

Curso 2009/10
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/36
I.S.B.N.: 978-84-7756-982-4

NURIA ORTEGA HERNÁNDEZ

**Uso de la reacción de Nicholas intermolecular
y metátesis de cierre de anillos en la formación
de éteres cíclicos con alto grado de sustitución**

Directores

**VÍCTOR S. MARTÍN GARCÍA
TOMÁS MARTÍN RUIZ**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

*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 quiero dar mi más sincero agradecimiento por permitirme el honor de trabajar bajo su supervisión, y ser el mejor ejemplo a seguir tanto en el ámbito científico como a nivel personal, y el **Dr. Tomás Martín Ruíz**, quien me ha hecho entusiasmar por la síntesis y hacerme creer en este proyecto cuando mis fuerzas flaqueaban. Gracias a ambos por su apoyo, comprensión y confianza.*

Agradecimientos:

Creo que para todo el que escribe una tesis ésta es la parte más complicada, y supongo que por eso lo he pospuesto hasta el final, sin saber bien aun qué decir. En cierto modo, escribir la química que uno hace es mucho más fácil, será porque el lenguaje científico es más sencillo que el de las relaciones cotidianas...

Quisiera agradecer en primer lugar a mis padres, por estar siempre a mi lado, quererme sin condiciones y confiar en mí. Por creer que siempre podía dar un paso más, y darme la mano para hacerme el camino mucho más fácil. Mi hermano Alfredo, por tener esa admirable paciencia y saber escucharme con una sonrisa. A todos mis tíos, primos, mi abuelita, y sobre todo mi prima Eva, por ser mí hermana mayor. A mi familia de Gran Canaria, por quererme y aceptarme como una hija más.

A Tomás Martín, por enseñarme tanto. Aunque ha sido un largo y duro camino, finalmente lo hemos conseguido!

A Juan Ignacio Padrón, por ser mi jefe moral. Gracias por escucharme en los cafés a media tarde, por las bromas y por ayudarme siempre que estuvo en tu mano.

A todos los compañeros del laboratorio 5. La lista es interminable, pero sin cada uno de ustedes el camino no hubiese sido igual: A Fernando (por tus buenos consejos en la química y en la vida), Romen (uno de los mejores compañeros que he tenido y tendré, químico brillante, y mejor persona), Rubén (por ser una excelente persona y compañero de viajes), Dácil (mi mejor amiga, sin ti no hubiese sido igual, muchas gracias por estar a mi lado...), Pedro (por su humor mordaz), Julio (amigo jerezano, mucha suerte como heredero del cobalto), Sixto (por el buen rollo en el laboratorio), Andrés (por darme el honor de ser testigo en un gran día en su vida, espero estar ahí en muchos más), Fredy, Martín, Celina, Nico, José Manuel, Carla, Leticia, Eduardo, Rubén Pérez. A los amigos que nos visitaron desde Argentina, quienes me hicieron sentir en casa cuando estuve allá: Diego (por ser el mejor anfitrión que pude tener en San Luis), Silvina, Osvaldo, Virginia, Carlos Pungitore, Eduardo Borkowski, y los Profesores Carlos Tonn y Roberto Saá. A los que nos visitaron desde Tijuana, México: Iván Córdova, Karla, Elisabeth y Andrea (un rayito de sol que llegó de México para hacernos un poquito más felices). Nuestros amigos uruguayos: Guillermo (un tipo brillante, gran compañero y

amigo) y Margarita (un ejemplo a seguir de constancia y trabajo), así como las visitantes de Madeira, Tatiana y Marginha, con quienes pasamos muy buenos ratos.

A mis compañeros de la Vrije Universiteit, por hacerme pasar 6 meses inolvidables durante mi estancia en Ámsterdam: Tebello, Robert, Sebastian, Halil, Federica, Federico, Enak, Helen, Chris, Amos, Michiel, Eelco, Bas. También me gustaría agradecer a Matt, por ayudarme a mejorar mi inglés con largas e interesantes conversaciones y Agata, por ser tan dulce y tener siempre una palabra amiga.

A mis buenos amigos: Jacob, por estar siempre a nuestro lado. Nuria, por ser mi amiga desde... siempre?. Patri, por su amistad incondicional. Cris, por animarme con guitarra en mano. Nabil, Sara, Nayra, Javier Dorado, Héctor...

A Inmaculada Juárez, por enseñarme el arte de la pintura. Por sus maravillosas clases, que me han ayudado a desconectar de la química. Por ser una genial artista, y excelente persona. Gracias por ayudarme en la elaboración del cuadro de la portada.

Por último quisiera agradecer a la persona más importante. Lo cierto es que si empezase a escribir todo lo que te quiero decir, escribiría otra tesis más. Sin tu ejemplo y tus ánimos jamás hubiese conseguido finalizar esta etapa. Gracias por quererme, comprenderme, mimarme, y hacerme sentir la persona más importante y feliz en este mundo. Gracias por estar a mi lado cada día y construir tu mundo junto al mío. Eduardo, le das sentido a cada paso que doy, y sí, quiero.

“Lo que puedes hacer, o has soñado que podrías hacer, debes comenzarlo.

La osadía lleva en sí, genio, poder y magia”

Johan Wolfgang von Goethe

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac	acetilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
AD-mix	mezcla de dihidroxilación asimétrica
AIBN	2-2'-azabisisobutironitrilo
AMCPB	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
9-BBN	9-borabicyclo (3,3,1) nonano
Binol	1,1'-bi-2-Naftol
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOM	benciloximetilo
BPO	enzima bromoperoxidasa
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
<i>c</i>	concentración en g/100 mL
CAN	nitrate cérico amónico
Cp	ciclopentadienilo
CSA	ácido canforsulfónico
DBU	1,8-diazabicyclo-7-undeceno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
DET	tartrato de dietilo
DHP	dihidropirano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4- <i>N,N'</i> -dimetilamino piridina
DME	dimetoxietano
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DMPI	periyodinano de Dess Martin

DMSO	dimetilsulfóxido
DPPE	1,2-bis(difenilfosfino) etano
DVS	1,3-diviniltetrametildisiloxano
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
EDA	etilendiamina
EM	espectrometría de masas de baja resolución
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
HMPA	hexametilfosforamida
Hz	hertz
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento (en espectrometría de RMN)
L	ligando
LAH	hidruro de aluminio y litio
LD ₅₀	dosis letal en el 50% de los individuos analizados
LDA	diisopropilamiduro de litio
LHDMS	bis(trimetilsilil) amiduro de litio
M	concentración molar (moles/litro); metal
Me	metilo
MOM	metoximetilo
Ms	mesilo (metanosulfonilo)
M. S.	tamiz molecular
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de sodio
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
nOe	efecto nuclear Overhauser
Nu	nucleófilo
PCC	clorocromato de piridinio
Ph	fenilo

PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
ppm	partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py	piridina
R	grupo alquilo
RCM	metátesis de cierre de anillos
RMN	resonancia magnética nuclear
t. a.	temperatura ambiente
TBAB	bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBHP	<i>tert</i> -butilhidroperóxido
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBSCl	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsilano
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TBDPSCI	cloruro de <i>tert</i> -butildifenilsilano
TEA	triethylamina
Tf	trifluorometanosulfonilo
TfOH	ácido trifluorometanosulfónico
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropiran-2-ilo
TIPS	triisopropilsililo
TMP	tetrametilpiperidina
TMPA	dimetilfosfonoacetato de metilo
TMS	trimetilsililo
TMSCl	cloruro de trimetilsililo
Ts	4-toluensulfonilo

Lista de Abreviaturas

TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio

ÍNDICE

	<i>Pág.</i>
CAPÍTULO 1: Éteres Cíclicos de Origen Marino	
1.1: Introducción	1
1.2: Antecedentes en la síntesis de éteres cíclicos	16
• Síntesis de éteres cíclicos por la formación de enlaces C-O	16
• Síntesis de éteres cíclicos por la formación de enlaces C-C	26
• Síntesis de éteres cíclicos por metodología mixta	31
CAPÍTULO 2: Síntesis de Éteres Lineales α,α'-Disustituídos por la Reacción de Nicholas Intermolecular	
2.1: Introducción y antecedentes	38
2.2: Resultados y discusión	49
2.3: Parte experimental	55
2.4: Apéndice de espectros	71
CAPÍTULO 3: Síntesis de Éteres Cíclicos por el Tándem Reacción de Nicholas Intermolecular/Metátesis de Cierre de Anillos/Isomerización con Montmorillonita K-10	
3.1: Introducción	83
3.2: Antecedentes	92
• Antecedentes en la síntesis del isolaurepano	92
• Antecedentes en la síntesis del lautisano	95
• Antecedentes en la síntesis del obtusano	99
3.3: Resultados y discusión	102
• Aproximación con el complejo alquino-cobalto “endo”	102

• Aproximación con el complejo alquino-cobalto “ <i>exo</i> ”	112
3.4: Parte experimental	120
3.5: Apéndice de Espectros	158

CAPÍTULO 4: Síntesis Formal del (+)-laurencín

4.1: Introducción	209
4.2: Antecedentes en la síntesis del laurencín	212
4.3: Resultados y discusión	231
4.4: Parte experimental	245
4.5: Apéndice de espectros	263

CAPÍTULO 5: Aproximación a la Síntesis del (+)-isolaurepinnacín

5.1: Introducción	280
5.2: Antecedentes en la síntesis del (+)-isolaurepinnacín	282
5.3: Resultados y discusión	289
5.4: Parte experimental	297
5.5: Apéndice de espectros	305

CONCLUSIONES	313
---------------------	------------



“Elige sólo una maestra: la naturaleza”

Rembrandt Harmenszoon van Rijn

(Imagen: La Lección de Anatomía del Doctor Nicolaes Tulp, Rembrandt)

CAPÍTULO 1:

Éteres Cíclicos de Origen Marino

1.1. ÉTERES CÍCLICOS DE ORIGEN MARINO

Los productos naturales juegan un papel muy importante en el desarrollo de nuevos fármacos. De hecho, estudios recientes muestran que cerca del 40% de los fármacos que se pueden encontrar en el mercado son productos naturales o derivados de éstos usando una modificación semisintética, así como moléculas de origen sintético inspiradas por las estructuras encontradas en la naturaleza.¹ Considerando el hecho de que estos compuestos constituyen menos del 1% del total de las moléculas estudiadas, queda claro que la probabilidad de encontrar moléculas activas es mucho mayor frente a sustancias de origen puramente sintético. Ésta no es una idea descabellada, puesto que los productos naturales no son más que estructuras optimizadas resultado de millones de años de evolución.

Es bien sabido que en la naturaleza sólo existen un número limitado de plegamientos en las proteínas. Esto se traduce en una serie de secuencias de aminoácidos que se pliegan de una manera determinada, dando la estructura y la actividad a dicha proteína.² Puesto que tras el paso de los años, la evolución ha llevado a la recombinación y mutación de estas secuencias y por tanto sutiles cambios en la estructura de las proteínas, el uso de la química sintética cobra una gran importancia para hacer cambios en productos naturales biológicamente activos, y así obtener sustancias más afines, y por tanto más activas.

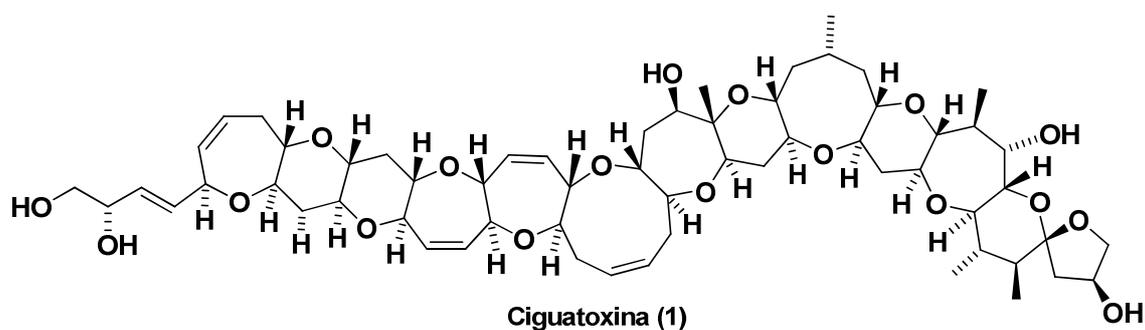
Unos de los ejemplos de productos naturales con actividad biológica más interesante son las estructuras de poliéteres encontradas en algunas toxinas marinas aisladas de dinoflagelados. Estas toxinas son las causantes del envenenamiento típico de las regiones subtropicales conocido como ciguatera. Esta enfermedad la sufren más de 200.000 personas al año, y provoca, entre otros síntomas, vómitos, diarrea, y problemas neurológicos. Estos síntomas pueden persistir durante meses o años, y en casos severos causan parálisis, coma o la muerte. Entre estas neurotoxinas destaca la ciguatoxina (**1**),³

¹ Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037.

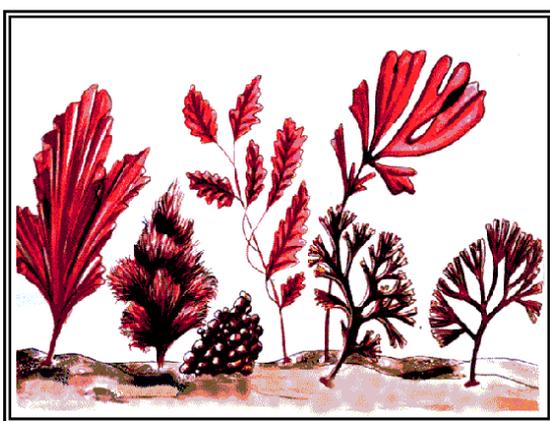
² a) Breinbauer, R.; Manger, M.; Scheck, M.; Waldmann, H. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2129-2145. b) Breinbauer, R.; Vetter, I. R.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878-2890.

³ Murata, M.; Legrand, A. M.; Ishibashi, Y.; Fukui, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4380- 4386.

aislada de *Gambierdiscus toxicus*.⁴ Este metabolito presenta una impresionante complejidad estructural debido a la presencia de 33 centros estereogénicos, 18 átomos de oxígeno, así como 13 éteres cíclicos de diferente tamaño. A esta asombrosa complejidad química se le une una potente actividad, siendo una de las moléculas más tóxicas que se puede encontrar en la naturaleza (toxicidad media en ratones $LD_{50}=0.25\mu\text{g/kg}$).



Sin embargo, no todas las toxinas marinas con actividad interesante poseen una estructura tan complicada. Los compuestos aislados de las algas rojas del género *Laurencia*, así como moluscos herbívoros epistobranquios del género *Aplysia*, presentan un gran número de propiedades biológicas, entre las que se incluyen antimicrobianas, antitumorales, inmunosupresoras, antiolesterolémicas, pesticidas, etc.⁵



Algas rojas



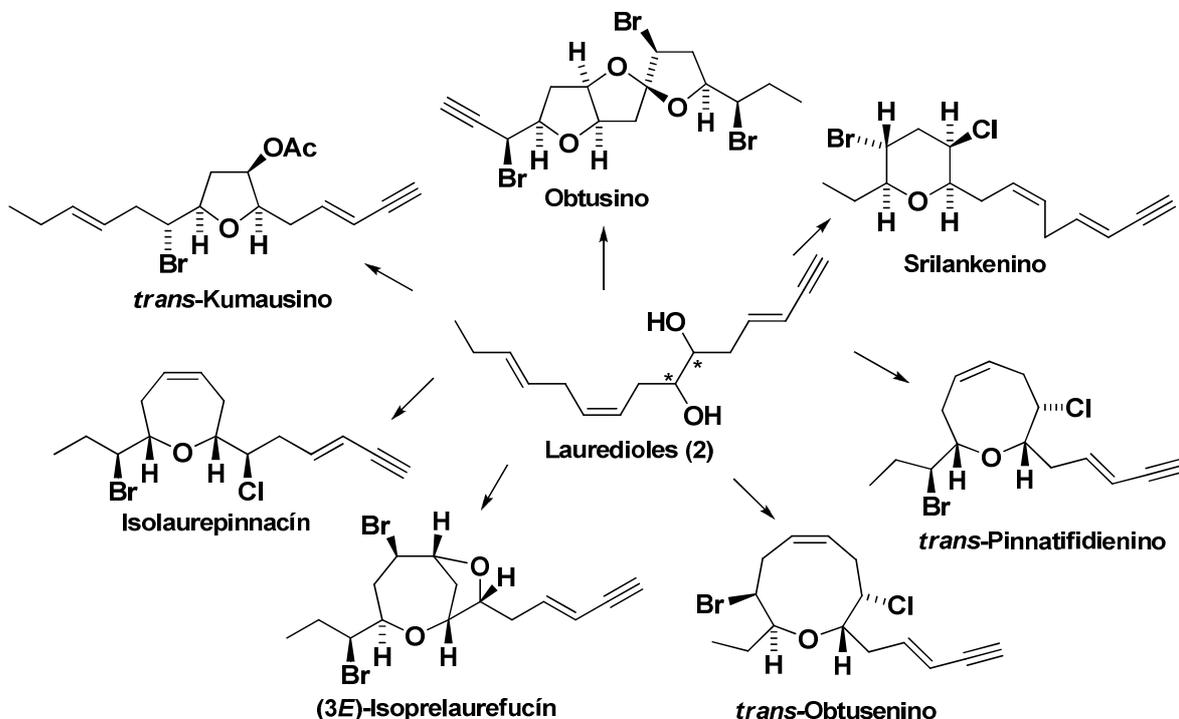
Molusco del género Aplysia

Estos metabolitos, llamados *Lauroxanos*, son compuestos no terpenicos de 15 átomos de carbono que se caracterizan por ser éteres cíclicos, aislados o fusionados, que

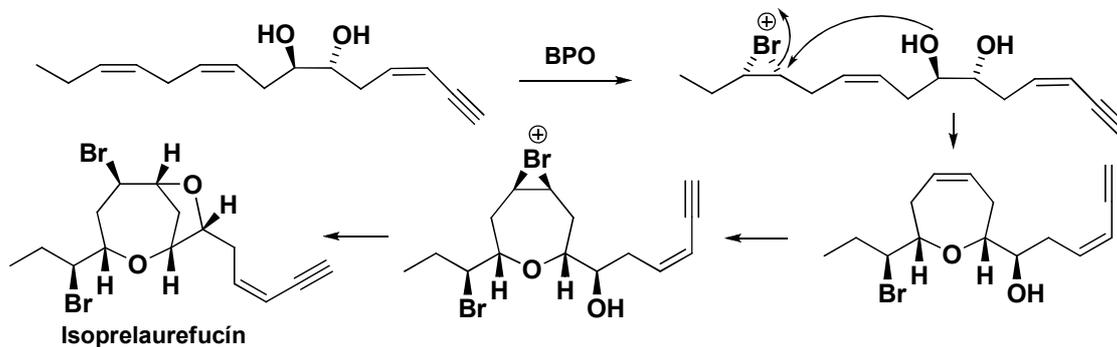
⁴ Shimizu, Y. *Chem Rev.* **1993**, 93, 1685-1698.

⁵ Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 1-48, y anteriores revisiones de la misma serie.

van desde 5 hasta 12 miembros, y poseen átomos de halógeno en su estructura. Derivan del metabolismo de los ácidos grasos y se considera que su origen biogénico es a partir de los lauredioles (2) a través de ciclaciones electrofílicas inducidas por iones bromonio.⁶



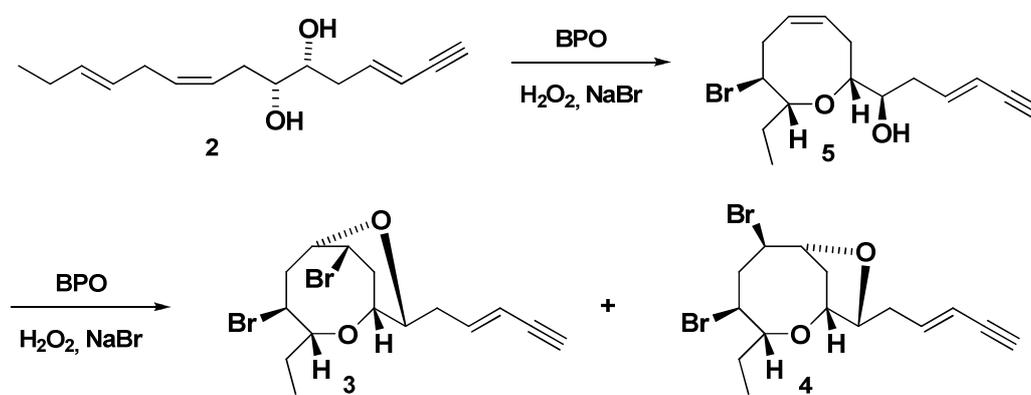
La biosíntesis de los *Lauroxanos* consiste en la bromación de uno de los dobles enlaces de los diferentes laurediols por una enzima llamada bromoperoxidasa (BPO), de forma que el ión bromonio resultante es atacado por los alcoholes presentes en la molécula, dando lugar al correspondiente éter cíclico (**Esquema 1**).



Esquema 1: Esquema General de la Biosíntesis de los Lauroxanos

⁶ Kurosawa, E.; Fukuzawa, A.; Irie, T. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2121-2124.

Para reforzar la hipótesis de la biosíntesis propuesta, se ha conseguido sintetizar *Lauroxanos* en el laboratorio, aunque con rendimientos muy bajos, empleando enzimas y simulando las condiciones naturales. Un ejemplo es la obtención del laureoxanino (**3**) y el laurefucino (**4**) a partir del laurediol **2**.⁷ Para ello se empleó la enzima bromoperoxidasa (BPO), aislada de *Streptomyces aureofaciens*.⁸ Esta enzima, en presencia de bromuro sódico y peróxido de hidrógeno, forma un ión bromonio en uno de los dobles enlaces del laurediol **2**. Posteriormente se produce un ataque estereoselectivo de uno de los alcoholes para dar lugar al deacetillaurencino (**5**), el cual, tras la formación de un nuevo ión bromonio sobre el doble enlace restante da lugar a los productos naturales **3** y **4** por el ataque nucleofílico del alcohol restante en la molécula (Esquema 2).



Esquema 2

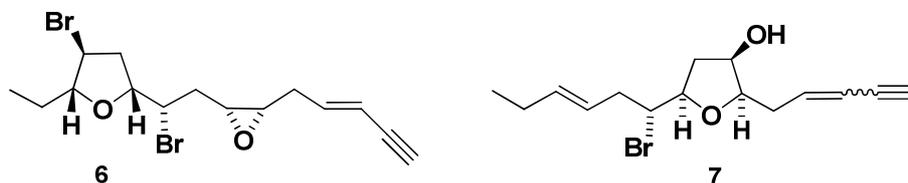
Para simplificar el estudio del gran número de *Lauroxanos* aislados, se pueden clasificar en función del número de átomos presentes en el anillo heterocíclico de mayor tamaño. A continuación se detallan dichos grupos, así como algunos de sus compuestos más representativos:⁹

⁷ Fukuzawa, A.; Aye, M.; Takasugi, Y.; Nakamura, M.; Tamura, M.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1994**, 2307-2308.

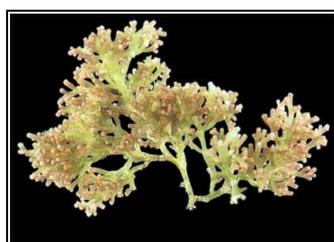
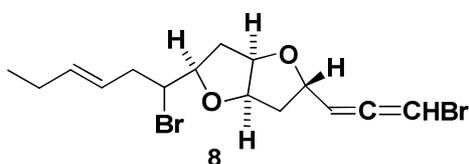
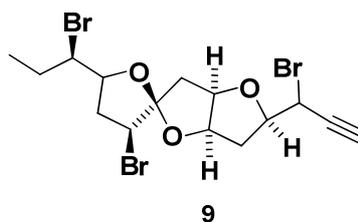
⁸ Pfeifer, O.; Pelletier, I.; Altenbuchner, J.; Van Pée, K.-H. *J. Gen. Microbiol.* **1992**, 138, 1123-1125.

⁹ Hemos adoptado como criterio para la traducción al castellano de los nombres de los *Lauroxanos* que aquellos que finalicen como *ene* o *ine* se traduzcan a *eno* e *ino* (por ejemplo, kumausalene se traduce como kumausaleno y brasilenine como brasilenino), mientras que los que finalizan en *in* quedan como tal (por ejemplo, el laurencin e isolaurepinnacin conservan el nombre). Finalmente, los que acaban en *an* se traducen como *ano* (como son el isolaurepan, lauthisan y obthusan, que pasan a ser isolaurepano, lautisano y obtusano).

Oxolanos (Lauroxolanos): Son los *Lauroxanos* que presentan éteres cíclicos de cinco miembros. Éste puede ser un único anillo, como el caso del laurepóxido (**6**), aislado de *L. nipponica*,¹⁰ y los *cis*- y *trans*-kumausinos (**7**), también de *L. nipponica*:¹¹

*L. nipponica*

También se pueden encontrar compuestos con anillos de cinco miembros fusionados, como el kumausaleno (**8**), aislado de *L. nipponica*,¹² y el obtusino (**9**), de *L. obtusa*.¹³

*L. obtusa*

Hay además metabolitos con dos oxolanos sin átomos comunes. Dos de ellos, aislados de *L. obtusa*, presentan un agrupamiento bromopropargílico y los anillos están unidos por un grupo metileno (**10**,¹⁴ **11**)¹⁵:

¹⁰ Kurosawa, E.; Fukuzawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1471-1483.

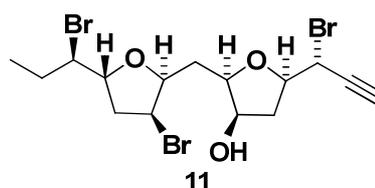
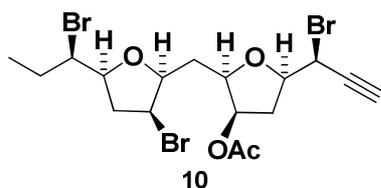
¹¹ Suzuki, T.; Koizumi, K.; Suzuki, M.; Kurosawa, E. *Chem. Lett.* **1983**, 1643-1644.

¹² Suzuki, T.; Koizumi, K.; Suzuki, M.; Kurosawa, E. *Chem. Lett.* **1983**, 1639-1642.

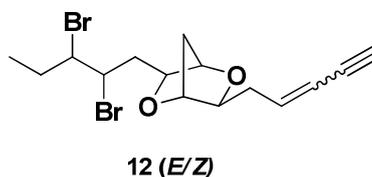
¹³ a) Howard, B. M.; Fenical, W.; Arnold, E. V.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *17*, 2841-2844. b) González, A. G.; Martín, J. D.; Norte, M.; Pérez, R.; Rivera, P.; Ruano, J. Z.; Rodríguez, M. L.; Fayos, J.; Perales, A. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4143-4146.

¹⁴ González, A. G.; Martín, J. D.; Norte, M.; Rivera, P.; Ruano, J. Z. *Tetrahedron.* **1984**, *40*, 3443-3447.

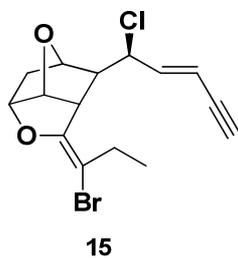
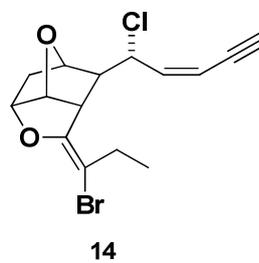
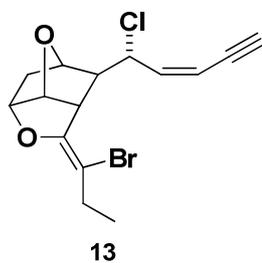
¹⁵ Norte, M.; Fernández, J. J.; Ruano, J. Z. *Tetrahedron.* **1989**, *45*, 395-396.



Por último, los éteres cíclicos de cinco miembros también se pueden hallar formando parte de sistemas policíclicos. El *cis*- y el *trans*-ocelenino (**12**), que se aíslan de *Aplysia oculifera*,¹⁶ presentan un anillo novedoso: el 2,5-dioxabicyclo [2.2.1] heptano.



El resto de sistemas policíclicos con oxolanos presentan un anillo de ciclohexano en su estructura. Así, de la *L. nidifica* se han aislado el *cis*-maneoneno A (**13**), *cis*-maneoneno B (**14**) y *trans*-maneoneno C (**15**).¹⁷



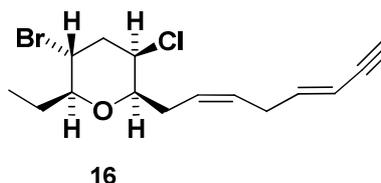
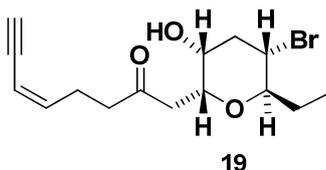
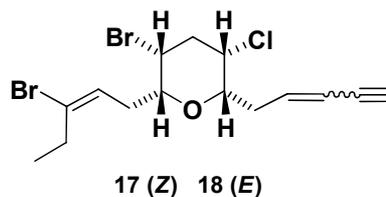
Laurencia nidifica



¹⁶ Schulte, G. R.; Chung, M. C. H.; Schever, P. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3870-3873.

¹⁷ a) Waraskiewicz, S. M.; Sun, H. H.; Ericson, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3021-3024. b) Waraskiewicz, S. M.; Sun, H. H.; Ericson, K. L.; Finer, J.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3194-3204.

Oxanos (Lauroxixanos): Se conocen pocos ejemplos de lípidos C₁₅ halogenados que contengan éteres cíclicos de seis miembros. Con un único anillo se conocen el srilankenino (**16**), aislado de *Aplysia oculifera*,¹⁸ el dactilino (**17**), isodactilino (**18**) aislados ambos de *Aplysia dactylomela* y el escalonenino (**19**), aislado de *L. obtusa*.¹⁹ Estos dos últimos compuestos son depresores del sistema nervioso central y potencian la hipnosis del pentobarbital.

*Aplysia oculifera**Aplysia dactylomela*

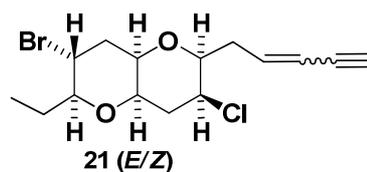
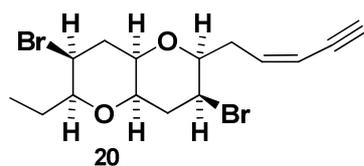
Aparecen también metabolitos con dos oxanos fusionados. Ejemplos de ello son el elatenino (**20**), aislado de *L. elata*,²⁰ y el dactomelino (**21**), de *Aplysia dactylomela*.²¹

¹⁸ De Silva, E. D.; Schwartz, R. E.; Schever, P. F.; Shoolery, J. N. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5987-5994.

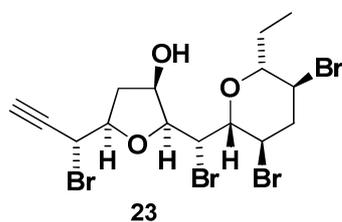
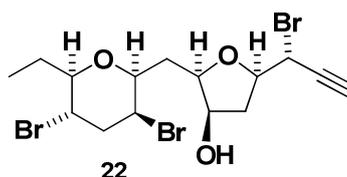
¹⁹ Suzuki, M.; Takahashi, Y.; Matsuo, Y.; Guiry, M. D.; Masuda, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4271-4278.

²⁰ Hall, H. G.; Reiss, J. A. *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 1401-1409.

²¹ Gopichand, Y.; Schmitz, F.J.; Shelly, J.; Rahman, A.; Van der Helm, D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5192-5197.

*Laurencia elata*

También se han aislado compuestos que contienen combinaciones de anillos de cinco y seis miembros de *L. obtusa* (**22**)²² y de la esponja *Mycale rotalis* (**23**).²³

*Mycale rotalis*

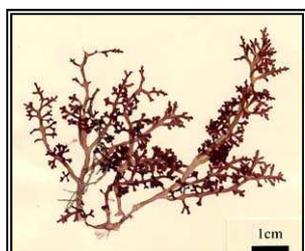
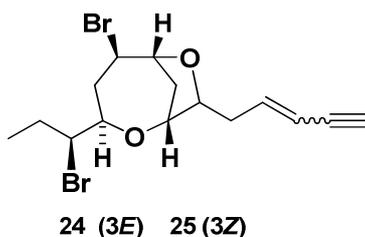
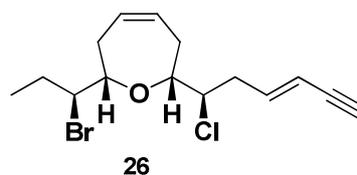
Oxepanos (Lauroxepanos): Los *Lauroxanos* con anillos de siete miembros son muy escasos. Ejemplos de ellos son el (3*E*)- y (3*Z*)-isoprelaufucín (**24** y **25**), aislados de *L. nipponica*,²⁴ y el isolaurepinnacín (**26**), aislado de *L. pinnata*.²⁵

²² Norte, M.; Fernández, J. J.; Ruano, J. Z. *Tetrahedron*. **1989**, *45*, 5987-5994.

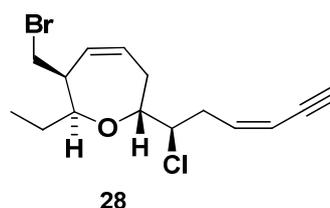
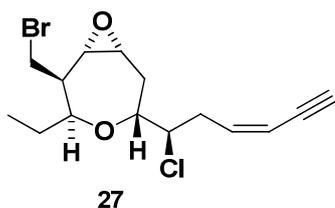
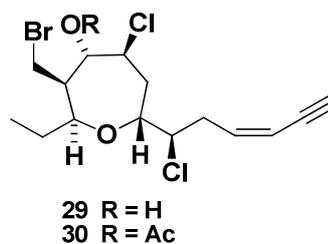
²³ Giordano, F.; Mayol, L.; Notaro, G. Piccialli, V.; Sica, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1559-1561.

²⁴ a) Kurosawa, E.; Fukuzawa, A.; Irie, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4135-4138. b) Suzuki, M.; Kurata, K.; Kurosawa, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2953-2955.

²⁵ Fukuzawa, A.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4081-4084.

*L. pinnata*

Los únicos lípidos C₁₅ ramificados que se conocen se hallan dentro del grupo de los oxepanos. Son el rogiolenino-A (27) y -D (28), aislados de *L. microcladia*,²⁶ y el rogiolenino-B (29) y -C (30), de la esponja *Spongia zimocca*.²⁷

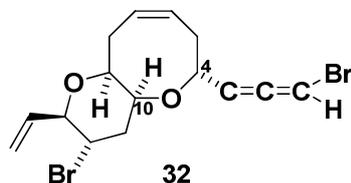
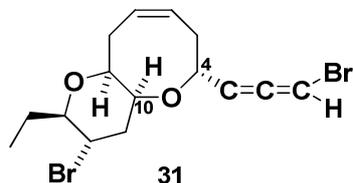
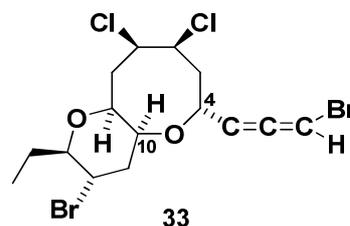
*Spongia zimocca*

Oxocanos (Lauroxocanos): Los *Lauroxanos* con anillos de ocho miembros constituyen el grupo más numeroso dentro de los lípidos C₁₅ halogenados. Según el punto en que se establezca el puente éter se pueden dividir en tres grupos:

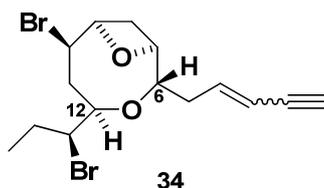
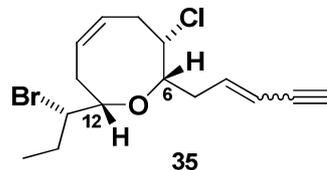
²⁶ Guella, G.; Mancini, I.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 47-54.

²⁷ Guella, G.; Mancini, I.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 303-309.

a) **Microcladalenos:** El puente éter está entre C-4 y C-10. Con este tipo de unión sólo se conocen los microcladaleno-A (**31**), B (**32**) y C (**33**), aislados de *L. microcladia*.²⁸

*L. microcladia*

b) **Relacionados con el laureatín:** El puente éter se encuentra entre C-6 y C-12. Ejemplos de ellos son el (3*E*)- y (3*Z*)-laureatín (**34**), aislados de *L. nipponica*,²⁹ los cuales presentan actividad insecticida,³⁰ así como el (3*E*)- y (3*Z*)-pinnatifideninos (**35**), que se aíslan de *L. pinnatifida*,³¹ con actividad antiespasmódica y depresora del colesterol en sangre.

*L. pinnatifida*

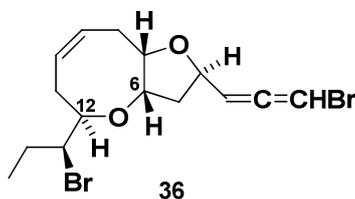
²⁸ Kennedy, D. J.; Selby, I. A.; Cowe, H. J.; Cox, P. J.; Thomson, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 153-155.

²⁹ Irie, T.; Izawa, M.; Kurosawa, E. *Tetrahedron.* **1970**, 26, 851-870.

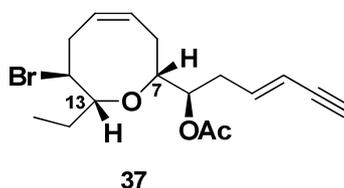
³⁰ Watanabe, K.; Umeda, K.; Miyakado, M. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, 53, 2513-2515.

³¹ González, A. G.; Martín, J. D.; Martín, V. S.; Norte, M.; Pérez, R.; Ruano, J. Z.; Drexler, S. A.; Clardy, J. *Tetrahedron.* **1982**, 38, 1009-1014.

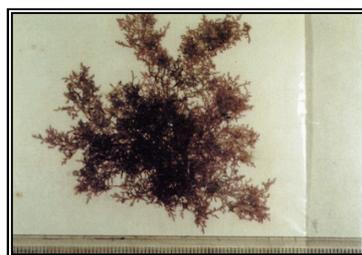
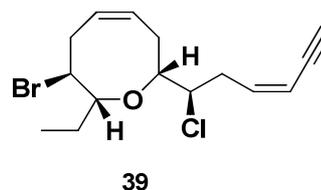
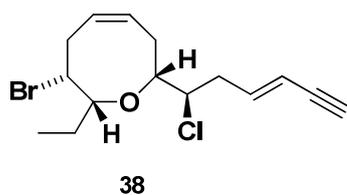
También hay metabolitos con el esqueleto de laureatín que presentan dos anillos fusionados (un oxecano y un oxolano) como el lauraleno (**36**), que se aísla de *L. nipponica*.³²



c) **Relacionados con el laurencín:** el puente éter se encuentra entre C-7 y C-13. El compuesto que da nombre a la serie es el laurencín (**37**), el cual se aísla de *L. glandulifera*³³ y *L. nipponica*.³⁴



Con el esqueleto del laurencín se hallan una serie de compuestos clorados, entre los cuales se encuentran laurepinnacín (**38**), de *L. pinnata*,³⁵ que presenta propiedades insecticidas, y el intricenino (**39**), aislado de *L. intricata* y de *L. thyrifera*.³⁶



L. intricata

³² a) Fukuzawa, A.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1177-1178. b) Suzuki, M.; Koizumi, K.; Kikuchi, H.; Suzuki, T.; Kurosawa, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 715-718.

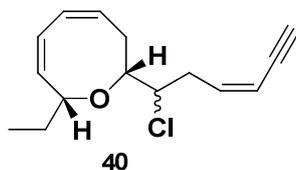
³³ a) Irie, T.; Suzuki, M.; Masamune, T. *Tetrahedron.* **1968**, *24*, 4193-4205. b) Cameron, A. F.; Cheung, K. K.; Ferguson, G.; Robertson, J. M. *J. Chem. Soc. (B)*, **1969**, 559-561.

³⁴ Irie, T.; Suzuki, M.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *29*, 4081-4084.

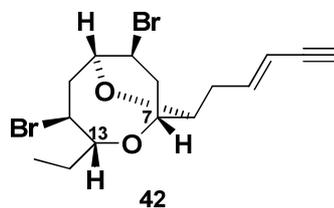
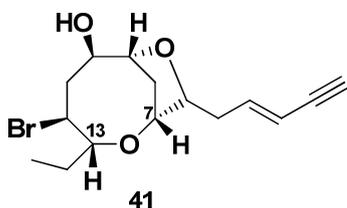
³⁵ Fukuzawa, A.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2507-2510.

³⁶ a) White, R. H.; Hager, L. P. *Phytochemistry.* **1978**, *17*, 939-941. b) Blunt, J. W.; Lake, R. J.; Munro, M. H. G. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1685-1693.

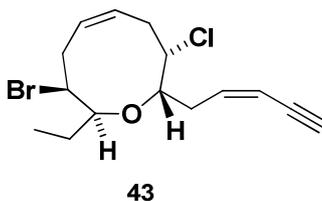
De *L. thirsifera* se aísla también un metabolito de este grupo que presenta la peculiaridad de poseer dos dobles enlaces conjugados en el anillo de oxocano (**40**).



También se han encontrado compuestos con esqueleto de laurencín que presentan estructura bicíclica, como el laurefucino (**41**), aislado de *L. nipponica* y *L. subopposita*,³⁷ y el laureoxanino (**42**), también de *L. nipponica*.³⁸



Oxonanos (Lauroxonanos): Los éteres cíclicos de nueve miembros no son muy frecuentes. Pueden presentarse como unidades aisladas o fusionadas con oxolanos. Entre los del primer grupo se hallan el obtusenino (**43**), aislado de *L. obtusa*,³⁹ y el brasilenino (**44**), obtenido del molusco *Aplysia brasiliiana*,⁴⁰ que es un potente ictiotóxico.

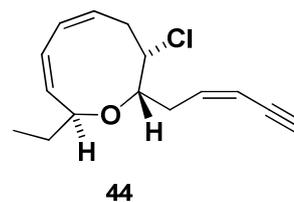


³⁷ Kurosawa, E.; Fukuzawa, A.; Irie, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4135-4138.

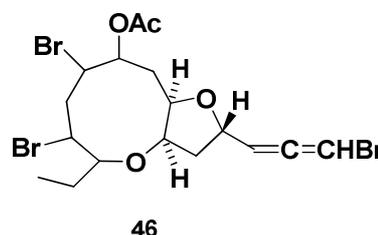
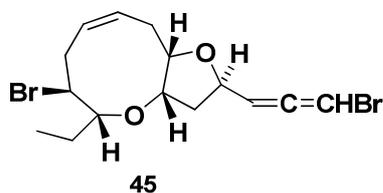
³⁸ Fukuzawa, A.; Aye, M.; Nakamura, M.; Tamura, M.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4895-4898.

³⁹ a) King, T. J.; Imre, S.; Oztunç, A.; Thomson, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1453-1454. b) Howard, B. M.; Schulte, G. R.; Fenical, W.; Solheim, B.; Clardy, J. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1747-1751.

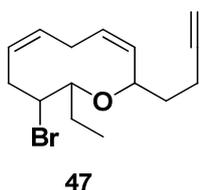
⁴⁰ Kinnel, R. B.; Dieter, R. K.; Meinwald, J.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Eisner, T.; Stallard, M. O.; Fenical, W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1979**, *76*, 3576-3579.

*Aplysia brasiliana*

Con un anillo de oxolano fusionado se encuentran el isolaureno (**45**), aislado de *L. nipponica*,⁴¹ así como el compuesto **46**, aislado de *L. implicata*.⁴²



Éteres cíclicos de diez miembros: Son inusuales en este tipo de metabolitos. Únicamente se conoce un compuesto aislado de *L. implicata* (**47**).⁴³



Éteres cíclicos de doce miembros: Se conocen algunos compuestos de este tipo, como el obtusaleno (**48**), aislado de *L. obtusa*,⁴⁴ y el poitedieno (**49**), obtenido de *L. poitei*.⁴⁵

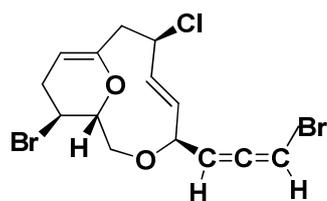
⁴¹ Kurata, K.; Furusaki, A.; Suehiro, K.; Katayama, C.; Suzuki, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1031-1034.

⁴² Coll, J. C.; Wright, A. D. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1685-1693.

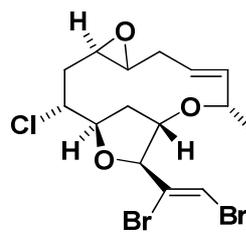
⁴³ Ver Ref. 41 (Coll, J. C.; Wright, A. D. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1685-1693).

⁴⁴ Ver Ref. 41 (Coll, J. C.; Wright, A. D. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1685-1693).

⁴⁵ Wright, A. E.; Wing, R. M.; Sims, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4649-4652.



48



49

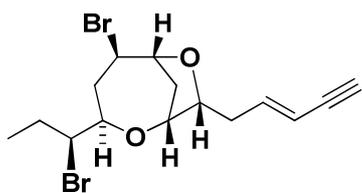
*Laurencia poitei*

Dado que estos metabolitos se aíslan en pequeñas cantidades, se hace muy difícil su elucidación estructural, así como la elaboración de estudios farmacológicos. Por ello, la síntesis se hace una herramienta indispensable para obtener mayor cantidad de estos compuestos. Así, desarrollar nuevas metodologías sintéticas que, además de eficientes, permitan acceder a los intermedios de manera estereoselectiva, sigue siendo un interesante desafío para el químico sintético. Este objetivo no es nada fácil, ya que la síntesis de estos compuestos requiere la formación de un oxaciclo, el control regio y estereoselectivo en la incorporación de átomos de halógeno, así como la formación de un enino o un bromo-aleno. De hecho, en los últimos años se pueden encontrar numerosos artículos en la literatura científica que tienen como objetivo la síntesis de *Lauroxanos*, desde la primera síntesis del (\pm)-laurencín por Masamune y colaboradores,⁴⁶ las síntesis de numerosos compuestos por Crimmins y colaboradores⁴⁷ o las síntesis de Kim y colaboradores⁴⁸ (Esquema 3).

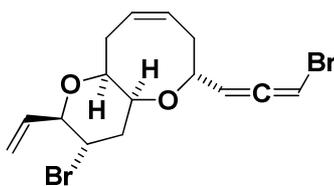
⁴⁶ a) Murai, A.; Murase, H.; Matsue, H.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2507-2510. b) Masamune, T.; Matsue, H. *Chem. Lett.* **1975**, 895-898. c) Masamune, T.; Matsue, H.; Murase, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 127-134. d) Masamune, T.; Murase, H.; Matsue, H.; Murai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 135-141.

⁴⁷ a) Crimmins, M. T.; Choy, A. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7548-7549. b) Crimmins, M. T.; Choy, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5653-5660. c) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2029-2032. d) Crimmins, M. T.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5473-5476. e) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A.; Katz, J. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2165-2167. f) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1533-1534. g) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A.; Choy, A. L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1817-1834. h) Crimmins, M. T.; DeBaillie, A. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3009-3011. i) Crimmins, M. T.; Powell, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7592-7595. j) Crimmins, M. T.; Brown, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10264-10266.

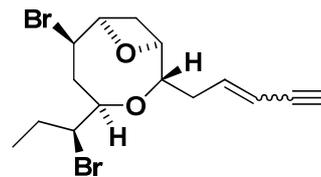
⁴⁸ a) Lee, H.; Kim, H.; Yoon, T.; Kim, S.; Kim, H.-D.; Kim, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8723-8729. b) Park, J.; Kim, B.; Kim, H.; Kim, S.; Kim, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 4810-4812. c) Kim, H.; Lee, H.; Kim, S.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2269-2274.



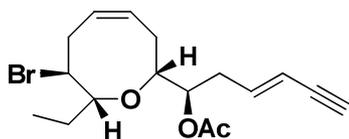
(-)-Isoprelaufucín
Kim y col. (2005)



(+)-Microcadaleno B
Kim y col. (2007)



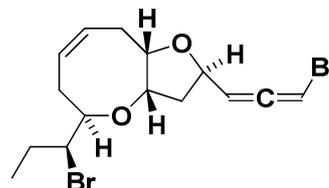
(+)-3E- y (+)-3Z-Isolaureatín
Kim y col. (2007)



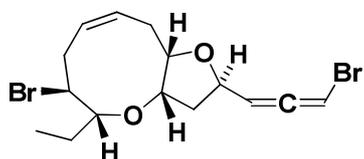
(±)-Laurencín
Masamune y col. (1977)
(+)-Laurencín
Crimmins y col. (1999)



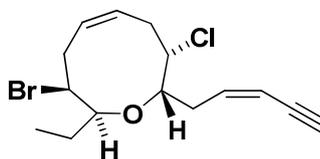
(+)-Prelaufucín
Crimmins y col. (2000)



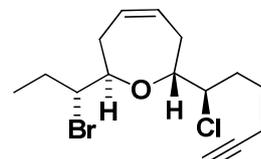
(+)-Lauraleno
Crimmins y col. (2000)



(-)-Isolauraleno
Crimmins y col. (2001)



(+)-Obtusenino
Crimmins y col. (2003)



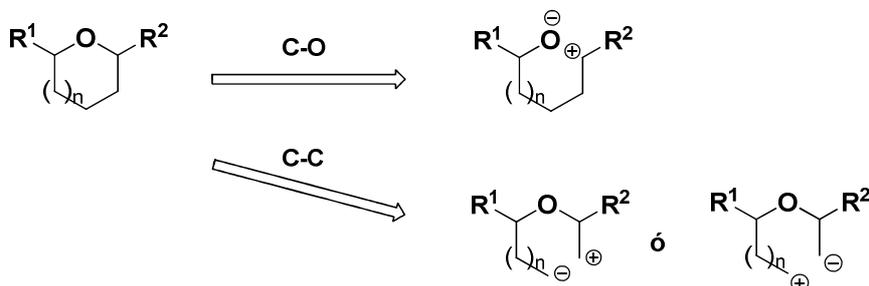
(+)-Rogioloxepano A
Crimmins y col. (2003)

Esquema 3: Algunos de los Lauroxanos Sintetizados Hasta el Momento

1.2. ANTECEDENTES EN SÍNTESIS DE ÉTERES CÍCLICOS

Los *Lauroxanos*, así como otros productos naturales que contienen éteres cíclicos, han despertado la imaginación de infinidad de químicos con el fin de abordar su síntesis. Estos fascinantes compuestos, relativamente pequeños (15 átomos de carbono), presentan numerosos centros estereogénicos, átomos de halógenos, éteres cíclicos de diferente tamaño, etc. Además, no solo tienen un interés meramente académico, también cada uno de ellos presenta actividades sumamente interesantes para la industria farmacéutica.

La síntesis de oxaciclos se ha fundamentado básicamente en dos estrategias principales: A través de la formación de un enlace C-O por medio del ataque nucleofílico de un átomo de oxígeno, o por la formación de un enlace C-C a partir de un éter lineal previamente sintetizado (**Esquema 4**).⁴⁹



Esquema 4: Estrategias Para la Formación de Éteres Cíclicos

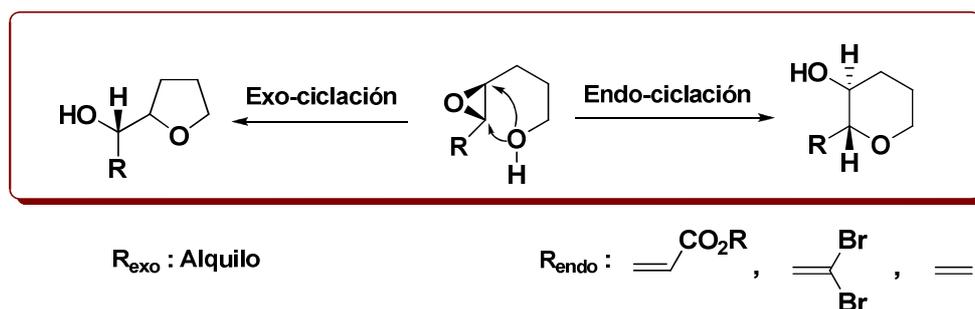
Síntesis de oxaciclos por la formación de enlaces C-O:

Es más común que la estrategia de formación de enlaces C-C, y consta de un ataque nucleofílico intramolecular de un oxígeno a un carbono convenientemente

⁴⁹ a) Álvarez, E.; Candenas, M. L.; Pérez, R.; Ravelo, J. L.; Martín, J. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1953-1980. b) Mori, Y. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 849-852. b) Hoberg, L. O. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12631-12670. c) Nicolau, K. C.; Vourloumis, D.; Winssiger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 44-122. d) Marmsäter, F. P.; West, F. G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4346-4353. e) Nakata, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4314-4347. f) Inoue, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4379-4405.

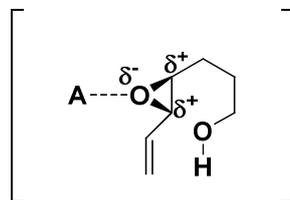
activado conducente a la formación del éter cíclico. A continuación se describen algunos ejemplos destacados de esta aproximación:⁵⁰

a) Ciclaciones de hidroxi-epóxidos: Un ejemplo de formación de éteres mediante un enlace C-O es la formación de tetrahidropiranos por la apertura de un epóxido con un alcohol catalizada por ácidos. Esta reacción es utilizada para la construcción de oxanos y oxolanos a partir de *trans* hidroxi-epóxidos (**Esquema 5**).⁵¹



Esquema 5: Síntesis de Éteres Cíclicos por Ciclaciones de Hidroxi-Epóxidos

La *endo*-ciclación se ve favorecida cuando el sustituyente que se encuentra en posición α al epóxido es un doble enlace o un derivado de éste. Esto es debido a que cuando se adiciona un ácido, se coordina con el epóxido, generando una carga parcial positiva en cada uno de los carbonos del epóxido. Cuando tenemos un doble enlace la carga positiva se puede deslocalizar por éste, formando un intermedio de reacción similar a un carbocatión alílico, lugar por donde atacará el alcohol presente en la molécula para así formar el éter cíclico de seis miembros (**Esquema 6**).

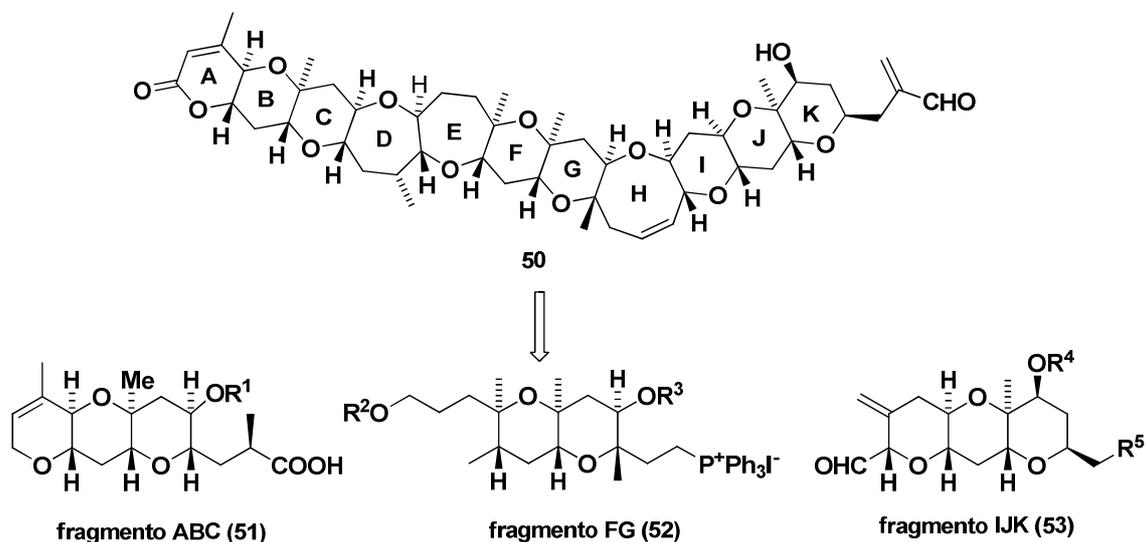


Esquema 6

⁵⁰ Para conocer más ejemplos de estrategias para obtención de éteres cíclicos aparte de las mencionadas ver ref. 48^a (Álvarez, E.; Candenas, M. L.; Pérez, R.; Ravelo, J. L.; Martín, J. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1953-1980).

⁵¹ a) Nicolau, K. C.; Duggan, M. E.; Hwang, C. K.; Somers, P. K. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1359-1364. b) Nicolau, K. C.; Prasad, C. V.; Somers, P. K.; Hwang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330-5334.

Nicolau y colaboradores han empleado con éxito esta estrategia para la síntesis de anillos de éteres fusionados presentes en la brevetoxina A (**50**),⁵² una toxina marina aislada del dinoflagelado *Gymnodinium breve*, organismo responsable de las llamadas mareas rojas (**Esquema 7**).⁵³



Esquema 7: Esquema Retrosintético Planteado por Nicolau y col.



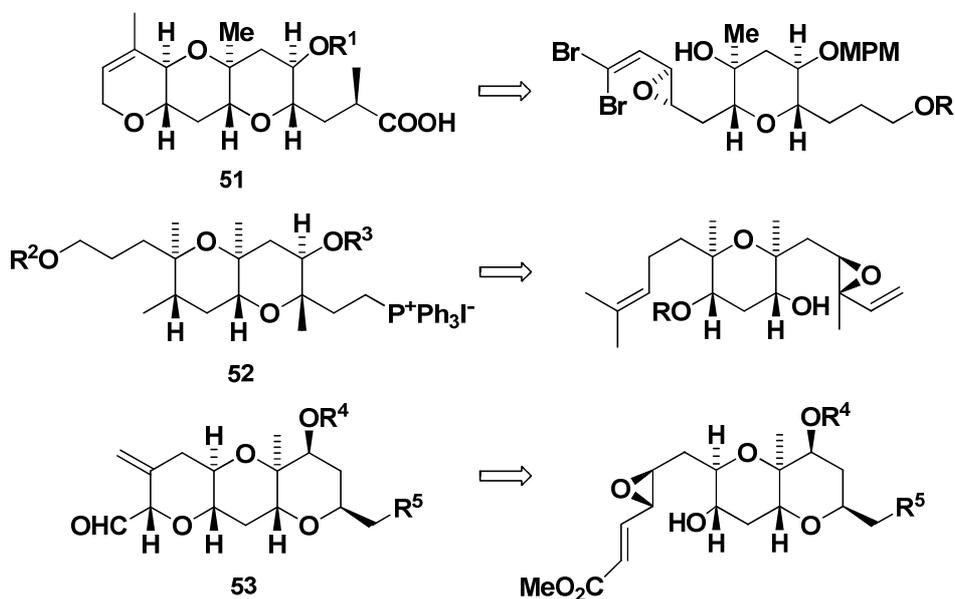
Coloración del océano por efecto de la marea roja: La Brevetoxina A puede ser acumulada en los moluscos, los cuales al ser ingeridos por los seres humanos, producen intoxicación de intensidad variada, pudiendo llegar a la muerte.

Nicolau y colaboradores propusieron desconectar la molécula en tres fragmentos: El fragmento ABC (**51**) el FG (**52**) y el IJK (**53**), los cuales se podían

⁵² a) Nicolau, K. C.; Duggan, M. E.; Hwang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6676-6682. b) Nicolau, K. C.; Duggan, M. E.; Hwang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682-6690. c) Nicolau, K. C.; Nugiel, D. A.; Couladouros, E.; Hwang, C. K. *Tetrahedron*. **1990**, *46*, 4517-4552.

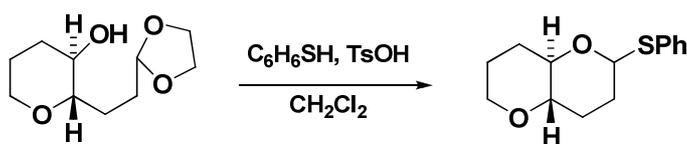
⁵³ Lin, Y.-Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James, J. C.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773-6775.

obtener, entre otras reacciones, por el ataque nucleofílico de un alcohol a un *trans*-epóxido (**Esquema 8**):



Esquema 8

b) Reacciones de acoplamiento de hidroxialdehídos (acetal): Otra síntesis interesante de oxaciclos consiste en la ciclación intramolecular por acoplamiento de un hidroxialdehído en presencia de tiofenos para dar 2-tiofenil éteres con rendimientos excelentes (**Esquema 9**).⁵⁴

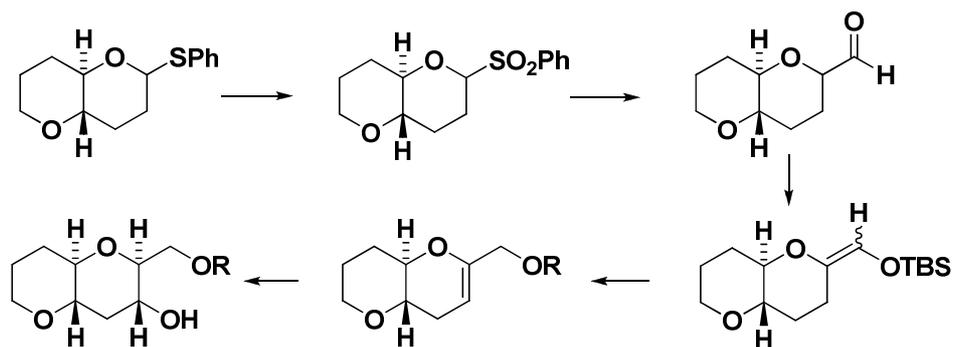


Esquema 9: Síntesis de Éteres Cíclicos por Acoplamientos de Hidroxialdehídos

Posteriores transformaciones pueden conducir a *trans,sin,trans*-tetrahidropiraniéteres según se muestra en el **Esquema 10**.⁵⁵

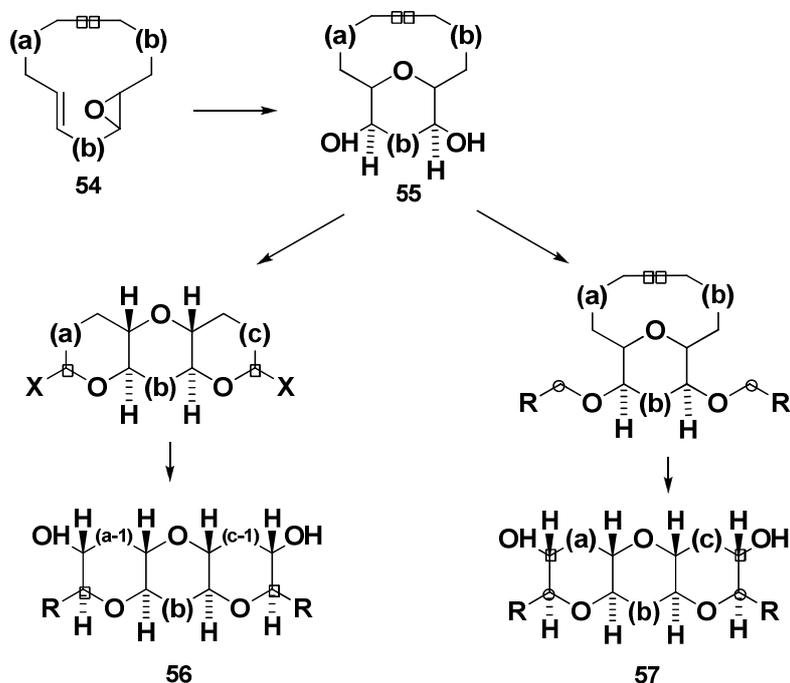
⁵⁴ Kozikowski, A. P.; Ghosh, A. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3019-3022.

⁵⁵ Alvarez, E.; Rico, M.; Rodríguez, R. M.; Zurita, D.; Martín, J. D. *Tetrahedron. Lett.* **1992**, *33*, 3385-3388.



Esquema 10: Obtención de Sistemas Fusionados

c) Alargamiento de anillos de oxiranos en epoxicicloalquenos: Se basa en la síntesis de oxaciclos de tamaño medio *trans*-fusionados por una expansión de anillo de un epoxialqueno (**54**) asistida por yodo, seguida de una solvólisis inducida por Ag^+ , para dar sistemas como el intermedio **55**. La posterior formación de enlaces C-C y C-O puede generar oxaciclos *trans*-fusionados (**56** y **57**), los cuales son capaces, tras posteriores transformaciones, de incrementar el número de anillos por procesos de acoplamiento intramolecular, o generar oxaciclos externos (Esquema 11).⁵⁶



Esquema 11: Alargamiento de Anillos de Oxiranos en Epoxicicloalquenos

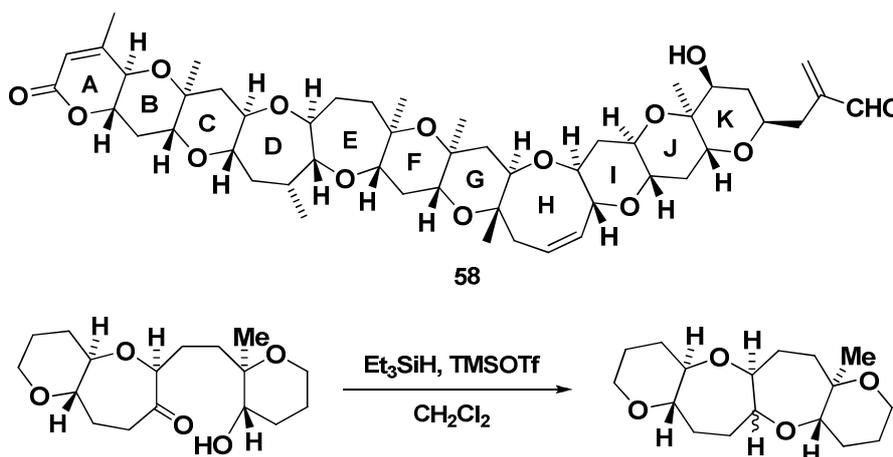
⁵⁶ Alvarez, E.; Díaz, M. T.; Pérez, R.; Ravelo, J. L.; Regueiro, A.; Vera, J. A.; Zurita, D.; Martín, J. D. J. *Org. Chem.* **1994**, *59*, 2848-2876.

d) Reacciones de acoplamiento reductivo de hidroxi-cetonas: En presencia de silanos y un ácido de Lewis (SI-LA), las hidroxicetonas dan una reacción de acoplamiento reductivo que se puede emplear para la síntesis de poliéteres *orto*-condensados (**Esquema 12**).⁵⁷



Esquema 12: Acoplamiento Reductivo de Hidroxi-Cetonas

Esta metodología ha sido empleada por Nicolau y colaboradores para la construcción del fragmento CDEF de la brevetoxina B (**58**), como se muestra en el **Esquema 13**.⁵⁸



Esquema 13: Síntesis del Fragmento CDEF de la Brevetoxina B

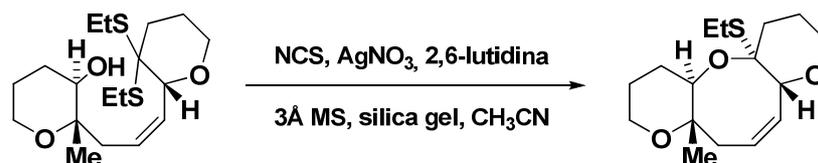
e) Reacciones de acoplamiento de hidroxi-ditiocetales: Esta metodología consiste en el ataque nucleofílico de un alcohol a un tioacetal catalizado por Ag^+ . Posteriormente se lleva a cabo una desulfuración reductiva por una ruptura homolítica o heterolítica C-S para dar gran variedad de éteres *trans*-fusionados (**Esquema 14**).⁵⁹

⁵⁷ a) Sassaman, M. B.; Kotian, K. D.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4314-4319.

b) Sassaman, M. B.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Tetrahedron.* **1988**, *44*, 3371-3374.

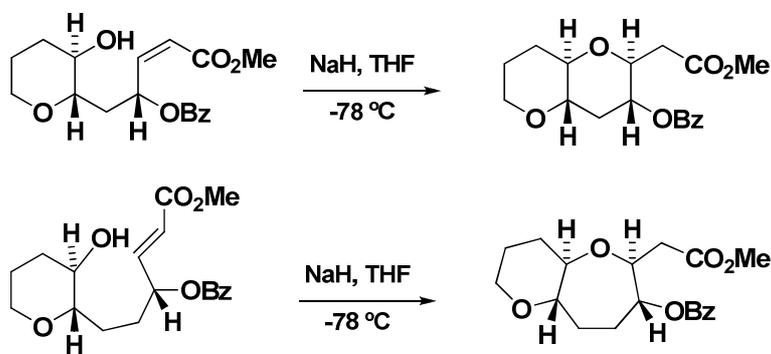
⁵⁸ Nicolau, K. C.; Hwang, C. K.; Nugiel, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4136-4137.

⁵⁹ a) Nicolau, K. C.; Tiebes, J.; Theodorakis, E. A.; Rutjes, F. P. J. T.; Koide, K.; Sato, M.; Untersteller, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *59*, 9371-9372. b) Nicolau, K. C.; Hwang, C. K.; Nugiel, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5321-5330.



Esquema 14: Acoplamiento de Hidroxi-Ditioacetales

f) Ciclaciones hetero-Michael: Es una metodología basada en una reacción hetero-Michael intramolecular sobre ésteres alcoxi- γ -benzoiloxi- α,β -insaturados convenientemente funcionalizados para la construcción enantioselectiva de tetrahidropiranos *trans*-fusionados, así como sistemas de oxepanos (**Esquema 15**).⁶⁰



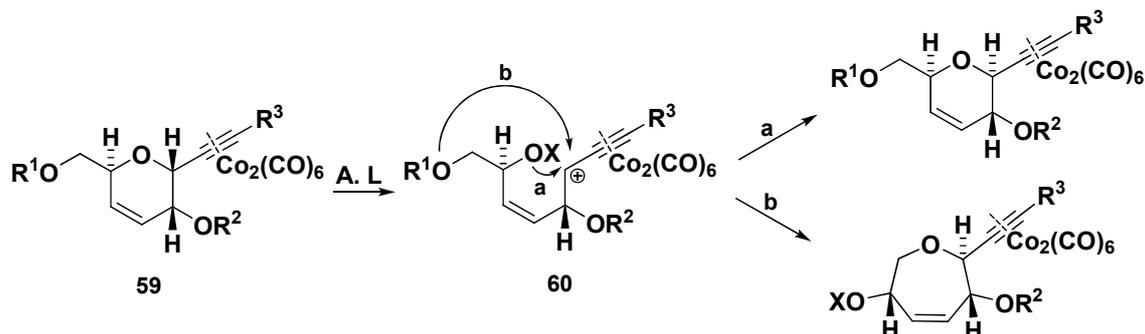
Esquema 15: Ciclaciones Hetero-Michael

g) Ciclaciones de hidroxilo sobre un carbono electrón deficiente: El ejemplo más característico de esta estrategia es el uso de complejos alquino-hexacarbonildicobalto, los cuales pueden formar carbocationes en presencia de ácidos próticos o ácidos de Lewis cuando tienen en posición α un grupo hidroxilo o un derivado de éste.⁶¹ Este carbocatión puede ser atrapado de forma inter o intramolecular por un alcohol que actúe como nucleófilo. Así, se encontró que se podían anomerizar dihidropiranos en la posición C-1 con grupos alquínil hexacarbonildicobalto. De esta forma, Isobe y colaboradores describieron la síntesis enantiomérica de unidades dihidropirano *syn-trans*-sustituídas por una epimerización asistida por ácidos de Lewis

⁶⁰ a) Martín, V. S.; Núñez, M. T.; Ramírez, M. A.; Soler, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 763-766. b) Palazón, J. M.; Soler, M. A.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5467-5470. c) Soler, M. A.; Palazón, J. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5471-5474.

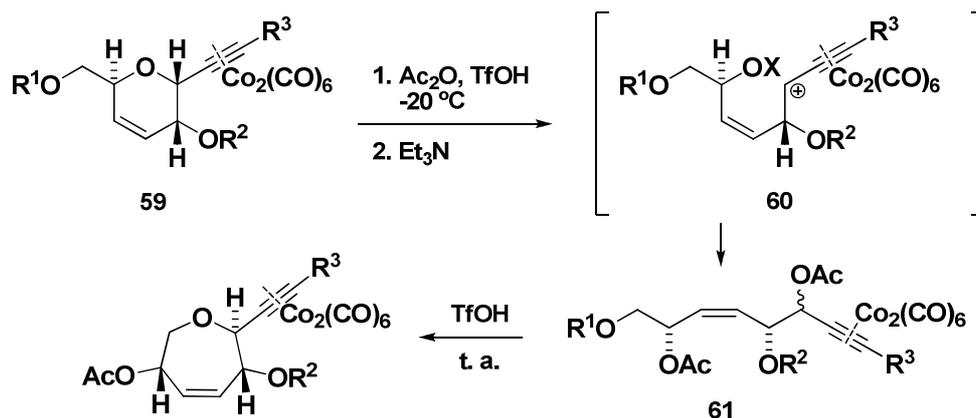
⁶¹ Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207-214.

del compuesto **59**, el cual puede ser sintetizado a partir del 2, 3, 4, 6-tetracetil-D-glucal (Esquema 16):⁶²



Esquema 16: Aproximación de Isobe y col. a la Síntesis de Éteres Cíclicos

La ruta *a* del Esquema 16 describe la epimerización del dihidropirano **59**. Sin embargo, se encontró que si se atrapaba el intermedio **60**, podía seguir la ruta *b* para dar un dehidrooxepano. Para ello se le adicionó a **59** anhídrido acético y ácido trifluoroacético, y transcurrida 1 hora se paró la reacción con trietilamina. De esta manera, a medida que se producía el catión propargílico estabilizado, el alcohol formado se acetilaba y no se daba el ataque nucleofílico para regenerar el anillo de seis miembros, quedando el intermedio acíclico **61**. Posteriormente, el éter cíclico de siete miembros se obtiene por el tratamiento de **60** con ácido trifluoroacético (Esquema 17).⁶³

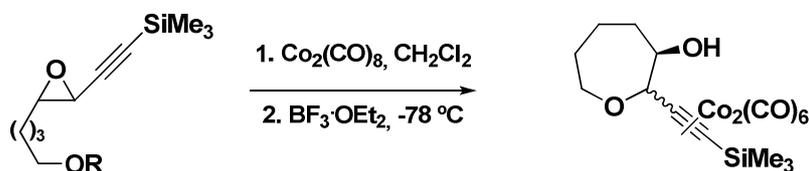


Esquema 17

⁶² a) Tanaka, S.; Isobe, M. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 5633-4644. b) Tanaka, S.; Tsukiyama, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5757-5760.

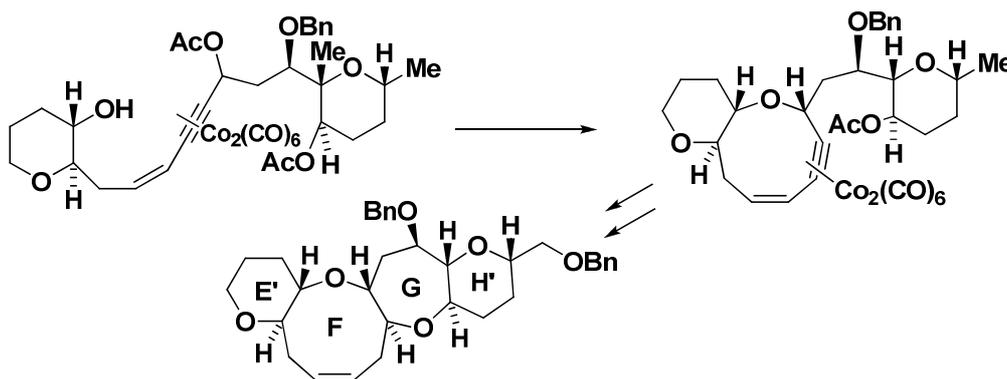
⁶³ Tanaka, S.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7801-7804.

Existen muchas aplicaciones de esta metodología a la síntesis de éteres cíclicos. Ejemplo de ello son las ciclaciones llevadas a cabo por Mukai y Hanaoka catalizadas por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.⁶⁴ Estas reacciones ocurren de forma *endo* en la posición propargílica, dando éteres de 5, 6 o 7 miembros (**Esquema 18**):



Esquema 18: *Ciclaciones de Mukai y Hanaoka*

Isobe y colaboradores también han aplicado esta estrategia a numerosas síntesis, como por ejemplo para el fragmento E'FGH' de la Ciguatoxina 1B (**Esquema 19**).⁶⁵



Esquema 19: *Síntesis del Fragmento E'FGH' de la Ciguatoxina 1B por Isobe y Col.*

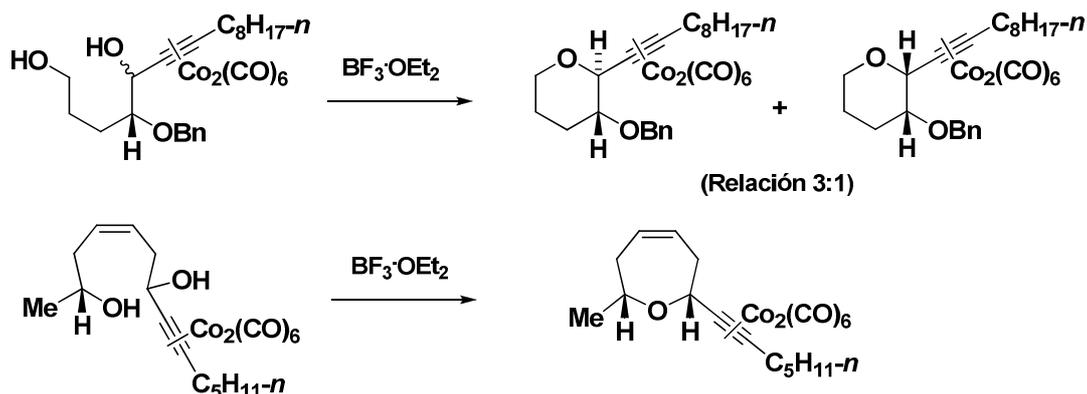
Finalmente, esta metodología ha sido una de las líneas de investigación principales en nuestro grupo en los últimos años.⁶⁶ Ejemplo de ello son las ciclaciones intramoleculares por el ataque de alcoholes primarios o secundarios a complejos alquino-cobalto para dar los correspondientes éteres cíclicos (**Esquema 20**).⁶⁷

⁶⁴ a) Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Ikeda, Y.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1161-1163. b) Mukai, C.; Ikeda, Y.; Sugimoto, Y.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1161-1162. c) Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Ikeda, Y.; Hanaoka, M. *Tetrahedron.* **1998**, 54, 823-850. d) Mukai, C.; Yamaguchi, S.; Sugimoto, Y.; Miyakoshi, N.; Nasanatsu, E.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6761-6765.

⁶⁵ Takai, S.; Sawada, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3225-32231.

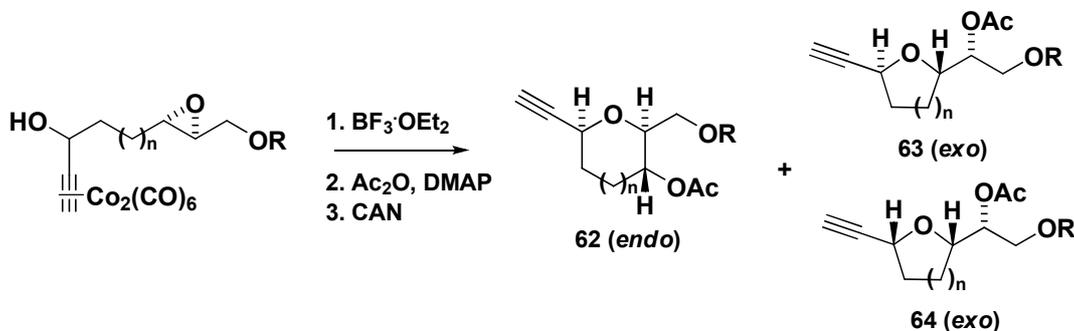
⁶⁶ Díaz, D. D.; Betancort, J. M.; Martín, V. S. *Synlett.* **2007**, 3, 343-359.

⁶⁷ a) Palazón, J. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3549-3552. b) Díaz, D.; Martín, T.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3289-3291. c) Díaz, D. D.; Betancort, J. M.; Crisóstomo, F. R. P.; Martín, T.; Martín, V. S. *Tetrahedron* **2002**, 1913-1919. d) Betancort, J. M.; Martín, T.; Palazón, J. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3216-3224.



Esquema 20: Síntesis de Éteres Cíclicos por Martín y col.

Por otra parte, otra de las aportaciones de nuestro grupo en este campo son las ciclaciones intramoleculares en las que el nucleófilo que ataca al carbocatión propargílico es un epóxido. La ventaja de esta metodología reside en que si partimos de epóxidos enantioméricamente puros se obtienen éteres cíclicos con sustituyentes con estereoquímica definida. El tamaño del anillo está definido por la variación del grupo protector en el alcohol primario, así como de las condiciones de reacción (temperatura y tiempo de reacción) tal y como se muestra en el **Esquema 21**.⁶⁸

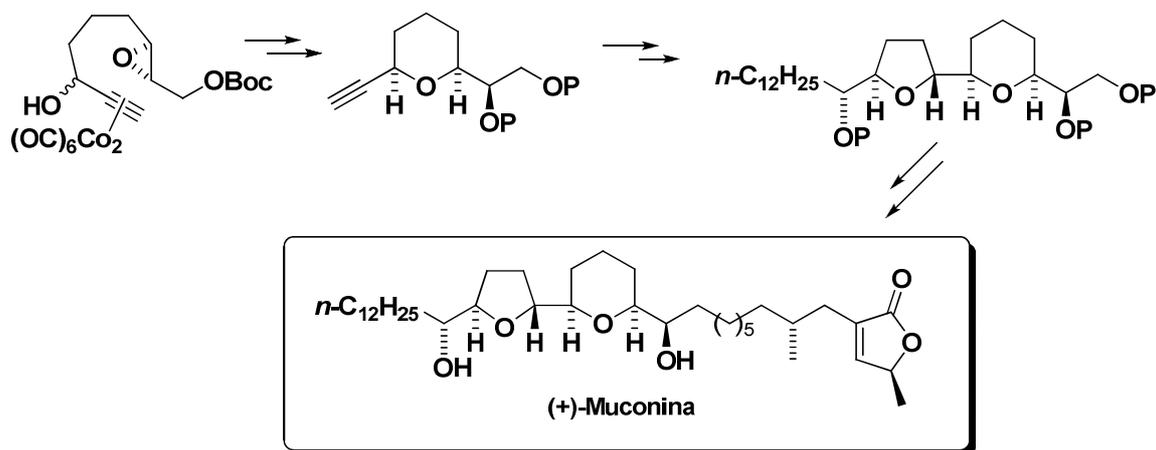


Entrada	n	T (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	62/63/64
1	1	t.a.	1	91	R=Ac, 50:25:25
2	1	t.a.	24	95	R=Ac, 80:11:19
3	2	-20	4	70	R=Boc, 100:0:0
4	2	t.a.	24	93	R=Ac, 92:2:2
5	3	t.a.	1	65	R=TBDPS, 56:44:0
6	3	t.a.	4	73	R=TBDPS, 56:44:0
7	3	t.a.	24	25	R=TBDPS, 0:100:0

Esquema 21: Síntesis de Éteres Cíclicos por Ataque Nucleofílico de un Epóxido

⁶⁸ Crisóstomo, F. R. P.; Martín, T.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 565-568.

Esta metodología ha sido empleada con éxito en la síntesis de productos naturales con interesante actividad biológica, como es el caso de la (+)-muconina, donde el anillo de pirano se obtuvo por una ciclación debida al ataque nucleofílico de un epoxialcohol con la estereoquímica definida previamente por una epoxidación asimétrica de Sharpless (**Esquema 22**):⁶⁹



Esquema 22: Síntesis Formal de la (+)-Muconina por Martín y Col.

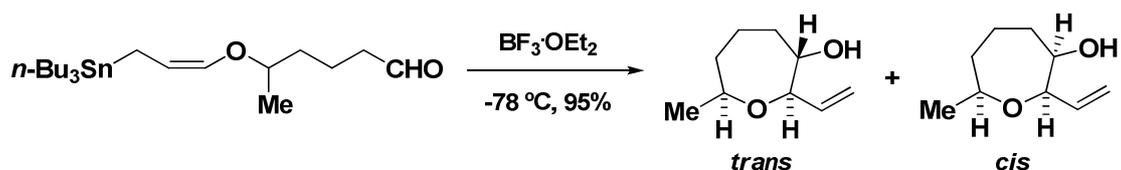
Síntesis de oxaciclos por la formación de enlaces C-C:

Esta metodología consiste en la formación de un enlace C-C en un sistema lineal que contiene previamente un éter, o un grupo funcional que nos lleve posteriormente a éste. A continuación se detallan algunos de los ejemplos más significativos de esta aproximación:

a) Ciclaciones entre un alil-estannano y un aldehído: Es uno de los métodos más importantes para la formación de enlaces C-C de forma regio y estereoselectiva. Yamamoto y colaboradores han empleado esta reacción de forma intramolecular para la formación de oxepanos *trans*-sustituídos.⁷⁰ Como se puede observar en el **Esquema 23**, se consigue un elevado estereocontrol (*trans/cis* 93:7) en la reacción entre un alil-estannano y un aldehído catalizada por un ácido de Lewis.

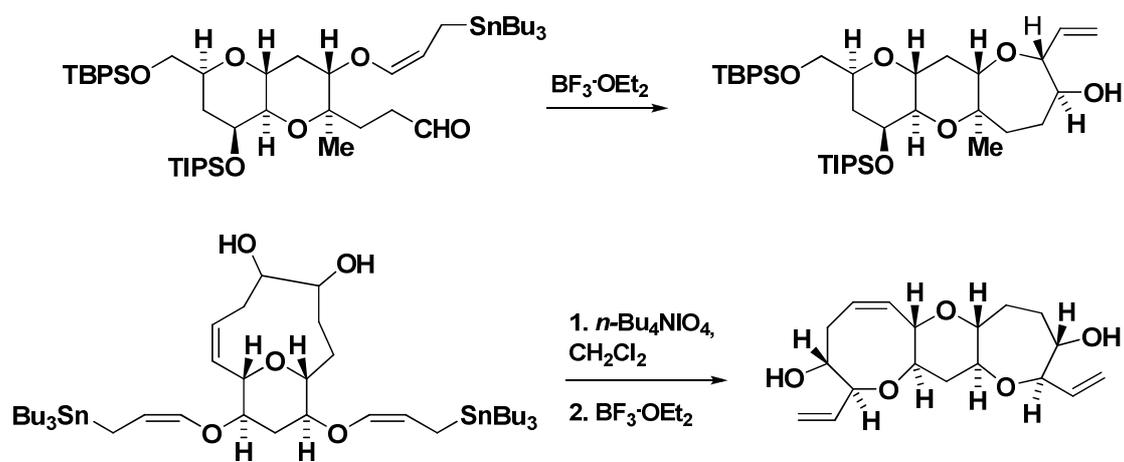
⁶⁹ Crisóstomo, F. R. P.; Carrillo, R.; León, L. G.; Martín, T.; Padrón, J. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2339-2345.

⁷⁰ Yamamoto, Y.; Yamada, J.; Kodata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7069-7072.



Esquema 23: *Ciclaciones entre un Alil-Estannano y un Adehído*

Esta metodología también se ha aplicado en la síntesis de sistemas de éteres policíclicos *trans*-fusionados (**Esquema 24**):⁷¹

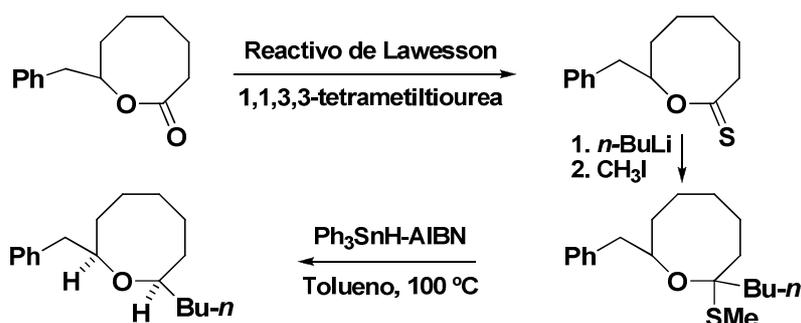


Esquema 24: *Síntesis de Éteres Policíclicos trans-Fusionados*

b) Síntesis de éteres cíclicos a partir de lactonas: Una forma típica de obtener oxaciclos consiste en la lactonización de hidroxiácidos, los cuales se pueden convertir en éteres cíclicos tras posteriores transformaciones. Un ejemplo de ello es la síntesis de éteres cíclicos de tamaño medio abordada por Nicolau y colaboradores a partir de las correspondientes lactonas, las cuales son transformadas previamente en tiolactonas. Estas tiolactonas sufren un ataque nucleofílico de un alquil-litio a baja temperatura, dando un tioacetal alquilado. Tras una desulfuración reductiva en condiciones radicalarias se consigue el correspondiente éter con buenos rendimientos, y en muchos casos, con un elevado estereocontrol (**Esquema 25**):⁷²

⁷¹ a) Ravelo, J. L.; Regueiro, A.; Martín, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3389-3392. b) Álvarez, A.; Díaz, M. T.; Pérez, R.; Ravelo, J. L.; Regueiro, A.; Vera, J. A.; Zurita, D.; Martín, J. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2848-2876.

⁷² a) Nicolau, K. C.; McGarry, D. G.; Sommers, P. K.; Veale, C. A.; Furst, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2504-2506. b) Nicolau, K. C.; McGarry, D. G.; Sommers, P. K.; Kim, B. H.; Ogilvie, W. W.; Yiannikouros, G.; Prasad, C. V. C.; Veale, C. A.; Hark, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3696-3697.



Esquema 25: Adición Nucleofílica a Tiolactonas por Nicolau y Col.

Otro ejemplo es el de Holmes y colaboradores, quienes partiendo de cetonas cíclicas y tras una oxidación de Baeyer-Villiger obtienen una lactona. A continuación llevan a cabo una metilación de Tebbe, seguido de una hidrobioración del doble enlace, para dar un éter cíclico convenientemente sustituido (Esquema 26).⁷³



Esquema 26: Síntesis de Éteres Cíclicos por Holmes y Col.

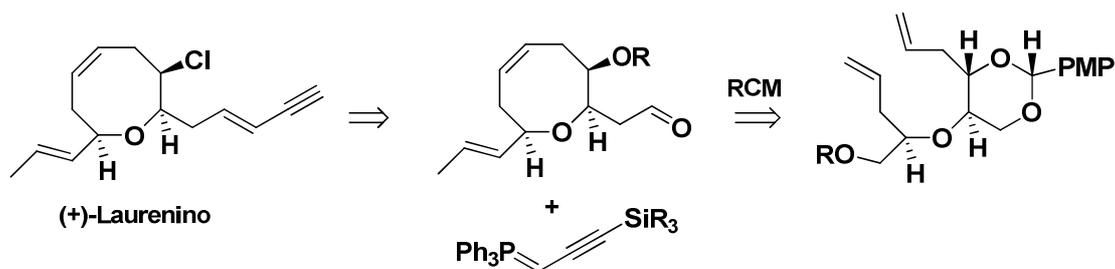
c) Reacciones de metátesis de cierre de anillo: El auge de la RCM (metátesis de cierre de anillos) en la química orgánica ha permitido que esta reacción se convierta en una de las herramientas más poderosas para la formación de enlaces C-C.⁷⁴

Un ejemplo es la síntesis del (+)-laurenino por Wilson y colaboradores.⁷⁵ Como se puede ver en el esquema de su retrosíntesis, la etapa clave es la formación del anillo por una RCM (Esquema 27):

⁷³ a) Carling, R. W.; Holmes, A. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 565-567. b) Clark, J. S.; Holmes, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4333-4336. c) Carling, R. W.; Curtis, N. R.; Holmes, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6081-6084.

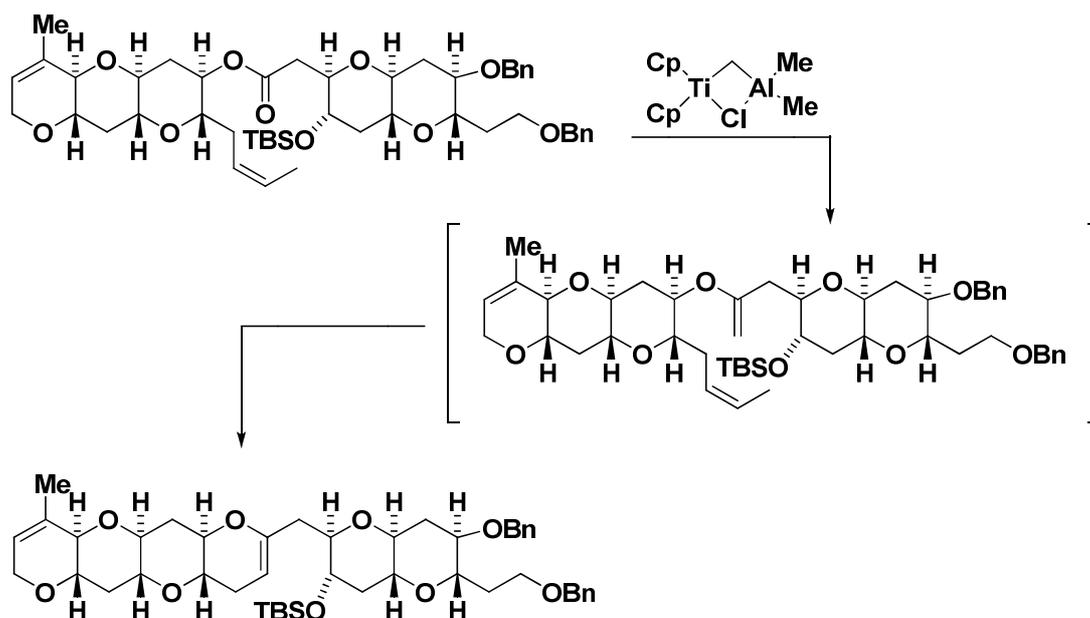
⁷⁴ Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4490-4527.

⁷⁵ Clark, J. S.; Freeman, R. P.; Cacho, M.; Thomas, A. W.; Swallow, S.; Wilson, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8639-8642.



Esquema 27: Síntesis del (+)-Laurenino por Wilson y Col.

Otro ejemplo es la síntesis de éteres cíclicos de Nicolau y colaboradores,⁷⁶ en la que usan un tándem metilación-metátesis de cierre de anillo empleando un exceso de reactivo de Tebbe, el cual, en presencia de un grupo carbonilo, lo transforma en un grupo metileno, y posteriormente se lleva a cabo una RCM con otro doble enlace presente en la molécula (**Esquema 28**):



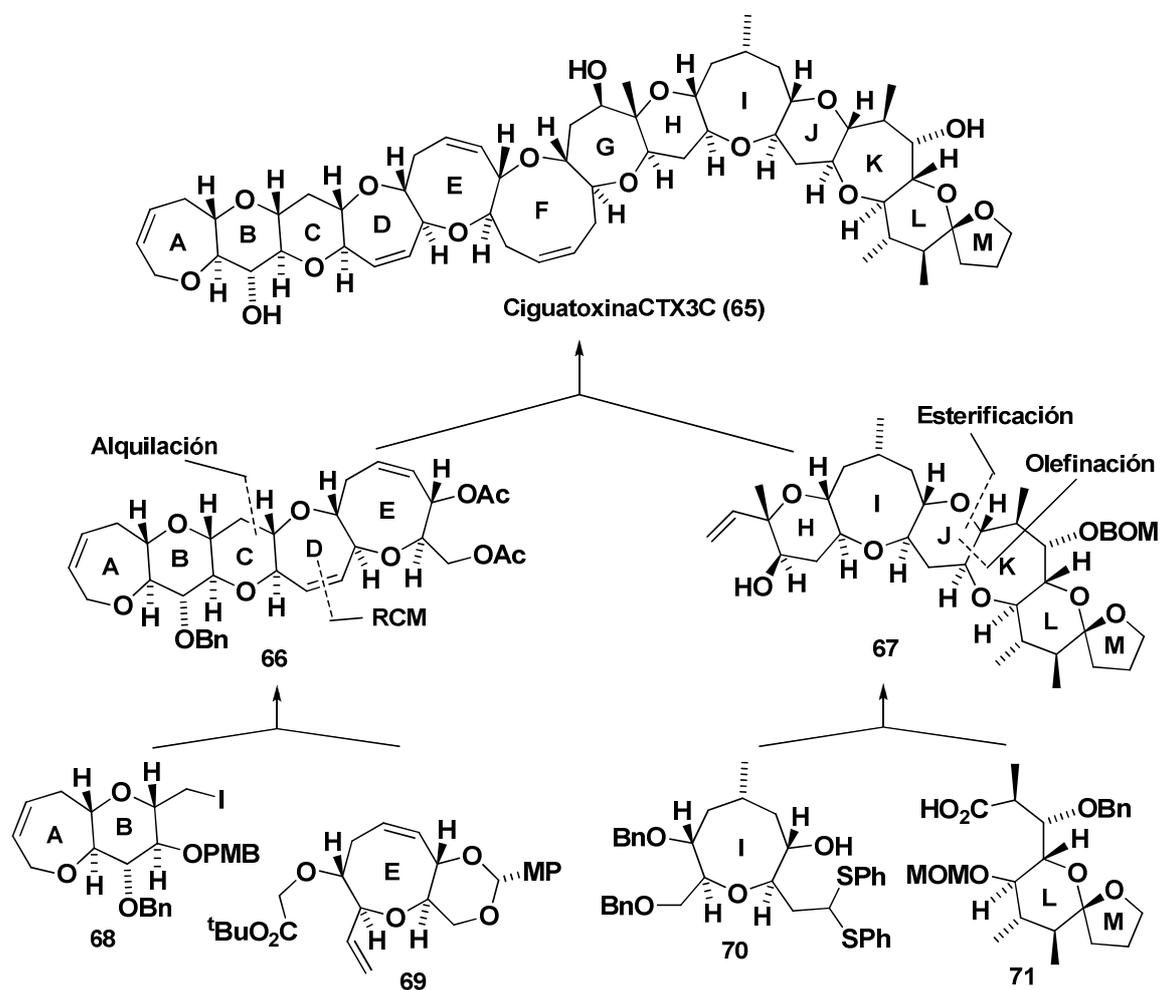
Esquema 28: Uso del Reactivo de Tebbe por Nicolau y Col. en la Síntesis de Éteres Cíclicos Fusionados

Finalmente, un impresionante ejemplo del uso de la RCM es la síntesis total de la Ciguatoxina CTX3C (**65**) por Hirama y colaboradores.⁷⁷ Esta síntesis, que implica la introducción de 13 átomos de oxígeno y 30 átomos de carbono en una macromolécula que incluye 13 anillos y 30 centros estereogénicos, tiene como etapa clave una metátesis

⁷⁶ Nicolau, K. C.; Postema, M. H. D.; Claiborne, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565-1566.

⁷⁷ Hirama, M.; Oishi, T.; Uehara, H.; Inoue, M.; Maruyama, M.; Oguri, H.; Satake, M. *Science*, **2001**, *294*, 1904-1907.

de cierre de anillos quimioselectiva. Como se muestra en el **Esquema 29**, la síntesis de **65** se puede ver por la unión de los fragmentos **66** y **67**:



Esquema 29: Síntesis de la Ciguatoxina CTX3C por Hirama y Col.

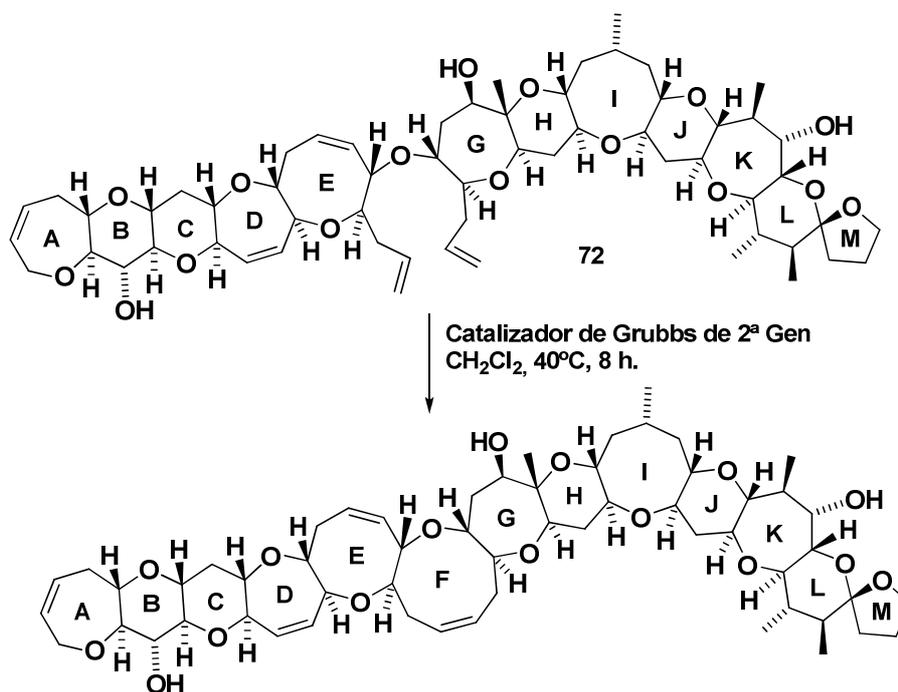
Como se puede observar, la Ciguatoxina CTX3C se puede desconectar en dos fragmentos principales:

- Sistema A-E (**66**): Se obtiene por el acoplamiento entre los anillos AB (**68**) y E (**69**), seguido de la formación de los anillos C y D por metátesis de cierre de anillos.⁷⁸
- Sistema H-M (**67**): Se obtiene por la esterificación entre el anillo I (**70**) y los anillos LM (**71**), seguido de una olefinación intramolecular para dar J⁷⁹ y la formación secuencial de K y H.⁸⁰

⁷⁸ a) Oishi, T.; Nagumo, Y.; Hirama, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1041-1042. b) Maruyama, M.; Maeda, K.; Oishi, T.; Oguri, H.; Hirama, M. *Heterocycles* **2001**, *54*, 93-99.

⁷⁹ Rahim, Md. A.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *tetrahedron* **2000**, *56*, 763-770.

La etapa crucial de esta síntesis fue la unión de los fragmentos **66** y **67**, así como la formación de los anillos centrales F y G. Para ello se llevaron a cabo diferentes transformaciones hasta llegar al intermedio **72**,⁸¹ el cual dio el anillo F en presencia del catalizador de Grubbs de 2ª generación. Cabe destacar que se produjo la reacción sin afectar a los otros dobles enlaces presentes en la molécula, que teóricamente darían reacciones de metátesis de apertura de anillos (**Esquema 30**). Esta transformación nos indica la eficiencia y fiabilidad de la RCM, incluso cuando se emplea en moléculas tan elaboradas como es el caso de la Ciguatoxina CTX3.



Esquema 30: Obtención del Anillo F por Metátesis de Cierre de Anillos.

Metodología mixta:

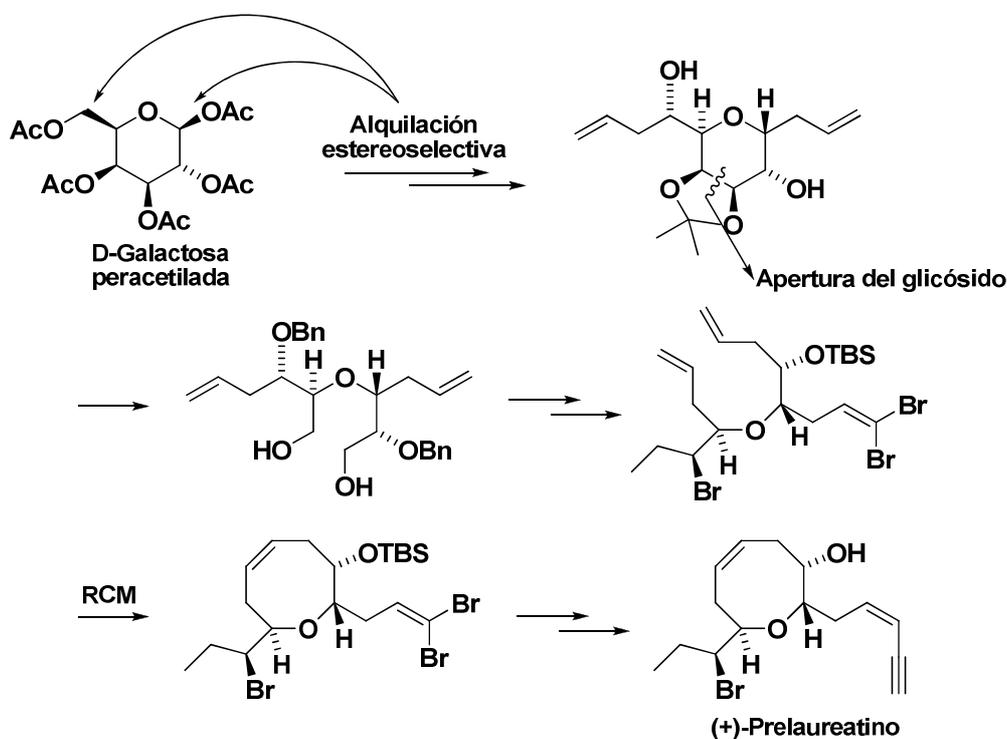
Se basa en la combinación de las dos metodologías anteriores, de forma que una vez sintetizado un éter lineal por la formación de un enlace C-O, se cierra el anillo por

⁸⁰ Oishi, T.; Uehara, H.; Nagumo, Y.; Shoji, M.; Le Brazidec, J-Y.; Kosaka, M.; Hirama, M. *Chem. Commun.* **2001**, 381-382.

⁸¹ a) Fukuzawa, S-I.; Tsuchimoto, T.; Hotaka, T.; Hiyama, T. *Synlett* **1995**, 1077-1078. b) Ishihara, K.; Karumi, Y.; Kubota, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1996**, 839-841. c) Inoue, M.; Sasaki, M.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9416-9429.

una reacción de enlace C-C, en la mayoría de los casos por una metátesis de cierre de anillos.

Un buen ejemplo de esta aproximación es la llevada a cabo por Fujiwara y colaboradores,⁸² en la que llevan a cabo la síntesis del (+)-prelaureatín haciendo uso de los centros quirales que provienen de un azúcar. De esta forma, parten de un C-glicósido, obtenido a partir de la β -D-galactosa peracetilada por una doble alquilación estereoselectiva, seguido de una apertura del anillo por una ruptura oxidativa. Una vez obtenido el éter lineal convenientemente funcionalizado, se obtiene el oxocano deseado por una reacción de metátesis de cierre de anillos. La reacción de metátesis es selectiva, ya que, aunque tenemos tres dobles enlaces, sólo van a reaccionar los dos que están menos impedidos (**Esquema 31**).

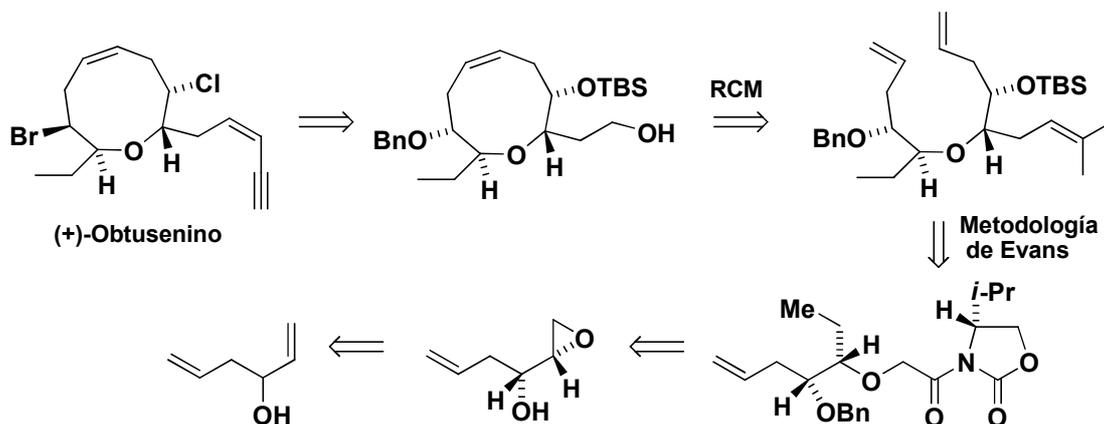


Esquema 31: Síntesis del (+)-Prelaureatín por Fujiwara y Col.

Otro ejemplo del uso de la metodología mixta, es la llevada a cabo por Crimmins y colaboradores, quienes, como se mostró en la introducción de este capítulo, ha sido

⁸² a) Fujiwara, K.; Koyama, Y.; Doi, E.; Shimawaki, K.; Ohtaniuchi, Y.; Takemura, A.; Souma, S.; Murai, A. *Synlett* **2002**, 1496-1499. b) Fujiwara, K.; Yoshimoto, S.; Takizawa, A.; Souma, S-I.; Mishima, H.; Murai, A.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6819-6822.

aplicada con éxito en la síntesis de un gran número de *Lauroxanos*.⁸³ Para ello generan un éter lineal entre dos carbonos secundarios con la funcionalidad adecuada empleando la metodología de Evans,⁸⁴ para realizar posteriormente una reacción de metátesis de cierre de anillos. Un ejemplo de esta estrategia es la síntesis total enantioselectiva del (+)-Obtusenino.⁸⁵ En el **Esquema 32** se muestra su análisis retrosintético:



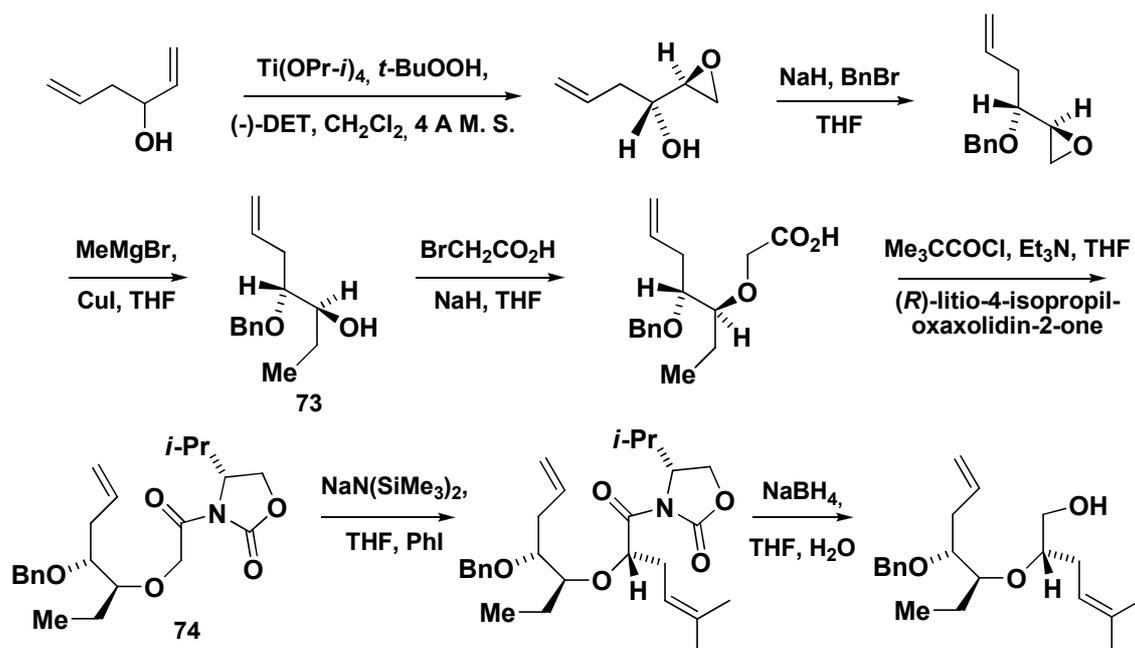
Esquema 32: Síntesis del (+)-Obtusenino por Crimmins y Col.

Como se puede observar en el **Esquema 33**, la configuración de uno de los centros estereogénicos de los carbonos del éter se obtiene empleando el auxiliar quiral de Evans, el cual se une a un alcohol secundario (**73**) por una reacción de alquilación con ácido 2-bromo-acético. La estereoquímica de este alcohol es controlada previamente por una reacción de resolución cinética de Sharpless. Posteriormente, el producto obtenido de esta acilación (**74**) es tratado con una base para formar el correspondiente enolato, que se alquila de forma diastereoselectiva gracias al auxiliar quiral de Evans. Este auxiliar puede ser fácilmente eliminado por el tratamiento con NaBH_4 .

⁸³ Ver Ref 46: a) Crimmins, M. T.; Choy, A. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7548–7549. b) Crimmins, M. T.; Choy, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5653–5660. c) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2029–2032. d) Crimmins, M. T.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5473–5476. e) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A.; Katz, J. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2165–2167. f) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1533–1534. g) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A.; Choy, A. L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1817–1834. h) Crimmins, M. T.; DeBaillie, A. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3009–3011. i) Crimmins, M. T.; Powell, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7592–7595. j) Crimmins, M. T.; Brown, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10264–10266.

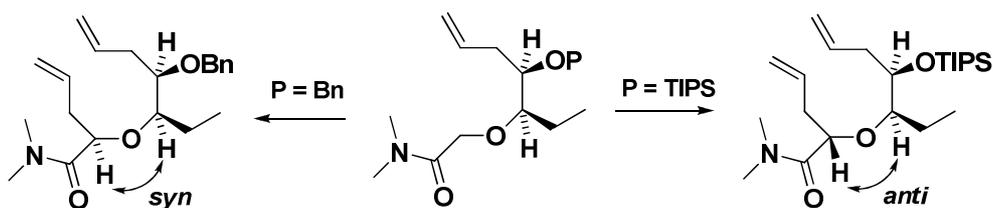
⁸⁴ Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1047–1049.

⁸⁵ Ref 46i: Crimmins, M. T.; Powell, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7592–7595.



Esquema 33

Recientemente, Kim y colaboradores han aportado a este campo la síntesis de los éteres lineales α,α' -disustituídos sin la necesidad de emplear auxiliares quirales.⁸⁶ La presencia de los átomos de oxígeno y la amida del sustrato obtenido por Crimmins cuando aplica la metodología de Evans, sugieren que, si partimos de una α -alcoxi *N,N*-dimetilamida, en función de los grupos protectores presentes, se puede obtener la adición *syn* o *anti* debido a la formación de un intermedio de reacción muy estabilizado (Esquema 34).

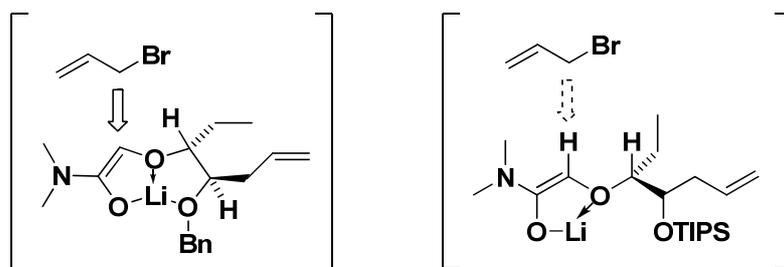


Esquema 34: Alquilación Asimétrica por Kim y Col.

La selectividad puede ser explicada en función de la formación de un intermedio de reacción estabilizado entre el sustrato, bromuro de alilo y el catión que procede de la base empleada para la alquilación (LHMDS). Como se puede observar en el **Esquema**

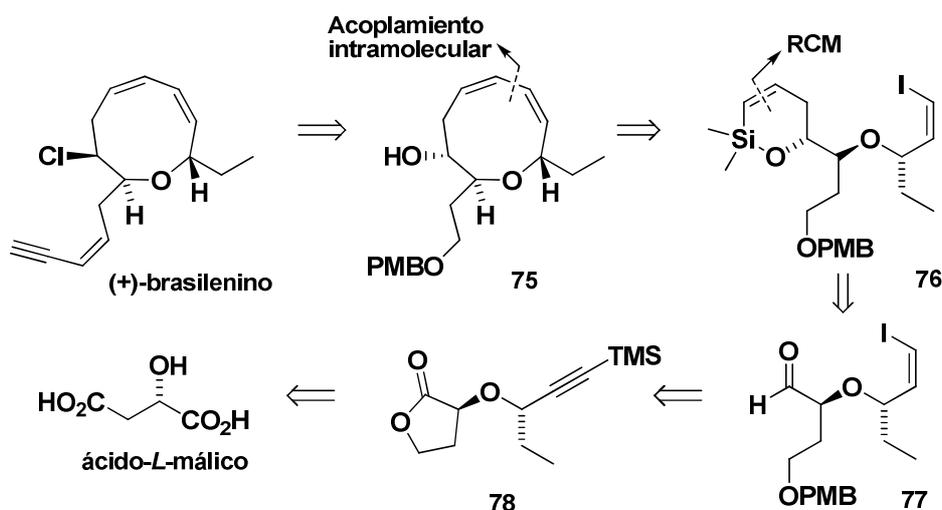
⁸⁶ a) Rhee, H. J.; Beom, H. Y.; Kim, H.-D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8019-8022; b) Lee, H.; Kim, H.; Yoon, T.; Kim, B.; Kim, S.; Kim, H.; Kim, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8723-8729; c) Park, J.; Kim, B.; Kim, H.; Kim, S.; Kim, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4726-4728.

35, cuando el grupo protector es un bencilo se produce un ataque *syn*, es decir, por el lado opuesto al grupo etilo. Sin embargo, es bien sabido que el TIPS (triisopropilsilil) es un grupo protector poco coordinante, por razones estéricas y electrónicas. De esta forma, en presencia de un grupo TIPS se produce una adición *anti*, entrando el grupo alilo por la cara menos impedida.



Esquema 35: Intermedios Propuestos en las Alquilaciones Asimétricas de Kim y Col.

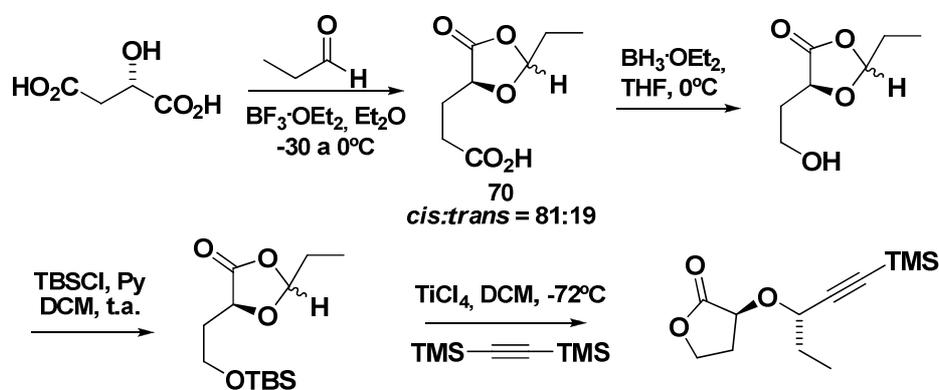
Finalmente, Denmark y colaboradores han aportado en este campo la síntesis de éteres lineales α,α' -disustituídos en medio ácido. Para ello hacen una apertura de un 1,3-dioxolano catalizada por un ácido de Lewis. Esta metodología la han aplicado con éxito en la síntesis del (+)-brasilenino, el cual presenta la dificultad añadida de la presencia de dos dobles enlaces conjugados dentro del anillo. Esta particularidad obliga a que el cierre del anillo no se haga por metátesis de cierre de anillos, a diferencia de las otras síntesis de *Lauroxanos* por metodología mixta expuestas en esta memoria (**Esquema 36**).⁸⁷



Esquema 36: Análisis Retrosintético de la Síntesis del (+)-Brasilenino por Denmark y Col.

⁸⁷ Denmark, E.; Yang, S-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12432-12440.

Como podemos ver en el esquema retrosintético, el (+)-brasilenino se puede obtener del intermedio **77** por la simplificación del enino y el átomo de cloro a los correspondientes alcoholes con la estereoquímica o grupo protector necesario. El anillo de 9 miembros se obtiene por un acoplamiento cruzado intramolecular catalizado por paladio a partir del intermedio **76**.⁸⁸ Este siloxano de seis miembros se obtiene a partir de una metátesis de cierre de anillos del intermedio **77**, al cual se le ha hecho previamente una alilación estereoselectiva. Finalmente, el aldehído **77** se obtiene del éter **78** por una adición de bis(trimetilsilil)acetileno promovida por un ácido de Lewis a un acetal activado tal y como se muestra en el **Esquema 37**.



Esquema 37: Adición de Alquino Promovida por Ácido de Lewis a un Acetal Activado

Partiendo de la condensación ácido-*L*-málico con propanal promovida por trifluoruro de boroeterato, se obtiene la 1,3-dioxolactona **79** como una mezcla de epímeros favorecida al isómero *cis*, en la cual los centros estereogénicos vienen definidos por el sustrato de partida. Tras una reducción del ácido carboxílico a alcohol primario, seguido de una protección en forma de silil-éter se lleva a cabo la formación del éter por una apertura de la lactona con bis(trimetilsilil)acetileno mediada por TiCl_4 . Sin embargo, esta metodología se hace muy tediosa, ya que se hacen necesarias numerosas modificaciones hasta llegar al sustrato previo a la ciclación.

Como se puede ver en las síntesis descritas en este apartado, el uso de la metodología mixta es muy atractivo a la hora de abordar una síntesis total de compuestos complejos como es el caso de los *Lauroxanos*. Así, la combinación de la metátesis de cierre de anillos con la formación de un éter lineal convenientemente

⁸⁸ Denmark, S.; Yang, S-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2102-2103.

funcionalizado se convierte en una herramienta muy poderosa para abordar la síntesis de cualquiera de estos metabolitos. Sin embargo, aunque el uso de auxiliares quirales funciona muy bien, como en el caso de la metodología de Evans, representa un aumento considerable del número de etapas de reacción. Por otra parte, si nuestro objetivo es un *Lauroxano*, es bien sabido que una de sus características principales es la presencia de átomos de halógeno, y la mayor parte de las metodologías descritas para la síntesis de éteres lineales emplea medios básicos, los cuales no son compatibles con la presencia de halógenos, ya que pueden dar reacciones colaterales de eliminación. De esta forma, se hace necesario emplear otros grupos funcionales en el comienzo de la síntesis (como alcoholes protegidos con grupos protectores adecuados) para sustituirlos por los halógenos deseados en los últimos pasos de la síntesis. Esto no sólo aumenta el número de pasos de reacción, sino que se presenta el riesgo de no obtener la estereoquímica deseada a la hora de sustituir el alcohol por el halógeno. En consecuencia, y partiendo de la experiencia obtenida en nuestro grupo en el uso de complejos hexacarbonildicobalto para la síntesis de éteres, nos propusimos el desarrollo de la metodología necesaria para la obtención de éteres α,α' -disustituídos a partir de una reacción de Nicholas intermolecular. Estos éteres lineales nos llevarán a los correspondientes sistemas cíclicos por una reacción de metátesis de cierre de anillos.



“Si la pintura no fuera tan difícil, no sería divertido” (y la química...)

Edgar Degas

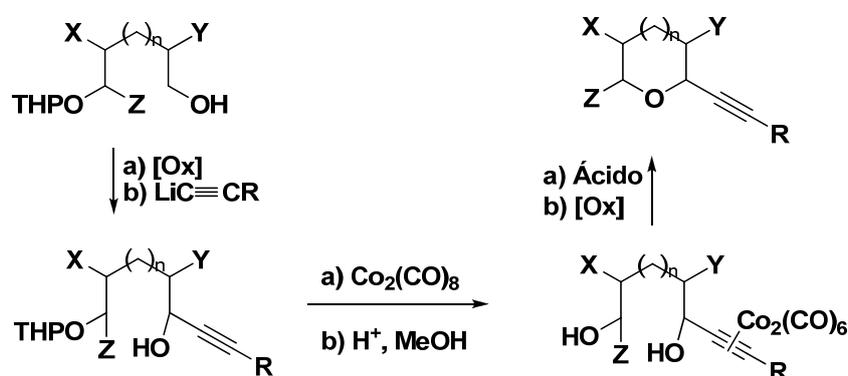
(Imagen: Bailarinas en azul, Edgar Degas)

CAPÍTULO 2:

***Síntesis de Éteres Lineales α, α' -Disustituídos
por la Reacción de Nicholas Intermolecular***

2.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Una parte importante de la investigación llevada a cabo en nuestro grupo se ha centrado en el desarrollo de metodologías para la síntesis de éteres cíclicos. De éstas, en 1995 se publicó la síntesis de oxaciclos de diferentes tamaños a partir de una reacción de Nicholas intramolecular entre un alcohol y un complejo alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ (**Esquema 1**).¹



Esquema 1: Síntesis General de Éteres Cíclicos a partir de la Reacción de Nicholas Intramolecular

De esta forma, se desarrolló un método general para la obtención de éteres cíclicos de tamaño medio (de 6 a 9 miembros) por el ataque intramolecular de un grupo hidroxilo localizado en una cadena lineal a un carbocatión generado por tratamiento ácido de un complejo alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$. Los resultados obtenidos en este estudio se encuentran reflejados en la **Tabla 1**.

Entrada	Diol	Producto	Rendimiento (%)
1	 n=1	 n=1	85
2	n=2	n=2	78
3	n=3	n=3	72
4	n=4	n=4	55

Tabla 1: Ciclación Exo de Cationes Formados a partir de Complejos Alcohol Propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$

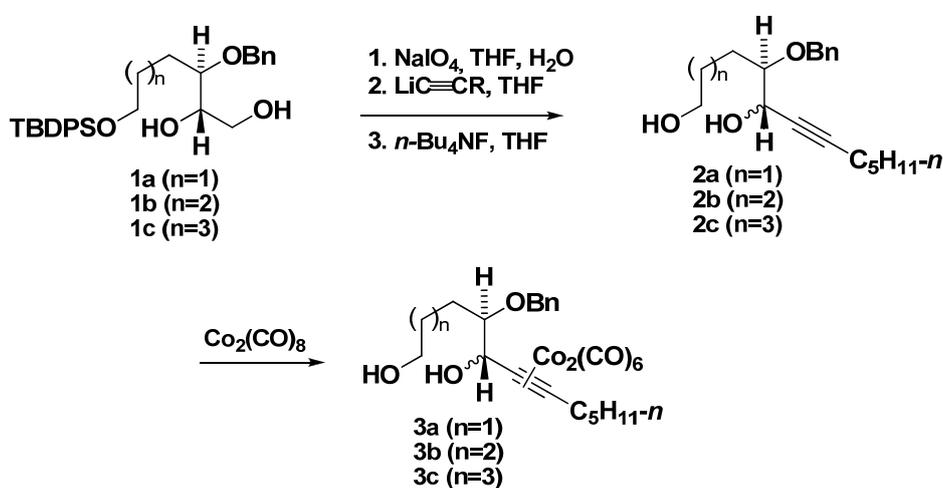
¹ Palazón, J. M.; Martín, V. S.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3549-3552.

Según se observa en la tabla, se encontró que los mejores rendimientos se daban en la formación de los anillos de 6 miembros ($n=1$), seguido de los de 7, 8, mientras que con los anillos de 9 miembros se obtenían los peores rendimientos.

A la vista de los resultados obtenidos, se exploró la aplicación de esta metodología a la síntesis estereocontrolada de heterociclos más sustituidos, para posteriormente aplicarlo a la síntesis de las toxinas marinas mencionadas en la introducción de esta memoria. De esta forma, se abordó la síntesis de oxanos, oxepanos y oxocanos 2,3-disustituídos.²

Como modelo se emplearon alcoholes propargílicos con cadenas de diferente longitud, los cuales se obtenían por métodos convencionales, a partir de la epoxidación asimétrica de Katsuki-Sharpless para introducir quiralidad en la posición homopropargílica.³

Así, los dioles bencílicos **1** eran transformados en el correspondiente aldehído a por una ruptura oxidativa, seguida de la adición de un acetiluro. Posterior desprotección daba lugar a los alcoholes propargílicos **2**. Tras una metalación con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ se obtenían los sustratos necesarios (**3**) para llevar a cabo la reacción de Nicholas intramolecular (**Esquema 2**).



