

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS



Departamento de Química Orgánica

*Síntesis estereoselectivas de terpenoides bioactivos vía procesos
radicalarios*

TESIS DOCTORAL

Elena M. Sánchez Fernández

Granada, 2006

La presente Memoria ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada y en el Institute de Chimie des Substances Naturelles (Gif-sur-Yvette, CNRS, Francia), bajo la dirección del Prof. Dr. D. Alejandro Fernández Barrero, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, de la Dra. D^a. M. Mar Herrador del Pino, Profesora Titular de Química Orgánica, y del Profesor de Investigación D. Simeón Arseniyadis, a quienes deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, al Prof. Dr. D. Alejandro Fernández Barrero, por aceptarme en su grupo de investigación, por sus siempre acertados consejos, y por todo lo que me ha aportado el trabajar a su lado a lo largo de este tiempo. Su gran capacidad de trabajo y su sabia dirección han hecho posible el buen desarrollo de esta Tesis Doctoral. La constancia en el trabajo y plena dedicación a su grupo han hecho crecer la admiración que despertó en mí como profesor.

A la Prof. Dra. D^a. M. Mar Herrador del Pino por su tesón, entrega e inestimable ayuda en el día a día de la realización de este trabajo, por el interés mostrado, por su constante apoyo, consejos, amabilidad, y total disposición para tratar de resolver cualquier tipo de problema. Gracias María.

Al Prof. Dr. D. Simeón Arseniyadis, del Institute de Chimie des Substances Naturelles (CNRS, Francia), por darme la oportunidad de trabajar con él, por su paciencia en mi primer año de trabajo, por todos los conocimientos adquiridos estando a su lado y por la confianza depositada en mí desde el primer momento.

Por supuesto agradecer a toda la gente que conocí allí y con la que compartí un año inolvidable.

Al Prof. Dr. D. José Quílez del Moral por su valiosa ayuda e inestimable colaboración en todos los aspectos del trabajo, por hacer que el ambiente en el laboratorio sea siempre agradable. Gracias por estar dispuesto a ayudarme en cualquier momento.

A la Dra. D^a. Pilar Arteaga por estar siempre dispuesta a realizar los espectros de resonancia magnética nuclear, por hacernos partícipes de sus conocimientos, y prestar su ayuda día a día. Su gran capacidad de organización y preocupación por los pequeños detalles hacen que todo funcione mucho mejor.

Al Dr. D. Alí Haïdour y al Dr. D. José Miguel Ramos, por toda la ayuda prestada en el campo de la resonancia magnética nuclear y en la espectrometría de masas.

A mis compañeros de laboratorio Jesús, Julieta, Fadwa, Nossy y Horacio, por poder contar con ellos en todo momento, por su ayuda desinteresada y hacer que el día a día haya sido más llevadero.

A todas las personas con las que he coincidido durante todo este tiempo y a las que acaban de empezar.

A la Junta de Andalucía, por la concesión de una beca de formación de personal investigador para la realización de esta Tesis Doctoral.

A la DGICYT por el proyecto de investigación BQU2002-03211 con el que se ha financiado este trabajo.

A todas aquellas personas que, de forma más o menos indirecta, han contribuido a hacer posible esta Tesis. Gracias.

Por último, quiero dedicar este párrafo final a agradecer a mis padres, a mi hermana Presen y a Jose el haber estado a mi lado en todo momento, ofreciéndome siempre su ayuda y confianza. Gracias.

A todos ellos, gracias.

ÍNDICE

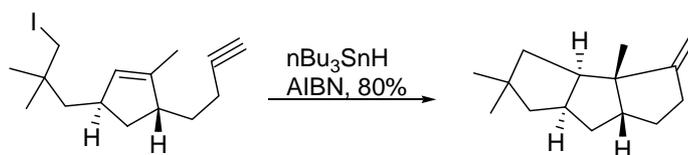
I.	INTRODUCCIÓN	3
II.	ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	
	1. Reacciones inducidas por radicales sulfanilo	9
	1.1 Reacciones de adición	9
	1.2 Reacciones de adición-ciclación	13
	1.3 Isomerización de alquenos	27
	2. Iridoides	29
	2.1 Clasificación de iridoides	29
	2.2 Actividad biológica de iridoides	35
	2.2.1 Actividad antitumoral	35
	2.2.2 Actividad antiinflamatoria	36
	2.2.3 Actividad antibacteriana	37
	2.2.4 Actividad antioxidante	38
	2.2.5 Actividad estimulante en felinos	38
	2.2.6 Actividad alelopática e insecticida	39
	2.3 Síntesis de iridoides	41
	3. Reacciones radicalarias inducidas por monocloruro de titanoceno (Cp₂Ti^{III}Cl): Principales tipos de aplicaciones	47
	4. Reacciones de homo- y heteroacoplamiento de derivados halogenados alílicos	57
III.	MÉTODOS Y RESULTADOS	
	1. Ciclaciones radicalarias de terpenos inducidas por radicales sulfanilo. Síntesis de <i>ent</i>-Dehydroiridomyrmecin (28)	75
	1.1 Ciclación de acetato de (-)-linalilo (3)	76
	1.2 Ciclación de (-)-6-acetoxi-2 <i>E</i> ,6-dimetilocta-2,7-dienoato de metilo (12)	83
	1.2.1 Influencia del sustituyente en C-6 sobre la reacción de adición-ciclación	93
	1.3 Aplicación de la ciclación mediada por radicales sulfanilo a la síntesis de iridoides: Síntesis de <i>ent</i> -dehydroiridomyrmecin (28)	98
	1.3.1 Preparación de 7-feniltio-1-iriden-9-oato de metilo (29)	99
	1.3.2 Preparación de <i>ent</i> -dehydroiridomyrmecin (28)	100

2. Reacciones de homoacoplamiento de derivados halogenados alílicos. Formación de 1,5-dienos	103
2.1 Desarrollo y optimización de la reacción de homoacoplamiento	103
2.1.1 Reacción de homoacoplamiento de derivados halogenados alílicos en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$	115
2.1.2 Influencia del tipo de enlace carbono-halógeno C-X (X = Br, Cl, I) en la reacción de acoplamiento	120
2.2 Aplicación sintética de la reacción de homoacoplamiento	123
2.2.1 Síntesis del triterpeno escualeno (70)	123
2.2.2 Aproximación a la síntesis enantioselectiva del producto natural (+)-Cymbodiacetal (76)	124
 IV. EXPERIMENTAL	
1. Técnicas generales	129
1.1 Instrumentación	129
1.2 Cromatografía	130
2. Reacciones de adición-ciclación promovidas por radicales sulfanilo. Síntesis de iridoides	132
A. Preparación de los precursores acíclicos	132
A.1 Preparación de acetato de (-)-linalilo (3)	132
A.2 Preparación de pivaloato de (-)-linalilo (21)	133
A.3 Preparación de los aldehídos α,β -insaturados 11 , 18 y 23	134
A.4 Preparación de los ésteres α,β -insaturados 12 , 20 y 25	137
B. Reacciones de adición-ciclación mediadas por radicales sulfanilo	139
B.1 Preparación de 7-feniltio-1-hidroxiiridano (6a)	139
B.2 Preparación de 7-feniltio-1-irideno (9)	140
B.3 Reacción de ciclación de 12 , 20 y 25	141
C. Síntesis de <i>ent</i>-dehydroiridomyrmecin (28)	146
C.1 Preparación de 7-feniltio-1-iriden-9-oato de metilo (29)	146
C.2 Preparación de 7-fenilsulfinil-1-iriden-9-oato de metilo (31)	147
C.3 Preparación de <i>ent</i> -dehydroiridomyrmecin (28)	148
D. Preparación de los derivados halogenados alílicos	150
D.1 Preparación de los hidroxí-derivados alílicos 38 , 46 y 47	150
D.2 Preparación de los derivados halogenados alílicos	152

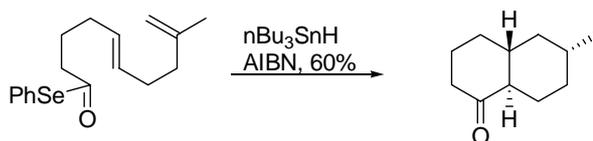
D.2.1 Preparación de los derivados bromados alílicos 34, 48, 49, 56 y 60	152
D.2.2 Preparación del derivado clorado alílico 66	155
D.2.3 Preparación del derivado iodado alílico 67	156
E. Reacciones de homoacoplamiento promovidas por Ti(III)	157
F. Preparación de 1-<i>p</i>-menten-9-oato de metilo (52)	167
G. Obtención del producto de reducción	
(2<i>E</i>,6<i>Z</i>)-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo (54)	168
H. Obtención del producto de adición	
(2<i>E</i>,6<i>E</i>)-10-ciano-2,6-dimetildeca-2,6-dienoato de metilo (55)	169
I. Aplicación sintética de la reacción de homoacoplamiento	
catalizada por Ti(III)	170
I.1 Síntesis del triterpeno escualeno (70)	170
I.2 Aproximación a la síntesis enantioselectiva del	
producto natural (+)-Cymbodiacetal (76)	171
I.2.1 Preparación del alcohol perilílico (72)	171
I.2.2 Preparación de bromuro de (<i>R</i>)-perililo (73)	171
I.2.3 Preparación de 7,7'-bis(1,8- <i>p</i> -mentadieno) (74a)	172
V. CONCLUSIONES	177
VI. ESPECTROS	183

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, las reacciones radicalarias que conducen a la formación de enlaces C-C han adquirido gran importancia en la síntesis de productos naturales¹ dada su alta regio y estereoselectividad así como su alto potencial en la síntesis de compuestos carbocíclicos y heterocíclicos de diferentes tamaños.² Entre ellas, es especialmente atractiva la adición intramolecular de un carbono radical a un enlace múltiple, y en concreto, para la síntesis de terpenoides, se han utilizado extensamente procesos de ciclación basados en la reducción de derivados halogenados con hidruro de tribultilestaño³ ($n\text{Bu}_3\text{SnH}$), reacción de acilselenios⁴ con $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN, transferencia electrónica fotoinducida (PET) en poliolefinas,⁵ sales de Mn (III) sobre β -cetoésteres⁶ y apertura reductiva de epóxidos con Ti (III)⁷ (Esquema 1).



(ref 3)



(ref 4)

¹ (a) Radicals in Organic Synthesis; Renaud, P., Sibi, P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 1 y 2. (b) An Introduction to Free Radical Chemistry; Parsons, A. F., Ed.; Blackwell Science: York, 2000. (c) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286.

² (a) Curran, D. P. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I.; Schemmelhack, M. F.; Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 4, 779. (b) Bowman, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, *1*. (c) Pedrosa, R.; Andrés, C.; Duque-Soladana, J. P.; Rosón, C. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2809-2821.

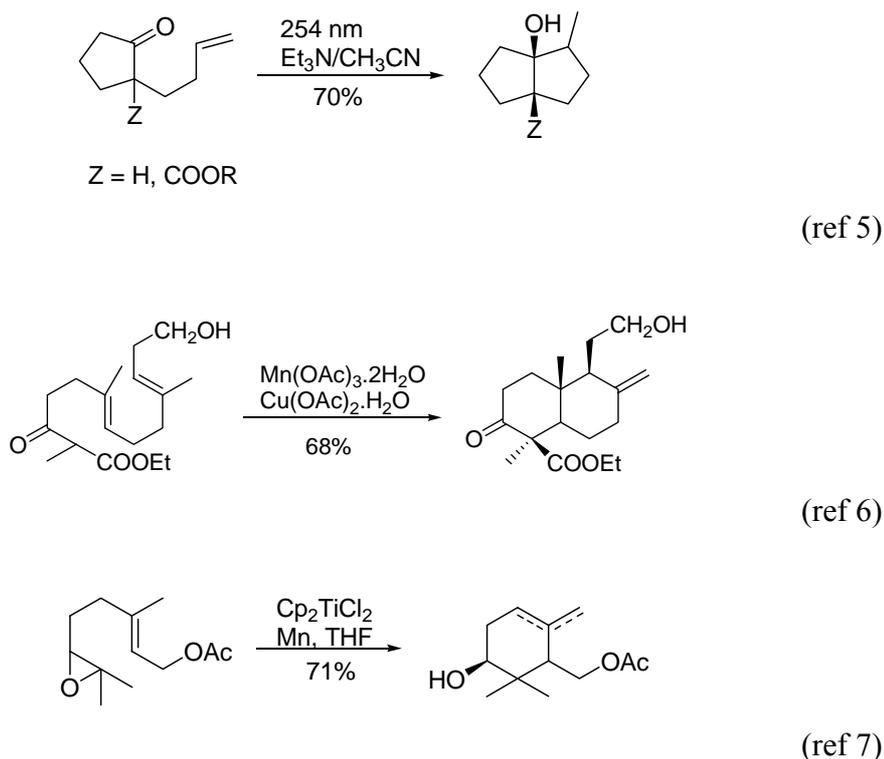
³ (a) Lee, E.; Lim, J. W.; Ion, C. H.; Sung, Y. S.; Kim, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8391-8392. (b) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2778. (c) Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1448-1449.

⁴ (a) Handa, S.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 843-845. (b) Chen, L.; Bryon, G.; Simonian, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 31-43. (c) Batsanov, A.; Chen, L.; Bryon, G.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 45-55. (d) Pattenden, G.; Roberts, L.; Blake, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 863-868.

⁵ (a) Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4113-4116. (b) Cossy, J.; Ranaivosata, J.; Bellosta, V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8161-8162. (c) Xing, X.; Demuth, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 537-544.

⁶ (a) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Valdivia, M. V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1379-1382. (b) Snider, B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-363. (c) Zoretic, P. A.; Fang, H.; Ribeiro, A. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4779-4785. (d) Zoretic, P. A.; Wang, M.; Shen, Z. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1806-1813. (e) Snider, B. B.; Kiselgof, J. N.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7945-7952.

⁷ (a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078. (b) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansauer, A.; Oltra, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079-1082.

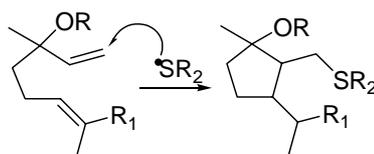


Esquema 1

Como vemos en los distintos ejemplos del esquema 1, la preparación del radical inicial se puede abordar mediante diferentes estrategias. En los últimos años nuestro grupo de investigación ha utilizado una metodología donde el radical inicial se prepara mediante apertura homolítica de epoxipoliprenos con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$,⁷ metodología que ha servido para poner a punto una estrategia general hacia la síntesis de diferentes compuestos policíclicos de naturaleza terpenoide.⁸

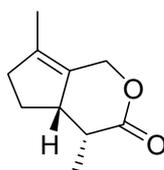
Un primer objetivo de la memoria consiste en el desarrollo y puesta a punto de una nueva reacción de ciclación radicalaria inducida por radicales sulfanilo usando como sustratos diferentes poliprenos. Este proceso se utilizará con derivados de linalool para la obtención de compuestos con esqueleto de iridano (Esquema 2).

⁸ (a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571. (b) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, J. E.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793-2796. (c) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938. (d) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Guadano, A.; Gonzalez-Coloma, A.; Cuerva, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *4*, 712-718.



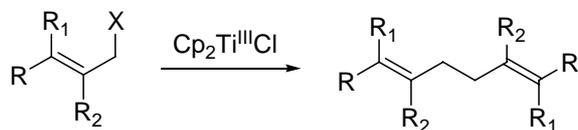
Esquema 2

De esta forma la metodología se aplicará a la síntesis del iridoide dehidroiridomyrmecin (**28**), monoterpene aislado del aceite esencial de *Actinidia polygama* Miq.⁹



28

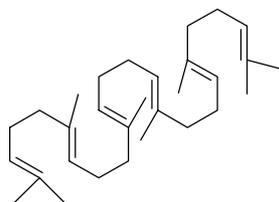
Continuando con el uso de cloruro de titanoceno (Cp_2TiCl) en síntesis, el segundo objetivo de esta Tesis se centra en el desarrollo y puesta a punto de una metodología para el acoplamiento de derivados halogenados alílicos mediante reducción con Ti(III). Esta reacción puede permitir acceder fácilmente a 1,5-dienos, unidad estructural importante ya que está presente en un gran número de terpenoides y en otros productos naturales (Esquema 3).



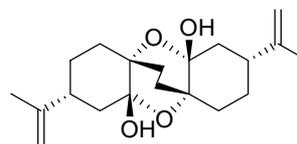
Esquema 3

⁹ Sakai, T.; Nakajima, K.; Sakan, T *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1980**, *53*, 3683-3686.

Esta metodología se ha empleado para la síntesis del triterpeno escualeno (**70**), así como en una aproximación a la síntesis de (+)-Cymbodiacetal (**76**), terpenoide aislado del aceite esencial de *Cymbopogon martinii*.¹⁰



70



76

Esta investigación forma parte del Proyecto financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología con referencia BQU2002-03211, titulado “Desarrollo de metodologías para la síntesis de terpenoides bioactivos: ciclaciones cascada radicalarias y sintones homoquirales”, y parte de la misma ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

-“Sulfanyl radical-induced cyclization of linalyl acetate to the iridane skeleton: a short síntesis of (±)-dehydroiridomyrmecin” *Synlett*, **2005**, *4*, 591-594.

-“Reductive Coupling of Terpenic Allylic Halides Catalysed by Cp₂TiCl: A Short and Efficient Asymmetric Synthesis of Onocerane Triterpenes” *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304.

-“Ti-Catalyzed Reductive Coupling of Terpenic Allylic Halides” *Synfacts* **2005**, *1*, 157.

¹⁰ Bottini, A. T.; Dev, V.; Garfagnoli, D. J.; Hope, H.; Joshi, P.; Lohani, H.; Mathela, C. S.; Nelson, T. E. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2301-2302.

II. ANTECEDENTES

1. REACCIONES INDUCIDAS POR RADICALES SULFANILO

La química de radicales centrados en azufre ha crecido de forma notable en el último siglo, jugando un papel importante no sólo en síntesis orgánica sino también en procesos biológicos de detoxificación.¹¹ De entre los diferentes tipos de radicales centrados en azufre, las especies más interesantes para los químicos sintéticos son los radicales sulfanilo (RS^\bullet)¹² y los radicales sulfonilo (RSO_2^\bullet).¹³ La habilidad de ambos como grupos salientes es una de sus características más importantes.

Como precursores de radicales sulfanilo se emplean en la mayoría de los casos tioles y disulfuros. Los tioles son buenos donadores de hidrógeno dada la baja energía de disociación del enlace azufre-hidrógeno, por ejemplo: $D^\circ(\text{MeS-H}) = 87.4 \pm 0.7$, $D^\circ(\text{PhS-H}) = 78.9 \pm 1.4$ Kcal/mol. La generación de los correspondientes radicales se puede iniciar mediante descomposición térmica¹⁴ o irradiación ultravioleta.¹⁵

Los radicales sulfanilo intervienen en reacciones de adición y de adición-ciclación que comentamos a continuación.

1.1 Reacciones de adición

La aplicación sintética más útil de los radicales sulfanilo generados en el paso de iniciación, está basada en su habilidad para adicionarse a un enlace π . La adición a un doble enlace está favorecida energéticamente ya que se forma un nuevo enlace σ (C-S, $\cong 364$ KJ mol⁻¹) más fuerte a expensas de un enlace π más débil (C=C, $\cong 235$ KJ mol⁻¹). Esta adición a un enlace múltiple está bien documentada¹⁶ y es uno de los métodos más habituales para la síntesis de sulfuros con altos rendimientos y con orientación *anti*-Markovnikov (Esquema 4).

¹¹ (a) Chatgililoglu, C. Asmus, K. D. (Eds), *Sulfur-centered Reactive Intermediates in Chemistry and Biology*, Plenum, New York, 1990. (b) Wardman, P. *S-Centered Radicals* (Ed.: Z. B. Alfassi), Wiley, New York, 1999, Cap. 10. (c) Abedinzadeh, Z. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2001**, *79*, 166-170. (d) Giles, G. I.; Jacob, C. *Biol. Chem.* **2002**, *383*, 375-388.

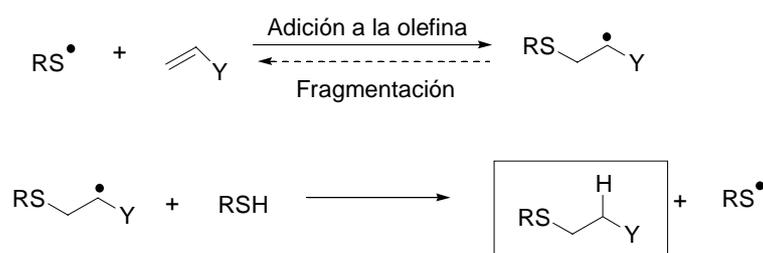
¹² Para una revisión de los radicales sulfanilo, ver: (a) Griesbaum, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 273-287. (b) Miyata, O.; Naito, T. *C. R. Acad. Sci. Paris. Chemie/Chemistry* **2001**, *4*, 401-421.

¹³ Para una revisión de los radicales sulfonilo, ver: (a) De Riggi, I.; Surzur, J.-M.; Bertrand, M. P.; Archavlis, A.; Faure, R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5285-5294. (b) Chuang, C.-P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5425-5436. (c) Chuang, C.-P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6311-6314. (d) Brumwell, J. E.; Simpkins, N. S.; Terret, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1219-1222. (e) Smith, T. A. K.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1989**, *2*, 313-317.

¹⁴ Miura, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1543-1546.

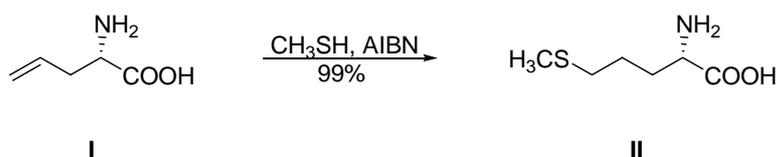
¹⁵ Harrowen, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4443-4444.

¹⁶ (a) Bertrand, P.; Ferreri, C. *Sulfur-Centered Radicals in Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 2, pp 485-504. (b) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Compton, R. G.; Davies, S. G.; Evans, J., Eds.; Oxford University Press, 2003. (c) Miyata, O.; Ozawa, Y.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6199-6207.



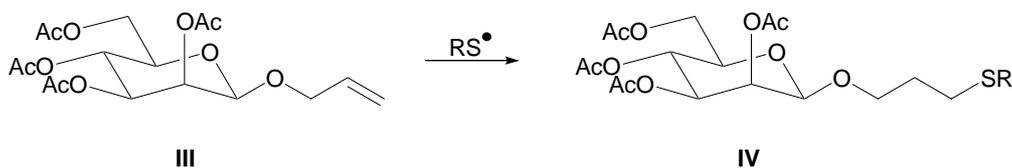
Esquema 4

Así por ejemplo, este método se ha empleado para la formación cuantitativa de aminoácidos no naturales como la (*S*)-tioalquilglicina (**II**), a partir de derivados alílicos de aminoácidos naturales como la (*S*)-alilglicina (**I**) (Esquema 5).



Esquema 5

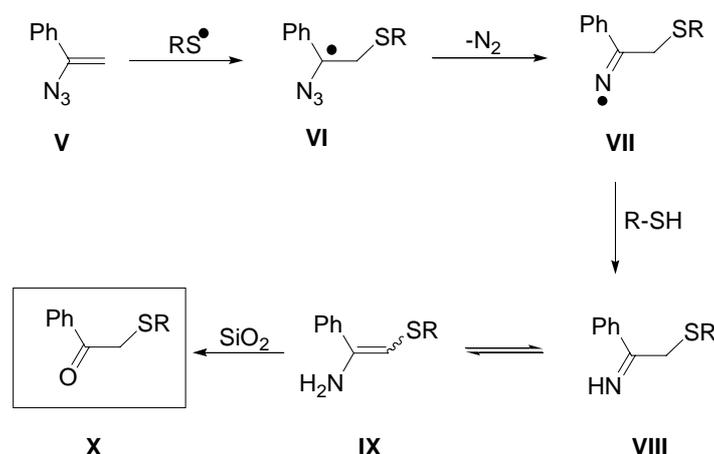
También se ha empleado en química de carbohidratos,¹⁷ donde los tioles reaccionan con alilglicósidos tales como **III** para dar sulfuros funcionalizados (**IV**) empleados como intermedios para la síntesis de compuestos implicados en procesos de reconocimiento biológico (Esquema 6).



Esquema 6

¹⁷ (a) Gervay, J.; Flaherty, T. M.; Holmes, D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16355-16364. (b) Van Seeventer, P. B.; VanDorst, J. A. L. M.; Siemerink, J. F.; Kamerling, J. P.; Vliegthart, J. F. G. *Carbohydrate Res.* **1997**, *300*, 369-373.

Con el fin de ampliar las aplicaciones sintéticas, Montevecchi *et al.*¹⁸ llevaron a cabo la adición de radicales sulfanilo sobre azidas vinílicas. Hay que tener en cuenta que los radicales sulfanilo no son reactivos frente a las azidas bajo condiciones radicalarias.¹⁹ Así este método conduce a la generación de un radical iminilo, el cual presenta especial interés en la química de radicales por su utilidad sintética²⁰ (Esquema 7).



Esquema 7

El proceso comienza con la adición regioselectiva del radical sulfanilo sobre el carbono β de la azida **V**, que mediante pérdida de N_2 origina el radical iminilo **VII**, el cual abstrae hidrógeno procedente del tiol para originar la imina **VIII**, que se encuentra en equilibrio tautomérico con la enamina **IX**. Posterior cromatografía en columna condujo al producto de hidrólisis, el β -ceto sulfuro **X**.

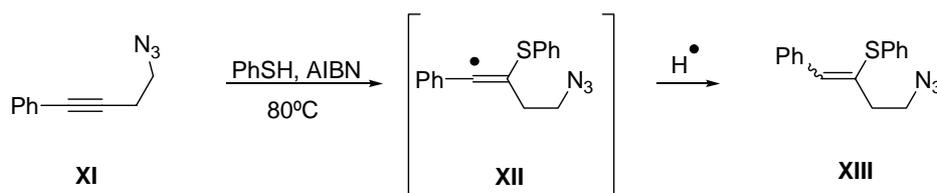
Los radicales sulfanilo también han sido empleados en la adición regioselectiva sobre triples enlaces de alquínildazidas. Se adicionan fácilmente a alquinos²¹ para dar los correspondientes 2-sulfanilvinil radicales, pero no son reactivos frente a las azidas bajo condiciones radicalarias.¹⁹ Así, por ejemplo, la fenilbutinildazida (**XI**) mediante reacción con tiofenol, rindió la alquénildazida **XIII** con un 72% de rendimiento (Esquema 8).

¹⁸ Montevecchi, P. C.; Navacchia, M. L.; Spagnolo, P. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1219-1226.

¹⁹ Montevecchi, P. C.; Navacchia, M. L.; Spagnolo, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5846-5848.

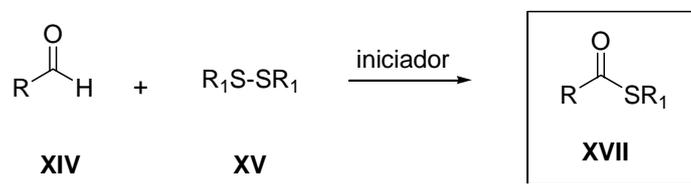
²⁰ Los radicales iminilo han mostrado dar reacciones de ciclación intramolecular sobre dobles enlaces y anillos aromáticos: (a) Atmaran, S.; Forrester, A. E.; Gill, M.; Thomson, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1721-1724. (b) Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1745-1756. (c) Kaim, L. E.; Meyer, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1556-1557.

²¹ Curran, D. P. "Radical Addition Reactions" in *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press Oxford, U. K., **1991**, Vol. 4, Capítulo 4.1.



Esquema 8

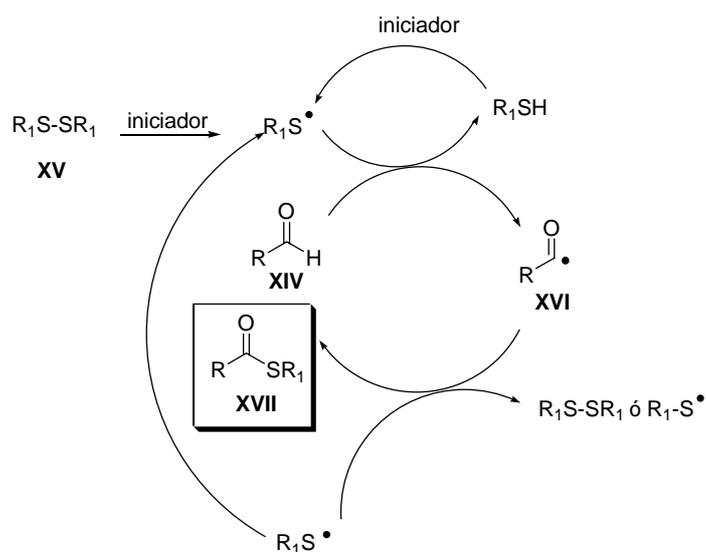
Recientemente, se ha empleado la adición de radicales sulfanilo sobre aldehidos²² en la síntesis directa de tioésteres con buenos rendimientos (Esquema 9).



Esquema 9

El posible mecanismo de la reacción radicalaria de tioesterificación aparece representado en el esquema 10, donde el disulfuro **XV** se disocia en presencia del iniciador para dar lugar al radical sulfanilo, el cual atrapa el hidrógeno del aldehído **XIV** formando el radical acílico **XVI**. Este radical acílico reacciona con el radical sulfanilo dándose así la reacción de tioesterificación.

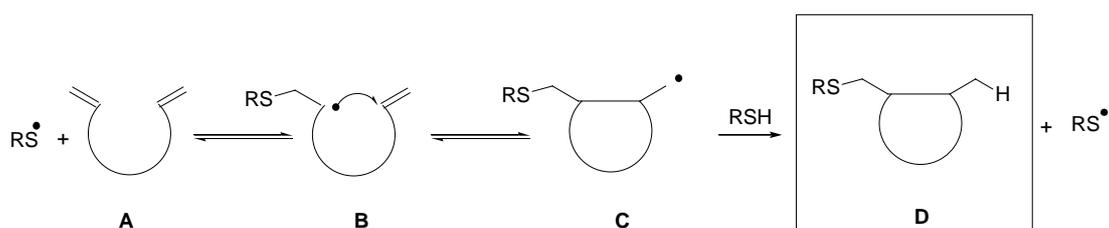
²² Nambu, H.; Hata, K.; Matsugi, M.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 719-727.



Esquema 10

1.2 Reacciones de adición-ciclación

Cuando la adición del radical sulfanilo tiene lugar en una estructura poliénica, se puede originar una reacción de adición intramolecular (ciclación) de acuerdo con el mecanismo mostrado en el esquema 11.

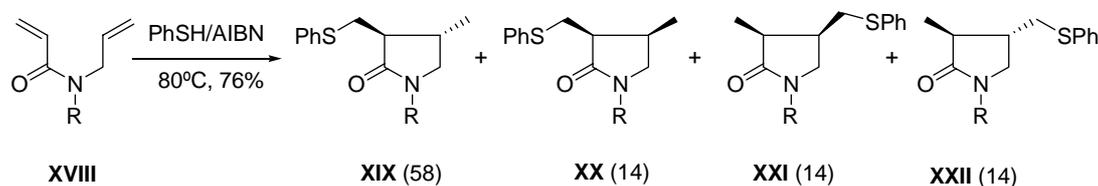


Esquema 11

El radical sulfanilo generado en el paso de iniciación se adiciona intermolecularmente a un enlace múltiple del dieno **A** (paso de propagación) para dar un nuevo radical **B**, el cual sufre ciclación dando el radical **C**. La reducción de **C** mediante abstracción de H procedente del tiol (RSH) da el producto cíclico deseado **D** con la generación de un radical sulfanilo que completa el ciclo de esta reacción en cadena.

Este tipo de reacciones son muy útiles para la formación de anillos de cinco miembros, donde la adición del radical generalmente ocurre mediante un proceso de ciclación *exo*, formándose el anillo más pequeño.

Este método de adición-ciclación de radicales sulfanilo sobre estructuras poliénicas fue empleado en 1995 por Naito *et al.*²³ para sintetizar lactamas partiendo de dienilamidas tales como **XVIII** mediante una reacción de adición-ciclación 5-*exo*-trig con rendimientos comprendidos entre el 54-79% (Esquema 12).



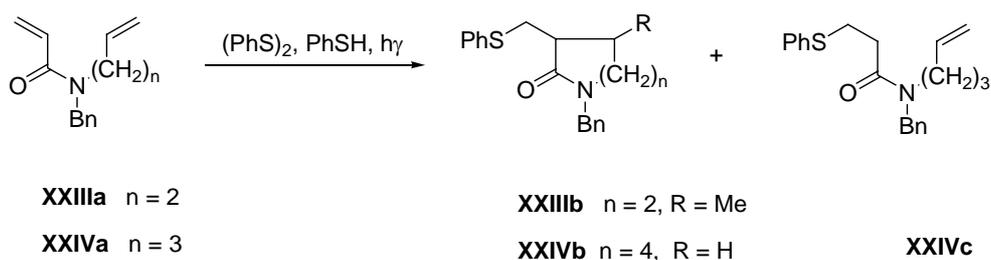
Esquema 12

Se obtiene mayoritariamente la lactama **XIX** dada la mayor estabilidad del radical intermedio y menores factores estéricos.

Con el fin de ampliar la utilidad sintética de esta reacción para la formación de lactamas se ensayó el proceso con *N*- ω -alquenilamidas,²⁴ pudiéndose obtener de esta forma lactamas de seis y de ocho miembros. Así, la *N*-butenilamida **XXIIIa** en presencia de radicales sulfanilo sufre un proceso de ciclación 6-*exo*-trig para dar exclusivamente la lactama de seis miembros **XXIIIb** con un 87% de rendimiento, mientras que la *N*-pentenilamida **XXIVa** sufre una ciclación 8-*endo*-trig para dar la lactama de ocho miembros **XXIVb** con un 19% de rendimiento, además del producto de adición **XXIVc** en un 26% (Esquema 13).

²³ Naito, T.; Honda, Y.; Miyata, O.; Ninomiya, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1995**, 19-26.

²⁴ Sundberg, R. J.; Cherney, R. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6028-6037.



Esquema 13

La adición-ciclación de radicales sulfanilo se ha aplicado ampliamente a la síntesis de alcaloides y compuestos heterocíclicos que forman parte de un gran número de productos naturales biológicamente activos, entre ellos destacamos: (\pm)-anantina e (\pm)-isoanantina (compuestos aislados de las hojas de diferentes especies de *Cynometra* que presentan actividad analgésica y antitusiva),²⁵ oxo-parabenzalactona (compuesto aislado de la madera de *Protium tenuifolium* que presenta actividad antitumoral),²⁶ cispentacina (β -aminoácido aislado de *Bacillus cereus* con actividad antibacteriana),²⁷ y ácido α -kaínico (producto marino con potente actividad neurotransmisora en el Sistema Nervioso Central).²⁸

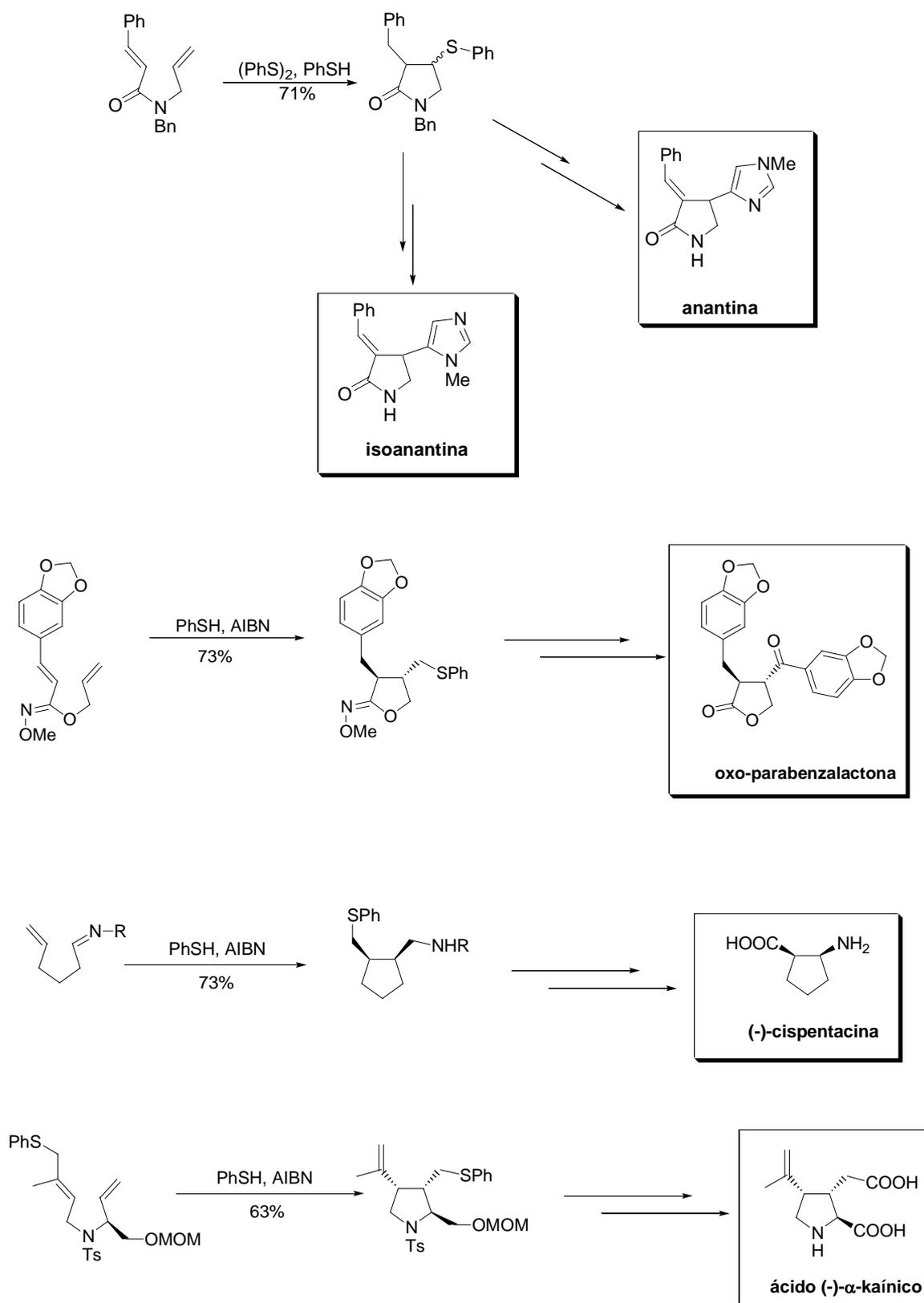
En la síntesis de todos estos compuestos, el paso clave es una adición-ciclación radicalaria 5-*exo*-trig mediada por radicales sulfanilo (Esquema 14).

²⁵ Naito, T.; Honda, Y.; Bhavakul, V.; Yamaguchi, S.; Fujiwara, A.; Miyata, O.; Ninomiya, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1932-1939.

²⁶ Miyata, O.; Nishiguchi, A.; Inomiya, I.; Aoe, K.; Okamura, K.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6922-6931.

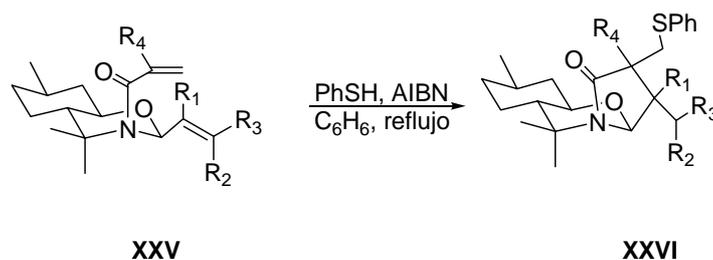
²⁷ Miyata, O.; Muroya, K.; Koide, J.; Naito, T. *Synlett* **1998**, 271-272.

²⁸ Murakami, S.; Takemoto, T.; Shimizu, Z. *J. Pharm. Soc. Jpn* **1953**, *73*, 1026-1029.



Esquema 14

En los últimos años, este método ha sido empleado por Pedrosa *et al.*²⁹ para la síntesis de pirrolidinonas (**XXVI**) a partir de perhidrobenzoxazinas (**XXV**) con total regioselectividad y buena diastereoselectividad. El paso clave de esta reacción es una adición-ciclación 5-*exo*-trig promovida por la adición del radical fenilsulfanilo (Esquema 15).

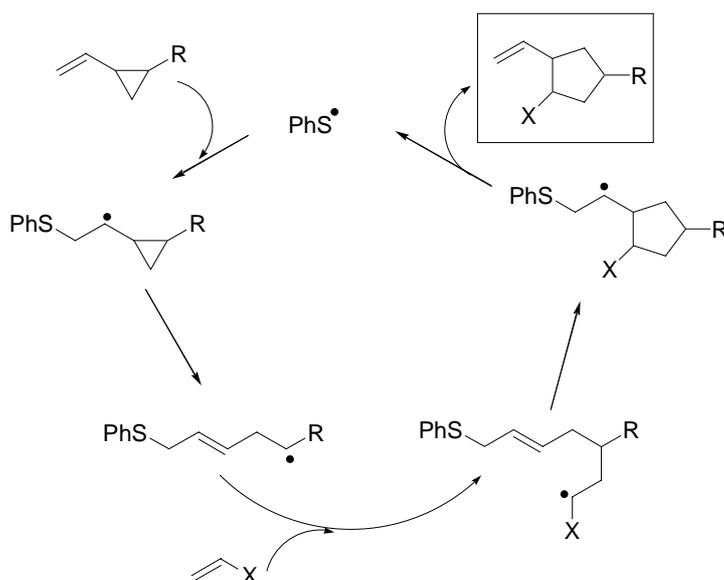


Esquema 15

Feldman *et al.*,³⁰ llevaron a cabo la generación de radicales homoalílicos a través de la adición del radical sulfanilo sobre el doble enlace de ciclopropanos vinílicos, permitiendo de esta forma acceder fácilmente a los correspondientes derivados ciclopentánicos. La secuencia de reacciones radicalarias donde el radical fenilsulfanilo actúa como catalizador aparecen representadas en el esquema 16.

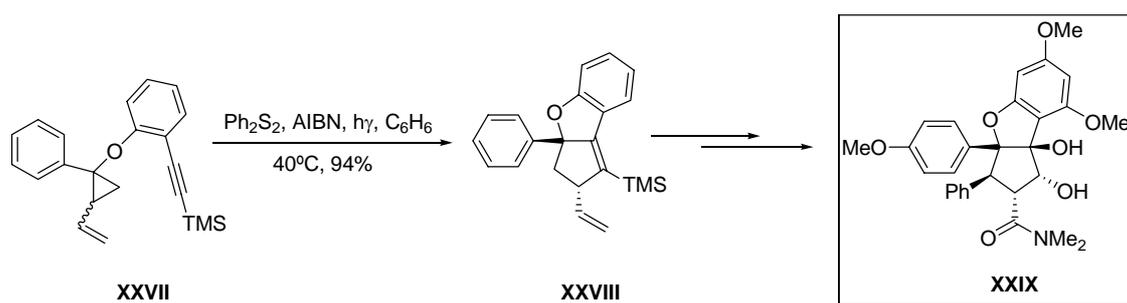
²⁹ Pedrosa, R.; Andrés, C.; Duque-Soladana, J. P.; Maestro, A.; Nieto, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2985-2990.

³⁰ Feldman, K. S.; Romanelli, A. L.; Ruckle Jr. R. E.; Miller, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3300-3302.



Esquema 16

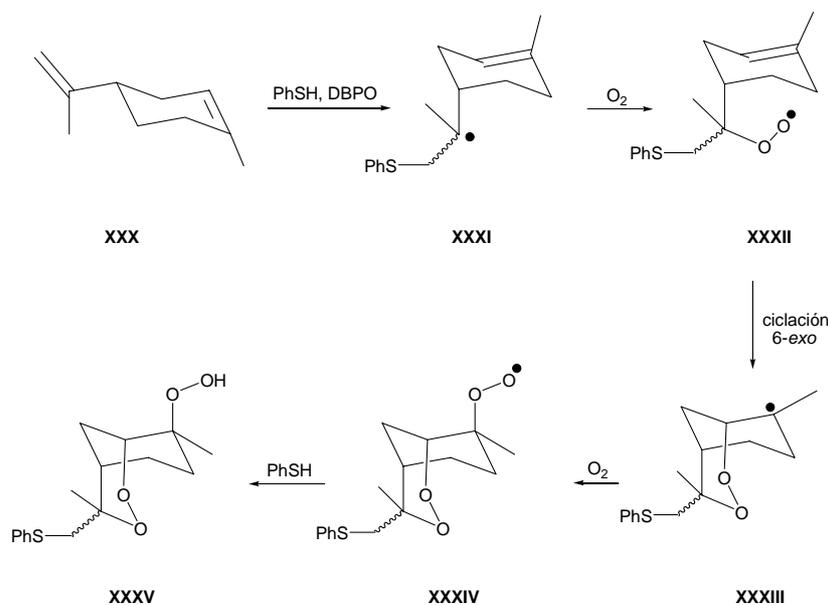
Esta estrategia ha sido aplicada en la construcción del esqueleto del producto natural (\pm)-rocaglamida³¹ (**XXIX**), agente responsable de la actividad antileucémica de *Aglaia elliptifolia*. Partiendo del vinil ciclopropano **XXVII** (mezcla de diastereoisómeros) y mediante reacción de adición-ciclación catalizada por el radical fenilsulfanilo, se obtiene el esqueleto de rocaglamida **XXVIII** (único diastereoisómero) con un 94% de rendimiento (Esquema 17).



Esquema 17

³¹ (a) Feldman, K. S.; Burns, C. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4601-4602. (b) Feldman, K. S.; Ruckle, R. E.; Romanelli, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5845-5848.

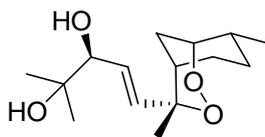
En el campo de los terpenoides, Bachi *et al.*³² han utilizado este método de adición-ciclación de radicales sulfanilo sobre limoneno (**XXX**), para obtener peróxidos estructuralmente relacionados con el producto natural yingzhaosu A, el cual presenta actividad antimalárica (Esquema 18).



Esquema 18

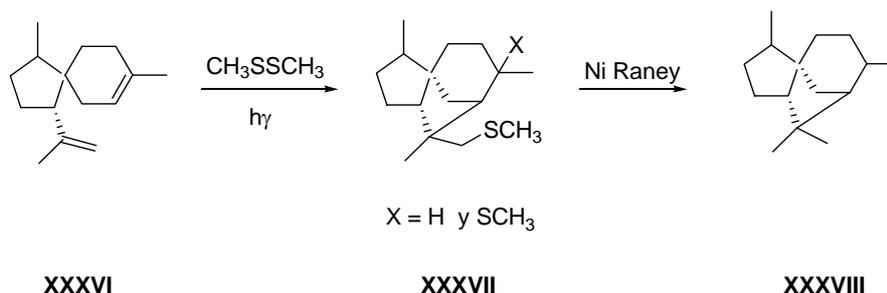
La secuencia comienza con la adición del radical fenilsulfanilo al doble enlace exocíclico del monoterpeno limoneno (**XXX**), dando lugar al intermedio radicalario **XXXI** que es atrapado por oxígeno para dar el peroxi-radical **XXXII**, el cual se adiciona intramolecularmente mediante ciclación 6-*exo* para dar el radical terciario (**XXXIII**). Este radical terciario es atrapado por un segundo equivalente de oxígeno dando el radical peróxido **XXXIV** el cual abstrae un átomo de hidrógeno procedente del tiofenol para dar el hidroperóxido bicíclico **XXXV** y el radical fenilsulfanilo que continúa la reacción en cadena. Este proceso proporciona un método eficiente para la preparación de 2,3-dioxabicyclo [3.3.1]nonanos, fragmento característico en compuestos de la familia de yingzhaosu A.

³² (a) Bachi, M. D.; Korshin, E. D. *Synlett*, **1998**, 122-124. (b) Korshin, E. E.; Hoos, R.; Szpilman, A. M.; Konstantinovski, L.; Posner, G.; Bachi, M. D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2449-2469. (c) Bowman, R. W.; Bridge, C. F.; Brookes, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1-14. (d) Bowman, R. W.; Fletcher, A. J.; Potts, G. B. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 2747-2762.



Yingzhaosu A

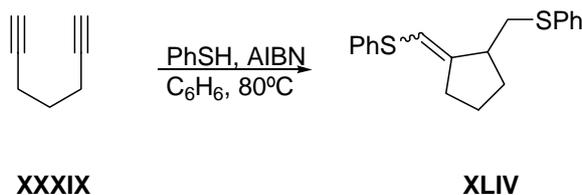
Otra aplicación de radicales sulfanilo en terpenoides fue desarrollada por Kuehne *et al.*³³ Partiendo de α -acoradieno (**XXXVI**), y originando el radical sulfanilo mediante fotólisis de dimetildisulfuro, obtuvieron el producto de ciclación **XXXVII**, como una mezcla de estereoisómeros en proporción 1:1, procedentes de la adición regioselectiva del radical sulfanilo sobre el doble enlace disustituido de **XXXVI** seguido de un proceso de ciclación 5-*exo*-trig. Desulfuración con Ni Raney rindió el hidrocarburo saturado dihidrocedreno (**XXXVIII**) (Esquema 19).



Esquema 19

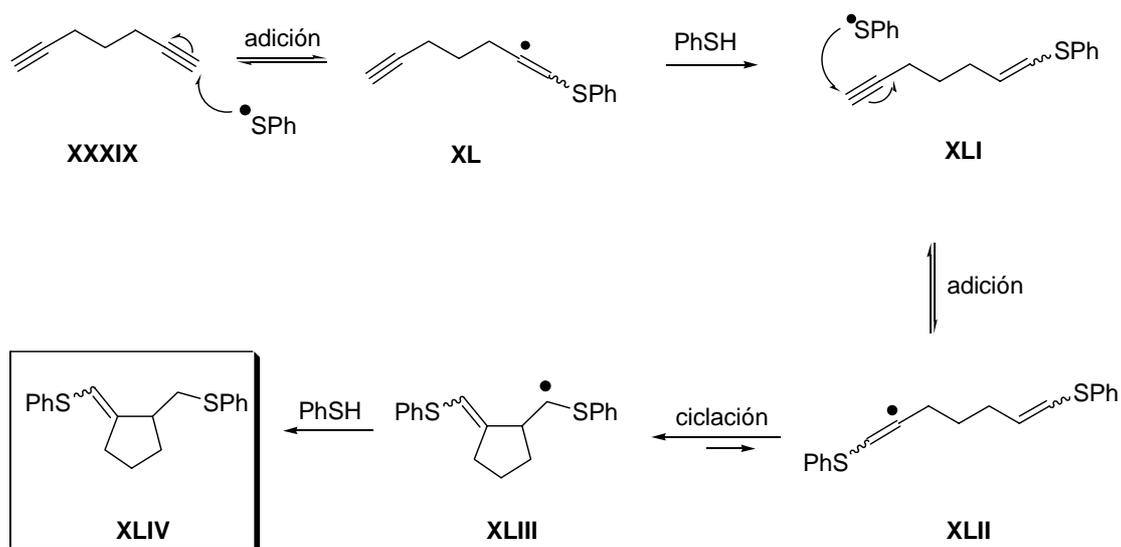
La adición de radicales sulfanilo sobre dienos origina carbociclos funcionalizados *via* adición-adición-ciclación ó adición-ciclación-adición.^{12b} Así, 1,6-heptadieno (**XXXIX**) en presencia de dos equivalentes de tiofenol rindió el correspondiente ciclopentano **XLIV** con un 70% de rendimiento (Esquema 20).

³³ Kuehne, M. E.; Damon, R. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1825-1832.



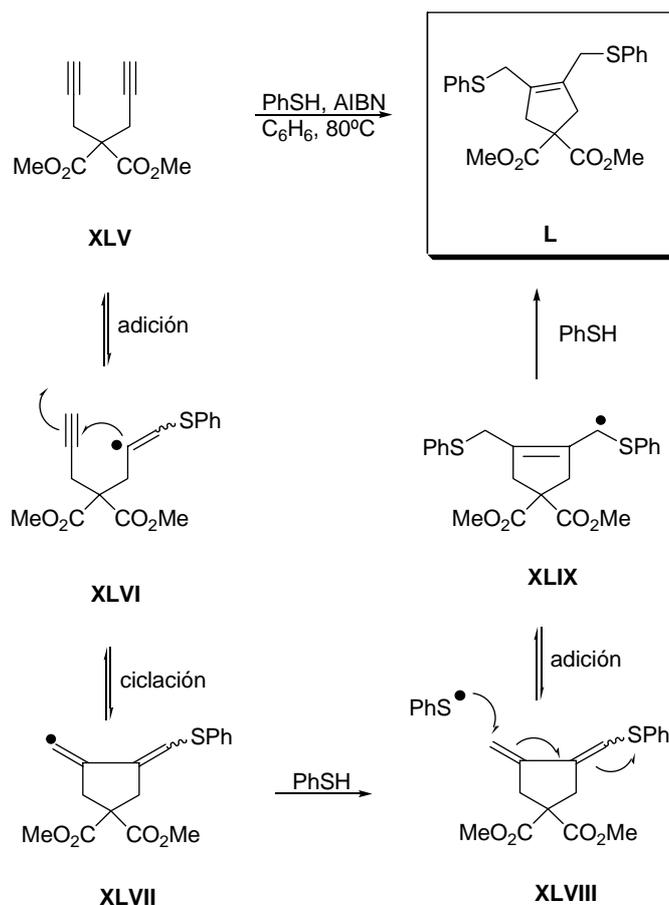
Esquema 20

El posible mecanismo de esta reacción consiste en un proceso de adición-adición-ciclación. La adición del radical fenilsulfanilo sobre uno de los triples enlaces del diéno **XXXIX** da lugar al radical vinílico **XL**, el cual abstraerá hidrógeno procedente del tiol para dar **XLI**, adición del radical sulfanilo sobre el otro triple enlace terminal originará el radical vinílico **XLII**, que seguido de ciclación y posterior abstracción de hidrógeno conducirá a la correspondiente *exo*-olefina **XLIV** (Esquema 21).



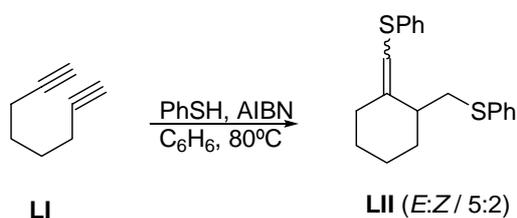
Esquema 21

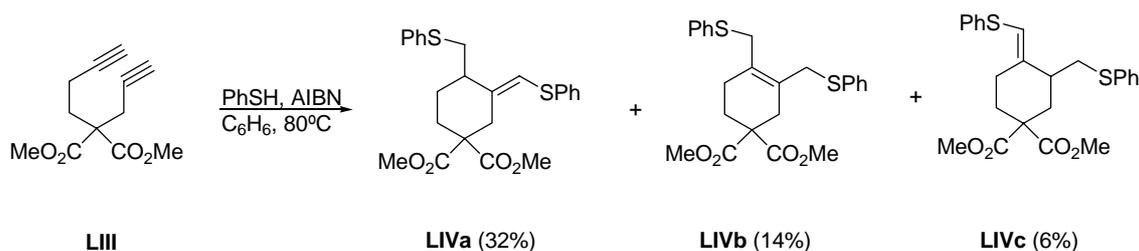
Sin embargo, cuando el sustrato empleado fue el diéno **XLV** en las mismas condiciones de reacción que las empleadas con el sustrato anterior, se forma un 86% de la correspondiente *endo*-olefina **L**, esta vez a través de un proceso de adición-ciclación-adición (Esquema 22).



Esquema 22

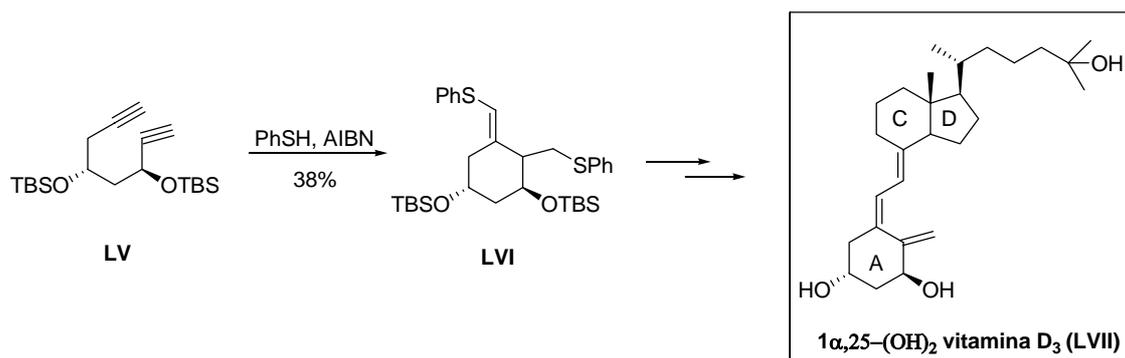
Dados los buenos resultados obtenidos en la ciclación de 1,6-heptadiños se extendió esta metodología a 1,7-octadiños, originándose en este caso los correspondientes derivados ciclohexánicos. Ciclación de 1,7-octadiño (**LI**) con dos equivalentes de tiofenol condujo al derivado ciclohexánico **LII** con un 69% de rendimiento. Cuando la reacción se llevó a cabo con el 1,7-octadiño **LIII** bajo las mismas condiciones de reacción anteriores, se obtuvieron los productos de ciclación **LIVa**, **LIVb**, **LIVc** (Esquema 23). En ambos casos está favorecido el proceso de adición-adición-ciclación frente al proceso de adición-ciclación-adición.





Esquema 23

Naito *et al.*³⁴ han aplicado la reacción de adición de radicales sulfanilo sobre diinos en la síntesis del anillo A de $1\alpha,25$ -dihidroxi-vitamina D₃ (**LVII**), metabolito activo de la vitamina D. El precursor ciclohexánico **LVI** se obtuvo mediante un proceso de adición-adición-ciclación del radical fenilsulfanilo sobre el 1,7-octadiino **LV** como paso clave (Esquema 24).

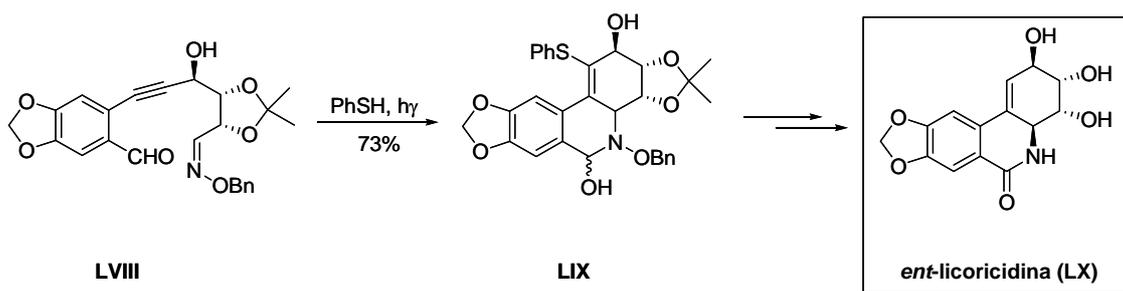


Esquema 24

Este proceso de adición-ciclación de radicales sulfanilo sobre triples enlaces también ha sido utilizado como paso clave por Keck y Wager³⁵ en la síntesis total de *ent*-licoricidina (**LX**), donde el radical fenilsulfanilo se adiciona regioselectivamente al triple enlace presente en el precursor **LVIII**. La posterior ciclación, abstracción de hidrógeno procedente del tiol y adición nucleofílica al grupo carbonilo condujo al compuesto **LIX** (Esquema 25).

³⁴ Miyata, O.; Nakajima, E.; Naito, T. *Chem. & Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 213-224.

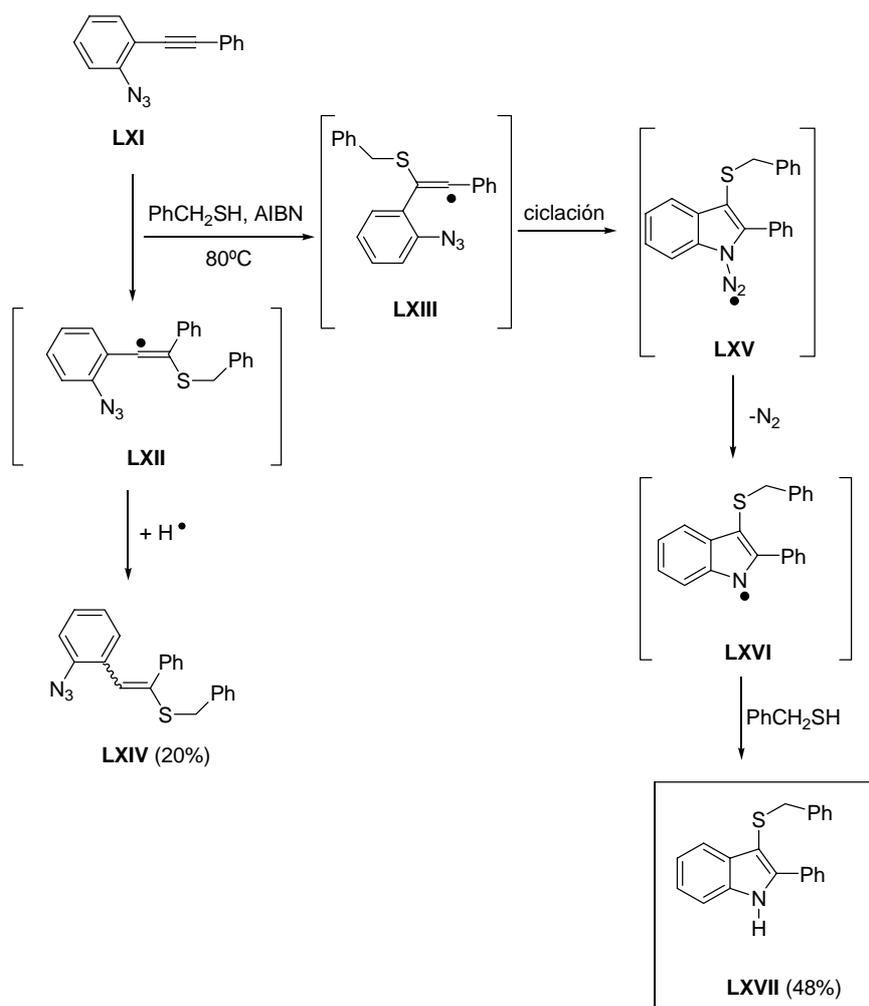
³⁵ Keck, G. E.; Wager, T. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8366-8367.



Esquema 25

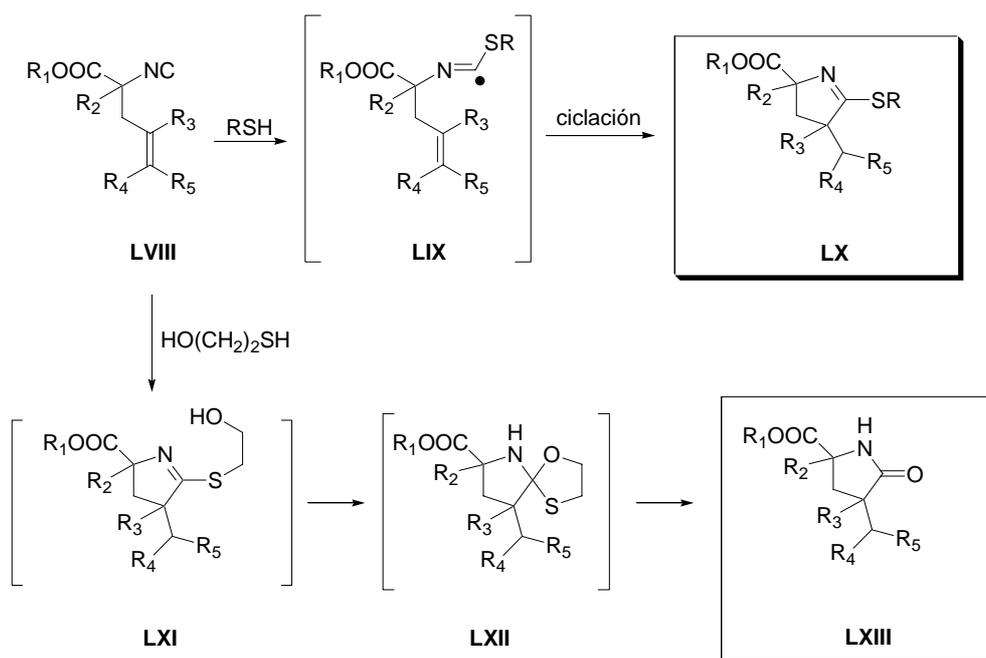
Las *orto*-alquinil aril azidas en presencia de radicales sulfanilo originan indoles.³⁶ Esta reacción se ha aplicado a la síntesis del indol **LXVII**. El tratamiento de la alquinilazida **LXI** con PhCH₂SH/AIBN condujo al indol **LXVII** *via* el sulfuro vinílico **LXIII** con un 48% de rendimiento. Ciclación del sulfuro **LXIII** seguida de eliminación de N₂ del radical triazenilo **LXV**, originó el radical aminilo **LXVI**, cuya reducción condujo al indol **LXVII** (Esquema 26).

³⁶ Montevecchi, P. C.; Navacchia, M. L.; Spagnolo, P. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1219-1226.



Esquema 26

La adición de radicales sulfanilo a alquenilisocianuros seguido de ciclación, se ha usado para la síntesis de alquilpirrolidinas y piroglutamatos altamente funcionalizados (Esquema 27).



Esquema 27

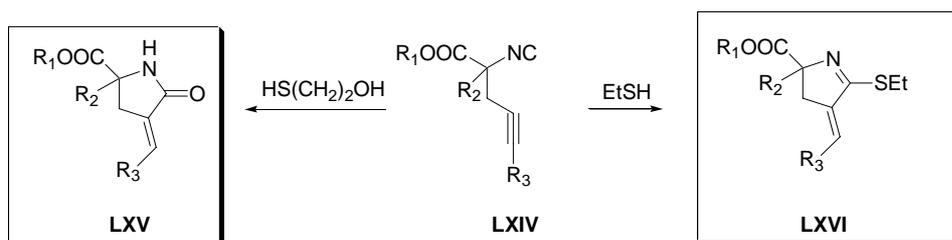
Pirrolidinas del tipo **LX** fueron obtenidas por Montevecchi *et al.*³⁷ mediante adición del radical sulfanilo a la función isocianuro del compuesto **LVIII**, seguida de ciclación 5-*exo*-trig del radical tioimidoilo **LIX** y posterior abstracción de hidrógeno. Cuando se emplea como fuente de radical sulfanilo 2-mercaptoetanol, se obtienen piroglutamatos del tipo **LXIII** a través de un intermedio cíclico **LXII** que se hidroliza durante la reacción.

En 2003 Kilburn *et al.*³⁸ realizaron un estudio comparativo de esta reacción de adición-ciclación de alquenilisocianuros con tioles, llevando a cabo la generación del radical sulfanilo tanto en condiciones térmicas como mediante microondas. Observaron que los tiempos de reacción se reducían drásticamente y los rendimientos aumentaban cuando se empleaba energía de microondas.

Se han obtenido resultados similares cuando se emplean como sustratos de partida alquínil isocianuros tales como **LXIV** (Esquema 28).

³⁷ Montevecchi, P. C.; Navacchia, M. L.; Spagnolo, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7913-7916.

³⁸ Lamberto, M.; Corbett, D. F.; Kilburn, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1347-1349.



Esquema 28

1.3 Isomerización de alquenos

Walling *et al.*³⁹ observaron hace algunos años que los radicales sulfanilo pueden mediar la isomerización de alquenos, interconversión *Z/E* de olefinas mediante la secuencia de adición-eliminación del radical PhS[•].

El mecanismo de isomerización se basa en la fragmentación del radical β -tioalquilo formado tras la adición del radical sulfanilo al doble enlace que conduce a los isómeros geométricos del alqueno de partida en una relación *E/Z* determinada por su estabilidad termodinámica⁴⁰ (Esquema 29).



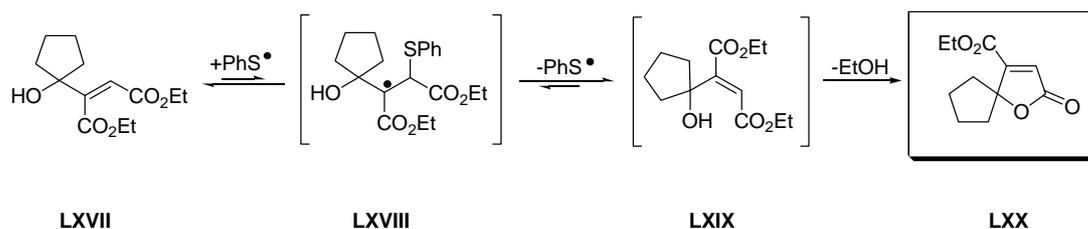
Esquema 29

Este método ha sido empleado para la síntesis de furanonas tales como **LXX**, a través de la isomerización de maleato de etilo a fumarato de etilo⁴¹ (Esquema 30).

³⁹ Walling, C.; Helmreich, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1144-1148.

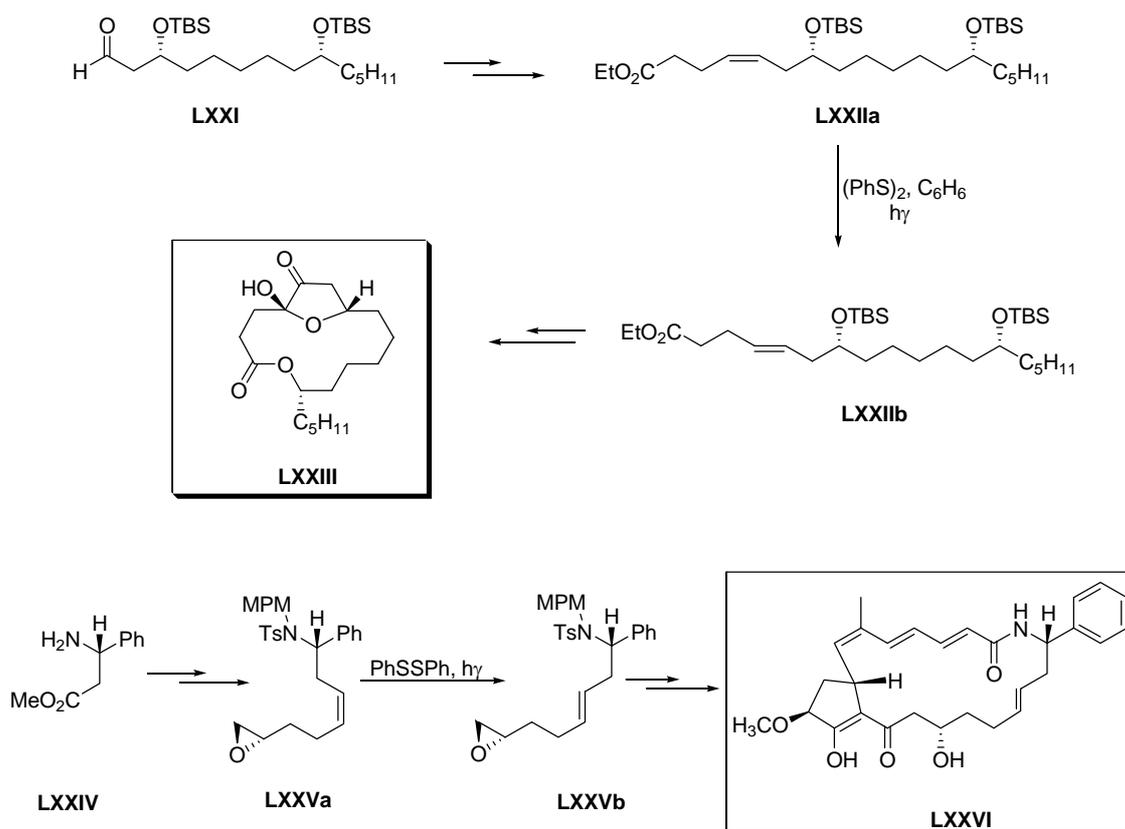
⁴⁰ Chatgililoglu, C.; Ballestri, M.; Ferreri, C.; Vecchi, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3826-3831.

⁴¹ Harrowven, D. C.; Hannam, J. C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9341-9346.



Esquema 30

Este proceso ha sido utilizado como paso clave en la síntesis de compuestos biológicamente activos, tales como el macrociclo antifúngico (-)-gloeosporona⁴² (**LXXIII**) y el macrociclo antitumoral (+)-hitachimycin⁴³ (**LXXVI**). En la síntesis de ambos tiene lugar una isomerización radicalaria empleando radicales sulfanilo generados a partir de PhS-SPh (Esquema 31).



Esquema 31

⁴² Curtis, N. R.; Holmes, A. B.; Looney, M. G.; Pearson, L. N. D.; Slim, G. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 537-540.

⁴³ Smith III, A. B.; Tano, T. A.; Chida, N.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1136-1138.

2. IRIDOIDES

2.1 Clasificación de iridoides

Los iridoides son monoterpenos cíclicos que contienen el esqueleto de 1,2-dimetil-3-isopropilciclopentano (Figura 1). El nombre iridoide se debe a que los primeros compuestos con este esqueleto fueron aislados de la secreción de hormigas pertenecientes al género *Iridomyrmex*.⁴⁴

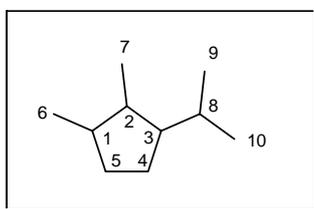


Figura 1. Esqueleto de iridano

Los primeros ejemplos de estos monoterpenos ciclopentanoides fueron aislados hace casi cinco décadas y constituyen una amplia clase de compuestos naturales con aproximadamente 1200 miembros que se clasifican de acuerdo con su estructura en diferentes grupos (Figura 2).⁴⁵

- ciclopentano (**A**)
- ciclopentano *cis*-fusionado a un anillo de pirano (**B**)
- ciclopentano *cis*-fusionado a un δ -lactol (**C**)
- ciclopentano *cis*-fusionado a una δ -lactona (**Da** y **Db**)

⁴⁴ Para una revisión de iridoides, ver: (a) Boros, C. A.; Stermitz, F. R. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1055-1147. (b) Boros, C. A.; Stermitz, F. R. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1173-1246. (c) Nangia, A.; Prasuna, G. Rao, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14507-14545.

⁴⁵ Aunque generalmente los anillos de cinco y seis miembros de los iridoides están *cis* fusionados, hay algunos iridoides donde estos anillos están *trans* fusionados: (a) Krull, R. E.; Stermitz, F. R.; Franzyk, H.; Jensen, S. R. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1605-1608; (b) Foderaro, T. A.; Stermitz, F. R.; Hope, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2953-2954.

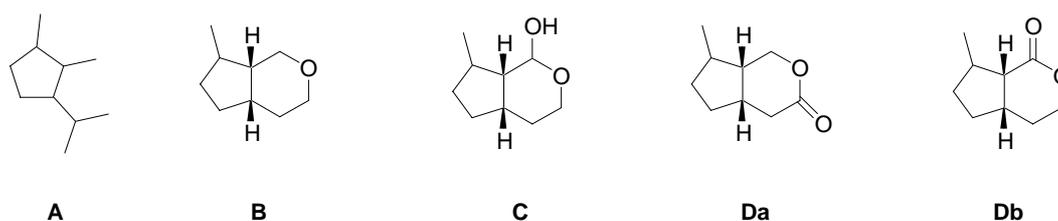
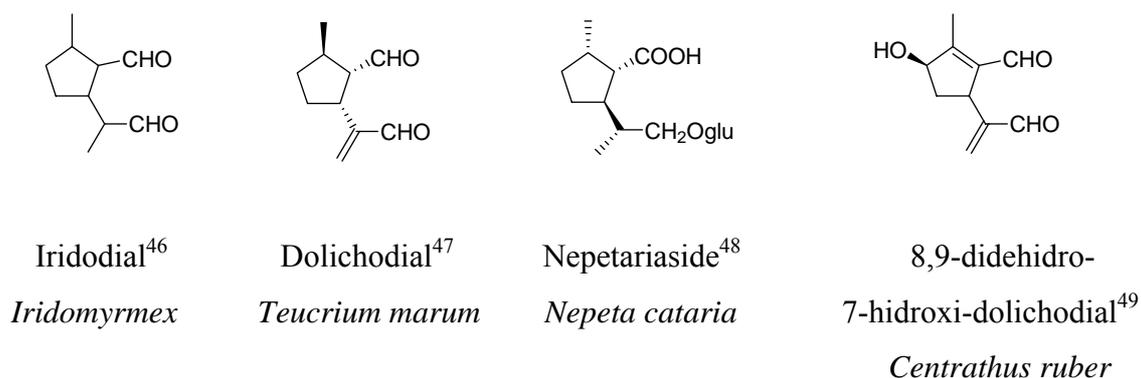


Figura 2. Clasificación de iridoides atendiendo a su estructura

De todos ellos, el grupo más abundante es el que presenta el anillo de ciclopentano *cis* fusionado a una δ -lactona, grupo D y estos compuestos son comúnmente nombrados como ciclopentapiranonas. Dependiendo de la orientación del anillo de *cis*-lactona con respecto al anillo de ciclopentano se puede subdividir en dos subgrupos (**Da** y **Db**). El subgrupo **Da**, lo constituyen aquellos iridoides que presentan el grupo carbonilo de la lactona en posición 3, mientras que en el **Db** se encuentran aquellos iridoides donde el grupo carbonilo se halla en posición 1.

Algunos ejemplos representativos de iridoides pertenecientes a los diferentes grupos se presentan a continuación:

Tipo A

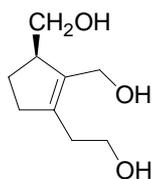


⁴⁶ Meinwald, J.; Jones, T. H.; Eisner, T.; Hicks, K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1977**, *74*, 2189-2193.

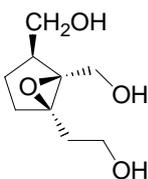
⁴⁷ Pagnoni, U. M.; Pinetti, A.; Trave, R.; Garanti, L. *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 1375-1381.

⁴⁸ Murai, F.; Tagawa, M.; Inouye, H.; Ishida, T.; Inoue, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2533-2537.

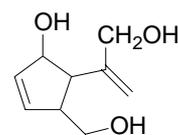
⁴⁹ Schneider, G.; Veith, J. *Arch. Pharm.* **1985**, *318*, 515-519.



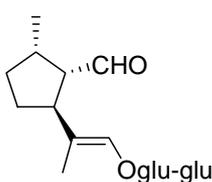
Cerberidol⁵⁰
Cerbera manghas



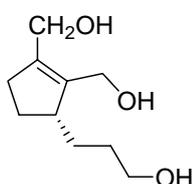
Epoxicerberidol⁵⁰
Cerbera manghas



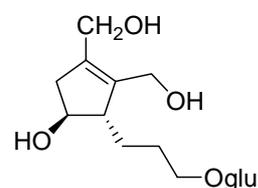
Mentzetriol⁵¹
Mentzelia spp



Iridodialo-β-D-gentibioside⁵²
Actinidia polygama

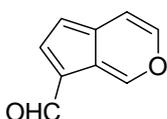


Deoxieucommiol⁵³
Eucommia ulmoides

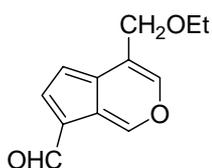


Eucommioside I⁵⁴
Eucommia ulmoides

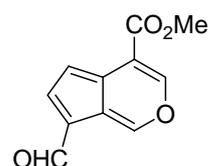
Tipo B



Norviburtinal⁵⁵
Kigelia pinnata



11-Etoxiviburtinal⁵⁵
Centrathus ruber



Cerbinal⁵⁶
Cerbera manghas
Gardenia jasminoides

⁵⁰ Abe, F.; Yamauchi, T.; Wan, A. S. C. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2639-2642.

⁵¹ Jensen, S. R.; Mikkelsen, C. B.; Nielsen, B. J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 71-83.

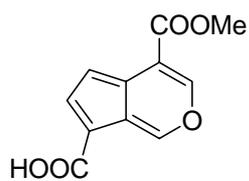
⁵² Murai, F.; Tagawa, M. *Planta Med.* **1979**, *37*, 234-240.

⁵³ Hattori, M.; Che, Q.-M.; Gewali, M. G.; Nomura, Y.; Tezuka, Y.; Kituchi, T.; Namba, T. *Shoyakugaku Zasshi*, **1988**, *42*, 76-80.

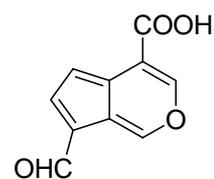
⁵⁴ Bianco, A.; Bonini, C. C.; Iavarone, C.; Trogolo, C. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 201-203.

⁵⁵ Joshi, K. C.; Singh, P.; Taneja, S.; Cox, P. J.; Howie, R. A.; Thomson, R. H. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2703-2708.

⁵⁶ Abe, F.; Okabe, H.; Yamauchi, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 3422-3424.

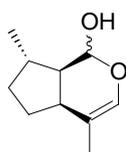


Ácido cerbérico⁵⁶
Cerbera manghas

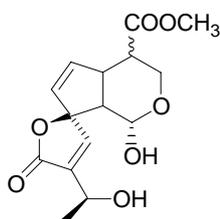


Ácido cerberínico⁵⁶
Cerbera manghas

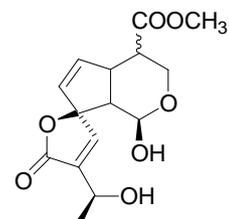
Tipo C



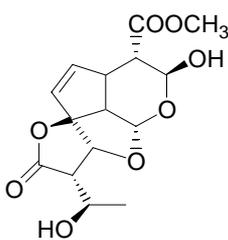
Nepetalactol⁵⁷
Nepeta cataria



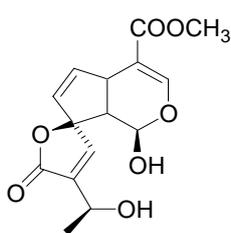
Allamcidin A⁵⁸
Allamanda neriifolia



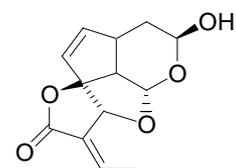
Allamcidin B⁵⁸
Allamanda neriifolia



Allamancin⁵⁸
Allamanda neriifolia



Plumieridine⁵⁹
Plumeria acutifolia

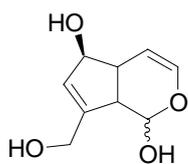


Allamcin⁵⁸
Allamanda neriifolia

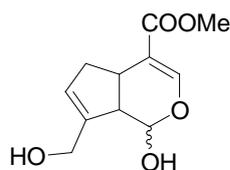
⁵⁷ Eisenbraun, E. J.; Browne, C. E.; Irvin-Willis, R. L.; McGurk, D. J.; Eliel, E. L.; Harris, D. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3811-3814.

⁵⁸ Abe, F.; Mori, T.; Yamauchi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2947-2956.

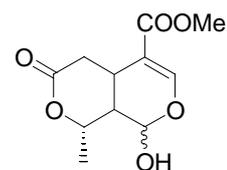
⁵⁹ Schliemann, W.; Adam, G. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1438-1439.



Aucubigenin⁶⁰
Aucuba japonica

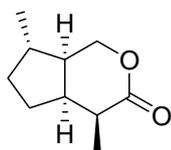


Genipin⁶¹
Gardenia fructus

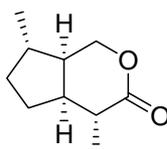


Kingiside⁶²
Strychnos spinosa

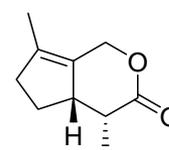
Tipo Da



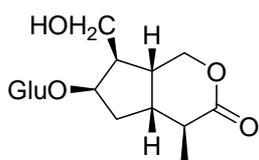
Iridomyrmecin⁶³
Iridomyrmex humilis Mayr.



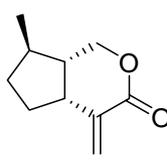
Isoiridomyrmecin⁶³
Iridomyrmex nitidus Mayr.



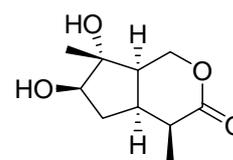
Dehydroiridomyrmecin⁶⁴
Actinidia polygama Miq.



Gibboside⁶⁵
Patrinia gibosa



Allodolicholactona⁴⁷
Teucrium marum



Villosol⁶⁶
Patrinia villosa

⁶⁰ Bartholomaeus, A.; Ahokas, J. *Toxicology Lett.* **1995**, *80*, 75-83.

⁶¹ Yamazaki, M.; Chiba, K. *J. of Health Science* **2005**, *51*, 687-692.

⁶² Msonthi, J. D.; Galeffi, C.; Nicoletti, M.; Messana, I.; Marini-Bettolo, G. B. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 771-772.

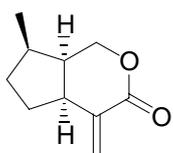
⁶³ Cavill, G. W. K.; Ford, D. L.; Locksley, H. D. *Aust. J. Chem.* **1956**, *9*, 288-293.

⁶⁴ (a) Morota, H.; Nishimura, H.; Sasaki, Chin, M.; Sugama, K.; Katsuhara, T. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 2385-2391. (b) Sakan, T.;

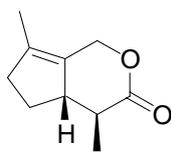
Isoe, S.; Hyeon, S. B.; Katsumura, R.; Maeda, T.; Wolinsky, J.; Dickerson, D.; Nelson, D. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4097-4102.

⁶⁵ Uesato, S.; Shan, X.; Inouye, H.; Shingu, T.; Inoue, M.; Doi, M. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 561-564.

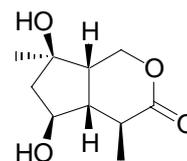
⁶⁶ Xu, C.; Zeng, X.; Yu, D. *Acta Pharm. Sin.* **1985**, *20*, 652-657.



Boschnialactona⁶⁷
Boschniackia rossica

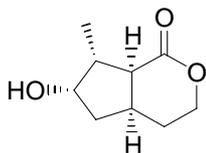


Isodehydroiridomyrecin^{64a}
Actinidia polygama Miq.

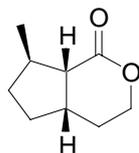


Jioglutulida^{64a}
Rehmannia glutinosa

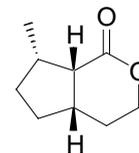
Tipo Db



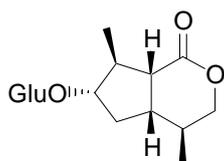
Boonein⁶⁸
Alstonia boonei



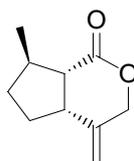
Mitsugashiwalactona⁶⁹
Boschniackia rossica



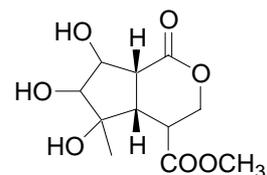
Onikulactona⁶⁹
Menyanthes trifoliata



Nepetaside⁷⁰
Nepeta cataria



Dolicholactona⁴⁷
Teucrium marum



Latifonin⁷¹
Posoqueria latifolia

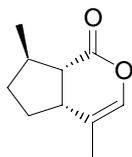
⁶⁷ Sakan, T.; Murai, F.; Hayashi, Y.; Honda, Y.; Shono, T.; Nakajima, M.; Kato, M. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4635-4652.

⁶⁸ Marini-Bettolo, G. B.; Nicoletti, M.; Messina, I.; Patamia, M.; Galeffi, C.; Oguakwa, G.; Vaciago, A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 323-329.

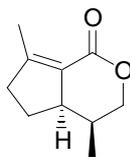
⁶⁹ Sakan, T.; Murai, F.; Ise, S.; Beltyeon, S.; Hayashi, Y. *J. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *90*, 507-528.

⁷⁰ Xie, S.; Uesato, S.; Inouye, H.; Fujita, T.; Murai, F.; Tagawa, M.; Shingu, T. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 469-472.

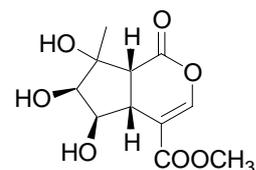
⁷¹ Chao, P. D. L.; Svoboda, G. H. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 571-576.



Nepetalactona⁵⁷
Nepeta cataria



Neonepetalactona⁵⁷
Actinidia polygama

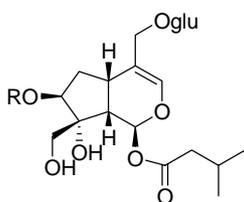


Posoquenina⁷¹
Posoqueria latifolia

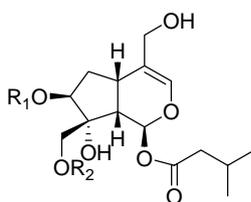
2.2 Actividad biológica de iridoides

2.2.1 Actividad antitumoral

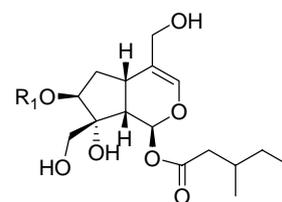
Los iridoides **LXXVII**, **LXXVIII**, **LXXIX**, **LXXX**, **LXXXI**, **LXXXII**, **LXXXIII**, aislados del extracto metanólico de las hojas de *Viburnum luzonicum* Rolfe,⁷² han presentado actividad citotóxica frente a células HeLa S3 (línea celular epitelial humana) con valores de IC₅₀ comprendidos entre 3 y 7 µM.



LXXVII R = (*E*)-*p*-cumaróilo
LXXVIII R = (*Z*)-*p*-cumaróilo



LXXIX R₁ = (*E*)-*p*-cumaróilo, R₂ = H
LXXX R₁ = (*Z*)-*p*-cumaróilo, R₂ = H
LXXXI R₁ = H, R₂ = (*E*)-*p*-cumaróilo
LXXXII R₁ = H, R₂ = (*Z*)-*p*-cumaróilo



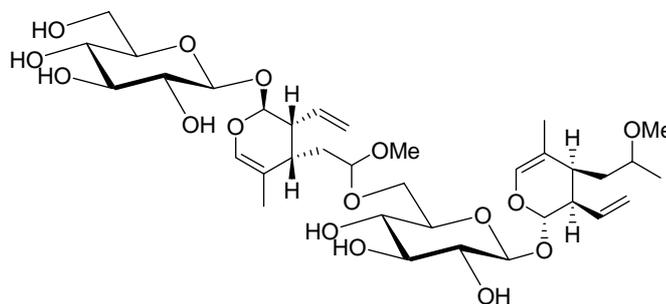
LXXXIII R₁ = (*E*)-*p*-cumaróilo

Del extracto metanólico de las hojas de *Lonicera chrysantha*, planta empleada en medicina popular china, se han aislado chrysathaina⁷³ (**LXXXIV**), loganin

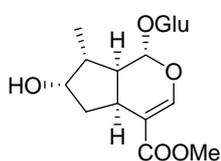
⁷² Fukuyama, Y.; Minoshima, Y.; Kishimoto, Y.; Chen, I.; Takahashi, H.; Esumi, T. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1833-1838.

⁷³ Wang, Y.; Wei, Q.; Yang, Li.; Liu, Z.-L. *Journal of Chemical Research, Synopses* **2003**, *10*, 676-677.

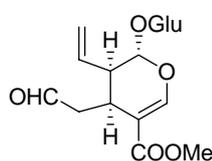
(LXXXV), secologanin (LXXXVI) y 8-epi-kingisido (LXXXVII), los cuales han mostrado actividad antitumoral frente a células HL-60.



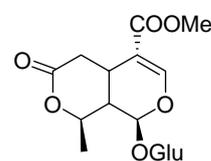
LXXXIV



LXXXV



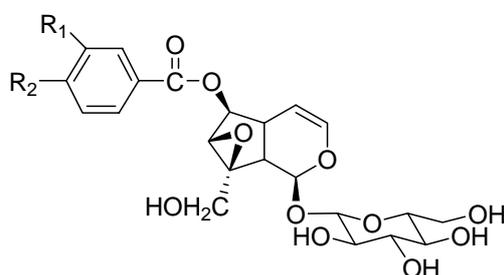
LXXXVI



LXXXVII

2.2.2 Actividad antiinflamatoria

Catalpósido (LXXXVIII) y verprósido (LXXXIX), iridoides aislados de *Verónica anagallis-aquatica* L.,⁷⁴ planta usada en medicina popular china,⁷⁵ han mostrado actividad antiinflamatoria a dosis de 500mg/Kg.⁷⁶

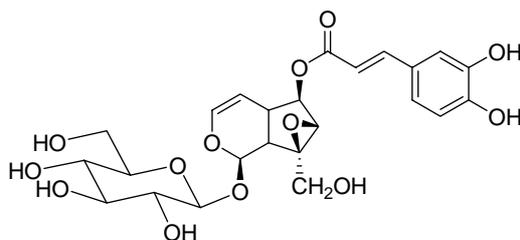
LXXXVIII R₁ = H, R₂ = OH CatalpósidoLXXXIX R₁ = OH, R₂ = OH Verprósido

⁷⁴ Harput, U. S.; Saracoglu, I.; Inoue, M.; Ogihara, Y. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **2002**, *25*, 483-486.

