RMN ($CDCl_3$) **^{13}C RMN ($CDCl_3$)**



$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$
 Masa Exacta: 194,1307
 Peso Molecular: 194,2701
 C, 74,19; H, 9,34; O, 16,47

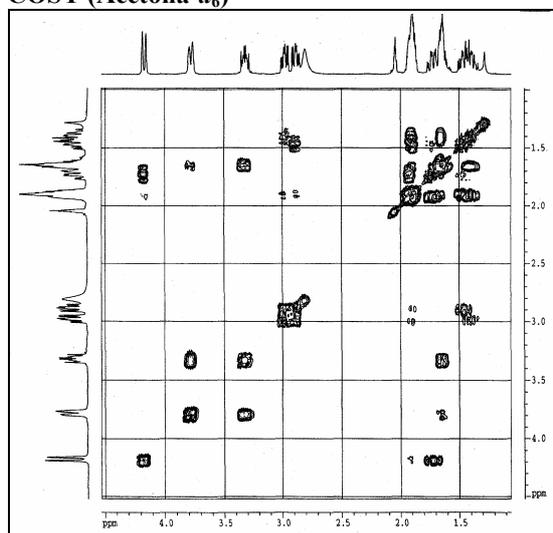
^1H RMN (CDCl_3)



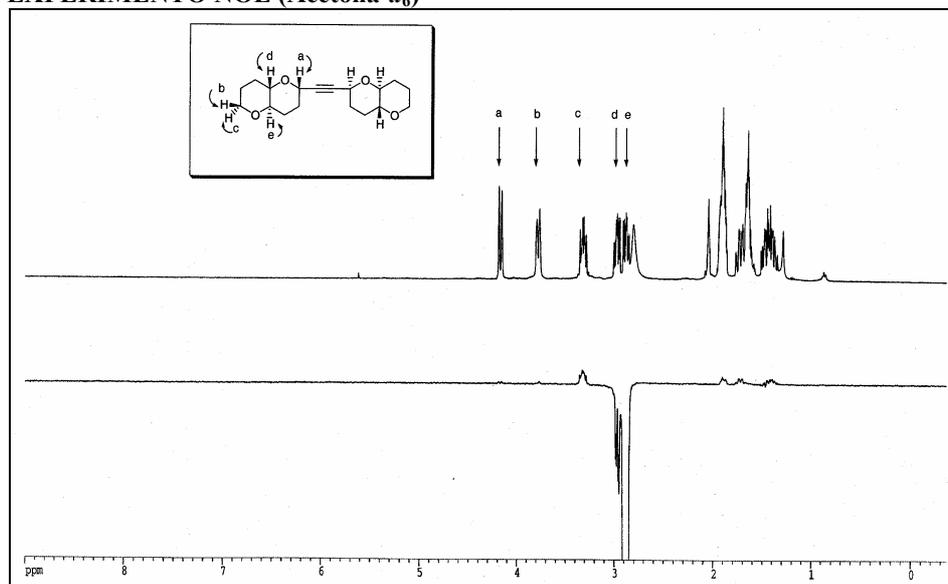


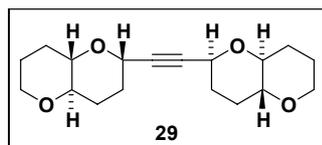
$C_{18}H_{26}O_4$
 Masa Exacta: 306,1831
 Peso Molecular: 306,3966
 C, 70,56; H, 8,55; O, 20,89

COSY (Acetona- d_6)



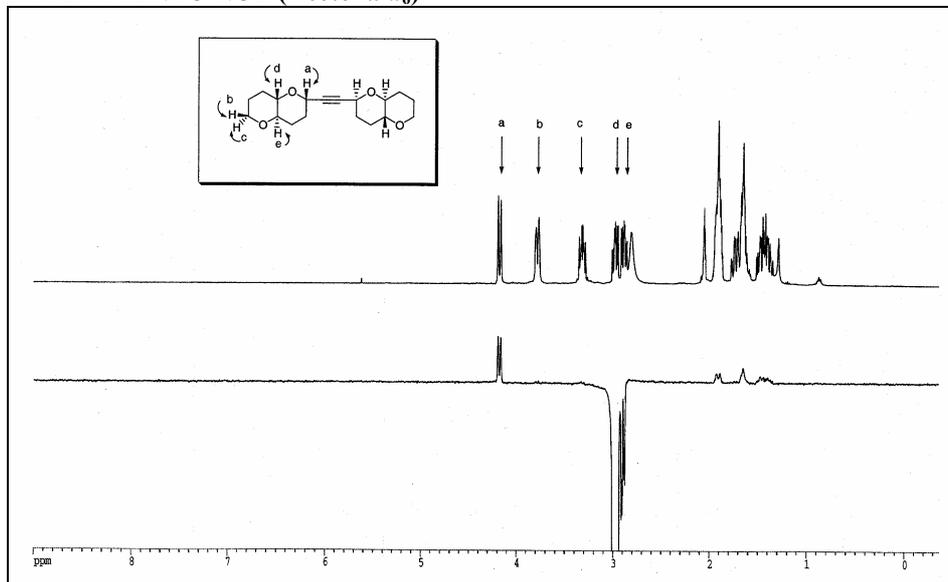
EXPERIMENTO NOE (Acetona- d_6)



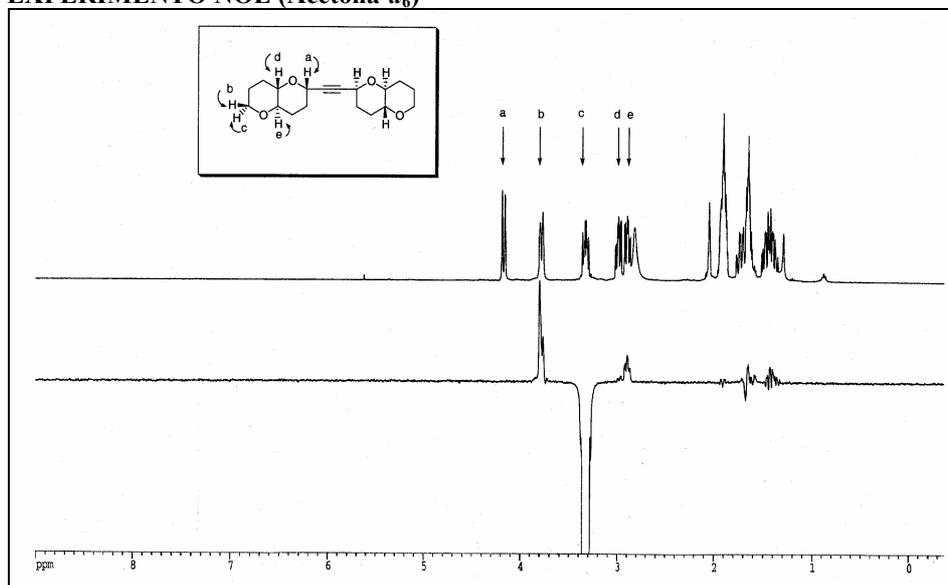


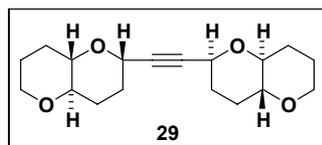
$C_{18}H_{26}O_4$
Masa Exacta: 306,1831
Peso Molecular: 306,3966
C, 70,56; H, 8,55; O, 20,89

EXPERIMENTO NOE (Acetona- d_6)



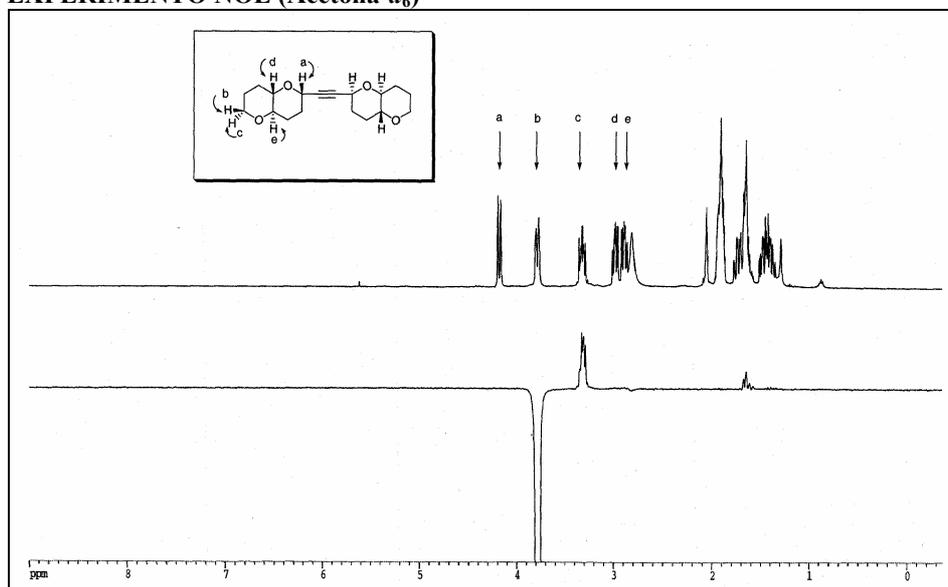
EXPERIMENTO NOE (Acetona- d_6)



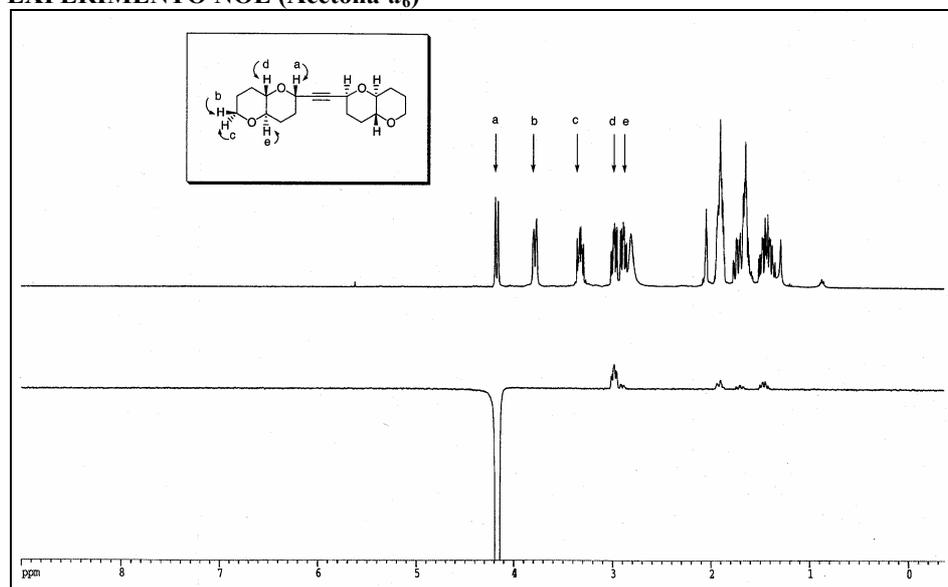


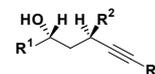
$C_{18}H_{26}O_4$
Masa Exacta: 306,1831
Peso Molecular: 306,3966
C, 70,56; H, 8,55; O, 20,89

EXPERIMENTO NOE (Acetona- d_6)

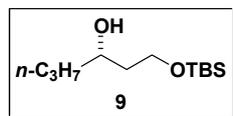


EXPERIMENTO NOE (Acetona- d_6)



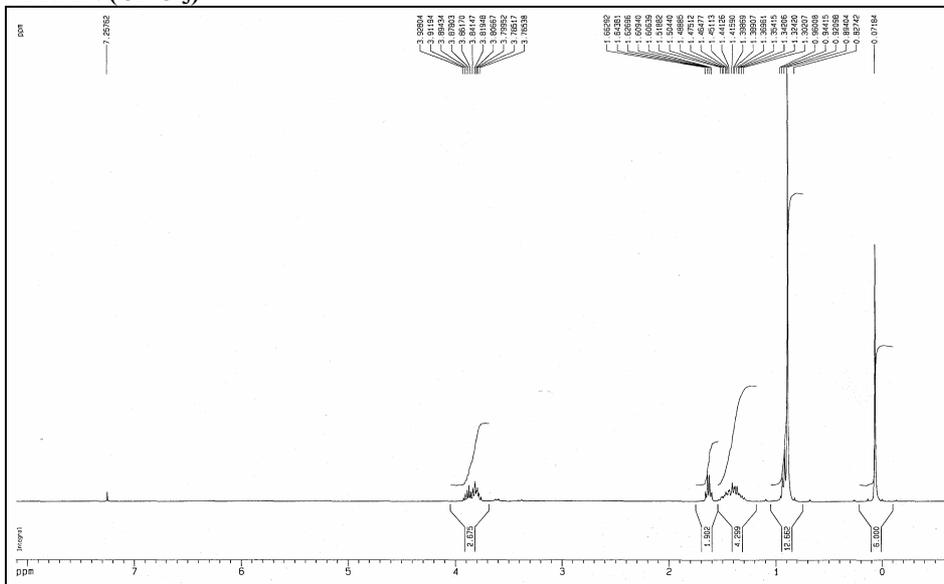


CAPÍTULO 3

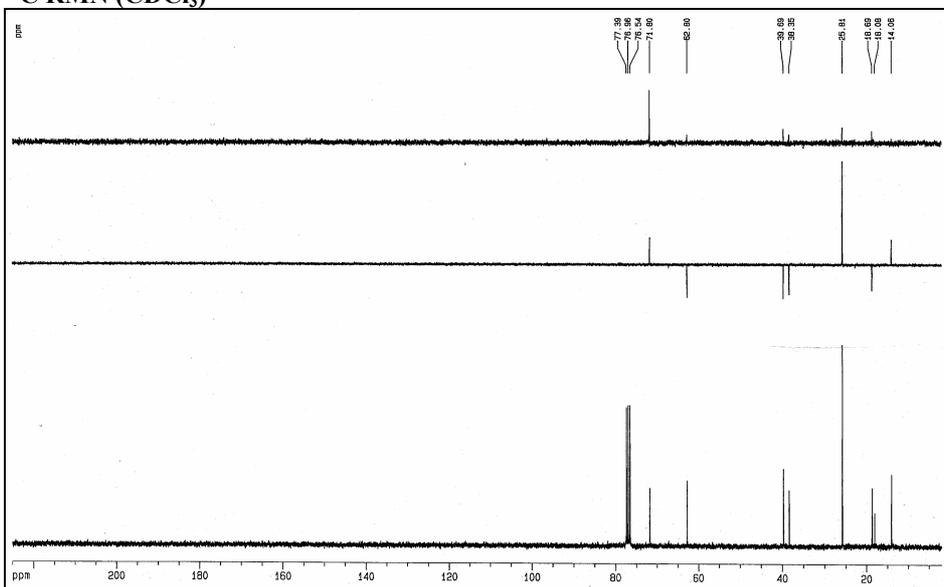


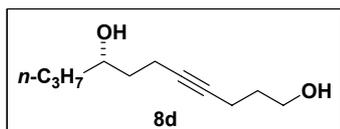
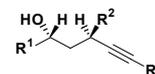
$C_{12}H_{28}O_2Si$
 Masa Exacta: 232,1859
 Peso Molecular: 232,4350
 C, 62,01; H, 12,14; O, 13,77; Si, 12,08

1H RMN ($CDCl_3$)



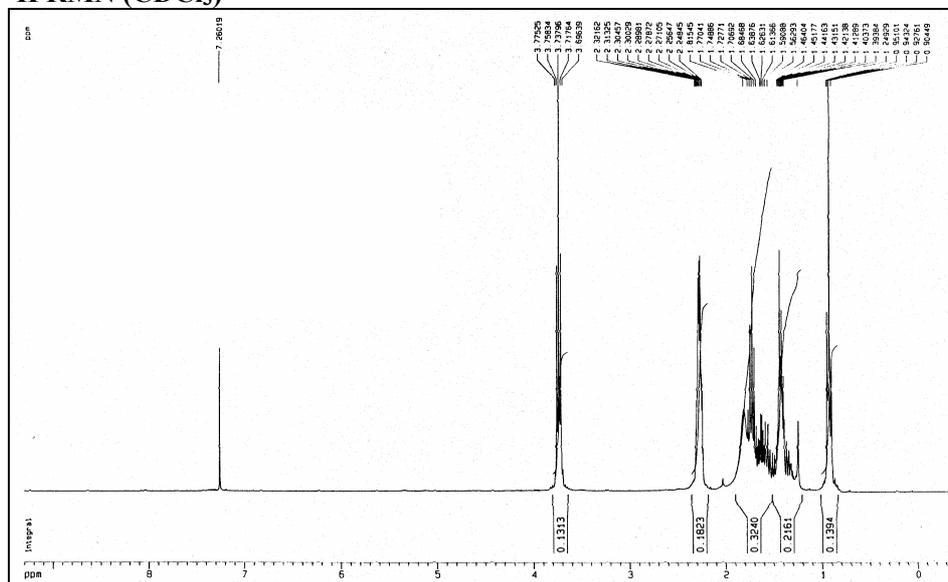
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



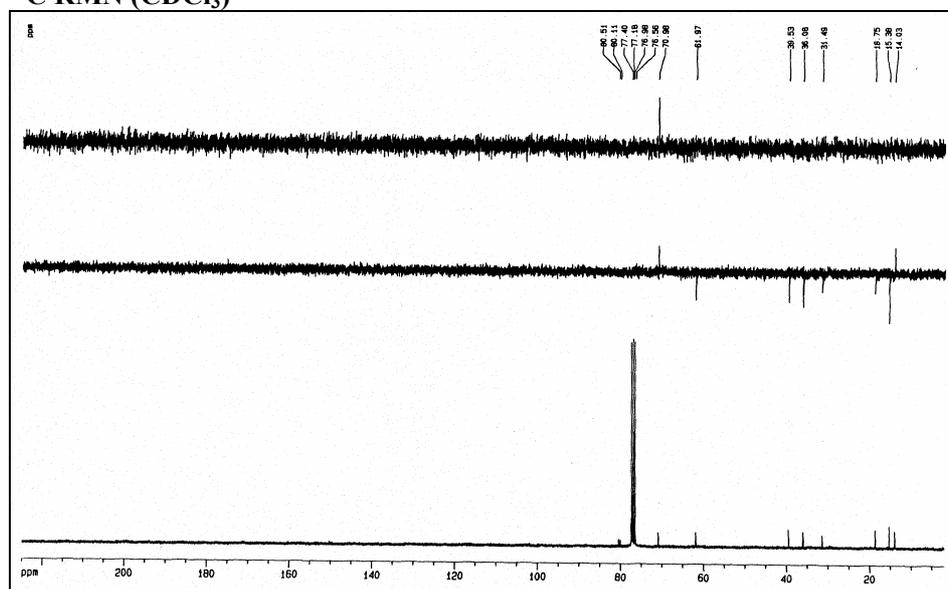


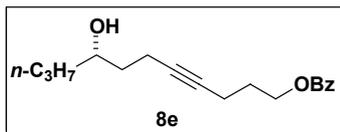
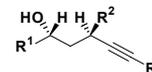
$C_{11}H_{20}O_2$
 Masa Exacta: 184,1463
 Peso Molecular: 184,2753
 C, 71,70; H, 10,94; O, 17,36

1H RMN ($CDCl_3$)



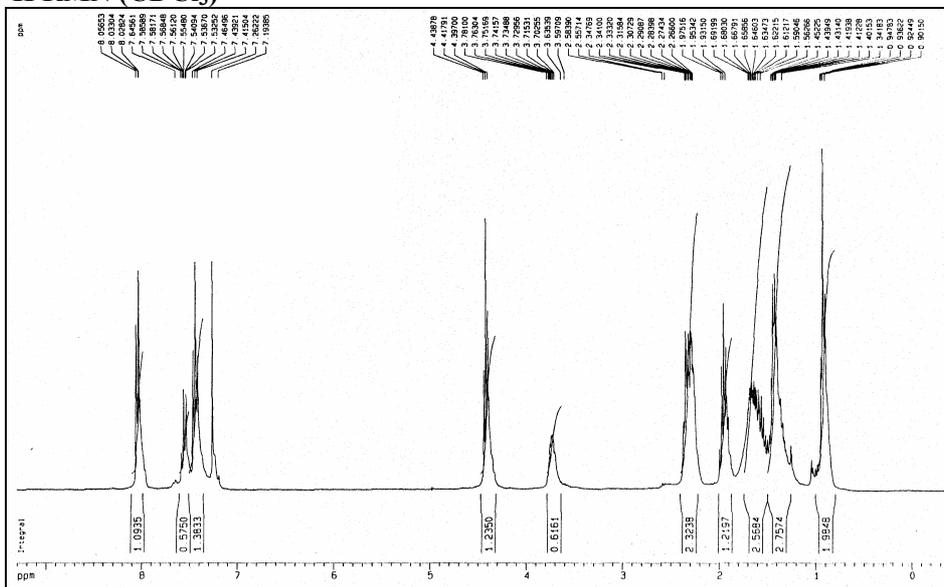
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



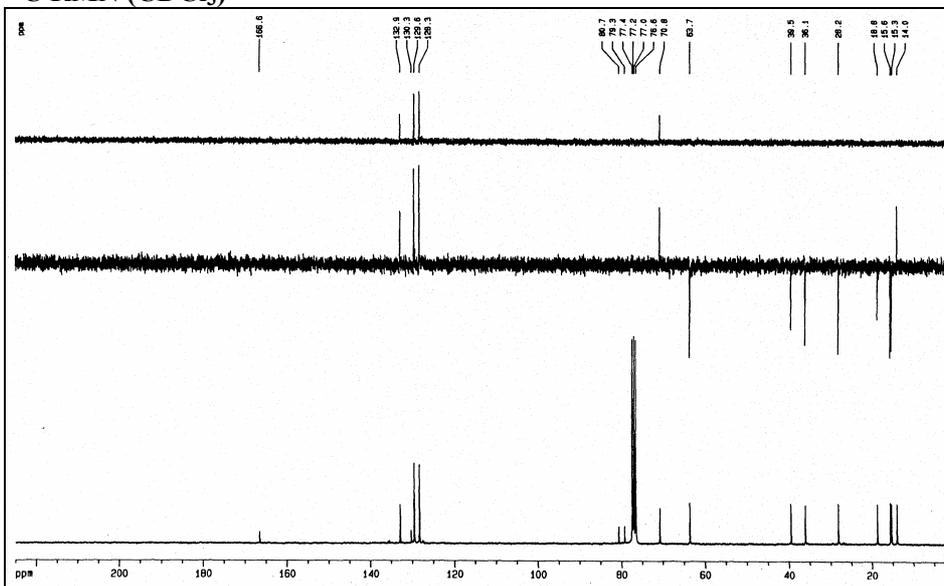


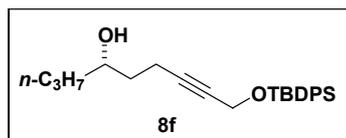
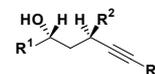
C₁₈H₂₄O₃
 Masa Exacta: 288,1725
 Peso Molecular: 288,3814
 C, 74,97; H, 8,39; O, 16,64

¹H RMN (CDCl₃)

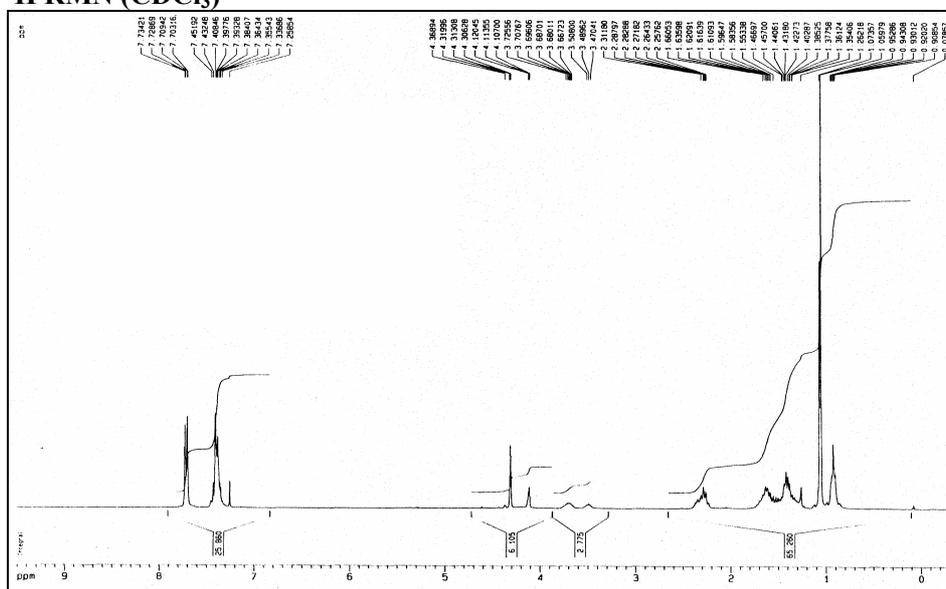


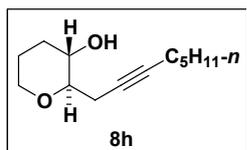
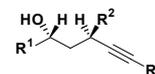
¹³C RMN (CDCl₃)





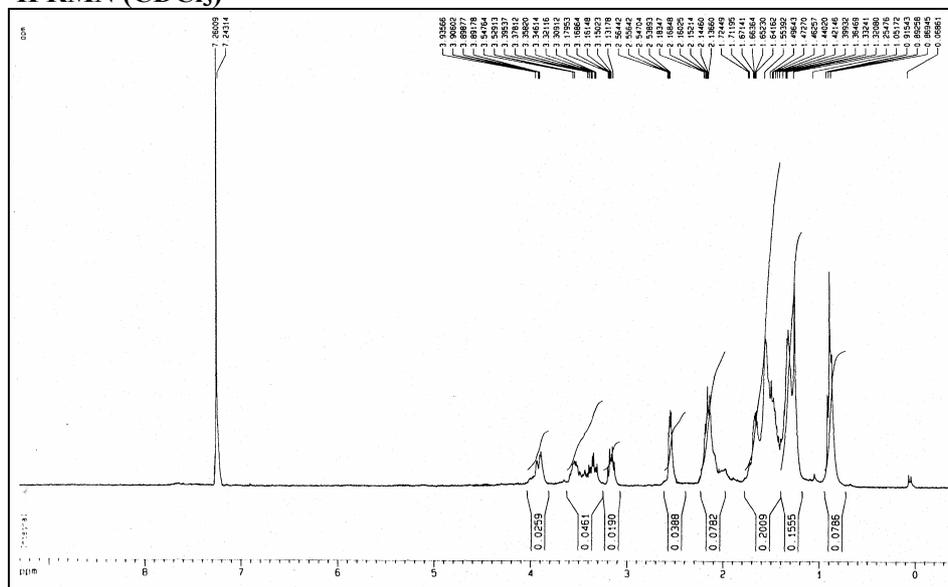
$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$
 Masa Exacta: 394,2328
 Peso Molecular: 394,6218
 C, 76,09; H, 8,68; O, 8,11; Si, 7,12

 ^1H RMN (CDCl_3)

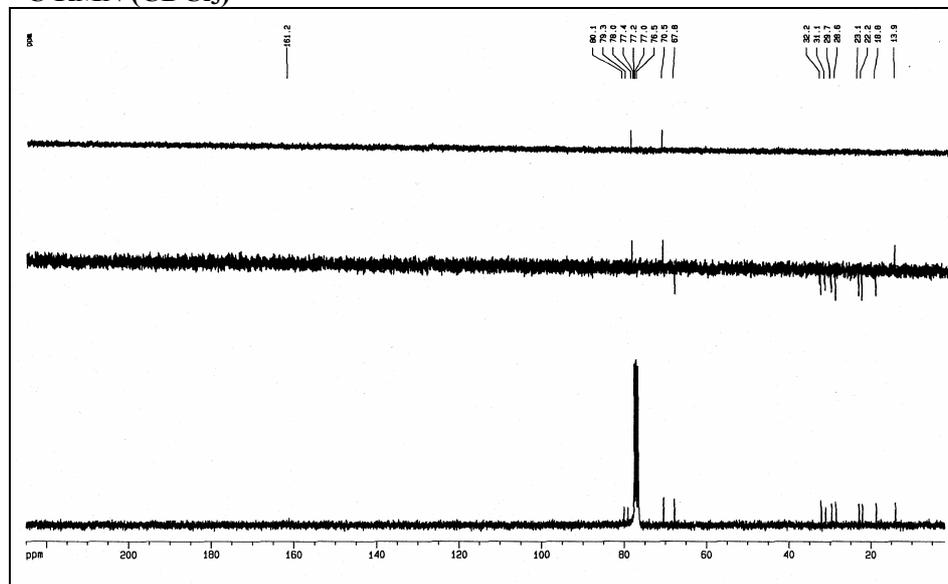


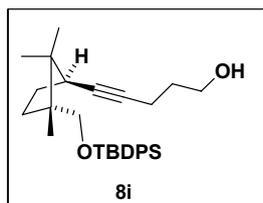
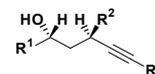
$C_{13}H_{22}O_2$
 Masa Exacta: 210,1620
 Peso Molecular: 210,3126
 C, 74,24; H, 10,54; O, 15,21

1H RMN ($CDCl_3$)

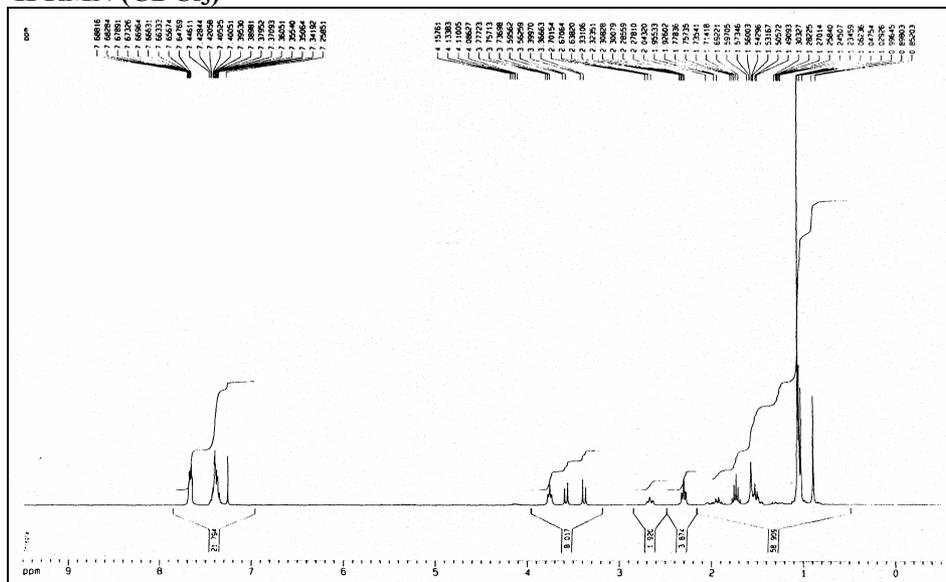
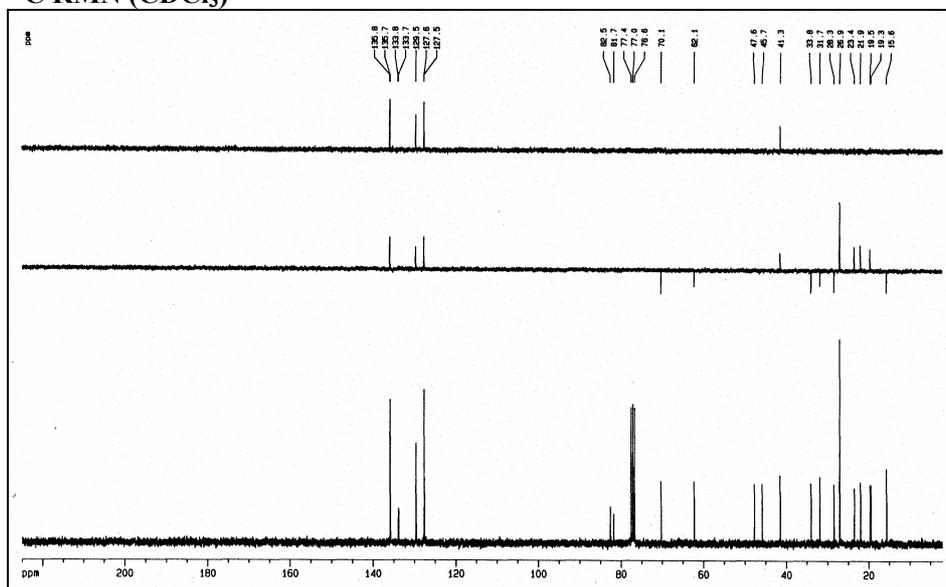


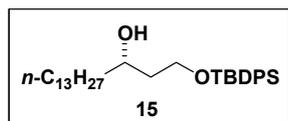
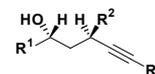
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



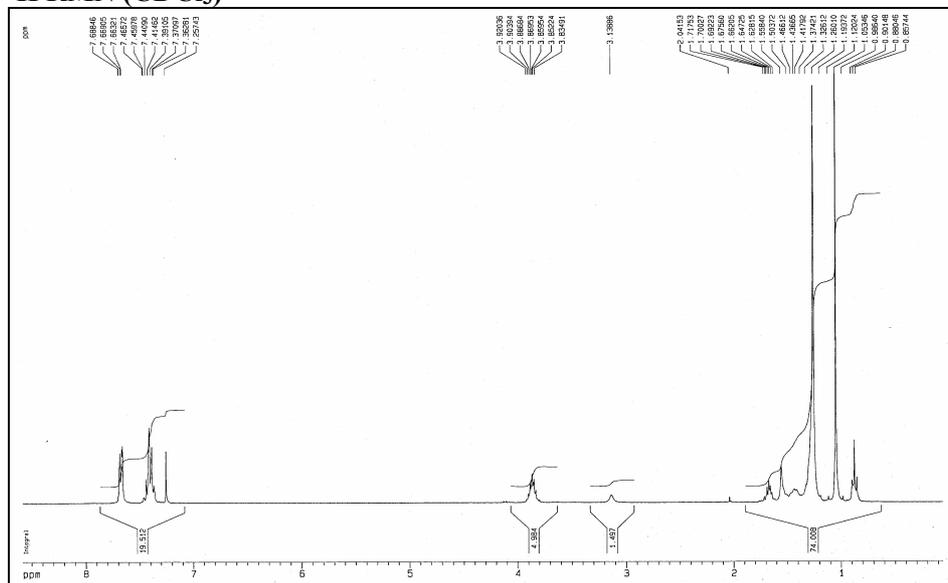
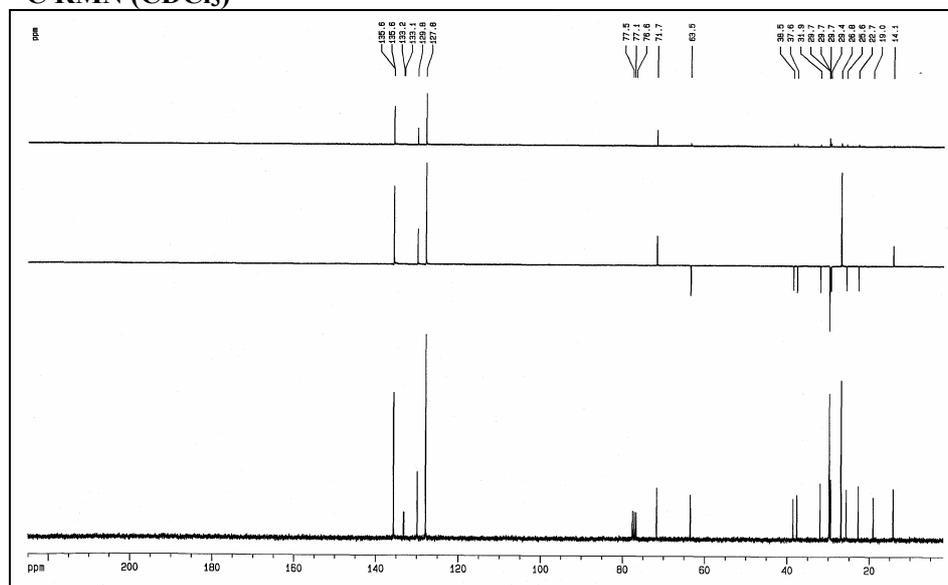


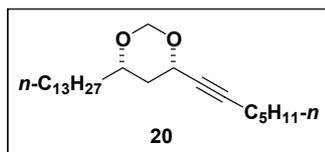
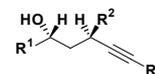
$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}$
 Masa Exacta: 462,2954
 Peso Molecular: 462,7388
 C, 77,87; H, 9,15; O, 6,92; Si, 6,07

 ^1H RMN (CDCl_3) **^{13}C RMN (CDCl_3)**



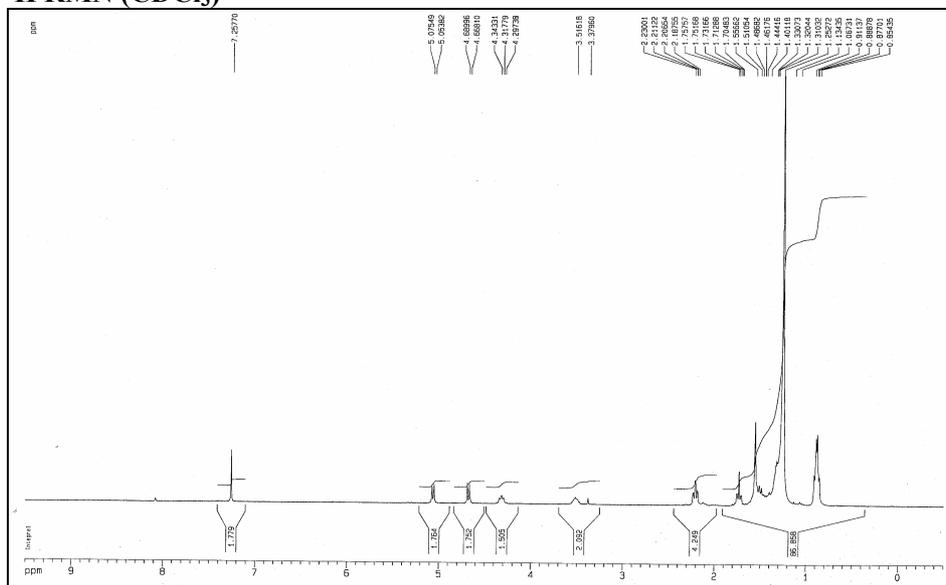
$C_{32}H_{52}O_2Si$
 Masa Exacta: 496,3737
 Peso Molecular: 496,8396
 C, 77,36; H, 10,55; O, 6,44; Si, 5,65

 1H RMN ($CDCl_3$) **^{13}C RMN ($CDCl_3$)**

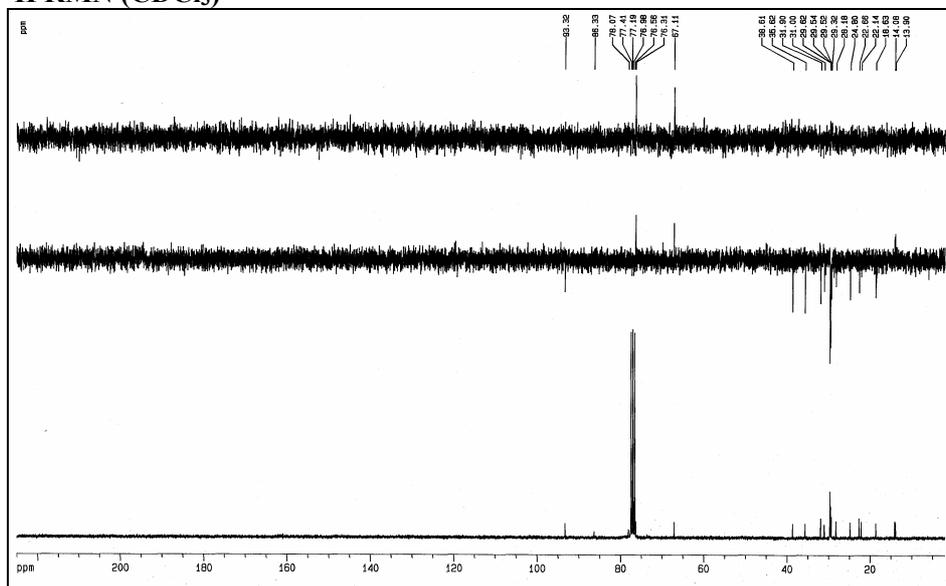


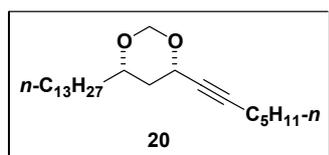
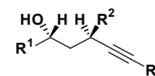
$C_{24}H_{44}O_2$
 Masa Exacta: 364,3341
 Peso Molecular: 364,6050
 C, 79,06; H, 12,16; O, 8,78

1H RMN ($CDCl_3$)

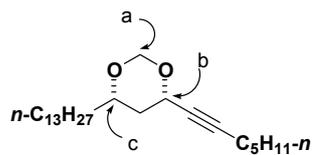


1H RMN ($CDCl_3$)