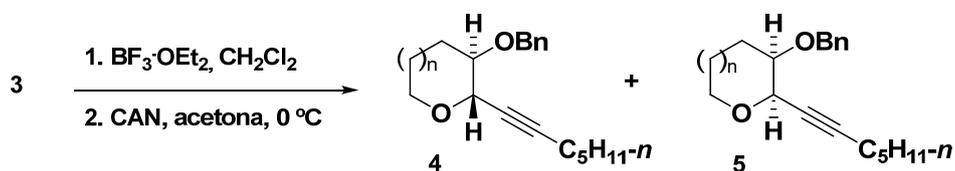
Esquema 2

Los dioles **3** fueron tratados en condiciones ácidas ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) para dar la ciclación (**Esquema 3**). Se probaron diferentes temperaturas y tiempos de reacción para

² Betancort, J. M.; Martín, T.; Palazón, J. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3216-3224.

³ Katsuki, T.; Martín, V. S. *Organic Reactions*; Paquette, L. A. Y colaboradores, Eds.; Wiley: New York, 1996; Vol 48, pp 1-299.

buscar las mejores condiciones, encontrando los resultados mostrados en la **Tabla 2**. La reacción es estereoselectiva y depende de la temperatura a la cual se lleve a cabo, de forma que el isómero *trans* es favorecido por tiempos de reacción largos a temperatura ambiente ya que es el isómero más estable termodinámicamente.



Esquema 3

Entrada	Producto	Temperatura (°C)	Tiempo de Reacción	4:5	Rendimiento (%)
1	3a (n=1)	20	20 min	10:1	94
2	3a	0	24 min	9.8:1	88
3	3a	-20	2.5 h	1.2:1	70
4	3a	-20	18 h	9.9:1	87
5	3b (n=2)	20	15 min	4:1	75
6	3b	0	2 h	4:1	92
7	3b	-20	18 h	1:1.4	52
8	3c (n=3)	20	24h	-	-

Tabla 2: Síntesis de Éteres Cíclicos 2,3-Disustituídos.

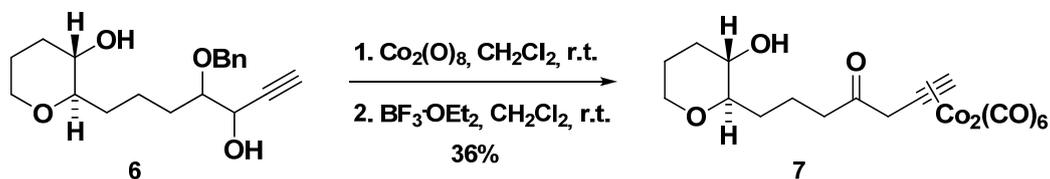
Como se puede observar en la tabla, no se formaron los anillos de ocho miembros (entrada 8, n=3). Esto es debido a dos factores principales:

a) La dificultad que presentan los alcoholes secundarios para atacar como nucleófilo en la reacción de Nicholas.

b) La libertad conformacional de la cadena no permite que los centros reactivos se acerquen lo suficiente para que la reacción tenga lugar.

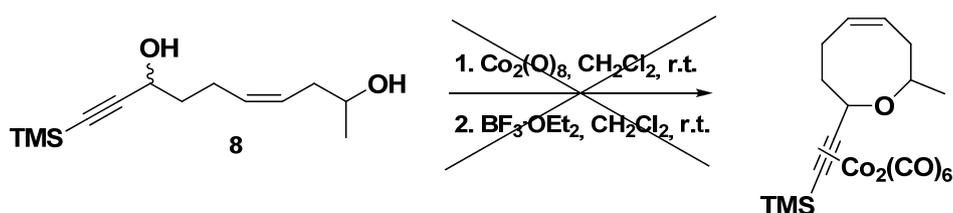
Para solucionar este problema, se diseñaron tres modelos más rígidos para sintetizar estos oxaciclos:

Modelo a: Introduce una unidad de tetrahidropirano (**6**) en el sistema: Cuando fue tratado en condiciones ácidas con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en lugar de obtener el producto cíclico esperado, se encontró la cetona homopropargílica **7** (**Esquema 4**):⁴



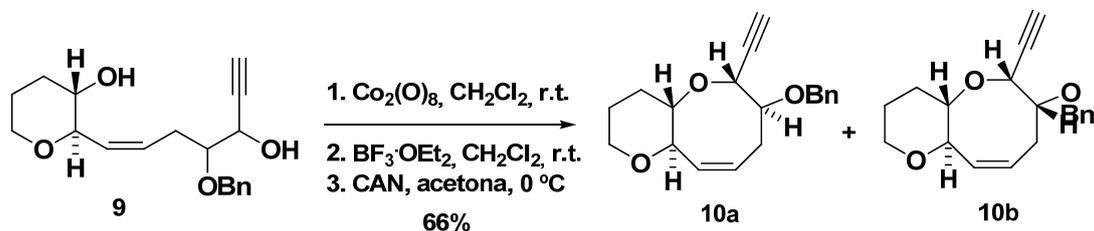
Esquema 4

Modelo b: Emplea una cadena lineal a la que se le introduce un doble enlace *Z* para tener menor libertad conformacional (**8**). Al tratar este tipo de sustratos con ácido de Lewis no se produce reacción de ciclación (**Esquema 5**):⁵



Esquema 5

Modelo c: Consiste en la combinación de los dos modelos anteriores, introduciendo una unidad de tetrahidropirano y doble enlace *Z* (**9**). Tras el tratamiento ácido de **10** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ se obtuvo la mezcla 1:1 de los diastereómeros **10a** y **10b** con un rendimiento global del 66 % (**Esquema 6**):



Esquema 6

⁴ Este resultado concuerda con resultados obtenidos previamente en nuestro grupo: Soler, M. A.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2815-2816.

⁵ Díaz, D.; Martín, V. S. Resultados sin publicar.

De esta forma se concluyó que para la síntesis de éteres cíclicos de ocho miembros disustituídos se hace necesaria la presencia de anillos fusionados, así como un doble enlace *Z* que ayude a sobrepasar la barrera entrópica desfavorable de la formación del anillo.

Estos resultados nos indican que, para abordar la síntesis de oxocanos con un alto grado de sustitución, no fusionados a otros anillos, se requiere una estrategia diferente a la empleada hasta este momento. De esta forma planteamos la combinación de una reacción de Nicholas intermolecular entre un alcohol secundario y un complejo alcohol propargílico secundario-Co₂(CO)₆, para formar en primer lugar un éter lineal convenientemente funcionalizado (enlace C-O), seguido de una reacción de metátesis de cierre de anillos (enlace C-C), que nos creará el anillo.

En este capítulo nos centraremos en los trabajos realizados en torno a la síntesis de éteres lineales α,α' -disustituídos mediante la reacción de Nicholas intermolecular. Antes de exponer dichos resultados, es conveniente describir esta reacción así como sus aplicaciones más relevantes:

Reacción de Nicholas:

La utilización de complejos alcohol propargílico-hexacarbonildicobalto en la construcción de éteres es bastante conocida.⁶ Una de las aplicaciones de estos complejos en síntesis orgánica es la formación de carbocationes propargílicos estables, que pueden reaccionar con determinados nucleófilos. Esta reacción es conocida como reacción de Nicholas.⁷

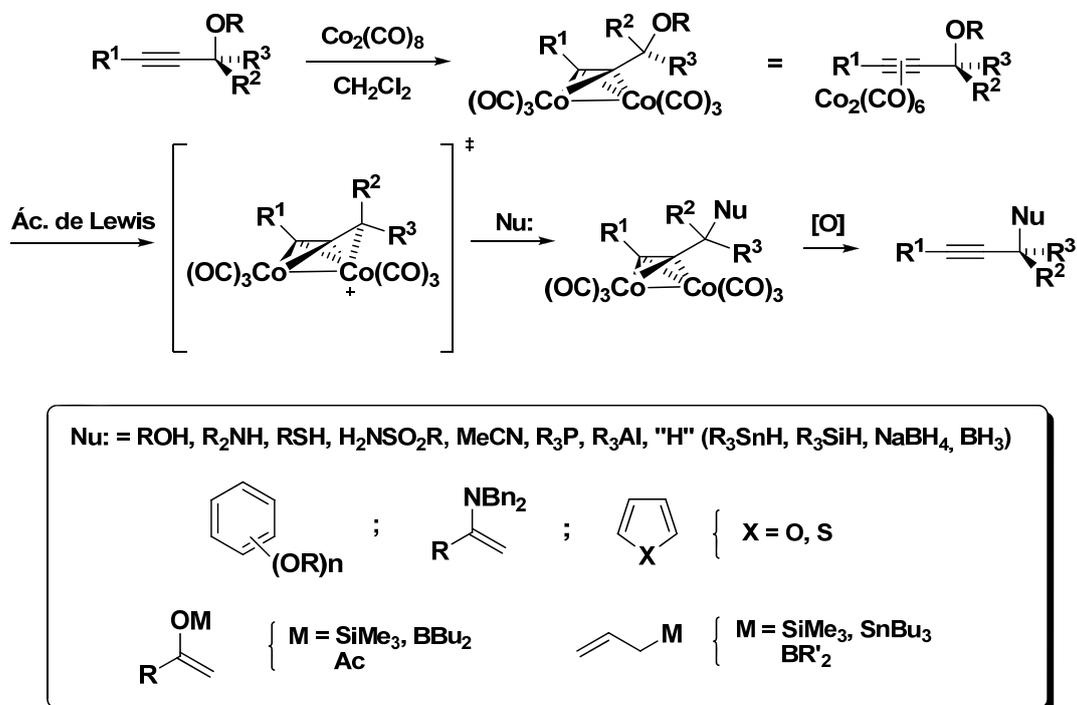
Los complejos que poseen en la posición propargílica grupos hidroxilo o derivados (éteres, acetatos, acetales, etc.), cuando son tratados con ácidos próticos o de Lewis generan una carga positiva altamente estabilizada. Esta estabilidad procede de la deslocalización de la carga positiva sobre los átomos de cobalto.⁸ De esa manera, el

⁶ a) Hanaoka, M.; Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Ikeda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2183-2186. b) Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Ikeda, Y.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1161-1163. c) Mukai, C.; Ikeda, Y.; Sugimoto, Y.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2179-2182. d) Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Ikeda, Y.; Hanaoka, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 823-850. e) Díaz, D.; Martín, T.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3289-3291. f) Díaz, D. D.; Betancort, J. M.; Crisóstomo, F. R. P.; Martín, T.; Martín, V. S. *Tetrahedron* **2002**, 1913-1919. g) Takai, S.; Sawada, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3225-3231.

⁷ a) Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207-214. b) Caffyn, A. J. M.; Nicholas, K. M. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E.W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G.; Ed. Hegedus, L. S. Ed. Pergamon, Oxford, 1995, vol 12, cap. 7.1. c) Green, J. R. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 809-826.

⁸ Connor, R. E.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 125-145.

carbocatión puede ser atrapado por nucleófilos de forma intermolecular o intramolecular. El número de nucleófilos capaces de atrapar este catión es muy extenso y pueden ser de distinta naturaleza, tales como alcoholes, hidruros, aminas, enol éteres, anillos aromáticos, dobles enlaces no activados, entre otros (**Esquema 7**).

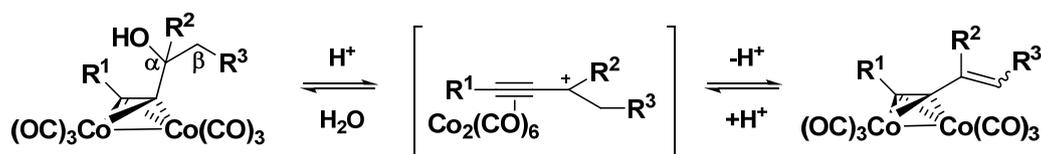


Esquema 7: Reacción de Nicholas.

Estos compuestos son solubles en CH₂Cl₂, pero normalmente son insolubles o moderadamente solubles en éter, de forma que se pueden cristalizar a partir de estos disolventes para su caracterización espectroscópica. Las reacciones con estos cationes propargílicos son muy predecibles desde el punto de vista de la regioquímica, ya que los nucleófilos atacan en la posición propargílica de manera exclusiva. Por otra parte, la eliminación de un protón para originar un complejo enínico podría competir, pero normalmente esta reacción colateral es neutralizada por la adición nucleofílica. Finalmente, los cationes propargílicos que están conjugados con un doble enlace normalmente reaccionan dando complejos enínicos conjugados.

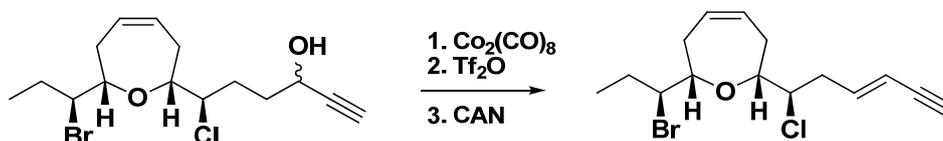
En general, los complejos alquino-hexacarbonildicobalto dan lugar a diferentes tipos de reacciones. Las más importantes son:

a) **Reacciones de β -eliminación:** Los complejos hexacarbonildicobalto formados a partir de alcoholes propargílicos sufren fácilmente deshidratación por pérdida del protón en la posición β , vía el correspondiente carbocatión, generando los eninos derivados (**Esquema 8**).⁹ Diversos estudios han mostrado que la eliminación da preferentemente el doble enlace con estereoquímica *E*.



Esquema 8: Equilibrio Químico Entre los Complejos de Alcoholes Propargílicos y los 1,3-Eninos

Esta reacción se ha aplicado con éxito en síntesis de productos naturales que contienen sistemas enínicos como alternativa a la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, la cual suele dar mezclas de isómeros en el doble enlace. Ejemplo de ello es la síntesis llevada a cabo por Overman y colaboradores del (+)-isolaurepinnacín (**Esquema 9**).¹⁰



Esquema 9: Síntesis del (+)-Isolaurepinnacín por Overman y Col.

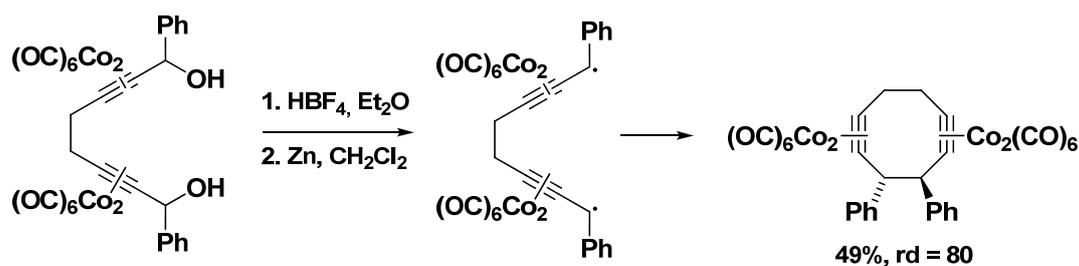
b) **Reacciones radicalarias:** Los radicales libres formados a partir de complejos hexacarbonildicobalto se han considerado durante muchos años como los responsables de los productos de dimerización obtenidos como subproductos en las reacciones de Nicholas en algunas ocasiones.¹¹ De forma general, estos radicales se preparan por reducción de los cationes propargílicos con zinc metálico. Bajo estas condiciones, los radicales generados tienden a dimerizar por la posición propargílica, dando los correspondientes 1,5-diinos complejados (**Esquema 10**).¹²

⁹ Nicholas, K.M.; Pettit, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *37*, 3475-3478.

¹⁰ Berge, D.; Overman, L. E.; Renhowe, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2446-2452.

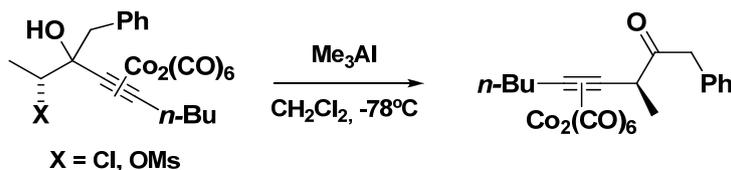
¹¹ a) Mukai, C.; Suzuki, L.; Nagami, K.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 141-145. b) Pflutschinger, A.; Koch, W.; Schmailz, H-G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5325-5332.

¹² Melikyan, G. G.; Combs, R. C.; Lamirand, J.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 363-366.



Esquema 10: Reacciones Radicalarias

c) **Migraciones:** Diversos estudios han demostrado que los complejos alquino-cobalto tienen una gran aptitud para la migración 1,2 si se genera un catión en la posición homopropargílica. Un ejemplo es el reagrupamiento de complejos β -cloro- α -hidroxi-alquinos o β -mesiloxi- α -hidroxialquinos a un ión carbenio α -hidroxilado, el cual sufre una desprotonación para generar la cetona homopropargílica correspondiente (Esquema 11).¹³



Esquema 11: Migraciones en Complejos Alquino-Cobalto

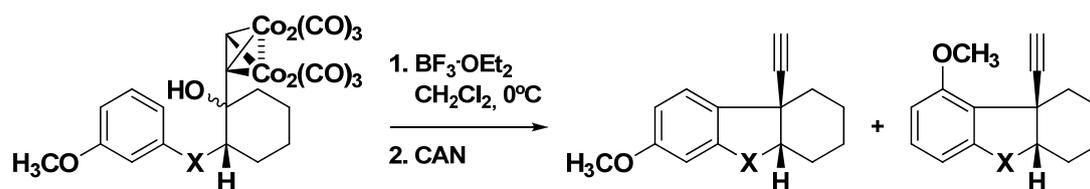
d) **Reacciones con nucleófilos:** Como se comentó anteriormente, los cationes propargílicos formados a partir de complejos alquino-cobalto pueden ser atrapados por infinidad de nucleófilos. A continuación se detallan los ejemplos de las adiciones nucleofílicas más importantes:

- Reacciones con nucleófilos carbonados:

Un ejemplo son las reacciones entre cationes propargílicos estabilizados por cobalto y nucleófilos aromáticos. Grove y colaboradores la han aplicado en reacciones de alquilación tipo Friedel-Crafts, como se muestra en el Esquema 12.¹⁴

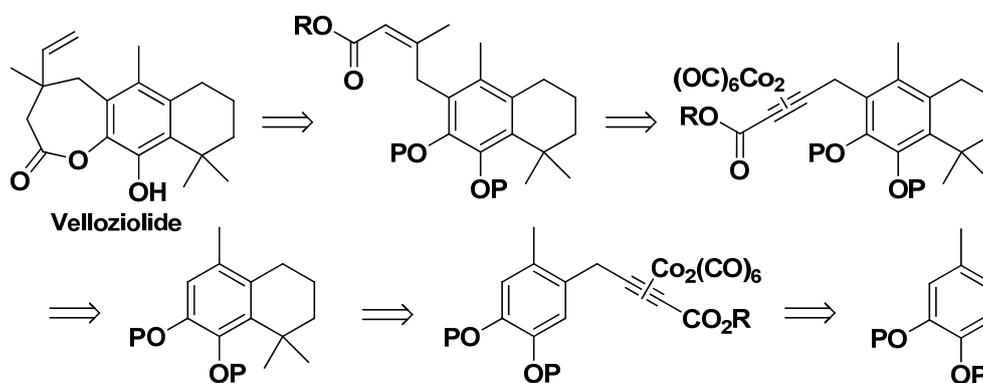
¹³ a) Nagasawa, T.; Kitamura, M.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8949-8950. b) Saito, T.; Suzuki, T. Morimoto, M.; Ochiai, T.; Takeuchi, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11633-11644.

¹⁴ Grove, D. D.; Miskevich, F.; Smith, C. C.; Corte, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6277-6280.



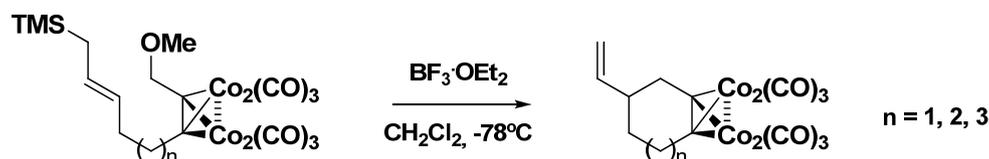
Esquema 12: Adición Nucleofílica de Anillos Aromáticos por Grove y Col.

Otro caso muy reciente del uso de anillos aromáticos como nucleófilos en la reacción de Nicholas es la descrita por Green y colaboradores, en la que llevan a cabo la síntesis del diterpeno Velloziolide.¹⁵ Para ello, emplean la reacción entre un complejo alquino cobalto y un anillo aromático en dos ocasiones, tal y como se muestra en el análisis retrosintético del **Esquema 13**.



Esquema 13: Síntesis del Velloziolide por Green y Col.

También ha sido descrita la utilización de nucleófilos alílicos, como es el caso de los alil-silanos tanto de forma intra- como intermolecular. El resultado global de esta reacción es la formación regioselectiva de sistemas 1,5-eninos.¹⁶ Este proceso se ha empleado en la síntesis de cicloalcanos de tamaño medio (**Esquema 14**):¹⁷



Esquema 14: Síntesis de Cicloalcanos por Reacciones de Nicholas.

¹⁵ Green, J. R.; Tjen, A. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (19), 7411-7416. Otro ejemplo por Green y col. es la síntesis de la alcolchicina NSC 51046: Djurdjevic, S.; Green, J. R. *Org. Lett.* **2007**, *26*, 5505-5508.

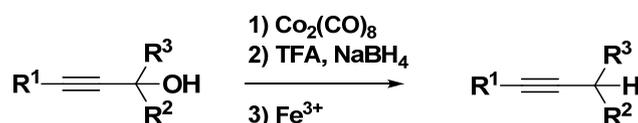
¹⁶ a) O'Boyle, J.E.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1595-1598. b) Gómez, A. M.; Uriel, C.; López, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *15*, 3187-3190.

¹⁷ Tyrrell, E.; Tillet, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9535-9538.

En la literatura también se puede encontrar el uso de otros nucleófilos carbonados, como es el caso de silil-enol éteres,¹⁸ enaminas¹⁹ y alilboranos.²⁰

-Reacciones con nucleófilos no carbonados:

Los agentes dadores de hidruro, como NaBH₄ o el complejo BH₃SMe₂ se han empleado para reducir alcoholes propargílicos.²¹ Este proceso implica una secuencia de complejación con Co₂(CO)₈, seguido del tratamiento ácido para dar el correspondiente carbocatión estabilizado, adición del dador de hidruro y, finalmente, descomplejación oxidativa para dar el correspondiente acetileno (**Esquema 15**).



Esquema 15: Adición de Hidruros a Alcoholes Propargílicos

Por otra parte, Roth y colaboradores han demostrado que las aminas primarias y secundarias reaccionan con los cationes de Nicholas dando las correspondientes propargilaminas complejadas con cobalto con buenos rendimientos.²² Las aminas alifáticas primarias tienden a formar los derivados *bis*-propargilamina debido al aumento de la nucleofilia del nitrógeno en el primer aducto formado (**Esquema 16**).

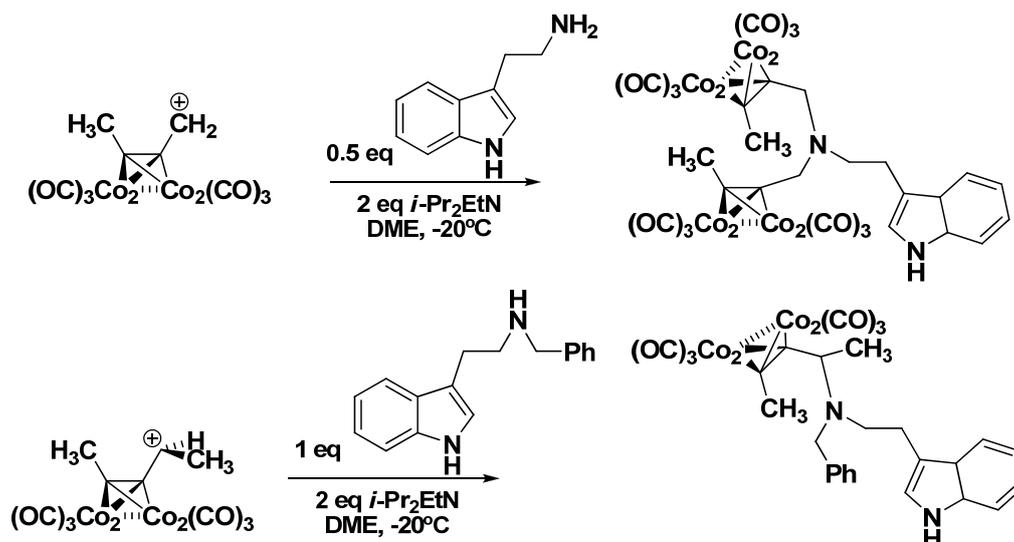
¹⁸ Schreiber, S. L.; Sammakia, T.; Crowe, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3128-3130.

¹⁹ Roth, K. D. *Synlett* **1992**, 435-438.

²⁰ Roush, W. R.; Park, J. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1143-1144.

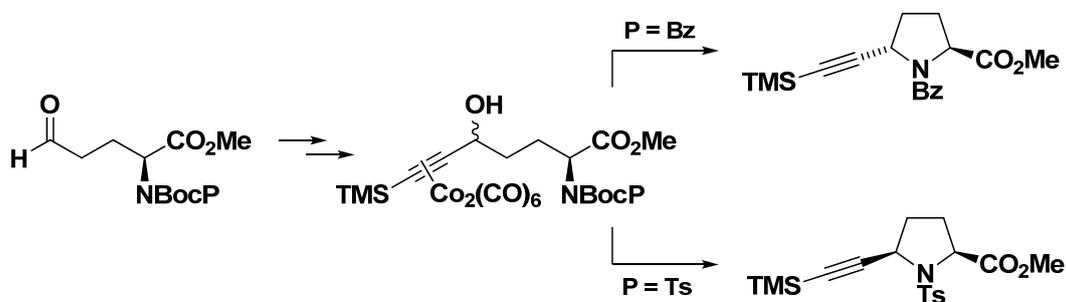
²¹ a) Nicholas, K. M.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4999-5001. b) Prasad, J. S.; Liebeskind, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1857-1860. c) McComsey, D. F.; Reitz, A. B.; Maryanoff, C. A.; Maryanoff, B. E. *Syn. Commun.* **1986**, *16*, 1535-1549.

²² Roth, K. D.; Müller, U. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2919-2922.



Esquema 16: *Uso de Aminas Como Nucleófilos en la Reacción de Nicholas.*

En nuestro grupo también se ha llevado a cabo un amplio estudio del nitrógeno como nucleófilo en la reacción de Nicholas. Ejemplo de ello es la síntesis de derivados de 5-alquilprolina a partir de sustratos obtenidos por la modificación del ácido glutámico. La estereoquímica relativa del cierre del anillo se puede controlar en función del grupo protector presente sobre el átomo de nitrógeno (**Esquema 17**):²³



Esquema 17: *Síntesis de Derivados de Alquilprolina por Martín y Col.*

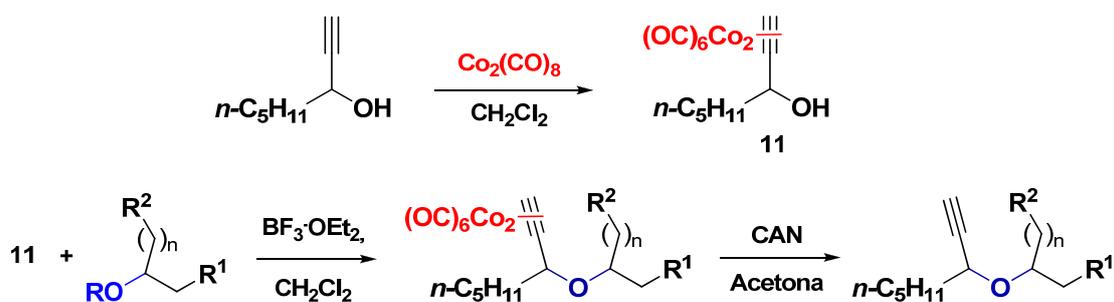
Finalmente, los nucleófilos oxigenados han sido los que más se han utilizado en la reacción de Nicholas, principalmente en su versión intramolecular para generar éteres cíclicos de tamaño medio. En el apartado de *antecedentes sobre la síntesis de éteres cíclicos* del presente capítulo ya se comentaron las contribuciones más sobresalientes.²⁴

²³ Hernández, J. N.; Ramírez, M. A.; Rodríguez, M. L.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2349-2352.

²⁴ En la Pág. 22-26 de la presente memoria se encuentran los ejemplos de Mukai y Hanaoka, Isobe y colaboradores, y Martín y colaboradores.

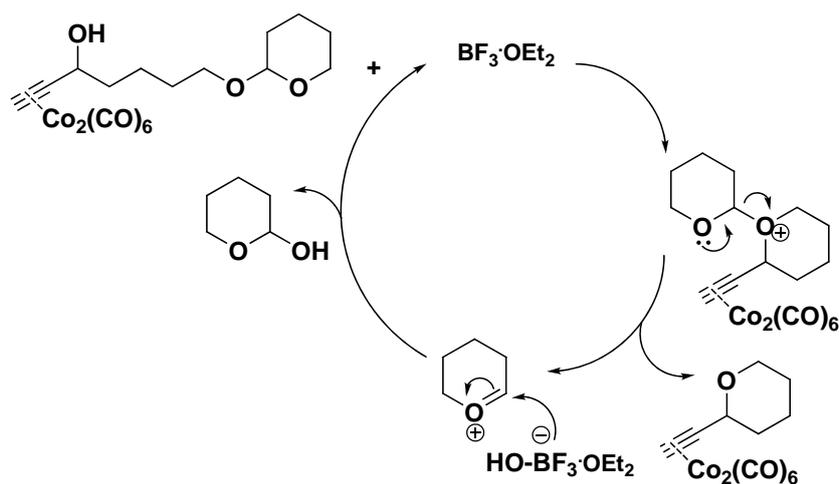
2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se ha comentado anteriormente, la síntesis de los éteres lineales α,α' -disustituídos se abordará mediante una reacción de Nicholas intermolecular entre un catión $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -propargílico y un alcohol secundario como nucleófilo. El modelo elegido para estudiar esta reacción es el complejo de cobalto **11**, formado por la metalación del 1-octin-3-ol con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, el cual, tras formar un carbocatión en condiciones ácidas ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), será atacado por diferentes nucleófilos. Una vez formado el éter, se llevará a cabo una desmetalación oxidativa con CAN (nitrato cérico amónico) (**Esquema 18**).



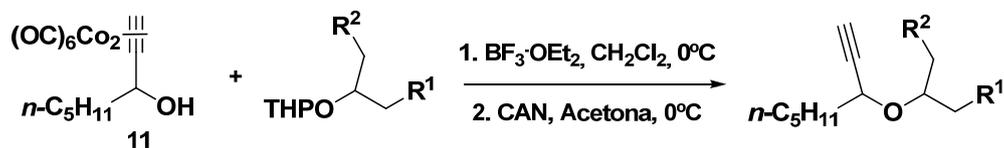
Esquema 18: Modelo Propuesto para la Síntesis de Éteres α,α' -Disustituídos

En cuanto al uso del nucleófilo, ya se había intentado con anterioridad emplear alcoholes secundarios y terciarios en la reacción de Nicholas intermolecular, pero todos los esfuerzos realizados en torno a esta reacción habían dado bajos rendimientos o nulos, así como reacciones colaterales, como la β -eliminación. Por otra parte, estudios realizados en nuestro grupo sobre la reacción de Nicholas intramolecular mostraban que si se emplea el alcohol que actúa como nucleófilo protegido como tetrahidropiranyl-éter (THP), se pueden emplear cantidades subestequiométricas de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para formar el carbocatión, ya que este grupo protector puede intervenir en el mecanismo de acción del ácido de Lewis. Esta conclusión se puso en evidencia al aislar el 2-tetrahidropiranol en la reacción de ciclación intramolecular mostrada en el **Esquema 19**.



Esquema 19: Papel del THP en las Reacciones de Nicholas Intramoleculares

El interesante papel que mostró el grupo THP en la reacción intramolecular, nos hizo pensar que se podría emplear en la reacción de Nicholas intermolecular con alcoholes secundarios. Al emplear menos cantidad de ácido de Lewis, las condiciones requeridas son menos drásticas, pudiéndose minimizar las posibles reacciones colaterales. Para ello se protegieron una serie de alcoholes secundarios como tetrahidropiranyl-éter y se llevó a cabo la reacción con el complejo **11** (Esquema 20). En la **Tabla 3** se reflejan los resultados obtenidos:



Esquema 20

Entrada	Nucleófilo	Sustrato	Rendimiento (%)
1			62
2			43
3			23

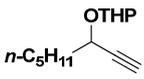
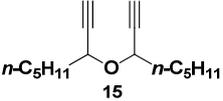
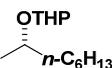
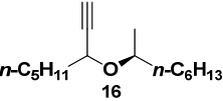
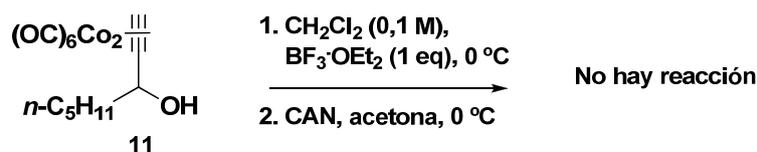
4			61
5			27

Tabla3: Reacción de Nicholas Intermolecular con Alcoholes Protegidos como THP.

Condiciones de Reacción: 0.02M en en CH_2Cl_2 , 1 eq de **11**, 1 eq de Nucleófilo, 1 eq de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, 0 °C.²⁵

De la tabla observamos que la reacción transcurre con rendimientos de moderados a buenos cuando empleamos como nucleófilo el ciclohexanol (entrada 1) y un alcohol propargílico (entrada 4). Sin embargo, los rendimientos disminuyen con el uso de un alcohol alílico (entrada 2), homoalílico (entrada 3) y el 2*S*-octanol (entrada 5).

A la vista de los resultados obtenidos, intentamos optimizar las condiciones de reacción. Considerando que la reacción es intermolecular, cabe esperar que el rendimiento mejore al aumentar la concentración. Para saber si podemos usar concentraciones superiores sin que se produzcan reacciones colaterales no deseadas por parte del complejo alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$, comprobamos si el complejo **11** sufría alguna reacción consigo mismo en presencia del $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. Para ello, se disolvió el compuesto **11** en CH_2Cl_2 0.1 M en presencia de 1 eq de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. Transcurridas varias horas comprobamos que no se había producido reacción alguna (**Esquema 58**):



Esquema 21

Cuando se llevó a cabo la reacción más concentrada (1 eq de nucleófilo, 1 eq de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ y 0.1 M en CH_2Cl_2), se encontró que el rendimiento disminuía considerablemente (31%). Este descenso es debido a que se produce un intercambio del grupo protector (THP) desde el ciclohexanol al alcohol propargílico, ya que encontramos como subproducto de la reacción el 1-octin-3-ol protegido como tetrahidropirani-éter.

²⁵ Se emplean las condiciones de reacción para la reacción de Nicholas usualmente utilizadas en nuestro grupo de investigación.

Para intentar evitar el problema surgido por la transferencia del grupo protector del alcohol nucleofílico al alcohol propargílico, y para poder emplear condiciones de reacción más concentradas, utilizamos el ciclohexanol sin THP. En la **Tabla 4** se muestran los resultados obtenidos al variar las condiciones reacción (concentración, equivalentes de ácido de Lewis y ciclohexanol).

Entrada	Eq de Ciclohexanol	Concentración (M)	Eq de BF ₃ ·OEt ₂	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	3	0.05	1	-20	3	trazas
2	2	0.1	2.5	0	2	53
3	2	0.2	2.5	0	2	66
4	2	0.2	2	0	2	56
5	2	0.5	2.5	0	2	77
6	5	0.5	2.5	0	1	82
7	5	0.5	1.5	0	1	80
8	5	0.5	1.5	25	1	79

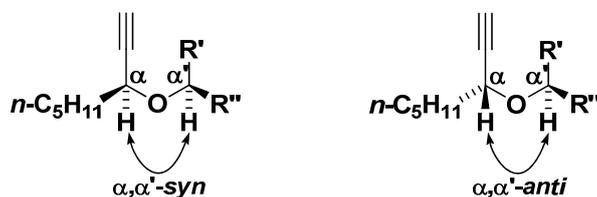
Tabla 4: Optimización de la Reacción de Nicholas Intermolecular

Como resultado de este estudio, encontramos que cuando se aumenta la cantidad de nucleófilo y ácido de Lewis, el rendimiento mejora y disminuye el tiempo de reacción. Por otra parte, como ya habíamos previsto, el aumento de la concentración influye en el rendimiento de manera positiva, dado que las condiciones de reacción se aproximan más a el caso intramolecular (Tabla 4, entradas 5-8). Por último, se encontró que la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, sin que el rendimiento disminuya de forma considerable (tabla 4, entrada 8). De esta forma, se encontró que las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción de Nicholas intermolecular entre un complejo alquino-cobalto y un alcohol secundario son 5 equivalentes de alcohol secundario, 2.5 equivalentes de ácido de Lewis, concentración 0.5 M en CH₂Cl₂ a 0°C (tabla 4, entrada 6).

Una vez optimizadas las condiciones, aplicamos esta reacción a una serie de alcoholes secundarios, encontrando una buena tolerancia a los diferentes grupos funcionales (**Tabla 5**).

De la **tabla 5** podemos observar que se obtienen los éteres α,α' -disustituídos con buenos rendimientos, y con una gran variedad de grupos funcionales. Por ejemplo, es posible llevar a cabo la reacción con alcoholes insaturados, sin que los dobles o triples enlaces actúen como nucleófilo de forma competitiva (entradas 1, 2, 3, 6 y 7). Es más, se puede obtener el producto de dimerización con muy buen rendimiento, empleando el 1-octin-3-ol como nucleófilo (entrada 3). Por otra parte, también se pueden emplear ésteres y lactonas sin que se vean afectadas por el medio de reacción (entradas 5 y 8). Los rendimientos descienden cuando empleamos alcoholes muy impedidos (entradas 4 y 8), y sorprendentemente la reacción se da incluso cuando empleamos alcoholes terciarios (entrada 11), aunque eso sí, con bajo rendimiento. Por último, uno de los éxitos más significativos de esta metodología reside en que esta reacción es compatible con halógenos²⁶ (entradas 9 y 10), de forma que es posible obtener éteres halogenados con buen rendimiento, cosa que no es posible con otras metodologías o implica un mayor número de pasos de reacción.

Sin embargo, la reacción presenta una baja estereoselectividad, ya que se obtienen mezclas *anti* y *syn* de los éteres lineales (**Esquema 22**):



Esquema 22

Sin embargo, como se mostrará en el siguiente capítulo, la obtención de una mezcla de isómeros en la reacción de Nicholas no conlleva un grave problema a la hora de fabricar los éteres cíclicos, ya que obtendremos un solo diastereómero por una isomerización una vez formado el oxaciclo.

²⁶ El 1-cloro-2-propanol y el 1-bromo-2-propanol fueron purificados antes de la reacción de Nicholas, ya que se comercializan como una mezcla al 70% con los correspondientes alcoholes primarios (2-cloro-1-propanol y 2-bromo-1-propanol). Para ello se llevó a cabo la protección del alcohol primario con cloruro de benzoilo y Et_3N a 0°C . Tras una cromatografía en columna se pudieron separar fácilmente los alcoholes secundarios de los primarios protegidos.

2.3. PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas Instrumentales:

Resonancia Magnética Nuclear: Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron realizados en disolución de CDCl_3 , y se utilizó como referencia interna CHCl_3 o TMS. Estos espectros, tanto de ^1H como de ^{13}C , fueron realizados en espectrómetros de 500, 400 y 300 MHz. Se utilizaron programas COSY, DEPT, HSQC, HMBC, CID-GOESY y ROESY convencionales suministrados por la casa BRUKER.

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

s	singlete
d	doblete
dd	doble doblete
ddd	doble doble doblete
dddd	doble doble doble doblete
m	multiplete
sa	singlete 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

Infrarrojo: Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron depositando el producto sobre pastillas de cloruro sódico de 25 mm de diámetro y 4 mm de ancho. Se utilizó el espectrofotómetro BRUKER modelo IFS 55.

Espectrometría de Masas: Los espectros de masas, tanto de baja (EM) como de alta resolución (EMAR), fueron realizados empleando las técnicas de ionización por impacto electrónico (IE) o ionización por bombardeo con átomos rápidos (FAB)

operando a 70 eV., en el espectrofotómetro FISONS INSTRUMENTS modelo VG Autoespec. La matriz utilizada fue alcohol 3-nitrobencílico.

Análisis Elemental: Los análisis elementales fueron realizados en un aparato FISONS modelo EA 1108 CHNS-O.

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, con las concentraciones indicadas en cada caso, utilizando células de 1 dm de longitud.

Técnicas Cromatográficas:

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 cada 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 200 °C.
- Pulverización con una disolución al 10% de ácido fosfomolibdico en etanol y calentamiento a 200 °C.
- Pulverización con 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 200 °C.
- Pulverización con una disolución al 5% de ninhidrina en etanol y calentamiento a 200 °C.
- Impregnación de la placa con I₂.

Cromatografía en Capa Fina Preparativa: Se utilizaron placas preparadas de 1mm de espesor de la casa SCHLEICHER & SCHULL, tipo G 1510/LS254,

sembrando de 20 a 100 mg de producto. El revelado se hizo con luz ultravioleta de 254 nm.

Cromatografía en Columna: Se empleó gel de sílice 60 tipos G y H, de distintos tamizados (0.015-0.04, 0.03-0.08 y 0.2-0.5 mm) según 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 gel con eluyente, compactación mediante una bomba de presión y estabilización de la columna durante media hora a un flujo constante de eluyente. Los eluyentes habituales fueron mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo en distintas proporciones.

Disolventes y Reactivos:

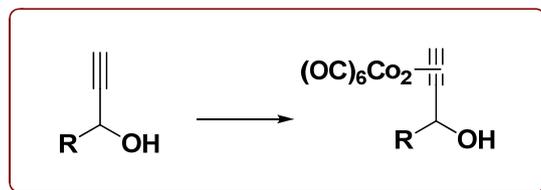
Los disolventes se purificaron siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía.²⁷ El tetrahidrofurano (THF) y el éter dietílico (Et₂O) fueron secados sobre sodio metálico y destilados, utilizando como indicador de humedad la benzofenona. El diclorometano (CH₂Cl₂), libre de metanol, fue secado y destilado sobre hidruro cálcico. El dimetilsilfóxido (DMSO) y la hexametilfosforotriamida (HMPA) fueron secados y destilados sobre hidruro cálcico y almacenados sobre tamiz molecular de 4Å. La *N,N*-dimetilformamida (DMF) se calentó con cloruro de trifenílsilicio a 120 °C durante 24 horas, y posteriormente fue destilada a vacío. El *tert*-butilhidroperóxido (TBHP) fue preparado por el método de Sharpless y colaboradores.²⁸ 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.

²⁷ Perrin, D.; Armarego, W. *Purification of Laboratory Chemicals*; 4th Edition, Buterworth-Heinemann; **1996**.

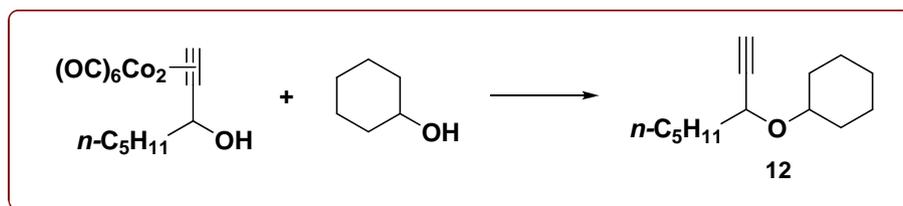
²⁸ Sharpless, K. B.; Akashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98(7), 1986-1987.

Nomenclatura:

La nomenclatura utilizada a lo largo de esta memoria viene dada por el programa Chem & Bio Draw Ultra versión 11.0 © 1986-2007, Cambridge Soft.

Parte Experimental:**Procedimiento general para la preparación de complejos alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$:**

A una disolución del correspondiente alquino (1 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 mL, 0.5 M) bajo atmósfera inerte, se le añadió $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (410 mg, 1.2 mmol). La disolución de color rojo oscuro se agitó a temperatura ambiente hasta que se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (aproximadamente 2 horas). El crudo de reacción se concentró y se empleó para la siguiente reacción sin purificación previa (la reacción es cuantitativa).

Preparación del (1-octin-3-iloxi) ciclohexano (12):

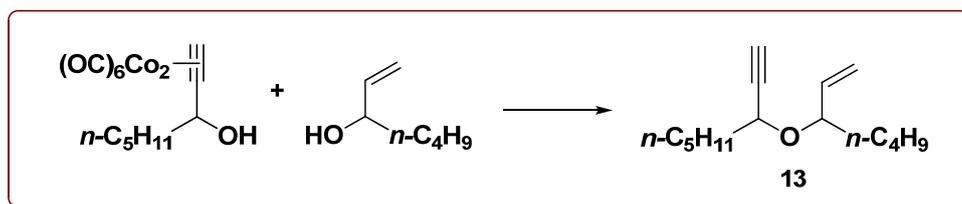
Se aplicó el procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ al 1-octin-3-ol (145 μL , 1 mmol). Una vez comprobado por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado, se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ y se adicionó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (317 μL , 2.5 mmol), seguido de ciclohexanol (533 μL , 5 mmol). Transcurridas 2 horas se observó por cromatografía de capa fina que la reacción se había completado. Se vertió la mezcla de reacción sobre disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la combinación de fases orgánicas se secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró.

El crudo anterior se disolvió en acetona (10 mL, 0.1 M) a 0 °C y se le adicionó nitrato cérico amónico (2.2 g, 4 mmol) en pequeñas porciones con agitación vigorosa. El crudo de reacción se concentró dando un residuo de color rosa, el cual se disolvió en H₂O destilada y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se secaron, filtraron y concentraron, dando **12** tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5) (171 mg, 82% de rendimiento global).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₄ H ₂₄ O
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.88 (m, 3H), 1.22-1.35 (m, 8H), 1.44 (m, 4H), 1.67-1.73 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 2.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.12 (ddd, <i>J</i> = 2.2, 6.6, 6.6 Hz, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.7 (q), 22.3 (t), 23.8 (t), 23.9 (t), 24.8 (t), 25.6 (t), 31.0 (t), 31.2 (t), 33.1 (t), 35.9 (t), 65.9 (d), 72.1 (s), 75.3 (d), 84.1 (d)
IR (cm⁻¹):	3310, 2931, 2857, 1085
Análisis elemental:	Calculado: C, 80.71; H, 11.61 Observado: C, 80.51; H, 12.19

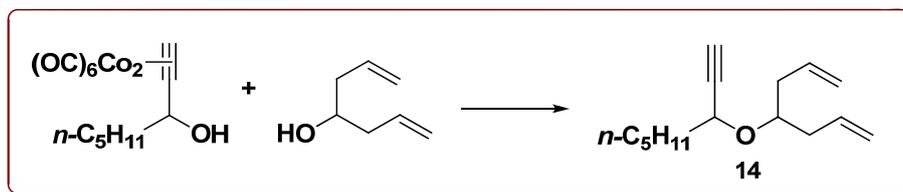
Preparación del 3-(1-hepten-3-iloxi)-1-octino (13**):**



Se siguió el mismo procedimiento empleado para la formación del (1-octin-3-iloxi)-ciclohexano (**11**), empleando la misma cantidad de 1-octin-3-ol para formar el complejo alcohol propargílico-Co₂(CO)₆. Como alcohol nucleofílico para la reacción de Nicholas se usó el 1-hepten-3-ol (679 μL, 5 mmol). Una vez finalizados todos los pasos de reacción, y tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5), se obtuvo el éter **13** (178 mg, 80% de rendimiento global).

Datos físicos y espectroscópicos:²⁹

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₂₆ O
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.89 (s, 18.6 H), 1.10-1.73 (m, 43.4 H), 2.35 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2.1 H), 2.37 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1 H), 3.86-3.92 (m, 2 H), 3.97-4.11 (m, 4.2 H), 5.13-5.24 (m, 6.2 H), 5.54-5.66 (m, 2.1 H), 5.79-5.85 (m, 1 H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.7 (q), 13.8 (q), 22.0 (t), 22.4 (t), 27.3 (t), 29.4 (t), 31.0 (t), 31.7 (t), 34.9 (t), 68.7 (t), 70.4 (s), 80.2 (d), 116.1 (t), 116.2 (t), 126.3 (d), 134.1 (d), 139.2 (d), 139.6 (d)
IR (cm⁻¹):	3310, 2957, 2862, 1466, 1072, 926
Análisis elemental:	Calculado: C, 81.02; H, 11.79 Observado: C, 81.06; H, 11.57

Preparación del 3-(1,6-heptadien-4-iloxi)-1-octino (14):

Se siguió el mismo procedimiento empleado para la formación del (1-octin-3-iloxi)-ciclohexano (**11**), empleando la misma cantidad de 1-octin-3-ol para formar el complejo alcohol propargílico- $Co_2(CO)_6$. Como alcohol nucleofílico para la reacción de Nicholas se usó el 1,6-heptadien-4-ol (649 μ L, 5 mmol). Una vez finalizados todos los pasos de reacción, y tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5), se obtuvo el éter **14** (163 mg, 79% de rendimiento global).

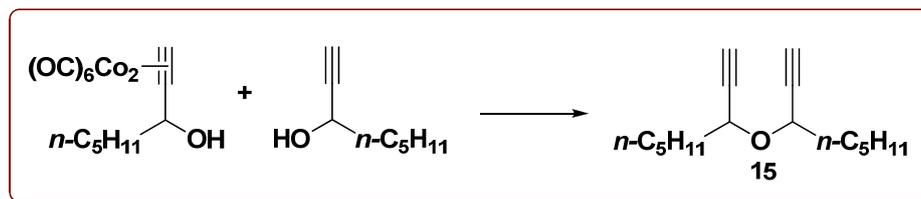
Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
-----------------	--------

²⁹ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 2.1:1.0.

Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₂₄ O
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.87 (m, 3H), 1.29 (dd, <i>J</i> = 3.5, 3.5 Hz, 4H), 1.43 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.26-2.37 (m, 4H), 2.37 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 5.8, 11.7 Hz, 1H), 4.13 (ddd, <i>J</i> = 1.7, 6.5, 6.5 Hz, 1H), 5.05 (m, 4H), 5.82 (m, 2H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.8 (q), 22.3 (t), 24.7 (t), 31.3 (t), 35.8 (t), 37.2 (t), 38.6 (t), 67.5 (d), 72.7 (d), 77.2 (d), 83.7 (s), 116.5 (t), 117.0 (t), 134.3 (d), 134.8 (d)
IR (cm⁻¹):	3309, 2928, 2859, 1083, 913
EM m/z (int. relativa):	219 (M - H) ⁺ (49), 111 (M - C ₈ H ₁₃) ⁺ (7), 57 (100)
EMAR:	Calculado para C ₁₅ H ₂₃ O (M - H) ⁺ : 219.1741 Observado: 219.1749

Preparación del 3-(1-octin-3-iloxi)-1-octino (**15**):



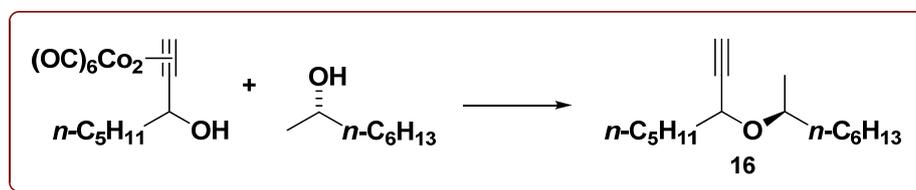
Se siguió el mismo procedimiento empleado para la formación del (1-octin-3-iloxi)-ciclohexano (**11**), empleando la misma cantidad de 1-octin-3-ol para formar el complejo alcohol propargílico-CO₂(CO)₆. Como alcohol nucleofílico para la reacción de Nicholas se usó el 1-octin-3-ol (729 μL, 5 mmol). Una vez finalizados todos los pasos de reacción, y tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5), se obtuvo el éter **15** (241 mg, 97% de rendimiento global).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₆ H ₂₆ O
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.89 (dd, <i>J</i> = 6.6, 6.6 Hz, 9H), 1.31 (m, 1H), 1.45 (m, 6H), 1.63-1.82 (m, 6H), 2.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 2.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.27 (ddd, <i>J</i> = 6.5,

	6.5, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (ddd, $J = 6.5, 6.5, 1.9$ Hz, 2H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	13.8 (q), 22.3 (t), 24.4 (t), 24.5 (t), 31.2 (t), 34.9 (t), 35.3 (t), 62.1 (s), 66.8 (t), 67.6 (t), 73.2 (s), 73.3 (s), 82.6 (s), 82.9 (s)
IR (cm^{-1}):	3310, 2930, 2861, 1076
Análisis elemental:	Calculado: C, 81.99; H, 11.18 Observado: C, 81.97; H, 11.41

Preparación del 3-((*S*)-octan-2-iloxi)-1-octino (**16**):



Se siguió el mismo procedimiento empleado para la formación del (1-octin-3-iloxi)-ciclohexano (**11**), empleando la misma cantidad de 1-octin-3-ol para formar el complejo alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$. Como alcohol nucleofílico para la reacción de Nicholas se usó el 2*S*-octanol (792 μL , 5 mmol). Una vez finalizados todos los pasos de reacción, y tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/ AcOEt (95:5), se obtuvo el éter **16** (143 mg, 60% de rendimiento global).

Datos físicos y espectroscópicos:³⁰

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}$
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.86-0.90 (m, 13.2 H), 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 3.6 H), 1.27-1.46 (m, 30.8 H), 1.69 (m, 8.8 H), 2.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 2.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1.2 H), 3.66 (m, 2.2 H), 4.05 (m, 2.2 H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	13.7 (q), 13.8 (q), 18.8 (q), 20.6 (q), 22.3 (t), 24.7 (t), 24.9 (t), 25.3 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 31.3 (t), 31.6

³⁰ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1.2:1.0.

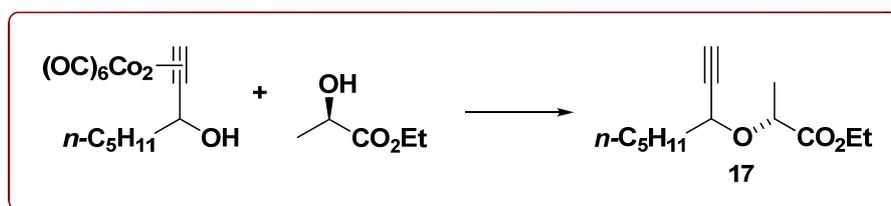
(t), 35.7 (t), 35.8 (t), 35.9 (t), 37.1 (t), 66.3 (d), 67.4 (d), 72.2 (s), 72.9 (d), 74.5 (d), 84.3 (s)

IR (cm⁻¹): 3311, 2928, 2858, 1118

Análisis elemental: Calculado: C, 80.61; H, 12.68

Observado: C, 80.60; H, 12.63

Preparación del propanoato de 2*R*-(1-octin-3-iloxi)-etilo (17**):**



Se siguió el mismo procedimiento empleado para la formación del (1-octin-3-iloxi)-ciclohexano (**11**), empleando la misma cantidad de 1-octin-3-ol para formar el complejo alcohol propargílico- Co₂(CO)₆. Como alcohol nucleofílico para la reacción de Nicholas se usó el (+)-(*R*)-etil-lactato (568 μL, 5 mmol). Una vez finalizados todos los pasos de reacción, y tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5), se obtuvo el éter **17** (138 mg, 61% de rendimiento global).

Datos físicos y espectroscópicos:³¹

Aspecto: Aceite

Fórmula molecular: C₁₃H₂₂O₃

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (m, 8.7 H), 1.26-1.33 (m, 17.4 H), 1.40-1.51 (m, 11.6 H), 1.58 (m, 5.8 H), 1.75 (m, 5.8 H), 2.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 2.9 H), 4.20 (m, 8.7 H), 4.37 (ddd, *J* = 6.9, 13.8, 13.8 Hz, 2.9 H)

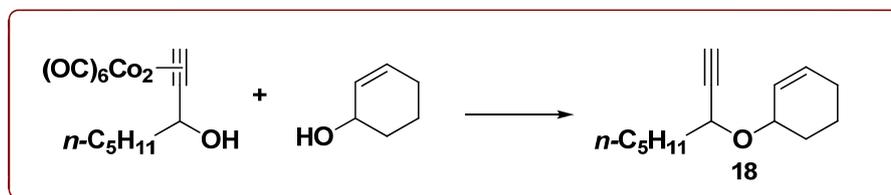
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 13.8 (q), 14.0 (q), 18.7 (q), 22.3 (t), 24.5 (t), 31.2 (t), 35.5 (t), 60.5 (t), 68.5 (d), 71.8 (d), 73.6 (d), 82.4 (s), 173.0 (s)

IR (cm⁻¹): 3309, 2956, 2871, 1747, 1126

³¹ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1.9:1.0.

Análisis elemental: Calculado: C, 68.99; H, 9.80
 Observado: C, 68.67; H, 9.23

Preparación del 3-(1-octin-3-iloxi)-1-ciclohexeno (18):



Se siguió el mismo procedimiento empleado para la formación del (1-octin-3-iloxi)-ciclohexano (**11**), empleando la misma cantidad de 1-octin-3-ol para formar el complejo alcohol propargílico- $Co_2(CO)_6$. Como alcohol nucleofílico para la reacción de Nicholas se usó el 2-ciclohexenol (491 μ L, 5 mmol). Una vez finalizados todos los pasos de reacción, y tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de n -hexano/AcOEt (95:5), se obtuvo el éter **18** (192 mg, 90% de rendimiento global).

Datos físicos y espectroscópicos:³²

Aspecto: Aceite

Fórmula molecular: $C_{14}H_{22}O$

1H RMN (δ , $CDCl_3$): 0.89 (dd, $J = 5.3, 6.5$ Hz, 6 H), 1.2-2.02 (m, 28 H), 2.38 (dd, $J = 0.5, 1.3$ Hz, 2 H), 4.16 (m, 4 H), 5.75 (m, 2 H), 5.87 (m, 2 H)

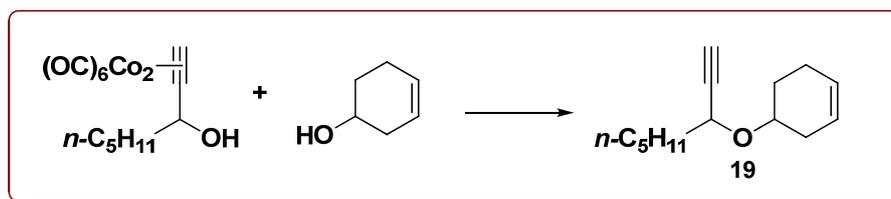
^{13}C RMN (δ , $CDCl_3$): 13.8 (q), 18.8 (t), 19.0 (t), 22.3 (t), 24.7 (t), 24.8 (t), 24.9 (t), 25.0 (t), 27.4 (t), 29.4 (t), 31.2 (t), 35.9 (t), 36.0 (t), 66.5 (d), 66.9 (d), 70.4 (d), 71.0 (d), 72.5 (s), 126.8 (d), 128.1 (d), 130.6 (d), 131.0 (d)

IR (cm^{-1}): 3308, 2933, 1716, 1075

EM m/z (int. relativa): 98 ($M - C_8H_{12}$)⁺ (32), 81 ($M - C_8H_{13}O$)⁺ (100)

EMAR: Calculado para $C_{14}H_{22}O$ (M)⁺: 206.1671
 Observado: 206.1675

³² La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1.0:1.0.

Preparación del 4-(1-octin-3-iloxi)-1-ciclohexeno (19):

Se siguió el mismo procedimiento empleado para la formación del (1-octin-3-iloxi)-ciclohexano (**11**), empleando la misma cantidad de 1-octin-3-ol para formar el complejo alcohol propargílico- $Co_2(CO)_6$. Como alcohol nucleofílico para la reacción de Nicholas se usó el 3-ciclohexenol (491 μ L, 5 mmol). Una vez finalizados todos los pasos de reacción, y tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5), se obtuvo el éter **19** (196 mg, 95% de rendimiento global).

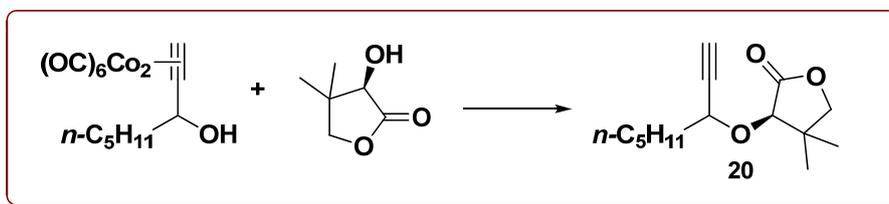
Datos físicos y espectroscópicos:³³

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$C_{14}H_{22}O$
1H RMN (δ, $CDCl_3$):	0.89 (dd, $J = 6.6, 6.9$ Hz, 6 H), 1.25-1.75 (m, 20 H), 2.12 (m, 8 H), 2.34 (dd, $J = 2.0, 3.1$ Hz, 1 H), 2.37 (dd, $J = 2.0, 3.1$ Hz, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 4.15 (ddd, $J = 2.0, 6.7, 11.8$ Hz, 1 H), 5.60 (m, 4 H)
^{13}C RMN (δ, $CDCl_3$):	13.7 (q), 22.3 (t), 22.7 (t), 23.7 (t), 24.1 (t), 24.7 (t), 24.8 (t), 25.2 (t), 26.8 (t), 28.8 (t), 29.4 (t), 30.1 (t), 30.7 (t), 31.2 (t), 32.3 (t), 32.5 (t), 35.9 (t), 66.4 (d), 72.0 (s), 72.3 (d), 72.3 (d), 72.4 (d), 72.5 (d), 123.7 (d), 124.4 (d), 126.3 (d), 126.9 (d)
IR (cm^{-1}):	3310, 2924, 2857, 1466, 1088
EM m/z (int. relativa):	109 ($M - C_6H_9O$) ⁺ (35), 81 ($M - C_8H_{13}O$) ⁺ (49), 67 (100)
EMAR:	Calculado para $C_{14}H_{23}O$ ($M + H$) ⁺ : 207.1749

³³ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1.0:1.0.

Observado: 207.1750

Preparación del 4,4-dimetil-3(*R*)-(1-octin-3-iloxi) dihidrofuran-2(3*H*)-ona (20):



Se siguió el mismo procedimiento empleado para la formación del (1-octin-3-iloxi)-ciclohexano (**11**), empleando la misma cantidad de 1-octin-3-ol para formar el complejo alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$. Como alcohol nucleofílico para la reacción de Nicholas se usó la *R*-(-)-pantolactona (651 mg, 5 mmol). Una vez finalizados todos los pasos de reacción, y tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5), se obtuvo el éter **20** (167 mg, 70% de rendimiento global).

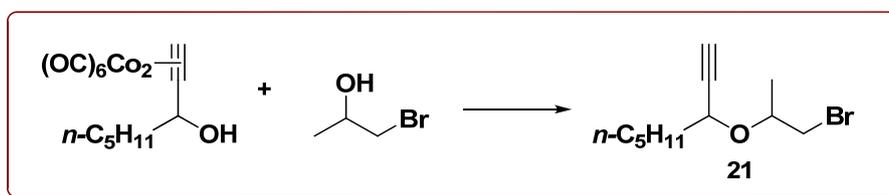
Datos físicos y espectroscópicos:³⁴

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.89 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 7.2 H), 1.07 (s, 7.2 H), 1.18 (s, 7.2 H), 1.29-1.33 (m, 9.6 H), 1.43 (m, 4.8 H), 1.65-1.98 (m, 4.8 H), 2.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 2.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1.4 H), 3.89 (m, 4.8 H), 4.07 (s, 1 H), 4.16 (s, 1.4 H), 4.33 (ddd, $J = 2.0, 4.8, 4.8$ Hz, 2.4 H) 4.67 (m, 2.4 H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	13.7 (q), 19.1 (q), 22.2 (t), 22.6 (q), 24.3 (t), 31.2 (t), 35.1 (t), 39.9 (s), 68.9 (d), 73.9 (d), 76.2 (t), 78.6 (d), 82.2 (s), 175.3 (s)
IR (cm^{-1}):	3617, 2928, 2857, 1117
EM m/z (int. relativa):	223 ($\text{M} + \text{CH}_3$) ⁺ (100), 99 ($\text{M} - \text{C}_{10}\text{H}_{19}$) ⁺ (54)

³⁴ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1.4:1.0.

EMAR: $C_{13}H_{29}O_3$ (M + CH₃)⁺: 223.1334
 Observado: 223.1341

Preparación del 3-(1-bromopropan-2-iloxi)-1-octino (21):



Se siguió el mismo procedimiento empleado para la formación del (1-octin-3-iloxi)-ciclohexano (**11**), empleando la misma cantidad de 1-octin-3-ol para formar el complejo alcohol propargílico-CO₂(CO)₆. Como alcohol nucleofílico para la reacción de Nicholas se usó el 1-bromo-2-propanol (454 μ L, 5 mmol). Una vez finalizados todos los pasos de reacción, y tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5), se obtuvo el éter **21** (173 mg, 70% de rendimiento global).

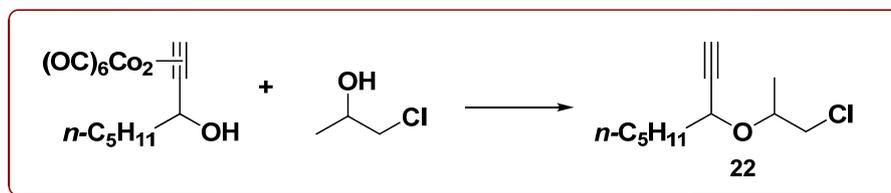
Datos físicos y espectroscópicos:³⁵

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₁ H ₁₉ BrO
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.86 (m, 6.6 H), 1.24-1.44 (m, 15.4 H), 1.44-1.46 (m, 4.4 H), 1.65-1.74 (m, 4.4 H), 2.39 (dd, $J = 2.5, 3$ Hz, 2.2 H), 3.29-3.36 (m, 3.2 H), 3.48-3.51 (m, 1 H), 3.94 (m, 2.2 H), 4.12 (dd, $J = 2.5, 18.5$ Hz, 1 H), 4.16 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1.2 H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.4 (q), 18.5 (q), 20.4 (q), 22.9 (t), 25.2 (t), 25.3 (t), 31.8 (t), 31.8 (t), 36.8 (t), 36.8 (t), 37.2 (t), 68.2 (d), 68.7 (d) 73.4 (d), 73.6 (d), 83.6 (s)
IR (cm⁻¹):	3308, 2932, 2861, 654
EM m/z (int. relativa):	167 (M - Br) ⁺ (1.2), 105 (C ₈ H ₉) ⁺ (100), 77 (C ₆ H ₅) ⁺ (42)

³⁵ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1.2:1.0.

EMAR: $C_{11}H_{19}O$ (M – Br)⁺: 167.1436
 Observado: 167.1431

Preparación del 3-(1-cloropropan-2-iloxi)-1-octino (22):

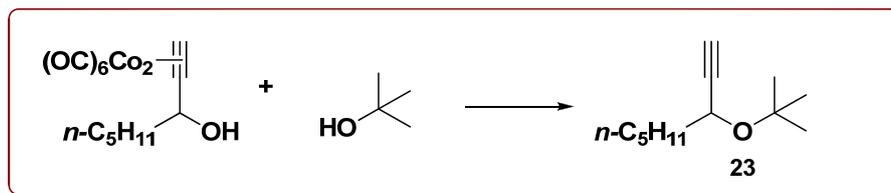


Se siguió el mismo procedimiento empleado para la formación del (1-octin-3-iloxi)-ciclohexano (**11**), empleando la misma cantidad de 1-octin-3-ol para formar el complejo alcohol propargílico- $Co_2(CO)_6$. Como alcohol nucleofílico para la reacción de Nicholas se usó el 1-cloro-2-propanol (425 μ L, 5 mmol). Una vez finalizados todos los pasos de reacción, y tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5), se obtuvo el éter **22** (174 mg, 86% de rendimiento global).

Datos físicos y espectroscópicos:³⁶

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$C_{11}H_{19}ClO$
¹H RMN (δ, $CDCl_3$):	0.86 (m, 6 H), 1.21-1.43 (m, 14 H), 1.44-1.49 (m, 4 H), 1.51-1.73 (m, 4 H), 2.40 (dd, $J = 1, 2.5$ Hz, 2 H), 3.41-3.48 (m, 3 H), 3.6 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 4.11 (m, 1 H), 4.17 (m, 1 H)
¹³C RMN (δ, $CDCl_3$):	14.4 (q), 117.7 (q), 19.5 (q), 22.9 (t), 25.2 (t), 31.8 (t), 36.3 (t), 36.3 (t), 47.7 (t), 48.4 (t), 68.1 (d), 68.9 (d), 73.7 (d), 73.8 (d), 73.9 (d), 74.0 (d), 83.5 (s), 83.8 (s)
IR (cm^{-1}):	3303, 2957, 2932, 667
Análisis elemental:	Calculado: C, 65.17; H, 9.45 Observado: C, 65.21; H, 9.33

³⁶ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1.0:1.0.

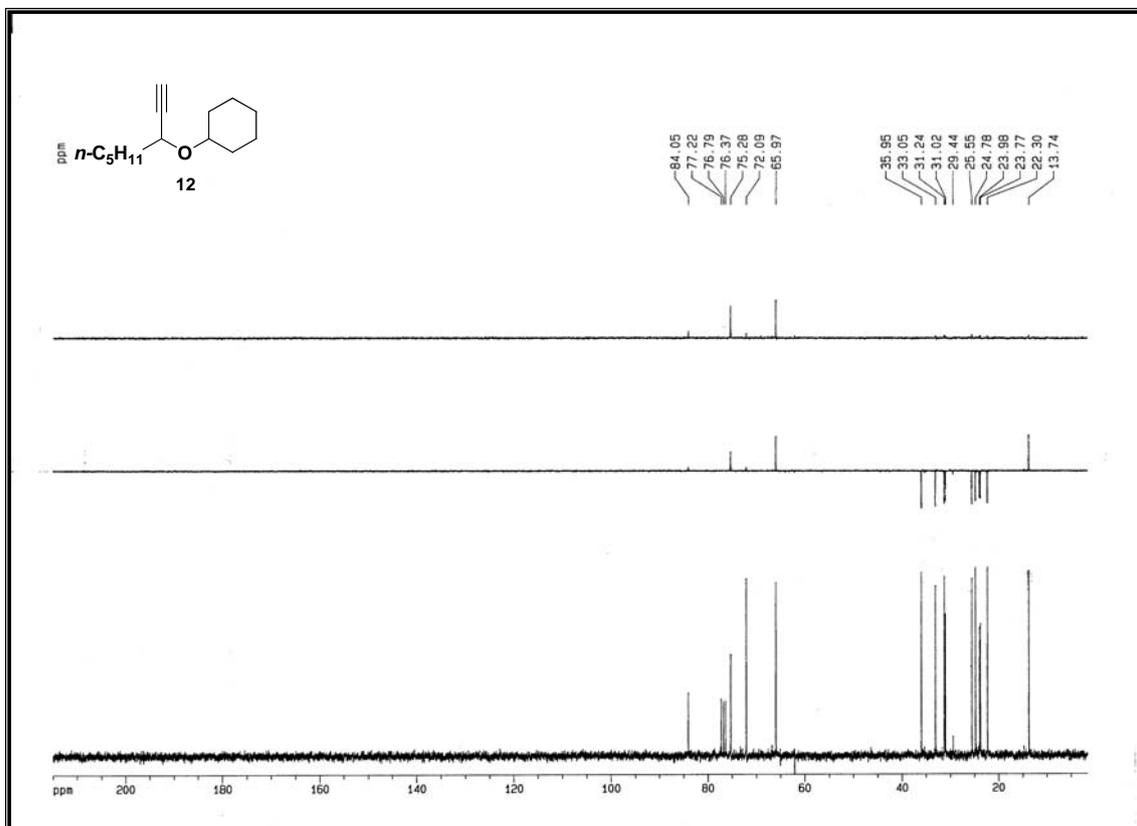
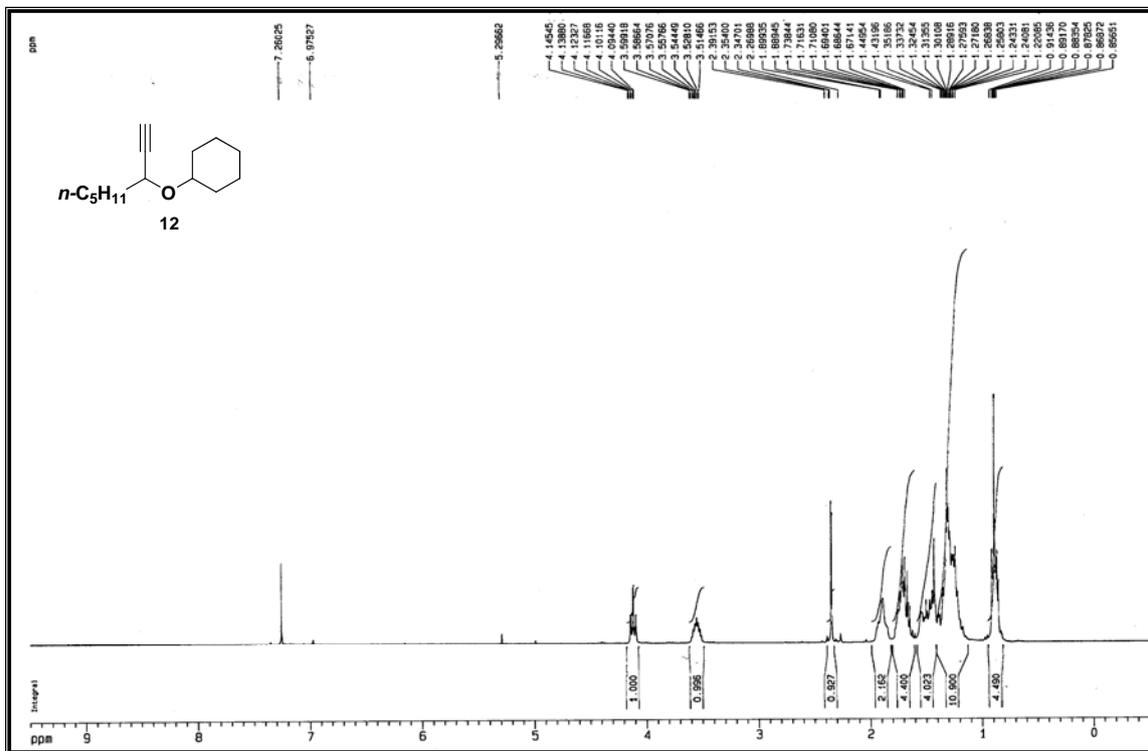
Preparación del 3-*tert*-butoxi-1-octino (23):

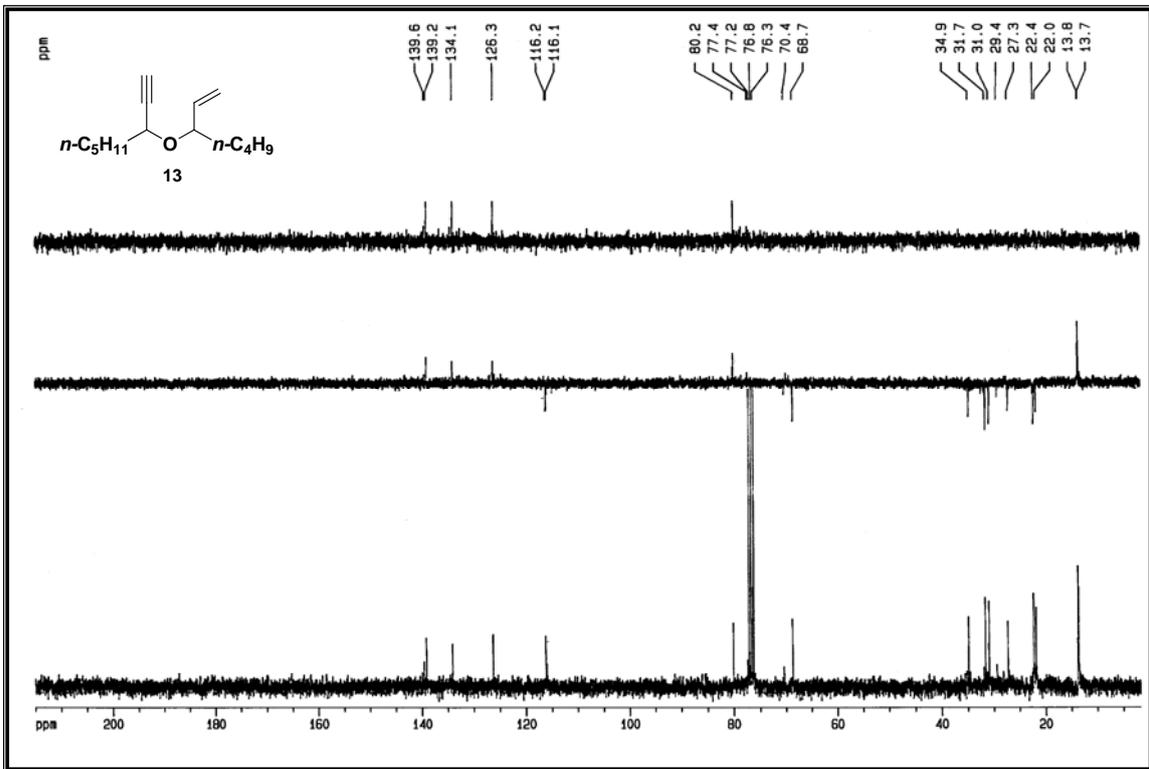
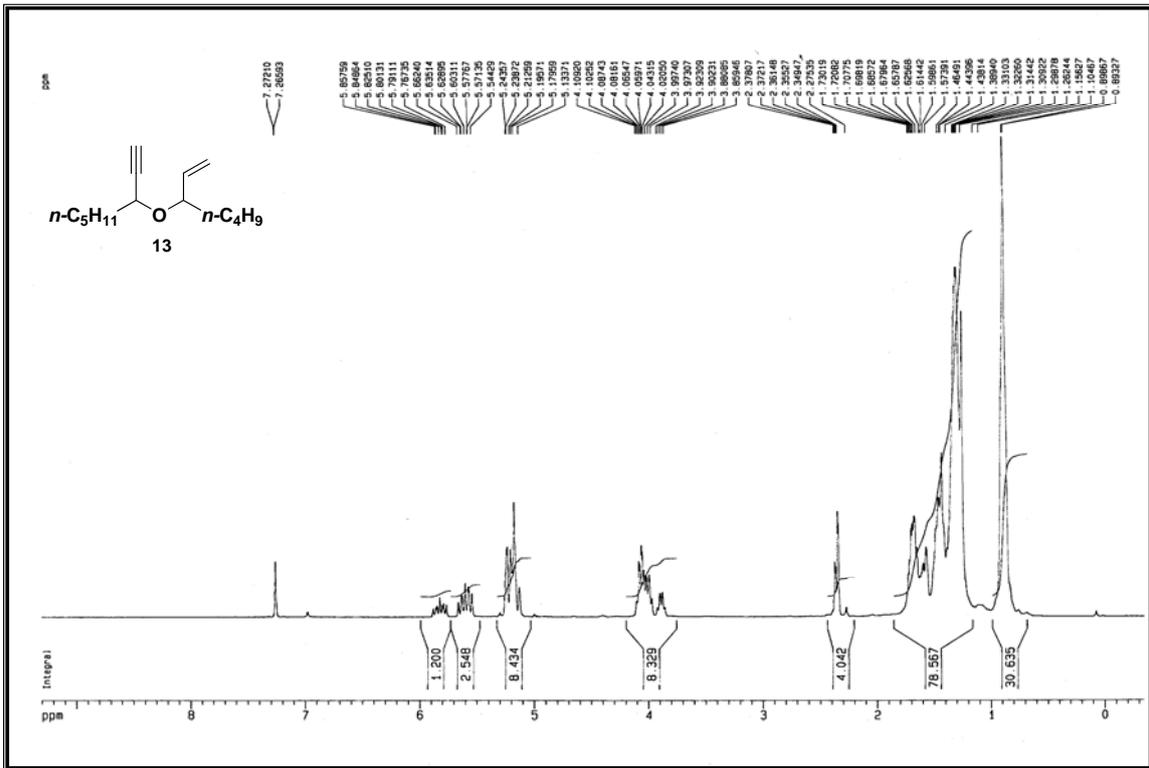
Se siguió el mismo procedimiento empleado para la formación del (1-octin-3-iloxi)-ciclohexano (**11**), empleando la misma cantidad de 1-octin-3-ol para formar el complejo alcohol propargílico- $Co_2(CO)_6$. Como alcohol nucleofílico para la reacción de Nicholas se usó el 1-cloro-2-propanol (478 μ L, 5 mmol). Una vez finalizados todos los pasos de reacción, y tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5), se obtuvo el éter **23** (69 mg, 38% de rendimiento global).

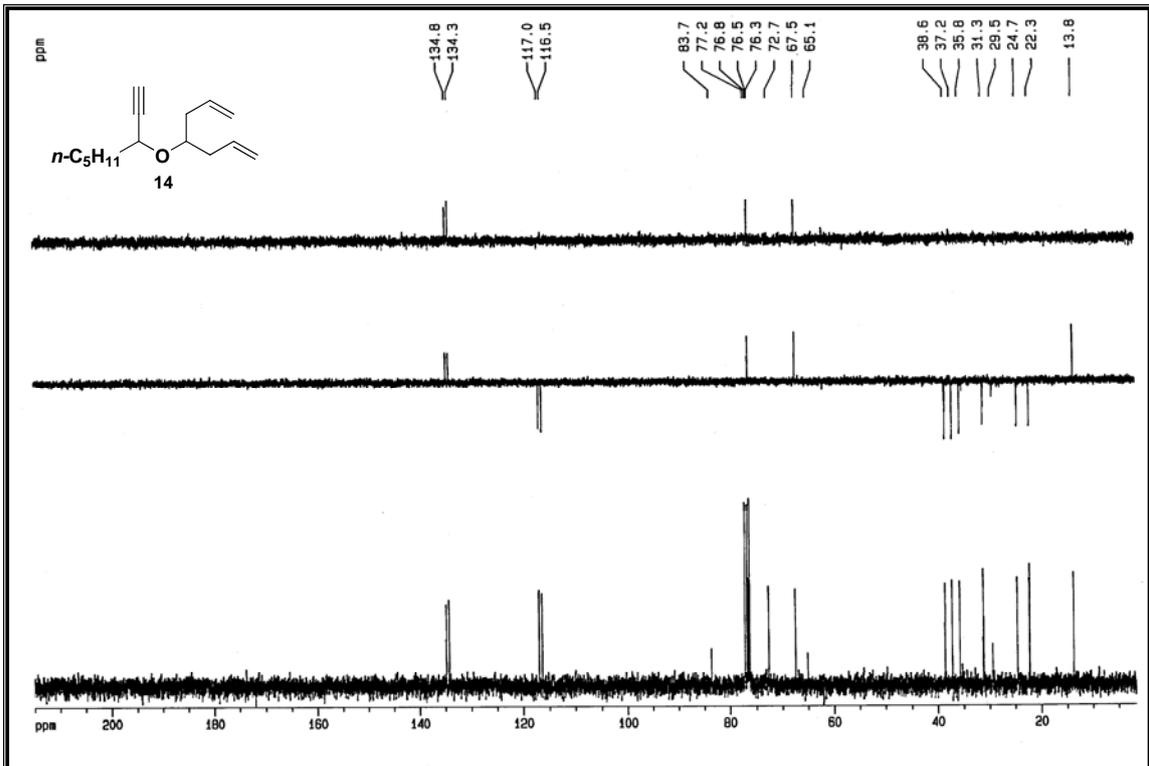
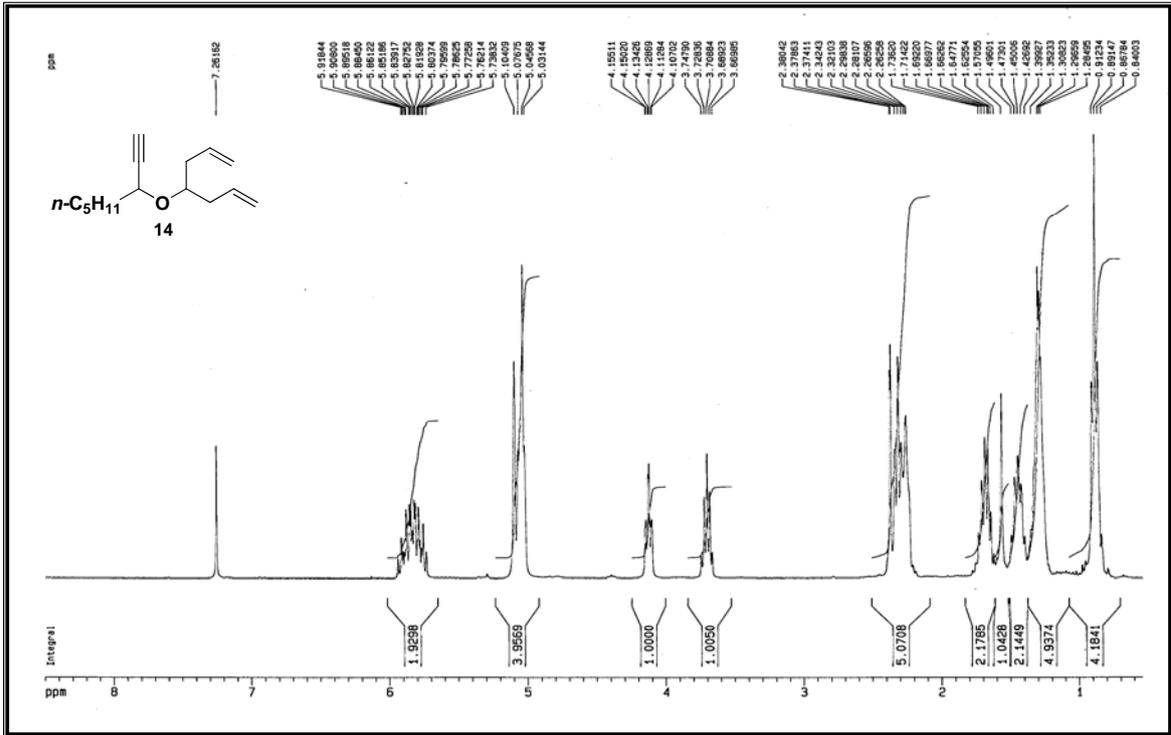
Datos físicos y espectroscópicos:

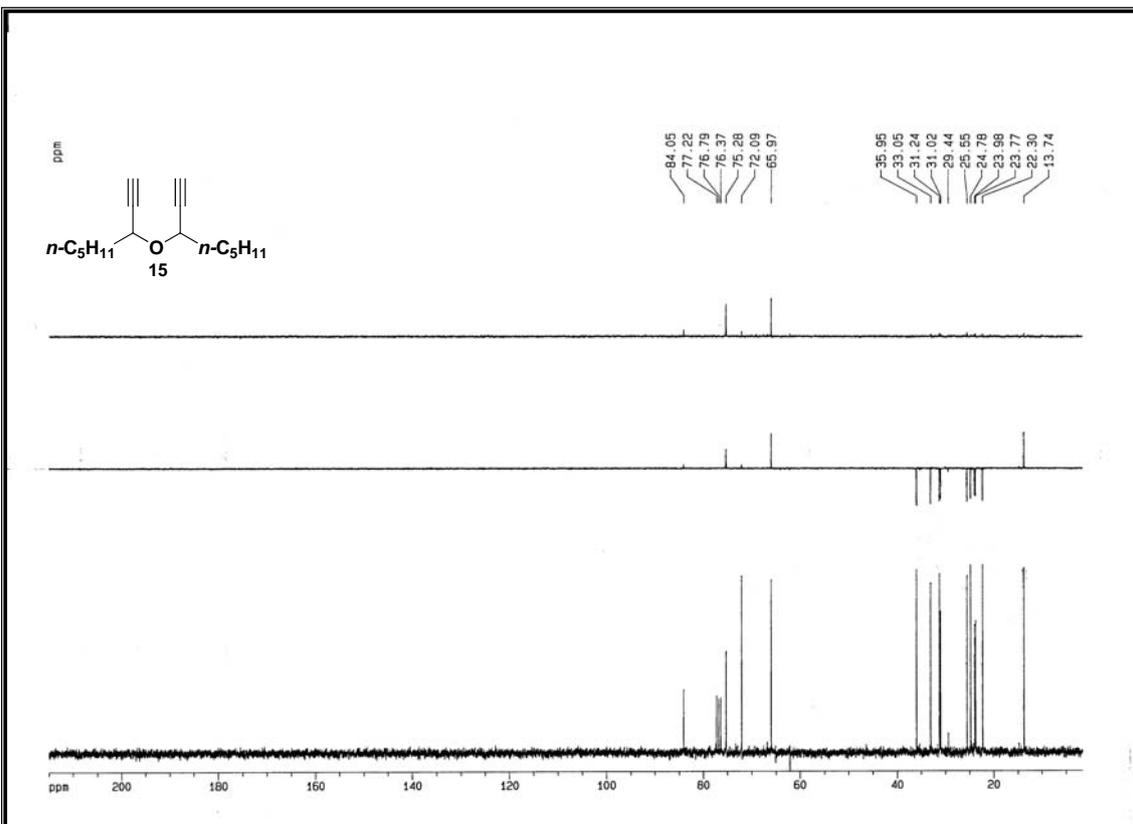
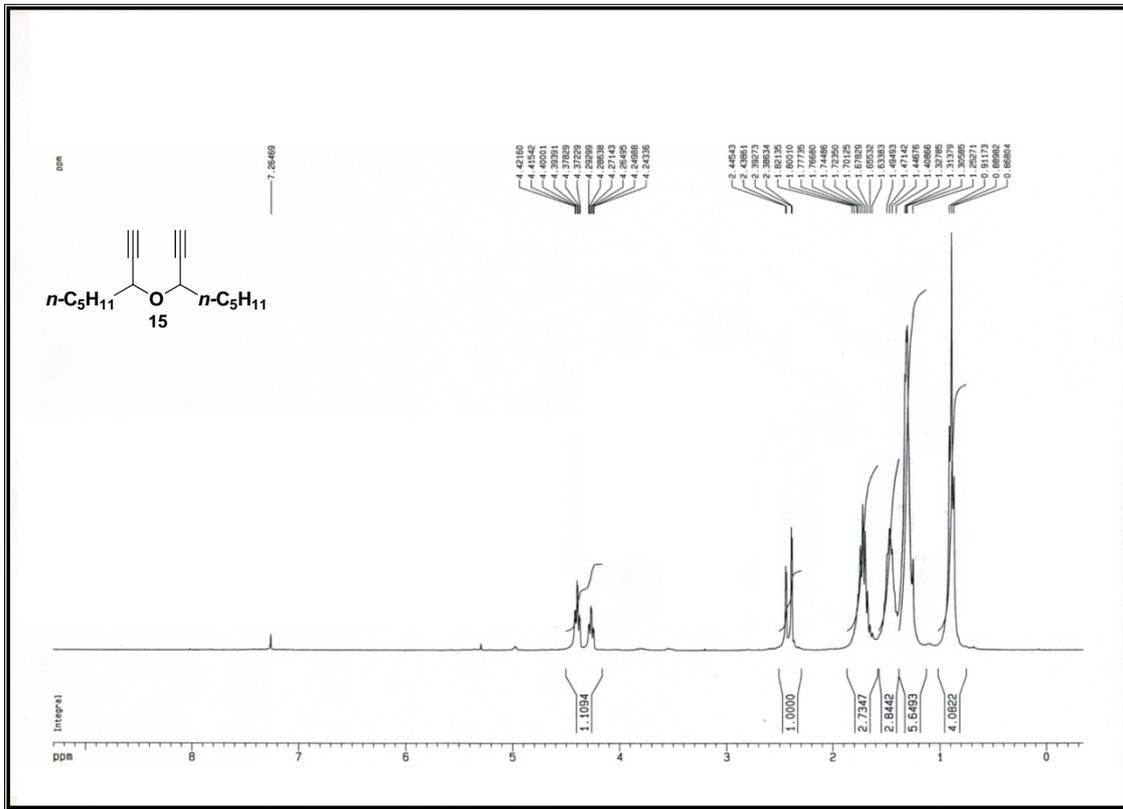
Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₂ H ₂₂ O
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.89 (m, 3H), 1.25-1.44 (m, 15H), 1.61-1.67 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.3 (q), 22.9 (t), 25.4 (t), 22.9 (t), 28.6 (d), 31.9 (t), 37.9 (t), 62.1 (d), 87.0 (s)
IR (cm⁻¹):	2956, 2928, 1596
EM m/z (int. relativa):	125 (M - <i>t</i> -Bu) ⁺ (1.6), 109 (C ₈ H ₁₃) ⁺ (4), 91 (C ₇ H ₇) ⁺ (40).
EMAR:	C ₈ H ₁₃ O (M - <i>t</i> -Bu) ⁺ : 183.1749 Observado: 183.175

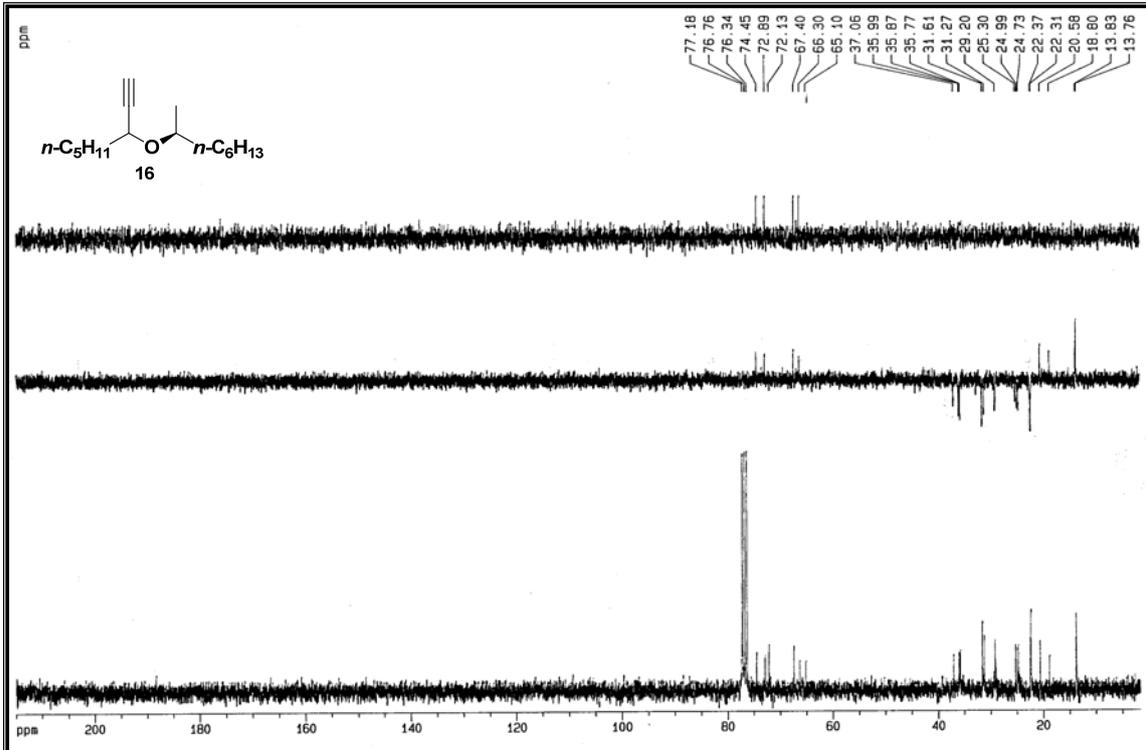
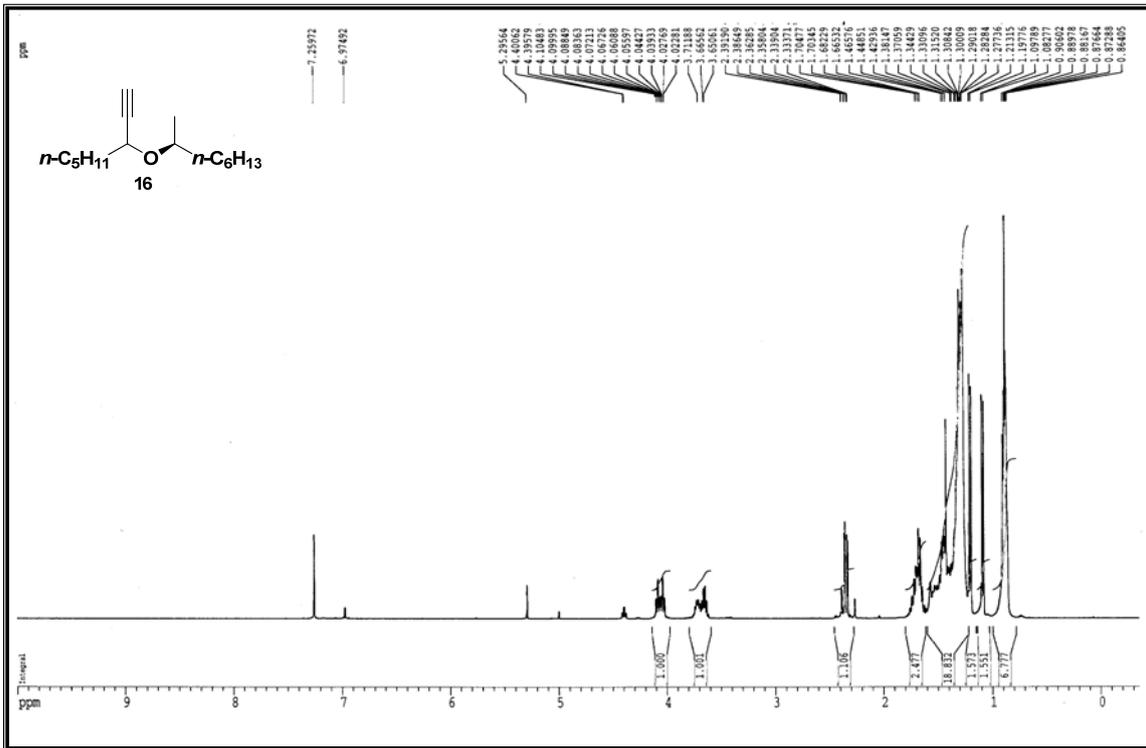
2.4. APÉNDICE DE ESPECTROS

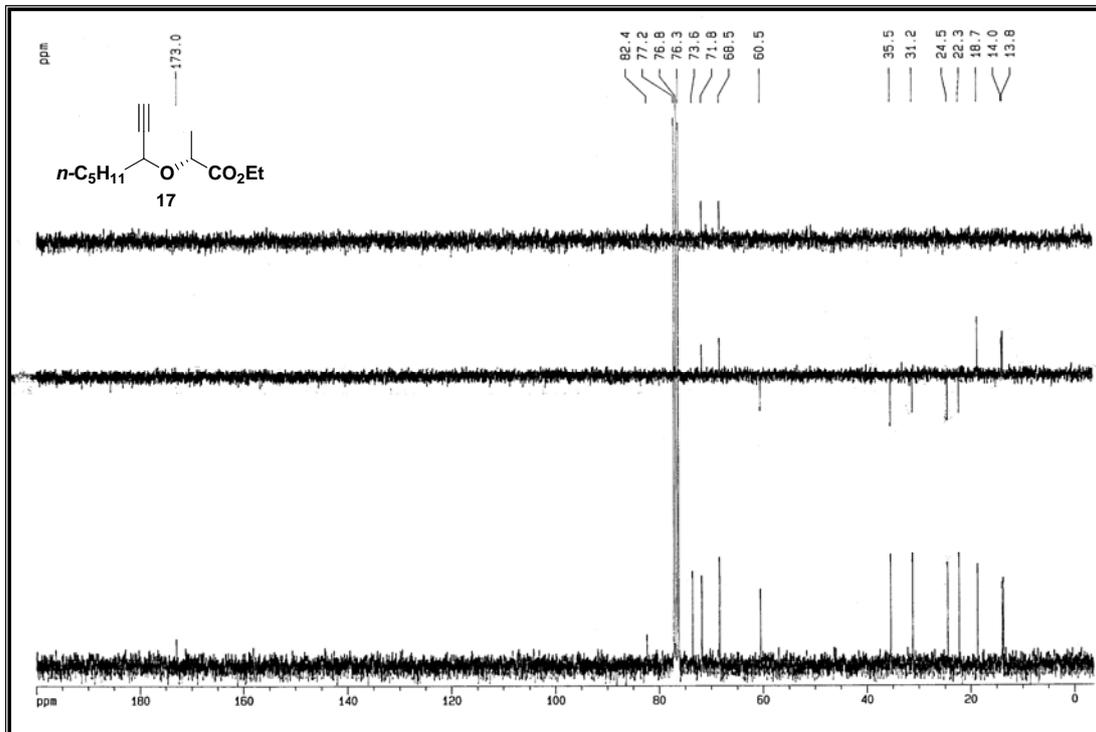
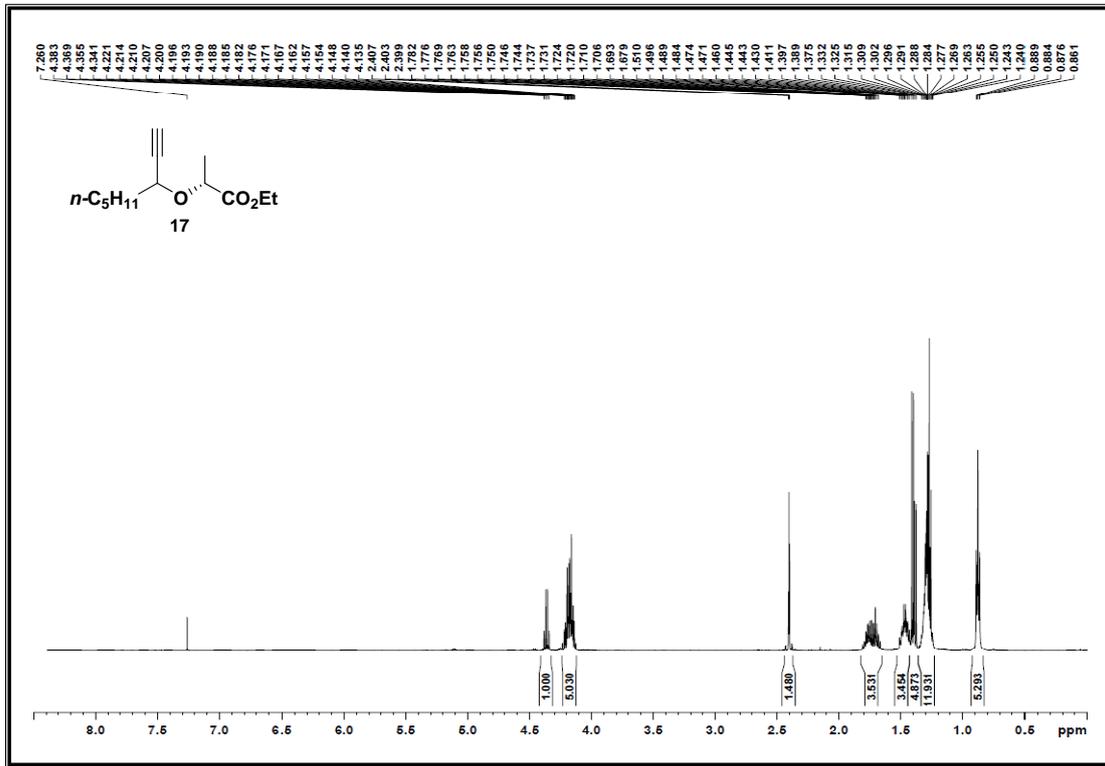


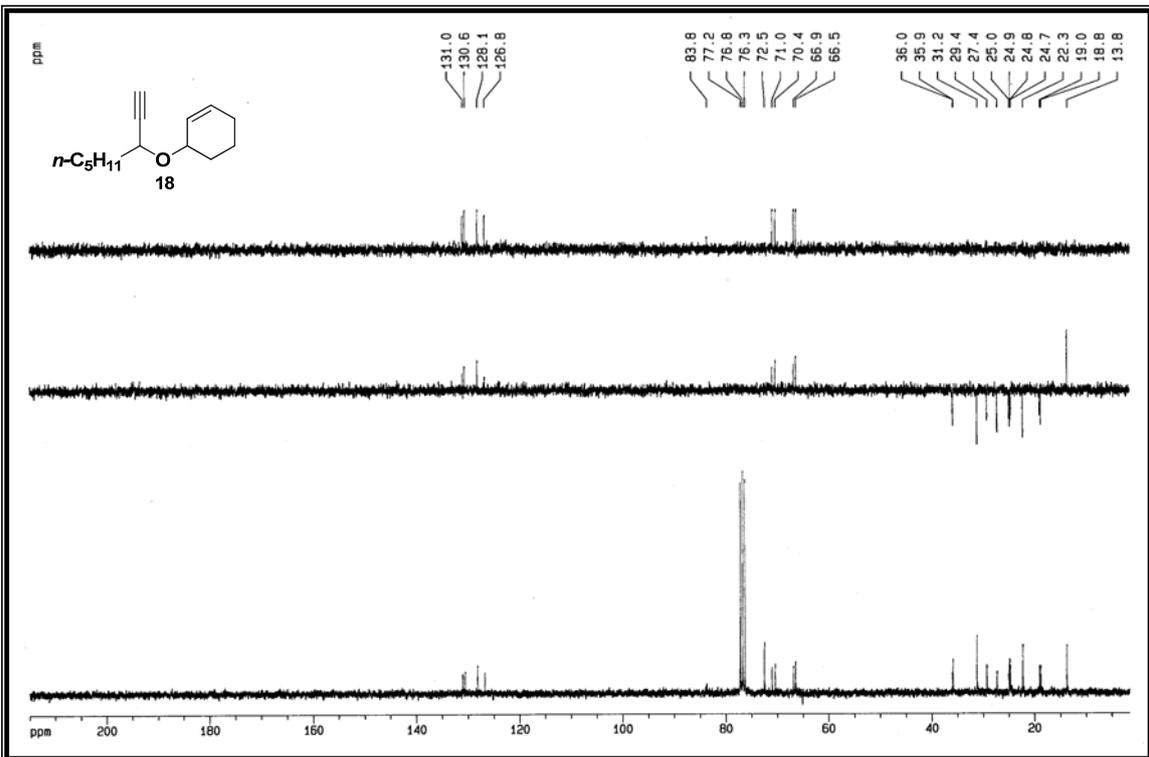
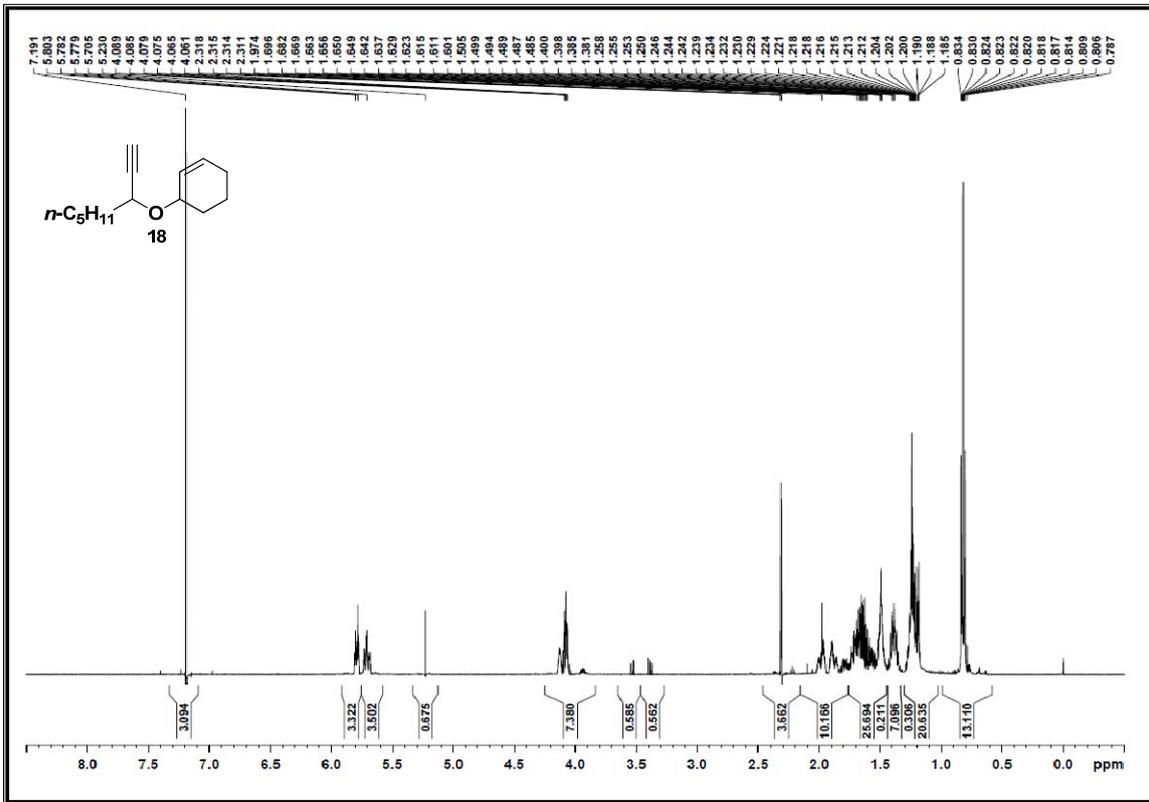


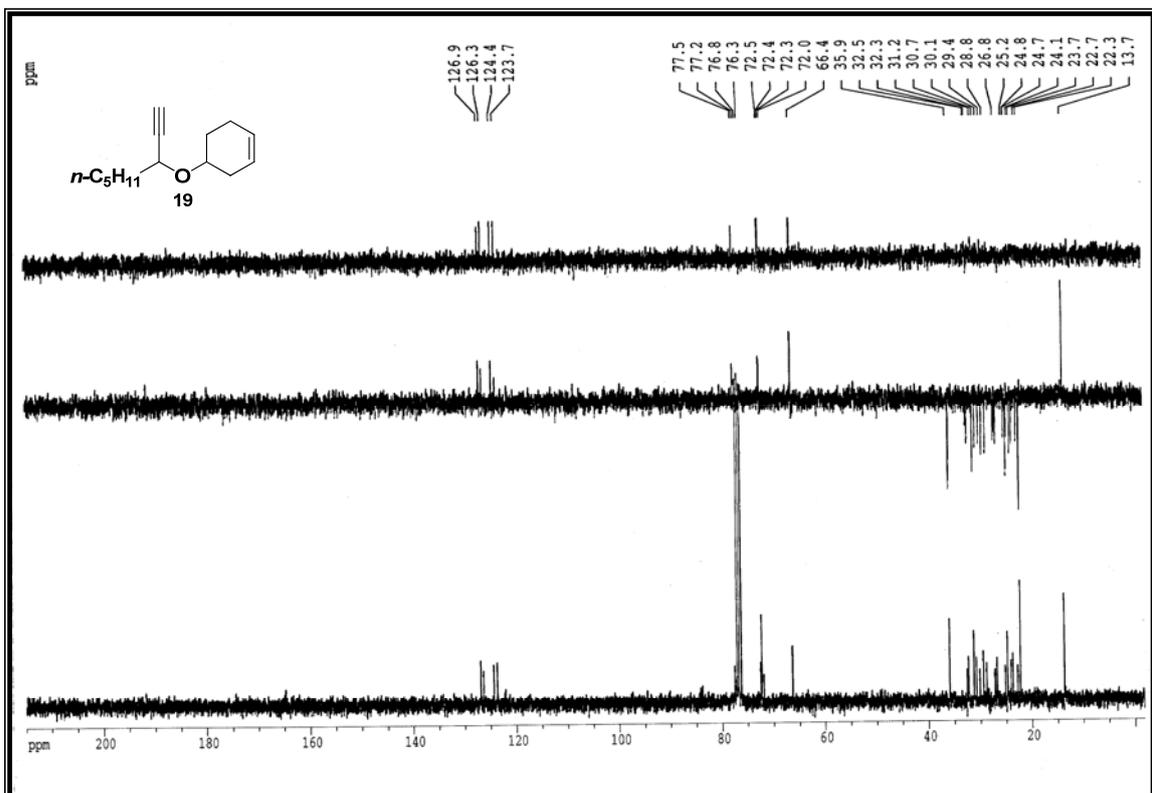
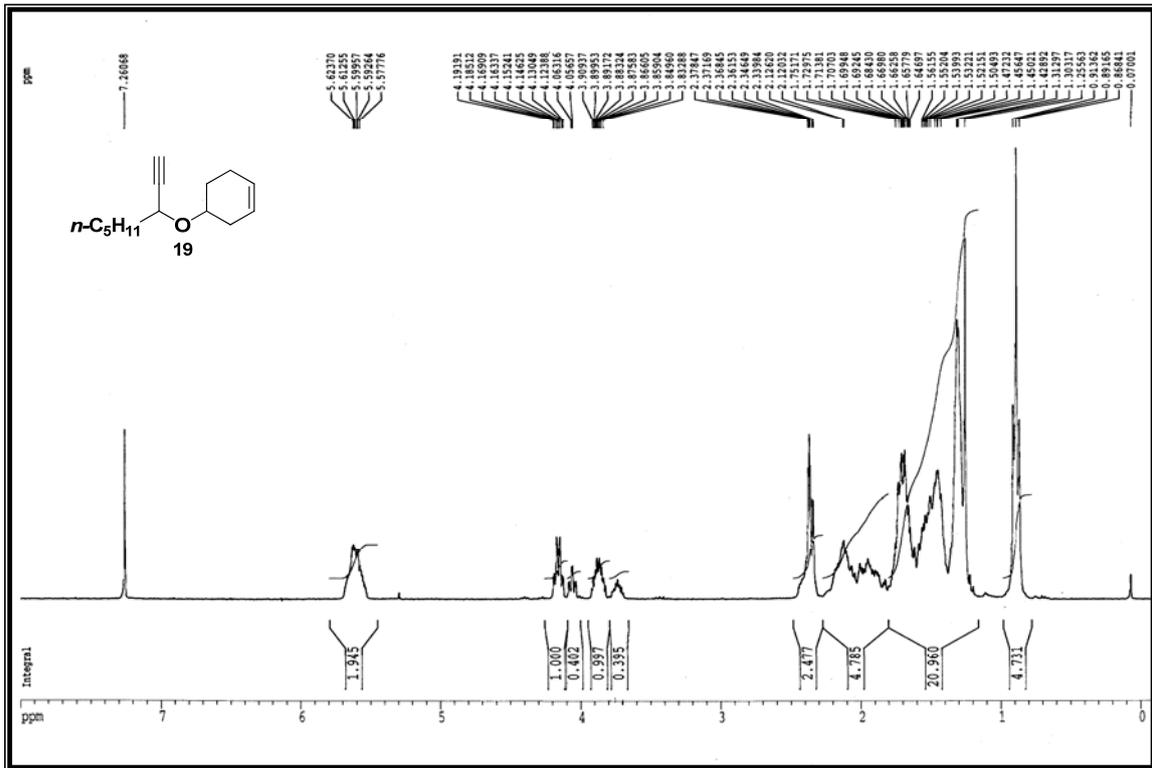


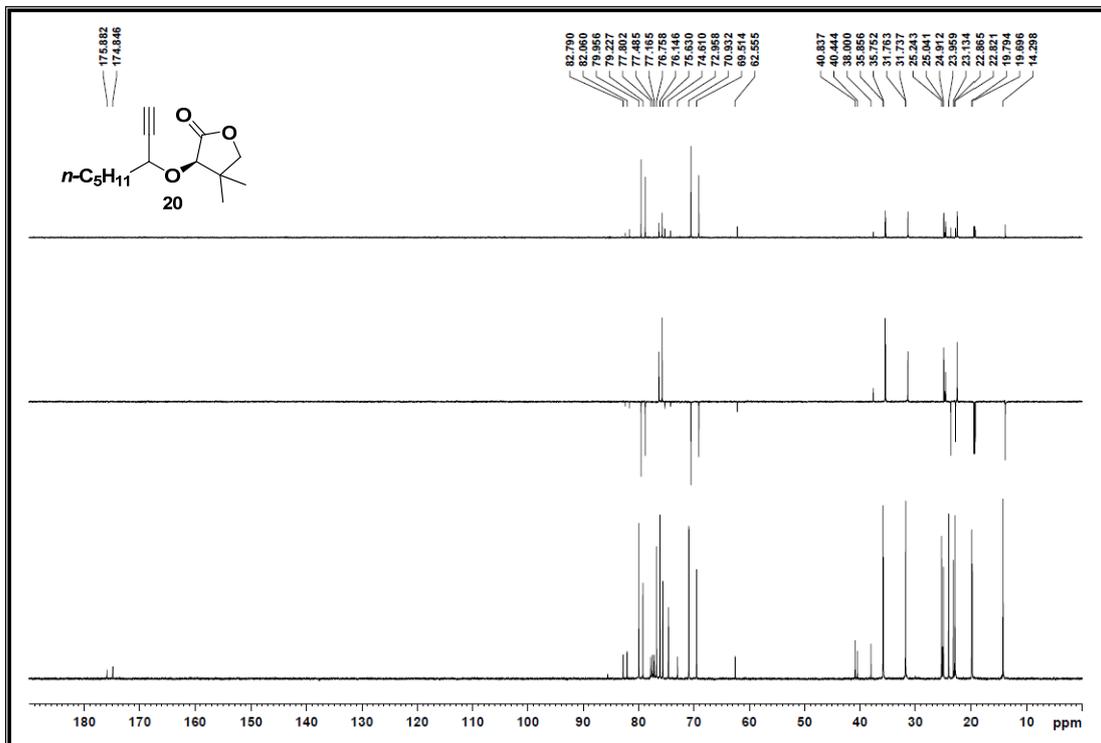
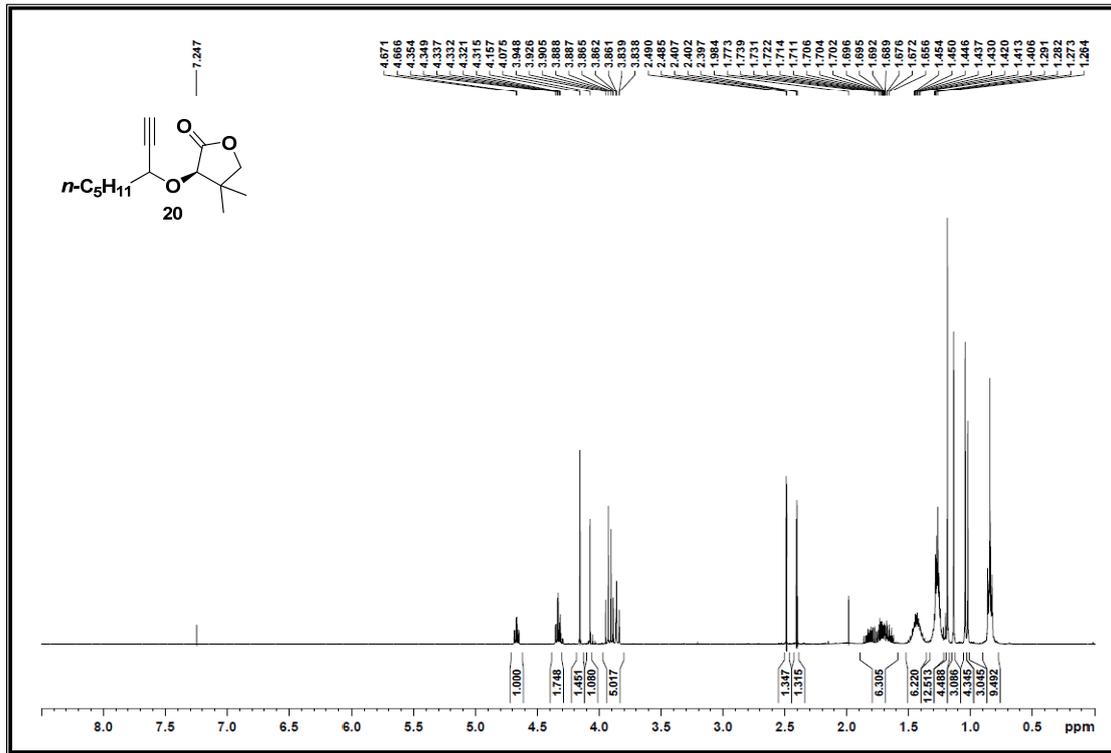


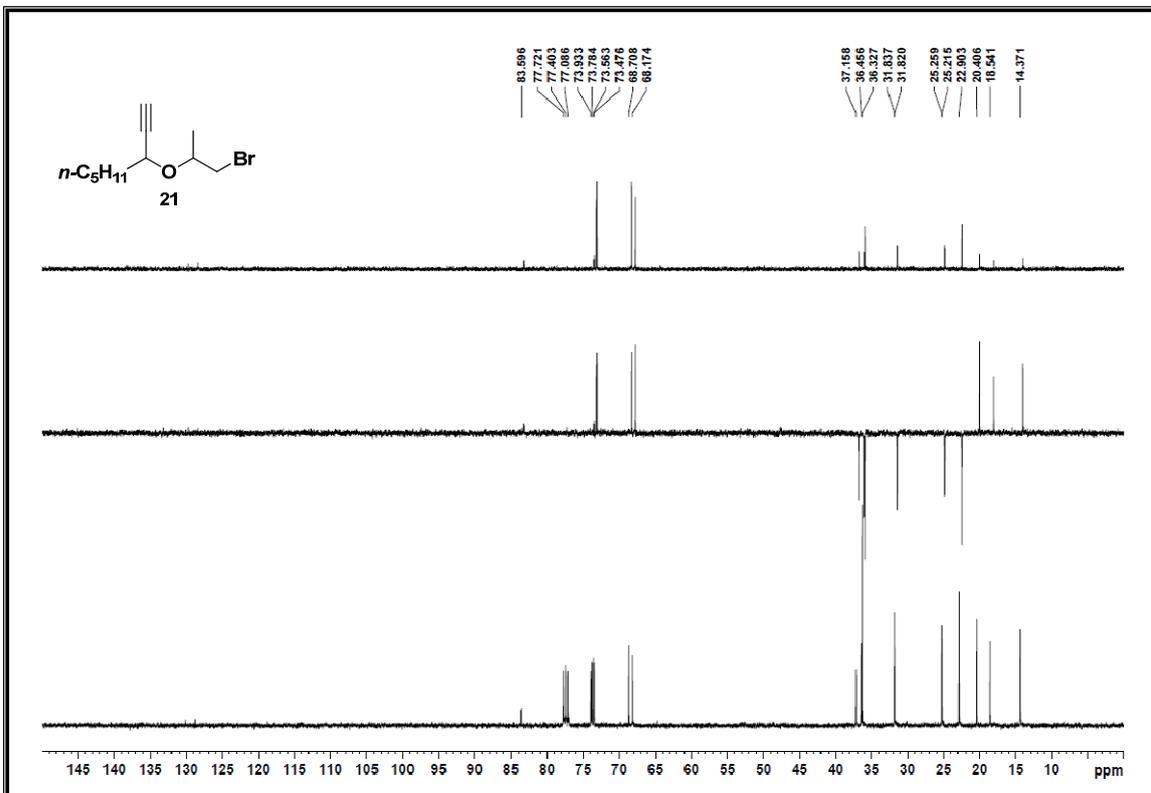
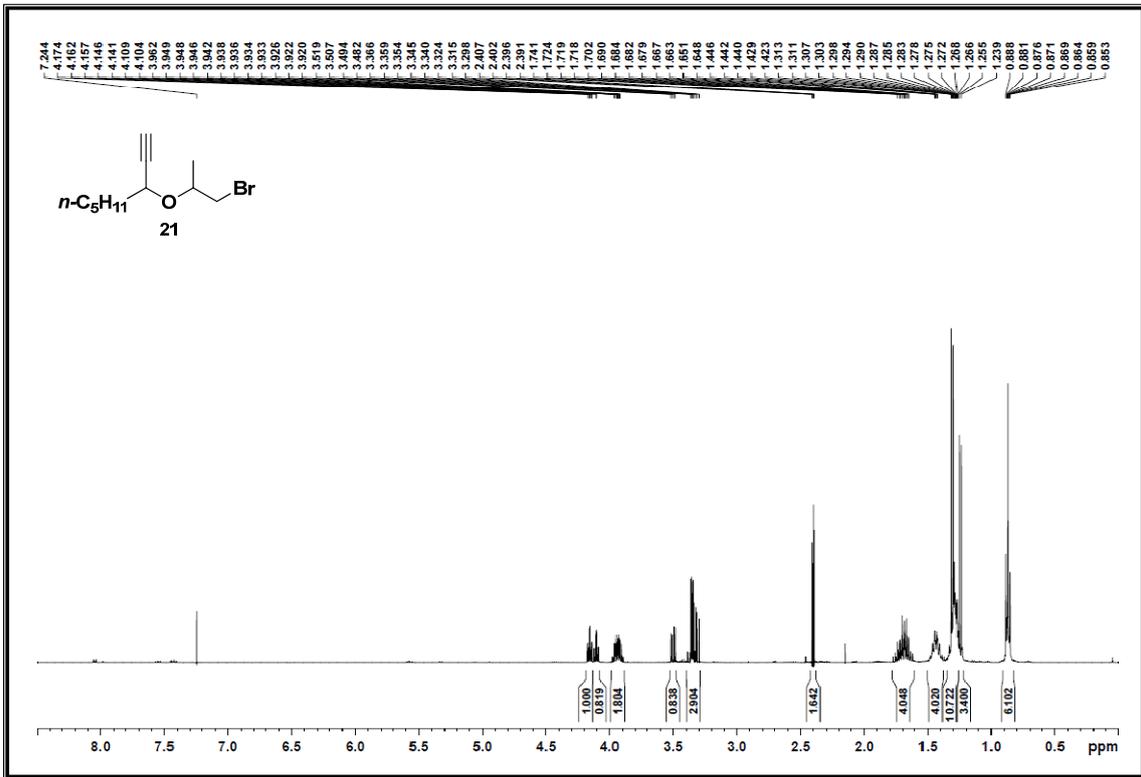


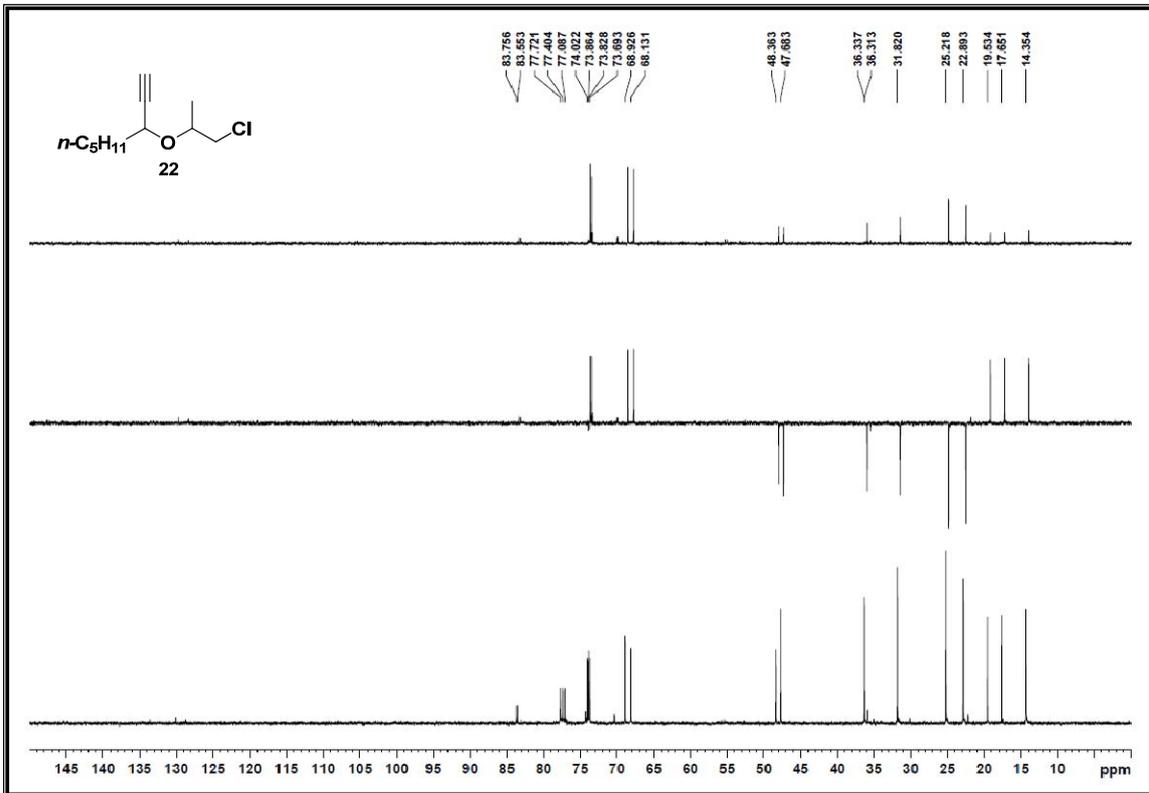
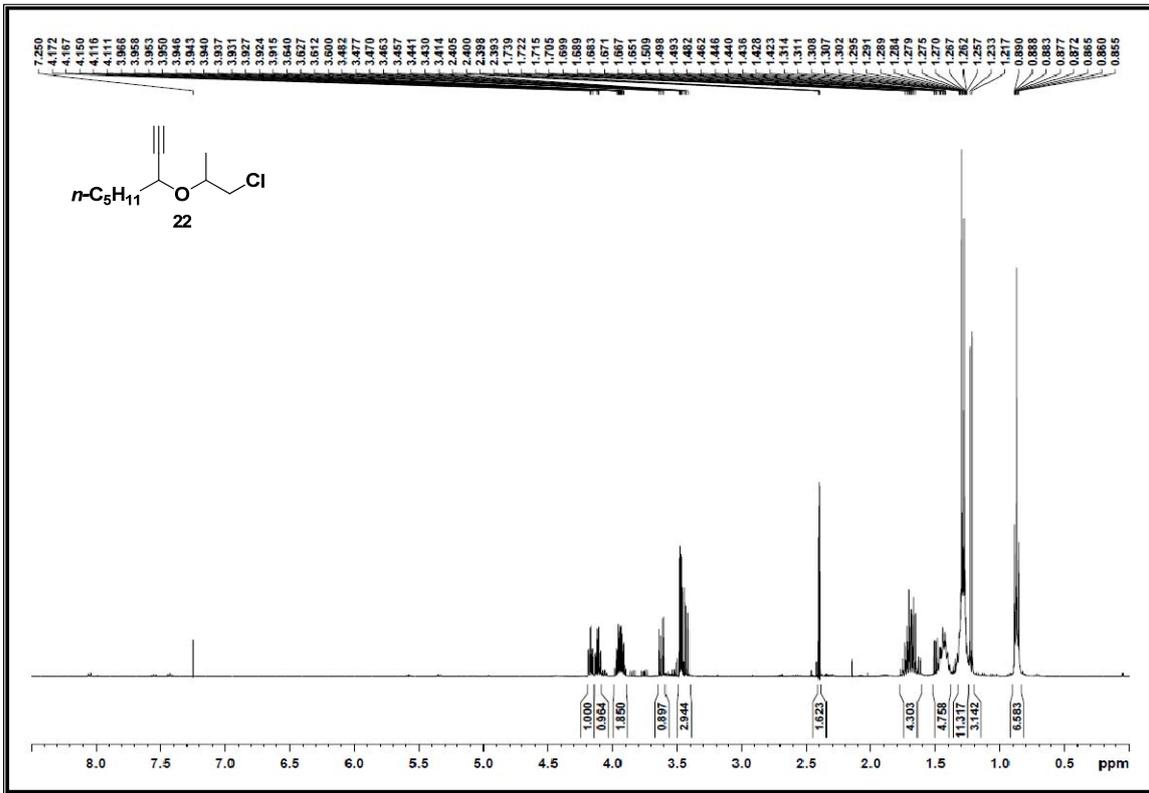


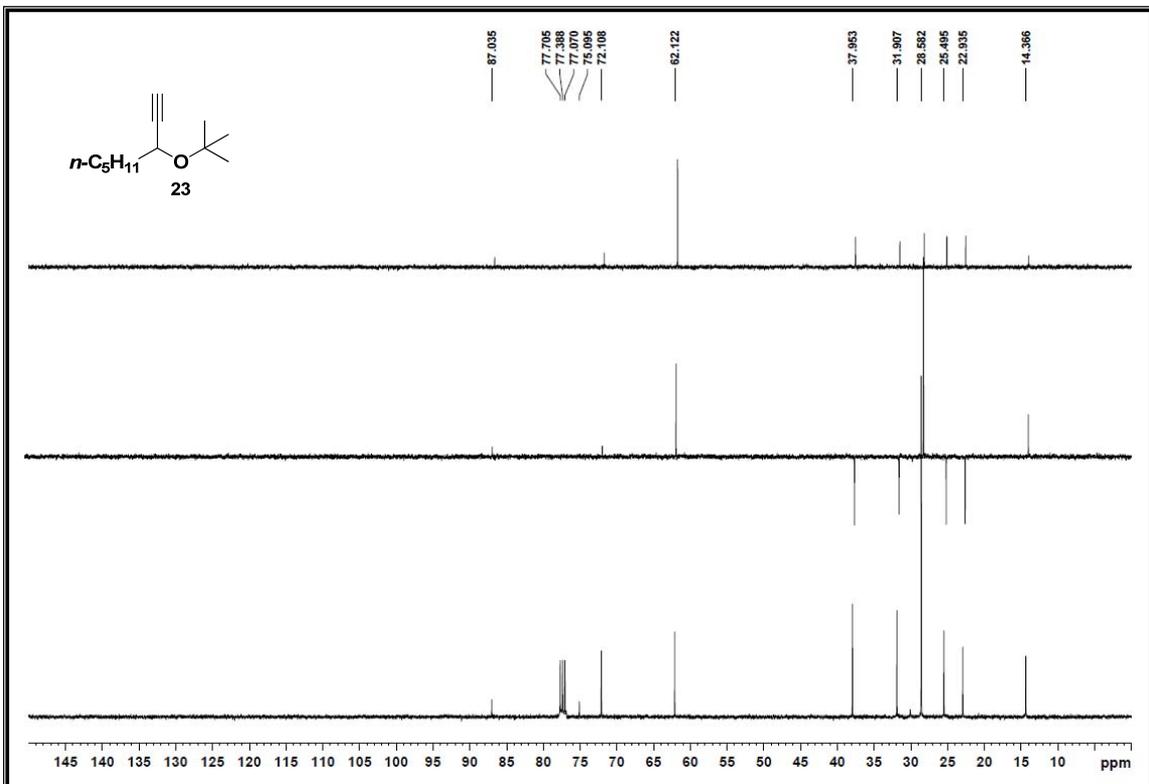
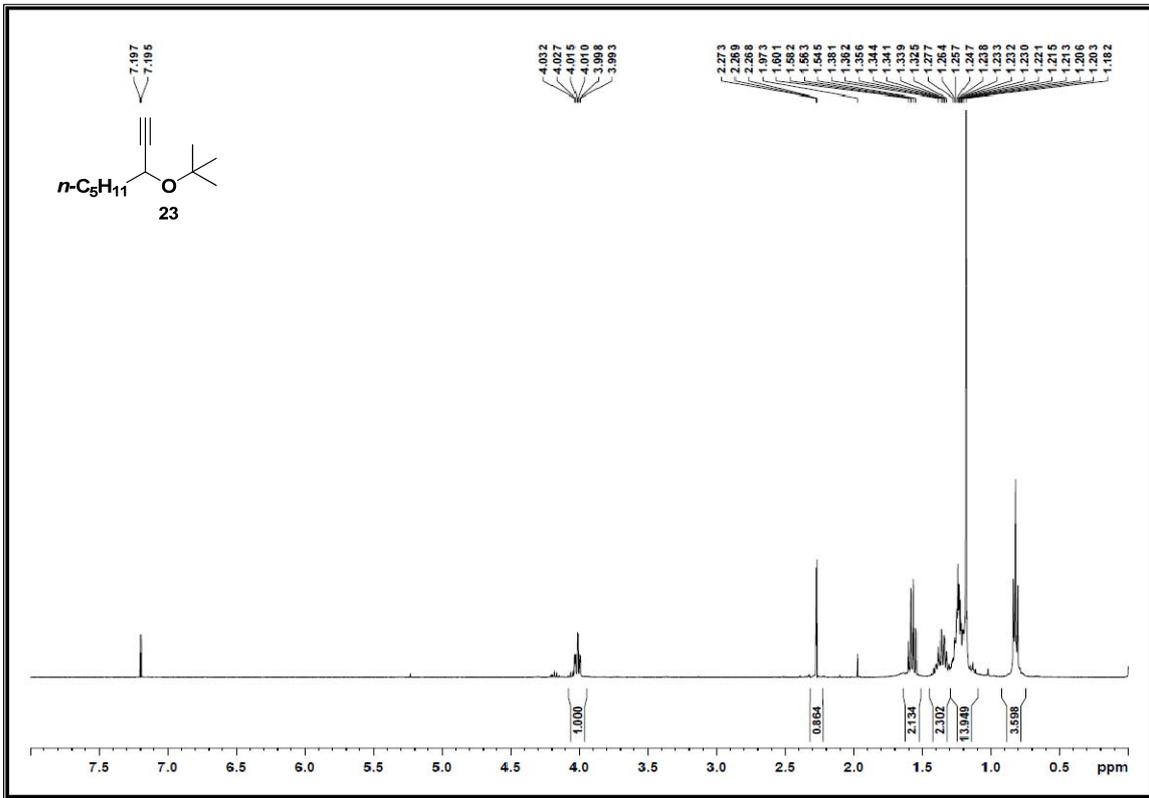


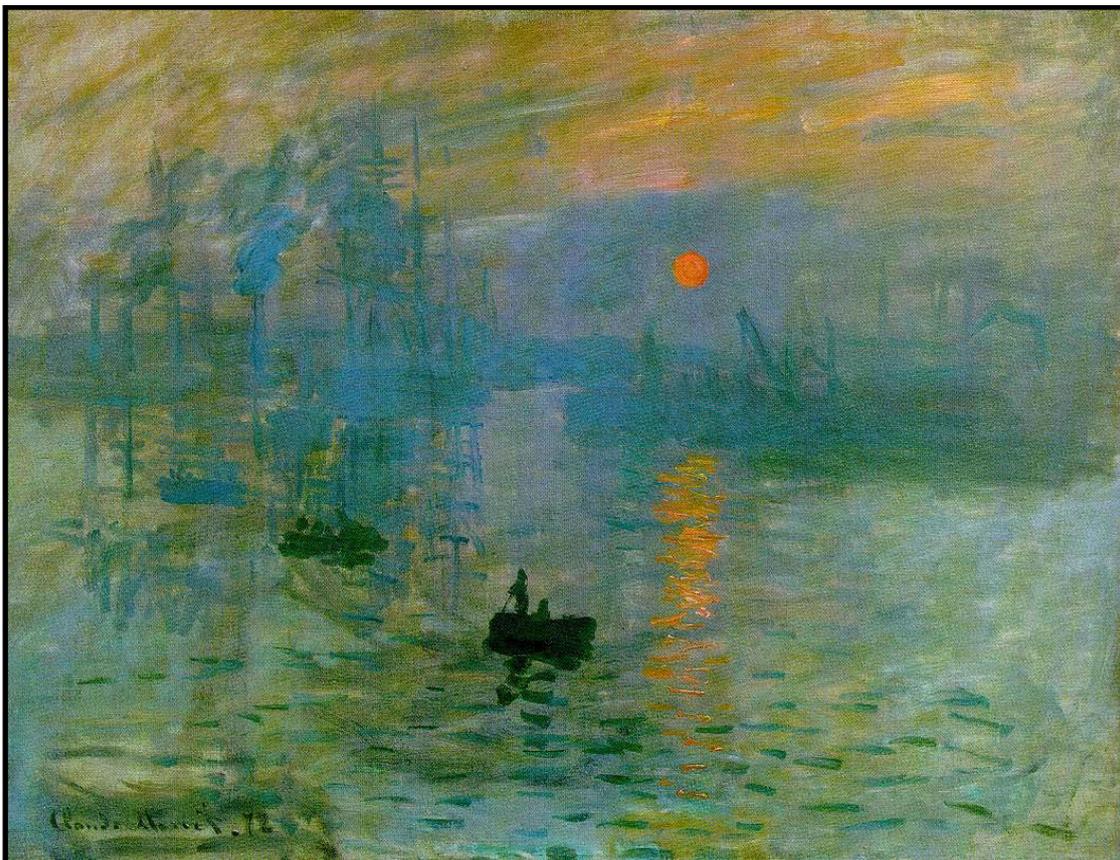












"Es a fuerza de observación y reflexión que uno encuentra un camino."