⁷⁵ Su, B.; Zhu, Q.; Jia, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 357-358.

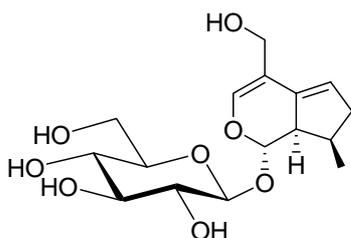
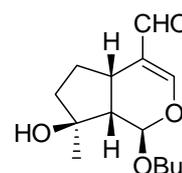
⁷⁶ Kùpeli, E.; Harput, U. S.; Varel, M.; Yesilada, E.; Saracoglu, I. *Journal of Ethnopharmacology* **2005**, *102*, 170-176.

El análisis químico del extracto polar de frutos de *Kigelia africana* (árbol tropical usado en medicina popular africana) mostró la presencia del iridoide verminósido (**XC**) como constituyente mayoritario del mismo. Ensayos *in vitro* en líneas celulares de macrófagos J744.A1 mostraron que **XC** posee una potente actividad antiinflamatoria a concentraciones comprendidas entre 0.1 y 1.0 mM.⁷⁷

**XC**

2.2.3 Actividad antibacteriana

El iridoide glicosídico kansuenósido (**XCI**) y el iridoide kansuenin (**XCII**), aislados de *Pedicularis kansuensis*, presentan actividad antibacteriana contra *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* a concentraciones de 100 µg/mL.⁷⁸

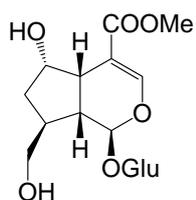
**XCI****XCII**

⁷⁷ Picerno, P.; Autore, G.; Marzocco, S.; Meloni, M.; Sanogo, R.; Aquino, R. P. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1610-1614.

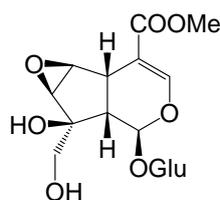
⁷⁸ Cheng-Shan, Y.; Qi, Z.; Wei-Dong, X.; Xiu-Ping, Y.; Zhong-Jian, J. *Pharmazie* **2003**, *58*, 428-430.

2.2.4 Actividad antioxidante

Morinda citrifolia, comúnmente llamada Noni o mora india, ha sido utilizada durante mucho tiempo como planta medicinal en Asia y en Australia. De ella se han aislado los iridoides glicosídicos **XCIII** y **XCIV**, los cuales han mostrado actividad antioxidante ($IC_{50} = 30 \mu M$).⁷⁹



XCIII



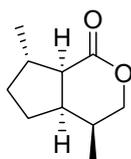
XCIV

2.2.5 Actividad estimulante en felinos

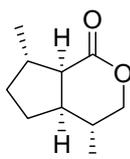
Los iridoides dihydronepetalactona (**XCIV**), isodihydronepetalactona (**XCVI**), iridomyrmecin (**XCVII**), isoiridomyrmecin (**XCVIII**), dehydroiridomyrmecin (**XCIX**), e dehydroisoiridomyrmecin (**C**), todos ellos aislados del aceite esencial de *Actinidia polygama*, junto con nepetalactona (**CI**), aislado del aceite de *Nepeta cataria*, conocido comúnmente como hierba gatuna, presentan una eficaz actividad excitante, delirante y estimulante en felinos.⁸⁰

⁷⁹ (a) Sang, S.; Cheng, X.; Zhu, N.; Stark, R. E.; Badmaev, V.; Ghai, G.; Rosen, R. T.; Ho, C.-T. *J. Agric. Food. Chem.* **2001**, *49*, 4478-4481. (b) Su, B.-N.; Pawlus, A. D.; Jung, H.-A.; Keller, W. J.; McLaughlin, J. L.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 592-595.

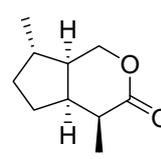
⁸⁰ Para una revisión sobre el papel funcional de los iridoides en plantas atrayentes y extasiantes para felinos, ver: Murai, F.; Tagawa, M. *Foods & Food Ingredients Journal of Japan* **1997**, *173*, 61-72.



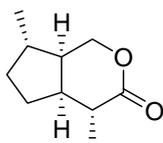
XCV



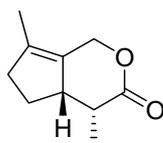
XCVI



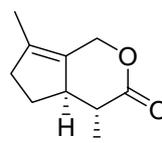
XCVII



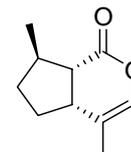
XCVIII



XCIX

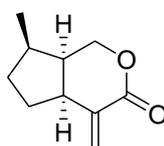


C



CI

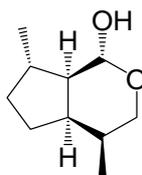
Boschnialactona (**CII**), iridoide aislado de *Boschniakia rossica*, también presenta una marcada acción fisiológica en gatos, similar a la de los constituyentes de *Actinidia polygama*.



CII

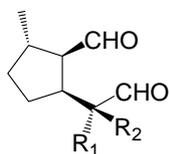
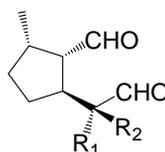
2.2.6 Actividad alelopática e insecticida

Las lactonas epiméricas iridomyrmecin (**XCVII**) e isoiridomyrmecin (**XCVIII**), son usadas por las hormigas como agentes de defensa contra insectos y como un posible medio de comunicación. Otro iridoide también aislado de las hojas de *Actinidia polygama*, neomatatabiol (**CIII**), presenta gran habilidad para atraer los insectos *Chrysopa septemunctata* y *Chrysopa japana* (Chrysopidae) en cantidades tan pequeñas como 10^{-6} μg .

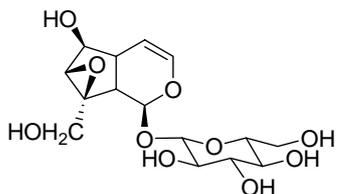


CIII

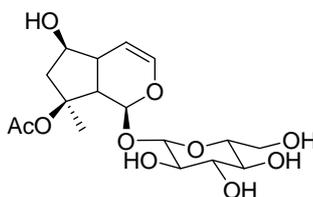
A su vez, los iridodiales **CIVa**, **CIVb**, **CIVc** y **CIVd**, aislados de diversas fuentes naturales tales como hormigas del género *Iridomyrmex* spp.,⁸¹ y de ciertos escarabajos e insectos,⁸² han mostrado actuar como componentes defensivos de los mismos.

CIVa R₁ = CH₃, R₂ = HCIVc R₁ = CH₃, R₂ = HCIVb R₁ = H, R₂ = CH₃CIVd R₁ = H, R₂ = CH₃

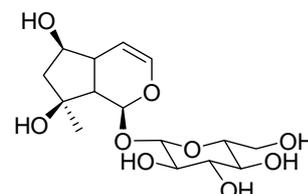
Catalpol (**CV**), 8-*O*-acetilharpagide (**CVI**) y harpagide (**CVII**), han mostrado actividad inhibidora del desarrollo de larvas de *Tribolium castaneum*. De entre ellos, catalpol produce una serie de alteraciones morfológicas, presentando los valores más altos de mortalidad.⁸³



CV



CVI



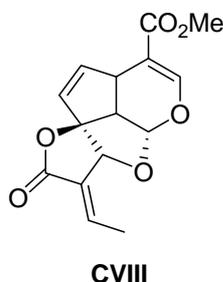
CVII

⁸¹ Meinwald, J.; Jones, T. H.; Eisner, T.; Hicks, K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1977**, *74*, 2189-2193.

⁸² Weibel, D. B.; Oldham, N. J.; Feld, B.; Glombitza, G.; Dettner, K.; Boland, W. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2001**, *31*, 583-591.

⁸³ Pungitore, C. R.; Ayub, M. J.; García, M.; Borkowski, E. J.; Sosa, M. E.; Ciuffo, G.; Giordano, O.; Tonn, C. E. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 357-361.

Ensayos llevados a cabo con plumericin (**CVIII**), iridoide tetracíclico aislado de *D. hirsuta* (Rubiaceae), ponen de manifiesto la inhibición del crecimiento de la radícula de lechuga ($IC_{50} = 123 \mu M$).⁸⁴



2.3 Síntesis de iridoides

La primera síntesis de iridoides fue publicada independientemente por los grupos de Korte y de Robinson en 1959. La síntesis de iridoides continúa hoy día siendo un área activa de investigación.⁸⁵ A continuación se describen brevemente las síntesis más significativas de iridoides que pueden encontrarse en bibliografía.⁸⁶

Síntesis de (±)-iridomyrmecin (XCVII)

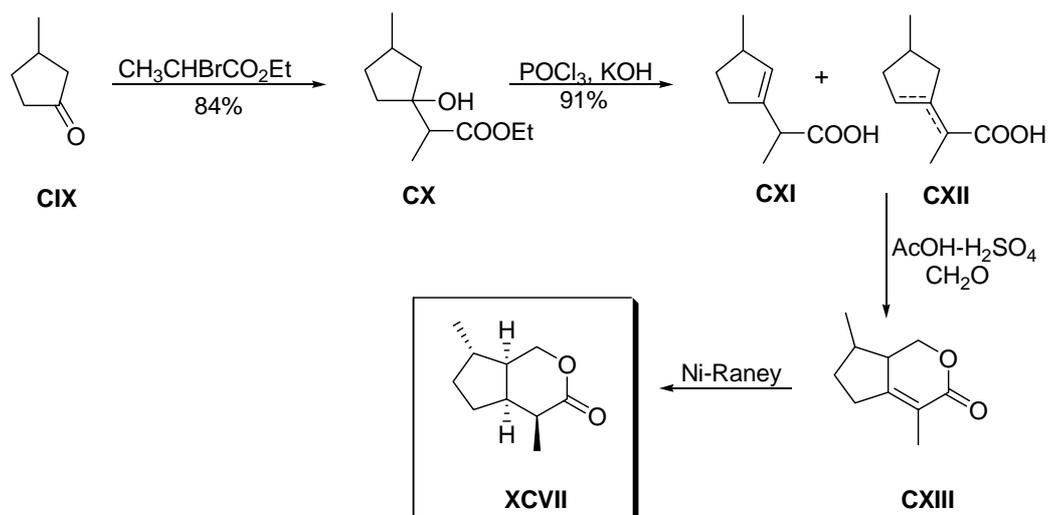
En 1959, Korte y colaboradores⁸⁷ sintetizaron (±)-iridomyrmecin (**XCVII**) a partir de 3-metilciclopentanona (**CIX**). El tratamiento de **CIX** con α -bromopropionato de etilo, condujo a la formación del hidroxí-éster **CX** (84%). **CX** fue deshidratado con $POCl_3$ e hidrolizado con KOH al correspondiente ácido β,γ -insaturado **CXI**, el cual, en presencia de formaldehído condujo a la lactona insaturada **CXIII**, que mediante reducción con Ni-Raney rindió (±)-iridomyrmecin (**XCVII**) (Esquema 32).

⁸⁴ Page, J. E.; Madrinan, S.; Towers, G. H.N. *Experientia* **1994**, *50*, 840-842.

⁸⁵ Schöllhorn, B.; Mulzer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 901-908.

⁸⁶ Para una revisión sobre síntesis de iridoides, ver: (a) Referencia 44c: Nangia, A.; Prasuna, G. Rao, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14507-14545. (b) Franzyk, H. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **2000**, *74*, 1-114.

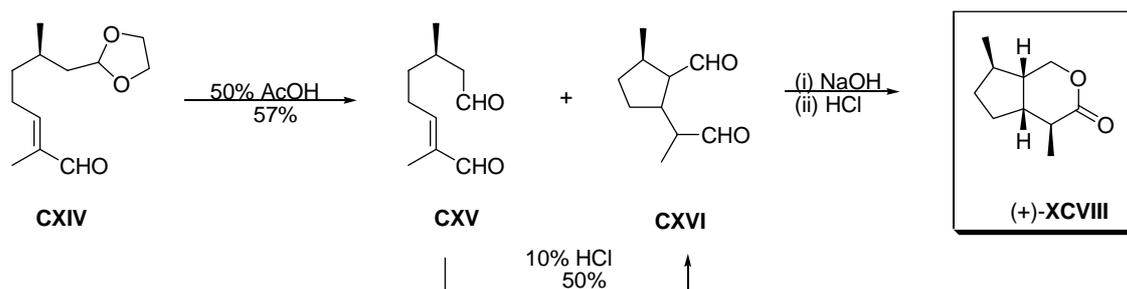
⁸⁷ Korte, F.; Falbe, J.; Zschocke, A. *Tetrahedron* **1959**, *6*, 201-216.



Síntesis de (+)-isoiridomyrmecin (XCVIII)

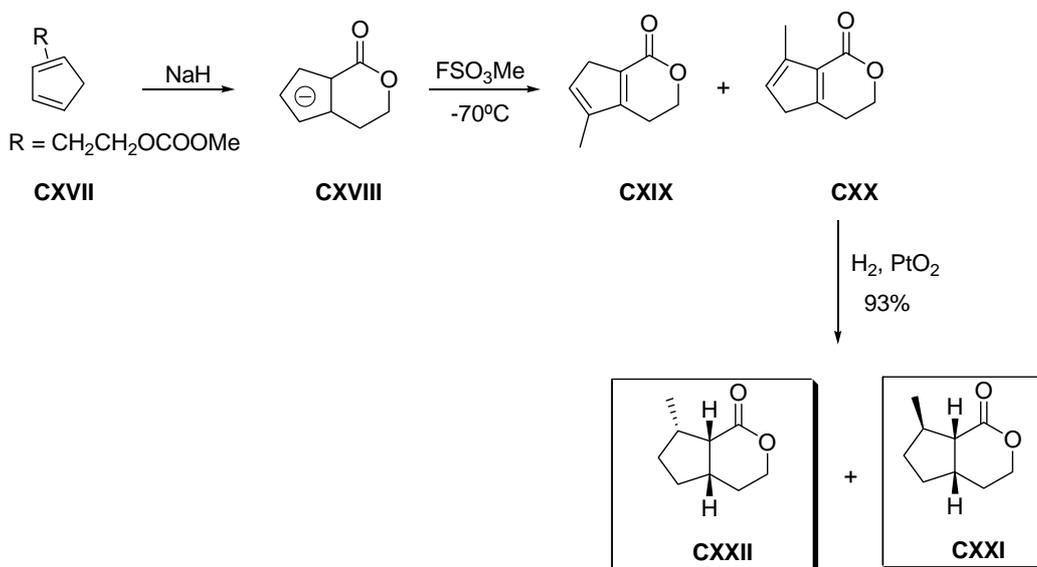
En 1959, Robinson y colaboradores⁸⁸ sintetizaron (+)-isoiridomyrmecin (XCVIII) a partir del etilén acetal de citronelal. Su oxidación con SeO_2 originó el aldehído α,β -insaturado **CXIV** (40%), cuya desprotección con AcOH acuoso dio una mezcla 1:1 de los dialdehídos **CXV** y **CXVI**. La ciclación del dialdehído **CXV** en presencia de HCl diluido rindió iridodial (**CXVI**) con un 50% de rendimiento. El tratamiento de iridodial con NaOH condujo a la formación de los hidroxi-ácidos correspondientes, cuya ciclación con HCl originó una mezcla de lactonas bicíclicas, a partir de la cual fue aislada (+)-isoiridomyrmecin (**XCVIII**) mediante recrystalización (Esquema 33).

⁸⁸ Clark, K. J.; Fray, G. I.; Jaeger, R. H.; Robinson, R. *Tetrahedron* **1959**, *6*, 217-224.



Síntesis de (\pm)-mitsugashiwalactona (CXXI) y (\pm)-onikulactona (CXXII)

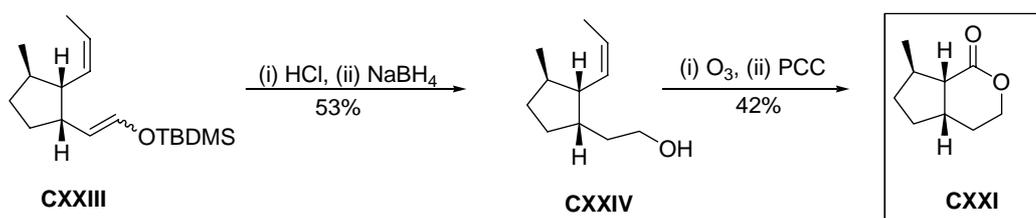
En 1977, Fujisawa y colaboradores⁸⁹ sintetizaron (\pm)-mitsugashiwalactona (CXXI) y (\pm)-onikulactona (CXXII) a partir de CXVII. El tratamiento de CXVII con NaH originó el anión CXVIII, cuya metilación con fluorosulfonato de metilo a -70°C originó una mezcla de regioisómeros CXIX (17%) y CXX (50%). Hidrogenación del regioisómero mayoritario CXX, catalizada con Pt, condujo a la formación de (\pm)-mitsugashiwalactona (CXXI) y (\pm)-onikulactona (CXXII), iridoides epímeros en C-7 (Esquema 34).



⁸⁹ Ohta, H.; Kobori, T.; Fujisawa, T. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1231-1235.

Síntesis de (-)-mitsugashiwalactona (CXXI)

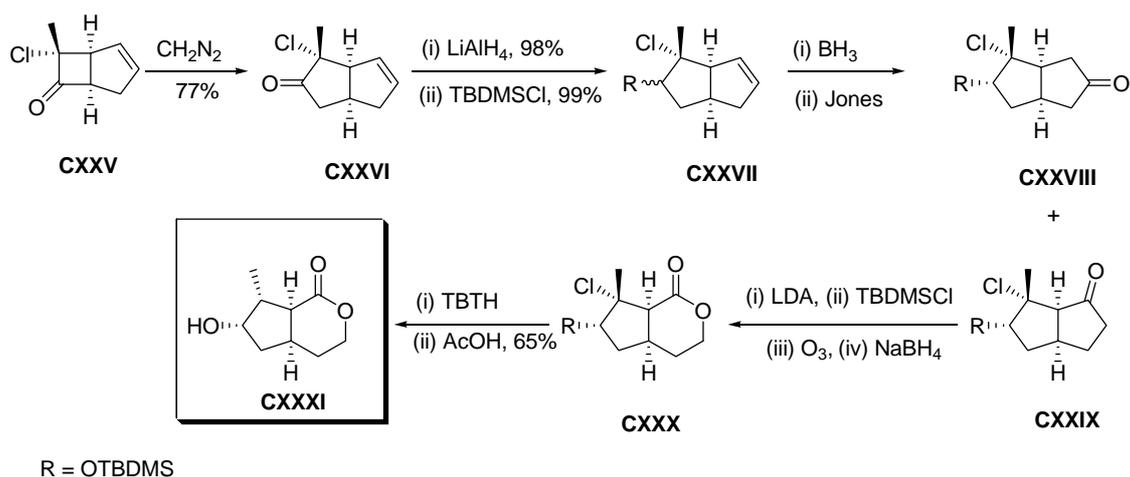
Takacs y colaboradores⁹⁰ efectuaron la síntesis enantioselectiva de mitsugashiwalactona (**CXXI**) a partir del silil-enol éter **CXXIII**, el cual se hidroliza y se reduce al alcohol **CXXIV**. Ozonolisis del hidroxi-alqueno **CXXIV** originó el correspondiente lactol, cuya oxidación con PCC condujo a la formación de (-)-mitsugashiwalactona (**CXXI**) (Esquema 35).

**Esquema 35****Síntesis de (±)-boonein (CXXXI)**

En 1985, Lee y colaboradores⁹¹ sintetizaron la lactona boonein (**CXXXI**), de gran interés biogénico, a partir de la ciclobutanona **CXXV**, la cual sufrió una expansión de anillo con diazometano dando lugar al biciclo **CXXVI** con un 77% de rendimiento. Reducción de **CXXVI** con LiAlH_4 dio una mezcla de alcoholes, cuya protección con TBDMSCl originó la mezcla **CXXVII**. El isómero mayoritario (α -OTBDMS) fue sometido a una reacción de hidrobioración-oxidación para dar las ciclopentanonas **CXXVIII** (16%) y **CXXIX** (69%). Ozonolisis del O-silil enol éter de **CXXIX**, formado previamente por tratamiento con LDA y TBDMSCl, seguido de reducción con NaBH_4 rindió la correspondiente δ -lactona **CXXX**. Desprotección del grupo OH condujo a (±)-boonein (**CXXXI**) (Esquema 36).

⁹⁰ Takacs, J. M.; Myoung, Y. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 317-320.

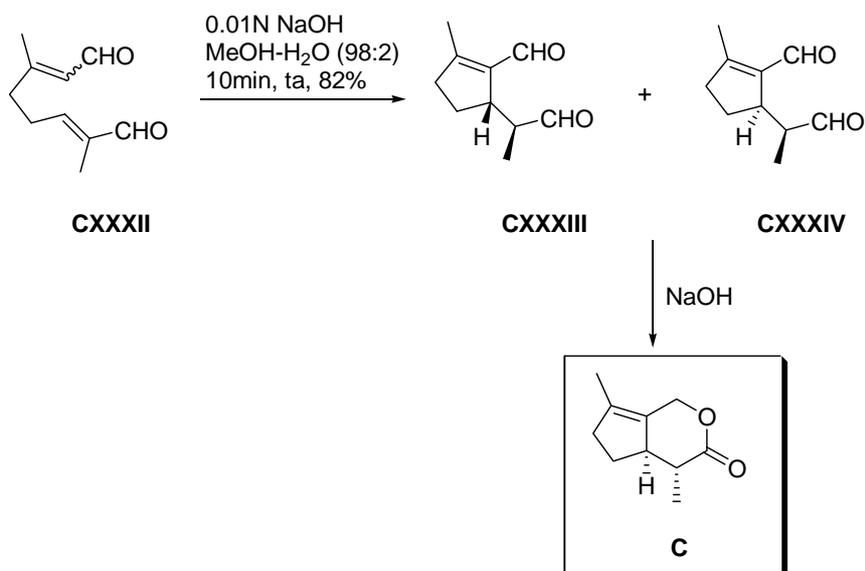
⁹¹ Lee, T. V.; Toczek, J.; Roberts, S. M. J. *Chem. Soc., Chem. Commun* **1985**, 371-372.



Esquema 36

Síntesis de dehydroisoiridomyrecin (C)

El tratamiento de 10-oxocitral (**CXXXII**) en medio básico, condujo a una mezcla 1.2:1 de chrysolimial (**CXXXIII**) y su diastereoisómero dehydroiridodial (**CXXXIV**). Esta mezcla, sometida a las condiciones de la reacción de Cannizzaro, condujo a la lactona dehydroisoiridomyrecin⁹² (**C**) con un rendimiento global del 58% (Esquema 37).

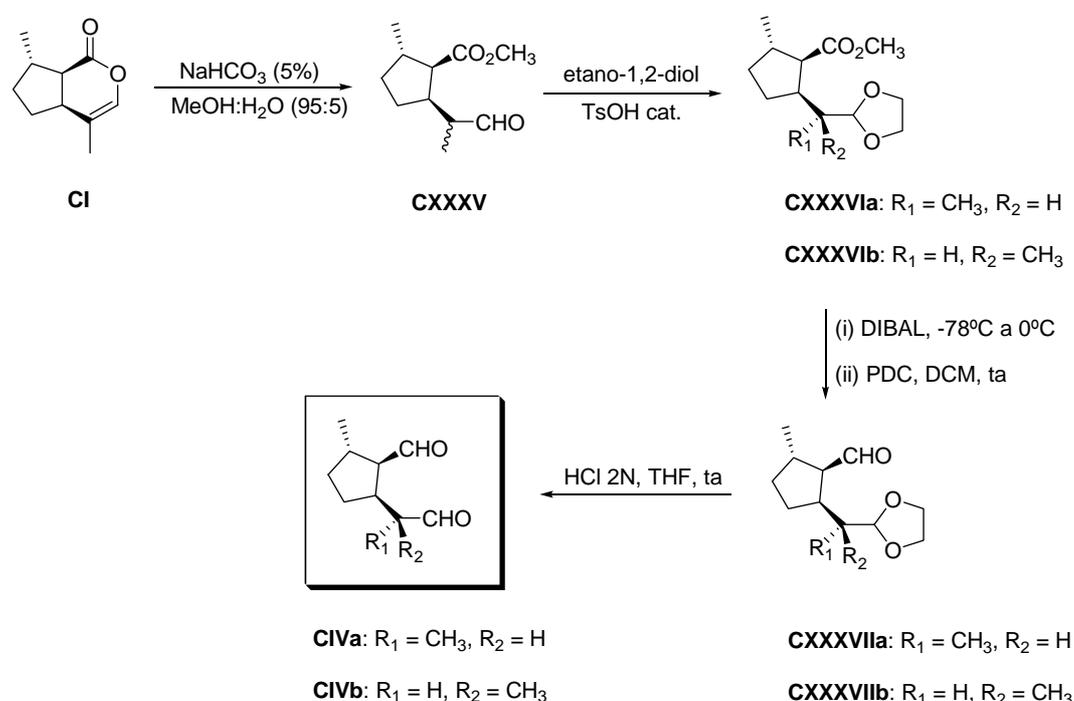


Esquema 37

⁹² Bellesia, F.; Ghelfi, F.; Pafnoni, U. M.; Pinetti, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 381-382.

Síntesis de iridodiales (CIVa y CIVb)

En los últimos años, Chauhan y colaboradores⁹³ han llevado a cabo la síntesis de los iridodiales **CIVa** y **CIVb** a partir de nepetalactona (**CI**) (componente mayoritario del aceite de *Nepeta cataria*). Saponificación de nepetalactona condujo al aldehído-éster **CXXXV** (mezcla de isómeros). La mezcla de diastereoisómeros se resolvió mediante cromatografía en columna, previa acetalación con etano-1,2-diol. Reducción con DIBAL, seguido de oxidación con PDC, condujo a los aldehídos **CXXXVIIa** y **CXXXVIIb**. Desprotección del acetal cíclico con ácido clorhídrico rindió los iridodiales **CIVa** (65%) y **CIVb** (48%) (Esquema 38).



Esquema 38

⁹³ Chauhan, K. R.; Zhang, Q.-H.; Aldrich, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3339-3340.

3. REACCIONES RADICALARIAS INDUCIDAS POR MONOCLORURO DE TITANOCENO ($\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$): PRINCIPALES TIPOS DE APLICACIONES

El monocloruro de titanoceno ($\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$) es un reactivo suave y eficaz para la generación de radicales carbonados en síntesis orgánica, siendo muy útil su empleo en la formación de enlaces carbono-carbono e intercambio de grupos funcionales.

Complejos de este reactivo conteniendo ligandos de fósforo y nitrógeno fueron preparados por primera vez, en 1972, por Green y colaboradores.⁹⁴ El empleo de Cp_2TiCl generado *in situ* mediante reducción del cloruro de titanoceno ($\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$)⁹⁵ con Mn, Zn o Al, ha sido particularmente interesante. En esas condiciones no es caro ni tóxico, sus reacciones transcurren en condiciones suaves y son toleradas por un gran número de grupos funcionales (alcoholes, amidas, cetonas, ácidos, ésteres, etc). Esto sugiere que puede ser un agente selectivo ideal para ser utilizado con sustratos sensibles y altamente funcionalizados.

El monocloruro de titanoceno se ha utilizado ampliamente en reacciones de gran interés en síntesis orgánica. Entre ellas destacaremos las reacciones que derivan de la apertura homolítica de oxiranos⁹⁶ y las reacciones de acoplamiento pinacólico.⁹⁷ Además se ha empleado entre otras, en reacciones de reducción de bromuros de glicosilo,⁹⁸ de dibromuros vecinales,⁹⁹ de α -halocetonas,¹⁰⁰ en reacciones de homoacoplamiento mediante apertura de vinil oxiranos,¹⁰¹ en reacciones de ciclación de haluros de alquilo,¹⁰² así como en la formación de β -hidroxi ésteres¹⁰³ y de alcoholes homoalílicos.¹⁰⁴

⁹⁴ Green, M. L. H.; Lucas, C. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000-1003.

⁹⁵ Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375-382.

⁹⁶ Nugent, W.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562.

⁹⁷ (a) Barden, M. C.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484-5485. (b) Gansäuer, A.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673-2676. (c) Gansäuer, A.; Moschioni, M.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923-1927.

⁹⁸ (a) Spencer, R.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4357-4360. (b) Cavallaro, C. L.; Schwartz, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7055-7057. (c) Hansen, T.; Krintel, S. L.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6087-6090.

⁹⁹ (a) Davies, S. G.; Thomas, S. E. *Synthesis* **1984**, 1027-1028. (b) Qian, Y.; Li, G.; Zheng, X.; Huang, Y.-Z. *Synlett* **1991**, 489-490.

¹⁰⁰ Parrish, J. D.; Little, R. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1439-1442.

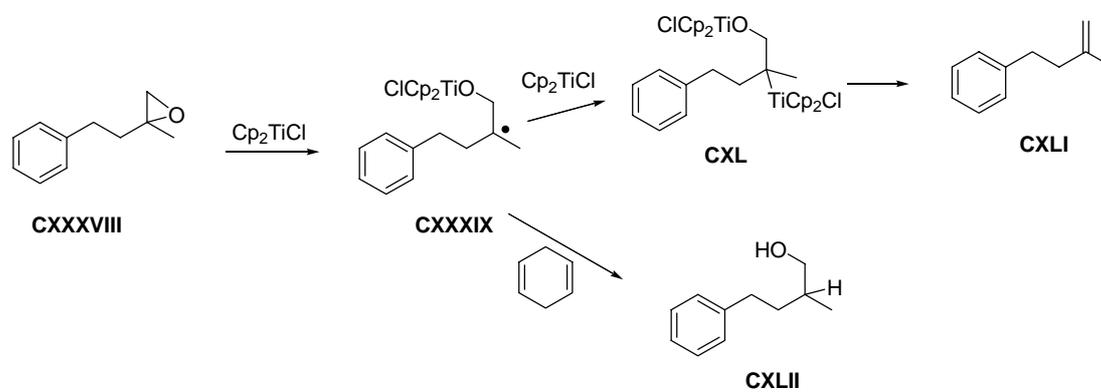
¹⁰¹ Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 669-672.

¹⁰² Hersant, G.; Ferjani, S. M. B.; Bennet, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8123-8126.

¹⁰³ Parrish, J. D.; Shelton, D. R.; Little, R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3615-3617.

¹⁰⁴ Rosales, A.; Öller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2628-2629.

Referente a la apertura de oxiranos, el reactivo fue usado por Nugent y RajanBabu en 1988¹⁰⁵ *via* transferencia monoeléctrica. El complejo Cp_2TiCl origina la ruptura homolítica del enlace carbono-oxígeno en el oxirano **CXXXVIII** para generar el radical **CXXXIX** (Esquema 39). La reacción de este radical con un segundo equivalente de Cp_2TiCl da lugar a un complejo alquiltitanio (IV) **CXL**, que mediante eliminación de Ti(IV)-O-Ti(IV) produce la correspondiente olefina **CXLI**. También es posible obtener alcoholes¹⁰⁶ con buenos rendimientos mediante la adición a la mezcla de reacción de una fuente de hidrógeno tal como 1,4-ciclohexadieno.



Esquema 39

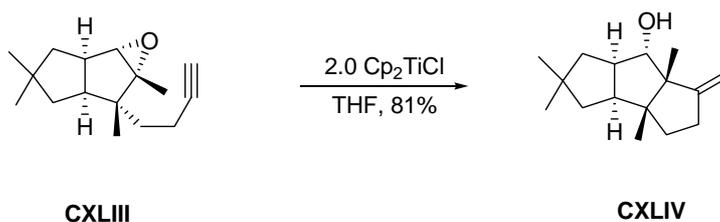
Esta reacción se ha empleado para obtener los correspondientes productos de ciclación, cuando se produce la adición intramolecular del alquilradical originado a una olefina. En este sentido ha dado lugar a ciclaciones *5-exo* en numerosas aplicaciones llevadas a cabo por RajanBabu,¹⁰⁶ Clive¹⁰⁷ y Roy,¹⁰⁸ permitiendo de esta forma la síntesis directa de derivados ciclopentánicos funcionalizados tal como la síntesis de triquinanos (Esquema 40).

¹⁰⁵ (a) Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527. (b) Nugent, W.; RajanBabu, T. V. Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409.

¹⁰⁶ RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

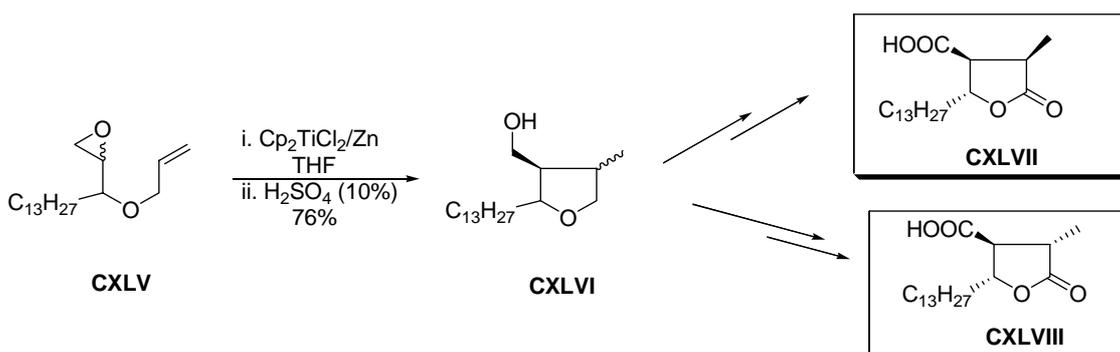
¹⁰⁷ (a) Clive, D. L. J.; Magnusson, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 15-18. (b) Clive, D. J. L.; Magnusson, S. R.; Manning, H. W.; Mayhew, D. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2095-2108.

¹⁰⁸ (a) Maiti, G.; Chandra Roy, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 403-404. (b) Mandal, P. K.; Maiti, G.; Chandra Roy, S. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2829-2834.



Esquema 40

La síntesis total de algunos productos naturales tales como los ácidos dihidroprotolichesterínico (**CXLVII**) y rocellárico (**CXLVIII**) se ha llevado a cabo utilizando como etapa clave la ciclación radicalaria del epoxialqueno **CXLV** promovida por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ que origina el anillo de tetrahidrofurano (Esquema 41).

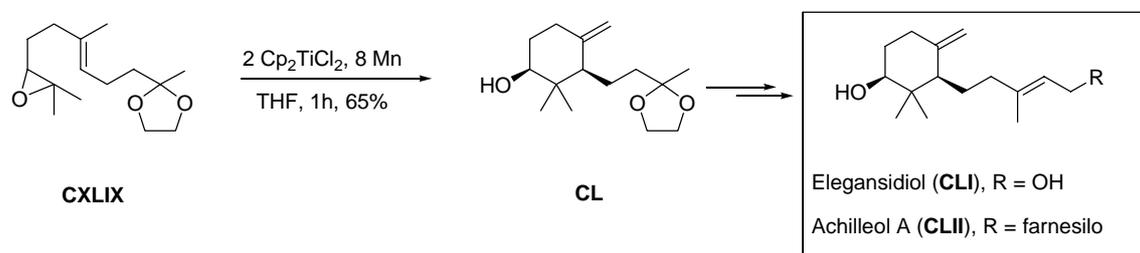


Esquema 41

Las aplicaciones anteriormente mencionadas transcurren con utilización de cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl . Gansäuer *et al.*¹⁰⁹ han puesto a punto procesos que utilizan proporciones catalíticas de reactivo basándose en el empleo de especies que poseen electrófilos, tales como clorhidrato de 2,4,6-colidina, que regeneran la especie activa mediante la ruptura del enlace Ti-O y Ti-C.

¹⁰⁹ Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado una estrategia general para la síntesis de terpenoides cíclicos mediante la ciclación radicalaria de epoxipoliprenos acíclicos usando Cp_2TiCl como inductor radicalario.^{110a} Mediante esta metodología se han sintetizado diferentes terpenoides cíclicos como elegansidiol (**CLI**) y achilleol A (**CLII**),¹¹¹ terpenoides aislados de *Santolina elegans*¹¹² y *Achillea odorata*¹¹³ respectivamente. El paso clave en esta síntesis consiste en la apertura homolítica regioselectiva del enlace C-O de **CXLIX** para dar lugar al radical más estable que se adiciona al doble enlace, conduciendo a la formación del producto de ciclación 6-*endo*-trig (**CL**) con un 65% de rendimiento (Esquema 42).



Esquema 42

También se ha empleado esta estrategia reduciendo considerablemente las proporciones de Cp_2TiCl_2 . El ciclo catalítico está basado en la combinación de $\text{M}_3\text{SiCl}/2,4,6\text{-colidina}$ para regenerar titanoceno.¹¹⁴ Este método catalítico ha sido utilizado como paso clave para llevar a cabo la síntesis de numerosos terpenoides^{110b} entre otros bicíclicos como 3 β -hidroximanol (**CLV**), y tricíclicos tales como el metabolito marino Stypoldiona (**CLVIII**) (Esquema 43).

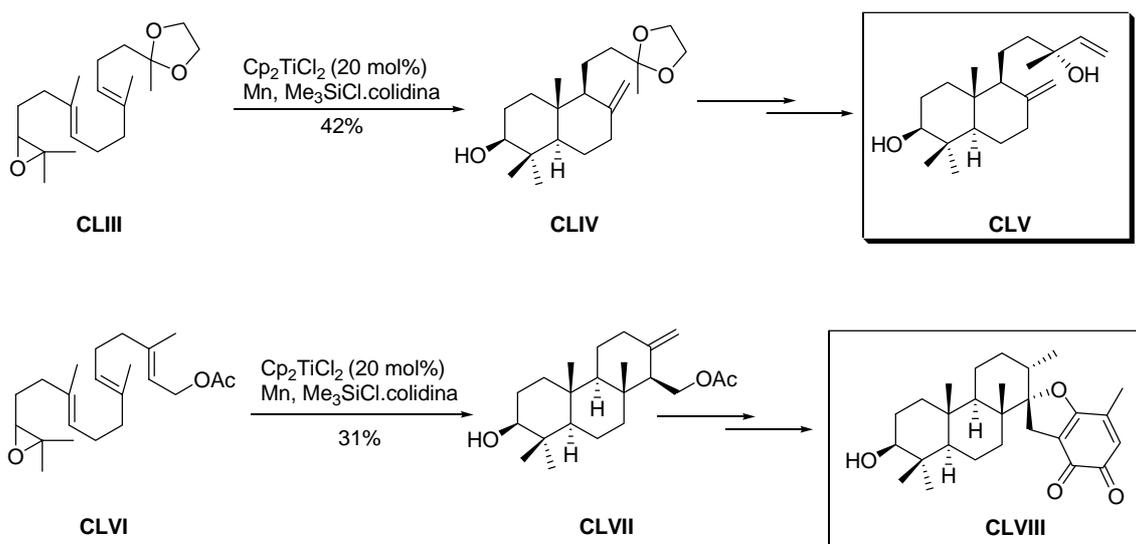
¹¹⁰ (a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078. (b) Para una revisión reciente del empleo de monocloruro de titanoceno en reacciones de apertura de epóxidos y ciclación radicalaria, ver: Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627-1641.

¹¹¹ Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, J. E.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793-2796.

¹¹² Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Álvarez-Manzaneda, R.; Quílez del Moral, J. F.; Chahboun, R.; Linares, P.; Rivas, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8273-8276.

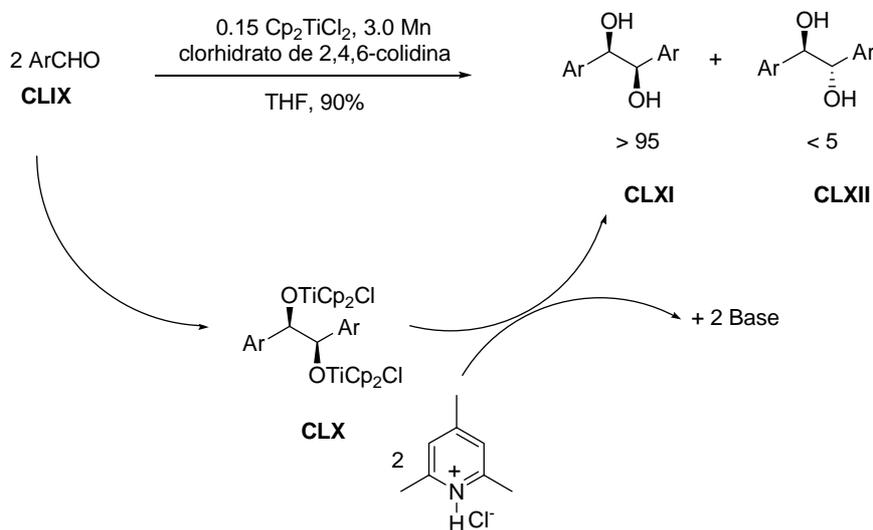
¹¹³ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Álvarez-Manzaneda, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3351-3352.

¹¹⁴ Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-Lopez, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cardenas, Diego J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.



Esquema 43

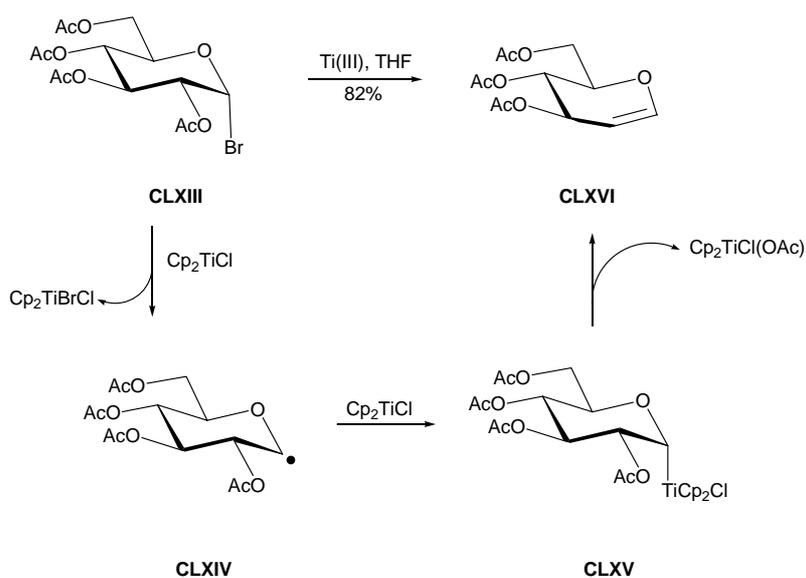
El acoplamiento pinacólico de compuestos carbonílicos mediado con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ se ha empleado eficientemente en la síntesis de 1,2-dioles con buenos rendimientos y altas diastereoselectividades (Esquema 44).¹¹⁵



Esquema 44

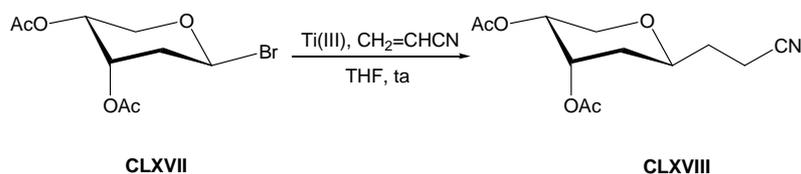
¹¹⁵ Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788.

Dada la capacidad de Ti(III) por la abstracción reductora de átomos de halógeno originando radicales carbonados, Spencer y colaboradores¹¹⁶ lo han empleado para la síntesis de glicales con buenos rendimientos a partir de bromuros y cloruros de glicosilo. La abstracción de átomo de halógeno origina un intermedio radical que es atrapado por un segundo equivalente de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ dando el complejo de glicosilitanio (IV) que tras β -eliminación de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}(\text{OR})$ conduce al correspondiente glical (Esquema 45).



Esquema 45

Esta reacción con derivados halogenados en carbohidratos también se ha empleado para la formación de C-glicósidos, utilizando aceptores de Michael¹¹⁷ tales como acrilonitrilo o acrilato de metilo (Esquema 46).

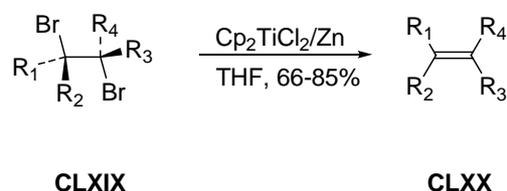


Esquema 46

¹¹⁶ Spencer, R. P.; Cavallaro, C. L.; Schwartz, J. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 3987-3995.

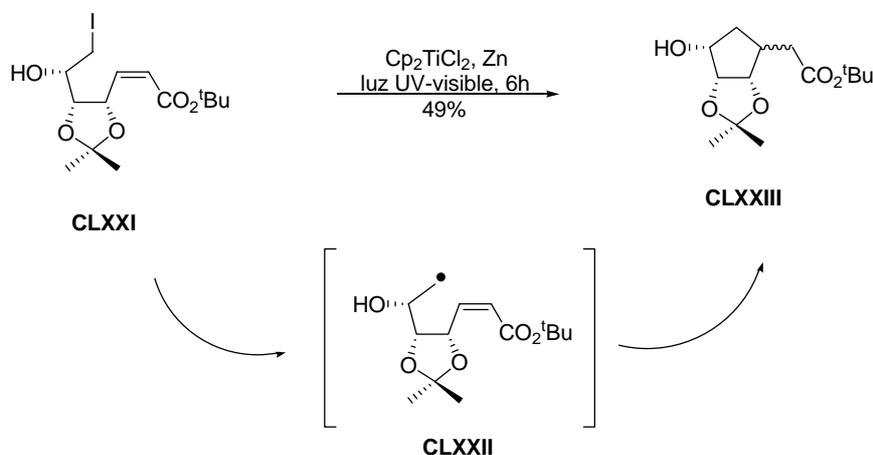
¹¹⁷ Spencer, R. P.; Schwartz, J. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 4204-4205.

Davies y colaboradores⁹⁹ han usado el agente reductor $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ como método alternativo a otros reactivos ampliamente utilizados para convertir 1,2-dibromuros en los correspondientes alquenos con buenos rendimientos (Esquema 47).



Esquema 47

Por otra parte, $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ también ha sido empleado en la reducción de haluros orgánicos alquílicos no activados, bajo condiciones de fotoirradiación.¹⁰² Así, la reacción del iodo derivado **CLXXI** en presencia de $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Zn}$ y luz UV-visible después de 6 horas, condujo al producto de ciclación 5-*exo*-trig **CLXXIII** (Esquema 48).

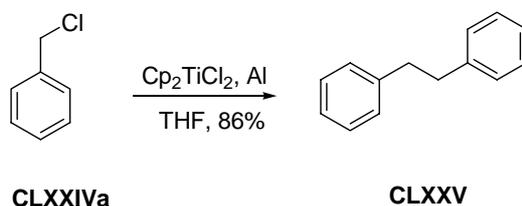


Esquema 48

Haluros alílicos y bencílicos son reducidos con cantidades equimoleculares de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ a temperatura ambiente. Yanlong y colaboradores¹¹⁸ obtienen así los correspondientes productos de homoacoplamiento. Dibencilo (**CLXXV**) se obtiene con

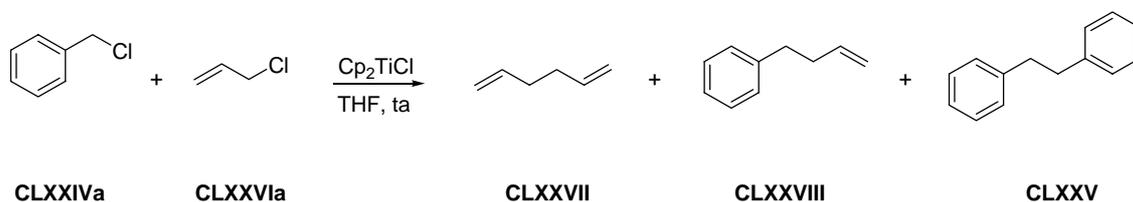
¹¹⁸ Yanlong, Q.; Guisheng, L.; Huang, Y. *J. Organometallic Chem.* **1990**, *381*, 29-34.

un 86% de rendimiento cuando el cloruro de bencilo (**CLXXIVa**) se añade a una solución de Ti(III) en THF (Esquema 49).



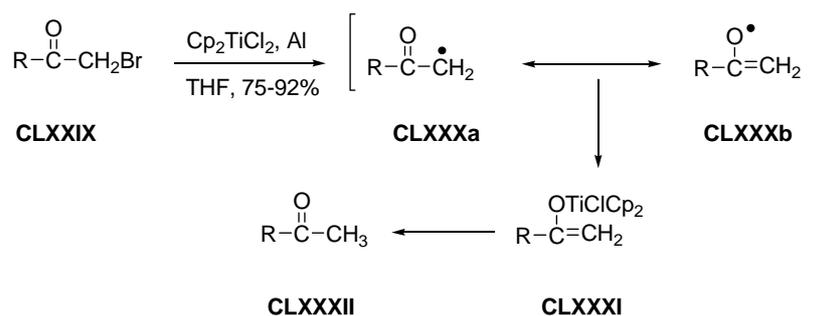
Esquema 49

El producto de heteroacoplamiento **CLXXVIII** también se puede obtener cuando cloruro de alilo (**CLXXVIa**) se pone en presencia de cloruro de bencilo (**CLXXIVa**) y dos equivalentes de Cp_2TiCl . Además de un 32% de producto de heteroacoplamiento **CLXXVIII**, se forman los correspondientes productos de homoacoplamiento: 1,5-hexadieno (**CLXXVII**) (33%) y dibencilo (**CLXXV**) (35%) (Esquema 50).



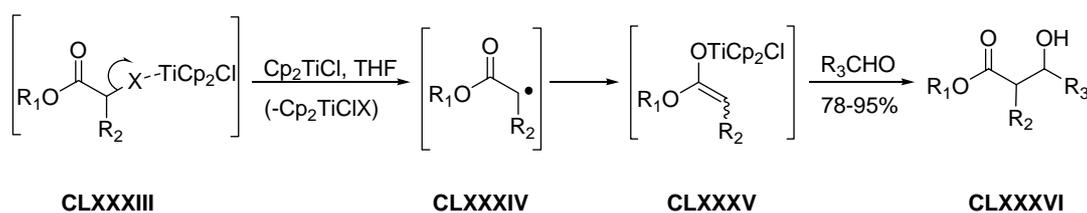
Esquema 50

Asimismo, las α -bromocetonas también son reactivas en presencia de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$.¹¹⁷ La reacción transcurre mediante abstracción del átomo de bromo de la α -bromocetona para dar el radical **CLXXX** que es atrapado por otro equivalente de Cp_2TiCl para formar el enolato de titanio **CLXXXI**, que en presencia de ácido clorhídrico conduce al correspondiente producto de reducción, con rendimientos satisfactorios y condiciones suaves de reacción (Esquema 51).



Esquema 51

El enolato de titanio **CLXXXV**, procedente del α -halo éster **CLXXXIII**, en presencia de un electrófilo como un aldehído, puede dar lugar a β -hidroxi-ésteres tales como **CLXXXVI** con buenos rendimientos (Esquema 52). El empleo de aldehídos aromáticos en esta reacción no conduce a buenos resultados debido a la reacción competitiva de acoplamiento pinacólico.¹¹⁹

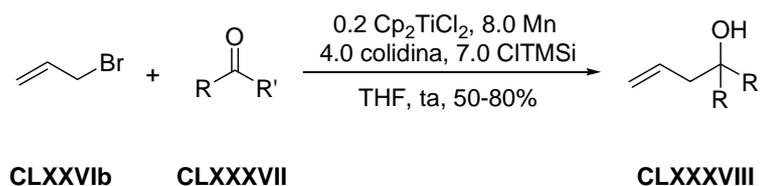


Esquema 52

También se ha empleado Cp_2TiCl para la obtención de alcoholes homoalílicos mediante reacción de bromuros alílicos y bencílicos con aldehídos o cetonas^{104,120} y bajo condiciones suaves de reacción (Esquema 53).

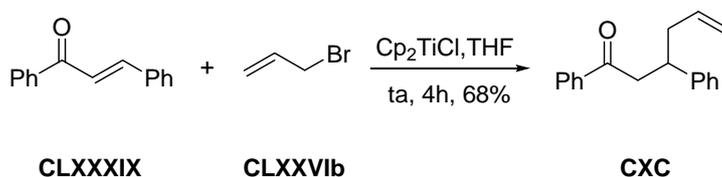
¹¹⁹ Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070-2071.

¹²⁰ Jana, S.; Guin, C.; Chandra Roy, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6575-6577.



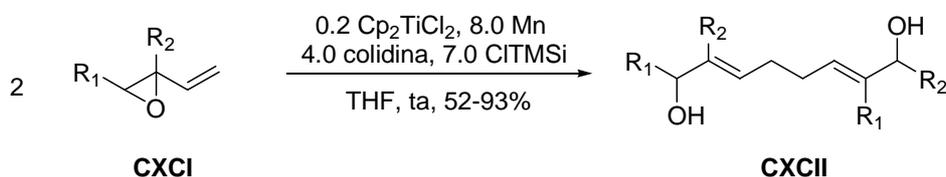
Esquema 53

La adición conjugada de bromuros alílicos a cetonas y ésteres α,β -insaturados¹²¹ en presencia de Cp_2TiCl , constituye un método suave y eficaz para la formación de enlaces carbono-carbono mediante la formación del producto de adición 1,4 a través de un proceso radicalario (Esquema 54).



Esquema 54

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha desarrollado un nuevo método para la formación de enlaces carbono-carbono mediante la apertura homolítica de vinilepóxidos tales como **CXCI**, catalizadas por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, originando los correspondientes productos de homoacoplamiento **CXCII** con rendimientos de buenos a excelentes^{101,122} (Esquema 55).



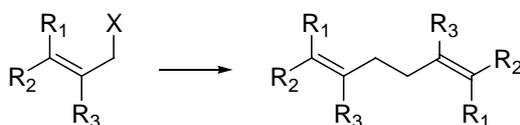
Esquema 55

¹²¹ Mandal, S. K.; Jana, S.; Chandra Roy, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6115-6117.

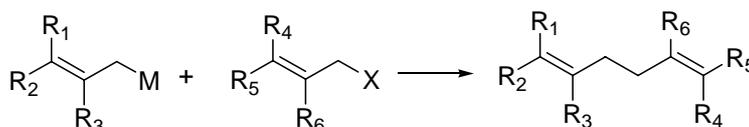
¹²² Este trabajo forma parte de la Tesis Doctoral de Jesús F. Arteaga, Universidad de Granada, que actualmente se encuentra en redacción.

4. REACCIONES DE HOMO- Y HETEROACOPLAMIENTO DE DERIVADOS HALOGENADOS ALÍLICOS

Las reacciones de homo- (Esquema 56) y heteroacoplamiento de derivados halogenados alílicos (Esquema 57), constituyen un buen método para la formación de enlaces carbono-carbono en síntesis orgánica,¹²³ ya que conducen a la formación de 1,5-dienos, agrupación que se encuentra presente en un gran número de productos naturales.



Esquema 56



Esquema 57

Hasta la fecha, se han empleado diferentes métodos para el homo- y heteroacoplamiento de derivados halogenados alílicos y bencílicos. Desde que Corey *et al.*¹²⁴ en 1964 llevaran a cabo reacciones de acoplamiento en presencia de Ni(CO)₄, se han descrito importantes contribuciones en el desarrollo de esta metodología. Entre ellas existen métodos de homoacoplamiento electroquímico,¹²⁵ y métodos de homo- y heteroacoplamiento mediante el empleo de metales.¹²⁶

A continuación, describimos algunos de los métodos más empleados que aparecen en bibliografía.

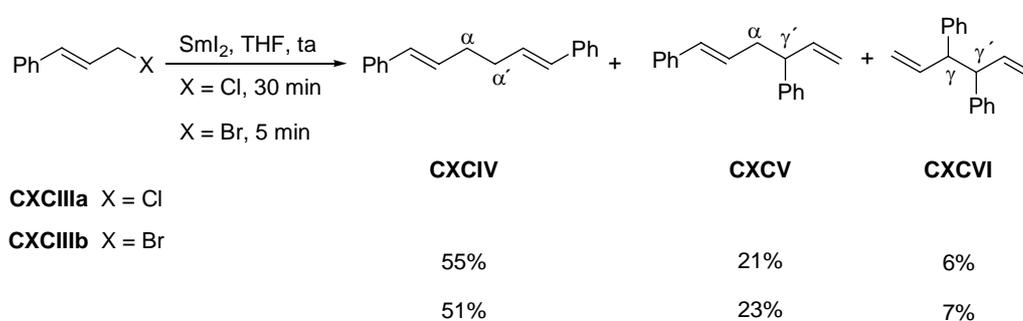
¹²³ Para una revisión, ver: Baker, R. *Chem. Rev.* **1973**, 73, 487-530.

¹²⁴ Corey, E. J.; Hamanaka, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1641-1642.

¹²⁵ (a) Yoshida, J.; Funahashi, H.; Iwasaki, H.; Kawabata, N. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4469-4472. (b) Tokuda, M.; Endate, K.; Sugimoto, H. *Chem. Lett.* **1988**, 945-948.

¹²⁶ Coupling Reactions Between sp³ Carbon Centers en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Patenden, G., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 3, 413-434.

Los haluros alílicos y bencílicos reaccionan rápidamente en presencia del conocido agente reductor SmI_2 ,¹²⁷ (reactivo muy útil en síntesis orgánica, introducido en 1980 por Girard, Namy y Kagan),¹²⁸ originando exclusivamente los productos de homoacoplamiento con buenos rendimientos. Así cloruro de cinamilo (**CXCIIIa**) condujo en 30 minutos a la mezcla de los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$, $\alpha\gamma'$ y $\gamma\gamma'$ (**CXCIV**, **CXCV**, **CXCVI**) con un 51%, 23% y 7% de rendimiento respectivamente. Cuando se empleó bromuro de cinamilo (**CXCIIIb**), en tan sólo 5 minutos, se obtienen los mismos productos de acoplamiento: $\alpha\alpha'$, $\alpha\gamma'$ y $\gamma\gamma'$ (**CXCIV**, **CXCV**, **CXCVI**) con rendimientos parecidos (55%, 21% y 6%) (Esquema 58).



Esquema 58

De la misma forma, la reacción de cloruro de bencilo (**CLXXIVa**) con SmI_2 , condujo al dibencilo (**CLXXV**) con un 67% de rendimiento en 90 minutos, mientras que el bromuro de bencilo (**CLXXIVb**) en las mismas condiciones, originó **CLXXV** con un 82% de rendimiento en tan sólo 20 minutos (Esquema 59).

¹²⁷ Para una revisión de este reactivo, ver: (a) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338. (b) Curran, D. P.; Fevig, T. L.; Jasperse, C. P.; Tottleben, M. J. *Synlett* **1992**, *12*, 943-961.

¹²⁸ Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.

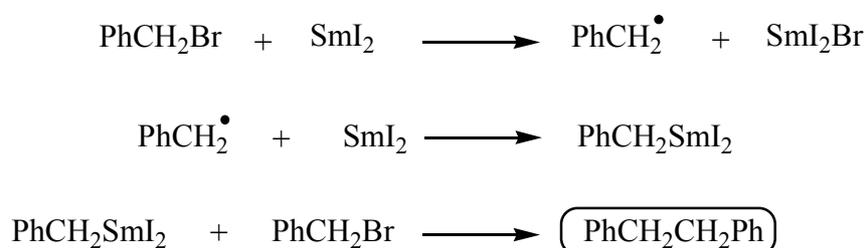


Esquema 59

El mecanismo por el cual se forman los correspondientes productos de homoacoplamiento en presencia de este reactivo no está claro. H. B. Kagan propone la formación de los mismos a través de colisión de radicales (Esquema 60), Denis P. Curran,^{127b} sin embargo, pone de manifiesto que hay evidencias que apoyan que los productos de acoplamiento no se forman mediante combinación de radicales. En su lugar se forma un alilsamario -mediante un proceso de segunda transferencia electrónica- que reacciona con otra molécula de derivado halogenado, dando lugar así a los correspondientes productos de homoacoplamiento (Esquema 61).

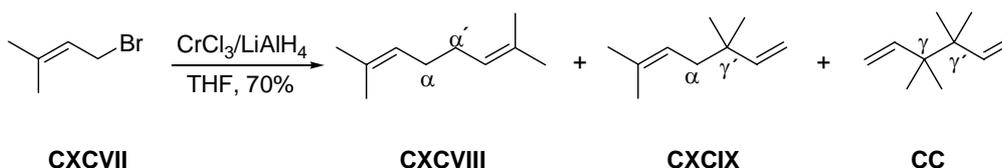


Esquema 60



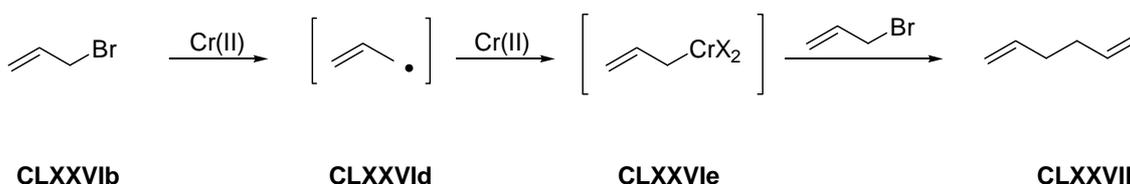
Esquema 61

Los haluros alílicos también sufren procesos de homoacoplamiento en presencia del reactivo de transferencia electrónica Cr(II).¹²⁹ Así cuando el bromuro alílico **CXCVII** se trata con CrCl₃/LiAlH₄, se obtienen tanto los productos de acoplamiento αα', como αγ' y γγ' (**CXCVIII**, **CXCIX**, **CC**) con un 70% de rendimiento y en proporción 72:22:6 (Esquema 62).



Esquema 62

Desde un punto de vista mecanístico, esta reacción se puede explicar a través de la formación en primer lugar de un radical de tipo alílico, el cual se reduciría rápidamente en presencia de un exceso de Cr(II) para dar el correspondiente intermedio alilcromo, que reaccionaría con los derivados halogenados alílicos de partida originando los productos de homoacoplamiento (Esquema 63).

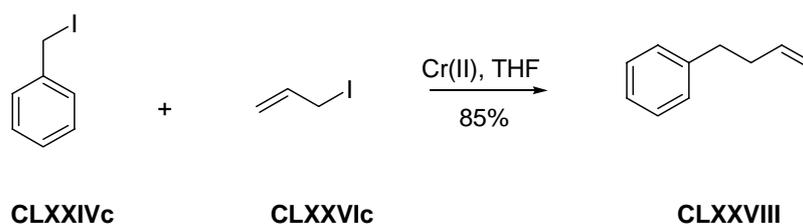


Esquema 63

Este reactivo de Cr(II) también ha sido empleado por Sustmann *et al.*¹³⁰ en reacciones de heteroacoplamiento, por ejemplo mediante la adición de un derivado halogenado alílico sobre un bencilcromo formado previamente (Esquema 64).

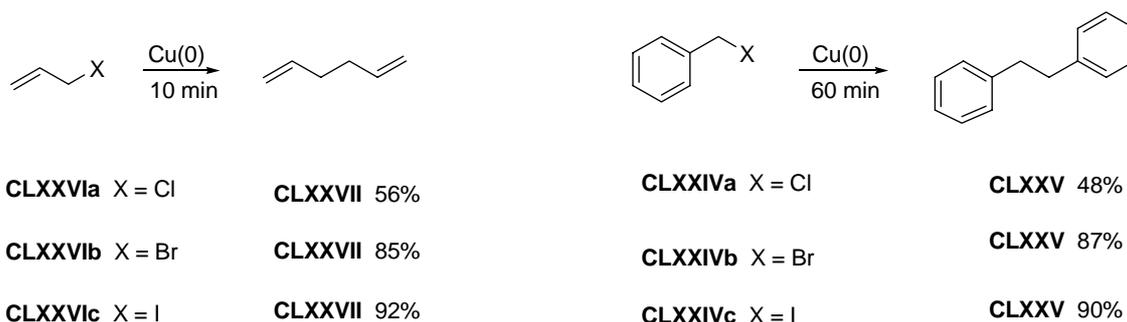
¹²⁹ Para una revisión de este reactivo, ver: Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991-1045.

¹³⁰ Sustmann, R.; Altevogt, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5167-5170.



Esquema 64

Otro reactivo empleado en reacciones de homoacoplamiento es el cobre metálico. Ebert *et al.*,¹³¹ observaron que tanto cloruro como bromuro y yoduro de alilo y de bencilo reaccionaban en presencia de cobre(0) –[generado *in situ* mediante la reducción con naftalenuro de litio de complejos de Cu(I) con trialquilfosfinas (CuI.PR₃)]- para dar lugar a los respectivos productos de homoacoplamiento con buenos rendimientos: 1,5-hexadieno (**CLXXVII**) y dibencilo (**CLXXV**) (Esquema 65).

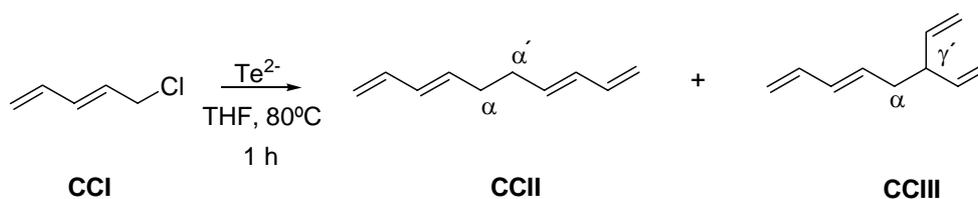


Esquema 65

En 1982, Clive *et al.*¹³² llevaron a cabo el acoplamiento de una gran variedad de haluros alílicos (bromo y cloro-derivados) en presencia de Te²⁻ (generado *in situ* a partir de la reducción de telurio metálico en polvo con LiB(C₂H₅)₃H) bajo condiciones de reacción suaves, conduciendo con buenos rendimientos a los correspondientes productos de acoplamiento: 1,5-dienos. Por ejemplo, el derivado clorado alílico **CCI** en presencia de Te²⁻, condujo con un 82% de rendimiento a la mezcla de los productos de acoplamiento αα' y αγ' (**CCII**, **CCIII**) en proporción 1.3:1 (Esquema 66).

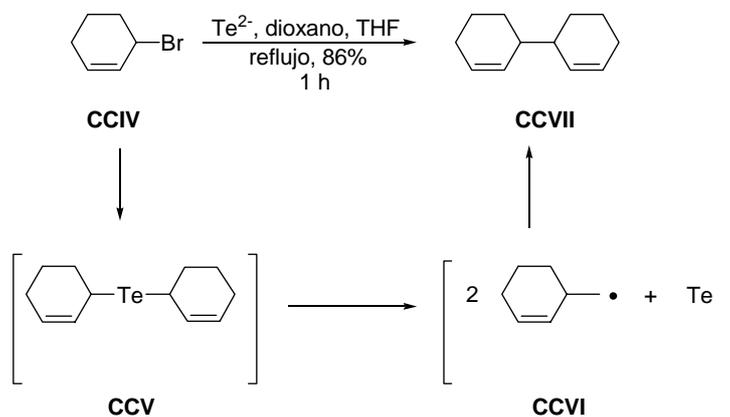
¹³¹ Ginah, F. O.; Donovan, T. A.; Suchan, S. D.; Pfenning, D. R.; Ebert, G. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 584-589.

¹³² Clive, D. L. J.; Anderson, P. C.; Moss, N.; Singh, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1641-1647.



Esquema 66

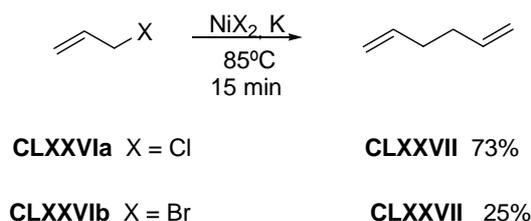
Estudios mecanísticos han establecido la existencia de un intermedio telururo bisalílico que origina los radicales alílicos, los cuales dimerizan, formando el producto de homoacoplamiento (Esquema 67).



Esquema 67

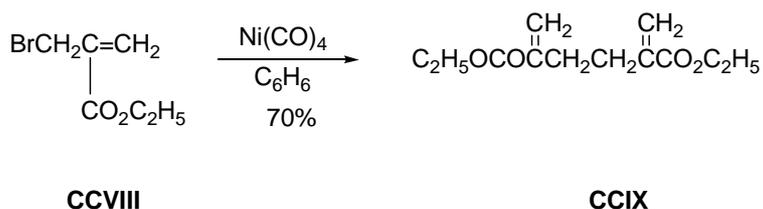
Rieke *et al.*,¹³³ llevaron a cabo el homoacoplamiento de cloruro y bromuro de alilo (**CLXXVIa** y **CLXXVIb**) por formación del compuesto $(\pi\text{-alil NiX})_2$, obteniendo 1,5-hexadieno (**CLXXVII**) con un 73% y un 25% de rendimiento respectivamente (Esquema 68).

¹³³ (a) Rieke, R. D.; Kavaliunas, A. V.; Rhyne, L. D.; Fraser, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 246-248. (b) INab, S.; Matsumoto, H.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2093-2098.



Esquema 68

Los complejos (π -alil NiX)₂¹³⁴ se preparan normalmente a partir de un derivado halogenado alílico y de especies de Ni(0), tales como Ni(CO)₄. El procedimiento más común implica el tratamiento de un bromuro alílico con Ni(CO)₄ a 50-70°C.¹³⁵ Cuando el bromuro alílico **CCVIII** se puso en presencia de Ni(CO)₄ en benceno a 50°C, se formó el producto de acoplamiento **CCIX** con un 70% de rendimiento (Esquema 69).

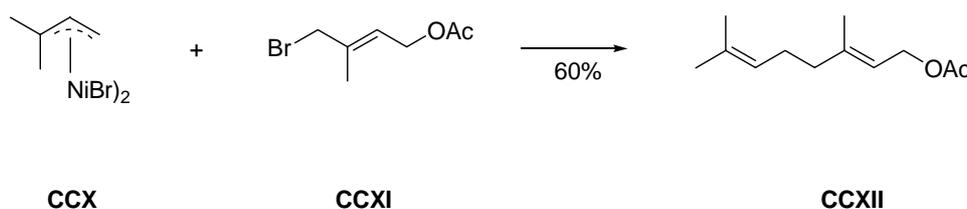


Esquema 69

Se han llevado a cabo reacciones de heteroacoplamiento con rendimientos razonables en presencia de este reactivo, donde el complejo de níquel **CCX** reacciona con el derivado bromado alílico **CCXI**, originando un 60% del producto de heteroacoplamiento, el monoterpeno acetato de geranilo (**CCXII**), formándose solamente pequeñas cantidades de los correspondientes productos de homoacoplamiento (Esquema 70).

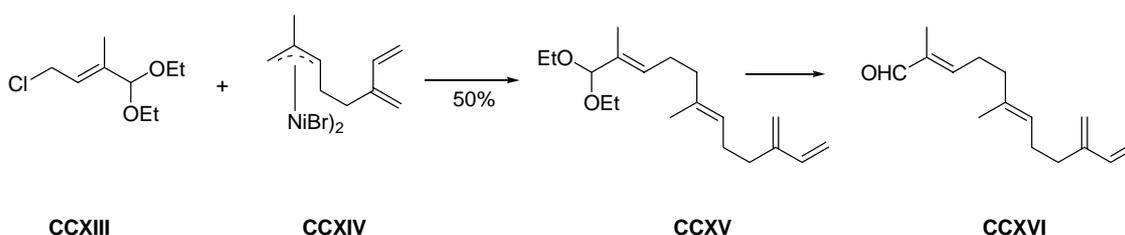
¹³⁴ Para una revisión sobre el uso sintético de este reactivo, ver: Billington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1985**, 14, 93-120.

¹³⁵ Semmelhack, M. F.; Helquist, P. M. *Org. Synth.* **1972**, 52, 115-121.



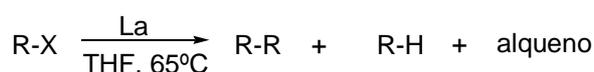
Esquema 70

Seguendo este método, β -sinensal (**CCXVI**), aldehído sesquiterpénico, ha sido preparado a partir del cloruro alílico **CCXIII** y el complejo (π -alil NiX)₂ **CCXIV**.¹³⁶ Además de la formación de un 50% del producto de heteroacoplamiento deseado **CCXV**, se formaron como productos minoritarios los correspondientes productos de homoacoplamiento (20% y 26%) (Esquema 71).



Esquema 71

En los últimos años, Sonoda *et al.*¹³⁷ han investigado el empleo de lantano metálico en síntesis orgánica. La reacción de derivados halogenados alquílicos no activados R-X en presencia de lantano conduce mayoritariamente al producto de homoacoplamiento R-R, además del producto de reducción R-H, y la correspondiente olefina, sobre todo cuando se utilizan derivados halogenados secundarios y terciarios (Esquema 72).

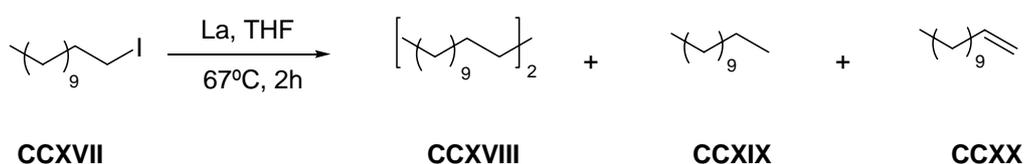


Esquema 72

¹³⁶ Sato, K.; Inoue, S.; Watanabe, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1981**, 9, 2411-2414.

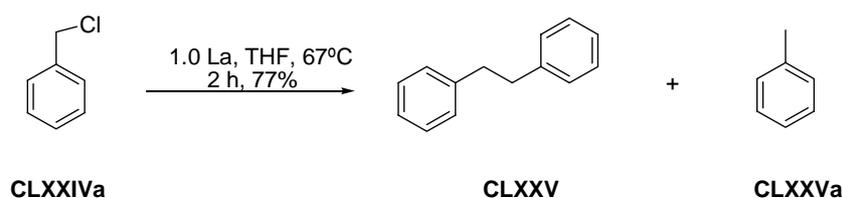
¹³⁷ Nishino, T.; Watanabe, T.; Okada, M.; Nishiyama, Y.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 966-969.

Así, cuando la reacción se llevó a cabo con 1-iodododecano (**CCXVII**) en presencia de cantidades estequiométricas de lantano, se obtuvo un 70% de **CCXVIII**, producto correspondiente a la reacción de dimerización, además de un 18% del producto de reducción **CCXIX** y un 6% de la olefina **CCXX** (Esquema 73).



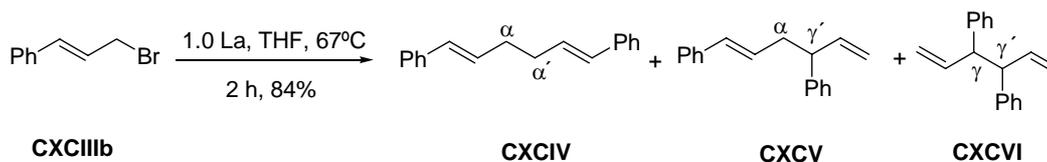
Esquema 73

Esta reacción en presencia de lantano metálico también ha sido aplicada a derivados halogenados alílicos y bencílicos, de forma que se ha llevado a cabo la dimerización reductiva de cloruro de bencilo (**CLXXIVa**) y bromuro de cinamilo (**CXCIIIb**) para obtener eficientemente los correspondientes productos de homoacoplamiento. En el caso del cloruro de bencilo, se obtiene un 77% de dibencilo (**CLXXV**) junto con un 6% del correspondiente producto de reducción **CLXXVa** (Esquema 74).



Esquema 74

En el caso de bromuro de cinamilo (**CXCIIIb**), se obtienen los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$, $\alpha\gamma'$ y $\gamma\gamma'$ (**CXCIV**, **CXCV**, **CXCVI**) en proporción 33:48:19 con un 84% de rendimiento, junto con un 4% del producto de reducción (Esquema 75).



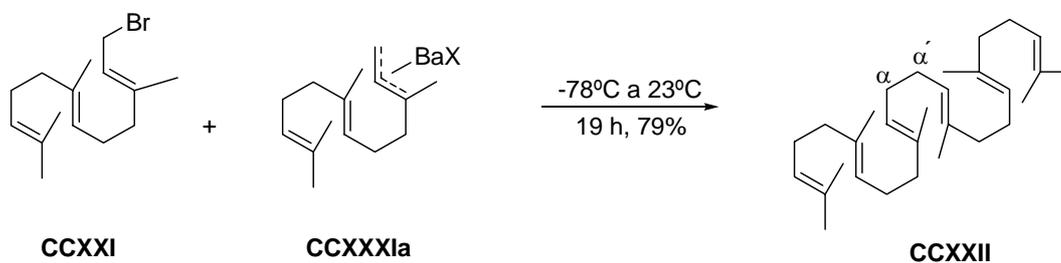
Esquema 75

Desde un punto de vista mecanístico, los autores proponen que los radicales formados a través de la transferencia electrónica del lantano al derivado halogenado, son las especies implicadas en el proceso de homoacoplamiento (Esquema 76).



Esquema 76

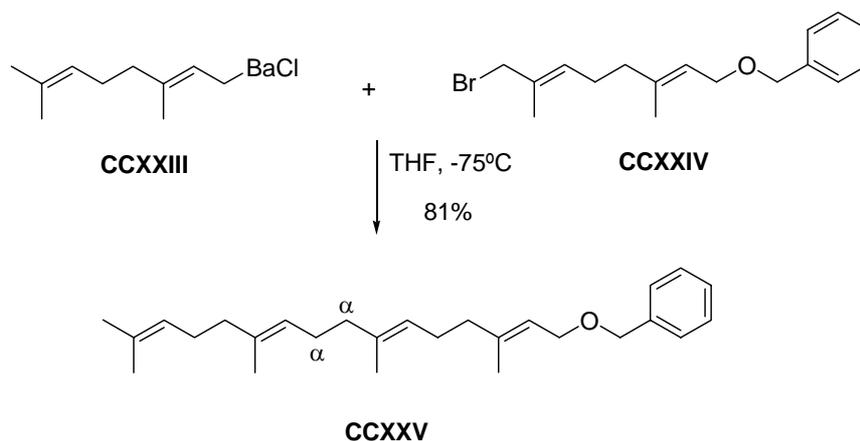
Otro metal utilizado en procesos de homoacoplamiento ha sido bario. En el campo de los terpenoides, la reacción de homoacoplamiento de haluros alílicos usando bario, origina exclusivamente los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$. Este proceso llevado a cabo por Corey *et al.*,¹³⁸ representó la primera síntesis directa del triterpeno escualeno (**CCXXII**) con un 79% de rendimiento mediante el acoplamiento de dos unidades de *E,E*-farnesilo (**CCXXI**) (Esquema 77).



Esquema 77

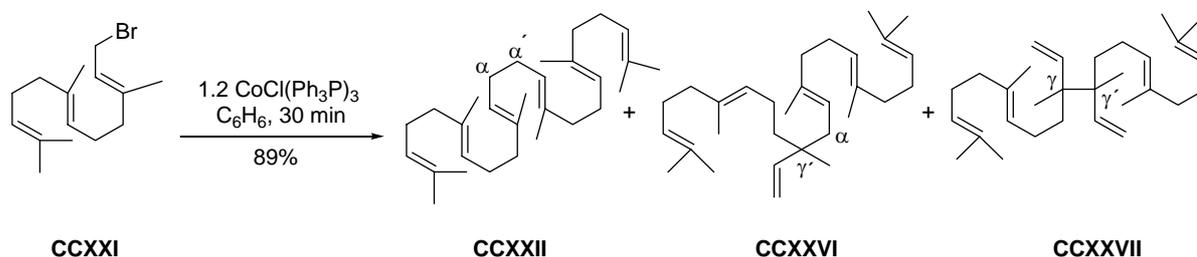
¹³⁸ Corey, E. J.; Shieh, W.-C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6435-6438.

La síntesis de dienos asimétricos a través del heteroacoplamiento regioselectivo $\alpha\alpha'$ de derivados halogenados alílicos, también se ha abordado mediante el empleo de este reactivo. Así el bencil éter de geranilgeraniol (**CCXXV**), se obtuvo con un 81% de rendimiento mediante el tratamiento del bromuro alílico (**CCXXIV**) con el geranilbario¹³⁹ (**CCXXIII**) a -75°C en tetrahidrofurano (Esquema 78).



Esquema 78

Otra síntesis de escualeno a partir de bromuro de farnesilo fue llevado a cabo por Yamada *et al.*,¹⁴⁰ y emplea el reactivo clorotris(trifenilfosfina)cobalto (I) ($\text{CoCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$). Esta reacción se llevó a cabo bajo condiciones suaves de reacción, obteniéndose escualeno en un 55%, además de los productos de acoplamiento $\alpha\gamma'$ y $\gamma\gamma'$ (**CCXXVI**, **CCXXVII**) con un 22% y 12% de rendimiento respectivamente (Esquema 79).

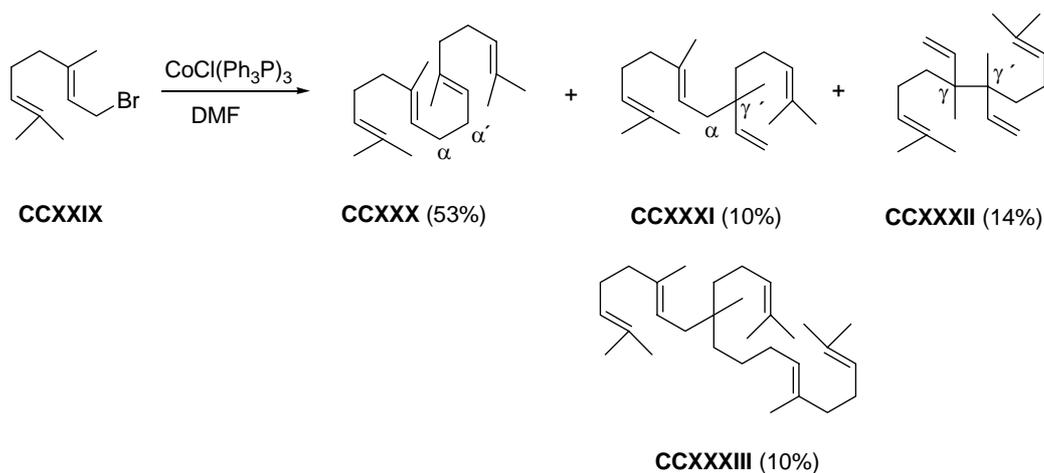


Esquema 79

¹³⁹ El geranilbario **CCXXIII** se prepara a partir de cloruro de geranilo en THF usando BaI_2 anhidro y dos equivalentes de bifeniluro de litio.

¹⁴⁰ Momose, D.; Iguchi, K.; Sugiyama, T.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 921-924.

Cuando la reacción se llevó a cabo con bromuro de geranilo (**CCXXIX**) en presencia de un disolvente polar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y hexametilfosforamida, se formó una especie trimérica **CCXXXIII**, además de los correspondientes productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ (**CCXXX**), $\alpha\gamma'$ (**CCXXXI**) y $\gamma\gamma'$ (**CCXXXII**) (Esquema 80).

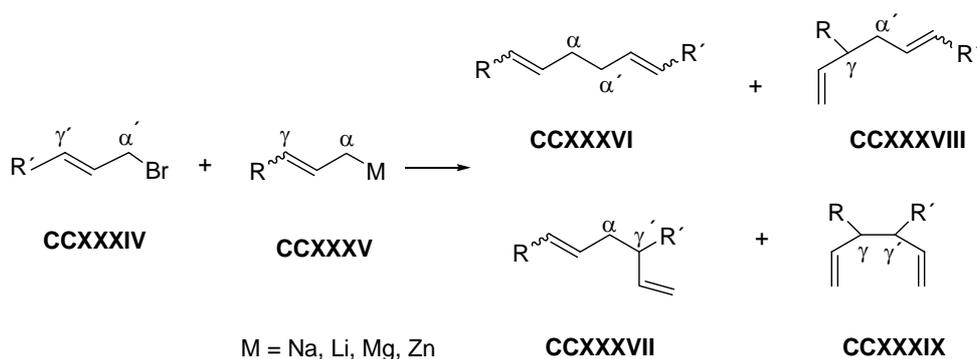


Esquema 80

Los autores explican la formación del trímero **CCXXXIII** mediante la adición del radical geranilo a la posición menos impedida de la olefina presente en el producto de acoplamiento $\alpha\gamma'$ (**CCXXXI**).

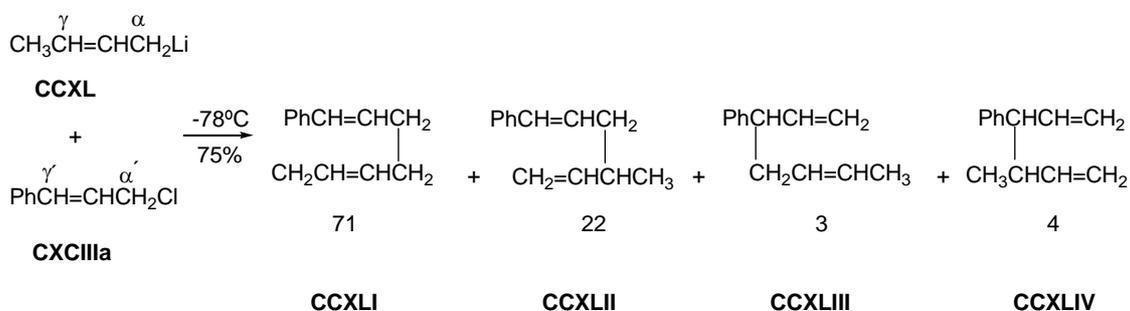
Yamamoto *et al.*,¹⁴¹ demostraron que la reacción de haluros alílicos tales como **CCXXXIV** y de organometálicos alílicos del tipo **CCXXXV**, donde $\text{M} = \text{Na}, \text{Li}, \text{Mg}, \text{Zn}$, conduce generalmente a la mezcla de los cuatro productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$, $\alpha\gamma'$, $\gamma\alpha'$ y $\gamma\gamma'$ (**CCXXXVI**, **CCXXXVII**, **CCXXXVIII**, **CCXXXIX**) (Esquema 81).

¹⁴¹ Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6282-6284.



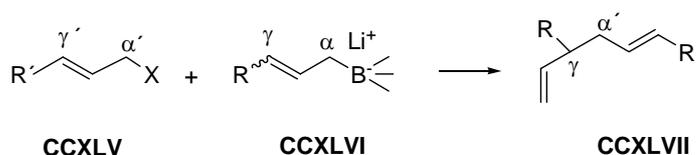
Esquema 81

Por ejemplo, el organometálico alílico (**CCXL**), en presencia de cloruro de cinamilo (**CXCIIIa**) a -78°C , originó un 75% de la mezcla de productos de acoplamiento, $\alpha\alpha'$, $\gamma\alpha'$, $\alpha\gamma'$ y $\gamma\gamma'$ (**CCXLI**, **CCXLII**, **CCXLIII**, **CCXLIV**) en proporción 71:22:3:4 (Esquema 82).



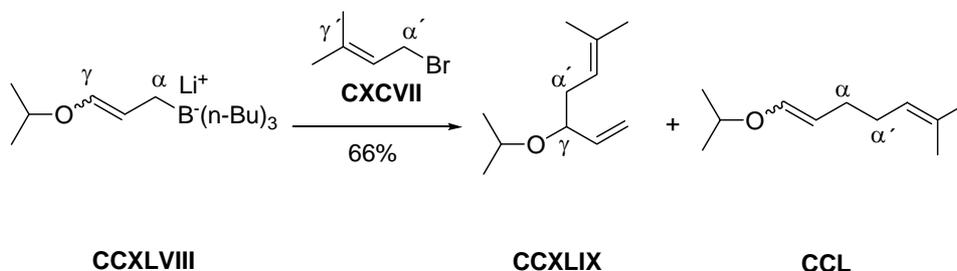
Esquema 82

Sin embargo, cuando se emplearon alilboratos de litio -preparados por la adición de boranos a una solución de un alil litio-, tales como **CCXLVI**, mostraron una alta regioselectividad hacia la formación de los productos de acoplamiento $\gamma\alpha'$ (**CCXLVII**) (Esquema 83).



Esquema 83

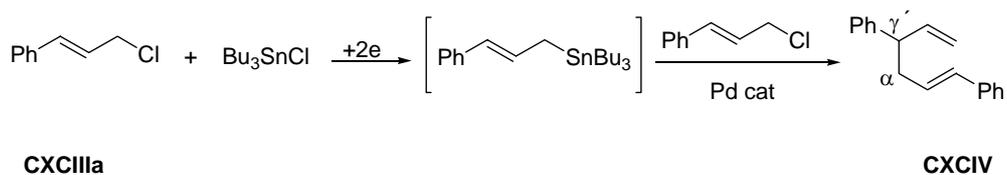
Cuando se lleva a cabo la reacción del alilborato de litio **CCXLVIII** en presencia del bromuro alílico **CXCVII**, se obtiene mayoritariamente **CCXLIX**, resultante del acoplamiento $\gamma\alpha'$, frente a **CCL** resultante del acoplamiento $\alpha\alpha'$ en proporción 81:19 (Esquema 84).



Esquema 84

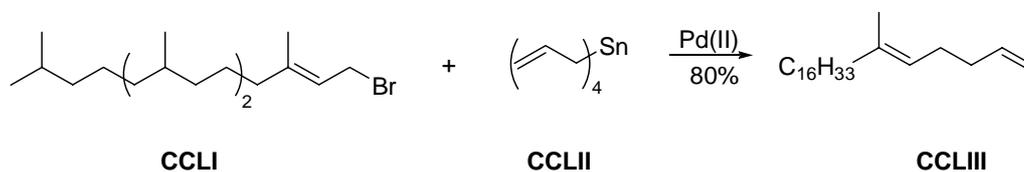
También se han llevado a cabo reacciones de homo- y de heteroacoplamiento empleando paladio. El método consiste en la reacción entre un derivado halogenado alílico y un alilestannano. Este alilestannano se puede generar *in situ*¹⁴² mediante la reducción electroquímica del haluro orgánico con cloruro de tributilestano, que en presencia de paladio conduce al producto $\alpha\gamma'$ como único regioisómero. Cuando cloruro de cinamilo (**CXCIIIa**) se puso a reaccionar en estas condiciones, condujo con un 89% de rendimiento al producto de acoplamiento $\alpha\gamma'$ **CXCIV** como único producto de reacción (Esquema 85).

¹⁴² Yoshida, J.; Funahashi, H.; Iwasaki, H.; Kawabata, N. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4469-4472.



Esquema 85

Cuando el alilestanano **CCLII** se acopla con el bromuro alílico **CCLI**, se obtiene exclusivamente el producto de heteroacoplamiento¹⁴³ **CCLIII** (Esquema 86).



Esquema 86

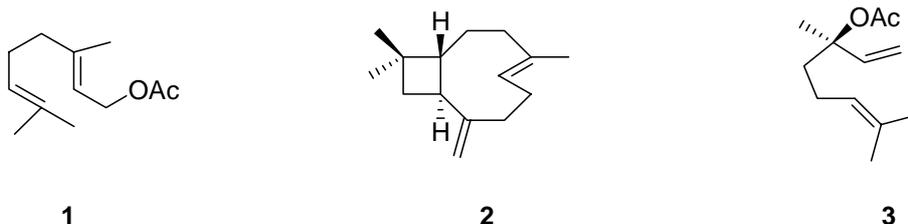
¹⁴³ Godschalx, J.; Stille, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2599-2602.

III. MÉTODOS Y RESULTADOS

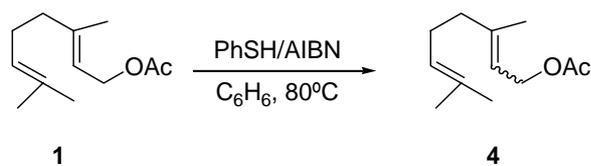
Uno de los objetivos de la Tesis Doctoral consiste en el estudio de ciclaciones radicalarias inducidas por radicales sulfanilo sobre compuestos terpénicos. En este apartado se detallan los resultados obtenidos con distintos terpenos de partida y varios radicales sulfanilo. Además, este método se ha empleado como paso clave en la síntesis de iridoideas como dehydroiridomyrmecin.