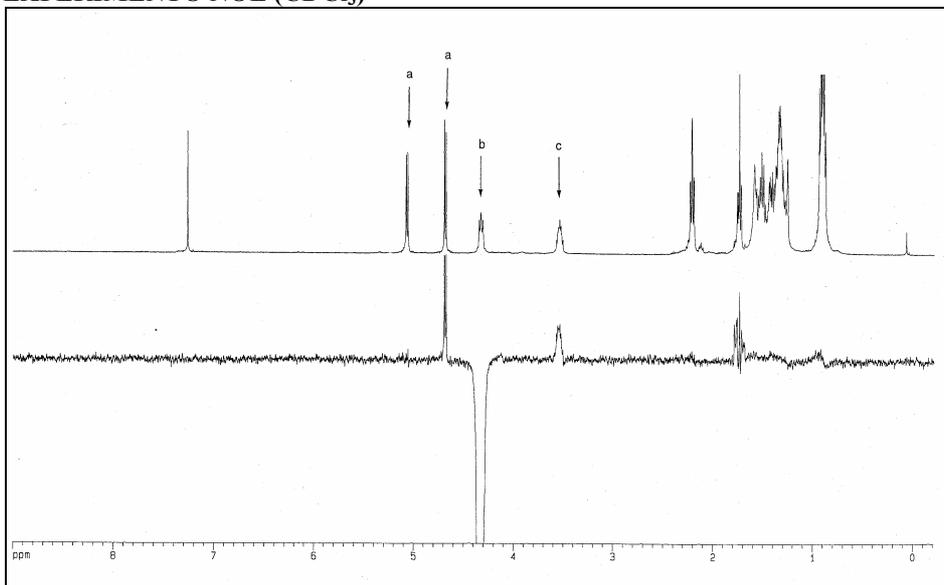




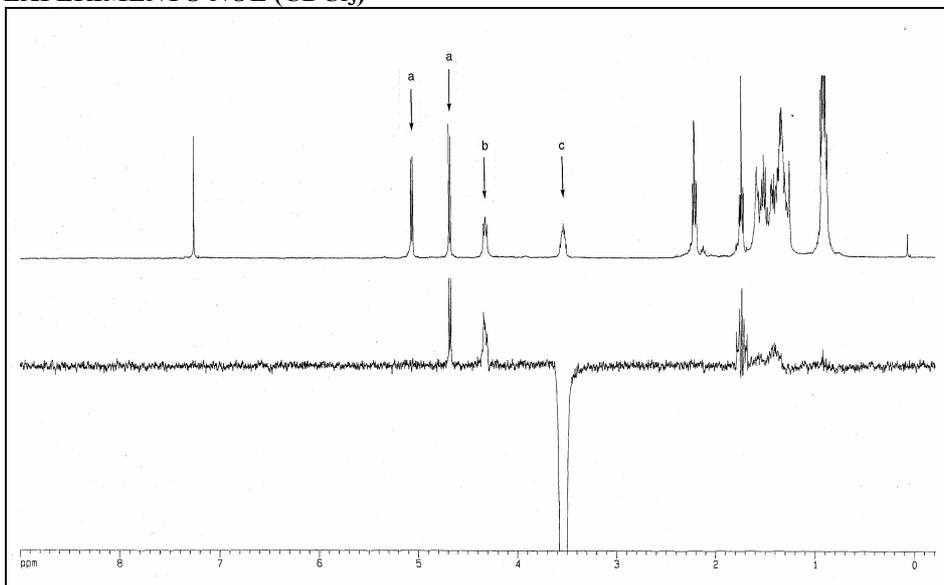
$C_{24}H_{44}O_2$
 Masa Exacta: 364,3341
 Peso Molecular: 364,6050
 C, 79,06; H, 12,16; O, 8,78

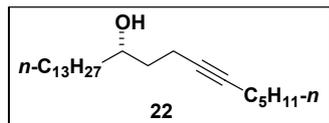
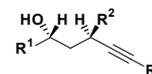


EXPERIMENTO NOE (CDCl₃)



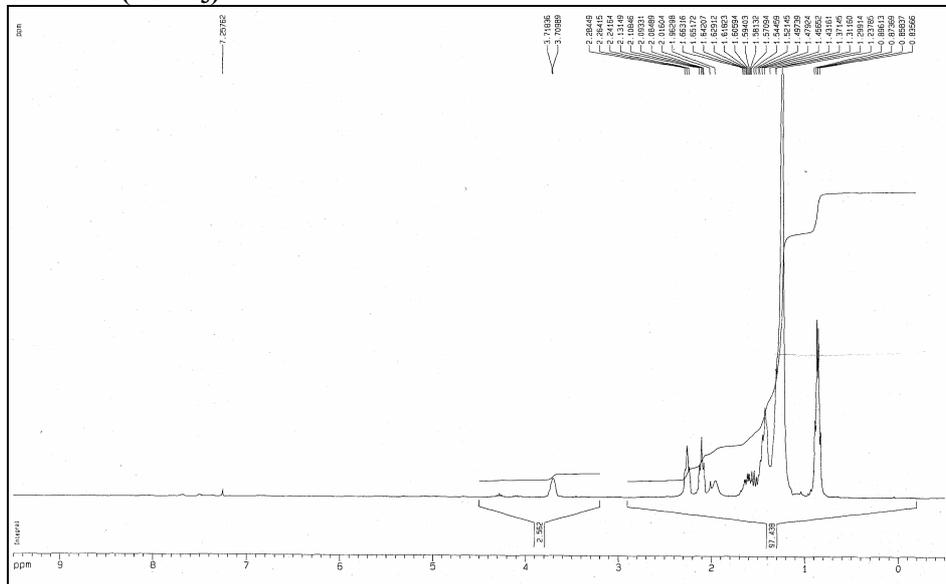
EXPERIMENTO NOE (CDCl₃)



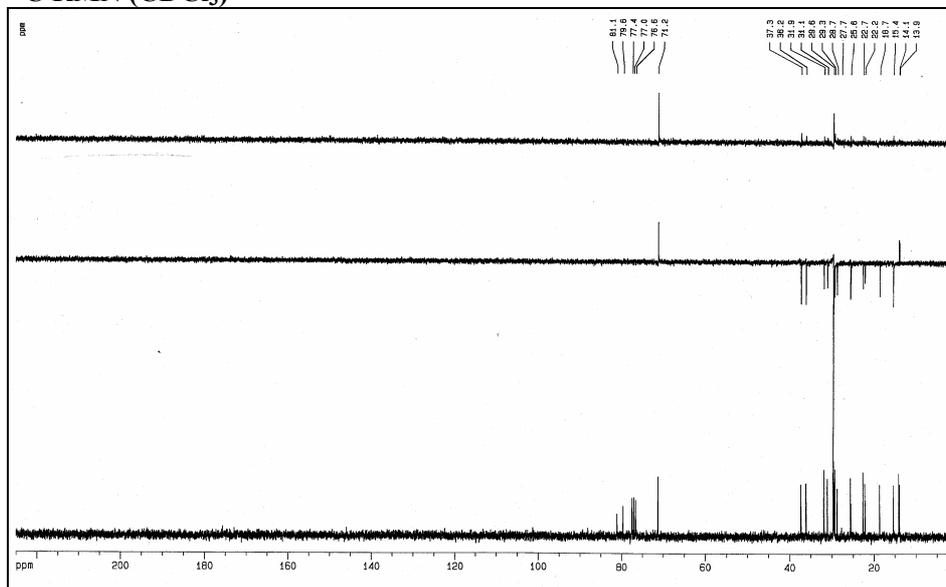


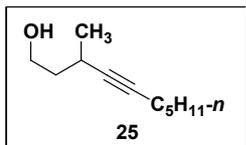
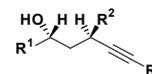
C₂₃H₄₄O
 Masa Exacta: 336,3392
 Peso Molecular: 336,5949
 C, 82,07; H, 13,18; O, 4,75

¹H RMN (CDCl₃)



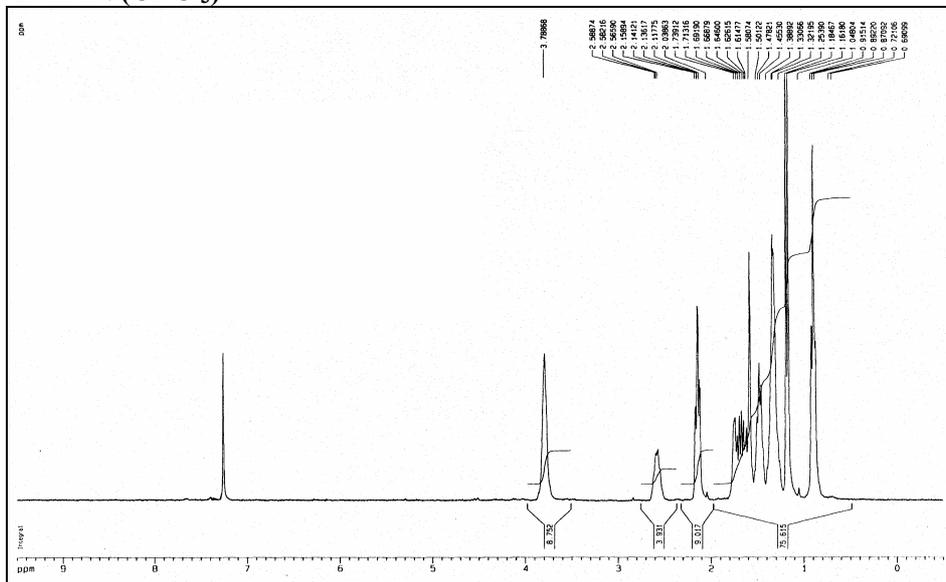
¹³C RMN (CDCl₃)



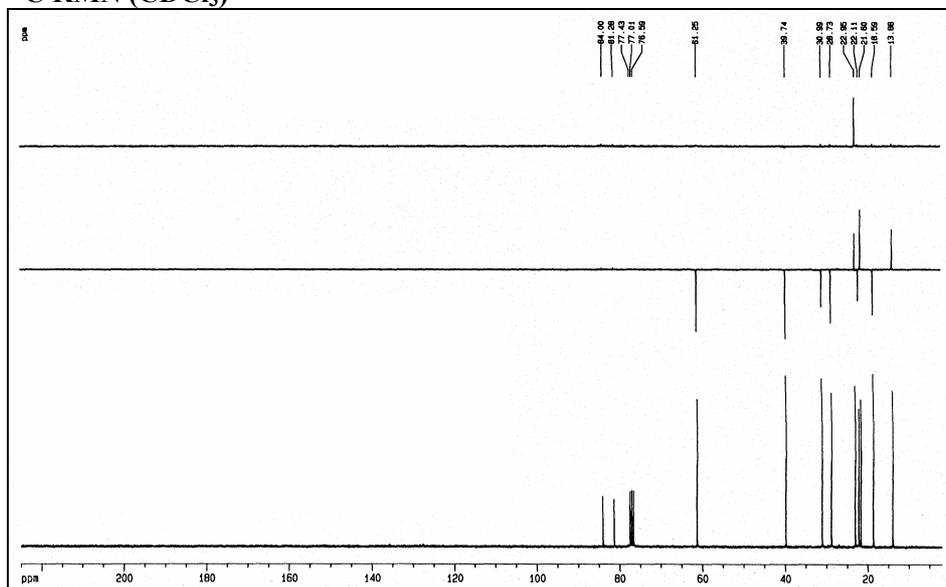


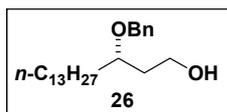
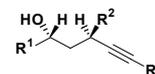
$C_{11}H_{20}O$
 Masa Exacta: 168,1514
 Peso Molecular: 168,2759
 C, 78,51; H, 11,98; O, 9,51

1H RMN ($CDCl_3$)

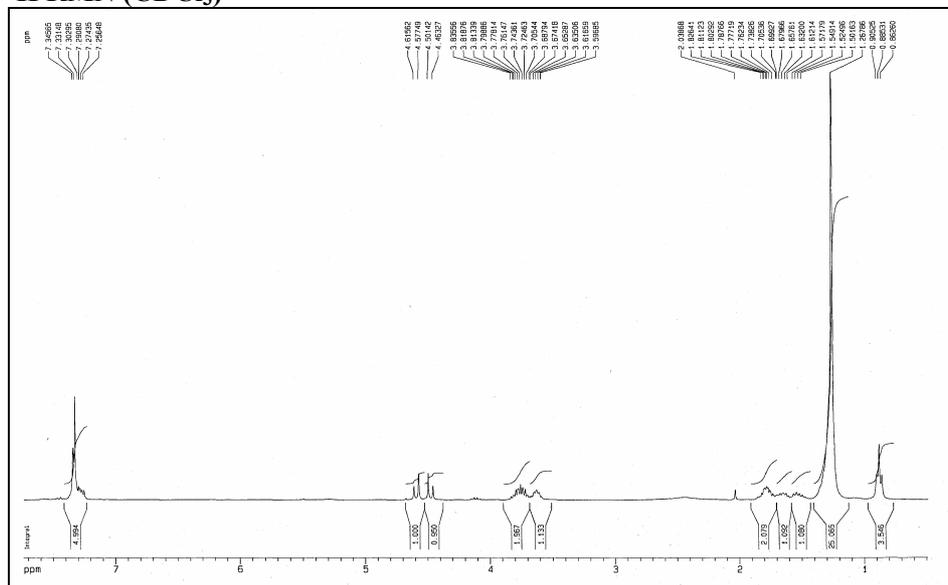


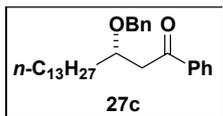
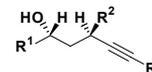
^{13}C RMN ($CDCl_3$)





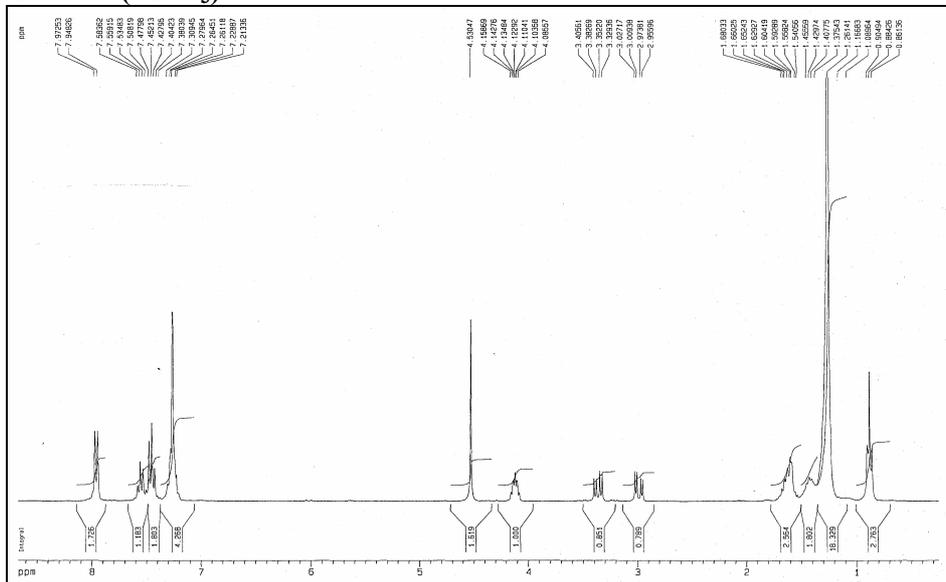
$C_{23}H_{40}O_2$
 Masa Exacta: 348,3028
 Peso Molecular: 348,5625
 C, 79,25; H, 11,57; O, 9,18

 1H RMN ($CDCl_3$)

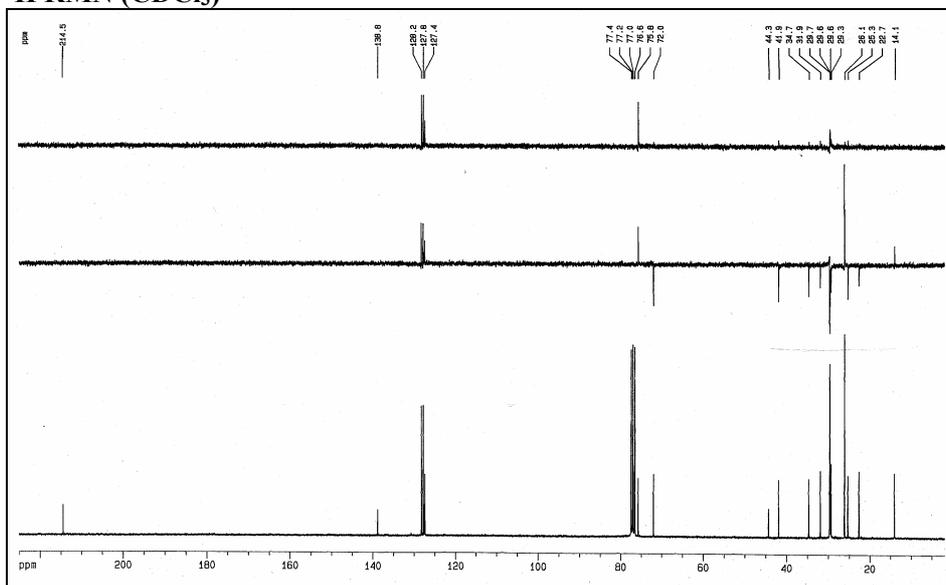


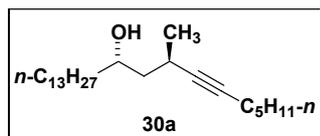
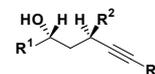
C₂₉H₄₂O₂
 Masa Exacta: 422,3185
 Peso Molecular: 422,6426
 C, 82,41; H, 10,02; O, 7,57

¹H RMN (CDCl₃)

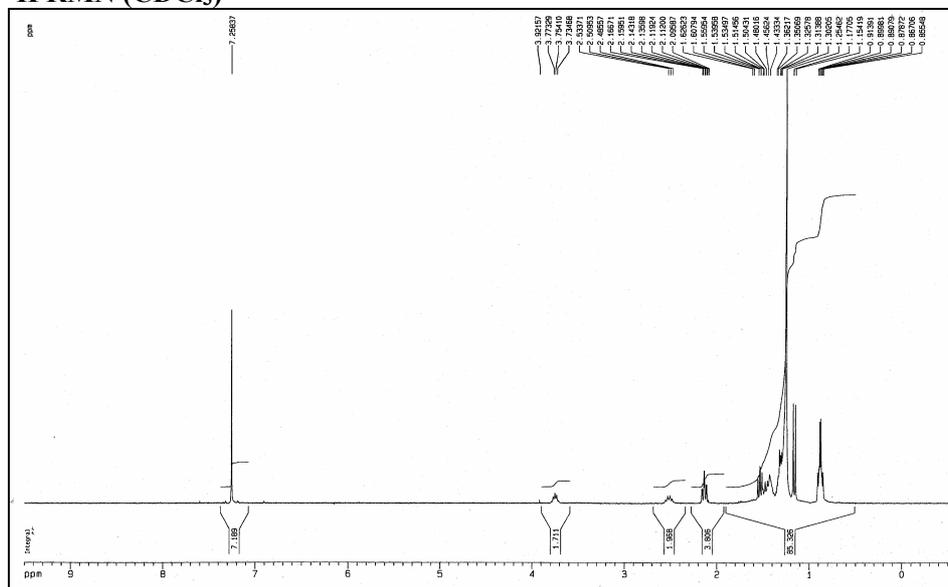
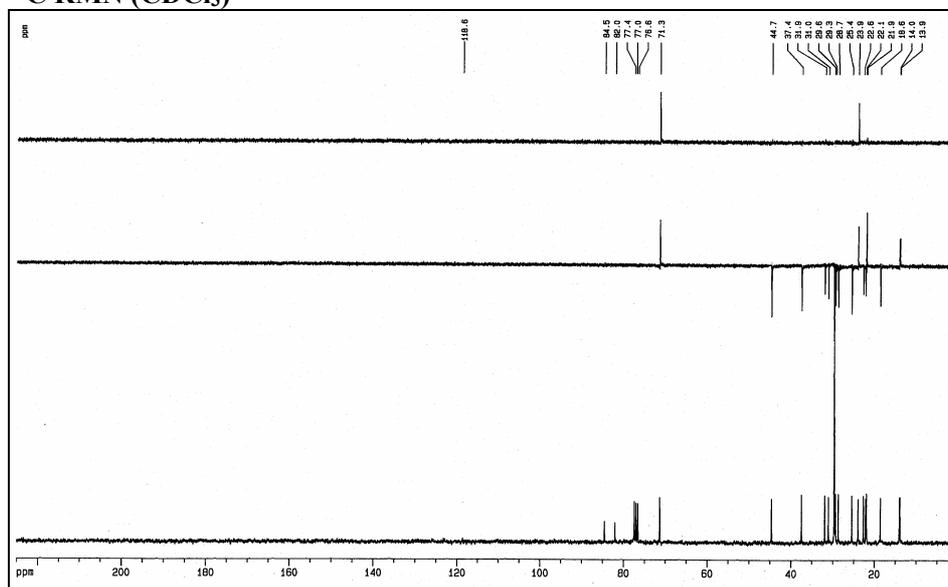


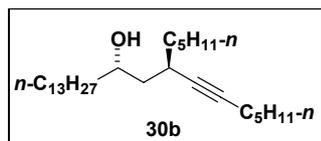
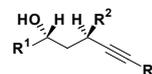
¹³C RMN (CDCl₃)



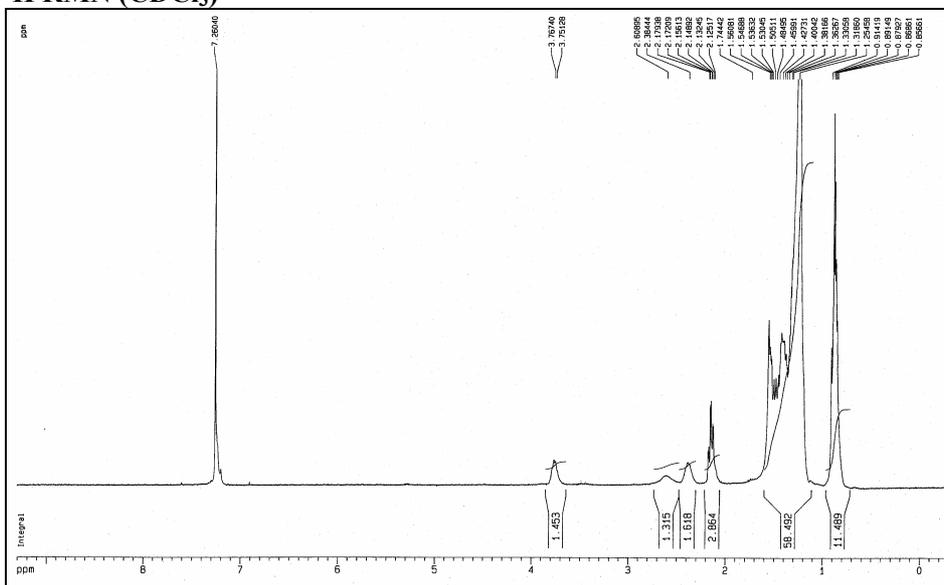
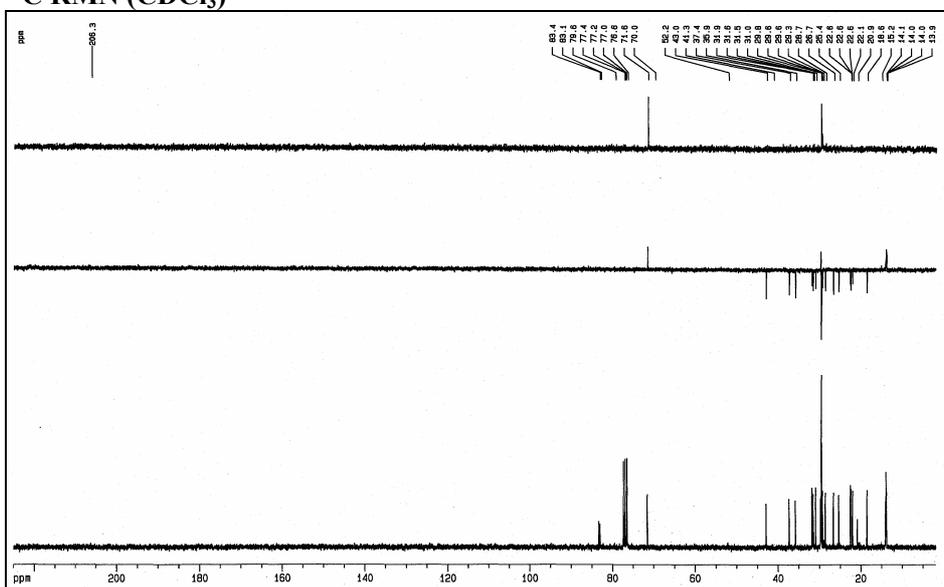


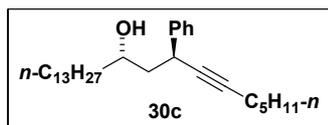
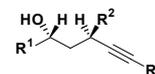
$C_{24}H_{46}O$
 Masa Exacta: 350,3549
 Peso Molecular: 350,6214
 C, 82,21; H, 13,22; O, 4,56

 1H RMN ($CDCl_3$) **^{13}C RMN ($CDCl_3$)**

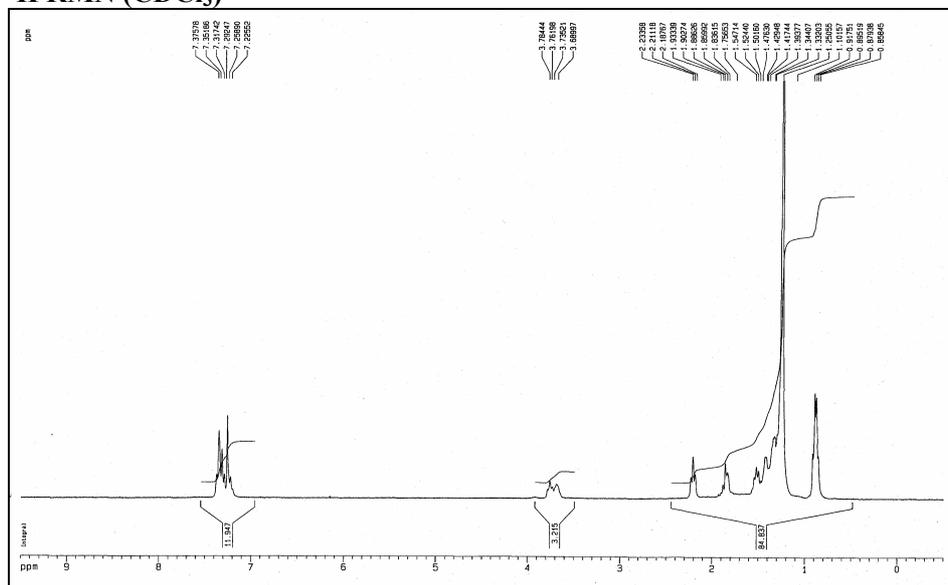
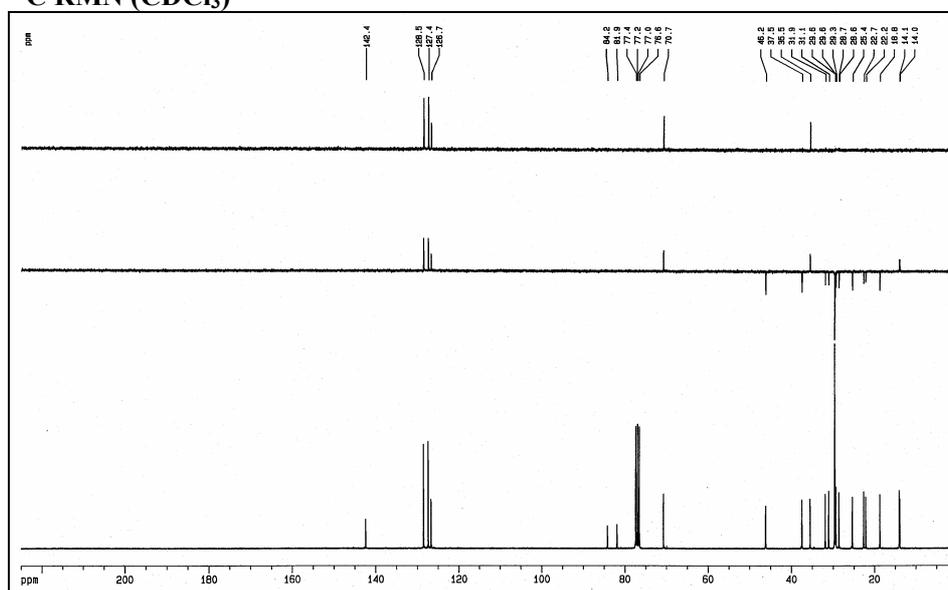


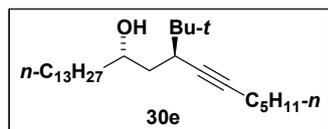
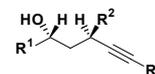
$C_{28}H_{54}O$
 Masa Exacta: 406,4175
 Peso Molecular: 406,7278
 C, 82,68; H, 13,38; O, 3,93

 1H RMN ($CDCl_3$) ^{13}C RMN ($CDCl_3$)



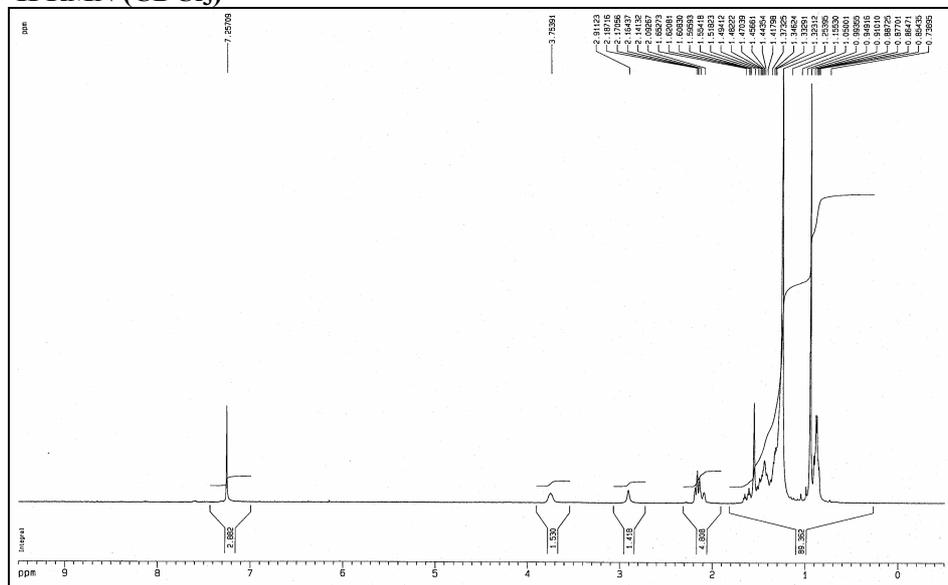
$C_{29}H_{48}O$
 Masa Exacta: 412,3705
 Peso Molecular: 412,6908
 C, 84,40; H, 11,72; O, 3,88

 1H RMN ($CDCl_3$) ^{13}C RMN ($CDCl_3$)

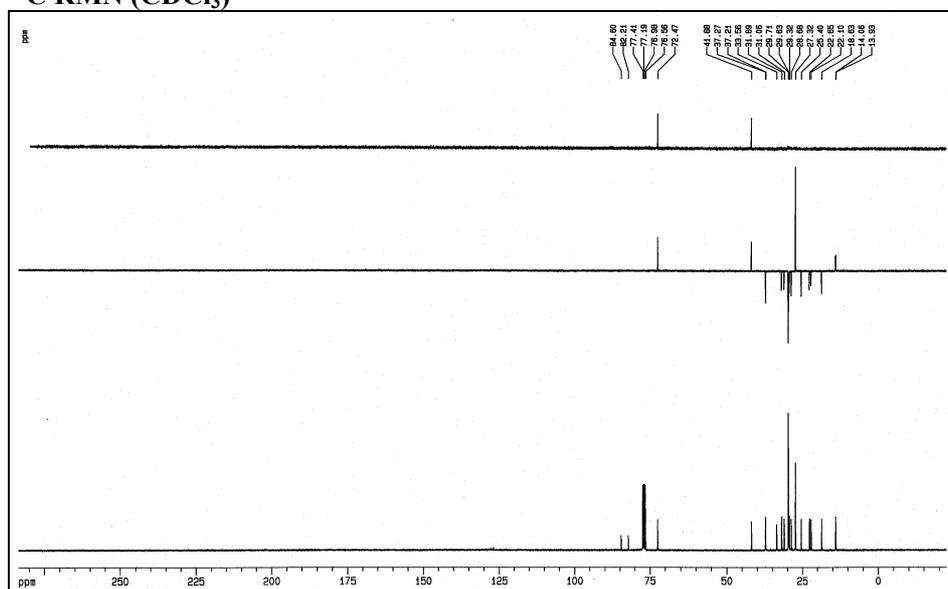


$C_{27}H_{52}O$
 Masa Exacta: 392,4018
 Peso Molecular: 392,7012
 C, 82,58; H, 13,35; O, 4,07

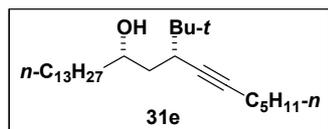
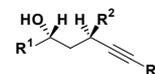
1H RMN ($CDCl_3$)²⁶⁷



^{13}C RMN ($CDCl_3$)

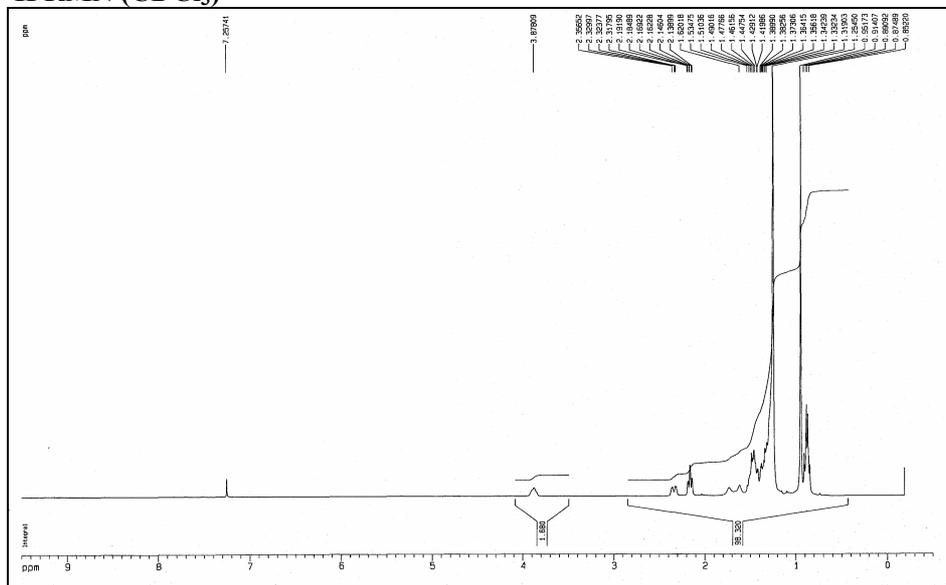


²⁶⁷ La configuración del centro propargílico se determinó mediante experimentos NOE de las correspondientes γ -lactonas, sintetizadas de la misma manera que X.