Claude Monet

(Imagen: Impresión, Sol Naciente, Claude Monet)

CAPÍTULO 3:

***Síntesis de Éteres Cíclicos por el Tándem
Reacción de Nicholas Intermolecular-
Metátesis de Cierre de Anillos- Isomerización
Con Montmorillonita K-10***

3.1. INTRODUCCIÓN

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la síntesis de éteres α,α' -disustituídos mediante la reacción de Nicholas intermolecular, estábamos en disposición de poder preparar los correspondientes éteres cíclicos a partir de una reacción de metátesis de cierre de anillos.

Antes de describir nuestros esfuerzos centrados en la síntesis de los éteres cíclicos es conveniente describir en qué consiste la reacción de metátesis, las características generales de los procesos de metátesis de formación de anillos, así como algunos de los ejemplos más relevantes aplicados a la síntesis de moléculas complejas:

Metátesis de Cierre de Anillo (RCM):

La metátesis de olefinas comenzó siendo una reacción usada en la industria aplicada a la síntesis de polímeros.¹ Sin embargo, gracias al exhaustivo estudio de su mecanismo, así como el desarrollo de nuevos catalizadores que llevan a cabo esta reacción, se ha convertido en una de las herramientas más poderosas y más empleadas en la síntesis orgánica.²

Como explicaron Yves Chauvin, Robert H. Grubbs y Richard Schrock en la ceremonia en que se les entregó el Premio Nobel de Química de 2005 por el desarrollo de esta reacción, la metátesis puede ser vista como el intercambio de parejas de baile “de moléculas”, en la que dos compuestos (alquenos en este caso) se recombinan para dar lugar a otros dos nuevos compuestos con propiedades diferentes (**Figura 1**):³

¹ a) Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*; Academic: New York, **1997**. b) Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, Vol. 3; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2003**.

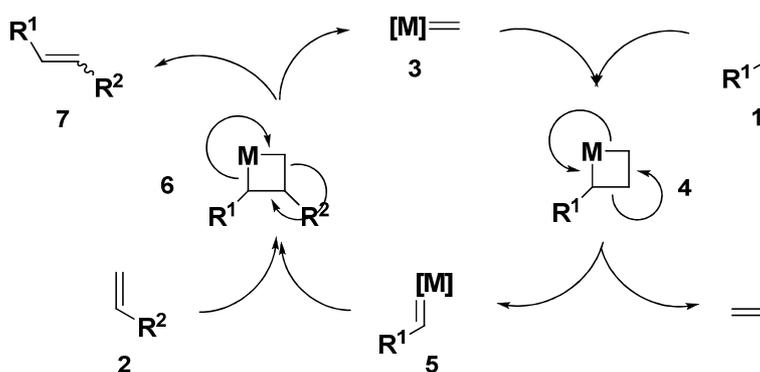
² Para reviews de metátesis de alquenos: a) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4413-4450. b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043. c) Schmidt, B.; Hermanns, J. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *7*, 223-267. d) Connon, S. J.; Blechert, S. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *7*, 93-124.

³ <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2005/index.html>



Figura 1: Representación del Mecanismo de la Metátesis de Cierre de Anillos

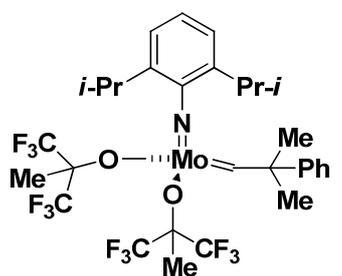
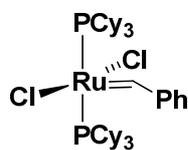
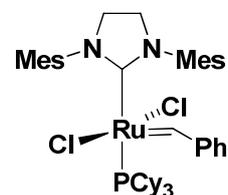
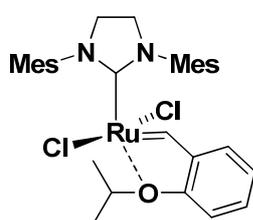
Este mecanismo consiste en el intercambio de entre dos alquenos diferentes (**1** y **2**) catalizado por un carbeno metálico (**3**), dando como resultado la formación de dos alquenos completamente nuevos (**7** y etileno). En la primera etapa de la reacción, el carbeno metálico se combina con uno de los alquenos para formar un metalaciclobutano (**4**); dicho anillo consiste en un átomo metálico y tres átomos de carbono unidos a través de enlaces sencillos. En la siguiente etapa dos de los enlaces sencillos se rompen para dar un nuevo alqueno (etileno) y un nuevo alquilideno metálico (**5**). En la tercera etapa de la reacción, **5** se une con uno de los alquenos originales para formar un nuevo metalociclobutano (**6**). En la última etapa del ciclo catalítico, esta molécula de transición pasa a un nuevo producto de metátesis (**7**) y la recuperación del metileno metálico, el cual está ahora listo para volver a actuar en el ciclo catalítico (**Esquema 1**):



Esquema 1: Mecanismo de Reacción de la RCM.

El diseño de catalizadores estables y altamente selectivos de metátesis ha hecho que esta reacción reemplace a otras en las síntesis de muchos productos. Los catalizadores empleados más comunes son el de molibdeno, sintetizado por Richard

Schrock (**8**),⁴ los de rutenio de Robert H. Grubbs de 1ª (**9**) y 2ª generación (**10**),⁵ así como el catalizador reciclable de Hoveyda-Grubbs (**11**).⁶

Catalizador de Schrock (**8**)Catalizador de Grubbs de Primera Generación (**9**)Catalizador de Grubbs de Segunda Generación (**10**)Catalizador de Hoveyda-Grubbs (**11**)

Principales Catalizadores de Metátesis

La reacción de metátesis de cierre de anillos⁷ se ha empleado en numerosas ocasiones en la síntesis total de productos naturales.⁸ Un ejemplo de ello es la síntesis total del antitumoral epotilona C (**12**) (**Esquema 2**).⁹ Los primeros en aplicar la metátesis en la formación de este agente fueron Nicolau y colaboradores, en un momento en el que aún muchas variables de esta reacción eran un territorio aun inexplorado, ya que no se conocían bien las compatibilidades con los diferentes grupos funcionales, el efecto en la estereoquímica de la molécula, y se acababa comercializar el primer catalizador de Rutenio.

Afortunadamente, consiguieron llevar a cabo la macrociclación de **13** en presencia del catalizador de Grubbs de 1ª generación, obteniendo una mezcla 1:1.2 de

⁴ Schrock, R. R.; Murdbeck, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

⁵ a) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.

b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

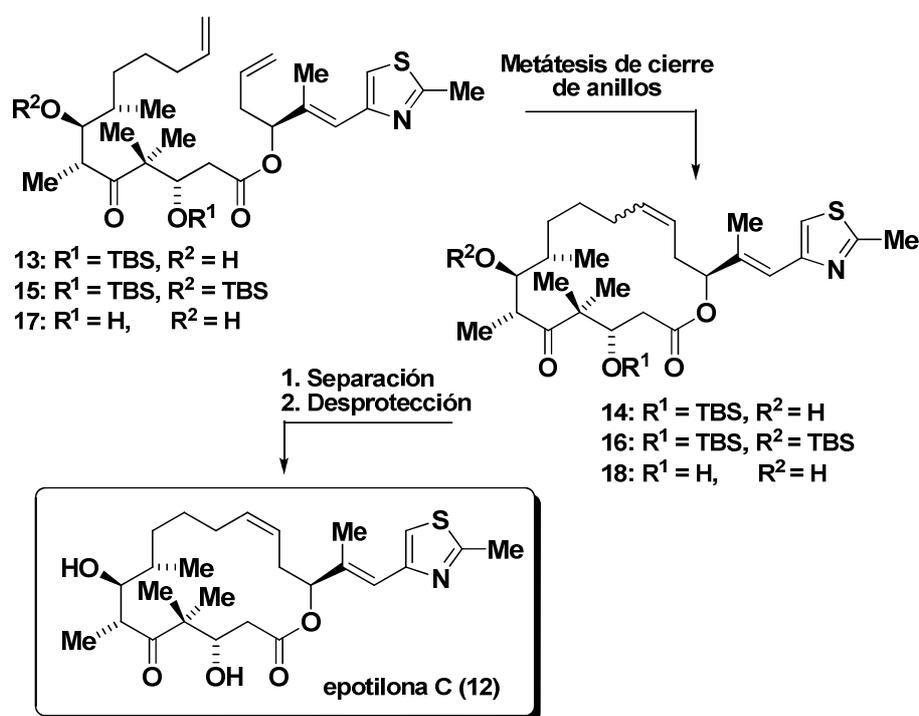
⁶ Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J. Jr.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.

⁷ A partir de ahora hablaremos de metátesis refiriéndonos a la metátesis de cierre de anillos.

⁸ a) Ivin, K. J. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **1998**, *133*, 1-16. b) Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, Vol. 2; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2003**. c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 7117-7140. d) Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.

⁹ Para la discusión química, biológica y médica de las epotilonas, ver: Nicolau, K. C.; Ritzén, A.; Namoto, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1523-1535.

los isómeros *E/Z* con un rendimiento global del 85%.¹⁰ En posteriores estudios se dieron cuenta que los cambios en la cadena lateral del macrociclo influían en la relación de isómeros *E/Z*. Estudios paralelos de los grupos de Danishefsky¹¹ y Schinzer¹² aportaron más datos a esta suposición. Por ejemplo, el grupo de Danishefsky mostró que la estereoselectividad de la macrociclación podía cambiar para obtener como isómero mayoritario del *Z* (**15** → **16**) al *E* (**17** → **18**) con la simple desprotección de los grupos hidroxilo antes de la ciclación. Por otra parte, el grupo de Schinzer demostró que cambios en los parámetros de reacción (disolvente, temperatura o incluso el tipo de catalizador) no conducían a cambios drásticos en la selectividad. En general, la estereoselectividad en la formación de los dobles enlaces por una macrociclación obtenida a partir de una reacción de metátesis es impredecible, y continúa siendo uno de los escollos a superar en el uso de esta reacción.



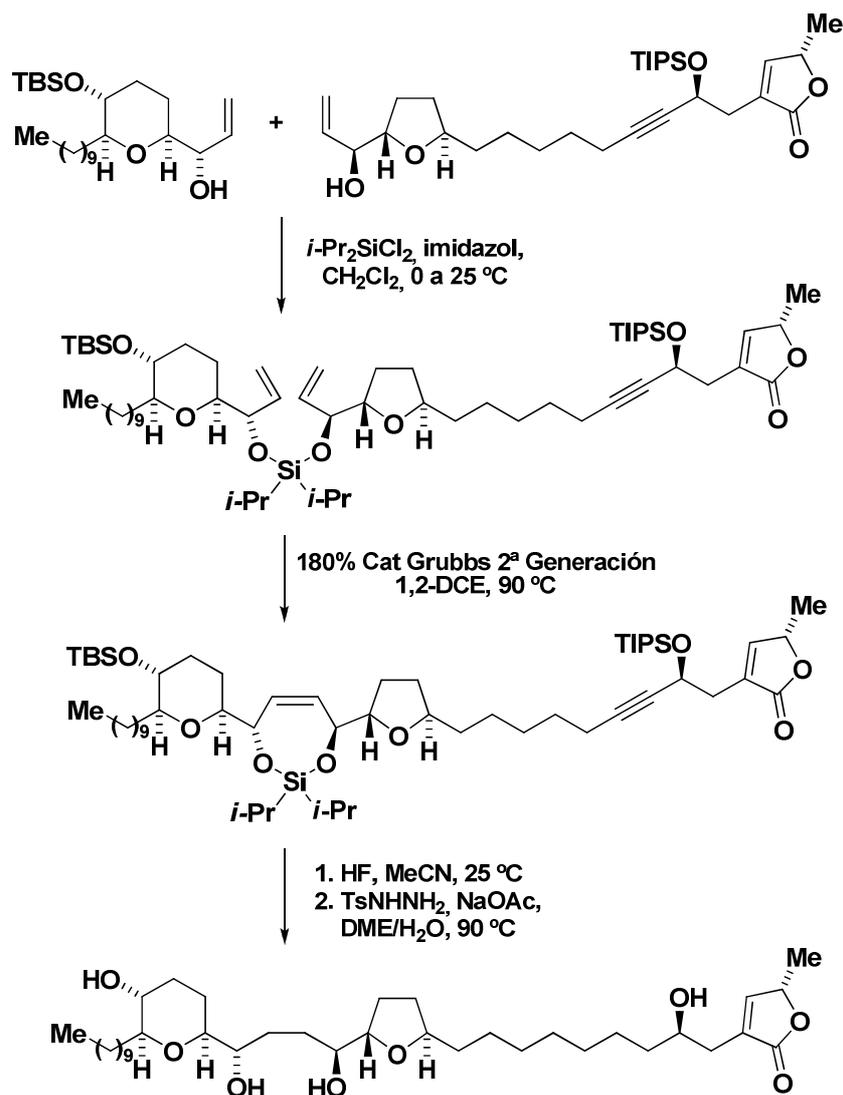
Esquema 2: Aproximación a la Síntesis de la Epotilona C

¹⁰ a) Yang, Z.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Nicolau, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 166-168. b) Nicolau, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Roschangar, F.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Yang, Z.; Trujillo, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073-11092.

¹¹ Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D. S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073-11092.

¹² a) Schinzer, D.; Limberg, A.; Bauer, A.; Böhm, O. M.; Cordes, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 523-524. b) Schinzer, D.; Bauer, A.; Böhm, O. M.; Limberg, A.; Cordes, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2483-2491.

Otro ejemplo es la síntesis total del agente antitumoral (-)-mucocina, llevada a cabo por Evans y colaboradores.¹³ En ella emplean una unión temporal de un éter de silicio que acerca los dobles enlaces para llevar a cabo la metátesis.¹⁴ De esta forma evitamos los problemas que se nos pueden presentar en las metátesis cruzadas y en cambio tenemos una metátesis intramolecular entre dos dobles enlaces que se encuentran muy cercanos entre sí (**Esquema 3**).

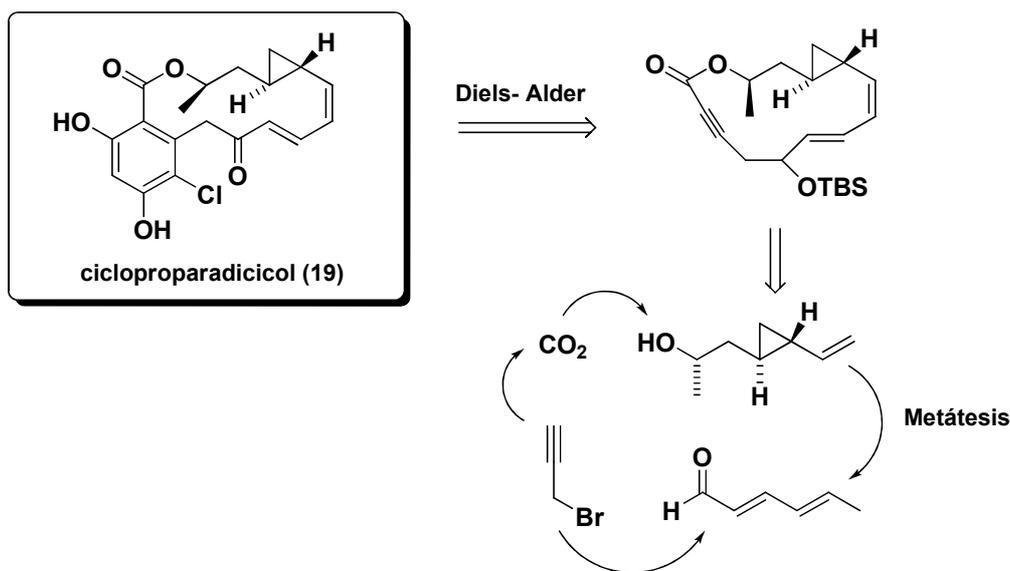


Esquema 3: Síntesis de la (-)-mucocina por Evans y col.

¹³ Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Polusikhi, A.; Zhang, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14702-14703.

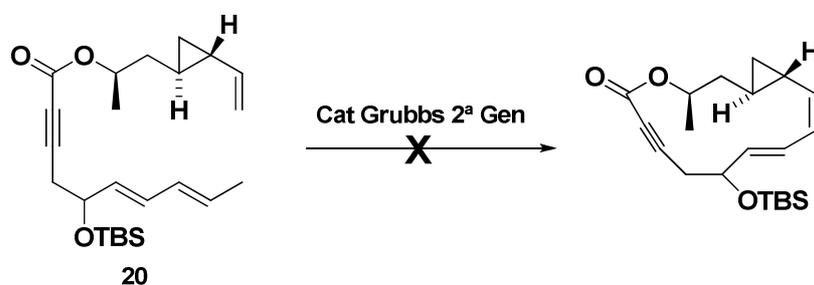
¹⁴ a) Weghe, P. V.; Aoun, D.; Boiteau, J. G.; Eustache, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4105-4108. b) Harrison, B. A.; Verdine, G. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2157-2159. c) Fu, C. G.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324-7325.

Un ejemplo más reciente es la síntesis del cicloproparadicicol (**19**) llevada a cabo por Danishefsky y colaboradores.¹⁵ Se trata de un agente antitumoral que está en fase preclínica debido a su elevada actividad frente a líneas celulares de cáncer de pulmón. Como se puede observar en el análisis retrosintético (**Esquema 4**), las etapas claves de su síntesis son una reacción de metátesis de cierre de anillo y una reacción de Diels-Alder:



Esquema 4: Síntesis del cicloproparadicicol por Danishefsky y col.

El aspecto más interesante de esta síntesis en relación con esta memoria consiste en que llevan a cabo la reacción de metátesis en presencia de un complejo alquino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$. Observaron que cuando intentaban llevar a cabo la metátesis del intermedio **20** en diferentes condiciones de reacción, se recuperaba el mismo o se descomponía (**Tabla 1**):

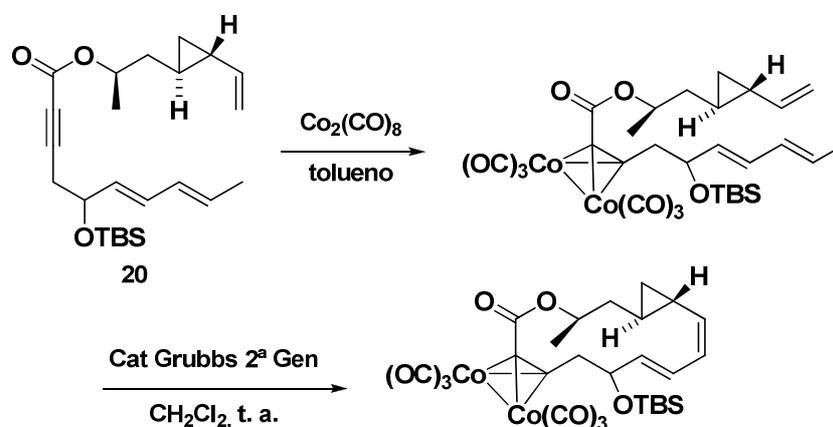


¹⁵ Yang, Z. Q.; Geng, X.; Solit, D.; Pratilas, C. A.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7881-7889.

Entrada	Condiciones	Resultado
1	0.25 eq de catalizador, 0.5 mM en CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 2 horas	Producto de partida recuperado
2	0.25 eq de catalizador, 0.5 mM en tolueno, 110 °C, 1 hora	Producto de partida recuperado
3	1.1 eq de catalizador, 0.2 mM en tolueno, 110 °C, 10 minutos	Descomposición del producto de partida
4	0.3 eq de catalizador, 0.3 eq Ti(OPr- <i>i</i>) ₄ , 0.5 mM en CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 2 horas	Producto de partida recuperado

Tabla 1: Condiciones para la RCM de **20**

Probablemente la reacción no se produce por la rigidez conformacional de la estructura **20**, la cual no permite el acercamiento de los dobles enlaces. Para solventar este problema, se formó un complejo alquino-Co₂(CO)₆, ya que el triple enlace adopta una geometría similar a la de un doble enlace al unirse al cobalto.¹⁶ Como se muestra en el **Esquema 5** la reacción se llevó a cabo con éxito con un rendimiento del 57 %.



Esquema 5: Metátesis de Cierre de Anillos en Presencia de un complejo Alquino-Co₂(CO)₆

Como se puede observar, la presencia del complejo alquino-Co₂(CO)₆ no interfiere en la reacción de metátesis. Esto concuerda con el hecho de que los grupos tipo ácido de Lewis se coordinan con el carbeno formado durante la metátesis. Si este grupo se encuentra lejos del carbeno, facilita la reacción de metátesis; sin embargo, si está muy cerca afecta negativamente a la reacción inactivando el catalizador (**Figura 2**):

¹⁶ Dickson, R. S.; Fraser, P. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, *12*, 323-377.

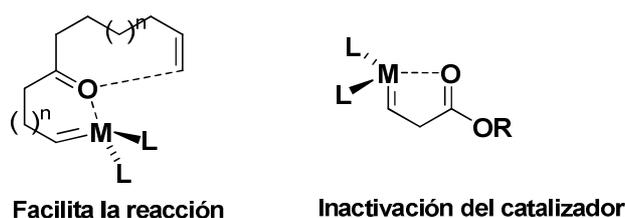


Figura 2

En lo que respecta a nuestro objetivo, llevaremos a cabo una metátesis de cierre de anillos sobre un éter lineal obtenido por una reacción de Nicholas intermolecular. Como modelo para este estudio empleamos los éteres cíclicos saturados isolaurepano,¹⁷ lautisano,¹⁸ y obtusano,¹⁹ productos que se utilizan para describir el esqueleto básico de los productos naturales derivados del (+)-isolaurepinnacín, (+)-neoisoprelaufucín, (+)-laurencín, (+)-laurepinnacín, (+)-obtuseno y (-)-isolauraleno, entre otros *Lauroxanos* (Figura 3).

¹⁷ Para ver síntesis previas del isolaurepano ver: a) Kotsuki, H.; Ushio, Y.; Kadota, I.; Ochi, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5153-5161. b) Carling, R. W.; Clark, J. S.; Holmes, A. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 83-94. c) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 297-299. d) Prasad, K. R.; Anbarasan, P. *Tetrahedron: Assymetry* **2007**, *18*, 1419-1427. e) Tripathi, D.; Pandey, S. K.; Kumar, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2226-2231.

¹⁸ Para ver síntesis previas del lautisano ver: a) Carling, R. W.; Holmes, A. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 565-567. b) Kotsuki, H.; Ushio, Y.; Kadota, I.; Ochi, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5153-5161. c) Tsushima, K.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1990**, 761-764. d) Nicolaou, K. C.; McGarry, D. G.; Somers, P. K.; Kim, B. H.; Ogilvie, W. W.; Yiannikouros, G.; Prasad, C. V. C.; Veale, C. A.; Hark, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6263-6276. e) Paquette, L. A.; Sweeney, T. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1703-1704. f) Udding, J. U.; Giesselink, J. P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6671-6682. g) Kim, H.; Ziani-Cherif, C.; Oh, J.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 792-793. h) Suh, Y.-G.; Koo, B.-A.; Kim, E.-N.; Choi, N.-S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2089-2092. i) Coster, M. J.; De Voss, J. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 3047-3050. j) ref. 17a; k) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2039-2042. l) Ortega, N.; Martín, T.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2006**, *5*, 871-873. m) Miyakoshi, N.; Ohgaki, Y.; Masui, K.; Mukai, C. *Heterocycles*, **2007**, *74*, 185-189. n) Ortega, N.; Martín, T.; Martín, V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 554-563. ñ) Ref. 17b. o) Ref. 16e.

¹⁹ Para ver síntesis previas del Obtusano: a) Carling, R. W.; Curtis, N. R.; Holmes, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6081-6084. b) Carling, R. W.; Clark, J. S.; Holmes, A. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 83-94. c) Elliott, M. C.; Moody, C. J. *Synlett* **1993**, 909-910. d) Brown, D. S.; Elliott, M. C.; Moody, C. J.; Mowlem, T. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*: **1995**, 1137-1144. e) Ref. 16b. f) Ref. 17n.

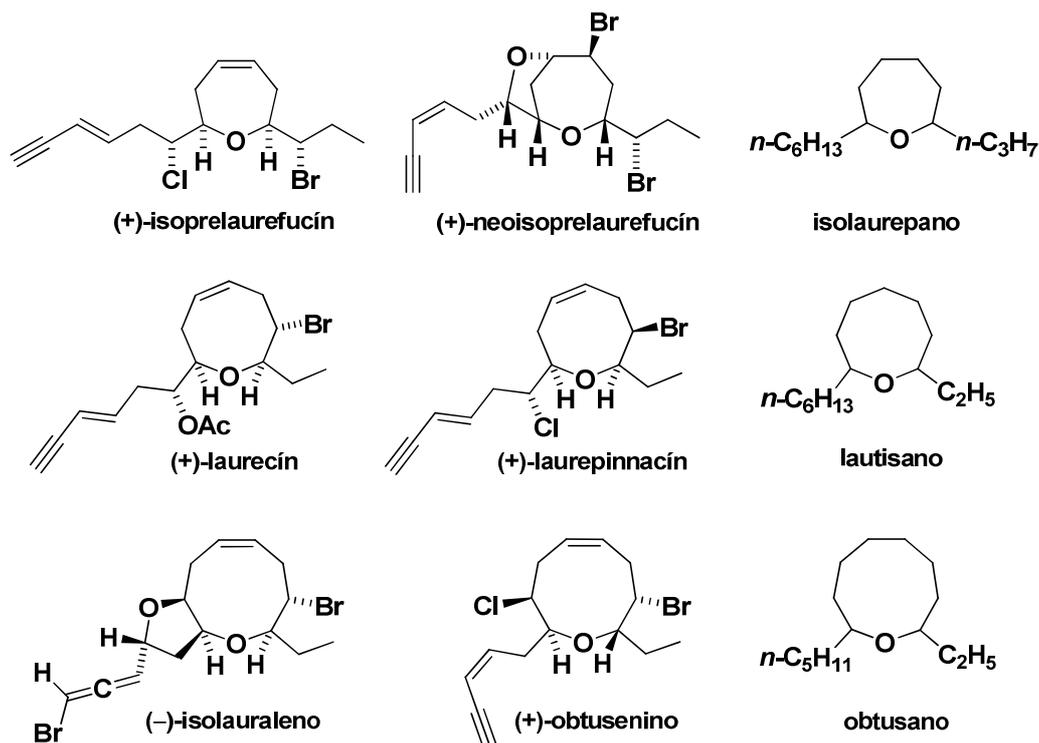


Figura 3

Estos éteres cíclicos han sido sintetizados para comprobar la validez y eficacia de las metodologías desarrolladas en diferentes grupos de investigación. Aunque se pueden encontrar en la literatura un buen número de artículos referentes a estas estructuras, la mayoría de ellos son aproximaciones para obtenerlos de forma racémica. Así, el desarrollo de una metodología general que nos permita la síntesis enantioselectiva de éteres cíclicos de tamaño medio se hace un objetivo muy interesante.

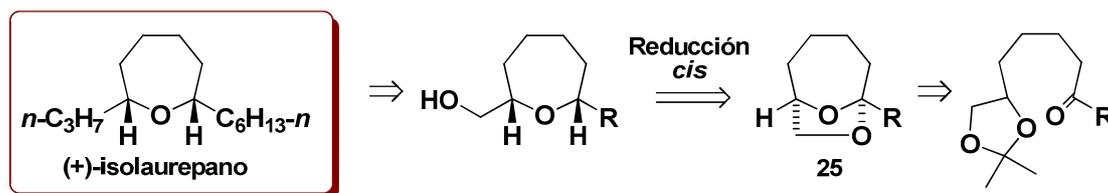
3.2. ANTECEDENTES: SÍNTESIS DEL ISOLAUREPANO, LAUTISANO Y OBTUSANO

3.2.1. Antecedentes en la síntesis del isolaurepano:

Del mismo modo que se conocen pocos *Lauroxanos* que contienen anillos de siete miembros, en la literatura se encuentran pocos artículos referentes a su síntesis. Sin embargo, estas fascinantes estructuras presentan un atractivo reto sintético. Además, sus prometedoras actividades biológicas le confieren un interés añadido.

Como comentamos previamente, los éteres cíclicos saturados que representan a estos metabolitos son un buen modelo para comprobar la validez de una metodología antes de embarcarse en síntesis total de un producto natural que contiene numerosos centros estereogénicos y grupos funcionales. Estas estructuras también han servido para confirmar la estereoquímica absoluta de los productos naturales aislados mediante correlación química.²⁰

La primera síntesis del isolaurepano que se encuentra en la literatura es la de Kotsuki y colaboradores,²¹ en la que la etapa clave consiste en una reducción *cis*-selectiva mediada por Et₃SiH y TiCl₄ (**Esquema 6**).



Esquema 6: Síntesis del (+)-Isolaurepano por Kotsuki y col.

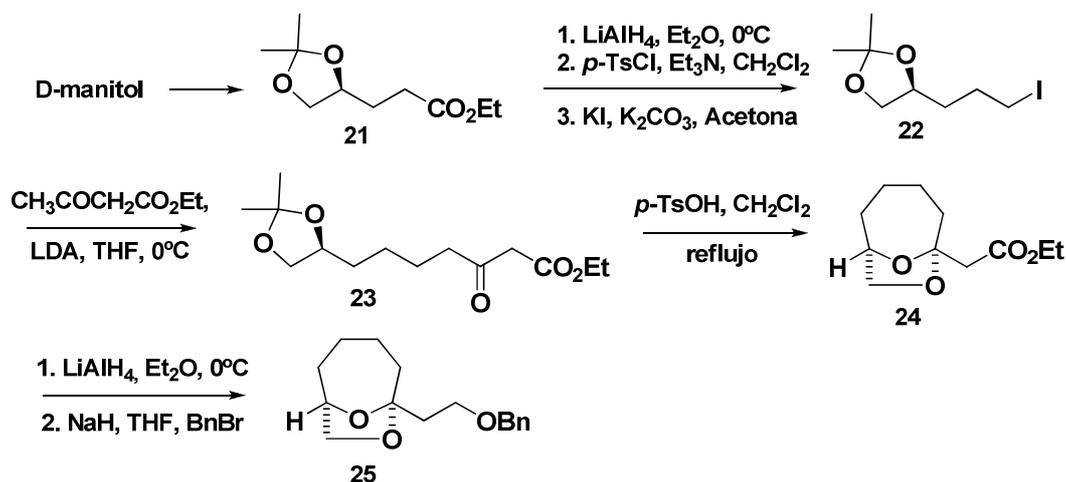
El intermedio **25**, necesario para la formación del éter cíclico que nos dará el isolaurepano, se obtiene según se muestra en el **Esquema 7**. La síntesis comenzó por la transformación del D-manitol en el intermedio **21**,²² que es transformado en el compuesto yodado **22** por una reducción a alcohol del éster **21**, tosilación y sustitución

²⁰ Ref 17a: Kotsuki, H.; Ushio, Y.; Kadota, I.; Ochi, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5153-5161.

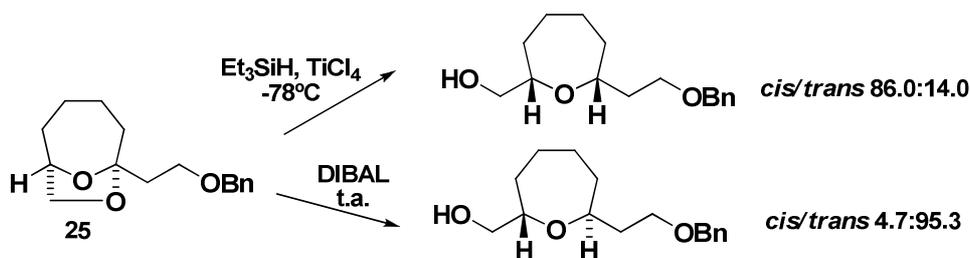
²¹ Ref 17a: Kotsuki, H.; Ushio, Y.; Kadota, I.; Ochi, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5153-5161.

²² Takano, S.; Kurotaki, A.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1986**, 403-406.

nucleofílica con yoduro potásico. Tras una alquilación con el anión formado a partir del acetoacetato de etilo se obtuvo el intermedio **23**, el cual, al ser tratado con ácido *p*-toluensulfónico a reflujo dio **24** por una transacetalización intramolecular. El acetal **25** se obtuvo por una reducción a alcohol del éster **24**, seguido de una protección como bencil éter.



Finalmente, el correspondiente éter cíclico se obtuvo por una apertura del acetal **25**, el cual, tras posteriores transformaciones condujo al (+)-*cis* y (+)-*trans*-isolaurepano. En función del reductor empleado, se puede obtener mayoritariamente el oxepano *cis* o el *trans* (**Esquema 8**):



Esta selectividad se puede explicar en función de los intermedios de reacción que se muestran en la **Figura 4**. Así, la selectividad *cis* se debe a la formación de un complejo estabilizado entre el Ti (IV) con el oxígeno-7 y el oxígeno del éter bencílico. La migración específica del oxígeno-7 es similar al efecto anomérico.²³ Por otra parte,

²³ Kirby, A. J. *The anomeric effect and related stereoelectronic effects in organic chemistry*; Pergamon: Oxford, 1983.

la selectividad *trans* es debida a la formación de un intermedio bidentado entre el átomo de Al (III) y los átomos de oxígeno, favoreciendo la transferencia del hidruro por la cara *syn*.

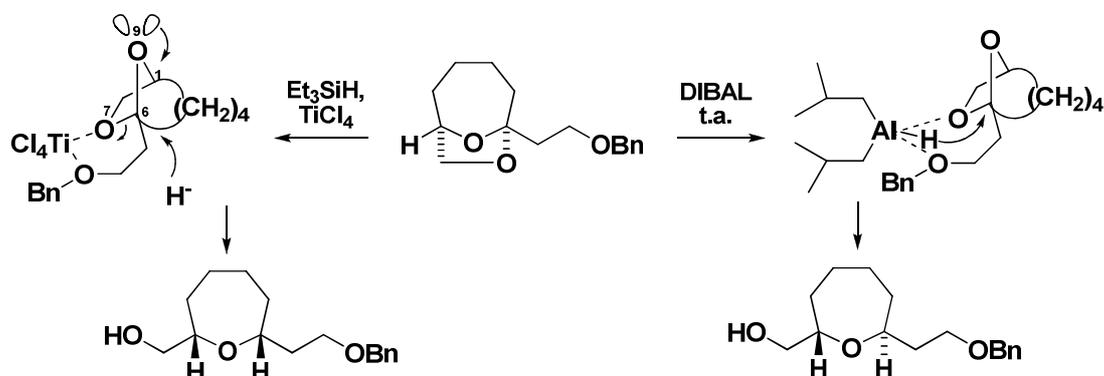
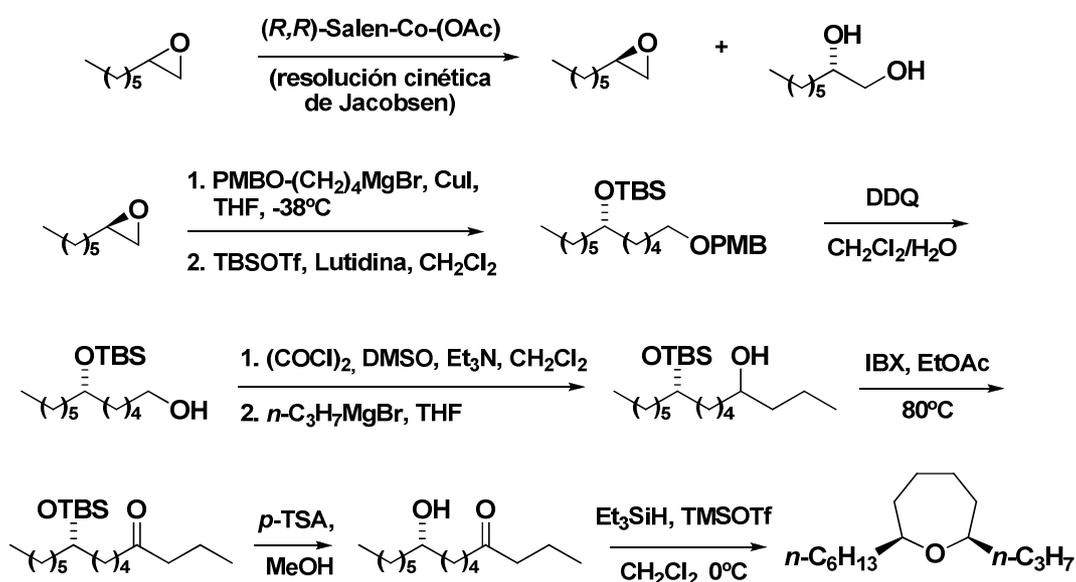


Figura 4

Otro ejemplo de síntesis enantioselectiva del (+)-isolaurepano es la publicada recientemente por Kumar y colaboradores,²⁴ en la que las etapas claves son una resolución cinética de Jacobsen de una mezcla racémica de epóxidos,²⁵ y la ciclación diastereoselectiva de una hidroxicetona promovida por Et_3SiH y TMSOTf como se muestra en el **Esquema 9**:

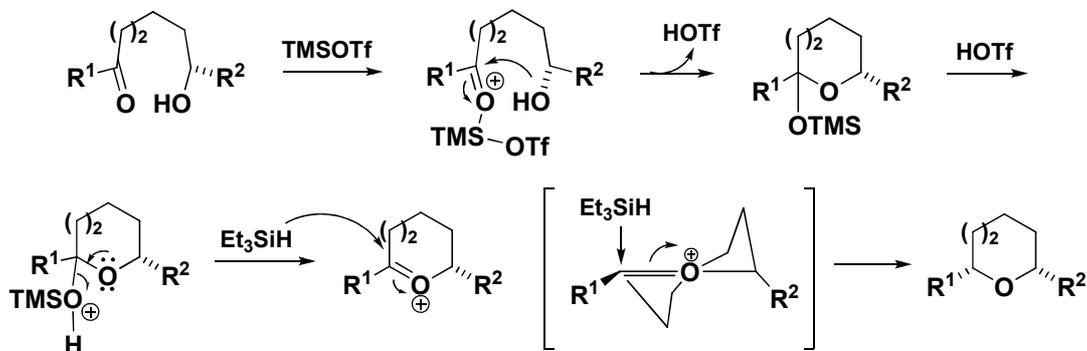


Esquema 9: Síntesis del (+)-Isolaurepano por Kumar y Col.

²⁴ Ref 17e: Tripathi, D.; Pandey, S. K.; Kumar, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2226-2231.

²⁵ Tokunaga, M.; Larrow, F. J.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science*, **1997**, *277*, 936-938.

La diastereoselectividad en la etapa de ciclación se debe a la formación de un estado de transición estabilizado tipo silla torcida de siete miembros, en el que está favorecida la aproximación axial del Et_3SiH (**Esquema 10**):

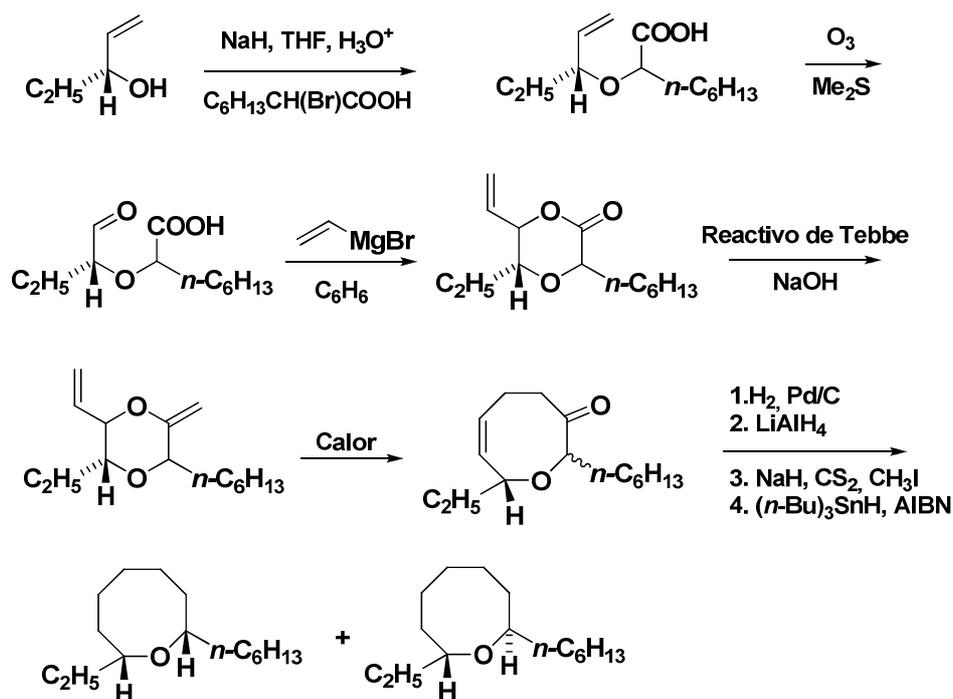


Esquema 10

3.2.2. Antecedentes en la síntesis del lautisano:

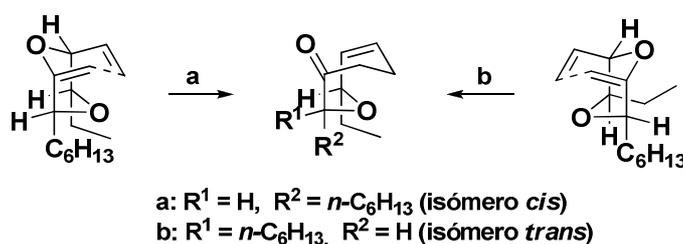
El esqueleto del lautisano se ha empleado en numerosas ocasiones para comprobar la validez de diferentes metodologías sintéticas conducentes a la fabricación de anillos de oxocanos. Ejemplo de ello es la síntesis enantiomérica del (+)-*cis* y (+)-*trans*-lautisano llevada a cabo por Paquette y colaboradores. Se basa en la expansión de un anillo por un reagrupamiento tipo de Claisen, el cual, tras posteriores modificaciones dio la mezcla *cis/trans*, la cual se separó por HPLC (**Esquema 11**).²⁶

²⁶ Ref 18e: Paquette, L. A.; Sweeney, T. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1703-1704.



Esquema 11: Síntesis del (+)-*cis* y (+)-*trans*-Lautisano por Paquette y col.

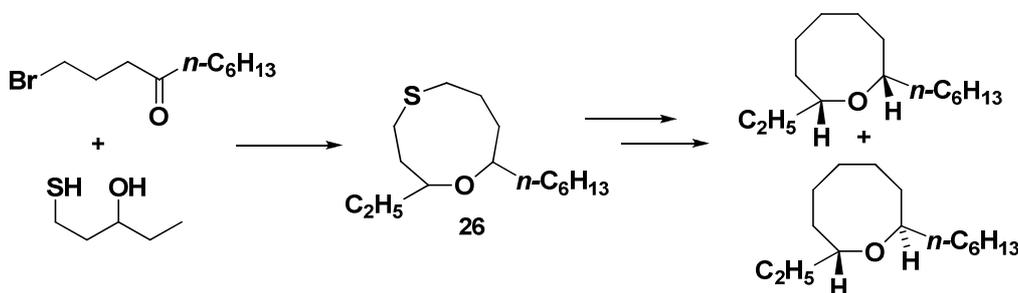
Como se puede observar, la etapa clave de esta síntesis es la expansión del anillo 1,4-dioxanona a 3-oxocen-7ona, por la variante de Kiney del reagrupamiento de Claisen.²⁷ Esta reacción consiste en un reagrupamiento [3,3] sigmatrópico, el cual se produce al calentar el producto de partida a 185 °C en un tubo sellado durante 36 horas. Para ello, la molécula adopta en el estado de transición una conformación tipo silla como se muestra en el **Esquema 12**.



Esquema 12: Reagrupamiento de Claisen-Kinney en la Síntesis del (+)-*cis* y (+)-*trans*-Lautisano.

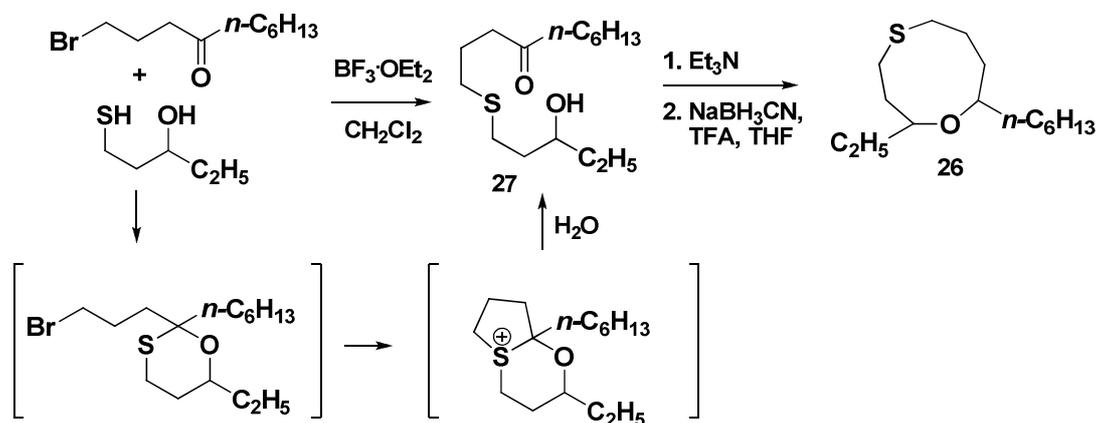
²⁷ Kinney, W. A.; Coghlan, M. J.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7352-7354.

Otro ejemplo es la síntesis llevada a cabo por De Voss y colaboradores, en la cual se fabrican el *cis* y el *trans*-lautisano de forma racémica, por la expansión de un O,S-acetal, seguida de una contracción del anillo (**Esquema 13**):²⁸



Esquema 13: Síntesis del *cis* y *trans*-Lautisano por De Voss y col.

La formación del heterociclo **26** no es trivial. Como se muestra en el **Esquema 14**, en primer lugar se produce la condensación del 3-hidroxi-1-pentanotiol con la 1-bromo-2-decanona catalizada por BF₃·OEt₂. De esta forma se obtiene un intermedio tipo O,S-acetal, el cual sufre una rápida S-alquilación intramolecular, dando una sal de sulfonio que, en presencia de agua, se transforma en la hidroxicetona **27**. El tratamiento con Et₃N originó un enol-éter, que al ser tratado con NaBH₃CN en presencia de ácido trifluoroacético es reducido al éter **26** como una mezcla *cis/trans*.



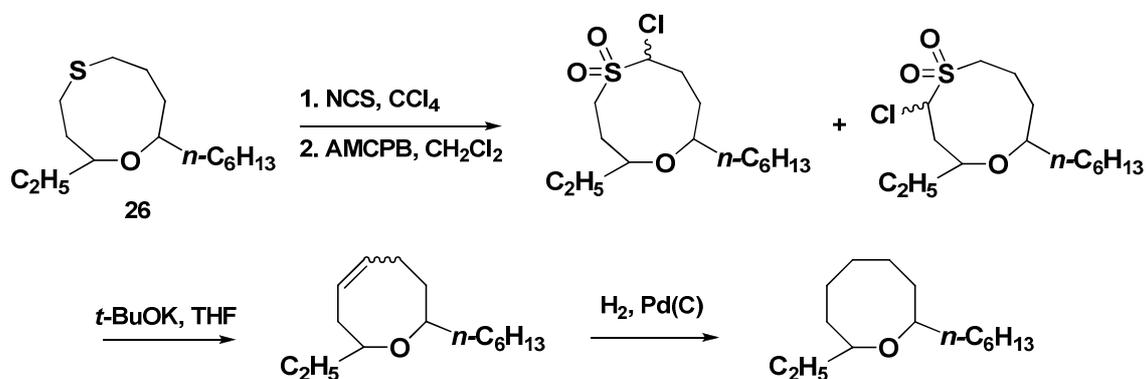
Esquema 14

El siguiente paso de la síntesis es la contracción del anillo por el procedimiento de Ramburg-Bäcklund.²⁹ Consiste en la reacción del éter **26** con *N*-clorosuccinimida seguido de la oxidación del átomo de azufre para dar las cuatro α -sulfonas posibles (el

²⁸ Ref 18i: Coster, M. J.; De Voss, J. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 3047-3050.

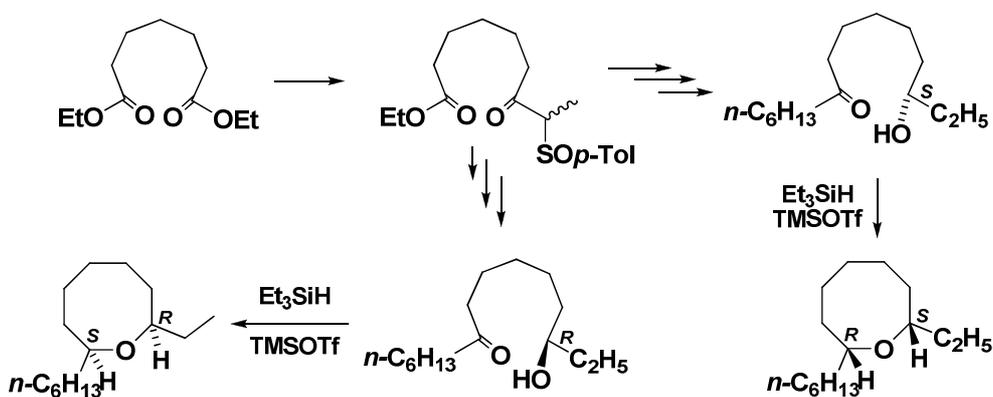
²⁹ Paquette, L. A. *Org. React.* **1977**, *25*, 1-71.

átomo de cloro puede entrar a ambos lados del azufre, y entrar por la cara α o β del anillo). Al tratar las α -sulfonas con *t*-BuOK se produce el reagrupamiento esperado, dando una mezcla de dobles enlaces *E/Z*, los cuales, tras ser hidrogenados con Pd(C), condujeron al *cis* y *trans*-lautisano (**Esquema 15**).



Esquema 15

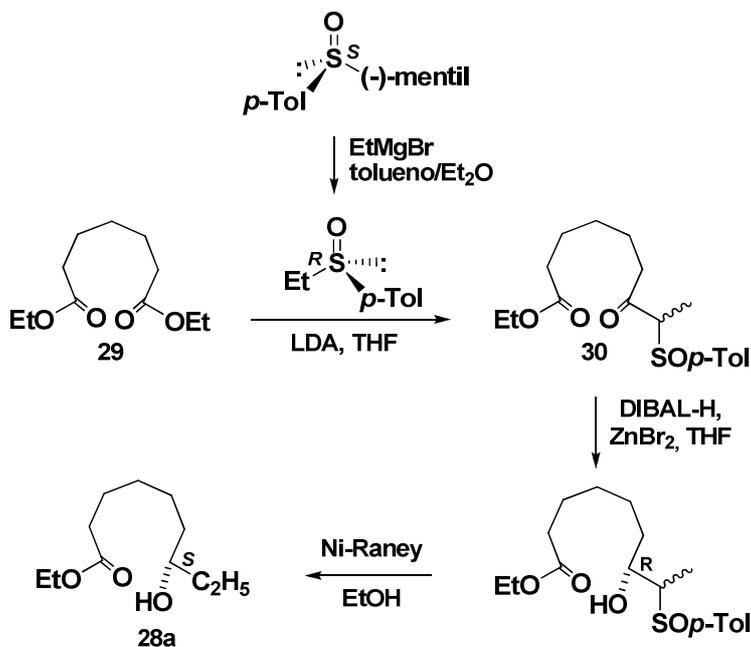
Una de las últimas síntesis publicadas del (+)-*cis*-lautisano es la de Carreño y colaboradores, en la cual fabrican de forma asimétrica ambos enantiómeros [(+) y (-)] por la reducción de un β -cetosulfóxido seguido de una ciclación reductiva de la hidroxisulfinil cetona correspondiente (**Esquema 16**):³⁰

Esquema 16: Síntesis del (+)-*cis*-Lautisano por Carreño y col.

La etapa clave de esta síntesis consiste en la utilización del (*R*)-etil-*p*-toluilsulfóxido como auxiliar quiral para la formación de los alcoholes **28a** y **28b**. Éste se preparó por el tratamiento básico del (*S*)-(-)-mentil-*p*-toluensulfóxido y posterior

³⁰ Ref 18k: Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladie, G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2039–2042.

adición de bromuro de etil magnesio.³¹ Como se puede observar en el **Esquema 17**, tras adicionar el auxiliar en presencia de LDA al compuesto comercial dietil pimelato (**29**) se obtuvo el β -cetossulfóxido **30**, que por una reducción estereoselectiva con DIBAL-H en presencia de ZnBr_2 permitió obtener el alcohol **28a**. Posteriores transformaciones de este alcohol dieron el (-)-*cis*-lautisano.



Esquema 17

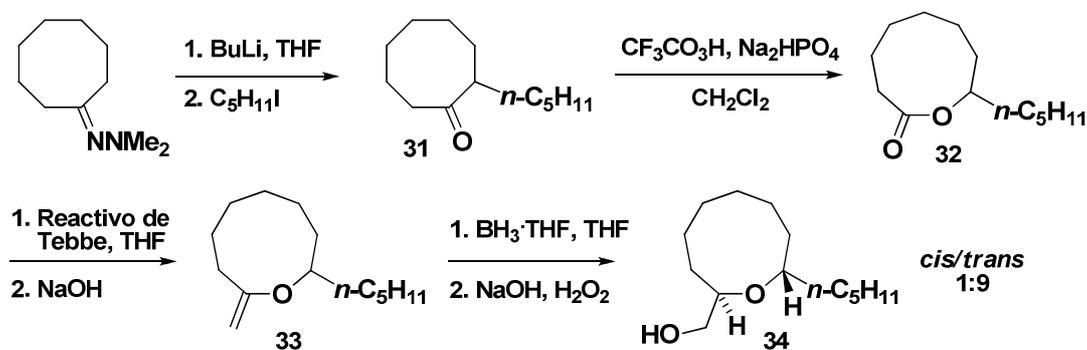
Para la obtención del alcohol **28b** (enantiómero de **28a**), empleado para la síntesis del (+)-*cis*-lautisano, la metodología aplicada es igual, salvo que en la reducción del β -cetossulfóxido (**30**), se hizo en ausencia de ZnBr_2 , obteniendo la configuración contraria a la obtenida en el caso de **28a**.

3.2.3. Antecedentes en la síntesis del obtusano:

Es bien sabido que la formación de oxonanos presenta numerosas complicaciones, debido al tamaño del anillo, flexibilidad conformacional, etc., de forma que se encuentran pocos métodos en la literatura que aborden su síntesis en comparación a los anillos más pequeños. Un ejemplo es la síntesis del *cis* y *trans*-

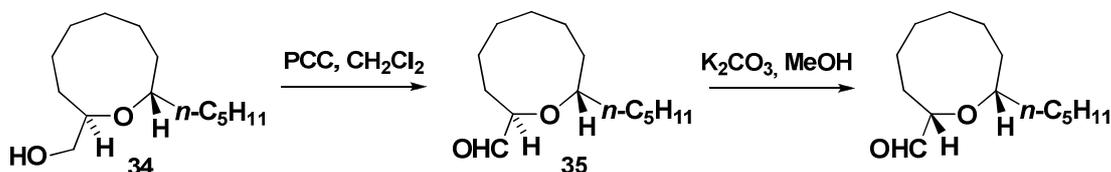
³¹ Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis*. **1987**, 173-175.

obtusano realizada por Holmes y colaboradores,³² en la que obtuvieron el anillo de oxonano *trans* **34** por la hidroborcación estereoselectiva del enol éter **33**, sintetizado por la metilación de Tebbe de la lactona **32** obtenida a su vez por una oxidación de Baeyer-Villiger de la cetona **31** (Esquema 18):



Esquema 18: Síntesis del Obtusano por Holmes y Col.

El isómero *cis* se sintetizó fácilmente por la epimerización en medio básico del aldehído **35** obtenido de la oxidación del alcohol **34** (Esquema 19):

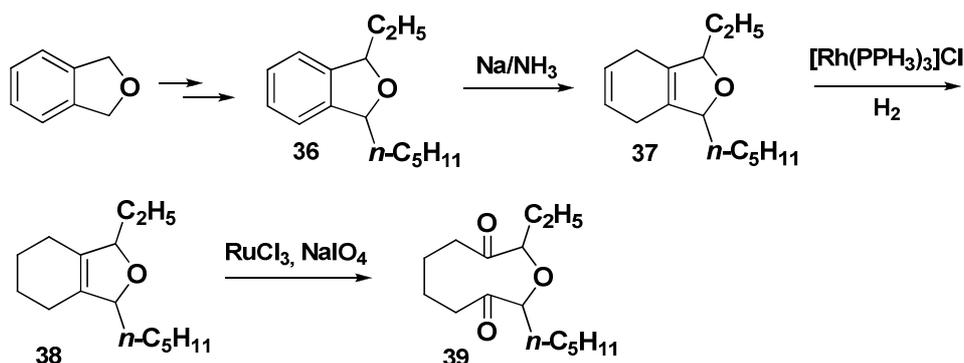


Esquema 19

Otro caso es la síntesis de Moody y colaboradores,³³ en la que obtuvieron el *cis* y *trans* obtusano por apertura oxidativa de un derivado del tetrahidronaftaleno (Esquema 20).

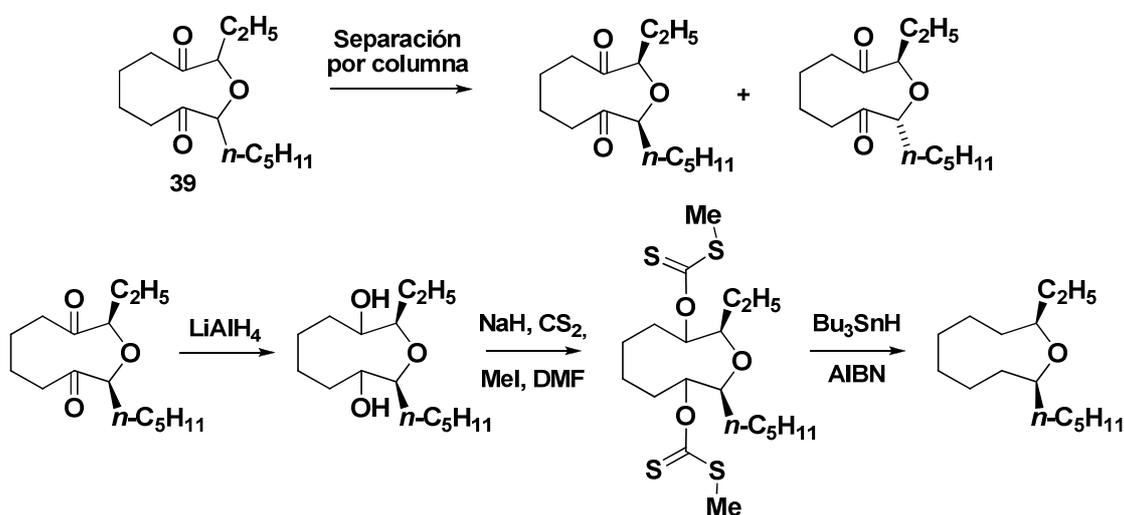
³² Ref 19a: Carling, R. W.; Curtis, N. R.; Holmes, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6081-6084.

³³ Ref 19c (Elliott, M. C.; Moody, C. J. *Synlett* **1993**, 909-910) y 19d (Brown, D. S.; Elliott, M. C.; Moody, C. J.; Mowlem, T. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*: **1995**, 1137-1144).



Esquema 20: Síntesis del Obtusano por Moody y Col.

La síntesis parte del compuesto **36**, obtenido por doble alquilación del 1,3-dihidroisobenzofurano,³⁴ seguido de una reducción de Birch para dar **37** y una hidrogenación selectiva con el catalizador de Wilkinson dando el dihidrofurano **38**. Tras una oxidación del alqueno por el método de Sharpless³⁵ se obtuvo la dicetona **39** como una mezcla de diastereómeros *cis/trans*, que fue separada por columna cromatográfica para obtener, tras posteriores transformaciones, el *cis*- y *trans*-obtusano. En el **Esquema 21** se representan los pasos finales ejemplificados en el caso del *cis*-obtusano.



Esquema 21

³⁴ Coote, S. J.; Davies, S. G.; Middlemiss, D.; Naylor, A. J. *Organomet. Chem.* **1989**, 379, 81-88.

³⁵ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martín, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3938-3938.

3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estrategia que hemos planteado para la síntesis de éteres cíclicos con alto grado de sustitución, el tándem reacción de Nicholas intermolecular- metátesis de cierre de anillos, nos permite dos posibles aproximaciones principales en función de la disposición del complejo alquino-cobalto en el anillo (**Figura 5**):

- El complejo alquino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ localizado en posición *endo* del éter cíclico.
- El complejo alquino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ localizado en posición *exo* del éter cíclico.

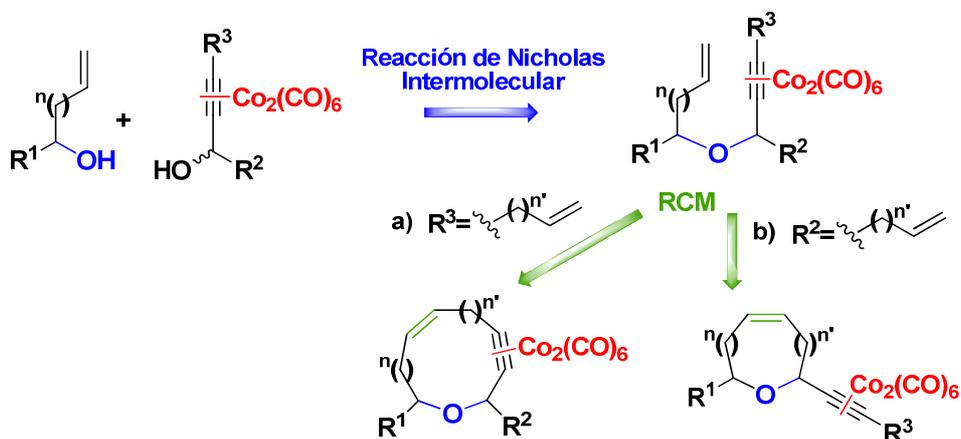


Figura 5

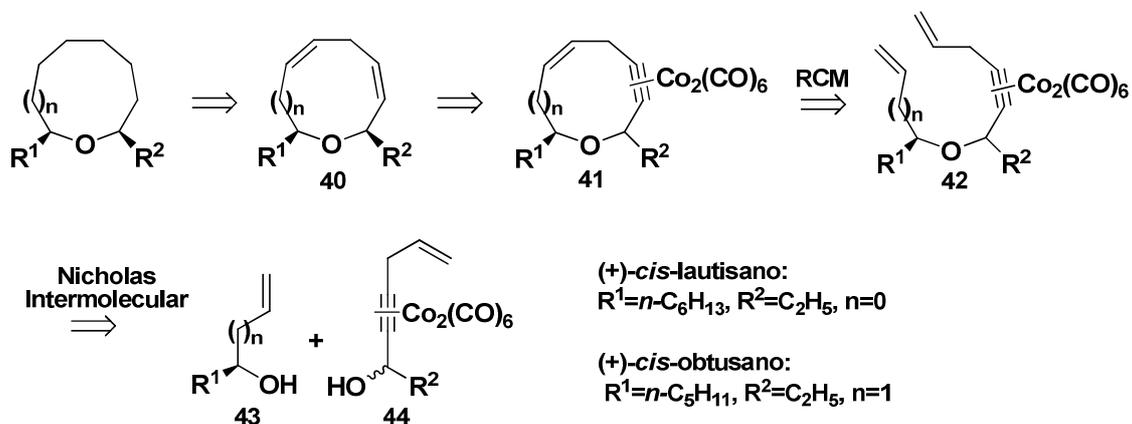
3.3.1. Aproximación con el complejo alquino-cobalto *endo* al éter cíclico:

Esta aproximación consiste en una reacción de Nicholas intermolecular, seguida de una metátesis de cierre de anillos, en la que dejamos el complejo alquino-cobalto dentro del éter cíclico. La ventaja que presenta este caso es que la geometría del complejo es similar a un doble enlace *cis*,³⁶ de forma que se produce la aproximación de los dobles enlaces implicados en la metátesis de cierre de anillos, ayudando a sobrepasar la barrera entálpica y entrópica de la formación del anillo. Por otra parte, la

³⁶ a) Melikyan, G. G.; Bright, S.; Monroe, T.; Hardcastle, K. I.; Ciurash, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 163-164. b) Young, D. G. J.; Burlison, J. A.; Peters, U. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3494-3497.

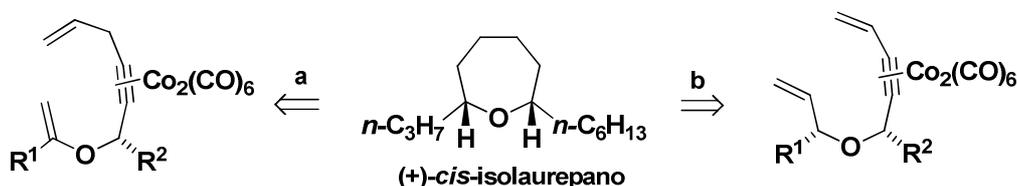
complejación del triple enlace con el cobalto ayuda a protegerlo frente a posibles reacciones colaterales, tales como la metátesis de eninos.³⁷

De esta forma, nos planteamos la síntesis del (+)-*cis*-lautisano y (+)-*cis*-obtusano, según se muestra en el análisis retrosintético siguiente (**Esquema 22**).



Esquema 22: Esquema Retrosintético para la Obtención del (+)-*cis*-Lautisano y (+)-*cis*-Obtusano.

Cabe destacar que en esta aproximación no se realizó la síntesis del isolaurepano ya que el tamaño del anillo nos limita a dos posibilidades incompatibles con nuestra metodología. La primera opción (**a**) implica la formación de un vinil-éter de difícil acceso. Por otro lado, la segunda aproximación (**b**) requiere un enino en la cadena del complejo de cobalto, pero experimentos previos en nuestro laboratorio nos indican que no es posible llevar a cabo una metátesis de cierre de anillos con un doble enlace conjugado con un complejo de cobalto (**Esquema 23**).



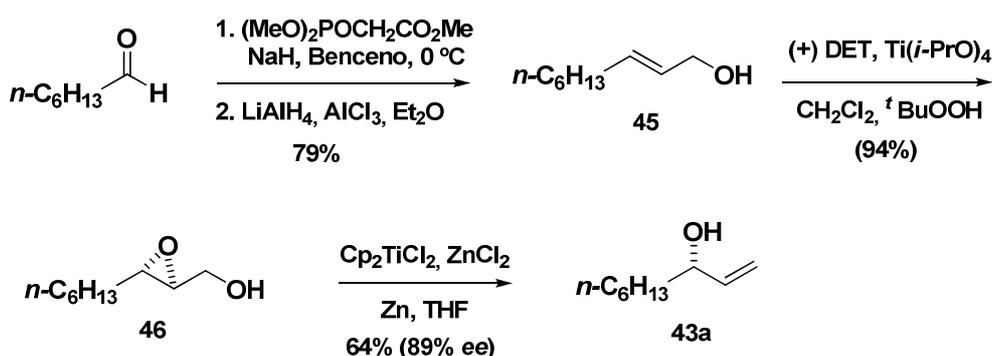
Esquema 23

De manera general, la síntesis de (+)-*cis*-lautisano y (+)-*cis*-obtusano se podría abordar a través de la hidrogenación del dieno cíclico **40**, que se obtiene a su vez por la

³⁷ Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382.

descomplejación reductiva de **41** siguiendo la metodología de Isobe y colaboradores.³⁸ El complejo **41** se obtendría por una reacción de metátesis de cierre de anillos del éter lineal **42**, que se sintetizará aplicando la metodología optimizada en el capítulo anterior a partir del alcohol alílico u homoalílico (según corresponda) **43** y el complejo **44**.

Nuestro primer objetivo fue la síntesis enantioselectiva de los alcoholes **43a** ($n=0$, $R^1=n\text{-C}_6\text{H}_{13}$) y **43b** ($n=1$, $R^1=n\text{-C}_5\text{H}_{11}$). La síntesis de **43a** comenzó a partir del aldehído comercial heptanal, el cual se homologó en dos átomos de carbono por medio de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons seguida de una reducción con AlH_3 , para dar el alcohol alílico **45**. Seguidamente se realizó una epoxidación asimétrica de Katsuki-Sharpless con el (+) DET dando el epoxialcohol **46**,³⁹ el cual fue tratado con cloruro de titanoceno⁴⁰ para obtener el alcohol alílico secundario **43a** con un 89% de exceso enantiomérico⁴¹ (Esquema 24).



Esquema 24: Síntesis del Alcohol **43a**.

En cuanto al alcohol homoalílico **43b**, se obtuvo directamente del hexanal por una alilación asimétrica catalítica siguiendo el protocolo descrito por Keck y colaboradores.⁴² Esta reacción consiste en la adición de hexanal y alil tributilestaño sobre una disolución del catalizador preparado *in situ* a partir de $\text{Ti}(i\text{-OPr})_4$ y (*R*)-BINOL en presencia de tamiz molecular de 4Å , de forma que se obtuvo el alcohol homoalílico **43b** con un exceso enantiomérico del 91%⁴³ (Esquema 25).

³⁸ a) Hosokawa, S.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2609-2612. b) Shibuya, S.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6677-6698.

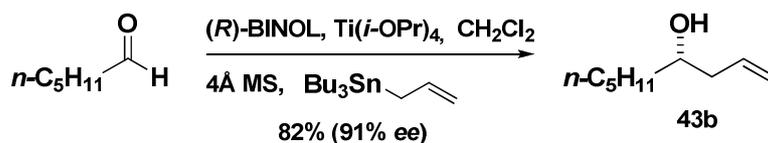
³⁹ a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976. b) Katsuki, T.; Martín, V. S. *Organic Reactions*; Paquette, L. A. et al., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1996, Vol. 48, pp 1-299.

⁴⁰ Yadav, J. S.; Shekharam, T.; Gadgil, V. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 843-844.

⁴¹ El exceso enantiomérico de **43a** se calculó a partir de los correspondientes ésteres de Mosher.

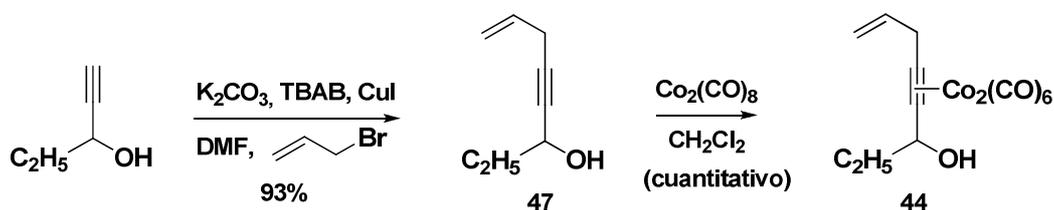
⁴² Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468.

⁴³ El exceso enantiomérico de **43b** se calculó a partir de los correspondientes ésteres de Mosher.



Esquema 25: Síntesis del Alcohol 43b.

A continuación se llevó a cabo la síntesis del complejo de cobalto **44**. Para ello partimos del compuesto comercial 1-pentin-3-ol, al cual le introducimos un grupo alilo por una alquilación catalizada por Cu (I) con bromuro de alilo dando el compuesto **47**. Finalmente, formamos el complejo de cobalto tras hacer reaccionar **47** con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en diclorometano a temperatura ambiente, de forma cuantitativa (Esquema 26):



Esquema 26: Síntesis del Complejo Alquino-Cobalto 44.

Una vez sintetizados el complejo de cobalto **44** y los correspondientes alcoholes **43a** y **43b** ya estábamos listos para llevar a cabo la reacción de Nicholas. Sin embargo, tras varios intentos infructuosos, nos encontramos con que la reacción lleva a una mezcla compleja de productos. Pensamos que en lugar de producirse el esperado ataque intermolecular del alcohol, ocurre un ataque intramolecular del doble enlace presente en **44** para originar un carbociclo (Figura 6).

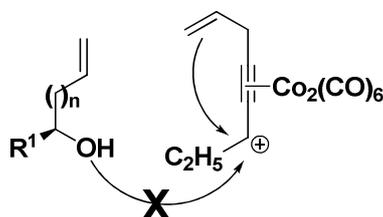
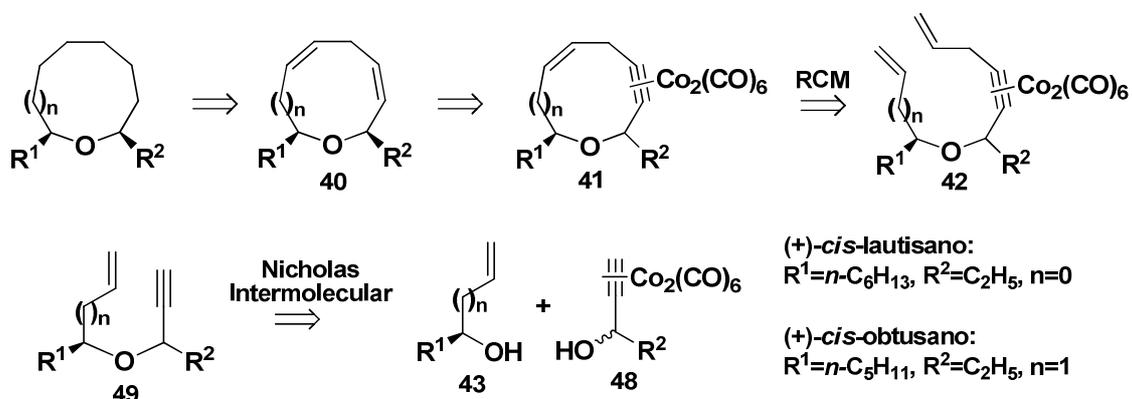


Figura 6

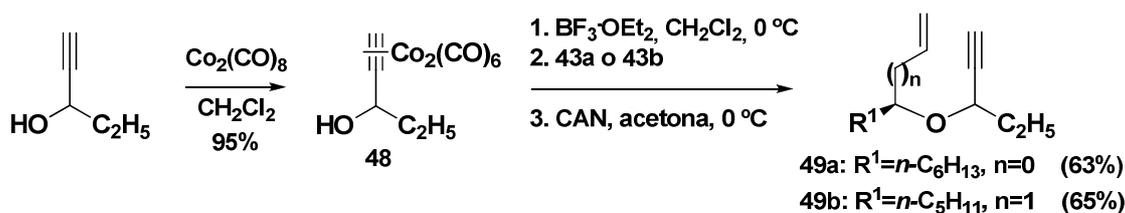
Dado este imprevisto en la síntesis, decidimos plantearnos un nuevo esquema retrosintético que evite la presencia del doble enlace en el complejo alcohol

propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ durante la reacción de Nicholas. De esta forma, la introducción del grupo alilo se hará en etapas posteriores de la síntesis (**Esquema 27**).



Esquema 27

La nueva aproximación comenzó con la formación del complejo alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ **48**. Para ello, partimos del compuesto comercial 1-pentín-3-ol, que hicimos reaccionar con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en diclorometano. Con el complejo **48** en nuestra mano, ya estábamos en disposición de formar los correspondientes éteres α,α' -disustituídos por una reacción de Nicholas intermolecular. Sin embargo, cuando aplicamos las condiciones de reacción para las cuales habíamos encontrado los mejores rendimientos con los alcoholes secundarios (0,5 M en CH_2Cl_2 , 2,5 eq. de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, 5 eq. de nucleófilo) entre el complejo **48** y el alcohol **43a**, obtuvimos una conversión y rendimiento muy pobres. Dado este nuevo inconveniente, intentamos establecer unas condiciones más adecuadas para este proceso, cambiando parámetros como la temperatura, concentración, cantidad de reactivos, así como el orden y velocidad de adición de los mismos. Afortunadamente, encontramos que el rendimiento mejoró cuando se disminuye la concentración (0.2 M), en presencia de 2 eq. de ácido de Lewis y 1.2 eq. del alcohol **43a**, que se adicionó lentamente sobre el complejo **48** a 0°C . Una posterior desmetalación con CAN en acetona nos dio el éter **49a** con rendimiento aceptable. Por otra parte, el alcohol **43b** sí reaccionó al aplicar las reacciones optimizadas en el capítulo anterior, para dar el éter **49b** con rendimiento similar (**Esquema 28**).



Esquema 28: Síntesis de los Éteres 49a y 49b.

En la formación de los éteres α, α' -disustituídos obtuvimos una mezcla de diastereómeros (*syn* y *anti*), ya que presentan dos centros estereogénicos: Uno que ya está definido por el alcohol que actúa como nucleófilo, y uno nuevo que se ha formado en la reacción de Nicholas (Figura 7). En este punto no podemos determinar la configuración del centro formado, debido a que tenemos una cadena lineal, y su libertad conformacional no nos permite hacer estudios NOE. Sin embargo, en pasos posteriores de la síntesis se pudo determinar que esta relación era aproximadamente 1:1.7 para 49a y 1:1.1 para 49b, en ambos casos a favor del isómero no deseado *anti*.

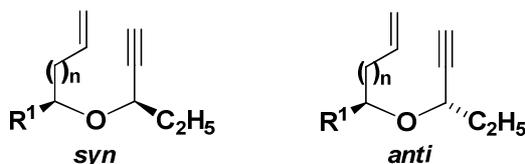
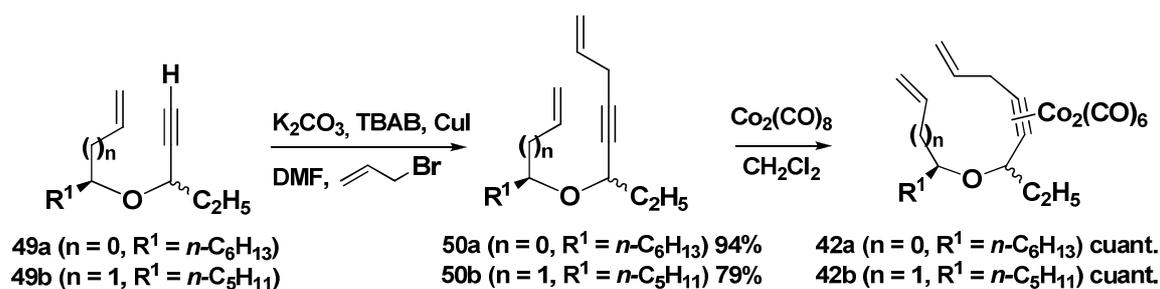


Figura 7

Con los éteres 49a y 49b en mano, el siguiente paso fue la homologación por introducción de un grupo alilo, para obtener los dienos necesarios en la reacción de metátesis de anillos. Para ello se hizo una alquilación con bromuro de alilo catalizada por cobre, dando los derivados 50a y 50b con excelente rendimiento. Posteriormente se hizo reaccionar estos éteres con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ para dar los correspondientes complejos alquino-cobalto, ya que, como mencionamos anteriormente, la presencia de este grupo es necesaria para superar la barrera entrópica y favorece la formación de los anillos (Esquema 29).



Esquema 29: Síntesis de los Complejos Alquino-Cobalto 51a y 51b.

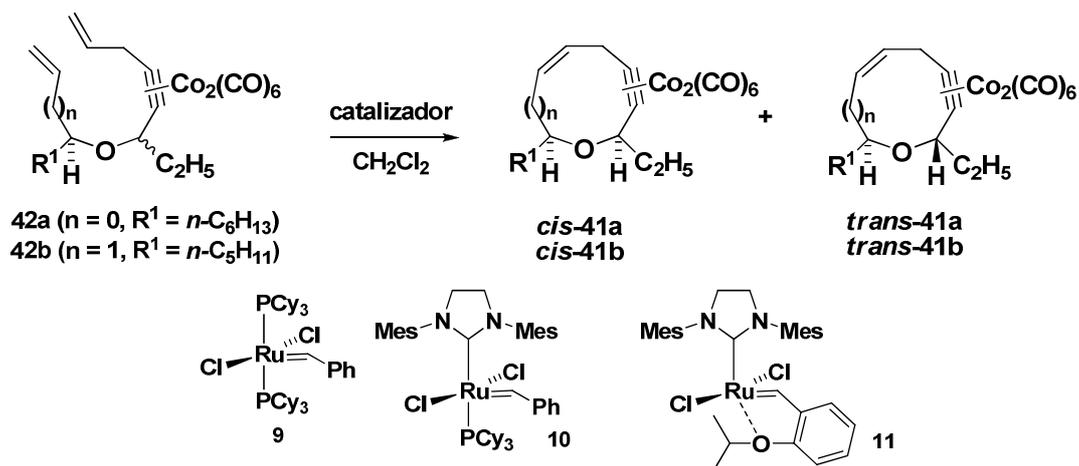
A continuación intentamos llevar a cabo la reacción de metátesis de cierre de anillos. Para ello seguimos las condiciones empleadas en la síntesis del cicloproparadicol de Danishefsky y colaboradores⁴⁴ (0.3 equivalentes de catalizador de Grubbs de 2^a generación, en diclorometano 0.001 M, a temperatura ambiente), ya que, como comentamos en la introducción de este capítulo, llevan a cabo la reacción de metátesis de cierre de anillos en presencia de complejos alquino-cobalto. Sin embargo, tras 48 horas no se obtuvo reacción alguna. Se probaron diferentes condiciones de reacción para el catalizador de Grubbs de 1^a (9) y 2^a generación (10) a diferentes temperaturas y concentraciones (Tabla 1), encontrando que se obtenía el mejor resultado al emplear 0.3 equivalentes de catalizador de Grubbs de 2^a generación, con una concentración 0.001 M en CH₂Cl₂ a 35 °C (Tabla 1, Entrada 4).⁴⁵

También se intentó hacer la reacción de metátesis con el catalizador de Hoveyda-Grubbs (11),⁴⁶ el cual presenta como ventajas su estabilidad frente al oxígeno atmosférico y la humedad, así como la posibilidad de reutilizarlo una vez hecha la reacción de metátesis (se puede emplear hasta 4 veces). Sin embargo, cuando tratamos el complejo alquino-cobalto con dicho catalizador en CH₂Cl₂ 0.001 M a 35 °C no se obtuvo el compuesto cíclico deseado (Tabla 1, Entrada 5).

⁴⁴ Ver Ref 15: Yang, Z. Q.; Geng, X.; Solit, D.; Pratilas, C. A.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7881-7889.

⁴⁵ Para ver más ejemplos de reacciones de metátesis en presencia de complejos alquino-Co₂(CO)₆, ver: a) Kadota, I.; Uyehara, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 7361-7365. b) Rosillo, M.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1450-1451. c) Young, D. G. J.; Burlison, J. A.; Peters, U. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3494-3497. d) Burlison, J. A.; Gray, J. M.; Young, D. G. *J. Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5363-5365. e) Green, J. R. *Synlett.* **2001**, *3*, 353-356.

⁴⁶ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L. Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

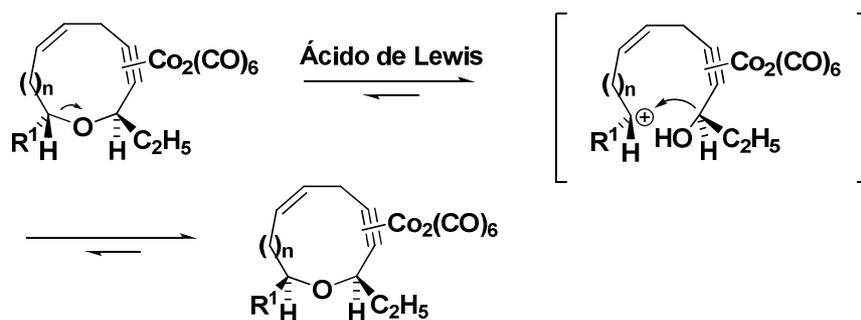


Entrada	Sustrato	Catalizador (mol %)	Concentración (M)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento
1	42a	9 (10)	0.005	25	5	18
2	42a	9 (30)	0.001	35	2	45
3	42a	10 (30)	0.001	25	48	-
4	42a	10 (30)	0.001	35	2	83
5	42a	11 (30)	0.001	35	24	-
6	42b	10 (30)	0.001	35	82	89

Tabla 1: Condiciones Probadas en la Reacción de Metátesis de Cierre de Anillos.

En este punto de la síntesis se pudo separar cromatográficamente por columna de sílica gel la mezcla de diastereómeros obtenidas en la reacción de metátesis. Una vez separados ambos isómeros, se determinó cuál era la estereoquímica de cada uno de ellos por estudios NOE. Desafortunadamente, se aisló en mayor cantidad el isómero *trans*, mientras que el isómero deseado para nuestra síntesis es el *cis*. Sin embargo, estudios previos realizados en nuestro laboratorio indicaban que se podría conseguir una isomerización del isómero *trans* al *cis*, ya que este último es termodinámicamente más estable.⁴⁷ De esta forma, si tratamos la mezcla diastereomérica con un ácido de Lewis, se abriría el anillo formándose el catión propargílico estabilizado, y posteriormente se cerraría intramolecularmente dando el isómero más estable (*cis*) (**Esquema 30**).

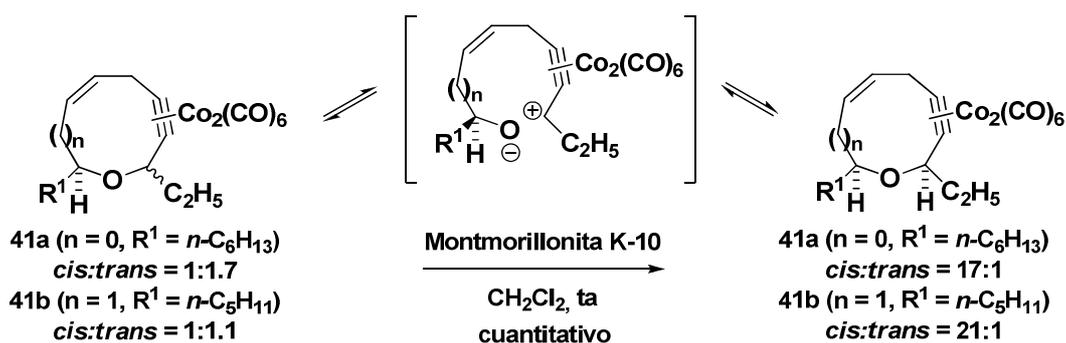
⁴⁷ Betancort, J. M.; Martín, T.; Palazón, J. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3216-3224.



Esquema 30: Isomerización del Anillo *trans* al *cis*.

Desafortunadamente, cuando tratamos la mezcla *cis/trans* **41a** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CF_3COOH y TsOH se observó la descomposición del sustrato en todos los casos. Parece ser que estos ácidos son muy fuertes para esta reacción. Sin embargo, en nuestro grupo se ha descrito recientemente el uso de la Montmorillonita-K10 como promotor ácido para la reacción de Nicholas.⁴⁸ Se trata de una arcilla sólida ligeramente ácida que se ha empleado para promover reacciones como la formación de dimetil acetales⁴⁹ y enaminas,⁵⁰ así como reagrupamientos de Ferrier.⁵¹

Como se muestra en el **Esquema 31**, cuando se trataron las mezclas de diastereómeros **41a** y **41b** en diclorometano a una concentración 0.01 M con Montmorillonita-K10, a temperatura ambiente agitándose toda la noche, obtuvimos una relación *cis:trans* 17:1 y 21:1 respectivamente. Esta reacción es cuantitativa, y nos permite tener prácticamente sólo los isómero *cis*, que es el adecuado para nuestra síntesis.



Esquema 31: Isomerización con Montmorillonita K-10.

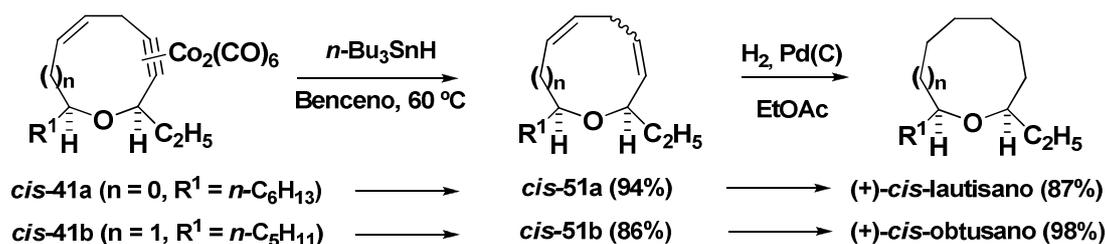
⁴⁸ Crisóstomo, F. R. P.; Carrillo, R.; Martín, T.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6677-6698.

⁴⁹ Taylor, E. C.; Chiang, C.-S. *Synthesis* **1977**, 467-471.

⁵⁰ Hunig, S.; Benzig, E.; Lucke, E. *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2833-2840.

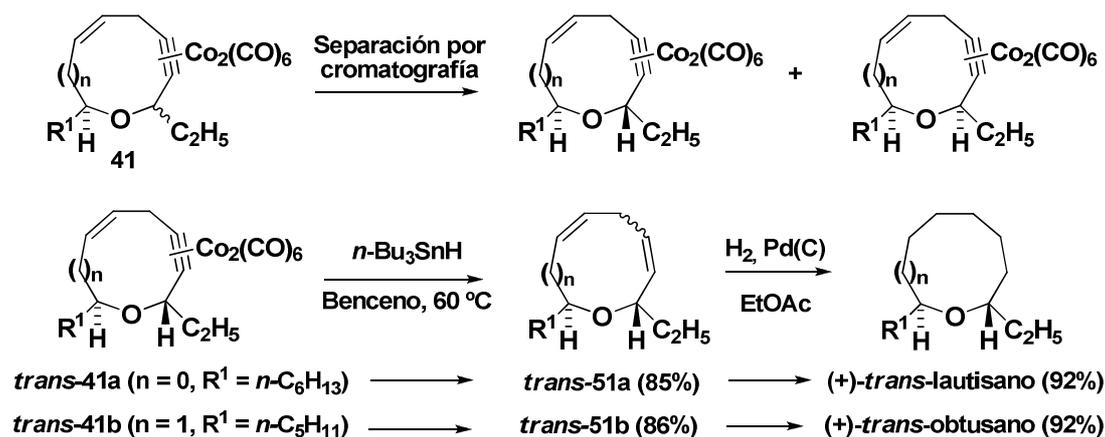
⁵¹ a) de Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; Soro, Y.; Cottier, L.; Descotes, G. J. *Carbohydr. Chem.* **2001**, 20, 561-568. b) de Oliveira, R. N.; de Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2441-2443. c) Shanmugasundaram, B.; Bose, A. K.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6795-6798.

Finalmente, los últimos pasos requeridos para completar la síntesis del (+)-*cis*-lautisano y (+)-*cis*-obtusano son la eliminación del complejo de cobalto y la hidrogenación total del sistema (**Esquema 32**). La descomplejación reductiva se llevó a cabo aplicando la metodología de Isobe y colaboradores, y dio una mezcla inseparable de estereoisómeros en el doble enlace creado (**51**). Sin embargo, este inconveniente no supone un problema, ya que tras una hidrogenación catalizada por Pd(C) obtuvimos el (+)-*cis*-lautisano y (+)-*cis*-obtusano como productos únicos de reacción.



Esquema 32: Final de la Síntesis del (+)-*cis*-Lautisano y (+)-*cis*-Obtusano.

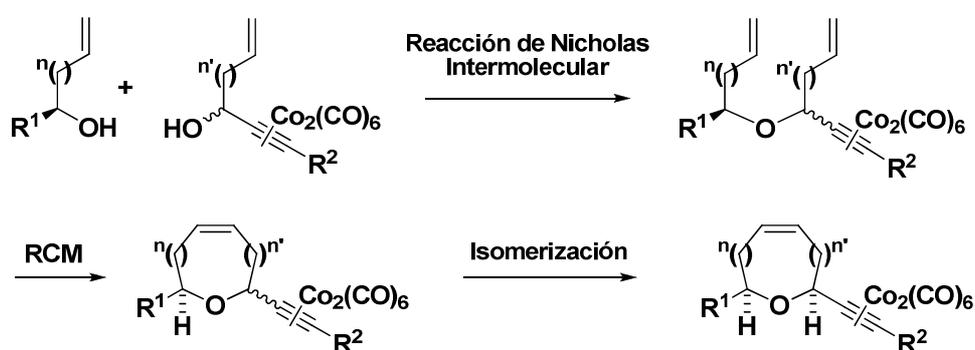
Por otra parte, también se sintetizaron el (+)-*trans*-lautisano y (+)-*trans*-obtusano aplicando la misma secuencia que para los isómeros *cis*. En este caso, una vez conseguidos los productos de la reacción de metátesis de cierre de anillos **41** se separaron los diastereómeros por cromatografía en columna, y se siguió trabajando con el isómero *trans* de manera similar a la descrita (**Esquema 33**).



Esquema 33: Final de la Síntesis del (+)-*trans*-Lautisano y (+)-*trans*-Obtusano.

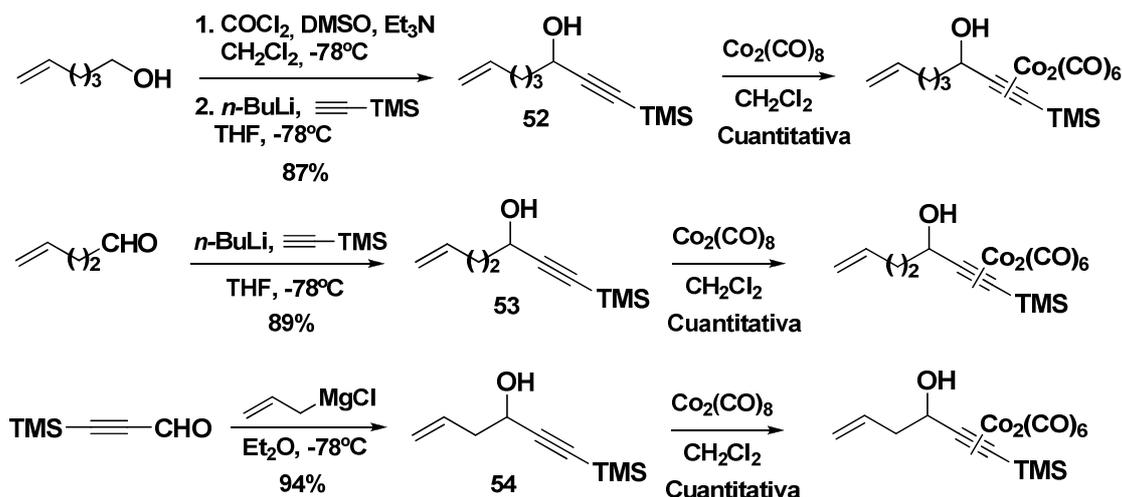
3.3.2. Aproximación con el complejo alquino-cobalto *exo* al éter cíclico:

Esta aproximación consiste en una reacción de Nicholas intermolecular, seguida de una metátesis de cierre de anillos, en la que mantenemos el complejo alquino-cobalto externo al éter cíclico. Como se muestra en el **Esquema 34**, la ventaja que presenta esta metodología con respecto a la anterior es que desde un principio se mantienen los dos dobles enlaces necesarios para la RCM. De esta forma se pueden llevar a cabo las reacciones de Nicholas, metátesis de cierre de anillos e isomerización sin necesidad de formar y eliminar el complejo de cobalto durante este proceso.



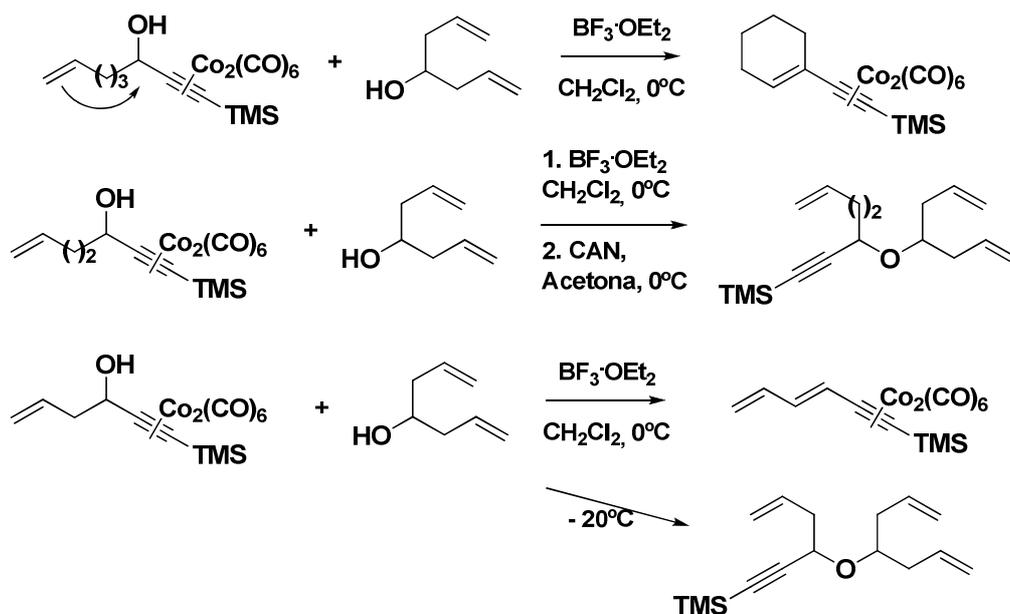
Esquema 34: Aproximación “*exo*” a la Síntesis de Éteres Cíclicos.

Obviamente esta aproximación es más eficiente, ya que permite la formación de los anillos en tándem, de modo que a la hora de aplicarla a la síntesis de un producto natural más elaborado, se podría abordar prácticamente por convergencia de dos fragmentos convenientemente funcionalizados por esta secuencia de reacciones. Sin embargo, esta metodología presenta como escollo que debemos superar la posición del doble enlace en el complejo alquino-cobalto. Como vimos en la síntesis del (+)-*cis*-lautisano por la aproximación *endo*, cuando se intentó la reacción de Nicholas con el doble enlace presente en el complejo **44**, se produjo una reacción de Nicholas intermolecular para formar un carbociclo, debido al ataque de este doble enlace al carbocatión formado. De esta forma, fabricamos una serie de complejos de cobalto a partir de alcoholes propargílicos con un doble enlace en diferentes posiciones en la molécula para estudiar su comportamiento en la reacción de Nicholas intermolecular (**Esquema 35**).



Esquema 35

Con estos complejos de cobalto en mano, probamos a llevar a cabo las correspondientes reacciones de Nicholas intermoleculares para obtener los éteres lineales α,α' disustituídos. De esta forma, empleando el 1,6-heptadien-4-ol como nucleófilo, se encontró que el complejo de cobalto formado a partir del alcohol propargílico **53** es el modelo ideal, ya que obtuvimos el éter lineal deseado con buenos rendimientos. Por otra parte, el complejo obtenido a partir del alcohol **52** dio una reacción intramolecular de carbociclación en lugar de ser atacado por el nucleófilo, mientras que el complejo obtenido a partir de **54** dio como producto el sustrato totalmente conjugado debido a la eliminación del alcohol propargílico (**Esquema 36**). Si bien este último complejo puede dar la reacción de Nicholas a temperaturas más bajas (-20°C), los rendimientos siguen siendo bajos, ya que seguimos obteniendo producto de eliminación, de forma que optamos por emplear el alcohol propargílico **35** como modelo para nuestra aproximación “*exo*” a la síntesis de éteres cíclicos de tamaño medio.

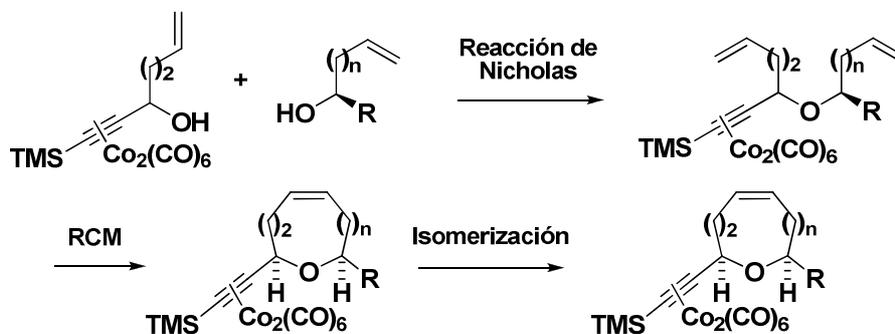


Esquema 36: Búsqueda del Complejo de Cobalto Necesario para la Aproximación “exo”

Condiciones de Reacción: 5 eq. de Nucleófilo, 2.5 eq de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 0.5 M en CH_2Cl_2

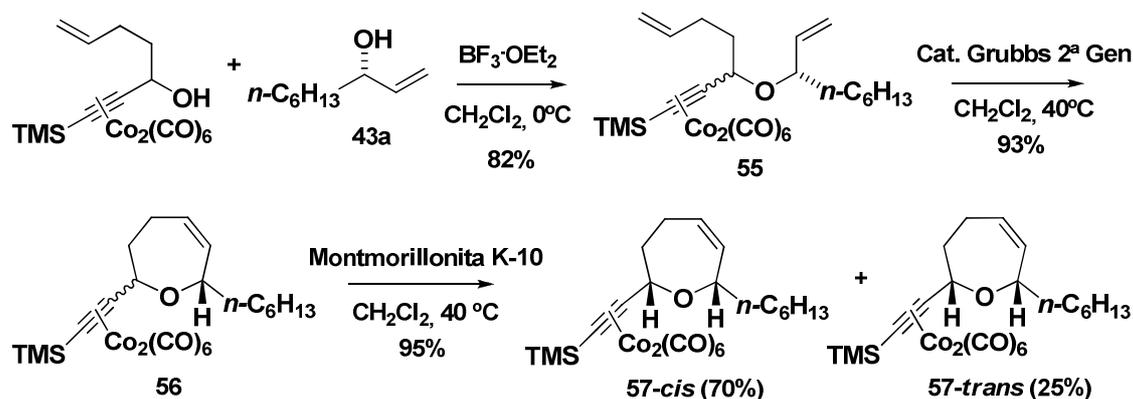
Una vez encontrado el complejo de cobalto apropiado, lo empleamos en la síntesis de los correspondientes éteres cíclicos de tamaño medio:

a) Síntesis de éteres cíclicos de 7 miembros. Aproximación a la síntesis del (+)-Isolaurepano: Una vez salvado el escollo principal, que consistía en encontrar el complejo de cobalto apropiado para esta metodología sin que se diesen las indeseadas reacciones colaterales, ya estábamos listos para abordar la síntesis de éteres cíclicos. De esta forma, con el electrófilo y el nucleófilo convenientemente funcionalizados, simplemente debemos aplicar el tándem reacción de Nicholas, metátesis de cierre de anillos e isomerización promovida por Montomorillonita K-10 (**Esquema 37**).



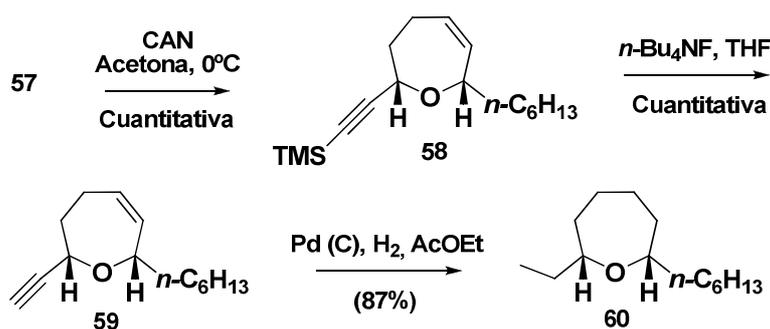
Esquema 37

Para el caso del éter cíclico de 7 miembros, empleamos como nucleófilo el alcohol **43a**, el cual habíamos sintetizado previamente en la síntesis del lautisano según la aproximación “endo”. Como se puede observar en el **Esquema 38**, se llevó a cabo el tándem reacción de Nicholas, metátesis de cierre de anillos e isomerización con muy buenos rendimientos, para dar el complejo **57** con la estereoquímica *cis* deseada.



Esquema 38: Síntesis del Complejo **57** como Intermedio en la Síntesis del Isolaurepano

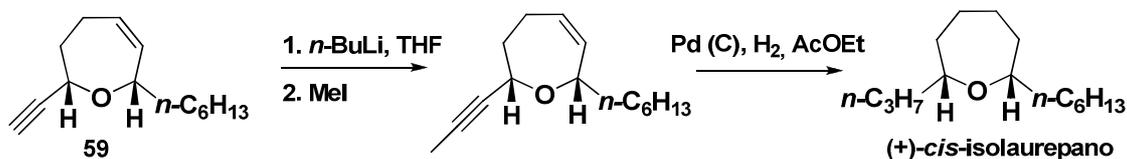
Con el complejo **57** en mano, continuamos la síntesis con una desmetalación oxidativa con nitrato cérico amónico para dar el éter cíclico **58**, seguido de la eliminación del grupo de silicio para dar **59**, y finalmente la hidrogenación total del sistema para dar el éter cíclico **60** (Esquema 39).



Esquema 39

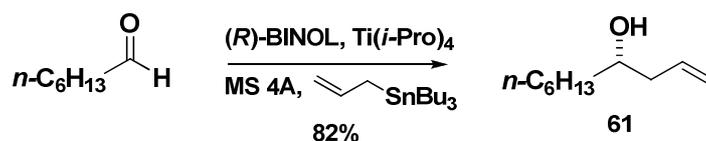
Si bien el producto final que hemos obtenido (**60**) no es el (+)-*cis*-isolaurepano, se puede llegar de forma sencilla a este producto a partir de **59** por una alquilación del alquino con MeI, seguido de la hidrogenación total de la molécula (**Esquema 40**). Sin embargo, no llevamos a cabo dicha transformación, ya que nuestro objetivo era

simplemente probar nuestra metodología con un sustrato sencillo, para aplicarlo posteriormente a la síntesis de compuestos más complejos.



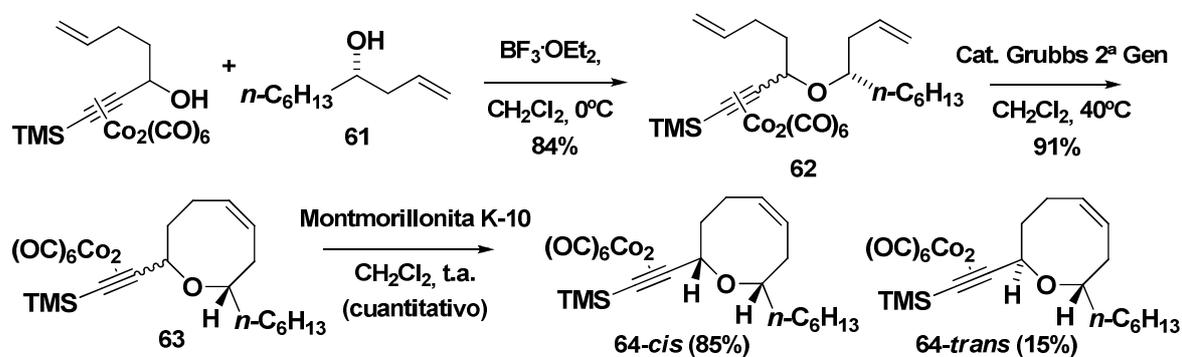
Esquema 40: Propuesta para la Obtención del (+)-cis-Isolaurepano a partir del Intermedio 59

b) Síntesis de éteres cíclicos de 8 miembros. Síntesis del (+)-cis-lautisano: En este segundo caso, aplicamos exactamente la misma metodología que para el anillo de 7 miembros, pero esta vez empleamos como nucleófilo el alcohol homoalílico **61** en vez del alcohol alílico **43a**. El alcohol **61** se sintetizó vía la adición enantioselectiva de un alil estannano al heptanal en presencia de (*R*)-BINOL y $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ (Esquema 41).⁵²



Esquema 41: Síntesis del Alcohol 61

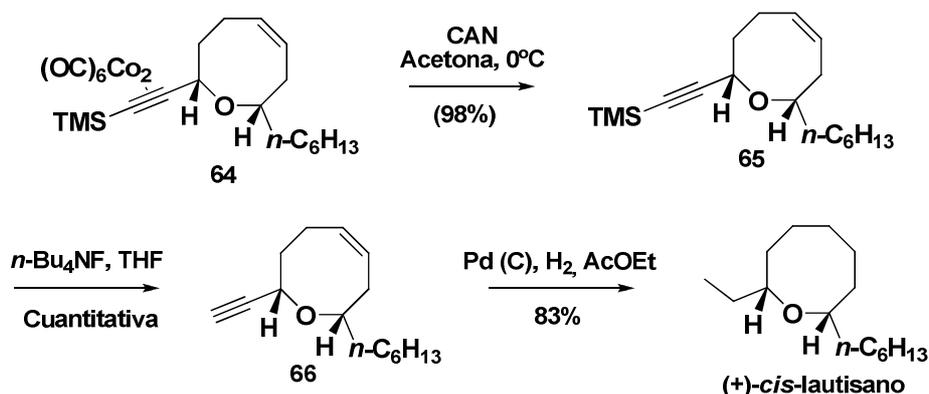
Así, usando **61** como nucleófilo, se llegó al complejo de cobalto **64** a partir de la secuencia reacción de Nicholas, metátesis de cierre de anillos e isomerización con Montmorillonita K-10 (Esquema 42).



Esquema 42: Síntesis del Complejo **64** como Intermedio en la Síntesis del Lautisano

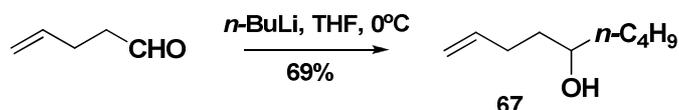
⁵² Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.

Para finalizar la síntesis, se llevó a cabo la desmetalación del complejo **64**, seguido de la eliminación del TMS y finalmente la hidrogenación total del sistema, para dar el (+)-*cis*-lautisano con muy buenos rendimientos, y de una forma mucho más directa que en la aproximación con el complejo de cobalto dentro del anillo (**Esquema 43**).



Esquema 43: Etapas Finales en la Síntesis del (+)-*cis*-Lautisano

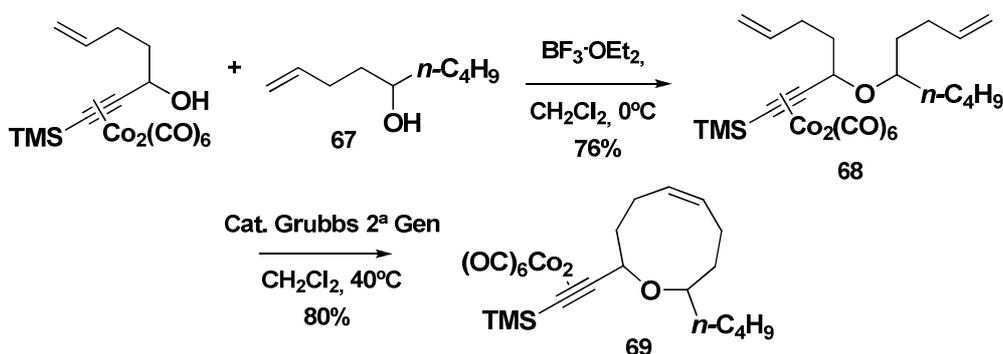
c) Síntesis de éteres cíclicos de 9 miembros: En cuanto a la síntesis de los anillos de 9 miembros, de nuevo aplicamos la metodología descrita para los casos anteriores. De esta forma, preparamos el alcohol homoalílico **67**, que actúa como nucleófilo con el doble enlace en la posición necesaria a partir del ataque de $n-BuLi$ al aldehído comercial 4-pentalenal (**Esquema 44**):



Esquema 43: Síntesis del Nucleófilo para la Síntesis de los Éteres Cíclicos de 9 Miembros

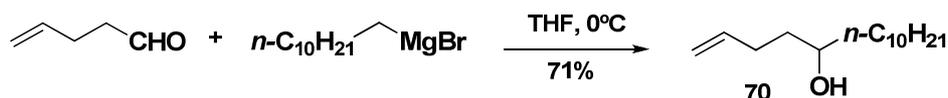
Con el alcohol **67** en mano, llevamos a cabo la reacción de Nicholas con el correspondiente complejo de cobalto para dar el compuesto **68** (**Esquema 45**). Seguidamente, se hizo una reacción de metátesis de cierre de anillos para dar **69**, que debía ser una mezcla de diastereómeros *cis/trans*. Sin embargo, en resonancia magnética nuclear de protón y carbono a diferentes temperaturas no se observó dicha

mezcla, sino las señales correspondientes a un solo compuesto. Esto puede ser debido probablemente a la gran flexibilidad que presenta el anillo de 9 miembros.



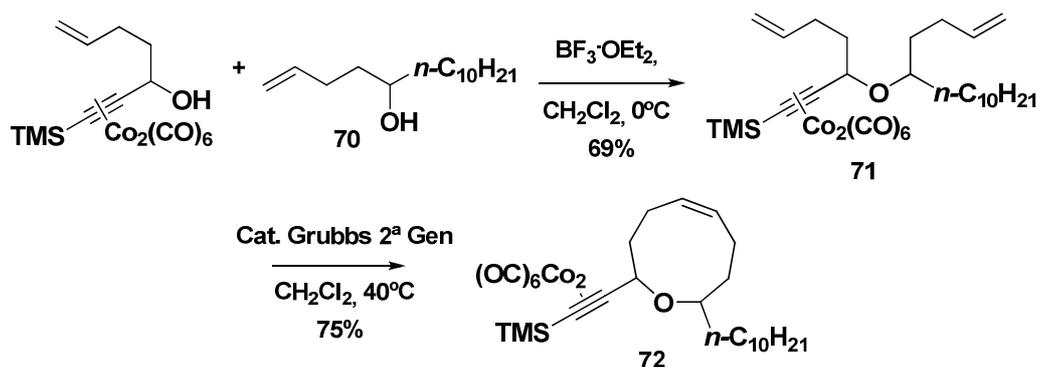
Esquema 45

Dado que en el caso de la síntesis del éter cíclico de 9 miembros según la aproximación “*endo*” si se observó diferencia entre los diastereómeros debido a la rigidez que le confiere la presencia del complejo alquino cobalto endocíclico, nos planteamos introducir un sustituyente más voluminoso en la molécula, para ver si podemos diferenciar ambos diastereómeros, ya sea por cromatografía de placa fina o a través de los espectros de resonancia magnética nuclear. Así, sintetizamos un alcohol con una cadena alquílica larga (70) por la adición de un Grignard al 4-pental (Esquema 46).



Esquema 46: Síntesis del Alcohol 70

A continuación se llevó a cabo la reacción de Nicholas para dar el éter lineal 71, seguido de una metátesis de cierre de anillos, como se muestra en el Esquema 47.



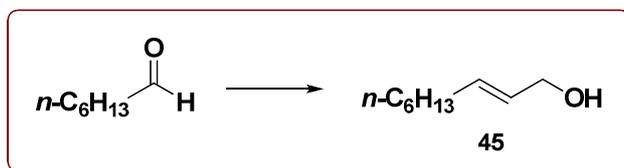
Esquema 47

Sin embargo, esta vez también nos encontramos con el mismo problema: no se diferencian las señales de los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono de los isómeros *cis* y *trans*. Incluso cuando se llevaron a cabo los espectros a baja temperatura tampoco se observó diferencia alguna. Es evidente que tenemos una mezcla de diastereómeros, ya que la reacción de Nicholas pasa por un intermedio carbocatiónico, pero al no poder diferenciarlos no podemos demostrar que se produce la isomerización cuando tratamos la mezcla con Montmorillonita K-10. Sin embargo, creemos que cuando se aplique esta metodología a la síntesis de *Lauroxanos* con anillos de 9 miembros sí se observará la diferencia entre los isómeros, ya que será necesario el uso de alcoholes nucleofílicos más elaborados, que dejarán sustituyentes en el interior del ciclo dando mayor rigidez conformacional a la molécula.

En este punto de la memoria, podemos decir que ya estábamos listos para poder afrontar la síntesis de *Lauroxanos*, aplicando la metodología desarrollada en el primer capítulo para la síntesis de los éteres α,α' -disustituídos, así como la que se muestra en el presente capítulo para obtener los correspondientes éteres cíclicos con la stereoquímica relativa *cis*.