1. CICLACIONES RADICALARIAS DE TERPENOS INDUCIDAS POR RADICALES SULFANILO. SÍNTESIS DE *ent*-DEHYDROIRIDOMYRMECIN (28)

El estudio de las reacciones de adición-ciclación inducidas por radicales sulfanilo, comenzó con diferentes sustratos terpénicos, acetato de geranilo (**1**), β -cariofileno (**2**) y acetato de (-)-linalilo (**3**). Se usó como radical fenilsulfanilo (PhS^\bullet) generado a partir de tiofenol (PhSH) y el iniciador radicalario azobisisobutironitrilo (AIBN) en benceno a reflujo. La selección de estos sustratos se realizó en función del patrón de sustitución del doble enlace que dará la reacción de adición inicial.



El tratamiento de **1** y **2** con el radical fenilsulfanilo (PhS^\bullet) no condujo a productos de ciclación. En el caso de **1** sólo se originó una isomerización parcial *E/Z* del doble enlace (esquema 87), mientras que en el caso de β -cariofileno se recuperó el producto de partida.

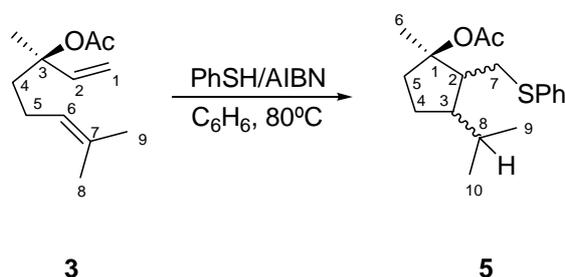


Esquema 87

Estos resultados iniciales pusieron de manifiesto la baja reactividad de dobles enlaces trisustituidos o exocíclicos disustituidos en procesos de adición de radicales sulfanilo.

1.1 Ciclación de acetato de (-)-linalilo (3)

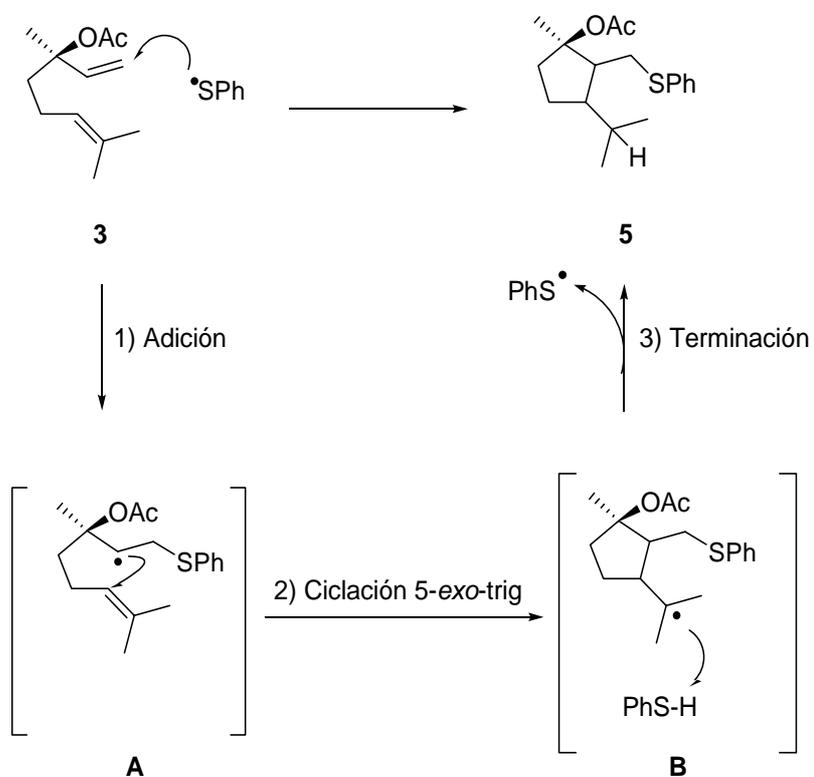
La reacción de acetato de (-)-linalilo con el radical fenilsulfanilo (PhS^\bullet) está recogida en el esquema 88.



Esquema 88

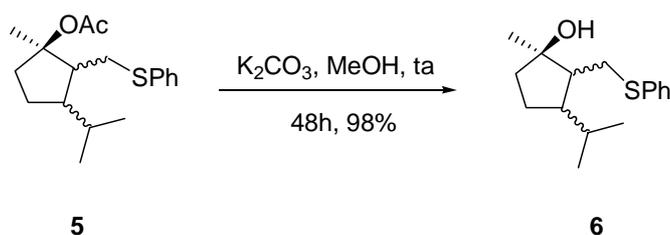
Al cabo de 8 horas de reacción, se observó la formación exclusiva del producto ciclopentánico **5**, a través de un proceso de adición-ciclación 5-*exo*-trig. **5** se obtuvo con un 29% de rendimiento, recuperándose un 40% del material de partida. El compuesto **5** es una mezcla de diastereoisómeros cuyo esqueleto se ha establecido inequívocamente más adelante mediante técnicas espectroscópicas y con ayuda de transformaciones químicas. Así, después de una reacción de saponificación, se pudo aislar como hidroxiderivado el diastereoisómero mayoritario. Por otra parte, la eliminación de AcOH hacia la olefina tetrasustituida condujo a un racémico.

El mecanismo por el cual se forma el producto de ciclación **5**, se puede explicar mediante tres pasos: en primer lugar el radical sulfanilo generado en el paso de iniciación, se adiciona intermolecularmente al doble enlace monosustituido presente en acetato de linalilo (**3**) para dar un nuevo radical carbonado **A**, el cual sufre un proceso de ciclación 5-*exo*-trig dando el radical **B**. La reducción de **B**, mediante abstracción de un átomo de H procedente del feniltiol da el producto cíclico **5** con generación del radical fenilsulfanilo, y así se completa el ciclo de esta reacción en cadena (Esquema 89).



Esquema 89

La resolución de la mezcla de diastereoisómeros **5** no pudo realizarse mediante las técnicas cromatográficas usuales y para facilitar su separación se efectuó la saponificación con $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ (Esquema 90).



Esquema 90

Mediante cromatografía en columna de gel de sílice se pudo aislar el producto mayoritario **6a** (correspondiendo al 50% aproximadamente de la mezcla de alcoholes), cuya estructura carbonada fue establecida mediante técnicas espectroscópicas. El espectro de masas de alta resolución (FABHRMS) presenta un ión molecular $[\text{M}+\text{Na}]^+$ a m/z 287.1440 que indica una fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{OS}$. En el espectro de IR (espectro 6a) se observa a 3443 cm^{-1} una banda ancha correspondiente a absorción de grupo hidroxilo. La asignación inequívoca de los espectros de ^1H (espectro 6b) y ^{13}C RMN (espectro 6c) se ha realizado mediante experiencias bidimensionales de COSY (espectro 6d), HMQC (espectro 6e) y HMBC (espectro 6f).

En la tabla 1 se representan los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C RMN del compuesto **6a**.

Tabla 1. Datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto **6a**

Átomo	^1H	^{13}C
1		80.8
2	1.93-2.10 m	49.7
3	1.51-1.75 m	51.1
4a	1.42-1.50 m	27.1
4b	1.51-1.75 m	27.1
5a	1.51-1.75 m	39.8
5b	1.80-1.92 m	39.8
6	1.40 sa	32.1
7	2.90-3.10 m	31.2
8	1.51-1.75 m	29.0
9	0.80 d (5.6)	21.6
10	0.90 d (5.6)	22.1
1'		136.6
2', 6'	7.37 d (7.4)	129.0
4'	7.15-7.22 m	126.5
3', 5'	7.28 ta (7.4)	130.1

Entre paréntesis se indican los valores de la constante de acoplamiento en Hz

El análisis espectroscópico exhaustivo de **6a** permitió establecer el esqueleto de iridano.¹⁴⁴ La estereoquímica relativa de **6a** fue deducida mediante experiencias nOe dif. (Figura 3). La configuración de los carbonos C-2 y C-3 se ha determinado en base al efecto nOe observado entre H-6 y H-2 (espectro 6g) y H-2 y H-3 (espectro 6h).

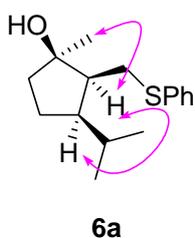


Figura 3. Efectos nOe más significativos de **6a**

Con el fin de optimizar la reacción de adición-ciclación se ensayaron diferentes condiciones (tabla 2, entradas 1-4).¹⁴⁵ Los primeros ensayos empleaban 1 equivalente de PhSH y 0.5 equivalentes de AIBN, y en estas condiciones se comprobó mediante CCF que la reacción no se completaba, quedando mucho producto de partida sin reaccionar. Por eso se añadió al medio de reacción un equivalente más de PhSH y 0.5 equivalentes de AIBN (tabla 2, entrada 1). En estas condiciones se consiguió como máximo un 29% de rendimiento de producto de ciclación **5**. En otro ensayo posterior se adicionó lentamente 3 equivalentes de PhSH y 1 equivalente de AIBN repartido en tres porciones iguales, (tabla 2, entrada 2), para evitar en lo posible la formación del dímero procedente de la dimerización del radical sulfanilo. Finalmente se usaron 2 equivalentes de PhSH y 1 equivalente de AIBN que se adicionaron lentamente de una sola vez (tabla 2, entrada 3). En el primer caso, se obtuvieron resultados análogos al primer ensayo (24% de **5**, recuperándose un 35% de material de partida). En el segundo caso se mejoraron los resultados (35% de **5**, recuperándose un 26% de producto de partida). A la vista de los datos obtenidos se realizó un último ensayo, añadiendo 3 equivalentes de PhSH y 1 equivalente de AIBN (tabla 2, entrada 4), que se adicionaron lentamente en una vez. En este caso, los resultados fueron similares a los obtenidos cuando se utilizaron 2 equivalentes de PhSH.

¹⁴⁴ Connolly, J. D. Hill, R. A., Eds. Diccionario de Terpenoides, Chapman & Hall: London, U. K., 1991; Vol. 3.

¹⁴⁵ Para ver las condiciones de dilución en las que se ha llevado a cabo la reacción de adición-ciclación, ver parte experimental, (apartado B, página 139).

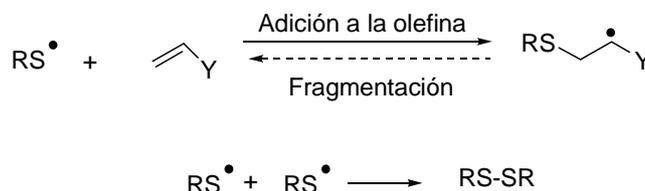
Tabla 2. Intento de optimización de las condiciones de la reacción de adición-ciclación

entrada	compuesto	equiv de PhSH	equiv de AIBN	velocidad _{adición}	rendimiento (%)
1	3	(1+1)	(0.5+0.5)	8 mL/h	29 ^a
2	3	(1+1+1)	(0.5+0.5+0.5)	8 mL/h	24 ^b
3	3	2	1	8 mL/h	35 ^c
4	3	3	1	8 mL/h	35 ^d

^aSe recupera un 40% de producto de partida **3**. ^bSe recupera un 35% de **3**. ^cSe recupera un 26% de **3**. ^dSe recupera un 25% de **3**.

Como resultado de este estudio, se seleccionó la utilización de 2 equivalentes de PhSH y 1 equivalente de iniciador radicalario AIBN en las siguientes reacciones de ciclación efectuadas.

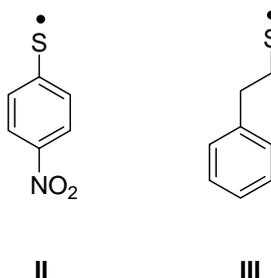
El bajo rendimiento obtenido en todos los casos, puede ser atribuido a dos procesos que compiten con la reacción de adición-ciclación. Por un lado, la reacción de adición del radical sulfanilo al doble enlace monosustituido del monoterpreno **3** y formación de una concentración alta de radical carbonado está poco favorecida. Esto es debido a la baja reactividad del radical fenilsulfanilo, consecuencia de su estabilización por resonancia, lo cual hace reversible este proceso.¹⁴⁶ La adición del radical sulfanilo a la olefina compite con la reacción inversa de fragmentación, cuya facilidad depende fuertemente de la estabilización del radical inicial (Esquema 91). Por otro lado, hay que tener en cuenta que el proceso de adición-ciclación, compite con un proceso de dimerización de los radicales sulfanilo, originando el disulfuro correspondiente (RS-SR) (Esquema 91).



Esquema 91

¹⁴⁶ (a) Montecchi, P. C.; Navacchia, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5600-5607. (b) Walling, C.; Helmreich, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1144-1148. (c) Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Chem. Soc.* **1964**, 4962-71. (d) Sinnreich, J.; Asscher, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1971**, 1543-1545.

Con el fin de comprobar la influencia de la estructura del radical sulfanilo sobre el rendimiento de la reacción de adición-ciclación, se ensayaron diferentes radicales sulfanilo, como 4-nitrofenilsulfanilo (**II**) y 2-feniletilsulfanilo (**III**). Los resultados de estos ensayos se recogen en la tabla 3.

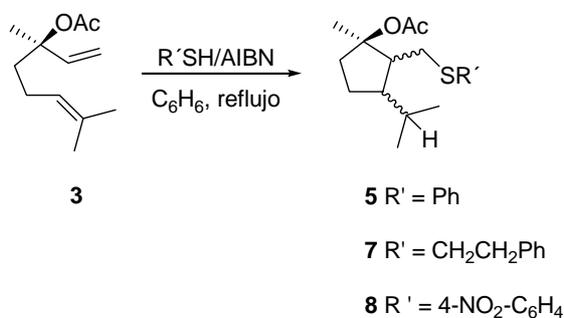


El tratamiento de acetato de linalilo (**3**) con 2 equivalentes de 4-nitrofenilsulfanilo/1 equivalente de AIBN condujo a resultados peores. Así, sólo se alcanzó un 16% del correspondiente producto de ciclación **8**, recuperándose un 42% de material de partida sin reaccionar (tabla 3, entrada 3).

En cambio, cuando se empleó un radical alquil sulfanilo como 2-feniletilsulfanilo (**III**), la reacción de adición-ciclación fue mucho más rápida, y en sólo diez minutos, rindió un 87% de producto ciclado **7** (tabla 3, entrada 2), constituyendo un proceso ya interesante desde el punto de vista sintético.

En todos los casos se obtienen mezclas de diastereoisómeros.

Tabla 3. Influencia del radical sulfanilo empleado en la reacción de adición-ciclación

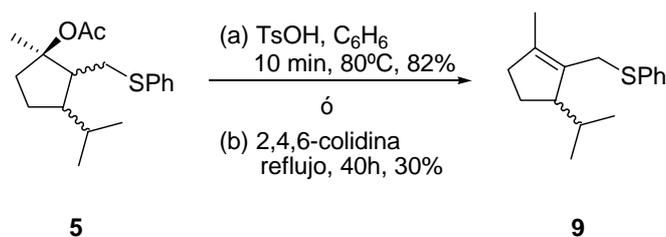


entrada	compuesto	radical	tiempo ^a	producto	rendimiento (%)
1	3	PhS [•]	8 h	5	35 ^b
2	3	PhCH ₂ CH ₂ S [•]	10 min	7	87
3	3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ S [•]	8 h	8	16 ^c

^aTiempo de reacción después de terminar la adición del correspondiente radical sulfanilo. Velocidad de adición 8 mL/h. ^bSe recupera un 26% del dieno **3**. ^cSe recupera un 42% del dieno **3**. En todos los casos se emplearon 2.0 equiv de PhSH, 2.0 equiv de PhCH₂CH₂SH ó 2.0 equiv de 4-NO₂C₆H₄SH, 1.0 equiv de AIBN, C₆H₆ estrictamente desoxigenado, 80°C.

Parece obvio que el radical alquilsulfanílico **III**, al no presentar estabilización por resonancia, favorece el proceso de adición sobre el doble enlace monosustituido del monoterpeno acíclico de partida **3** y la subsecuente ciclación.

Para comprobar la utilidad sintética del proceso de ciclación se procedió a la β -eliminación de acético. Una eliminación regioselectiva hacia la olefina tetrasustituida provocaría la supresión de dos centros estereogénicos y la simplificación del proceso. La eliminación se efectuó tanto en medio ácido (TsOH) como en medio básico (2,4,6-colidina),¹⁴⁷ y en ambos casos se obtuvo una mezcla parcialmente racemizada, constituida por dos compuestos con configuración opuesta en el carbono C-3, ya que en el espectro de ¹H RMN (espectro 7b) sólo se observa un producto¹⁴⁸ (Esquema 92).



Esquema 92

La presencia del doble enlace tetrasustituido en **9** se estableció por la ausencia de señales en la zona de protones olefinicos en el espectro de ¹H RMN (espectro 7b) y la aparición de dos señales a 131.9 y 138.0 ppm en el espectro de ¹³C RMN (espectro 7c) correspondiente a carbonos cuaternarios sp². La convergencia de la mezcla de

¹⁴⁷ Cuando la reacción se llevó a cabo con 2,4,6-colidina, incluso después de 40 horas de reacción se recuperó un 52% de material de partida.

¹⁴⁸ Este resultado fue confirmado posteriormente (página 85).

diastereoisómeros **5** en **9** permitió confirmar la presencia del esqueleto de iridano¹⁴⁹ para todos y abre la puerta para el uso de la metodología en síntesis de productos naturales.

1.2 Ciclación de (-)-6-acetoxi-2*E*,6-dimetilocta-2,7-dienoato de metilo (**12**)

El radical carbonado originado por la adición de radicales sulfanilo sobre el doble enlace monosustituido del acetato de linalilo, es un radical de carácter nucleofílico.¹⁵⁰ De esta forma se pensó en activar el doble enlace que actúa como aceptor radicalario en la etapa de ciclación, mediante su conjugación con un grupo sustractor de electrones, de forma que se diera una ciclación radicalaria intramolecular tipo Michael (Esquema 93).



EA = grupo electrón atrayente

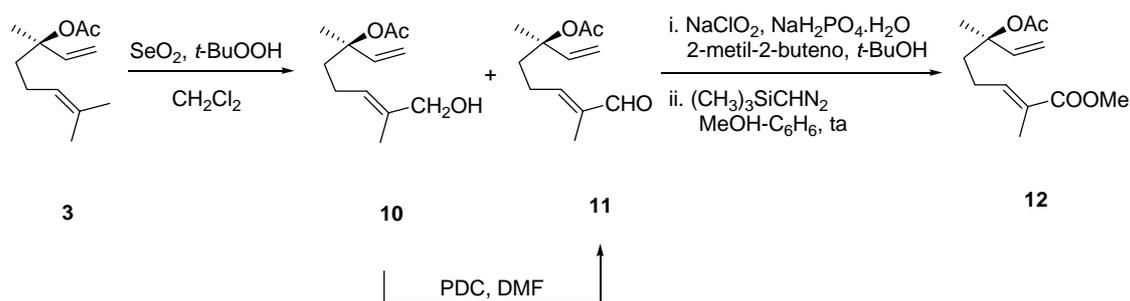
Esquema 93

La velocidad de adición del radical a la olefina aumentaría en este caso debido a que el grupo atractor de electrones en el alqueno disminuiría la energía del orbital LUMO, reduciéndose así la diferencia entre el SOMO y el LUMO, estabilizando el radical ciclado.

Como grupo atractor de electrones se seleccionó el grupo metiléster, de interés en posteriores aplicaciones sintéticas. La introducción del grupo metiléster en C-8 del acetato de (-)-linalilo (**3**) se efectuó según el siguiente esquema de reacciones:

¹⁴⁹ Boros, C. A.; Stermitz, F. R. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1173-1246.

¹⁵⁰ Zhang, W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7237-7262.



Esquema 94

La oxidación alílica¹⁵¹ de acetato de (-)-linalilo con $\text{SeO}_2/t\text{-BuOOH}$ condujo a la formación del hidroxiderivado **10** y del formilderivado **11**, que fueron separados mediante cromatografía en columna. El tratamiento del alcohol alílico **10** con PDC rindió el compuesto **11**. El rendimiento global de **11** fue del 54%. La oxidación del formilderivado **11** con $\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$,¹⁵² condujo al ácido carboxílico correspondiente que mediante metilación con trimetilsilildiazometano ($\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$),¹⁵³ rindió el producto deseado **12**, con un rendimiento global del 88%. Los datos espectroscópicos de **12** coinciden los descritos en bibliografía.¹⁵⁴

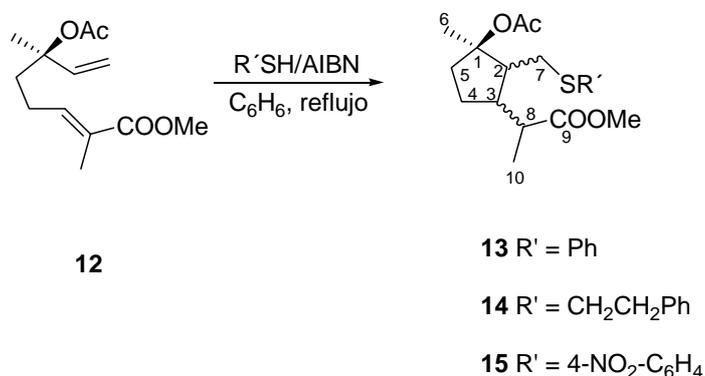
Una vez obtenido el monoterpeno acíclico **12** se llevó a cabo la reacción de adición-ciclación empleando los diferentes radicales sulfanilo (**I**, **II** y **III**) mencionados anteriormente. Los resultados aparecen recogidos en la tabla 4.

¹⁵¹ Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *13*, 5526-5528.

¹⁵² Balkrishna, S.; Wayne, E.; Pinick, W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.

¹⁵³ Hashimoto, N.; Aoyama, T.; Shiori, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1475-1478.

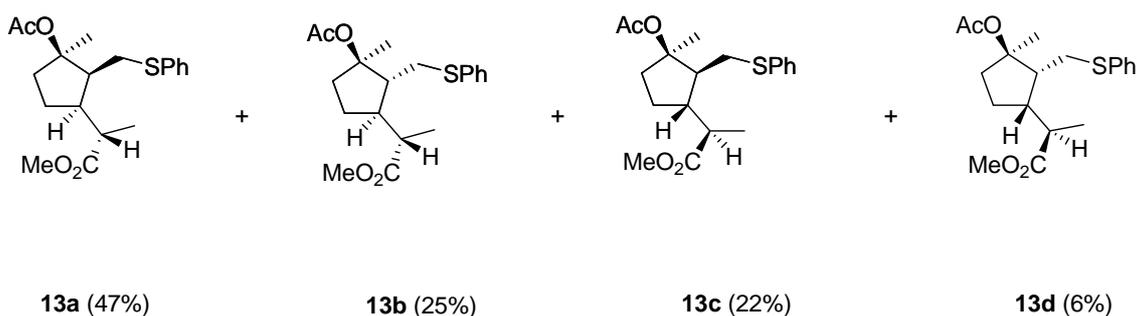
¹⁵⁴ Bonnländer, B.; Baderschneider, B.; Messerer, M.; Winterhalter, P. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1474-1478.

Tabla 4. Reacción de adición-ciclación de radicales sulfanilo sobre el dieno **12**

entrada	compuesto	radical	tiempo	producto	rendimiento (%)
1	12	PhS^\bullet	30 min	13	90
2	12	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{S}^\bullet$	10 min	14	93
3	12	$4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{S}^\bullet$	30 min	15	16 ^a

^aSe recupera un 30% del dieno **12**.

La ciclación del dieno **12** inducida por el radical PhS^\bullet (**I**) bajo las mismas condiciones en las que se llevó a cabo la ciclación del dieno **3**, originó el producto ciclado **13** como mezcla de cuatro diastereoisómeros en proporción 47:25:22:6 (**13a-13d**).



En este caso, como era de esperar, se observó un considerable aumento del rendimiento (90% frente a un 35% para **5**) y una disminución del tiempo de reacción (30 minutos frente a 8 horas), (tabla 4, entrada 1). La reacción del dieno **12** con el radical 2-feniletilsulfanilo (**III**) todavía mejoró ligeramente el rendimiento (tabla 4,

entrada 2), mientras que el empleo del radical 4-nitrofenilsulfanilo (**II**), condujo a unos resultados similares a los obtenidos en ausencia del éster metílico (tabla 4, entrada 3).

La resolución de la mezcla de diastereoisómeros **13** se ha realizado mediante HPLC, usándose una columna en fase normal (Spherisorb 5 μm Silica, 10 \times 250 mm). De los cuatro diastereoisómeros formados, se han aislado tres [**13a** (mayoritario), **13c** y **13d**]. **13b** se ha propuesto en base al mecanismo postulado para la reacción (página 92). Todas las propiedades espectroscópicas están de acuerdo con la estructura propuesta, y en las tablas 5 y 6 se representan los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C RMN para los diastereoisómeros **13a**, **13c** y **13d**.

Tabla 5. Datos espectroscópicos de ^1H RMN para los compuestos **13a**, **13c** y **13d**

Átomo	13a	13c	13d
1			
2	1.90-2.30 m	1.96 dt (6.3; 9.1)	2.67-2.77 m
3	1.90-2.30 m	2.12-2.23 m	2.36-2.46 m
4a	1.40-1.68 m	1.50-1.60 m	1.37-1.50 m
4b	1.40-1.68 m	1.70-1.86 m	1.68-1.87 m
5a	1.90-2.30 m	1.70-1.86 m	1.68-1.87 m
5b	1.90-2.30 m	2.38-2.48 m	2.23 ddd (9.2; 6.3; 15.4)
6	1.50 s	1.62 s	1.67 s
7a	2.76 dd (5.6; 13.0)	3.05 dd (6.3; 13.1)	2.67-2.77 m
7b	3.05 dd (5.6; 13.0)	3.30 dd (6.3; 13.1)	2.85 dd (3.7; 12.2)
8	2.54 dq (6.7; 9.9)	2.80 dq (7.1; 5.1)	2.54 dq (6.7; 10.9)
9			
10	1.10 d (6.7)	1.20 d (7.1)	1.08 d (6.7)
COCH₃	1.94 s	2.03 s	1.98 s
OMe	3.60 s	3.61 s	3.65 s
1'			
2', 6'	7.19-7.33 m	7.28-7.41 m	7.25-7.32 m
4'	7.09-7.16 m	7.20 t (7.2)	7.15-7.22 m
3', 5'	7.19-7.33 m	7.28-7.41 m	7.25-7.32 m

Entre paréntesis se indican los valores de la constante de acoplamiento en Hz

Tabla 6. Datos espectroscópicos de ^{13}C RMN para los compuestos **13a**, **13c** y **13d**

Átomo	13a	13c	13d
1	88.4	90.3	92.7
2	50.8	52.2	48.0
3	43.9	47.1	45.2
4	25.7	25.1	26.5
5	35.7	36.3	36.2
6	25.9	23.6	20.8
7	30.3	33.8	30.9
8	41.1	42.0	41.0
9	176.6	175.7	176.8
10	17.6	16.3	17.2
COCH₃	170.2	170.2	170.7
COCH₃	22.3	22.3	22.8
OMe	51.6	51.4	51.7
1'	137.5	137.2	137.0
2', 6'	129.6	129.2	129.9
4'	126.2	126.0	126.5
3', 5'	129.0	129.0	129.1

La complejidad estructural de los compuestos **13a-d** se pone de manifiesto por la presencia de cuatro centros estereogénicos (C-1, C-2, C-3 y C-8), un anillo ciclopentánico y dos cadenas laterales, una en C-2 y otra en C-3 con movilidad conformacional.

La configuración absoluta de C-1 (*R*) para todos ellos, viene establecida por la del acetato de (-)-linalilo de partida, mientras que la configuración relativa de los estereocentros C-2, C-3 y C-8, se ha determinado en base al valor de las constantes de acoplamiento y los efectos nOe observados.

En el compuesto **13a**, diastereoisómero mayoritario, la configuración del carbono C-2 se ha determinado en base al efecto nOe observado entre H-2 y H-6 (espectro 8f). La configuración en C-3 se establece de forma indirecta, en primer lugar dada la disposición *anti* de los hidrógenos H-3 y H-8 (se ha establecido en base al valor

de $J_{3,8}$ (9.9 Hz)), y en segundo lugar por el efecto nOe entre H-8 y H-7a (espectro 8g), de forma que los sustituyentes sobre C-2 y C-3 se disponen *syn*. Una vez establecida la configuración relativa de los centros estereogénicos del anillo, la configuración del carbono C-8 se determina debido a los efectos nOe de H-8 con H-4a y H-7a (espectro 8g), y sobre todo del efecto nOe de H-10 con H-2 y H-3 (espectro 8h).

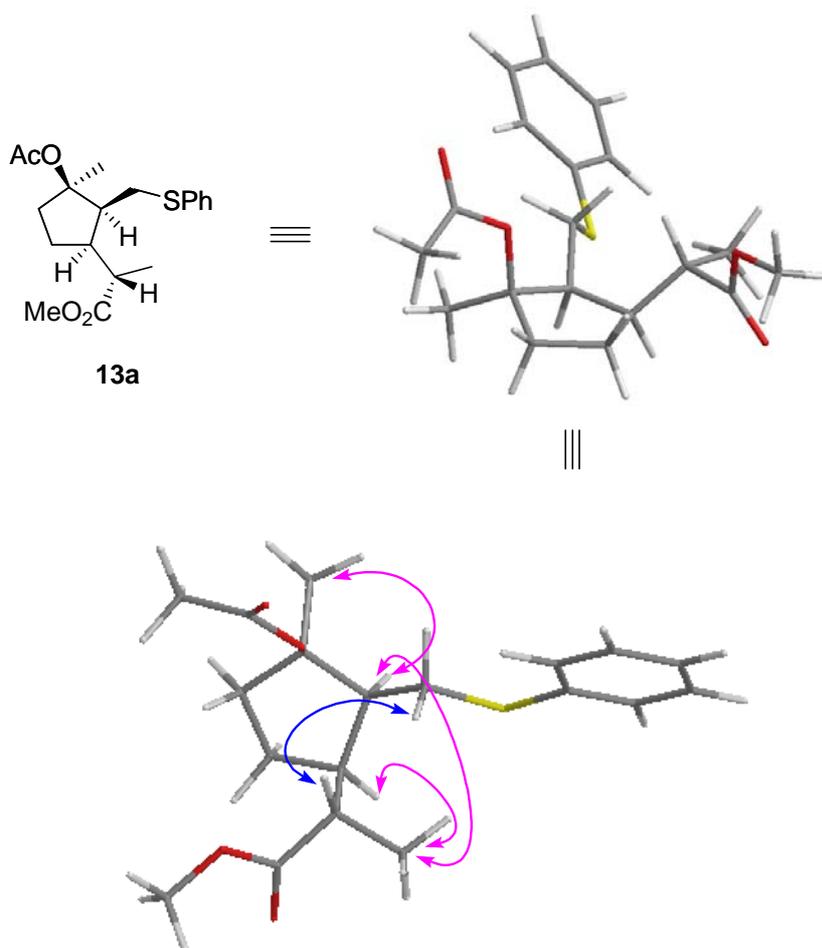


Figura 4. Efectos nOe más significativos de **13a**

Una vez conocida la configuración relativa de **13a**, se llevó a cabo una minimización simple de energía con la aplicación de modelización semiempírica MOPAC empleando el programa Chem 3D. El resultado confirmó la asignación obtenida mediante técnicas espectroscópicas: constantes de acoplamiento y experiencias nOe dif.

En el diastereoisómero **13c**, la orientación α de H-2 se ha asignado debido al efecto nOe entre H-6 y H-2 (espectro 9h). La orientación β de H-3 se determinó mediante efecto nOe entre este hidrógeno y H-7a (espectro 9i) y la ausencia de efecto nOe con H-2. Una vez conocida la configuración relativa de los centros estereogénicos del anillo, se determinó la configuración del carbono C-8 en función del valor de $J_{3,8}$ (5.1 Hz), que determina que los hidrógenos H-3 y H-8 presenten una disposición *gauche*, y en base al efecto nOe observado entre H-10 y H-3 (espectro 9i), entre H-8 y H-3, H-8 y H-2, H-8 y H-7a, y ausencia de efecto nOe entre H-8 y H-4 (espectro 9g).

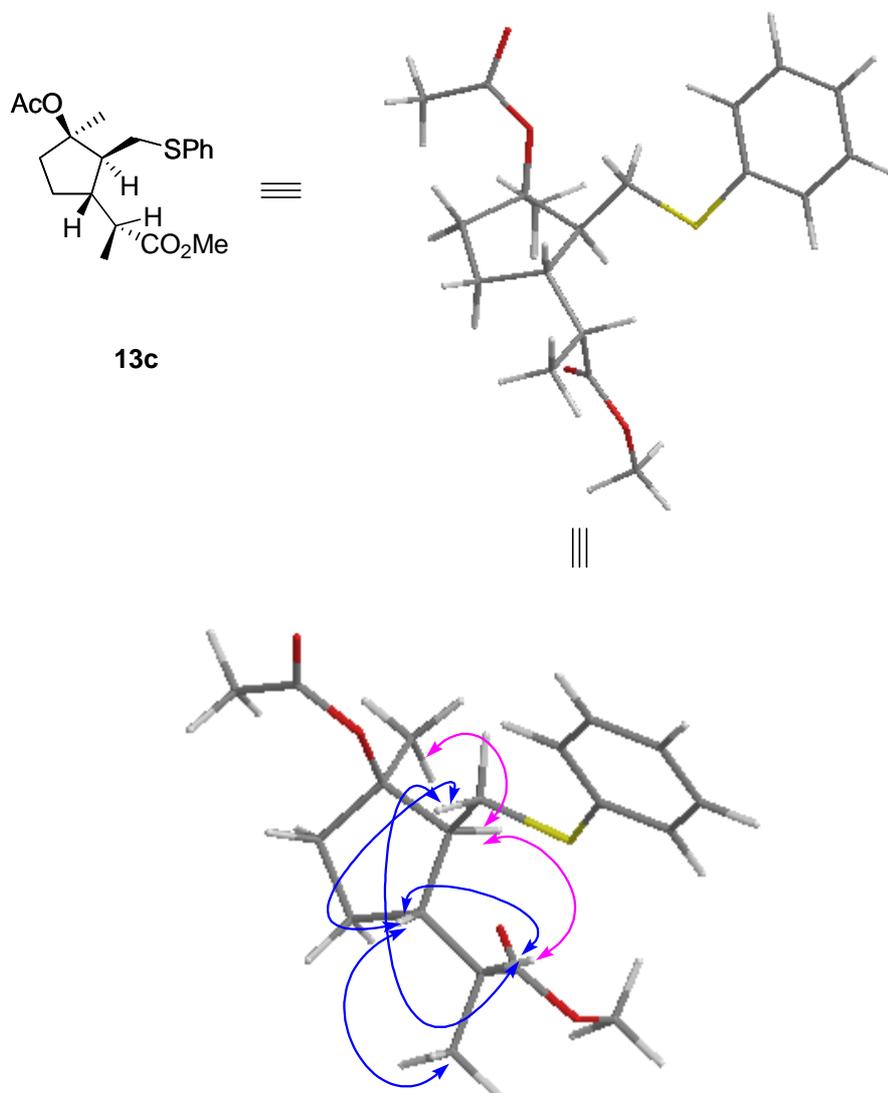


Figura 5. Efectos nOe más significativos de **13c**

En cuanto a **13d**, para determinar la configuración relativa de C-2 y C-3 nos hemos basado en los efectos nOe observados entre H-5 α y H-6, entre H-4 β , H-5 β y H-3 (espectro 10g), y entre H-3 y H-2 (espectro 10h). Posteriormente, la configuración de C-8 se ha determinado en función del valor de $J_{3,8}$ (10.9 Hz), que determina una relación *anti* entre H-3 y H-8, ausencia de efecto nOe entre ellos y efecto nOe con H-7b (espectro 10f), además de efecto nOe entre H-10 con H-7b y H-2.

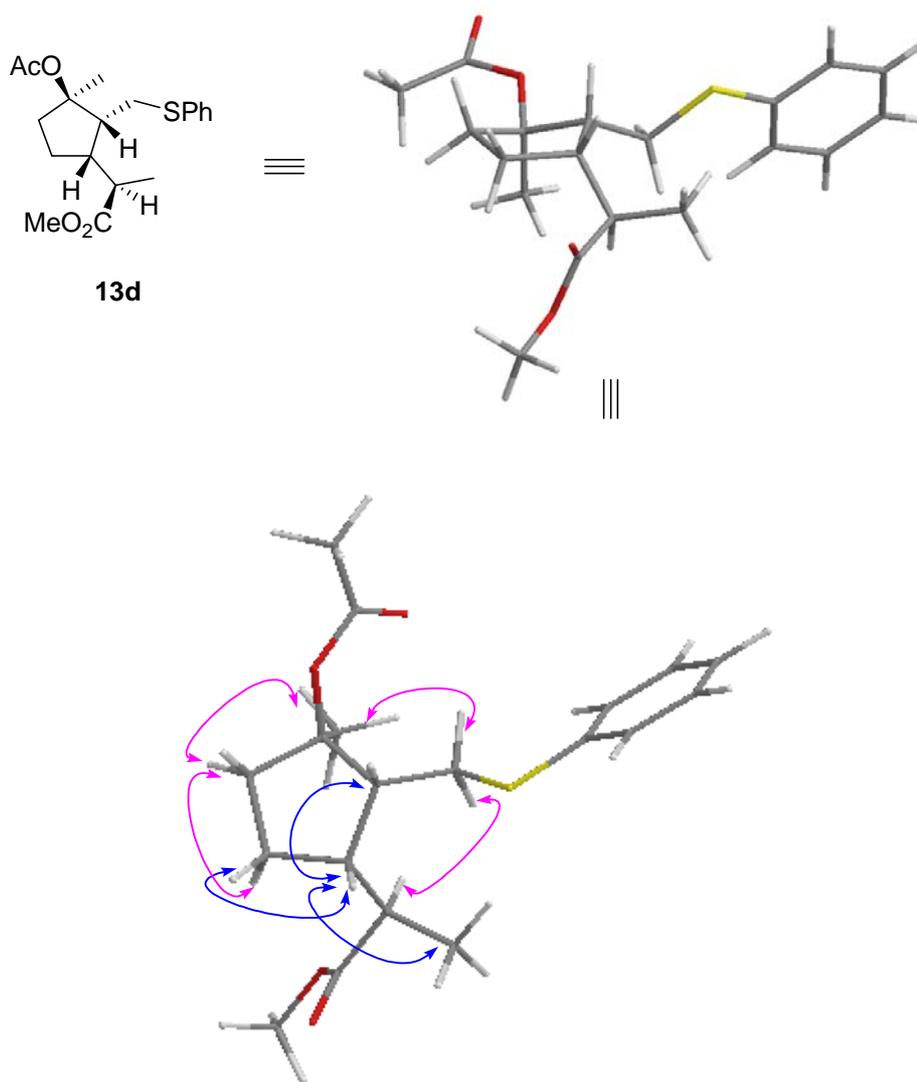


Figura 6. Efectos nOe más significativos de **13d**

La minimización de energía empleando el programa Chem 3D para las estructuras propuestas para los estereoisómeros **13c** y **13d**, dan resultados concordantes con los empíricos.

La estereoselectividad observada en la reacción de ciclación se puede interpretar en términos de preferencias conformacionales del radical carbonado intermedio durante la ciclación. Estas preferencias pueden explicarse mediante el modelo de estado de transición de Beckwith-Houk.^{85,155} En nuestro caso, el isómero mayoritario **13a** se forma a través de un estado de transición tipo silla (**A**), donde el sustituyente que presenta mayor energía estérica en el carbono C-1 (grupo CH₃)¹⁵⁶ prefiere una disposición *pseudoecuatorial*, evitando interacciones estéricas desfavorables. Este estado de transición origina un cierre del anillo ciclopentánico que deja acetoxilo, feniltiometilo y el isopropilderivado en disposición relativa *cis* (figura 7), mientras que la estereoquímica del diastereoisómero **13d** se puede explicar a través del otro estado de transición tipo silla (**B**), en equilibrio con el anterior, donde el grupo metilo presente en el carbono C-1 adquiere una orientación *pseudoaxial*, y en este caso la ciclación conduce a una disposición *anti* entre acetoxilo y feniltiometilo y *syn* entre este último y la cadena en C-3.

La formación del diastereoisómero **13c** puede explicarse a través de un estado de transición tipo bote (**C**). A su vez **13b**, que no ha sido aislado, se podría formar mediante un estado de transición tipo bote (**D**) en equilibrio con el anterior (Figura 7).

¹⁵⁵ (a) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 373-376. (b) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3925-3941. (c) Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959-974. (d) Beckwith, A. L. J.; Zimmermann, J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5791-5796.

¹⁵⁶ La energía conformacional o energía estérica del grupo metilo es de 1.74 kcal/mol, mientras que la del grupo acetato es de 0.79 kcal/mol. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of organic compounds*, John Wiley and Sons, INC, New York 1994.

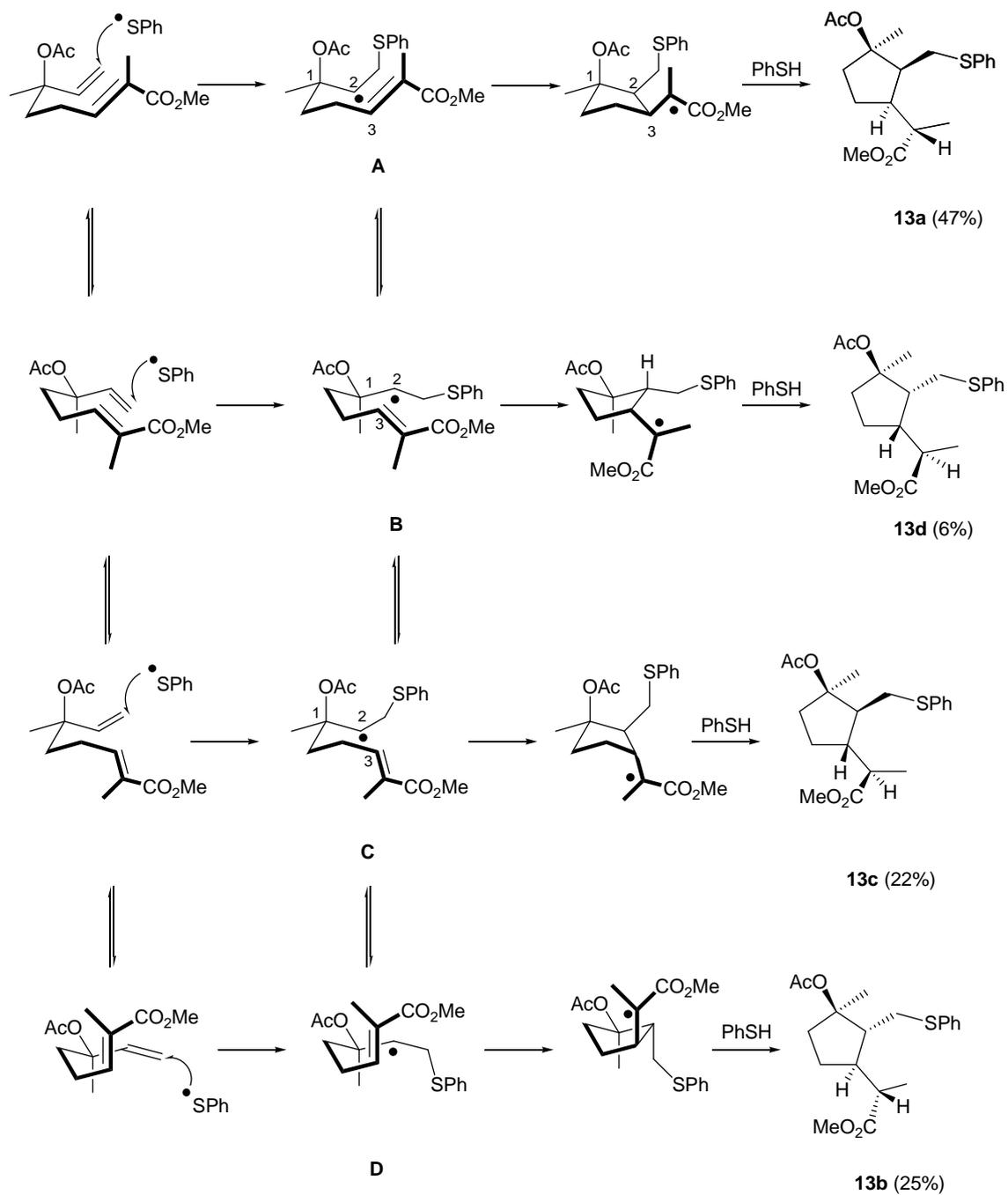


Figura 7

La presencia de cantidades importantes para los estereoisómeros **13b-13c** (47%), puede ser debida a que los estados de transición tipo bote (**C** y **D**), están comparativamente favorecidos en este caso, para evitar las interacciones estéricas de los grupos vecinos relativamente voluminosos sobre C-2 y C-3, que en los estados de transición tipo silla (**A** y **B**) se aproximan de forma notable.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la formación del estereocentro C-8 debe ser un proceso estereocontrolado, ya que no se obtienen mezclas de epímeros en ese carbono. Se postula que los radicales carbonados sobre C-8 deben adoptar una conformación preferente donde la aproximación de PhSH para ceder el hidrógeno radical ocurre selectivamente por la cara menos impedida, mientras que el grupo éster (COOMe) se sitúa lo más alejado posible del grupo feniltiometilo, minimizándose la repulsión entre ellos debido a factores estereoelectrónicos (Figura 8).

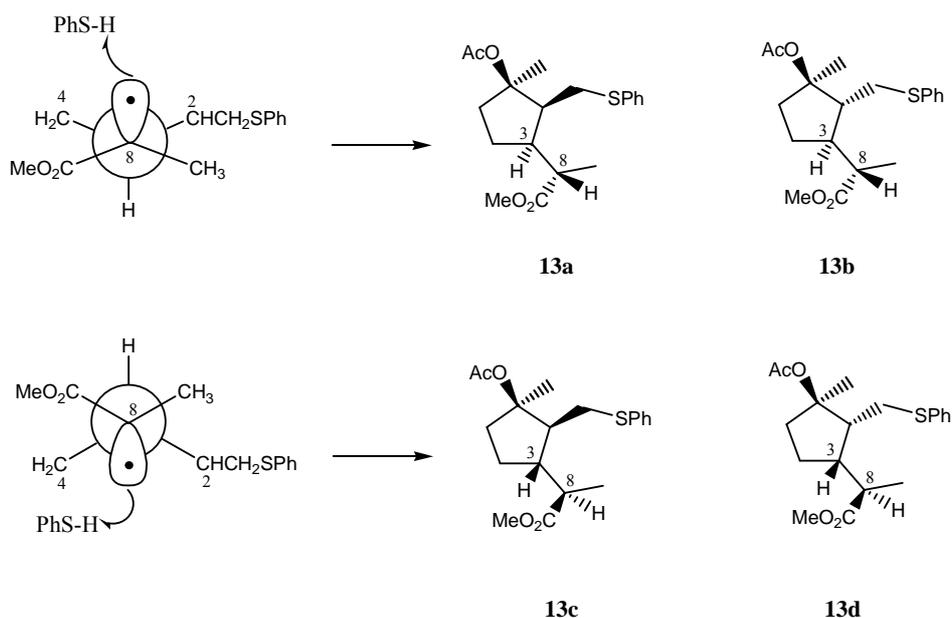


Figura 8

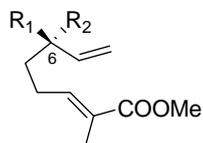
De acuerdo con esta propuesta se ha establecido tentativamente una configuración *S* en C-8 para **13b**.

El balance de estereoisómeros con configuración *R* sobre C-3 es de un 72%, lo cual supone un rendimiento aceptable de cara al posible uso sintético del proceso.

1.2.1 Influencia del sustituyente en C-6 sobre la reacción de adición-ciclación

En este apartado se va a estudiar el efecto de los sustituyentes R₁ y R₂ situados en C-6 de monoterpenos acíclicos de partida, relacionados estructuralmente con acetato de linalilo, en la distribución de productos y rendimientos de la reacción de adición-ciclación. Para ello, se comparan los resultados obtenidos anteriormente con acetato de

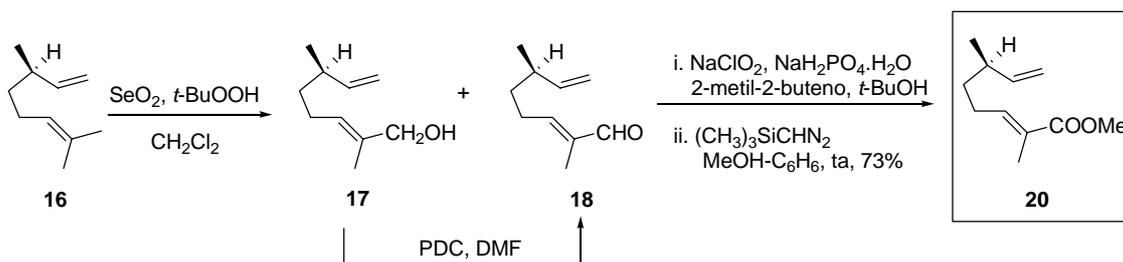
(-)-linalilo (**3**) y su derivado oxigenado **12**, con aquellos correspondientes a (-)-2,6-dimetilocta-2*E*,7-dienoato de metilo (**20**) y (-)-2,6-dimetil-6-pivaloíloxioceta-2*E*,7-dienoato de metilo (**25**) en presencia del radical fenilsulfanilo (**I**).



20 R₁ = Me, R₂ = H

25 R₁ = OCOC(CH₃)₃, R₂ = Me

Los compuestos **20** y **25** se prepararon mediante una secuencia de reacciones análogas a las mostradas en el esquema 94. A partir de (-)-β-citroneleno (**16**) se obtuvo el producto **20** (Esquema 95), y a partir de (-)-linalool, previa reacción de acilación con cloruro de pivaloílo, se obtuvo **25** (Esquema 96).¹⁵⁷



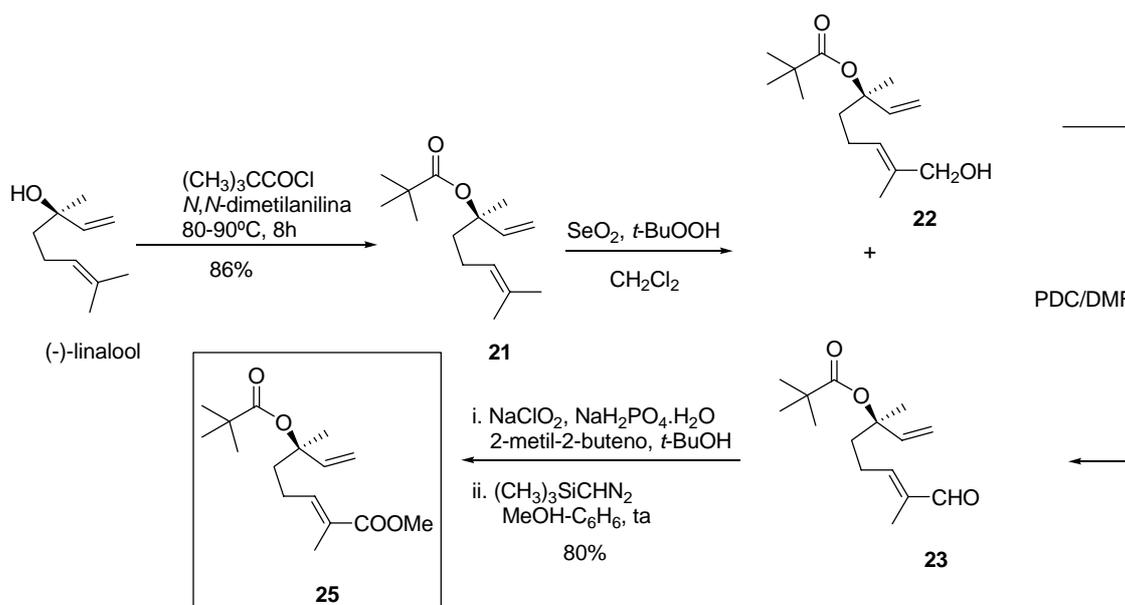
Esquema 95

La oxidación alílica de β-citroneleno (**16**) con SeO₂/*t*-BuOOH condujo a la formación del hidroxiderivado **17** y del formilderivado **18** que fueron separados mediante cromatografía en columna. El tratamiento del alcohol alílico **17** con PDC rindió el compuesto **18**. El rendimiento global de **18** fue del 51%. La oxidación del formilderivado **18** con NaClO₂/NaH₂PO₄·H₂O, condujo al ácido carboxílico correspondiente, que mediante metilación con trimetilsilildiazometano (Me₃SiCHN₂), rindió el producto deseado **20**, con un rendimiento global del 73%. La presencia del grupo éster metílico de **20** se confirmó por la banda de absorción en el espectro de IR

¹⁵⁷ El protocolo empleado tanto para la oxidación alílica con SeO₂/*t*-BuOOH, como para la oxidación desde aldehído hasta ácido carboxílico y esterificación con (CH₃)₃SiCHN₂ aparecen referenciados en la página 84 (Referencias 151-153).

(espectro 3a) a 1718 cm^{-1} , por la señal a 3.72 ppm en en el espectro de ^1H RMN (espectro 3b), y las señales a 51.6 ppm y 168.7 ppm en el espectro de ^{13}C RMN (espectro 3c).

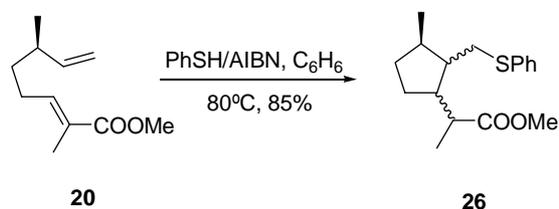
La secuencia de reacciones que conduce a **25** se efectuó de forma análoga y se obtuvieron rendimientos similares:



Esquema 96

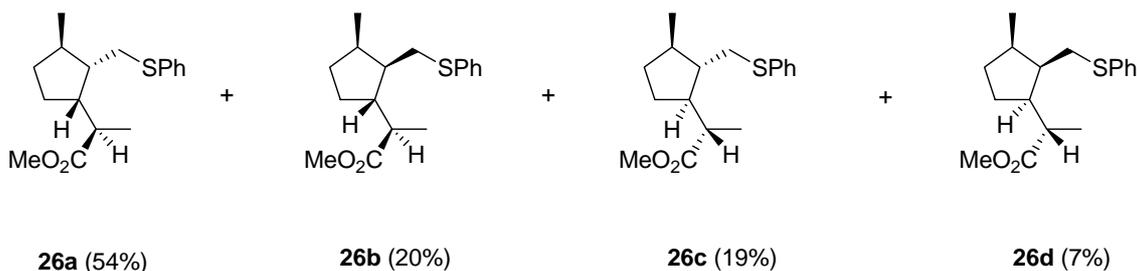
La oxidación alílica de pivaloato de (-)-linalilo (**21**) con $\text{SeO}_2/t\text{-BuOOH}$ condujo a la formación del hidroxiderivado **22** y del formilderivado **23**, que fueron separados mediante cromatografía en columna. El tratamiento del alcohol alílico **22** con PDC rindió el compuesto **23**. El rendimiento global de **23** fue del 56%. La oxidación del formilderivado **23** con $\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, condujo al ácido carboxílico correspondiente, que mediante metilación con trimetilsilildiazometano ($\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$), rindió el producto deseado **25**, con un rendimiento global del 80%. El espectro de masas de alta resolución (FABHRMS) de **25** presentó un ión molecular $[\text{M}+\text{Na}]^+$ a m/z 305.1726 que indicó una fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4$. La presencia del grupo éster metílico se confirmó por la banda de absorción en el espectro de IR (espectro 4a) a 1724 cm^{-1} , por la señal a 3.72 ppm en en el espectro de ^1H RMN (espectro 4b), y las señales a 51.8 ppm y 168.6 ppm en el espectro de ^{13}C RMN (espectro 4c).

La reacción de adición-ciclación del compuesto **20** en presencia del radical fenilsulfanilo rindió el producto de ciclación **26** como una mezcla de diastereoisómeros con un 85% de rendimiento (Esquema 97).



Esquema 97

Mediante HPLC se determinó que el producto **26** era una mezcla de cuatro diastereoisómeros que se encuentran en proporción 54:20:19:7.



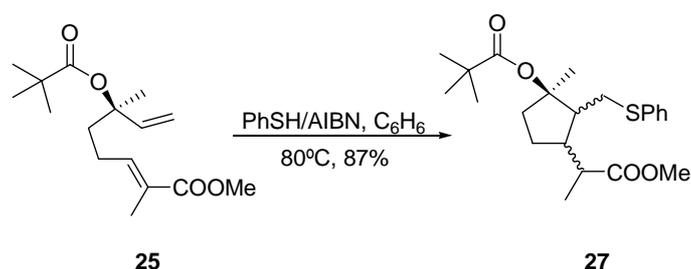
De esta mezcla se aislaron mediante HPLC semipreparativa en fase normal (Spherisorb 5 μm Silica, 10 \times 250 mm) dos de los estereoisómeros: **26a**, diastereoisómero mayoritario, y **26c**. La estructura y estereoquímica de ambos diastereoisómeros se ha determinado en base a datos espectroscópicos similares a los usados para **13a** y **13c** respectivamente. En el caso de **26a** también se observa un efecto nOe entre H-2 y H-3.

Dado que la configuración relativa de **26a** coincide con la de **13a**, y la de **26c** coincide con la de **13c**, mediante comparación de los desplazamientos químicos de ^1H RMN de la mezcla **13a-d** con los de la mezcla **26a-d**, podemos proponer que **26b** y **26d** corresponden a la misma configuración relativa que **13b** y **13d**. De esta forma, los

estados de transición que explican la formación de la mezcla **13a-d** serían extrapolables para la formación de los cuatro productos formados **26a-d**.

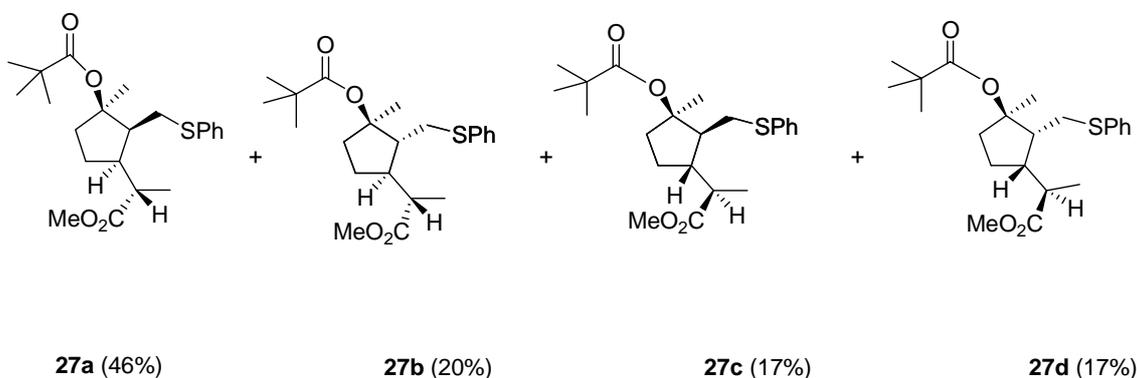
El balance de productos comparado con el encontrado para **12** no supone grandes variaciones, aunque sí permite generalizar el proceso de síntesis hacia iridanos, lo cual es de utilidad para acceder a otro tipo de moléculas naturales.

El tratamiento de **25** con el radical fenilsulfanilo originó el producto de ciclación **27** como una mezcla de cuatro diastereoisómeros con un 87% de rendimiento (Esquema 98).



Esquema 98

La proporción de la mezcla de diastereoisómeros fue determinada mediante HPLC, fase normal, siendo 46:20:17:17. Mediante cromatografía en columna de gel de sílice se pudo aislar y caracterizar el compuesto mayoritario **27a** obtenido en la reacción. La estereoquímica de **27a** se ha determinado de forma similar a **13a** y **26a**.

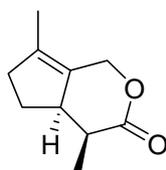


Los otros tres diastereoisómeros propuestos son similares a los resultantes de los casos anteriores, dado que los desplazamientos químicos del espectro de ^1H RMN de la mezcla siguen un marcado paralelismo con aquellos resultantes de la ciclación con

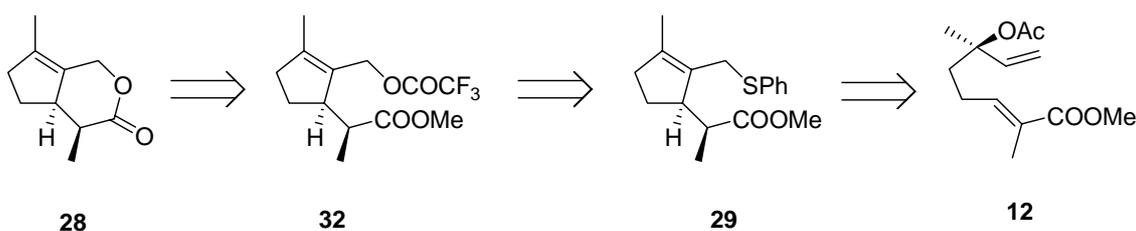
acetato sobre el carbono C-1. En este caso, la estereoselección inducida en el centro estereogénico 3 hacia configuración *R* disminuye ligeramente (66:34), con respecto a la originada cuando el sustituyente en C-1 es el grupo acetato (72:28).

1.3 Aplicación de la ciclación mediada por radicales sulfanilo a la síntesis de iridoides: Síntesis de *ent*-dehydroiridomyrmecin (**28**)

Esta metodología de adición-ciclación de radicales sulfanilo, dado el alto rendimiento global, puede ser interesante como vía de síntesis para acceder a terpenoides de interés tales como los iridoides. Para comprobar su validez se sintetizó *ent*-dehydroiridomyrmecin (**28**), enantiómero del producto iridoide natural aislado de *Actinidia polygama* Miq.⁹

**28**

La síntesis de **28** se abordó de acuerdo al siguiente esquema retrosintético, utilizando (-)-linalool como material de partida:

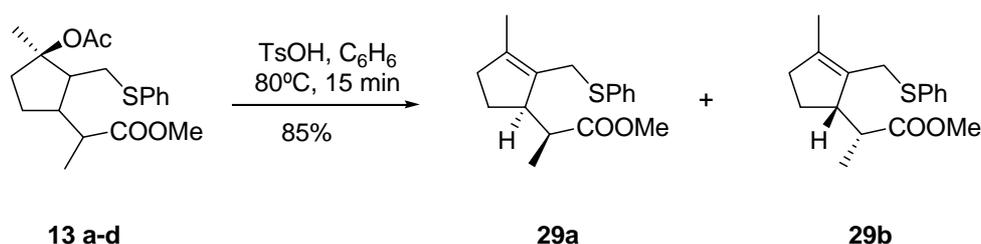
**Esquema retrosintético 1**

⁹Sakai, T.; Nakajima, K.; Sakan, T *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1980**, *53*, 3683-3686

Los pasos claves de este esquema retrosintético estriban en la ciclación 5-*exo*-trig de **12**, mediada por el radical fenilsulfanilo (**I**) que conducirá al intermedio con esqueleto de iridano **29** previa desacetilación, y la eliminación del grupo feniltio mediante oxidación a sulfóxido y desplazamiento nucleofílico de este grupo con anhídrido trifluoroacético que originará el diéster **32**. La saponificación quimioselectiva del grupo trifluoroacetato rendirá el producto deseado **28**.

1.3.1 Preparación de 7-feniltio-1-iriden-9-oato de metilo (**29**)

La síntesis del irideno **29** se efectuó mediante desacetilación regioselectiva de la mezcla de productos de ciclación **13a-d** con ácido *p*-toluensulfónico. La desacetilación bajo estas condiciones originó la mezcla de enantiómeros **29a-b** con un 85% de rendimiento (Esquema 99).



Esquema 99

Tabla 7. Estereoquímica de los compuestos **13a-d**, **29a** y **29b**

13a	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)	29a	(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)	72
13b	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>S</i>) ^a	29a	(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)	
13c	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)	29b	(3 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)	28
13d	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)	29b	(3 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)	

^aEstereoquímica probable

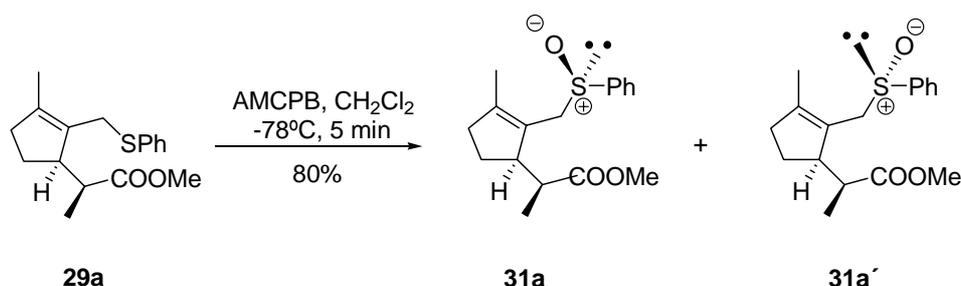
La mezcla **29** está constituida, como se observa en la tabla 7, por dos compuestos que presentan configuraciones opuestas en los estereocentros C-3 y C-8. Este hecho se confirmó mediante el espectro de ¹H RMN realizado al crudo de reacción,

donde sólo se observa la presencia de un único compuesto. La estereoquímica probable indicada en la tabla 7 para el diastereoisómero no aislado **13b** está de acuerdo con los resultados obtenidos.

A partir de este momento, en todos los esquemas se representa el enantiómero mayoritario.

1.3.2 Preparación de *ent*-dehydroiridomyrcin (**28**)

La oxidación quimioselectiva de **29** con un equivalente de ácido metacloroperbenzoico (AMCPB) siguiendo el protocolo de Delmond *et al.*,¹⁵⁸ a baja temperatura y tiempos cortos de reacción, condujo a la mezcla de sulfóxidos diastereoisómeros **31** con un 80% de rendimiento¹⁵⁹ (Esquema 100).



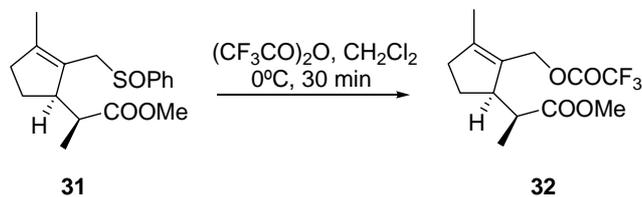
Esquema 100

El espectro de masas de alta resolución (FABHRMS) de **31** mostró una fórmula molecular de $C_{17}H_{22}O_3S$. Se observó el desdoblamiento de señales correspondiente a cada uno de los sulfóxidos, tales como el doblete a 1.00 (1.10 ppm) correspondiente al H-10 en el espectro de 1H RMN y a 14.5 (14.6 ppm) en el espectro de ^{13}C RMN, el singlete a 1.16 (1.50 ppm) correspondiente al H-6 en el espectro de 1H RMN y a 13.9 (14.0 ppm) en el espectro de ^{13}C RMN, el dq a 2.65 (2.76 ppm) correspondiente al H-8 en el espectro de 1H RMN y a 40.9 (41.2 ppm) en el espectro de ^{13}C RMN (espectros 16b y 16c).

¹⁵⁸ Boulín, B.; Arreguy-San Miguel, B.; Delmond, B. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3927-3932.

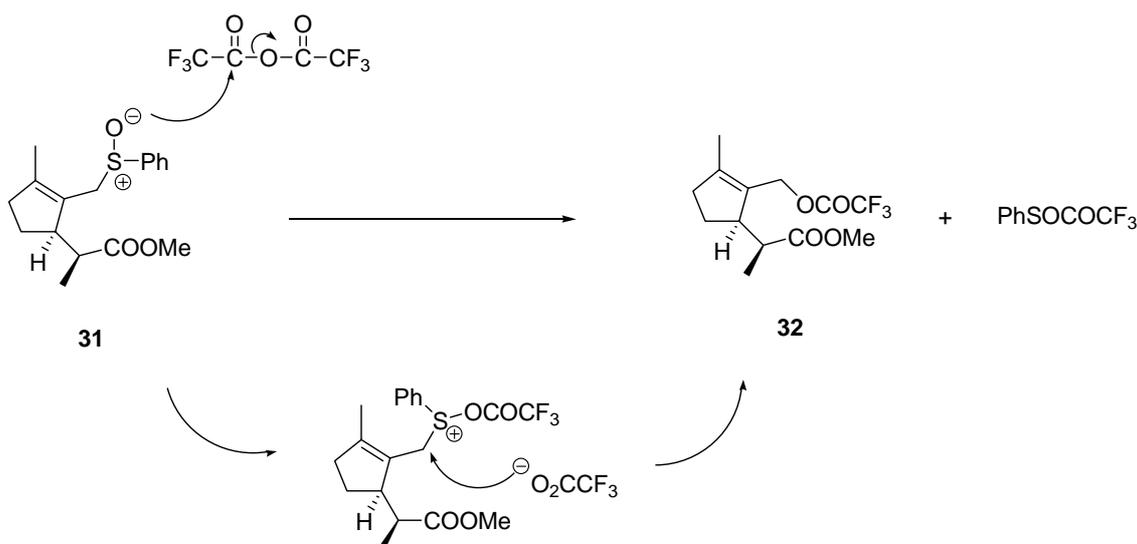
¹⁵⁹ Se obtuvo un 5% de la correspondiente sulfona **30** (Ver parte experimental, apartado C.2, página 147).

El grupo sulfóxido de **31** tratado con anhídrido trifluoroacético ((CF₃CO)₂O),¹⁶⁰ condujo mediante un desplazamiento nucleofílico al trifluoroacetato **32** (Esquema 100).



Esquema 100

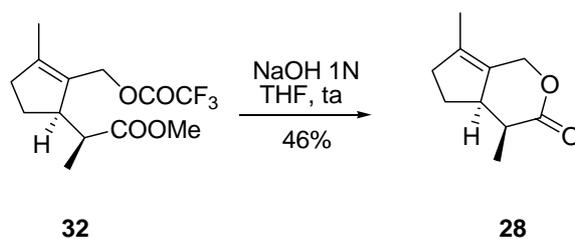
El posible mecanismo puede verse en el esquema 101, y está apoyado por el trabajo de Hagiwara *et al.*¹⁶⁰



Esquema 101

La saponificación quimioselectiva del grupo trifluoroacetato de **32** con NaOH 1N a temperatura ambiente, rindió *ent*-dehydroiridomyrmecin (**28**) con un rendimiento del 46%, recuperándose un 11% del compuesto **32** (Esquema 102).

¹⁶⁰ Hagiwara, H.; Kobayashi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5039-5043.



Esquema 102

La estructura rígida del sistema bicíclico del iridoide **28** ha permitido confirmar inequívocamente la relación *anti* entre el H-3 y el Me-10, dado el efecto nOe existente entre el H-3 y el H-8 (Figura 9) (espectro 18f).

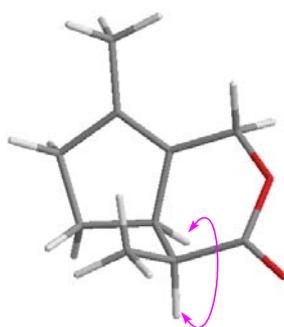
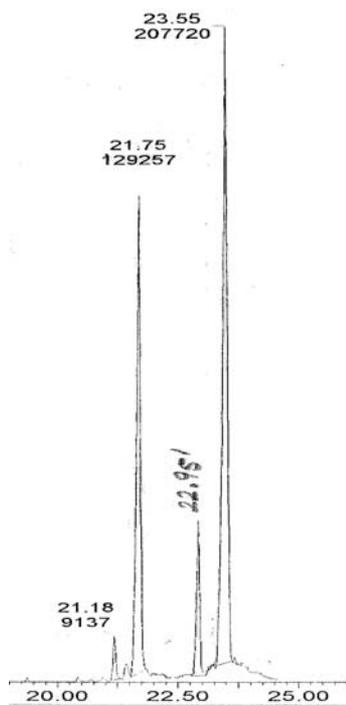


Figura 9

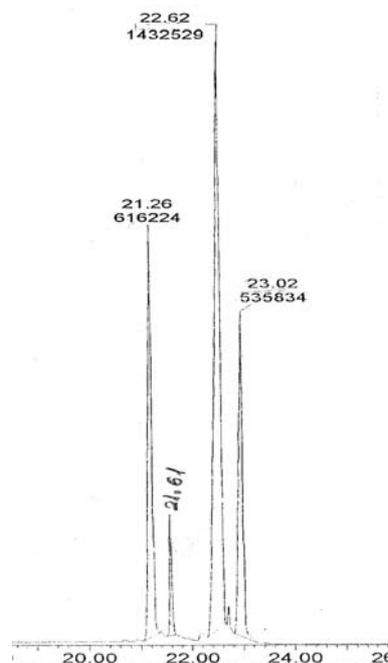
Tabla 8. Acoplamiento de bromuro de geranilo (**33**) y bromuro de nerilo (**34**) en presencia de exceso de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$

entrada	bromuro alílico	tiempo (min)	[M]	proporciones ($\alpha\alpha'$: $\alpha\gamma'$)	compuesto rendimiento (%)
1	33	30	0.005	(72:28)	35 (82%)
2	33	2	0.07	(70:30)	35 (80%)
3	34	30	0.005	(72:28)	36 (74%)
4	34	2	0.07	(74:26)	36 (70%)

Las proporciones correspondientes a los isómeros $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$ que aparecen en la tabla 8, se han determinado mediante análisis de cromatografía de gases-espectrometría de masas. Los cromatogramas de gases correspondientes a la mezcla de productos **35** (Cromatograma 1) y a la mezcla de productos **36** (Cromatograma 2), mostraron cuatro picos respectivamente. El espectro de masas de cada uno de ellos presentó un ión molecular de m/z 274.

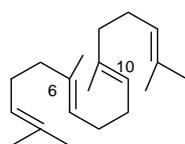


Cromatograma 1

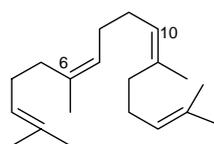


Cromatograma 2

La comparación de ambos cromatogramas conjuntamente con el análisis de sus espectros de ^1H RMN, permitió la asignación de cada uno de los picos. Así, se determinó, que el producto de homoacoplamiento $\alpha\alpha'$ [**35a**, (6*E*,10*E*), $t_{\text{R}} = 23.55$ min, Me-C-6, Me-C-11 δ_{C} 16.1 ppm], y el producto de homoacoplamiento $\alpha\alpha'$ [**36a**, (6*Z*,10*Z*), $t_{\text{R}} = 22.62$ min, Me-C-6, Me-C-11 δ_{C} 23.5 ppm], se formaron en mayor proporción.

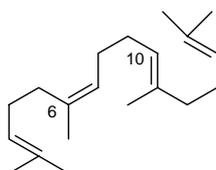


35a ($\alpha\alpha'$: 6*E*,10*E*)



36a ($\alpha\alpha'$: 6*Z*,10*Z*)

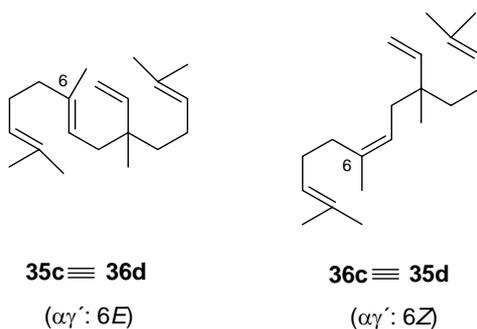
Los tres picos que restaban por determinar en cada cromatograma correspondían sólo a tres compuestos diferentes, ya que presentaban el mismo tiempo de retención en ambos cromatogramas. Uno de ellos corresponde al producto de homoacoplamiento $\alpha\alpha'$ procedente de una isomerización *E/Z* [**35b**, (6*E*,10*Z*), $t_{\text{R}} = 22.95$ min, Me-C-6 δ_{C} 23.5 ppm, Me-C-11 δ_{C} 16.1 ppm], o *Z/E* [**36b**, (6*Z*,10*E*), $t_{\text{R}} = 23.02$ min].



35b \equiv **36b**
($\alpha\alpha'$: 6*Z*,10*E*)

Los dos compuestos que quedaban por determinar correspondían a los productos de homoacoplamiento $\alpha\gamma'$ (6*E*) y (6*Z*). El compuesto $\alpha\gamma'$ [**35c**, (6*E*), $t_{\text{R}} = 21.75$ min] se corresponde con el cuarto pico en proporción del cromatograma 2 [**36d**, (6*E*), $t_{\text{R}} = 21.61$ min], originado por una isomerización *Z/E*. A su vez, el compuesto $\alpha\gamma'$ [**36c**, (6*Z*), $t_{\text{R}} = 21.26$ min], se corresponde con el cuarto pico en proporción del cromatograma 1 [**35d**, (6*Z*), $t_{\text{R}} = 21.18$ min], originado por una isomerización *E/Z*.¹⁶¹

¹⁶¹ Se observa que la isomerización *Z/E* es mayor que la isomerización *E/Z*.



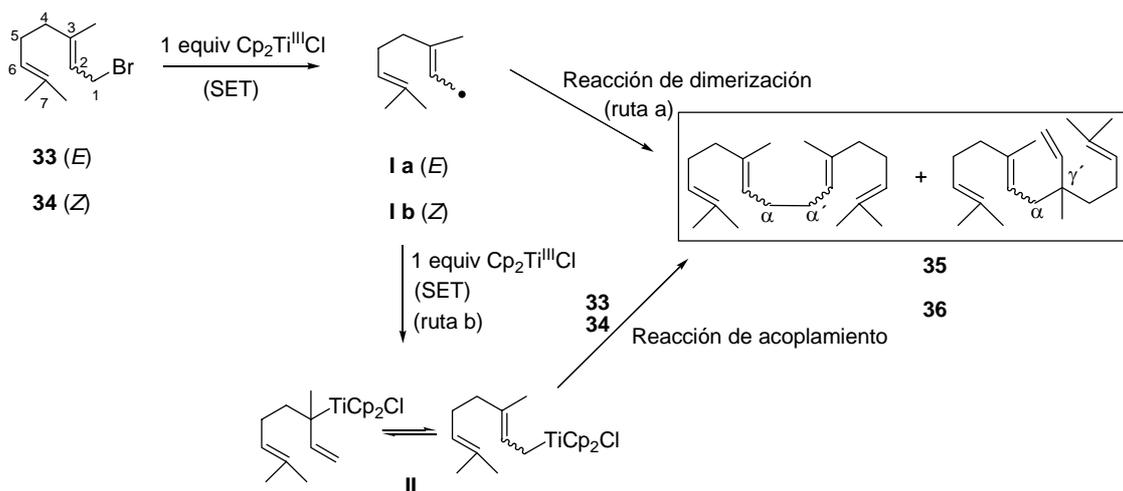
Los datos espectroscópicos de los compuestos **35** y **36** coinciden con los descritos en bibliografía.¹⁶²

Como se observa en la tabla 8 (entradas 1-4), se formaron los productos de homoacoplamiento exclusivamente, incluso cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones de alta dilución (0.005M) (entradas 1 y 3).

La formación de los correspondientes productos de acoplamiento **35** y **36**, puede justificarse mediante la siguiente hipótesis mecanística: la reacción se iniciaría con un rápido proceso de transferencia electrónica (SET) desde $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ generado *in situ* al correspondiente derivado halogenado para dar el radical alílico (**I**) (Esquema 104). Este radical alílico podría entonces seguir dos vías de transformación diferentes:

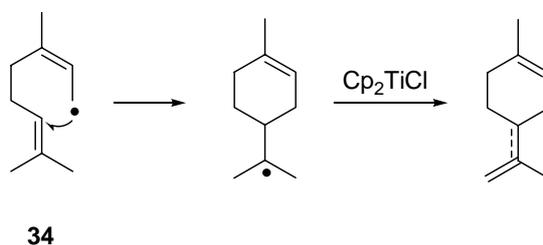
- a) dimerizar para formar los productos de acoplamiento ($\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$) (ruta a).
- b) sufrir una segunda transferencia electrónica para formar la especie (η^1)-aliltitanio (**II**), la cual podría reaccionar entonces con una molécula del derivado halogenado de partida, obteniéndose también de esta forma los productos de acoplamiento (ruta b).

¹⁶² Hoshino, T.; Kumai, Y.; Kudo, I.; Nakano, S.; Ohashi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2650-2657.



Esquema 104. Hipótesis mecánica para el homoacoplamiento

Aunque la geometría del radical alílico **Ia** procedente del bromuro de geranilo no sea la adecuada para dar una ciclación 6-*exo* con el doble enlace 6,7, su isómero geométrico **Ib** procedente del bromuro de nerilo sí que debería dar lugar a la formación de los correspondientes *p*-mentanos (Esquema 105).



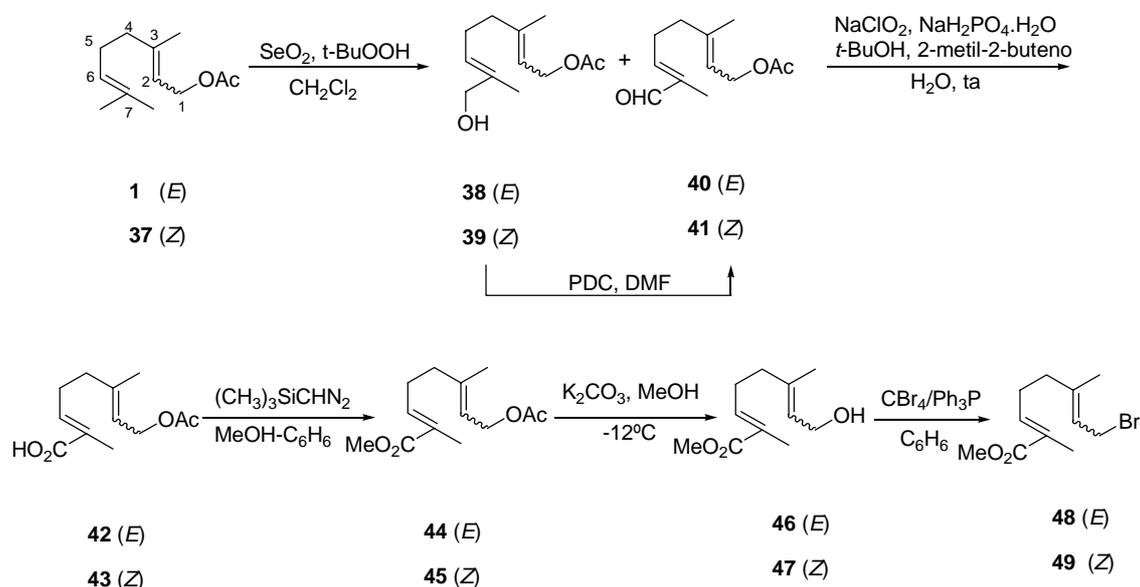
Esquema 105

Puesto que no se detectaron derivados con esqueleto *p*-mentánico ni en cantidades de trazas, el mecanismo *via* intermedio aliltitanio (**II**) parece el más probable. Para aportar pruebas en favor de una u otra propuesta mecánica se realizaron diferentes ensayos. Si el proceso fuese radicalario, la desactivación del doble enlace 6,7 en el haluro de partida mediante un grupo atractor de electrones, favorecerá la reacción de ciclación frente a la reacción de homoacoplamiento.

Siguiendo este razonamiento se llevó a cabo la preparación de los bromuros alílicos **48** y **49**, en los que la presencia de un grupo éster metílico en posición C-8 α,β -

insaturado, debería favorecer el proceso de ciclación radicalaria mediante una reacción de adición tipo Michael intramolecular.

La preparación de **48** y **49** se efectuó siguiendo el esquema siguiente:

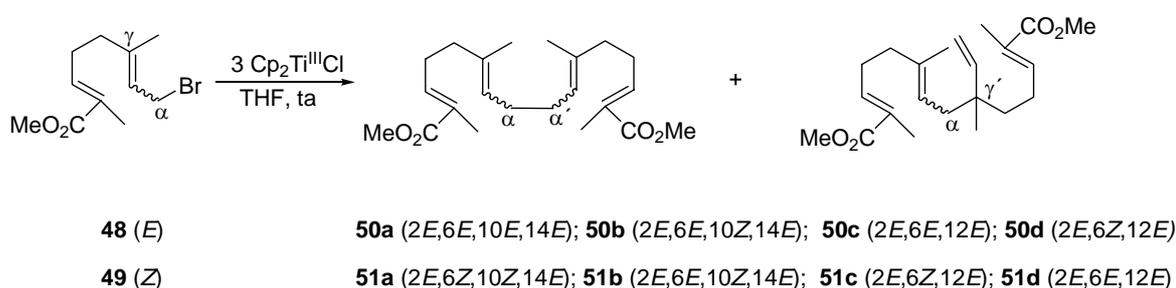


Esquema 106

La secuencia comenzó con la oxidación alílica de acetato de geranilo (**1**) y de acetato de nerilo (**37**) empleando $\text{SeO}_2/t\text{-BuOOH}$,¹⁶³ para rendir los respectivos hidroxiderivados **38** y **39** y los formilderivados **40** y **41**. El tratamiento de los alcoholes alílicos **38** y **39** con PDC , rindió los aldehídos **40** y **41**, siendo el rendimiento global de la oxidación 62% y 58% respectivamente. La oxidación de los formilderivados **40** y **41** con $\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ condujo a los ácidos carboxílicos **42** y **43**, que mediante metilación con $(\text{CH}_3)_3\text{SiCHN}_2$ rindió los ésteres metílicos α,β -insaturados **44** y **45**. La saponificación quimioselectiva del grupo acetato en presencia del éster metílico de **44** y **45** con K_2CO_3 a -12°C , condujo a los hidroxiésteres esperados **46** y **47**, que mediante bromación con $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CBr}_4$ rindieron los bromuros alílicos ($2E,6E$)-8-bromo-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo (**48**) y ($2E,6Z$)-8-bromo-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo (**49**), con un rendimiento global de 72% y 64% respectivamente.

¹⁶³ El protocolo empleado tanto para la oxidación alílica con $\text{SeO}_2/t\text{-BuOOH}$, como para la oxidación desde aldehído hasta ácido carboxílico y esterificación con $(\text{CH}_3)_3\text{SiCHN}_2$, aparecen referenciados en la página 84 (Referencias 151-153).

Una vez preparados los bromuros alílicos **48** y **49**, el tratamiento de los mismos con 3.0 equivalentes de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ generado *in situ* a partir de 3.0 equivalentes de Cp_2TiCl_2 y 8.0 equivalentes de Mn disueltos en THF a temperatura ambiente, originó resultados análogos a los obtenidos con los bromuros alílicos **33** y **34**. Los productos de homoacoplamiento **50** y **51** se obtuvieron con un 84% y un 60% de rendimiento respectivamente, sin que se observara ningún producto de ciclación (Esquema 107), incluso cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones de alta dilución (0.005M) (Tabla 9).



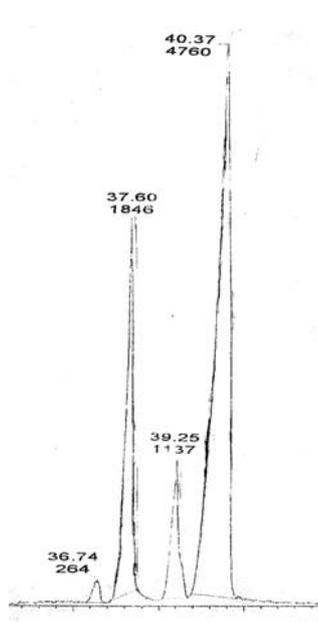
Esquema 107

Tabla 9. Acoplamiento de los bromuros alílicos **48** y **49** en presencia de exceso de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$

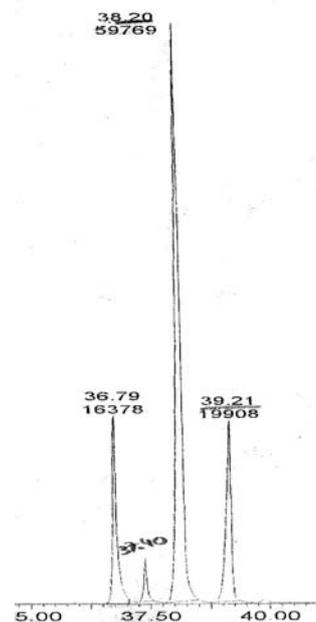
entrada	bromuro alílico	tiempo (min)	[M]	proporciones ($\alpha\alpha'$: $\alpha\gamma'$)	compuesto rendimiento (%)
1	48	30	0.005	(75:25)	50 (80%)
2	48	2	0.07	(77:23)	50 (84%)
3	49	30	0.005	(80:20)	51 (63%)
4	49	2	0.07	(85:15)	51 (60%)

Las proporciones correspondientes a los isómeros $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$ que aparecen en la tabla 9, se han determinado también mediante análisis de cromatografía de gases-espectrometría de masas. Los cromatogramas de gases correspondientes a la mezcla de productos **50** (Cromatograma 3) y a la mezcla de productos **51** (Cromatograma 4),

muestran cuatro picos respectivamente. El espectro de masas de cada uno de ellos presentó un ión *pseudo*-molecular de m/z 330, que corresponde a $[M^+ - \text{MeOH}]$.

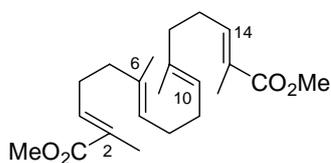
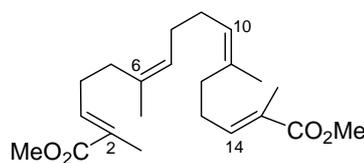


Cromatograma 3



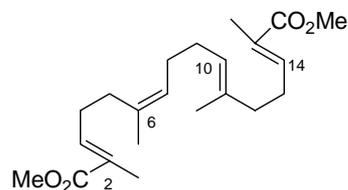
Cromatograma 4

La comparación de ambos cromatogramas conjuntamente con el análisis de sus espectros de ^1H RMN, permitió la asignación de cada uno de los picos. Así, se determinó, que el producto de homoacoplamiento $\alpha\alpha'$ [**50a** (*2E,6E,10E,14E*), $t_R = 40.37$ min, Me-C-6, Me-C-11, δ_H 1.58 ppm, δ_C 16.1 ppm], y el producto de homoacoplamiento $\alpha\alpha'$ [**51a** (*2E,6Z,10Z,14E*), $t_R = 38.20$ min, Me-C-6, Me-C-11, δ_H 1.70 ppm, δ_C 23.3 ppm], se formaron en mayor proporción.

**50a** ($\alpha\alpha'$: *2E,6E,10E,14E*)**51a** ($\alpha\alpha'$: *2E,6Z,10Z,14E*)

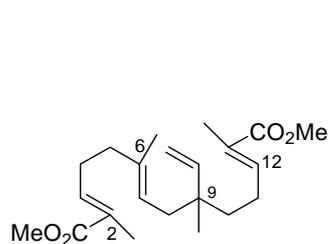
Los tres picos que restaban por determinar en cada cromatograma correspondían sólo a tres compuestos diferentes, ya que presentaban el mismo tiempo de retención en ambos cromatogramas. Uno de ellos corresponde al producto de homoacoplamiento $\alpha\alpha'$ procedente de una isomerización *E/Z* [**50b** (*2E,6E,10Z,14E*), $t_R = 39.25$ min, Me-C-

6 δ_{H} 1.64 ppm, Me-C-11 δ_{H} 1.54 ppm, Me-C-6 δ_{C} 23.3 ppm, Me-C-11 δ_{C} 16.1 ppm], o *Z/E* [**51b**, (2*E*,6*E*,10*Z*,14*E*), t_{R} = 39.21 min, Me-C-6 δ_{H} 1.64 ppm, Me-C-11 δ_{H} 1.54 ppm, Me-C-6 δ_{C} 23.3 ppm, Me-C-11 δ_{C} 16.1 ppm].