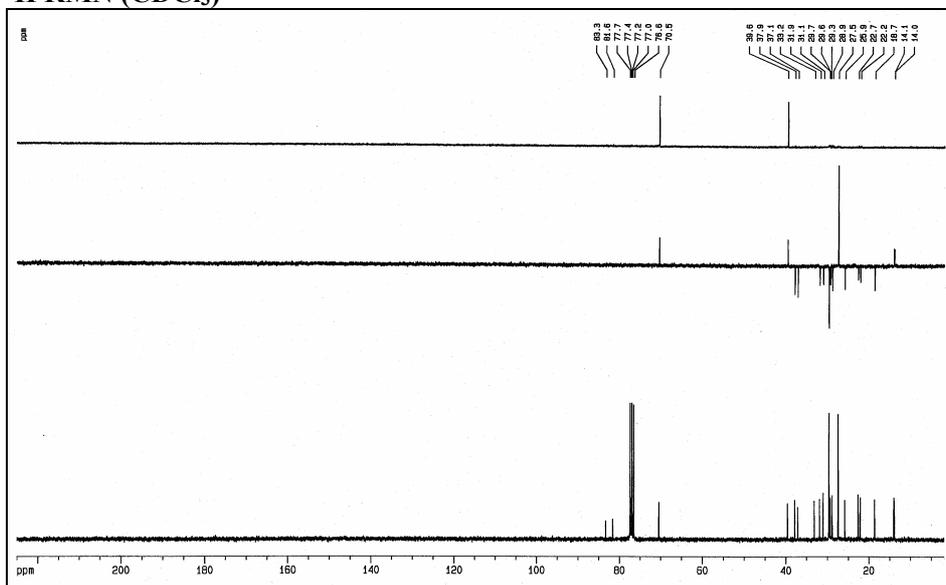


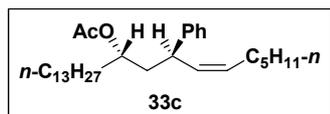
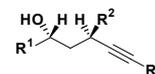
$C_{27}H_{52}O$
 Masa Exacta: 392,4018
 Peso Molecular: 392,7012
 C, 82,58; H, 13,35; O, 4,07

1H RMN ($CDCl_3$)²⁶⁷

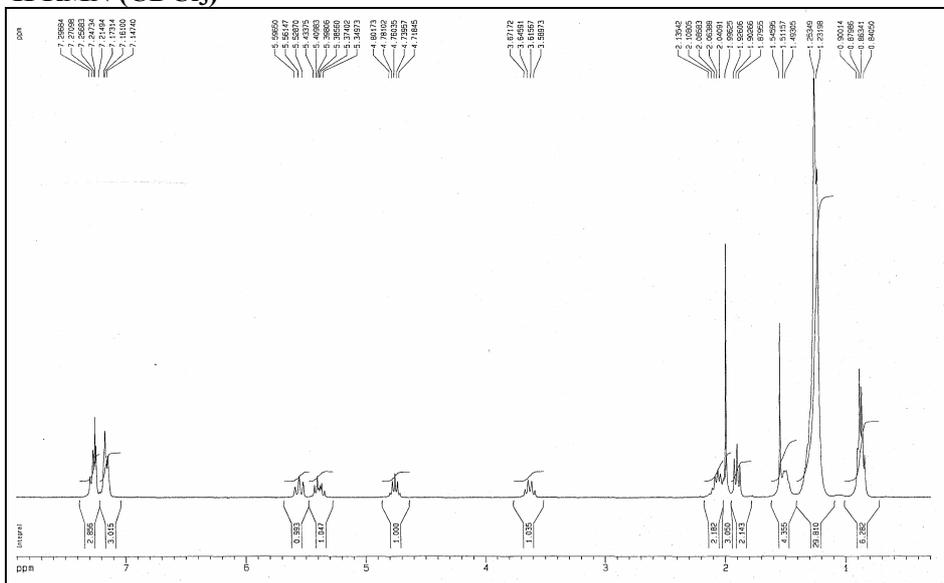


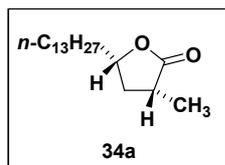
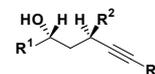
1H RMN ($CDCl_3$)





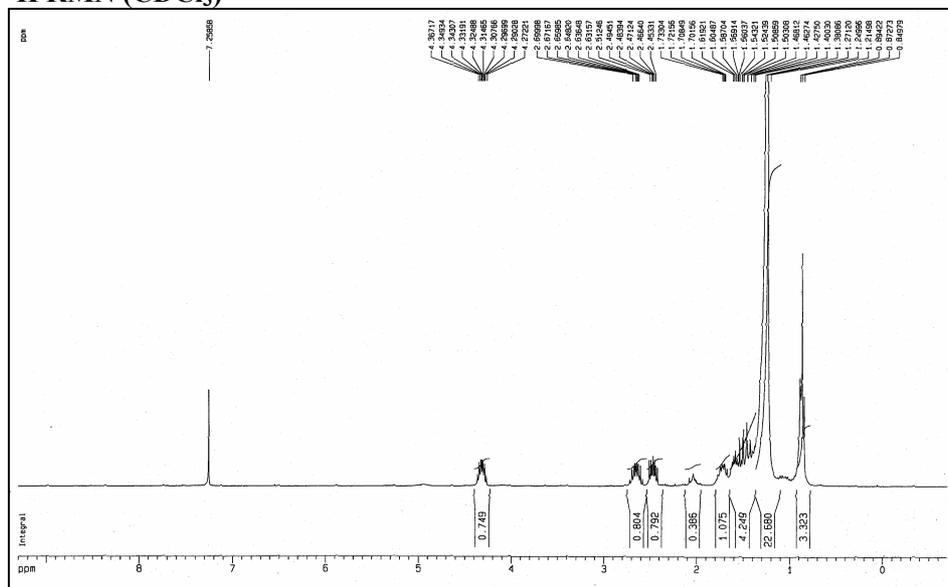
$\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_2$
Masa Exacta: 456,3967
Peso Molecular: 456,7434
C, 81,52; H, 11,48; O, 7,01

 ^1H RMN (CDCl_3)

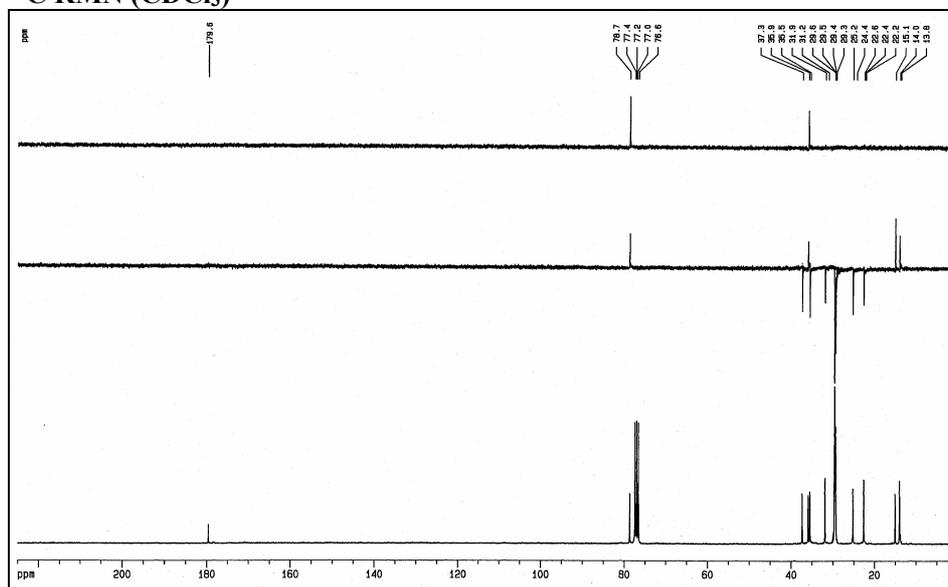


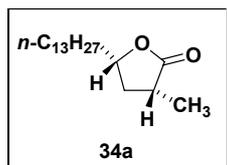
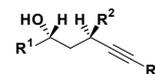
$C_{18}H_{34}O_2$
 Masa Exacta: 282,2559
 Peso Molecular: 282,4614
 C, 76,54; H, 12,13; O, 11,33

1H RMN ($CDCl_3$)

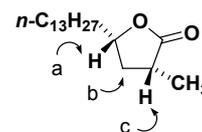
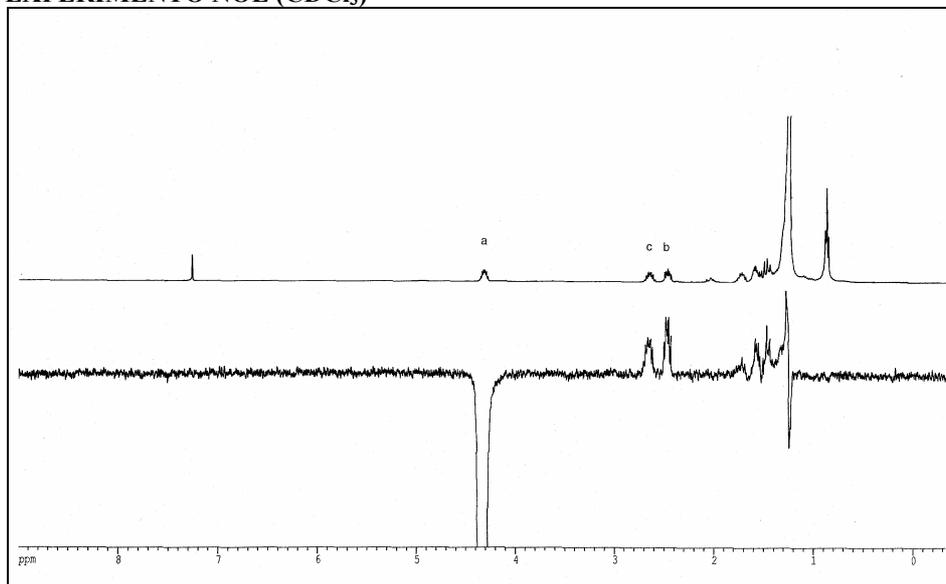


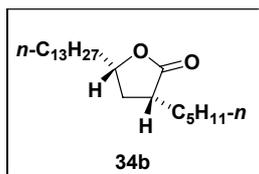
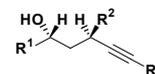
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



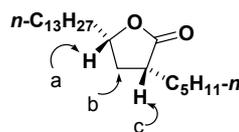


$C_{18}H_{34}O_2$
Masa Exacta: 282,2559
Peso Molecular: 282,4614
C, 76,54; H, 12,13; O, 11,33

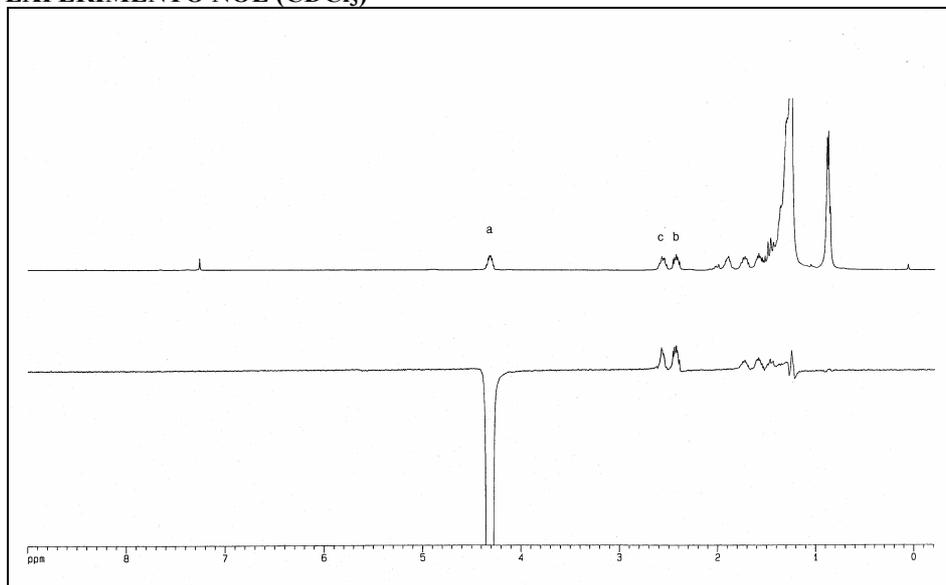
EXPERIMENTO NOE ($CDCl_3$)

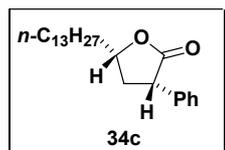
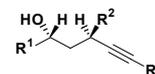


$\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_2$
Masa Exacta: 338,3185
Peso Molecular: 338,5677
C, 78,05; H, 12,50; O, 9,45

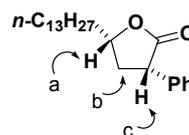


EXPERIMENTO NOE (CDCl_3)

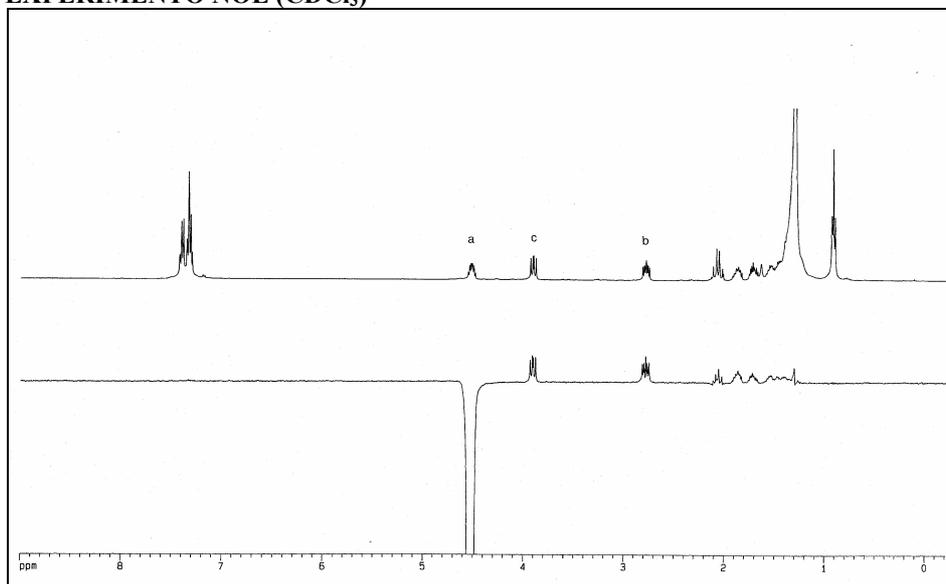


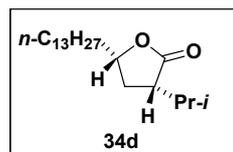
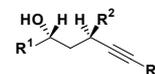


$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_2$
Masa Exacta: 344,2715
Peso Molecular: 344,5307
C, 80,18; H, 10,53; O, 9,29

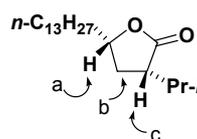


EXPERIMENTO NOE (CDCl_3)

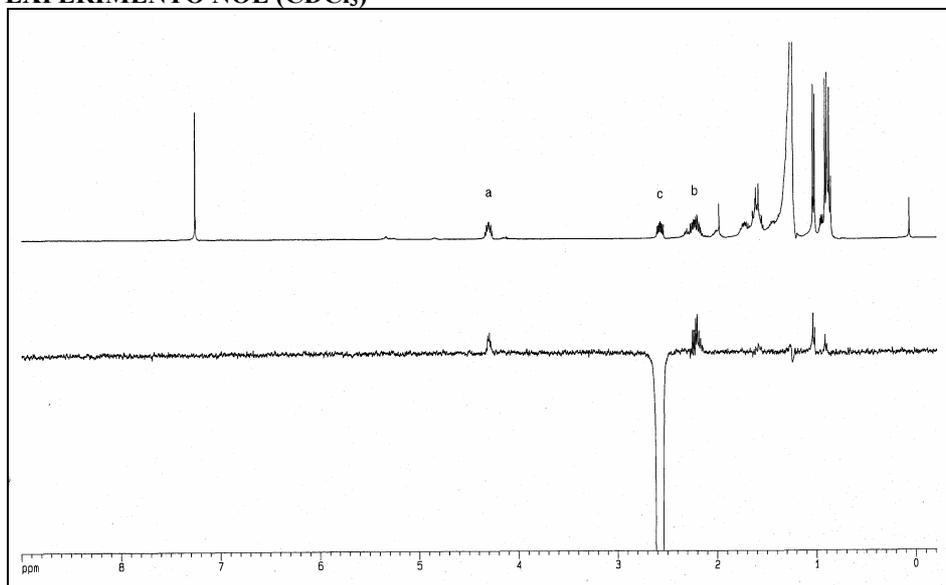




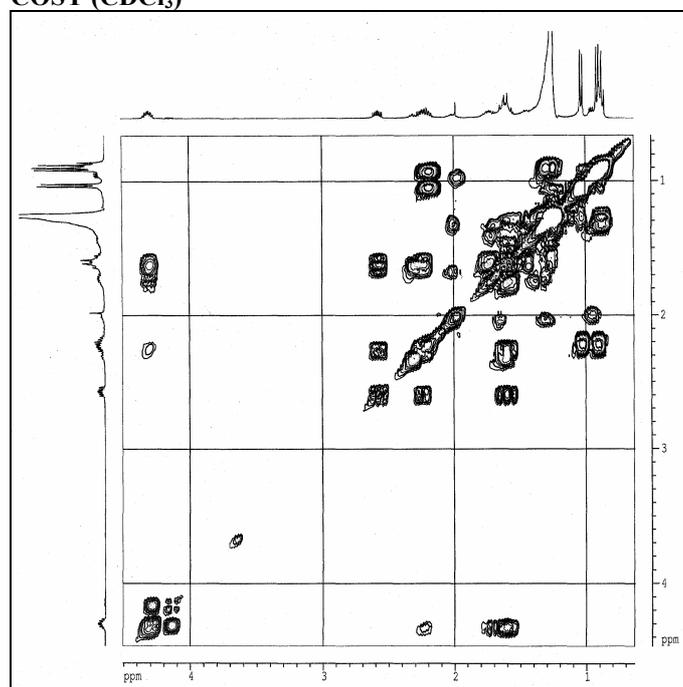
C₂₀H₃₈O₂
Masa Exacta: 310,2872
Peso Molecular: 310,5145
C, 77,36; H, 12,33; O, 10,31

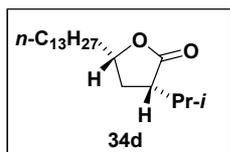
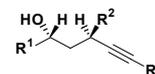


EXPERIMENTO NOE (CDCl₃)



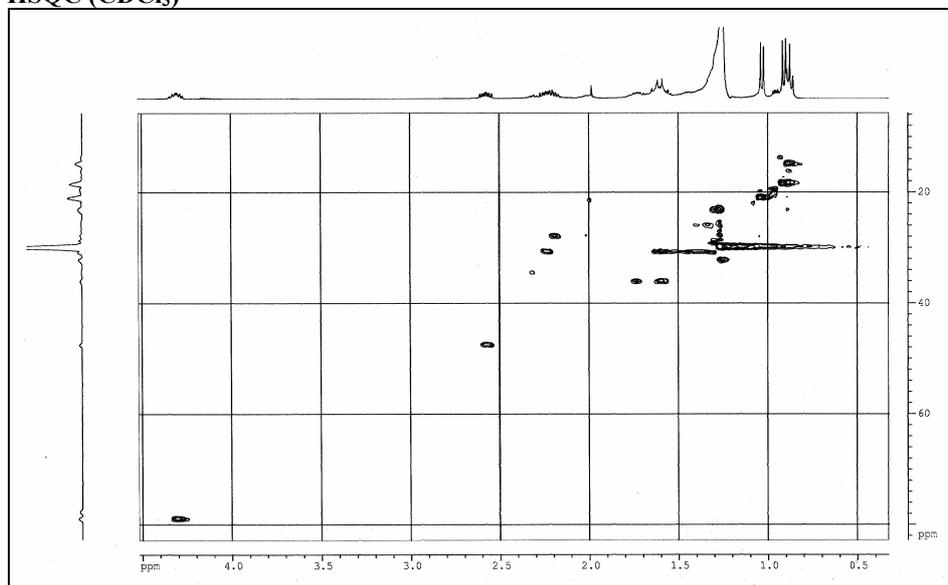
COSY (CDCl₃)

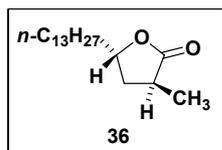
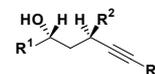




$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2$
Masa Exacta: 310,2872
Peso Molecular: 310,5145
C, 77,36; H, 12,33; O, 10,31

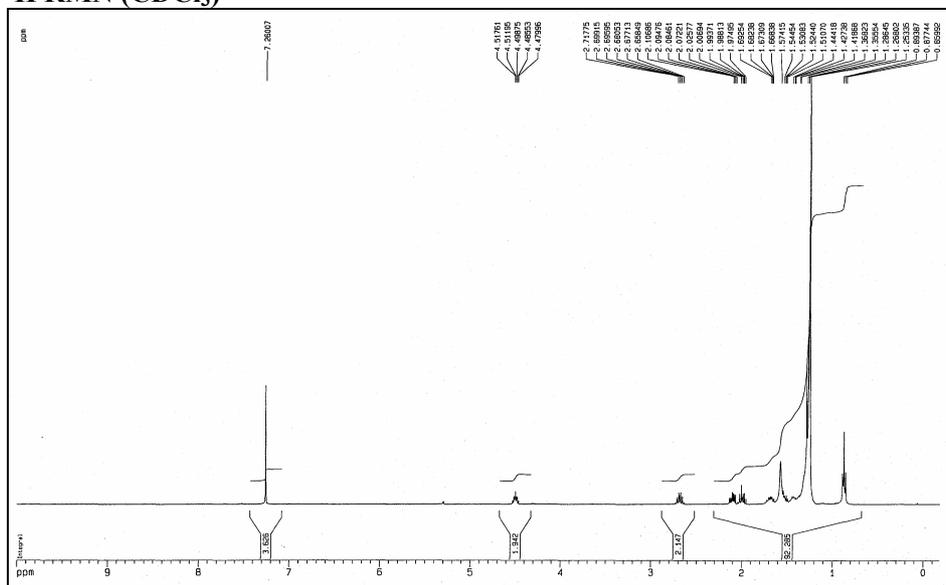
HSQC (CDCl_3)



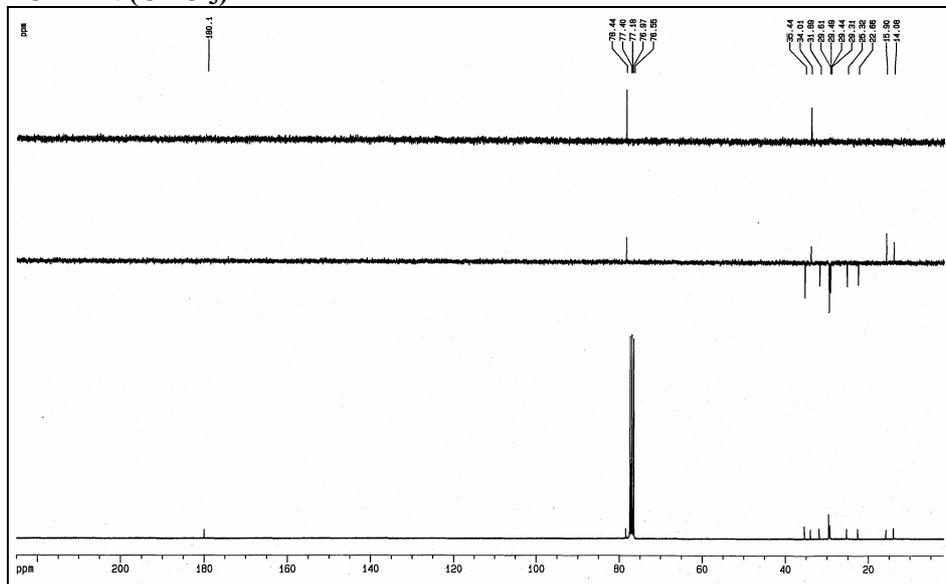


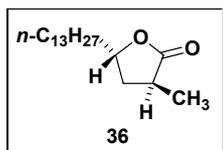
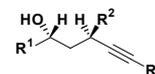
$C_{18}H_{34}O_2$
 Masa Exacta: 282,2559
 Peso Molecular: 282,4614
 C, 76,54; H, 12,13; O, 11,33

1H RMN ($CDCl_3$)

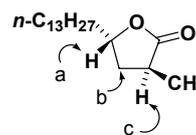


^{13}C RMN ($CDCl_3$)

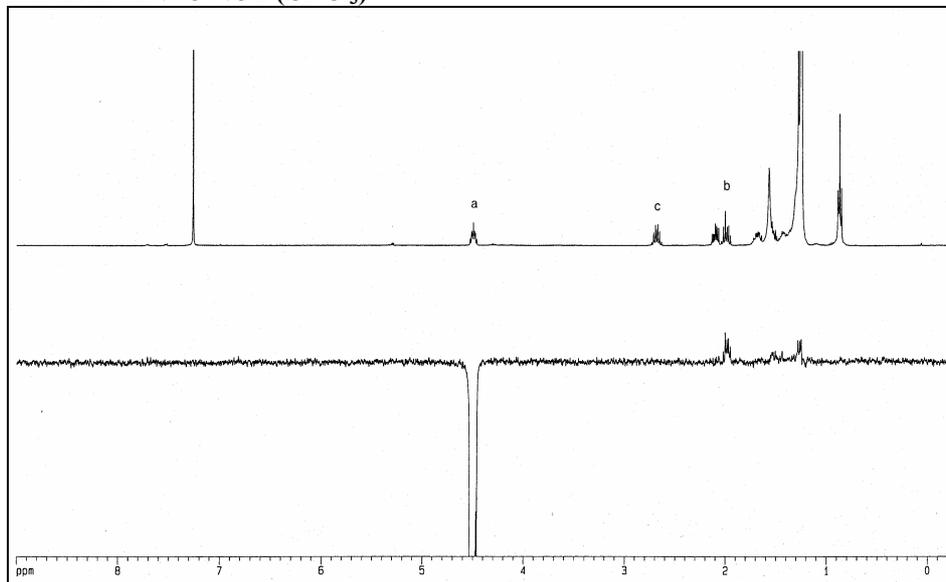


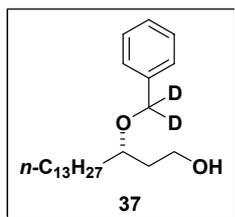
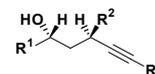


$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$
Masa Exacta: 282,2559
Peso Molecular: 282,4614
C, 76,54; H, 12,13; O, 11,33

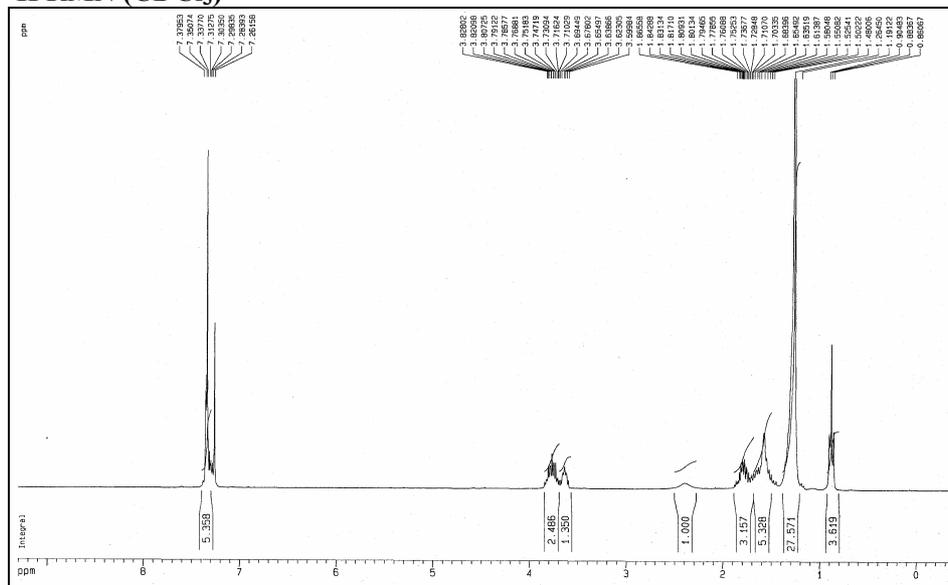
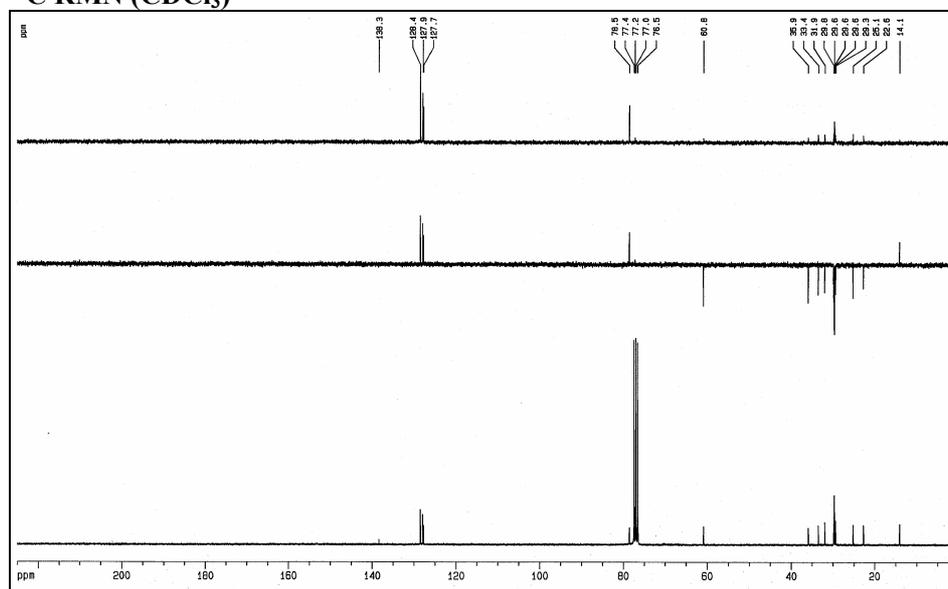


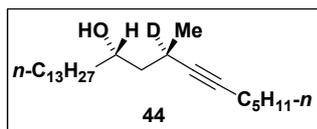
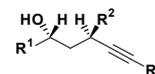
EXPERIMENTO NOE (CDCl₃)





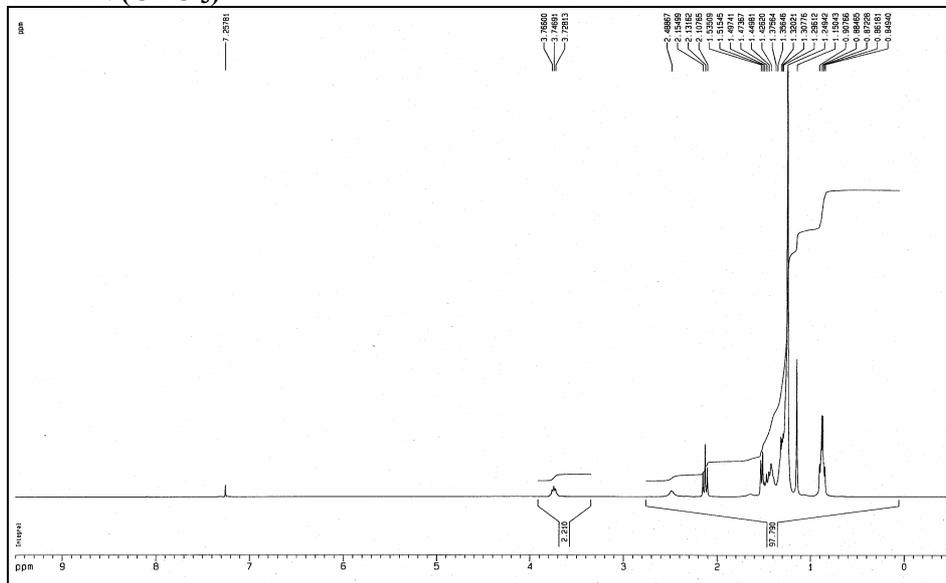
$C_{23}H_{38}D_2O_2$
 Masa Exacta: 350,3152
 Peso Molecular: 350,5746
 C, 78,80; H, 12,07; O, 9,13

¹H RMN (CDCl₃)**¹³C RMN (CDCl₃)**

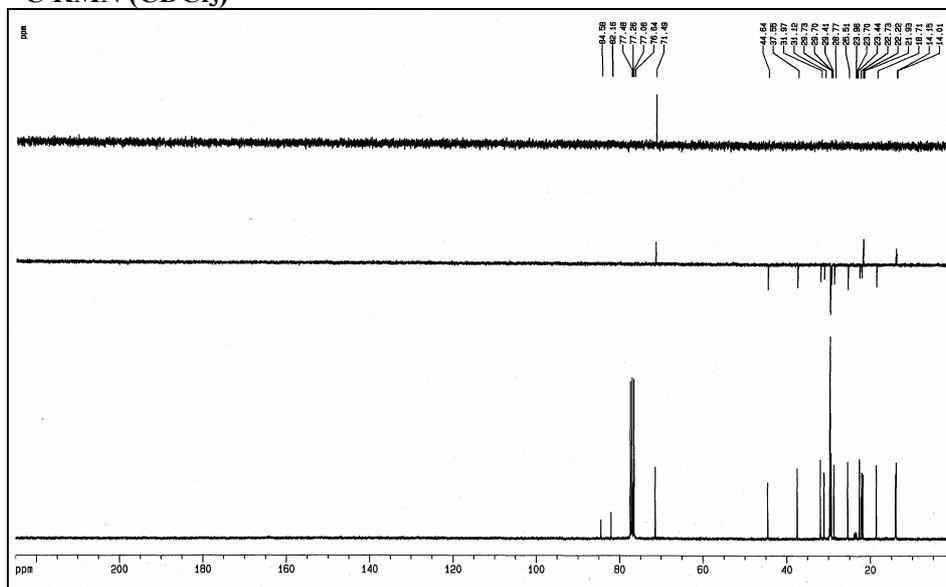


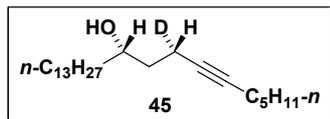
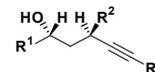
$C_{24}H_{45}DO$
 Masa Exacta: 351,3610
 Peso Molecular: 351,6275
 C, 81,98; H, 13,47; O, 4,55

1H RMN ($CDCl_3$)



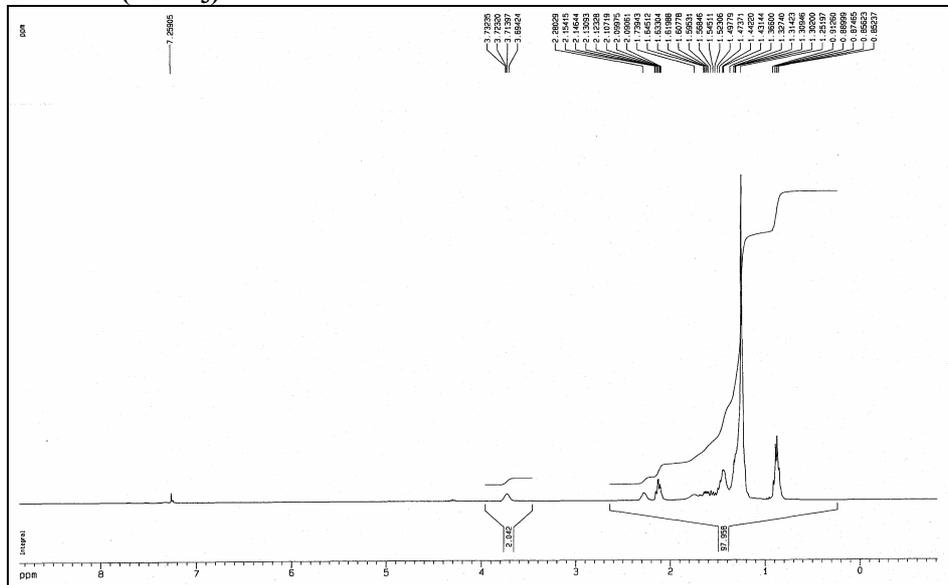
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



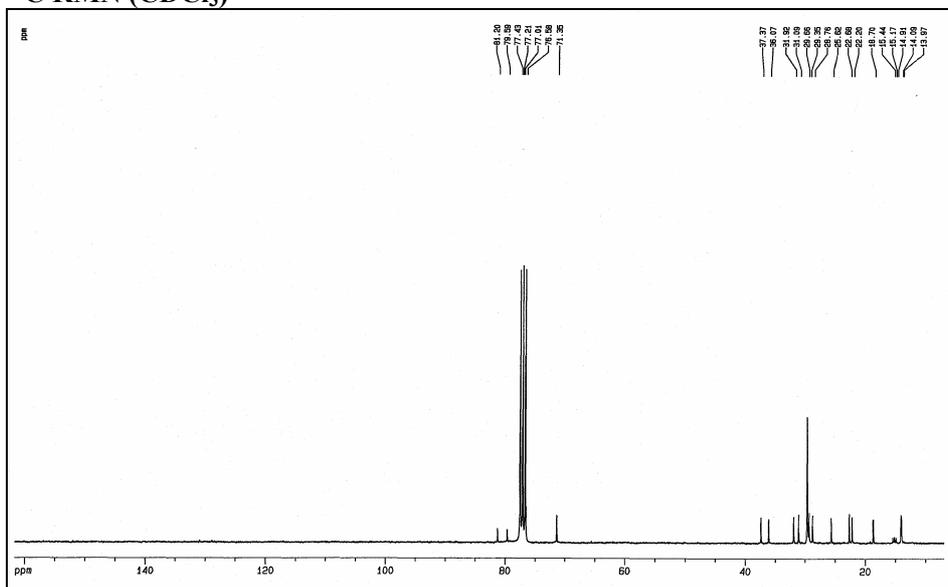


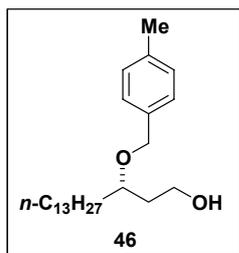
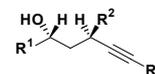
$C_{23}H_{43}DO$
 Masa Exacta: 337,3454
 Peso Molecular: 337,6009
 C, 81,83; H, 13,43; O, 4,74

1H RMN ($CDCl_3$)

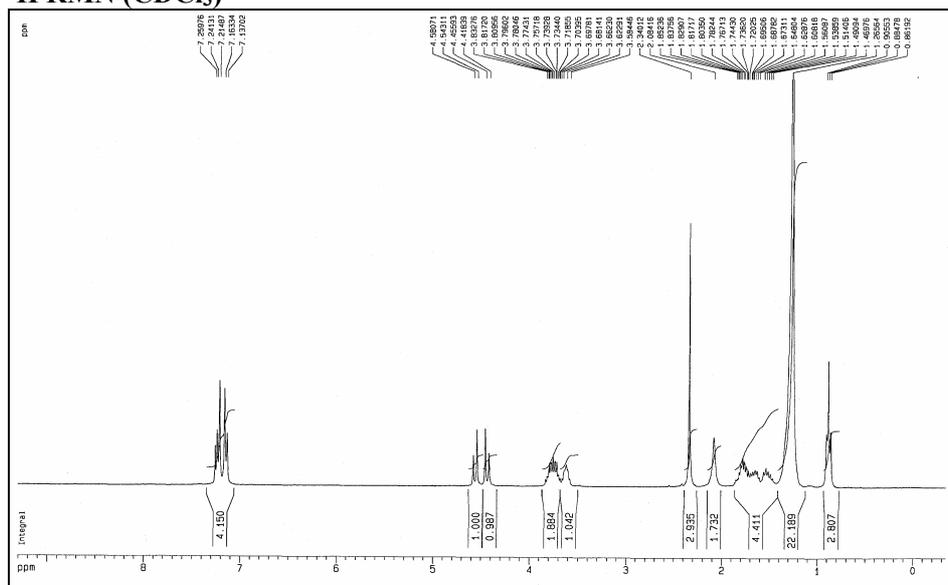
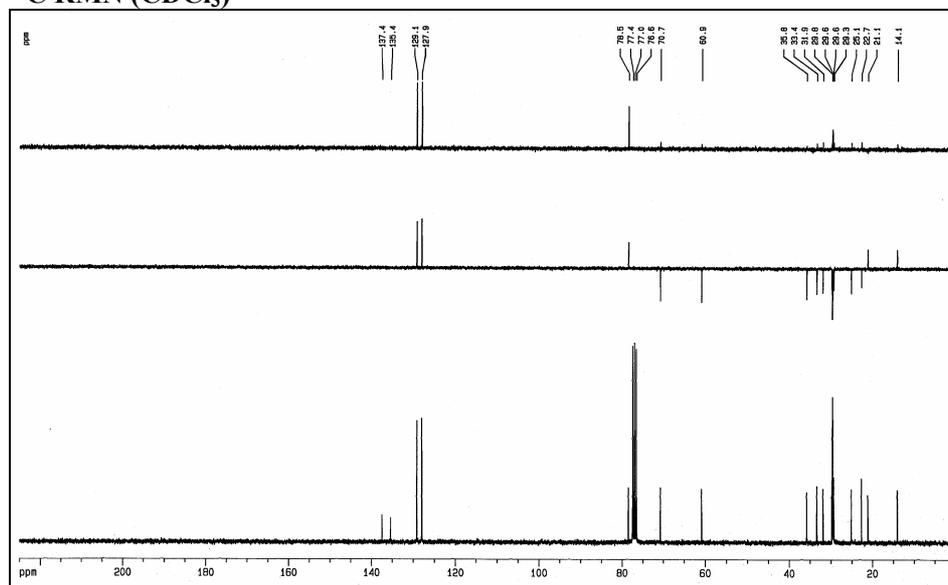


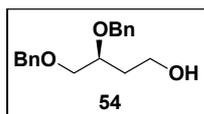
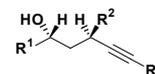
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



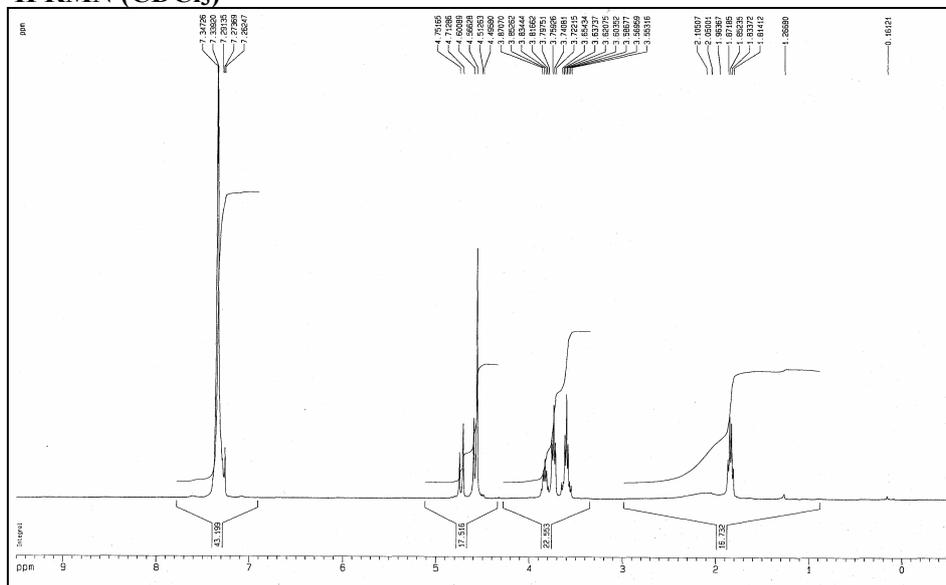
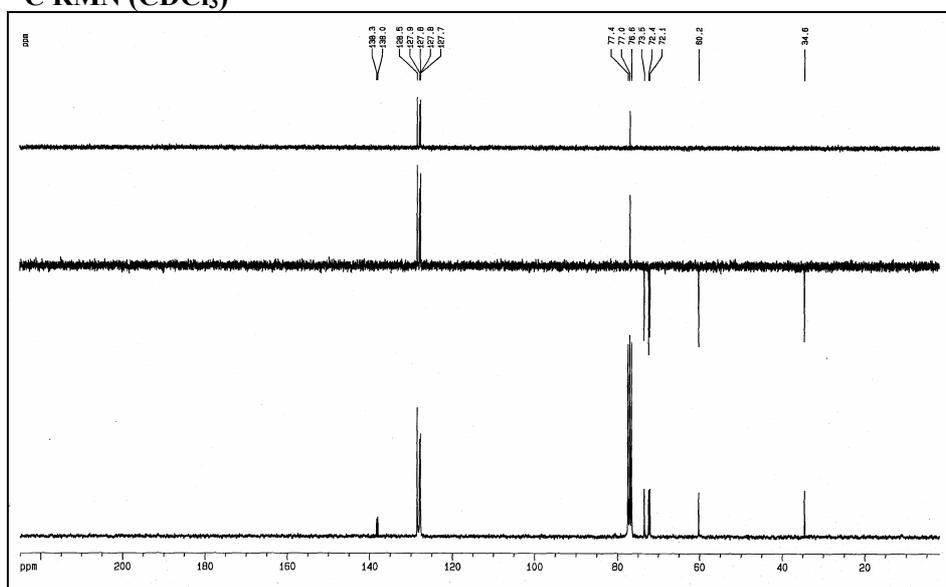


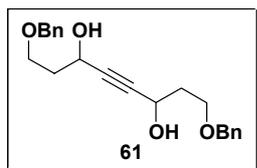
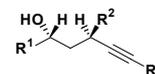
$C_{24}H_{42}O_2$
 Masa Exacta: 362,3185
 Peso Molecular: 362,5891
 C, 79,50; H, 11,68; O, 8,83