3.4. PARTE EXPERIMENTAL

Preparación del (*E*)-2-nonen-1-ol (**45**):



En un balón seco, bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una suspensión de hidruro sódico (2.4 g al 60% en aceite mineral, 61.2 mmol) en benceno seco (437 mL, 0.1 M) a 0°C y se adicionó lentamente trimetilfosfonoacetato (11.3 mL, 69.9 mmol). Tras 15 minutos de agitación se añadió el heptanal (6.1 mL, 43.7 mmol) gota a gota. Transcurridos 20 minutos se disolvió la mezcla de reacción en acetato de etilo y se vertió sobre una disolución saturada de NaCl. Se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró sobre celita. Al crudo de reacción se le hizo un percolado sobre sílica gel, eluyendo con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (85:15).

En un balón flameado, bajo nitrógeno se disolvió LiAlH₄ (1.9 g, 52.4 mmol) en Et₂O (218 mL, 0.2 M), y se le añadió AlCl₃ (2.3 g, 17.5 mmol) muy lentamente. Tras 20 minutos se adicionó el éster aislado de la reacción anterior disuelto en Et₂O y se dejó reaccionar hasta que se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había terminado (20 minutos). Se paró la reacción añadiendo agua (4.7 mL, 262 mmol) y se dejó con agitación vigorosa hasta formar un precipitado de color gris. Se disolvió en éter, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró a través de celita y se concentró. El crudo se cromatografió a través de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (85:15), lo cual proporcionó el alcohol alílico **45** (4.9 g, 79% de rendimiento global).

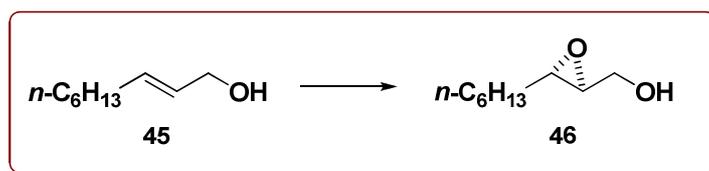
Datos físicos y espectroscópicos:⁵³

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₉ H ₁₈ O

⁵³ Los datos espectroscópicos concuerdan perfectamente con los descritos en la literatura: Zhang, Z.-B.; Wang, Z.-M.; Wang, Y.-X.; Liu, H.-Q.; Lei, G.-X.; Shi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 53-57.

^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.87 (m, 3H), 1.21-1.31 (m, 10H), 2.03 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 5.65 (m, 1H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	13.8 (q), 22.4 (t), 28.6 (t), 28.8 (t), 31.5 (t), 32.0 (t), 63.6 (t), 128.6 (d), 133.4 (d)
IR (cm^{-1}):	3361, 2929, 2858, 920

Preparación del ((2*S*,3*S*)-3-hexiloxiran-2-il) metanol (46):



A un balón de reacción que contenía tamiz molecular de 4Å finamente pulverizado y activado, se disolvió $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_4$ (9.92 mL, 33.6 mmol) en CH_2Cl_2 (225 mL, 0.1 M) y se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Se adicionó (+)-DET (6.7 mL, 39.2 mmol) y el alcohol **45** (4.0 g, 28.1 mmol). Tras 20 minutos se adicionó *t*-BuOOH (8.16 mL de disolución 6.18 M en isoctano, 50.58 mmol). La reacción se siguió por cromatografía de capa fina y, una vez finalizada, se adicionó sobre una disolución acuosa al 15 % de ácido tartárico (300 mL), manteniendo una agitación vigorosa hasta que la fase orgánica quedó clara. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y el combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, y se concentró. El crudo obtenido se disolvió en Et_2O (300 mL) y se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación, se le añadió una disolución acuosa al 15 % en NaOH (275 mL) previamente enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se mantuvo con agitación durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo, se separaron la fase acuosa y orgánica y esta última se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO_4 , se filtró y concentró. El crudo obtenido se cromatografió por columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (90:10), obteniéndose el epoxialcohol **46** (4.2 g, 94% de rendimiento).

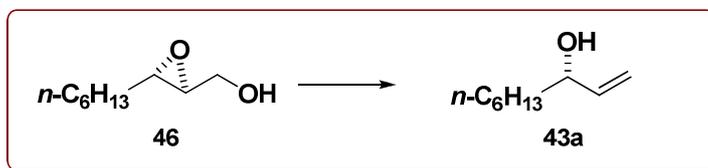
Datos físicos y espectroscópicos:⁵⁴

Aspecto: Sólido blanco

⁵⁴ Los datos espectroscópicos concuerdan perfectamente con los descritos en la literatura: Kitching, W.; Lewis, J. A.; Perkins, M. V.; Drew, R.; Moore, C. I.; Schurig, V.; König, W. A.; Francke, W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3893-3902.

Fórmula molecular:	C ₉ H ₁₈ O ₂
[α]²⁵_D =	- 30.7 (c 1.6, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.89 (ddd, <i>J</i> = 6.6, 6.6 Hz, 3H), 1.27-1.47 (m, 8H), 1.57 (m, 2H), 2.04 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz 2H), 2.94 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.90 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.7 (q), 22.2 (t), 25.6 (t), 28.7 (t), 31.3 (t), 31.4 (t), 55.9 (d), 58.5 (d), 61.6 (t)
IR (cm⁻¹):	3419, 2927, 2857, 1457

Preparación del (*S*)-1-nonen-3-ol (**43a**):



A una disolución de Cp₂TiCl₂ (22.4 g, 90 mmol) y ZnCl₂ (4.9 g, 36 mmol) en THF (326 mL, 0.05 M) bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente se le añadió Zn (5.9 g, 90 mmol). Transcurrida una hora el color de la disolución pasó de rojo a verde, y se le añadió el epoxialcohol **46** (2.89 g, 18 mmol). La reacción se agitó otros 15 minutos, se le adicionó HCl (72 mL de disolución 1.0 M) y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró, y el crudo fue purificado por columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (80:20), para obtener **43a** (1.64 g, 64% de rendimiento) con un exceso enantiomérico del 89%.⁵⁵

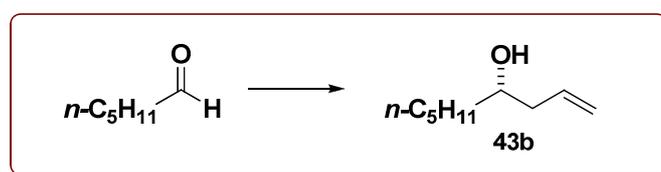
Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₉ H ₁₈ O
[α]²⁵_D =	+ 6.9 (c 1.4, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.85 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.21-1.51 (m, 10H), 1.89 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 5.11 (dd, <i>J</i> = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 5.22 (dd, <i>J</i> = 1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.87 (m, 1H)

⁵⁵ Exceso enantiomérico calculado por el método de los ésteres de Mosher. Los espectros obtenidos se encuentran en el apartado del apéndice de espectros del presente capítulo.

^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	13.7 (q), 22.3 (t), 25.0 (t), 29.0 (t), 31.5 (t), 36.7 (t), 72.8 (d), 114.0 (t), 141.2 (d)
IR (cm^{-1}):	3335, 2926, 2856, 1465, 969
EM m/z (int. relativa):	141 ($\text{M} - \text{H}$) ⁺ (100), 81 ($\text{M} - \text{C}_4\text{H}_{13}$) ⁺ (78), 55 ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{15}$)
EMAR:	Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}$ ($\text{M} - \text{H}$) ⁺ : 141.1279 Observado: 141.1277

Preparación del (*S*)-1-nonen-4-ol (**43b**):

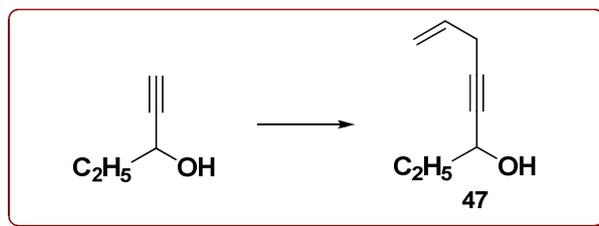


A una suspensión de tamiz molecular de 4Å (37g) en CH_2Cl_2 seco (370 mL, 0.1 M) se le añadió una disolución de (*R*)-BINOL (2.1 g, 7.4 mmol) y $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_4$ (1.1 mL, 3.7 mmol) en CH_2Cl_2 (37 mL). La disolución roja resultante se calentó a reflujo durante 1 hora y se dejó llegar a temperatura ambiente. A continuación se le añadió una disolución de hexanal (4.4 mL, 37 mmol) en CH_2Cl_2 (37 mL) y se dejó agitando 10 minutos. La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió el *n*- Bu_3SnH (13.8 mL, 44.4 mmol), para dar, transcurridos 10 minutos, una disolución de color naranja, la cual se dejó reaccionar por 15 horas a -20°C . Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO_3 (400 mL) y se agitó por 3 horas más. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 (3x200 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secó, filtró y concentró. El crudo de reacción resultante se purificó por columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/ AcOEt (90:10), para obtener **43b** (4.3 g, 82% de rendimiento) con un exceso enantiomérico del 91%.⁵⁶

⁵⁶ Exceso enantiomérico calculado por el método de los ésteres de Mosher. Los espectros obtenidos se encuentran en el apartado del apéndice de espectros del presente capítulo.

Datos físicos y espectroscópicos:⁵⁷

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₉ H ₁₈ O
[α]_D²⁵ =	-8.2 (c 2.02, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.87 (m, 3H), 1.29 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.11 (m, 2H), 5.79 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.4 (q), 22.9 (t), 25.7 (t), 32.2 (t), 37.2 (t), 42.3 (t), 71.1 (d), 118.3 (t), 135.3 (d)

Preparación del 7-octen-4-in-3-ol (47):

A una disolución de 1-pentín-3-ol (0.1 g, 1.18 mmol) en DMF seco (0.39 mL, 0.3 M) bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente, se le adicionó K₂CO₃ (230 mg, 1.66 mmol), TBAB (49 mg, 0.15 mmol) y CuI (11 mg, 0.06 mmol). Transcurridos 10 minutos, se le añadió bromuro de alilo (0.13 mL, 1.53 mmol) y se dejó agitar durante 40 horas. Transcurrido este tiempo, se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado, se vertió sobre H₂O y se extrajo con Et₂O. La combinación de fases orgánicas se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl, secó y concentró. El crudo se purificó en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (85:15) para dar **47** (136 mg, 93% de rendimiento).

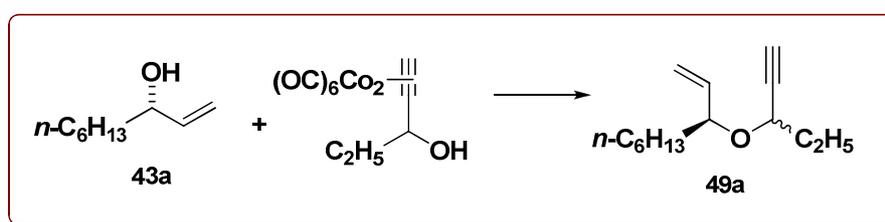
Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₈ H ₁₂ O
¹H RMN (δ, CDCl₃):	1.00 (dd, <i>J</i> = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 2.99 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 5.10 (dd,

⁵⁷ Los datos espectroscópicos concuerdan perfectamente con los descritos en la literatura: Weigand, S.; Brückner, R. *Chem. Eur. J.* **1996** 1077-1084.

	$J = 1.5, 9.9 \text{ Hz, 1H), 5.30 (dd, } J = 1.6, 17.0 \text{ Hz, 1H), 5.80 (m, 1H)$
$^{13}\text{C RMN } (\delta, \text{CDCl}_3)$:	9.2 (q), 22.73 (t), 30.9 (t), 63.7 (d), 81.6 (s), 83.3 (s), 115.9 (t), 132.1 (d)
IR (cm^{-1}):	3376, 2969, 2937, 2879, 1642, 1420, 964, 917
Análisis elemental:	Calculado: C, 77.38; H, 9.74
	Observado: C, 77.38; H, 9.79

Preparación del (S)-3-[(S y R)-1-pentin-3-iloxi]-1-noneno (49a):

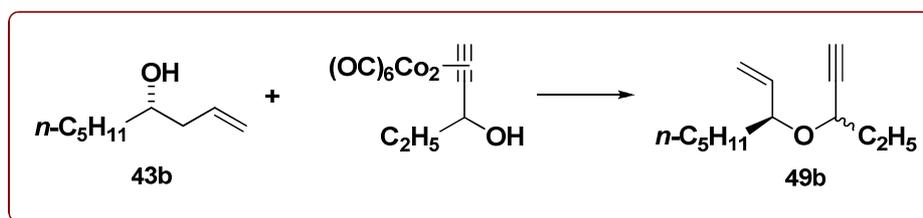


El procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ se aplicó al 1-pentin-3-ol (0.5 g, 5.9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a $0 \text{ }^\circ\text{C}$ y se le adicionó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.5 mL, 11.9 mmol). A continuación se le añadió el alcohol **43b** (1 g, 7.1 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 seco (5 mL) con adición lenta (0.1 mL/min). Transcurridas 2 horas tras la adición, se vertió la mezcla de reacción sobre disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la combinación de fases orgánicas se secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró.

El crudo anterior se disolvió en acetona (59 mL, 0.1 M) a $0 \text{ }^\circ\text{C}$ y se le adicionó nitrato cérico amónico (13.0 g, 23.8 mmol) en pequeñas porciones con agitación vigorosa. El crudo de reacción se concentró dando un residuo de color rosa, el cual se disolvió en H_2O destilada y se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas se secaron, filtraron y concentraron, dando la mezcla de diastereómeros **49a** tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5) (780 mg, 63% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:⁵⁸

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₄ H ₂₄ O
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.87 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.8 Hz, 7.5H), 0.99 (m, 7.5H), 1.27-1.47 (m, 23H), 1.58-1.75 (m, 7H), 2.33 (d, <i>J</i> = 1.96 Hz, 1.5H), 2.36 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 5H), 5.18 (m, 5H), 5.57 (m, 1.5H), 5.79 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	9.3 (q), 9.5 (q), 14.0 (q), 22.6 (t), 25.1 (t), 25.2 (t), 28.5 (t), 28.9 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 31.8 (t), 34.8 (t), 35.5 (t), 67.2 (d), 68.5 (d), 72.7 (d), 72.7 (d), 78.7 (d), 80.0 (d), 83.5 (s), 83.8 (s), 115.9 (t), 117.3 (t), 138.7 (d), 139.4 (d)
IR (cm⁻¹):	3311, 2930, 2858, 1458, 1102
Análisis elemental:	Calculado: C, 80.71; H, 11.61 Observado: C, 80.92; H, 11.75

Preparación del (S)-3-[(S y R)-1-pentin-3-iloxi]-1-octeno (49b):

El procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico-Co₂(CO)₆ se aplicó al 1-pentin-3-ol (0.5 g, 5.9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le adicionó BF₃·OEt₂ (1.9 mL, 14.6 mmol). A continuación se le añadió el alcohol **43b** (4.2 g, 29.5 mmol). Transcurridas 2 horas tras la adición, se vertió la mezcla de reacción sobre disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y la combinación de fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró.

El crudo anterior se disolvió en acetona (59 mL, 0.1 M) a 0 °C y se le adicionó nitrato cérico amónico (13.0 g, 23.8 mmol) en pequeñas porciones con agitación

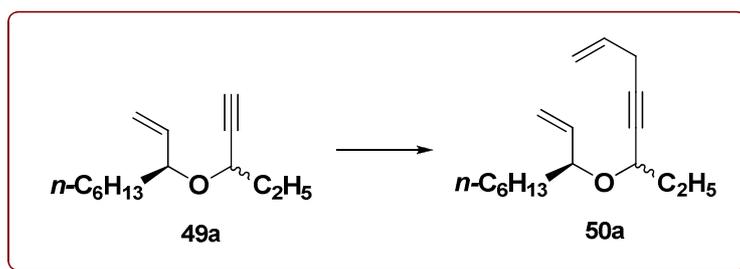
⁵⁸ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1:1.5.

vigorosa. El crudo de reacción se concentró dando un residuo de color rosa, el cual se disolvió en H₂O destilada y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se secaron, filtraron y concentraron, dando la mezcla de diastereómeros **49b** tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5) (799 mg, 65% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:⁵⁹

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₃ H ₂₂ O
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.86 (m, 6H), 0.98 (ddd, <i>J</i> = 2.4, 7.2, 7.2 Hz, 6H), 1.24-1.47 (m, 20H), 1.58 (s, 1H), 2.22-2.36 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 5.03 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 5.82 (m, 2H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	10.0 (q), 10.0 (q), 14.0 (q), 14.0 (q), 22.9 (t), 25.0 (t), 25.5 (t), 29.6 (t), 29.6 (t), 32.3 (t), 32.4 (t), 33.5 (t), 34.7 (t), 38.3 (t), 39.4 (t), 68.9 (d), 69.5 (d), 73.1 (d), 73.2 (d), 77.1 (d), 78.1 (d), 84.3 (s), 84.4 (s), 116.8 (t), 117.3 (t), 135.2 (d), 135.7 (d)
IR (cm⁻¹):	3295, 2927, 2854, 1158

Preparación del (*S*)-3-[(*S* y *R*)-7-octen-4-in-3-iloxi]-1-noneno (50a**):**

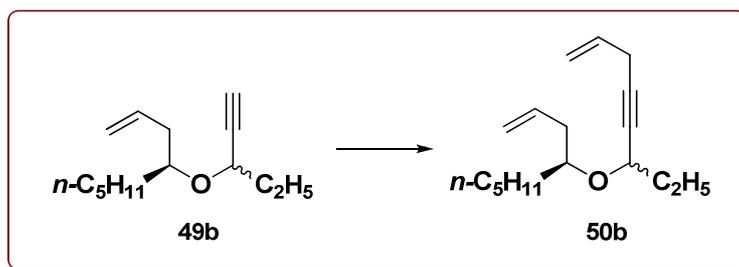


El compuesto **50a** se obtuvo de **49a** (700 mg, 3.4 mmol) empleando la misma metodología que se utilizó para obtener el alcohol propargílico **47**. El crudo se purificó por columna cromatográfica de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5) (785 mg, 94% de rendimiento).

⁵⁹ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1:1.1.

Datos físicos y espectroscópicos:⁶⁰

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₇ H ₂₈ O
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.87 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.8 Hz, 10H), 1.27 (m, 16H), 1.64 (m, 5H), 2.98 (ddd, <i>J</i> = 1.2, 3.2, 5.1 Hz, 3H), 4.02 (m, 3H), 5.11 (m, 6H), 5.60 (m, 1H), 5.80 (m, 2H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	9.5 (q), 9.7 (q), 14.0 (q), 22.6 (t), 22.6 (t), 23.0 (t), 25.1 (t), 25.3 (t), 28.8 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 31.8 (t), 34.8 (t), 35.5 (t), 62.3 (s), 67.7 (d), 69.0 (d), 78.4 (d), 79.5 (d), 81.5 (d), 81.6 (s), 82.2 (s), 82.5 (s), 115.6 (t), 115.8 (t), 115.8 (t), 116.9 (t), 132.5 (d), 132.6 (d), 139.0 (d), 139.7 (d)
IR (cm⁻¹):	3441, 2931, 2858, 1729, 1060
EM m/z (int. relativa):	163 (M – C ₆ H ₁₃) ⁺ (24), 125 (M – C ₈ H ₁₁ O) ⁺ (35), 107 (M – C ₉ H ₁₇ O) ⁺ (100)
EMAR:	Calculado para C ₁₆ H ₂₅ O (M – CH ₃) ⁺ : 233.1905 Observado: 233.1907

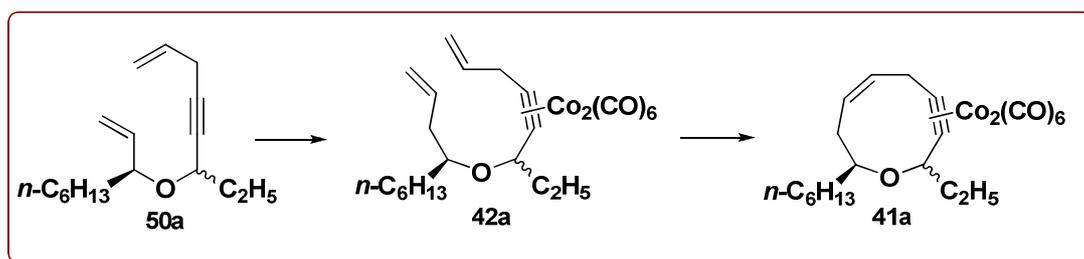
Preparación del (S)-4-[(S y R)-7-octen-4-in-3-iloxi]-1-noneno (50b):

El compuesto **50b** se obtuvo de **49b** (700 mg, 3.4 mmol) empleando la misma metodología que se utilizó para obtener el alcohol propargílico **47**. El crudo se purificó por columna cromatográfica de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5) (667 mg, 79% de rendimiento).

⁶⁰ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1:1.5.

Datos físicos y espectroscópicos:⁶¹

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₇ H ₂₈ O
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.81 (dd, <i>J</i> = 6.5, 9.0 Hz, 6H), 0.92 (ddd, <i>J</i> = 3.0, 9.0, 9.0 Hz, 6H), 1.18-2.18 (m, 20H), 2.98 (dd, <i>J</i> = 2.5, 2.5 Hz, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.93-5.04 (m, 6H), 5.24 (m, 2H), 5.73 (m, 4H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	10.1 (q), 10.2 (q), 14.3 (q), 14.4 (q), 22.9 (t), 23.0 (t), 23.4 (t), 23.4 (t), 25.1 (t), 25.6 (t), 29.9 (t), 29.9 (t), 32.3 (t), 32.4 (t), 33.6 (t), 34.8 (t), 38.4 (t), 39.6 (t), 69.4 (d), 69.9 (d), 76.8 (d), 77.8 (d), 81.8 (s), 81.9 (s), 82.9 (s), 82.9 (s), 116.2 (t), 116.5 (t), 117.1 (t), 132.9 (t), 135.3 (d), 135.9 (d)
IR (cm⁻¹):	2934, 2862, 1604, 1126
EM m/z (int. relativa):	167 (M - 2xC ₃ H ₅) ⁺ (9), 109 (C ₇ H ₉ O) ⁺ (3), 83 (C ₅ H ₇ O) ⁺ (30)
EMAR:	Calculado para C ₁₁ H ₁₉ O (M - 2xC ₃ H ₅) ⁺ : 167.1436 Observado: 167.1437

Preparación del complejo (2*R* y 2*S*,8*S*)-2-etil-8-hexil-3,4-didehidro-5,8-dihidro-2*H*-oxocino-hexacarbonil dicobalto (41a):

El procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico-Co₂(CO)₆ se aplicó a **50a** (700 mg, 2.8 mmol), dando la mezcla de complejos **42a** (1.51 g, reacción cuantitativa).

⁶¹ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1:1.1.

En un balón flameado, bajo atmósfera de N₂, se disolvió **42a** (250 mg, 0.47 mmol) en CH₂Cl₂ seco (470 ml, 0.001M) y se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (120 mg, 0.14 mmol). La reacción se calentó a 35 °C hasta que se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano (73 mg de *cis*-**41a**, 31% de rendimiento y 124 mg de *trans*-**41a** 52% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto: Aceite de color rojo oscuro

Fórmula molecular: C₂₁H₂₄Co₂O₇

Compuesto *cis*-41a:

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.18 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 3H), 1.30-1.90 (m, 12H), 3.45 (dd, *J* = 7.9, 15.6 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 4.6, 8.3 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 2.2, 9.7 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 9.0, 10.0 Hz, 1H), 6.08 (m, 1H)

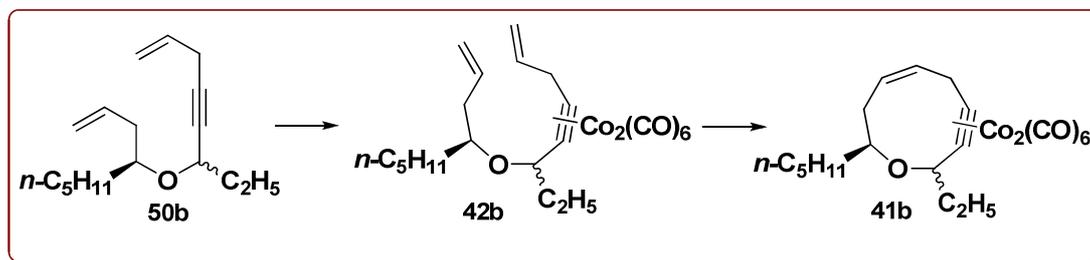
¹³C RMN (δ, CDCl₃): 11.3 (q), 13.8 (q), 22.3 (q), 25.0 (t), 29.0 (t), 36.0 (t), 31.5 (t), 31.9 (t), 36.2 (t), 75.4 (d), 83.8 (d), 99.5 (s), 101.4 (s), 131.6 (d), 136.3 (d)

Compuesto *trans*-41a:

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.85 (m, 6H), 0.90-1.85 (m, 12H), 3.50 (dd, *J* = 7.2, 17.4 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.45 (dd, *J* = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 9.8, 9.8 Hz, 1H), 6.18 (m, 1H)

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 11.3 (q), 13.8 (q), 22.3 (q), 25.0 (t), 29.0 (t), 36.0 (t), 31.5 (t), 31.9 (t), 36.2 (t), 75.4 (d), 83.8 (d), 99.5 (s), 101.4 (s), 131.6 (d), 136.3 (d)

Preparación del complejo (2*R* y 2*S*,9*S*)-2-etil-9-pentil-3,4-didehidro-2,5,8,9-tetrahidrooxonino-hexacarbonil dicobalto (41b):



El procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ se aplicó a **50b** (700 mg, 2.8 mmol), dando la mezcla de complejos **42b** (1.29 g, reacción cuantitativa).

En un balón flameado, bajo atmósfera de N_2 , se disolvió **42b** (250 mg, 0.47 mmol) en CH_2Cl_2 seco (470 ml, 0.001M) y se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (120 mg, 0.14 mmol). La reacción se calentó a 35 °C hasta que se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano (105 mg de *cis*-**41b**, 44% de rendimiento y 116 mg de *trans*-**41b** 49% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto: Aceite de color rojo oscuro

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Co}_2\text{O}_7$

Compuesto *cis*-41b:

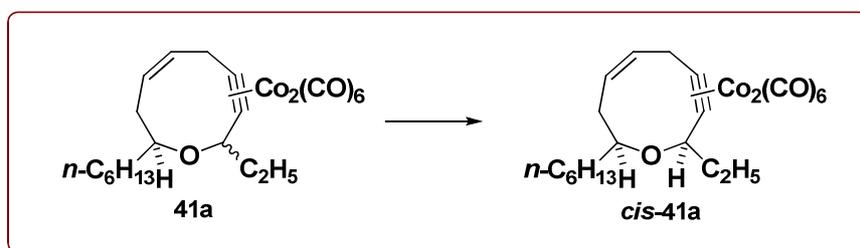
^1H RMN (δ , CDCl_3): 0.94 (m, 3H), 1.14 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 3H), 1.33 - 1.80 (m, 9H), 1.93 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.73 (dd, $J = 3.2, 11.2$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 7.6, 14.8$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 6.4, 15.2$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.56 (dd, $J = 3.4, 9.2$ Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.94 (m, 1H)

^{13}C RMN (δ , CDCl_3): 11.2 (q), 14.4 (q), 22.9 (t), 26.5 (t), 31.7 (t), 32.3 (t), 32.3 (t), 32.7 (t), 35.1 (t), 80.1 (d), 82.6 (d), 99.6 (s), 102.1 (s), 129.7 (d), 130.2 (d)

Compuesto *trans*-41b:

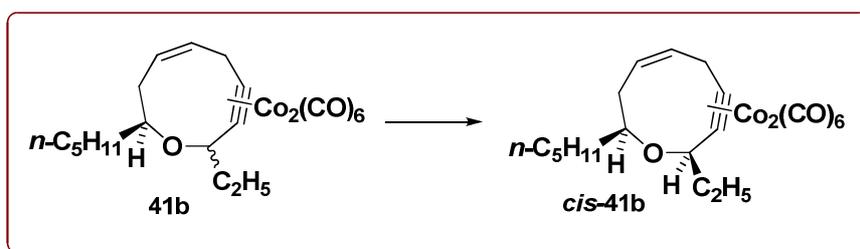
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.94 (m, 3H), 1.14 (m, 3H), 1.37-1.78 (m, 9H), 1.90 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 8.0, 15$ Hz, 1H), 3.74 (m, 2H), 4.28 (dd, $J =$ 2.8, 10.4 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.94 (m, 1H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	11.8 (q), 14.4 (q) 22.9 (t), 27.2 (t), 31.9 (t), 32.3 (t), 32.4 (t), 32.8 (t), 34.7 (t), 71.5 (d), 79.5 (d), 100.0 (s), 129.3 (s), 133.1 (d)

Isomerización de (*2R* y *2S,8S*)-2-etil-8-hexil-3,4-didehidro-5,8-dihidro-2H-oxocino-hexacarbonil dicobalto por Montmorillonita K-10 (*cis*-41a):



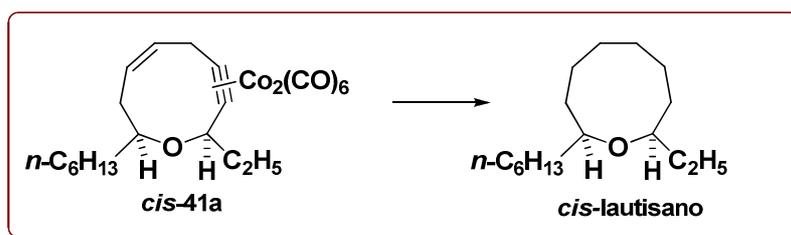
A una disolución de la mezcla de complejos **41a** (197 mg, 0.39 mmol) en CH_2Cl_2 seco (4 mL) se le adicionó Montmorillonita K-10 (591 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró, concentró y purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano (186 mg de *cis*-**41a** y 11 mg de *trans*-**41a**).

Isomerización de (*2R* y *2S,9S*)-2-etil-9-pentil-3,4-didehidro-2,5,8,9-tetrahydrooxonino-hexacarbonil dicobalto por Montmorillonita K-10 (*cis*-41b):



A una disolución de la mezcla de complejos **41b** (47 mg, 0.09 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 mL) se le adicionó Montmorillonita K-10 (188 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró, concentró y purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano (43 mg de *cis*-**41b** y 2 mg de *trans*-**41b**).

Preparación del (+)-*cis*-lautisano:



Se disolvió el complejo *cis*-**41a** (150 mg, 0.3 mmol) en benceno seco (30 mL, 0.01 M) y se le añadió *n*-Bu₃SnH (0.97 mL, 3.6 mmol). Tras calentar 2 horas a 60 °C, la mezcla de reacción se concentró dando un aceite amarillo, que fue purificado en una columna cromatográfica de gel de sílice con *n*-hexano, dando una mezcla inseparable de estereoisómeros debido al nuevo doble enlace creado (63 mg, 94 %).

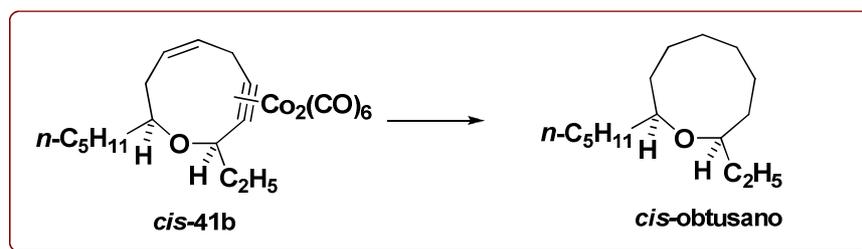
La mezcla de dienos obtenida (50 mg, 0.22 mmol) se disolvió en AcOEt seco (2.3 mL) y se le añadió Pd(C) al 10 % (12 mg, 0.011 mmol). Se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂, hasta que se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (16 horas). Se filtró a través de celita y se lavó el filtrado con AcOEt. La fase orgánica se concentró, y el crudo se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano dando el (+)-*cis*-lautisano (43 mg, 87% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite incoloro
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₃₀ O
[α]²⁵_D =	+ 4.1 (<i>c</i> 0.9, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.90 (m, 6H), 1.27-1.76 (m, 22H), 3.33 (m, 1H), 3.41 (m, 1H)

^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	10.6 (q), 13.85 (q), 22.3 (t), 23.8 (t), 26.0 (t), 26.8 (t), 29.2 (t), 29.5 (t), 31.6 (t), 33.1 (t), 33.4 (t), 36.8 (t), 79.4 (d), 80.8 (d)
IR (cm^{-1}):	2926, 2856, 1457, 1089
Análisis elemental:	Calculado: C, 79.58; H, 13.36 Observado: C, 79.57; H, 13.77

Preparación del (+)-*cis*-obtusano:



Se disolvió el complejo *cis*-41b (69 mg, 0.14 mmol) en benceno seco (14 mL, 0.01 M) y se le añadió *n*-Bu₃SnH (0.45 mL, 1.7 mmol). Tras calentar 2 horas a 60 °C, la mezcla de reacción se concentró dando un aceite amarillo, que fue purificado en una columna cromatográfica de gel de sílice con *n*-hexano, dando una mezcla inseparable de estereoisómeros debido al nuevo doble enlace creado (26 mg, 86 %).

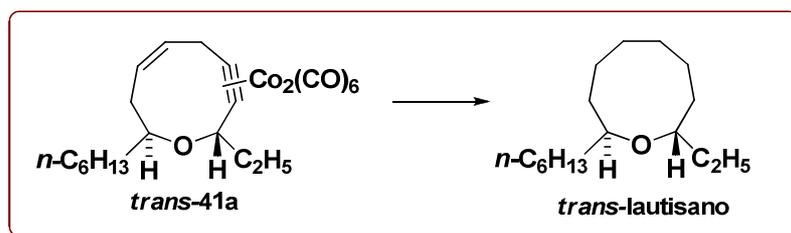
La mezcla de dienos obtenida se disolvió en AcOEt seco (1 mL) y se le añadió Pd(C) al 10 % (6.5 mg, 0.006 mmol). Se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂, hasta que se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (16 horas). Se filtró a través de celita y se lavó el filtrado con AcOEt. La fase orgánica se concentró, y el crudo se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano dando el (+)-*cis*-obtusano (26 mg, 98% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite incoloro
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₃₀ O
$[\alpha]_D^{25}$ =	+ 3.9 (<i>c</i> 2.1, CHCl ₃)
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.88 (m, 6H), 1.29-1.79 (m, 22H), 3.33 (m, 1H), 3.40 (m, 1H)

^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	10.6 (q), 14.0 (q), 22.6 (t), 22.7 (t), 22.8 (t), 25.8 (t), 26.5 (t), 26.6 (t), 28.9 (t), 32.0 (t), 32.1 (t), 32.3 (t), 79.6 (d), 81.0 (d)
IR (cm^{-1}):	2926, 2858, 1462, 1088
Análisis elemental:	Calculado: C, 79.58; H, 13.36 Observado: C, 79.79; H, 13.07

Preparación del (+)-*trans*-lautisano:



Se disolvió el complejo ***trans*-41a** (obtenido al separar cromatográficamente la mezcla obtenida de la reacción de metátesis de cierre de anillos) (80 mg, 0.16 mmol) en benceno seco (16 mL, 0.01 M) y se le añadió *n*-Bu₃SnH (0.59 mL, 2.2 mmol). Tras calentar 2 horas a 60 °C, la mezcla de reacción se concentró dando un aceite amarillo, que fue purificado en una columna cromatográfica de gel de sílice con *n*-hexano, dando una mezcla inseparable de estereoisómeros debido al nuevo doble enlace creado (30 mg, 85 %).

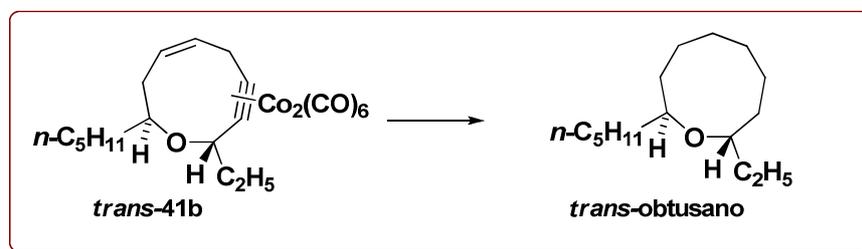
La mezcla de dienos obtenida se disolvió en AcOEt seco (1.4 mL) y se le añadió Pd(C) al 10 % (7.4 mg, 0.007 mmol). Se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂, hasta que se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (15 horas). Se filtró a través de celita y se lavó el filtrado con AcOEt. La fase orgánica se concentró, y el crudo se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano dando el (+)-*trans*-lautisano (28 mg, 92% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite incoloro
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₃₀ O
$[\alpha]_D^{25}$ =	- 8.3 (<i>c</i> 0.9, CHCl ₃)

^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.90 (m, 6H), 1.13-1.64 (m, 22H), 3.52 (m, 1H), 3.60 (m, 1H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	10.4 (q), 13.9 (q), 22.4 (t), 25.6 (t), 25.8 (t), 25.9 (t), 26.4 (t), 29.3 (t), 29.3 (t), 31.6 (t), 31.9 (t), 32.3 (t), 36.5 (t), 74.1 (d), 75.1 (d)
IR (cm^{-1}):	2925, 2849, 1456, 1089
Análisis elemental:	Calculado: C, 79.58; H, 13.36 Observado: C, 79.56; H, 13.64

Preparación del (+)-*trans*-obtusano:



Se disolvió el complejo *trans*-41b (obtenido al separar cromatográficamente la mezcla obtenida de la reacción de metátesis de cierre de anillos) (45 mg, 0.09 mmol) en benceno seco (9 mL, 0.01 M) y se le añadió *n*- Bu_3SnH (0.45 mL, 1.7 mmol). Tras calentar 2 horas a 60 °C, la mezcla de reacción se concentró dando un aceite amarillo, que fue purificado en una columna cromatográfica de gel de sílice con *n*-hexano, dando una mezcla inseparable de estereoisómeros debido al nuevo doble enlace creado (17 mg, 86 %).

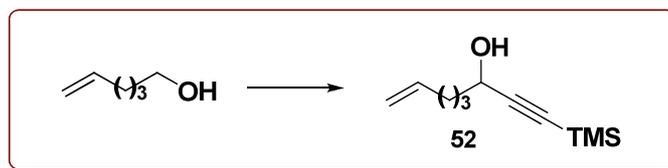
La mezcla de dienos obtenida se disolvió en AcOEt seco (1 mL) y se le añadió $\text{Pd}(\text{C})$ al 10 % (6.5 mg, 0.006 mmol). Se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 , hasta que se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (16 horas). Se filtró a través de celita y se lavó el filtrado con AcOEt . La fase orgánica se concentró, y el crudo se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano dando el (+)-*trans*-obtusano (17 mg, 92% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite incoloro
Fórmula molecular:	$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}$

$[\alpha]_D^{25} =$	+ 6.3 (c 1.4, CHCl ₃)
$^1\text{H RMN } (\delta, \text{CDCl}_3):$	0.88 (m, 6H), 1.28-1.72 (m, 22H), 3.53 (m, 1H), 3.62 (m, 1H)
$^{13}\text{C RMN } (\delta, \text{CDCl}_3):$	10.7 (q), 14.0 (q), 22.6 (t), 25.1 (t), 25.2 (t), 25.9 (t), 26.1 (t), 26.2 (t), 29.1 (t), 31.5 (t), 31.9 (t), 32.1 (t), 36.3 (t), 75.3 (d), 76.2 (d)
IR (cm⁻¹):	2956, 2926, 1462, 1087
Análisis elemental:	Calculado: C, 79.58; H, 13.36 Observado: C, 79.77; H, 13.28

Preparación del 1-(trimetilsilil) 7-octen-1-in-3-ol:

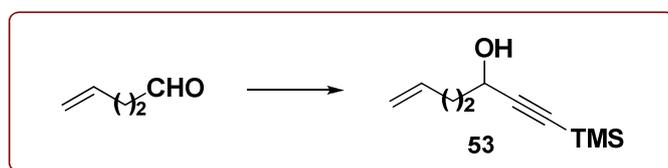


A una disolución de cloruro de oxalilo (0.66 mL, 7.5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 mL, 0.2 M) bajo atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió DMSO (0.71 mL, 10 mmol) gota a gota. Transcurridos 15 minutos se añadió 5-hexen-1-ol (0.59 mL, 4.99 mmol) y se dejó reaccionar a esta temperatura. Transcurrida 1 hora se añadió Et₃N (2.8 mL, 20 mmol) y se dejó llegar a temperatura ambiente. Se diluyó en CH₂Cl₂ y se lavó con disolución de HCl al 5%, disolución saturada de NaHCO₃ y disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y concentró. El crudo resultante se empleó en el siguiente paso sin purificación previa.

Por otra parte, se disolvió etiniltrimetilsilano (1.1 mL, 7.5 mmol) en THF seco (50 mL, 0.1M) a 0°C bajo atmósfera inerte. Seguidamente, se añadió 3.2 mL de *n*-BuLi (solución 2.1M en hexano) y se dejó reaccionar 15 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió el aldehído obtenido en el paso anterior disuelto en THF seco (5mL). Una vez se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había terminado, se paró añadiendo una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con éter (2 x 25mL). El conjunto de fases orgánicas se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El crudo obtenido fue purificado por columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (90:10), para obtener **52** (916 mg, 87% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:⁶²

Aspecto:	Aceite incoloro
Fórmula molecular:	C ₁₁ H ₂₀ OSi
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.19 (s, 9H), 1.53-1.76 (m, 4H), 1.82 (s, 1H), 2.11 (m, 2H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.4 Hz, 1H), 5.03 (m, 2H), 5.83 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	-0.2 (q), 24.3 (t), 33.2 (t), 37.1 (t), 62.7 (d), 89.4 (s), 106.7 (s), 114.7 (t), 138.4 (d)

Preparación del 1-(trimetilsilil) hept-6-en-1-in-3-ol (53):

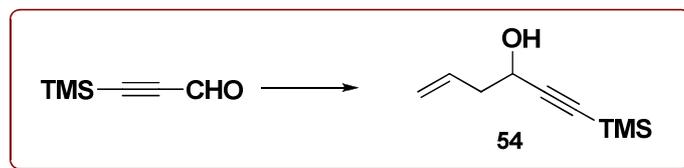
Se siguió el procedimiento de adición de un alquino a un aldehído descrito para el alcohol propargílico **52**, partiendo del aldehído comercial 4-pentenal (2.3 mL, 23.2 mmol). Tras una purificación por columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (90:10) se obtuvo **53** (3.76 g, 89% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:⁶³

Aspecto:	Aceite incoloro
Fórmula molecular:	C ₁₀ H ₁₈ OSi
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.17 (s, 9H), 1.80 (m, 2H), 2.22 (dd, <i>J</i> = 7.2, 14.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 6.4, 6.4 Hz, 1H), 5.02 (m, 2H), 5.83 (dddd, <i>J</i> = 16.8, 10, 6.8, 3.6 Hz, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	-0.14 (q), 29.4 (t), 36.6 (t), 62.2 (d), 89.5 (s), 106.6 (s), 115.2 (t), 137.6 (d)

⁶² Los datos espectroscópicos concuerdan perfectamente con los descritos en la literatura: Young, D. J.; Burlison, J. A.; Peters, U. *J. Org. Chem.* **2003**, 68(9), 3494-3497.

⁶³ Los datos espectroscópicos concuerdan perfectamente con los descritos en la literatura: Ref. 8

Preparación del 1-(trimetilsilil) hept-6-en-1-in-3-ol (54):

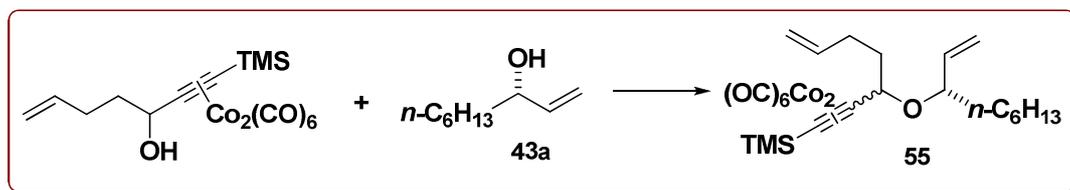
A una disolución de 3-(trimetilsilil) propionaldehído (1 g, 7.9 mmol) en Et₂O seco (40 mL, 0.2 M) bajo atmósfera de nitrógeno y a -78 °C se le añadió cloruro de alilmagnesio gota a gota (5.1 mL de una disolución 2 M en THF). Se subió la temperatura a 0 °C y se dejó reaccionar 15 minutos adicionales. A continuación se dejó llegar a temperatura ambiente, y transcurridos 45 minutos se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se vertió sobre 10 mL de agua y 8 mL de disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo con éter (3x20 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se secó con MgSO₄, filtró y concentró. Finalmente, purificamos por columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (90:10) para obtener el alcohol propargílico **54** (1.25 g, 94% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:⁶⁴

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₉ H ₁₆ OSi
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.13 (s, 9H), 2.26 (s, 1H), 2.46 (dd, <i>J</i> = 6.4, 6.8 Hz, 2H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 6.2, 6.2 Hz, 1H), 5.19 (m, 2H), 5.87 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	-0.14 (q), 42.1 (t), 61.9 (d), 89.7 (s), 106.0 (s), 118.8 (t), 132.9 (d)

⁶⁴ Los datos espectroscópicos concuerdan perfectamente con los descritos en la literatura: Journet, M.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57(11)*, 3085-3093.

Preparación del complejo (S)-trimetil (3-(1-nonen-3-iloxi) 6-hepten-1-inil) silano hexacarbonil dicobalto (55):

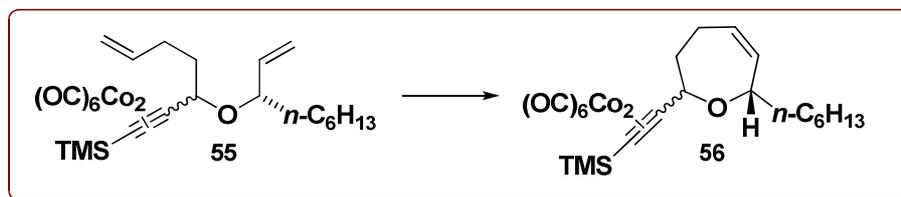


El procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ se aplicó al 1-(trimetilsilil) 6-hepten-1-in-3-ol (188 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le adicionó el alcohol **43a** (710 mg, 5 mmol). A continuación se le añadió lentamente $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (317 μL , 2.5 mmol). Transcurridas 2 horas, se comprobó por cromatografía de placa fina que la reacción había finalizado, y se vertió la mezcla sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la combinación de fases orgánicas se secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró. Posteriormente se purificó en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/ AcOEt (95:5) dando como producto 488 mg de una mezcla de isómeros en relación 1:1.1 (82 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite de color rojo oscuro
Fórmula molecular:	$\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{Co}_2\text{O}_9\text{Si}_2$
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.30 (s, 18.9H), 0.86 (m, 6.3H), 1.25-1.54 (m, 16.8H), 1.54-1.92 (m, 8.4H), 2.21 (m, 4.2), 3.87 (m, 1.1H), 4.03 (dd, $J = 6.7, 12.0$ Hz, 1H), 4.55 (m, 2.1), 5.12 (m, 8.4), 5.62 (m, 2H), 5.70 (m, 2.2H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	0.77 (q), 13.8 (q), 22.3 (t), 22.3 (t), 24.7 (t), 25.1 (t), 29.0 (t), 29.1 (t), 29.7 (t), 30.2 (t), 31.5 (t), 31.5 (t), 34.6 (t), 35.1(t), 36.3 (t), 39.0(t), 74.2 (d), 74.8 (d), 79.5 (d), 80.3 (d), 114.7 (t), 114.9 (t), 117.9 (t), 118.4 (t), 137.4 (d), 137.8 (d), 138.9 (d), 139.1 (d), 200.23 (s)
IR (cm^{-1}):	2930, 2087, 2048, 841, 520

Preparación del complejo (2*S*) y (2*R*)-(((7*S*)-hexil-2,3,6,7-tetrahidrooxepin - 2-il) etinil) trimethylsilano hexacarbonil dicobalto (56):

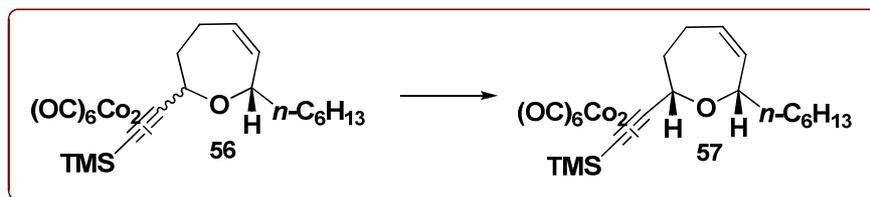


En un balón flameado, bajo atmósfera de N₂, se disolvió **55** (400 mg, 0.67 mmol) en CH₂Cl₂ seco (670 ml, 0.001M) y se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (172 mg, 0.20 mmol). La reacción se calentó a 35 °C hasta que se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (1 hora). Se concentró la mezcla de reacción y se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano para dar 531 mg de la mezcla de productos de ciclación *cis/trans* (93 % de rendimiento)

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite de color rojo oscuro
Fórmula molecular:	C ₂₃ H ₃₀ Co ₂ O ₇ Si
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.30 (s, 18.9H), 0.87 (m, 6.3H), 1.26-1.42 (m, 16.8H), 1.51-1.80 (m, 6.3H), 2.15 (m, 4.2H), 2.25 (m, 6.3H), 4.19 (s, 1H), 4.56 (s, 1.1H), 5.04 (dd, <i>J</i> = 5.1, 11.2 Hz, 1.1H), 5.58 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 2.2H), 5.80 (m, 2.2H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	0.5 (q), 0.6 (q), 13.8 (q), 22.4 (t), 24.7 (t), 24.7 (t), 25.1 (t), 27.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.5 (t), 31.6 (t), 35.2 (t), 35.8 (t), 36.4 (t), 37.3 (t), 71.2 (d), 78.1 (d), 79.1 (d), 80.3 (d), 129.7 (d), 130.1 (d), 132.6 (d), 134.40 (d)
IR (cm⁻¹):	2931, 2087, 2019, 841

Preparación del complejo (((2*S*,7*S*)-(7*S*)-hexil-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-2-il) etinil) trimetilsilano hexacarbonil dicobalto (57):



A una disolución de la mezcla de los complejos de cobalto **56** (300 mg, 0.53 mmol) en CH₂Cl₂ seco (53 mL) se le adicionó Montmorillonita K-10 (900 mg) y se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se filtró, concentró y purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano para dar 210 mg del isómero *cis* (70 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto: Aceite de color rojo oscuro

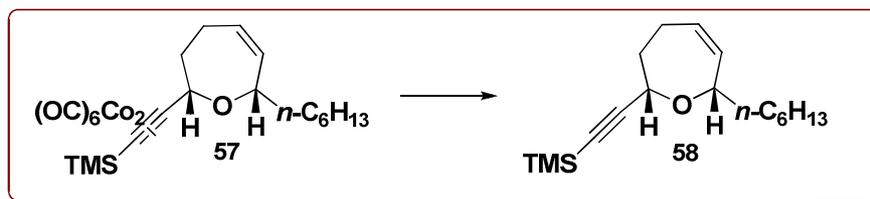
Fórmula molecular: C₂₃H₃₀Co₂O₇Si

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0.29 (s, 9H), 0.87 (m, 3H), 1.26 (m, 6H), 1.42 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.73 (dd, *J* = 5.0, 11.0 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.83 (ddd, *J* = 5.0, 7.5, 12 Hz, 1H)

¹³C RMN (δ, CDCl₃): 0.5 (q), 13.8 (q), 22.4 (t), 24.7 (t), 25.1 (t), 29.2 (t), 31.5 (t), 35.8 (t), 37.3 (t), 79.1 (d), 80.3 (d), 129.7 (d), 134.40 (d)

IR (cm⁻¹): 2931, 2087, 2019, 841

Preparación de (((2*S*,7*S*)-(7*S*)-hexil-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-2-il) etinil) trimetilsilano (58**):**

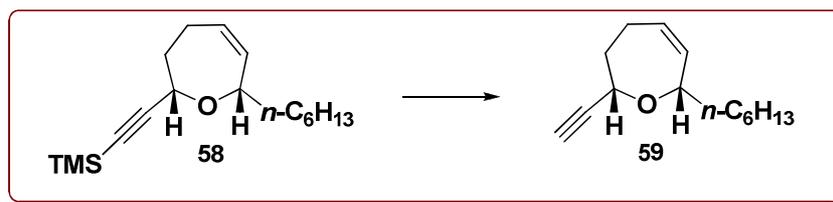


A una disolución del complejo de cobalto **57** (180 mg, 0.32 mmol) en acetona (3.2 mL, 0.1 M) a 0 °C se le adicionó nitrato cérico amónico (701.7 mg, 1.28 mmol) en pequeñas porciones con agitación vigorosa. El crudo de reacción se concentró dando un residuo de color rosa, el cual se disolvió en H₂O destilada y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, filtraron y concentraron. Tras una purificación en columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (98:2) se obtuvo **58** de forma cuantitativa (89.1 mg).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₇ H ₃₀ OSi
[α]²⁵_D =	-21.8 (c 0.9, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.16 (s, 9H), 0.87 (m, 3H), 1.34 (m, 7H), 1.42-1.69 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 5.8, 9.3 Hz, 1H), 5.52 (ddd, <i>J</i> = 2.0, 3.9, 14.7 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	-0.3 (q), 13.9 (q), 22.4 (t), 24.9 (t), 25.3 (t), 28.9 (t), 31.6 (t), 34.9 (t), 35.9 (t), 70.9 (d), 77.7 (d), 105.6 (s), 130.8 (d), 134.2 (d)
IR (cm⁻¹):	2956, 2857, 1101, 1074, 845
EM m/z (int. relativa):	278 (M) ⁺ (2.4), 163 (M - CH ₃) ⁺ (6.5), 219 (M - C ₄ H ₁₁) ⁺ (100), 193 (M - C ₆ H ₁₃) ⁺ (32.7)
EMAR:	Calculado para C ₁₇ H ₃₀ OSi (M) ⁺ : 278.2066 Observado: 278.2078

Preparación de (2*S*,7*S*)-2-etinil-7-hexil-2,3,4,7-tetrahidrooxepina (**59**):

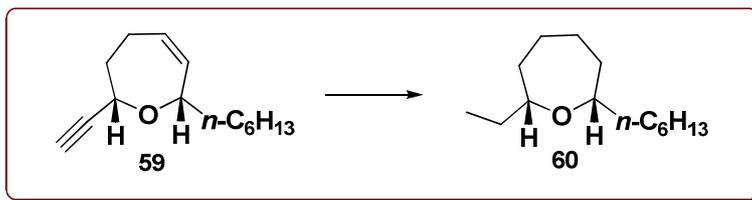


A una disolución de **58** (62 mg, 0.22 mmol) en THF (2.2 mL, 0.1M) a temperatura ambiente se le añadió 440 μ L una disolución 1 M de *n*-Bu₄NF gota a gota. Una vez se comprobó por cromatografía de placa fina que la reacción había finalizado, se añadió agua, y se extrajo con éter. El conjunto de las fases orgánicas se secó con MgSO₄, filtró y concentró. Tras una purificación en columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (98:2) se obtuvo **59** de forma cuantitativa (45.4 mg).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₄ H ₂₂ O
[α]_D²⁵ =	-2.8 (<i>c</i> 0.8, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.87 (m, 3H), 1.54-1.72 (m, 8H), 1.93 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.53 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 5.55 (dd, <i>J</i> = 1.2, 11.0 Hz, 1H), 5.69 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.0 (q), 22.6 (t), 25.0 (t), 25.5 (t), 29.2 (t), 26.7 (d), 30.3 (t), 34.9 (t), 36.3 (t), 70.4 (d), 77.9 (d), 84.1 (s), 130.9 (d), 134.3 (d)
IR (cm⁻¹):	2954, 2876, 1677, 731
EM m/z (int. relativa):	205 (M - H) ⁺ (14.8), 135 (M - C ₅ H ₁₁) ⁺ (10.1), 121 (M - C ₆ H ₁₃) ⁺ (100)
EMAR:	Calculado para C ₁₄ H ₂₂ O (M) ⁺ : 206.1671 Observado: 206.1673

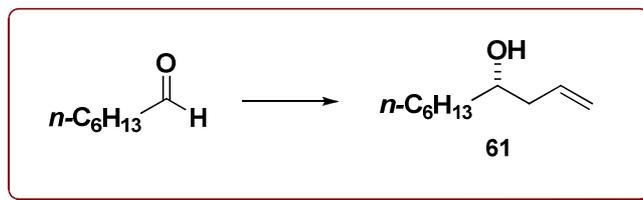
Preparación de (2R,7S)-2-etil-7-hexiloxepano (60):



A una disolución de **59** (30 mg, 0.14 mmol) en AcOEt seco (1.4 mL, 0.1M) se le añadió Pd(C) al 10 % (7.6 mg, 0.011 mmol). Se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂, hasta que se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (12 horas). Se filtró a través de celita y se lavó el filtrado con AcOEt. La fase orgánica se concentró, y el crudo se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano (25.8 mg, 87% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₄ H ₂₈ O
[α]²⁵_D =	+0.41 (c 0.7, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	1.42-1.57 (m, 6H), 1.60- 1.82 (m, 20H), 3.35 (m, 1H), 3.42 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	10.6 (q), 14.1 (q), 22.6 (t), 24.0 (t), 26.3 (t), 27.1 (t), 29.5 (t), 29.8 (t), 31.9 (t), 33.3 (t), 33.6 (t), 37.0 (t), 79.6 (d), 81.1 (d)
IR (cm⁻¹):	2926, 2857, 1459, 1090
EM m/z (int. relativa):	197 (M – CH ₃) ⁺ (21), 168 (M – C ₃ H ₈) ⁺ (9), 97 (C ₆ H ₉ O) ⁺ (68), 55 (100)
EMAR:	Calculado para C ₁₂ H ₂₃ O (M – C ₂ H ₅) ⁺ : 183.1749 Observado: 183.1744

Preparación de (S)-1-decen-4-ol (61):

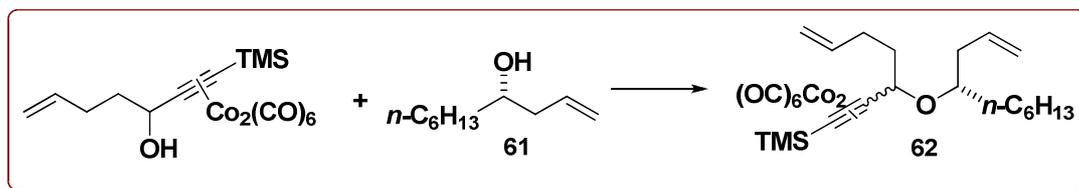
Sobre una suspensión de tamiz molecular de 4Å (15 g) en CH₂Cl₂ (150 mL) se vertió una disolución de (R)-BINOL (465 mg, 1.65 mmol) y Ti(*i*-PrO)₄ (255 µL, 0.84 mmol) en CH₂Cl₂ (7.5 mL, 1.1 M) para dar una suspensión de color rojo intenso, la cual fue calentada a reflujo por 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió una disolución de heptanal (1.2 mL, 8.3 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL). Seguidamente, se enfrió a -78 °C y se le añadió aliltributil estaño (2.9 mL, 9.9 mmol). Se dejó reaccionar 10 minutos, momento en el que se observó que el color de la suspensión pasaba de rojo a naranja. Se subió la temperatura a -18 °C y se dejó reaccionar por 15 horas. Transcurrido este tiempo, se vertió la mezcla sobre una disolución saturada de NaHCO₃ (150 mL) y se agitó vigorosamente por 3 horas. La suspensión se extrajo con CH₂Cl₂ (3x75 mL) y el conjunto de fases orgánicas se secó con MgSO₄, filtró y concentró. Posteriormente se purificó en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (90:10) (1.1 g, 82 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:⁶⁵

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₀ H ₂₀ O
[α]²⁵_D =	- 9.1 (<i>c</i> 0.72, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.89 (m, 3H), 1.29-1.69 (m, 10H), 2.13 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 5.83 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.8 (q), 22.4 (t), 25.4 (t), 29.1 (t), 31.6 (t), 36.6 (t), 41.7 (t), 70.4 (d), 117.6 (t), 134.7 (d)

⁶⁵ Los datos espectroscópicos concuerdan perfectamente con los descritos en la literatura: Weigand, S.; Brückner, R. *Chem. Eur. J.* **1996**, 1077-1084.

Preparación del complejo (S)-(3-(1-decen-4-iloxi) 6-hepten-1-inil) trimetilsilano hexacarbonil dicobalto (62):

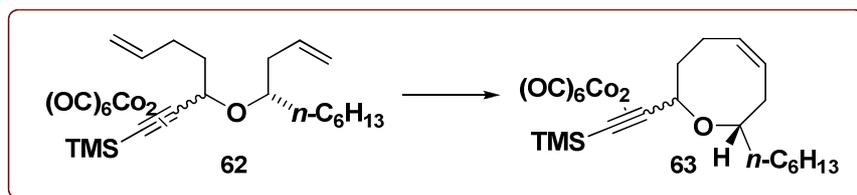


El procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ se aplicó al 1-(trimetilsilil) 6-hepten-1-in-3-ol (188 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le adicionó el alcohol **61** (781 mg, 5 mmol). A continuación se le añadió lentamente $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (317 μL , 2.5 mmol). Transcurridas 2.5 horas, se comprobó por cromatografía de placa fina que la reacción había finalizado, y se vertió la mezcla sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la combinación de fases orgánicas se secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró. Posteriormente se purificó en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/ AcOEt (95:5) (509 mg, 84 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite de color rojo oscuro
Fórmula molecular:	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{Co}_2\text{O}_7\text{Si}$
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.32 (s, 9H), 0.88 (m, 5H), 1.27-1.66 (m, 10H), 1.73 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 4.55 (dd, $J = 7.8, 15.6$ Hz, 1H), 5.15 (m, 4H), 5.78 (m, 2H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	0.8 (q), 13.8 (q), 22.4 (t), 24.7(t), 24.8 (t), 25.4 (t), 28.9(t), 29.3 (t), 29.3 (t), 29.8 (t), 29.9 (t), 31.5 (t), 31.6 (t), 33.1 (t), 35.8 (t), 36.8 (t), 37.2 (t), 37.8 (t), 37.8 (t), 75.1(d), 75.5 (d), 75.6 (d), 114.93 (t), 114.9 (t), 116.5 (t), 116.9 (t), 134.5 (d), 134.8 (d), 137.3 (d), 137.4 (d)
IR (cm^{-1}):	2931, 2859, 2087, 2020, 841, 520

Preparación del complejo (2*S*,5*Z*) y (2*R*,5*Z*) -((8*R*-hexil-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-oxocin-2-il) etinil) trimetilsilano hexacarbonil dicobalto (63):

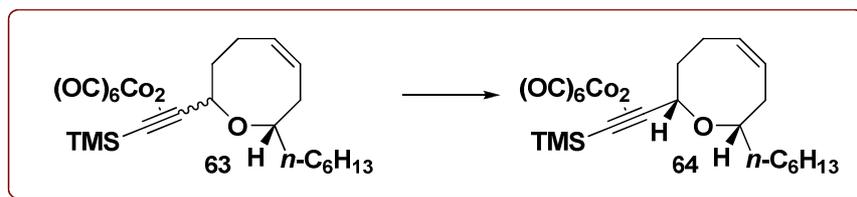


En un balón flameado, bajo atmósfera de N₂, se disolvió **62** (450 mg, 0.74 mmol) en CH₂Cl₂ seco (741 ml, 0.001M) y se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (188 mg, 0.22 mmol). La reacción se calentó a 35 °C hasta que se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (2 horas). Se concentró la mezcla de reacción y se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano para dar 389 mg de la mezcla de productos de ciclación *cis/trans* (91 % de rendimiento)

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite de color rojo oscuro
Fórmula molecular:	C ₂₄ H ₃₂ Co ₂ O ₇ Si
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.30 (s, 18.9H), 0.87 (m, 6.3H), 1.28 (m, 16.8H), 1.55-2.55 (m, 16.8H), 3.43 (m, 1.1H), 3.91 (m, 1H), 4.66 (dd, <i>J</i> = 9.5, 9.5 Hz, 1.1H), 4.84 (dd, <i>J</i> = 3.8, 13.8 Hz, 1H), 5.81 (m, 4.2H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	0.6 (q), 0.7 (q), 13.8 (q), 22.3 (t), 23.7 (t), 24.5 (t), 25.5 (t), 26.4(t), 29.1 (t), 29.2 (t), 31.0 (t), 31.4 (t), 31.5 (t), 32.6 (t), 32.7 (t), 35.9 (t), 39.1(t), 41.1(t), 71.9 (d), 78.8 (d), 80.9 (d), 127.6 (d), 128.4 (d), 130.9 (d), 131.7 (d), 200.3 (s)
IR (cm⁻¹):	2931, 2087, 2047, 841

Preparación del complejo (((2*S*,8*S*,5*Z*)-8-hexil-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-oxocin-2-il) etinil) trimetilsilano hexacarbonil dicobalto (64):

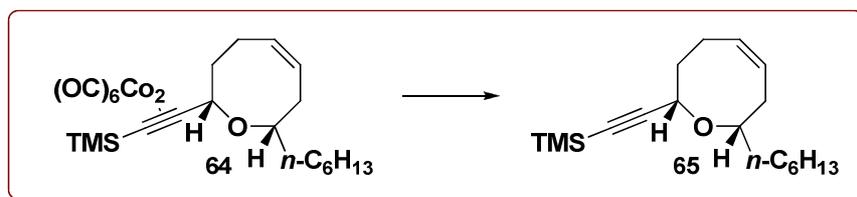


A una disolución de la mezcla de los complejos de cobalto **63** (350 mg, 0.6 mmol) en CH_2Cl_2 seco (121 mL) se le adicionó Montmorillonita K-10 (1.05 g) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró, concentró y purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano para dar 295 mg del isómero *cis* (85 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite de color rojo oscuro
Fórmula molecular:	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{Co}_2\text{O}_7\text{Si}$
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.31 (s, 9H), 0.89 (m, 3H), 1.28 (m, 9H), 1.58 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.67 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H), 5.83 (m, 1H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	0.8 (q), 14.0 (q), 22.6 (t), 23.9 (t), 25.6 (t), 29.4 (t), 31.8 (t), 32.8 (t), 36.1 (t), 39.3 (t), 79.1 (d), 81.1 (d), 128.6 (d), 131.2 (d)
IR (cm^{-1}):	2931, 2087, 2047, 841

Preparación de (((2*S*,7*S*,5*Z*)-7-hexil-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-2-il) etinil) trimethylsilano (65):

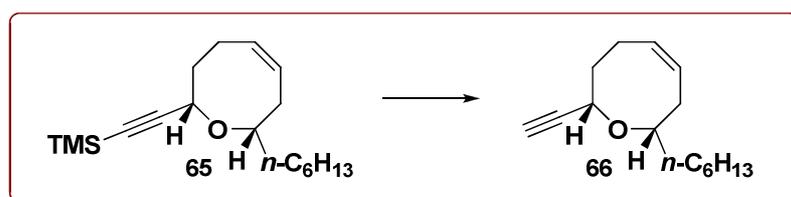


A una disolución del complejo **64** (200 mg, 0.34 mmol) en acetona (3.4 mL, 0.1 M) a 0 °C se le adicionó nitrato cérico amónico (745mg, 1.28 mmol) en pequeñas porciones con agitación vigorosa. El crudo de reacción se concentró dando un residuo de color rosa, el cual se disolvió en H₂O destilada y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, filtraron y concentraron. Tras una purificación en columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (98:2) se obtuvo 97 mg de **65** (98% rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₈ H ₃₂ OSi
[α]²⁵_D =	-38.9 (c 0.3, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.15 (s, 9H), 0.87 (m, 3H), 1.34 (m, 8H), 1.54 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.97 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.31 (dd, <i>J</i> = 11.0, 11.0 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 0.8, 23.3 Hz, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	-0.3 (q), 13.9 (q), 22.4 (t), 22.7 (t), 26.0 (t), 28.9 (t), 31.8 (t), 34.5 (t), 35.8 (t), 36.4 (t), 69.1 (d), 82.12 (d), 106.0 (s), 128.7 (d), 130.0 (d)
IR (cm⁻¹):	2930, 2174, 1086, 844
EM m/z (int. relativa):	292 (M) ⁺ (0.2), 277 (M - CH ₃) ⁺ (1.0), 109 (C ₇ H ₉ O) ⁺ (51.8), 73.0 (C ₃ H ₉ Si) ⁺ (100)
EMAR:	Calculado para C ₁₈ H ₃₂ OSi (M) ⁺ : 292.2222 Observado: 292.2216

Preparación de (2*S*,7*S*)-2-etinil-7-hexil-2,3,4,7-tetrahidrooxepina (66):

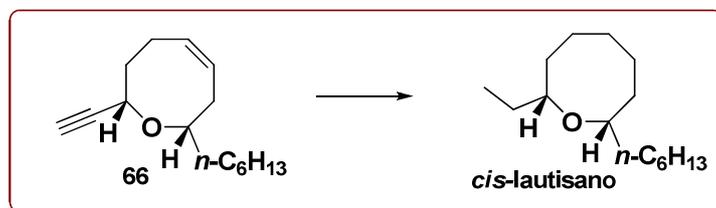


A una disolución de **65** (90 mg, 0.31 mmol) en THF (3.1 mL, 0.1M) a temperatura ambiente se le añadió 620 μ L una disolución 1M de *n*-Bu₄NF gota a gota. Una vez se comprobó por cromatografía de placa fina que la reacción había finalizado, se añadió agua, y se extrajo con éter. El conjunto de las fases orgánicas se secó con MgSO₄, filtró y concentró. Tras una purificación en columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (98:2) se obtuvo **66** de forma cuantitativa (68.3 mg).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₂₄ O
$[\alpha]_D^{25}$ =	-19.55 (<i>c</i> 0.2, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.87 (m, 3H), 1.37 (m, 8H), 1.53 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz 1H), 5.65 (m, 1H), 5.80 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	13.9 (q), 22.4 (t), 22.7 (t), 25.9 (t), 28.9 (t), 31.6 (d), 34.3 (t), 35.9 (t), 36.4 (t), 68.4 (d), 72.4 (s), 82.41 (d), 84.1 (s), 128.7 (d), 130.0 (d)
IR (cm⁻¹):	2920, 1737, 733, 485
EM m/z (int. relativa):	220 (M) ⁺ (1.3), 106 (C ₈ H ₁₀) ⁺ (100), 91 (C ₇ H ₇) ⁺ (85.9)
EMAR:	Calculado para C ₁₅ H ₂₄ O (M) ⁺ : 220.1827 Observado: 220.1834

Preparación del (+)-*cis*-lautisano:



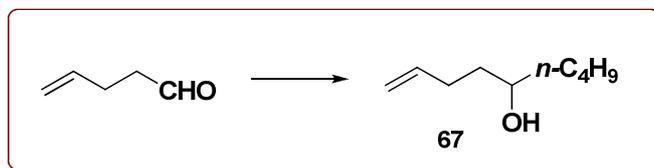
A una disolución de **66** (55 mg, 0.25 mmol) en AcOEt seco (2.5 mL, 0.1M) se le añadió Pd(C) al 10 % (13.6 mg, 0.019 mmol). Se agitó a temperatura ambiente bajo

atmósfera de H₂, hasta que se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (15 horas). Se filtró a través de celita y se lavó el filtrado con AcOEt. La fase orgánica se concentró, y el crudo se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano (56.6 mg, 83% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₃₀ O
[α]²⁵_D =	+6.02 (c 0.2, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.91 (m, 6H), 1.09- 1.14 (m, 22H), 3.34 (m, 1H), 3.42 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	10.6 (q), 13.9 (q), 22.4 (t), 23.8 (t), 26.1 (t), 26.8 (t), 29.2 (t), 29.5 (t), 31.7 (t), 33.1 (t), 33.3 (t), 36.8 (t), 79.4 (d), 81.8 (d)

Preparación del 1-nonen-5-ol (67):



A una disolución de 4-pental (1 g, 11.9 mmol) en THF seco (119 mL, 0.1 M) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se le añadió *n*-BuLi (9.6 mL de una disolución 1.45 M en hexano) gota a gota. Transcurrida 1 hora se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había terminado. La mezcla se vertió sobre una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con éter (3x 40 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El crudo de reacción se purificó en una columna cromatográfica de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (85:15) (1.2 g, 69% de rendimiento).

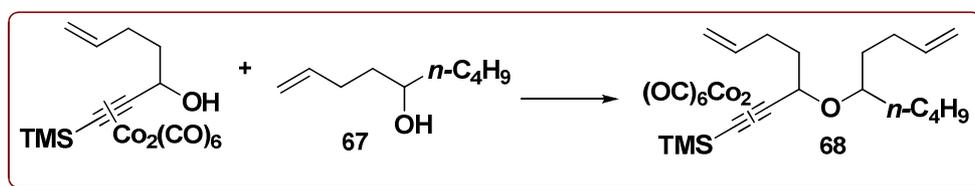
Datos físicos y espectroscópicos:⁶⁶

Aspecto:	Aceite
-----------------	--------

⁶⁶ Los datos espectroscópicos concuerdan perfectamente con los descritos en la literatura: Cooke, M. P.; Houpis, I. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *41*, 4987-4990.

Fórmula molecular:	C ₉ H ₁₈ O
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.91 (m, 3H), 1.28-1.58 (m, 8H), 1.75 (s, 1H), 2.17 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.96 (dd, <i>J</i> = 1.2, 10 Hz, 1H), 5.05 (ddd, <i>J</i> = 1.2, 1.6, 3.2 Hz, 1H), 5.84 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	14.0 (q), 22.7 (t), 27.8 (t), 30.0 (t), 36.4 (t), 37.1 (t), 71.4 (d), 114.6 (t), 138.6 (d)

Preparación del complejo trimetil (3-(1-nonen-5-iloxi) 6-hepten-1-inil) silano hexacarbonil dicobalto (68):



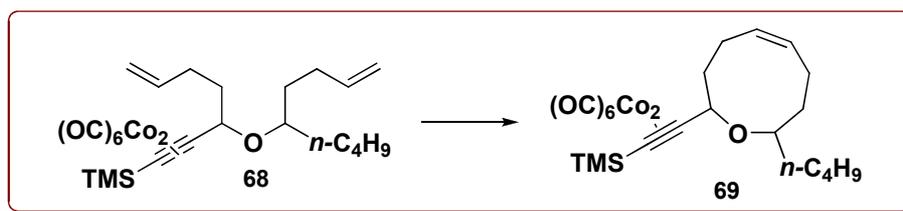
El procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico-Co₂(CO)₆ se aplicó al 1-(trimetilsilil) 6-hepten-1-in-3-ol (188 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le adicionó el alcohol **67** (711 mg, 5 mmol). A continuación se le añadió lentamente BF₃·OEt₂ (317 μL, 2.5 mmol). Transcurridas 1.5 horas, se comprobó por cromatografía de placa fina que la reacción había finalizado, y se vertió la mezcla sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y la combinación de fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. Posteriormente se purificó en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5) (450 mg, 76 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite de color rojo
Fórmula molecular:	C ₂₅ H ₃₄ Co ₂ O ₇ Si
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.32 (s, 9H), 0.89 (dd, <i>J</i> = 6.3, 6.3 Hz, 3H), 1.31 (m, 4H), 1.50-1.67 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 5.1, 5.7 Hz, 1H), 5.00 (m, 4H), 5.80 (m, 2H)

^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	0.86 (q), 13.7 (s), 22.7 (t), 27.0 (t), 27.2 (t), 29.2 (t), 29.9 (t), 32.1 (t), 32.7 (t), 32.9 (t), 36.8 (t), 75.1 (d), 75.7 (d), 114.2 (t), 114.3 (t), 115.0 (t), 137.3 (d), 138.2 (d), 138.7 (d)
IR (cm^{-1}):	2936, 2088, 2048, 841

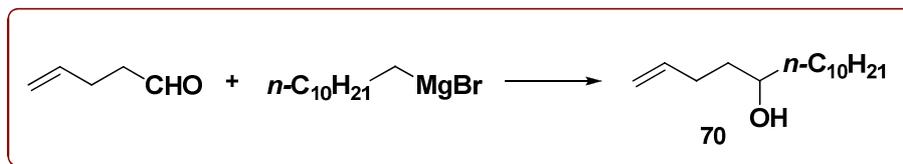
Preparación del complejo (Z)-((9-butil-2,3,4,7,8,9-hexahidrooxonin-2-il) etinil) trimetilsilano hexacarbonil dicobalto (69):



En un balón flameado, bajo atmósfera de N_2 , se disolvió el complejo **68** (400 mg, 0.67 mmol) en CH_2Cl_2 seco (670 ml, 0.001M) y se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (172 mg, 0.20 mmol). La reacción se calentó a $35\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (1 hora). Se concentró la mezcla de reacción y se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano para dar 305 mg de **69** (80 % de rendimiento)

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{Co}_2\text{O}_7\text{Si}$
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.45 (s, 9H), 0.92 (m, 3H), 1.23-1.68 (m, 8H), 1.87 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 3.75 (dd, $J = 4.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 5.6, 9.2$ Hz, 2H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	0.82 (q), 0.86 (q), 13.9 (s), 19.9 (t), 20.7 (t), 23.0 (t), 28.1 (t), 29.5 (t), 29.7 (t), 34.1 (t), 34.9 (t), 72.6 (d), 73.7 (d), 129.9 (d), 130.3 (d)
IR (cm^{-1}):	2932, 2087, 2047, 839

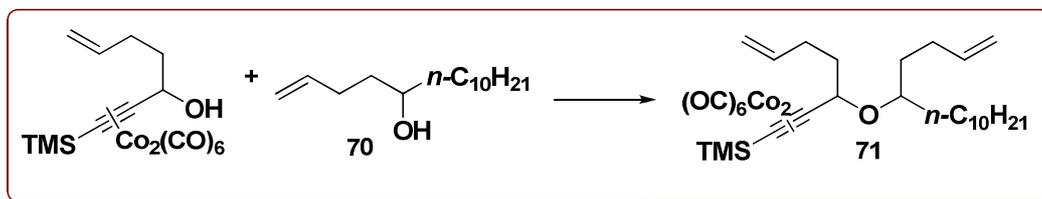
Preparación del 1-pentadecen-5-ol (70):

En un balón flameado, bajo atmósfera de N_2 , se preparó una suspensión de limaduras de magnesio (310 mg, 12.7 mmol) en THF seco (25 mL, 0.5 M). A continuación se añadió el 1-bromo undecano (2.8 mL, 12.8 mmol) gota a gota, así como una pequeña cantidad de I_2 . Se dejó reaccionar hasta que se observó que no quedaba magnesio en el medio. En este punto, se añadió el 4-pentenal (1 mL, 10 mmol) gota a gota, y se dejó reaccionar hasta que se observó por cromatografía de placa fina que la reacción había finalizado. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH_4Cl , y se extrajo varias veces con éter. El conjunto de las fases orgánicas se secó con $MgSO_4$, filtró y concentró. El crudo de reacción se purificó en una columna cromatográfica de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (80:10) para dar 1.6 g de **70** (71 % de rendimiento)

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$C_{15}H_{30}O$
1H RMN (δ, $CDCl_3$):	0.89 (dd, $J = 5.1, 5.1$ Hz, 3H), 1.27-1.62 (m, 20H), 1.64 (s, 1H), 2.14 (m, 2H), 3.61 (dd, $J = 3.3, 5.7$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 0.6, 7.5$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 1.5, 12$ Hz, 1H), 5.85 (m, 1H)
^{13}C RMN (δ, $CDCl_3$):	14.1 (q), 22.7 (t), 25.6 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 30.1 (t), 31.9 (t), 36.4 (t), 37.5 (t), 71.4 (d), 114.6 (t), 138.6 (d)
IR (cm^{-1}):	3348, 2926, 1642, 1463, 910
EM m/z (int. relativa):	185 ($M - C_3H_5$) ⁺ (11.6), 85 ($M - C_{10}H_{21}$) ⁺ (83.5), 55 (C_4H_7) ⁺ (100)
EMAR:	Calculado para $C_{15}H_{29}O$ ($M - H$) ⁺ : 225.2218 Observado: 225.2211

Preparación del complejo trimetil (3-(1-pentadecen-5-iloxi) 6-hepten-1-inil) silano hexacarbonil dicobalto (68):

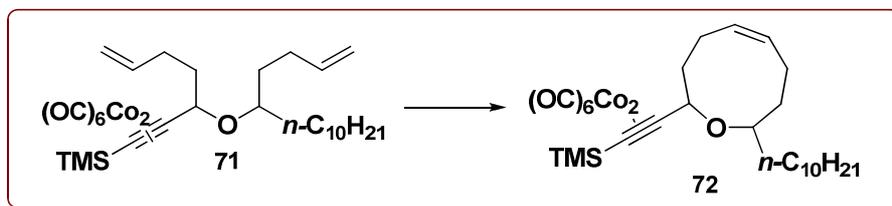


El procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ se aplicó al 1-(trimetilsilil) 6-hepten-1-in-3-ol (188 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se le adicionó el alcohol **70** (1.1 g, 5 mmol). A continuación se le añadió lentamente $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (317 μL , 2.5 mmol). Transcurridas 2 horas, se comprobó por cromatografía de placa fina que la reacción había finalizado, y se vertió la mezcla sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la combinación de fases orgánicas se secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró. Posteriormente se purificó en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/ AcOEt (98:2) (467 mg, 69 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite de color rojo
Fórmula molecular:	$\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{Co}_2\text{O}_7\text{Si}$
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.45 (s, 9H), 0.91 (dd, $J = 6, 7.2$ Hz, 3H), 1.28-1.75 (m, 22H), 1.92-2.25 (m, 4H), 3.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 5.04 (m, 4H), 5.84 (m, 2H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	1.07 (q), 14.1 (q), 22.7 (t), 25.0 (t), 25.3 (t) 29.3 (t), 29.4 (t), 29.6 (t), 29.9 (t), 30.1 (t), 31.9 (t), 32.4 (t), 32.9 (t), 33.2 (t), 33.4 (t), 37.1 (t), 37.2 (t), 75.3 (d), 75.4 (d), 75.9 (d), 113.6 (s), 114.4 (t), 114.5 (t), 115.2 (t), 137.5 (d), 137.6 (d), 138.4 (d), 138.9 (d)
IR (cm^{-1}):	2926, 2087, 2021, 840

Preparación del complejo (Z)- ((9-decil- 2,3,4,7,8,9-hexahidrooxonin-2-il) etinil) trimetilsilano hexacarbonil dicobalto (72):

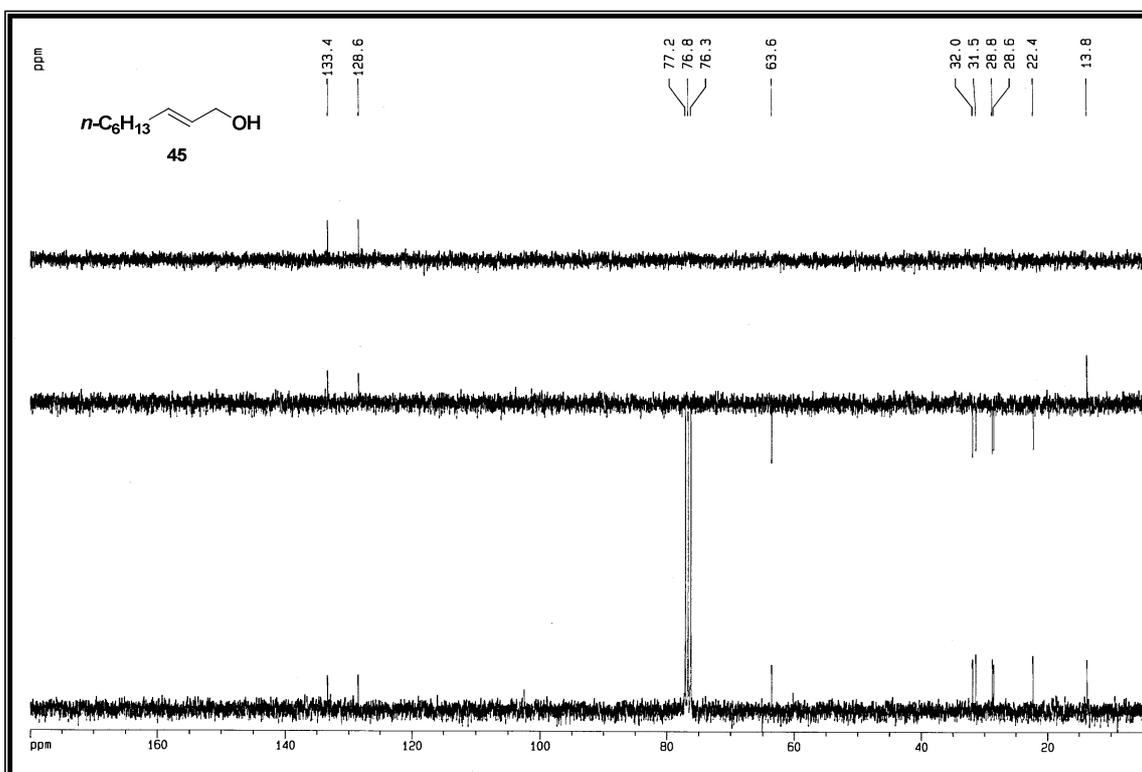
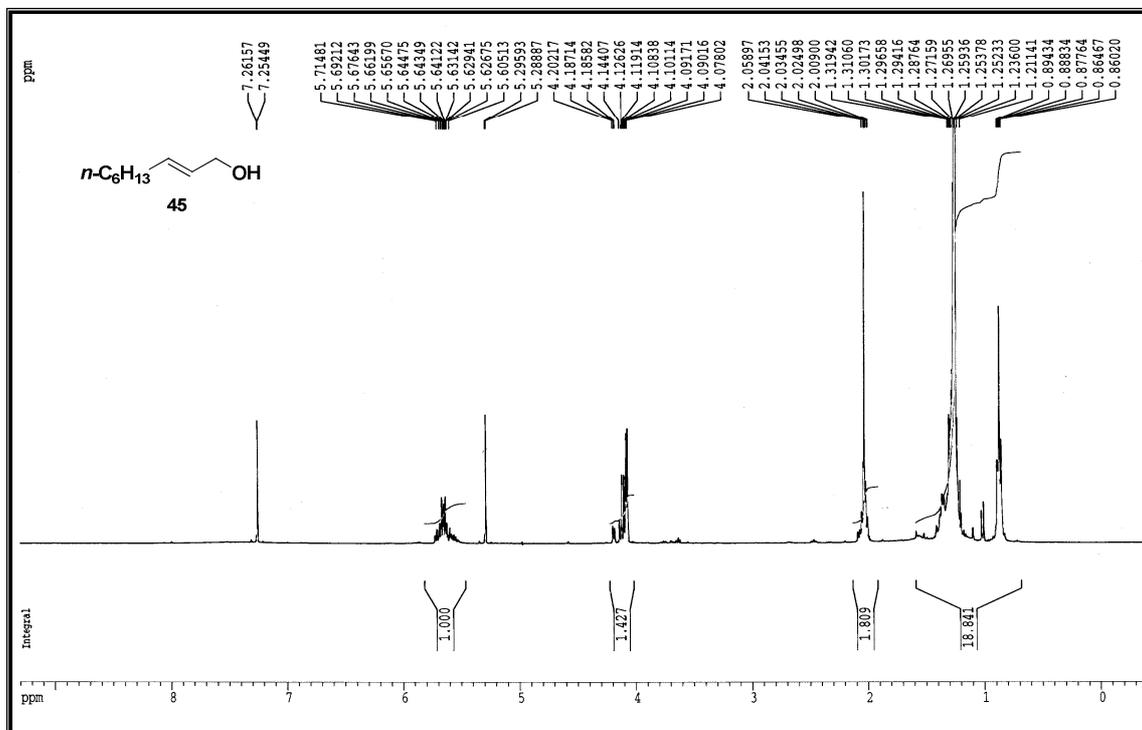


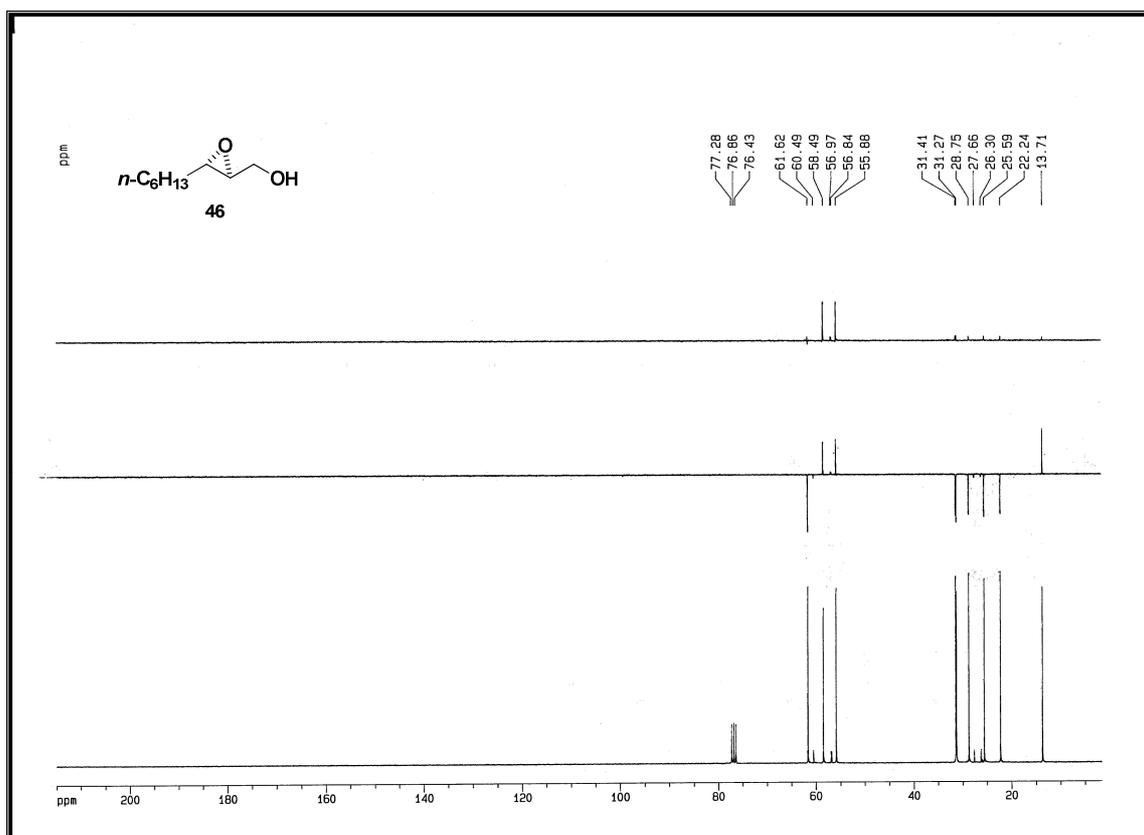
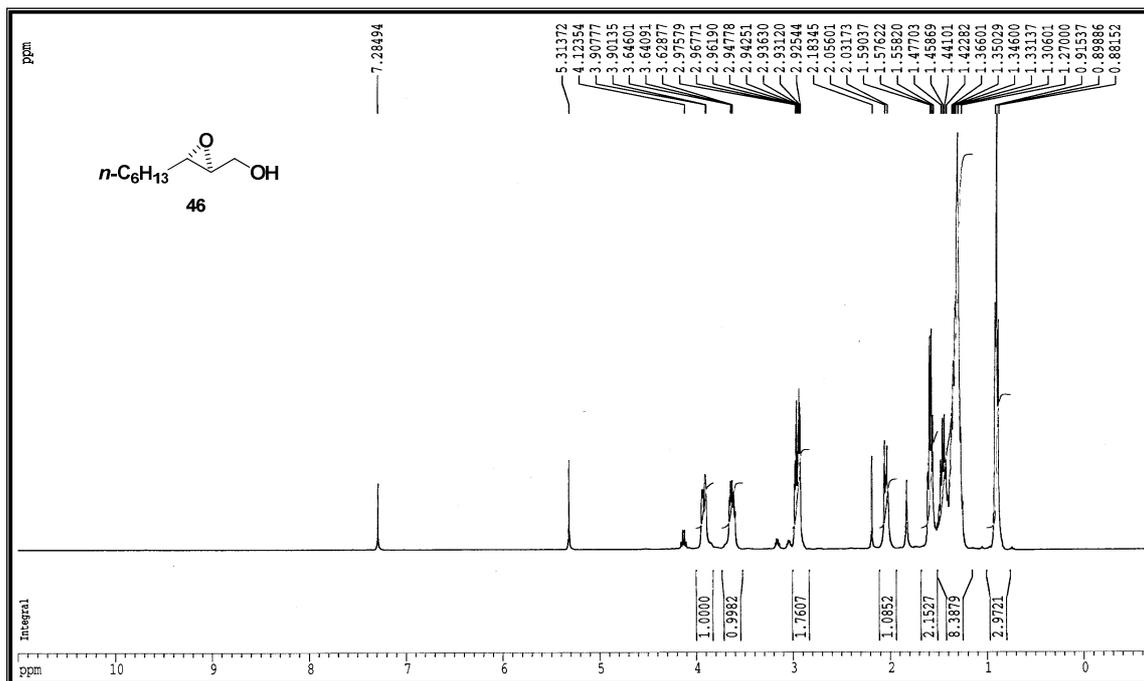
En un balón flameado, bajo atmósfera de N_2 , se disolvió el complejo **71** (400 mg, 0.59 mmol) en CH_2Cl_2 seco (590 ml, 0.001M) y se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (150 mg, 0.18 mmol). La reacción se calentó a 35 °C hasta que se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (5 horas). Se concentró la mezcla de reacción y se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano para dar 287 mg de **72** (75 % de rendimiento)

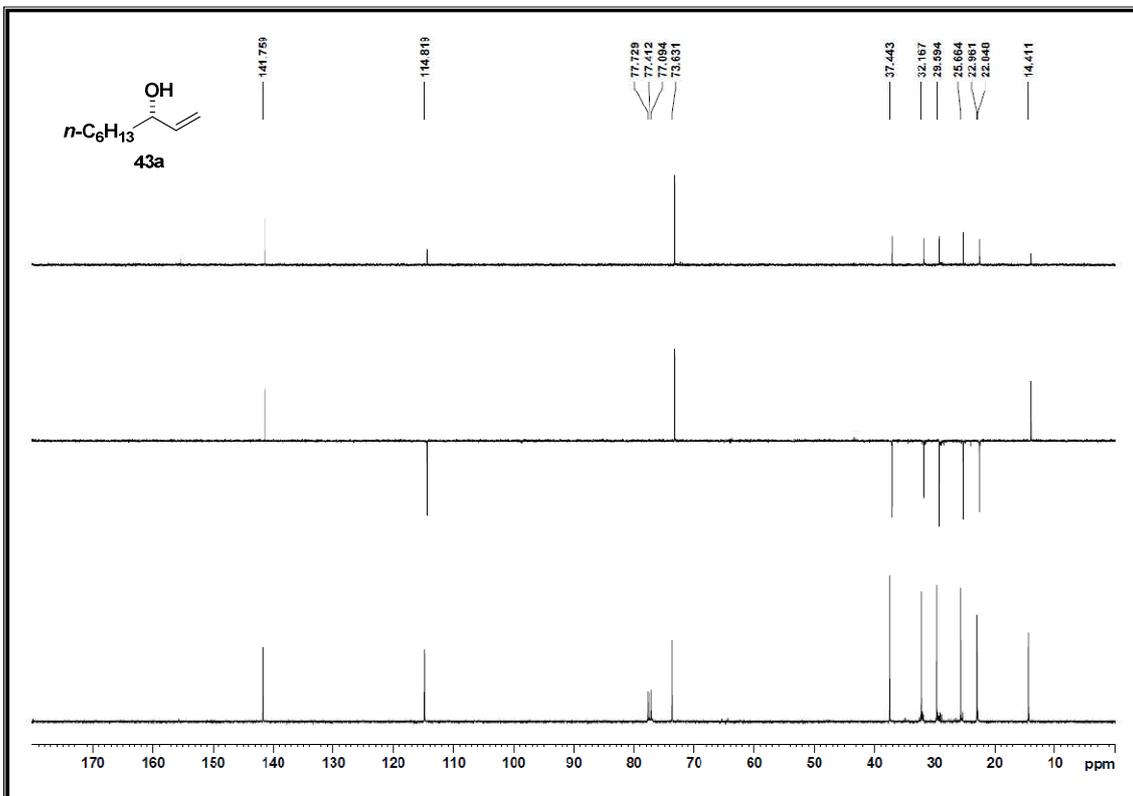
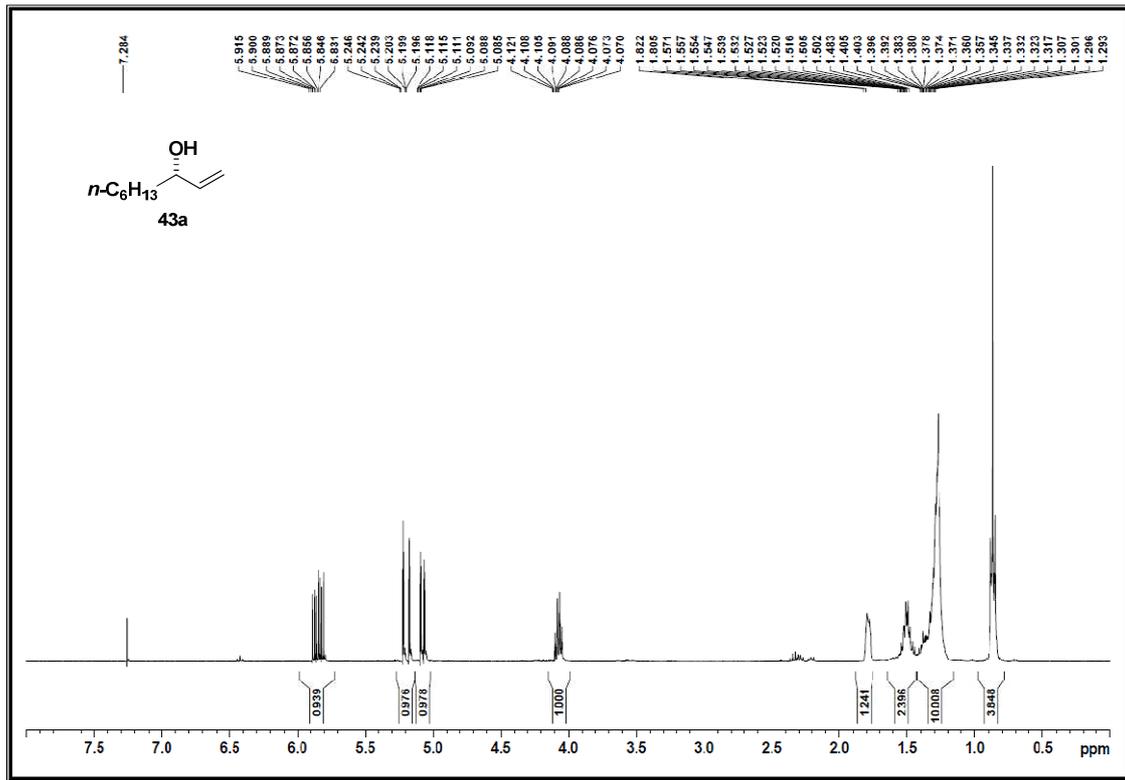
Datos físicos y espectroscópicos:

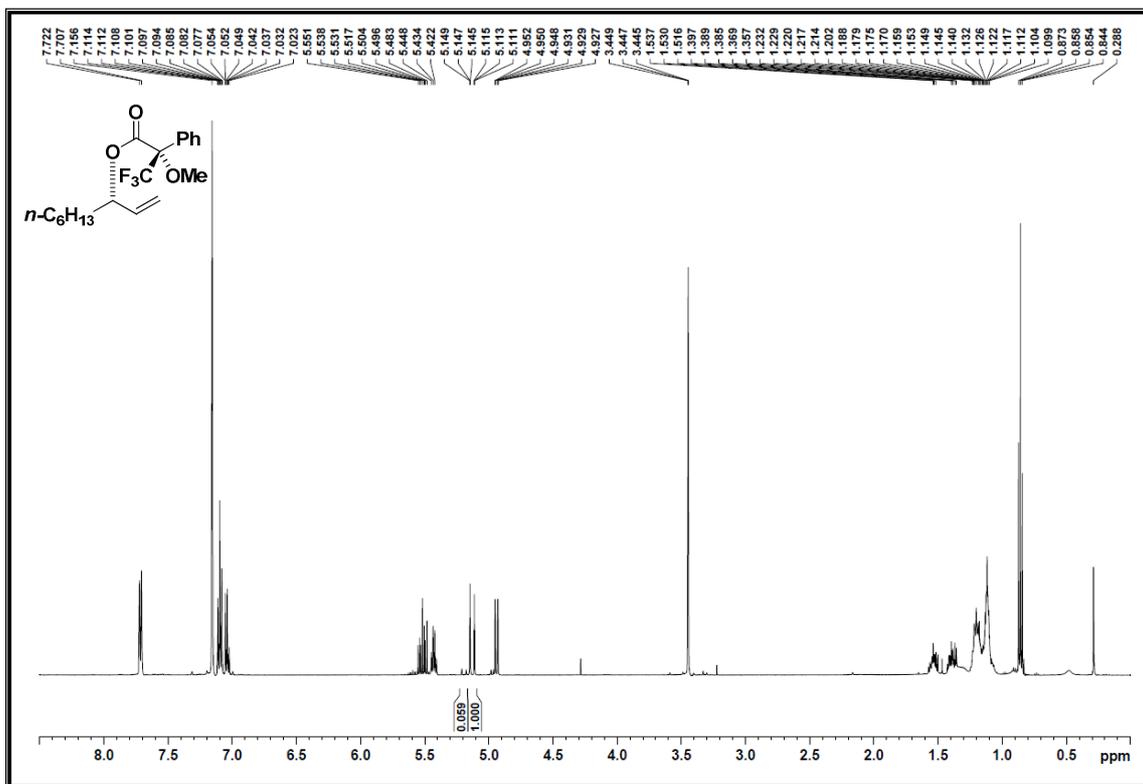
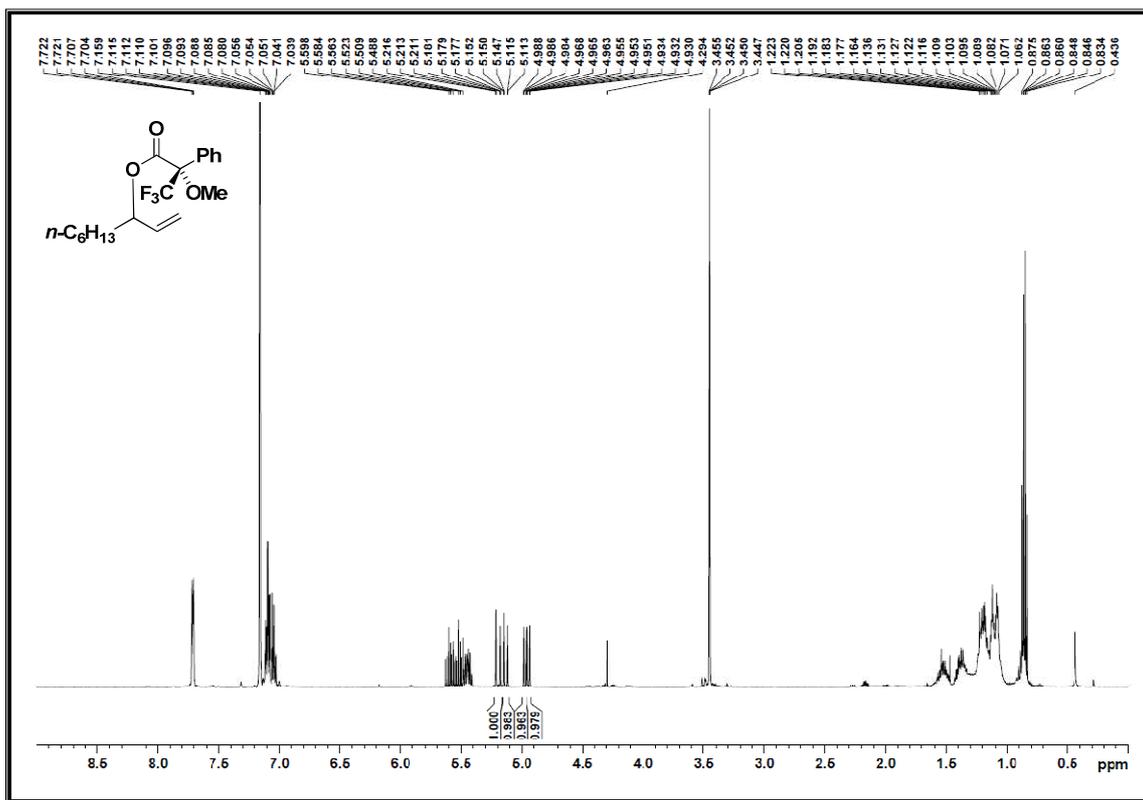
Aspecto:	Aceite de color rojo
Fórmula molecular:	$C_{29}H_{42}Co_2O_7Si$
1H RMN (δ, $CDCl_3$):	0.39 (s, 9H), 0.90 (m, 3H), 1.28-1.85 (m, 22H), 2.28 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.49 (s, 2H)
^{13}C RMN (δ, $CDCl_3$):	0.9 (q), 14.1 (q), 20.0 (t), 20.7 (t), 22.7 (t), 25.9 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.9 (t), 31.9 (t), 34.4 (t), 35.0 (t), 72.6 (d), 73.7 (d), 129.9 (d), 130.3 (d)
IR (cm^{-1}):	2958, 2067, 2039, 839

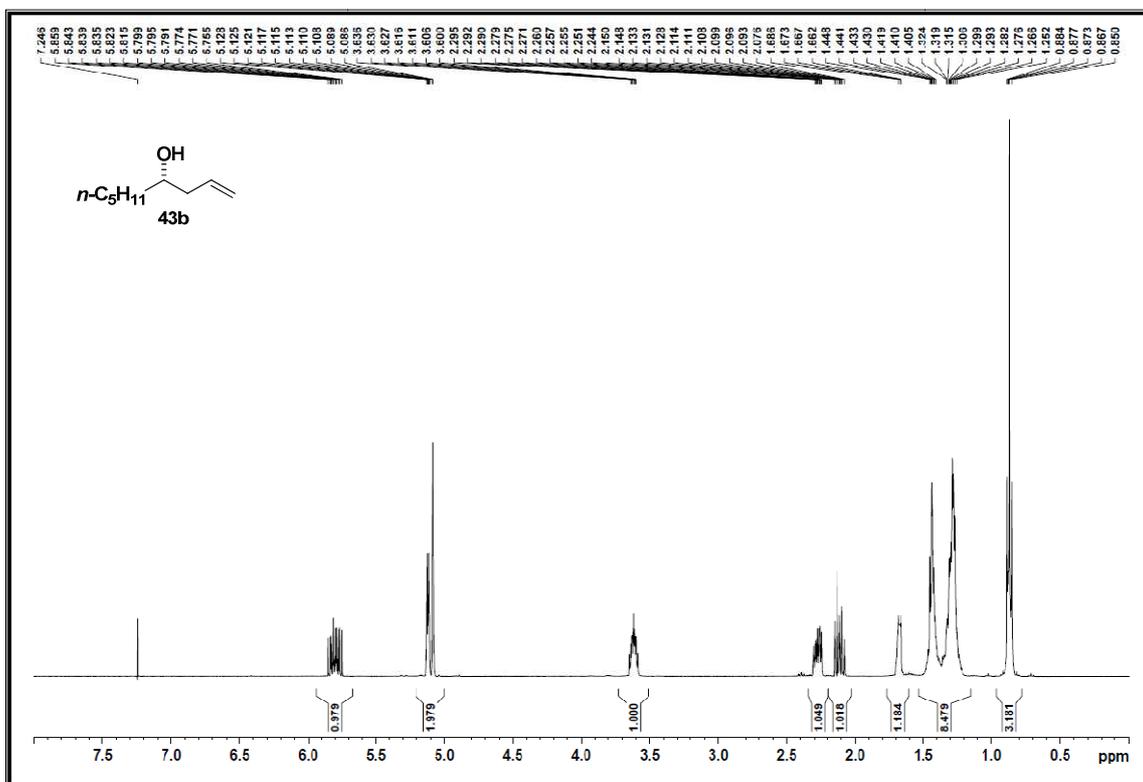
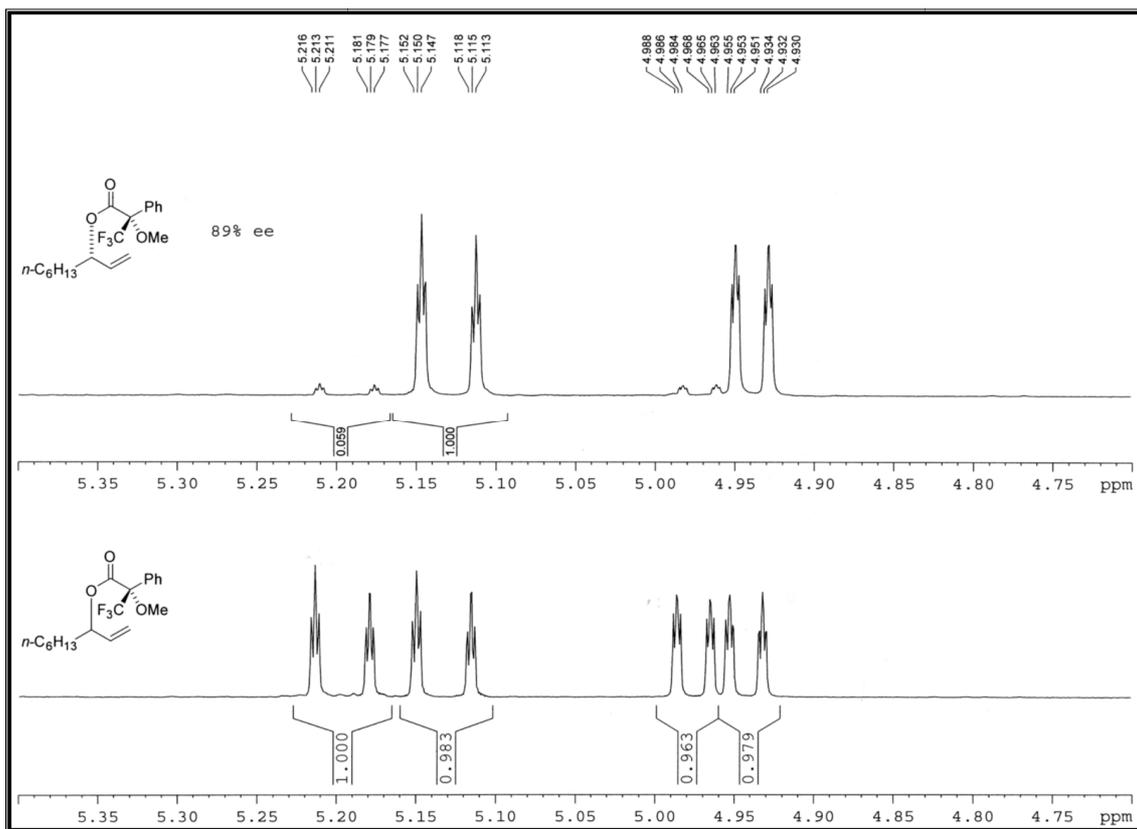
3.5. APÉNDICE DE ESPECTROS

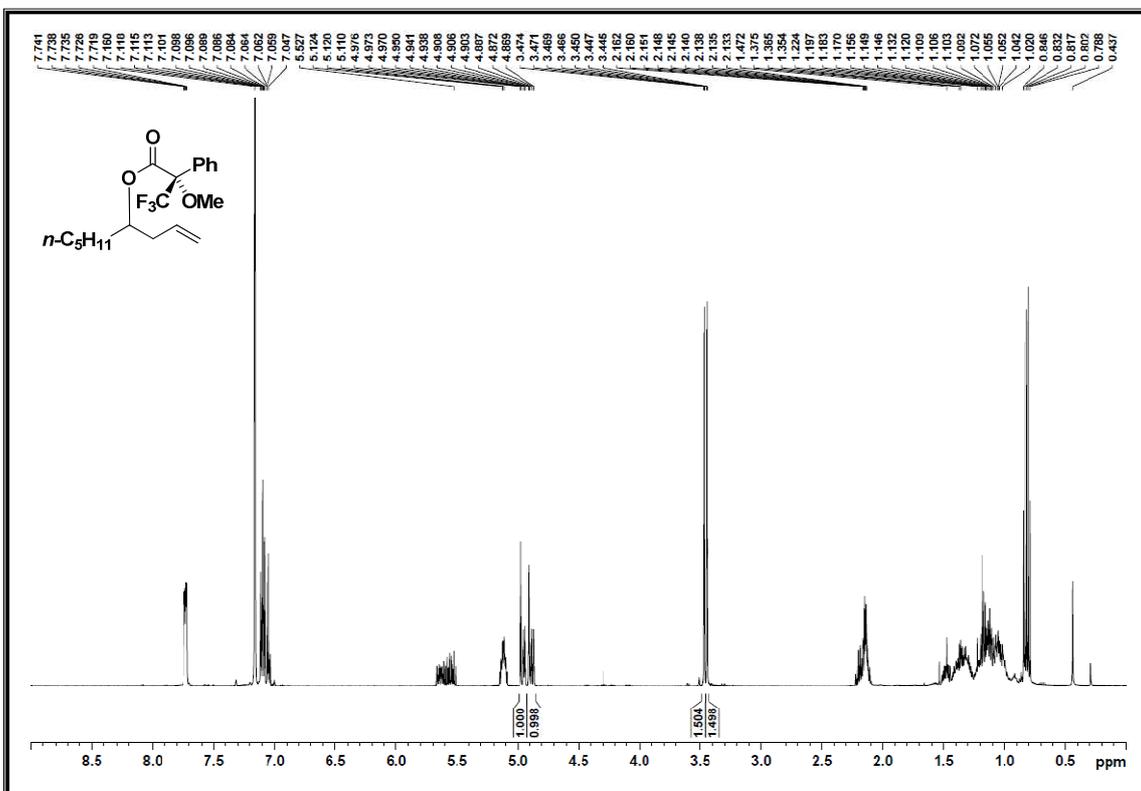
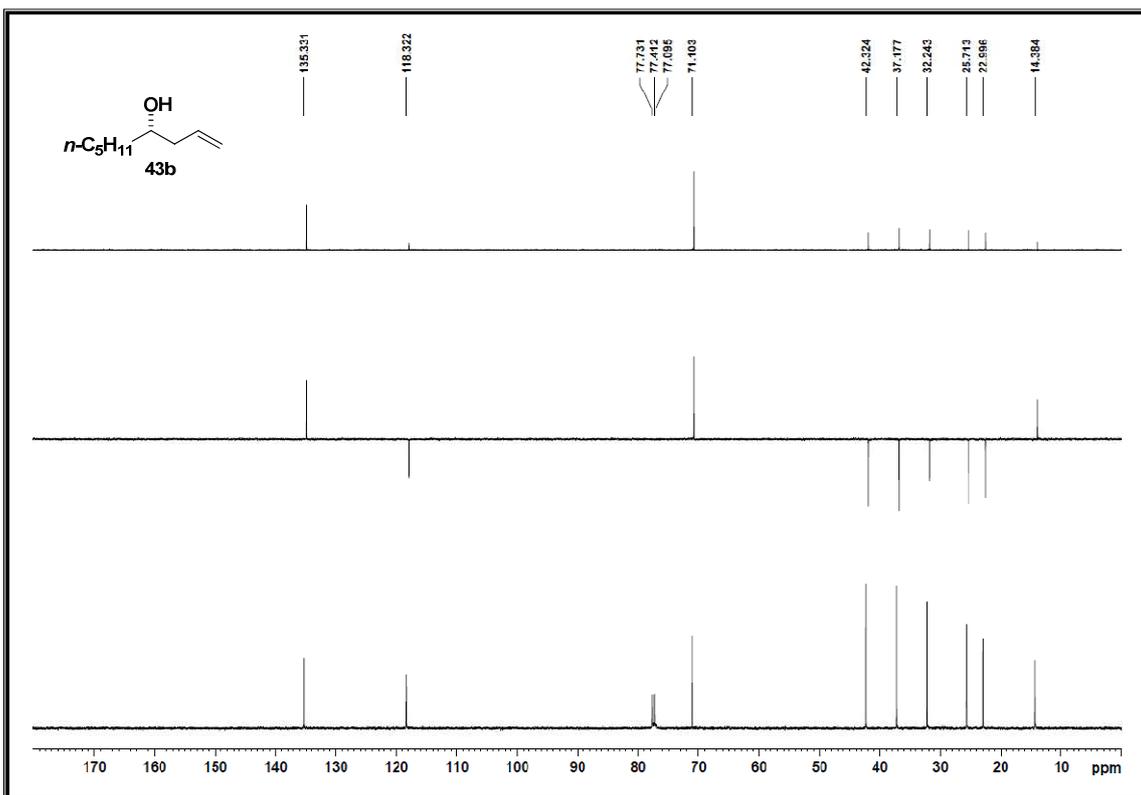


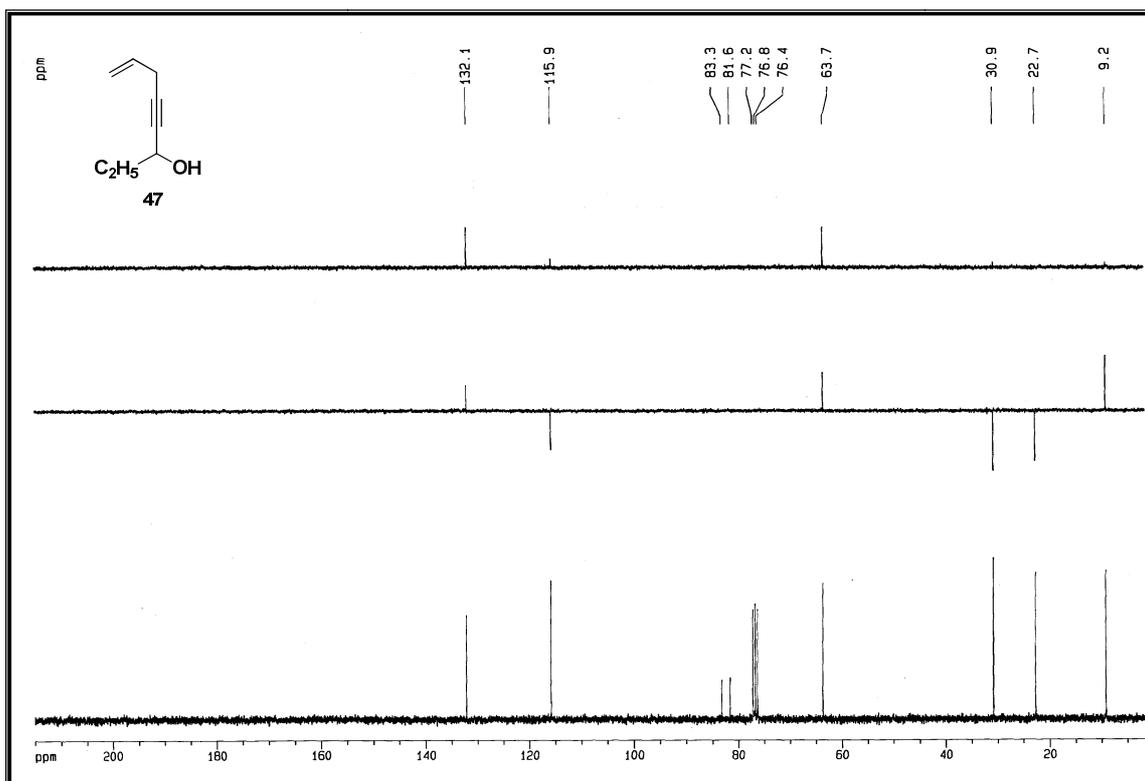
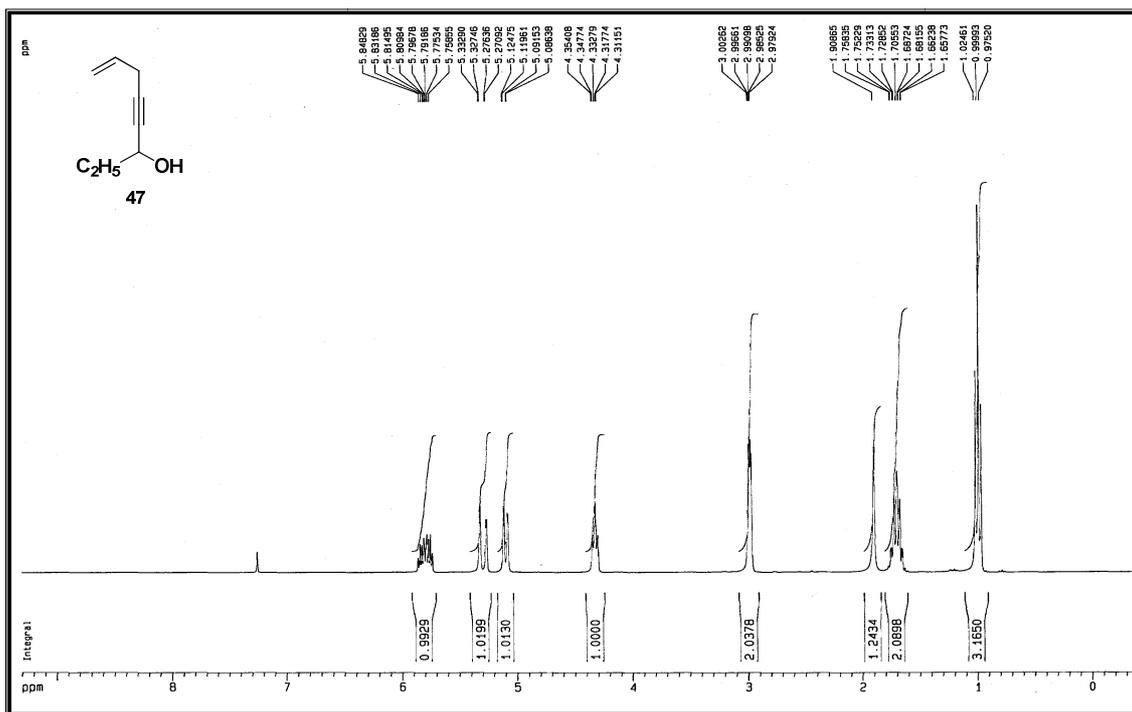


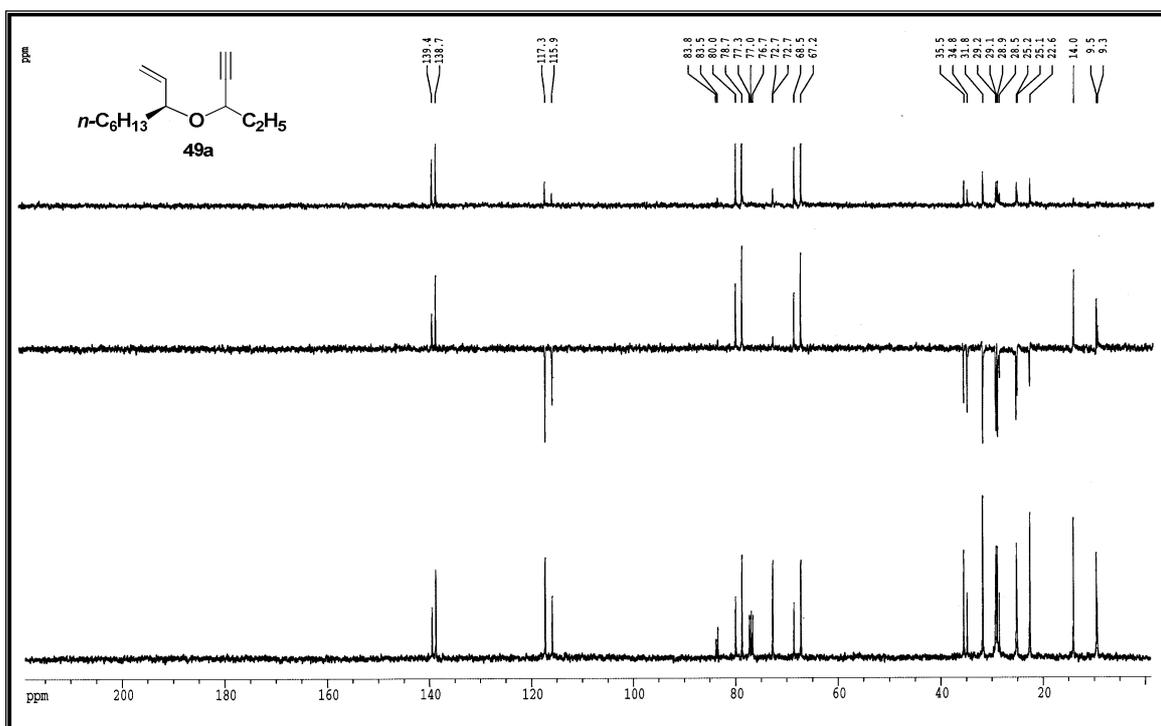
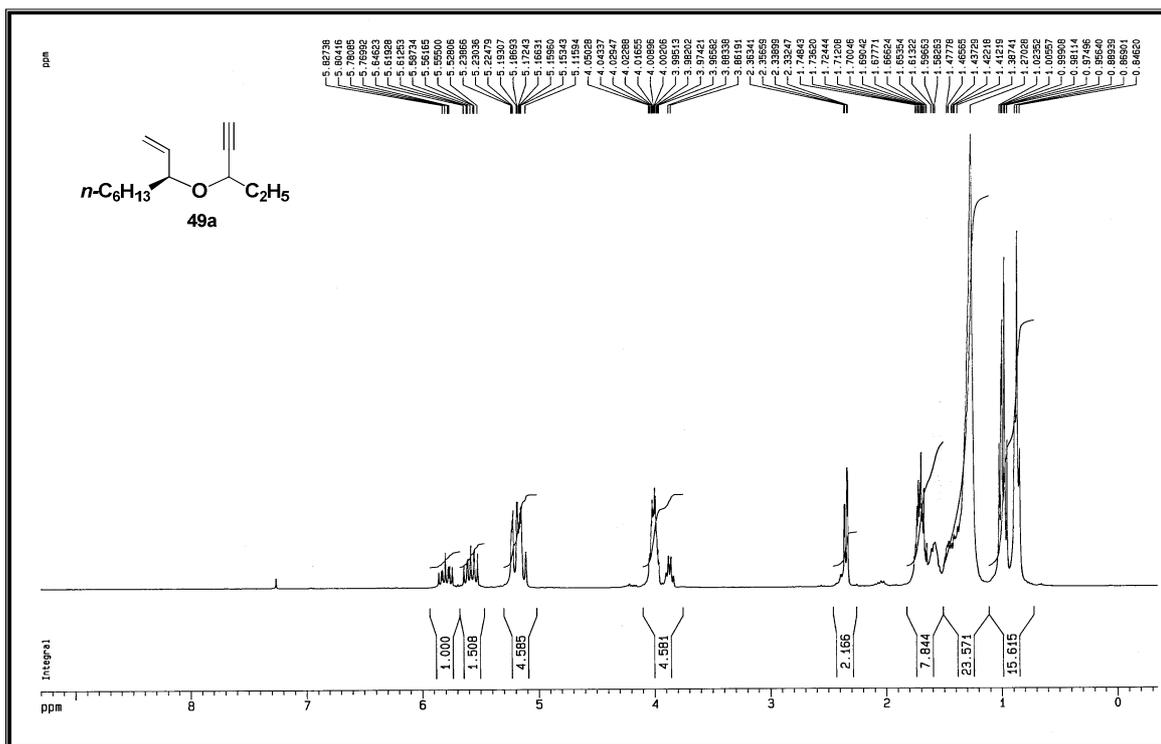