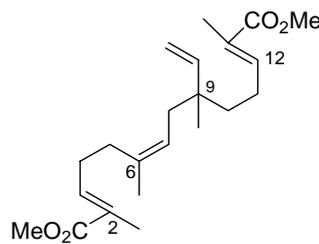


50b, 51b ($\alpha\alpha'$: 2*E*,6*Z*,10*E*,14*E*)

Se comprobó que los dos picos restantes correspondían a los productos de homoacoplamiento $\alpha\gamma'$ (6*E*) y (6*Z*). El compuesto $\alpha\gamma'$ [**50c** (2*E*,6*E*,12*E*), t_{R} = 37.60 min, Me-C-6 δ_{H} 1.58 ppm, δ_{C} 16.3 ppm, Me-C-9 δ_{H} 0.95 ppm, δ_{C} 22.4 ppm] se corresponde con el cuarto pico en proporción del cromatograma 4 [**51d** (2*E*,6*Z*,12*E*), t_{R} = 37.40 min, Me-C-6 δ_{H} 1.58 ppm, δ_{C} 16.3 ppm, Me-C-9 δ_{H} 0.95 ppm, δ_{C} 22.4 ppm], originado por una isomerización *Z/E*. A su vez, el compuesto $\alpha\gamma'$ [**51c** (6*Z*), t_{R} = 36.79 min, Me-C-6 δ_{H} 1.72 ppm, δ_{C} 23.6 ppm, Me-C-9 δ_{H} 0.95 ppm, δ_{C} 22.4 ppm], se corresponde con el cuarto pico en proporción del cromatograma 3 [**50d** (6*Z*), t_{R} = 36.74 min, Me-C-6 δ_{H} 1.72 ppm, δ_{C} 23.6 ppm, Me-C-9 δ_{H} 0.95 ppm, δ_{C} 22.4 ppm] originado por una isomerización *E/Z*.



50c, 51d ($\alpha\gamma'$: 2*E*,6*E*,12*E*)



51c, 50d ($\alpha\gamma'$: 2*E*,6*Z*,12*E*)

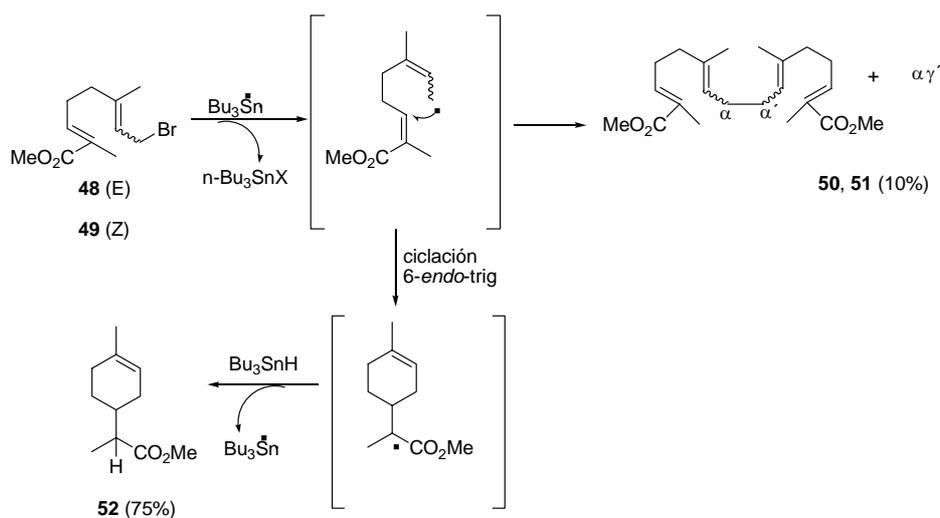
Estas mezclas de productos obtenidos se han podido separar empleando tanto la cromatografía de gel de sílice-AgNO₃ (20%) y mediante HPLC, fase normal (Spherisorb, 5 μm Silica, 10 \times 250 mm).

El espectro de masas de alta resolución (FABHRMS) de **50** y **51** mostró una fórmula molecular de C₂₂H₃₄O₄. La comparación de los espectros de ¹H RMN (espectros 22b y 25b) de los productos **50** y **51** con los de **33** y **34**, indican un gran

parecido, siendo las principales diferencias la ausencia de un grupo metilo sobre doble enlace, y la aparición de una señal a 3.72 ppm debida a un grupo metoxilo de éster. La presencia del grupo éster (COOMe) en **50** y **51** se confirmó por la banda de absorción en los espectros de IR (espectros 22a y 25a) a 1712 cm^{-1} , y las señales a 51.8 ppm y 168.7 ppm en los espectros de ^{13}C RMN (espectros 22c y 25c).

Estas reacciones de acoplamiento de **48** y **49** indican que incluso en presencia del éster metílico, grupo atractor de electrones que debería favorecer el proceso de ciclación radicalario, se vuelven a obtener los correspondientes productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$, sin apreciarse productos de ciclación. Las experiencias llevadas a cabo hasta ahora apuntan por tanto, participación de un intermedio aliltitanio en el proceso de homoacoplamiento.

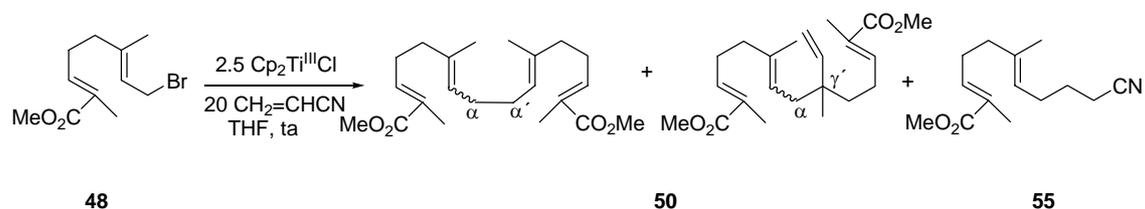
Dado que la mayoría de las reacciones de ciclación por vía radicalaria de derivados halogenados alílicos descritas hasta la fecha^{150,164} se han llevado a cabo en presencia de $n\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$, se pensó que **48** y **49** podrían conducir a radicales alílicos con dicho reactivo, y de esa manera tener la probabilidad de ciclar por adición de Michael o dimerizar. Cuando se trató **48** y su isómero geométrico **49** con $n\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ en benceno a 80°C , se originó el *p*-mentano **52** (alrededor del 75% en ambos casos, mezcla de diastereoisómeros en proporción 1:1), resultado de un proceso de ciclación 6-*endo*-trig (esquema 108), junto con un 10% de los correspondientes productos de acoplamiento **50** y **51** respectivamente.



Esquema 108. Reacción de ciclación 6-*endo*-trig

¹⁶⁴ Hitchcoch, S.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1323-1328.

Cuando la reacción se efectuó en presencia de un exceso tanto de Ti(III) como de un aceptor radicalario tal como acrilonitrilo, se obtuvieron resultados similares a los obtenidos hasta ahora, es decir, los correspondientes productos de acoplamiento **50** $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$ (67%), y sólo un 8% del producto de adición **55** (Esquema 110).



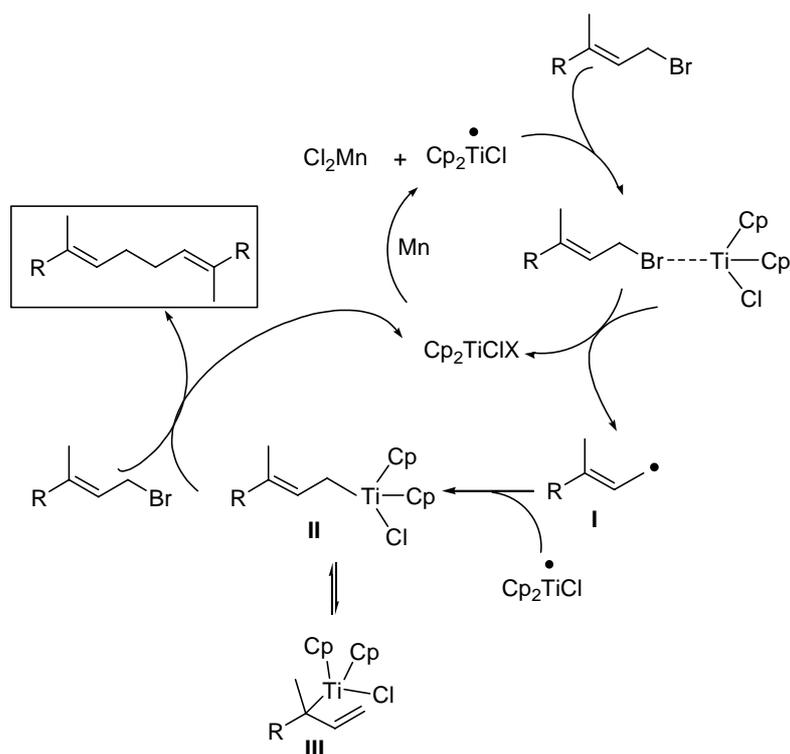
Esquema 110

Estos resultados parecen poner de manifiesto en primer lugar que los radicales alílicos se forman, pero que son reducidos por otro proceso SET fácilmente a especies aliltitanio, que originan bien la protonación en presencia de H₂O o clorhidrato de 2,4,6-colidina o el homoacoplamiento. La reacción de homoacoplamiento parece competir favorablemente aún en presencia de un exceso de electrófilo, por lo que no es descartable la participación de especies diméricas de Ti(III) que ayuden al acoplamiento.¹⁶⁵

¹⁶⁵ Enemrke, R.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864.

2.1.1 Reacción de homoacoplamiento de derivados halogenados alílicos en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$

Hasta este momento todos los indicios parecían indicar la presencia de las especies de alititanio de tipo **II** y **III** (Esquema 104) como intermedios de la reacción de homoacoplamiento de derivados halogenados alílicos en presencia de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$. Por eso, teniendo en cuenta que en este doble proceso de transferencia electrónica (SET), se forma como subproducto la especie Cp_2TiClBr , pensamos que el exceso de Mn presente en el medio permitiría la regeneración de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{X}$, y por tanto la reacción podría tener lugar con cantidades catalíticas del reactivo de titanio. En el esquema 111 se describe este ciclo catalítico.



Esquema 111. Ciclo catalítico

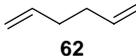
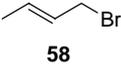
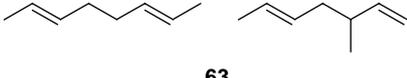
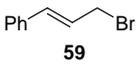
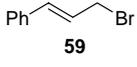
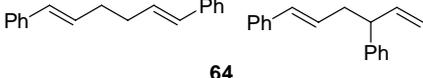
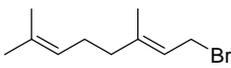
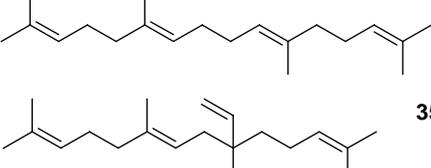
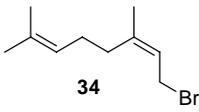
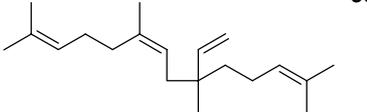
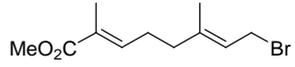
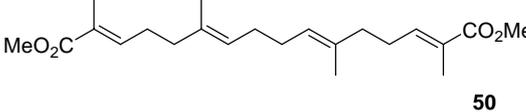
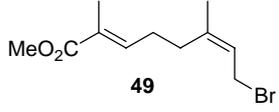
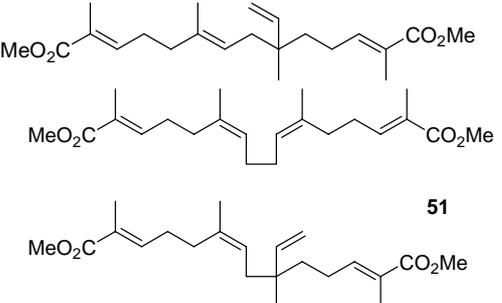
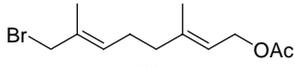
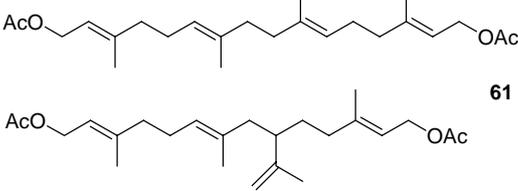
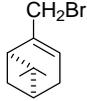
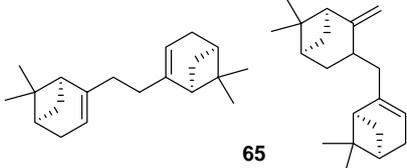
Llegados a este punto, se planteó como objetivo la optimización de las cantidades de Ti(III) utilizadas en las reacciones de homoacoplamiento. Para ello se hicieron diferentes ensayos en los que se fue reduciendo la cantidad de Cp_2TiCl_2

empleada, observándose que la mínima cantidad necesaria para que la reacción se completara era de 0.2 equivalentes. Experiencias llevadas a cabo con menores cantidades de reactivo, mostraron que no se consumía todo el producto de partida, incluso después de varias horas de reacción. El buen resultado obtenido con bromuro de geranilo (**33**) empleando 0.2 equivalentes de Cp_2TiCl_2 , (Tabla 11, entrada 5), 89% de los productos de homoacoplamiento **35**, confirmó la validez del empleo de pequeñas cantidades de Cp_2TiCl_2 . A continuación, con el fin de generalizar la reacción de homoacoplamiento en presencia de cantidades catalíticas de Ti(III), se usaron diferentes halogenuros alílicos. Los resultados aparecen recogidos en la tabla 11.

Así, cuando se hicieron reaccionar los haluros terpénicos **33**, **34**, **48**, **49** y **56** y otros haluros alílicos tales como bromuro de alilo (**57**), bromuro de crotilo (**58**), bromuro de cinamilo (**59**) y bromuro de mirtenilo (**60**) con 0.2 equivalentes de Cp_2TiCl_2 y exceso de Mn (8.0 equivalentes), se observó que las reacciones de homoacoplamiento tuvieron lugar también rápidamente (10–15 minutos), formando los correspondientes productos de homoacoplamiento (**35**, **36**, **50**, **51**, **61-65**) (tabla 11, entradas 1, 2, 4-10), excepto para el bromuro de cinamilo, donde se recuperó el producto de partida después de 23 horas de reacción. Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo a una mayor concentración (0.8 M frente a 0.07 M), se obtuvo un 80% de rendimiento de los productos de acoplamiento en 5 minutos (tabla 11, entrada 4). La necesidad de una mayor concentración en este caso en relación con el resto de bromuros alílicos empleados en este estudio, se puede explicar por la mayor estabilidad del radical carbonado procedente del bromuro de cinamilo, que conduce mediante un proceso SET a la especie aliltitanio.

En la tabla 11 se recogen los resultados obtenidos con cada uno de los bromuros alílicos empleados utilizando cantidades catalíticas de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$.

Tabla 11. Acoplamiento de bromuros alílicos empleando cantidades catalíticas de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$

entrada	bromuro alílico	[M]	proporciones ($\alpha\alpha'$: $\alpha\gamma'$)	producto	rendimiento (%)
1	 57	0.07		 62	98 ^g
2	 58	0.07	(76:24)	 63	85 ^g
3	 59	0.07		no reacciona	—
4	 59	0.8	(42:48)	 64	80
5	 33	0.07	(64:36)	 35	89
6	 34	0.07	(73:27)	 36	90
7	 48	0.07	(74:26)	 50	85
8	 49	0.07	(81:19)	 51	64
9	 56	0.07	(80:20)	 61	76
10	 60	0.07	(59.5:40.5)	 65	70

Las proporciones que aparecen en la tabla 11 se han determinado mediante análisis de cromatografía de gases-espectrometría de masas e indican la relación del isómero $\alpha\alpha'$ frente al isómero $\alpha\gamma'$. En estos casos también se ha observado un pequeño grado de isomerización *E/Z* tanto en el producto de acoplamiento mayoritario $\alpha\alpha'$ como en el producto de acoplamiento minoritario $\alpha\gamma'$. En la mayoría de los casos, los diferentes isómeros $\alpha\alpha'$, $\alpha\gamma'$, junto con los isómeros resultantes de la isomerización *E/Z* obtenidos en los procesos de acoplamiento, se pudieron separar mediante cromatografía en columna de gel de sílice- AgNO_3 (20%) o mediante HPLC en fase normal¹⁶⁶ y sus datos espectroscópicos confirman sus estructuras.

Estos resultados permiten extender la reacción catalítica de acoplamiento a diferentes tipos de estructuras de bromoderivados. En todas las reacciones que empleaban dienos terpénicos (tabla 11, entradas 5-9) tampoco se observó la formación de productos de ciclación. Por eso, estos resultados están de acuerdo con la ausencia de radicales durante la reacción de acoplamiento, ya que bajo estas condiciones catalíticas, la concentración de radical alílico **I** será mucho menor y la probabilidad de dimerización intermolecular está desfavorecida frente al proceso de ciclación intramolecular más favorable.

También merece destacar que los rendimientos obtenidos cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de 0.2 equivalentes de Cp_2TiCl_2 son más altos que aquellos obtenidos usando exceso de titanio (3.0 equivalentes). El hecho de que los rendimientos de la reacción no dependan de la cantidad de Cp_2TiCl_2 se puede explicar más fácilmente si se supone que el aliltitanio **II** se asocia con una segunda molécula de derivado halogenado via una interacción ácido-base de Lewis.

Dados los buenos resultados obtenidos cuando la reacción se llevó a cabo disminuyendo la cantidad de Cp_2TiCl_2 hasta 0.2 equivalentes y con 8.0 equivalentes de Mn, se estudió la posibilidad de disminuir las cantidades de ambos. Los resultados obtenidos junto con las condiciones empleadas se resumen en la tabla 12.

¹⁶⁶ Para ver las condiciones de separación y las proporciones de isomerización de cada uno de ellos, consultar parte experimental (apartado E, páginas 157-167).

Tabla 12. Efecto de las cantidades de Cp₂TiCl₂, Mn y de la presencia de clorhidrato de 2,4,6-colidina y LiCl en el acoplamiento reductivo de haluros alílicos

entrada	bromuro alílico ^a	equiv Cp ₂ TiCl ₂	equiv Mn	tiempo (min)	equiv LiCl	equiv clorhidrato de 2,4,6-colidina	rendimiento (%)
1	48	0.2	8.0	10	0	0	50 (85%)
2	48	0.1	8.0	90	0	0	50 (31%) ^b
3	48	0.05	1.5	90	0	0	–
4	48	0.05	1.5	20	0	2.5	50 (58%) ^c
5	49	0.05	1.5	20	0	2.5	51 (55%) ^d
6	48	0.05	1.5	90	2.5	0	50 (38%)

^aConcentración molar con respecto al producto de partida es 7.10⁻²M. ^bSe recupera un 27% de **48**. ^cAdemás se obtiene un 14% de producto de reducción **53**. ^dSe forma un 12% de rendimiento de producto de reducción **54**.

Se usaron proporciones idénticas a las publicadas por Gansäuer *et al.*¹⁶⁷ para la apertura reductiva de epóxidos (0.05 equivalentes de Cp₂TiCl₂, 1.5 equivalentes de Mn). Bajo estas condiciones, el derivado bromado del geranilo **48** no reacciona, recuperándose intacto a los 90 minutos (tabla 12, entrada 3). Ante estos resultados, se efectuaron dos ensayos adicionales. Primero se usaron nuestras condiciones iniciales (tabla 12, entrada 2) disminuyendo el número de equivalentes de Ti(III) a la mitad (0.1 equivalentes) y manteniendo los equivalentes de Mn (8.0 equivalentes). Bajo estas condiciones se obtuvo un 31% de producto de acoplamiento, recuperándose un 27% de producto de partida **48**, después de 90 minutos de reacción (tabla 12, entrada 2). El otro ensayo consistió en mantener las condiciones indicadas en la tabla 12, entrada 3 (0.05 equivalentes de Cp₂TiCl₂ y 1.5 equivalentes de Mn) añadiendo al medio de reacción clorhidrato de 2,4,6-colidina (2.5 equivalentes). Bajo estas condiciones la reacción de acoplamiento finalizó en 20 minutos (tabla 12, entrada 4), obteniéndose también un 14% de producto reducido **53**.

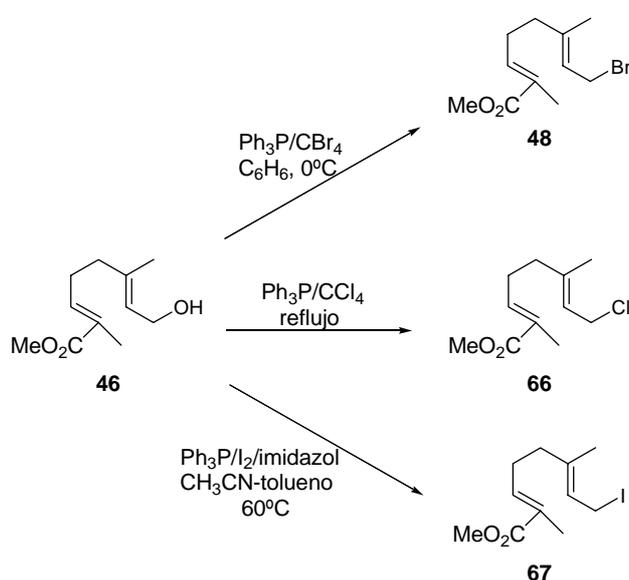
Con las condiciones de la entrada 4, se efectuó otra reacción con el estereoisómero **49**, los resultados fueron similares (tabla 12, entrada 5). Ante estos resultados nos pareció interesante sustituir el clorhidrato de 2,4,6-colidina por LiCl (2.5

¹⁶⁷ Gansäuer, A. Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.

equivalentes) en la reacción de **48** (tabla 12, entrada 6). En este caso, además de los productos de homoacoplamiento esperados (38%), se obtuvo el derivado alílico clorado **66** (14%) por transhalogenación. Se deduce de los resultados de las entradas 4-6, que la presencia en el medio de sales, bien LiCl o clorhidrato de 2,4,6-colidina, permite rebajar drásticamente las cantidades tanto de reactivo de titanio como de reductor Mn. Se piensa que el papel de las sales es establecer una coordinación con el bromo alílico, tipo ácido-base de Lewis, que facilita su reducción y posterior acoplamiento.

2.1.2 Influencia del tipo de enlace carbono-halógeno C-X (X = Br, Cl, I) en la reacción de acoplamiento

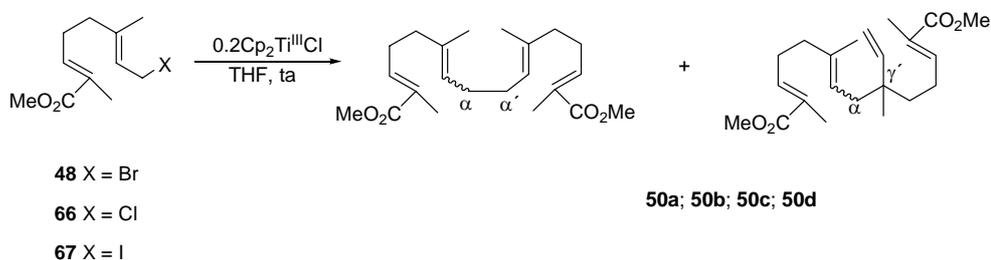
Otro aspecto que se ha analizado en esta memoria ha sido la influencia del tipo de enlace carbono-halógeno C-X (X = Cl, Br, I) sobre las reacciones de acoplamiento en presencia de titanio. Se ha realizado un estudio comparativo empleando los derivados bromado **48**, clorado **66** y iodado **67**, preparados a partir del hidroxiéster **46** (Esquema 112).



Esquema 112

El estudio se ha llevado a cabo en condiciones catalíticas (0.2 equivalentes de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$) y a diferentes diluciones (0.005 M y 0.07 M).

Como era de esperar, en todos los casos se vuelven a obtener los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$ **50** (Esquema 114).



Esquema 114

Las condiciones empleadas junto con los resultados obtenidos en cada caso aparecen detallados en la tabla 13.

Tabla 13. Influencia del tipo de enlace carbono-halógeno en presencia de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ catalítico

entrada	haluro alílico	[M]	tiempo	rendimiento (%)	proporciones ($\alpha\alpha'$: $\alpha\gamma'$)
1	48	0.005	1h	70	(77.7: 22.3)
2	48	0.07	10min	85	(74:26)
3	66	0.005	18h ^a	—	—
4	66	0.07	75min ^b	57	(76.7:23.3)
5	67	0.005	45min	72	(67:33)
6	67	0.07	5min	83.5	(65:35)

^a No se detectaron los productos de homoacoplamiento incluso después de 18 horas de reacción. Se empezó a observar algo de los mismos después de 17 horas a reflujo. ^bSe recuperó un 10% de material de partida incluso después de 6 horas de reacción.

Las proporciones que aparecen en la tabla 13 se han determinado mediante análisis de cromatografía de gases-espectrometría de masas e indican la relación del isómero $\alpha\alpha'$ frente al isómero $\alpha\gamma'$. Además se ha observado un pequeño grado de

isomerización *E/Z* tanto en el producto de acoplamiento mayoritario $\alpha\alpha'$ como en el producto de acoplamiento minoritario $\alpha\gamma'$.

Como se observa en las proporciones indicadas en la tabla 13, en todos los casos se originó mayoritariamente el producto de homoacoplamiento $\alpha\alpha'$ frente al $\alpha\gamma'$. La mayor diferencia observada en este estudio comparativo, es la menor reactividad del cloro-derivado **66** con respecto al bromo y al yodo-derivado **48** y **67**. Así, el compuesto **66** bajo condiciones catalíticas (0.2 equivalentes de Cp_2TiCl) y a una concentración final de 0.005 M, no originó productos de acoplamiento, recuperándose el producto de partida después de 18 horas de reacción (tabla 13, entrada 3). Se empezó a observar algo de los productos de acoplamiento después de 17 horas de calentamiento a reflujo. Bajo estas mismas condiciones, los compuestos **48** y **67** dieron lugar a los correspondientes productos de acoplamiento tras 60 y 45 minutos de reacción, respectivamente (tabla 13, entradas 1 y 5). Cuando la concentración final de producto se aumentó a 0.07 M, en el caso del cloro alílico **66**, se originó un 57% de productos de acoplamiento **50** en 75 minutos, recuperándose un 10% de producto de partida incluso después de 6 horas de reacción, mientras que en el caso de **48** y **67** la reacción de acoplamiento se había completado a los 10 minutos para **48** y a los 5 minutos para **67**, con un rendimiento del 85% y 83.5% respectivamente. La diferencia de reactividad observada entre los derivados alílicos **48**, **66** y **67** se puede explicar en base a las distintas velocidades de formación del radical alílico **I** debido a las diferentes energías de disociación de los enlaces C-X (83.2 kcal/mol para el enlace C-Cl, 70.9 kcal/mol para el enlace C-Br y 57.6 kcal/mol para el enlace C-I).¹⁶⁸

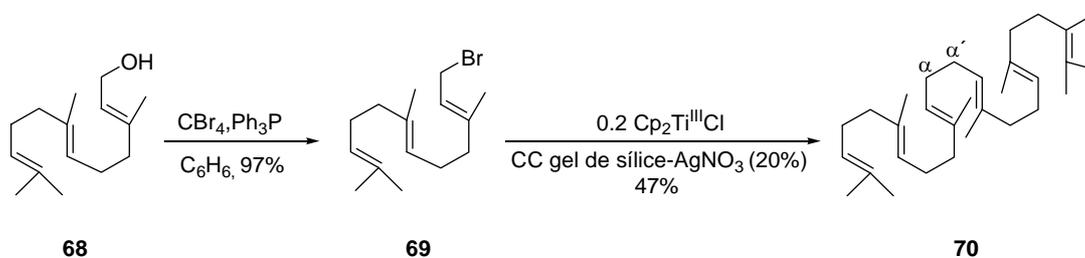
¹⁶⁸ (a) Mc Givern, W. S.; North, S. W.; Francisco, J. S. *J. Phys. Chem. A*. **2000**, *104*, 436-442. (b) Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255-263.

2.2 Aplicación sintética de la reacción de homoacoplamiento

Una vez puesta a punto la reacción de homoacoplamiento de derivados halogenados alílicos en presencia de Ti(III) en condiciones catalíticas, se empleó esta metodología para la síntesis del triterpeno escualeno (**70**) y para una aproximación sintética hacia el producto natural (+)-Cymbodiacetal (**76**).

2.2.1 Síntesis del triterpeno escualeno (**70**)

El triterpeno escualeno se obtuvo directamente mediante reacción de homoacoplamiento de bromuro de *trans,trans*-farnesilo (**69**), obtenido previamente mediante bromación de *trans,trans*-farnesol (**68**) con Ph_3P y CBr_4 en presencia de 0.2 equivalentes de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$. De esta forma, se obtuvo un 63% de la mezcla de los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$ en proporción 77:23. Mediante cromatografía en columna de gel de sílice- AgNO_3 (20%) empleando hexano como eluyente, se pudo aislar escualeno en estado puro (Esquema 115). El rendimiento global de **70** a partir de farnesol en dos etapas fue del 46%.



Esquema 115

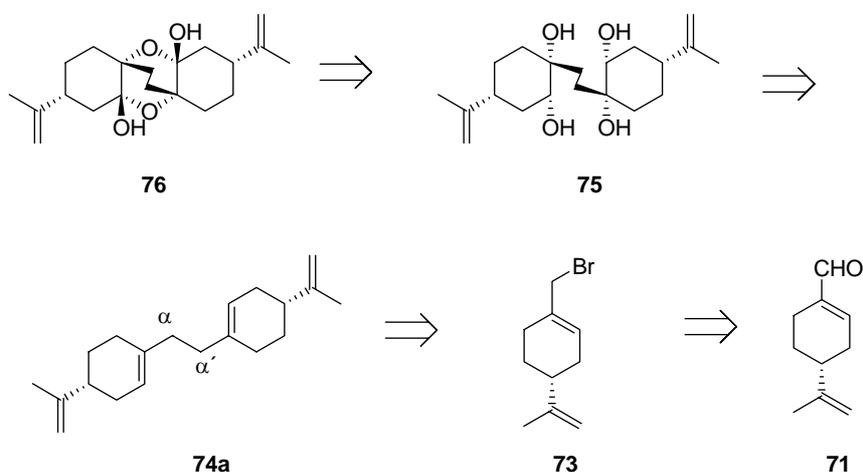
Los datos espectroscópicos del compuesto **70** coinciden con los descritos en bibliografía.¹⁶⁹

¹⁶⁹ He, H.; Cai, Y.; Sun, M.; Corke, H. J. *Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 368-372.

2.2.2 Aproximación a la síntesis enantioselectiva del producto natural (+)-Cymbodiacetal (**76**)

(+)-Cymbodiacetal (**76**) es un dihemiactal bismonoterpénico aislado del aceite esencial procedente de *Cymbopogon martinii*,¹⁰ planta que crece en muchas regiones de India. Algunas de sus variedades se cultivan para su uso en jabones y perfumería.

Para la síntesis de (+)-Cymbodiacetal se propuso el siguiente esquema retrosintético:

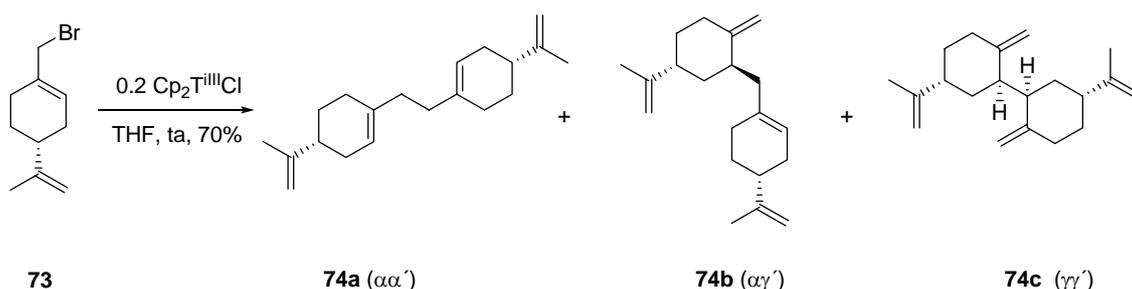


Esquema retrosintético 2

Una etapa clave de este esquema será la obtención del dímero **74a** mediante una reacción de acoplamiento catalizada por Ti(III) del bromo derivado **73**, que se obtendrá a partir del perilil aldehído comercial **71**. Otra etapa clave será la formación del tetrol **75** mediante dihidroxilación asimétrica de Sharpless de **74a**, el cual mediante oxidación y doble hemiacetalación de la hidroxicetona formada conducirá a **76**.

¹⁰ Bottini, A. T.; Dev, V.; Garfagnoli, D. J.; Hope, H.; Joshi, P.; Lohani, H.; Mathela, C. S.; Nelson, T. E. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2301-2302.

La secuencia sintética comenzó con la reducción del perilil aldehído (**71**) con $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ hasta el alcohol alílico **72** (96%), que mediante reacción de bromación con $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ condujo a bromuro de perililo **73** (98%), precursor adecuado para dar la reacción de homoacoplamiento. El tratamiento de **73** con 0.2 equivalentes de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en THF a temperatura ambiente, condujo a la mezcla de productos de homoacoplamiento $\alpha\alpha'$, $\alpha\gamma'$ y $\gamma\gamma'$ (**74a**, **74b**, **74c**) (Esquema 116).



Esquema 116

Los diferentes isómeros obtenidos se pudieron separar mediante cromatografía en columna de gel de sílice- AgNO_3 (20%).¹⁷⁰ El espectro de masas de impacto electrónico de baja resolución de cada uno de ellos mostró un ión molecular de m/z 270.

La presencia de sólo diez carbonos en los espectros de ^{13}C RMN (espectros 32c y 34c) de **74a** y **74c**, demostró que sus estructuras debían ser simétricas, mientras que el producto **74b**, resultante del acoplamiento $\alpha\gamma'$, presentaba veinte carbonos (espectro 33c). La presencia de un singlete ancho a 5.43 ppm en el espectro de ^1H RMN, y una señal a 137.6 ppm en el espectro de ^{13}C RMN para **74a**, puso de manifiesto la existencia de un doble enlace trisustituido. La presencia sólo de señales olefinicas correspondientes a un metileno de un doble enlace exocíclico (4.55 y 4.63 ppm en el espectro de ^1H RMN, y una señal a 108.3 ppm en el espectro de ^{13}C RMN), confirmó la estructura de **74c**, acoplamiento $\gamma\gamma'$. En **74b** se observó tanto la señal correspondiente a un doble enlace trisustituido (5.43 ppm en el espectro de ^1H RMN y una señal a 122.4 ppm en el espectro de ^{13}C RMN) como la correspondiente a un metileno de un doble

¹⁷⁰ Para ver las condiciones en las que se separaron **74a**, **74b** y **74c**, consultar parte experimental (apartado I.2.3, páginas 172-174).

enlace exocíclico (4.62, 4.64 ppm en el espectro de ^1H RMN y una señal a 107.6 ppm en el espectro de ^{13}C RMN), resultante del acoplamiento $\alpha\gamma'$.

La orientación *anti* de los hidrógenos H-2 y H-4 de los productos de acoplamiento **74b** y **74c** se determinó en base al valor de la constante de acoplamiento $J_{2,4}$ (13.0 Hz).

IV. EXPERIMENTAL

1. TÉCNICAS GENERALES

1.1 Instrumentación

Poderes rotatorios. Los poderes rotatorios han sido determinados empleando un polarímetro Perkin-Elmer, modelo 141. Se emplea CH_2Cl_2 como disolvente.

Espectroscopía infrarroja (IR). Los espectros de infrarrojo se realizaron con un espectrofotómetro Mattson modelo Satellite FTIR.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en los siguientes espectrómetros: Bruker AMX 300 (300 MHz en ^1H y 75 MHz en ^{13}C), Bruker ARX 400 (400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C). Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y CDCl_3 o $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ como disolventes. El grado de sustitución de los carbonos se estableció con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT. Todas las experiencias NOE de esta memoria son NOE diferencia (NOE dif), y se realizaron en los espectrómetros Bruker ARX 400.

Experiencias bidimensionales de RMN. Se realizaron las siguientes experiencias bidimensionales, utilizando en todas ellas la secuencia de pulsos de la librería Bruker:

“Heteronuclear Multibond Correlation (HMBC) ^1H - ^{13}C ”, “Heteronuclear Multiquantum Correlation” (HMQC) ^1H - ^{13}C , y “Correlated Spectroscopy Doble Quantum Filter” (COSY dqf) ^1H - ^1H , en el espectrómetro de 400 MHz.

Espectrometría de masas. Los espectros de masas de baja resolución (MS) se determinaron en un espectrómetro Micromass Platform 2 y los de alta resolución se realizaron en un espectrómetro AutoSpec-Q VG-Analytical (Fisons) (HRMS), utilizando en ambos casos la técnica de ionización química positiva (IQ+) o la espectrometría de masas por bombardeo atómico rápido (FAB), en la que se usaron matrices de tioglicerol o glicerol dopadas en un 1% con NaI. En los espectros de masas de baja resolución realizados con impacto electrónico (IE) se utilizaron energías de ionización de 70 eV.

1.2 Cromatografía

Cromatografía en capa fina (CCF). Se realizó utilizando placas de gel de sílice Merck DC-Alufolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) de 0.25 mm de espesor, visualizando las manchas por exposición a luz ultravioleta de longitud de onda 254 nm (lámpara Vilber Lourmat) y por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7%. La separación y purificación de los productos obtenidos se ha llevado a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía en columna de gel de sílice-AgNO₃ (20%) y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). A continuación describimos las condiciones de cada una de ellas:

Cromatografía en columna de gel de sílice. Se ha utilizado gel de sílice Merck 60 (40-63 μm de tamaño de partícula) bajo una presión de 0.2 Kg/cm². Los eluyentes empleados se indican en cada caso y las proporciones indican relación volumen-volumen. La elución se realizó en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación mediante cromatografía en capa fina.

Cromatografía en columna de gel de sílice impregnada en AgNO₃. La proporción de AgNO₃ a gel de sílice es del 20% en peso. Este soporte se prepara a partir de una suspensión de sílicagel en disolución acuosa de nitrato de plata. Se lleva casi a sequedad en rotavapor y se mantiene a 120°C durante 12 horas. Los eluyentes empleados se indican en cada caso. El seguimiento de la separación se realiza mediante espectroscopía de ¹H RMN.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se ha empleado generalmente para separar y aislar los diferentes isómeros que formaban parte de una mezcla utilizando un equipo Agilent Serie 1100 y empleando un detector DAD (diodos array). Las separaciones se han llevado a cabo con una columna Spherisorb (5 μm Silica, 10 × 250 mm) y con un flujo de 2.0 mL/min.

La fase móvil empleada para la separación de las mezclas **13**, **26** y **27** fue mezclas de hexano/*t*-BuOMe:

0 minutos	(hexano/ <i>t</i> -BuOMe, 97:3)
5 minutos	(hexano/ <i>t</i> -BuOMe, 96:4)
15-50 minutos	(hexano/ <i>t</i> -BuOMe, 90:10)

Reactivos y disolventes. Los disolventes anhidros para síntesis se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en “Advanced Practical Organic Chemistry”.¹⁷¹

Así, el CH₂Cl₂ se destiló en continuo bajo argon sobre CaH₂ y el THF se destiló en continuo bajo argon sobre Na/benzofenona, utilizándose ambos inmediatamente.

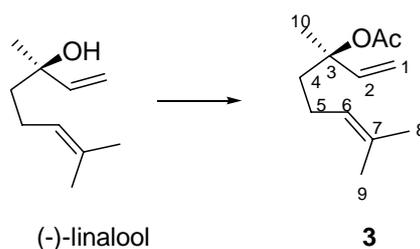
Desoxigenación de disolventes: todas las reacciones de adición-ciclación de radicales sulfanilo y todas las reacciones de acoplamiento de derivados halogenados alílicos en presencia de Ti(III) se llevaron a cabo bajo corriente de argon en benceno y en tetrahidrofurano respectivamente, ambos estrictamente desoxigenados durante 30 minutos.

¹⁷¹ *Advanced Practical Organic Chemistry*. Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. Chapman and Hall, New York, 1990.

2. REACCIONES DE ADICIÓN-CICLACIÓN PROMOVIDAS POR RADICALES SULFANILO. SÍNTESIS DE IRIDOIDES

A. Preparación de precursores acíclicos

A.1 Preparación de acetato de (-)-linalilo (**3**)

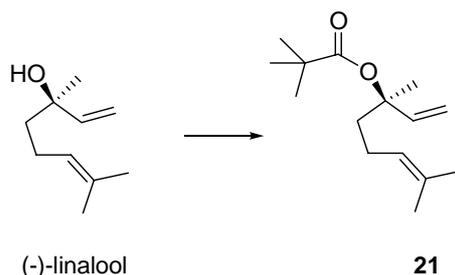


Sobre una disolución de (-)-linalool (103 mg, 0.66 mmol) en piridina (1.5 mL), se añade Ac_2O (1.1 mL) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 11 horas. Transcurrido este tiempo, se enfría a 0°C , se diluye con CH_2Cl_2 (30 mL) y se añade cuidadosamente una disolución saturada de NaHCO_3 . Se separan ambas fases y la fase acuosa se extrae tres veces con CH_2Cl_2 (3×30 mL). Se reúnen las fases orgánicas y se lava con una disolución de HCl 1N, una disolución saturada de NaHCO_3 y finalmente con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 15:1), rindiendo 103 mg de **3** (80%).

acetato de (-)-linalilo¹⁷² (**3**): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (3H, s, H-10), 1.54 (3H, s, H-8),^a 1.62 (3H, s, H-9),^a 1.65-1.93 (4H, m, 2H-4, 2H-5), 1.94 (3H, s, COCH_3), 5.03 (1H, ta, $J = 7.5$ Hz, H-6), 5.05 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-1a), 5.10 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-1b), 5.96 (1H, dd, $J = 11.0, 17.5$ Hz, H-2); (^aseñales intercambiables entre sí).

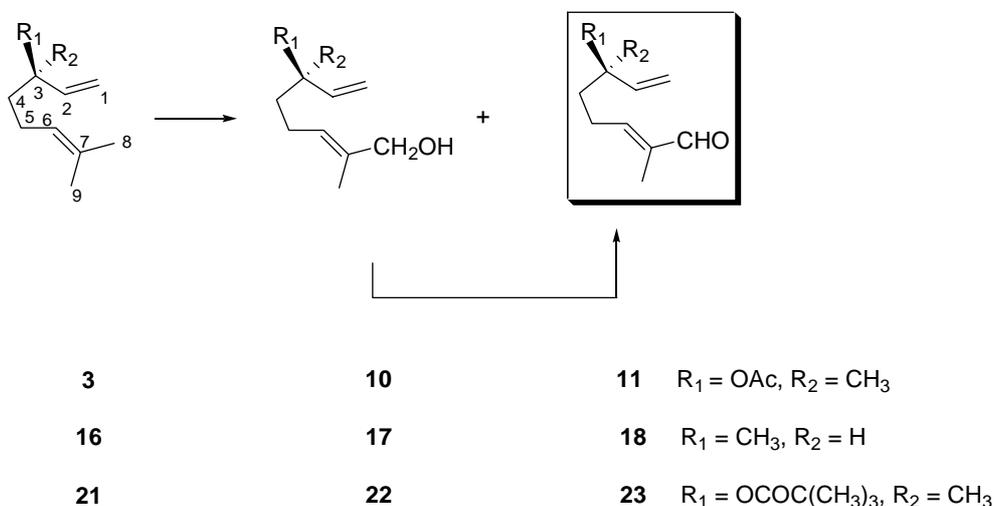
¹⁷² Vidari, G.; Di Rosa, A.; Zanoni, G.; Bicchi, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3547-3557.

A.2 Preparación de pivaloato de (-)-linalilo (**21**)



Sobre una disolución de (-)-linalool (1582 mg, 10.26 mmol) en *N,N*-dimetilanilina (8 mL), se añade DMAP (10 mg) a temperatura ambiente. Se mantiene agitando durante 10 minutos y a continuación se añaden 4.0 equivalentes de cloruro de pivaloilo (4948 mg, 41 mL) calentándose la mezcla de reacción a 80-90°C durante 8 horas. Transcurrido este tiempo la disolución se enfría a 0°C, se diluye con éter dietílico y se añade cuidadosamente una disolución saturada de NaHCO₃. Se separan ambas fases y la fase acuosa se extrae varias veces con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución de HCl 1N, una disolución saturada de NaHCO₃ y finalmente con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 30-40°C/éter dietílico, 20:1) rindiendo 2100 mg de **21** (86%).

Pivaloato de (-)-linalilo (21): $[\alpha]_D = -6.1$ (c 1.25, CH₂Cl₂); IR (película) ν_{\max} 2971, 2931, 2872, 1729, 1644, 1479, 1459, 1371, 1287, 1158, 1005, 919 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (9H, s, (CH₃)₃), 1.27 (3H, s, H-10), 1.59 (3H, s, H-8),^a 1.68 (3H, s, H-9),^a 1.70-1.77 (1H, m, H-4a), 1.83-1.92 (1H, m, H-4b), 1.98 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, H-5a, H-5b), 5.09 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-6), 5.10 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-1a), 5.15 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-1b), 5.93 (1H, dd, $J = 11.0, 17.5$ Hz, H-2); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 22.3 (CH₂, C-5), 23.7 (CH₃, C-8),^b 25.7 (CH₃, C-9),^b 26.6 (CH₃, C-10),^b 27.3 (CH₃, C(CH₃)₃), 30.4 (C, C(CH₃)₃), 40.0 (CH₂, C-4), 82.2 (C, C-3), 112.8 (CH₂, C-1), 123.9 (CH, C-6), 131.8 (C, C-7), 142.1 (CH, C-2), 177.3 (C, COC(CH₃)₃); (^{a,b} señales con la misma letra corresponden a señales intercambiables entre sí).

A.3 Preparación de los aldehídos α,β -insaturados 11, 18 y 23

Sobre una disolución del dieno acíclico de partida (1.68 mmol, 1.0 equivalente) en CH₂Cl₂ (7 mL) se añade SeO₂ (93 mg, 0.5 equivalentes) y *t*-BuOOH (5-6 M en decano, 0.7 mL, 2.0 equivalentes) a 0°C y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas 30 minutos. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con CH₂Cl₂ (30 mL) y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose el alcohol alílico y el aldehído α,β -insaturado correspondiente. A una disolución del alcohol alílico obtenido (1.7 mmol, 1.0 equivalente) en DMF (1.7 mL) enfriado a 0°C, se añade PDC (815 mg, 1.25 equivalentes). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora 30 minutos. Se diluye con *t*-BuOMe (25 mL) y se filtra sobre gel de sílice rindiendo el aldehído α,β -insaturado correspondiente.

Acetato de (6*E*,3*R*)-3,7-dimetil-8-hidroxi-1,6-octadien-3-ilo¹⁷³ (**10**): hexano/*t*-BuOMe (2:1), 30%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (3H, s, Me-C-3), 1.59 (3H, sa, Me-C-7), 1.66-2.06 (4H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b), 1.95 (3H, s, COCH₃), 3.92 (2H, s, H-8a, H-8b), 5.06 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, H-1a), 5.09 (1H, d, *J* = 17.5 Hz, H-1b), 5.32 (1H, tq, *J* = 1.2, 7.0 Hz, H-6), 5.90 (1H, dd, *J* = 11.0, 17.5 Hz, H-2); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 13.6 (CH₃, Me-C-7), 22.0 (CH₂, C-5), 22.2 (CH₃, COCH₃), 23.7 (CH₃, Me-C-3), 39.4

¹⁷³ Schwab, W.; Scheller, G.; Schreier, P. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 607-612.

(CH₂, C-4), 68.9 (CH₂, C-8), 82.9 (C, C-3), 113.3 (CH₂, C-1), 125.5 (CH, C-6), 135.2 (C, C-7), 141.7 (CH, C-2), 170.0 (C, COCH₃).

*Acetato de (6E,3R)-7-formil-3-metil-1,6-octadien-3-ilo*¹⁵⁴ (**11**): hexano/*t*-BuOMe (3:1), 54%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (3H, s, Me-C-3), 1.69 (3H, sa, Me-C-7), 1.80-1.90 (1H, m, H-4a), 1.97 (3H, s, COCH₃), 1.98-2.08 (1H, m, H-4b), 2.32 (2H, q, *J* = 7.7 Hz, H-5a, H-5b), 5.12 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, H-1a), 5.14 (1H, d, *J* = 17.5 Hz, H-1b), 5.90 (1H, dd, *J* = 11.0, 17.5 Hz, H-2), 6.42 (1H, dq, *J* = 1.1, 7.3 Hz, H-6), 9.35 (1H, s, H-8); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 9.2 (CH₃, Me-C-7), 22.2 (CH₃, COCH₃), 23.4 (CH₂, C-5), 23.6 (CH₃, Me-C-3), 38.1 (CH₂, C-4), 82.4 (C, C-3), 113.8 (CH₂, C-1), 141.1 (CH, C-2), 141.3 (C, C-7), 153.9 (CH, C-6), 169.9 (C, COCH₃), 195.2 (CH, C-8).

*(2E,6R)-2,6-dimetilocta-2,7-dienol*¹⁷⁴ (**17**): éter de petróleo 30-40°C/éter dietílico (10:1), 26%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me-C-6), 1.35 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H-5a, H-5b), 1.65 (3H, s, Me-C-2), 2.02 (2H, qa, *J* = 7.0 Hz, H-4a, H-4b), 2.14 (1H, septuplete, *J* = 7.0 Hz, H-6), 3.92 (2H, s, H-1a, H-1b), 4.93 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H-8a), 4.96 (1H, d, *J* = 17.5 Hz, H-8b), 5.39 (1H, tq, *J* = 0.9, 7.1 Hz, H-3), 5.69 (1H, ddd, *J* = 7.4, 10.1, 17.5 Hz, H-7); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 13.7 (CH₃, Me-C-2), 20.2 (CH₃, Me-C-6), 25.4 (CH₂, C-4), 36.4 (CH₂, C-5), 37.5 (CH, C-6), 69.0 (CH₂, C-1), 112.8 (CH₂, C-8), 126.4 (CH, C-3), 134.7 (C, C-2), 144.6 (CH, C-7).

*(2E,6R)-2,6-dimetilocta-2,7-dienal*¹⁷⁶ (**18**): éter de petróleo 30-40°C/éter dietílico (5:1), 51%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me-C-6), 1.44 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, H-5a, H-5b), 1.67 (3H, s, Me-C-2), 2.10 (1H, septuplete, *J* = 7.2 Hz, H-6), 2.27 (2H, q, *J* = 7.4 Hz, H-4a, H-4b), 4.91 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, H-8a), 4.92 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, H-8b), 5.61 (1H, ddd, *J* = 7.7, 10.4, 17.1 Hz, H-7), 6.41 (1H, tq, *J* = 1.3, 7.4 Hz, H-3), 9.33 (1H, s, H-1); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 9.2 (CH₃, Me-C-2), 20.3 (CH₃, Me-C-6), 26.9 (CH₂, C-4), 35.1 (CH₂, C-5), 37.7 (CH, C-6), 113.6 (CH₂, C-8), 139.4 (C, C-2), 143.7 (CH, C-7), 154.8 (CH, C-3), 195.3 (CHO, C-1).

¹⁵⁴ Bonnländer, B.; Baderschneider, B.; Messerer, M.; Winterhalter, P. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1474-1478.

¹⁷⁴ Snider, B. B.; Duncia, J. V. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3461-3464.

Pivaloato de (6E,3R)-3,7-dimetil-8-hidroxi-1,6-octadien-3-ilo (22): éter de petróleo 30-40°C/éter dietílico (2:1), 30%. $[\alpha]_D = -5.6$ (c 1.4, CH₂Cl₂); IR (película), (espectro 1a) ν_{\max} 3377, 2973, 2917, 2871, 1727, 1479, 1288, 1159, 1010, 920 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (espectro 1b) δ 1.18 (9H, s, (CH₃)₃), 1.53 (3H, s, Me-C-3), 1.64 (3H, sa, Me-C-7), 1.68-1.77 (1H, m, H-4a), 1.87-1.94 (1H, m, H-4b), 2.03 (2H, q, $J = 7.9$ Hz, H-5a, H-5b), 3.97 (2H, s, H-8a, H-8b), 5.11 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-1a), 5.15 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-1b), 5.39 (1H, tq, $J = 1.2, 7.1$ Hz, H-6), 5.92 (1H, dd, $J = 11.0, 17.5$ Hz, H-2); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (espectro 1c) δ 13.6 (CH₃, Me-C-7), 21.9 (CH₂, C-5), 23.7 (CH₃, Me-C-3), 27.3 (CH₃, C(CH₃)₃), 39.4 (C(CH₃)₃), 39.6 (CH₂, C-4), 68.8 (CH₂, C-8), 82.1 (C, C-3), 113.0 (CH₂, C-1), 125.4 (CH, C-6), 135.2 (C, C-7), 141.9 (CH, C-2), 177.3 (C, CO); HRFABMS calculado para C₁₅H₂₆O₃Na [M+Na]⁺ 277.1779, encontrado 277.1775.

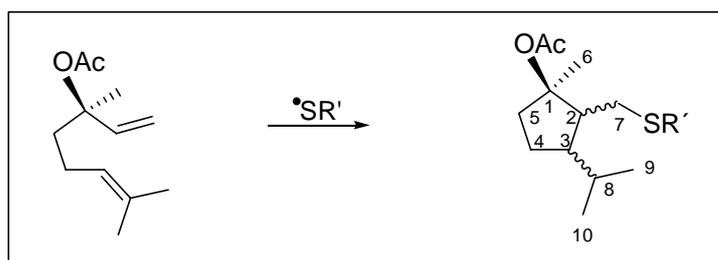
Pivaloato de (6E,3R)-7-formil-3-metil-1,6-octadien-3-ilo (23): éter de petróleo 30-40°C/éter dietílico (2:1), 56%. $[\alpha]_D = -7.5$ (c 0.45, CH₂Cl₂); IR (película), (espectro 2a) ν_{\max} 2966, 2932, 2873, 1728, 1689, 1646, 1479, 1459, 1370, 1287, 1261, 1156, 1102, 1023, 921, 804 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (espectro 2b) δ 1.21 (9H, s, (CH₃)₃), 1.58 (3H, s, Me-C-3), 1.74 (3H, s, Me-C-7), 1.70-2.00 (1H, m, H-4a), 2.06-2.18 (1H, m, H-4b), 2.36 (2H, q, $J = 8.0$ Hz, H-5a, H-5b), 5.17 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-1a), 5.22 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, H-1b), 5.93 (1H, dd, $J = 11.0, 17.4$ Hz, H-2), 6.48 (1H, tq, $J = 1.1, 7.0$ Hz, H-6), 9.39 (1H, s, CHO); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (espectro 2c) δ 9.2 (CH₃, Me-C-7), 23.5 (CH₂, C-5), 23.9 (CH₃, Me-C-3), 27.3 (CH₃, C(CH₃)₃), 38.2 (CH₂, C-4), 39.5 (C, C(CH₃)₃), 81.7 (C, C-3), 113.6 (CH₂, C-1), 139.6 (C, C-7), 141.4 (CH, C-2), 153.8 (CH, C-6), 195.2 (C, CHO); HRFABMS calculado para C₁₅H₂₄O₃Na [M+Na]⁺ 275.162315, encontrado 275.162126.

(CH₂, C-4), 23.8 (CH₃, Me-C-6), 38.4 (CH₂, C-5), 51.8 (CH₃, OMe), 82.6 (C, C-6), 113.7 (CH₂, C-8), 127.9 (C, C-2), 141.4 (CH, C-7), 141.7 (CH, C-3), 168.6 (C, C-1), 170.0 (C, COCH₃).

(2*E*,6*R*)-2,6-dimetilocta-2,7-dienoato de metilo (**20**): éter de petróleo 30-40°C/éter dietílico (10:1), 73%. $[\alpha]_D = -3.7$ (c 2.8, CH₂Cl₂); IR (película), (espectro 3a) ν_{\max} 3077, 2953, 2927, 2867, 1718, 1649, 1435, 1265, 1203, 1098, 913 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (espectro 3b) δ 1.00 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, Me-C-6), 1.42 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, H-5a, H-5b), 1.81 (3H, s, Me-C-2), 2.09-2.18 (3H, m, H-4a, H-4b, H-6), 3.72 (3H, s, OMe), 4.94 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-8a), 4.96 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, H-8b), 5.65 (1H, ddd, $J = 7.7, 10.3, 17.4$ Hz, H-7), 6.74 (1H, tq, $J = 1.2, 7.5$ Hz, H-3); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (espectro 3c) δ 12.4 (CH₃, Me-C-2), 20.2 (CH₃, Me-C-6), 26.4 (CH₂, C-4), 35.3 (CH₂, C-5), 37.5 (CH, C-6), 51.6 (CH₃, OMe), 113.3 (CH₂, C-8), 127.4 (C, C-2), 142.6 (CH, C-7), 143.9 (CH, C-3), 168.7 (C, C-1).

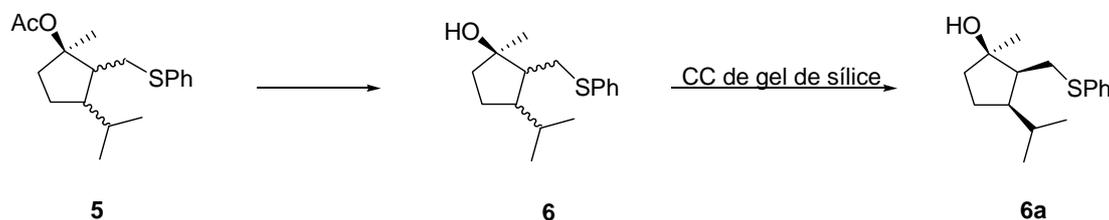
(2*E*,6*R*)-2,6-dimetil-6-pivaloíloxi-2,7-octadienoato de metilo (**25**): hexano/*t*-BuOMe (15:1), 80%. $[\alpha]_D = -5.9$ (c 1.5, CH₂Cl₂); IR (película), (espectro 4a) ν_{\max} 2975, 2936, 2873, 1724, 1649, 1437, 1285, 1156, 1101, 923 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (espectro 4b) δ 1.18 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.55 (3H, s, Me-C-6), 1.75-1.84 (1H, m, H-5a), 1.81 (3H, sa, Me-C-2), 1.96-2.06 (1H, m, H-5b), 2.17 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, H-4a, H-4b), 3.72 (3H, s, OMe), 5.13 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-8a), 5.17 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-8b), 5.90 (1H, dd, $J = 11.0, 17.5$ Hz, H-7), 6.74 (1H, tq, $J = 1.1, 7.5$ Hz, H-3); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (espectro 4c) δ 12.3 (CH₃, Me-C-2), 23.1 (CH₂, C-4), 23.8 (CH₃, Me-C-6), 27.2 (CH₃, C(CH₃)₃), 38.5 (CH₂, C-5), 39.4 (C, C(CH₃)₃), 51.8 (CH₃, OMe), 81.8 (C, C-6), 113.4 (CH₂, C-8), 127.9 (C, C-2), 141.6 (CH, C-7),^a 141.7 (CH, C-3),^a 168.6 (C, C-1), 177.2 (C, CO); (^aseñales intercambiables entre sí); HRFABMS calculado para C₁₆H₂₆O₄Na [M+Na]⁺ 305.172879, encontrado 305.172672.

B. Reacciones de adición-ciclación mediadas por radicales sulfanilo

**3****13** R' = Ph**14** R' = CH₂CH₂Ph**15** R' = 4-NO₂-C₆H₄Ph

Procedimiento general: Sobre una disolución a reflujo del dieno acíclico de partida **3** (1020 mg, 5.20 mmol) en benceno desoxigenado (52 mL) bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota (8 mL/h) una disolución de AIBN (852 mg, 5.20 mmol) y del tiol correspondiente (1.1 mL, 10.4 mmol) en benceno (104 mL). Terminada la adición se sigue el curso de la reacción mediante CCF. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose una mezcla de productos de ciclación.

B.1 Preparación de 7-feniltio-1-hidroxiiridano (**6a**)

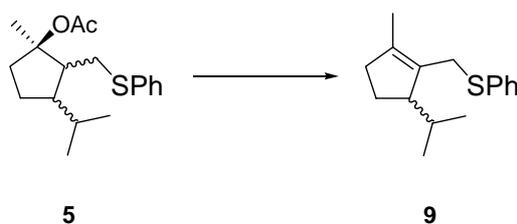
**5****6****6a**

A la mezcla de los productos de ciclación **5** (100 mg, 0.32 mmol) disuelta en 5 mL de MeOH, se añade K₂CO₃ (0.96 mmol, 133 mg) a temperatura ambiente y se agita durante 48 horas. Se evapora el disolvente obteniéndose un residuo que se fracciona entre H₂O y *t*-BuOMe. La fase etérea se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄

anhidro, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 20:1), obteniéndose 40 mg de **6a** (47%) y 37 mg de una mezcla de alcoholes (43%).

7-feniltio-1-hidroxiiridano (6a): IR (película), (espectro 6a) ν_{\max} 3443, 3058, 2957, 1731, 1584, 1479, 1374, 1151, 1025, 737, 690 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (espectro 6b) δ 0.80 (3H, d, $J = 5.6$ Hz, H-9),^a 0.90 (3H, d, $J = 5.6$ Hz, H-10),^a 1.40 (3H, s, H-6), 1.42-1.50 (1H, m, H-4a), 1.51-1.75 (4H, m, H-3, H-4b, H-5a, H-8), 1.80-1.92 (1H, m, H-5b), 1.93-2.10 (1H, m, H-2), 2.48 (1H, s, O-H), 2.90-3.10 (2H, m, H-7), 7.15-7.22 (1H, m, H-4'), 7.28 (2H, ta, $J = 7.4$ Hz, H-3', H-5'), 7.37 (2H, da, $J = 7.4$ Hz, H-2', H-6'); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (espectro 6c) δ 21.6 (CH_3 , C-9),^b 22.1 (CH_3 , C-10),^b 27.1 (CH_2 , C-4), 29.0 (CH, C-8), 31.2 (CH_2 , C-7), 32.1 (CH_3 , C-6), 39.8 (CH_2 , C-5), 49.7 (CH, C-2), 51.1 (CH, C-3), 80.8 (C, C-1), 126.5 (CH, C-4'), 129.0 (CH, C-2', C-6'), 130.1 (CH, C-3', C-5'), 136.6 (C, C-1'); COSY (espectro 6d); HMQC (espectro 6e); HMBC (espectro 6f); nOe diff (espectros 6g, 6h); (^{a,b}señales con la misma letra corresponden a señales intercambiables); HRFABMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 287.1445, encontrado 287.1440.

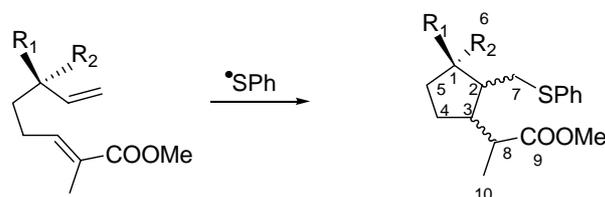
B.2 Preparación de 7-feniltio-1-irideno (9)



A una disolución de 1-acetoxi-7-feniltioiridano (**5**) (80 mg, 0.26 mmol) en benceno (4 mL), se añade ácido *p*-toluensulfónico (5 mg) y se calienta a reflujo durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con *t*-BuOMe y se neutraliza con disolución saturada de NaHCO_3 separándose dos fases. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 15:1) obteniéndose 52 mg de **9** (81%).

7-feniltio-1-irideno (9): IR (película), (espectro 7a) ν_{\max} 2955, 2869, 1583, 1479, 1438, 1383, 1366, 1227, 1089, 1025, 738, 690 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (espectro 7b) δ 0.70 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-9),^a 0.90 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-10),^a 1.45 (3H, s, H-6), 1.50-1.58 (1H, m, H-4a), 1.68-1.78 (1H, m, H-4b), 1.97 (1H, d, $J = 3.4, 6.8$ Hz, H-8), 2.10-2.20 (2H, m, H-5a, H-5b), 2.90 (1H, s, H-3), 3.30 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, H-7a), 3.80 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, H-7b), 7.17 (1H, tt, $J = 1.1, 7.2$ Hz, H-4'), 7.24 (2H, ta, $J = 7.2$ Hz, H-3', H-5'), 7.33 (2H, da, $J = 7.2$ Hz, H-2', H-6'); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (espectro 7c) δ 14.0 (CH_3 , C-6), 15.8 (CH_3 , C-9),^b 21.4 (CH_3 , C-10),^b 21.5 (CH_2 , C-4), 28.3 (CH , C-8), 31.5 (CH_2 , C-7), 37.6 (CH_2 , C-5), 52.0 (CH , C-3), 126.2 (CH , C-4'), 128.8 (CH , C-2', C-6'), 130.6 (CH , C-3', C-5'), 131.9 (C, C-1) 137.1 (C, C-1'), 138.0 (C, C-2); (^{a,b}señales con la misma letra corresponden a señales intercambiables); HRFABMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{OS}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 245.1364, encontrado 245.1359.

B.3 Reacción de ciclación de 12, 20 y 25



12

20

25

13 $\text{R}_1 = \text{OAc}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$

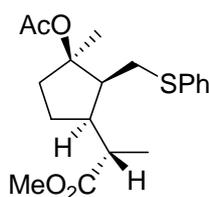
26 $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$

27 $\text{R}_1 = \text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$

Seguendo el procedimiento general de la reacción de adición-ciclación de radicales sulfanilo (apartado B, página 139), a partir de los compuestos acíclicos **12**, **20** y **25**, se obtuvieron las mezclas de productos de ciclación **13**, **26** y **27**.

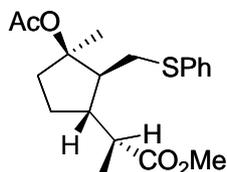
1-acetoxi-7-feniltioiridan-9-oato de metilo (13): hexano/*t*-BuOMe (20:1), mezcla de cuatro diastereoisómeros (**13a**, **13b**, **13c**, **13d**) en proporción 47:25:22:6 (90%) cuya separación se ha efectuado mediante HPLC (apartado 1.2, página 131 para ver las condiciones).

(1*R*,2*S*,3*R*,8*S*)-1-acetoxi-7-feniltioiridan-9-oato de metilo (**13a**): $t_R = 34.5$ minutos; $[\alpha]_D = +17.0$ (c 0.7, CH_2Cl_2); IR (película), (espectro 8a) ν_{max} 2949, 1736, 1437, 1368, 1248, 1169, 1135, 1086, 740, 692 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), (espectro 8b) δ 1.10 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-10), 1.40-1.68 (2H, m, H-4a, H-4b), 1.50 (3H, s, H-6), 1.90-2.30 (4H, m, H-2, H-3, H-5a, H-5b), 1.94 (3H, s, COCH_3), 2.54 (1H, dq, $J = 6.7, 9.9$ Hz, H-8), 2.76 (1H, dd, $J = 5.6, 13.0$ Hz, H-7a), 3.05 (1H, dd, $J = 5.6, 13.0$ Hz, H-7b), 3.60 (3H, s, OMe), 7.09-7.16 (1H, m, H-4'), 7.19-7.33 (4H, m, H-2', H-3', H-5', H-6'); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), (espectro 8c) δ 17.6 (CH_3 , C-10), 22.3 (COCH_3), 25.7 (CH_2 , C-4), 25.9 (CH_3 , C-6), 30.3 (CH_2 , C-7), 35.7 (CH_2 , C-5), 41.1 (CH, C-8), 43.9 (CH, C-3), 50.8 (CH, C-2), 51.6 (CH_3 , OMe), 88.4 (C, C-1), 126.2 (CH, C-4'), 129.0 (CH, C-3'), C-5'), 129.6 (CH, C-2', C-6'), 137.5 (C, C-1'), 170.2 (C, COCH_3), 176.6 (C, C-9); COSY (espectro 8d); HMQC (espectro 8e); nOe dif. (espectros 8f, 8g, 8h); HRFABMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 373.1449, encontrado 373.1441.

**13a**

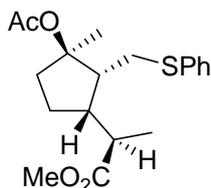
(1*R*,2*S*,3*S*,8*R*)-1-acetoxi-7-feniltioiridan-9-oato de metilo (**13c**): $t_R = 28.3$ minutos; $[\alpha]_D = -52.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (película), (espectro 9a) ν_{max} 3057, 2972, 2948, 2878, 1733, 1582, 1480, 1438, 1368, 1254, 1168, 1088, 1022, 940, 741, 691 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), (espectro 9b) δ 1.20 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H-10), 1.50-1.60 (1H, m, H-4a), 1.62 (3H, s, H-6), 1.70-1.86 (2H, m, H-4b, H-5a), 1.96 (1H, dt, $J = 6.3, 9.1$ Hz, H-2), 2.03 (3H, s, COCH_3), 2.12-2.23 (1H, m, H-3), 2.38-2.48 (1H, m, H-5b), 2.80 (1H, dq, $J = 7.1, 5.1$ Hz, H-8), 3.05 (1H, dd, $J = 6.3, 13.1$ Hz, H-7a), 3.30 (1H, dd, $J = 6.3, 13.1$ Hz, H-7b), 3.61 (3H, s, OMe), 7.20 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-4'), 7.28-7.41 (4H, m, H-2', H-3', H-5', H-6'); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), (espectro 9c) δ 16.3 (CH_3 , C-10), 22.3 (CH_3 , COCH_3), 23.6 (CH_3 , C-6), 25.1 (CH_2 , C-4), 33.8 (CH_2 , C-7), 36.3 (CH_2 , C-5), 42.0 (CH, C-8), 47.1 (CH, C-3), 51.4 (CH_3 , OMe), 52.2 (CH, C-2), 90.3 (C, C-1), 126.0

(CH, C-4'), 129.0 (CH, C-3', C-5'), 129.2 (CH, C-2', C-6'), 137.2 (C, C-1'), 170.2 (C, COCH₃), 175.7 (C, C-9); COSY (espectro 9d); HMQC (espectro 9e); HMBC (espectro 9f); nOe dif. (espectros 9g, 9h, 9i); HRFABMS calculado para C₁₉H₂₆O₄SNa [M+Na]⁺ 373.14495, encontrado 373.14489.



13c

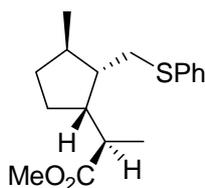
(1*R*,2*R*,3*S*,8*R*)-1-acetoxi-7-feniltioiridan-9-oato de metilo (**13d**): $t_R = 37.2$ minutos; $[\alpha]_D = -0.8$ (c 0.75, CH₂Cl₂); IR (película), (espectro 10a) ν_{max} 2938, 1731, 1436, 1368, 1255, 1195, 1167, 1053 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (espectro 10b) δ 1.08 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-10), 1.37-1.50 (1H, m, H-4a), 1.67 (3H, s, H-6), 1.68-1.87 (2H, m, H-4b, H-5a), 1.98 (3H, s, COCH₃), 2.23 (1H, ddd, $J = 9.2, 6.3, 15.4$ Hz, H-5b), 2.36-2.46 (1H, m, H-3), 2.54 (1H, dq, $J = 6.7, 10.9$ Hz, H-8), 2.67-2.77 (2H, m, H-2, H-7a), 2.85 (1H, dd, $J = 3.7, 12.2$ Hz, H-7b), 3.65 (3H, s, OMe), 7.15-7.22 (1H, m, H-4'), 7.25-7.32 (4H, m, H-2', H-3', H-5', H-6'); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (espectro 10c) δ 17.2 (CH₃, C-10), 20.8 (CH₃, C-6), 22.8 (COCH₃), 26.5 (CH₂, C-4), 30.9 (CH₂, C-7), 36.2 (CH₂, C-5), 41.0 (CH, C-8), 45.2 (CH, C-3), 48.0 (CH, C-2), 51.7 (CH₃, OMe), 92.7 (C, C-1), 126.5 (CH, C-4'), 129.1 (CH, C-3', C-5'), 129.9 (CH, C-2', C-6'), 137.0 (C, C-1'), 170.7 (C, COCH₃), 176.8 (C, C-9); COSY (espectro 10d); HMQC (espectro 10e); nOe dif. (espectros 10f, 10g, 10h, 10i); HRFABMS calculado para C₁₉H₂₆O₄SNa [M+Na]⁺ 373.1449, encontrado 373.1451.



13d

7-feniltioiridan-9-oato de metilo (26): hexano/*t*-BuOMe (20:1), mezcla de cuatro diastereoisómeros (**26a**, **26b**, **26c**, **26d**) en proporción 54:20:19:7 (85%) cuya separación se ha efectuado mediante HPLC (apartado 1.2, página 131 para ver las condiciones).

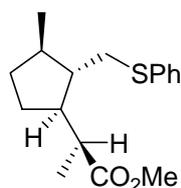
(*1R,2S,3S,8R*)-7-feniltioiridan-9-oato de metilo (**26a**): $t_R = 17.3$ minutos; $[\alpha]_D + 4.9$ (c 0.8, CH₂Cl₂); IR (película), (espectro 11a) ν_{max} 2950, 2869, 1735, 1583, 1480, 1437, 1167, 739, 691 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), (espectro 11b) δ 1.04 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-6), 1.07-1.26 (1H, m, H-5a), 1.15 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-10), 1.33-1.50 (1H, m, H-4a), 1.55-1.74 (1H, m, H-4b), 1.75-1.85 (1H, m, H-2), 1.90-2.05 (1H, m, H-5b), 2.10-2.30 (2H, m, H-1, H-3), 2.48 (1H, dq, $J = 6.8, 10.6$ Hz, H-8), 2.60 (1H, t, $J = 11.9$ Hz, H-7a), 3.02 (1H, dd, $J = 4.1, 11.9$ Hz, H-7b), 3.70 (3H, s, OMe), 7.17-7.25 (1H, m, H-4'), 7.27-7.40 (4H, m, H-2', H-3', H-5', H-6'); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), (espectro 11c) δ 16.8 (CH₃, C-10), 22.8 (CH₃, C-6), 28.6 (CH₂, C-4), 31.8 (CH₂, C-5), 34.9 (CH₂, C-7), 37.7 (CH, C-1), 40.4 (CH, C-8), 45.8 (CH, C-3), 46.4 (CH, C-2), 51.6 (CH₃, OMe), 126.1 (CH, C-4'), 129.0 (CH, C-2', C-6'), 129.6 (CH, C-3', C-5'), 137.0 (C, C-1'), 177.1 (C, C-9); COSY (espectro 11d); HMQC (espectro 11e); nOe dif. (espectros 11f, 11g, 11h, 11i, 11j); HRFABMS calculado para C₁₇H₂₄O₂SNa [M+Na]⁺ 315.1395, encontrado 315.1399.



26a

(*1R,2S,3R,8S*)-7-feniltioiridan-9-oato de metilo (**26c**): $t_R = 16.5$ minutos; IR (película), (espectro 12a) ν_{max} 2949, 2869, 1734, 1583, 1480, 1438, 1259, 1162, 739, 690 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), (espectro 12b) δ 0.93 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-6), 1.05 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-10), 1.05-1.22 (1H, m, H-5a), 1.35-1.55 (2H, m, H-2, H-4a), 1.57-1.72 (2H, m, H-4b, H-5b), 1.80 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H-1), 1.92 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-3), 2.46 (1H, t, $J = 6.9$ Hz, H-8), 2.93 (1H, dd, $J = 6.0, 12.5$ Hz, H-7a), 3.00 (1H, dd, $J = 6.0, 12.5$ Hz,

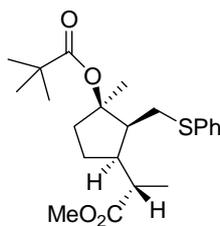
H-7b), 3.56 (3H, s, OMe), 7.05-7.12 (1H, m, H-4'), 7.15-7.30 (4H, m, H-2', H-3', H-5', H-6'); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), (espectro 12c) δ 16.0 (CH_3 , C-10), 20.4 (CH_3 , C-6), 28.2 (CH_2 , C-4), 33.2 (CH_2 , C-5), 38.6 (CH_2 , C-7), 39.8 (CH , C-1), 43.1 (CH , C-8), 48.2 (CH , C-3), 49.2 (CH , C-2), 51.4 (CH_3 , OMe), 125.8 (CH , C-4'), 128.9 (CH , C-2', C-6'), 129.1 (CH , C-3', C-5'), 137.5 (C, C-1'), 176.3 (C, C-9); COSY (espectro 12d); HMQC (espectro 12e); nOe dif. (espectros 12f, 12g, 12h); HRFABMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 315.1395, encontrado 315.1396.



26c

7-feniltio-1-pivaloóxiiridan-9-oato de metilo (27): hexano/*t*-BuOMe (25:1), mezcla de cuatro diastereoisómeros (**27a**, **27b**, **27c**, **27d**) en proporción 46:20:17:17 (87%), cuya separación se ha efectuado mediante HPLC (apartado 1.2, página 131 para ver las condiciones).

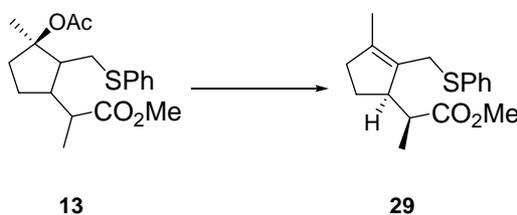
(1*R*,2*S*,3*R*,8*S*)-7-feniltio-1-pivaloóxiiridan-9-oato de metilo (**27a**): $t_{\text{R}} = 27.8$ min; $[\alpha]_{\text{D}} = + 6.0$ (c 0.97, CH_2Cl_2); IR (película), (espectro 13a) ν_{max} 2972, 1726, 1480, 1288, 1164, 1132, 739 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), (espectro 13b) δ 1.10 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.15 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-10), 1.37-1.66 (2H, m, H-4a, H-4b), 1.49 (3H, s, H-6), 2.00 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, H-5a, H-5b), 2.10-2.24 (1H, m, H-3), 2.27 (1H, q, $J = 5.8$ Hz, H-2), 2.55 (1H, dq, $J = 6.7, 10.5$ Hz, H-8), 2.76 (1H, dd, $J = 6.0, 12.9$ Hz, H-7a), 3.07 (1H, dd, $J = 5.1, 12.9$ Hz, H-7b), 3.60 (3H, s, OMe), 7.08-7.15 (1H, m, H-4'), 7.18-7.32 (4H, m, H-2', H-3', H-5', H-6'); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), (espectro 13c) δ 17.7 (CH_3 , C-10), 26.0 (CH_3 , C-6), 26.3 (CH_2 , C-4), 27.2 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.8 (CH_2 , C-7), 32.5 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.0 (CH_2 , C-5), 41.2 (CH , C-8), 44.1 (CH , C-3), 51.0 (CH , C-2), 51.6 (CH_3 , OMe), 87.9 (C, C-1), 126.1 (CH , C-4'), 129.0 (CH , C-3', C-5'), 129.4 (CH , C-2', C-6'), 138.8 (C, C-1'), 176.7 (C, C-9, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$); COSY (espectro 13d); HMQC (espectro 13e); nOe dif. (espectros 13f, 13g, 13h, 13i); HRFABMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 415.191443, encontrado 415.191541.



27a

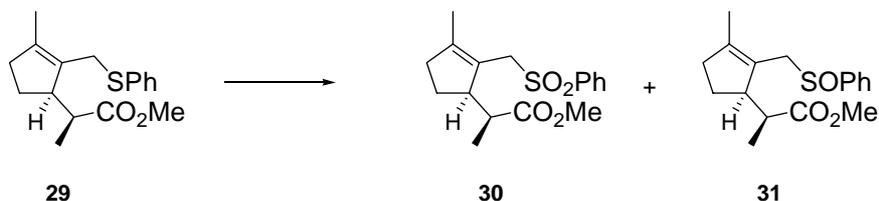
C. Síntesis de *ent*-dehydroiridomyrmecin (28)

C.1 Preparación de 7-feniltio-1-iriden-9-oato de metilo (29)



Seguindo el procedimiento general de la reacción de desacetilación descrito en el apartado B.2, página 140, se obtiene el compuesto **29** a partir de la mezcla **13**.

7-feniltio-1-iriden-9-oato de metilo (29): hexano/*t*-BuOMe (6:1), 85%. IR (película), (espectro 14a) ν_{\max} 2946, 2844, 1731, 1583, 1479, 1437, 1378, 1197, 1170, 1088, 1024, 741, 691 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), (espectro 14b) δ 1.17 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H-10), 1.50 (3H, sa, H-6), 1.69-1.81 (1H, m, H-4a), 1.90-2.04 (1H, m, H-4b), 2.13-2.25 (2H, m, H-5a, H-5b), 2.82 (1H, dq, $J = 4.0, 7.0$ Hz, H-8), 3.15-3.23 (1H, m, H-3), 3.51 (1H, da, $J = 12.9$ Hz, H-7a), 3.62 (3H, s, OMe), 3.89 (1H, da, $J = 12.9$ Hz, H-7b), 7.18-7.40 (5H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), (espectro 14c) δ 14.1 (CH_3 , C-6), 15.0 (CH_3 , C-10), 24.4 (CH_2 , C-4), 31.8 (CH_2 , C-7), 36.9 (CH_2 , C-5), 41.0 (CH, C-8), 50.0 (CH, C-3), 51.6 (OMe), 126.5 (CH, C-4'), 128.3 (CH, C-3', C-5'), 130.9 (CH, C-2, C-2', C-6'), 136.7 (C, C-1'),^a 138.9 (C, C-1),^a 175.9 (C, C-9); (^aseñales intercambiables entre sí); HRFABMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 313.1238, encontrado 313.1238.

C.2 Preparación de 7-fenilsulfinil-1-iriden-9-oato de metilo (**31**)

A una disolución del sulfuro **29** (220 mg, 0.75 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) y bajo atmósfera de argón se añade ácido metacloroperbenzoico (AMCPB) (186 mg, 0.75 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) a -78°C. Después de estar agitando durante 5 minutos a esta temperatura, se diluye con CH₂Cl₂ (25 mL), se lava con disolución saturada de NaHCO₃ y finalmente con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) obteniéndose 25 mg de la sulfona **30** (5%) junto con 184 mg del correspondiente sulfóxido **31** (80%) como una mezcla diastereoisomérica en proporción (1:1).

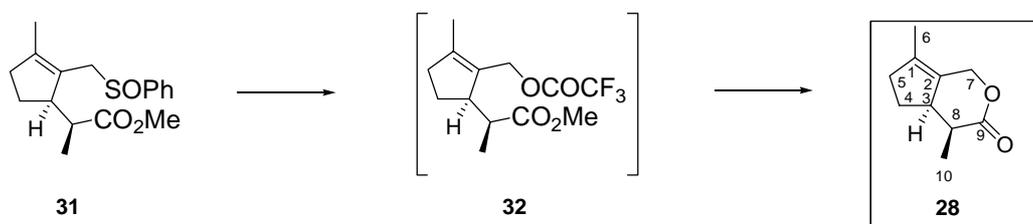
7-fenilsulfonil-1-iriden-9-oato de metilo (30): IR (película), (espectro 15a) ν_{max} 2925, 1730, 1447, 1306, 1150, 1085, 747, 689 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (espectro 15b) δ 1.10 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-10), 1.18 (3H, s, H-6), 1.60-1.70 (1H, m, H-4a), 1.90-2.03 (1H, m, H-4b), 2.11 (2H, m, H-5), 2.85 (1H, dq, $J = 3.8, 7.0$ Hz, H-8), 3.10-3.20 (1H, m, H-3), 3.55 (3H, s, OMe), 3.92 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, H-7a), 4.05 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, H-7b), 7.47-7.53 (2H, m, H-3', H-5'), 7.58-7.63 (1H, m, H-4'), 7.79-7.84 (2H, m, H-2', H-6'); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (espectro 15c) δ 14.1 (CH₃, C-6), 14.6 (CH₃, C-10), 24.4 (CH₂, C-4), 36.7 (CH₂, C-5), 40.5 (CH, C-8), 50.8 (CH, C-3), 51.5 (CH₃, OMe), 54.8 (CH₂, C-7), 123.7 (C, C-1), 128.3 (CH, C-3', C-5')^a, 129.1 (CH, C-2', C-6')^a, 133.7 (CH, C-4'), 138.9 (C, C-2), 145.3 (C, C-1'), 175.6 (C, C-9); (^aseñales intercambiables entre sí); HRFABMS calculado para C₁₇H₂₂O₄SNa [M+Na]⁺ 345.1136, encontrado 345.1134.

7-fenilsulfinil-1-iriden-9-oato de metilo (31): IR (película), (espectro 16a) ν_{max} 2935, 1727, 1443, 1378, 1259, 1198, 1086, 1043, 751, 692 cm⁻¹; HRFABMS calculado para C₁₇H₂₂O₃S [M+H]⁺ 307.1367, encontrado 307.1362.

Isómero **31a**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (espectro 16b) δ 1.00 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-10), 1.16 (3H, s, H-6), 1.55-1.75 (1H, m, H-4a), 1.85-1.95 (1H, m, H-4b), 2.05-2.19 (2H, m, H-5a, H-5b), 2.65 (1H, dq, $J = 3.9, 7.0$ Hz, H-8), 2.91 (1H, sa, H-3), 3.45-3.65 (1H, m, H-7a), 3.60 (3H, s, OMe), 3.67-3.80 (1H, m, H-7b), 7.40-7.65 (5H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (espectro 16c) δ 13.9 (CH_3 , C-6), 14.5 (CH_3 , C-10), 24.6 (CH_2 , C-4), 36.7 (CH_2 , C-5), 40.9 (CH , C-8), 51.0 (CH , C-3), 51.5 (CH_3 , OMe), 56.5 (CH_2 , C-7), 124.1 (CH , C-2', C-6'), 125.5 (C, C-1), 128.9 (CH , C-3', C-5'), 131.1 (CH , C-4'), 143.8 (C, C-1'),^a 143.9 (C, C-2),^a 175.5 (C, C-9); (^aseñales intercambiables entre sí).

Isómero **31b** (sólo señales distintivas): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-10), 1.50 (3H, s, H-6), 2.17 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-5a, H-5b), 2.76 (1H, dq, $J = 3.7, 6.7$ Hz, H-8); (sólo señales distintivas): ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 14.0 (CH_3 , C-6), 14.6 (CH_3 , C-10), 25.1 (CH_2 , C-4), 36.9 (CH_2 , C-5), 41.2 (CH , C-8), 51.6 (CH_3 , OMe), 57.0 (CH_2 , C-7), 124.3 (C, C-2', C-6'), 129.1 (C, C-3', C-5'), 144.2 (C, C-1'), 175.8 (C, C-9).

C.3 Preparación de *ent*-dehydroiridomyrmecin (**28**)



A una disolución de la mezcla de sulfóxidos **31a** y **31b** (560 mg, 1.83 mmol) en CH_2Cl_2 (73 mL) se añade anhídrido trifluoroacético (TFAA) (1.02 mL, 7.32 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a 0°C , se añade a la mezcla de reacción una disolución de NaOH 1N (18.3 mL) y THF (60 mL). La agitación se continúa durante 4 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con éter dietílico. Se reúnen las fases orgánicas y se lava con una disolución saturada de NH_4Cl y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra el disolvente bajo presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo $30\text{-}40^\circ\text{C}$ /éter dietílico, 5:1) obteniéndose 60 mg de 7-

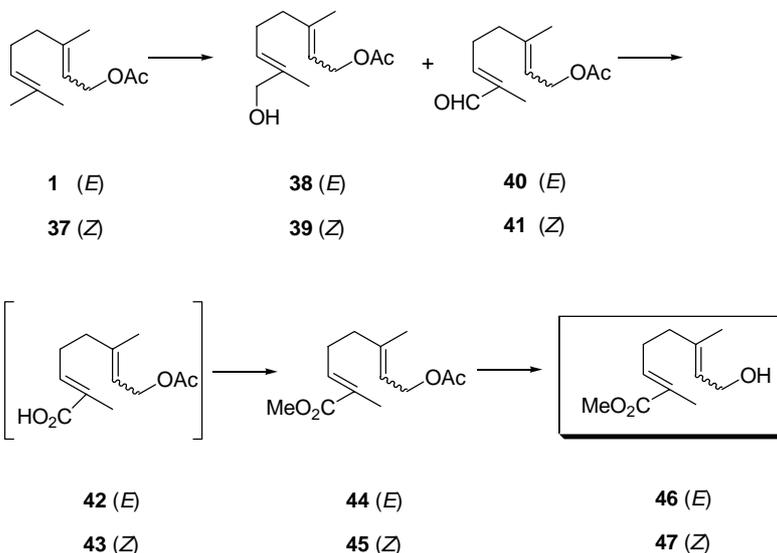
trifluoroacetoxi-1-iriden-9-oato de metilo (**32**) (11%) y 85 mg de la lactona deseada **28** (46%).

7-trifluoroacetoxi-1-iriden-9-oato de metilo (32): IR (película), (espectro 17a) ν_{\max} 2952, 1783, 1734, 1457, 1348, 1220, 1164 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (espectro 17b) δ 1.12 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-10), 1.74 (3H, s, H-6), 1.74-1.82 (1H, m, H-4a), 1.97-2.05 (1H, m, H-4b), 2.15-2.35 (2H, m, H-5a, H-5b), 2.75 (1H, dq, $J = 3.9, 7.0$ Hz, H-8), 3.03 (1H, sa, H-3), 3.56 (3H, s, OMe), 4.88 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, 7a), 4.97 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, H-7b); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (espectro 17c) δ 14.3 (CH_3 , C-6), 14.4 (CH_3 , C-10), 24.6 (CH_2 , C-4), 37.3 (CH_2 , C-5), 41.2 (CH, C-8), 50.1 (CH, C-3), 51.5 (CH_3 , OMe), 63.4 (CH_2 , C-7), 124.6 (C, CF_3), 128.4 (C, C-1), 144.9 (C, C-2), 175.6 (C, C-9, OCOCF_3).

ent-dehydroiridomyrmecin (28): $[\alpha]_{\text{D}} = + 46$ (c 1.0, CHCl_3); IR (película), (espectro 18a) ν_{\max} 2948, 1733, 1437, 1376, 1206, 1156 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), (espectro 18b) δ 1.01 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-10), 1.40-1.51 (1H, m, H-4a), 1.70 (3H, s, H-6), 1.85-1.97 (1H, m, H-4b), 2.20-2.30 (1H, m, H-5a), 2.35-2.45 (1H, m, H-5b), 2.90 (1H, quintuplete, $J = 7.2$ Hz, H-8), 3.15-3.25 (1H, m, H-3), 4.77 (1H, d, $J = 13.1$ Hz, H-7a), 4.87 (1H, d, $J = 13.1$, Hz, H-7b); ^{13}C RMN (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), (espectro 18c) δ 11.6 (CH_3 , C-10), 13.6 (CH_3 , C-6), 27.1 (CH_2 , C-4), 38.3 (CH_2 , C-5), 40.3 (CH, C-8), 46.9 (CH, C-3), 65.8 (CH_2 , C-7), 130.0 (C, C-2), 137.0 (C, C-1), 174.9 (C, C-9); COSY (espectro 18d); HMQC (espectro 18e); nOe dif. (espectros 18f, 18g); HRCIMS calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 167.1070, encontrado 167.1070.

D. Preparación de los derivados halogenados alílicos

D.1 Preparación de los hidroxi-derivados alílicos **38**, **46** y **47**



Oxidación alílica con $\text{SeO}_2/t\text{-BuOOH}$ de los monoterpenos **1** y **37** conduce a los correspondientes alcoholes alílicos **38**,¹⁷⁵ **39**¹⁷⁶ y aldehídos alílicos **40**,¹⁷⁷ **41**¹⁷⁸ respectivamente. Oxidación del alcohol hasta aldehído en presencia de PDC, oxidación del aldehído hasta ácido carboxílico con $\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y esterificación con $(\text{CH}_3)_3\text{SiCHN}_2$ conduce a los diésteres **44** y **45** respectivamente (Apartados A.3 y A.4, página 134 y 137, para ver las condiciones).

A continuación, 3.05 mmoles del diéster (733 mg) correspondiente (**44** y **45**) se disuelven en 30 mL de MeOH y se añaden 211 mg de K_2CO_3 (1.53 mmol, 0.5 equivalentes) a -12°C . Se agita a esta temperatura durante 2 horas. Se evapora el disolvente y se fracciona con $t\text{-BuOMe}$ y H_2O . La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentra bajo presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/ $t\text{-BuOMe}$, 3:1) obteniéndose los hidroxi-derivados **46** y **47** con un 84% y 74% de rendimiento respectivamente.

¹⁷⁵ Marshall, J. A.; Andrews, R. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1602-1606.

¹⁷⁶ Nacro, K.; Baltas, M.; Escudier, J.-M.; Gorrichon, L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9047-9056.

¹⁷⁷ Barton, D., Crich, D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4359-4364.