¹H RMN (CDCl₃)**¹³C RMN (CDCl₃)**

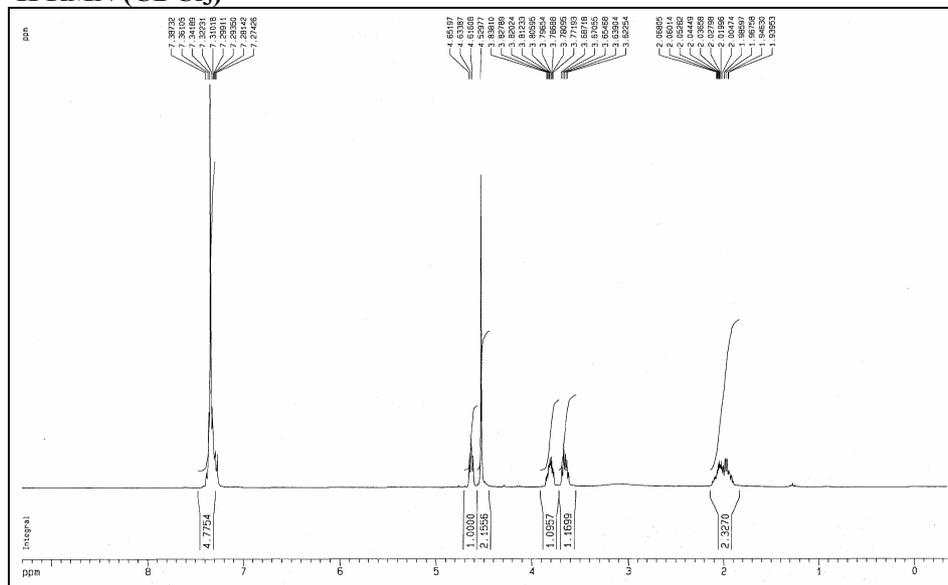
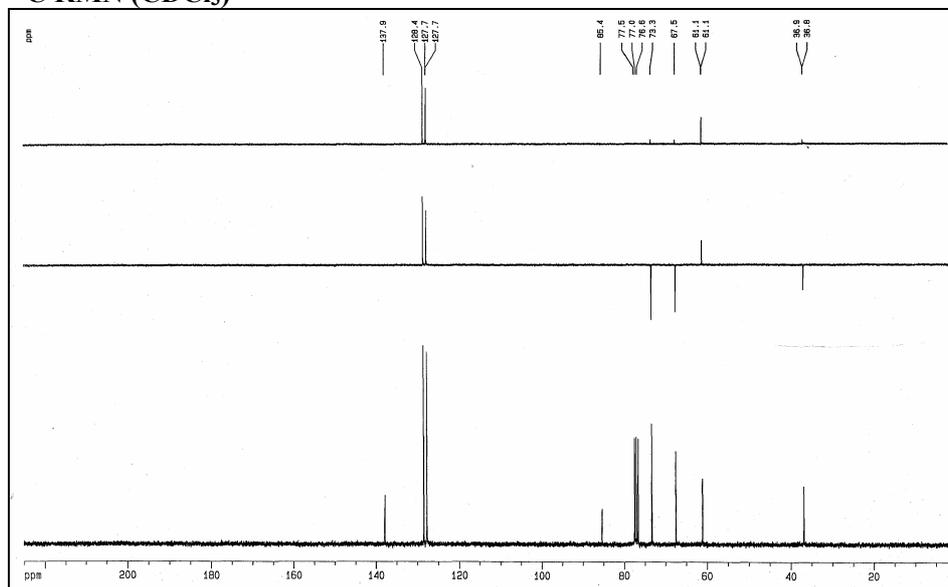


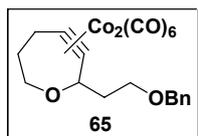
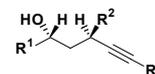
C₁₈H₂₂O₃
 Masa Exacta: 286,1569
 Peso Molecular: 286,3655
 C, 75,50; H, 7,74; O, 16,76

¹H RMN (CDCl₃)¹³C RMN (CDCl₃)

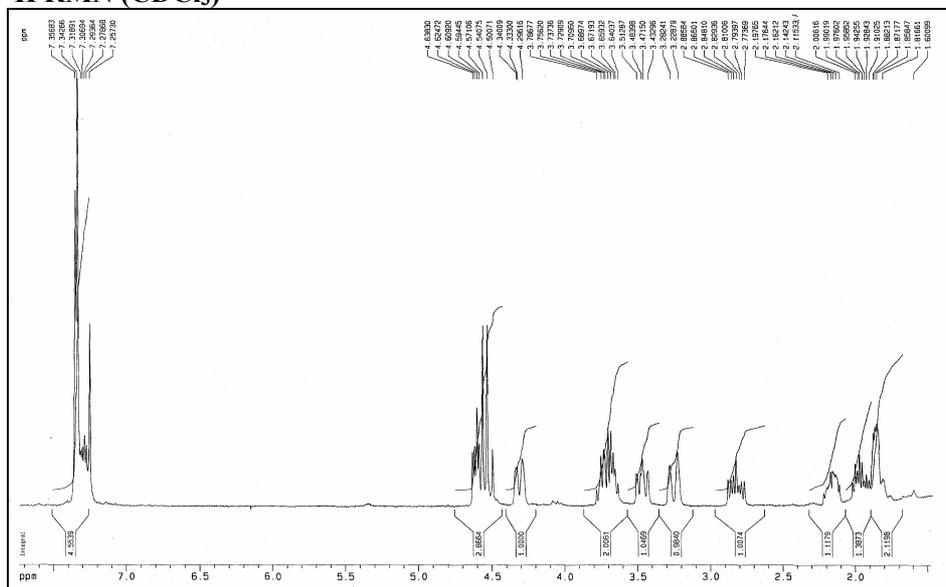
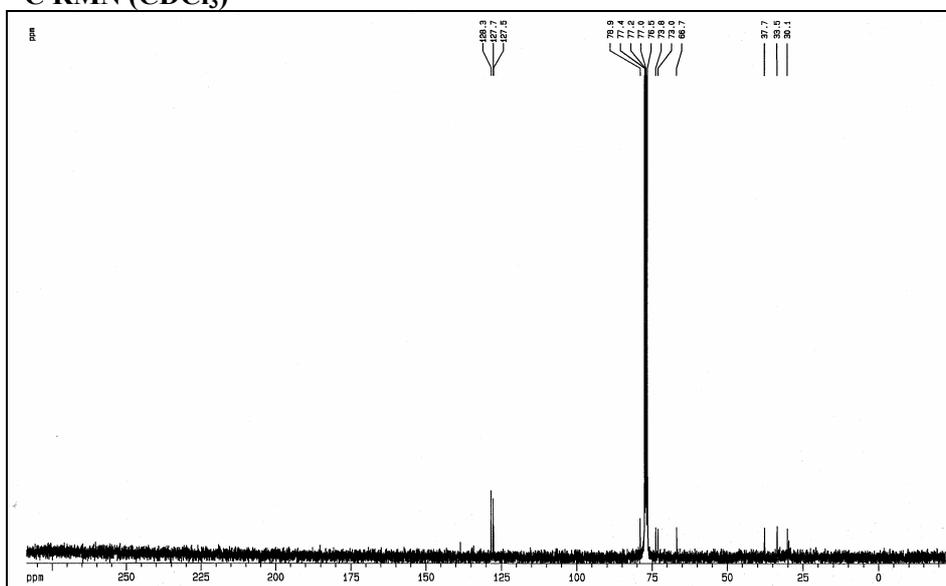


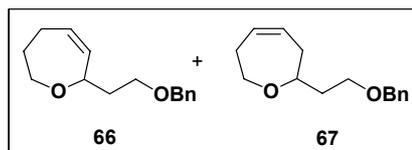
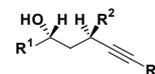
$C_{22}H_{26}O_4$
 Masa Exacta: 354,1831
 Peso Molecular: 354,4394
 C, 74,55; H, 7,39; O, 18,06

 1H RMN ($CDCl_3$) **^{13}C RMN ($CDCl_3$)**

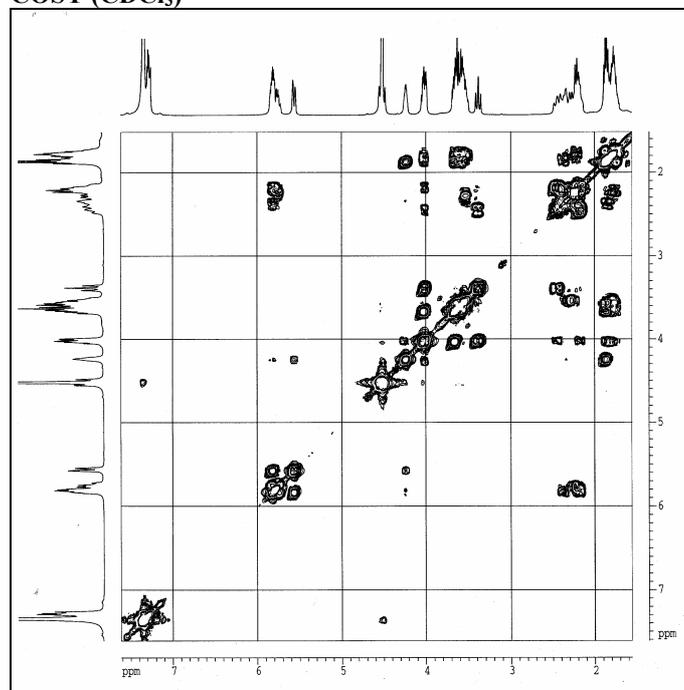
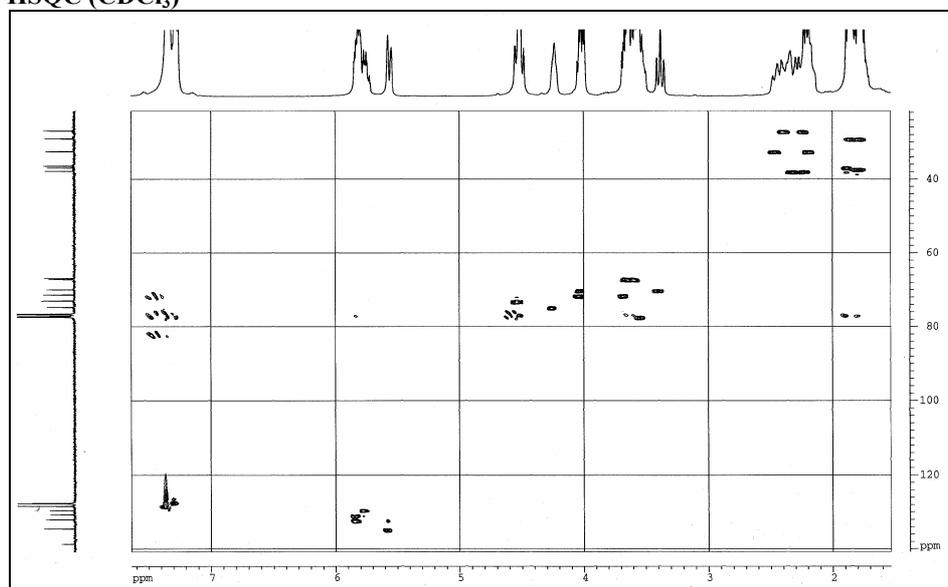


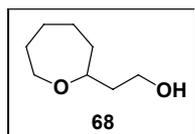
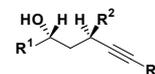
$C_{21}H_{18}Co_2O_8$
 Masa Exacta: 515,9666
 Peso Molecular: 516,2292
 C, 48,86; H, 3,51; Co, 22,83; O, 24,79

¹H RMN (CDCl₃)**¹³C RMN (CDCl₃)**

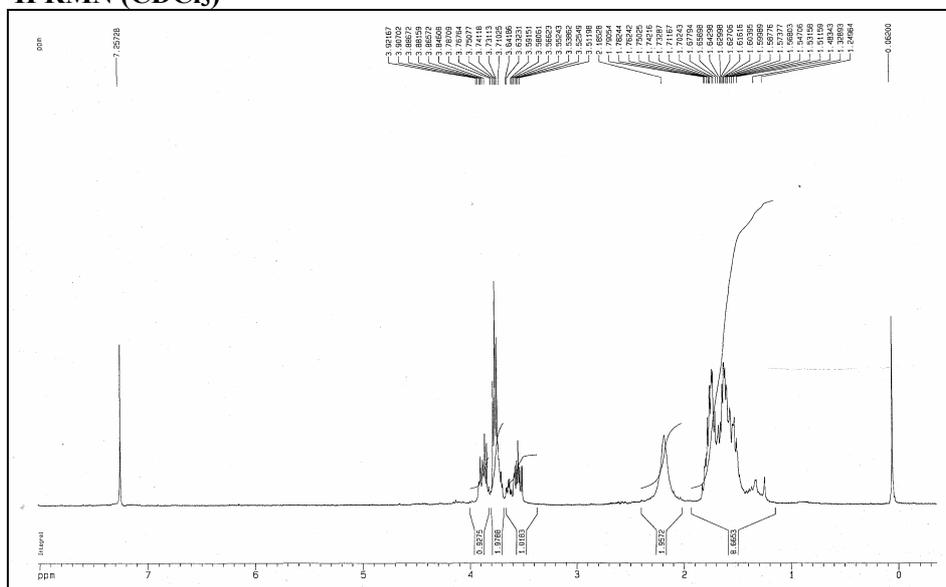
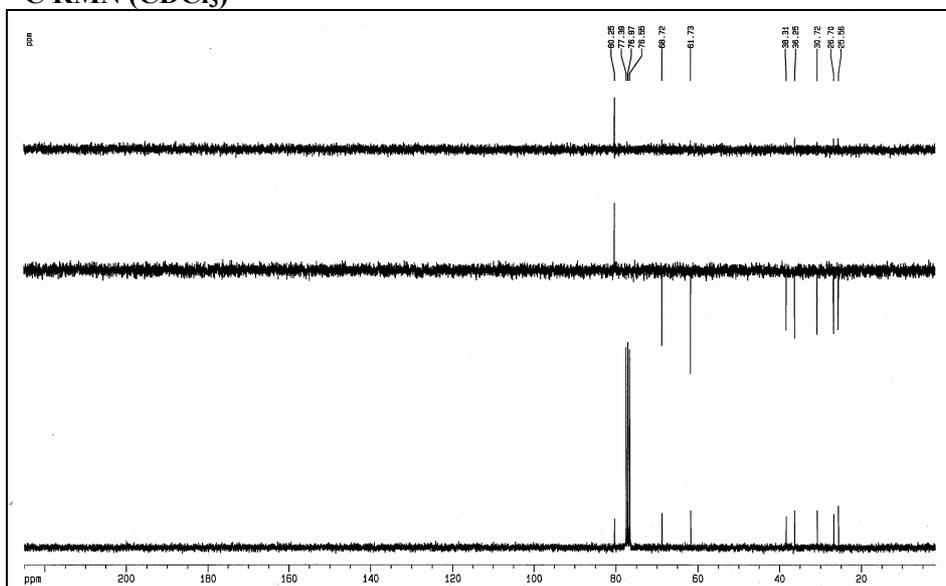


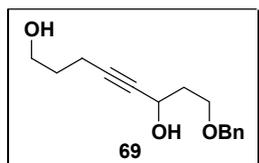
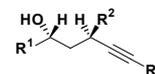
C₁₅H₂₀O₂
Masa Exacta: 232,1463
Peso Molecular: 232,3181
C, 77,55; H, 8,68; O, 13,77

COSY (CDCl₃)HSQC (CDCl₃)

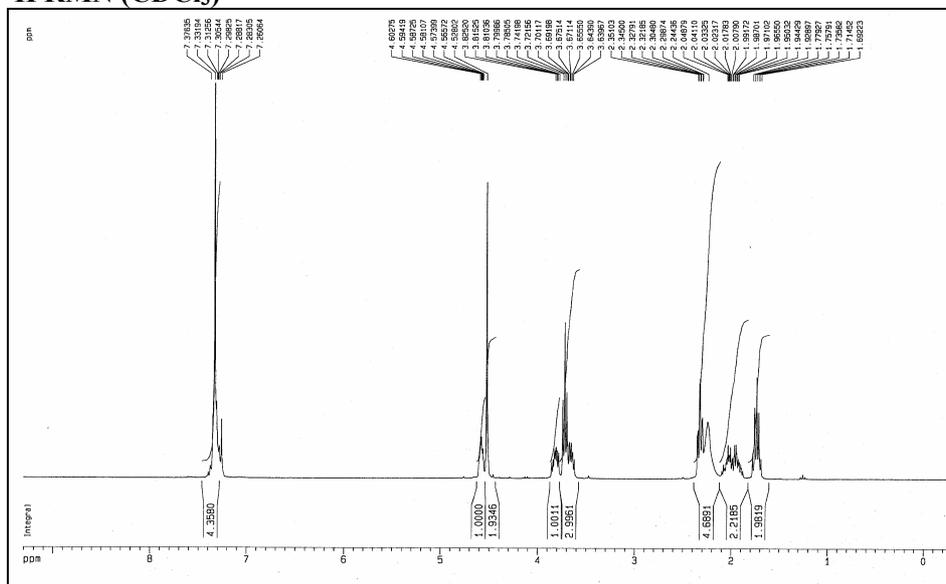


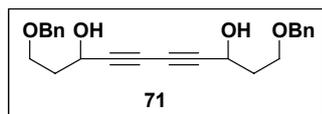
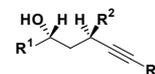
$C_8H_{16}O_2$
 Masa Exacta: 144,1150
 Peso Molecular: 144,2114
 C, 66,63; H, 11,18; O, 22,19

¹H RMN (CDCl₃)**¹³C RMN (CDCl₃)**

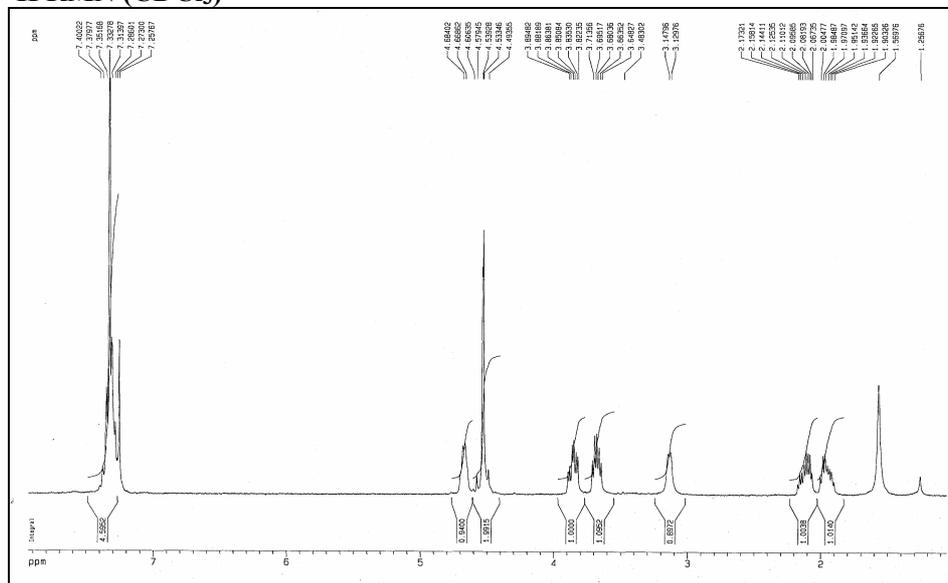


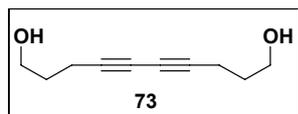
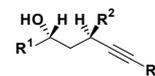
$C_{15}H_{20}O_3$
 Masa Exacta: 248,1412
 Peso Molecular: 248,3175
 C, 72,55; H, 8,12; O, 19,33

 1H RMN ($CDCl_3$)

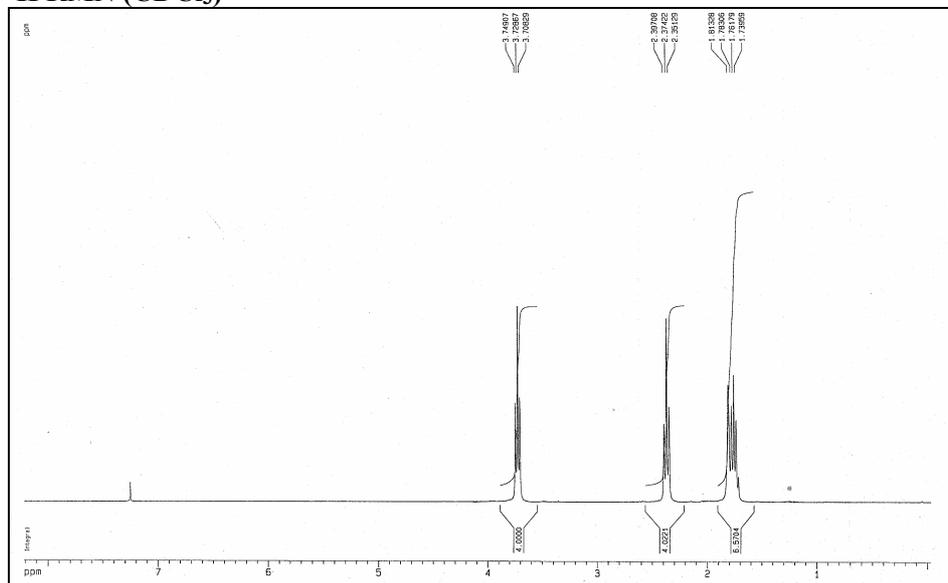
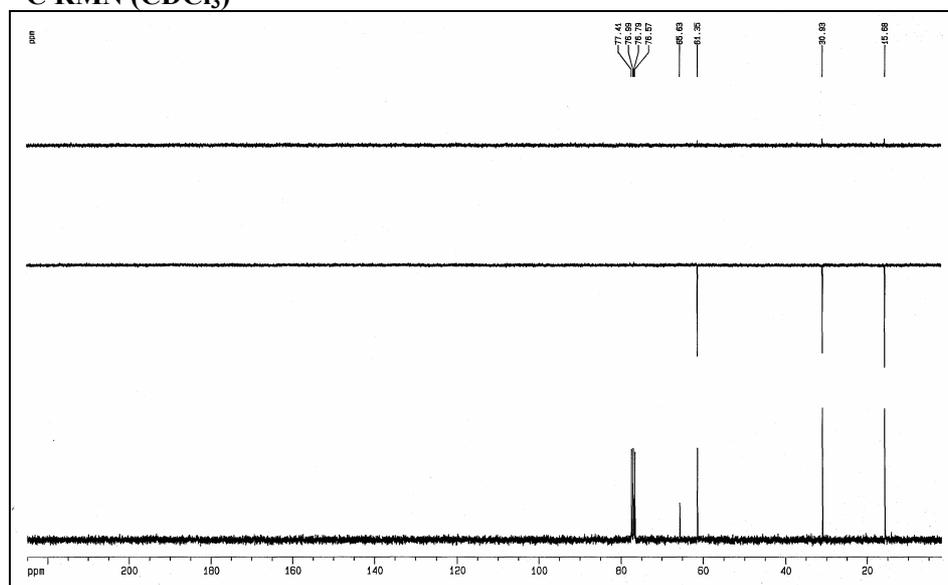


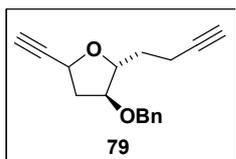
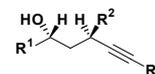
$C_{24}H_{26}O_4$
 Masa Exacta: 378,1831
 Peso Molecular: 378,4608
 C, 76,17; H, 6,92; O, 16,91

 1H RMN ($CDCl_3$)

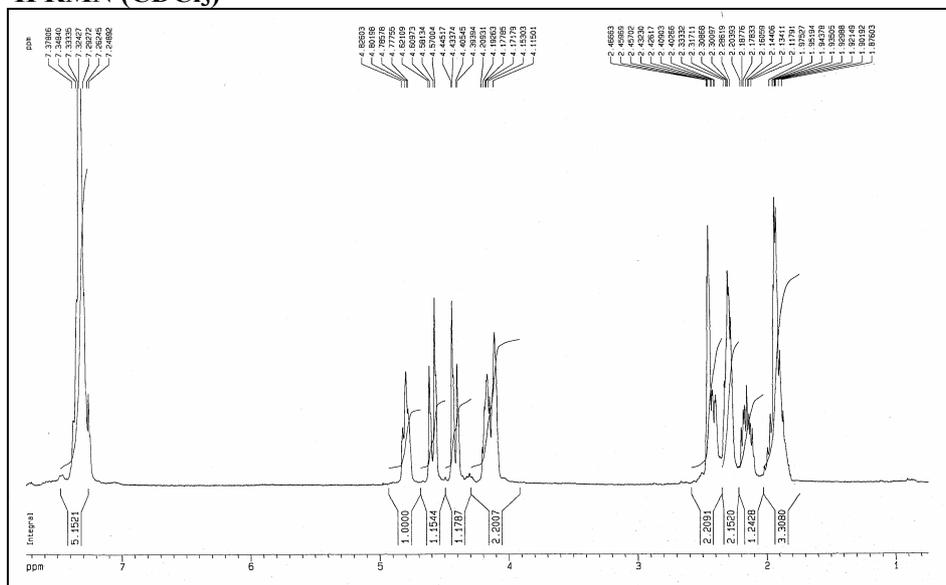
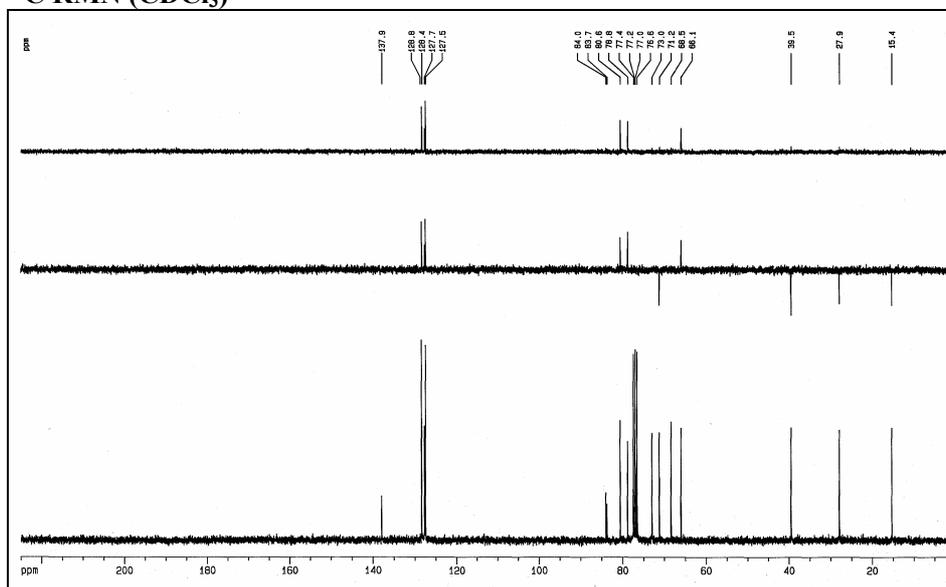


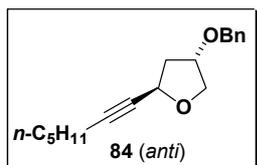
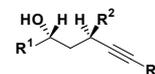
$C_{10}H_{14}O_2$
 Masa Exacta: 166,0994
 Peso Molecular: 166,2170
 C, 72,26; H, 8,49; O, 19,25

 1H RMN ($CDCl_3$) **^{13}C RMN ($CDCl_3$)**

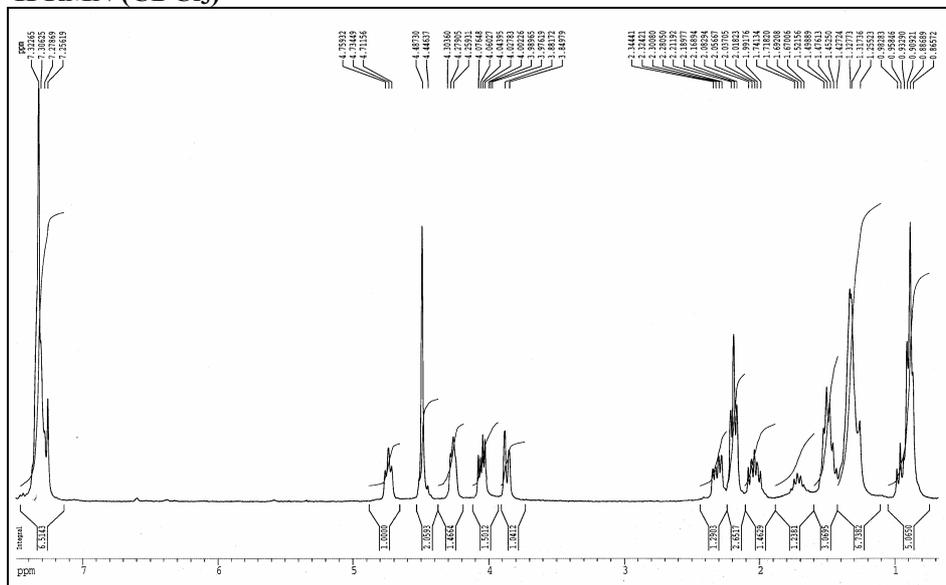


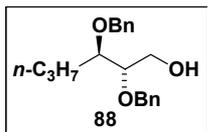
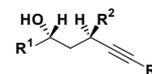
$C_{17}H_{18}O_2$
 Masa Exacta: 254,1307
 Peso Molecular: 254,3236
 C, 80,28; H, 7,13; O, 12,58

 1H RMN ($CDCl_3$) **^{13}C RMN ($CDCl_3$)**



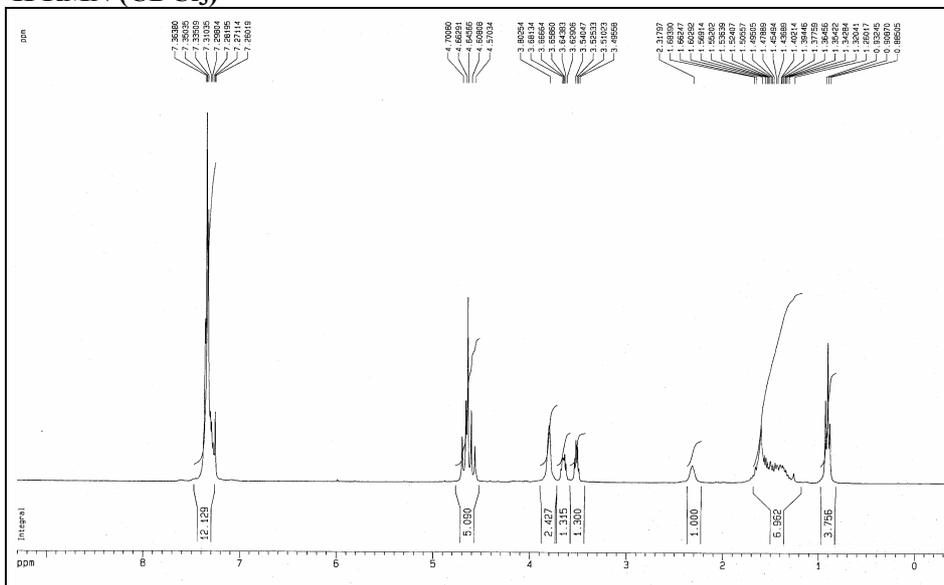
$C_{18}H_{24}O_2$
 Masa Exacta: 272,1776
 Peso Molecular: 272,3820
 C, 79,37; H, 8,88; O, 11,75

 1H RMN ($CDCl_3$)

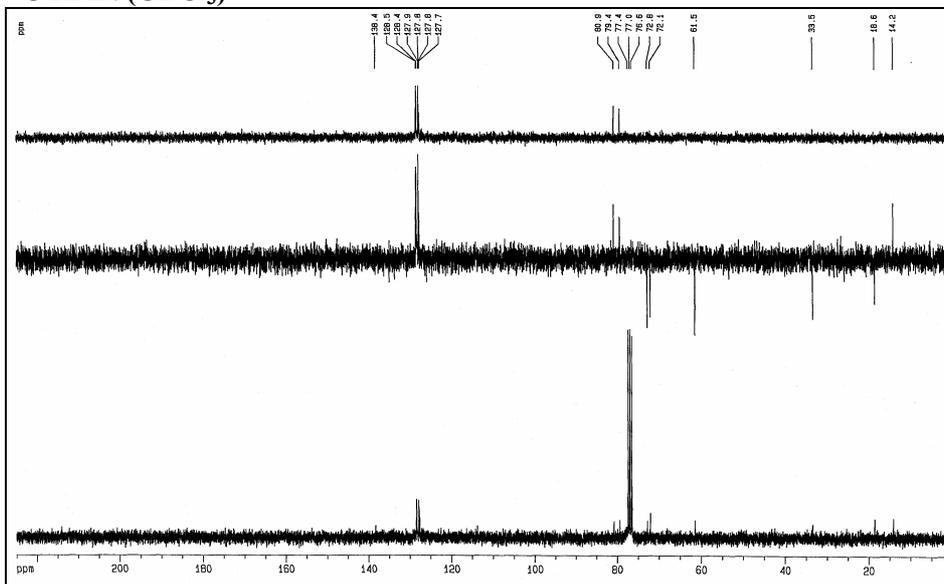


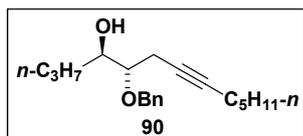
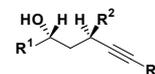
C₂₀H₂₆O₃
 Masa Exacta: 314,1882
 Peso Molecular: 314,4186
 C, 76,40; H, 8,33; O, 15,27

¹H RMN (CDCl₃)

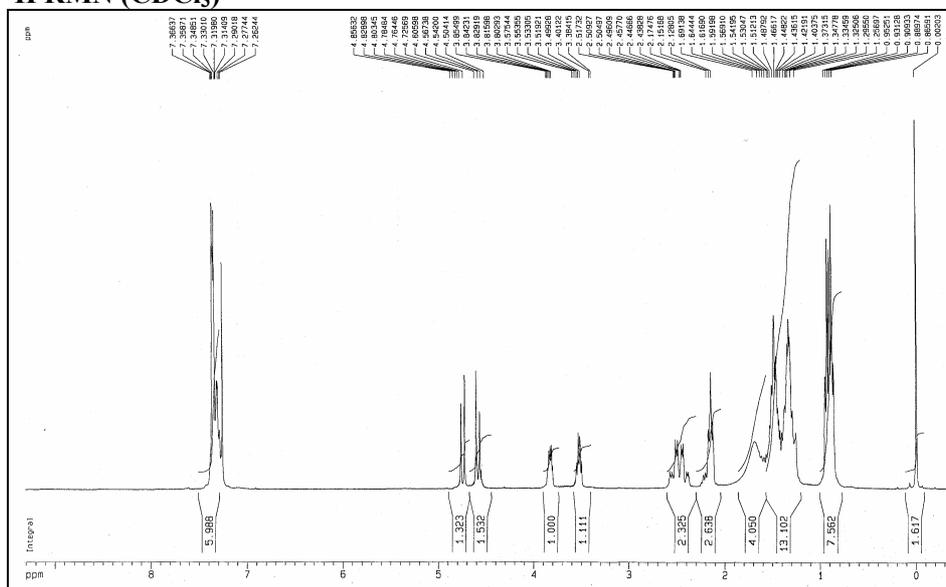
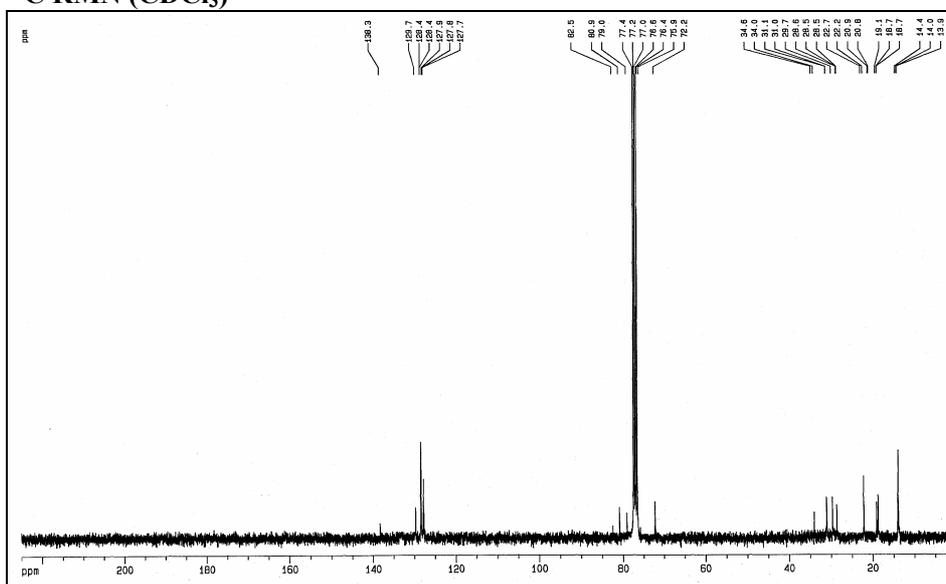


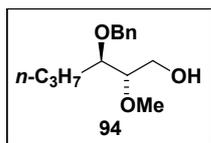
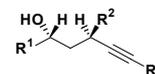
¹³C RMN (CDCl₃)



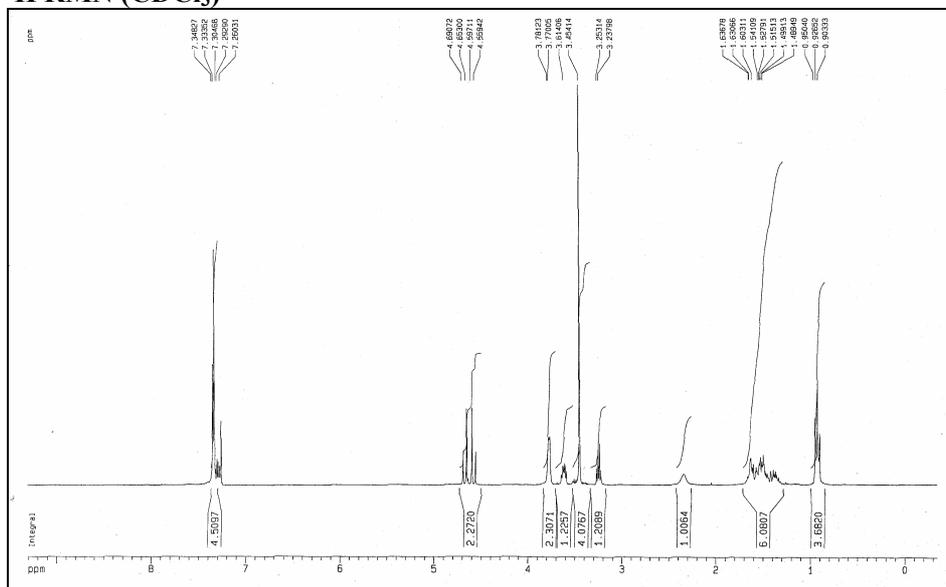
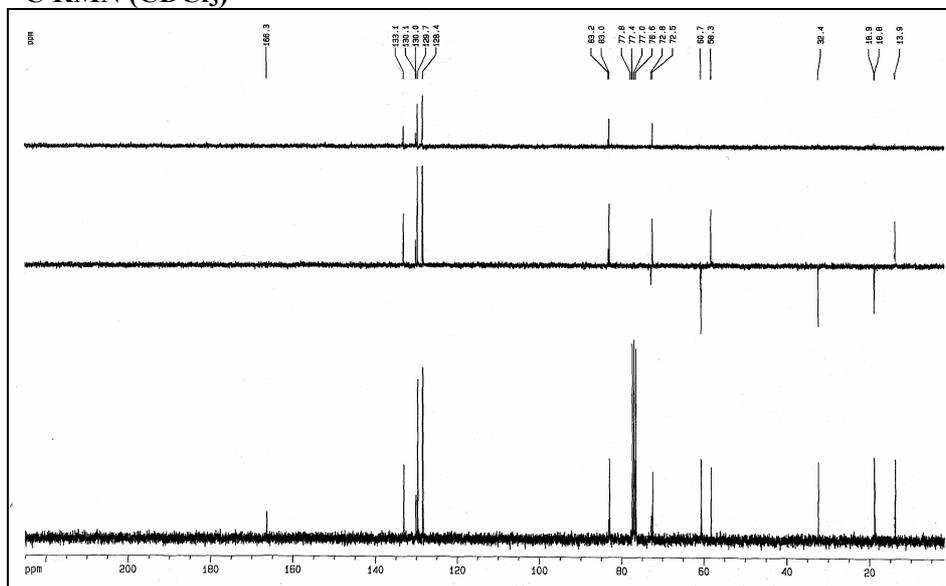


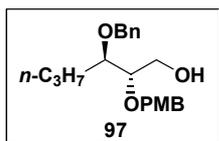
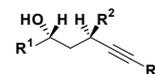
$C_{20}H_{30}O_2$
 Masa Exacta: 302,2246
 Peso Molecular: 302,4510
 C, 79,42; H, 10,00; O, 10,58

 1H RMN ($CDCl_3$) ^{13}C RMN ($CDCl_3$)