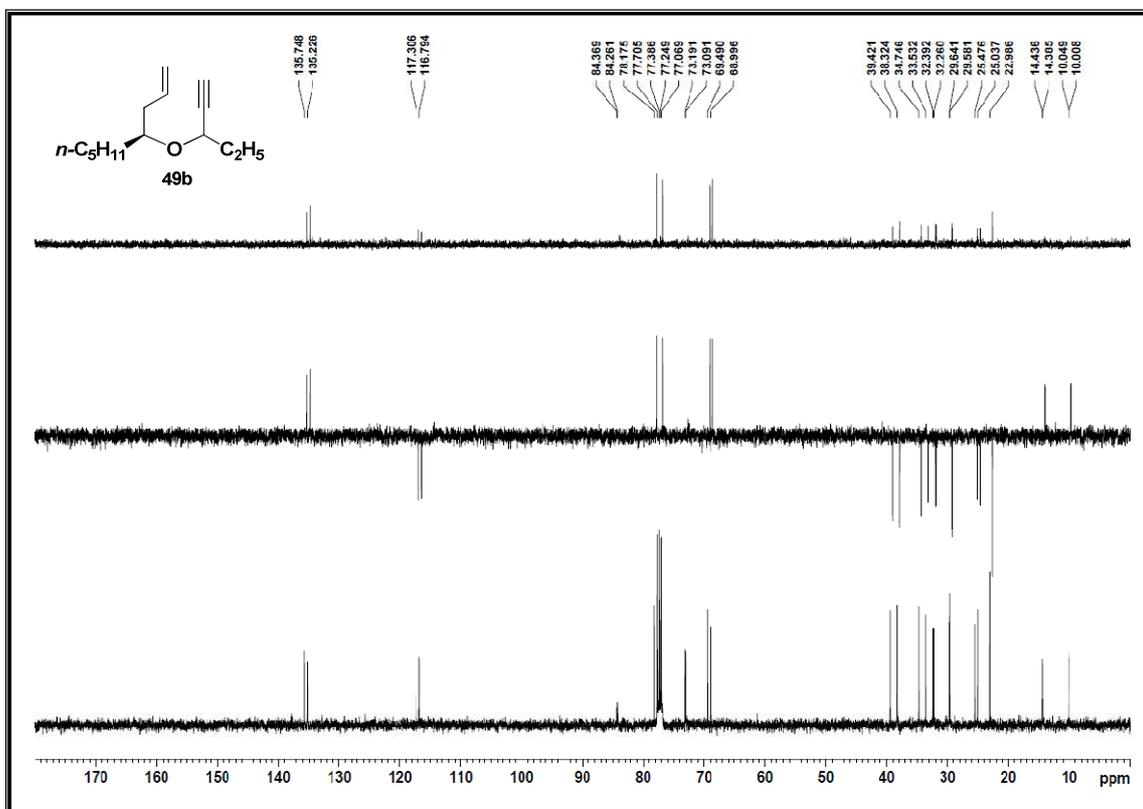
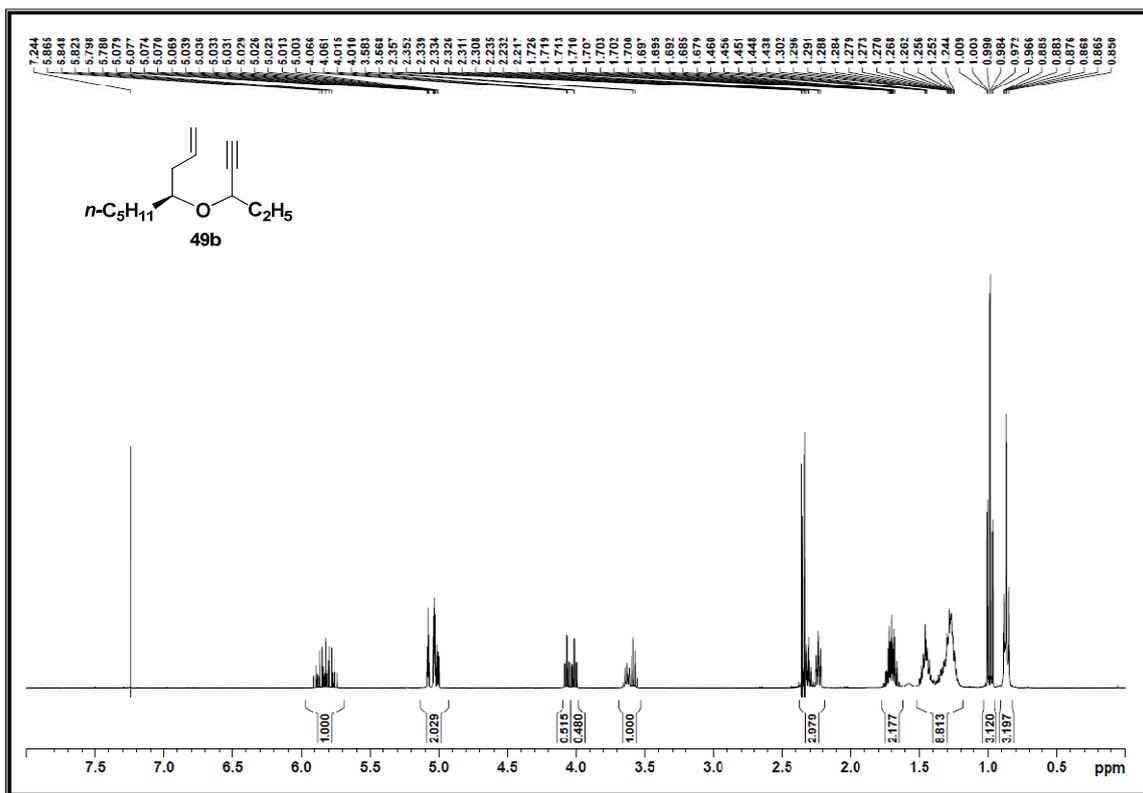


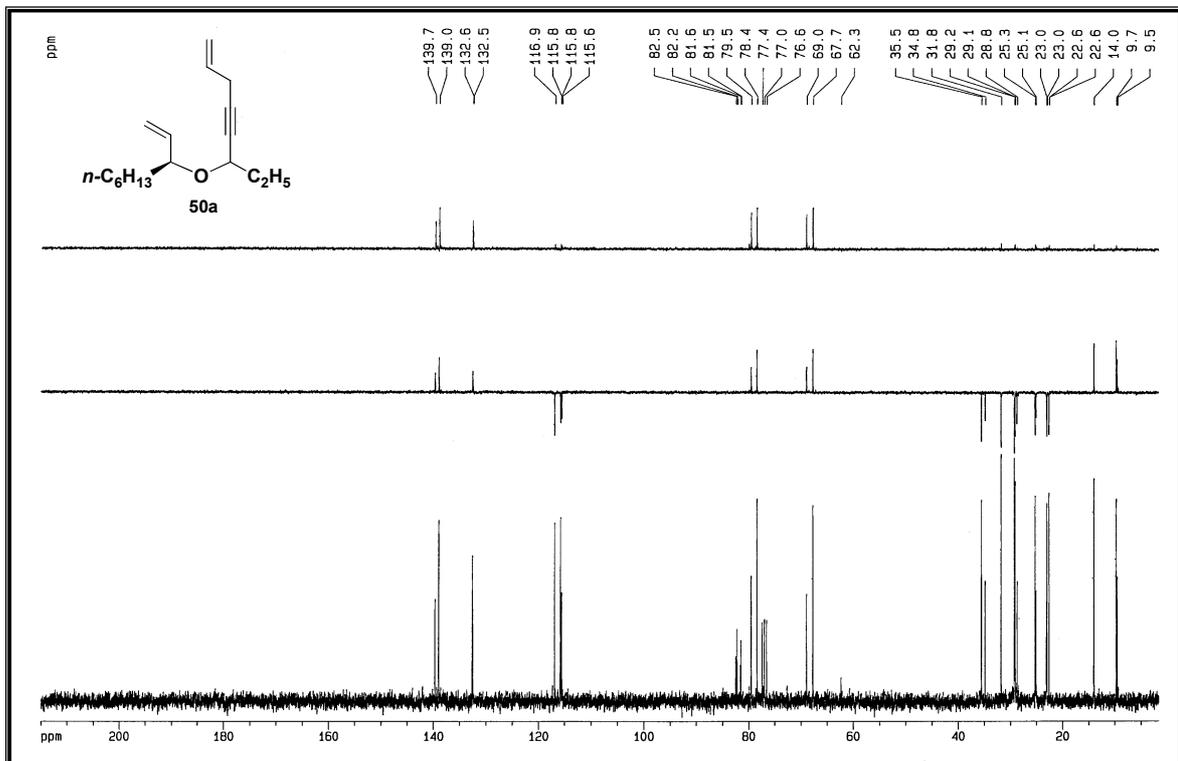
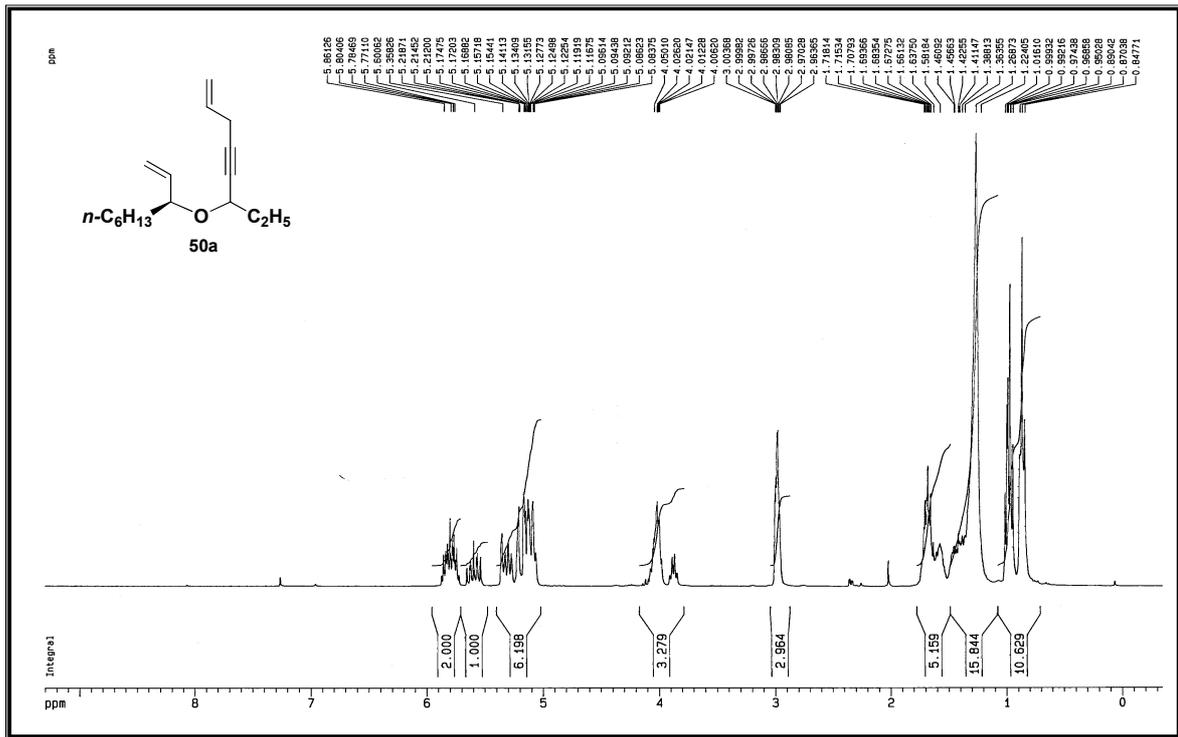


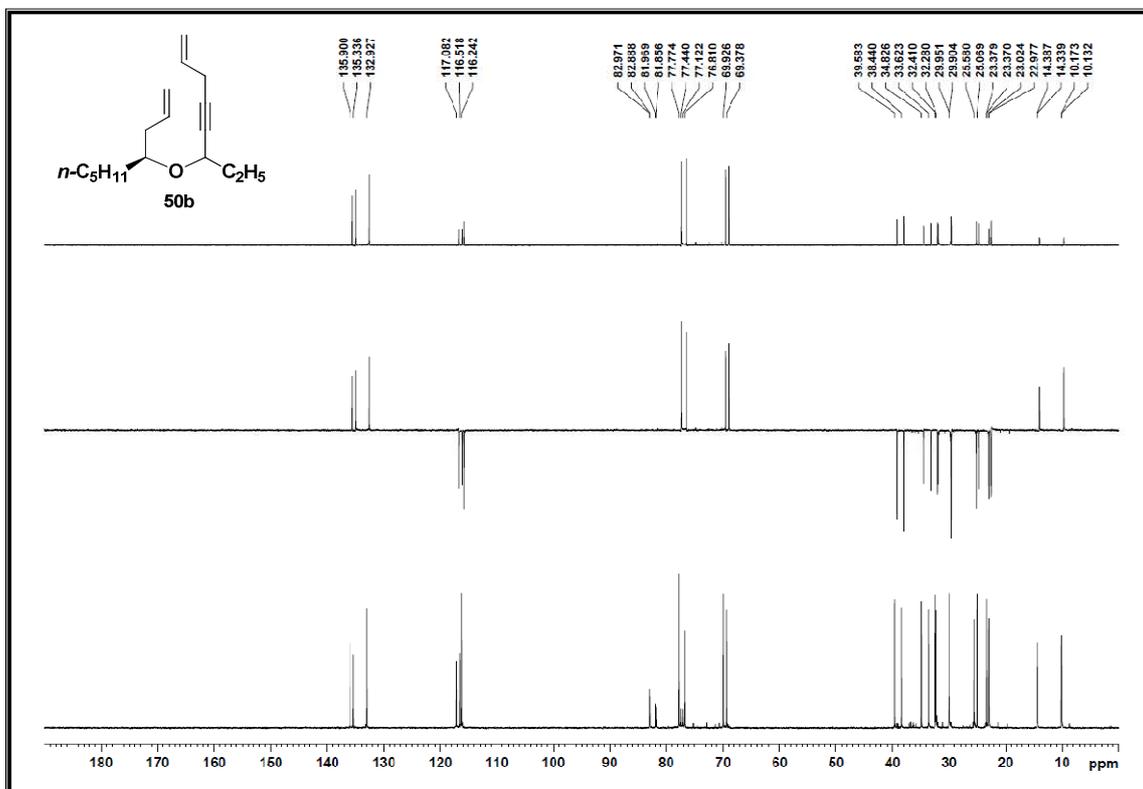
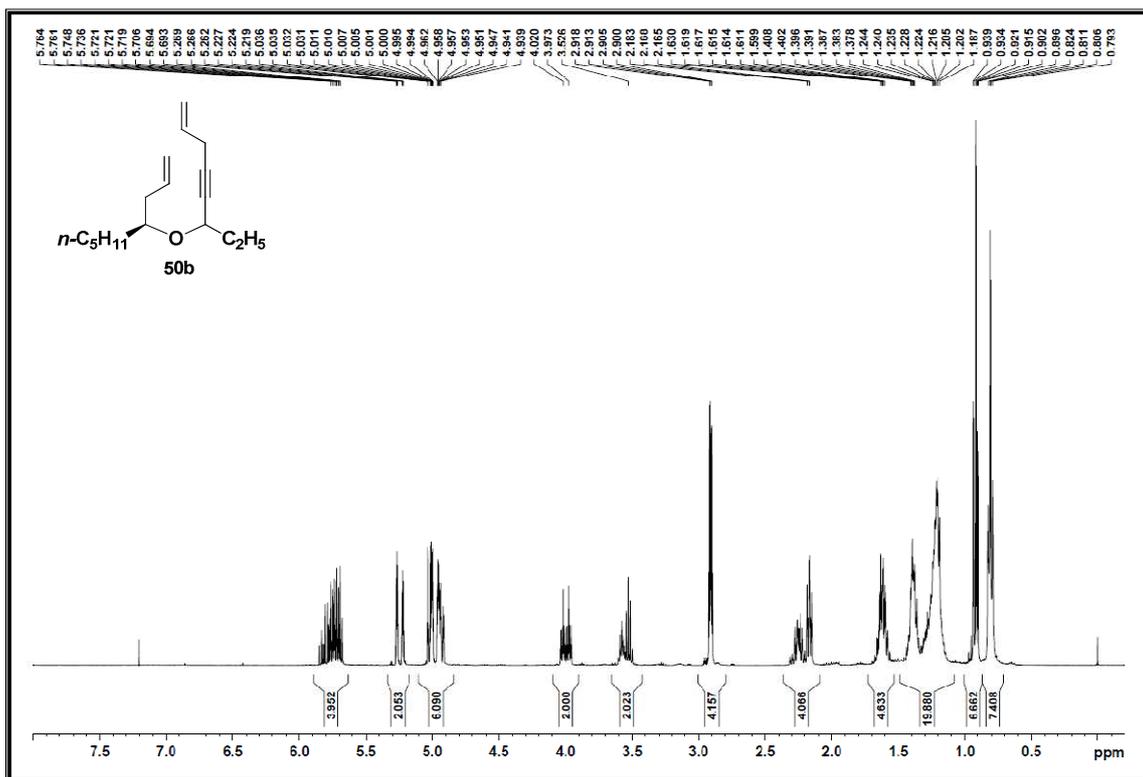


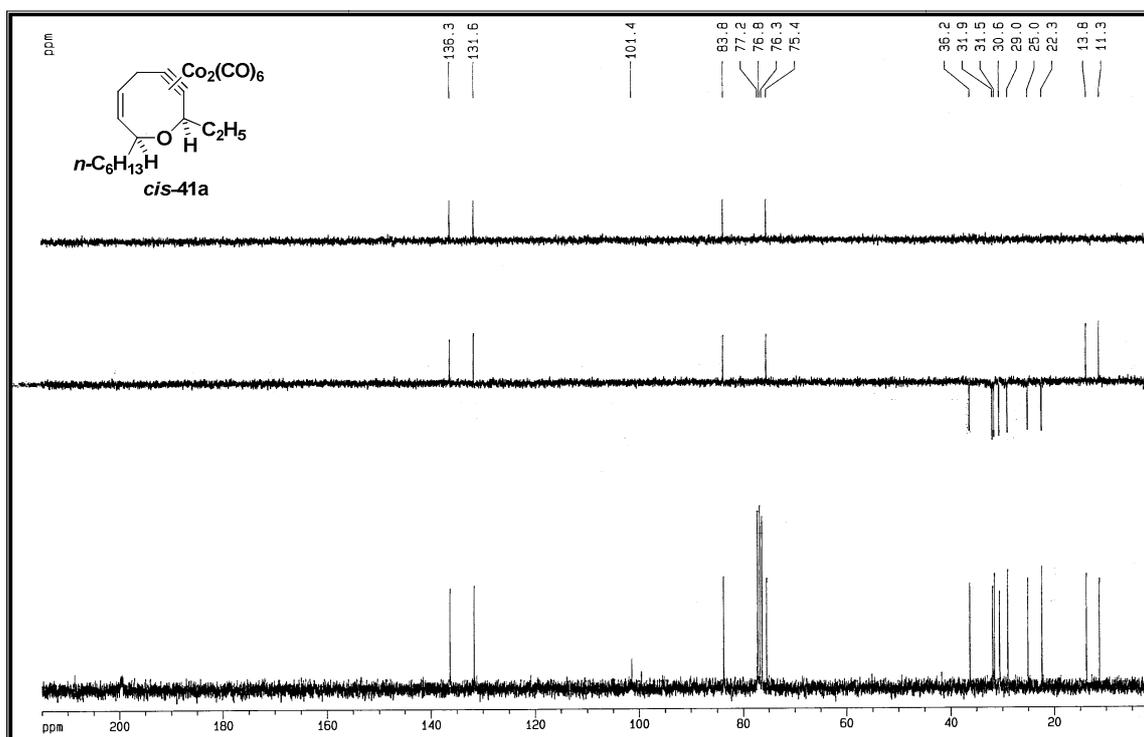
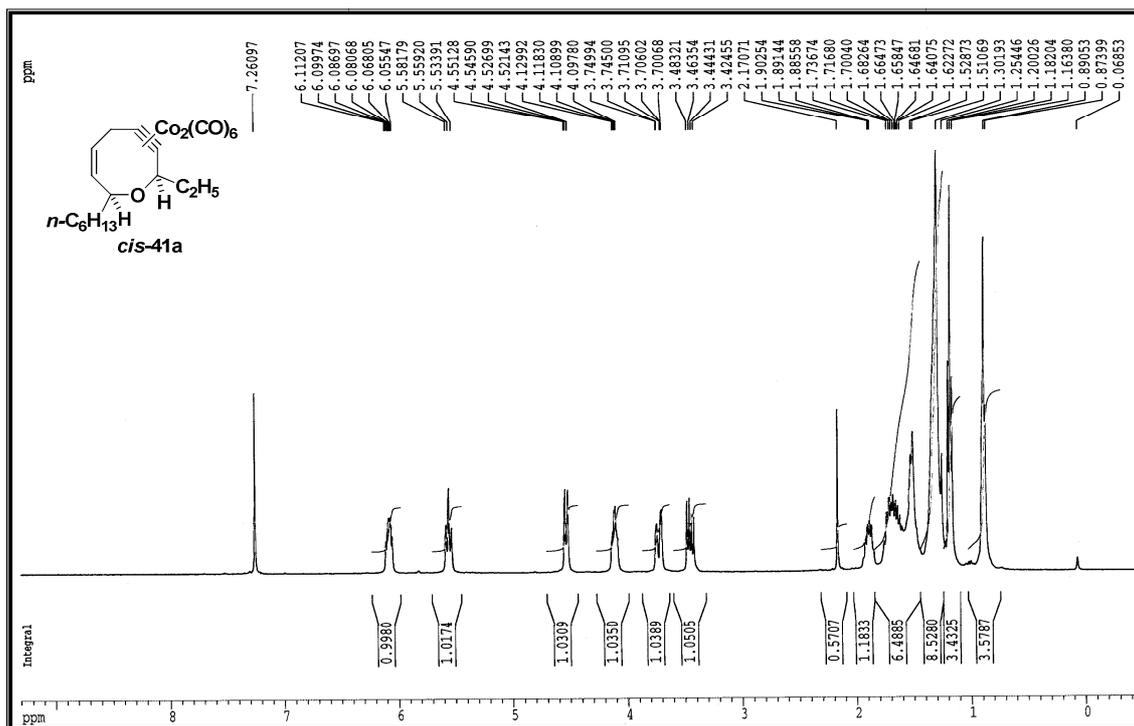


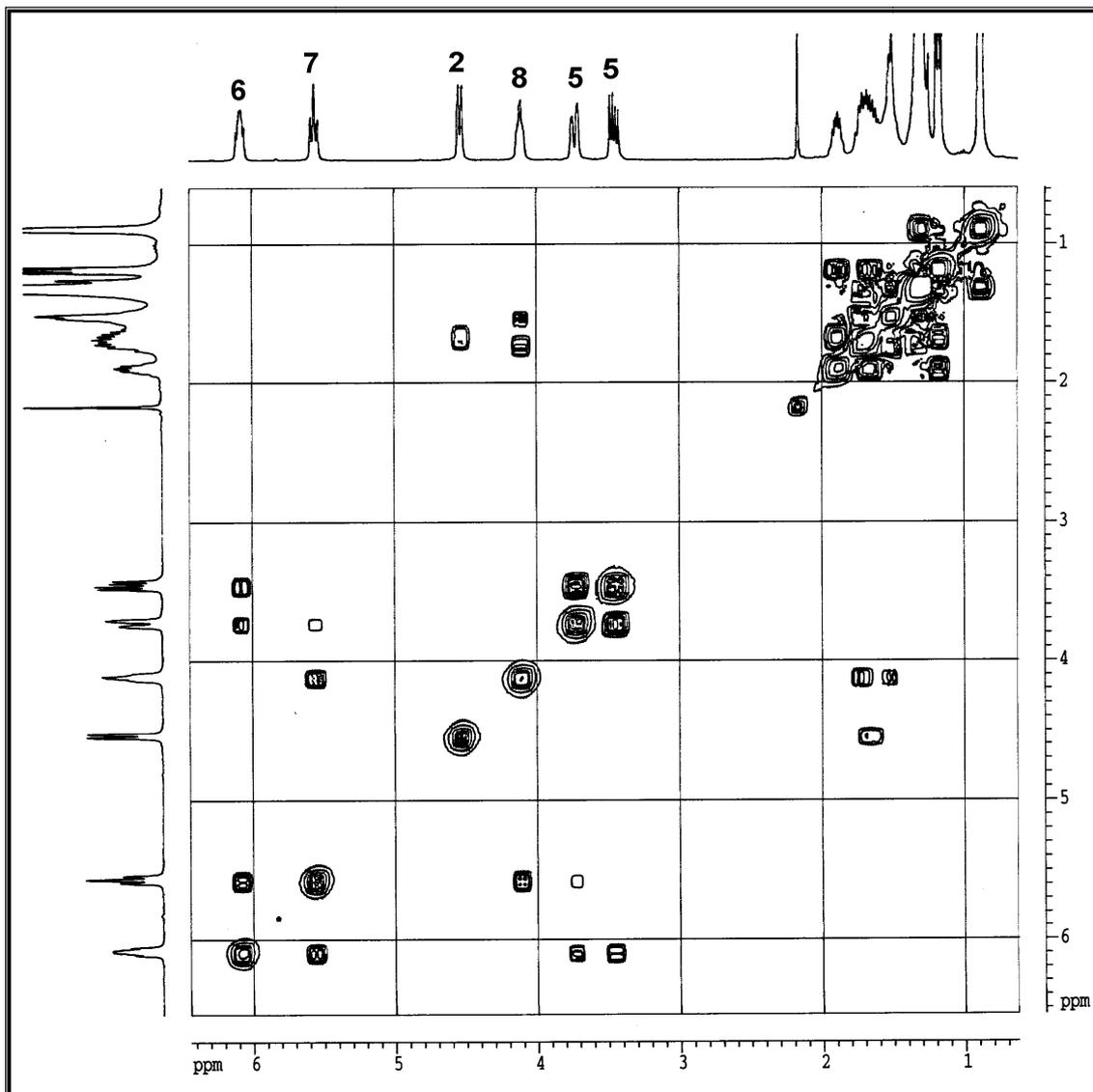
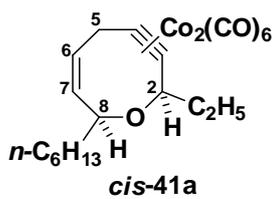




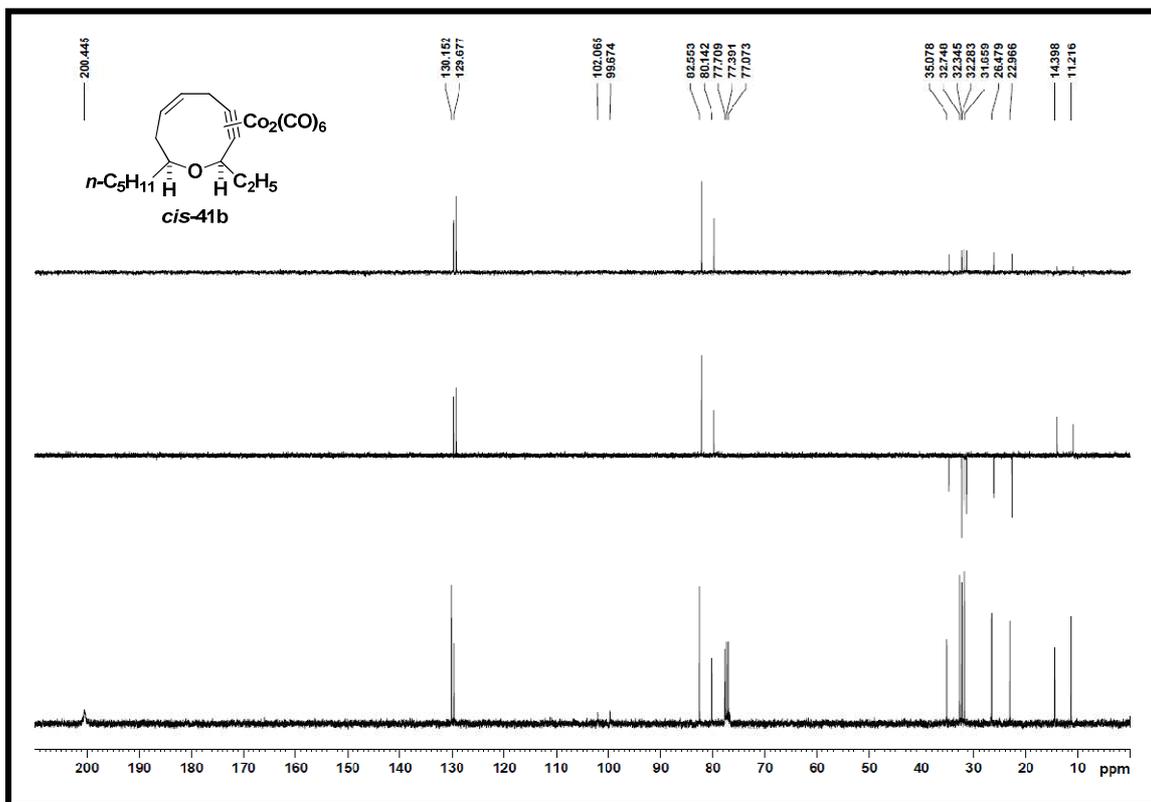
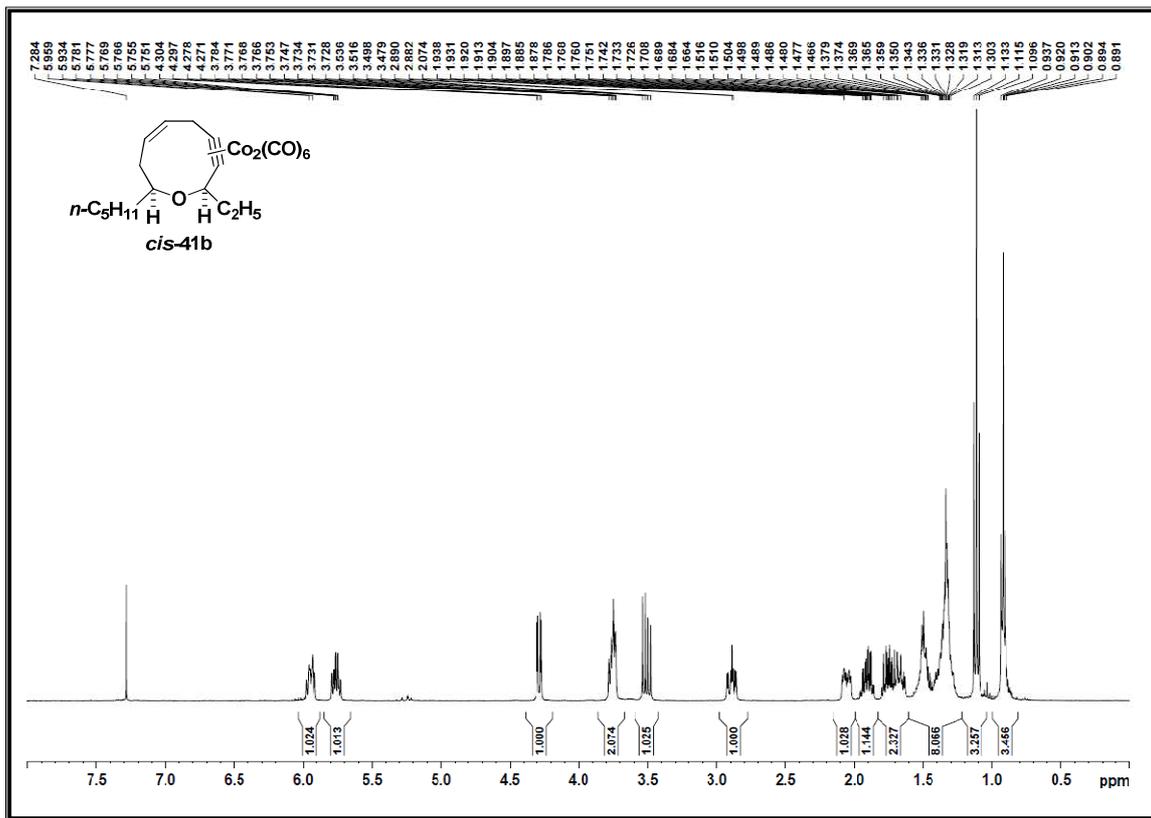


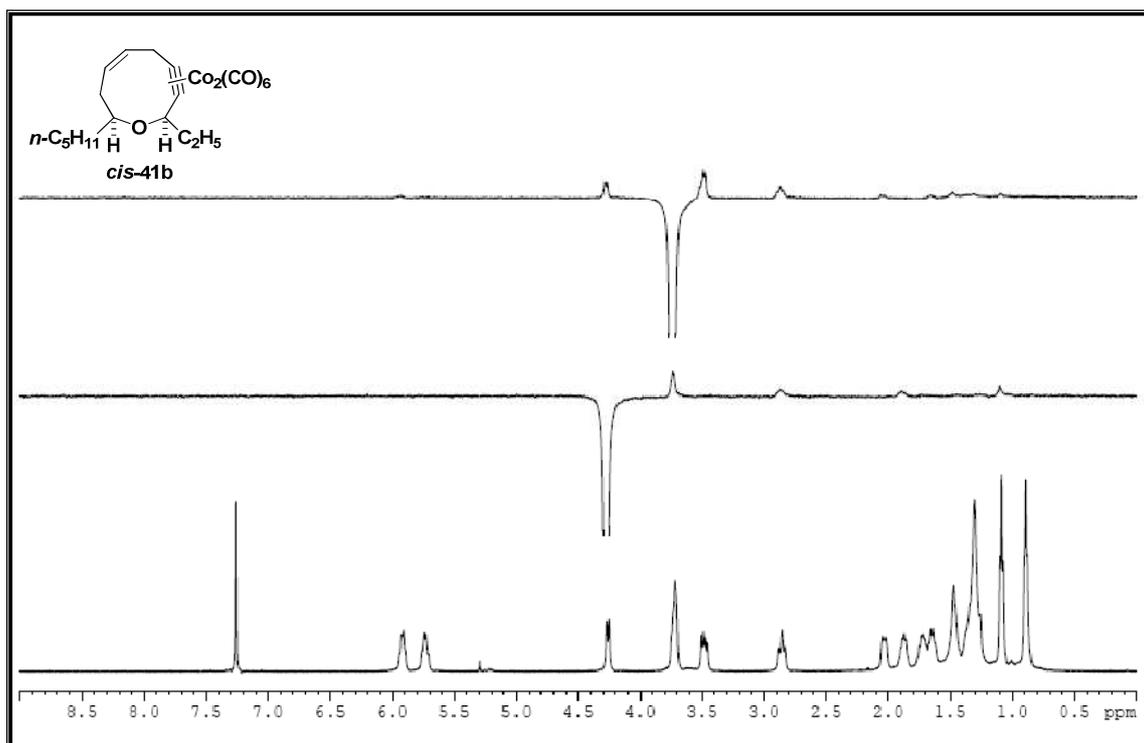


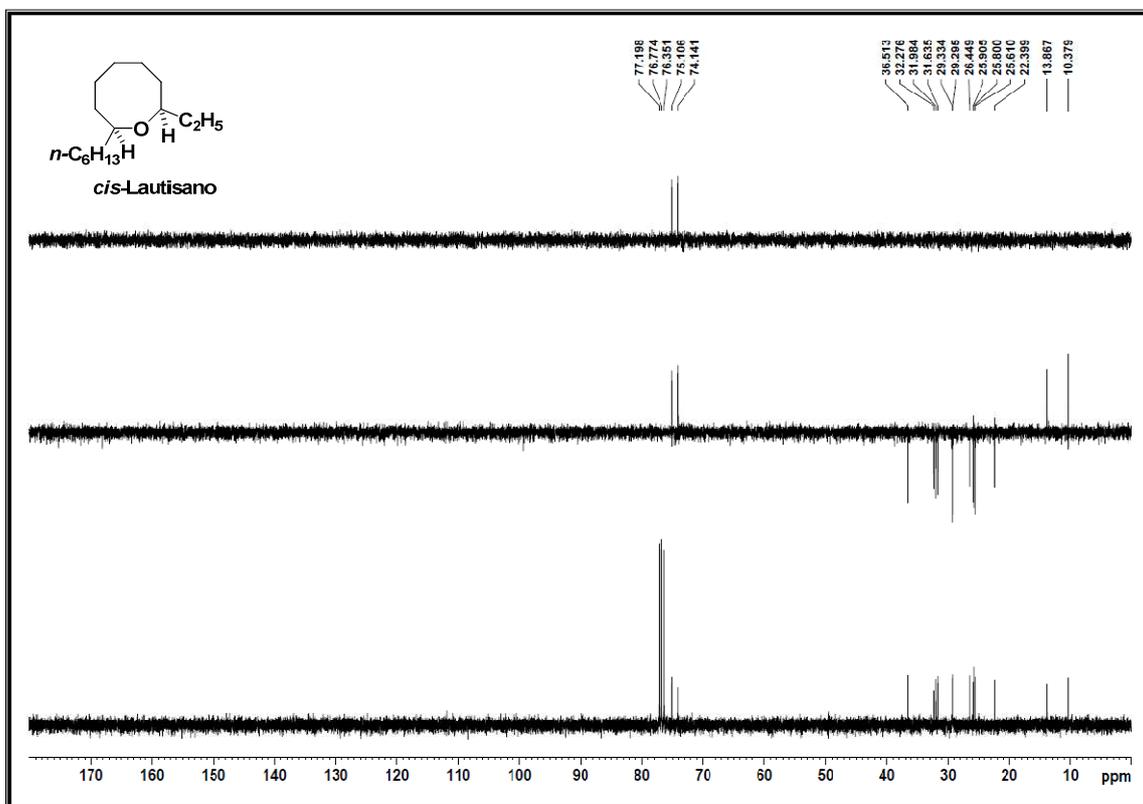
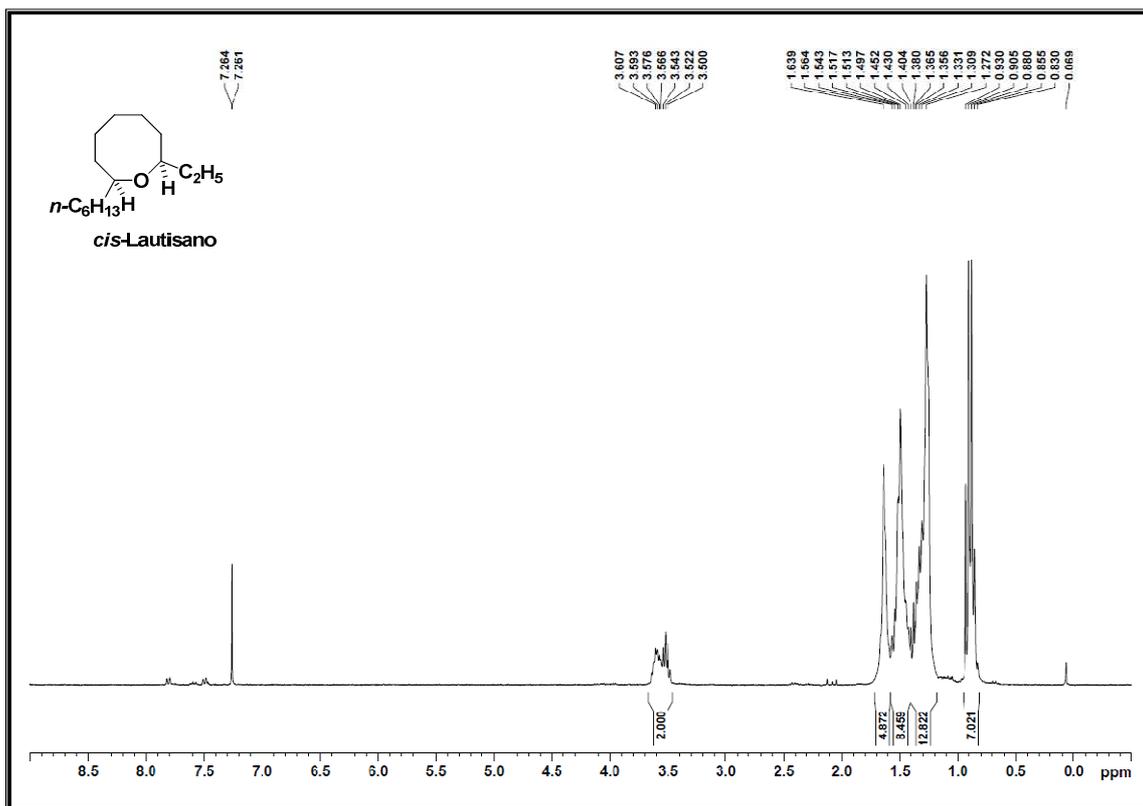


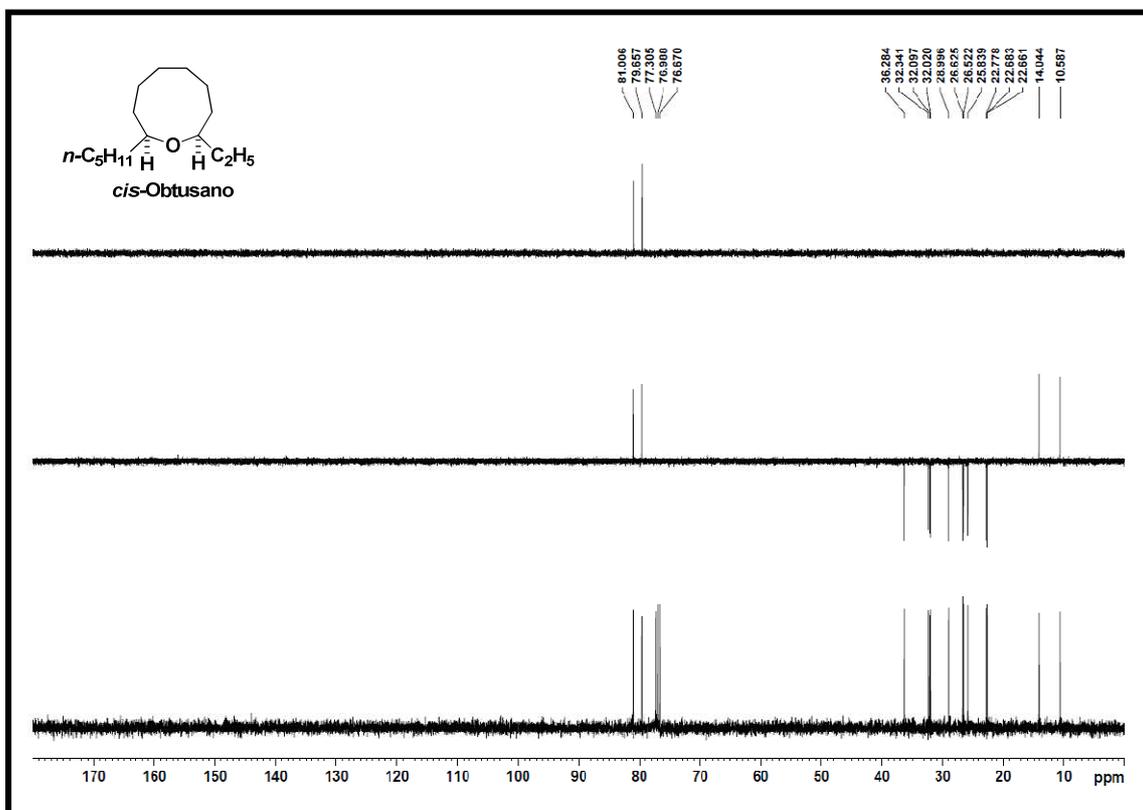
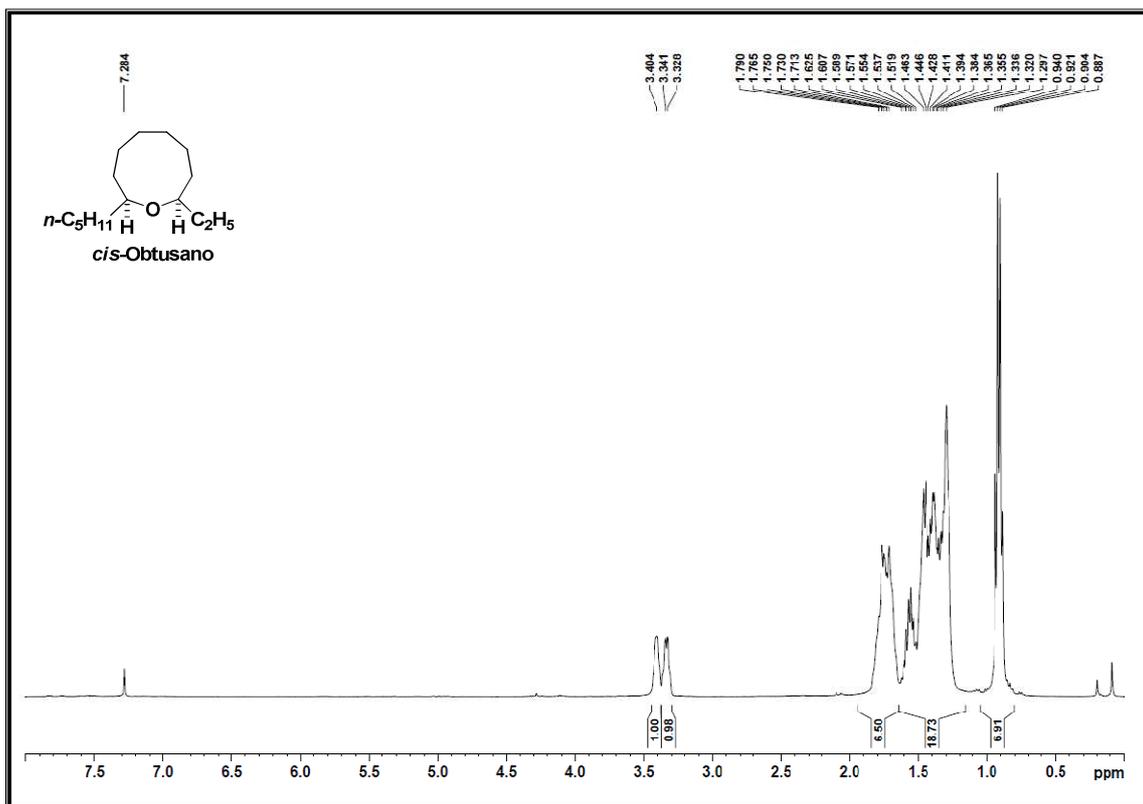


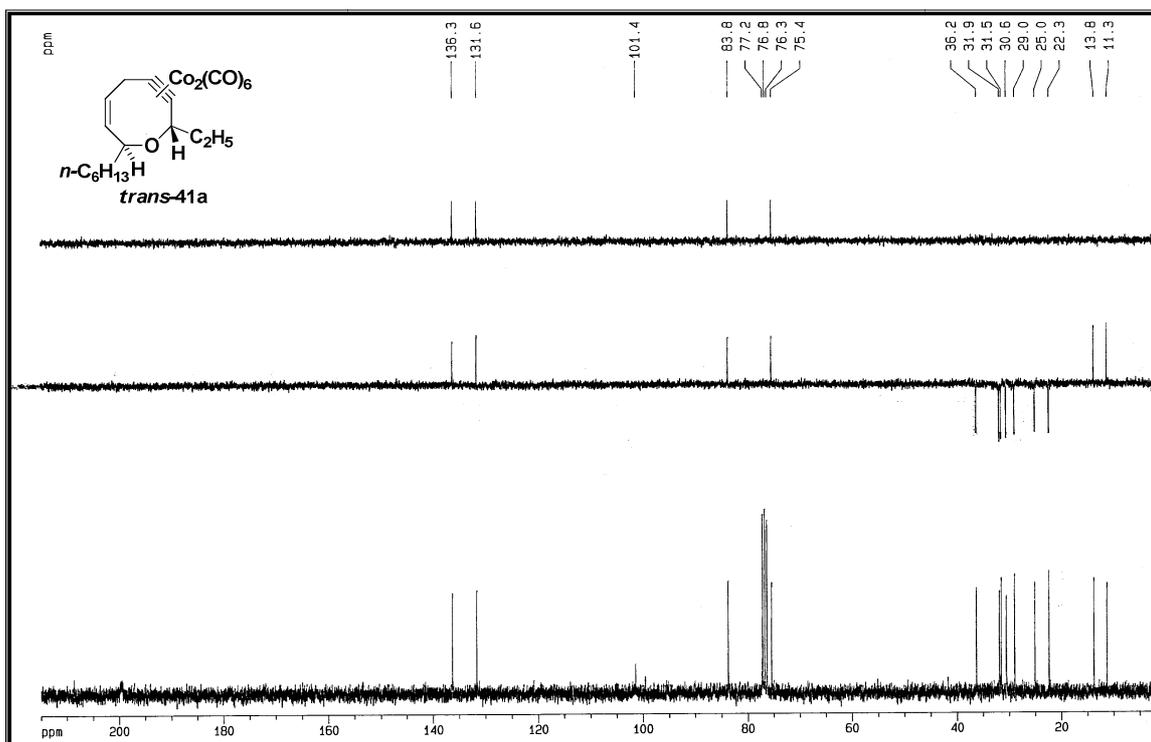
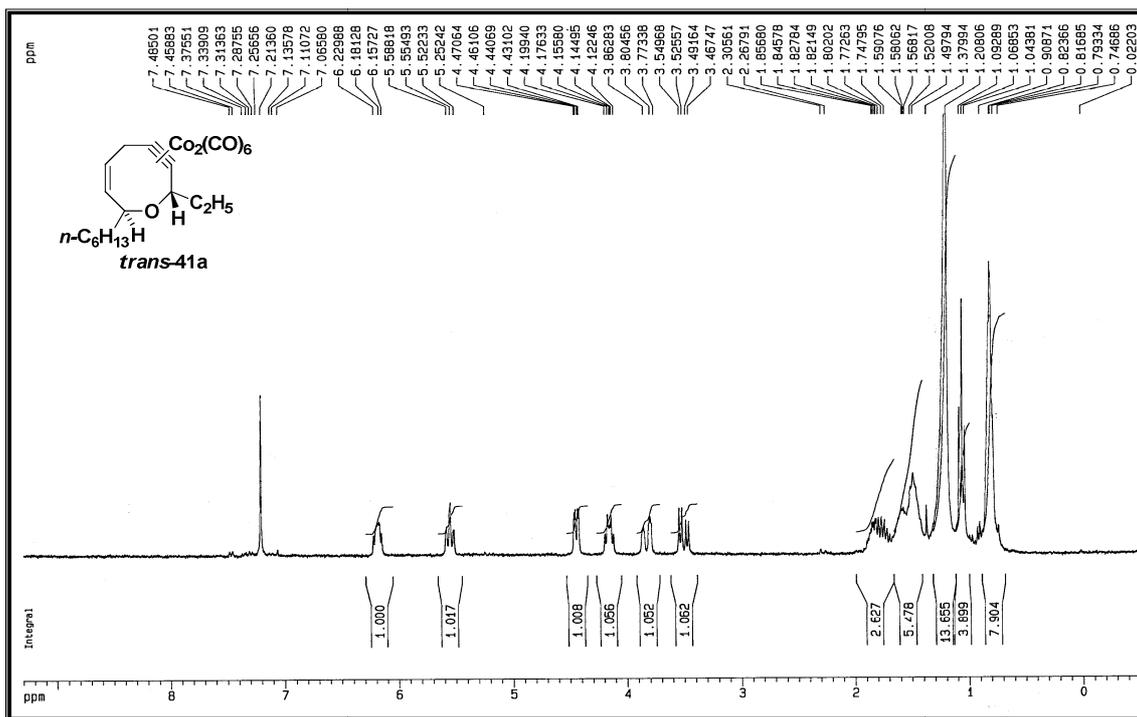


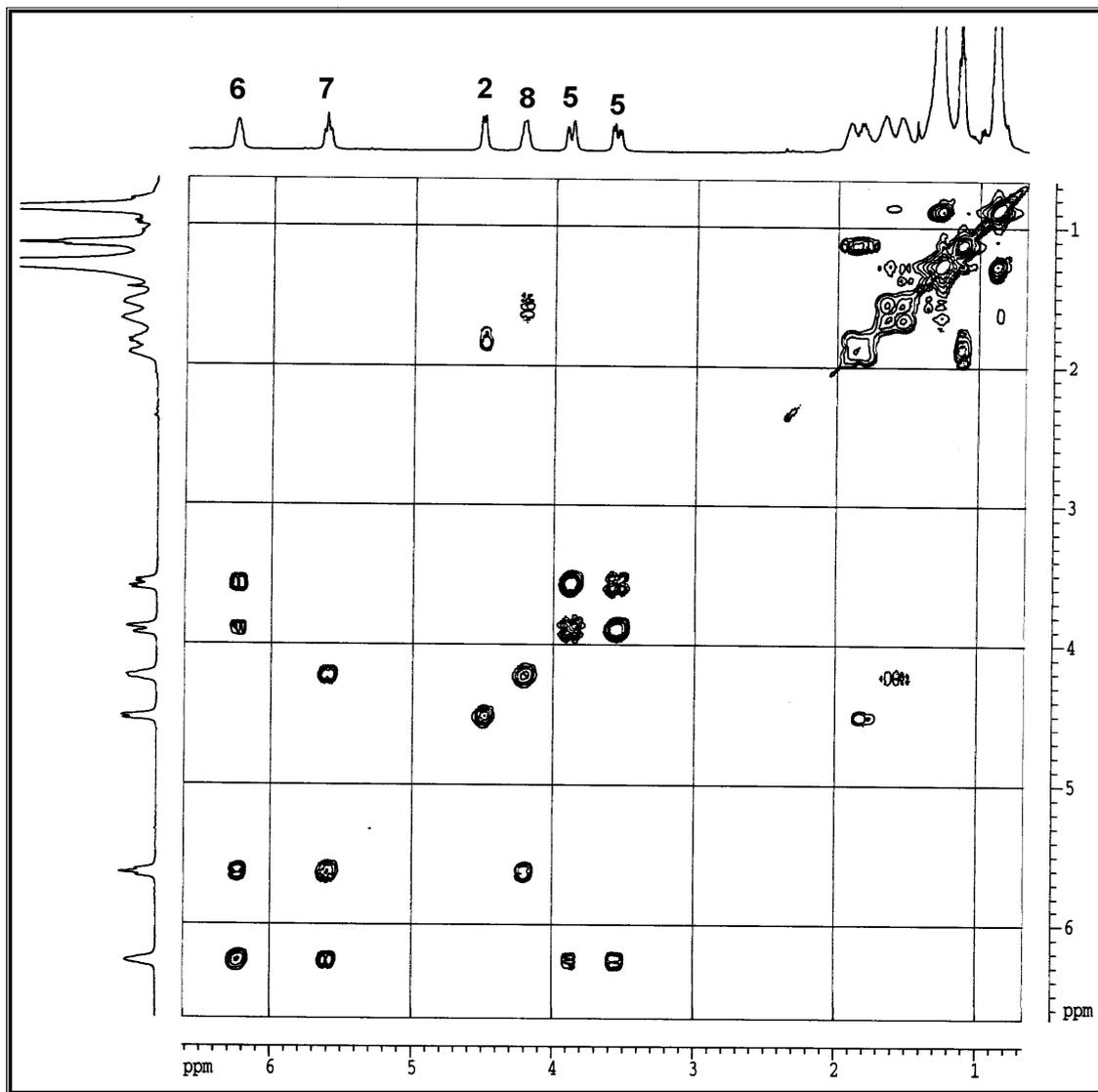
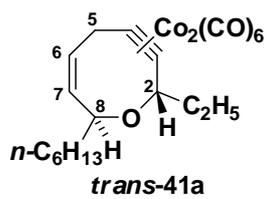


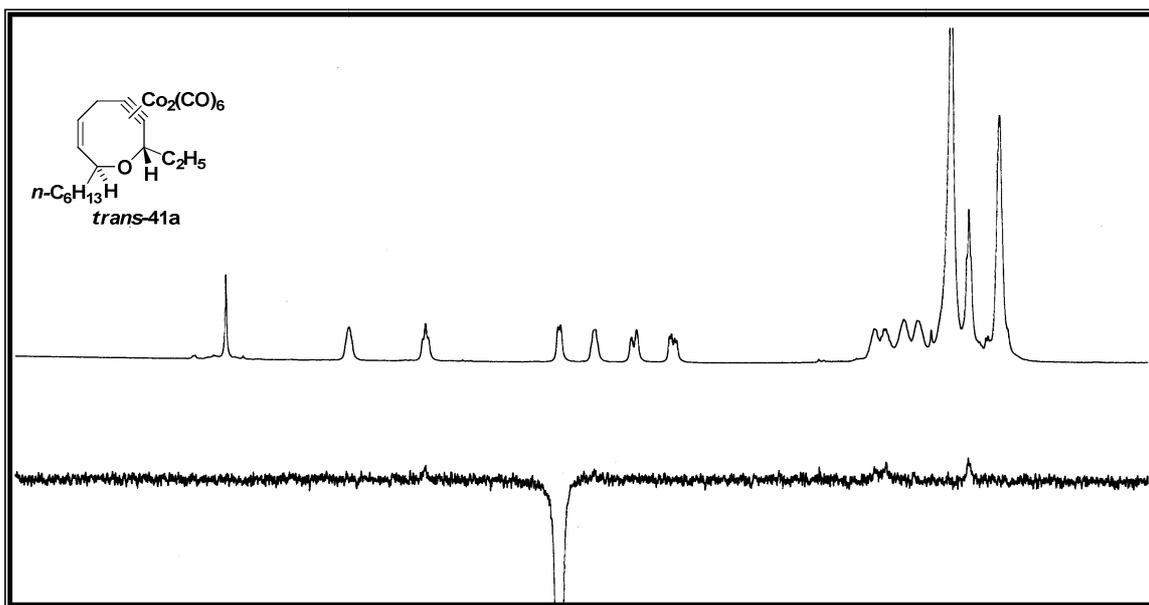
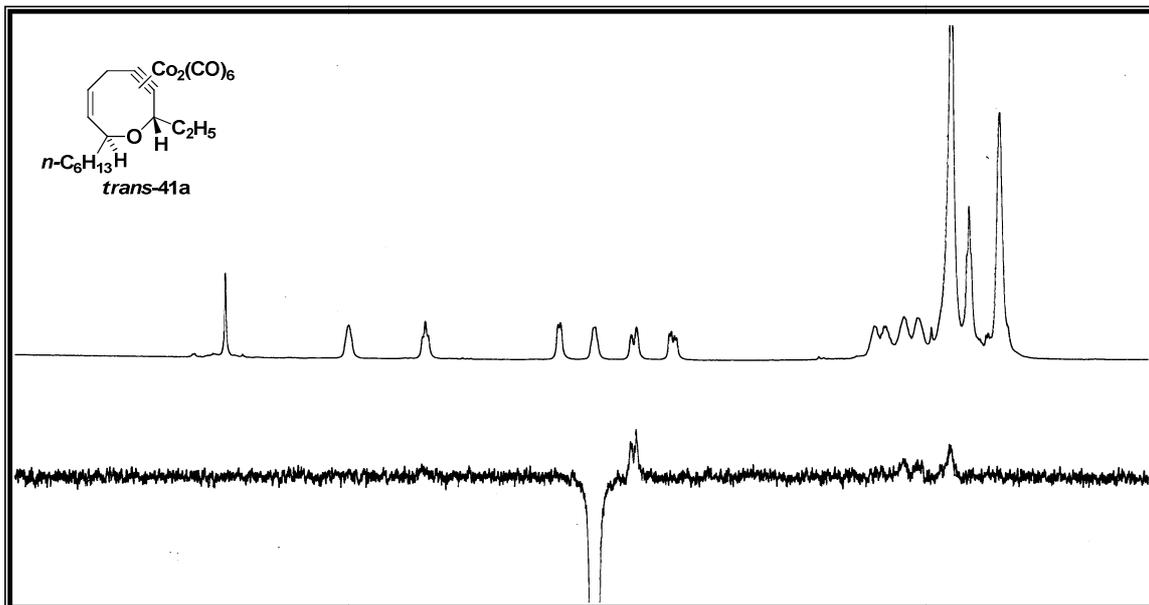


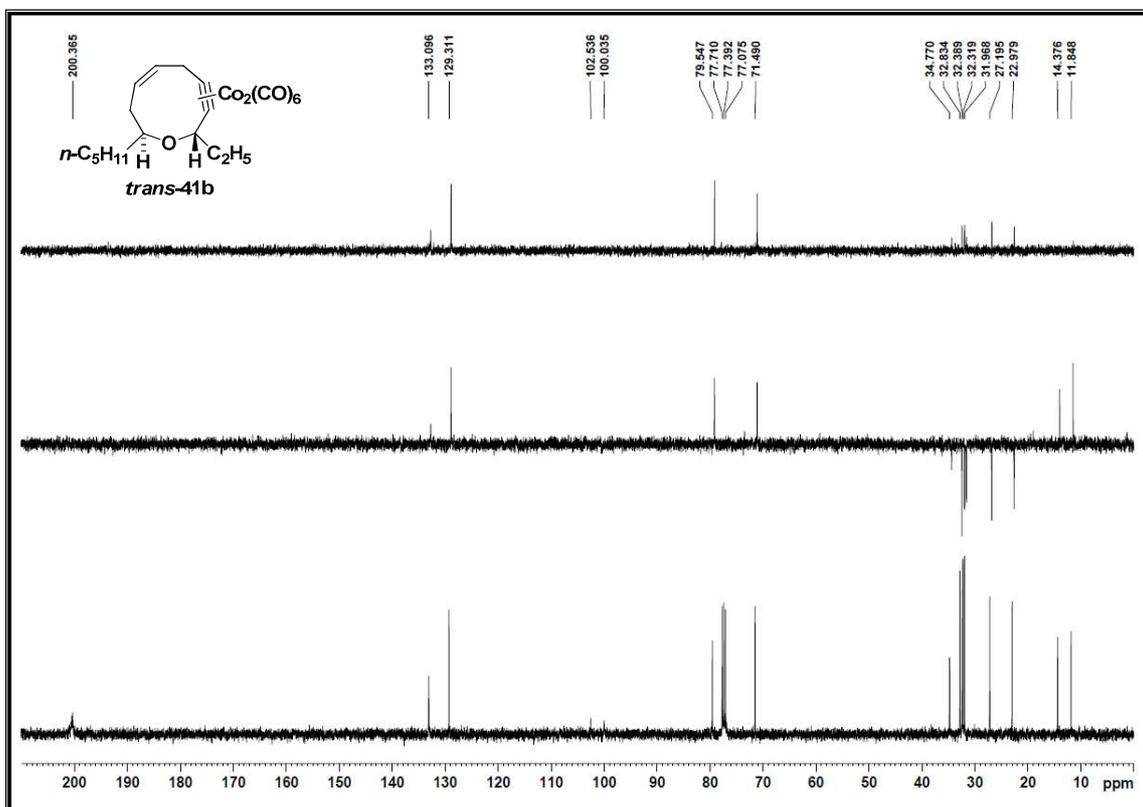
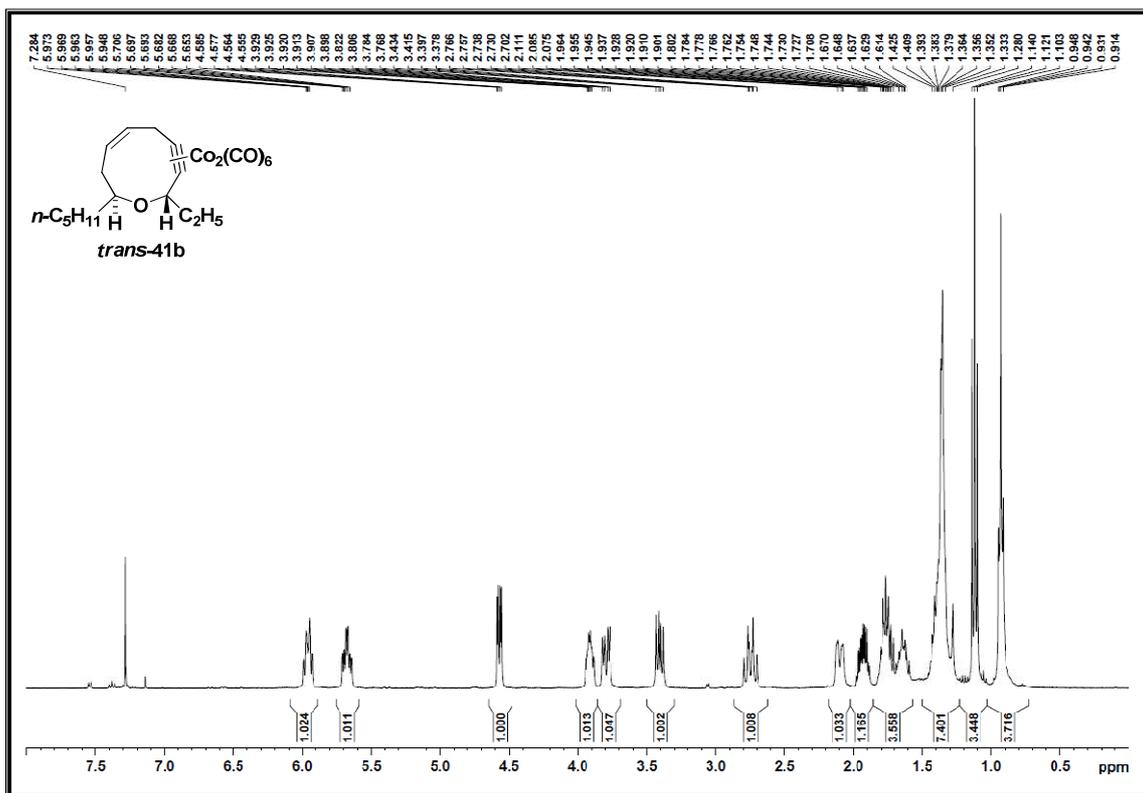


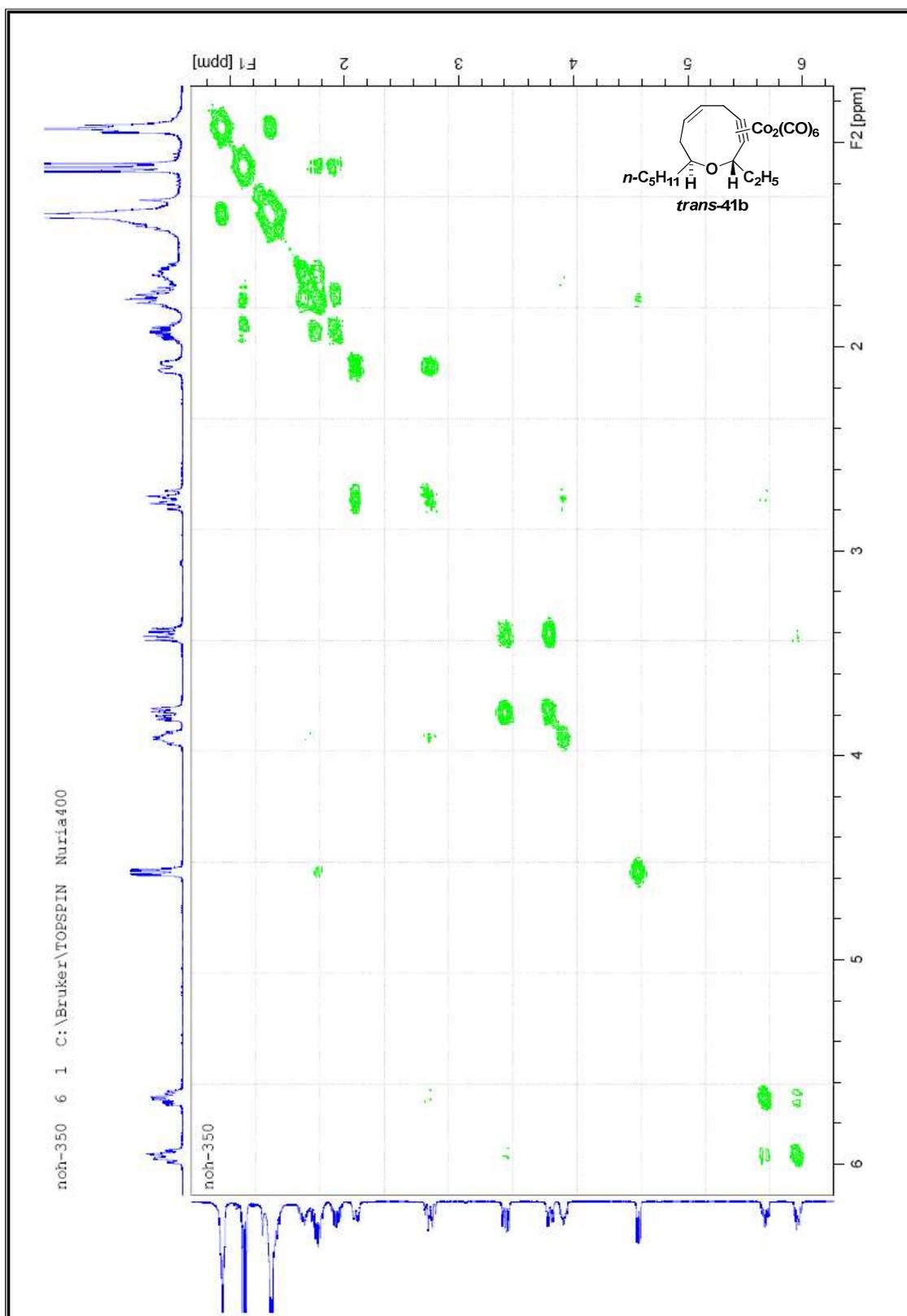


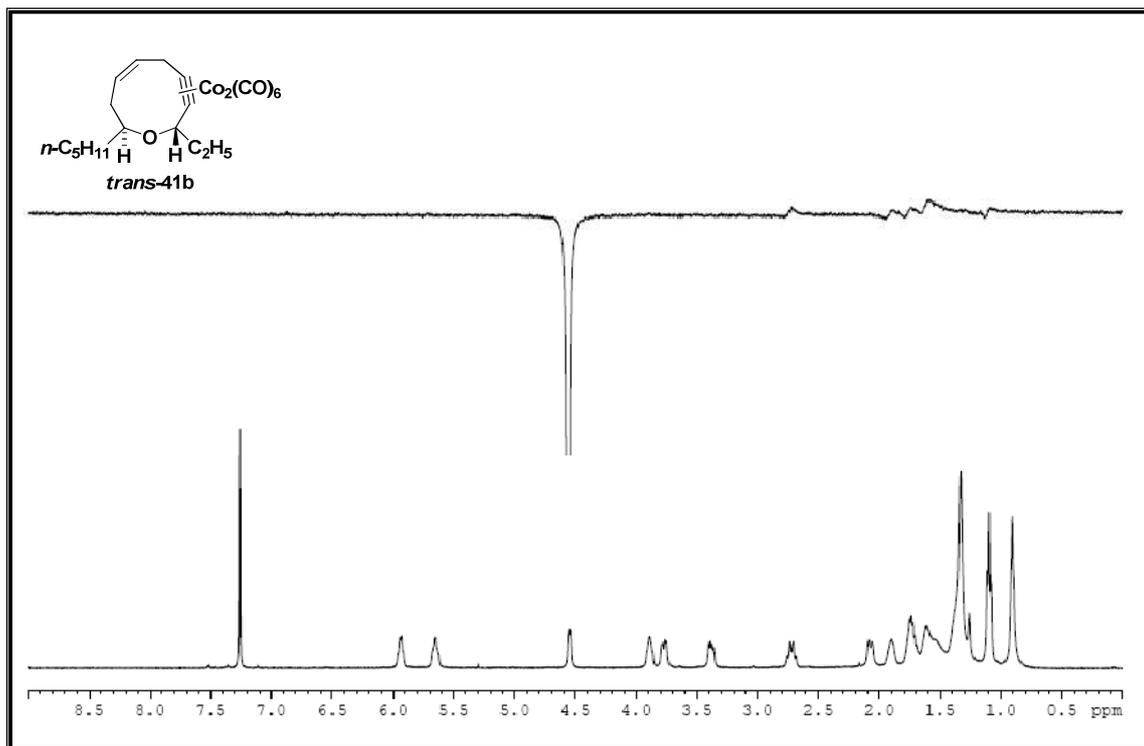


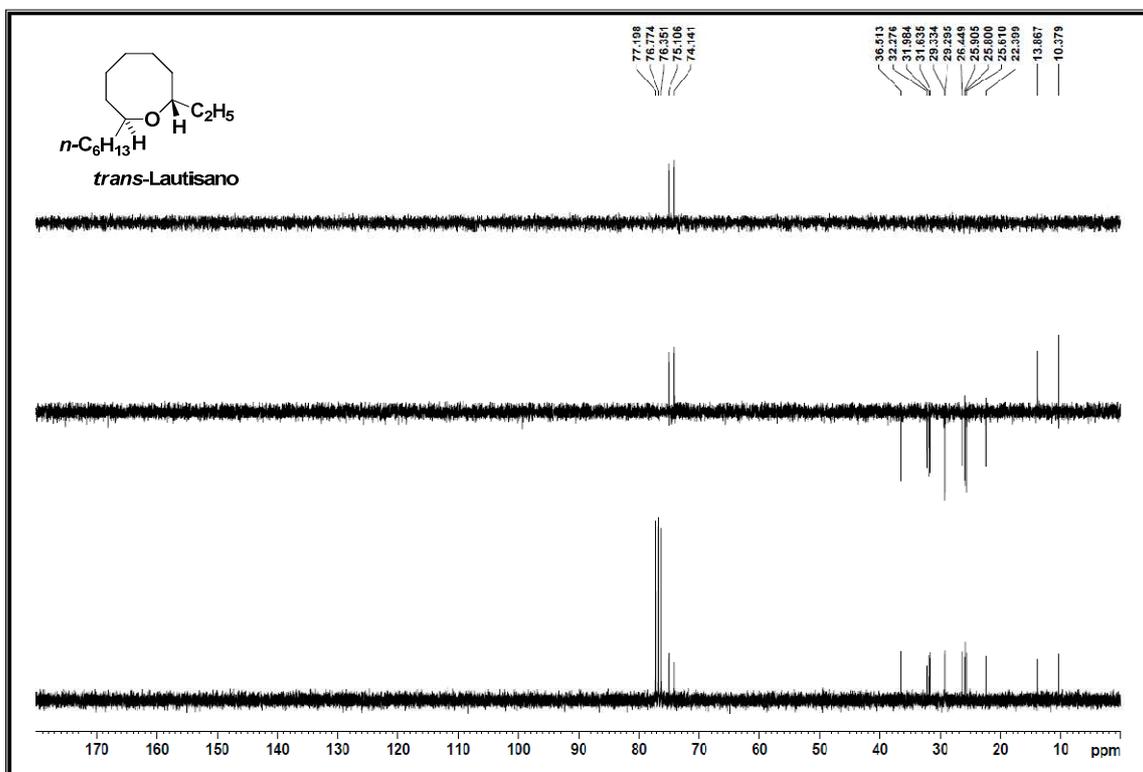
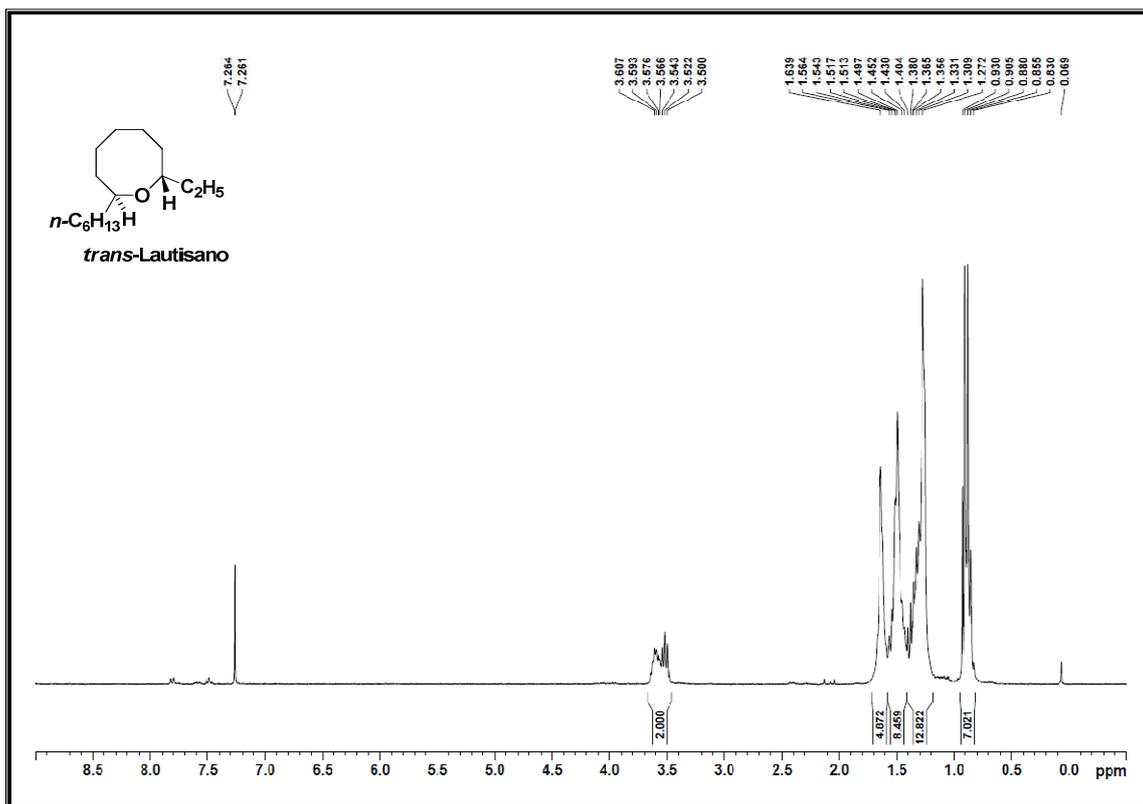


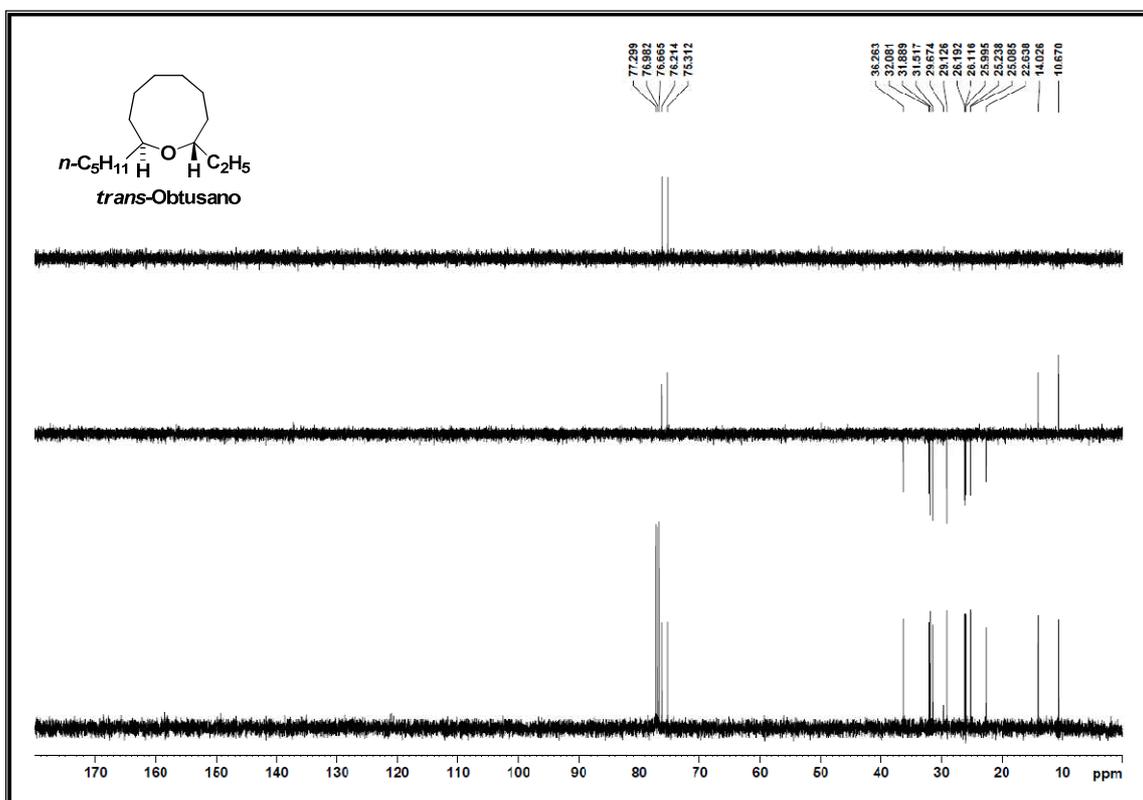
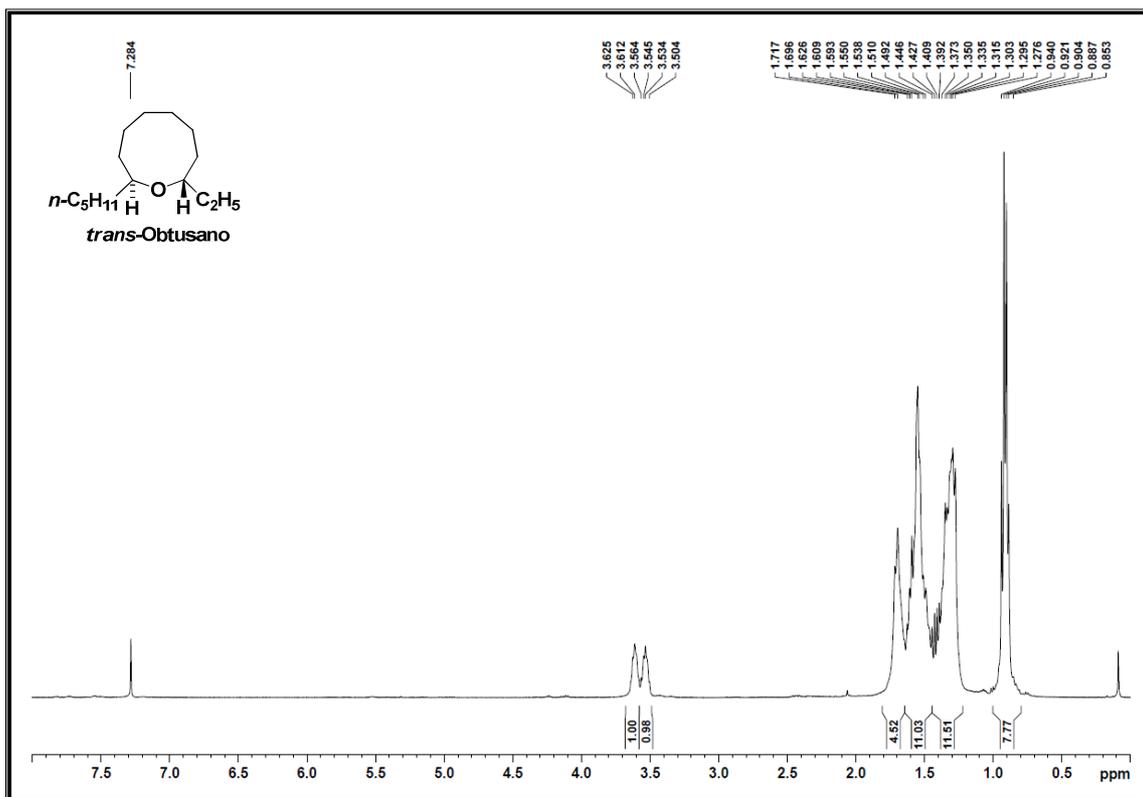


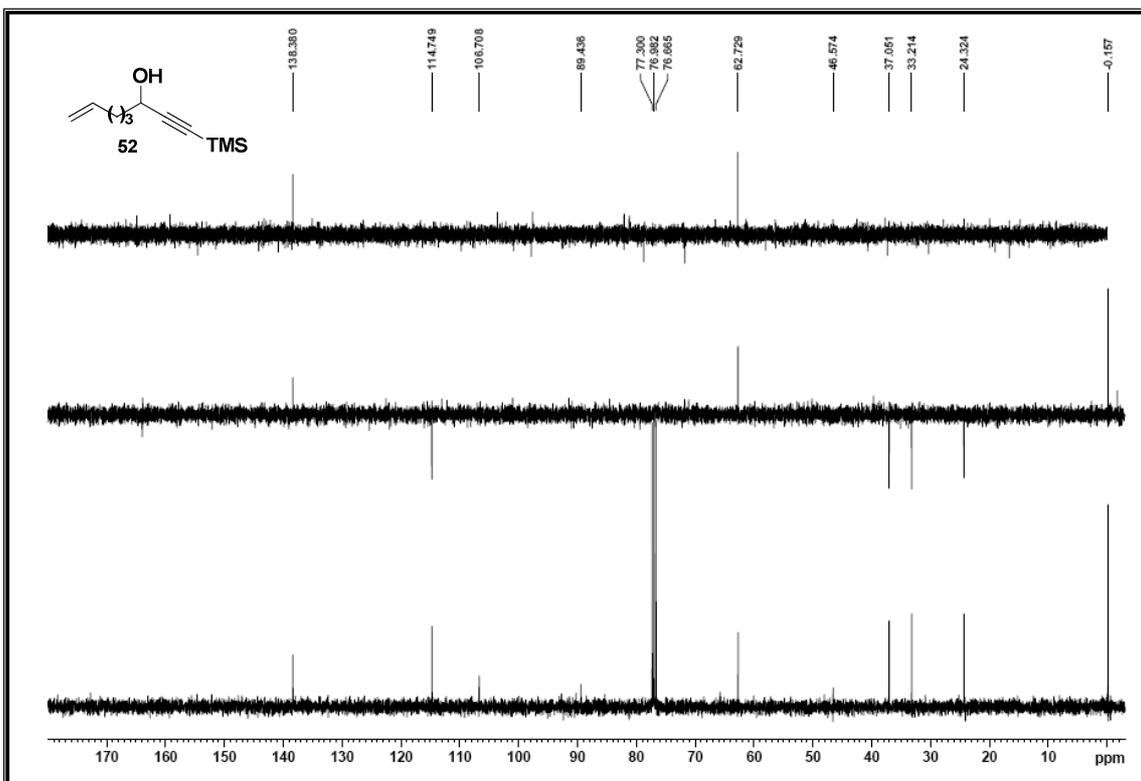
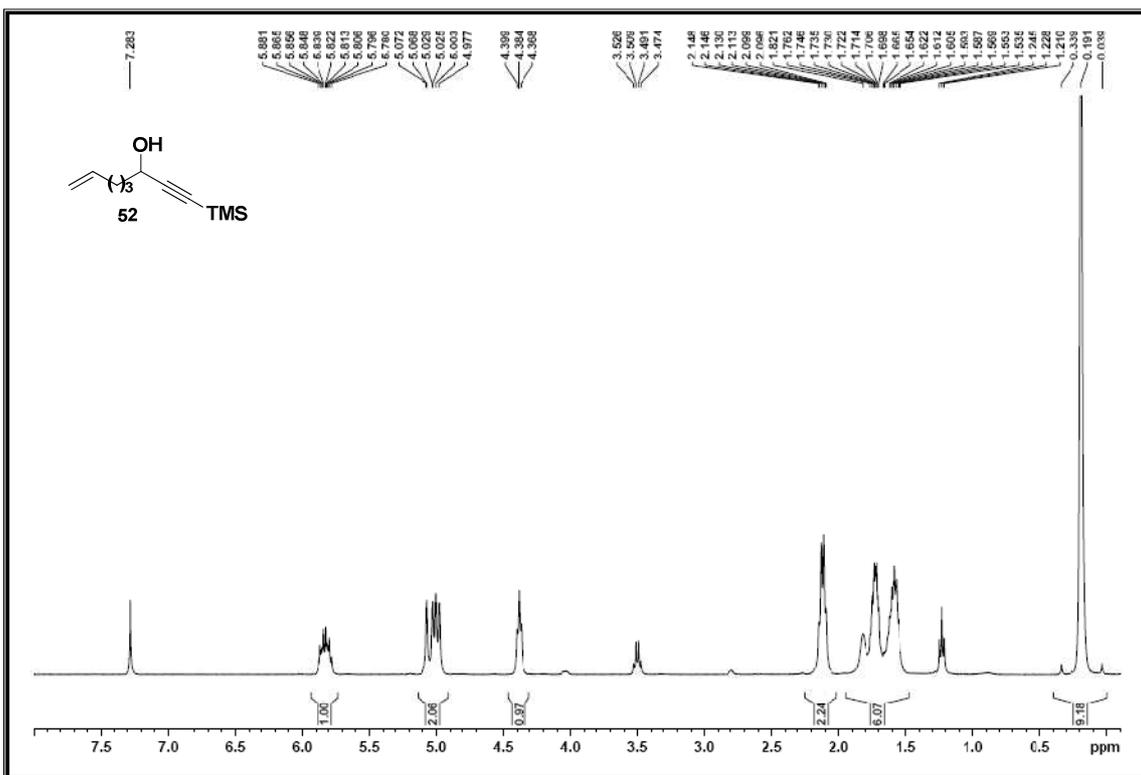


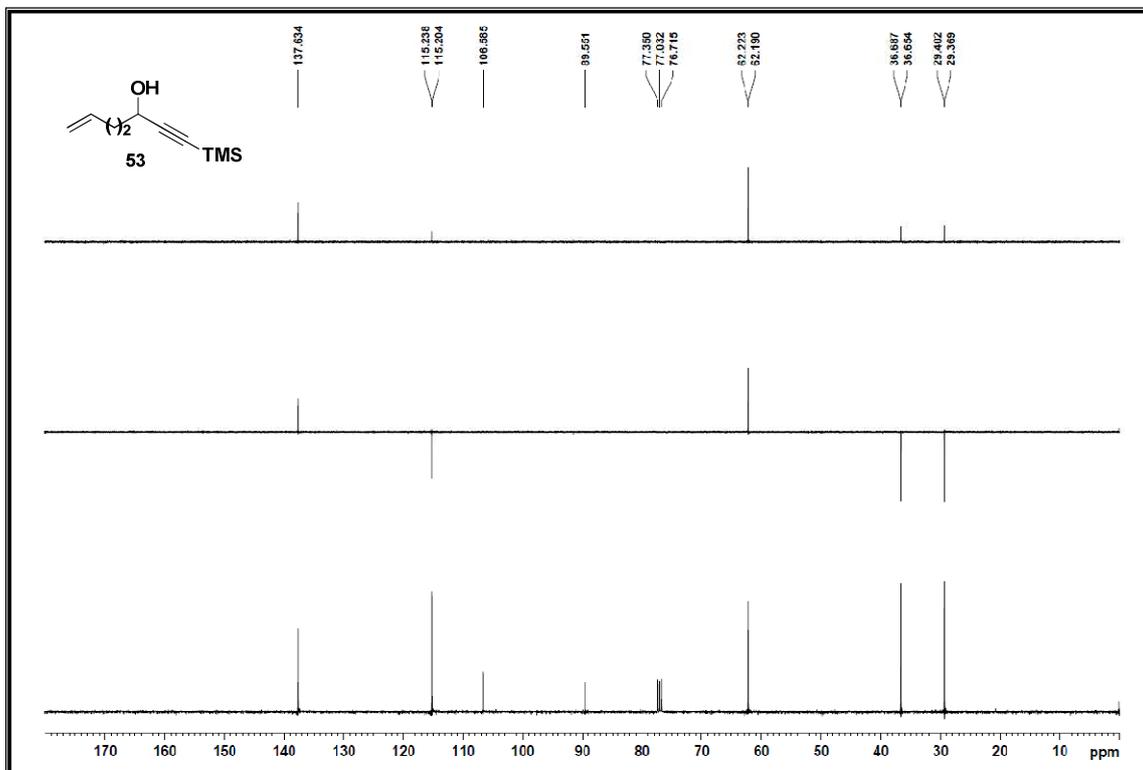
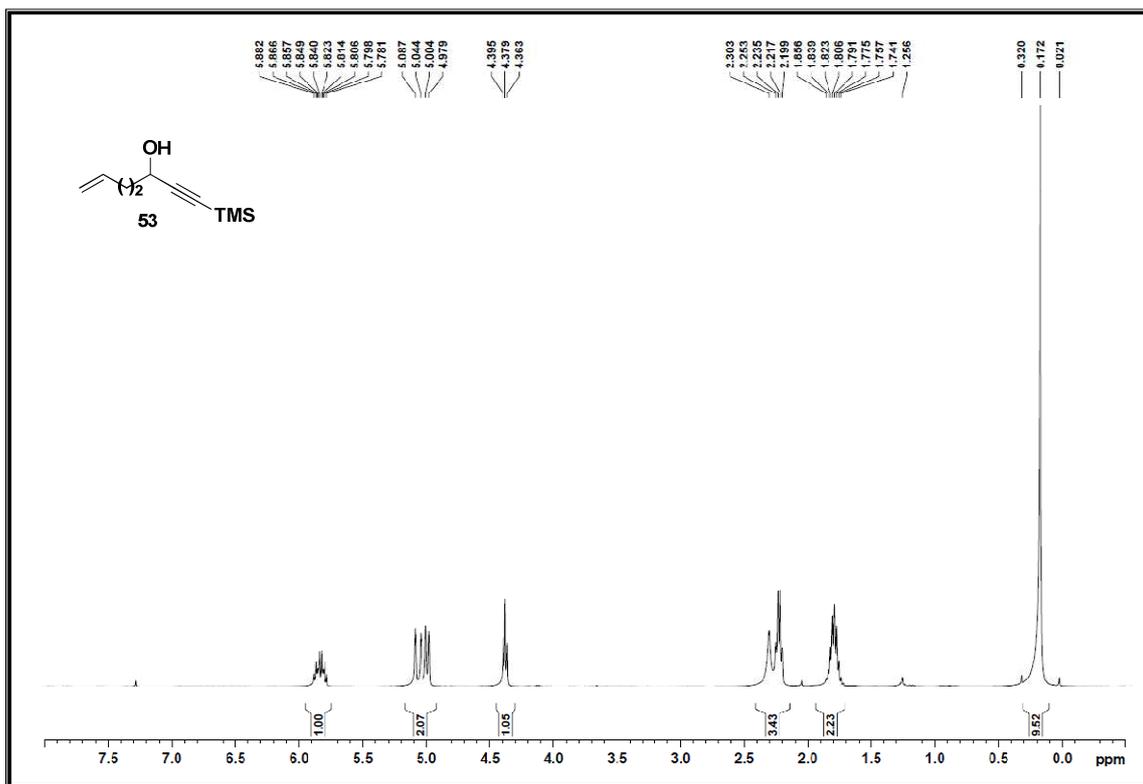


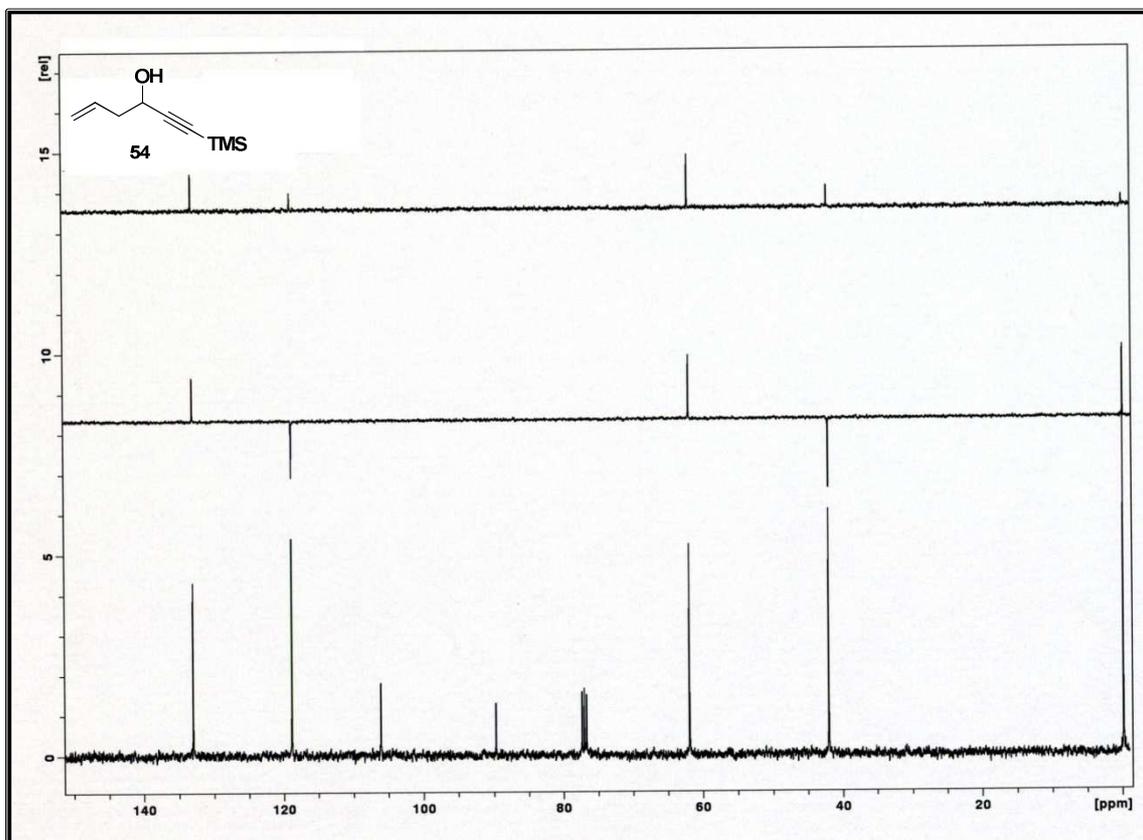
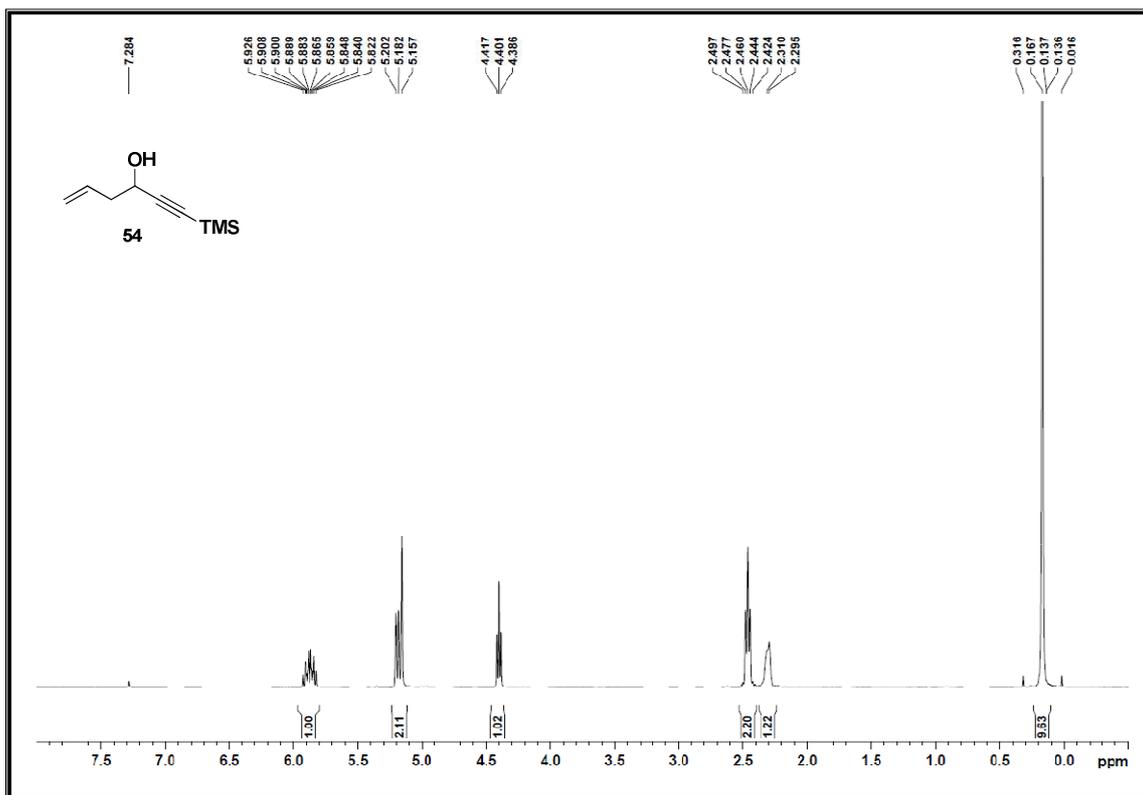


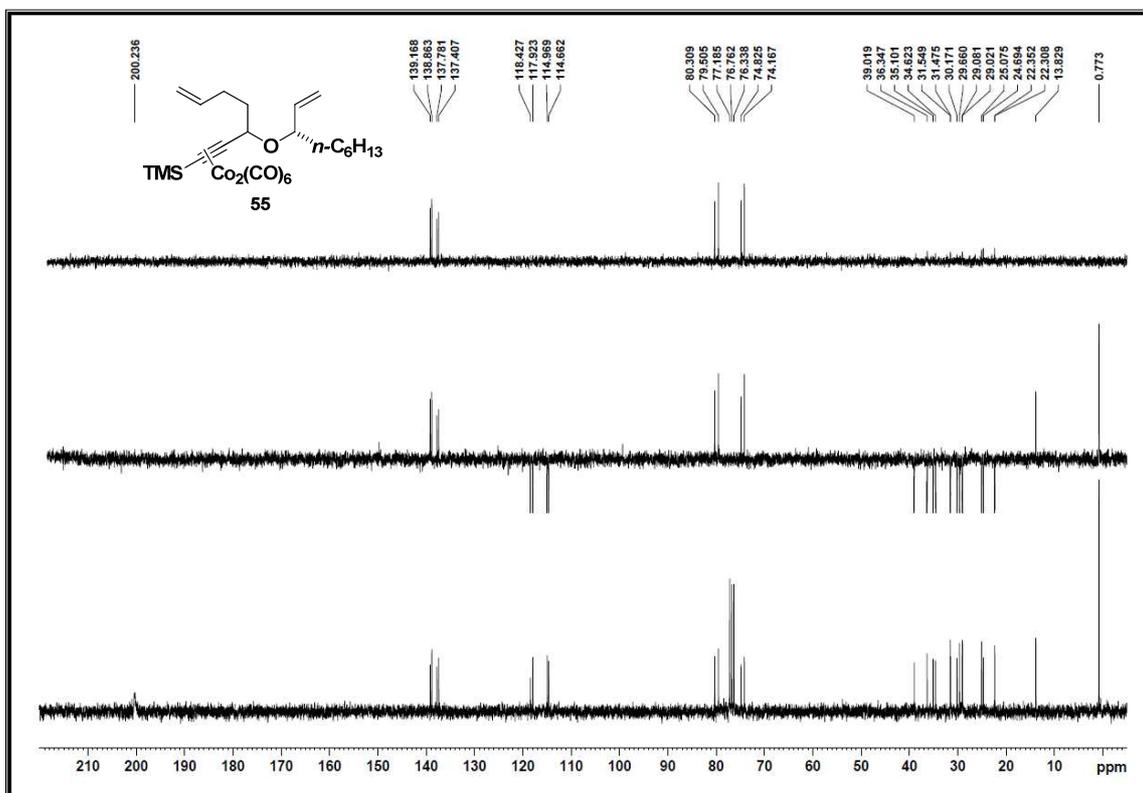
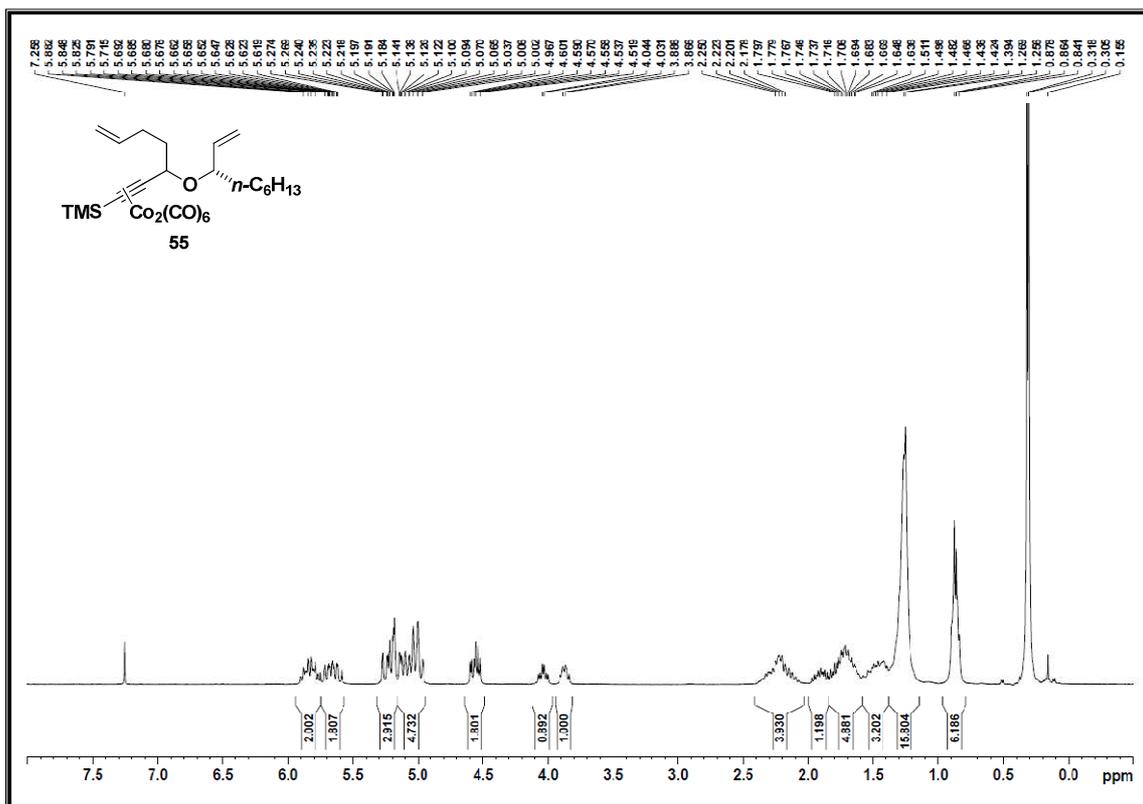


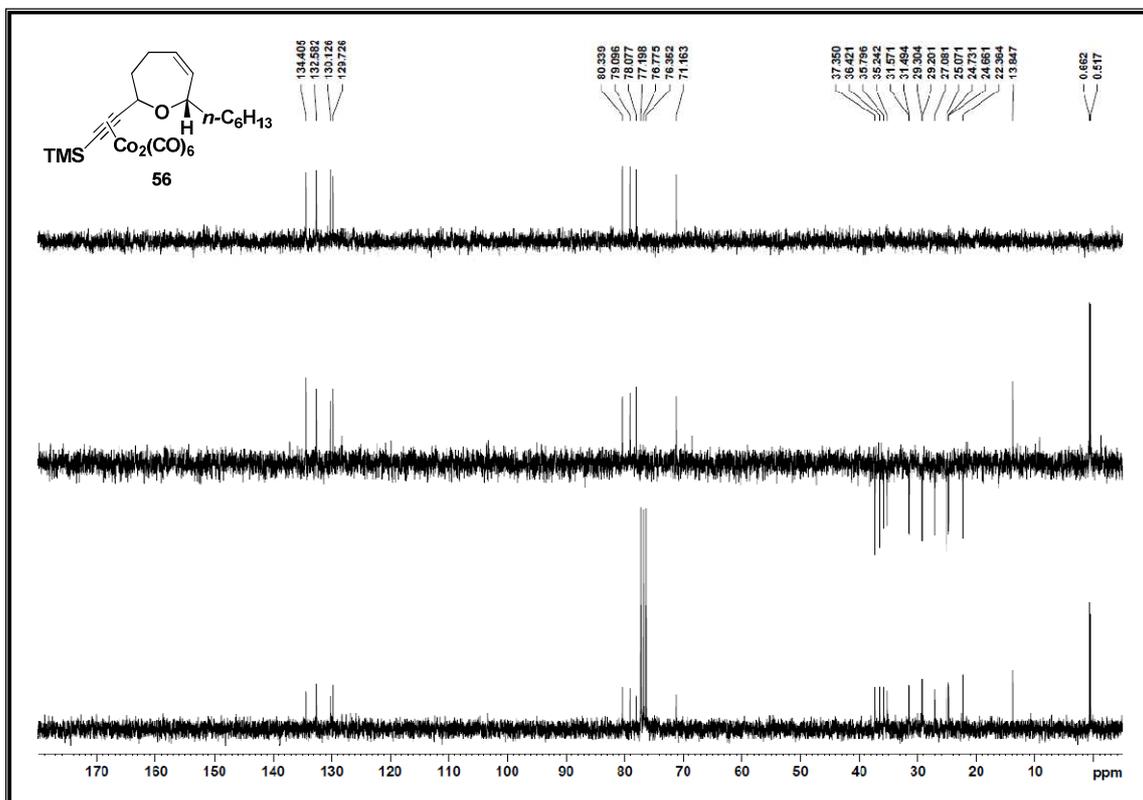
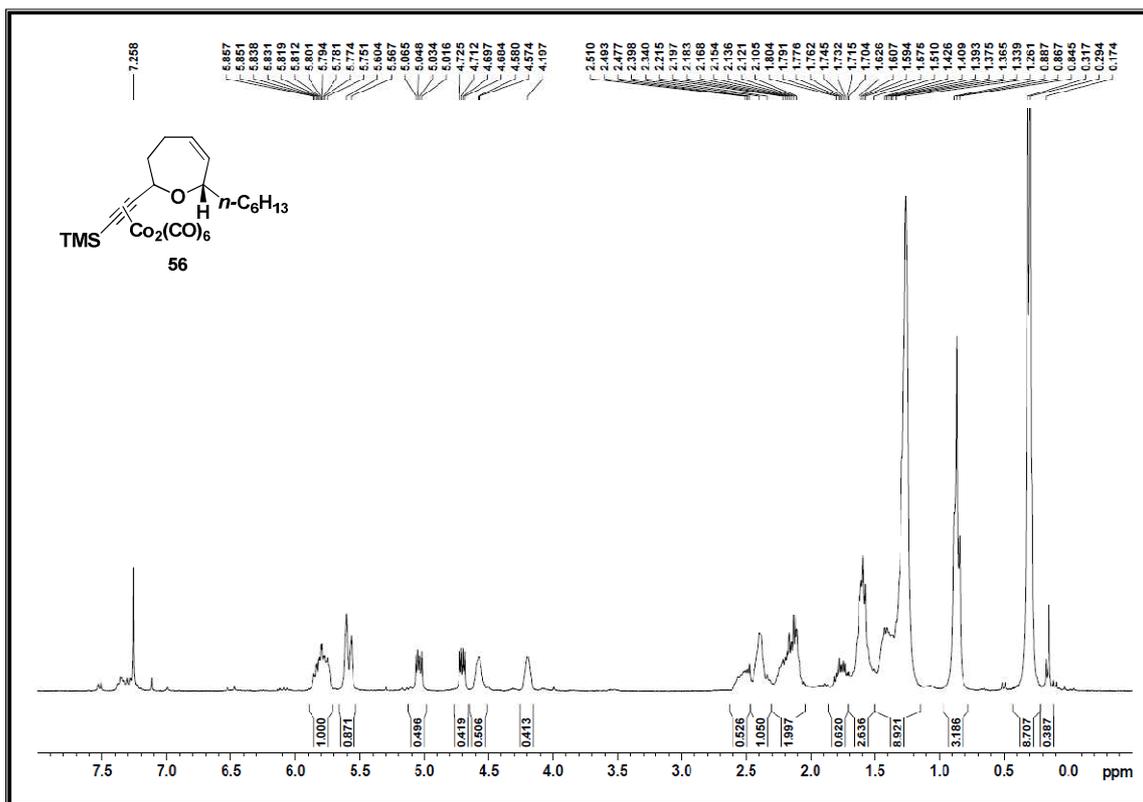


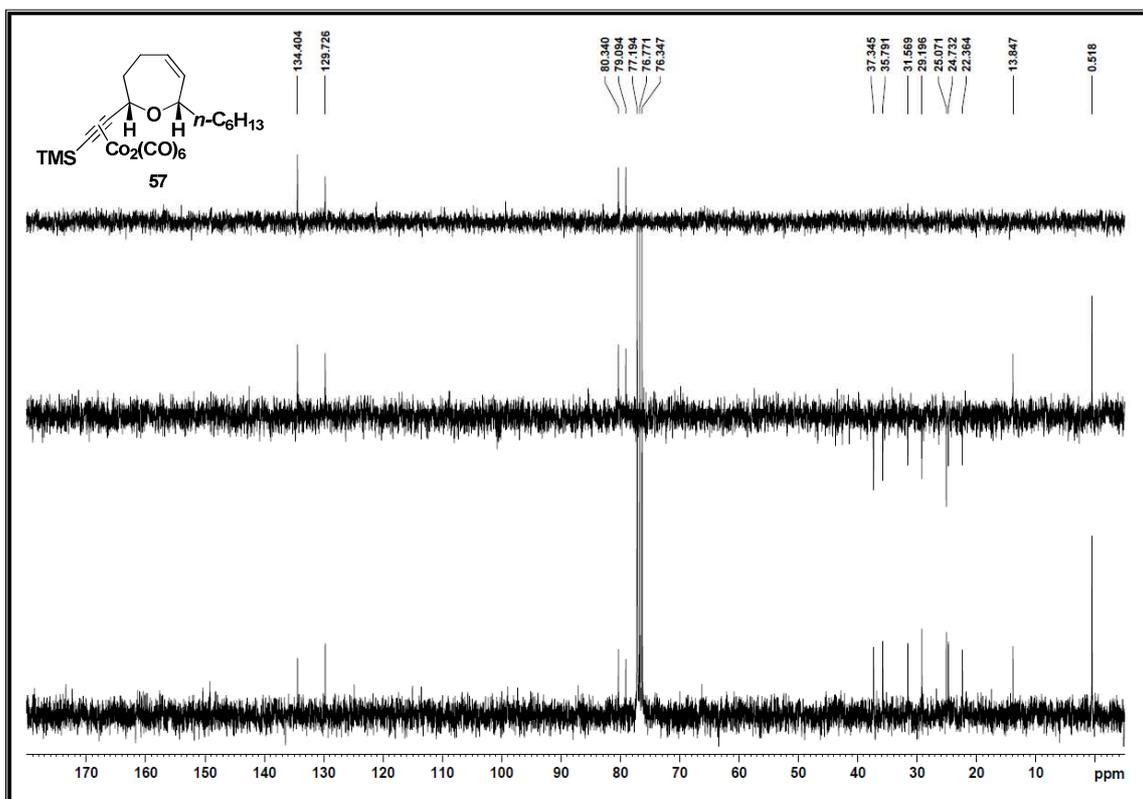
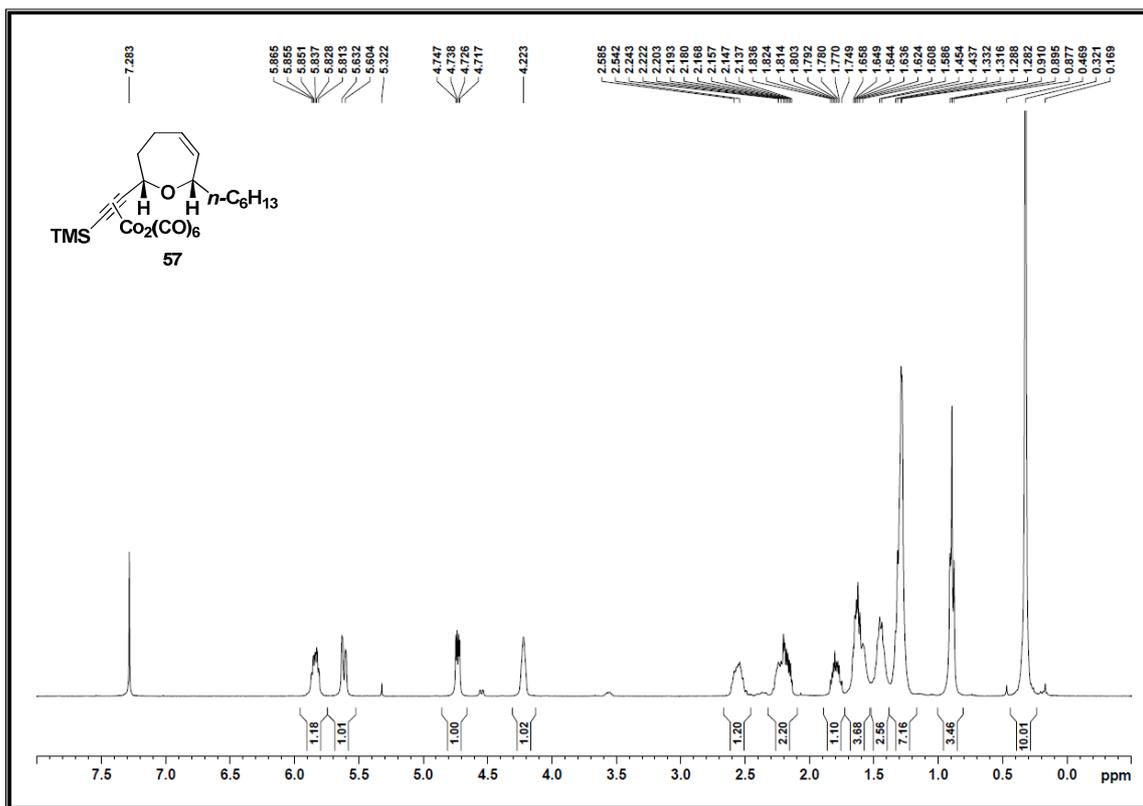


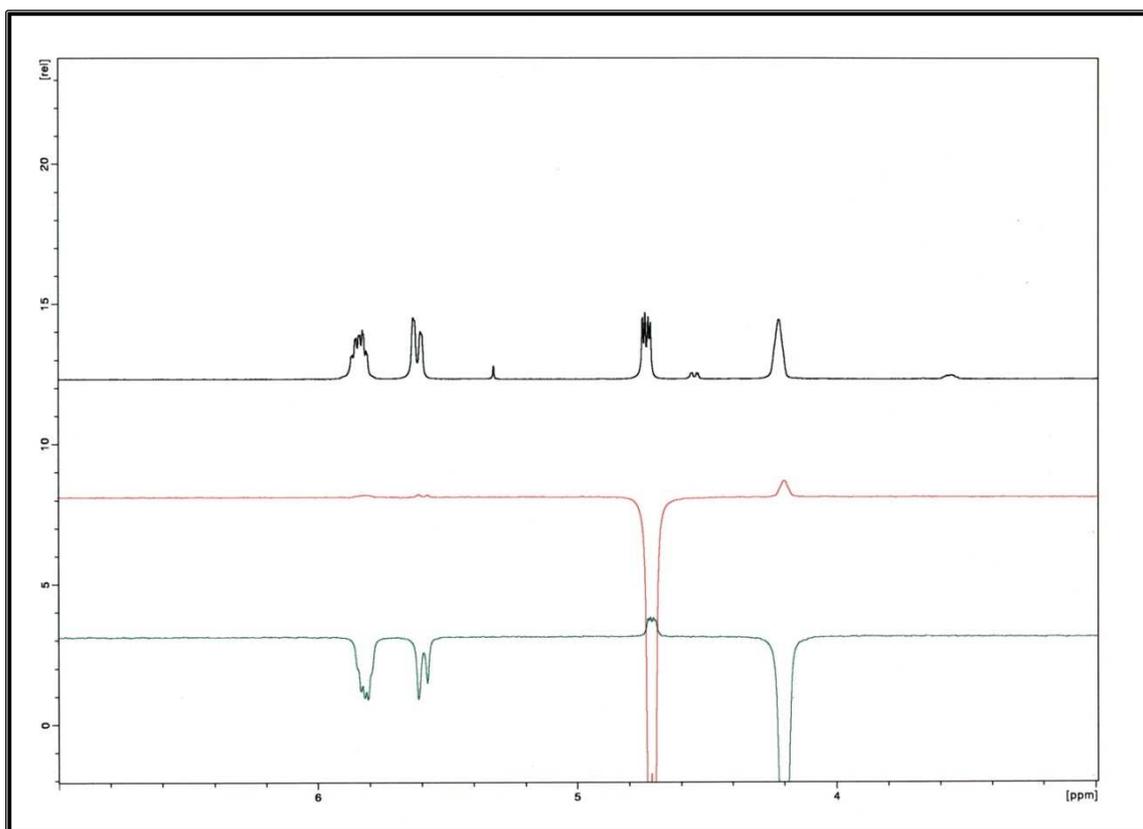
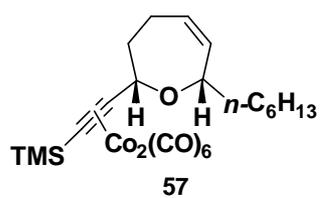


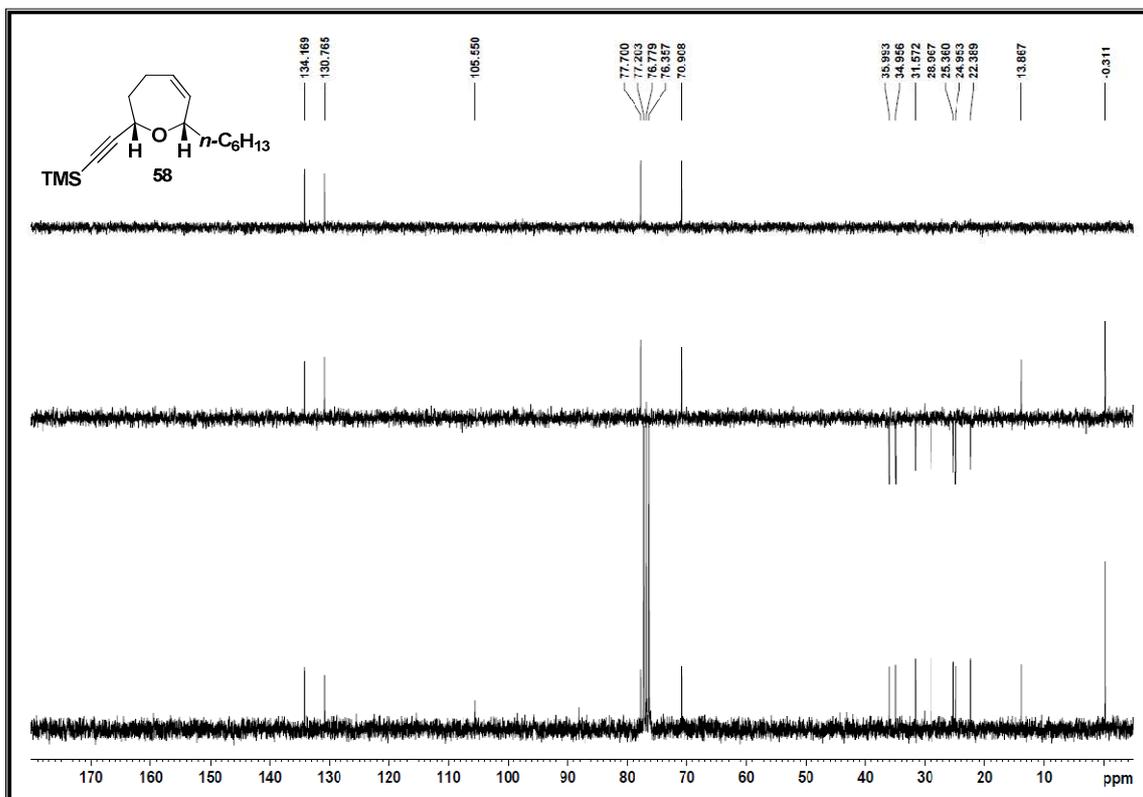
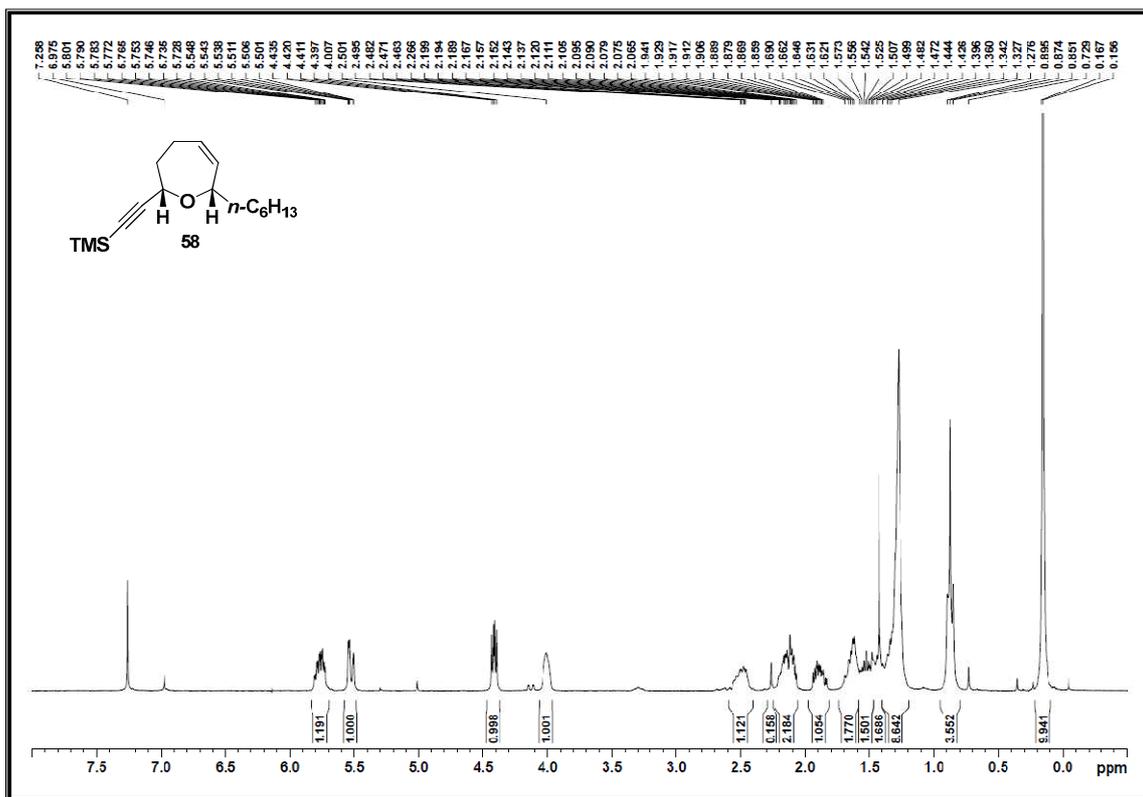