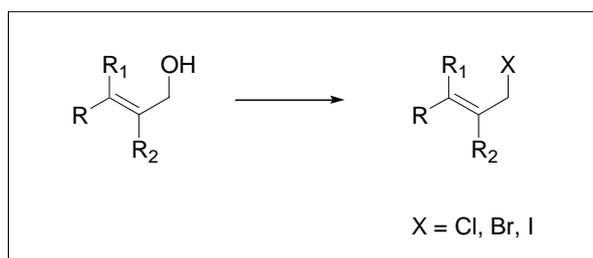
¹⁷⁸ Masaki, Y.; Hashimoto, K.; Kaji, K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3481-3490.

(2*E*,6*E*)-8-hidroxi-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo¹⁷⁹ (**46**): hexano/*t*-BuOMe (2:1), 84%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (3H, s, Me-C-6), 1.78 (3H, s, Me-C-2), 2.09 (2H, ta, *J* = 7.4 Hz, H-5a, H-5b), 2.25 (2H, qa, *J* = 7.4 Hz, H-4a, H-4b), 3.67 (3H, s, OMe), 4.10 (2H, d, *J* = 6.7 Hz, H-8a, H-8b), 5.37 (1H, t, *J* = 6.7 Hz, H-7), 6.68 (1H, ta, *J* = 6.4 Hz, H-3); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 12.4 (CH₃, Me-C-2), 16.2 (CH₃, Me-C-6), 26.9 (CH₂, C-4), 38.0 (CH₂, C-5), 51.7 (CH₃, OMe), 59.2 (CH₂, C-8), 124.3 (CH, C-7), 127.8 (C, C-2), 138.1 (C, C-6), 141.7 (CH, C-3), 168.7 (C, C-1).

(2*E*,6*Z*)-8-hidroxi-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo (**47**): hexano/*t*-BuOMe (2:1), 74%. IR (película), (espectro 19a) ν_{\max} 3442, 2951, 2867, 1712, 1650, 1437, 1276, 1124, 1007 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), (espectro 19b) δ 1.77 (3H, s, Me-C-2), 1.85 (3H, sa, Me-C-6), 2.19-2.35 (4H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b), 3.74 (3H, s, OMe), 4.12 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-8a, H-8b), 5.48 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, H-7), 6.72 (1H, tq, *J* = 1.4, 7.2 Hz, H-3); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), (espectro 19c) δ 12.4 (CH₃, Me-C-2), 23.3 (CH₃, Me-C-6), 27.0 (CH₂, C-4), 30.6 (CH₂, C-5), 51.8 (CH₃, OMe), 59.0 (CH₂, C-8), 125.5 (CH, C-7), 128.1 (C, C-2), 138.2 (C, C-6), 141.4 (CH, C-3), 168.7 (C, C-1).

¹⁷⁹ Mahato, S.; B.; Pal, B. C.; Nandy, A. K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6717-6728.

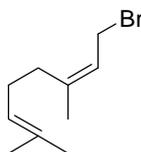
D.2 Preparación de los derivados halogenados alílicos



D.2.1 Preparación de los derivados bromados alílicos 34, 48, 49, 56 y 60

Sobre una disolución del alcohol alílico correspondiente (1.0 mmol) en 7 mL de benceno, se añade a 0°C y bajo atmósfera de argón CBr₄ (2.0 mmol) y Ph₃P (2.0 mmol). La disolución se mantiene agitando a la misma temperatura durante 2 horas, se añade hexano (10 mL) y se continúa agitando durante 15 minutos, precipitando óxido de trifenilfosfina que se filtra y lava con *t*-BuOMe. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice rindiendo el correspondiente bromo-derivado.

*Bromuro de nerilo*¹⁸⁰ (**34**): hexano/*t*-BuOMe (2:1), 96%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.60 (3H, s, H-8),^a 1.68 (3H, s, Me-C-7),^a 1.76 (3H, s, Me-C-3), 2.09-2.21 (4H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b), 4.02 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H-1a, H-1b), 5.11 (1H, sa, H-6), 5.54 (1H, t, *J* = 8.5 Hz, H-2); (^aseñales intercambiables entre sí).

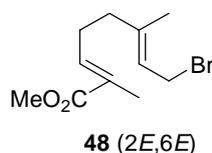


34

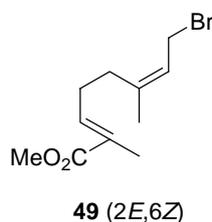
(*2E,6E*)-8-bromo-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo (**48**): hexano/*t*-BuOMe (2:1), 96%. IR (película), (espectro 20a) ν_{\max} 2925, 2854, 1715, 1654, 1435, 1263, 1199, 1088, 1023, 802 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (espectro 20b) δ 1.67 (3H, s, Me-C-

¹⁸⁰ Haibo, X.; Shao, Y.; Becker, J. M.; Naider, F.; Gibbs, R. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8552-8563.

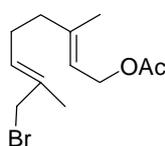
6), 1.75 (3H, s, Me-C-2), 2.12 (2H, ta, $J = 7.4$ Hz, H-5a, H-5b), 2.24 (2H, qa, $J = 7.4$ Hz, H-4a, H-4b), 3.65 (3H, s, OMe), 3.95 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-8a, H-8b), 5.50 (1H, ta, $J = 8.4$ Hz, H-7), 6.65 (1H, ta, $J = 7.4$ Hz, H-3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (espectro 20c) δ 12.4 (CH_3 , Me-C-6), 15.9 (CH_3 , Me-C-2), 26.7 (CH_2 , C-4), 29.0 (CH_2 , C-8), 38.0 (CH_2 , C-5), 51.7 (CH_3 , OMe), 121.3 (CH, C-7), 128.0 (C, C-2), 141.1 (CH, C-3), 142.1 (C, C-6), 168.4 (C, C-1); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) $[\text{M}^+ - \text{Br}]$ 181 (1), 180 (3), 165 (4), 148 (28), 121 (32), 120 (40), 119 (18), 105 (45), 93 (100), 91 (54), 79 (51), 77 (34), 59 (37), 53 (75).



(2E,6Z)-8-bromo-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo (**49**): hexano/*t*-BuOMe (2:1), 90%. IR (película), (espectro 21a) ν_{max} 2949, 1712, 1653, 1435, 1270, 1200, 1128, 1090, 745, 671, 556 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (espectro 21b) δ 1.75 (3H, s, Me-C-2), 1.83 (3H, s, Me-C-6), 2.20-2.27 (2H, m, H-5a, H-5b), 2.26-2.35 (2H, m, H-4a, H-4b), 3.70 (3H, s, OMe), 3.95 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-8a, H-8b), 5.55 (1H, ta, $J = 8.6$ Hz, H-7), 6.73 (1H, ta, $J = 7.4$ Hz, H-3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (espectro 21c) δ 12.5 (CH_3 , Me-C-2), 23.5 (CH_3 , Me-C-6), 26.8 (CH_2 , C-4), 28.8 (CH_2 , C-8), 30.4 (CH_2 , C-5), 51.8 (CH_3 , OMe), 122.2 (CH, C-7), 128.4 (C, C-2), 141.0 (CH, C-3), 142.2 (C, C-6), 168.6 (C, C-1); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) $[\text{M}^+ - \text{Br}]$ 181 (1), 180 (18), 165 (5), 125 (45), 121 (40), 119 (27), 112 (61), 105 (82), 93 (95), 91 (86), 79 (100), 77 (68), 53 (56).

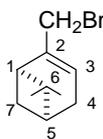


Acetato de (2*E*,6*E*)-8-bromo-3,7-dimetil-2,6-octadienilo¹⁸¹ (**56**): hexano/*t*-BuOMe (5:1), 98%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (3H, s, Me-C-3), 1.68 (3H, s, Me-C-7), 1.98 (3H, s, COCH₃), 1.99-2.13 (4H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b), 3.89 (2H, s, H-8a, H-8b), 4.51 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, H-1a, H-1b), 5.27 (1H, tq, *J* = 1.3, 7.1 Hz, H-6), 5.50 (1H, ta, *J* = 6.4 Hz, H-2); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14.7 (CH₃, Me-C-7), 16.5 (CH₃, Me-C-3), 21.1 (CH₃, COCH₃), 26.5 (CH₂, C-5), 38.6 (CH₂, C-4), 41.5 (CH₂, C-8), 61.3 (CH₂, C-1), 119.0 (CH, C-2), 130.5 (CH, C-6), 132.5 (C, C-3), 141.3 (C, C-7), 171.1 (C, COCH₃).



56 (2*E*,6*E*)

Bromuro de mirtenilo¹⁸² (**60**): hexano/*t*-BuOMe (10:1), 92%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (3H, s, Me-C-6), 1.19 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H-7β), 1.32 (3H, s, Me-C-6), 2.06-2.14 (1H, m, H-7α), 2.20-2.39 (3H, m, H-4α, H-4β, H-5), 2.45 (1H, td, *J* = 5.6, 8.7 Hz, H-1), 3.96 (2H, s, CH₂Br), 5.69 (1H, sa, H-3); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 21.2 (CH₃, Me-C-6), 26.1 (CH₃, Me-C-6), 31.4 (CH₂, C-4),^a 31.6 (CH₂, C-7),^a 37.9 (CH₂, CH₂Br), 38.0 (C, C-6), 40.4 (CH, C-5), 44.9 (CH, C-1), 123.2 (CH, C-3), 144.2 (C, C-2); (^aseñales intercambiables entre sí).

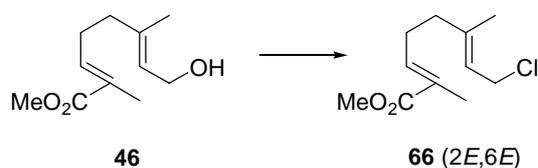


60

¹⁸¹ Oehlschlager, A. C.; Wong, J. W.; Verigin, V. G; Pierce, H. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5009-5017.

¹⁸² Hoy, B.; Wei, H. K.; Lecomte, J.; Roger, R. *Bull. Soc. Chim. France* **1946**, 148-150.

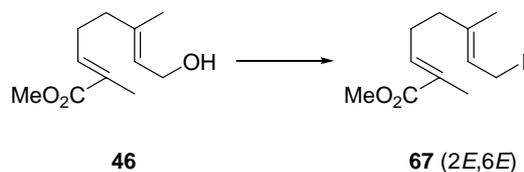
D.2.2 Preparación del derivado clorado alílico 66



Una mezcla del hidroxi-éster **46** (245 mg, 1.24 mmol) y Ph_3P (455 mg, 1.73 mmol) en CCl_4 (1.24 mL), bajo atmósfera de argón, se calienta a 70°C durante 1 hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade hexano (20 mL) y se agita durante 15 minutos, precipitando óxido de trifetilfosfina. Se filtra y lava el sólido con *t*-BuOMe. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 5:1) para dar 240 mg (89.6%) de **66**.

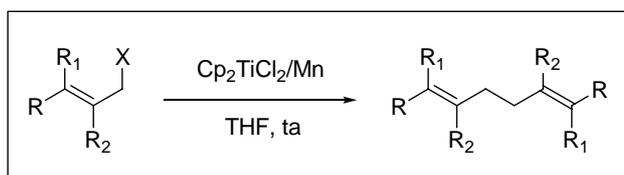
(2E,6E)-8-cloro-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo¹⁸³ (**66**): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (3H, s, Me-C-6), 1.80 (3H, s, Me-C-2), 2.15 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-5a, H-5b), 2.27 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, H-4a, H-4b), 3.70 (3H, s, OMe), 4.05 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, H-8), 5.43 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, H-7), 6.67 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 12.5 (CH_3 , Me-C-6), 16.1 (CH_3 , Me-C-2), 26.8 (CH_2 , C-4), 38.0 (CH_2 , C-5), 40.8 (CH_2 , C-8), 51.7 (CH_3 , OMe), 121.2 (CH , C-7), 128.1 (C, C-2), 141.2 (CH , C-3), 141.5 (C, C-6), 168.5 (C, C-1).

¹⁸³ Kato, T.; Hirano, T.; Hoshikawa, M.; Uyehara, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 221-228.

D.2.3 Preparación del derivado iodado alílico **67**

El correspondiente hidroxí-éster (300 mg, 1.51 mmol) se disuelve en una mezcla de acetonitrilo (7.5 mL) y tolueno (30 mL) bajo atmósfera de argón. Se añaden a temperatura ambiente Ph_3P (596 mg, 2.27 mmol), imidazol (154 mg, 2.27 mmol) y I_2 (576 mg, 2.27 mmol) y la mezcla se agita a 60°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de tiosulfato sódico. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentra bajo presión reducida obteniéndose un crudo que se filtra a través de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 2:1) para dar 400 mg de (2*E*,6*E*)-8-iodo-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo (**67**).

E. Reacciones de homoacoplamiento promovidas por Ti(III)



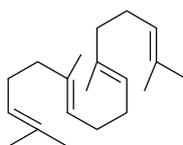
E.1 Protocolo estequiométrico (35, 36, 50, 51): Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (355 mg, 1.38 mmol) y Mn en polvo (202 mg, 3.68 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (5 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución roja toma color verde. En este momento se añade el correspondiente derivado bromado alílico (0.46 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos. Pasado este tiempo se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se disuelve en *t*-BuOMe (50 mL), se lava con HCl 1N y salmuera sucesivamente. La fase etérea se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar los correspondientes productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$.

E.2 Protocolo Catalítico (35, 36, 50, 51, 61, 62, 63, 64 y 65): Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (190 mg, 0.74 mmol) y Mn en polvo (1620 mg, 29.44 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (50 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución roja toma color verde. En este momento se añade el correspondiente derivado halogenado alílico (X = Br, Cl o I) (3.68 mmol) en THF (1 mL). Se evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se disuelve en *t*-BuOMe (250 mL), se lava con HCl 1N y salmuera sucesivamente. La fase etérea se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar los correspondientes productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$.

Productos de acoplamiento 35: Después de someter bromuro de geranilo (**33**) a las condiciones del procedimiento catalítico, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) para dar un 89% de una mezcla de los correspondientes productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$ en proporción 64:36. Esta mezcla se sometió a cromatografía en columna de

gel de sílice-AgNO₃ (20%) utilizando hexano como eluyente, obteniéndose dos fracciones: la primera fracción contenía los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ como una mezcla de isómeros (6*E*,10*E*) y (6*Z*,10*E*) en proporción 6:1, y la segunda fracción contenía los productos de acoplamiento $\alpha\gamma'$ como una mezcla de isómeros (8*E*) y (8*Z*) en proporción 14:1. La fracción que contenía los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ (6*E*,10*E*) y (6*Z*,10*E*) se sometió de nuevo a una cromatografía en columna de gel de sílice-AgNO₃ (20%) utilizando hexano como eluyente para aislar el isómero (6*E*,10*E*)-2,6,11,15-tetrametil-hexadeca-2,6,10,14-tetraeno (**35**).

(6*E*,10*E*)-2,6,11,15-tetrametilhexadeca-2,6,10,14-tetraeno¹⁸⁴ (**35a**): IR (película) ν_{\max} 2965, 2923, 2855, 1649, 1446, 1377, 1107, 832 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.59 (12H, s, Me-1, Me-C-2, Me-C-15, Me-16), 1.68 (6H, s, Me-C-6, Me-C-11), 1.94-2.10 (12H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b, H-8a, H-8b, H-9a, H-9b, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b), 5.05-5.18 (4H, m, H-3, H-7, H-10, H-14); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 16.1 (CH₃, Me-C-6, Me-C-11), 17.8 (CH₃, C-1, C-16), 25.8 (CH₃, Me-C-2, Me-C-15), 26.8 (CH₂, C-4, C-13), 28.3 (CH₂, C-8, C-9), 39.8 (CH₂, C-5, C-12), 124.4 (CH, C-3, C-14),^a 124.5 (CH, C-7, C-10),^a 131.4 (C, C-2, C-15), 135.2 (C, C-6, C-11); (^aseñales intercambiables entre sí); EIMS (70 eV) *m/z* (intensidad relativa) 274 [M]⁺ (1), 259 (1), 137 (5), 81 (25), 69 (100).



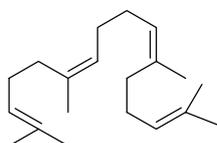
35a ($\alpha\alpha'$: 6*E*,10*E*)

Productos de acoplamiento 36: Después de someter bromuro de nerilo (**34**) a las condiciones del procedimiento catalítico, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) para dar un 90% de una mezcla $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$ de los correspondientes productos de acoplamiento en proporción 73:27. Esta mezcla se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice-AgNO₃ (20%) utilizando hexano como eluyente, obteniéndose dos fracciones: la primera fracción contenía los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ como una

¹⁸⁴ Hoshino, T.; Kumai, Y.; Kudo, I.; Nakano, S.; Ohashi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2650-2657.

mezcla de isómeros (6Z,10Z) y (6E,10Z) en proporción 2.6:1, y la segunda fracción contenía los productos de acoplamiento $\alpha\gamma'$ como una mezcla de isómeros (8Z) y (8E) en proporción 5.7:1. La fracción que contenía los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ (6Z,10Z) y (6E,10Z) se sometió de nuevo a una cromatografía en columna de gel de sílice-AgNO₃ (20%) utilizando hexano como eluyente para aislar el isómero mayoritario (6Z,10Z)-2,6,11,15-tetrametil-hexadeca-2,6,10,14-tetraeno (**36a**).

(6Z,10Z)-2,6,11,15-tetrametilhexadeca-2,6,10,14-tetraeno (**36a**): IR (película) ν_{\max} 2965, 2923, 2855, 1635, 1448, 1376, 1107, 1036 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.59 (6H, s, Me-C-6, Me-C-11), 1.68 (12H, s, Me-1, Me-C-2, Me-C-15, Me-16), 1.95-2.10 (12H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b, H-8a, H-8b, H-9a, H-9b, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b), 5.05-5.20 (4H, m, H-3, H-7, H-10, H-14); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 17.7 (CH₃, C-1, C-16), 23.5 (CH₃, Me-C-6, Me-C-11), 25.8 (CH₃, Me-C-2, Me-C-15), 26.8 (CH₂, C-4, C-13), 28.4 (CH₂, C-8, C-9), 32.1 (CH₂, C-5, C-12), 124.5 (CH, C-3, C-14), 125.2 (CH, C-7, C-10), 131.6 (C, C-2, C-15), 135.4 (C, C-6, C-11); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 274 [M]⁺ (1), 259 (1), 205 (3), 137 (6), 95 (20), 81 (76), 69 (100).

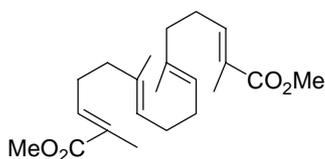


36a ($\alpha\alpha'$: 6Z,10Z)

Productos de acoplamiento 50: Después de someter (2E,6E)-8-bromo-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo (**48**) a las condiciones del procedimiento catalítico, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) para dar un 85% de la mezcla de los correspondientes productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$, $\alpha\gamma'$ en proporción 74:26. Esta mezcla se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice-AgNO₃ (20%) (hexano/*t*-BuOMe, 12:1) y se obtuvieron dos fracciones: la primera fracción contenía los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ como una mezcla de isómeros (2E,6E,10E,14E) y (2E,6Z,10E,14E) en proporción 4.2:1, y la segunda fracción contenía los productos de acoplamiento $\alpha\gamma'$ como una mezcla de isómeros (2E,6E,12E) y (2E,6Z,12E) en proporción 7:1. La fracción que contenía los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ (2E,6E,10E,14E) (**50a**) y (2E,6Z,10E,14E)

(**50b**) fueron separadas por HPLC (fase móvil: hexano/*t*-BuOMe, 96:4). La fracción que contenía los productos de acoplamiento $\alpha\gamma'$ se volvió a cromatografiar en columna de gel de sílice-AgNO₃ (20%) (hexano/*t*-BuOMe, 12:1) para aislar (*2E,6E,12E*)-2,6,9,13-tetrametil-9-vinil-2,6,12-tetradecatrienedioato de dimetilo (**50c**).

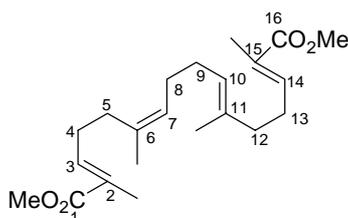
(*2E,6E,10E,14E*)-2,6,11,15-tetrametil-2,6,10,14-hexadecatetraenodioato de dimetilo (**50a**): $t_R = 42.38$ minutos; IR (película), (espectro 22a) ν_{max} 2950, 2926, 2855, 1715, 1650, 1435, 1271, 1192, 1122, 1084, 744 cm^{-1} ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (espectro 22b) δ 1.58 (6H, s, Me-C-6, Me-C-11), 1.80 (6H, s, Me-C-2, Me-C-15), 1.96-2.02 (4H, m, H-8a, H-8b, H-9a, H-9b), 2.07 (4H, ta, $J = 7.4$ Hz, H-5a, H-5b, H-12a, H-12b), 2.25 (4H, qa, $J = 7.4$ Hz, H-4a, H-4b, H-13a, H-13b), 3.70 (6H, s, OMe), 5.15 (2H, sa, H-7, H-10), 6.72 (2H, ta, $J = 7.4$ Hz, H-3, H-14); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (espectro 22c) δ 12.5 (CH₃, Me-C-2, Me-C-15), 16.1 (CH₃, Me-C-6, Me-C-11), 27.4 (CH₂, C-4, C-13), 28.2 (CH₂, C-8, C-9), 38.3 (CH₂, C-5, C-12), 51.8 (CH₃, OMe), 125.1 (CH, C-7, C-10), 127.5 (C, C-2, C-15), 134.2 (C, C-6, C-11), 142.4 (CH, C-3, C-14), 168.8 (C, C-1, C-16). EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 330 [$M^+ - MeOH$] (1), 149 (10), 121 (88), 113 (25), 93 (82), 81 (50), 59 (60), 44 (100); HRFABMS calculado para C₂₂H₃₄O₄Na [$M+Na$]⁺ 385.2355, encontrado 385.2351.



50a ($\alpha\alpha'$: *2E,6E,10E,14E*)

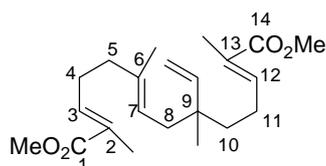
(*2E,6Z,10E,14E*)-2,6,11,15-tetrametil-2,6,10,14-hexadecatetraenodioato de dimetilo (**50b**): $t_R = 44.12$ minutos; IR (película), (espectro 23a) ν_{max} 2950, 2854, 1715, 1651, 1435, 1269, 1192, 1121, 1086 cm^{-1} ; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), (espectro 23b) δ 1.54 (3H, s, Me-C-11), 1.64 (3H, s, Me-C-6), 1.78 (6H, s, Me-C-2, Me-C-15), 1.92-1.97 (4H, m, H-8a, H-8b, H-9a, H-9b), 1.99-2.12 (4H, m, H-5a, H-5b, H-12a, H-12b), 2.14-2.25 (4H, m, H-4a, H-4b, H-13a, H-13b), 3.68 (6H, s, OMe), 5.05-5.17 (2H, m, H-7, H-10), 6.63-6.74 (2H, m, H-3, H-14); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), (espectro 23c) δ 12.4 (CH₃, Me-C-2),^a 12.5 (CH₃, Me-C-15),^a 16.1 (CH₃, Me-C-11), 23.3 (CH₃, Me-C-6), 27.3 (CH₂, C-4),^b 27.4 (CH₂, C-13),^b 28.1 (CH₂, C-8),^c 28.4 (CH₂, C-9),^c 30.7 (CH₂, C-5),

38.3 (CH₂, C-12), 51.8 (CH₃, OMe), 125.0 (CH, C-7),^d 126.1 (CH, C-10),^d 127.6 (C, C-2, C-15), 134.2 (C, C-6),^e 134.3 (C, C-11),^e 142.1 (CH, C-3),^f 142.3 (CH, C-14),^f 168.8 (C, C-1, C-16); (^{a,b,c,d,e,f}señales con la misma letra corresponden a señales intercambiables); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 330 [M⁺ - MeOH] (1), 149 (5), 121 (45), 113 (20), 93 (46), 81 (30), 59 (48), 44 (100); HRFABMS calculado para C₂₂H₃₄O₄Na [M+Na]⁺ 385.2355, encontrado 385.2361.



50b (α,α' : 2E,6Z,10E,14E)

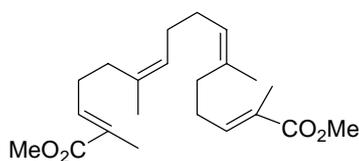
(2E,6E,12E)-2,6,9,13-tetrametil-9-vinil-2,6,12-tetradecatrienodioato de dimetilo (**50c**): IR (película), (espectro 24a) ν_{\max} 2952, 2927, 1715, 1648, 1436, 1277, 1193, 1124 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (espectro 24b) δ 0.95 (3H, s, Me-C-9), 1.33-1.42 (2H, m, H-10a, H-10b), 1.58 (3H, s, Me-C-6), 1.81 (3H, s, Me-C-2),^a 1.85 (3H, s, Me-C-13),^a 1.87-2.10 (5H, m, H-5a, H-5b, H-8a, H-11a, H-11b), 2.10 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-8b), 2.25 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, H-4a, H-4b), 3.70 (6H, s, 2OMe), 4.87 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, CH=CH₂), 5.00 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, CH=CH₂), 5.12 (1H, ta, $J = 7.3$ Hz, H-7), 5.70 (1H, dd, $J = 10.8, 17.5$ Hz, CH=CH₂), 6.72 (2H, ta, $J = 7.1$ Hz, H-3, H-12); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (espectro 24c) δ 12.4 (CH₃, Me-C-2),^b 12.5 (CH₃, Me-C-13),^b 16.3 (CH₃, Me-C-6), 22.4 (CH₃, Me-C-9), 23.9 (CH₂, C-5, C-11), 27.2 (CH₂, C-4), 38.6 (CH₂, C-8), 38.9 (CH₂, C-10), 40.4 (C, C-9), 51.7 (CH₃, OMe), 51.8 (CH₃, OMe), 112.3 (CH₂, CH=CH₂), 121.5 (CH, C-7), 127.2 (C, C-2),^c 127.5 (C, C-13),^c 135.7 (C, C-6), 142.3 (CH, C-3),^d 143.1 (CH, C-12),^d 146.3 (CH, CH=CH₂), 168.7 (C, C-1),^e 168.8 (C, C-14),^e (^{a,b,c,d,e}señales con la misma letra corresponden a señales intercambiables); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 330 [M⁺ - MeOH] (1), 181 (20), 149 (30), 121 (95), 113 (20), 93 (50), 81 (50), 59 (97), 55 (100); HRFABMS calculado para C₂₂H₃₄O₄Na [M+Na]⁺ 385.2355, encontrado 385.2354.

**50c** ($\alpha\gamma'$: 2*E*,6*E*,12*E*)

Productos de acoplamiento 51: Después de someter (2*E*,6*Z*)-8-bromo-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo (**49**) a las condiciones del procedimiento catalítico, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) para dar un 64% de la mezcla de productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$ en proporción 81:19. Esta mezcla obtenida se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice-AgNO₃ (20%) (hexano/*t*-BuOMe, 12:1) obteniéndose dos fracciones. La primera fracción contenía los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ como una mezcla de isómeros (2*E*,6*Z*,10*Z*,14*E*) y (2*E*,6*E*,10*Z*,14*E*) en proporción 3:1, y la segunda fracción los productos de acoplamiento $\alpha\gamma'$ como una mezcla de isómeros (2*E*,6*Z*,12*E*) y (2*E*,6*E*,12*E*) en proporción 6:1. La fracción que contiene los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ (2*E*,6*Z*,10*Z*,14*E*) y (2*E*,6*E*,10*Z*,14*E*) se somete a HPLC en las siguientes condiciones: 0-15 minutos (fase móvil: hexano/*t*-BuOMe, 98:2), 15-75 minutos (fase móvil: hexano/*t*-BuOMe, 97:3) separándose (2*E*,6*Z*,10*Z*,14*E*)-2,6,11,15-tetrametil-2,6,10,14-hexadecatetraenedioato de dimetilo (**51a**) y (2*E*,6*E*,10*Z*,14*E*)-2,6,11,15-tetrametil-2,6,10,14-hexadecatetraenedioato de dimetilo (**51b**).

(2*E*,6*Z*,10*Z*,14*E*)-2,6,11,15-tetrametil-2,6,10,14-hexadecatetraenedioato de dimetilo (**51a**): t_R = 67.82 minutos; IR (película), (espectro 25a) ν_{\max} 2950, 2857, 1712, 1649, 1435, 1378, 1356, 1269, 1193, 1121, 1088, 744 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (espectro 25b) δ 1.70 (6H, s, Me-C-6, Me-C-11), 1.82 (6H, s, Me-C-2, Me-C-15), 1.97-2.05 (4H, m, H-8a, H-8b, H-9a, H-9b), 2.03-2.15 (4H, m, H-5a, H-5b, H-12a, H-12b), 2.25 (4H, qa, J = 7.3 Hz, H-4a, H-4b, H-13a, H-13b), 3.72 (6H, s, 2OMe), 5.17 (2H, sa, H-7, H-10), 6.75 (2H, ta, J = 7.4 Hz, H-3, H-14); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (espectro 25c) δ 12.4 (CH₃, Me-C-2, Me-C-15), 23.3 (CH₃, Me-C-6, Me-C-11), 27.3 (CH₂, C-4, C-13), 28.3 (CH₂, C-8, C-9), 30.7 (CH₂, C-5, C-12), 51.8 (CH₃, OMe), 126.0 (CH, C-7, C-10), 127.7 (C, C-2, C-15), 134.3 (C, C-6, C-11), 142.1 (CH, C-3, C-14), 168.7 (C, C-1, C-16); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 330 [M⁺ - MeOH] (1), 249

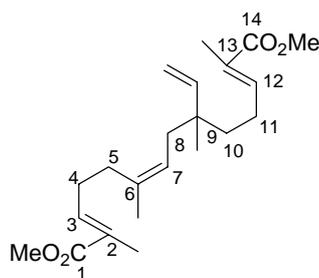
(10), 189 (10), 181 (10), 149 (12), 121 (94), 93 (100), 81 (42), 55 (43); HRFABMS calculado para $C_{22}H_{34}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 385.2355, encontrado 385.2354.



51a ($\alpha\alpha'$: 2E,6Z,10Z,14E)

Con respecto a la fracción que contiene los productos de acoplamiento $\alpha\gamma'$, dado que el menor componente de esta fracción ((2E,6E,12E)-2,6,9,13-tetrametil-9-vinil-2,6,12-tetradecatrienedioato de dimetilo) fue previamente aislado mediante el acoplamiento de **48**, los datos de RMN del mayoritario pudieron ser asignados a partir del espectro de la mezcla:

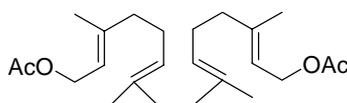
(2E,6Z,12E)-2,6,9,13-tetrametil-9-vinil-2,6,12-tetradecatrienedioato de dimetilo (**51c**): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (3H, s, Me-C-9), 1.33-1.43 (2H, m, H-10a, H-10b), 1.72 (3H, s, Me-C-6), 1.81 (3H, s, Me-C-13),^a 1.84 (3H, s, Me-C-2),^a 1.94-2.09 (5H, m, H-5a, H-5b, H-8a, H-11a, H-11b), 2.11-2.15 (1H, m, H-8b), 2.20-2.30 (2H, m, H-4a, H-4b), 3.70 (6H, s, 2OMe), 4.90 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, $CH=CH_2$), 5.00 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, $CH=CH_2$), 5.15 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-7), 5.70 (1H, dd, $J = 10.8, 17.5$ Hz, $CH=CH_2$), 6.73 (2H, m, H-3, H-12); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 12.4 (CH_3 , Me-C-2),^a 12.5 (CH_3 , Me-C-13),^a 22.4 (CH_3 , Me-C-9), 23.6 (CH_3 , Me-C-6),^b 23.9 (CH_2 , C-5, C-11), 27.2 (CH_2 , C-4), 30.8 (CH_2 , C-8), 38.9 (CH_2 , C-10), 40.1 (C, C-9), 51.8 (CH_3 , OMe), 112.5 (CH, $CH=CH_2$), 122.0 (CH, C-7), 127.2 (C, C-2),^b 127.7 (C, C-13),^b 135.8 (C, C-6), 142.1 (CH, C-3),^c 143.0 (CH, C-12),^c 146.3 (CH, $CH=CH_2$), 168.7 (C, C-1),^d 168.8 (C, C-14);^d (^{a,b,c,d}señales con la misma letra corresponden a señales intercambiables); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 330 [M^+ - MeOH] (1), 189 (6), 181 (5), 121 (75), 93 (100), 81 (40), 44 (77).



51c ($\alpha\gamma'$: 2E,6Z,12E)

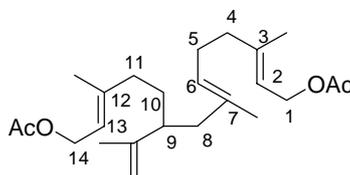
Productos de acoplamiento 61: Después de someter acetato de (2E,6E)-8-bromo-3,7-dimetil-2,6-octadienilo (**56**) a las condiciones del procedimiento catalítico, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) para dar un 76% de la mezcla de productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$ en proporción 4:1. La mezcla se separó mediante HPLC (hexano/*t*-BuOMe, 92:8) obteniéndose diacetato de (2E,6E,10E,14E)-3,7,10,14-tetrametil-2,6,10,14-hexadecatetraeno-1,16-diilo (**61a**) y diacetato de 9-isopropenil-3,7,12-trimetil-2,6,12-tetradecatrieno-1,14-diilo (**61b**).

Diacetato de (2E,6E,10E,14E)-3,7,10,14-tetrametil-2,6,10,14-hexadecatetraeno-1,16-diilo (61a): $t_R = 24.91$ minutos; IR (película), (espectro 26a) ν_{\max} 2929, 2852, 1737, 1454, 1376, 1264, 1242, 1095, 1037, 736 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), (espectro 26b) δ 1.52 (6H, s, Me-C-7, Me-C-10), 1.63 (6H, s, Me-C-3, Me-C-14), 1.99 (6H, s, 2COCH₃), 1.96-2.08 (12H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b, H-8a, H-8b, H-9a, H-9b, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b), 4.52 (4H, d, $J = 7.1$ Hz, H-1a, H-1b, H-16a, H-16b), 5.02 (2H, ta, $J = 6.2$ Hz, H-6, H-11), 5.27 (2H, tq, $J = 1.1, 7.1$ Hz, H-2, H-15); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), (espectro 26c) δ 16.1 (CH₃, Me-C-7, Me-C-10), 16.5 (CH₃, Me-C-3, Me-C-14), 21.1 (COCH₃), 26.3 (CH₂, C-5, C-12), 38.5 (CH₂, C-4, C-13), 39.6 (CH₂, C-8, C-9), 61.5 (CH₂, C-1, C-16), 118.4 (CH, C-2, C-15), 123.7 (CH, C-6, C-11), 135.7 (C, C-7, C-10), 142.3 (C, C-3, C-14); HRFABMS calculado para C₂₄H₃₈O₄Na [M+Na]⁺ 413.2668, encontrado 413.2668.



61a ($\alpha\alpha'$: 2E,6E,10E,14E)

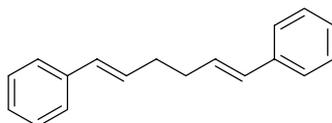
Diacetato de (2E,6E,12E)-9-isopropenil-3,7,12-trimetil-2,6,12-tetradecatrieno-1,14-diilo (61b): $t_R = 27.49$ minutos; IR (película), (espectro 27a) ν_{\max} 2924, 2853, 1739, 1457, 1366, 1233, 1023, 955, 890, 739 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), (espectro 27b) δ 1.23-1.43 (2H, m, H-10a, H-10b), 1.49 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{CH}_2$), 1.52 (3H, s, Me-C-7), 1.61 (3H, s, Me-C-12),^a 1.63 (3H, s, Me-C-3),^a 1.99 (6H, s, 2COCH_3), 1.75-2.17 (9H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b, H-8a, H-8b, H-9, H-11a, H-11b), 4.51 (4H, d, $J = 7.1$ Hz, H-1a, H-1b, H-14a, H-14b), 4.56 (1H, da, $J = 2.3$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.62-4.66 (1H, sextuplete, $J = 2.4$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.00 (1H, ta, $J = 6.3$ Hz, H-6), 5.21-5.30 (2H, m, H-2, H-13); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), (espectro 27c) δ 15.7 (CH_3 , Me-C-7), 16.5 (CH_3 , Me-C-3, Me-C-12), 16.6 (CH_3 , Me-C= CH_2), 18.1 (CH_3 , Me-C-7), 21.1 (CH_3 , COCH_3), 26.2 (CH_2 , C-5), 30.4 (CH_2 , C-10), 37.4 (CH_2 , C-11),^b 39.6 (CH_2 , C-4),^b 44.6 (CH_2 , C-8), 44.9 (CH, C-9), 61.5 (CH_2 , C-1, C-14), 111.7 (CH_2 , $\text{C}=\text{CH}_2$), 118.2 (CH, C-2),^c 118.4 (CH, C-13),^c 125.5 (CH, C-6), 133.9 (C, C-7), 142.7 (C, C-3, C-12), 147.3 (C, $\text{C}=\text{CH}_2$), 171.2 (C, COCH_3); (^{a,b,c}señales con la misma letra corresponden a señales intercambiables); HRFABMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 413.2668, encontrado 413.2666.



61b ($\alpha\gamma'$: 2E,6E,12E)

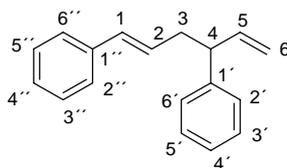
Productos de acoplamiento 64: Después de someter bromuro de cinamilo (**59**) a las condiciones del procedimiento catalítico, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 8:1) para dar un 80% de la mezcla de los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$. Esta mezcla se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice- AgNO_3 (20%) (hexano/*t*-BuOMe, 97:3) obteniéndose dos fracciones: la primera fracción contenía el producto de acoplamiento $\alpha\alpha'$ (1,6-difenil-1,5-hexadieno) (**64a**) y la segunda fracción contenía el producto de acoplamiento $\alpha\gamma'$ (1,4-difenil-1,5-hexadieno) (**64b**).

*1,6-difenil-1,5-hexadieno*¹⁸⁵ (**64a**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (4H, d, *J* = 6.5 Hz, H-3a, H-3b, H-4a, H-4b), 6.27 (2H, dt, *J* = 6.5, 15.7 Hz, H-2, H-5), 6.45 (2H, d, *J* = 15.7 Hz, H-1, H-6), 7.21 (2H, tt, *J* = 1.3, 7.2 Hz, H-4', H-4'), 7.29 (4H, t, *J* = 7.5 Hz, H-3', H-3', H-5', H-5'), 7.37 (4H, dd, *J* = 1.3, 7.3 Hz, H-2', H-2', H-6', H-6'); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 33.0 (CH₂, C-3, C-4), 126.1 (CH, C-2, C-5), 127.0 (CH, C-2', C-6'), 128.6 (CH, C-1, C-6), 130.1 (CH, C-4'), 130.4 (CH, C-3', C-5'), 137.8 (C, C-1').



64a (αα')

*1,4-difenil-1,5-hexadieno*¹³² (**64b**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.57 (2H, tt, *J* = 1.5, 7.2 Hz, H-3a, H-3b), 3.36 (1H, qa, *J* = 7.4 Hz, H-4), 4.99 (1H, d, *J* = 17.8 Hz, H-6a), 5.01 (1H, d, *J* = 10.8 Hz, H-6b), 5.89-6.12 (1H, m, H-5), 6.05 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, H-2), 6.31 (1H, dt, *J* = 1.3, 15.8 Hz, H-1), 7.05-7.30 (10H, m, 2 Ph); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 39.1 (CH₂, C-3), 50.1 (CH, C-4), 114.7 (CH₂, C-6), 126.1 (CH, C-2), 126.4 (CH, C-4'), 127.0 (CH, C-2'', C-6''), 127.8 (CH, C-2', C-3', C-5', C-6'), 128.5 (CH, C-1, C-4''), 131.5 (CH, C-3'', C-5''), 137.8 (C, C-1''), 141.6 (CH, C-5), 143.8 (C, C-1').



64b (αγ')

Productos de acoplamiento 65:¹⁸⁶ Después de someter bromuro de mirtenilo (**60**) a las condiciones del procedimiento catalítico, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 20:1) para dar un 71% de la mezcla de los productos de acoplamiento αα', αγ' + γγ' (59.5:40.5). Esta mezcla se

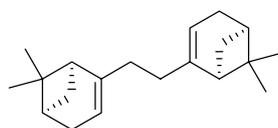
¹³⁰ Clive, D. L. J.; Anderson, P. C.; Moss, N.; Singh, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1641-1647.

¹⁸⁵ Orita, A.; Watanabe, A.; Tsuchiya, H.; Otera, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2889-2898.

¹⁸⁶ Filliatre, C.; Villenave, J.; Prevot, J. *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1979**, 473-478.

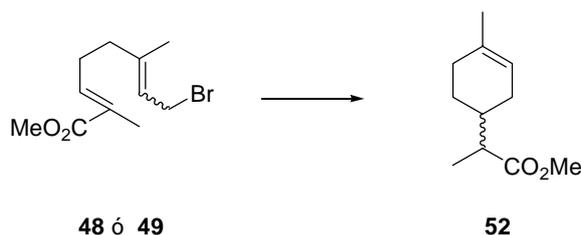
sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice utilizando hexano como eluyente separando el producto mayoritario $\alpha\alpha'$ **65a**.

1,2-bis((1S,5R)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)-etano (**65a**): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 (6H, s, Me-C-6), 1.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2H-7 β), 1.28 (6H, s, Me-C-6), 1.98 (4H, sa, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.02 (2H, ta, $J = 5.6$ Hz, 2H-5), 2.05-2.10 (2H, m, 2H-7 α), 2.21 (4H, qa, $J = 16.1$ Hz, 2H-4a, 2H-4b), 2.35 (2H, dt, $J = 5.6, 8.4$ Hz, 2H-1), 5.19 (2H, sa, 2H-3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 21.3 (CH_3 , Me-C-6), 26.4 (CH_3 , Me-C-6), 31.4 (CH_2 , C-4),^a 31.7 (CH_2 , C-7),^a 34.9 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 38.0 (C, C-6), 41.0 (CH, C-5), 45.9 (CH, C-1), 115.7 (CH, C-3), 148.4 (C, C-2); (^aseñales intercambiables).



65a ($\alpha\alpha'$)

F. Preparación de 1-*p*-menten-9-oato de metilo (**52**)



Una solución de hidruro de tributilestano (228 mg, 0.76 mmol) y AIBN (7 mg, 0.04 mmol) en benceno desoxigenado (14 mL) se añade gota a gota (10 mL/h) a una solución del bromuro alílico (**48** ó **49**) (100 mg, 0.38 mmol) en benceno (136 mL) a 80°C y bajo atmósfera de argón. Después del tiempo de adición, se deja durante una hora más. Pasado este tiempo se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en éter dietílico (15 mL) y se añade una solución acuosa saturada de KF (5 mL) agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra a través de celita, el filtrado bifásico se decanta y la fase acuosa se extrae con éter dietílico.¹⁸⁷ Las fases orgánicas se reúnen y concentran bajo presión reducida y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de

¹⁸⁷ Shen, L.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 775-778.

gel de sílice (éter de petróleo 30-40°C/éter dietílico, 20:1) para dar 52 mg (75%) del correspondiente producto ciclado **52** como una mezcla de diastereoisómeros en proporción 1:1 junto con un 10% de los correspondientes productos de acoplamiento.

*1-p-menten-9-oato de metilo*¹⁸⁸ (**52**): EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 182 [M^+] (5), 150 (15), 95 (47), 94 (81), 88 (100), 79 (75), 67 (40); HR EIMS calculado para $C_{11}H_{18}O_2$ [M]⁺ 182.1307, encontrado 182.1311.

Diastereoisómero **52a**: ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), (espectro 28b) δ 1.12 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-10), 1.56 (3H, s, H-7), 1.50-2.40 (8H, m, H-3a, H-3b, H-4, H-5a, H-5b, H-6a, H-6b, H-8), 3.65 (3H, s, OMe), 5.30-5.40 (1H, m, H-2).

Diastereoisómero **52b**: (sólo señales distintivas): ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-10), 3.66 (3H, s, OMe).

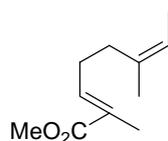
G. Obtención del producto de reducción (2*E*,6*Z*)-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo (**54**)

Sobre la disolución verde generada *in situ* con 12 mg de Cp_2TiCl_2 (0.04 mmol, 0.05 equiv) y 80 mg de Mn (1.2 mmol, 1.5 equiv) en THF (5 mL) desoxigenado, se añaden 200 mg de (2*E*,6*Z*)-8-bromo-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo (**49**) (0.76 mmol, 1.0 equivalente) y 300 mg de clorhidrato de 2,4,6-colidina (1.90 mmol, 2.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluye con *t*-BuOMe y se lava con HCl 1N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra el disolvente bajo presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 12:1) rindiendo 22 mg de (2*E*,6*Z*)-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo **54** (16%) y 100 mg de los correspondientes productos de acoplamiento **51** (72%).

(2*E*,6*Z*)-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo¹⁸⁹ (**54**): ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), (espectro 29b) δ 1.56 (3H, sa, Me-C-6), 1.68 (3H, sa, H-8), 1.83 (3H, sa, Me-C-2), 2.14 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-5a, H-5b), 2.24 (2H, q, $J = 7.4$ Hz, H-4a, H-4b), 3.72 (3H, s, OMe), 5.25 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H-7), 6.75 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-3); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 182 [M^+] (10), 167 (5), 150 (21), 114 (58), 82 (30), 69 (100), 53 (25), 41 (91).

¹⁸⁸ Guth, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1559-1571.

¹⁸⁹ Katzenellenbogen, J. A. Patente 4,064,150. U. S. **1977**

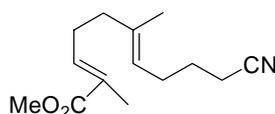


54 (2E,6Z)

H. Obtención del producto de adición (2E,6E)-10-ciano-2,6-dimetildeca-2,6-dienoato de metilo (55)

(2E,6E)-8-bromo-2,6-dimetil-2,6-octadienoato de metilo (**48**) (100 mg, 0.38 mmol) y 0.8 mL de acrilonitrilo (7.6 mmol, 20.0 equivalentes) se disuelven en THF (6.5 mL) bajo atmósfera de argón. A esta disolución se le añade gota a gota otra de Cp₂TiCl preparada *in situ* con 237 mg de Cp₂TiCl₂ (0.95 mmol, 2.5 equivalentes) y 167 mg de Mn (3.04 mmol, 8.0 equivalentes) en 45 mL de THF a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se evapora el disolvente, se disuelve con *t*-BuOMe (100mL), y se lava con HCl 1N y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 12:1) para rendir 45 mg de la mezcla de los productos de acoplamiento **50** (65%) junto con 7 mg del producto de adición **55** (8%).

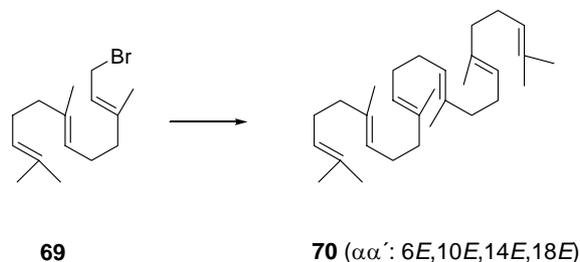
(2E,6E)-10-ciano-2,6-dimetildeca-2,6-dienoato de metilo (**55**): IR (película), (espectro 30a) ν_{\max} 2958, 2925, 2855, 2246, 1714, 1642, 1436, 1261, 1083, 1026, 800 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (espectro 30b) δ 1.63 (3H, s, Me-C-6), 1.70 (2H, quintuplete, $J = 7.1$ Hz, H-9a, H-9b), 1.83 (3H, s, Me-C-2), 2.05-2.20 (4H, m, H-5a, H-5b, H-8a, H-8b), 2.24-2.35 (4H, m, H-4a, H-4b, H-10a, H-10b), 3.73 (3H, s, OMe), 5.08 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-7), 6.71 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), (espectro 30c) δ 12.5 (CH₃, Me-C-2), 16.0 (CH₃, Me-C-6), 16.4 (CH₂, C-10), 25.4 (CH₂, C-9), 26.6 (CH₂, C-8),^a 27.0 (CH₂, C-4),^a 38.3 (CH₂, C-5), 51.8 (CH₃, OMe), 119.9 (C, CN), 122.8 (CH, C-7), 127.8 (C, C-2), 136.6 (C, C-6), 141.9 (CH, C-3); (^aseñales intercambiables).



55 (2E,6E)

I. Aplicación sintética de la reacción de homoacoplamiento catalizada por Ti(III)

I.1 Síntesis del triterpeno escualeno (70)



Después de someter bromuro de *trans, trans*-farnesilo (**69**) a las condiciones del procedimiento catalítico, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) para rendir un 63% de la mezcla de los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$ en proporción 77:23. Los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ se separaron de los productos de acoplamiento $\alpha\gamma'$ como una mezcla de isómeros (6E,10E,14E,18E) y (6E,10Z,14E,18E) en proporción 6:1 mediante cromatografía en columna de gel de sílice-AgNO₃ (20%) utilizando hexano como eluyente. Las fracciones enriquecidas en el isómero mayoritario se sometieron de nuevo a cromatografía en columna de gel de sílice-AgNO₃ (20%) utilizando hexano como eluyente aislándose escualeno.

*Escualeno*¹⁹⁰ (**70**): IR (película) ν_{\max} 2963, 2923, 2854, 1447, 1378, 1260, 1105, 1026, 805 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (18H, s, Me-C-2, Me-C-6, Me-C-10, Me-C-15, Me-C-19, Me-C-23), 1.67 (6H, s, Me-1, Me-24), 1.90-2.10 (20H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b, H-8a, H-8b, H-9a, H-9b, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-16a, H-16b, H-17a, H-17b, H-20a, H-20b, H-21a, H-21b), 5.03-5.17 (6H, m, H-3, H-7, H-11, H-14, H-18, H-22); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.1 (CH₃, Me-C-2, Me-C-23), 17.8 (CH₃, Me-C-6, Me-C-10, Me-C-14, Me-C-18), 25.8 (CH₃, C-1, C-24), 26.7 (CH₂, C-4, C-21), 26.8 (CH₂, C-8, C-17), 28.3 (CH₂, C-12, C-13), 39.8 (CH₂, C-5, C-9, C-16, C-20), 124.3 (CH, C-7, C-18),^a 124.4 (CH, C-11, C-14),^a 124.5 (CH, C-3, C-22),^a 131.3 (C, C-2, C-23), 135.0 (C, C-10, C-15),^b 135.2 (C, C-6, C-19);^b (^{a,b}señales con la misma letra

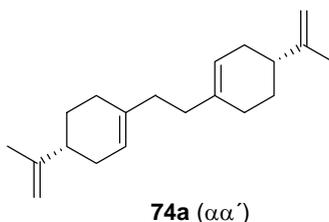
¹⁹⁰ He, H.; Cai, Y.; Sun, M.; Corke, H. J. *Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 368-372.

Bromuro de (R)-perililo (73): $[\alpha]_D = + 33.5$ (c 1.2, CH_2Cl_2); IR (película), (espectro 31a) ν_{max} 3079, 2923, 2921, 2856, 2838, 1662, 1644, 1434, 1375, 1209, 1164, 890, 816, 649, 601 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (espectro 31b) δ 1.45-1.58 (1H, m, H-5a), 1.74 (3H, s, Me-10), 1.85-2.04 (2H, m, H-3a, H-5b), 2.10-2.27 (4H, m, H-3b, H-4, 2H-6), 3.96 (2H, s, H-7), 4.72 (1H, s, H-9a), 4.74 (1H, s, H-9b), 5.91 (1H, sa, H-2); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (espectro 31c) δ 20.8 (CH_3 , C-10), 26.9 (CH_2 , C-6),^a 27.4 (CH_2 , C-5),^a 30.9 (CH_2 , C-3), 39.2 (CH_2 , C-7), 40.6 (CH, C-4), 109.0 (CH_2 , C-9), 127.7 (CH, C-2), 134.5 (C, C-1), 149.4 (C, C-8); (^aseñales intercambiables).

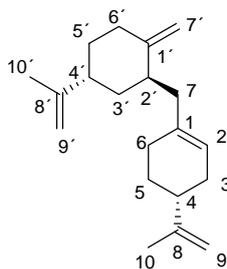
1.2.3 Preparación de 7,7'-bis(1,8-*p*-mentadieno) (74a)

Después de someter bromuro de (*R*)-perililo (**73**) a las condiciones del procedimiento catalítico de Ti(III) descrito para la obtención de los productos de acoplamiento, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 20:1) para rendir un 70% de rendimiento de la mezcla de los productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$, $\alpha\gamma'$ y $\gamma\gamma'$. Estos productos se pudieron separar mediante cromatografía en columna de gel de sílice- AgNO_3 (20%).

*7,7'-bis((4R)-1,8-*p*-mentadieno) (74a)*: hexano/*t*-BuOMe (99:1); $[\alpha]_D = + 75.9$ (c 2.65, CH_2Cl_2); IR (película), (espectro 32a) ν_{max} 3080, 2962, 2921, 2854, 1644, 1455, 1436, 1373, 886 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), (espectro 32b) δ 1.48 (2H, ddd, $J = 5.6, 11.3, 17.1$ Hz, 2H-5 α), 1.75 (6H, s, 2H-10), 1.80-1.85 (2H, m, 2H-5 β), 1.87-2.15 (10H, m, 2H-3a, 2H-3b, 2H-4, 2H-6a, 2H-6b), 2.06 (4H, sa, 2H-7), 4.73 (4H, sa, 2H-9a, 2H-9b), 5.43 (2H, sa, 2H-2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), (espectro 32c) δ 20.9 (CH_3 , C-10), 28.0 (CH_2 , C-5),^a 29.0 (CH_2 , C-6),^a 30.9 (CH_2 , C-3), 36.1 (CH_2 , C-7), 41.3 (CH, C-4), 108.5 (CH_2 , C-9), 120.3 (CH, C-2), 137.6 (C, C-1), 150.3 (C, C-8); (^aseñales intercambiables); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 270 (15), 227 (35), 187 (22), 159 (18), 145 (32), 134 (25), 119 (55), 105 (61), 93 (95), 91 (100), 79 (73), 67 (42), 44 (45).

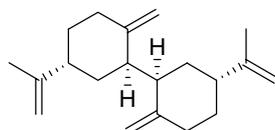


(4*R*)-7-((2*R*,4*R*)-1(7),8-*p*-mentadien-2-yl)-1,8-*p*-mentadieno (**74b**): hexano/*t*-BuOMe (99:1); $[\alpha]_D = + 55$ (c 0.85, CH₂Cl₂); IR (película), (espectro 33a) ν_{\max} 3069, 2964, 2929, 2854, 1644, 1438, 1374, 1259, 887, 806 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (espectro 33b) δ 1.30 (1H, ddd, $J = 4.8, 12.3, 17.1$ Hz, H-5' α), 1.37-1.50 (2H, m, H-3' α , H-5 α), 1.71 (3H, s, H-10'), 1.74 (3H, s, H-10), 1.75-2.27 (12H, m, H-3 α , H-3 β , H-3' β , H-4, H-4', H-5 β , H-5' β , H-6 α , H-6 β , H-6' α , H-6' β , H-7), 2.55 (1H, m, H-2' α), 4.62 (1H, sa, H-7'a), 4.64 (1H, sa, H-7'b), 4.66-4.76 (4H, m, H-9a, H-9b, H-9'a, H-9'b), 5.43 (1H, sa, H-2); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), (espectro 33c) δ 20.9 (CH₃, C-10'),^a 21.1 (CH₃, C-10),^a 28.0 (CH₂, C-5),^b 28.7 (CH₂, C-6),^b 30.9 (CH₂, C-3),^c 31.1 (CH₂, C-5'),^c 33.1 (CH₂, C-3'), 35.9 (CH₂, C-7), 38.9 (CH, C-2'), 40.9 (CH, C-4),^d 41.2 (CH₂, C-6'), 41.3 (CH, C-4'),^d 107.6 (CH₂, C-7'), 108.5 (CH₂, C-9),^e 108.5 (CH₂, C-9'),^e 122.4 (CH, C-2), 135.8 (C, C-1), 150.2 (C, C-8),^f 150.3 (C, C-8'),^f 152.0 (C, C-1');^f (^{a,b,c,d,e,f} señales con la misma letra corresponden a señales intercambiables); EIMS (70 eV) *m/z* (intensidad relativa) 270 (10), 255 (9), 227 (40), 187 (20), 159 (12), 145 (18), 134 (22), 119 (40), 107 (48), 93 (100), 92 (95), 91 (78), 79 (82), 77 (95), 67 (98), 55 (81).



2,2'-bis((2*R*,4*R*)-1(7),8-*p*-mentadieno) (**74c**): (éter 100%); $[\alpha]_D = + 39.1$ (c 0.9, CH₂Cl₂); IR (película), (espectro 34a) ν_{\max} 3068, 2929, 2856, 1645, 1441, 1374, 887 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (espectro 34b) δ 1.28 (2H, ddd, $J = 4.7, 12.7, 17.2$ Hz,

2H-5 α), 1.44 (2H, dt, $J = 1.7, 13.0$ Hz, H-3 α), 1.72 (6H, s, 2H-10), 1.80-1.90 (2H, m, H-5 β), 1.95 (2H, da, $J = 13.5$ Hz, 2H-3 β), 2.10-2.30 (6H, m, 2H-4, 2H-6a, 2H-6b), 2.69 (2H, sa, 2H-2), 4.55 (2H, sa, 2H-7a), 4.63 (2H, sa, 2H-7b), 4.70 (4H, s, 2H-9a, 2H-9b); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), (espectro 34c) δ 20.9 (CH_3 , C-10), 31.1 (CH_2 , C-6), 33.5 (CH_2 , C-5), 34.0 (CH_2 , C-3), 38.9 (CH , C-4), 42.4 (CH , C-2), 108.3 (CH_2 , C-7), 108.7 (CH_2 , C-9), 150.1 (C, C-1), 150.5 (C, C-8); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) [$\text{M}^+ - 43$] 227 (3), 159 (8), 145 (9), 134 (25), 105 (32), 93 (48), 91 (100), 79 (78), 67 (93), 55 (48).



74c (γ')

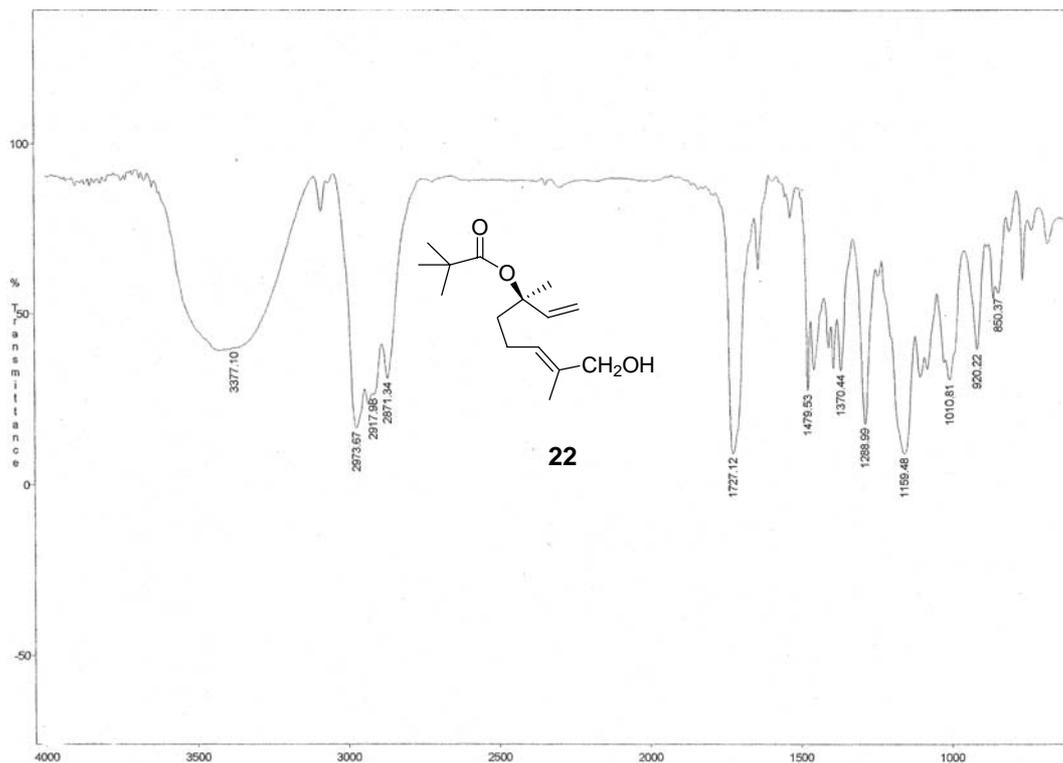
V. CONCLUSIONES

1. Se ha diseñado una estrategia sintética que permite acceder a productos naturales con esqueleto de iridano mediante ciclación radicalaria inducida por la adición quimio- y regioselectiva de radicales sulfanilo sobre poliprenos acíclicos C₁₀.
2. La reacción de radicales sulfanilo sobre dienos terpénicos que poseen dobles enlaces trisustituidos o disustituidos, no origina productos de ciclación.
3. Se ha estudiado la influencia de diferentes radicales sulfanilo (PhS•, PhCH₂CH₂S•, 4-NO₂-C₆H₄S•) en la reacción de adición-ciclación de acetato de linalilo (**3**) y derivados. En todos los casos, se accede a compuestos con esqueleto de iridano, obteniéndose los mejores resultados cuando el monoterpeno acíclico de partida presenta un grupo atractor de electrones en C-7 y como radicales sulfanilo se emplean PhS• o PhCH₂CH₂S•. En ambos casos los rendimientos son superiores al 85%.
4. La reacción de adición-ciclación es compatible con diferentes grupos funcionales, y los tioles usados como fuente de radicales sulfanilo presentan baja toxicidad comparados con nBu₃SnH, reactivo habitualmente utilizado en reacciones de ciclación radicalarias.
5. En todos los casos de ciclación llevados a cabo, se obtiene una mezcla de cuatro diastereoisómeros. La proporción en la que se encuentran los mismos se ha determinado mediante HPLC, y su separación se ha efectuado combinando cromatografía en columna de gel de sílice y HPLC.
6. Se observa estereoselección en los procesos de adición del radical sulfanilo y ciclación subsiguiente hacia iridanos. La reducción del radical final es un proceso totalmente estereoespecífico.
7. La configuración relativa de los diastereoisómeros mayoritarios de la ciclación radicalaria se puede justificar mecanísticamente mediante el modelo de Beckwith-Houk, que propone estados de transición tipo silla donde el

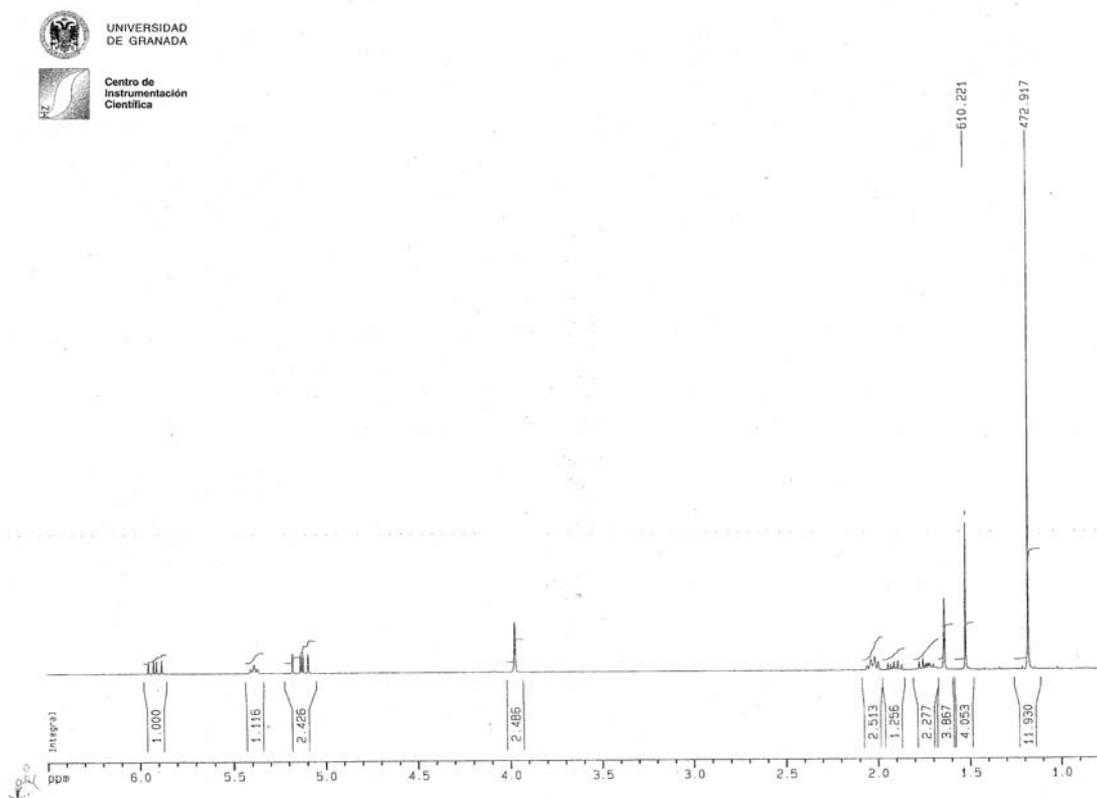
- sustituyente que presenta mayor energía estérica del carbono C-1 prefiere una orientación *pseudo*-ecuatorial. La participación de estados de transición tipo bote en equilibrio con los anteriores conducen a diastereoisómeros minoritarios.
8. La estrategia de adición-ciclación de radicales sulfanilo sobre acetato de linalilo y derivados se ha empleado para sintetizar *ent*-dehydroiridomyrmecin (**28**). Desde el producto de ciclación 1-acetoxi-7-feniltioiridan-9-oato de metilo (**13**), la síntesis se ha llevado a cabo en cuatro etapas (desacetilación, oxidación, desplazamiento del grupo sulfóxido y saponificación) con un rendimiento global del 31%.
 9. La reacción de derivados halogenados alílicos en presencia del reactivo reductor $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ tanto en condiciones estequiométricas como en condiciones catalíticas conduce con buenos rendimientos (60-90%) al homoacoplamiento regioselectivo. En ambos casos, se obtiene mayoritariamente el producto de acoplamiento $\alpha\alpha'$, junto con cantidades menores del producto de acoplamiento $\alpha\gamma'$, observándose un pequeño porcentaje de isomerización *E/Z*.
 10. La reacción de los derivados halogenados alílicos derivados de geranilo y nerilo en presencia de $\text{nBu}_3\text{SnH/AIBN}$, condujo mayoritariamente al producto de ciclación radicalaria 1-*p*-menten-9-oato de metilo (**52**) (75%) junto con un 10% de los correspondientes productos de acoplamiento $\alpha\alpha'$ y $\alpha\gamma'$.
 11. Diferentes evidencias experimentales indican que la reacción de derivados halogenados alílicos con Ti(III) transcurre a través de especies de aliltitanio resultantes de un doble proceso de transferencia electrónica con Cp_2TiCl .
 12. Se ha llevado a cabo un estudio comparativo de la influencia del enlace carbono-halógeno (cloro, bromo, yodo) en el proceso de homoacoplamiento, observándose que las reacciones transcurren a mayor velocidad cuando se parte del yodo-derivado.

13. El método de homoacoplamiento de derivados halogenados alílicos se ha empleado para sintetizar el triterpeno escualeno (**70**) a partir de farnesol, mediante el homoacoplamiento del bromuro de *trans,trans*-farnesilo (**69**) con Ti(III) catalítico, con un 46% de rendimiento en las dos etapas. Por otra parte el homoacoplamiento con Ti(III) constituye el paso clave en la aproximación a la síntesis enantioselectiva del producto natural (+)-Cymbodiacetal (**76**) a partir de perililaldehído (**71**).

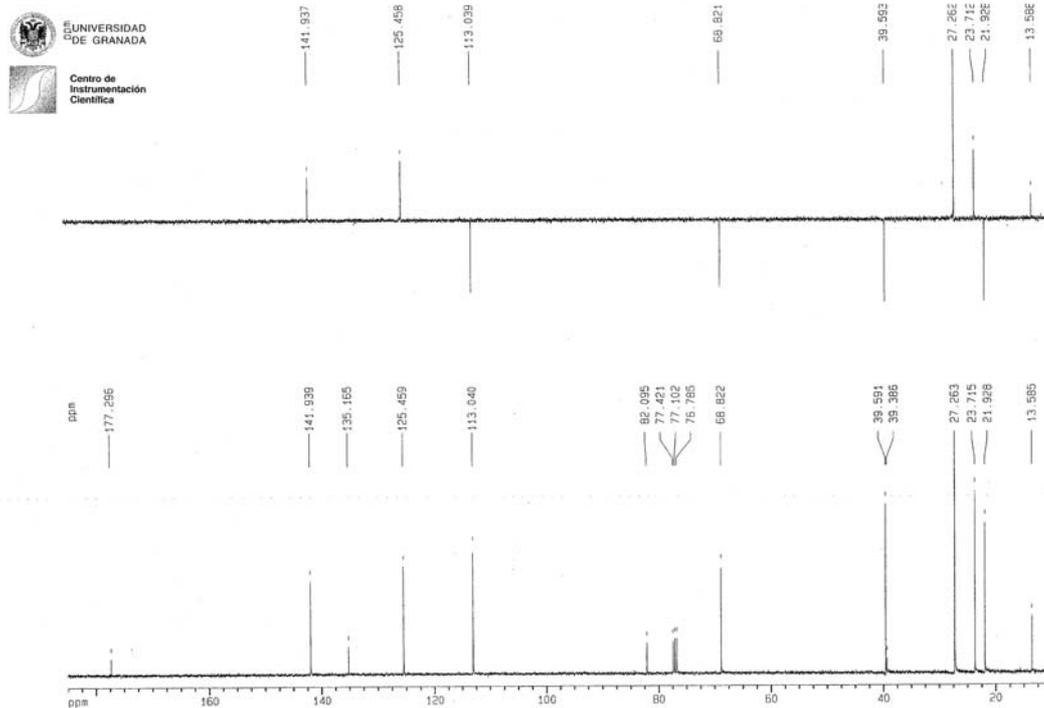
VI. ESPECTROS



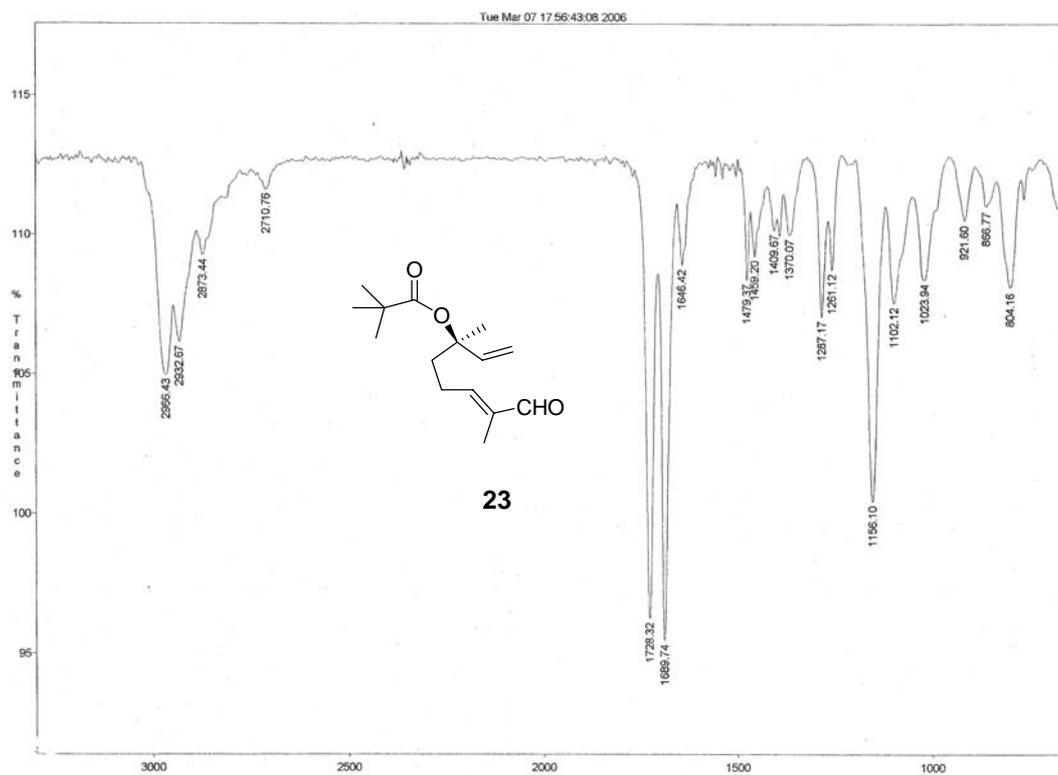
Espectro 1a. IR de 22



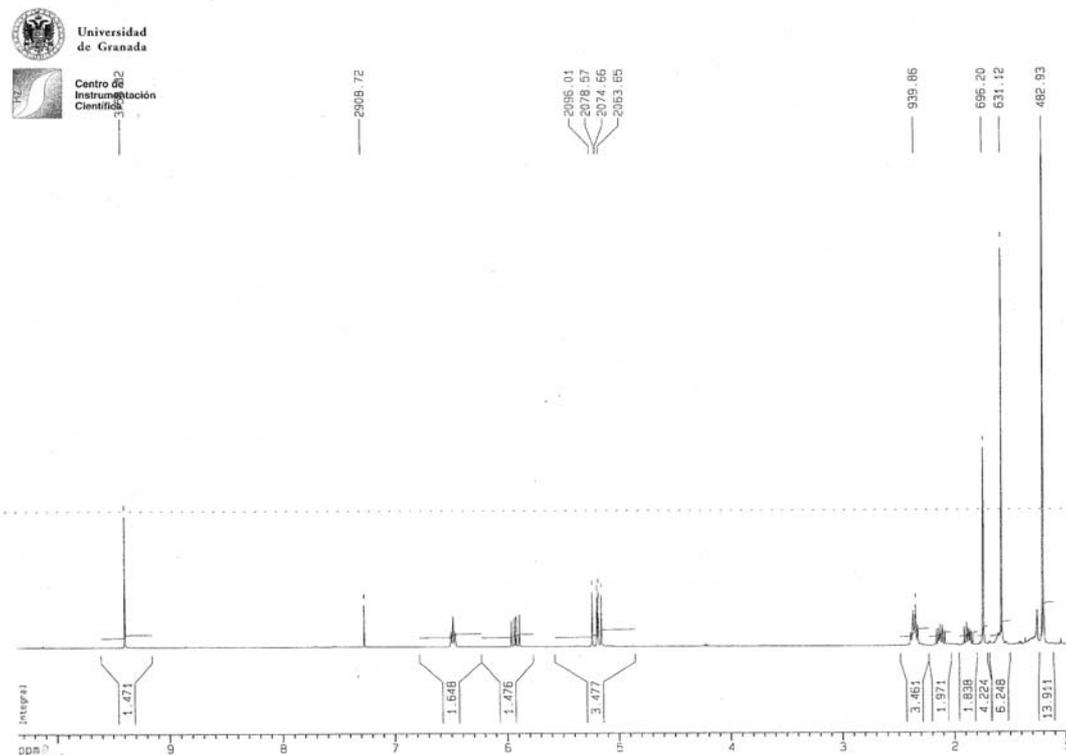
Espectro 1b. ¹H RMN de 22



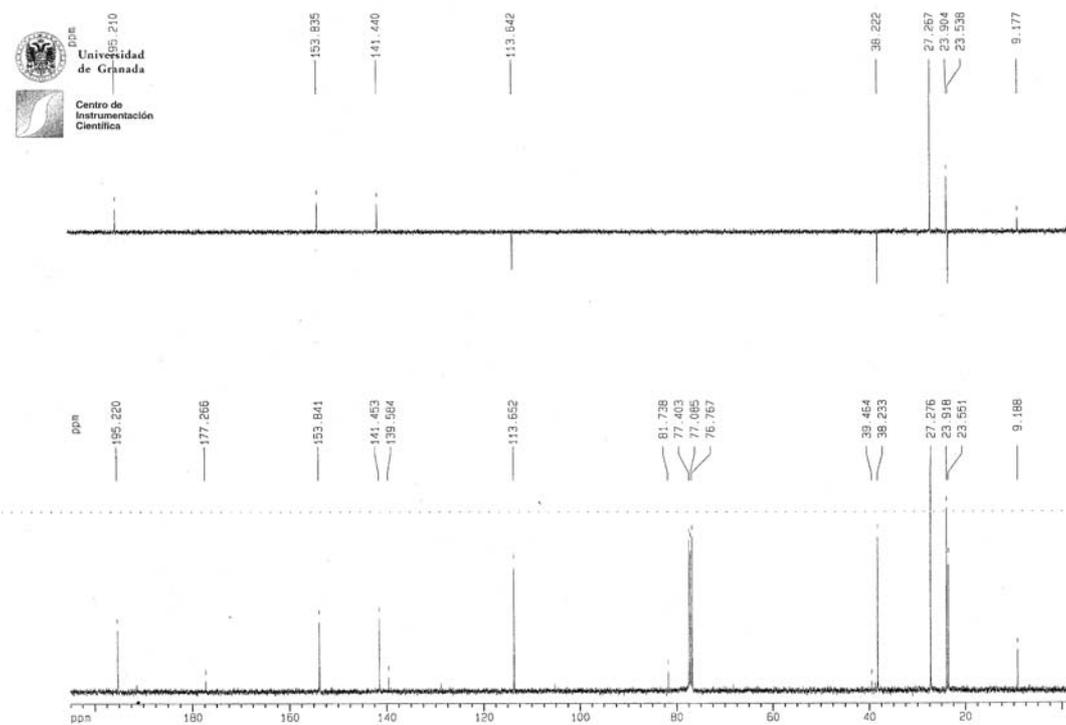
Espectro 1c. ^{13}C RMN de 22



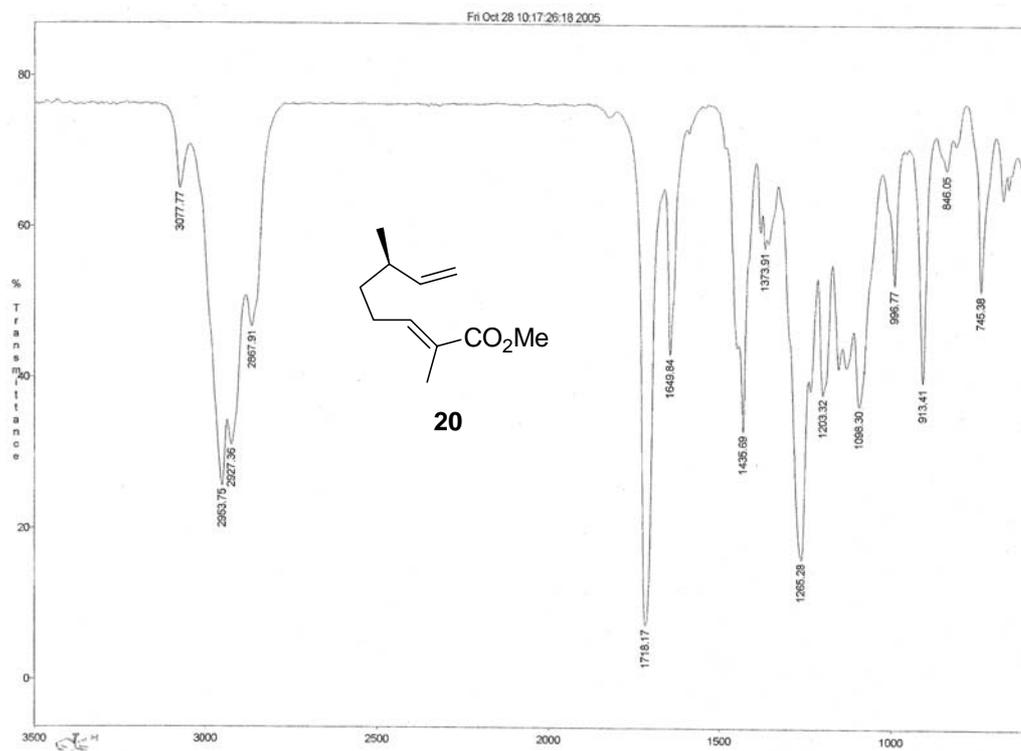
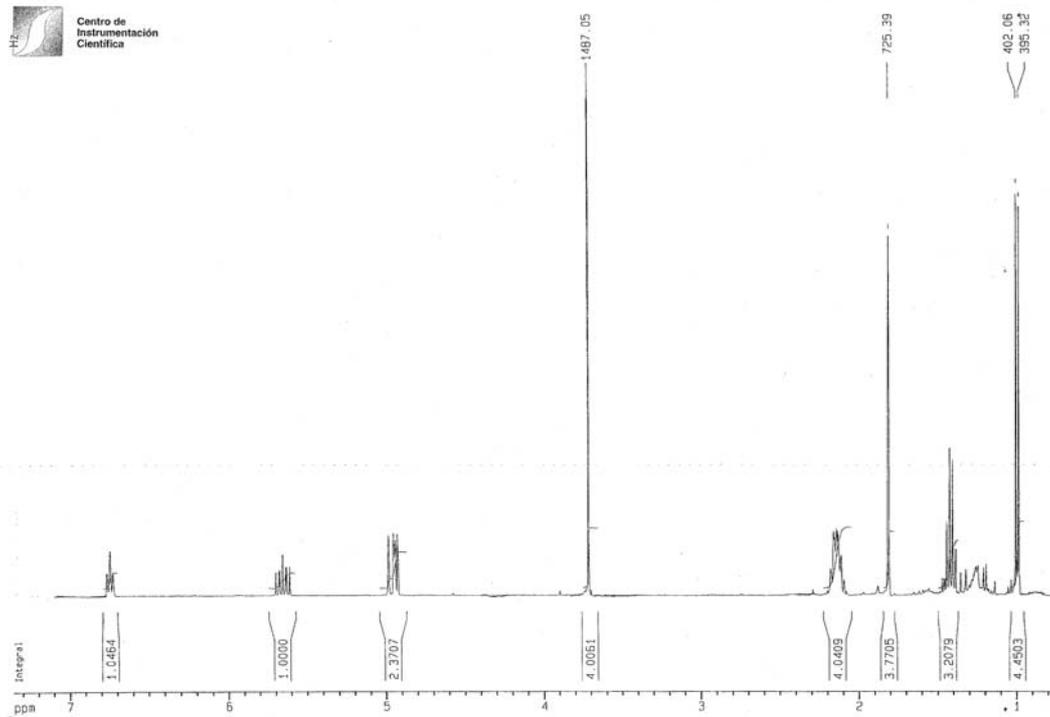
Espectro 2a. IR de 23

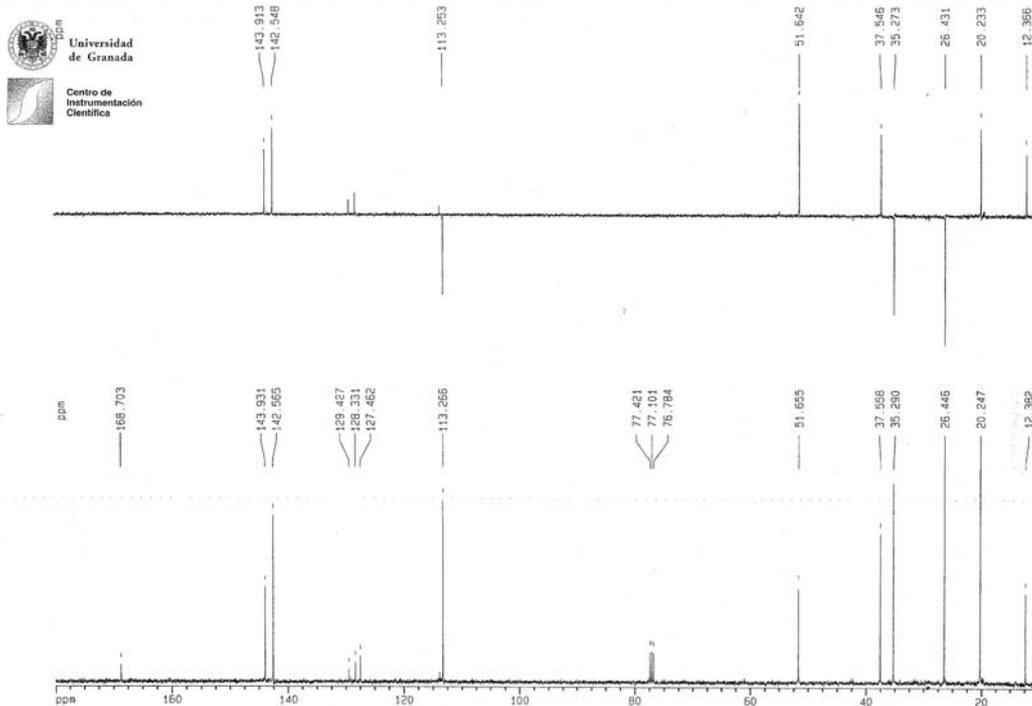


Espectro 2b. ^1H RMN de 23

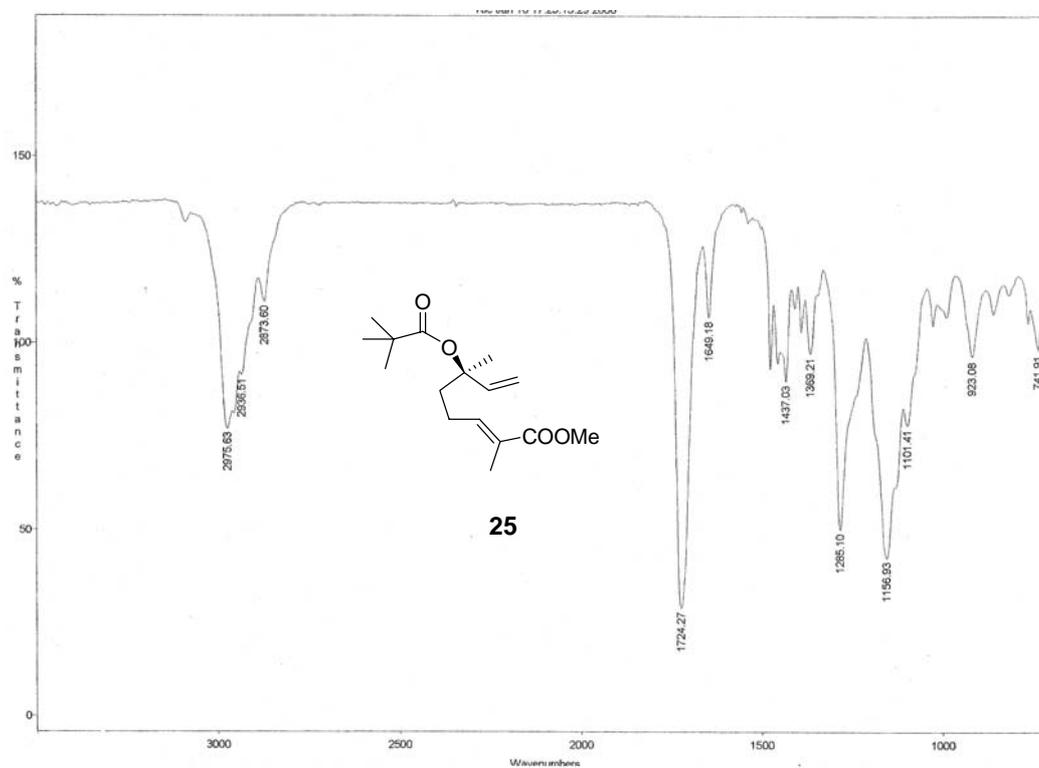


Espectro 2c. ^{13}C RMN de 23

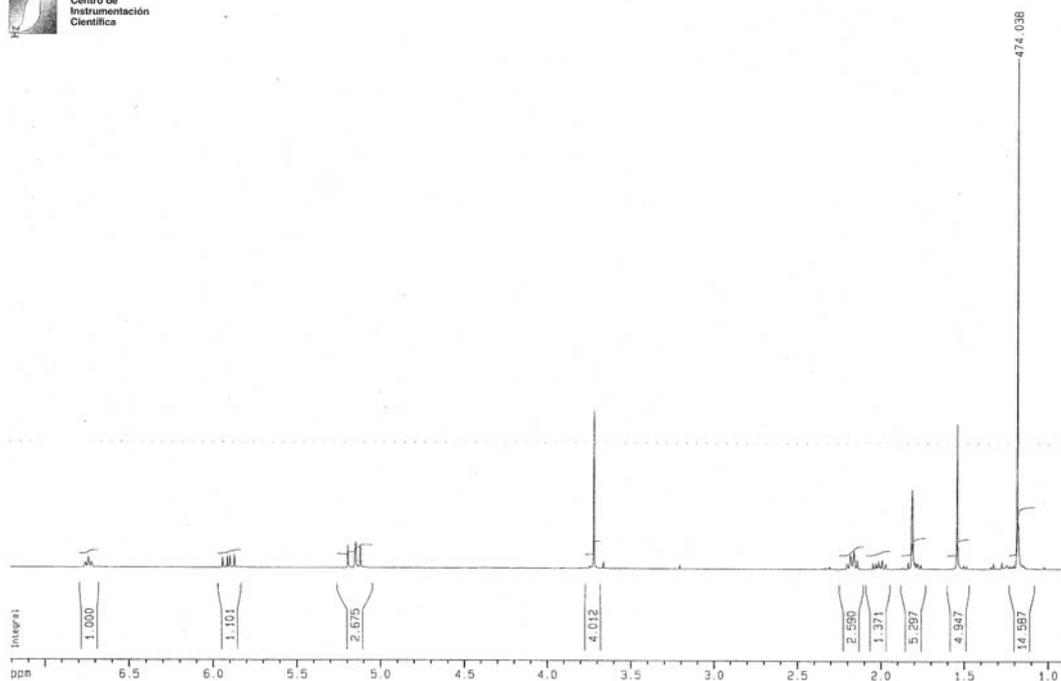
Espectro 3a. IR de **20**Espectro 3b. ¹H RMN de **20**