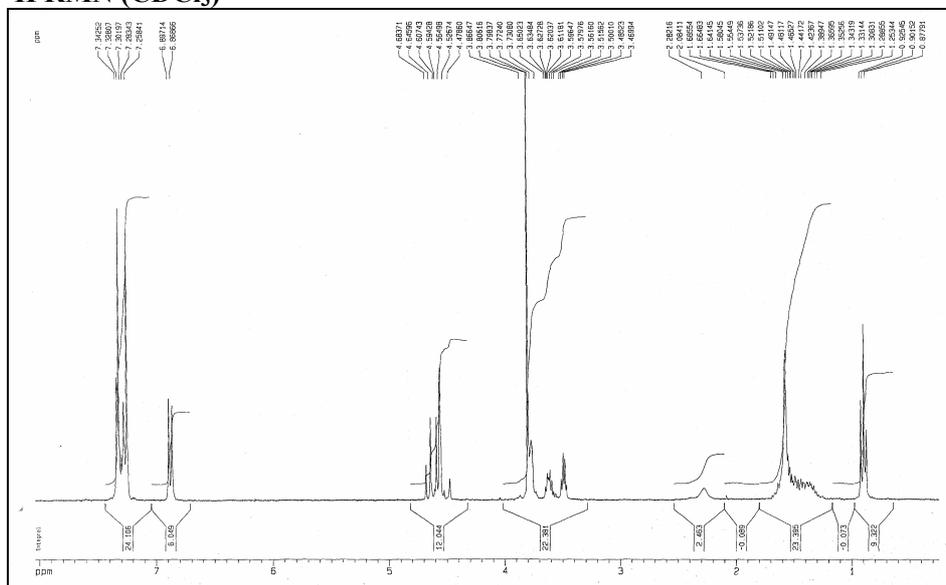
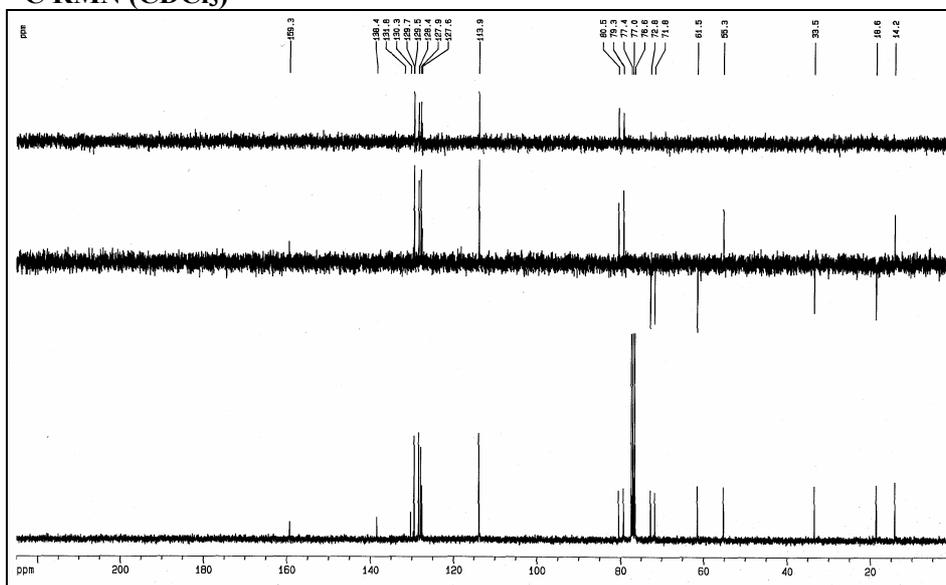


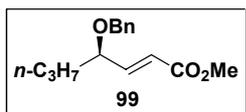
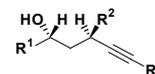
$C_{14}H_{22}O_3$
 Masa Exacta: 238,1569
 Peso Molecular: 238,3227
 C, 70,56; H, 9,30; O, 20,14

 1H RMN ($CDCl_3$) ^{13}C RMN ($CDCl_3$)

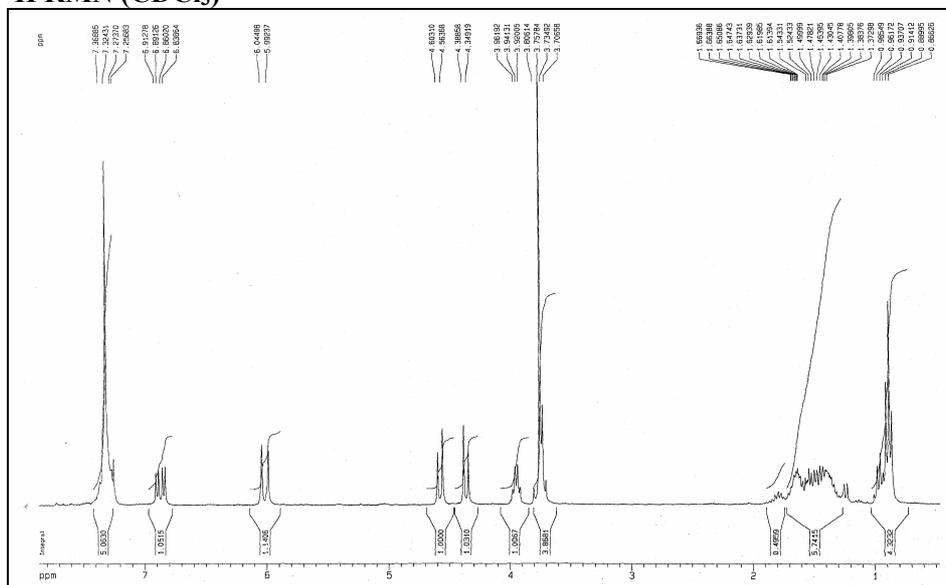
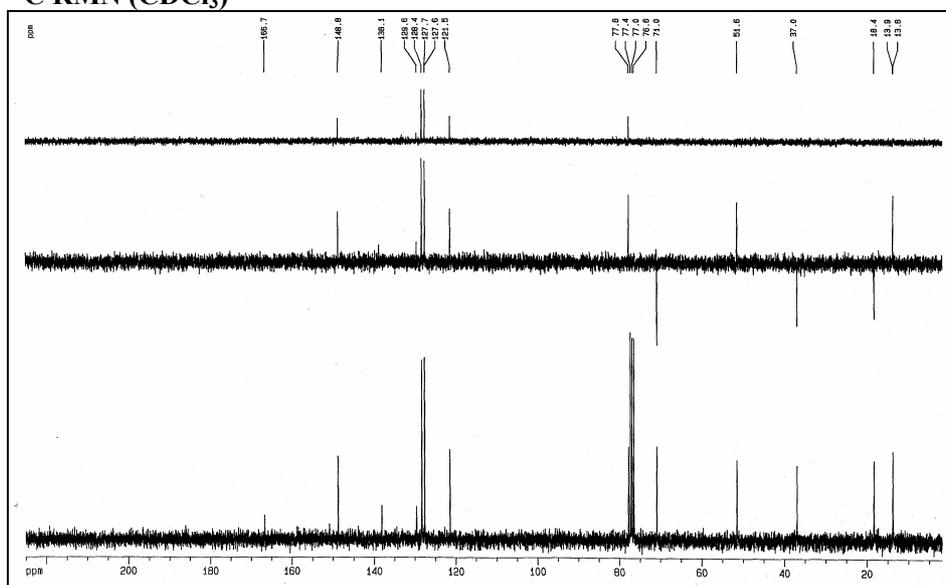


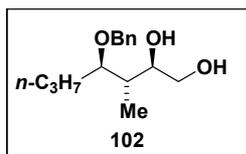
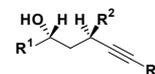
$C_{21}H_{28}O_4$
 Masa Exacta: 344,1988
 Peso Molecular: 344,4446
 C, 73,23; H, 8,19; O, 18,58

 1H RMN ($CDCl_3$) ^{13}C RMN ($CDCl_3$)

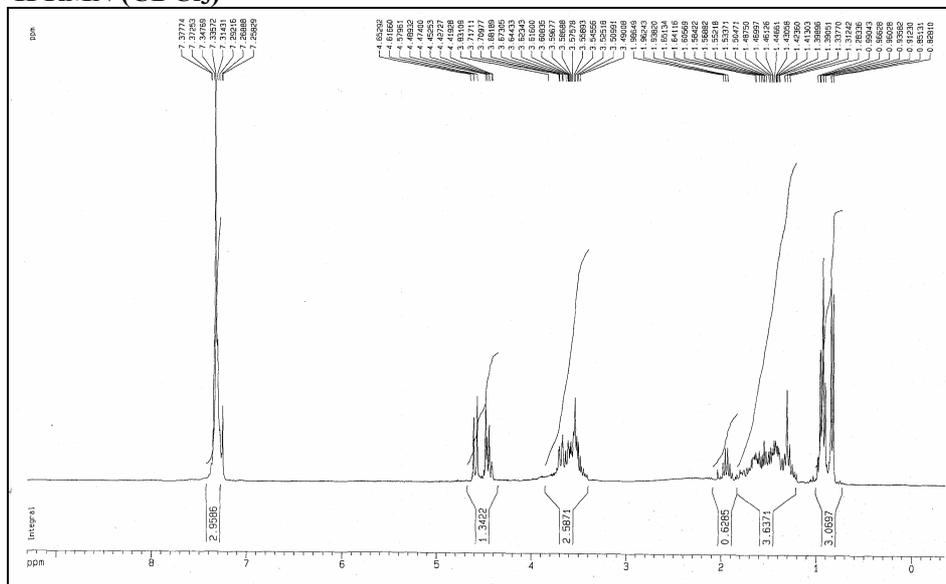
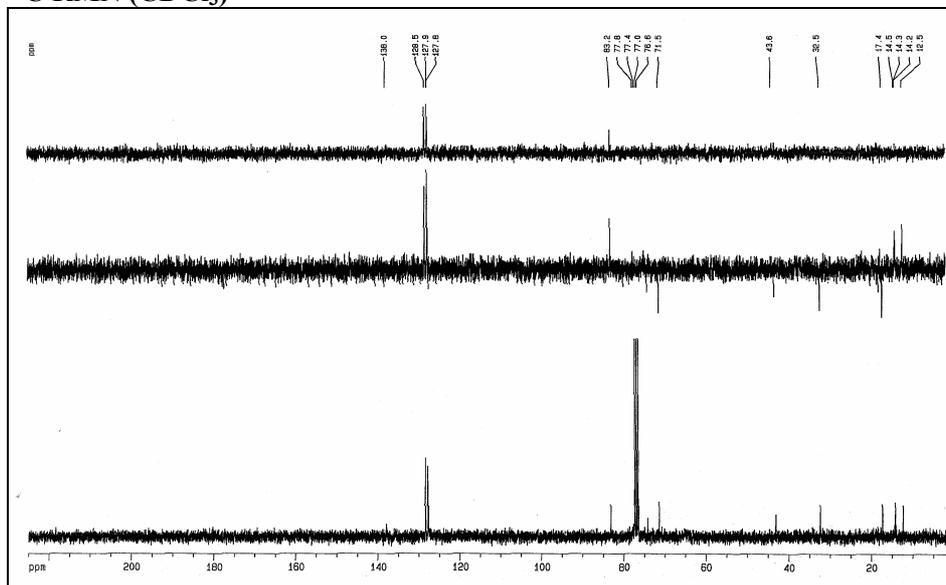


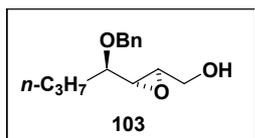
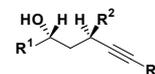
$C_{15}H_{20}O_3$
 Masa Exacta: 248,1412
 Peso Molecular: 248,3175
 C, 72,55; H, 8,12; O, 19,33

¹H RMN (CDCl₃)**¹³C RMN (CDCl₃)**

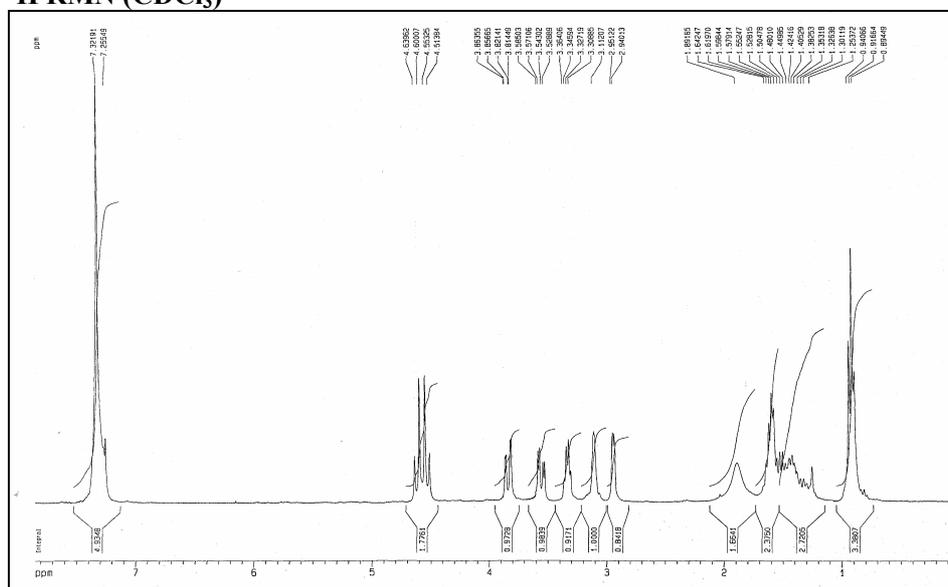
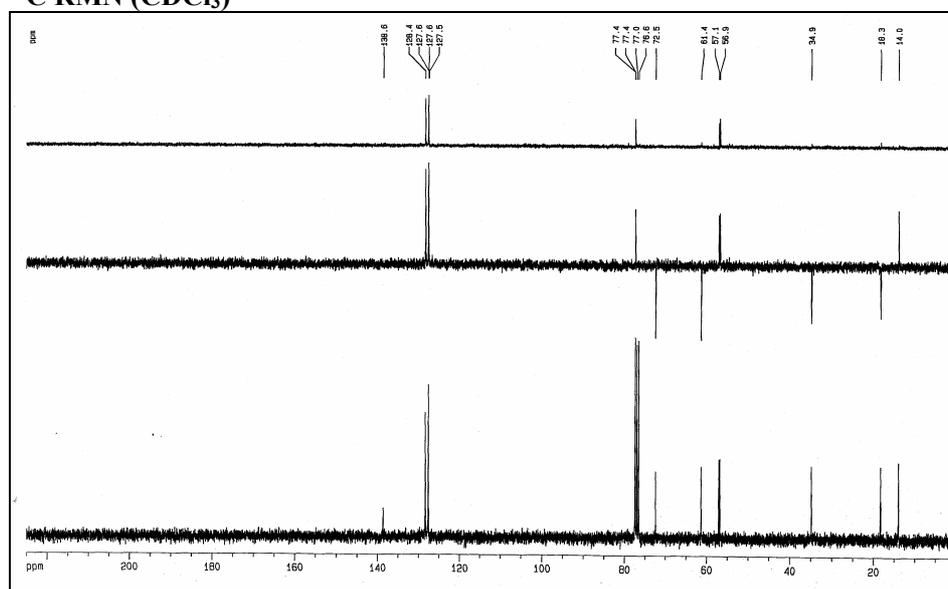


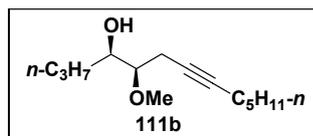
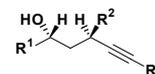
$C_{15}H_{24}O_3$
 Masa Exacta: 252,1725
 Peso Molecular: 252,3493
 C, 71,39; H, 9,59; O, 19,02

¹H RMN (CDCl₃)**¹³C RMN (CDCl₃)**

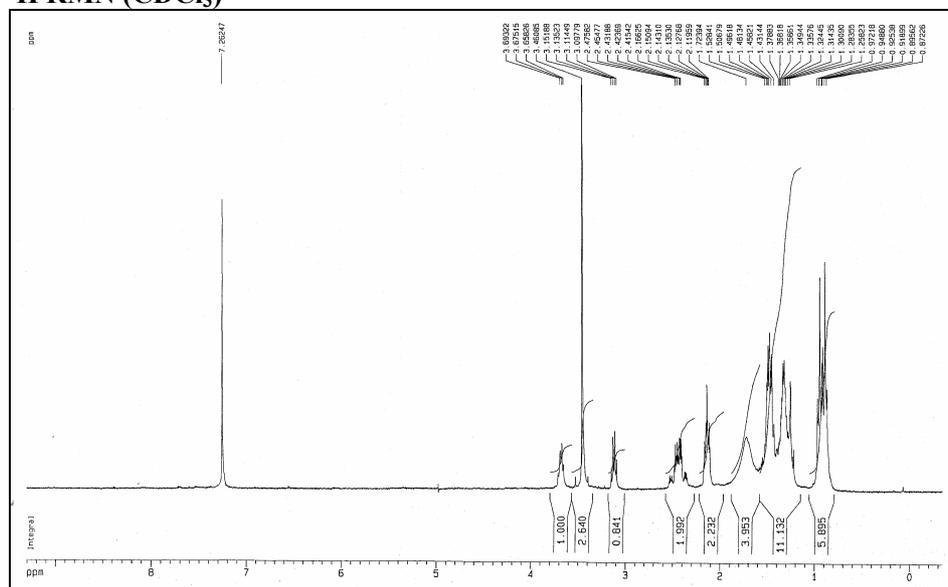
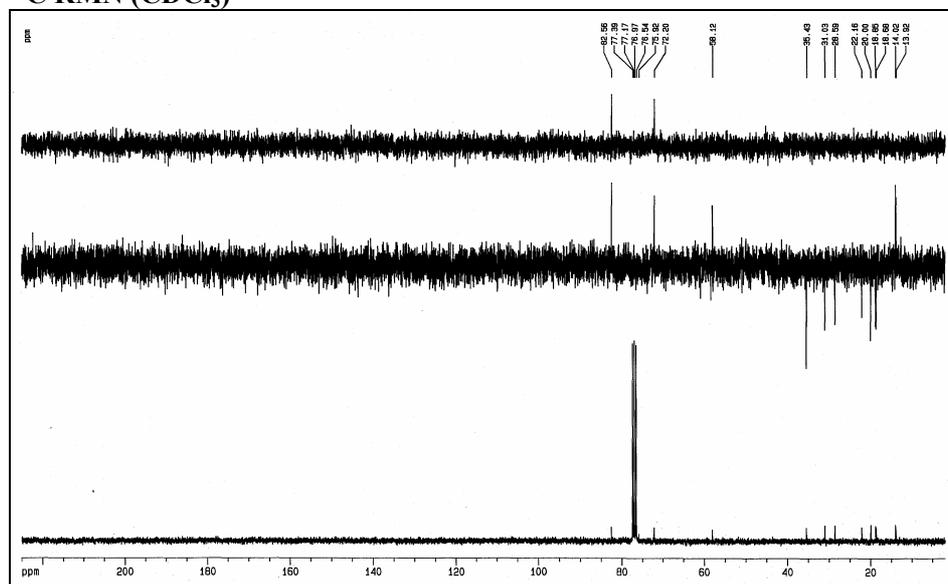


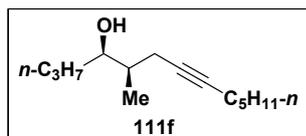
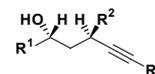
C₁₄H₂₀O₃
 Masa Exacta: 236,1412
 Peso Molecular: 236,3068
 C, 71,16; H, 8,53; O, 20,31

¹H RMN (CDCl₃)**¹³C RMN (CDCl₃)**

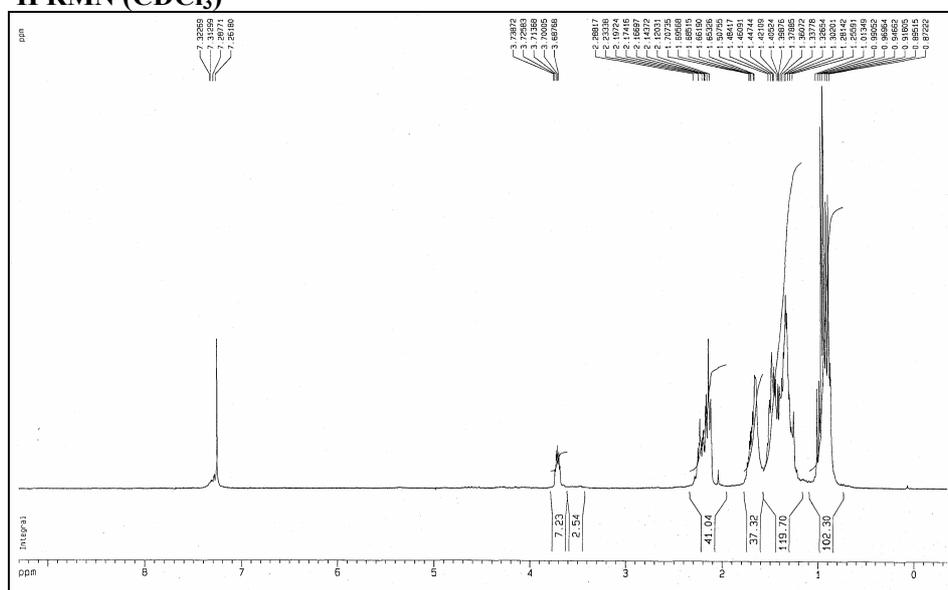
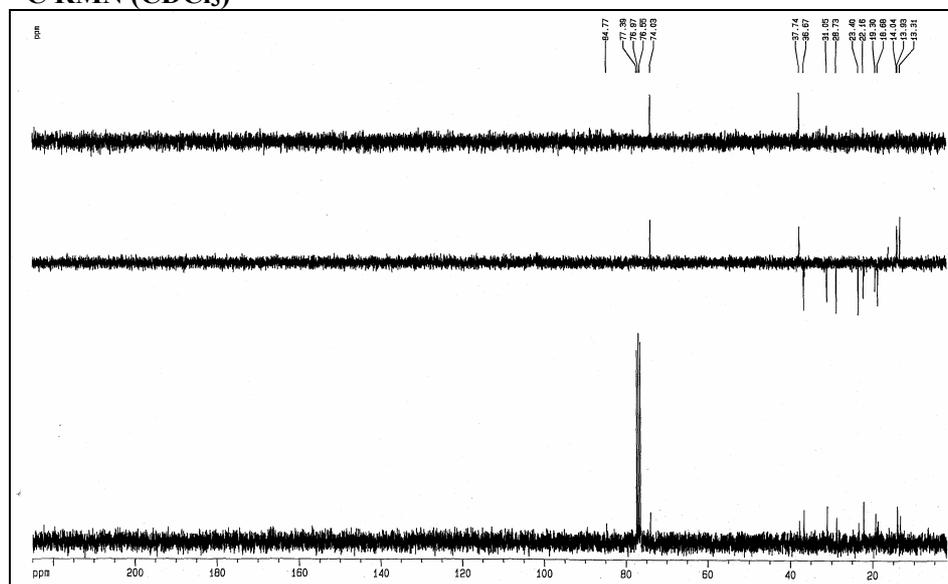


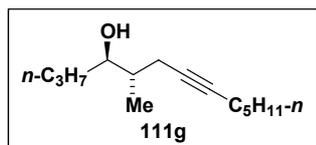
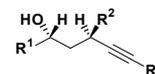
$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2$
 Masa Exacta: 226,1933
 Peso Molecular: 226,3550
 C, 74,29; H, 11,58; O, 14,14

 ^1H RMN (CDCl_3) ^{13}C RMN (CDCl_3)

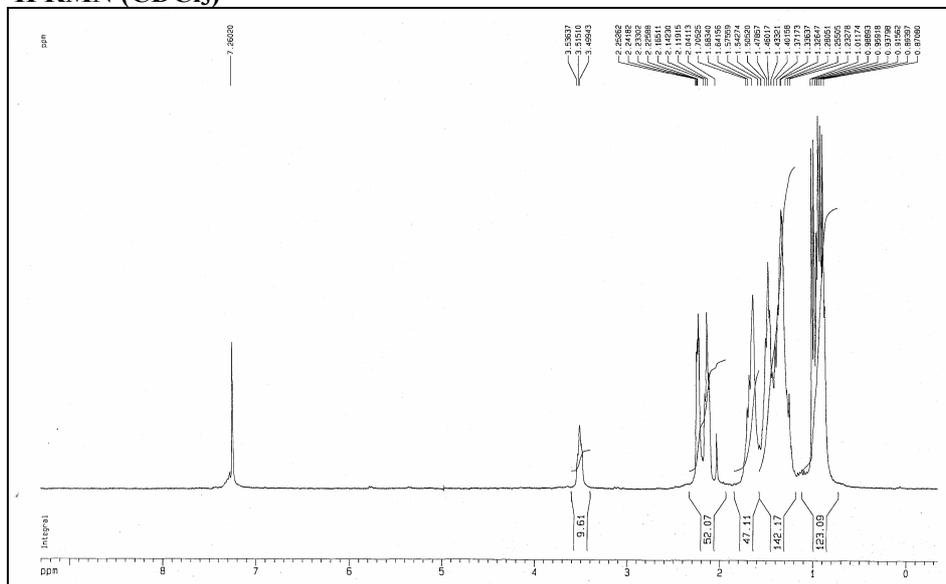
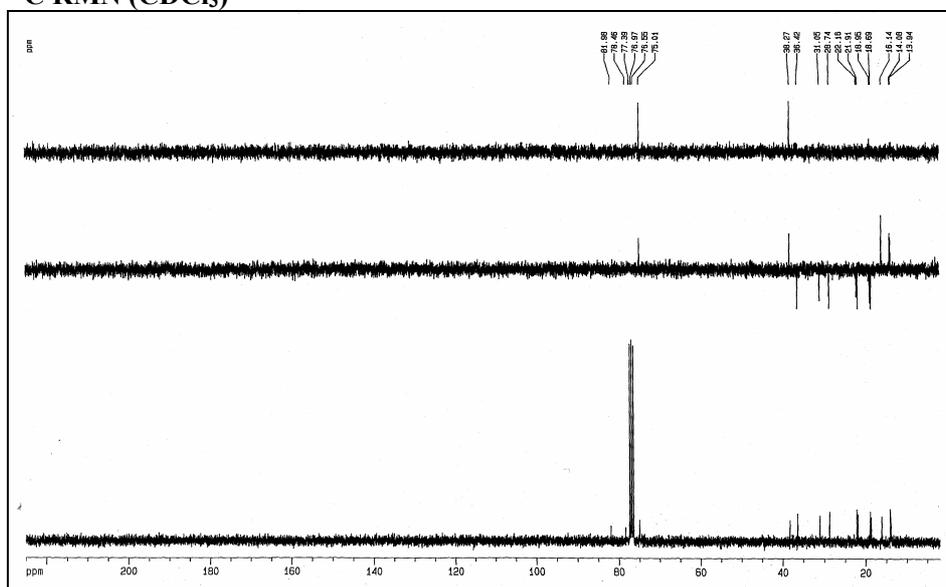


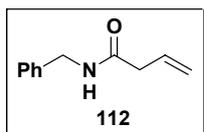
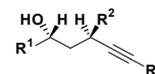
$C_{14}H_{26}O$
 Masa Exacta: 210,1984
 Peso Molecular: 210,3556
 C, 79,94; H, 12,46; O, 7,61

 1H RMN ($CDCl_3$) ^{13}C RMN ($CDCl_3$)

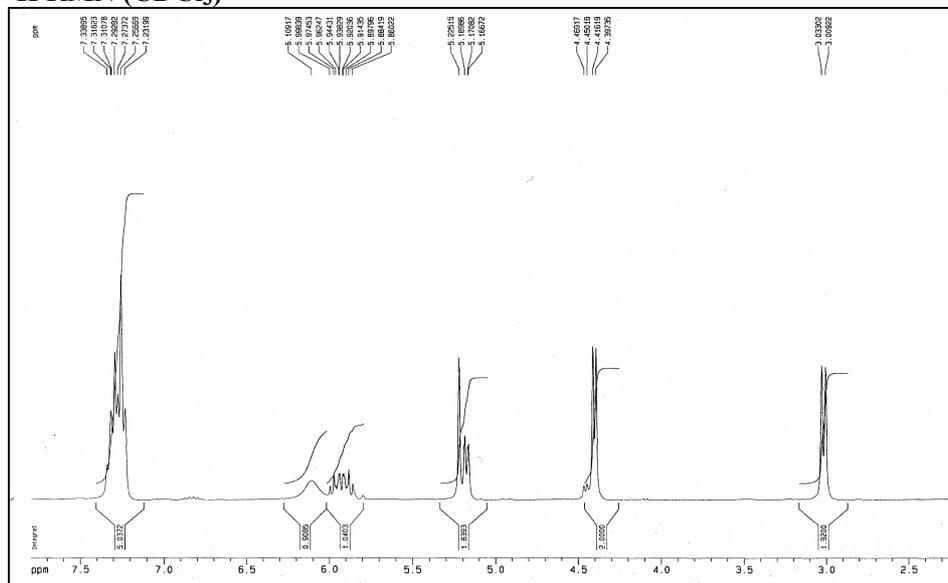
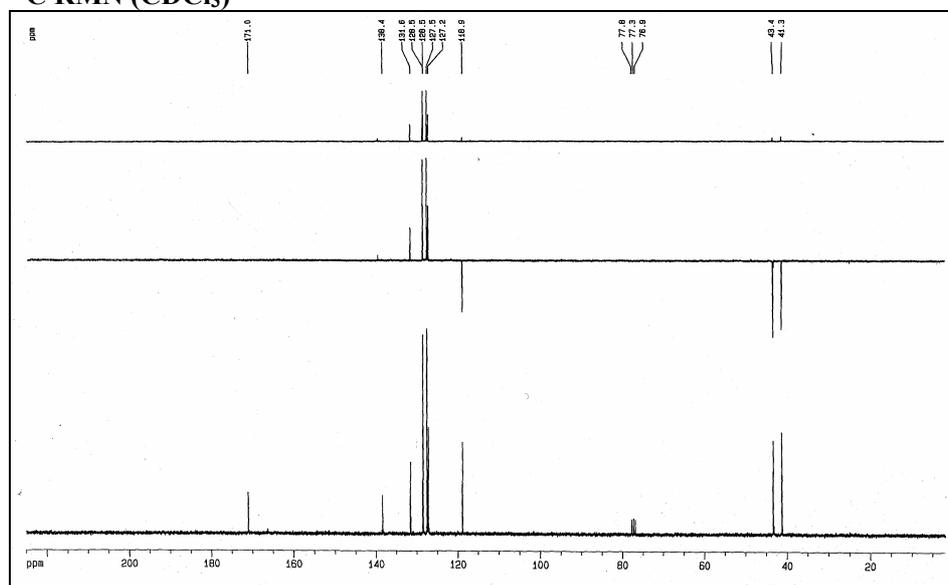


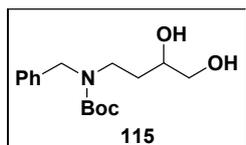
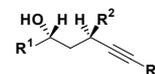
$C_{14}H_{26}O$
 Masa Exacta: 210,1984
 Peso Molecular: 210,3556
 C, 79,94; H, 12,46; O, 7,61

 1H RMN ($CDCl_3$) ^{13}C RMN ($CDCl_3$)

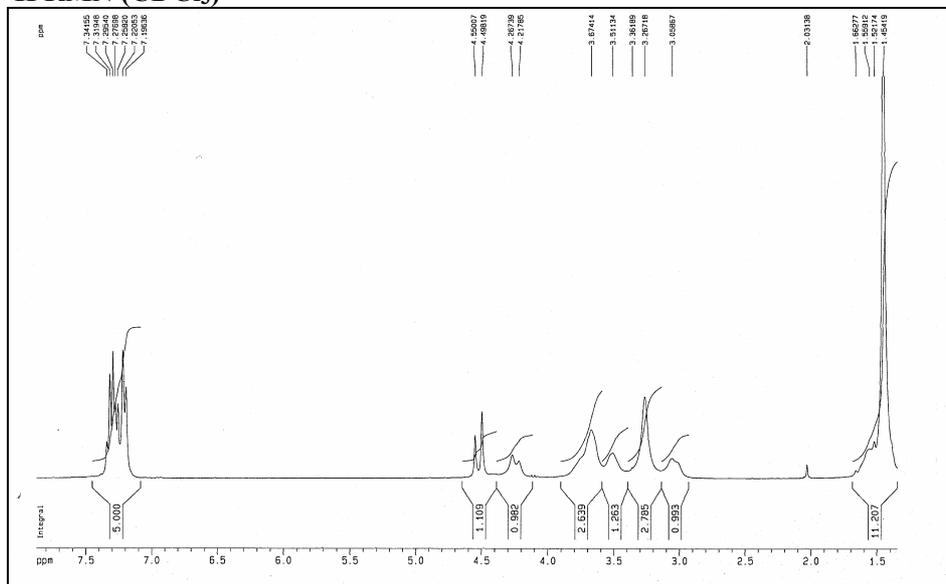
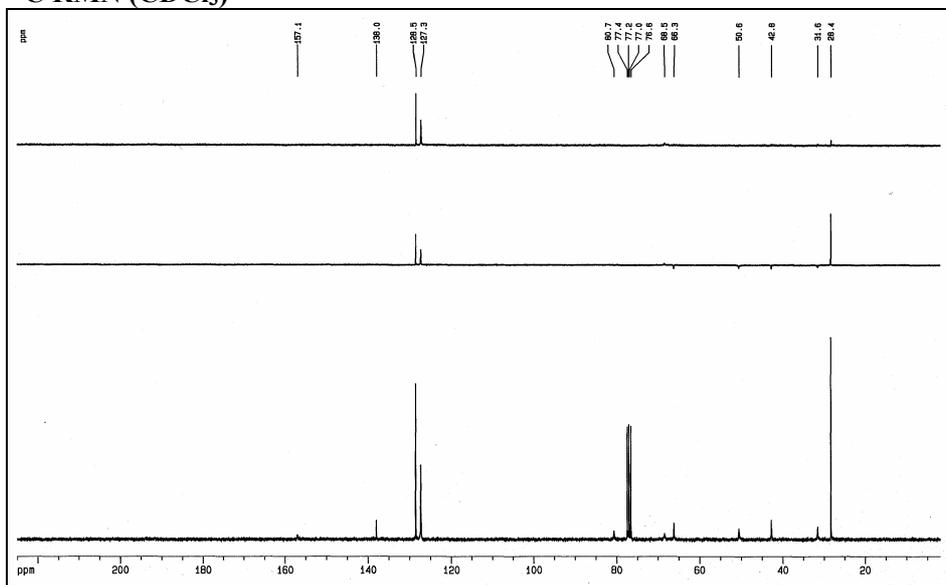


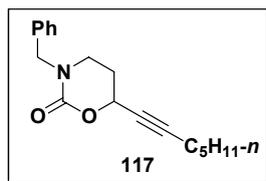
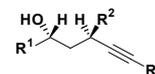
$C_{11}H_{13}NO$
 Masa Exacta: 175,0997
 Peso Molecular: 175,2271
 C, 75,40; H, 7,48; N, 7,99; O, 9,13

 1H RMN ($CDCl_3$) **^{13}C RMN ($CDCl_3$)**



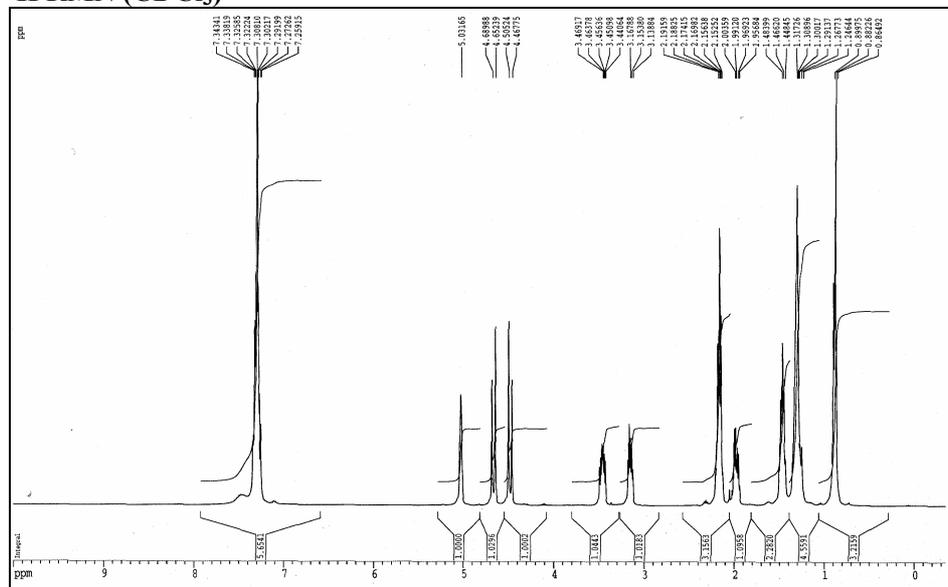
C₁₆H₂₅NO₄
 Masa Exacta: 295,1784
 Peso Molecular: 295,3740
 C, 65,06; H, 8,53; N, 4,74; O, 21,67

¹H RMN (CDCl₃)¹³C RMN (CDCl₃)

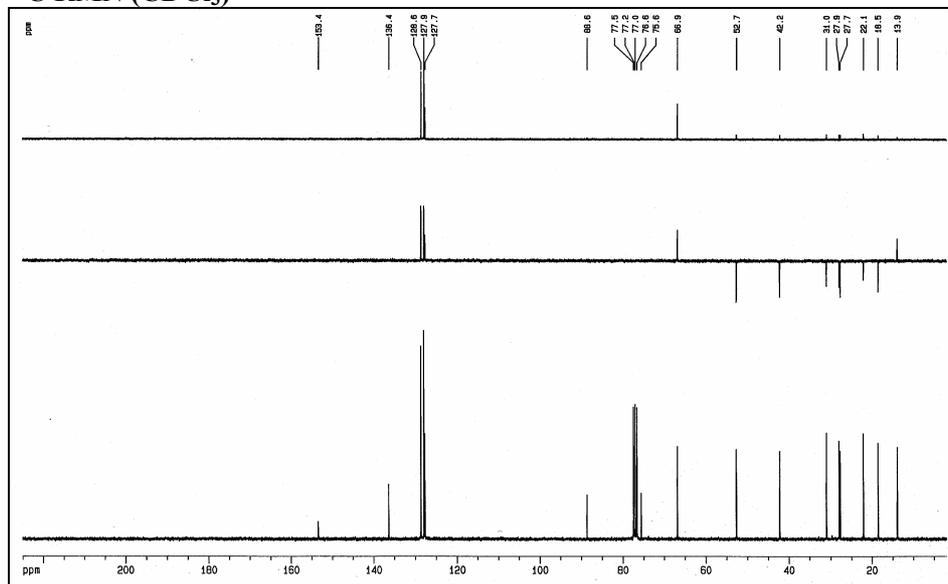


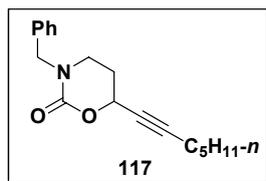
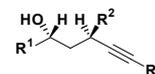
$C_{18}H_{23}NO_2$
 Masa Exacta: 285,1729
 Peso Molecular: 285,3808
 C, 75,76; H, 8,12; N, 4,91; O, 11,21

1H RMN ($CDCl_3$)

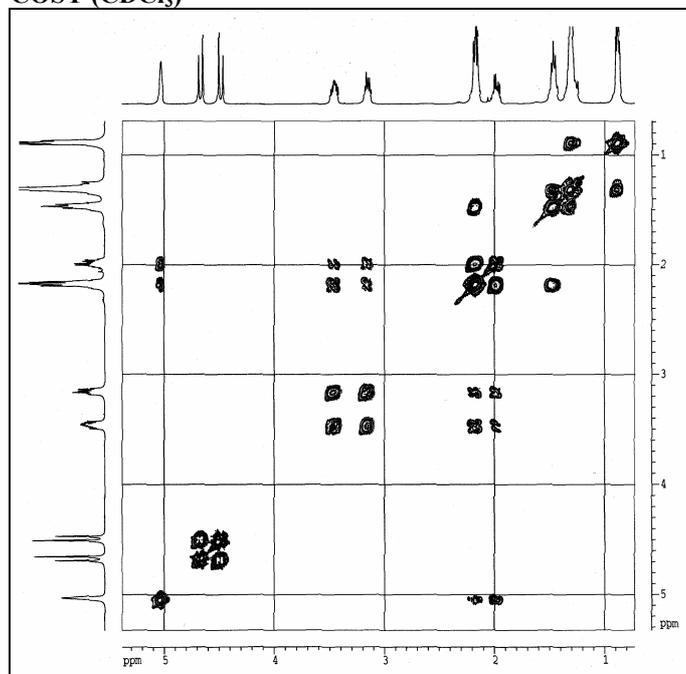
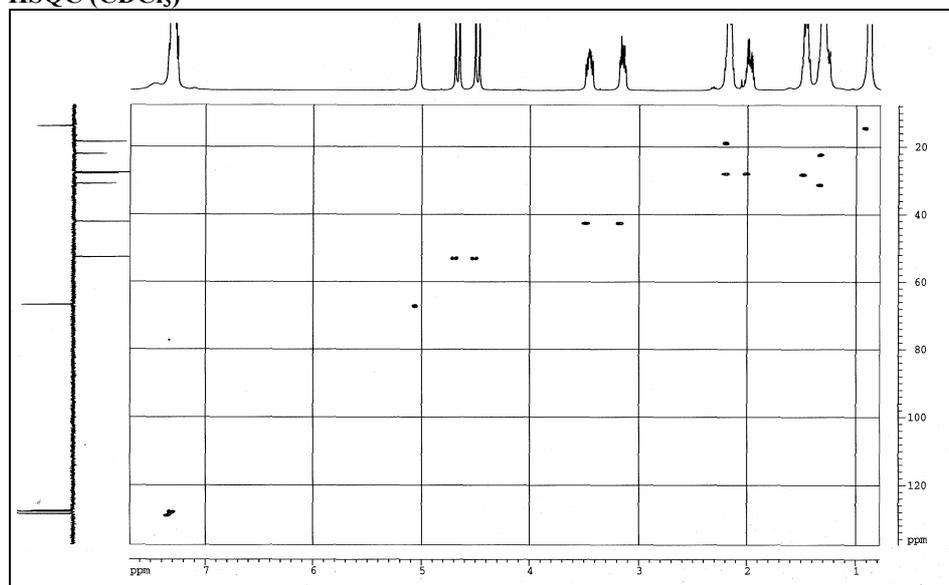