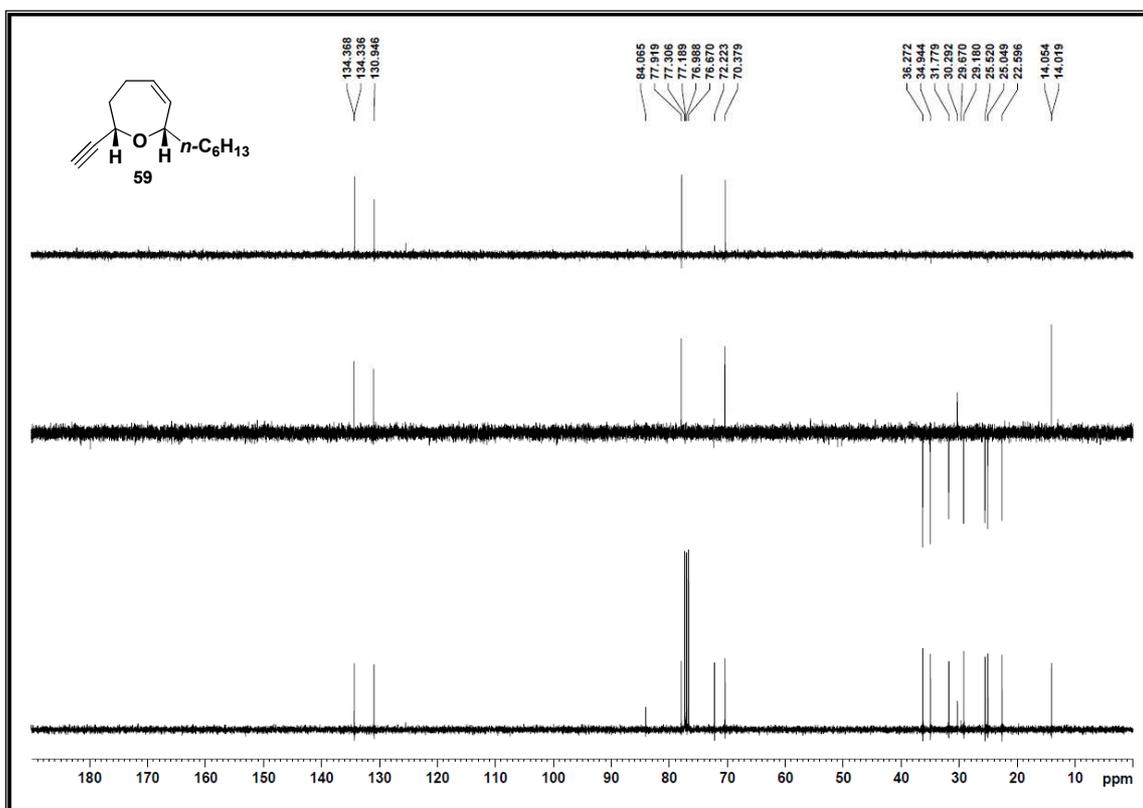
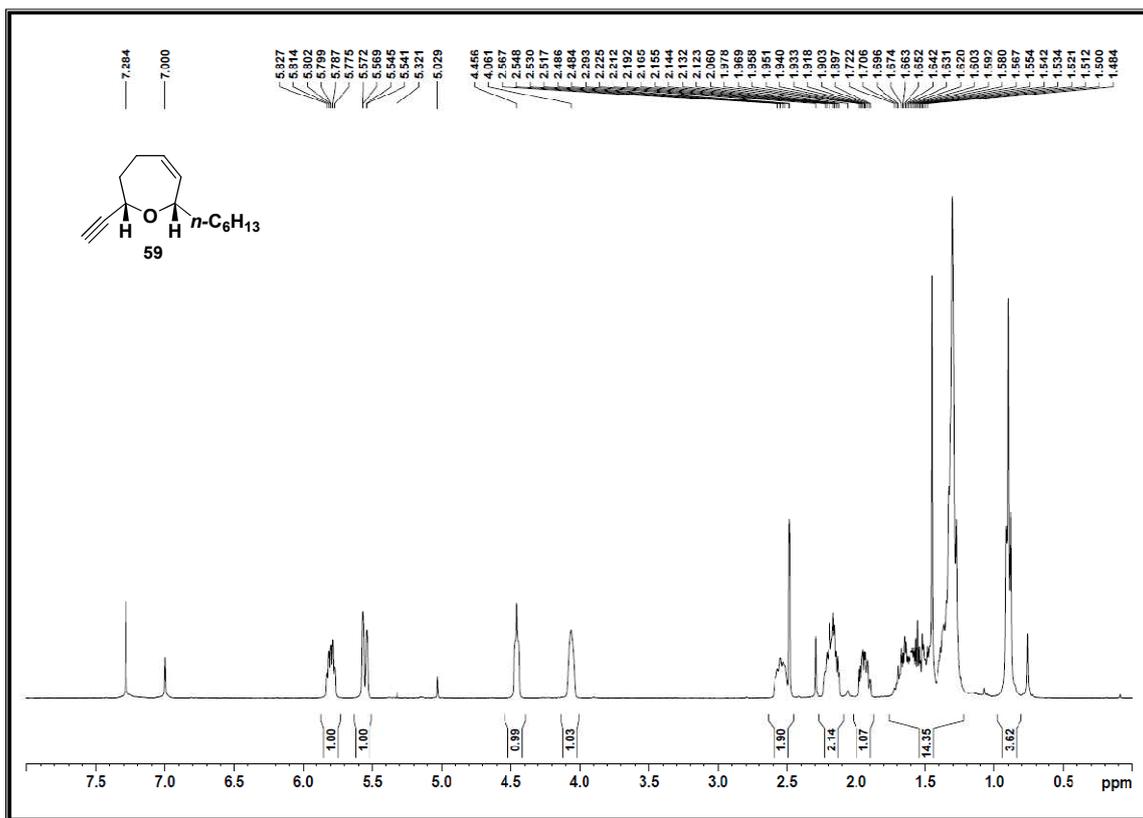


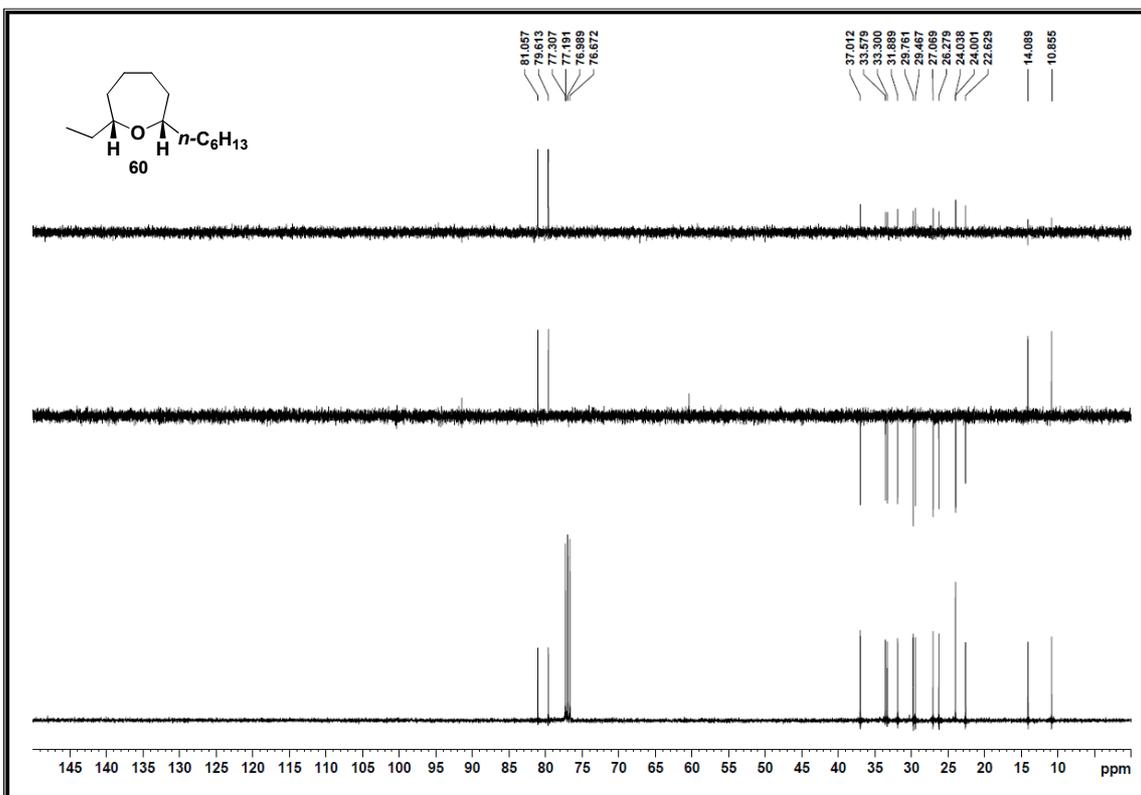
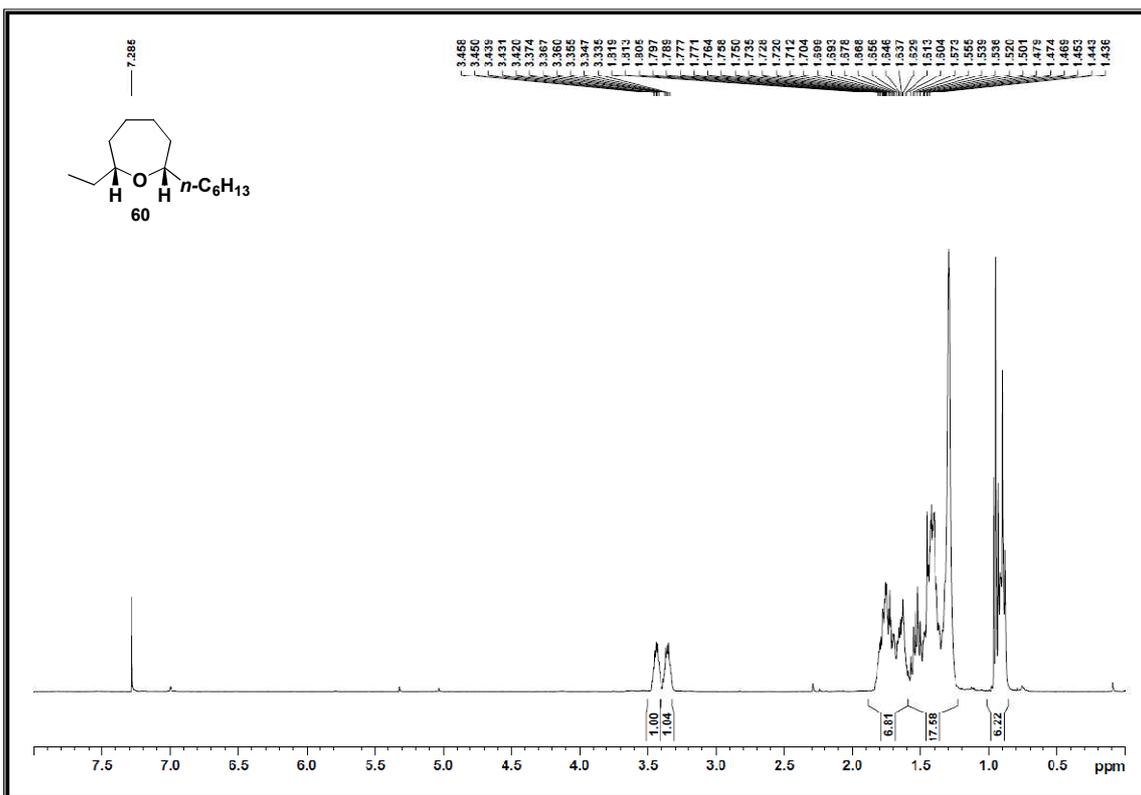


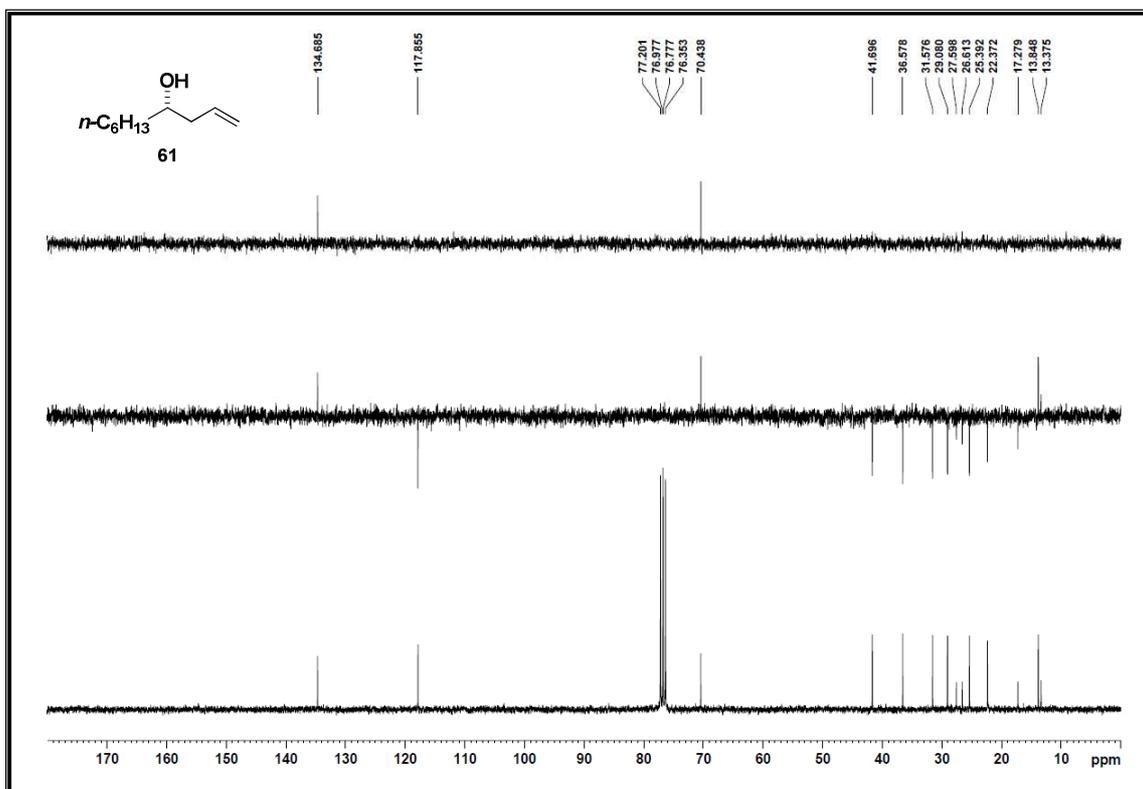
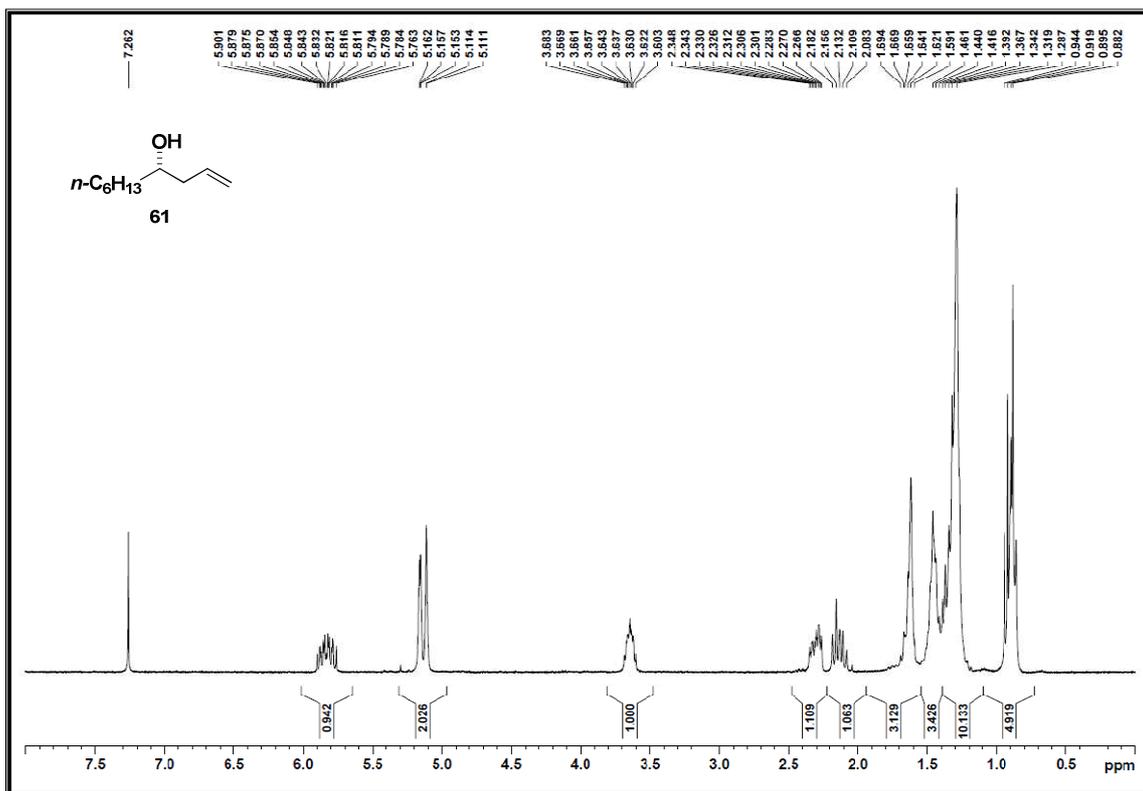


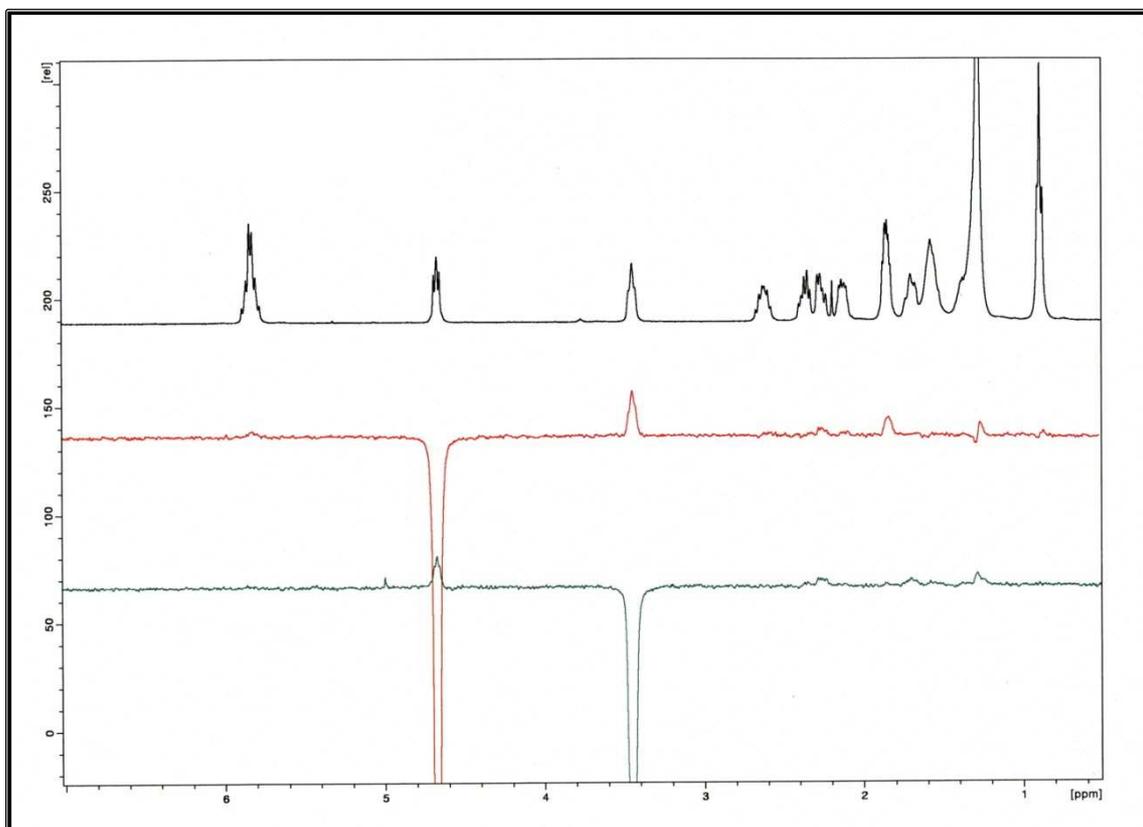
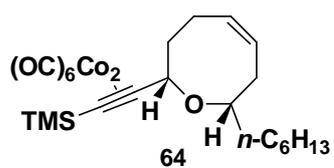


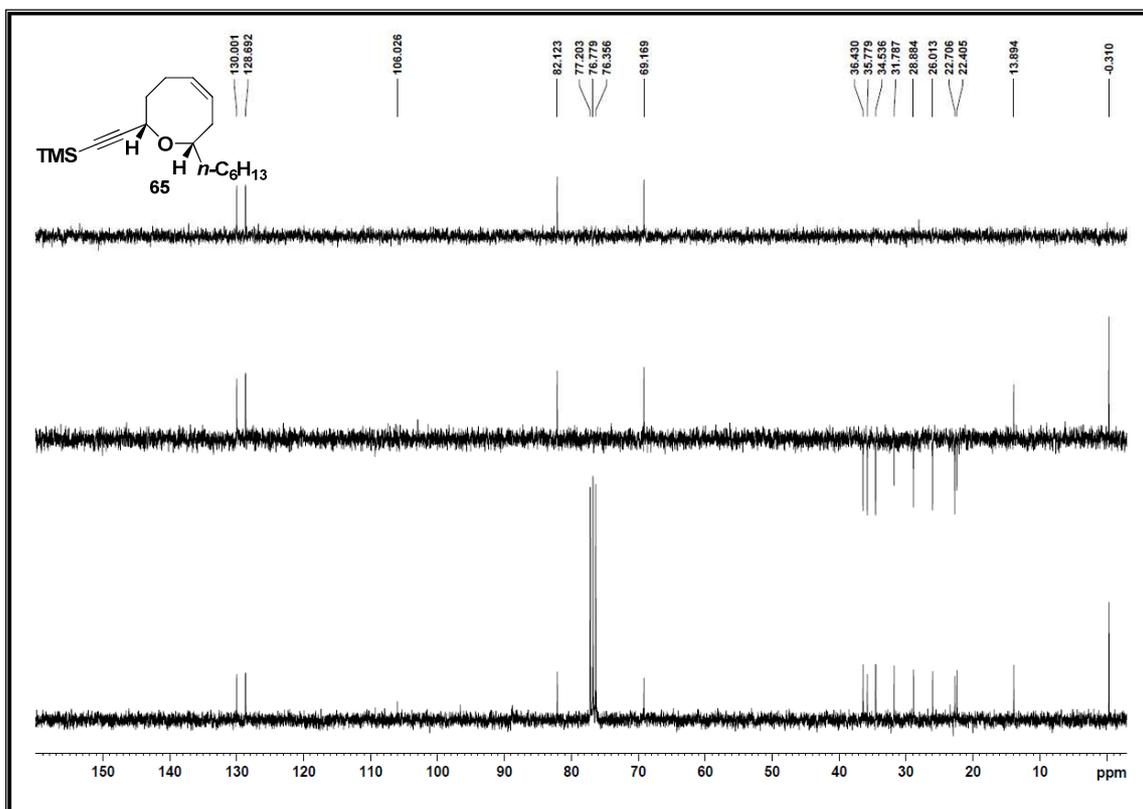
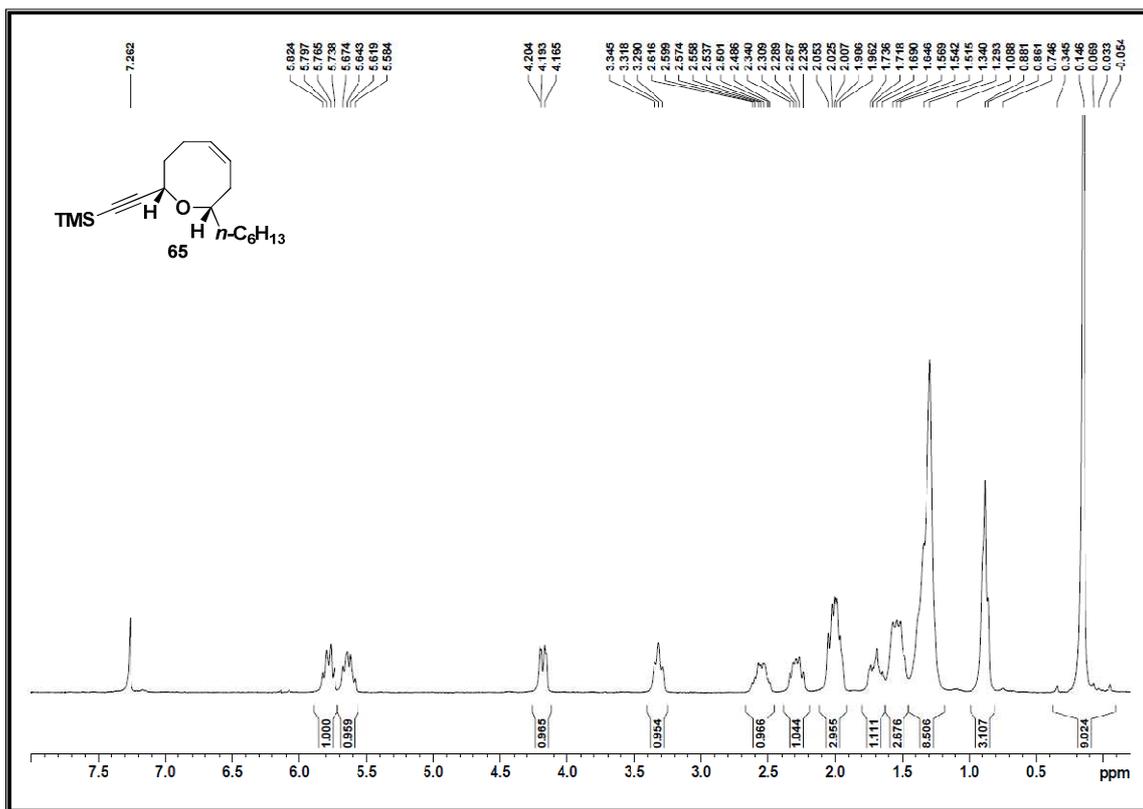


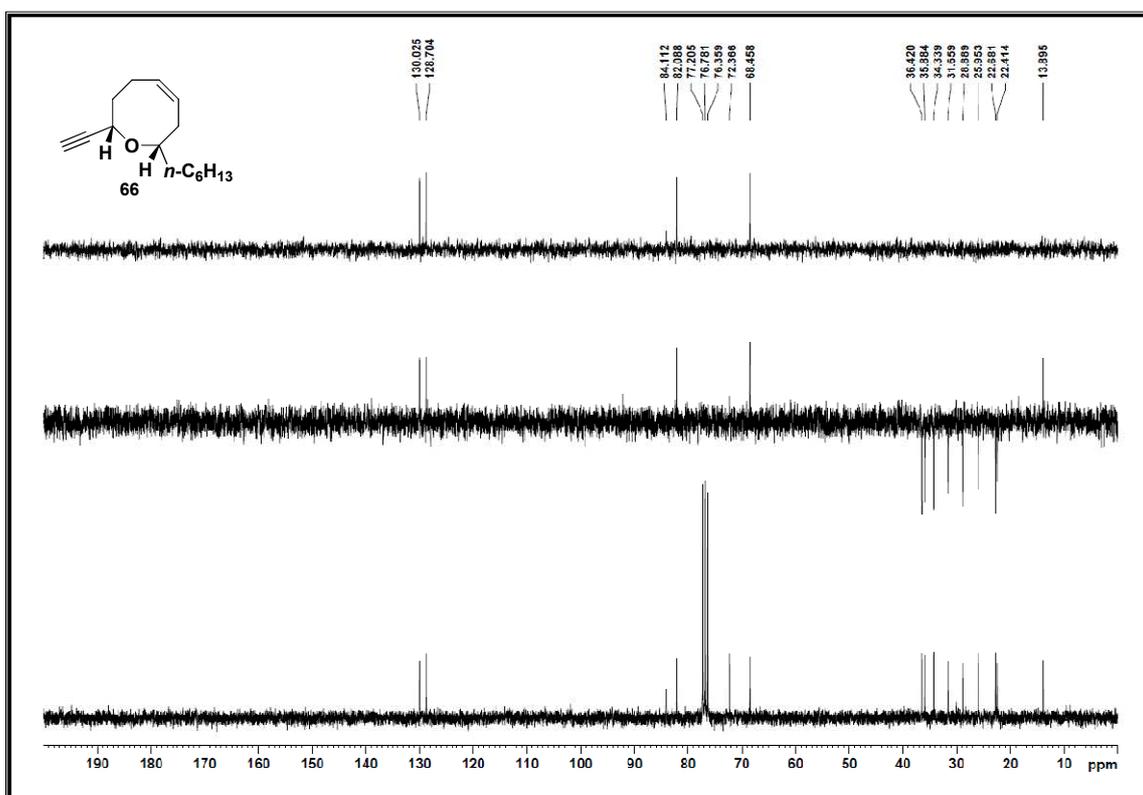
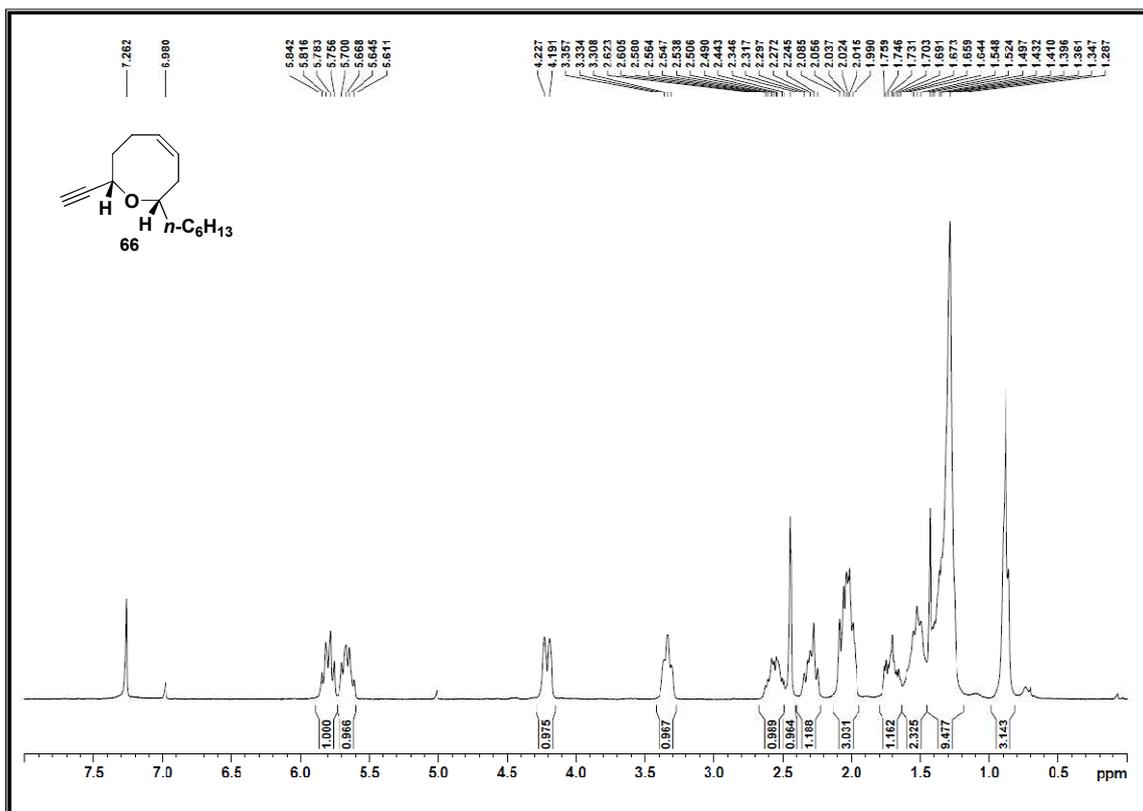


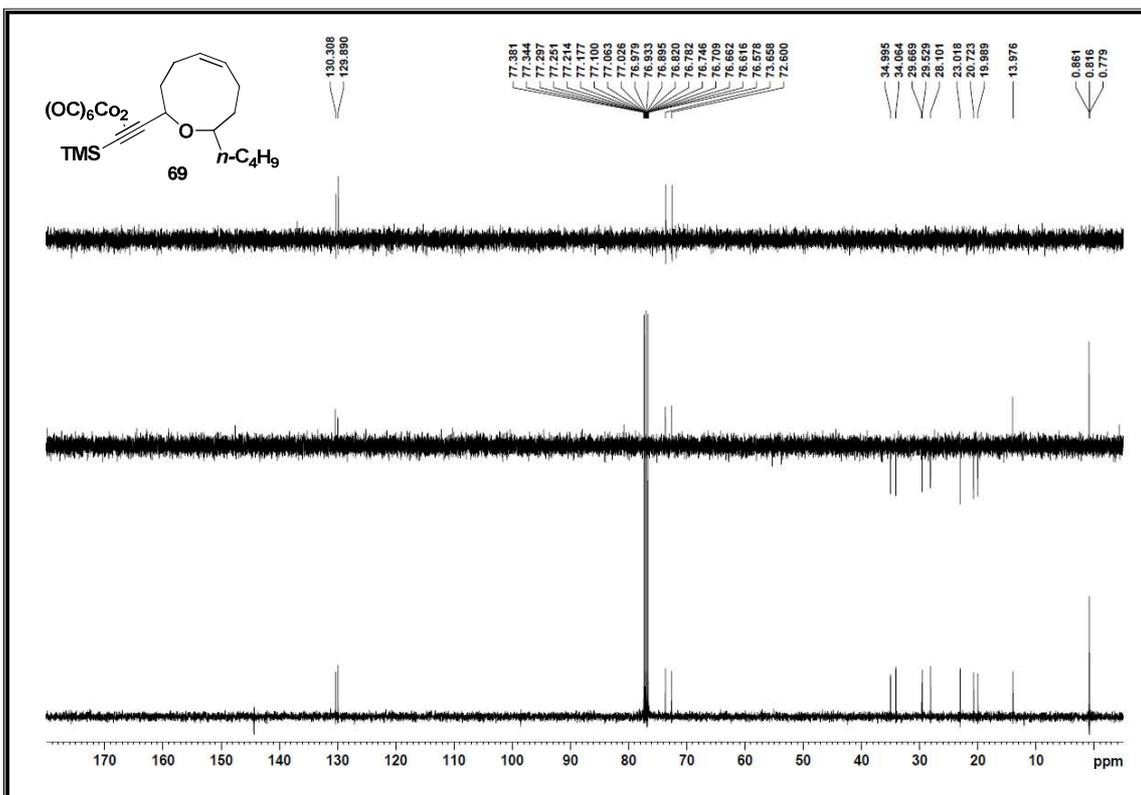
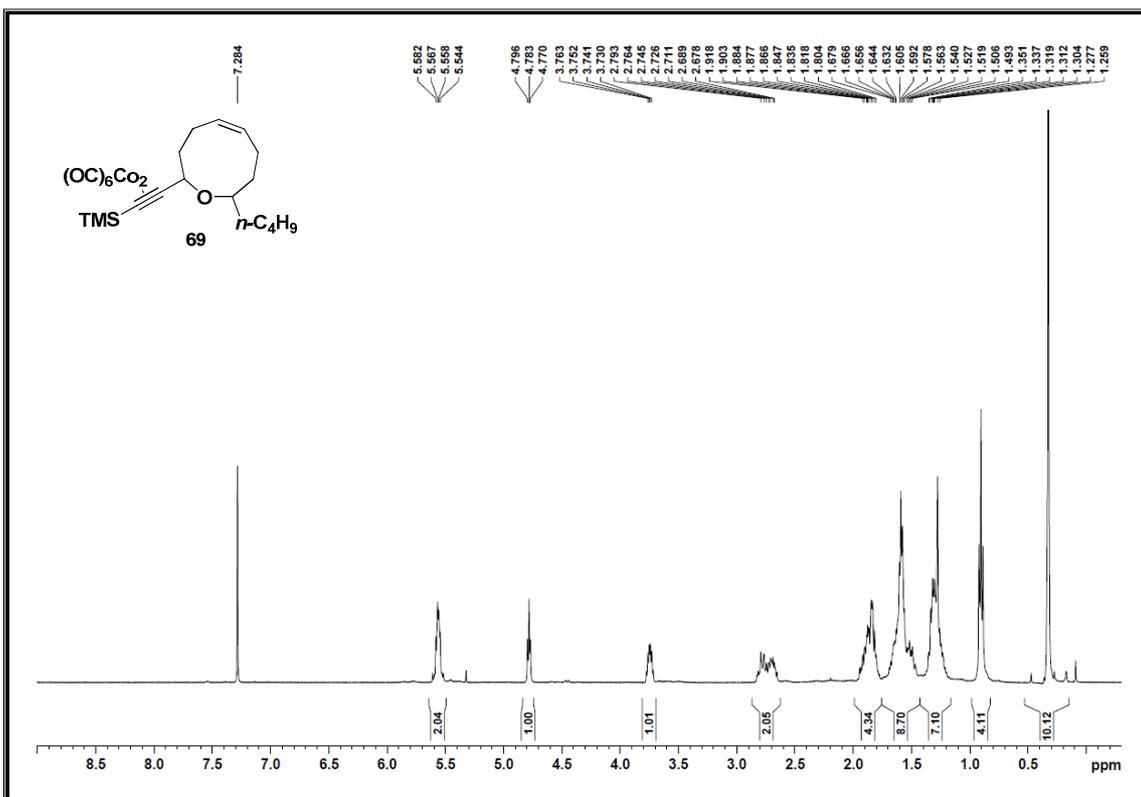


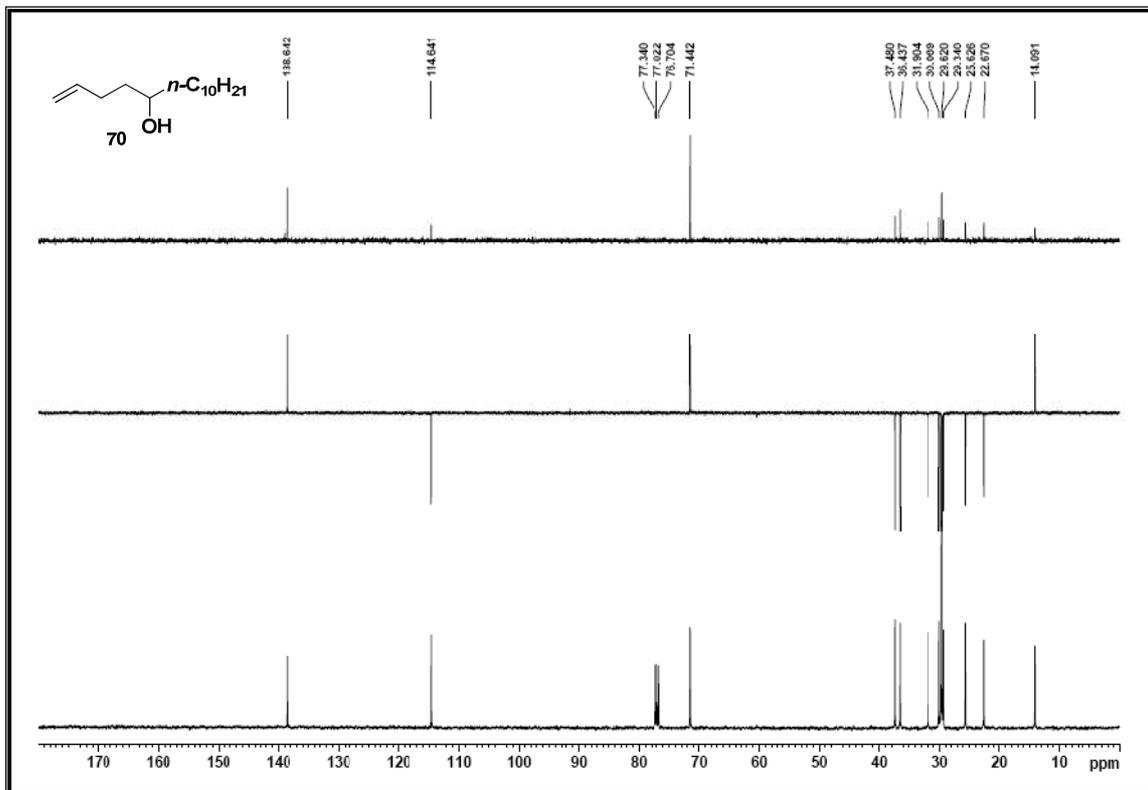
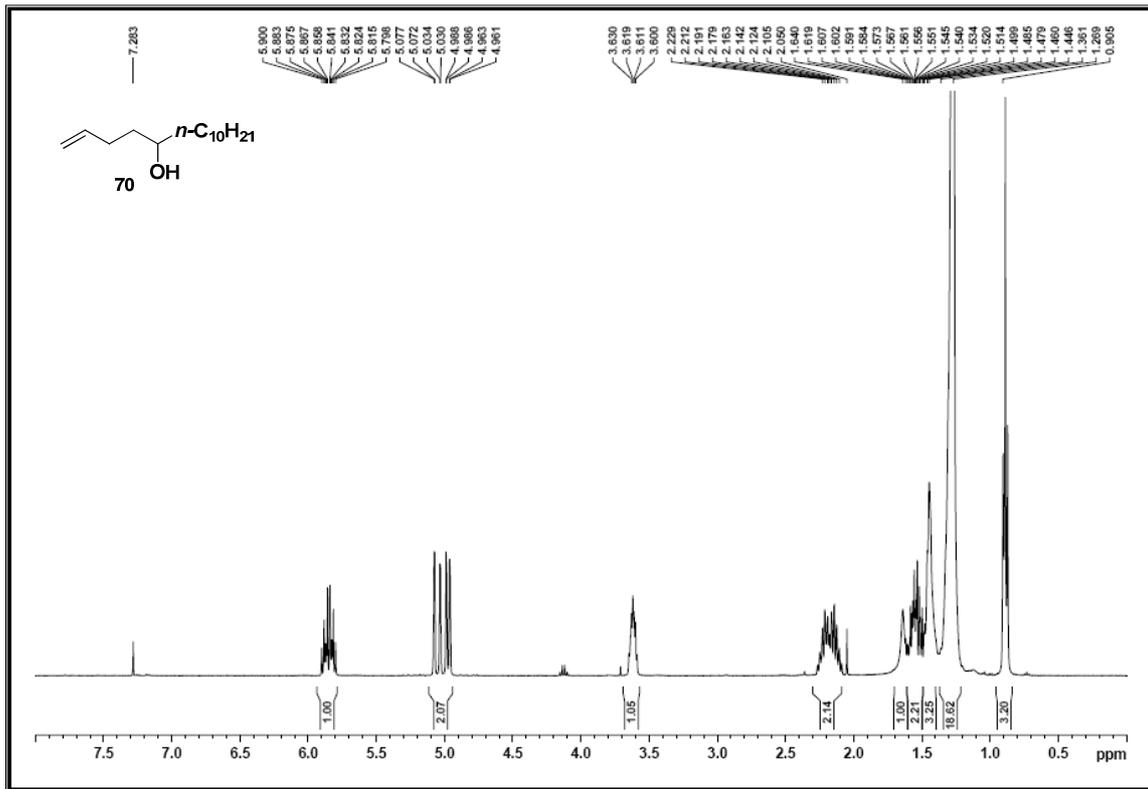


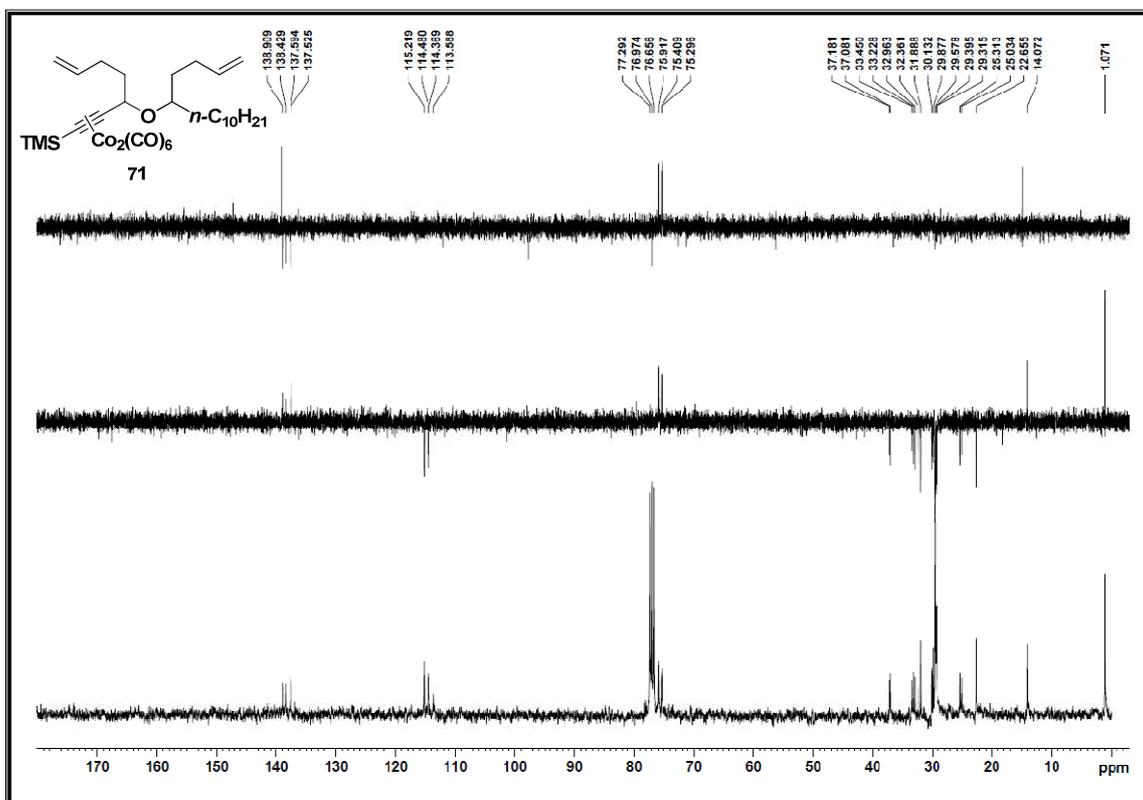
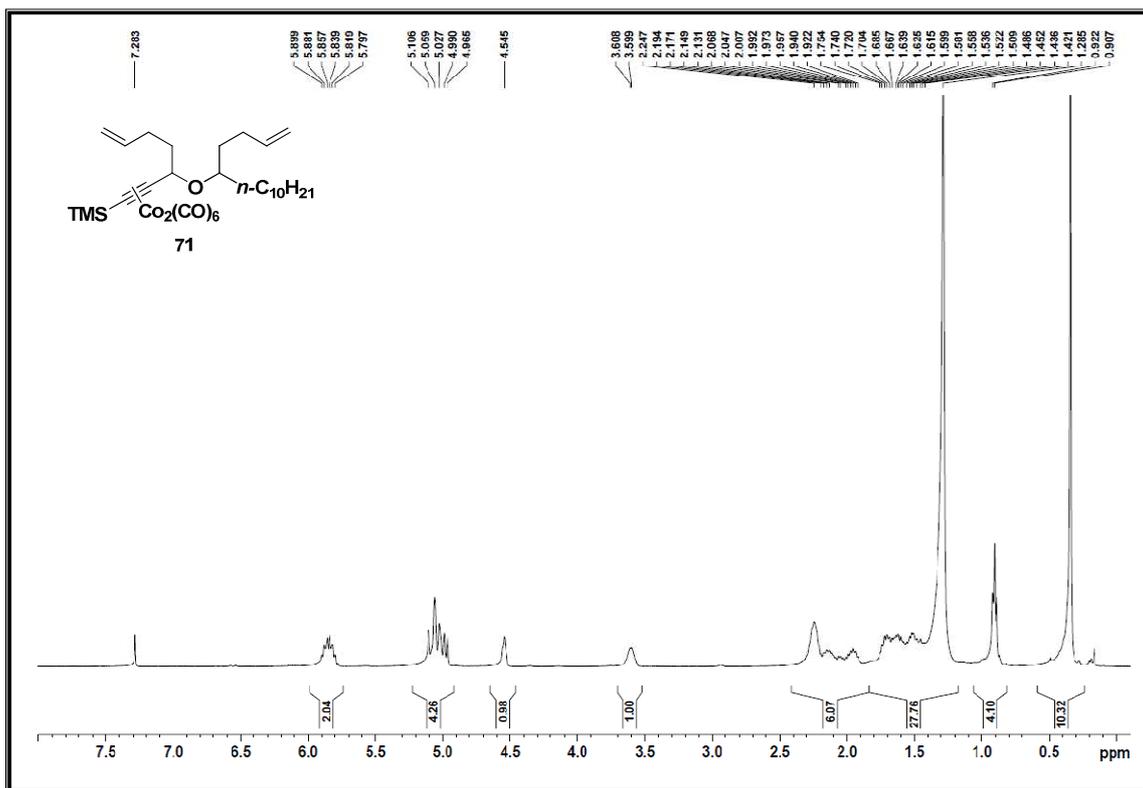


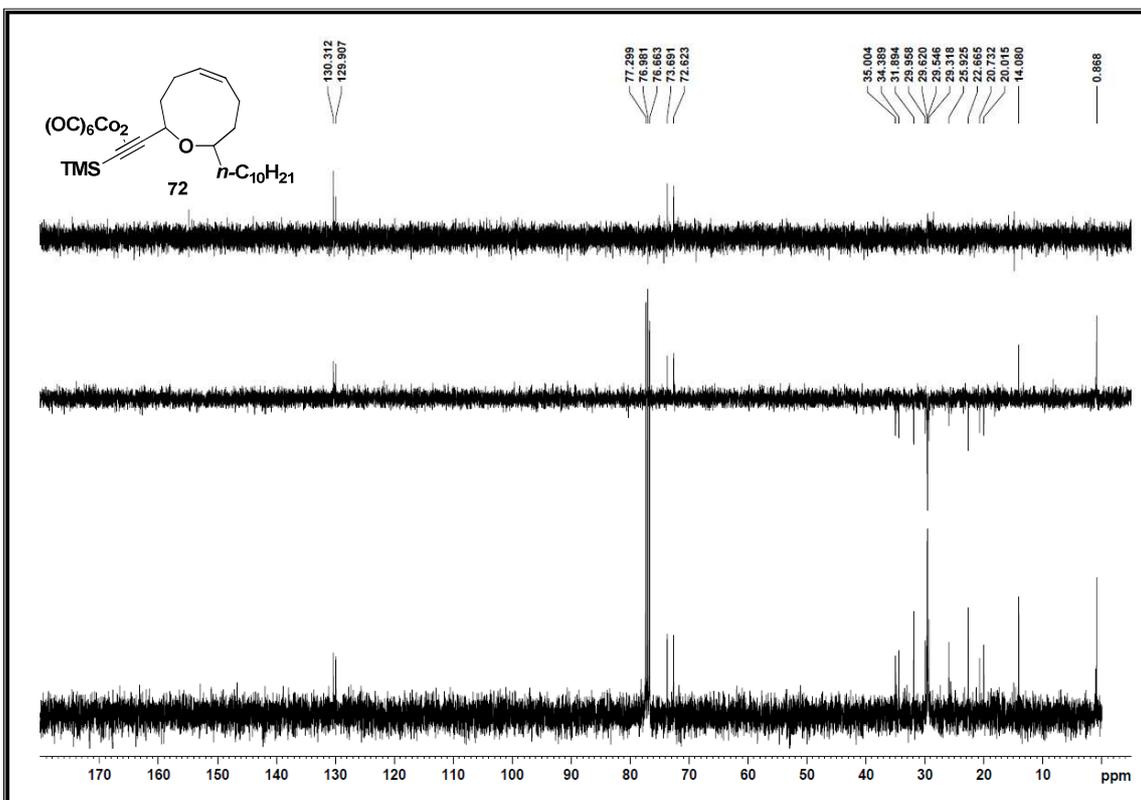
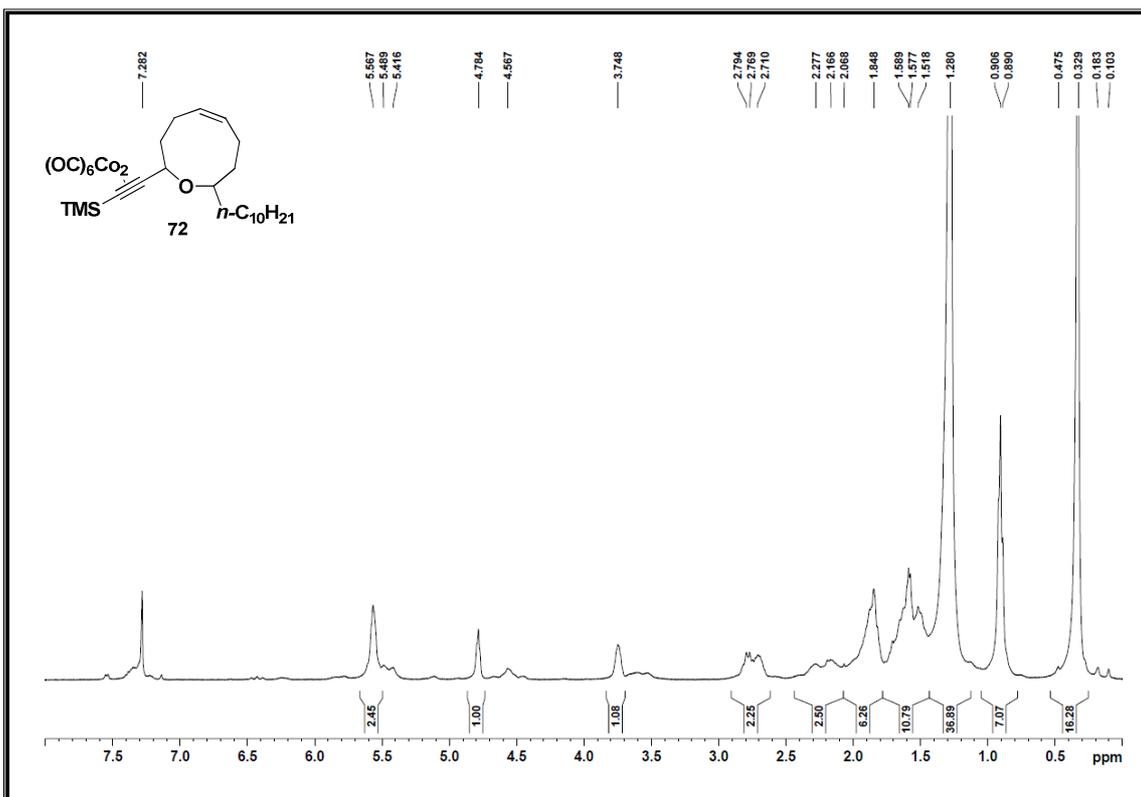


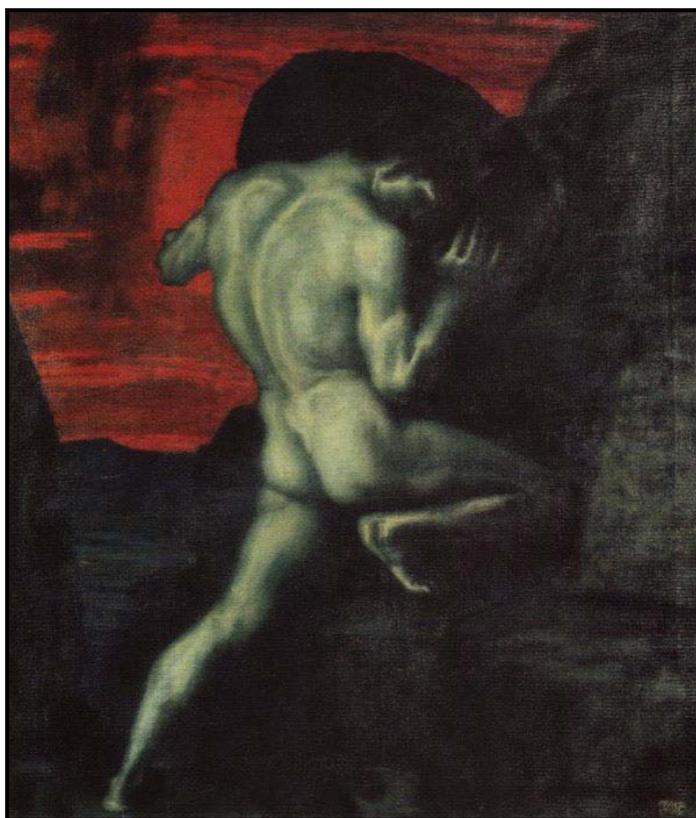












“Los dioses habían condenado a Sísifo a empujar sin cesar una roca hasta la cima de una montaña, desde donde la piedra volvería a caer por su propio peso. Habían pensado con algún fundamento que no hay castigo más terrible que el trabajo inútil y sin esperanza...”

¿En qué consistiría, en efecto, su castigo si a cada paso le sostuviera la esperanza de conseguir su propósito? El obrero actual trabaja durante todos los días de su vida en las mismas tareas y ese destino no es menos absurdo...

Dejo a Sísifo al pie de la montaña. Se vuelve a encontrar siempre su carga. Pero Sísifo enseña la fidelidad superior que niega a los dioses y levanta las rocas. Él también juzga que todo está bien. Este universo en adelante sin amo no le parece estéril ni fútil. Cada uno de los granos de esta piedra, cada trozo mineral de esta montaña llena de oscuridad forma por sí solo un mundo. El esfuerzo mismo para llegar a las cimas basta para llenar un corazón de hombre...

Hay que imaginarse a Sísifo dichoso.”

Albert Camus, El Mito de Sísifo

(Imagen: Sísifo en el Averno, Franz Von Stuck)

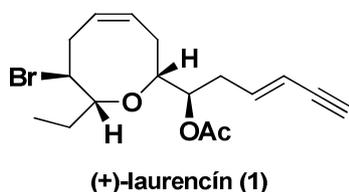
CAPÍTULO 4:

Síntesis Formal del (+)-laurencín

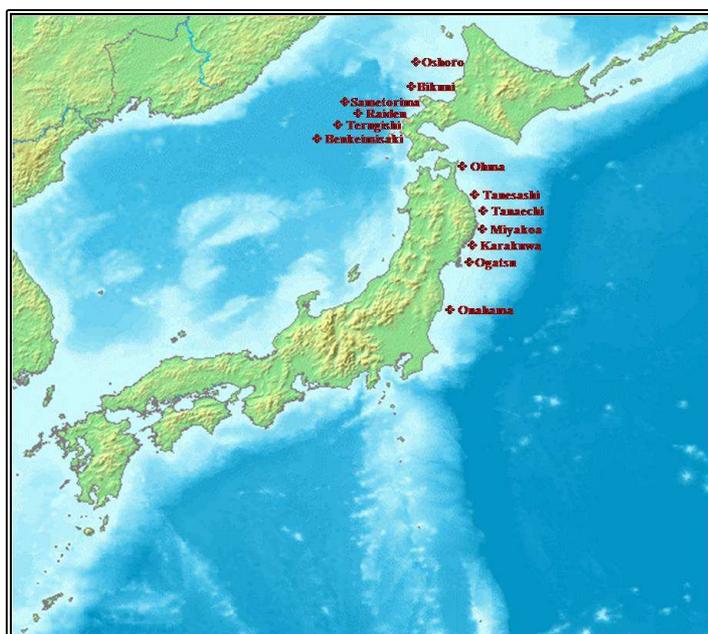
4.1. INTRODUCCIÓN

Sin duda, el compuesto más característico de la familia de los *Lauroxanos* es el (+)-laurencín (**1**). Fue el primer compuesto aislado de esta familia, y en la literatura se pueden encontrar un gran número de publicaciones referente a su síntesis.

El (+)-laurencín fue aislado por Irie y Masamune en 1965 a partir de extractos metanólicos de *Laurencia glandulifera* recolectados en la bahía de Oshoro (Hokaido, Japón)¹ así como de extractos de *Laurencia nipponica* de la costa norte de Japón.²



L. nipponica

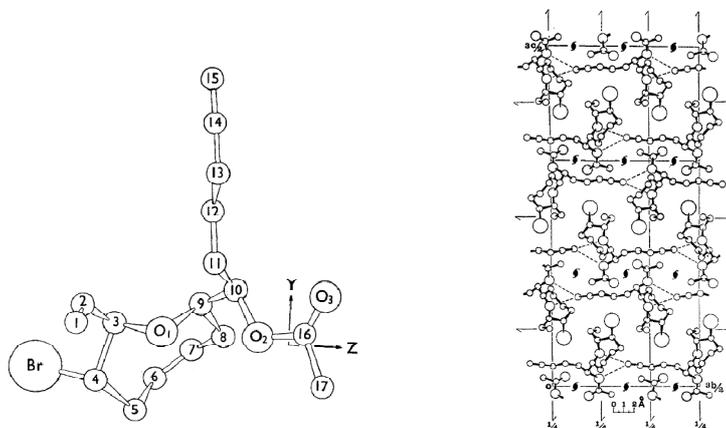


Distribución Geográfica del Laurencín en las Costas de Japón

¹ a) Irie, T.; Suzuki, M.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 1091-1099. b) Irie, T.; Suzuki, M.; Masamune, T. *Tetrahedron* **1968**, 24, 4193-4205.

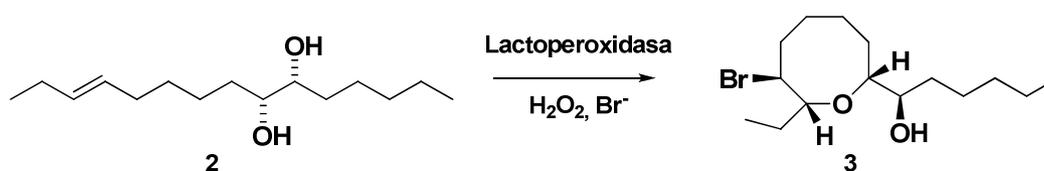
² a) Masuda, M.; Abe, T.; Sato, S.; Suzuki, T.; Suzuki, M. *J. Phycol.* **1997**, 33, 196-208. b) Abe, T.; Masuda, M.; Kawaguchi, S.; Itoh, T.; Suzuki, M. *Phycol. Res.* **1997**, 45, 173-174. c) Abe, T.; Masuda, M.; Suzuki, T.; Suzuki, M. *Phycol. Res.* **1999**, 47, 87-95.

Su estructura fue elucidada a partir de estudios de resonancia magnética nuclear y espectros de masas, mientras que su estereoquímica y configuración absoluta se determinó a partir de análisis de cristalografía de rayos X.³



Estructura de rayos X y Empaquetamiento Molecular del (+)-Laurencin

La biosíntesis del laurencin ha sido estudiada en profundidad por Fukuzawa y colaboradores.⁴ Se cree que es debida a una ciclación catalizada por la enzima haloperoxidasa. Para confirmar esta hipótesis, incubaron el laurediol **2** en presencia de lactoperoxidasa, para obtener el octahidrodeacetil laurencin (**3**) como se muestra en el **Esquema 1**.



Esquema 1

En un segundo estudio obtuvieron el laurencin del (3*E*, 6*R*, 7*R*)-laurediol (**4**), precursor que presenta un mayor número de insaturaciones (**Esquema 2**). Sin embargo, las síntesis enzimáticas de estos metabolitos presentan unos rendimientos muy bajos.

³ a) Cameron, A. F.; Cheung, K. K.; Ferguson, G.; Robertson, J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1965**, 638. b) Cameron, A. F.; Cheung, K. K.; Ferguson, G.; Robertson, J. M. *J. Chem. Soc. B.* **1969**, 559-564.

⁴ a) Fukuzawa, A.; Aye, M.; Nakamura, M.; Tamura, M.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1990**, 1287-1290. b) Fukuzawa, A.; Aye, M.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1990**, 1579-1580. c) Fukuzawa, A.; Aye, M.; Nakamura, M.; Tamura, M.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4895-4898.



Esquema 2

4.2. ANTECEDENTES EN LA SÍNTESIS DEL (+)-LAURENCÍN

Desde su aislamiento como el primer éter cíclico halogenado, muchos químicos sintéticos han centrado su atención en la síntesis de este metabolito. A continuación se describen las síntesis más relevantes encontradas en la literatura:

4.2.1. Síntesis total del (±)-laurencín por Masamune y Colaboradores:

La primera síntesis del laurencín fue la llevada a cabo por Masamune y colaboradores en 1977.⁵

Este trabajo pionero, descrito en el **Esquema 3**, se basa en la condensación de Robinson-Schöpf⁶ para formar un 9-aza-3-oxabicyclo-[3.3.1]-nonano, seguido de una expansión del anillo por una eliminación de Hoffman.⁷

La síntesis parte del dihidrofurano **5** (obtenido a partir del ácido 5-etil-2-furoico **4**), el cual es transformado en el dialdehído **6** por una reacción de ozonolisis. Tras una condensación de Robinson-Schöpf del dialdehído se obtuvo el compuesto cíclico **7**, junto a los isómeros **8** y **9**. Tras una reacción de Saphiro⁸ sobre la cetona **7** y la formación de un amonio cuaternario se obtuvo una mezcla de olefinas **10**, las cuales se convirtieron en las enonas **12a** y **12b** vía las diaminas conjugadas **11a** y **11b** por una eliminación de Hoffman.⁹ Tras separar cromatográficamente la mezcla de enonas, la síntesis continuó con la protección de **12a** para dar un acetal cíclico, seguido de la oxidación del alcohol primario **13**, para obtener el compuesto **14** de forma estereoselectiva por una epoxidación de Corey-Chaykovsky.¹⁰ A continuación se llevó a cabo la adición de un ditiano litiado, el cual, tras una acetilación, dio el compuesto **15**, para dar el aldehído **16** tras una hidrólisis del grupo ditiano. Este aldehído se transformó en el *Z*-enino presente en el laurencín por medio de una reacción de Wittig, seguido de

⁵ Murai, A.; Murase, H.; Matsue, H.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2507-2510.

⁶ a) Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768. b) Schopf, C. *Angew. Chem.* **1937**, 50, 779-787.

⁷ Masamune, T.; Ono, M.; Matsue, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 491-496.

⁸ Saphiro, R. H. *Org. React.* **1976**, 23, 405-507.

⁹ Paquette, L. A.; Bergland, R. W.; Storm, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6148-6153.

¹⁰ Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353-1364.

4.2.2. Síntesis total del (+)-laurencín por Murai y Colaboradores:

Murai y colaboradores fueron el primer grupo que consiguió llevar a cabo la síntesis total enantioselectiva del (+)-laurencín.¹³ Para ello, desarrollaron en primer lugar un método general para abordar la síntesis de éteres cíclicos de tamaño medio. Esta metodología consiste en la formación de un enol cíclico que contiene un triflato a partir de una lactona, seguido de la alquilación del triflato por un organocuprato y por último una hidrobioración/oxidación del correspondiente enol éter.¹⁴

Partiendo de los conocimientos obtenidos al desarrollar esta metodología para la síntesis de éteres cíclicos de tamaño medio, Murai y colaboradores abordaron la síntesis total enantioselectiva del (+)-laurencín (**Esquema 4**). Para ello, partieron de la ciclobutanona **20**, obtenida a partir del compuesto **19** en tres etapas.¹⁵ Esta ciclobutanona se hizo reaccionar con el alquinuro de litio ópticamente activo **23** (sintetizado a partir del compuesto **21** por una bromación, seguido de la formación del alquinuro de litio)¹⁶ para dar el compuesto **24** con buen rendimiento, seguido de la transformación en el hemiacetal **26**. A continuación se llevó a cabo una ruptura oxidativa del anillo de ciclobutanona con Pb(OAc)₄, y la lactona resultante **27** se convirtió en **28** por una secuencia de sililación/hidrólisis. La desprotonación de **28** y tratamiento con PhNTf₂ dio el triflato **29**, el cual se acopló con un cuprato de litio para dar el enol éter cíclico **30**. El intermedio **30** se convirtió en el correspondiente silil éter en tres etapas, y seguidamente se llevó a cabo una hidrobioración oxidativa y una oxidación de Swern¹⁷ para dar el **31** de forma estereoselectiva. La eliminación del alcohol secundario condujo a la enona **32**, el cual se transformó en **33** en cuatro etapas que comprenden una reducción estereoselectiva con *L*-Selectride, protección con TBS, eliminación del grupo pivaloilo y oxidación de Swern. Por último, se introdujo el enino por una acomplamiento con el bromuro **34** catalizado por yoduro de samario, para dar la mezcla de alcoholes **35a** y **35b**. El alcohol no deseado **35b** se recicló y se convirtió en **35a** por una secuencia oxidación-reducción con *L*-Selectride. Finalmente, el (+)-laurencín se obtuvo por una acetilación, seguido de una desprotección del trimetil sililo

¹³ Tsushima, K.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4345-4348.

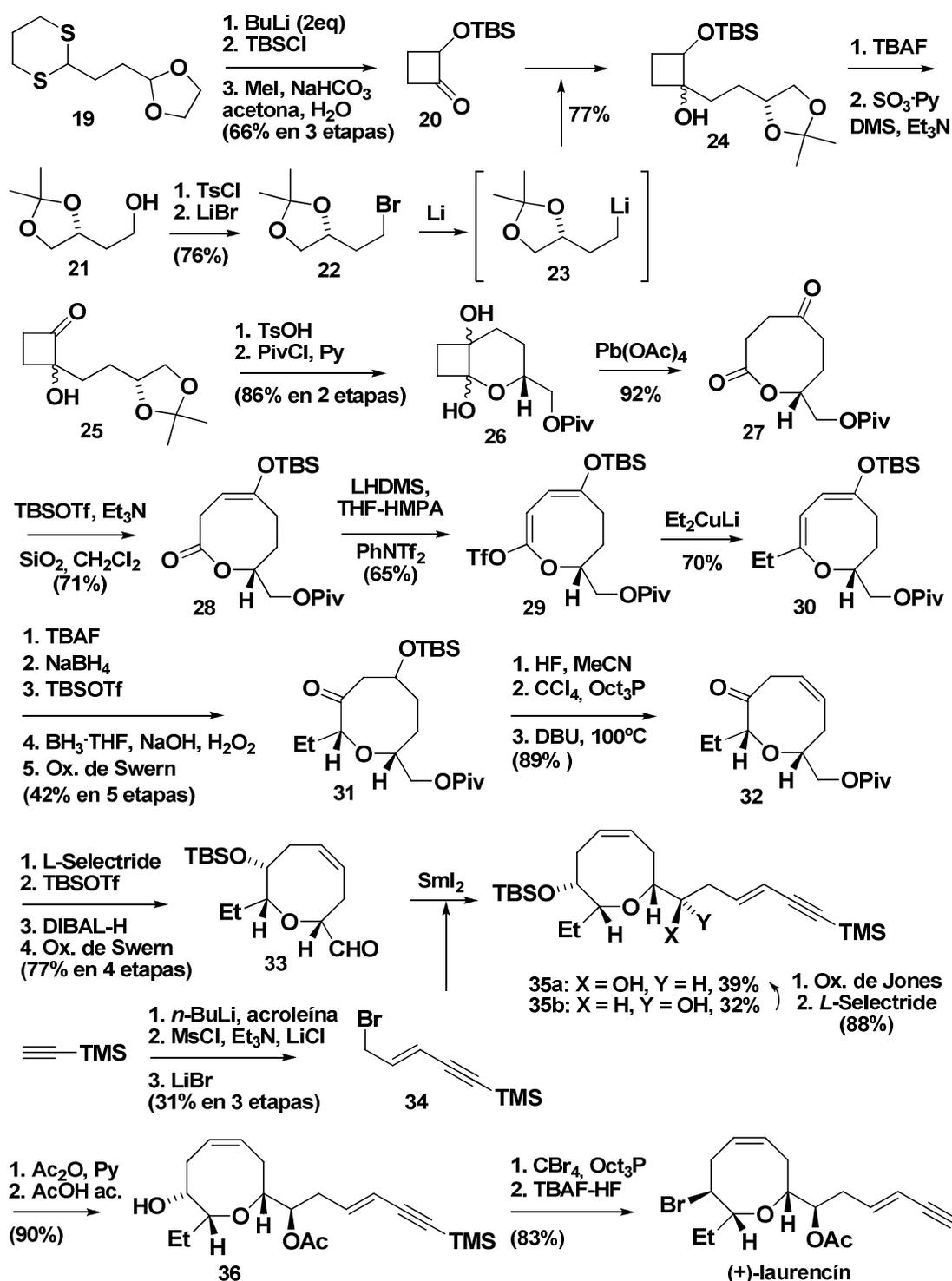
¹⁴ a) Tsushima, K.; Araki, K.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1989**, 1313-1316. b) Tsushima, K.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1990**, 761-764.

¹⁵ Murai, A.; Ono, M.; Masamune, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 573-574.

¹⁶ Mori, K.; Takigawa, Matsuo, T. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 933-940.

¹⁷ Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. *J. Or. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

36, así como la bromación del alcohol presente en el éter cíclico con CBr_4 y $\text{Oct}_3\text{P}^{18}$ y desprotección del TMS del acetileno.



Esquema 4: Síntesis Total Enantioselectiva del (+)-Laurencin por Murai y Colaboradores

¹⁸ Hooz, J.; Gilani, S. S. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 86-87.

4.2.3. Síntesis total del (+)-laurencín por Overman y Colaboradores:

El grupo de Overman completó la síntesis del (+)-laurencín en 1995.¹⁹ Para ello desarrollaron un poderoso método para la síntesis estereoselectiva de éteres cíclicos de tamaño medio por una ciclación de Prins, la cual proporciona la orientación *cis* en las cadenas adyacentes al éter presente en la mayoría de los *Lauroxanos*. Esta metodología consiste en una ciclación promovida por ácidos de Lewis de 5-hexenil acetales (Esquema 5):²⁰



Esquema 5

La síntesis comenzó con una alilación asimétrica empleando el método de Brown, a partir de propionaldehído y el éter **37**.²¹ Tras la protección del alcohol resultante como éter de silicio **38**, se llevó a cabo un acoplamiento de Suzuki²² con **39**, seguido de la eliminación del grupo TBS para dar **40**. Tras la formación de un acetal entre el fragmento **40** y **41** se llegó al precursor lineal **42** necesario para la ciclación. De esta forma, se llevó a cabo una ciclación de Prins, vía el intermedio oxocarbenio **43**, para dar el éter cíclico **44** con la estereoquímica *cis* deseada. Tras la eliminación del grupo tiofenilo y la manipulación de los grupos funcionales presentes en la molécula se llegó al intermedio **45**, el cual se transformó en el alcohol alílico **46** por una oxidación de Swern, seguido de una oxidación de Saegusa-Ito²³ y una reducción con DIBAL-H. El alcohol alílico se convirtió en un epoxi-alcohol por una epoxidación asimétrica de Katsuki-Sharpless²⁴ para dar el aldehído **47** tras una oxidación del alcohol primario con

¹⁹ Bratz, M.; Bullock, W. H.; Overman, L. E.; Takemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5958-5966.

²⁰ a) Overman, L. E.; Blumenkopf, T. A.; Castañeda, A.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3516-3517. b) Blumenkopf, T. A.; Look, G. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4399-4403. c) Blumenkopf, T. A.; Bratz, M.; Castañeda, A.; Look, G. C.; Overman, L. E. Rodríguez, D.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4386-4399. d) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 352-359

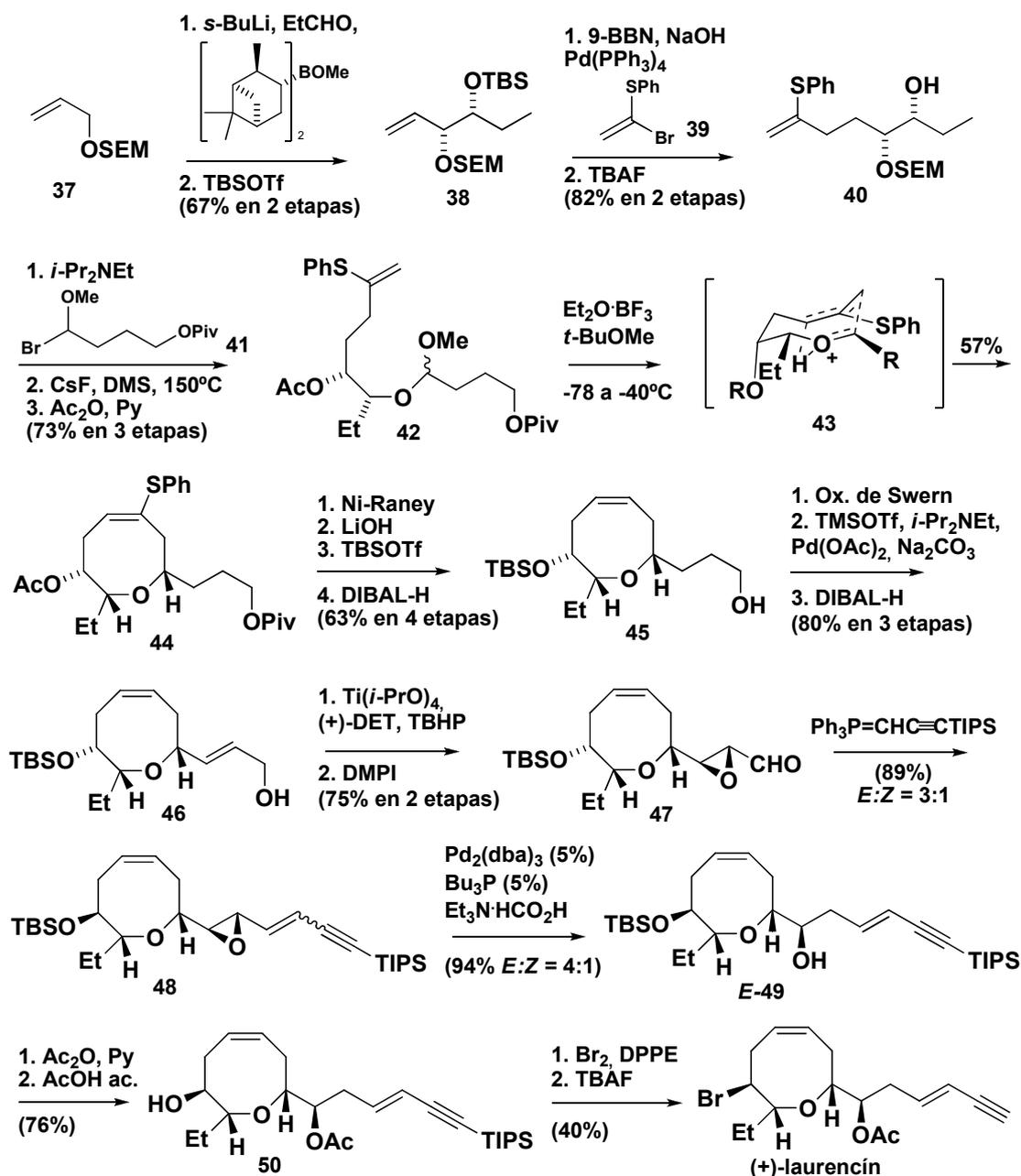
²¹ Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1535-1538.

²² Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

²³ Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013.

²⁴ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

periyodinano de Dess-Martin.²⁵ La parte del enino se introdujo por una reacción de Wittig, dando una mezcla 3:1 de isómeros *E/Z* **48**, la cual proporcionó el compuesto **49** bajo las condiciones de Tsuji.²⁶ Tras separar los compuestos *E* y *Z*, la acetilación de *E*-**49**, seguido de la eliminación del grupo TBS dio el intermedio **50**, que llevó al (+)-laurencín por una bromación del alcohol presente en el anillo con DPPE-Br₂²⁷ y la desprotección del grupo TIPS del acetileno (**Esquema 6**).



Esquema 6: Síntesis Total del (+)-Laurencín por Overman y Colaboradores

²⁵ Dess, D. B.; Martin, J. C. J. *Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

²⁶ Oshima, M.; Yamakazi, H.; Shimizu, I.; Nisar, M.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6280-6287.

²⁷ Schmidt, S. P.; Brooks, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 767-768.

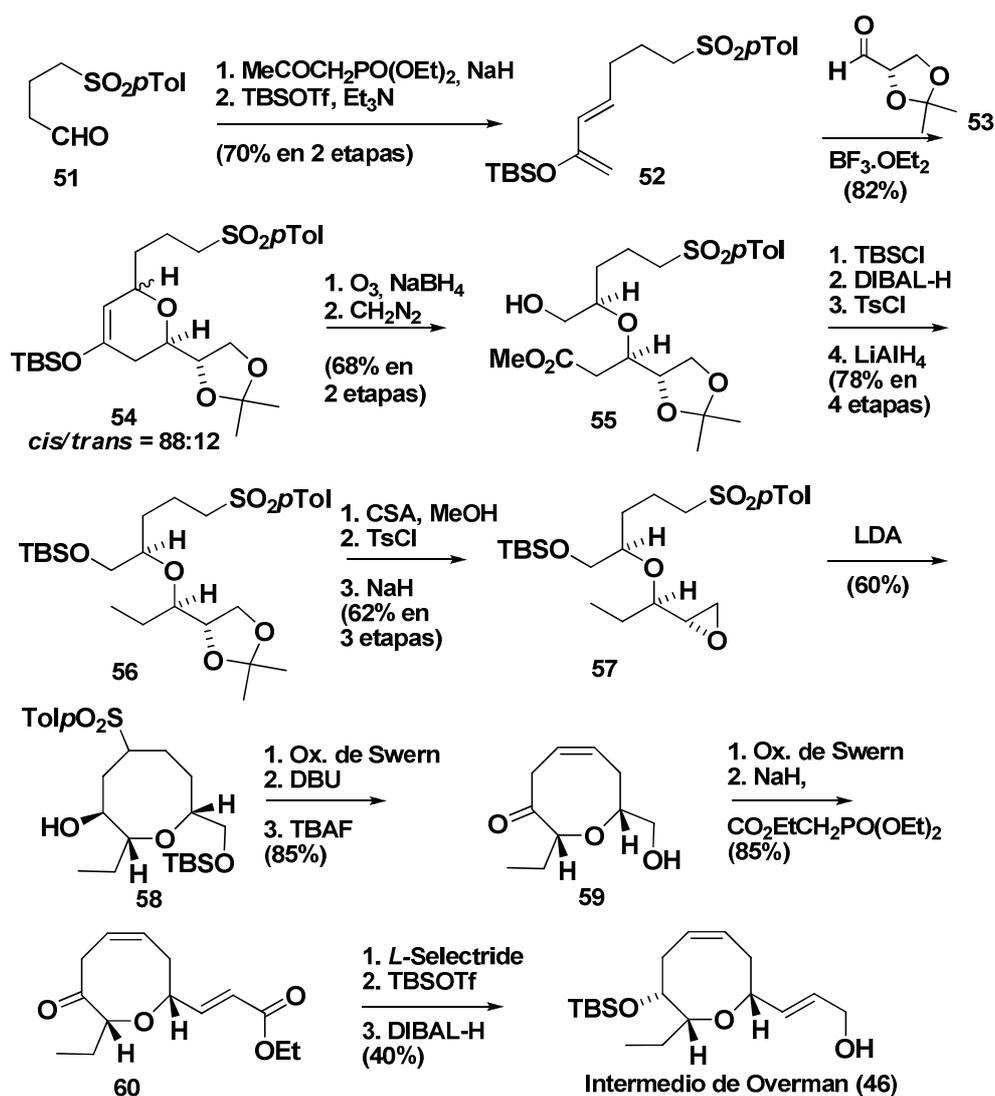
4.2.4. Síntesis formal del (+)- y (-)-laurencín por Palenzuela y Colaboradores:

Palenzuela y colaboradores llevaron a cabo la síntesis formal del (+)- y (-)-laurencín en 1996.²⁸ Para ello, desarrollaron una metodología para la síntesis estereoselectiva de éteres cíclicos de tamaño medio empleando una reacción de hetero Diels-Alder, apertura del anillo formado, y ciclación por el ataque de un anión formado a partir de una sulfona sobre un epóxido.

El grupo de Palenzuela no llevó a cabo la síntesis total del (+)-laurencín, sino que llegaron hasta un intermedio conocido de la síntesis de Overman y colaboradores. De este modo, llevaron a cabo la síntesis formal del (+)-laurencín llegando al intermedio de Overman **46** (**Esquema 7**). La síntesis comienza con una reacción hetero Diels-Alder entre el derivado del (*S*)-gliceraldehído **53** y el dieno **52**, obtenido a partir del aldehído **51** en dos etapas.²⁹ De esta forma, se obtuvo el intermedio **54** con una buena diastereoselectividad, y seguidamente se llevó a cabo una ozonolisis y una esterificación para dar **55**. Después de una secuencia de protección, reducción y desoxigenación se llegó a **56**, y el acetónido se convirtió en un epóxido **57**. Por medio de un tratamiento básico con LDA se llevó a cabo la ciclación de la sulfona **57** para dar el éter cíclico **58**, el cual dio **59** tras una oxidación del alcohol, eliminación de la sulfona y desililación. La cadena lateral se introdujo por una oxidación y reacción de Horner-Emmons, dando el compuesto **60**. Finalmente, se obtuvo el intermedio de Overman (**46**) por una reducción con *L*-Selectride, para dar el alcohol endocíclico con la estereoquímica adecuada, seguido de la protección como éter de silicio, y reducción del éster a alcohol alílico con DIBAL-H. Por otra parte, también llevaron a cabo la síntesis del (-)-laurencín, pero partiendo en este caso del (*R*)-gliceraldehído.

²⁸ a) Mujica, M. T.; Afonso, M. M.; Galindo, A.; Palenzuela, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3401-3404. b) Mujica, M. T.; Afonso, M. M.; Galindo, A.; Palenzuela, J. A. *Synlett.* **1996**, 983-984. c) Mujica, M. T.; Afonso, M. M.; Galindo, A.; Palenzuela, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9728-9729.

²⁹ a) Danishefsky, S. J. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400-406. b) Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P. *Angewandte Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 15-23.



Esquema 7: Síntesis del (+)-Laurencín por Palenzuela y Colaboradores

4.2.5. Síntesis total del (+)-laurencín por Holmes y Colaboradores:

El grupo de Holmes publicó la síntesis total del (+)-laurencín en 1997.³⁰ Para ello desarrollaron una metodología para la síntesis de 3-hidroxi-2-hidroximetil oxaciclos a partir de las correspondientes 2-alcoxi lactonas por una metilación de un carbonilo por la reacción de Petasis-Tebbe,³¹ así como por una hidrosililación intramolecular.³²

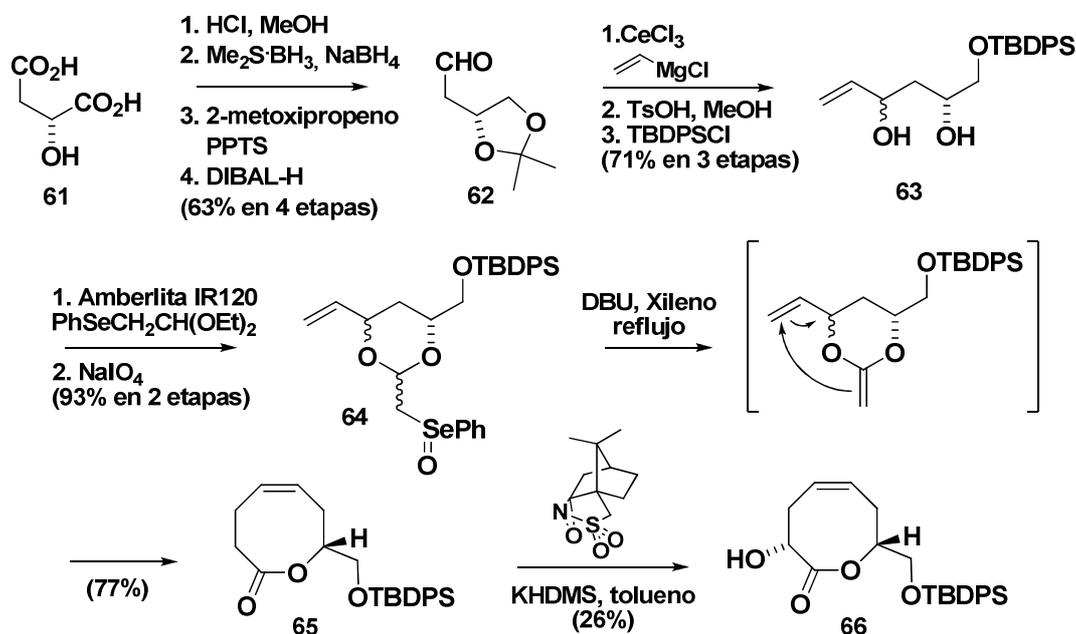
³⁰ Burton, J. W.; Clark, J. S.; Derrer, S.; Stork, T. C.; Bendall, J. G.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7483-7498.

³¹ a) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394. b) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.

³² Curtis, N. R.; Holmes, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 675-678.

Por otra parte, también establecieron una metodología para la preparación de las 2-alcoxi lactonas por un reagrupamiento de Claisen.

De esta forma, la síntesis comenzó con la obtención de la lactona **66** partiendo del ácido *D*-málico (**61**) como se muestra en el **Esquema 8**. Por una transformación convencional de **61** se obtuvo el aldehído **62**, el cual se convirtió en **63** por una adición de cloruro de vinilmagnesio mediada por CeCl_3 ,³³ desprotección y protección selectiva del alcohol primario como éter de silicio. Tras la formación de un acetal, seguido de una oxidación, se obtuvo el selenóxido **64**, el cual dio la lactona **65** al ser tratado con DBU en xileno a reflujo a través de un reagrupamiento de Claisen. Finalmente, se obtuvo la lactona **66** al tratar **65** con KHDMS seguido de la adición del oxidante de Davis.³⁴



Esquema 8

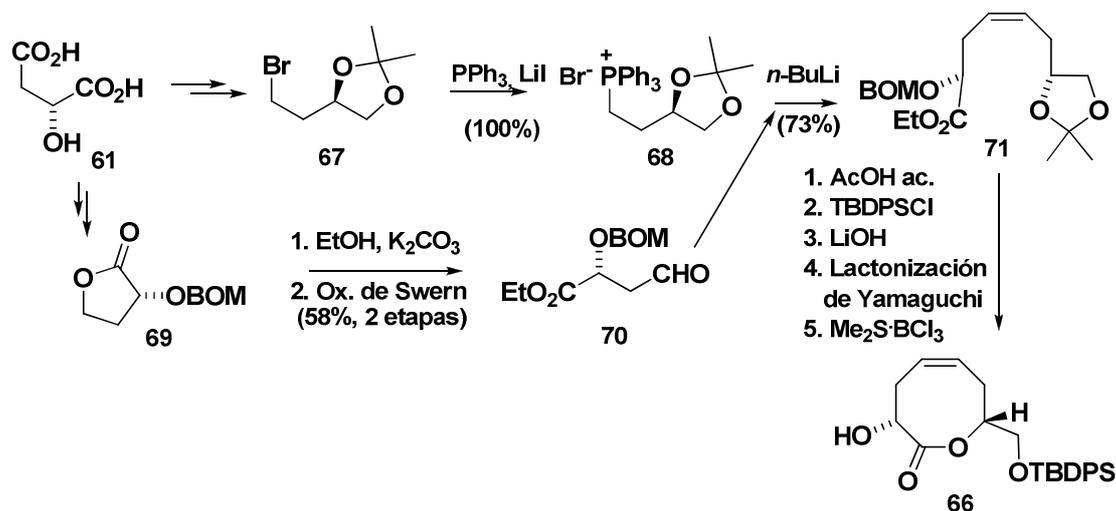
Sin embargo, tras la publicación de la síntesis de **66**, así como de la obtención del (+)-laurencín a partir de este intermedio, se percataron por estudios de resonancia magnética nuclear de protón que la asignación de la estereoquímica para **66** no era la correcta, sino que se obtenía el alcohol con la estereoquímica contraria.³⁵

³³ Imamoto, T. Takiyama, N. Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392-4398.

³⁴ Davis, F. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919-934.

³⁵ Burton, J. W.; Clark, J. S.; Bendall, J.; Derrer, S.; Stork, T.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10400-10401.

De esta forma, se plantearon la síntesis del intermedio **66** por una ruta alternativa (**Esquema 9**). Para ello, partiendo otra vez del ácido *D*-málico (**61**) obtuvieron la sal de fosfonio **68** a partir del bromuro **67**. Esta sal de fosfonio se empleó en una reacción de Wittig con el aldehído **70**, obtenido a su vez de **61** y pasando por la lactona **69**. Así se obtuvo el intermedio **71** el cual dio la lactona **66** por una lactonización de Yamaguchi.³⁶



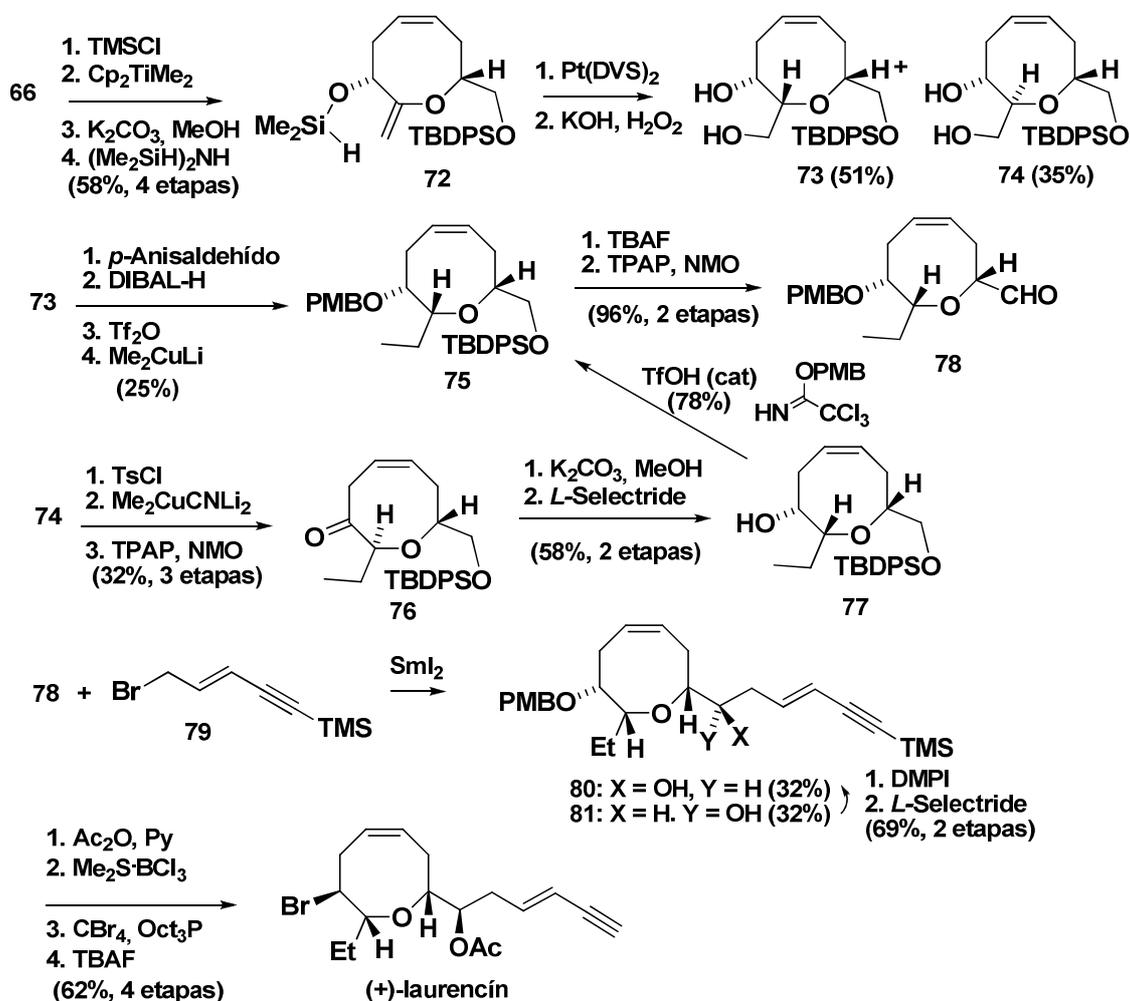
Esquema 9: Síntesis del Intermedio **66** por la Lactonización de Yamaguchi

Para completar la síntesis del (+)-laurencín, se protegió el alcohol libre del intermedio **66** como éter de silicio (TMS), y se llevó a cabo una metilación con el reactivo de Petasis, y el TMS se convirtió en un dimetilhidrosilil éter **72**. A continuación se llevó a cabo una hidrosililación intramolecular, seguido de una oxidación para dar el diol **73** como producto mayoritario, junto al isómero **74**. Tras una protección selectiva del alcohol secundario de **73**, se llevó a cabo la formación de un triflato en el alcohol primario, para dar **75** tras el ataque por un alquil cuprato de litio. Por otra parte, el isómero minoritario **74** se convirtió en **75** por una secuencia de tosilación del alcohol primario, ataque nucleofílico sobre el tosilato con un alquil cuprato, oxidación del alcohol secundario, isomerización, reducción estereoselectiva con *L*-Selectride y protección como *p*-metoxibencilo (PMB). A continuación se llevó a cabo la desprotección del alcohol primario, seguido de una oxidación para dar el aldehído **78**, el cual se hizo reaccionar con el bromuro **79** en presencia de SmI₂ para dar la mezcla de alcoholes **80** y **81**.³⁷ El epímero **81** se transformó en **80** por una secuencia

³⁶ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T. Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.

³⁷ Ver Ref. 9: Paquette, L. A.; Bergland, R. W.; Storm, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6148-6153.

de oxidación a la correspondiente cetona y reducción estereoselectiva con *L*-Selectride, y finalmente se obtuvo el (+)-laurencín tras una secuencia de acetilación, eliminación del grupo PMB, sustitución del alcohol libre por Br y eliminación del grupo TMS (Esquema 10).



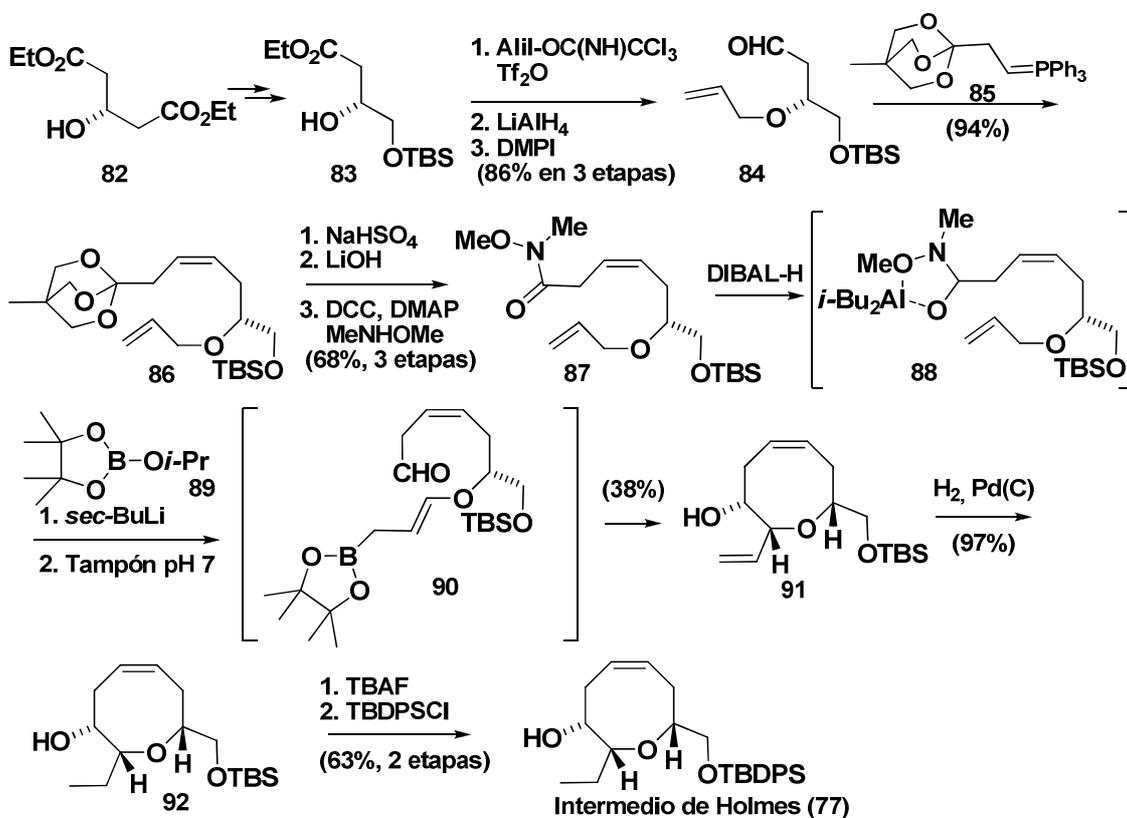
Esquema 10: Síntesis del (+)-Laurencín por Holmes y Colaboradores

4.2.6. Síntesis formal del (+)-laurencín por Hoffman y Colaboradores:

La síntesis formal del (+)-laurencín a partir del intermedio de Holmes (77) fue publicada en el año 1997. Esta síntesis es una de las más cortas que se pueden encontrar en la literatura, ya que emplean para ello un proceso multietapas “one-pot” para la

construcción de éteres cíclicos de 8 miembros consistente en la alilboración intramolecular de aldehídos.³⁸

La síntesis del intermedio de Holmes (**77**) comenzó con la obtención de **83** a partir del *R*-maleato de dietilo (**82**). A continuación se llevó a cabo una secuencia de O-alilación, reducción y oxidación para llegar al aldehído **84**, el cual se hizo reaccionar con el iluro **85** para dar **86** de forma estereoselectiva. Tras hidrolizar el ortoéster **86** se hizo una condensación con *N,O*-dimetilhidroxilamina para dar la amida de Weinreb **87**.³⁹ Con el intermedio **87** en mano, se llevó a cabo el proceso de ciclación “one-pot”, que consiste en la reducción de la amida de Weinreb con DIBAL-H para generar el quelato de aluminio **88**, litiación del alcóxido con *sec*-BuLi, boración con un borano derivado del pinacol **89**, tratamiento con una disolución tampón a pH 7 para liberar el aldehído **90**, y por último una alilboración intramolecular para dar el éter cíclico **91** de forma estereoselectiva. La posterior hidrogenación del alqueno terminal, y el cambio del éter de silicio TBS por un TBDPS completan la síntesis del intermedio de Holmes (**77**) como se muestra en el Esquema 11.



Esquema 11: Síntesis del Intermedio de Holmes por Hoffman y Colaboradores

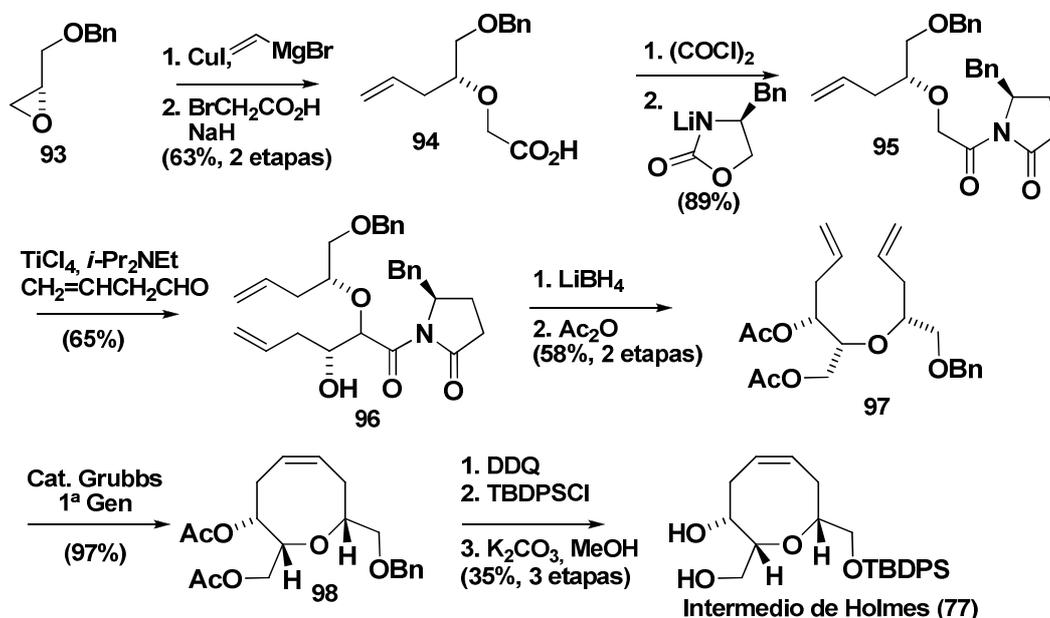
³⁸ Krüger, J.; Hoffman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7499-7504.

³⁹ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.

4.2.7. Síntesis formal del (+)-laurencín por Crimmins y Colaboradores:

Como ya se explicó en el Capítulo 1 de la presente memoria,⁴⁰ el grupo de Crimmins ha desarrollado una poderosa metodología para la síntesis de éteres cíclicos de tamaño medio empleando una metodología mixta consistente en la síntesis de un éter lineal por una alquilación asimétrica con el auxiliar quiral de Evans, seguido de una metátesis de cierre de anillos. Como aplicación directa de esta metodología, en 1999 publicaron la síntesis formal del (+)-laurencín a través de la síntesis del intermedio de Holmes (77).⁴¹

La síntesis, mostrada en el **Esquema 12**, partió del derivado del glicidol **93**, al cual se le añadió bromuro de vinilmagnesio, seguido de una eterificación con ácido bromo acético para dar el intermedio **94**. A continuación se formó la oxazolidinona **95**, la cual dio **96** al ser tratada con TiCl_4 para dar un enolato que fue tratado con 3-butenal. Después de una secuencia de reducción y acetilación se obtuvo el dieno **97**, que llevó al correspondiente éter cíclico **98** por una reacción de metátesis de cierre de anillos.⁴² Finalmente, se obtuvo el Intermedio de Holmes (77) por el intercambio del grupo bencilo por el éter de silicio TBDPS, seguido de la desprotección de los alcoholes restantes.



Esquema 12: Síntesis Formal del (+)-Laurencín por Crimmins y Colaboradores

⁴⁰ Ver Capítulo 1, pág. 32-34.

⁴¹ Crimmins, M. T.; Choy, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5653-5660.

⁴² Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

4.2.8. Síntesis total del (+)-laurencín por Crimmins y Colaboradores:

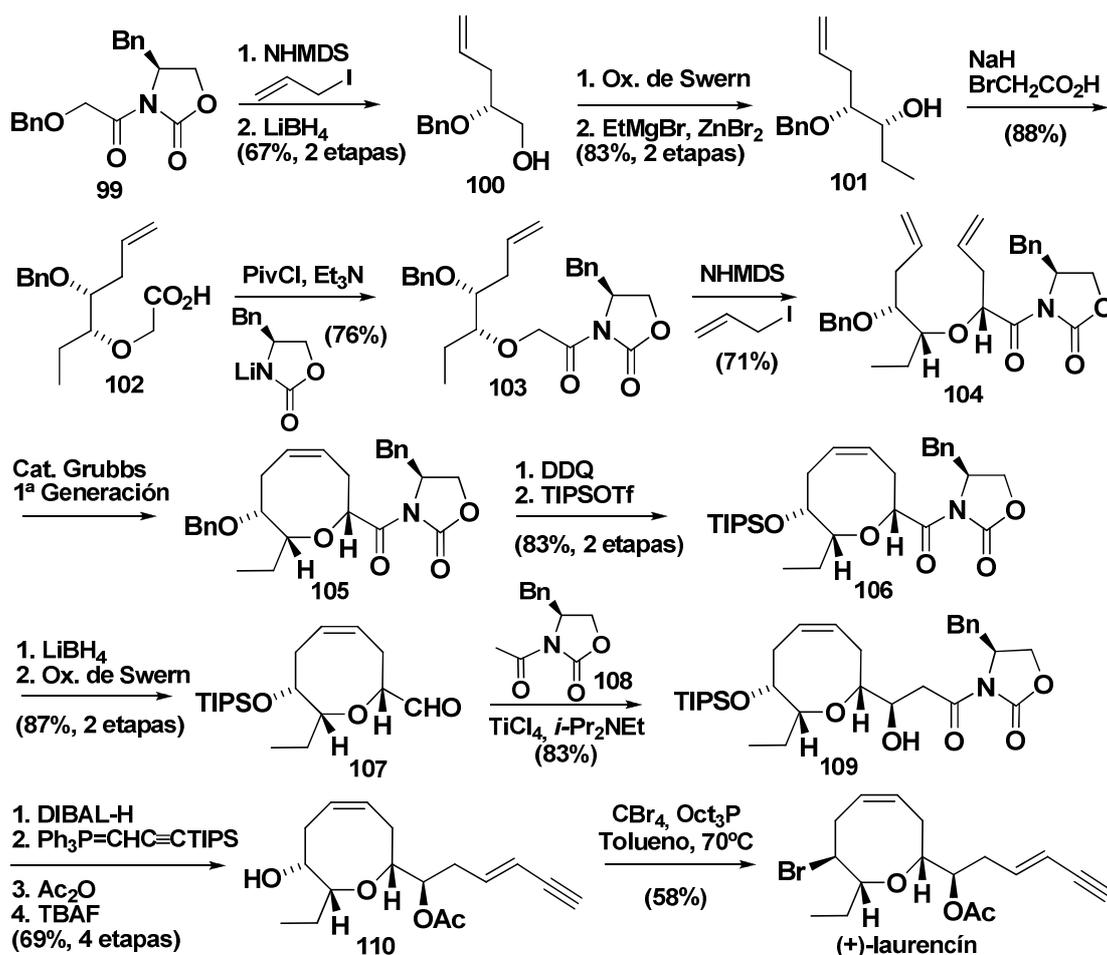
El grupo de Crimmins también realizó la síntesis total del (+)-laurencín, en la cual tres de los cuatro centros estereogénicos presentes en la molécula se introducen en la alquilación asimétrica empleando el auxiliar quiral de Evans y reacciones aldólicas.⁴³

La síntesis total, que se muestra en el **Esquema 13**, empezó a partir de la oxazolidinona **99**, la cual dio **100** por una alilación diastereoselectiva, seguida de una reducción con LiBH₄. Después de una oxidación, el aldehído resultante dio el intermedio **101** de forma estereoselectiva por una adición de un reactivo de Grignard en presencia de ZnBr₂. A continuación se llevó a cabo una eterificación con ácido bromoacético para dar **102**, seguido de una la formación de la oxazolidinona **103**, la cual dio el dieno **104** por una alilación de forma estereoselectiva. Tras una reacción de metátesis de anillos se llegó al éter cíclico **105**,⁴⁴ al cual se le cambió el grupo protector bencilo por un TIPS **106**, y se eliminó la oxazolidinona para dar el aldehído **107**. Tras una condensación aldólica mediada por TiCl₄ con el auxiliar quiral **108** se obtuvo **109** con buen rendimiento. El aldol **109** se redujo al correspondiente aldehído, y tras una reacción de Wittig, acetilación del alcohol libre y desprotección del alcohol endocíclico dio el intermedio **110**. Finalmente, se obtuvo el (+)-laurencín al sustituir el alcohol libre por un bromo con CBr₄ y Oct₃P.⁴⁵

⁴³ Crimmins, M. T.; Emmitee, K. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2029-2032.

⁴⁴ a) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452. b) Grubbs, R. H. *Handbook of metathesis*, vol 1-3. Wiley, Weinheim. c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2005**, *60*, 7117-7140.

⁴⁵ Ver Ref. 14: a) Tsushima, K.; Araki, K.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1989**, 1313-1316. b) Tsushima, K.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1990**, 761-764.



Esquema 13: Síntesis Total del (+)-Laurencín por Crimmins y Colaboradores

4.2.9. Síntesis total del (+)-laurencín por Kim y Colaboradores:

Como ya se describió en el Capítulo 1 de la presente memoria, el grupo de Kim ha desarrollado una metodología para la síntesis de éteres lineales α,α' -disustituídos sin la necesidad de emplear auxiliares quirales.⁴⁶ De esta forma, aplicaron con éxito esta metodología en la síntesis total del (+)-laurencín.⁴⁷

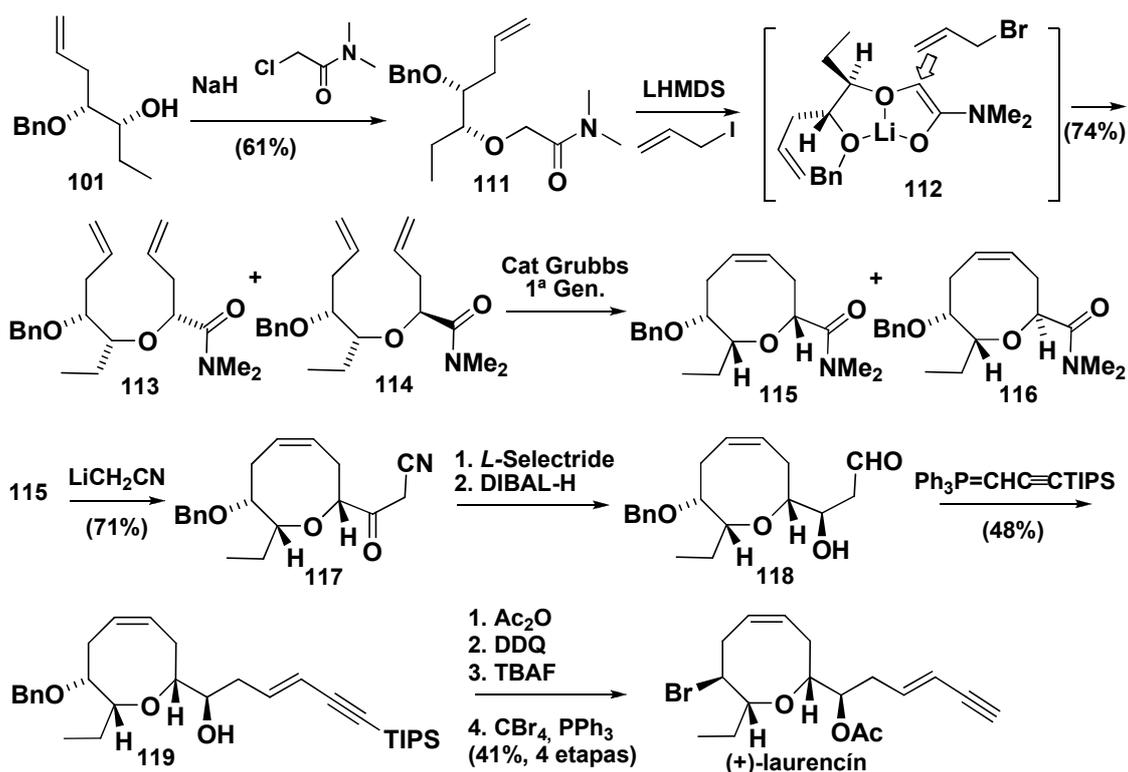
La síntesis comenzó con el compuesto **101**,⁴⁸ el cual se alquiló para dar el éter lineal **111**, el cual, a partir del intermedio aniónico **112** se transformó en el dieno **113** (junto al isómero **114**) por una alquilación estereoselectiva. A continuación se llevó a cabo una metátesis de cierre de anillos para dar la mezcla de éteres cíclicos **115** y **116**. Tras la separación cromatográfica de ambos éteres cíclicos se continuó la síntesis con

⁴⁶ Ver Capítulo 1, pág. 34-35.

⁴⁷ Baek, S.; Jo, H.; Kim, H.; Kim, H.; Kim, S.; Kim, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 75-77.

⁴⁸ Obtenido previamente en la síntesis del (+)-laurencín por Crimmins y colaboradores.

115, el cual se hizo reaccionar con LiCH_2CN para dar **117**. La cetona en posición α al éter cíclico se redujo de forma estereoselectiva con *L*-Selectride y el grupo nitrilo se transformó en el correspondiente aldehído **118** por una reducción con DIBAL-H. A continuación se llevó a cabo una reacción de Wittig con el aldehído **118**, de forma que se añadió el grupo enino. Finalmente, se llegó al (+)-laurencín por una acetilación del alcohol libre, desprotección del alcohol endocíclico, des-sililación del triple enlace y transformación del alcohol libre en Br con CBr_4 y PPh_3 (**Esquema 14**).⁴⁹



Esquema 14: Síntesis del (+)-Laurencín por Kim y Colaboradores

4.2.10. Síntesis total del (+)-laurencín por Fujiwara y Colaboradores:

Fujiwara y colaboradores publicaron la síntesis del (+)-laurencín partiendo de un derivado de un azúcar en 2005.⁵⁰ Para ello, desarrollaron una metodología para la síntesis de éteres cíclicos en la que aprovechan los centros estereogénicos presentes en

⁴⁹ Ver Ref. 12: a) Schaefer, J. P.; Higgins, J. G. Shenoy, P. K. *Org. Synth. Coll.* **1973**, *5*, 249-251. b) Calzada, J. G.; Hooz, J. *Org. Synth. Coll.* **1988**, *6*, 634-637.

⁵⁰ Fujiwara, K. Yoshimota, S.; Takizawa, A.; Souma, S.; Mishima, H.; Murai, A.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6819-6822.

los azúcares, formando el éter lineal por la apertura de éste, seguido de una metátesis de cierre de anillos para dar el correspondiente éter cíclico.⁵¹

La síntesis del (+)-laurencín comenzó con la β -galactosa acetilada (**120**), a la que se le introdujo un grupo alilo de forma estereoselectiva por el método de Giannis⁵² para dar **121**, seguido de un juego de grupos funcionales para dar **122**, el cual se convirtió en **123** por una sustitución sobre el metilo según el método de Kotsuki,⁵³ seguido de la hidrólisis del acetal. A continuación se llevó a cabo la ruptura oxidativa del anillo, para dar **124** tras una desprotección del PMB y formación de un nuevo acetónido. Posteriormente se oxidó el alcohol primario al aldehído **125** por una oxidación de Swern,⁵⁴ y se obtuvo el dieno **126** por la adición de un alil Grignard como una mezcla 1:1 de diastereómeros. Tras la metátesis de cierre de anillos de **126** se obtuvo la mezcla 1:1 de éteres cíclicos **127**,⁵⁵ la cual se transformó en un solo isómero **128** por una oxidación de Swern, seguida de una reducción estereoselectiva con *L*-Selectride. A continuación se introdujo el átomo de bromo por una sustitución nucleofílica del alcohol endocíclico con PPh₃ y CBr₄⁵⁶ para dar el compuesto **129**, el cual se convirtió en el epóxido **130** tras una apertura del acetal, formación de un triflato en el alcohol primario y tratamiento básico. Finalmente, se obtuvo el (+)-laurencín por la apertura del epóxido con un enino litiado en presencia de BF₃·OEt₂ para dar el alcohol secundario **131**, seguido de la desprotección del grupo silicio del alquino terminal y acetilación del alcohol libre como se muestra en el **Esquema 15**.

⁵¹ Para más detalles, ver Capítulo 1, pág. 32 de la presente memoria.

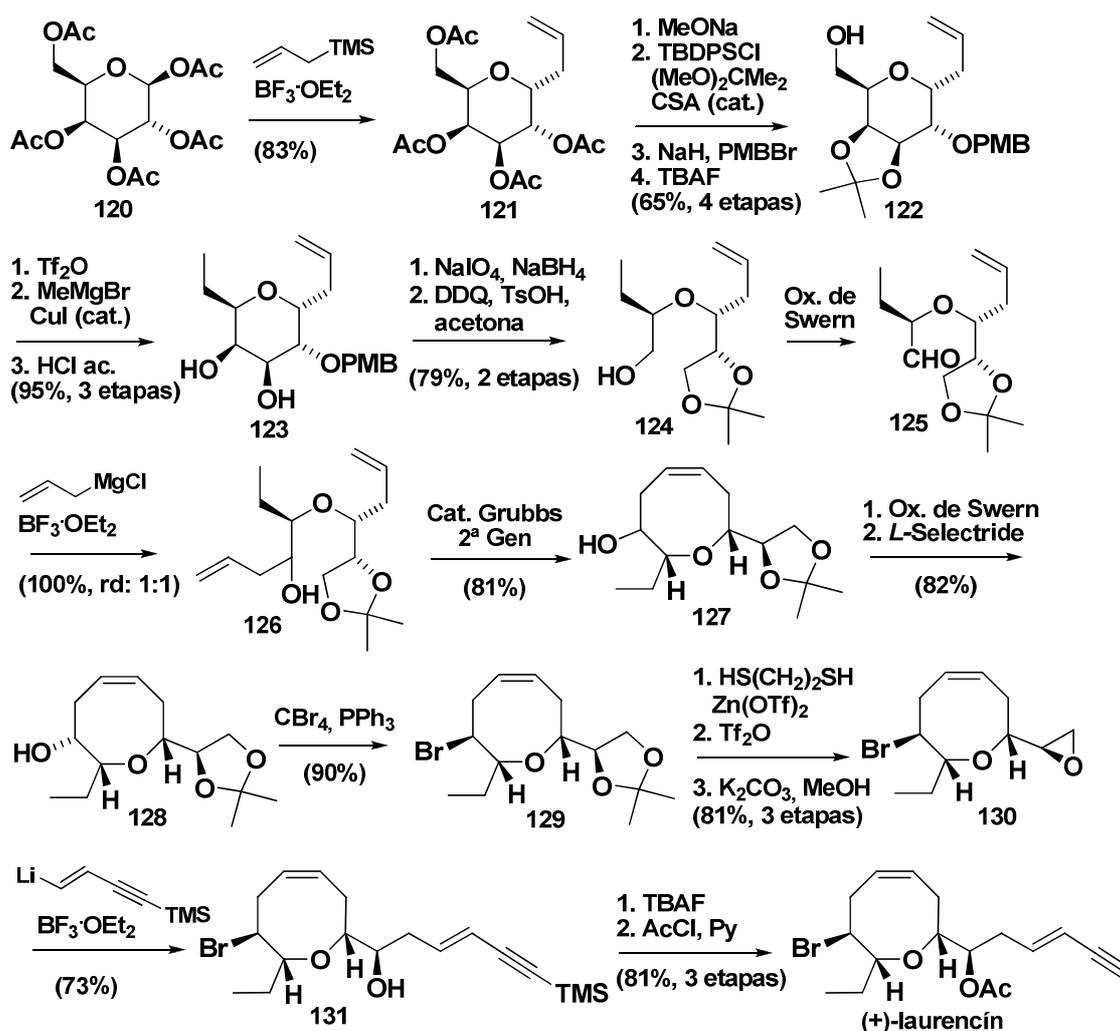
⁵² Giannis, A.; Sandhoff, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1479-1482.

⁵³ a) Kotsuki, H.; Kadota, I.; Ochi, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1281-1284. b) Kotsuki, H.; Kadota, I.; Ochi, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3999-4000.

⁵⁴ Ver Ref. 13: Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

⁵⁵ Ver Ref 42: Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

⁵⁶ Ver Ref 12: a) Schaefer, J. P.; Higgins, J. G. Shenoy, P. K. *Org. Synth. Coll.* **1973**, *5*, 249-251. b) Calzada, J. G.; Hooz, J. *Org. Synth. Coll.* **1988**, *6*, 634-637.



Esquema 15: Síntesis Total del (+)-Laurencín por Fujiwara y Colaboradores

4.2.10. Síntesis formal del (+)-laurencín por Pansare y Colaboradores:

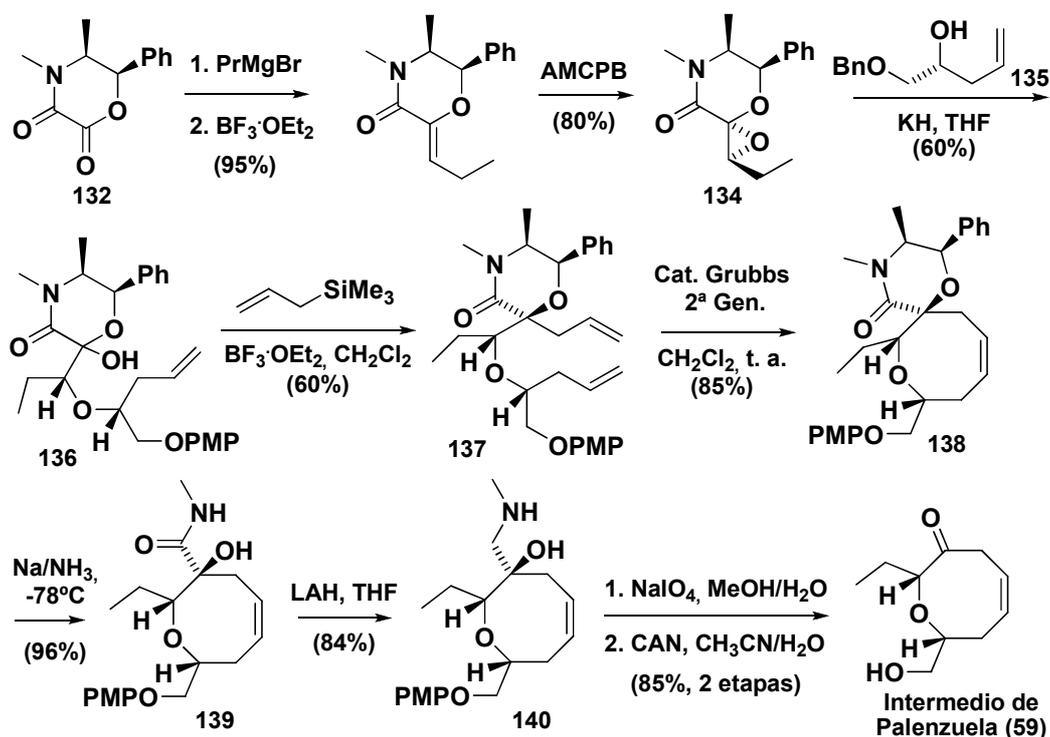
La síntesis del (+)-laurencín más reciente que se puede encontrar en la literatura es la de Pansare y colaboradores, en la que llevan a cabo una síntesis formal a partir del intermedio de Palenzuela **59**, por la apertura de un espiro-epóxido derivado de la efedrina, alilación de un hemiacetal y metátesis de cierre de anillos.⁵⁷

La síntesis comienza con el derivado de morfolina **132**, el cual se obtiene fácilmente a partir de la efedrina,⁵⁸ éste se hizo reaccionar con un reactivo de Grignard, seguido de una deshidratación para dar **133**. Tras una epoxidación con AMCPB se

⁵⁷ Adsool, V. A.; Pansare, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2011-2015.

⁵⁸ Rudchenko, V. F.; Shtamburg, V. G.; Pleshkova, A. P. Kotsyanovskii, R. G. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1981**, *30*, 825-827.

obtuvo **134** como un solo isómero, el cual se transformó en el éter lineal **136** por la apertura con la sal de potasio del alcohol **135**.⁵⁹ A continuación se llevó a cabo una alilación catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para dar el dieno **137**, seguido de una reacción de metátesis de cierre de anillos, obteniendo el éter cíclico **138**. El fragmento de espiro-morfolina se eliminó con Na/NH_3 ,⁶⁰ y la amida obtenida **139** se redujo a la correspondiente amina **140** por tratamiento con LAH. Finalmente, el intermedio de Palenzuela (**59**) se obtuvo por el tratamiento del amino alcohol **140** con NaIO_4 , seguido de la desprotección del grupo PMP con nitrato cérico amónico (**Esquema 16**).



Esquema 16: Síntesis Formal del (+)-Laurencín por Pansare y Colaboradores

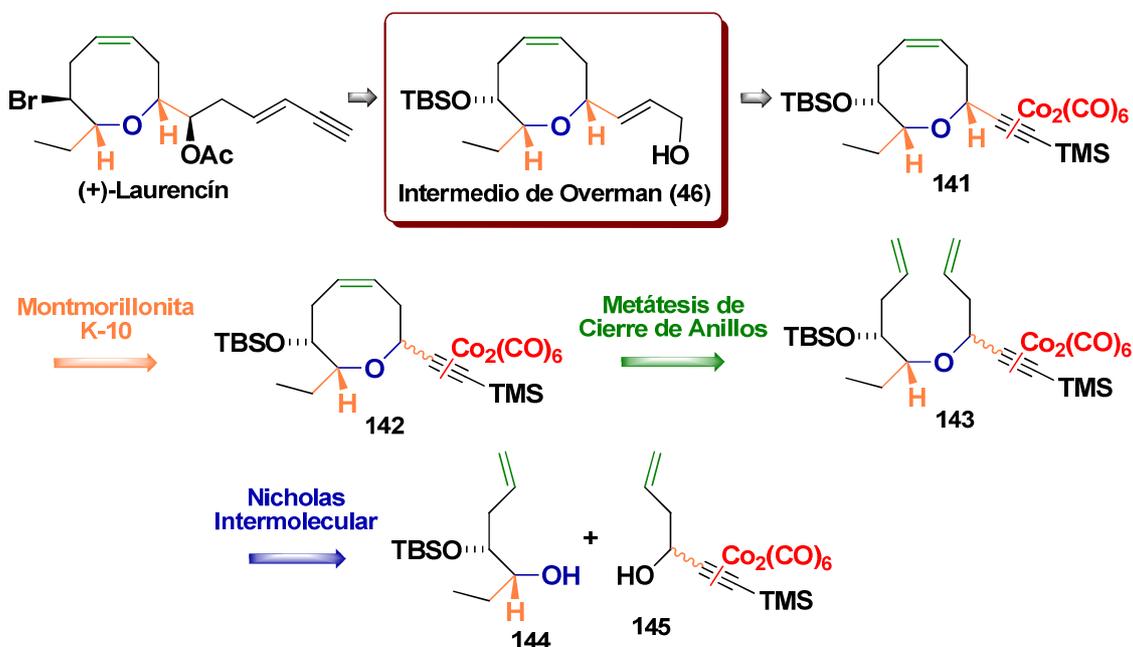
⁵⁹ a) Lay, L.; Nicotra, F.; Panza, L.; Russo, G. *Synlett*. **1995**, 167-168. b) Kas'yan L. I.; Kas'yan, A. O.; Okovityi, S. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 307-337.