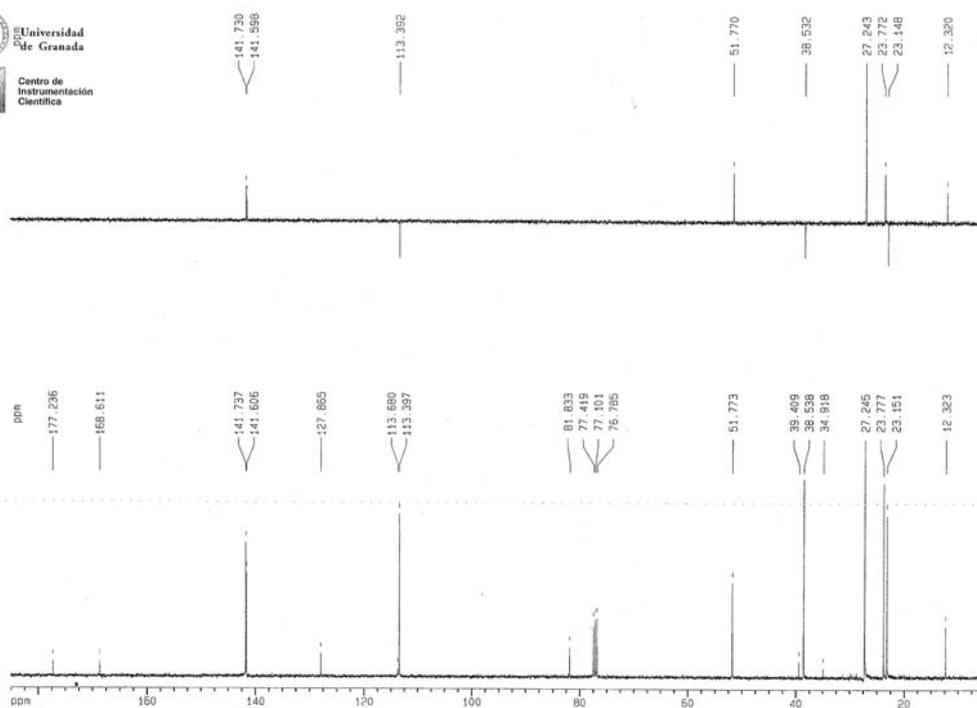
Espectro 3c. ^{13}C RMN de 20



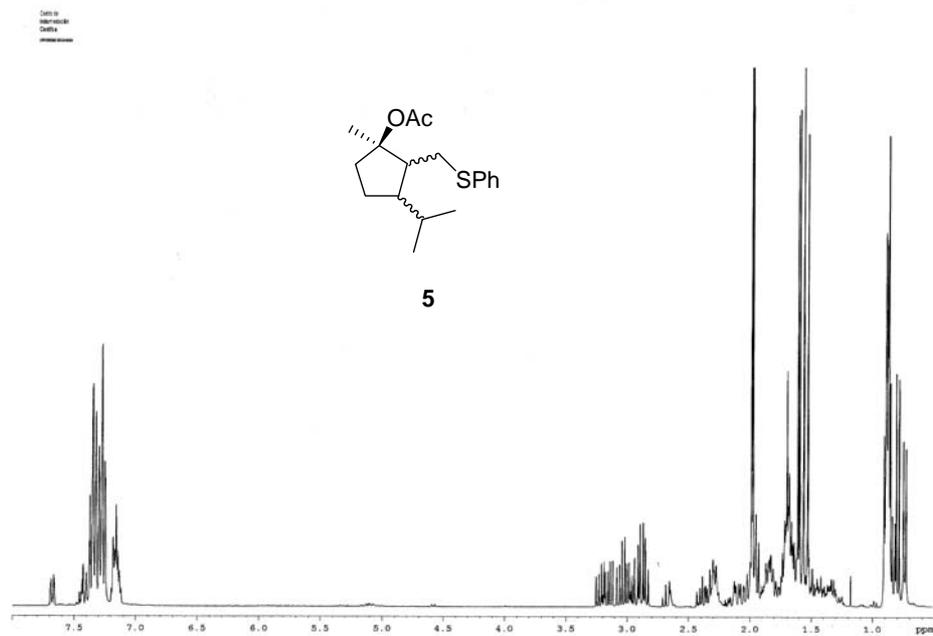
Espectro 4a. IR de 25



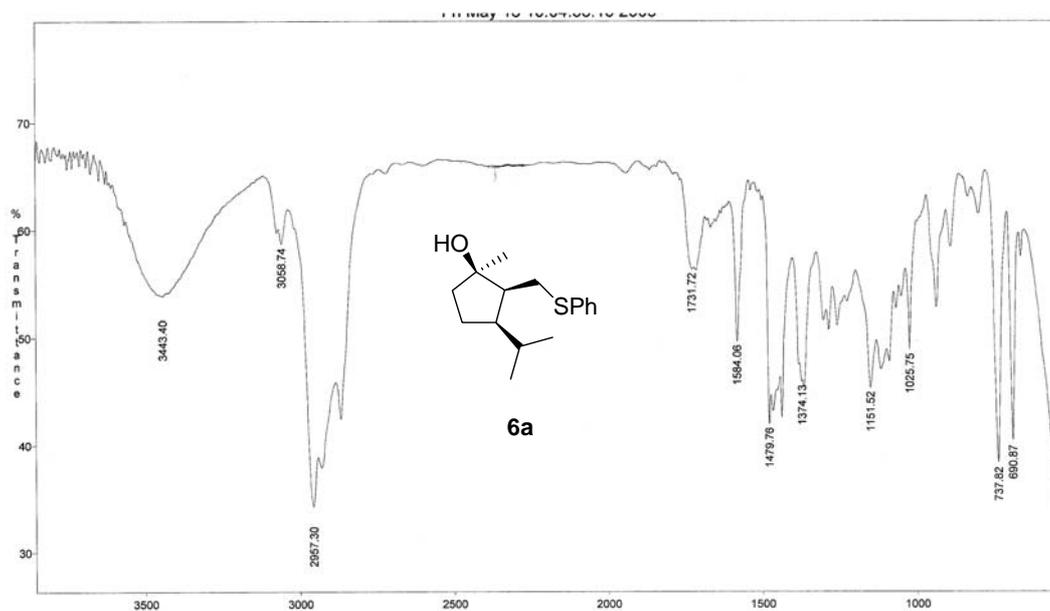
Espectro 4b. ^1H RMN de 25



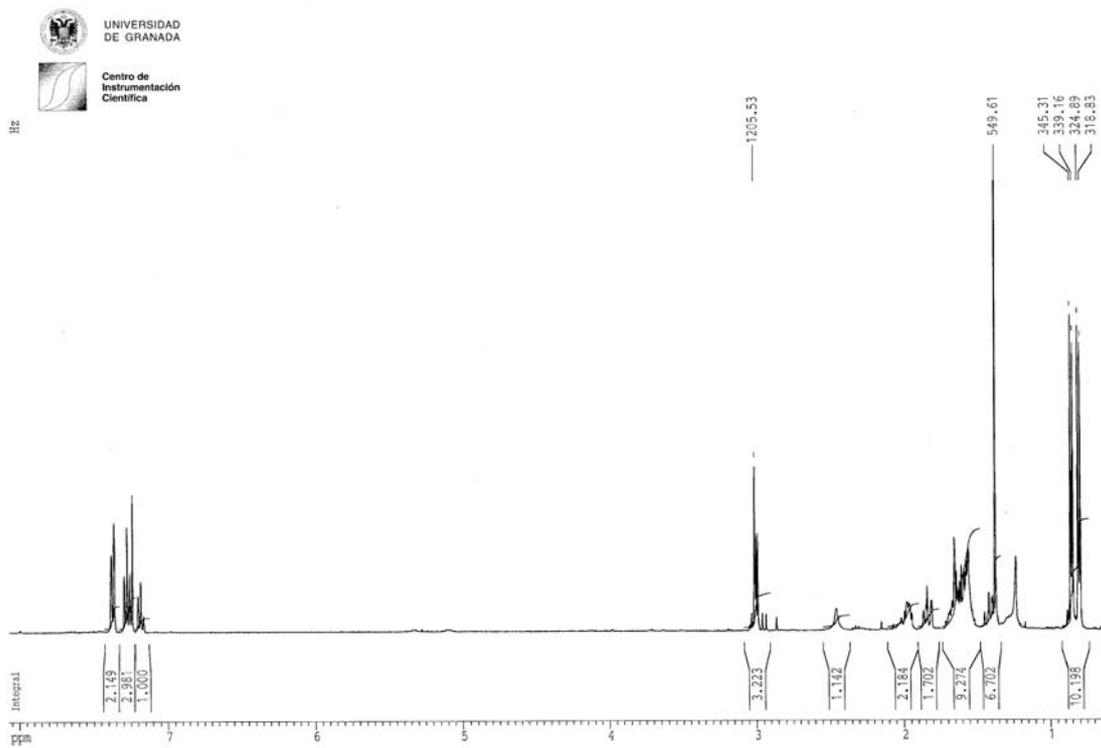
Espectro 4c. ^{13}C RMN de 25



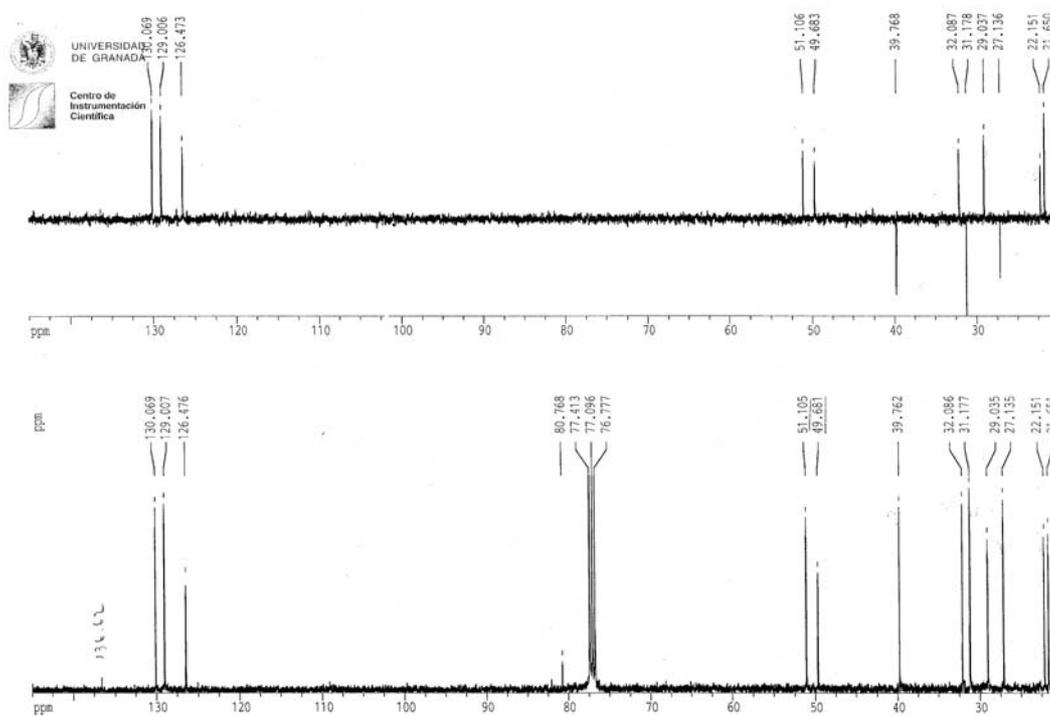
Espectro 5b. ^1H RMN de **5**



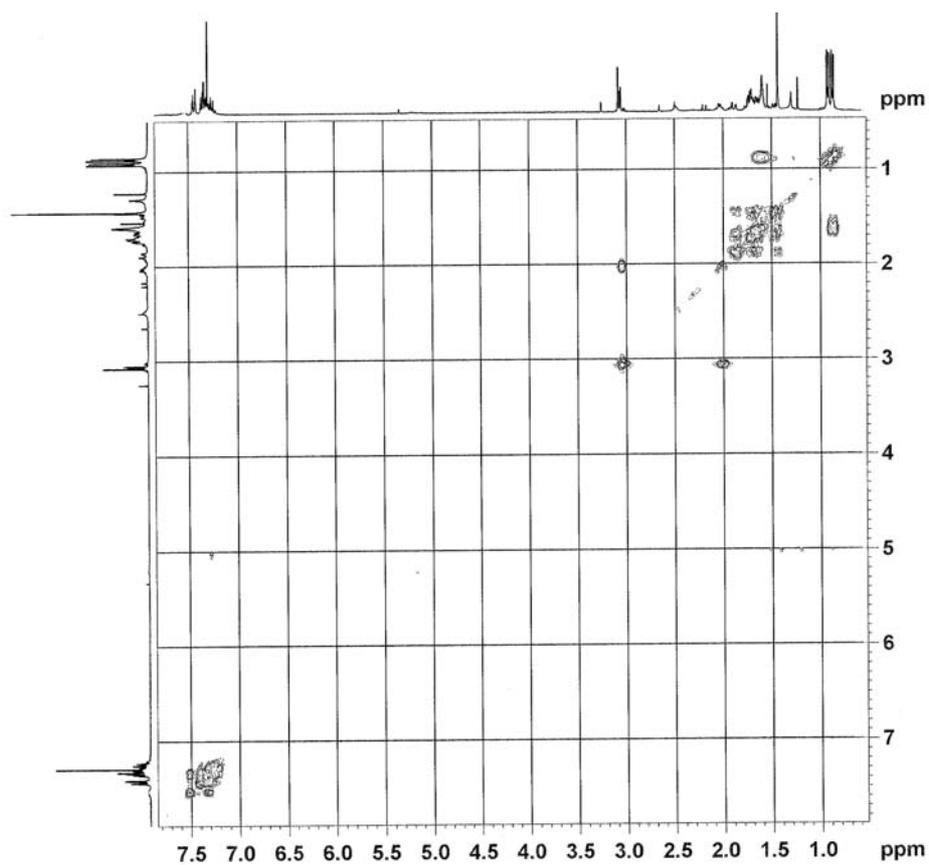
Espectro 6a. IR de **6a**



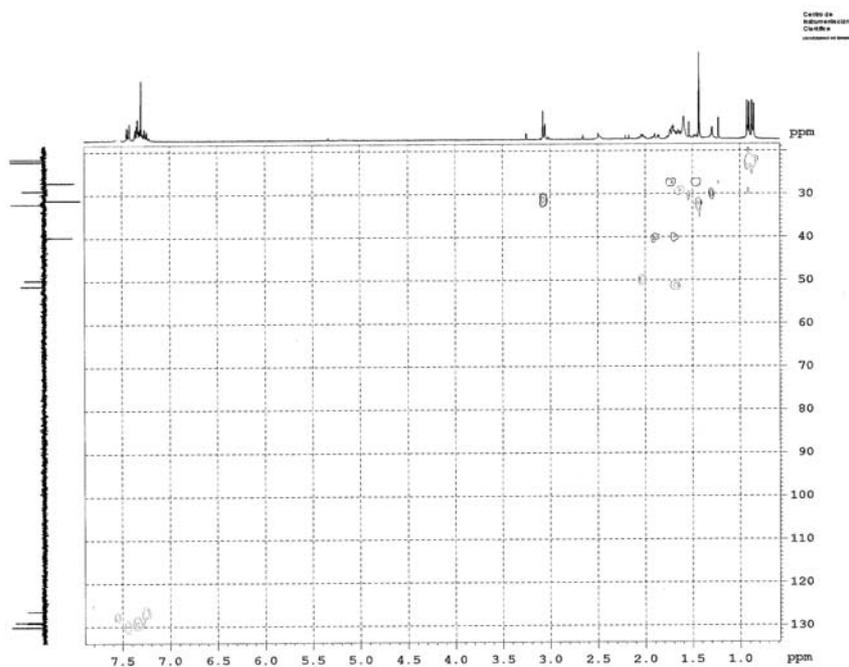
Espectro 6b. ^1H RMN de 6a



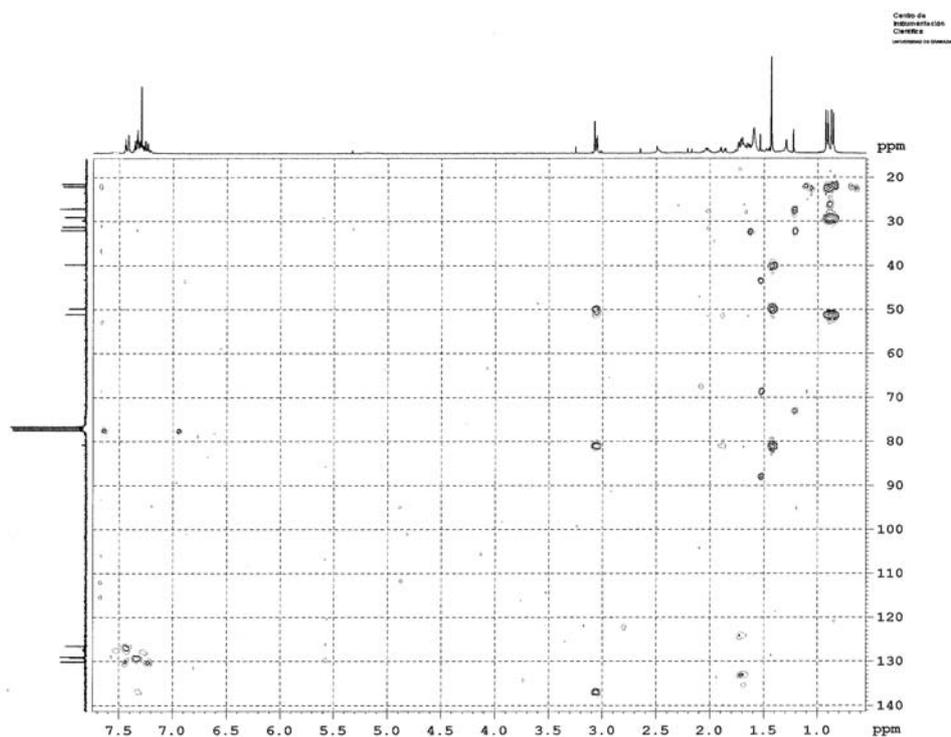
Espectro 6c. ^{13}C RMN de 6a



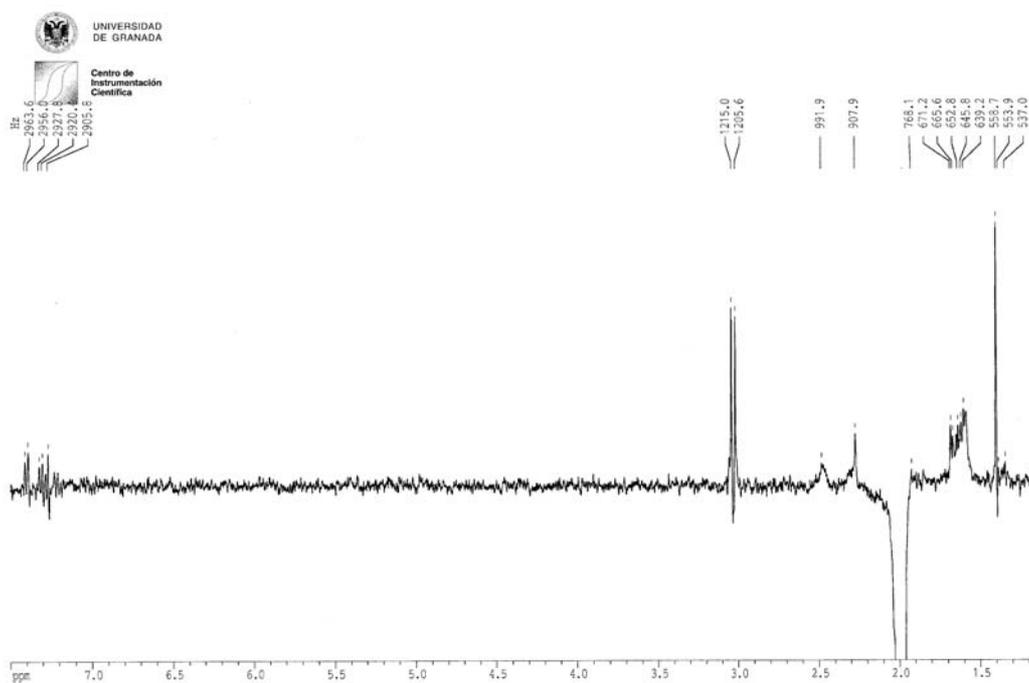
Espectro 6d. COSY de 6a



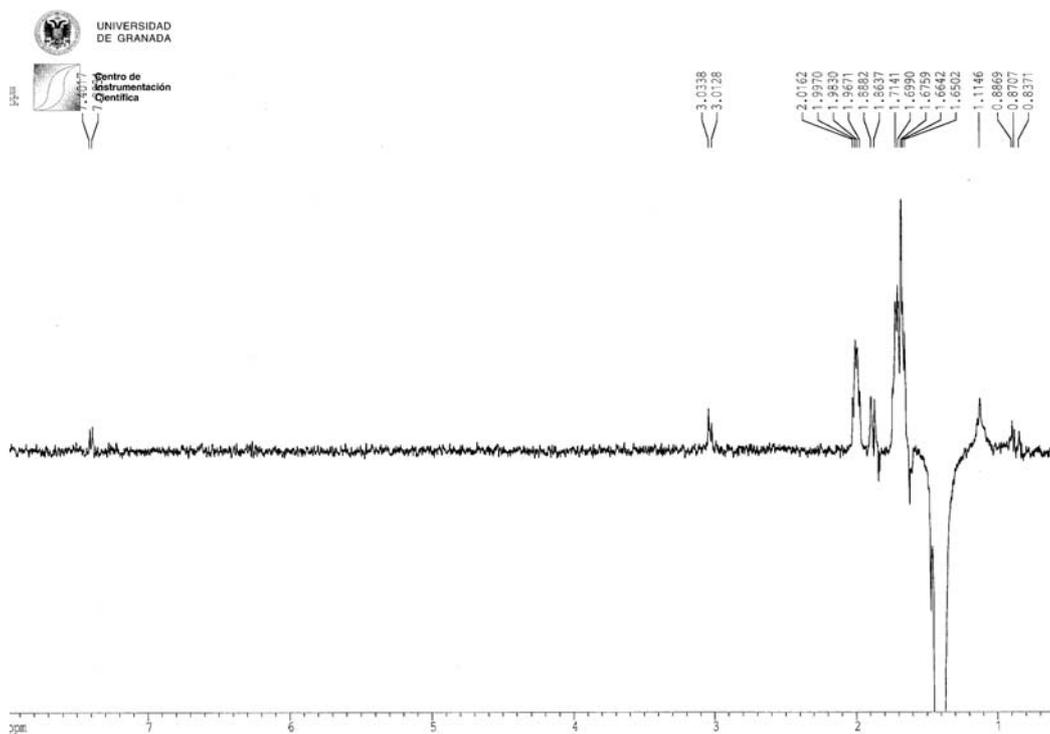
Espectro 6e. HMQC de 6a



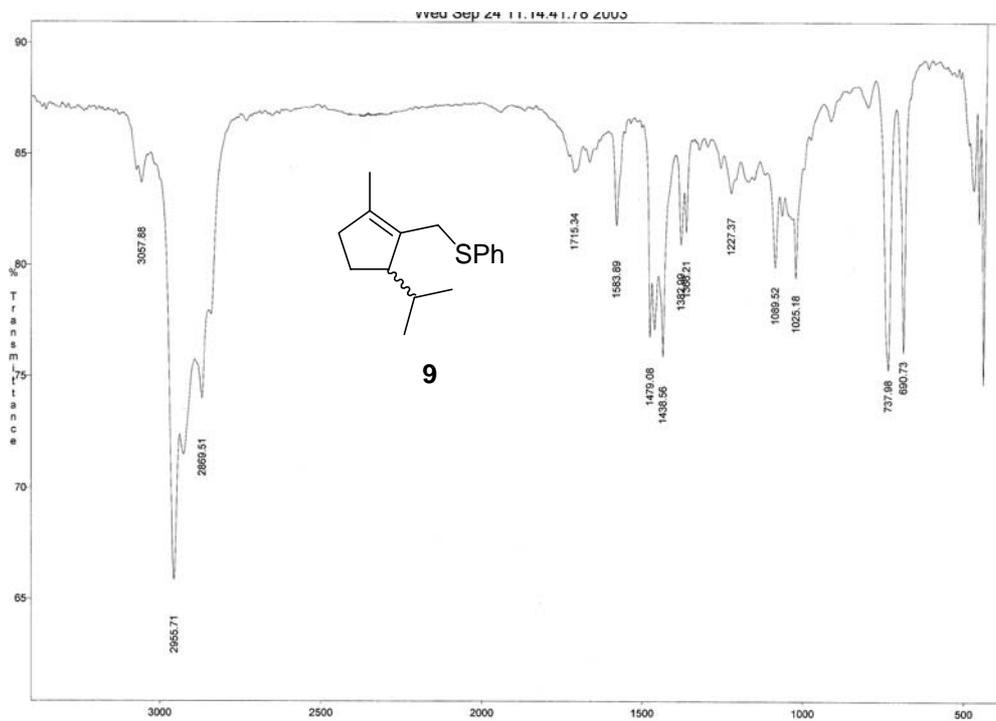
Espectro 6f. HMBC de 6a



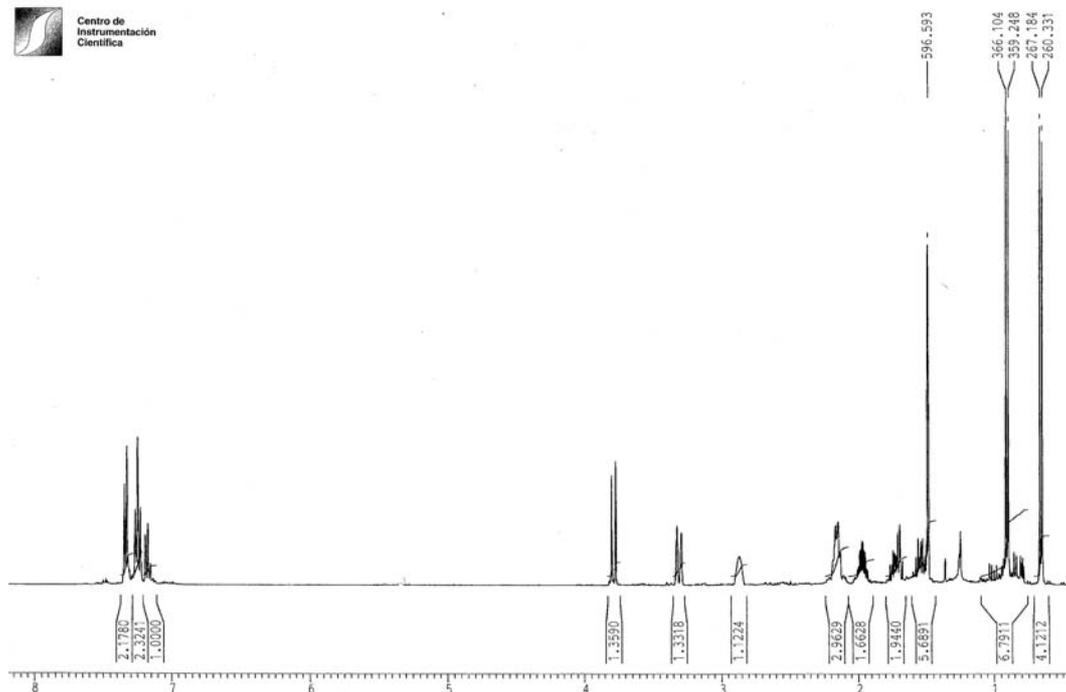
Espectro 6g. nOe dif de 6a



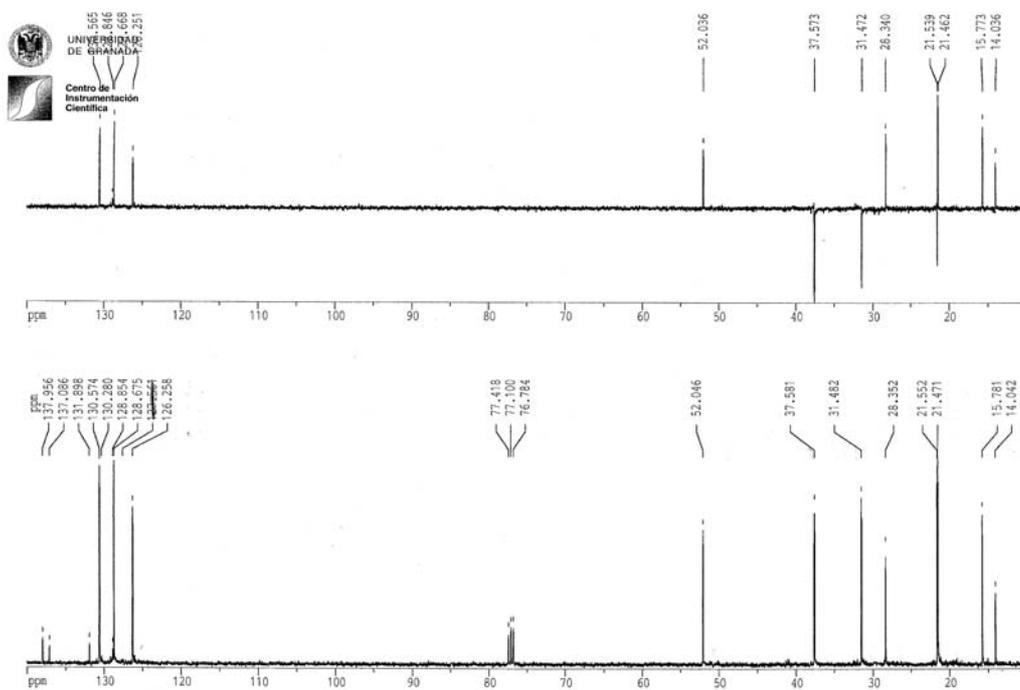
Espectro 6h. nOe dif de 6a



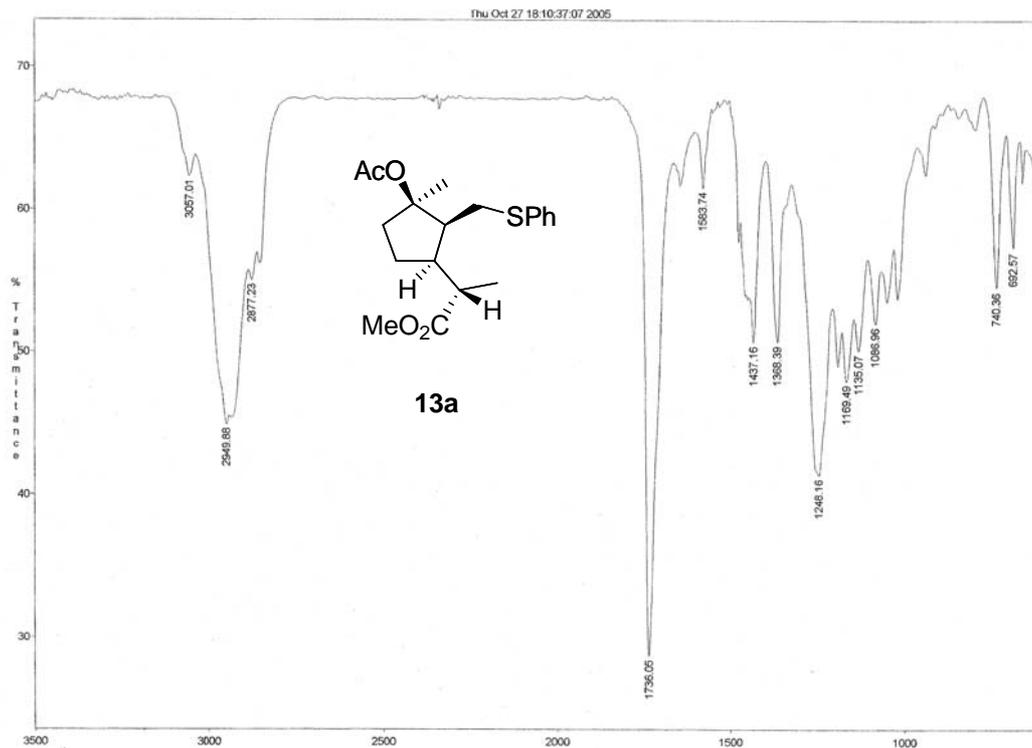
Espectro 7a. IR de 9



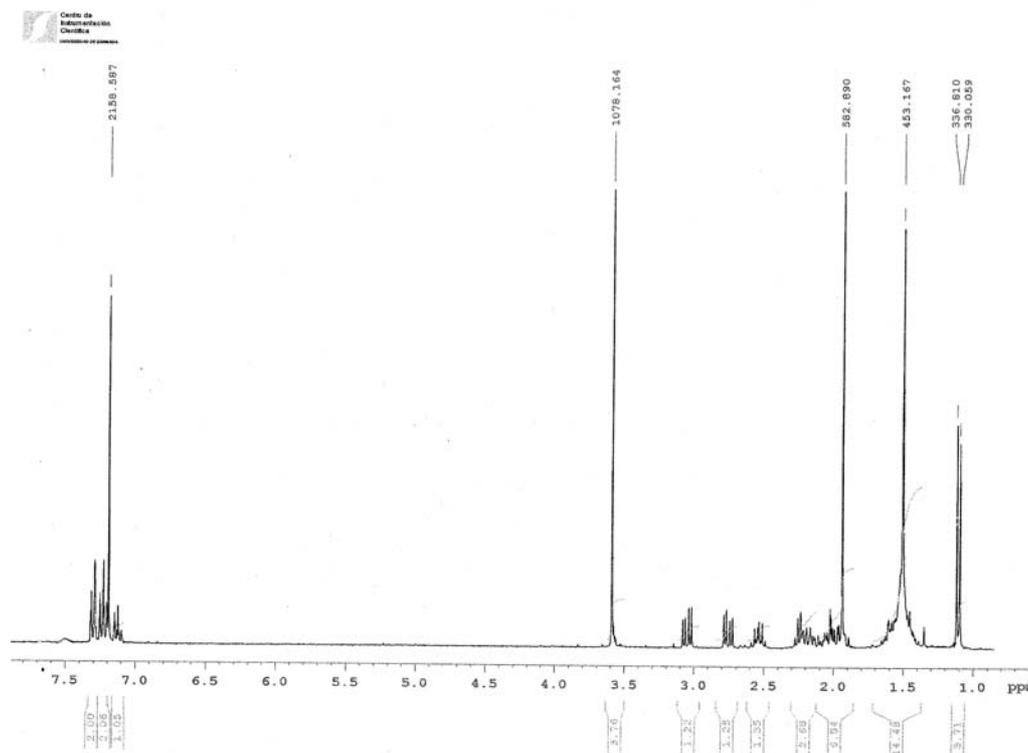
Espectro 7b. ^1H RMN de 9



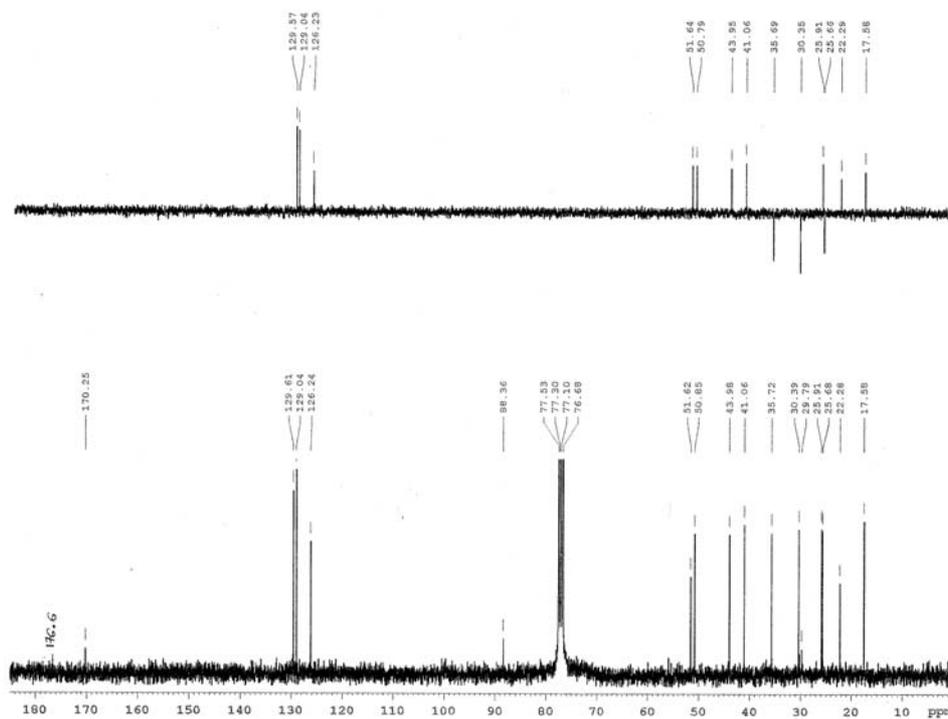
Espectro 7c. ^{13}C RMN de 9



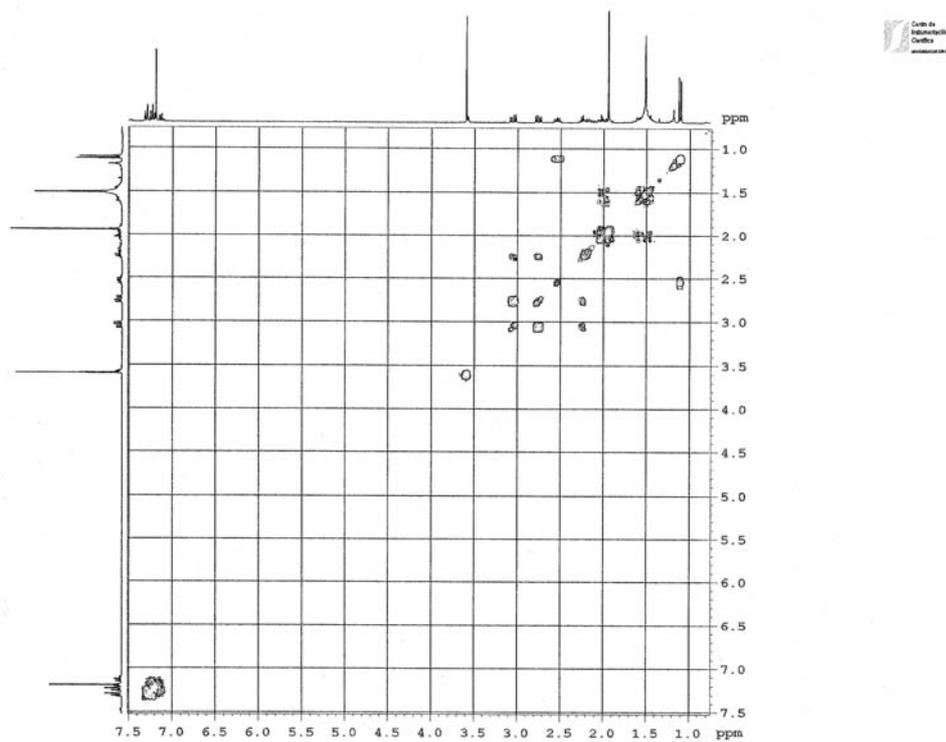
Espectro 8a. IR de 13a



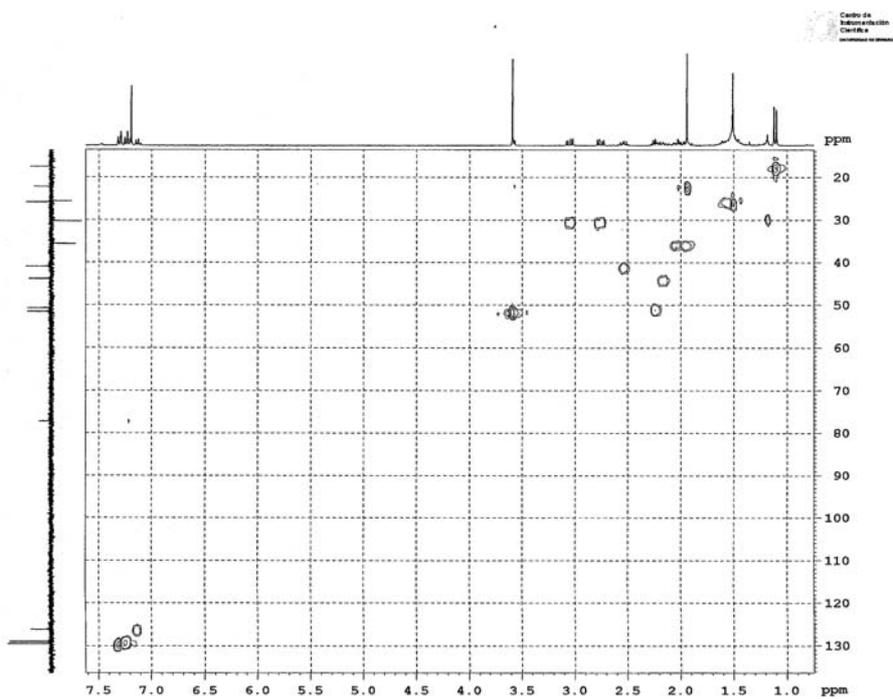
Espectro 8b. ^1H RMN de 13a



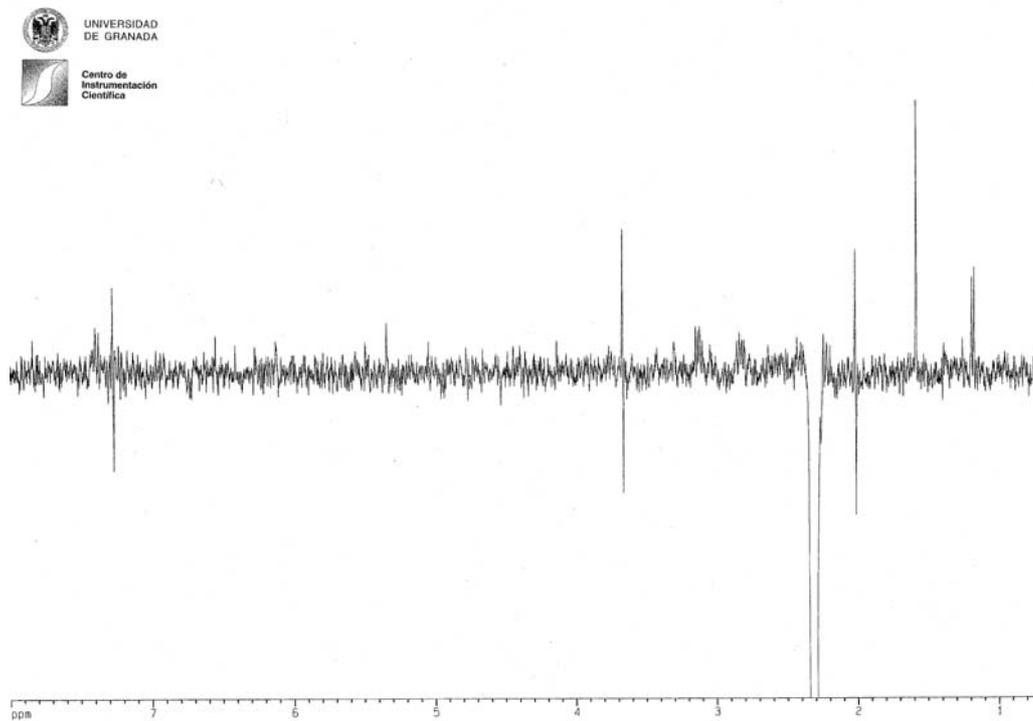
Espectro 8c. ^{13}C RMN de 13a



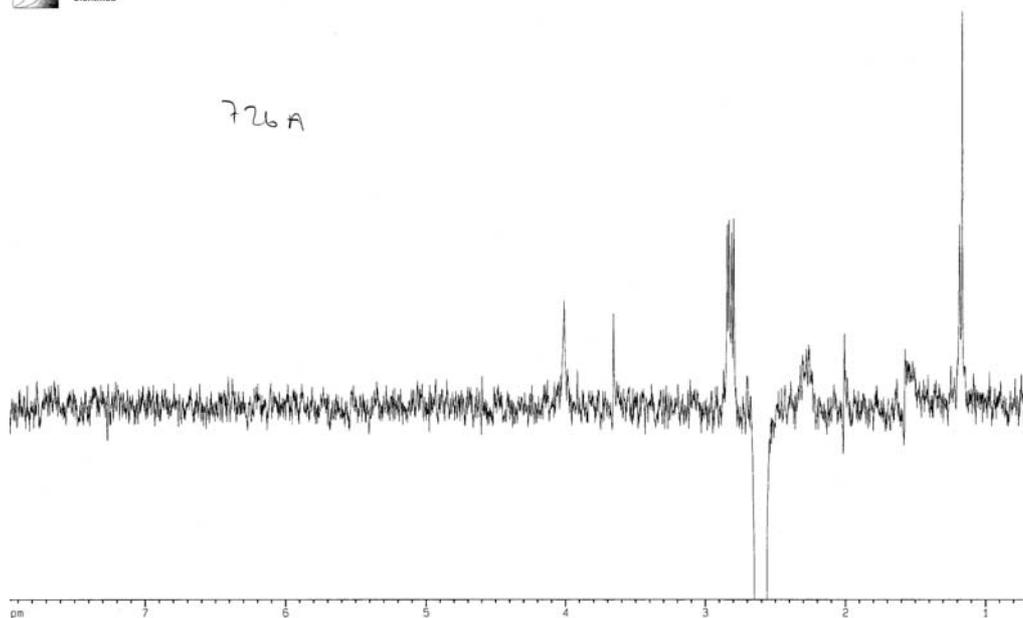
Espectro 8d. COSY de 13a



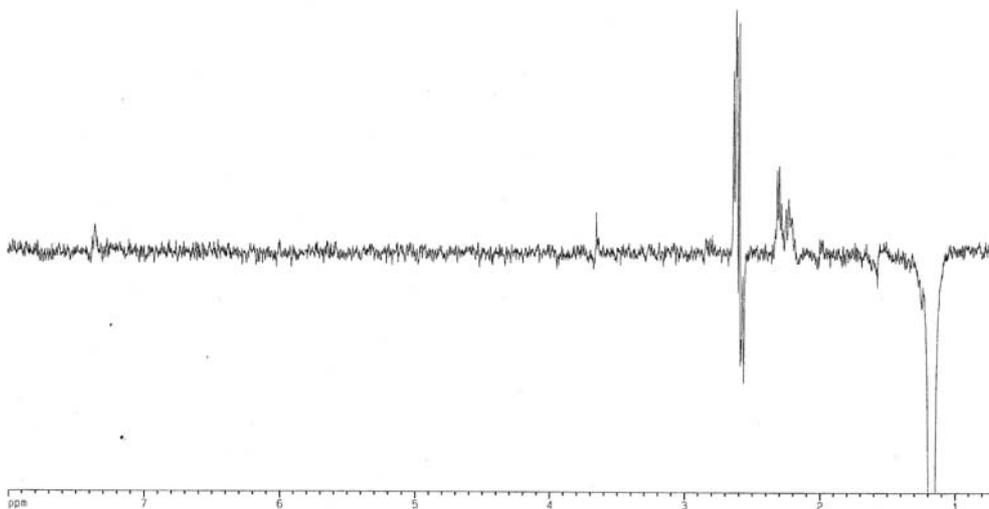
Espectro 8e. HMQC de 13a



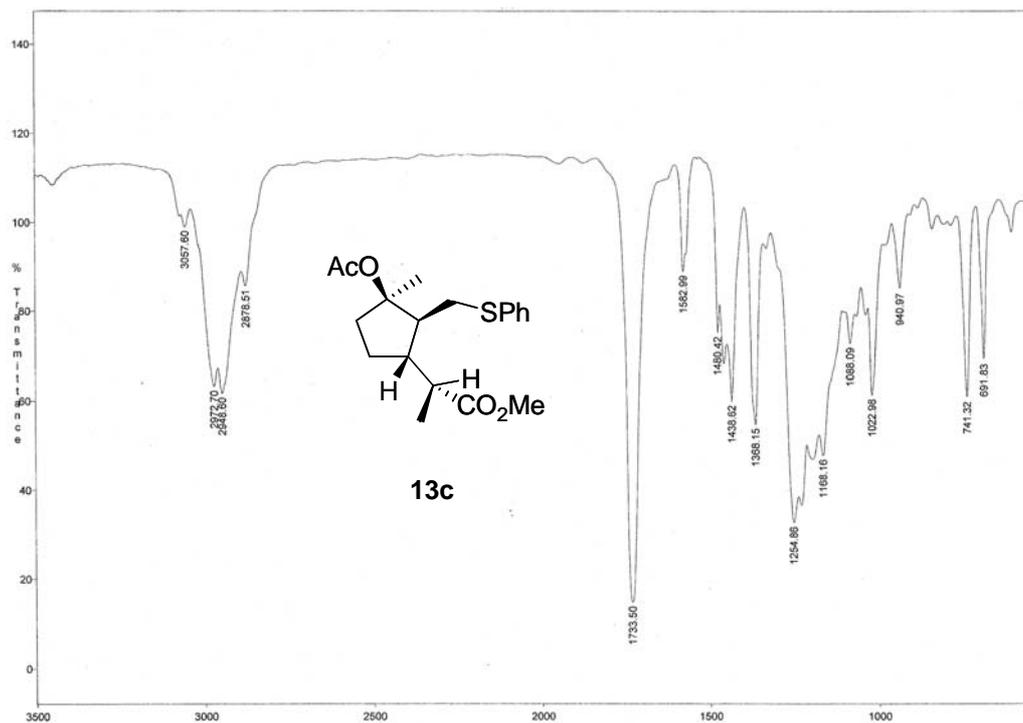
Espectro 8f. nOe dif. de 13a



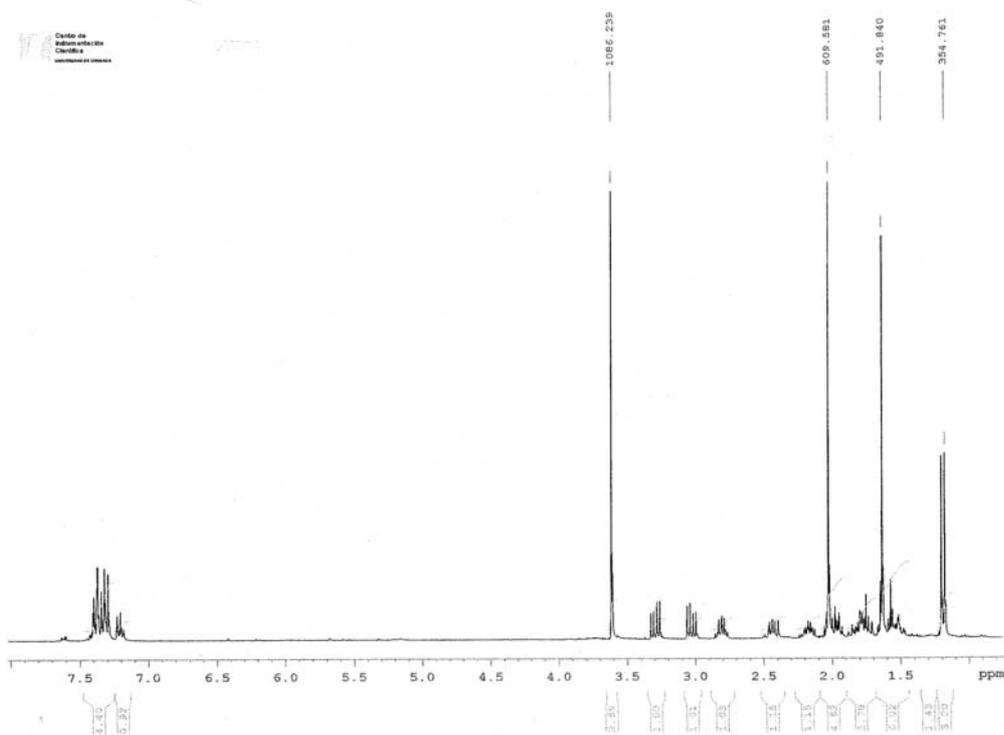
Espectro 8g. nOe dif. de 13a



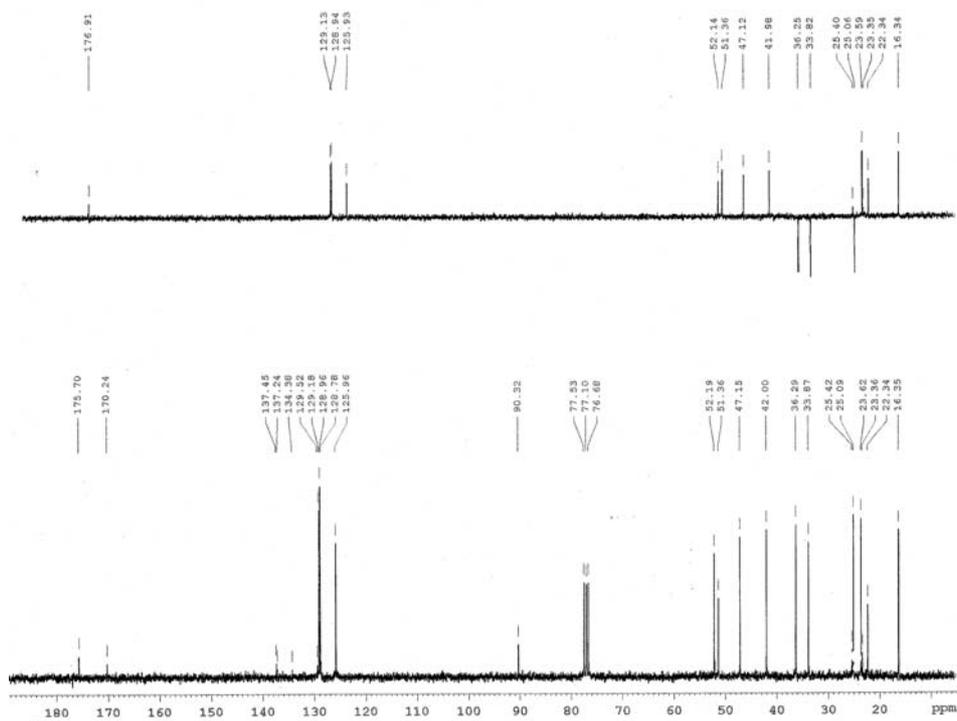
Espectro 8h. nOe dif. de 13a



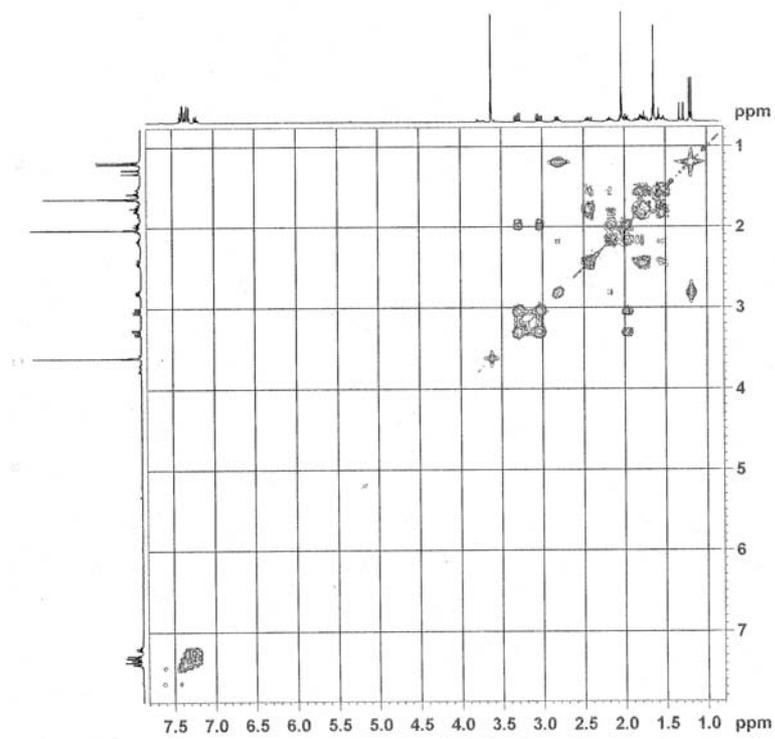
Espectro 9a. IR de 13c



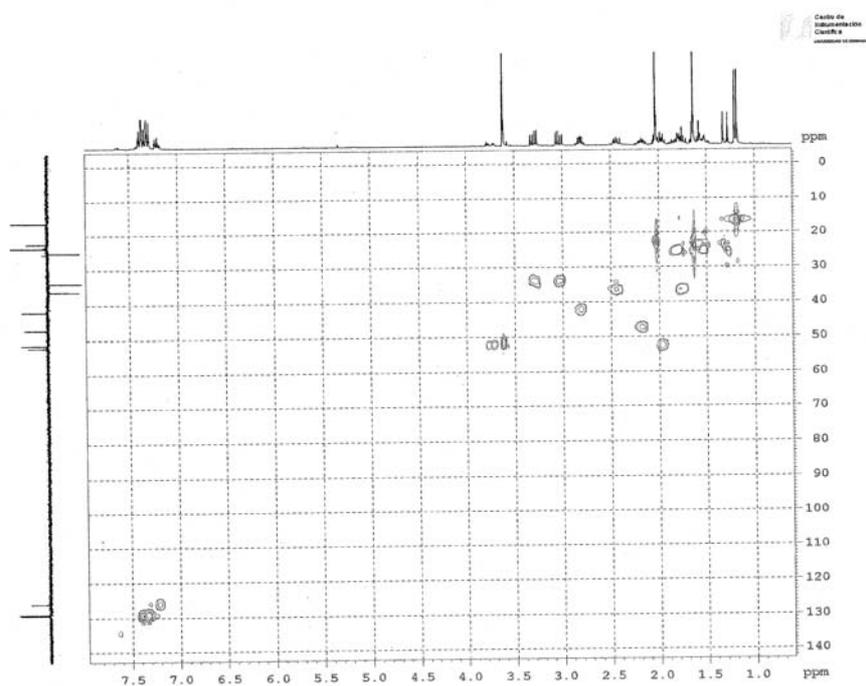
Espectro 9b. ¹H RMN de 13c



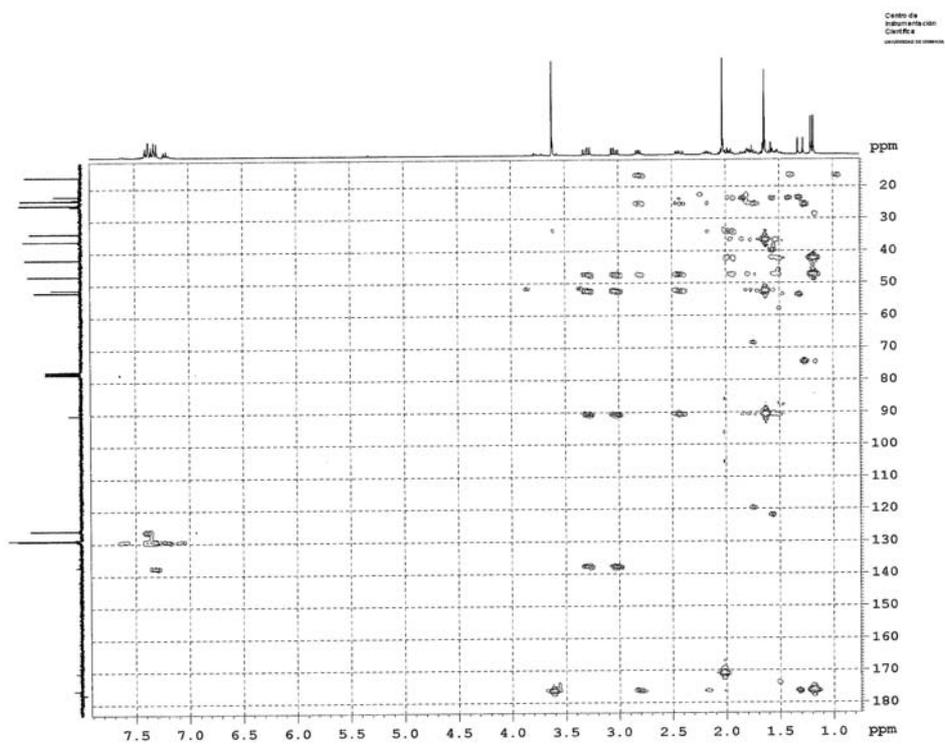
Espectro 9c. ^{13}C RMN de **13c**



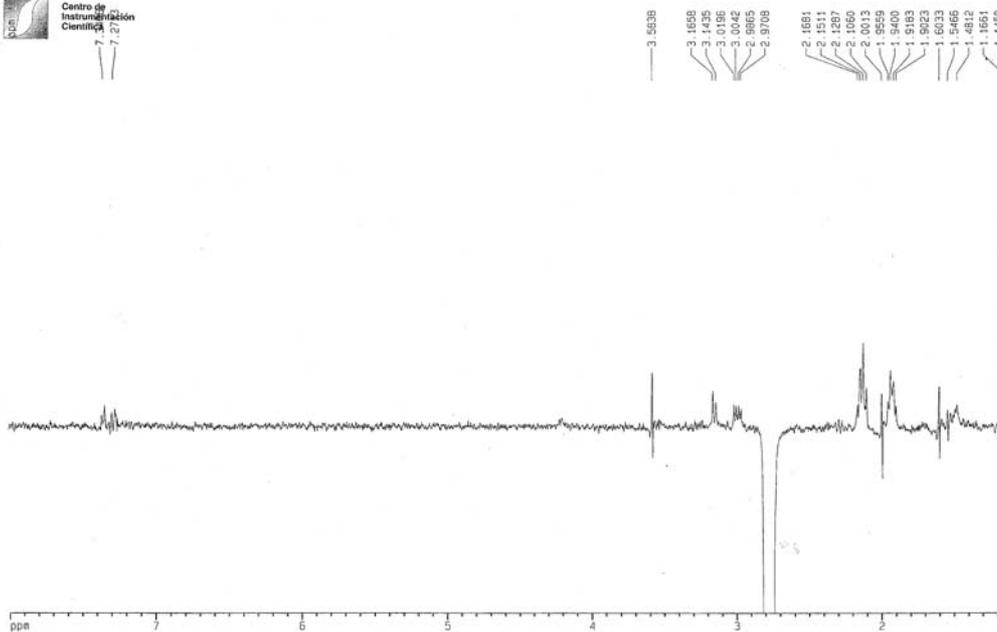
Espectro 9d. COSY de **13c**



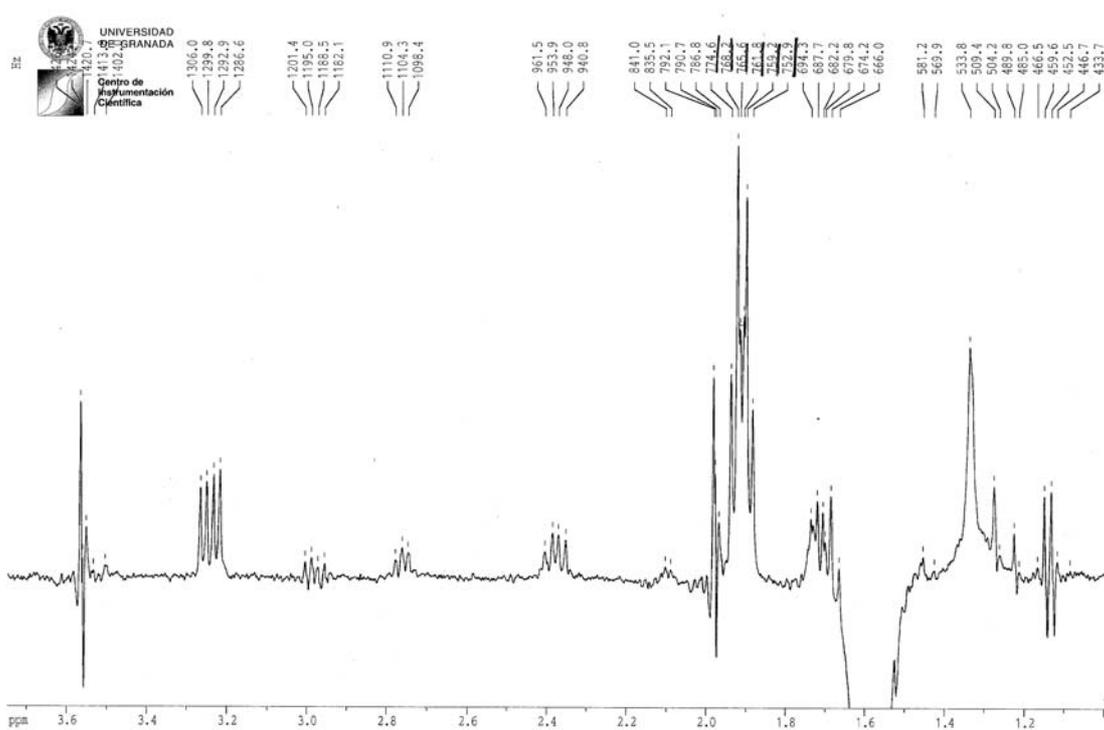
Espectro 9e. HMQC de 13c



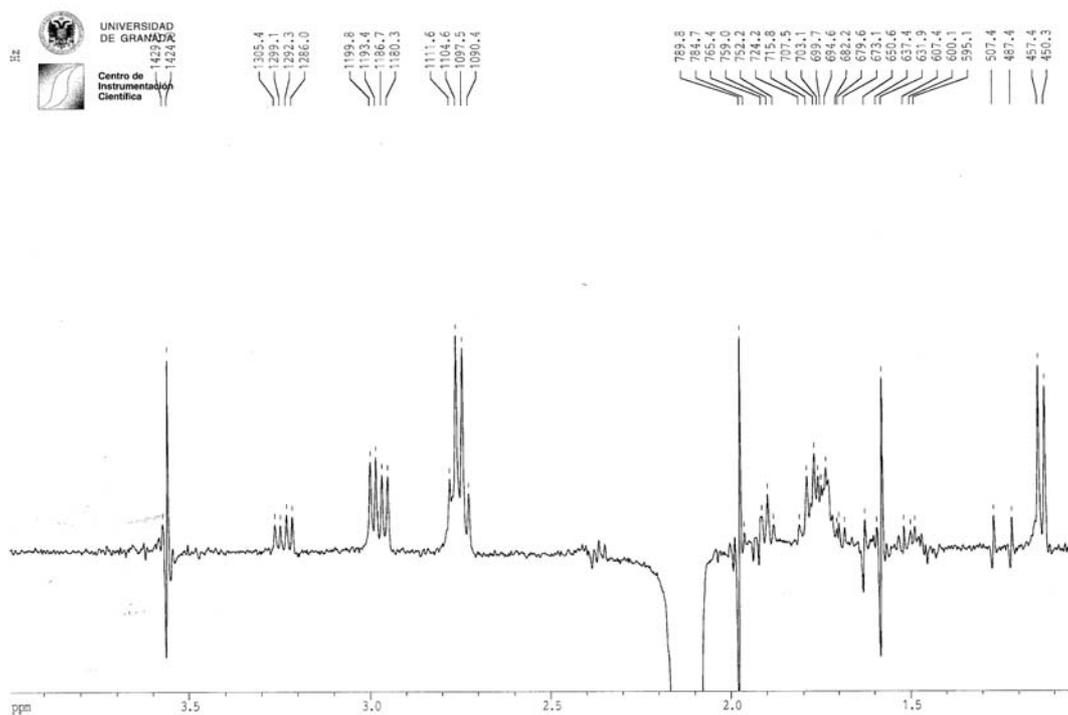
Espectro 9f. HMBC de 13c



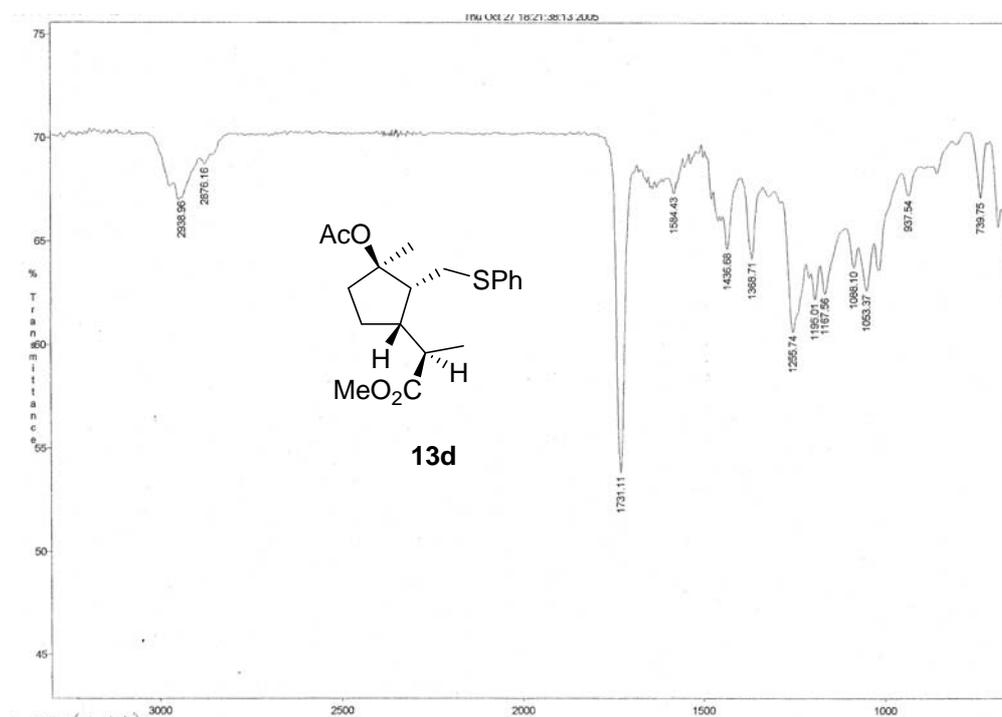
Espectro 9g. nOe dif. de 13c



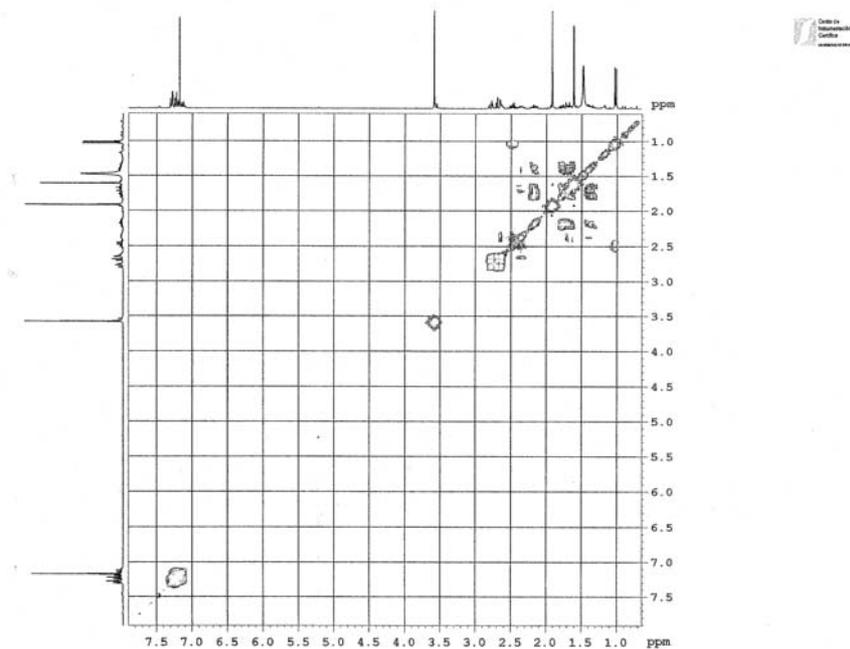
Espectro 9h. nOe dif. de 13c



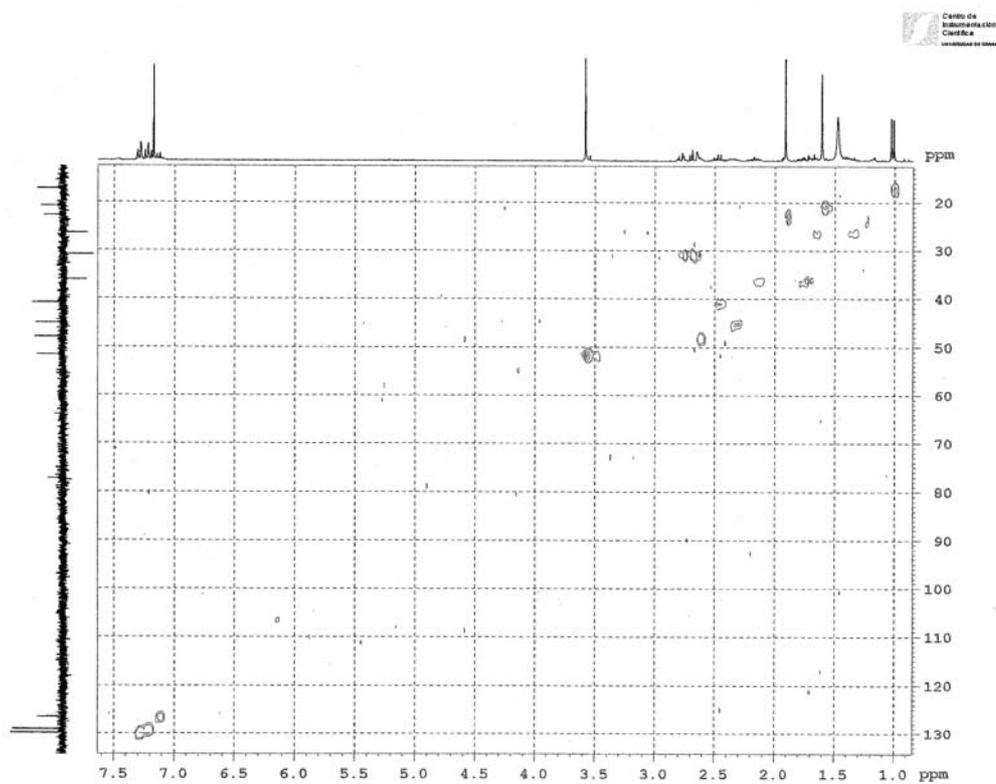
Espectro 9i. nOe dif. de 13c



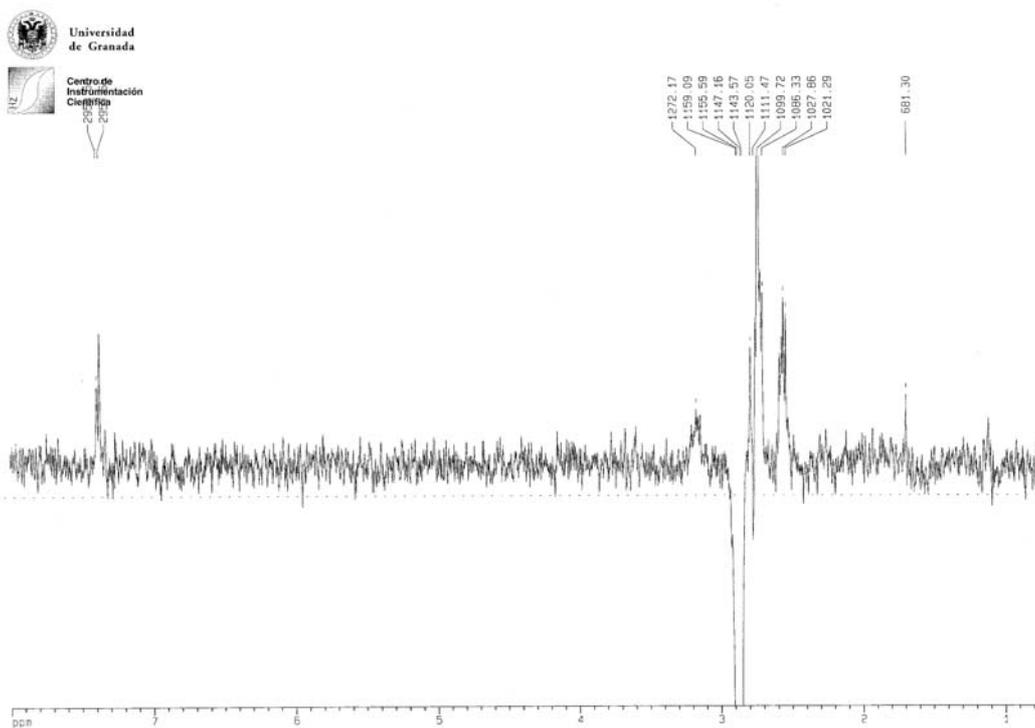
Espectro 10a. IR de 13d



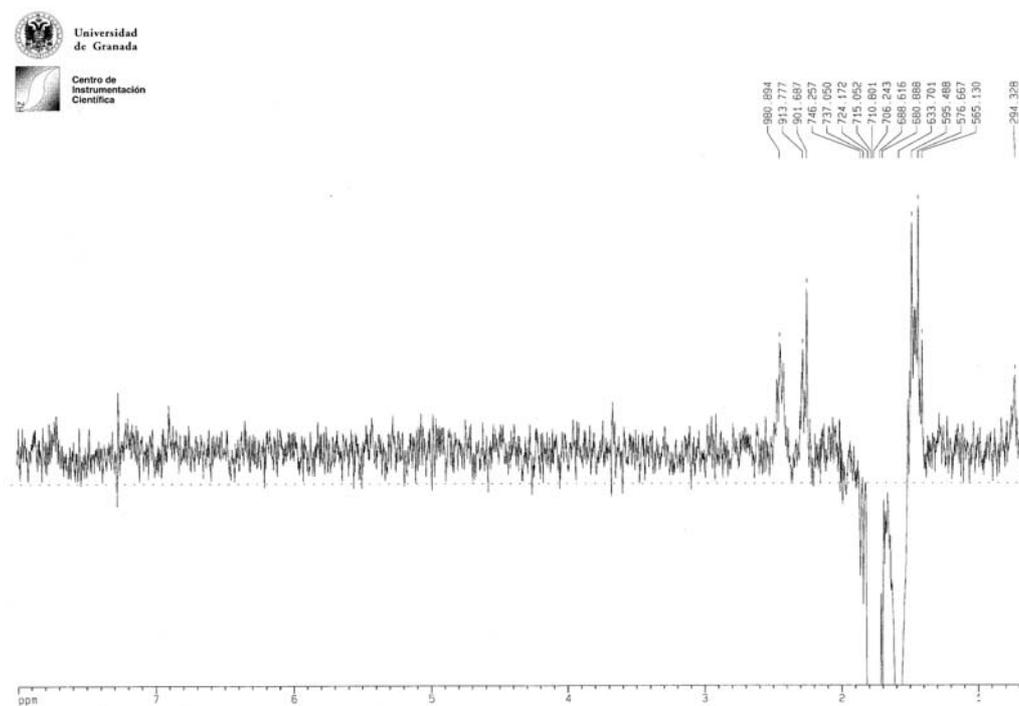
Espectro 10d. COSY de 13d



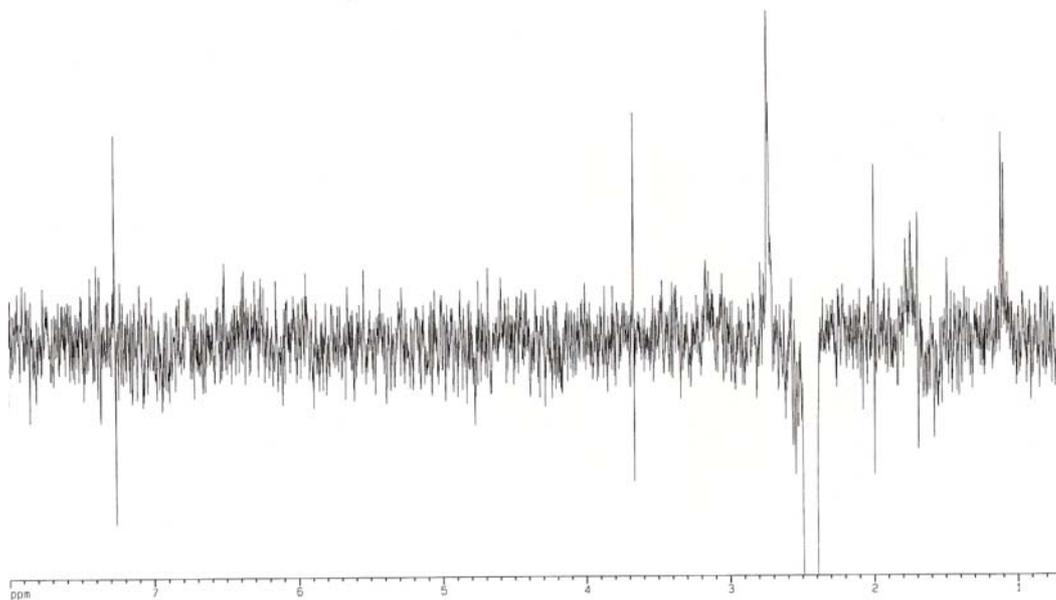
Espectro 10e. HMQC de 13d



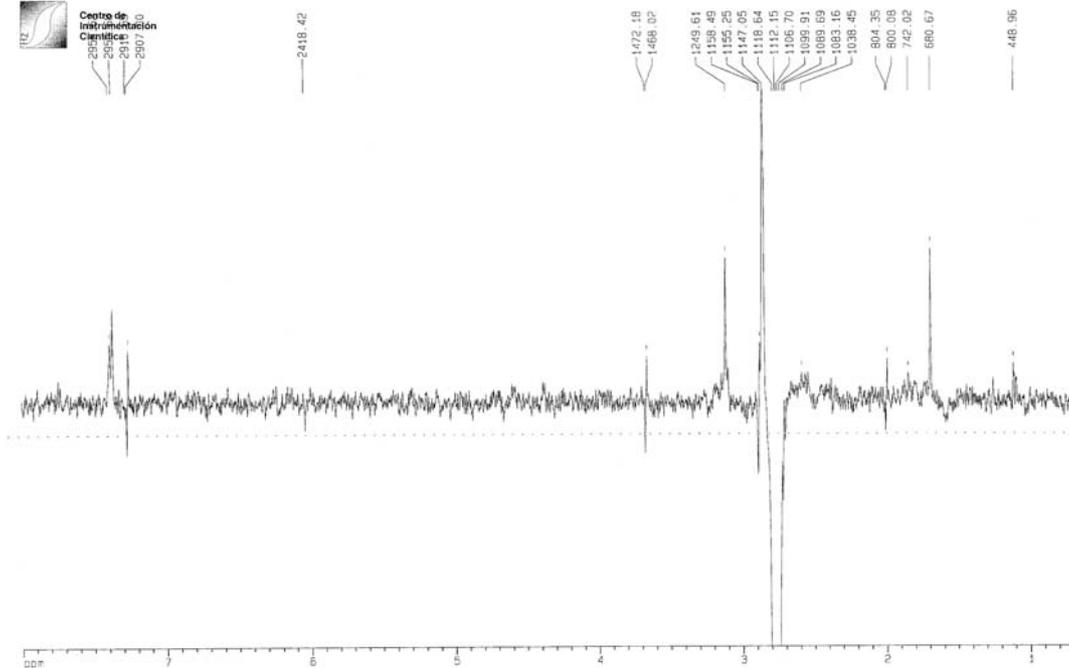
Espectro 10f. nOe dif. de 13d



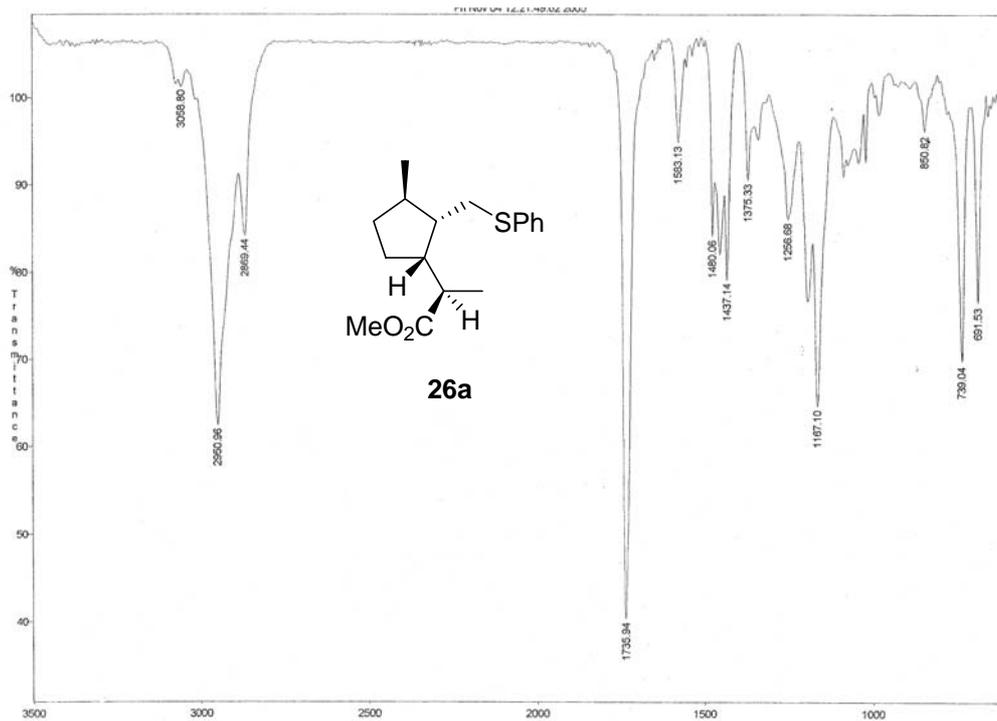
Espectro 10g. nOe dif. de 13d



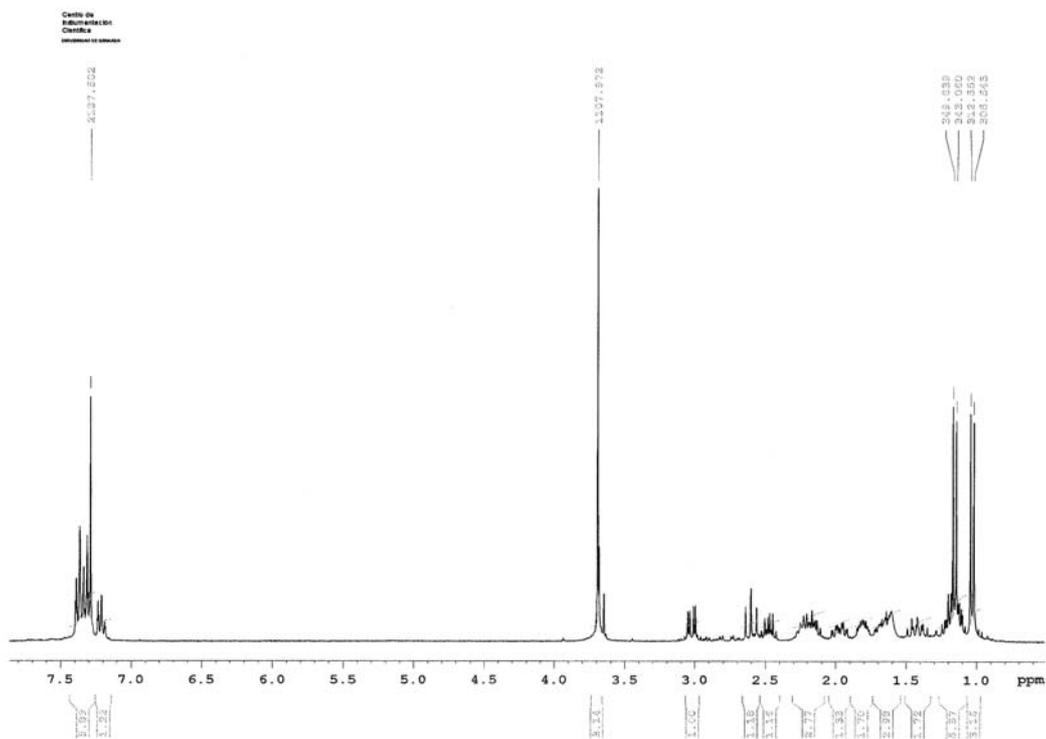
Espectro 10h. nOe dif. de 13d



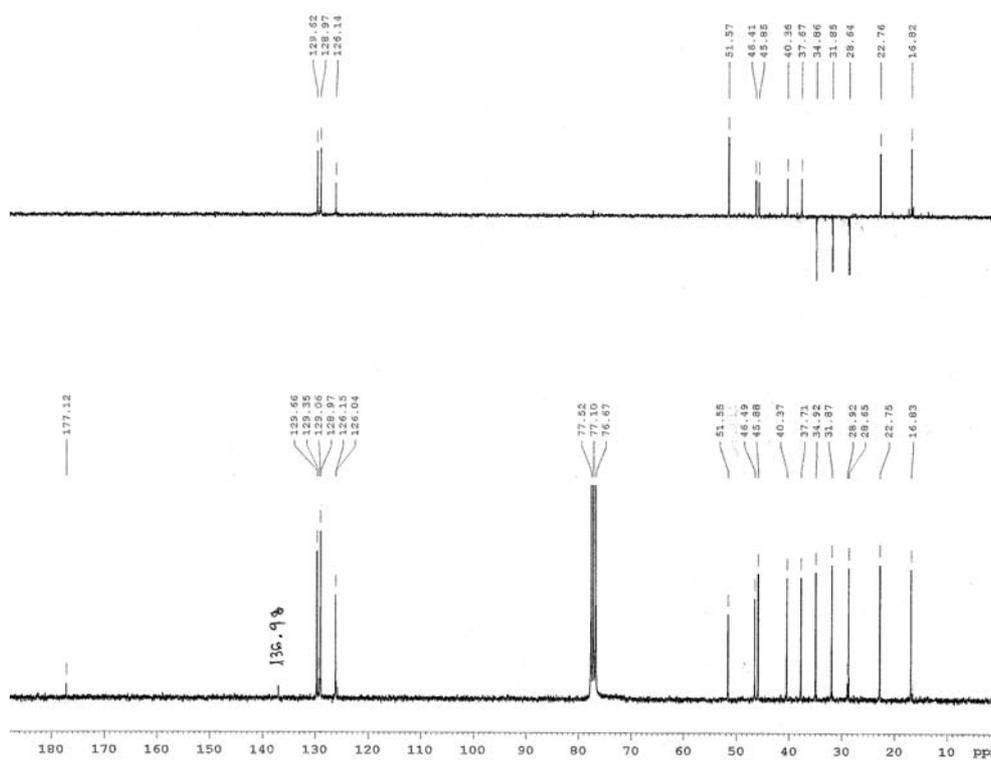
Espectro 10i. nOe dif. de 13d



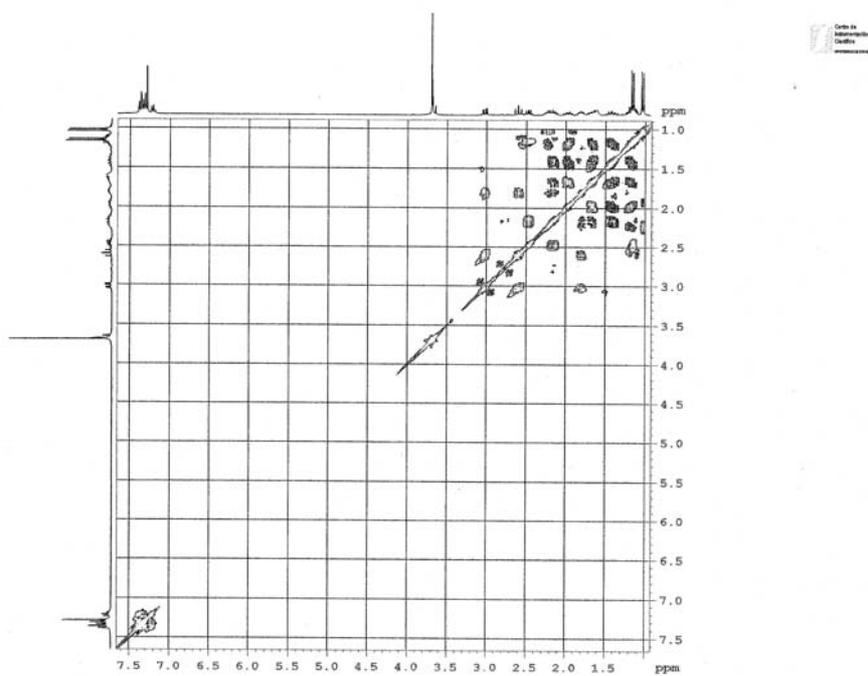
Espectro 11a. IR de 26a