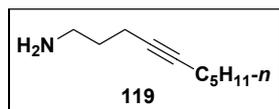
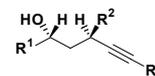
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



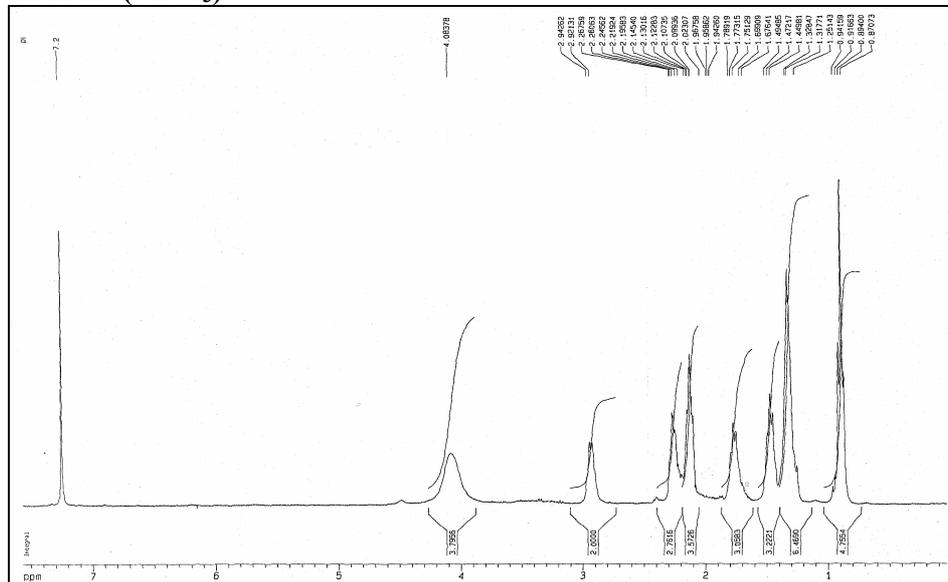
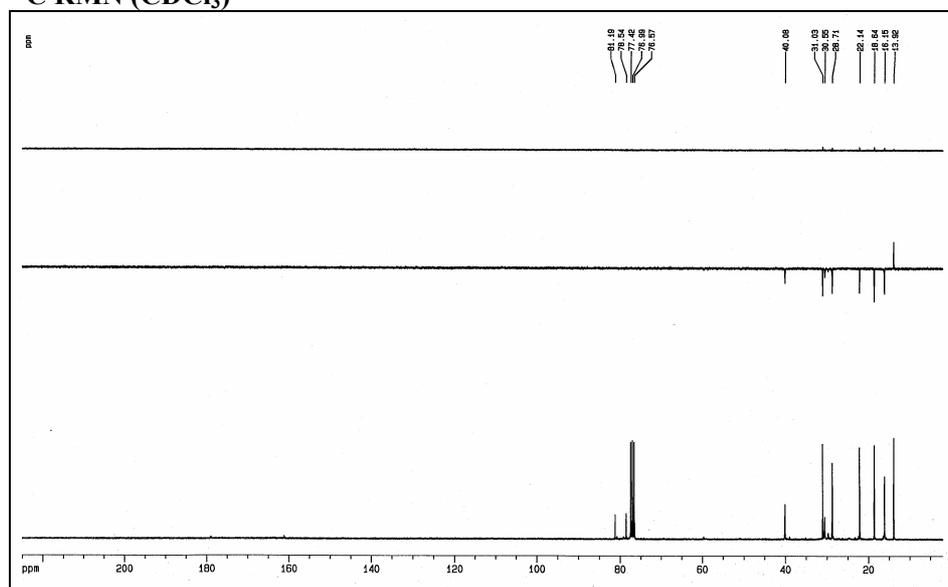


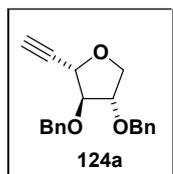
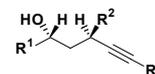
$C_{18}H_{23}NO_2$
 Masa Exacta: 285,1729
 Peso Molecular: 285,3808
 C, 75,76; H, 8,12; N, 4,91; O, 11,21

COSY ($CDCl_3$)HSQC ($CDCl_3$)

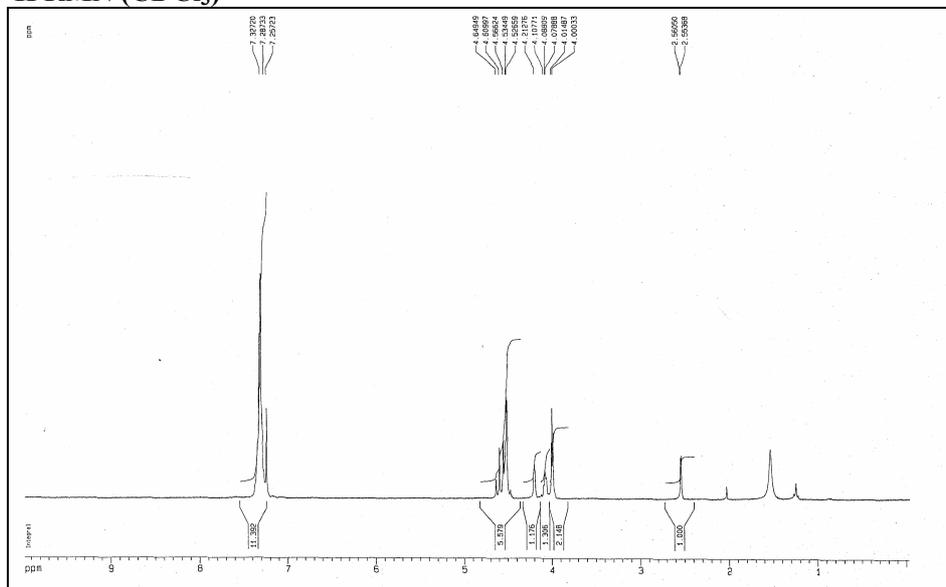
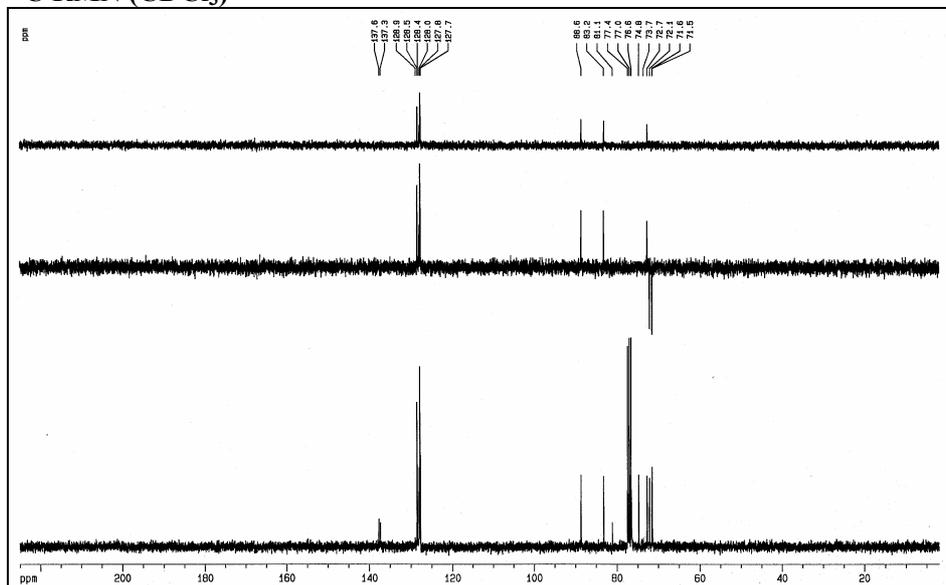


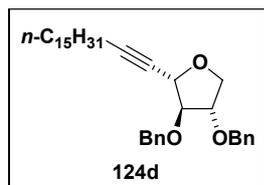
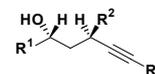
$C_{10}H_{19}N$
 Masa Exacta: 153,1517
 Peso Molecular: 153,2646
 C, 78,37; H, 12,50; N, 9,14

 1H RMN ($CDCl_3$) ^{13}C RMN ($CDCl_3$)

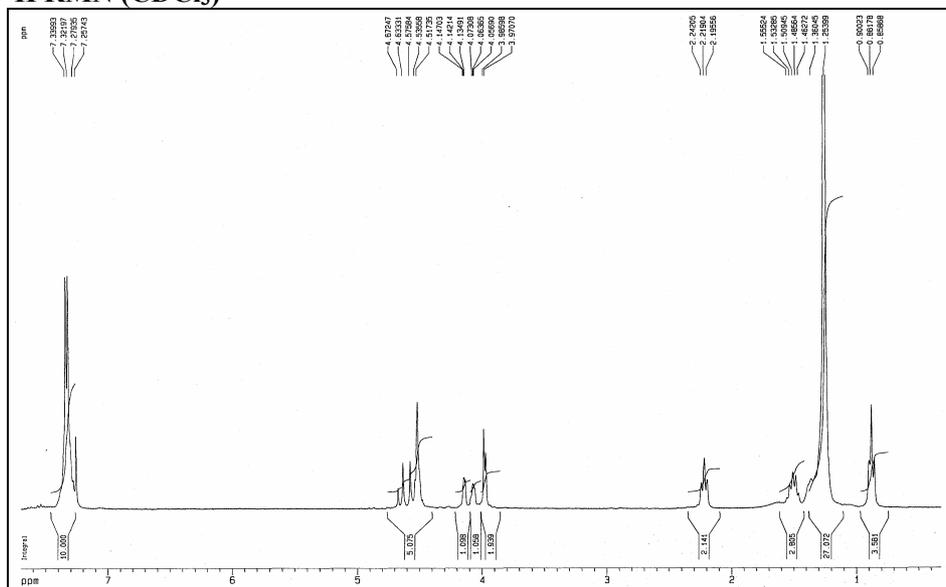
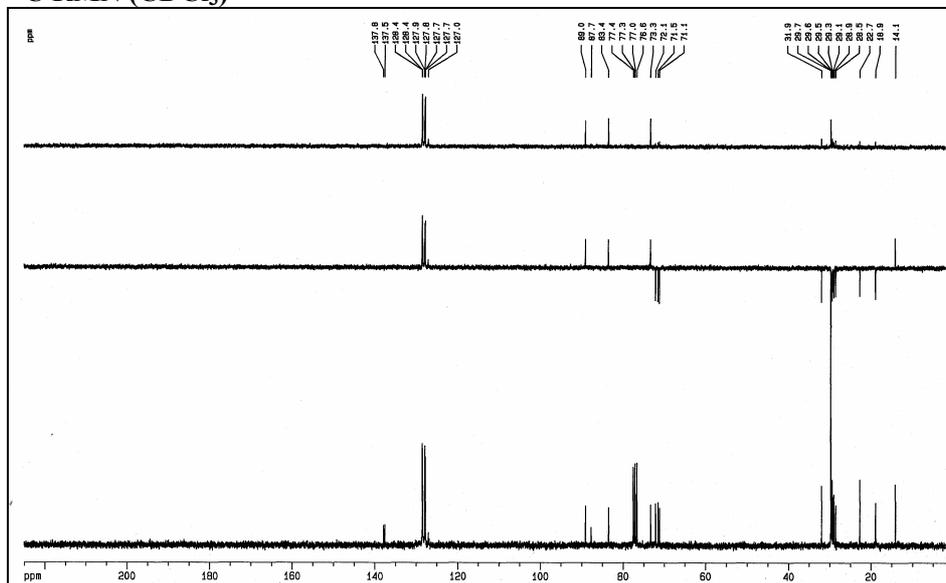


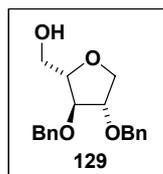
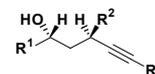
$C_{20}H_{20}O_3$
 Masa Exacta: 308,1412
 Peso Molecular: 308,3710
 C, 77,90; H, 6,54; O, 15,57

 1H RMN ($CDCl_3$) ^{13}C RMN ($CDCl_3$)

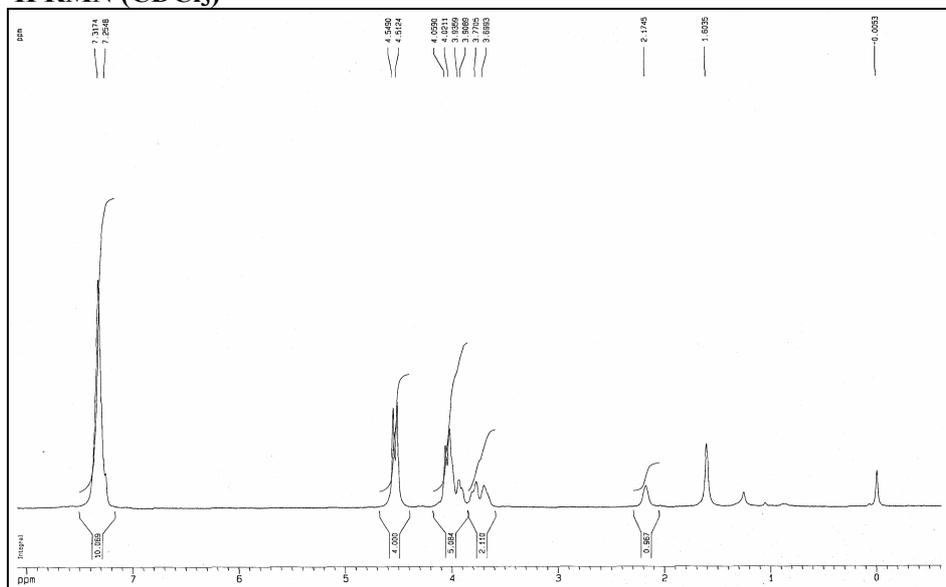
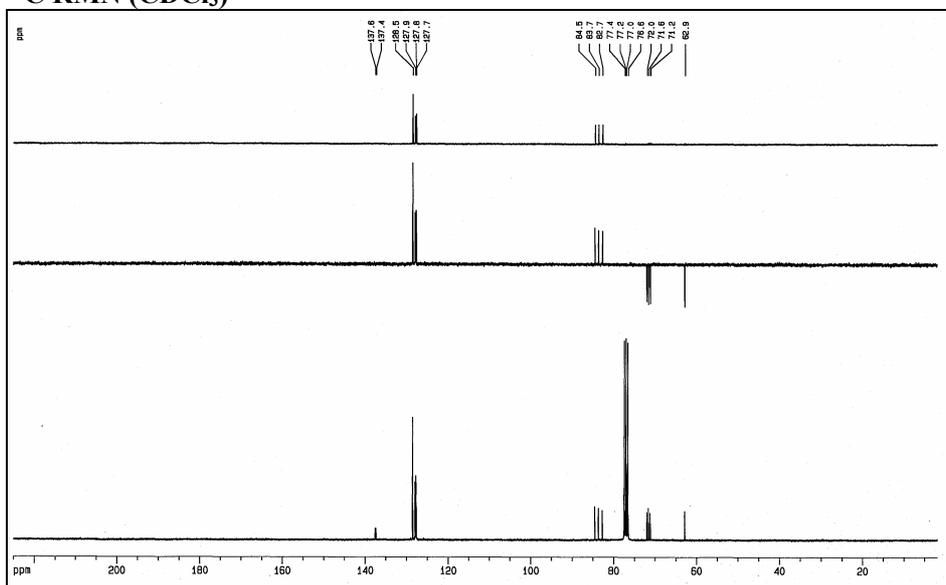


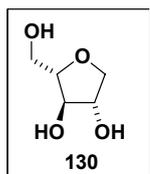
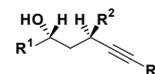
$\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_3$
Masa Exacta: 518,3760
Peso Molecular: 518,7697
C, 81,03; H, 9,71; O, 9,25

 ^1H RMN (CDCl_3) ^{13}C RMN (CDCl_3)

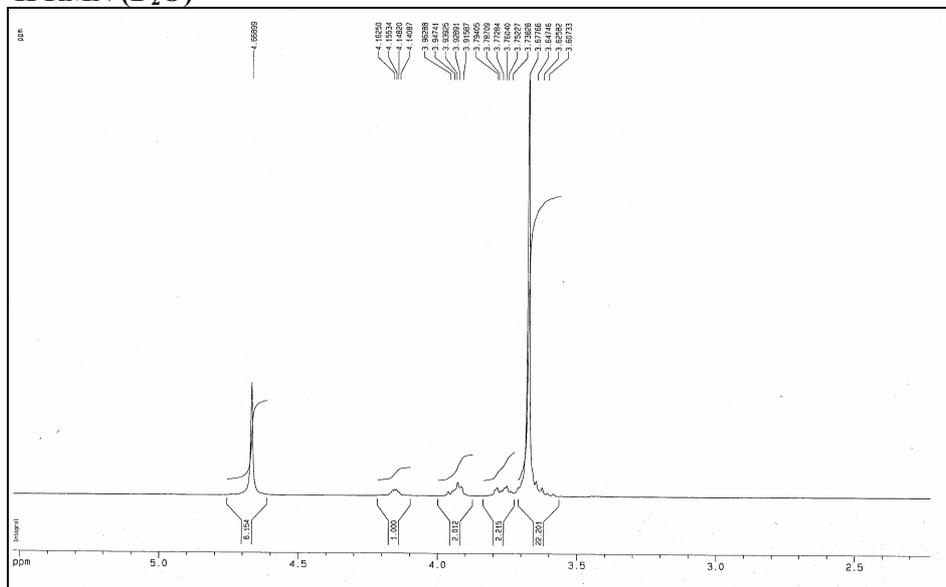
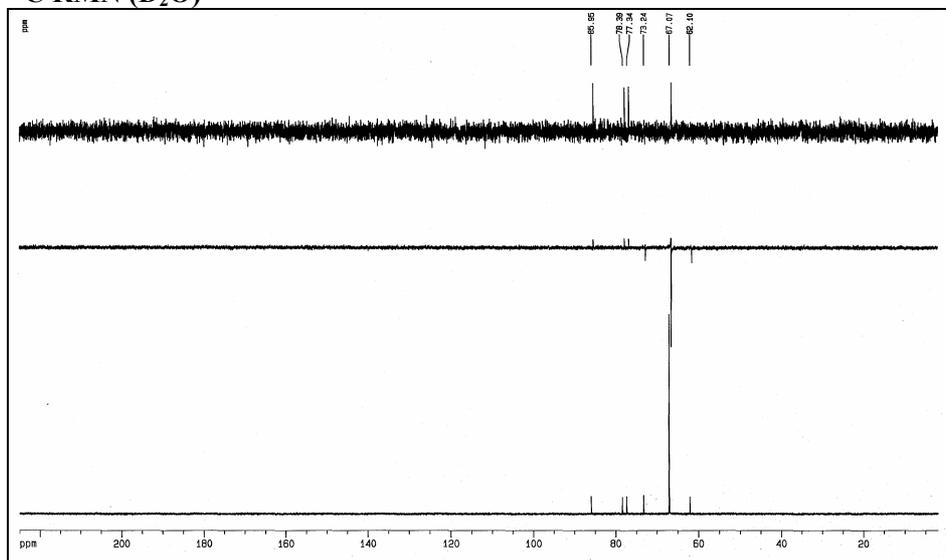


$C_{19}H_{22}O_4$
 Masa Exacta: 314,1518
 Peso Molecular: 314,3756
 C, 72,59; H, 7,05; O, 20,36

 1H RMN ($CDCl_3$) **^{13}C RMN ($CDCl_3$)**

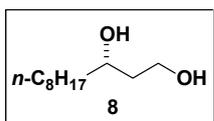


$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4$
 Masa Exacta: 134,06
 Peso Molecular: 134,13
 C, 44,77; H, 7,51; O, 47,71

 ^1H RMN (D_2O) **^{13}C RMN (D_2O)**

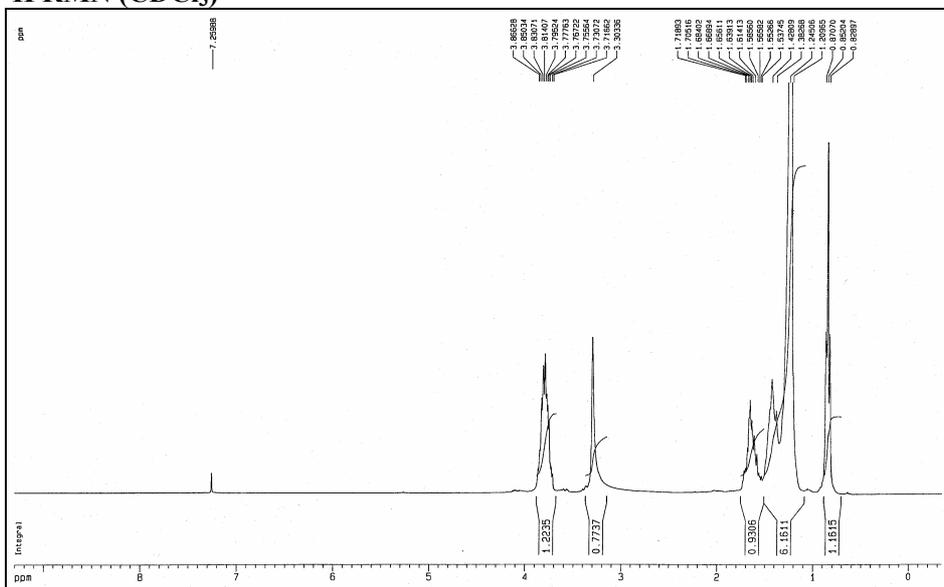
NOTA: En los espectros de ^1H y de ^{13}C se utilizó 1,4-dioxano como referencia interna ($\delta^1\text{H}$ (D_2O) = 3.68 ppm; $\delta^{13}\text{C}$ (D_2O) = 67.19 ppm), con el objeto de poder comparar los datos espectroscópicos del compuesto X con los publicados en la literatura.

CAPÍTULO 3.1

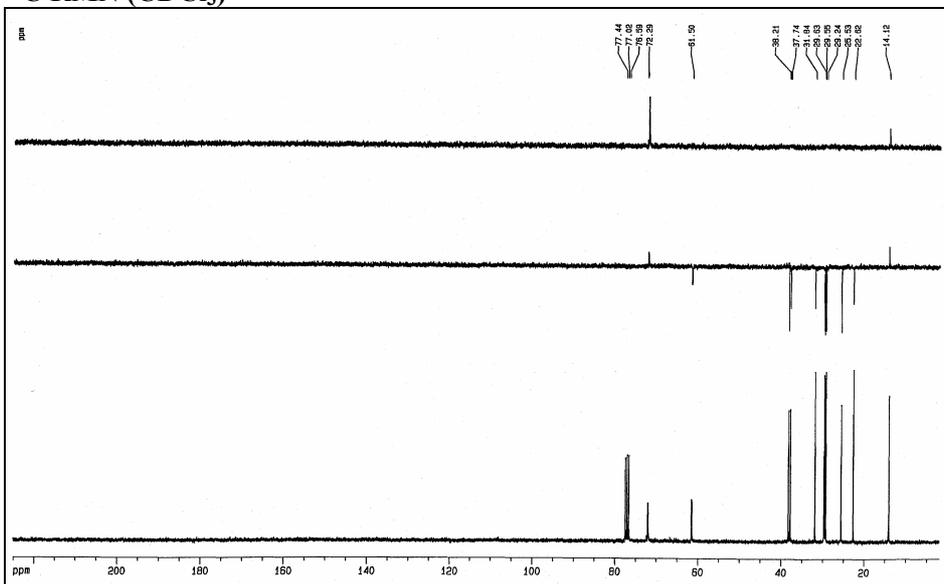


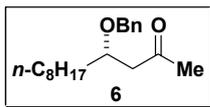
$C_{11}H_{24}O_2$
 Masa Exacta: 188,18
 Peso Molecular: 188,31
 C, 70,16; H, 12,85; O, 16,99

1H RMN ($CDCl_3$)



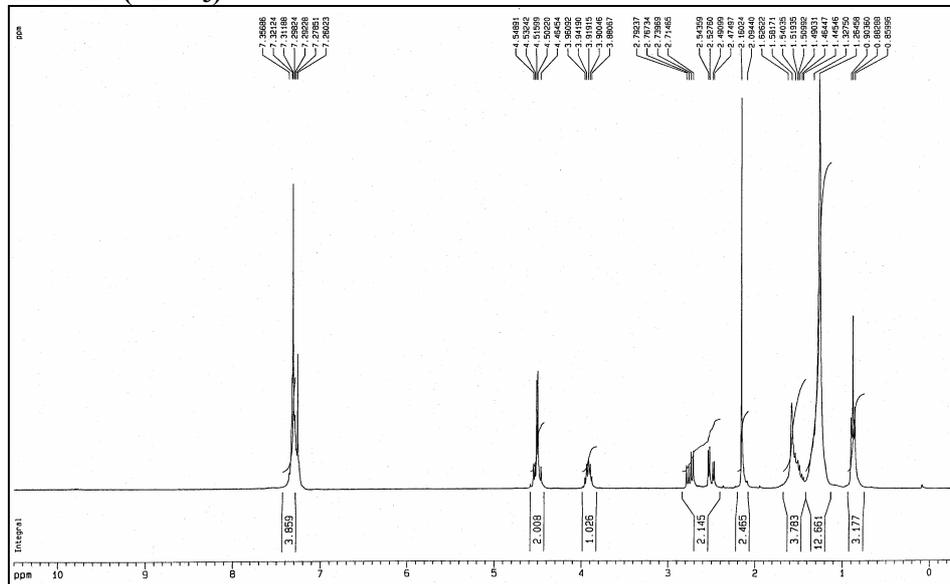
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



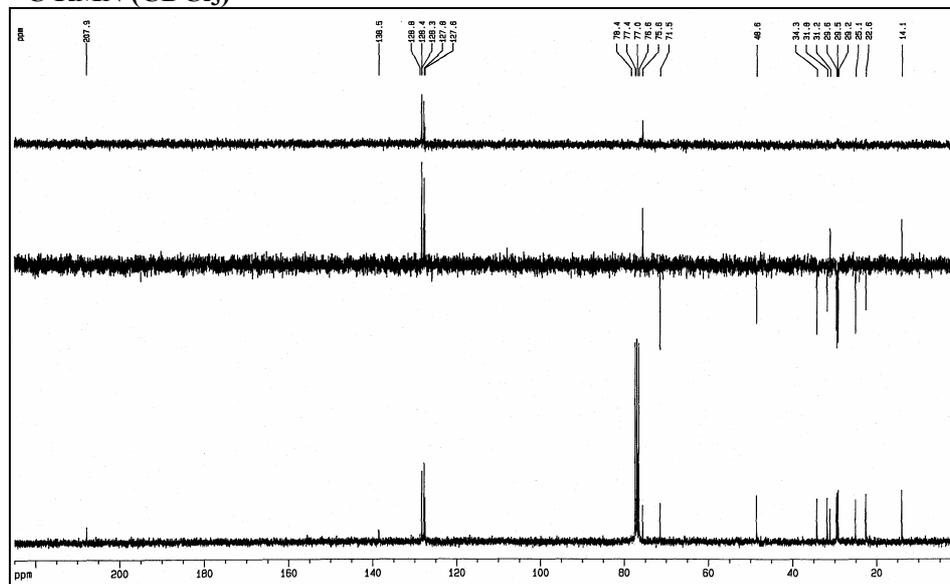


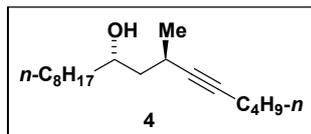
C₁₉H₃₀O₂
 Masa Exacta: 290,22
 Peso Molecular: 290,44
 C, 78,57; H, 10,41; O, 11,02

¹H RMN (CDCl₃)



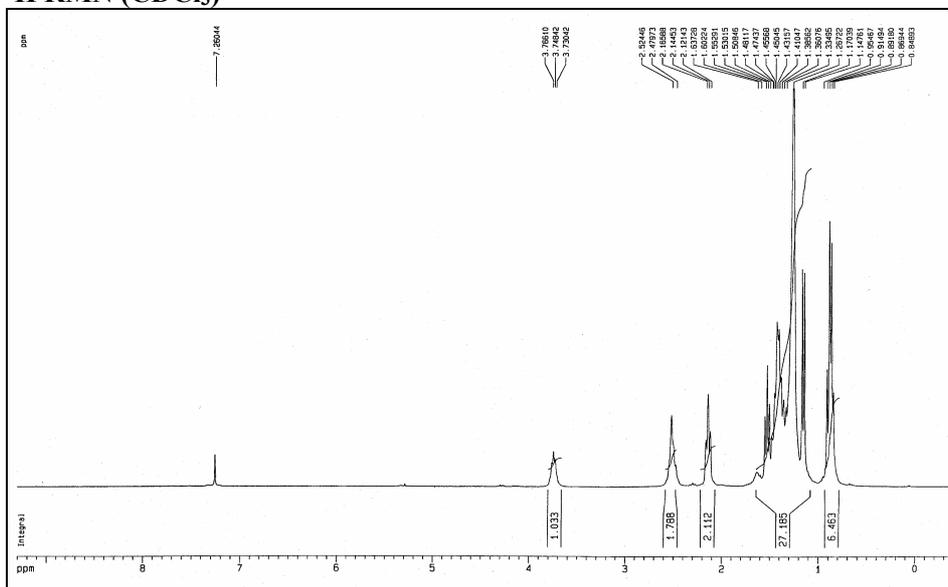
¹³C RMN (CDCl₃)



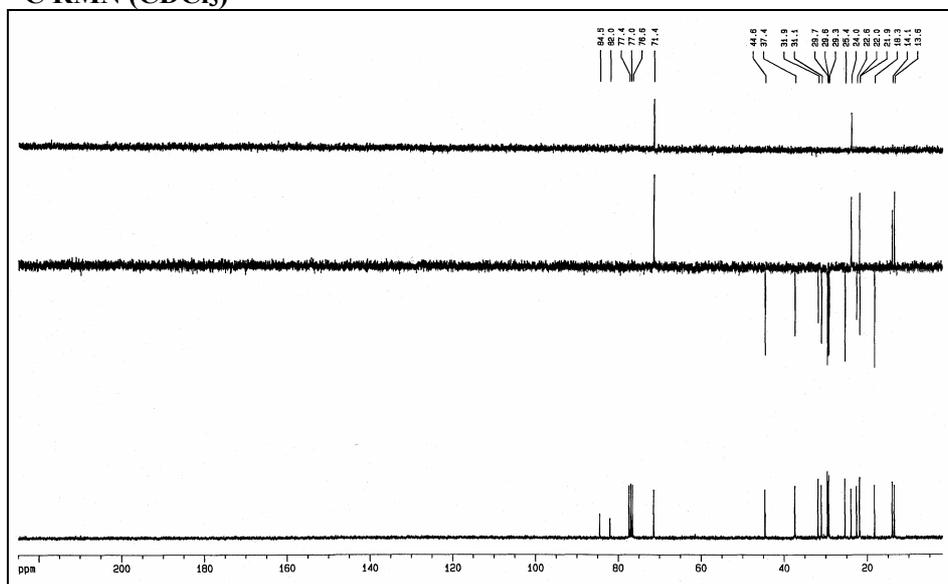


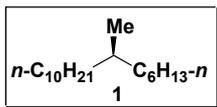
C₁₈H₃₄O
 Masa Exacta: 266,26
 Peso Molecular: 266,46
 C, 81,13; H, 12,86; O, 6,00

¹H RMN (CDCl₃)



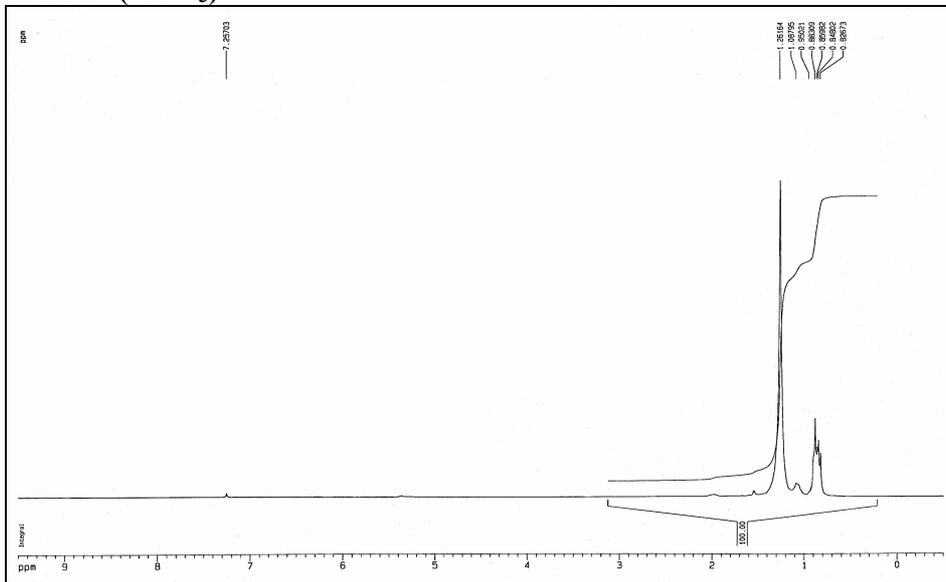
¹³C RMN (CDCl₃)



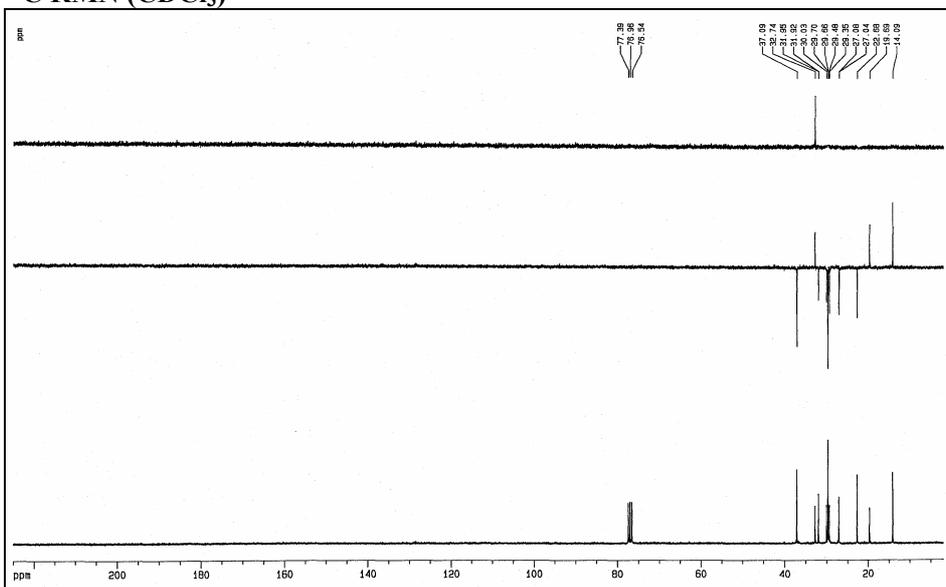


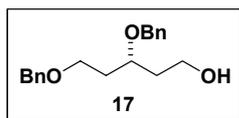
$C_{18}H_{38}$
 Exact Mass: 254,30
 Mol. Wt.: 254,49
 C, 84,95; H, 15,05

1H RMN ($CDCl_3$)

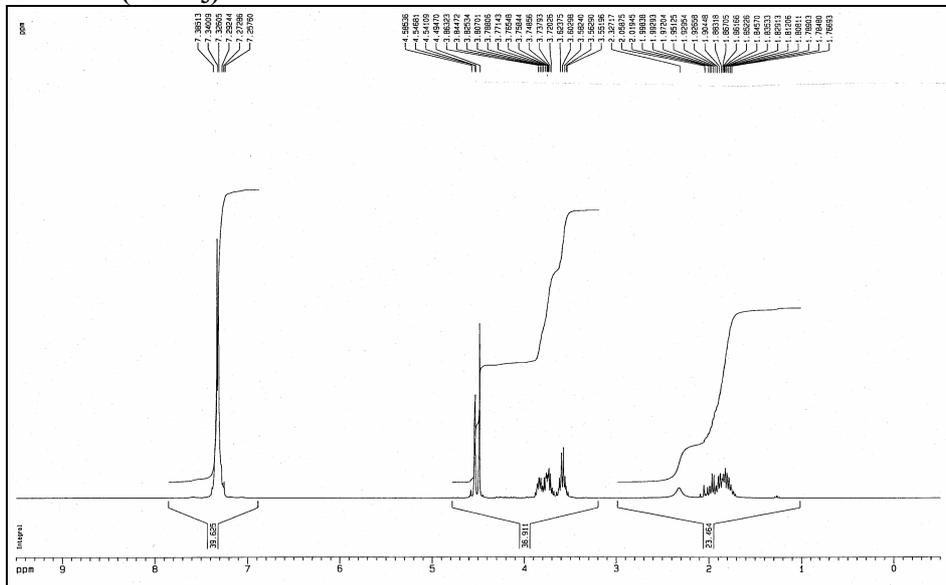
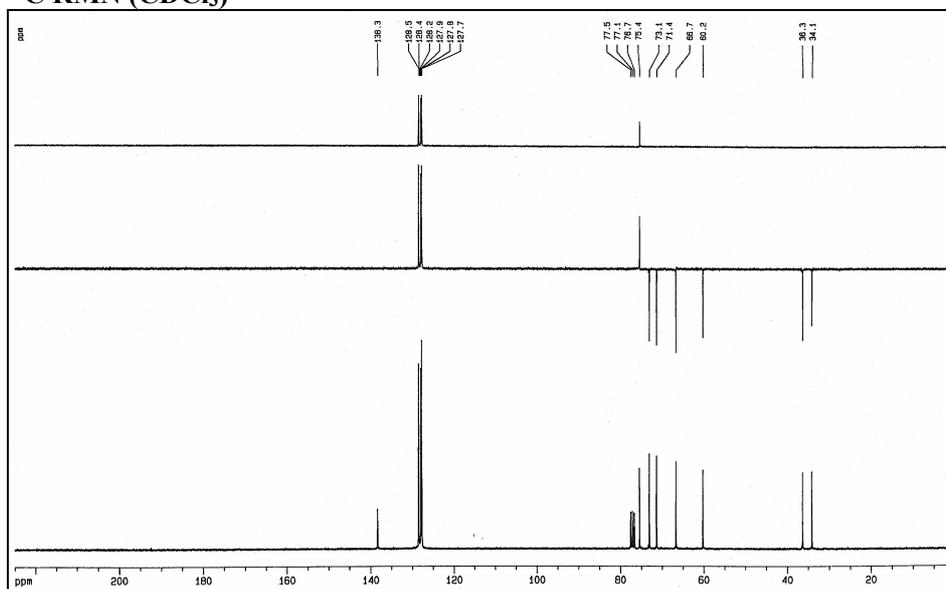


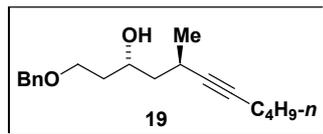
^{13}C RMN ($CDCl_3$)





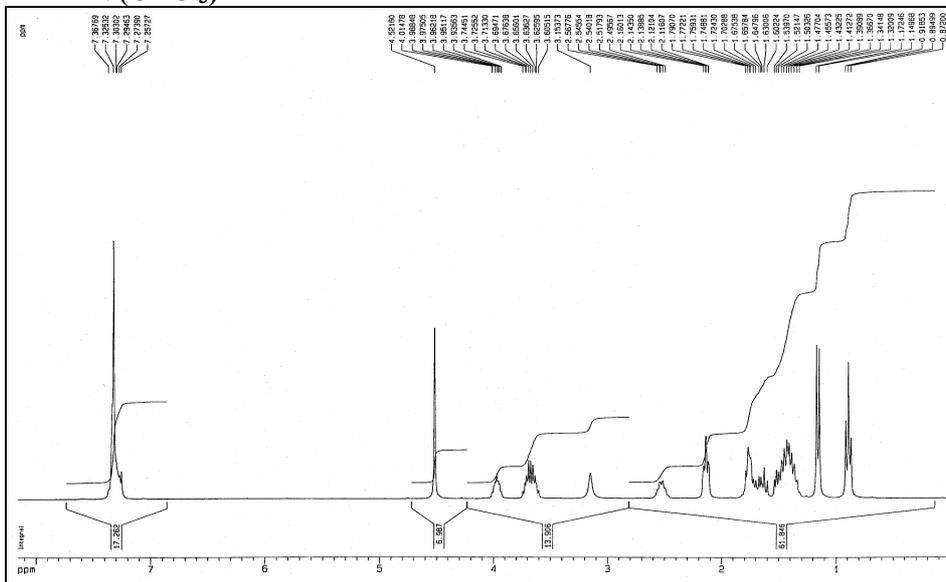
$C_{19}H_{24}O_3$
 Masa Exacta: 300,17
 Peso Molecular: 300,39
 C, 75,97; H, 8,05; O, 15,98