⁶⁰ a) Pansare, S. V.; Adsool, V. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5897-5899. b) Pansare, S. V.; Ravi, R. G.; Jain, R. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4120-4124.

4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez desarrollada la metodología necesaria para la síntesis de éteres cíclicos con alto grado de sustitución, así como la validación de ésta con la síntesis de los anillos de 7, 8 y 9 miembros mostrada en el *Capítulo 2* de la presente memoria, el siguiente paso lógico era abordar la síntesis de un *Lauroxano*. Para ello decidimos sintetizar el (+)-laurencín, ya que, por decirlo de algún modo, es el compuesto más representativo de esta familia de metabolitos.

De acuerdo con nuestra metodología, nos planteamos la síntesis formal del (+)-laurencín a partir del Intermedio de Overman (**46**).⁶¹ Así, aplicando la aproximación “*exo*” para la síntesis de éteres cíclicos, se llevaría a cabo un tándem reacción de Nicholas intermolecular entre el alcohol **144** y el complejo alquino-cobalto **145** para dar el éter lineal **143**, seguido de una metátesis de cierre de anillos para dar el éter cíclico **142** y finalmente una isomerización con Montmorillonita K-10 para dar el correspondiente éter cíclico con la estereoquímica *cis* **141** como se muestra en el **Esquema 16**.

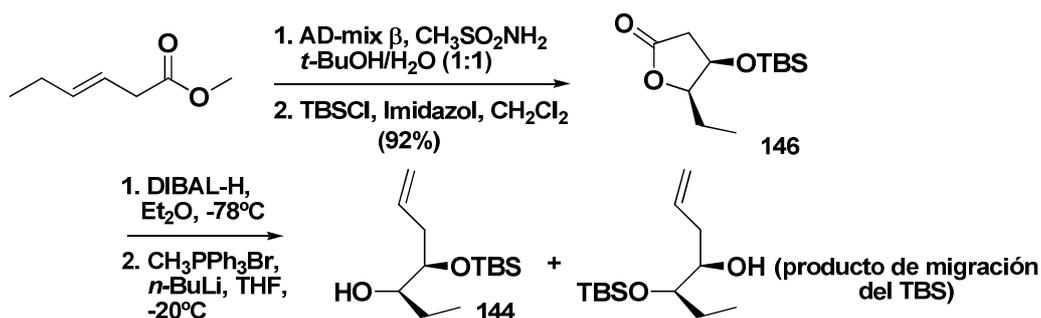


Esquema 16: Retrosíntesis del (+)-Laurencín a partir del Intermedio de Overman

⁶¹ Ref. 19: Bratz, M.; Bullock, W. H.; Overman, L. E.; Takemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5958-5966.

Si bien el complejo de cobalto **145** no es el más adecuado para la síntesis de éteres cíclicos según la aproximación “*exo*” sin que se den reacciones colaterales (en este caso reacciones de eliminación para dar un doble enlace conjugado con el triple y el doble enlace presente en la molécula),⁶² la posición del doble enlace en el (+)-laurencín nos obliga al uso de este sustrato. Como ya se comentó previamente, si la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente o a 0°C se obtiene exclusivamente el producto de eliminación, mientras que a -20°C se obtiene una mezcla del producto de Nicholas y el subproducto de eliminación.

Nuestro primer objetivo consistió en la síntesis del alcohol **144**. Para ello partimos del compuesto comercial 3*E*-hexenoato de metilo, sobre el cual se llevó a cabo una dihidroxilación asimétrica de Sharpless,⁶³ para dar la correspondiente γ -hidroxilactona, la cual fue protegida como éter de silicio, obteniéndose el compuesto **146**. A continuación se redujo la lactona **146** al correspondiente lactol con DIBAL-H a baja temperatura, seguido de una reacción de Wittig para introducir el doble enlace (**Esquema 17**). Sin embargo, para nuestra sorpresa, cuando llevamos a cabo la resonancia magnética nuclear de protón y carbono de **144** nos dimos cuenta que en lugar del compuesto deseado teníamos una mezcla del alcohol deseado y el isómero debido a la migración del grupo TBS al alcohol libre en la molécula. Consultando la bibliografía nos dimos cuenta que la migración de éteres de silicio en medios ácidos y básicos es frecuente, siendo un gran escollo en numerosas síntesis presentes en la literatura.⁶⁴



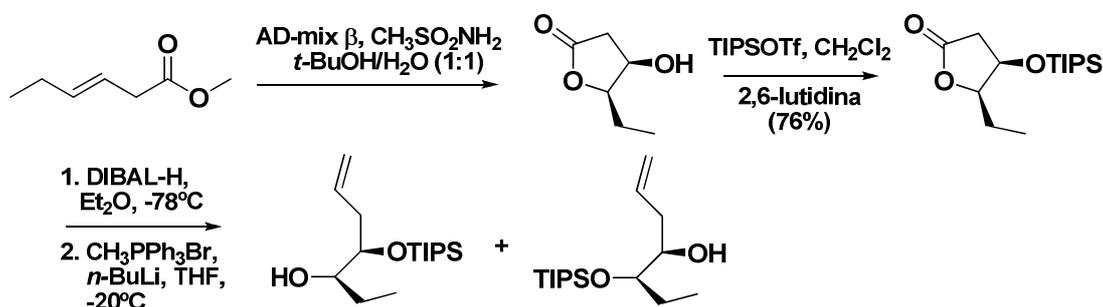
Esquema 17: Síntesis del Nucleófilo **144**

⁶² Ver Capítulo 3, pág. 112-114.

⁶³ a) Jacobsen, E. N.; Markó, I.; Mungall, W. S.; Shröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970. b) Kwong, H-L.; Sorato, C.; Ogino, Y.; Chen, H.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2999-3002. c) Wang, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568-7570. d) Xu, D.; Crispino, G. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7570-7571. e) Becker, H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 448-451. f) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547. g) Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Jeong, K-S.; Kwong, H-L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12226-12227.

⁶⁴ Mulzer, J.; Schöllhorn, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 431-432.

Dado este imprevisto nos planteamos emplear otro éter de silicio con menos capacidad migratoria, como es el caso del tri-isopropil silano (TIPS).⁶⁵ Para ello intentamos seguir la misma ruta que para el TBS, pero desgraciadamente nos encontramos que la protección del lactol se daba con muy bajos rendimientos. Afortunadamente, el rendimiento en la reacción de protección aumentó considerablemente al emplear el TIPSOTf con 2,6-lutidina como base.⁶⁶ Sin embargo, al llevar a cabo la reacción de Wittig para formar el doble enlace se volvió a dar la migración del éter de silicio (**Esquema 18**).



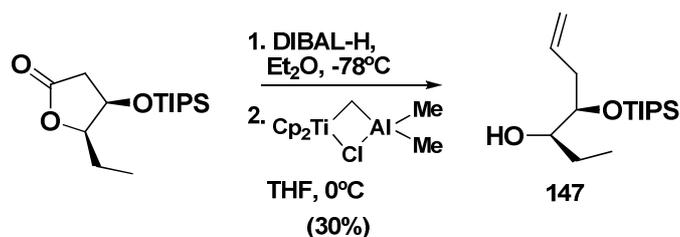
Esquema 18

En vista de que con ambos éteres de silicio se producía la reacción de migración, nos planteamos modificar las condiciones para formar el doble enlace. Así, empleamos diferentes bases para la formación del iluro en la reacción de Wittig, como la bis-trimetilsilil amida potásica, sin embargo, no se observaron mejoras en la reacción. Dado que la reacción de Wittig parece incompatible con la presencia de éteres de silicio, probamos como alternativa la metilación con el reactivo de Tebbe.⁶⁷ Al usar este reactivo organometálico sí se obtuvo únicamente el compuesto deseado, aunque con bajo rendimiento (**Esquema 19**).

⁶⁵ a) Seela, F.; Fröhlich, T. *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77*, 399-408. b) Li, Y.; Horton, D.; Barberousse, V.; Samreth, S.; Bellamy, F. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 104-111.

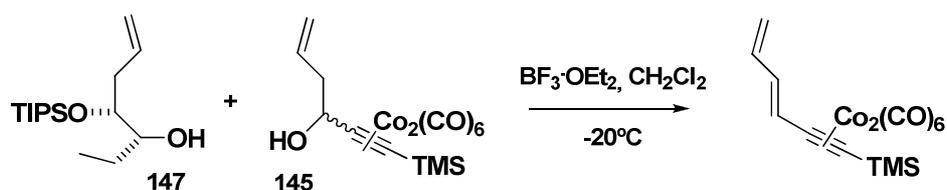
⁶⁶ a) Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455-3458. b) Tanaka, K.; Yoda, H.; Isobe, Y.; Kaji, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1856-1866.

⁶⁷ a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613. b) Burton, J.W.; Clark, J.S.; Derrer, S.; Stork, T.C.; Bendall, J.G.; Holmes, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7483-7498.



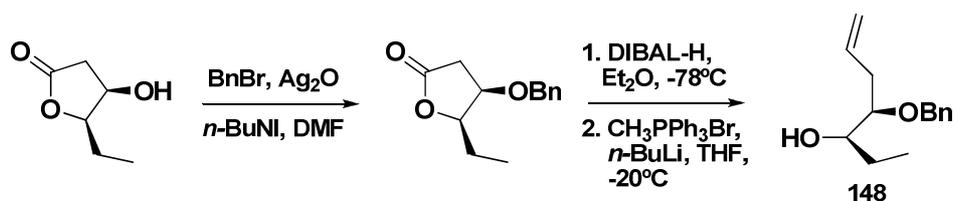
Esquema 19: Síntesis del Alcohol 147

Con el alcohol **147** en mano ya estábamos en disposición de llevar a cabo la reacción de Nicholas intermolecular con el complejo de cobalto **145** para dar el correspondiente éter α,α' -disustituído. Sin embargo, tras varios intentos de reacción a baja temperatura (-20°C) sólo se obtuvo el producto de eliminación. Esto se debe, probablemente, a la presencia del TIPS en la posición contigua al alcohol nucleofílica, el cual, al ser demasiado voluminoso no permite la aproximación adecuada al carbocatión de Nicholas para que se dé la formación del éter (**Esquema 20**).



Esquema 20

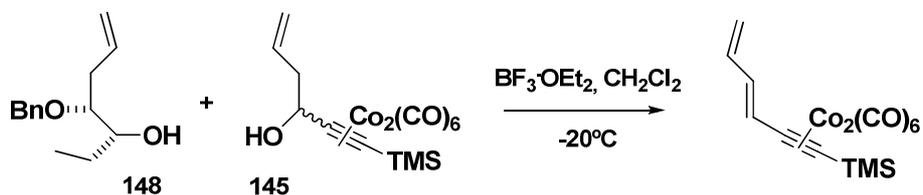
Dado este inconveniente, nos planteamos emplear otro tipo de grupo protector en el nucleófilo, como es el caso del bencilo. Para ello, seguimos la ruta mostrada en el **Esquema 21**, en la que protegimos la γ -hidroxilactona obtenida de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless como bencil éter,⁶⁸ seguido de la reducción de la lactona al correspondiente lactol, y por último una reacción de Wittig para dar el alcohol **148**.



Esquema 21: Síntesis del Alcohol 148

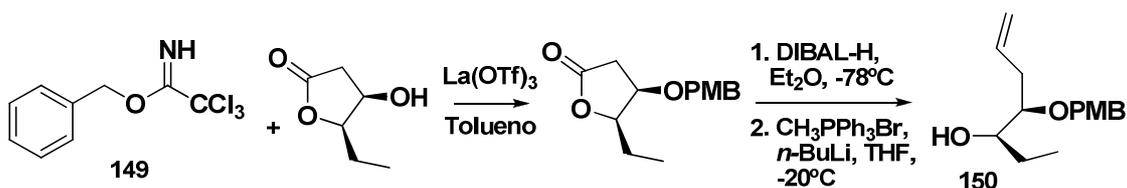
⁶⁸ Van Hijfte, L.; Little, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3940-3942

Una vez sintetizado el alcohol **148** llevamos a cabo la reacción de Nicholas intermolecular con el complejo **145**. Lamentablemente, en este caso tampoco se obtuvo el éter lineal deseado (**Esquema 22**).



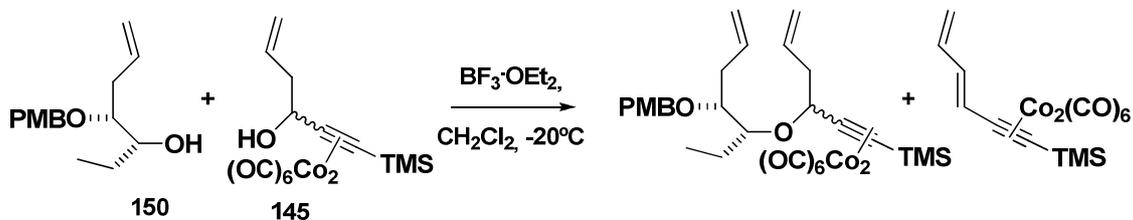
Esquema 22: Intento de Reacción de Nicholas con el Alcohol **148**

En nuestra búsqueda por el nucleófilo adecuado para la reacción de Nicholas probamos a sintetizar el alcohol protegido como PMB.⁶⁹ Para ello, llevamos a cabo la misma secuencia que en el caso del bencilo, haciendo reaccionar en este caso la γ -hidroxilactona con el tricloroacetimidato de *p*-metoxibencilo (**149**), y empleando como catalizador el triflato de Lantano, como se muestra en el **Esquema 23**:



Esquema 23: Síntesis del Alcohol **150**

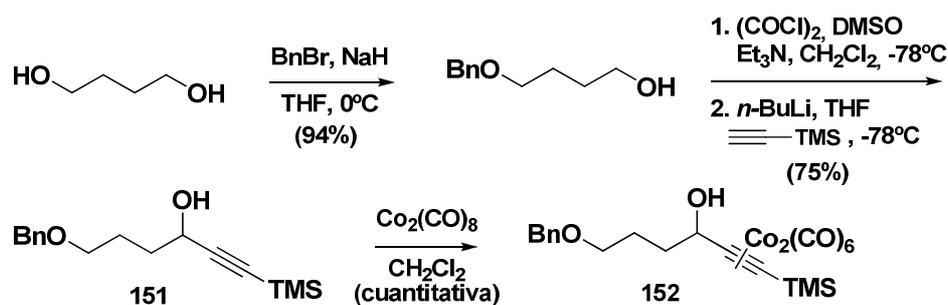
En este caso, cuando se llevó a cabo la reacción de Nicholas intermolecular con el alcohol **150** sí que se obtuvo el éter lineal deseado, pero con un rendimiento muy bajo acompañado del producto de eliminación (**Esquema 24**).



Esquema 24: Reacción de Nicholas con el Alcohol **150**

⁶⁹ Rai, A. N.; Basu, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2267-2269.

Todos los intentos fallidos en la búsqueda del nucleófilo ideal para la síntesis del éter lineal α,α' -disustituído nos llevaron a pensar que quizás la retrosíntesis planeada era poco adecuada, ya que nos estábamos forzando a emplear un nucleófilo muy impedido o con baja densidad electrónica frente a un electrófilo con una excelente disposición a dar la reacción de eliminación. Por consiguiente, diseñamos un nuevo electrófilo con un doble enlace encubierto, es decir, un grupo funcional que se pueda convertir *a posteriori* en el doble enlace necesario para la metátesis de cierre de anillos. Así, nos planteamos la síntesis del complejo de cobalto **152** a partir del alcohol propargílico **151** según la secuencia mostrada en el **Esquema 25**. Partiendo del compuesto comercial 1,4-butanodiol se llevó a cabo una monoprotección como bencil éter, seguido de una oxidación de Swern del alcohol libre a aldehído, y adición del aquinil-TMS para dar **151** con buen rendimiento. Posterior metalación con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ dio el electrófilo **152**.



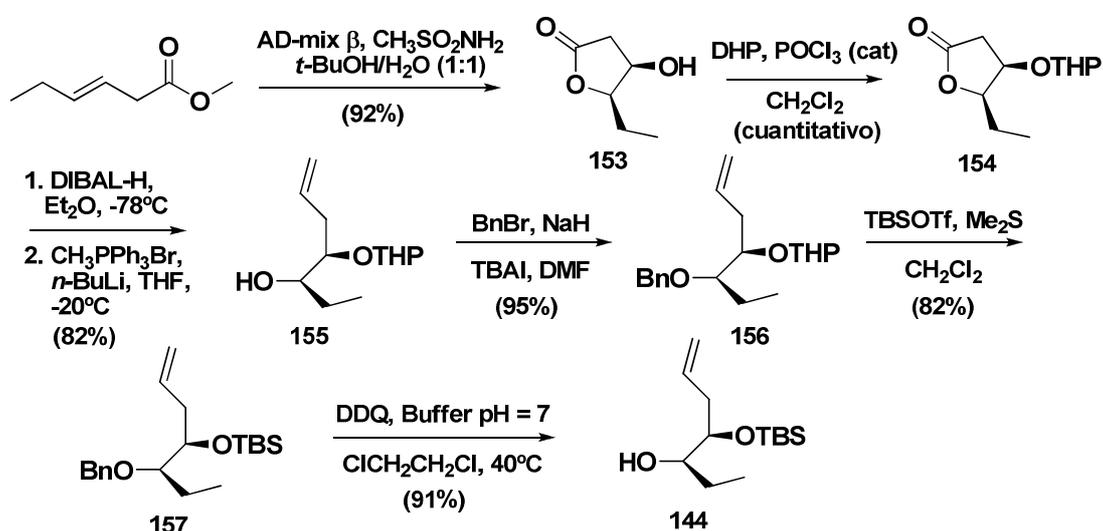
Esquema 25: Síntesis del Alcohol Propargílico **151**

Una vez sintetizado el electrófilo necesario, volvimos a la disyuntiva de qué nucleófilo emplear en la reacción de Nicholas. Dado que la presencia del alcohol protegido en el electrófilo implica un mayor número de etapas (ya que luego debemos llevar a cabo la eliminación del mismo para dar el doble enlace que necesitamos para la metátesis de cierre de anillos) volvimos a la idea del grupo TBS para intentar economizar el número de etapas. Esto requería por supuesto una nueva ruta para la obtención del nucleófilo **144**, pero al buscar en la literatura encontramos un artículo de Kim y Kee en el que es posible la sustitución de un tetrahidropiranyl éter por un TBS de forma directa por el tratamiento del mismo con TBSOTf y Me_2S .⁷⁰ Este dato nos sugirió la posibilidad de proteger la γ -hidroxilactona en primer lugar como THP, y sustituirlo

⁷⁰ Kim, S.; Kee, I. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *20*, 2899-2900.

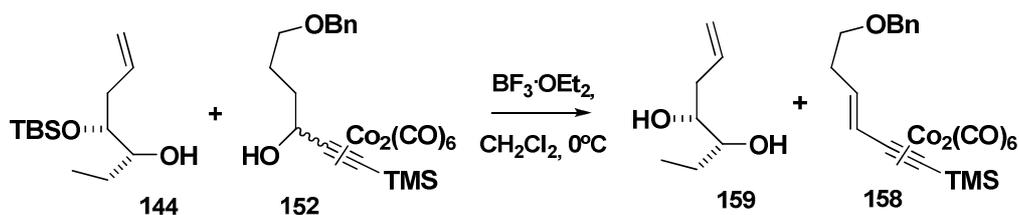
por un TBS posteriormente, evitando así la indeseada reacción de migración del éter de silicio al llevar a cabo la reacción de Wittig.

De esta forma, nos planteamos la nueva ruta para el alcohol **144** que se muestra en el **Esquema 26**. Así, una vez obtenida la γ -hidroxilactona **153** por la dihidroxilación asimétrica de Sharpless, se protegió el alcohol libre como THP dando el compuesto **154**. A continuación se redujo **154** al correspondiente lactol por tratamiento con DIBAL-H a -78°C , seguido de una reacción de Wittig para dar el alcohol **155**, el cual fue protegido como el éter bencílico **156**. La sustitución del THP por un grupo TBS nos llevó al intermedio **157**, que nos dio el alcohol deseado **144** tras una desprotección del grupo bencilo con DDQ.



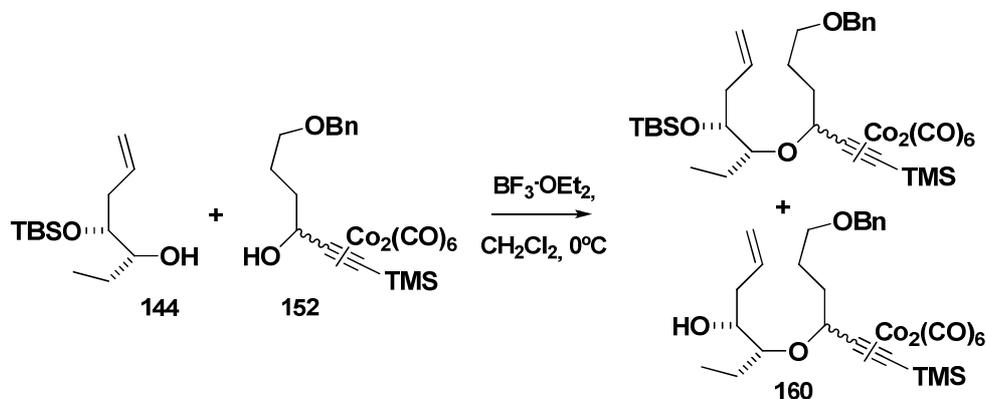
Esquema 26: Síntesis del Nucleófilo **144**

Una vez sintetizado con éxito el alcohol **144** llevamos a cabo la reacción de Nicholas intermolecular con el complejo de cobalto **152**. Sin embargo, cuando se hizo a 0°C se obtuvo el subproducto de eliminación **158** y la desprotección del éter de silicio del alcohol nucleofílico da do el diol **159** como se muestra en el **Esquema 27**.



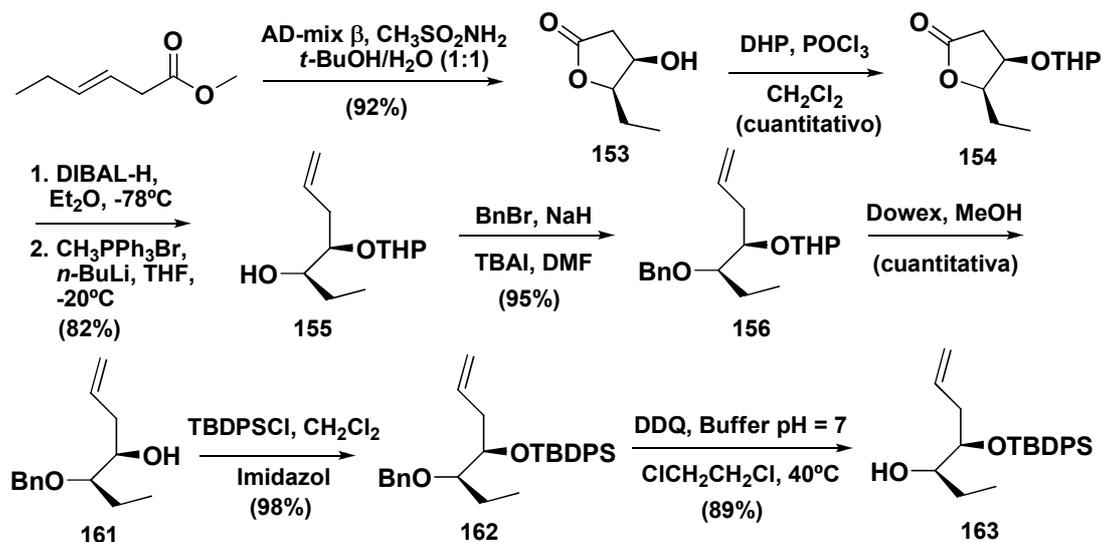
Esquema 27

Finalmente, cuando se llevó a cabo la reacción a -20°C no se dio el producto de eliminación, y sí el producto deseado de Nicholas, pero parte de éste éter lineal perdió el grupo TBS en presencia del ácido de Lewis (**160**) (Esquema 28).



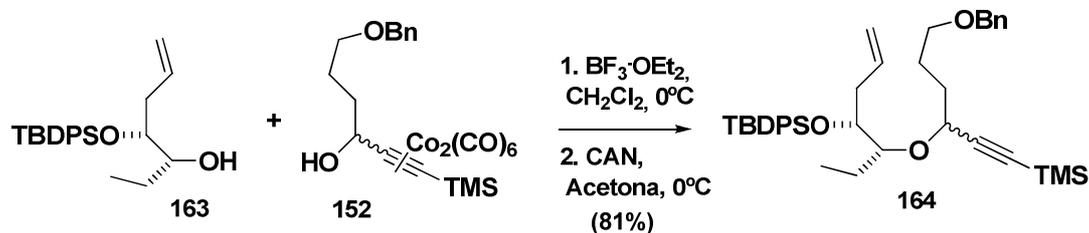
Esquema 28

Este resultado nos indicó que era necesario emplear un éter de silicio más resistente en las condiciones de la reacción de Nicholas, de forma que el TBDPS fue el candidato ideal para un nuevo intento. Así, sintetizamos el alcohol **163** empleando la misma estrategia que para **144**, partiendo de la γ -hidroxilactona protegida como tetrahidropiranyl éter **154**. En este caso no disponemos de una metodología para el paso directo del THP al éter de silicio, de forma que se hizo necesario desproteger en primer lugar el grupo THP en el intermedio **156**, para a continuación proteger el alcohol libre resultante como TBDPS **162**, dando el compuesto como se muestra en el Esquema 29.



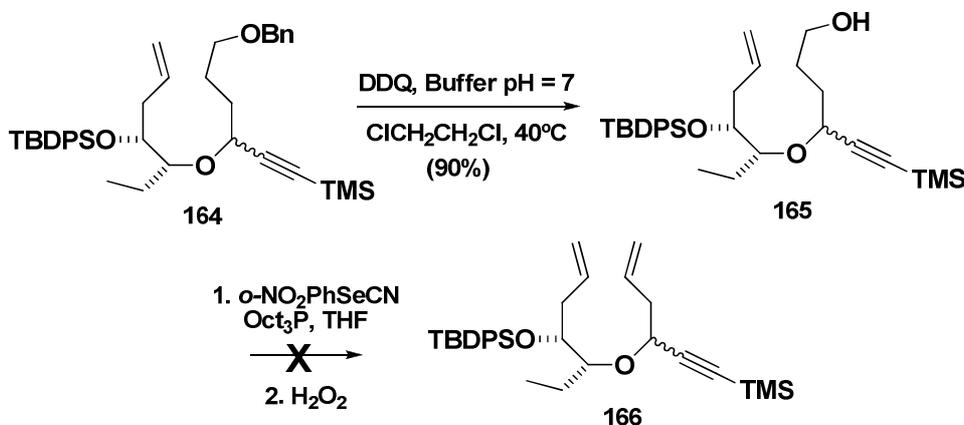
Esquema 29: Síntesis del Nucleófilo 163

Con el alcohol **163** y el complejo de cobalto **152** en mano llevamos a cabo la reacción de Nicholas, y felizmente, en este caso sí se obtuvo el éter lineal deseado, además, con muy buen rendimiento (81%) como se muestra en el **Esquema 30**.



Esquema 30

Una vez obtenido el éter lineal **164**, el paso siguiente era una reacción de eliminación para obtener el dieno **166** necesario para la reacción de metátesis. En primer lugar tratamos con DDQ en presencia de una disolución tampón a pH 7 para obtener el alcohol libre **165**, el cual se sometió a las condiciones de eliminación de Grieco,⁷¹ sin que se produjese la eliminación deseada (**Esquema 31**).

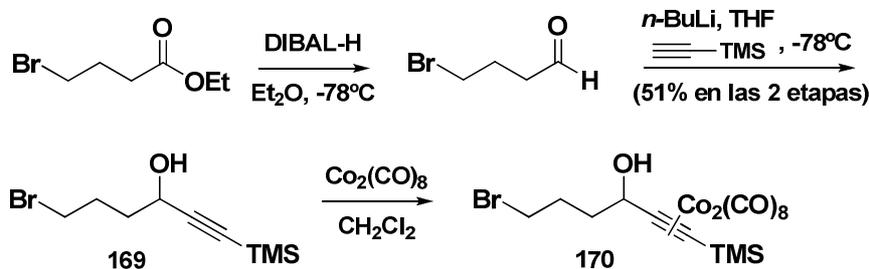


Esquema 31

Dado que el alcohol no se eliminaba de forma directa vía el selenuro de Grieco, probamos a mesilar el alcohol **165** para así tener un buen grupo saliente. Sin embargo, el mesilato **167** en medio básico no llevó al compuesto eliminado **166** (**Esquema 32**).

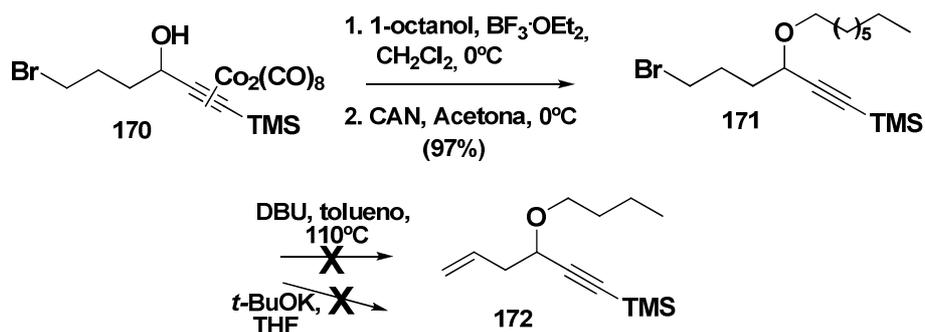
⁷¹ Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-1486.

adición del alquini-TMS también a baja temperatura, para que el alquino no haga una sustitución nucleofílica sobre el carbono que porta el Br.⁷³ Finalmente, se obtuvo el complejo alquino-cobalto **170** por el tratamiento de **169** con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (**Esquema 34**):



Esquema 34: Síntesis del Complejo Alquino-Cobalto **170**

Dados todos los intentos fallidos anteriores en la síntesis del (+)-laurencín, nos planteamos en este punto emplear un modelo para encontrar unas condiciones óptimas tanto para la reacción de Nicholas intermolecular, como para la eliminación del átomo de bromo. Así, llevamos a cabo la reacción de Nicholas entre el complejo alquino-cobalto **170** y el 1-octanol, obteniendo el correspondiente éter lineal con un 97% de rendimiento tras la desmetalación con CAN. Sin embargo, cuando se intentó llevar a cabo la eliminación del bromo en condiciones básicas, no se obtuvo el alqueno terminal deseado (**Esquema 35**).

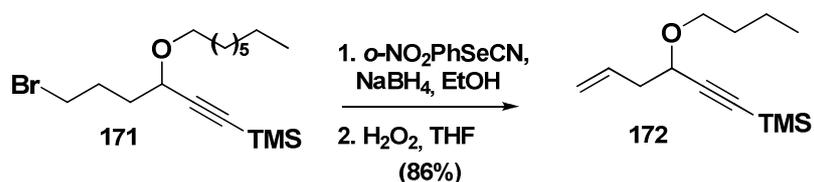


Esquema 35

Afortunadamente, encontramos en la literatura que existe una variante de la reacción de Grieco en la que en lugar de un alcohol libre, se emplea un átomo de

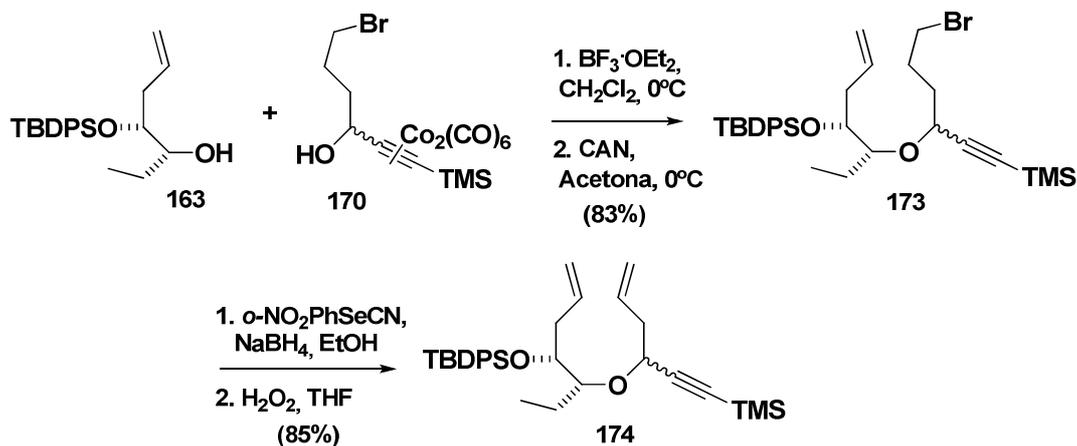
⁷³ Blum, A.; Hess, W.; Studer, A. *Synthesis* **2004**, *13*, 2226-2235.

bromo.⁷⁴ Así, cuando llevamos a cabo dicha reacción sobre el bromuro **171** se obtuvo el alqueno **172** con un 86% de rendimiento como se muestra en el **Esquema 36**.



Esquema 36

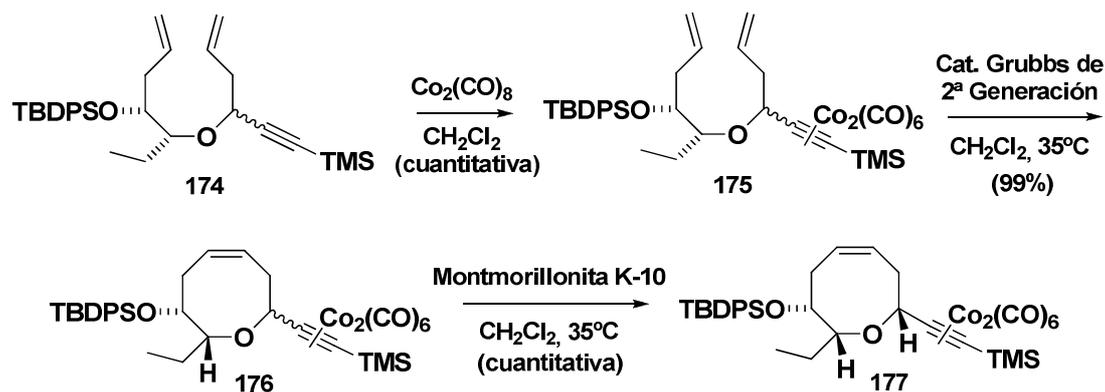
En vista de estos fabulosos resultados, aplicamos estas condiciones al alcohol **163**, de forma que obtuvimos el éter lineal **173** y el dieno **174** con excelentes rendimientos (**Esquema 37**).



Esquema 37

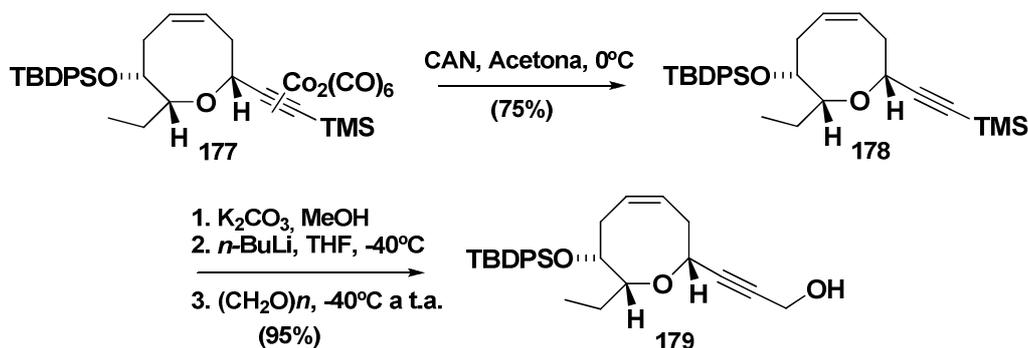
Una vez superado este escollo para la síntesis del (+)-laurencín, nos quedaba formar de nuevo el complejo de cobalto para llevar a cabo la metátesis de cierre de anillos y la isomerización con Montmorillonita K-10. Así, se formó el complejo de cobalto **175** a partir del éter **174**, y se sometió bajo las condiciones de metátesis de cierre de anillos optimizadas en el capítulo anterior, para dar el éter cíclico **176** como una mezcla de isómeros *cis/trans*, la cual se transformó en el isómero *cis* de forma cuantitativa al tratarla con Montmorillonita K-10 en CH_2Cl_2 a reflujo durante 48 horas (**Esquema 38**).

⁷⁴ a) Sharpless, K. B. Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1974**, *40*, 947-949. b) Burke, S. D.; Voight, E. A. *Org. Lett.* **2001**, 237-240.



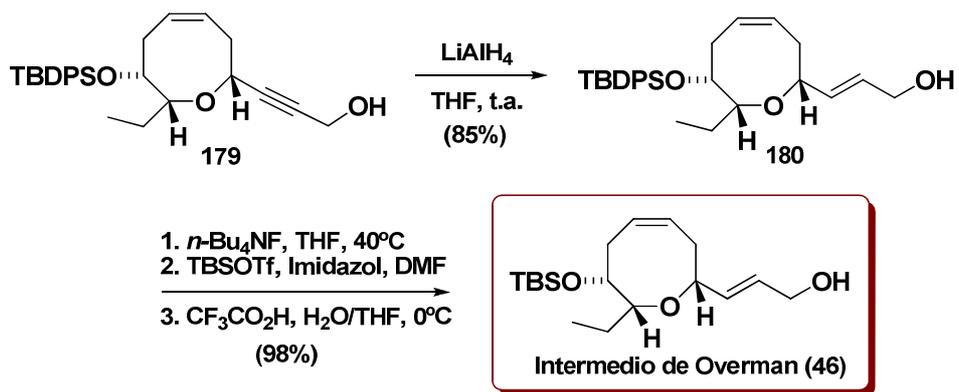
Esquema 38: Metátesis de Cierre de Anillos para el (+)-Laurencin

Continuando con nuestra síntesis, se llevó a cabo una descomplejación oxidativa de **177** para dar el éter cíclico **178**, el cual se desprotegió selectivamente con carbonato potásico en metanol, seguido del tratamiento en medio básico para dar el correspondiente alquino, el cual se hizo reaccionar con paraformaldehído, obteniendo el alcohol propargílico **179** (Esquema 39).



Esquema 39

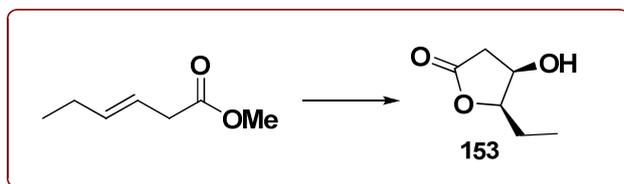
Finalmente, se obtuvo el intermedio de Overman por la reducción del triple a doble enlace con LiAlH_4 , seguido del cambio del grupo TBDPS por un TBS. Para el cambio de éter de silicio se desprotegió el TBDPS con $n\text{-BuNF}$ en THF a 40°C . A continuación se trató con TBSOTf para dar el compuesto diprotegido, seguido de una desprotección selectiva con ácido trifluoroacético del alcohol primario, para dar el intermedio de Overman (**46**) con un rendimiento excelente (Esquema 40).



Esquema 40: Final de la Síntesis Formal del (+)-Laurencín

4.4. PARTE EXPERIMENTAL

Preparación del (4*R*,5*R*)-5-etil-4-hidroxi-dihidrofuran-2(3*H*)-ona (153):



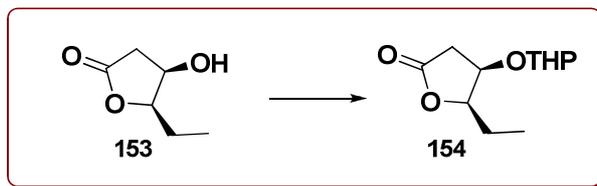
En un matraz de reacción se añadieron, a temperatura ambiente, una mezcla de *t*-BuOH/H₂O (1:1, 140 mL), AD-mix β (19.5 g, 1.4 g/ mmol de producto de partida) y CH₃SO₂NH₂ (1.35 g, 14 mmol). Dicha mezcla se mantuvo con agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se enfrió a 0°C. Se dejó a esta temperatura 5 minutos, y, seguidamente, se añadió gota a gota el 3*E*-hexenoato de metilo (2 g, 14 mmol). La reacción se mantuvo a 0°C con agitación vigorosa por 12 horas, y se le añadió una disolución saturada de Na₂S₂O₃ (100 mL). Se decantaron las dos fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). El conjunto de fases orgánicas se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El crudo obtenido se disolvió en la mínima cantidad posible de diclorometano, y se adicionó *n*-hexano hasta observar turbidez. Transcurrida 1 hora se filtró el sólido, y se lavó cuidadosamente con *n*-Hexano. La γ -lactona obtenida se empleó en la siguiente reacción sin purificación previa.

Datos físicos y espectroscópicos:⁷⁵

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₆ H ₁₀ O ₃
¹H RMN (δ, CDCl₃):	1.03 (dd, $J = 7.2, 7.6$ Hz, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.52 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 5.4, 18$ Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.47 (s, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	9.8 (q), 21.4 (t), 39.5 (t), 68.4 (d), 86.8 (d), 176.9 (s)

⁷⁵ Los datos espectroscópicos concuerdan perfectamente con los descritos en la literatura: Wang, Z. M.; Sharpless, B. K.; Sinha, S. C.; Sinha-Bagchi, A.; Keinan, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33(43), 6407-6410.

Preparación del (4*R*,5*R*)-5-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-2(3*H*) dihidrofuranona (154):

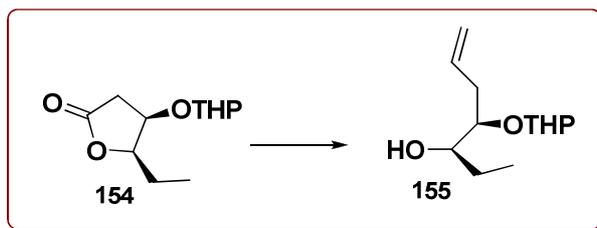


En un balón flameado bajo nitrógeno se disolvió el crudo de la reacción anterior en CH_2Cl_2 (47 mL, 0.3 M), y se añadió DHP (2.5 mL, 28 mmol) y una cantidad catalítica de POCl_3 . Transcurrida 1 hora, se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. Se paró añadiendo Et_3N , concentró y cromatografió a través de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/ AcOEt (70:30), para dar **154** (2.7 g, 92% de rendimiento global).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.99 (m, 6H), 1.51 (m, 8H), 1.77 (m, 8H), 2.45-2.67 (m, 2H), 2.68 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.43 (dd, $J = 5.1, 5.6$ Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.28 (m, 3H), 4.43 (dd, $J = 4.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.56 (m, 2H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	9.8 (q), 10.1 (q), 19.1 (t), 19.1 (t), 21.8 (t), 25.1 (t), 25.1 (t), 30.4 (t), 35.8 (t), 37.7 (t), 62.4 (t), 62.5 (t), 70.8 (t), 74.9 (t), 85.5 (t), 85.7 (t), 95.5 (t), 100.4 (t), 175.3 (s), 175.6 (s)
IR (cm^{-1}):	3536, 2943, 1777
EM m/z (int. relativa):	215 ($\text{M} + \text{H}$) ⁺ (2), 113 ($\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2$) ⁺ (48), 85 ($\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$) ⁺ (100)

Preparación del (3*R*,4*R*)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-6-hepten-3-ol (155):



En un balón flameado bajo nitrógeno se disolvió **154** (2.6 g, 12.13 mmol) en Et₂O (121 mL, 0.1 M). Se enfrió a -78°C y se añadió DIBAL-H gota a gota (12.1 mL de disolución 1 M). Transcurridos 30 minutos, se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. Se paró añadiendo H₂O, y se dejó llegar a temperatura ambiente. Cuando se observó una turbidez blanca, se secó con MgSO₄, filtró sobre celita y concentró. El crudo de reacción se empleó en la reacción siguiente sin previa purificación.

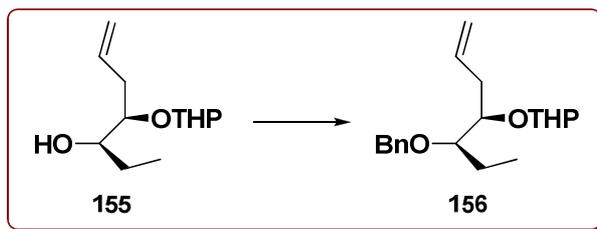
En un balón seco bajo nitrógeno, se preparó una suspensión de Ph₃PCH₃Br (13 g, 36.4 mmol) en THF (60 mL) y se enfrió a -20°C. Seguidamente se adicionó gota a gota *n*-BuLi (13.8 mL de una disolución 2.2 M en hexano) y se dejó a esta temperatura 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se paró la agitación y dejó que decantasen las sales formadas. Por otra parte, en un balón seco bajo nitrógeno se disolvió el crudo de la reacción anterior en THF seco (60 mL) y se enfrió a -20 °C. A continuación se añadió la disolución naranja del iluro preparada previamente, con cuidado de no pasar las sales que hemos dejado decantar. Se dejó la reacción por 3 horas, momento en el que se observó por cromatografía de capa fina que había finalizado. La reacción se paró añadiendo H₂O (100 mL) y se decantaron las fases. La fase acuosa se extrajo varias veces con Et₂O, y el conjunto de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, filtró y concentró. El crudo obtenido se cromatografió a través de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (85:15), para dar **155** (2.1 g, 82% de rendimiento global).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₂ H ₂₂ O ₃
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.92 (m, 6H), 0.94-2.45 (m, 22H), 3.45 (m, 6H), 3.88 (m, 2H), 4.04 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 4.98 (m, 4H), 5.77 (m, 2H)

^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	10.1 (q), 19.6 (t), 20.9 (t), 21.0 (t), 25.0 (t), 25.3 (t), 25.3 (t), 25.3 (t), 25.4 (t), 25.6 (t), 26.2 (t), 30.6 (t), 30.9 (t), 31.0 (t), 31.1 (t), 32.1 (t), 33.4 (t), 35.7 (t), 36.3 (t), 62.3 (t), 64.7 (t), 73.4 (d), 73.9 (d), 80.8 (d), 82.8 (d), 100.1 (d), 100.5 (d), 116.9 (t), 117.3 (t), 134.4 (d), 134.8 (t)
IR (cm^{-1}):	3441, 2941, 1641, 1028
EM m/z (int. relativa):	199 ($\text{M} - \text{CH}_3$) ⁺ (2), 185 ($\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5$) ⁺ (3), 85 ($\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$) ⁺ (100)
EMAR:	Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$ ($\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5$) ⁺ : 185.1178 Observado: 185.1178

Preparación del 2-((4*R*,5*R*)-5-(benciloxi)-1-hepten-4-iloxi) 2*H*-tetrahidropirano (156):



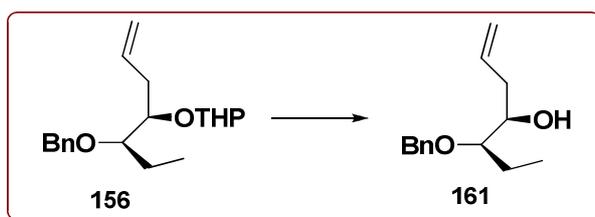
En un balón flameado bajo nitrógeno se preparó una suspensión de NaH (409 mg, 10.2 mmol) en DMF (47 mL, 0.2 M) a 0°C. A continuación se le añadió el compuesto **155** (2 g, 9.33 mmol) y transcurridos 5 minutos se añadió bromuro de bencilo (1.3 mL, 11.1 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI. La reacción se dejó 12 horas, momento tras el cual se comprobó por cromatografía de capa fina que había finalizado. La reacción se paró añadiendo 50 mL de agua, y se extrajo con éter (3 x 30 mL). El conjunto de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró. El crudo obtenido se cromatografió a través de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (90:10), para dar **156** (2.7 g, 95% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$

^1H RMN (δ, CDCl_3):	1.04 (m, 6H), 1.32-1.87 (m, 16H), 2.21 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 4, 4.8$ Hz, 4H), 3.93 (m, 2H), 4.66 (m, 6H), 5.14 (m, 4H), 5.95 (m, 2H), 7.37 (m, 10H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	10.2 (q), 10.8 (q), 19.7 (t), 19.8 (t), 22.4 (t), 22.8 (t), 25.5 (t), 25.6 (t), 30.8 (t), 31.1 (t), 34.0 (t), 35.8 (t), 62.5 (t), 62.6 (t), 72.5 (t), 72.7 (t), 98.9 (d), 99.1 (d), 116.4 (t), 116.7 (t), 127.4 (d), 127.4 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.1 (d), 128.2 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 128.6 (d), 135.7 (d), 135.8 (d), 138.9 (s), 139.1 (s)
IR (cm^{-1}):	2929, 1720, 1026, 484
EM m/z (int. relativa):	219 ($\text{M} - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}$) ⁺ (3), 197 ($\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$) ⁺ (4), 91 (C_7H_7) ⁺ (77), 85 ($\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$) ⁺ (100)
EMAR:	Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (M) ⁺ : 304.2038 Observado: 304.2031

Preparación del (4*R*,5*R*)-5-(benciloxi) 1-hepten-4-ol (**161**):

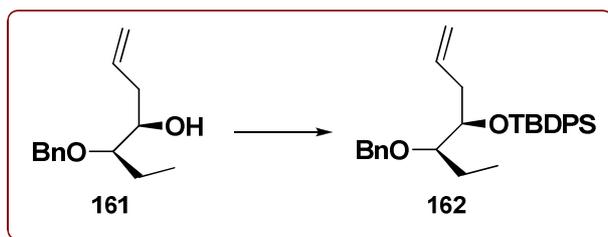


A una disolución de **156** (2.6 g, 8.54 mmol) en MeOH (43 mL, 0.2 M) se le añadió Dowex y se dejó reaccionar hasta que se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y se concentró en el rotavapor. El crudo obtenido se cromatografió a través de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (90:10), para dar **161** (1.88 g, reacción cuantitativa).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₄ H ₂₀ O ₂
[α]²⁵_D =	- 3.9 (c 2.6, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.99 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.6 Hz, 3H), 1.64 (ddd, <i>J</i> = 7, 7, 13 Hz, 1H), 1.76 (ddd, <i>J</i> = 7, 7, 14 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 3.31 (dd, <i>J</i> = 5, 10 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 11 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 11 Hz, 1H), 5.13 (m, 2H), 5.89 (dd, <i>J</i> = 10, 17 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	9.4 (q), 22.7 (t), 38.1 (t), 71.5 (d), 72.3 (t), 82.4 (d), 117.2 (t), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 135.0 (d), 138.4 (s)
IR (cm⁻¹):	3417, 2932, 2857, 1112, 703
EM m/z (int. relativa):	200 (52), 199 (C ₁₄ H ₁₅ O) ⁺ (100), 181 (9)
EMAR:	Calculado para (C ₁₄ H ₁₅ O) ⁺ : 199.1123 Observado: 199.1122

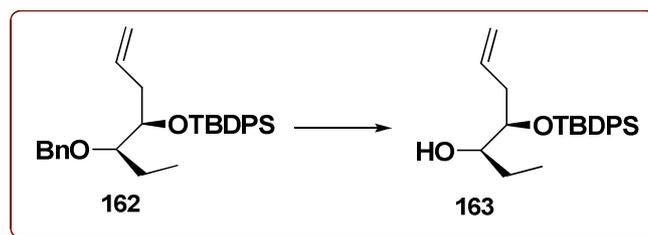
Preparación del ((4*R*,5*R*)-5-(benciloxi)1-hepten-4-iloxi) *tert*-butildiphenylsilano (162):



A una disolución de **161** (1.8 g, 8.17 mmol) en CH₂Cl₂ (27 mL, 0.3 M) bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, se le añadió TBDPSCI (3.2 mL, 12.3 mmol) e imidazol (1.7 g, 24.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar hasta que se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (12 horas). La reacción se paró añadiendo 20 mL de agua, y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, filtró y concentró. El crudo obtenido se cromatografió a través de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (98:2), para dar **162** (3.7 g, 98% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₃₀ H ₃₈ O ₂ Si
[α]²⁵_D =	+ 3.92 (c 0.8, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.86 (dd, <i>J</i> = 7, 7 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.44 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> = 4, 8 Hz, 2H), 4.91 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 7.13-7.45 (m, 10H), 7.68 (m, 5H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	10.8 (q), 19.4 (t), 21.8 (t), 26.8 (q), 27.1 (q), 36.3 (t), 71.9 (t), 72.9 (d), 83.4 (d), 116.4 (t), 127.3 (d), 127.4 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 128.1 (d), 128.1 (d), 134.1 (s), 135.5 (d), 136.0 (d), 136.1 (d), 136.2 (d), 138.9 (s)
IR (cm⁻¹):	3070, 2933, 2858, 1109, 702
EM m/z (int. relativa):	401 (M - <i>t</i> -Bu) ⁺ (4.1), 233 (M - C ₁₃ H ₁₇ OSi) ⁺ (66.6), 105 (C ₆ H ₅ Si) (100)
EMAR:	Calculado para C ₂₆ H ₂₉ O ₂ Si (M - <i>t</i> -Bu) ⁺ : 401.1937 Observado: 401.1925

Preparación del (3*R*, 4*R*)-4-(*tert*-butildifenilsililoxi) 6-hepten-3-ol (163):

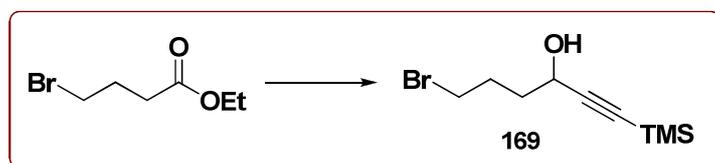
A una disolución de **162** (3.6 g, 7.85 mmol) en 1,2-dicloroetano (157 mL, 0.05M) se le añadió una disolución tampón de pH = 7 (66.7 mL, 8.5mL x mmol de producto de partida) y DDQ (7.13 g, 31.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C por 12 horas, momento en el que se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. Se dejó llegar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió

sobre una disolución saturada de NaHCO_3 (200 mL) y se agitó vigorosamente por 2 horas, para dar una mezcla de color rojo oscuro. Se decantaron las fases, y la fase acuosa se extrajo varias veces con CH_2Cl_2 . El conjunto de fases orgánicas se secó con MgSO_4 , filtró y concentró. El crudo obtenido se cromatografió a través de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5), para dar **163** (2.6 g, 89% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} =$	- 9.71 (<i>c</i> 1.4, CHCl_3)
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.88 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.48 (m, 2H), 1.59 (s, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 4, 8$ Hz, 1H), 4.91 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.70 (m, 4H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	10.3 (q), 19.5 (s), 26.8 (t), 27.1 (q), 38.1 (t), 73.9 (d), 75.6 (d), 117.5 (t), 127.6 (d), 127.8 (d), 129.8 (d), 129.9 (d), 133.4 (s), 134.0 (d), 134.1 (d), 135.9 (d), 136.0 (d)
IR (cm^{-1}):	3466, 2934, 1428, 1110, 703
EM m/z (int. relativa):	311 ($\text{M} - t\text{-Bu}$) ⁺ (12.7), 199 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}$) ⁺ (100)
EMAR:	Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M} - t\text{-Bu}$) ⁺ : 311.1467 Observado: 311.1471

Preparación del 6-bromo-1-(trimetilsilil) 1-hexin-3-ol (169):



A una disolución de 4-bromo butirato de etilo (1 g, 5.12 mmol) en Et₂O seco (51 mL, 0.1M) bajo atmósfera inerte y a -78°C, se le añadió DIBAL-H (5.1 mL de disolución 1M) gota a gota. Transcurridos 30 minutos a esta temperatura se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado, de forma que se le añadieron 460 µL de agua y se dejó llegar a temperatura ambiente para que precipiten las alúminas, momento en el que se secó la mezcla de reacción con MgSO₄ y se filtró sobre celita y concentró.

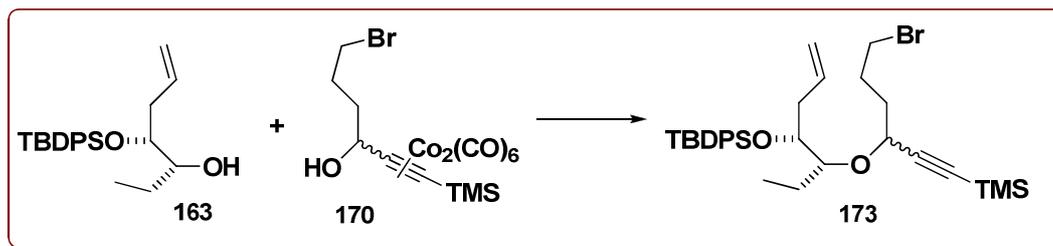
Por otra parte, en un balón de reacción se disolvió etinil-TMS (739 µL, 5.27 mmol) en THF seco (25.6 mL, 0.2 M) bajo atmósfera inerte a -78°C y se le añadió *n*-BuLi (3.26 mL de una disolución 1.6 M) gota a gota. Transcurridos 20 minutos a esta temperatura, se añadió el crudo de la reacción anterior disuelto en THF y se dejó reaccionar 2 horas. Una vez comprobado por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado, se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se dejó llegar a temperatura ambiente. Se añadió una pequeña cantidad de agua, y se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. El conjunto de fases orgánicas se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El crudo obtenido se cromatografió a través de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (90:10), para dar **169** (650 mg, 51% de rendimiento global en las dos etapas).

Datos físicos y espectroscópicos:⁷⁶

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₉ H ₁₇ BrOSi
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.22 (s, 9H), 1.81 (s, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 5.2, 5.2, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	-0.17 (q), 28.4 (t), 33.3 (t), 36.0 (t), 62.0 (d), 90.1 (s), 106.0 (s)

Preparación del (7*R*,8*R*)-8-alil-5-(3-bromopropil)-7-etil-2,2,11,11-tetrametil-10,10-difenil-6,9-dioxa-2,10-disiladodec-3-ino (173):

⁷⁶ Los datos espectroscópicos concuerdan perfectamente con los descritos en la literatura: Ref 74.



El procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ se aplicó a **169** (336 mg, 1.35 mmol). Transcurrida 1 hora se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se concentró, y se hizo un percolado a través de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (90:10). El complejo de cobalto obtenido **170** se disolvió en CH_2Cl_2 (2.7 mL, 0.5M) bajo atmósfera inerte a 0°C y se le adicionó **163** (2.5 g, 6.75 mmol) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (257 μL , 2 mmol). Transcurridas 6 horas tras la adición, se vertió la mezcla de reacción sobre disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la combinación de fases orgánicas se secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró.

El crudo anterior se disolvió en acetona (13.5 mL, 0.1 M) a 0°C y se le adicionó nitrato cérico amónico (2.9 g, 5.4 mmol) en pequeñas porciones con agitación vigorosa. El crudo de reacción se concentró dando un residuo de color rosa, el cual se disolvió en H_2O destilada y se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas se secaron, filtraron y concentraron, dando la mezcla de diastereómeros **173** tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5) (672 mg, 83% de rendimiento).

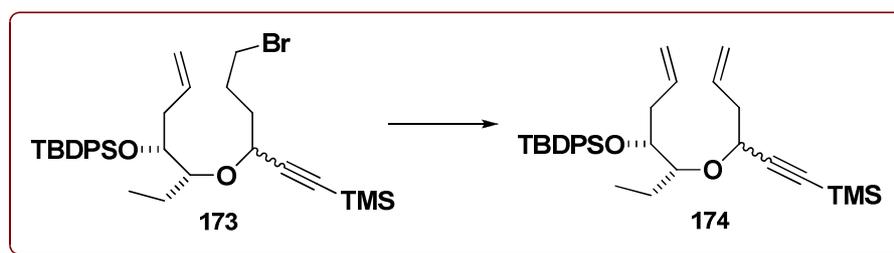
Datos físicos y espectroscópicos:⁷⁷

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{BrO}_2\text{Si}_2$
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.15 (s, 18H), 0.82 (dd, $J = 7.2, 7.6$ Hz, 3H), 1.00 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.12 (s, 18H), 1.40-2.31 (m, 16H), 3.15 (dd, $J = 4, 4$ Hz, 2H), 3.30-3.51 (m, 5H), 3.65 (dd, $J = 5.6, 6$ Hz, 2H), 4.28 (m, 1H),

⁷⁷ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1:1.

	4.99 (m, 4H), 5.78 (m, 2H), 7.44 (m, 12H), 7.75 (m, 8H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	-0.1 (q), -0.1 (q), 10.7 (q), 10.8 (q), 19.4 (t), 19.5 (t), 21.1 (t), 21.5 (t), 27.0 (q), 27.1 (q), 28.6 (t), 33.2 (t), 33.5 (t), 34.2 (t), 34.7 (t), 36.2 (t), 67.5 (d), 68.2 (d), 72.7 (d), 72.9 (d), 81.3 (d), 82.8 (d), 89.8 (s), 89.9 (s), 105.3 (s), 105.5 (s), 116.3 (t), 116.5 (t), 127.5 (d), 127.5 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 127.6 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 129.6 (d), 129.7 (d), 129.7 (d), 129.8 (d), 133.8 (s), 133.9 (s), 134.2 (s), 134.4 (s), 135.9 (d), 136.0 (d), 136.0 (d), 136.0 (d), 136.1 (d), 136.1 (d), 136.2 (d), 136.3 (d), 136.4 (d)
IR (cm^{-1}):	2961, 1251, 1108, 844, 703
EM m/z (int. relativa):	541 ($\text{M} - t\text{-Bu}$) ⁺ (1.1), 311 (61.2), 135 ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}$) ⁺ (100), 73 ($\text{C}_3\text{H}_9\text{Si}$) ⁺ (45.2)
EMAR:	Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{SiBr}$ ($\text{M} - t\text{-Bu}$) ⁺ : 542.1672 Observado: 542.1671

Preparación del (7*R*,8*R*)-5,8-dialil-7-etil-2,2,11,11-tetrametil-10,10-difenil-6,9-dioxa-2,10-disiladodec-3-ino (174):



A una disolución de *o*-NO₂PhSeCN (257 mg, 1.13 mmol) en etanol (10.3 mL, 0.1M) a 0°C se le añadió lentamente NaBH₄ (46 mg, 1.24 mmol). Transcurridos 15 minutos se añadió **173** (620 mg, 1.03 mmol) disuelto en etanol, y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Transcurrido ese tiempo se observó por cromatografía de capa fina que la reacción no había finalizado, así que se añadieron 0.04 equivalentes de *o*-

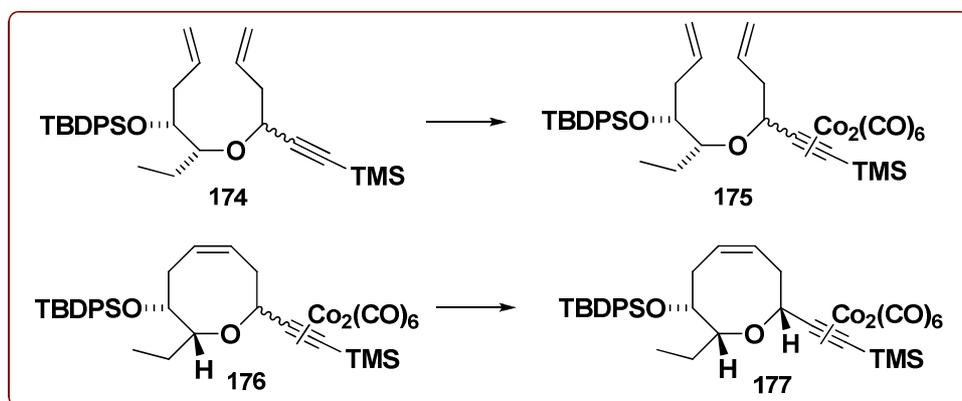
NO₂PhSeCN y 0.1 equivalentes de NaBH₄ adicionales y se dejó reaccionar 5 horas más, momento en el que se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). El conjunto de fases orgánicas se secó con MgSO₄, filtró y concentró, y el crudo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (95:5) (498 mg, 85% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:⁷⁸

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₃₂ H ₄₆ O ₂ Si ₂
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.18 (s, 18H), 0.81 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.6 Hz, 3H), 0.98 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 18H), 1.30-2.52 (m, 16H), 3.14 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.41 (dd, <i>J</i> = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, <i>J</i> = 4, 4 Hz, 1H), 4.15 (dd, <i>J</i> = 3.2, 4 Hz, 1H), 5.03 (m, 8H), 5.77 (m, 4H), 7.43 (m, 12H), 7.74 (m, 8H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	-0.2 (q), -0.1 (q), 10.7 (q), 10.8 (q), 19.4 (t), 19.5 (t), 21.2 (t), 21.5 (t), 27.0 (q), 27.1 (q), 36.0 (t), 36.2 (t), 40.2 (t), 40.8 (t), 68.5 (d), 68.9 (d), 81.5 (d), 82.9 (d), 89.6 (s), 105.4 (s), 105.6 (s), 116.2 (t), 116.4 (t), 117.2 (t), 117.4 (t), 127.4 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 127.6 (d), 127.6 (d), 129.5 (d), 129.6 (d), 129.7 (d), 133.9 (d), 133.9 (d), 133.9 (d), 134.5 (s), 136.0 (d), 136.0 (d), 136.1 (d), 136.1 (d), 136.1 (d), 136.2 (d), 136.4 (d), 136.6 (d)
IR (cm⁻¹):	2961, 2859, 1251, 1108, 843, 703
EM m/z (int. relativa):	477 (M – C ₃ H ₅) ⁺ (1.7), 311 (C ₁₉ H ₂₃ O ₂ Si) ⁺ (68.8), 135 (C ₉ H ₁₁ O) ⁺ (100), 73 (C ₃ H ₉ Si) ⁺ (78.5)
EMAR:	Calculado para C ₂₉ H ₄₁ O ₂ Si ₂ (M – C ₃ H ₅) ⁺ : 477.2645 Observado: 477.2658

⁷⁸ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1:1.

Preparación del complejo *tert*-butil ((2*R*,3*R*,8*R*,*Z*)-2-etil-8-((trimetilsilil) etinil) - 3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-oxocin-3-iloxi) difenilsilano hexacarbonil dicobalto (177):



El procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ se aplicó a **174** (470 mg, 0.9 mmol), dando la mezcla de complejos **175** (729 mg, reacción cuantitativa).

En un balón flameado, bajo atmósfera de N_2 , se disolvió **175** (470 mg, 0.9 mmol) en CH_2Cl_2 seco (450 ml, 0.002M) y se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (229 mg, 0.27 mmol). La reacción se calentó a $35\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano para dar la mezcla de diastereómeros **176** (692 mg, 99% de rendimiento).

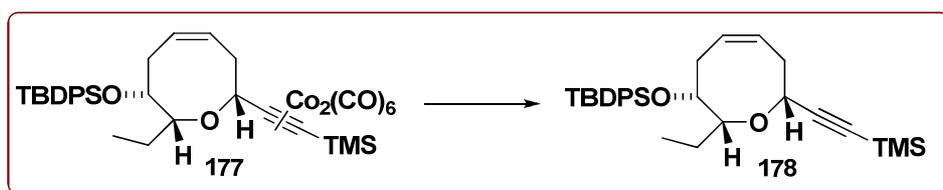
A una disolución de la mezcla de complejos **176** (692 mg, 0.89 mmol) en CH_2Cl_2 seco (356 mL, 0.0025M) se le adicionó Montmorillonita K-10 (2.1 g) y se agitó a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 48 horas. La mezcla se filtró sobre celita, concentró y purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano (692 mg de **177**, reacción cuantitativa).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{Co}_2\text{O}_8\text{Si}_2$
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.45 (s, 9H), 0.89 (m, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 3.30 (dd, $J = 8.4, 13.2$ Hz, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 6, 6$ Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.75 (m, 4H)

^{13}C RMN (δ , CDCl_3): 0.9 (q), 11.1 (q), 19.4 (s), 25.6 (t), 26.9 (q), 29.7 (t), 33.5 (t), 39.4 (t), 75.7 (d), 80.9 (d), 83.2 (d), 127.2 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 128.7 (d), 129.3 (d), 129.6 (d), 130.7 (d), 133.6 (s), 136.0 (d), 136.1 (d)

Preparación del *tert*-butil ((2*R*,3*R*,8*R*,*Z*)-2-etil-8-((trimetilsilil) etinil)-3,4,7,8-tetrahidro -2*H*-oxocin-3-iloxi) difenilsilano (178**):**



A una disolución del complejo de cobalto **177** (670 mg, 0.86 mmol) en acetona (8.6 mL, 0.1 M) a 0 °C se le adicionó nitrato cérico amónico (1.9 g, 3.44 mmol) en pequeñas porciones con agitación vigorosa. El crudo de reacción se concentró dando un residuo de color rosa, el cual se disolvió en H_2O destilada y se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas se secaron con MgSO_4 , filtraron y concentraron. Tras una purificación en columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/ AcOEt (98:2) se obtuvo **178** (317 mg, 75% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto: Aceite

Fórmula molecular: $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2$

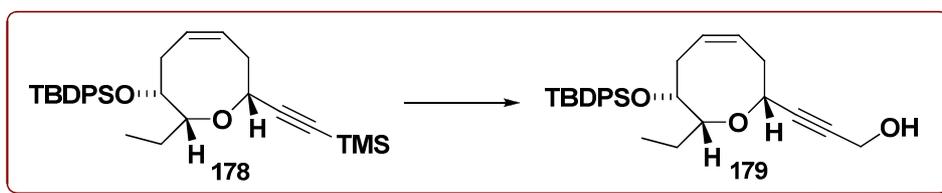
$[\alpha]_D^{25}$ = -12.5 (*c* 0.5, CHCl_3)

^1H RMN (δ , CDCl_3): - 0.01 (s, 9H), 0.74 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.19 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.74 (dd, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.55 (m, 4H)

^{13}C RMN (δ , CDCl_3): 0.0 (q), 10.8 (q), 19.5 (s), 25.9 (t), 27.1 (q), 33.4 (t), 36.4 (t), 73.4 (d), 85.6 (d), 88.1 (s), 105.8 (s), 127.6 (d), 127.6 (d), 128.4 (d), 129.4 (d), 129.6 (d), 130.2 (d), 134.8 (s), 135.9 (d), 136.2 (d)

IR (cm⁻¹):	2961, 2858, 1074, 848, 705
EM m/z (int. relativa):	433 (M – <i>t</i> -Bu) ⁺ (36.6), 199 (C ₁₂ H ₁₁ OSi) ⁺ (79.8), 135 (C ₉ H ₁₁ O) ⁺ (100), 73 (C ₃ H ₉ Si) ⁺ (78.5)
EMAR:	Calculado para C ₃₀ H ₄₂ O ₂ Si ₂ (M) ⁺ : 490.2723 Observado: 490.2726

Preparación del 3-((2*R*,7*R*,8*R*,*Z*)-7-(*tert*-butildifenilsililoxi)-8-etil-3,6,7,8-tetrahydro-2*H*-oxocin-2-il) 2-propin-1-ol (179):



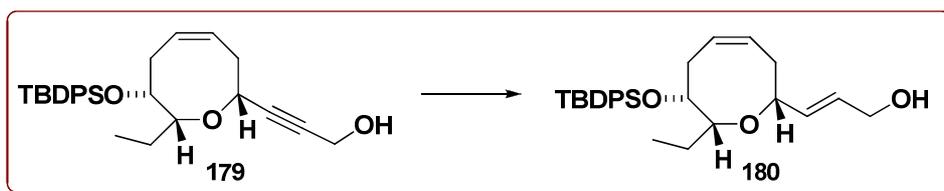
A una disolución de **178** (300 mg, 0.61 mmol) en metanol (6.1 mL, 0.1M) a temperatura ambiente se le añadió K₂CO₃ (42 mg, 0.31 mmol). Una vez se comprobó por cromatografía de placa fina que la reacción había finalizado filtró sobre celita y concentró. El crudo de reacción se volvió a disolver, este caso en THF seco (6.1 mL, 0.1M) y se enfrió a -40°C. A continuación se le añadió *n*-BuLi (419 µL de una disolución 1.6M) y 15 minutos después paraformaldehído (37 mg, 1.22 mmol). Se dejó llegar a temperatura ambiente, y transcurridas 2 horas se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se vertió la mezcla sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con éter. La combinación de fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro, filtró y concentró. Posteriormente se purificó en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (85:15) dando como producto **179** (260 mg, 95% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₂₈ H ₃₆ O ₃ Si
[α]²⁵_D =	- 17.75 (<i>c</i> 2.4, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.93 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.26 (s, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.35 (s,

	2H), 5.40 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.74 (m, 4H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	10.8 (q), 25.9 (t), 27.1 (q), 33.4 (t), 36.3 (t), 51.3 (t), 72.7 (d), 76.8 (d), 85.3 (d), 127.3 (d), 127.6 (d), 128.2 (d), 129.4 (d), 129.7 (s), 130.4 (s), 136.0 (d), 136.1 (d)
IR (cm^{-1}):	3045, 2932, 2859, 1072, 704
EM m/z (int. relativa):	433 ($\text{M} - t\text{-Bu}$) ⁺ (36.6), 199 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}$) ⁺ (100), 135 ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}$) ⁺ (100), 73 ($\text{C}_3\text{H}_9\text{Si}$) ⁺ (78.5)
EMAR:	Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M} - t\text{-Bu}$) ⁺ : 391.1729 Observado: 391.1723

Preparación del (3E)-((2R,7R,8R,Z)-7-(tert-butildifenilsililoxi)-8-etil-3,6,7,8-tetrahydro-2H-oxocin-2-il) 2-propen-1-ol (180):



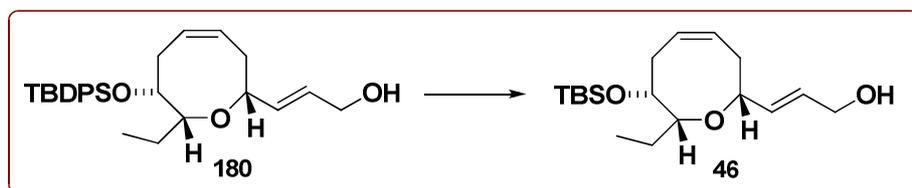
A una disolución de **179** (240 mg, 0.53 mmol) en THF seco (5.3 mL, 0.1M) bajo nitrógeno y a temperatura ambiente se le añadió LiAlH_4 (802 μL de disolución 1 M) gota a gota. Transcurridas 12 horas se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. La reacción se paró añadiendo agua, y una vez precipitaron las alúminas se secó con MgSO_4 anhidro, filtró sobre celita y concentró. El crudo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/ AcOEt (85:15) dando como producto 203 mg **180** (85% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$
$[\alpha]_D^{25}$ =	- 37.57 (<i>c</i> 0.8, CHCl_3)
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.87 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.33 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.91 (dd, $J =$

	5.6, 6 Hz, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.39 (ddd, $J = 3.2, 3.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 5.40 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.76 (m, 4H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	10.9 (q), 19.6 (s), 26.2 (t), 27.1 (q), 33.3 (t), 35.2 (t), 63.3 (t), 81.5 (d), 84.0 (d), 127.2 (d), 127.5 (d), 128.7 (d), 129.1 (d), 129.3 (d), 129.6 (d), 129.6 (d), 133.5 (d), 135.0 (s), 135.9 (d), 136.1 (d)
IR (cm^{-1}):	3381, 2932, 2858, 1071, 704
EM m/z (int. relativa):	307 ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si}^+$) (7.2), 199 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}^+$) (100), 135 ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}^+$) (48.7)
EMAR:	Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M} - t\text{-Bu}$) $^+$: 393.1886 Observado: 393.1874

Preparación del 3E-((2R,7R,8R,Z)-7-(tert-butildimetilsililoxi)-8-etil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-oxocin-2-il) 2-propen-1-ol (46):



A una disolución de **180** (100 mg, 0.22 mmol) en THF seco (2.2 mL, 0.1M) bajo nitrógeno se le añadió $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (333 μL de disolución 1 M) gota a gota y se calentó a 40°C . Transcurridas 12 horas se comprobó por cromatografía de placa fina que la reacción había finalizado, se añadió agua, y se extrajo con éter. El conjunto de las fases orgánicas se secó con MgSO_4 , filtró y concentró. El crudo de reacción se disolvió en CH_2Cl_2 (2.2 mL, 0.1M) y se le añadió imidazol (90 mg, 1.32 mmol) y TBSCl (99 mg, 0.66 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente, y se observó por cromatografía de capa fina que sólo se había protegido el alcohol primario. De este modo, se concentró el crudo de reacción, y se disolvió en DMF (2.2 mL, 0.1M) y se le añadió más imidazol (45 mg, 0.7 mmol) y TBSOTf (76 μL , 0.33 mmol) y se dejó reaccionar 12 horas más. Una vez se comprobó por cromatografía de placa fina que la reacción había finalizado,

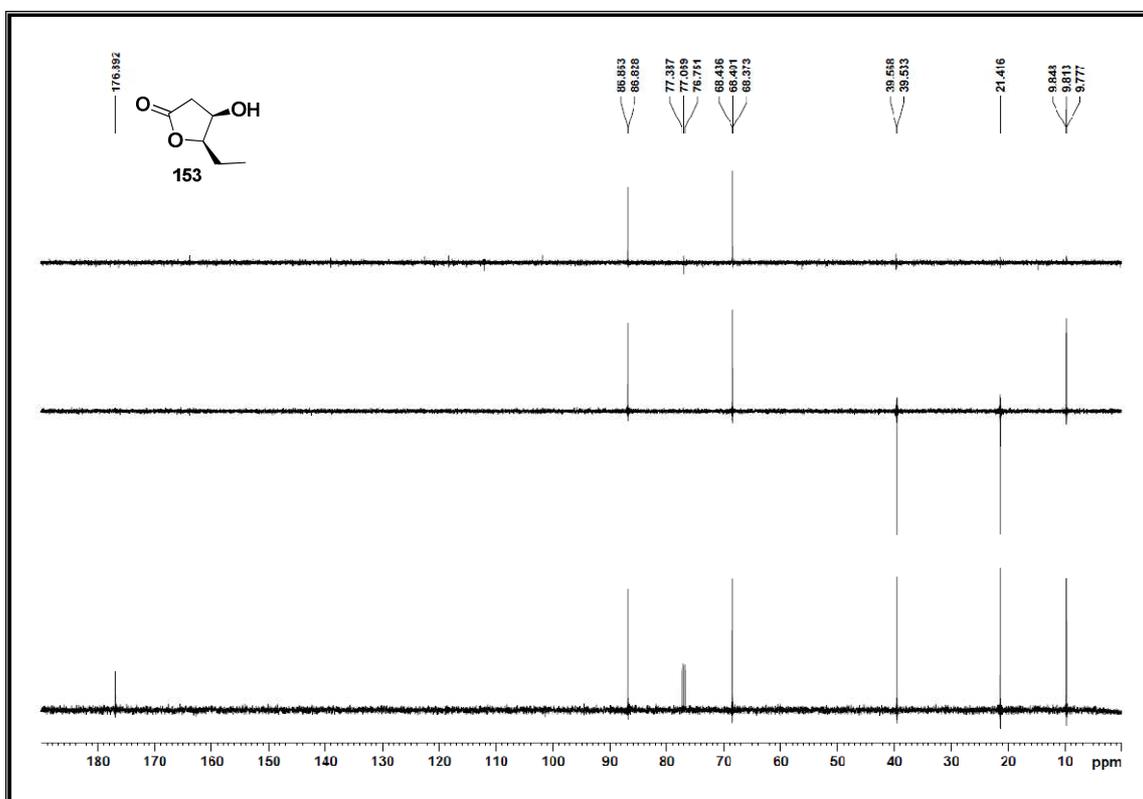
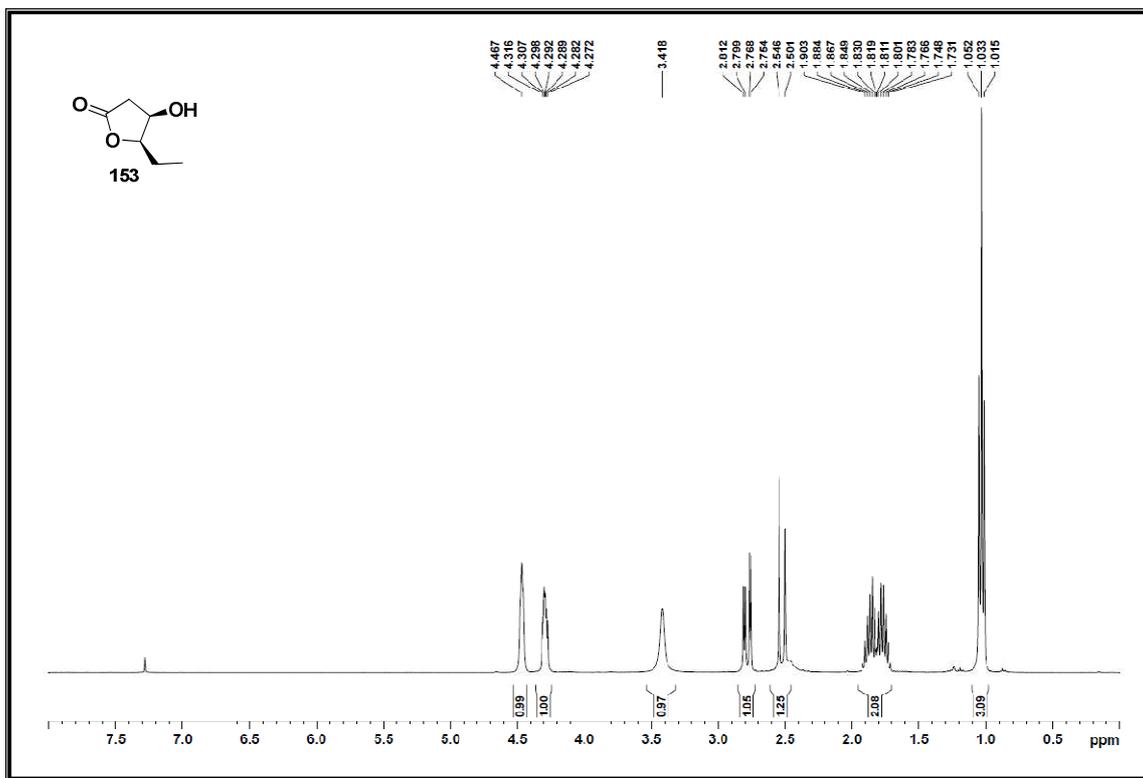
se añadió una disolución de HCl al 5%, y se extrajo con éter. El conjunto de las fases orgánicas se secó con MgSO₄, filtró y concentró. El crudo de reacción se disolvió en una mezcla de THF/H₂O 1:1 (1.1 mL de THF y 1.1 mL de H₂O) a 0°C y se le añadió CF₃CO₂H gota a gota (8 µL, 0.11 mmol). Transcurridos 5 minutos se comprobó por cromatografía de placa fina que la reacción había finalizado, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con éter. El conjunto de las fases orgánicas se lavó con H₂O, secó con MgSO₄, filtró, concentró y purificó en columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (85:5), para dar **46** (70.4 mg, 98%).

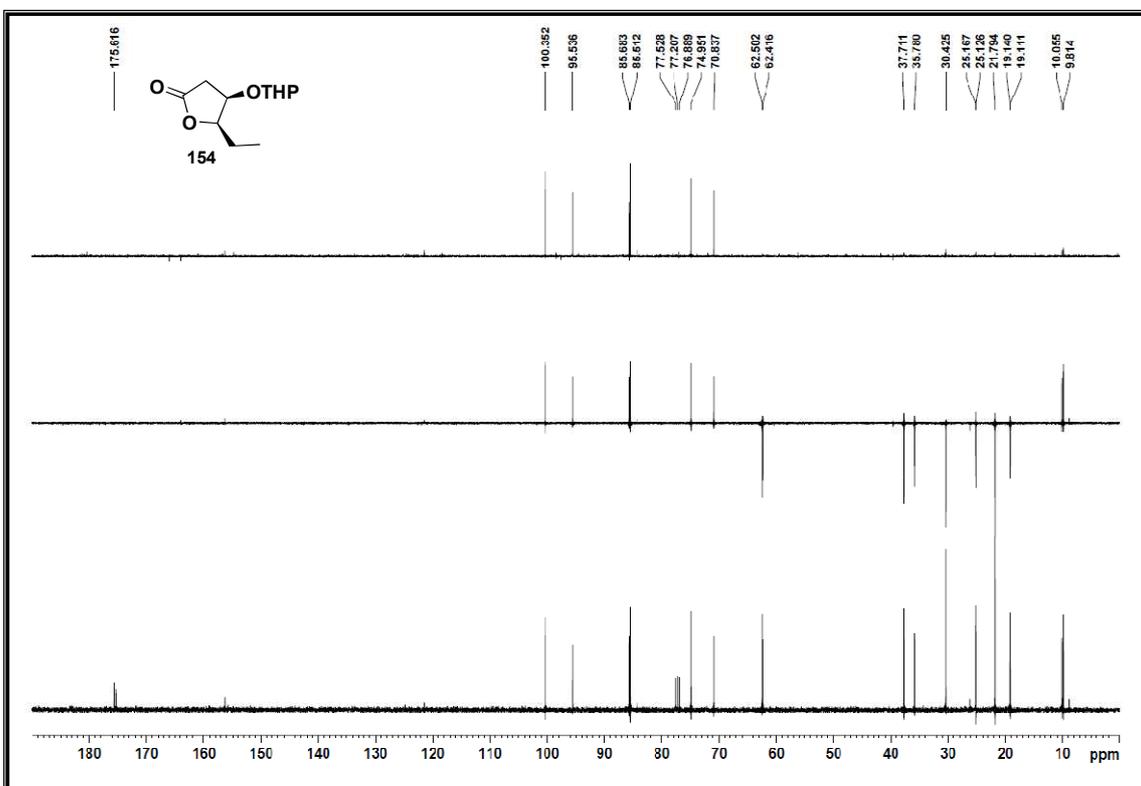
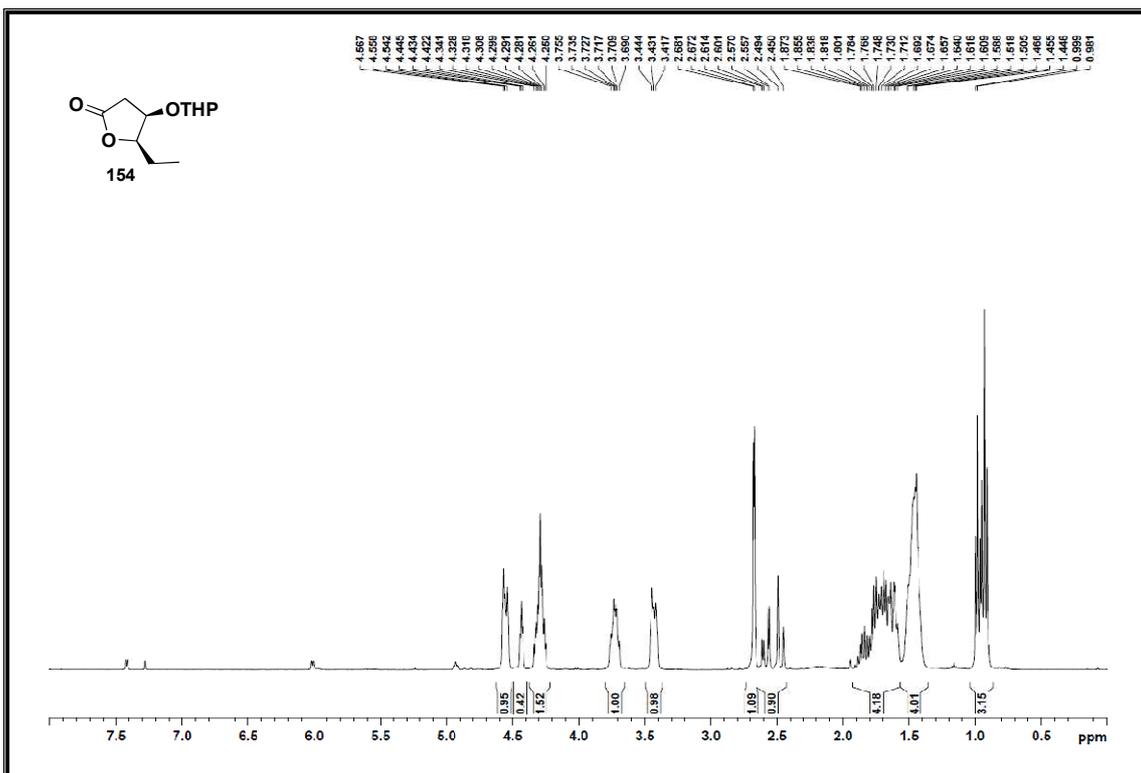
Datos físicos y espectroscópicos:⁷⁹

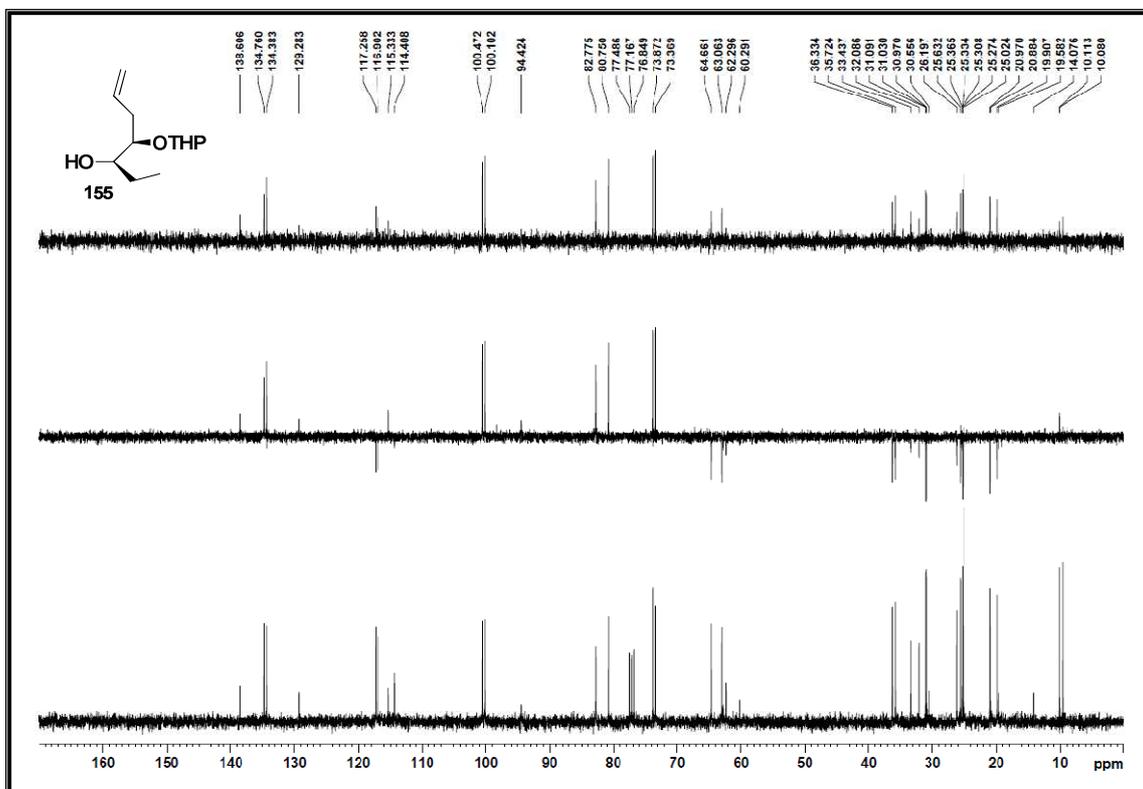
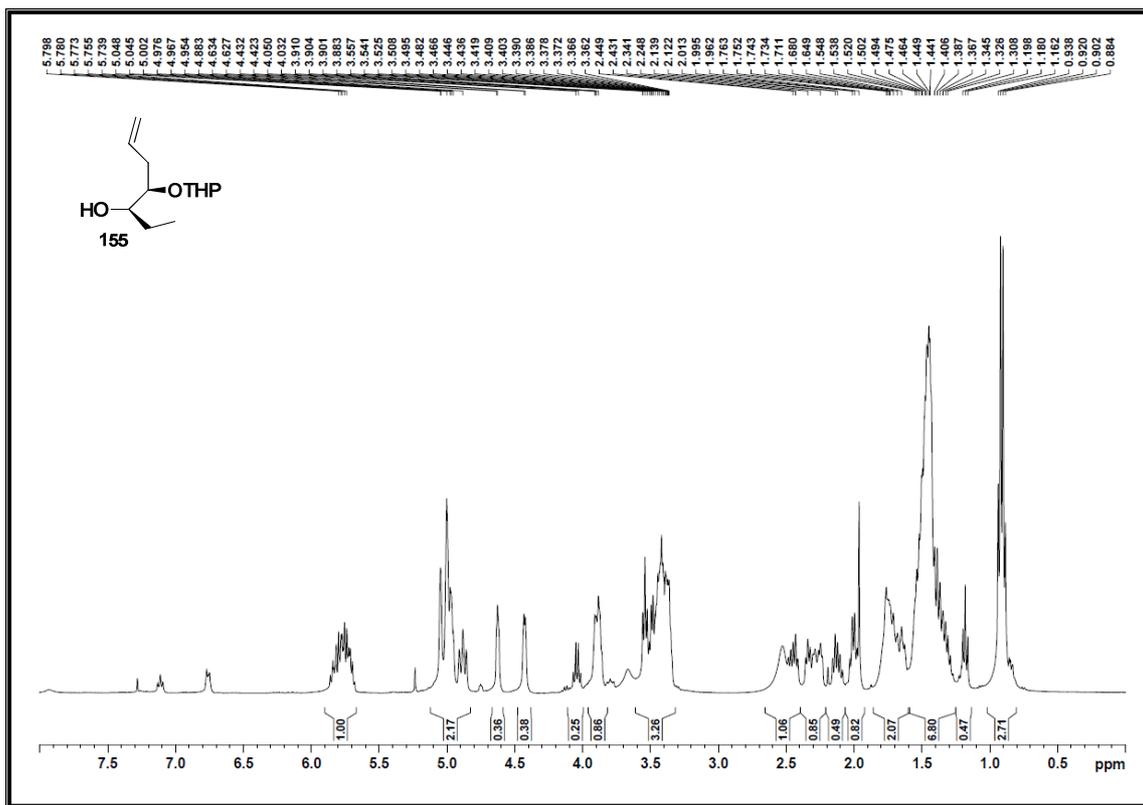
Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₈ H ₃₄ O ₃ Si
[α]²⁵_D =	- 4.3 (c 0.26, CHCl ₃)
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.30 (m, 3H), 1.59 (s, 1H), 1.65 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 4.18 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 5.32-5.89 (m, 4H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	-4.7 (q), -4.2 (q), 10.9 (d), 18.3 (s), 26.0 (q), 33.6 (t), 35.1 (t), 63.3 (t), 76.1 (d), 81.8 (d), 84.1 (d), 128.9 (d), 129.4 (d), 129.5 (d), 133.5 (d)

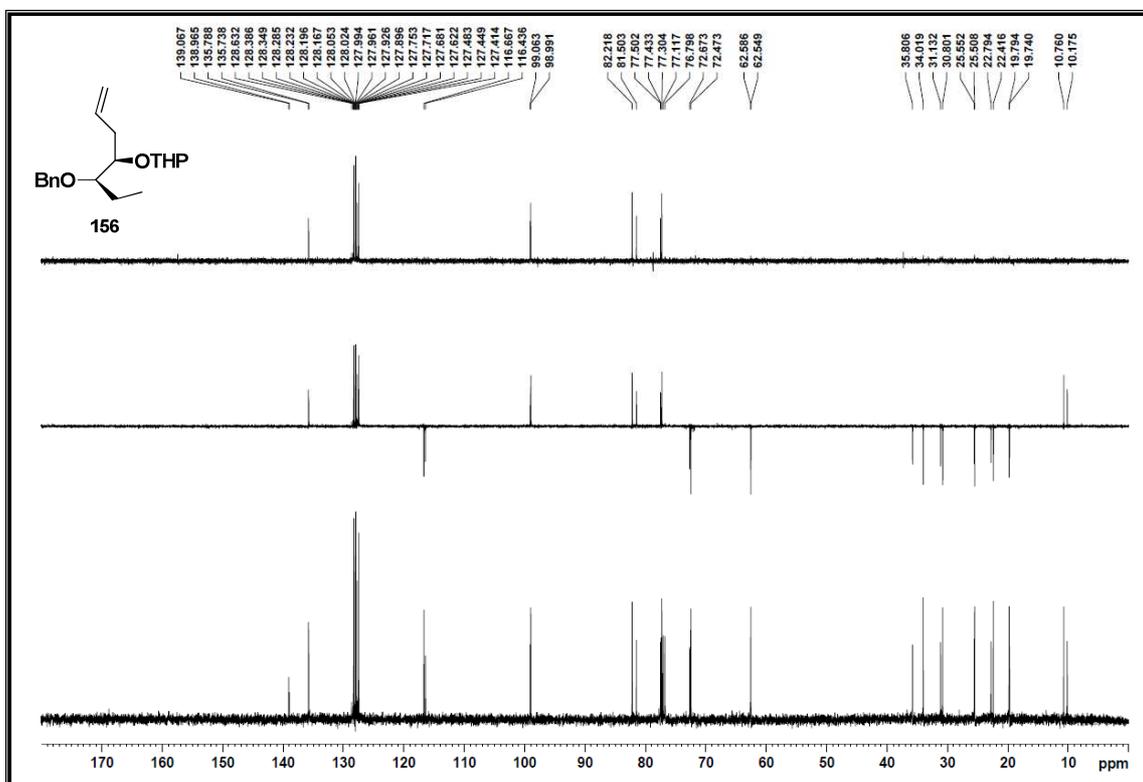
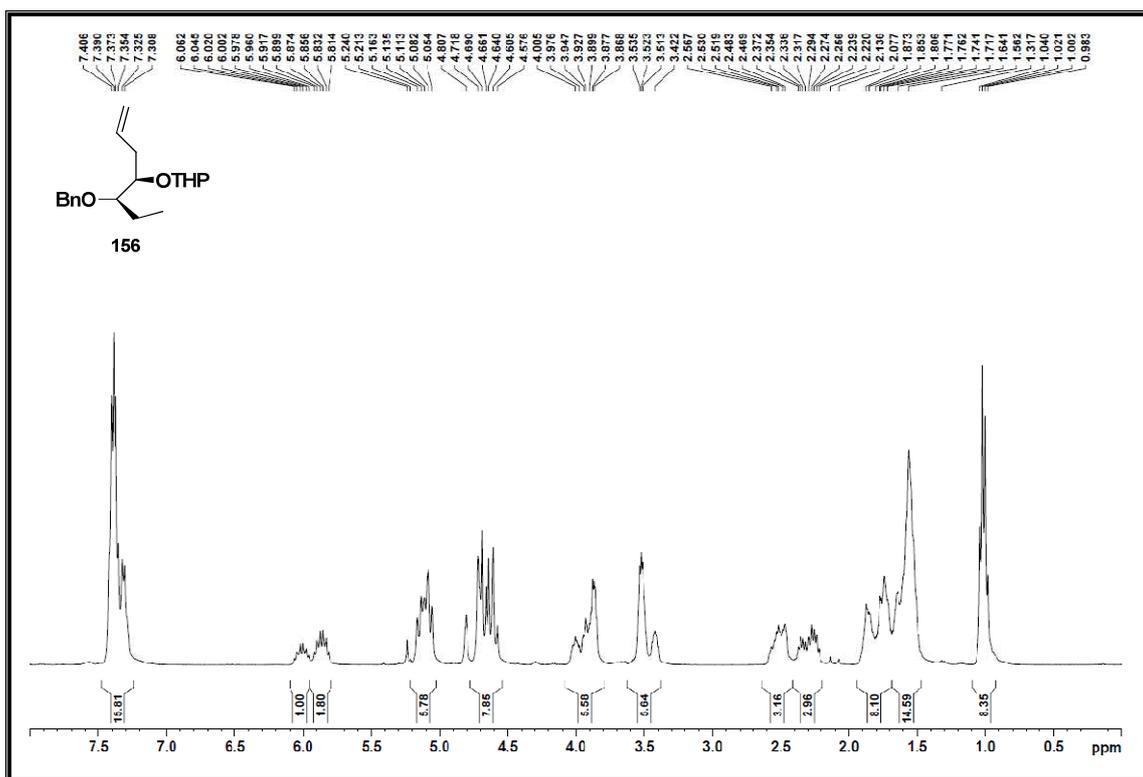
⁷⁹ Los datos espectroscópicos concuerdan perfectamente con los encontrados en la literatura: Ref. 19 (Bratz, M.; Bullock, W. H.; Overman, L. E.; Takemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5958-5966) y Ref. 28c (Mujica, M. T.; Afonso, M. M.; Galindo, A.; Palenzuela, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9728-9729).

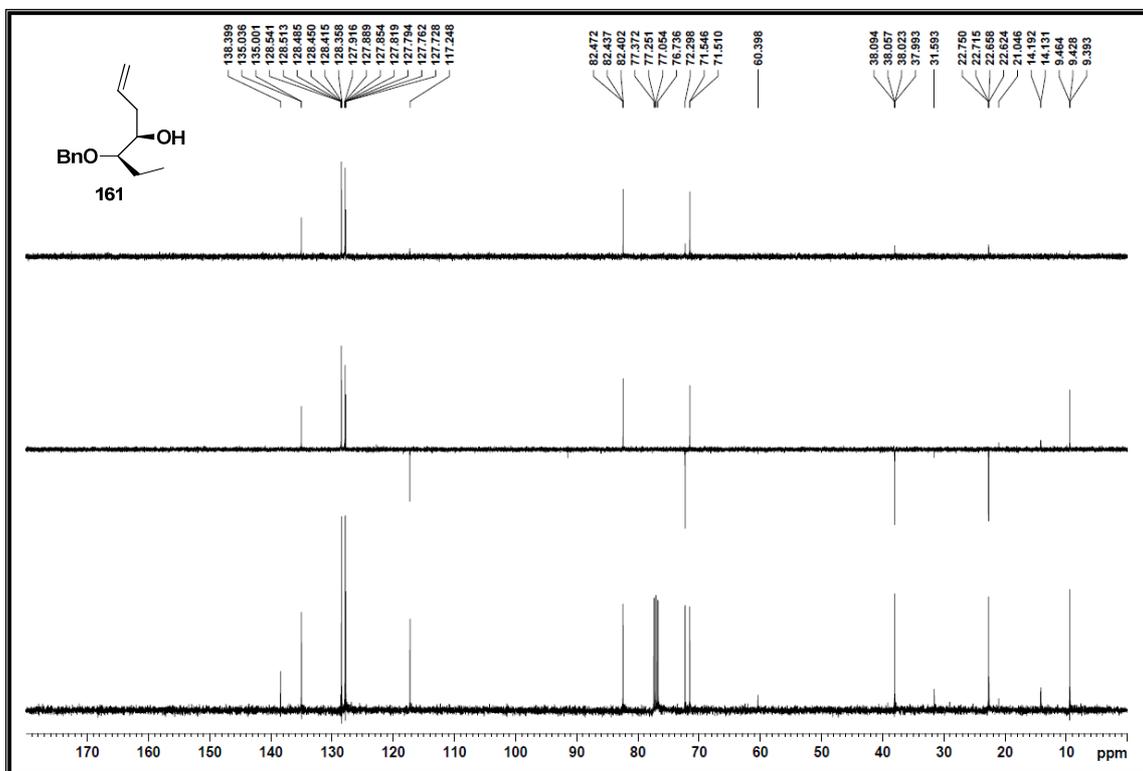
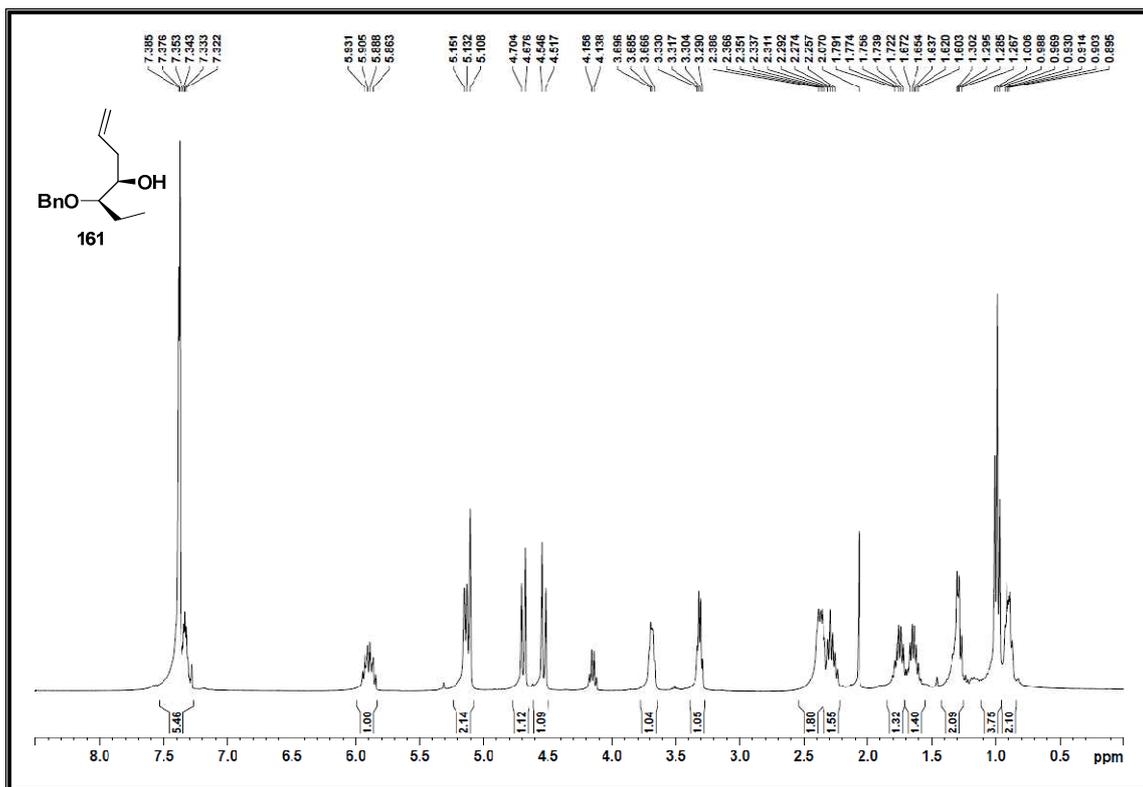
4.5. APÉNDICE DE ESPECTROS

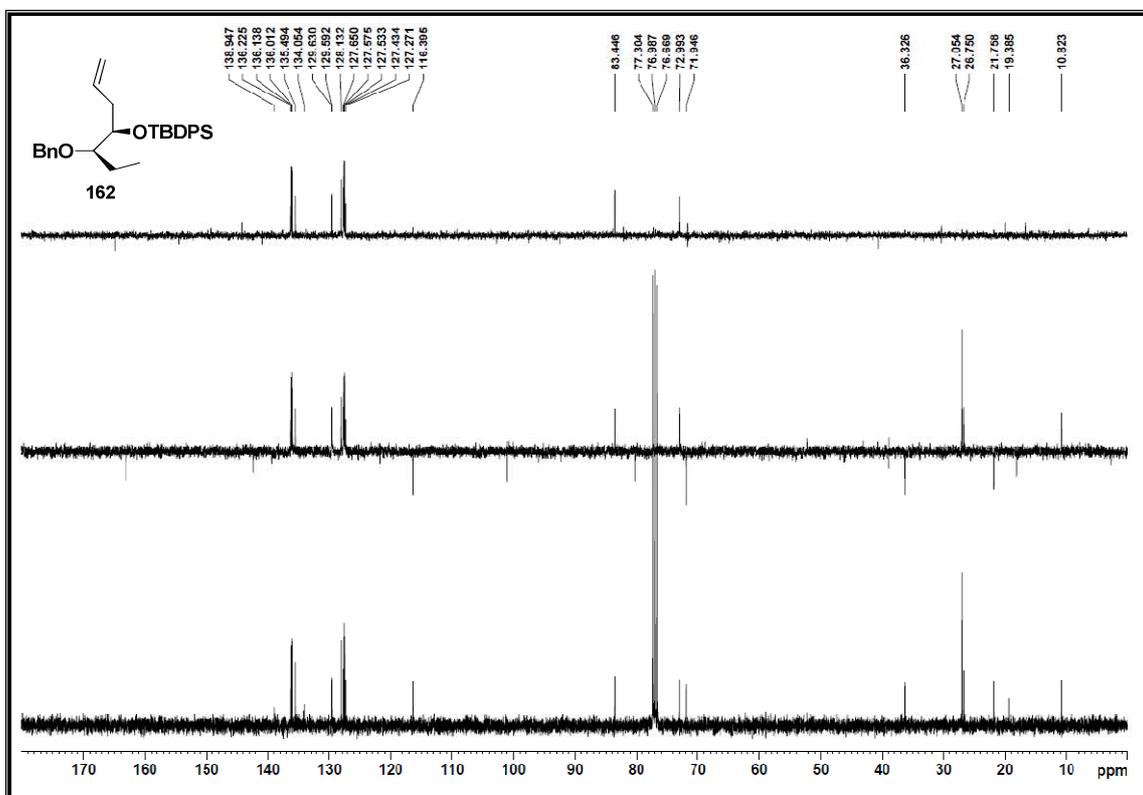
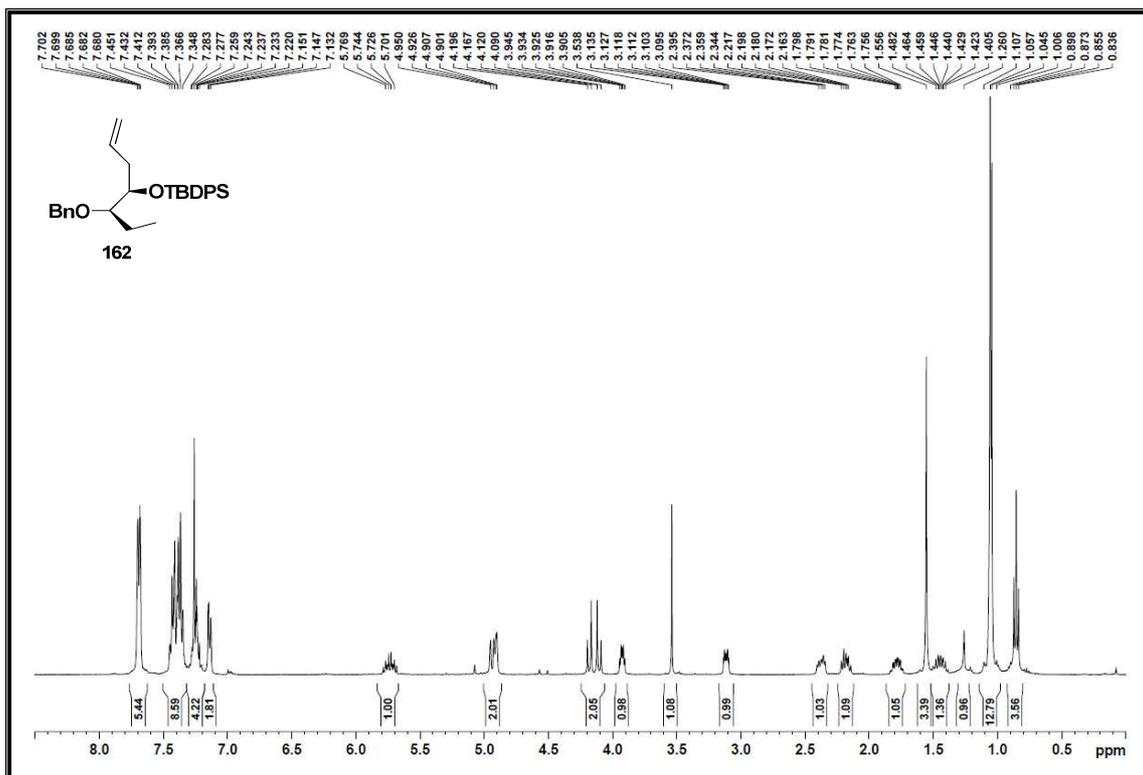


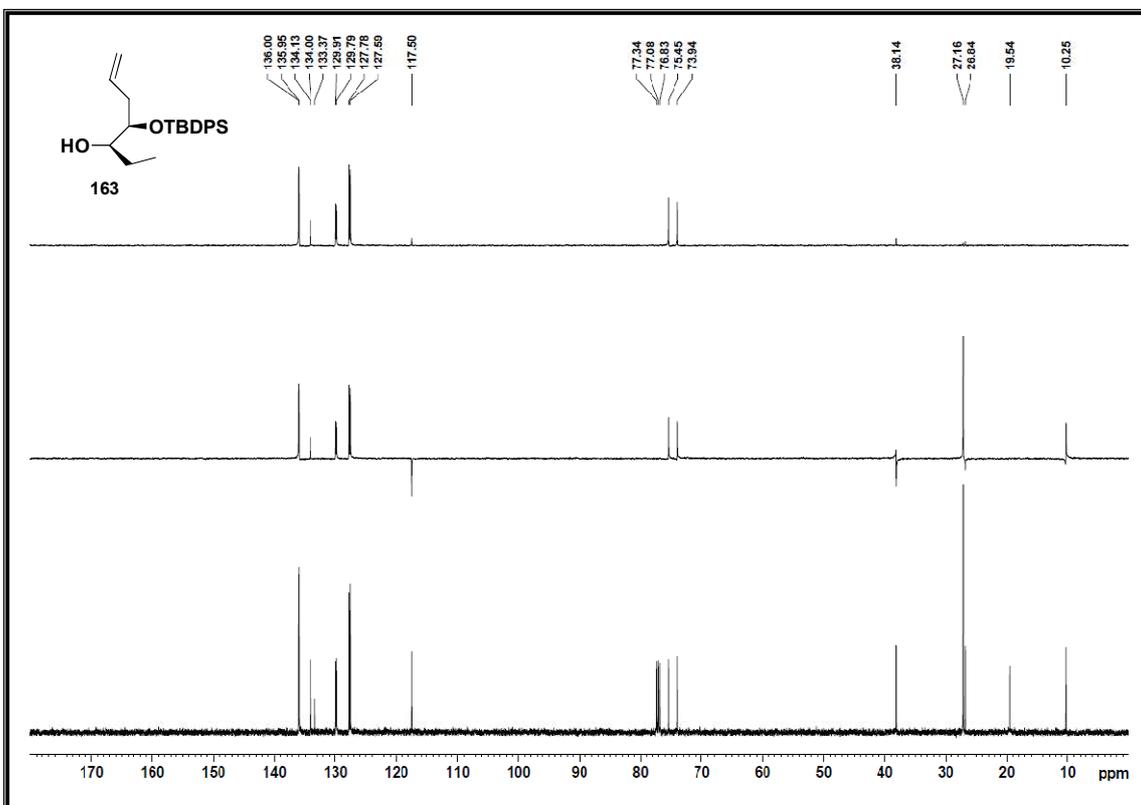
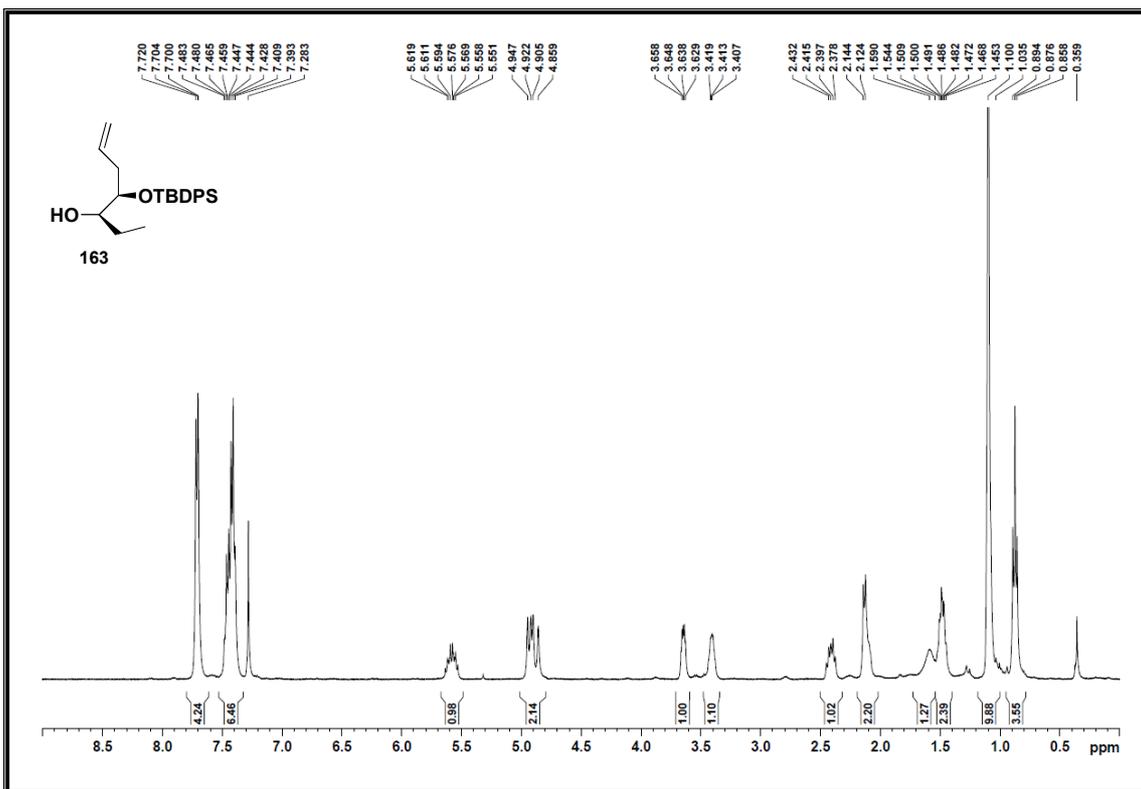


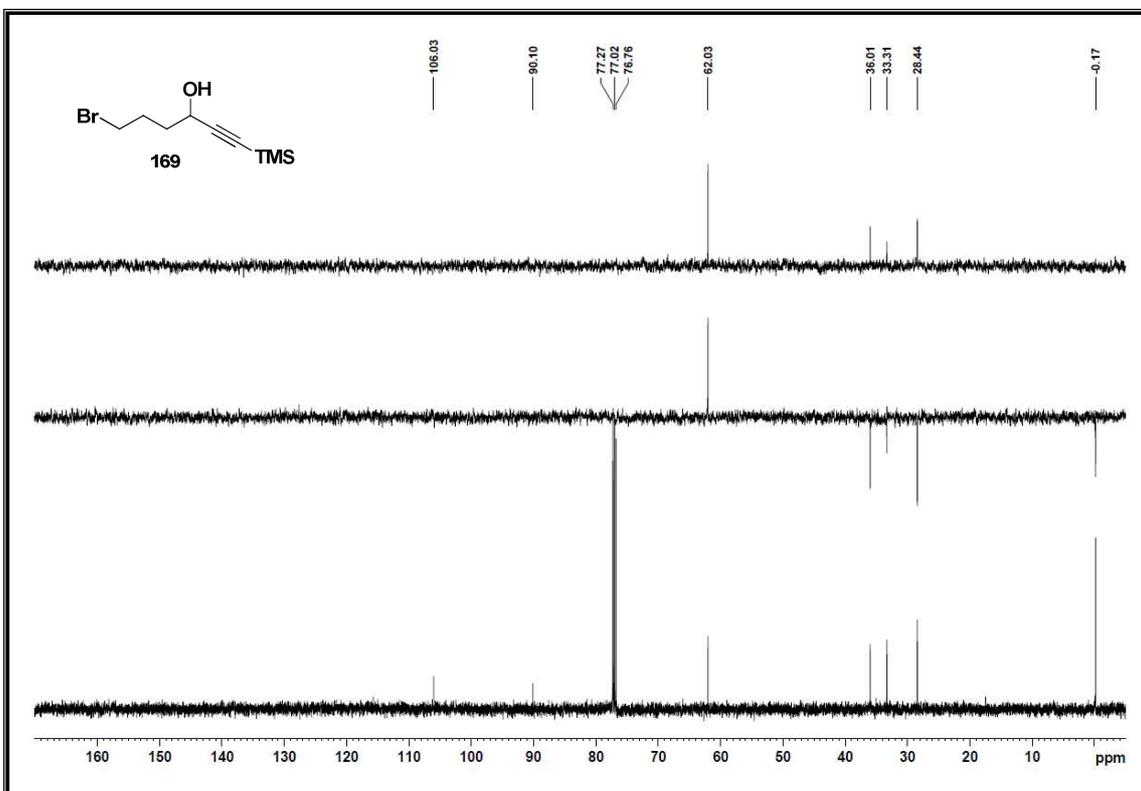
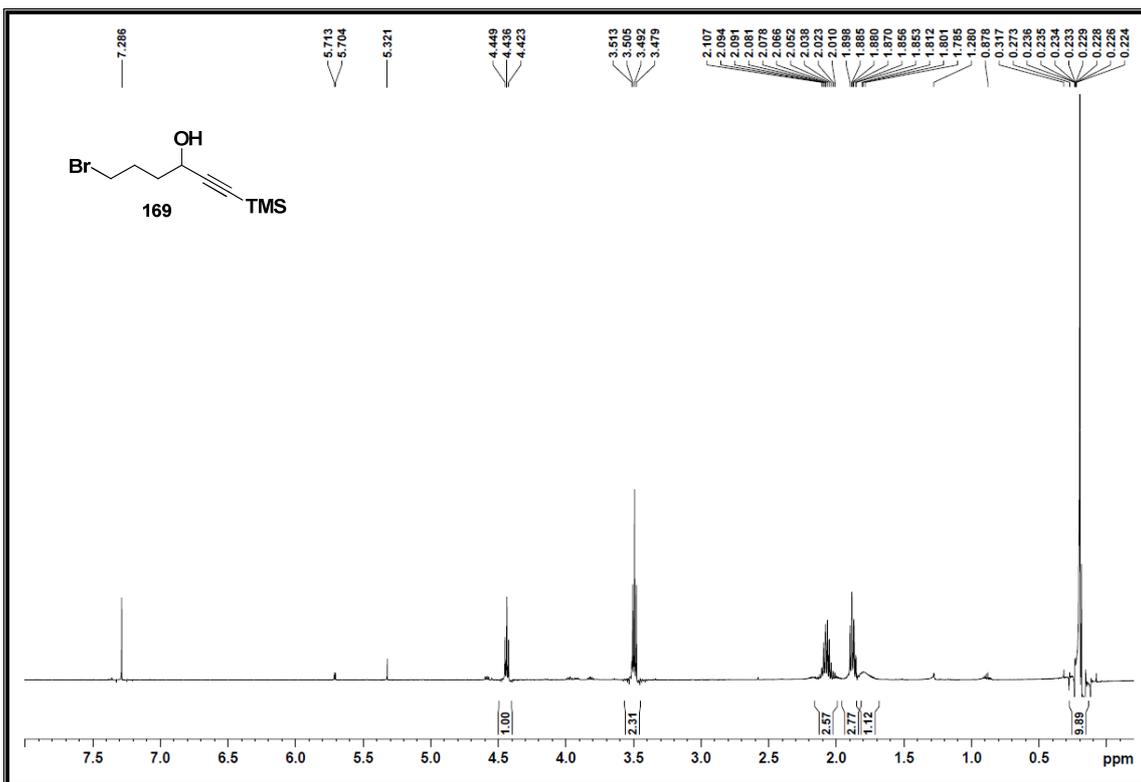


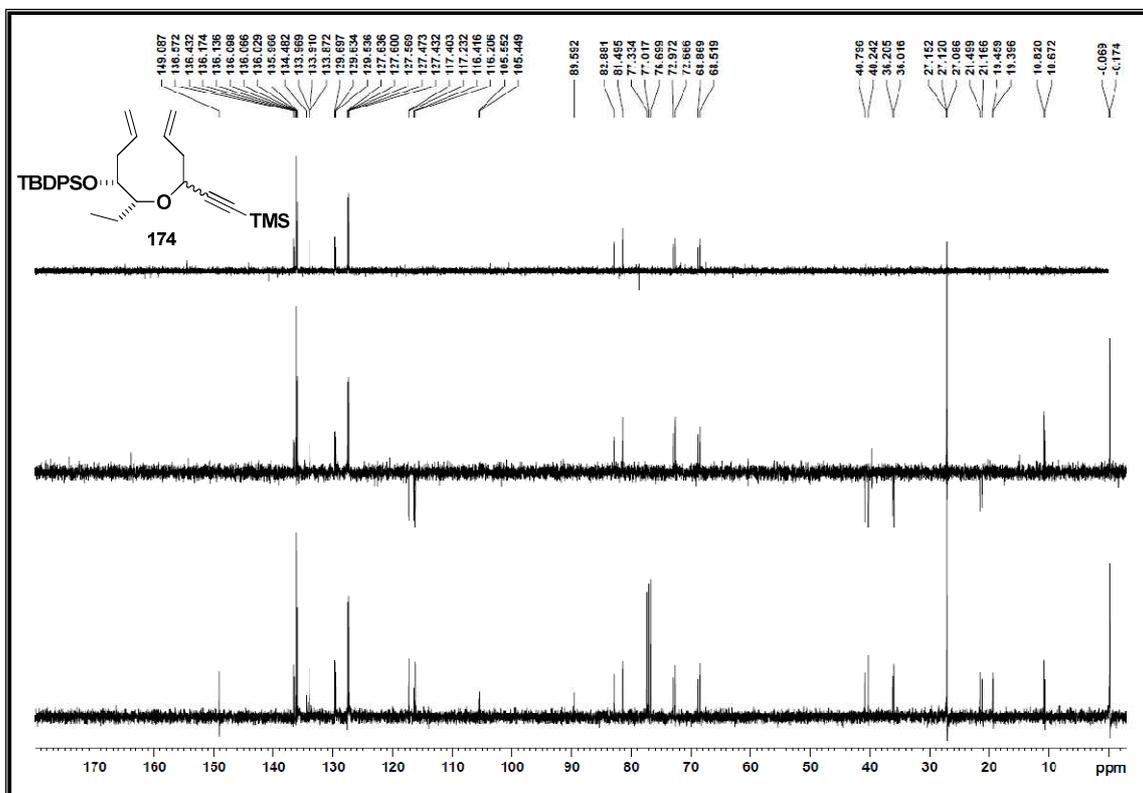
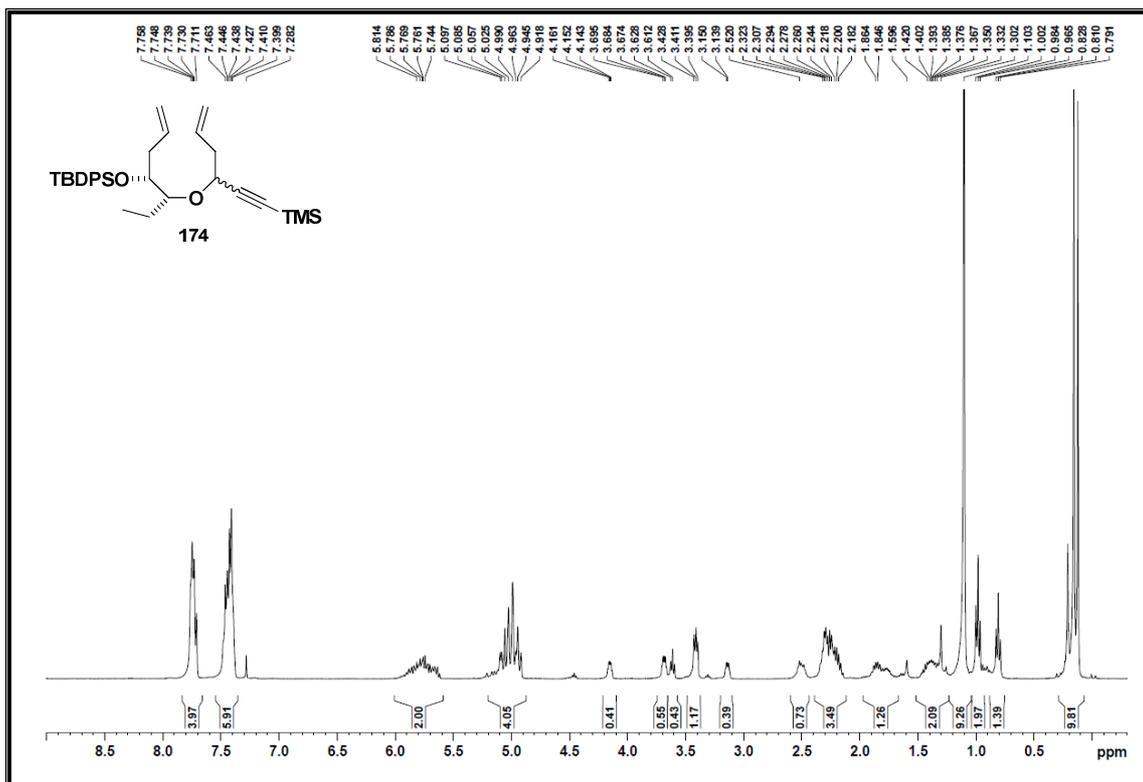