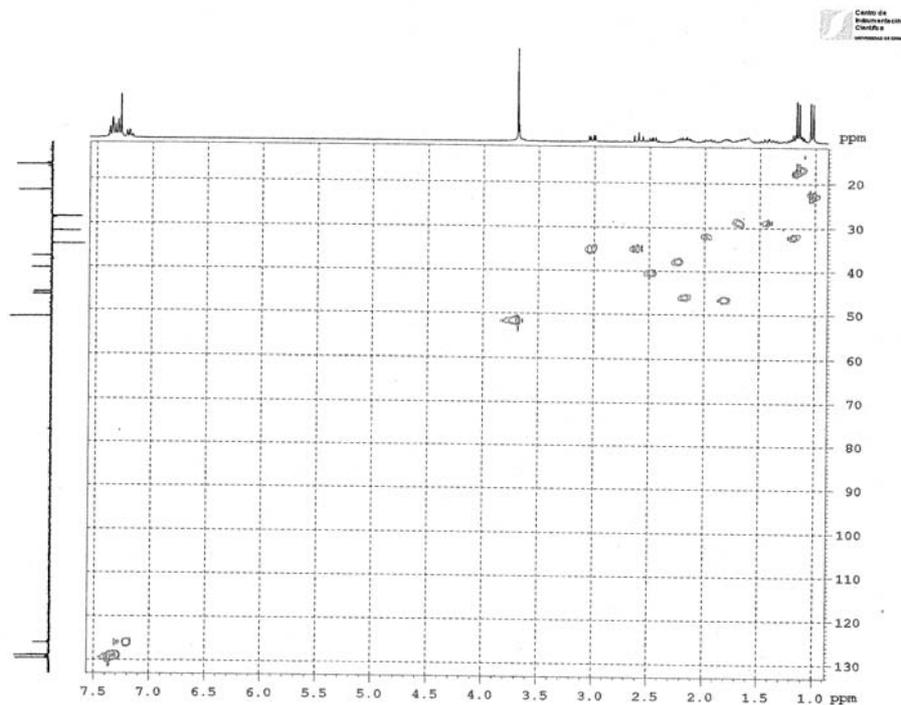
Espectro 11b. ¹H RMN de 26a



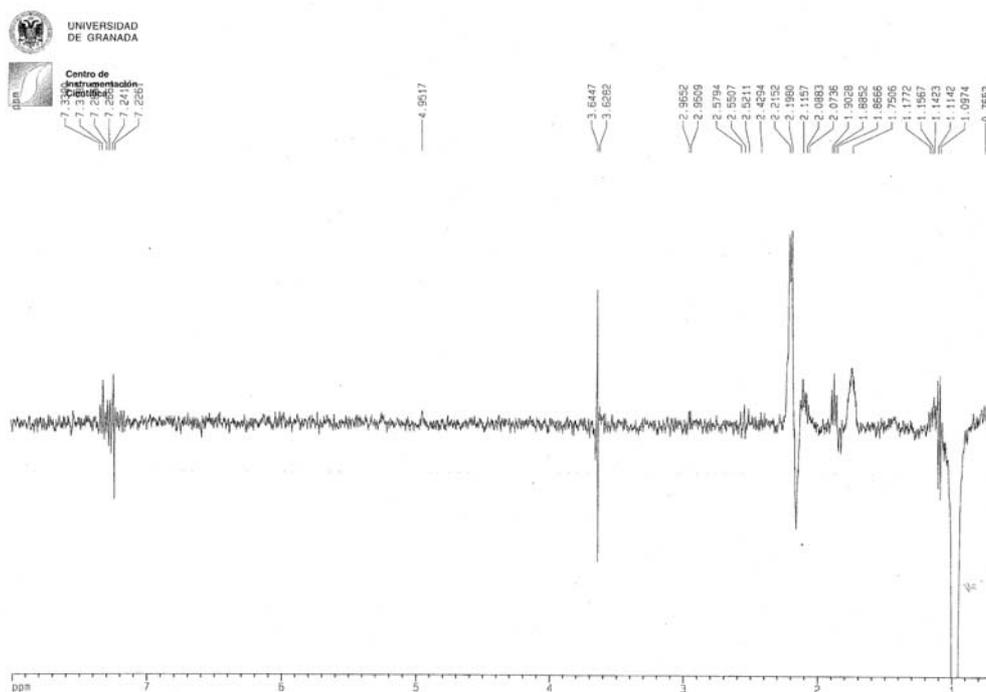
Espectro 11c. ^{13}C RMN de 26a



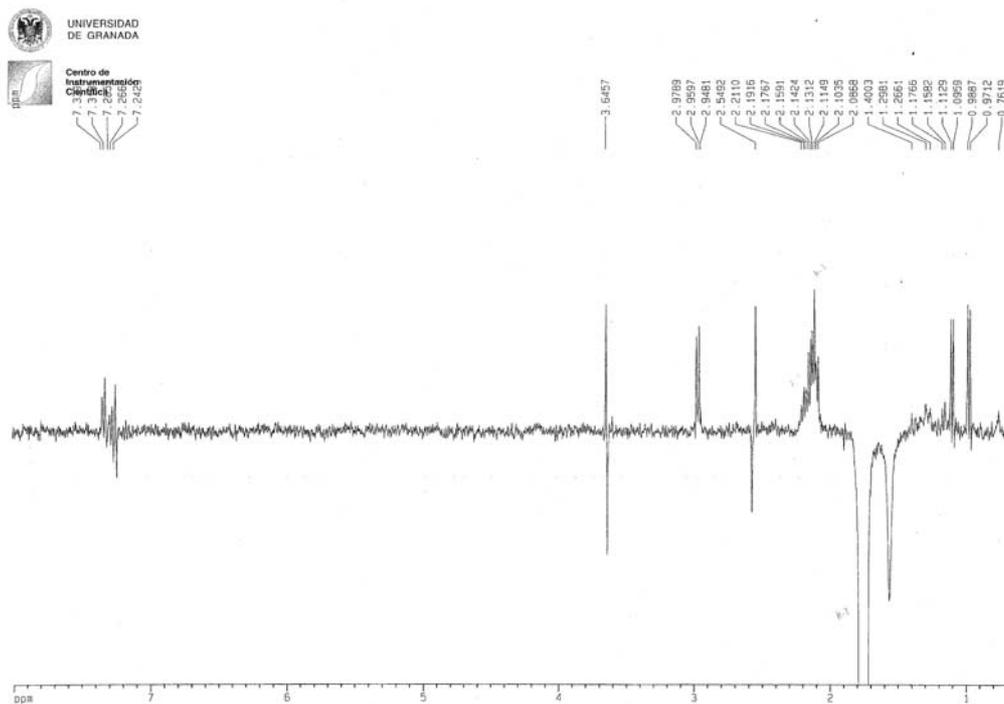
Espectro 11d. COSY de 26a



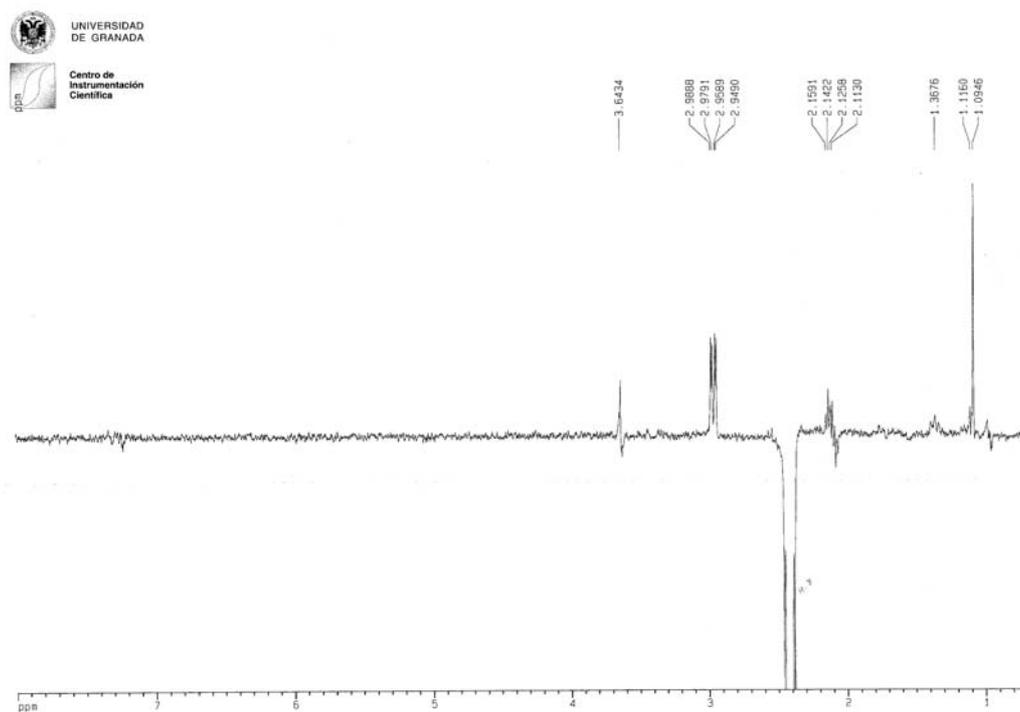
Espectro 11e. HMQC de 26a



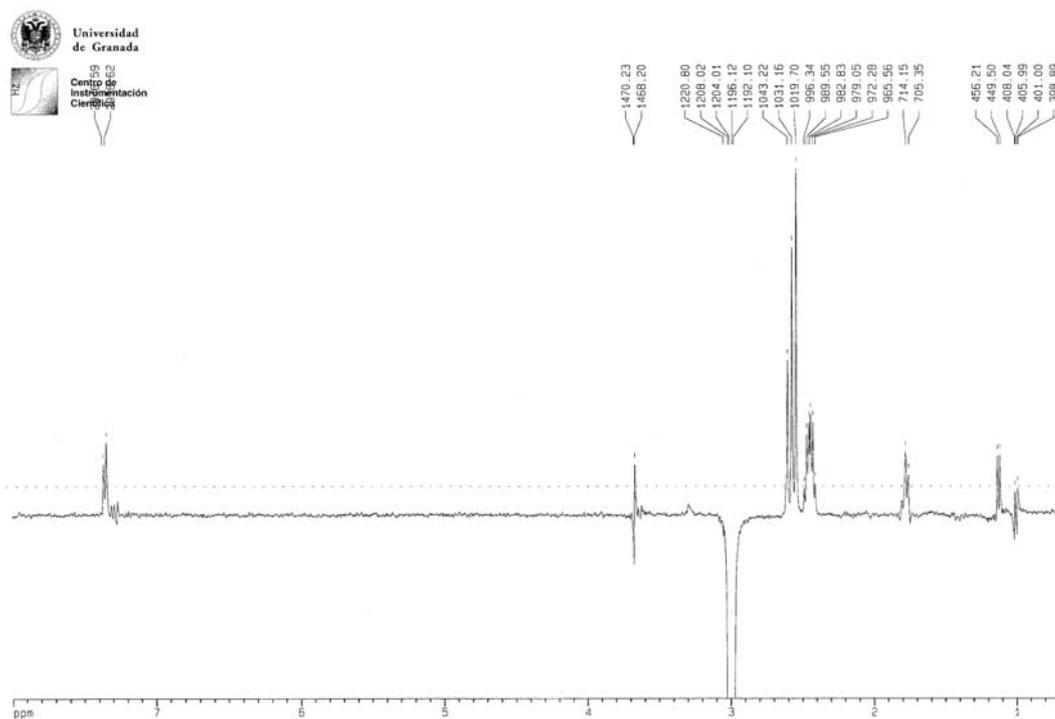
Espectro 11f. nOe dif. de 26a



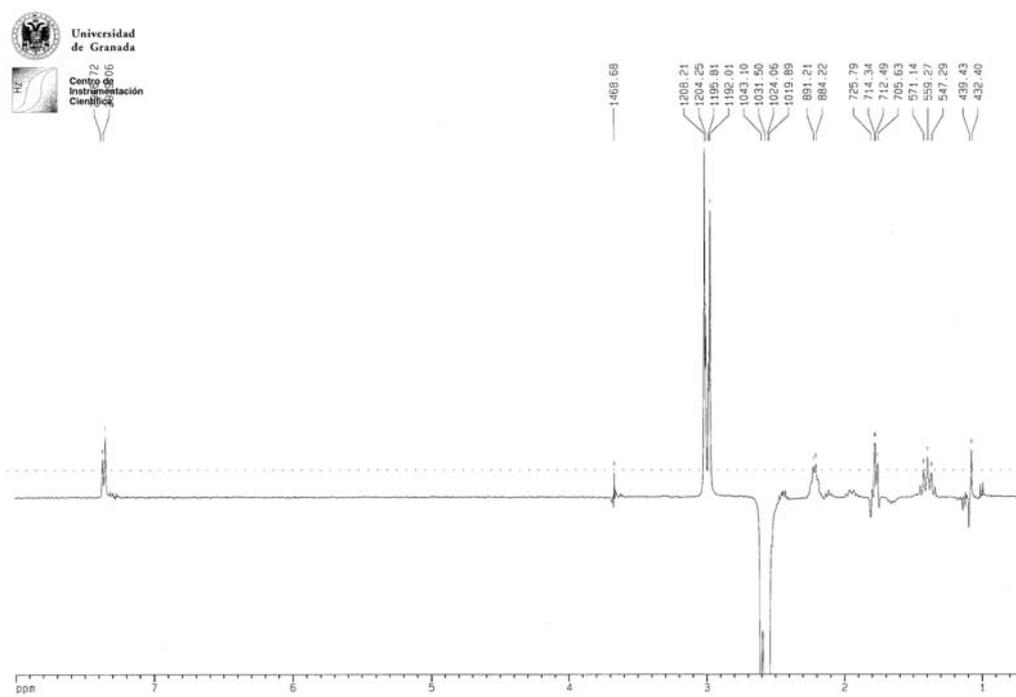
Espectro 11g. nOe dif. de 26a



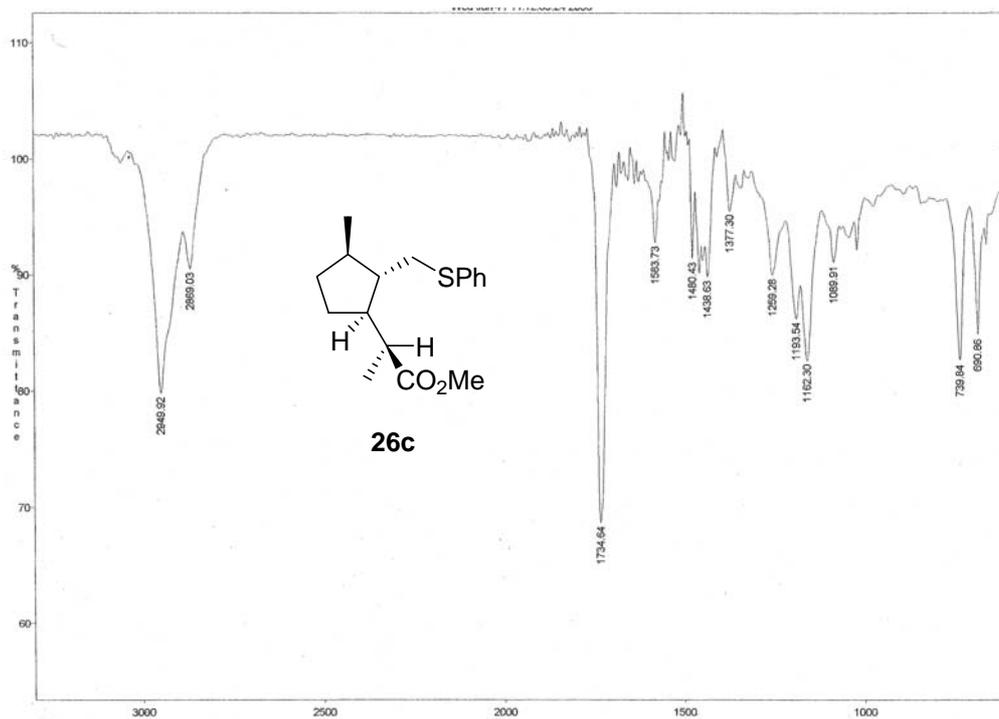
Espectro 11h. nOe dif. de 26a



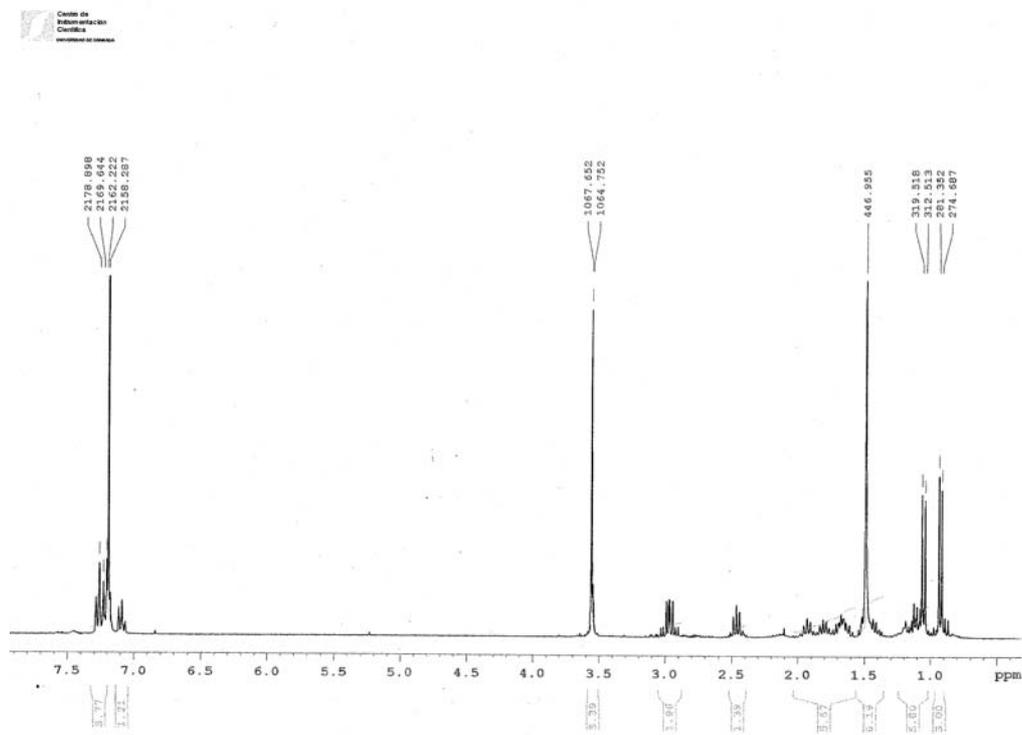
Espectro 11i. nOe dif. de 26a

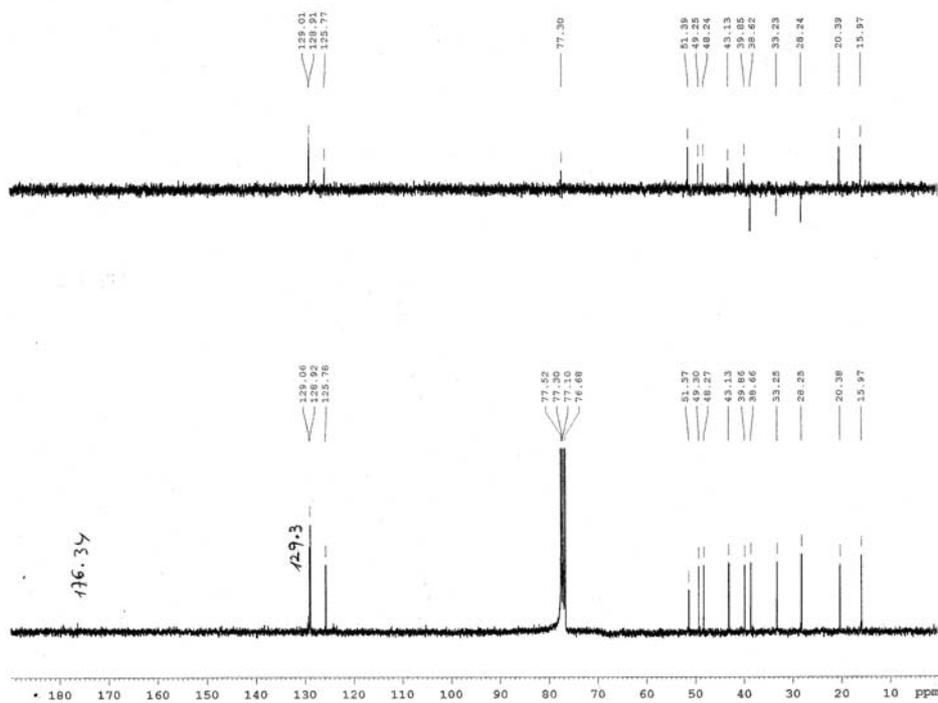


Espectro 11j. nOe dif. de 26a

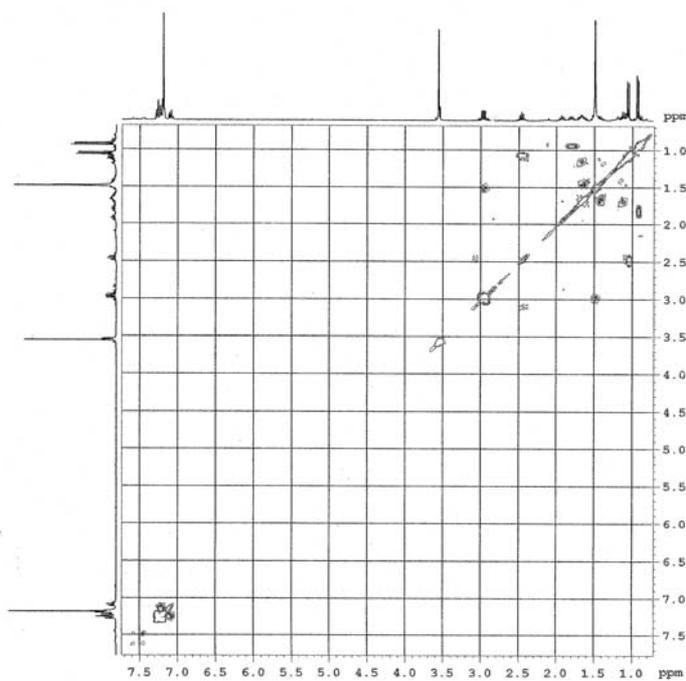


Espectro 12a. IR de 26c

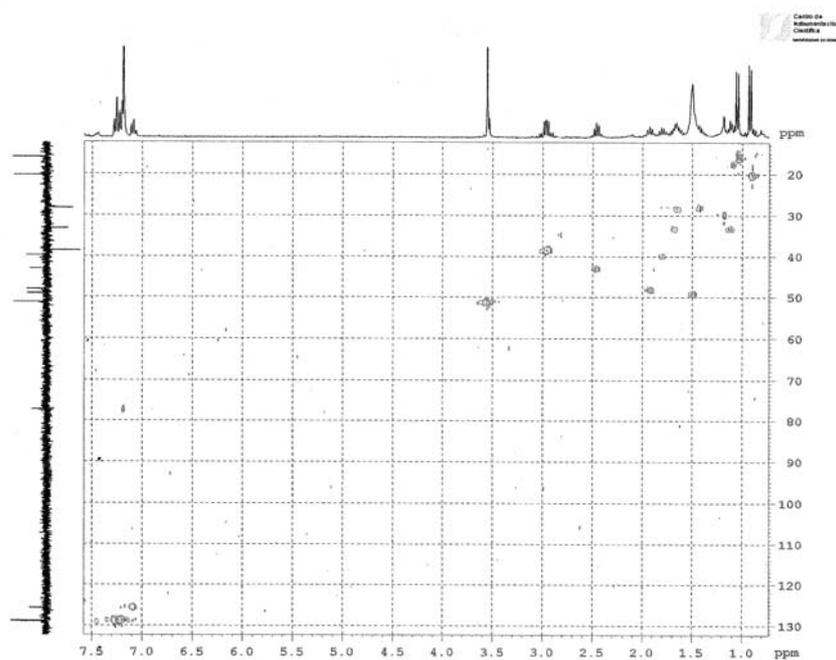
Espectro 12b. ¹H RMN de 26c



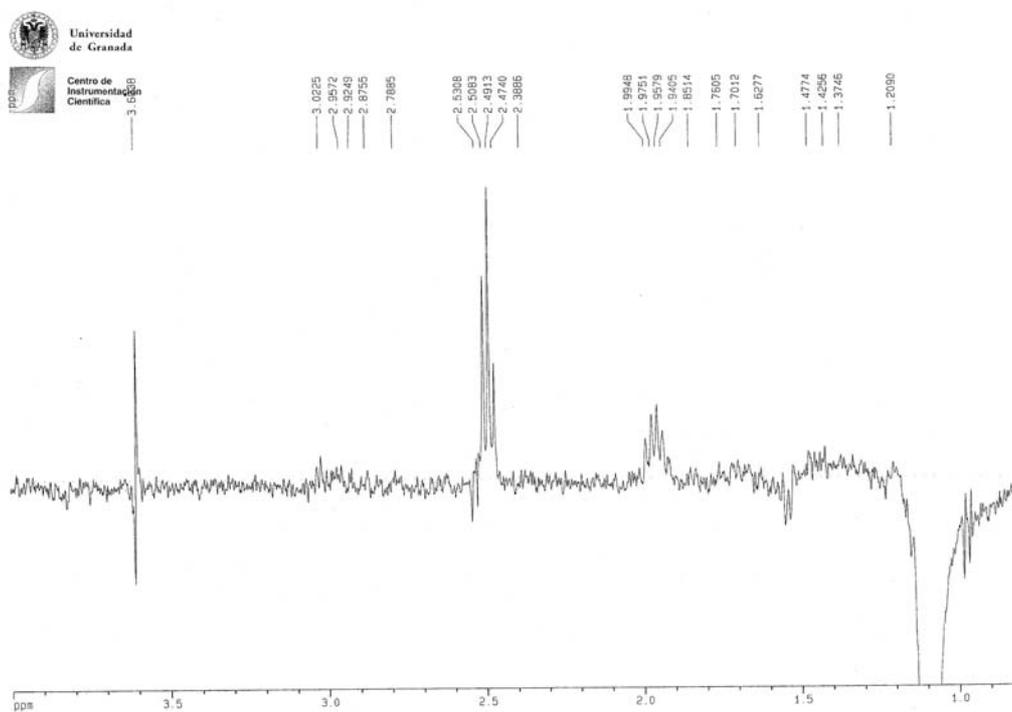
Espectro 12c. ^{13}C RMN de 26c



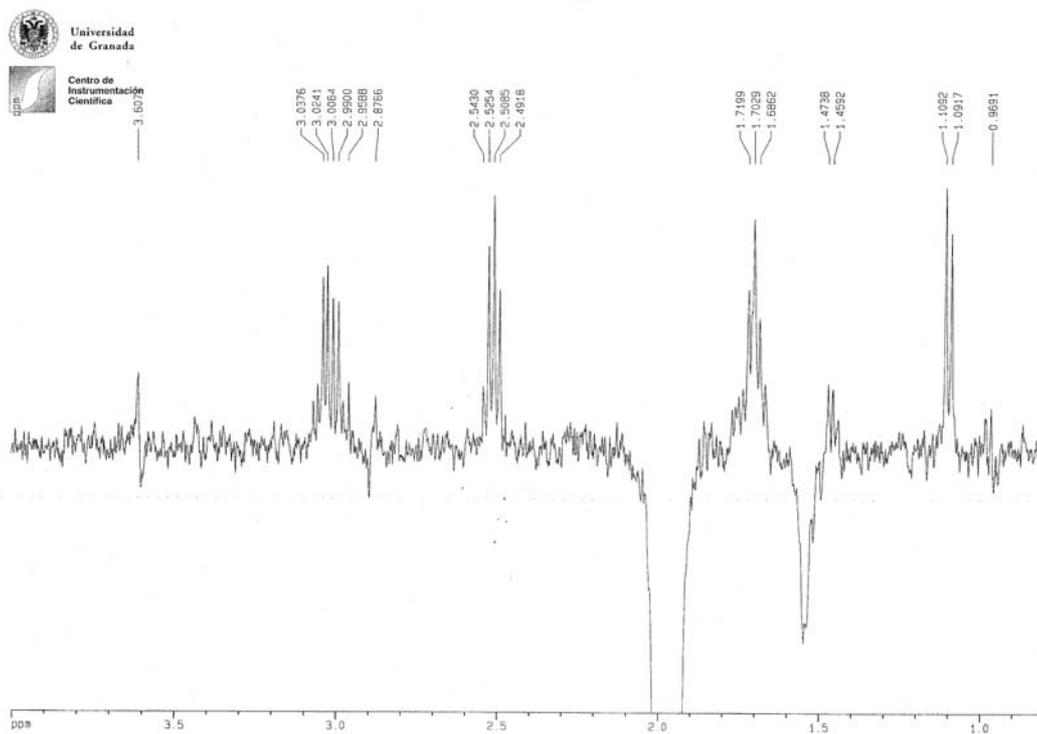
Espectro 12d. COSY de 18c



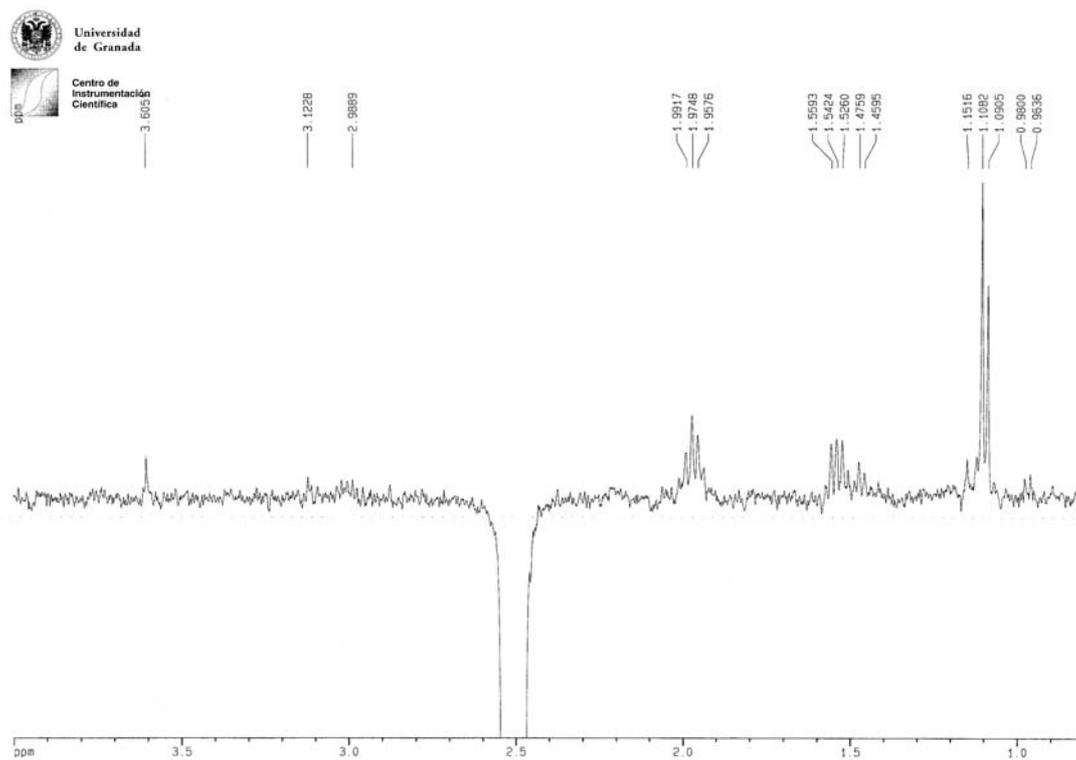
Espectro 12e. HMQC de 26c



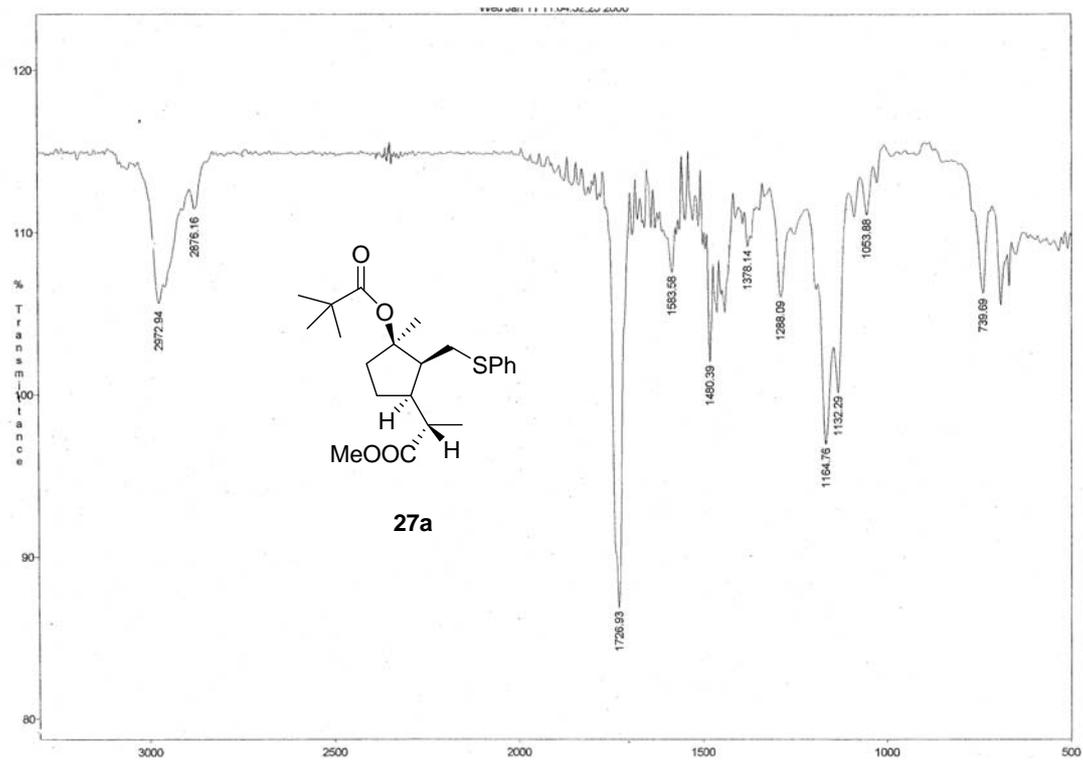
Espectro 12f. nOe dif. de 26c



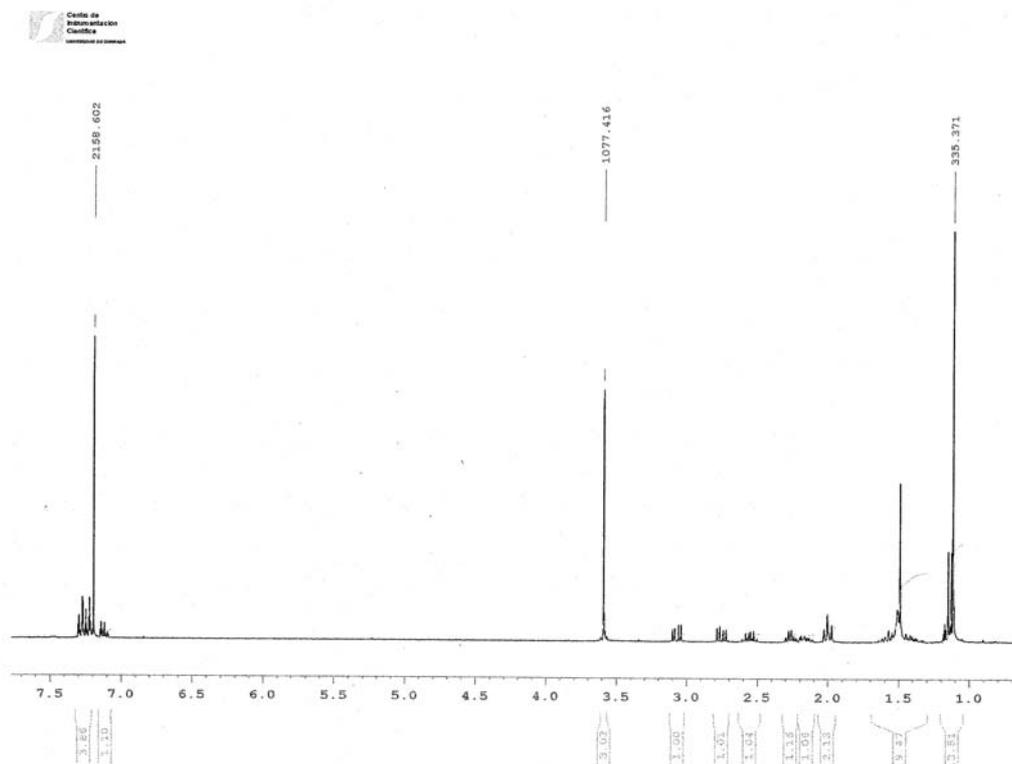
Espectro 12g. nOe dif. de 26c



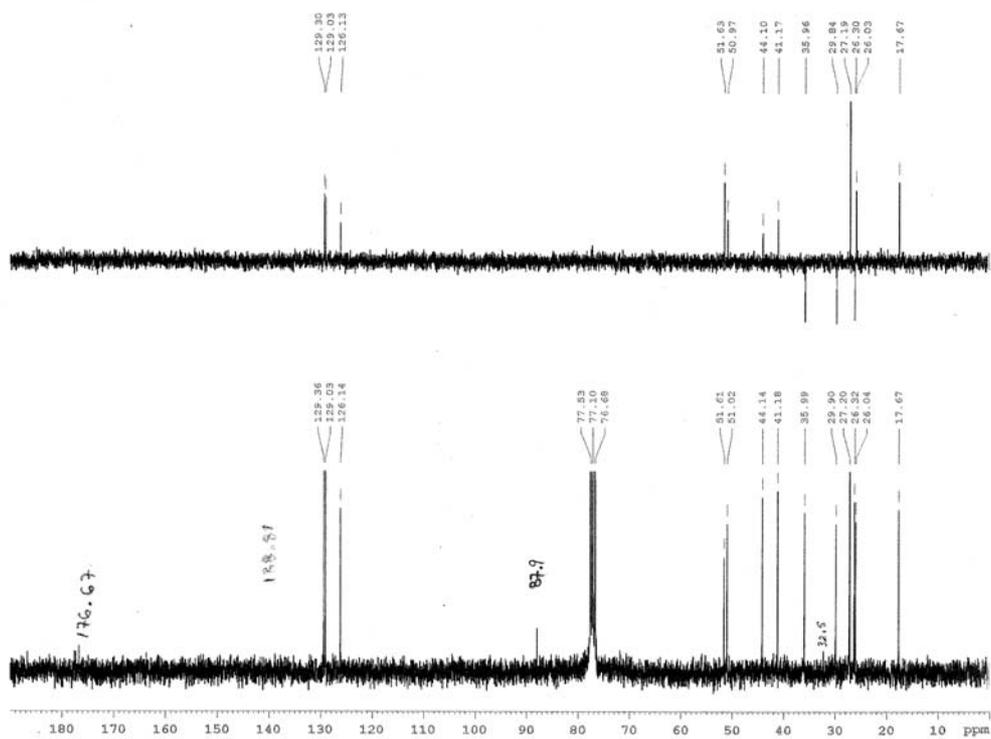
Espectro 12h. nOe dif. de 26c



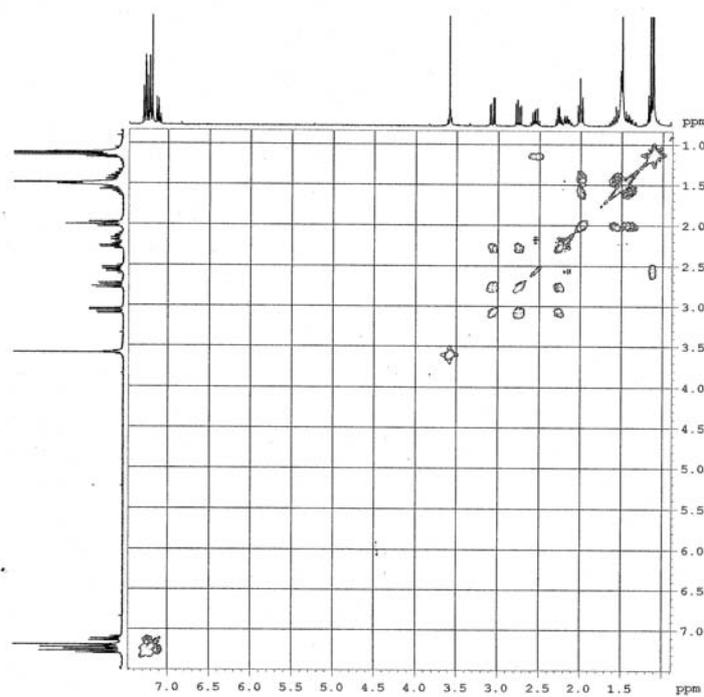
Espectro 13a. IR de 27a



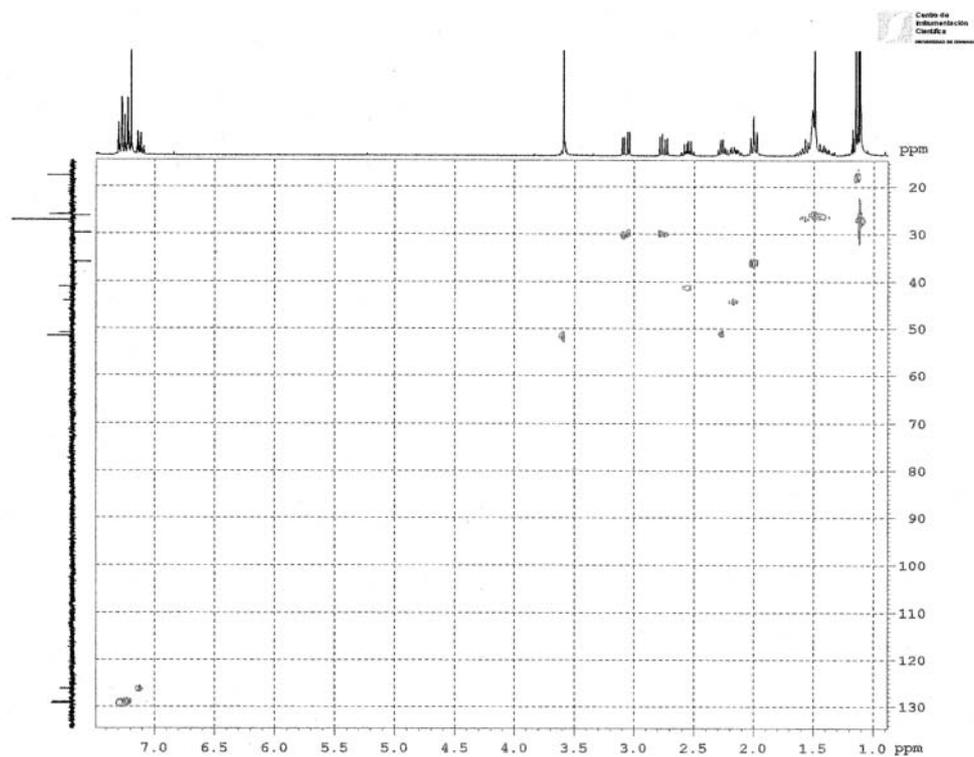
Espectro 13b. ^1H RMN de 27a



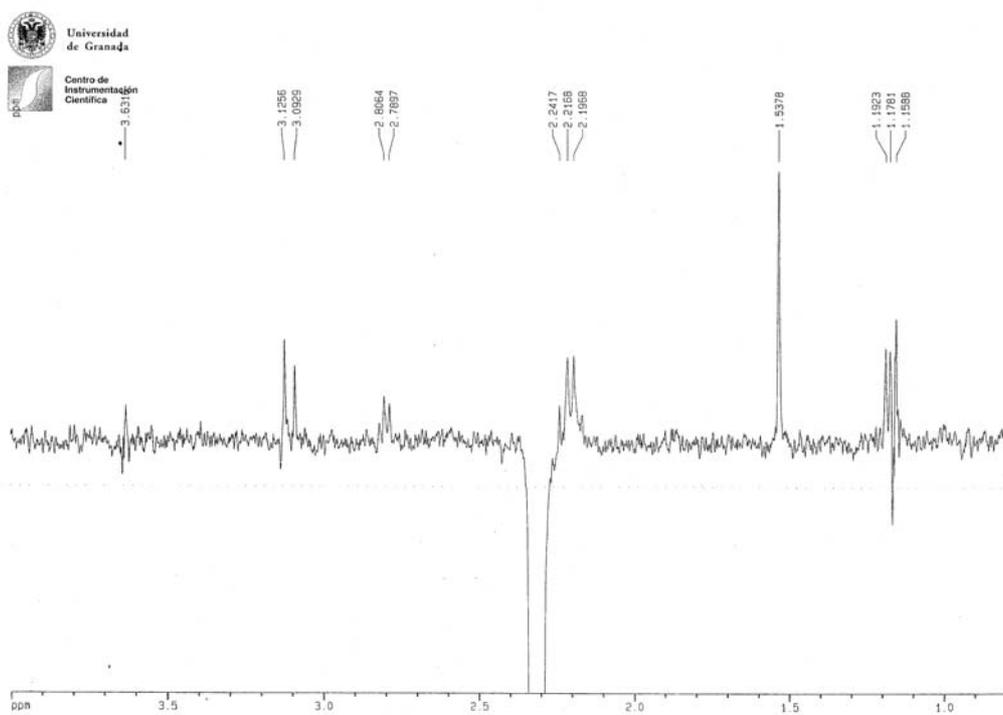
Espectro 13c. ^{13}C RMN de 27a



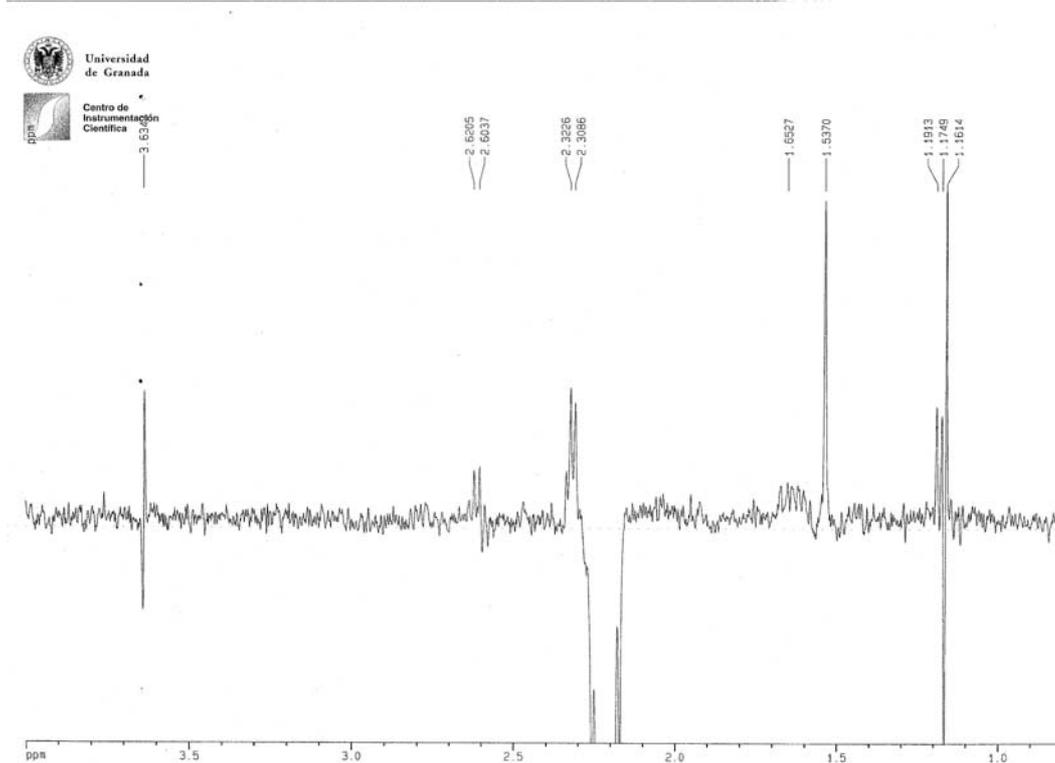
Espectro 13d. COSY de 27a



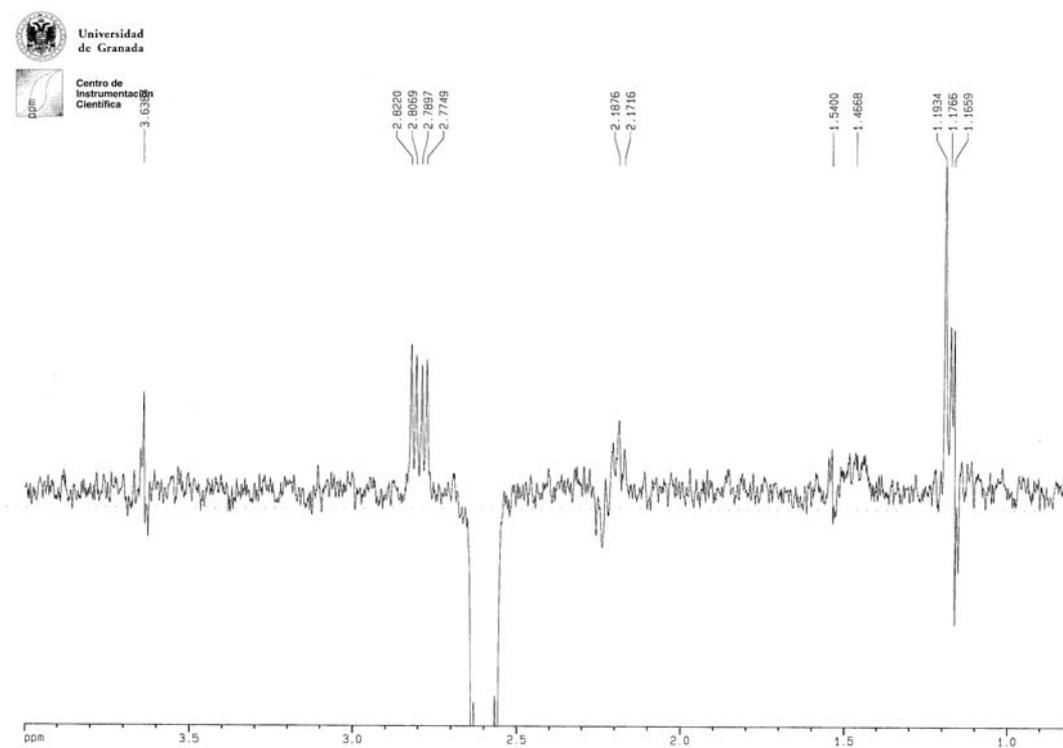
Espectro 13e. HMQC de 27a



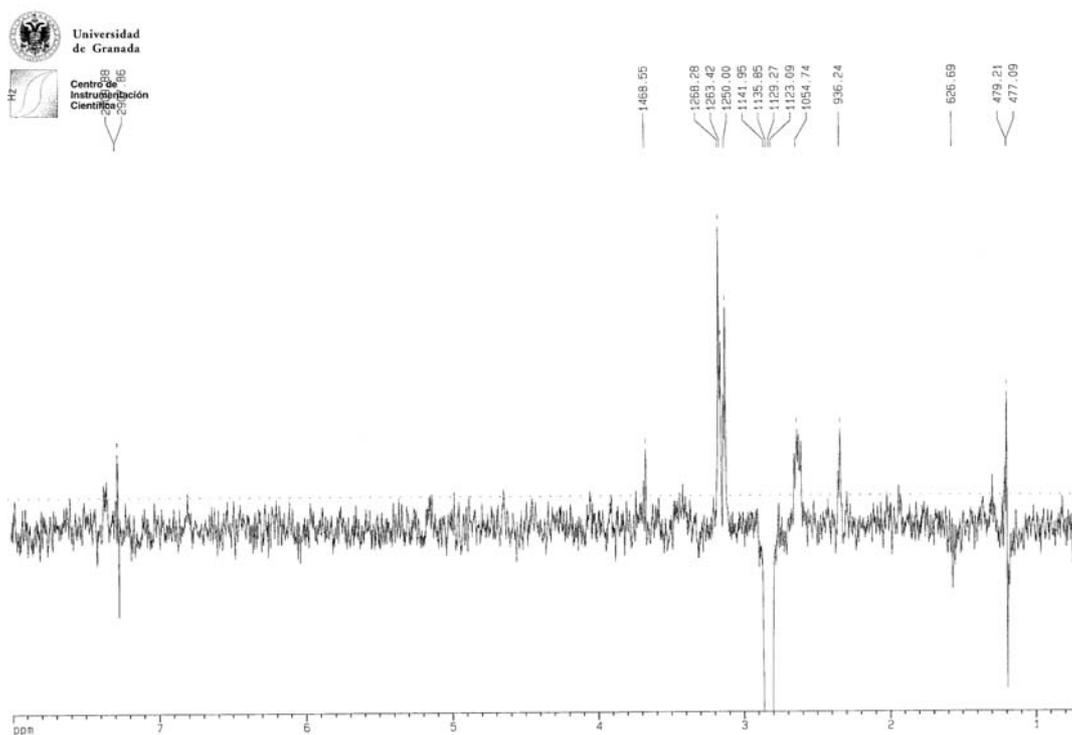
Espectro 13f. nOe dif. de 27a



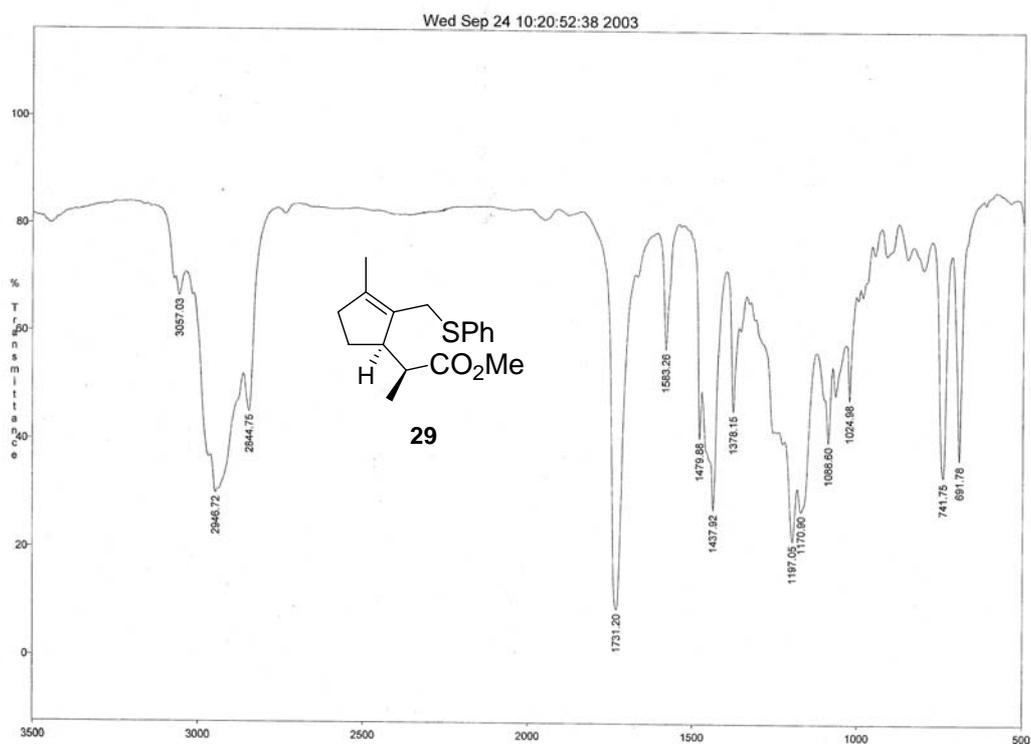
Espectro 13g. nOe dif. de 27a



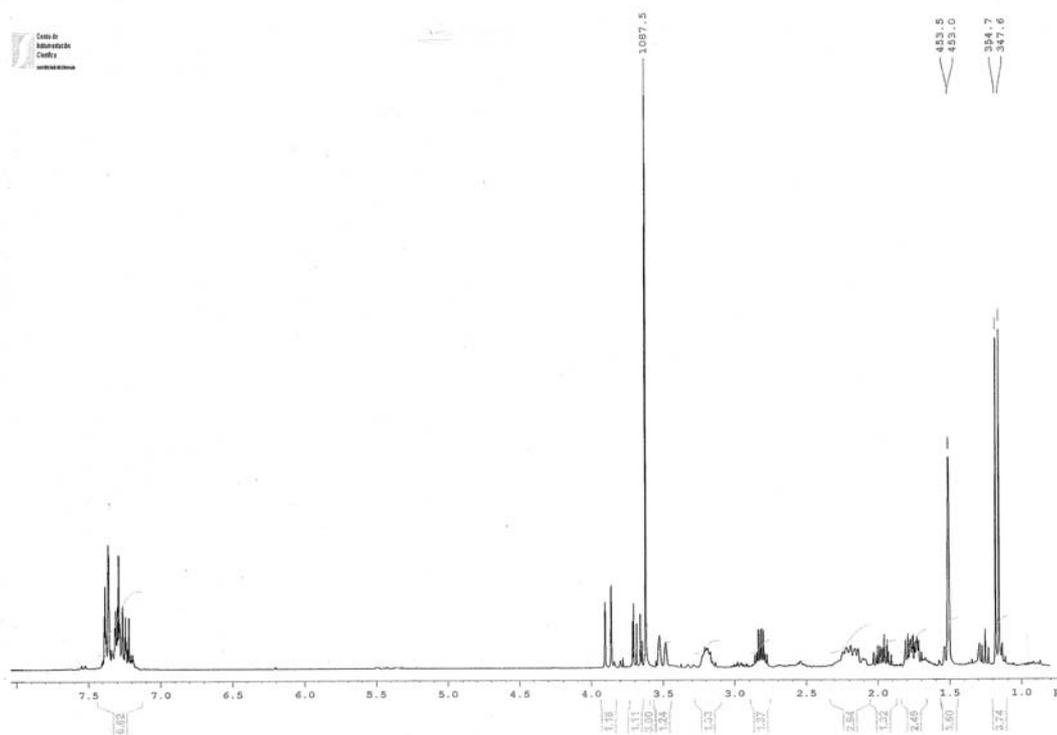
Espectro 13h. nOe dif. de 27a



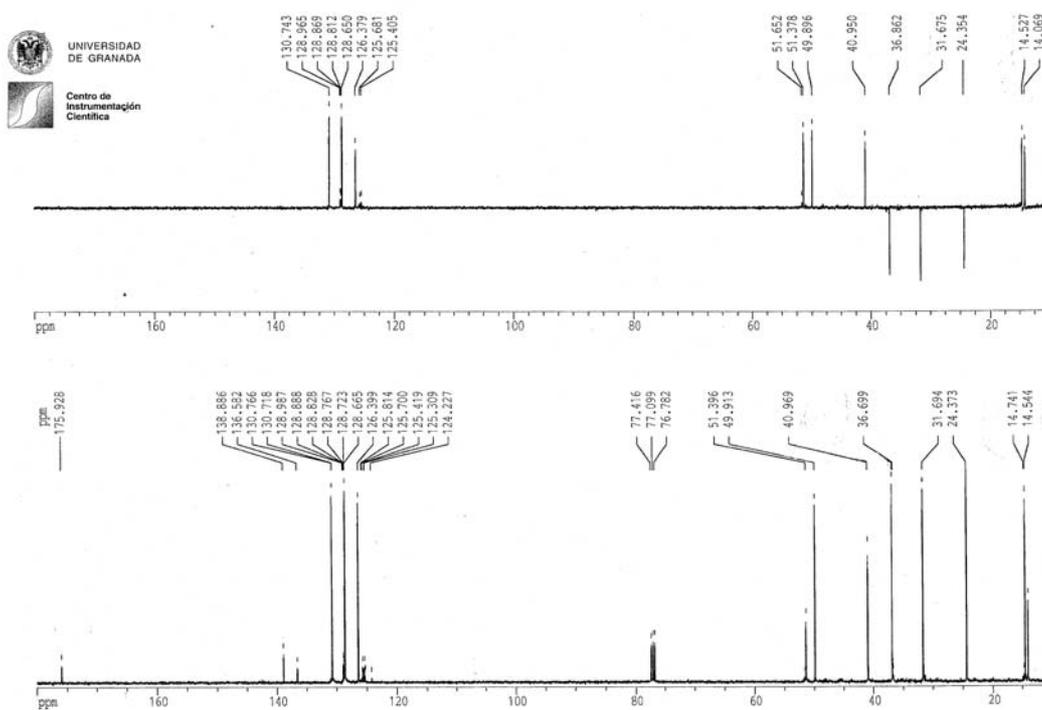
Espectro 13i. nOe dif. de 27a



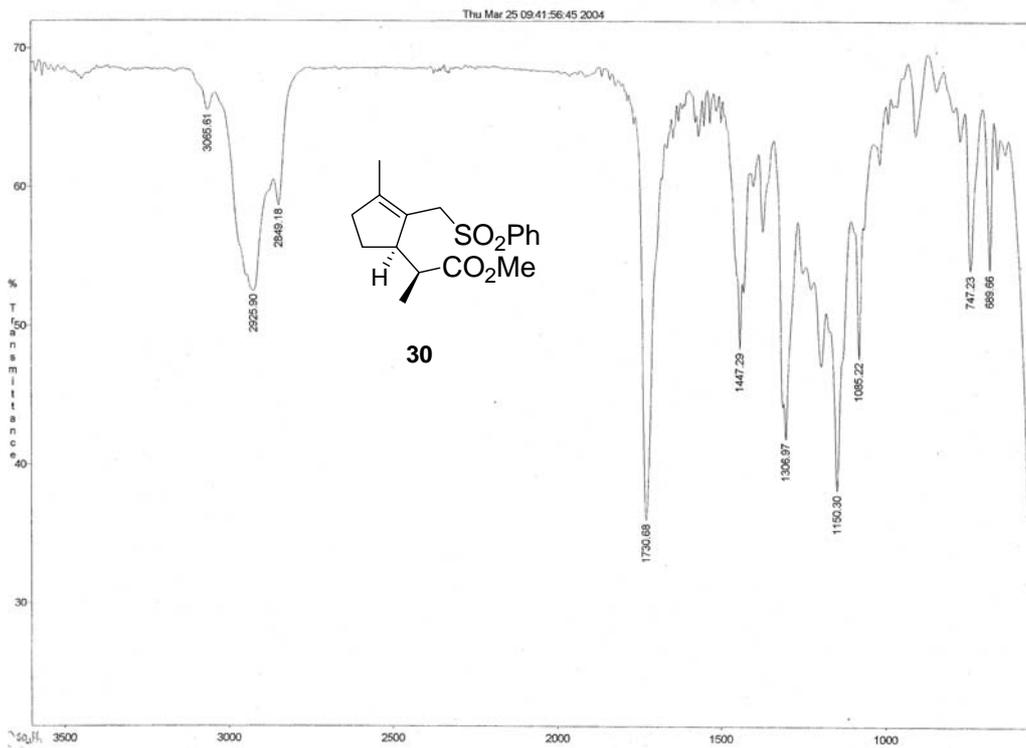
Espectro 14a. IR de 29



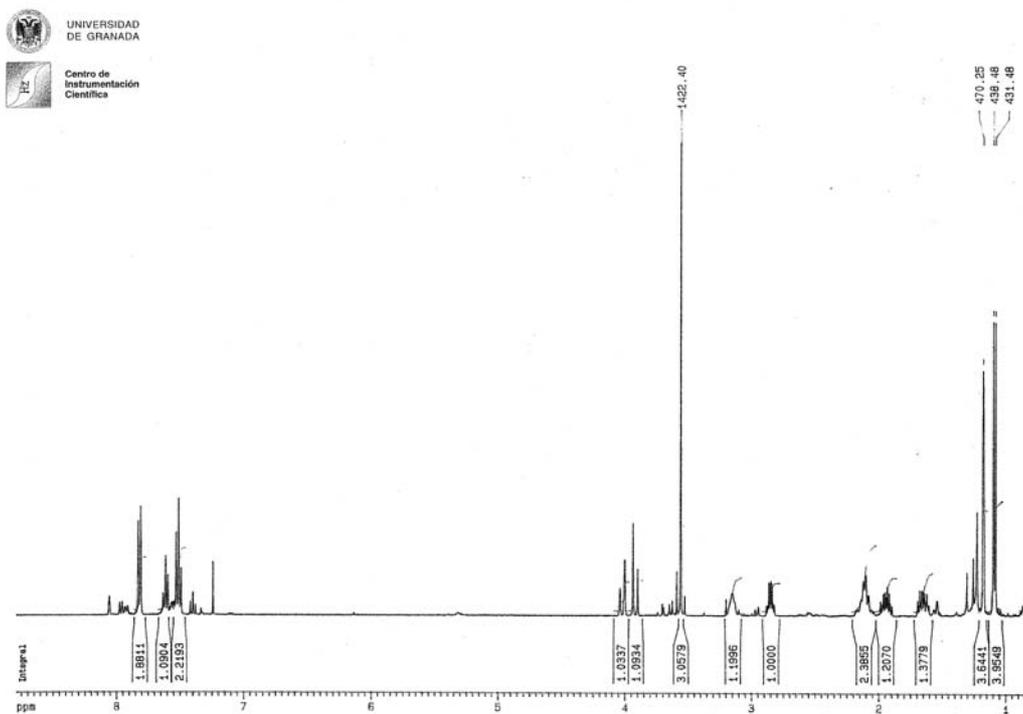
Espectro 14b. ^1H RMN de 29



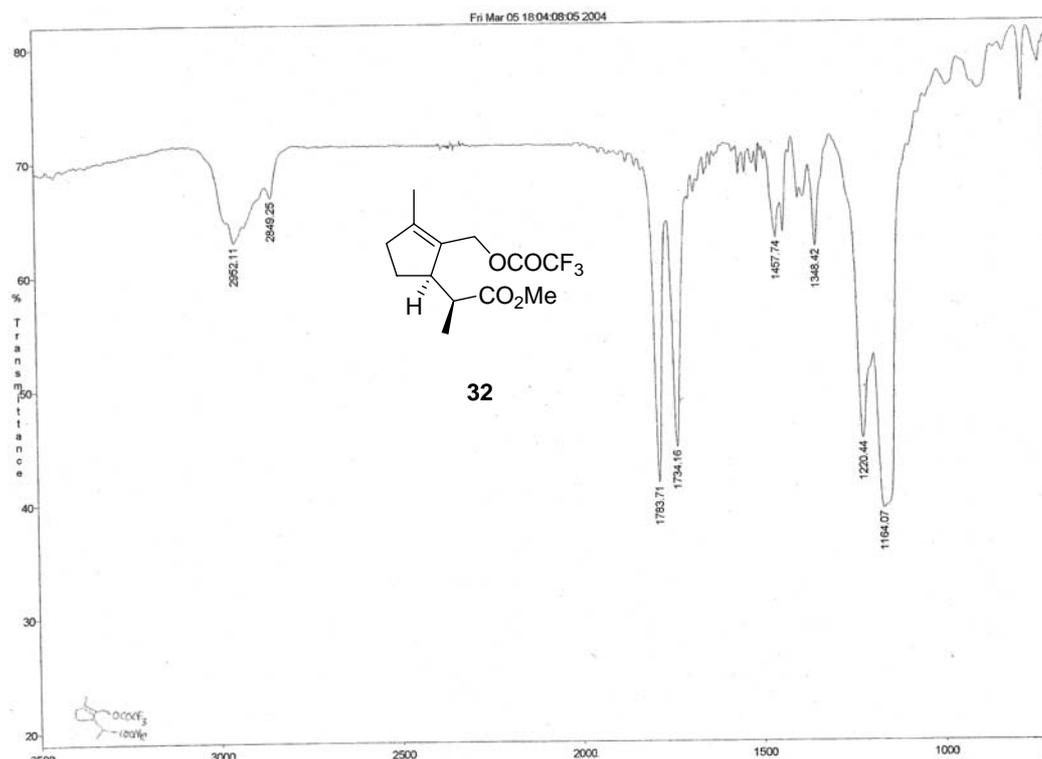
Espectro 14c. ^{13}C RMN de 29



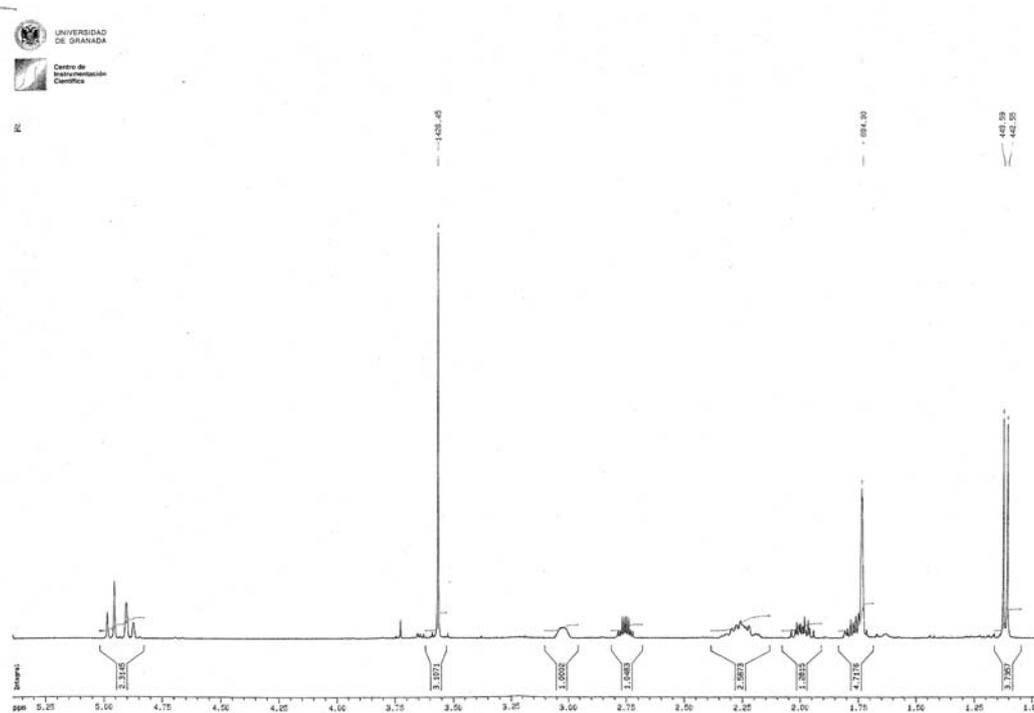
Espectro 15a. IR de 30



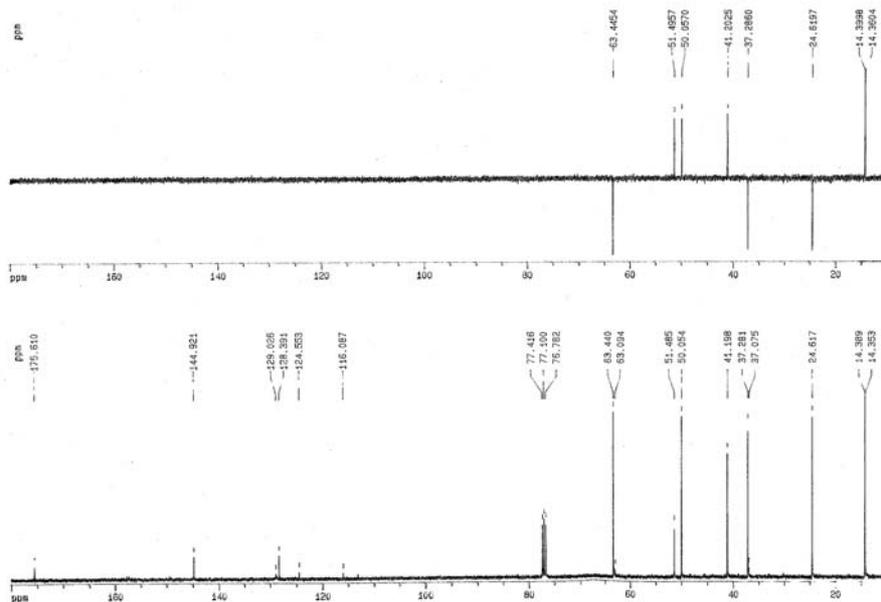
Espectro 15b. ¹H RMN de 30



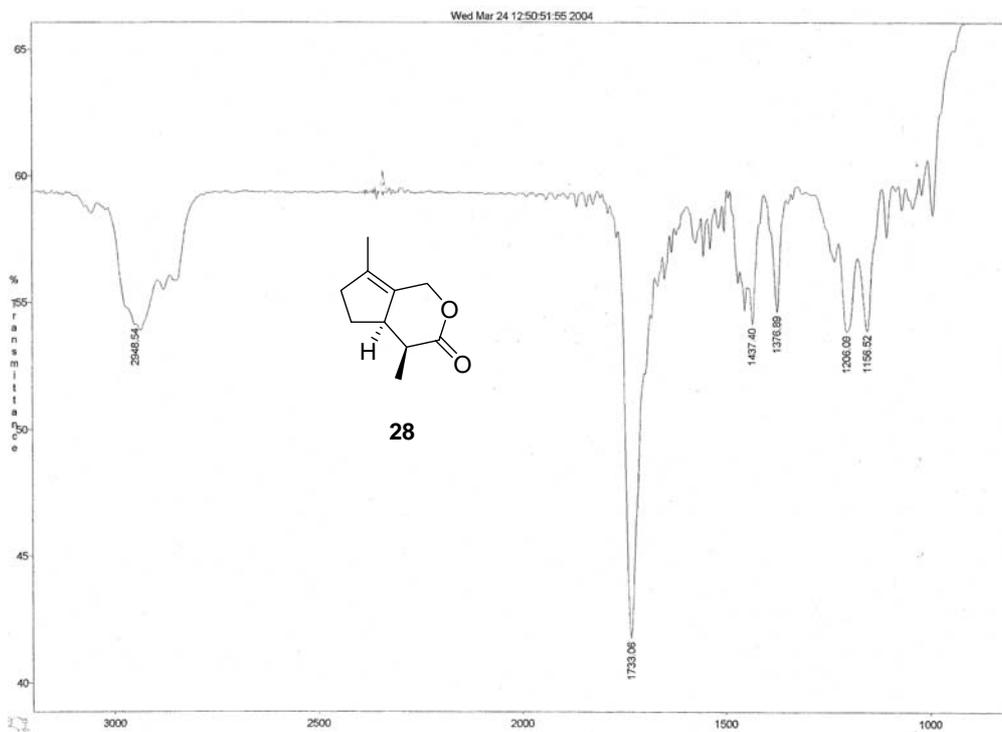
Espectro 17a. IR de 32



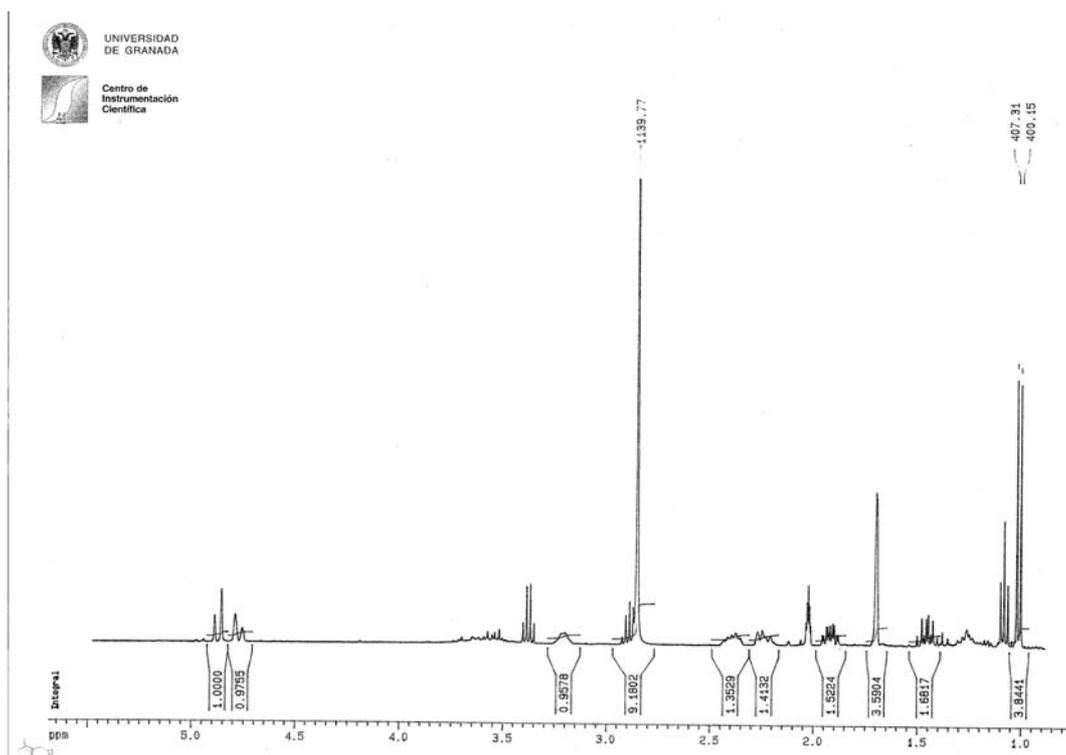
Espectro 17b. ¹H RMN de 32



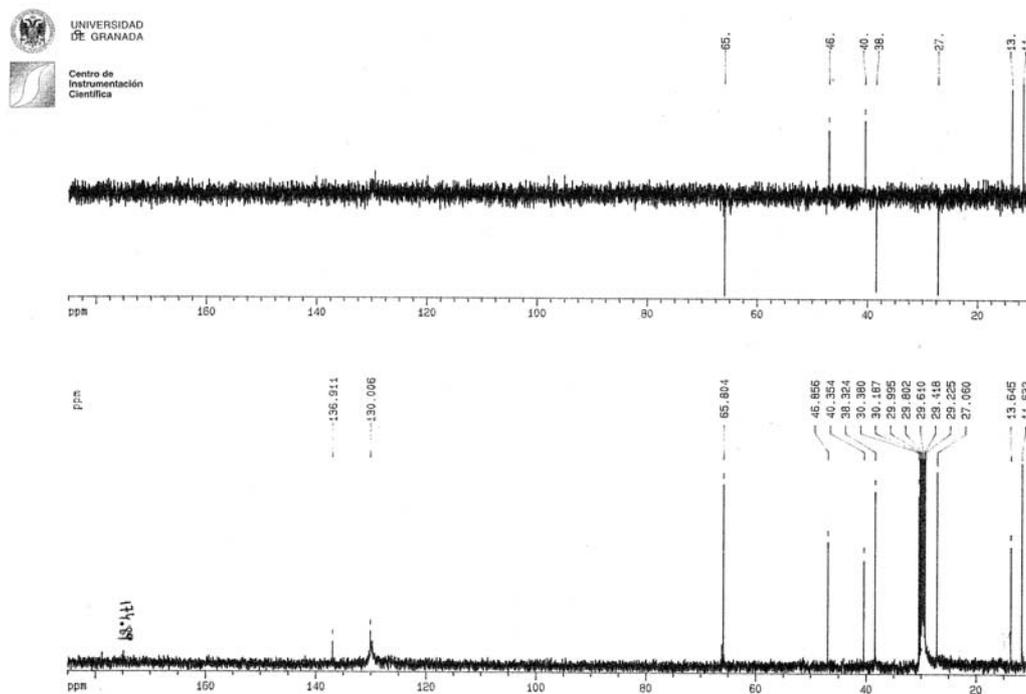
Espectro 17c. ^{13}C RMN de 32



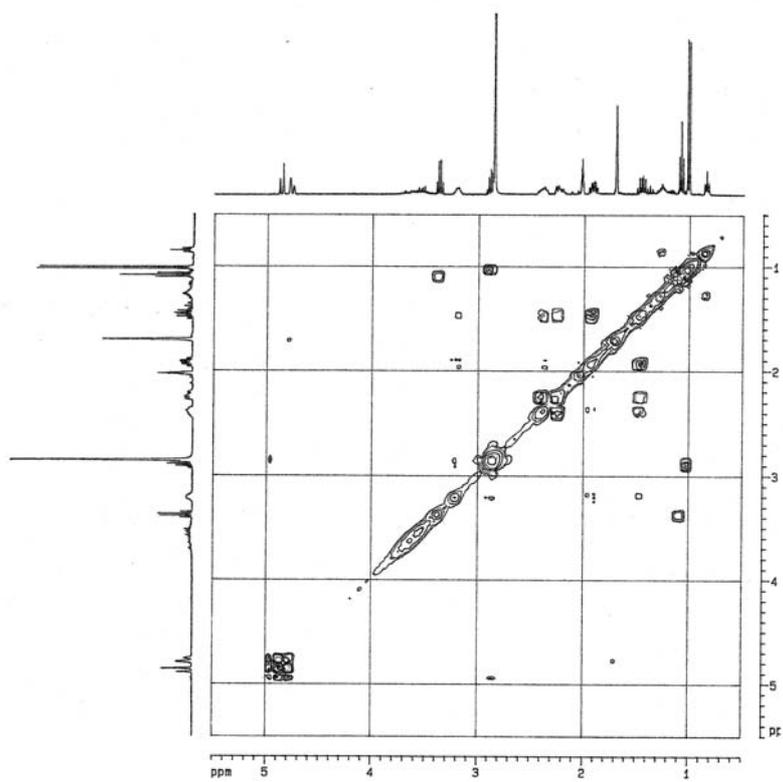
Espectro 18a. IR de 28



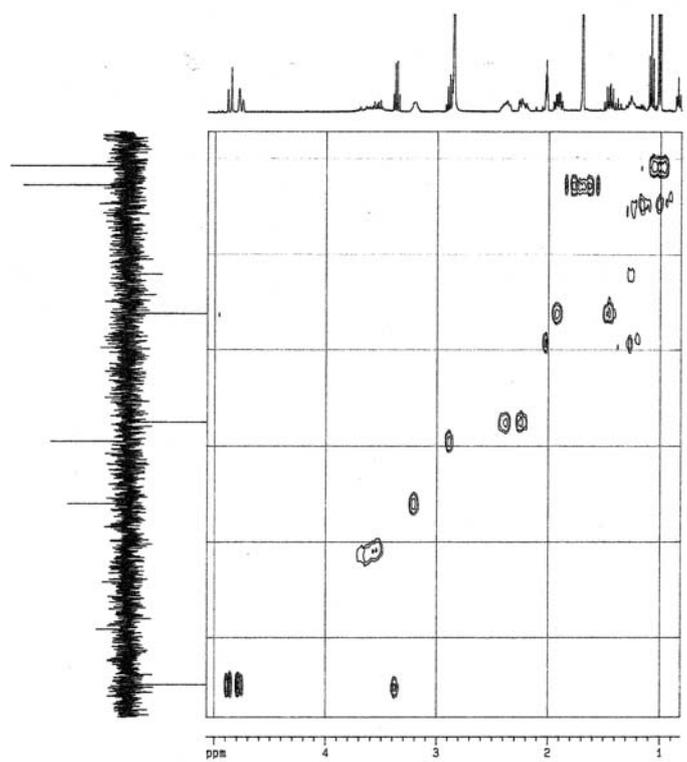
Espectro 18b. ^1H RMN de 28



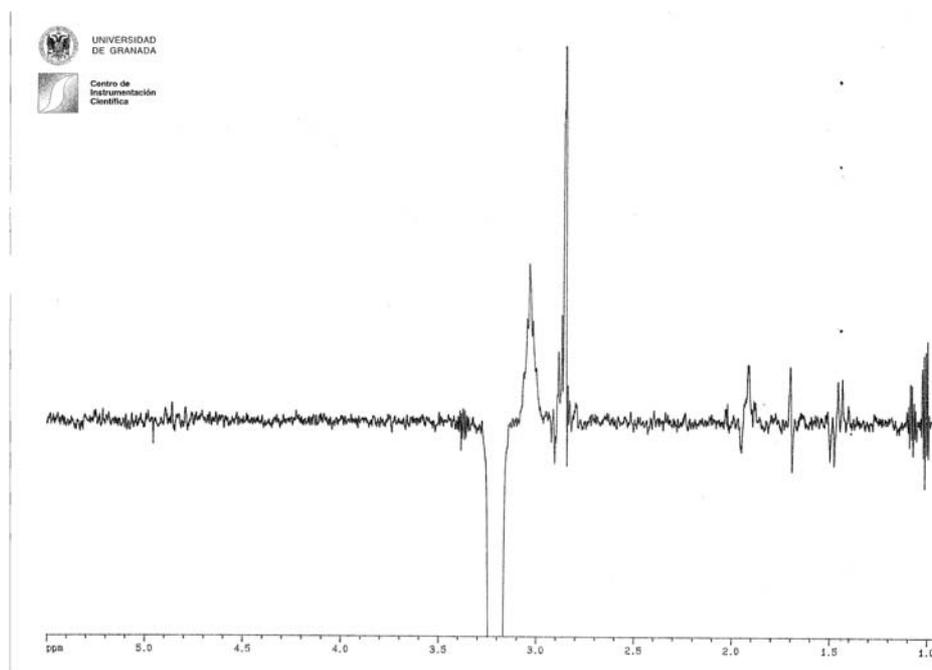
Espectro 18c. ^{13}C RMN de 28



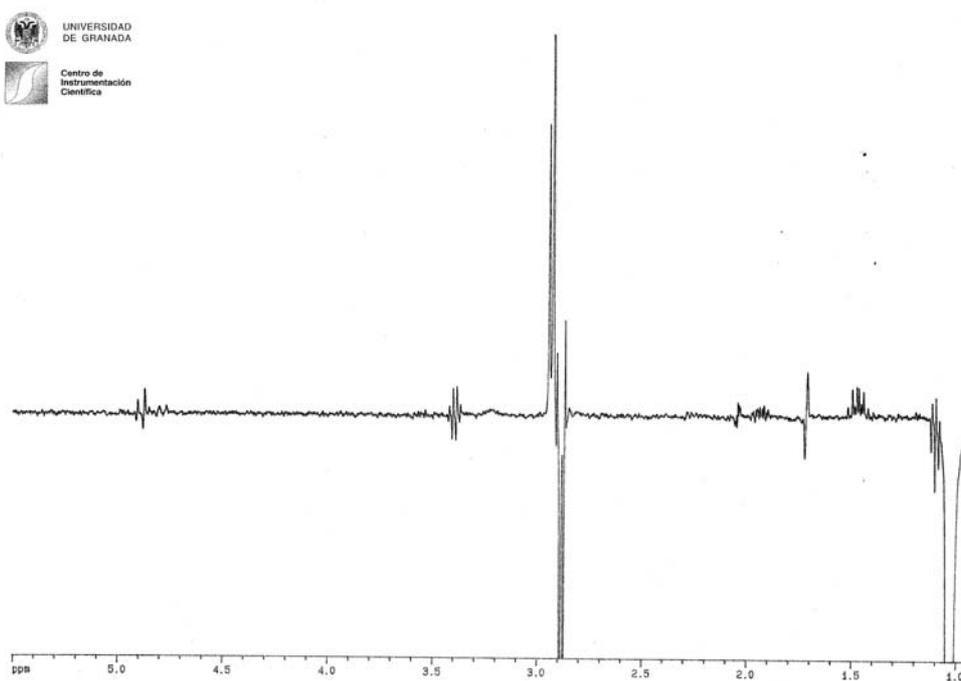
Espectro 18d. COSY de 28



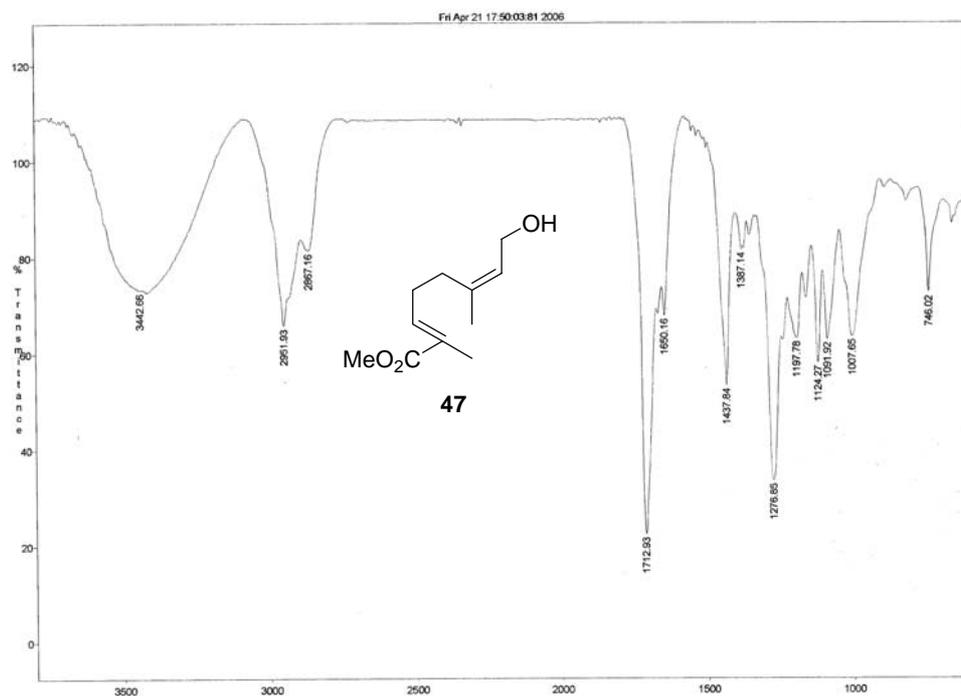
Espectro 18e. HMQC de 28



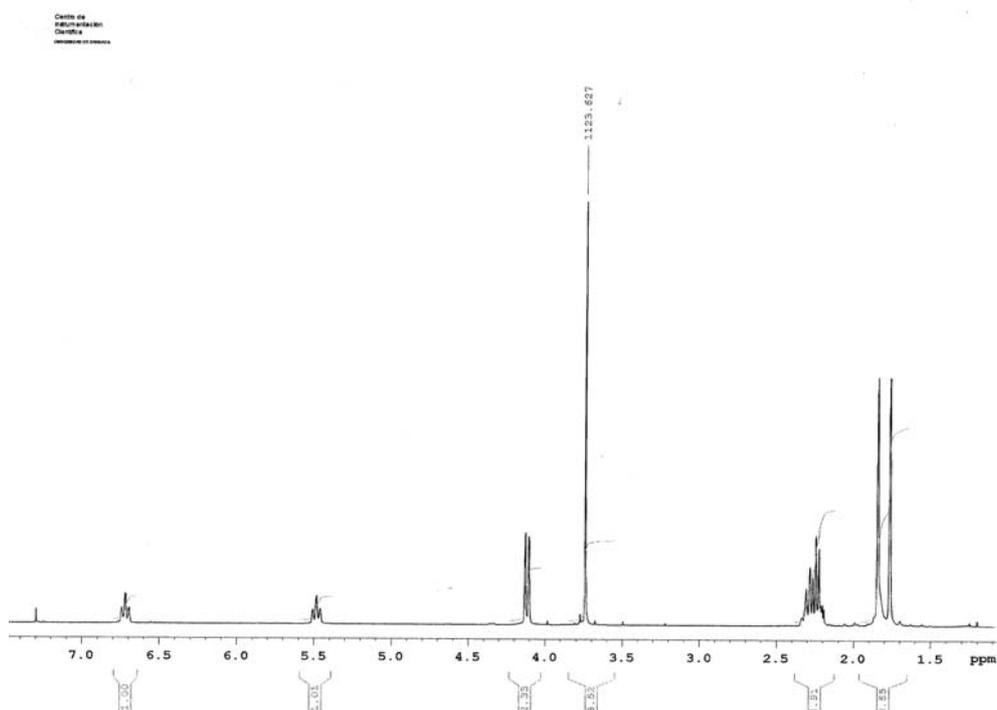
Espectro 18f. nOe dif. de 28



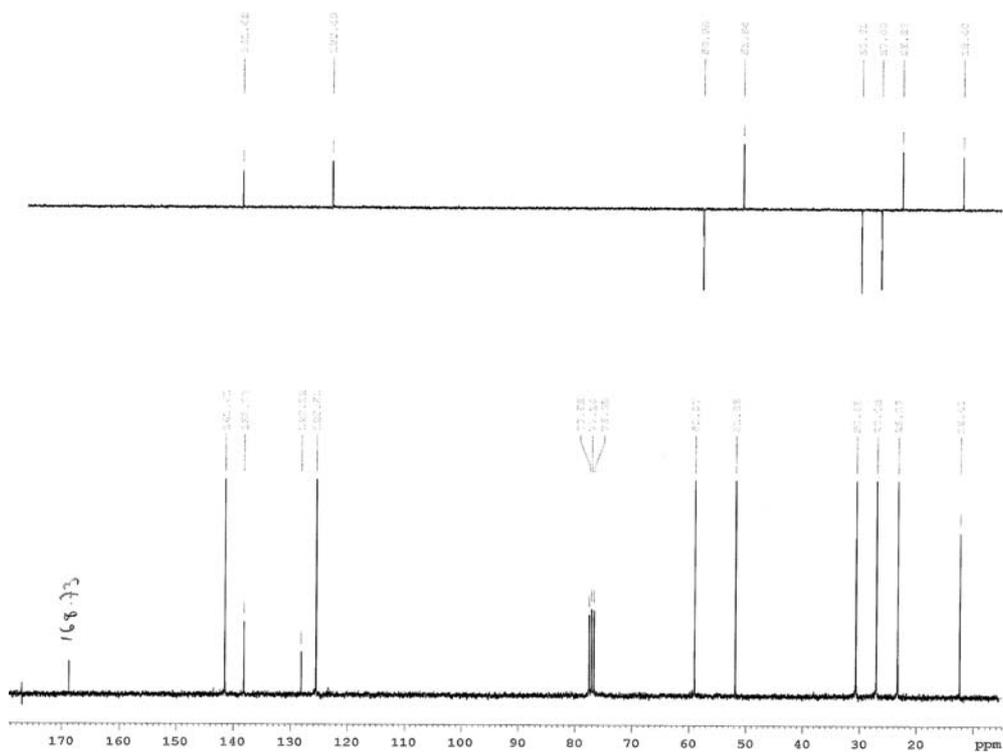
Espectro 18g. nOe dif. de 28