 1H RMN ($CDCl_3$) **^{13}C RMN ($CDCl_3$)**

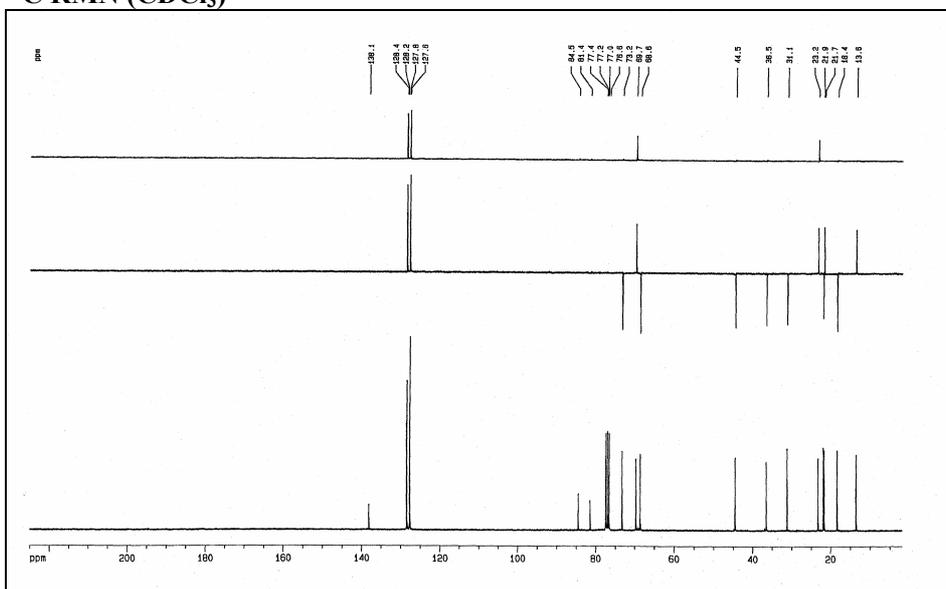


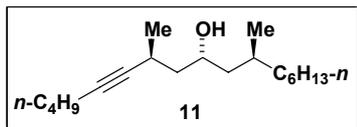
C₁₉H₂₈O₂
 Masa Exacta: 288,21
 Peso Molecular: 288,42
 C, 79,12; H, 9,78; O, 11,09

¹H RMN (CDCl₃)



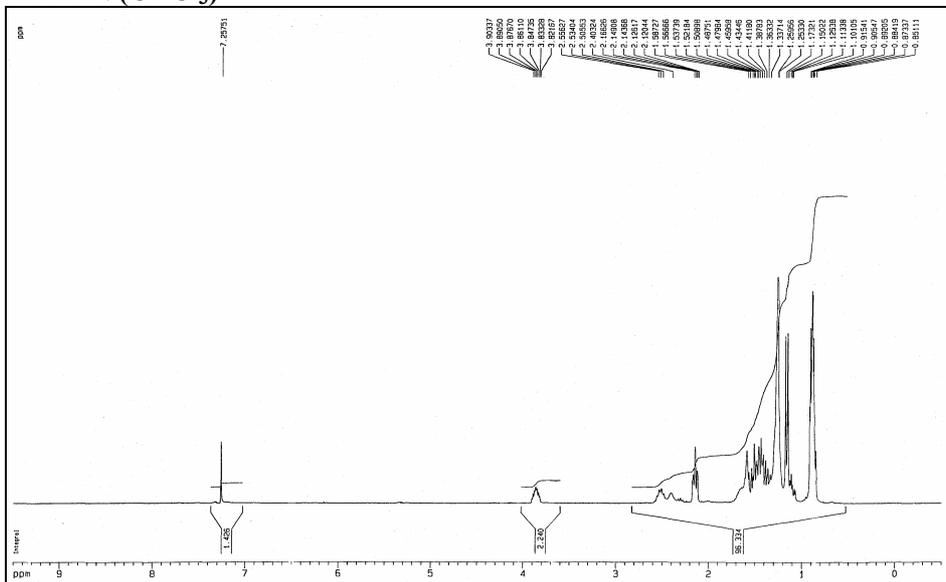
¹³C RMN (CDCl₃)



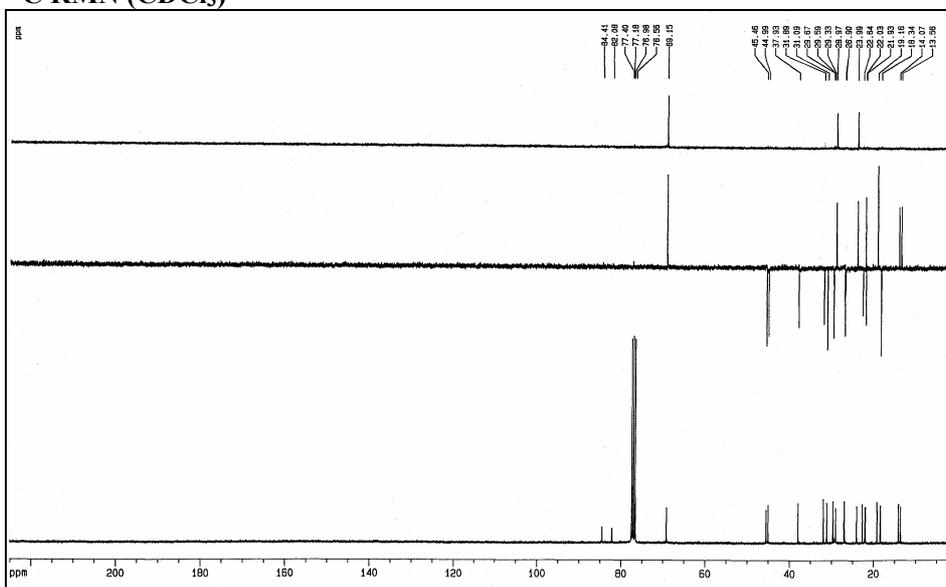


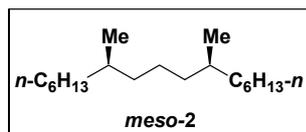
$C_{19}H_{36}O$
 Masa Exacta: 280,2766
 Peso Molecular: 280,4885
 C, 81,36; H, 12,94; O, 5,70

1H RMN ($CDCl_3$)



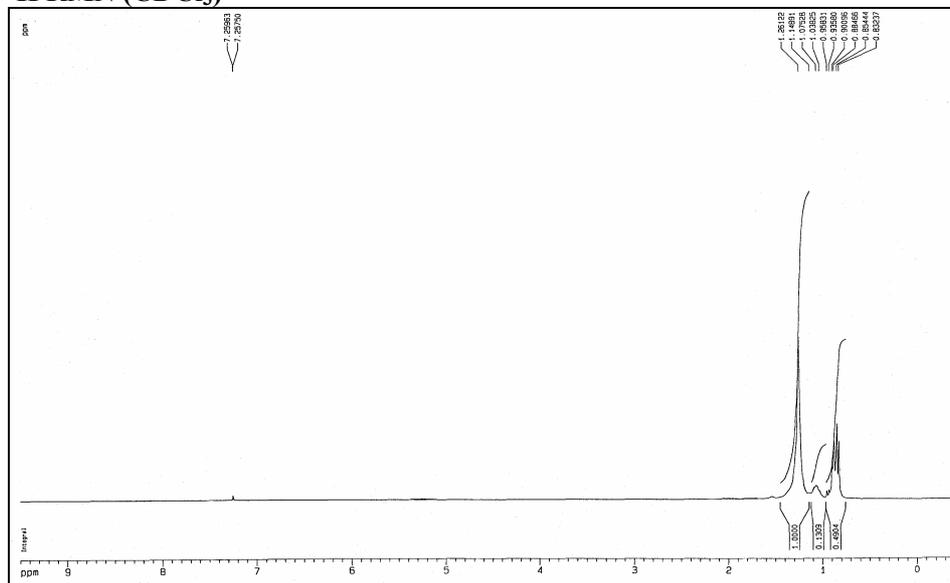
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



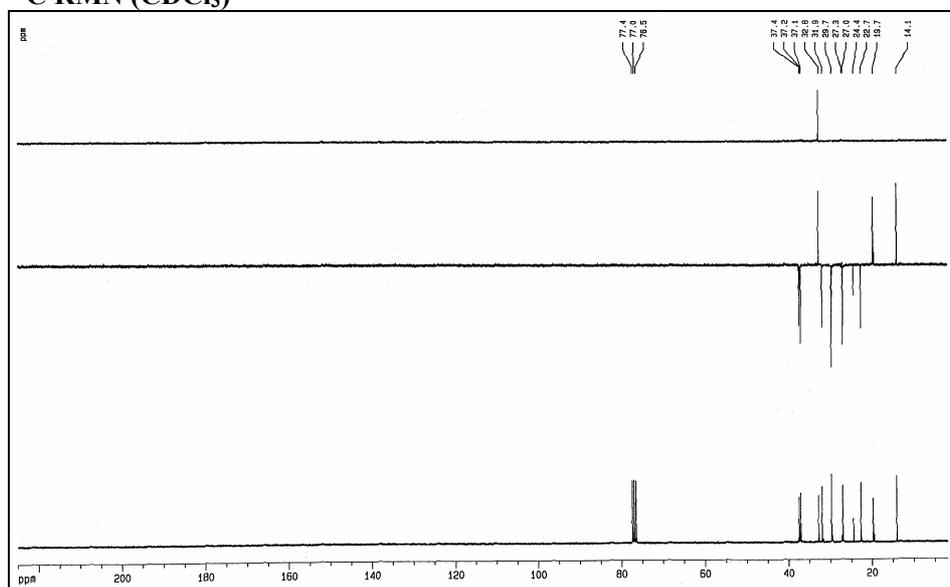


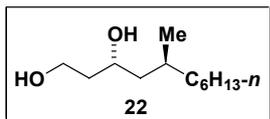
$C_{19}H_{40}$
 Masa Exacta: 268,3130
 Peso Molecular: 268,5209
 C, 84,99; H, 15,01

1H RMN ($CDCl_3$)



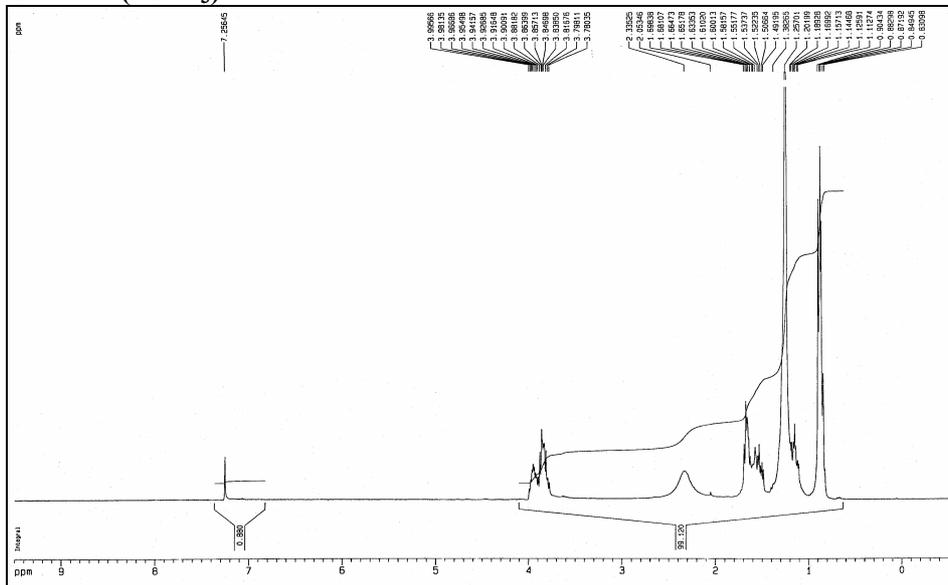
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



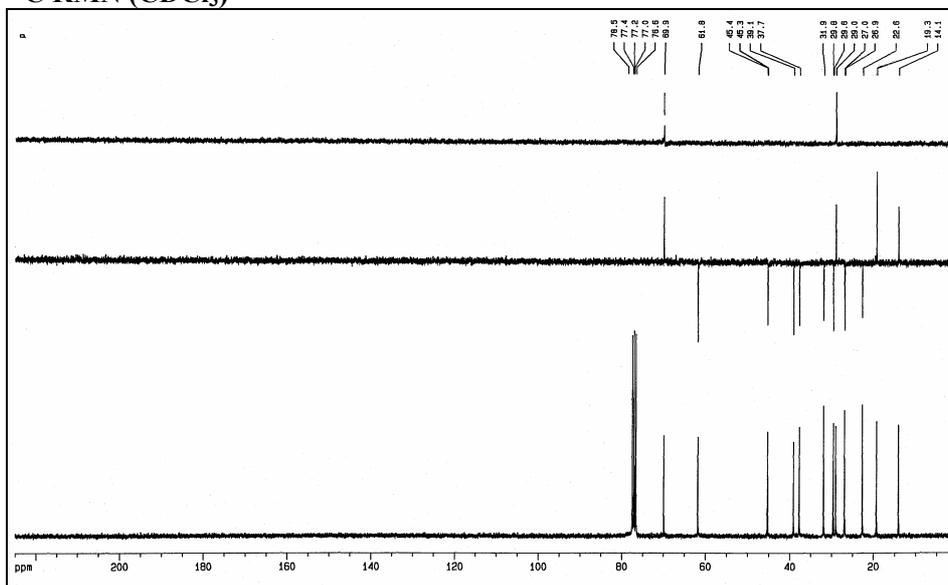


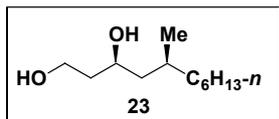
C₁₂H₂₆O₂
 Masa Exacta: 202,1933
 Peso Molecular: 202,3336
 C, 71,23; H, 12,95; O, 15,81

¹H RMN (CDCl₃)



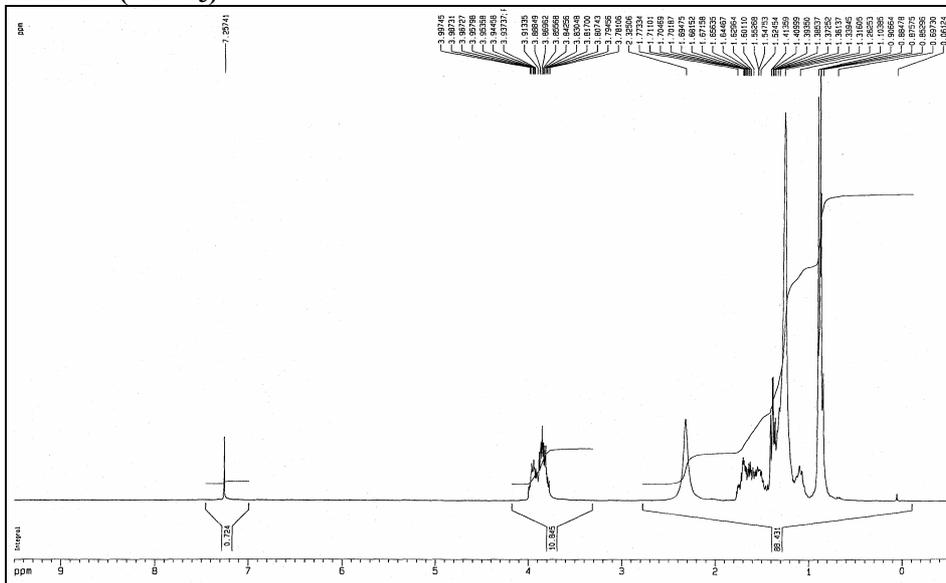
¹³C RMN (CDCl₃)



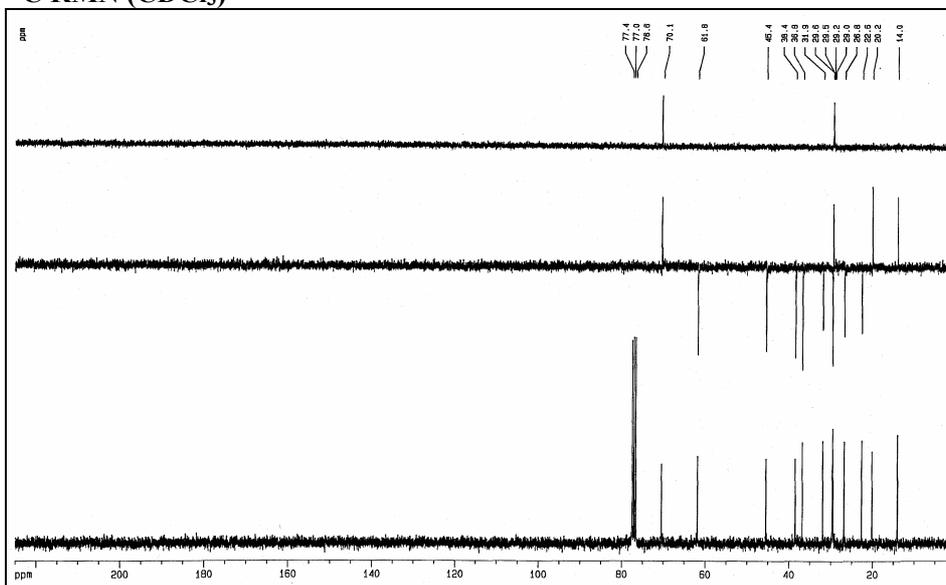


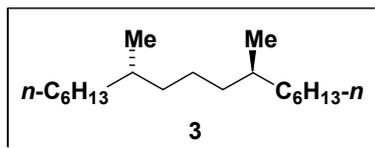
C₁₂H₂₆O₂
 Masa Exacta: 202,19
 Peso Molecular: 202,33
 C, 71,23; H, 12,95; O, 15,81

¹H RMN (CDCl₃)



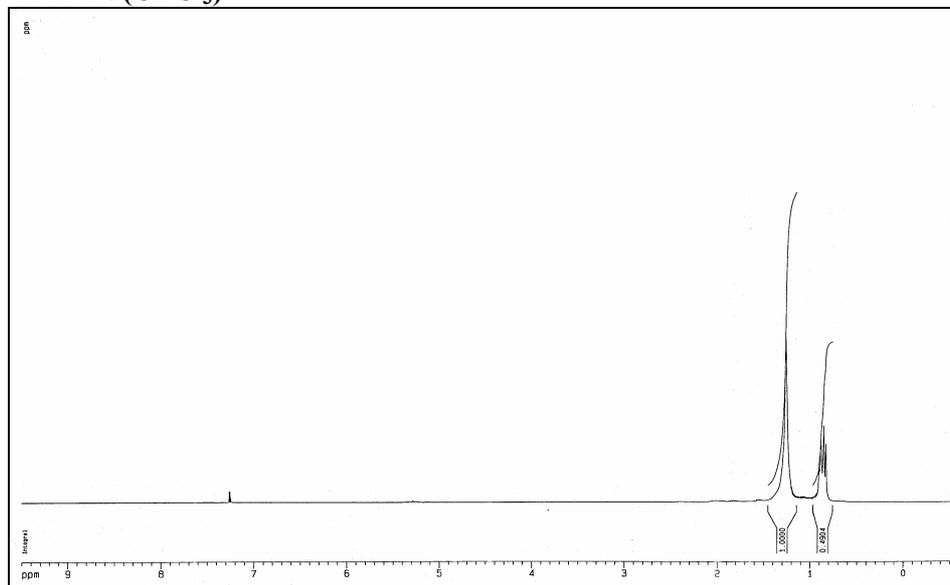
¹³C RMN (CDCl₃)



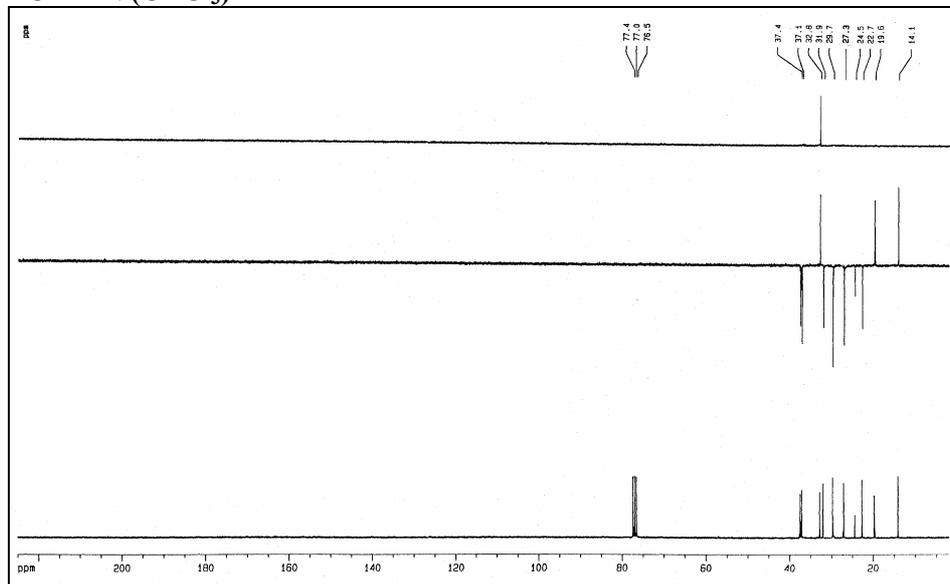


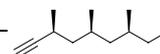
$C_{19}H_{40}$
 Masa Exacta: 268,31
 Peso Molecular: 268,52
 C, 84,99; H, 15,01

1H RMN ($CDCl_3$)

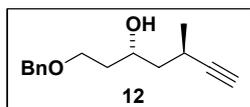


^{13}C RMN ($CDCl_3$)



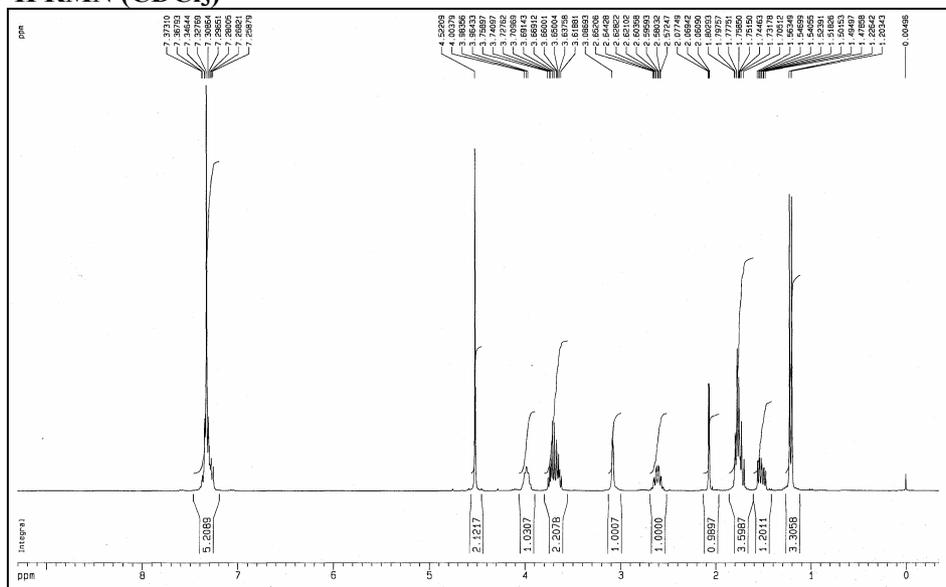


CAPÍTULO 3.2

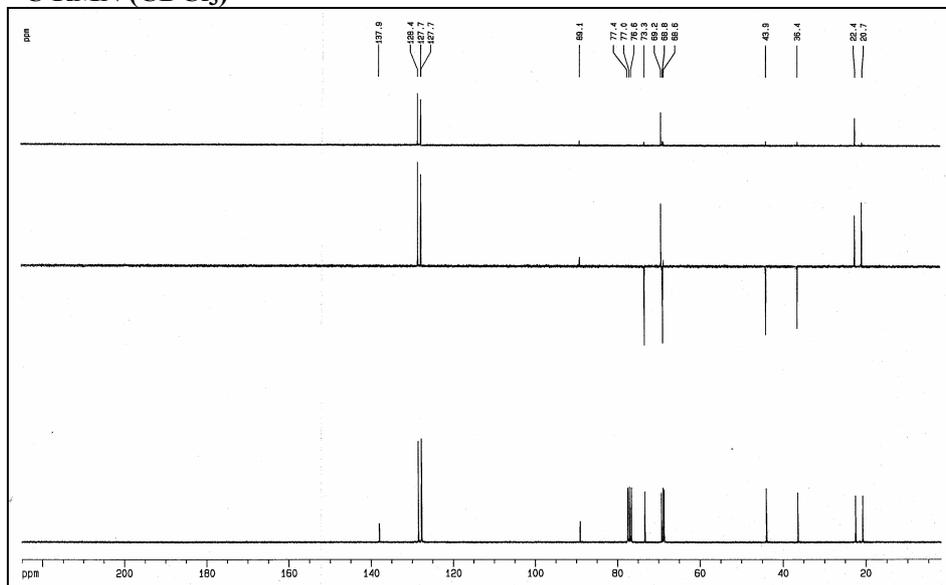


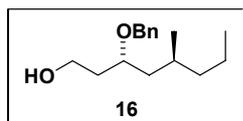
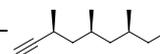
$C_{15}H_{20}O_2$
 Masa Exacta: 232,1463
 Peso Molecular: 232,3181
 C, 77,55; H, 8,68; O, 13,77

1H RMN ($CDCl_3$)

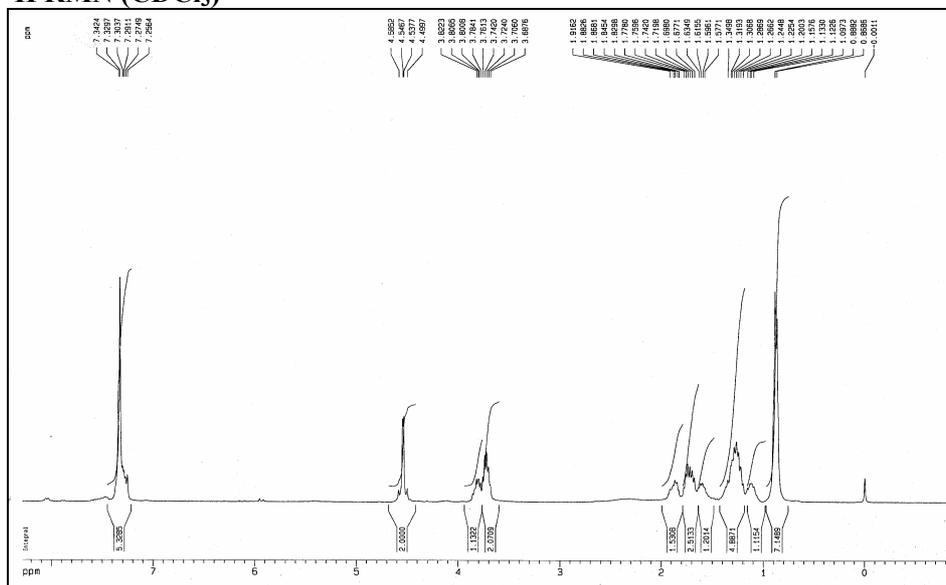


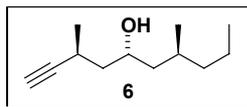
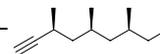
^{13}C RMN ($CDCl_3$)





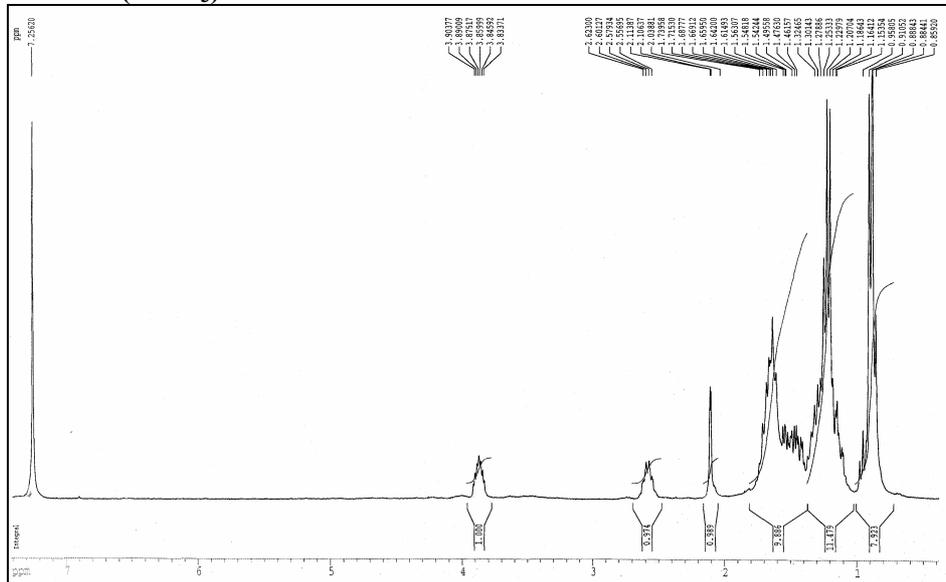
$C_{16}H_{26}O_2$
 Masa Exacta: 250,1933
 Peso Molecular: 250,3764
 C, 76,75; H, 10,47; O, 12,78

 1H RMN ($CDCl_3$)

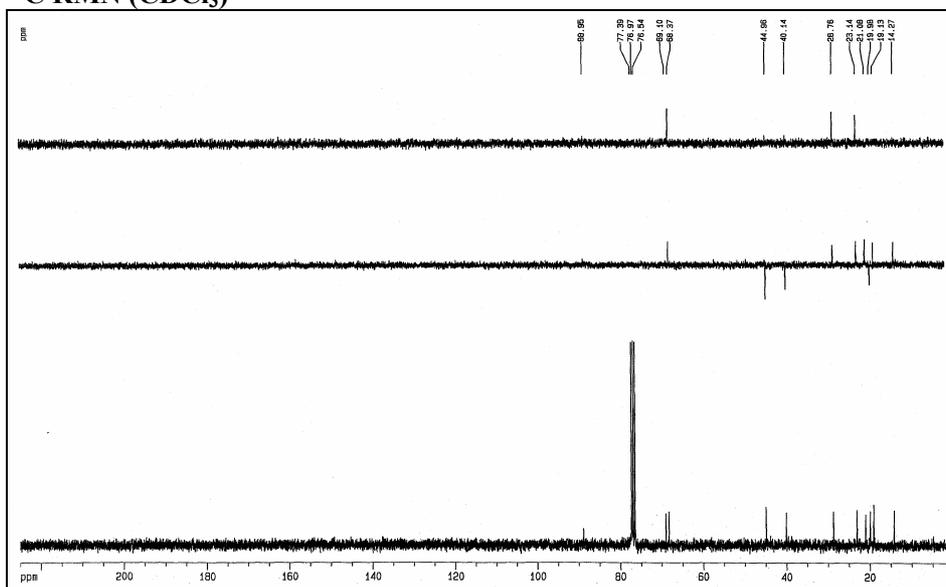


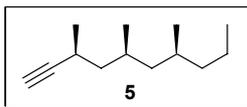
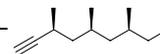
$C_{12}H_{22}O$
 Masa Exacta: 182,1671
 Peso Molecular: 182,3025
 C, 79,06; H, 12,16; O, 8,78

1H RMN ($CDCl_3$)



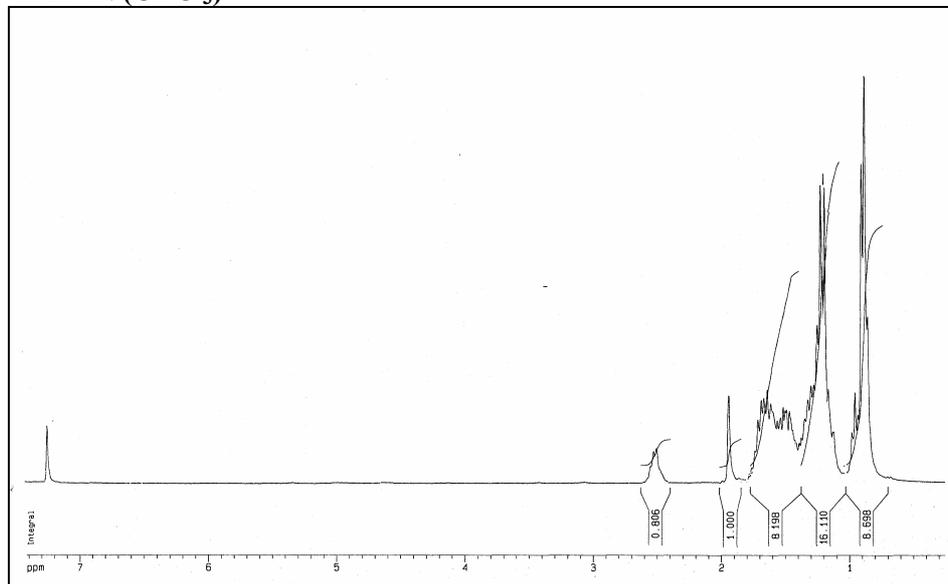
^{13}C RMN ($CDCl_3$)



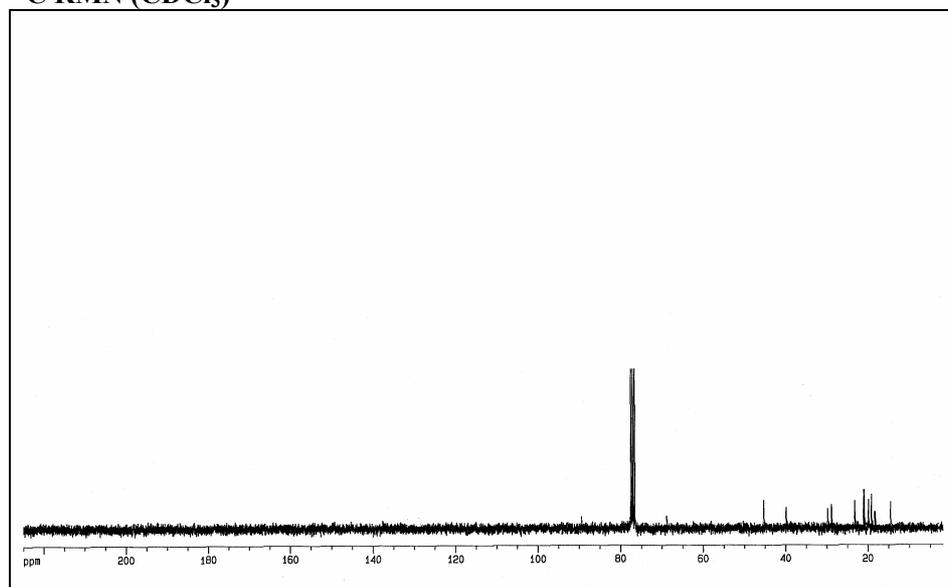


$C_{13}H_{24}$
Masa Exacta: 180,19
Peso Molecular: 180,33
C, 86,59; H, 13,41

1H RMN ($CDCl_3$)



^{13}C RMN ($CDCl_3$)



◆ *BIBLIOGRAFÍA*

1. Cotton, E. A.; Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*, Wiley-Interscience Ed., 6th ed., USA, 1999.
2. Hedley, E. P. *New Ideas on Inorganic Chemistry*, 2nd ed., London, 1911.
3. Para conocer la historia del término “ligando”, ver: Brock, W. H.; Jensen, K. A.; Jorgensen, C. K.; Kauffman, G. B. *Polyhedron* **1983**, 2, 1-7.
4. Téngase en cuenta que $p\pi$ representa a un orbital π que está formado por la combinación de los orbitales p de la olefina.
5. Trifonov, D. N.; Trifonov, D. N. *Cómo fueron descubiertos los elementos químicos*, Editorial MIR, 1ª ed., Moscú, 1980.
6. (a) Stryer, L. *Bioquímica*, Editorial Reverté, 4ª ed., Vol. II, España, 1995; (b) Abeles, R. H.; Dolphin, D. *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 114-120.
7. (a) Sharpe, A. G. *Química Inorgánica*, Editorial Reverté, 2ª ed., España, 1991.
8. (a) Collman, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 136-143; (b) Collman, J. P.; Kang, J. W.; Little, W. F.; Sullivan, M. P. *Inorg. Chem.* **1968**, 7, 1298-1303; (c) Wakatsuki, Y.; Kiramitsu, T.; Yamazaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4549-4552; (d) Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 139, 169-177; (e) Wakatsuki, Y.; Aoki, K.; Yamazaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1123-1130.
9. Buchwald, S. L.; Lum, R. T.; Dewan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7441-7442.
10. Hoffmann, D. M.; Hoffmann, R.; Fisel, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3858-3875.
11. Holmes, R. R., *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, 32, 119-235.
12. (a) Pályi, G. *Stereochemistry in Organometallic and Inorganic Compounds*, Vol.1, Bernal, Ed., Amsterdam, 1986; (b) Robinson, B. H. *Organometallics* **1987**, 6, 1470-1479.
13. (a) Robertson, G.; Whimp, P. O. *J. Organomet. Chem.* **1971**, 32, C38-C40.
14. Kajtár, M.; Miklós-K. J.; Giacomelli, G.; Gaáf, G.; Váradi, G.; Horváth, I. T.; Zucchi, C.; Pályi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2177-2194.
15. Mague, J. T. *Organometallics* **1986**, 5, 980-987.
16. Higgins, S. J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1629-1630.
17. (a) Bruce, M. I.; Snow, M. R.; Tiekink, E. R. T.; Williams, M. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 701-702; (b) Douglas, G.; Manojlovic-Muir, L.; Muir, K. W.; Rashidi, M.; Anderson, C. M.; Puddephatt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6527-6528.
18. Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, VCH Ed., Vols. I, II, Germany, 1996.
19. (a) Nicholas, K. M.; Pettit, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 37, 3475-3478. (b) Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 207-214.
20. Para una excelente revisión, ver: Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2021-2033, y referencias citadas.
21. Netz, A.; Polborn, K.; Müller, T. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3441-3453.
22. (a) Connor, R. E.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 125, C45-C48. (b) Mayr, H.; Kuhn, O.; Schlierf, C.; Ofial, A. R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4219-4229.
23. Para una completa revisión, ver: Lukyanov, S. M.; Koblik, A. V.; Muradyan, L. A. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, 67, 817-856.
24. (a) Swaminathan, S.; Narayanan, K. V. *Chem. Rev.* **1971**, 71, 429-438.
25. (a) Nakatsuji, S.; Okamoto, N.; Nakashima, K.; Akiyama, S. *Chem. Lett.* **1986**, 329-332. (b) Olah, G. A.; Krishnamurti, G. K. S. Prakash *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6061-6062.
26. Akiyama, S.; Yoshida, K.; Hayashida, M.; Nakashima, K.; Nakatsuji, S.; Iyoda, M. *Chem. Lett.* **1981**, 311-314.
27. (a) Mayr, H.; Seitz, B.; Halberstadt-Kausch, I. K. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1041-1043. (b) Mayr, H.; Bäuml, E.; Cibura, G.; Koschinsky, J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 768-772.
28. (a) Mayr, H.; Bäuml, E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 357-360. (b) Gassman, P. G.; Singleton, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3407-3410.