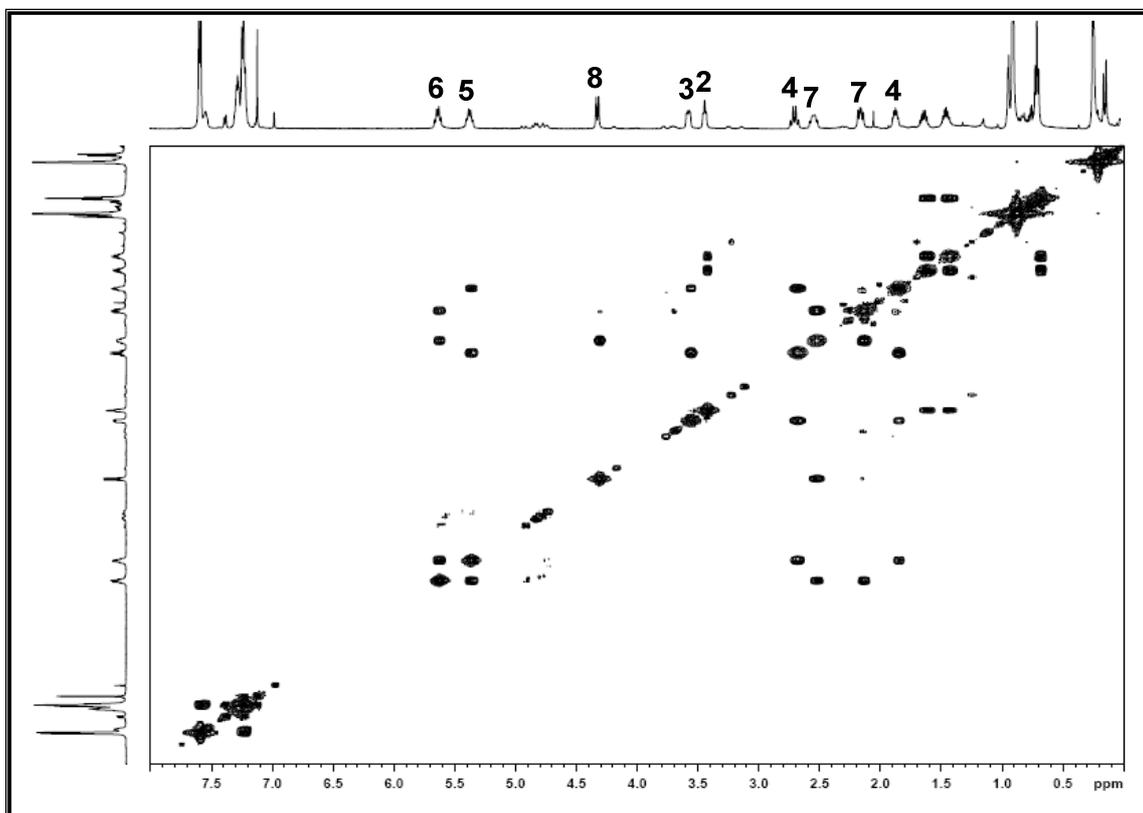
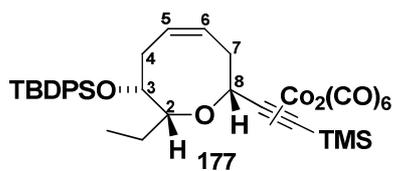


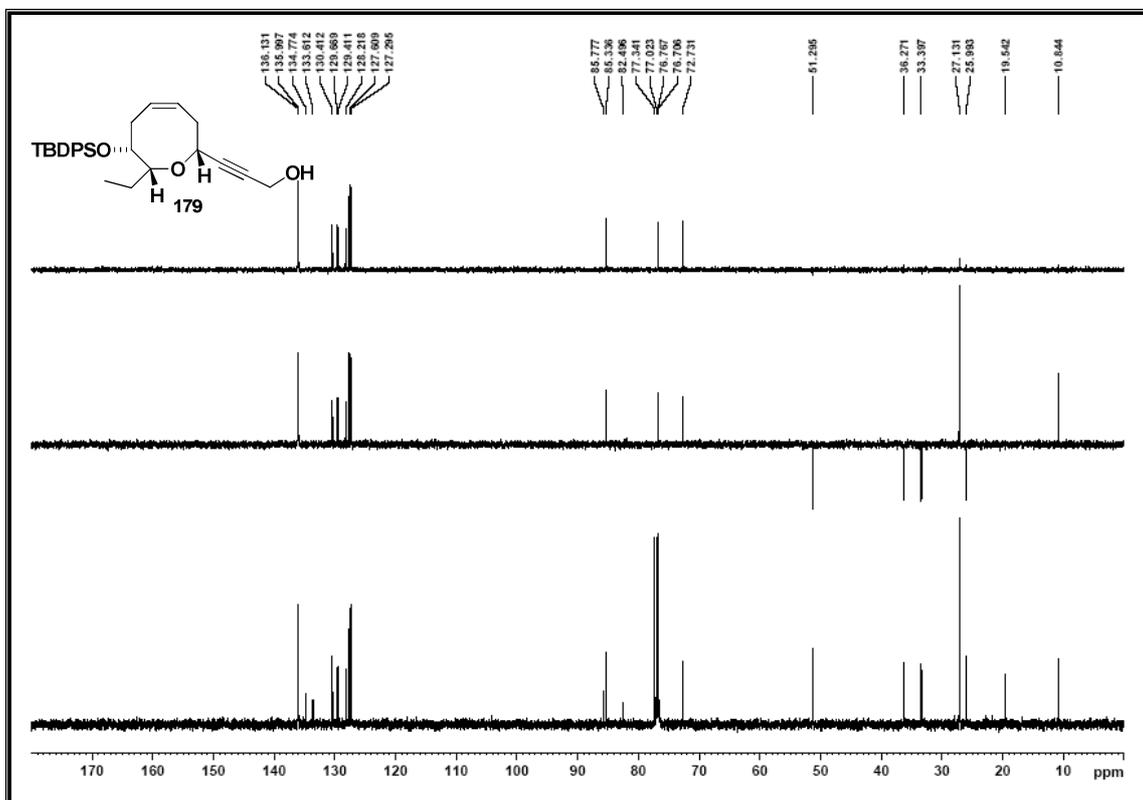
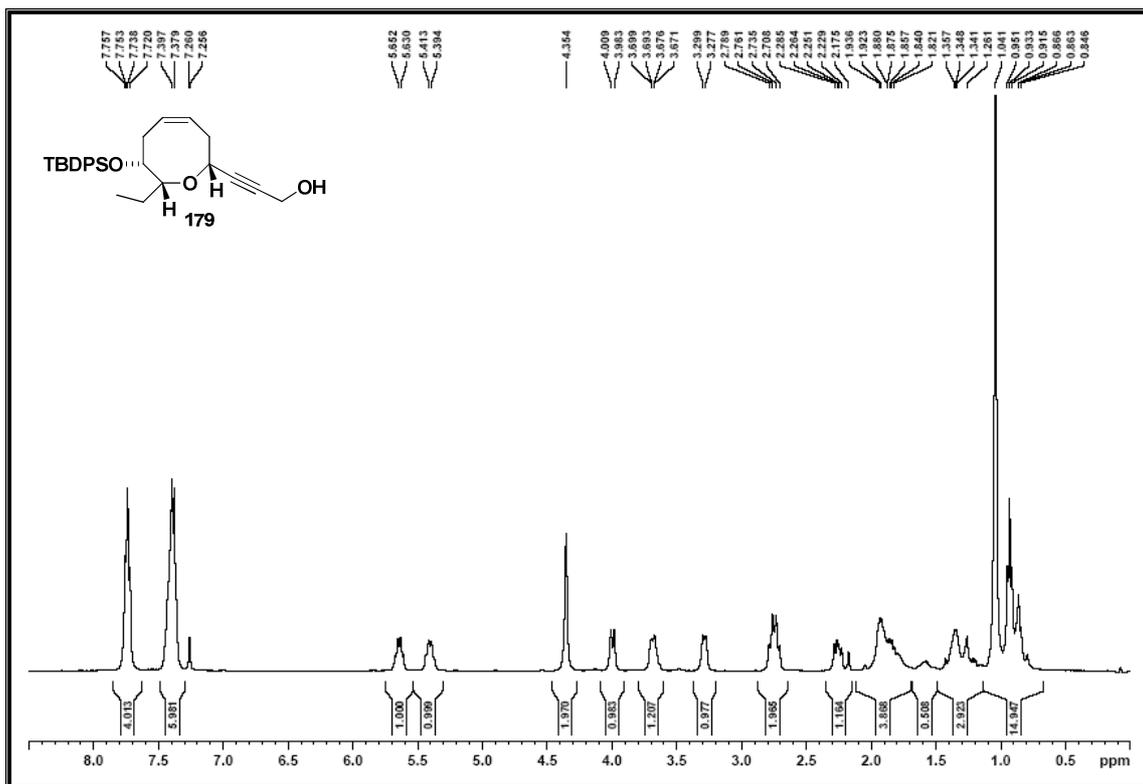


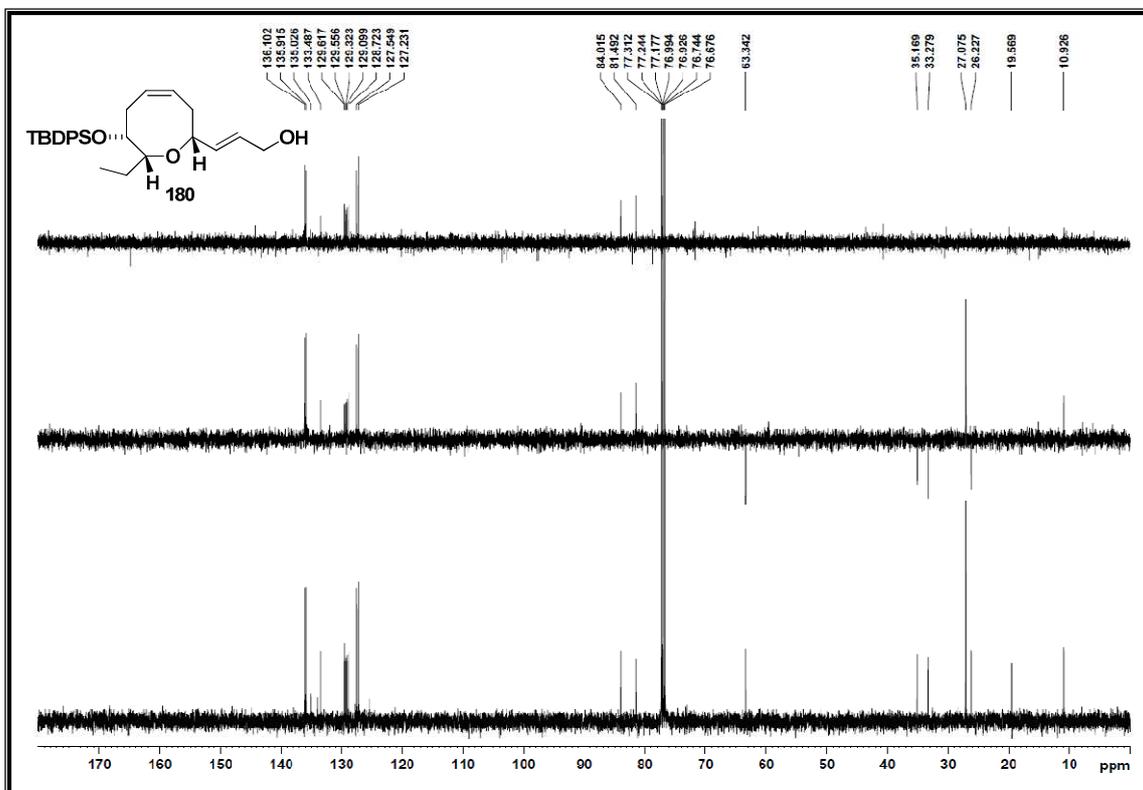
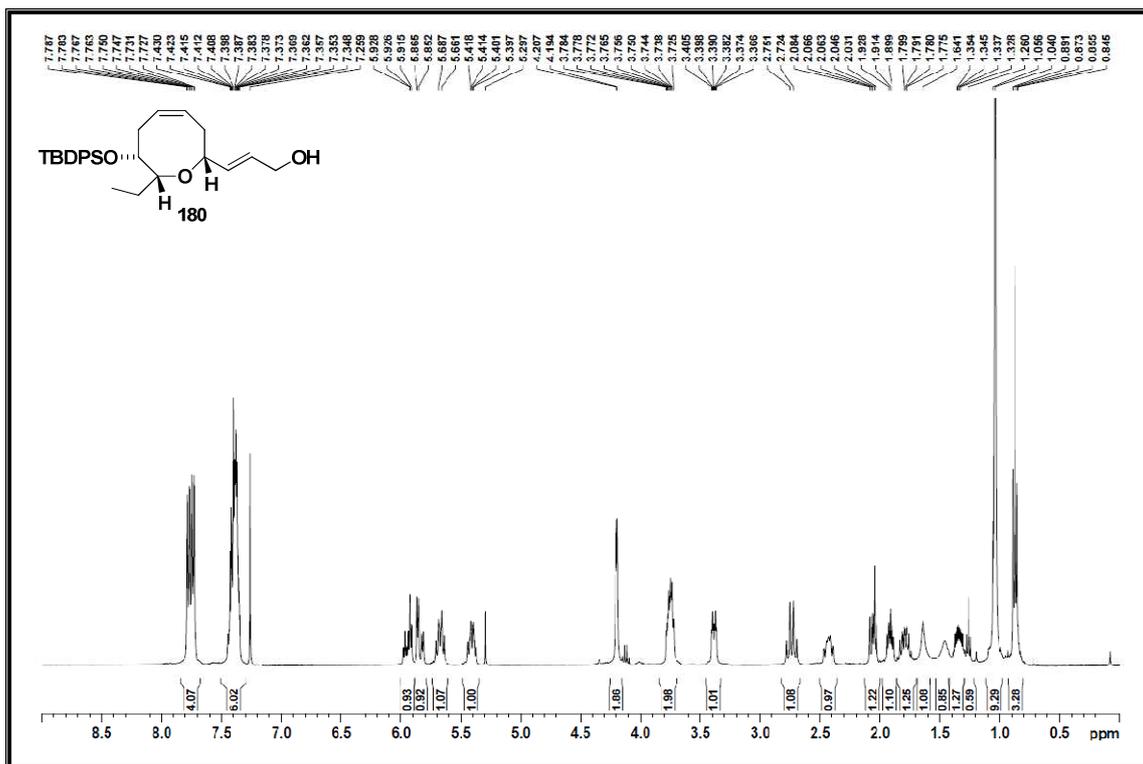


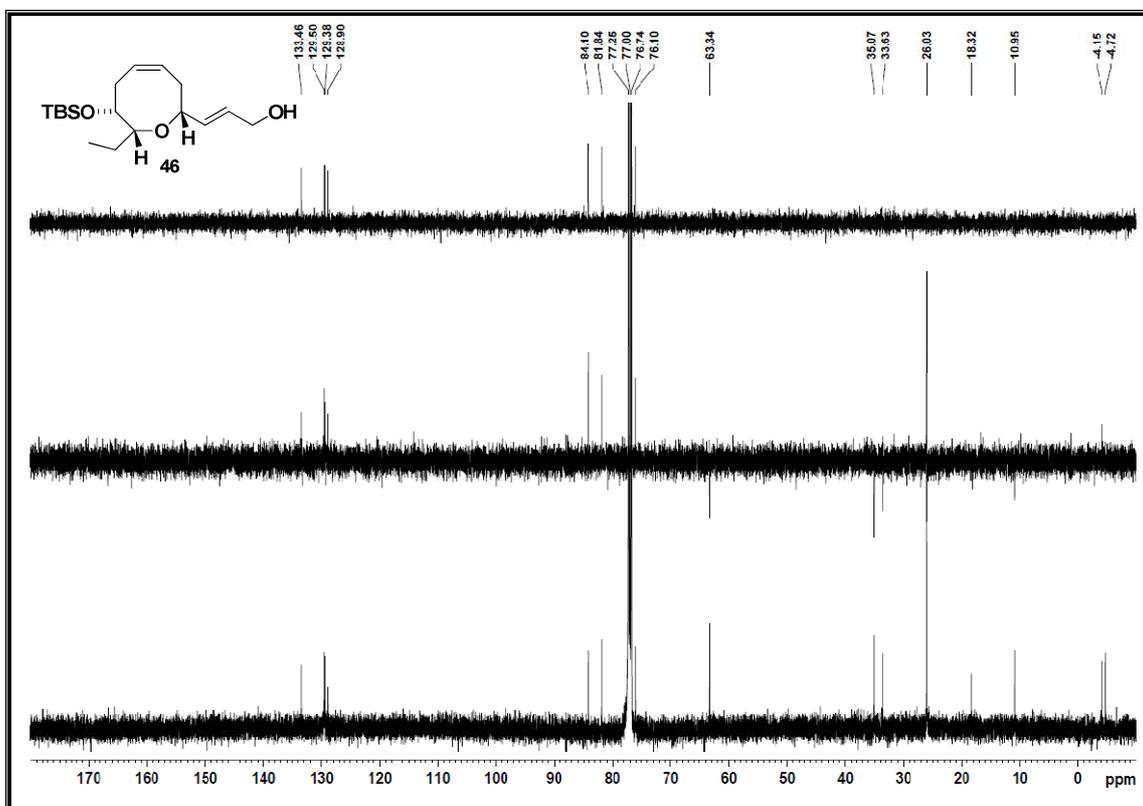
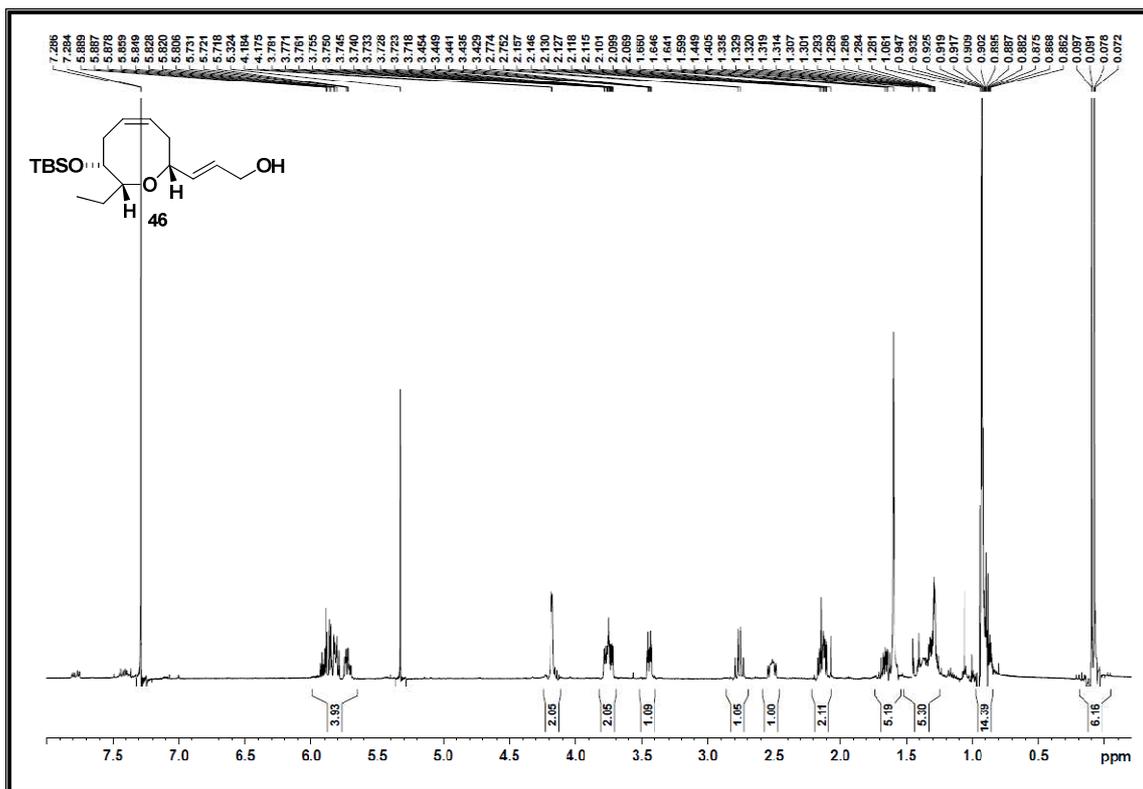














“¿Qué sería de la vida, si no tuviéramos el valor de intentar algo nuevo?”

Vincent Van Gogh

(Imagen: la noche estrellada, Vincent van Gogh)

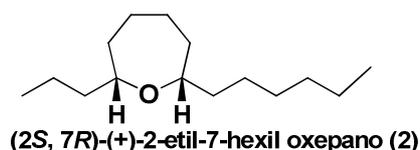
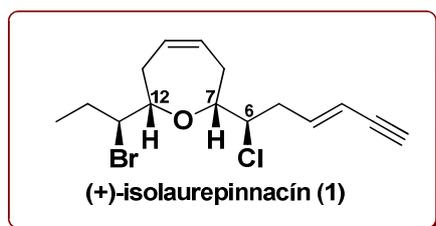
CAPÍTULO 5:

***Aproximación a la Síntesis Formal del (+)-
isolaurepinnacín***

5.1. INTRODUCCIÓN

Si bien el (+)-laurencín es uno de los *Lauroxanos* más estudiados y sintetizados, el (+)-isolaurepinnacín y en general los éteres cíclicos de siete miembros son los grandes olvidados dentro de este grupo de metabolitos.

El (+)-isolaurepinnacín (**1**) fue aislado por Fukuzawa y Masamune en 1981 a partir de extractos metanólicos de *L. pinnata* Yamada, recolectada en la bahía de Hokaido, Japón.¹ Su estructura fue elucidada a partir de correlaciones químicas con los productos de degradación del (+)-laurencín, el cual ya se había definido su estructura por cristalografía de rayos X. Así, establecieron la estereoquímica *6R*, *7R*, y debido al intenso efecto nOe observado entre H7 y H12 asignaron la estereoquímica relativa *cis* entre las dos cadenas laterales. Sin embargo, la actividad óptica negativa descrita en un principio tuvo que ser corregida al signo positivo, ya que en un principio se obtuvo un valor erróneo debido a la contaminación con un compuesto con fuerte valor negativo en su actividad óptica. La configuración absoluta de los centros estereogénicos se estableció finalmente gracias a la síntesis de Kotsuki del (2*S*,7*R*)-(+)-2-etil-7-hexil oxepano (**2**)² y la síntesis total de Overman del (+)-isolaurepinnacín.³



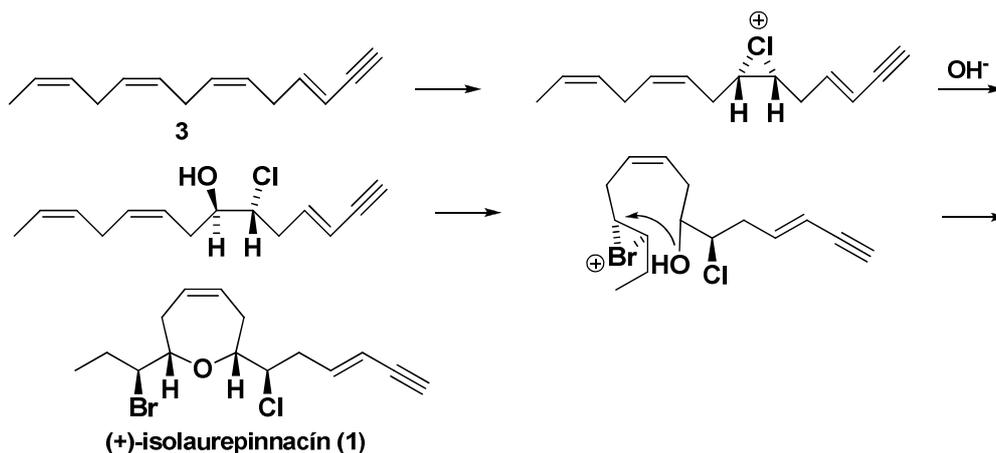
L. pinnata Yamada

¹ Fukuzawa, A.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4081-4084.

² Kotsuki, H.; Ushio, Y.; Kadota, Ochi, M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5153-5161.

³ a) Berger, D.; Overman, L. E.; Renhowe, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 119, 2446-2452. b) Berger, D.; Overman, L. E.; Renhowe, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9305-9306.

En cuanto a su biogénesis, Fukuzawa y colaboradores plantearon la síntesis *in vivo* que se muestra en el **Esquema 1**,⁴ en el que parten del precursor (3*E*,6*Z*,9*Z*,12*Z*)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-ino (**3**) en lugar del laurediol, como es usual para la mayoría de *Lauroxanos*.⁵ De esta forma, se obtiene el (+)-isolaurepinnacín por el ataque nucleofílico a iones cloronio y bromonio formados por una halogenación del precursor **3** por vía enzimática.



Esquema 1: Propuesta de Biogénesis del (+)-Isolaurepinnacín por Fukuzawa y Colaboradores

El (+)-isolaurepinnacín presenta actividades biológicas interesantes,⁶ como actividad insecticida, frente a *Callosobruchus chinensis*, insecto que causa considerables daños en diversas leguminosas, en particular del género Phaseolus (frijoles), lentejas, garbanzos y soja. También se conocen otro tipo de actividades, como su capacidad antiepiléptica.



Callosobruchus chinensis



Cosecha dañada por *C. chinensis*

⁴ Ref 1: Fukuzawa, A.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4081-4084.

⁵ Kurosawa, E.; Fukuzawa, A.; Irie, T. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 21, 2121-2124.

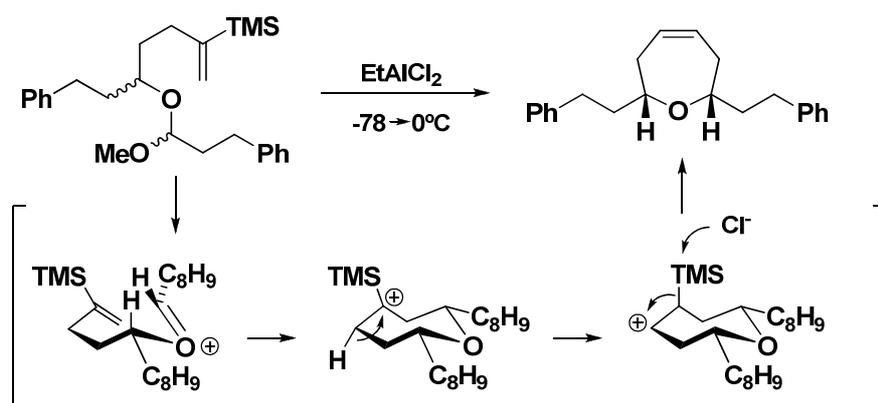
⁶ Dembitsky, V. M.; Levitsky, D. O.; Glorizova, T. A.; Poriokov, V. *Nat. Prod. Commun.* **2006**, 1(9), 773-812.

5.2. ANTECEDENTES EN LA SÍNTESIS DEL (+)-ISOLAUREPINNACÍN

En la literatura sólo se encuentra una síntesis total del (+)-isolaurepinnacín, llevada a cabo por Overman y colaboradores,⁷ así como una síntesis formal, por Suzuki y colaboradores.⁸

5.2.1. Síntesis total del (+)-isolaurepinnacín por Overman y Colaboradores:

El grupo de Overman y colaboradores llevó a cabo la primera, y hasta la actualidad, única síntesis total del (+)-isolaurepinnacín. Para ello aplicaron la misma metodología para la formación de éteres cíclicos que en el caso del (+)-laurencín, mostrada en el *Capítulo 3* de la presente memoria.⁹ Esta metodología consiste en una ciclación estereoselectiva de un acetal-vinilsilano por una reacción de Prins (**Esquema 2**). Además, otra de sus aportaciones más interesantes en la síntesis de *Lauroxanos* es la formación del enino de la cadena lateral por una reacción de eliminación de un complejo alcohol propargílico-hexacarbonil dicobalto. La reacción colateral que para nosotros ha sido un engorroso inconveniente a lo largo de la síntesis del (+)-laurencín, para ellos se convierte en una forma efectiva y muy elegante de formar selectivamente el enino sin tener que llevar a cabo una reacción de Wittig, que suele dar mezcla *E/Z* en el doble enlace.



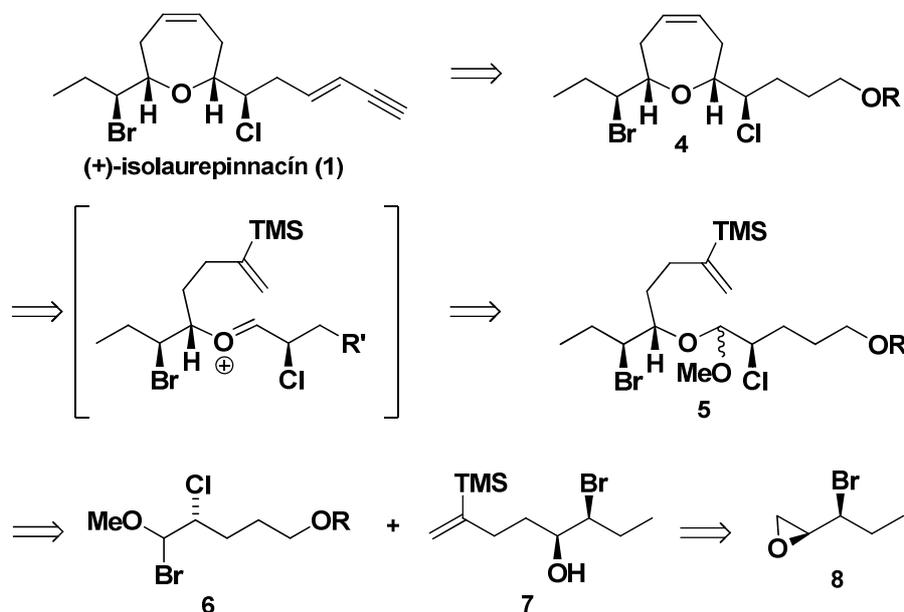
Esquema 2: Metodología de Overman para la Síntesis de Oxepanos

⁷ Ref. 3: a) Berger, D.; Overman, L. E.; Renhowe, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *119*, 2446-2452. b) Berger, D.; Overman, L. E.; Renhowe, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9305-9306.

⁸ Suzuki, T.; Matsamura, R.; Oku, K.; Taguchi, K.; Hagiwara, H.; Hoshi, T.; Ando, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 65-67.

⁹ Ver Capítulo 4 de la presente memoria, pág. 216-217.

El plan de síntesis de Overman y colaboradores para el (+)-isolaurepinnacín consiste en la simplificación del enino por el oxepano **4**, el cual se puede obtener de una ciclación del acetal-vinilsilano **5**. Este acetal mixto se obtiene del acoplamiento del dimetilacetal **6** y el vinilsilano **7**, sintetizado a su vez a partir del epóxido **8** (Esquema 3).

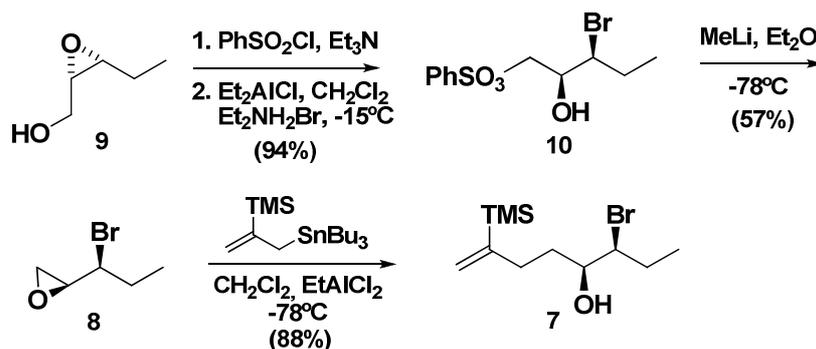


Esquema 3: Plan de Síntesis del (+)-Isolaurepinnacín por Overman y Colaboradores

La síntesis comenzó con la preparación del epóxido **8** a partir del epoxialcohol enriquecido enantioméricamente **9** por una epoxidación asimétrica de Sharpless del (*Z*)-2-pentenol,¹⁰ seguido de la conversión en fenilsulfonato y apertura regioselectiva del epóxido por el procedimiento de Murai para dar la correspondiente bromhidrina **10**.¹¹ El tratamiento de **10** en medio básico dio el epóxido **8**, el cual se convirtió en el intermedio **7** al reaccionar con 2-(trimetilsilil) alil tributil estaño en presencia de EtAlCl₂ (Esquema 4).

¹⁰ a) Chong, J. M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 623-628. b) Rossiter, B. E.; Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 464-465. c) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526.

¹¹ Gao, L.; Saitoh, H.; Feng, F.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1991**, 1787-1790.



Esquema 4: Síntesis del Fragmento 7

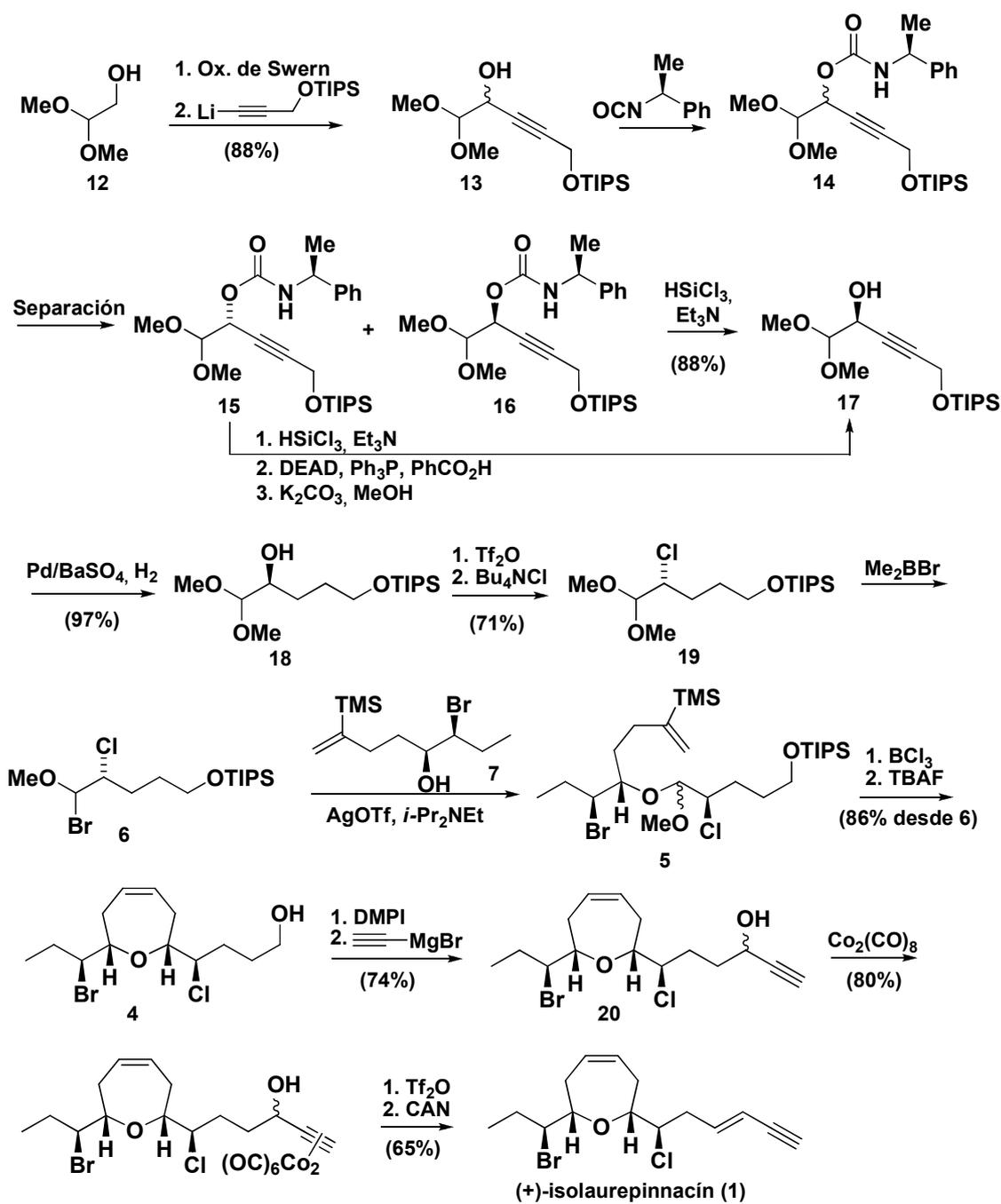
El otro fragmento necesario **6** se sintetizó a partir de **12**, el cual dio el intermedio racémico **13** por una secuencia de oxidación de Swern y adición de un alquinuro de Litio.¹² Posteriormente se llevó a cabo una resolución óptica de la mezcla **13** por una carbamoilación (**14**), separación y eliminación del grupo carbamato, para obtener el compuesto ópticamente activo **17**.¹³ Por otra parte, el diastereómero no deseado **15** se recicló convirtiéndolo en el diastereómero deseado **16** por una reacción de Mitsunobu con ácido benzoico,¹⁴ seguido de la hidrólisis del benzoato obtenido. La hidrogenación del triple enlace presente en **17** dio el intermedio **18**, el cual dio **19** por una sustitución del alcohol libre por un cloro, y posteriormente, se obtuvo el bromo éter **6** por una halogenación con Me_2BBr .¹⁵ Con los fragmentos **6** y **7** en mano, se llevó a cabo el acoplamiento de ambos en presencia de AgOTf , para dar el acetal mixto **5**, el cual dio el oxepano **4** tras una reacción de ciclación y desilación. Finalmente, se llevó a cabo una oxidación del alcohol primario a aldehído, seguido de la adición de un reactivo de Grignard para dar el alcohol propargílico **20**, el cual se convirtió en el complejo alquino-hexacarbonil dicobalto **21**. Por último, se obtuvo el (+)-isolaurepinnacín a través de la obtención del enino en la cadena lateral por la deshidratación del complejo **21** con Tf_2O , seguido de la descomplejación con CAN (Esquema 5).

¹² Bernard, D.; Doutheau, A.; Gore, J. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1807-1814.

¹³ Pirkle, W. H.; Hauske, J. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1839-1844.

¹⁴ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.

¹⁵ Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3912-3920.



Esquema 5: Síntesis Total del (+)-isolaurepinnacín por Overman y Colaboradores

se condensaron empleando las condiciones de Yamaguchi para dar **28**,¹⁹ seguido de la formación del epóxido **29** por la mesilación del alcohol libre y desprotección del éter de silicio. A continuación se llevó a cabo la reducción parcial del triple enlace a doble enlace por una hidrogenación en presencia del catalizador de Lindlar para dar el intermedio **30**, el cual se sometió bajo las condiciones de ciclación desarrolladas previamente por Suzuki y colaboradores, para dar el oxepano **31** con excelente rendimiento. Tras la acetilación de **31** y eliminación del grupo MEM, el alcohol resultante se sustituyó por el ácido 4-nitrobenzoico según las condiciones de Mitsunobu²⁰ para dar el intermedio **32** con la configuración invertida en C₁₃. Posteriormente se desprotegió el éter bencílico del alcohol primario por el método de Nicolaou,²¹ y se llevó a cabo una migración del grupo acetato catalizada por sílica gel para dar el intermedio **33**, el cual se transformó en el epóxido **34** por una secuencia de mesilación del alcohol secundario, tratamiento básico, y protección del alcohol libre en la otra cadena lateral como éter de silicio. Finalmente, el epóxido **34** se abrió nucleofílicamente con un acetonitrilo litiado, seguido de una halogenación con CCl₄ y Oct₃P para dar **35**,²² seguido de la desprotección del éter de silicio, transformación en el correspondiente bromuro con CBr₄ y Oct₃P (**36**)²³ y transformación en el intermedio de Overman (**4**) por la reducción del grupo nitrilo.

¹⁹ Yamaguchi, M.; Hirano, I. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *24*, 391-394.

²⁰ a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28. b) Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017-3020.

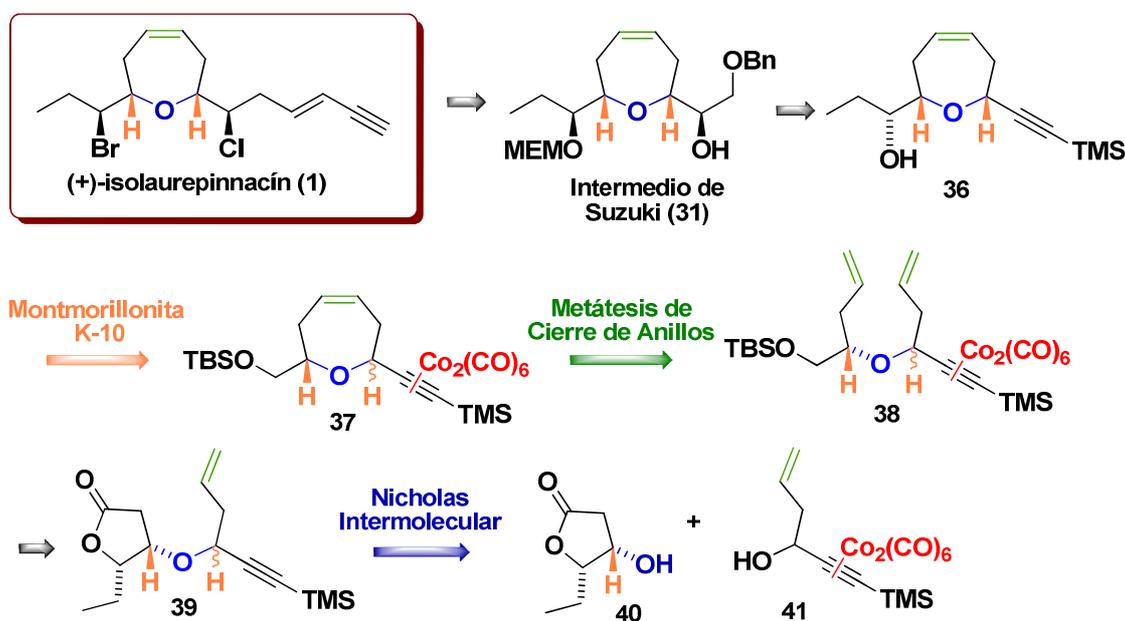
²¹ Nicolaou, K. C.; Pavia, M. R.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2027-2029.

²² Hooz, J.; Gilani, S. S. H. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 86-87.

²³ Tsushima, K.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4345-4348.

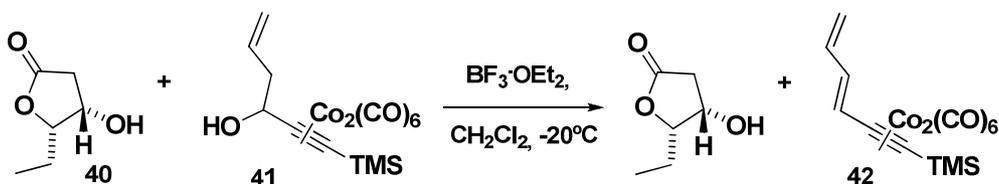
5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Continuando con nuestro objetivo de aplicar la metodología desarrollada para la obtención de éteres cíclicos con alto grado de sustitución, nos planteamos la síntesis del (+)-isolaurepinnacín a partir del intermedio de Suzuki (**31**). Como se puede observar en el **Esquema 8**, el plan de síntesis consiste en la obtención del intermedio **31** a partir de **36** por una desprotección del grupo TMS, seguido de una hidrogenación parcial del triple enlace a doble enlace, dihidroxilación asimétrica de Sharpless y monoprotección del alcohol primario resultante como éter bencílico. A su vez, **36** se puede obtener del complejo de cobalto **37** por una isomerización promovida por Montmorillonita K-10 y desmetalación con CAN. Por otra parte, la mezcla *cis/trans* de oxepanos **37** proviene de una reacción de metátesis de cierre de anillos del dieno **38**, sintetizado a partir de la reducción a lactol y reacción de Wittig de la lactona presente en el éter lineal **39**, el cual se puede obtener fácilmente a partir de una reacción de Nicholas intermolecular entre la γ -hidroxilactona **40** y el complejo de cobalto **41**.



Esquema 8: Retrosíntesis del (+)-Isolaurepinnacín a partir del Intermedio de Suzuki **31**

Nuestra síntesis comenzó con la reacción de Nicholas entre la γ -hidroxilactona **40**²⁴ y el complejo de cobalto **41**.²⁵ Desafortunadamente, todos los intentos llevados a cabo nos dieron como resultado el producto de eliminación **42**, debido probablemente a que el alcohol secundario que debe actuar como nucleófilo está muy impedido estéricamente (**Esquema 9**).



Esquema 9

Dado este inconveniente, nos tuvimos que replantear un nuevo plan de síntesis para el (+)-isolaurepinnacín, en el que emplearemos un alcohol nucleofílico menos impedido en la reacción de Nicholas. Para ello, trataremos de sintetizar en este caso el intermedio de Suzuki **34**. Como se puede observar en el esquema retrosintético planteado en el **Esquema 10**, **34** se puede sintetizar por una epoxidación de Shi²⁶ a partir del alqueno **43**, el cual se obtiene a su vez de **44** por una oxidación del alcohol primario, seguido de la adición de un reactivo de Grignard. Por otra parte, el doble enlace presente en **44** se puede obtener por una descomplejación reductiva del complejo de cobalto **45**,²⁷ con la estereoquímica relativa *cis* adecuada gracias a la isomerización promovida por Montmorillonita K-10 de la mezcla de complejos **46**, la cual se obtiene por una metátesis de cierre de anillos del dieno **47**, obtenido a su vez de la reducción a lactol y reacción de Wittig de la lactona presente en el intermedio **48**, el cual se obtiene fácilmente por una reacción de Nicholas intermolecular entre el complejo de cobalto **41** y la γ -hidroxilactona comercial **49**.

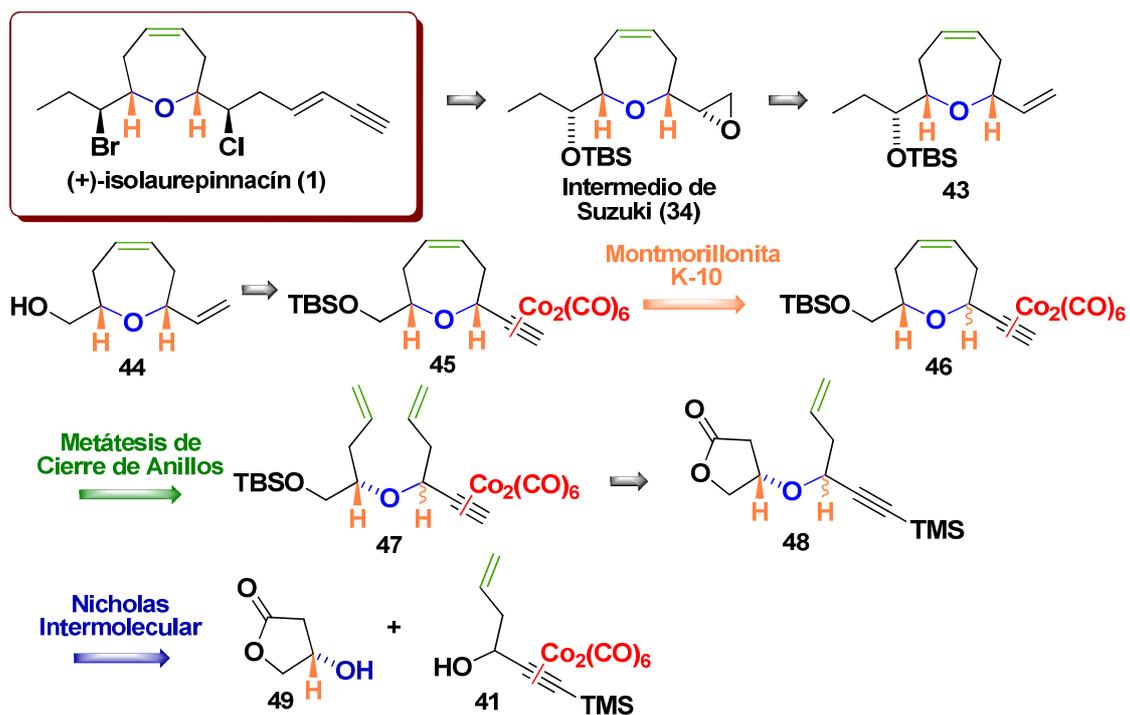
²⁴ Sintetizada en el *Capítulo 4* de la presente memoria por una reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless. Pág. 232 y 245.

²⁵ Sintetizado en el *Capítulo 2* de la presente memoria. Pág. 113 y 139.

²⁶ a) Wang, Z-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(46), 11224-11235.

b) Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* **2000**, *14*, 1979-2000. c) Tian, H.; She, X.; Xu J, Shi, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1929-1931.

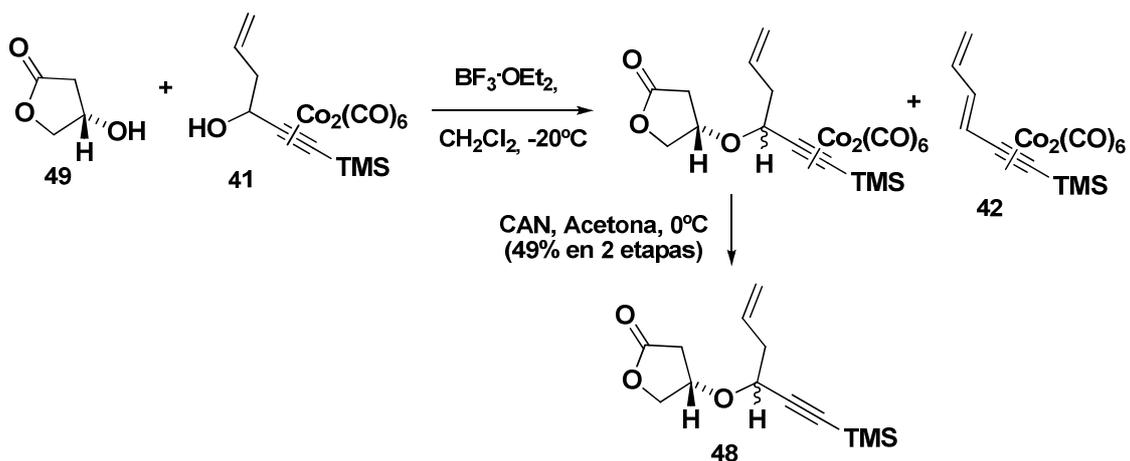
²⁷ Shibuya, S.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6677-6698.



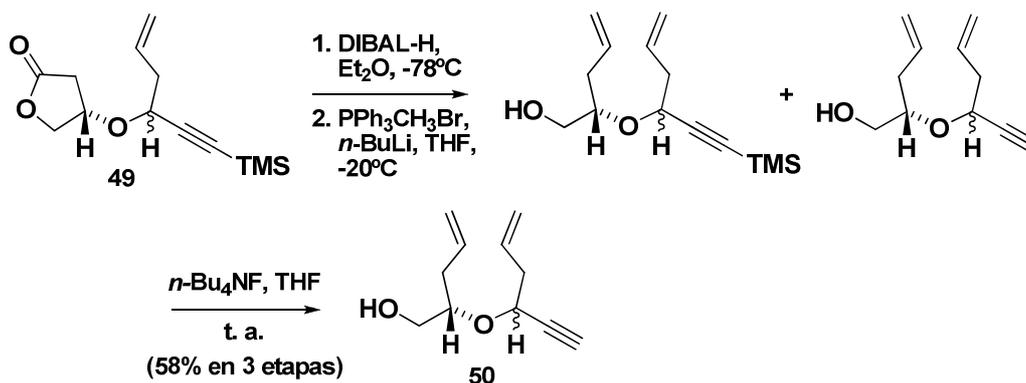
Esquema 10: Retrosíntesis del (+)-Isolaurepinnacín a partir del Intermedio de Suzuki 34

Nuestra síntesis comenzó con la reacción de Nicholas intermolecular entre la γ -hidroxilactona **49** y el complejo de cobalto **41** (**Esquema 11**). Al contrario que en el caso ocurrido en el esquema retrosintético planteado en un principio para esta síntesis, así como en el caso de la síntesis del (+)-laurencín, en el que todos los intentos por emplear el electrófilo **41** en la reacción de Nicholas fueron infructuosos, en este caso sí se obtuvo el éter lineal deseado con rendimiento moderado, acompañado del subproducto de eliminación del alcohol propargílico **42**. Creemos que en este caso sí se produce la reacción deseada ya que empleamos un nucleófilo menos impedido estéricamente. Recordemos que en el caso del (+)-laurencín teníamos en la posición contigua al alcohol que actúa como nucleófilo un alcohol protegido como éter de silicio.²⁸

²⁸ Ver Capítulo 4, Pág. 234-235.

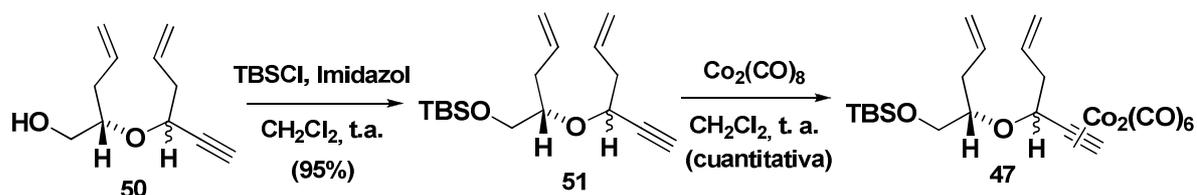
Esquema 11: Síntesis del Éter Lineal **48**

Con el éter **48** en mano, el siguiente paso era la formación de un doble enlace a partir de la lactona presente en la molécula, por reducción al correspondiente lactol a baja temperatura, seguido de una reacción de Wittig como se muestra en el **Esquema 12**. Sin embargo, se observó en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono que se obtenía una mezcla de compuestos en la que se había producido una pérdida parcial del grupo TMS del alquino terminal. Esta pérdida ocurre probablemente en el paso de reducción de la lactona, al formar las correspondientes alúminas del DIBAL-H. De esta forma, una vez aislada la mezcla producto de la reacción de Wittig, se trató con una disolución de *n*-Bu₄NF para desproteger el TMS restante en la mezcla.

Esquema 12: Síntesis del Intermedio **50**

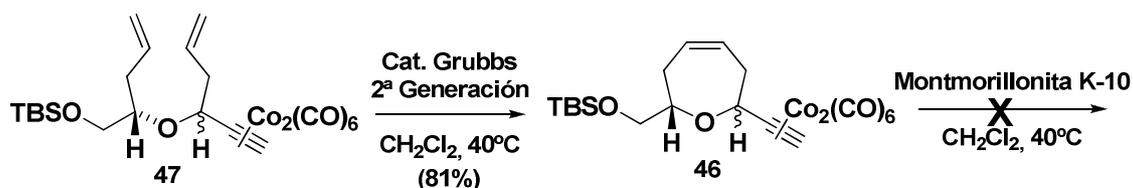
El siguiente paso fue la protección del alcohol como éter de silicio (TBS), puesto que no es conveniente tener un alcohol libre a la hora de reacción de isomerización con Montmorillonita K-10, ya que puede actuar teóricamente como nucleófilo y dar un anillo diferente al deseado. De esta forma, sintetizamos el intermedio **51** por la

protección de **50**, seguido de una metalación con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ para dar el complejo de cobalto **47**, precursor de la reacción de metátesis de cierre de anillos (**Esquema 13**).



Esquema 13

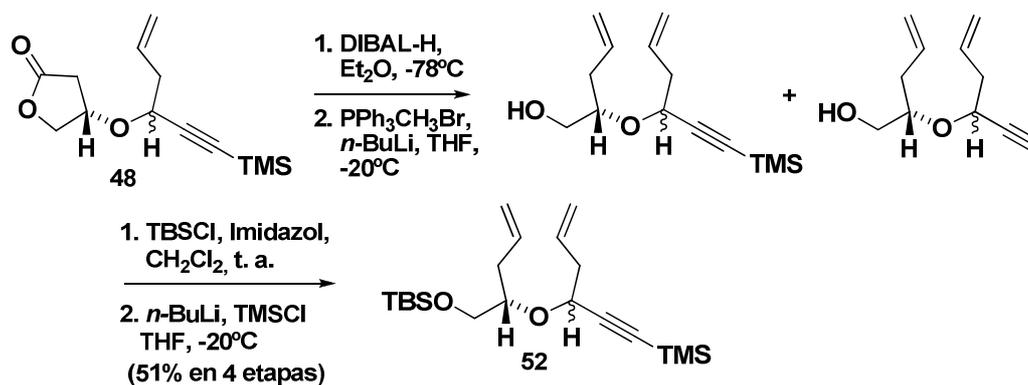
A continuación llevamos a cabo la metátesis de cierre de anillos, para dar la mezcla de éteres cíclicos **46** con buen rendimiento. Desgraciadamente, cuando se intentó llevar a cabo la isomerización con Montmorillonita K-10 no se obtuvo la transformación del compuesto *trans* al *cis* como cabía esperar (**Esquema 14**).



Esquema 14

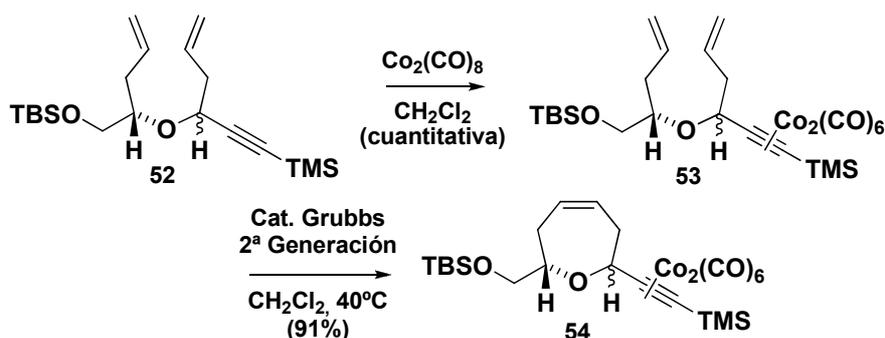
Probablemente, la presencia del TMS en el alquino terminal es crucial para que se de esta reacción, ya que estudios previos en nuestro laboratorio indican que las reacciones de Nicholas se ven favorecidas cuando tenemos un TMS frente a un alquino terminal, y estas dos mucho mejor que cuando tenemos un halógeno.²⁹ Por otra parte, la voluminosidad del TMS también podría tener un efecto director en la isomerización de la molécula, de forma que nos planteamos repetir la síntesis, pero conservando en este caso el grupo TMS en el alquino. Así, una vez llegamos al éter lineal **48**, tras la reacción de reducción al correspondiente lactol y reacción de Wittig, llevamos a cabo la protección como TBS del alcohol libre, seguido de la protección como TMS del alquino terminal libre en la mezcla (**Esquema 15**).

²⁹ Resultados no publicados.



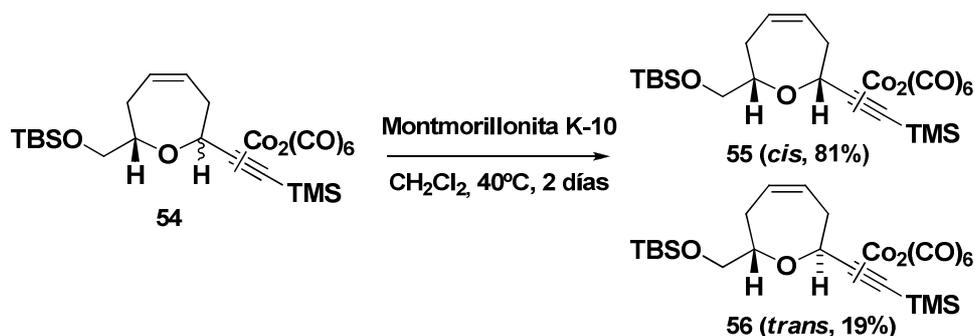
Esquema 15: Síntesis del Intermedio 52

A continuación se llevó a cabo la formación del complejo alquino-cobalto **53**, seguido de la reacción de metátesis de cierre de anillos, para dar el éter cíclico **54** con excelente rendimiento, como se muestra en el **Esquema 16**.



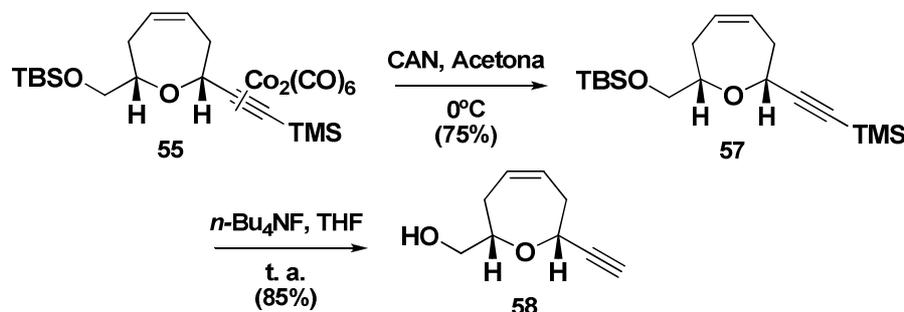
Esquema 16: Obtención del Éter Cíclico 54

Afortunadamente, cuando se llevó a cabo la reacción de isomerización con Montmorillonita K-10 de la mezcla de isómeros **54**, se obtuvo el compuesto *cis* **55** con un 89% de rendimiento junto a su isómero *trans* **56** en un 11%, los cuales se pudieron separar fácilmente a través de una columna cromatográfica (**Esquema 17**).



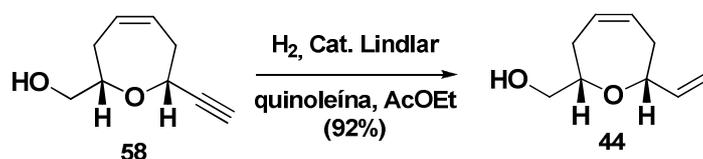
Esquema 17: Isomerización de 54 con Montmorillonita K-10

Una vez obtenido el complejo **55**, llevamos a cabo una desmetalación con CAN para dar el éter cíclico **57**,³⁰ seguido de la desprotección de los grupos TBS y TMS, obteniendo el intermedio **58** con excelente rendimiento (**Esquema 18**).



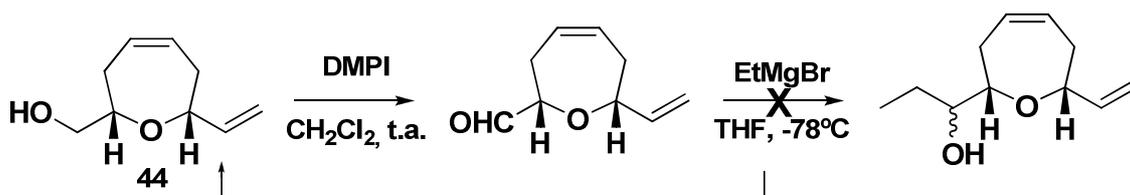
Esquema 18: Síntesis del Intermedio **57**

Seguidamente, llevamos a cabo una hidrogenación parcial del alquino terminal **58** empleando el catalizador de Lindlar envenenado con quinoleína para dar el alqueno terminal **44** según se muestra en el **Esquema 19**.



Esquema 19

El siguiente paso era la introducción de un grupo etilo, para lo cual en primer lugar se hizo una oxidación del alcohol al correspondiente aldehído con el peryodinano de Dess-Martin, seguido de la adición del reactivo de Grignard bromuro de etilmagnesio. Sin embargo, en lugar del alcohol secundario esperado se obtuvo el alcohol de partida (**Esquema 20**).



Esquema 20

³⁰ No es posible la descomplejación reductiva por la metodología de Isobe planteada desde un principio, ya que en lugar del doble enlace terminal deseado, obtendríamos un vinil-TMS.

Este resultado no es del todo sorprendente, ya que es conocido que en algunos casos los reactivos de Grignard pueden dar lugar a una migración de hidruro, reduciendo el aldehído presente en el medio de reacción (**Figura 1**).³¹

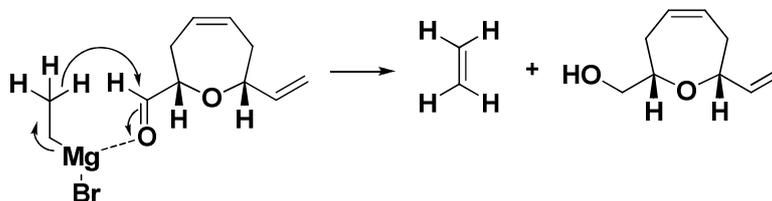


Figura 1

En la actualidad nos encontramos trabajando en la continuación de la síntesis a partir del intermedio **44**, y buscando alternativas para la adición de un grupo etilo al aldehído obtenido por la oxidación del alcohol primario. Por otra parte, cabe destacar que este intermedio presenta una gran versatilidad, dado que los grupos funcionales presentes en las cadenas laterales pueden llevar a diferentes sustratos en función de las transformaciones que se lleven a cabo en el mismo. Como se muestra en la **Figura 2**, partiendo de **44** podremos sintetizar tanto el (+)-isolaurepinnacín así como su enantiómero:

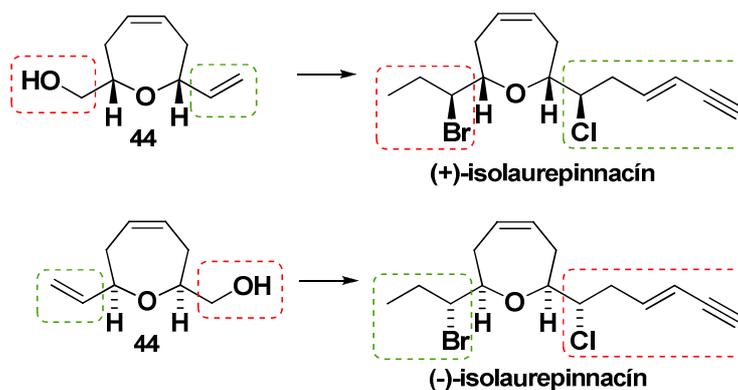
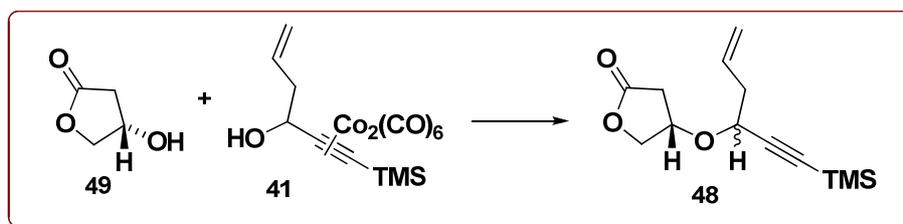


Figura 2

³¹ Whitmore, F. C.; George, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1239-1242.

5.4. PARTE EXPERIMENTAL

Preparación del (*S*)-4-(1-(trimetilsilil) 5-hexen-1-in-3-iloxi) dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**48**):



El procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ se aplicó al 1-(trimetilsilil) 5-hexen-1-in-3-ol (2.1 g, 12.5 mmol).³² Transcurrida 1 hora se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se concentró, y se hizo un percolado a través de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (90:10). El complejo de cobalto obtenido **41** se disolvió en CH_2Cl_2 (25 mL, 0.5M) bajo atmósfera inerte a 0°C y se le adicionó **49** (5.2 mL, 62.5 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.4 mL, 18.7 mmol). Transcurridas 2 horas tras la adición, se vertió la mezcla de reacción sobre disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la combinación de fases orgánicas se secó con MgSO_4 anhidro, filtró y concentró.

El crudo anterior se disolvió en acetona (125 mL, 0.1 M) a 0 °C y se le adicionó nitrato cérico amónico (27 g, 50 mmol) en pequeñas porciones con agitación vigorosa. El crudo de reacción se concentró dando un residuo de color rosa, el cual se disolvió en H_2O destilada y se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas se secaron, filtraron y concentraron, dando la mezcla de diastereómeros **48** tras una purificación en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (80:20) (1.54 g, 49% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:³³

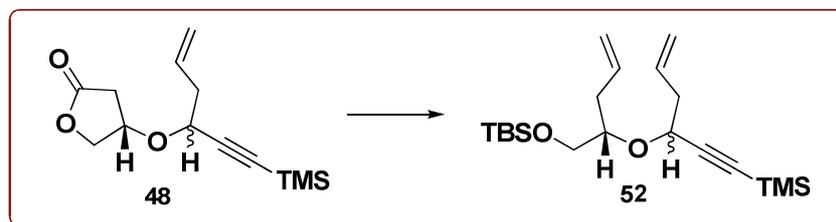
Aspecto: Aceite

³² Obtenido en el Capítulo 2, Pág. 139.

³³ La descripción de los datos físicos y espectroscópicos está referida a una mezcla de diastereoisómeros 1:1.

Fórmula molecular:	C ₁₃ H ₂₀ O ₃ Si
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.00 (s, 9H), 2.30 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.94 (m, 2H), 5.63 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	0.0 (q), 14.4 (s), 34.8 (t), 35.9 (t), 40.4 (t), 40.4 (t), 60.5 (s), 68.8 (d), 68.8 (d), 72.8 (t), 73.1 (d), 73.1 (d), 74.2 (t), 92.3 (s), 92.5 (s), 103.5 (s), 103.6 (s), 118.4 (t), 133.1 (d), 133.1 (d), 175.5 (s), 175.8 (d)
IR (cm⁻¹):	2961, 1785, 1168, 845
EM m/z (int. relativa):	251 (M – H) ⁺ (0.5), 211 (M – C ₃ H ₅) ⁺ (56.6), 85 (C ₄ H ₅ O) ⁺ (100), 73 (C ₃ H ₉ Si) ⁺ (32.5)
EMAR:	Calculado para C ₁₃ H ₁₉ O ₃ Si (M – H) ⁺ : 251.1103 Observado: 251.1092

Preparación del (S)-5,7-dialil-2,2,10,10,11,11-hexametil-6,9-dioxa-2,10-disiladodec-3-ino (52):



En un balón flameado bajo nitrógeno se disolvió **48** (1.45 g, 5.7 mmol) en Et₂O (57 mL, 0.1 M). Se enfrió a -78°C y se añadió DIBAL-H gota a gota (5.7 mL de disolución 1 M). Transcurridos 30 minutos, se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. Se paró añadiendo H₂O, y se dejó llegar a temperatura ambiente. Cuando se observó una turbidez blanca, se secó con MgSO₄, filtró sobre celita y concentró. El crudo de reacción se empleó en la reacción siguiente sin previa purificación.

En un balón seco bajo nitrógeno, se preparó una suspensión de Ph₃PCH₃Br (6.1 g, 17.1 mmol) en THF (30 mL) y se enfrió a -20°C. Seguidamente se adicionó gota a gota *n*-BuLi (6.5 mL de una disolución 2.2 M en hexano) y se dejó a esta temperatura 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se paró la agitación y dejó que decantasen las

sales formadas. Por otra parte, en un balón seco bajo nitrógeno se disolvió el crudo de la reacción anterior en THF seco (30 mL) y se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se añadió la disolución naranja del iluro preparada previamente, con cuidado de no pasar las sales que hemos dejado decantar. Se dejó la reacción por 3 horas, momento en el que se observó por cromatografía de capa fina que había finalizado. La reacción se paró añadiendo H_2O (60 mL) y se decantaron las fases. La fase acuosa se extrajo varias veces con Et_2O , y el conjunto de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró. El crudo obtenido se cromatografió a través de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/ AcOEt (85:15), para darla mezcla de productos con y sin TMS en el acetileno terminal.

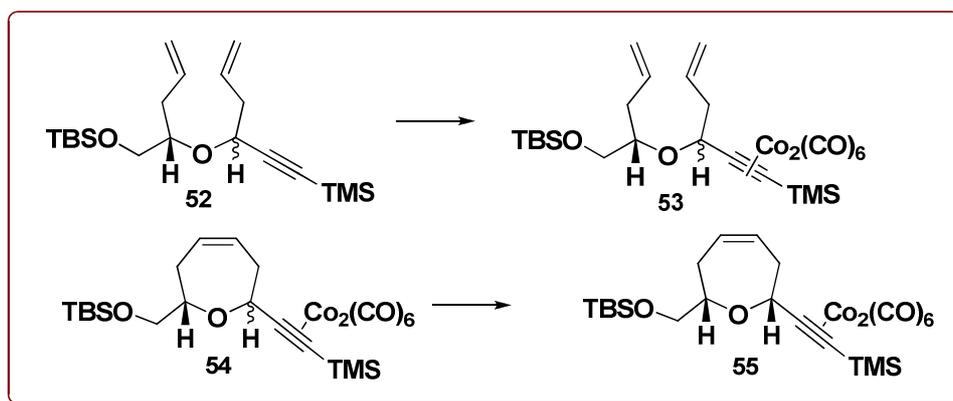
A una disolución de la mezcla obtenida en la reacción anterior en CH_2Cl_2 (57 mL, 0.1 M) bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, se le añadió imidazol (1.2 g, 17.1 mmol) y TBDSCl (1.3 g, 8.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar hasta que se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (3 horas). La reacción se paró añadiendo 50 mL de agua, y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 mL). El conjunto de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró. El crudo obtenido se disolvió en THF seco (57 mL, 0.1 M) y se enfrió a -20°C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió gota a gota *n*-BuLi (2.6 mL de una disolución 2.2 M en hexano) y se dejó a esta temperatura 15 minutos. Transcurrido ese tiempo, se adicionó TMSCl (868 μL , 6.8 mmol) y se dejó reaccionar a esta temperatura 1 hora, momento en el que se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. La reacción se paró añadiendo una disolución saturada de NH_4Cl , y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró. El crudo obtenido se cromatografió a través de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/ AcOEt (98:2), para dar **52** (1.06 g, 51% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}_2$
^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.16 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 2.30-2.47 (m, 4H), 3.52-3.68 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 4.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.19-4.34 (m, 1H), 5.10 (m, 4H), 5.88 (m, 2H)

^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	-5.5 (q), -5.3 (q), -0.1 (q), 25.9 (q), 25.9 (q), 35.5 (t), 36.5 (t), 40.5 (t), 64.8 (t), 65.2 (t), 68.9 (d), 69.3 (d), 77.9 (d), 78.2 (d), 116.4 (t), 117.0 (t), 117.3 (t), 117.3 (t), 117.4 (t), 133.9 (d), 134.8 (d), 135.1 (d)
IR (cm^{-1}):	2957, 1252, 1085, 841
EM m/z (int. relativa):	121 (21.1), 91 (100), 80 (32.1)
EMAR:	Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$ ($\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{17}\text{OSi}$ y TMS) ⁺ : 148.0888 Observado: 148.0891

Preparación del complejo *tert*-butildimetil(((2*R*,7*S*)-7-((trimetilsilil)etnil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-2-il) metoxi) silano hexacarbonil dicobalto (55):



El procedimiento general descrito para la formación de complejos alcohol propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ se aplicó a **52** (1 g, 2.7 mmol), dando la mezcla de complejos **53** (1.78 g, reacción cuantitativa).

En un balón flameado, bajo atmósfera de N_2 , se disolvió **53** (1.78 g, 2.7 mmol) en CH_2Cl_2 seco (675 ml, 0.004 M) y se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (687 mg, 0.8 mmol). La reacción se calentó a $35\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que se comprobó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó en una columna cromatográfica de sílice con *n*-hexano para dar la mezcla de diastereómeros **54** (1.53 g, 91% de rendimiento).

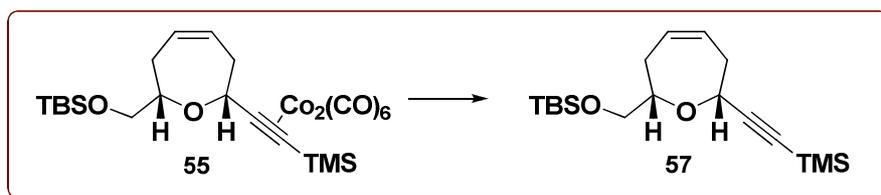
A una disolución de la mezcla de complejos **54** (1.45 g, 2.3 mmol) en CH_2Cl_2 seco (460 mL, 0.005 M) se le adicionó Montmorillonita K-10 (4.4 g) y se agitó a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 48 horas. La mezcla se filtró sobre celita, concentró y purificó en una columna

cromatográfica de sílice con *n*-hexano dando el complejo **55** (1.17 g, 81% de rendimiento) y su isómero *trans* **56** (280 mg, 19% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₂₄ H ₃₄ Co ₂ O ₈ Si ₂
¹H RMN (δ, CDCl₃):	0.00 (s, 6H), 0.26 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 2.19 (m, 1H), 2.44 (m, 3H), 3.36 (dd, <i>J</i> = 8.7, 9.5 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 4.3, 9.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 2, 9.8 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.85 (m, 1H)
¹³C RMN (δ, CDCl₃):	0.8 (q), 18.3 (s), 25.9 (q), 34.1 (t), 40.7 (t), 65.7 (t), 79.8 (d), 80.7 (d), 116.7 (s), 128.8 (d), 130.5 (d)

Preparación del *tert*-butildimetil(((2*R*,7*S*)-7-((trimetilsilil)etilil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-2-il) metoxi)silano (57**):**



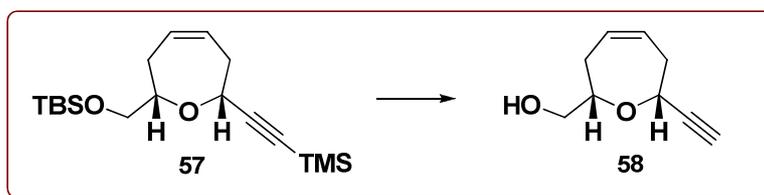
A una disolución del complejo de cobalto **55** (1.1 g, 1.76 mmol) en acetona (17.6 mL, 0.1 M) a 0 °C se le adicionó nitrato cérico amónico (3.9 g, 7 mmol) en pequeñas porciones con agitación vigorosa. El crudo de reacción se concentró dando un residuo de color rosa, el cual se disolvió en H₂O destilada y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, filtraron y concentraron. Tras una purificación en columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (98:2) se obtuvo **57** (447 mg, 75% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	C ₁₈ H ₃₄ O ₂ Si ₂
[α]_D²⁵ =	+11.5 (<i>c</i> 2.5, CHCl ₃)

^1H RMN (δ, CDCl_3):	0.09 (s, 6H), 0.17 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 2.19 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.19 (dd, $J = 2, 10.8$ Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.82 (m, 1H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	0.0 (q), 18.3 (s), 25.9 (q), 33.7 (t), 38.9 (t), 66.2 (t), 70.6 (d), 81.3 (d), 88.2 (s), 105.2 (s), 128.7 (d), 130.2 (d)
IR (cm^{-1}):	2956, 2858, 1251, 1095, 842
EM m/z (int. relativa):	281 ($\text{M} - t\text{-Bu}$) ⁺ (6.1), 117 ($\text{C}_8\text{H}_5\text{O}$) ⁺ (99.7), 73 ($\text{C}_3\text{H}_9\text{Si}$) ⁺ (100)
EMAR:	Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}_2$ ($\text{M} - t\text{-Bu}$) ⁺ : 281.1393 Observado: 281.1392

Preparación del ((2*R*,7*S*)-7-etinil-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-2-il) metanol (58):



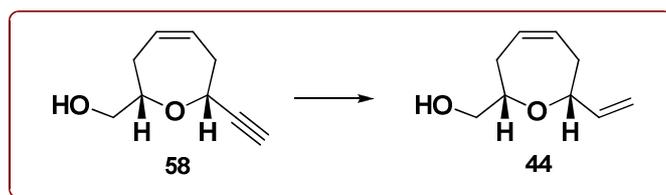
A una disolución de **57** (400 mg, 1.18 mmol) en THF seco (11.8 mL, 0.1 M) bajo nitrógeno se le añadió $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (1.2 mL de disolución 1 M) gota a gota. Transcurridas 12 horas se comprobó por cromatografía de placa fina que la reacción había finalizado, se añadió agua, y se extrajo con éter. El conjunto de las fases orgánicas se secó con MgSO_4 , filtró y concentró. El crudo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con una disolución de $n\text{-hexano}/\text{AcOEt}$ (85:15) dando como producto 153 mg **58** (85% de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos:

Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$
$[\alpha]_D^{25} =$	+ 45.48 (c 3.7, CHCl_3)

^1H RMN (δ, CDCl_3):	2.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.39 (dd, $J = 7.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 4.21 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.82 (m, 1H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	33.2 (t), 38.4 (t), 65.7 (t), 70.2 (d), 72.4 (d), 81.2 (d), 83.3 (s), 128.4 (d), 129.9 (d)
IR (cm^{-1}):	3404, 3289, 2885, 1055
EM m/z (int. relativa):	151 ($\text{M} - \text{H}$) ⁺ (45.1), 135 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O}$) ⁺ (7.9), 73 (100)
EMAR:	Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ (M) ⁺ : 152.0837 Observado: 152.0834

Preparación del ((2*R*,7*S*)-7-vinil-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-2-il) metanol (44**):**



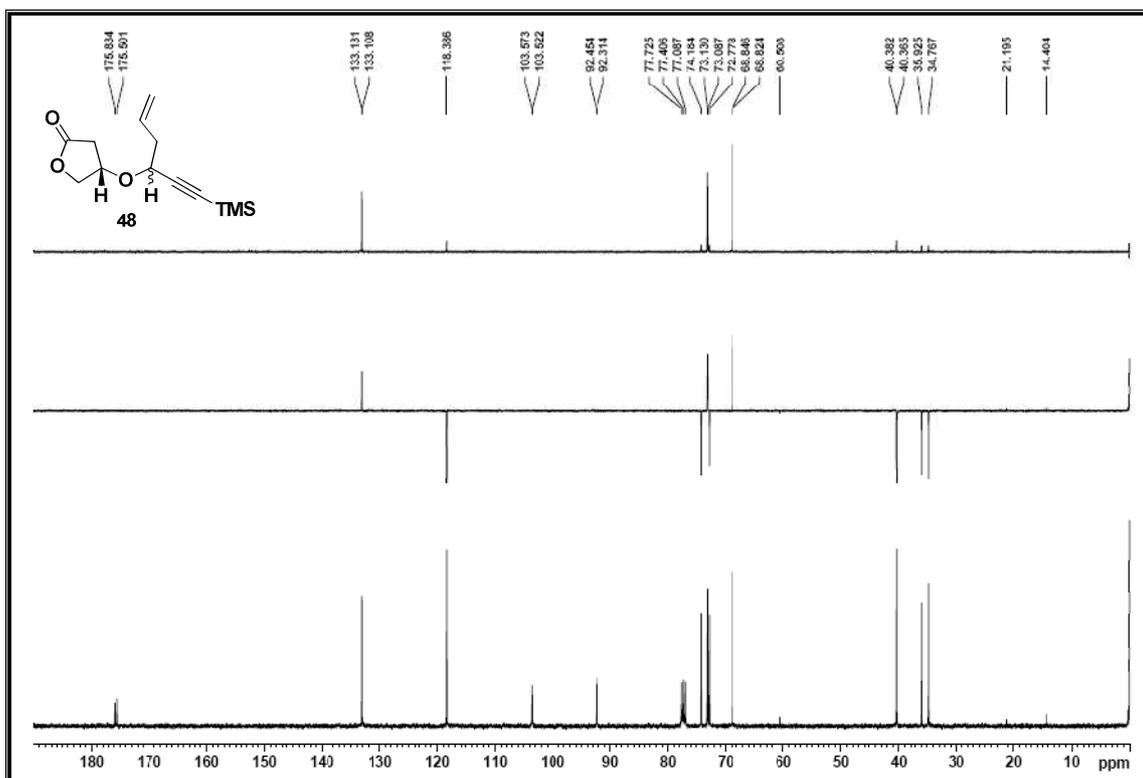
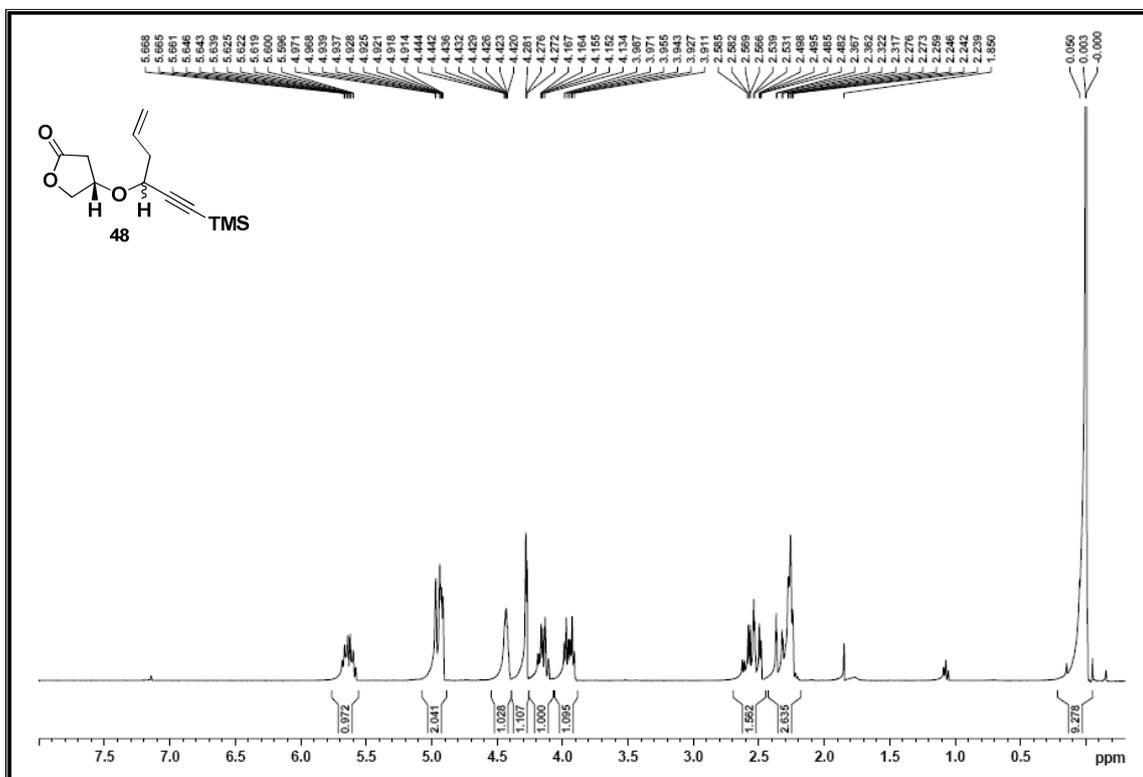
A una disolución de **58** (140 mg, 0.92 mmol) se disolvió en AcOEt seco (2.3 mL) y se le añadió Pd/BaSO₄ al 10 % y una cantidad catalítica de quinoleína. Se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂, hasta que se observó por cromatografía de capa fina que la reacción había finalizado (15 minutos). Se filtró a través de celita y se lavó el filtrado con AcOEt. La fase orgánica se concentró, y el crudo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con una disolución de *n*-hexano/AcOEt (85:15) dando como producto 131 mg de **44** (92% de rendimiento).

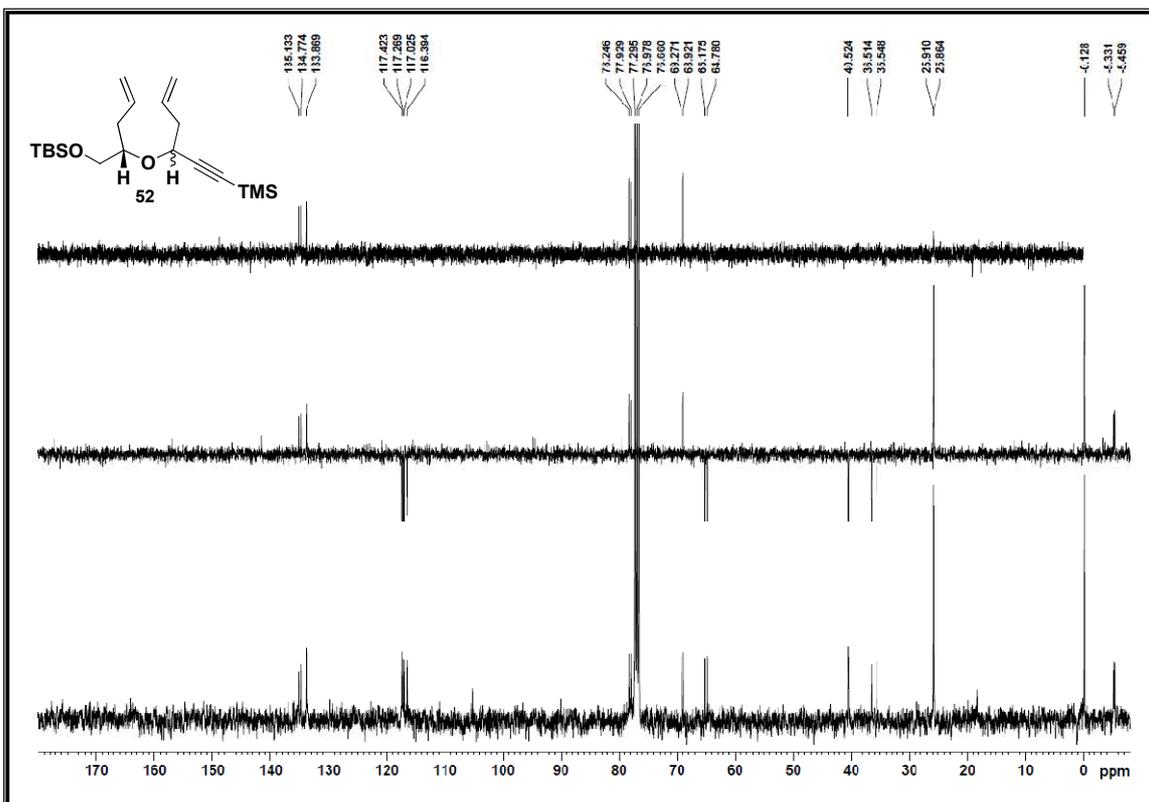
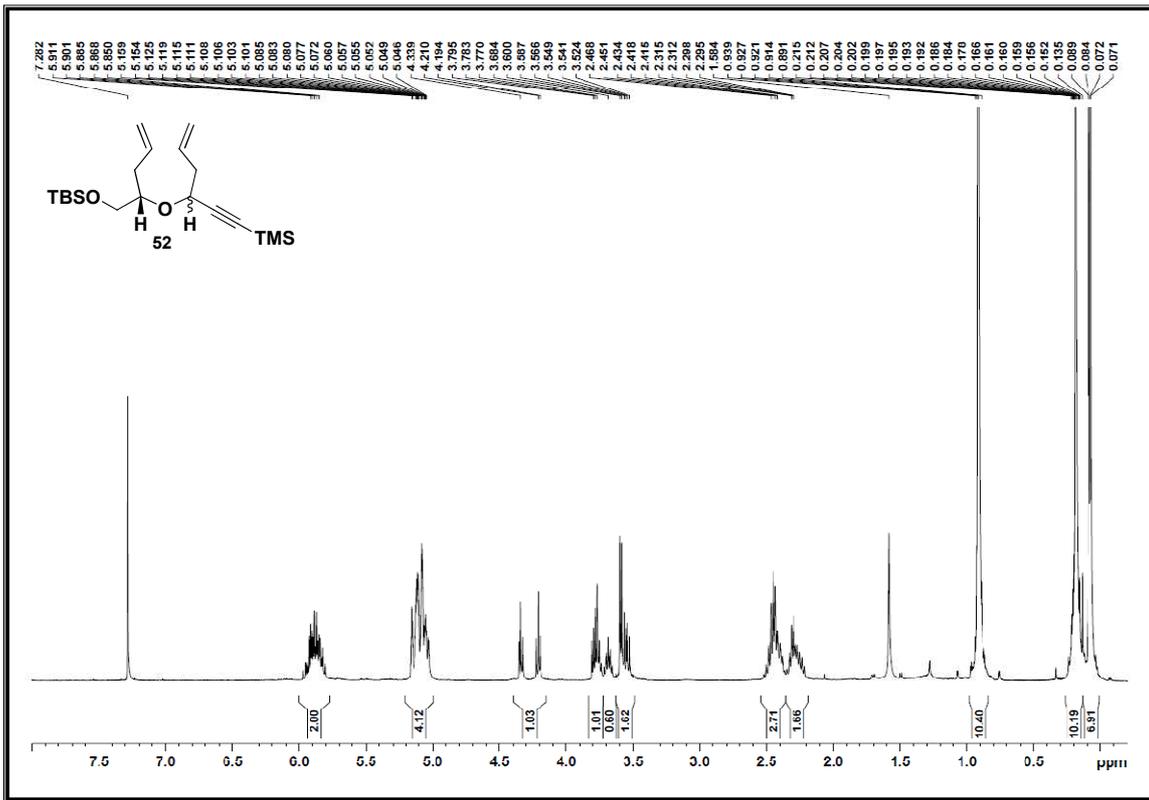
Datos físicos y espectroscópicos:

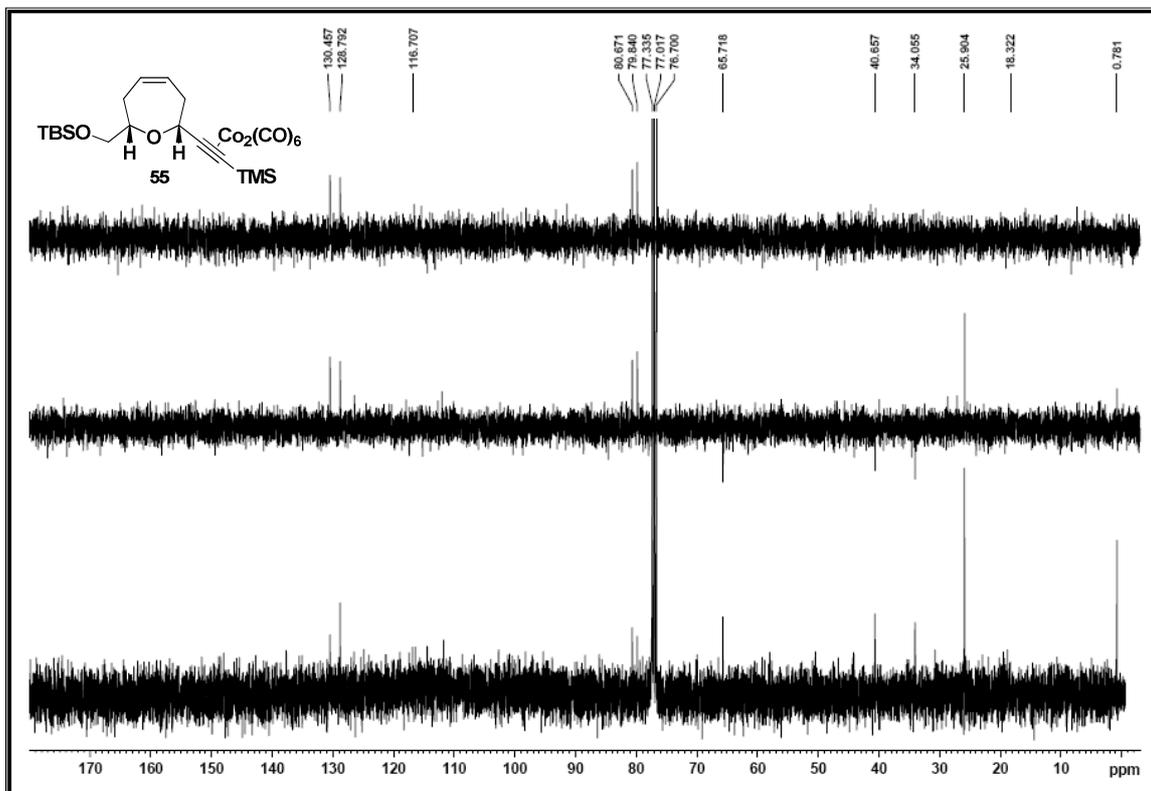
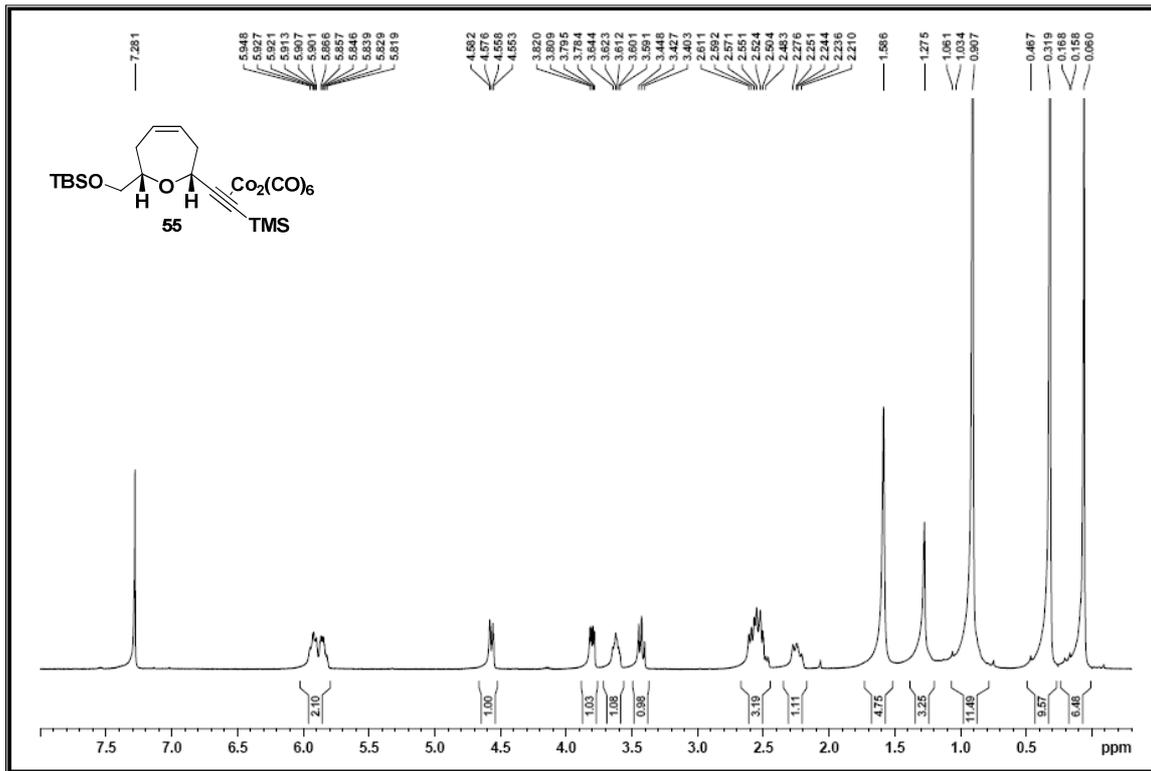
Aspecto:	Aceite
Fórmula molecular:	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$
$[\alpha]_D^{25} =$	+ 7.43 (c 2.5, CHCl_3)
^1H RMN (δ, CDCl_3):	2.17 (sa, 1H), 2.24-2.41 (m, 4H), 3.55 (m, 3H), 3.94 (sa, 1H), 5.10 (dd, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H), 5.24

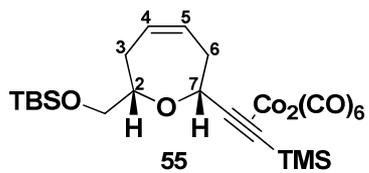
	(dd, $J = 1.2, 17.2$ Hz, 1H), 5.80 (m, 2H), 5.91 (m, 1H)
^{13}C RMN (δ, CDCl_3):	33.4 (t), 37.3 (t), 65.9 (t), 80.3 (d), 80.4 (d), 114.3 (t), 129.1 (d), 129.2 (d), 139.3 (d)
IR (cm^{-1}):	3412, 2928, 2882, 1055, 698
EM m/z (int. relativa):	154 (M^+ (7.9), 123 ($\text{M} - \text{CH}_3\text{O}^+$) (10.8), 98 ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}^+$) (60.2), 80 (C_6H_8^+) (91.7), 54 (100)
EMAR:	Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ (M^+): 154.0994 Observado: 154.0998

5.5. APÉNDICE DE ESPECTROS

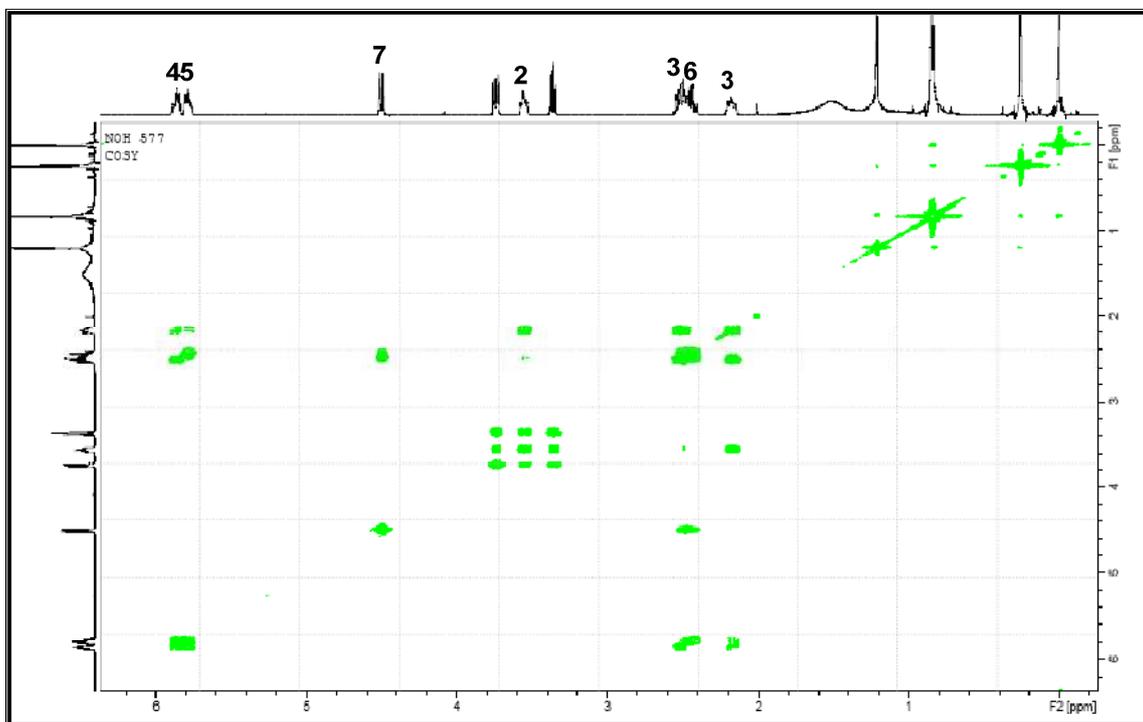




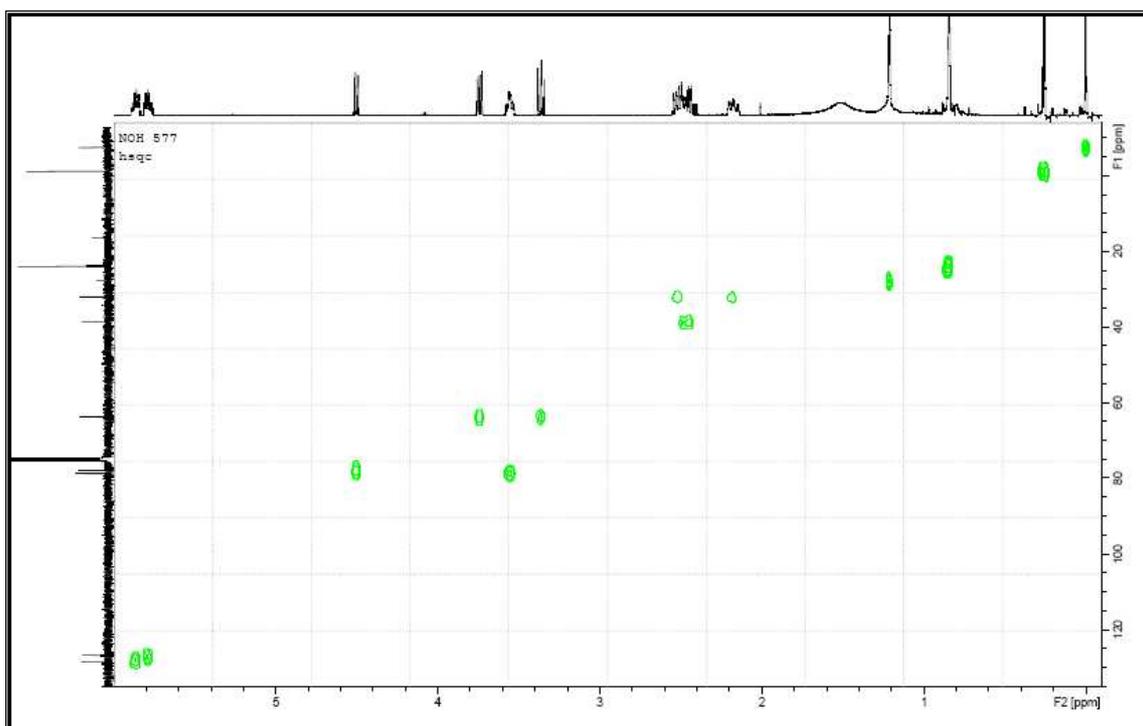




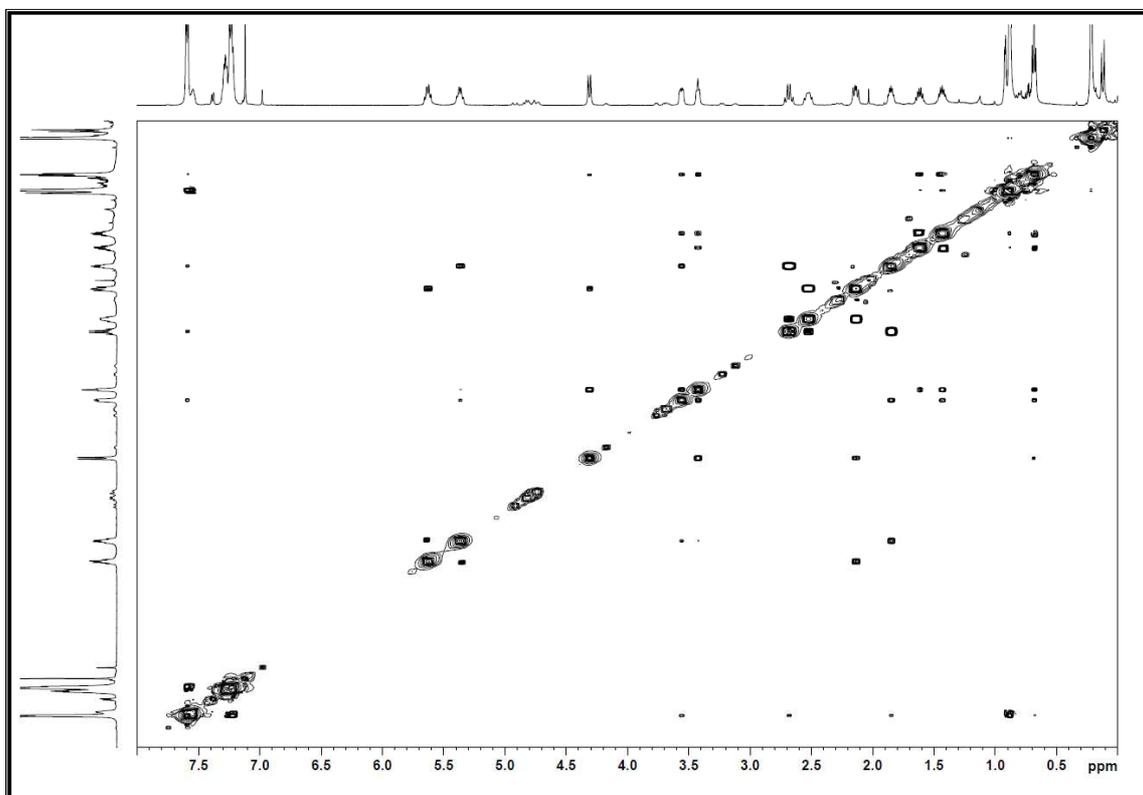
COSY:

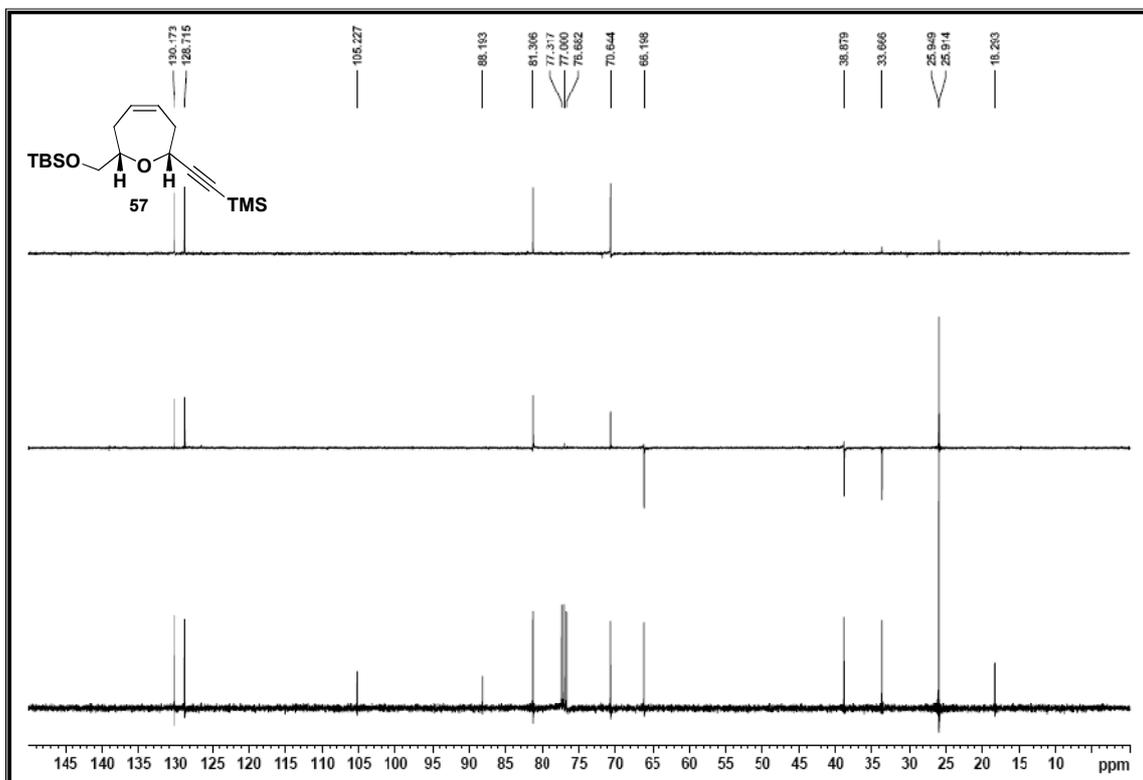
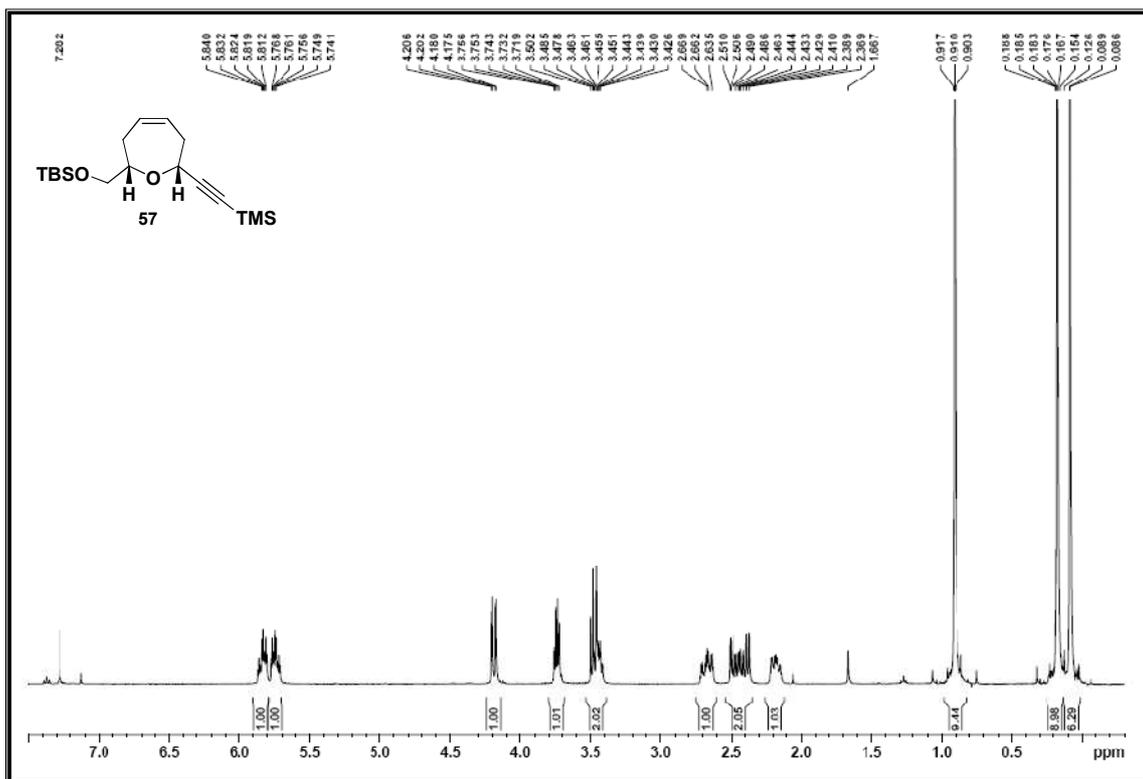


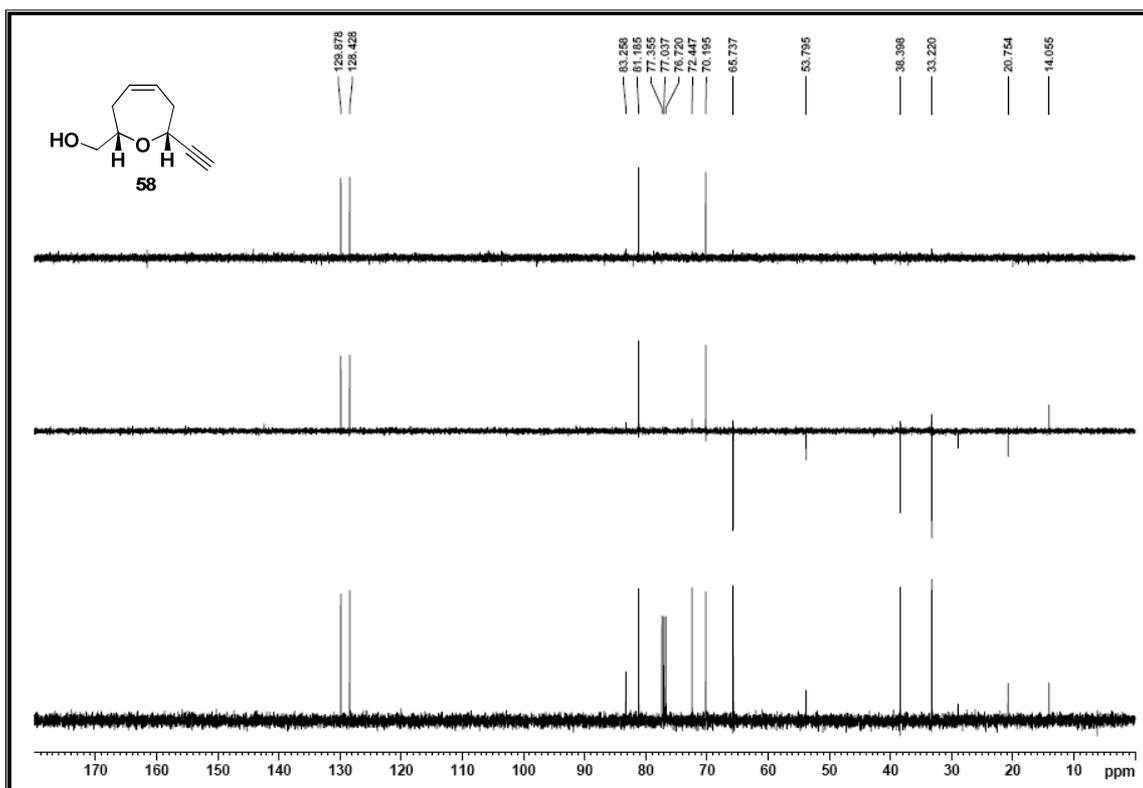
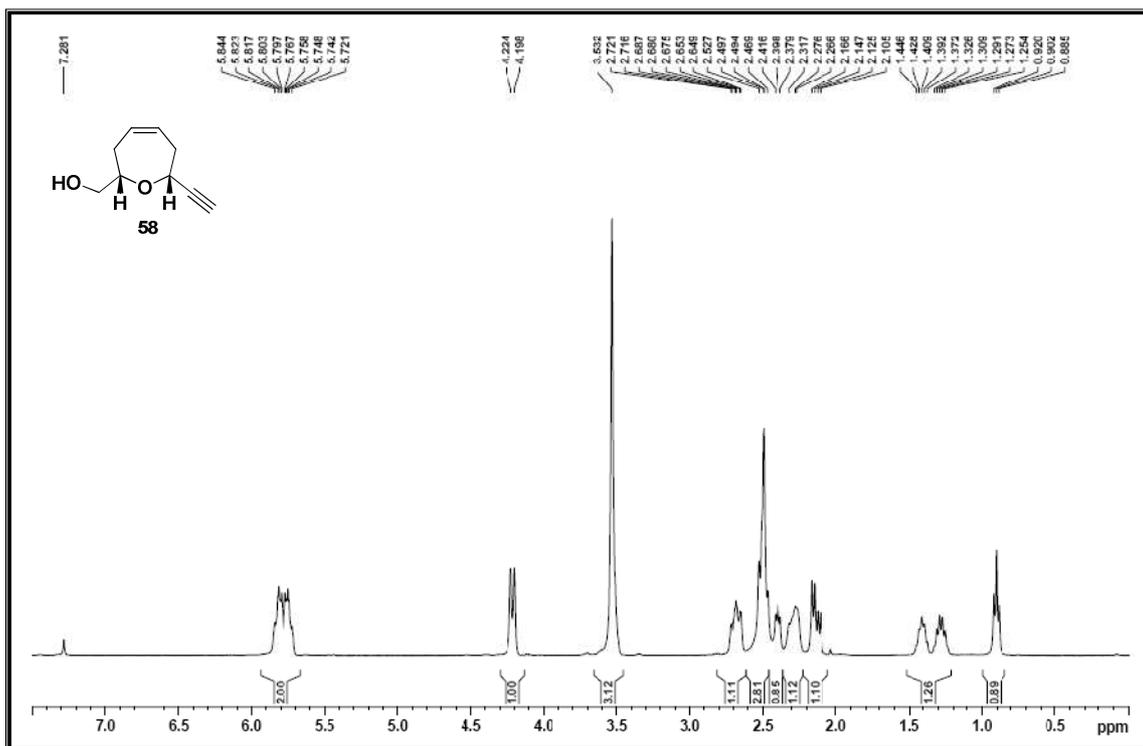
HSQC:

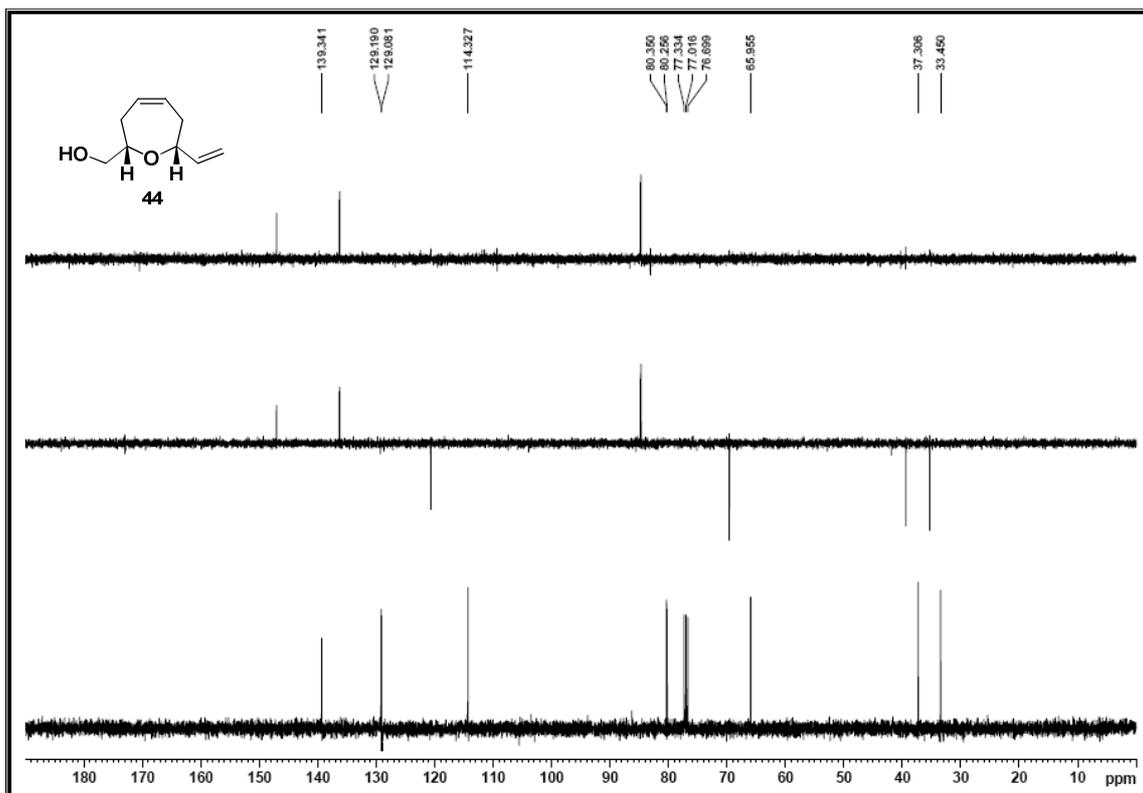
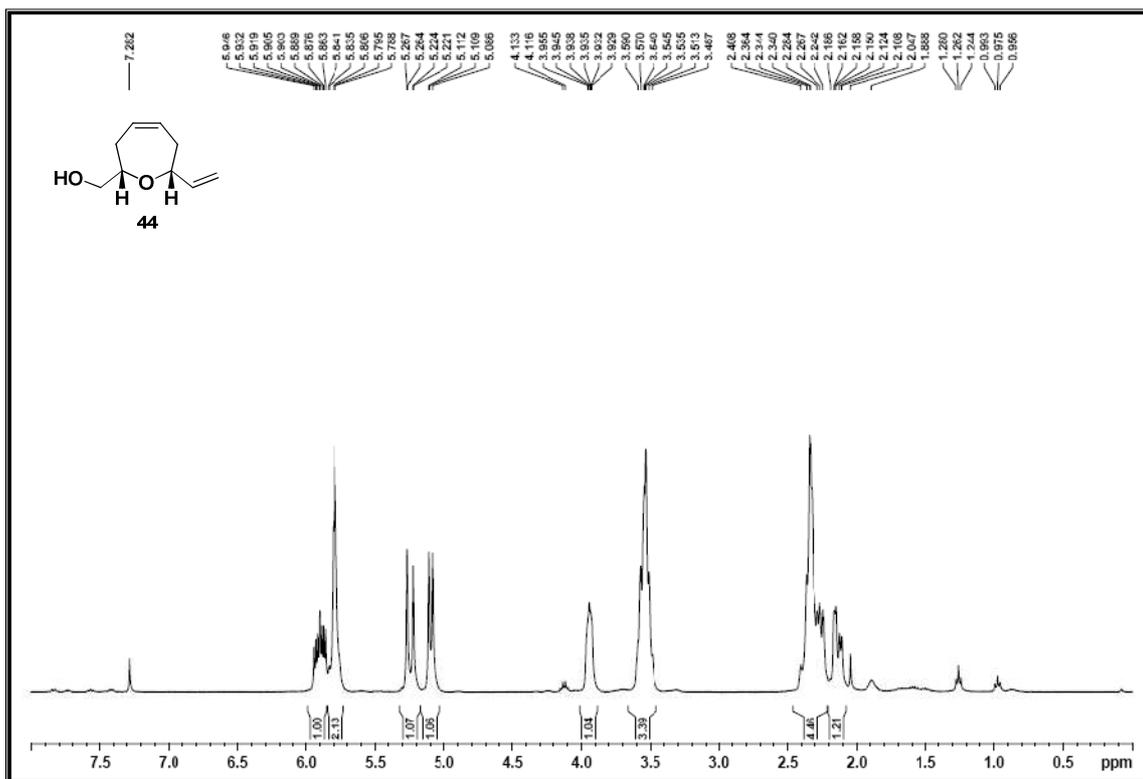


NOESY:











“Todavía estoy aprendiendo”

Francisco de Goya (escrito en un dibujo que hizo a los ochenta años)

(Imagen: La Gallina Ciega, Goya)

CONCLUSIONES GENERALES

CONCLUSIONES GENERALES

En el *Capítulo 1* de la presente memoria, se desarrolló una metodología para la síntesis de éteres lineales, α,ω -disustituídos mediante una reacción de Nicholas intermolecular entre un complejo alcohol secundario propargílico- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ y un alcohol secundario como nucleófilo. Esta reacción tiene lugar con rendimientos que van de excelentes a moderados, y presenta una buena tolerancia a la presencia de grupos funcionales. Uno de los éxitos más significativos de esta metodología reside en que esta reacción es compatible con halógenos, de forma que es posible obtener éteres halogenados con buen rendimiento, cosa que no es posible con otras metodologías o implica un mayor número de pasos de reacción.

En el *Capítulo 2* se aplicó la síntesis de éteres lineales, α,ω -disustituídos en combinación con la metátesis de cierre de anillos, e isomerización catalizada por Montmorillonita K-10 para la obtención de éteres cíclicos con alto grado de sustitución. Esto se hizo empleando dos aproximaciones en función de la disposición del complejo alquino-cobalto en el anillo:

En una primera aproximación el complejo alquino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ se encuentra en posición *endo* del éter cíclico. Gracias a esta metodología se pudo sintetizar el (+)-*cis*-lautisano y (+)-*cis*-obtusano, así como sus isómeros *trans* con muy buenos rendimientos.

En cuanto a la segunda aproximación, el complejo alquino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ se encuentra en posición *exo* del éter cíclico. Como aplicación de esta metodología se llevó a cabo una aproximación a la síntesis del (+)-isolaurepano, así como la síntesis del (+)-*cis*-lautisano de forma rápida y con excelentes rendimientos.

Podemos concluir que esta nueva metodología nos permite el acceso a éteres cíclicos con alto grado de sustitución de forma rápida y eficaz, sin emplear auxiliares quirales, y pudiendo emplear átomos de halógeno desde el comienzo de la síntesis.

En el *Capítulo 3* se llevó a cabo la síntesis formal del (+)-laurencín a través del intermedio de Overman, aplicando los conocimientos obtenidos en los capítulos anteriores. Para ello se llevó a cabo un *tándem* reacción de Nicholas intermolecular/metátesis de cierre de anillos/isomerización con Montmorillonita K-10. Otros de los puntos más relevantes de esta síntesis fueron la elección del nucleófilo y el

electrófilo adecuados para la reacción de Nicholas intermolecular, así como encontrar la metodología adecuada para la obtención del doble enlace necesario para la reacción de metátesis de cierre de anillos.

Por último, en el *Capítulo 4* de la presente memoria se llevó a cabo una aproximación a la síntesis formal del (+)-isolaurepinnacín a partir del intermedio de Suzuki. Para ello, se aplicó de nuevo la secuencia de reacción de Nicholas intermolecular/metátesis de cierre de anillos/isomerización con Montmirillonita K-10.