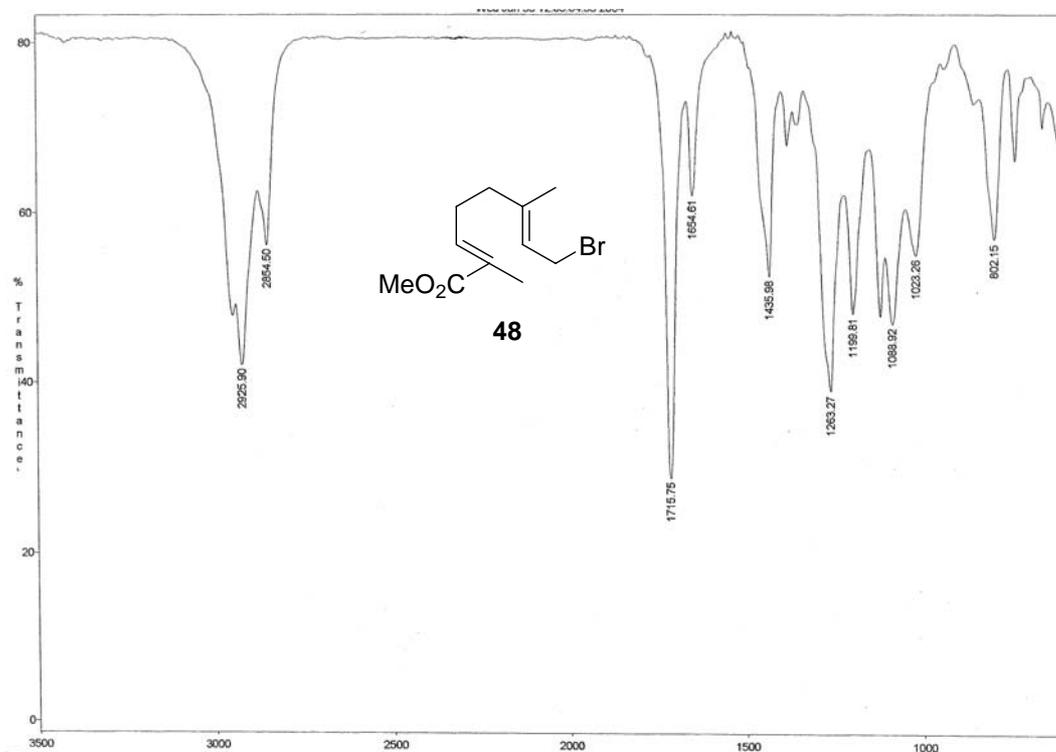
Espectro 19a. IR de 47



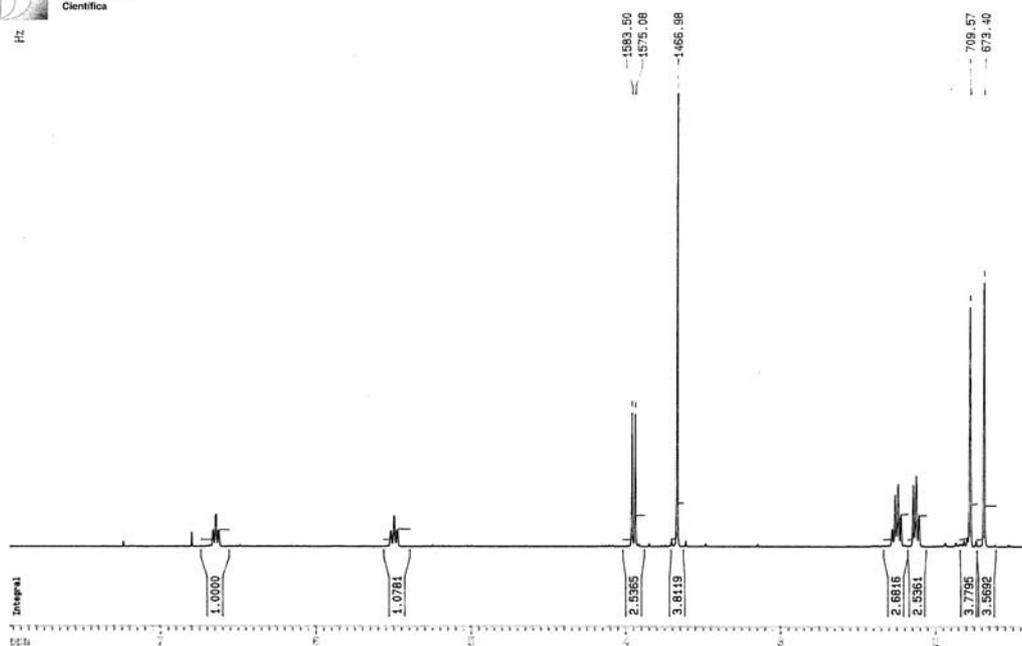
Espectro 19b. ¹H RMN de 47



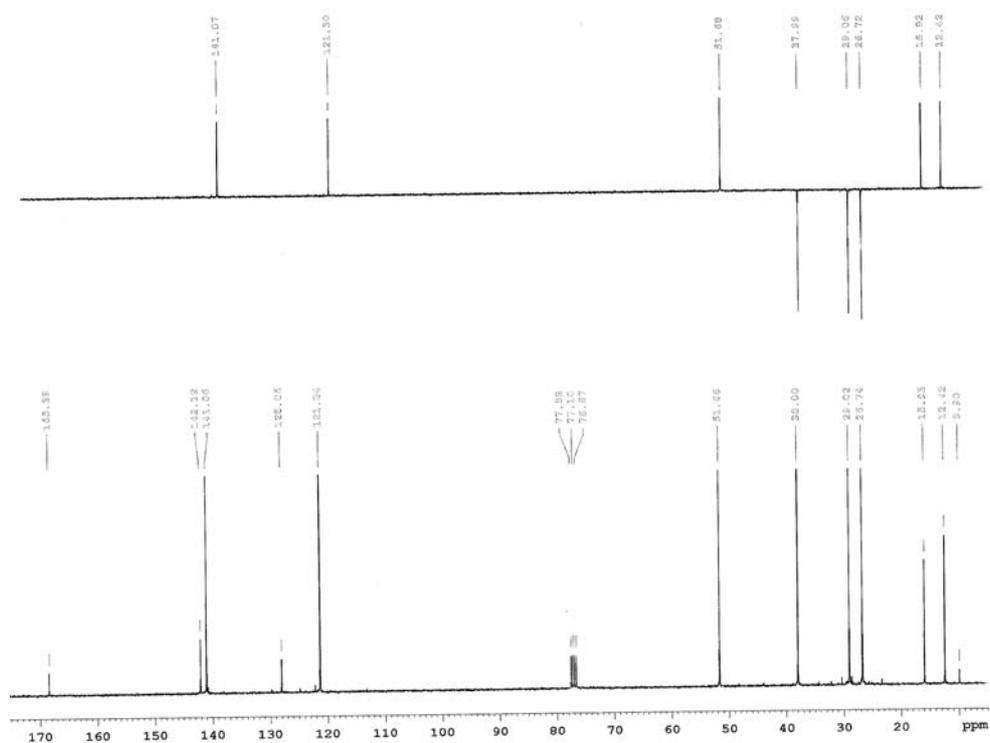
Espectro 19c. ^{13}C RMN de **47**



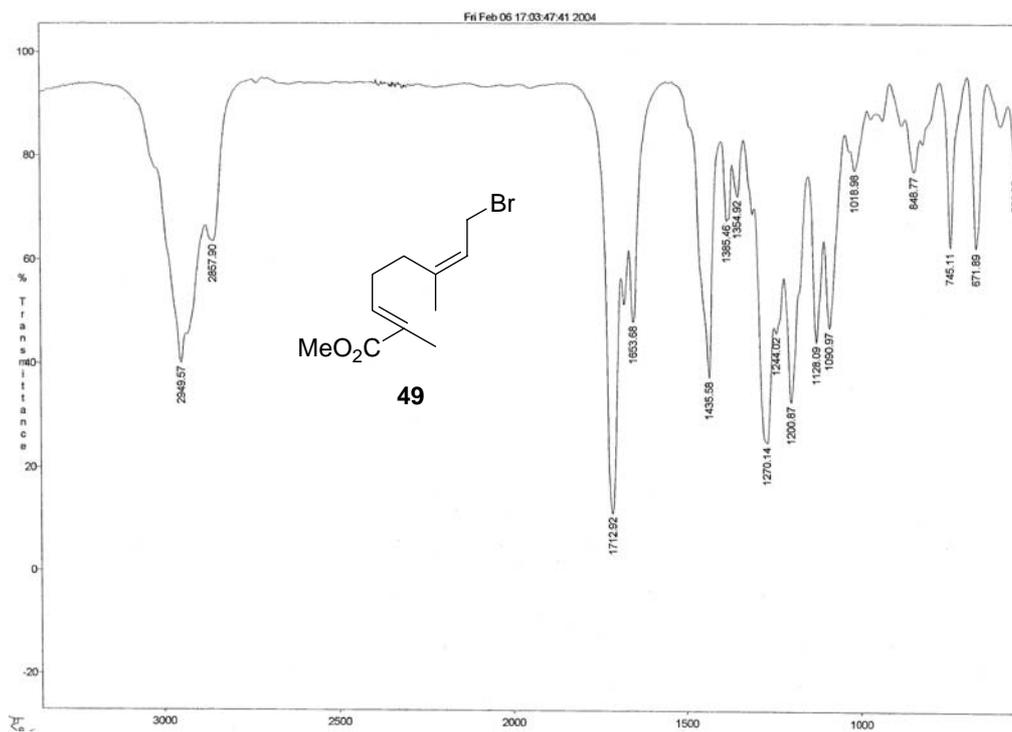
Espectro 20a. IR de **48**



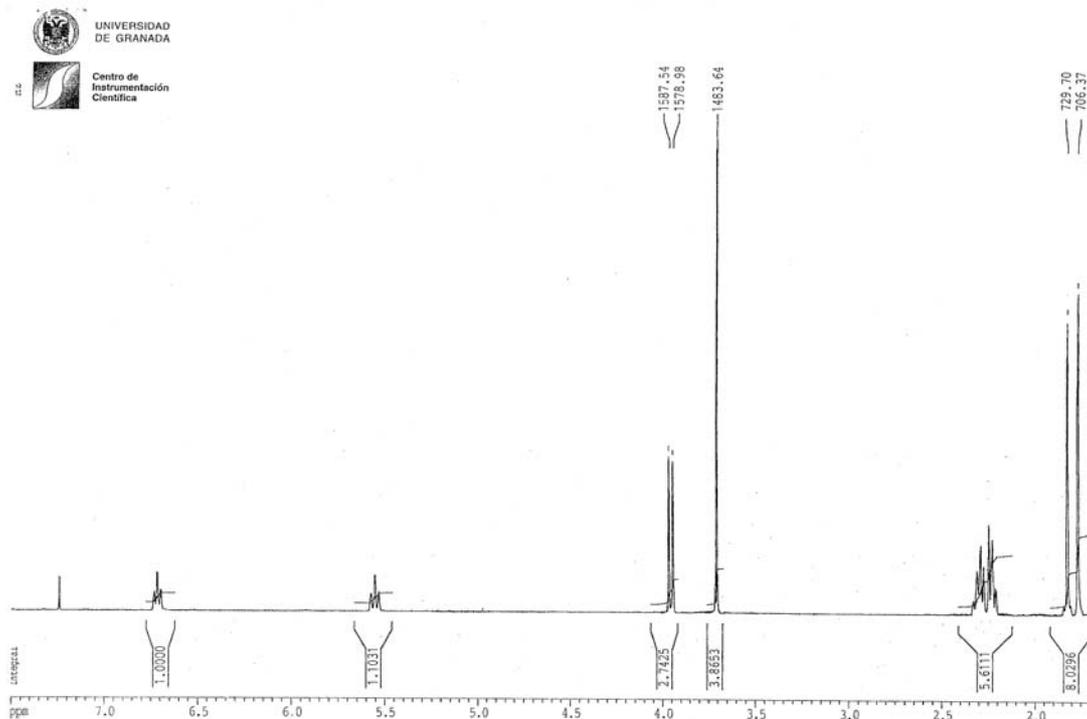
Espectro 20b. ^1H RMN de 48



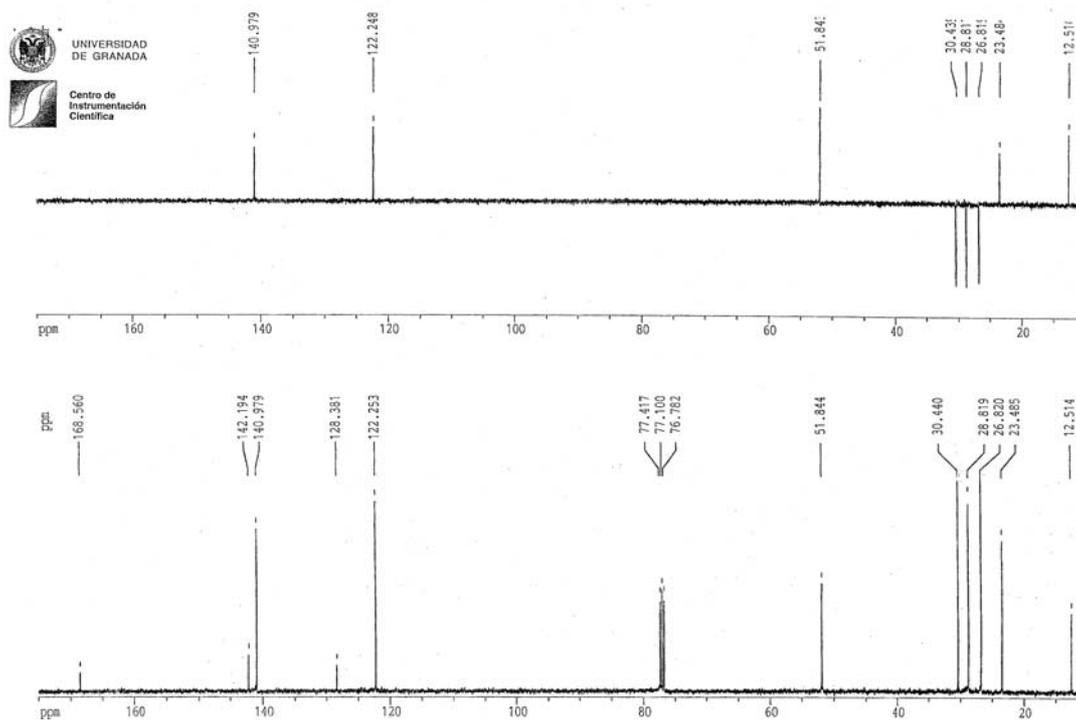
Espectro 20c. ^{13}C RMN de 48



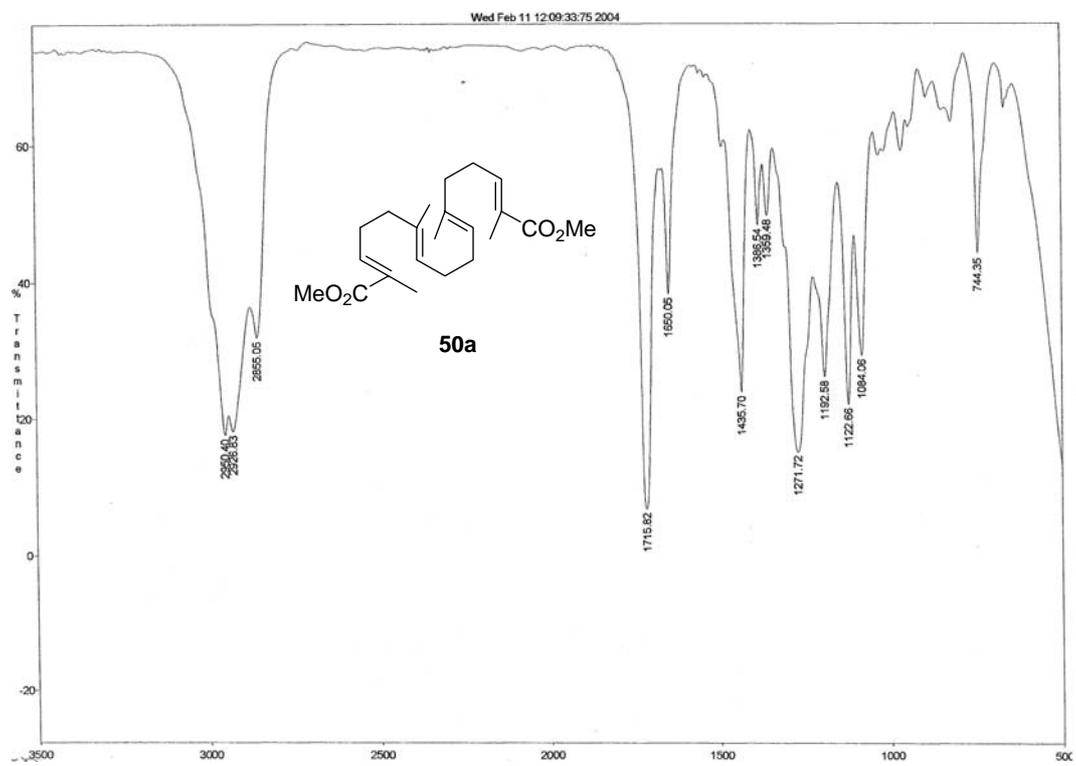
Espectro 21a. IR de 49



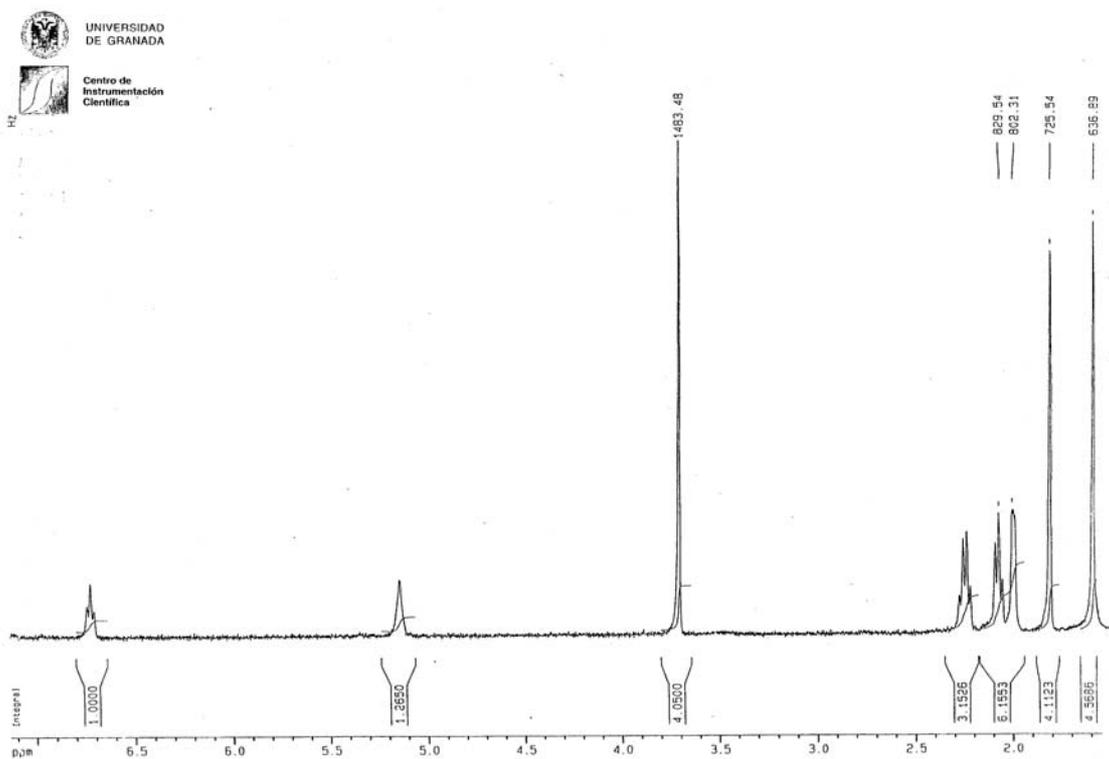
Espectro 21b. ¹H RMN de 49



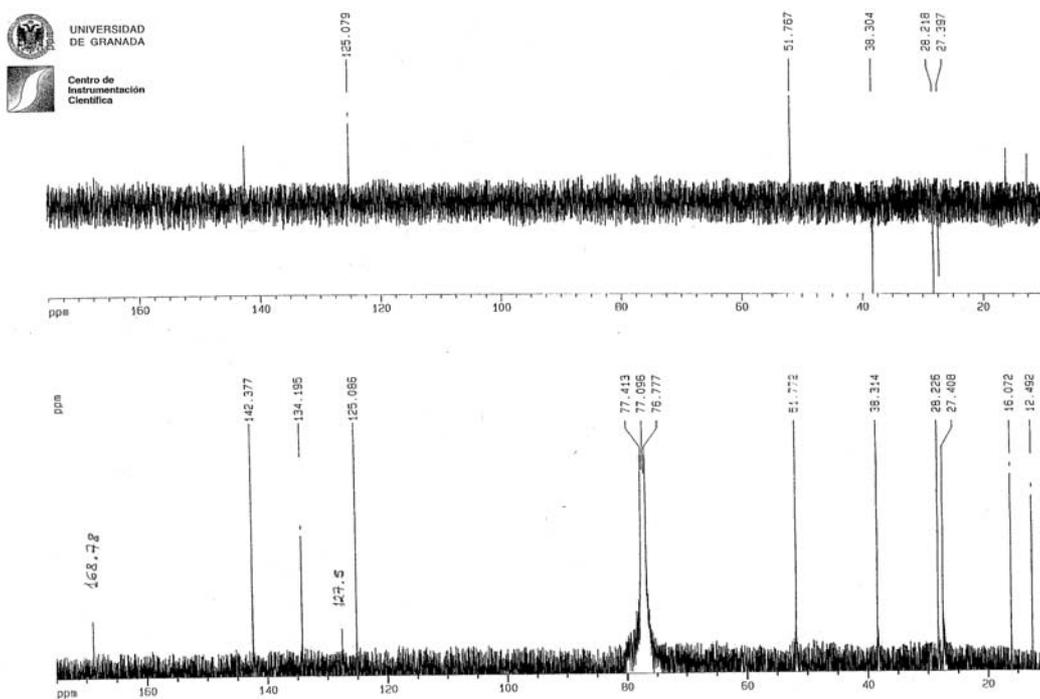
Espectro 21c. ^{13}C RMN de 49



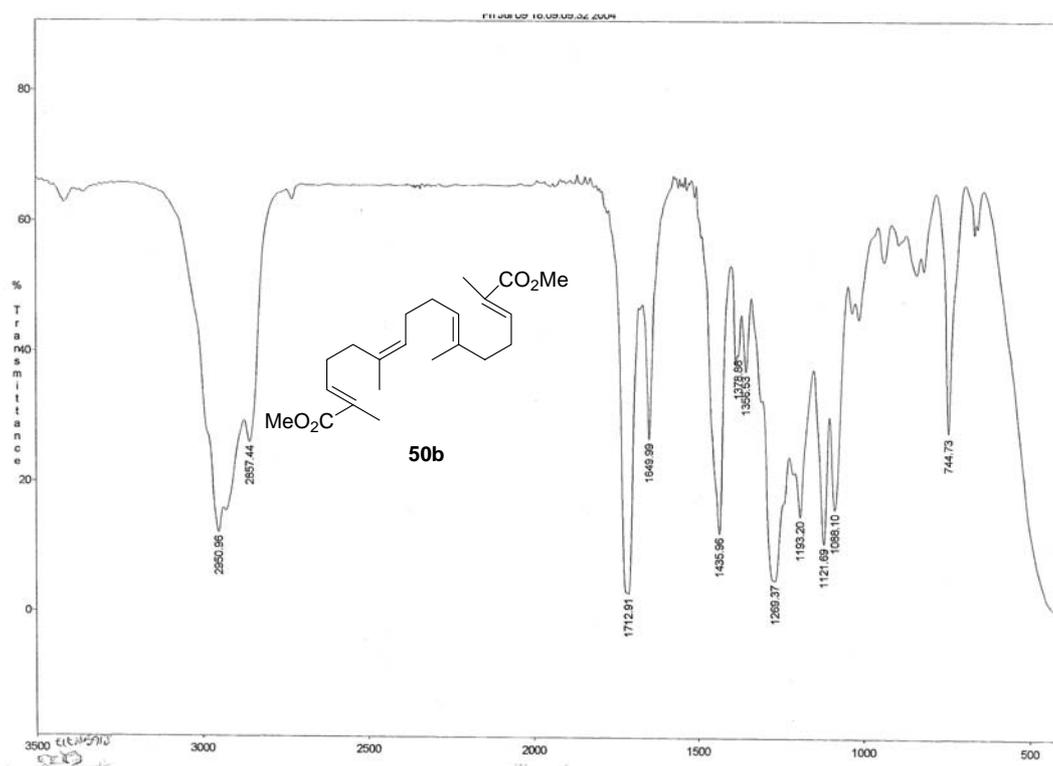
Espectro 22a. IR de 50a



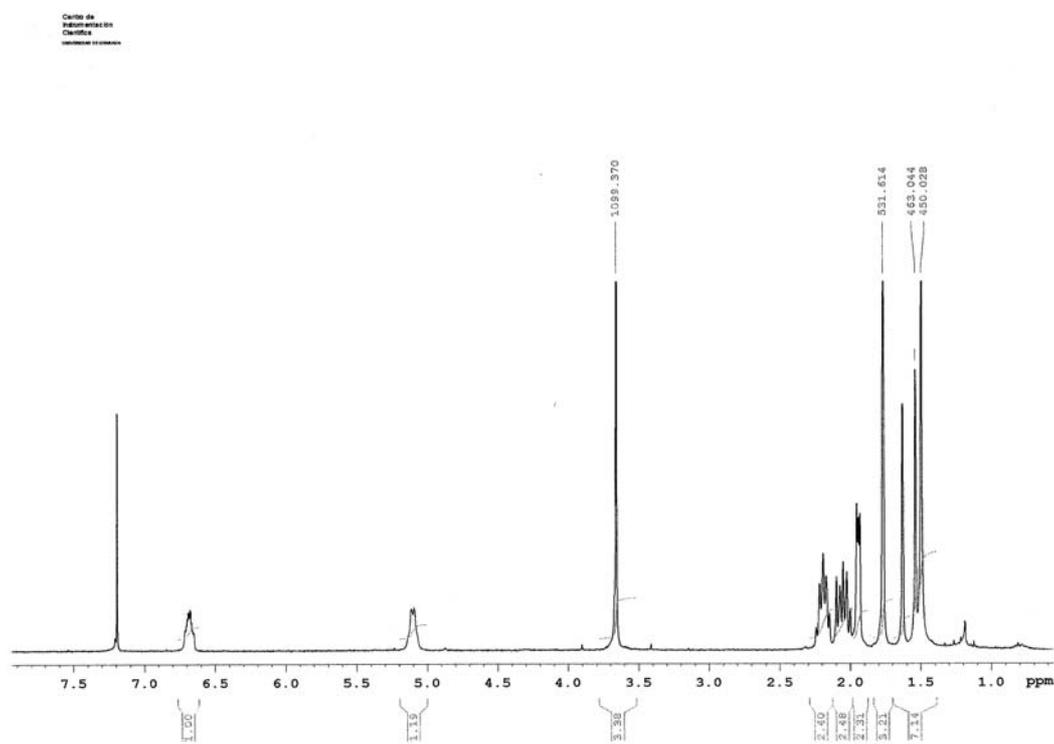
Espectro 22b. ^1H RMN de 50a



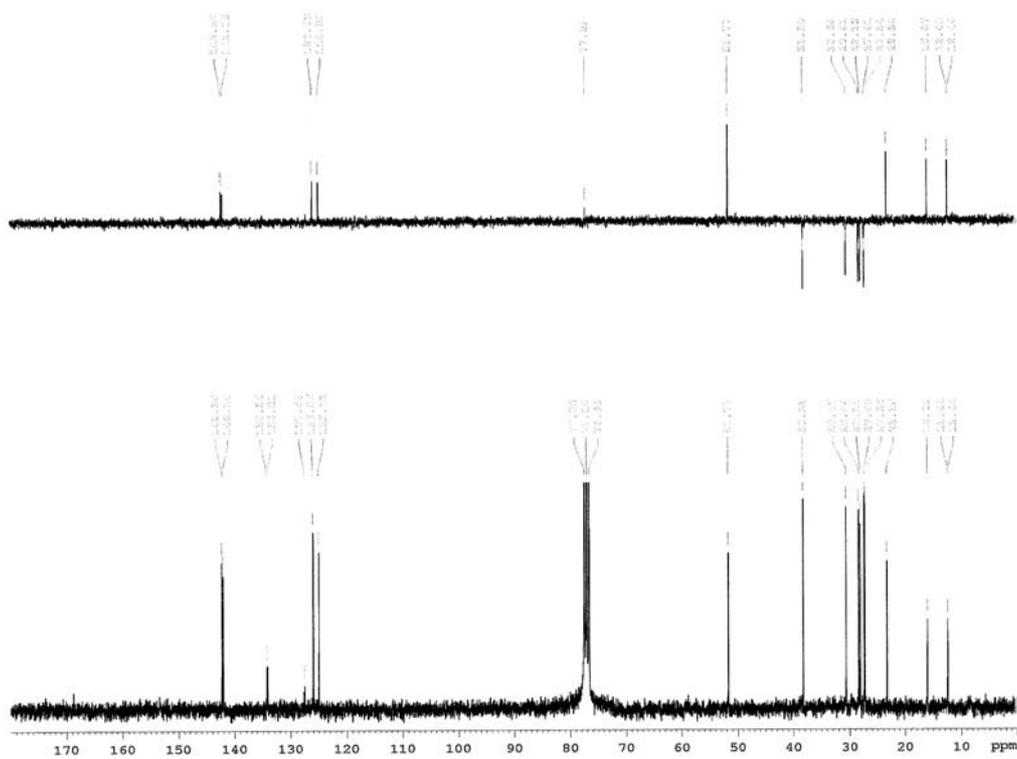
Espectro 22c. ^{13}C RMN de 50a



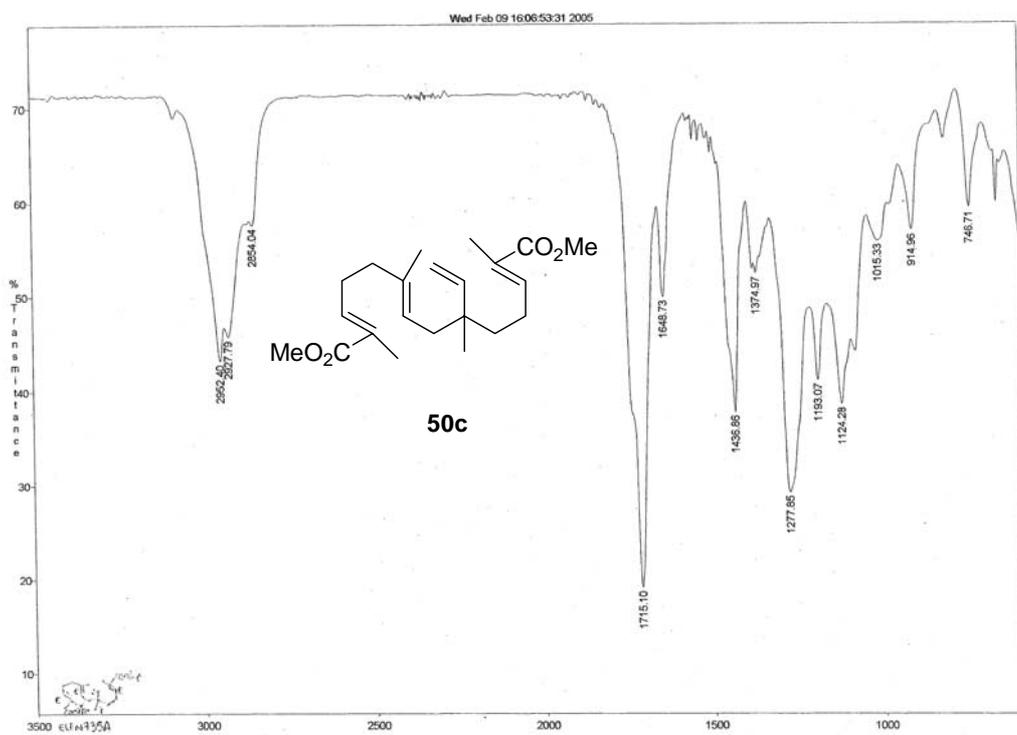
Espectro 23a. IR de 50b



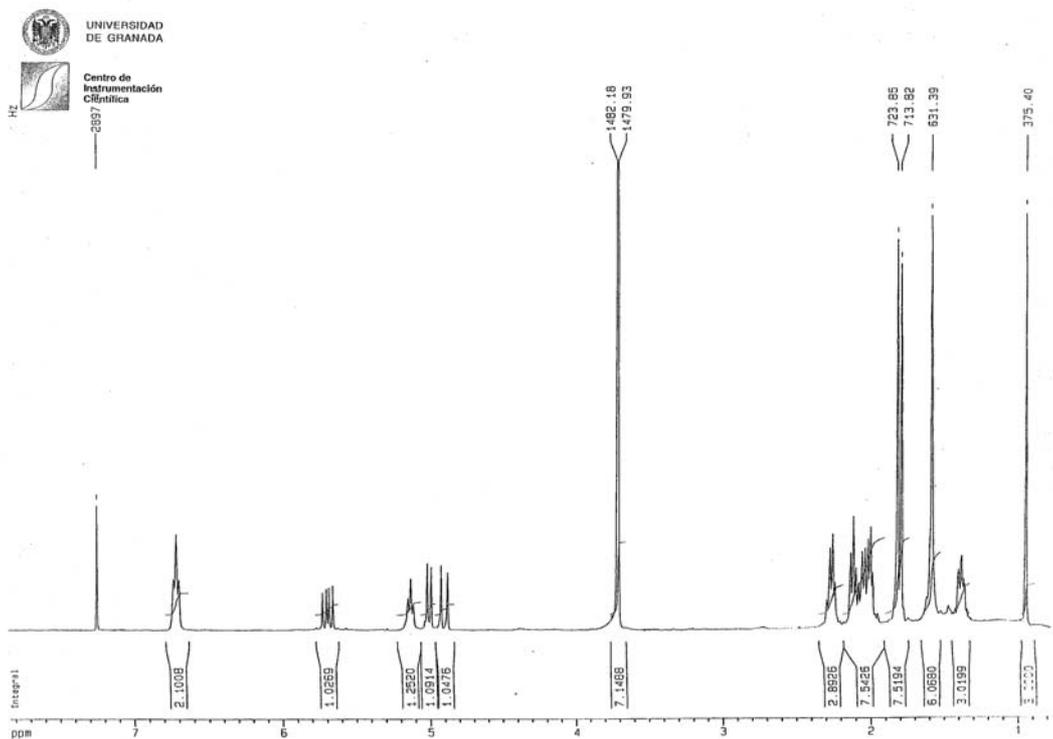
Espectro 23b. ¹H RMN de 50b



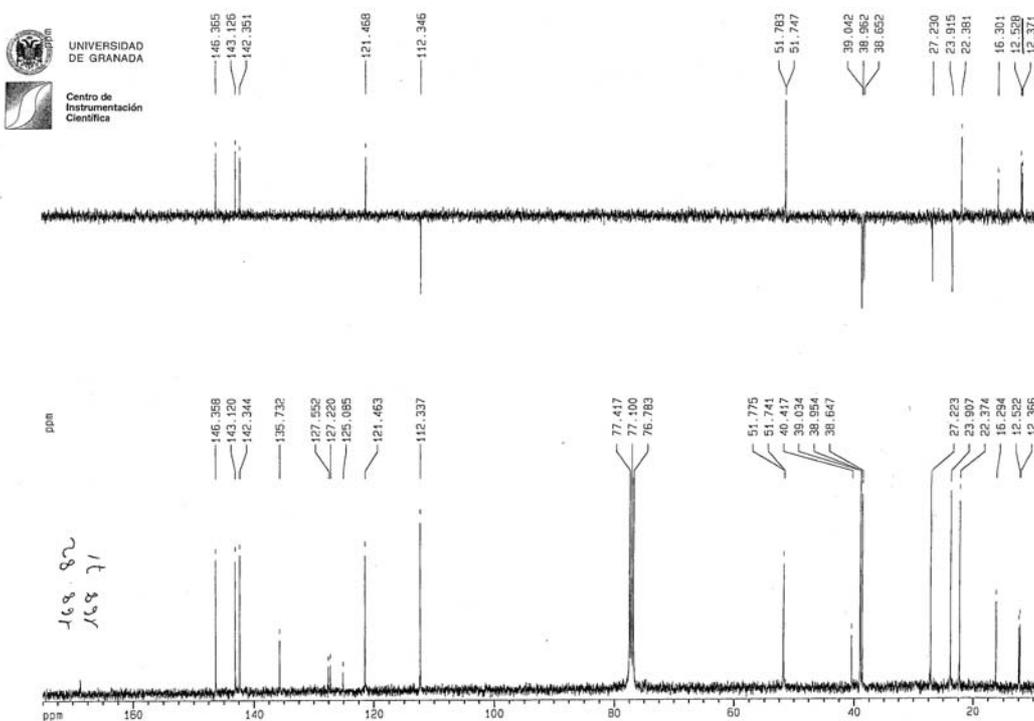
Espectro 23c. ^{13}C RMN de 50b



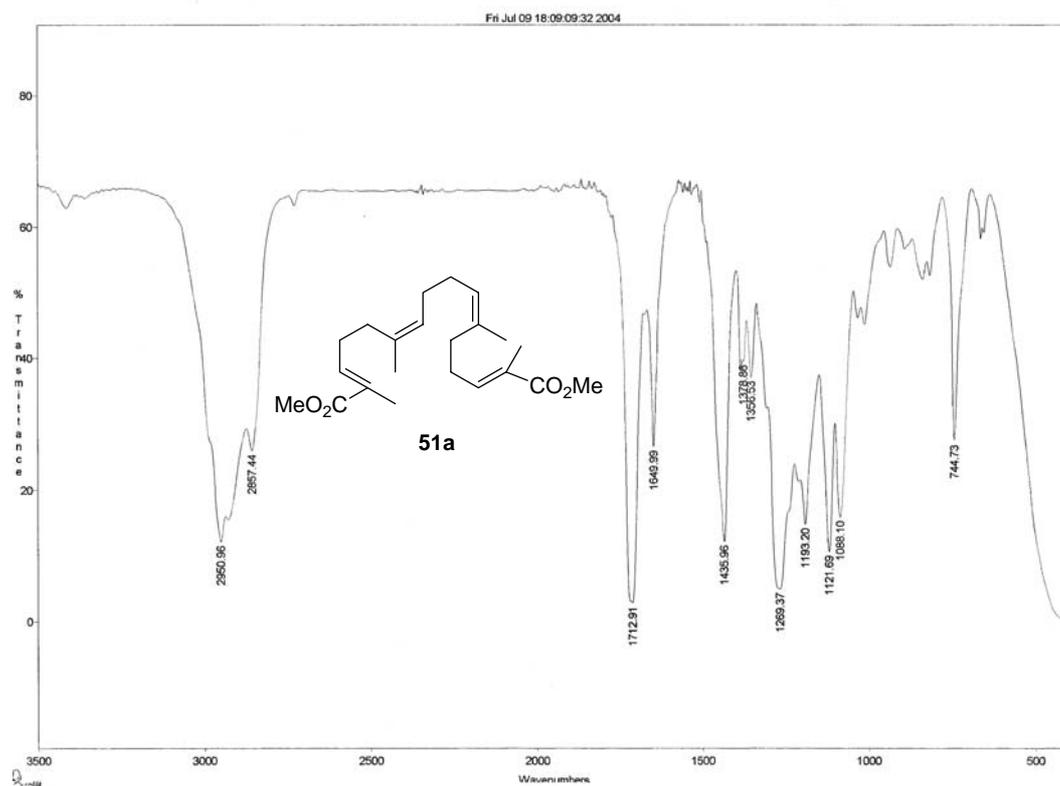
Espectro 24a. IR de 50c



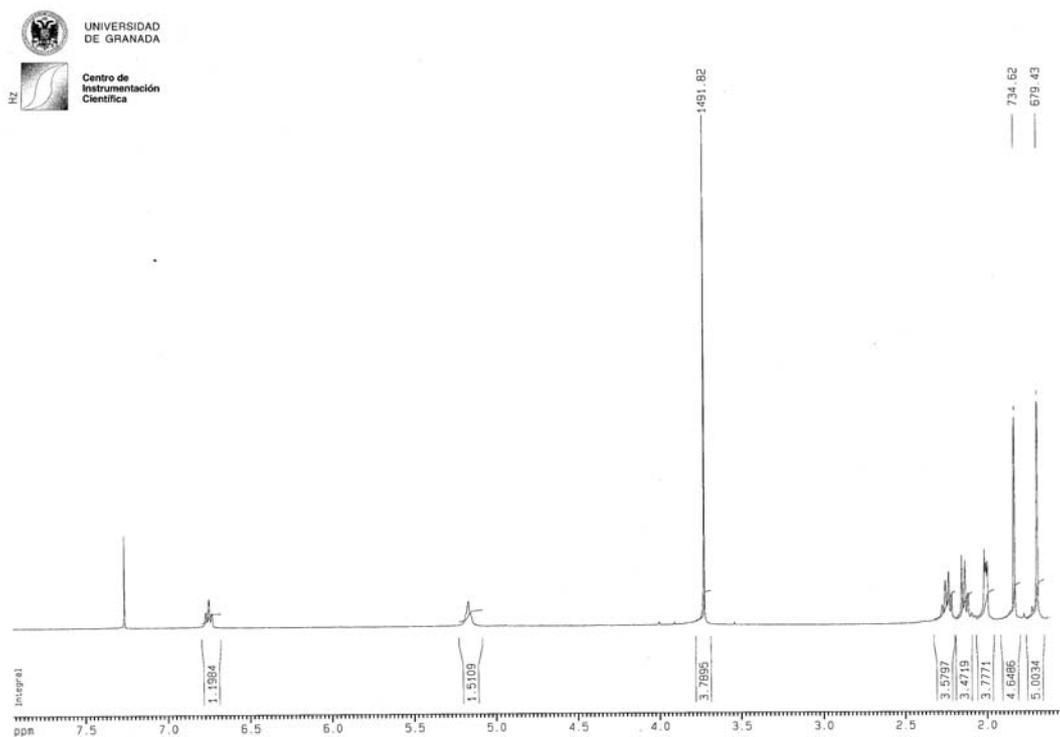
Espectro 24b. ^1H RMN de 50c



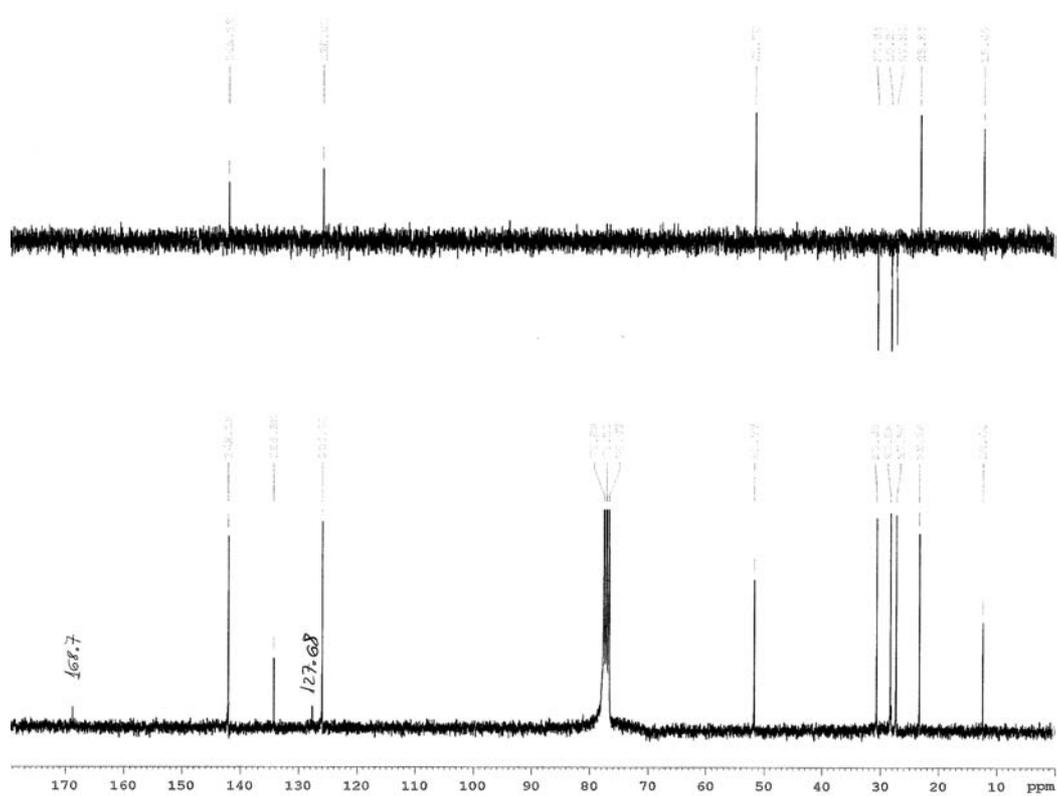
Espectro 24c. ^{13}C RMN de 50c



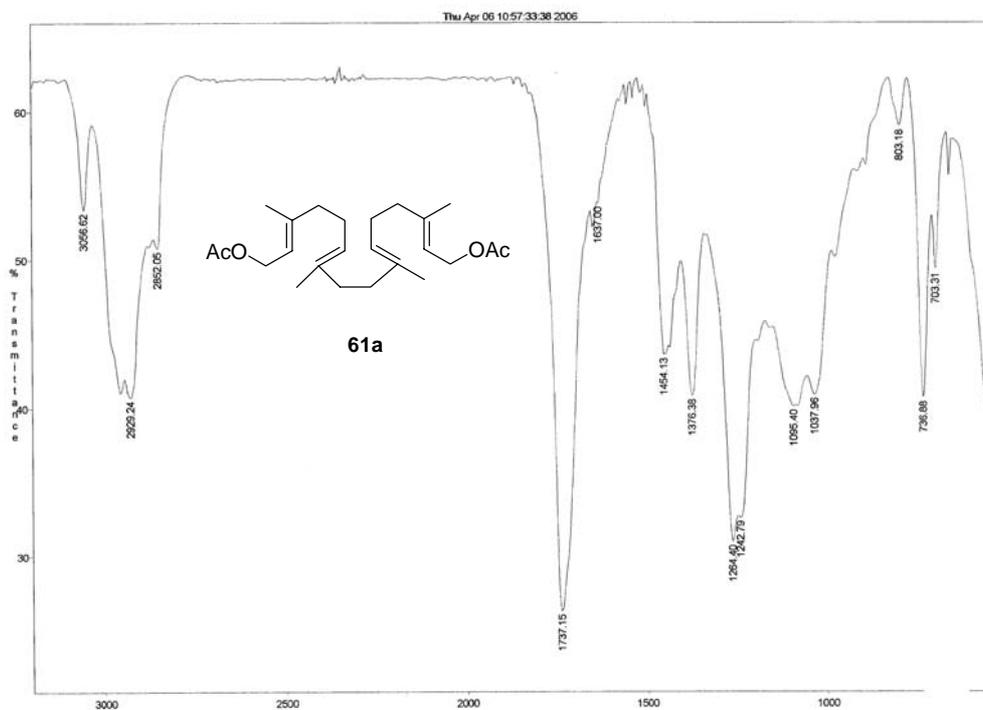
Espectro 25a. IR de 51a



Espectro 25b. ¹H RMN de 51a

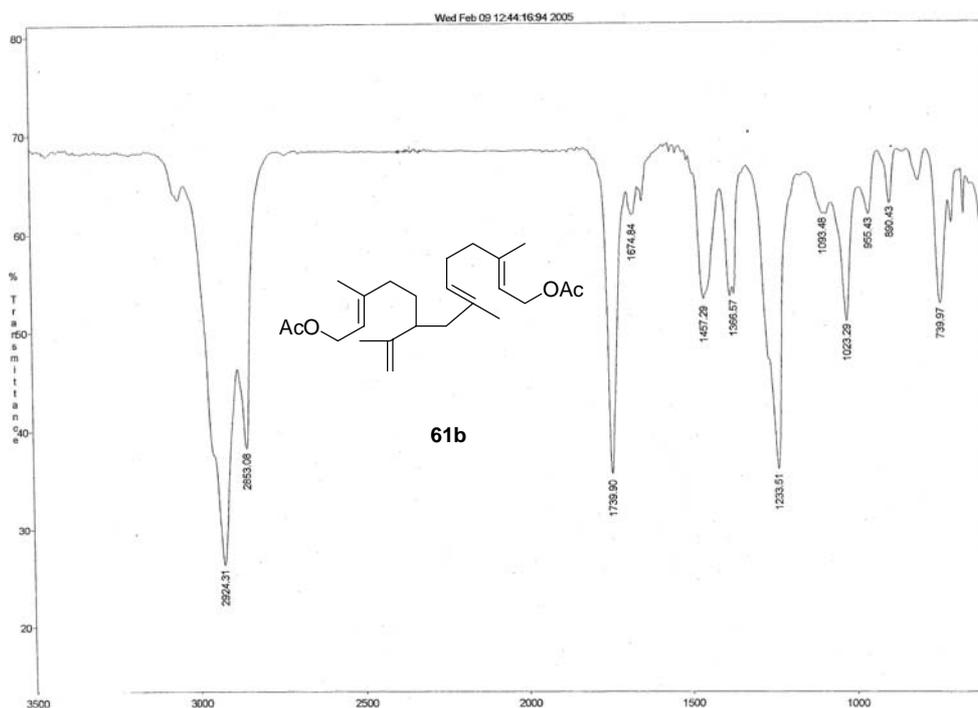


Espectro 25c. ^{13}C RMN de 51a

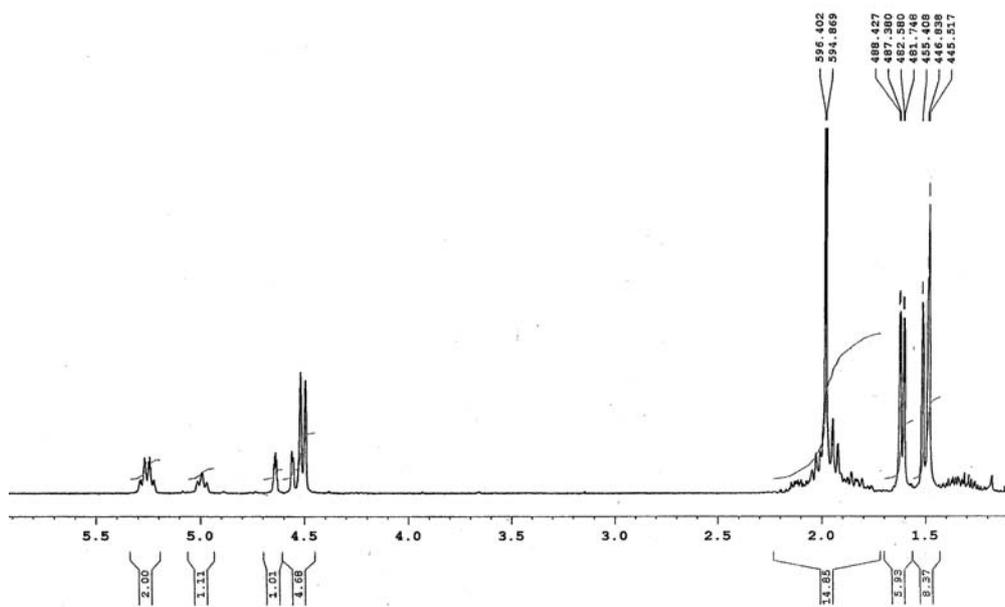


Espectro 26a. IR de 61a

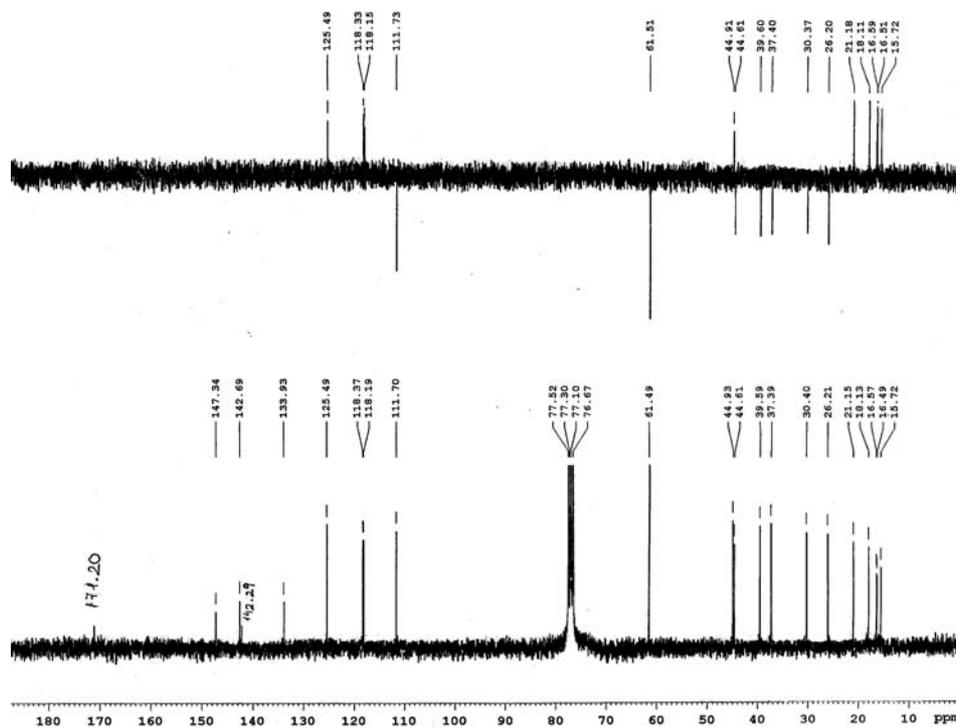
Espectro 26c. ^{13}C RMN de 61a



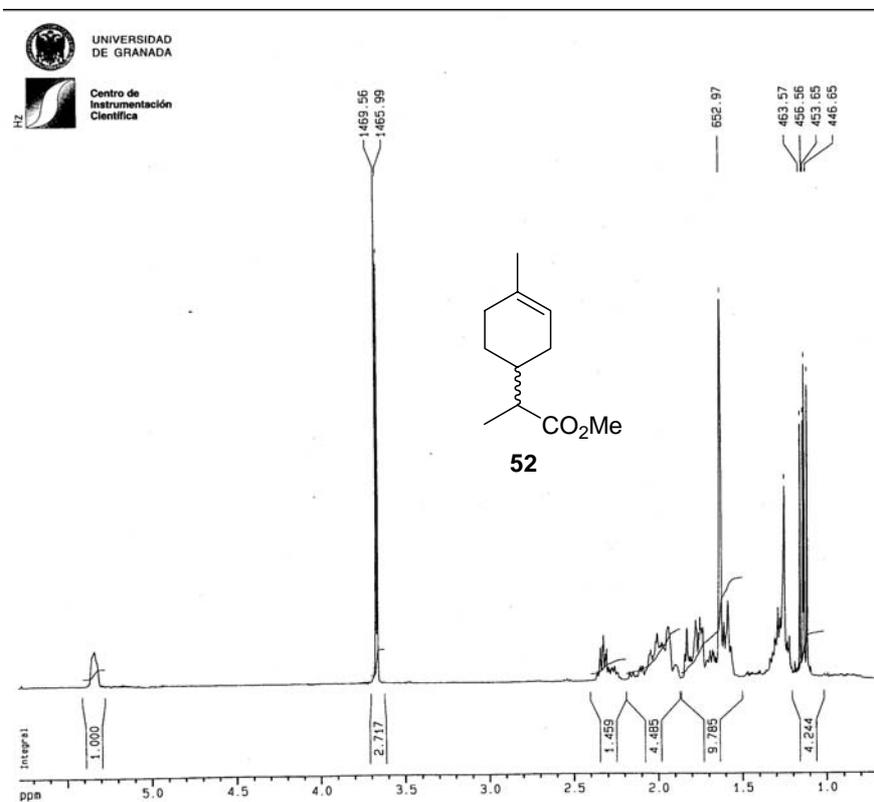
Espectro 27a. IR de 61b



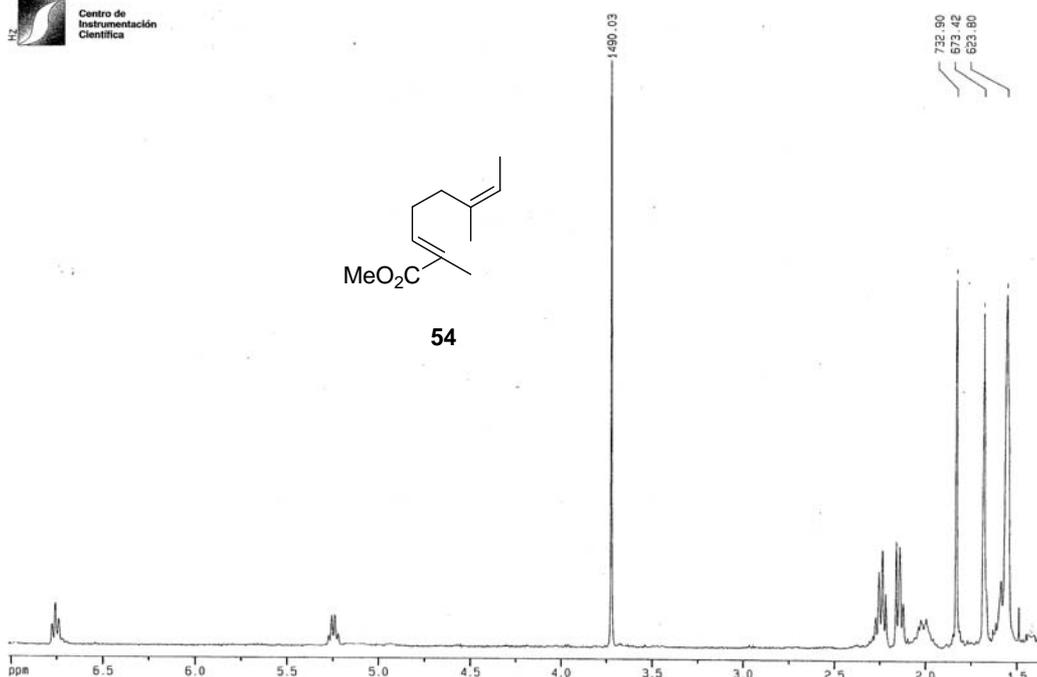
Espectro 27b. ^1H RMN de 61b



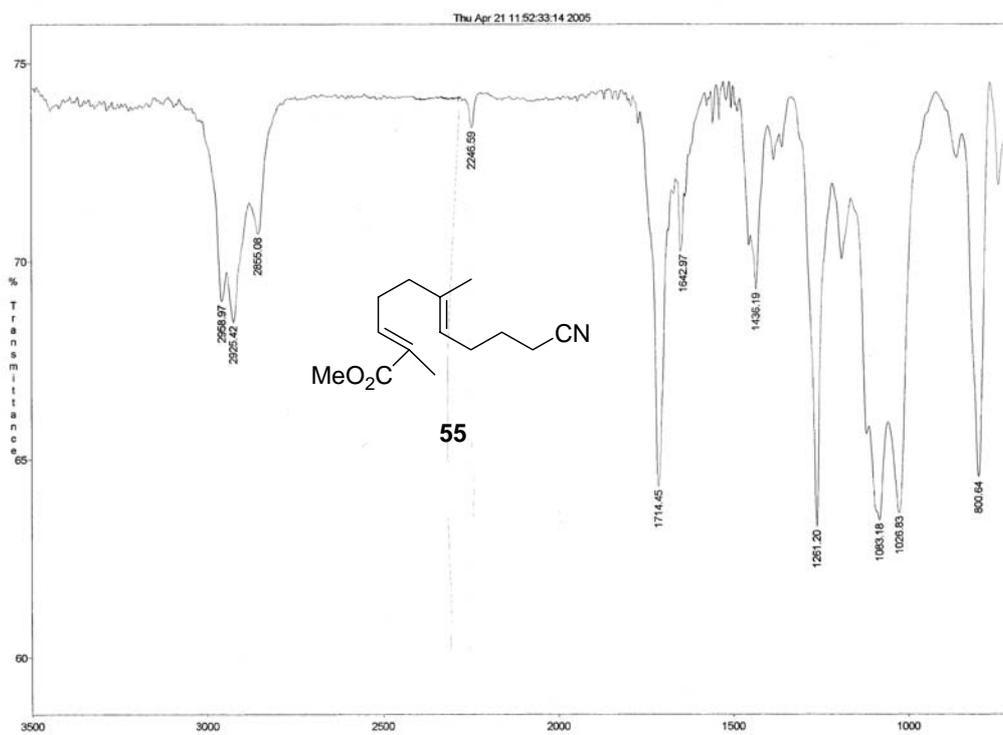
Espectro 27c. ^{13}C RMN de 61b



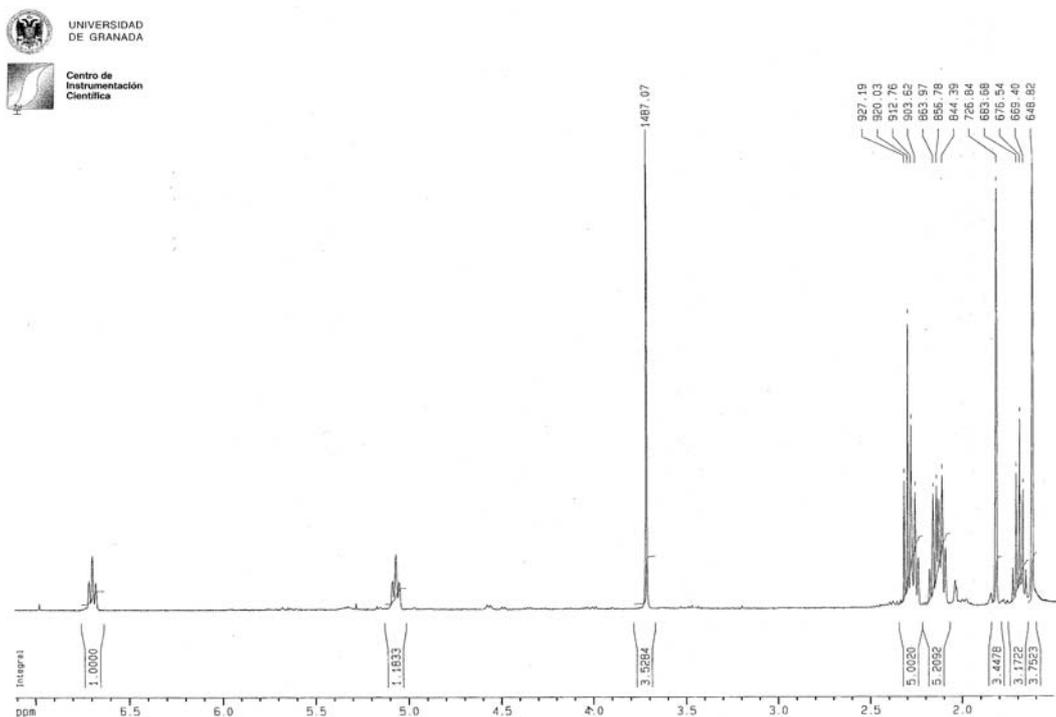
Espectro 28b. IR de 52



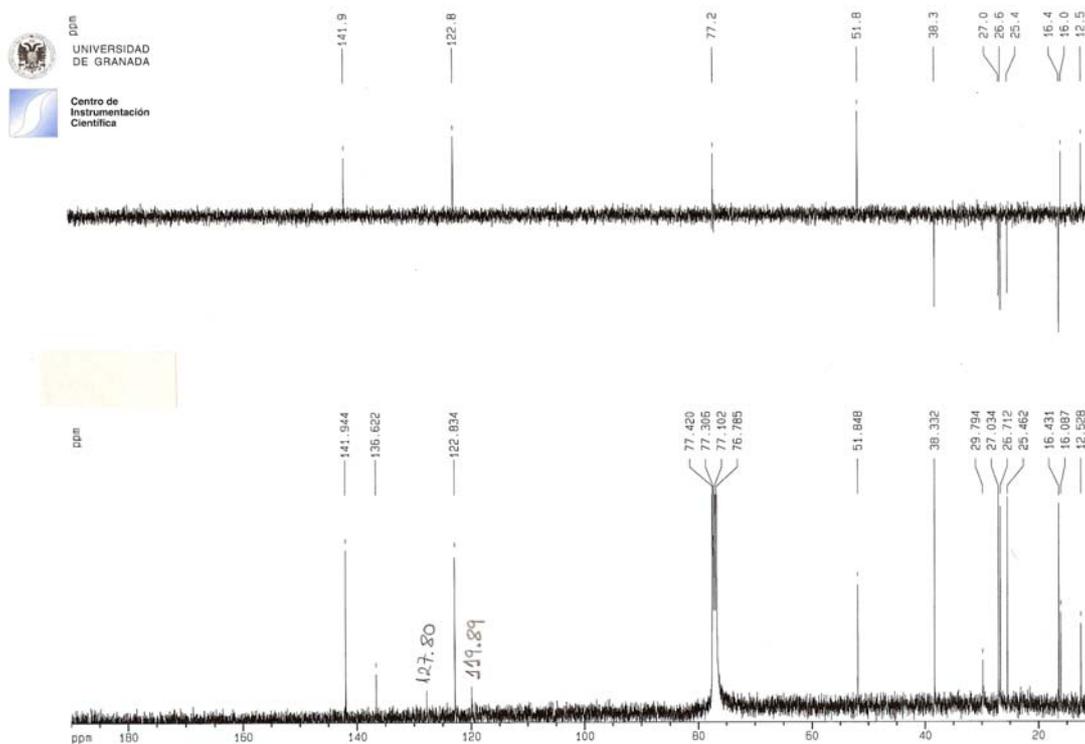
Espectro 29b. ¹H RMN de **54**



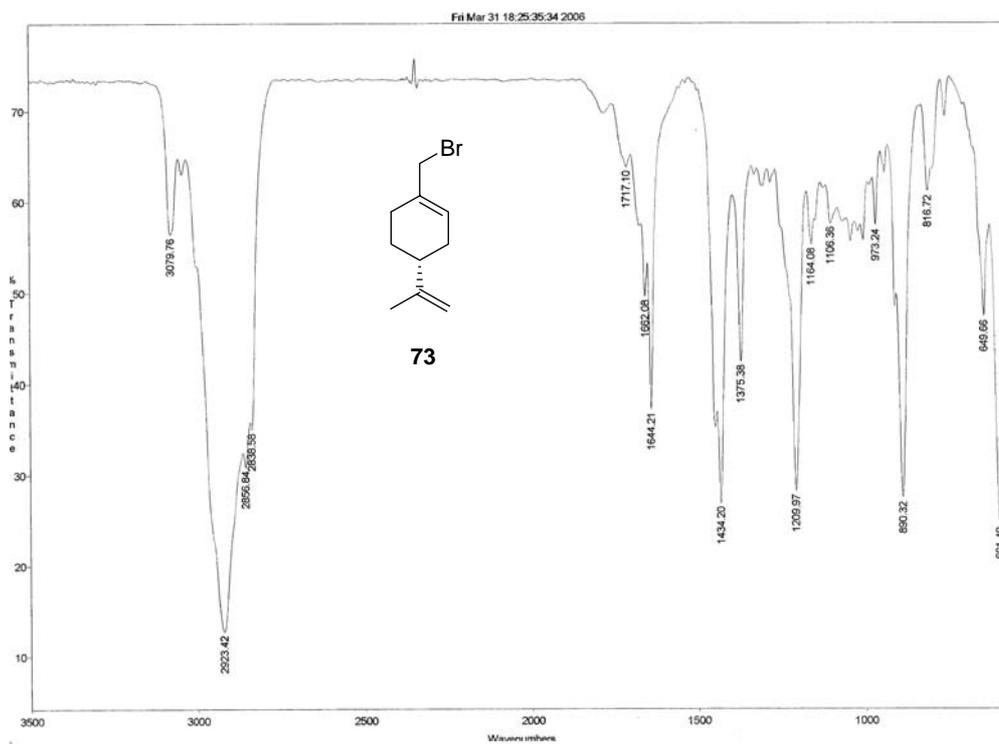
Espectro 30a. IR de **55**



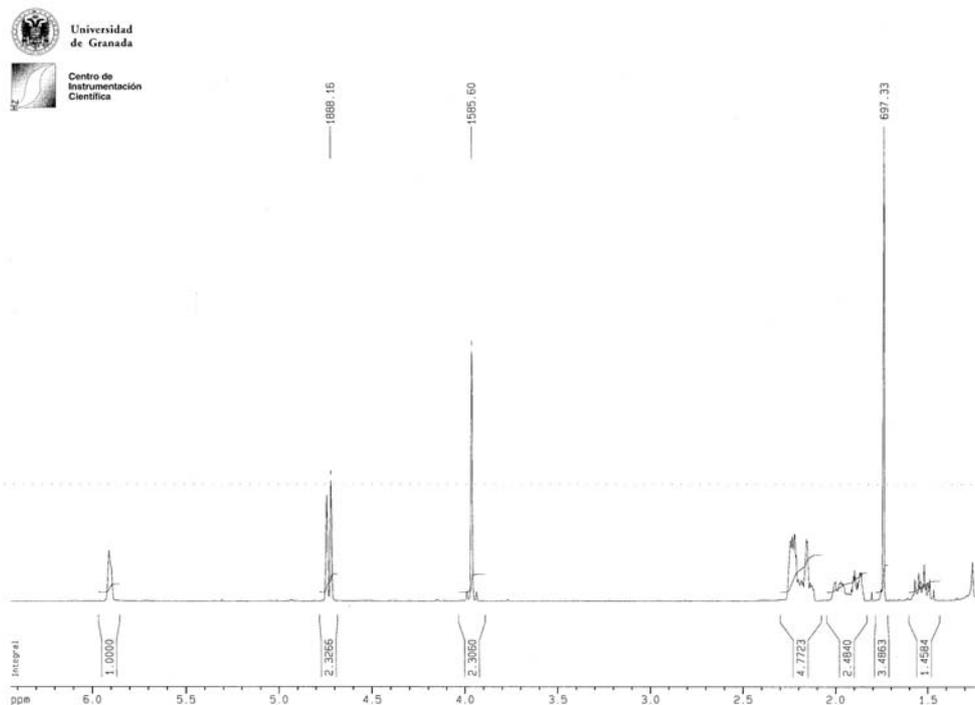
Espectro 30b. ^1H RMN de 55



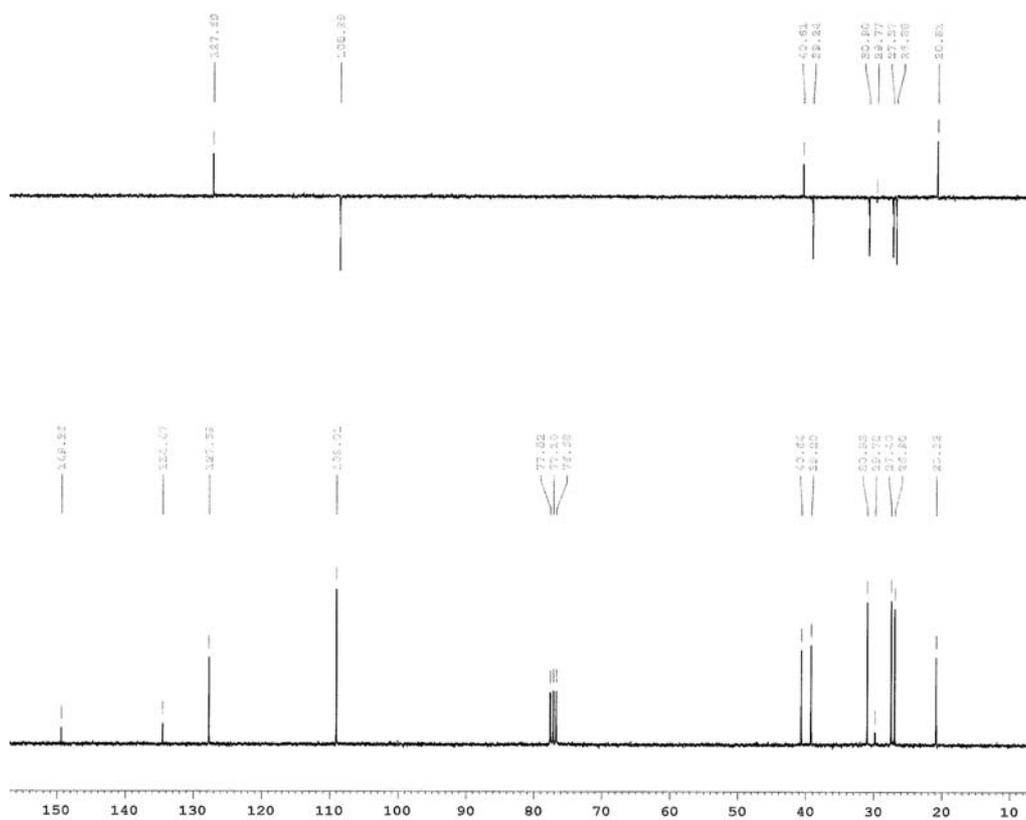
Espectro 30c. ^{13}C RMN de 55



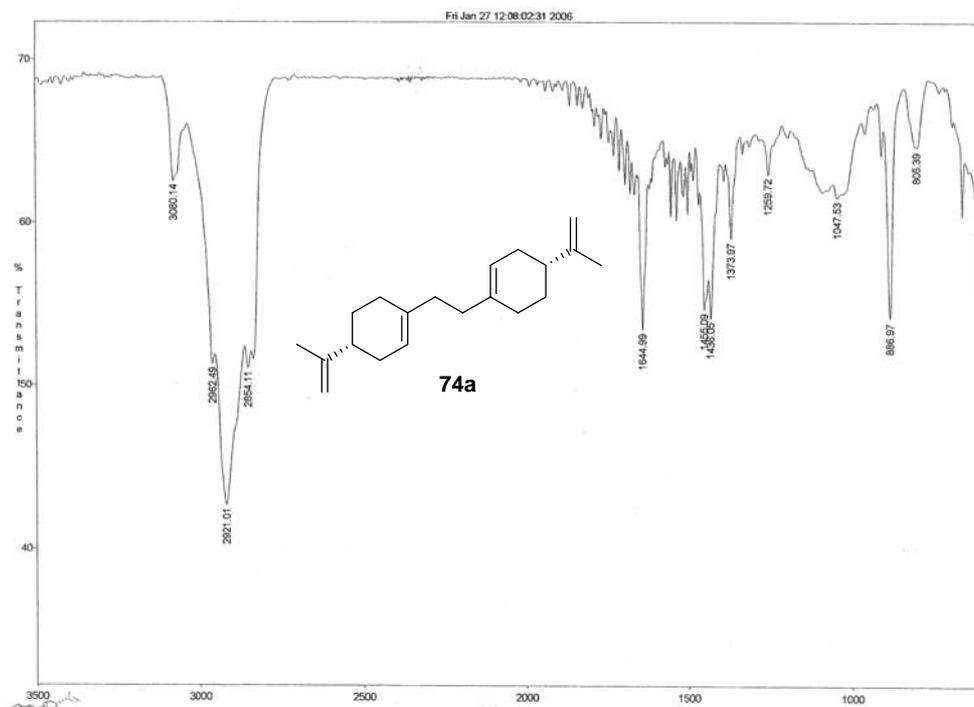
Espectro 31a. IR de 73



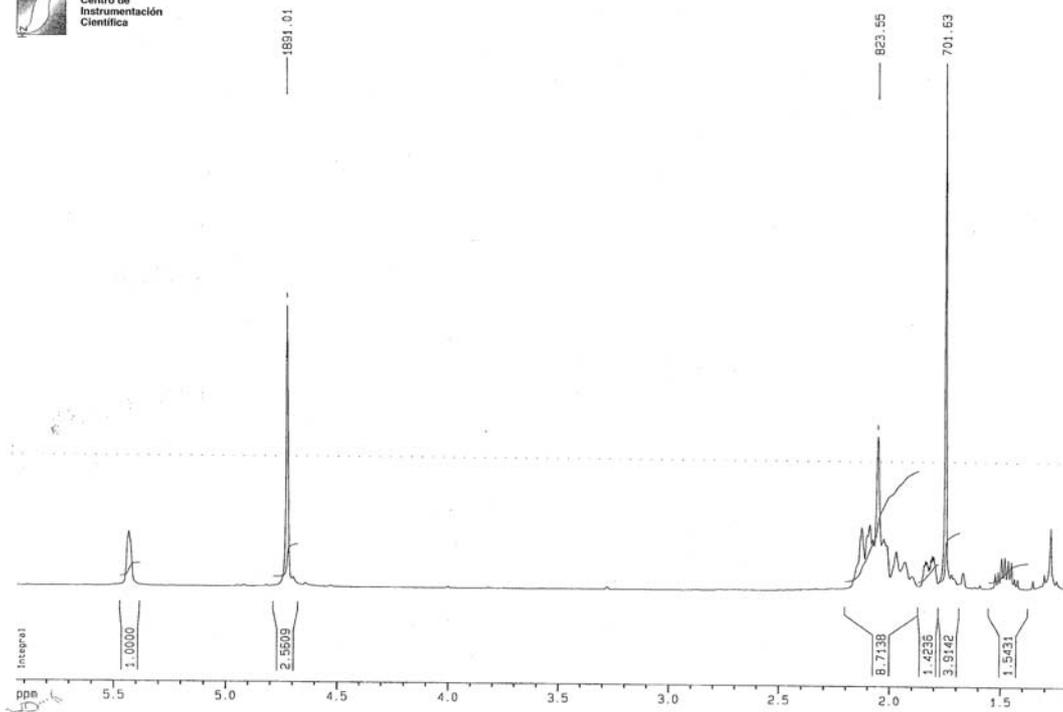
Espectro 31b. ¹H RMN de 73



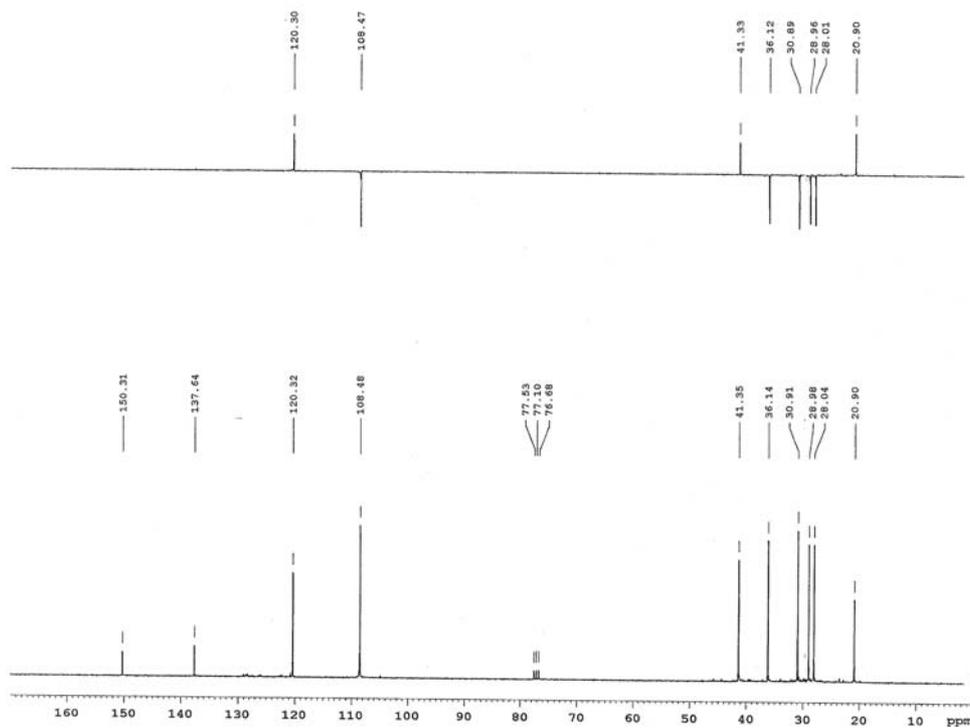
Espectro 31c. ^{13}C RMN de 73

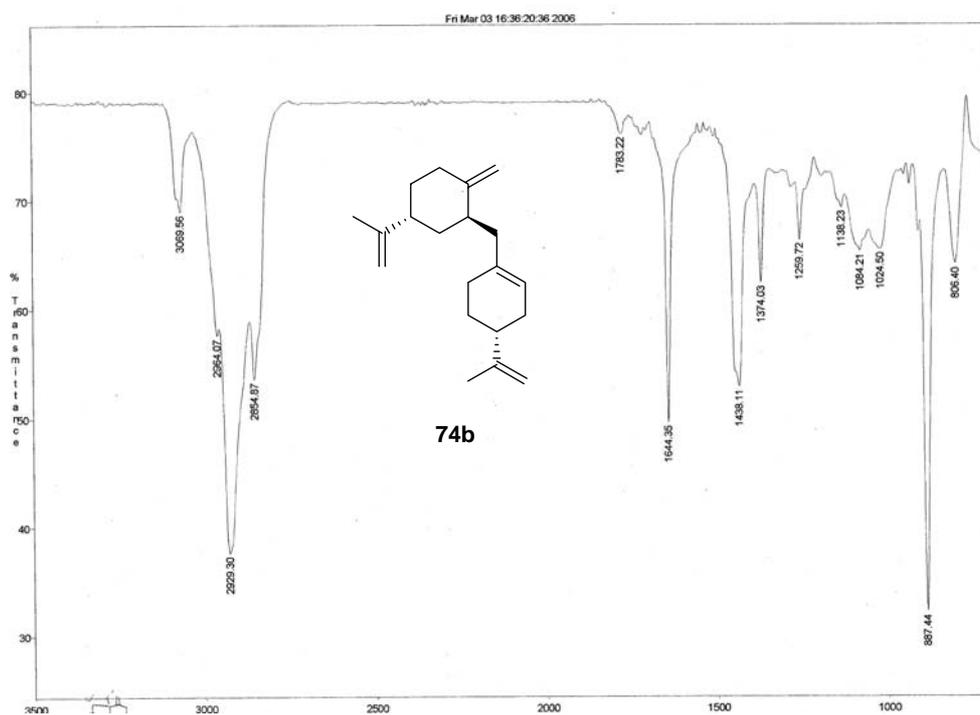


Espectro 32a. IR de 74a

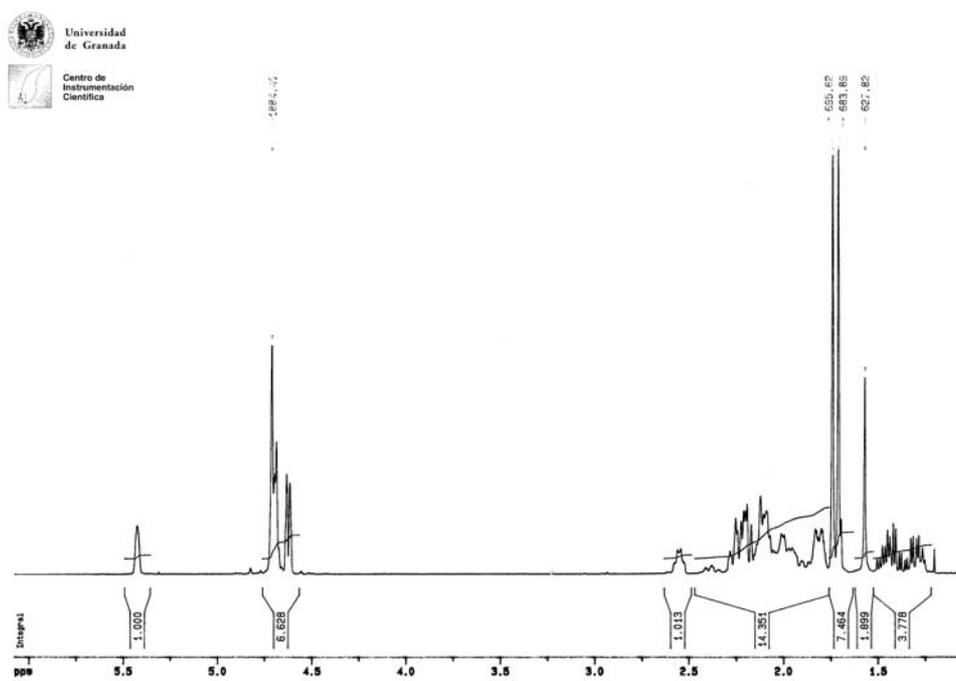


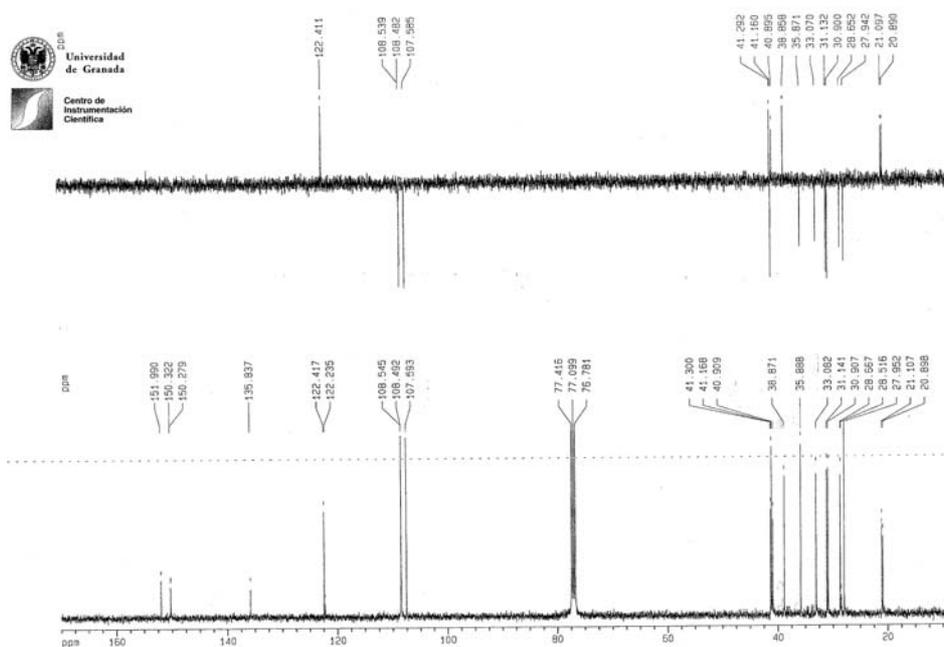
Espectro 32b. ^1H RMN de 74a



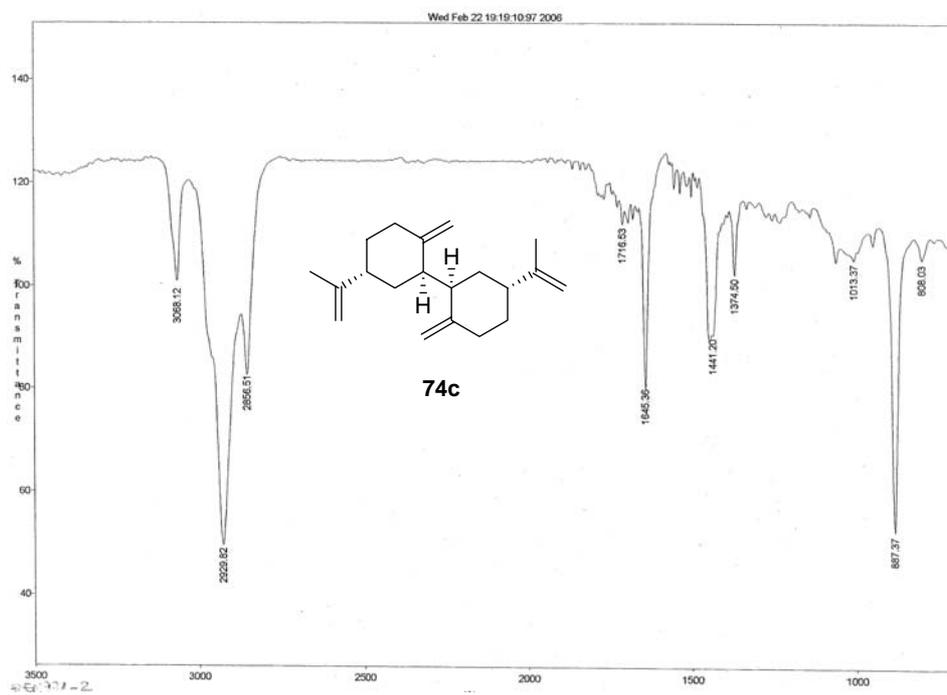
Espectro 32c. ^{13}C RMN de 74a

Espectro 33a. IR de 74b

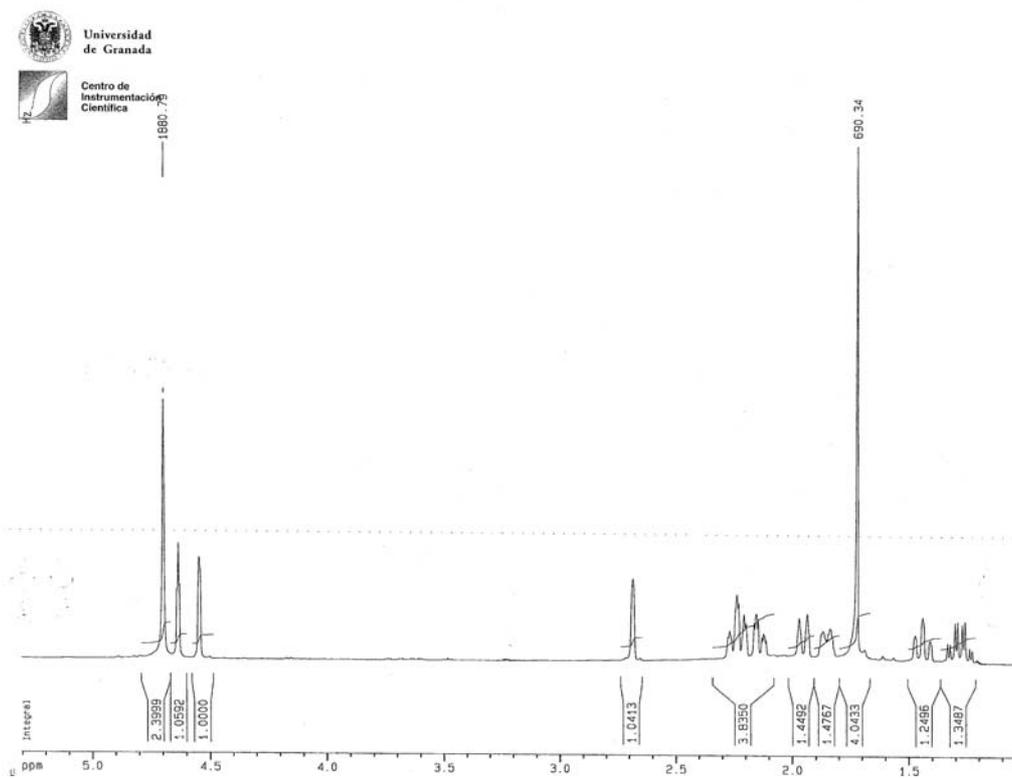
Espectro 33b. ^1H RMN de 74b



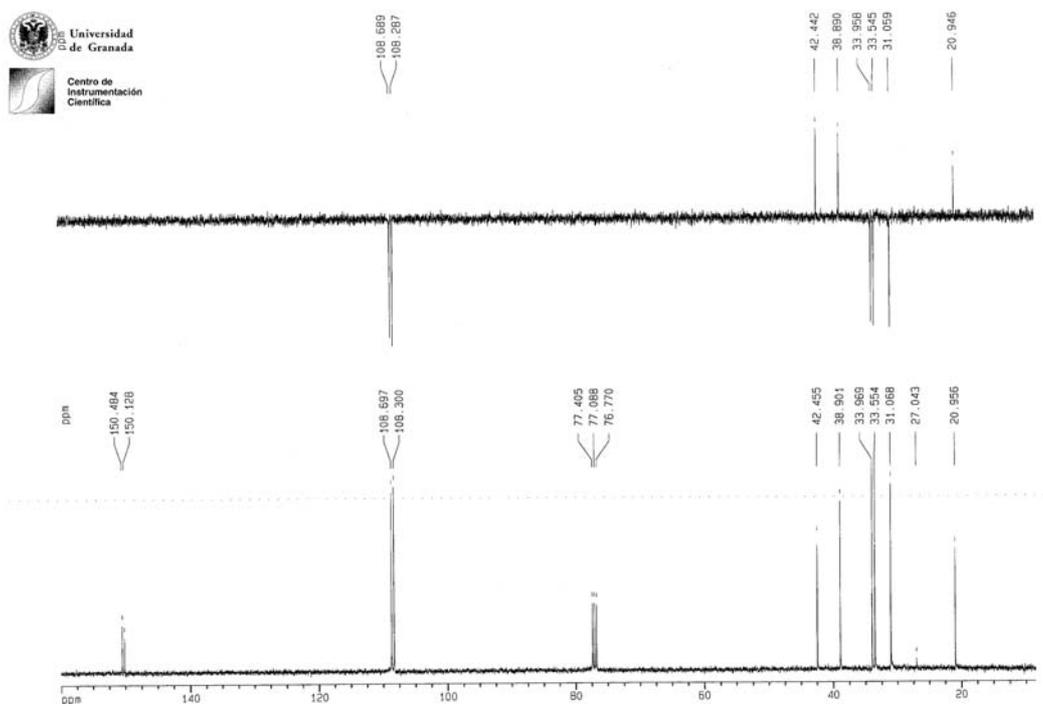
Espectro 33c. ^{13}C RMN de 74b



Espectro 34a. IR de 74c



Espectro 34b. ^1H RMN de 74c



Espectro 34c. ^{13}C RMN de 74c