29. (a) Mayr, H.; Grubmüller, B. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 129-130. (b) Mayr, H.; Schütz, F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 925-928.
30. (a) Maas, G.; Singer, B.; Wald, P.; Gimmy, M. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1847-1854. (b) Mee, J. D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1035-1040. (c) Mee, J.; Sturmer, D. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1041-1045.
31. (a) Mirejovsky, D.; Drenth, W.; Van Duijneveldt, F. B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 763-765. (b) Mayr, H.; Schneider, R. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3470-3478.
32. Capon, B.; McManus, S. P. *Neighboring Group Participation*, Plenum Press, New York, 1976.
33. Soladié-Cavallo, A. *Polyhedron* **1985**, *4*, 901-927.
34. Padmanabhan, S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *268*, C23-C27.
35. Connor, R. E.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *125*, C45.
36. Recientes estudios teóricos parecen indicar que la carga positiva está más deslocalizada sobre los átomos de carbono de los ligandos CO que sobre los propios átomos de cobalto. Por otro lado, dichos estudios muestran cómo la unidad hexacarbonildicobalto podría estabilizar no sólo una carga positiva situada en posición α , sino un radical o incluso una carga negativa. Ver: Pflerschinger, A.; Koch, W.; Schmalz, H.-G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5325-5332.
37. Schreiber, S. L.; Klimas, M. T.; Sammakia, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5749-5759.
38. Melikyan, G. G.; Bright, S.; Monroe, T.; Hardcastle, K. I.; Ciurash, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 161-164, y referencias citadas.
39. Seyferth, D.; Nestle, M. O.; Wehman, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7417-7426.
40. Para una revisión interesante, ver: Green, J. R. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 809-826.
41. Milgrom, L. R.; Rees, R. D.; Yahioğlu, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4905-4908.
42. Comely, A. C.; Gibson, S. E.; Hales, N. J. *Chem. Commun.* **1999**, 2075-2076.
43. Para revisiones interesantes, ver: (a) Schore, N. E. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Hegedus, L. S., Ed.; Pergamon Oxford, 1995; Vol. 12, Capítulo 7.2, pp. 703-739. (b) Geis, O.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 911-914. (c) Fletcher, A. J.; Christie, S. D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 1657-1668, y referencias citadas. (d) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3283.
44. Khand, I. U.; Knox, Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 36.
45. Para otras clases de cicloadiciones promovidas por complejos alquino-hexacarbonildicobalto, ver: Tanino, K.; Shimizu, T.; Piyama, M.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6116-6117.
46. Para el uso de complejos de inaminas en la reacción de Pauson-Khand, ver: Balseéis, J.; Vázquez, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7291-7302.
47. (a) Belanger, D. B.; O'Mahony, D. J. R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7637-7640. (b) Krafft, M. E.; Boñaga, L. V. R.; Hirose, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3004-3020.
48. Derdau, V.; Laschat, S.; Jones, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 681-689.
49. Serrano-P., L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Castells-P., J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1187-1188.
50. (a) Bolton, G. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3433-3436. (b) Bolton, G. L.; Hodges, J. C.; Rubin, J. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6611-6634. (c) Spitzer, J. L.; Kurth, M. J.; Schore, N. E.; Najdi, S. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6791-6808.
51. Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5289-5292.
52. (a) Kerr, W. J.; Kirk, G. G.; Middlemiss, D. *Synlett* **1995**, 1085-1086. (b) Derdau, V.; Laschat, S.; Jones, P. G. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1445-1453. (c) Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Rankin, E. M.; Scott, J. S.; Watson, S. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3229-3233.
53. (a) Chung, Y. K.; Lee, B. Y.; Yeong, N.; Hudecek, M.; Pauson, P. L. *Organometallics* **1993**, *2*, 220-223. (b) Krafft, M. E.; Scott, I. L.; Romero, R. H.; Feibelman, S.; Van Pelt, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7199-7207. (b) Stumpf, A.; Jeong, N.; Sunghee, H. *Synlett* **1997**,

- 205-207. (c) Sugihara, T.; Yamada, M.; Ban, H.; Yamaguchi, M.; Kaneko, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2801-2803. (d) Rajesh, T.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 117-118. (e) Sugihara, T.; Yamada, M.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M. *Synlett* **1999**, 771-773.
54. Rausch, B. J.; Gleiter, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1651-1653.
55. Krafft, M. E.; Romero, R. H.; Scott, I. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5277-5278.
56. (a) Ahmar, M.; Chabanis, O.; Gauthier, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5277-5280. (b) Ahmar, M.; Locatelli, C.; Colombier, D.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5281-5284.
57. (a) Stolle, A.; Becker, H.; Salaun, J.; De Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3517-3520. (b) Corlay, H.; Fouquet, E.; Magnier, E.; Motherwell, W. B. *Chem. Commun.* **1999**, 183-184.
58. Las referencias de estas síntesis se presentan a su inicio con el número del compuesto al que corresponden (ver ANEXO II, página 177). **AII-1**: Krafft, M. E.; Dasse, O. A.; Shao, B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7033-7044. **AII-2**: Paquette, L. A.; Borrelly, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6912-6921. **AII-3**: (a) Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5505-5506. (b) Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353-4363. **AII-4**: Kowalczyk, B. A.; Smith, T. C.; Dauben, W. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1379-1389. **AII-5**: (a) Johnstone, C.; Kerr, W. J.; Lange, U. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 457-458. (b) Donkervoort, J. G.; Gordon, A. R.; Johnstone, C.; Kerr, W. J.; Lange, U. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7391-7420. **AII-6**: Cassayre, J.; Zard, S.Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6072-6073. **AII-7**: Brummond, K. M.; Lu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5087-5088. **AII-8**: Castro, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Greene, A. E.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9016-9020. **AII-9**: Marco-Contelles, J.; Ruiz, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *38*, 6393-6394. **AII-10**: Jeong, N.; Lee, B. Y.; Chung, Y. K.; Lee, S.-G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4023-4026. **AII-11**: (a) Van Ornum, S. G.; Bruendl, M. M.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6649-6650. (b) Van Ornum, S. G.; Bruendl, M. M.; Cao, H.; Reddy, M.; Grubisha, D. S.; Bennett, D. W.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1957-1971. **AII-12**: Castro, J.; Sörensen, J.; Riera, A.; Morin, C.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9388-9389. **AII-13**: Exon, C.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2477-2478. Para otra aproximación a la síntesis del núcleo de triquinano basada en la reacción de Pauson-Khand, ver: Marco-Contelles, J.; Ruiz-Caro, J.; Mainetti, E.; Devin, P.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1147-1158. **AII-14**: Tormo, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4851-4856. **AII-15**: Kerr, W. J.; McLaughlin, M.; Morrison, A. J.; Pauson, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2945-2948. **AII-16**: Yoo, S.; Lee, S. H.; Jeong, N.; Cho, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3435-3438. **AII-17**: Wender, P. A.; McDonald, F. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3691-3694. **AII-18**: Thomen, M.; Keese, R. *Synlett* **1997**, 231-240. **AII-19**: Magnus, P.; Fielding, M. R.; Wells, C.; Lynch, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 947-950. **AII-20**: Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353. **AII-21**: Leeuwenburgh, M. A.; Appeldoorn, C. C. M.; van Hooft, P. A. V.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G.; Boom, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 873-877.
59. Para otro ejemplo interesante de diastereoselectividad en reacciones de Pauson-Khand, ver: Blanco-Urgoiti, L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3315-3317.
60. (a) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2153-2154. (b) Tormo, J.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14021-14040. (c) Verdaguer, X.; Vázquez, J.; Fuster, G.; Bernasdes-Génisson, V.; Greene, A. E.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7037-7052. (d) Montenegro, E.; Poch, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.

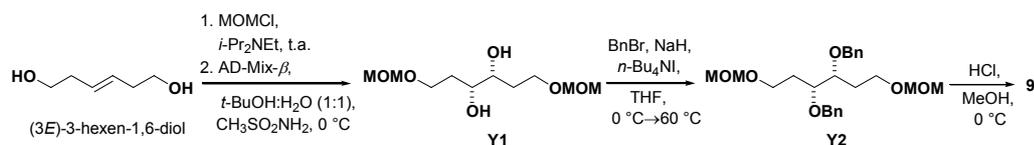
- Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 335-338. (e) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242-10243. (f) Marchueta, I.; Montenegro, E.; Panov, D.; Poch, M.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6400-6409.
61. (a) Fonquena, S.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4239-4254. (b) Castro, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3346-3351.
62. Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7411-7412.
63. (a) Carbery, D. R.; Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Scott, J. S.; Watson, S. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3235-3239. (b) Hiroi, K.; watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 797-808.
64. Park, H.-J.; Lee, B. Y.; Kang, Y. K.; Chung, Y. K. *Organometallics* **1995**, *14*, 3104-3107.
65. Rutherford, D. T.; Christie, s. D. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9805-9808.
66. Para otros ejemplos interesantes de la reacción de Pauson-Khand en su versión catalítica, ver: Krafft, M. E.; Boñaga, L. V. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3676-3680.
67. Belanger, D. B.; O'Mahoney, D. J. R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7637-7640.
68. Belanger, D. B.; D. J. R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7641-7644.
69. Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y.; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3159-3160.
70. Sugihara, T.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10782-10783.
71. Sugihara, T.; Yamaguchi, M. *Synlett* **1998**, 1384-1386.
72. Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y.; Lim, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10549-10550.
73. Lee, B. Y.; Chung, Y. K.; Jeong, N.; Lee, Y.; Hwang, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8793-8794.
74. Son, S. U.; Lee, S. I.; Cheng, Y. K.; Kim, s.-W.; Hyeon, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 277-279.
75. (a) Pearson, A. J.; Dubbert, R. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 202-203. (b) Pearson, A. J.; Dubbert, R. A. *Organometallics* **1994**, *13*, 1656-1661. (c) Pearson, A. J.; Yao, X. *Synlett* **1997**, 1281-1282.
76. (a) Kondo, T.; Suzuki, N.; Okada, T.; Misado, T.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6187-6188. (b) Morimoto, T.; Chatami, N.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3762-3763.
77. (a) Koga, Y.; Kobayashi, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1998**, 249-250. (b) Zhao, Z.; Ding, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *1*, 171-172.
78. (a) Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 1286-1288. (b) Buchwald, S. L.; Zhang, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4498-4499.
79. Jordi, L.; Segundo, A.; Camps, F.; Picart, S.; Moreto, J. M. *Organometallics* **1993**, *12*, 3795-3797.
80. Zhao, Z.; Ding, Y.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *39*, 9805-9808.
81. Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5881-5898.
82. Takahashi, T.; Xi, Z.; Nishihara, Y.; Huo, S.; Kasai, K.; Aoyagi, K.; Denisov, V.; Negishi, E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9123-9134.
83. Berge, D.; Overman, L. E.; Renhowe, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2446-2452.
84. Para otros ejemplos de esta reacción, ver: Turuta, A. M.; Kamenitsky, A. V.; Fadeeva, T.M.; Huy, L. D. *Mendeleev Común.* **1992**, 47-48.
85. Mukai, C.; Suzuki, L.; Nagami, K.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 141-145.
86. Para un excelente estudio teórico sobre la estabilidad de especies catiónicas, radicalarias y aniónicas de complejos propargílicos de hexacarbonildicobalto, ver: Pfletschinger, A.; Koch, W.; Schmalz, H.-G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5325-5332.
87. Melikyan, G. G.; Combs, R. C.; Lamirand, J.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 363-366.

88. (a) Salazar, K. L.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9053-9054. (b) Salazar, K. L.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2211-2224.
89. Para otros ejemplos de migraciones de la unidad alquino-cobalto, ver: Taya, K.; Nagasawa, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1997**, 304-306.
90. (a) Nagasawa, T.; Taya, K.; Kitamura, M.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8949-8950. (b) Saito, T.; Suzuki, T.; Morimoto, M.; Akiyama, C.; Ochiai, T.; Takeuchi, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11633-11644.
91. Looockwood, R. F.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4163-4166.
92. Grove, D. D.; Miskevich, F.; Smith, C. C.; Corte, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6277-6280.
93. Para interesantes aplicaciones sintéticas de esta reacción, ver: (a) Schreiber, S. L.; Sammakia, T.; Crowe, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3128-3130. (b) Tester, R.; Varghese, A. M.; Khan, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 186-192. (c) Hesmati, P.; Sarrazin, L. *Synlett* **1993**, 769-771. (d) Vizniowaki, G. S.; Green, J. R.; Breen, T. L.; Dalacu, A. V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7496-7502. (e) Tyrrell, E.; Tillet, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9535-9538.
94. Roth, K.-D. *Synlett* **1992**, 435-438.
95. Para ver ejemplos de indoles actuando como nucleófilos en la reacción de Nicholas, consultar: (a) Nakagawa, M.; Ma, J.; Hino, T. *Heterocycles* **1990**, *30*, 451-462. Para otros ejemplos con cationes análogos, ver: (b) El-Amouri, H.; Gruselle, M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1077-1103.
96. O'Boyle, J. E.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1595-1598.
97. Para otros ejemplos interesantes de esta reacción, ver: (a) Mann, A.; Muller, C.; Tyrrell, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *1*, 1427-1438. (b) Hosokawa, S.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *38*, 2609-2612. (c) Isobe, M.; Nishizawa, R.; Nishizawa, T.; Yoza, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6927-6932. (d) Green, J. R. *Chem. Commun.* **1998**, 1751-1752. (e) Tanino, K.; Schimizu, T.; Piyama, M.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6116. (f) Lu, Y.; Green, J. R. *Synlett* **2001**, 245-247.
98. Roush, W. R.; Park, J. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1143-1144.
99. (a) Nicholas, K. M.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4999-5001. (b) Prasad, J. S.; Liebeskind, L. S.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1857-1860. (c) McComsey, D. F.; Reitz, A. B.; Maryanoff, C. A.; Maryanoff, B. E. *Syn. Commun.* **1986**, *16*, 1535-1549, y referencias citadas.
100. Roth, K.-D.; Müller, U. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2919-2922.
101. Saha, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 417-422.
102. (a) Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Ikeda, Y.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1161-1162. (b) Mukai, C.; Ikeda, Y.; Sugimoto, Y.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2183-2186. (c) Mukai, C.; Itoh, T.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4595-4598. (d) Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Ikeda, Y.; Hanaoka, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 823-850. (e) Mukai, C.; Yamaguchi, S.; Sugimoto, Y.; Miyakoshi, N.; Kasanatsu, E.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6761-6765. (f) Mukai, C.; Yamashita, H.; Ichiryu, T.; Hanaoka, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2203-2209.
103. Palazón, J. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3549-3552.
104. Isobe, M.; Nishizawa, R.; Hosokawa, S.; Nishikawa, T. *Chem. Commun.* **1998**, 2665-2676, y referencias citadas.
105. Isobe, M.; Jiang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 567-570.
106. (a) Tanaka, S.; Tatsuta, N.; Yamashita, O.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1994**, *59*, 12883-12894. (b) Tanaka, S.; Isobe, M. *Synthesis* **1995**, 859-862.
107. Isobe, M.; Yenjai, C.; Tanaka, S. *Synlett* **1994**, 916-918.
108. (a) Guo, R.; Green, J. R. *Synlett* **2000**, 746-748. (b) Yafan, Lu; Green, J. R. *Synlett* **2001**, 243-247.

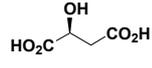
109. (a) Krafft, M. E.; Cheung, Y. Y.; Wright, C.; Cali, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3912-3915. (b) Jacobi, P. A.; Herradura, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8297-8300. (c) Nakamura, T.; Matsui, T.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3032-3033.
110. Mukai, C.; Hanaoka, M. *Synlett* **1996**, 11-17, y referencias citadas.
111. (a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9153-9156. (b) Bach, J.; Berenguer, R.; García, J.; Loscertales, T.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9021-9025.
112. Caffyn, A. J. M.; Nicholas, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6438-6439.
113. Sui, M.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2439-2442.
114. Montaña, A. M.; Cano, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 93-951.
115. Smit, W. A.; Caple, R.; Smoliakova, I. P. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2359-2382, y referencias citadas.
116. Para ejemplos prácticos, ver: (a) Nagasawa, T.; Kitamura, M.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, 1183-1186. (b) Mikami, K.; Fena, F.; Matsueda, H.; Yoshida, A.; Grierson, D. S. *Synlett* **1996**, 833-836. (c) Kitamura, M.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4563-4566. (d) Dare, S.; Ducroix, B.; Bernard, S.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4341-4344.
117. Las referencias de estas síntesis se presentan a su inicio con el número del compuesto al que corresponden (ver ANEXO III, página 181). **AIII-1**: Mukai, C.; Moharram, S. M.; Azukizawa, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8095-8103. **AIII-2**: Montaña, A. M.; Fernández, D.; Pagès, R.; Filippou, A. C.; Kociok-Köhn, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 425-439. **AIII-3**: Ref.⁹⁸. **AIII-4**: Mukai, C.; Sugimoto, Y.-i.; Miyazawa, K.; Yamaguchi, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6281-6287. **AIII-5**: Jacobi, P. A.; Herradura, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6621-6624. Para otras síntesis relacionadas, ver: (a) Jacobi, P. A.; Buddhu, S. C.; Fry, D.; Rajeswari, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2894-2906. (b) Jacobi, P. A.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1778-1779. (c) Jacobi, P. A.; De Simone, R. W.; Ghosh, I.; Guo, J.; Leung, S. H.; Pippin, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8478-8489. (d) Jacobi, P. A.; Pippin, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 827-830. **AIII-6**: Shibuya, S.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6677-6698. **AIII-7**: (Anillos HIJK) Liu, T.-Z.; Kirschbaum, B.; Isobe, M. *Synlett* **2000**, 587-590. (Anillos EF) Kira, K.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5951-5955. (Anillos HIJ) (a) Liu, T.-Z.; Li, J.-M.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10209-10219. (b) Liu, T.-Z.; Isobe, M. *Synlett* **2000**, 266-268. (Anillos EFGH) Takai, S.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1183-1186. **AIII-8**: Magnus, P.; Miknis, F.; Press, N. J.; Grandjean, D.; Taylor, G. M.; Harling, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6739-6748. **AIII-9**: Mukai, C.; Miyakoski, N.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5875-5880. **AIII-10**: Ref. 53 (**AII-3**). **AIII-11**: Magnus, P.; Carter, P.; Elliot, J.; Lewis, R.; Harling, J.; Pitterna, T.; Bauta, W. E.; Fortt, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2544-2559. **AIII-12**: Magnus, P.; Pitterna, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 541-543. **AIII-13**: Mukai, C.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7553-7556. **AIII-14**: Montaña, A. M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1569-1578. **AIII-15**: Muchmore, M. S.; van der Helm, D.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1960-1966.
118. (a) Schreiber, S. L.; Sammakia, T.; Crowe, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3128-3130. (b) Betancort P., J. M. *Aplicaciones de los complejos alquino-hexacarbonildicobalto en síntesis orgánica asimétrica*, Tesis Doctoral, Universidad de La Laguna, **1998**. (c) Betancort, J. M.; Rodríguez, C. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9773-9776.
119. (a) Moore, R.E. en *Marine Natural Products*; Scheuer, P. J. Ed.; Academic Press: New York, 1978; Vol. 1, pp 43-121. (b) Erickson, K.L. en *Marine Natural Products*; Scheuer, P. J. Ed.; Academic Press: New York, 1983; Vol. 5, pp 131-257. (c) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 551-598. (d) *Ibid.* **1986**, *3*, 1-32. (e) *Ibid.* **1987**, *4*, 539-576. (f) *Ibid.* **1988**, *5*, 613-663. (g) *Ibid.* **1990**, *7*, 269-309. (h) *Ibid.* **1991**, *8*, 97-147. (i) *Ibid.* **1992**, *9*, 323-364. (j) *Ibid.* **1993**, *10*, 497-539. (k) *Ibid.* **1994**, *11*, 355-394. (l) *Ibid.* **1995**, *12*, 223-269. (m) *Ibid.*

- 1996, 13, 75-125. (n) *Ibid.* 1997, 14, 259-302. (o) *Ibid.* 1998, 15, 113-158. (p) *Ibid.* 1999, 16, 155-198. (q) *Ibid.* 2000, 17, 1-5. (r) *Ibid.* 2000, 17, 7-55. (s) *Ibid.* 2001, 18, 1-49.
120. Fukuzawa, A.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4081-4084.
121. (a) Kurosawa, E.; Fukuzawa, A.; Irie, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4135-4136; (b) Suzuki, M.; Kurta, K.; Suzuki, T.; Kurosawa, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2953-2957.
122. Guella, G.; Mancini, I.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 310-313.
123. (a) Guella, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 47-54. (b) Guella, G.; Mancini, I.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 303-309.
124. (a) Shimizu, Y.; *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1685-1698. (b) Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897-1909.
125. Para más información sobre éstas y otras toxinas y su modo de acción, ver: (a) Soler Pestano, M. A. *Síntesis enantioselectiva de oxolanos, oxanos y oxepanos polisustituídos por adición intramolecular hetero-Michael, y referencias citadas.* Tesis Doctoral, Universidad de La Laguna, **1993**. (b) Padrón Carrillo, J. M. *Síntesis asimétrica de tetrahidropiranos 2,3,5,6-tetrasustituídos y α -aminoácidos lipídicos. Primera síntesis del ácido α -amino-araquidónico, y referencias citadas.* Tesis Doctoral, Universidad de La Laguna, **1996**.
126. Steidinger, K. A.; Baden, D. G. *Dinoflagellates*; Spector, D.; Ed.; Academic: New York, 1984.
127. Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897-1909.
128. (a) Frearson, M.; Lee, J. B.; Zaidi, K. F. *Pharmacol. Res. Commun.* **1979**, 11, 237-243. (b) Kanojia, R. M.; Chin, E.; Smith, C.; Chen, R.; Rowand, E.; Levine, S. D.; Wachter, M. P.; Adams, R. E.; Hahn, D. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 796-803. (c) Waller, D. P.; Martin, A.; Oshima, Y.; Fong, H. H. S. *Contraception* **1987**, 35, 147-153. (d) Crawley, G. C.; Dowell, R. I.; Edwards, P. N.; Foster, S. J.; McMillan, R. M.; Walker, E. R. H.; Waterson, D.; Bird, T. G. C.; Bruneau, P.; Girodeau, J. M. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2600-2609.
129. Thompson, M.; Krull, U. J.; Kallury, K. M. US Patent 87-125849.
130. Imagen obtenida de http://www.globaldialog.com/~jrjce/algae_page/mesophyllum.htm.
131. Imagen obtenida de <http://www.redtide.whoi.edu/hab/rtpphotos/rtpphotos.html>.
132. Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2963-3007.
133. (a) Alvarez, E.; Candenias, M. L.; Pérez, R.; Ravelo, J. L.; Martín, J. D. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1953-1980 y referencias citadas. (b) Hoberg, J. O. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12631-12670 y referencias citadas. (c) Heck, M.-P.; Baylon, C.; Notan, S. P.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1989-1991 y referencias citadas.
134. (a) Martín, T.; Soler, M. A.; Betancort, J. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1570-1571, y referencias citadas. (b) Betancort, J. M.; Martín, V. S.; Padrón, J. M.; Palazón, J. M.; Ramírez, M. A.; Soler, M. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4570-4583. (c) Ramírez, M. A.; Padrón, J. M.; Palazón, J. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4584-4590. (d) Martín, T.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2503-2505. (e) García, C.; Soler, M. A.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4127-4130. (f) García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1420-1428.
135. Peng, Z. H.; Li, Y.-L.; Wu, W.-L.; Liu, C.-X.; Wu, Y.-L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, 1, 1057-1066.
136. (S)-Gliceraldehído también es un compuesto conocido, ver: Jung, M.E.; Shaw, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6304-6311.
137. Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2225-2228.
138. Mikolajczyk, M.; Mikina, M.; Jankowiak, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5127-5130.
139. (a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499-2505. (b) Wadsworth Jr., W. J.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738.
140. Díaz, D. D.; Betancort, J. M.; Crisóstomo, F. R. P.; Martín, T.; Martín, V. S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1913-1919.

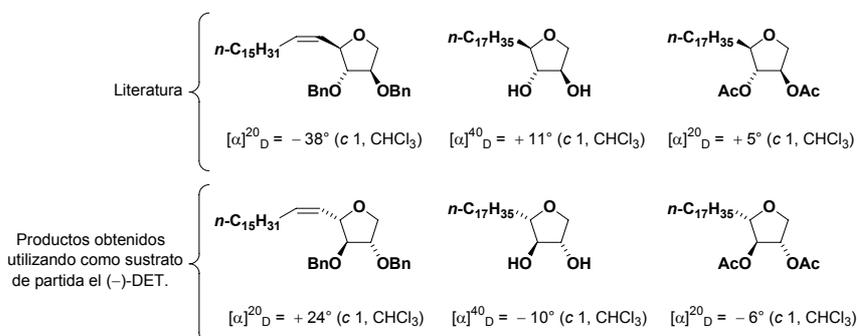
141. La consecución de la síntesis total del isolaurepinnacino **1** por aplicación de esta metodología está actualmente en curso en nuestro grupo de investigación.
142. Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2445-2248, y referencias citadas.
143. Para una excelente aplicación de la reacción de Williamson en la preparación de grupos protectores de alcoholes, ver: Greene, T. W. en *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, 1999.
144. Feuer, H.; Hooz, J. en Patai, S. *The Chemistry of the Ether Linkage*; Wiley: New York, 1967, pp 446-450, 460-468.
145. (a) Marshall, J. A. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 3, pp 975-1014. (b) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3282. (c) March, J. en *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., John Wiley & Sons, 2001, New York.
146. Bartels, A.; Mahrwald, R.; Quint, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5989-5990.
147. Todos los alcoholes utilizados en este capítulo son comerciales, salvo los compuestos ya descritos en la literatura **1-a**, **1-b** y **1-j** (ver **tabla 3**). Para el compuesto **1-a**, ver: Nacro, K.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14013-14030. Para el compuesto **1-b**, ver: Taber, D. F.; You, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 139-142. Para el compuesto **1-j**, ver: Vasil'ev, A. A. *Russ. J. Org. Chem.* **1994**, *30*, 38-41. Para el compuesto **ROH-l**, ver: Marson, C. M.; Walter, A. L.; Pickering, J.; Harper, S.; Wrigglesworth, R.; Edge, S. J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10317-10338.
148. Díaz, D. D.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9993-9996.
149. Tanto los compuestos 2-butin-1,4-diol como 2,4-hexadiin-1,6-diol son comerciales.
150. Davies, J. E.; Hope-Weeks, L. J.; Mays, M. S.; Raithby, P. R. *Chem. Commun.* **2000**, 1411-1412.
151. (a) Demirhan, F.; Gelling, A.; Irişli, S.; Jeffery, J. C.; Salek, S. N.; Sentürk, O. S.; Went, M. *J. J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 2765-2773. (b) Bennett, S. C.; Jeffery, J. C.; Went, M. *J. J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 3171-3176.
152. Lu, Y.; Green, J. R. *Synlett* **2001**, 243-247.
153. Todos los alcoholes utilizados son comerciales, salvo los compuestos **ROH-d**, y **ROH-i** (ver **tabla 4**), cuya síntesis están descritas en la literatura. Para el compuesto **ROH-d**, ver: Ref.^{118b}. Para el compuesto **ROH-i**, ver: Remoto, H.; Takamatsu, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1321-1322. El alcohol **ROH-e** (**9**) no es comercial pero se obtiene fácilmente a partir del conocido (3*E*)-3-hexen-1,6-diol mediante la siguiente secuencia: protección de los hidroxilos como sus metoximetil éteres correspondientes, dihidroxilación asimétrica del doble enlace utilizando AD-Mix β , bencilación de los dos nuevos hidroxilos secundarios y desprotección final de los hidroxilos primarios en medio ácido, tal y como se muestra en el siguiente esquema:



- Ver la Parte Experimental de esta memoria para conocer los detalles de este proceso.
- Para el compuesto (3*E*)-3-hexen-1,6-diol, ver: Ella, B. K.; Otsuka, T.; Kubo, I.; Word, D. L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2695-2706.
- Para detalles de la reacción de dihidroxilación asimétrica, ver: (a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771. (b) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. *Catalytic Asymmetric Dihydroxylation*. En

170. Para una síntesis de **13**, ver: Martín, T.; Rodríguez, C. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *61*, 6450-6453.
171. Para una síntesis de **23**, ver: Nakano, T.; Ishii, Y.; Ogawa, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4855-4859.
172. Díaz D. D.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 335-337.
173. Nuñez, M. T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928-1932.
174. Para el compuesto **35** ver: Murta, Maria M.; Azevedo, Mariangela B. M. de; Greene, Andrew E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7537-7541.
175. Evans, D. A. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, 1985, Vol 4, pp 2-110, y referencias citadas.
176. Fukase, K.; Tanaka, H.; Torii, S.; Kusumoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 389-392.
177. El alcohol **52** se obtiene fácilmente a partir del (S)-ácido málico comercial . Ver: (a) Pawlak, J.; Nakanishi, K.; Iwashita, T.; Borowski, E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2896-2901. (b) Corcoran, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *129*, 2101-2104. (c) Thiam, M.; Slassi, A.; Chastrette, F.; Amouroux, R., *Syn. Commun.* **1992**, *22*, 83-95.
178. Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 2371-2374.
179. Padrón, J. I.; Vázquez, J. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 857-858.
180. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
181. Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
182. (a) Bartels, B.; Hunter, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6756-6765. (b) Li, L.-S.; Wu, Y.; Hu, Y.-L.; Xia, L.-J.; Wu, Y.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2271-2277.
183. Para revisiones sobre este tema, ver: (a) Cadiot, P.; Chodkiewicz, W. en *Viehe Acetylenes*; Marcel Dekker: NY; 1969, p. 597. (b) Simándi, L. I. en *Patai; Rappaport The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1; Wiley: NY, 1983, 529.
184. Yoou, N. M.; Pak, C. S.; Brown, H. C.; Kvishnamurthy, S.; Stocky, T. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786-2792.
185. (a) Pawlak, J.; Nakanishi, K.; Iwashita, T.; Borowski, E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2896-2901. (b) Corcoran, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *129*, 2101-2104. (c) Tima, M.; Slassi, A.; Chastrette, F.; Amouroux, R. *Syn. Commun.* **1992**, *22*, 83.
186. La configuración absoluta del compuesto **61** se determinó mediante la comparación de los experimentos NOE realizados a los dos isómeros obtenidos.
187. Para designar los sistemas de cadena abierta con los que trabajamos se ha adoptado como criterio utilizar la terminología expuesta por Masamune y colaboradores, ver: Masamune, S.; Kaiho, T.; Garvey, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5521-5523.
188. El diol **86** se sintetiza fácilmente a partir de una reacción de epoxidación de Sharpless sobre el *trans*-2-hexen-1-ol comercial y una apertura *in situ* del epóxido formado con ácido benzoico asistida por Ti(*i*-PrO)₄, ver: Martín, V. S.; Ode, J. M.; Palazón, J. M.; Soler, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 573-580, y referencias citadas.
189. (a) Shishido, K.; Takahashi, K.; Oshio, Y.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1339-1342. (b) Shishido, K.; Takahashi, K.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Honda, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5704-5714. (c) Shishido, K.; Takahashi, K.; Oshio, Y.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Honda, T. *Heterocycles* **1988**, *27*, 495-508.
190. Finan, J. M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2719-2722.
191. PcSpartan Pro 1.0.6., Wavefunction, Inc., 2001. <http://www.wavefun.com>.
192. El programa utilizado para realizar los cálculos fue: MOPAC 6.0. Ver: Stewart, J. J. P.; QCPE #455, Indiana University, 1990.
193. Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068.
194. Ojiva, I.; Zhao, M.; Yamato, T.; Nakahashi, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5263-5277.

195. (a) Nicotra, F.; Panza, L.; Russo, G.; Zucchelli, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2154-2158. (b) Glacon, V.; Meslouti, A.; Uzan, R.; Demailly, G.; Beaupère, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3683-3686. (c) Yoda, H.; Shimojo T.; Takabe K. *Synlett.* **1999**, *12*, 1969-1971.
196. (a) Huang, Y.-L.; Chen, C.-C.; Hsu, F.-L.; Chen, C.-F. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 520-521. (b) Para una síntesis total del Virgutasin, ver: Yoda, H.; Mizutani, M.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4701-4702.
197. Duclos ; Fayet, C.; Gelas, J. *Synthesis* **1994**, 1087-1090, y referencias citadas.
198. Zhang, H. Y.; Yu, H. W.; Ma, L. T.; Min, J. M.; Zhang, L. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 141-149.
199. (a) Stevens, D. R.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 633-637. (b) Mitra, J.; Mitra, A. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 1285-1286.
200. Para una síntesis del diol **120**, ver: Ref.¹⁵².
201. PcModel 7.0, Serena Software, 1999.
202. MMX, una versión reforzada de MM2: Gajewki, J. J.; Gilbert, K. E.; McKelvey, J. en *Advances in Molecular Modeling*, Vol. 2, Dennis Liotta, Ed., 1990.
203. Para confirmar la configuración absoluta de los tetrahidrofuranos se sintetizaron, usando esta metodología, una serie de compuestos y se compararon los datos físicos obtenidos con los descritos en la literatura (ver: Nicotra Francesco, Panza, L.; Russo, G.; Zucchelli, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2154-2158):



204. Nuñez, M. T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928-1932.
205. Díaz, D. D.; Ramírez, M. A.; Saad, J. R.; Ceñal, J. P.; Tonn, C. E.; Martín, V. S. *Chirality* (Enviado).
206. (a) *Dictionary of Natural Products*, Chapman & Hall; Volume 11 (Fourth Supplement) (1998). (b) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 155-157, y referencias citadas.
207. Para una síntesis reciente de estos compuestos, ver: Negishi, E.-i.; Huo, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3253-3256.
208. Imagen obtenida de: <http://www.idrc.ca/books/reports/1997/14-01s.html>.
209. Imagen obtenida de: <http://www.ars.usda.gov/is/espanol/kids/insects/story4/sp.bugbrains.htm>.
210. Para más información, consultar: <http://www.idrc.ca/books/reports/1997/14-01s.html>.
211. Para una revisión excelente sobre síntesis de feromonas óptimamente activas, ver: Mori, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3233-3298, y referencias citadas.
212. Para mayor información, consultar: <http://www.athena-inst.com/spanish/pherodef.html>.
213. Para conocer interesante información sobre la gestión biológica de plagas con feromonas, trampas e insectos útiles, consultar: <http://www.qs400.net/qsc/econex>.
214. Para más información sobre feromonas de diferentes especies de insectos, consultar: <http://mpi-seewiesen.mpg.de/~kaisslin/pheronet/phlist/lambdina.html>.
215. (a) Gries, R.; Gries, G.; Li, J.; Maier, C. T.; Lemmon, C. R.; Slessor, K. N. *J. Chem. Ecol.* **1994**, *20*, 2501-2511. (b) Mori, K. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 102-110.

216. Maier, C. T.; Gries, R.; Gries, G. *J. Chem. Ecol.* **1998**, *24*, 491-500.
217. Gries, R.; Gries, G.; Borden, J. H.; Li, J.; Slessor, K. N.; King, G. G. S.; Bowers, W. W.; West, R. J.; Underhill, E. W. *Naturwissenschaften* **1991**, *78a*, 315.
218. Gries, R.; Gries, G.; Krannitz, S. H.; Li, J.; King, G. G. S.; Slessor, K. N.; Borden, J. H.; Bowers, W. W.; West, R. J.; Underhill, E. W. *J. Chem. Ecol.* **1993**, *19*, 1009-1019.
219. (a) Shirai, Y.; Seki, M.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3139-3145, y referencias citadas. (b) Para síntesis de otras feromonas similares, ver: Mori, K.; Nakamura, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1307-1312.
220. Imagen obtenida de http://www.na.fs.fed.us/spfo/pubs/pest_al/hem-looper.htm.
221. Imagen obtenida de <http://web.uvic.ca/ail/examples.html>.
222. Para mayor información consultar:
http://www.na.fs.fed.us/spfo/pubs/pest_al/hem-looper.htm;
http://www.nrcan.gc.ca/cfs-scf/science/prodserv/pests/hemlock_looper_e.html;
http://willow.ncfes.umn.edu/silvics_manual/Volume_1/tsuga/heterophylla.htm;
http://www.sopfim.qc.ca/a-insectes_ravageurs.htm.
223. Katsuki, T.; Martín, V. S. In *Organic Reactions*; Paquette, L. A., Eds.; John Wiley & Sons; New York, 1996, Vol. 48, pp 1-299.
224. Para la síntesis de **7**, ver: Gao, Y.; Hanson, R. M.; Kluder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
225. Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 1593-1596.
226. Para la síntesis de **15**, ver: Hirai, Y.; Chintani, M.; Yamazaki, T.; Momose, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1449-1452.
227. Díaz, D. D.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7896-7901.
228. (a) Manker, D. C.; Faulkner, D. J.; Stout, T. J.; Clardy J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5371-5374; (b) Manker, D. C.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5374-5377.
229. Ireland, C.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, Supplement No.1, 233-240.
230. Riguera R.; Rodríguez, J.; Debitus, C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4624-4632.
231. (a) Norte, M.; Cataldo, F.; González, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2879-2880. (b) Norte, M.; Cataldo, F.; González, A. G.; Rodríguez, M. L.; Ruiz-Perez, C. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1669-1678. (c) Norte, M.; Fernández, J. J.; Padilla, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3413-3416. (d) Paul, M. C.; Zubia, E.; Ortega, M. J.; Salva, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2303-2308. (e) Beukes, D. R.; Davies-Coleman, M. T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4051-4056.
232. Manker, D. C.; Garson, M. J.; Faulkner, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1061-1062.
233. Imagen obtenida de http://www.conchology.uunethost.be/GENE...ariidae/siphonaria_lessoni_tierra_d.jpg.
234. (a) Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1081-1084. (b) Birkbeck, A. A.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7823-7826.
235. (a) Calter, M. A.; Guo, X.; Liao, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1499-1501. (b) Calter, M. A.; Liao, W.; Struss, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7500-7504.
236. (a) Whitesites, G. M.; Fischer, W. F.; San Filippo, J.; Bashe, R. W.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871-4882; (b) Johnson, C. R.; Dutra, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7777-7783; (c) Ravid, U.; Silverstein, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 423-426.
237. Díaz, D. D.; Crisóstomo, F. R. P.; Martín, V. S. *J. Israel Chem.*, en prensa.
238. (a) Enraf-Nonius, CAD-4 EXPRESS, Version 5.1/5.2; Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands, 1997. (b) A.L. Speck, HELENA: *Program for Data Reduction*, Utrecht University, The Netherlands, 1997.
239. G.M. Sheldrick, 1997, SHELXL97. University of Göttingen, Germany.
240. G.M. Sheldrick, 1997, SHELXL97. *Program for the Refinement of Crystal Structure*. University of Göttingen, Germany.

241. M. Nardelli, PARST95: un sistema de rutinas Fortran para calcular los parámetros estructurales a partir de los resultados del análisis de la estructura del cristal. *J. Appl. Cryst.* **1995**, *28*, 659.
242. A.L. Spek, *Acta Crystallogr.* **1990**, *A46*, C-34.
243. von Kienlin, M.; Moonen, C. T. W. ; van der Toorn, A.; van Zijl, P. C. M. *J. Magn. Reson.* **1991**, *93*, 423-429.
244. Pegg, D. T.; Doddrell, D. M.; Bendall, M. R. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 2745-2752.
245. Kay, L. E.; Keifer, P.; Saarinen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10663-10665.
246. Muller, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4481-4484.
247. Wilker, W.; Leibfritz, D.; Kerssebaum, R.; Bermel, W. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 287-292.
248. Stonehouse, J.; Adell, P.; Keeler, J.; Shaka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6037-6038.
249. Bax, A.; Davis, D. G. *J. Magn. Reson.* **1985**, *63*, 207-213.
250. En la sección “Descripción de reacciones y productos” se indica con el símbolo ☼ el uso de la técnica FAB. En el resto de los casos se utilizó EI.
251. Perrin, D.; Armarego, W. *Purification of Laboratory Chemicals*; 4th Edition, Butterworth-Heinemann; 1996.
252. Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
253. Stewart, J. J. P.; QCPE #455, Indiana University, 1990.
254. (a) Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899-4907. (b) Dewar, M. J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4907-4917.
255. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.
256. Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.* **1989**, *10*, 221-264.
257. Stewart, J. J. P. *MOPAC Manual*, 1990.
258. Baker, J. *J. Comp. Chem.* **1986**, *7*, 385-395.
259. Baltels, R. H.; Report CNA-44; University of Texas Center for Numerical Analysis.
260. McIver, J. W.; Komornicki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625-2633.
261. Para una síntesis de este alquino, ver: Sammelson, R. E.; Millar, R. B.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2225-2228.
262. Para una síntesis de este alquino, ver: Nacro, K.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14013-14030.
263. Para una síntesis de este alquino, ver: Zinder, B. B.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 549-557.
264. Para una síntesis de este alquino, ver: Renard, M.; Coses, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2597-2608.
265. Para una síntesis de este alquino, ver: Marshall, J. A.; Liao, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5962-5970.
266. El compuesto **90** indicado en la parte experimental es el compuesto **111i**, según la **Tabla 10** incluido en la parte teórica del **Capítulo 3**.



La investigación llevada a cabo durante el transcurso de esta tesis doctoral ha dado lugar a la realización 10 trabajos, cuyas referencias se citan a continuación:

1. **Díaz, D.**; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 743-746.
2. **Díaz, D.**; Martín, V. S. *Org. Letters* **2000**, *2*, 335-337.
3. **Díaz, D.**; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7896-7901.
4. **Díaz, D.**; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9993-9996.
5. **Díaz, D.**; Yao, S.; Finn, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2617-2619.
6. **Díaz, D.**; Martín, T.; Martín, V. S. *Org. Letters* **2001**, *3*, 3289-3291.
7. **Díaz, D.**; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7231-7233.
8. **Díaz, D.**; Betancort, J. M.; Crisóstomo, R. P. F.; Martín, T.; Martín, V. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1913-1919.
9. **Díaz, D.**; Crisóstomo, R. P. F.; Martín, V. S. *Israel J. Chem.* **2002**, *en prensa*.
10. **Díaz, D.**; Ramírez, M.A.; Saad, J. R.; Ceñal, J. P.; Tonn, C. E.; Martín, V. S. *Chirality* **2002**, *en prensa*.

«Si alguna vez he conseguido ver un poco más lejos, es porque me he aupado en
hombros de gigantes»

–Isaac Newton (1642 - 1727). Físico y matemático inglés–

«Hay un pasado que se fue para siempre pero hay un futuro que todavía es nuestro»

–**F. William Robertson (1721 - 1793)**. Escritor e historiador escocés–

